

Hexachlorophene 誘導體의 肝디스토마症 治療作用에 關한 研究 (第 2 報)*

慶北大學校 醫科大學 藥理學教室
〈指導 金 鍾 石 教授〉

金和雄·車忠錫·姜信完·金重暎

= Abstract =

The Therapeutic Effects of Hexachlorophene Derivatives on Clonorchis sinensis in the Rabbits (Part 2)

Hwa Woong Kim, M.D., Choong Suk Cha, M.D., Shin Wan Kang M.D.,
Chung Yung Kim, M.S.

Department of Pharmacology
Kyungpook National University, School of Medicine
(Directed by Chong Suk Kim, M.D., Ph.D.)

The experimental rabbits were infested with 300 of metacercariae of *Clonorchis sinensis*. The therapeutic effects of following 6 kinds of hexachlorophene derivatives on infected rabbits were compared with those of hexachlorophene and 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA).

The drugs were medicated by mouth for 7 days after infection of 40 days, and the following results were obtained.

- 1) The therapeutic effects of following four hexachlorophene derivatives are less potent than those of hexachlorophene and MTPA.
- 2) Among hexachlorophene derivatives, 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy benzoylate) and 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy β -ethyl alcohol) are more effective than 1,1-dihydroxy ethyl ether, 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorobenzene) (Table I).

緒 論

Hexachlorophene은 肝디스토마症에 顯著한 治療效果가 있으며 그 構造中에서 治療作用을 나타내기 爲해서 是 trichlorophenol의 3個 鹽素와 水酸基, 그리고 methylenebis等이 必要함은 이미 報告한바 있다¹⁾.

또한 mono- 및 di-chlorophenol의 methylenebis化合物이나 水酸基의 水素를 methyl基 또는 ethyl基 등으로 置換하여 ether化할 때는 그 效果를 喪失하며, trichlorophenol도 그 作用이 없음을 報告한바 있다¹⁾. 그러나

hexachlorophene의 水酸基(-OH)의 水素를 α -carboxy methyl基(-CH₂COOH)로 置換한 2,2-methylenebis(3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)와 같이 protonation이 可能한 基로 ether化할 때는 in vitro 및 in vivo에서 肝디스토마에 對한 治療效果가 있으며, 毒性이 減少되었음을 報告한바 있다²⁾.

著者들은 今番에 hexachlorophene의 -OH에 alcohol性 -OH를 가지고 있는 alkyl基와 resonance group을 가지고 있는 alkyl基와 election withdrawing group을 導入함으로써 體內에서 治療效果를 나타낼 수 있을 것인가에 對하여 더욱 檢討하고자 本研究을 繼續中이며 그 一部를 報告하는 바이다.

* 本論文의 要旨은 1966年 10月 2日 第18回 大韓藥理學會에서 發表하였음.

實驗材料 및 實驗方法

實驗材料 :

1) 肝디스토마感染家兎

體重 2kg 內外의 健康한 家兎에 참봉어에서 採取한 metacercaria 300마리를 經口感染시켜 60日 經過後 大便檢査로 虫卵을 確認하고 腹部正中線을 切開하여 肝의 變性을 確認하여 使用하였다.

2) 實驗藥物

本實驗에 使用한 藥物은 本敎室에서 合成한 物質로써 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy benzoylate), 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy benzylate), 1,1-(α - β -dihydroxy ethylether) 2,2-methylenebis(3,4,6-trichlorobenzene) 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy- β -ethylalcohol)等이다.

實驗方法 :

1) 肝디스토마感染家兎에 對한 實驗

肝디스토마感染後 60日 經過한 家兎에 各藥物의(體重 kg當) 一定量을 3마리를 1群으로 하여 各各 經口 投與하여 投藥 終了 5日後에 屠殺하여 肝臟을 摘出하여 膽管內의 殘存虫數를 比較하여 效果를 判定하였다.

2) 合成方法

1) 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy benzoylate)의 合成(以下 Hexachlorophenoxy benzoylate라고 略함) Hexachlorophene sodium鹽 42.7gm(0.1 mol)와 benzoyl chloride 56.4gm (0.4mol)을 水浴上에서 5時間 反應시킨後 물로 未反應의 benzoyl chloride를 分解하고 10% NaOH로 數回 洗滌하고 熱水로 다시 數回洗滌하여 benzene으로 再結晶하여 MP 169-171°C의 物質 10gm을 얻는다.

2) 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy benzylate)의 合成(以下 Hexachlorophenoxy benzylate라 略함) Hexachlorophenol sodium鹽 42.7 gm (0.1 mol)와 benzylchloride 50.8 gm (0.4 mol)을 alcohol을 용매로 하여 水浴上에서 5時間 反應시켜 alcohol 및 10% NaOH로 數回 洗滌하고 benzene에서 再結晶하여 MP 148~151°C의 物質 18gm을 얻는다.

3) 2,2-methylenebis (3,4,6-trichlorophenoxy- β -ethyl alcohol) (以下 Hexachlorophene β -ethylalcohol 이라 略함) Hexachlorophene sodium鹽 42.7gm(0.1mol)와 ethylene chlorohydrine 40.3 gm(0.5mol)을 alcohol을 용매로 하여 水浴上에서 5時間 反應시켜 ethyl alcohol 및 10% NaOH로 數回 洗滌하여 ethyl alcohol에서 再結晶하여

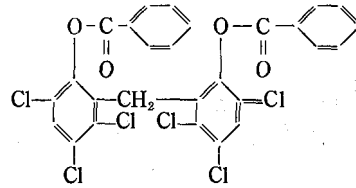
MP132~135°C의 物質 6 gm을 얻는다.

4) 1,1-(α - β -dihydroxy ethyl ether), 2,2-methylene bis (3,4,6 trichlorobenzene)의 合成 (以下 Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether라 略함).

Hexachlorophene sodium鹽 42.7gm(0.1mol)와 dichloroethane 29.7 gm(0.3mol)을 alcohol을 溶媒로 하여 水浴上에서 3時間 反應시켜 alcohol 및 10% NaOH로 數回 洗滌하고 benzene에서 再結晶하여 MP 222~224°C의 物質 21 gm을 얻는다.

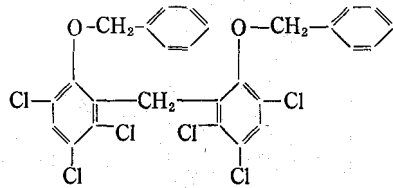
上記 合成에서 얻어진 4가지 化合物이 얼고자한 化合物임을 斷定하기에는 더욱 詳細한 檢討가 要求되나 10% NaOH에 용해되지 않고 FeCl₃ 試藥에 依한 phenol 反應이 陰性인 것으로 보아 Hexachlorophene의 phenol 性 -OH가 ether化 되었음을 推測할 수 있고 合成方法 3)에서 얻어진 物質은 Nessler 試藥에 依하여 alcohol 性 -OH가 定性되었다. 故로 上記 反應生成物은 目的한 各各의 物質임을 推測할 수 있다.

Hexachlorophene 誘導體의 豫想構造式



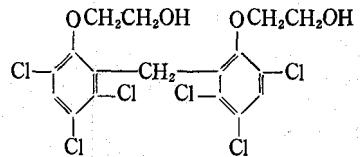
(MP 169-171°C)

2,2-methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy benzoylate)
「Hexachlorophenoxy benzoylate」



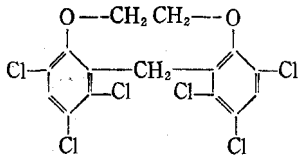
(MP 148-151°C)

2,2-methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy benzylate)
「Hexachlorophenoxy benzylate」



(MP 132-135°C)

2,2-methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy- β -ethyl alcohol)
「Hexachlorophenoxy- β -ethyl alcohol」



(MP 222-224°C)

1,1-dihydroxy-ether-2,2-methylene bis (3,4,6-trichloro benzene)

「Hexachlorobenzen dihydroxy ethyl ether」

實驗成績

Hexachlorophenoxy benzylate, hexachlorophenoxy benzoylate, hexachlorophenoxy-β-ethyl alcohol, hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether를 肝디스토마 感染家兎에 體重 kg 當 150gm 式 7日間 經口 投與하여 肝臟內의 膽管에 殘存한 虫數를 比較하면 다음과 같다.

Hexachlorophenoxy benzoylate를 150mg/kg 7日間 投與한 群에서는 51마리, Hexachlorophenoxy benzylate 150mg/kg를 7日間 投與한 群에서는 139마리, Hexachlorophenoxy-β-ethyl alcohol 150mg/kg를 7日間 投與한 群에서는 20마리, Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether 150mg/kg를 7日間 投與한 群에서는 150마리를 볼수 있었고 이때에 對照群에서는 160마리가 殘存하였다. 이것을 表로 表示하면 다음과 같다.

The therapeutic effects of Hexachlorophene derivatives in rabbits infected with *Clonorchis sinensis*

Drug	Daily dose	Duration of Administration	Number of parasite in the liver
Hexachlorophenoxy benzoylate	150 mg/kg	7days	51
Hexachlorophenoxy benzylate	150 mg/kg	7days	139
Hexachlorophenoxy-β-ethyl alcohol	150 mg/kg	7days	20
Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether	150 mg/kg	7days	150
Control	—	—	168

總括 및 考察

金等은 Hexachlorophene 이 肝디스토마에 顯著한 殺虫作用과 治療效果가 있음을 報告하였고³⁾, Hexachlorophene의 유도체인 Hexachlorophene piperazine과 Hexachlorophene N-ethyl pyridine 이 肝디스토마 症에 有效하고 毒性이 減弱되었음을 發表한바 있다^{4,5)}.

金等은 Hexachlorophene의 構造中 trichlorophenol 中

3個의 鹽素와 phenol 性 —OH, 그리고 그의 methylene bis 結合이 Hexachlorophene의 肝디스토마에 對한 治療效果에 必要하다고 하였고 Hexachlorophene의 phenol 性 —OH가 —CH₃, —C₂H₅ 등으로 그 效果가 顯著減少된다고 하였으나 2,2-methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)는 phenol 性 —OH가 ether 化 되었음에도 不拘하고 그 治療效果를 期待할 수 있었고 毒性이 감소 되었다고 한다¹⁶⁾.

今番 著者들은 Hexachlorophene의 phenol 性 —OH가 ether 化 된다 할지라도 導入되는 radical의 種類에 따라 肝디스토마 治療作用을 期待할 수 있을 것인가에 對하여 檢討하고자 한다.

上記 實驗成績에서와 마찬가지로 —OH에 電子吸引基가 置換된 Hexachlorophenoxy benzoylate에서는 肝臟內의 殘存虫數가 51마리였고 電子供與基가 置換된 Hexachlorophenoxy benzylate에서는 139마리였다. 또 hexachlorophene의 兩—OH가 CH₂—CH₂—(ethylen 基)로 遮斷된 Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether는 殘存虫數가 150마리였고 —CH₂—CH₂ OH 基로 即 alcohol 性 —OH 基가 存在한 ethyl 基로 遮斷된 Hexachlorophenoxy β-ethyl alcohol은 20마리의 殘存虫을 볼수 있었다.

本實驗으로 보아 金等이 發表한 Hexachlorophene 및 2,2-methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)의 肝디스토마 治療效果에 比하여서는 그 作用이 減少됨을 볼수 있었으나 Hexachlorophene의 —OH에 ethyl 또는 methyl 基로 置換된 Hexachlorophenoxy ethyl ether와 hexachlorophenoxy methyl ether 에 比하여서는 Hexachlorophenoxy-β-ethyl alcohol과 hexachlorophenoxy benzoylate는 훨씬 有效한 效果를 볼수 있었고 Hexachlorophenoxy benzylate와 Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether는 그 效果가 비슷하다고 할수 있겠다.

그러나 Hexachlorophenol의 phenol 性 —OH에 置換되는 基의 種類와 肝디스토마 治療效果와의 關係는 本實驗으로서는 不充分하며 여기에 關한 詳細한 研究가 더욱 要望되므로 앞으로 繼續 檢討하고자 한다.

結 論

肝디스토마 感染家兎에 下記 4種藥物을 7日間 經口 投與하고 治療效果를 比較觀察한 結果 다음과 같은 事實을 豫測할수 있었다.

1) 2,2 methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy benzylate) 「Hexachlorophenoxy benzylate」 2,2-methylene bis

(3,4,6 trichlorophenoxy benzylate) 「Hexachlorophenoxy benzylate, 2,2 methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy β -ethyl alcohol 1-1 (α,β -dihydroxy ether) 2,2-methylene bis (3,4,6 trichlorobenzene) 「Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether」는 Hexachlorophene 및 2,2-methylene bis (3,4,6 trichlorophenoxy acetic acid)에 比하여 肝디스토마 治療效果가 적었다.

2) Hexachlorophenoxy benzoylate 와 Hexachlorophenoxy- β -ethyl alcohol은 (肝臟內的 殘存虫數가 各各 51. 20 마리) Hexachlorophenoxy benzylate와 Hexachlorobenzene dihydroxy ethyl ether (殘存虫數가 各各 139. 150 마리)에 比하여 效果의 이었다.

參 考 文 獻

1) 金鍾石, 金重暎, 許瑾, 李大秀, 呂壽東 : Phenol 誘導體 및 Methylenebis phenol 化合物의 肝디스토마 症에 對한 效果에 關한 研究, 慶北醫大雜誌,

5: 265, 1964.

2) 金鍾石, 金兌洙, 安志烈, 姜信完, 許瑾 : 2,2-Methylenebis (3,4,6 Trichlorophenoxy acetic acid) 의 肝디스토마 治療效果에 關한 研究, 慶北醫大雜誌, 7:109, 1966.

3) 安志烈 : 2,2 Methylenebis (3,4,6-Trichlorophenoxy acetic acid) 「MTPA」의 藥理作用에 關한 研究, 慶北醫大雜誌, 7:19, 1966.

4) 金鍾石, 金重暎 : Hexachlorophene의 肝디스토마 症治療效果에 關한 實驗的 研究, 大韓醫學協會誌, 7:847, 1964.

5) 金鍾石, 金重暎, 金和雄, 朴永春 : Hexachlorophene, Hexachlorophene-N-ethyl pyridinate 및 Hexachlorophene piperazinate의 肝디스토마 症의 治療效果, 大韓醫學協會誌, 7:855, 1964.

6) 安志烈, 金兌洙, 車忠錫, 許瑾, 金鍾石 : Hexachlorophene piperazine 鹽의 實驗家兔肝디스토마 症에 對한 治療效果, 慶北醫大雜誌, 7:101, 1966.