

置換基定数による羧酸誘導体の抗菌性の解析 (第2報)

(大府大) ○小谷 隆, 榎本五男, 辰巳忠次

1. 目的 羧酸誘導体の抗菌作用が化学構造上の因子によってどのように支配されているかを解析すると同時に抗菌作用機構について検討を行なった。

2. 方法 1) 羧酸誘導体の疎水性置換基定数は *n*-octanol-水の系での分配係数より求めた。2) 供試細菌として *S. aureus* および *E. coli* を用い、羧酸誘導体10種類に対する $\text{pH} = 6, 7, 8$ における最小抑制濃度 (MIC) を測定した。抗菌活性の大きさとして MIC の逆数の対数を用いた。分子の疎水性因子として疎水性置換基定数を、また、官能基 OH に対する電子求引性因子として各誘導体と羧酸との pK_a の差 ΔpK_a を用い、抗菌活性にこれらの因子がそれぞれ如何に寄与しているかを回帰分析により解析した。

3) 培地中の金属の抗菌性に及ぼす影響について、液体培養で EDTA により培地中の金属を除く方法を用い培地中の金属と協同作用をする抗菌物質と比較検討した。

3. 結果 1) 培地中の金属を除くも抗菌力に変化はなかった。従って、羧酸誘導体の抗菌作用は培地中の金属と協同作用しないと考えられる。

2) 羧酸誘導体の疎水性因子としての置換基定数はフェニル誘導体より求められた指数と殆んど一致した。

3) 解析結果 a) 中性分子が活性型であるとしたとき、関係式の定数項の pH による変化は活性型がイオンであるとしたときと比べて小さく、抗菌活性は中性分子によるものと考えられる。b) 疎水性因子としては2位の $-\text{CH}_2\text{X}$ の X の指数 (π_x) を用いた場合に最も良好な相関関係が得られた。このことから分子全体の疎水性が問題となるような膜透過や輸送の過程は抗菌活性を支配せず作用部位は細胞膜組織の表面に近しい部分と推論される。c) 作用部位との結合様式としては $-\text{CH}_2\text{X}$ は受容体の疎水部位に疎水結合により、また OH 基は受容体の電子供与基との相互作用を営むものと考えられる。6位の置換基は両側の親水基 ($-\text{OH}$, $-\text{O}-$) にはさまれ、その近傍に hydration zone があるため、作用部位と直接の相互作用を行わないと考えられる。

* T. Fujita et al. J. Am. Chem. Soc., 86 5175 (1964)

C. Hansch et al. J. Org. Chem., 32 2583 (1967)