

TADEUSZ SZUBER

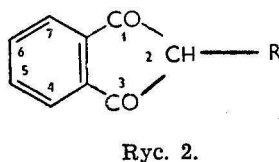
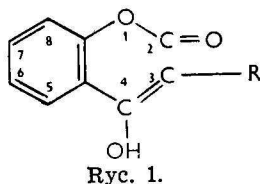
WSTĘPNE BADANIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ
 NIEKTÓRYCH POCHODNYCH
 2-ARYLO- i 2-ARYLACYLOINDANDIONU — 1,3
 JAKO ŚRODKÓW
 O SPODZIEWANYM DZIAŁANIU GRYZONIOBÓJCZYM

Z Zakładu Toksykologii Sanitarnej
 Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
 Kierownik: doc. dr A. Bojanowska

Zsyntetyzowane nowe związki o spodziewanych własnościach gryzoniobójczych zostały zbadane biologicznie na szczurach laboratoryjnych. Związek stanowiący sól sodową 2 (1'-naftylo) indandionu — 1,3 wykazał toksyczne własności antykoagulacyjne w stężeniu 0,1% w trutce pół-stalej.

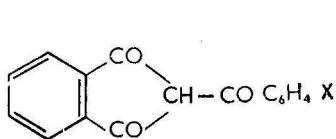
WSTĘP

Współczesne rodentycydy z grupy związków hamujących naturalny proces krzepliwości krwi — to głównie pochodne 4-hydroksykumaryny (warfaryn, kumachlor, kumafuryl, kumatetryl i in.) posiadające różne podstawniki w położeniu 3, jak przedstawiono na ryc. 1. Podobny sposób działania przejawiają pochodne indandionu-1,3 podstawionego w pozycji 2 resztą acylową (pindon, difacynon, chlorofacynon itp.), co przedstawia ryc. 2. [1, 2, 3, 4, 5].

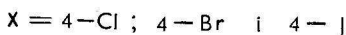


W świetle możliwości wytwarzania na skalę przemysłową, grupa pochodnych indandionu-1,3 jest łatwiejsza do produkcji, zwłaszcza przy odpowiednim zmodyfikowaniu struktury podstawników w położeniu 2. Cechą charakterystyczną obu typów połączeń, dotychczas stosowanych, jest tworzenie trudno rozpuszczalnych soli sodowych.

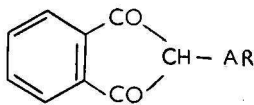
Z myślą uproszczenia struktury pochodnych indandionu-1,3 oraz poprawienia rozpuszczalności ich soli sodowych w wodzie został zsyntetyzowany w Zakładzie Technologii Środków Ochrony Roślin Politechniki Warszawskiej przez mgra *Jana Potockiego* szereg pochodnych o ogólnych strukturach (I) i (II) (Ryc. 3 i 4):



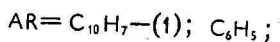
I



Ryc. 3.



II



Ryc. 4.

POTWIERDZENIE WŁASNOŚCI GRZYBOBÓJCZYCH ZWIĄZKÓW GRUPY I i II WE WSTĘPNYCH BADANIACH BIOLOGICZNYCH

Wstępne badania aktywności biologicznej obu grup związków przeprowadzone przez lek. wet. *Tadeusza Kaczorowskiego* w b. Laboratorium Technologicznym Dezynfekcji, Dezynsekcji i Deratyzacji, Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej w Warszawie wykazały, że związki grupy I są mało interesujące. Z uwagi na to, że tworzą one bardzo trudno rozpuszczalne sole sodowe, testowano je w postaci 0,1% trutki uzyskanej przez zmieszanie z ziarnem pszenicy z dodatkiem mąki i oleju. Z badanych związków tylko 2 — (4-bromobenzoilo) indandion-1,3 (I; X = 4—Br) wykazał pewien efekt toksyczny; mianowicie w okresie 21 dni trwania doświadczenia zaobserwowano objawy krwawienia u trzech zwierząt doświadczalnych (*Rattus alb.*) jednak żadne z badanych zwierząt nie padło.

Bardziej interesujące wyniki dały badania testowe soli 2 — (1'-naftylo) indandionu-1,3 (AN) oraz 2-fenylindandionu-1,3 (FN), których aktywność porównano z solą sodową warfarynu jako wzorcem.

Grupy złożone z 3 szczurów (*Rattus alb.*) karmiono papką uzyskaną z bułki przez jej nasycenie roztworem wodnym badanej substancji w stosunku 1:1 tak, że trutka zawierała 0,1% technicznej soli sodowej warfarynu lub AN wzgl. FN.

Średni czas przeżycia poszczególnych grup doświadczalnych szczurów wyniósł dla:

soli sodowej warfarynu	— 5,3 dnia
soli sodowej AN	— 9,3 dnia
soli sodowej FN	— 10,3 dnia

Zmiany anatomo-patologiczne stwierdzone podczas sekcji u padłych zwierząt były typowe dla działania związków hamujących krzepliwość krwi (tzw. antykoagulantów).

BADANIA BIOLOGICZNE ROZTWORÓW WODNYCH ZWIĄZKU AN

W dalszych, nieco rozszerzonych testach, ograniczono się do badania wodnego roztworu soli sodowej 2-(1'-naftylo) indandionu-1,3. Miało to na celu stwierdzenie, czy ta forma stosowania trucizny jest w przypadku pochodnych —1,3 właściwa. Stosowanie roztworów wodnych jest bowiem z punktu widzenia techniki wykonywania zabiegu nieco wygodniejsze od metody sporządzania zatrutych pokarmów stałych. Użycie roztworów jest naturalnie możliwe wówczas, gdy substancja aktywna nie ulega przemianom pod wpływem wody lub tlenu atmosferycznego. Wyjaśnienie tej sprawy w przypadku preparatu AN było celem dodatkowych ba-

dań. Dostarczona do badań próbka związku AN — soli sodowej 2-(1'naftylo/indandionu-1,3 — była higroskopijnym, drobnokrystalicznym proszkiem barwy pomarańczowoczerwonej o przyjemnym, aromatycznym zapachu.

Dokonano 2 różnego rodzaju badań związku AN w roztworze wodnym:

Badanie I — przeprowadzone w okresie 4 tygodni w celu zorientowania się w toksycznym oddziaływaniu związku na szczury i doboru stężenia roztworu.

Badanie II — przeprowadzone w ciągu 10 dni na atrakcyjność dobrego stężenia dla szczurów.

METODYKA BADAŃ I MATERIAŁY

Badanie I wstępne na toksyczność — okres 4 tygodnie. Sporządzono 3 roztwory wodne związku AN o stężeniach — 0,25, 0,05 i 0,1^o%. Do badań użyto dorosłe szczury laboratoryjne po 3 (2 samce + 1 samica) do każdego stężenia oraz grupę kontrolną w analogicznym składzie. Szczury umieszczone w oddzielnych klatkach otrzymywały w okresie badania po 30 g karmy hodowlanej oraz badany roztwór do ssania z cylindrów kalibrowanych. Grupie kontrolnej umieszczonej w oddzielnej klatce podawano prócz karmy wodę w 2 cylindrach kalibrowanych, przy czym woda w jednym z cylindrów potraktowana była śladami roztworu AN (0,2 ml 1^o% w 150 ml wody); miało to na celu zorientowanie się w wyczuwalności szczurów obcej substancji w wodzie i w ich reakcji. Spożycie karmy i badanych roztworów notowano codziennie, obserwując stan zdrowia i zachowanie zwierząt. Dokonywano sekcji padłych zwierząt w celu stwierdzenia charakterystycznych zmian anatomoopatologicznych w wyniku działania substancji czynnej związku AN na ustrój gryzoni.

Badanie II na atrakcyjność — okres 10 dni. Użyto 10 dorosłych szczurów laboratoryjnych (5 samców + 5 samic) oraz grupę kontrolną w analogicznym składzie. Szczury badane umieszczone w oddzielnych klatkach otrzymywały po 30 g karmy hodowlanej dziennie oraz w kalibrowanych cylindrach do ssania 0,05^o% roztwór związku AN i wodę; grupa kontrolna otrzymywała karmę i wodę. Zjadane ilości karmy i pobieranych płynów notowano codziennie, obserwując stan zdrowia i zachowanie zwierząt.

WYNIKI BADAŃ

W badaniu I stwierdzono typowe działanie antykoagulacyjne nowego związku AN w wyniku kumulacji w organizmie szczurów w odniesieniu do 3 badanych stężeń. Obserwowane zmiany anatomoopatologiczne w ustroju gryzoni za życia i po śmierci, terminy zejścia oraz ilości spożytej substancji AN z roztworów ujęte są w tab. I. Należy podkreślić, jako szczególnie charakterystyczny, wystąpienie u pozostałych przy życiu 2 samic, którym podawano roztwory AN o stężeniach niższych od 0,1^o% — wystąpienie, po 25 dniach podawania, zmian (przekrwienie) w prawej gałce ocznej, prowadzących do jej zaniku. Szczury z grupy kontrolnej wypily w okresie badania 1320 ml wody i 1 100 ml wody ze śladami związku AN — nie stwierdzono zatem odrażającego działania związku AN dla szczurów laboratoryjnych.

Wyniki badania II wykazały, że szczury doświadczalnie niechętnie piły 0,05^o% roztwór związku AN, mając równocześnie do wyboru czystą wodę

Tabela I
Wyniki badań nad działaniem toksycznym rozтворów wodnych soli sodowej 2-(1'-naftylo)indandionu-1,3 (związku AN) na szczury laboratoryjne w okresie 4 tygodni

Rodzaj stężenia rozтворu	Szczury: płeć, nr i ciężar (g)	Spożycie		Padanie szczurów w dniu badań	Wystąpienie krwawienia i innych objawów chorobowych w dniu badań	Obraz sekcyjny	Uwagi
		rozтворu ml	związku mg/kg				
0,025%	♂ 1 (340)	115	85	5	3. krwawienie z ogona, osłabienie	wątroba biała, wykrwiona; krew w żołądku i jelitach	Zaobserwowano zmianę barwy rozтворów AN (zółknięcie i strącanie się osadu).
	♂ 2 (290)	530	450	20	5. osłabienie 7. krwawienie z ogona 16. krwawienie z palców	jak wyżej	
	♀ 3 (230)	593	644	przeżył	24. krwawienie z prawego oka i w okolicy obojczyka 27. zanik prawej gałki ocznej	przeżył	
	♂ 4 (370)	90	121	4	3. osłabienie	jak u szczura nr 1, ponadto krwawienie z otworu moczopłciowego i z odbytu	
0,05%	♂ 5 (380)	208	273	8	5. krwawienie na lewej przedniej łopatce 6. krwawienie z prawego ucha	jak u szczura nr 1, ponadto krwawienie z prawego ucha	
	♀ 6 (180)	305	804	przeżył	20. osłabienie 24. przekrwienie gałek ocznych 25. zanik prawej gałki ocznej	przeżył	
	♂ 7 (280)	191	682	20	6. krwawienie z nozdrzy 18. obrzęk wargi górnej	jak u szczura nr 1 ponadto obrzęk prawego policzka	
0,1%	♂ 8 (240)	274	1141	23	5. krwawienie z nozdrzy i palców	jak u szczura nr 1, ponadto śledzioną powiększona, jądra silnie przekrwione	
	♀ 9 (190)	186	977	28	8. ogon i uszy b. blade 18. krwawienie z przednich odnóży	jak u szczura nr 1, ponadto krwawienie z nozdrzy	

Wyniki badań nad atrakcyjnością roztworu wodnego 0,05% soli sodowej 2-(1'-naftylo)indandionu-1,3 (związku AN) dla szczurów laboratoryjnych przy dostępie do wody — spożycie płynów w ciągu 10 dni

Szczury: płeć nr i ciężar (g)	Woda				Roztwór AN				U w a g i
	spożycie (ml) w dniach badania				spożycie (ml) w dniach badania				
	1 dzień	2—9 dnia	10 dzień	Razem ml	1 dzień	2—9 dnia	10 dzień	Razem ml	
♂ 1 (450)	30	232	25	287	5	8	—	13	Zaobserwowano zmianę barwy roztworu AN (żółknięcie i strącanie się osadu)
♂ 2 (440)	30	104	4	138	5	56	—	61	
♂ 3 (410)	20	250	30	300	5	5	—	10	
♂ 4 (370)	25	53	2	80	5	—	—	5	zanik łaknienia
♂ 5 (300)	20	152	16	188	10	6	—	16	
♀ 6 (270)	40	355	42	437	—	56	2	58	
♀ 7 (250)	5	90	10	105	5	9	—	14	zanik łaknienia
♀ 8 (250)	5	78	15	98	10	52	—	62	zanik łaknienia
♀ 9 (240)	20	227	30	277	5	7	—	12	zanik łaknienia
♀ 10 (230)	5	250	33	288	10	70	3	83	
Razem	200	1791	207	2198	60	269	5	334	
	2198 ml				334 ml				

do picia. Oprócz obniżenia łaknienia u szczurów nr 4, 7, 8 i 9 nie zaobserwowano objawów chorobowych u zwierząt doświadczalnych. Wykaz pobieranych przez zwierzęta ilości wody i roztworu AN przedstawiono w tab. II.

WNIOSKI

W rezultacie porównania toksyczności pochodnych indandionu-1,3 o strukturach ogólnych grup (I) i (II) wykazano, że grupa (II), tj. 2-aryloindandionu-1,3 nadają się do użytku jako środki gryzoniobójcze i to głównie w postaci trutek stałych lub półstałych. Wynika to z badań soli sodowej 2-(1'-naftylo)indandionu-1,3 (AN), która w postaci trutki półstałej (papki) dawała średni okres przeżycia szczurów laboratoryjnych wynoszący 9,3 dnia. Natomiast okres ten przedłużał się do 25,6 dnia przy użyciu roztworów wodnych. Najbardziej odpowiednie stężenie substancji aktywnej w obu przypadkach okazało się 0,1⁰‰.

Być może, że różnicę w działaniu toksycznym powoduje rozkład lub przemiana substancji aktywnej w środowisku wodnym. Obserwowane zmiany barwy roztworu (żółknięcie i strącanie się osadu) mogą wskazywać na tworzenie się produktu kondensacji dwu cząstek substancji aktywnej wskutek utlenienia. Tworzenie się bis-indandionów-1,3 jest zjawiskiem znanym i prowadzącym do utraty czynności biologicznej.

Wydaje się celowe przeprowadzenie dalszych badań określających warunki praktycznego zastosowania nowo wytworzonych rodentycydów.

T. Шубер

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ- И 2-АРИЛАЦИЛИНДАНДИОНА-1,3 КАК ДЕРАТИЗАЦИОННЫХ СРЕДСТВ, ПО КОТОРЫХ ОЖИДАЮТ РОДЕНТИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ

Содержание

Альфа-нафтил-индандион отечественной синтеза, который как полагают, смотря на предварительные результаты исследований, вызывал токсическое кумулятивное действие на организм лабораторных крыс.

T. Szuber

A PRELIMINARY STUDY OF THE RODENTICIDAL ACTIVITY OF SOME DERIVATIVES OF 2-ARYLINDANDIONE-1,3 AND 2-ARYLACYLINDANDIONE-1,3

Summary

A potential rodenticide of home synthesis, alfa-naphtylindandione was found in the preliminary study to have a cumulative toxic action in laboratory rats.

PIŚMIENNICTWO

1. A. Bojanowska: Nowe zdobycze w dziedzinie deratyzacji, Pol. Wyd. Gosp., Warszawa, 1955. — 2. Brodniewicz A., Szuber T.: Pest Technology, 1962, 4, 5, 112. — 3. Kaczorowski T., Szuber T.: Biul. DDD, 1959, 3, 2, 72. — 4. Palut D., Szuber T.: Biul. DDD, 1959, 3, 3, 89. — 5. Szuber T., Brodniewicz A.: Journ. of Hyg. Epid. Microb. and Immun., 1964, 8, 352.

Dn. 6.IX.1966 r.

Warszawa, ul. Chocimska 24.