ホモスルファミン誘導體に關する 細菌學的 研究

第 1 報 各種誘導體の試験管内抗菌性に就いて

岩 田 和 夫

東京大學醫學部細菌學教室 (指導: 主任 秋葉朝一郎教授)

[受付: 3 月 7 日, 1950 年]

ホモスルファミン homosulfamine (Marfanil) p-Aminomethylbenzene-sulfonamide は, 第二次大戦中ドイツの Domagk (1) によつて從來の sulfonamide 劑で無効であつた嫌氣性菌感染に有効であることが實證されて以來注目を浴びるに至つたことは周知の事實であるが, 最近アメリカの Howes 等 (2,3) によつて好氣性菌感染にも有効であることが認められ, かつ比較的殺菌性の強力であることから局所化學療法劑としての意義が確認されるに至つた。なお著者 (4) もさきにこれを追試擴張するところがあつた。

さて著者は東大藥學科百瀬助教 (5,6,7) の合成になる homosulfamine の各種誘導體の抗菌作用の研究を委託され, 集積して 30 餘種に及んだ。ここに著者はその系統的研究を企圖し, それら一連の化合物の化學構造と抗菌性との關連について若干の知見をうるに至つたので, ここに報告する次第である。

實 驗

(A) 藥 劑

homosulfamine を含めたその誘導體總數 33 種は, すべて東大藥學科分析化學教室百瀬助教研究室で合成された標品であつて, sulfonamide 基の置換體 16 種, aminomethyl 基の置換體 5 種, slufonamide 基並に aminomethyl 兩基の置換體 1 種及びその他特殊の型式の誘導體 10 種で, その中數種を除きすべて鹽酸鹽である。

(B) 被檢細菌とその培地

好氣性菌としては黃色葡萄球菌(寺島株)を選んだ。これは homosulfamine 系化合物は, 著者がかつて示したように (4), グラム陽性球菌にはかなり抗菌性が強いが, グラム陰性球菌に対してはその作用が比較的弱いから, 後者を以てしては各種誘導體の構造式の相違による抗菌力の差違を明確に把握し難いためであ

る。培地にはカゼイン加水分解物加半合成培地並びにブイオンを用い, pH を共に 7.4~7.6 に調整した。

他方嫌氣性菌としてはウェルシュ菌を用いた。これは發育良好でかつ發育阻止の終末點が明確であるという特徴を有する。培地としては, 牛肝臓浸出ブイオン (pH 7.8) を用い, 好氣的培養を行つた。

なお homosulfamine 系化合物は, 一般に水に極めてよく溶解する特性がある。また試験した檢體はすべて加熱に對して安定である故, 培地は 100°C, 15 分間 3 回間歇滅菌を施した。

(C) 試験方法

好氣性菌の場合には, 各種檢體の 500 倍稀釋より始めて 2 倍稀釋で進み, 各試験管 5cc 宛として滅菌したものに, 24 時間ブイオン培養の寺島株を滅菌生理食鹽水で 5,000 倍に稀釋したもの 0.1cc を移植し, 37°C で 24 時間培養後の完全發育阻止に要する最大稀釋濃度を以て抗菌力の比較判定を行つた。嫌氣性菌においては, 稀釋系列は 1,000 倍より始めて 2 倍稀釋で進み, 比較的抗菌力の高い檢體に對しては 20,000 倍より 2 倍稀釋を行つた。試験菌は肝ブイオン 24 時間培養の 10,000 倍稀釋 0.1cc を各試験管 5cc の培地に加え, 同様に 37°C 24 時間培養後の發育阻止度を觀察した。

成績並びに考察

成績は上記 33 種の檢體を sulfonamide 基の N-置換體, aminomethyl 基の置換體, 前兩基の置換體及び特殊の型の誘導體の 4 群に分つて表示した。表中の融點はすべて百瀬助教の測定された値である。黃色葡萄球菌に對する抗菌價はすべて合成培地とブイオンとを用いて測定した價で, () はブイオンで測定した場合に抗菌價の低下をみたことを示し, その他は兩者の價が合致した場合である。土はその稀釋濃度において同一條件下でも完全に發育を阻止しうる場合としえない場合とあることを意味する。ブイオンを用いるときに若干抗菌價の低下をみるものもあるのは, ブイオンによる拮抗のための低下ではまずなく, 恐ら

IWATA, Kazuo: Bacteriological studies on homosulfamine compounds. 1st Report: On in vitro antibacterial properties of various compounds. Japan. J. Bact., 5 (3): 119-123, 1950.

く、發育がより良好なるがための低下であろう。かかる場合にも嫌氣性菌において肝ブイオン使用の際にも相當高い抗菌價を示していることからわかる。著者が既に述べたように(4), homosulfamine はブイオンによつて拮抗されることが極めて、微弱であつて脂肪屬アミノ基を有する homosulfamine 系化合物においては、一般にブイオンによる拮抗は通常の抗菌力測定には無視して差支えないようである。

そもそも homosulfamine 自體の抗菌力は、好氣性菌に對しては一般に sulfamine の異項環誘導體に比してかなり遜色があり、特にグラム陰性球菌に對して弱いのが特徴である。従つてこれを基礎にして導かれた化合物が、少くとも好氣性菌に關する限り飛躍的に抗菌力の増強をみることは期待が薄いといえよう。現段階において希望されるところは、好氣性菌に對して sulfathiazole, sulfadiazine 級に抗菌力が強力であると同時に嫌氣性菌に對してより強化されることである。

さて置換基の變化による抗菌力の影響を比較考究しよう。まず homosulfamine の sulfonamide 基の置換體についてみるのに、水素を CH_3 - 基で置換した p-Aminomethylbenzenesulfomethylamide (No. 2) は、寺島株に對しては5日間の觀察の結果はやや前者にまさるが、他の好氣性菌並びに嫌氣性菌には若干劣ることを認めた(その成績はここには省略する)。dimethyl, ethyl, propyl, diethyl (No. 3, 4, 5, 6) と側鎖の炭素數が増加すれば、好氣性菌では一樣に抗菌力が著しく低下してしまい、嫌氣性菌では逆比例的に漸次低下して行く。

芳香族置換體では、benzene 核のみで置換したもの(No. 7)は抗菌力が弱く、thymol 基で置き代えたもの(No. 11)のみが葡萄球菌に對し homosulfamine を約2倍凌駕し、後述する p-Aminomethylbenzenemethylsulfone (No. 29) に匹敵するが、嫌氣性菌に對しては homosulfamine の約 $\frac{1}{5}$ の力價を示すにすぎない。その他は homosulfamine よりも著しく弱く、上記の benzene 核 (No. 7) にさらに CH_3 - 基、 OH - NO_2 - 基 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ - 基、あるいは Cl を附加せるもの(それぞれ No. 8, 10, 12, 14, 15) は若干抗菌力を増すが、なお homosulfamine に及ばず、 COOH - 基で置換すれば(No. 9), 全く無効となる。ここに注目すべきは p'-Aminobenzene-p- (aminomethyl) -benzenesulfonamide H_2NCH_2 - - SO_2NH - - NH_2 (No. 13) の抗菌作用である。即ち一般に homosulfamine の誘導體に好氣性菌よりも嫌氣性菌に對して遙かに強力であるのに反して、この化合物は逆に

約 $\frac{1}{10}$ 程度に嫌氣性菌に對して弱い。これはしかし sulfanilamide の N^1 -置換體とみなせば、この關係が一應説明できよう。即ち aminophenyl 基の好氣性細菌に對する結合力が aminomethylphenyl 基のそれよりも強いとめと考えられるのである。

異項環置換體 (No. 16, 17) とすれば、却つて抗菌力は殆んど、あるいは全く失われることは注目すべき現象である。

次に aminomethyl 基の置換體については、homosulfamine よりもすべて抗菌力が低下する。その基本型ともいふべき p-(α -aminomethyl)-benzenesulfonamide H_2NCH - - SO_2NH_2 (No. 18) は、好氣

性並に嫌氣性細菌に對し homosulfamine の約 $\frac{1}{4}$ の抗菌力を示すにすぎない。側鎖の methyl 基が propyl 基に延長すれば (No. 19) 抗菌力は殆んど消失することは N^1 -置換體の場合と同様である。 N^1 -置換體は CH_3 - (No. 20), CH_2N = (No. 21), H_2NCOH - (No. 22) 置換體等すべて抗菌力が減退する。但し methyl 基置換體 (No. 20) が他の誘導體と比較して好氣性菌に對する抗菌力の割に嫌氣性菌に對して比較的強力であることは注目に値する。

第三に sulfonamide, aminomethyl 兩基の置換體としてここに揚げた唯一の檢體である CH_3HNCH_2 - - SO_2NHCH_3 (No. 23) は sulfonamide 基の CH_3 - 置換體 (No. 2) よりは遙かに弱く、aminomethyl 基の CH_3 - 置換體 (No. 20) よりも幾分弱く、結局兩基の水素置換體は抗菌力の低下を來たす以外のなにものでもないことを實證するに充分である。

最後の群としては種々の特異の型式の構造式を有するものを一括した。その中で最も注目すべき檢體は、p-Aminomethylbenzenemethylsulfone H_2NCH_2 - - SO_2CH_3 (No. 29) (8, 9) である。homosulfamine 系誘導體でより強力なものをえようとする試みは、現段階ではこの藥劑を以て最上とする。即ち好氣性嫌氣性、兩菌に對し homosulfamine の約2倍の抗菌力を示すが、詳細は續報に譲ることにする。しかし ethylsulfone になると (No. 30), やはりその抗菌力は兩菌に對し約 $\frac{1}{8}$ に減退してしまう。また methylsulfone の meta 位に Cl を置換したもの (No. 31) は、抗菌性を全く消失し期待を裏切つた。diphenylsulfone (No. 32) は抗菌性を有せぬが、これにさらに NH_2 - 基を入れれば (No. 33), 僅かに増強がみられ、一般に CH_3 - 化と NH_2 - 化とは良好の結果を興えるように思われる。なお No. 33 即ち p'-Aminoben-

zene-p-(aminomethyl)-benzenesulfone は、既に Dewing (10) がこの薬劑はガス壊疽菌には抗菌力がないが、連鎖球菌に對して抗菌性を示し、かつ P-アミノ安息香酸によつて拮抗されることを述べている。homosulfamine の aminomethyl 基が ortho 及び meta の位置にあるものは共に抗菌力を殆んど全く消失するから、aminomethyl 基は para 位にあることが必須である。また p-(aminomethyl)-benzenesulfonamide $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NH}_2$ (No. 26) は、既述の $\text{H}_2\text{NCH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NH}_2$ (No. 18) と比較するとき、後者が若干の抗菌力を有するのに對して前者が全くこれを缺くということは、amino 基が α -位置にあることの必要であることを示している。p-sulfonamidobenzamidine (No. 28) はさらに微弱である。

なお homosulfamine 誘導體ではないが、p-Aminomethylbenzenemethylsulfone の関連化合物として合成された $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{CH}_3$ 並びに $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{CH}_3$ の 2 種の等配化合物は、好氣性並に嫌氣性兩菌に對して殆んど、あるいは全く抗菌性を有せぬ點からして、抗菌作用の發現には aminomethyl 基が重要な意義を有することを示唆するものであるし、また前者が幾分抗菌性を保持している事實は一般に sulfonamide 劑の sulfone 基の para 位の -N または -NH の存在が抗菌作用の發現に必要なものと同様の意味での存在の必要であることを示すものであろうか。

以上を通覽するに葡萄球菌とウェルシュ菌とは實驗條件に當然著しい相違があるが、後者が菌の發育がより旺盛である點、また培地に肝臓浸出成分が含まれている點等、抗菌價が前者より低く出る筈であるのに一般に遙かに強力であるということは、好氣性菌中でもグラム陰性抗菌に特に弱い點等、菌に對する選擇性がかなりはつきりしていることを併せ考えるとき、この種 homosulfamine 系誘導體の特質ともいへば、いいかえれば、aminomethyl 基の嫌氣性菌に對する結合力が好氣性菌に對するよりもより強力であることを意味するものであろう。その開きは逆に $1/10$ 弱かつた No. 13 から殆んど兩菌に對して抗菌力がなくあるいは兩者はほぼ等しかつたものをも含めて最も開きの大きかつた No. 20 の 80 倍に至るまでをすべて平均すると、約 10 倍嫌氣性菌に對して強いという相關關係が認められたのである。

また各群の誘導體を大きくみれば、sulfonamide 基の置換體よりも aminomethyl 基の置換體が抗菌價の

減退がより大きく、兩基の置換體はさらに抗菌作用の減退を伴い、また特殊の誘導體としては methylsulfone の型式が抗菌作用の發揮に最もよく、これに各種の置換基を入れることは抗菌力を低下するに役立つだけである。

結 論

著者は homosulfamine 系誘導體 38 種の葡萄球菌並びにウェルシュ菌に對する抗菌力を測定し、化學構造と抗菌作用との關係について論及した。

homosulfamine 系誘導體は一般に好氣性菌よりも嫌氣性菌に對して遙かに強力な抗菌性を示し、かつブイオンによつて拮抗されない。基本體たる homosulfamine にまさる誘導體は、葡萄球菌に對しては p-Aminomethylbenzenethymolamide と p-Aminomethylbenzneemethylsulfone の 2 檢體で、それぞれ約 2 倍の抗菌力の増強を示した。

一方嫌氣性菌に對しては、homosulfamine を凌駕するものは p-Aminomethylbenzenemethylsulfone のみで約 2 倍の抗菌力を有する。

要するに好氣性菌並びに嫌氣性菌双方に對して劇然と homosulfamine を凌駕する誘導體は、以上 32 種の誘導體の中では p-Aminomethylbenzenemethylsulfone のみであつた。本檢體についての詳細なる試験の結果は次報に記載する。

終りに懇切な御指導と御校閲を賜つた秋葉朝一郎教授、東大藥學科石館守三教授に深甚の謝意を表し、併せて貴重な檢體を多數分與されかつ種々御教示を頂いた百瀬勉助教授に衷心より感謝する次第である。なお本研究に終始多大の協力を惜まれなかつた中外製藥の大家宏君の厚意を忘れることができない。

文 献

- 1) Domagk: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 274, 55 (1942),
- 2) Howes: Surg. Gynecol. Obstet. July 1 (1946)
- 3) Lawrence: J. Bact. 49, 2, (1945)
- 4) 秋葉, 岩田: 化學療法とホルモン療法, 1, 1 (1948)
- 5) 百瀬, 化學の領域 3, 10 (1949)
- 6) 百瀬, 上田: 藥學雜誌 67, 23 (1947)
- 7) 百瀬: 藥學 2, 73 (1948)
- 8) Evans, Fuller, and Walker: Lancet. 1944, II, 523~7.
- 9) SenGupta and Bose: Ann. Biochem. Exptl. Med. 6, 45~8 (1946)
- 10) Dewing: J. Chem. Soc. 1946, 466

ホモスルファミン系誘導体の抗菌力

検体 番號	ホモスルファミン誘導體	融 點	黃色葡萄狀球菌	ウェルシュ菌
[A] スルホンアミド基の N-置換體				
1	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	263~5°	16,000~32,000	320,000
2	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NHCH}_3\cdot\text{HCl}$	247~8°	16,000~32,000	160,000~320,000
3	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{N}\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}\text{HCl}$	240°	< 500	16,000
4	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NHCH}_3\cdot\text{HCl}$	254°	(<500) 500	8,000
5	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7\cdot\text{HCl}$	251~5°	< 500	2,000~4,000
6	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{N}\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}\cdot\text{HCl}$	203~4°	(<500) 500	1,000
7	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\cdot\text{HCl}$	287°	1,000	2,000
8	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{CHOHCl}$	257°	(1,000) 1,000~5,000	16,000
9	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{COOH}\cdot\text{HCl}$	265°	< 500	< 1,000
10	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{OH}\cdot\text{HCl}$	> 290°	1,000	4,000~8,000
11	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{OH}\cdot\text{HCl}$ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	247~9°	64,000	64,000
12	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	238°	1,000	4,000~8,000
13	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	> 280°	10,000	1,000
14	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{OC}_2\text{H}_5\cdot\text{HCl}$	251~2°	(1,000) 5,000	8,000~16,000
15	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\langle\text{—}\rangle\text{Cl}\cdot\text{HCl}$	148~150°	(5,000) 10,000	32,000
16	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\begin{matrix} \text{S} \\ \text{N} \end{matrix}\text{—}\langle\text{—}\rangle\cdot\text{HCl}$	276~7°	500	2,000
17	$\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH—}\begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \end{matrix}\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$	232~3°	< 500	< 1,000
[B] アミノメチル基の誘導體				
18	$\text{H}_2\text{NCH}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \end{matrix}\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	239~240°	2,000~4,000	80,000
19	$\text{H}_2\text{NCH}\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \end{matrix}\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	220°	(<500) 500	< 1,000
20	$\text{CH}_3\text{HNCH}_2\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	240°	1,000	80,000
21	$\text{CH}_3\text{N}=\text{CH—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2$	194~5°	1,000	4,000
22	$\text{H}_2\text{NCOHNCH}_2\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2$	196°	500	8,000

[C] スルホンアミド 及び アミノメチル兩基の誘導體				
23	$\text{CH}_3\text{HNCH}_3\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{NHCH}_3\cdot\text{HCl}$	202°	1,000	16,000
[D] そ の 他 の 誘 導 體				
24	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \\ \text{---}\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl} \end{array}$	200~202°	< 500	< 1,000
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \\ \text{---}\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl} \end{array}$	229~231°	< 500	1,000
26	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	230°	< 500	< 1,000
27	$\begin{array}{c} \text{H N} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl} \end{array}$	252~3°	(±1,000) 1,000	32,000
28	$\begin{array}{c} \text{HON} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl} \end{array}$	192°	< 500	4,000
29	$\text{H}_2\text{NCH}_2\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$	272~4°	64,000	640,000
30	$\text{H}_2\text{NCH}_2\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{HCl}$	223°	(1,000) 5,000	80,000
31	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl} \end{array}$	257~8°	< 500	< 1,000
32	$\text{H}_2\text{NCH}_2\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\langle\text{---}\rangle\cdot\text{HCl}$	250~2°	< 500	< 1,000
33	$\text{H}_2\text{NCH}_2\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\langle\text{---}\rangle\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$	285°	1,000	4,000
	$\text{H}_2\text{N}\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{CH}_3$	133~4°	(<500) 1,000	1,000
	$\text{HO}\langle\text{---}\rangle\text{SO}_2\text{CH}_3$	91~2°	<500	<1,000