21. 富田眞雄, 上尾庄次郎, 森村春彦, 小林 茂, 小泉淳二, 前田量三, 深川 清 :
 駆虫薬の合成研究 (第2報)¹⁾ アルキルレゾルシンの誘導体について

Masao Tomita, Shojiro Uyeo, Haruhiko Morimura, Shigeru Kobayashi,
 Junji Koidzumi, Ryoza Maeda and Kiyoshi Fukagawa : Synthetic
 Studies of Anthelmintics. II. Preparation of Alkylresorcinol Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

ヘキシルレゾルシンは強力な蛔虫駆除力を有するも刺激性が強いのが欠点である。この刺激性は分子中の水酸基に基くものと思われるので、之を何かの残基で保護すれば除去できるのであろう事が予想される。しかしヘキシルレゾルシンの効力にはその遊離水酸基が関与していると想像されるので、保護基をつけた誘導体は少くとも腸の上部で分解してヘキシルレゾルシンに戻らなければならぬわけであるが、適当な残基があるかどうかは実験にまつ他ない。

我々は蟯虫駆除剤として著名なブトランがパラオキシデフェニルメタンのカルバミン酸エステルである事を想起し、先ずヘキシルレゾルシンのデカルバミン酸エステル (I) を合成した。之はヘキシルレゾルシンにホスゲン作用させ、次いでアンモニアを反応せしめて容易に合成できる融点 181~182° の無色結晶である。

(I) は全く刺激性がないから服用は容易であるが、岡山医大山崎英正教授に依頼した試験結果によれば、試験管内では蛔虫に対し若干の作用が認められるが人間に投与した場合殆んど蛔虫の排泄が見られなかつた。又、我々はデカルボエトキシヘキシルレゾルシン (II) も合成した。之はヘキシルレゾルシンにクロル炭酸エチルエステルを作用させて得られる油状物質である。之は刺激性はないが油状ではあり製剤化等の場合困難があり追及せず臨床試験も依頼しなかつた。

以上の合成に引続いてアルキルレゾルシンのハロゲン誘導体に関する研究を行つた。テトラクロルエチレン、四塩化炭素等クロルを含有する化合物に駆虫力をもつものが多くはよく知られており、Lamson²⁾ も駆虫剤研究の第7報で12種のクロルフェノール誘導体に就て検討し *in vitro* ではクロルカルバクロル、4-クロル-2-ヘキシルフェノール、及び4-クロル-2-ヘプチルフェノールが強力な殺蛔虫力を有する事を指摘している。然し、同氏はヘキシルレゾルシンのクロル誘導体に就ては何等言及して居らず、他にも駆虫効果を調べた報文が見あたらないので、我々はこの化合物の薬理的並に臨床的の効果を明かにするのは興味ある問題ではないかと考えた。本品は既に Read³⁾ により合成され、Moore⁴⁾ もこの系列の化合物に就て記載している。又、外国特許には Ind. P. 19826⁵⁾, E. P. 421965⁶⁾, A. P. 2171494⁷⁾, 2171495⁷⁾, A. P. 2151137⁸⁾ 等がある。しかし之等は何れも殺菌消毒剤としての應用を目的とするものの様である。(なお、駆虫剤を目的としたものに日本特許 109551 がある事を後で知つた)。我々は最初前報で合成したヘキシルレゾルシンに塩化ズルフリルを作用せしめモノクロルヘキシルレゾルシンをつくり、効力比較の為に、別につくつた4-クロルレゾルシンと共に山崎教授に医学的な試験を依

1) 本報は1948年4月17日日本薬学会近畿支部例会で発表した。なお薬学研究 19, No.8, 99~103(1947)に発表した「ヘキシルレゾルシンの試製に就て」を「駆虫薬の合成研究第1報」とする。

2) Lamson, Stoughton, Bass: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 56, 60 (1936).

3) J. Am. Chem. Soc. 56, 1377 (1934).

4) J. Am. Chem. Soc. 56, 2456 (1934).

5) Chem. Zentr. 1934, II 1650.

6) Chem. Zentr. 1935, II 2405.

7) Chem. Zentr. 1939, II 4533.

8) Chem. Zentr. 1939, II 474.

頼した。

山崎教授は先ず試験管内の殺蛔虫試験で 4-クロルレゾルシンはレゾルシンに較べて効力が強いがクロルヘキシルレゾルシンは逆にヘキシルレゾルシンよりもややその強さが減弱している事を認めた。しかし絶対値から言えばクロルヘキシルレゾルシンはクロルレゾルシンよりも遙かに強力である。之に反し刺激性では、舌其他の粘膜に対する試験、家兎脊部皮膚への塗布試験、動物に経口投與した場合の胃腸障害程度等からクロル体は原物質に較べて甚だ弱く、多数の小動物の 50%致死量の観察の結果、毒性もクロル化によつて明かに軽減される事が分つた。山崎教授は更にその駆虫効果を臨床薬理学的に究明する為、先ず少人数の患者に内服せしめたところ、蛔虫卵数減少率はヘキシルレゾルシンに決して劣らない成績を示す事を知つた。かようにヘキシルレゾルシンにクロルを1個導入する事により、かくも臨床的に好ましい性質が得られる事は予期し得なかつた点であるが、我々は山崎教授のこの新知見に力を得てエチルレゾルシンよりオクチルレゾルシンに至る一連のアルキルレゾルシン類のクロル化合物の合成にも着手しその効力と化学構造との関係を明かにせんと企図した。

而して之等の合成法としては、ヘキシルレゾルシンをモデルとして Read 等のあげた次の三つの方法に就て検討した。

Fig. 1

この中1法は Read 等が最も満足すべき方法であると述べており、Moore 等もブチルレゾルシンの場合に1法(若しくは2法)が3法より良い結果を得たと記載している。

そこで我々はクロルヘキシルレゾルシンのクレメンゼン還元を行つたが、我々の実施した反応条件では主生成体はヘキシルレゾルシンのクロル化によつたものと同一であり、その構造は 6-Chlor-4-hexyl-resorcin である事は確実であるが、それ以外に、クロル原子も還元を受けて脱離した唯のヘキシルレゾルシンが若干生成する事を知つた。かかる混合物からクロルヘキシルレゾルシンの分離は手数のかかる事が分つたので、始めの通りヘキシルレゾルシンを直接クロル化する方法が有利であると結論し、その後の合成には専ら3法を用いた。同様にしてヘキシル以外のアルキルレゾルシンも最後にクロル化する方法を採用した。

この一連の化合物はエチル以外のどの化合物も1分子の結晶水をもつて安定な結晶をつくる性質を有する事を知つた。元來クロルアルキルレゾルシンはブチルを除いては何れも対応するアルキルレゾルシンより融点が低く、アミル又はイソアミルの場合の様に蒸溜品を密栓して放置すると結晶し難いものがある。しかるにこの液状物を攪拌しながら水中に投入すると直ちに細かい粘着性のないさらさらの白色の結晶となつて沈澱し、融点が常温に近い場合でも油状体は全くできない。しかもこの沈澱は水には極めて溶け難いので損失が生ずる事はない。この沈澱を風乾して分析すると何れも1分子の結晶水をもっている事が分る。即ちこの方法によると石油エーテルの様な有機溶媒を用いなくとも容易に結晶にする事ができ、純度は原料のアルキルレゾルシンが純粋であれば良好で融点や分析値が純品に一致する。尙この結晶水を乾燥器中で除けば無水物を得るが無水物は空气中に放置すれば再び含水物に戻る。

第1表にクロルアルキルレゾルシンの結晶水含有物の融点と、その原料となつたアルキルレゾルシンの融点を掲げる。

第 1 表

アルキル基	エチル	プロピル	ブチル	アミル	イソアミル	ヘキシル	ヘプチル	オクチル
アルキルレゾルシン	97~98°	77.5~79°	47~49°	72~73°	70~72°	67~68°	71~72°	73~74°
クロルアルキルレゾルシン	81~83° (無水物)	62~63.5°	67~70°	36~40°	35~37.5°	48°	45~47°	56~58°

以上試製したクロルアルキルレゾルシンの結晶を舌にのせた時の刺戟性はエチルからアミル又はイソアミル迄は甚だ強くクロルを含まぬものと大差ないが、炭素 6 個のヘキシルからオクチル迄は原物質に較べて遙かに弱くなっている。この点から見ればヘキシル、ヘプチル、オクチルの場合に始めてクロルを入れた手数が報いられると云う事ができよう。

之等の試製品は京大小児科服部教授、岡山医大薬理学教室山崎教授及び其他の大学研究機関に提供した。その結果については一部は既に発表されておりなお今後も報告される事と思う⁹⁾。

最後にクロル誘導体に対応するブロム体の合成も行つたがブロム体はクロル体に較べて熱に対する安定性が悪く真空蒸溜に際し分解をおこすので予試験の意味で粗製品のまま山崎教授に薬理試験を願つたが人蛔虫に対する試験管内殺虫力は弱い事が分つたので深く追及せず終つた。

実 験 の 部

ヘキシルレゾルシン-ヂカルバミド ヘキシルレゾルシン 5g, デメチルアニリン 7.5 g をトルオール 7 cc にとかし、ホスゲンの 30%トルオール溶液 17 g を加えて 24 時間放置し、ホスゲンの臭氣が殆んど消失した時、分液漏斗に移し 5%塩酸で数回洗つてデメチルアニリンを除き、このトルオール溶液を水で冷しつつ、冷却しておいたアンモニア水を徐々に加えて振盪する。茲に生じた白色結晶性粉末を濾過、乾燥後 90%アルコールから再結晶、融点 181~182°, 白色微細針狀品 5.4 g. 之は舌上におくも刺戟性を感じない。C₁₄H₂₀O₄N₂ 計算値 C 60.0, H 7.1, N 10.0, 実験値 C 59.61, H 7.51, N 9.55.

ヂカルボエトキシ-ヘキシルレゾルシン ヘキシルレゾルシン 5g, デメチルアニリン 7.5 g を 15 cc のエーテルにとかし、クロル炭酸エチル 6 g を加えて一夜放置し、次に反應液を分液漏斗に移し、エーテルを追加後 10%苛性ソーダ水溶液で未反應のヘキシルレゾルシンを除き、最後に 5%塩酸でデメチルアニリンを洗い去り、エーテル溶液を乾燥溜去後、残留物を真空蒸溜するに沸点 160~162° (0.3 mm), 無色油狀物質として目的物を得。收量 1.9 g. 再蒸溜して沸点 156~158° (0.25 mm), 之は刺戟性を有しない。C₁₈H₂₆O₆ 計算値 C 63.90, H 7.69, 実験値 C 63.17, H 7.99.

6-クロル-4-ヘキシルレゾルシンの合成

(a) **ヘキシルレゾルシンのクロル化による方法** ヘキシルレゾルシン 13.7 g をエーテル 55 g にとかし外部より水で冷却し、ホルベンを振盪しながら 9.5 g の塩化ズルフルを滴下し、半時間水浴上で加熱後、溶媒を溜去する。ここに得た残渣を高度真空で蒸溜するに 130° (0.2 mm), 無色粘稠油狀物として目的物を得、之を攪拌しつつ水中に投ずると直ちに白色結晶となる。之を吸引濾過し、風乾するに融点 43°, 收量 12.1 g, 收率 76%。石油エーテルから再結晶、融点 43°, 微細針狀品。C₁₃H₁₇O₂Cl·H₂O 計算値 C 58.41, H 7.7, 実験値 C 58.47, H 7.89.

尙この含 waters を真空乾燥すれば水分を失うが室内に放置すると再び含 waters となる。文献には融点約 40°¹⁾, 43°²⁾の記載があるが何れも無水物の融点と思われる。

(b) 6-クロル-4-ヘキシルレゾルシンの還元による方法

(i) **6-クロル-4-ヘキシルレゾルシン** カブロン酸 100 g, 熔融脱水せる塩化亜鉛 58 g を約 140° の油浴中、攪拌、溶解せしめた後、4-クロルレゾルシン 42 g を少量宛加え、更に 2 時間内温 130~140° に加熱する。冷後、反應物を 2%塩酸 250 cc 中に注ぎ、油層を分取し、水で数回洗う。水層及び洗液をベンゾール 20 cc で抽出し、抽出液を油層と合してベンゾールを溜去し、残留物を Widmer 分溜管で分溜するに先ず 83~85° (6

9) 文部省科学試験研究蛔虫駆除剤の綜合研究報告西班牙第 1, 2, 3 輯, 東班 23 年度報告参照。

mm) でカブロン酸が溜出する。次に残渣を別のコルベンに移して蒸溜し、先ず始め 110~114° (6 mm) で溜出する 4-クロルレゾルシン 20 g を回収し、次に高度真空で蒸溜するに、主に 138~142° (0.33 mm) で黄色油状物として 6-クロル-4-ヘキシルレゾルシンが溜出する。収量 30 g, 収率 80% (消費カブロン酸より計算して) 又は 81.3% (消費クロルレゾルシンより計算して) 之は間もなく結晶となる。リグロインから再結晶, 融点 80°, 収量 21 g.

(ii) 上に得たクロルヘキシルレゾルシン 15 g, 亜鉛粒 40 g と昇汞 4 g からつくつた亜鉛アマルガム, 濃塩酸 65 g, 水 65 g を 130° の油浴中で加熱攪拌する。時々反応液の 1 滴をとり出し塩化第二鉄で深赤色を呈しなくなれば反応は終了と認める。この間約 9 時間を要する。冷後上層の油分を分離し、水層をベンゾールで抽出し抽出液を油分に合し、ベンゾールを溜去後、残留物を蒸溜するに沸点 110~120° (0.9 mm), 無色油状物が溜出し、放置すれば固化する。収量 11.5 g, 融点 38~40°. リグロインから 6 回分別結晶せば融点 44~46° の結晶 5.5 g を得。之は (a) 法によつて得た 6-クロル-4-ヘキシルレゾルシンと混融するも融点の降下を示さず。次に再結晶母液を処理し融点 38~58° の結晶を得、之を再結晶を繰返し融点 68~69°, 0.7 g を得。之をヘキシルレゾルシン (融点 68~69°) と混融して融点降下を示さず。

なお、今一度仕込で加熱温度を高くした時はヘキシルレゾルシンの生成が全体の約半量に達した。

其他のクロルアルキルレゾルシン

エチルからオクチルに至るクロルアルキルレゾルシンは同様にして対応するアルキルレゾルシンのクロル化によつて合成した。重複を避けるため製法は省略。

(a) 6-クロル-4-エチルレゾルシン 沸点 106~107° (0.3 mm), 融点¹⁰⁾ 82~84.5° (石油エーテル-ベンゾール) (結晶水不含). $C_8H_9O_2Cl$ 計算値 C 55.81, H 5.23, 実験値 C 55.74, H 5.26.

(b) 6-クロル-4-プロピルレゾルシン 沸点 114~116° (2 mm) 融点 62~63.5°. $C_9H_{11}O_2Cl \cdot H_2O$ 計算値 C 52.81, H 6.35, 実験値 C 52.64, H 6.18.

(c) 6-クロル-4-ブチルレゾルシン 沸点 111° (0.2 mm). 融点¹¹⁾ 68~71°. $C_{10}H_{13}O_2Cl \cdot H_2O$ 計算値 C 54.92, H 6.86, 実験値 C 55.02, H 6.80.

(d) 6-クロル-4-アミルレゾルシン 沸点 123° (0.2 mm), 融点 43~44.5°, $C_{11}H_{15}O_2Cl \cdot H_2O$ 計算値 C 56.77, H 7.31, 実験値 C 56.81, H 7.32.

(e) 6-クロル-4-イソアミルレゾルシン 沸点 116~117° (0.23 mm), 融点 35~38°. $C_{11}H_{15}O_2Cl \cdot H_2O$ 計算値 C 56.77, H 7.31, 実験値 C 56.01, H 7.85.

(f) 6-クロル-4-ヘプチルレゾルシン 沸点 139° (0.2 mm), 融点¹²⁾ 45~47°, $C_{13}H_{19}O_2Cl \cdot H_2O$ 計算値 C 60.0, H 8.07, 実験値 C 60.03, H 8.36.

(g) 6-クロル-4-オクチルレゾルシン 本化合物に就ては第4報¹³⁾ にのべたので省略する。

(京都大学医学部薬学科)

Summary

In order to examine the efficacy of helminthics, some resorcinol derivatives were synthesized.

(1) Hexylresorcinol dicarbamate, m. p. 181-182°.

(2) Hexylresorcinol dicarbethoxylate, oil.

(3) 6-Chloro-4-alkylresorcinols (where alkyl was: ethyl, propyl, butyl, amyl, isoamyl, hexyl, heptyl, octyl).

All of these chlorine derivatives, except the ethyl derivative, combined one molecule of water of crystallization to form stable crystals. As to the anthelmintic power of

10) Read 等 (J. Am. Chem. Soc. **56**, 1377 (1934).) には單に Solid とあつて融点の記載が無い。

11) 本品の無水物に対し Moore は融点 70~71° を, Read は 70~72° を與えている。又 A. P. 2151137 には融点 54~55° となつている。

12) Read は融点 48~49° と記載している。

13) 本誌 **69**, 149 (1949)。

those derivatives, those with 5-8 carbons in their alkyl radical were the strongest, while irritation of mucous membrane was weaker than that of hexylresorcinol in those with alkyl group of 6-8 carbons.

(4) 2,6-Dichloro-4-alkylresorcinols (alkyl: hexyl, isoamyl, amyl) showed neither irritant properties nor anthelmintic action.

(5) 6-Bromo-4-alkylresorcinols had very weak anthelmintic action.

(Received March 13, 1950)

22. 富田眞雄, 上尾庄次郎, 森村春彦, 小泉淳二 : 駆虫薬の合成研究 (第3報)¹⁾

アルキリルレゾルシンのクレメンゼン還元について (其の1)

Masao Tomita, Shojiro Uyeo, Haruhiko Morimura and Junji Koidzumi :

Synthetic Studies of Anthelmintics. III. Clemmensen Reduction of Alkylresorcinols.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

ヘキシルレゾルシンを始めとするアルキルレゾルシン系蛔虫駆除薬の合成は塩化亜鉛を縮合剤としてレゾルシンに脂肪酸を縮合せしめる第1工程と, ここに得られるアルキリルレゾルシンをクレメンゼン還元に付してアルキリルレゾルシンとなす第2工程よりなるのが一般の製造法であるが, この方法で第1工程はさほど問題なく進行するに反し第2工程は製造の隘路となる場合がある. そこで我々はこのクレメンゼン還元について若干の研究を行つたので本報, 及び第6報に報告せんとするものである. なお, 第4報²⁾でも若干その点にふれた.

本報で報告する事項は主として還元用亜鉛の形状と反応時間の関係である. しかしそれにさきだち溶媒としてアルコールを添加した場合について簡単にのべる事とする.

1. 還元反応にアルコールを添加する場合

我々は第2報に述べた如く種々のアルキリルレゾルシンを還元したが, 同一反応条件でもその側鎖の長さによつて還元時間に長短がある事を知つた. 即ちアルキリル基の長いものは短いものに較べて長時間を要する. その主な原因としてはアルキリル基の短いものは稀塩酸に対する溶解度が大きいが側鎖が長くなると溶解性が甚だ悪くなるためであると考えられる. 文献によればかくの如き難溶性ケトン還元する時には屢々, 溶解度を増すために水と混合し得る有機溶媒, 例えばエチルアルコール, 醋酸, デオキサン等を加えて反応を行つて良好な結果を得た場合がある. そこで我々も試みにアルコールを添加して還元を行い, 添加しない場合に較べて反応の進行が早くなるかどうかを調べて見たが次の結果を得た. (第1表参照)

第 1 表

イソアミ リレゾル シン (g)	粒状亜鉛 (10% の昇汞でアマル ガム化) (g)	塩 酸		90%アル コール添 加量 (g)	反応温度 (内温) (°C)	還元時間 (hr.)	収 量 (g)	収 率 (%)
		濃度 (%)	量 (g)					
50	35	20	400	—	105	3.5	37.4	80.5
49.7	35	26.6	300	100	95	1.5	36.1	78.3
51.9	35	22.8	350	50	98	1.5	38.9	80.7
50.3	35	21.3	375	25	101	1.5	37.3	79.8

即ちアルコールを加えてケトンの溶解度を増加させる時は還元時間が短縮される事は確かである. 但し収率に

1) 本報は 1948 年 6 月 19 日, 日本薬学会近畿支部例会で発表した.

2) 本誌 69, 149 (1949).