

微流體射入分析系統鉯離子感測器之製作

The preparation of Cs⁺ ion sensor

計畫編號：NSC-88-2218-E-007-006 7

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：李紫原 國立清華大學材料科學中心

一、中文摘要

選取具有離子選擇性攜帶行為的 TBEA 為離子感測器的感測 ligand，首先將 diketene adduct 催化成 TBEA(3,3'-thiobisethyl acetoacetate)，再利用 SAM 的技術將 TBEA 固定於感測電路金的表面，製作 Cs⁺ 離子感測器原件。

關鍵詞：感測器, TBEA, CHEMFET

Abstract

TBEA(3,3'-thiobisethyl acetoacetate) are affective cation carriers in basic solution. In the single ion system the greatest selectivity for Cs⁺ is shown by the TBEA(3,3'-thiobisethyl acetoacetate). We prepare the Cs⁺ ion sensor for the micro flow injection system by using TBEA as the sensor ligand. At first, TBEA was prepared and then was chemisorbed on gold films supported by quartz substrates for surface analyses. The TBEA was also chemisorbed on gold surface of CHEMFET device for the sensitivity test.

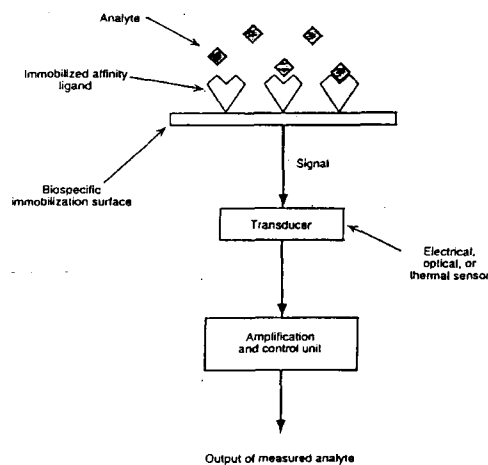
Keywords: CHEMFET, sensor, TBEA, Cs⁺

二、緣由與目的

本計畫之目的在發展微流量射入系統之感測器原型，一旦此原型可被確認具有感測某些特定物種之能力，便可利用微機電之技術將其微小化成為微流量射入系統之監控組件。

感測組件之發展是利用生物感測器的觀念(圖一)，在基材上固定(immobilize)一

層具有選擇性親和力的 ligand 以分析待測物。當待測物與 ligand 之間產生交互作用，可產生一輸出訊號經由 transducer 進入處理器，進行分析。



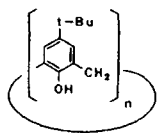
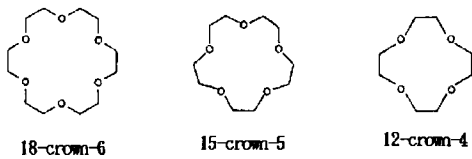
圖一

文獻上已有許多關於固定親和性 ligand 於基材上的報導，其方法大致可歸納為二(一)共價結合(二)吸附作用。本計畫所要發展的是較新穎的 SAM(self-assembled monolayer) 技術，是利用共價結合將選擇性親和力 ligand 固定於基材上。最近 Whiteside 等人做了一系列關於 thiols 或 disulfides 化合物與金表面自發形成具有 Au-S 共價鍵的 monolayer，這種以 SAM 技術所成長的 monolayer 具有一致的方向性(orientation)，同時 Au-S 之間的共價鍵結也比傳統以物理吸附(physisorbed)方法所形成的穩定。這兩種特性都是理想的感測器所必須具備的，也是本計畫選用此種方法的原因。

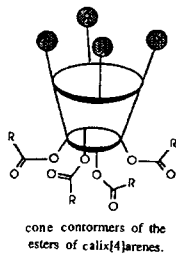
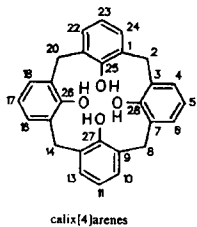
最近 Galla 等人報導了，具有硫基取代之 cyclodextrin(CD)衍生物與金表面所形成之 SAM，具有偵測 2,6-TNS 之能力。

Crown ether, cyclodextrin(CD), calixarene 都是屬於具有孔洞的分子，他們的結構可分別列於下：

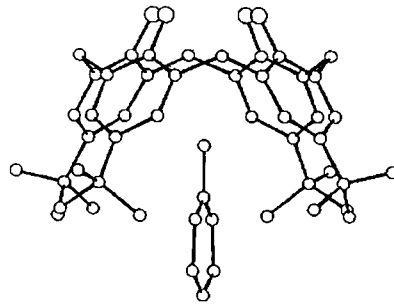
crown ether



$n = 4$
 $n = 6$
 $n = 8$

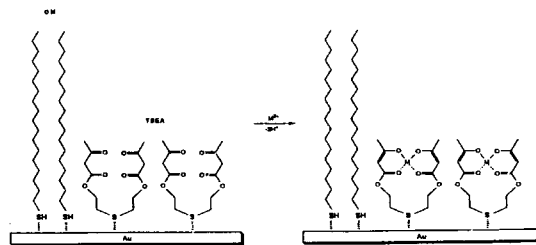


物如下圖所示



(1:1) Complex of *p-tert-butylcalix[4]arene* with toluene.

TBEA(3,3'-thiobisethyl acetoacetate) 此化合物是含有雙螯配位基的硫化物與 calixarene 非常相像，可以成為對特定物種的捕捉劑。



合成此類化合物，將其固定於基材表面，再與特定電路連接以製作感測器。

由於此類化合物具有孔洞，因此對於大小適當的分子或離子具有捕捉效應，因此化學家嘗試以此類化合物的衍生物做為溶劑捕捉劑或選擇性的離子攜帶者。以 calixarene 為例，*p-tert-calix[4]arene* 可捕捉氯仿、苯、甲苯，*p-tert-calix[6]arene* 可捕捉氯仿、甲醇，而 *p-tert-calix[8]arene* 可捕捉氯仿。其中 *p-tert-calix[4]arene* 和 *p-tert-calix[6]arene* 將捕捉物緊緊抓住，即使加熱或抽真空也不易脫離。但 *p-tert-calix[8]arene* 由於中間的洞太大，只能將氯仿鬆鬆地捉住，稍微加熱氯仿就會流失。*p-tert-calix[4]arene* 捕捉甲苯所形成的錯和

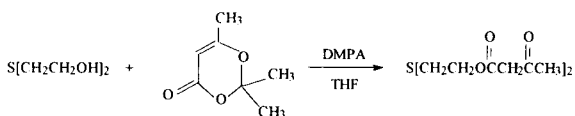
本研究將選用 TBEA(3,3'-thiobisethyl acetoacetate) 此化合物是含有雙螯的配位基的硫化物可以進行 SAM 的合成披覆於基材表面，製作感測薄膜。

本研究也將選用 *p-tert-calix[4]arene* diester 為 Cs^+ 離子之感測 ligand，經修飾將 diester 轉換成為硫化物以進行 SAM 的合成製作感測薄膜。而感測電路部份我們將以 CHEMFET 的方式來製作。

三、實驗步驟

1. TBEA 之合成

將 Diketene adduct 與 2,2'-thiobisethanol 混合再以 DMAP (4-dimethylaminopyridine) 催化反應進行製作 TBEA。在冰浴下將 Diketene adduct 與 2,2'-thiobisethanol 混合於 THF 溶液中攪拌 2 小時，除去冰浴繼續於室溫中攪拌 12 小時，將溶劑 THF 除去，可得橘紅色殘渣。



2. TBEA 之分離

將所得橘紅色殘渣以快速色層分析的技術進行分離，以 ethyl acetate 和 n-hexane 為提沖劑，可得黃色液體。此黃色液體將進行第二次分離，以 MeOH 和 CH₂Cl₂ 為提沖劑，可得無色至淺黃色黏稠液體即為純的 TBEA。

3. 感測薄膜成長

將所得的 TBEA 溶於 bicyclohexyl(BCH) 與 CHCl₃ 的混合溶液中製成 TBEA 浸泡液。將鍍金的矽晶片或石英片浸泡其中，約 4 小時即可得到單層覆蓋 TBEA 的矽晶片或石英片。覆蓋在石英片上的樣品，將以 QCM 偵測薄膜的覆蓋優劣，進一步進行離子吸附能力的測試。覆蓋在矽晶片上的樣品，將提供主計畫進行微流體射入分析系統的製作。

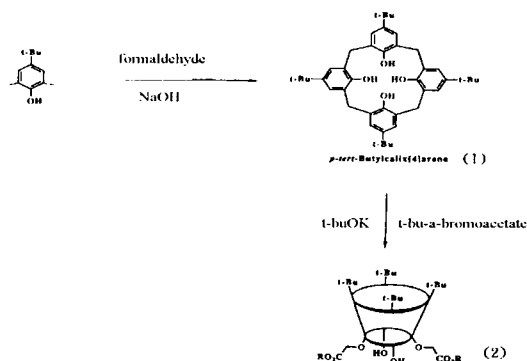
4. 感測 ligand 化合物(3)之合成

p-tert-butyl-calix[4]arene diester(2) 之合成

p-t-butyl phenyl, 37% formaldehyde, 0.0045 當量的 NaOH 混合加熱至 110~120 °C 2 小時，可得一黏稠前驅物。將此前驅物在 diphenyl ether 中回流 2 小時後，將混合溶液冷卻、過濾而後在甲苯中再結晶，可得 *p-t-butyl-calix[4]arene(1)* 的白色粉末。

末。

將 *p-t-butyl-calix[4]arene(1)*, *tert-butyl α-bromoacetate* 和 potassium *tert-butoxide* 混合於 THF 溶液中加熱，即可得 *p-t-butyl-calix[4]arene diester(2)*。

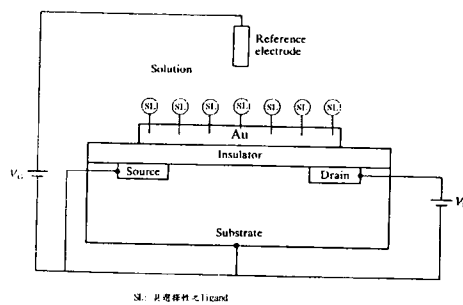


*p-tert-butyl-calix[4]arene diester(2)*之修飾

將化合物 (2) 與 1,10-decanedithiol, K₂CO₃ 混合於 DMF 溶液中，於 40°C 之下攪拌，即可得硫化衍生物(3)。

4. 感測電路之設計

而感測電路部份我們將以 CHEMFET 的方式來製作其製作設計圖如下所示：

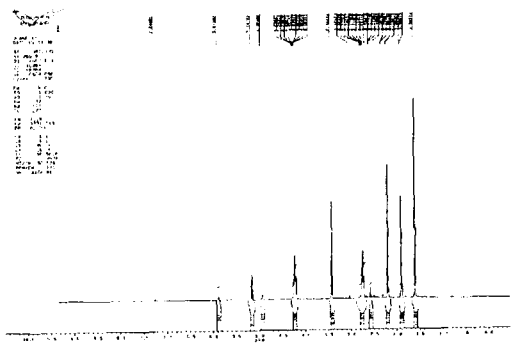


四、研究結果

本研究為兩年期計畫，本年度進行感測薄膜材料之合成。目前合成分離均已完成。已取得足夠量之 TBEA 準備進行感測薄膜之成長及離子吸附能力之測試。

此項感測材料之感測原理，是利用 TBEA 上四個 C=O 官能基與金屬離子形成螯型鍵結的能力。其合成方法是將雙硫醇上的 OH 基與 diketene 反應生成 C=O 官能基，此反應之副產物為雙硫醇上只取代一個硫醇的雙 C=O 化合物，此化合物不具備形成螯型鍵結的能力，因此無法抓取金屬離子，必須將其分離除去否則會降低薄膜的感測靈敏度。本研究中經快速色層分析技術分離所得的 TBEA 相當純淨。產率相對於雙硫醇的用量大約是 50%。現將反應前後的 ^1H ， ^{13}C 光譜列於下。

經過快速管柱色層分析所得之純 TBEA 的 ^1H 光譜



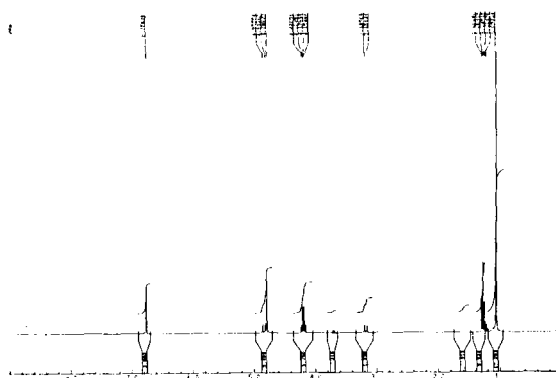
由此光譜可以判斷 TBEA 的純度相當不錯可以直接使用，不需進一步純化。

接下來的工作是進行薄膜的成長與 QCM 之測試。

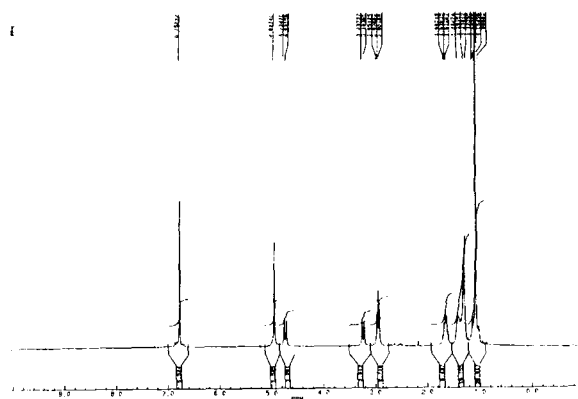
感測 ligand 化合物(3)之合成
p-t-butyl-calix[4]arene diester(2) 之合成

將 p-t-butyl-calix[4]arene(1)，tert-butyl α -bromoacetate 和 potassium tert-butoxide 混合於 THF 溶液中加熱，即可得 p-t-butyl-calix[4]arene diester(2)，產率約為 50%。

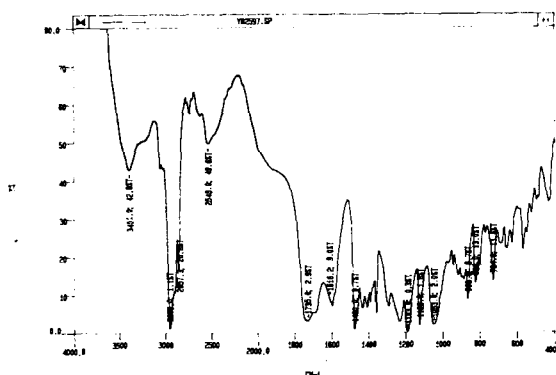
化合物(2) 之 ^1H 光譜，如下示。



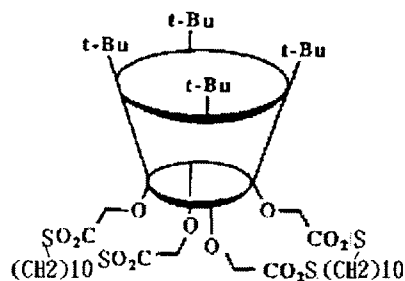
進一步將化合物(2) 與 1,10-decanedithiol， K_2CO_3 混合於 DMF 溶液中，於 40°C 之下攪拌，即可得硫化衍生物。其光譜結構如下所示。



其紅外線光譜圖如下所示：



化合物(2) 與 1,10-decanedithiol 反應，並不如預期得到化合物(3)，或許是因為 S-H 鍵活性太佳，1,10-decanedithiol 中的兩個 S-H 鍵均參與反應。形成籃狀化合物。其結構如下所示。



由於此化合物為具有孔洞的籃狀結構，具有捕捉分子的能力，我們仍將嘗試以此化合物固定於基材表面作為離子捕捉劑的可行性。

過去文獻中，探討此類感測分子成膜及功能均以循環伏特安培法量測之。本研究將以微量天平量測之。經實驗得知，此方法確實可產生明顯之變化。但是，所測之樣品尚不夠多，其規律性並不顯著，期待更多之樣品，做進一步的分析。

五、參考文獻

1. C. D. Guutsche, B. Dhawan, K. H. No, and R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103.3782.
2. M. Coruzzi, G. D. Andreotti, V. Bocchi, A. Pochini, and R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1133.
3. G. D. Andreotti, R. Ungaro, and A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 3, 705.
4. R. M. Izatt, J.D. Lamd, R.T. Hawkins, P. R. Brown, S. R. Izatt, and J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 1782.
5. S. R. Izatt, R. T. Hawkins, J. J. Christensen, and R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 110, 6811.
6. Biosensors Fundamentals and Applications Edited by A. P. F. Turner, I. Karube, and G. Wilson, Oxford

University Press, New York, **1987**.

7. Rubinstein, I., Steinberg, S., Tory, Y., Shanzer, A., and Sagiv, J. *Nature* **1988**, 332, 426.
8. Abraham Ulman, *Thin Films Organic Thin Films and Surfaces*, Academic Press, New York, **1995**.

敬啟者：

此份成果報告最近發現並未激文成功
故改以書函激文。

計劃主持人

李紫原上