

9708 高選択的イオンセンサー用新規イオノファーの合成

助成研究者：荒木 孝司 (九州工業大学 工学部)

共同研究者：清水 陽一 (九州工業大学 工学部)

高瀬 聡子 (九州工業大学 工学部)

アルカリ金属イオンの定量分析では、汎用性、簡便性および実用化へのコストを考えると、イオンセンサーを用いる電気化学的測定法は最も有力な手法の一つである。これらはアルカリ金属イオン親和性のイオノファーを含む高分子固体膜によってイオン選択性電極を作成し、膜を隔ててのイオンの濃度差のより発生する電位差によりイオン濃度を測定している。従ってイオン選択的なイオンセンサーの開発は、高選択的なイオノファーの合成に依存している。最近、カリックス[4]アレーンを基体としたクラウンエーテル型のイオノファーが 10^5 を越える高い Na^+/K^+ 選択性を示すことが報告されており、これは空孔サイズが Na^+ より僅かに小さくなるように分子設計された結果である。ホモオキサリックス[3]アレーンはカリックス[4]アレーンと比較できるほどのアルカリ金属イオン選択性を示すことが知られている。本研究ではホモオキサリックス[3]アレーンを基本骨格として種々のイオノファーを合成し、イオン電極用イオノファーとしてのイオン選択性を評価した。

ホモオキサリックス[3]アレーンの水酸基に種々の金属配位性置換基を導入したイオノファーを合成し、ポリ塩化ビニル、2-ニトロフェニルオクチルエーテル、カリウムテトラキス(p-クロロフェニル)ボレートと混合してキャスト膜を調整し、この膜からイオン電極を作成した。塩橋で連結した2種の溶液、すなわち濃度が $10^{-1} \sim 10^{-6} \text{M}$ のアルカリ金属またはアルカリ土類金属溶液中のイオン電極と、KCl飽和溶液中のAg/AgCl参照電極間の電位を測定した。

アルカリ金属イオン濃度に対する電位応答は、ほとんどの電極においてイオン濃度が $10^{-1} \sim 10^{-5} \text{M}$ の範囲でNernstを示した。得られた電位差から次式を用いて Na^+ を基準としたときの各イオンの選択性 ($\log K^{\text{Pot}}_{\text{Na}/\text{M}}$) を求めた。

$$\log K^{\text{Pot}}_{\text{Na}/\text{M}} = Z_{\text{Na}} F (E_{\text{M}} - E_{\text{Na}}) / 2.303 RT - (Z_{\text{Na}} / Z_{\text{M}}) \log a_{\text{M}} + \log a_{\text{Na}}$$

ホモオキサリックス[3]アレーン誘導体は一般的に、cone異性体は Na^+ 選択性を、partial cone異性体は K^+ 選択性を示すことが、液-液2相系での抽出実験によって明らかにされており、これと比較するとイオン電極で見られる選択性は異なった傾向を示している。多くの化合物ではコンホメーションに関係なく K^+ 選択性を示した。高分子固体膜中では金属イオンに適合するようなコンホメーション変化が抑制され、均一溶液中で見られた選択性とは異なる傾向を示したものと考えられる。

9708 高選択的イオンセンサー用新規イオノファーの合成

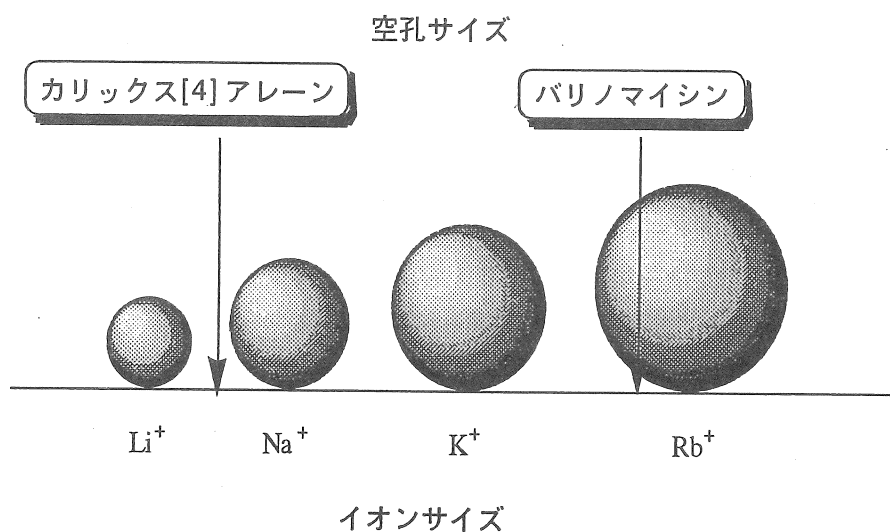
助成研究者：荒木 孝司 (九州工業大学 工学部)
 共同研究者：清水 陽一 (九州工業大学 工学部)
 高瀬 聡子 (九州工業大学 工学部)

1. 研究目的

アルカリ金属イオンの定量分析は、汎用性、簡便性および実用化へのコストを考えると、イオンセンサーを用いる電気化学的測定法が現在最も有力な手法となっている。これらはアルカリ金属イオン親和性のイオノファーをポリ塩化ビニル等の高分子固体膜に混合し、膜を隔ててのイオン濃度差により発生する電位差によりイオン量を測定している。従って、イオン選択的なイオンセンサーの開発は、如何に高選択なイオノファーを合成するかにかかっている。

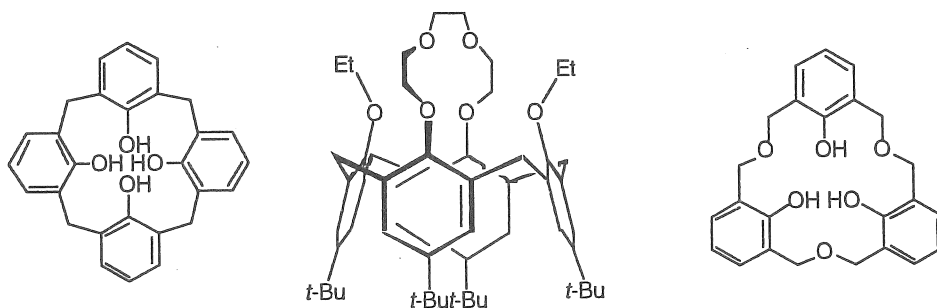
化学的性質の似通ったアルカリ金属イオンを識別するために、環状イオノファーを用いて金属イオンの大きさを識別する"hole-size selectivity"の考え方が取り入れられ、数多くのクラウンエーテル化合物が合成されており、特に天然存在比が多い Na^+ と K^+ の識別に力が注がれてきた。しかしこれまで数多く使用されてきたクラウンエーテル化合物は、主鎖骨格構造の柔軟性のため、あるいは空孔より大きい金属イオンとは1:2のサンドイッチ錯体を形成してしまうため、"hole-size selectivity"が反映されず、その Na^+/K^+ 選択性を向上させることは難しく、新たなブレイクスルーが待ち望まれている。

天然には Na^+ に対し高い K^+ 選択性を示す環状のイオノファーであるバリノマイシンが知られている。しかしその選択性は K^+ よりむしろそれよりイオン径の大きい Rb^+ を示す。即ち自然は K^+ より大きい空孔サイズのイオノファーを創り、 K^+/Na^+ の選択性を向上させている。このことは、 Na^+ より小さい空孔サイズのイオノファーを分子設計すれば、 Na^+/K^+ の選択性が向上することを意味している。



最近、フェノールとメチレン骨格から構成されるカリックス[4]アレーンを基体としたクラウンエーテル型のイオノファーが合成され、アルカリ金属イオンセンサーとして、 10^5 を越える高い Na^+/K^+ 選択性が報告された¹⁾。これらは親イオン性部としてクラウンエーテル環の一部にカリックス[4]アレーンを導入することにより、環構造を堅くすると共に、空孔サイズが Na^+ より僅かに小さくなるように分子設計された結果である。このことは構造の硬い大環状化合物を基本骨格として、空孔サイズを目的とするイオンに対し僅かに小さくあるいは大きくなるように分子設計することは、高いイオン選択性を示すイオノファーを合成するための新しい指針になると考えられる。

本申請者はこれまでカリックスアレーンの類縁化合物であるホモオキサカリックス[3]アレーン誘導体の合成と構造に関して研究を行ってきた。その過程でホモオキサカリックス[3]アレーンはカリックス[4]アレーンと比較する程度のアルカリ金属イオン選択性を示した。即ちホモオキサカリックス[3]アレーンを基体とすればカリックス[4]アレーンを越える高選択的イオノファーとなりうる可能性が高い。そこで本研究では、ホモオキサカリックス[3]アレーンを基本骨格として、種々のクラウンエーテル架橋型化合物を合成し、イオン電極用イオノファーとしてのイオン選択性を評価する。



カリックス[4]アレーン Na^+ 選択性カリックス[4]アレーン ホモオキサカリックス[3]アレーン

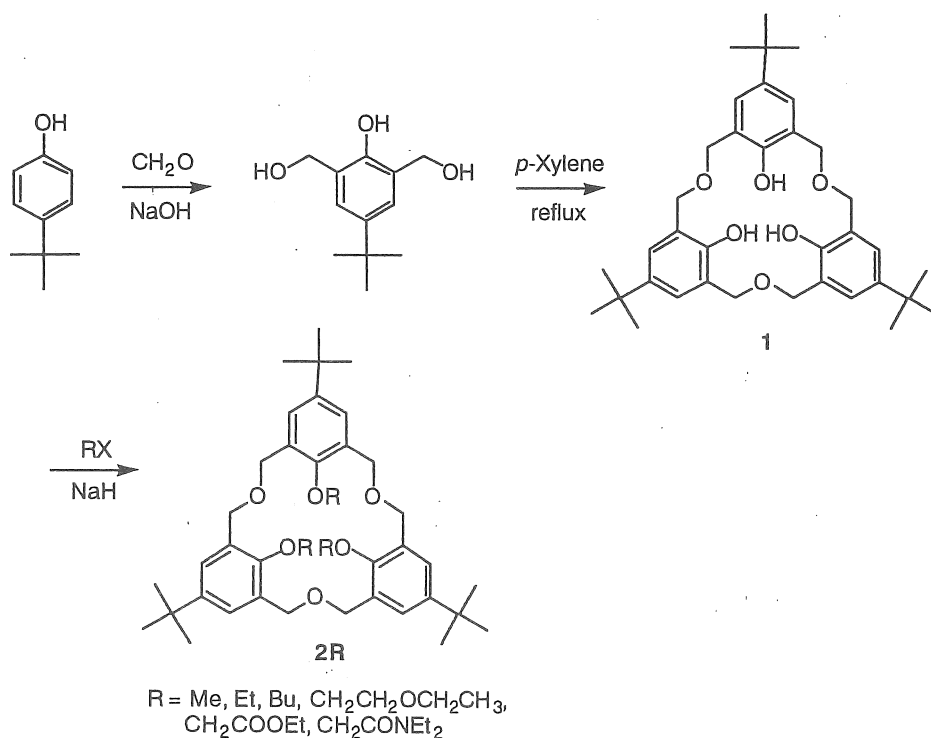
2. 研究方法

2. 1. イオノファーの合成

p-*t*-ブチルフェノールを原料として、ホモオキサカリックス[3]アレーン(1)を合成した。*p*位のアルキル基は、イオノファーのポリ塩化ビニルへに対する親和性、および製膜後の機械的強度を考慮して *p*-*t*-ブチル基を用いた。1の水酸基部位に種々の金属配位性置換基を導入しイオノファー2Rを合成した。またクラウンエーテル型イオノファーの合成も検討した。

2. 2. イオン選択性の評価

合成したイオノファー5mg、ポリ塩化ビニル(平均分子量 $M_w = 1000$; 以下PVCと略す)50mg、2-ニトロフェニルオクチルエーテル(以下NPOEと略す)100mg、カリウムテトラキス(*p*-クロロフェニル)ボレート1mgをテトラヒドロフラン(以下THFと略す)2mlに溶解し、シャーレからキャストして



Scheme 1

イオノファー/高分子複合膜を調整した。この膜をPVCチューブに接着しイオン電極を作成した (Figure 1)。Figure 2に示す装置を用いて濃度が $10^{-1} \sim 10^{-6} \text{M}$ のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩化物塩の水溶液について電位を測定した。塩橋には0.1Mの酢酸リチウムを含む1%アガロースゲルを用いた。各金属イオン濃度変化に対する電位応答をプロットし、イオン選択性を評価した。金属イオンとして Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ のアルカリ金属イオン、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} のアルカリ土類金属イオンを用いた。

3. 研究結果

3. 1. イオノファーの合成

p-*t*-ブチルホモオキサリックス[3]アレーン(1)は、文献に従い収率30%で合成した。1と種々のアルキル化試薬をジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムを塩基として用いて70°Cで反応させて対応する2を合成した。結果をTable 1に示す。

1の2個の水酸基をオリゴエチレングリコール鎖で分子内架橋することによって、クラウンエーテル型イオノファーの合成を試みた。反応条件を検討したが、目的物を得ることはできなかった。

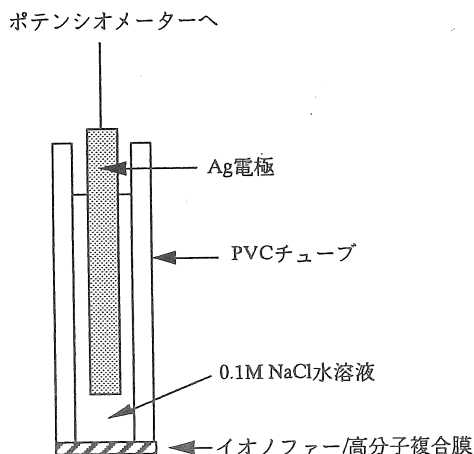


Figure 1. Ion selective electrode

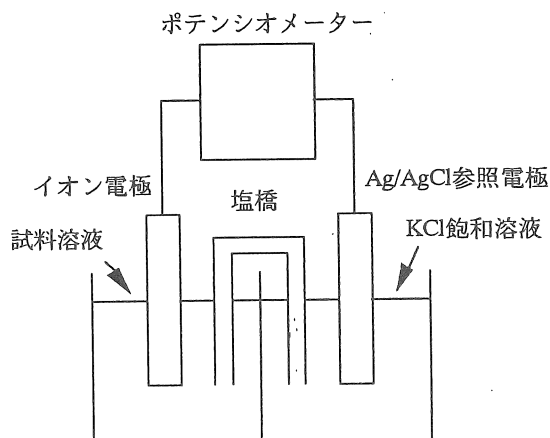


Figure 2. Ion selectivity measurement system

Table 1. Yields of alkylation products 2R.

| アルキル化剤 | 生成物 | 収率 |
|---|--------------|-----|
| CH ₃ I | 2Me | 16% |
| C ₂ H ₅ I | 2Et | 58% |
| <i>n</i> -C ₄ H ₉ I | 2Bu(p.c.) | 76% |
| <i>n</i> -C ₄ H ₉ I | 2Bu(cone) | 4% |
| CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Br | 2EtOEt(p.c.) | 12% |
| BrCH ₂ COOEt | 2Es(p.c.) | 29% |
| | 2Es(cone) | 2% |
| ClCH ₂ CONEt ₂ | 2Am(p.c.) | 20% |
| | 2Am(cone) | 23% |

3. 2. イオン選択性

2Es(p.c.)を用いたイオン電極のアルカリ金属イオン濃度に対する電位応答曲線をFigure 3に示す。金属イオン濃度が $10^{-1} \sim 10^{-5}$ Mの範囲ではLi⁺イオンを除いて、Nernst応答を示した。他のイオノファーを用いたイオン電極でも同様のNernst応答を示した。アルカリ土類金属イオンに対しても同様に応答した。得られた電位差から(1)式を用いてNa⁺イオンを基準としたときの各イオンの選択性 ($\log K_{Na/M}^{Pot}$) を求めた。

$$\log K_{Na/M}^{Pot} = \frac{Z_{Na} F (E_M - E_{Na})}{2.303 RT} - (Z_{Na}/Z_M) \log c_M + \log c_{Na} \quad (1)$$

$\log K^{Pot}_{Na/M} : Na^+/M^{n+}$ 選択性

F : ファラデー定数

R : 気体定数

α : イオン活量

Z : イオン価数

E : 電位差

T : 絶対温度

2Me、2Et、2Bu(p.c.)、2Bu(cone)、2EtOEt(p.c.)のアルカリ金属イオンに対する選択性をFigure 4に、アルカリ土類金属イオンに対する選択性をFigure 5に示す。2Es(p.c.)、2Es(cone)、2Am(p.c.)、2Am(cone)のアルカリ金属イオンに対する選択性をFigure 6に、アルカリ土類金属イオンに対する選択性をFigure 7に示す。

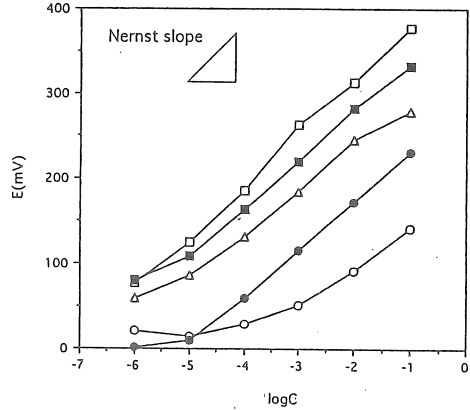


Figure 3. Nernst slope of the ion selective electrode containing 2Es(p.c.) for alkali metal ions. ○LiCl; ●NaCl; □KCl; ■RbCl; △CsCl.

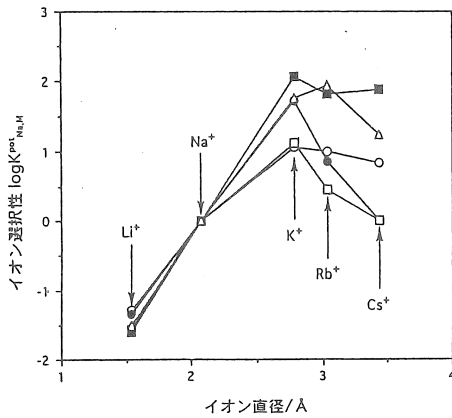


Figure 4. Ion selectivities of 2Me (○), 2Et (●), 2Bu(p.c.) (□), 2Bu(cone) (■) and 2EtOEt(p.c.) (△) for alkali metal ions.

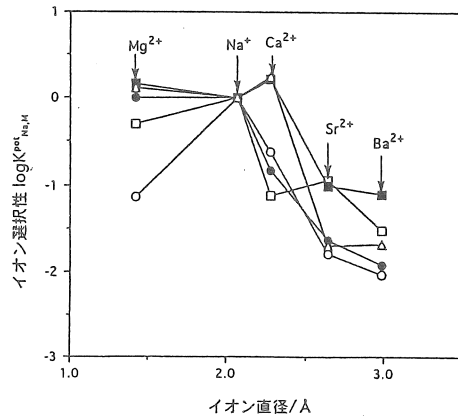


Figure 5. Ion selectivities of 2Me (○), 2Et (●), 2Bu(p.c.) (□), 2Bu(cone) (■) and 2EtOEt(p.c.) (△) for alkaline earth metal ions.

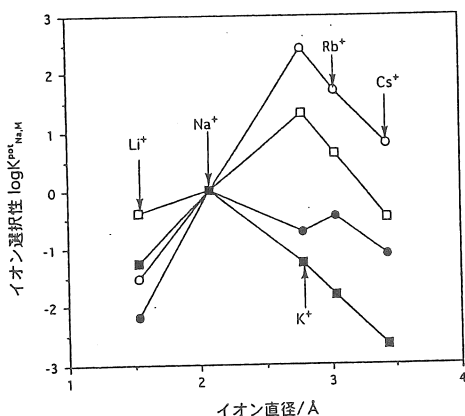


Figure 6. Ion selectivities of 2Es(p.c.) (○), 2Es(cone) (●), 2Am(p.c.) (□) and 2Am(cone) (■) for alkali metal ions.

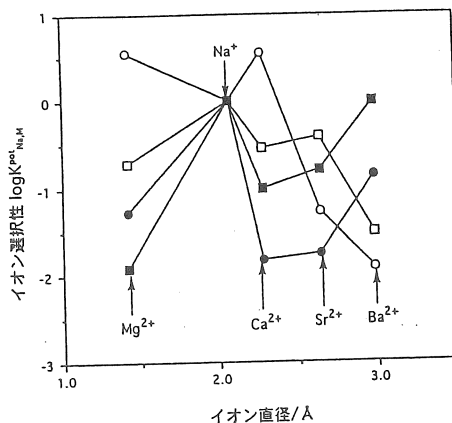
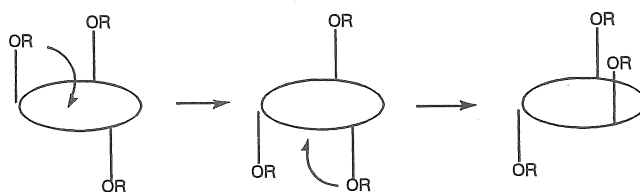


Figure 7. Ion selectivities of 2Es(p.c.) (○), 2Es(cone) (●), 2Am(p.c.) (□) and 2Am(cone) (■) for alkaline earth metal ions.

4. 考察

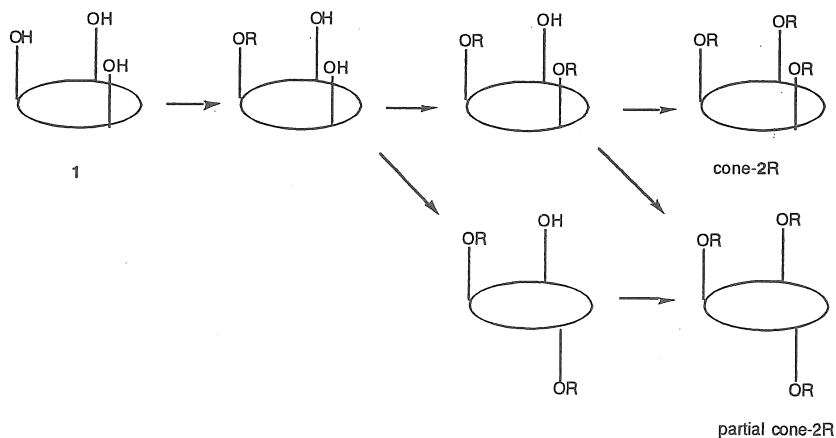
4. 1. イオノファーの合成とコンホメーション

ホモオキサリックス[3]アレーンにはベンゼン環が倒れ込む方向によって、"cone"と"partial cone"の2種類のコンホメーション異性体が存在する。2Me, 2EtではMeO基やEtO基は空孔の中を通過するのに充分小さく、環構造を構成するフェニル基は容易に反転することができる²⁾。動的NMR検討の結果、-30 °C以下の温度では2Etはpartial coneに帰属されるNMRスペクトルが得られたが、室温より高い温度ではC3対称性の構造に帰属されるNMRスペクトルが得られた。すなわち2Etは熱力学的に際安定であるpartial coneのコンホメーションをとっており、EtO基は空孔の中を通過することによって各partial cone間を交換しており、室温より高い温度ではこの交換が速くなって平均化されたスペクトルが得られている。2Meも同様にpartial coneのコンホメーションをとっているものと考えられる。



Scheme 2. Conformational change among partial cone conformations.

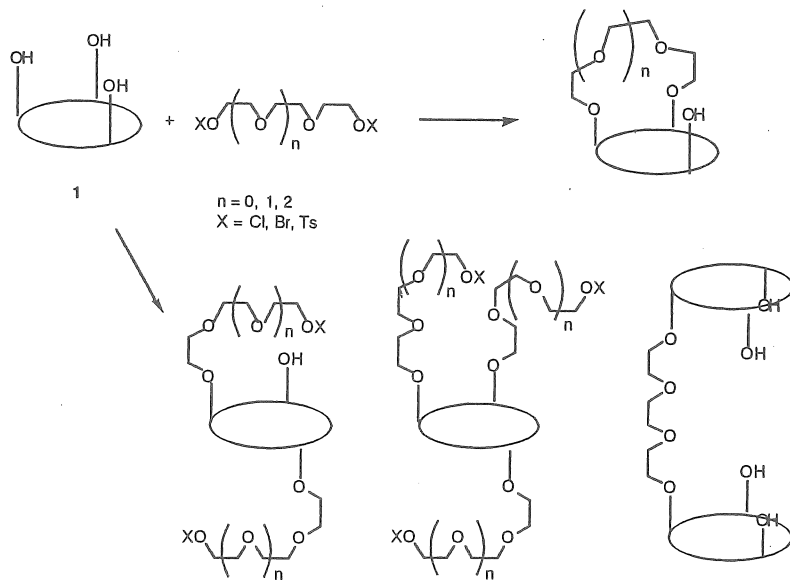
一方、1の水酸基に*n*-Bu基以上の嵩高い置換基を導入した2Rでは、1のトリ-*O*-アルキル化による2Rの合成の段階で"cone"と"partial cone"の2種類のコンホメーション異性体をそれぞれ単離することができた。これは*n*-Bu基以上の嵩高い置換基は環の内側を通してコンホメーション変化を起こすには立体



Scheme 3. Reaction route from 1 to 2R

的に困難で、段階的なO-アルキル化でそれぞれのコンホメーション異性体が速度論支配の割合で生成したと考えられる。2Bu、2EtOEt、2Esではconeよりpartial coneの方が多く生成している。これはモノ-O-アルキル化からジ-O-アルキル化の段階でアルキル基が異なるサイドに導入されたantiコンホメーション異性体が生成しているためである。これに対し2Amではcone異性体の生成比が増加しており、これはアミド基の酸素原子が塩基として使用した Na^+ へ強く配位することによる鑄型効果によって説明することができる。以前に報告されているホモオキサリックス[3]アレーン誘導体を用いる金属イオン抽出実験では、cone異性体はpartial cone異性体より Na^+ に対し高い親和性を示す³⁾。

1の水酸基をエチレングリコール鎖で架橋したクラウンエーテル型イオノファ어의合成も検討し



Scheme 4. Attempt to synthesize Crown type ionophers.

た。種々条件を検討したが目的物は得られず、1に複数のエチレングリコール鎖が導入されたものや、エチレングリコール鎖の両端に2個の1が結合した化合物の生成が確認された。これは1のモノアルキル体からジアルキル体が生成する際、anti体が優位に生成していることから、分子内の環化反応であってもフェニル環の方向をsynに固定化するような化合物の合成は極めて困難であることがわかった。

4. 2. イオン電極特性

Figure 3. では金属イオン濃度が 10^{-1} ~ 10^{-5} Mでネルンスト応答を示しており、この濃度範囲では電位によって金属イオン濃度を定量することができる。ホモオキサリックス[3]アレーン誘導体では一般的に、cone異性体は Na^+ 選択性を、partial cone異性体は K^+ 選択性を示すことが液-液2相系での抽出実験によって報告されており³⁾、これと比較するとイオン電極で見られる選択性は異なった傾向を示している。2Me、2Et、2Bu、2EtOEt、2Esではコンホメーションに関係なく K^+ 選択性を示した (Figure 4. とFigure 5.)。ホモオキサリックス[3]アレーンはカリックスアレーンなどと比較すると骨格のコンホメーションが柔軟で、金属イオンとの錯化に際して各金属イオンに適合するようコンホメーション変化が起きていると考えられる。高分子固体膜中ではこのようなコンホメーション変化はかなり抑制され、均一溶液中で見られたコンホメーションによる選択性の違いが現れなかったであろう。これに対し2Amではconeとpartial cone異性体のいずれも Na^+ 選択性を示し、空孔の形や大きさよりも金属イオンに配位する官能基の種類が選択性に大きく影響している。

アルカリ土類金属イオンに対してはアルカリ金属と全く逆の傾向を示した。すなわち、2Me、2Et、2Bu、2EtOEt、2Esはイオン半径が小さい Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 選択性を示したが、2Amはイオン半径がより大きい Sr^{2+} 、 Ba^{2+} に対し選択性を示した。

5. 今後の課題

今回の測定で観測された最も大きい K^+/Na^+ 選択性は2Es(p.c.)のときで、その選択性は $\text{K}^+/\text{Na}^+ = 320$ ($\log K^{\text{Pot}}\text{Na}/M = 2.5$)であった。元々のホモオキサリックス[3]アレーンの骨格が柔軟であるために3個の水酸基に金属配位性置換基を導入しただけでは、イオン選択性の向上には限界がある。イオノファーの骨格を剛直にしてさらに金属イオンに対し適合する空孔サイズを形成するためには、配位性置換基でホモオキサリックス[3]アレーンを分子内架橋したクリプタン型イオノファーの合成が必要であろう。

6. 文献

- 1) H. Yamamoto, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1994**, 1115.
- 2) K. Araki, K. Inada, H. Otsuka, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **42**, 9465 (1993).
- 3) K. Araki, N. Hashimoto, H. Otsuka, S. Shinaki, *J. Org. Chem.*, **58**, 5958 (1993).

Syntheses of new ionophors for ion selective electrodes

Koji Araki, Youichi Shimizu, Satoko Takase
Kyushu Institute of Technology, Faculty of Engineering

Summary

In the qualitative analysis of the alkali metal ion, the electrochemical measurement method with an ion sensor is the most powerful procedure in the view of generality, handiness, and practical use. This measures the concentration of the ion on the basis of the electrochemical potential difference generated on the polymer film such as polyvinyl chloride containing ionophor. Therefore, the development of the selective ion sensor is dependent on how to synthesize selective ionophors. To distinguish alkali metal ions of which chemical properties were analogous each other, the concept of "hole-size selectivity" that the size of a metal ion was recognized by the hole size of an ionophor was taken. A number of macrocyclic ionophors like as crown ethers were designed and synthesized. Especially, recognition of Na^+ and K^+ which have high natural abundance has been focused. In the macrocycles having a relatively large cavity, however, the "hole-size selectivity" does not reflect improving the ion selectivity due to the flexibility of their skeleton. It is reported that some ionophoric calix[4]arenes with the cavity size smaller than that of Na^+ shows excellent Na^+/K^+ selectivity. This is a result of making the structure rigid by partially introduction of calixarene structure into a crown ether macrocycles as an ionophor and of the design of the cavity size to be smaller than that of Na^+ . This attempts us to design K^+ selective ionophors having larger cavity size than K^+ with homooxalix[3]arene of which derivatives are known to be ionophors preferring K^+ as a starting material.

Several ions selective electrodes were prepared from synthesized homooxalix[3]arene derivative and their ion selectivities were estimated. All electrodes showed Nernst response in the range of 10^{-1} to 10^{-5} M of metal concentration. The electrodes containing cone isomer of homooxalix[3]arene showed Na^+ selectivity among alkali metal cations, whereas these containing partial cone isomer showed K^+ selectivity. These selectivities are different from the tendency observed in solution. The selectivities are affected by the property of functional groups rather than the cavity size.