薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
108 (10) 942-950 (1988)

2-Propen-1-one 誘導体の合成と抗真菌活性¹⁾

岩崎好也,^{*,a} 藤田孝行,^a 矢部浩子,^a 平尾浩彦,^a 北川幸己,^b
二木史朗,^b 井上智弘,^b 松崎敬之,^b 秋田 正^b
四国化成工業株式会社,^a 徳島大学薬学部^b

Synthesis and Antifungal Activity of a Series of Novel 2-Propen-1-one¹⁾

YOSHIYA IWASAKI,^{*,a} TAKAYUKI FUJITA,^a HIROKO YABE,^a
HIROHIKO HIRAO,^a KOKI KITAGAWA,^b SHIRO FUTAKI,^b
TOMOHIRO INOUE,^b TAKAYUKI MATSUZAKI,^b
and TADASHI AKITA^b

Shikoku Chemical Co. Ltd.,^a Kitajimacho, Itanogun, Tokushima
771-02, Japan and Faculty of Pharmaceutical, University of
Tokushima,^b 1-chome, Shomachi, Tokushima 770, Japan

(Received April 8, 1988)

New active antifungal agents containing 1,1-disubstituted ethylenes (No. 1—5), 1,2-disubstituted ethylenes (No. 6—9) and substituted 2-propen-1-one derivatives (No. 10—68) with azole compounds were prepared and structure-activity relationships were presented. (Z)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-propen-1-one hydrochloride (No. 21), (Z)-1-(5-chloro-2-thienyl)-3-(4-chlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-propen-1-one (No. 55) and (Z)-1-(5-chloro-2-thienyl)-3-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-propen-1-one (No. 56) displayed potent broad-spectrum activity not only against dermatophytes but also against yeast cells (*Candida albicans*).

Keywords—antifungal; imidazole; triazole; 2-propen-1-one; structure-activity relationship; dermatophyte; yeast cell

緒 言

近年、抗生物質、副腎皮質ホルモン、抗腫瘍剤、免疫抑制剤などが広く利用されている。その結果、真菌症の増加が指摘され、なかでも深在性真菌症が著しく増えている。²⁾ これまで、アゾール系抗真菌剤は強力かつ幅広い抗菌活性を有するゆえに数多くの化合物が開発されてきた。その大部分は表在性真菌症の治療に供されてきた。反面、深在性真菌症に対しては、miconazole³⁾ が静注用注射剤として、ketoconazole⁴⁾ が経口剤として開発されているが肝障害等の安全性面でなお問題は残っている。それゆえ、安全かつ強力な抗菌活性を有する経口投与可能な抗真菌剤の開発は依然として要望が強い。これまでのアゾール系抗真菌剤の構造上の特徴として以下のように幾つかの共通点があげられる。①アゾール基の1置換体であること、②アゾール基に隣接した炭素はメチレン基が多いこと、③エーテル結合を有すること、等があげられ、clotrimazole⁵⁾ や bifonazole,⁶⁾ cloconazole⁷⁾ などの置換基による構造活性相関は知られている。更に近年トリアゾール系薬剤 itraconazole,⁸⁾ fluconazole⁹⁾ が副作用の少ない内服抗真菌剤として開発されつつあり、一方、アリルアミン誘導体¹⁰⁾ も白癬菌の新しい内服治療剤として有望である。そこで我々は新しく経口投与可能なエチレン誘導体類を合成し、抗菌活性を比較検討した。その結果、我々が特に注目する深在性真菌症の原因菌とされる *Candida* 属, *Cryptococcus* 属, *Aspergillus* 属に対する *in vitro* での最小発育阻止濃度 (MIC) は No. 21 ではそれぞれ *C. albicans* 3.13 µg/ml, *Cryp. neoformans* 1.56 µg/ml, *A. niger* 3.13 µg/ml, *A. fumigatus* 3.13 µg/ml, No. 55 では *C. albicans* 6.25 µg/ml, *Cryp. neoformans* <0.20 µg/ml, *A. niger* 0.39 µg/ml, *A. fumigatus* 3.13 µg/ml, No. 56 では *C. albicans* 1.56 µg/ml, *Cryp. neoformans* 1.56 µg/ml, *A. niger* 0.78 µg/ml, *A. fumigatus* 1.56 µg/ml であった。また他の真菌に

対しても優れた抗真菌作用が認められたので以下に報告する。

合成

1,1-二置換エチレン誘導体 (a) は, Ogata ら⁷⁾ の方法でアセトフェノン誘導体 (1) を出発原料として無水塩化メチレン中 *N,N'*-sulfinyldiimidazole (2) を作用させることにより得た. 核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) から結合定数が 1.6—2.0 Hz であり, ビシナルの場合は 10 Hz 前後であるためこの両プロトンはジェミナルであると決定した.

Chart 1

また, 1,2-二置換エチレン誘導体 (b) は, 同様に, アセトフェノン誘導体 (1) を出発原料として既知の方法¹¹⁾ で Br 化後, イミダゾールと反応させることにより 2-(1*H*-imidazol-1-yl)-1-phenyl ethanone 誘導体 (3) を得た. ついで水素化ホウ素ナトリウムで還元, アルコール体 (4) とし, 塩化チオニルで Cl 化後, メタノール中水酸化カリウムを作用させ脱塩化水素することにより目的物を得た. なお ¹H-NMR から結合定数が 15—16 Hz と大きくトランス体であることを確認した.

Chart 2

以上, 各種誘導体 (No. 1—9) の抗菌力を参考にして我々が特に注目する真菌感染症である *Candida* 症, *Cryptococcus* 症, *Aspergillus* 症に対し強力な抗菌活性をもつ化合物の合成に目標を定め次の 1,1,2-三置換エチレン化合物 (c) の合成を行った. すなわち α,β -不飽和ケトン基本骨格とする 1,1,2-三置換エチレン誘導体は, 2-(1*H*-imidazol-1-yl)-1-phenyl ethanone 誘導体 (3) をベンゼン中ピペリジン存在下, 各種アルデヒドと約 5 時間の脱水縮合によって得た. この方法では選択的に (Z) 体を得ることが分かった. なお上記反応で (Z) 体を長時間ベンゼン中加熱することにより (E) 体に変換されることが判明した. (Z) 体であることは No. 21 を用いて X 線結晶解析し, R-value が 0.036 であり, また ¹H-NMR, mass spectrum 等によっても構造式を確認した. また α,β -不飽和ケトンの存在が抗菌力に及ぼす効果を知るためこの化合物の水素化ホウ素ナトリウムによる還元アルコール体 (5) を合成し, 更に, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ジエノケトン (6) の合成も行い抗菌力を比較した.

Chart 3

TABLE I. Chemical Behavior and Antifungal Activity of 1,1-Disubstituted (a) and 1,2-Disubstituted (b) Ethylene Derivatives

Compd. No.	Type	X	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent	Formula	<i>C. albi</i>	<i>T. rub</i>	<i>T. menta</i>	<i>T. tons</i>	<i>M. gyp</i>
1	(a)	2-Cl	113—114	36	iso-PrOH	$C_{11}H_8ClN_2 \cdot HNO_3$	20 <	20 <	20 $\cong$	20 <	20 <
2	(a)	4-Cl	164—167	13	iso-PrOH	$C_{11}H_8ClN_2 \cdot HCl$	20 <	20	20	20 <	20 $\cong$
3	(a)	2,4-Cl ₂	156—159	32	MeOH	$C_{11}H_8Cl_2N_2 \cdot HNO_3$	20 <	20 <	20 <	20 <	20 <
4	(a)	2,5-Cl ₂	203—205	30	iso-PrOH	$C_{11}H_8Cl_2N_2 \cdot HCl$	20 <	10	10	20	20
5	(a)	3,4-Cl ₂	128—130	13	iso-PrOH	$C_{11}H_8Cl_2N_2 \cdot HCl$	20 <	20 <	20 <	20 <	20 <
6	(b)	H	86—87	39	Hexane	$C_{11}H_{10}N_2$	50 <	50 <	50 <	50 <	50 <
7	(b)	2-Cl	210	31	CH ₃ CN-iso-Pr ₂ O	$C_{11}H_8ClN_2 \cdot HCl$	50 <	50	50	25	50 <
8	(b)	4-Cl	94—95	44	Hexane	$C_{11}H_8ClN_2$	50 <	25	50	50	50
9	(b)	2,4-Cl ₂	139—140	35	Hexane	$C_{11}H_8Cl_2N_2$	50 <	12.5	25	12.5	12.5

Organism: *C. albi*; *Candida albicans*, *T. rub*; *Trichophyton rubrum*, *T. menta*; *Trichophyton mentagrophytes*, *T. tons*; *Trichophyton tonsurans*, *M. gyp*; *Microsporum gypseum*.

TABLE II. Chemical Behavior and Antifungal Activity of 1,1,2-Trisubstituted Ethylene Derivatives (c)

Compd. No.	X	Ar ¹	Ar ²	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. solvent	Formula	C. albi	T. rub	T. menta	T. tons	M. gyp
10	CH(Z)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	44	115—116	AcOEt	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O	20<	10	20	20	20<
11	CH(Z)	C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	63	110—112	AcOEt	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	20<	5	10	10	5
12	CH(Z)	C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	51	78—79	Petr-ether	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	20<	5	10	5	5
13	CH(Z)	C ₆ H ₅	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	80	125—126	CH ₃ CN	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	10	2.5	5	2.5	2.5
14	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	C ₆ H ₅	69	145—146	AcOEt	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	20<	20<	20<	20<	20<
15	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	79	103—105	Et ₂ O-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	20<	20<	20<	20<	20<
16	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	81	128—129	iso-PrOH	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	50<	25	50	25	25
17	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	48	121—122	Petr-ether	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O	20<	20	20<	20	20
18	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	C ₆ H ₅	54	154—155	CH ₃ CN	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	20<	5	20	5	10
19	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	61	150—151	CH ₃ CN	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	25	2.5	5	5	2.5
20	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	62	129—130	AcOEt	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	10	1.25	2.5	2.5	2.5
21	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	61	177—179	iso-PrOH	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O·HCl	3.13	0.39	0.39	0.39	0.39
22	CH(E)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	—	175—180	EtOH	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O·HCl	3.13	0.39	0.39	0.39	0.78
23	N(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	18	75—82	EtOH	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₃ N ₂ O	25<	0.78	0.39	0.78	12.5
24	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₄ (4-F)	31	124—125	CH ₃ CN	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O	50<	6.25	12.5	3.13	50
25	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₃ (2,4-F ₂)	32	105—106	AcOEt-hexane	C ₁₈ H ₁₁ ClF ₂ N ₂ O	25≤	3.13	6.25	0.78	6.25
26	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	52	136—137	AcOEt	C ₁₈ H ₁₂ BrClN ₂ O	50<	2.5	25	6.25	3.13
27	CH(Z)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	C ₆ H ₅	70	81—83	Et ₂ O	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	50<	50	50<	50	50
28	CH(Z)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	46	175—177	iso-PrOH	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O·HCl	20<	20	20<	20	20<
29	CH(Z)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	64	167—174	AcOEt	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O·HCl	20<	20<	20<	20<	20<
30	CH(Z)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	40	133—135	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₄ N ₂ O	20<	20<	20<	20<	20<
31	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	87	151—152	C ₆ H ₆ -hexane	C ₁₈ H ₁₂ BrClN ₂ O	6.25	1.56	12.5	<0.39	12.5
32	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	49	196—198	EtOH	C ₁₈ H ₁₁ BrCl ₂ N ₂ O·HCl	12.5	3.13	6.25	0.78	25<
33	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	-C ₆ H ₄ (4-F)	75	145—146	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₁₂ BrFN ₂ O	25	12.5	12.5	3.13	25
34	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	81	158—159	iso-PrOH	C ₁₈ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O	25	12.5	12.5	3.13	3.13
35	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-F)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	—	oil	—	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O	10	12.5	25	6.25	6.25
36	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-F)	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	38	160—162	AcOEt	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O	25<	12.5	25	6.25	6.25

TABLE II. (Continued)

Compd. No.	X	Ar ¹	Ar ²	Yield (%)	mp (°C)	Recryst solvent	Formula	C. albi	T. rub	T. menta	T. tons	M. gyp
37	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-F)	-C ₆ H ₃ (2,4-F ₂)	44	158-160	CH ₃ CN-Et ₂ O	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₂ O·HCl	25 <	12.5	25	3.13	12.5
38	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-F)	-C ₆ H ₄ (4-Br)	54	139-141	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₁₂ BrFN ₂ O	25 <	25	12.5	3.13	6.25
39	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₄ (4-COOH)	85	212-213	MeOH	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₈	25 <	25 <	25 <	25 <	25 <
40	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₂ (3,4,5-(OCH ₃) ₃)	42	151-152	C ₆ H ₆ -hexane	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	25 <	25 <	12.5	25	25 <
41	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	-C ₆ H ₄ (2-OH)	85	231-232	DMSO-H ₂ O	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	50 <	50 <	50 <	50 <	50 <
42	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	2-Furyl	40	116-118	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ ·HCl	25 <	25	25	12.5	25 <
43	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	5-Cl-2-thienyl	32	155-162	AcOEt	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	25	6.25	12.5	3.13	6.25
44	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-Pyridyl	58	155-158	EtOH	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₂ O	50 <	50	50	12.5	50 <
45	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-CH ₃ -2-thienyl	31	136-138	iso-PrOH	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O	25 <	25 <	12.5	12.5	12.5
46	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	5-CH ₃ -2-thienyl	4	139-141	iso-PrOH	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O	25 <	25 <	25	12.5	12.5
47	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-Thienyl	40	134-136	iso-PrOH	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ O	25	6.25	1.56	3.13	12.5
48	N(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	3-Thienyl	31	106-107	Hexane	C ₁₈ H ₁₀ ClN ₂ O	25	3.13	3.13	3.13	25
49	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	2-Cl-3-thienyl	34	137-139	AcOEt	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	12.5	0.78	3.13	1.56	6.25
50	N(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	2-Cl-3-thienyl	31	96	Hexane	C ₁₈ H ₉ Cl ₂ N ₂ O	25	1.56	0.78	0.78	12.5
51	CH(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	2-Cl-5-Br-3-thienyl	42	155-157	iso-PrOH	C ₁₈ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O	12.5	<0.39	<0.39	0.78	12.5
52	N(Z)	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	2-Cl-5-Br-3-thienyl	20	150-152	iso-PrOH	C ₁₈ H ₉ BrCl ₂ N ₂ O	25	<0.39	<0.39	<0.39	6.25
53	CH(Z)	2-Thienyl	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	53	137-139	AcOEt-hexane	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	25 <	3.13	3.13	1.56	12.5
54	CH(Z)	2-Thienyl	-C ₆ H ₃ (2,6-Cl ₂)	57	117-119	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	25 <	12.5	25 <	12.5	25 <
55	CH(Z)	5-Cl-2-thienyl	-C ₆ H ₄ (4-Cl)	49	137-138	AcOEt	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	6.25	0.39	0.39	0.39	0.39
56	CH(Z)	5-Cl-2-thienyl	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	60	110-111	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₉ Cl ₃ N ₂ O	1.56	0.39	0.39	0.39	0.39
57	CH(Z)	5-Cl-2-thienyl	-C ₆ H ₃ (2,6-Cl ₂)	55	111-113	AcOEt-hexane	C ₁₈ H ₉ Cl ₃ N ₂ O	25 <	6.25	25 <	6.25	25 <
58	CH(Z)	5-Cl-2-thienyl	-C ₆ H ₃ (2,4-F ₂)	37	117-118	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₉ ClF ₂ N ₂ O	25	12.5	25	3.13	6.25
59	N(Z)	5-Cl-2-thienyl	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	9	118-122	AcOEt	C ₁₈ H ₉ Cl ₃ N ₂ O	25 <	0.78	0.78	0.78	25
60	CH(Z)	3-Thienyl	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	26	102-103	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	6.25	<0.39	<0.39	<0.39	0.39
61	N(Z)	3-Thienyl	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	56	86-88	AcOEt	C ₁₈ H ₉ Cl ₂ N ₂ O	25	<0.39	3.13	0.78	6.25
62	CH(Z)	3-Thienyl	3-Thienyl	27	115-117	AcOEt	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂	25 <	6.25	6.25	12.5	25
63	N(Z)	3-Thienyl	3-Thienyl	66	107-109	EtOH	C ₁₈ H ₉ N ₂ O ₂	25 <	12.5	6.25	6.25	25 <
64	CH(Z)	3-Thienyl	2-Cl-3-thienyl	27	116-118	AcOEt-hexane	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₂ O ₂	25	1.56	3.13	3.13	12.5
65	N(Z)	3-Thienyl	2-Cl-3-thienyl	51	91-92	EtOH	C ₁₈ H ₉ ClN ₂ O ₂	25	0.78	<0.39	0.78	12.5
66	CH(Z)	2,5-Cl ₂ -3-thienyl	3-Thienyl	37	122-123	iso-PrOH	C ₁₄ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	25 <	3.13	6.25	1.56	25
67	N(Z)	2,5-Cl ₂ -3-thienyl	3-Thienyl	44	147-148	EtOH	C ₁₃ H ₇ Cl ₂ N ₂ O ₂	25 <	3.13	3.13	6.25	25
68	N(Z)	2,5-Cl ₂ -3-thienyl	2-Cl-3-thienyl	63	101-105	AcOEt-iso-Pr ₂ O	C ₁₃ H ₆ Cl ₃ N ₂ O ₂ ·HCl	25 <	6.25	6.25	1.56	25
69	CH(Z)	5-Cl-2-thienyl	-C≡CH-C ₆ H ₅	29	157-158	CH ₃ CN	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	25 <	25 <	25 <	25 <	25 <
70	CH(Z)	C ₆ H ₅	-C ₆ H ₃ (2,4-Cl ₂)	75	163-165	MeOH	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₂ O	50 <	50 <	50 <	50 <	50 <

Chart 4

TABLE III. Antibacterial and Antifungal Activities of No. 21, 55 and 56

No.	Organism								
	<i>S. aure</i> ^{a)}	<i>S. faeca</i> ^{a)}	<i>B. sub</i> ^{a)}	<i>E. coli</i> ^{a)}	<i>C. albi</i> ^{b)}	<i>S. cerevi</i> ^{b)}	<i>C. neo</i> ^{b)}	<i>A. nig</i> ^{b)}	<i>A. fumi</i> ^{b)}
21	1.56	3.13	3.13	100 <	3.13	3.13	1.56	3.13	3.13
55	6.25	12.5	100 <	100 <	6.25	<0.20	<0.20	0.39	3.13
56	1.56	3.13	1.56	100 <	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56

S. aure; *Staphylococcus aureus* IFO 3060, *S. faeca*; *Streptococcus faecalis* IFO 3971, *B. sub*; *Bacillus subtilis* IFO 3513, *E. coli*; *Escherichia coli* IFO 3361, *C. albi*; *Candida albicans* IFO 1385, *S. cerevi*; *Saccharomyces cerevisiae* IFO 0209, *C. neo*; *Cryptococcus neoformans* IFO 0410, *A. nig*; *Aspergillus niger* IFO 4414, *A. fumi*; *Aspergillus fumigatus* IFO 9733.

Test conditions; Inoculum size 10⁶ cell/ml. a) Muller-Hinton broth, incubated at 37°C for 24h. b) Sabouraud dextrose Agar, incubated at 37°C for 48h. The MIC values (μg/ml) against *T. rub.*, *T. menta*, *T. tons* and *M. gyp* were presented in Table II.

今回、芳香環として phenyl 基以外にも thienyl 基, pyridyl 基, furyl 基, 各置換基として halogen (Cl, Br, F), hydroxyl 基, carboxyl 基, methoxyl 基等について抗菌活性と化学構造の相関性につき若干の知見を得たので次に示す。

結 果 及 び 考 察

I) 各置換基については halogen が抗菌活性の発現に有効でありそのなかでも Cl 原子が Br, F 各原子より抗菌活性の発現に有効であり, また芳香環は phenyl 基, thienyl 基が有効であった。

II) Cl 原子の置換位置による効果は 2-(1*H*-imidazol-1-yl)-1-phenyl-3-phenyl-2-propen-1-one において次の順になる。

1-phenyl 基上で 4-Cl > H > 2-Cl > 2,4-Cl₂

3-phenyl 基上で 2,4-Cl₂ > 4-Cl > 2-Cl > H

また, thienyl 基について言えば 5-chloro-2-thienyl 基, 2-chloro-3-thienyl 基が有効であった。

III) 1 位 ketone を還元したアルコール体の抗菌性は逆に減退した。このことより α,β-不飽和ケトンの構造は必須であり, 強力な抗菌性の発現に何らかの重要な影響を持つことも判明した。

IV) α,β-不飽和ケトンの共鳴構造の延長で α,β,γ,δ-ジエノケトンの合成も行ったが, この場合抗菌力は低下した。

V) 立体異性体である (Z) 体, (E) 体間に大きな抗菌力の差は見られなかった。

以上, 合成した化合物の抗菌試験結果は Table I, II に示す。特に優れた抗菌活性を示した No. 21, 55, 56 については別に Table III に示す。また優れた抗菌活性を示した化合物の薬理活性は, 現在検討中であり次報にて報告する。

実 験 の 部

抗菌試験は, 日本化学療法会標準法に基づき寒天平板希釈法にて行った。真菌用固形培地として Sabouraud dextrose agar を, 細菌に対しては Muller-Hinton broth を用いた。菌種には *Candida albicans*, *Trichophyton*

TABLE IV. Physical Properties of Ethylene Derivatives

Compd. No.	Analysis Calcd (Found)			¹ H-NMR δ (ppm)
	C	H	N	
2	54.79 (54.07)	3.76 4.13	11.62 11.54	[CDCl ₃] 5.48 (2H, s, =CH ₂), 7.12—7.60 (7H, m, aromatics), 7.96 (1H, s, imida-2H)
3	43.73 (43.36)	3.00 2.89	13.91 14.14	[DMSO- <i>d</i> ₆] 5.71, 6.23 (1H each, <i>d</i> , <i>J</i> =1.6 Hz, =CH ₂), 7.61—8.12 (6H, m, aromatics)
9	54.74 (54.44)	3.44 3.10	11.61 10.97	[CDCl ₃] 6.78—7.48 (7H, m, aromatics, CH=CH), 7.71 (1H, s, imida-2H)
20	62.99 (63.05)	3.52 3.38	8.16 7.98	[DMSO- <i>d</i> ₆] 6.96 (2H, <i>d</i> , 3-(ph(4-Cl)-2,6H)), 7.12, 7.20 (1H each, s, imida-4,5H), 7.39 (2H, <i>d</i> , 3-(ph(4-Cl)-3,5H)), 7.56 (1H, s, =CH-), 7.61 (2H, <i>d</i> , 1-(ph(4-Cl)-3,5H)), 7.63 (1H, s, imida-2H), 7.83 (2H, <i>d</i> , 1-(ph(4-Cl)-2,6H))
47	61.05 (60.94)	3.52 3.37	8.90 8.74	[CDCl ₃] 6.29 (1H, m, thiophene-4H), 6.97, 7.23 (1H each, s, imida-4,5H), 7.28 (2H, m, thiophene-2,5H), 7.50, 7.60 (2H each, <i>d</i> , ph (4-Cl)-3,5H, 2,6H), 7.52 (1H, s, =CH-), 7.58 (1H, s, imida-2H)
49	55.04 (55.01)	2.89 2.79	8.02 7.88	[CDCl ₃] 5.83, 6.95 (1H each, <i>d</i> , thiophene-4,5H), 6.95, 7.26 (1H each, s, imida-4,5H), 7.35, 7.83 (2H each, <i>d</i> , ph (4-Cl)-3,5H, 2,6H), 7.51 (1H, s, =CH-), 7.74 (1H, s, imida-2H)
55	55.04 (55.13)	2.89 2.70	8.02 7.94	[CDCl ₃] 6.56, 6.83 (1H each, s, imida-4,5H), 6.98 (1H, t, thiophene-4H), 7.05 (4H, m, ph (4-Cl)), 7.34 (1H, s, =CH-), 7.53 (1H, s, thiophene-3H), 7.74 (1H, imida-2H).
56	50.09 (50.26)	2.36 2.27	7.30 7.18	[CDCl ₃] 6.85, 6.89 (1H each, s, imida-4,5H), 6.93 (1H, s, thiophene-4H), 7.08 (1H, q, ph (2,4-Cl ₂)-5H), 7.23 (1H, s, =CH-), 7.48 (1H, <i>d</i> , ph (2,4-Cl ₂)-3H), 7.48 (1H, s, thiophen-3H), 7.81 (1H, s, imida-2H).
64	52.41 (52.13)	2.83 2.68	8.73 8.29	[CDCl ₃] 5.79, 7.10 (1H each, <i>d</i> , thiophene (2-Cl)-4,5H), 7.19, 7.33 (1H each, s, imida-4, 5H) 7.48 (2H, m, 1-thiophene-4,5H), 7.72—8.02 (3H, m, 1-thiophene, =CH-, imida-2H).
70	62.63 (62.91)	4.09 3.95	8.11 8.01	[DMSO- <i>d</i> ₆] 5.78 (1H, s, -CH-OH), 6.73—7.43 (12H, m, aromatics, =CH-, -OH), 7.88 (1H, s, imida-2H).

mentagrophytes, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum gypseum*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* 等用いた。培養温度, 培養時間, 判定時間は Table III に示した。

融点は, 柳本微量融点測定器で測定し, すべて未補正である。¹H-NMR は Varian EM-360 (60 MHz), 日本電子 JMM-FX200 で測定した。シリカゲルクロマトグラフィーは Kiesel gel 60 (70—230 mesh ASTM, Merk 社製) を用いた。

2-Chloro-3-thiophenecarboxaldehyde 3-Methylthiophene 25 g (0.25 mol) に SO₂Cl₂ 35.8 g (0.26 mol) を加え 2 時間還流, 蒸留で精製, 目的物 2-chloro-3-methylthiophene 23.6 g (70%) を得た。bp 157—158°C; 2-chloro-3-methylthiophene 23.6 g (0.18 mol), *N*-bromosuccinimide (NBS) 31.7 g (0.18 mol), benzoyl peroxide (BPO) 0.3 g (1.8 mmol) を CCl₄ 50 ml に加え 8 時間還流, 溶媒を留去, 蒸留で精製, 目的物 2-chloro-3-thenyl-bromide 25.9 g (68%) を得た。bp 88°C (1 mmHg), これを hexamethylenetetramine salt (mp 164—165°C; 34.4 g) とした後, 水蒸気蒸留で目的物 2-chloro-3-thiophenecarboxaldehyde を得た。石油エーテルから再結晶すると mp 22—23°C の白色結晶 2.6 g (18%) を得た。

(a) Type

1-(2,5-Dichlorophenyl)-1-(1H-imidazol-1-yl)ethylene (No. 4) Imidazole 6.8 g (0.10 mol) の無水塩化メチレン 30 ml に 20°C で SOCl₂ 18 ml (0.025 mol) を滴下。20°C で 10 分間攪拌後, 2',5'-dichloroacetophenone 3.0 g (0.016 mol) の無水塩化メチレン 5 ml 溶液を滴下。室温で 72 時間攪拌後, 10% 水酸化ナトリウム溶液を加えた後, 有機層を分取, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去。残査をシリカゲルクロマトグラフィー CHCl₃-CH₃COCH₃ (4:1) で精製し目的物を得, HCl-EtOH を加え結晶化, iso-PrOH から再結晶すると mp 203—205°C の淡褐色針晶 1.3 g (30%) を得た。TLC; *R*_f 0.78 CHCl₃-MeOH (10:1) Anal. Calcd C₁₁H₈Cl₂N₂·HCl:

C, 47.95; H, 3.29; N, 10.17. Found: C, 48.05; H, 3.15; N, 10.01. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.71, 6.31 (1H each, d, $J=2.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 7.67—8.02 (6H, m, aromatics), 9.50 (1H, s, $\equiv\text{NH}^+$).

No. 1, 2, 3, 5 の合成は上記に準ず.

(b) Type

1-(4-Chlorophenyl)-1-(1H-imidazol-1-yl)ethylene (No. 8) ① Imidazole 70 g (1.0 mol) の *N,N*-dimethylformamide (DMF) 50 ml 溶液に, 5—10°C で 2-bromo-4'-chloroacetophenone 46.7 g (0.2 mol) を加えた. 次いで H_2O -benzene (5 : 1) 混液 1.2 l に注ぎ 2 時間攪拌, 析出した結晶を分取, EtOH より再結晶させ mp 162—164°C, 白色針晶の 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone 33.1 g (75%) を得た.

② 1-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone 11.0 g (0.05 mol) の MeOH 50 ml 溶液に 5—10°C で NaBH_4 1.2 g (0.03 mol) を加えた. 1 時間攪拌, 更に, 1 時間還流後, 溶媒を留去, 水 40 ml を加え, HCl 酸性で還流後, NaHCO_3 で塩基性とし CHCl_3 で抽出. Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去, AcOEt より再結晶させ mp 131—133°C, 白色粉末の 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanol 8.4 g (76.5%) を得た.

③ 1-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanol 1.54 g (0.07 mol) の CHCl_3 20 ml 溶液を SOCl_2 12 ml (0.16 mol) に冷却下滴下. 室温で 1 時間攪拌後, 溶媒を留去. 残査に MeOH 20 ml (KOH 0.8 g) を加え, 3 時間還流後, CHCl_3 より抽出, MgSO_4 乾燥後, 溶媒を留去, 残査にエーテルを加え結晶化. ヘキサンより再結晶させ mp 94—95°C, 淡褐色針晶の 1-(4-chlorophenyl)-1-(1H-imidazol-1-yl)ethylene 0.92 g (65%) を得た. TLC: *Rf* 0.79 CHCl_3 -MeOH (3 : 1) Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$: C, 64.56; H, 4.43; N, 13.69. Found: C, 64.50; H, 4.30; N, 13.35. $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3] δ : 6.68, 7.37 (1H each, d, $J=14.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.15, 7.24 (1H each, s, imida-4, 5H), 7.33 (4H, s, ph), 7.44 (1H, s, imida-2H).

No. 6, 7, 9 の合成は上記に準ず.

(c) Type

(Z)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-2-propen-1-one Hydrochloride (No. 21)

1-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone 3.3 g (0.015 mol), 2,4-dichlorobenzaldehyde 2.7 g (0.015 mol) のベンゼン 100 ml 溶液にピペリジン 0.5 ml を加え 5 時間還流, 反応終了後溶媒を留去, HCl-EtOH を加え結晶化. iso-PrOH より再結晶させ mp 177—179°C, 淡黄色針晶 3.8 g (61%) を得た. TLC: *Rf* 0.69 CHCl_3 -MeOH (10 : 1) Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$: C, 52.21; H, 2.92; N, 6.76. Found: C, 52.29; H, 2.79; N, 6.47. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.97 (1H, d, ph (2,4- Cl_2)-6H), 7.43 (1H, q, ph (2,4- Cl_2)-5H), 7.33 (2H, m, ph (4-Cl)-3, 5H), 7.75 (2H, s, imida-4, 5H), 7.76 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7.73 (2H, s, ph (2,4- Cl_2)-3H, imida-2H), 7.98 (2H, m, ph (4-Cl)-2, 6H), 9.23 (1H, s, $\equiv\text{NH}^+$).

No. 10—68 の合成は上記に準ず.

1-(5-Chloro-2-thienyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-5-phenyl-2,4-pentadien-1-one (No. 69) 2-Acetyl-5-chlorothiophene を原料とし, 同様の方法により, mp 88—90°C, 淡橙色針晶の 1-(5-chloro-2-thienyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone (78%) を得た. 更に, 1-(5-chloro-2-thienyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone 3.4 g (0.015 mol), trans-cinnamaldehyde 2.0 g (0.015 mol) のベンゼン 100 ml 溶液にピペリジン 0.5 ml を加え, 18 時間還流. 反応終了後, 溶媒を留去, CH_3CN より再結晶させ, mp 157—158°C, 淡褐色結晶 1.5 g (29%) を得た. Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 63.02; H, 3.86; N, 8.17. Found: C, 62.94; H, 3.83; N, 8.11. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.59 (1H, q, $=\text{CH}$ -ph), 6.59, 7.24 (1H each, d, imida-4, 5H), 7.19 (1H, s, $>\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.37—7.54 (7H, m, aromatics, $-\text{CH}=\text{CH}$ -ph), 7.72 (1H, d, thiophene-3H), 7.90 (1H, s, imida-2H).

引用文献

- 1) 本報は, 日米合同薬学大会 (1987) で発表 (講演要旨集, ハワイ, p. 157).
- 2) 渡辺一功, 真菌誌, **26**, 159 (1985).
- 3) E. F. Godefroi, J. Heers, J. Van. Cutsem, *J. Med. Chem.*, **12**, 781 (1969).
- 4) 皆川治重, 北浦皓三, 峯浦和幸, 丸茂博大, 真菌誌, **22**, 171 (1982); 森 健, 浜本恒男, 日比野順子, 餐庭三代治, 八巻悟郎, 渡辺一功, 池本秀雄, 小沼一郎, 真菌誌, **25**, 257 (1984); J. Heers, L. J. J. Backx, J. H. Mostmans, J. Van. Cutsem, *J. Med. Chem.*, **22**, 1003 (1979).
- 5) K. H. Büchel, W. Draber, E. Regel, M. Plempel, *Arzeim-Forsch.*, **22**, 1260 (1972).
- 6) M. Plempel, E. Regel, K. H. Büchel, *Arzeim-Forsch.*, **33**, 517 (1983).
- 7) M. Ogata, H. Matsumoto, Y. Hamada, M. Takehara, K. Tawara, *J. Med. Chem.*, **26**, 768 (1983).

- 8) J. Heers, L. J. J. Backx, J. Van. Cutsem, *J. Med. Chem.*, **27**, 894 (1984).
- 9) 森田達也, 野沢義則, 真菌誌, **27**, 190 (1986).
- 10) A. Stütz, G. Petranyi, *J. Med. Chem.*, **27**, 1539 (1984).
- 11) R. M. Cowper, L. H. Davidson, "Organic Syntheses," Coll. Vol. II, ed. by A. H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1943, p. 480.