Moreover, isofarnesic acid, an isomer of farnesic acid which is a sesquiterpenic acid found in nature, was synthesized from citronellal. Antibacterial activities of this compound were compared with that of *l*-rhodinic acid to which iso-farnesic acid is structurally similar.

104. 故浅野三千三, 諸江辰男, 本松ひろ子: α 及 β 位にテルペンル・フェニル基を有する脂肪酸類の抗菌作用について 脂肪酸類の抗菌性について(第6報)

(Late) Mitizo Asano, Tatuō Moroe and Hiroko Motomatsu: Antibacterial Action of Fatty Acids. VI. Antibacterial Action of Fatty Acids with Terpenyl or Phenyl Groups in α - and β -positions.

(Chemical Department, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo).

浅野, 諸江, 爲政, 本松は第4報, 第5報に於いて枝鎖脂肪酸類の化学構造と抗菌性との関係について知る爲 α 及 β の位置にテルペンル基(A群)及フェニル基(B群)を有する多数の脂肪酸を合成した. 本報に於いてはこれら合成脂肪酸の黄色葡萄状球菌, 鳥型結核菌, 大腸菌に対する發育阻止作用を検した結果を記載する.

抗菌試験用培地 黄色葡萄状球菌, 大腸菌の場合はブイヨン, 鳥型結核菌の場合は Lockemann-Block¹⁾の合成培地を用いた. 但し本試験に於てはこの合成培地のアミノ窒素源をグリコロールの代りにアスパラギンを用いたが之は前者よりも後者の方が實驗の結果鳥型結核菌の發育度が早いのである. 試験脂肪酸はすべてナトリウム鹽とし各培地を加え原液をつくり之を倍數稀釋法によつて 5cc の稀釋系列(第1表)をつくつた. Lockemann-Block 合成培地の組成は次の通りである.

Na_2HPO_4	1.5g	左記の混合液を N-苛性ソーダで PH 7.0 に修正後短時間煮沸し温時瀝過して使用する.
KH_2PO_4	2.0	
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	1.25	接種菌 黄色葡萄状球菌(寺島株), 大腸菌は研究室にて培養せるもの, 鳥型結核菌は東大醫學部生化学教室三浦義彰氏より分與を受けたものをグリセリンブイヨン寒天培地に一週間培養しそのうち最も發育の良好なものを選び菌苗 10mg につき 1 cc の培養液を加へ乳鉢にて均等に混ぜた白濁液をツベルクリン用注射
$2[\text{C}_3\text{H}_4(\text{OH})(\text{COONa})_3] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$	1.25	
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	0.005	
Asparagin	2.5	
Glycerin	12.5cc	
Aq. dest.	500cc	

器で一滴づつ(約 0.4mg)接種する. 接種後はよく振盪して培養する.

判定 葡萄状球菌, 大腸菌は接種後 24 時間で培養液の混濁度で判定し鳥型結核菌は接種後 7 日目に表面に菌膜の生成の有無を觀, 毎回 p,p'-デアミノデフェニルスルフォンの稀釋系列を對照して判定した.

第1表 α 及 β 位にテルペンル(A群), 及フェニル(B群)を有する脂肪酸類の抗菌作用

	A群化合物 $\text{R}_1\text{CH}(\text{R}_2)\text{COOH}$		發育抑制最大稀釋度		
	R_1	R_2	葡萄状球菌	鳥型結核菌	大腸菌
1	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21} \cdot (\text{dihydrocitronellyl})$	4,000	16,000 ($<1,000$)	$<1,000$
2	$n\text{-C}_8\text{H}_7 \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21} \cdot (//)$	16,000	16,000	$<1,000$
3	$n\text{-C}_4\text{H}_9 \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21} \cdot (//)$	64,000	32,000 ($<1,000$)	$<1,000$
4	$\text{isoC}_5\text{H}_{11} \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21} \cdot (//)$	64,000	32,000	$<1,000$
5	$\text{C}_8\text{H}_5 \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21} \cdot (//)$	32,000	16,000	$<1,000$
6	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21} \cdot (//)$	32,000	8,000	$<1,000$
7	$n\text{-C}_4\text{H}_9 \cdot$	$\text{C}_{10}\text{H}_{17} (\text{Geranyl})$	8,000	4,000	$<1,000$

1) Block: Helv. Chim. Acta: 27, 414 [1944].

8	$C_6H_5 \cdot C_{10}H_{17} \cdot (//)$	8,000	4,000	<1,000
9	$C_{10}H_{17} \cdot C_{10}H_{17} \cdot (//)$	<1,000	<1,000	<1,000
10	$CH_3 \cdot C_{10}H_{21} \cdot CH_2$	2,000	4,000	<1,000
11	$(CH_3)_2=C=CH \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2-CH=CH-C(CH_3)=CH-COOH$ (Isofarnesenic acid)	4,000	64,000 (<1,000)	<1,000
12	$(CH_3)_2=CH \cdot (CH_2)_3 \cdot CH(CH_3) \cdot (CH_2)_3 \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2-COOH$ (Hexahydrofarnesic acid)	<1,000	32,000	<1,000
13	$(CH_3)_2=C=CH \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2-CH_2COOH$	<1,000	4,000	<1,000
14	$(CH_3)_2=C=CH \cdot (CH_2)_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2COOH$ (13. Homorhodinic acid) (14. Rhodinic acid)	<1,000	<1,000	<1,000
B 群 化 合 物 名		葡萄状球菌	鳥型結核菌	大腸菌
1	α -Phenylpropioic Acid	10,000	<10,000	40,000
2	α -Phenylbutyric Acid	20,000	<10,000	80,000
3	α -Phenylcaproic Acid	20,000	<10,000	80,000
4	α -Phenylcapric Acid	40,000	<10,000	80,000
5	α -Phenylauric Acid	80,000	50,000	80,000
6	α -Phenylmyristic Acid	160,000	600,000 (<20,000)	40,000
7	α -Phenylpentadecic Acid	60,000	400,000	40,000
8	α -Phenylpalmitic Acid	20,000	300,000	40,000
9	β -Phenylpropioic Acid	10,000	<10,000	<10,000
10	β -Phenylbutyric Acid	10,000	<10,000	<10,000
11	β -Phenylcaproic Acid	10,000	<10,000	<10,000
12	β -Phenylcapric Acid	20,000	<10,000	<10,000
13	β -Phenylauric Acid	80,000	200,000	<10,000
14	β -Phenylmyristic Acid	160,000	400,000	40,000
15	β -Phenylstearic Acid	10,000	20,000	80,000
	p,p'-Diaminodiphenylsulfone		500,000	

實驗の結果は第1表に示したように A, B 兩群共に相當高い稀釋度で葡萄状球菌, 鳥型結核菌の發育を抑制した。大腸菌に對しても B 群化合物は可成りな抗菌力を有する。特に B 群の 6 即 α -フェニルミリスチン酸は 160~600,000 倍で葡萄状球菌, 鳥型結核菌の發育を阻止する。之は鳥型結核菌の對照として用ひた p,p'-ジアミノデフェニルスルフォン (5000,00倍) に比して更に高い抗菌力を有するものである。

今 A, B 兩群個々の場合についてみると

(1) A 群については鳥型結核菌と葡萄状球菌に對するその化學構造と抗菌力との關係は略同一の傾向を有しその抗菌力の極大點は C_{14} ~ C_{16} に存する。 α 位にテルペン基を有するもの (1~10) は β 位に同じ基を有するもの (11~15) より葡萄状球菌に對し高い抗菌性を示すが鳥型結核菌では逆の傾向を示す。又テルペン基に不飽和結合を有するものは飽和のものに比し低い抗菌性を示す。A 群で注目すべきは第四報で特にロゼン酸と類似構造をもつものとして合成した 11 が著者等の豫想した如く鳥型結核菌に對して相當に高い抗菌力を有することはこのものが天然に産するセスキテルペンアルコールの一種であるファルネソール $C_{15}H_{25}OH$, F_8 を酸化して得られるファルネセン酸 $C_{14}H_{23}COOH$, F_8 の異性體であることより之と同族關係にあるテルペン酸のロゼン酸の鳥型結核菌に對する抗菌性と云ふ問題に對しある示唆を與へるものと云へよう。大腸菌に對しては全般に見るべき効力はない。

(2) B 群化合物に就いては鳥型結核菌, 葡萄状球菌に對して同様な育向を示し α 位にフェニル基のあるものと β 位にあるものの兩者の差違は殆ど見られない。抗菌力の極大點は C_{20} 前後に存する。大腸菌に對しては α 位のは略同様に (40,000~80,000 倍) の濃度で發育を阻止するが β 位のものでは α 位のものに比して餘り明

らかでない. 6, 7, 8, 13, 14 の如き化合物が何れも 葡萄状球菌に對しても 高い抗菌性を示し特に鳥型結核菌に對しては何れも (200,000~600,000倍) と云ふ稀薄度で發育を抑制する事實は前述した如く p,p'-デアミノデフェニルスルフォンの(500,000倍)に比し優るとも劣るゝ効力あるものと思はれその實用的な價值も充分可能性があるように考へられる. Adams 等²⁾の行つた多數の枝鎖脂肪酸類の抗性菌に對する實驗報告に於てもかかる高い稀薄度で發育阻止をなすものは見當らない. α -フェニルミリスチン酸の動物試験は目下續行中であるが他日報告の機會あるものと思はれる. 尚脂肪酸の抗性菌に對する抗菌力が培養液に動物血清を添加することに依り低下する事實³⁾に鑑み馬血清を 0.5% 加へた Lockemann-Block 合成培地で特に A 群 1, 3, 11, B 群 6, 12 について鳥型結核菌に對する試験を行つた. その結果は第一表の括弧内に示す如く何れも 抗菌性は著しく低下する. この事實について Dubos 等は脂肪酸がアルブミンとコンプレックスをつくることによるものとして居るがこの點については吾々も尙詳しく研究し度いと思つて居る.

以上の結果を要するに α 及 β 位にテルペニル基, フェニル基を導入した枝鎖脂肪酸は葡萄状球菌, 鳥型結核菌に對し何れも相當に高い抗菌力を有し而もそれがある一定の炭素數を中心として消長を示すことは先に吾々が報告した事實と良く一致することは興味深い. 特に B 群の α -フェニルミリスチン酸が葡萄状球菌, 鳥型結核菌に對しこの種脂肪酸としては特異的に高い抗菌性を示す事實は注目に値する.

終りにのぞみ本研究中鳥型結核菌に關する試験について 東大醫學部生化學教室三浦義彰氏, 同立地科學研究所柴田承二博士に種々御教示にあつかつた. 茲に厚く感謝の意を表する.

東京大學傳染病研究所第七研究部

Summary

Antibacterial properties of fatty acids possessing terpenyl (A Group) and phenyl (B Group) radicals at α - and β -positions were tested, in vitro, against *staphylococcus* (Terashima strain), avian type *Mycobacterium tuberculosis* and *E. coli*. In A Group, α -butyldihydrocitronellylacetic acid (at 64,000 dilution) was effective in inhibiting growth of staphylococci and isofarnesic acid (at 64,000 dilution), against tuberculous bacilli. The maximum of antibacterial power in A Group is attained in compounds with C_{14} - C_{16} . In B Group, no difference could be observed in compounds having phenyl radical at α - or β -positions. The maximum of antibacterial power was shown in compounds with C_{20} to C_{22} , the highest inhibitory action against tuberculous bacilli being shown by α -phenylmyristic acid (at 600,000 dilution). Inhibition of growth of *E. coli* was shown by A Group compounds at 1,000 dilution or under, and by B Group compounds at 40,000 to 80,000 dilution. Efficacies of both A and B Group compounds were decreased by the addition of equine serum to the amount of 0.5%, the efficacy of α -phenylmyristic acid decreasing to 1/30.

2) Adams, Stanley : J. Pharmacol. 45, 121 [1932].

3) Dubos: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1946, 56.

150. 故浅野三千三, 爲政 脩, 本松ヒロ子: 脂肪酸類の抗菌性について(第7報)

黄色葡萄状球菌, 鳥型結核菌及び大腸菌の呼吸並びに脱水素酵素に對する枝鎖脂肪酸の阻害作用 枝鎖脂肪酸の抗菌機作について

(Late) Mitizo Asano, Osamu Tamemasa and Hiroko Motomatsu : Antibacterial Action of Fatty Acids. VII. Mechanism of Antibacterial Action of Branched-Chain Fatty Acids.

(Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo).

著者の一人浅野等はさきに或種の地衣脂肪酸が葡萄状球菌に對し抗菌力を有することを報告して以來¹⁾, 枝鎖脂肪酸の合成と抗菌性に關する研究に従事した²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. 抑々合成枝鎖脂肪酸の抗菌性に關しては Adams 等⁷⁾に

1) 醫學總覽 41, [1945]. 2) 同上誌 42, [1945]. 3) 未發表. 4) 本誌 69, 376. 5) 未發表
6) 本誌 69, 379. 7) J. Pharmacol. 45, 121 [1932].