69. 金子太郎: ナフタリン系化合物の醫藥品としての應用研究 (第六報)
防腐劑及殺菌劑としての研究 (其一)Taro Kaneko: Researches on Naphthalene Compounds as Medicines. VI.
(Kobe Women's College of Pharmacy)

H. Bechhold の實驗によれば¹⁾ Phenol にハロゲンを置換せば殺菌力は著しく増強さる。例へば Trichlorphenol の殺菌力は Phenol の 25 倍となる。依つて Naphthol に於いてもクロール化は當然殺菌力の増強を豫想せしむ。Bromnaphthol 類及び 2・3 種の Chlornaphthol 類につきては既に Bechhold が試験し想像通り有効なることを報告せり。

近時飲食物を長期保存する目的にて防腐劑を使用せんとする傾向盛となりつゝあれど一般に防腐劑は人體に對し毒性強きもの多し。ベタナフトールは防腐力強けれど高等動物に對する毒性も亦強し。然るに驅蟲藥としての研究の結果²⁾ クロールナフトールは高等動物に對する毒性少かりし故ナフトールのハロゲン誘導體中未だ殺菌藥、防腐藥として研究され居らざる化合物及びそれ等のエステル類の微生物に對する毒性を探究することは無意義ならず。

クロールナフトール類の醬油黴に對する防黴力をみるに(第一表) 4-Chlor-1-oxynaphthalin, 1,3-Dichlor-2-oxynaphthalin, 1-Chlor-2-oxynaphthalin 及び特に 1-Chlor-2-oxynaphthalinacetat は著しき防黴力を有す。今是等を現在最もよき防腐劑の一と認めらるる p-Oxybenzoesäureester 類と比較するに第二表に見る如く 1-Chlor-2-oxynaphthalinacetat 最も防黴力強く p-Oxybenzoesäureäthylester の 10 倍なり、而もその毒性は驅蟲藥としての研究に於ける實驗結果の示す如く³⁾ マウスを使用し試験せるところによれば 2.2g/kg にて Salicylsäure の 0.5g/kg, Phenol の 0.003g/kg⁴⁾ より遙かに低くパラオキシ安息香酸エチルエステルの 5g/kg⁵⁾ には及ばざるもその防黴力よりすればパラオキシ安息香酸エチルエステルの $\frac{1}{10}$ にても充分効力を發揮し、殆んど異味異臭を伴はず、又その製造も比較的安價容易なるを以て 1-Chlor-2-oxynaphthalinacetat はパラオキシ安息香酸エチルエステルに優り充分實用價值あるものと認定し得。

醬油黴に對するクロールナフトール系化合物の防黴作用はかくの如きも微生物に對する發育阻止作用は同一藥劑にても微生物の種類によりて差異あるべきに依り、球菌、桿菌有芽胞菌、糸狀菌の夫々一、二種 (Staphylococcus aureus, Bacterium coli, Bacterium subtilis, Bacterium vulgatus, Penicillium notatum 及び Aspergillus glaucus)* を選び前の試験にて防黴力強かりしナフトールのクロール誘導體につき微生物發育阻止力を試験せり。(第三表)

今ナフトールにクロールの置換されたる數と微生物發育阻止最大稀釋度との關係をグラフにて示せば次の如くクロールの置換は微生物發育阻止力を増大するも 1 原子の置換を以て最大としクロール置換數の増大に伴ひ殺菌力は減少す。又水酸基の存在は絶対に必要にしてケト化合物は殺菌力殆んどなし。

1,2-naphthochinon 及び 1,4-naphthochinon のクロール置換體に於いては(第四表) Staphylococcus aureus, Bacterium coli, Bacterium subtilis 等に對して 2-Chlornaphthochinon (1.4) が 1:500~1,000 の稀釋度にて微生物發育阻止作用を示せるの他は何れも 1:500 以上の稀釋度にては微生物の發育を阻止せず。Bacterium vulgatus に對してもクロールナフトールに比すれば著しく作用弱し。然しながらこの場合に於いてもナフトール類に於けると同様に Naphthochinon のクロール置換は僅少なながらも微生物發育阻止力を増大又は發揮するに至る。而してクロールの 1 置換體が最大を示し 1,2-Naphthochinon 系よりも 1,4-Naphthochinon 系の方が強き作用を示す。然れども最も強き効力を示す 2-Chlornaphthochinon (1.4) と雖もクロールナフトールに比すればその殺菌作用は遙かに弱く、而もマウスに對する毒性極めて強き故 (皮下注射致死量 0.12 g/kg) 殺菌劑として Naphthochinon の

1) H. Bechhold: Z. physiol. Chem. 47, 174 [1906]

2), 3) 緒方, 金子: 本誌 64, 246 [昭 19]

4) Chassevant, Garnier: A. E. P. T. 1493 [1905]

5) K. Schübel: Münch med. Woch. 77, 14 [1930]

*) これ等菌株は阪大黴研及び阪大工學部醱酵化學教室より分譲せられたるものにして好意に對し深謝す。

クロール化物は不適當なり。以上の結果を綜合すれば芳香族化合物にクロールの置換することは化合物が殺菌性を帯ぶることについての 絶対必須の條件にあらずしてクロール置換は水酸基の有する殺菌性を補強するに過ぎざるものと云ふべく従つて多クロール置換に於いては恐らくはその物理的性質の變化するために却つて殺菌力を低下し、又ヒノン系クロール置換體の殺菌力弱きこともこれによつて理解せらる。又 1,2-Naphthochinon 系のものが 1,4-Naphthochinon 系のものよりも殺菌力弱きことは蛔蟲に對するこれ等化合物の毒性の強弱と一致する處あり。これ等の事實より綜合考察すれば高等動物に對し毒性少き殺菌劑につきてその驅蟲性を檢索すれば將來必ずやそれ等のうちより優秀なる驅蟲藥を發見し得べく、化合物に對する殺菌性の試験は驅蟲藥の檢索上意義ありとなす。

實 驗 之 部

市販の醬油に水を加へて稀釋し（比重 1.11）これを 40cc づつ多數の三角コルベンに取り、之に濾過せる微醬油を夫々 10cc づつ加へ之に檢體を溶解せしめ各種濃度の檢液を製す。⁶⁾ 紙帽を附し室内（7~8 月）に放置し微が發生し表面を覆ふに至る迄の期間の長さを比較せり。

第一表 微發生迄に要する日數（實驗日數 1 月半）

檢 體 名	0.01 %	0.005 %	0.0025 %
檢 體 濃 度			
1-Chlor-2-oxynaphthalin	微 發 生 せ ず	30日	3日
1-Chlor-2-oxynaphthalinacetat	微 發 生 せ ず	微 發 生 せ ず	20
" — benzoat	3 日	3	3
" — carbonat	3	—	—
" — äthylcarbonat	7	3	—
" — glukuronsäure	3	—	—
4-Chlor-1-oxynaphthalin	微 發 生 せ ず	40日	5
Pentachlor- β -ketohydronaphthalin	3	—	—
1,3-Dichlor-2-oxynaphthalin	微 發 生 せ ず	8日	3
1,3,4-Trichlor-2-oxynaphthalin	4	—	—
2,3,4-Trichlor-1-oxynaphthalin	3	—	—
Hexachlor- β -ketohydronaphthalin	3	—	—
Tetrachlor- β -ketohydronaphthalin	3	—	—
Phenol	6	4	—
Salicylsäure	10	3	3
β -Naphthol	微 發 生 せ ず	20	3
p-Oxybenzoesäurebutylester	微 發 生 せ ず	7	3
p-Oxybenzoesäureäthylester	6	3	3
對 照	3	3	3

以上の結果より見れば 1-Chlor-2-oxynaphthalinacetat は防黴力最も強く次に 4-Chlor-1-oxynaphthalin, 1-Chlor-2-oxynaphthalin, 1,3-Dichlor-2-oxynaphthalin 等なり。

これ等有効なりし化合物の防黴力を各檢體の各濃度に 於ける t/c *) の平均値につきパラオキシ安息香酸エステルのそれと比較すれば、

第 二 表

檢 體 名	t c	防黴力	檢 體 名	t c	防黴力
1-Chlor-2-oxynaphthalin	3600	4.5	β -Naphthol	2600	3.25
" — acetat	8000	10.0	Salicylsäure	930	1.16
4-Chlor-1-oxynaphthalin	5000	6.25	p-Oxybenzoesäurebutylester	1400	1.75
1,3-Dichlor-2-oxynaphthalin	1600	2.0	" — äthylester	800	1.0

6) 藤川：衛生化學 9, 262. *) c=濃度% t=有効期間（微發生するまでの日數、40日以上は未實驗）

但, p-Oxybenzoësäureäthylester の防黴力を 1 とす.

(2) ナフトール及其近似體のクロール誘導體による各種微生物に對する發育阻止力試験 Staphylococcus aureus, Bacterium coli, Bacterium subtilis, Bacterium vulgatus の培養基としては Bouillon を使用し, Penicillium notatum 及び Aspergillus glaucus は葡萄糖を加へたる Bouillon を使用し, これ等に檢體を溶かし Staphylococcus aureus 及び Bacterium coli は 37~40°, 他は何れも 28~30° にて培養, 24 時間後培養基濁濁の有無により微生物の發育阻止せられたるや否やを檢せり. 檢體は 0.2, 0.12, 0.1, 0.07, 0.05, 0.03 %……等順次稀要せる Bouillon 溶液を作り滅菌後之に夫々の微生物 Bouillon 培養液 1 滴づつ加へ前記適温にて孵卵器中培養せり. 又クロール導入に依る微生物發育阻止力の影響を見る目的にて α -Naphthol 及び β -Naphthol についても發育阻止力を試験せり.

第三表 微生物發育阻止最低濃度 %

檢體名 微生物名	Staphylococcus aureus	Bacterium coli	Bacterium subtilis	Bacterium vulgatum	Penicillium notatum	Aspergillus glaucus
α -Naphthol	0.05	0.07	0.05	0.01	0.02	0.01
β -Naphthol	0.1	0.1	0.07	0.02	0.05	0.03
4-Cl- α -Naphthol	0.007	0.01	0.01	0.005	0.005	0.005
1-Cl- β -Naphthol	0.03	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01
4-Cl- α -naphtholacetat	0.007	0.007	0.01	0.005	0.005	0.005
1-Cl- β -naphtholacetat	0.01	0.007	0.01	0.005	0.007	0.005
2,4-Dichlor- α -naphthol	0.05	0.07	0.05	0.03	0.02	0.02
1,3-Dichlor- β -naphthol	0.05	0.07	0.07	0.05	0.02	0.02
2,3,4-Trichlor- α -naphthol	0.12	0.1	0.2	0.1	0.1	0.05
1,3,4-Trichlor- β -naphthol	0.2	0.2	0.2	0.1	0.05	0.05
Pentachlor- α -keto-hydronaphthalin	>0.2	>0.2	>0.2	>0.2	>0.2	>0.2
Pentachlor- β -keto-hydronaphthalin	>0.2	>0.2	>0.2	>0.2	>0.2	>0.2

(3) ナフトヒノンのクロール置換體に依る微生物發育阻止試験

第四表

檢體名	Naphthochinon(1.2)	“(1.4)”	3-Chlor-naphthochinon(1.2)	2-Chlor-naphthochinon(1.4)	3,4-Dichlor-naphthochinon(1.4)	2,3-“(1.4)”
微生物發育阻止最低濃度%	>0.2	>0.2	0.2	0.1	>0.2	0.2

神戸女子藥學專門學校(昭和 23 年 6 月 28 日受理)

Summary

Antiseptic power of chloronaphthols against soy sauce were tested and it was found that 4-chloro-1-hydroxynaphthalene and 1-chloro-2-hydroxynaphthalene acetate possessed strong antiseptic power which were far stronger than that of p-hydroxybenzoic acid esters. Growth inhibitory action of chloronaphthols against various microorganisms were tested and it was found that substitution by chlorine in naphthol increased such inhibitory action but the number of substituent was limited to one atom which imparted maximum action and the increase of chlorine atoms decreased germicidal strength. Although substitution with chlorine atom increased germicidal action, polysubstituent of chlorine and keto-compounds in which OH has been oxidized, are assumed to possess decreased germicidal action due probably to changes in physical properties. It has been found that the germicidal and anthelmintic properties of a compound went more or less in parallel, so that, if a compound having germicidal powers but having weak toxicity against higher animals could be found, it might be possible to find an excellent anthelmintics among them.

(Received June 28, 1948)