

作用物質の吸収スペクトル

〔Ⅲ〕赤外部（抗菌物質の金属キレート，その1）

山 辺 茂

A. ま え が き

現在，おびただしい種類の化学療法剤および抗生物質（これらを合せて抗菌物質と総称する）が知られているが，これらの多くは金属*をキレートする能力をもっている。したがって，抗菌活性とキレート能との間に密接な相関関係のあることが予想されるが，じっさい実験によって確かめられた例もかなりの数になっている。

抗菌物質が金属キレーションを介して活性をしめすのに，つぎの2通りのメカニズムがある。（i）細菌細胞の必須金属をキレートして，細菌がそれを利用できないようにする。（ii）細菌にとって有毒な金属を，メジウムから細胞へ（キレートの形で）誘導する。後者の例として，8-オキシキノリンのFeの誘導がよく知られている。

抗菌作用とキレート能とが直接関係しているときは，（i）特定の金属の添加によって，作用が増強されたり，減少させられたりする。（ii）別種のキレート剤の添加によって作用が影響される。（iii）分子構造をかえてキレート能をなくすると，作用がなくなる。（iv）類似のキレート構造をもつ化合物に類似の抗菌作用（すなわち抗菌スペクトル）のあること，などがみとめられる。ことに，キレート能を安定定数によって定量的にあらわした場合，これが抗菌活性と平行しているときは，一そう両者の関係は確かめられる。

抗菌物質がキレートをつくるかどうかをしらべる方法として，（i）滴定曲線のズレ（ii）可視部～紫外吸収スペクトルの変化，（iii）電気伝導度曲線の

* 生体において金属はイオンとしてはたらいっているが，ここではかんたんのため，金属あるいはMと略記する。

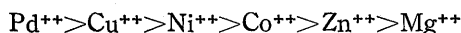
ズレ, (iv) ポーラログラフによる電位の変化, (v) 赤外吸収スペクトル (以下IRスペクトルと略記する) の変動などがある⁽¹⁾。本論文, および次回論文にわたって代表的な抗菌物質をえらび, それらのIRスペクトル, ことに特性吸収帯が Cu^{++} キレーション* によってどのようにかわるかをしらべ, キレート結合の部位を明らかにした成績を述べてみたいとおもう。

B. キレーションによる赤外吸収スペクトルの変化⁽²⁾

複雑な構造をもつ有機化合物 (本論文では抗菌物質) は, 一般にフリーの状態でもすでに対称がひくいから, 金属キレーションによって対称がそれ以下となり, したがって新しい吸収があらわれることはすくない。そこでふつうフリーの状態におけるキレート性原子団の特性吸収帯が, 金属との結合によって移行するかどうかをしらべて配位数をきめたり, 同一型のキレートにおいて中心金属をかえて, 特性吸収帯の移行度と安定度とを論じる。

例えば, EDTA の 5.89μ はフリーの状態における $\text{C}=\text{O}$ 振動であるが, これがキレートの状態になると $約0.2\sim0.3\mu$ 長波長のほうにうつる。 $\text{Na}[\text{CoNO}_2(\text{EDTA}\cdot\text{H})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ なる錯塩において, 6.12μ のつよい吸収のほか 5.75μ に弱い吸収があるから, フリーの COOH がまだのこっていることがわかる⁽³⁾。

また BELLAMY⁽⁴⁾ らによると, サリシルアルデヒドの金属キレートにおいて, $\text{C}=\text{O}$ 振動の振動数と安定定数との間に直線性がなりたら, かつ



の順に, ピークは長波長へ移る。この順は, 安定定数の順 (MELLOR-MALEY 系列ともよばれる) とよく一致する。**

C. サルファ剤 (SA剤)⁽⁵⁾

SA剤はアルコール溶液で Cu^{++} ・ Ni^{++} ・ Hg^{++} ・ Ca^{++} などと塩をつくるが, これらがキレートであるかどうかはまだ研究されていない。しかしこれらの金

* 本論文で, 相手金属として Cu を用いるのは, それが MELLOR-MALEY 系列の最上位にあるからである。

**キレート剤によっては, このような平行関係が成立しないものもある。

属塩に、エチレンジアミンを共に作用させると結晶として沈殿してくる。例えば Ni^{++} の場合には、結晶の組成式は $\text{Ni}(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2(\text{SA剤})_2(\text{OH})_2$ で明らか

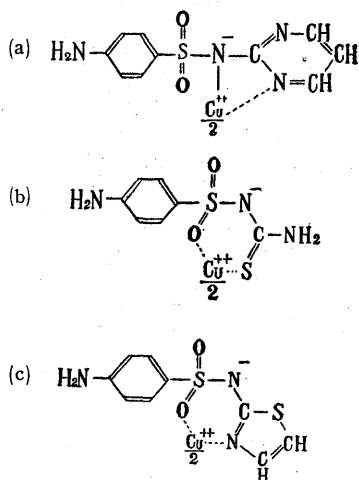


図1. (a) SDのCu⁺⁺キレート
 [MACAROVICIらによる]
 (b) STUのCu⁺⁺キレート
 (c) STのCu⁺⁺キレート
 [以上、山辺による]

に錯塩である。ただしSA剤として、SA・スルファダイアジン (SD)・スルファチアゾール (ST)・スルファピリジン (SP) である。さらに、MACAROVICI⁽⁶⁾らによって、SDおよびSTはエチレンジアミンなしで、キレートをつくることが報告されている。

筆者は、スルファチオ尿素 (STU) 水溶液に塩化第2銅を加えて Cu⁺⁺ 塩を沈殿させ、真空乾燥して IR スペクトルの変化をしらべた。図2は SA・TU・STU-Cu⁺⁺ の IR スペクトル (溶媒: パラフィン油) である。これらをもとにして、主な特性吸収帯をえらび出して比較したのが表1である。表における assignment (すなわちピークの各波長を、それぞれ特定の原子間振動に対応させること) のうち、SAは中西教授⁽⁸⁾および BAXTER⁽⁹⁾らの成績により、また TUは STEWART⁽¹⁰⁾の成績によった。

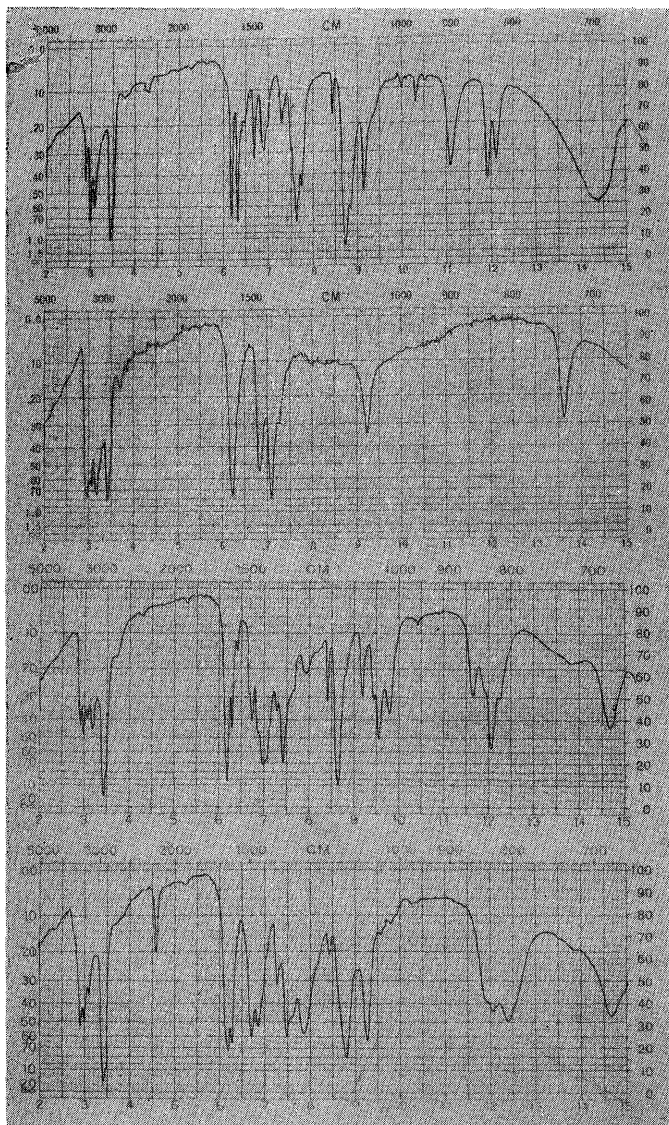


図2. (上より) SA, TU, STU, STU-Cu⁺⁺キレート の赤外吸収スペクトル。それぞれのグラフの右側タテ軸は透過%, 左側はその逆数の対数, ヨコ軸は上側が波数 (cm⁻¹), 下側が波長 (μ) で溶媒はパラフィン油である。

表1. SA, TU, STU, STU-Cu⁺⁺の特性吸収帯* の比較

結 合	SA	TU	STU	STU-Cu ⁺⁺
N-H	2.88	2.96	2.90	2.92
	2.99	3.06	2.97	3.00
	3.10	3.18	3.06	3.11
	6.18	3.25**	3.18	6.19
		6.22	6.19	
		9.23		
S=O	7.62		7.42	7.55
	8.73		8.64	8.78
C=S		7.09	7.07	いちじるしく減弱
C=N		6.83	6.85**	6.84
		13.64	13.85**	13.85**

* 単位は μ

** 肩状の吸収帯

表をみると、STUの特性吸収帯のうち、Cu⁺⁺塩 形成によっていちじるしく変動しているのは、SA 部分の S=O 振動とTU部分の C=S 振動である。したがって、STUはその SA 部分の O 原子と TU 部分の S 原子とを用いて、Cu⁺⁺をキレートすると考えられる。そして、STUの Cu⁺⁺塩の分析値から結合のモル比として STU: Cu⁺⁺ = 2:1 が与えられるので、図 1 (b) にしめす構造の 2:1 キレートであることがわかる。

STUと同じようにして、STの水溶液から塩化第2銅によってその Cu⁺⁺ 塩を沈殿させることができる。これを精製し、真空乾燥して IR スペクトル (溶媒: パラフィン油) をしらべたのが図3である。これらをもとにして、主な特性吸収帯をえらび出したのが表2である。表における assignmentのうち、チアゾール環の吸収は山口⁽¹¹⁾氏の綜説によった。

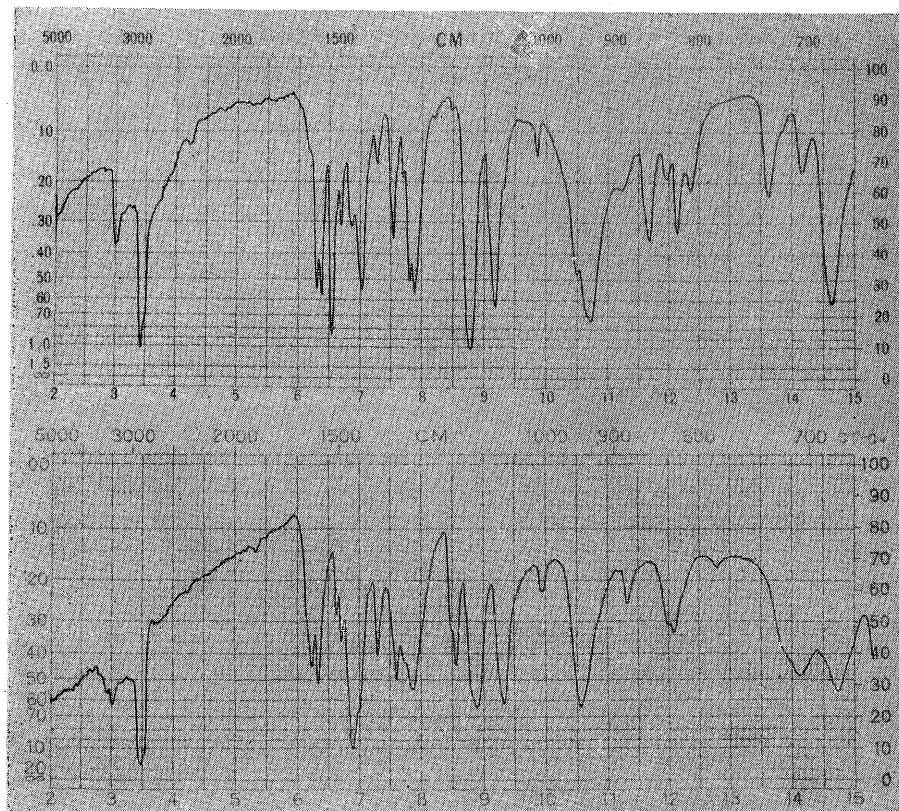


図3. (上より) ST, ST-Cu⁺⁺キレートの赤外吸収スペクトル[溶媒：パラフィン油]。

表2. ST, ST-Cu⁺⁺の特性吸収帯*の比較

結 合	ST	ST-Cu ⁺⁺
S=O	7.53	7.60
	8.79	8.90
C=N (環)	6.54	いちじるしく減弱

* 単位は μ

表をみると、STの特性吸収帯のうち、 Cu^{++} 塩形成によっていちじるしく変動しているのは、SA 部分の $\text{S}=\text{O}$ 振動とチアゾール環の $\text{C}=\text{N}$ 振動である。したがって、STはそのSA部分のO原子とチアゾール環のN原子とを用いて、 Cu^{++} をキレートすると考えられる。そして、STの Cu^{++} 塩の元素分析値から結合のモル比として $\text{ST}:\text{Cu}^{++}=2:1$ が与えられるので、図1 (c) にしめす構造の2:1キレートであることがわかる。

D. PASとPAS-N D-グルコシド⁽¹²⁾

パラアミノサリシル酸 (PAS) は、 $\text{Cu}^{++} \cdot \text{Ni}^{++} \cdot \text{Fe}^{++}$ などと不溶性の金属塩をつくる。⁽¹³⁾ FoYEは元素分析値をもとにして、 Cu^{++} 塩が図4 (b) にしめす構造の非キレートであるとした。⁽¹⁴⁾ 筆者は PAS の N-D-グルコシド (PAS-G) およびその Cu^{++} 塩の水溶性が、ひろい pH にわたっていちじるしいことを利用して、 Cu^{++} の可視部吸収スペクトルにおよぼす影響をしらべた。その結果、サリシル酸 (S酸) とまったくひとしく、かつ S酸のキレート構造が (いろいろの物理化学特性の変化から) 確立されているので、PAS-Gの Cu^{++} 塩に図4(a) の2:1キレート構造を推論した。そして

てPASの Cu^{++} 塩との不一致は、グルコース部分の有無よりも、結晶と水溶液とのちがいによるものと考えた。

この推論を確かめる目的をもって、PAS・PAS-Gの Cu^{++} 塩を水溶液より精製し、真空乾燥してIRスペクトル (溶媒: パラフィン油) の変化をしらべてみた。図5および表3はその成績である。表における assignmentのうち、⁽¹⁵⁾ S酸は中本氏の綜説および⁽¹⁶⁾ BELLAMYらの成績によった。

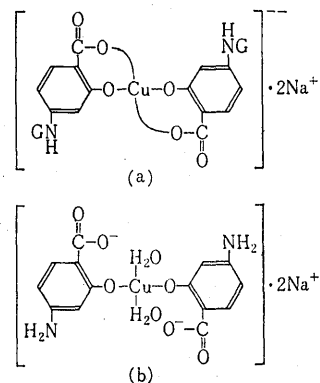


図4. (a) PAS-Gの Cu^{++} キレート (山辺による) (b) PASの Cu^{++} 塩 (FoYEによる)

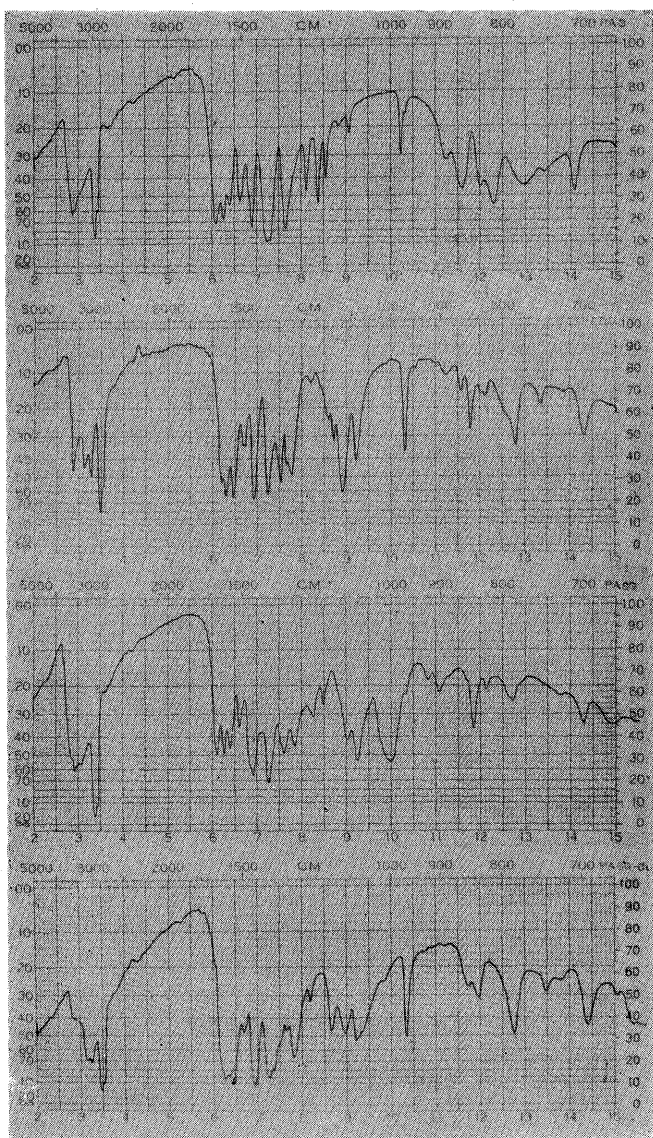


図5. (上より) PAS, PAS-Cu²⁺, PAS-G, PAS-G-Cu²⁺の
赤外吸収スペクトル〔溶媒：パラフィン油〕

表3. PAS, PAS-GとそれぞれのCu⁺⁺キレートの特性吸収帯 *

結合	PAS	PAS-Cu ⁺⁺	PAS-G	PAS-G-Cu ⁺⁺
O-H	2.92**	(3.13)***	2.93	(3.15)
	3.04**	(3.28)	3.08	(3.25)
C=O	6.10	6.30	6.11	6.27
N-H	2.88	2.88	2.88**	2.88**

* 単位は μ

** 肩状ピーク

*** カッコはCu⁺⁺塩形成によりO-H領域に新しく生じた吸収帯

表をみると、PAS と PAS-G に共通してOH基・COOH基の特性吸収帯にいちじるしい変動がみられ、かつその変化の状態が互いにきわめてよく類似している。したがって、PAS および PAS-G の Cu⁺⁺ 塩には、それら2つの基があずかっていると考えられる。

そこでPASとPAS-Gとは、ともにCu⁺⁺にたいして2:1キレートを形成することがわかる。これによって、PAS-GのCu⁺⁺塩に関する筆者の推論が確かめられたとともに、PASのCu⁺⁺塩に関してはFOYEの式がまちがっていることになる。[以下次号]

終りに臨み、本研究に多大の御援助をいただいた住友化学・大阪製造所 山口由美所長・森山弘明研究次長に厚く御礼申上げる。

文 献

- (1) 山辺 茂: 醫薬品物理化学, 第V章, 朝倉書店 (1961)
- (2) 中本一男: 赤外線吸収スペクトル, 第4集, 28, 南江堂 (1958)
- (3) MORRIS, M.L., BUSCH, D. H.: J.Am. Chem. Soc., **78**, 5178 (1956)
- (4) BELLAMY, L. J., BRANCH, R. F.: J. Chem. Soc., 4487 (1954)
- (5) 坂口武一: 化学の領域, **12**, 364 (1958)

- (6) MACAROVICI, C. G., MACAROVICI, M. : Chem. Abstr., **43**, 3803 (1949)
- (7) 山辺 茂 : Nature (投稿中)
- (8) 中西香爾 : 実験化学講座, 基礎技術 I, 丸善 (1961)
- (9) BAXTER, J. N., et al. : J. Chem. Soc., 669 (1955)
- (10) STEWART, J. E. : J Chem. Phys., **26**, 248 (1957)
- (11) 山口正雄 : 赤外線吸収スペクトル, 第 4 集, 85, 南江堂 (1958)
- (12) 山辺 茂 : 科学 (投稿中)
- (13) FOYE, W. O. : J. Am. Pharm. Assoc., **44**, 415 (1955)
- (14) 山辺 茂 : 科学, **31**, 263 (1961)
- (15) 中本一男 : 赤外線吸収スペクトル, 第2集, 81, 南江堂 (1956)
- (16) BELLAMY, L. J., BEECHER, L. : J. Chem. Soc., 4487 (1954)

YAMABE, Shigeru

**Absorption Spectra of the Organic Molecules
having Biological Activities, (Ⅲ)
Infrared (Part 1)**

Résumé

Cu⁺⁺-salts of two sulfa-drugs (sulfathiourea, sulfathiazole), para-aminosalicylic acid and its N-D-glucoside have been prepared and studied by Perkin-Elmer Spectrometer. From characteristic frequencies measurements, the structures of these salts have been clarified to be chelate-compounds.