

報 文

アニオンセンサー用ニュートラルキャリアとしての樹状及び
環状チオ尿素誘導体の性能内田 幸恵¹, 小松佑一朗¹, 佐藤 仁美¹, 矢嶋 摂子¹, 木村 恵一^{®1},
戸部 義人², 佐々木真一², 水野 雅章², 渡辺 陽平², 廣瀬 敬治²Properties of dendritic and cyclic thiourea derivatives as neutral carriers
for anion sensorsSachie UCHIDA¹, Yuichiro KOMATSU¹, Hitomi SATOH¹, Setsuko YAJIMA¹,
Keiichi KIMURA¹, Yoshito TOBE², Shin-ichi SASAKI², Masaaki MIZUNO²,
Yohei WATANABE² and Keiji HIROSE²¹ Faculty of Systems Engineering, Wakayama University, 930, Sakaedani, Wakayama-shi, Wakayama 640-8510² Graduate School of Engineering Science, Osaka University, 1-3, Machikaneyama-cho, Toyonaka-shi, Osaka 560-8531

(Received 7 May 2004, Accepted 8 July 2004)

We designed seven neutral carriers for hydrophilic anion sensors: four compounds containing one thiourea group and dendritic benzyl ether derivatives, two compounds containing three or four thiourea groups, and a cyclic compound containing three thiourea groups. The association constants with dihydrogen phosphate ion for these thiourea derivatives were determined in organic solvents. The compounds exhibited high association constants with dihydrogen phosphate ion. When these compounds were used as neutral carriers of ion-selective electrodes (ISEs) for phosphate ion, the slopes of the EMF responses were very small in all cases. The ISEs showed better EMF responses for sulfate ion than for phosphate ion. Especially in the case that dendritic and cyclic derivatives containing three thiourea groups were used as neutral carriers, the ISEs exhibited excellent EMF responses for sulfate ion and anion selectivities.

Keywords : anion-selective electrodes; dendritic and cyclic thiourea derivatives; neutral carriers; sulfate ion.

1 緒 言

これまで用いられてきた初期のアニオンセンサーは、感応物質として、第4級アンモニウム塩のような正の電荷を帯びた化合物を用いていたため、ホフマイスター順列どおりのアニオン選択性しか示さなかった。そのため、近年では親水性のアニオンを検出するための化合物の開発が数多く行われてきている。様々な金属とポルフィリン誘導体

との錯体有感応物質として用いることで、ホフマイスター順列とは異なった選択性を示すセンサーが幾つも報告されている^{1)~3)}。また、大環状ルイス酸である水銀錯体⁴⁾が塩化物イオンの感応物質として、亜鉛のシッフ塩基錯体⁵⁾が硫酸イオンの感応物質として報告されている。また、金属イオンを含まないが双性イオンをもつビスグアニジウム化合物が、リン酸水素イオンや硫酸イオンに選択性があるという報告もされている⁶⁾。これらの化合物の多くは電荷をもち、特に脂溶性のアニオンが妨害イオンである場合、化合物のみに由来する選択性を得にくいために、電荷をもたないニュートラルキャリアの開発が望まれていた。例えば、尿素部位又はチオ尿素部位と、酸素を有するアニオン

¹ 和歌山大学システム工学部: 640-8510 和歌山県和歌山市栄谷930² 大阪大学大学院基礎工学研究科: 560-8531 大阪府豊中市待兼山町1-3

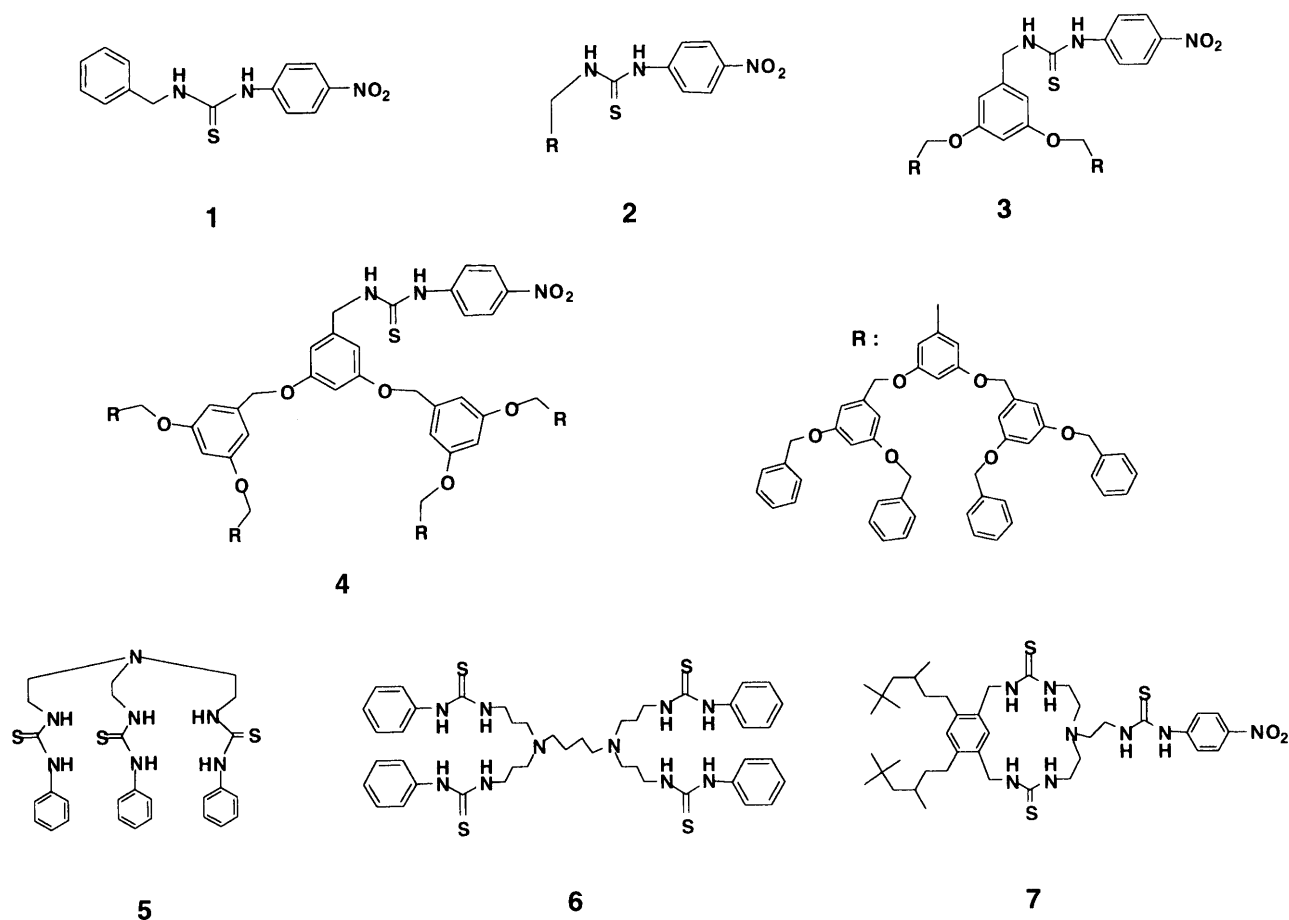


Fig. 1 Dendritic and cyclic thiourea derivatives used as neutral carriers for anion sensors

とが水素結合により相互作用することを利用し、トリス尿素誘導体⁷⁾や、ビス(チオ尿素)誘導体⁸⁾をアニオンセンサーのニュートラルキャリアーとして用いた場合、硫酸イオン選択性を示すことが既に報告されている。

本研究では、様々な構造をもつチオ尿素誘導体を設計・合成し、アニオンセンサーのためのニュートラルキャリアーとして用いることにした。用いた化合物は、1つのチオ尿素に世代の異なるデンドリマーを導入した樹状チオ尿素誘導体 (1~4)、チオ尿素部位を3つもつトリス(チオ尿素)誘導体 (5)、又は4つもつテトラ(チオ尿素)誘導体 (6)、チオ尿素部位を3つもつ環状チオ尿素誘導体 (7) である (Fig. 1)。化合物 2~4 は化合物 1 に比べ、かさ高い疎水性の置換基を導入することで、官能基であるチオ尿素部位を膜界面に向けて並びやすくなることと、部分的に疎水性の高い環境が生じやすくなることより、親水性アニオンに対して膜界面で相互作用しやすくなると考えられる。また、化合物 5, 6 は複数の異なるチオ尿素部位を含むものである。化合物 5, 7 は、チオ尿素部位の数は同じであるが、化合物 7 は環状構造をもつ。これらの化合物を用いてイオンセンサーを作製し、チオ尿素部位の数や化合物の構造により、センサー特性がどのように変化するの

かを調べた。

2 結果と考察

2.1 会合定数

化合物 1~7 の有機溶媒中のリン酸二水素イオンとの会合定数 (M^{-1}) を、化合物 1~4 の場合はクロロホルムを用いて吸収スペクトル (UV) 滴定により、化合物 5~7 の場合は重ジメチルスルホキシドを用いて核磁気共鳴 (NMR) 滴定により求めた。得られた滴定曲線から、有機溶媒中における錯体の化学量論はすべて 1:1 であると分かった。また、得られた値は、化合物 1 の場合は 5900、化合物 2 の場合は 7300、化合物 3 の場合は 5200、化合物 4 の場合は 3400、化合物 5 の場合は 4300、化合物 6 の場合は 13000、化合物 7 の場合は 3000 であった。チオ尿素部位を1つか3つ含む場合 (1~5, 7) は、4けた程度の値で大きな差はなく、以前報告されたビス(チオ尿素)誘導体 ($4600 M^{-1}$) とほぼ近い値を示している⁸⁾。チオ尿素部位の数が一番多い化合物 6 が、最も大きな値を示した。これより、チオ尿素部位の数が多きほうが、リン酸二水素イオンに対して強い相互作用を示すと考えられる。化合物 1~4 の結果を比較すると、世代が小さいデンドリマーは

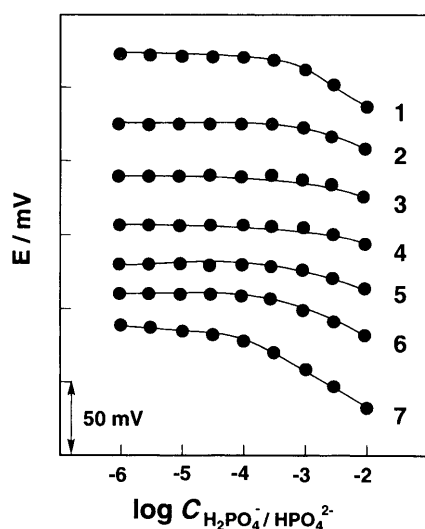


Fig. 2 EMF responses of ISEs based on dendritic and cyclic thiourea derivatives to $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$

ど, 会合定数が大きい傾向があった。これは, 世代が大きくなるにつれ, かさ高い置換基のためにリン酸二水素イオンと相互作用しにくくなるためと考えられる。

2.2 電位応答測定

化合物 1~7 をニュートラルキャリアーとして用いたイオン感応膜を作製した。添加したカチオン排除剤の量は, 文献 8 を参考にして, ニュートラルキャリアーの 50 mol% に固定した。これらのイオン感応膜を用いたイオン選択性電極 (ISE) のリン酸イオンに対する電位応答の結果を Fig. 2 に示す。電位応答測定は, pH 7.0 に調製した溶液を用いて 25°C で行った。化合物 2~6 は, ほとんど電位応答を示さなかった。一方, 化合物 1 と 7 は, それぞれ $1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$, $1.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ 以上の高濃度側で電位応答をしたが, ネルンスト応答は示さなかった。これらの化合物は, 有機溶媒中ではリン酸イオンと強く錯形成をするが, イオンセンサーのニュートラルキャリアーとしては優れた性能を示さないことが分かった。これは, リン酸イオンの水和が非常に強いので, 脱水和しにくく, 膜界面においてニュートラルキャリアーと錯形成しにくいためと考えられる。

次に, 親水性が高いアニオンの 1 つである硫酸イオンに対する電位応答の結果を Fig. 3 に示す。チオ尿素部位を 1 つ含む化合物では, 化合物 1, 2 はほぼネルンスト応答を示したが, 化合物 3, 4 は活量を増すに従って負に応答したものの, ネルンスト応答ではなかった。これは, 置換基が非常にかさ高い化合物 3, 4 では, 膜界面に存在する, 硫酸イオンと有効に相互作用しうるチオ尿素部位の濃度が低いためと考えられる。そして, 化合物 1 と化合物 2 を比較すると, 化合物 2 のほうが電位応答の傾きはやや

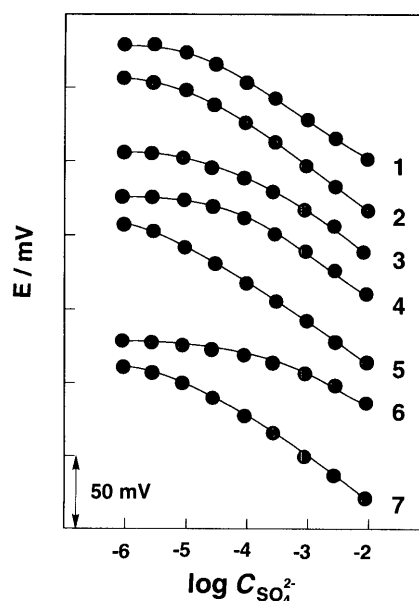


Fig. 3 EMF responses of ISEs based on dendritic and cyclic thiourea derivatives to SO_4^{2-}

大きかった。これは, 導入したかさ高い置換基のために, チオ尿素部位が膜界面に並びやすくなり, 効果的に硫酸イオンと錯形成したためと考えられる。これより, 導入する置換基としては, 第 2 世代のデンドリマーが最も良いと分かった。また, チオ尿素部位の数が 3 つの化合物 5, 7 は, 幅広い活量範囲でネルンスト応答を示した。これは, チオ尿素部位を 3 つ含む化合物が, 樹状, 環状のどちらでも, 優れた硫酸イオンのためのニュートラルキャリアーとして働くことを示している。一方, チオ尿素部位を 4 つ含む化合物 6 は, 電位応答は示したが, 傾きは小さかった。化合物 6 は, 2-ニトロフェニルオクチルエーテル (NPOE) への溶解性が低く, イオン感応膜中に多く含有させられないため, 良好な電位応答を示さなかったと考えられる。また, すべての場合について応答時間は 15 秒以内であり, 比較的速い応答を示した。有機溶媒中で, リン酸二水素イオンに対して優れた選択性を示す化合物が, ISE のニュートラルキャリアーとしては優れた性能を示さず, むしろ有機溶媒中であまり大きな会合定数を示さなかった硫酸イオンに対して優れた電位応答を示す結果については, 以前の報告と類似している⁸⁾。

2.3 イオン選択性

化合物 1, 4, 5, 6, 7 の硫酸イオン選択性について, 混合溶液法 (MPM) を用いて調べた (Fig. 4)。ここには, 比較として従来のアニオンセンサーの感応物質として使用されてきた第 4 級アンモニウム塩である塩化トリドデシルメチルアンモニウム (TDDMACl) についても記してある。チオ尿素部位を 1 つ含む化合物 1, 4 は, 電荷をもつ

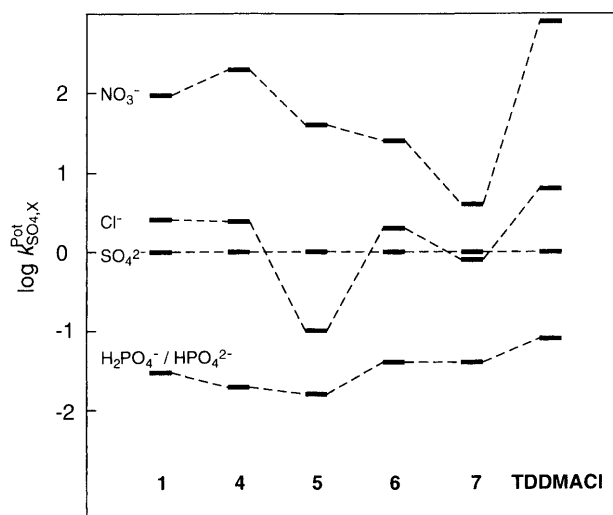


Fig. 4 Selectivity coefficients of ISEs based on dendritic and cyclic thiourea derivatives for SO_4^{2-} with respect to interfering ions

TDDMACI と同様にホフマイスター順列どおりの選択性しか示さなかった。化合物 1, 4 は、チオ尿素部位を 1 つしかもたないの、親水性アニオンとの水素結合の数が少なく、相互作用が弱いと考えられる。化合物 6 は、多くのチオ尿素部位を備えており、硫酸イオンに対して優れた選択性を示すことを期待したが、ホフマイスター順列どおりの選択性しか示さなかった。また、チオ尿素部位を 1 つしかもたない化合物 1, 4 と比較的似た選択性を示した。これは、4 つ導入したチオ尿素部位が、効果的に働いていないためと考えられる。つまり、硫酸イオンの酸素原子に対して、適した距離にチオ尿素部位が存在しないために、複数のチオ尿素部位とアニオンとが相互作用しにくいと考えられる。しかし、化合物 1, 4, 6 は TDDMACI の場合と比較すると、すべてのイオンに対して妨害が抑えられており、チオ尿素部位の水素結合による相互作用がある程度働いていると考えられる。化合物 5, 7 は、ホフマイスター順列とは異なる選択性が得られた。化合物 5 は、塩化物イオンの妨害が抑えられており、親水性の硫酸イオンがより親油性の塩化物イオンに対し優れた選択性を示すことが分かった。また、化合物 7 は、硝酸イオンによる妨害を非常に小さく抑えることが分かった。化合物 5, 7 が、ホフマイスター順列とは異なった選択性を示したのは、化合物の構造と、1 つの分子中に含まれるチオ尿素部位の数の両方の原因によると考えられる。つまり、窒素原子からエチレン基を介して 3 つのチオ尿素部位を導入した場合に、水素結合により特異的にアニオンと錯形成できるため、硫酸イオンに対し良好な選択性を得ることができたと考えられる。化合物 5, 7 については、既に硫酸イオン選択性をもつと報告されている、芳香環のメタ位にメチレン

基を介してチオ尿素部位を 2 つもつビス(チオ尿素)誘導体⁸⁾や、化合物 5 と同じ骨格のトリス尿素誘導体⁷⁾と、複数の官能基の相対的な距離が比較的似ており、この構造が硫酸イオン選択性に効果的であると考えられる。

3 実験

3.1 試薬

塩化ナトリウム (和光純薬製)、硝酸ナトリウム (関東化学製)、硫酸ナトリウム (シグマ・アルドリッチ・ジャパン製)、リン酸二水素ナトリウム (和光純薬製) は、すべて試薬特級を購入し、精製せずにそのまま使用した。ポリ塩化ビニル (PVC, ナカライテスク製) は、テトラヒドロフラン (THF)、メタノールから 3 回再沈殿したものをを用いた。イオン感応膜作製に用いた THF (紫外吸収スペクトル用純溶媒)、NPOE は同仁化学から、TDDMACI はシグマ・アルドリッチ・ジャパンからそれぞれ購入し、精製せずに用いた。水は脱イオン水を使用した。測定溶液には 0.1 M 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸 (HEPES, 同仁化学製) 緩衝溶液を用いて、水酸化ナトリウムにより pH 7.0 に調製した。

3.2 合成

ニュートラルキャリアーとして用いた化合物 1~7 の合成経路を Fig. 5a, 5b に示す。

3.2.1 化合物 1 の合成 10 ml の枝付きフラスコにジムロート冷却管、セプタムを取り付け、窒素気流下で容器を加熱乾燥し室温に戻して窒素雰囲気下とした。このフラスコに、ジクロロメタン 1 ml に溶かしたベンジルアミン 9.4 mg (88 mmol) とジクロロメタン 1 ml に溶かしたイソチオシアン酸 4-ニトロフェニル 17.5 mg (97.1 mmol) を順次加え、室温で 5 時間かくはんした。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムにより再結晶を行った (黄白色固体, 収率 45%)。¹H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4.86 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz) 6.49 (br s, 1H), 7.26~7.42 (m, 7H), 7.90 (br s, 1H), 8.23 (ddd, 2H, $J = 8.9, 2.9, 2.1$ Hz,). IR (KBr): 3366, 3162, 3065, 3004, 1607, 1592, 1536, 1341, 1319, 1303, 1176, 1069, 934, 872, 861, 835, 819, 752, 737, 698 cm^{-1} . MS 高速原子衝撃法 (FAB): m/z 288.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

3.2.2 化合物 2 の合成 5 ml の枝付きフラスコにジムロート冷却管、セプタムを取り付け、窒素気流下で容器を加熱乾燥し室温に戻して窒素雰囲気下とした。このフラスコに化合物 **1**⁹⁾ 201 mg (0.249 mmol) とフタルイミドカリウム 70.6 mg (0.381 mmol) を入れ脱水アセトン 1.5 ml に溶かした。更に 18-クラウン-6 10.0 mg (38.0 μmol) を加えて、7 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

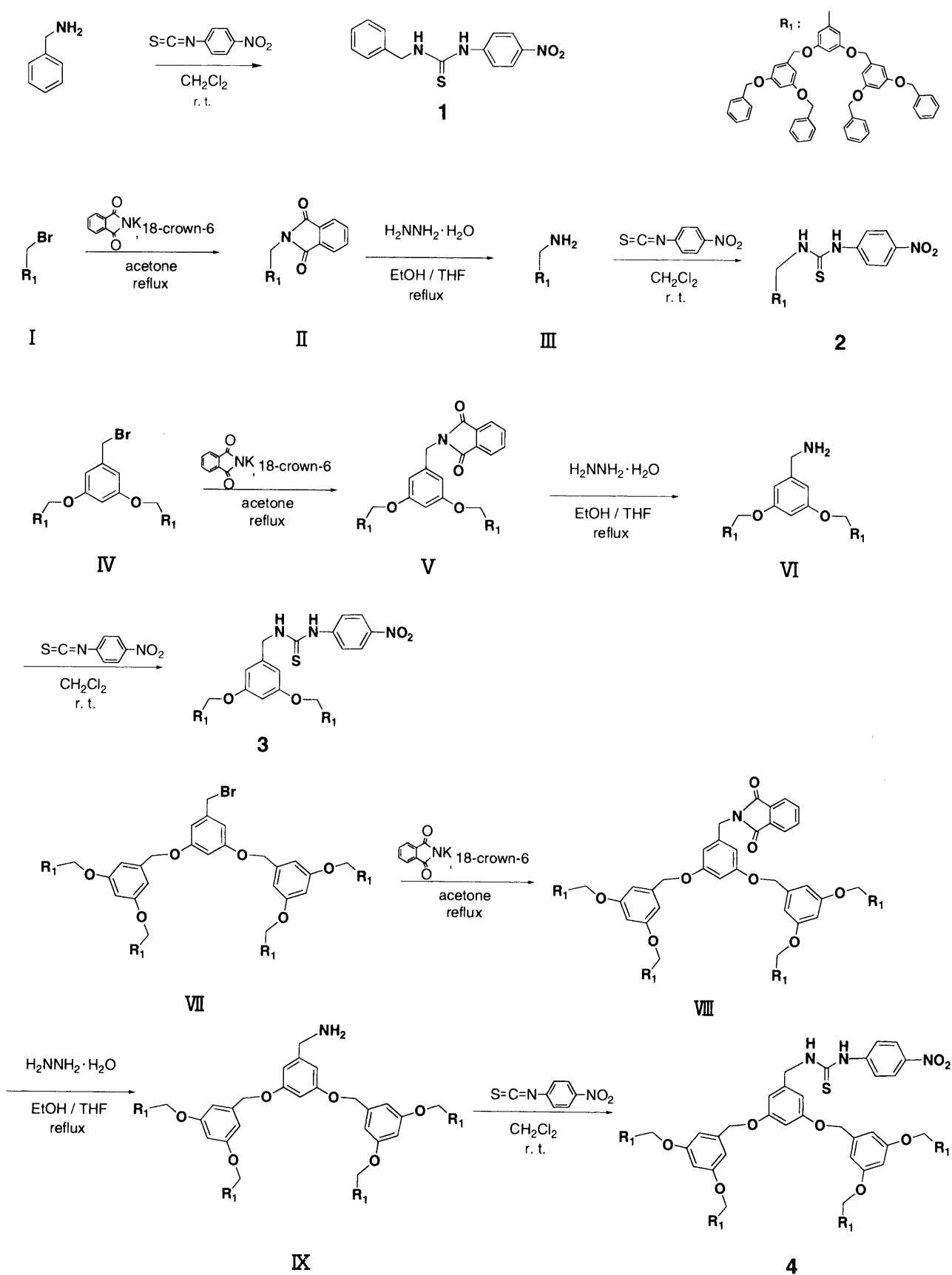


Fig. 5a Synthetic route of compounds 1 ~ 4

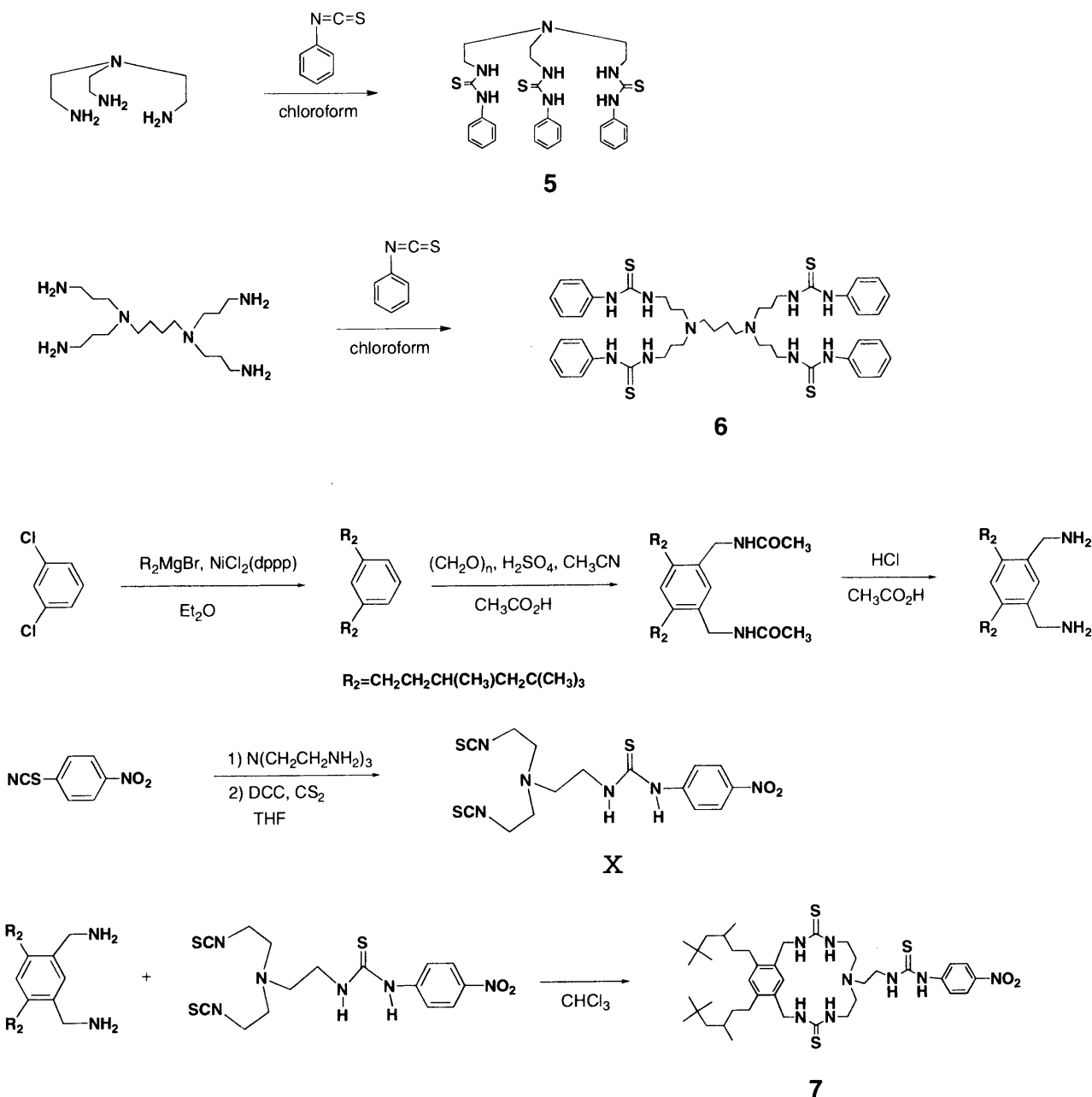


Fig. 5b Synthetic route of compounds 5~7

マグネシウムを用いて乾燥し、乾燥剤を汙別後、溶媒を減圧下で濃縮し化合物 **II** を得た（無色透明の油状物、収率 82%）。¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ 4.74 (s, 2H), 4.91 (s, 4H), 4.99 (s, 8H), 6.48 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.53 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz), 6.64 (d, 6H, *J* = 2.0 Hz), 7.28~7.40 (m, 20H), 7.62 (dd, 2H, *J* = 5.3, 3.1 Hz), 7.78 (dd, 2H, *J* = 5.3, 3.1 Hz). ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃): δ 41.6, 69.9, 70.0, 101.3, 101.6, 106.3, 107.5, 123.1, 127.4, 127.8, 128.4, 131.9, 133.8, 136.7, 138.4, 139.0, 159.8, 159.9, 167.7. IR (KBr): 3089, 3064, 3032, 2914, 2871, 1768, 1714, 1597, 1498, 1452,

1394, 1376, 1358, 1296, 1212, 1164, 1111, 1040, 949, 827, 732, 710, 696 cm⁻¹. MS (FAB): *m/z* 873.2 (*M*⁺).

5 ml の枝付きフラスコにジムロート冷却管、セプタムを取り付け、窒素雰囲気下とした。このフラスコに化合物 **II** 50.0 mg (57.2 μmol) を入れ、エタノール 3 ml と THF 0.5 ml を加え、オイルバスで加温して溶解させた。次に 80% ヒドラジン-水和物 0.1 ml (2.0 mmol) をシリンジにより滴下し、溶液を 1 時間還流した。氷浴中で水を加えて反応液を希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した. 乾燥剤を汙別後, 減圧下で濃縮し, 化合物 **III** を得た (黄白色の油状物, 収率 92%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (br s, 2H), 4.95 (s, 4H), 4.97 (s, 8H), 6.48 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.55 (t, 2H, $J = 2.5$ Hz), 6.57 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz), 6.68 (d, 4H, $J = 2.5$ Hz), 7.28~7.43 (m, 20H). ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3): δ 46.5, 69.9, 70.0, 100.4, 101.5, 106.0, 106.3, 127.4, 127.8, 128.4, 136.6, 139.2, 159.9, 160.0. IR (KBr): 3384, 3088, 3063, 3031, 2923, 2871, 1954, 1870, 1810, 1717, 1598, 1497, 1452, 1375, 1294, 1214, 1154, 1053, 909, 833, 737, 697, 632 cm^{-1} . MS (FAB): m/z 744.3 ($\text{M}^+ + 1$); 高分解能質量分析法 (HRMS): calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{46}\text{NO}_6$ 744.3325, found 744.3307.

10 ml の枝付きフラスコにジムロート冷却管, セプタムを取り付け, 窒素気流下で容器を加熱乾燥し室温に戻して窒素雰囲気下とした. このフラスコに, ジクロロメタン 1 ml に溶かした化合物 **III** 20.0 mg (26.8 μmol) とジクロロメタン 0.5 ml に溶かしたイソチオシアン酸 4-ニトロフェニル 6.2 mg (34 μmol) を順次加えた. 室温にて 8 時間かくはんを行い, 原料がなくなったことを薄層クロマトグラフィー (TLC) で確認した後反応溶液を減圧下で濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン $\rightarrow$ トルエン/酢酸エチル = 9/1) により精製した (黄色固体, 収率 44%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4.72 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.94 (s, 4H), 5.00 (s, 8H), 6.48 (br s, 1H), 6.51 (s, 3H), 6.54 (t, 2H, $J = 2.2$ Hz), 6.64 (d, 4H, $J = 2.2$ Hz), 7.28~7.40 (m, 22H), 7.87 (br s, 1H), 8.12 (ddd, 2H, $J = 9.2, 2.9, 2.3$ Hz). ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3): δ 49.5, 70.0, 70.2, 101.5, 101.7, 106.4, 106.9, 122.3, 125.3, 127.5, 128.0, 128.5, 136.6, 138.66, 138.67, 139.0, 142.8, 144.3, 160.0, 160.1, 180.3. IR (KBr): 3356, 3063, 3032, 2926, 2872, 1595, 1498, 1452, 1374, 1329, 1299, 1256, 1157, 1111, 1052, 833, 737, 697 cm^{-1} . MS (FAB): m/z 924.3 ($\text{M}^+ + 1$); HRMS: calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 924.3318, found 924.3289.

3・2・3 化合物 3 の合成 出発原料として化合物 **IV**⁹⁾ を用い, 3・2・2 と同様の方法で化合物 **V** を得た (白色固体, 収率 91%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (s, 2H), 4.91 (s, 4H), 4.93 (s, 8H), 5.00 (s, 16H), 6.50 (t, 3H, $J = 2.2$ Hz), 6.55 (t, 4H, $J = 2.2$ Hz), 6.63 (d, 4H, $J = 2.3$ Hz), 6.66 (d, 10H, $J = 2.3$ Hz), 7.28~7.40 (m, 40H), 7.61 (dd, 2H, $J = 5.4, 3.0$ Hz), 7.77 (dd, 2H, $J = 5.4, 3.0$ Hz). ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3): δ 41.6, 69.98, 70.02, 70.1, 100.4, 101.6, 101.7, 106.3, 106.4, 107.5, 123.2, 127.4, 127.8, 128.4, 131.9, 133.8, 136.7, 138.5, 139.0, 139.1, 159.9, 160.0, 167.7. IR

(KBr): 3064, 3032, 2875, 1713, 1595, 1451, 1374, 1156, 1056, 831, 734, 696, 651, 609, 577, 539 cm^{-1} . MS {マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI)}: m/z 1744.9 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

次に, 化合物 **V** を用いて, 3・2・2 と同様の方法で化合物 **VI** を得た (淡黄色の油状物, 収率 93%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, 2H), 4.94 (s, 12H), 5.00 (s, 16H), 6.49~6.55 (m, 9H), 6.65~6.66 (m, 12H), 7.28~7.40 (m, 40H). ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3): δ 46.6, 69.9, 70.0, 100.4, 101.6, 106.1, 106.3, 127.4, 127.9, 128.4, 136.7, 139.1, 139.2, 145.7, 159.90, 159.91, 160.0. IR (KBr): 3087, 3063, 3031, 2925, 2871, 1595, 1497, 1451, 1375, 1295, 1157, 1053, 833, 736, 697 cm^{-1} . MS (FAB): m/z 1593.0 ($\text{M}^+ + 1$).

最後に, 化合物 **VI** を用いて, 3・2・2 と同様の方法で化合物 **3** を得た (黄色固体, 収率 93%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4.58 (s, 2H), 4.89 (s, 12H), 4.96 (s, 16H), 6.45~6.51 (m, 10H), 6.59~6.61 (m, 12H), 7.27~7.37 (m, 42H), 7.62 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz). ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3): δ 49.2, 70.0, 70.1, 101.5, 101.6, 101.7, 106.27, 106.36, 106.8, 122.5, 125.2, 127.5, 127.9, 128.5, 136.6, 138.4, 139.03, 139.08, 144.4, 159.88, 159.98, 160.03, 178.9. IR (KBr): 3349, 3063, 3031, 2929, 2871, 1595, 1497, 1451, 1374, 1326, 1297, 1156, 1050, 833, 735, 696 cm^{-1} . MS (MALDI): m/z 1772.4 (M^+).

3・2・4 化合物 4 の合成 出発原料として化合物 **VII**⁹⁾ を用い, 3・2・2 と同様の方法で化合物 **VIII** を得た (白色の油状物, 収率 90%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4.69 (s, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.91 (s, 24H), 4.97 (s, 32H), 6.47~6.53 (m, 15H), 6.61~6.64 (m, 30H), 7.27~7.38 (m, 80H), 7.55 (dd, 2H, $J = 5.3, 3.1$ Hz), 7.72 (dd, 2H, $J = 6.2, 3.1$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 41.6, 70.0, 70.1, 101.4, 101.6, 106.3, 106.4, 107.6, 123.2, 127.4, 127.8, 128.4, 131.9, 133.8, 136.7, 138.5, 139.11, 139.14, 159.86, 159.89, 160.0, 167.9. IR (KBr): 3087, 3063, 3031, 2931, 2871, 1770, 1715, 1595, 1497, 1451, 1374, 1342, 1295, 1213, 1157, 1052, 833, 736, 697 cm^{-1} . MS (MALDI): m/z 3441.7 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

次に, 化合物 **VIII** を用いて, 3・2・2 と同様の方法で化合物 **IX** を得た (白色の油状物, 収率 79%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 2H), 4.91 (s, 28H), 4.97 (s, 32H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 46.5, 69.85, 69.91, 70.0, 100.3, 101.6, 106.1, 106.3, 106.4, 127.4, 127.8, 128.4, 136.7, 139.11, 139.14, 139.3, 159.90, 159.95, 159.99. IR (KBr): 3347, 3063, 3031,

2923, 2871, 1595, 1497, 1452, 1374, 1328, 1298, 1255, 1156, 1111, 1052, 833, 736, 697 cm^{-1} . MS (MALDI): m/z 3288.5 (M^+).

最後に、化合物 **IX** を用いて、3・2・2 と同様の方法で化合物 **4** を得た (黄色固体, 収率 83%). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): δ 4.56 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 4.88 (s, 28H), 4.96 (s, 32H), 6.41~6.63 (m, 45H), 7.27~7.37 (m, 82H), 7.56 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 49.0, 69.77, 69.86, 69.89, 70.0, 101.4, 101.5, 101.6, 106.1, 106.27, 106.32, 121.9, 124.8, 127.4, 127.8, 128.35, 128.37, 136.6, 139.0, 139.10, 139.11, 143.1, 143.8, 159.8, 159.86, 159.94, 180.1. IR (KBr): 3363, 3088, 3063, 3031, 2924, 2871, 1595, 1497, 1451, 1374, 1325, 1296, 1213, 1157, 1052, 833, 737, 697 cm^{-1} . MS (MALDI): m/z 3468.4 (M^+).

3・2・5 化合物 5 の合成 塩化カルシウム管を備えた 50 ml ナスフラスコにトリス(2-アミノエチル)アミン 0.44 g (3 mmol) を入れて、脱水クロロホルム 20 ml に溶解したところに、脱水クロロホルム 10 ml に溶解したイソチオシアン酸フェニル 1.62 g (12 mmol) を滴下し、室温で 10 時間かくはんした。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム = 2 : 1) で精製した (白色粉末, 収率 74%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.69~2.73 (t, 6H, $J = 12$ Hz), 3.75~3.80 (m, 6H), 6.85 (s, 3H), 7.13~7.31 (m, 15H), 8.28 (s, 3H).

3・2・6 化合物 6 の合成 塩化カルシウム管を備えた 100 ml の三ツ口フラスコに、 N,N,N',N' -テトラキス(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミン 0.32 g (1.0 mmol) を入れ、脱水クロロホルム 80 ml を加え、窒素雰囲気下、約 -18°C でかくはんした。0 $^\circ\text{C}$ 以下に保ちながら、脱水クロロホルム 30 ml に溶解したイソチオシアン酸フェニル 1.08 g (8.0 mmol) を入れ、2 時間かけてゆっくり滴下した。1 晩氷浴中でかくはん後、更に室温で 2 日間かくはんした。溶媒を留去し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒を用いて、2 回再結晶を行った (白色粉末, 収率 11.7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (s, 4H) 1.59 (t, 8H, $J = 9.5$ Hz), 2.15 (s, 4H), 2.34 (s, 8H), 3.62 (d, 8H, $J = 4.8$ Hz), 7.00 (s, 4H), 7.21~7.41 (m, 20H), 7.87 (s, 4H).

3・2・7 化合物 7 の合成 11 の三ツ口フラスコにジムロート冷却管、滴下漏斗を取り付け、マグネシウム 16.9 g (0.695 mol) と脱水ジエチルエーテル 30 ml を入れ、そこに 1-ブロモ-3,5,5-トリメチルヘキサン 115.6 g (0.588 mol) を脱水ジエチルエーテル 500 ml に溶かした溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を 30 分加熱還流した。別の 11

の三ツ口フラスコにジムロート冷却管、滴下漏斗を取り付け、窒素雰囲気下とした。これに 1,3-ジクロロベンゼン 20.5 g (0.139 mol) と塩化 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケル(II) [$\text{NiCl}_2(\text{dppp})$] 757 mg (1.40 mmol) の脱水ジエチルエーテル 400 ml の溶液を入れ、冷却しながら先のグリニャール反応剤の溶液を滴下した。滴下終了後、12 時間加熱還流し、氷浴中で冷却しながら 10% 塩酸を加えて反応を終了させた。反応物をジエチルエーテルで抽出し、エーテル相を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を汙別後、減圧下で濃縮し、1,3-ビス(3,5,5-トリメチルヘキシル)ベンゼンを得た (黄色の油状物)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (s, 18H), 0.97 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz), 1.08 (dd, 2H, $J = 5.9, 14.0$ Hz), 1.29 (dd, 2H, $J = 3.3, 14.0$ Hz), 1.41~1.64 (m, 6H), 2.43~2.63 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 6.99 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz). IR (neat): 788, 702 cm^{-1} , MS {電子イオン化法 (EI)}: m/z 331 ($\text{M}^+ + 1$); HRMS: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}$ 330.3286, found 330.3336.

11 の三ツ口フラスコにジムロート冷却管、滴下漏斗を取り付け、パラホルムアルデヒド 21.0 g (0.699 mol)、酢酸 250 ml、濃硫酸 40 ml を加え 50 $^\circ\text{C}$ に加熱した。ここにアセトニトリル 36.5 ml (0.699 mmol) を滴下し、続いて 1,3-ビス(3,5,5-トリメチルヘキシル)ベンゼン 71.1 g を加え 100 $^\circ\text{C}$ で 3 時間加熱還流した。室温まで戻した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を汉別後、減圧下で濃縮し、得られた固体をヘキサンで洗浄し、1,3-ビス(3,5,5-トリメチルヘキシル)-4,6-ビス(アセチルアミノメチル)ベンゼンを得た (白色固体, 収率 60%). mp 176~176.5 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (s, 18H), 0.99 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 1.10 (dd, 2H, $J = 6.2, 14.0$ Hz), 1.27 (dd, 2H, $J = 3.3, 14.0$ Hz), 1.35~1.59 (m, 6H), 2.00 (s, 6H), 2.52~2.60 (m, 4H), 4.39 (d, 4H, $J = 5.5$ Hz), 5.59 (br s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.70 (s, 1H). IR (KBr): 3286, 1646, 1543, 891, 739 cm^{-1} . MS (EI): m/z 472 (M^+). Anal: Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.22; H, 11.09; N, 5.93. Found: C, 76.36; H, 11.18; N, 5.90.

ジムロート冷却管を取り付けた 11 の三ツ口フラスコに、1,3-ビス(3,5,5-トリメチルヘキシル)-4,6-ビス(アセチルアミノメチル)ベンゼン 20.0 g (0.423 mol)、酢酸 200 ml、濃塩酸 200 ml を加え、115 $^\circ\text{C}$ で 9 日間加熱かくはんした。氷浴中で冷却し、生じた固体を汉別し、汉液を氷冷しながら水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にシクロホルムで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を汉別後、減圧下で濃

縮し, 1,3-ビス(3,5,5-トリメチルヘキシル)-4,6-ビス(アミノメチル)ベンゼンを得た(褐色の油状物, 収率 94%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (s, 18H), 1.00 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 1.10 (dd, 2H, $J = 5.9, 13.9$ Hz), 1.29 (dd, 2H, $J = 3.4, 13.9$ Hz), 1.33~1.59 (m, 10H), 2.52~2.65 (m, 4H), 3.85 (s, 4H), 6.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H). IR (neat): 3367, 3291, 885, 756 cm^{-1} . MS (EI): m/z 388 (M^+); HRMS: calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_2$ ($\text{M}^+ - \text{H}$) 387.3739, found 337.3740.

塩化カルシウム乾燥管を付けたジムロート冷却管を取り付けた 200 ml の三口フラスコに, トリス(2-アミノエチル)アミン 2.37 g (16.2 mmol) と脱水 THF 20 ml を加え 80°C に加熱しながらイソチオシアン酸 4-ニトロフェニル 2.24 g (16.2 mmol) の脱水 THF 50 ml 溶液を 30 分かけて滴下し, 更に 90 分加熱した. 室温まで冷却した後, ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.35 g (8.83 mmol) と二硫化炭素 10.0 ml (165 mmol) を加え, 2 時間かくはんした. 溶媒を留去し, 得られた半固体状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, 化合物 **X** を得た(黄白色の固体, 収率 15%). mp 79~81°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.88 (t, 4H, $J = 5.6$ Hz), 2.90 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.63 (t, 4H, $J = 5.5$ Hz), 3.70 (dt, 2H, $J = 5.4, 5.4$ Hz), 6.95 (br s, 1H), 7.75 (AA'BB', 2H, $J = 9.3$ Hz), 8.17 (br s, 1H), 8.22 (AA'BB', 2H, $J = 9.3$ Hz). IR (neat): 3363, 2345, 2108, 1529, 1337, 856, 828, 742 cm^{-1} . MS (CI): m/z 411 (M^+).

塩化カルシウム乾燥管を付けたジムロート冷却管と滴下漏斗を 2 本取り付けた 1 l の三口フラスコに, クロロホルム 100 ml を入れ, そこに 80°C で加熱しながら 1,3-ビス(3,5,5-トリメチルヘキシル)-4,6-ビス(アミノメチル)ベンゼン 568 mg (1.46 mmol) のクロロホルム 250 ml 溶液と化合物 **X** 600 mg (1.46 mmol) のクロロホルム 250 ml 溶液を同時に 45 分かけて滴下し, 更に溶液を 2 時間加熱かくはんした. 溶媒を留去し, 得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製後, エタノールから再結晶した(黄色の固体, 収率 44%). mp 125~126°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.89 (s, 18H), 0.98 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 1.09 (dd, 2H, $J = 6.0, 14.0$ Hz), 1.30 (dd, 2H, $J = 3.3, 13.7$ Hz), 1.35~1.55 (m, 6H), 2.4~2.6 (m, 4H), 2.92 (br s, 6H), 3.57 (br s, 4H), 3.68 (br s, 2H), 4.67 (br s, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.47 (br s, 2H), 7.83 (AA'BB', 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.90 (br s, 2H), 8.12 (AA'BB', 2H, $J = 9.1$ Hz), 8.26 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H). IR (neat): 3274, 1559, 1331, 973, 849, 751 cm^{-1} . MS (FAB): m/z 733 (M^+).

3.3 イオン感応膜の作製

支持体として PVC (24.5~27.9 wt%) を, ニュートラルキャリアーとして化合物 **1**~**7** (1~11.5 wt%) を, 膜溶媒として NPOE (63.1~70.1 wt%) を, カチオン排除剤として TDDMACl (ニュートラルキャリアーに対して 50 mol%) を混合して THF に溶解し, その溶液をガラスシャーレに移し, 室温で THF をゆっくり揮発させてイオン感応膜を得た. 化合物 **1**~**4** を含むイオン感応膜は透明であったが, 化合物 **5**~**7** を含むイオン感応膜はやや白濁していた. 作製したイオン感応膜をコルクボーラー(直径 7 mm) で切り取り, イオン選択性電極(Philips IS-561 型, Willi Möller AG Glasbläserei)の先端に取り付けた. これを 0.1 M 測定溶液で 1 晩コンディショニングを行った後, 電位応答測定に使用した.

3.4 会合定数の算出

化合物 **1**~**7** の有機溶媒中での会合定数を吸収スペクトル(UV)滴定(化合物 **1**~**4**), $^1\text{H NMR}$ 滴定(化合物 **5**~**7**)により求めた.

3.4.1 吸収スペクトル(UV)滴定 化合物 **1**~**4** と, リン酸二水素テトラブチルアンモニウムを含むクロロホルム溶液をそれぞれ調製した. 化合物の濃度を化合物 **1** の場合は 7.8×10^{-5} M, 化合物 **2** の場合は 7.0×10^{-5} M, 化合物 **3** の場合は 5.2×10^{-5} M, 化合物 **4** の場合は 5.0×10^{-5} M とし, リン酸二水素イオンを, 化合物に対して 0~3.0 倍加え, 9 種類の溶液を作製した. これらの溶液の吸収スペクトル(UV)の測定を行い, 360 nm 付近の吸収を用いて, 最小二乗法によるカーブフィッティングにより会合定数を求めた.

3.4.2 $^1\text{H NMR}$ 滴定 化合物 **5**~**7** とリン酸二水素テトラブチルアンモニウムを含む重ジメチルスルホキシド溶液をそれぞれ調製した. 化合物(**5**~**7**)濃度を 1.0 mM とし, リン酸二水素イオンを化合物に対して 0~5.0 倍加え, 8 種類の溶液を作製した. チオ尿素のプロトンの化学シフトを用い, 最小二乗法によるカーブフィッティングにより会合定数を求めた.

3.5 電位応答測定

電位応答測定は, 電位差計(東興化学製, Digital pH/ION meter TP-1000)により, 25°C で行った. 参照電極としてはダブルジャンクション型 Ag/AgCl 電極(電気化学計器製 4083-0.65C)を用いた. 電位応答に用いたセルは以下のとおりであった.

Ag | AgCl | 3 M KCl || 0.1 M HEPES, pH 7.0 || sample solution | membrane | 1×10^{-2} M KCl + 1×10^{-2} M NaH_2PO_4 or 1×10^{-2} M KCl + 1×10^{-2} M Na_2SO_4 | AgCl | Ag

作製した ISE の選択係数は、MPM により決定した。化合物の目的イオンの初期溶液（妨害イオンが硝酸イオンと塩化物イオンの場合は 1.0×10^{-3} M, リン酸イオンの場合は 1.0×10^{-4} M）に、目的イオン溶液を添加し、初期溶液の 3 倍に濃度を変化させた。一方、目的イオンを添加した場合に示した電位変化を示すまで、妨害イオンを目的イオンの初期溶液に加えた。

文 献

- 1) I. J. Yoon, J. H. Shin, I. R. Paeng, H. Nam, G. S. Cha, K.-J. Paeng: *Anal. Chim. Acta*, **367**, 175 (1998).
- 2) E. D. Steinle, U. Schaller, M. E. Meyerhoff: *Anal. Sci.*, **14**, 79 (1998).
- 3) E. Malinowska, J. Niedzioika, M. E. Meyerhoff: *Anal. Chim. Acta*, **432**, 67 (2001).
- 4) I. H. A. Badr, M. Diaz, M. F. Hawthorne, L. G. Bachas: *Anal. Chem.*, **71**, 1371 (1999).
- 5) M. Shamsipur, M. Yousefi, M. Hosseini, M. R. Ganjali, H. Sharghi, H. Naeimi: *Anal. Chem.*, **73**, 2869 (2001).
- 6) M. Fibbioli, M. Berger, F. P. Schmidtchen, E. Pretsch: *Anal. Chem.*, **72**, 156 (2000).
- 7) M. J. Beruocal, A. Cruz, I. H. A. Badr, L. G. Bachas: *Anal. Chem.*, **72**, 5295 (2000).
- 8) S. Nishizawa, P. Bühlmann, K. P. Xiao, Y. Umezawa: *Anal. Chim. Acta*, **358**, 35 (1998).
- 9) C. J. Hawker, J. M. Frechet: *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7638 (1990).

要 旨

親水性アニオンを検出可能なニュートラルキャリアーとして、1つのチオ尿素部位にデンドリマーを導入した化合物、3つ又は4つのチオ尿素部位を含む化合物、3つのチオ尿素部位を含む環状構造をもつ化合物を設計・合成した。有機溶媒中において、これら化合物とリン酸イオンとの会合定数を求めたところ、どの化合物についてもリン酸イオンに対して高い会合定数が得られた。更に、イオン選択性電極のニュートラルキャリアーとして用いた場合のアニオンセンサー特性を検討した。その結果、どの化合物もリン酸イオンに対しては良好な電位応答を示さなかった。しかし、3つのチオ尿素部位を含む化合物は、環状構造をもつ場合ももたない場合も、硫酸イオンに対して幅広い活量範囲で優れた電位応答を示し、ホフマイスター順列とは異なるアニオン選択性を示した。