

Title	マススペクトロメトリーによる数種の薬物の構造解析
Author(s)	池西, 裕二
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37490">https://hdl.handle.net/11094/37490</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 【 5 】

氏名・(本籍)	いけ	にし	ゆう	じ
	池	西	裕	二
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	9317	号	
学位授与の日付	平成	2年	9月	10日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	マスペクトロメトリーによる数種の薬物の構造解析			
論文審査委員	(主査)			
	教授	北川	勲	
	(副査)			
	教授	今西	武	教授 岩田 宙造 教授 富田 研一

## 論文内容の要旨

マスペクトロメトリーは感度が高く、極微量の試料でも測定可能という長所を持ち、NMR, IR, UV法などと共に有機化合物の構造解析, 生体試料の分析に幅広く用いられている。しかし、マスペクトルに現われる各種イオンの生成の機構, すなわち質量分析装置内部で生じたイオンがどのように分解していくかという道筋は、まだよくわかっておらず、今までに測定された膨大なデータに頼っているのが現状である。

未知化合物の構造解析にマスペクトロメトリーを適用する際、予想される構造式から生じるはずのイオンが理論的に予想できれば、マスペクトロメトリーは構造決定に対し、より有力な手段になり得る。

著者は、環状構造を有することが多い医薬品の構造解析を正確かつ迅速に行なうためには、その基礎的研究として、電子衝撃イオン化法(EI法)における環状化合物の環結合開裂機構の解析が重要と考え、研究に着手した。

イオン源を出た後、検出器に到達するまでの間に分解する準安定イオン(メタステーブルイオン、略してMI)が構造解析研究に重要な情報を与えると考えてMIを測定し、その詳細な検討を行ない、イオン構造や開裂経路の確認・決定に利用した。

そして、開裂機構を分子軌道法などにより理論的に解析し、環結合開裂に影響する要因について、以下の有益な知見を得た。

まず、塩野義製薬(株)研究所において合成された $\beta$ ラクタム抗生物質である1-オキサセフェム類について、その7位アミド基側鎖の立体配置とマスペクトルの関係について研究した。

$\beta$ ラクタム環の開裂により生成するフラグメントイオンで、ジヒドロオキサジン環部分に水素の付加し

たイオンに着目し、その強度が7位アミド基側鎖の立体配置で変化することを見出し、その生成機構を立体構造と関連づけて解析した。

その結果、 $\beta$ ラクタム環の開裂自体は7位アミド基側鎖の立体配置の影響を受けず、7位アミド基水素のジドロオキサジン環への転位過程が影響を受けることによりイオン強度が変化することを明らかにし、分子軌道法 (CNDO法) によって裏付けることができた。

次に、6員環1,4-ジケトン構造を有する環状ジペプチド類を用いて、環結合開裂に対する側鎖部分の影響について検討した。

その結果、側鎖部分の開裂が環結合開裂よりも優先して進行することを明らかにした。

環結合開裂は側鎖部分の影響を受けず、最も構造の簡単な化合物である cycloglycyl glycine における結合開裂が基本であることを明らかにした。

さらに、環状ジペプチド類とはカルボニル基の位置の異なる6員環1,3-ジケトン構造で、環骨格にX ( $X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$ ) を導入した1-X-シクロヘキサン-3,5-ジオン類のマススペクトルにおける開裂経路をMIスペクトルの解析により明らかにした。そして、一連の環結合開裂で最初に起こるCO脱離および $\text{CH}_2\text{X}$ 脱離に対する1位Xの影響を明らかにするため、分子軌道法 (MNDO法) を用いて理論的な解析を行なった。

その結果、1位X及び3位カルボニル基の両方に対し、 $\alpha$ 開裂に相当するC(2)-C(3)結合の開裂により鎖状構造の開環分子イオンが生成すること、次いで、C(3)-C(4)結合、またはC(6)-X(1)結合の単純開裂によって、それぞれ $[\text{M}-\text{CO}]^{+\bullet}$ 、または $[\text{M}-\text{CH}_2\text{X}]^{+\bullet}$ が生成することを明らかにした。

そして、マススペクトルにおいて認められる $[\text{M}-\text{CO}]^{+\bullet}$ と $[\text{M}-\text{CH}_2\text{X}]^{+\bullet}$ の相対イオン強度は、分子軌道法で計算した各開裂経路の遷移状態 (それぞれ、CO、または $\text{CH}_2\text{X}$ の脱離過程) のポテンシャルエネルギーの大きさから予測される開裂反応の起こり易さと一致することを確認し、分子軌道法が結合開裂機構の理論的解析に利用できることを見出した。

最後に、マススペクトロメトリーを用いた薬物の構造解析研究の応用として、最もよく知られた生薬の一つであり、その含有成分の化学的及び生物活性研究が盛んに検討されている人参 (Ginseng Radix) から単離した4種の新規トリテルペンオリゴ配糖体の構造決定を行なった。

難揮発性、熱不安定性化合物に適したマススペクトル測定法であるliquid SIMSを用いて、そのMIスペクトルを詳細に解析し、構造既知オリゴ配糖体との比較を行なった。

そして、明らかになったフラグメントイオンの構造、および開裂経路を検討することにより、新規トリテルペンオリゴ配糖体の化学構造を決定した。

以上、マススペクトロメトリーを用いた薬物の構造解析研究における基礎的な問題を研究し、薬物の構造解析を行なう上での重要な知見を得た。さらに、MIスペクトルを用いたオリゴ配糖体の化学構造の決定により、その有用性を明らかにすることができ、基礎、応用の両面から、医薬物の構造解析研究に対して大きく寄与するところとなった。

## 論文審査の結果の要旨

マスマススペクトロメトリーでは、単位試料量当たりには得られる情報量は極めて多いが、スペクトルが一義的、論理的に予測できるには至っておらず、経験則が集積され体系化されつつあるのが現状である。

本論文では、マスマススペクトルを用いて薬物の構造解析を正確かつ迅速に行なうための基礎研究として、EI 法における $\beta$ -ラクタム、環状ジペプチド、置換シクロヘキサジオン等の環状化合物の骨格結合開裂機構を、MI スペクトル、精密マス測定データをもとに、分子軌道法も用いて解析し、結合開裂に影響する要因について、数々の新しい知見を得ている。さらにその応用研究として、liquid SIMS 法による人参サポニンの構造解析に成功している。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として、充分価値あるものと認められる。