

らびに HPLC でのカルニチン分析用蛍光ラベル化としての応用について述べている。得られた全ての誘導体の最大励起波長と最大蛍光波長は各々 350 nm、500 nm 以上を示した。また、最も強い蛍光強度を示した 2-メチルピリジン誘導体をラベル化剤として HPLC で分析したところ、検出限界 60 fmol で分析可能であった。

第 2 章では、*N*-アリル-1,8-ナフタルイミド類の合成と HPLC でのカルニチン分析用蛍光ラベル化剤としての応用について述べている。得られた誘導体のうち、最も強い蛍光強度を示した化合物の最大励起波長と最大蛍光波長は、各々 436 nm、524 nm であった。また、水添加時の蛍光強度の減少も抑制された。この化合物をラベル化剤としてカルニチンの HPLC に応用したところ、十分分析可能でありまた検出限界は 30 fmol であった。

第 3 章では、1,8-ナフタル酸無水物と *o*-フェニレンジアミンの縮合により得られたイミダゾール異性体の分離とこれらを用いた蛍光ラベル化剤への誘導、ならびに HPLC でのカルニチン分析用蛍光ラベル化としての応用について述べている。目的物の構造は HMBC により決定された。最大励起波長と最大蛍光波長は、各々 454 nm、508 nm であった。また、水添加時の蛍光強度の減少も抑制された。この化合物をラベル化剤としてカルニチンの HPLC に応用したところ、高感度分析が可能でありまた検出限界は 12 fmol であった。

第 4 章では、イミダゾールにキラル中心を導入したキラル分離用蛍光ラベル化剤の合成とシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するナプロキセンの HPLC での分離分析について述べている。ナプロキセンのラセミ体と蛍光ラベル化剤のジアステレオマーへの誘導は、縮合剤の存在下で容易になされた。また HPLC による分析では、短時間で良好な分離性が得られた。検出限界は、5 fmol で非常に高感度であった。

第 5 章では、ペリレン-3,4-ジカルボキシイミドにキラル中心を導入した、2 つのタイプのキラル分離用蛍光ラベル化剤の合成と、抗炎症、鎮痛作用を持つイブプロフェンとアラニンメチルエステルの分離分析について述べている。これらのラベル化剤の最大励起および最大蛍光波長は、おおよそ各々 500 nm および 550 nm であった。HPLC による分析では、ラセミ体のイブプロフェンとアラニンメチルエステルは良好に分離され、検出限界は各々 1 および 13 pmol であった。

以上のように、本論文は微量成分分析用の新規な蛍光ラベル化剤の合成と応用に関する研究をまとめたものである。

論文審査結果の要旨

本論文は、新規蛍光化合物の合成とそれらの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)での蛍光ラベル化剤への応用についてまとめたものである。

第一章では、 α, β -不飽和カルボニル化合物と 3-シアノ-2-メチルピリジン誘導体の合成、およびそれらの蛍光スペクトルについて検討している。得られた全ての誘導体の最大励起波長は 350 nm 以上、最大発光波長は 500 nm 以上であった。最も強い蛍光強度を示した 3-シアノ-2-メチルピリジン誘導体をラベル化剤として、成人病との因果関係が予想されるカルニチンの HPLC 分析を行ったところ、良好なクロマトグラムを得ることができた。カルニチンの検出限界は 60 fmol であった。

第二章では、*N*-アリル-1,8-ナフタルイミド類の合成と HPLC でのカルニチン分析用蛍光ラベル化剤への応用について述べている。得られた誘導体のうち、最も強い蛍光強度を示した化合物の最大励起波長と最大蛍光波長は、それぞれ 436 nm および 524 nm であった。逆相クロマトグラフィーでは移動相に水が存在する。したがって、蛍光強度におよぼす水の影響は重要である。この化合物では、水添加時での蛍光強度の減少は抑制されることがわかった。この化合物をラベル化剤としてカルニチンを HPLC 分析したところ、良好なクロマトグラムが得られ、検出限界は 30 fmol であった。

第三章では、4-プロモ-1,8-ナフタル酸無水物と *o*-フェニレンジアミンの縮合によるイミダゾール誘導体の合成とこれを用いたカルニチンの分析について検討している。この合成方法では、2種類のイミダゾール類の異性体が生成した。それらを HMBC 法により構造決定している。その結果、アルキルアミノ基が 4 位に置換した誘導体が 3 位に置換したものよりも約 100 倍も強い蛍光強度を示すことがわかった。この化合物の最大励起波長と最大蛍光波長は、それぞれ 454 nm および 508 nm であった。また、アセトニトリル中での水の割合が 70%まで蛍光強度の低下が見られなかった。この化合物をラベル化剤としてカルニチンを HPLC 分析したところ、検出限界は 12 fmol であった。

第四章では、第三章で合成した 4-位にアルキルアミノ基を有するイミダゾール誘導体にキラル部位を導入し、キラル分離用蛍光ラベル化剤を開発している。この化合物を用いて、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するナプロキセンの HPLC での分離分析を行った。ナプロキセンのラセミ体と蛍光ラベル化剤は縮合剤の存在下で容易に反応し、対応するエステルを生成した。次に、この生成物を HPLC で分析したところ、短時間でジアステレオマーを良好に分離することができた。検出限界は 5 fmol で、非常に高感度であった。

第五章では、高い蛍光量子収率を有するペリレン-3,4-ジカルボキシイミドにキラル部位を導入し、カルボン酸およびアミン用のキラル分離用蛍光ラベル化剤の合成を行っている。これらのラベル化剤の最大励起および最大蛍光波長は、それぞれ 500 nm および 550 nm であった。

カルボン酸分析用化合物で、抗炎症、鎮痛作用を持つイブプロフェンの分析を行ったところ、対応するジアステレオマーを良好に分離することができた。検出限界は 1 pmol であった。アミン分析用化合物でのアラニンメチルエステルの分離分析においても対応するジアステレオマーを分離することができ、検出限界は 13 pmol であった。

以上のように、本論文は新規な蛍光化合物の合成、同定、および微量成分分析用蛍光ラベル化剤への応用に関する研究をまとめたものである。この研究は、学術上及び実用上非常に興味ある知見を含むものである。よって本論文は博士（工学）の学術論文として価値あるものと認める。

最終試験結果の要旨

平成13年1月29日に学位論文の内容および関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。