

薬物関連化合物の分子物性についての研究

窪田種一^{a)}，加納健司^{a)}，宇野文二^{a)}

岐阜紀要 (1989) 38 : 1-21

要約：非水系の酸化及び還元ポーラログラムの第1及び第2波の物理的意味を分子軌道法と熱力学的考察により明瞭にした。この取り扱いを光励起状態に拡張することにより励起状態の酸化，還元電位を評価した。この結果と電子スペクトル理論を結び付けることにより，酸化—還元電位と電子スペクトルの関係を数式化した。またこの表式を拡張することにより，電子スペクトルに対する置換基効果を置換基定数で記述することに初めて成功した。そしてこれらの理論的考察は実験的に証明された。一方，QSARの基礎研究も展開し， pK_a と分配定数を同時に求める方法，重回帰分析の偶然相関を除くのに主成分分析を用いる方法，及び立体効果や薬物—受容体相互作用能を記述する新しいパラメータを設定した。最後に内部フロー型電解 ESR 装置を製作し，不安定ラジカルの分子間相互作用やコンフォメーションの研究に応用した。

索引用語：基底状態酸化還元電位，励起状態酸化還元電位，分子軌道対称性，電子スペクトル，置換基効果，定量的構造活性相関，ESR 電解セル，分配係数，主成分分析，分子間相互作用 (文78)

Fundamental Studies of Oxidation-Reduction Potentials, Electronic and ESR Spectra, and Their Mutual Correlation, and of Quantitative-Structure-Activity-RelationshipsTANEKAZU KUBOTA^{a)}，KENJI KANO^{a)}，BUNJI UNO^{a)}*Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ.* (1989) 38 : 1-21

Abstract : In this review article we have newly given the physical meaning of oxidation-reduction potentials for both the first and second waves and at both the ground and excited states using the Born-Haber-type thermodynamic energy cycle and SCFMO calculation. Combining the above treatments with the theory of electronic spectra we have derived the general equations for describing the mutual relation between oxidation-reduction potentials and electronic spectra. These kinds of equations have led to the other formulas, by which we have first succeeded in describing the substituent effect on electronic spectra by means of substituent constants. The equations mentioned above were carefully checked by various kinds of experiments. Secondly we have extended our work to the basic study of QSAR. New methods were presented for evaluating partition coefficient and

a) 岐阜薬科大学薬品分析化学教室，
岐阜市三田洞東5丁目6-1
a) Department of Pharmaceutical Analytical
Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
6-1, Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received March 1, 1989
The Annual Proceedings of Gifu Pharmaceutical
University
ISSN 0434-0094, CODEN : GYDKA 9

pK_a simultaneously. To reduce the chance correlation among descriptors in the multiple regression analysis (MRA) the usefulness of the combination of principal component analysis and MRA was verified. Also, we have discussed new descriptors scaled for steric effect and drug-receptor interaction on the ground of molecular electronic states. Finally we have reported the new flow type *in situ* electrolysis cell for recording ESR and cyclic voltammograms of unstable free radicals at various temperature. ESR spectra thus obtained were applied for interpreting the molecular conformations and molecular interactions of free radicals.

Keyphrases : ground state oxidation-reduction potential, excited state oxidation-reduction potential, molecular orbital symmetry, electronic spectra, substituent effect, quantitative-structure-activity-relationship, ESR electrolysis cell, partition coefficient, principal component analysis, molecular interaction (Ref 78)

1. 酸化電位, 還元電位と電子状態

1-1: 酸化及び還元の第1波と第2波の関係

非水系で種々の有機化合物のボルタモグラムを測定すると通常2段階を示す。^{1,2)} 一例を perylene について Fig. 1 に図示した。¹⁾ この第1及び第2波は化合物Rの R^- と $R^=$ の生成, 或は R^+ と R^{++} の生成に起因している。これらのエネルギー論的考察のために Fig. 2 及び Fig. 3 の Born-Haber 型の熱力学的サイクルを組み立てた。¹⁻³⁾ 電位の測定は通常飽和カロメル電極(SCE)を基準にして測定されるから, SCE の絶対電位 ΔG^0 が必要である。これはベンゼン系交互炭化水素(BAH)の Pariser-Parr-Pople (PPP) 型 SCFMO(自己無とう着場の分子軌道)に見られる軌道の対定理と酸化及び還元電位を用いて決めることができる。我々の実験的に得られた値は $\Delta G^0 = -4.40 \text{ eV}$ である。¹⁾ Fig. 2 及び Fig. 3 で ϵ_{so}^+ , γ_{ss}^+ は各々 cation 種の spin orbital(半占有軌道)のエネルギー及び二中心反発積分($\gamma_{ss}^+ = \langle \phi_s^+(1) \phi_s^+(2) | e^2/r_{12} | \phi_s^{+*}(1) \phi_s^{+*}(2) \rangle$)を示す。 E_{solv}^{++} は dication の溶媒和エネルギーで, F は Faraday 定数である。Fig. 2 及び Fig. 3 の他の記号も各々のイオン種について同様な意味を持つ。これらの図より(1)及び(2)式が容易に導かれる。

$$F \cdot E_{1/2, 2}^{oxd} = \Delta G^0 - (\epsilon_{so}^+ + \gamma_{ss}^+) + \Delta E_{solv}^{++} \dots (1) \quad F \cdot E_{1/2, 2}^{red} = \Delta G^0 - (\epsilon_{so}^- + \gamma_{ss}^-) - \Delta E_{solv}^{--} \dots (2)$$

ここで $\Delta E_{solv}^{++} = (E_{solv}^{++} - E_{solv}^+)$, $\Delta E_{solv}^{--} = (E_{solv}^{--} - E_{solv}^-)$ である。Fig. 2 及び Fig. 3 の中で, ガス状態でのイオン

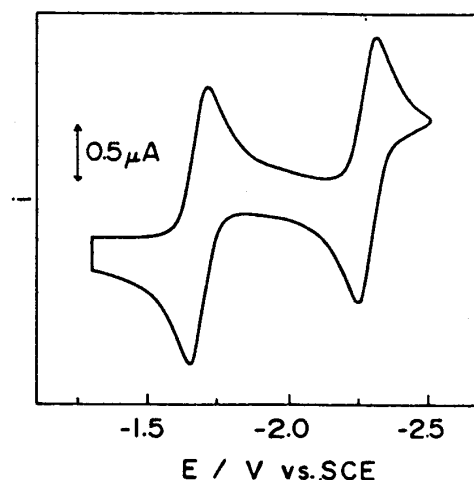


Fig. 1 Cyclic voltammogram of perylene in reduction process at a Pt electrode. Solvent is DMF containing 0.1 mol dm^{-3} TPAP and ca. 10 g of neutral alumina, the sample concentration being $9.3 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. The voltammogram was recorded at $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ and 25°C .

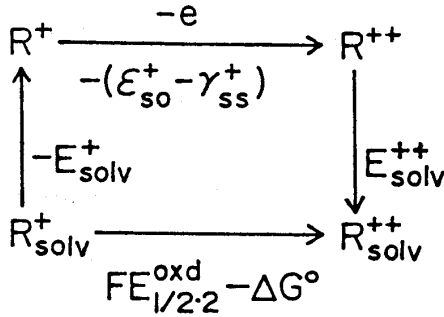


Fig. 2 Born-Haber energy cycle for explaining the dication formation from a monocation in solution.

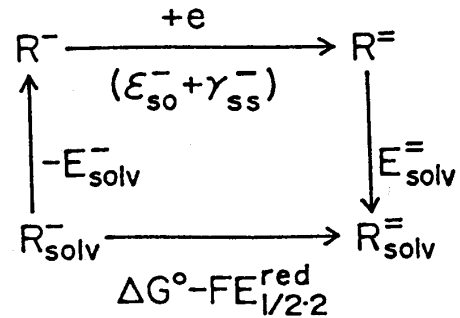


Fig. 3 Born-Haber energy cycle for explaining the dianion formation from a monoanion in solution.

化過程には Koopmans の定理 (イオン化の過程で荷電の変化を除いて分子構造及び電子状態の変化がない) が成立するとしている。もし全エネルギー E_t の変化として記述すると, $(\gamma_{ss}^+ - \epsilon_{so}^+) \equiv (E_t^{++} - E_t^+)$, $(\gamma_{ss}^- + \epsilon_{so}^-) \equiv (E_t^- - E_t^-)$ とおける。さて, $R_{solv} \rightarrow R_{solv}^+$ 及び $R_{solv} \rightarrow R_{solv}^-$ の過程は Fig. 2 および Fig. 3 で γ_{ss}^+ 及び γ_{ss}^- を 0 と置けるから容易に(3), (4)式のように書くことができる。

$$F \cdot E_{1/2.1}^{oxd} = \Delta G^0 - \epsilon_{ho} + \Delta E_{solv}^+ \dots (3)$$

$$F \cdot E_{1/2.1}^{red} = \Delta G^0 - \epsilon_{lu} - \Delta E_{solv}^- \dots (4)$$

ここで, $\Delta E_{solv}^+ = (E_{solv}^+ - E_{solv})$, $\Delta E_{solv}^- = (E_{solv}^- - E_{solv})$ 。また ϵ_{ho} は HOMO, ϵ_{lu} は LUMO 軌道エネルギーで, $-\epsilon_{ho} = IP$ (イオン化エネルギー) 及び $-\epsilon_{lu} = EA$ (電子親和力) である。なお F は 1 eV/Volt であるから, エネルギーを eV 単位にとると F を省略してもよい。今 eV 単位で(3), (4)式の和, 及び (1), (2)式の和を取ると次のようになる。

$$\frac{(E_{1/2.1}^{oxd} + E_{1/2.1}^{red})}{2} = \Delta G^0 - \frac{1}{2}(\epsilon_{ho} + \epsilon_{lu}) + \frac{1}{2}(\Delta E_{solv}^+ - \Delta E_{solv}^-) \dots (5)$$

$$\frac{(E_{1/2.2}^{oxd} + E_{1/2.2}^{red})}{2} = \Delta G^0 - \frac{1}{2}(\epsilon_{so}^+ + \epsilon_{so}^-) + \frac{1}{2}(\gamma_{ss}^+ - \gamma_{ss}^-) + \frac{1}{2}(\Delta E_{solv}^{++} - \Delta E_{solv}^{--}) \dots (6)$$

交互炭化水素 (AH) を取り扱おうと, HMO や PPP-MO の場合 $(\epsilon_{ho} + \epsilon_{lu}) = (\epsilon_{so}^+ + \epsilon_{so}^-) = \text{定数}$ になる。このことは実験的にも成立して, $-(\epsilon_{ho} + \epsilon_{lu})/2 = (IP + EA)/2$ はいわゆる Mulliken の電気陰性度で BAH の系列ではよい精度で一定値 (4.06 eV)¹⁾ となる。また AH では $(\gamma_{ss}^+ - \gamma_{ss}^-) = 0$ であり, カチオン種とアニオン種の溶媒和エネルギーは, Born 型の式より理解できるように, 互いに相殺できるから(後章を参照) $(\Delta E_{solv}^+ - \Delta E_{solv}^-) = 0$, $(\Delta E_{solv}^{++} - \Delta E_{solv}^{--}) = 0$ となる。したがって AH 系炭化水素類では(7)式が成立することが期待できる。

$$(E_{1/2.1}^{oxd} + E_{1/2.1}^{red}) = (E_{1/2.2}^{oxd} + E_{1/2.2}^{red}) \dots (7)$$

次に同一化合物について第 1 波と第 2 波の酸化電位の和, 同様にして還元電位の和について考察する。(1)式と(3)式の和を取ると,

$$F \cdot (E_{1/2.1}^{oxd} + E_{1/2.2}^{oxd}) = 2\Delta G^0 - (\epsilon_{ho} + \epsilon_{so}^+ - \gamma_{ss}^+) + (E_{solv}^{++} - E_{solv}) \dots (8)$$

同様にして(2)式と(4)式の和を取ると(9)式を得る。

$$F \cdot (E_{1/2.1}^{red} + E_{1/2.2}^{red}) = 2\Delta G^0 - (\epsilon_{lu} + \epsilon_{so}^- + \gamma_{ss}^-) - (E_{solv}^- - E_{solv}) \dots (9)$$

(8)式で $(\Delta E_{solv}^+ + \Delta E_{solv}^{++}) = (E_{solv}^+ - E_{solv} + E_{solv}^{++} - E_{solv}^+) = (E_{solv}^{++} - E_{solv})$ となることを利用した。(9)式において

も同じである。また Fig. 2 及び Fig. 3 を参照し、また既述の関係式を用いると、 $(\gamma_{ss}^+ - \epsilon_{ho} - \epsilon_{so}^+) \equiv (E_t^{++} - E_t)$ 、 $(\epsilon_{so}^+ - \gamma_{ss}^+) \equiv \epsilon_{lu}^{++}$ が得られる。ここで ϵ_{lu}^{++} は dication について PPP-SCFMO 計算したときの LUMO エネルギーである。同様に、 $(\epsilon_{so}^- + \gamma_{ss}^- + \epsilon_{lu}) \equiv (E_t^- - E_t)$ 、 $(\epsilon_{so}^- + \gamma_{ss}^-) \equiv \epsilon_{ho}^-$ が得られる。これらの諸関係式を考慮にいれて(8), (9)式を用いると dication 及び dianion 種の溶媒和エネルギーを計算することができる。一方、(3), (4)式を用いると monocation 及び monoanion 種の溶媒和エネルギーが評価できる。この場合得られるのは中性分子種の溶媒和エネルギー E_{solv} との差、例えば $(E_{solv}^- - E_{solv})$ であるが、中性分子種はイオン種に比べて溶媒和エネルギーが非常に小さいから、上の例では $(E_{solv}^- - E_{solv}) \doteq E_{solv}^-$ と考えてよい。以上のようにして同一分子種の第1及び第2の

Table 1. Solvation Energies of the Ions of Benzenoid Alternant Hydrocarbons in DMF (anions) and CH₃CN (cations)

No.	Compound	E_{solv}^- (eV)	E_{solv}^+ (eV)	E_{solv}^- (eV)	E_{solv}^{++} (eV)
1	Naphthalene	-1.35	—	—	—
2	Anthracene	-1.26	-1.24	-5.58	-5.86
3	Naphthacene	-1.24	-1.17	-5.22	-5.24
4	Penthacene	-1.24	—	-4.98	—
5	Phenanthrene	-1.33	—	—	—
6	Benz[<i>a</i>]anthracene	-1.31	-1.27	-5.36	-5.42
7	Chrysene	-1.23	-1.25	-5.20	-5.39
8	Dibenz[<i>a, h</i>]anthracene	-1.31	-1.27	-5.05	-5.15
9	Perylene	-1.25	-1.22	-5.14	-5.10
10	Pyrene	-1.16	-1.28	-5.23	—
11	Benz[<i>a</i>]pyrene	-1.13	-1.15	-4.84	-5.07
12	Coronene	-1.37	-1.41	—	—

酸化及び還元電位について統一的記述が MO 論を用いて初めてできたことになる。これらの関係式はそれぞれ実験的に詳しく検証された。一例を Fig. 4²⁾, Fig. 5¹⁾ 及び Table 1¹⁾ に示す。BAH 系化合物で、我々は $E_{1/2.2}^{oxd}$ を除いて他は可逆な酸化—還元系として測定できた。それで(7)式を用いて $E_{1/2.2}^{oxd}$ を他の測定値から計算して、これと実測値との関係を調べたのが Fig. 5 である。理論直線と実測値を結ぶ線との間には良い平行関係があるが、実測値の方

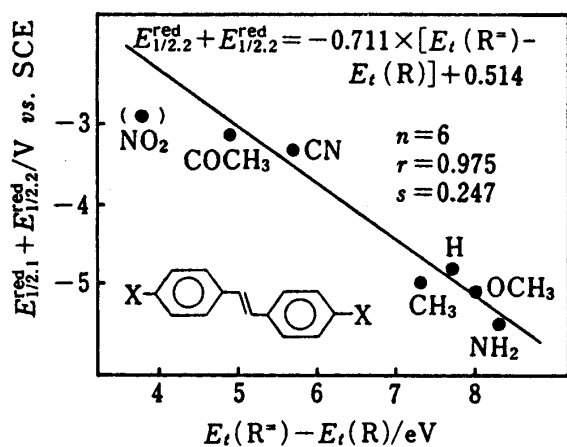


Fig. 4 The relation between $(E_{1/2.1}^{red} + E_{1/2.2}^{red})$ and $(E_t(R^+) - E_t(R))$ values. Total energies were obtained by CNDO/2 method.

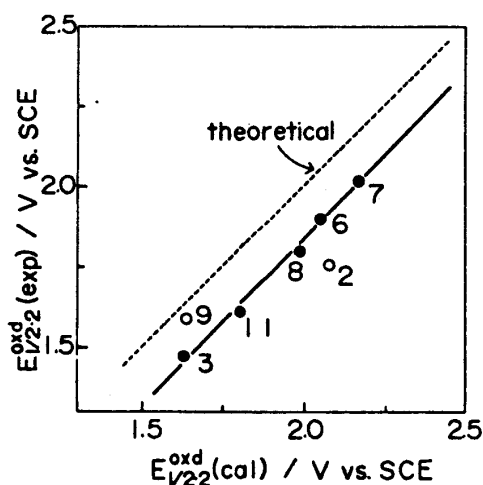


Fig. 5 Linear relation of the experimental $E_{1/2.2}^{oxd}$ values to the calculated ones obtained using Eq. 7. Each sample number is the same as given in Table 1. See the original paper for the detail of open circles.

は約 0.2 V の負移動を示している。これは不可逆波から求めた $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ には同一の割合で後続化学反応の効果が寄与しているからである。結果として(7)式は BAH について良く成立すると考えてよい。Table 1 の溶媒和エネルギーを見ると、 $|E_{\text{solv}}^-|=4.2(\pm 0.2)|E_{\text{solv}}^-|$ 、及び $|E_{\text{solv}}^{++}|=4.3(\pm 0.2)|E_{\text{solv}}^+|$ が成立することがわかる。このことはイオンの溶媒和エネルギーとして Born 型の式で解釈できることを示している。

1-2：溶液中でのイオン化エネルギー (IP_{solv}) と電子親和力 (EA_{solv})、及び光励起状態での酸化電位及び還元電位⁴⁾

いま eV 単位で(3)、(4)式を変形し、(10)、(11)式と書くことにより IP_{solv} 及び EA_{solv} を定義できる。

$$IP_{\text{solv}} = (E_{1/2}^{\text{oxd}} - \Delta G^0) = IP + \Delta E_{\text{solv}}^+ \quad \dots(10)$$

$$EA_{\text{solv}} = (E_{1/2}^{\text{red}} - \Delta G^0) = EA - \Delta E_{\text{solv}}^- \quad \dots(11)$$

溶液中での IP_{solv} はガス中での値に比して $|\Delta E_{\text{solv}}^+|$ だけ小さくなりイオン化し易くなる。逆に EA_{solv} はガス中での値に比べて $|\Delta E_{\text{solv}}^-|$ だけ大きくなり電子を受け取り易くなる。そして $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ あるいは $E_{1/2}^{\text{red}}$ と ΔG^0 の値より容易に評価できる。いま中性分子の基底状態 (全エネルギー E_t) より ΔE^{UV} (adiabatic なエネルギーを議論するから厳密には UV スペクトルの 0-0 遷移エネルギー) だけ励起状態にある分子 (R^{exc}) の全エネルギーを E_t^{exc} とするとガス状態では(12)が成立する。

$$\Delta E^{\text{UV}} = E_t^{\text{exc}} - E_t \quad \dots(12)$$

また励起状態にある分子 R^{exc} より R^+ を生成させるには、即ち励起状態にある分子のイオン化電圧 IP^{exc} は Fig. 2 を参照して $IP^{\text{exc}} = (E_t^+ - E_t^{\text{exc}})$ と書ける。一方励起状態の電子親和力は Fig. 3 と類似の取り扱いにより $EA^{\text{exc}} = (E_t^{\text{exc}} - E_t^-)$ 。これらの関係を(12)式と結びつけることにより(13)、(14)式を得る。

$$IP^{\text{exc}} = IP - \Delta E^{\text{UV}} \quad \dots(13)$$

$$EA^{\text{exc}} = EA + \Delta E^{\text{UV}} \quad \dots(14)$$

ΔE^{UV} は、勿論正の値であるから励起状態の IP^{exc} は基底状態の IP より ΔE^{UV} だけ小さくなり、一方 EA^{exc} は ΔE^{UV} だけ大きくなる。このことは Fig. 6 に示した簡単な

模式図よりも理解できる。いま(13)式を用いて光励起状態からカチオン (2Γ の基底状態) を生成する電位 $E_{1/2}^{\text{oxd}, \text{exc}}$ は(3)式の取り扱いを参照して、 $E_{1/2}^{\text{oxd}, \text{exc}} = \Delta G^0 + IP - \Delta E^{\text{UV}} + \Delta E_{\text{solv}}^{+, \text{exc}}$ を得る (eV 単位)。(3)式との差を取ると

$$(E_{1/2}^{\text{oxd}, \text{exc}} - E_{1/2}^{\text{oxd}}) = -\Delta E^{\text{UV}} + (\Delta E_{\text{solv}}^{+, \text{exc}} - \Delta E_{\text{solv}}^+)$$

$$(\Delta E_{\text{solv}}^{+, \text{exc}} - \Delta E_{\text{solv}}^+) = (E_{\text{solv}} - E_{\text{solv}}^{\text{exc}}) = \Delta E_{\text{solv}}$$

である。従って、(13)式を得る。同様に(14)式を用いて励起状態からアニオンを生成する電位 $E_{1/2}^{\text{red}, \text{exc}}$ は(4)式を参照して、

$$E_{1/2}^{\text{red}, \text{exc}} = \Delta G^0 + EA + \Delta E^{\text{UV}} - \Delta E_{\text{solv}}^{-, \text{exc}}$$

$$(E_{1/2}^{\text{red}, \text{exc}} - E_{1/2}^{\text{red}}) = \Delta E^{\text{UV}} - (\Delta E_{\text{solv}}^{-, \text{exc}} - \Delta E_{\text{solv}}^-)$$

溶媒効果の項は $(\Delta E_{\text{solv}}^{-, \text{exc}} - \Delta E_{\text{solv}}^-) = (E_{\text{solv}} - E_{\text{solv}}^{\text{exc}}) = \Delta E_{\text{solv}}$ であるから(14)式を得る。

$$E_{1/2}^{\text{oxd}, \text{exc}} = E_{1/2}^{\text{oxd}} - \Delta E^{\text{UV}} + \Delta E_{\text{solv}} = E_{1/2}^{\text{oxd}} - \Delta E_{\text{solv}}^{\text{UV}} \quad \dots(15)$$

$$E_{1/2}^{\text{red}, \text{exc}} = E_{1/2}^{\text{red}} + \Delta E^{\text{UV}} - \Delta E_{\text{solv}} = E_{1/2}^{\text{red}} + \Delta E_{\text{solv}}^{\text{UV}} \quad \dots(16)$$

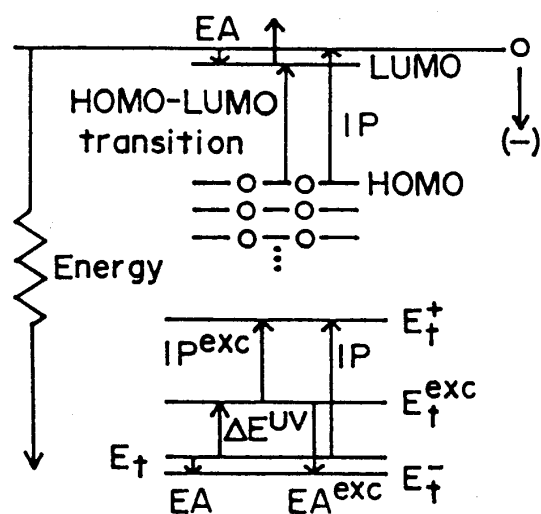


Fig. 6 Schematic diagram of ionization potentials (IP) and electron affinities (EA) in ground and excited states, and electron transition energy (ΔE^{UV}). The diagram shows the case of positive IP and EA .

(9), (10)式で ΔE^{UV} は(12)式で表される気体での値であり, ΔE_{solv} は上記したように基底状態と励起状態の溶媒和エネルギーの差であるから, $(\Delta E^{UV} - \Delta E_{\text{solv}}) = \Delta E_{\text{solv}}^{UV}$ が容易に導かれる。ここで $\Delta E_{\text{solv}}^{UV}$ は厳密には電位を測定した溶媒中での UV スペクトルの値である。この値を用いた表式も (9), (10) 式に示した。⁵⁾ 同一化合物について (9), (10) 式の和を取ると $(E_{1/2 \cdot \text{exc}}^{\text{oxd}} + E_{1/2 \cdot \text{exc}}^{\text{red}}) = (E_{1/2}^{\text{oxd}} + E_{1/2}^{\text{red}})$ が成立することは非常に興味深い。AH 系炭化水素の場合は PPP 軌道の対定理により, これらの値は一定値になることが予想される。これより光励起状態では基底状態に比べて非常に酸化され易くなり, また還元され易くなることがよくわかる。基底状態に比べて光励起状態で電子移動反応が非常に起こり易くなる由縁である。いくつかの炭化水素について (10), (11), (13) ~ (16) 式の計算結果を Table 2 に示す。^{1, 6-12)}

いま溶液中で電子供与体 (D) の励起状態でイオン化が起こり, 放出電子が基底状態の電子受容体 (A) にトラップされて, その間にイオンペア錯体が生成するときのフリーエネルギー変化 ΔF は Mulliken の電荷移動錯体理論^{13, 14)} を参照して近似的に(17)式で記述される (eV 単位)。

$$\Delta F = IP_{\text{solv}}^{\text{D} \cdot \text{exc}} - EA_{\text{solv}}^{\text{A}} - e^2 / (\epsilon \cdot a) \dots (17)$$

(9)及び(14)式を参照して $IP_{\text{solv}}^{\text{exc}} = IP_{\text{solv}} - \Delta E_{\text{solv}}^{UV}$ 及び $EA_{\text{solv}}^{\text{exc}} = EA_{\text{solv}} + \Delta E_{\text{solv}}^{UV}$ が容易に導かれる。そこで前者の式の右辺 IP_{solv} に(10)式を適用して(17)式に代入すると共に(11)式を利用すれば(18)式を得る。

$$\Delta F = E_{1/2 \cdot \text{D}}^{\text{oxd}} - E_{1/2 \cdot \text{A}}^{\text{red}} - \Delta E_{\text{solv}}^{UV \cdot \text{D}} - e^2 / (\epsilon \cdot a) \dots (18)$$

ここでの ϵ は溶媒の誘電率, a はイオン対の cavity 半径である。逆に基底状態のドナーから励起状態のアクセプターに電子移動が起こってイオンペアを作る場合には $\Delta F = IP_{\text{solv}}^{\text{D}} - EA_{\text{solv}}^{\text{A} \cdot \text{exc}} - e^2 / (\epsilon \cdot a)$ となる。前述の $EA_{\text{solv}}^{\text{exc}}$ の表式を用い, (10), (11)式を適用して書き直して得られる式は(18)式と同じになる (但し, (18)式の $\Delta E_{\text{solv}}^{UV \cdot \text{D}}$ は $\Delta E_{\text{solv}}^{UV \cdot \text{A}}$ となる)。この意味で(18)式はDあるいはAの $\Delta E_{\text{solv}}^{UV}$ なる光励起状態から (D⁺...A⁻) なる一電子移動イオンペアを作るときフリーエネルギー変化を与えるといえる。この(18)式は Rehm と Weller^{15, 16)} が経験的に使用した式と同じで

Table 2. Electrochemical Data, *IP*, and *EA* of Benzenoid Alternant Hydrocarbons in Ground State and ¹L_b and ¹L_a Excited States*

No.	Compound	$E_{1/2}^{\text{oxd}}$ (V vs. SCE)	$E_{1/2}^{\text{red}}$ (V vs. SCE)	<i>IP</i> (eV)	<i>EA</i> (eV)	$\Delta E_{\text{solv}}^{UV}$ (¹ L _b) (eV)	<i>IP</i> _{solv} (eV)	<i>EA</i> _{solv} (eV)	<i>IP</i> ^{exc} (eV)	<i>EA</i> ^{exc} (eV)	$E_{1/2 \cdot \text{exc}}^{\text{oxd}}$ (V vs. SCE)	$E_{1/2 \cdot \text{exc}}^{\text{red}}$ (V vs. SCE)
1	Benzene	(2.68)	(-3.58)	9.25	-1.12	{ 6.21 4.76	7.08	0.82	{ 3.04 4.49	{ 5.09 3.64	{ -3.53 -2.08	{ 2.63 1.18
2	Naphthalene	(1.81)	-2.56	8.15	0.152	{ 4.35 4.17	6.21	1.84	{ 3.80 3.98	{ 4.50 4.32	{ -2.54 -2.36	{ 1.79 1.61
3	Anthracene	1.32	-1.99	7.47	0.552	{ 3.31 -	5.72	2.41	{ 4.16 -	{ 3.86 -	{ -1.99 -	{ 1.32 -
4	Naphthacene	0.98	-1.60	7.04	-	{ 2.60 -	5.38	2.80	{ 4.44 -	{ - -	{ -1.62 -	{ 1.00 -
5	Pentacene	(0.78)	-1.33	6.74	-	{ 2.13 2.90	5.18	3.07	{ 4.61 3.84	{ - -	{ -1.35 -2.12	{ 0.80 1.57
6	Phenanthrene	(1.74)	-2.48	7.86	0.308	{ 4.23 3.59	6.14	-	{ 3.63 4.27	{ 4.54 3.90	{ -2.49 -1.85	{ 1.75 1.11
7	Benz[a]anthracene	1.39	-2.03	7.47	0.696	{ 3.49 3.22	5.79	2.37	{ 3.98 4.25	{ 4.19 3.92	{ -2.10 -1.83	{ 1.46 1.19
8	Chrysene	1.59	-2.30	7.60	0.419	{ 3.89 -	5.99	2.10	{ 3.71 -	{ 4.31 -	{ -2.30 -	{ 1.59 -
9	Dibenz[a, h]anthracene	1.43	-2.07	7.38	-	{ 3.54 3.15	5.83	2.33	{ 3.84 4.23	{ - -	{ -2.11 -1.72	{ 1.47 1.08
10	Perylene	1.04	-1.69	7.00	-	{ 2.86 3.67	5.44	2.71	{ 4.14 3.33	{ - -	{ -1.82 -2.63	{ 1.17 1.98
11	Pyrene	1.28	-2.09	7.41	0.579	{ 3.72 3.34	5.68	2.31	{ 3.69 4.07	{ 4.30 3.92	{ -2.44 -2.06	{ 1.63 1.25
12	Benz[a]pyrene	1.16	-1.87	7.12	-	{ 3.23 3.08	5.56	2.53	{ 3.90 4.04	{ - -	{ -2.07 -1.92	{ 1.36 1.26
13	Coronene	1.35	-2.08	7.36	-	{ 3.63 2.90	5.75	2.32	{ 3.73 4.46	{ - -	{ -2.28 -1.55	{ 1.55 0.82

a) Data in ground state were taken from references (1), (6,7), (8,9), (10,11,12) for electrochemical data, *IP*, *EA*, and UV energies, respectively. Data in parentheses for $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ and $E_{1/2}^{\text{red}}$ were the calculated values using the relation between electrochemical potentials and molecular orbital energies.¹⁾

あって、彼らの式を理論的に証明したことになる。

1-3：分子軌道の対称性と電位

(3), (4)式から次のことがわかる。

$E_{1/2}^{\text{oxd}}$ は ϵ_{ho} と、また $E_{1/2}^{\text{red}}$ は ϵ_{lu} とそれぞれ負の相関にあることがわかる。例えば LUMO エネルギーが深くなると（負方向に増大，即ち EA が増大）， $E_{1/2}^{\text{red}}$ は正方向に増大（還元され易くなる）する。一例を Fig. 7 に示す。¹⁷⁾ 通常の有機化合物においては，同族体系で共役系が延びる程 LUMO は深くなり還元され易くなるのが普通であり，このことは MO 論的に容易に理解できる。ところが医薬品としても重要な *p*-quinone 系列では共役系が延びる程 $E_{1/2}^{\text{red}}$ は負に大きくなり還元されにくくなる（Fig. 7 参照）。この理由が何に基づくかは興味あること

である。よく使用される研究手段の1つは，分子を成分分子系（composite system）に分け，各々の MO の性格を検討することである。*p*-naphthoquinone (NQ) を *p*-benzoquinone (BQ) と *cis*-butadiene (BD) に分けて PPP- π -MO 計算した例を Fig. 8 に示す。¹⁷⁾ BQ の LUMO は C_{2v} のもとで a_2 対称性となり BD の LUMO は b_2 となる。対称性の異なる軌道は相互作用できないから，通常の化合物に見られるように LUMO 同志の相互作用（エネルギー差が小さいので，この相互作用は大きい）により深い方の LUMO がより安定化するということは今の場合に起こり得ない。逆に BQ の LUMO と BD の HOMO は同一の対称性となり，この両者の HOMO-LUMO 相互作用は大きい。結果として NQ の LUMO は BQ の LUMO より，より浅くなり $E_{1/2}^{\text{red}}$ は還元されにくい方向に動くこととなりよく理解できる。このことは *p*-quinone 系列で全て成立する。ではなぜこのような MO の関係が成立するのか。一例として NQ と 1,4-dihydroxynaphthalene (DHN) を比べるとわかりやすい。どちらも π -AO の数は12個である。しかし π 電子の数は NQ では12個，DHN では14個で NQ より2個多い。そしてこの余分の2個の電子は NQ の LUMO に入る結果，NQ の LUMO は

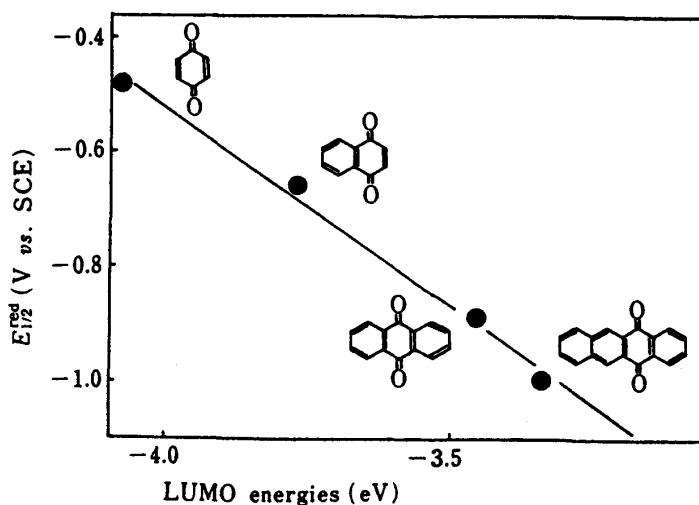


Fig. 7 Correlation of nonaqueous $E_{1/2}^{\text{red}}$ values of *p*-quinones to PPP π -LUMO energies.

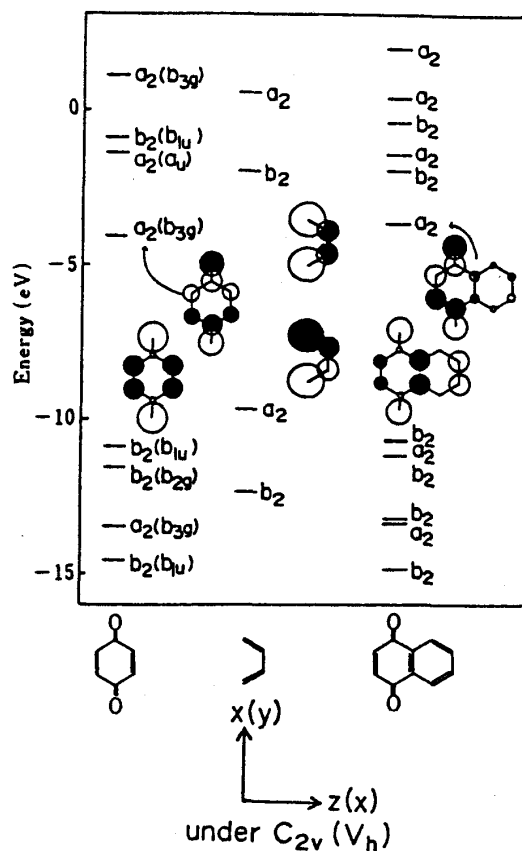


Fig. 8 PPP π -MO energy levels and the MO illustration of HOMO's and LUMO's of *p*-naphthoquinone and its composite system consisting of *p*-benzoquinone and *cis*-butadiene.

DHN では HOMO に移動することとなる。結果として DHN の LUMO は b_2 対称性となり BD の LUMO と相互作用が可能となる。これは通常の化合物に見られる挙動で、共役系の増大により還元され易くなる。この様に考えてくると *p*-quinone 系列での電位についての異常な挙動は、一言で言えば分子のトポロジカルな性質によると言える。よって分子、ひいては MO のトポロジーを考察してゆけば興味ある分子設計ができる可能性がある。

2. 酸化還元電位と電子スペクトル

2-1: 同一分子種の場合

いま eV 単位で(3), 及び(4)式の差を取ると(19)式が得られる。

$$(E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}}) = \epsilon_{\text{lu}} - \epsilon_{\text{ho}} + \Delta E_{\text{solv}}^+ + \Delta E_{\text{solv}}^- \cdots (19)$$

一方、例えば HOMO→LUMO 遷移が大きく寄与する励起状態のエネルギーを $E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ とすると一重項励起状態については(20)式が三重項状態については(21)式が書ける。

$${}^1E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}} = \epsilon_{\text{lu}} - \epsilon_{\text{ho}} - J_{\text{ho} \cdot \text{lu}} + 2K_{\text{ho} \cdot \text{lu}} + {}^1E_{\text{CI}} \cdots (20) \quad {}^3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}} = \epsilon_{\text{lu}} - \epsilon_{\text{ho}} - J_{\text{ho} \cdot \text{lu}} + {}^3E_{\text{CI}} \cdots (21)$$

ここで $J_{\text{ho} \cdot \text{lu}}$ は HOMO と LUMO 軌道間の二中心クーロン相互作用エネルギーであり、 $K_{\text{ho} \cdot \text{lu}}$ は二中心電子交換エネルギーである。 E_{CI} は一重項あるいは三重項励起状態 Ψ_{exc} に寄与する各電子配置 ($x_{i \rightarrow j}$) 間の相互作用 (configuration interaction: CI) のエネルギー和である。 $\Psi_{\text{exc}} = \sum_i \sum_j^{\text{occ vac}} a_{i \rightarrow j} x_{i \rightarrow j}$ と書くとき $a_{i \rightarrow j}^2$ が $x_{i \rightarrow j}$ の Ψ_{exc} への寄与率となる。いま(20)あるいは(21)式から得られる $(\epsilon_{\text{lu}} - \epsilon_{\text{ho}})$ の値を(19)式に代入し、 k_2, k_3 を(22), (23)式のようにおくと(24), (25)式が得られる。ここで、 $\Delta E_{\text{solv}}^+ = \Delta E_{\text{solv}}^-$ とされているがよい近似で成立する。

$$k_2 = J_{\text{ho} \cdot \text{lu}} - 2K_{\text{ho} \cdot \text{lu}} - {}^1E_{\text{CI}} + 2\Delta E_{\text{solv}}^+ \cdots (22) \quad k_3 = J_{\text{ho} \cdot \text{lu}} - {}^3E_{\text{CI}} + 2\Delta E_{\text{solv}}^+ \cdots (23)$$

$$(E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}}) = k_1 {}^1E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}} + k_2 \cdots (24) \quad (E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}}) = k_1 {}^3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}} + k_3 \cdots (25)$$

いまある化合物の UV 吸収スペクトルを測定した場合、そこには色々の性格を持った吸収バンドが現れる。その中である1つの励起電子配置の寄与(上述の $a_{i \rightarrow j}^2$)が非常に大きい場合(22), (23)式の電子間相互作用からくる項がほとんど同程度の値になる。よい例がベンゼン系交互炭化水素 (BAH) の 1L_a バンド (p-バンド) で、上述の事柄が実験的に証明された。^{3,12)} 溶媒効果からくる $\Delta E_{\text{solv}}^+, \Delta E_{\text{solv}}^-$ の項は一連の同系統化合物で同程度の値になる (Table 1 参照)。従って最初に述べた ${}^1E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ や ${}^3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ では(24), (25)式が成立すると考えられる。即ち $(E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}})$ と上記吸収帯の間には直線の関係が期待される。勿論 k_2, k_3 の値が $(E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}})$ に対して良い単相関の成立する場合も(24), (25)式の関係は成立する。さて実験的にこれらの関係がどの程度成立するかについては種々検討された結果非常に良好であった。^{3,12,18-21)} その1部を Fig. 9~12に示す。

2-2: 異種分子種の場合

この場合はいわゆる "電荷移動錯体 (electron-donor-acceptor complex: EDA complex)" に特有な電荷移動スペクトル(charge transfer spectra: CT spectra)の解釈に相当する場合で、この方面については Mulliken の CT 理論¹³⁾ に依らなければならない。いま電子供与体 D と電子受容体 A の相互作用によって CT 錯体 $D \cdot A$ が生ずる場合を考える。この場合は D から A への1電子移動が起こり生じた D^+ と A^- の間で新たな一重項分子間共有結合 $D^+ - A^-$ (dative structure) が生じる。通常の錯体では $D^+ - A^-$ 構造の寄与は基底状態では少なく、逆に励起状態では非常に大きくなる。さてドナーの酸化電位 $E_{1/2, D}^{\text{oxd}}$ とアクセプターの還元電位 $E_{1/2, A}^{\text{red}}$ を考えた上で(3), (4)式の差を考えると(26)式を得る (eV 単位)。

$$(E_{1/2, D}^{\text{oxd}} - E_{1/2, A}^{\text{red}}) = -\epsilon_{\text{ho}}^D - (-\epsilon_{\text{lu}}^A) + \Delta E_{\text{solv}}^+ + \Delta E_{\text{solv}}^-$$

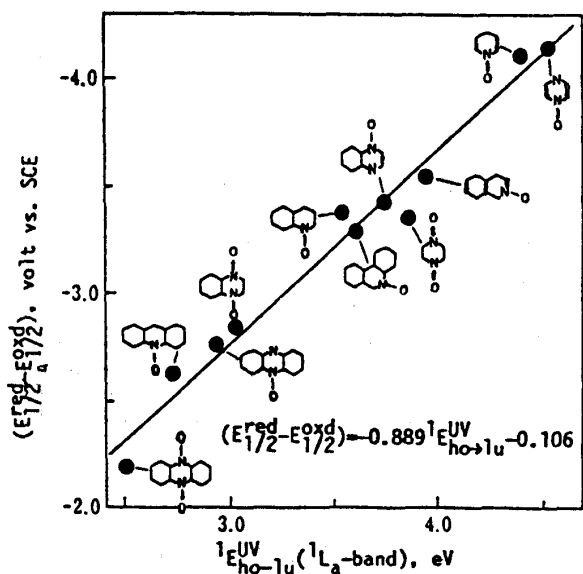


Fig. 9 Relation of Eq. 24 on the 1L_a band of heterocyclic N -oxides.

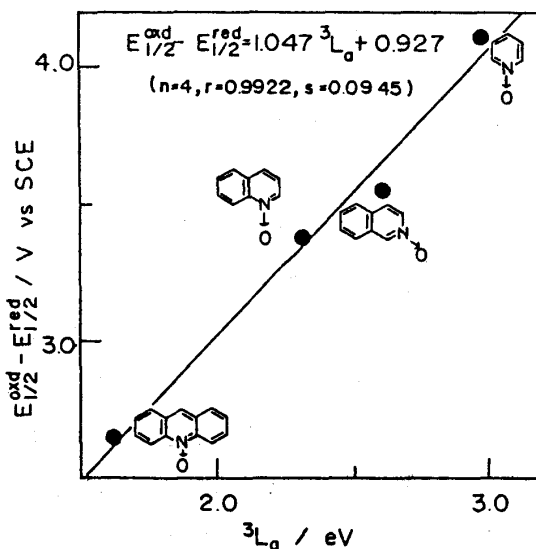


Fig. 10 Relation of Eq. 25 on the 3L_a band of heterocyclic N -oxides.

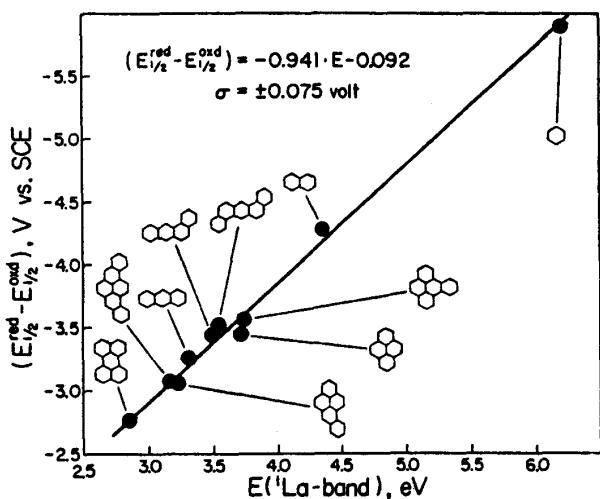


Fig. 11 Relation of Eq. 24 on the 1L_a band of benzenoid alternant hydrocarbons.

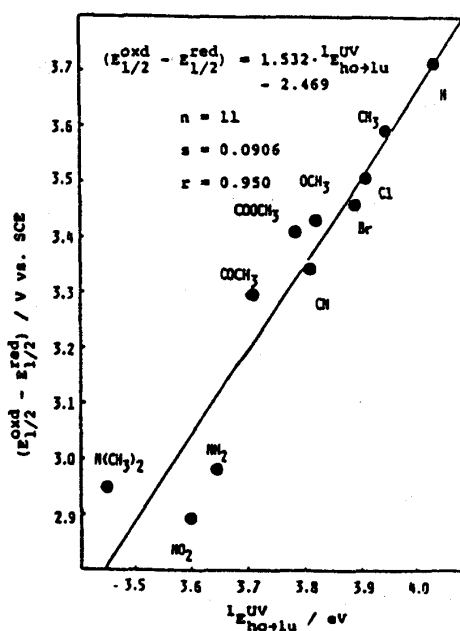


Fig. 12 Relation of Eq. 24 on the $^1E_{ho-1u}^{UV}$ (1L_a) band of 4,4'-disubstituted stilbenes.

$$\therefore (E_{1/2 \cdot D}^{oxd} - E_{1/2 \cdot A}^{red}) \approx IP^D - EAA + 24E_{sol}^{\pm} \dots (2)$$

通常の CT 錯体における CT スペクトルの位置 $h\nu_{CT}$ はよく知られているように (2) 式で与えられる。¹³⁾

$$h\nu_{CT} = (IP^D - EAA + E_1 + E_0) + (\beta_0^2 + \beta_1^2) / (IP^D - EAA + E_1 + E_0) \dots (2')$$

ここで $E_1 \approx -e^2/a$ で D^+ と A^- の間のクーロン安定化エネルギー、 E_0 は非結合構造 $D \cdots A$ の弱い分子間相互作用

用エネルギーである。 β_0 は基底状態での $D^+ - A^-$ 構造の共鳴エネルギーであり、 β_1 は CT 状態に対応する。一般に(2)式の第2項は第1項に比べて小さいから弱い錯体の場合 $h\nu_{CT}$ は(2)式で良く近似できる。

$$h\nu_{CT} = (IP^D - E_{AA}^{\text{red}}) + E_1 + E_0 \dots (2)$$

(2)式と(3)式を結び付ければ(4)式を得る。

$$(E_{1/2}^{\text{oxd}, D} - E_{1/2}^{\text{red}, A}) = h\nu_{CT} + k_1 \dots (4)$$

ここで $k_1 = 2\Delta E_{\text{solv}}^{\pm} - E_1 - E_0$ で、一連の CT 錯体でほとんど定数になると考えて良い。なお $\Delta E_{\text{solv}}^{\pm}$ (負) と $-E_1$ (正) は互いに打ち消し合う量となる。(4)式によれば $(E_{1/2}^{\text{oxd}, D} - E_{1/2}^{\text{red}, A})$ と $h\nu_{CT}$ の間には直線関係が期待される。実際に種々の強さの D と A の組合せの系について調べられており、両者の間には勾配 1 に近い非常によい直線関係が存在する。^{22, 23)} そしてこの関係は有機超電導体の開発に応用されている。いま CT 錯体でアクセプターを一定にしてドナーを種々換えた実験においては、(4)式で $E_{1/2}^{\text{red}, A}$ は定数とおけるから(5)式が書ける。逆の場合は(6)式となる。

$$E_{1/2}^{\text{oxd}, D} = h\nu_{CT} + k_2 \dots (5) \quad E_{1/2}^{\text{red}, A} = -h\nu_{CT} + k_3 \dots (6)$$

(5)式の一例を Fig. 13 に示す。²⁴⁾

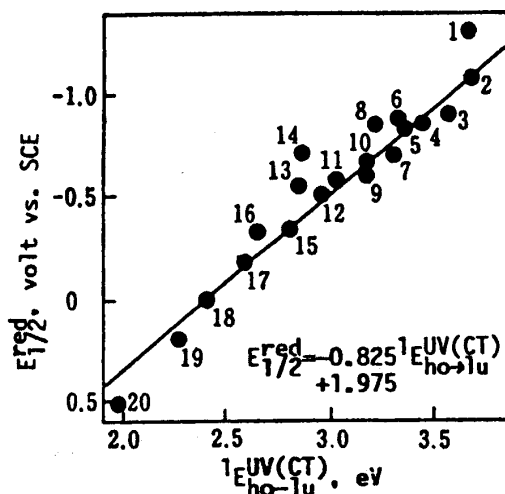


Fig. 13 Relation of Eq. 31 on the CT complexes of hexamethylbenzene with various electron acceptors. See ref. 24 for electron acceptors numbered here.

3. 電子スペクトルに対する置換基効果を置換基定数で表現する新しい方法

3-1: 理論的考察

電子スペクトル、中でも UV スペクトルの理論的研究は1945年以後 MO 理論の進歩と共に急速に発展した。これらのスペクトルは分子内電子の量子化された環境下での、異なる軌道間の電子遷移として理解されるから、MO 的取り扱いの実験的検証の場として UV スペクトルが用いられたからである。ここで取り扱う有機化合物の場合でも、未解決の問題はなお多く残されているとはいえ、大局的には方法論的にも、またスペクトルの定型化においても、理論—実験の間には良い対応が構築されている。^{14, 25-28)} 従って電子スペクトルに対する置換基効果については MO 理論的にはよく理解できるし、パソコンで計算できるものも多い。しかし、これを置換基定数 (現在は extra-thermodynamic parameter と言われる) で記述することに成功した例は今までにほとんど見あたらない。NMR の化学シフト、IR のグループ振動、 pK_a などの物理定数は置換基定数適用の典型的な例であるのと比べて非常に対照的である。この主な原因は次のようである。電子スペクトルは基底状態と励起状態の間の電子遷移に起因する。しかし置換基効果はこの両状態において非常に異なっているため、単純に置換基定数を適用することができない。それに電子スペクトルには種々の性格を持った吸収帯が現れるから、この吸収帯の解析をすることがまず第一に必要であり、これには MO 理論を避けて通ることはできないからである。我々はここで先に検証した(4), (5)式に注目した。 $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ あるいは $E_{1/2}^{\text{red}}$ は系の自由エネルギー変化 ΔF と $\Delta F = -nFE_{1/2}$ で結ばれるから、当然上記電位は置換基定数で表現できる。不可逆波の場合は後続化学反応の活性化エネルギー ΔF^* が関与するが、一連の化合物において、後続反応が同じ機構で進行する場合にはこれら電位に対してハメット則が成立することが明かにされている。逆に電極反応

の機構の検討にハメット則が用いられる。^{29,30)}しかし $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ の場合は生成物がカチオンであり， $E_{1/2}^{\text{red}}$ の場合にはアニオンである。当然同じ種類の置換基定数をこれら両者の電位に適用できない。^{3,18,20,29,31)}従って(2)，(3)式と書かれる。

$$E_{1/2}^{\text{oxd}} = \rho_1 \sigma_1 + c_1' \dots \dots (2) \quad E_{1/2}^{\text{red}} = \rho_2 \sigma_2 + c_2' \dots \dots (3)$$

$\sigma_1 \neq \sigma_2$ であるからこれらの式を(2)，(3)式と単純に結び付けることはできない。現在置換基定数は種々の化学反応系について提案されており，その数は40種ほどある。しかしこれらの置換基定数はそれぞれ独立なものではなく，互いに相当強い相関を持っている。Swain はこれらの点に着目して置換基定数の統計学的及び電子状態の再検討を行い新しい置換基定数 F (フィールド効果) と R (共鳴効果) を導入した。^{32,33)} これによって現在使用されている置換基定数は皆 F と R の関数として高い相関を持って表現することに成功した。これを用いると(2)，(3)式は(4)，(5)式と書き換えることができる。

$$E_{1/2}^{\text{oxd}} = \rho_1 (f_1 F + r_1 R + c_1) + c_1' \dots \dots (4) \quad E_{1/2}^{\text{red}} = \rho_2 (f_2 F + r_2 R + c_2) + c_2' \dots \dots (5)$$

(4)，(5)式の差を取ると(6)式を取る。

$$(E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}}) = a' F + b' R + c' \dots \dots (6)$$

ここに $a' = (\rho_1 f_1 - \rho_2 f_2)$ ， $b' = (\rho_1 r_1 - \rho_2 r_2)$ ， $c' = [(\rho_1 c_1 + c_1') - (\rho_2 c_2 + c_2')]$ で何れも定数とおける量である。さて(6)式の $(E_{1/2}^{\text{oxd}} - E_{1/2}^{\text{red}})$ を，(4)，(5)式を使用して ${}^1E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ あるいは ${}^3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ で置換すると(7)式を得る。

$${}^1,3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}} = aF + bR + c \dots \dots (7)$$

ここで $a = a'/k_1$ ， $b = b'/k_1$ ， $c = (c' - k_2(\text{or } k_3))/k_1$ なる新たな1つの定数である。従って(7)式を用いると ${}^1,3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ あるいはこれと類似の性格を持つ吸収帯は F ， R 置換基定数で表現できるようになる。この F ， R 置換基定数は π 電子系， σ 電子系の何れにも適用できるから ${}^1,3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}}$ としては $\pi-\pi^*$ 型， $n-\pi^*$ 型， $n-\sigma^*$ 型などの多くのスペクトルに適用できる長所がある。又最近，沢田一湯川一都野らは π 共役系の置換基定数群を統一的に記述する σ_i ， σ_{π}^+ ， σ_{π}^- の3個のパラメータを提出している。³⁴⁾ これを用いると π 系の種々の Hammett 型置換基定数 σ を $\sigma = \rho_i \sigma_i + \rho_{\pi}^+ \sigma_{\pi}^+ + \rho_{\pi}^- \sigma_{\pi}^-$ で統一的に記述できる。即ち(4)~(7)式の取り扱いを上記3個のパラメータを用いてできるから最終的に(8)式を導くことができる。

$${}^1,3E_{\text{ho} \rightarrow \text{lu}}^{\text{UV}} = a \sigma_i + \beta \sigma_{\pi}^+ + \gamma \sigma_{\pi}^- + c \dots \dots (8)$$

a ， β ， γ ， c は(7)式の a ， b ， c と類似の物理的意味を持つ定数である。但し(8)式は $\pi-\pi^*$ バンドのみ適用できる式と言える。ここで次の点に注意しよう。いま電子供与体の置換基に注目すると $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ の記述子としては σ^+ が適しており， $E_{1/2}^{\text{red}}$ に対しては通常の σ が良い。一方電子吸引性の置換基については $E_{1/2}^{\text{oxd}}$ の記述子としては通常の σ が良く， $E_{1/2}^{\text{red}}$ に対しては σ^- を使用すべきことが知られている。^{3,18,20,31)} 従ってこの両者の置換基群では(6)式の a' ， b' ， c' の値が異なってくる結果，(7)式を適用する場合，厳密にはこの両置換基グループで使い分けをする必要がある。他方，沢田一湯川一都野の置換基定数では，この使い分けはほとんど必要ない。それは， σ_i ， σ_{π}^+ ， σ_{π}^- の3個のパラメータが1つの式に入っており，かつ電子供与性置換基では $\sigma_{\pi}^- = 0.000$ であり電子吸引性置換基では $\sigma_{\pi}^+ = 0.000$ であるからである。

3-2: 実験結果

(7)，(8)式の妥当性を調べるために種々のタイプの電子スペクトルについて検討した。まず CNDO/S-CI あるいは PPP-CI による SCF 法で励起状態の計算を行い，問題としている吸収帯が同一の性格を持っているかを検討した。HOMO \rightarrow LUMO 遷移のように主として1つの CI 成分で表現できることが望ましい。このような検討をした後置換基定数の適用を試みた。結果として非常に成功であり，(7)及び(8)式がよく成立することを証明した。適用した電子スペ

クトルは一重項あるいは三重項の $\pi-\pi^*$, $20,21,35)$ $n-\pi^*$ 型吸収帯^{35,36)} 及び $\pi-\pi$ 型, $n-\sigma$ 型の CT バンド^{21,37,38)} 等である。逆に, この種のプロットより吸収帯の帰属と性格付けに応用することができる。結果の 1 例を Fig. 14~ Fig. 16 に示す。

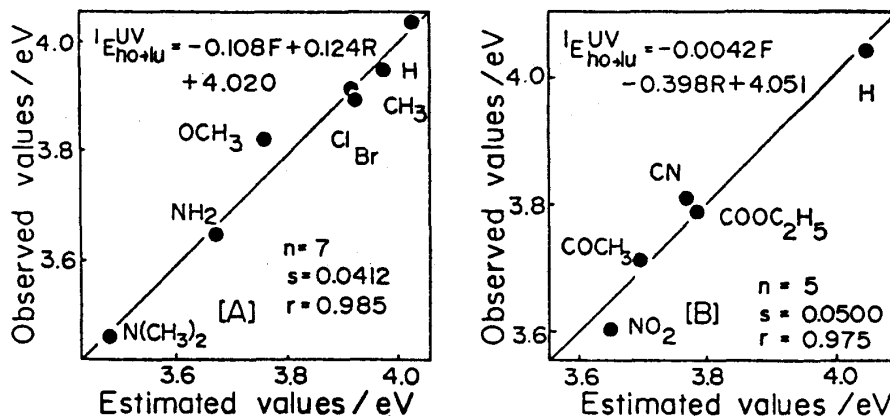


Fig. 14 Regression analyses of ${}^1E_{ho-lu}^{UV}$ $\pi-\pi^*$ band of 4,4'-disubstituted stilbenes by using F, R -substituent constants. A and B are for electron donating and attracting substituents, respectively.

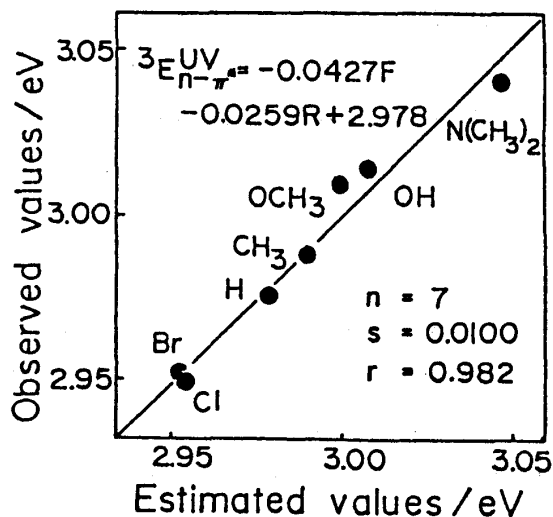


Fig. 15 Regression analysis of the triplet $n-\pi^*$ band of 4,4'-disubstituted benzophenones by using F, R substituent constants.

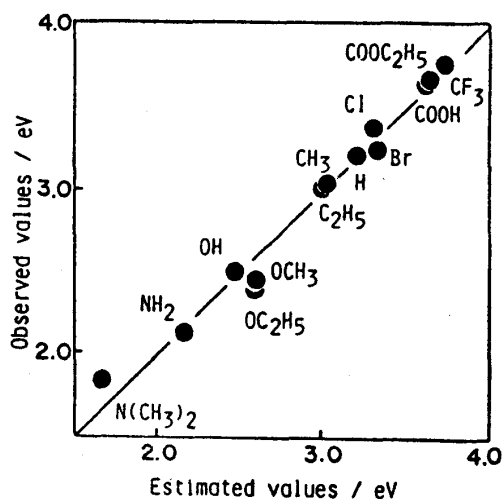


Fig. 16 Correlation of observed and estimated CT band energies of monosubstituted benzene-TCNE complexes.

4. 定量的構造活性相関 (QSAR) の基礎研究

4-1: 分配係数 P と酸解離定数 pK_a を同時に求める方法

QSAR の研究方法の中にはいくつかの基本的取り扱い法があるが, ここで研究対象としているのはいわゆる Hansch-Fujita 法である。^{39,40)} この方法は生理活性に関係のある物性化学的諸量 (活性記述子: descriptor) を用いて重回帰分析或はその他の統計的手法を応用して目的とする薬物の生理活性を予測するやり方である。この活性記

述子として重要なのが薬物の生体内での輸送過程を表す分配係数（通常 *n*-octanol-水系）*P* の対数 $\log P$ と、電子状態と輸送過程の両方に重要な役割を演じる酸解離定数 pK_a である。酸解離性物質の $\log P$ 自体は元来 pH に依存するから、この現象を定量的に解析すれば $\log P$ と pK_a が同時に求められるはずである。いま水飽和 *n*-octanol のような有機溶媒中でイオン種の存在が無視できる pH 範囲では見かけの分配係数 P_a の pH 依存性は簡単に定式化することができる。(39)式で与えられる酸解離に対しては(40)式が、(41)式で記述できる塩基へのプロトン付加反応の場合には(42)式が得られる。(41,42)



$$\frac{1}{P_a} = \frac{1}{P} + \frac{K_{a1}^A}{P} \cdot [H^+]^{-1} + \frac{K_{a1}^A \cdot K_{a2}^A}{P} \cdot [H^+]^{-2} \quad \cdots(40)$$



$$\frac{1}{P_a} = \frac{1}{P} + \frac{1}{P \cdot K_{a1}^B} \cdot [H^+] + \frac{1}{P \cdot K_{a1}^B \cdot K_{a2}^B} \cdot [H^+]^2 \quad \cdots(42)$$

いま(39)式で A^- が、(41)式で BH_2^+ が無視できるような pH のもとでは(40)式及び(42)式の右辺第2項は 0 とおける。この時は P_a^{-1} は $[H^+]^{-1}$ あるいは $[H^+]$ に対して直線関係が成立する。前者の場合は $[H^+]/P_a$ 対 $[H^+]$ のプロットをする方がわかりやすい。(40), (42)式を直接適用するときは P_a^{-1} は $[H^+]^{-1}$ あるいは $[H^+]$ に対して放物線状になる。従って、実験結果を直接プロットあるいは回帰分析することにより容易に真の分配定数 *P* と pK_a を同時に求めることができる。また(40), (42)式の場合は、前者の式を $[H^+]^{-1}$ で、後者の式を $[H^+]$ で微分して 0 とおくことにより一即ち上記放物線の極小点における仮想的な水素イオン濃度 $[H^+]_{min}^h$ を求めることにより $K_{a2}^A = -[H^+]_{min}^h/2$ 及び $K_{a2}^B = -2[H^+]_{min}^h$ よりも第2段目の酸解離定数を評価することができる。試料が非常に弱い酸あるいは塩基の場合には pH の代わりにハメット酸度関数 h_0 ($H_0 = -\log h_0$) か h_- ($H_- = -\log h_-$) を使用することが必要であるが、⁴³⁻⁴⁶⁾ 得られる表式は(40), (42)式と同じである。この

方法の特色は、例えば phenoxyacetic acid のような場合 UV スペクトル法は困難であるし（解離によるスペクトル変化は少ない）、電位差滴定をするには試料が比較的多くいる。これに反し P_a は微量で簡単に測定できるから、そして真の *P* と pK_a を同時に得られるから分配法は非常に有用である。1例を Fig. 17 に示す。⁴⁷⁾ また連続した2個の酸解離定数が接近している場合は(40)及び(42)式の直接の適用が特に有効である。⁴²⁾

さて上記の方法は水飽和オクタノール層中で（約2.3 mol/lの水を抱き込む）イオン種の存在が無視できるとしている。もし無視できない場合には(40), (42)式を用いることはできない。この場合を最も一般的な両性化合物について示すと Fig. 18 のようになる。⁴⁸⁾ ここで $K_a^1 = [N] [H^+]/[K] = \{ [Z] + [U] \} [H^+]/[K]$ で記される酸解離定数で、 K_a も類似の意味を持つ。 $K_a \sim K_d$ はそれぞれの各成分の酸解離定数である。この場合の見かけの分配係数の対数 $\log P_a$ は(43)式のように記し得る。⁴⁸⁾

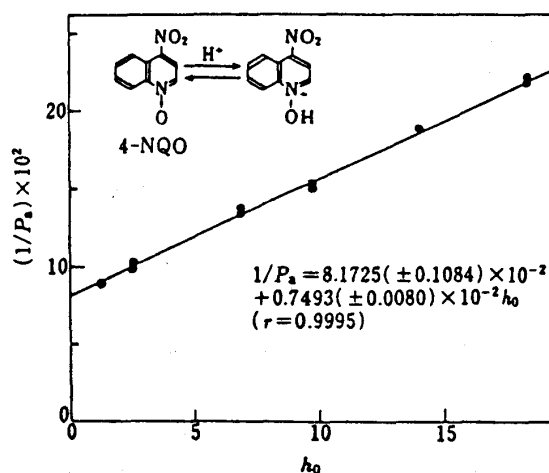


Fig. 17 Linear relation of P_a^{-1} to h_0 for 4NQO in the system of octanol-aqueous sulfuric acid.

$$\log P_a = \log \left[\frac{10^{\log P_N + 10^{\log P_K + pK_a^1 - pH}} + 10^{\log P_A + pH - pK_a^2}}{1 + 10^{pK_a^1 - pH} + 10^{pH - pK_a^2}} \right] \dots\dots(43)$$

P_N, P_K, P_A は Fig. 18 の中性種, カチオン種及びアニオン種の真の分配係数である。いまもし, K_a^1 だけが存在して K_a^2 が無視できる場合には(43)式の pK_a^2 を含む項は削除してよい。同様に K_a^2 だけが存在して K_a^1 が無視できるときは(43)式中の pK_a^1 を含む項全体を 0 とおく。(43)式を含めて, 上記全ての式は直接には評価できないので, 非線形回帰分析法を適用して必要なパラメータを同時に評価する。この場合は特に決定すべきパラメータ数を考慮して測定点を充分多く取ることが重要である。実際に実験してみて, しかし非常に有力な方法であった。(43)式を直接適用して, $\log P_N, \log P_K, \log P_A, pK_a^1, pK_a^2$ の 5 個のパラメータを精度良く同時に測定することが可能であった。Fig. 19 及び Fig. 20 に非線形回帰の一例を示す。^{48,49)}結果として *n*-octanol-緩衝液系で分配法により pK_a を求めることは多くの長所を備えていることがわかった。なお化学結合型-逆相-高性能薄層クロマトグラフ法による分配係数の新測定法⁵⁰⁾も開発しているがここでは省略する。

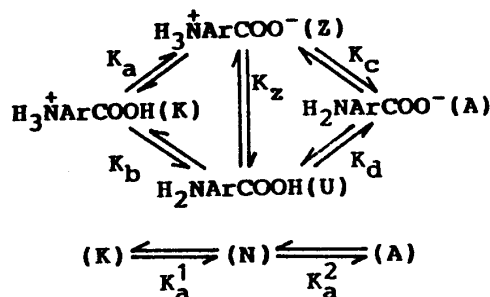


Fig. 18 Scheme of acid dissociation of $H_2NArCOOH$.

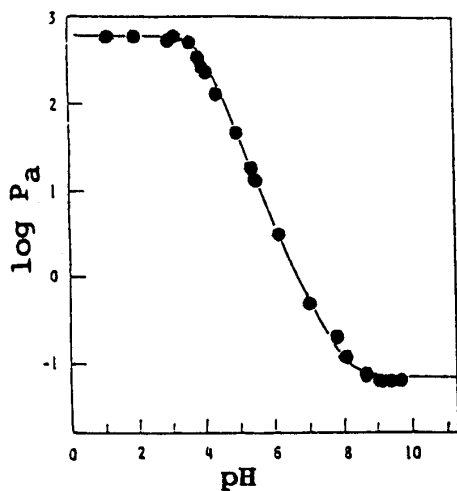


Fig. 19 Simulated curve for $\log P_a$ vs. pH values of *p*-chlorobenzoic acid by nonlinear regression analysis using the three parameters, $\log P_N, \log P_A,$ and $pK_a(\text{acid})$ (see Eq. 43).

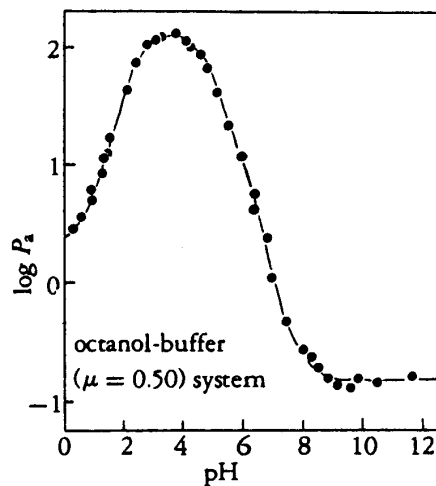


Fig. 20 Simulated curve for observed $\log P_a$ vs. pH values of 3-amino-2-naphthoic acid by nonlinear regression analysis using Eq. 43.

4-2: 主成分分析法を応用した重回帰分析

Hansch-Fujita 法は生物活性値を種々の活性記述子 x_i を使用して重回帰分析 (MRA) を行う。³⁹⁾この場合変数 x_i の数が生物活性の測定数に比べて多かたり, 使用する変数間の相関が大であると, いわゆる **chance correlation**^{51,52)}の問題が生じる。これらを取り除くために各変数間の相関を 0 にするように適当に直交変換して計算し, 必要な情報を選択した後で, これらをまた元の変数に戻すという方法を取ると便利である。このために主成分

分析 (PCA) - MRA の組合せで解析を行った。⁵³⁾このやり方により重要な寄与をしている descriptor x_i を計算の過程で容易に抽出し得るという利点がある。我々はこの方法を QSAR のために確立した。使用する x_i は採用する実験あるいは理論値に従って次元及び数値の大きさが異なるので(44)式にしたがって平均 0，分散 1 に規格化する。

$$x_{i\alpha}' = (x_{i\alpha} - \bar{x}_i) / \sqrt{V_{ii}} \quad \dots\dots(44)$$

$x_{i\alpha}$ は α 番目の薬物に対する i 番目の活性記述子である。 V_{ii} は x_i についての分散であり，他は通常の意味を持つ。次に $x_{i\alpha}'$ の分散-共分散マトリックス，すなわち $x_{i\alpha}$ の相関マトリックス \mathbf{R} を計算して(45)式の行列式を解き p 個の固有値 $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m, \dots, \lambda_p$ を求める。

$$|\mathbf{R} - \lambda \mathbf{E}| = 0 \quad \dots\dots(45)$$

この時各固有ベクトルは $\sum_i l_{mi}^2 = 1$ と規格化されると共に直交化される。この時の主成分 Z_m が α 番目の薬物について持つスコア (score) $Z_{m\alpha}$ は(46)式で計算できる。

$$Z_{m\alpha} = (\lambda_m)^{-1/2} \cdot \sum_i r_{mi} \cdot x_{i\alpha}' \quad \dots\dots(46)$$

r_{mi} は Z_m と x_i' の間の相関係数で $r_{mi} = \sqrt{\lambda_m} \cdot l_{mi}$ よりも求め得る。 r_{mi}^2 は主成分 Z_m が i 番目の変数 x_i' に対して持つ情報量である。この様にして得られる変数変換後の Z_m, Z_n 等は全て互いに直交しており，これらの間の相関係数は 0 である。そこで(46)式より得られる $Z_{m\alpha}$ を用いて(47)式の型の MRA を実施する。ここで Z_0 は常に 1 であるダミー変数である。 Z_m 間は無相関であるから(47)式の a_m は(48)式の a_m と同じになる。また(47)式及び(48)式の $a_0 Z_0$ は， \bar{Y} に等しくなる。

$$\hat{Y}_\alpha = a_0 Z_0 + \sum_m a_m Z_{m\alpha} \quad \dots\dots(47)$$

$$\hat{Y}_\alpha' = a_0 Z_0 + a_m Z_{m\alpha} \quad \dots\dots(48)$$

また(47)式より求めた生物活性の計算値と実測値との間の重相関係数 $r_{y\hat{y}}$ については(49)式のように pythagorean sum が成立する。

$$r_{y\hat{y}} = \left[\sum_k (r_{k, y\hat{y}})^2 \right]^{1/2} \quad \dots\dots(49)$$

ここで $r_{k, y\hat{y}}$ は k 番目の(48)式 (Z_k を使用したときに対応する) に対する Y と \hat{Y} の間の単純相関係数である。この様な関係を利用して，また F-test, t-test を適用して(47)式に大きく寄与する主成分を容易に抽出できる。これらの主成分の持つ情報量は，互いに相関のある，使用したもとの全変数 x_i' の中から無駄なものを省いて，生物活性に重要な寄与をする情報量だけを取り出した事になる。(47)式から通常の MRA の(50)式の形に変換するには，(46)式を変換して得られる $Z_{m\alpha} = \sum_i l_{mi} x_{i\alpha}'$ を(47)式の $Z_{m\alpha}$ に代入することにより $x_{i\alpha}'$ の関数として(50)式の形に書き換えることができる。

$$\hat{Y}_\alpha = b_0' x_0 + \sum_i b_1 x_{i\alpha}', \quad \hat{Y}_\alpha = b_0 x_0 + \sum_i b_i x_{i\alpha} \quad \dots\dots(50)$$

$x_{i\alpha}$ を使用するときには更に(44)式の関係で変換する。従ってまず採用し得る多くの descriptor (互いに相関があっても構わない) から主成分重回帰の方法により重要な寄与をする主成分を(47)式の形で抽出し，これを(50)式の形に戻すことにより重要な寄与をする descriptor を選定できる。未合成の化合物の生理活性を予言するためには(50)式で $x_{i\alpha}$ の関数にする方が便利である。これは未合成化合物を含めて(44)式の V_{ii} (分散) を計算することができないからである。この PCA-MRA の方式を実際の薬物活性予言に適応した結果は非常に良好であった。詳細は我々の報告を参照されたい。⁵³⁾(47)式でどの程度の Z_m まで採用するかという判定については t-test によるのが一番良い。我々の報告と相前後して全く独立に Lukovits⁵⁴⁾ が "eigenvalue larger than one" criterion について述べているが，我々の t-test を用いる criterion からみると(45)式で 1 より大きな固有値を持つ主成分だけを(47)式で採用するやり方は余り妥当ではなかった。一方，PCA-MRA 法は変数 descriptor の分類にも応用できる長所がある。この変数分

類法についてはここでは省略するが原報を参照されたい。⁵³⁾

4-3: 立体効果パラメータと反応性指数 CTA

薬物-レセプター相互作用を理解する場合立体的要素と相互作用能が共に大きな因子であることはよく知られている。⁵⁰⁾ 式の $x_{i\alpha}$, $x'_{i\alpha}$ の選択にこれらの点を無視できない。立体因子記述子として種々のものが提案されているが、その1つに立体効果に関する置換基定数 E_S がある。この E_S は $C(R_1R_2R_3)COOC_2H_5$ の酸触媒加水分解反応速度 k_R が基準化合物 $CH_3COOC_2H_5$ の速度 k_{CH_3} と $E_S = \log(k_R/k_{CH_3})_A$ で結ばれている。この遷移状態は Fig. 21 のように報告されている。^{55,56)} 我々は Fig. 21 の構造における through-space-interaction エネルギー(TSI) を計算した。⁵⁷⁾ この値は置換基のかさ高さや形を良く表現するからである。この TSI 値と今までの立体因子記述子と比べることにより、各種立体因子パラメータの特色を明らかにすることができた。TSI 値の計算は、例えば置換基としてアルキル基を採用したとき Fig. 21 の分子表面は殆ど完全に水素原子で覆われるようになる。そこでこの水素原子間の TSI 値 ϵ_H^T を(6)式で計算する。

$$\epsilon_H^T = \epsilon_{H \cdots H}^R + \epsilon_{H \cdots H}^{R \cdot E} \quad \cdots \cdots (6)$$

$\epsilon_{H \cdots H}^R$ は置換基 ($R_1R_2R_3$) 内の $H \cdots H$ 相互作用エネルギー、 $\epsilon_{H \cdots H}^{R \cdot E}$ は置換基 R 内の H と protonated ester group E 内の H との相互作用エネルギーである。計算は CNDO/2 法でエネルギー分割を行った。重要な結論としては(i) E_S , E_S^C は反応中心の近傍ではよい立体パラメータであるが、反応中心よりはなれた位置での立体因子を良く記述していない。(ii) 同じ炭素数の多くの異性体間では MR (分子屈折) は良い立体記述子ではない。(iii) ϵ_H^T は反応中心の近傍でも、また置換基全体としてのかさ高さにおいても、両者ともよく表現する量である。またこの ϵ_H^T は H 以外の原子を含む系への拡張も可能である。

次に drug-receptor 反応性指数 CTA を導入した。これは charge transfer 理論¹³⁾ を基に先に我々が導いた π 電子系に対する CTA を σ 電子系をも含む系に拡張したものである。⁵⁸⁻⁶⁰⁾ いま電子供与体 D から種々の電子受容体 A へ電子移動が起こることによる CT 相互作用能の比較を考える。フロンティア理論により今の場合ドナー側では HOMO が重要な役目を果たすとす。この場合の系については、空軌道におけるエネルギー差は小さいことを考慮して、(7)式のように導かれる。

$$(CTA)_X = \sum_k^{vac} \left[\left(\sum_s C_{A \cdot k}^S \right)^2 / (\epsilon_{D \cdot ho} - \epsilon_{A \cdot k}) \right] \cdots \cdots (7)$$

(7)式の分子はアクセプターの空軌道 k について活性中心の atom X が複数個の原子軌道 (S) を提供している場合を意味する。活性中心 atom が複数個の場合は(7)式を容易に拡張できる。MO 自体は半経験的或は ab initio 法で計算する。我々は今まで、モデル実験として、この種の CTA 指数を相当複雑な置換 N-複素環化合物のアルキル水素原子が反応センターになる多くの系に適用した。全ての系について反応性を非常に満足に説明することができた。⁵⁸⁻⁶⁰⁾ Drug-receptor 相互作用の記述子として CTA は有効な1つと言える。そして(7)式の型の式は最終的には福井らの superdelocalizability の表式⁶¹⁾に類似していることに注目したい。

5. 電気化学的 ESR の測定とその応用

電解還元あるいは電解酸化法によりフリーラジカルを発生させる方法は、単にフリーラジカルの ESR を研究する

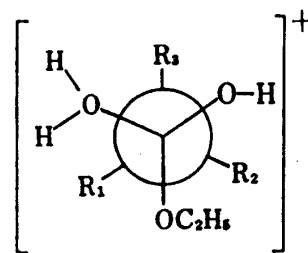


Fig. 21 Transition state structure of the acid hydrolysis of $C(R_1R_2R_3)COOC_2H_5$, proposed by Unger and Hansch.⁵⁵⁾

だけでなく，電気化学的手法により定電位あるいは定電流操作と組み合わせることにより反応を自由に制御できるという点に特色がある。これらの観点から以前に我々は種々の有機フリーラジカルの ESR 並びに電気化学的研究を行ってきた。^{62,63)}しかし不安定ラジカルの場合にはラジカルの消滅速度が大きく明瞭な ESR スペクトルの測定ができない場合が多い。このような欠点を少なくするために内部フロー型の電解セルを考案した。⁶⁴⁾使用した電解 ESR セルを Fig. 22 に示す。このセルは日本電子の JES-RE1X 型 ESR 装置に温度可変装置をセットした円筒系キャビティに装着した。作用電極としては Hg あるいは Pt 極を使用した。内部は N₂ ガスによって除酸素した。セル下部の作用電極からは Au 線（強い反磁性体）で直接外部の電解装置に導いた。フロー実験をする際は Fig. 22 の試料の液溜 B を上下に適当に保持することにより，キャビティー内部試料溶液に一定速度で試料溶液を作用電極表面に注入あるいは取り出すようにする。これにより作用電極表面でラジカルの quench した不純物を一定の割合で取り除くことができる。また，セル A 内には支持電解質のみを入れておき，液溜 B に試料溶液を入れてフロー法により測定すると微量の試料での ESR 測定も可能である。上記の操作は実際に実験してみて相当効果的であった。また Fig. 22 の装置の外側にはポテンシostat，関数発生装置，更に液抵抗補正器をセットして ESR と同時にサイクリックボルタモグラムも測定できるようになっているので，電極反応の様子を同時に電気化学的に追跡できる。その一例を Fig. 23 に示す。⁶⁴⁾*p*-Hydroxynitrobenzene は pH=10.0 の緩衝溶液中ではイオン解離している。一般に水溶液中ではラジカルは不安定であるからフロー法を使用せずに SCE 対極 -1.00 V（第一還元電位）で定電位電解すると ESR シグナルはノイズと同程度のシグナルしか示さない。しかし高さ 40cm の注入フロー法で測定すると Fig. 23A の明瞭な ESR シグナルを観測することができる。このシグナルは $69.7 \times 10^{-8} \text{ M}$ の α -シクロデキストリンを加えると Fig. 23B のスペクトルとなる。この場合は高さ 20cm 注入フローである。このラジカルは α -シクロデキストリンに包接されて安定化する傾向があるので水溶液中に比べフローも少なくてよいことがわかる。包接体では高磁場側の波高が低くなり大きな異方性がみられる。この点も考慮して Kivelson の方法⁶⁵⁾によりシミュレーションしたのが Fig. 23 の C である。実測との対応は非常に良好である。このように内部フロー法を適用することにより，また測定温度を調節することにより相当不安定なラジカルの ESR も Fig. 22 の電解セルで測定することが可能である。

我々はこの電解 ESR セルを使用してジフェニルエーテル関連化合物のアニオンラジカルのコンフォメーション⁶⁴⁾や，シクロデキストリン包接体⁶⁴⁾の ESR 等々を研究しているが詳細は討論会要旨を参照されたい。

6. その他の研究

これまで第 1 章から第 5 章まで系統的に記してきた問題は，電気化学的酸化及び還元のエネルギ論から出発して分光化学的問題への発展，QSAR の問題，そして最近の電解 ESR に関する研究へと，主としてここ 9 年ほどの間に

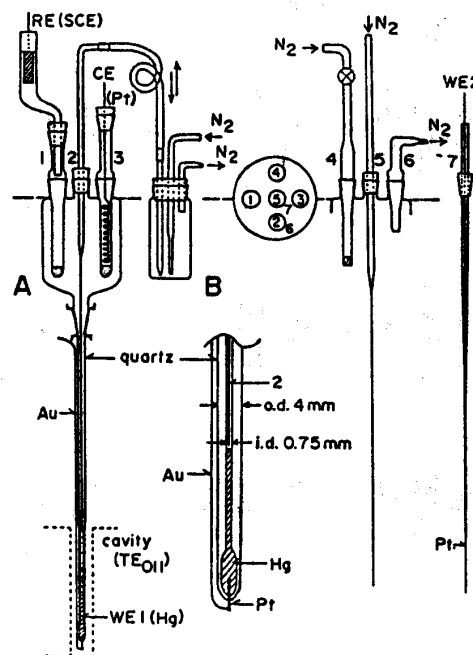


Fig. 22 Controlled-potential electrolysis cell designed for TE₀₁₁ cylindrical cavity of JEOL JES-RE1X ESR spectrometer.

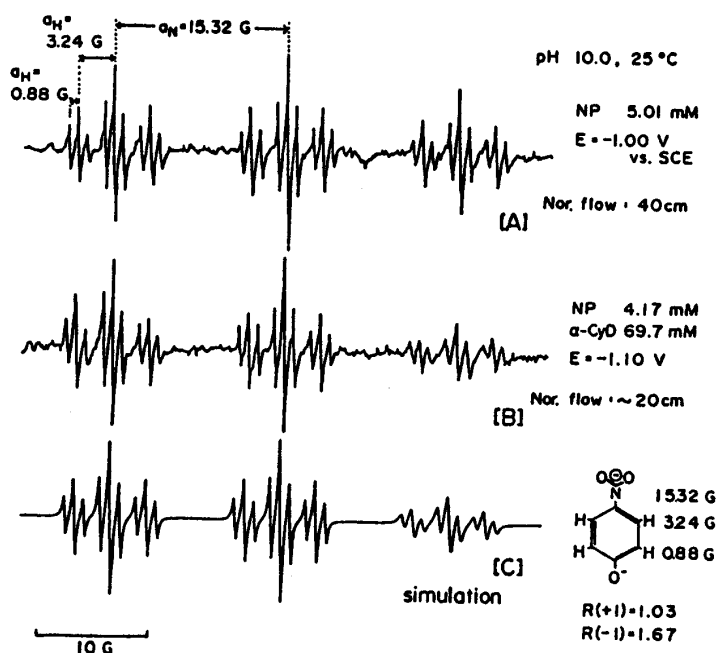


Fig. 23 ESR spectra of electrochemically reduced *p*-nitrophenolate ion (NP) in pH=10.0 buffer solution (A) and under the addition of α -cyclodextrin to the solution A in order to form the inclusion complex(B). Spectrum C is the simulated ESR by taking into account the anisotropic effect on ^{14}N hyperfine splitting.

行った研究について思考過程の流れを中心に記してきた。従って 4-(hydroxyamino) quinoline *N*-oxide,⁶⁶⁾ adriamycin,⁶⁷⁻⁶⁹⁾ nitrile *N*-oxides⁷⁰⁾ 等関連薬物、シクロデキストリン包接錯体に関する研究,⁷¹⁾ その他個々の共同研究等については触れることができなかった。また電極吸着分子種などの酸化還元反応の理論的・実験的解析⁷²⁻⁷⁸⁾ についての研究も紙数の関係で触れる余地がなかったのは残念である。しかしこれらの研究の詳細な原報は Selected Papers of Professor Tanekazu Kubota and His Colleagues (1951-1988): 発行, 窪田種一教授退官記念事業会, (1989年)に掲載されているので御参照頂ければ幸いである。またここに記した研究は著者以外にそれぞれの論文に掲載されている主として大学院学生の協力によって成された。ここに感謝の意を表します。

引用文献

- 1) T. Kubota, K. Kano, B. Uno, and T. Konse, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3865 (1987) 及び附属文献.
- 2) B. Uno, Y. Matsuhisa, K. Kano, and T. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1 (1984) 及び附属文献.
- 3) T. Kubota, H. Miyazaki, M. Yamakawa, K. Ezumi, Y. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1588 (1979).
- 4) a) 窪田種一, "電気分析セミナー, 非水溶媒研究懇談会" の共催討論会 (1988年11月, 岐阜) で発表.
b) 窪田種一, 宇野文二, 加納健司, 川北敏夫, 日本薬学会第109年会 (1989年4月, 名古屋) で発表.
- 5) これらは P. S. Mariano 等が経験的に用いた表式と同じ形である.
a) P. S. Mariano and J. L. Stavinoha, "Synthetic Organic Photochemistry," ed. by W. M. Horspool, Plenum Press, New York (1984), P. 145.
b) P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 130 (1983).
- 6) R. Boschi, E. Clar, and W. Schmidt, *J. Chem. Phys.*, **60**, 4406 (1974).
- 7) K. Kimura, S. Katsumata, Y. Achiba, T. Yamazaki, "Handbook of HeI Photoelectron Spectra of Fundamental Organic Molecules," Japan Scientific Soc. Press, Tokyo (1981).
- 8) W. Wentworth, E. Chen, and J. E. Lovelock, *J. Phys. Chem.*, **70**, 445 (1966).
- 9) A. Modelli and P. D. Burrow, *J. Phys. Chem.*, **88**, 3550 (1984).
- 10) E. Clar, "Polycyclic Hydrocarbons," Vols. 1 and 2, Academic Press, London (1964).

- 11) A. Weissberger, "Technique of Organic Chemistry Vol. IX: Chemical Applications of Spectroscopy," ed. by W. West, Wiley-Interscience, New York (1968), p. 92.
- 12) T. Kubota, H. Miyazaki, K. Ezumi, and M. Yamakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 491 (1974).
- 13) R. S. Mulliken and W. B. Person, "Molecular Complexes-A Lecture and Reprint Volume," Wiley-Interscience, New York (1969).
- 14) N. Mataga and T. Kubota, "Molecular Interactions and Electronic Spectra," Marcel Dekker, Inc., New York (1970).
- 15) D. Rehm and A. Weller, *Israel J. of Chem.*, **8**, 259 (1970).
- 16) 大阪大学基礎工学部化学科、又賀昇教授，岡田正助教授よりの私信。
- 17) B. Uno, K. Kano, T. Konse, T. Kubota, S. Matsuzaki, and A. Kuboyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5155 (1985).
- 18) T. Kubota, H. Miyazaki, and M. Yamakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 780 (1972).
- 19) 窪田種一，宮崎 寛，分析機器，**11**，639 (1973)。
- 20) T. Kubota, B. Uno, Y. Matsuhisa, H. Miyazaki, and K. Kano, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 373 (1983).
- 21) B. Uno, K. Kano, N. Kaida, T. Kubota, *Spectrochim. Acta*, in press.
- 22) J. B. Torrance, A. Girlando, J. J. Mayerle, J. I. Crowley, V. Y. Lee, P. Batail, S. J. LaPlaca, *Physical Review Letters*, **47**, 1747 (1981).
- 23) 水島公一，東 実，「分子機能材料」，共立出版 (1988)，p. 50.
- 24) M. E. Peover, *Trans. Faraday Soc.*, **60**, 479 (1964).
- 25) J. R. Platt, "Systematics of the Electronic Spectra of Conjugated Molecules," John Wiley, New York (1964).
- 26) J. N. Murrell, "The Theory of The Electronic Spectra of Organic Molecules," John Wiley, New York (1961).
- 27) 長倉三郎・主編，実験化学講座 続11「電子スペクトル」，日本化学会，丸善，(1965)。
- 28) H. H. Jaffé and M. Orchin, "Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy," John Wiley, New York (1962).
- 29) P. Zuman, "Substituent Effects in Organic Polarography," Plenum Press, New York (1967).
- 30) 佐々木和夫，九内淳亮，「電極反応入門」，化学同人，京都 (1980)。
- 31) T. Kubota, K. Nishikida, H. Miyazaki, K. Iwatani, and Y. Ōishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5080 (1968).
- 32) C. G. Swain, S. H. Unger, N. R. Rosenquist, and M. S. Swain, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 492 (1983).
- 33) C. G. Swain and E. C. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4328 (1968).
- 34) M. Sawada, M. Ichimura, Y. Yukawa, T. Nakachi, and Y. Tsuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2055 (1980).
- 35) B. Uno, Y. Matsuhisa, K. Kano, and T. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1691 (1984).
- 36) B. Uno, K. Kano, N. Hosoi, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1431 (1988).
- 37) T. Kubota, B. Uno, K. Kano, and Y. Ninomiya, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **126**, 111 (1985).

- 38) B. Uno, Y. Ninomiya, K. Kano, and T. Kubota, *Spectrochim. Acta*, **43A**, 955 (1987).
- 39) 窪田種一, 化学の領域一増刊, 南江堂, 東京, **122**, 43 (1979).
- 40) 山川眞透, 窪田種一, 化学の領域一増刊, 南江堂, 東京, **122**, 94, 122 (1979).
- 41) T. Kubota, and K. Ezumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 85 (1980).
- 42) T. Kubota, and K. Ezumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3673 (1980).
- 43) L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry," McGraw-Hill, New York (1940).
- 44) R. F. Cookson, *Chem. Rev.*, **74**, 5 (1974).
- 45) K. Bowden, *Chem. Rev.*, **66**, 119 (1966).
- 46) M. Swaminathan, and D. K. Dogra, *Can. J. Chem.*, **61**, 1064 (1983).
- 47) J. Hanamura, K. Kobayashi, K. Kano, and T. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1357 (1983).
- 48) T. Kubota, J. Hanamura, K. Kano, and B. Uno, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, S-135 (1986).
- 49) 花村治朗, 岐阜薬大 修士論文 (定量的構造活性相関に関する分析化学的基礎研究) (1984), p. 56.
- 50) 窪田種一, 加納健司, 川田恵理子, 橋爪博隆, 宇野文二, 岐阜薬科大学紀要, **36**, 32 (1987).
- 51) J. K. Topliss, and R. J. Costello, *J. Med. Chem.*, **15**, 1066 (1972).
- 52) J. G. Topliss, and R. P. Edwards, *J. Med. Chem.*, **22**, 1238 (1979).
- 53) T. Kubota, J. Hanamura, K. Kano, and B. Uno, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1488 (1985).
- 54) I. Lukovits, *J. Med. Chem.*, **26**, 1104 (1983).
- 55) S. H. Unger, and C. Hansch, *Prog. Phys. Org. Chem.*, **12**, 91 (1976).
- 56) T. Fujita, C. Takayama, and M. Nakajima, *J. Org. Chem.*, **38**, 1623 (1973).
- 57) T. Kubota, K. Ezumi, M. Yamakawa, and B. Uno, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 398 (1982).
- 58) T. Kubota, M. Yamakawa, Y. Terui, T. Honma, and Y. Tada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 3059 (1978).
- 59) Y. Goto, T. Niiya, H. Yamanaka, T. Sakamoto, T. Kubota, K. Ezumi, and R. Shimada, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1117 (1980).
- 60) Y. Goto, T. Niiya, N. Honjo, T. Sakamoto, H. Yoshizawa, H. Yamanaka, and T. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1126 (1982).
- 61) K. Fukui, T. Yonezawa, and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **27**, 423 (1954).
- 62) T. Kubota, K. Nishikida, H. Miyazaki, K. Iwatani, and Y. Ōishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5080 (1968).
- 63) K. Nishikida, T. Kubota, H. Miyazaki, and S. Sakata, *J. Magnetic Resonance*, **7**, 260 (1972) 及び附属文献.
- 64) 宇野文二, 川北敏夫, 加納健司, 窪田種一, 江角清志, 分子構造討論会(1988年10月, 東京), 要旨集 p. 136 ; 加納健司, 宇野文二, 森和哉, 窪田種一, 第27回 ESR 討論会 (1988年10月, 仙台), 要旨集 p. 44 ; 第34回ポーラログラフイー及び電気分析化学討論会 (1988年11月, 千葉), 要旨集 p. 75.
- 65) D. Kivelson, *J. Chem. Phys.*, **33**, 1107 (1960).
- 66) K. Kano, B. Uno, N. Kaida, Z.-X. Zhang, T. Kubota, K. Takahashi, and Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1702 (1987).

- 67) K. Kano, T. Konse, N. Nishimura, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2383 (1984).
- 68) K. Kano, T. Konse, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 424 (1985).
- 69) T. Konse, K. Kano, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3299 (1986).
- 70) T. Kubota, S. Hiramatsu, K. Kano, B. Uno, and H. Miyazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3830 (1984).
- 71) a) B. Uno, N. Kaida, T. Kawakita, K. Kano, and T. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3753 (1988).
b) 加納健司, 改田直樹, 宇野文二, 窪田種一, 第33回ポーラログラフイー及び電気分析化学討論会 (1987年9月, 奈良), 要旨集 p. 49.
- 72) K. Kano, T. Konse, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1879 (1985).
- 73) T. Konse, K. Kano, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 265 (1986).
- 74) K. Kano, T. Konse, K. Hasegawa, B. Uno, and T. Kubota, *J. Electroanal. Chem.*, **225**, 187 (1987).
- 75) T. Konse, K. Kano, and T. Kubota, *J. Electroanal. Chem.*, **246**, 385 (1988).
- 76) K. Kano, T. Konse, B. Uno, and T. Kubota, "Redox Chemistry and Interfacial Behavior of Biological Molecules," ed. G. Dryhurst and K. Niki, Pleum Press, New York (1988), p. 267.
- 77) 加納健司, 森和哉, 宇野文二, 窪田種一, ピロロキノリンキノン補酵素の電気化学的研究, 第34回ポーラログラフイー及び電気分析化学討論会 (1988年11月千葉), 要旨集 p. 55.
- 78) H. Miyazaki, Y. Matsuhisa, and T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3850 (1981).