

抗真菌剤の研究 第6報

異項環ニトロエチレン誘導体の抗菌、抗黴性

千布益子・松田 明・川村良夫・山中国夫

日本化薬株式会社 王子製薬工場

(昭和 35 年 1 月 7 日受付)

緒 言

第5報において $X-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{CH}=\underset{\text{R}'}{\text{C}}-\text{NO}_2$ の一般式で示

される β ニトロステロール誘導体の抗黴性について報告したが、 $\text{R}'\text{-CH}=\text{C}-\text{NO}_2$ なる主抗菌活性原子団が R' の

種類によつてもその意義を有するか否かを検討する目的から、 R としてフラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、チアゾールの如き異項環及びナフタレンを選び、抗菌、抗黴性を検討した。

ベンゼンとチオフェン又はピリジンが類似した物理化学的性質を示す事はよく知られ、等配性 (Isosterism)¹⁾ と言われる。この様な分子の形、大きさ、電気的性質等の物理的に類似する化合物が、生物学的作用においても類似性を示す事が考えられる。実際の研究によると必ずしも類似作用のみでなく、拮抗作用を示す例もあつて、これが化学療法剤の検索に代謝拮抗の概念が応用される理由である事はすでに第1報において述べた所である。ある化合物の等配化合物が類似の生物学的活性を示す例はスルファチアゾールとスルファピリジンの如く等配原子団が $-\text{S}-$ と $-\text{CH}=\text{CH}-$ の場合、(化学療法効果)、ジフェニルアミンとジフェニルメタンの如く $-\text{N}=\text{C}-$ と $-\text{CH}=\text{C}-$ の場合 (抗元作用) 等がある。

実験方法 第1報と同様、寒天平板法。

実験結果 実験成績を一括して表1に示した。表に示す如く、 R としてフラン、ピリジン、ピリミジン核を置換した化合物はベンゼン核に比し抗黴力の低下を認め、チオフェン、ナフタレン、チアゾール核を置換した化合物は、同程度或はそれ以上の抗黴性を示す事が認められる。又一般的には細菌に比較して真菌類に高い作用を示し、中でも白黴菌には強い抗黴力を示す化合物が多く見出された。 β 位炭素に置換するメチル基の抗黴性に与える効果はベンゼン核の場合と異り、むしろ抗黴力の低下を認めた。

総括及び考按

表に示した様にフラン誘導体の構造作用相関は興味ある事を認めている。即ち、DODD 及び STILLMAN²⁾ に

よるとフラン誘導体の抗菌力発現においてニトロ基は必須であり、その位置効果も5位が重要であり、3位、4位は著しく効力を低下せしめる事が示されている。著者の検討によれば、 α フリル β ニトロエチレン誘導体は5位のニトロ基の効果が明かでなかつた。即ち、細菌に対しては5位のニトロ置換体は原体に比して2倍の増強を認めるが、抗黴性には影響が少ない。ナフタレンにお

いては $\text{H}'\text{C}=\underset{\text{R}'}{\text{C}}-\text{NO}_2$ の効果はベンゼン核とはほぼ同様に発現し、すぐれた抗黴性を示した。ピリミジンにおいては明かでなかつた。又ベンゼンと等配化合物であるピリジン、チオフェン誘導体において、ピリジン核はベンゼン核より抗黴力を相当に減弱しているに比して、チオフェンにおいては、ほぼ同様の抗黴性を示し、等配化合物の生物活性に与える影響の点から興味ある事実であろう。この点については、M. T. TIMBAL³⁾ もその研究の中で

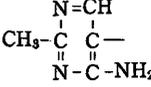
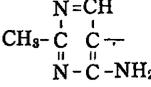
$\text{R}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{CH}=\underset{\text{Br}}{\text{C}}-\text{R}'$ $\text{X}=\text{S}$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{R}' \text{CHO}$, NO_2

$\text{R}=\text{CN}$ NO_2 等8種の各置換体の抗菌、抗黴性を検討して $\text{X}=\text{S}$ 、即ちチオフェン誘導体と $\text{X}=\text{CH}=\text{CH}$ 、即ちベンゼン誘導体とはその抗黴性がほぼ同等である事を認めている。

チアゾール誘導体は種々の観点からその生物学的作用が検討されている。即ち谷山⁴⁾、高橋⁵⁾ 等はその抗結核性を、ROUT⁶⁾ は2置換アミノ4.5ジメチルチアゾール誘導体及びその水銀化合物の植物病原菌に対する効果を、又 R. M. BUSHBY⁷⁾ はアシルアミノニトロチアゾールの抗原性を報告している。J. G. HORSFALL⁸⁾ は含窒素異項環化合物の抗黴性について多数の化合物を検討し、構造作用相関の観点から興味ある見解を示している。即ち要約すれば「置換基を持たぬ異項環化合物は抗黴力を有しないが、これに脂溶性基としてのアルキル、アリル基の導入、又は極性基として $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NH}_2$ 等の導入によつてすぐれた効力を示す化合物を見出す。」

今回検討したチアゾール誘導体において、 α -(チアゾ

表1 異項環ニトロエチレン置換体の抗微生物性

No	R-CH=C-NO ₂ R'		発育阻止最大稀釈倍数 ×10 ⁴								
	R	R'	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1		H	8.0	8.0	32	4.0	4.0	8.0	8.0	8.0	4.0
2		CH ₃	1.0	1.0	8.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
3	Br- 	H	8.0	8.0	64	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
4	NO ₂ - 	H	32	32	16	16	16	16	8.0	8.0	16
5		H	8.0	8.0	256	32	16	64	32	16	16
6		CH ₃	4.0	8.0	128	32	16	32	32	16	16
7		H	64	8.0	512	16	32	32	16	8.0	16
8		CH ₃	16	<2	128	8.0	8.0	8.0	8.0	16	16
9		H	1.0	2.0	8.0	2.0	4.0	4.0	2.0	1.0	2.0
10		H	2.0	4.0	8.0	4.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0
11		CH ₃	4.0	4.0	8.0	4.0	4.0	4.0	4.0	8.0	8.0
12		CH ₃	32	128	128	32	8.0	8.0	4.0	16	8.0
13		CH ₃	2.0	1.0	128	16	16	64	16	32	16
14		CH ₃	8.0	2.0	8.0	8.0	8.0	8.0	4.0	8.0	8.0
15		CH ₃	8.0	<2	32	<2	1	2	<2	0.2	0.5
16		CH ₃	2.0	0.5	2	<2	64	<2	<2	2.0	64
対照		CH ₃	16	8	512	32	16	32	16	16	16

被検菌 No. No.1 *Micrococcus pyo. aureus*, 2 *Escherichia coli*, 3 *Trichophyton mentagrophytes*,
 4 *Candida albicans*, 5 *Willia anomala*, 6 *Torula utilis*, 7 *Aspergillus usami*,
 8 *Penicillium chryso. Q176* 9 *Saccharomyces sake*.

リール) β ニトロプロピレンが可成りの抗微生物力を示し、

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{H} \\ \text{R} \end{array} > \text{C} = \overset{|}{\text{C}} - \text{NO}_2$$
の導入の効果を認め、チアゾール核に置換するニトロエチレン基の位置は4位>5位>2位の如くである。

メチル基の導入効果も位置により異なり、2位>4位であり、フェニル基の導入は抗微生物力を低下せしめた。以上述べた如く先に示した主抗微生物活性原子団 $>\text{C} = \overset{|}{\text{C}} - \text{NO}_2$ は異項環及びナフタレン化合物に導入する事によつて、程度の差はあるが抗微生物性をいずれの化合物も発輝する事を確認した。

結 論

1. $>\text{C} = \overset{|}{\text{C}} - \text{NO}_2$ 原子団の異項環及びナフタレン化合物に与える効果を検討した結果、チオフェン、ナフタレン、チアゾール核は抗微生物性がベンゼン核と同程度であり、ピリジン、フラン、ピリミジンはやや劣つた。

2. 等配原子団をもつ化合物においても抗微生物性に与える影響は $-\text{N} =$ 及び $-\text{CH} = -\text{S} -$ 及び $\text{CH} = \text{CH}$ 等で異なる事を認めた。

本研究に当り、御懇篤なる御指導を賜つた秋葉教授、岩田助教授に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 梅沢純夫：抗菌性物質 (1954)
- 2) DODD, M. C. & STILLMAN, B. : J. Pharm. Exp. Therap. 82, 11(1944)
- 3) TIMBAL, M. T. : Antibiotics and Chemotherapy 8, 93(1958)
- 4) 谷山兵三, 他：薬誌 73, 166(1953)
233(1953)
- 5) 高橋西蔵, 他：薬誌 73, 1078(1953)
76, 979(1956)
- 6) ROUT, *et al.* : Nature 174, 516(1954)
- 7) BUSHBY, S. R. M. : Brit. Med. J. 78(1955)
- 8) HORSFALL, J. G. : Cont. Boyce Thompson Inst. 16, 313(1951)