

驅虫剤に関する研究 (第6報)

1-プロモ-2-ナフトールアチール誘導体の製造, 並びにガマ線虫 に対する作用について

大 橋 富 次

Studies on Anthelmintics. Part 6. Preparation of Acylderivatives of 1-Bromo-2-naphthol and their Anthelmintic Power on Toad Worms.

By Tomiji Oohashi

前報¹⁾²⁾³⁾において余等は 1-Bromo-2-naphthol が優秀な十二指腸虫駆除作用を發揮するものなることを見出し, その研究の経過について報告した. 今回は 1) 2-Naphthol のブローム化によつて得られる諸誘導体を一般法によつて製し,

次いで 2) 2-Naphthol 及び 1-Bromo-2-naphthol のアチール誘導体をも製した. このアチール化は一般常法即ち Naphthol と苛性ソーダのエーテル懸濁液にアチールクロライドの無水エーテル溶液を振盪しつつ注加することによつ

第 1 表

	No.	被 検 物 質	融点 °C	融点 °C (研究者名)
2-ナフトール及び1-プロモ-2-ナフトールのアチール誘導体	1	2-Acetylnaphthol	70	70 (Graebe)
	2	1-Bromo-2-acetylnaphthol	56	56 (Hewitt)
	3	2-Benzoylnaphthol	107	107 (Koenigs)
	4	1-Bromo-2-benzoylnaphthol	99.5	74 (A. Mühlingshaus)
	5	2-Salicylynaphthol	95	95 (G. Cohn)
	6	1-Bromo-2-salicylynaphthol	124	*
	7	2-Phenylacetylnaphthol	83.5	*
	8	1-Bromo-2-Phenylacetylnaphthol	82.5	*
	9	2-Cinnamoylnaphthol	101~2	101~2 (Anschutz)
	10	1-Bromo-2-cinnamoylnaphthol	138.5	*

2- ナフ トール の プロ モ 誘 導 体	11	1,6-Dibromo-2-naphthol	106	106 (Stephens)
	12	4,6-Dibromo-2-naphthol	134~5	134~5 (Franzen, Staible)
	13	1,4,6-Tribromo-2-naphthol	157~8	157~8 (F. u. S.)
	14	1,4,6-Tribromo-2-naphthol-acetate	188	188 (F. u. S.)
	15	3,4,6-Tribromo-2-naphthol	127~8	127~8 (F. u. S.)
	16	1,3,4,6-Tetrabromo-2-naphthol	173~4	173~4 (F. u. S.)
		1,3,4,6-Tetrabromo-2-naphthol-acetate	192	192 (F. u. S.)

* 文献未記載物質

て、目的物を純粋に而も得量よく製し得た。唯 1-Bromo-2-salicylyl-naphthol については Betol[®] の製造の際行われる方法に準拠し、サリチル酸ナトリウムと 1-Bromo-2-naphthol のナトリウム塩とを POCl_3 の存在のもとに加熱して目的物を得た。得たる化合物についてガマ線虫に対する殺虫力及び in vivo の駆虫実験を行い且つマウスに対する毒性を検し、有効物質の探索を行った。その結果二、三の新知見を得たるをもつてここに報告する。本研究に供した被検物質(第1表)即ちアチール誘導体10種、ブローモ誘導体7種の内未記載のものについてのみ合成法を述べ他はmpを示すにとどめる。1-Bromo-2-benzoylnaphthol については、A. Muhlinghaus はその mp を 74°C と記しているが、余は純品において mp 99.5°C なることを認めた。

〔I〕 化学的事項

1-Bromo-2-benzoylnaphthol (No. 4)

1-Bromo-2-naphthol 2.2g 水酸化ナトリウム 0.23g のエーテル懸濁液に、振盪しつつ Benzoylchloride (1.4g) 無水エーテル溶液を加え、析出した結晶を濾別し、稀アルカリ液で洗滌し水洗後、アルコールから再結する。本品は無色針状結晶で mp 99.5°C を示す。

得量 3.1g $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$
 計算値 Br 24.41, 実験値 Br 24.25

1-Bromo-2-salicylynaphthol (No. 6)

サリチル酸ナトリウム 1.6g と、1-Bromo-2-naphthol ナトリウム塩 2.4g とをオキシ塩化磷 0.78g に和し油温 $120\sim 130^\circ$ に熱し、この成績物を水中に取り出し塩類を溶去し、水洗後アルコールから再結する。本品は無色針状結晶で mp 124°C を示す。

得量 1.4g $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$
 計算値 Br 23.28,
 実験値 Br 23.52

2-Phenylacetylnaphthol (No. 7)

2-Naphthol 1.4g を 5% 水酸化ナトリウム溶液約 15cc に懸垂し、これに Phenylacetylchloride (1.6g) エーテル液を振盪しながら加え、析出する結晶を濾別し、稀アルカリ液で洗滌後、水洗しアルコールより再結する。本品は無色針状結晶で mp 83.5°C を示す。

得量 1.4g $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 計算値 C 82.42, H 5.37,
 実験値 C 82.46, H 5.15.

1-Bromo-2-phenylacetylnaphthol (No. 8)

1-Bromo-2-naphthol 1.1g 水酸化ナトリウム 0.2g のエーテル液を攪拌しながら、これに Phenylacetylchloride (0.77g) 無水エーテル溶液を振盪しつつ加え、析出する結晶を濾別し、稀アルカリ溶液で洗滌後、水洗しアルコールより

再結する。本品は無色針状結晶で、mp 82.5°Cを示す。

得量 1.2g $C_{18}H_{13}O_3Br$

計算値 Br 23.42,

実験値 Br 23.66.

1-Bromo-2-cinnamoylnaphthol (No. 10)

1-Bromo-2-naphthol 2.2g 水酸化ナトリウム 0.4g のエーテル液を振盪しつつ Cinnamoyl-chloride (1.6g) 無水エーテル溶液を加え、析出する結晶を濾別し、稀アルカリ溶液で洗滌後水洗しアルコールより再結する。本品は無色針状結晶で、mp 138.5°Cを示す。

第 2 表

No.	被 検 物 質	殺虫時間(分)
1		>180
2		>180
3		>180
4		>180
5		>180
6		>180
7		>180
8		>180
9		>180
10		>180

2-ナフトール及び1-ブロモ2-ナフトールのアチール誘導体

得量 2g $C_{10}H_{13}O_2Br$

計算値 Br 22.59,

実験値 Br 22.79.

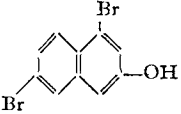
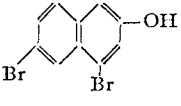
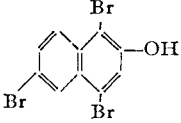
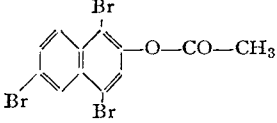
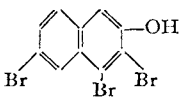
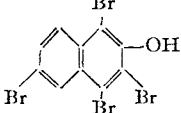
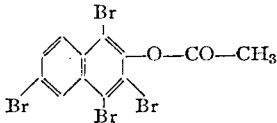
〔II〕 **ガマ線虫駆除実験 (A)** In vitro 実験

実験方法は前報で述べた所に準拠し、ガマ線虫について被検物質の 1:1,000 懸濁液の殺虫力 (虫浸漬より致死に到る殺虫時間) 及び標準殺虫濃度を検しそれらの駆虫効力を比較検討した。

試験方法⁴⁾の詳細はこれを略する。第2表は 2-Naphthol, 及び 1-Bromo-2-naphthol 並びにそれらのアチール誘導体の駆虫力を比較した成績である。

本表によつて見るに被検物質は何れも 1:1,000 懸濁液では殺虫に 3 時間以上を要し、同濃度では殆んど効果なきことを認めた。

第 3 表

No.	被 検 物 質	殺虫時間(分)
1		75
2		75
3		158
4		>180
5		>180
6		>180
7		>180

第3表は 2-Naphthol のプロモ誘導体の作用比較であつて、殺虫時間、標準殺虫濃度につい

て見るに、1:1,000 懸濁液の殺虫時間は Dibromo 体は75分、Tetrabromo 体は150分以上であ

つて、Tetrabromo 体は殆んど殺虫力を有しないことを認めた。

以上の成績より 2-Naphthol にアチール基を添入すること並びに核にブローム原子を附加することは殺虫力を著しく減弱するものなることを知る。

(B) In vivo 実験

1) 2-Naphthol のプロモ体の作用：

2-Naphthol の Di-, Tri-, Tetra-, プロモ誘導体の経口的に 400mg/kg 及び 200mg/kg を投与した実験成績は次の第 4 表のようである。

第 4 表

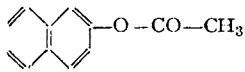
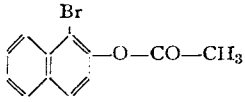
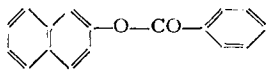
No.	被 検 物 質	投 与 量 Pro. kg mg	排 虫 率 %	駆 虫 率 %
1	1,6-Dibromo-2-naphthol	400	23.1	23.9
		200	7.7	9.2
2	4,6-Dibromo-2-naphthol	400	3.7	4.7
		200	4.8	5.1
3	1,4,6-Tribromo-2-naphthol	400	4.7	5.8
		200	4.9	5.6
4	3,4,6-Tribromo-2-naphthol	400	4.9	5.2
		200	4.5	4.9
5	1,3,4,6-Tetrabromo-2-naphthol	400	0	0
		200	0	0
6	1-Bromo-2-acetylnaphthol	500	17.5	27.5
		200	0	0.5

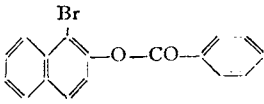
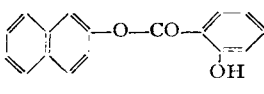
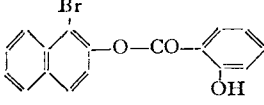
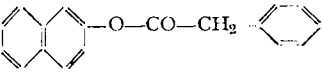
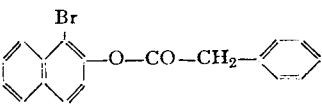
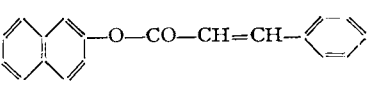
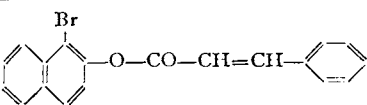
Dibromo 体では 1,6-Dibromo-2-naphthol が見るべき効力を示す以外は、他の物質は何れも極めて微弱な作用を示すに過ぎなかつた。

2) 1-Bromo-2-naphthol アセチル誘導体の作用：

前同様 500mg/kg 200mg/kg を投与した実験成績は第 5 表に示すようであつて、本品は 500 mg/kg 投与において稍々見るべき効力を發揮する。

第 5 表

No.	被 検 物 質	最 小 致 死 量 Pro 20g マウス (mg)
1		5.0
2		>80.0
3		40.0

4		>120.0
5		80.0
6		>120.0
7		80.0
8		120.0
9		80.0
10		>120.0

〔III〕 毒性試験

マウスを用いて経口的投与方法によつて各薬物の最小致死量を算定し得た成績は第5表に示すようである。表により 2-Naphthol の種々のアチール体においては何れの場合もブローム原子の添入によつて毒性著しく減弱することを知る。

結 語 :

以上の実験を総合して余は次の如き新知見に到達した。1) 2-Naphthol にブローム原子を附加することは、その原子の数の増加と共に殺虫力は減弱する。又マウスに対する毒性の減弱も同時に見られる。2) 2-Naphthol の OH をアチール化することにより効力並びに毒性の減退が見られる。余等は前研究において報告した 2-

Naphthol の monobromo 体がブロームのナフタレン核上の位置を異にする如何なる場合も、顕著なガマ線虫駆除作用を發揮するに對し、1-Bromo-2-naphthol のアチール体中にはまだ有効なる物質を見出し得なかつた。又 2-Naphthol の Di-, Tri-, Tetrabromo 体の中からも何らのより秀れた物質をも見出し得なかつた。唯例外として 1-Bromo-2-naphthol のアチール体が 500mg/kg 投与によつて可成の駆虫作用を發揮するものなるを認めた本物質が毒性の少なきものなる点極めて興味あるものと。思意せられる。

撰筆するに當り種々御指導賜りたる教室主任三浦孝次教授に對し衷心より感謝の意を表する。又元素分析を担当された板谷芳京氏に對し御好意を謝す。

文 献

- 1) 三浦孝次等 : 十全医誌 ; 55卷 4号 577.
- 2) 三浦孝次等 : 金沢大学薬学研報 ; vol 334 (1953).
- 3) 岩田繁雄等 : 日本医新報 ;
- 4) 三浦孝次等 : 金沢大学薬研報 ; vol 2 61 (1952).
- 5) Nencki : D. R. P. 38973, 43713.