U.D.C. 576.8.095.18:547.77

97. 野口照久, 桶田秀雄, 石田静子: Decanoylacetaldehyde 関連化合物の合成
及び抗菌性(第6報)¹⁾

アルキルピラゾール誘導体並びに関連異項環化合物の抗真菌性及び抗菌性

Teruhisa Noguchi, Hideo Okeda, and Shizuko Ishida: Syntheses and
Antimicrobial Properties of Related Compounds of Decanoylacetaldehyde.VI. Antifungal and Antibacterial Activities of Alkylpyrazole
Derivatives and the Related Heterocyclic Compounds.(Biochemical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo, and Research Laboratory,
Takaoka Factory, Nippon Soda Co., Ltd.)

Relationship between the chemical structure and antifungal or antibacterial activities of decanoyl and nonyl derivatives of various heterocyclic compounds, and derivatives of 3-nonylpyrazole, a hydrazine condensate of decanoylacetaldehyde, were examined. It has already been shown²⁾ that 3-nonylpyrazole possesses powerful antifungal, antibacterial, and antitubercular activities. The antimicrobial spectra become wider when a negative group, such as nitro and halogen, is introduced into the 4-position of these compounds, while the introduction of a positive group, such as the amino, results in the decrease of efficacy against the gram-positive bacteria but a slight increase of their effect against the gram-negative bacteria. The 5-amino derivative seems to be somewhat stronger in effect than the 4-amino compound, while derivation to the pyrazolone results in the decrease of efficacy.

(Received December 20, 1955)

著者等は前報^{2,3)}においてどくだみ (*Houttuynia cordata* T.) に含有せられている有効成分デカノイルアセトアルデヒド及びそのヒドラジン縮合体である 3-ノニルピラゾールを中心とした関連化合物について、それらの化学構造と抗真菌性及び抗菌性について論じた。

本報においてはその後小菅らによつて合成されたデカノイル置換化合物, 各種異項環のノニル置換体, 更に 3-アルキルピラゾールの側鎖アルキル置換体 (炭素数偶数のもの) 並びに 3-ノニルピラゾールの各種塩類について, また 3-ノニルピラゾールの 4 位及び 5 位置置換体についてそれらの化学構造と抗真菌性及び抗菌性について, 二三の知見を得た。

Table I は上記関連化合物の猩紅色白癬菌 (*Tr. purpureum*), 黄色ブドウ球菌 (*Staph. aureus* FDA 209P), 結核菌 (*M. tuberculosis* H607, *M. tuberculosis* A-22) 等各種の菌に対する薬効を最小発育阻止濃度 (γ/cc.) で示したものである。

デカノイル置換体においてはどくだみに含まれる有効成分のデカノイルアセトアルデヒド酸性亜硫酸ソーダ附加体が白癬菌, ブドウ球菌に 4 万倍, 鳥型菌に 20 万倍希釈度で有効の他は, 2-アミノメチルピリミジン, 5-アミノジメチルイソオキサゾール及びスルファニルアミドの各デカノイル置換体は余り有効でなかつた。ピラゾール環以外のノニル異項環化合物においても, 結核菌に 10~20 万倍希釈濃度でその発育を阻止し, 他の菌にも相当有効である。殊にノニルピリミジンの場合は 2 位のアミノ基がメチル基で置換されると白癬菌に対し 10 倍も強力になり他の菌に対しても数倍増強された。デカノイルアセトアルデヒドにフェニルヒドラジンまたはチオセミカルバチドでピラゾール環を作つたノニル置換体はその効力微弱である。このことは 1 位のイミド水素原子の

1) 第5報: 小菅, 桶田, 油谷, 伊藤, 小坂: 本誌 74, 1086(1954)。

2) 野口, 桶田: 本誌 76, 386(1956)。

3) 野口, 桶田: 本誌 76, 390(1956)。

† 上記の化合物の一部についての *Tr. interdigitale* 及び *St. aureus* に対する抗菌性については第5報¹⁾に報告済み。

Table I. Fungistatic and Bacteriostatic Activity of Decanoylacetaldehyde and Allied Compounds against *Trichophyton purpureum*, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Mycobacterium tuberculosis typus humanus* H 607 and A-22 *in vitro*

Allied compounds	Min. inhibitory concn. (γ /cc.)			
	<i>Tri.</i> <i>purpureum</i>	<i>St. aureus</i> FDA 209 P	<i>M. tuberc.</i> H 607	<i>M. tuberc.</i> A 22
Decanoyl derivatives :				
$C_9H_{19}COCH_2CHONaHSO_3$	25.0	25.0		5.0
	500.0	—	—	1000.0
	250.0	250.0	125.0	500.0
	500.0	—	—	1000.0
Nonyl derivatives :				
	250	—	10	500.0
	25.0	100.0	5.0	10.0
	1250	—	—	1000
	1000	—	—	500
	10.0	50.0	5.0	12.5
	25.0	5.0	—	5.0
3-Alkylpyrazole				
C_nH_{2n+1} 				
n				
4 Butylpyrazole	100.0	500.0	250.0	250.0
6 Hexylpyrazole	25.0	50.0	12.5	50.0
8 Octylpyrazole	5.0	10.0	5.0	5.0
10 Decylpyrazole	//	1.25	0.5	1.0
9 Nonylpyrazole	2.5	1.0	0.5	1.25
Salts of Nonylpyrazole :				
Free base	2.5	1.0	0.5	1.25

Hydrochloride	2.5	1.0	1.0	1.25
Sulfate	//	//	1.25	//
Nitrate	//	//	//	//
Citrate	//	2.5	2.5	2.5
Tartrate	5.0	//	//	//
Oxalate	//	//	1.25	5.0
Picate	//	//	1.0	2.5
Acetate	2.5	//	2.5	1.25

3-Nonylpyrazole-4-substitution:

R:

-NH ₂	50.0	50.0	25.0	50.0
-NO ₂	2.5	2.5	1.25	1.25
-Cl	//	//	1.0	//
-Br	//	//	//	//

5-Substituted 3-Nonylpyrazole:

5-NH ₂	25.0	12.5	50.0	25.0
$\text{C}_9\text{H}_{19}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array} \text{N}$	500.0	—	100.0	500.0

Control:

Sulfathiazole	—	500.0	100.0	5.0
Isonicotinic acid hydrazid			0.5	10.0
Pentachlorophenol-Na	2.5	1.0		

行う ketimine-enimine tautomerism⁴⁾ をアリール基等の置換で障害されることによって効力が減退されるのではないかと推定できる. またノニルピラゾールの 1 位 N を O に換えてノニルイソオキサゾールによるとその効力は約 1/10 に減退する. 3-アルキルピラゾールについては第 4 報³⁾ にもその側鎖アルキル基の炭素数奇数のものを主として報告したが, 本報では偶数のものについてその効力を示した. 奇数においては炭素数 9 のノニルピラゾールが最高の効力を示すが, 偶数においても炭素数 10 のデシルピラゾールが最高であり, いずれの菌に対しても相当の効果を示したが, 殊に人型結核菌には 200 万倍の希釈度で有効であつた. ノニルピラゾールの溶度及び安定性を増して薬効の増強を計るため, 各種の塩類についてもその薬効を検討したが, 遊離塩基のものと大差ないか, 或いは減退するものが多かつた. 3-アルキルピラゾールは 4 位においてカチオノイド置換を起し易く, しかも対称共鳴のため安定化する. 故に 3-ノニルピラゾールは硝化またはハロゲン化によつてニトロ体及びハロゲン体が得られる. 4 位置換基の抗菌性に及ぼす影響は興味あるもので陰性原子団のニトロ及びハロゲン置換体のものは効果を存続するが, 陽性原子団のアミノ基が導入されると効果は減退する. 3-ノニルピラゾールの 5 位アミノ置換体は 4 位のものに較べてやや効力を有するがピラズロンになると減退する.

近年本邦においても真菌症に対する化学療法剤の出現が強く期待されており, これらノニルピラゾール系のもも有望と考えられる故, 各種の皮膚糸状菌に対するピラゾール誘導体の抗黴スペクトルを検討し, その成績を Table II に示した. ピラゾール類に対する各種糸状菌の感受性を $\gamma/\text{cc.}$ で示したもので, いずれも 20~40 万倍希釈濃度で相当の効果を示している.

更に他の細菌に対する抗菌スペクトルをみるため Table I より興味ある化合物を選び培養実験を行つた. その

4) A. A. Morton: "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" 62, 400(1946).

Table II. Fungistatic Spectrum of Substituted 3-Alkylpyrazoles
Incubation 7 days on Sabouraud-glucose broth at 23°

3-Alkylpyrazole	Min. inhibitory concn. (γ /cc.)			
	<i>Tr. interdigitale</i>	<i>Tr. purpureum</i>	<i>Ti. asteroides</i>	<i>Achorion gypseum</i>
$C_{10}H_{21}$ 	10.0	5.0	5.0	5.0
C_9H_{19} 	5.0	2.5	2.0	2.5
C_9H_{19} picrate	"	5.0	5.0	5.0
C_9H_{19} NO_2	"	2.5	2.5	2.5
C_9H_{19} Cl	"	"	5.0	5.0

Table III. Bacteriostatic Spectrum of Allied Compounds of Decanoylacetaldehyde
Incubation: 24 hrs. on broth at 37°

Species of bacteria	Min. inhibitory concn. (γ /cc.)						
	A	B	C	D	E	F	G
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	250	—*	0.5	2.5	50	2.5	100
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	—	—	—	50	100	50	100
<i>Diplo. pneumoniae</i>	—	—	—	100	—	100	—
<i>Coryne. diphtheriae</i>	—	—	—	100	—	100	—
<i>B. subtilis</i> PCI 219	—	—	1.0	1.0	1.0	1.0	—
<i>E. coli</i> N. I. H.	—	—	—	—	100	—	10
<i>Eberthella typhosa</i>	—	—	—	—	—	—	10
<i>Shigella dysent.</i> Ōhara	—	—	—	—	—	—	25
<i>Vibrio cholerae</i>	—	—	5	5	50	5	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	—	—	—	50	—	5
<i>Salmonella paratyphi</i> A	—	—	—	—	—	—	2.5
<i>Psudo. aeruginosa</i> B-12	—	—	—	100	—	100	100

* ineffective at 100 γ /cc.

成績を Table III に示すと、これらのノニル誘導体は比較的グラム陽性菌に有効で、グラム陰性菌にはコレラ菌を除き無効である。唯し第4報にも述べた如くノニルピラゾールは淋菌には10万倍であつた。4位に陰性原子団のニトロ基及びハロゲン原子が導入されると抗菌力は広範となり、逆にアミノ基が置換されるとグラム陽性菌に対する薬効は減ずる代りにグラム陰性菌に或る程度効果を發揮してくることを示している。

以上述べた如くノニルピラゾールを中心としたピラゾール系置換体はその有する抗真菌性は広範なスペクトルを有し、強力な作用を示している点から推定して、今後本系統の誘導体より新しい抗真菌剤の出現が期待し得ると考える。

本研究に終始御指導、御鞭撻を賜つた東大医学部島蘭順雄教授、伊藤四十二教授並びに各種菌株を御分与賜つた秋葉朝一郎教授及び順天堂大学医学部高橋吉定教授に対し謹んで感謝の意を表し、更に本研究の試料を合成下された金沢大薬学部小菅卓夫氏に御礼する。また本研究実施に当たり御鞭撻頂いた日本曹達株式会社大和田悌二社長、大我勝躬取締役並びに日比野工場長に厚く感謝する。

実 験 の 部

抗 菌 試 験 試験方法の概要は第2報²⁾に記載の方法に準拠した。*Tr. purpureum*, *Tr. interdigitale*, *Tr. asteroides* 及び *Achorion gypseum* などの真菌の培養は Sabouraud's glucose 液体培地に 23° で行い薬剤阻止濃度の判定は培養7日目の成績を以つてした。*Staph. aureus* その他の細菌の培養はブイヨンで行い、37°, 24時間培養後の最小阻止濃度を以つてその効力を判定した。結核菌はキルヒナー血清加培地に 37°, 5日間培養後の成績を以つて効力を判定した。

東京大学医学部生化学教室
日本曹達株式会社高岡工場研究部

U.D.C. 547.913 : 582.998 *Artemisia*: 615.778

98. 今井統雄, 池田信一, 田中喜一郎, 菅原眞一: カワラヨモギの精油に関する研究 (第1報*)
精油の抗カビ性 その1

Kaneo Imai, Nobukazu Ikeda, Kiichiro Tanaka, and Sin-ichi Sugawara :

Studies on the Essential Oil of *Artemisia capillaris* Thunb. I.

Antifungal Activity of the Essential Oil. (1).

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.**)

Essential oil of *Artemisia capillaris* Thunb. was found to have a specific and powerful growth inhibition and antifungal activity to pathogenic dermatophytes. Examination of the effect of metals, pH, and temperature on its antifungal potency revealed that the potency is reduced by long treatment at higher (over 100°) temperature, while the acid pH was found to effect gradual increase of potency with increasing acidity and decrease of potency on the alkaline side. No effect has been found in metals to the potency.

(Received December 21, 1955)

精油の抗菌性に関しては磯貝¹⁾, 小菅²⁾, 岡崎³⁾らの報告があるが、今回我々はカワラヨモギ *Artemisia capillaris* Thunb. の精油が顕著な抗カビ作用を有することを発見した。

カワラヨモギは河川の附近、砂地および海浜の砂場に多く自生する菊科の多年生草本で、その果実は生薬「茵陳蒿」と称し古来消炎性利胆剤⁴⁾あるいは駆虫剤⁵⁾として用いられて来た。

* 1954年4月日本薬学会第74回年会, 1955年日本薬学会12月第1例会講演。

** Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) 磯貝: Sci. papers Coll. of Gen. Education, Vol. 2, No. 1 (1952).

2) 小菅: 本誌 72, 1227 (1952).

3) 岡崎等: 本誌 70, 347 (1950) 以降一連の報告。

4) 湯川, 高野, 三善: 実験消化器病学 3, 1349 (1929).

5) 宮崎, 有馬: 特許 96956 (1932).