

氏名	江崎俊之 え さき とし ゆき
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第135号
学位授与の日付	昭和50年11月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	バルビツール酸誘導体およびアンチピリン誘導体の炭素-13核磁気共鳴スペクトルに関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 岡田壽太郎 教授 宇野豊三 教授 大崎健次

論文内容の要旨

天然に存在する炭素は質量数12の同位体と質量数13の同位体とから構成されている。これらのうち、1.108%の存在率をもつ¹³C核は1/2のスピ量子数をもつため¹H核と同様に核磁気共鳴を起こす。しかしながら上述のように¹³C核は自然存在率が小さいうえ、¹H核に対する相対感度が約1/64であるので、¹H核に較べ約1/6000の観測感度しかない。そのためCMR測定機器の開発は遅れ、CMRの観測は1957年にP. C. Lauterburにより初めて報告された。測定の結果得られるCMRスペクトルの特徴は、その化学シフト範囲が約400 ppmとPMRスペクトルの20 ppmに較べ極めて大きい点、また有機化合物の骨格を形成している炭素原子の電子状態を直接的に知ることができる点にある。したがって構造解析の手段としての有用性が予想されたので、Lauterbur以来測定の問題を克服する努力が続けられ、現在ではCMR分光法はPFT方式の実用化に伴い、機器分析手段の一つとして既にルーチン化されつつある。

このような測定機器の開発とともに測定の結果得られたCMRスペクトルのもつ諸性質に関して検討が加えられ、数多くの経験則が提出され、さらにはそれらの経験則に対する理論的説明も行なわれつつある。これらの諸性質のうち基本的な性質としては、化学シフトに関する問題、結合定数に関する問題、さらにはPFT技術の開発に伴い測定可能となった緩和の問題等が挙げられよう。しかしながら医薬品分子のCMRスペクトルに関する研究は、これらの基本的性質についてさえ現在までにほとんどなされておらず未開拓のままである。

著者はこのような現状を踏まえ、医薬品分子のCMRスペクトルについて検討を加えるべく本研究に着手した。具体的には一部催眠剤として繁用されるバルビツール酸誘導体と同じく一部解熱鎮痛剤として賞用されるアンチピリン誘導体のCMRスペクトルの測定を行ない、スペクトルのもつ基本的性質のうち特に化学シフトに関する諸問題について様々な角度から検討を行ない、さらにはCMR化学シフトの新しい薬学的利用法として構造活性相関への応用に関する考察を行なった。以下に著者の得た結論を列挙する。

- (1) 局方記載の誘導体を含め48種のバルビツール酸誘導体と30種のアンチピリン誘導体のCMRスペク

トルの測定を行ない、それらの化学シフトの帰属を明らかにした。

(2) sp^3 -炭素化学シフトに関し加成則の検討を行なった。最小二乗法による計算から得られた加成式のパラメータ値より、 α 位、 β 位原子は低磁場シフト、 γ 位原子は高磁場シフトに寄与することを確認した。また著者の扱ったバルビツール酸誘導体とアンチピリン誘導体の sp^3 -炭素の場合には、加成式は原子の種類と位置によって定まるパラメータを考慮するのみで充分で、炭素原子のもつ結合性は加成式の精度の向上には寄与しなかった。さらに加成則の立場からいわゆる立体圧縮シフト効果を確認した。またバルビツール酸誘導体とアンチピリン誘導体の sp^3 -炭素化学シフトデータを利用して、すべての sp^3 -炭素に共通に適用できる加成式を算出したが、これは従来の特性化学シフト図表とともに化学シフト予測のために有用であると考えられる。

(3) 分子軌道法を用いて電子状態の計算を行ない化学シフトとの関係について検討した。バルビツール酸誘導体について EHT 法により電子密度の計算を行なったが、 sp^3 -炭素領域については化学シフトと電子密度との間に相関があることを見出した。またアンチピリン誘導体に関し、HMO 計算により得られる π 電子密度と化学シフトとの間に相関のあることを見出した。さらにアンチピリンの電子状態の計算を EHT 法と CNDO/2 法を用いて行なったが、 sp^2 -炭素領域について電子密度と化学シフトとの間に良い相関のあることを確認した。

(4) Pople 等の理論に従い遮蔽定数と結合定数の計算を行なった。遮蔽定数の理論計算では平均励起エネルギーに適当な値を設定することで実測値をよく説明できることを見出した。なおアンチピリンについて CNDO/2 法より得られる遮蔽定数の計算結果は EHT 法による結果と比較し実測値との一致がより良好であることを確認した。また EHT 法と CNDO/2 法を用いてアンチピリンの隣接 ^{13}C - 1H 間結合定数の計算を行なったが、実測値との間に良好な一致が見られた。

(5) 5位モノ置換バルビツール酸が催眠剤として不適であることをその第一解離定数を測定することで確認した。また第一解離定数と CMR 化学シフトあるいは PMR 化学シフトとの関係、UV 極大吸収波長、EHT 法による全エネルギー計算の結果を総合し、5位モノ置換バルビツール酸はその一価イオン型構造が5位炭素に付いた水素が解離する炭素酸であることを推定した。

(6) CMR 化学シフトの構造活性相関への応用として、CMR 化学シフト値を利用した Hansch 解析を考案した。すなわち Hansch 解析の理論式のパラメータのうち、作用点での薬物固有の活性を支配する諸因子の一つである電子的因子に関しては従来ハメット則の σ がパラメータとして用いられていたが、著者はこの σ を生物学的活性中心炭素の CMR 化学シフト値に関係する物理量 A で置き換えた。なおこの CMR 化学シフト値を利用した Hansch 解析をバルビツール酸誘導体とアンチピリン誘導体に適用したところ、パラメータ A が予測回帰式に有意の寄与することを見出した。この CMR 化学シフト値を利用した Hansch 解析は本来の Hansch 解析の適用できない化合物に対しても適用できる点で有用であり、CMR 化学シフトの新しい薬学的利用法として価値のあるものと考えられる。

以上の結果は CMR 分光法を医薬品分子に関する研究に広く応用する際の基礎的知見として役立つものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生理活性と化学構造との相関関係解明の一端として、生理活性中心の一つと考えられている炭素原子に着目して、その周囲の電子状態を ^{13}C -NMR により推定し、その化学シフトと生理活性との関連性について論じたものである。

著者はまず48種類のバルビツール酸誘導体について、5位炭素とこれに置換された側鎖中の sp^3 -炭素の ^{13}C -NMR を測定し、これらの化学シフトに加成則が成立することを明らかにした。各シグナルの帰属は、類似体の相互比較ならびに量子論計算による推定により行なった。

つぎに20種のアンチピリン誘導体について、4位炭素とその置換基中の sp^2 -炭素について、 ^{13}C -NMR を測定し、前記加成則の成立することを認めるとともに、 sp^2 -炭素の化学シフトと π 電子密度との間に相関のあることを見出した。

さて、構造-活性相関を表わす理論式として用いられている Hansch-藤田の式においては、物質固有の活性を支配する電気的因子として、Hammett 則の σ をパラメーターとして用いているが、著者は生物学的活性中心炭素（バルビツール酸の5位炭素、アンチピリン誘導体の4位炭素）の ^{13}C -NMR 化学シフトに関係するパラメーターを σ の代わりに用いることにより、バルビツール酸誘導体の催眠作用・アンチピリン誘導体の鎮痛作用の予測について、以前より秀れた回帰式が得られることを明らかにした。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。