UDC 615.778.47 : 582.282.12

281. 平井邦夫：パラオキシ安息香酸エステル類の飲食物防腐剤としての研究 その2

p-オキシ安息香酸エステル類及びそれらのモノハロゲン誘導体の醤油に対する
防黴作用 (飲食物防腐剤の研究 第64報*)

Kunio Hirai : Antiseptics for Foodstuff. LXIV. Studies on Antiseptics of
Alkyl *p*-Hydroxybenzoates for Foodstuff. (2). Antifungal Action of
Alkyl *p*-Hydroxybenzoates and their Monohalogen Derivatives
against Soy Sauce.

(Kyoto College of Pharmacy)

Antiseptic action against soy sauce was tested with 32 kinds of esters and their monohalogen derivatives of *p*-hydroxybenzoic acid. The results obtained may be summarized as follows.

1) The greatest antiseptic action against soy sauce was shown by hexyl *p*-hydroxybenzoate.

2) Increase in antiseptic effect by the introduction of one halogen atom in the *ortho* position to the hydroxyl group in *p*-hydroxybenzoic esters was found only in lower alkyl esters and the effect was rather found to decrease in higher alkyl esters.

3) Amyl ester of the 3-chloro compound, butyl ester of the 3-bromo compound, and propyl ester of the 3-iodo compound showed the strongest antiseptic action. Maximum effect was found in chloro, bromo, and iodo derivatives with one less methylene group.

(Received May 22, 1957)

Cavill, Vincent¹⁾ は *Aspergillus* 等の黴類に対する *p*-オキシ安息香酸エステル類の防黴力をしらべた。その結果によるとメチルよりヘキシルエステルまではエステルを構成するアルキル基の炭素数の増加に応じて漸次効力の増大を示し、ヘキシルエステルで最大となりヘプチルエステルではヘキシルエステルと殆んど変わらない。

岡林²⁾ も *p*-オキシ安息香酸のメチル-, エチル-, プロピル-, ブチル及びアミルエステル類の *Aspergillus* 属及び *Penicillium* 属に対する抗黴力試験を行い、防黴力はアルキル基の長さに応じて増加することを観察した。著者は上記報告に準じて、エステルを構成するアルキル基の種類と醤油に対する防黴力との関係、並びに水酸基のオルト位に1個ハロゲンを導入した場合の防黴力に及ぼす影響を求める目的で研究を行つた。

一般に醤油黴と俗に称するものは、醤油の表面に産膜性酵母菌類が繁殖して形成した有黴の灰白色または黄褐色の厚い皮膜である。従つて醤油黴は病原微生物学上の黴とは全く異なるものである。

斎藤³⁾ は *Zygosaccharomyces japonicus*, *Pichia falinoza*, *Mycoderma* 属1種及び *Torula* 属1種計4種の産膜性酵母を醤油黴として分離した。ついで西村⁴⁾ は *Torula* 属8種, *Mycoderma* 属1種, *Pichia* 属2種計11種を、また高橋、湯川⁵⁾ は *Zygosaccharomyces japonicus* Saito, *Zygosaccharomyces salsa*, *Pichia* 属, *Mycoderma* 属等の産膜性酵母菌を、また石丸⁶⁾ は *Zygosaccharomyces japonicus* の変種6種を分離した。著者が今回実施したのは放置試験であるので、醤油に生えた黴は上記のものの混合物と一応考えられるが、代表的なものは *Zygosaccharomyces japonicus* である。

p-オキシ安息香酸エステル類の防黴作用 *p*-オキシ安息香酸エステル類の醤油に対する防黴力については黒野⁷⁾、石尾⁸⁾ による清酒に対する防腐作用並びに醤油に対する防黴作用に関する研究があるが、ヘキシルエス

* 本研究は、藤川福二郎：飲食物防腐剤の研究 (Fukujiro Fujikawa : Antiseptics for Foodstuff) の一部である。

1) G. W. K. Cavill, J. M. Vincent : J. Soc. Chem. Ind. (London) **66**, 175(1947).

2) 岡林 : 醸酵工学雑誌 **31**, 295(1953).

3) 斎藤 : 醸酵菌調査報告(1905).

4) 西村 : 内国税彙纂(1910).

5) 高橋、湯川 : 農学会報(1911).

6) 石丸 : 醸造(1934).

ル以上の高級エステル類についての研究が行われていないのでこの点を吟味した。

試験結果は Table I に示すように $C_1 \sim C_6$ の間ではエステルを構成するアルキル基の炭素数の増加に伴い防黴力も増大し、ヘキシルエステルにおいて最大に達する。さらにヘプチルエステルに至ると防黴力は多少減弱し、オクチルエステルにおいて急激に減弱する。

3-ハロゲン-4-オキシ安息香酸エステル類の防黴作用 Neisser, Tillmans⁹⁾ は *p*-クロル安息香酸は安息香酸に比較して防腐力が大きいことを報告し、また塚本¹⁰⁾ は酢酸エチルエステルとモノクロル酢酸エチルエステルの醬油に対する防黴力を比較し、クロル置換によつて効果が増大することを報告している。クロル化によつて効力の増大する例はその他にも多い。即ち藤川、中島¹¹⁾ は 4-アルキルレゾルシンにクロル 1 個導入した場合、醬油に対する防黴力は著るしく増強されることを報告し、藤川¹²⁾ はオルセリン酸エステル類にクロル 1 個導入し防黴力が強化されることを醬油について報告している。

また塚本¹³⁾ は脂肪酸のエチルエステルの α 位をブロム化した化合物では、もとの脂肪酸エチルエステルより醬油に対する防黴力が強化されると報告しており、藤川、中島¹⁴⁾ も 2,4-dioxydiphenylmethan の 4' の位置にブロム 1 個導入した場合は、醬油に対する防黴力を著しく増すことを経験した。かくのごとくブロム化による効力の増強の例はいくつかみられる。

しかしヨード化合物の防黴作用に関する報告は殆んどない。

一方 3-ハロゲン-4-オキシ安息香酸エステル類の防腐、防黴力に関する文献をみるに、Sabalitschka¹⁵⁾ の 3-クロル体の 2, 3 と Cavill¹⁶⁾ の少数の 3-ブロム体の防黴力試験の報告があるに過ぎない。

しかして著者は *p*-オキシ安息香酸エステル類にハロゲン即ちクロル、ブロム、ヨードを 1 個導入した場合醬油に対する防黴力に如何なる影響を与えるかハロゲンの影響を中心に吟味した。

実験結果は Table I に示すように、3-クロル-4-オキシ安息香酸エステル類においてはメチル-, エチル-, プロピル-, ブチルエステルはそれぞれクロル化によつて著るしくその効力の増大をみ、クロル化の意義が認められる。アミルエステルにおいてはクロル化によつても効力は変らないが、ヘキシル以上のエステルではかえつてクロル化によつて効力が減少する。またクロル体の防黴力はアルキル基が大きくなるに従つて増大するが、アミルエステルにおいて最大となり、ヘキシルエステル以上では効力は著しく減少する。

これを *p*-オキシ安息香酸エステル類の場合と比較すると、クロル体の防黴力はもとのエステル類よりメチレン基が一つ少ないエステルにおいて最大となる。

つぎに 3-ブロム-4-オキシ安息香酸エステル類においてはメチル-, エチル-, プロピル-, ブチルエステルはそれぞれブロム化によつて著るしくその効力を増強するが、アミル以上のエステルではブロム化によつてかえつて効力は減ずる。また上記ブロム体の防黴力はブチルエステルにおいて最大となり、アミルエステルに至りやや減少し、ヘキシル以上のエステルでは急激に減少する。

これを *p*-オキシ安息香酸エステル類の場合と比較すると、ブロム体の防黴力はもとのエステル類よりメチレン基が 2 つ少ないエステルにおいて最大となる。

また 3-ヨード-4-オキシ安息香酸エステル類はメチル-, エチル-, プロピルエステルはそれぞれヨード化によつて著るしく効力の増大をみ、ヨード化の意義が認められる。ブチルエステルはヨード化によつても殆んど変化なく、アミル以上のエステルにおいてはヨード化によりかえつて防黴力は減ずる。

つぎにヨード体の防黴力はプロピルエステルにおいて最大になりブチルエステルに至りやや減少し、アミル以上のエステルに至つては急激に減少する。

これを *p*-オキシ安息香酸エステル類の場合と比較すると、ヨード体の防黴力はもとのエステル類よりメチレン

7) 黒野, 岩下, 鳥山: 醸造試験所報告 **117**, 1(1933); 黒野, 岩下: 醸造試験所報告 **119**, 37(1934); 黒野, 岩下: 日本醸造協会雑誌 **30**, 38(1935). 8) 石尾, 遠藤: 衛生試験所彙報 **45**, 171(1935).

9) Neisser, Tillmans: Konserv, Ind. **319**, 328, 361(1926).

10) 塚本: 本誌 **71**, 403(1951).

11) 藤川, 中島, 藤井, 桂城: 本誌 **70**, 256(1950).

12) 藤川, 人長, 井上: 本誌 **74**, 1122(1954).

13) 塚本: 本誌 **71**, 408(1951).

14) 藤川, 中島: 本誌 **71**, 754(1951).

15) Sabalitschka: Apoth. Ztg. **43**, 670(1927).

16) G. W. K. Cavill: J. Soc. Chem. Ind. (London) **64**, 212(1945).

基が3つ少ないエステルにおいて最大となる。

Table I. Antifungal Action of Alkyl *p*-Hydroxybenzoates and their Monohalogen

Derivatives against Soy Sauce				
mg./110 cc				
HO- -COOCH ₃				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	3.5	4.5	4.5	4.5
3	〃	5.5	6	5.5
5	〃	6	7	7.5
7	〃	9	9.5	※
10	5.5	※	※	※
15	6	※	※	—
20	8	—	—	—
25	12	—	—	—
30	16	—	—	—
35	※	—	—	—
mg./110 cc				
HO- -COOC ₂ H ₅				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	3.5	4.5	4	4.5
3	4	5.5	6.5	7.5
5	5.5	12	※	※
7	7	※	※	※
10	※	※	※	※
15	※	—	—	—
20	※	—	—	—
mg./110 cc				
HO- -COOC ₃ H ₇				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	3.5	4.5	4	6
2	4	7.5	8.5	15
3	5.5	※	※	※
4	6	※	※	※
5	8	※	※	※
7	15	—	—	—
10	※	—	—	—
mg./110 cc				
HO- -COOC ₄ H ₉				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	4.5	5.5	6	3.5
2	5.5	18	15	6.5
3	25	※	※	※
4	※	※	※	※
5	※	※	※	—
mg./110 cc				
HO- -COOC ₅ H ₁₁				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	5	5.5	5	4.5
2	※	※	10.5	5.5
3	※	※	20	—
mg./110 cc				
HO- -COOC ₆ H ₁₃				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	※	4.5	4	3.5
2	※	6	6	4.5
3	※	7.5	—	—
mg./110 cc				
HO- -COOC ₇ H ₁₅				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	6	6	4	4
2	※	6.5	4.5	〃
mg./110 cc				
HO- -COOC ₈ H ₁₇				
X=H	X=Cl	X=Br	X=J	
1	4.5	4.5	3.5	3.5
2	5.5	5.5	4	〃

No antiseptics 3.5

note : Figure denotes days covering whole surface with molds.

※ denotes preventing the growth of molds for 30 days.

3-ハロゲン-4-オキシ安息香酸エステル類の醤油に対する防黴作用の総括

1) *p*-オキシ安息香酸エステル類の水酸基のオルト位にハロゲン1個導入した場合、もとのエステルより防黴力が増強されるのはクロル、ブロム、ヨードの各誘導体を通じてブチルエステルまでであつて、これより炭素数の多いアルキル基のものにあつてはかえつて防黴力が減少する。即ちハロゲンの導入は低級のエステル類においてのみ有意義である。

2) *p*-オキシ安息香酸エステル類ではヘキシルエステルにおいて防黴力が最大であるが、3-クロル体ではアミルエステル、3-ブロム体ではブチルエステル、3-ヨード体はノルマルプロピルエステルにおいてそれぞれ防黴力が最大となる。

ハロゲンの原子量がクロル、ブロム、ヨードと漸次大きくなるに従つてメチレン基が1個づつ少ないエステル類で防黴力が最大に達している点興味深い。

本研究にあたり終始御指導を賜つた高木誠司先生及び御指導並びに御校閲を賜つた京都大学薬学科鈴木友二教授に謹謝する。

実 験 の 部

p-オキシ安息香酸エステル類及び 3-ハロゲン-4-オキシ安息香酸エステル類の醤油に対する防黴作用 実験に供したエステル類：*p*-オキシ安息香酸のメチル、エチル、プロピル、ブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルエステル及びそれらのモノクロル、モノブロム、モノヨード化合物。

実験方法及び期間：著者等が従来実施してきた方法によつた。即ちボーメー 15° に希釈した防腐剤無添加の醬油 100 cc に、腐敗醬油 10 cc を添加し、これに試験すべきエステル類を 1 mg, 2 mg, …… 35 mg を正確に秤取して、それぞれ 1 cc のエタノールに溶解して試験醬油に添加する。よく振盪し、27~30° の孵卵器中で、微の発生状態を 30 日にわたつて観察し、防腐剤無添加のものを対照とした。

京都薬科大学

UDC 615.778.47 : 576.851.2/5

282. 平井邦夫：パラオキシ安息香酸エステル類の飲食物防腐剤としての研究 その 3

p-オキシ安息香酸エステル類及びそれらのモノハロゲン誘導体の抗菌作用並びに
大腸菌の呼吸に対する影響（飲食物防腐剤の研究 第 65 報*）

Kunio Hirai : Antiseptics for Foodstuff. LXV. Studies on Antiseptics
of Alkyl *p*-Hydroxybenzoates for Foodstuff. (3). Antibacterial Action
and Effect of Alkyl *p*-Hydroxybenzoates and their Monohalogen
Derivatives on the Respiration of *E. coli*.

(Kyoto College of Pharmacy)

p-Hydroxybenzoic acid esters and their monohalogen derivatives show increasingly strong antibacterial action against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* with increasing number of carbon atoms in the alkyl chain constituting the ester. Their action against *Escherichia coli* is much weaker than that against *Staphylococci* and *Bac. subtilis*. Introduction of a halogen in the 3-position of these esters was found to increase the antibacterial action against *Staphylococci* and *Bac. subtilis* but not so markedly. This introduction of halogen markedly increases respiratory inhibition in *Escherichia coli* and this effect is more marked in the lower members of the ester. The effect also differs according to the halogen atom introduced, the effect decreasing in the order of iodine, bromine, and chlorine.

(Received May 22, 1957)

Sabalitschka¹⁾ は *p*-オキシ安息香酸エステル類はフェノールよりも殺菌力、醗酵防止力が強いことを報じ、Nipa 研究所の研究者達²⁾ は *p*-オキシ安息香酸のメチル-, エチル-, プロピル- 及びブチルエステルなどの微生物の発育阻止に必要な最少有効濃度を求めている。またこの種のエステル類のハロゲン誘導体についての研究もいくつかある。即ち Sabalitschka³⁾ は 3-クロル-4-オキシ安息香酸エステル類のうちでメチル- よりアミルエステルまでの化合物について抗菌作用をしらべ、いずれももとのエステル類より抗菌力の増大を認めている。また Cavill⁴⁾ は 3-ブロム-4-オキシ安息香酸のメチル- 及びブチルエステルの抗菌作用をしらべ、ブロム化によつて抗菌力の増強を認めている。

著者は本報において防腐という観点より食品の腐敗にあずかる枯草菌、大腸菌及び化膿菌の一種である黄色ブドウ球菌を選び、これらの菌に対して *p*-オキシ安息香酸エステル類及びそれらのモノハロゲン誘導体の発育抑制作用を検討した。また著者は飲食物防腐剤の研究第 59 報⁵⁾ において *E. coli* K12-W 株の休止菌を用い、コハク酸を基質とした場合の酸素吸収に及ぼす *p*-オキシ安息香酸エステル類の影響について報告したが、本報では 3-ハロゲン-4-オキシ安息香酸及びそのメチルエステルについて酸素吸収に及ぼす薬物の影響並びにメチル-, エ

* 本研究は、藤川福二郎：飲食物防腐剤の研究 (Fukujiro Fujikawa : Antiseptics for Foodstuff) の一部である。

1) Sabalitschka : Pharm. Monatshefte 5, 235(1924).

2) Nipa Laboratories Ltd. Research Report (1951).

3) Sabalitschka : Apoth. Ztg. 43, 670(1928).

4) G. W. K. Cavill : J. Soc. Chem. Ind. 64, 212(1945).

5) 中島, 岡本, 田中 : 本誌 76, 850(1956).