レダクトンに関する研究(第8報)*

トリオースレダクトンとスルホンアミドの反応生成物

野村 男次, 三東 崇昇 (山口大学農学部)

昭和 39 年 3 月 5 日 受理

緒 言

スルホンアミドは微生物の発育因子である *p*-アミノ安息香酸からプテロイルグルタミン酸を合成する過程でこの反応に干渉する⁽¹⁾. このため抗菌力を示すが, 微生物の中間代謝生成物であるトリオースレダクトンもこのプテロイル化合物合成に関与する重要な物質である⁽²⁾.

元来, スルホンアミド分子は *p*-アミノ安息香酸と分子状態において非常に類似した関係をもっている. プテロイル化合物である葉酸合成ではトリオースレダクトンは *p*-アミノベンゾイルグルタミン酸とエステル型に結合し, ついでジアミノピリジンと縮合して, これを作る. このようにトリオースレダクトンは *p*-アミノ安息香酸とよく結合するから, 分子状態がよく類似するスルホンアミドとの結合も類推することができ, また事実よく結合する. O'Meara⁽²⁾, Forrest⁽³⁾, von Euler⁽⁴⁾ らはすでに両者を縮合させ, sulfathiazole-reductone anile, sulfanilamide-reductone anile, sulfapyridine-reductone anile を作り, その生化学的効果などを吟味している.

筆者もこの実験において, トリオースレダクトンとスルホンアミドとの反応を通して, それらの抗菌力や発芽阻害効果など, その生化学的効果に多少の解明を与えたと市販の 2, 3 のスルホンアミド剤とトリオースレダクトンとを縮合させ, 縮合生成物を作ると共に, それらの抗菌力や発芽阻害力(促進力)など, その生化学的効果をしらべた.

その結果, トリオースレダクトンやスルホンアミド類のもつ強い抗菌力は両者の縮合によって消失することが明らかになった. トリオースレダクトンを生成するよう

な微生物(O'Meara⁽²⁾, Bell⁽⁵⁾ らは対数成育期にある細菌が中間生成物としてトリオースレダクトンを作ることと報告している)に対してはスルホンアミド剤の添加は, その効力を減少するだろうことが類推される. またプテロイル化合物合成に対するスルホンアミドの干渉も *p*-アミノ安息香酸のみでなく, トリオースレダクトンとの関係を含めて考える必要がありそうである.

実験および結果

I. Sulfonamides-reductone anile の合成

1) スルホジメトオキシシンとトリオースレダクトンとの反応: 278 mg のスルホジメトオキシシンをアセトン 10 ml, 氷酢酸 5 ml の混液に溶かし, これにトリオースレダクトン 440 mg を 20 ml の水に溶かしたものを加えて煮沸, 急冷すると淡黄色, 針状結晶が析出する. アセトンより再結したものは m. p. 236° (分解) を示す.

元素分析の結果は, C₁₅H₁₆O₆N₄S に一致した.

計算値: C 47.38, N 14.72%

測定値: C 47.84, N 14.46%

すなわち, これはスルホジメトオキシシン・レダクトン・モノアニルである.

なおジアニルを作ろうとしたが, この方法では作ることができなかった.

2) スルホイソキサゾールとトリオースレダクトンとの反応: 269 mg のスルホイソキサゾールをアセトン 10 ml, 氷酢酸 5 ml の混液にとかし, これに 440 mg のトリオースレダクトンを水 20 ml にとかしたものを加え, 煮沸, ついで冷蔵庫中に数日放置すると, 黄色の針状結晶が析出する. アセトンより再結すると, m. p. 145° の針状の結晶として得られる.

元素分析の結果は, C₁₄H₁₅O₅N₃S に一致した.

* Studies on the Reductones. Part VIII. Some Condensation Products of Triose Reductone with Sulfonamides.

By Danji NOMURA and Takanori SANTO (Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, Shimonoseki)

計算値: C 49.86, N 12.45%

測定値: C 48.46, N 12.08%

すなわち, これはスルホイソキサゾール・レダクトン・モノアニルである。

なおジアニルを作ろうとしたが, この方法では作ることができなかった。

3) スルホメトファジンとトリオースレダクトンとの反応: 308mg のスルホメトファジンを少量のアルコールにとかし, これにトリオースレダクトン 500mg を水 10 ml にとかしたものを加え, 2 分間煮沸した後, 冷蔵庫中に数日間放置すると, 黄褐色の葉状結晶が析出してくる。多量の水より再結すると m. p. 265° (分解) の葉状の結晶として得られる。

元素分析の結果は, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$ に一致した。

計算値: C 47.13, N 14.65%

測定値: C 48.20, N 14.97%

すなわち, これはスルホメトファジン・レダクトン・モノアニルである。

なおジアニルを作ろうとしたが, この方法では作ることができなかった。

4) スルホグアニジンとトリオースレダクトンとの反応: 208mg のスルホグアニジンを少量のアルコールに溶かし, これにトリオースレダクトン 500mg を水 20 ml にとかしたものを加え, 5 分間煮沸した後冷却。冷蔵庫中に 1 夜放置すると黄色の粒状結晶が析出する。水より再結すると, m. p. 158~160° の結晶として得られる。

元素分析の結果は, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ に一致した。

計算値: C 39.74, N 18.56%

測定値: C 38.97, N 17.96%

すなわち, これはスルホグアニジン・レダクトン・モノアニルである。なおジアニルを作ろうと試みたが, この方法では作ることができなかった。

II. Sulfonamides-reductone anile の抗菌力および発芽阻害力⁽⁶⁾

1) モノアニルの抗菌力: 液体培地を使用する方法によって *Escherichia coli* に対する抗菌力を測定した。すなわち, ペプトン 10 g, 食塩 5 g を水 1 l にとかし, 殺菌後一定量取って, 前記のモノアニルを一定量加えた後 *coli* を接種, 30° で 2 日間培養, 培養による混濁度を肉眼でしらべる方法で抗菌力をしらべた。この方法はよい方法とは言えないが, 予備試験的の効果はある。実験結果は第 1 表の如くであった。

第 1 表 スルホンアミド・レダクトン・アニルの抗菌性

物 質 名	培養液 100ml 中の mg 数	抗 菌 力
スルホジメトキシン	5	あ り
スルホジメトキシン モノアニル	5	な し
スルホジメトキシン モノアニル	10	ほとんどなし
スルホメトファジン	5	あ り
スルホメトファジン モノアニル	5	な し
スルホメトファジン モノアニル	10	ほとんどなし
スルホメトファジン モノアニル	15	ほとんどなし
スルホイソキサゾール	5	あ り
スルホイソキサゾール モノアニル	5	な し
スルホイソキサゾール モノアニル	10	わずかにあり
スルホグアニジン	5	あ り
スルホグアニジン モノアニル	5	な し
スルホグアニジン モノアニル	10	な し
トリオースレダクトン	2	あ り

結果はいずれも同じく, スルホンアミド剤それ自身は強い抗菌力をもっていたが, アニルになるとその抗菌力を失った。ただスルホイソキサゾールアニルには多少の力が残っていた。

2) モノアニルの発芽発育阻害力: トリオースレダクトンを 100 ml 中に 5 mg 含有している水の中で, 発芽後 2~3 日を経過した“えん麦”の苗を育て, その発育状況を観察した。その結果, 発芽発育は止り, やがて枯死した。しかし, トリオースレダクトンとスルホンアミドとのモノアニル類を含む水溶液の中では発育にほとんど変化は見られなかった。この場合, スルホイソキサ

ゾールのモノアニルの 1/100 % 水溶液に浸漬した時は浸漬によって花心白菜の種子の発芽を2日程度遅らすことができたが、これといった発芽阻害は認められなかった。ビタミンCの水溶液中では著しく発芽促進作用が見られた。

III. 要 約

以上報告した結果を要約するとつぎの4点にしばられる。

(1) トリオースレダクトンとスルホジメトオキシン, スルホイソキサゾール, スルホメトファジン, スルホグアニジンとのモノアニルを合成した。

(2) これらアニルのもつ *Escherichia coli* に対する抗菌力と種子に対する発芽発育阻害力とを試験したが、これらの力の強いものはなかった。

(3) トリオースレダクトン, これらスルホンアミド剤のもつ強い抗菌力はアニルの形成によって消失した。

(4) トリオースレダクトンとこれらスルホンアミド

とのジアニルは合成することができなかった。

終りに本研究の費用の一部は昭和38年度文部省科学研究費によって賄われた。また元素分析は田辺製薬株式会社研究所が担当した。使用スルホンアミド剤は田辺製薬株式会社, 三共株式会社の提供によった。付記して謝意を表する。

-
- (1) 梅沢純夫 : 抗菌性物質, 培風館 (1963).
 - (2) R. A. Q. O'Meara, P. A. McNally, H. G. Nelson : *Nature*, **154**, 796 (1944).
 - (3) H. S. Forrest, J. Waeker : *ibid.*, **161**, 308 (1948).
 - (4) H. von Euler, H. Hasselquist : *Rec. Trav. Chim. Pays. Bas.*, **69**, 402 (1950).
 - (5) E. A. Bell, W. Wocker, R. A. Q. O'Meara : *Biochem. J.*, **45**, 373 (1949).
 - (6) 野村男次, 足立 達, 山藤一雄, H. von Euler : レダクトン化学の基礎とビタミンCの生化学的効果, 内田老鶴圃 (1960).