

実験 3 イオン液体の合成と NMR 分光を用いた構造解析

本実験では、代表的なイオン液体の一つであるピリジニウム系イオン液体を、簡略化した手順で簡便に合成する。アニオン交換による融点や水への溶解性の変化を確認し、それら物性の変化を、イオン構造との関連から考察する。

続いて、合成したイオン液体に対して、核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance, 以下 NMR) 分光法を用いて、 ^1H 核の基本的な一次元スペクトル測定、及び、応用的な測定法である、核オーバーハウザー効果 (Nuclear Overhauser Effect, 以下 NOE) を用いた測定を行う。これらの測定から、イオン液体の構造情報を得ることを通して、NMR 分光法に対する理解を深める。

1. 背景

1-1 イオン液体とは

イオン液体とは室温付近で液体状態の塩のことで、一般的に融点が $100\text{ }^\circ\text{C}$ 以下のものを指す。一般的な無機塩は融点が高く、例えば、塩化ナトリウム (NaCl) は融点が $801\text{ }^\circ\text{C}$ である。イオン液体の歴史は実は古く、パウル・ヴァルデン (独) が 1914 年に融点 $12\text{ }^\circ\text{C}$ の塩である硝酸エチルアンモニウム ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3\text{NO}_3$) を発見したことが始まりといわれている。発見されたのは 100 年程前であるが、しばらくは研究対象としては注目されなかった。1990 年代に入ってから、電解質の新材料探索が行われ、そのあたりから徐々に注目され始めた。本格的に研究されるようになったのは 2000 年に入ってからであり、研究の歴史から見れば、”若い”液体といえる。

イオン液体は、従来使われてきた水や有機溶媒といった分子性の液体とは、一線を画す様々な性質を有している。代表的なものとしては、(実験的には) 不揮発性・不燃性、高イオン伝導性、高い熱的/電氣的/化学的安定性、特異な溶解能などが挙げられる。これらの特徴から、電池の電解液を始めとして、有機/無機合成の反応場 (溶媒)、宇宙で使える液体 (潤滑油) などといった様々な応用が考えられている。近年では、持続可能な社会実現といった観点から、セルロース (木) を溶かす液体、二酸化炭素を選択的に吸収する液体としても注目されている。また、いくつかのイオン液体は高い生体親和性を示し、ドラッグデリバリーの分野でも研究が進められている。このように、化学分野のみならず、広い「科学」分野から注目されており、「次世代の液体」と呼ぶ声も高い。

イオン液体が注目される理由の一つとしては、上記の性質を示すことに加えて、分子構造やその物性を容易にデザインできることにある。図 1 に典型的なイオン液体の構造を示す。イオン液体のイオンとしては、カチオンが有機イオン、アニオンとして無機アニオンの構造を持つものが多い。これらのイオン液体の多くは、通常一工程或いは二工程で、特別な試薬・触媒や器具を必要とせず、大気下で簡便に合成することが出来る。置換基の導入やイオンの主構造の

変化も、大抵の場合、市販されている原料の中から適切に選択することで容易に達成できる。イオン液体は、日々新しいものが報告されているが、潜在的には100万種類存在するともいわれられており、こちらの望む物性を自在にイオン液体に付与できうることから、「デザイナー液体」とも呼ばれている。

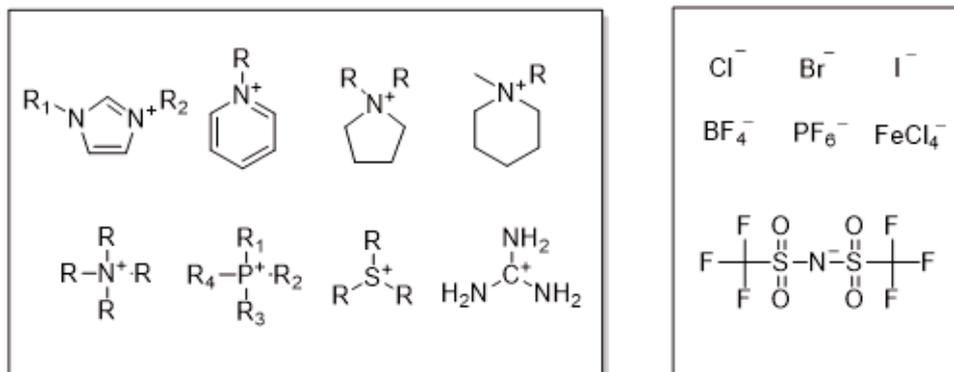


図 1. イオン液体を構成するカチオン・アニオンの例

また、イオン液体を”液体”として見たときの特徴として、液体の不均一構造が挙げられる。イオン液体の特にカチオンには、融点を下げるために、アルキル鎖が導入されていることが多い。アルキル鎖は疎水性であり、元来親水性であるイオンとは馴染まない。そのため、アルキル鎖部位と、イオンが局在化した部位で、液体中でナノレベルの相分離を起こす。このナノレベルでの相分離構造（不均一構造）の存在によって、イオン液体の物性が様々に影響を受けることが知られている。

1-2 NMR 分光

1-2.1 NMR 分光とは

NMR 分光法は、有機化学の分野において、合成した化合物の構造同定に頻繁に用いられているというイメージがあるかもしれない。実際にはこのような使用法だけでなく、分子の運動性（拡散、回転）、分子間相互作用、及び、立体構造を調べることも出来る、非常に応用範囲の広い手法である。図 2 に簡単に NMR 分光法の原理を示す。原理としては、まず試料を磁場の中に置くことで、単一であったエネルギー準位が分裂を起こす（ゼーマン効果）。これは、試料中の原子（例えば水素原子）の原子核は磁気モーメントを持っており（＝小さな磁石）、それが外部磁場と相互作用することで、磁気モーメントが外部磁場の方向に平行な状態と逆平行な状態に分かれることに相当する。ここに、分裂した準位のエネルギー差に相当する周波数の電磁波（ラジオ波）を照射することで、各原子核を励起する。その後、基底状態へと戻る際に放出される電磁波（ラジオ波）を装置が受信し、コンピュータ内でフーリエ変換することでスペクトルを得る。原子が吸収する電磁波の周波数は、原子の置かれている化学的な環境によって異なる。また、外部磁場の強度によっても励起周波数は異なる。

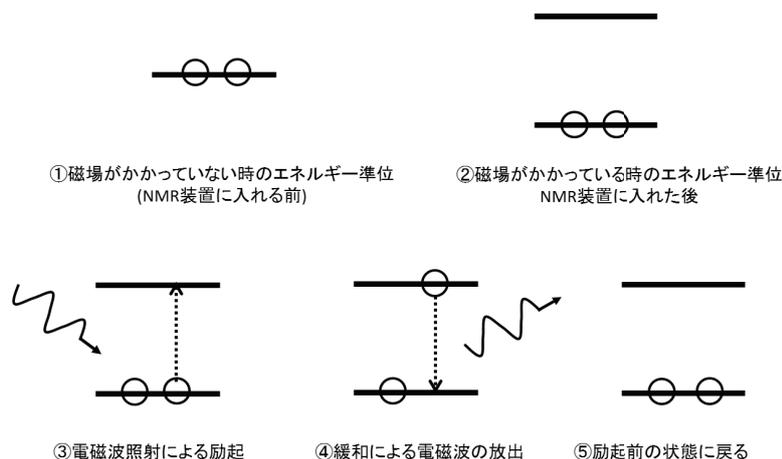


図 2. NMR 分光法の原理のイメージ

1-2.2 ピークの現れ方：位置，面積，形

スペクトル中のピークの持つ情報として，位置・面積・形の3つがあるが，以下では， ^1H 核を例に説明する。

位置：核の周りには電子があり，その電子密度によって，外部磁場をわずかに遮蔽する。この遮蔽する力の違い（電子密度の違い）が主因となって，ピーク的位置が異なってくる。低磁場側では電子が欠乏しており，逆に，高磁場側では電子が豊富に存在している。図3に示したエタノールの例では，ヒドロキシ基のプロトンがもっとも電子が少ない状態となっている。なお，芳香環に結合している ^1H は，環電流効果によって，一般的にかなり低磁場側に現れる。

面積：NMRは定量性の高い測定方法であるため，ピーク的面積は，直接 ^1H の数に比例する。図3の例では，各ピーク的面積比は， $\text{OH}:\text{H}_\alpha:\text{H}_\beta = 1:2:3$ になる。

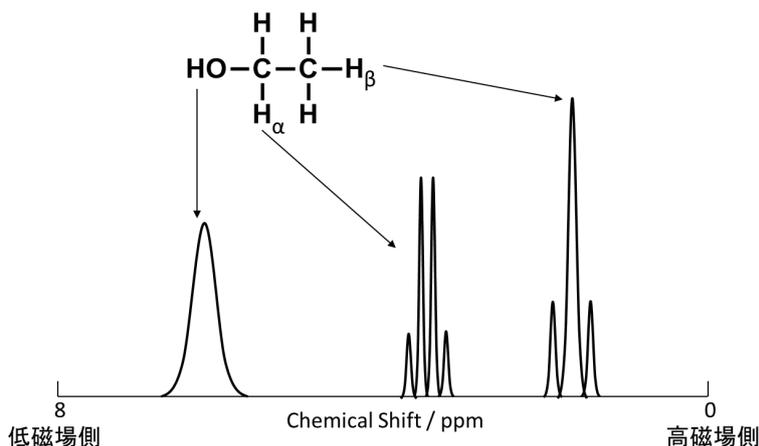


図 3. エタノールの ^1H NMR

形：分子内のそれぞれの原子は化学結合を介してそれぞれ相互作用（スピン結合）しており，その強さは結合距離や角度に依存する。図3の例でいえば， α 位の2個の ^1H と β 位の3個の

^1H が相互作用し、それぞれのピークは分裂する。この時、分裂しているピークの本数は、「結合している炭素の、隣の炭素に結合している ^1H の数 + 1」になる。例えば、 H_β は、隣の炭素には 2 つの ^1H がついているから 3 本に分裂し、 H_α は、隣の炭素に 3 つの ^1H がついているので 4 本に分裂する。アルコールの ^1H は、通常、幅広な 1 本のピークで観測される。

1-2.3 NOE 法

NOE 効果は、アルバート・オーバーハウザーによって理論的に予測され、同時期に実験的にも証明された現象で、原子間の磁化移動によって、信号強度を増幅させる NMR の手法である。原理のイメージを図 4 に示す。まず熱平衡状態にある 2 つの ^1H 核 (H_A , H_X) を考える (状態 (a))。図 4 の α , β は、ゼーマン効果によって分裂した、エネルギーの低い状態と高い状態にそれぞれ対応する。2 つの ^1H 核がそれぞれ 2 つのエネルギー準位を有するので、合計 4 準位存在する (例えば、 $\alpha_\text{A}\alpha_\text{X}$ は、 H_A も H_X も α 準位の意味)。ボルツマン分布に従って、低いエネルギー準位により多くの状態が存在する。状態 (a) では、 H_A も H_X も、 α と β の占有数の差は 2 であり、同じ信号強度を示す。ここに、 H_X を選択的に励起するラジオ波を照射し続け、 H_X の α と β の占有数が等しくなるようにする。(状態 (b))。占有数が等しくなることで、 H_X の信号は消失するが、これだけでは、 H_A には何も変化は起きない。一方、もし、 H_A と H_X の間に、双極子-双極子相互作用があり、かつ、 $\beta_\text{A}\beta_\text{X} \rightleftharpoons \alpha_\text{A}\alpha_\text{X}$ 間のエネルギー差 (周波数) に一致するような分子運動が存在すると、 $\beta_\text{A}\beta_\text{X}$ と $\alpha_\text{A}\alpha_\text{X}$ が熱平衡状態に到達することが出来る (状態 (c))。即ち、状態 (a) と同じように $\beta_\text{A}\beta_\text{X}$ と $\alpha_\text{A}\alpha_\text{X}$ の占有数は、それぞれ 2 と 6 となる。すると、 H_A の α と β の間の占有数の差が 3 となり、状態 (a) と比べて、信号強度が増幅することとなる。

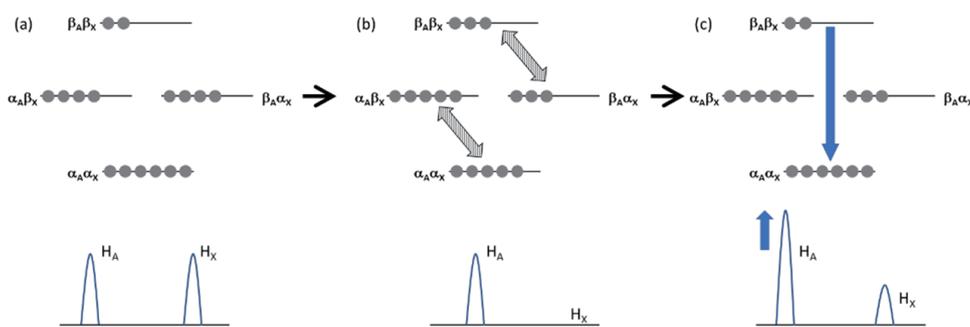


図 4. NOE 効果による信号強度増大のイメージ

このように、NOE 効果は、双極子-双極子相互作用を通じて行われる。双極子-双極子相互作用は、原子核を小さな磁石とみなした時に、その磁石同士の相互作用とイメージすればよい。即ち、NOE の信号強度の増幅率は、十分な分子運動を持ってさえいれば、化学結合の有無に依存せず、原子間 (磁石間) の距離 (具体的には、原子間距離の 6 乗に反比例) に依存することになる。これを利用して、NOE の信号強度の増幅率から、原子間の空間的な近さを知ることができ、相互作用の強さの見積もりや、分子の 3 次元構造の情報を得るのに使うことが

出来る。例えば、溶液中のタンパク質の 3 次元構造は、そのタンパク質が持つ性質と極めて密接にかかわっているが、この構造推定には、NOE を始めとした NMR の手法が良く用いられている。また、NOE 効果は、単純に信号強度の増幅を目的としても使われており、通常の ^{13}C NMR では、信号強度が弱いため、NOE 効果によって信号強度が増幅したスペクトルを得ることになる。

2. 実験

2-1 試薬

- (1) 4-メチルピリジン (モル質量 93.13 g/mol, 密度 0.96 g/cm³, 沸点 145 °C, 不快臭あり)
- (2) 1-ブロモプロパン (モル質量 122.99 g/mol, 密度 1.35 g/cm³, 沸点 71 °C)
- (3) 1-ブロモヘキサン (モル質量 165.07 g/mol, 密度 1.18 g/cm³, 沸点 154 °C)
- (4) テトラフルオロホウ酸ナトリウム (NaBF_4) (モル質量 109.79 g/mol)
- (5) ヘキサフルオロリン酸カリウム (KPF_6) (モル質量 184.07 g/mol)
- (6) ヘキサン
- (7) 蒸留水
- (8) ジメチルスルホキシド (DMSO)
- (9) 重水素化ジメチルスルホキシド ($\text{DMSO}-d_6$)

2-2 器具・装置

- (1) サンプル瓶 (各実験者 1 つ)
- (2) 攪拌子 (各実験者 1 つ)
- (3) アルミホイル (適当量)
- (4) パスツール (適当数)
- (5) マイクロピペット (3 本)
- (6) 電子天秤 (3 台)
- (7) ホットスターラー (2 台)
- (8) 導電電極 (2 つ)
- (9) NMR 試料管 (1 本)
- (10) NMR 装置 (JEOL JNM-ECA300W, 1 台)

2-3 実験場の諸注意

- (1) 合成の操作は基本的にドラフトチャンバーの中で行う。特に 4-メチルピリジンは強い不快臭がするので取り扱いに注意する。
- (2) マイクロピペットの使い方を TA より教わる。

2-4 イオン液体の合成

多くのイオン液体は< 1. S_N2 反応 (アミンの四級化) \rightarrow 2. イオン交換 > で合成される。本実験の合成スキームを図 5 に示す。本実験では最終的に 4 種類のイオン液体を全て合成する。各実験者はここから任意のものを一種類選択する。合成の操作は基本的にドラフトチャーターの中で行う。特に 4-メチルピリジンは強い不快臭がするので取り扱いに注意する。

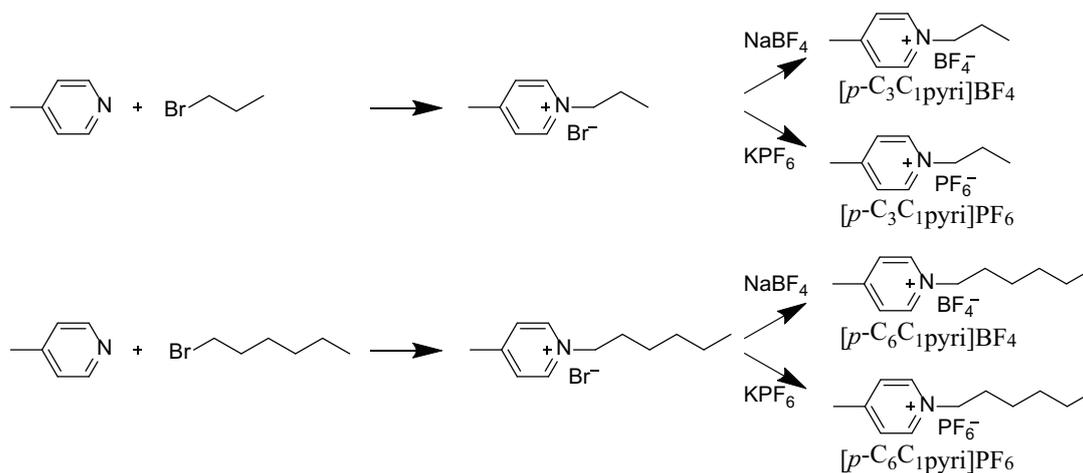


図 5. 本実験のイオン液体の合成スキーム。[p-C₃C₁pyri]⁺: 4-methyl-1-propylpyridinium, [p-C₆C₁pyri]⁺: 1-hexyl-4-methylpyridinium.

2-4.1 S_N2 反応 (アミンの四級化)

- (1) ホットスターラー 2 台を予め、表面温度が 130 °C 程度になるようセットしておく。
- (2) サンプル瓶に氏名を書き、攪拌子を入れてフタをし、その総重量を測る。
- (3) 攪拌子入りのサンプル瓶に、0.97 ml (10 mmol) の 4-メチルピリジンを加える。次に 1-ブromopropan 1.09 ml (12 mmol), もしくは、1-ブromohexan 1.68 ml (12 mmol) を加え、アルミホイルでふたをし、ホットスターラー上で 20~30 分程度、攪拌させながら反応を進行させる (ノートには実際の反応時間を書くこと)。状態 (見た目) がどのように変わるか、適宜観察する。
- (4) 反応が終わったら、ホットスターラーからサンプル瓶を外し、冷めるまで待つ。その後、試料とおおよそ等体積のヘキサンで、得られた Br 塩を 3 回洗浄する。
- (5) ヘキサンを可能な限り除去したのち、ホットスターラーの上に数分置き、試料を 5 分以上乾燥させる。(その間に、収率 100 パーセントと仮定して、次の手順 (6) で使う NaBF₄ もしくは KPF₆ の量を計算する。) 乾燥後、試料の入ったサンプル瓶 (攪拌子入り) の総重量を測り、得られた Br 塩の粗収率を算出する。その際、試料の状態 (固体 or 液体) も確認する。

2-4.2 イオン交換反応

- (1) 得られた Br 塩に、おおよそ等体積の蒸留水を加え、混合具合を観察する。NaBF₄ もしくは KPF₆ を、得られた Br 塩に対して 1 等量となるように再度計算し、はかり取る。これを、イオン液体水溶液に加え、室温で見た目の変化がなくなるまで振る。
- (2) 反応終了後は、相分離の状態によって、以下のように進める。
 - (a) 相分離していない場合は、次のステップ (3) に進む。
 - (b) 相分離していたら、水相（無色）を除去する。その後、溶液とおおよそ等体積の蒸留水で、3 回洗浄する。3 回目の洗浄時に、ヘキサンを適量加え、十分に振った後、相分離の様子を確認する。
- (3) 得られた試料、もしくは溶液に、電気伝導性があるか（＝イオン性物質が出来ているか）を確認する。試料量が少ない場合は、他の実験者の分と足し合わせる。

2-5 NMR 分光

以下の NMR 実験は、全員で一つの実験に取り組んでもらう。実験操作は、代表者が、TA の指示に従って行うこととなる。

2-5.1 NMR 測定

- (1) 室温で液体、かつ疎水性だったイオン液体を一種類選択する。このイオン液体 0.7 g と、DMSO-*d*₆（分子内の水素が全て重水素に置換された DMSO）0.3 g を混合する。この溶液に、蒸留水を 1 滴（約 20 mg）加える。これを、NMR 試料管に高さ 4.0 cm～4.5 cm で入れる。
- (2) NMR 測定室（創考館 SO206）に移動し、TA から NMR 装置の注意点を聞く。NMR 測定室では、磁性のもの（財布、携帯、時計等）を超伝導磁石から離れた机の上に置く。
- (3) ¹H NMR の一次元測定、NOE 測定を以下の流れで行う。また、測定・解析の待ち時間を利用して、NMR の解説や応用的な測定などを TA が行う場合がある。
 - (a) NMR 試料管をスピンドーターに挿入し、ゲージを使って高さを調整する。
 - (b) スピンドーターに挿入した試料管を、超伝導磁石上部にセットし、紙コップをかぶせる。
 - (c) ウィンドウ内のサンプルタブで、「サンプル名:(イオン液体名)」,「溶媒:DMSO-*d*₆」を入力/選択する。
 - (d) Job タブに移動し、¹H の一次元の測定プログラムを選択し、「測定登録」を押す。
 - (e) 一次元のスペクトルが出たら、N 原子に結合した CH₂ のピークの化学シフトを正確に読み、NOE の測定プログラムの「obs __ sel __ offset」（照射位置）に入力する。NOE の測定プログラムは全部で 2 つあるので、同様の操作を、水のピークに対しても行う。その後、プログラムを選択した状態で、「測定登録」を押す。

- (4) 全ての測定が終わったら、「排出」をクリックしてサンプルを取り出す。紙コップを筒の上に必ず戻す。

2-5.2 NMR スペクトル解析

- (1) ^1H の一次元スペクトルの解析
- (a) それぞれのピークの化学シフト値と積分値を表示させる。化学シフト値の表示は、ピークの分裂が分かるようにする。
- (2) NOE スペクトルの解析
- (a) 最も強いピーク（照射したピーク）が上向きになるように、2つの NOE スペクトルの位相をそれぞれ合わせる。
- (b) ^1H の一次元スペクトルと併せて、全てのスペクトルを一つのグラフ上に重ね合わせる。違いが分かるように、それぞれのスペクトルを拡大した後、Y 軸をずらす。
- (3) 一次元スペクトル、及び、NOE スペクトルの結果は、pdf ファイル等で TA から受け取り、レポートに載せること。

NMR 実験が終わったら、最初の実験室に戻る。片付けを済ませたら終了とする。

3. 課題

表 1 課題 (1), 課題 (2) 用の表の例

	Br^-	BF_4^-	PF_6^-
$[p\text{-C}_3\text{C}_1\text{pyri}]^+$			
$[p\text{-C}_6\text{C}_1\text{pyri}]^+$			

- (1) 本実験では、Br 塩も含めて、6 種類の塩を合成したが、それぞれの水への溶解度はどのようであったか。まず、レポートに表（表 1 参照）を作成し、「溶解／不溶」のいずれかを書き込み、表を完成させること。そのうえで、水への溶解度の違いを、分子構造及び NOE スペクトルの結果から考察せよ。
- (2) 融点 T_m は熱力学的には、融解エンタルピー $\Delta_{\text{fus}}H$ 、融解エントロピー $\Delta_{\text{fus}}S$ を用いて以下の式で厳密に表される。

$$T_m = \frac{\Delta_{\text{fus}}H}{\Delta_{\text{fus}}S}$$

イオン液体の融点は、NaCl などの一般の無機塩よりも著しく低いですが、これには、 $\Delta_{\text{fus}}H$ 、 $\Delta_{\text{fus}}S$ の双方が関わっていると考えられる。まず、レポートに表（表 1 参照）を作成し、室温での状態として、「固体／液体」を書き込み、表を完成させること。そのうえで、イオン液体の、塩として異常に低い融点の原因を、 $\Delta_{\text{fus}}H$ と $\Delta_{\text{fus}}S$ を分子構造の違いと結びつけながら考察せよ。

- (3) カチオンの構造式を示し、それぞれの ^1H サイトに対し、化学シフトを記入せよ。また、この帰属に対し、ピーク的位置（化学シフト）・面積（積分値）・形（ピーク分裂）、及び、NOE スペクトルから得られる情報を最大限に引き出し、帰属の過程を詳細に記述すること。

余裕がある学生は、以下の自由課題から 1 つ選んで挑戦してみよ。なお、参考にした資料がある場合は、出典を明示すること。

<イオン液体>

- (a) 本実験では、時間の都合上、簡略化した合成・精製手順を踏んだ。手順の不適切、不十分な点を述べ、手順をどのように改善すれば、収率、純度、安全面からより適切になるか述べよ。
- (b) イオン液体は、合成は比較的容易なものが多いが、その精製は困難な場合がある。イオン液体にとって、どのような精製方法が可能か、考えられる限り述べよ。
- (c) イオン液体と分子性液体の物性の違いについて、分子論的な立場から考察せよ。
- (d) どのような性質を持つイオン液体があったら面白いかな。その性質と、分子設計（イオン液体の構造）について述べよ。

<NMR 分光>

- (a) NOE 効果について、より詳細なメカニズム、或いは、NOE 効果を用いた具体的な研究例を調べよ。
- (b) NMR 分光法は、現在でも日々、新しい測定法が報告されている。NMR 分光法には、どのような測定法があるか、調べてみよ。
- (c) 他の分析手法と比べた時の、NMR 分光の長所と短所を述べよ。
- (d) 大学や研究所の研究機関以外でも NMR 分光は多く活用されている。社会や企業での NMR 分光の活用例を調べて記述せよ。

4. 参考文献

- ・イオン液体研究会監修、『イオン液体の科学 新世代液体への挑戦』、丸善出版（2012 年）
- ・D. R. MacFarlane et al., “Fundamentals of Ionic Liquids: From Chemistry to Applications” Wiley (2017)
- ・竹内敬人, 他, 『初歩から学ぶ NMR の基礎と応用』, 朝倉書店 (2005 年)
- ・荒田洋治, 『NMR の書』, 丸善 (2000 年)
- ・M. H. Levitt, “Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance” Wiley (2008)