新しい抗菌剤, 殺菌剤の研究

—Clotrimazole と関連 1-Azoly-alkane 類の合成*—

昭和 52 年 9 月 20 日

於 農薬工業会

主催 農薬工業会

アゾール抗菌剤に関するわれわれの研究は「安定なカルペニウムイオンは何らかの生物活性をもつであろう」という単純な仮定からはじまった。H. Staab によればアシルイミダゾールはイミダゾール環の π 電子系にアミド窒素の電子対が含まれるのでアシル炭素の活性がつよめられている。同じことは 1-トリチルイミダゾールについても考えられ、われわれは一連の 1-トリフェニルメチルイミダゾール誘導体を合成した。

種々のトリチルイミダゾール系化合物を合成し、構造と活性相関を調べてまずわかったことは、塩基部分がイミダゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-トリアゾールなどの未置換体であるトリチル化合物だけがヒト、動物、植物の病原菌に強力な効果が認められることであった。トリフェニルメチル基に対する置換基の効果はかなり変化し、一つのフェニル基のオルト位に塩素が置換した化合物に幅広い抗菌スペクトルが認められた。

Trityl-azole 化合物の構造-活性相関を決定する要因として次のことが考えられる。

1. C-N 結合の加水分解速度 (カルペニウムイオンの生成)
2. 分子の親油性 (移動のしやすさ)
3. 分子の立体構造 (活性部位への適合性)

塩素誘導体について同族体の抗菌作用 (*Candida*) を図 1 に示した。オルトモノクロル化物で活性が最高にな

	t1/2 (Std) Hydrolyse bei 35°
A=unsubst	42
B=o-Cl	1600
C=m-Cl	257
D=p-Cl	69
E=Di-Cl	72
F=Tri-Cl	84
G=Tetra-Cl	

図 1

っている。クロル化物は塩素含量の増大とともに親油性も増大するが、モノクロル化物で活性が最高になることは、親油性の至適値の存在を示している。また加水分解速度はオルトクロル体で最高値に達する。このことは活性の最大値に一致している。

活性-構造相関の研究から実用化された化合物の化学構造を図 2 に示す。BAY b 5097 は幅広い抗菌スペク

BAY b 5097
Clotrimazole

Canesten® Empacid® (日本名)

BAY d 6853

BUE 0620
Fluotrimazol
Persulon®

図 2

トルを示し、皮膚寄生菌、酵母菌、グラム陽性菌、トリコモナスなどに効果があり、とくに全身性真菌症の治療に役立っている。BAY d 6853 は局所治療用抗菌剤であり、BUE 0620 は農業用殺菌剤として、穀類・野菜のうどん粉病に卓効がある。この場合、1 ヘクタール当たり 100 g 使うだけで完全に効果がある。

* このシンポジウムは、西ドイツ Bayer 社常務取締役中央研究所長 Prof. Dr. Karl Heinz Büchel の講演を、学習院大学理学部教授後藤幹保氏が訳されたものです。

図 3

図 4

次にこれら化合物の合成法について述べる。

まず中間体の塩化 *o*-クロロトリチルは図 3 に示すように、*o*-クロロベンゾフェノンまたはベンゾフェノンに Grignard 試薬を作用させてカルピノールを合成し、これをクロル化するか、Friedel-Crafts 反応により合成する。

次に、トリチルアゾリドは極性溶媒中（ケトン、アセトニトリル）でイミダゾールと塩化トリチルを反応させて好収量で得られる（ベンゼンを溶媒とした場合には反応は進まない）。さらによい合成法はトリチルカルピノールとアゾールとの熱縮合またはトリチルカルピノールとアシルビスイミダゾールとの置換反応である。また活性イミダゾール（トリメチルシリルイミダゾール、Grignard 塩、ジイミダゾリルチオケトン、ジイミダゾリルケトン）からおだやかな反応条件下でトリチルアゾリドを合成することもできる。トリチルカルピノールは極性化しにくいアニオンをもつ酸と反応し、トリチリウム塩を生成し、温和な条件下でイミダゾールをアルキル化する（図 4）。

Fluotrimazole の合成は活性物質の探索と技術的な制約の相関を考える上で興味ある例である。*m*-トリフルオロメチルフェニル Grignard 化合物は爆発性のため不適当であり、選択的メタクロルメチル化の方法はクロロ

図 5

図 6

図 7

メチルエーテルの発がん性のために使用できなかった。工業的に興味ある合成法の一つは、*m*-キシレンから六塩化物、六弗化物をへて、Friedel-Crafts 反応により塩化トリチルを合成し、これにトリアゾールを作用して得ることである (図 5)。

トリチル基のフェニルをピリジン環でおきかえても、抗菌性、殺菌性のある化合物が得られる。酸性溶液中で、C-N 結合はトリチルアゾールより加水分解されにくく、安定な塩を形成する。合成中間体のカルピノールは Hammick 反応 (ベンゾフェノンとピリジルリチウムの反応)、Grignard 反応で得られる。Hammick 反応はニトロ置換フェニルをもつ化合物や 2-ピリジル化合物に対し用いられる (図 6)。

さらに、フェニル基を他の複素 5 員環化合物におきかえても、活性のつよい多くの抗菌剤、植物殺菌剤、植物成長調節剤が得られる。興味ある例を 図 7 に示す。とくに重要なのはビスイミダゾール化合物、ビストリアゾール化合物である。アゾリドの C-N 結合の安定性は多く 5 員環の性質に依存しており、たとえばチエニル化合物は容易に加水分解される。

対応する N-C-C ビスイミダゾールの合成はヘテロアリルケトンの新合成法が発見されて可能になった。合成の第一段階はアセトニトリル中でトリエチルアミンの存在のもとに、*N*-アルキルイミダゾール、オキサゾール、チアゾールを 2 位で直接アシル化する。もしジカルボン酸の塩化物を使えば、C- および N-アシル化により

図 8

図 9

イミダゾイソキノリンジオンおよびその第四塩を与える。これらの化合物は光合成阻害剤である (図 8)。

トリチル基のフェニルは環式、鎖式の脂肪族置換基におきかえることもできる。若干の例を 図 9 に示した。これらは強い抗菌作用を示す。

脂肪族置換基は不飽和基であっても抗菌性がある。アリアルケトン液体アンモニア中でリチウムアセチリドと反応してカルビノール中間体を生成するが、これを直接イミダゾリルチオケトンと反応させると BAY d

9603, JAE 0472 が収量よく得られる。

また、フェニル基はカルボン酸エステル、ニトリル、カルボン酸アミドであっても活性がある。たとえば、イミダゾリル脂肪酸誘導体は、図 10 に示すようにベンジル酸エステルの塩素化により得られる。BAY c 9904 (ジクロロイミダゾリド) は少し奇抜な方法であるが、DDT から合成できる。これらエステルの中、とくに効果のあるのは水溶性塩であり、これは加水分解されにくく、容易に吸収される。

図 10

さらにフェニル基をケト基, アリール基, アルキル基でおきかえてもつよい抗菌作用があり, BAY g 2847 がその例である. 原料ケトンはピバロニトリルと塩化ベンジルから Grignard 合成により得られる.

抗菌・殺菌効果を犠牲にすることなく, トリチルアゾール系の二つのフェニル基を架橋構造にすることもできる. もし架橋結合 X が直結していればフルオレン型 (3 環化合物), X=O ならキサントン型, X=S ならチオキサントン型, X=-CH₂-, -C₂H₄-, -CH=CH- なら 6~7 員環をもつ 3 環化合物となる. アゾール環を結ぶ C-N 結合の安定性は置換基と X の性質に依存する. フルオレン誘導体はトリチル誘導体に比し, C-N 結合のプロトン触媒加水分解は非常に困難である. 加えて, フルオレ

ン誘導体は胃腸壁でよく吸収され, 血中濃度が高まる. 3 環アゾリドの合成はフルオレンまたは類似ケトンを出発原料とし, Grignard 反応またはリチウムアルキル合成によりカルビノールに導き, これを塩化物に変え, アゾリドを合成することができる. BAY d 1703, BAY h 3564 は臨床面で興味ある抗菌剤であり, DRW 0923 は顕著な殺菌効果をもっている.

次にトリチル基をまったく他の置換基つまりエーテル, ケトンで置換した 1,2,4-トリアゾール化合物は植物病原菌の制御に効果がある. たとえば, ピナコリンをブロム化し, フェノラートと反応させエーテルケトンとし, これをヒドロキシメチル化, アゾール化する. または再度ブロム化して, イミダゾール, トリアゾールと

図 11

图 12

N = Anzahl der möglichen Verbindungen pro Azolklasse
(Imidazol, Triazol)

n = Anzahl der möglichen Variationen von X, Y und Z

$$N = \frac{n^3}{6} + \frac{n^2}{2} + \frac{n}{3}$$

n	10	50	100	200
N	220	22100	172200	1353400

图 13

图 14

反応させて MEB 6447 型アゾリドを合成することができる (図 12).

アゾール殺菌剤は植物においてかなり全体的に移動し効果を發揮する。MEB 6447 は穀類、果物、野菜のうどん粉病、ふ敗病、赤さび病に対し、1ヘクタール当たり100 g 以下で効果がある。

以上述べた種々の化合物の一般式を 図 13 に示した。
N-メチルイミダゾール、*N*-メチルトリアゾールの置換

基 X, Y, Z は大きく変化させても活性は失われない。その“変化”の数（置換基の種類）をかりに 200 とすると、化合物の総数は 270 万以上に達する。

アゾール類の作用機構に関しては、現在 Hannover 工科大学の Mayer 教授、Hohenheim 大学の Buchenauer 教授と共同で研究を行なっている。植物病原菌に効果のあるのは、ステロイド（エルゴステロール）の生合成阻害にあると考えられる。一方、大量に使った場合、

ジベレリン酸の生成阻害にもとづく植物の生育不良が時として認められることから, farnesyl pyrophosphate 以前の過程が阻害されると考えられる (図 14). Mayer 教授によれば, Clotrimazole などのアゾール類は菌細胞内のエルゴステロール生合成の制御に関与している. ステロイド合成酵素 hydroxymethyl-glutaryl-Co-A-reductase は Clotrimazole のマイクロモル量によって阻害される. しかし, この酵素は細胞の生育段階で阻害され, cell free では阻害されないことから酵素の直接阻害ではなく, 制御機構の阻害と考えられる. 今のところ, エルゴステロール前駆体の脱メチル化の阻害と考えられている (この意味で菌の抵抗性ができる可能性はない).

アゾール感受性菌は細胞膜を合成するのにエルゴステロールを必要とする. ヒトの病原菌の大部分および植物の病原菌の多くにこのことはあてはまる. 細菌についてはグラム陽性菌のみが細胞壁をつくるのにエルゴステロールを必要とする. ラットでは Clotrimazole は HMG-CoA reductase を阻害しない. これはアゾール類の菌に対する選択毒性の理由となる. K. Iwata は *Candida albicans* の培地を用いて, Clotrimazole がタン白質, RNA の生合成を阻害することをみいだした (DNA, リ

ビド, 多糖体の生合成も幾分阻害される). しかし, cell-free cultures ではタン白質の合成は阻害されないことから, これはおそらく細胞膜の一次的損傷にもとづくものである. Iwata は細胞膜の選択的な損傷はリン脂質との反応によると考えている. Voigt は *Candida*, *Trichophyton* において細胞膜の損傷をはっきりと認めている.

結 語

80 年前サリチル酸の単なるアセチル化によりアスピリンが開発され, 成功を収めた. 今日, 医薬, 農業は多彩な進歩を遂げ, 新しい製品を開発するのに医薬については 3800 万ドル, 農業については 1800 万ドルを要するといわれる. われわれのアゾール殺菌剤の開発は, 環境・福祉の改善に役立つ新製品の開発がなお可能であることを示している.

訳者註: オキシニウム, アンモニウムイオンがオクテット電子をもつのに対し, カルボニウムイオンはセクステット電子をもつので, カルベニウムイオンともよばれる. 本文では原著にしたがってカルベニウムイオンとした.