

20 种苯骈噻吩磷酸酯类化合物的杀螺及增效作用

戴建荣 吴 锋 周晓农 高智慧 陈云庭 过伯裕

江苏省寄生虫病防治研究所 (无锡 214064)

王浦海 张立康 尹 忠 王 锐

南京药物研究所

提要 本文报道了 9 种苯骈噻吩乙腈膦磷酸酯类化合物(comp-1~9)和 11 种苯骈噻吩乙腈膦硫代磷酸酯类化合物(comp-10~20)直接杀螺作用,其中 comp-2、comp-11 浸泡钉螺 48h 和 72h 的 LD_{50} 分别为 1.1219mg/L、1.0718mg/L 和 0.7754mg/L、1.0231mg/L,与五氯酚钠、溴乙酰胺灭螺效果相近。苯骈噻吩磷酸酯类化合物与五氯酚钠(1:1)混合液浸泡杀螺具有增效或相加作用。磷酸酯类化合物增效作用优于硫代磷酸酯类化合物。其中 comp-2、comp-4、comp-11 增效作用明显。

关键词 苯骈噻吩磷酸酯类化合物 湖北钉螺 增效杀螺作用

文献报道^[1,2],某些磷酸酯类化合物具有杀螺增效活性,Stein 以苯骈噻吩磷酸酯作为增效剂,与杀螺药(2,5-双氮杂环丙基对醌、五氯酚钠)1:1 组成复方,对光滑双脐螺具有明显的杀螺增效作用。该类化合物对日本血吸虫中间宿主钉螺的杀灭增效作用尚未见报道。本实验对新合成的 9 种苯骈噻吩乙腈膦磷酸酯类化合物和 11 种苯骈噻吩乙腈膦硫代磷酸酯类化合物作了室内直接浸泡杀螺试验以及与五氯酚钠混合浸泡灭螺作用的观察。

材料和方法

1 化合物 由南京药物研究所合成提供,苯骈噻吩乙腈膦磷酸酯类化合物编号 Comp-1~9,苯骈噻吩乙腈膦硫代磷酸酯类化合物编号 Comp-10~20。化学名称结构式和熔点(略)。

2 钉螺 采自南京龙潭的有螺沟渠,以群体逸蚴法剔去阳性钉螺,经室内饲养数天后取活力强,螺龄相仿(7~8 旋)的成螺进行实验。

3 方法

3.1 化合物直接浸泡杀螺试验

3.1.1 初筛试验 分别称取 comp-1~20,以 N,N-二甲基甲酰胺(3~5 滴)及 70℃ 80(2 滴)助溶后加去氯水稀释至 2.0、1.0、0.5 和 0.25 mg/L 等比系列浓度供实验用。取 100ml 的玻璃烧杯,每杯放入实验螺 30 只,上盖塑料纱网,防止钉螺爬出液面,将配制好的不同浓度的药液 100ml 分别倒入各烧杯,在室温(16~30℃)下浸泡 48h,同时观察钉螺软体伸出情况。48h 后倒去药液,用流动水反复清洗实验螺,复苏观察 72h,其间用 20℃ 左右的去氯水每隔 24h 饲养 2h,将爬动的钉螺检出,不活动的钉螺用敲击法鉴别死活并计数。

3.1.2 复筛试验 选择初筛中具有明显杀螺作用并能提高五氯酚钠杀螺率的化合物作 8.0、4.0、2.0、1.0、0.5 和 0.25mg/L 6 种浓度的复筛浸泡杀螺试验,在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下,分别浸泡 24、48、72h,其它方法同初筛。

3.2 化合物与五氯酚钠混合液杀螺试验

等重量配制化合物与五氯酚钠(1:1)的混合液,两药总浓度为 2.0mg/L,然后等比稀释成 1.0、0.5、0.25mg/L 的混合液,作浸泡杀螺,同时设五氯酚钠和自身化合物相同

浓度对照浸泡杀螺组,其它方法同初筛试验。

结 果

1 初筛结果 从表 1 可见 comp-2、comp-11、comp-14、comp-15 和 comp-17 等 5 种化合物,在 2.0mg/L 时浸杀钉螺死亡率为 26.7%~96.7%;comp-1、comp-4、comp-7、comp-8、comp-16、comp-18 和 comp-19 等 7 种化合物 2.0 mg/L 浸杀钉螺死亡率为 3.3%

~16.7%,其它 8 种化合物在 2.0 mg/L 时未见有杀螺作用,同时在浸杀螺时观察到 comp-2、comp-4、comp-6、comp-11 和 comp-17 等 5 种化合物在 1.0 mg/L 以上浓度浸泡钉螺 24h 后,钉螺软体头足部伸出壳口外,触之不回缩,随水浮动。清洗掉药液复苏后,大部分钉螺软体仍能缩回壳内。因此选择了其中 4 种化合物作进一步的复筛试验。

表 1 化合物室内浸杀和复合浸杀钉螺结果

化合物	化合物浸杀钉螺死亡率(%)				与五氯酚钠(1:1)混合液浸杀钉螺死亡率(%)			
	2mg/L	1mg/L	0.5mg/L	0.25mg/L	2 mg/L *	1 mg/L	0.5 mg/L	0.25 mg/L
comp-1	6.7	6.7	0	0	100.0	73.3	6.7	0
comp-2	96.7	56.7	13.3	10.0	100.0	100.0	26.7	16.7
comp-3	0	0	0	0	93.3	86.7	50.0	0
comp-4	16.7	6.7	3.3	6.7	100.0	90.0	20.0	3.3
comp-5	0	0	0	0	83.3	26.7	0	3.3
comp-6	0	0	3.3	0	96.7	100.0	36.7	0
comp-7	6.7	0	0	0	100.0	96.7	6.7	0
comp-8	6.7	0	0	0	100.0	76.7	10.0	0
comp-9	0	0	0	0	100.0	90.0	13.3	10.0
comp-10	0	0	0	0	100.0	73.3	0	0
comp-11	80.0	40.0	6.7	3.3	100.0	100.0	30.0	10.0
comp-12	0	0	0	0	100.0	90.0	0	0
comp-13	0	0	0	0	100.0	60.0	0	0
comp-14	30.0	26.7	13.3	6.7	76.7	26.7	20.0	16.7
comp-15	26.7	3.3	0	0	86.7	23.3	16.7	0
comp-16	13.3	0	0	0	93.3	16.7	6.7	6.7
comp-17	73.3	0	0	0	100.0	43.3	10.0	13.3
comp-18	6.7	3.3	0	0	83.3	26.7	3.3	0
comp-19	3.3	0	0	0	100.0	26.7	0	0
comp-20	0	0	0	0	100.0	80.0	0	0
五氯酚钠	100.0	96.7	43.3	0	-	-	-	-

2 复筛结果 以 comp-2、comp-4、comp-11、comp-17 4 种化合物配制成 8.0、4.0、2.0、1.0、0.5 和 0.25mg/L 6 种浓度,在 25±1℃时,浸泡 24h,其中 comp-4、comp-11、comp-17 在 8.0mg/L 时,钉螺死亡率分别为 26.7%,36.7%和 20.0%;浸泡 48h,

comp-2、comp-11 在 4.0mg/L 时钉螺死亡率达 100%,comp-4 在 8.0mg/L 时钉螺死亡率达 100%,而 comp-17 为 50%;浸泡 72h,comp-2、comp-11 在 2.0mg/L 时以及 comp-4、comp-17 在 8.0mg/L 时钉螺死亡率均为 100%,见表 2。

表 2

4 种化合物复筛结果

化合物	浸杀时间 (h)	钉 螺 死 亡 率 (%)						LD ₅₀
		8mg/L	4mg/L	2mg/L	1mg/L	0.5mg/L	0.25mg/L	
comp-2	48	100.0	100.0	96.7	36.7	0	0	1.1219
	72	100.0	100.0	100.0	86.7	0	0	0.7754
comp-4	24	26.7	10.0	10.0	0	0	0	—
	48	100.0	23.3	0	3.3	0	0	4.8132
	72	100.0	96.7	3.3	0	0	0	2.8284
comp-11	24	36.7	43.3	40.0	13.3	10.0	10.0	—
	48	100.0	100.0	80.0	40.0	16.7	3.3	1.0718
	72	100.0	100.0	100.0	46.7	0	0	1.0231
comp-17	24	20.0	13.3	3.3	0	0	0	—
	48	50.0	40.0	20.0	3.3	0	3.3	6.2*
	72	100.0	50.0	6.7	0	3.3	0	3.8185
五氯酚钠	24	—	—	90.0	80.0	40.0	0	0.6373
	48	—	—	100.0	96.7	43.3	0	0.5359
	72	—	—	100.0	100.0	80.0	0	0.4061

* 本项 LD₅₀以概率单位目测法计算,其它均用半数效量面积法计算。

3 混合杀螺结果 化合物与五氯酚钠 (1 : 1) 混合杀螺试验, comp-1、comp-2、comp-3、comp-4、comp-6、comp-7、comp-8、comp-9 等 8 种磷酸酯类化合物和 comp-10、comp-11、comp-12、comp-20 等 4 种硫代磷酸酯数化合物分别能使五氯酚钠杀螺效果提高 30%~50%, 其余 8 种化合物对五氯酚钠增效作用不明显, 经秩和检验^[3], 这两类化合物与五氯酚钠混合液浸杀螺作用有显著差异

($P < 0.05$), 表明苯骈噻吩乙腈膦磷酸酯类化合物增效作用优于苯骈噻吩乙腈硫代磷酸酯类化合物。comp-2、comp-4、comp-11、comp-17 等 4 种化合物与五氯酚钠混合用药的联合混合作用分析^[3], 见表 3, 可见 comp-2、comp-4、comp-11 与五氯酚钠混合用药有增效作用, 比值 $R > 2.5$; comp-17 有相加作用 $0.4 < R \leq 2.5$ 。

表 3

联合作用分析结果

化 合 物	化合物 LD ₅₀	五氯酚钠 LD ₅₀	实测 LD ₅₀	预测 LD ₅₀	R 值
comp-2	1.1219	0.5359	0.2773	0.7253	2.6156
comp-4	4.8132	0.5359	0.3261	0.9644	2.9574
comp-11	1.0718	0.5359	0.2774	0.7145	2.5758
comp-17	6.2000	0.5359	0.4667	0.9865	2.1138

讨 论

根据钉螺对杀螺药物的不同敏感程度和不同代谢途径, 将不同杀螺机制的杀螺药物联合使用, 达到取长补短, 协同作用的目的。Stein 等报道苯骈噻吩磷酸酯与五氯酚钠组

成 (1 : 1) 复方, 对光滑双脐螺的杀灭有增效作用, 本文对新合成的苯骈噻吩磷酸酯和苯骈噻吩硫代磷酸酯类 20 种化合物与五氯酚钠组成 (1 : 1) 复方, 对钉螺进行浸杀试验, 大多数化合物能提高五氯酚钠的杀螺效果。观察发现大部分钉螺接触药液后软体部伸出。

因此磷酸酯类化合物的增效机理可能是麻痹钉螺软体,使其充分暴露于壳外,增加杀螺剂对钉螺的接触,从而提高杀螺效果。合成中以“P=S”代替磷酸酯中的“P=O”基团,制成硫代磷酸酯,不能提高磷酸酯的麻痹钉螺作用,达不到预期的增效杀螺效果。

本文提出的联合用药灭螺,值得进一步探索,尤其 comp-2 和 comp-11 既有较好的杀螺作用,与五氯酚钠复合使用,又有增效作

用。

参考文献

1. Stein Robert G. et al. United states patent 1980, 4 238 484.
2. 小林直. 公關特許公報(A) 1987, 246 504.
3. 四川医学院. 卫生统计学 第一版, 北京: 人民卫生出版社 1984, 81.
4. 林琼芳. 中国医学百科全书医学统计学 第一版, 上海: 上海科技出版社 1985, 196~197.

1992 年 1 月 6 日收稿 1992 年 6 月 6 日修回

MOLLUSCICIDAL EFFECTS OF TWENTY BENZOTHIENGLYOXYLONITRILE PHOSPHATES AND THE STRENGTHENING EFFECT WHEN MIXED WITH NaPCP

Dai Jianrong, Wu Feng, Zhou Xiaonong, Gao Zihu, Cheng Yuting, Kou puyu
Jiangsu Institute of Parasitic Diseases

Wang Puhai, Zhang Likang, Yi Zhong, Wang Rui
Nanjing Institute of Materia Medica

ABSTRACT

An experiment was carried out to test the effects of 9 compounds of benzothienglyoxylonitrile phosphates and 11 compounds of benzothienglyoxylonitrile thiophosphates on *Oncomelania hupensis*. The results showed that comp-2 and comp-11 had high molluscicidal effects, of which the LD_{50} were 1.1219, 1.0718 mg/L at 48 hours and were 0.7754, 1.0231 mg/L at 72 hours respectively.

When each compound mixed with NaPCP in 1 : 1 by weight, the mixture of comp-2, comp-4, comp-11 showed higher molluscicidal effects. Those compounds, as suggested in the experiment, are worthwhile to be tested in the field. This experiment also revealed that the molluscicidal effect of benzothienglyoxylonitrile phosphates was better than that of benzothienglyoxylonitrile thiophosphates when they mixed with NaPCP.

Key words: benzothienglyoxylonitrile phosphates *Oncomelania hupensis*, strengthening effect against snails



去年本刊通讯员业务研讨会后,各地通讯员积极写稿,并协助组稿和订阅《中国血吸虫病防治杂志》,对本刊的出版发行工作给予大力支持。如湖北省地办 1993 年第 1 号函就是“订阅《中国血吸虫病防治杂志》紧急通知的函”。要求全省 240 个血防所(站),每单位各订 2 份。又如福建省去年将是否订阅本刊列为县(市)血防考核的内容之一,他们通过省血防监测工作会议又增订了 60 多份。安徽省血防研究所及江西省彭泽县等地,亦组织和计划了征、组稿会议及订阅工作。为此,我们谨向各地血防领导干部和通讯员表示衷心的感谢。

本刊编辑部(单敦昌稿)