

学 位 論 文 題 名

Potentiometric Discrimination of Organic and Inorganic
Anions Based on the Host Functionality of Lipophilic
Macrocyclic Polyamines at Liquid Membrane Surfaces

（液膜界面における脂溶性大環状ポリアミンの
ホスト機能に基づく有機及び無機アニオンの電位応答識別）

学位論文内容の要旨

試料溶液中の特定のイオン種の濃度を膜電位の変化によって検出するイオン選択性電極 (ISE) は, *in situ*において目的イオンの濃度（正確には活量）を測定することが可能であり, 医療・工業・環境分析等, 様々な分野において重要な分析法の一つとなっている。中でも液膜型 ISE は, 目的化学物質に応じて多様な感応素子を選ぶことができる汎用性を持つ。近年, クラウン化合物及び非環状リガンドを中心とした様々な人工ホスト化合物が液膜型 ISE の感応素子として利用されるようになった。しかし, これらの研究は無機イオン特にアルカリ・アルカリ土類金属カチオンを目的とするものが中心である。無機アニオンを対象としたものもいくつか報告されているが, 現在, 有機化合物の構造識別に基づいた感度・選択性の優れた ISE の例は非常に限られている。

最近, 当研究室において広島大学医学部の木村らとの共同研究により, 脂溶性 N_5 大環状ポリアミン (ホスト 1) を感応素子とした高感度・高選択的な ATP センサーが報告された。このホスト 1 の特徴は, 環状に配列した窒素原子が, 液膜と試料溶液の界面において水溶液の pH に応じて逐次プロトン化を受け, 高い電荷密度を持ったポリカチオンとなることであり, その結果強い静電的相互作用により ATP^{4-} などのポリアニオンに対して選択的に高い電位応答を示すと考えられる。

申請者は、この脂溶性大環状ポリアミンの多価有機アニオンに対する電位応答性に着目し、より高感度・高選択的なセンサーを開発する際の、感応素子の分子設計に必要な基礎知見を得ることを目的として、ジカルボン酸ジアニオンの電位応答による構造識別（第2章）、ホストの窒素原子数、アルキル化位置、大環状構造の効果（第3章）を中心とした系統的な研究を行った。さらに大環状ポリアミン類による他の有機、無機アニオンに対する電位応答識別についても検討を行った（第4、5章）。

ホスト1を含む液膜型電極はジカルボン酸の幾何異性体、位置異性体など基本的な構造を持つアニオンゲストに対して、固定された二カ所の負電荷が接近しているゲストに対してより大きな電位応答を示した。直鎖状同族体に関しても同様に負電荷が接近したもののに対してより大きな電位応答を示すが、選択性は低かった。これは、負電荷の位置が固定されていないためと考えられる。このようにホスト1は、ゲストの電荷の大きさのみならず、電荷の集中度の差を膜電位応答により識別できることが明らかとなった。

ホスト分子の構造的要因が電位応答識別に及ぼす影響を明らかにするために窒素原子数の異なる脂溶性大環状ポリアミン（それぞれホスト1～3）を含む液膜型電極による各種有機アニオンに対する電位応答を比較した。ホスト1は最大の膜電位変化を示し、感度、選択性とも優れていたが、ホスト2は何れのゲストに対しても最も電位応答が弱かった。ホスト3はホスト2よりも強い電位応答を示し、ゲストの種類によってはホスト1と同程度の応答を示した。

脂溶化のためのアルキル基導入位置について検討するために、ホスト2（C-アルキル体）と同じ4個の窒素原子を含む2種類の環サイズのN-アルキル体（ホスト4、5）を合成した。ホスト4を含む液膜型電極はすべてのゲストに対して電位応答が非常に弱く、また選択性も低かった。環サイズの大きなホスト5ではホスト4よりは大きな電位応答がみられたがホスト2に比べると応答は一般的に小さかった。これらの結果は窒素原子への長鎖アルキル基の導入による、錯形成の阻害に起因すると考えられる。

大環状構造の効果について検討するために、非環状 N_4 ホスト9を合成した。ホスト9は、ジカルボン酸類に対して環状 N_4 ホスト2と同程度の電位応答を示した。しかし、 ATP^{4-} 、 ADP^{3-} に対する応答は小さかった。このことから、ゲストがジアニオンの場合はホストのプロトン化の程度、多価アニオンの場合は大環状構造に伴う高い電荷密度

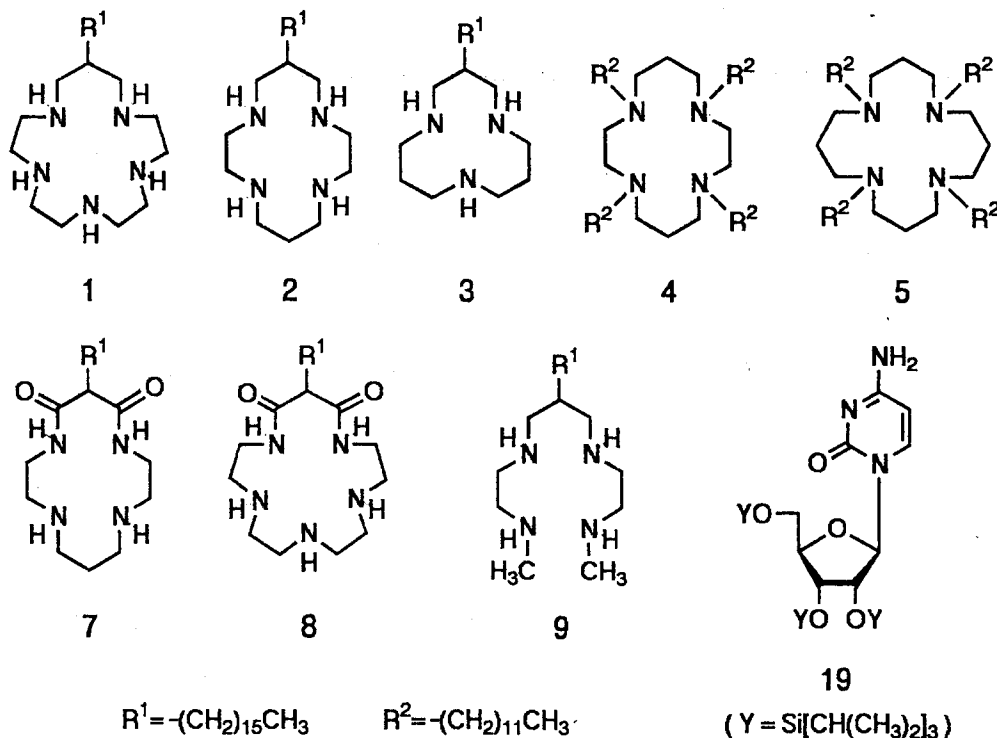
が重要であると考えられる。また、ホスト9の選択性はホスト2よりも低かった。柔軟な構造の非環状のホストでは電荷が分散するため、ゲストの構造の違いが電位応答の大きさに反映されず選択性の低下を招くと考えられる。

二種類の異なる機能を持つホストを含む液膜によりAMP²⁻、GMP²⁻の塩基部の違いによる識別を試みた。静電的相互作用が比較的弱いホスト2、7とシトシン誘導体(19)とを組み合わせた場合に、シトシンと相補的な関係にあるGMP²⁻に対してより大きな膜電位変化が観測された。また、ホスト1を含む電極はカテコール類に対して、それらが水相バルク中で電荷を持たない中性型で存在するようなpH条件下において、負の電位応答を示すという興味深い挙動を見出した。

ジオキソ型大環状ポリアミン7、8を含む液膜型電極による遷移金属シアノ錯体に対する電位応答を比較すると、平面四配位型錯体に対してのみ応答がみられ、正八面体六配位型錯体に対しては有意な応答が得られなかった。

以上の一連の系統的研究により、ポリアミン系ホストによる有機アニオンゲストに対する電位応答識別に重要ないくつかの要素が明らかとなった。これらの知見は、ポリアミン系ホストを基盤として様々な有機・無機アニオン選択性電極の感応素子を分子設計する際に重要な指針となることが期待される。

(文中で用いた化合物番号は、学位論文と同一の番号を使用)



学位論文審査の要旨

主査	教授	横川 敏雄
副査	教授	佐々木 陽一
副査	教授	魚崎 浩平
副査	教授	喜多村 昇
副査	教授	梅澤 喜夫 (東大)
副査	助教授	小田嶋 和徳 (東大)

学 位 論 文 題 名

Potentiometric Discrimination of Organic and Inorganic Anions

Based on the Host Functionality of Lipophilic Macrocyclic

Polyamines at Liquid Membrane Surfaces

(液膜界面における脂溶性大環状ポリアミンのホスト機能に基づく有機及び
無機アニオンの電位応答識別)

ホスト-ゲストの化学に見られる分子レベルでの識別は、特定の成分を選択的に検出し定量する分析化学において、概念の上で画期的な進歩をもたらした。特にイオン選択性電極に組み込んで汎用の電氣的測定に供する手段を組み合わせるのが有効で、各方面で精力的に試みられている。

申請者は、試料溶液をホスト分子を含む有機相と接触させた時、目的イオンがホストと錯形成をして有機相に移る性質に着目し、錯形成の選択性に基づいて電池の電位を発生させ検出・定量を可能にする条件を組織的に検討し、ホストの望ましい分子構造について興味ある成果をあげた。従来の研究では主として金属陽イオンの検出が主であったが、本研究では有機・無機の陰イオンを対象としている点も特徴で、各種多塩基酸の分別定量の上で重要な知見を得たものと評価される。

論文は8章からなる。第一章の序論において、大環状ポリアミン(1)がATPに

選択的に応答する事実注目し、ホストとしてのポリアミンの多様な構造と合致するゲストの選択性が、主題の研究を進める動機となった経緯について述べている。またホスト-ゲストの組み合わせによる錯形成を(1)感度(2)選択性(3)直線性、(4)応答時間の基準により、良否を検討した次第について述べている。

第二章では大環状ポリアミン(1)をホストの例として、有機分子内に二つのカルボン酸基を含む広い各種ゲストについて比較して研究の方向を示している。直鎖状の末端の場合や、シス、トランス異性体のフマル酸、マレイン酸、またベンゼン環内、オルト、メタ、パラの位置異性について応答を比較している。結論とし、二つのカルボン酸基が近い位置にある時、応答が高いことを明らかにした。

ホストの環状アミンの構造の効果を調べた第三章では、環の中の窒素原子の数を変えたり、脂溶性をもたせる目的で附加するアルキル基の結合部位を直接窒素原子にするのと炭素原子に結合させる場合を比較している。この間、入手できない新しい試薬について自ら合成する等の努力をしており高く評価される。環内の窒素数は多い程、酸性に依じてのプロトン化の陽電荷集中が効果的であること、アルキル鎖は直接アミノ基に結合していると立体障害を起こすなどを見出している。環構造についても C_2 鎖で窒素を繋いだ時と C_3 毎に繋いだ時とを比較した。直鎖の非環状では著しく性質が劣ることがわかった。この場合種々の試薬で比較した結果、(1)均一溶液とは違って応答はする、(2)しかし、電荷の集中がないので応答は小さく、(3)ゲストの電荷が違っても選択性がないこと、など重要な結果を得て環状が必要条件であることを確かめている。

第四・五章では静電効果以外の要因の可能性を探る目的でシトシンを含むホストでATP類の応答を調べ、また立体構造の識別を調べる目的で無機のシアン化物錯体について比較している。第六章では結論を、第七章では実験の詳細について記述している。

申請者は本研究において、8種類の大環状と9種類の非環状ポリアミンを対象として、液膜型イオン選択性電極のホストとし、ATPなど核酸をも含む各種多塩基酸を水溶液中のゲストとし、電位応答を調べた。これらの研究を通じて、主として取り扱った有機のジカルボン酸のみならず、(1)平面型と8面体型のシアン化物錯体の識別、(2)OH基をもつ中性分子群への展開、(3)核酸を含む系では、リン酸基と核

酸塩基を識別する二つの機能をもたせたホスト-ゲストの組合わせへの展望を拓いた。
今後注目される高感度、高選択性の感応素子を分子設計する上で重要な知見を得たものと評価される。

これらの論文内容の多くはすでに国際的学術雑誌に掲載されていて高い評価を得ている。以上から主査並びに副査一同、申請者が博士（理学）を受けるに十分な資格あるものと認めた。

