175. 伊藤四十二, 北川晴雄, 玉置文一, 鶴藤 丞: クマリン

誘導体の薬品的研究 (第1報) 駆虫作用に就いて

Yosoji Ito, Haruo Kitagawa, Bun-ichi Tamaoki and Susumu Tsurufuji:

Coumarin Derivatives for Medical Purpose. I. Anthelmintic Action.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

従来, クマリン誘導体は医薬品として殆んど顧みられなかつたが, 近時その中から極めて興味ある生理作用をもつたものが見出されて来た。かつて 1919 年に A. Ellinger¹⁾はクマリンは油と水の分配係数が大で催眠作用がある事を報告したが 1936 年に Merck の F. v. Werder²⁾ は多数のクマリン誘導体を合成し, その中で coumarin-3-carboxylic acid biethylamide が優秀な催眠剤である事を見出した。そして従来の催眠剤とは全く異つた新しい骨格のものが紹介された。又 K. P. Link 等³⁾ は腐つたスキートクロパーから単離した 3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin) (Dicoumarol) に抗血液凝固阻止作用がある事を見出し, Heparine の代用薬として最近アメリカで非常に研究が進められている。一方, P. Trendelenburg⁴⁾ は santonin の蛔虫駆除作用はその分子中の lactone 基の存在と密接な関係がある事から coumarin も亦 lactone として蛔虫の遊離筋肉組織を刺激する様な作用を有する事を実験した。

著者等は Werder の報告によりクマリン核に催眠作用のある事に興味を覚え, その作用のよつて来る所以を解明し且つ他の既知の催眠剤との作用上の相異を究明すると共に種々の新しい医薬品としての應用を見出さんとして本研究を開始した。先ず P. Trendelenburg の実験から, クマリン誘導体中に, あるいは駆虫作用のあるものがあるのではないかと考え, 31 種のクマリン誘導体を合成しそれらの駆虫作用と化学構造との関係を見出そうとした。これらの化合物は一般に駆虫効力弱く, この中で coumarin, 2-thio-coumarin, 4-methyl-coumarin が一番効力が強かつた。クマリン核の 6 位に窒素原子を有する基が入ると効力がやや強まる。-COOH, -COOC₂H₅, -CH₂・COOH, -CH₂・COOC₂H₅ 基が核の 3 位, 4 位, 6 位に入つても, 又核の α -pyrone 環を chromone の如く γ -pyrone 環に変えても効力は現れない。又核の benzene 環を naphthalene 環に変えて naphthapyrone にしても効力発現は見られなかつた。hexyl 基, iso-amyl 基が 6 位に入つても効力は増強されなかつたし acetyl 基が 3 位に入つても, oxime になつても同様であつた。4-methyl-coumarin の効力が強い所から 6 位及び 7 位に OH 基を入れたが, かえつて効力がなくなつた。一般に融点が約 70° と 100° の間のものが効力があり 100° 以上のものは効力をもつていない様に考えられる。これは Lamson⁵⁾ の alkylhydroxybenzene の化学構造と駆虫作用に関する研究の融点と作用の関係と類似している。又, 飽和溶液で効力があり, 1000 倍溶液で効力が弱いもの又はこれと逆のものは溶解度の為と考えられる。

本研究は文部省科学研究費によつた。厚く感謝の意を表する。尙研究に御助力をいただいた平森為雄, 長崎義一, 鈴木幸雄, 山形紀子の諸君に感謝する。

化 學 實 験 の 部

(1) 2-Thio-coumarin Tiemann⁶⁾ はクマリンに五硫化磷を作用させて製しているが原料の関係上, クマリン 1 g に赤磷 0.6 g を触媒として硫黄 1.2 g を炭酸ガス氣流中で 1 時間 160~170° で熔融させ反應物をベンゼンで抽出し, ベンゼンを溜去後, 油狀物を熱アルコールに溶し放置せしに結晶析出, アルコールより再結する。

1) Heffter: Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. I. S. 1011.

2) F. v. Werder: Merck's Jahresbericht 50, 88 [1936].

3) K. P. Link: J. Biol. Chem. 138, 513 [1941].

4) P. Trendelenburg: Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 79, 190 [1915].

5) Lamson: J. Pharmacol. and Exper. Therap. 53, 198, 218, 227, 234, 239 [1935]; 同誌 56, 50, 60, 63 [1936].

6) Tiemann; Ber. 19, 1661.

と mp 101° の黄色光沢ある針状品を得, 得量 0.5 g (45%). Tiemann の報告と融点合致す.

(2) **Coumarin-6-carboxylic acid ethyl ester** coumarin-6-carboxylic acid 0.2 g に無水アルコール 1 cc と conc. H_2SO_4 3 滴を加え常法に従いエステル化し反応終了後アルコールを除去しエーテルを添加す. 白色針状品析出, 吸濾後 $NaHCO_3$ で結晶を洗滌しアルコールより再結す. mp 126~127° 白色針状品 得量 0.15 g (65%). $C_{12}H_{10}O_4$ 計算値 C 66.05, H 4.58, 実験値 C 65.68, H 4.67.

(3) **6-iso-Amyl-umbelliferone** 4-iso-amyl-resorcinol 5.4 g に林檎酸 4 g を加え, これに conc. H_2SO_4 30 g を加え暫時加温し一晝夜放置後, 反応物を多量の水中に注加し析出せる油状物をエーテルに移行させエーテル溜去後油状残渣より結晶析出す. アルコールより再結 mp 112~113° 無味無臭刺戟の白色針状品. 得量 1.2 g (17.2%) $C_{14}H_{16}O_3$ 計算値 C 72.4, H 6.8, 実験値 C 72.2, H 6.7.

(4) **6-n-Hexyl-umbelliferone** 4-n-hexyl-resorcinol 4.9 g に林檎酸 3.4 g を加え, この混合物に conc. H_2SO_4 45 g を注加し暫時加温し一晝夜放置す. 後処理は 6-iso-amyl-umbelliferone と同様に行う, 無色板状品 mp 91~92° 得量 1.4 g (22.6%). $C_{15}H_{18}O_3$ 計算値 C 73.2, H 7.3, 実験値 C 72.9, H 7.1.

(5) **β -Naphthapyrone-3-acetic acid ethyl ester** β -naphthapyrone-3-acetic acid 1 g に無水アルコール 10 cc と conc. H_2SO_4 3 滴を加え, 常法に従いエステル化す. 反応終了後アルコールを溜去し水に注加しエーテルと振りエーテル層のエーテル溜去す. 残渣を炭酸アルカリで洗滌後, アルコールより再結す. 黄色針状品. mp 83~84° 得量 0.3 g (27%). $C_{17}H_{14}O_4$ 計算値 C 72.3, H 4.97, 実験値 C 72.7, H 5.11.

(6) **6-Nitro-coumarin-3-carboxylic acid** coumarin-3-carboxylic acid 10 g に conc. H_2SO_4 20 cc と比重 1.4 の HNO_3 10 cc を加え 20° 以下で攪拌し 1 時間後氷水中に注加す. 沈澱を吸濾, 水洗し, アルコールより再結す. 無色針状品 mp 235° 得量 12 g (97%).

$C_{10}H_5O_6N$ 計算値 C 51.1, H 2.1, N 5.9, 実験値 C 51.8, H 2.4, N 6.07.

(7) **6-Amino-coumarin-3-carboxylic acid hydrochloride** 6-nitro-coumarin-3-carboxylic acid 3 g に錫 5 g, conc. HCl (35%) 20 cc を加え常法に従い還元し水溶液を濃縮す. 結晶析出, これを conc. HCl より再結. 白色針状品 分解点 230° 得量 0.9 g (28.1%).

$C_{10}H_8O_4N \cdot Cl$ 実験値 C 49.92, H 3.41, N 5.91, 計算値 C 49.71, H 3.33, N 5.8.

(8) Coumarin-3-carboxylic acid-ethylester¹⁾; Coumarin-4-carboxylic acid, -ethylester; Coumarin-6-carboxylic acid²⁾; Umbelliferone-4-acetic acid, -ethylester³⁾; 6-Amino-coumarin⁴⁾; 6-Nitro-coumarin⁵⁾; 4-Methyl-coumarin⁶⁾; 4-Methyl- α -naphthapyrone⁷⁾; 4-Methyl- β -naphthapyrone⁸⁾; 3-Acetyl-coumarin⁹⁾; 3-Acetyl-coumarin-oxime⁹⁾; β -Naphthapyrone-4-acetic acid, -ethylester⁴⁾; β -Naphthapyrone-3-acetic acid¹⁰⁾; α -Naphthapyrone-4-acetic acid, -ethylester⁴⁾; Dicoumarol¹¹⁾; Chromone-2-carboxylic acid, -ethylester¹²⁾; 4-Methyl-umbelliferone¹³⁾; 4-Methyl-6-hydroxy-coumarin¹⁴⁾ は夫々原報に従つて合成した.

生物學的試験の部

in vitro の豚蛔虫に対する試験

駆虫作用を予想する一助とする為 31 種のクマリン誘導体の飽和溶液及び 1:1,000 溶液各 50 cc を恒温槽中で 37° に保ち, これに屠場より持ち帰った豚蛔虫を投入し 24 時間に亘り 30 分毎にその状態を観察した. 豚蛔虫

1) Knoevenagel: Ber. **31**, 2593.

3) Stoermer, Oetker: Ber. **37**, 196.

5) Morgan, Mickelthwait: J.Chem. Soc. **85**, 1233.

6) Pechmann, Duisberg: Ber. **16**, 2127; Pechmann, v. Krafft: Ber. **34**, 421; Org. Synth. **34**, 69,

7) Bartch: Ber. **36**, 1967.

9) Knoevenagel: Ber. **31**, 732.

10) B. B. Dey, Y. Sankaranarayanan: J. Indian. Chem. Soc. **8**, 819 [1931].

11) K. P. Link: J. Biol. Chem. **138**, 513 [1941]. 12) Ruhemann, Stapleton: J. Chem. Soc. **77**, 1184.

13) v. Pechmann, Duisberg: Ber. **16**, 2122. 14) Borsche: Ber. **40**, 2732.

2) v. Pechmann, v. Krafft: Ber. **24**, 422.

4) Dey: J.Chem. Soc. **107**, 1623.

8) Bacovescu: Ber. **43**, 1280.

は長さ 20~30cm の雄を使用した。飽和溶液は結晶を 37° に加温した Bunge 氏液 50 cc に溶解しなくなる迄加え、30 分間攪拌した後、吸濾して調製した。1:1,000 溶液は薬品 0.05 g を Bunge 氏液 50 cc に溶解した。結晶が不溶な時は薬品 0.05 g とアラビアゴム 0.05 g を乳針中でよく磨り、これに Bunge 氏液 50 cc を漸次加えてエマルジョンとした。尙この際 Bunge 氏液は Na_2CO_3 アルカリ性の為カルボン酸は Na 塩となつて Bunge 氏液中の Na_2CO_3 の含量が低下するので更に Na_2CO_3 を加えて pH を対照とほぼ等しくした。この両液中の蛔虫の状態は表の如くであつた。

薬 品 名	M.P.	溶解度 (37°)	溶 液	時 間												生存 時間
				1/6	1/2	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	
Coumarin	67°	1:2,846	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	134
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
2-Thio-coumarin	100~101°	1:100,000	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	26
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coumarin-3-carboxylic acid	187~188°	1:758	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	91
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coumarin-3-carboxylic acid ethyl ester	94°	1:10,000	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	134
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coumarin-4-carboxylic acid	179~180°	1:855	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	100
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coumarin-4-carboxylic acid ethyl ester	77~78°	1:1,667	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	116
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coumarin-6-carboxylic acid	267~268°	1:763	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	100
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Coumarin-6-carboxylic acid ethyl ester	126~127°	1:2,703	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	51
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Umbelliferone-4-acetic acid	198°	1:696	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	67
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Umbelliferone-4-acetic acid ethyl ester	155~157°	1:6,250	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	116
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
α -Naphthapyrone-4-acetic acid	212~213°	1:2,000	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	91
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
α -Naphthapyrone-4-acetic acid ethyl ester	139°	1:12,500	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	90
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
β -Naphthapyrone-3-acetic acid	265°	1:3,448	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	98
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
β -Naphthapyrone-3-acetic acid ethyl ester	83~84°	1:10,000	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	44
			1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
β -Naphthapyrone-4-acetic acid	202~203°	1:9,091	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	100
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
β -Naphthapyrone-4-acetic acid ethyl ester	164°	1:2704	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	118
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Chromone-2-carboxylic acid	250~251°	1:50,000	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	95
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Chromone-2-carboxylic acid ethyl ester	69~70°	1:575	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	103
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
6-Amino-coumarin-3-carboxylic acid hydrochloride	分解点 230°	1:2,083	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	69
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
6-Amino-coumarin	169~170°	1:429	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	114
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
6-Nitro-coumarin	181°	1:2,383	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	28
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
3-Acetyl-coumarin	120°	1:9,091	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	93
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
3-Acetyl-coumarin-oxime	206°	1:7,692	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	114
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Dicoumarol	288~289°	1:5,882	飽 和	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	98
			1:1,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	