

令和元年5月23日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05811

研究課題名(和文) 多分岐高分子の分子包接特性を利用した液液界面の反応制御と分光計測への応用

研究課題名(英文) Charge transfer control at liquid/liquid interfaces and spectroscopic analysis based on molecular association with dendritic polymers

研究代表者

永谷 広久 (Nagatani, Hirohisa)

金沢大学・物質化学系・教授

研究者番号：90346297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機分子やキレート配位子に対する種々の多分岐高分子(デンドリマー、デンドリグラフトポリマー、ハイパーブランチポリマー)の包接特性を分光電気化学的に検討し、分離化学、ナノ材料合成、生体膜のモデル反応場などで重要な液液界面における電荷移動反応の制御に応用した。溶液相ではイオン性官能基に起因する静電相互作用が包接特性に支配的に影響し、多分岐高分子が特異反応場として機能することを見いだした。一方、液液界面では、静電相互作用に加えて多分岐高分子や被包接化学種の界面吸着性が大きく寄与し、相間分配と界面反応の機構が変化することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分析化学の分野でほとんど応用が進んでいない多分岐高分子による分子包接特性を系統的に研究することにより、多分岐高分子がイオン性化学種と特異な相互作用を生じることを明らかにするとともに、分離化学で重要な液液分配系における物質の相間移動や界面反応の制御に必須の知見を得ることができた。本研究で得られた知見は、効率的な分離・計測システムなどの分析化学分野における重要性に加え、医薬品に含まれるイオン性薬剤や生理活性物質のドラッグデリバリーシステムの開発にも応用可能である。

研究成果の概要(英文)：Molecular association of various organic molecules and chelating agents with dendritic polymers such as dendrimer, dendrigraft polymer and hyperbranched polymer, was spectroelectrochemically analyzed in detail. The dendritic polymers were applied to control charge transfer reactions at the liquid/liquid interface as an important reaction field for separation, nanomaterial formation, biomimetic reaction analysis and so on. The association between ionic species and dendritic polymers was dominantly affected by the electrostatic interaction in solution where the dendritic polymers provide a specific micro-reaction field. In addition at liquid/liquid interfaces, the interfacial activities of both the dendritic polymer and associated species significantly influenced the phase transfer and interfacial mechanisms.

研究分野：分光電気化学

キーワード：デンドリマー デンドリグラフトポリマー ハイパーブランチポリマー 液液界面 分光電気化学 金ナノ粒子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

混じり合わない二種の液体の境界領域(液液界面)における化学種の物質移動や吸着状態の解明は、溶媒抽出や機能性薄膜合成における反応機構を理解する上で非常に重要である。とくに電気化学的に分極された液液界面では、界面電位差が物質輸送の駆動力として作用するため、電荷(イオン、電子)移動や吸着反応の電位依存性を明らかにできれば、界面反応の制御が可能となる。また、液液界面は、分離・検出の反応場としての分析化学的な重要性に加え、生体膜のモデル反応場として膜表面における薬物動態の研究にも利用されている。

デンドリマーに代表される多分岐高分子は、三次元枝分かれ構造を持つ有機ナノ構造体である。官能基に依存して正負の電荷が分子表面や内殻に局在化するため、共存イオンに対して特異な相互作用を生じ、薬剤キャリア、生体高分子のモデル化合物などとして、主に医学・生化学分野で研究が進められてきた。これまでに研究代表者は、Polyamidoamine (PAMAM) デンドリマーのイオン性色素に対する包接挙動を研究し、分子包接が溶液条件と被包接分子の構造に大きく影響されることを明らかにしてきた[Nagatani *et al.*, *Langmuir* **2010**, 26(22), 17686-17694.; Nagatani *et al.*, *Langmuir* **2014**, 30(3), 937-945.]。とくに、多点相互作用が生じる多価イオンや中心金属への軸配位が可能な錯体では、デンドリマーによる包接安定性が向上し、プロトン付加や金属解離反応を抑制する分子カプセル(保護剤)として機能することを見いだした。さらに、液液界面ではデンドリマーの界面濃縮や分子包接・放出過程が電気化学的に制御できることを明らかにし、色素分子の包接を通じた光誘起電子移動反応の高効率化にも成功した[Nagatani *et al.*, *Langmuir* **2015**, 31(22), 6237-6244.]。

2. 研究の目的

本研究では、多分岐高分子の有機分子に対する包接・放出挙動が、分子の荷電状態や界面電位差に依存して変化することに着目し、高度な反応選択性を有する分離・抽出試薬、および内包分子の保護剤・相間移動キャリア(分子カプセル)として多分岐高分子を利用して液液界面における電荷移動反応の制御を行う。また、光機能性ナノ粒子と多分岐高分子の複合化を通じて分光試薬としての機能性を評価する。多分岐高分子の包接特性を利用することで、包接される機能性分子単独では実現の難しい高度な反応特異性を有する分光分析試薬や分子カプセルの開発と新しい分離・検出系の構築を目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

多分岐高分子の被包接分子に対する選択性と内包効率は、官能基のプロトン付加や空孔サイズ、被包接分子の電荷などに影響される。多分岐高分子として種々の末端基を有する PAMAM デンドリマー、生体適合性の高いアミノ酸から構成されるポリ-L-リシンデンドリグラフト、ビス-MPA ポリエステルハイパーブランチポリマーを比較検討した。多分岐高分子は分子カプセルとして十分なサイズを有する高世代の球状分子を用い、PAMAM デンドリマーについては、末端官能基(NH₂, COOH, OH)を変えて包接効率の pH 依存性および分子間相互作用(静電的・疎水的)を系統的に研究した。

被包接分子には、疎水性環境下で強い蛍光を生じる 8-アニリノ-1-ナフタレンスルホン酸(ANS)を蛍光プローブとして用いて多分岐高分子の分子構造と包接安定性の関係を明らかにした。また、多様な金属イオンと錯形成して分光計測に利用されるアニオン性の 8-キノリノール誘導体、生理活性物質であるフラビン誘導体やインドール誘導体、各種イオン性薬剤など多様な化学種を用いた。光機能性ナノ粒子との複合化には、プラズモン効果を生じる金ナノ粒子(AuNP)をクエン酸還元法によって合成して用いた。溶液内での多分岐高分子との相互作用は、吸光光度法、蛍光光度法、NMR を用いて多面的に検討し、電気化学制御下の包接特性評価や界面反応制御では、水 | 1,2-ジクロロエタン(DCE)界面で研究を実施した。水 - 有機相間の分配やイオン移動・吸着反応の機構について、独自に開発した電位変調蛍光(PMF)分光法と偏光変調全内部反射蛍光分光法を用いて詳細に解析した。

4. 研究成果

(1) 生理活性物質と多分岐高分子の会合特性と界面反応機構

種々の多分岐高分子の被包接分子に対する相互作用を比較検討するため、多分岐高分子として第 4 世代アミノ末端 PAMAM デンドリマーとビス-MPA ポリエステルハイパーブランチポリマーを用い、フラビン誘導体(リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、ルミクロム)やインドール誘導体(トリプタミン、セロトニン、5-ヒドロキシインドール酢酸)などの生理活性物質、各種イオン性薬剤分子を用いて水溶液中および電気化学的に分極した水 | DCE 界面における電荷移動反応を分光電気化学的に研究した。測定した多分岐高分子化合物の中でも、カチオン性の PAMAM デンドリマーは、水溶液および液液界面において中性およびアニオン性のフラビン誘導体と静電相互作用し、デンドリマーが分子キャリアとなってフラビン化合物が液液

界面を横切るイオン移動反応を生じることを確認した（図1）。一方、電荷を持たず中性種として水溶液中に溶存するビス-MPA ポリエステルハイパーブランチポリマーは、水相では明瞭な相互作用を示さなかったものの、液液界面においてフラビン化合物の界面吸着反応を効果的に阻害することを見だし、界面特異的に作用することが明らかになった。以上より、多分岐高分子と共存分子の分子間相互作用は、溶液相では静電相互作用、液液界面では静電相互作用に加えて化学種の界面吸着性が大きく寄与していることを明らかにした。

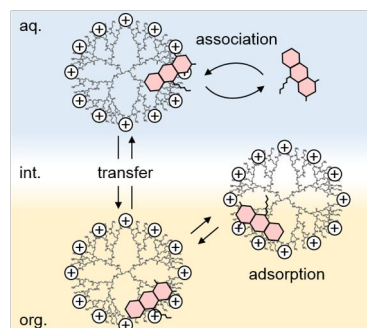


図1 デンドリマーによるFMNの包接と液液界面における反応機構

(2) デンドリグラフトポリマーによるアニオン包接挙動

多分岐高分子の分子包接特性を利用した薬剤キャリアやドラッグデリバリーシステムへの応用を考慮し、生体適合性の高いポリ-L-リシンデンドリグラフト (DGL) によるイオン性化学種に対する分子包接特性と液液界面における反応挙動を分光電気化学的に研究した。多分岐高分子との相互作用によって蛍光強度が増強されるアニオン性蛍光プローブであるANSを用い、水相における第2 - 4世代のDGL-G2 - G4について会合挙動を解析した。水相におけるDGL-ANS会合体の形成に起因するANSの蛍光強度の増強から、DGLがポリカチオン、ANSがアニオンとして存在するpH 2からpH 10付近の広いpH領域においてDGL-ANS会合体が形成されることを確認した（図2）。会合体形成はDGLの世代にも強く依存し、高世代のDGL-G4がアニオン種とより安定に相互作用することが明らかになった。さらに、PMF法による分光電気化学解析から、液液界面における会合反応の機構を解明した。DGL-ANS会合体は水 | DCE 界面で電位にตอบสนองして会合 - 解離平衡が変化し、放出されたANSアニオンが単独で界面を横切るイオン移動過程を生じることを明らかになった（図3）。DGL共存下のANSのイオン移動電位のシフトから、水相におけるDGLとANSの会合安定性を定量的に評価することができ、会合体形成によるGibbsエネルギー変化と会合定数を求めることにも成功した。

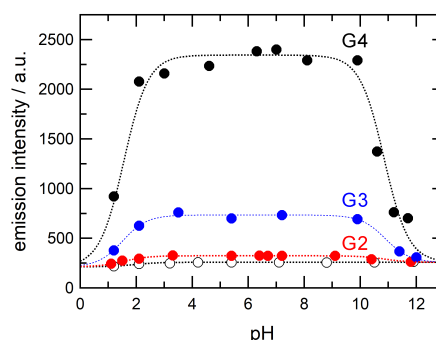


図2 DGL-ANS間の会合による蛍光増大のpH依存性

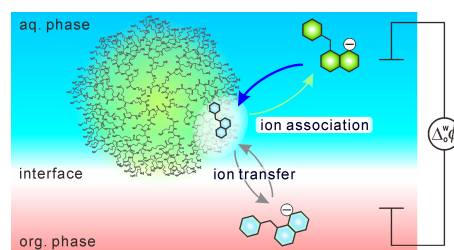


図3 DGL-ANS会合体の液液界面における会合とANSの相間移動反応

(3) 分光光度試薬の包接と錯形成および界面電荷移動反応

多分岐高分子の分子包接特性を応用した金属イオンの分離・検出反応系を開発するため、様々な金属イオンの高感度分光光度試薬として利用されている水溶性8-キノリノール誘導体とその金属 (Al(III), Zn(II)) 錯体を中心に研究を実施し、第4世代アミノ末端 (G4 PAMAM-NH₂) およびヒドロキシ末端デンドリマー (G4 PAMAM-OH) による分子間相互作用について分光電気化学的に研究した。アニオン性の8-キノリノール-5-スルホン酸 (QS) を用いた系では、強い蛍光性を示すAl(III)-QS錯体と無蛍光性のQS配位子の分光特性の変化から、デンドリマー共存下においてAl(III)-QS間の錯形成が促進されることを見だし、デンドリマーが水溶液中とは異なる特異なマイクロ反応場として機能することを確認した。さらに、水 | DCE 界面におけるPMF解析から、Al(III)-QS錯体の相間移動反応の電位がデンドリマー存在下で変化し、Al(III)-QS錯体が水相中でデンドリマーと会合して安定化されることが示された。内殻のみが正に帯電するG4 PAMAM-OH共存系では、デンドリマーとAl(III)-QS錯体のイオン会合体が電位に依存して相間移動すること、G4 PAMAM-NH₂共存系では、正に帯電したデンドリマーとAl(III)-QS錯体が界面領域で吸着を伴う特異的な相互作用を生じることをそれぞれ確認し、デンドリマーの末端官能基の反応性に依存してAl(III)-QS錯体の界面機構が大きく変化することを明らかにした。

(4) 光機能性ナノ粒子との複合化に関する研究

PAMAM デンドリマーの末端部位にチオール基を導入することにより、AuNP 表面にデンドリマーを化学修飾し、AuNP - デンドリマー複合体を合成することに成功した。AuNP-デンドリマー複合体は水溶液中で凝集体を形成し、蛍光プローブである ANS を添加すると AuNP を含まない系よりも蛍光強度が減衰したことから、AuNP - デンドリマー複合体に ANS が取り込まれて蛍光消光していると考えられる。AuNP 表面のデンドリマーによる有機分子の捕捉が示唆されたことから、デンドリマーに導入するチオール基の数やリンカーの長さ、デンドリマーの世代を最適化することにより、AuNP の局在プラズモンを組み合わせた高感度分光計測への応用の可能性が示された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Y. Higuchi, Y. Nishiyama, H. Nagatani, H. Imura, Anomalous Lanthanoid(III) Species Extracted with 4-isopropyltropolone and Neutral Ligands in an Ionic Liquid, *Monatsh. Chem.*, **2019**, in press.

H. Nagatani, M. Fujisawa, H. Imura, Mechanistic Analysis of Ion Association between Dendrigrift Poly-L-lysine and 8-Anilino-1-naphthalenesulfonate at Liquid|Liquid Interfaces, *Langmuir*, 査読有, **2018**, Vol.34, No.10, 3237-3243.

<http://doi.org/10.24517/00050466>

M. Hatakeyama, Y. Nishiyama, H. Nagatani, H. Okamura, H. Imura, Synergistic extraction equilibrium of lanthanoid(III) ions with benzoylacetone and a neutral ligand in an ionic liquid, *Solv. Extr. Res. Devel., Jpn.*, 査読有, **2018**, Vol.25, No.2, 79-89.

<http://doi.org/10.15261/serdj.25.79>

S. Yamamoto, H. Nagatani, H. Imura, Potential-Induced Aggregation of Anionic Porphyrins at Liquid|Liquid Interfaces, *Langmuir*, 査読有, **2017**, Vol.33, No.39, 10134-10142.

<http://doi.org/10.24517/00049543>

H. Sakae, M. Fujisawa, H. Nagatani, H. Imura, Molecular association between flavin derivatives and dendritic polymers at the water|1,2-dichloroethane interface, *J. Electroanal. Chem.*, 査読有, **2016**, Vol.782, 288-292.

<http://hdl.handle.net/2297/46717>

〔学会発表〕(計 30 件)

H. Nagatani, Potential-Induced Ion Adsorption and Association at Liquid|Liquid Interfaces as Studied by Light Polarization-Modulation Techniques, 5th Ertl Symposium on Catalytic & Adsorption Reactions in Chemical Processes, Gwangju, South Korea, 2018 (招待講演).

金井祥平, 永谷広久, 西山嘉男, 井村久則, 液液界面における PAMAM デンドリマーと水溶性 8-キノリノール錯体の分子間相互作用, 第 64 回ポーラログラフィーおよび電気分析化学討論会, 彦根市 (長崎県), 2018.

S. Kanai, H. Nagatani, Y. Nishiyama, H. Imura, Molecular Interaction between Metal Complexes of 8-Quinololinol-5-sulfonate and PAMAM Dendrimers at Liquid|Liquid Interfaces, 4th International Symposium on Center of Excellence for Innovative Material Sciences Based on Supramolecules, Kanazawa, 2018.

山本 翔, 竹山真梨恵, 西山嘉男, 永谷広久, 井村久則, 液液界面に吸着した水溶性 8-キノリノール錯体の電位依存配向特性, 第 78 回分析化学討論会, 山口市, 2018.

H. Nagatani, Molecular Encapsulation and Association of Ionic Species with Dendritic Polymers at Liquid|Liquid Interfaces, Ewha Chemistry and Nanoscience International Symposium (ECNIS) 2017, Seoul, South Korea, 2017 (招待講演).

S. Yamamoto, M. Takeyama, H. Nagatani, H. Imura, Adsorption Behavior of Water-Soluble 8-Quinololinol Complexes at Liquid|Liquid Interfaces, 3rd International Symposium on Center of Excellence for Innovative Material Sciences Based on Supramolecules, Kanazawa, 2017.

永谷広久, 液液界面におけるイオン移動・吸着反応機構の分光電気化学解析, 第 77 回分析化学討論会, 京都市, 2017 (依頼講演).

H. Nagatani, Molecular Encapsulation and Association of Ionic Species with Dendrimers at Polarized Liquid|Liquid Interfaces, PRiME 2016, Honolulu, HI USA, 2016.

藤沢政孝, 坂江広基, 永谷広久, 井村久則, 液液界面におけるポリ L-リシンデンドリグラフトによるアニオン性色素の包接挙動, 第 76 回分析化学討論会, 岐阜市, 2016.

〔その他〕

ホームページ等

<http://chem.s.kanazawa-u.ac.jp/anal/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：井村 久則

ローマ字氏名：IMURA, hisanori

所属研究機関名：金沢大学

部局名：物質化学系

職名：教授

研究者番号(8桁): 60142923

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。