

〔第二表〕 根 尾 産 (昭和22年4月採集)

塩酸濃度 %	溶媒量 c.c.	温度 °C	時間 hr	収量 gr	収得率 %
3.0	1500	90	1	2.50	0.83
	900	85	1		
	900	80	1		
2.5	1200	90	2	5.40	1.80
	1000	85	2		
	1100	80	2		
2.0	1500	70	1	5.84	1.94
	1000	75	1.5		
	900	85	1		
1.0	1500	85	1	4.00	1.33
	1200	85	1		
	1000	85	2		

〔第三表〕 横 藏 産 (昭和22年6月採集)

硫酸濃度 %	塩酸濃度 %	収得率 %
3	2.5	1.69
2.5	2	1.83
2	2	1.72

赤木満洲雄*, 広瀬一雄, 渡辺周一**, 小瀬洋喜: キノン系化合物の抗菌性作用機序に関する研究 (第1報) キノン系化合物の化学構造と抗菌性 (その1)
アリルベンゾキノンの化学構造と抗菌性***

Masuo Akagi, Kazuo Hirose, Shūich Watanabe and Yōki Ose: Studies on the Mechanism of Antibacterial Action shown by Quinones. I
Relation between Antibacterial Properties of Quinones and their Chemical Structures. (1) About Arylbenzoquinones.

キノン系化合物が抗菌作用をもっている事は古くから知られており,(1)~(4) その抗菌性作用の機序に関する研究も少くないが(5)~(11) 未だ確定するには至っていない. この研究の一環としてキノン系化合物の化学構造と抗

*現在北海道大学薬学科 **岐阜県衛生研究所 ***昭和28年4月第6回日本薬学大会で要旨講演

菌性との関連についても 幾つかの報告があるが、(7),(10),(12)~(15) アリルベンゾキノン 類については 未だ何等の報告がない。筆者等は先に我々が合成した(16),(17) アリルベンゾキノン類約40種について数種の細菌に対する抗菌性をしらべ、その化学構造との関係について知見を得たので報告する。

試験に供した化合物はベキゾキノンの 2,5 位アリル置換体 (I), 及び 2,5-ジクロールベンゾキノン (II), 2,5-ジヒドロオキシベンゾキノン (III), 2,5-ジアセトオキシベンゾキノンの各 3,6 位アリル置換体の計 39 種の化合物である。被検菌としては *Escherichia coli communis*, *Shigella flexneriae 2a*, *Shigella dysenteriae 1*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* の 5 株を用いた。その結果は Table I. に示す如くである。表に示す如く之等の化合物は何れもその抗菌力は弱く *St. aureus* に対しては抗菌力を有するものも他の 4 株のグラム陰性菌に対してはその抗菌力は微弱で特に *E. coli* に対して有効なものは皆無であつた。

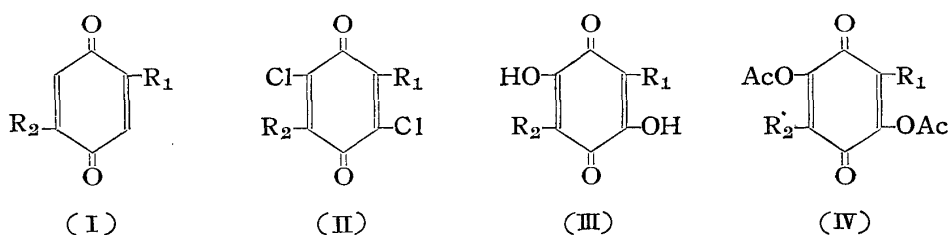
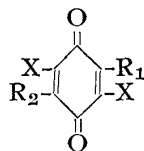


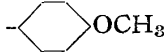



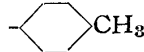

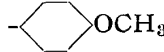


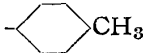

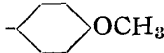

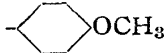
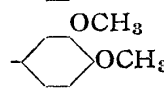
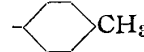






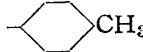

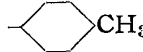
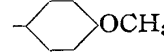

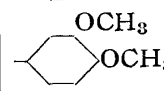
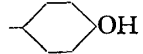
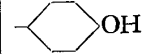

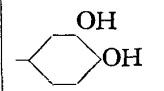





Table I. Antibacterial Activity of



Bacteria			<i>St. aureus</i>	<i>Sh. flexneriae 2a</i>	<i>Sh. dysenteriae 1</i>	<i>Sal. typhi.</i>	<i>E. Coli communis</i>
Radical							
X	R ₁	R ₂					
H	H	H	2,500	5,000	2,500	<2,500	<2,500
H	H		5,000	2,500	2,500	<2,500	<2,500
H	H		10,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
H	H		10,000	2,500	2,500	<2,500	<2,500
H			5,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
H			5,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
H			5,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
H			2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
H			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
H			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500

Cl	H		50,000	2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl	H		10,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl	H		5,000	2,500	2,500	<2,500	<2,500
Cl			10,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl			5,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl			5,000	2,500	2,500	<2,500	<2,500
Cl			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
Cl			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OH	H	H	10,000	2,500	2,500	<2,500	<2,500
OH	H		20,000	10,000	5,000	5,000	<2,500
OH			2,500	<2,500	<2,500	2,500	<2,500
OH			10,000	10,000	5,000	5,000	<2,500
OH			5,000	2,500	5,000	<2,500	<2,500
OH			5,000	2,500	10,000	<2,500	<2,500
OH			2,500	2,500	2,500	<2,500	<2,500
OH			2,500	2,500	2,500	2,500	<2,500
OH			<10,000	<10,000	<10,000	<10,000	<10,000
OH			2,500	2,500	5,000	<2,500	<2,500
OAc	H		5,000	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OAc			2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500

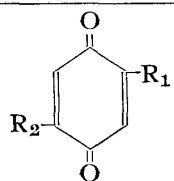
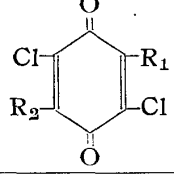
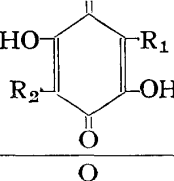
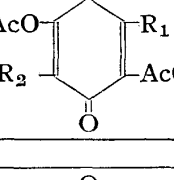
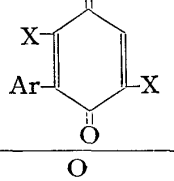
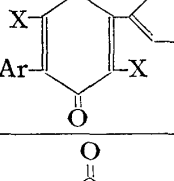
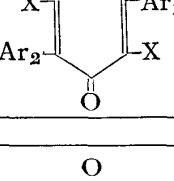
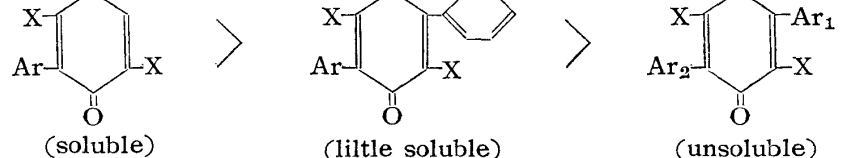
OAc			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OAc			2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OAc			2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OAc			2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OAc			<2,500	<2,500	<2,500	<2,500	<2,500
OAc			<2,500	<2,500	2,500	<2,500	<2,500
OAc	//	(from fungi) // (Synthesis)	<2,500	<2,500	2,500	<2,500	<2,500

アリルキノン類の化学構造とその抗菌力との間には Table. 2 に見られる様な関係を認める事が出来た。即ちベンゾキノンの 2,5位 アリル置換体 (I) においては その置換基 R_1R_2 において ($R_1=H, R_2=Aryl$) > ($R_1=Phenyl, R_2=Aryl$) > ($R_1=Aryl, R_2=Aryl$) なる抗菌力の大小関係が見られ、同様に 2,5-ジクロールベンゾキノンの 3,6 位アリル置換体 (II) においては ($R_1=H, R_2=Aryl$) > ($R_1=Phenyl, R_2=Aryl$) > ($R_1=Aryl, R_2=Aryl$)、2,5-ジヒドロオキシベンゾキノンの 3,6 位アリル置換体 (III) においては ($R_1=H, R_2=Aryl$) > ($R_1=Phenyl, R_2=Aryl$) \approx ($R_1=Aryl, R_2=Aryl$)、2,5-ジアセトオキシベンゾキノンの 3,6 位アリル置換体 (IV) においては ($R_1=H, R_2=Aryl$) > ($R_1=Phenyl, R_2=Aryl$) \approx ($R_1=Aryl, R_2=Aryl$) なる関係を認める事が出来た。又之等をアリルキノン類の OH, H, Cl, OAc 基置換体として見る時には 2-アリルベンゾキノンの 3,6-ジ置換体 (V) においてその置換基 X の間に $OH > H \approx Cl > OAc$ なる関係が見られ、同様に 2-アリル-5-フェニルベンゾキノンの 3,6-ジ置換体 (VI) では $OH > H \approx Cl > OAc$ 、2-アリル-5-アリルベンゾキノンの 3,6-ジ置換体 (VII) では $OH > H > Cl > OAc$ なる関係が認められた。この際 Geiger⁽¹³⁾ の云う如くカルボニル基のオルト位が空いた (V) はたしかにグラム陰性菌に対する抗菌力をもつものが多かつたがそれは既述の如く微弱であり、又空いているものでも抗菌力をもたないものがあり、ふさがっているものでも抗菌力をもつものがあった。然し乍ら後者は置換基に OH 基をもつものに多くて他は稀でありそれらは抗菌力をもつとしても極めて微弱であつた。

林⁽¹⁰⁾ はベンゾキノン類及アントラキノン類においてその溶解度と抗菌力との間に相関関係を認めているが、アリルベンゾキノン類においても易溶性の (V) は有効であつたが難溶性の (VII) は無効なものが多く、溶解度において両者の中間にある (VI) が抗菌力についても両者の中間にある事が知られた、尙多くのキノン化合物の溶解度が Table 2. に示す抗菌力順位と同様な順位をもつ事が知られていることは興味ある事である。

本研究に対して御鞭撻を賜つた学長宮道悦男博士、御便宜を賜つた岐阜県衛生研究所長栗本珍彦博士に心から御礼申し上げる。

Table 2. Relation between Antibacterial Activity and Chemical Structure of Aryl-quinones.

Skeletal Structure	Oder of Autibacterial Activity
(I)  R ₁ = R ₂ =	H > Phenyl > Aryl Aryl > Aryl > Aryl
(II)  R ₁ = R ₂ =	H > Phenyl > Aryl Aryl > Aryl > Aryl
(III)  R ₁ = R ₂ =	H > Phenyl ≐ Aryl Aryl > Aryl ≐ Aryl
(IV)  R ₁ = R ₂ =	H > Phenyl ≐ Aryl Aryl > Aryl ≐ Aryl
(V)  X= Ar=	OH > H ≐ Cl > OAC
(VI)  X= Ar=	OH > H ≐ Cl > OAC
(VII)  X= Ar1= Ar2=	OH > H > Cl > OAC (many of this homology had no activity)
 (soluble) > (litle soluble) > (unsoluble)	

実 験 の 部

試験物質の溶解, 希釈及び滅菌方法 キノン類は水に難溶性のものが多く又アルカリに不安定なため, 溶解滅菌には困難を伴う場合が多い. キノンに 70%アルコールを 10倍量加え溶解又は懸濁させたものに滅菌ブイオン (pH 7.2) を無菌的に加えて倍数希釈を行い供試液とする. アルコール溶液とブイオンを混合する場合に沈殿を生ずるものは, アセトン溶液にブイオンを加えて供試液とする. この場合アルコール, アセトンの濃度は菌の発育を阻害せぬ程度とした.

使用菌, 培養法 試験に用いた菌株は, 岐阜県衛生研究所保存株の *Escherichia coli communis*, *Shigella flexneriae 2a Ew 10*, *Shigella dysenteriae 1 Ew 1*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* の 5 株である. 之等を 24 時間で 37°C に斜面普通寒天培地に培養したものから一白金耳をとつてブイオン (pH 7.2) に接種し, 之を 24 時間 37°C において培養したものから一白金耳宛を被検液に接種して之を 24 時間 37°C において培養した.

判定法 試験物質を加えぬブイオンに接種したもの, 試験物質を加えたブイオンに接種しないのを対称とし, その発育状態を混濁度から判定した.

-
- (1) Blyth, Goodban : The Analyst May (1907). (2) Tholhimer, Palmer : J. Infect. Disease **9**, 172 (1911). (3) Morgan, Cooper : 8th Internat. Congr. Applied chem., **19**, 243 (1912). (4) Cooper, Morgan : J. Soc. Chem. Ind., **43**, T. 352 (1925); Biochem. J., **15**, 587 (1922). (5) Cooper : Biochem. J., **7**, 186 (1912); **22**, 317 (1928). (6) Woker : Helv., **20**, 1260 (1937). (7) Geiger, Conn : J. A. C. S., **67**, 112 (1945). (8) Potter : Cancer Reserch **2**, 688 (1942). (9) Geiger : Arch. Bioch., Vol III 23 (1946). (10) 林 : 薬学 **4**, 60 (1950). (11) 柳田 : 酵素化学の進歩第一集 285 (1949); 田宮, 柳田, 鈴木 : ペニシリン, **1**, 257 (1948). (12) Oxford, Raisrick : Chem. a. Ind., **61**, 189 (1942); J. Chem. Soc., **1942**, 577 (1942). (13) Walton, Geiger : Selec. from Archieves of Biochemistry vol II sept (1946). (14) 赤木, 広瀬 : 第 5 回薬学大会講演 (昭 27). (15) 赤木, 広瀬, 北村 : 第 6 回薬学大会講演 (昭 28). (16) 赤木, 広瀬 : 薬誌, **62**, 191 (昭 17). (17) 赤木 : 薬誌, **62**, 195; 199 (昭 17).
-