

驅虫剤に関する研究 (第5報)

フロモナフトール及びその関連化合物の

ガマ線虫駆除作用について

三浦孝次 大橋富次 安田佐智子

Studies on Anthelmintics Part 5. Anthelmintic Power of Bromonaphthols and their Related Compounds on Toad Worms.

By Koji Miura, Tomiji Oohashi and Sachiko Yasuda.

緒論：曩に余等^{1), 2)}は4-ブromo- α -ナフトール並びに1-ブromo- β -ナフトールをガマに経口的に投与すればガマ腸内に寄生する線虫を容易に体外に排泄し死滅せしめることを報告した。而してこの両化合物の作用は頗る強く従来十二指腸虫駆除剤として知られているナフタレン、チモール、 β -ナフトールの作用を遙かに凌駕するものであり、又宿主に対する毒性は共に極めて僅微なることが実証せられた。

その後大阪医科大学内科教室岩田繁雄教授等³⁾によつてこの両化合物は鉤虫症(十二指腸虫症)に対し有効なることが認められた。

余等は前研究に引続き今回はフロモナフトールの分子中OH—基、ブroom原子のナフタレン核上の位置が駆虫力に如何なる変化を与えるやについて検討し、これら異性体中より有効な化合物を獲んと努め兼ねて関連化合物例えばテトラリン、テトラロール、テトラロン等の諸誘導

体について線虫に対する作用を検し、化学構造と作用との関係を追究し、二三の新知見を得たるをもつてここに報告する。


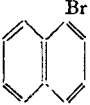
実験之部：

〔I〕化学的事項：本研究に供した46種の化合物は何れも本教室において合成或いは精製したものであつて、それらの化学的事項については別に報告することとし、ここでは第1表中に一括した被検物質についてmp又はbpを示すことにとどめる。



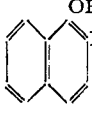
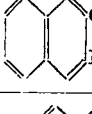
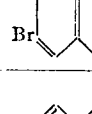
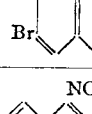
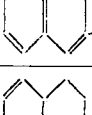
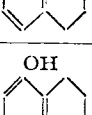
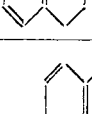
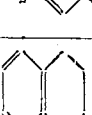
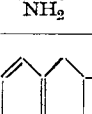

〔II〕驅虫作用：

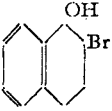
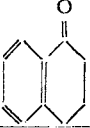
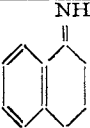
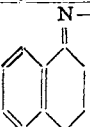
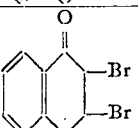
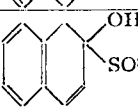


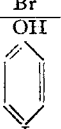
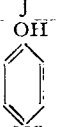
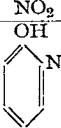
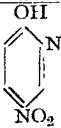
〔A〕試験管内実験：本実験においては被検物質のガマ線虫に対する殺虫時間(藥物適用より線虫の致死に至る時間)を測り虫自体に対する毒性を比較し特に殺虫力強きものについては標準殺虫濃度(第3報参照)を定め作用強度の比較を行つた、得た成績を第1表に示す。





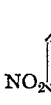
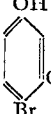

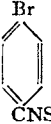


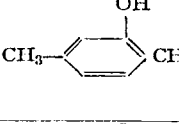
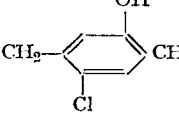
第 1 表

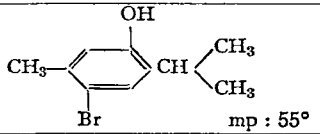
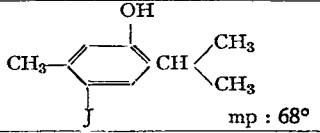
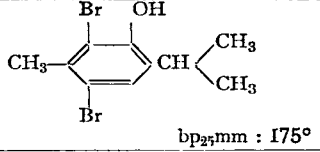
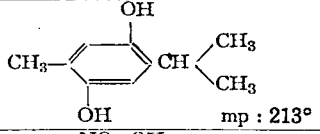
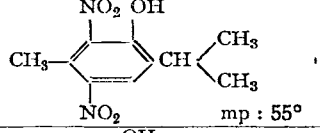
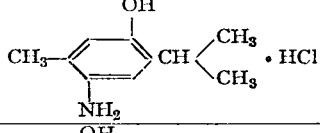
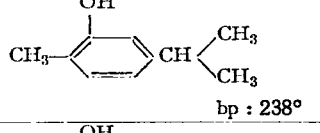
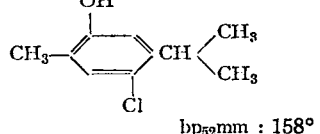
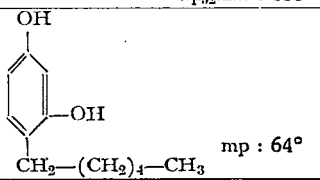
No	被 検 物 質	化 学 構 造 〔融点若くは沸点〕	殺虫時間 〔分〕	標準殺虫濃度
1	Napthalene		殺虫せず	1 : 250
2	1-Bromo-napthalene	 bp:277°	20	1 : 2000

ナフタレン誘導体

ナ フ タ レ ン 誘 導 体	3	1-Ethyl-naphthalene	 bp: 251-2°	殺虫せず	無作用 [1:1000にて]	
	4	1-Dichloroethylnaphthalene	 bp _{40 mm} : 185°	"	" ["]	
	5	2-Bromo- α -naphthol	 mp : 45°	2~3	1 : 16000	
	6	3-Bromo- β -naphthol	 mp : 84-5°	5-6	1 : 16000	
	7	6-Bromo- β -naphthol	 mp : 129-130°	6-7	1 : 16000	
	8	1,6-Dibromo- β -naphthol	 mp : 106°	75	無作用 [1:1000にて]	
	9	1-Nitroso-3-bromo- β -naphthol	 mp : 172°	殺虫せず	" ["]	
	テ ト ラ リ ン 誘 導 体	1	Tetralin (1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene)	 bp : 206~9°	25	1 : 2000
		2	ar. 8-Hydroxy-tetralin	 mp : 69°	3-4	1 : 2000
3		ar. 6-Amino-tetralin-HCl	 • HCl	殺虫せず	無作用 [1:1000にて]	
4		ar. 5-Aminotetralin • HCl	 • HCl	"	" ["]	
5		ac. 2-Hydroxy-tetralin (β -Tetralol)	 bp _{716 mm} : 264°	"	" ["]	

テ ト ラ リ ン 誘 導 体	6	ac-2-Bromo- α -tetralol	 mp : 111-2°	18[時間]	無作用 [1:1000にて]
	7	α -Tetralon	 bp : 255°	[分] 37	" ["]
	8	α -Tetralonoxime	 mp : 102-3°	80	" ["]
	9	α -Tetralon semicarbazone	 mp : 217°	殺虫せず	" ["]
	10	ac. 2,3-Dibromo- α -tetralon	 mp : 59-60°	64	" ["]
	11	β -Tetralon-bisulfite	 mp : 59-60°	殺虫せず	" ["]
ベ ン ゼ ン 誘 導 体	1	1-Hydroxy-4-chloro-benzene	 mp : 370°	22	1 : 1000
	2	1-Hydroxy-4-bromo-benzene	 mp : 63°	9	1 : 2000
	3	1-Hydroxy-4-jodo-benzene	 mp : 93-4°	14	"
	4	1-Hydroxy-4-nitro-benzene	 mp : 119°	26-27	無作用 [1 : 1000にて]
	5	1-Hydroxy-2-nitro-benzene	 mp : 45°	殺虫せず	" ["]
	6	1-Hydroxy-2,4-dinitro-benzene	 mp : 114°	"	" ["]

ベ ン ゼ ン 誘 導 体	7	Benzaldehyde	 bp : 179°	殺虫せず	無作用 [1:1000にて]	
	8	2-Hydroxy-benzaldehyde	 bp : 196°	"	1:250	
	9	4-Hydroxy-benzaldehyde	 mp : 115-6°	"	無作用 [1:250にて]	
	10	2-Hydroxy-3-nitro-benzaldehyde	 mp : 109-10°	"	" ["]	
	11	2-Hydroxy-5-nitro-benzaldehyde	 mp : 126°	"	1:250	
	12	1,3-Dihydroxy-4-bromo-benzene	 mp : 91°	"	無作用 [1:250にて]	
	13	1-Acetyloxy-4-isothiocyanato-benzene	 mp : 36°	2-3	1:4000	
	14	1-Bromo-4-isothiocyanato-benzene	 mp : 60-1°	殺虫せず	無作用 [1:250にて]	
	15	4-Bromo-phenyl-thiocarbamic-ethylester	 mp : 108°	"	" ["]	
	16	Phenyl-thiocarbamic-ethylester	 mp : 68°	28	1:1000	
	チ モ ール 誘 導 体	1	Thymol	 mp : 51°	14	1:4000
		2	4-chloro-thymol	 mp : 61°	1-2	1:16000

チ モ ル 誘 導 体	3	4-Bromo-thymol		1-2	1 : 16000
	4	4-Iodo-thymol		1-2	"
	5	2,4-Dibromothymol		殺虫せず	無作用 [1 : 250にて]
	6	Dihydrothymoquinone		"	" ["]
	7	2,4-Dinitrothymol		"	" ["]
	8	Aminothymol. HCl		"	" ["]
	9	Carvacrol		12	1 : 1000
	10	4-Chlorocarcacrol		殺虫せず	無作用 [1 : 250にて]
	対 照	Hexylresorcinol		1-2	1 : 8000-4000

上表(第1表)を通覧し次の事項を摘記することができる。

1) 被検のβ-ナフトールの三つのモノプロモ体は何れも線虫自体に対する毒性強烈であつて1 : 1000 ゴム懸濁液によつて2~7分で試虫を致死せしめる。又標準殺虫濃度をもつて比較す

るに何れもヘキシルレゾルチノールに優つている。

2) テトラリン及びar.8-ヒドロキシテトラリンは殺虫力強く且つその作用態度はナフタレンのそれと大いに趣を異にしている。即ちテトラリンのOH-体が特に速かに殺虫作用を呈

する点が注目される。テトラロール、テトラロンは母体より作用は弱い。

3) チモール-及びベンゼン-誘導体には殺虫作用強力なるもの多数あるが1-アセトオキシ-4-イソチオシアノベンゼンは作用の迅速な点において注目に値する。

[B] 生体内実験： 1) 被検物質として3-

プロモ-β-ナフトール、6-プロモ-β-ナフトール及び1,6-ジプロモ-β-ナフトールを用いた。

2) 実験方法(第3報参照)： ガマに被検物質を経口的に投与しその後7日間の観察をもつて作用を検した、得たる成績第2表の如し。

第 2 表

被 検 物 質	No.	試験の 体重及び 性	量 1回の殺虫 (Prokg) mg	7日間経過中の排便回数 ()内排便数							体 外 排			腸内残留虫数			総 虫 数	排 虫 率 %	駆 虫 率 %	平 均 驅 虫 %
				1	2	3	4	5	6	7 (日)	生 虫	死 虫	計	生 虫	死 虫	計				
	1	280♂	300	0	0	1 (16)	0	0	1 (17)	0	0	33	33	38	11	49	82	40.2	53.7	68.5
	2	270♀		0	0	0	1 (2)	0	1 (137)	0	2	137	139	29	5	34	173	80.3	83.2	
	3	250♂	200	1 (45)	1 (88)	1 (146)	0	0	0	0	65	214	279	98	2	100	379	73.6	74.1	38.3
	4	230♂		0	1 (7)	0	0	0	1 (5)	0	2	10	12	588	3	591	603	2.0	2.5	
	5	270♀	300	0	0	1 (35)	0	1 (82)	0	0	5	112	117	139	17	156	273	42.9	49.1	74.6
	6	270♂		0	0	0	0	0	1 (126)	0	0	126	126	0	18	18	144	87.5	100.0	
	7	230♀	200	0	1 (84)	0	0	0	0	0	2	82	84	87	2	89	173	48.6	49.1	31.4
	8	200♀		0	1 (13)	0	0	0	0	0	5	8	13	171	14	185	198	6.6	13.6	
	9	260♀	300	1 (21)	0	0	0	0	0	1 (27)	26	22	48	113	12	125	173	27.8	34.7	66.8
	10	250♂		1 (42)	1 (8)	0	0	0	0	0	2	48	50	2	131	133	183	27.3	98.9	
	11	240♂	200	0	0	0	1 (2)	0	0	0	2	0	2	332	0	332	334	0.6	0.6	40.5
	12	190♀		2 (31)	1 (24)	0	0	0	0	0	39	16	55	14	2	16	71	77.5	80.3	

第2表によつて被検の3物質は何れも顕著な駆虫作用を発揮するものなることを識る。特に興味あるは1,6-ジプロモ-β-ナフトールであつて、本物質は試験管内では微弱な作用を呈するに過ぎないが、生体内では第2表に見るよう

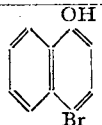
に顕著な駆虫作用を呈する。

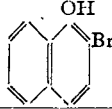
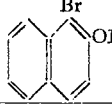
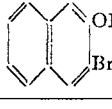
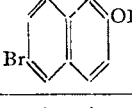
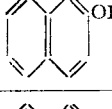
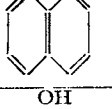
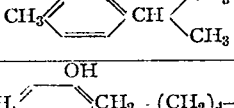
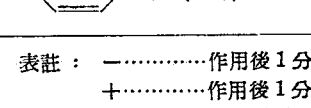
[III] 局所刺戟作用：

実験方法： 被検物質を瑪瑙乳鉢をもつて微粉となし、これを白陶土末をもつて10倍、100倍、1000倍に稀釈倍散を製り小型スプーンで一定量(約5mg)を採り全量を更に指端に移し然る後舌上にこれを圧着し刺戟の有無強弱を比較した。

実験成績： 第3表に見るが如し。

第 3 表

被 検 物 質	融 点	局 所 刺 戟 作 用				ガマ線虫駆虫率(%) 300mg/kg (per os)
		純末	1:10	1:100	1:1000	
	127°	卅	+	-	•	65.8 (殆んど刺戟症状を認めず)

	45°	+	-	-	•	• (")
	84°	卅	卅	+	-	98.6 (")
	84°~85°	卅	卅	+	-	68.5 (")
	129°~130°	卅	+	-	•	74.6 (")
	122°	•	卅	卅	±	1.4 (200mg 最大耐量)
	80°	-	-	•	•	4.1 (200mg で中毒せず)
	51°	卅	卅	+	-	8.3 (200mg 中毒劇烈)
	64°	•	卅	卅	±	28.2 (刺戟作用強烈)

表註： —……………作用後1分間以内に何等の刺戟をも感じないもの、
 +……………作用後1分間以内に僅微ではあるが明瞭に刺戟を感じるもの、
 卅……………刺戟強烈で舌上に置き難き程度のも、
 卅~卅……………刺戟の卅と十の中間のもの、
 ±……………作用有無疑わしいもの。

1) ヘキシルレゾルチノールは百倍散において可成の刺戟作用を呈し千倍散の如き稀釈散にても僅微ながらも刺戟作用が認められる。これに対しプロモ-β-ナフトールは十倍散において刺戟を感じ得る程度であつてヘキシルレゾルチノールに比し遙かに微弱である。

2) β-ナフトールとチモールの刺戟作用はヘキシルレゾルチノールに並いで強烈である。

3) ヨードチモールはチモールに比し遙かに刺戟作用は弱い。

即ち以上の事実より β-ナフトール、チモールはハロゲン化によつて刺戟作用減弱するを識る。

考察 [化学構造と作用との関係について]:

本実験の成績並びに前報記載の成績より次の如き考察を得た。

1) ナフトレンの殺虫作用は OH—, NO₂—並びにハロゲンの添入によつて増強せられる, OH—の添入の場合には殺虫作用の増強と同時に宿主に対する毒性も大となる。しかれどもハロゲンの添入は宿主に対する毒性を反つて減弱せしめる, このことは特にブロームの添入の場合に見られ, ブローム化は駆虫剤として極めて有利な性状を附与するものなることを識る。

即ちナフトレン核上に OH—の存在することは殺虫力の増強を來たしブロームの存在は宿

主に対する毒性の減弱を招来するに役立つことを識る。

2) NH_2 -, NO -, アルキル基がナフタリン核に存在する時は作用減退する。

3) テトラリンはナフタレンに比し殺虫作用は強いテトラロール, テトラロンは作用が弱い, しかしテトラリンの水素化されていない核に OH - を存置すれば作用は増強せられる。

結語: 余等は前研究において 1-プロモ- β -ナフトールがガマ線虫駆除力において極めて強大なる作用を発揮するものなることを報告

し, 引続いてモノプロモナフトールの諸異性体並びにこれと関連する化合物の 1) 駆虫効力 2) 殺虫力 3) 局所刺戟作用について検索し新たに次の如き知見を得た。

1) ガマ生体内実験において 3-プロモ- β -ナフトール及び 6-プロモ- β -ナフトールの両物質は共に顕著な駆虫作用を発揮するものなること並びに 2) 1,6-ジプロモ- β -ナフトールは試験管内にては僅微な作用を呈するに過ぎないが, 生体内において顕著な効力を発揮することを認めた。

文 献

- 1) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・川島緋紗子:
金沢大学薬研報, Vol 2, 56 (1952)
- 2) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・安田佐智子:

(薬物学教室) (昭和28年8月31日受理)

十全医誌に投稿印刷中。

- 3) 岩田繁雄・中村逸朗・三浦屋禮・緒方一保:
日本医新報にて印刷中。