Tab. 5
(Mol-conc. against *Staphyl. aur.* after 72 hrs.)

R ₄	2 · 10 ⁻²	1 · 10 ^{-2^c}	5 · 10 ⁻³	2 · 10 ⁻³	1 · 10 ⁻³	5 · 10 ⁻⁴	對 照	R ₁
Cl		—	+	++	++	++		
OH	—	+	++	++	++		++	OH
NH ₂	—	++	++	++	++			
CH ₃	—	+	++	++	++			
Cl		—	+	++	++	++		
OH	—	+	+	++	++		++	NH ₂
NH ₂	—	—	—	++	++	++		
CH ₃	+	+	++	++	++	++		
Cl*	—	+	++	++	++			
OH	—	—	±	+	++		++	CH ₃
NH ₂	—	—	—	++	++			
CH ₃ *	—	+	++	++	++			

東京大學醫學部藥學科, 立地自然科學研究所 (昭和 24 年 4 月 12 日受理)

Summary

Twelve isosteric compounds of *p*-aminobenzoic acid were prepared by replacing the NH₂- and OH-groups with CH₃, NHOH- or Cl- radicals and their respective bacteriostatic activities were tested against *E. coli* and *Staph. aureus*. The relative bacteriostatic efficacies of the groups in positions R₄ and R₁ of R₄-C₆H₄-SO₂-R₁ and R₄-C₆H₄-CO-R₁ type compounds are discussed (Cf. Tables)

(Received April 12, 1949)

153. 石館守三, 岡野定輔: スルファミン型化合物の特異性の問題に就て(第3報)

p-アミノ安息香酸とその等配體類との拮抗

Morizo Ishidate and Sadasuke Okano: Specificity of Sulfamine
Type Compounds. III. Antagonism between *p*-Aminobenzoic
Acid and its Isosteric Compounds.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, and Physiographical
Natural Science Research Institute, University of Tokyo)

前二報りに於てスルファニルアミド (SA) 及び *p*-アミノ安息香酸 (PABA) 兩型の等配體類の抗菌力の比較に就いて論述した。これら等配體類の抗菌性が SA と同様に PABA によつて拮抗されるか否かはスルファミン型化合物の特異性を論ずる上に重要な問題となる。もし之等の中のある化合物が PABA と拮抗するならば、それは該化合物が細菌酵素に對し PABA 乃至 SA と同一の作用點を有するものと推定する論據となるからである。かかる意味に於て本報に於ては先ず PABA 等配體類十數種と PABA との拮抗の如何を實驗した所を報告する。

表 1 に示す如く 4 位にアミノ基を有するものは總じて PABA に對し強い拮抗が見られるが、4 位にアミノ基を有しない化合物中次の三者が拮抗を示す。

一般にこれらの等配化合物の抗菌力と PABA による拮抗係數 (兩者の拮抗に際しての最小モルの比) との間には大凡そ逆比例的關係が見られる。これは SA 等配體の場合 (第 4 報參照) 及び他の研究者²⁾の結果とも並行する。4-メチル化合物の場合その拮抗の現れ方は 4-アミノ及オキシ化合物に比し甚だ微弱であり、4-クロルに至つては殆ど作用は認められない。この事實はこの位置の有する親和力 (例えば酵素蛋白に對する) に水素原子を媒介とする水素結合が寄與しているのではないかと考えられる。

なお PABA 等配體と直接關係のない *p*-メトキシ安息香酸及そのアミド並に *p*-ニトロ安息香酸及そのアミドの抗菌性に對する PABA の拮抗作用を観察したところ、前者のメトキシ體に於ては拮抗現象は認められなかつたけれども、後者は抗菌力も拮抗作用も顯著であつた (表 2)。ニトロ化合物が培地内で還元され得ることは既に知られた事實であるが、この場合培地内で中間にヒドロキシラミノ基の出現が豫想され、目に見える拮抗は $\text{HO} \cdot \text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \longleftrightarrow \text{PABA}$ 間の拮抗であると考えられる。著者はこの想定を裏づける根據として積極的に次の事實を證明することが出来た。(i) ヒドロキシラミノ安息香酸による發育抑制は PABA により拮抗される (表 3)。(ii) スルファニルアミドによる抑制作用はニトロ安息香酸の添加によつても除去される (表 4)。

本研究に當り實驗上の便宜を供與されし秋葉教授及び實驗に協力された秋川孝子氏に對し深甚なる謝意を表す。

實 驗 の 部

I. 實驗條件 (1) 菌株及び接種 寒天斜面上に 37°C、16~18 時間培養した *Escherichia coli communis* 1 白金耳 (徑 2.6 mm) を基礎培地 5.0 cc に移植し 37°C に 8 時間培養、この盛んに増殖しつつある菌浮遊液を pH と調整せる滅菌生理食鹽水を以て 5×10^5 倍に稀釋し、その 1 滴 (0.05 cc) を各培養試験管に接種す。

(2) 基礎培地 asparagin 及び glucose 以外の有機物を含まない簡単な培地である。この培地内に於ける大腸菌の發育は極めて良好である。組成: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 1.25 g, NaCl 1.25 g, Asparagin 0.75 g, $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ 0.01 g, $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 0.01 g, KH_2PO_4 1.25 g, glucose 1.0 g, Aq. dest. 500 cc, 2.5 N-NaOH を以て pH を 7.2~7.3 に調整。1 kg/cm², 10 分間加壓滅菌後小試験管に 4.0 cc 宛分注。

(3) 培養及び觀測 基礎培地に試薬及び PABA を加え全量の水を以て 5.0 cc とす (但し酸化化合物は 10 倍濃度の中性溶液 0.5 cc を加う)。加壓滅菌後菌を接種。37°C に一定時間培養後菌増殖による濁度を吸光係數測定法 (Leifo-photometer, 透過法, 普通硝子槽, 照明光分割プリズム N, フィルター (F) 510 使用) により觀測す。

II. 實驗結果 使用する化合物の抗菌性には一般に部分的抑制濃度と完全抑制濃度の間にかなりの開きがあるので部分的抑制濃度に於て實驗した。各表に示される數値 (吸光係數 m_0) は 1 化合物につき平均 10 回行つた實驗値の中より代表例 2 個つづを選んだものである。記號の意味次の如し。(+) : 完全拮抗 (抑制作用は PABA の添加により完全に除去される)。(+) : 發育の回復は不完全であるが、拮抗による濁度の差は明瞭である。(±) : 微に拮抗。(−) : 拮抗せず。

(1) 表 1 に各等配體と PABA との拮抗實驗の成績を示す。

1) 石館, 岡野: 本誌本號前報。

2) Kuhn, R., Möller, EF., Wendt, C., Beinert, H.: Ber. 75, 711 [1942].

Tab. 1

inhibitory substances	Fp	mg per 5 cc	mol $\times 10^3$	incubation hrs.	log Mol PABA							control	reversal of action	antagonism coefficient	
					-5	-6	-7	-8	-9	-10	0				
Cl- -COOH	243°	2.25 2.25	2.9 2.9	22 21.5		0.63 0.43	0.59 0.41	0.64 0.43	0.64 0.41	0.60 0.40	0.64 0.42	1.11 0.93	-		
Cl- -CONH ₂	174-5°	1.75 1.50	2.2 2.0	24 20.5		0.25	0.19 0.25	0.19 0.23	0.20 0.21	0.19 0.22	0.19 0.20	0.18 0.22	0.83 0.81	-	
HO- -COOH	203-4°	3.0 4.0	4.3 5.7	20.5 20		0.65	1.01 0.65	1.01 0.65	0.75 0.53	0.60 0.48	0.70 0.49	0.70 0.49	1.01 0.93	+	50,000
HO- -CONH ₂	161°	6.5 5.0	9.4 7.2	24 20	(F 495)		0.48 0.34	0.48 0.33	0.03 0.29	0.25	0.04 0.20	0.07 0.26	0.96 0.55	+	100,000
HO- -COCH ₃	109°	1.25 1.5	1.8 2.2	21 22		0.21	0.25 0.19	0.31	0.31 0.24	0.31 0.24	0.31 0.22	0.31 0.22	0.87 1.03	-	
NO- -COOH	313°	10.0 8.0	14.4 11.5	18 18		0.53		0.53 0.58		0.57	0.53 0.58	0.61 0.56	0.65 0.64	-	
NH ₂ - -CONH ₂	163°	0.125 0.075	0.18 0.1	20 20		0.33 0.55	0.30 0.53	0.09 0.53	0.06 0.43	0.03 0.43	(F 495)	0.08 0.46	0.52 0.55	+	1,100 ~ 1,800
NH ₂ - -COCH ₃	106°	1.0 1.2	1.4 1.7	24 25		0.88	0.66 0.90	0.62 0.03	0.05 0.0	0.04 0.0		0.02 0.0	0.88 0.95	+	15,000
CH ₃ - -COOH	180°	3.0 2.5	4.4 3.6	21 20		0.32	0.37 0.33	0.32 0.36	0.35 0.30	0.27 0.28	0.28 0.29	0.28 0.29	0.91 0.89	±	500,000
CH ₃ - -CONH ₂	159°	6.5 7.0	9.6 10.3	24.5 24		0.20	0.48 0.25	0.48 0.16	0.48 0.25	0.53 0.19	0.42	0.61 0.19	1.05 0.85	-	

(2) 表2は *p*-メトオキシ化合物及 *p*-ニトロ化合物の抗菌力に對する PABA の拮抗實驗の結果を示す。

Tab. 2

inhibitory substances	Fp	mg per 5 cc	mol $\times 10^3$	incubation hrs.	log Mol PABA							control	reversal of action	antagonism coefficient
					-5	-6	-7	-8	-9	-10	0			
CH ₃ O—C ₆ H ₄ —COOH	180-1°	2.5 2.5	3.3 3.3	20 22	0.20	0.18	0.20 0.43	0.14 0.43	0.20 0.43	0.22	0.23 0.41	0.86 0.85	—	
CH ₃ O—C ₆ H ₄ —CONH ₂	159°	3.5 3.0	4.6 4.0	22 21	0.28 0.27	0.33 0.26	0.33 0.26	0.32 0.22	0.31 0.23	0.31 0.23	0.32 0.10	1.14 0.82	—	
NO ₂ —C ₆ H ₄ —COOH	238°	0.075 0.08	0.09 0.09	19 25	0.75 0.71	0.42 0.71	0.51 0.04	0.13 0.0	0.19 0.0	0.24 0.0	0.16 0.0	0.84 0.71	+	75 ~ 850
NO ₂ —C ₆ H ₄ —CONH ₂	199°	0.175 0.175	0.21 0.21	23 23	0.89	1.03 0.89	1.03 0.89	0.12 0.58	0.21 0.63	0.12 0.38	0.11 0.75	1.03 0.89	+	1750

(3) 表3に *p*-ヒドロキシラミノ安息香酸 (Fr216°) と PABA との拮抗実験の結果を示す. 記號は發育の程度を示す. 拮抗係數は約 500 である(加熱せず實驗).

Tab. 3

HO·NH—C ₆ H ₄ —COOH		400γ/5cc						0
log Mol PABA		-5	-6	-7	-8	-9	0	0
incubation hours	18	±	±	—	—	—	—	+
	22	0.56	0.55	0.18	0.25	0.13	0.13	0.89

(4) 表4に於てはスルファニルアミドによる發育の抑制が *p*-ニトロ安息香酸の添加により回復されることが見られる. 而もその拮抗係數は時間の経過と共に小なる方へずれている. *p*-オキシ及び *p*-メチル安息香酸に於てはこの事が無い.

Tab. 4

NH ₂ —C ₆ H ₄ —SO ₂ NH ₂		100γ/5cc								0
NO ₂ —C ₆ H ₄ —COOH mg/5cc		0.1	0.075	0.05	0.025	0.01	0.001	0.0001	0	0
incubation hrs.	24	+	+	+	±	±	sp	sp	—	+
	42	0.85	0.85	0.85	0.85	0.85	0.74	0.73	0.71	0.85
NH ₂ —C ₆ H ₄ —SO ₂ NH ₂		100γ/5cc								0
HO—C ₆ H ₄ —COOH mg/5cc		2.0	1.0	0.5	0.1	0.01	0.001	0.0001	0	0
hrs.	22	—	sp	sp	±	±	±	±	+	+
	42	0.65	0.65	0.70	0.70	0.72	0.68	0.73	0.74	0.74
NH ₂ —C ₆ H ₄ —SO ₂ NH ₂		100γ/5cc								0
CH ₃ —C ₆ H ₄ —COOH mg/5cc		2.0	1.0	0.5	0.1	0.01	0.001	0.0001	0	0
hrs.	22	—	—	—	—	sp	sp	sp	sp	+
	42	0.35	0.43	0.53	0.75	0.78	0.78	0.78	0.73	0.76

東京大學醫學部藥學科, 立地自然科學研究所 (昭和24年4月12日受理)

Summary

Antagonistic effects of the isosteric compounds of *p*-aminobenzoic acid against *p*-aminobenzoic acid on the growth of *E. coli* were studied. It was found that, while the 4-amino compounds were remarkably antagonistic against *p*-aminobenzoic acid, 4-hydroxyl and 4-methyl compounds were less effective and no such effect was found in 4-chloro compounds. Antagonistic properties of 4-nitro compounds against *p*-aminobenzoic acid are also discussed.

(Received April 12, 1949)