

赤木満洲雄\*, 広瀬一雄, 小瀬洋喜, 天野純二：キノン系化合物の抗菌性作用機序に関する研究(第2報) キノン系化合物の抗菌性に対する諸種化合物の影響(その1)  
キノン系化合物の抗菌性に対する表面活性剤の影響\*\*

Masuo Akagi, Kazuo Hirose, Yōki Ose, Junzi Amano : Studies on the  
mechanism of Antibacterial Action shown by Quinones. II.  
Effects of some Compounds on the Antibacterial Properties of Quinones. 1.  
About the Effects of Surface Active Agents.

著者等は第一報<sup>(1)</sup>においてアルキルベンゾキノン類の抗菌性と化学構造との関係を報告したが、その際それらの抗菌力が溶解度と密接な関係を持つ事を知った。林<sup>(2)</sup>もベンゾキノン、アントラキノン類について同様な結果を得ており、その溶解性を増すために  $-SO_3H$  基を導入したが予期した抗菌力の増大をもたらす事は出来なかつた。

一方諸種有機化合物の抗菌力試験を行う際に難溶性物質の溶解補助剤として Dioxan, Propylenglycol, Span, Tween 等が用いられる様になつて来たが之等表面活性作用を有する物質は単に溶解補助作用のみでなく、抗菌剤の菌膜に対する透過性を高めることによつて抗菌作用への協力的な働きをするものがあるのではないかと思われる。既に古くから界面張力と抗菌力との関係は大きな問題であつて各種化合物自身及び界面活性剤添加の際の表面張力の減少が抗菌性に及ぼす影響について数多くの研究がなされて来たが、<sup>(3)~(7)</sup> 1947年には Alexander<sup>(8)</sup> がフェノールによる *E. Coli* の殺菌時間に対する界面活剤の影響を研究し、殺菌時間と添加した界面活性剤の量による界面張力の低下との間には一定の関係があること、及びそのミセル形成臨界濃度では殺菌力が極大になる事を報じた。そしてこの現象は菌体表面が活性剤によつて親水性になるため菌体に対するフェノールの吸収が促進されるからであること、又臨界濃度以上ではフェノールがミセルに包み込まれてその殺菌力を発揮出来なくなるためであるとしている。岡崎、河口<sup>(9)</sup> は *E. Subtilis* に対する表面活性剤とマーズンとの併用効果を、小沢、榎本<sup>(10)</sup> は *Trichophyton interdigitale* に対する Asterol との協力作用を、西郷、原、飯盛<sup>(11)</sup> はアルキルフェノールと酸化エチレンの縮合体の数種の殺菌剤に対する影響を報告し夫々抗菌力増強効果をもつ事を認めている。Blis<sup>(12)</sup> は Tween 80 の *E. Coli* に対する各種抗菌剤の影響を調べた結果、Polymixin D の抗菌力は増大するがオーレオマイシン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、ペニシリンには何等影響を与えない事を報告している。斯うした表面活性剤の抗菌性に対する影響は殊に結核菌について極めて広汎に行われているが、<sup>(13)</sup> 界面活性剤が各種化合物の抗菌力に与える影響は現在の所同じでなく一概に活性剤が抗菌力を増強すると結論する事も出来ない状態である。

キノン化合物との協力作用については Youmans<sup>(14)</sup> が 0.05% の Tween 80 を加えた培地に於ける結核菌に対する抗菌力を調べた 20 数種の化合物の中に *p*-Xyloquinone, 1,4-Naphthoquinone, 2-Chloro-1,4-naphthoquinone, 2-Methylnaphthoquinone の 4 種が含まれているが、前三者は効力の増強が認められ、2-Methylnaphthoquinone は効力に変化が認められなかつたと報告しておりその他の知見には未だ接しない。

\*現在北海道大学薬学科 \*\*昭和28年度東海薬剤師協会学術大会で要旨講演

筆者等はキノン系化合物の抗菌性作用機序を研究するための一段階としてキノン類と表面活性剤との併用効果を検討したので茲に報告する。

使用したキノンは Benzoquinone, Toluquinone 及び 2- (*p*-Tolylmercapto) -5- (Laurylmercapto) -benzoquinone (以下 mercapto-quinone と略) の三種, 表面活性剤としては Emulgen 106 (Lauryl-hexaoxyethylen-glycol ester), Emulgen 210 (Cetyl-decaoxy ethylen-glycol ester), Emulgen 408 (Oleyl-octaoxyethylen glycol ester), Emasol 110 (Sorbitan monolaurate) 及び Emasol 1130 (Polyoxyethylen sorbitan mono laurate) の 5 種の非イオン性活性剤, 被検菌としては *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* の二株を用いた。

その結果表面活性剤単独では何れも抗菌力は微弱で殊に *St. aureus* には  $1 \times 10^{-2}$  でも発育阻止をなし得るものはなかつた。*B. subtilis* に対しては 24 時間では Emulgen 106 が 20,000 倍で, 又他のものも軽微な発育阻止をなしたが 48 時間では何れも効力は殆んど全く認められぬ程であつた。 $1 \times 10^{-3}$  濃度における表面活性剤の各キノンの抗菌力に対する協力効果を試験した結果は次の如くであつた。

#### 【A】 *Staphylococcus aureus* に対して

1) 増強効果を示したもの: Benzoquinone + Emulgen 106 (24時間 100倍以上, 48時間 100倍以上), Benzoquinone + Emulgen 210 (24時間 10倍), Benzoquinone + Emasol 1130 (24時間 10倍); Toluquinone + Emulgen 106 (24時間 3倍, 48時間 4倍), Toluquinone + Emulgen 210 (24時間 3倍, 48時間 2倍), Toluquinone + Emasol 110 (48時間 2倍), Toluquinone + Emasol 1130 (24時間 5倍以上, 48時間 2倍); Mercaptoquinone + Emulgen 106 (24時間 8倍, 48時間 5倍以上)

2) 効果に殆んど変化を認められなかつたもの: Benzoquinone + Emulgen 210 (24時間), Benzoquinone + Emulgen 408 (24時間, 48時間), Benzoquinone + Emasol 110 (24時間, 48時間), Benzoquinone + Emasol 1130 (48時間); Toluquinone + Emasol 408 (48時間), Toluquinone + Emasol 110 (24時間); Mercaptoquinone + Emulgen 210 (24時間, 48時間同等以上), Mercaptoquinone + Emulgen 408 (24時間, 48時間同等以上), Mercaptoquinone + Emasol 110 (24時間, 48時間), Mercaptoquinone + Emasol 1130 (24時間, 48時間)。

#### 【B】 *Bacillus subtilis* に対して

1) 増強効果を示したもの: Benzoquinone + Emulgen 210 (24時間 4倍), Toluquinone + Emulgen 210 (24時間 3倍), Mercaptoquinone + Emulgen 210 (24時間 10倍以上)。

2) 効力に変化の認められぬもの: Benzoquinone + Emulgen 210 (48時間), Benzoquinone + Emulgen 408 (24時間, 48時間); Toluquinone + Emulgen 210 (48時間), Toluquinone + Emulgen 408 (48時間); Mercaptoquinone + Emulgen 210 (48時間), Mercaptoquinone + Emulgen 408 (24時間, 48時間)。

3) 効力が減少したもの: Toluquinone + Emulgen 408 (24時間 0.5倍)

尙 Emulgen 106, Emasol 110, Emasol 1130 は  $10^{-3}$  の濃度では *B. subtilis* に対する発育阻止力をそれ自体で有するため結果は得られなかつた。

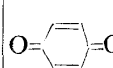
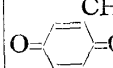
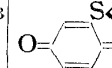
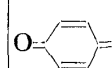
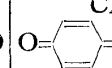
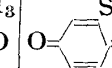
本研究を行うに当り御鞭撻を賜つた学長宮道悦男博士, 御便宜を賜つた岐阜県衛生研究所長栗本珍彦博士に心から御礼申し上げる。

実験の部

**表面活性剤の抗菌作用** プイオン (pH 7.2) に表面活性剤を  $1 \times 10^{-2}$ ,  $5 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-3}$ ,  $2 \times 10^{-3}$ ,  $4 \times 10^{-3}$ ,  $6 \times 10^{-3}$ ,  $8 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-3}$ ,  $2 \times 10^{-4}$  の割合に夫々とかして滅菌したものに24時間,  $37^\circ\text{C}$  プイオン (pH 7.2) に培養した *St. aureus*, *B. subtilis* の一白金耳を接種し, 之を  $37^\circ\text{C}$  に培養し 24時間 及び 48時間における発育状態を対照と比較観察した.

**キノンに対する表面活性剤の協力作用** 滅菌したプイオン (pH 7.2) に滅菌したキノンを無菌的に溶かしその濃度が  $5 \times 10^{-2}$ ,  $2.5 \times 10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $2 \times 10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $4 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  になる様にする. 之に表面活性剤を  $5 \times 10^{-2}$  の濃度に加えて滅菌した プイオン (pH 7.2) の夫々等量を加えて キノンの濃度を  $1 \times 10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $2 \times 10^{-4}$ ,  $4 \times 10^{-4}$ ,  $6 \times 10^{-4}$ ,  $8 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  とし (表面活性剤の濃度は  $1 \times 10^{-3}$  となる) 之に上記と同じ条件で接種, 培養しその発育状態を対象と比較観察した.

Table 1. Effect of Surface Active Agents for Antibacterial Action of Quinones.

| Microbes    | <i>Staphylococcus aureus</i> |   |          |   |          |   |        | <i>Bacillus subtilis</i>   |         |   |    |   |      |  |
|-------------|------------------------------|---|----------|---|----------|---|--------|--|---------|---|----|---|------|--|
|             | Quinones                     |  |          |  |          |  |        |  |         |  |    |  |      |  |
| S. A. A. hr |                              |   |          |   |          |   |        |  |         |   |    |   |      |  |
|             | 24                           | 1,000   | 1*       | 20,000  | 1*       | 1,000   | 1*     | 5,000  | 1*      | 20,000  | 1* | 1,000   | 1*   |  |
|             | 48                           | 1,000   | 1        | 10,000  | 1        | <1,000  | 1      | 1,000  | 1       | 10,000  | 1  | <1,000  | 1    |  |
| Emulgen     | 24                           | <100  | >100,000 | >100,000  | 60,000   | 3x  | 80,000 | 8x   | >20,000 | 100,000   | —  | 100,000   | —    |  |
| 106         | 48                           | <100  | >100,000 | >100,000  | 40,000   | 4x  | 5,000  | >5x  | 100     | 100,000   | —  | 100,000   | —    |  |
| Emulgen     | 24                           | <100  | 10,000   | 10x   | 60,000   | 3x  | 1,000  | 1x   | <100    | 20,000  | 4x | 60,000  | 3x   |  |
| 210         | 48                           | <100  | 1,000    | 1x  | 20,000   | 2x  | 1,000  | >1x  | <100    | 1,000   | 1x | 10,000  | 1x   |  |
| Emulgen     | 24                           | <100  | 1,000    | 1x  | 40,000   | 2x  | 1,000  | 1x   | <100    | 5,000   | 1x | 10,000  | 1/2x |  |
| 408         | 48                           | <100  | 1,000    | 1x  | 10,000   | 1x  | 1,000  | >1x  | <100    | 1,000   | 1x | 10,000  | 1x   |  |
| Emasol      | 24                           | <100  | 1,000    | 1x  | 20,000   | 1x  | 1,000  | 1x   | 1,000   | 100,000   | —  | 100,000   | —    |  |
| 110         | 48                           | <100  | 1,000    | 1x  | 20,000   | 2x  | <1,000 | 1x   | 500     | (60,000)  | —  | 100,000   | —    |  |
| Emasol      | 24                           | <100  | 10,000   | 10x   | >100,000 | >5x   | 1,000  | 1x   | 1,000   | 100,000   | —  | 100,000   | —    |  |
| 1130        | 48                           | <100  | 1,000    | 1x  | 20,000   | 2x  | <1,000 | 1x   | 500     | (10,000)  | —  | 100,000   | —    |  |

\*Increasing ratio (Standard: Each Quinone=1).  $1 \times 10^{-3}$  conc. of surface active agent was added to each Quinone. S, A, A.=surface active agent.

(1) 赤木, 広瀬, 渡辺, 小瀬: 本誌. 4 35, (昭29) (2) 林: 薬学 4, 60 (1950) (3) Larson: J. Infectious Disease 25, 41 (1919) (4) Berczeller: Biochem. Z., 66, 202 (1924) (5) Traube, Somogyi: Biochem.

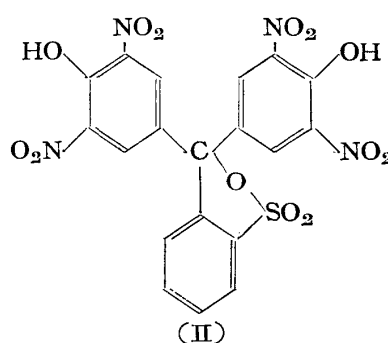
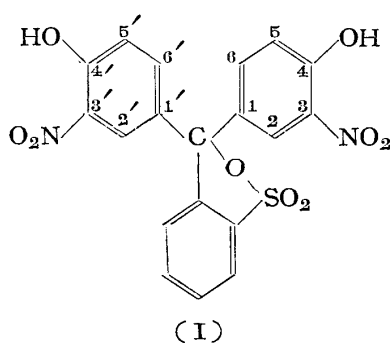
Z., **120**, 96 (1921) (6) Valko : Anual. N. Y. Acad. **46**, 451 (1946) (7) Hotchkiss : Anual. N. Y. Acad., **46**, 479 (1946) (8) Alexander, Tomlinson : Surface Chem. Res. Suppl., 317 (1947) (9) 岡崎, 河口 : 第6回日本薬学大会講演 (昭28.4) (10) 小沢, 榎本 : 薬誌. **73**, 754 (昭28) (11) 西郷, 原, 飯盛 : 第7回日本薬学大会講演 (昭29.4) (12) Bliss, Warth ; Ann. N. Y. Acad. Sci., **53**, 38 (1950) (13) 美間 : 化学の領域. **7**, 693 (1953) (14) Youmans. A. S, Youmans G. P. ; J. Bact., **56**, 245 (1948)

長瀬雄三, 松本 潮, 佐竹幸夫 : Phenolsulfonphthalein のニトロ化について  
3,3'-Dinitrophenolsulfonphthalein の合成

Yūzō Nagase, Ushiho Matsumoto and Yukio Satake : On the Nitration of Phenolsulfonphthalein. Synthesis of 3,3'-Dinitrophenolsulfonphthalein.

著者等はニトロフェノール類, ニトロフタレイン類の水銀化研究の原料の一つとして, 又 pH 指示薬としての適用性を検討する為に Dinitrophenolsulfonphthalein (I) の合成を試みた. この際得られた二三の知見と共にその合成法を報告する.

対応する Phenolphthalein, Fluorescein に於ては夫々並びに テトラニトロ体が知られており, Phenolsulfonphthalein に就ては先にそのニトロ化によつて 3,3',5,5'-Tetranitrophenolsulfonphthalein (II) が合成せられているが,<sup>1)</sup> 3,3'(od. 5,5')-Dinitrophenolsulfonphthalein (I) はモノ並びにトリニトロ体共々未だ報告されていない.



White 等<sup>1)</sup> は Phenolsulfonphthalein を濃硫酸中濃硝酸の大過剰でニトロ化してテトラニトロ体 (II) を得ている. Fluorescein の場合は, 大過剰及び相当過剰 (計算量の5倍程度) の発煙硝酸で冷時同様にニトロ化して, 夫々テトラ並びにジニトロ体が得られる事が報告されている.<sup>2)</sup> 著者等は先づ濃硫酸中 Phenolsulfonphthalein を冷時 (0~5°) 次の如き条件でニトロ化した時の反応成績体を検討した.

1. 計算量の 5.5 倍の発煙硝酸 (S.G. 1.52) によるニトロ化.
2. 計算量の 2.7 倍の発煙硝酸 (S.G. 1.52) によるニトロ化.

1) E. C. White, S. F. Acree: J. Am. Chem. Soc., **41**, 1206 (1919).

2) J. T. Hewitt, B. W. Perkins: J. Chem. Soc., **77**, 1326, 1328 (1900); A. V. Baeyer: Ann., **183**, 30 (1876) 参照.