

3. 化学構造と薬理作用

平 井 西 夫

Relation between Chemical Structure and Pharmaceutical Reacitn.

Nishio Hirai.

The author discuss the primitive pharmaceutical actions where their fundamental processes are of physico-chemical mechanisms, and arrive at the following conclusions.

(1) The logarithm of the lowest effective-concentration M can be represented by the addition of a constant U_n particular to each group in the molecule.

(2) The fundamental characteristic of pharmaceutical mechanism will be reasoned from the value of the additive constant and the equation.

(3) There are two types of addition. One type has a center of action where the amount of the additive constant U_n is large and based on pure chemical reactions and is represented by

$$\log M = U_0 + \sum \tau^n U_n \text{ where } \tau^n \text{ is a steric constant.}$$

(4) The other type has no center and all groups contribute equally to the action where U_n is comparably small and based on physico-chemical reactions, such as vaporization, dissolution and diffusion, and is represented by

$$\log M = \sum \sigma_n U_n \text{ where } \sigma_n \text{ is a steric constant.}$$

We have confirmed these equations in many examples.

緒言 薬物の作用は種々複雑な因子により支配されるであろうが、こゝでは薬物の純物理化学的性質に依存する単純な場合のみを取りあげて論ずる。我々は決してこの単純な機構によつて凡ての薬理作用を規定しようとするものではない。たゞ抗源抗体反応或はズルツアミン剤等に対して現今考えられているような複雑な機構を考える前に知る基礎的な過程に支配される場合を整理しておく必要があると主張する。

【I】一般理論 薬理作用の積表現の假定 薬物の効力は薬理作用に関係ある諸反応の反応速度によつて定ると考えられるが薬物が生体に興えられ実際細菌に到達して効力を發揮するまでには多くの反応段階を通過しなければならない。この中一つの段階でも越し難い時には他の条件が如何に適していても効果はなくなり全薬理効果はその中最も困難な段階（決定段階）によつて支配されるであらう。そこで全薬理効果 M は各段階の効果 m_n の積で表され

ると假定する。これは確率論に於て互いに独立な多くの事象が共に起る確率はこれ等各確率の積で示されるという乗法定理と同一意味をもつ。但し各段階が完全に独立でなく相互作用がある場合補正項を考へて上述のことを次の如く表現することが出来る。

$$M = \prod m_n^{\sigma_n} \quad \therefore \log M = \sum \sigma_n \log m_n \quad (1.1)$$

又各段階に應ずる化学反應は Arrhenius の式に従いその化学エネルギーを E_n とし、薬理作用を普通行われているように濃度又はその逆数で示すとすれば

$$\log m_n = E_n / RT$$

$$\therefore \log M = \sum_{n=0}^n \sigma_n E_n / RT = \sum_{n=0}^n \sigma_n U_n \quad (1.2)$$

こゝに E_n 従つて U_n は分子内の各基によつて定めればよい。(1.2) より

$$E_n = RT U_n / 0.434 \approx 1.4 U_n \text{ kcal/mol} \quad (1.3)$$

又この積表現の假定から次のことが結論される。即ち一分子中に A 置換基を導入したときの効力増加が a 倍、 B 置換基に対しては b 倍であれば A, B 同時に導入した場合の効力増加率は若し両置換基に相互作用がなければ ab 倍に等しい。これを置換基の積規則と呼ぶことにしよう。これは今まで人々によつて第一近似として暗々の中に認められて來たものである。之が成立しない場合は A, B 両置換基間に立体的或は電子的に強い相互作用のあることが推察されるのである。

エネルギーの加算形式

(1) 中心基を有する反應 薬理効果が分子中の特定の基によつて発現せられ他の置換基は單に之に対して二次的影響を示すと考へられる場合である。これを電子論的に考へれば置換基の影響は電子の移動によつて行われ誘導効果と共鳴効果があるとされている¹⁾。前者についてのみ述べれば中心基に特有の常数を U_0 、置換基の影響が中心基から隔るための減衰率を τ_n で示す²⁾と中心基に対しては特に $n=0$ であるから (1.2) より

$$\log M = U_0 + \sum \tau^n U_n, \quad \tau = 0.4 \sim 0.5 \quad (1.4)$$

(2) 各基が平等である反應 薬理作用の中心というものがなく分子内の各基が凡て平等な形で寄與する場合である。(1) に属するものが一般の化学反應による機構をもちエネルギーも 10kcal 以上の大きい値をもつに対してこれは 5kcal 以下の小さい値で蒸発、溶解、拡散等所謂物理化学的過程に支配される。エネルギー式も各基平等の形で

$$\log M = \sum \sigma_n U_n \quad (1.5)$$

【I】 中心基を有する反應例 脂肪酸の酸強度及び有機物の酸化還元電圧を述べる。これ等は直接薬理作用ではないが多くの薬理作用の本質的機構がかかるもので支配される場合が

少くない。例えば著者はヒノン系合成物の菌発育阻止作用の実験値を解析してこれがこの型²⁾に属するものであり、その薬理作用はこの酸化電圧と深い関係のあることを見たがこれについては後報に譲る。

(1) 脂肪酸の強度 酸強度はイオン濃度の対数で示される量である、酸性の中心基はカルボキシル基である。従つて(1.2), (1.3), (1.4)より

$$PH = U_0 + \sum \tau^n U_n$$

の形で表わされるはずである。こゝに標準として醋酸の値を4.7とし、 $\tau = 0.455$ とする。又カルボキシル基が二つ以上ある場合を考慮し、 m を1分子内にて未遊離 H^+ イオン数、 n を H^+ イオンを容れうるカルボキシル基数とすると

$$PH = 4.7 + \sum 0.455^n U_n + \log m/n \quad (2.1)$$

各基に対し U_n を略電気陰性度に比例して第1表の如く定めると約60の脂肪酸に対し第1図(●印)の如くよく実測値と一致する。これらの取り扱い³⁾は Derick のものと本質的には同じである。

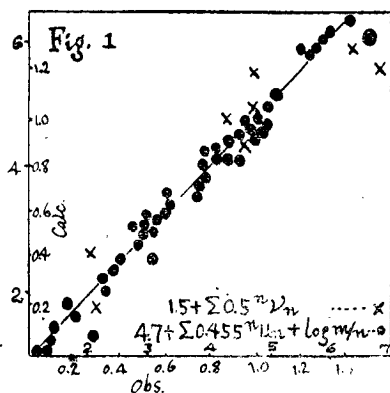


Table I

Substituent	U_n	Substituent	U_n	Substituent	U_n
Charge e	5.5	Br	3.9	CH ₃	-0.5
F	4.4	OH	2.0	C ₆ H ₅	0.8
Cl	4.2	NH ₂	0.5	COOH	3.5

(2) 各種ケトンの還元電圧

電圧還元電圧 V と濃度 C の間には次の関係式がある。 $V = RT/F \log C$ (2.2)

又反応の中心はケトン基であるから前と同じく標準としてアセトンの値を 1.5volt とし、 ν_n として

$C=O$ 1.3, OH 1.3, C_6H_5 0.5 とすると (2.3) 式は第1図に示す如く実測値とよく一致する。(×印)

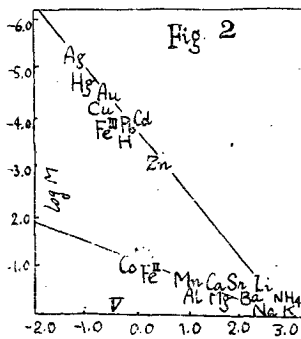
$$V = 1.5 + \sum 0.5^n \nu_n \quad (2.3)$$

(3) 無機塩類の毒性 これとその電解電圧 V との間に関係があるとなれば (2.2) 式の形であることが期待される。今 MCl 型塩の最少致死濃度を M とし、 $\log M$ と V の関係を図示すると第2図の如くなる。

$$\begin{aligned} V < 0. & \quad \log M = 3.6 - 1.2V \\ V > 0. & \quad \log M = 1.2 - 0.4V \end{aligned} \quad (2.4)$$

即ち電圧の降下と共に毒性は増加しているが $V \approx 0$ 即ち水素イオン附近を境として明白

に異つた二直線をなしている。之は全く異つた種類の反応が起ることを意味するものであつて、Na, K, Ca, 等陽性軽金属塩の毒性機構は比較的穏やかであるが Hg, Cu, Pb 等陰性重金属の毒性機構は直線の傾斜即ちエネルギーが3倍も大きいことから著しく強烈であることが知られる。



【Ⅱ】各基が平等な型 この型の反応過程 E は van der Waals Energy によることを明かにしよう。一般に対症療法薬はこの型に属し、特効薬は前述の化学過程に属するものが多いがこの型に属するものもある。というのは特効薬は最終段階では菌体に対して特異な反応が起るのであろうがそれに達するまでの途中の段階に於て例えば腸壁の吸収性等が決定段階となる場合があるからである。

(1) レゾルシンの蛔虫駆除作用 レゾルシンの4位に種々のアルキル側鎖を置換するとその CH_2 基が増すに従つて

殺菌力駆虫力共に高まる。クロルレゾルシンも略同様である。この場合側鎖内の各 CH_2 基は凡て平等にエネルギーに関與する型でこれを E_{CH_2} とし、直鎖炭素を $1, \sigma_n$ を $0, 5$ として枝鎖炭素を 0.5 と数えた全炭数を n とすると (1.5) より

$$\log M = A + nU_{\text{CH}_2}, \quad U_{\text{CH}_2} = E_{\text{CH}_2}/1.4 \quad (3.1)$$

但し A はアルキル基以外の部分に対する有効値である。レゾルシンのノルボル係数 P の実測値⁵⁾、蛔虫反応消失時間 t の実測値は第3図の如くヘキシルレゾルシン ($n=6$) 迄は直線的に増加し、それ以後は略同じ傾きで降下しその係数は凡て略 0.4 である。

$$\begin{aligned} \text{即ち } n < 6 \quad \log P &= 0.4n - 0.5 \\ & - \log t = 0.35n - 3.0 \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{aligned} n < 6 \quad \log P &= -0.4n + 4.0 \\ & - \log t \quad 0.4n + 1.4 \quad (\text{レゾルシン}) \\ & - \log t = -0.4n + 1.2 \quad (\text{クロルレゾルシン}) \end{aligned}$$

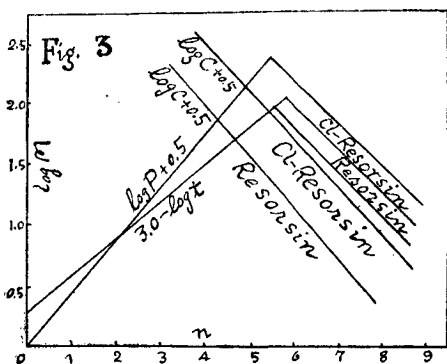
でよく一致する。こゝに P 及び t は薬理効果を濃度で示したものであるが反應論的に考えれば夫々濃度に逆比例する量である。

溶解度 C も又一種の平等な型に属するもので水に対する実測値は次に示す如く⁶⁾

$$\begin{aligned} \log C &= 0.4n - 1.0 \quad (\text{レゾルシン}) \quad (3.3) \\ \log C &= -0.4n + 1.6 \quad (\text{クロルレゾルシン}) \end{aligned}$$

その傾斜は $\log P, \log t$ の降下直線とよく一致することはこれ等の薬理作用の機構を暗示するものである。これに属する事実はレゾルシンの外にも多いから更に詳しく調べる。

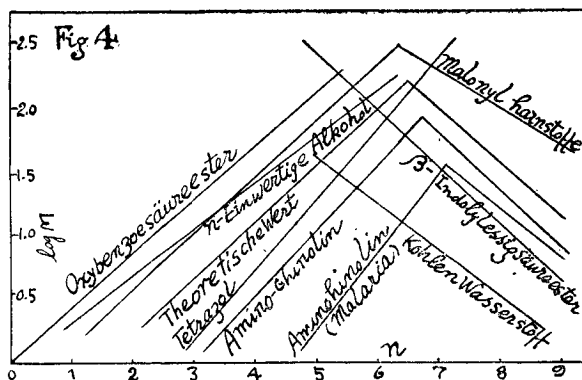
(2) 平等な CH₂ 基の増加による薬理作用の消長 (Richardson の法則) 非極性溶媒である



るリポイドには極性の小さい程即ち CH₂ 基の増える程溶解度を増し、極性溶媒たる水には反対に溶解度を減少する。逆に極性の大きい COOH, SO₃H 等の導入はリポイド可溶性を減じ水への溶解度を増すことは一般的事実である。それはこれらの基の van der Waals Energy が溶解の自由エネルギーを増減せしめるためである。CH₂ 基に対する値は氣化の潜熱等から略 0.6 kcal/mol と評價される。

従つてもし薬物が効果を發揮するまでの諸段階の中に水溶性とリポイド溶解性の両過程がある場合 (生体の構造から考えてありそうなことであるが) CH₂ 基が少数の中は水溶性は略充分でリポイド可溶性が少く

従つて後者が決定段階となり、CH₂ 基が増すと共に効力は増加する。CH₂ 基が7以上になると今度は逆にリポイド可溶性は充分となり水溶性が減少してこれが決定段階となり CH₂ 基の数と共に効力は低下する。CH₂ 基の van der Waals Energy を前述の如く 0.6 kcal とすると (3.1) より



$U_{CH_2} = 0.45$ となり

$$n < 6.5 \quad \log M = A + 0.45n \quad (\text{上昇直線}) \quad (3.4)$$

$$n > 6.5 \quad \log M = B - 0.45n \quad (\text{下降直線})$$

となる。(第4図) Richardson⁶⁾ は80年前既に脂肪属炭化水素及びアルコールの麻痺作用強度はその分子中に含まれる炭素数 n の増加に比例して増加し、その割合は 1:3:3²:……であるとして述べている。この法則を数式で示すと次の如く (3.2) 及び (3.4) とよく一致する。

$$\log M = A + n \log 3 = A + 0.48n$$

この法則に従う例は上述のもの以外に今迄氣附かれていなかったものが多いから次に表示しよう。第2表中頁数のみ記せる文献は高瀬豊吉氏の「化学構造と生理作用」³⁾ 中より実験値をとつた。これ等の平均値は理論とよく一致し、又第4図に於いて各点はよく直線上にのり

(Table 2)

Substance	pharmaceutical action	up.	down	max. point	Reference
resorsin	phenol coefficient	0.4	0.4	6.5	4)
resorsin	ascaris antihelmitic	0.35	0.4	6.5	4)
resorain	solubility in water	—	0.4	—	4)
1. saturated hydrocarbon	paralitic	0.4	—	—	page 4 *)
2. malonyl urea	sleeping	0.4	0.4	6.5	19
3. oxibenzoic acid ester	antibacteriotoxic	0.4	—	—	75
4. monovalent alcohol	toxicity	0.3	—	—	512
5. tetrazol	irritative	0.7	—	—	863
6. aminochinolin	antimalarial	0.5	0.5	7.0	912
7. aminochinolin	local anesthetic	0.5	0.5	7.5	916
8. Follikenhormon	erectile	(1.3)	0.6	6.0	1210
9. β -indolyl acetic acid ester	growth promotive	—	0.45	—	appendix 8
mean		0.44	0.46	7.0	

*) pages are of Reference 8)

その直線の上昇及び下降の傾斜は凡て略 0.45 となつてゐるのがよくわかる。

尙本論文の要旨は昭和二十四年三月十八日化研常会で講演したものである。

文 献

- 1) 李, 物化の進歩, 17, 9 (1943), Branch and Calvin, "The Theory of Organic Chemistry" 205 (1941).
- 2) 村上・林, 日本細菌学会總會発表 (昭和23)
- 3) Derick, C.G.; J. Am. Chem. Soc. **33**, 1152 (1911).
- 4) 志方益三, 有機電気化学 (岩波講座), 97 (昭和5)
- 5) Leonard, J. A. M. A. **83**, 2005 (1924),
- 6) 山崎英正 薬学研究 **20** 100 (昭和23)
- 7) Richardson; Med. Times u. Gazette, Sep. Oct. (1871)
- 8) 高瀬豊吉「化学構造と生理作用」(カニヤ書店) 第九版 (昭和6年)
- 9) 同上444頁

(1949年11月1日受理)