	C ₈ H ₁₇	C ₁₉ H ₂₈ O ₃	74.96	9.27	74.70	9.56	134~136	y. N. L.
	C ₉ H ₁₉	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	75.43	9.50	75.28	9.30	135~137	y. N. B.
VII	CH ₃	C ₁₂ H ₁₀ O ₃	71.28	4.99	71.48	5.22	155	o. N. A.
	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₂ O ₃	72.21	5.59	72.39	5.73	84~86	n, o. N. A.
	C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	73.02	6.13	73.15	6.08	88~90	o. N. A.
	C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	73.75	6.60	73.96	6.90	68~69.5	o. Pl. A.
	C ₅ H ₁₁	C ₁₆ H ₁₈ O ₃	74.39	7.02	73.87	7.21	87~88	o. N. A.
	C ₆ H ₁₃	C ₁₇ H ₂₀ O ₃	74.97	7.40	74.84	7.65	81~84	o. Pl. A.
	C ₇ H ₁₅	C ₁₈ H ₂₂ O ₃	75.49	7.74	75.66	7.83	92~92.5	o. Pl. A.
	C ₈ H ₁₇	C ₁₉ H ₂₄ O ₃	75.97	8.05	76.13	8.29	85~86	o. Pl. A.
	C ₉ H ₁₉	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	76.40	8.34	76.50	8.43	91~93	o. Pl. A.

Formula : N があるものは semicarbazone.

Properties : o, orange, n, nearly, y, yellow, cl, colorless, w, white, Pl, Plates,

Pr, Prisms, N, Needls, A, from EtOH, M, from MeOH, B, from benzene, P, from petr. ether, L, from ligroin, Ac, from AcOH.

終りに臨み終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜わった百瀬教授、種々御助言をいただいた上田助教授に謹んで御礼を申し上げるとともに、実験に協力された梅本賢次、元素分析を担当された多田節子、理学部紫藤道生の諸氏、また研究の一部は昭和31年度科学試験研究費補助金によったことをあわせて深謝する。

実 験 の 部

ヒドロキノン・ジメチルエーテルと脂肪酸クロリドの縮合 ヒドロキノン・ジメチルエーテルをCS₂に溶解、これにAlCl₃ 1.1 molを加え氷冷しつつ脂肪酸クロリドを少量ずつ滴下。一夜放置後水浴上で暫時沸騰させ冷後氷水で分解、溶媒層を10%アルカリで洗浄。常法処理後CS₂を留去、残留する油を蒸留により精製。

2-アシルヒドロキノン・ジメチルエーテルの還元 2位の炭素数が4まではClemmensen法により還元を行なったが炭素数5以上はHuang-Minlon法によりトリエチレングリコールを溶媒とし80% NH₂NH₂・H₂OおよびKOHを用いて還元を行なった。

7-アルキル-5,8-ジメトキシ- α -テトラロン 側鎖のアルキル基がヘプチル体からはTiCl₄を用いSnCl₄を用いた場合と同様に行なった。なお他の化合物の合成は第6報に順じて行なった。

九州大学医学部薬学科

UDC 547.655.6 : 576.851.095.18

214. 庄司達雄：8-オキシナフトキノン誘導体の抗菌性

(テトラリン誘導体の研究 第8報*)

Tatsuo Shoji : Studies on Tetralin Derivatives. VIII. Antibacterial Properties of 8-Hydroxy-1,4-naphthoquinone Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu**)

Growth inhibition of 8-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives was examined with bacteria and fungi. These derivatives generally showed a wide antibacterial spectrum and 2,7-dimethyl-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone showed inhibition against growth of staphylococci and coli bacilli in 1,024,000 dilution. This was followed by the activity of 2-methyl-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone and juglone. For comparison of growth inhibitory action, 2-methyl-3,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone was obtained by oxidation of 2-methyl-8-hydroxy-1,4-naphthoquinone with hydrogen peroxide in sodium carbonate solution to form an oxide and its treatment with dilute sulfuric acid.

(Received January 28, 1959)

* 本研究は、百瀬 勉：テトラリン誘導体の研究 (T. Momose : Studies on Tetralin Derivatives) の一部である。第7報：本誌 79, 1038(1959)。

** Katakasu, Fukuoka.

ナフトキノンの抗菌および抗原虫性に関しては Fieser 等¹⁾ がフチオコール系化合物をはじめ 1,4-ナフトキノ誘導体の広範囲に亘る合成と抗マラリア原虫性について報告を行なっている。一方抗菌性に関しては Little 等²⁾あるいは宮木等³⁾ が 1,4-ナフトキノンの 2 位および 2,3 位置換誘導体についてそれぞれ研究を行ない、これらの誘導体のなかでは 2-アミノ-, 2-メチルチオ-, 2-エチルチオ-, 2,3-ビス(メチルチオ)- および 2,3-ビス(エチルチオ)-1,4-ナフトキノが細菌, 酵母および糸状菌に対し強い発育抑制作用を示したことを報告している。また長谷等⁴⁾ も 2-アシル-3-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体の葡萄状球菌に対する発育抑制試験の結果、これらの誘導体が強い抑制作用を示したことを報告している。しかし 1,4-ナフトキノに水酸基を有する化合物についての報告は非常に少なく特にベンゼン核に水酸基を有する 8-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体については未だ報告がなされていない。著者は前報⁵⁾ において合成した 8-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体が従来報告されたナフトキノン類に比しいかなる抗菌性を示すものか興味あるものとして結核菌, 葡萄状球菌, 大腸菌, 糸状菌および一部の化合物についてはカンジダに対する発育抑制試験を行なつたので報告する。

試験の結果を Table I および Table II に集載した。これらのなかではメチル基が 2 と 7 位にある 2,7-ジメチル-8-オキシ-1,4-ナフトキノ (VIII) が葡萄状球菌および大腸菌に強い抑制作用を示し、2-メチル-8-オキシ-1,4-ナフトキノ (I) およびユグロンがこれについている。Fieser¹⁾ はナフトキノ系抗マラリア剤に関する報告のなかで *Plasmodium lophurae* に対する 2-アルキル-3-オキシ-1,4-ナフトキノの抗原虫性は側鎖の炭素数が直鎖, 枝鎖および環状のアルキルのいずれの場合でも C₉~C₁₀ の場合が最も強いと述べており、また長谷等⁴⁾ もアシルナフトキノ類の葡萄状球菌に対する抑制試験で同様の効果を認めているが、著者の合成した化合物で

Table I. Antibacterial Activity

No.	Structure	Substituent	<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	<i>Staph. aureus</i>	<i>E. coli</i> <i>communis</i>	<i>T. asteroides</i>	<i>C. albicans</i>
I	A	2-CH ₃	320,000	512,000	32,000	64,000**	200,000
II	"	2-CH ₃ oxime	320,000	512,000	32,000	32,000	
III	"	2-CH ₃ 2,3-oxide	16,000	256,000	16,000	32,000	
IV	"	2-CH ₃ 3-OH	16,000	256,000	8,000	32,000	
V	"	2-CH ₃ 3-Br	64,000	128,000	32,000	64,000	
VI	"	3-C ₆ H ₅	<32,000	64,000	32,000	<32,000	
VII	"	7-CH ₂ CO ₂ H	<16,000	512,000	8,000	<8,000	
VIII	"	2,7-di CH ₃	256,000	1024,000	1024,000	128,000	
IX	"	2,6-di CH ₃		160,000	40,000	320,000**	16,000
X	B	2,7-di CH ₃	64,000	128,000	128,000	32,000	
XI	"	2,7,7-tri CH ₃	16,000	32,000	32,000	16,000	
XII	C	2,7-di CH ₃	32,000	128,000	8,000	32,000	
XIII	"	2,2,7-tri CH ₃	<8,000	32,000	4,000	64,000	
	ユグロン		256,000	512,000	256,000	<4,000	40,000
	ナフトキノ		32,000	128,000	64,000	128,000	
	2-メチルナフトキノ		128,000	512,000	64,000	128,000	20,000

** *T. interdigitale*.

1) L. F. Fieser, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **70**, 3151(1948).

2) Little, Sproston, Foote: J. Biol. Chem. **194**, 355(1948).

3) 宮木, 池田: 本誌 **74**, 655(1954).

4) 長谷, 西村: 本誌 **75**, 203(1955).

5) 第7報: 本誌 **79**, 1038(1959).

Tabel II. Antibacterial Activity of 2-Alkyl-8-hydroxy-1,4-naphthoquinones

Alkyl	<i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	<i>Staph. aureus</i>	<i>E. coli communis</i> type
C ₂ H ₅	64,000	256,000	64,000
C ₃ H ₇	64,000	256,000	64,000
C ₄ H ₉	64,000	128,000	64,000
C ₅ H ₁₁	64,000	128,000	64,000
C ₆ H ₁₃	128,000	128,000	32,000
C ₇ H ₁₅	128,000	128,000	16,000
C ₈ H ₁₇	128,000	<32,000	<32,000
C ₉ H ₁₉	64,000	64,000	64,000
C ₁₀ H ₂₁	64,000	<64,000	64,000

はこれに反し側鎖がメチル基の化合物が最も強い効果を示した。また側鎖がメチル基の場合では2,6-ジメチル-8-オキシ-1,4-ナフトキノンの(IX)が(VIII)より抑制作用が数段劣ることはFieser等⁶⁾のVK作用化合物の報告のなかで2,6-ジメチル-1,4-ナフトキノンの2,7-ジメチル-1,4-ナフトキノンのよりも劣っていることに類似する。

なお2,7-ジメチル-5,8-ジオキシ- α -テトラロン(XII)および2,2,7-トリメチル-5,8-ジオキシ- α -テトラロン(XIII)のヒドロキノン誘導体の場合、さらにキノンになつても脂肪環がそのまま残っている2,7-ジメチル-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,4-ナフトキノンの(X)および2,7,7-トリメチル-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,4-ナフトキノンの(XI)では抑制作用が(VIII)よりはるかに劣ることからして8-オキシ-1,4-ナフトキノンの誘導体では8位の水酸基の存在が重要な一因子をなすものと思われる。

なお2-メチル-3,8-ジオキシ-1,4-ナフトキノンの(IV)は2-メチル-8-オキシ-1,4-ナフトキノンの(I)を炭酸ナトリウム溶液中で過酸化水素水で酸化してオキシドをつくり、これを希硫酸で処理して合成したもので浅野等⁷⁾が別法で合成したものと融点が一致した。2-メチル-3-ブロム-8-オキシ-1,4-ナフトキノンの(V)は(I)を四塩化炭素溶液中でブロム化し、得られたジブロム体を酢酸-酢酸ナトリウム溶液で加温して得た。また3-フェニル-8-オキシ-1,4-ナフトキノンの(VI)はユグロンとフェニルジアゾニウムクロリドとを無水エタノール中で加熱して得たもので3位に導入されたものと思われる。

終りに臨み終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜わつた百瀬教授に、また種々御助言をいただいた上田助教授に謹んで御礼を申し上げるとともに、抑制試験を施行された東大岩田助教授ならびに中外製薬株式会社大家 宏氏、元素分析を担当された船越氏に、また研究の一部は昭和32年度科学試験研究費補助金によつたことをあわせて深謝する。

実 験 の 部

2-メチル-8-オキシ-1,4-ナフトキノンのモノオキシム NH₂OH·HCl 0.2 g を2 ccの水溶液とし、(I) 0.4 g を加え放置のち析出結晶を濾取、EtOH で再結晶した。橙色板状晶、mp 190°(decomp) C₁₁H₉O₃N 計算値 N 6.89, 実験値 N 6.77。

2-メチル-3,8-ジオキシ-1,4-ナフトキノンの(III) (I) 0.4 g をEtOH 5 ccに溶解し、これに0.2% Na₂CO₃ 4 ccを加えたのち30% H₂O₂ 3 ccを滴下した。反応液を水に注ぎ析出結晶を濾取、EtOH で再結晶。(III)、黄色板状晶、mp 141~142°。収量 0.2 g。C₁₁H₈O₄ 計算値 C 64.70, H 3.95, 実験値 C 64.87, H 3.82。本品2 gを0.1% NaOHに溶解したのちにdil H₂SO₄で酸性とし暫時振盪した。Et₂Oで振取し水でよく洗い常法処理のちEt₂Oを留去し残留する結晶をdil EtOHで再結晶。赤色板状晶、mp 191°。C₁₁H₈O₄ 計算値 C 64.70, H 3.95, 実験値 C 64.29, H 4.05。

2-メチル-3-ブロム-8-オキシ-1,4-ナフトキノンの(II) (I) をCCl₄に溶解し、氷冷下Br₂を滴下し脱色をまち水に注ぎ溶媒層を分取し、常法処理のち溶媒を留去し、残留する黄色結晶、mp 120°(decomp)をAcOH·AcONa (10:2)溶液で水浴上加温した。冷後析出する結晶をEtOHで再結晶。橙色針状晶、mp 165°(decomp) C₁₁H₇O₃Br 計算値 C 49.46, H 2.64, 実験値 C 49.85, H 3.06。

3-フェニル-8-オキシ-1,4-ナフトキノンの(VI) ユグロンおよびフェニルジアゾニウムクロリドの当molを7倍量の無水EtOH中で加熱して得た。EtOHで再結晶。淡褐色針状晶、mp 192~193°, 収量50%。C₁₆H₁₀O₃ 計算値 C 76.79, H 4.03, 実験値 C 76.97, H 4.50。

発育抑制試験 *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, *Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli* com-

6) Fieser, Boween, Campbell, Fry, Gates: J. Am. Chem. Soc. **61**, 1926(1939).

7) 浅野, 長谷: 本誌 **63**, 83(1943).

munis に対する試験は第1報⁵⁾に準じて行なつた。なお *Staph. aureus* は寺島株を用い Knight 培地を使用し 37°, 24 時間培養した菌液を 10 倍希釈し、その 1 滴宛を接種し 37°, 24 時間培養後における発育阻止最大希釈倍数を求めた。*Trichophyton asteroides* は 3% glucose-Sabouraud agar に 7 日間培養し、1 斜面に生理的食塩水 5 cc を加え均等な孢子浮遊液となし、その 1 白金耳量をあらかじめ 1% glucose-Sabouraud 培地で希釈した薬剤の希釈系列に接種し、27°, 7 日間培養後の発育阻止最大希釈倍数を求めた。*Candida albicans* は 3% glucose-Sabouraud agar に 27°, 48 時間培養し、その 1 白金耳量をあらかじめ 1% glucose-Sabouraud 培地 (pH 6.8) で希釈した薬剤の希釈系列に接種し、27°, 48 時間培養後の発育阻止最大希釈倍数を求めた。

九州大学医学部薬学科

8) Pharm. Bull.(Tokyo) 2, 119(1954).

UDC 547.655.6-8 : 546.56

215. 庄司達雄：8-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体の金属キレート化合物
(テトラリン誘導体の研究 第9報*)

Tatsuo Shoji : Studies on Tetralin Derivatives. IX. Metal Chelate Compounds of 8-Hydroxy-1,4-naphthoquinone Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu**)

Reaction of 8-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives³⁾ and metal ion was carried out and formation of chelate compounds was detected by photochemical method. Copper chelates of a few compounds were isolated and their structure was examined. The copper chelates of 2-alkyl-, and 2,7- and 2,6-dimethyl-8-hydroxy-1,4-naphthoquinones were determined to have quinone to copper ratio of 2:1 by gravimetric method. These chelates were also found to be in 2:1 ratio in solution as determined by the Job method. These chelate compounds dissolve in pyridine, chloroform, and carbon tetrachloride to form a red solution but their solubility in the solvent depends on length of the alkyl chain. The chelates regenerate the quinone by acid and they are labile in solution state. Ultraviolet spectra of quinone derivatives show absorption maxima at 419~423 and 266~270 m μ in 2-alkyl compounds, at 422 and 261 m μ in 2,6-dimethyl compound, and at 432 and 261 m μ in 2,7-dimethyl compound. The copper chelates of these compounds show absorption maximum at 502~515 m μ , indicating shift to a longer wave-length region, but there was no special regularity of the shift with the length of alkyl chain.

(Received January 28, 1959)

8-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体は *peri* 位に水酸基およびカルボニル基があることから金属イオンとキレート化合物を生成することが考えられる。Mylius¹⁾ および Ciusa²⁾ はユグロンのエタノール溶液に酢酸銅および酢酸ニッケルを加え銅およびニッケル錯塩をそれぞれ結晶として単離し、元素分析を行なつた。当時はキレートなる概念はなく、その構造は不明のままであつた。ただし 0.0006% 酢酸ニッケル溶液でも紫色に呈色することからニッケルイオンの定性が可能であると報告している。

著者は前報³⁾で合成した8-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体につきキレート化合物の生成することを分光化学的に認め二、三の化合物につき銅キレート化合物を単離してその構造を推定し、かつ種々のイオンとの呈色反応を行ない分析試薬として役立つものがあるか否かを検討した。

キノンの濃度と吸光度との関係 8-オキシ-1,4-ナフトキノ誘導体のなかで原料合成が容易な2-メチル-8-オキシ-1,4-ナフトキノおよび吸収スペクトル測定の結果分子吸光係数 ϵ の値が大きい2-ニール-8-オキシ-1,4-ナ

* 本研究は、百瀬 勉：テトラリン誘導体の研究 (T. Momose : Studies on Tetralin Derivatives) の一部である。第8報：本誌 79, 1041(1959)。

** Katakasu, Fukuoka.

1) F. Mylius : Ber. 18, 463(1885).

2) Ciusa : Ann. Chim. applic. 16, 127(1926).

3) 第7報：本誌 79, 1038(1959).