the position of the methyl group but the order of potency was not in parallel with that of coumarin or dihydrocoumarins.

5) The strongest effect was found in 3-methyloctahydrocoumarin. Since 4-methyloctahydrocoumarin effected curling motion in ascaris, the importance of the methyl group in the lactone ring of santonin molecule is pointed out by the analogy of structure of this compound with that of santonin.

(Received May 20, 1954)

231. 中林利平：クマリン誘導体の研究（第9報） Thiocoumarin 誘導体の駆虫作用について

Toshihira Nakabayashi: Studies on Coumarin Derivatives. IX.
Anthelmintic Action of Thiocoumarin Derivatives.

(Chemical Laboratory, Liberal Arts Faculty, Kochi University)

Coumarin 誘導体と thiocoumarin 誘導体では hydroxylamine や phenylhydrazine 等のいわゆる carbonyl 試薬に対する性質を異にし、前者は oxime, phenylhydrazone を生成しないのに対し後者は生成する。例えば Francesconi, Cusmano¹⁾ や Posner²⁾ によれば coumarin は hydroxylamine と作用し oxime を作らず β -hydroxylaminohydro- α -coumarhydroxamic acid またはその hydrate を作るに対して、thiocoumarin は Tiemann³⁾ や Clayton⁴⁾ によれば oxime, phenylhydrazone を形成する。かくの如き化学的性質の相違は当然 coumarin 誘導体と thiocoumarin 誘導体の薬理作用の上にも相違をもたらすものと期待され、かくして coumarin 誘導体に於ける lactone ring の駆虫作用に演ずる役割を知る手懸りとなる。

今 santonin の駆虫作用の主要な原因であると考えられる痙攣麻痺作用が santonin 分子内に於けるケトン基と lactone ring によるものと仮定すれば thiocoumarin 誘導体は lactone ring を持ち、且つケトン性を示す故にケトン性を欠除する coumarin 誘導体よりも駆虫作用が強力な筈である。このような期待のもとに合成し試験した薬物は、thiocoumarin, 3-methyl-, 4-methyl-, 5-methyl-, 6-methyl-, 7-methyl-, 8-methyl-, 4,7-dimethyl-, 3,4,7-trimethyl-, 3-ethyl-thiocoumarin† である。†印の化合物は、在来の文献に記載がない。

上記化合物は難溶で第1報⁵⁾と同様な方法で薬物を 2,000 倍濃度で含む改変ロック液を調製すれば、大部分の薬物は結晶を析出するので止むを得ずアラビアゴムによる 2,000 倍改変ロック乳濁液を調製し試験液とした。生物試験は前報と同様 38° の恒温でガラス管中観察した。その結果はに Table II 示す。

本研究に御激励を戴いた野村 博先生、近畿大学平尾子之吉先生、学習院大学小林貞之助先生、岡山大学山崎英正先生並びに元素分析に多大の労をとられた京大薬学科熊岡 熙氏に感謝申し上げる。

実 験 の 部

化学実験 Thiocoumarin 誘導体の合成 thiocoumarin³⁾, 3-methyl-⁶⁾, 7-methyl-⁴⁾, 4,7-dimethyl-⁴⁾, 3,4,7-trimethylthiocoumarin⁴⁾ は文献に従つて合成。4-methyl-, 5-methyl-, 6-methyl-, 8-methyl-, 3-ethyl-thiocoumarin は相当する methylcoumarin または 3-ethylcoumarin 1 g を P₂S₅ 1 g と油浴に 120° に加熱、一様に熔融後放冷、ベンゼンで熱時抽出、ベンゼン留去後残留物を一旦多量の水より再結晶した後、希アルコールより再結晶精製した。収量及び性状、分析値は Table I に掲ぐ。

1) Francesconi, Cusmano: Chem. Zentr. 1909, I, 1328.

2) Posner: Ber. 42, 2523.

3) Tiemann: Ibid. 19, 1662.

4) Clayton: J. Chem. Soc. 93, 524; C. A. 1966 (1908).

5) 中林, 宮崎, 野老山: 本誌 73, 565 (1953). 6) Aldringen: Ber. 24, 3460.

Table I

Compound	Yield (g.)	m.p. (°C)	Appearance	Formula	C%		H%	
					Calcd.	Found	Calcd.	Found
4-Methyl-thiocoumarin	0.25	118.5	yellow prisms	C ₁₀ H ₈ OS	68.16	67.93	4.57	4.68
5-Methyl-	0.45	103	yellow needles	C ₁₀ H ₈ OS	//	68.46	//	4.49
6-Methyl-	0.60	159	orange needles	C ₁₀ H ₈ OS	//	68.35	//	4.62
8-Methyl-	0.50	131	orange prisms	C ₁₀ H ₈ OS	//	68.42	//	4.77
3-Ethyl-	0.20	99	yellow tablets	C ₁₁ H ₁₀ OS	69.43	69.75	5.30	5.58

生物試験 試験液及び試験方法 薬物 0.1 g, アラビアゴム 0.1 g の混合物に乳鉢中改変ロック液を少量づつ加えながらよく攪拌し乳濁液を作り、薄めて全容積を 200 cc とした。本試験液を第1報と同様にしてガラス管中に入れ新鮮な豚蛔虫を投入、38° の恒温で運動状態を観察した。

実験結果及び考察 試験液中の豚蛔虫は正常運動 normal movement → 興奮 spasmodic struggle (この運動状態の出現せぬもの多し) → 麻痺 irregular weak (又は weakest) movement → 静止 intermittent motionless state → 死亡 complete motionless state の経過をたどるがその結果は Table II の如くである。Table II を整理するため縦軸に致死及び静止時間を取り、横軸にメチル基の位置及び数をとれば Fig. 1 の如くなる。試験液の調製を異にするので厳密な比較が困難ではあるが比較のため第1報⁵⁾で報告した coumarin 及びそのメチル誘導体の同様な関係を併記した。

Table II. Effect of Methylthiocoumarins and 3-Ethylthiocoumarin on *Ascaris suilla*

Compound	m.p. (°C)	Solubility	Hours														Living time
			1/6	1/2	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	50		
Thiocoumarin	131	0.0090	⦿	⦿	⦿ (⦿)	+	±	±	±	±	±	±	±	—	—	20~25	
3-Methyl-	122	0.0250	(⦿)	(⦿)	(⦿)	+	+	+	±	±	±	±	±	—	—	30~40	
3-Ethyl-	99	0.0150	+	+	+	+	+	⦿	⦿	⦿	⦿	+	±	±	±	ca. 90	
4-Methyl-	118.5	0.0540	⦿	⦿	⦿	+	+	+	+	+	±	±	±	—	—	22~25	
5-Methyl-	103	0.0001	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	+	+	±	—	—	//	
6-Methyl-	159	—	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	+	⦿	—	—	—	15~20	
7-Methyl-	125~126	0.0260	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	+	+	±	±	ca. 40	
8-Methyl-	131	0.0500	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	±	±	25~28	
4,7-Dimethyl-	179	0.0160	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	⦿	+	±	—	ca. 43	
3,4,7-Trimethyl-	198	0.0070	⦿	⦿	⦿	+	+	+	⦿	+	+	±	—	—	—	18~24	

⦿: normal movement, (⦿): spasmodic struggle, ⦿: weak irregular movement, +: weakest irregular movement, ±: intermittent motionless state, —: complete motionless state.

Solubility: g. weight of solute in 100 g. modified Locke's solution at 38°C.

Fig. 1. Relation between Effect of Compounds on *Ascaris suilla*, and Position and Number of Methyl Group

Living time:

---△--- Coumarin derivative
—○— Thiocoumarin derivative

Time required till intermittent motionless state appears:

---●--- Coumarin derivative
—●— Thiocoumarin derivative

駆虫効力の判定基準として生存時間をとれば、(1) thiocoumarin 誘導体は相当する coumarin 誘導体より効

力が減弱。但し thiocoumarin と 6-methylthiocoumarin は例外である。(2) thiocoumarin 誘導体は coumarin 誘導体に比して置換基の位置、数による効力の変動が小さい。(3) thiocoumarin 誘導体と coumarin 誘導体の効力の順は平行していない。上記関係は又駆虫効力の判定基準として静止出現時間をとつても成立する。3-ethylcoumarin は駆虫効力の判定基準として生存時間、静止出現時間何れをとつても 3-methylthiocoumarin より効力が減弱されており、この関係は第6報⁷⁾で報告した 3-ethylcoumarin と 3-methylcoumarin の関係に類似する。従つて 3-isopropylthiocoumarin より高級な 3-alkylthiocoumarin について検討を行なかつたが 3-alkylcoumarin の場合と同様に 3 位のアルキル基の延長は効力を減弱せしめると考えて大過なきものと思われる。

試験液の調製法を異にするので thiocoumarin 誘導体と coumarin 誘導体の駆虫効力の比較は正確に行えないのであるが、一般に thiocoumarin 誘導体は coumarin 誘導体に比して効力は減弱される。

故に著者が緒論に於いて santonin の駆虫作用の主要な原因である痙攣麻痺作用が santonin 分子内のケトン基及び lactone ring によるものと仮定し、thiocoumarin 誘導体はケトン性を示す故にケトン性を示さぬ coumarin 誘導体より効力が強い筈だと単純に期待したが、この期待は実現しなかつた。これは試験液の調製法を異にする上に、薬物の溶解度の相違及び硫黄化合物と酸素化合物の本質的な薬理作用の相違に原因するものであろうが、逆に santonin の駆虫作用に対する上記仮定が正しいとすれば coumarin の lactone ring 中のカルボニル基も又 thiocoumarin と同様ケトン性を有するものと考えても解釈される。著者は次報に於いて coumarin の紫外部吸収スペクトルに対する溶媒効果の研究から coumarin の lactone ring 中のカルボニル基も又 α, β -不飽和ケトン性をもつことを証明し得たので報告する。

結 論 (1) thiocoumarin 誘導体 10 種を合成し、その駆虫作用を調べた。これは coumarin 誘導体はカルボニル試薬に対して縮合しないのに対し thiocoumarin 誘導体は縮合をするので、両群の駆虫作用を比較することによつて coumarin 誘導体の駆虫作用に於ける lactone ring の演ずる役割を知るためである。(2) 合成し試験した化合物は、thiocoumarin, 3-methyl-, 4-methyl-, 5-methyl-, 6-methyl-, 7-methyl-, 8-methyl-, 3,4,7-trimethyl-, 4,7-dimethyl-, 3-ethyl-thiocoumarin† である。†印は新化合物である。(3) 駆虫効力の判定基準として生存時間をとつても、静止出現時間をとつても一般に thiocoumarin 誘導体は coumarin 誘導体に比して効力が減弱する。(4) methylcoumarin 誘導体の効力の順と methylthiocoumarin 誘導体の効力の順は平行とならない。(5) 3-alkylthiocoumarin の 3 位のアルキル基を延長すれば効力が減弱する。(6) santonin の駆虫作用の主要な原因である痙攣麻痺作用は分子内のケトン基と lactone ring によるものであると仮定すれば、thiocoumarin 誘導体は coumarin 誘導体より強力な筈であるが、この予想は実験と一致しなかつた。それ故 coumarin 誘導体もある程度ケトン性を有するものと推定した。

高知大学文理学部

Summary

1) Although coumarin derivatives do not react with carbonyl reagents, thiocoumarin derivatives undergo condensation with them. In order to find the role of the lactone ring in coumarin derivatives on their anthelmintic action by comparison of the anthelmintic actions of these derivatives, 10 kinds of thiocoumarin derivatives were prepared and their anthelmintic action was tested.

2) Compounds tested were thiocoumarin, and 3-methyl-, 4-methyl-, 5-methyl-, 6-methyl-, 7-methyl-, 8-methyl-, 4,7-dimethyl-, 3,4,7-trimethyl-, and 3-ethyl*-thiocoumarin (those with * are new compounds).

3) Whatever is taken as the standard for anthelmintic action, thiocoumarin derivatives in general had weaker effect than the corresponding coumarin derivatives and the order of efficacy of methylcoumarin and methylthiocoumarin derivatives was not parallel.

4) The effect of 3-alkylthiocoumarins tended to decrease with the lengthening of the alkyl group.

5) If the spasmodic and paralytic actions of santonin, the chief cause of its anthelmintic action, are to be attributed to the ketone group and the lactone ring in its molecule, thiocoumarin derivatives should have stronger anthelmintic action than coumarin derivatives. Since this was found to be reverse of the case by experiments, it was assumed that coumarin derivatives should also possess some amount of ketonic properties.

(Received May 20, 1954)

232. 中林利平：クマリン誘導体の研究 (第 10 報) クマリンの紫外外部吸収スペクトルに対する溶媒効果と駆虫作用

Toshihira Nakabayashi: Studies on Coumarin Derivatives. X. Effect of Solvents on a Ultraviolet Absorption Spectrum of Coumarin and the Anthelmintic Action.

(Chemical Laboratory, Liberal Arts Faculty, Kochi University)

先に第 4 報¹⁾で coumarin の methyl 誘導体の 3,4-double bond を飽和すれば一般に蛔虫の致死時間及び静止出現時間が、相当する coumarin 誘導体より延長されることを報告し、また第 8 報で octahydrocoumarin の methyl 誘導体も相当する coumarin 誘導体より致死時間及び静止出現時間の延長されることを報告した。蛔虫の静止 intermittent motionless state の出現は、蛔虫の全身が麻痺された状態と見なされる故に、dihydrocoumarin, octahydrocoumarin 誘導体は coumarin 誘導体より麻痺作用が低下したことを示すものである。かくの如き化学構造の変化による薬理作用の変化は如何に説明できるのであろうか。また第 9 報で santonin の駆虫作用の原因であると考えられる痙攣麻痺作用が santonin のケトン基及びラクトン環によるものと仮定して、thiocoumarin 誘導体はラクトン環をもつと共にケトン性を示すことからケトン性を欠除する coumarin 誘導体より効力が強力であるべきだとの期待のもとに thiocoumarin 誘導体の駆虫効力を調べたが、反つて thiocoumarin 誘導体は coumarin 誘導体より効力の減弱するのが見られた。その結果 coumarin のラクトン環中のカルボニル基もまたケトン性を示すべきであると推定した。若しこの推定が正しければ dihydrocoumarin 及び octahydrocoumarin 誘導体の麻痺作用が coumarin 誘導体より減弱する現象が説明出来る。何故ならケトンは一般に中枢神経麻痺作用をもつことが知られており²⁾ dihydrocoumarin 及び octahydrocoumarin に於いてはケトン性が消失するためであると解釈されるからである。

第 9 報で既に指摘した如く coumarin 誘導体はカルボニル試薬と縮合しないためケトン性の証明としてカルボニル試薬を使用することは出来ない。然るに α, β -unsaturated ketone の吸収スペクトルに対する溶媒効果の研究から、一般に α, β -unsaturated ketone の紫外外部吸収スペクトルは high intensity の短波長側の band (200~260 $m\mu$) と low intensity の長波長側の band (310~330 $m\mu$) の 2 本があり、溶媒の dipole character の増加により短波長側の band は可視部方向に、長波長側の band は紫外部方向に shift することが知られている^{3,4)} ので coumarin がこの規則性に適合するかどうかを研究した。coumarin 誘導体に関する研究は古くは田崎の研究⁵⁾ 最近では著者等⁶⁾ の 22 種の coumarin 誘導体の置換基の種類、数、位置によるスペクトルの変化に

1) 中林：本誌 74, 23 (1954).

2) 高瀬：“化学構造と生理作用”改訂第 9 版, 557 頁 (1942).

3) K. Dimroth: Angew. Chem. 52, 545 (1939). 4) Braude: Ann. Rep. 42, 111 (1945).

5) 田崎: Acta phytochim. 3, 21 (1927).

6) 中林, 野老山, 宮崎, 磯野: 本誌 73, 669 (1953).