

氏名(本籍)	しぎ 嶋	はら 原	あつし 淳
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	薬	第 297	号
学位授与年月日	平成元年	6月28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 質量分析法におけるプロトン付加イオンおよび二重項イオンの開裂に関する量子化学的研究

論文審査委員 (主 査)  
教授 山 中 宏 教授 原 田 一 誠  
教授 金 子 主 税

# 論文内容要旨

## 序

質量分析法は微量物質の検出・同定法として最も有効な手段の一つであり、今日その用途はきわめて多岐にわたっている。特に近年ガスクロマトグラフに連結して用いるGC/MSは、薬物の代謝経路や生体物質の生合成経路の解明、プロスタグランジンの構造決定、更に先天性代謝異常症の診断等、生化学、医学等の分野に広く用いられている。一方、基礎的な見地からは、質量分析器はイオンの開裂と反応を独立した系で具現する装置として重要である。そこには溶媒等まわりの環境に左右されない原子同士の結合開裂という化学における最も基礎的な現象が提示される。質量分析法の特徴は、正確な分子量が得られることと、イオンのフラグメンテーションから分子構造に関する情報が得られることである。フラグメンテーションの機構を解明することは構造解析に有効な指針を与えるばかりでなく、種々の形態の化学結合の成因に本質的な理解をもたらすと考えられる。

本研究は質量分析法において観測される系について、プロトン付加イオンおよび二重項イオンにおける結合の開裂と生成の量子化学的検討を行なったものである。プロトン付加イオンは化学イオン化法における親イオン ( $MH^+$ ) にあたるもので、第1章では半経験的分子軌道法MINDO/3を用い、 $MH^+$ の構造およびプロトン付加位置の違いによるフラグメンテーションの様式の違いを調べた。一方、二重項イオンは電子衝撃で生成するイオンであり、第2章では二重項イオンにおける直接開裂（一回の振動以内で起こる開裂）の可能性および $\pi$ 結合形成の成因についてのエネルギー解析を、非経験的分子軌道法 (ab initio法) により行なった。

## 第1章 プロトン付加イオンの平衡構造と開裂のポテンシャルエネルギー

緩和なイオン化法として用いられる化学イオン化法 (CI) は、試薬ガス分子と検体分子とのプロトン親和力 (PA) の差を利用し、プロトン付加した試薬ガス分子から検体分子へのプロトン移動により検体分子を $MH^+$ としてイオン化する方法である。この方法により生成したイオンの電子数は偶数であり、一重項基底電子状態にある。従来、プロトン付加イオンからのフラグメンテーションは主として最も安定な $MH^+$ から起こると考えられてきた。これを確かめるため、ここではプロトン付加位置の異なる $MH$ の安定構造を求め、その構造から起こる結合開裂の最低エネルギー経路のポテンシャルエネルギーを計算し、プロトン付加位置と開裂との関係を調べた。

### 1-1 n-Butane

飽和炭化水素のCIマススペクトルにおいては強い  $[M-H]^+$  ( $=[MH-H_2]^+$ ) のピークが観

測される。計算結果よりn-Butaneの安定なプロトン付加分子イオンにはC-H結合付加型(a)とC-C結合付加型(b)の二種類がある。炭素原子間のプロトン移動には約70kJ/molのエネルギー障壁がある。aではメチン基の炭素原子とH<sub>2</sub>分子が弱く三中心結合を形成した形をとる。aからのH<sub>2</sub>脱離のエネルギー障壁は30kJ/mol (C<sub>1</sub>またはC<sub>4</sub>に付加した場合) および11kJ/mol (C<sub>2</sub>またはC<sub>3</sub>に付加した場合) である。したがってプロトン移動よりH<sub>2</sub>脱離の方が起こりやすい。これはスペクトルに [MH-H<sub>2</sub>]<sup>+</sup> が強く現れることに対応している。

### 1-2 Aminopropanol

Aminopropanolには2つのヘテロ原子があり、そのいずれかにプロトンが付加したイオンが安定と考えられ、計算結果もそれを支持している。しかし、酸素原子に付加したイオン(c)から窒素原子に付加したイオン(d)への直接的なヘテロ原子間のプロトン移動反応にはほとんどエネルギー障壁が無いため、cからプロトンが窒素原子に移動し、より安定なdに変わることが予想される。メチレン基の炭素原子へのプロトン付加はn-butaneの場合と同様にH<sub>2</sub>分子を含む三中心結合となり、H<sub>2</sub>脱離には13kJ/molを要する。

一般にプロトン付加アミノアルコールの開裂には単純開裂の他、隣接基関与による閉環を伴う経路が考えられる。これを含め、6種の経路のポテンシャルエネルギー曲線を求めた結果、開裂のエネルギー障壁はH<sub>2</sub>O脱離で約120kJ/mol、NH<sub>3</sub>脱離で約240kJ/molであった。

CIにおいてMH<sup>+</sup>が得る最大エネルギーは試薬ガス分子と検体分子のPA差で与えられるため、プロトン付加位置に関わらず、遷移状態のエネルギーの高さが開裂の起こりやすさを決定する。計算結果では遷移状態の高さはH<sub>2</sub>O脱離の方がわずかに低く、CIおよびMIKESスペクトル上でH<sub>2</sub>O脱離ピークが優勢であることに対応する。閉環を伴う脱離反応の遷移状態の生成熱は、単純開裂の場合と等しいかまたは20~30kJ/mol高く、隣接基の寄与が小さいことを示唆する。

### 1-3 酢酸エステルおよびギ酸エステル

カルボン酸エステルにプロトンが付加する位置としてカルボニル酸素とエーテル酸素が考えられる。カルボニル酸素に付加したイオンをe、エーテル酸素に付加したイオンをfとする。BenoitとHarrisonの実験によればeはfより51kJ/mol安定である。eおよびfには更にいくつかの安定なコンホメーションが考えられ、それぞれについて構造最適化をおこなった。その結果、エチル、プロピル、イソプロピルエステルの全ての安定なコンホメーションにおいてeはfより約120kJ/mol安定である。

#### (1) 単純開裂

カルボン酸エステルのCI質量スペクトルの主なピークはRCO<sup>+</sup>、R<sup>+</sup>およびRCOOH<sub>2</sub>である。

プロトン付加酢酸エチルのC-O結合開裂に要するエネルギー障壁を計算すると、eから開裂する場合は400kJ/mol以上であるが、fからの開裂では50kJ/molである。したがって後者からのアルコール脱離が起こりやすい。O-R結合開裂の遷移状態の生成熱は、eからの開裂の方がfより43kJ/mol低い。よってC-O結合開裂の場合とは逆にeからの開裂が優先する。この結果は、開裂が必ずしも最も安定なMH<sup>+</sup>から起こるとは限らないことを示す、プロトンの1,3転位のエネルギー障壁はe→fの方向に236kJ/mol、逆方向に132kJ/molであるため、e,f間のプロトン転位は起こりにくく、開裂が優先する。

## (2) 水素転位を伴うオレフィン脱離

プロトン付加カルボン酸エステルの特徴的な開裂のひとつにオレフィン脱離がある。この開裂はアルキル部分からカルボン酸部分への水素転位を伴う。Harrisonらの行なった標識実験によれば、水素はアルキル基のいずれの部位からも転位し、プロピルエステルの場合、転位した水素の割合は、 $\alpha$ 位27%、 $\beta$ 位23%、 $\gamma$ 位50%である。これを三員環から七員環までの環状遷移状態を経ると仮定して計算を行ったところ、 $\beta$ 位からの転位がエネルギー的に有利であり、他の経路には高いエネルギー障壁が存在する。これは実験結果と大きく異なる。

そこでO-R結合の単純開裂により生成したR<sup>+</sup>から水素がカルボン酸部分へ転位する経路を仮定し、ギ酸プロピルについてポテンシャルエネルギーを求めた。その結果、この経路にはプロトンがオレフィンとカルボン酸にはさまれた形の安定な中間構造が存在し、単純開裂と同じエネルギー障壁でオレフィンが脱離し得ることがわかった。

オレフィン脱離が全てこの経路を通るとすると、転位する水素の割合を推定することが出来る。まず単純開裂によって生じたn-プロピルイオンは、 $\beta$ 位から $\alpha$ 位に水素が転位し、より安定なイソプロピルイオンに異性化する。エステルのn-プロピル基が標識されていれば、異性化後にカルボン酸部分に転位し得るメチル水素6個のうち標識は $\alpha$ 位2個、 $\beta$ 位1個、 $\gamma$ 位3個であるから、転位は $\alpha$ 位33%、 $\beta$ 位17%、 $\gamma$ 位50%となり、実測データに良く一致する。このことはプロトン付加エステルからのオレフィン脱離が上記の経路によって起こることを支持する。

## 第1章のまとめ

1. エネルギー障壁の比較より、プロトン付加炭化水素からはH<sub>2</sub>が、プロトン付加アミノプロパノールからはH<sub>2</sub>Oが脱離しやすいことがわかった。
2. プロトン付加カルボン酸エステルからのオレフィン脱離機構には、単純開裂に続く安定な中間構造を通る経路が存在することが判明した。
3. フラグメンテーションは必ずしも最も安定なMH<sup>+</sup>から起こるとは限らないことがわかった。

## 第2章 二重項イオンにおける結合の開裂と生成に関する2,3の考察

### 2-1 電子衝撃による有機イオンの直接開裂

化合物を電子衝撃 (EI) 法によりイオン化すると、生成した分子イオン $M^+$ はいろいろな電子状態をとり得る。この $M^+$ が結合開裂に至る過程は次のように信じられている。すなわち大部分の $M^+$ は結合開裂を起こす前に電子が再配列を起こして基底状態に落ち、そのとき放出されるエネルギーは各結合が振動を繰り返す間に統計的に各結合に分散し、最も開裂しやすい結合を中心に開裂する。

しかしイオン状態と分子状態における結合の平衡距離が大きく異なる場合、一回の振動以内の開裂 (直接開裂) が起こり得る。ここでは基底状態からの直接開裂の可能性について検討した。

分子の平衡距離において、垂直イオン化により生じた $M^+$ のエネルギー ( $V_1$ ) が開裂後の系のポテンシャルエネルギー ( $V_2$ ) より高い場合 ( $\Delta V = V_1 - V_2 > 0$ ) には直接開裂が起こり得る。定量的な議論を行なうため二次摂動まで電子相関を取り入れたMP2/6-31G\*法を用い、HF,  $CH_4$ ,  $C_2H_6$ ,  $CH_3OH$ ,  $C_2H_5NH_2$ の $\Delta V$ を求めた。その結果、炭化水素のC-H結合に於いては $\Delta V > 0$  (73kJ/mol) となるが、他の結合では $\Delta V < 0$  (-15~-70kJ/mol) であった。EIスペクトルで顕著なエチルアミンのC-C結合開裂に関しては $\Delta V = -30$ kJ/molである。これは $\beta$ 結合開裂が基底状態の分子イオンからの直接開裂ではないことを示唆している。

### 2-2 二重項イオンにおける二重結合の回転障壁

分子の幾何異性体を質量スペクトルを用いて見分けることは経験的に不可能とされている。これはイオン化により $\pi$ 電子が失われて二重結合性が弱まり、回転障壁が低くなるためと解釈されている。著者はこれを確かめるためエチレンイオンの二つのメチレン基の回転障壁を求め、中性分子のそれと比較した。計算は6-31G\*\*基底関数にMP3を用いて電子相関を取り入れた。

得られたエチレンイオンの最も安定な構造は $D_{2h}$ である。二つの等価なメチレン基の二面角を変化させていくと、直交 ( $90^\circ$ ) したとき最もエネルギーが高く、回転障壁は137kJ/molである。同様に中性分子について求めた回転障壁は272kJ/molであり、実測値 (273kJ/mol) と一致する。この結果から二重項イオンの場合、二重結合の回転障壁は中性分子の約半分となることが判明した。

### 2-3 エチレンイオンにおける $\pi$ 結合形成のエネルギー解析

分子 (系) のエネルギーは運動エネルギー (T) とポテンシャルエネルギー (V) の二つの基本的項からなる。本節ではHartree-Fock法により得られるTとVを用い、エチレンイオンのメチレン基の回転による $\pi$ 結合形成に伴うエネルギー成分の挙動を調べた。計算にはHartree-Fock

近似の限界に近い結果が得られる6-311G\*\*基底関数を用いた。

エチレンイオンの $\pi$ 結合は二つのメチレン基の面のなす角が $90^\circ$ の時には消失し $0^\circ$ の時最も重なりが大きくなる。そこで $90^\circ$ で最適化された構造をA, Aの構造を保ったまま二面角のみ $0^\circ$ とした構造をB, さらにBを最適化した構造をCとすれば, A $\rightarrow$ Bの変化は電子の非局在化するなわち $\pi$ 結合の形成過程に対応し, B $\rightarrow$ Cの変化は $\pi$ 結合形成の結果, 系が最も安定となるように核配置が変化する過程に対応する。A $\rightarrow$ BではTが低下し ( $-156\text{kJ/mol}$ ), Vの上昇 ( $38\text{kJ/mol}$ ) を凌ぎ, 全エネルギーは $118\text{kJ/mol}$ 低下する。B $\rightarrow$ Cでは各結合距離が短くなり, ビリアル定理を満たすようにVの低下とTの上昇が起こり, 全エネルギーはわずかに ( $3\text{kJ/mol}$ ) 低下する。すなわち $\text{H}_2^+$ の $\sigma$ 結合形成と同じように,  $\pi$ 結合においてもTの低下が結合形成の推進力となることが明らかになった。

## 第2章のまとめ

1. 電子衝撃法によりイオン化された有機化合物の直接開裂は, 基底状態においては, 飽和炭化水素のC-H結合に起こり得ることが判明した。エチルアミンイオンの $\beta$ 結合開裂は基底状態からの直接開裂によるものではないことが示唆された。
2.  $\pi$ 電子が一個失われると, 二重結合の回転障壁は $\pi$ 電子が二個の場合の $1/2$ に低下する。
3.  $\pi$ 結合の生成において, 電子の運動エネルギーの低下が結合形成の推進力となる。

## 審査結果の要旨

質量分析法は微量物質の検出・同定法として最も有効な手段の一つである。特に近年、ガスクロマトグラフに連結して用いられる所謂GC/MSは、薬物の体内動態の追跡、生体物質の生合成経路の解明、超微量生物活性物質の構造解析、更には臨床の場での診断化学等に広く用いられ、薬学の基礎・応用研究に不可欠な手段である。

本論文はこの様に重要な意義を持つ質量分析法において観測される系について、プロトン付加により生成した一重項イオンおよび電子衝撃により生じた二重項イオンにおける化学結合の開裂を量子化学的に検討した極めて理論的なものである。しかし、質量分析法についての上記の背景から明らかのように、応用分野の薬学という立場からもその必要性が認められる研究内容である。

著者はまず化学イオン化で生成するプロトン付加分子イオン(MH<sup>+</sup>)に着目し、n-ブタンとアミノプロパノールについて、どの化学結合が切断され易いかを理論的に計算し、結果の正当性を実験事実と対比させて証明した。またこの解析法をギ酸エステルおよび酢酸エステルに適用し、これら分子の開裂に新たな経路が存在することを明らかにした。

ここまでの検討は、理論的計算も厳密であり、得られた結論も合理性に富んでおり、質量分析の理論に新しい一面を持たらしたものと言える。

質量分析において化学イオン化以前から採用されていた電子衝撃によるイオン化にも研究の目を向け、この際のイオンの直線開裂は飽和炭化水素に於ては基底状態からのC-H結合が、エチルアミン類に於ては励起状態からβ-開裂が起ること、エチレンのようにπ-電子を持つ分子においては、電子衝撃によりまずπ-電子が1個失われ、次で二重結合の回転障害が緩和されることからイオンの開裂が開始されることを明らかにした。

この後半の研究に於ても、理論を実験で証明する著者の立場は、一貫して保たれており、実験科学である薬学にふさわしい態度である。

質量分析器の内部では、化学種(イオン)が溶媒分子との相互作用等付随的要因に左右されることなく独立して存在するので、分子構造に関する正確な情報が得られるとの前提に立ち、質量スペクトルの本質に迫った著者の研究は、質量スペクトルに対する基本的な考え方を提出したものであると共に、分子構造化学に対する質量スペクトルの利用という面からも新しい概念を含む点で極めて興味深いものである。

本研究の対象となった化合物はアミノプロパノールやエチレン等構造の簡単なものばかりであるが、これは理論的な取扱いを厳密にするための処置であり、研究の価値を下げるものではない。

以上、本論文は薬学の学位申請論文として十分な内容と水準を持つものと判断する。