

綜 説

Toxic Fluorine Compounds. Hirokazu TAKAHARA, *Botyu-Kagaku* 21, 29, 1956

7. 有機弗素化合物の毒性について

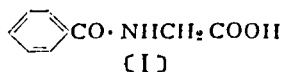
高原弘和

弗化醋酸並にその誘導体は動物に色々の薬理作用を及ぼすために第2次大戦の中頃から大変注目される様になった。特に1942年以来 methyl fluoroacetate の毒性に因しては広範囲に研究された。その結果methyl fluoroacetate は中枢神経又は心臓を侵す事が確認されその LD₅₀ については犬の場合は 0.06mg/kg, 白ネズミの場合は 15 mg/kg であるが、南アフリカのclawed toad (*Xenopus laevis*) の場合は 500mg/kg を越えている等極めて多種多様である事も確認された。一般に弗化醋酸並にその誘導体に依つて動物が死亡する原因としては次の三つの症状が認められている。

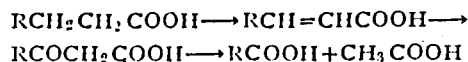
1. 極度の痙攣に依る呼吸困難
2. 心臓機能の衰弱又は心室の繊維素化
3. 呼吸困難又は心室の傷害に伴う中枢神経の麻痺

なほその潜伏期間は30分より数時間にわたるものまである。

1947年に ω -fluorocarboxylic acid ester [F(CH₂)_nCOOR] の同族列に於て炭素原子が増加するにつれて毒性に著しい交替性が見られる事が報告された⁽¹⁾。すなわち n が奇数であると化合物は強い毒性を示し弗化醋酸と同様の兆候を示すが n が偶数であると毒性を示さない。この毒性の交替性の原因については Knoop の提案した所謂 β -oxidation 説^(2,3) を適用する事が考えられた。この β -oxidation 説とは動物体内で鎖状の脂肪酸が β -oxidation を受けて次第に崩壊するという説である。この事は脂肪酸 (C=1, 2, 3, 4, 5) の ω -phenyl 誘導体を犬に与えて絶えず尿を分析した結果、いづれの場合に於ても崩壊に依つて最終的に形式された酸はグリシン誘導体として排泄された。すなわち奇数の炭素原子の脂肪酸は馬尿酸 [I] として偶数のものは phenylaceturic acid [II] として排泄された⁽⁴⁾。



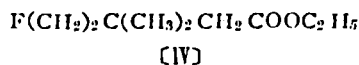
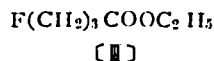
これらの結果から脂肪酸は β の炭素が酸化を受けて次式の如く分解するものと考へた。



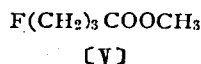
ω -fluorocompound に於てこの β -oxidation を繰返せば各段階で炭素原子が2個ずつ消去される事になり、 ω -fluorocarboxylic acid は n が奇数の時には最終的には毒性の強い弗化醋酸が出来、n が偶数の時には毒性のない β -fluoropropionic acid が出来る。この様に考えると毒性の交替性は理解出来る。

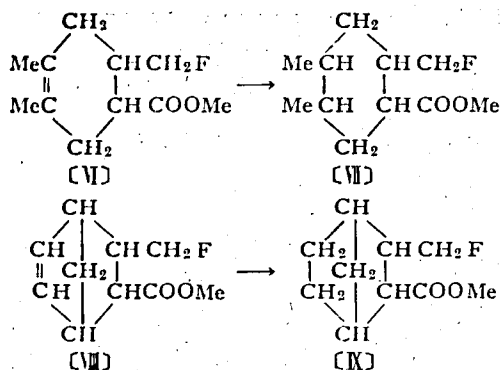
そこで Pattison 等は β -oxidation 説の証明のために次の様な実験を行つた⁽⁵⁾。まず毒性の強い ω -fluorocompound と同一の炭素原子構造を有す化合物で動物体内で β -oxidation を受けない様な ω -fluorocompound を合成する。この合成された化合物が強い毒性を有するならば β -oxidation 説は正しくないが、もとの化合物と比較して毒性がないならば β -oxidation 説は正しいと考えた。そこで構造的に考えて β -oxidation を受けない様な ω -fluorocompound として次の2種の化合物を合成して毒性を試験した。

(1) β の炭素に側鎖を附した化合物： 毒性の強い ethyl ω -fluorobutyrate [III] の β の炭素にメチル基を附加した ethyl γ -fluoro- β , β -dimethylbutyrate [IV] を合成し試験した結果毒性がなかつた。これは IV では β の炭素に側鎖をつけたために動物体内で β -oxidation を受けていないために毒性を示さないと結論される。



(2) β の炭素を環状構造の一部とした化合物： 毒性の強い methyl γ -fluorobutyrate [V] の α , β の炭素を環状構造の一部とした次の化合物 VI, VII, VIII, K を合成した。これらは総て毒性を示さなかつた。





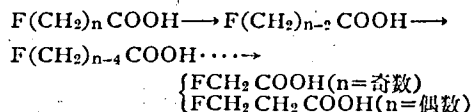
すなわちこの場合も上記 (1) の場合と同様に β の炭素を環状構造の一部としたので β -oxidation を受けず毒性を示さないと結論される。

(1) (2) の実験より Pattison 等は Knoop の β -oxidation 説の正しい事を明にした。

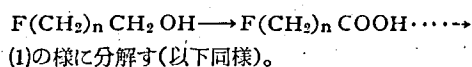
更に Pattison 等は多数の ω -fluorocompound を合成し動物試験を行った結果これらの化合物に於て著るしい毒性の交替性が見られ β -oxidation 説の正しい事を如実に表している⁽⁶⁾。これらの結果を綜合すると次の表の通りである。

これらの化合物は夫々動物体内に於て次の様に分解されるものと考えられる^(6,7)。

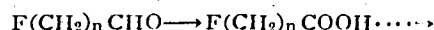
1. ω -fluorocarboxylic acids 並に誘導体



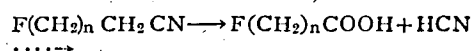
2. ω -fluoroalcohols.



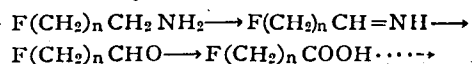
3. ω -fluoroaldehydes.



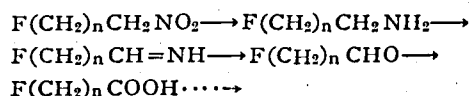
4. ω -fluoronitrils.



5. ω -fluoroalkylamines.



6. ω -fluoro- ω' -nitroalkanes.



$\text{F}(\text{CH}_2)_n \text{R}$ LD₅₀ for mice (mg/kg)

R \ n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	15	17
-COOEt ⁽¹⁾	(Me) 15	(H) >100	(Na) 4.0	>100	(Na) 3.0	>100	9.0	>100	10.0	>100	(H) 1.25	7.0	5.7
-CH ₂ OH	15	46.5	0.9	>100	1.24	80.0	0.6	32.0	1.0	>100	1.5		4.0
-CHO ⁽²⁾	15								1.95				
-CH ₂ CN	25	16	1.0	50	27					80			
-CH ₂ NH ₂		46		50	0.9	50							
-CH ₂ NO ₂		92	11	90	12.5								
-CH ₂ Cl			1.25	32	5.8	>100	2.3	>100	5.0				
-CH ₂ Br		>100	8.2		12.8			20		>100	16		
-CH ₂ I	28		5.2										
-CH=CH ₂									9.3				
-C≡CH ⁽³⁾			>400 ⁽⁴⁾	15	20	7.5	79						
-CH ₂ SCN	15	18	2.6	30	5.0								
-CH ₂ SH ⁽⁵⁾	SAC 56	>100	SAC 1.8	>100	1.20								
-CH ₂ SO ₂ Cl	<10	64	18	>100	9								
-CH ₂ SO ₂ F		84	10	88	45								

(1) Me...COOMe, H...COOH, Na...COONa で他は COOEt である。(2) $\text{R}(\text{CH}_2)_n \text{CHO}$ は分解しやすいので $\text{R}(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})_2$ として試験した。(3) この場合別記のような分解過程を考えると本表のように逆の結果となる(著者)。(4) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2 \text{C}\equiv\text{CH}$ についてである。(5) SAC は $\text{CH}_2 \text{SCOCH}_3$ である。

7. ω -fluoroalkylhalides.
 $F(CH_2)_n CH_2 X \rightarrow F(CH_2)_n CH_2 OH \rightarrow F(CH_2)_n COOH \dots \rightarrow$
8. ω -fluoroalkenes.
 $F(CH_2)_n CH=CH_2 \rightarrow F(CH_2)_n CH(OH)CH_2 \cdot OH \rightarrow F(CH_2)_n CHIO \rightarrow F(CH_2)_n COOH \dots \rightarrow$
9. ω -fluoroalkynes. *
 $F(CH_2)_n C \equiv CH \rightarrow F(CH_2)_n CH=CH_2 \rightarrow E(CH_2)_n CH(OH)OH_2 OH \rightarrow F(CH_2)_n CHIO \rightarrow F(CH_2)_n COOH \dots \rightarrow$
10. ω -fluorothiocyanates.
 $F(CH_2)_n CH_2 SCN \rightarrow F(CH_2)_n CH_2 SH + HCN \rightarrow F(CH_2)_n CH_2 OH \rightarrow F(CH_2)_n COOH \dots \rightarrow$
11. ω -fluoroalkylmerkaptanes.
 $F(CH_2)_n CH_2 SH \rightarrow F(CH_2)_n CH_2 OH \rightarrow F(CH_2)_n COOH \dots \rightarrow$
12. ω -fluoroalkanesulphonyl chlorides and fluorides. *
 $F(CH_2)_n CH_2 \cdot SO_2 X \rightarrow F(CH_2)_n CH_2 X + SO_2 \rightarrow F(CH_2)_n CH_2 OH \rightarrow F(CH_2)_n COOH \dots \rightarrow$

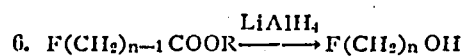
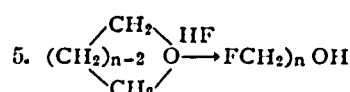
次にこれらの化合物は夫々次に示す様な経路で合成されている^(6,7)。

1. ω -fluorocarboxylic acids 並に誘導体

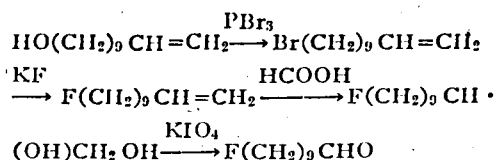
1. $X(CH_2)_n X \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n X \rightarrow F(CH_2)_n Mg X \rightarrow F(CH_2)_n COOMgX \rightarrow F(CH_2)_n COOH$
2. $F(CH_2)_n COOH + HOOC(CH_2)_m COOR \rightarrow F(CH_2)_{n+m} COOR + 2CO_2 + H_2$
3. $F(CH_2)_n COOH + HOOC(CH_2)_m Cl \rightarrow F(CH_2)_{n+m} COOH + 2CO_2 + H_2$

2. ω -fluoroalcohols.

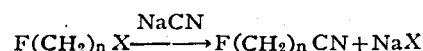
1. $HO(CH_2)_n OH \xrightarrow{HCl} Cl(CH_2)_n OH \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n OH$
2. $X(CH_2)_n X \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n X \rightarrow F(CH_2)_n OH$
3. $CH_2=CH(CH_2)_{n-2} OH \xrightarrow{HBr} Br(CH_2)_n OH \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n OH$
4. $(CH_2)_{n-2} \begin{array}{c} CH_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array} \xrightarrow{HX} X(CH_2)_n OH \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n OH$



3. ω -fluoroaldehyde.



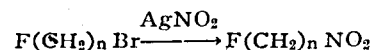
4. ω -fluoronitrils.



5. ω -fluoroalkylamines.

1. $F(CH_2)_n CN \xrightarrow{LiAlH_4} F(CH_2)_n CH_2 NH_2 \rightarrow F(CH_2)_{n+1} NH_2$
2. $F(CH_2)_n NO_2 \rightarrow F(CH_2)_n NH_2$

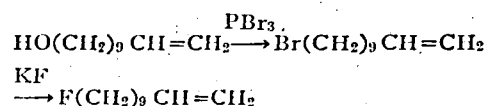
6. ω -fluoro- ω' -nitroalkanes.



7. ω -fluoroalkylhalides.

1. $F(CH_2)_n OH \xrightarrow{PBr_3 \text{ or } SOCl_2} F(CH_2)_n X$
2. $X(CH_2)_n X \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n X$
3. $F(CH_2)_n OSO_2 R \xrightarrow{KX} F(CH_2)_n X + KOSO_2 R$
4. $X(CH_2)_n OSO_2 R \xrightarrow{KF} X(CH_2)_n F + KOSO_2 R$

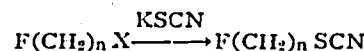
8. ω -fluoroalkene.



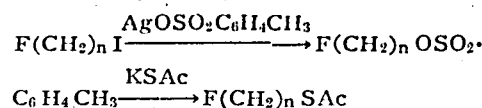
9. ω -fluoroalkynes.

1. $F(CH_2)_n X \xrightarrow{NaC \equiv CH} F(CH_2)_n C \equiv CH + NaX$
2. $Cl(CH_2)_n C \equiv CH \xrightarrow{KF} F(CH_2)_n C \equiv CH + KCl$

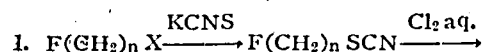
10. ω -fluoroalkylthiocyanates.



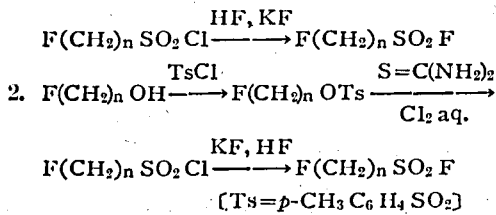
11. ω -fluoroalkylmerkaptanes.



12. ω -fluoroalkanesulphonyl chlorides and fluorides.



* これらの動物体内での分解過程についてはくわしく述べられてないが著者はこの様に分解するのであらうと考えた。



References.

(1) Saunders; *Nature*, **160**, 179 (1947)

- (2) Knoop; *Beitr. Chem. Physiol. Path.*, **6**, 150 (1904)
 (3) Knoop; *Beitr. Chem. Physiol. Path.*, **11**, 111 (1906)
 (4) Pattison and Saunders; *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1471
 (5) Pattison and Saunders; *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2745
 (6) Pattison; *Nature*, **172**, 1139 (1953)
 (7) Pattison; *Nature*, **173**, 737 (1954)

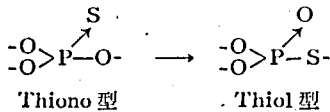
抄 録

浸透性殺虫剤“Systox”及び“Metasystox”の異性化現象について

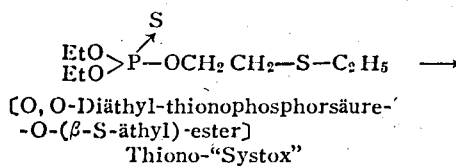
A. Henglein und G. Schrader; Zur Kenntnis der Isomerie-Erscheinungen bei den System-Insektiziden “Systox” und “Metasystox”.

Z. Naturforschg. **10b**, 12~19 (1955)

一連のチオ磷酸エステル系殺虫剤は筆者等によって発見され、ドイツバイエル社より発売されてゐるものであるが、これらの物質のチオ磷酸部分が次図の様な異性化をすることが既に知られてゐる。



筆者はこの種の化合物中浸透性殺虫剤として重要な“Systox”及び“Metasystox”の異性化について報告してゐる。



(“Metasystox” : O, O-Dimethyl-ester)

“Systox”及び“Metasystox”の異性化は比較的低温で起り副反応等も起りにくく、反応の定量的研究に適してゐる。筆者等は赤外線分光分析によって、この異性化反応速度を測定し、又この反応速度に対する溶媒の影響を測定した。

その結果によると Thiono 型から Thiol 型への異性化反応の活性化エネルギーは“Systox”が 25.4

kcal/mol, “Metasystox”が 22.8 kcal/mol であつて、異性化反応は室温に於て既に除々に起り、又同一温度では“Metasystox”の方が“Systox”よりも反応速度大きく、温度上昇による反応速度の増加は“Systox”の方が大である。一方、極性溶媒はこれら反応を促進し、無極性溶媒は阻害するが“Systox”は“Metasystox”よりもこれらの溶媒或は乳化剤等の影響を受け易い。これらのことは本反応がイオン反応であり“Metasystox”の methyl 基が“Systox”の Äthyl 基よりも強い極性を有することから説明出来る。

これらの異性化反応の量的研究は実用面に於いて非常に重要である。即ちこれら化合物の製造条件は当然両異性体の生成割合に影響し、又これら製品の使用貯蔵等に於ける条件が両異性体の平衡に関係する。一方“Systox”も“Metasystox”もその Thiol 型が Thiono 型より 10~100倍も水溶性で、従つてこれら物質の浸透殺虫性は主として Thiol 型によると考へられ、又その毒性も下表の如く Thiol 型の方が若し

く大であるからである。

	LD50 Ratte per os
Thiono-“Systox” :	30mg/kg
Thiol-“Systox” :	1.5~2.0mg/kg
Thiono-“Metasystox” :	ca. 100mg/kg
Thiol-“Metasystox” :	ca. 50mg/kg
猶市販品は Thiono 型 70%, Thiol 型 30% の混合物である。(榊原 篤)	

昭和31年2月29日印刷 昭和31年2月29日發行

防虫科學 第21卷—I 定價 ¥ 90.

主 幹 武居三吉 編集者 内田俊郎
 京都市左京區北白川 京都大學農學部

發行所 財団法人 防虫科學研究所

京都市左京區吉田町 京都大學内
 (振替口座・京都5899)

印刷所 大寶印刷株式會社

京都市下京區東九條山王町三八