

基電気陰性度と抗菌活性との関係

山 辺 茂

神戸女学院大学研究所 (所長 喜志邦三教授)

(昭和 35 年 9 月 15 日 受付)

1. 序

一定の化学構造をもつ化合物 (人工合成によるもの、および天然性のもの) に、一定の抗菌活性が証明されたとき、その構造を適当にかえて活性を一そう大きくするにはどうすればよいか。本論文はこれにたいする 1 つの解答である。

薬剤分子ごとに抗菌物質の構造と作用との比較から、筆者^{1,2)}は分子に主作用部 (団) と助作用部 (団) とを定義した。前者は作用にとつて本質的に重要な、かつ最小限の分子部分であり、後者はそれ自体では作用をまったくしめさないが、主作用部の活性を大きくするにはたらく分子部分である。なお部と団との区別は、原子団として明確に指定できるときにこれを団とよび、不明確なとき部とよぶ。一般に主作用をしめすのは部であることが多く、助作用をしめすのは団であることが多い。サ

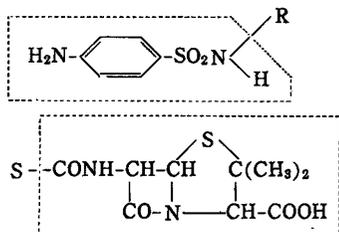


図 1 SA 剤 (上) と Pen (下) の主作用部および助作用部

表 1 SA 剤と Pen における R の変化による抗菌活性の変化

SA 剤		Pen	
R	抗菌活性* ($\times 10^5$)	R [略称]	抗菌活性**
H	20	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ [F]	1440~1550
CH_3CO	0.7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ [G]	1667
CH_3	30	<i>p</i> - $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ [X]	850~900
CN	100	<i>n</i> - $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6$ [K]	2300
ピリジン	0.6	<i>n</i> - $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4$ [ジヒドロ F]	1680
チアゾール	0.08		
ピリミジン	0.08		

* *E. coli* にたいする最小抑制モル濃度 (*in vitro* テスト)

** 1 mg の国際単位 (*in vitro* テスト)

ルフア剤 (以下, SA 剤と記す) およびペニシリン (Pen) における例を図 1 にしめす。

図 1 において、点線でかこんだ部分が主作用部で、R が助作用部である。表 1 をみると、SA 剤においても Pen においても、助作用部 R の種類によって抗菌活性がいちじるしく影響されていることがわかる。したがって主作用部の構造が明らかにされたとき、どのような構造条件を R がそなえたとき最大活性がえられるかが重要な問題となる。これに答えるには、いくつかの実験事実が先行して、いわゆる構造と作用との関係 (structure-activity relationship) から有機化学的に最適な構造が推定されるとき、あるいは微生物における必須代謝物質の構造と意義とが明らかにされて、それにたいする拮抗体として生化学的に最適な構造が推定されるのが一般である。本論文は物理化学的に最適な構造を推定する 1 つの方法として、R の基電気陰性度と抗菌活性との関係から、一義的な解答を出そうと試みたものである。もちろんこの方法においても、いくつかの実験事実が先行しているか、あるいは必須代謝物質の構造と意義とが明らかにされていることを必要とするが、有機化学的方法におけるような誘導体をいちいち合成すること、あるいは生化学的方法におけるようなこみいつた操作をあまり必要とせず、かんたんな理論計算によつて最適な構造が推定されるのが長所である。

2. 定義^{3,4)}

a. 原子 (元素) の電気陰性度

原子の電気陰性度 (electronegativity) というのは、分子を構成している各原子がそれぞれ自分のほうへ電子を引きつける力 (power) の尺度である。電気陰性度は隔離された原子についてではなく、分子中の原子に割当てられた量であるため、これをもとめることが一般にむずかしい。原子 (隔離された) と電子との反応ならば電極ポテンシアル*、イオン化ポテンシアル**、電子親和力***などが、それぞれの反応において原子の電子を引きつける力をあらわす。電気陰性度はこれらの量といろいろの点で関係しているけれども、分子における化学結合に関する物理量でなければならない。“フツ素はあらゆる元素のなかでもつとも電氣的に陰性である” ということは、X-F なる化学結合 (ただし X は F 以外の元

素)において、結合電子の密度がFの部分に大きく、したがって構造は $X^+ \cdots F^-$ にきわめて近いことをあらわしている。このように化学結合の状態から電気陰性度のスケールは定められるので、実験的方法によるにせよ理論的方法によるにせよ、分子の各結合について完全な電子分布をもとめることが必要な理である。しかしかんたんな分子ならとに角、こみいつた分子についてこのような分布を正確にもとめることは、きわめてむずかしい問題である。それにもかかわらず、多くの研究者によつて電気陰性度をもとめる方法がいくつか考案され、すでに50以上の元素についてその値がもとめられている。

もともと電気陰性度の概念がかなり抽象的であるから、これを具体的に実験値から誘導するとき、その方法によつて値に差が生じるのは止むをえない。そこで異種の原子(元素)の陰性度をくらべるときには、なるべく同じスケールによることが望ましい。これらのスケールのうち、もつともよく用いられているのは、熱力学データをもとにした PAULING スケール⁶⁾である。

1個の原子AおよびBよりなる分子、ABにおいて、結合エネルギーを $D(A-B)$ とすれば、これは一般に分子、 A_2 および B_2 の結合エネルギーの相加平均より大きい。PAULING はその差、

$$\Delta = D(A-B) - 1/2[D(A-A) + D(B-B)]$$

がAとBとの電気陰性度のちがいの大なるほど著しいと考え、

$$|x_A - x_B| = 0.208\sqrt{\Delta}$$

によつて陰性度を定義した。ここで x_A と x_B はそれぞれ原子、AとBの電気陰性度で、エネルギーの単位は kcal/mole(25°C)である。表2は主な原子(元素)についての PAULING スケールによる値であるが、基準として水素原子の値を2.1にとつてある。なお表2には

* Electrode potential, 電極とこれに接する電解質溶液との間に生じる電位差によるエネルギーで、 $A = A^+$ (溶液) + e^- なる反応に対応する。

** Ionization potential, 基底状態の原子から、1つの電子を無限遠にひきはなすに要するエネルギーで、 $A = A^+$ (気体) + e^- なる反応に対応する。

*** Electron affinity, 真空中で無限遠にはなれていた原子と電子とが、結合して負イオンとなるとき放出されるエネルギーで、 $A + e = A^-$ なる反応に対応する。

**** 原子Aのイオン化ポテンシャルを I_A 、電子親和力を E_A とすると、電気陰性度 x_A は、 $x_A = (I_A + E_A)/2$ で定義される。

***** 原子Aの価電子数を n 、共有結合半径を r (単位は Å) とすると、電気陰性度 x_A は、

$$x_A = 0.31 \left(\frac{n+1}{r} \right) + 0.50$$

で定義される。

表2 原子(元素)の電気陰性度

原子(元素)	PAULING スケール	MULLIKEN スケール	GORDY, スケール
As	2.0	1.75	2.04
B	2.0	2.01	1.91
Br	2.8	2.76	2.68
C	2.5	2.63	2.52
Ca	1.0	—	1.03
Cl	3.0	3.00	3.00
F	4.0	3.91	3.94
H	2.1	2.28	2.17
I	2.5	2.56	2.36
K	0.8	0.80	0.82
N	3.0	2.33	3.01
Na	0.9	0.93	0.90
O	3.5	3.17	3.47
P	2.1	1.81	2.19
S	2.5	2.41	2.58

PAULING スケールと並べて MULLIKEN スケール****および GORDY スケール*****をしめた。

b. 基電気陰性度

いま X_nAB なる型の分子があるとする。結合 A-B において原子Bが受けるAの効果は、前項でもとめられた原子Aの電気陰性度と同じではない。それは、 n 個のX原子がAを介してBに影響をあたえるからである。このような影響を考慮に入れたAの電気陰性度を X_nA における(原子Aの)基電気陰性度(group electronegativity)という。基電気陰性度について、PAULING・MULLIKEN・GORDYの定義の拡張が可能であるが、GORDYの定義を拡張した WILMSHURSI スケール⁶⁾が理論計算の容易な点ですぐれている。

WILMSHURST スケールによれば、YABなる型の分子における基YAの基電気陰性度 x は

$$x = 0.31 \left(\frac{n+1}{r} \right) + 0.50$$

であたえられる。ここに n はAの原子価電子数、 r はAの共有結合半径(単位は Å)である。 n は (i) 非結合電子、(ii) 結合電子、(iii) 共鳴電子の3項からなる。したがって、

$$n = (N - P) + 2m \frac{x_A}{x_A + x_Y} + s \frac{x_A}{x_A + x_Y}$$

となる。ここに、 N は遊離原子Aの価電子数、 P は原子Yとの結合にあずかるAの電子数、 $2m$ および s はそれぞれ結合電子数および共鳴電子数で、 $2m$ と s は原子AとYとに電気陰性度に比例して配分される。

1例として $C \equiv N$ 基の基電気陰性度をもとめるとつぎのようになる。

(i) 非結合電子=1.00
(ii) 結合電子= $\left[2 \times \frac{x_C}{x_C + x_N}\right] \times 3 = 2.73$
ここに $x_C = 2.52$, $x_N = 3.01$ である。
(iii) 共鳴電子= $1 \times \frac{x_C}{x_C + x_N} = 0.45$
 $n+1 = 5.18$
よつて $x = 0.31 \left(\frac{5.18}{0.602}\right) + 0.50 = 3.17$

表3はこのようにして計算された基電気陰性度の値である。

表3. 基電気陰性度の値 [WILMSHURST スケール]

基	x_A	x_Y	r	$n+1$	基電気陰性度
OH	3.47	2.17	0.66	7.23	3.89
NH ₂	3.01	2.17	0.70	6.32	3.30
CH ₃	2.52	2.17	0.77	5.22	2.60
SH	2.58	2.17	1.04	7.09	2.61
NC	3.01	2.52	0.547	5.27	3.49
CN	2.52	3.01	0.602	5.18	3.17
C≡CH	2.52	2.58	0.604	5.43	3.29
C≡CCl	2.52	3.10	0.604	5.14	3.14
フェニル	2.52	2.58	0.70	5.94	3.13
NO ₂	3.01	3.47	0.60	5.72	3.45
COO ⁻	2.52	3.69	0.70	5.43	2.92
COOH	2.52	{3.47 3.89}	0.70	5.28	2.84
CCl ₃	2.52	3.00	0.75	6.11	3.03
CCl ₂ H	2.52	{3.00 2.17}	0.76	5.84	2.88
CClH ₂	2.52	{3.00 2.17}	0.77	5.53	2.73
SiF ₃	1.82	3.94	0.91	4.84	2.15
CHCH ₂	2.52	{2.60 2.17}	0.665	5.54	3.08

3. サルファ剤への応用

BELL と ROBLIN⁷⁾ は 50 種の SA 剤の酸としての強さと抗菌活性との比較から、図2に示すホープツ線型の関係を明らかにした。図のタテ軸は抗菌活性を $-\log C_R$ (ここに C_R は *E. coli* にたいする pH 7.0 での最小抑制モル濃度) であらわし、ヨコ軸は酸としての強さを pK_a すなわち $-\log K_a$ (ここに K_a は酸としての解離定数) であらわす。したがって図から、 pK_a 値が 6.0~7.5 の範囲のものに大きい活性が期待される*。

BELL-ROBLIN の関係がなりたつのは、SA 剤の主作

* この範囲にはいる SA 剤には、スルファピラジン (6.04), スルファダイアジン (6.48), スルファメラジン (7.06), スルファチアゾール (7.12) などがある。

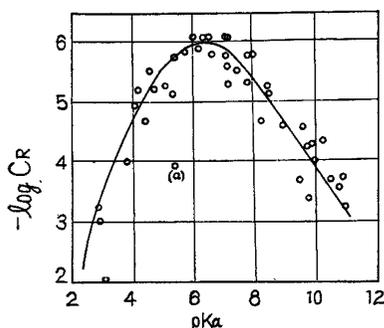


図2 SA剤の pK_a と抗菌活性との関係

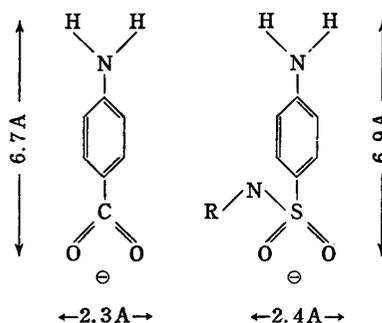
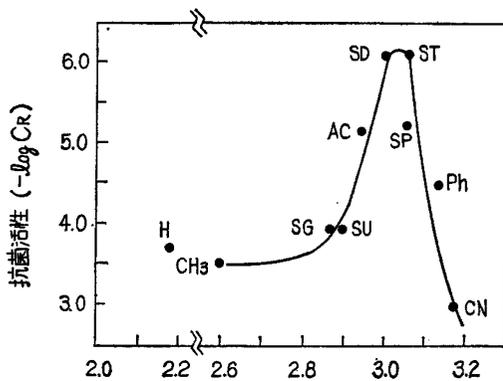


図3. PABA (左) と SA 剤 (右) の分子の形・大きさの相同性およびマイナス荷電分布の相似性

用部がパラアミノ安息香酸 (PABA) と図3にしめすように、形と大きさの相同だけでなく、マイナス荷電分布においても相同に近いほど抗菌活性が大きいことによる。すなわち、SA 剤の N¹ 原子にはいる R の基電気陰性度が大きいほど H⁺ が解離されやすく (pK_a が小さく) なるから、荷電分布の相似性は大きくなる。しかし陰性度がある限度をこえてほしいに大きくなると (pK_a がある点より小さくなつてくると)、解離によつて生じたマイナス荷電が主作用部より R のほうへほしいに移るので、相似性もそこなわれてくる。このようにして至適な pK_a の存在を説明することはできるが、分子が至適な pK_a 値をもつように、R に新しい構造を選定することはなかなかむずかしい。

筆者はそこで pK_a 値のかわりに R の基電気陰性度 (WILMSHURST スケール) を、抗菌活性にたいしてグラフにとつてみた。図4から明らかのように、R の陰性度の値が 3.00~3.07 のものに最大活性がみとめられ、この範囲を出るにしたがつて活性はかなり小さくなつて

いる。図4の関係を利用すれば、いちじるしい活性が期待できる R を理論的にもとめることができる。例えば BELL-ROBLIN の関係に用いられなかつた R として、

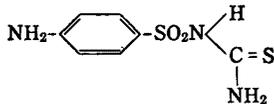


Rの基電気陰性度

図4 SA剤の基電気陰性度と抗菌活性との関係(山辺原図)



なる原子団を考え、未知の2価原子Xをもとめてみよう。Rの基電気陰性度が3.05となるように、Xの陰性度を計算すると2.58となる。これに該当するのはS原子であるから、もとめるSA剤は、



すなわちスルファニルチオ尿素(STU)となる。筆者はSTUの*E. coli*にたいする抗菌活性(*in vitro*, pH 7.0)が、ドミアン*とほぼひとしいことを認めている。

WEINSTEIN⁸⁾の研究によると、STUはグラム陽性菌にたいしてはドミアンより活性であり、また結核菌にも低濃度ではたらくといわれる。なおSTUはふつうのSA剤とことなつて、PABAによる拮抗性がない。これはチオ尿素部分がふつうのSA剤とことなるメカニズム**で抗菌的にはたらくためである。したがつて、STUにおけるRは助作用団であるとともに、主作用団としてもはたらくているわけである。

スルファチアゾール(ST)における助作用団、Rの基電気陰性度***は3.05であつて至適範囲にあるが、いまチアゾール環の1つのC原子をさらにN原子にかへて、ジアチアゾール環にしても陰性度にはほとんどひび

* 2,6-dimethyl-4-sulfamidopyrimidine

** タンパク質変性作用および金属キレーションが考えられる。

*** 環状構造をとる基についての陰性度をWILMSHURSTスケールで取扱かうことは、理論的にもかなり問題である。ここでは一応近似的なものとして譲渡された。

かない。またCH₃基やC₂H₅基などを側鎖として導入しても、Rの陰性度にはわずかの減少をきたすにすぎない。かつ、このようなアルキル化は水溶性を大きくするようにはたらくので、薬剤として好都合である。スルファエチルチアダイアゾールのRはSTに近い基電気陰性度をもちながら、上述の構造転換をした例と考えることができよう。

4. クロラムフェニコールへの応用^{2,9)}

クロラムフェニコール(CP)について、主作用部をはつきり指定することは、構造がふくざつたためかなりむずかしい。そこでまず、図5aにしめすように、(i)プロバンジオール部、(ii)ジクロロアセトアミド部、(iii)パラニトロフェニル部の3つに分けてみる。

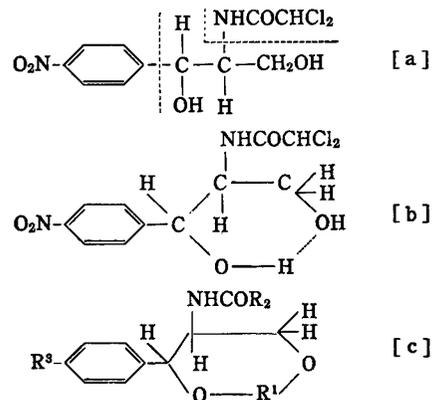


図5. CPの分子構造

[a] 3つの区分、左より(iii), (i), (ii)

[b] 分子内水素結合の形成

[c] 3つの助作用団、R¹, R², R³

X線結晶解析¹⁰⁾から明らかなように、(i)は分子内水素結合によつて環をつくつているから、構造はむしろ図5bであらわされる。多くの置換体の研究から、CP系化合物の一般式(図5c)において、R¹・R²・R³をそれぞれ各部の助作用団と考えることができる。これらのうちR²とR³について、基電気陰性度と抗菌活性との関係をしらべてみよう。

まずR²についてのデータを表4にしめす。(ii)の分子容積がほぼ一定であれば、R²の基電気陰性度と抗菌活性とはよく平行していることがわかる。表の陰性度の実測値は、R-COOHにおける解離定数K_a¹¹⁾で、一般にRの陰性度が大きいほどK_a値が大きくなることから、HAHNらが引用したものである。表の陰性度の計算値は筆者による引用で、WILMSHURSTスケールである。

R³についてのデータを表5にしめす。天然のニトロ化合物が稀であるから、ニトロ基がCPの抗菌活性に

表 4. R² の基電気陰性度と抗菌活性との比較

R ²	基電気陰性度		抗菌活性*
	実測値 (K _a × 10 ⁵)	計算値	
-CHCl ₂	500	2.88	100
-CH ₂ CN	342	2.71	60
-CH ₂ Cl	140	2.73	80
-CH ₂ Br	138	2.76	15
-CH ₃	1.34	2.60	14

* CP を 100 とする。

とつて本質的なものと考えられたが、表から明らかなように陰性度の大きい基であれば、かなり活性であることがわかる。なお表の陰性度の実測値は、R-



-COOH における解離定数 K_a¹²⁾ で、一般に R の陰性度

表 5. R³ の基電気陰性度と抗菌活性との比較

R ³	基電気陰性度		抗菌活性*
	実測値 (K _a × 10 ⁵)	計算値	
O ₂ N-	37.6	3.45	100
NC-	31	3.17	40
Br-	10.7	2.68	16
Cl-	10.6	3.00	7
F-	7.22	3.94	活性
H-	6.3	2.17	6
I-	—	2.36	4
H ₃ C-	4.24	2.60	微小
H ₃ CO-	3.38	3.88	かなり活性
HO-	2.8	3.89	不活性
H ₂ N-	1.2	3.30	不活性

* CP を 100 とする。

が大きいほど K_a 値が大きい。表の計算値は WILMSHURST スケールである。表から R の基電気陰性度と抗菌活性とは大たい平行していることがわかる。ただ OH と NH₂ の計算値が大きいにもかかわらず不活性であり、また K_a 値も小さいのは、これらの基の 2 個のローンペア電子がベンゼン環の π 電子と共鳴するために、環へ電子が流れることによる。

これを要するに、R² および R³ に関するかぎり、CP は最大の基電気陰性度を持ち、また抗菌活性も最大であるという結論になる。

本稿を終るにさいし、STU を合成していただいた住友化学工業株式会社大阪製造所 山口由美所長、森山弘明研究部次長にたいし厚く感謝の意を表する。

文 献

- 1) 山辺 茂：薬学研究, 22, 23 (1950)
- 2) 山辺 茂：医薬品物理化学, 出版中 (1960)
- 3) 山辺 茂：神戸女学院大学論集, 5(2), 51 (1958)
- 4) PRITCHARD, H. O., SKINNER, H. B. Chem. Revs., 55, 745 (1955)
- 5) PAULING, L. 著, 小泉正夫訳：化学結合論, 共立出版 (1950)
- 6) WILMSHURST, J. K. J. Chem. Phys., 27, 1129 (1957)
- 7) BELL, P. H., ROBLIN, R. O.: J. Am. Chem. Soc., 64, 2905 (1942)
- 8) WEINSTEIN, L., et al.: Antibiotics and Chemotherapy, 6, 429 (1956)
- 9) HAHN, F. D., et al.: Antibiotics and Chemotherapy, 6, 531 (1956)
- 10) DUNITZ, J. D.: J. Am. Chem. Soc., 74, 995 (1952)
- 11) FERGUSON, L. N.: Electron Structures of Organic Molecules, Constable (1952)
- 12) LUCAS, H. J.: J. Am. Chem. Soc., 48, 1827 (1926)