

序 言

“化学治疗剂之合成”的初版迄今已近六年。在此时期，化学治疗药物的研究，进展甚速。因此，本书有增订再版的必要。同时將書名改为“化学治疗药物的化学及合成”。

再版中，除一般均加增订外，对于“磺胺类药物”、“结核症的化学治疗药物”及“疟疾的化学治疗药物”等数章均完全重写。由于日本血吸虫病在国内流行，甚为严重，特与黑热病分开，專章討論。此外，更增加“血絲虫病的化学治疗药物”及“驅虫药物”二章，連总論，共分十四章。每章內容，除叙述各类治疗药物的發展概況及討論重要治疗药物的化学与合成外，更注意其疗效与化学結構的关系以及研究的近况。

鑒于初版中附录部分(重要治疗药物的合成法)对于讀者並無多大帮助，为节省篇幅，予以删除。

笔者在工作之余，完成此次修訂，疏謬之处知所难免，还祈讀者多加指正。

本書再版，承汪良寄及黃蘭孙二教授多所指教，謹此誌謝。

一九五七年二月

目 录

第一章	总論	1
第二章	防腐藥物	5
第一节	防腐藥物的定义	5
第二节	防腐藥物的最近發展	5
第三节	防腐藥物的分类及其合成	6
第三章	磺胺类藥物	23
第一节	磺胺类藥物的發現及其分类	23
第二节	藥物的化学結構与疗效的关系	24
第三节	重要藥物的作用比較	26
第四节	重要藥物的合成	27
第五节	治疗原理的解釋	58
第四章	抗生素	68
第一节	抗生素的定义及其發展	68
第二节	抗生素的分类	69
第三节	重要抗生素的化学及其合成	71
第五章	結核病的化学治疗藥物	100
第一节	前言	100
第二节	治疗藥物的最近發展	100
第三节	重要藥物的合成	112
第六章	麻瘋的化学治疗藥物	133
第一节	治疗藥物的發展概況	133
第二节	重要藥物的作用比較	134
第三节	重要藥物的合成	136
第七章	瘧疾的化学治疗藥物	147
第一节	前言	147
第二节	治疗藥物的發展概況	148
第三节	重要藥物的合成	157
第八章	梅毒的化学治疗藥物	190
第一节	治疗藥物的發展概況	190
第二节	砷类藥物的治疗原理	191

第三节	重要藥物的合成	192
第九章	黑热病的化学治疗藥物	200
第一节	治疗藥物的發展概況	200
第二节	重要藥物的化学及其合成	201
第十章	血吸虫病的化学治疗藥物	210
第一节	前言	210
第二节	治疗藥物的研究近況	212
第三节	重要藥物的合成	227
第十一章	血絲虫病的化学治疗藥物	239
第一节	前言	239
第二节	治疗藥物的發展概況	239
第三节	重要藥物的合成	244
第四节	血絲虫病的藥物預防	248
第十二章	阿米巴病的化学治疗藥物	252
第一节	治疗藥物的發展概況	252
第二节	重要藥物的化学及其合成	254
第三节	治疗藥物的研究近況	262
第十三章	疥瘡的化学治疗藥物及其他重要杀虫藥物	275
第一节	前言	275
第二节	疥瘡治疗藥物的化学及其合成	275
第三节	重要杀虫藥物	278
	(1) 氯苯乙烷(DDT)	278
	(2) 六氯圓己烷(666)	282
第十四章	驅虫藥物	288
第一节	前言	288
第二节	驅虫藥物及其作用比較	288
第三节	重要藥物的化学及其合成	293

第一章 总 論

化学治疗是采用化学藥品协助体内防御机构抗灭病原性微生物或寄生物,以治疗傳染性疾病。所用藥品即称化学治疗藥物。化学治疗藥物,虽能抗灭病原,惟对人体亦常有毒。因此,优良的治疗藥物对于人体組織及寄生物須有选择作用,即需在治疗剂量内能抗灭寄生虫而对人体不致有毒。致于疗效与毒性的关系,可用化学治疗指数如下式表示:

$$\text{化学治疗指数} = \frac{\text{最低致死量}}{\text{最低有效量}}$$

藥物的化学治疗指数愈大,則安全性愈高。

原始藥物常利用天然产的动植矿物,其中尤以植物为多。稍进而有浸剂、煎剂以及散剂、丸剂。当时对于它们的成分不太了解。仅知某种植物对于某种疾病有效,用量不够准确。每因用量不足而不能收效,或因用过量而致中毒。十八世紀末叶后,由于化学的进步,乃能应用化学方法提煉有效成分,如阿片中的嗎啡,茶叶中的咖啡鹼及金雞納霜树皮中的奎宁等。这些主成分实在都是化学藥物。主成分既能获得,正确用量才能試术,而毒性始可控制。此实是藥物学上一大进步。十九世紀,由于化学染料工業的成功,更促进人造藥物的合成。制造既便,疗效亦好。自此之后,藥物始脱离自然羈拌,而藥物的范围亦日趋广大。

化学治疗藥物应用較迟而發展很速。自 Louis Pasteur 及 Robert Koch 發現細菌为致病之原后, Lister 在 1867 年始採用“苯酚”为防腐藥物。此后,各种細菌疾病的治疗产物即相繼問世。至二十世紀, Paul Ehrlich 發明有机砷剂如“脾凡納明”(arsphenamine)等对于梅毒具有特效后,乃树立了化学治疗的基础。

第一次大战后,由于植物藥物易受封鎖控制,更确立化学藥物的重要。当时重要的藥物有瘧疾治疗藥物“扑瘧啞啞”(plasmoquine)和“阿的平”(atabrine),以及防腐藥物“吡啶黃”(acriflavine)和“雷佛奴”(rivanol)等。

1935年, Domagk 發現磺胺类藥物, 为化学治疗开辟了新天地。磺胺类藥物的抗菌力很强, 对人体毒性低且富滲透力, 能均匀分配到全身, 确为一偉大發明。在此時間, 其他新藥發明亦多, 值得一提的有防腐藥物季銨化物的發現; 梅毒治疗藥物“氧苯胂”(oxyphenarsine)及“氯苯胂”(chlorophenarsine)的重被应用; 黑热病治疗藥物“双胂类”(diamidines)及“葡萄糖酸銻鈉”(sodium stiboglucouate)的应用等。

近十多年来, 藥物的进展更速, 尤以化学治疗藥物更是一日千里。如結核症治疗藥物的进步; 瘧疾治疗藥物的發展; 絲虫病治疗藥物的發現; 阿米巴病及血吸虫病治疗藥物的研究以及抗生素的發明, 均为重大貢獻。茲將最近治疗藥物發展概況介紹于后。

磺胺类藥物 自 Domagk 發現“百浪多息”(prontosil) 对于細菌性傳染有特效后, 各国学者即努力集中于磺胺衍生物的合成。据 1945 年 Northop 統計, 已达五千余种。其中或因毒性过高或因疗效太弱大部均遭摒棄, 目前能供临床广泛应用的仅有“磺胺噻唑”(ST), “磺胺嘧啶”(SD), “磺胺甲基嘧啶”(SMD), “磺胺二甲嘧啶”(SM₂D), “磺胺脒”(SG), “琥珀酰磺胺噻唑”(SuST)及“羧苯甲酰磺胺噻唑”(PhST)等十余种。

抗生素 1929 年 Fleming 發現“青霉素”。至 1940 年, 得其他科学家的合作, 重加研究, 終于提得純品。“青霉素”的抗菌作用較“磺胺类藥物”更为优越, 且毒性低。此后各种抗生素相繼發明, 其治疗范围亦更广泛。除对細菌及螺旋体傳染疾病有效外, 对濾过性病毒及立克次氏体所引起的疾病亦能控制。著名的抗生素有“鏈霉素”(streptomycin), “氯霉素”(chloromycetin), “金霉素”(aureomycin), “地霉素”(terramycin)及“紫霉素”(Viomycin)等。

抗生素除具有抗菌作用外, 有些抗生素也具有抗癌的性能。較有希望的抗癌性抗生素有“抗癌霉素”(sarkomycin), “嘌呤霉素”(puromycin)及“重氮絲氨酸”(azaserine)等。

結核症化学治疗藥物 自磺胺类藥物發現后, 結核症治疗藥物始获一線曙光。其后, 磺类藥物(sulfones)虽在临床方面未能应用, 但对豚鼠实验性結核确有功效。1944 年, Waksman 發現“鏈霉

素”后，一部分急性結核症，如粟粒性結核症能有救治，惜其功效不能持久，且易使病菌产生抗药性，尤为缺点。此后，更有“对氨基水杨酸”(PAS)，“氨基硫脲”(TBI)，及“巯基胍”的发现。結核症的治疗，发展迄今，虽尚未达到理想目标，但已至轉捩点，成功之期当在不远。

瘧疾的化学治疗药物 第一次大战后，已有“扑瘧啞啞”及“阿的平”的发现。前者毒性较高而后者將染黄皮膚，所以一部分治疗仍須应用“奎宁”。第二次大战时，“奎宁”产区又遭控制，各国学者乃集中力量再作系統研究。在“吡啶”及“啞啞”衍生物中又找得优良的抗瘧药物如“五烷啞啞”(pentaquinine)，“氯化啞啞”(chloroquinine)，“羟氯啞啞”(hydroxy chloroquine)，“氨基啞啞”(camoquine)，“伯氨基啞啞”(primaquine)及“氨基烷啞啞”(хиноцид)。更有学者另辟途徑，在“一縮二胍”类中發現“氯胍”(chloroguanide)及“圓氯胍”；在“嘧啶”类中發現“乙氨基嘧啶”(daraprim)。

血絲虫病的治疗药物 以前所用的治疗药物都为銻剂，作用慢，毒性高，疗效差，不够滿意。1947年始有“海羣生”(Hetrazan)的发现。它是不含金屬元素的二氮六圓的衍生物。能口服，应用方便；毒性低，疗效高。

血吸虫病的治疗药物 血吸虫病一般分为埃及，曼氏及日本三种。1946年“丁种米拉西尔”(Miracil D)发现后，“埃及血吸虫病”获得救治。但它对曼氏血吸虫病的疗效較差，而对日本血吸虫病竟完全無效。1954年，有“氨基苯氧烷”(diamino diphenoxy alkane)类药物发现。对曼氏血吸虫病和日本血吸虫病的动物疗效試驗都有相当作用，但对視神經有毒，为其缺点。科学家正在繼續研究中。

此外在阿米巴病方面，虽已有多种治疗药物如“吡根啞”，砷剂及啞啞类等，但尚不够滿意。因此学者亦正在积极繼續研究优良药物。

我国祖先在药理学上亦有很多的創造和發明。即以化学治疗药物而論，远在隋唐时期，已善于用砒治疗瘧疾，痔瘡，癰癤等症。李时珍在本草綱目中亦論及其“蝕癰疽敗肉”及“枯痔杀虫”的作用。但由于我国古代專制封建社会的时间特長，很多重大發明和創造未能得到發展和提高。百余年来，封建主义，帝国主义与官僚資

本主义的交相压迫,更予我国近代科学技术的发展以严重的窒息。帝国主义国家对我国所进行的经济侵略以及药品倾销,使我国近代工业遭受摧残,而我国在解放前规模尚小,技术尚幼稚的制药工业,更受到莫大的打击,以致不能发展。

解放以来,中国共产党和人民政府对于保障人民健康的医药事业非常重视。因此短短七年来,我国制药工业和药化研究事业均有飞跃的进步,其成就之大远非旧中国数十年的建设所可比拟。现在对于已发现的重要药物,大部分均已能自制进行生产。如在磺胺类药物中,对“氨苯磺胺”、“磺胺脒”、“磺胺噻唑”、“琥珀酰磺胺噻唑”及“羧苯甲酰磺胺噻唑”等均能自制,并在合成方法上亦均有改进。有关原料的供应亦已设厂解决。现正扩大生产,以期能供应全国的需要。在抗生素方面,“青霉素”已有生产,由于生产方法不断改进,成本已逐步降低。“氯霉素”的合成亦已研究成功,手续简化,成本降低,已投入生产。关于“链霉素”及“金霉素”的生产,经研究机构和生产部门的密切合作亦获得成功,生产方法及技术均已掌握。此外,在“链霉素”,“金霉素”,“地霉素”及治疗外伤用的“橘霉素”的化学结构及构型方面我国化学家亦有很大的贡献。在结核病治疗药物方面,“对氨基水杨酸”,“氨硫脲”及“异菸肼”三者均能自制生产,其合成方法亦均有改进。在抗疟药物中,国内对于“乙氨嘧啶”及“伯氨喹啉”的合成方法均有改进,正在试验生产。“氯胍”已有出品。在黑热病方面,由于政府大力防治以及“葡萄糖酸锑钠”的大量生产供应,目前该病的流行已能控制。血丝虫病治疗药物“海群生”的合成亦已试制成功,并已有出品。在驱虫药物方面,除有“四氯乙烯”供应于钩虫的治疗外,我国化学家更对“山道年”的构型作出了卓越的成就。在日本血吸虫病治疗药物中,我国已大量生产“酒石酸锑钾”;同时更进行治疗新药的研究。此外,在麻疯方面,有“氨苯砒”、“苯丙砒”;在梅毒方面,有“氧苯肼”、“氯苯肼”以及在阿米巴病方面,有“卡巴肼”、“碲碘方”等。

我们深信,在党和政府正确领导下,我国科学工作者在短期内必能创造出更多的新药,以治疗国内流行的疾病。

第二章 防腐藥物

第一节 防腐藥物的定义

防腐藥物的定义，从狭义言，仅为抑制細菌繁育的藥物，即所謂制菌藥物。制菌藥物虽不能直接杀灭創伤內已存的細菌，但如能維持其有效濃度，則遺留的少数病菌，亦可为体内的防御机构白血球所消灭。

最新的定义，甚为广泛，举凡应用于創伤內的制菌及杀菌藥物，均得称为防腐藥物。此等藥物的对象常为人体，用以預防或治疗細菌性傳染。

理想的防腐藥物，除在人体中能發揮偉大杀菌或制菌力量外，且須不損害組織細胞的活动力，更不能損及白血球的噬菌作用。

消毒藥物，乃指猛烈的杀菌藥物。此种藥剂須能迅速杀死細菌。其应用仅限于外科医生手术前双手与皮膚的消毒，以及病人排洩物、病室及用具等無生命物的杀菌。

在藥物学上，虽有防腐与消毒之分，但实际上，二者常混为一談。因为多种藥物，以濃度不同，可兼具防腐及消毒的功用。

第二节 防腐藥物的最近發展

防腐藥物的应用，为时尚短。自 Louis Paster 及 Robert Koch 等發現細菌为致病之由后，Joseph Lister 于 1867 年，首先採用“苯酚”为杀菌藥物。在外科手术造成划时代的光輝。繼而採用者有碘酒及氯化汞等。此后各种防腐藥物相繼問世，种类之多，及其应用之广，在藥物中，無出其右者。迨至近年，發展更速而成就尤巨。茲就最近的进步列举如下：

(1) “磺胺类藥物”及“抗生素”除为全身化的治疗藥物外，亦可局部应用为良好的防腐藥物。自此二类藥物問世后，部分原有防腐藥物致遭淘汰。

(2) 双胍类化合物(diatmidines)如“丙胍”(propamidine)等，不

仅对原虫类傳染如黑热病有效,更發現其亦为优秀的防腐藥物。

(3) “吡啶类”(acridines) 藥物在第一次大战时应用甚广。現已为“磺胺类藥物”所淘汰,惟其中“普魯黃”(proflavine) 与“9-氨基吡啶”均經証明实較“吡啶黃”(acriflavine) 为佳,故仍被重視,常与“磺胺类藥物”混合使用。

(4) 在“清潔剂”(detergents) 中,有一类“季銨化物”如“ze-phiran”、“phemerol”、“ceepryn”、及“cetavlon”等,除具强大的清潔作用外,兼具备良好的杀菌功能而無多大刺激性。

第三节 防腐藥物的分类及其合成

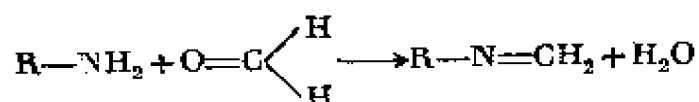
依其化学性質,防腐藥物可分类如下:

1. 氧化剂 如双氧水、过硼酸鈉 ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) 及高錳酸鉀等。此等藥物,与有机物接触即釋出新生氧而奏杀菌的功能。惟有效時間甚暫,仅作洗滌伤口之用。

2. 醇类 70%乙醇为应用最广的杀菌藥物,多用于皮膚与器械的消毒。多元醇中如“丙烯二醇” [$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$], 及“三乙烯二醇” [$\text{HO} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{OH}$] 的蒸气均有强大杀菌作用,而后者的功效更著;每用于消毒病房。醇类的杀菌作用,概由于干燥或去水之故。

3. 酸类 一部分細菌在酸性溶液中,常失卻活动性。因此酸类常具防腐之功。如吾国的醋(即稀釋的醋酸),早用于保存食物。余如“蟻酸”、“苯甲酸”、“柳酸”或“水楊酸”、“苦杏仁酸”(mandelic acid) 及“硼酸”等,均具防腐功能。

4. 醛类 应用最广者为“甲醛”及其与氨的縮合物,即“环六亞甲基四胺”。“甲醛”的刺激性甚强,不宜用于創伤,仅用于病房、器具的消毒。“环六亞甲基四胺”昔曾作为泌尿道防腐藥物,現已为磺胺类藥物所淘汰。甲醛的防腐作用系由其易与細菌蛋白質中的氨基結合而使細菌死亡。其反应如下:



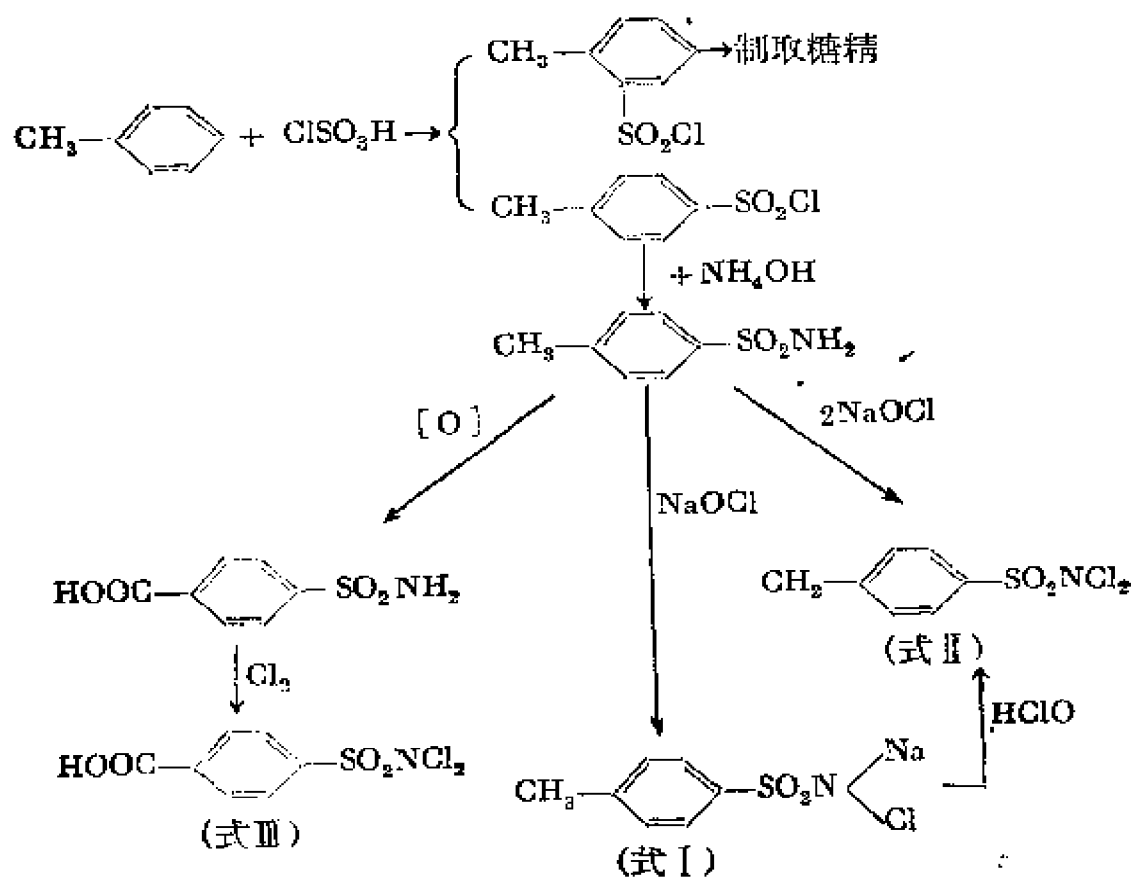
5. 酚类 如“苯酚”、“甲苯酚”、“麝香草酚”、“間苯二酚”、“己

基間苯二酚”、“愈創木酚”、“木溜油”等。此类葯物或因刺激太强，或因效能太低，大部均已为磺胺类葯物所淘汰。“甲苯酚”与鉀皂混合液，即俗称“来苏兒”，可作消毒之用。“己基間苯二酚”已主要作为驅虫葯物。

6. 氯素及其衍生物 第一次大战时，Dakin 氏溶液（主成分为次氯酸鈉， NaClO ）曾被广泛採用以洗滌創伤。惟其对組織的刺激性强，且其溶液甚易分解，不能久貯，因此 Dakin 及 Cohen 又採用有机氯胺类葯物。此等葯物远較稳定，易于保存。水解时，徐徐放出次氯酸鈉，对組織的刺激甚弱。常用的氯胺类葯物有“氯胺-T”（chloramine-T）、“双氯胺-T”（dichloramine-T）及“偶氮氯甲脒”（chlorazodin）用于洗滌創伤杀灭細菌，及“双氯磺胺苯甲酸”（halazone）用于飲水消毒。“偶氮氯甲脒”遇有机物如血液，接触时其效更大。

（1）“氯胺-T”，“双氯胺-T”及“双氯磺胺苯甲酸”的合成（1）（2）（2a）（2b）。

“氯胺-T”的化学名为“对甲苯磺酰氯胺”（式 I）

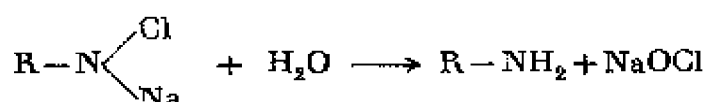


“双氯胺-T”的化学名为“对甲苯磺酰二氯胺”(式 II)。

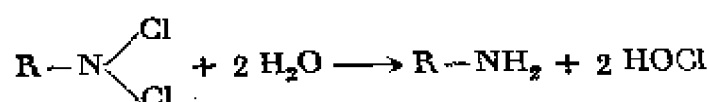
“双氯磺胺苯甲酸”的化学名为“对磺酰二氯胺基苯甲酸”，即“哈拉宗”(式 III)。

此类药物，均为制取糖精的副产品，其制取步骤如下：

“氯胺-T”为白色或淡黄色结晶，微有氯味，溶于水中徐徐分解生成次氯酸钠；不溶于乙醚及氯仿中。置空气中亦易分解。



“双氯胺-T”为淡黄色结晶，有氯味，不溶于水，易溶于“按油醇”，“含氯石蜡”，氯仿及四氯化碳中。熔点约 80°C。置空气中渐渐分解。

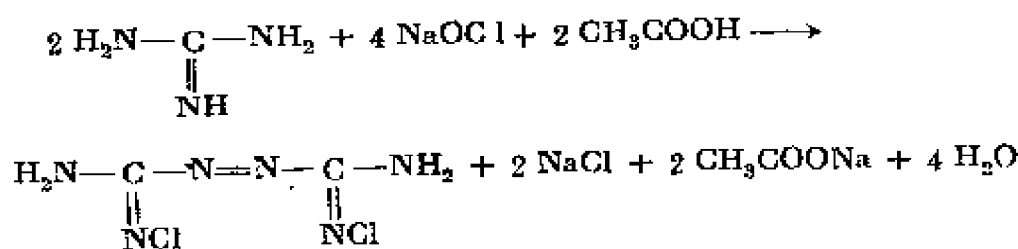


“双氯磺胺苯甲酸”为白色结晶，有氯味，溶于冰醋酸及鹼液中，微溶于水及氯仿中，熔点 195°C (分解)。

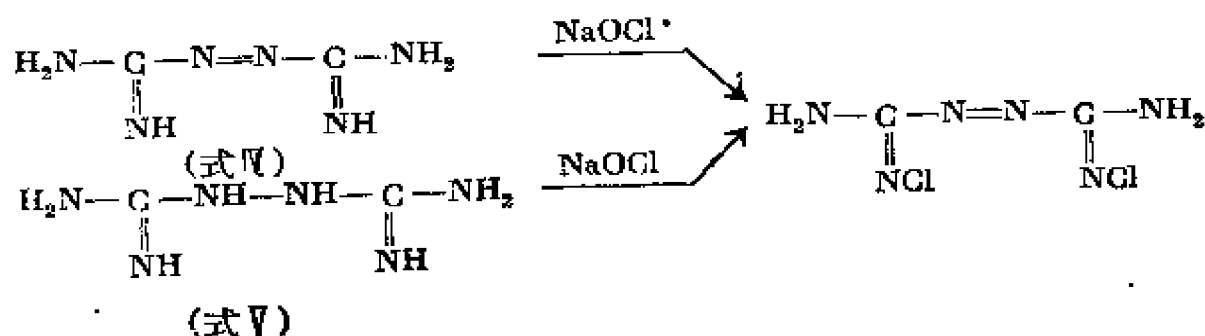
(2) “偶氮氯甲脒”的合成⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

本品化学名为“N, N'-二氯基偶氮二甲脒”。其制法凡二：

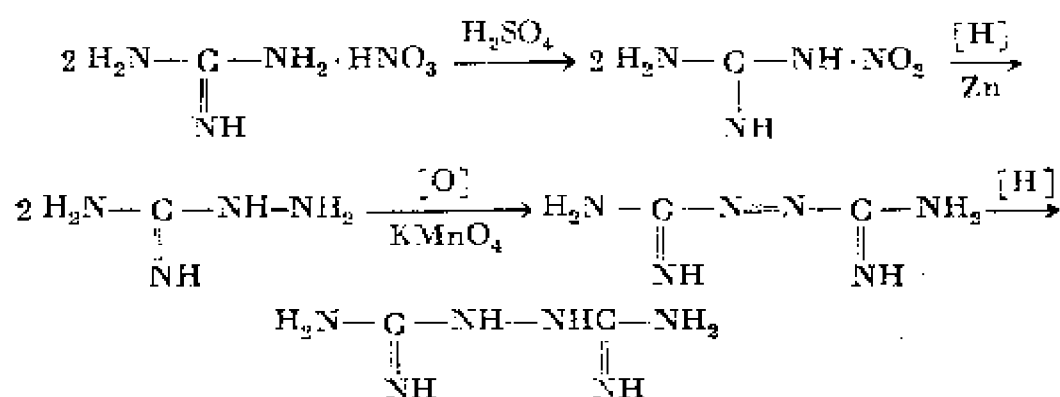
(甲) 可从“硝酸胍”及次亚氯酸钠在稀醋酸中制取



(乙) 可将“偶氮二甲脒”(式 IV) 或“联脒”(式 V) 氯化而成



“偶氮二甲脒”及“联脒”亦可自硝酸脒經下列步驟而成：



“偶氮氯甲脒”为黃色結晶，略具氯味，在 155°C 分解（爆發），难溶于氯仿，微溶于甘油及乙醇中。本品在乙酸乙酯，乙酸丁酯或磷苯二甲酸二乙酯中的溶液，性較稳定，能予久貯。

7. 重金屬化合物 多数重金屬均具相当杀菌作用，实际上，能应用者，仅有汞及銀二种。

1881年 Koch 發現極稀的氯化汞溶液，即能阻止多种病原菌繁殖后，氯化汞即被广泛採用为防腐藥物。惟因有剧毒，仅能用于器具的消毒。因而注意于不溶性汞化物油膏，如黃降汞（ HgO ）、白降汞（ HgNH_2Cl ）及甘汞（ HgCl ）等。

一般而論，有机汞化物抗菌作用較强，刺激性較少，而毒性亦低。然仍非良好的防腐藥物。其中著者如苯汞化物（醋酸苯汞及氯化苯汞等），“紅汞”（mercurochrome）、“硫柳汞”（merthiolate）及“硝甲酚汞”（metaphen）等。

苯汞化物除为防腐藥物外，更为优良的杀虫藥物及种子消毒藥物，農業上应用甚广。

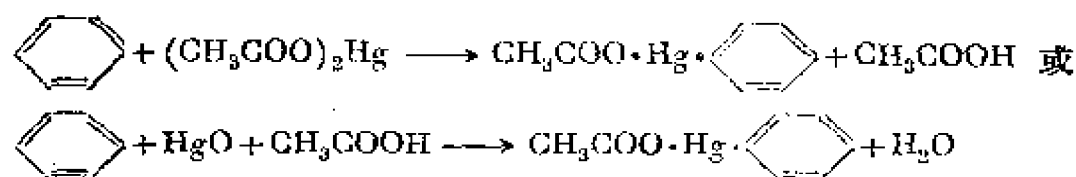
“紅汞”素被認為良好杀菌藥物，成为家庭良藥，即俗称“紅藥水”者。实则其抗菌作用並不甚强，滲透組織的能力亦弱。

銀剂可分为易离解的銀鹽及难离解的膠性銀化物二种。前者如硝酸銀，性不稳定，遇光易分解，与氯化物易生沉淀，为其缺点。后者如 protargol 及 argyrol 均为銀与蛋白質的縮合物。性質虽較稳定，滲透組織的能力亦强，惟其杀菌力較弱，仅为緩和防腐藥物。

（1）苯汞化物的合成

“醋酸苯汞”可从苯經汞化作用而成，即由苯和醋酸汞或氧化

汞在冰醋酸或酞酐中加热作用而成⁽⁶⁻¹²⁾



在上述反应中, 反应物用量比例, 反应时间以及温度对于产率影响均大, 因此各学者在不同条件下进行试验, 所得结果亦大有上下。Maynard 氏⁽⁶⁾曾用乙醇, 移除生成的醋酸, 使反应易于完成, 但未能缩短反应时间。Traub⁽⁷⁾氏将反应物溶于高沸点溶剂如硝基苯中, 以提高反应温度, 缩短反应时间。亦有採用 HF , BF_3 或 8bF_3 为触媒者,⁽¹³⁾ 据称可以缩短反应时间, 减低反应温度和增高产率。为易于明了起见, 将各学者操作条件以及产率列表于下。

反 应 物			用 量 比 例 (克分子量)		温度 (°C)	时间 (小时)	产率 (%)	文 献
			苯/汞盐	醋酸/汞盐				
苯	醋酸汞	乙醇	19.2	—	沸点	65	80	(6)*
苯	醋酸汞	硝基苯	9.16	—	130-5	3	80	(7)*
苯	氯化汞	冰醋酸	3.0	2.0	120	7	24	(8)*
苯	氯化汞	冰醋酸	13.0	1.5	120	2	78	(8)*
苯	氯化汞	酞酐	9.7	2.0	120	7	80	(8)*
苯	氯化汞	酞酐	13.0	2.0	120	7	72	(8)*
苯	醋酸汞	冰醋酸	16.0	5.32	100	2	73	(9)*
苯	醋酸汞	冰醋酸	3.50	19.9	沸水锅	9	92	(10)*
苯	氯化汞	冰醋酸+甲醇	0.66	1.3	70	10	25	(11)
苯	醋酸汞	冰醋酸	—	—	110	—	60	(12)

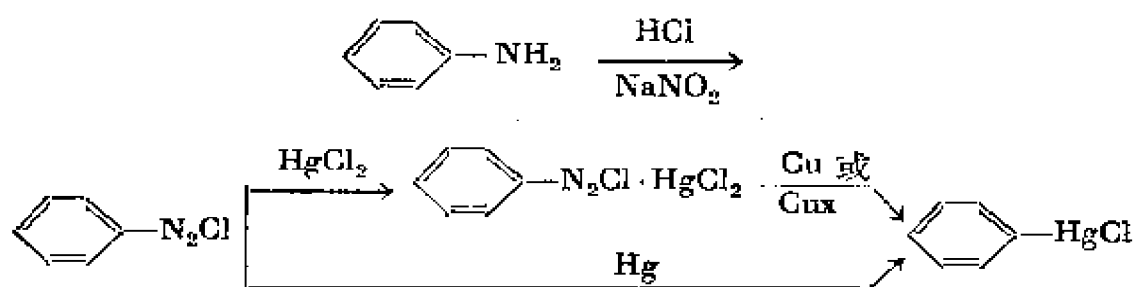
* 摘自 Kobe & Lueth, Ind. Eng. Chem. 34 309-13(1942)

本品可用乙醇精制, 熔点 149°C 。

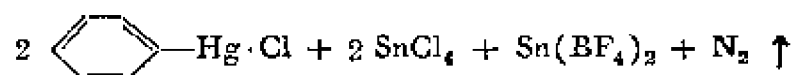
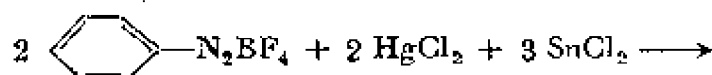
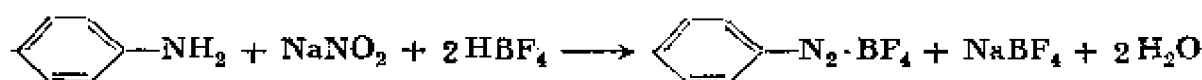
“氯化苯汞”可从“醋酸苯汞”和氯化钙在乙醇中⁽¹⁴⁾或和氯化钾在水溶液中⁽¹⁰⁾作用制取, 产率甚高。



亦可从苯胺经重氮作用成重氮盐, 与氯化汞成复盐再经铜粉或卤化亚铜分解而成, 产率高达 86.6%^{(15) (16) (16a)}, 或将重氮盐, 直接经汞末作用而成⁽¹⁷⁾。



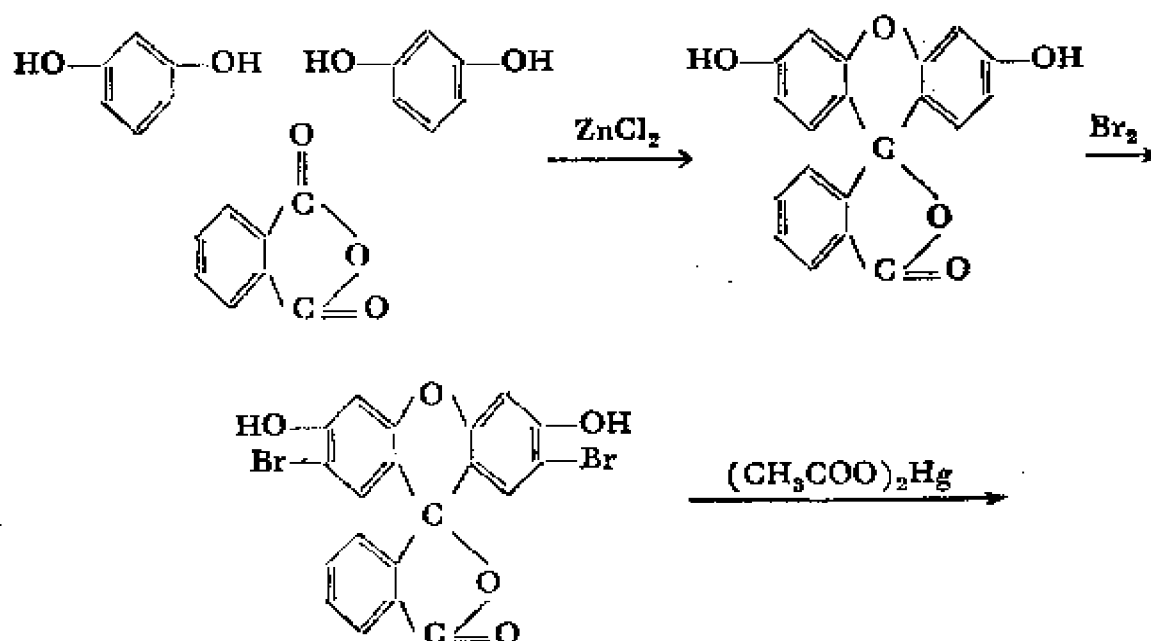
Durker⁽¹⁸⁾將苯胺在硼氟酸中进行重氮作用,而后与汞末作用,此汞末可由氯化汞及氯化亞錫制取。产率 60%。

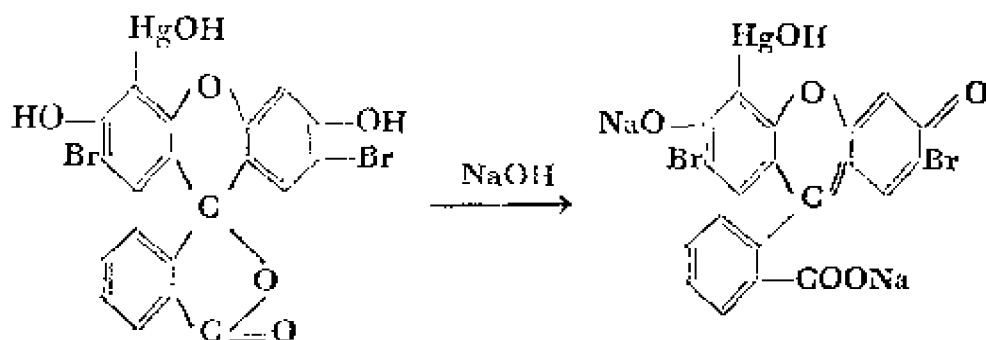


更有从“过氧苯甲酰”(Benzoyl peroxide)直接和汞在苯中反应,而后和氯化鉀作用而成⁽¹⁹⁾,惟产率較差,約 31.5%。

(2) “紅汞”的合成

本品化学名为“2,7-双溴-4-羟汞荧光紅-双鈉鹽”(disodium salt of 2,7-dibromo-4-hydroxymercuri-fluorescein),系由“鄰苯二甲酰”与“間苯二酚”作用,先成“螢光紅”;經溴化成“二溴螢光紅”;再經汞化而成^{(20) (21) (22)}。

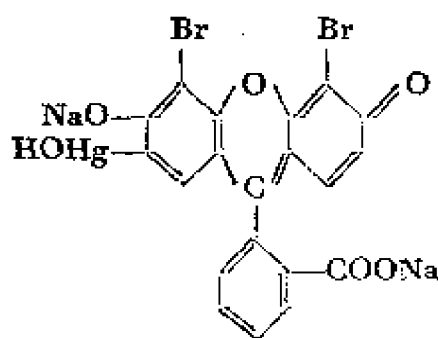




关于“螢光紅”的溴化作用, Phillip^(23a)曾將 1 克分子“螢光紅”与 2 克分子溴在 80% 醋酸中作用, 得純品(未說明溴之位置)。据 Mikkelsen^(23b)推測, 一般溴化, 应在 2, 7-C 原子上, 即成“2, 7-二溴螢光紅”。惟据 Sandin 等^(23c)認為系在 4, 5-C 原子上, 即成“4, 5-二溴螢光紅”。

長瀬雄三^(23d)曾研究汞化“二溴螢光紅”的条件。除加热時間外, 酸度的关系甚大。取 1 克分子“二溴螢光紅”及 4 克分子醋酸汞在醋酸中加热作用。当 pH 低于 3 时, 加上的汞易于脫落。pH 高于 6 时, “二溴螢光紅”易被氧化, 致有部分溴分开。如 pH 更高, 則汞化不能进行。長瀬雄三更將二者按上述比例加热 6 小时, 如 pH=4, 則产物汞含量为 37.3%, 溴含量为 19.67%; 如 pH=5, 則产物汞含量 34.7%, 溴含量 20.8%。經氫氧化鈉溶液处理, 均得一汞及二汞化物鈉鹽的混合物。

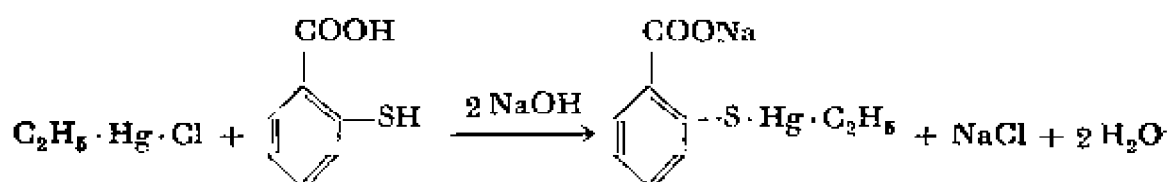
按長瀬雄三的記載, “紅汞”分子結構式為“4, 5-双溴-2-羥汞螢光紅双鈉鹽”。



一般“紅汞”商品均非純品常为一汞及二汞的混合物⁽²³⁾。成帶有虹彩的綠色顆粒, 易溶于水, 殆不溶于乙醇及丙酮中, 亦不溶于乙醚及氯仿中。在空气中性甚稳定。

(3) “硫柳汞”的合成:

本品化学名为“乙基汞硫代水杨酸钠”。可由“氯化乙基汞”与“硫代水杨酸”在乙醇氢氧化钠中作用而成⁽²⁴⁾ (24a)。



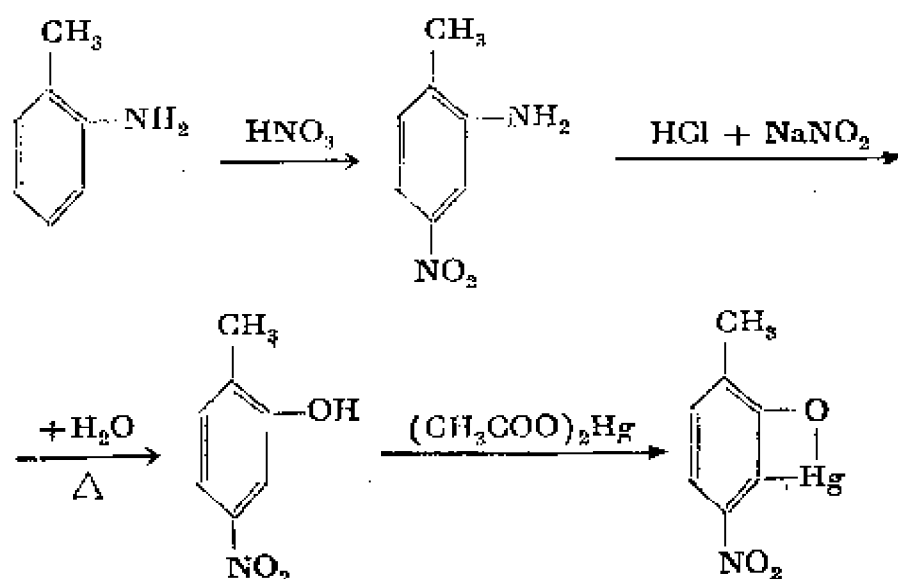
“氯化乙基汞”可由 Grignard 试剂 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ 与氯化汞作用而成。



本品为奶油色结晶粉末，遇光易变。溶于水中，殆不溶于苯及乙醚中。本品水溶液遇酸后，得“乙基汞硫代水杨酸”，经乙醇重结晶。熔点 111°C 。

(4) “硝甲酚汞”的合成

本品化学名为“4-硝基-5-羟汞磷苯甲酚酞”。系从“磷甲苯胺”经硝化，再将其氨基($\text{H}_2\text{N}-$)经重氮作用成羟基($\text{HO}-$)，而后与醋酸汞作用而得⁽²⁵⁾。



白氏⁽²⁵⁾照上述步骤，在“磷甲苯胺”经浓硫酸和浓硝酸硝化后，不将硝基化合物分出，在反应液中经行重氮化作用，省一分离手续，自“磷甲苯胺”到“硝甲酚汞”的总产率为 43.2%。

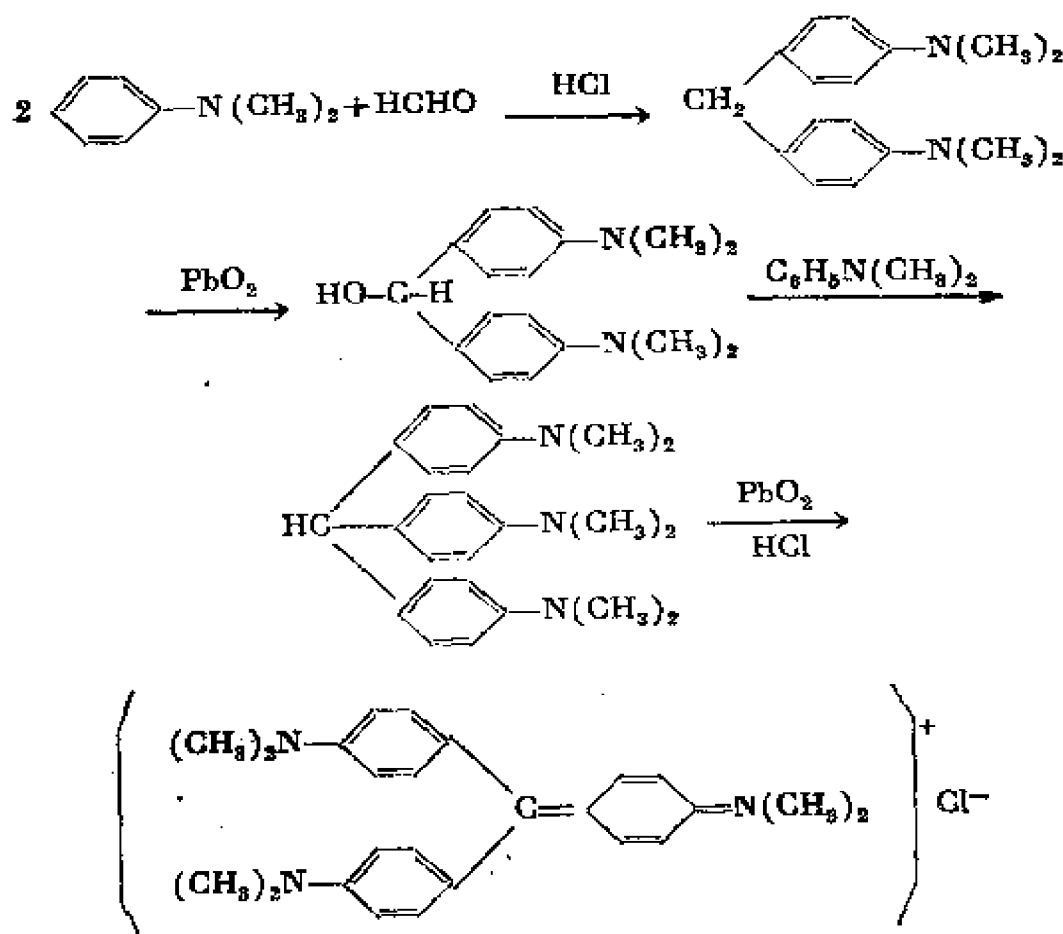
本品为黄色粉末，无臭无味。溶于鹼液中，则其酞圈即开裂而成钠盐。不溶于丙酮、乙醚、乙醇及水中。

8. 染料类 可分下列二种：

(甲)玫瑰苯胺类 (rosaniline dyes): “晶紫”(crystal violet)为首先发现具有防腐作用的染料。“晶紫”为“氯化六甲基对玫瑰苯胺”。“甲紫”(methyl violet)为多种玫瑰苯胺的混合物,而其主成分为“氯化五甲基对玫瑰苯胺”。“孔雀绿”(malachite green)为“氯化四甲基对玫瑰苯胺”。“龙胆紫”(gentian violet)者,乃“甲紫”与“晶紫”的混合物,应用甚广,多外用于皮肤、粘膜,治疗革兰氏阳性菌的传染。Aldrich 曾用“龙胆紫”、“孔雀绿”及“吡啶黄”三种染料的混合液治疗火伤,据称兼有凝合火伤面膜及防腐的功效。

“晶紫”的合成

本品化学名为“氯化六甲基对玫瑰苯胺”。可先由 2 分子“二甲苯胺”与蟻醛作用成“四甲基二氮二苯甲烷”;经过氧化铅氧化成“四甲基二氮二苯甲醇”;再与 1 分子“二甲苯胺”作用成“六甲基三氮三苯甲烷”;最后用过氧化铅氧化而成“晶紫”⁽²⁷⁾



本品为富有光泽之青色粉末, 1 g 本品可溶在 30—40 ml 水, 10 ml 乙醇或 15 ml 甘油中。

(乙) 吡啶类(acridines), 因其都具黄色, 亦称黄色素类(flavines): 吡啶类对于革蘭氏陽性菌及数种陰性菌有效。惟其抗菌作用, 甚为迟緩。自磺胺类葯物發現后, 其地位大为低落。

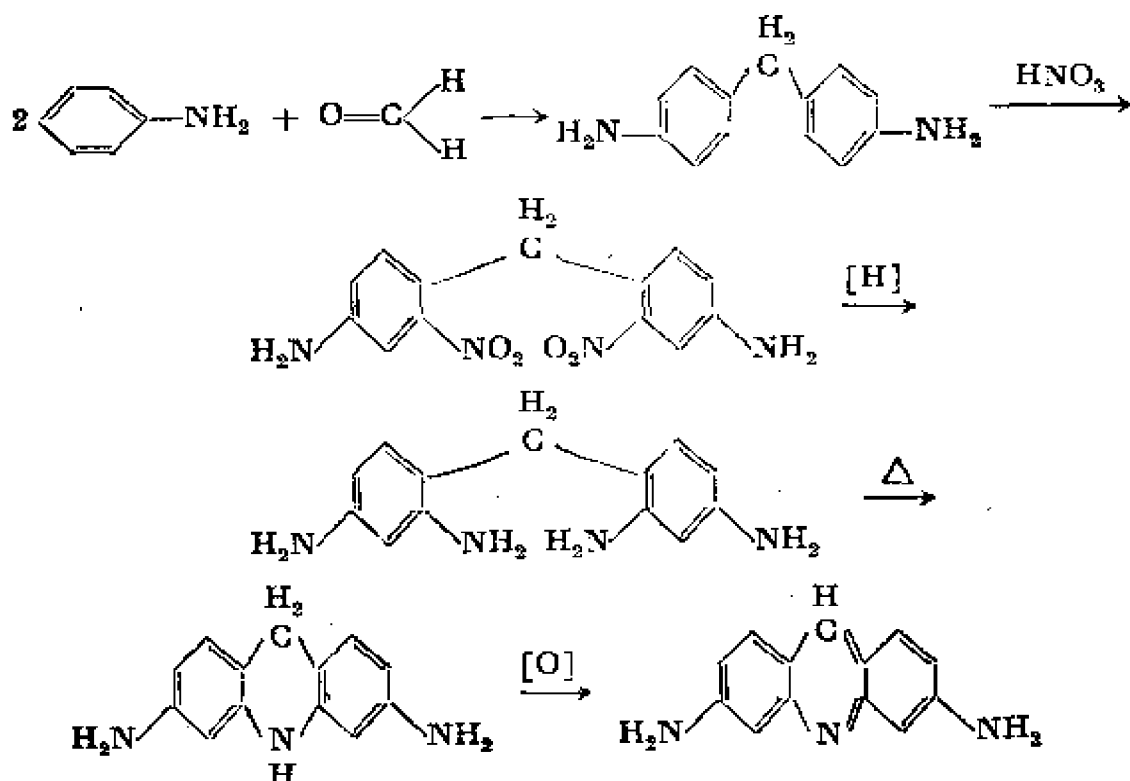
1912年 Benda 首先介紹“吡啶黃”, 后經 Ehrlich 証明确具防腐功能。昔曾盛行一时。同时著称者, 尚有“雷佛奴”(rivanol)。后經研究在此类化合物中, “普魯黃”(proflavine) 及“9-氨基吡啶”的功效, 实为最佳, 此为前人所忽視。它們的作用甚速, 毒性亦低, 对于組織刺激性亦少。因此現用混合“普魯黃”及“磺胺噻唑”粉末, 撒布于傳染創內, 頗为有效。

此外更有“双黄色素”(diflavine), 为“3, 7-双氨基吡啶”, 据云其作用与“9-氨基-吡啶”同, 惟后者有不染色的特点。

(1) “普魯黃”的合成

本品化学名为“3, 6-二氨基吡啶硫酸鹽”。其制法凡二:

第一法 Benda⁽²⁸⁾ 首先採用 2 分子苯胺, 1 分子蟻醛及氫氧化鉀制取“4, 4'-二氨基二苯甲烷”, 再經硝化还原而得“四氨基二苯甲烷”; 在压热器中加热, 再經氧化得“3, 6-二氨基吡啶”。

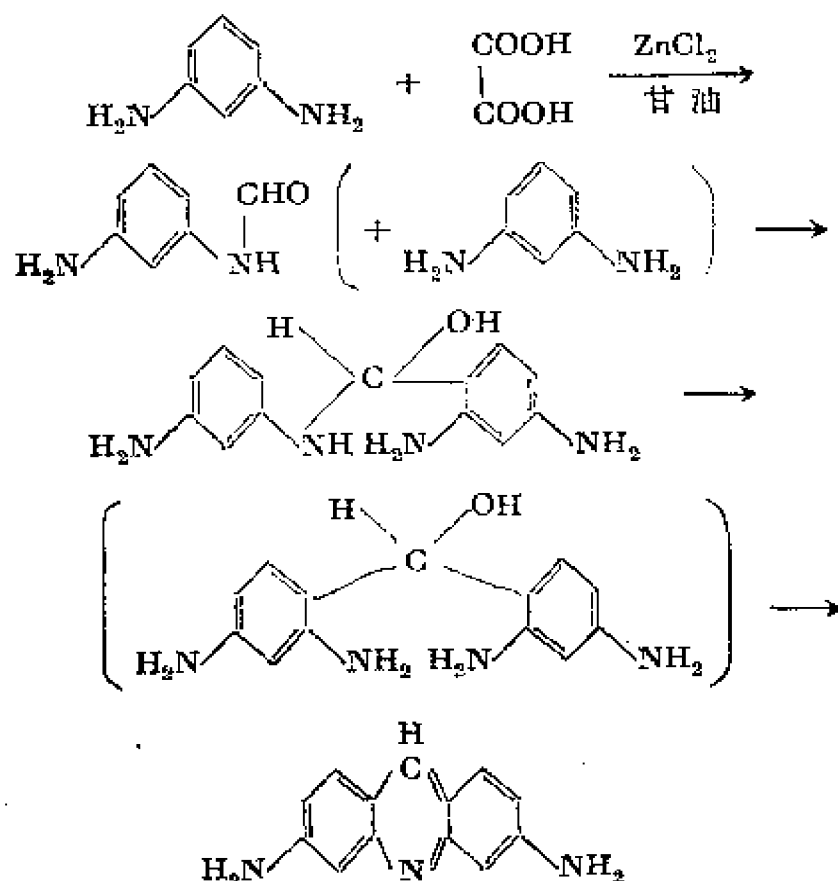


此系旧法, 耗时甚多, 而产量殊差。

第二法 嗣后德国專利⁽²⁹⁾ 發表一經濟而簡捷的方法, 即將 1

分子“間苯二胺”，2 分子甘油，1.33 分子氯化鋅及 1 分子草酸，在 190°C 加熱 3 小時而成。得量達 60%。惟經 Albert⁽³⁰⁾ 復試，認為不然。所得產物都為焦煤狀物，得量不佳。

Albert 加以改良，減低反應溫度 (155°C)，增加甘油用量，所得產物易于精制，其反應如下：

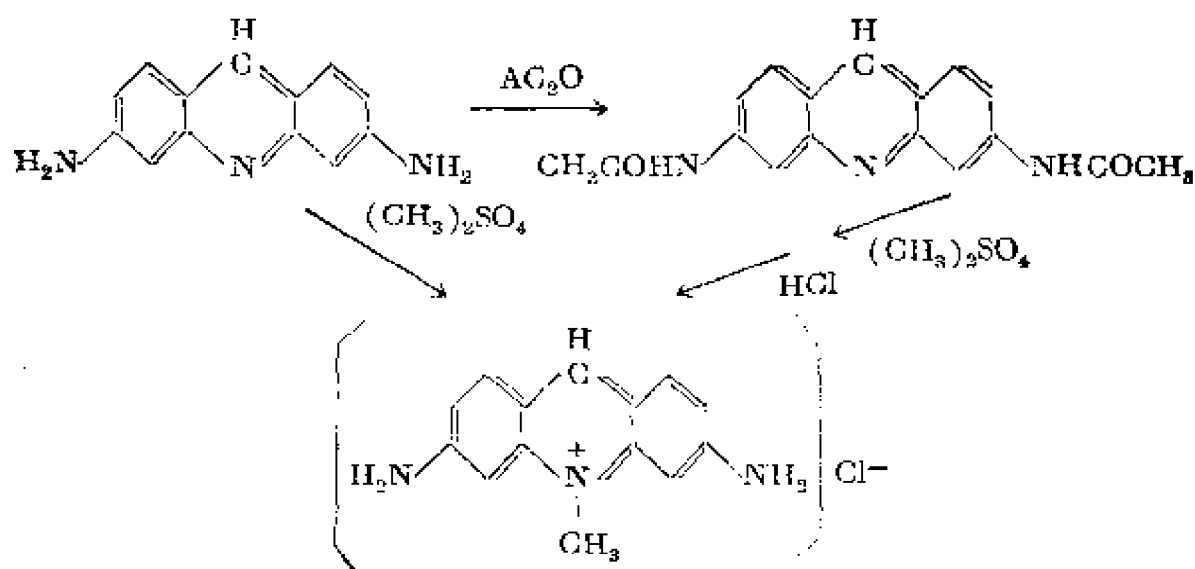


草酸經氯化鋅及一部分甘油作用，系先成甲酸，而后和“間苯二胺”作用。因此亦可由甲酸，甘油，鹽酸和間苯二胺直接作用制成。

本品(硫酸鹽)為紅棕色結晶，無臭，遇光易變。本品 1g 可溶于 300 ml 水中，微溶于乙醇，殆不溶于乙醚及氯仿中。

(2) “吡啶黃”的合成

本品化學名為“氯化 3, 6-二氨基-10-甲基吡啶鹽酸鹽”。系由“3, 6-二氨基吡啶”制成。先將二氨基用乙酰基保護后，再與“硫酸甲酯”或“甲苯磺酸甲酯”(CH₃C₆H₄SO₃CH₃) 作用；最后經鹽酸作用，去除乙酰基后即成^{(28) (31)}。亦可直接將“3, 6-二氨基吡啶”與“硫酸甲酯”在硝基苯中作用而成⁽³²⁾。

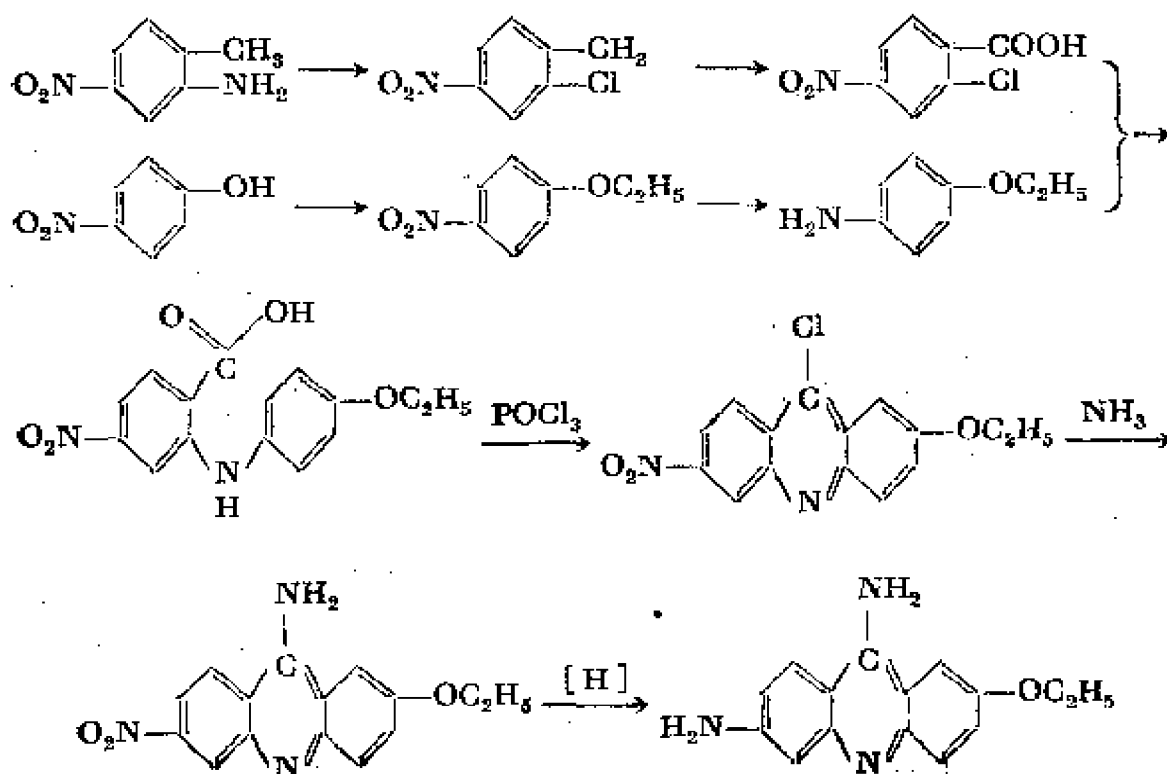


如此制得的产物，常不純，混有“鹽酸普魯黃”。因为后者的存在，常能增加“吡啶黃”的溶解度，因此通常並不將二者分离。

本品为深橙色，無臭粉末。本品 1 g 溶在 3 ml 水中，稍溶于乙醇，殆不溶于乙醚，氯仿中。

(3) “雷佛奴”的合成

本品化学名为“2-乙氧基-6,9-二氨基吡啶乳酸鹽”。其合成步驟如下：⁽³²⁾

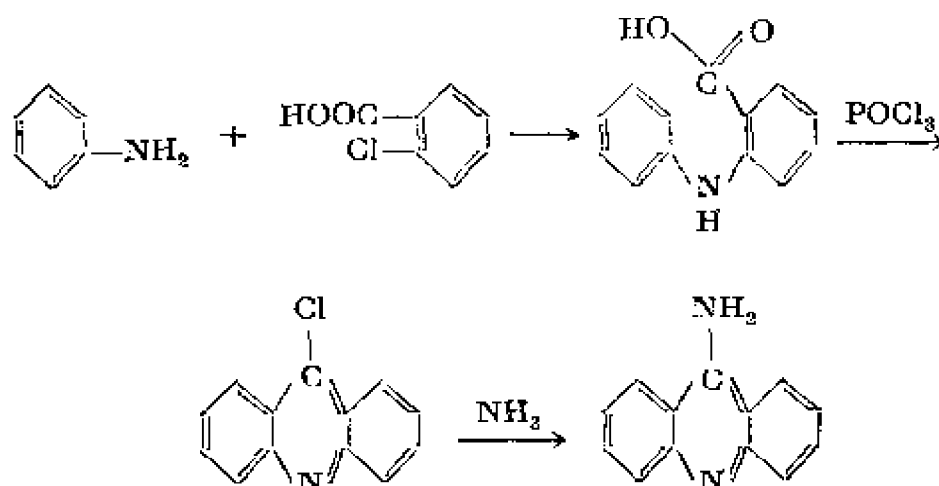


“2-乙氧基-6, 9-二氨基吡啶”熔点为 119—122°C。在乙醇中，用乳酸中和得乳酸鹽，成淡黄色結晶， $C_{15}H_{15}ON_3 \cdot C_5H_8O_3 \cdot H_2O$ ，熔点 235°C。本品水溶液遇光不稳定。

(4) “9-氨基吡啶”的合成

本品可先从“N-苯基磷氨基苯甲酸”与“磷酰氯”加热，制取“9-氨基吡啶”；再与苯酚及碳酸铵加热而成。^{(33) (34)}

“N-苯基磷氨基苯甲酸”可由“磷氯苯甲酸”及“苯胺”制取。⁽³⁵⁾



9. 清潔剂 Domagk 于 1935 年宣佈“百浪多息”的疗效后，繼又报告清潔剂中一类“季铵化物”，除具清潔作用外，更为良好的杀菌葯物。所謂“季铵化物”者，即在铵基上四氢原子，均为烃基所替代。此四替代基大概分配如下：

(甲)一为含有 12—16 碳原子的長烃基，或一含有一个或多个氧原子的芳香基。

(乙)一为芳香族替代的短烃基(如 $C_6H_5CH_2-$)，或低族烃基(如 CH_3-)。

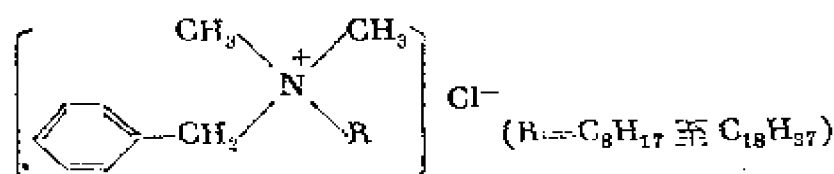
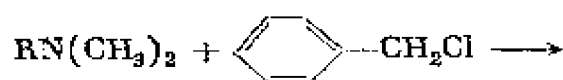
(丙)其余二者为低族烃基(如 CH_3- ， C_2H_5- 等)。

“季铵化物”亦有一含有長烃基的吡啶化合物者。常用者有“Zephiran”，“Phemerol chloride”，“Ceepryn”及“Cetavlon”等。

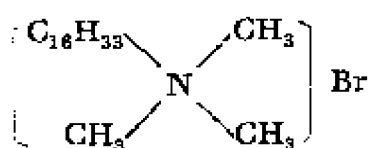
本类葯物的合成，常先制取“叔胺”，再与“鹵化烃”化合而成。其化学反应常在乙醇中进行(不用溶剂亦可)。反应的难易，視各种葯物的性狀而定。或在室温时，靜置数日，或須迴流加热数小时，或在 80—125°C 經压热而成。倘長鏈“鹵化烃”与“叔胺”化合，

則“叔胺”的用量須过量,若“叔胺”中已含有長鏈烴基,而与低族“鹵化烴”化合时,則“鹵化烴”須用过量。

“Zephiran”(亦名“Benzalkonium chloride”或“Zephirol”)为多种“烴基二甲基苯甲基氯化銨”(alkyl-dimethyl-benzyl-ammonium chloride)的混合物。其中烴基常为 C_8H_{17} 至 $C_{18}H_{37}$ 。此种烴基常由椰子油中的脂肪酸而来。亦有从棕櫚子油的醇(C_{12} — C_{14})而来。BIOS 載其制法如下:⁽³²⁾

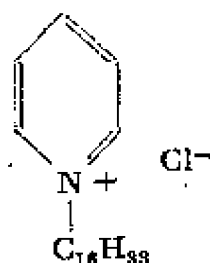


“Cetavlon”亦名“C. T. A. B.”, 为“十六烷基三甲基溴化銨”(cetyl-trimethyl-ammonium bromide), 其化学式如下:



系由“三甲胺”及“溴化十六烷”制成。⁽³⁶⁾ 熔点 $237-243^\circ\text{C}$ 。
 20°C 时, 在水中的溶度甚小, 仅 0.5%, 至 30°C 溶度大增, 而达 40%。溶于乙醇及氯仿中, 在乙醚中的溶度甚微。

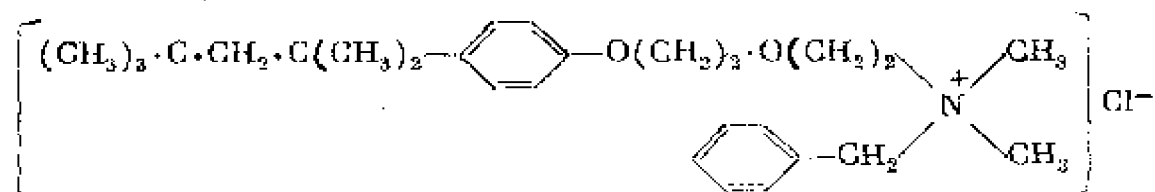
“Ceepryn”为“十六烷基氯化吡啶”(cetyl pyridium chloride)。其化学式如下:



系由“吡啶”及“氯化十六烷”化合而成。⁽³⁶⁻³⁹⁾ 熔点 $80-83^\circ\text{C}$ 。
 易溶于水、乙醇及氯仿中, 極微溶于苯及乙醚中。1% 水溶液之 $\text{pH} = 6-7$ 。

本品为白色或淡黄色粉末，有芳香，味甚苦，極易溶于水、乙醇及丙酮中，殆不溶于乙醚，其水溶液对石蕊紙微呈鹼性，振搖后起泡沫甚厚。

“Phemerol chloride”为“(对叔辛烷苯二乙氧基)苯甲基二甲基氯化銨”[(*p*-tertiaryoctylphenyldiethoxy)-benzyl-dimethyl-ammonium chloride]，其化学式如下：



本品为無色無臭粉末，熔点 165°C ，極易溶于水中，水溶液之 $\text{pH} \approx 5-6$ ，遇濃矿酸則成沉淀析出。

10. 双胍类“丙胍”(propamidine) 本应用于睡眠病、黑热病及其他原虫性的治疗葯物。1942年 Fuller 更發現其具有强大杀菌作用，其后再經学者作临床試用，証明对于傳染創伤的疗效頗佳，对于革蘭氏陽性化膿菌有效，对陰性菌無效。

关于“丙胍”之化学，詳見“黑热病化学治疗葯物”章。

11. 磺胺类葯物 詳見“磺胺类葯物”章。

12. 抗生素 詳見“抗生素”章。

参 考 文 献

- (1) Barrowcliff 及 Carr, Org. Med. Chemicals (1921).
- (2) Krauss 及 Crede, J. A. C. S. 39, 2720 (1917).
- (2a) 朱积愷, 化学工業 15 卷 1—2 期 37 頁 (1940 年)
- (2b) Bhargava, Indian J. Pharm. 15, 229 (1953) [C. A. 48, 7586 (1954)].
- (3) Schmelkes 及 Marks, J. A. C. S. 56, 1610—12 (1934).
- (4) Schmelkes, 美專利 1,958, 370—371 (1934).
- (5) Takagi, Japan J. Pharm. & Chem. 20, 132—4 (1948) [C. A. 45 5628 (1951)].
- (6) Maynard, J. A. C. S. 46, 1516 (1924).
- (7) Taube, 美專利 1,786,094 (1930); 德專利 548,904 (1928) [Kobe 及 Lueth, Ind. Eng. Chem. 34, 309—13 (1942)].

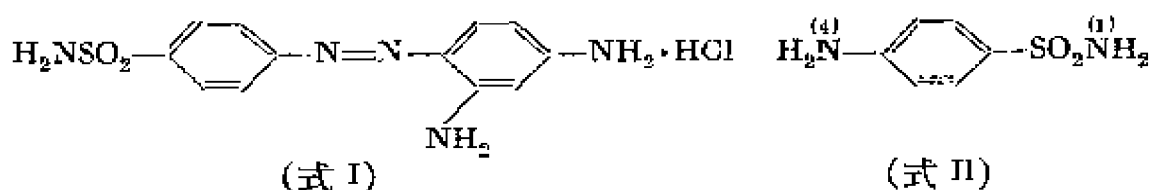
- (8) Bake, 美專利 2,075,971 (1937) [Kobe 及 Lueth, Ind. Eng. Chem. 34, 309—13 (1942)].
- (9) Grave 等, J. A. Ph. A. 25, 752 (1938).
- (10) Nenitzesen, Bull. Soc. Chim. Romania 20A, 127—34 (1938) [C. A. 34, 1979 (1940)].
- (11) Seitaro Igi, 日專利 5333 ('51) [C. A. 47, 9357 (1953)].
- (12) 黃瑞綸等, 科學通報 1 卷 6 期 411 頁 (1950 年)
- (13) Koplan 及 Mellick, 美專利 2,502,222 (1950) [C. A. 44, 6882 (1950)].
- (14) Kobe 及 Lueth, Ind. Eng. Chem. 34, 309—13 (1942).
- (15) 美專利 2,593,114 (1952) [C. A. 47, 1188 (1953)]; 2,650,238 (1953) [C. A. 48, 10765 (1954)].
- (16) 英專利 638,565 (1950) [C. A. 44, 9478 (1950)].
- (16a) Ettel 及 Nosek, Chem. Listy. 47, 1413—15 (1953) [C. A. 49, 912 (1955)].
- (17) McClure 及 Lowy, J. A. C. S. 53, 319 (1931).
- (18) Durker, J. A. C. S. 58, 2308—9 (1936).
- (19) Разываев, ДАН СССР 88, 77 (1953).
- (20) White, J. A. C. S. 42, 2363 (1920).
- (21) 化學世界 6 卷 7 期 27 頁 (1951 年)
- (22) 張九治, 藥學通報 2 卷 7 期 291 頁 (1954 年)
- (23) Phillips, Quart. J. Pharm. 及 Pharmacol. 5, 1—5 (1932).
- (23a) Phillips, J. C. S. 724 (1932).
- (23b) Mikkelsen, Arch. Pharm. Chem. 51, 470—90 (1944) [C. A. 42, 5441 (1948)].
- (23c) Sandin 等, J. A. C. S. 61, 2921 (1939).
- (23d) 長瀬雄三等, 日本藥學雜誌 73, 1337, 1340 (1953).
- (24) Waldo, J. A. C. S. 53, 992 (1931).
- (24a) Groggins, Unit Process in Org. Syn. 3rd. Ed. p. 612 (1947).
- (25) 美專利 (Reissue) 17,563.
- (26) 白明彰, 藥學通報 1 卷 3 期 103—104 頁 (1953 年)
- (27) Cohen, Org. Practical Chem. 3rd. Ed. (1924).
- (28) Benda, Ber. 45, 1787 (1912).
- (29) 德專利, 347,819 (1921).
- (30) Albert, J. C. S. 121 (1941); the Acridines 第 83 頁 (1951 年)
- (31) Grandmougin 及 Smirous, Ber. 46, 3425 (1913).
- (32) BIOS Report No. 766 (1946 年).

- (33) Albert 及 Ritchie, Org. Syn. 22, 5.
- (34) Falk, 美專利 2,488, 904 [C. A. 44, 2042 (1950)].
- (35) Allen 及 McKee, Org. Syn. 19, 6.
- (36) Shelton, J. A. C. S. 68, 753 (1946).
- (37) Kolthoff, J. A. Ph. A. 31, 51 (1942).
- (38) Shelton, J. A. C. S. 68, 757 (1946).
- (39) Harris 等, J. A. C. S. 73, 3959 (1951).

第三章 磺胺类藥物

第一节 磺胺类藥物的發現及其分类

自 1935 年 Domagk 發現“百浪多息”(式 I), 对于鏈球菌傳染病有治疗功效后, 近世化学治疗上为之放一異彩。其后經法国諸学者研究, 認為“百浪多息”本身並無治疗价值, 其功效实由于其在体内經代謝作用分解所得“对氨基磺酰胺”即氨基磺胺(式 II)的抗菌作用所致。“百浪多息”在試管内对細菌並無作用, 即系此故。自此之后, 学者研究均集中于“对氨基磺酰胺”及其衍生物的合成。根据 Northop 統計, 迄 1941 年已有一千三百余种。至 1945 年竟达五千余种之多。惜其中或因毒性太大, 或因功效太低, 大部均遭廢棄, 被採用为有效良藥者, 仅極小部份。



以磺胺类藥物的过于繁多, 为便于研究比較, Northop 曾依衍生物結構不同, 而分組如下: ⁽¹⁾[为統一命名起見, 特規定“对氨基磺酰胺”一端氨基上之氮为 N^4 ; 另一端上酰胺基上之氮为 N^1 。]

- (1) 磺胺类藥物的鹽类。
- (2) “对氨基磺酰胺”苯核上被替代的衍生物。
- (3) “对氨基磺酰胺” N^1 上被替代的衍生物。
 - (a) 替代者为鏈族。
 - (b) 替代者为圖族。
 - (c) 替代者为杂圖族。
 - (d) 替代者为酰族。
- (4) “对氨基磺酰胺” N^4 上被替代的衍生物。
- (5) “对氨基磺酰胺” N^1 及苯核上均被替代的衍生物。
- (6) “对氨基磺酰胺” N^4 及苯核上均被替代的衍生物。
- (7) “对氨基磺酰胺” N^1 N^4 上及苯核上均被替代的衍生物。

(8) “对氨基磺酰胺” N^1 及 N^4 上均被替代的衍生物。

(9) 其他衍生物。

第二节 药物的化学结构与疗效的关系

(1) 一部分磺胺类药物本身常呈弱酸性，与鹼可能生成各种金属盐类；又因具有氨基，与强酸亦可成各种酸盐。惟此种盐类，或因溶度太低，或因毒性太高，非鹼性太浓，即酸性太强，均不适用。仅数种衍生物之钠盐被採用为注射药。

(2) “对氨基磺酰胺”苯核上如为其他基根如卤素、氨基、或甲基等所替代，则功效全失。此等衍生物因制备较难，而所得之衍生物又常無价值。故研究上未被十分重视。近年来发现 3-正丁基及 3-正己基对氨基苯磺酰胺有效。^(1a) Quan 等亦报告 2-甲基、3-甲基及 2-氯基磺胺噻唑等的抗菌效力与磺胺噻唑相近^(1b)。

(3) “对氨基磺酰胺” N^1 上被替代之衍生物，最为重要。凡包括全部有效良药，其功能与替代基之性质有关，兹分项述之于下。

(a) 替代基如为羟基、烃基(除甲烷及乙烷外)、芳香族羟基、巯基、氨基酚等，疗效均减，而有时毒性反增。

(b) 替代基如为杂环族，大半均有显著功效。如“磺胺吡啶”(式 III)、“磺胺噻唑”(式 IV)、“磺胺嘧啶”(式 V)、“磺胺甲基嘧啶”(式 VI)、“磺胺二甲嘧啶”(式 VII) 以及“格罗白息”(Globucid)(式 VIII) 均属此类。惟如以喹啉族代替，所得的衍生物，功效减低，而毒性亦增。

(c) 替代基为酰族的衍生物，学者曾加详细研究。如为乙酰基，即为以前曾盛行一时之“ N^1 -乙酰氨基苯磺酰胺”即“磺酰醋胺”(式 IX)。据称毒性甚低，可大量服用，有效于眼症及淋症。其余长链酰基衍生物如“ N^1 -十二酰氨基苯磺酰胺”等，均称有效。“益解粉”(式 X) 亦属此类。

(4) “对氨基磺酰胺” N^4 上如为他种基根所封闭；而此基不易分离者，如羟基、芳香族羟基、或磺酰基，则所得衍生物之治疗价，大半消失，倘其基在人体内，易于分离或易于还原成氨基者，如“偶氮”、“乙基磺酸钠”等，则所得的衍生物，仍可显呈与母体相同的功

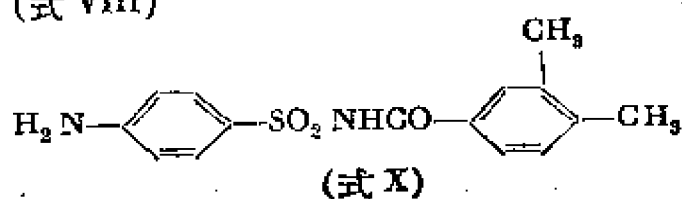
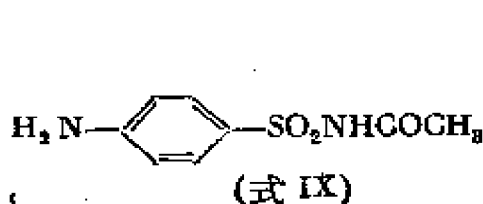
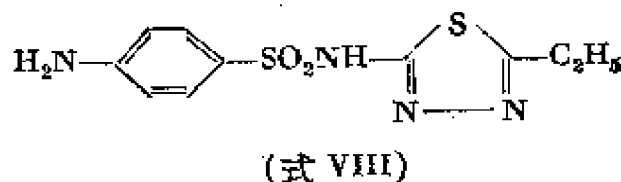
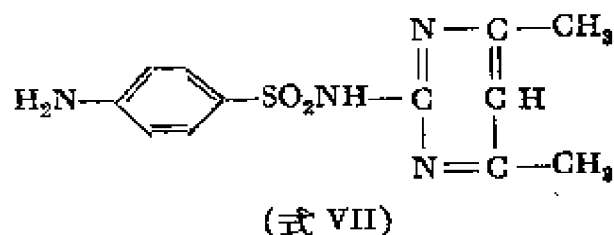
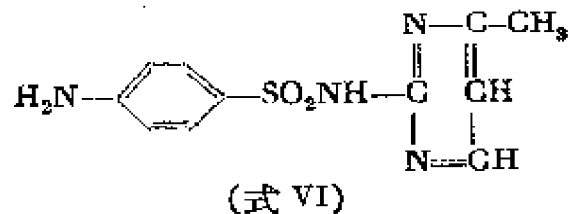
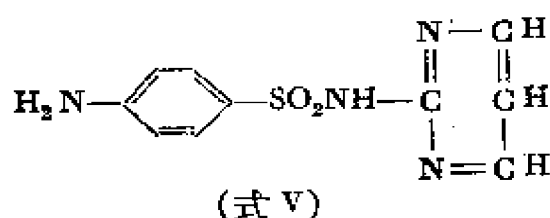
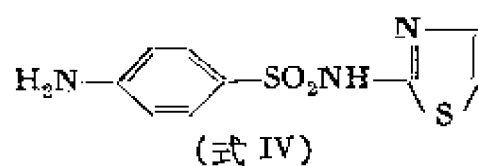
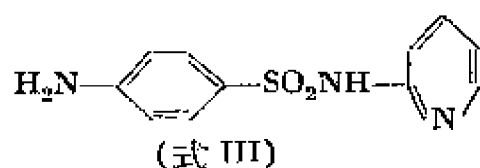
效。如“百浪多息”及“磺酰胺乙基磺酸钠”(式 XI)，均屬此例。

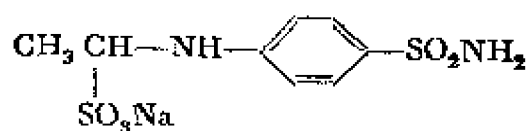
(5) 本章第二节已說明凡“对氨基磺酰胺”的苯核上被他基所替代，均少疗效。因之，凡苯核及 N^1 或 N^4 二者之一被替代，以及苯核与 N^1 ， N^4 三者均被替代的衍生物，在治疗上均少价值。

(6) “对氨基磺酰胺” N^1 及 N^4 上均被替代衍生物的情形，与第四节所述相仿。如 N^4 上为他种基团所封閉，而在人体中，易于分解或易于还复氨基者，亦均呈其原来 N^1 替代衍生物的功效。如“琥珀酰磺胺噻唑”(式 XII) 及“羧苯甲酰磺胺噻唑”(式 XIII) 在人体中，即漸离解分出“磺胺噻唑”而呈抗菌作用。

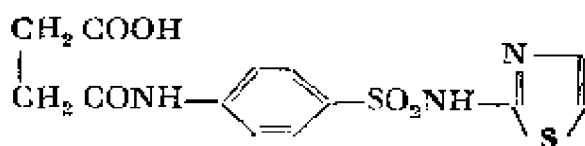
(7) “对氨基磺酰胺”及其衍化物的同素異構体，均無疗效。如“对氨基磺酰胺”有效，而“鄰氨基”或“間氨基磺酰胺”均無效。

(8) “对氨基磺酰胺”的氨基及酰胺基均为必需而不可替代者。故 $>N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}<$ 实为有效基本核。凡此类衍生物均簡称“磺胺类药物”

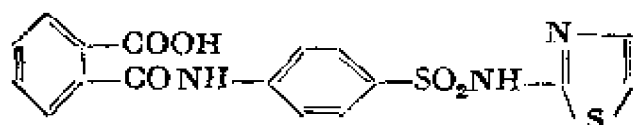




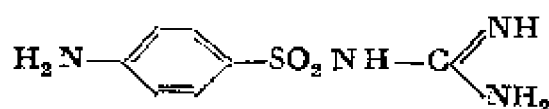
(式 XI)



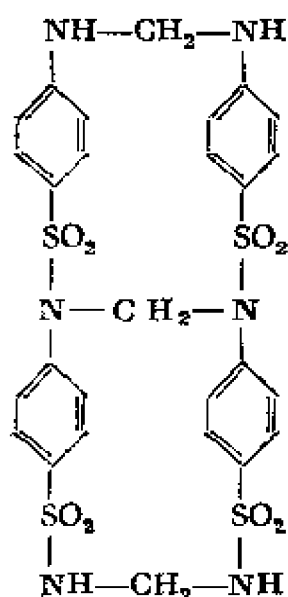
(式 XII)



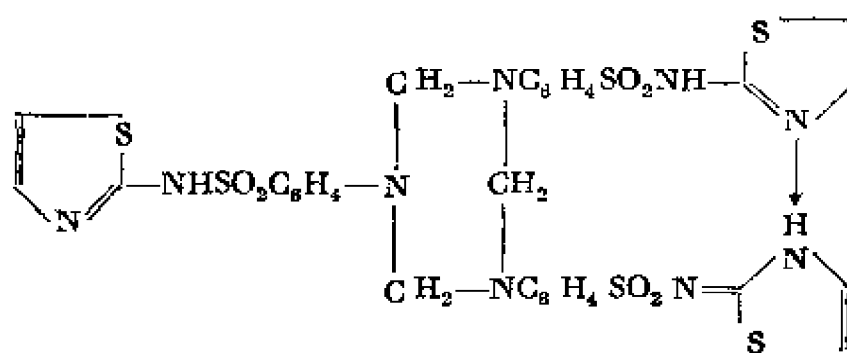
(式 XIII)



(式 XIV)



(式 XV)



(式 XVI)

第三节 重要药物的作用比较

“磺胺吡啶”即昔曾著名一时之“大健凰”。其后即渐为“磺胺噻唑”及“磺胺嘧啶”起而代之。三者相较，“磺胺嘧啶”毒性最低。服用磺胺类药物后有肾脏中毒之副作用。此因磺胺类药物及其体内作用而产生之 N^4 -乙酰衍生物，以溶度太小，常易析出结晶，以致停滞于肾脏中，因而发生尿结石、血尿等危象。当服用磺胺类

藥物時，常需和服小蘇打及大量飲水，即在增其溶量，免除此弊。“磺胺嘧啶”的溶度較大，而其 N^4 -乙酰衍生物的溶度亦大，故此危險，大可減少。同時“磺胺嘧啶”鈉鹽溶液的鹼度較低 ($pH=9.6$)，便于注射。

“磺胺甲基嘧啶”的藥效，與“磺胺嘧啶”同，而吸收較速，排洩較緩，用藥時間之距離因可加長。

“磺胺二甲嘧啶”盛行于英國，據稱因其溶度更大，腎臟中毒危機更可減少。排洩遲緩，可減少給藥次數，因給藥而引起睡眠的妨害，亦得減少。其功效與“磺胺嘧啶”相仿。

“磺酰醋酸”溶度較大，毒性較低。常用于尿道傳染病。其鈉鹽之水溶液几近中性，常用于眼傳染病。惟其抗菌力實不如“磺胺嘧啶”。

“磺胺脒”(式 XIV) 的抗菌力，並不顯著。惟對於細菌性痢疾有特效。良以其溶解度小，在腸中不易吸收，能逗留較久，因而腸中濃度較高。惟服多量後，亦有相當毒性。因此 1945 年有“琥珀酰磺胺噻唑”之介紹。本品在水中溶度更小，藥效時間更長。入腸中，遇鹼性腸液即起分解，得“磺胺噻唑”而生偉效。繼之而起者有“羧基甲酰磺胺噻唑”的發現。^①

在水溶性磺酰胺藥物中，欲求毒性低，效能不變，而溶液呈中性者，Green 及 Coplains 二氏首先介紹“ N^4 -乙烷磺酰鈉衍生物”。

“益解粉”(Irgafen)(式 I)，及“格羅白息”(Globucid)(式 II)⁽²⁾ 均創于歐陸，據云毒性甚小，而療效亦好。

“Sulfa 6257”(式 XVI) 為“磺胺噻唑”與甲醛的接合物，對於霍亂菌有效。^[9]

第四節 重要藥物的合成

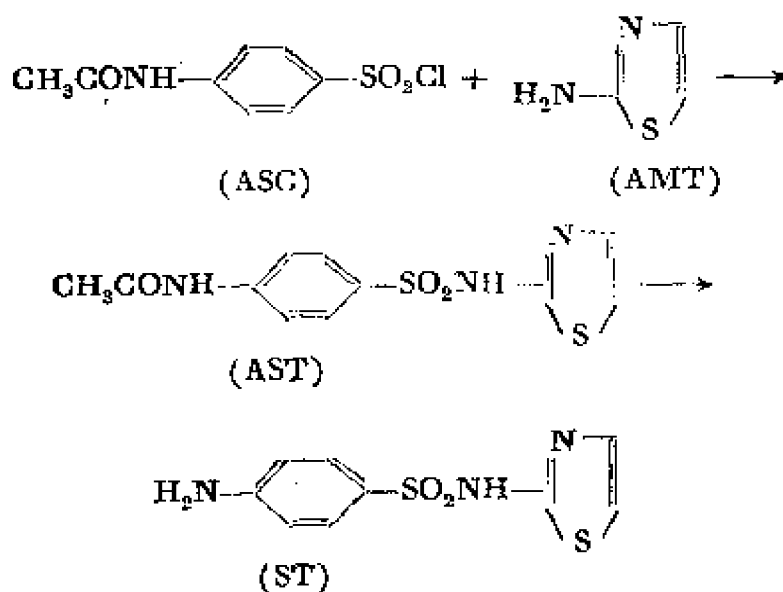
1. “磺胺噻唑”

本品化學名為“2-(對氨基苯磺酰氨基)噻唑”，簡稱 ST。文獻記載方法甚多，分述于後。

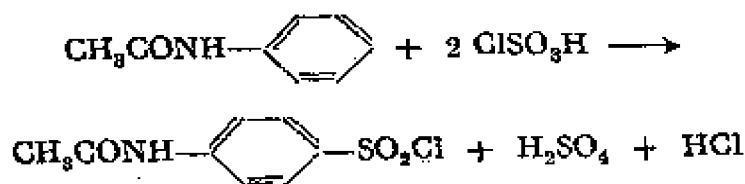
第一法 由 1-1.2 分子“對乙酰氨基苯磺酰氯”(p-acetamino-

① 蘇聯文獻報導，由對氨基苯磺酰胺與甲醛作用得“Дисульфформин”(式 XV) 對桿菌性痢疾的療效與“磺胺脒”相近而毒性更低⁽²⁴⁾。

benzene-sulfonyl chloride) (简称 ASC) 和1分子“2-氨基噻唑”(2-aminothiazole) (简称 AMT) 作用, 以吡啶为溶剂及缩合剂⁽⁴⁾; 或以丙酮为溶剂, 少量吡啶为缩合剂⁽⁵⁾。亦可由1分子 ASC 和 2 分子 AMT 在溶剂中⁽⁶⁻⁸⁾; 或不用溶剂, 直接将二者在 120—130°C 加热共熔⁽⁹⁾, 均先得“乙酰磺胺噻唑”(简称 AST)。将 AST 用酸或碱加热水解得“磺胺噻唑”。



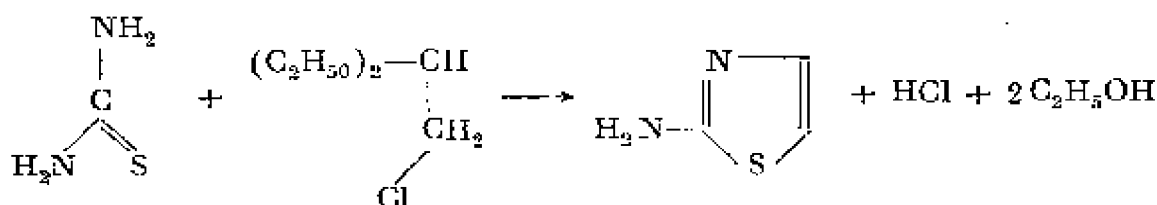
ASC 可从“乙酰苯胺”(acetanilide) 和“氯磺酸”(chlorosulfonic acid) 作用制取⁽¹⁰⁾。粗品即可应用。如欲提纯, 可将粗品先在素烧板上吸干后再用苯、氯苯或二氯化乙烯等重结晶。亦可将粗品溶于乙醚中, 分开水层, 干燥后, 浓缩, 加苯得 ASC⁽¹¹⁾; 或先用丙酮溶解而后用甲苯提取。^(11b) 熔点 149°C。



ASC 亦可由“乙酰苯胺”与“氯磺酸”与“发烟硫酸”混合液作用制取; 或先与“氯磺酸”反应, 再与氯化剂, 如 SOCl_2 , PCl_6 , PCl_5 或 SO_2Cl_2 作用, 均可提高产率^(11a)。

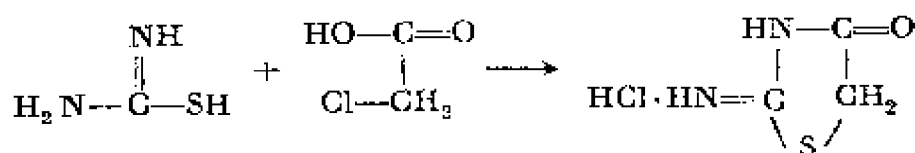
其他酰化苯胺如“草酰苯胺”(Oxanilide)⁽¹²⁾, “甲酰苯胺”(formanilide), 及“碳酰苯胺”(carbanilide) 等⁽¹³⁾ 均可替代“乙酰苯胺”和“氯磺酸”作用成相应的“酰氨基苯磺酰氯”。

以往 AMT 都从“硫脲”及“ α, β -二氯乙醚”作用制取⁽¹⁴⁾⁽⁸⁾。后者系将氯气通入乙醚制得, 反应时易有火花发生, 而致燃烧, 虽可设法避免, 但总不妥善。AMT 亦可由“硫脲”和“1, 2-二氯乙酸乙酯”作用, 后者可将氯气通入“乙酸乙烯酯”制成⁽¹⁵⁾。亦可由“1, 2-二氯乙酸乙酯”在无水乙醇中, 先和“硫氰化钾”作用, 而后和氢氧化铵反应而成⁽¹⁶⁾。国内均由“硫脲”和“二乙醇缩氯乙醚”制取⁽⁶⁾⁽⁷⁾, 纯品熔点 90°C , 沸点 $140^{\circ}\text{C}/12\text{mm}$ 。捷专利发表先将乙醇冷却至 -10°C , 而后通入氯气, 温度维持在 $13-18^{\circ}\text{C}$ 。俟溶液密度增至 $1.01-1.02$, 加入“硫脲”; 在 80°C 加热 2 小时, 蒸去乙醇即得“鹽酸氨基噻唑”。⁽¹⁹⁹⁾



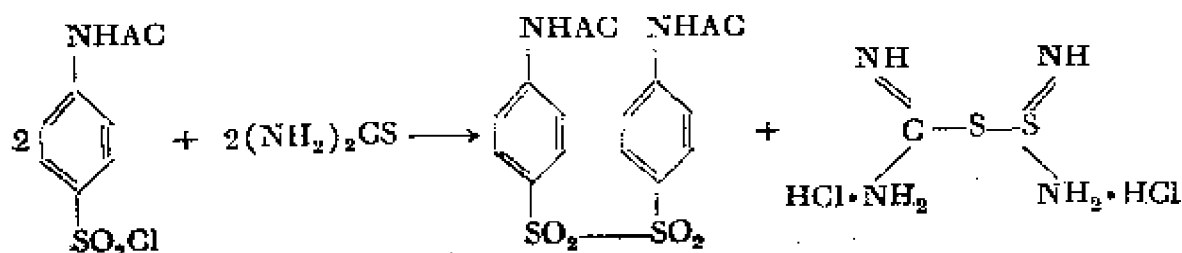
ЯСНИЦКИЙ⁽²⁰⁷⁾ 曾报告在上述合成步骤中, 常有一些副反应产生如:

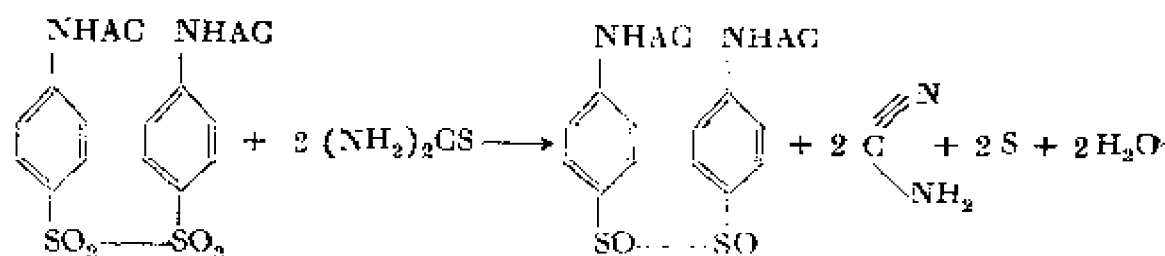
(1) 在“氯乙醛”或“二乙醇缩氯乙醛”中, 常含有少量“氯乙酸”。它也能和“硫脲”作用成“鹽酸伪乙内酰硫脲, 熔点 210°C 。



“鹽酸伪乙内酰硫脲”也能和 ACS 作用成相当的“磺胺伪乙内酰硫脲”熔点 $235-237^{\circ}\text{C}$, 杀菌力不强。由于它和它的乙酰衍生物的水溶度均大, 所以在“磺胺噻唑”产品中, 並不含有“磺胺伪乙内酰硫脲”⁽²⁰⁷⁾。

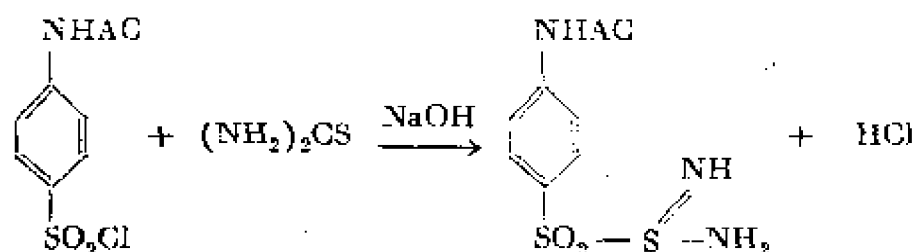
(2) “硫脲”和“氯乙醛”反应时, 如有过量“硫脲”存在, 它和 ASC 能成二种产物。在酸性溶液中成“二酰氨基二苯二亚砷”,



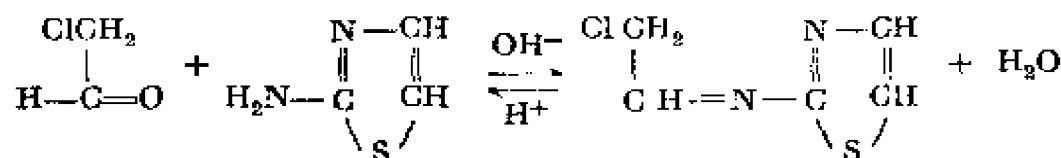


它的熔点是 226—227°C。水解后成“二氨基二苯二亚磺”，熔点 182—183°C。具有杀菌作用。“磺胺噻唑”产品中，如有“二氨基二苯二亚磺”存在时，仅在制成钠盐时，才能分离。

在碱性溶液中，“硫脲”与 ASC 作用成“乙酰氨基苯磺酰硫脲”。



它易溶于水，熔点 243°C。因其水溶度大，所以易除去。(3) 过量的“氯乙醛”，在碱性溶液中易和“2-氨基噻唑”作用如下：

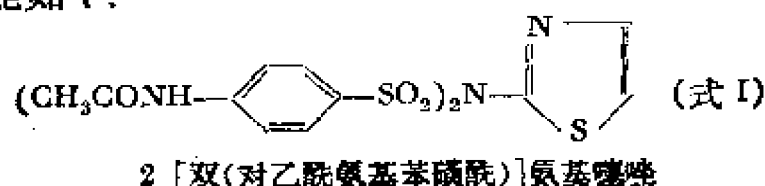


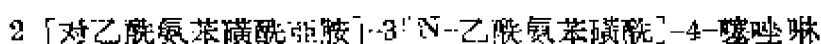
它不溶于水，熔点 99°C。在稀酸中，易分解。

由于上述情况，所以在制取 AMT 时，须用过量“氯乙醛”在酸性液中作用。反应后，蒸馏除去过量的“氯乙醛”。

本法各步骤产率均高，惟有溶剂消耗，及 ASC 与 AMT 均需干燥处理较繁等缺点。

第二法 将 2 分子 ASC 和 1 分子 AMT 在水中作用，以弱碱如碳酸钠，碳酸氢钠或碳酸钙为缩合剂⁽¹⁷⁻²⁴⁾，所得产物为“双乙酰氨基苯磺酰氨基噻唑”(简称 DAST)。熔点 129—130°C；其结构式有二种可能如下：





DAST性不稳定,与稀鹼液共温熱即失去一个乙酰氨基苯磺酰基成AST⁽²⁴⁾;与氫氧化鈉液作用⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾,分別成AST及ASN(乙酰磺胺);与胍作用⁽²¹⁾,分別成AST及ASG(乙酰磺胺脒),如与另1分子AMT作用,則得2分子AST⁽²⁵⁾⁽¹⁸⁾,其反应步驟如下:



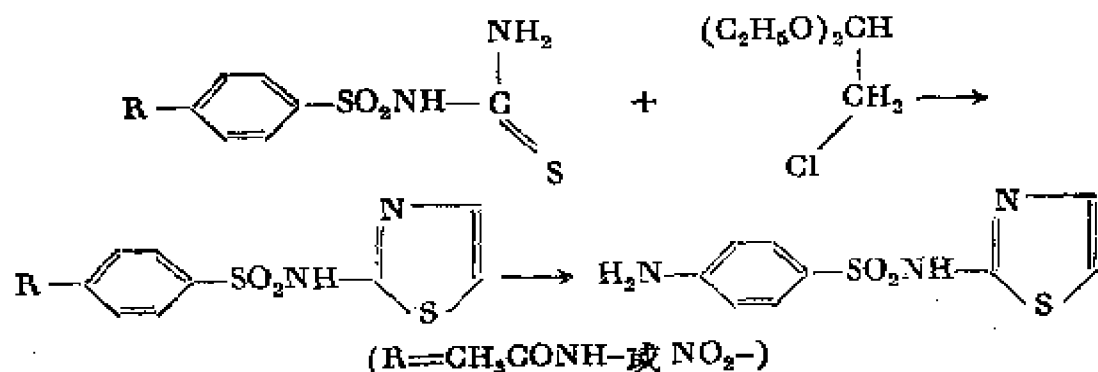
此法手續較為簡便。用水為溶劑，則 ASC 可不必要干燥精制，AMT 亦毋須中和分离。將新鮮制成的 ASC 用水洗滌后即可和鹽酸 AMT 作用成 DAST。國內生產都採用本法，即將 DAST 制成后，再和另一分子 AMT 加熱共熔，得 2 分子 ST（稱共熔法或烘熔法）；或將 DAST 和氨水反應制取 ST 更得氯苯磺胺(SN)為副產品（稱氨化法）。可供參考之文獻如下：

日本專利⁽¹⁹⁾ 將 DAST 40 份置于戊醇(160份)中，通入氨氣，在油鍋中加熱作用。過濾后，用 10% 氫氧化鈉液處理，得 ASN (不溶)16 份，將濾液用鹽酸酸化，得 AST 20 份。丹麥專利⁽²⁵⁾ 使 DAST 和乙醇氨液作用，分別制得 AST 及 ASN。澳專利⁽²⁰⁾ 將 DAST 和氨水加熱（或在壓熱器中）得 AST 及 ASN。美專利⁽²¹⁾ 以 ASC 240 g, AMT 50 g, 氯化鈉 120 g 和碳酸氫鈉 90 g 在丙酮 160 ml 及水 400 ml 中作用，制得 DAST；繼和氨水 110 ml 在 65°C 攪拌 2½ 小時，冷卻，過濾得 ASN 102 g。將濾液用活性炭脫色，用 HCl 酸化至 pH 5.5，得 AST 130.5 g。

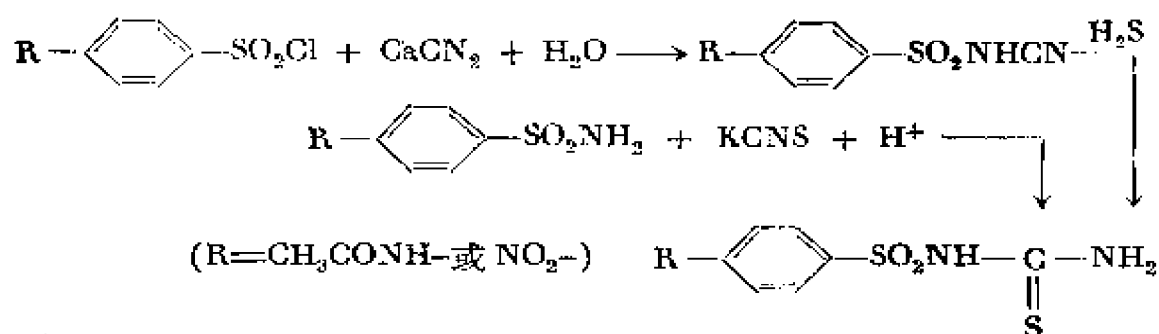
印度專利⁽²⁶⁾ 將 ASC 500 g 和 AMT 100 g 在水中(5 l)經碳酸氫鈉(250 g)在室溫下作用 24 小時后，在 45°C 加熱 20 分鐘，得 DAST。將其洗淨干燥后，取 500 g 與 AMT 125 g 同置吡啶(250 ml)中加熱(110—115°C)2 小時。除去吡啶，將剩留固體用酸分解，得 ST。日本專利⁽¹⁸⁾ 稱將 DAST (5 份)和 AMT (1 份)在 120—130°C 加熱共熔。將所得固體溶在稀鹼液中，過濾，中和得 AST (4.8 份)。

亦有將 ASC (46 g), $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl} \cdot \text{OCOCH}_3$ (16 克)及硫脲(H_2NCSNH_2) (9 g) 在水 250 ml 中，分次加入碳酸氫鈉共 45 g。經短時加熱后，濾集固體，得 40 g，經鹼分解，得 ST。產量不高，僅 18 g⁽²⁷⁾（據文獻稱其中間產物熔點為 125°C，則可能為 DAST。似亦可仿以上方法，與 AMT 或氨水作用，以增加 ST 產率，或得副產品 SN）。

第三法 由“對乙酰氨基苯磺酰硫脲”或“對硝基苯磺酰硫脲”和“二乙醇縮氯醛”（或“1,2-二氯乙酸乙酯”）反應制取：



“对乙酰氨基苯磺酰硫脲”或“对硝基苯磺酰硫脲”可由下法制取:



Leitch⁽²⁸⁾将“氰胺化钙”(CaCN₂) 220 g, 置于水 1300 ml 中, 在室温下搅拌 3 小时后, 分次加入 ASC 200g, 约需 50 分钟。温度保持在 25—30°C。继续搅拌 2 小时, 煮沸, 过滤。于滤液中, 加入氯化钙 (CaCl₂·2 H₂O) 220 g。溶解后, 将溶液冷却, 得“对乙酰氨基苯磺酰氰胺” (p-CH₃CONHC₆H₄SO₂NHCN) 钙盐, 176 g (79%)。取 13 g 与 20% (NH₄)₂S 33 ml 在 95—100°C 加热 15 小时得“对乙酰氨基苯磺酰硫脲” (p-CH₃CONHC₆H₄SO₂NH-CS-NH₂), 产率 70.5%。纯品熔点 197.5—198°C (分解)。取 0.1 克分子量, 和等克分子量氢氧化钠在水 200 ml 中, 温热使溶, 脱色过滤。于滤液中, 加入氯化钠 30 g, 得其钠盐, 熔点 234.5—235°C。将钠盐 (0.1 克分子量) 和等克分子量“1, 2-二氯乙酸乙酯” (CH₃COOCHCl·CH₂Cl), 醋酸钠 (NaOAc·3 H₂O) 0.12 克分子量及水 100 ml 在 90°C 作用 1 小时, 冷却得 AST (79%), 熔点 258—260°C。用鹼液水解得 ST 产率 74.5%。

如将“对乙酰氨基苯磺酰氰胺”, 先行水解得“对氨基苯磺酰氰胺” (p-H₂NC₆H₄SO₂NHCN), 产率 90%。熔点 292—295°C (分解)。取 0.101 克分子量和 20% (NH₄)₂S 50 ml 在 160°C 作用 1 小时, 校正 pH 至 3.5, 得“对氨基苯磺酰硫脲”, 熔点 171.5—172°C, 产率 89.5%。

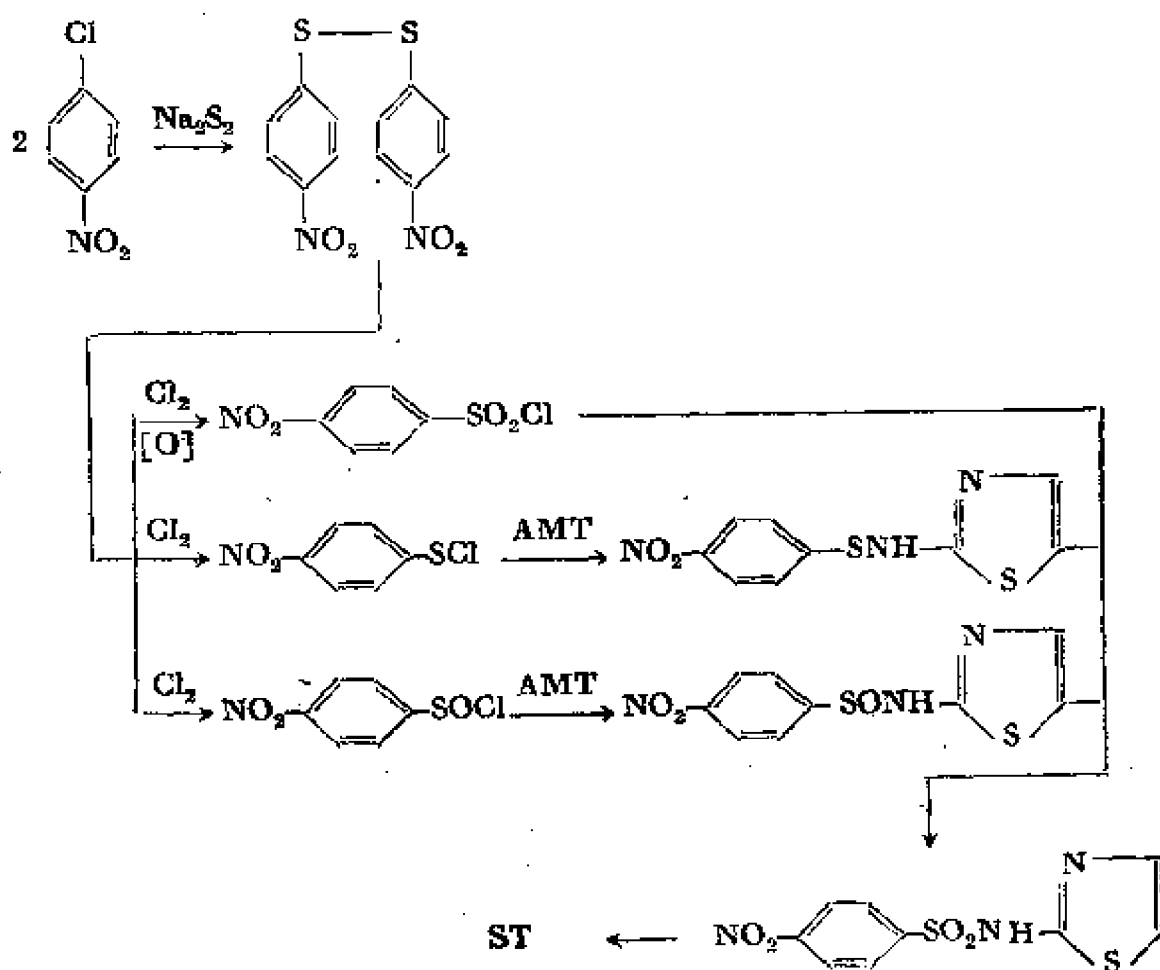
日本专利⁽²⁹⁾从“氰胺化钙”和 ASC 及 Na₂S, S 及 NH₄Cl 直接制成“对乙酰氨基苯磺酰硫脲” (p-CH₃CONHC₆H₄SO₂NHC(:NH)SH)。Okeda⁽³⁰⁾将“对乙酰氨基苯磺酰硫脲” (2 份); 氢氧化钠 (0.3 份), 锌粉 (0.1 份), 碳酸钙 (0.45 份) 及水 (6 份) 混合后, 加入“二氯乙酸乙酯” (CH₂ClCHClOCOCH₃) 1.2 份。将所得固体, 用鹼及酸处理得 AST。水解后得 ST (1.35 份), 产率 72%。Tsukamoto⁽³¹⁾ (200) 取“对乙酰氨基苯磺酰硫脲” 100 g, “氯乙醛” (ClCH₂CHO) 50 g 及水 1.2 kg, 用碳酸氢钠处理, 使 pH=5, 加热作用, 以后再经鹼液水解, 得 ST 70 g (75%)。如用 CH₂ClCHClOCOCH₃ (85 g) 和“对乙酰氨基

苯磺酰硫脲” 100 g 作用, 經同样处理得 ST 77.5 g。

瑞士專利⁽³²⁾將“硫氰酸鉀”(KSCN) 200 g 溶于水 2 l 中, 加入“对乙酰氨基苯磺酰胺”(ASN) 100 g 及 10 N 鹽酸 46.7 ml。攪拌, 2 小时后將澄清液在減压下濃縮至干。將剩留物溶入稀鹼, 濾去雜質后加醋酸, 得“对乙酰氨基苯磺酰硫脲” 104 g。由此与“二乙醇縮氮醛”等作用, 即可得 AST。

日本專利⁽³³⁾將“对硝基苯磺酰胺”(p-NO₂C₆H₄SO₂NH₂) 20 份, “硫氰酸鉀”(NH₄CNS) 8 份及水 100 ml (内含濃鹽酸 10 份, 比重 1.19), 在 80—90°C 迴流 4—5 小时, 蒸干, 得“对硝基苯磺酰硫脲” 15.8 份。由此和“二乙醇縮乙醛”作用, 再經还原, 得 ST。

第四法 自“对硝基氯苯”始, 先和“双硫化鈉”(Na₂S₂) 作用成双硫化物; 通入氯气, 氧化成“对硝基苯磺酰氯”(简称 NSC), 再和 AMT 作用成“对硝基苯磺酰氨基噻唑”(简称 NST), 最后經还原而成。亦可自“对硝基氯苯”先制成“对硝基苯硫氯”或“对硝基苯亞磺酰氯, 即和 AMT 作用再經氫化, 还原等手續而成。

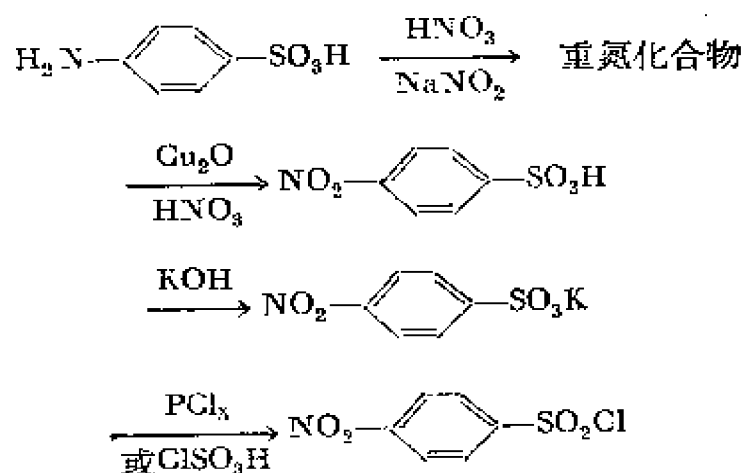


Barber⁽³⁴⁾將硫(21 g)溶入熔化的 Na₂S·9 H₂O (80 g) 中得 Na₂S₂。將此溶

液,徐徐加入于“对硝基氯苯”(400 g)之沸热乙醇(1400 ml)中。自行發热,保持沸热。繼續加热 30 分鐘,得双硫化物。滷集后,順次用乙醇及水洗滌。將其置于醋酸(1300 ml)及水(200 ml)混合液中。通入氯气,溫度即升至 75°C,約 1½ 小时后,固体几已全部溶解,脫色过濃。將滷液傾入水(10 l)中,即得 NSC,內中杂有 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p$ 。蒸餾得純品 268g。熔点 79—80°C,沸点 143—144°C/15mm。Wojohn 亦用同法制取。⁽³⁵⁾ 金蘊华⁽²⁰⁰⁾等認為应用氯气进行氯氧化时,最好在 40% 硫酸中进行。

NSC 亦可自 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SH}$ 制取⁽³⁶⁾,即將氯气通入 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SH}$ (41.7g)及醋酸(400 ml)中,剧烈攪拌。2 小时后,傾入水中用乙醚提取,得 NSC。产率 80%。熔点 78—79°C。

Raman⁽³⁷⁾等更自“对氨基苯磺酸”($p\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$) 制取 NSC 純品,其步驟如下,产率尚好(自“对氨基苯磺酸”用量計算,产率高达 59%)。



德專利⁽⁶⁾將 AMT (40g) 溶于干燥吡啶(35g)中,徐徐加入 NSC (89g),溫度保持在 80—100°C。待溫度降至 70°C 时,加入水 200 ml,得 NST 97 g。(产率 85%) 用鋅及鹽酸或鉄及醋酸还原得 ST。产率 40%。亦可用电解还原。瑞士專利⁽³⁸⁾用“氢氧化亞鉄”在氢氧化鈉中作用还原,未載产率。亦有用鉄或錫及鹽酸为还原剂者。

瑞士專利⁽³⁹⁾及美專利⁽⁴⁰⁾均由 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ (熔点 52°C) 先和 AMT 作用成“对硝基苯-2-氨基噻唑硫醚”(2-($p\text{-nitrobenzene sulfenamido}$) thiazole), 熔点 165°C。再用过錳酸鉀氧化,最后还原得 ST。

Morren 等⁽⁴¹⁾由“对硝基苯亞磺酰氯”($p\text{-nitro benzene sulfinyl chloride}$) 和 AMT 在乙醚中作用得“2-(对硝基苯亞磺酰氯) 噻唑”(2-($p\text{-nitrophenyl-sulfinylamido}$) thiazole) 熔点 119°C。經氧化得 NST,再用还原得 ST。

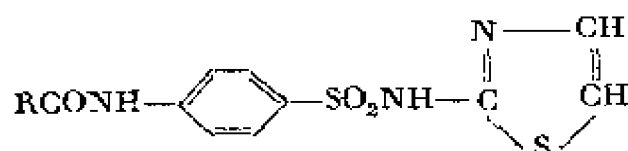
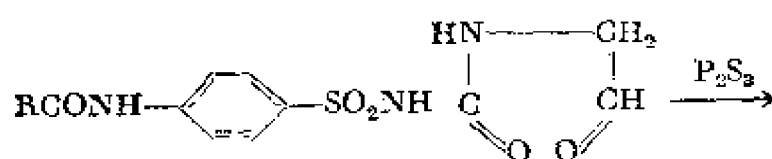
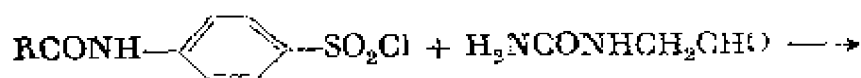
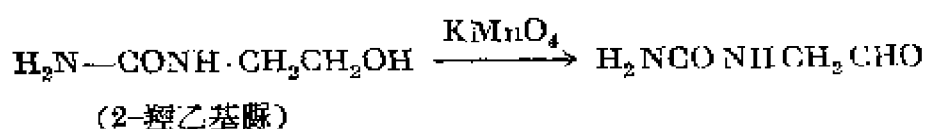
其他方法

1. 瑞士專利⁽³⁸⁾將“偶氮苯磺酰氯”(azobenzene sulfonyl chloride)^(38a)和 AMT 在吡啶中作用得“2(对-苯偶氮苯磺酰氨基)噻唑”[2(*p*-phenylazophenyl-sulfonamido)thiazole]。在鹼性溶液中, 用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 还原, 酸化后即得 ST。亦可用接触还原。

2. 亦有將“对氯苯磺酰胺”和“2-鹵基噻唑”在溶剂中作用得出产物, 再經氨作用而成 ST⁽⁴²⁾。“对氯苯磺酰胺”可由“对氯苯磺酰氯”經氨解而成⁽²⁰⁸⁾。

3. 將“磺胺”(SN), “2-溴噻唑”, 無水碳酸鉀及銅粉加热作用, 得 ST⁽⁴⁸⁾。

4. 荷蘭專利^(43a)記載制法如下:



我国对于 ST 的制法, 亦不断改进。最初系將 ASC 与 AMT 在有机溶剂及吡啶中作用制取。后以溶剂之价昂难得, 乃改在水中作用, 惟需損失多量 ASC, 最后乃在水中先縮合成 DAST; 而后或用氨水进行氨化, 可兼得 SN 为副产品, 称“氨化法”; 或与另一分子 AMT 加热共熔, 增加 ST 产量, 称融熔法(或称烘熔法)。目前正在扩大生产中。至于制取 ST 所需之原料如“氯磺酸”、“二乙醇縮乙醛”及“乙酰苯胺”亦均設厂自制(关于国内生产 ST 的詳况可参閱药學通报^(48b))。

“磺胺噻唑”的性質

本品熔点为 197—197.5°C (未校正), 202—202.5°C (校正温

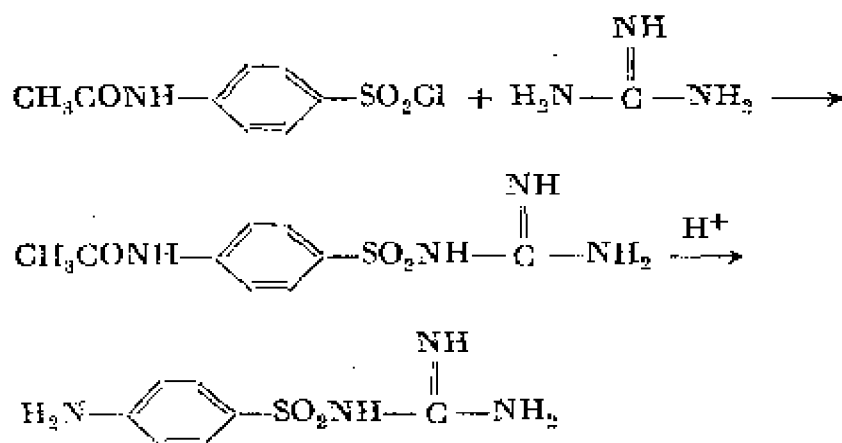
度)。其乙酰化物的熔点为 256—257°C。在 26°C 时, 100 ml 水, 可溶本品 60 mg。其水溶液之 pH 值为 6.03。易溶于鹼液中, 本品鈉鹽溶液(2%)之 pH 为 9.57。

如將 ST 及計算量之氫氧化鈉同溶于水中, 過濾, 于其澄清濾液中再加适量之濃氫氧化鈉溶液, 則其鈉鹽(含五分子水)几可全部析出, 且毋須脫色, 因其杂色, 均留于鹼液中⁽⁴⁴⁾。

2. “磺胺脒”

本品化学名为“对氨基苯磺酰脒”, 简称 SG。其制法如下:

第一法 由“对乙酰氨基苯磺酰氯”(ASC)和脒鹽作用, 先成“对乙酰氨基苯磺酰脒”(简称 ASG), 再經水解而成。



1940 年, Marshall⁽⁴⁵⁾等發表用 1 克分子 ASC 和 1 克分子硝酸脒作用, 以丙酮为溶剂, 濃氫氧化鈉为縮合剂, 先成 ASG, 产率 65—70%, 再經鹽酸水解得 SG 产率 45—60%。

1942 年, Odo 等⁽⁴⁶⁾对于此一反应的各种条件, 詳加研究, 認为由 ASC 和鹽酸脒或硫酸脒作用时, 每 1 克分子量脒鹽用 2.5 克分子量氫氧化鈉为縮合剂, 最为适宜。脒鹽水溶液的濃度需在 30% 以上。反应溫度保持在 10—15°C, 产率可达 80%。水解时, SG 的产率为 70%。

1944 年瑞士專利⁽⁴⁷⁾称由 ASC 和碳酸脒在 180—90°C 加热作用 2 小时, 再經 5% 鹽酸水解, 得 SG。产率 65%。

1947 年, 薩氏⁽⁴⁸⁾取碳酸脒(18 g), 溶在 100 ml 水中, 冷至 0°C。另將 ASC 23.4 g 溶在 250 ml 無水乙醇中, 將此溶液徐徐注入前溶液中。放置 24 小时加热至沸, 過濾, 冷却后得 ASG。用 50% 乙醇重結晶, 得 ASG 20 g。

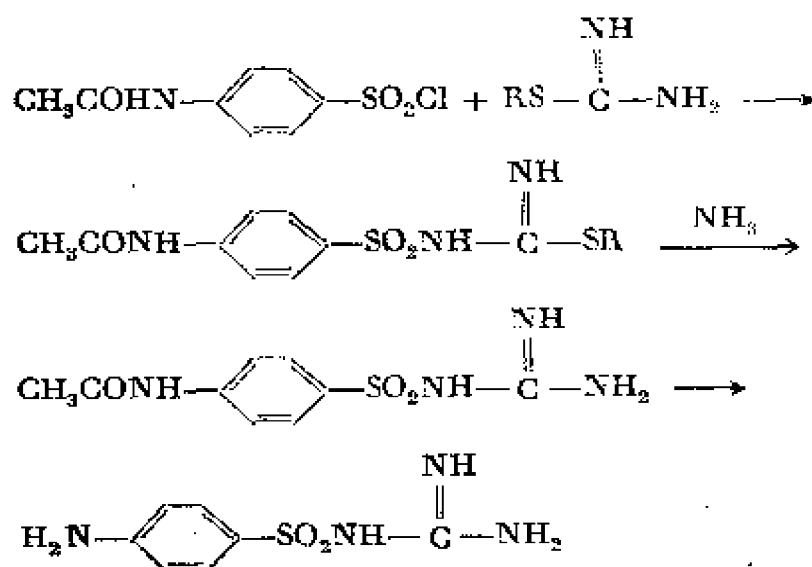
日本專利⁽⁴⁹⁾將碳酸脒 186 g 置于水 150 ml 中, 順次加入活性酸土 100 g, 吡啶 75 g, 氫氧化鈉 60 g 及丙酮 750 ml, 冷却。另取 ASG 487 g, 溶于丙酮

1600 ml 后, 徐徐注入前液中, 放置过夜。过滤, 将沉淀和乙醇加热, 滤去不溶物, 将滤液浓缩, 得 ASG, 产率 85%, 取 ASG 250 g 和稀盐酸 1 l 加热 30 分钟, 中和后得 SG 产率 90%。

1950 年, 美专利⁽⁵⁰⁾将新鲜制成 ASC 1.1—1.3 克分子溶于 CH_3COR 中 (R = 含 2 C 原子的烷基或烯烷基), 除去水份, 与 1 克分子量胍作用, 用 20—30% 氢氧化钠 (2—4 克分子量) 为缩合剂, 温度保持 10—30°C, 据称产率可达 90%。

各国其他专利亦每多沿用此法^(51—53)。

第二法 由 ASC 和“S-替代基巯脲”作用后, 再经氨水反应而成,



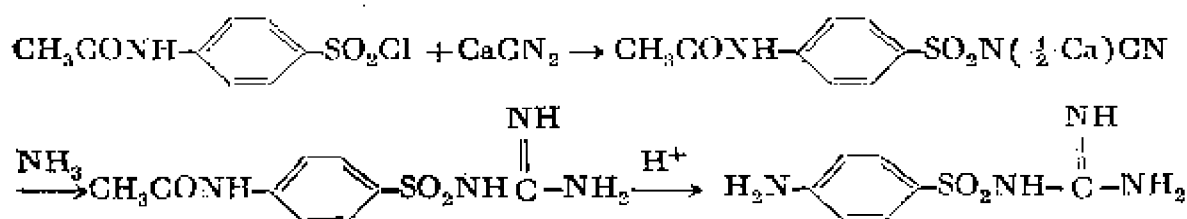
Birtwell⁽⁵⁴⁾等将 ASC, “硫酸 S-甲基巯脲” (S-methyl isothioureia sulfate) 和氢氧化钠, 同置丙酮及冰中。在 0°C 作用, 得“对乙酰氨基苯磺酰-S-甲基巯脲” (熔点 225—226°C), 产率 85%。将此产物, 或在苯酚中 (110°C), 与氨作用, 得 ASG, 产率 67%; 或不用溶剂, 直接与氨作用得 ASG (油温 245—250°C), 产率 54%。取 ASG, 和 1.28 N 盐酸在 94—95°C 加热得 SG, 产率 91.3%。

其他专利亦多沿用同法, 在不同条件下制取 SG^(55—59)。

日本专利⁽⁶⁰⁾载将“对乙酰氨基苯磺酰-S-苯甲基巯脲” ($p\text{-CH}_3\text{—CO—NHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHC(NH)SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (363 g) 和尿素 (363 g) 在 150°C 加热 2 小时, 再经水解, 得 SG (150 g)。如将前者和氨水在压热器中加热 (100°C) 5 小时, 再行水解, 产率亦同⁽⁶¹⁾。“对乙酰氨基苯磺酰-S-苯甲基巯脲”固可自 ASC 和“S-苯甲基巯脲”及碳酸钠作用制取⁽⁶²⁾。

第三法 由 ASC 和“胍胺化钙”作用, 先制取“对乙酰氨基苯

磺酰胍胺鈣鹽”，再和氫氧化鈹或鈹鹽作用而成。



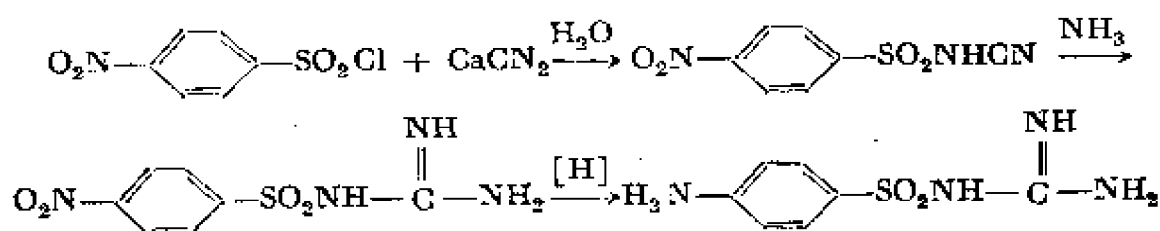
1942年, Winnek⁽⁶³⁾將ASC和“胍胺化鈣”在鹼性溶液中作用,得“对乙酰氨基苯磺酰胍胺鈣鹽”(I),产率73%。美專利⁽⁶⁴⁾亦有記載, Leitch 报告⁽⁶⁵⁾产率为79%。

1945年, 美專利⁽⁶⁶⁾將(I)和硝酸鈹在200°C加热15分鐘或和脲脲在200—220°C加热10分鐘,得SG。英專利⁽⁶⁷⁾亦有用同法制取者。Leitch⁽⁶⁵⁾將(I)和氯化鈹在154°C加热4小时而成。丹麦專利⁽⁶⁸⁾称將(I)和硝酸鈹在190°C加热2—3小时,得SG,产率为65—70%。美專利⁽⁷¹⁾亦用同法制取。

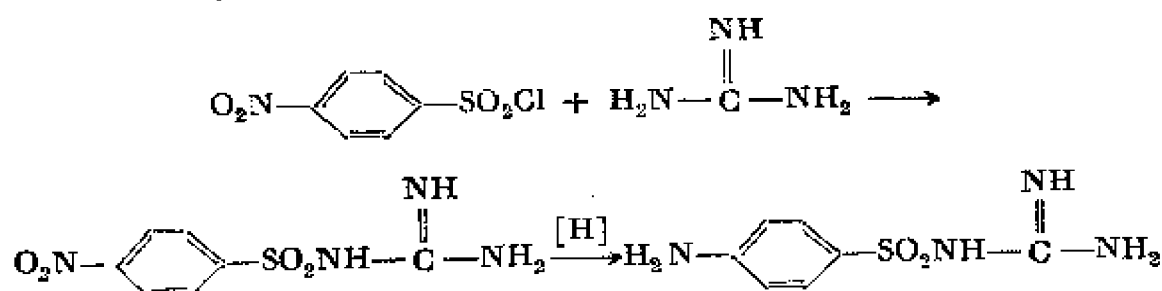
1947年 Leitch⁽⁶⁹⁾將(I)和濃氨水在压热器中加热(155°C)四小时,可直接制取SG,产率42%。德專利⁽⁷¹⁾亦用同法制取。

Sugido等將 $p\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCN}$ 及 NH_4OH 与 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 在封閉管中在190°C加热3小时得SG,产率約84%^(71a)。

第四法 由“对硝基苯磺酰氯”(简称NSC)和“胍胺化鈣”作用,先成“对硝基苯磺酰胍胺”;經鈹鹽作用,成“对硝基苯磺酰胍”; (简称NSG)最后經还原而成。



亦可自NSC和胍鹽直接作用,得NSG,經还原而得SG。



“对硝基苯磺酰胍胺”可由NSC和“胍胺化鈣”作用制取⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁷²⁻⁷⁴⁾。据Baker等記載,产率为76%⁽⁷⁴⁾。

日本專利⁽⁷⁵⁾將“对硝基苯磺酰氰胺”和“硝酸銨”在120—140°C加熱得NSG, 熔點214—215°C, 產率87%, 還原得SG。另一專利⁽⁷⁶⁾亦用同法制取。

NSG亦可自NSC和胍鹽作用制成⁽⁷⁷⁾或先由 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ 和胍鹽作用先成 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SNHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, 再經過錳酸鉀氧化而成⁽⁷⁸⁾。

第五法 由“氮苯磺胺”(簡稱SN)或“乙酰磺胺”(簡稱ASN)和“二氰二胺”作用制取:

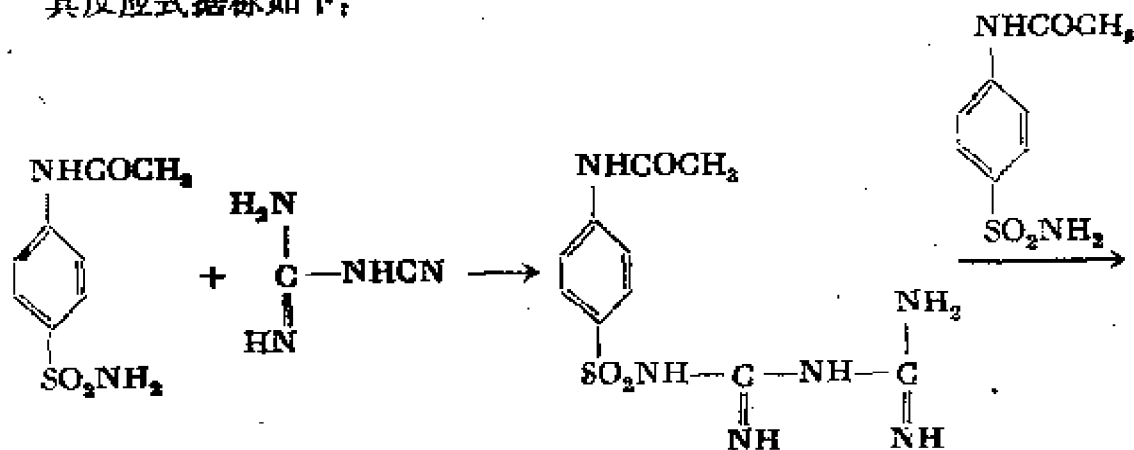
SG最初為Buttle⁽⁷⁹⁾制得, 即由SN和“二氰二胺”作用而成。當時曾誤認

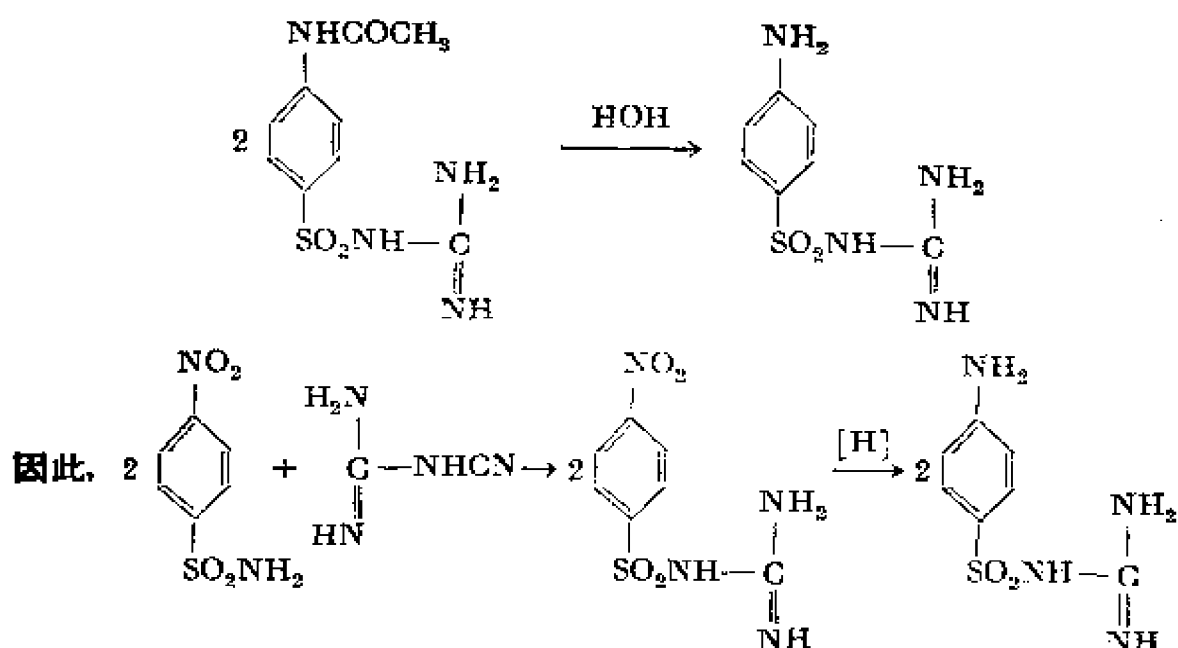
產物為 $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。其後, 英專利⁽⁸⁰⁾仿用此法, 由ASN和“二氰二胺”作用, 先得ASG。再經水解成SG(未載產率)。

1944年瑞士專利⁽⁸¹⁾發表用2克分子量SN加熱使融後, 在160°C時加入1克分子量二氰二胺, 繼續維持7小時, 文摘稱SG產率可達98%, 因此引起國內各方面注意。惟經復試, 結果均不滿意。實則專利原文所載產量, 係由SN(34.5g)及“二氰二胺”(8.4g)作用, 僅得SG 20g。關於二者之反應式, 未曾提及。

日專利^(81a)稱ASN或NSN與“二氰二胺”在接觸劑存在下, 加熱作用, 亦可分別得ASG及NSG。所用之接觸劑為甲酸、乙酸以及鹼性化合物如石灰及氫氧化鈉等。加熱時“二氰二胺”部分分解, 產生氨氣。氨氣之存在將阻抑ASN(或NSN)與“二氰二胺”之反應。接觸劑之作用, 即在使氨之迅速消失。不用接觸劑將加長反應時間。據稱將ASN(150份)與“二氰二胺”(45份)在油鍋中加熱(185—195°C)融熔, 冷卻, 粉碎後, 加入固體氫氧化鈉(1份), 混和, 繼續加熱2小時。冷卻後, 加入5%氫氧化鈉(610份), 在30°C下充分攪拌。濾集固體, 得ASG(155份)(從濾液中可回收ASN(32份), 由此水解得SN純品17份)。經用13%鹽酸650份, 在85—90°C加熱15分鐘, 得SG(116份)。用水重結晶(脫色)得純品95份(含1分子 H_2O)。

其反應式據稱如下:

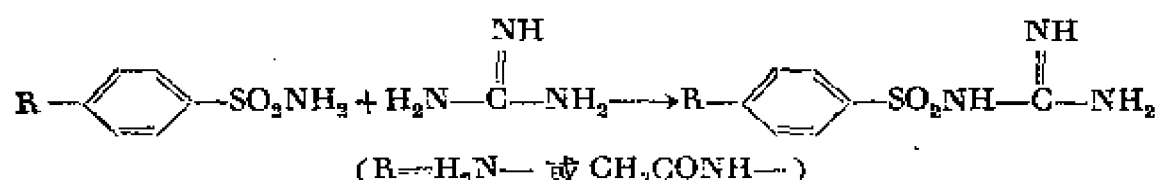




1946 年, Birtwell⁽⁵⁴⁾ 仿照 Buttle 法, 由 SN 与“二氰二胺”制造 SG 产率仅 5—10%, 如用 ASN 与“二氰二胺”研和后, 在 200°C 加热 1 小时, 得 ASG 纯品, 产率为 36%。

1952 年, 有用 1 份“二氰二胺”与 3 份 SN 在 190—200°C 加热 1.5 小时得 SG 产率 35.6%⁽⁸²⁾。

第六法 由“氨基磺胺”或“乙酰磺胺”和胍盐作用制取



1944 年瑞士专利⁽⁸³⁾ 宣称由 SN 和碳酸胍研和后, 在 160°C 加热使融, 继在 150°C 加热 2 小时, 冷却后, 用水重结晶得 SG 产率为 65.5%。

1945 年美专利⁽⁸⁴⁾ 载用 ASN 和碳酸胍在 180—190°C 加热 ½ 小时, 或在溶剂“乙二醇丁酯”中加热 1.5 小时, 得 ASG 再经 12% 鹽酸水解而成 SG (未载产率)。

1948 年 Protiva⁽⁸⁵⁾ 将 ASN、碳酸胍和氢氧化钠溶液在硝基苯中徐徐加热至 200°C, 继续 3 小时, 得 ASG, 产率 52%, 将 ASG 水解得 SG 产率 75%。Birtwell⁽⁵⁴⁾ 将 SN 和胍作用得 SG 产率 63%。

1947 年, 英专利⁽⁸⁶⁾ 将 SN、鹽酸胍及碳酸钠在 180—185°C 加热 1 小时, 得 SG, 产率约 50%, 亦有将 SN、硫酸胍及氢氧化钾在乙二醇中加热 (160°C) 45 分钟得 SG (未载产率)⁽⁸⁷⁾。

瑞典专利⁽⁸⁸⁾ 将“对-替代基苯磺酰胺”(RC₆H₄SO₂NH₂)和替代胍[NHR₁C

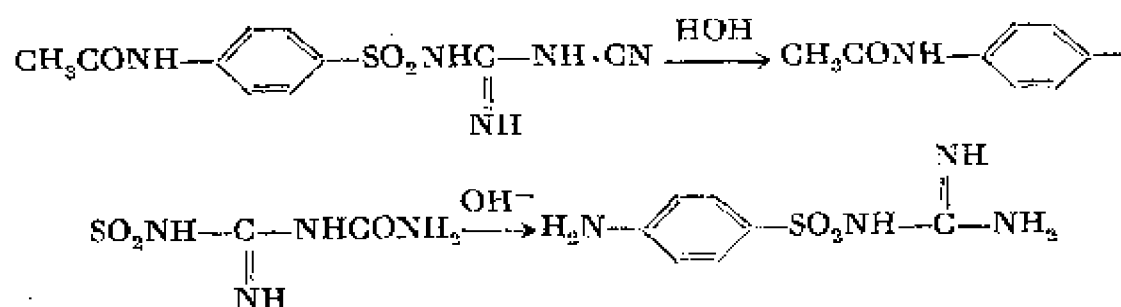
(=NH)NHR₂]作用得“对-替代基苯磺酰脲”，一般产率为70%。以SG为例，即可由SN和碳酸脲在160°C加热2分钟（文摘记载为2分钟，或为2小时之誤）即成。

其他方法

1. 將 SN 鈉鹽和“S-甲基異硫脲”在苯酚中加熱 (160°C) 制得 S.G (54) (59)。

2. 將“对乙酰氨基苯磺酸”，“硫酸 S-甲基異硫脲”及碳酸鈉在 200°C 加熱得 ASG，產率 72%。經用 2N 鹽酸水解得 SG 產率為 82%⁽³⁰⁾。

3. 从“对乙酰氨基苯磺酰二氰二胺”或“对氨基苯磺酰二氰二胺”經下列步驟制取：⁽³¹⁾



磺胺脒的性質

“磺胺脒”为白色针状结晶，常含 1 分子水。熔点 142—143°C，去水后熔点为 189—190°C 易溶于酸，不溶于碱液中，可用水重结晶。

3. “磺胺嘧啶” 化学名为“2-(对氨基苯磺酰氨基)嘧啶”(简称SD)。其乙酰化物以 ASD 表示。

“磺胺甲基嘧啶” 化学名为“2-对氨基苯磺酰氨基-4-甲基嘧啶”(简称 **SMD**)。其乙酰化物以 **ASMD** 表示。

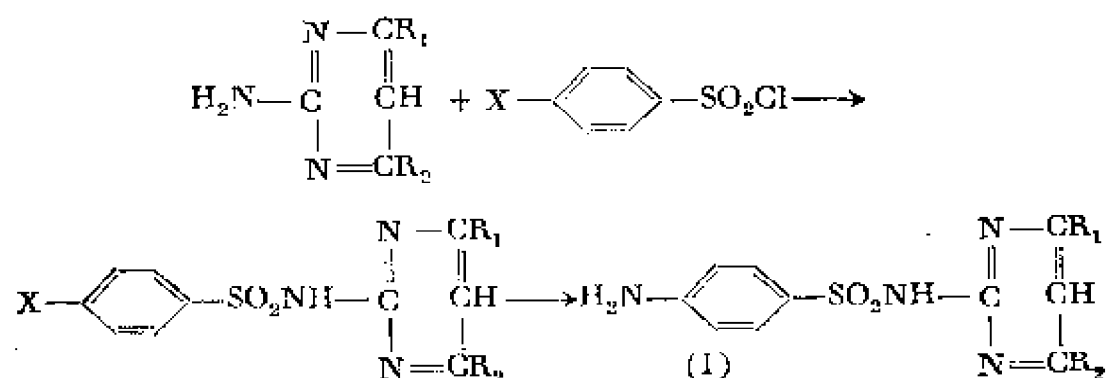
“磷脒二甲嘧啶” 化学名为“2-对氨基苯磺酰氨基-4, 6-二甲嘧啶”(简称 SM_2D), 其乙酰化物以 ASM_2D 表示。

三者制法相仿，分述于下：

第一法 由“氨基嘧啶”等出發，即由“2-氨基嘧啶”、“2-氨基-4-甲基嘧啶”或“2-氨基-4, 6-二甲基嘧啶”分別和 ASC 在溶劑中以吡啶為縮合劑，或不用溶劑直接加熱共熔，即分別制得 ASD, ASMD, 或 ASM_2D ，經鹼液或酸液水解得 SD、SMD 或

SM₂D⁽⁹⁾ (92-102) (204)。亦可由 NSC 和各种氨基嘧啶分别接合, 再經还原而成⁽⁹²⁾ (98) (103-105)。

其反应步骤可綜述如下:



R₁, R₂ = H 或 CH₃ X = CH₃CONH—, NO₂ 或其他可变为
H₂N— 的基团

当 R₁ = H, R₂ = H, 則 (I) 式为 SD.

R₁ = H, R₂ = CH₃, 則 (I) 式为 SMD.

R₁ = R₂ = CH₃, 則 (I) 式为 SM₂D.

据 Caldwell 报告⁽⁹³⁾, ASC 和氨基嘧啶縮合时, 一般产率为 69—97%, 水解时产率一般为 80—99%。

美專利⁽⁹⁷⁾將 ASC (15 g) 和 “2-氨基-4-甲基嘧啶” (6.95 g) 在吡啶 (40 ml) 中作用, 可得 ASMD (14 g)。同法制 ASM₂D。

日本專利⁽¹⁰⁰⁾將 “2-氨基-4-甲基嘧啶” (11 g) 溶在吡啶 (8 g) 及硝基苯 (24 g) 中, 分次加入 ASC (23.4 g), 温度保持在 55—60°C, 經水解后得 SMD (17g)。

如取 “2-氨基嘧啶” (95g), 溶在四氯化碳 (280 g) 及吡啶 (96g) 中徐徐加入 ASC 257 g, 攪拌 3 小时, 傾入水中, 得 ASD 242g (产率 83%)⁽¹⁰¹⁾。

取 ASC (2.1g) 和 “2-氨基-4-甲基嘧啶” (2g) 在 120—130°C 加热共熔 30 分鐘, 冷却后加入 0.05% 鹽酸 30 ml, 得 ASMD (1.5g)。將濾液鹼化, 可回收 “2-氨基-4-甲基嘧啶” (0.95g)。取 ASMD 1.1g 和 10% 鹽酸 16ml 在沸水鍋中加热 1 小时, 得 SMD 0.7g⁽⁹⁾。

Price⁽¹⁰⁴⁾將 NSC (80 g) 和 “2-氨基-4, 6-二甲基嘧啶” (42 g) 在吡啶 (220 ml) 中作用得 “2-对硝基苯磺酰氨基-4, 6-二甲基嘧啶” (簡称 NSM₂D), 熔点 220—221°C; 經鉄及乙醇鹽酸还原得 SM₂D。

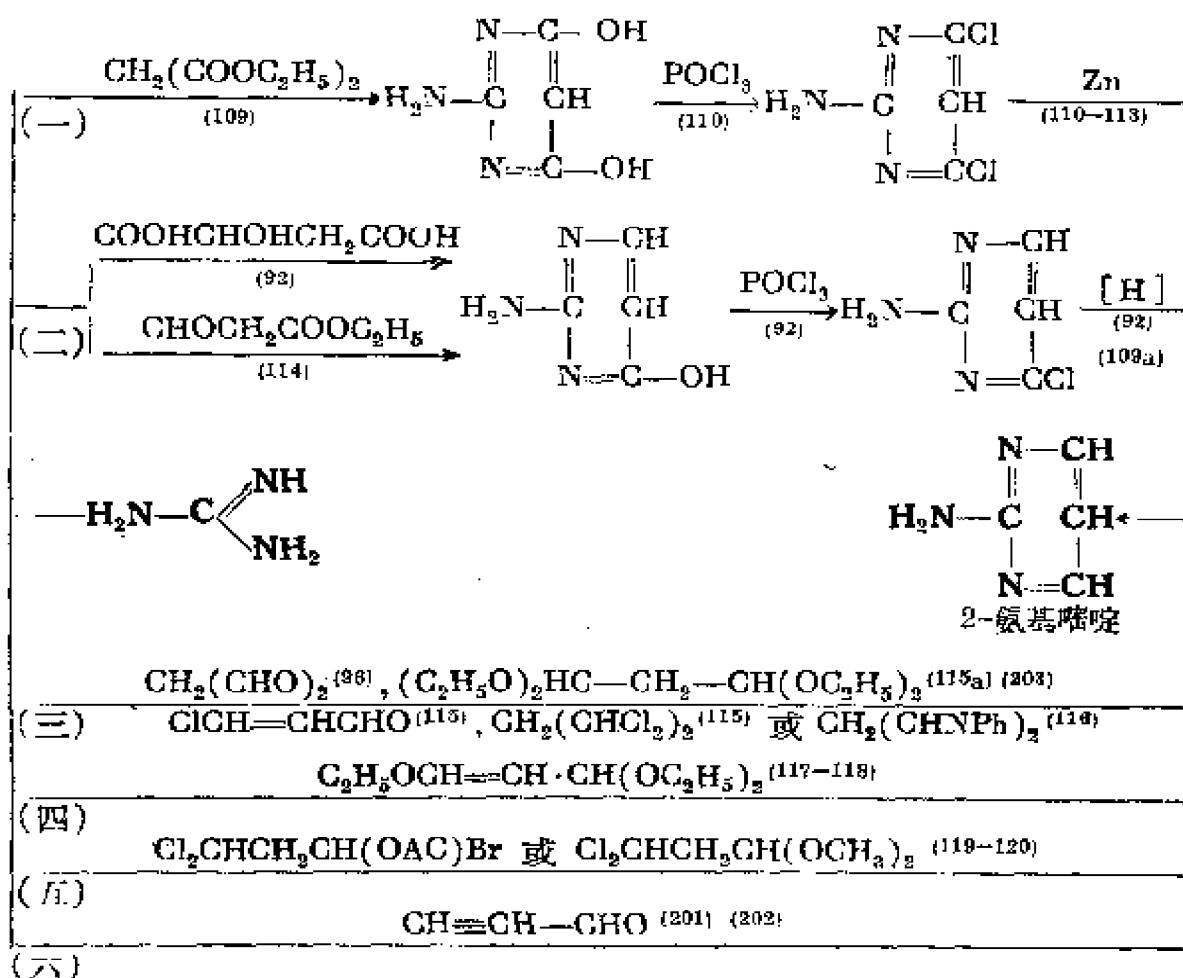
NSC 和 “2-氨基-4, 6-二甲基嘧啶” 作用, 亦可制成双替代产物, 用 CH₃COC₂H₅ 精制, 熔点 230—232°C (分解)。將此双替代产物水解, 一个酰

基(对硝基苯磺酰)即脫下,得 NSM_2D 。如將此双替代产物和另一分子“2-氨基-4,6-二甲基嘧啶”,在吡啶中沸热,得 2 分子 NSM_2D 。还原成 SM_2D 。可用同法制取 $\text{SD}^{(105)}$ 。如由“对硝基苯氯化硫”(p- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$)和“2-氨基嘧啶”作用,經氧化得 NSD ,再經还原成 SD 。可用同法制取 $\text{SMD}^{(108)}$ 。

日本專利先將“对羟基苯磺酰氯”(p- $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$)和“2-氨基嘧啶”作用,再經 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ 及 NH_4OH 反应得 SD 。同法可得 SMD 及 $\text{SM}_2\text{D}^{(106)}$ 。亦

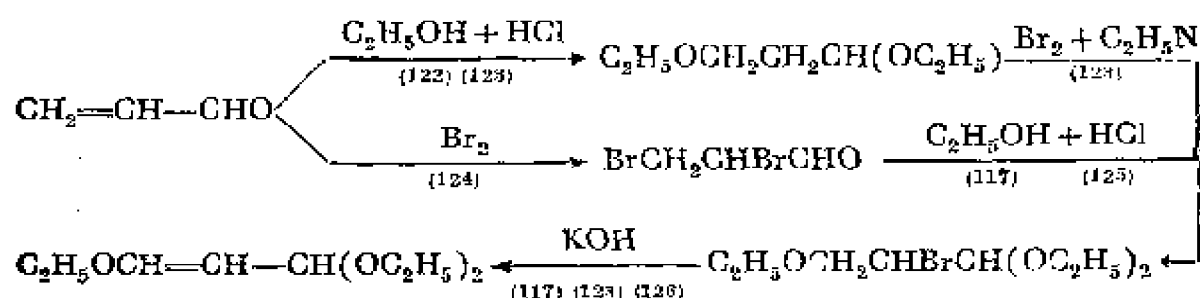
有先制成 $\text{CO} \left[\text{NHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH} - \begin{array}{c} \text{N}-\text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{CH} \\ | \quad | \\ \text{N}=\text{CH} \end{array} \right]_2$ 者,再經水解而成⁽¹⁰⁷⁾。

“2-氨基嘧啶”制法甚多。为易明了起見,將制法列表于下,再行比較。

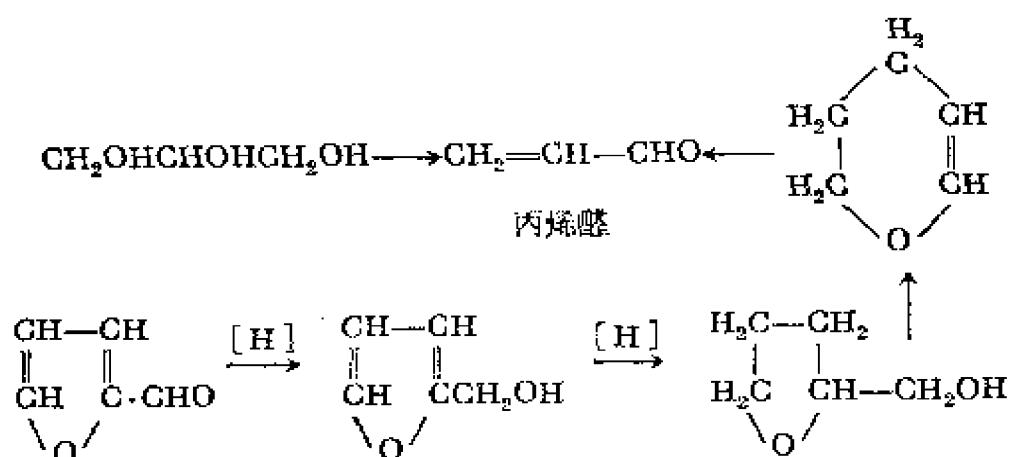


关于“2-氨基嘧啶”制法,顧氏⁽¹²¹⁾曾作文献探討,在上述第一及第二項,成本較貴,已成过去;第三項制法記載均甚簡略,而得量亦低;所值得注意者即为第四及第五兩項方法。

在第四項中，將“1, 3, 3-三乙氧基丙烯”和鹽酸胍在含有飽和干燥氯化氫之無水乙醇中作用得“鹽酸 2-氨基嘧啶”，产率 53%。如在稀酸中或濃酸中作用，产率均降低，在鹼性溶液中，則不易作用⁽¹¹⁷⁾。“1, 3, 3-三乙氧基丙烯”可自“丙烯醛”为始，制取如下：

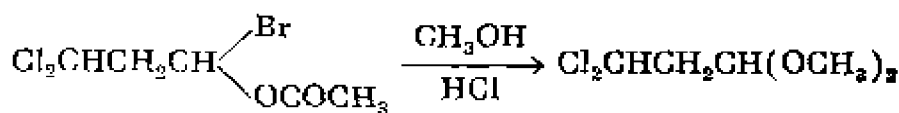


至于“丙烯醛”，可自甘油制取⁽¹²⁷⁾，或如顧氏⁽¹²¹⁾介紹，自“呋喃甲醛”为始制取如下：

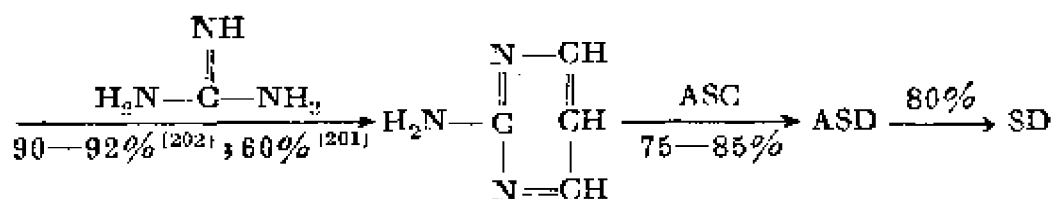
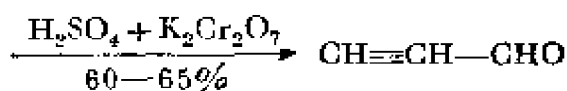
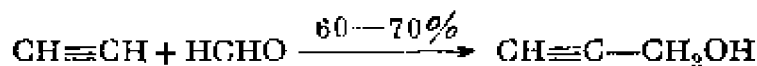


第五項制法系为日本文献所載，由胍和 $\text{Cl}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OAC})\text{Br}$ 或 $\text{Cl}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$ 在乙醇鹽酸或濃硫酸中作用^{(119) (120)}。据称产率甚好。此二种原料均可由“醋酸乙稀酯”制取⁽¹²⁸⁾，即取 $\text{CH}_2=\text{CHOAC}$ ， CHBrCl_2 与“过氧乙酰”(AC_2O_2) 作用而成 $\text{Cl}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OAC})\text{Br}$ ，沸点 b_1 83—84°C。由 $\text{CH}_2=\text{CHOAC}$ 25 g 可得产品 49.5g。如將产品溶入含有少量氯化氫之甲醇中(低温)攪拌，即成 $\text{Cl}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ，沸点 b_{18} 70°C。本品亦可直接自“醋酸乙稀酯”制取，中途不將 $\text{Cl}_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OAC})\text{Br}$ 分离，即和甲醇在低温作用而成。

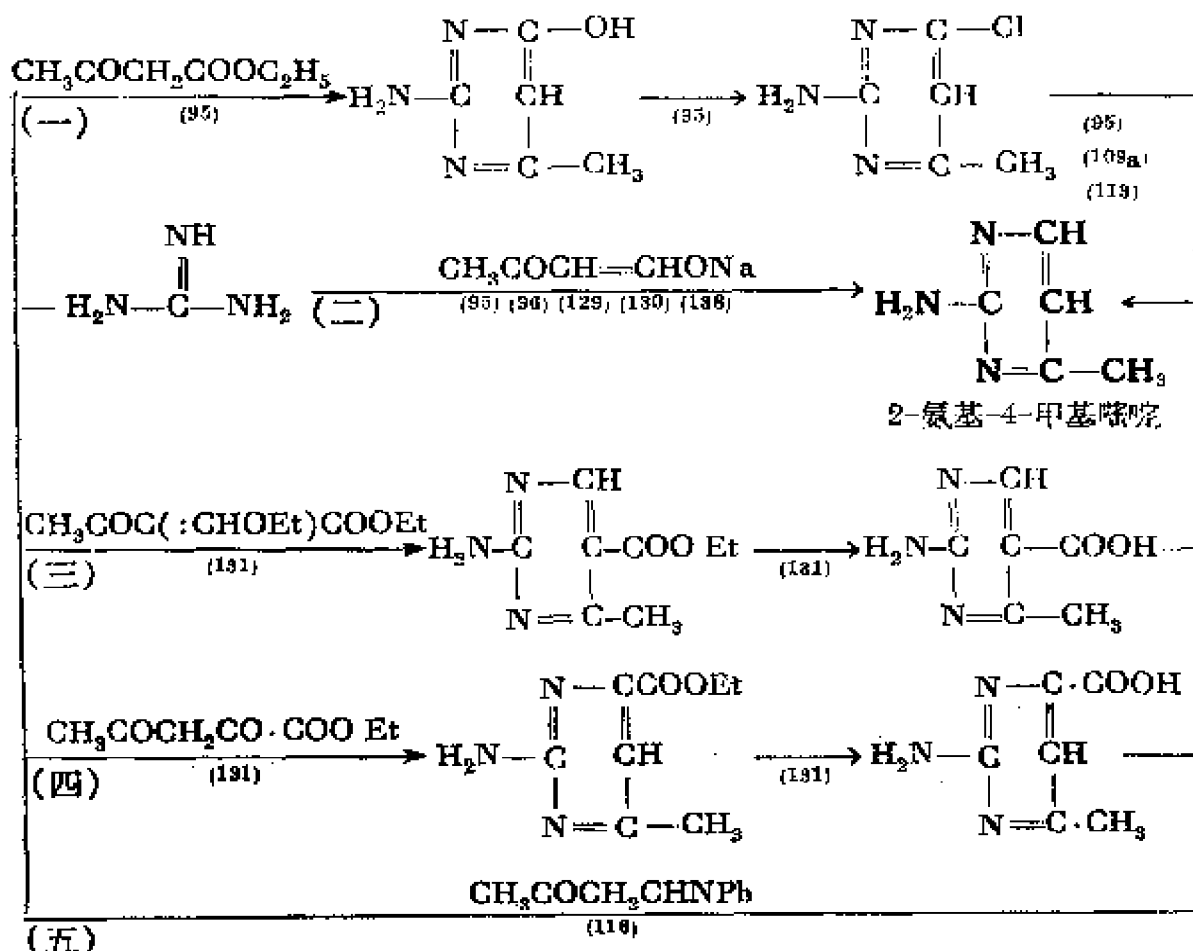




第六項制法, 原料便宜, 其制法如下:



“2-氨基-4-甲基嘧啶”制法如下:

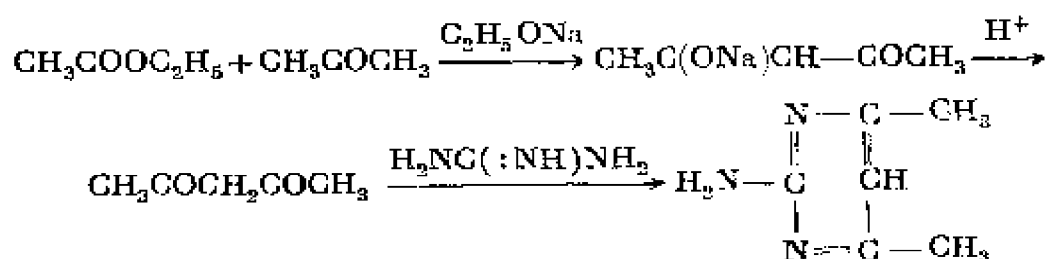


反应第一項, 步驟繁多, 成本甚高。第二項制法手續尚簡, 产率达 52.5% (130), 值得注意。所用“甲酰丙酮鈉”可用下法制取:



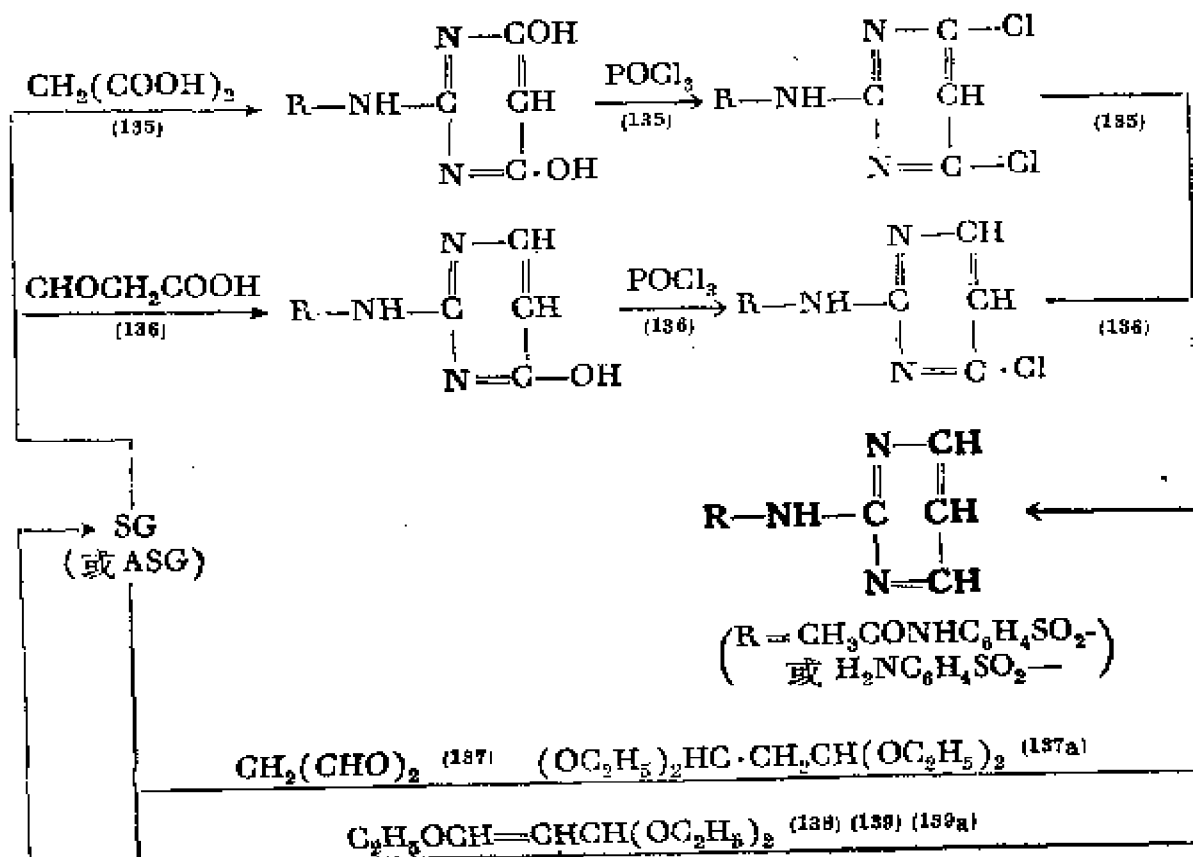
第三及第四兩項方法手續太繁, 第五項制法之产率較差。

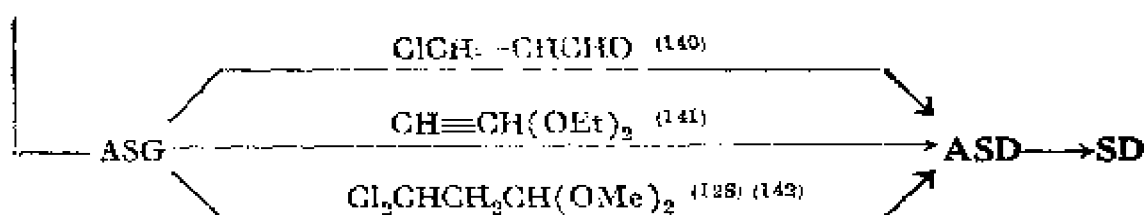
“2-氨基-4,6-二甲基嘧啶”均由“乙酰丙酮”和碳酸胍作用制取, 产率 78%⁽⁹³⁾ (132)。“乙酰丙酮”可从丙酮, 醋酸乙酯及乙醇鈉制取。产率 38—45%⁽¹³³⁾。据苏联專利⁽¹³⁴⁾称, 乙酰丙酮与胍在烯乙醇中作用, 所得产物, 常混有杂质, 难以去除, 需經鹼液加热处理。有將此反应在鹼性液中进行, 产率达 85%, 仅含 0.15—0.2% 杂质, 手續省便^(134a)。其反应如下:



第二法 由乙酰磺胺脒或磺胺脒出發, 一般而論, 本法較第一法为优, 手續較簡, 产率亦較高, 值得注意。为易明了起見, 將三者制法分項說明:

甲. “磺胺嘧啶”



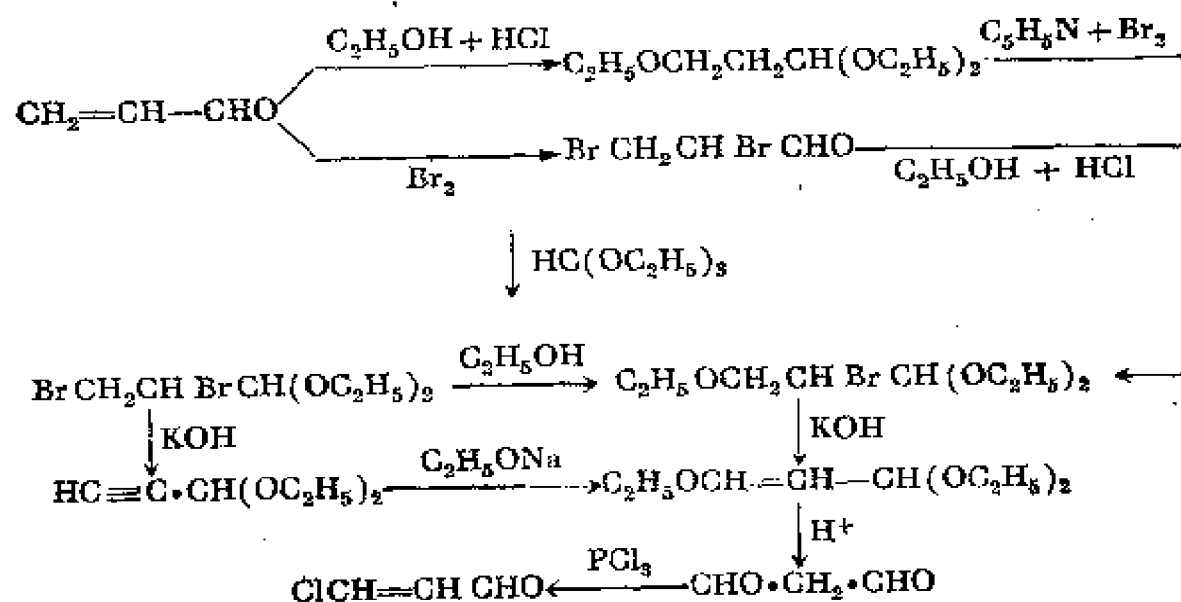


自 SG 或 ASG 与“丙二酸”經發烟硫酸在 0°C 时作用, 得二羟基衍生物, 与“磷酰氯”作用成氯化物再經去氯而成 SD⁽¹³⁵⁾。如取“甲酰乙酸”和 SG 或 ASG 經發烟硫酸在低温作用, 再經氯化及去氯等手續, 亦得 SD⁽¹³⁶⁾, 此二法步驟較繁, 工業上不便适用。

如取 SG 和丙二醛在醋酸中作用得 SD。亦可由 ASG 和丙二醛在無水乙醇中制取⁽¹³⁷⁾。

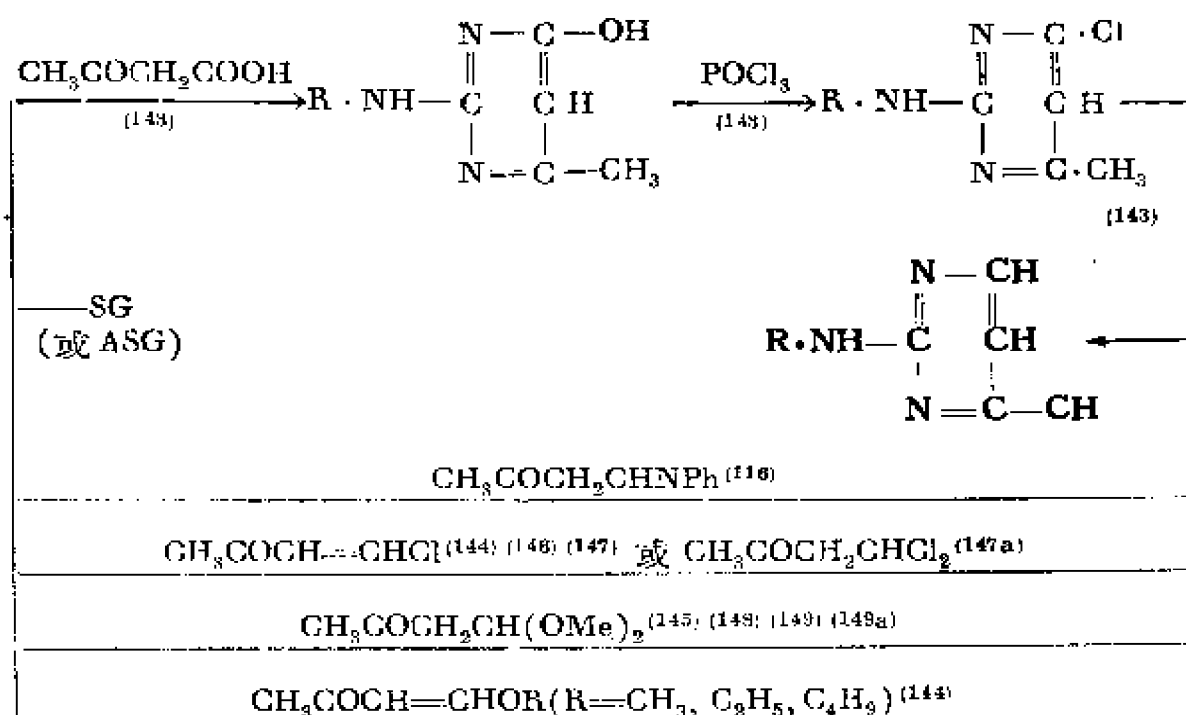
SG 和“1, 3, 3-三乙氧基丙烯”作用得 SD 亦可自 ASG 依同法制取^{(138) (139)}。

此外, SD 可由 ASG 与 $\text{CH}\equiv\text{CCH(OC}_2\text{H}_5)_2$ 經乙醇鈉在压热器中加热 ($140-150^\circ\text{C}$) 制取⁽¹⁴¹⁾, 或由 ASG 与 $\text{ClCH=CH}\cdot\text{CHO}$ 在乙醇鈉中加热迴流制取⁽¹⁴⁰⁾。据称产量均好。据顧氏称⁽¹²¹⁾ 此数种中間原料实同一起来源, 其关系如下:



如將 ASG、醋酸鈉及 $\text{Cl}_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{CH(OMe)}_2$ 在冰醋酸中迴流加热作用, 再將所得产物用鹼液分解, 得 SD, 产率較差^{(128) (142)}。

乙. “磷胺甲基嘧啶”



($\text{R}=\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{—}$ 或 $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{—}$)

上述制法第一項步驟亦繁，已成過去。其餘諸法均值得考慮，其中間原料 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHCl}$ 可由醋酐、乙炔及三氯化鋁在二硫化碳中作用制取⁽¹⁴⁴⁾。 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOCH}_3$ 及 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ 均由同原料制取，即先由甲酸甲酯、丙酮及鈉在苯中作用，得 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHONa}$ 苯液。如將其傾入甲醇及硫酸混合液中，在 $5-10^\circ\text{C}$ 下攪拌得 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ，產率 40—50%；如將 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHONa}$ 和硫酸甲酯 $[(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4]$ 在鹼性溶液中作用得 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOCH}_3$ ^{(144) (145)}。此亦可由 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHCl}$ 和甲醇鈉溶液制取⁽¹⁴⁴⁾。

Ishikawa 取 SG (0.8 g)， $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_5$ (1 g) 及氫氧化鈉 0.4 g 在 $140-150^\circ\text{C}$ 加熱共熔，得 SMD (0.8 g)。如在乙醇鈉中作用則產量較差⁽¹¹⁸⁾。

Yamada 將 SG、 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHCl}$ ，鈉及甲醇在 100°C 作用 2 小時，得 SMD。產率約 77.8%^{(144) (146)}，亦可自 ASG 依同法制取⁽¹⁴⁷⁾。

Chipman^(147a) 將 SG 與 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CHCl}_2$ 作用制取。后者可用 $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ 與 CH_3COCl 在三氯化鋁及四氯化碳中制成。

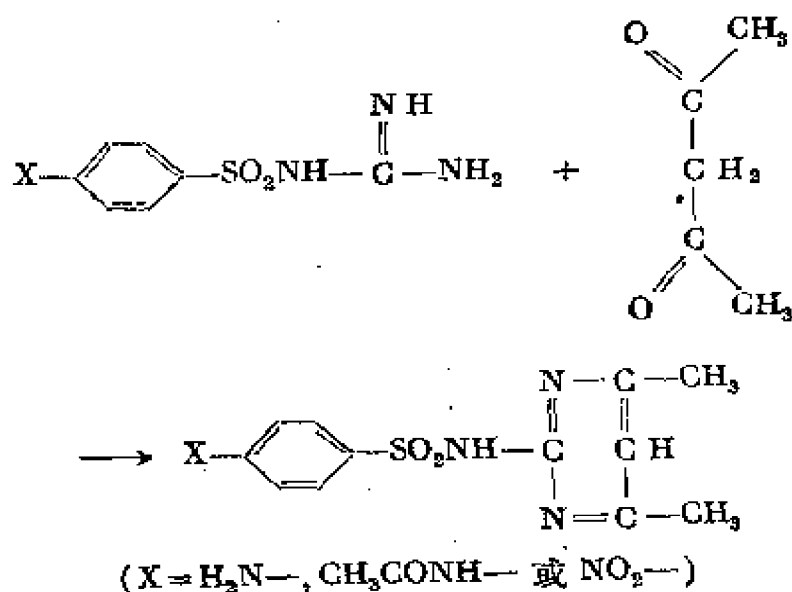
Yamada 又將 SG 和 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOCH}_3$ 在甲醇鈉溶液中溫熱 2 小時得 SMD，產率 81.5%。如與 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$ 作用，產率較低，為 63%。

与 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOBu}$ 作用, 产率 68%。亦可不用甲醇钠为缩合剂, 由 SG (4.3 g) 和 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$ (2.3 g) 在乙醇氧氧化钾中, 加热作用 2 小时得 SMD 1.8 g。或由 SG (4.3 g)、 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$ (2.3 g) 及 KOH (2.8 g) 在 $140-160^\circ\text{C}$ 下共熔 2 小时, 得 SMD 1.1 g。亦可由 ASG 和 $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$ 在醋酸中加热四小时, 得 ASMD, 产率 70—5%⁽¹⁴⁴⁾。

Hata 等将 SG (214 g) 和 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (132 g) 在甲醇钠 (Na 46 g 溶在 2700 ml 无水甲醇) 中, 在水锅上加热作用 1 小时, 经处理后, 得 SMD (212 g)。亦可不用甲醇钠, 即由 SG (11 g)、 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (7g) 和 KOH (6 g) 在 $160-170^\circ\text{C}$ 加热 2 小时, 产率甚好, 得 SMD (11.7 克)⁽¹⁴⁵⁾。Sugasawa 更自 ASG 用同法制取^{(148) (149)}。

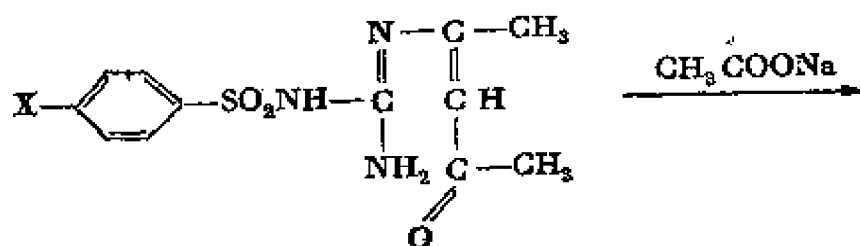
丙. “磺胺二甲嘧啶”

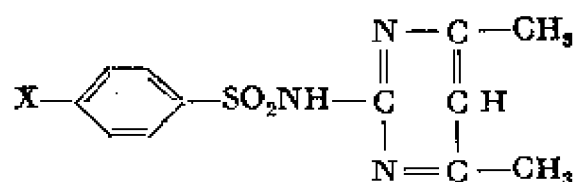
“磺胺二甲嘧啶”制法比较简单, 多由 SG, ASG, 或 NSG 和乙酰丙酮制取^{(198) (150-156)}。



亦可先制成 $\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 再

经醋酸钠作用圈化而成^{(157) (158)}。





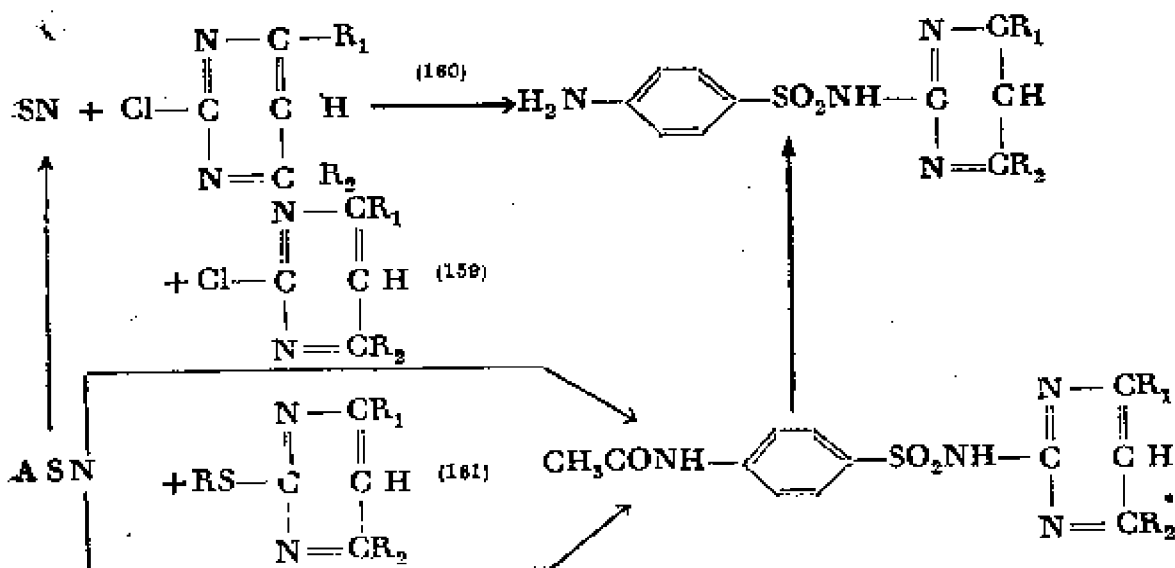
(X—H₂N— 或 CH₃CONH—)

Rose 等⁽¹⁵⁴⁾將 SG (85 g) 和“乙酰丙酮” (48 ml) 在 160—165 °C 加熱 (內溫 110—120 °C) 21 小時, 可得 SM₂D 70 g。亦可自 ASG (25.6 g) 與乙酰丙酮 (15 g) 及無水醋酸鈉在醋酸 75 g 中, 迴流加熱 17 小時, 得 ASM₂D 21.7 g。

SG 和“乙酰丙酮”作用後, 所得產物中含雜質較多, 美專利將二者作用後, 用 4—5% 氫氧化銨在 70—75 °C 下加熱處理, 趁熱濾去雜質, 將濾液冷卻至 10 °C, 未起作用的 SG 即行沉淀, 濾集後將濾液加酸使呈強酸性, 脫色, 加氫氧化銨使溶液 pH=1.3—2.5, 除去膠狀物, 繼續加氫氧化銨, 使 pH=6—7 冷卻即得 SM₂D⁽¹⁵⁵⁾。亦可在反應後先行水蒸氣蒸餾, 除去未反應之乙酰丙酮, 在 90—100 °C 過濾, 得 SM₂D 純品。將濾液徐徐冷卻, 即有膠狀物析出, 除去後, 繼續冷卻, 即得 SG 及 SM₂D 混合物, 可以繼續使用或再行分離⁽¹⁵⁶⁾。

NSG 與乙酰丙酮, 或不用溶劑, 或在醋酸中加熱作用; 將所得產物, 用鐵及鹽酸或硫酸亞鐵及氫氧化銨還原, 即得 SM₂D⁽¹³⁸⁾ ⁽¹⁵⁴⁾, 產率較差。

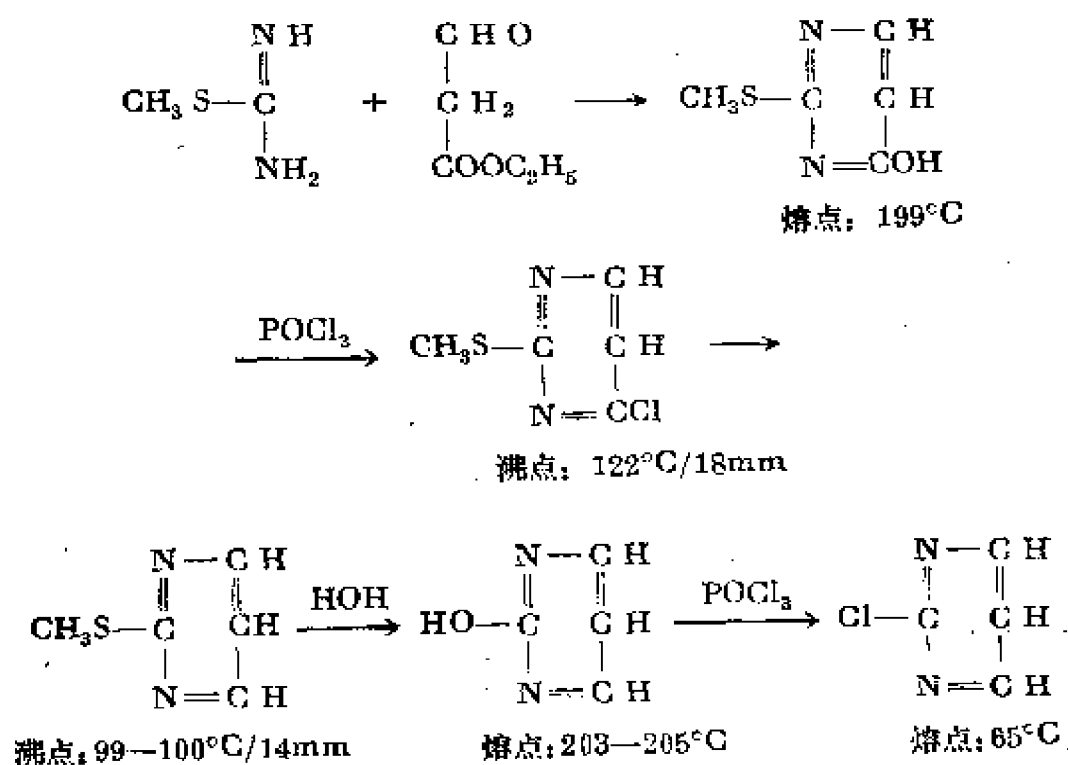
第三法 由 SN 或 ASN 出發, 本法一般產率均好。



Matsukawa 取 ASN(10.7 g), “2-氨基嘧啶”(5.7g)与無水碳酸鉀(10.4 g)在 190—200°C 加热 30 分鐘得 ASD (12.4g), 产率80%。水解后成 SD。同法, 自 ASN (10.7 g)可制成 ASMD (12.2 g), 水解后得 SMD (10.5 g)。用同法亦可以制取 ASM₂D, 产率 70%。水解得 SM₂D, 产率 87%⁽¹⁵⁹⁾。1950年 Matsukawa 更自 SN 依同法制取, 产率亦好⁽¹⁶⁰⁾。

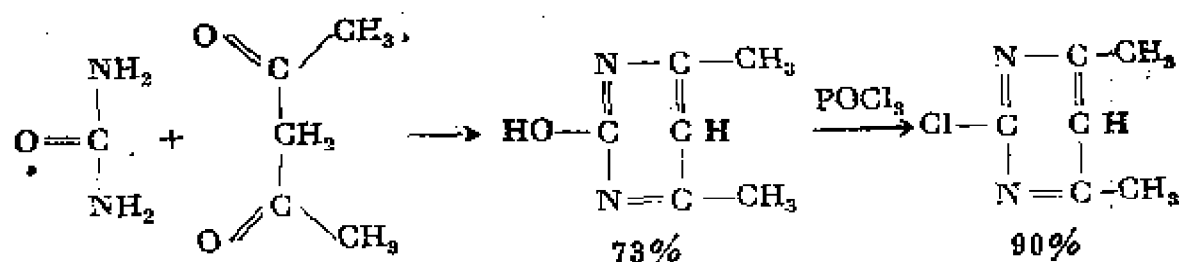
Matsukawa 又自 ASN 与“2-S-羟基嘧啶”作用得 ASD, 水解后得 SD。同法可制 SMD⁽¹⁶¹⁾。

关于中間原料“2-S-甲基嘧啶”及“2-氨基嘧啶”等可制取如下⁽¹⁵⁹⁾:



“2-氨基-4-甲基嘧啶”可由“乙酰乙酸”与“S-甲基硫脲”作用, 經相仿步驟而成。

“2-氨基-4, 6-二甲基嘧啶”則可由“脲”与“乙酰丙酮”作用, 經氯化而成。



性 質

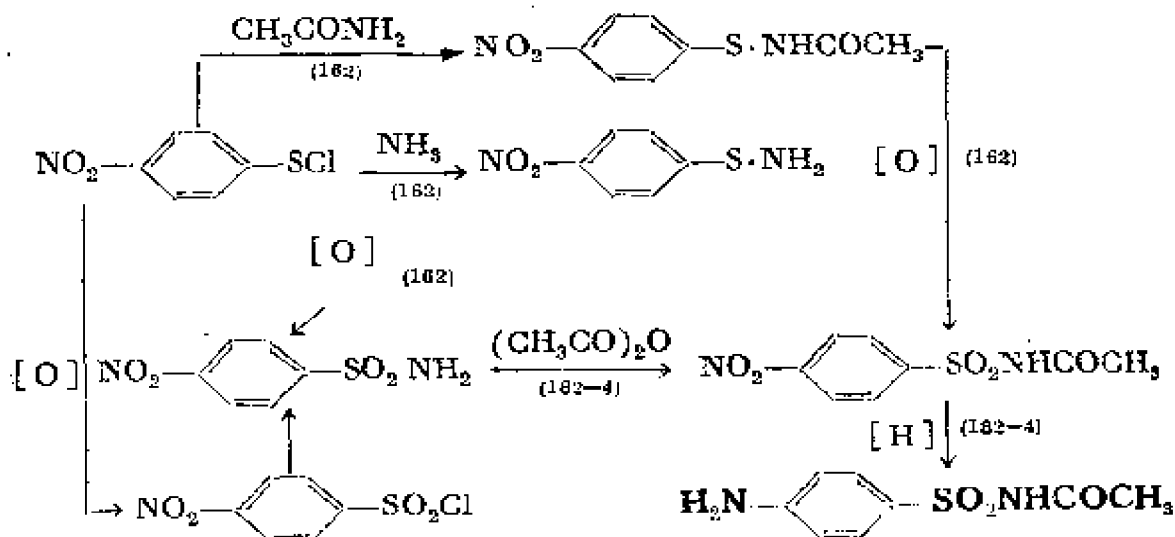
“磺胺嘧啶”为白色無臭結晶，易溶于稀矿酸及鹼液中，略溶于乙醇及丙酮中，熔点 $252-256^{\circ}\text{C}$ 。

“磺胺甲基嘧啶”为白色無臭而微有苦味之結晶，易溶于稀矿酸及鹼液中，略溶于丙酮及乙醇中，殆不溶于乙醚及氯仿中，熔点 $234-238^{\circ}\text{C}$ 。

“磺胺二甲嘧啶”为白色結晶，易溶于稀矿酸及鹼液中。熔点 197°C ($199-200^{\circ}\text{C}$)。

4. “磺酰醋酸” 化学名为“对-氨基磺酰乙胺”，简称 SA 其制法可分下列三种：

第一法 自“对硝基苯硫氯”制取。



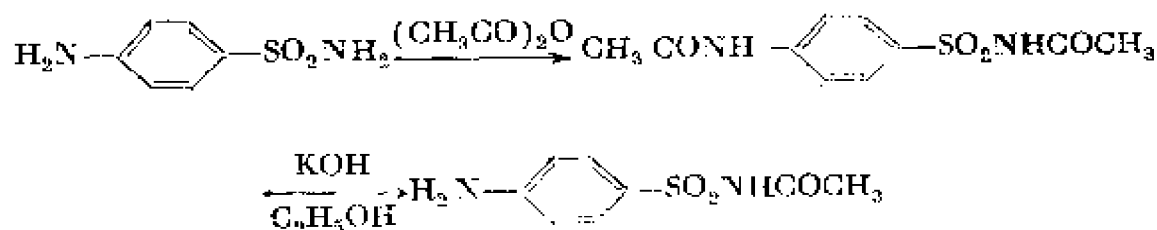
可由“对硝基苯硫氯”和“乙酰苯胺”作用得“对硝基苯硫乙胺”；氧化成“对硝基苯磺酰乙胺”；还原得 SA⁽¹⁶²⁾。

亦可由“对硝基苯硫氯”先和氨作用；再經氧化成“对硝基苯磺酰胺”⁽¹⁶²⁾，(亦可由 NSC 与氨水作用制取)由此經乙酰作用及还原作用而成⁽¹⁶²⁻⁴⁾。*

第二法 自“氨苯磺胺”(SN)制取。

將“氨苯磺胺”与醋酐或醋酐和醋酸混合物加热作用，得“N¹, N⁴-二乙酰磺胺”；經鹼液进行部分水解，得“N¹, N⁴-二乙酰磺胺”、“磺酰醋酸”及“氨苯磺胺”三者混合物，三者生成之比例，依鹼液濃度，用量，加热時間以及加热温度而定，操作条件較难控制，产率較低⁽¹⁶⁵⁻⁷⁾。黃氏⁽¹⁶⁸⁾用 10 % 乙醇氫氧化鉀液，將二乙酰化物进行水

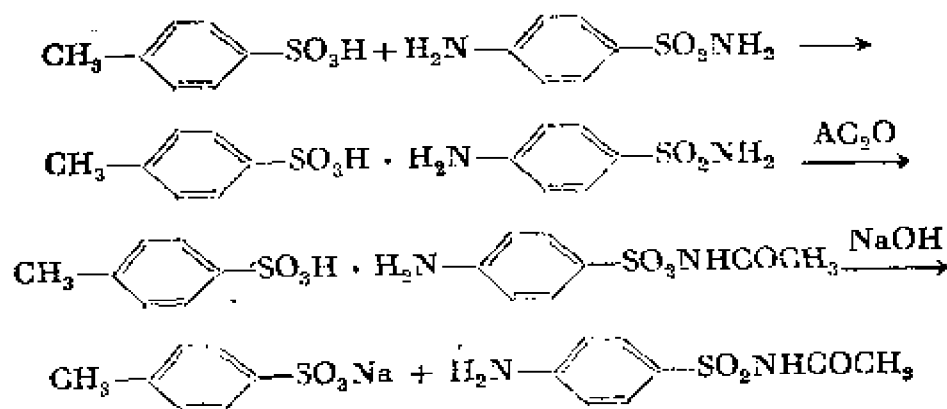
解, 則产物純度甚高, 产率达 72%。苏联專利⁽¹⁶⁹⁾亦有相仿記載。



日本專利⁽¹⁷⁰⁾曾將“乙酰磺胺”(ASN)溶在等分子量 10% 氫氧化鈉中, 在 45—50°C, 相間滴加醋酐及氫氧化鈉 (25%), 最后和濃氫氧化鈉溶液在 70—75°C 溫熱, 得 SA。产率並不見改善。

1944 年 Braz⁽¹⁷¹⁾ 申稱, 苏联曾用甲酸与苯胺作用得“甲酰苯胺”; ($\text{HCONHC}_6\text{H}_5$) 与氯磺酸作用, 得“对甲酰氨基苯磺酰氯” ($p\text{-HCONHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$) (产率 83—84%, 純品熔点 154—155°C); 由此和氨水作用得“甲酰磺胺” ($p\text{-HCONH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$) (产率 80—3%, 純品熔点 165—166°C); 和醋酐作用, 成“对甲酰氨基苯磺酰乙胺” ($p\text{-HCONHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$), (产率 96%, 純品熔点 248—249°C); 最后經乙醇氫氧化鈉加热作用, 得 SA (产率 50%)。

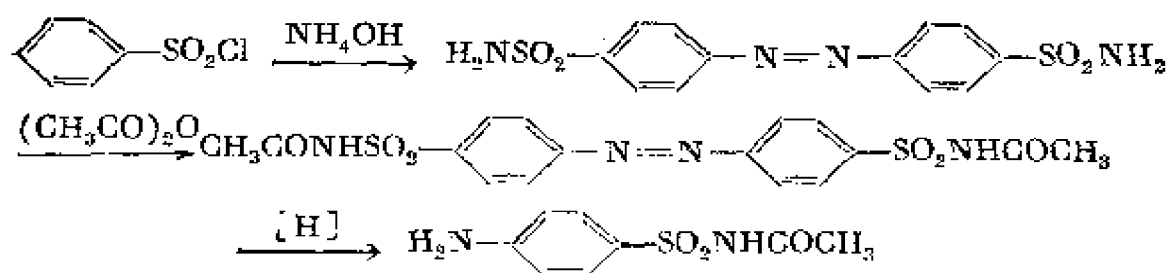
1949 年, 日專利稱由 SN 經下列步驟而成:



第三法 自“偶氮苯”制取

由“偶氮苯”和氯磺酸得“对偶氮苯磺酰氯”, 經氫氧化鈉作用得“对-偶氮苯磺酰胺”⁽¹⁷²⁾ (熔点 250°C); 和醋酐作用得乙酰化物 (熔点 270—271°C, 273°C⁽¹⁷²⁾); 經在碳酸氫鈉溶液中由 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 还原得 SA, 产率 89.5%。亦可由接触还原制取, 产率稍低⁽¹⁷³⁾。





其他：日專利將 SN (172g) 用硫酸及氯磺酸處理後，再與冰醋酸作用得 SA (180g) (173a)。

性 質

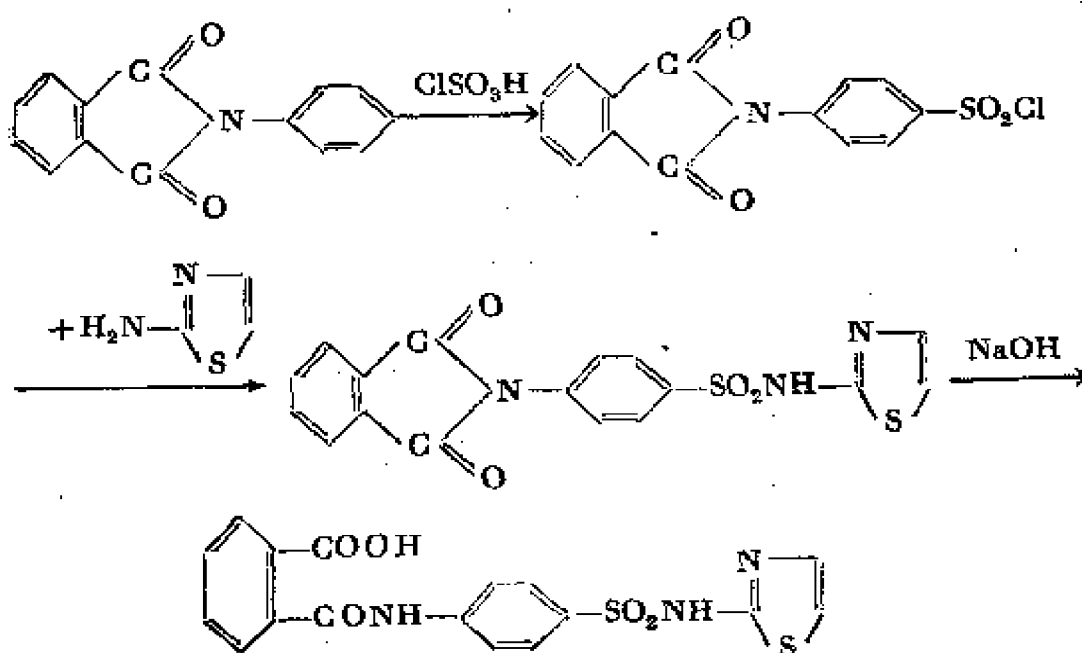
“磺酰醋胺”可用水或乙醇重結晶，熔點 180—181°C，為白色結晶，易溶于礦酸及鹼液中，不溶于乙醚中。

5. “琥珀酰磺胺噻唑” 化學名為“2-(N⁴-β-羧基丙酰氨基苯磺酰氨基)噻唑”，簡稱 **SuST**。

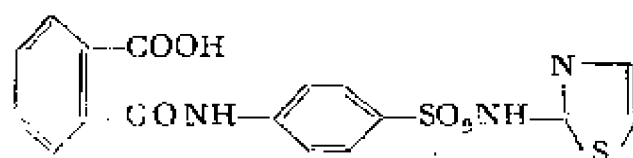
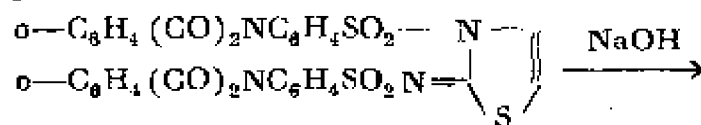
“羧苯甲酰磺胺噻唑” 化學名為“2-(N⁴-羧基苯甲酰氨基苯磺酰氨基)噻唑”，簡稱 **PhST**。

二者制法相仿，可分下列二種。

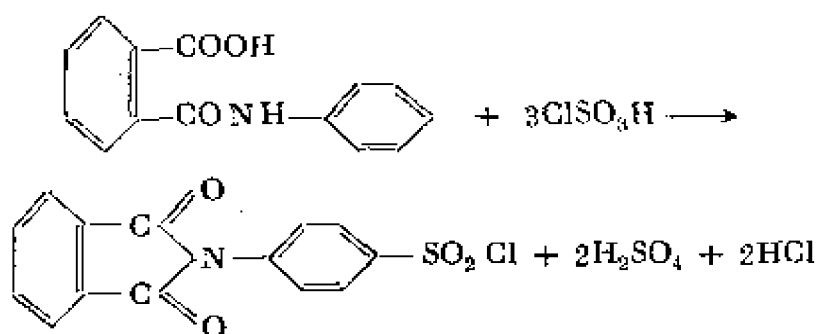
第一法 由“磷苯二甲酰苯胺”和氯磺酸反應成“對(磷苯二甲酰亞氨基)苯磺酰氯”(熔點 239—240°C) (174—178)；與“2-氨基噻唑”在丙酮及吡啶中結合成“2(磷苯二甲酰亞氨基苯磺酰氨基)噻唑”(熔點 269—269.5°C)；經鹼液處理成 **PhST** (174) (176)。其反應步驟如下：



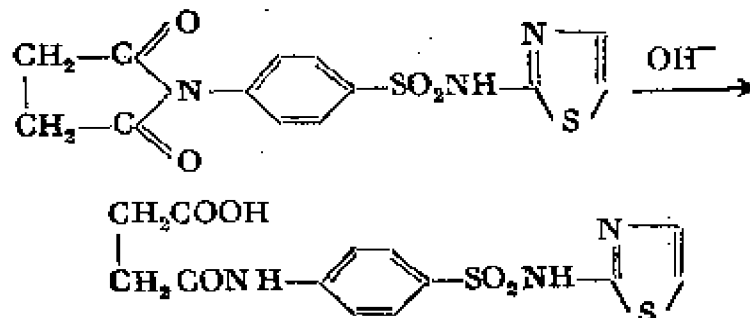
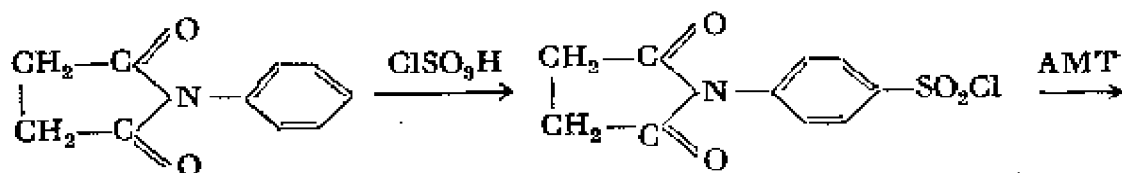
如將“2-氨基噻唑”和“对(磷苯二甲酰亞氨基)苯磺酰氯”在丙酮及碳酸氫鈉中作用,得其双替代产物,經鹼液处理亦得 PhST (177) (178)。



“磷羧基苯甲酰苯胺”与“氯磺酸”在低温时不起作用,須在 100°C 进行,所得产物亦为“对(磷苯二甲酰亞胺基)苯磺酰氯” (176)。



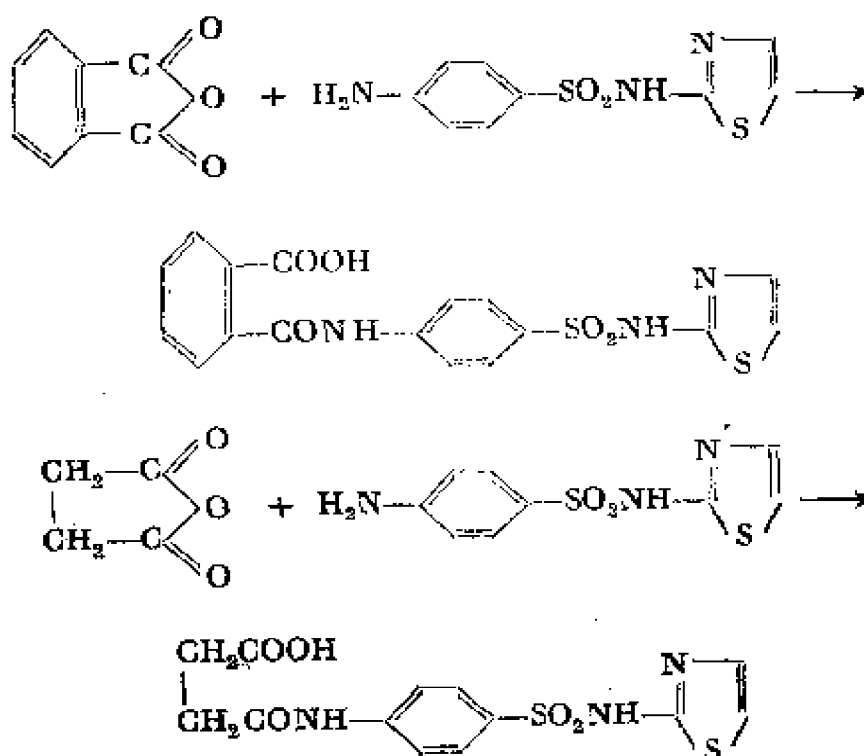
用同法可制取 SuST, 即由“琥珀酰苯胺”(熔点 $156-158^{\circ}\text{C}$) (179) 和氯磺酸作用得“对-(琥珀酰亞胺)苯磺酰氯”(熔点 $197.5-198.5^{\circ}\text{C}$ 产率 48%) (179) (180); 在吡啶中和 1 分子“2-氨基噻唑”; 或在溶剂中, 和 2 分子“2-氨基噻唑”作用, 均得“2-(琥珀酰亞胺苯磺酰胺)噻唑”(熔点 $269-271^{\circ}\text{C}$); 經稀鹼液处理, 成 SuST (180-182)。



在上述反应中，常有副产物生成^{(178) (182)}，因此产率较低。

第二法 將“磷苯二甲酐”和 ST 直接加热共熔⁽¹⁸³⁾；或將二者在各种溶剂，如乙醇，丙酮，甘油 或冰醋酸 中作用^{(183-185) (185a) (189a)}；甚至可在水中或稀鹽酸中作用，均可制得 PhST^{(183) (186) (187) (206)}。在冰醋酸中，可用等分子“磷苯二甲酐”和 ST 作用，产率达 94%。在丙酮中产率亦高，惟“磷苯二甲酐”需用过量，二者所用溶剂的純度，对于产品产率影响甚大，需予注意。用乙醇为溶剂，並不合算。在水中或稀鹽酸中作用，可省却溶剂，惟“磷苯二甲酐”更需过量，当注意“磷苯二甲酸”的回收⁽¹⁸³⁾。

同法可制 SuST^{(182) (184-189) (205)}。



国内药厂^(189a)对于 SuST 及 PhST 有甚多改进。为簡便起见，多採用第二法，在各种不同条件下进行，产率均高，目前所成問題厥为原料琥珀酸的供应。

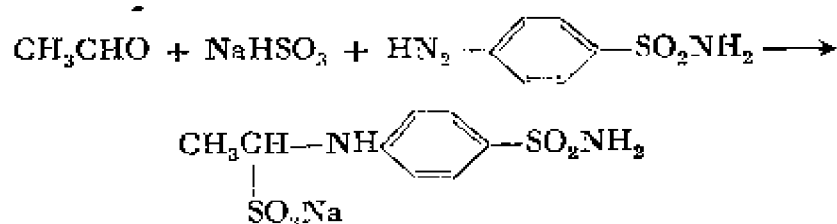
性質 PhST 为無臭略有苦味的白色粉末，微溶于乙醇中，殆不溶于乙醚、氯仿及水中，易溶于鹼液中。熔点在 244—250°C 时發黑，至 272—277°C 熔化（分解）。

SuST 为無臭白色結晶粉末，常含 1 分子結晶水，不溶于氯

仿及乙醚,微溶于乙醇及丙酮中,溶于鹼液中。本品 1g 能溶于 4800ml 水中。熔点 186°C。

6. “水溶性磺酰胺” 学名为“对氨基苯磺酰胺-N⁴-乙烷磺酸钠”(Sodium N⁴-ethyl-sulfonate of sulfanilamide), (简称 SSN)。

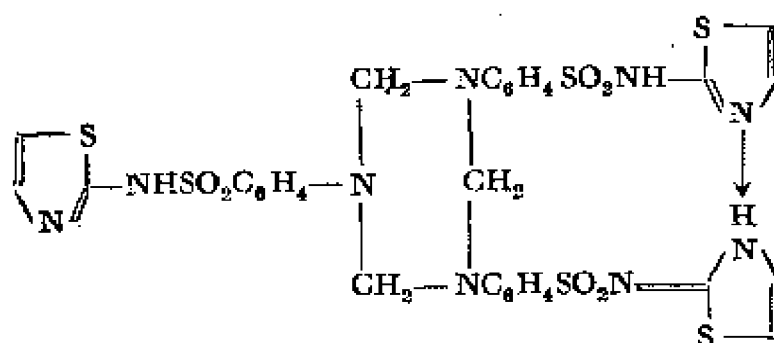
本品可从新鲜制成之亚硫酸氢钠溶液中,通入乙醛,再加“对氨基苯磺酰胺”加热作用而得^{(190) (191)}。



7. “Sulfa 6237”

将三分子“磺胺噻唑”及三分子甲醛,在乙醇中或 N-鹽酸中作用而得。熔点为 266°C (276—280°C)^{(192) (193)}。

其结构式据 Nabkarny 等⁽¹⁹⁴⁾ 之証明或如下式:



第五节 治疗原理解释

磺胺类药物究以何故能有灭菌的功效,迄今尚無十分满意的答复。惟关于“对氨基苯甲酸”(p-aminobenzoic acid) (简称 PABA) 与磺胺类药物有对抗抑制的作用,已引起很大注意。在研究此一问题之前,应先注意下列事实。

(1) 磺胺类药物对于病菌,仅能阻其生长,渐趋灭亡,而不能直接杀灭。如一病菌已为磺胺类药物阻止生长而停止活动,倘再培养液,则见病菌又形继续生长。此一事实,即足証明。

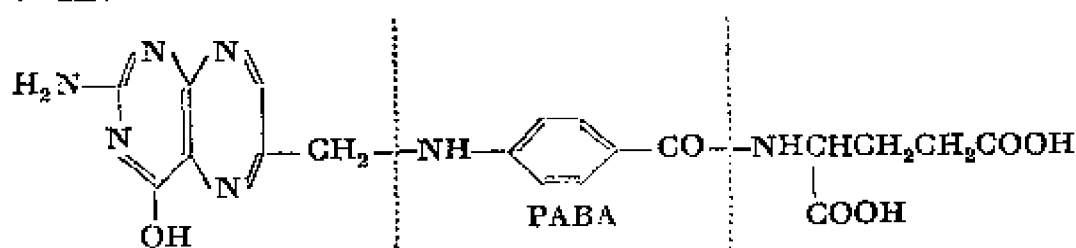
(2) 数种化合物对于磺胺类药物具有反抗抑制的作用,其中

最著者为“对氨基苯甲酸”(PABA)。细菌的生长活动,如已为磺胺类药物所阻止,倘再加少量 PABA,则见细菌再行活动,磺胺类药物对之,竟无功效。

(3) 经学者研究,发现 PABA ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$) 对于结构相仿之化合物如 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHR}$, $\text{O}_3\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ 等,均有反抑制作用,而对于异构之化合物均无作用。

由上述事实, Woods and Hildes^{(195) (196)} 曾加推论,以解释磺胺类药物之功能,彼等以为 PABA 实为细菌的必需代谢物 (essential metabolite)。磺胺类药物与 PABA 结构相仿,故能互相争夺特殊酵素,使细菌不能利用 PABA 以进行正常新陈代谢。反之,过量 PABA 使磺胺类药物不易攫取特殊酵素,后者之抗菌作用遂受其抑制,故磺胺类药物与 PABA 互相对抗之关系,全视数量之多寡而定胜败。

更据研究⁽¹⁹⁷⁾, PABA 为构成叶酸之必要部分,而叶酸乃某些细菌生长所必需。



上述二化合物的互挤抑制现象,实例甚多,如 biotin 为某种细菌生长必需,而环己烷类似物 (cyclohexane analogs) 均有抗灭此种细菌的功效,其理亦同。

以上原理,虽可说明一般磺胺类药物的治疗现象,同时关于以前“结构与功效的关系”一节亦可稍得解释,惟其治疗功效何以有异,殊难说明。又功效大小如何可以事前预加测求,更非易事。Bell and Roblin⁽¹⁹⁸⁾ 因此更建议以下理论以为解释。彼等以为磺胺类药物治疗基本原理既由于其结构式与 PABA 相仿,因而引起互争酵素作用,已如上述。则当磺胺类药物中 SO_2 基显示较负性 (more negative) 与 PABA 中之 $\text{C}=\text{O}$ 更形相似,则其功效更应

显著。磺胺类药物中之 SO_2 基负性的强弱, 与其 N^1 上替代根的性质有关, 而更可由其酸游离常数 (acid dissociation constant) 而决定。是以根据其酸游离常数的大小, 即可预测该项药物有否功效。彼等曾取磺胺类药物数十种, 测求酸游离常数, 而后比较其功效, 凡酸游离常数 (p^{ka}) 在 6—7 间的磺胺类药物, 常具最显著的功效 (如“磺胺嘧啶”之 p^{ka} 为 6.48)。 p^{ka} 太大或较低, 则效力均差。与事实虽大半相符, 惟究否确实, 尚需作进一步之研究。

参 考 文 献

- (1) Northop, Chem. Review 27, 86 (1941).
- (1a) Limage, J. Univ. Bambas Sec. A. 21 (3) 42—6 (1952) [C. A. 48, 11380 (1954)].
- (1b) Quan, J. A. Ph. A. 43 (6) 321, 326 (1954).
- (2) Schreus, Deut. Med. Wochschr. 69, 73 (1930).
- (2a) 張士善摘譯自苏联“医药工業” 4.1 (1955) [药學通报 1955 年 9 月号 417 頁].
- (3) Bhatnagar 等, Nature 161, 395 (1948).
- (4) Sprague & Kissinger, J. A. C. S. 63, 578 (1941).
- (5) Ganapathi, Proc. Indian Acad. Sci. 11A, 298—311 (1940) [C. A. 34, 6243 (1940)].
- (6) 法專利 972,920 (1951) [C. A. 47, 12425 (1953)]; 英專利 578,004 (1946) [C. A. 41, 1704 (1947)].
- (7) 薩本鉄等, 中国化学会誌 15 卷 1 期 87—97 頁 (1947 年)。
- (8) Fosbinder, J. A. C. S. 61, 2032 (1939).
- (9) Takahashi 及 Nishigak, 日本药學雜誌 69, 416—7 (1949) [赵汝調节譯, 药學通报 1 卷 4 期第 153 頁 (1953 年)].
- (10) Smiles 及 Stewart, Org. Syn. Coll. Vol. I. p.8.
- (11) Pence 及 Winter, J. A. C. S. 61, 2977 (1939).
- (11a) Haak 及 Jakob, 德專利 752,572 (1954) [C. A. 48, 12804 (1954)].
- (11b) 日專利 275 (’54) [C. A. 49, 11009 (1955)].
- (12) Wander, 何專利 124,141 (1940) [C. A. 34, 7543 (1940)].
- (13) Galat, Ind. End. Chem. 36, 192 (1944); Travagli, Ann. Chim. farm. 148—54 (1940) [C. A. 37, 1998 (1943)].
- (14) Traumann, Ann. 249, 31 (1888).
- (15) 美專利 2,242,239 (1941) [Northey, The sulfonamides and allied compounds (1949)].

- (16) 谷山兵三等, 日本药學雜誌 74, 210—11 (1954).
- (17) Deliwala, Proc. Indian Acad. Sci. 18A, 360—3 (1943) [C. A. 38, 4573 (1944)].
- (18) Takeuchi, 日專利 175,578 (1948) [C. A. 45, 178 (1951)].
- (19) Takeuchi, 日專利 177,091 (1948) [C. A. 45, 7592 (1951)].
- (20) 澳專利 172,609 (1952) [C. A. 47, 3877 (1953)].
- (21) 美專利 2,592,859; 2,592,860 (1952) [C. A. 47, 4368 (1953)].
- (22) Angyol 等, Austrian J. Sci Research A5, 368—73 (1952) [C. A. 47, 4877 (1953)].
- (23) Ohta, 日本药學雜誌 67, 196—8 (1947) [C. A. 45, 9532 (1951)].
- (24) 瑞士專利 229,080 (1943) [C. A. 43, 3457 (1949)].
- (25) 丹麦專利 67,896 (1948) [C. A. 43, 3458 (1949)].
- (26) 印度專利 39,684 (1949) [C. A. 44, 8371 (1950)].
- (27) 日專利 180,866 (1949) [C. A. 46, 7588 (1952)].
- (28) Leitch, Can. J. Research 23B, 139—57 (1947) [C. A. 40, 556 (1946)].
- (29) 日專利 6163 ('51) [C. A. 47, 10004 (1953)].
- (30) Okeda, 日專利 2414 ('51) [C. A. 47, 5440 (1953)].
- (31) Tsukamoto, 日專利 3625 ('52) [C. A. 48, 4584 (1954)]; 日專利 4624 ('53) [C. A. 49, 6998 (1955)].
- (32) 瑞士專利 230,069 (1943) [C. A. 43, 3034 (1949)].
- (33) 日專利 177,688 (1949) [C. A. 45, 7592—7593 (1951)].
- (34) Barber, J. C. S. 101 (1943).
- (35) Wojohn 及 Wuckel, Pharm. Zentralhall 87, 97—102 (1948) [C. A. 44, 7258 (1950)].
- (36) Vries 及 Zuidhof, Rec. trav. chim. 70, 696 (1951) [C. A. 46, 8625 (1952)].
- (37) Raman, J. Indian Chem. Soc. 30, 539 (1953).
- (38) 瑞士專利 229,079 (1944) [C. A. 43, 3457 (1949)].
- (38a) Pearl, J. org. chem. 10, 205 (1945).
- (39) 瑞士專利 222,732 (1942) [C. A. 43, 1437 (1949)].
- (40) 美專利 2,476,655 (1949) [C. A. 43, 8399 (1949)].
- (41) Morren 及 Lehmann, J. Pharm. Belg. 1, 127—8 (1942) [C. A. 38, 3263 (1944)].
- (42) 瑞士專利 210,789 (1940) [C. A. 35, 5516 (1941)].
- (43) 瑞士專利 210,429 (1940) [C. A. 35, 5514 (1941)]; 瑞士專利 229,082 (1944) [C. A. 43, 3457 (1949)].

- (43a) 荷蘭專利 57,249 [Kaufmann, *Arzneimittel Synthese* p. 716 (1953)].
- (43b) 徐百匯, 藥學通報 1955 年 1 月号 30 頁.
- (44) 宋鴻鏞, 醫藥學 1 卷 4 期 35 頁 (1947 年).
- (45) Marshall 等, *Bull. John Hopkins Hosp.* 67, 163—88 (1940).
- (46) Odo, *J. C. S. Japan* 63, 1670—7 (1942) [C. A. 41, 3763 (1947)].
- (47) 瑞士專利 231,667 (1944) [C. A. 43, 3457 (1949)].
- (48) 藤本鉄等, 中國化學會誌 15, 138 (1947).
- (49) 日專利 179,159 (1949) [C. A. 46, 9599 (1952)].
- (50) 美專利 2,508,929 (1950) [C. A. 44, 7876 (1950)].
- (51) 美專利 2,233,569 (1941) [C. A. 35, 3650 (1941)].
- (52) 日專利 178,965 (1949) [C. A. 46, 1040 (1952)].
- (53) 日專利 179,569 (1949) [C. A. 46, 1589 (1952)]; 日專利 5277 ('52) [C. A. 48, 8823 (1954)].
- (54) Birtwell, *J. C. S.* 491 (1946).
- (55) 美專利 2,416,995 (1947) [C. A. 41, 3817 (1947)].
- (56) 英專利 576,222 (1946) [C. A. 42, 1606 (1948)].
- (57) 英專利 601,746 (1948) [C. A. 42, 7791 (1948)].
- (58) 瑞士專利 240,580 (1946) [C. A. 43, 7965 (1949)].
- (59) 瑞士專利 236,130 (1945) [C. A. 43, 7043 (1949)].
- (60) 日專利 2375 ('50) [C. A. 47, 2772 (1953)].
- (61) 日專利 19 ('51) [C. A. 47, 3344 (1953)].
- (62) 日專利 2835 ('50) [C. A. 47, 2773 (1953)].
- (63) Winnek, *J. A. C. S.* 64, 1682—5 (1942).
- (64) 美專利 2,390,411 (1946) [C. A. 40, 1881 (1946)].
- (65) Leitch, *Can. J. Research* 23B, 139—57 (1945) [C. A. 40, 556 (1946)].
- (66) 美專利 2,380,006 (1945) [C. A. 39, 5410 (1945)].
- (67) 英專利 563,766 (1944) [C. A. 40, 2941 (1946)].
- (68) 丹麥專利 62,377 (1944) [C. A. 40, 4395 (1946)].
- (69) Leitch, *Can. J. Research* 25B, 14—19 (1947) [C. A. 41, 3069 (1947)].
- (70) 德專利 805,515 (1951) [C. A. 47, 1188 (1953)].
- (71) 美專利 2,463,793 (1949) [C. A. 43, 4298 (1949)].
- (71a) Sugido 等, 日專利 4326 ('52) [C. A. 48, 5215 (1954)].
- (72) 美專利 2,259,721 [C. A. 36, 911 (1942)].
- (73) 英專利 551,122 (1943) [C. A. 38, 1888 (1944)].
- (74) Baker 及 Mold, *Rec. trav. chim.* 66, 335—47 (1947) [C. A. 42, 533 (1948)].

- (75) 日專利 179,200 (1949) [C. A. 46, 1589 (1952)].
- (76) 日專利 3422 ('52) [C. A. 48, 4584 (1954)].
- (77) 美專利 2,218,490 [C. A. 35, 1185 (1941)].
- (78) 瑞士專利 222,735 (1942) [C. A. 43, 1438 (1949)].
- (79) Buttle 等, Biochem. J. 32, 1101 (1938).
- (80) 英專利 551,524 (1943) [C. A. 38, 2346 (1944)].
- (81) 瑞士專利 229,792 (1944) [C. A. 43, 3035 (1949)].
- (81a) 日專利 170010, 日本化學特許總覽 1945—1947 下冊第 2036 頁.
- (82) Yang 及 Ro, 台灣藥學雜誌 4, 29—31 (1952) [C. A. 48, 3919 (1954)].
- (83) 瑞士專利 227,226 (1943) [C. A. 43, 3035 (1949)].
- (84) 美專利 2,377,485 (1945) [C. A. 40, 361 (1946)].
- (85) Protiva, Chem. Listy. 40, 291—3 (1946) [C. A. 45, 5121 (1951)].
- (86) 英專利 586,175 (1947) [C. A. 41, 6898 (1947)].
- (87) 英專利 595,235 (1947) [C. A. 42, 3432 (1948)].
- (88) 瑞典專利 119,350 (1947) [C. A. 42, 3779 (1948)].
- (89) 美專利 2,359,912 (1944); 英專利 556,425 [C. A. 39, 3125 (1945)].
- (90) Stanek 及 Vystreil, Chem. Listy. 40, 289—90 (1946) [C. A. 45, 5121 (1951)].
- (91) 法專利 918,751 [Kaufmann, Arzneimittel Synthese p. 726 (1953)];
美專利 2,359,363 (1944) [C. A. 39, 713 (1945)].
- (92) Roblin 等, J. A. C. S. 62, 1999, 2002 (1940).
- (93) Caldwell 等, J. A. C. S. 63, 2188—2190 (1941).
- (94) Sprague 等, J. A. C. S. 63, 3028 (1941).
- (95) Backer 及 Grevenstuk, Rec. trav. chim. 61, 291—8 (1942)
[Northey, the sulfonamides and allied compounds (1949)].
- (96) Jensen 等, Dansk. Tids. Farm. 16, 141—53 (1942) [C. A. 38, 3263 (1944)].
- (97) 美專利 2,407,966 (1946) [C. A. 41, 1703 (1947)].
- (98) 美專利 2,430,439 (1947) [C. A. 42, 2282 (1948)].
- (99) 瑞士專利 230,861 [C. A. 43, 3035 (1949)].
- (100) 日專利 181,222 (1949) [C. A. 46, 9600 (1952)].
- (101) 日專利 4018 ('51) [C. A. 47, 9358 (1953)].
- (102) 日專利 1815 ('50) [C. A. 47, 1738 (1953)].
- (103) 瑞士專利 231,191; 231,193; 231,195 (1944) [C. A. 43, 4297 (1949)].
- (104) Price, J. Org. Chem. 10, 327—32 (1945).

- (105) 美專利 2,429,184 (1947) [C. A. 42, 925 (1948)].
- (106) 日專利 179,906 (1949) [C. A. 46, 9600 (1952)].
- (107) 日專利 3622 ('50) [C. A. 47, 3344 (1953)].
- (108) 瑞士專利 222,733; 222,734 [C. A. 43, 1438 (1949)].
- (109) Traube, Ber. 26, 2553 (1893); Micheal, J. Pr. [2] 49, 35—39 (1894).
- (109a) 日專利 1349 ('51); 2318 ('51); 2722 ('51) [C. A. 47, 4920 (1953)]; 美專利 2,242,079 [C. A. 35, 5136 (1941)]; gabriel, Ber. 32, 2925 (1899).
- (110) Büttner, Ber. 36, 2229 (1903).
- (111) 英專利 577,119 (1946) [C. A. 42, 3783 (1948)].
- (112) 日專利 28 ('51) [C. A. 47, 3886 (1953)].
- (113) Ishikawa 等, 日本藥學雜誌 70, 140—1 (1950) [C. A. 44, 5887 (1950)].
- (114) Northey, Ind. End. Chem. 35, 829 (1943).
- (115) 瑞士專利 125,183 (1949) [C. A. 44, 1547 (1950)].
- (115a) 日專利 3825 ('53) [C. A. 48, 8828 (1954)].
- (116) Ishikawa 等, 日本藥學雜誌 71, 80—1 (1951) [C. A. 45, 8536 (1951)].
- (117) Price 等, J. A. C. S. 67, 207 (1945).
- (118) 美專利 2,375,735 (1945) [C. A. 39, 4633 (1945)].
- (119) 山田俊一, 日本藥學雜誌 71, 1363 (1951) [C. A. 46, 8034 (1952)].
- (120) 日專利 4729 ('52) [C. A. 47, 11261 (1953)]; 日專利 4076 ('53) [C. A. 49, 1824 (1955)].
- (121) 顧翼东, 化学世界 7 卷 1 期 1—6 頁 (1952 年).
- (122) Pingert, Org. Syn. 25, 1 (1945).
- (123) Simpson, J. A. C. S. 71, 754 (1949).
- (124) Fischer, Ber. 20, 3389 (1887).
- (125) Fischer, Ber. 30, 3056 (1897).
- (126) Claisen, Ber. 36, 3670 (1903).
- (127) Adkin & Hartung, Org. Syn. Coll. Vol. 1, p. 15.
- (128) 山田俊一等, 日本藥學雜誌 71, 1360—2 (1951).
- (129) Benary, Ber. 63, 2601 (1930) [Northey, The Sulfonamides & allied Compounds (1949)].
- (130) 日專利 2883 ('50) [C. A. 47, 2778 (1953)].
- (131) Tsuda 及 Ogawa, 日本藥學雜誌 70, 73—6 (1950).
- (132) Combes 及 Combes, Bull. Soc. Chim. [3] 7, 791 (1900).

- (133) Adkins 及 Rainey, Org. Syn. 20, 7.
- (134) 苏联專利 69945 (1947) [C. A. 44, 2042 (1950)].
- (134a) Scholz 及 Smith, 美專利 2,660,579 (1953) [C. A. 48, 12184 (1954)].
- (135) 瑞士專利 236,173 (1945) [C. A. 43, 7964 (1949)].
- (136) 瑞士專利 226,118; 233,766 [C. A. 43, 7963, 7964 (1949)].
- (137) 瑞士專利 233,767 (1944); 234,975 (1945) [C. A. 43, 7964 (1949)];
瑞士專利 242,350 (1946) [C. A. 43, 7962 (1949)].
- (137a) 日專利 1417, 1418 ('52) [C. A. 48, 2098 (1954)].
- (138) 英專利 566,571 (1945) [C. A. 41, 993 (1947)].
- (139) 英專利 569,140 (1945) [C. A. 41, 5148 (1947)].
- (139a) Yamada 日專利 4335 ('53) [C. A. 49, 4730 (1955)].
- (140) 英專利 609,094 (1948) [C. A. 44, 4501 (1950)].
- (141) 英專利 609,571 (1948) [C. A. 43, 2637 (1949)]; 美專利 2,497,163 (1950) [C. A. 44, 5908 (1950)].
- (142) 日專利 7129 ('51) [C. A. 48, 719 (1954)].
- (143) 瑞士專利 233,768 (1944) [C. A. 43, 7964 (1949)].
- (144) Yamada 日本藥學雜誌 71, 1349—55 (1951) [C. A. 46, 8033 (1952)].
- (145) Hata 等, 日本藥學雜誌 69, 477—9 (1949) [C. A. 44, 3455 (1950)].
- (146) 日專利 29 ('51) [C. A. 47, 3877 (1953)].
- (147) 美專利 2,488,081 (1949) [C. A. 44, 2556 (1950)].
- (147a) Chipman, 美專利 2,688,015 (1954) [C. A. 49, 11726 (1955)].
- (148) Sugasawa, 日本藥學雜誌 69, 82—5 (1949) [C. A. 44, 3455 (1950)].
- (149) Sugasawa, 日專利 177,822 (1949) [C. A. 46, 1589 (1952)].
- (149a) Yamada 等, 日專利 4334 ('53) [C. A. 49, 4729 (1955)].
- (150) 瑞士專利 239,169 (1945) [C. A. 43, 7964 (1949)].
- (151) 瑞士專利 239,699 (1948) [C. A. 43, 7965 (1949)].
- (152) 瑞士專利 234,975 (1945) [C. A. 43, 7964 (1949)].
- (153) 美專利 2,435,002 (1948) [C. A. 42, 4203 (1948)].
- (154) Rose 及 Swain, J. C. S. 689 (1945).
- (155) 美專利 2,521,096 (1950) [C. A. 45, 2504 (1951)].
- (156) 美專利 2,521,097 (1950) [C. A. 45, 2504 (1951)].
- (157) 瑞士專利 237,508 (1945) [C. A. 43, 7042 (1949)].
- (158) 瑞士專利 240,584 (1946) [C. A. 43, 7963 (1949)].
- (159) Matsukawa, 日本藥學雜誌 69, 489—91, 491—3 (1949) [C. A. 44, 3456 (1950)].

- (160) Matsukawa, 日本薬学杂志 70, 283—6 (1950).
- (161) Matsukawa, 日本薬学杂志 69, 27—33 (1949) [C. A. 44, 3453 (1950)].
- (162) 美专利 2,476,655 (1949) [C. A. 43, 8400 (1949)].
- (163) Jensen, Dansk. Tid. Farm. 14, 129—33 (1940) [C. A. 35, 3897 (1941)].
- (164) 瑞士专利 228,338 (1943) [C. A. 43, 3458 (1949)].
- (165) Crossley, J. A. C. S. 61, 2950 (1939).
- (166) 日专利 175,472 (1948) [C. A. 44, 8371 (1950)].
- (167) 美专利 2,456,051 (1948) [C. A. 43, 3846 (1949)].
- (168) 黄鸣龙等, 中国化学会志 9, 61—5 (1942).
- (169) 苏联专利 66,599 (1946) [C. A. 41, 2082 (1947)].
- (170) 日专利 178,742 (1949) [C. A. 46, 530 (1952)].
- (171) Braz, ЖПХ 17, 502 (1944) [C. A. 41, 2082 (1947)].
- (172) 黄鸣龙等, 中国化学会志 9, 57 (1942).
- (173) 日专利 154,151 (1942) [C. A. 43, 3846 (1949)].
- (173a) Sekiya, 日专利 829 ('54) [C. A. 49, 11009 (1955)].
- (174) 英专利 605,548 (1948) [C. A. 43, 1060 (1949)].
- (175) Borisov, ЖПХ 18, 612 (1945) [C. A. 40, 6365 (1946)].
- (176) Picard 等, J. C. S. 821—3 (1948).
- (177) 日专利 176,976 (1948) [C. A. 45, 6659 (1951)].
- (178) Aoki, J. Soc. Org. Syn. Chem. Japan 7, 18—20 (1949) [C. A. 44, 6867 (1950)].
- (179) Adams, J. A. C. S. 61, 2346 (1939).
- (180) Picard 等, J. C. S. 751—3 (1946).
- (181) 英专利 578,004 (1946) [C. A. 41, 1704 (1947)].
- (182) Moore 及 Miller, J. A. C. S. 64, 1572—6 (1942).
- (183) 宋鴻鏞等, 医药学, 复刊版 1 卷 6 期 45 頁 (1947 年).
- (183a) 日专利 179,568 (1949) [C. A. 46, 1589 (1952)].
- (184) 英专利 601,624 (1948) [C. A. 42, 7793 (1948)].
- (185) 美专利 2,391,853 (1945) [C. A. 40, 1881 (1946)].
- (185a) Kobayashi, 日专利 276 ('54) [C. A. 49, 11020 (1955)].
- (186) 美专利 2,576,825 (1951) [C. A. 46, 6151 (1952)].
- (187) 瑞士专利 242,247 (1946) [C. A. 43, 7961 (1949)].
- (188) Phillips, Chem. & Ind. 247 (1945).
- (189) 宋鴻鏞, 医药学, 复刊版 1 卷 5 期 41 頁 (1947 年); 科学 29 卷 7 期 211 頁 (1947 年).

- (189a) 馮觀沅, 藥學通報 1955 年 8 月号 第 368 頁.
- (190) Green 及 Coplains, Chem. & Ind. 793—4 (1940).
- (191) 宋鴻鵬, 醫藥學, 復刊版 1 卷 10 期 33 頁 (1947 年).
- (192) 美專利 2,512,102 (1950) [C. A. 44, 9124 (1950)].
- (193) Basu, J. Indian Chem. Soc. 26, 125—9 (1949) [C. A. 44, 1441 (1950)].
- (194) Nabkarny 等, Current Science (India) 18, 441—2 (1949) [C. A. 44, 6828 (1950)].
- (195) Woods, Brit. J. Expt. Path. 21, 74—90 (1940).
- (196) Fildes, Lancet I, 955—57 (1940).
- (197) Angier 等, Science 103, 667 (1946); J. A. C. S. 70, 14—27 (1948) [Gilman, Org. Chem. vol. III p. 444 (1953)].
- (198) Ball 及 Roblin, J. A. C. S. 64, 2905 (1942).
- (199) Jandrick Novak 等, 捷專利 83267 (1955) [C. A. 50, 7144 (1956)].
- (200) 金蘊華, 俞懋時, 中國藥學會論文報告 (1956 年).
- (201) 蘇聯醫學工業 2, 21—25 (1955) (樊中心摘譯, 藥學通報 1955 年 12 月号 563 頁).
- (202) Kozo Shirai, J. C. S. Japan Ind. Chem. Sect. 58, 343—5 (1955).
- (203) Tsukamoto, 日專利 6433 ('54) [C. A. 50, 7883 (1956)].
- (204) 英專利 731,020 (1955).
- (205) 華振聲, 藥學通報, 4 卷 12 期 537 頁 (1956 年).
- (206) 沈家祥, 周乙源, 齊福昌, 馬永生, 中國藥學會論文報告 (1956 年 7 月).
- (207) Б. Г. Ясницкий 等, Медицинская промышленность СССР 第 2 期, 34—36 頁 (1956 年) [樊中心譯, 化學世界 12 卷 1 期 44 頁 (1957 年)].
- (208) А. М. Гризоровский 等, Медицинская промышленность СССР 第 3 期 23—26 頁 (1955 年) [徐百匯譯, 化學世界 12 卷 2 期 95 頁 (1957 年)].
- (209) Tsukamoto 等, 日專利 8283, 8027 ('54) [C. A. 50, 13998 (1956)].

第四章 抗 生 素

第一节 抗生素的定义及其發展

抗生素, 根据最近定义, 即从生物中提出的有效制菌或杀菌藥物。此种生物常指微生物, 如細菌、放射菌或霉菌等而言。高等生物中亦有抗生素存在, 如此种抗生素对人体之毒性甚低, 即可用以治疗疾病。

細菌对抗学說系自 1877 年始。当时, Pasteur 及 Joubert 發現空气中某种微生物能阻抑炭疽桿菌的繁殖, 因而注意此种对抗作用, 或可利用以治疾病。此种微生物具有抗生作用, 从其中所得有效主成分, 即所謂抗生素。

1899 年 Emmerich and Loew 試用綠膿桿菌中的綠膿酶 (Pyocyanase) 以治疗炭疽及白喉。結果虽無多大临床价值, 惟为实际应用抗生素以治疗疾病之始。

此后抗生素即續有發現, 如 1913 年 Alsberg 及 Black 發現“青霉酸” (penicillic acid), 1924 年 Gratia 及 Dath 發現“白放線菌素” (actinomycetin) 等, 惟其医疗价值, 並不为人重視。

青霉菌能杀灭細菌, 实为 1871 年俄国学者 Манассеин 首先發現, Полотебнов 即曾利用此一性質治疗創伤。惜当时未予重視。至 1929 年 Alexander Fleming 再度發現“青霉素”, 並証明其在試管中对于革蘭氏陽性菌如葡萄球菌、鏈球菌、白喉桿菌等, 及革蘭氏陰性菌, 如淋球菌、腦膜炎双球菌, 均具强大消灭作用, 而对于动植物組織並無多大損害, Fleming 氏大为兴奋, 惜当时以限于人力物力, 未作进一步研究。

1939 年后, Dubos 更从土壤細菌中, 分出多种抗生素, 如“短桿菌酪胜” (tyrocidin) 及“短桿菌胜” (gramicidin) 等, 二者总称为“短桿菌素” (tyrothricin)。Dubos 曾將此等物質提煉精制, 获得純品, 公之于世。且經証明此种抗生素, 不仅在試管中有抗菌作用, 即在动物体内, 确亦能發揮抗菌功能。至此科学界对于抗生素开始認

識；因而引起 Florey 等之注意，乃与 Fleming 及 Chain 合作，重对“青霉素”繼續研究，因为“青霉素”抗菌效能固最合理想。終于提得純品，供应临床。

由于“青霉素”的成功，引起科学界兴趣。因此更多抗生素，源源而被發現。其中著者当首推“鏈霉素”(1944)。“鏈霉素”对于“青霉素”所不能奏效之“革蘭氏陰性菌”有抑阻效能，而对結核桿菌亦具强大抗菌作用，尤为特色。1947 年更有“氯霉素”及“金霉素”的發現。此二者对于“青霉素”与“鏈霉素”所不能控制的革蘭氏陰性腸胃道細菌，均有优良抗菌作用，而对立克次氏体与濾过性病毒所引起的疾病，尤非“青霉素”、“鏈霉素”所能与之比拟。“氯霉素”对于伤寒菌，更具特效。

此外更有“多粘菌素甲”(aerosporin) 对于早期百日咳有效，“苏联短桿菌胜”(gramicidin S) 及“桿菌胜”(bacitracin) 有效于創伤；“地霉素”(terramycin) 不仅对細菌疾患、立克次氏体及濾过性病毒有效，更能应用于原虫之治疗；“新霉素”(neomycin)、“紫霉素”(viomycin) 及“蛇麻酮”(lupulon) 对于結核桿菌，均具抗天功能，至若临床价值，正在研究中。

抗生素不仅具有抗菌性能，並且有一些抗生素也具有抗瘤的作用。近数年来，新發現較有希望的抗瘤抗生素有“抗瘤霉素”(Sarkomycin)，“嘌呤霉素”(puromycin) 及“重氮絲氨酸”(azaserine) 等。

抗生素發展迄今，为时尚暫，惟进步甚速，应用日广，其前途当未可限量。

第二节 抗生素的分类

抗生素已發現甚多，依其来源不同，可分类如下⁽¹⁾：

1. 無芽胞細菌类(non-sporeforming bacteria) 主要为革蘭氏陰性桿菌，常产于水中、泥土或植物上，此等細菌，非为动物的病原，而常为植物的病原。

所得的抗生素有“綠膿菌脂”(pyocyanase) (1899)，“綠膿菌藍素”(pyocyanine) (1929)，“碘色菌素”(iodinin) (1938)，“色菌綠素”

(chlororaphin)(1930),“双球菌素”(diplococcin)(1944)及“乳酸鏈球菌素”(nisin)(1947)等。

2. 需气产芽胞細菌类 (aerobic sporeforming bacteria) 均产于泥土中,除炭疽桿菌外,均非动物的病原菌。

所得的抗生素有“短桿菌素”(1939),“短桿菌胜”(1940),“短桿菌酪胜”(1940),苏联短桿菌胜(1944),枯草菌素(subtilin)(1944),“桿菌胜”(1945),“多粘菌素甲”(aerosporin)(1945)及“多黏菌素”(polymyxin)(1947)等。

3. 放線菌类 (actinomycetes) 亦为泥土中的微生物,在腐敗蔬菜上更多,著名之“鏈霉素”、“氯霉素”均由此类微生物而来,此种菌类,既非細菌,又非霉菌,实介乎二者之間。

其他抗生素有“白放射菌素”(actinomycetin)(1924),放射菌素甲和乙(1940),“紫放線菌素”(streptothricin)(1942),“金霉素”(1947),“新霉素”,“地霉素”,“紫霉素”(1950)以及“抗瘤霉素”,“嘧啶霉素”,“重氮絲氨酸”等。

4. 藻类 (algae) 迄目前为止,从藻类中仅得一种抗生素,定名 chlorellin (1944),系从热天停滯的綠水微生物中取得。

5. 霉菌类 (fungi, molds) “青霉素”即从此类霉菌得来。

其他抗生素有“青霉素酸”(penicillic acid)(1913),“橘霉素”(citrinin)(1931),puberulic acid 及 puberulonic acid (1932),“枝霉粘毒素”(gliotoxin)(1936),“烟麴霉酸”(fumigacin)(1942),“烟麴霉酮”(fumigatin)(1943),“麴霉酸”(aspergillic acid)(1941),“棒麴霉素”clavacin (1942),“黄麴菌素”(flavacin)(1943),flavacidin (1944),“黑毛霉素”chaetomin (1944),kojic acid (1945)等。

6. 担子菌类 (basidiomycetes) 包括“肉类霉菌”(fleshy fungi),常生于森林草苔及潤湿富有机体的地区。所得之抗生素有“多孔菌素”(polyporin)(1946)及“巨蕈素”clitocybine (1946)等。

7. 高等生物类 所得的抗生素有“溶菌酶”(lysozyme)(1922),“蒜素”(allicin)(1944)及“蛇麻酮”(lupulon)(1950)等。

抗生素發現虽多,惟其中或因毒性太高,或因疗效不佳,大半都遭摒棄。此外更有提煉困难,未能取得純品,亦有抗菌作用甚佳

而临床价值尚在研究中者。目前已能广泛採用为治疗藥物，而其化学成分亦均澈底明了者，則仅“青霉素”、“鏈霉素”、“氯霉素”及金霉素、地霉素等数种而已。

第三节 重要抗生素的化学及其合成

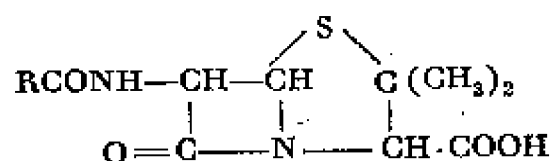
(甲) 青 霉 素

1. “青霉素”的發現及其类别

A. Fleming 發現“青霉素”全出乎偶然。于 1928 年, Fleming⁽²⁾ 研究葡萄球菌的变种时, 因需不时檢查, 常常揭开皿盖, 因此空气中某种青霉菌即混入培养基中, 經 Fleming 發現在混入霉菌四周的葡萄球菌全被消灭。Fleming 即將此种霉菌保存培养, 研究証明其培养濾液确具有特优的抗菌功能。因此种霉菌系为“音符型青霉菌”(penicillium notatum)。故將此抗生素, 定名为“青霉素”, 惟以青霉素的性質, 甚不稳定, 遇热后即失效能。当时未能提煉精制。至 1940 年經与 Chain 及 Florey⁽³⁾ 合作, 繼續研究改良方法, 乃得較純之制品, 以供临床应用。

“青霉素”以培养方法的不同, 菌种之各別, 所得之“青霉素”亦常有異。經化学研究, 証明培养所得之青霉素, 实含有数种不同化合物。此等化合物之結構, 大致相仿, 仅有一基根不同。

“青霉素”之化学式, 經多数学者之証明如下⁽⁴⁾:



名 称	别 名	R
2-戊烯基青霉素	青霉素 I 或 F	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$
苯甲基青霉素	青霉素 II 或 G	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
对羧苯甲基青霉素	青霉素 III 或 X	$\text{P}-\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$
正-庚基青霉素	青霉素 IV 或 K	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6-$
正-戊基青霉素	双氯青霉素 F	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-$
苯氧甲基青霉素 ⁽⁵⁶⁾	青 霉 素 V	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2-$

各种“青霉素”在性質上略有不同。利用溶度之差異(如“青霉

素 K”不溶于 CHCl_3 中)及色層吸着法可分別取得各種純品⁽⁵⁾。

2. “青霉素”的性質及效价單位

“青霉素”為一種含氮及硫的有機酸，能與鉀、鈉及鈣等成鹽類。臨床所用者原為多種青霉素的混合鈉鹽。用表面培養法制取青霉素，以 F (或 I) 型為主。用下浸法制取，所得產品常以 G (或 II) 型為主。現常用純粹之“青霉素 G”鈉鹽結晶。無定形之鈉鹽，遇熱即易分解，需貯于冷處。結晶形之純鈉鹽，則對熱穩固，即所謂“抗熱青霉素”。純粹“青霉素 G”鈉鹽結晶，熔點 222°C (分解)， $[\alpha]_D^{25}$ $308 \pm 3^{\circ}$ (水)，鉀鹽結晶熔點為 $214-217^{\circ}\text{C}$ ， $[\alpha]_D^{25}$ 285° 。青霉素 F 鈉鹽熔點為 $204-205^{\circ}\text{C}$ (分解)； $[\alpha]_D^{25}$ 305°C (水)。

“青霉素”鹽類易溶于水，青霉素本體易溶于有機溶劑，如氯仿、乙醚及醋酸戊酯等，性不穩定，遇酸、鹼、氧化劑及“青霉素酶”(penicillinase)，即易失去療能。

“青霉素”的效价可以下列二種單位計算⁽⁶⁾：

(a) 牛津或佛氏單位 (Oxford or Florey unit)：每 1 單位，即在 50ml 肉湯培養基內，適能完全抑阻標準接種量的金黃色葡萄球菌 (*staphylococcus aureus*) 所需最低量“青霉素”。

(b) 國際單位：1944 年各國決定以純粹“青霉素 G”為標準，1 mg “青霉素 G”含 1667 單位，即 $0.6 \mu\text{g}$ (microgram) “青霉素 G” = 1 單位。

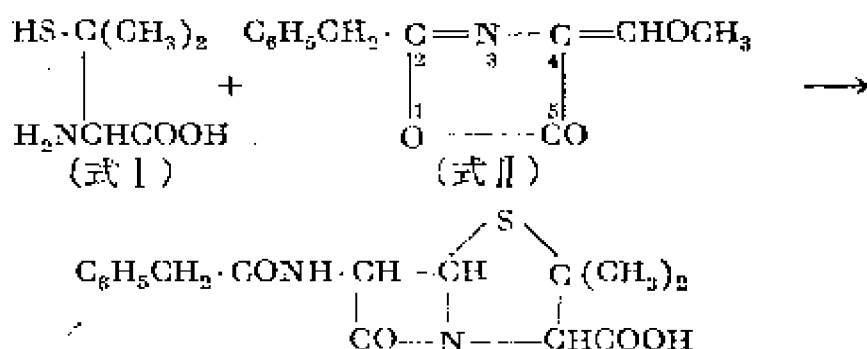
上述二種單位相較，實亦相符合。

各種“青霉素”的單位含量亦各不同，如：青霉素 G 每 mg 含 1667 單位，則青霉素 F 每 mg 含 1550 單位；青霉素 K 每 mg 含 2300 單位；青霉素 X 每 mg 含 900 單位；雙氫青霉素 F 每 mg 含 1680 單位。青霉素 V 的效价單位與青霉素 G 相近。

3. “青霉素”的合成及其效价

“青霉素”的合成，自 1944 年始。曾用“青霉胺”(式 I)鹽酸鹽與“2-苯甲基-4-甲氧次甲基-5(4)-噁唑酮”(式 II)，以“吡啶”為溶劑，在 75°C 時加熱作用半小時而成。所得產物的性質，如穩定性，“細菌譜”(bacterial spectrum) 及與“青霉素酶”的作用等，均經證明與天然產品青霉素 G 相符。惟其效价，每 mg 中僅含 0.5 單位，雖展

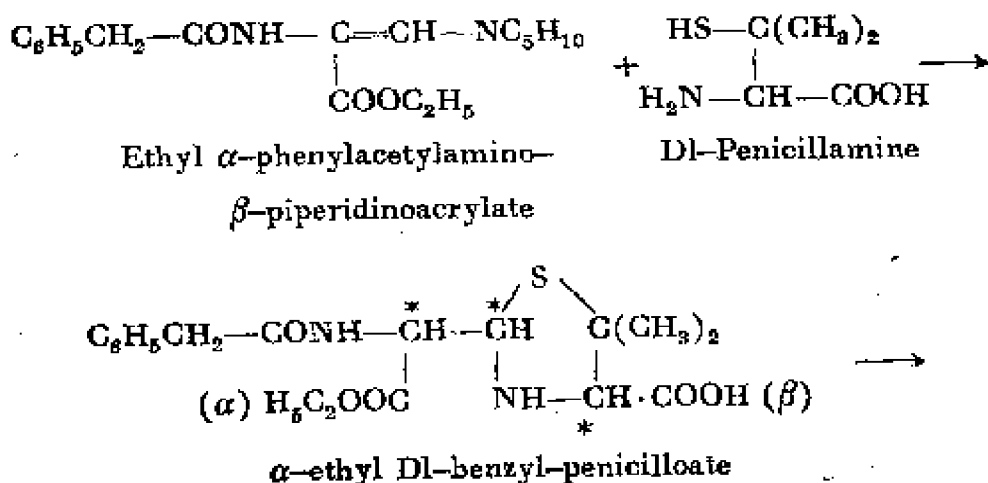
經改进,亦仅达3.6單位而已。倘用“*L*-青霉胺”以替代其 *d*-異構物,則所得产物竟疗效全無。

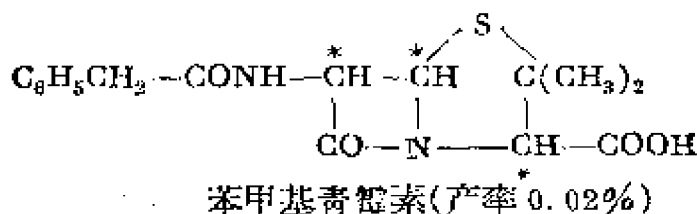
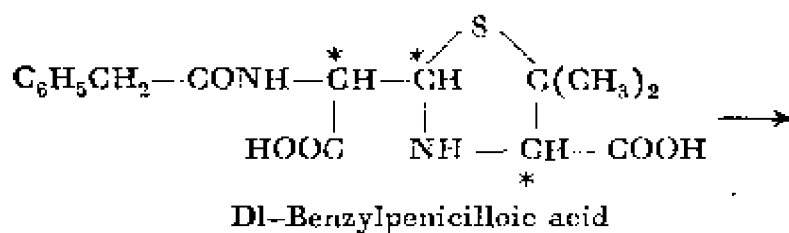


如將上述稍有效价的产物,用“色層吸着法”进行分离,可得效价較高的“青霉素”,每 mg 含 44 單位。其紅外光譜与天然产物極近,因此断言上述反应确可制取“青霉素”,惟其效价甚低,尚無法解釋。

其后 Vigneand 等⁽⁷⁾試先將等分子之“*d*-青霉胺”鹽酸鹽与“2-苯甲基-4-甲氧次甲基-5(4)-噁唑酮”在吡啶中(含有“三乙胺”)結合成青霉素的三乙胺鹽。所得产物並無效能。再置此产物于含有“氯化吡啶”之吡啶中加热后,即具活性,虽此产物的效能亦甚低微(仅含0.1%“青霉素 G”),惟此“三乙胺鹽”易于分离精制。应用“Counter Current distribution”⁽⁸⁾可得效能甚高的“青霉素 G 三乙胺鹽”。其性質如熔点、紅外光譜、折光率、抗菌效能及旋光率等均經証明与天然产物的三乙胺鹽相同。惟此种分离方法既煩且難,不便于实用。

1951 年 Süs⁽⁹⁾ 用下列步驟制取,产量亦低。





“青霉素”合成的原理尚难明了, 所得产物未能满意, 因此青霉素的制取, 目前仍不得不应用培养法。

4. “青霉素”的精制及“前体物”(precursor)的应用

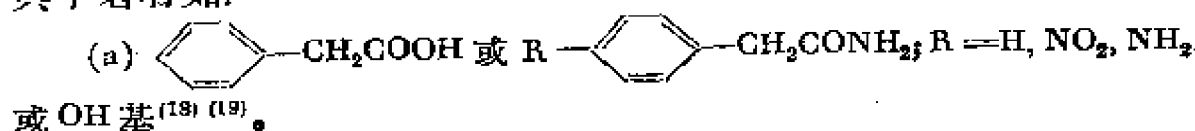
“青霉素”培养, 可分表面培养及下浸培养二种。

培养完成后(约需七、八日), 将培养液过滤, 在低温度时加酸使滤液的 $\text{pH}=2$ 后, 迅即以各种有机溶剂如乙醚、醋酸乙酯、醋酸戊酯等提取, 此时常有泡沫发生, 可加微量之“十六基-三甲基溴化铵”⁽¹⁰⁾ 或“胰蛋白酶”(trypsin)⁽¹¹⁾ 免除此弊。有机溶剂中之青霉素, 可用碳酸氢钠溶液或磷酸盐缓冲剂提取而得“青霉素”钠盐溶液。

“青霉素”溶液的干燥较感困难。因“青霉素”钠盐溶液, 尤其粗制者甚不稳定, 遇热即行丧失效能。必须在低温时用“冻冷干燥”。如此所得者常为黄色之粗制品。最初应用的“青霉素”钠盐即将其浓液先置于安瓿中, 而后进行“冻冷干燥”而成。

“青霉素”的精制, 可经“色层吸着法”⁽¹²⁾ 或盐析法⁽¹³⁾, 或先与有机物如“环己胺”⁽¹⁴⁾ “异丙胺”⁽¹⁵⁾, “1-乙基嘧啶”, 或“1-丙基嘧啶”⁽¹⁶⁾, “普罗卡因”(procaine)⁽¹⁷⁾ 等结合成盐, 精制结晶, 去除杂质, 然后再行分离而得纯粹的钠盐结晶。

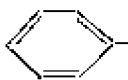
为求增加得量起见, 常于培养基中加入若干有机物, 则培养后“青霉素”的得量每可增加 30—80%。此种有机物称为“前体物”。其中著者如:



(b)  CH_2CONHX ; X = “丙烯基” ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$), “3, 3'-二甲基丙烯基”或“2-甲基丙烯”⁽²⁰⁾。

(c)  $\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CHRR}')\text{COOH}$; R, R' = H 或烷基⁽²¹⁾。

例如: “N-苯乙酰基-2-氨基异戊酸” (N-phenylacetylvaline) ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{CH}_3$), “N-苯乙酰基-2-氨基-3-甲基戊酸” (N-phenylacetyl-iso-leucine) ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{C}_2\text{H}_5$)。

(d)  $\text{NH}_2\text{CONHCH}_2\text{CHRR}'\text{OH}$; R, R' = H 或烷基⁽²²⁾。

例如: “N-2-羟乙基苯乙酰胺” ($\text{R}, \text{R}'=\text{H}$), “N-2-羟丁基苯乙酰胺” ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_2\text{H}_5$)。

5. “青霉素”制剂的改良及“普罗卡因青霉素”的制取

“青霉素”口服时, 一部分效能易为胃酸所消失, 因此均用肌肉注射, 惟青霉素在血液中易被排洩, 每隔三时注射一次, 以得保持其在血中有效浓度。注射次数太多, 常为医生及病人双方所厭煩。

为使“青霉素”吸收迟延, 排洩較慢, 因此改用蜡油制剂。即将“青霉素”鈉鹽或鉀鹽, 悬置于花生油 (或麻油) 及白蜡中, 使注射 300, 000 單位可保持有效浓度 12—24 小时。惟油蜡剂注射困难, 注射部分疼痛, 且易結塊, 为其缺点。

因此又有“普罗卡因青霉素”的制取。可将“青霉素 G”鈉鹽与“普罗卡因鹽酸鹽”同置于水溶液作用即得“普罗卡因青霉素 G”結晶 (熔点 $129-130^\circ\text{C}$)⁽²³⁾。將此复合物制成油悬液后使人体吸收更慢, 一次注射 300, 000 單位后, 可保持有效浓度 24—48 小时。且“普罗卡因”的局部麻醉作用, 可使注射时不觉疼痛。

此外如在“普罗卡因青霉素”中更加入 2% 硬脂酸鋁; 再可延長有效時間 48—96 小时。亦有制成“普罗卡因青霉素”水悬液者, 則可免除油液应用的麻煩。

据称“青霉素”与“1-甲基-3-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯-[1])-丙胺”結成之鹽⁽²⁴⁾, 熔点 $131-133^\circ\text{C}$ (分解), 制成水悬液或油悬液, 亦可使吸收迟緩, 一次注射后, 保持血液中有有效浓度甚久。Ereoli 等將青霉素与肾上腺制剂悬浮于芝麻油中, 称“因得西林”(intraci-

ilin)⁽²⁵⁾，亦有延長療效之功。亦有將青霉素与 $\text{RNH}(\text{CH}_2)_n\text{NHR}'$ 結合，以延長療效者 ($\text{R}, \text{R}' = \text{脂肪族烴基}, \text{芳香族烴基或杂環基}, n = 2-12$)^{(26) (27)}。

(乙) 鏈 霉 素

1. “鏈霉素”的發現

“青霉素”的發明出于巧遇，已如前述。而“鏈霉素”的發現，實為多年辛勤結果。Waksman S. A. 自 1939 年發現泥土中的細菌對數種病原菌具有對抗作用后，即有掘土覓菌的理想，從普通及施肥的泥土中，孜孜不倦，分出各種細菌，試驗其抗生功能。在數千百種細菌中，發現放射菌類 (actinomycetes) 最有希望，至 1940 年有“放射菌素” (actinomycin) 的發現⁽²⁸⁾，惟此種抗生素對若干病原菌雖頗有效。對於人體毒性甚大，因此不得不予以放棄。

此後經 Waksman 等繼續研究，又從 *actinomyces lavendulae* 中分離提出一種抗生素，定名“紫放線菌素” (streptothricin)⁽²⁹⁾，其抗菌作用甚強，對革蘭氏陽性及陰性菌均能有效。毒性雖已大減，惟在臨床上市仍未能應用。迨至 1944 年，Waksman 等終于青灰色鏈霉菌 *streptomyces griseus* 中分離取得“鏈霉素”⁽³⁰⁾，抗菌功能與青霉素相仿，而更對布氏桿菌屬及結核桿菌有效。因此引起科學界的興奮，公認為繼青霉素後又一偉大成就。

2. “鏈霉素”的提煉及其類別

“鏈霉素”的提取⁽³¹⁾，最初系用表面培養法，後即改用下浸培養。培養完成，即將液體過濾。濾液經活性炭吸附，或用離子交換法制得粗制品。將此粗制品用磷鉬酸處理後，制成苦味酸鹽，再經色層吸附法進行分離精制。“鏈霉素”中之有色雜質及似組織胺類物亦可用“苯酚”去除⁽³²⁾。鏈霉素可制成 Reinekate 及 Helianthate 結晶鹽。如與鹽酸及氯化鈣作用，更可制得純粹之“三鹽酸 氯化鈣復鹽”結晶。

1947 年 Fried 及 Titus⁽³³⁾ 發現 *streptomyces griseus* 培養液中，除能提取“鏈霉素”外，尚有二種效能較低的化合物。其一已經證明為“鏈霉素乙”，即其化學結構上較“鏈霉素”多一“甘露蜜糖”。

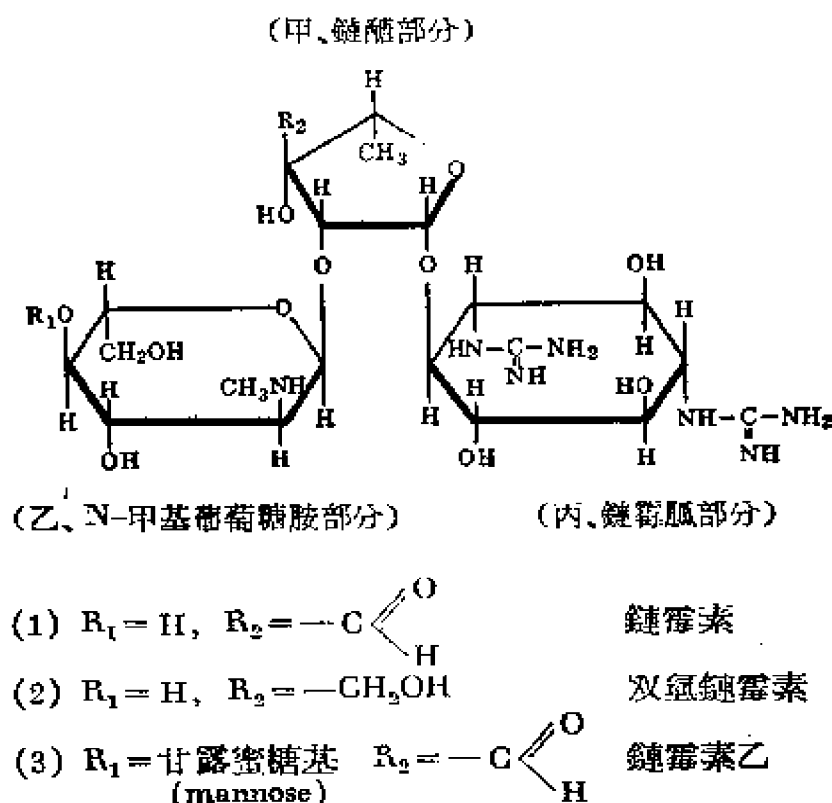
其二后經証明或为“鏈霉素”的異構体⁽³⁴⁾。1948年 Winsten 及 Eigen⁽³⁵⁾ 利用“紙条色層吸附法”証明在鏈霉素的复杂体中除含上述三种化合物外,至少尚含二种抗生素。惟迄至目前,化学結構已能証实者仅“鏈霉素”及“鏈霉素乙”。

3. “鏈霉素”及“鏈霉素乙”的化学結構及性質

“鏈霉素”化学名为“N-甲基-L-氨基葡萄糖鏈霉糖基鏈霉胍”,系由“鏈霉胍”(丙)“streptidine”基与一称“streptobiosamine”(甲+乙)結合而成⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾。

“鏈霉素乙”化学名为“D-甘露蜜糖基-N-甲基-L-氨基葡萄糖基鏈霉糖基鏈霉胍”,即較“鏈霉素”多一“甘露蜜糖”基⁽³⁸⁾。

“鏈霉素”与“鏈霉素乙”的結構如下:



其中部分主体構型問題,尚在繼續研究中⁽¹¹⁶⁾。

“鏈霉素”及“鏈霉素乙”均为有机鹽基,与酸类能成多种鹽类,易溶于水、鹽水、及葡萄糖液中,本品性質远較青霉素为穩固。

“鏈霉素”本体尚未能提出結晶,最初所得結晶鹽为其 helianthate(按甲基橙,即 helianthate 的鈉鹽)。熔点220—226°C(分解)⁽³⁹⁾,为深紅棕色結晶。最早应用于医疗者为其“三鹽酸鹽氯化鈣复鹽”

($C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 3 HCl \cdot \frac{1}{2} CaCl_2$), 因其純度較高, 注射時疼痛可減少。最近所用者多為“二氫化鏈霉素硫酸鹽”, 系將“鏈霉素”硫酸鹽經接觸氫化制成⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾。為白色結晶, 毒性更低, 而效能不變。熔點 255—265°C (分解)⁽⁴²⁾, 250°C⁽⁴³⁾。1953 年 Heuser 更發表鏈霉素之精制方法⁽⁴⁴⁾。

“鏈霉素乙”最初所得結晶鹽為其 trireineate, $C_{29}H_{49}O_{17}N_7 \cdot 3 H[Cr(SCN)_4(NH_3)_2] \cdot 2 H_2O$, 干燥去水後的熔點為 178—179°C (分解)。若與硫酸銀作用, 則其 reinekate 成 Ag reinekate 沉淀析出, 過濾後再用適量氯化鉍去除硫酸根, 即得“鏈霉素乙”鹽酸鹽 ($C_{27}H_{49}O_{17}N_7 \cdot 3 HCl \cdot H_2O$), 熔點 190—200°C (亦有稱經真空干燥後之熔點為 179—182°C (分解)。如經接觸氫化, 即得“二氫化鏈霉素乙”鹽酸鹽, $C_{27}H_{51}O_{17}N_7 \cdot 3 HCl \cdot H_2O$, 熔點 194—199°C (分解)⁽³³⁾⁽³⁵⁾。

4. “鏈霉素”的效價單位

“鏈霉素”的療效, 可以下列二法表示之:

(a) 旧法: 即在 1 ml 培養液中, 能抑阻標準接種大腸桿菌所需“鏈霉素”的最低量, 稱 1 單位。

(b) 目前所用者都以純粹鏈霉素本體為標準, 即 1 單位 = 1 μg (= γ) “鏈霉素”, 即 1 mg “鏈霉素” = 1000 單位。

如以“鏈霉素”的效價與“鏈霉素乙”相較, 則後者遠較前者為低。

(丙) 氯霉素

1. “氯霉素”的性質及其結構式

1947 年, J. Ehrlich 及 Paul R. Burkholder 從泥土中分離得一新鏈霉菌種 (*streptomyces venezuelae*)。從此霉菌中又得到一療效很高的抗生素, 即“氯霉素”。

將此菌種用通氣下浸法培養, “氯霉素”性亦穩定, 可以蒸餾濃縮。可先將培養基的濾液酸化而後用“醋酸乙酯”提取, 次用真空蒸餾法除去溶劑, 再用乙醚提出抗生素, 而後將乙醚溶液在氧化鋁上進行“色層吸附法”將溶劑蒸發後用水提取, 經石油乙醚振搖

而后將水溶液濃縮。“氯霉素”結晶即行析出。先后再經在“二氯化甲烯”(methylene dichloride)，“二氯化乙烯”及乙醚与石油乙醚的混合液中，重結晶三次，乃得無色針狀結晶⁽⁴⁶⁾。

“氯霉素”为一中性化合物，熔点 150—151°C，易溶于有机溶剂，稍溶于水，具有“旋光性”， $[\alpha]_D^{25} - 25.5^\circ$ (醋酸乙酯)， $+19^\circ$ (乙醇)。

“氯霉素”結構中含有碳、氮及非游离氮。性甚稳定，室温情形下在 pH 2—9 間，其水溶液可保持 24 小时以上而不变質。在蒸餾水中可煮沸五小时而無影响。

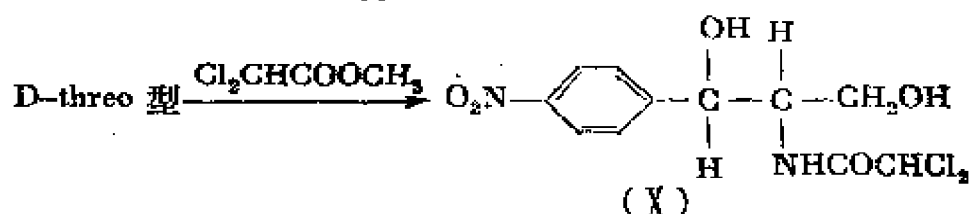
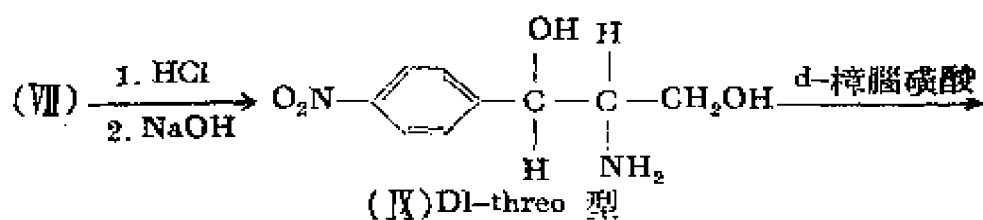
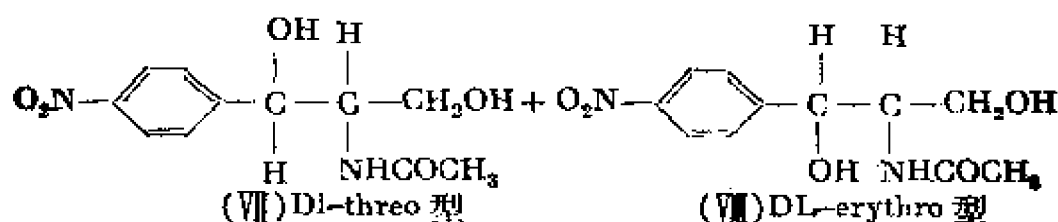
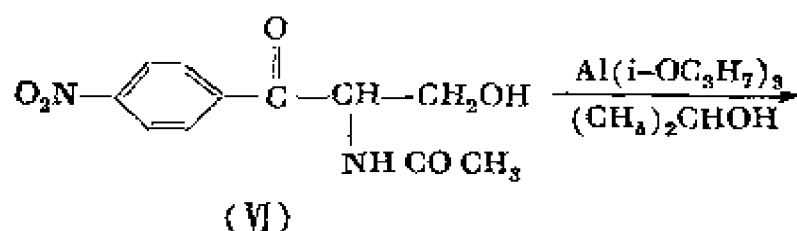
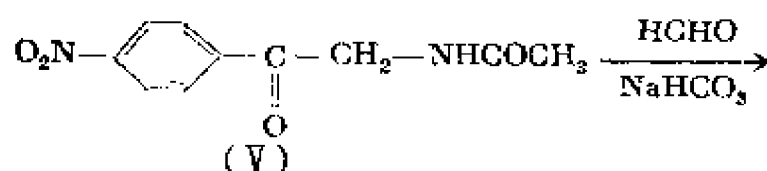
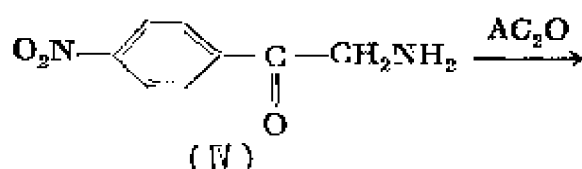
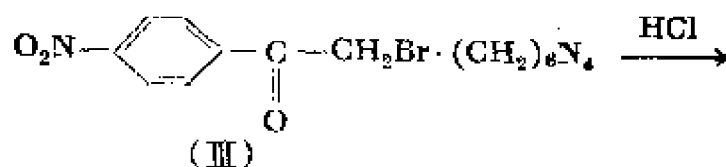
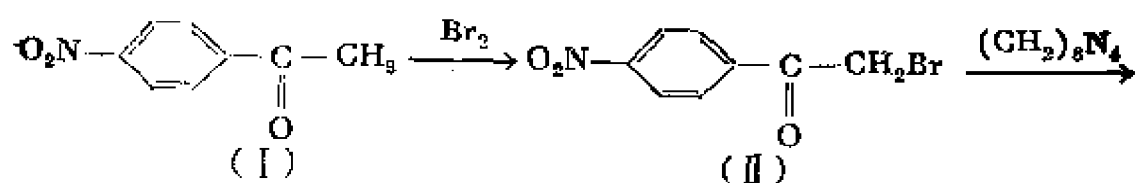
經 Rebstock 等悉心研究，从“氯霉素”之“紫外光吸收光譜”，旋光性及其他种种化学反应証明本品实为“D-(-)-threo-1-对硝基苯-2-二氯化乙酰氨基-1:3-丙二醇”[D-(-)-threo-1-*p*-nitrophenyl-2-dichloroacetamino-1:3-propandiol]⁽⁴⁷⁾。

2. “氯霉素”的合成

1949 年 Controulis, Rebstock and Crooks⁽⁴⁸⁾，首先發表本品的合成方法。証明所得产物与天然产品全同。其后再經 Long 与 Troutman^{(49) (50)} 等屢次研究改良，乃發表一更完美方法。成本較廉，更便于大量制造，实开抗生素能实际人工合成之端。

Long 与 Troutman 的方法系以“对硝基苯乙酮”(I) 为始；經溴化制成“对硝基- α -溴化苯乙酮”(II)；与“环六亞甲基四胺”作用，成“环六亞甲基四胺衍生物”(III)；用鹽酸分解，得“对硝基- α -氨基苯乙酮”(IV)；經醋酸酐作用，制成“对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮”(V)；与甲醛反应，得“对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮”(VI)；用“異丙醇鋁”还原，即成“DL-threo-1-对硝基苯-2-乙酰氨基-1:3-丙二醇”(VII) 及其 erythro 異構体(VIII)；將(VII) 去除乙酰基后(IX)，用 α -樟腦磺酸將 DL-化合物轉化成 D-異構物；再用“二氯乙酸甲酯”(methyl dichloroacetate) 与其 D-異構物作用，即得“氯霉素”(X)。

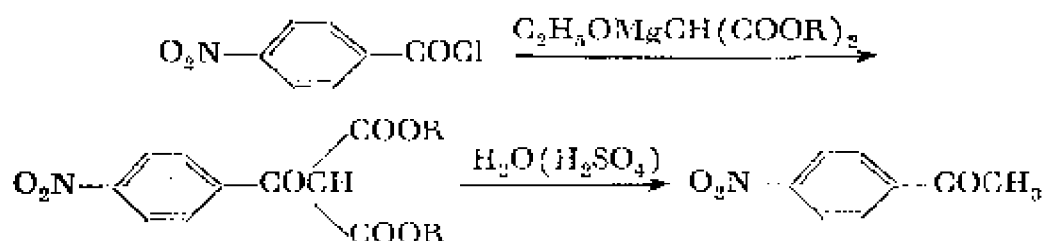
其制取步驟如下頁。



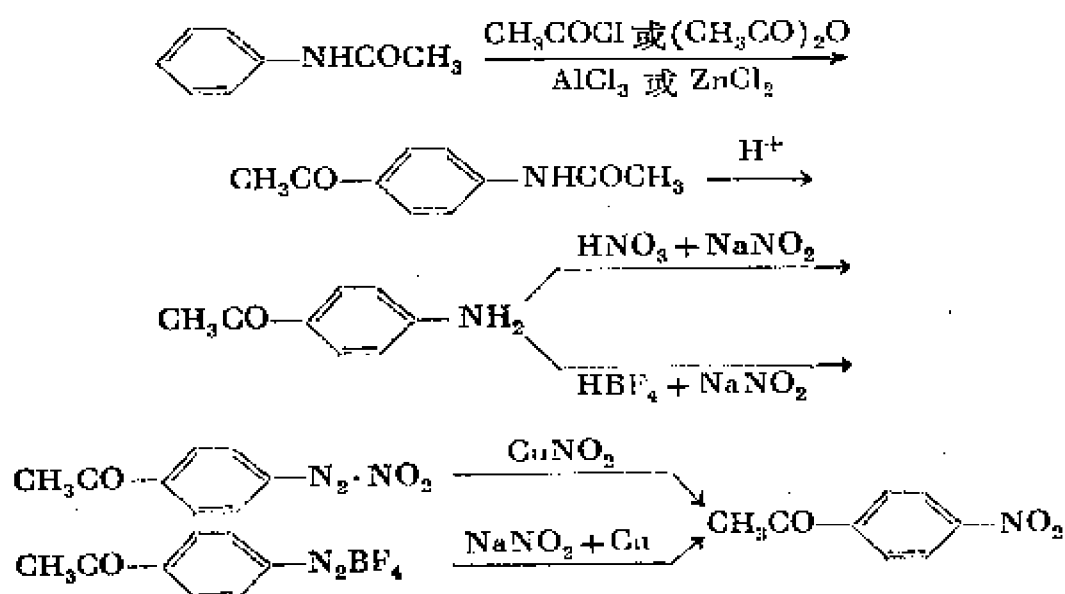
沈家祥等⁽⁵¹⁾曾重复上法, 确定操作条件及产率, 同时简化二氯乙酐化的操作步骤。

“氯霉素”合成的主要原料为“对硝基苯乙酮”。Long 及 Trou-

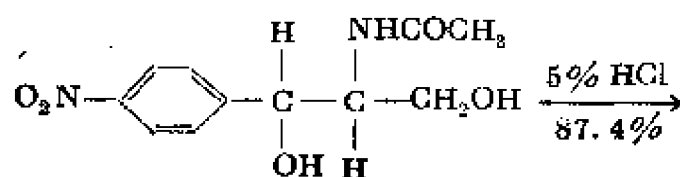
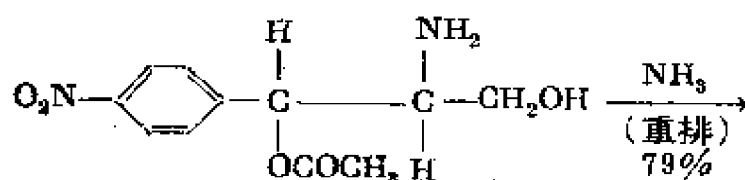
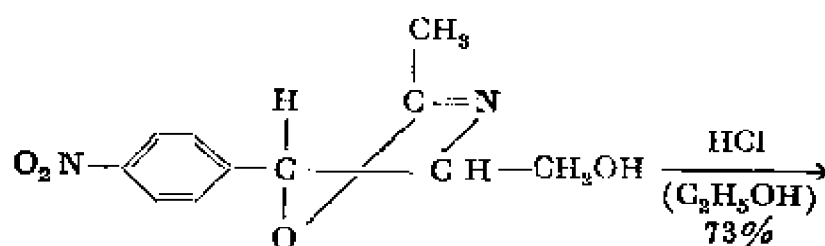
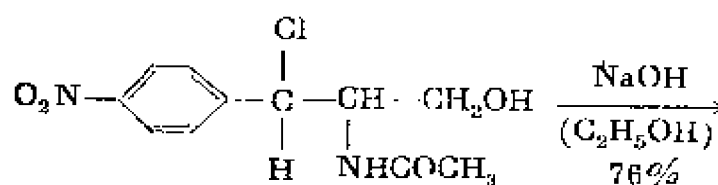
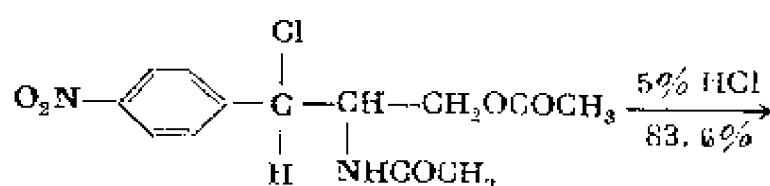
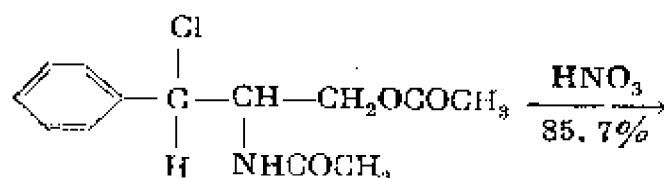
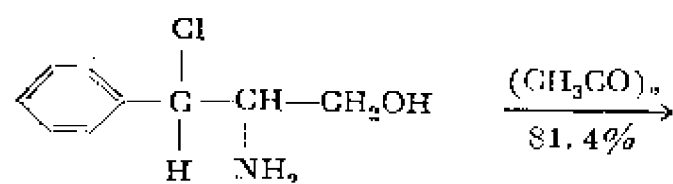
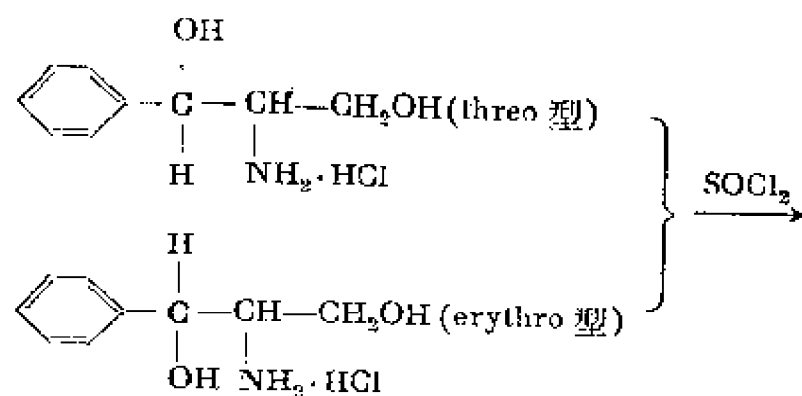
trman 根据 Walker 及 Hauer⁽⁵²⁾ 法改良而制取, 即由“对硝基苯甲酰氯”“丙二酸二乙酯”及镁卷作用制取, 成本昂贵, 手续较烦, 不合国内应用。

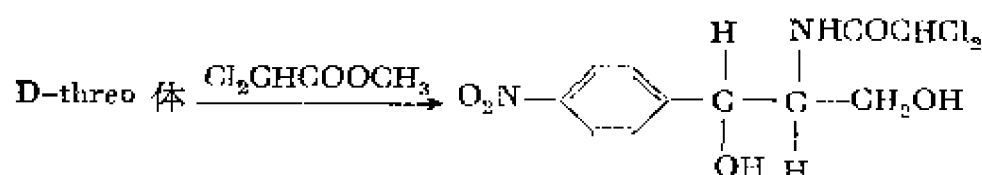
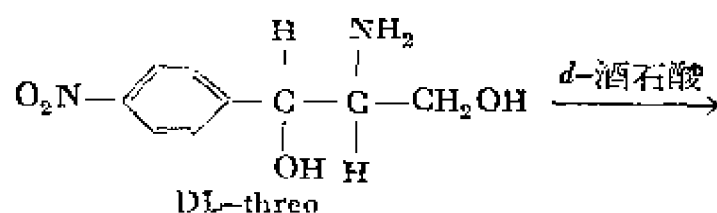


1951年, 日菅澤等⁽⁵³⁾ 自“乙酰苯胺”与“乙酰氯”及“无水三氯化铝”作用得“对乙酰氨基苯乙酮”; 水解后(产率 63%), 在稀硝酸中进行重氮化; 而后在亚硝酸铜溶液中分解得“对硝基苯乙酮”产率 65%。同年黄文魁等⁽⁵⁴⁾ 自“乙酰苯胺”与“乙酰”及“无水氯化锌”作用制取“对乙酰氨基苯乙酮”; 水解后(产率 24.7—26%), 在“氟硼酸”中进行重氮化, 而后经 Starkey 法, 得“对硝基苯乙酮”。产率 55—60%。徐开堃等⁽⁵⁵⁾ 亦用相仿方法制取。



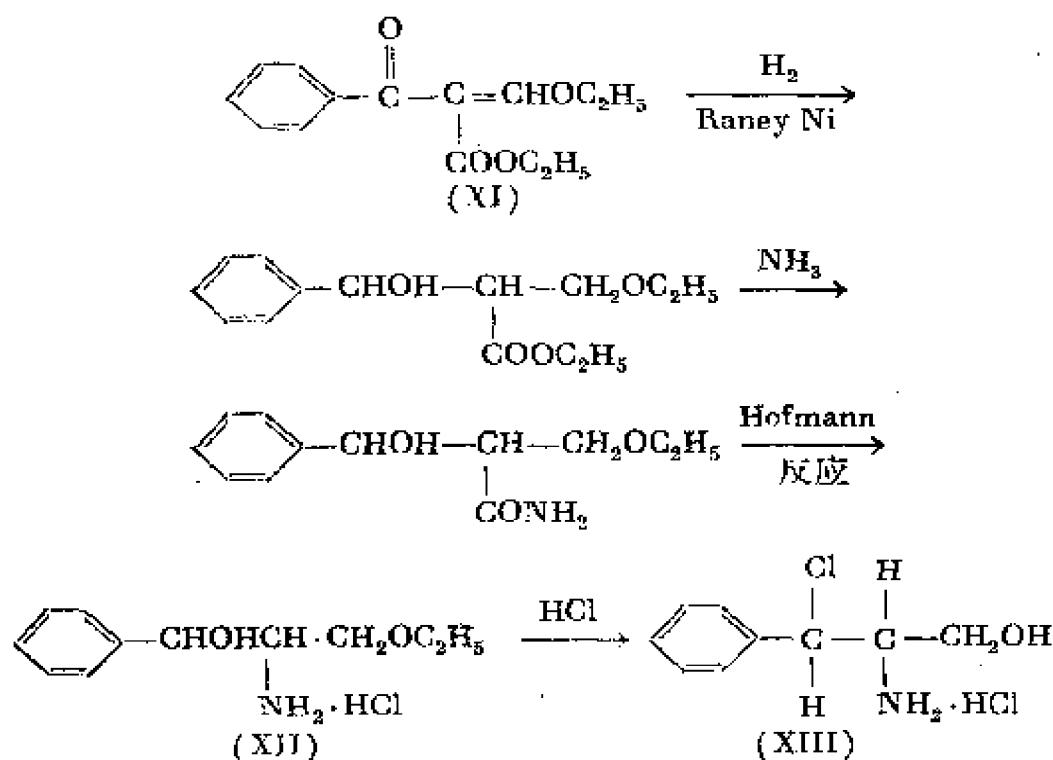
在 Long 及 Troutman 法中, 将“对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮”(VI) 还原, 得 threo 型及 erythro 型异构体, 所需要者仅为其 threo 型系。以致损失产量甚多, 实为此法中一大缺点。因此日熊晋氏⁽⁵⁶⁾ 针对此一缺点, 利用消旋 erythro 型及 threo 型的混合物, 经“亚硫酸氯”作用, 可得单纯 threo 型氯化物, 最后氯霉素之产量即可提高。其制取步骤如下:





alberti⁽⁵⁷⁾ 亦發表將 erythro 型系經“亞硫酰氯”处理，可得 threo 型系，产率約 60%。liceto⁽⁵⁸⁾ 則利用 POX₃ 或 PX₅ (X=Cl, Br) 处理。

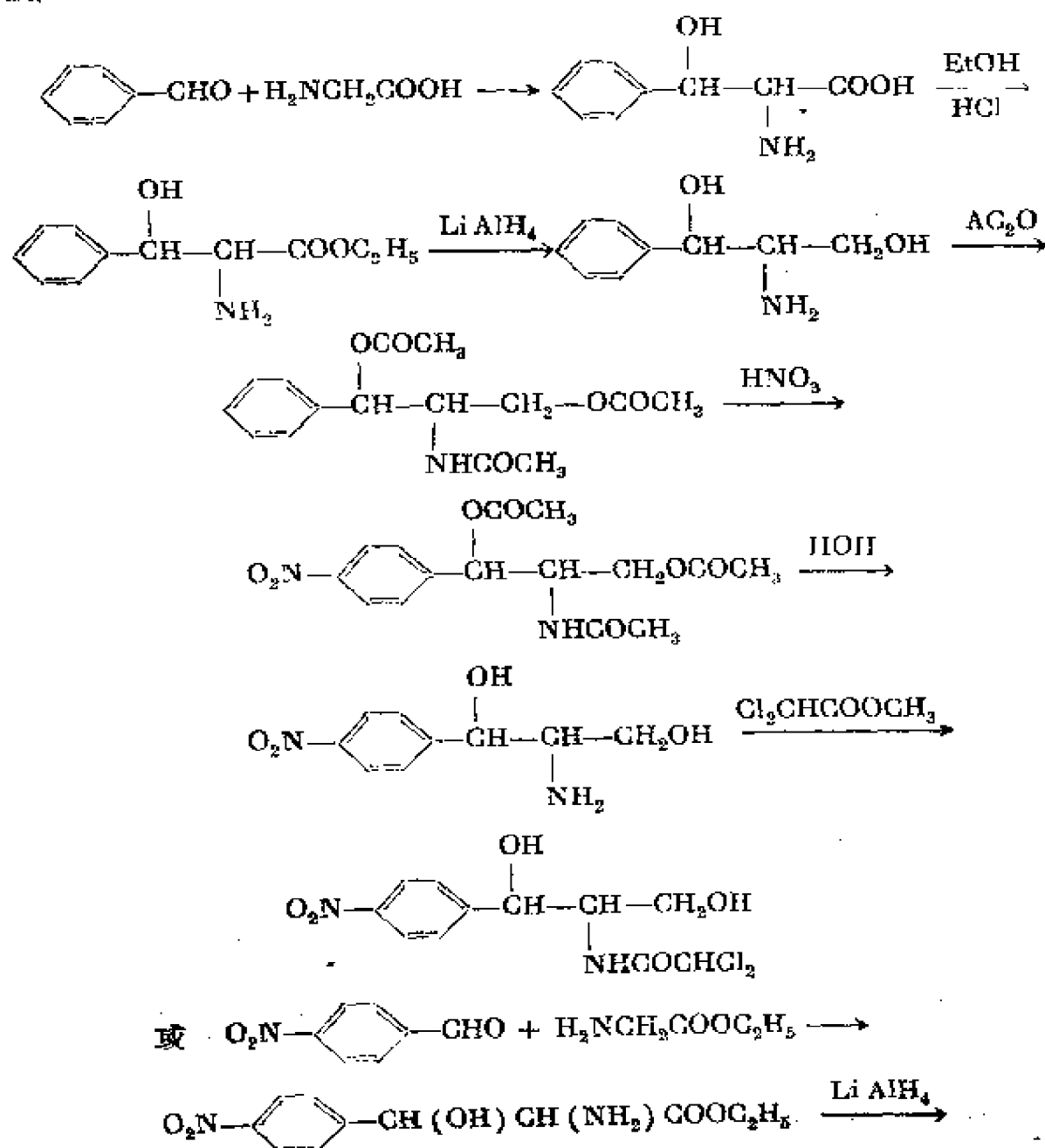
高怡生等^(58a) 由 1-苯基-2-氨基-3-乙氧基丙醇鹽酸鹽 (XII) 經用濃鹽酸在封閉管中作用制成 (XIII)。反应中，一方面將乙氧基裂为醇基，而同时其仲醇基亦随之变为氯基。用濃鹽酸使仲醇基轉变为氯基的試驗成果可能在制造氯霉素过程中代替价格較貴的亞硫酰氯来使 erythro 型轉化为 threo 型。1-苯基-2-氨基-3-乙氧基丙醇鹽酸鹽可由 α-苯甲酰-β-乙氧基-丙烯酸乙酯 (XI) 制取，其反应步驟如下：

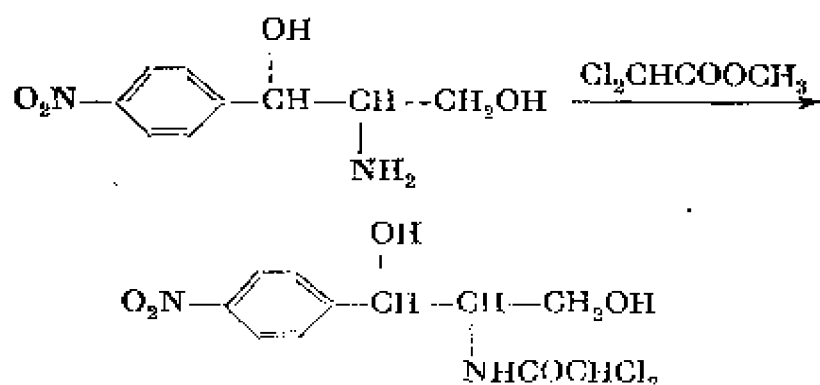


关于消旋式 (DL) 之分离除用“d-樟腦磺酸”、“d-酒石酸”外，

高怡生等⁽⁵⁹⁾ 更利用大众化調味品“味精”，分离制取“麩氨酸”，以拆开“消旋-Threo-1-对硝基苯-乙-氨基-1,3-丙二醇”。Velluz等⁽⁶⁰⁾ 更利用少量 D-異構体，直接拆开消旋体。

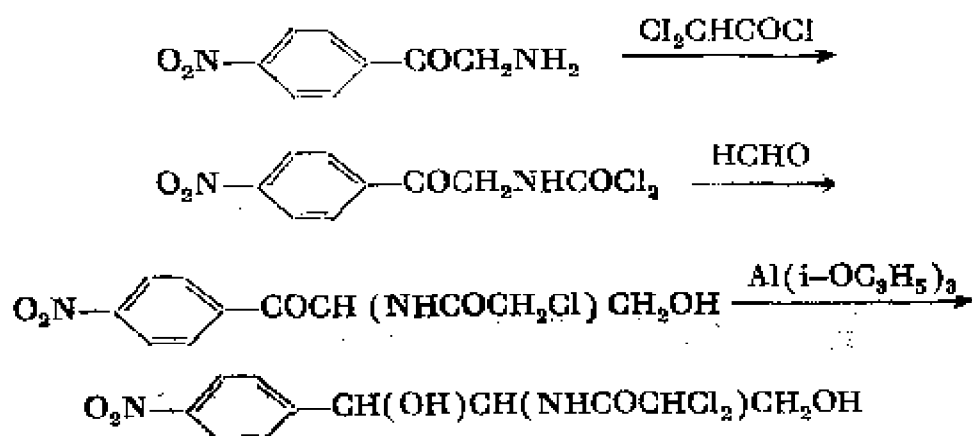
Long 及 Troutman 法之第二缺点，即为手續煩复，Carrara 及 Weitnauer⁽⁶¹⁾ 曾自“β-苯基蛋絲氨基酸”（β-Phenyl serine）之酯，經 LiAlH_4 还原，即得“1-苯-2-氨-1:3-丙二醇”。“β-苯基蛋絲氨基酸”固可自“氨基乙酸”（glycine）及“苯甲醛”作用制取。本法不仅手續簡便且所得产物，大致均为 Threo 型系。如將“1-苯-2-氨-1:3-丙二醇”，再經硝化等手續即得“氯霉素”。



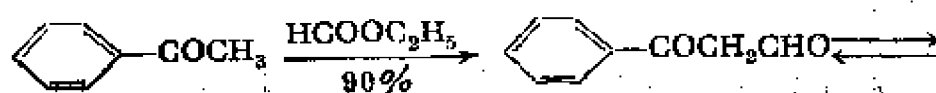


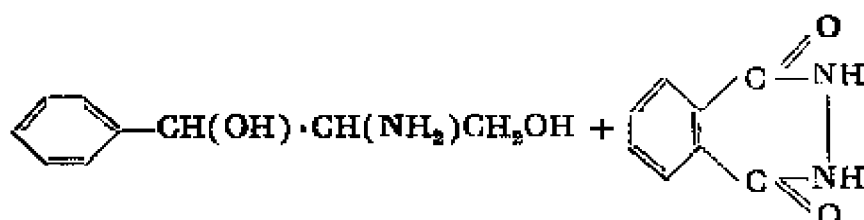
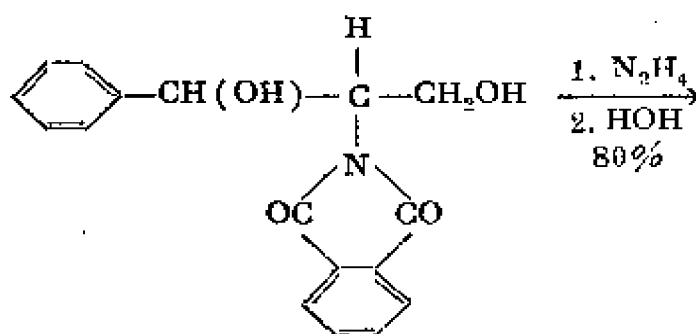
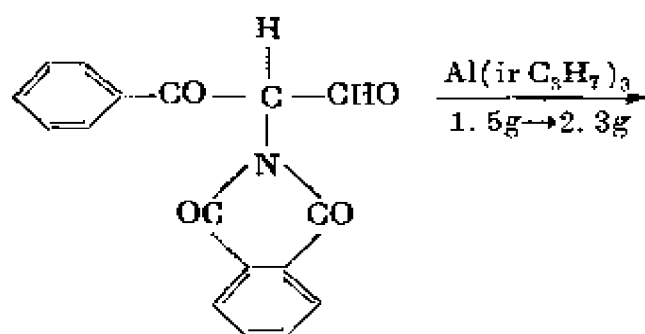
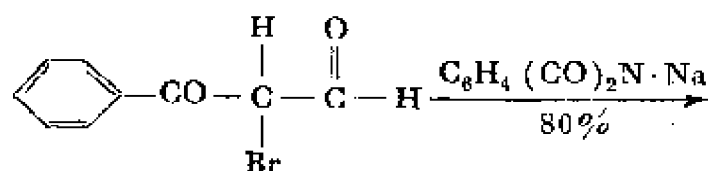
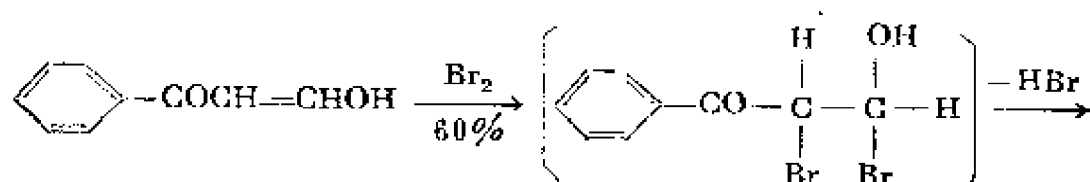
以后学者每多沿用此法,加以改进⁽⁶²⁻⁶⁵⁾。还原剂 LiAlH_4 制取不易,此法在国内尚难应用。

Long 及 Troutman 法,先将“对硝基- α -氨基-苯乙酮”(IV)进行乙酰化,以后再水解等步骤为游离鹼 (IX)。目的在利用游离鹼与旋光性酸类生成非对映体的鹽进行旋光体的拆开。从而获得与天然产品相同的氯霉素。但自国内外医药界广泛採用消旋氯霉素代替氯霉素后,証明效力为氯霉素的一半,而制法大可简化,价格可降低甚多。Бамдас⁽⁶⁶⁾, 立剛⁽⁶⁷⁾ 及 Sörm⁽⁶⁸⁾ 等即將“对硝基- α -氨基苯乙酮”与“二氯乙酰氯”作用,而后与甲醛作用,最后还原而成。高怡生等⁽⁶⁹⁾ 即根据此类文献,简化沈氏方法,研究反应条件,确定原料规格以及产量,已获結果,正进行生产中。国产消旋氯霉素已經陈鴻珊等証明在临床上可以替代左旋氯霉素。



1954 年 Sen 等⁽⁷⁰⁾ 發表制取氯霉素新法。系自“苯乙酮”开始,制取如下:





所得产物为 threo 型系, 由此經“硝化”以及“二氯乙酰化”即得氯霉素。

3. “氯霉素”化学結構与疗效的关系

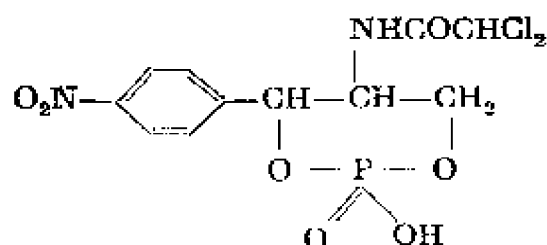
(1) 改变氯霉素中之“二氯乙酰基”, 將減低疗效。如改为“乙酰基”, 則疗效減低七倍⁽⁷¹⁾。

(2) 苯环对位上必須有一替代基, 而以硝基最好, 如对溴苯类似物仅及氯霉素疗效之 $1/5$ ⁽⁷²⁾; 对氯苯类似物疗效更差, 而对碘苯及对氟苯类似物竟全無效⁽⁷¹⁾。

(3) 將 1 位上之羟基以酮基替代可成为一强力之抗菌剂⁽⁷³⁾。

(4) 如將羥甲基 (CH_2OH) 以羧基 (COOH) 替代, 則療效全失; ⁽⁷⁴⁾ 如以 H 替代, 則仍保存抗菌性能 ⁽⁷²⁾。

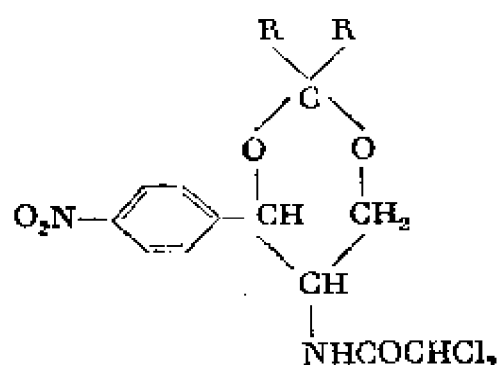
(5) 如將二羥基用“磷酰氯”⁽⁷⁵⁾ 及“磷酸”等作用, 成磷酸酯, 能溶于水, 对酸甚稳定, 但無抗生作用。



(6) “氯霉素”的 L(+)Threo 型異構体以及 DL-Erythro 型的療效均甚低微。

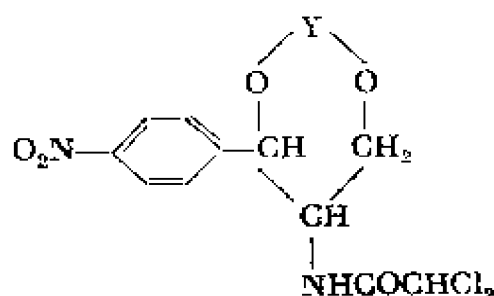
4. 無味制品 氯霉素味苦, 小孩服用, 常易嘔吐。因此有制成無味化合物的必要。

据文献記載, 無味制品已有下列数种:



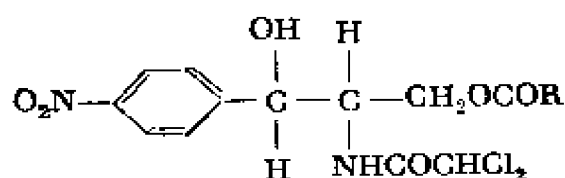
$\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ 等

(I)



$\text{Y}=\text{SO}, \text{CO}, \text{PO}$

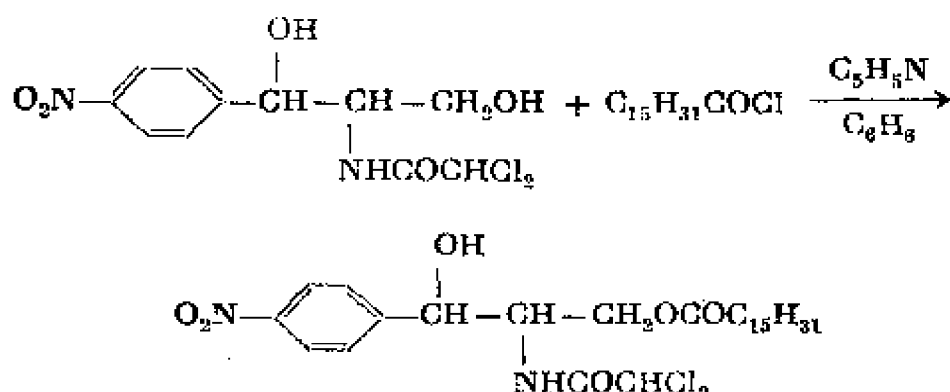
(II)



$\text{R}=\text{C}_{13}\text{H}_{27}, \text{C}_{15}\text{H}_{31}, \text{C}_{17}\text{H}_{33}, \text{C}_{17}\text{H}_{35}, \text{C}_7\text{H}_{17}$ 等

(III)

我国沈陽化学合成葯物研究所即按照 III 式应用棕榈酸制成“無味合霉素”, 其步驟如下:



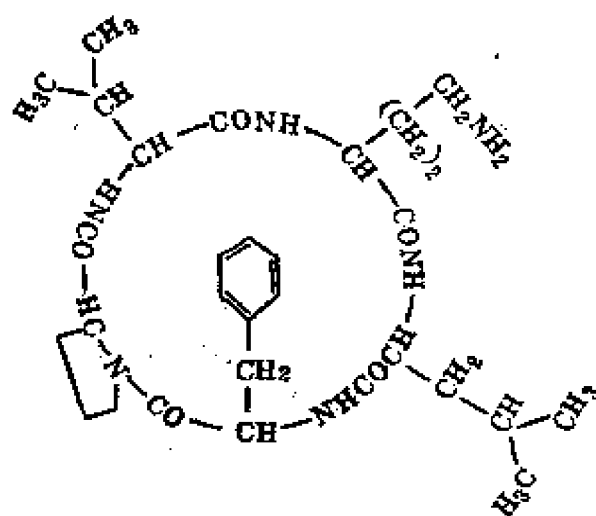
新制品的毒性並不較“合霉素”为高。唯在体内吸收速度稍緩。至于在血内各种組織内吸收分佈以及疗效試驗均在进行中。(102)

(丁)“苏联短桿菌胜”

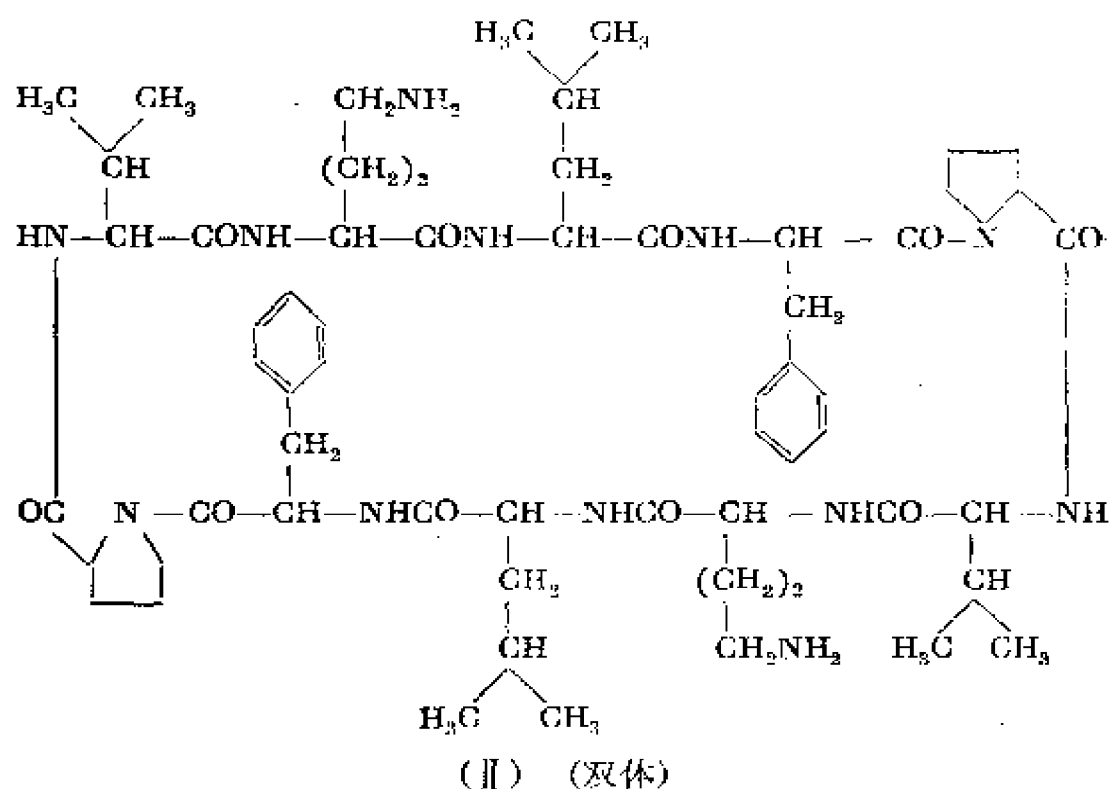
1942年苏联学者 Гаузе 及 Бразникова⁽⁷⁶⁾ 首从土壤中 *Bacillus brevis* 提得一种抗生素，称“苏联短桿菌胜”，以示与普通“短桿菌胜”有所不同。

本品为白色結晶，不溶于水、酸液及鹼液中，熔点268—270°C， $[\alpha]_D^{25} -295^\circ$ ，在苏联已大量制造，广为应用，作为局部敷料，杀菌效力强大。

“苏联短桿菌胜”为一多胜类化合物，經分析研究，可能为下列二式之混合物⁽⁷⁷⁾。



(I) (單体)



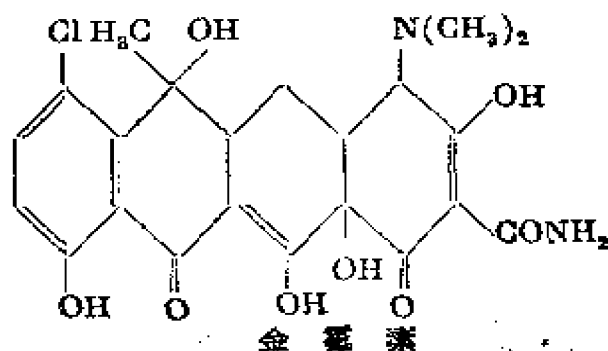
(戊)“金霉素”与“地霉素”

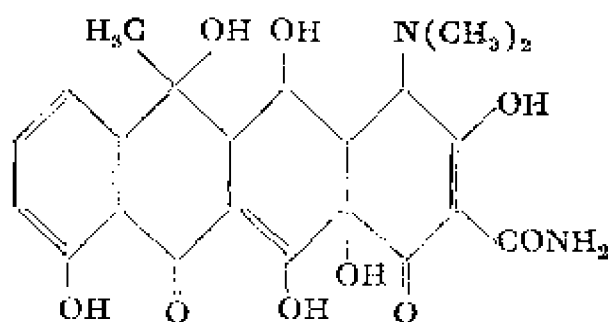
“金霉素”系在1946年为 Dugger 从鏈霉菌 *Streptomyces aureofaciens* 中提得的抗生素⁽⁷⁸⁾。

“地霉素”系在1950年为 Finlay 从鏈霉菌 *Streptomyces rimosus* 提得之抗生素⁽⁷⁹⁾。

“金霉素”及“地霉素”二者之性質，均極相近，如前者分子式为 $C_{22}H_{23}N_2O_8Cl$ ，而后者为 $C_{22}H_{24}N_2O_8$ 。二者均为黄色结晶。对于紅內綫及紫外綫的吸收光譜、比旋度、溶度以及其他性質均極相似。二者的抗菌性能亦極相似，均对革蘭氏陰性菌及立克次体有效。

“金霉素”及“地霉素”的化学結構已經 Шемякин 及 Шукина 等証实如下式：⁽⁸⁰⁾





地 霉 素

我国汪猷, 黄耀曾, 丁宏勋, (99) (101) (103) 蔣明謙等 (100) 对于金霉素及地霉素的結構方面均有很大贡献。黄耀曾等曾將二者的化学結構予以溝通。

(己) “紫霉素” (97)

紫霉素 是从放線菌 (*Streptomyces puniceus*) 培养液里分离出来的抗生素。它是一种强鹼性多胜类化合物, 国外商品为其硫酸鹽。“硫酸紫霉素”是白色或微黄色粉狀物質。熔点 225—265°C (同时分解)。易溶于水, 極微溶于乙醇、甲醇、乙醚、苯及氯仿中。

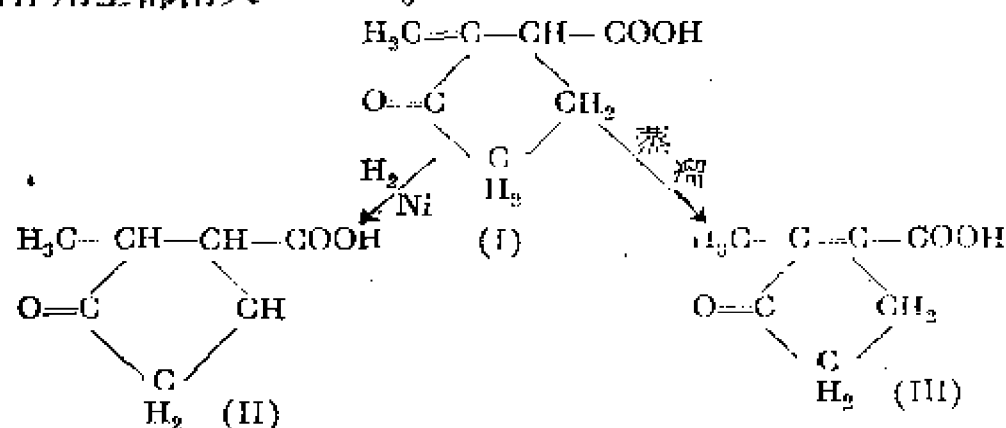
“紫霉素”的抗結核菌的效力不及鏈霉素, 但比“对氨基水楊酸”强得多。在临床上常与其他抗結核症的葯物共用。应用紫霉素时, 常採用肌内注射, 口服疗效降低, 靜脈注射可能产生严重毒性反应。

(庚) 抗癌性抗生素 (104)

抗生素除具有抗菌性能外, 有些抗生素对于动、植物的生理和病理还有一定的作用, 如用小量抗生素作为輔助飼料, 可促进家禽、家畜的發育。又应用某些抗生素可防治植物病害和刺激植物生長等。此外“金霉素”和“地霉素”还能抑制移植腫瘤的生長。

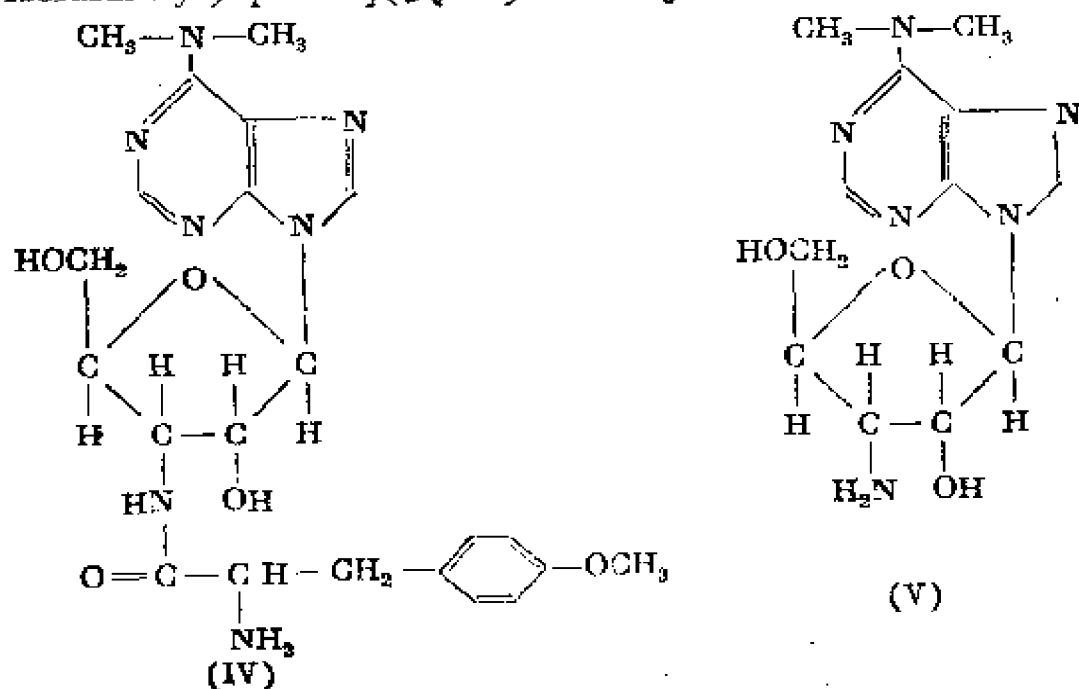
文献上記載具有抗癌性能的抗生素甚多。如青霉菌屬产生的“劍霉酸”(Gladiolic acid)和“灰黄色素”(Griseofulvin), 以及“放射菌素”(actinomycin), “鏈絲霉素”(Caryomycin)等都具有抑制癌細胞的作用。但对动物組織都有較强的毒性, 所以未能应用到临床上。近年来發現的較有希望的抗癌抗生素有下列三种:

1. 抗癌霉素 (Sarkomycin) 1952 年梅澤氏从 *Actinomyces erythrochromogenes*, Krainsky 培养液中分离出来的。(105) (104) 它是一种有机酸, 易溶于水、醇、及醋酸乙酯中。它的结构经证实为“2-甲基圆戊-3-酮-5-甲酸”(式 I)。如经氢化成“2-甲基圆戊-3-酮-5-甲酸”(II), 抗菌性能消失, 而仍保留抗癌作用。经分解蒸馏, 则分子重排为“2-甲基- l - Δ^5 -圆戊烯-3-酮-5-甲酸”(III), 抗菌和抗癌作用全部消失(104) (106)。



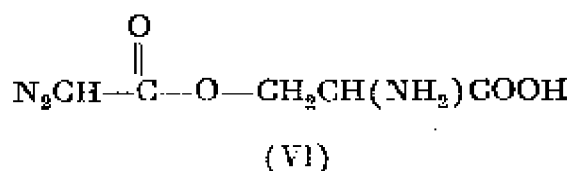
经动物试验, “抗癌霉素”毒性甚小, 抗菌作用不强, 但能抑制癌细胞的发展。临床上曾用以治疗多种癌症, 都显出一定的疗效。

2. 嘌呤霉素 (Puromycin) 1952 年, Porter 等(107) (104) 从 *Strept. alboniger* 的培养液中分离出来的一种抗生素, 亦名“无色霉素” (achromycin)。它的结构式亦已阐明, 为“6-二甲氨基-9-(3'-对甲氧基- l -苯丙氨酰氨基-3-脱氧- β -D 核呋喃糖甙)-嘌呤” [6-dimethyl amino-9-(3'- p -methoxy- l -phenyl alaninyl amino-3-desoxy- β -D-ribofuranosyl)-purine] (式 IV) (108) (104)。

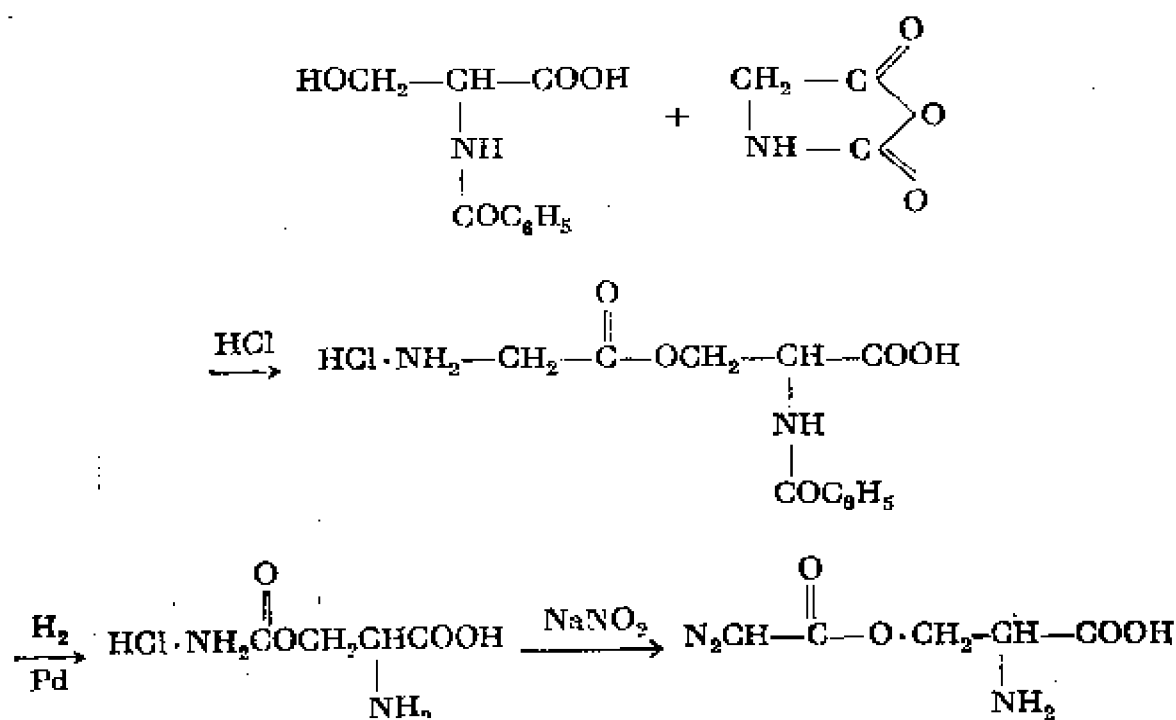


它能抑制細菌，馬錐虫，和移植的乳腺癌（Adenosarcoma）。如除去分子中“甲氧苯丙氨酸”鏈后（如式 V），就失去大部抗菌性能，而抗錐虫的能力增加 3—4 倍，尤对腺瘤有强大的作用。如用 α -甙鏈代替 β -甙鏈，則相应的氨基核甙完全沒有抗生效力⁽¹⁰⁹⁾。它的合成已經完成，合成步驟相当复杂⁽¹¹⁰⁾。

3. “重氮絲氨酸”（Azaserine） 1954 年从 strep. fragilis 培养液中分离得到一种抗生素称“重氮絲氨酸”。⁽¹¹¹⁾ 它是淺黃綠色晶体，易溶于水，微溶于甲醇、乙醇及丙酮中。熔点 153—155°C（分解）。 $[\alpha]_D^{25} = -0.50^\circ$ （0.846% 水），在 250.5 m μ 的吸收峯为 $E_{1cm}^{1\%}$ 1140。它的化学結構为“重氮乙酰絲氨酸”（o-diazo acetyl-*l*-serine）如式（VI）⁽¹¹²⁾。



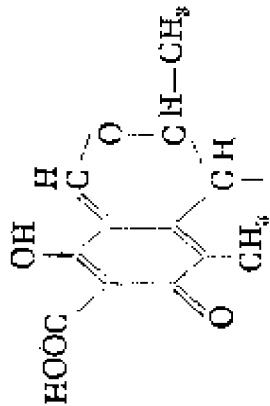
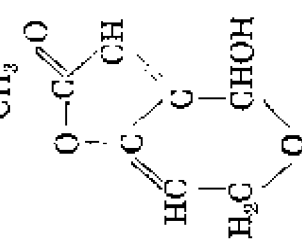
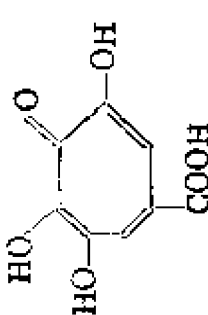
“重氮絲氨酸”可合成如下：^{(113) (114)}



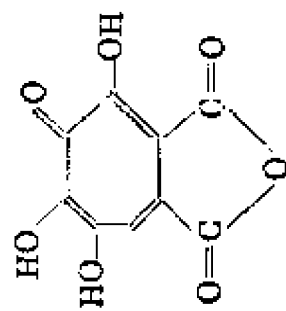
“重氮絲氨酸”对 180 号瘤細胞（小鼠），某些病毒，立克次体，酵母和一些細菌有抑制能力⁽¹¹⁵⁾。

(辛) 其他 抗 生 素

其他已知化学結構之抗生素, 尙有多种, 列举如下:

名 称	化 学 結 構	来 源	熔点及其他物理性質
1. 青霉酸 (61, 82) (Penicillic acid)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO}-\text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{O} \end{array}$	Penicillium Puberulum	64—65°C (1 H ₂ O) 87°C (無水).
2. 橘霉素 (83, 84) (Citrinin)		Penicillium Citrinum	175°C (分解) 黃色針狀結晶
3. 棒麴霉素 (85, 86) Clavatin		Penicillium claviforme	111°C UV 最高峯 276 mμ
4. Puberulic (87, 88) acid		Penicillium puberulum	316—318°C

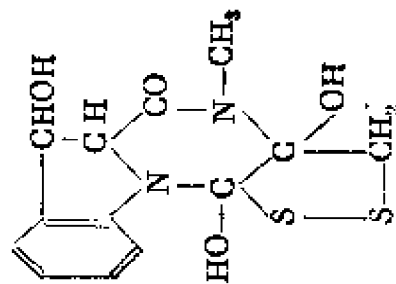
5. Puberulonic
acid (87, 88)



Penicillium
puberulum

296°C(分解)。
黄色結晶
經稀硫酸作用即成
puberulic acid。

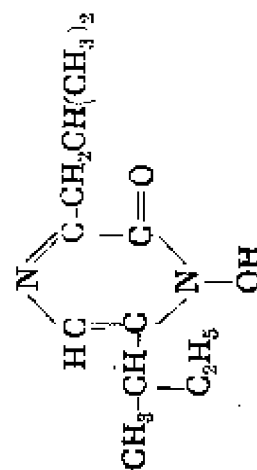
6. 枝霉粘毒素 (89)
(gliotoxin)



Gliocladium
fimbriatum

221°C(分解)
 $[\alpha]_D^{25} = -239^\circ(\text{CHCl}_3)$

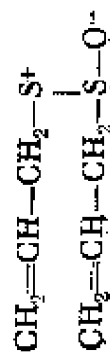
7. 麴霉酸 (90, 91)
(aspergillic acid)



Aspergillus
flavus

97—99°C。
無色或淡黃色結晶。
 $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ(\text{乙醇})。$

8. 蒜素 (92)
(allicin)

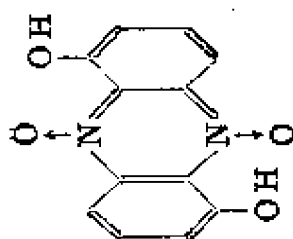


Allium
sativum

無色液体。
 $d_4^{25} 1.109$
 $n_D^{25} 1.5600$

236°C
深紫色結晶。在醋酸中，能使KI产生I₂

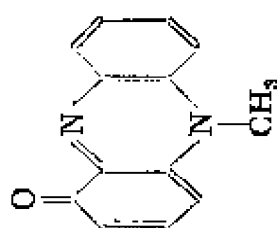
Chromobacterium
iodinum



9. 碘色菌素 (83)
Iodinin

133°C
深藍色結晶。

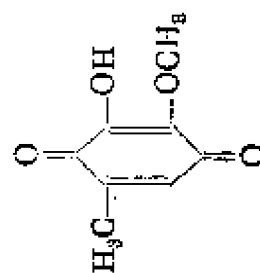
Pseudomonas
pyocyanea



10. 綠膿菌藍素 (84, 85)
Pyocyanine

116°C

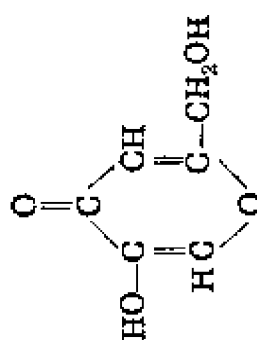
Aspergillus
fumigatus



11. 黑麴霉醌 (77)
(Fumigatin)

152°C

Aspergillus



12. 麴酸 (86)
Kojic
acid

参 考 文 献

- (1) Kirk 及 Othmer, Encyclopedia of Chem. Tech. vol. II. p. 7 (1948).
- (2) Fleming, Brit. J. Exper. Path. 10, 226—236 (1929).
- (3) Chain 及 Florey, Lancet 2, 226 (1940).
- (4) Science 105, 653 (1947).
- (5) Veldee 等, Science 101, 42 (1945).
- (6) USD 24th Ed. p. 830 (1947).
- (7) Vigneaud 等, Science 104, 431 (1946).
- (8) Craig, J. Biol. Chem. 155, 519 (1944); 161, 321 (1945).
- (9) Süss, Ann. 571, 201 (1951).
- (10) Hastings, 英專利 610,649 (1948) [C. A. 43, 2742 (1949)].
- (11) Wilkerson, 美專利 2,471,597 (1949) [C. A. 43, 5553 (1949)].
- (12) Wintersteiner, 美專利 2,461,949 (1949) [C. A. 43, 3154 (1949)].
- (13) Beruhart, 美專利 2,469,848 (1950) [C. A. 44, 4642 (1950)].
- (14) Smith 及 Bide, 英專利 610,731 [C. A. 43, 2742 (1949)].
- (15) Smith 等, 英專利 606,482 (1948) [C. A. 43, 1158 (1949)].
- (16) Bide 等, 英專利 604,563 (1948) [C. A. 43, 1158 (1949)].
- (17) Korsybski, Przemyst. Chem. 27, 203—4 (1948) [C. A. 44, 10267 (1950)].
- (18) Umezawa 等, J. Penicillin (Japan) 1, 368—72 (1947) [C. A. 43, 3060 (1949)].
- (19) Smith, 美專利 2,475,920 (1949) [C. A. 43, 7649 (1949)].
- (20) 英專利 613,491 (1948) [C. A. 43, 3573 (1949)].
- (21) 英專利 613,489 (1948) [C. A. 43, 3573 (1949)].
- (22) 英專利 613,492 (1948) [C. A. 43, 3573 (1949)].
- (23) Saliver 等, J. A. C. S. 70, 1287 (1948).
- (24) Goldberg 等, 美專利 2,483,382 (1949) [C. A. 44, 5063 (1950)].
- (25) Schweiz. Med. Schr. 14, 334 (1948) [医药学, 复刊版 2 卷 10 期 19 頁]
- (26) Szebo, 美專利 2,627,491 (1953) [C. A. 48, 734 (1954)].
- (27) Seifter, Antibiotics and Chemotherapy 4, (6) 633 (1954).
- (28) Waksman 及 Woodruff, J. Bact. 42, 231 (1941).
- (29) Waksman 及 Woodruff, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 49, 207 (1942).
- (30) Schatz 等, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55, 66 (1944).
- (31) Porter, Chem. Met. Eng. 94 (1946).

- (32) Sheehan 及 Tishler, 美專利 2,480,611 (1949) [C. A. 44, 5551 (1950)].
- (33) Fried 及 Titus, J. Biol. Chem. 168, 391; 393 (1947).
- (34) Titus 及 Fries, J. Biol. Chem. 174, 57 (1948).
- (35) Winster 及 Eigen, J. A. C. S. 70, 3333 (1948).
- (36) Brink, Science 102, 506 (1945).
- (37) Kuehl 等, J. A. C. S. 68, 29; 536 (1946).
- (38) Peck 等, J. A. C. S. 70, 3968 (1948); Stavely, J. A. C. S. 71, 135 (1949).
- (39) Folkers, 美專利 2,462,175 (1949) [C. A. 43, 3154 (1949)].
- (40) Peck, 美專利 2,498,574 (1950) [C. A. 44, 6087 (1950)].
- (41) Bartz 等, J. A. C. S. 68, 2163 (1946).
- (42) Solomons 及 Regna, Science 109, 515 (1949).
- (43) Wolf 等, Science 109, 515 (1949).
- (44) Heuser, J. A. C. S. 75, 4013 (1953).
- (45) Fried 及 Titus, J. A. C. S. 70, 3615 (1948).
- (46) Ehrlich 等, Science 106, 417 (1947).
- (47) Rebstock 等, J. A. C. S. 71, 2458 (1949).
- (48) Controulis 等, J. A. C. S. 71, 2463 (1949).
- (49) Long 及 Troutman, J. A. C. S. 71, 2473 (1949); Long, 美專利 2,515,239 [C. A. 44, 8950 (1950)].
- (50) Olive, Chem. Eng. 56 (10) 107—13 (1949).
- (51) 沈家祥等, 科学通报 2 卷 11 期 1167 頁 (1951 年).
- (52) Walker 及 Hauer, J. A. C. S. 68, 1386 (1946).
- (53) 菅澤等, 日本藥学雜誌 71, 223 (1951).
- (54) 黃文魁, 化学学报 19 卷 1 期 50 頁 (1952 年).
- (55) 徐开楚等, 医药学, 复刊版 5 卷 3 期 105 頁 (1952 年).
- (56) 生熊賢, 日本藥学雜誌 73, 284 (1953) [譯文見藥学通报 1 卷 11 期 462 頁 (1953 年)].
- (57) Alberti, Chimica e. industria (Milan) 33, 5—9 (1951) [C. A. 46, 7069 (1952)].
- (58) Jiceto, Ricerca Sci. 23, 1621—3 (1953) [C. A. 48, 12702 (1954)].
- (58a) 高怡生等, 化学学报 22 卷 1 期 25 頁 (1956 年).
- (59) 高怡生等, 化学学报 20 卷 2 期 140 頁 (1954 年).
- (60) Velluz 等, Bull. Soc. Chim. France 342—4 (1953) [C. A. 48, 2641 (1954)].
- (61) Carrara 及 Weitnauer, Gazz. Chim. Ital. 79, 859 (1949) [C. A. 44, 7286 (1950)].

- (62) Alberti, *Chimica e. industria* (Milan) 31, 357—60 (1949 [C. A. 46, 7068 (1952)]).
- (63) 瑞士專利 275,968 [C. A. 47, 1739 (1953)].
- (64) Irene Elphimoff-Felkin 等, *Compt. rend.* 234, 1789—91 (1952) [C. A. 47, 2139 (1953)].
- (65) Tatsnoka, 日本藥学雜誌 73, 362—7 (1953) [C. A. 48, 2642 (1954)].
- (66) Бамдас 等, ДАН СССР 79, 601 (1951) [程德浩, 实用有机合成藥品之制造二版第 27 頁].
- (67) 立剛等, 日本藥学雜誌 71, 774 (1951).
- (68) Weigner, *Chem. Promyst* 1, (26) 115—117 (1951) [C. A. 46, 2522 (1952)].
- (69) 高怡生等, 科学通报 1953 年 11 月号第 99 頁.
- (70) Sen 及 Mukerji, *I Indian Chem. Soc.* 31, 269 (1954).
- (71) Feitelson 等, *J. Pharm. & Pharmacol.* 3, 149 (1951).
- (72) Buu-Hoi 等, *J. C. S.* 2766 (1950).
- (73) Long 及 Troutman, *J. A. C. S.* 73, 481 (1951).
- (74) Huebner 及 Scholz, *J. A. C. S.* 73, 2089 (1951).
- (75) Mosher 等, *J. A. C. S.* 75, 4899 (1953).
- (76) Гаузе 及 Бражникова, ЖМЭИ 4—5, 74 (1943); 43, 228 (1944) [Преображенский 及 Генкин, Химия органических лекарственных Веществ стр. 537 (1953)].
- (77) Преображенский 及 Генкин, Химия органических лекарственных Веществ стр. 539—540 (1953).
- (78) Dugger, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51, 177 (1948).
- (79) Finlay, *Science* 111, 85 (1950).
- (80) Шемякин 及 Шукина, ДАН СССР 89 (3) 499 (1953).
- (81) Шемякин 等, ЖОХ 13, 290 (1943); 16, 709 (1946).
- (82) Raphael, *J. C. S.* 805 (1947); 1508 (1948); 118 (1949).
- (83) 汪猷等, *Science* 106, 291 (1947); *Science Technol. China* 2, 53, 83 (1948); *生物化学* 4, 1, 4 (1951); *Science Rec.* 4, 253 (1951); *中国科学* 2, (4) 433—454 (1951).
- (84) Cartwright 等, *Nature* 163, 94 (1949); *J. C. S.* 2971 (1950); *J. A. C. S.* 72, 2874 (1950).
- (85) Шемякин 等, ДАН СССР 75, 47 (1950).
- (86) Woodward 等, *J. A. C. S.* 71, 758, 3853 (1949); 72, 1428, 5381 (1950).
- (87) Johnson 等, *J. C. S.* 1139 (1951).

- (88) Corbett 等, J. C. S. 1, 6 (1950).
- (89) Johnson 等, J. A. C. S. 65, 2005 (1943); 66, 501, 614, 617, 619 (1944); 67, 423, 1736 (1945); 49, 2364 (1947); 72, 2862 (1950).
- (90) Dunn 等, J. C. S. 2707 (1949); Nature 162, 779 (1948).
- (91) Shaw 等, J. A. C. S. 71, 67, 1691 (1949).
- (92) Small 等, J. A. C. S. 69, 1710 (1947).
- (93) Clemo 等 J. C. S. 1481 (1950); 479 (1938).
- (94) Киприянов 等, ЖОХ 20, 134, 514 (1950).
- (95) Surrey, Org. Syn. 26, 86 (1946).
- (96) Gabuta, J. C. S. 575 (1924); Woods, J. A. C. S. 74, 1106 (1952).
- (97) 張鏡衷摘自 J. A. M. A. 157, (22) 344 (1955); J. A. Ph. A. Sci. Ed. 44 (3) 5 (1955) 44 (11) 699 (1955) [药學通報 4 卷 6 期 282 頁 (1956 年)].
- (98) 王成, 药學学报 4 卷 9 期 408 頁 (1956 年).
- (99) 黃耀曾, 丁宏助, 丁維鈺, 盛怀禹, 徐通源, 黃敬堅, 徐元耀, 汪猷, 化学学报 21 卷 2 期 132—141 頁 (1955 年).
- (100) 蔣明謙, 李光亮, 李广年, 任新民, 化学学报 22 卷 4 期 264—269 頁 (1956 年).
- (101) 黃耀曾, 盛怀禹, 馮詠民, 徐元耀, 徐通源, 化学学报 21 卷 2 期 151 頁 (1956 年).
- (102) 化学工業部沈陽化学合成藥物研究所, 药學通報 4 卷 12 期 531 頁 (1956 年).
- (103) 丁宏助, 黃耀曾, 丁維鈺, 黃敬堅, 化学学报 21 卷 2 期 142 頁 (1956 年).
- (104) 馬譽谿, 药學通報 4 卷 9 期 404 頁 (1956 年).
- (105) 梅澤, J. Antibiotic 6(A), 100, 147 (1953); antibiotics & chemo therapy 4, 514 (1953).
- (106) Hoppers 等, Antibiotics & Chemotherapy 5, 585 (1955).
- (107) Porter 等, Antibiotics & Chemotherapy 2, 409 (1952).
- (108) Waller 等, J. A. C. S. 75, 2025 (1953).
- (109) Baker 等, J. A. C. S. 76, 2838 (1954).
- (110) Baker 等, J. Org. Chem. 19, 638 (1954).
- (111) Stock 等, Nature 173, 71, 72, (1954).
- (112) Fusari 等, J. A. C. S. 76, 2878, 2881 (1954).
- (113) Moore 等, J. A. C. S. 76, 2884 (1954).
- (114) Nicolaidis, J. A. C. S. 76, 2887 (1954).
- (115) Coffey 等, Antibiotics & Chemotherapy 4, 775 (1954).
- (116) 屠傳忠, 中国化学会上海分会学术报告 (1956 年).

第五章 結核病的化学治疗藥物

第一节 前 言

結核病为人类巨敌,在治疗上,昔年虽有脂肪制剂、大風子油、木溜油、癰創木酚以及砷、金、銅、汞等鹽类的試用,均無确效。自1935年“磺胺类藥物”崛起,乃引起世人注意,惟經學者研究,証明“磺胺类藥物”亦仅稍有抑阻結核桿菌生長的功效,而离理想尚远。迨1941年Feldman等發現“氫苯甾”(4,4'-二氫二苯甾)及“氫糖甾”(promin)对于豚鼠实验性結核,有相当的功效后,于是理想中治疗藥物的發現,始获端倪。惟在临床实验上,以毒性尚大,未能应用。嗣后再有“苯甲甾”(diazone)及“苯唑甾”(promizole)之試用,亦均未能滿意。“苯丙甾”(sulphetrone)亦仅对兒童結核及皮膚結核稍有疗效而已。至1944年,Waksman發現一种抗生素——“鏈霉素”对于革蘭氏陰性菌及結核桿菌具有抑制的功效。此后再經學者証明本品对动物实验性結核亦具显著疗效。在临床实验上,本品对数种急性結核病确能获救。至是結核治疗,始大获进展。惟“鏈霉素”对于多数結核病,尤如最普遍肺結核,仅能改进病程,未能治愈,而“鏈霉素”能使病菌产生抗药性,尤为缺点。另一方面,其他学者亦在搜求更好的治疗藥物,如“对氨基水楊酸”(PAS)的对于渗出性肺結核患者;“氫硫脲”(TB I)的对于腸結核,均具相当疗效。最近更發現“異菸肼”对于結核菌具有强大抑阻作用,現亦已临床应用。抗痨至于今日,虽未全臻理想之境,但确已至轉捩点,其成功当在不远。

第二节 治疗藥物的最近發展

近年来結核病化学治疗藥物的發展甚速,分类介紹于后。

1. 抗生素类

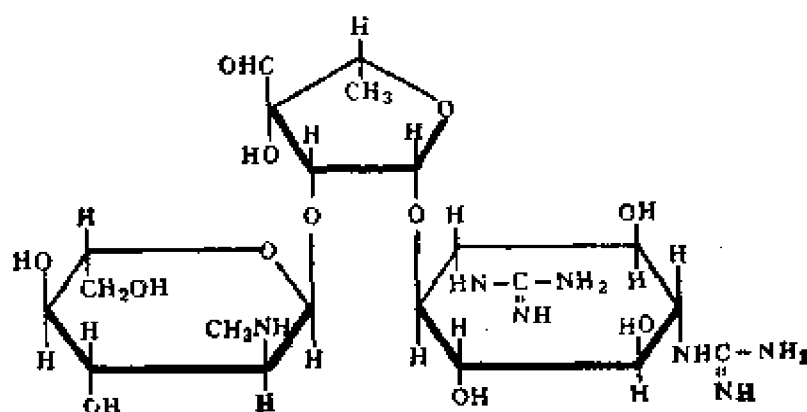
1944年Waksman⁽¹⁾从鏈霉菌(*Streptomyces griseus*)中,分离取得“鏈霉素”(式 I),对于結核菌的抗菌作用比“氫苯甾”强达

百倍。临床上对于急性渗出性肺結核有显著疗效，对于早期結核性腦膜炎及粟粒性結核病疗效亦尚好。本品能使病菌产生抗药性，为其缺点。目前常与其他治疗药物合併应用。

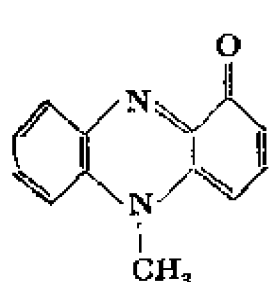
第二次大战后，苏联学者发现天然抗生素綠膿菌藍素（式 II）。抗結核菌效力甚高，进一步进行合成。在其同系物中，发现了 Саназин 抗結核菌作用更强，毒性較小。Саназин 为藍色結晶，易溶在水中，对眼結核的治疗尤具疗效⁽²⁾。

苏联学者在“兩苯駢吡嗪”（Phenazine）类衍生物中，亦进行系統研究。在“兩苯駢吡嗪”类天然抗生素中，已确定碘色菌素（式 III）的結構，現已合成。碘色菌素具有高度抗結核菌作用，但遇到血清，即失去作用。Barry⁽³⁾ 进一步制取一种药物称 B 233（式 IV）在 1:500,000 稀釋下，能对 H₃₇RV 菌类有抑制作用，临床上已用于腎臟結核病。B 233 对于麻瘋，亦被証明具有疗效⁽²⁾。

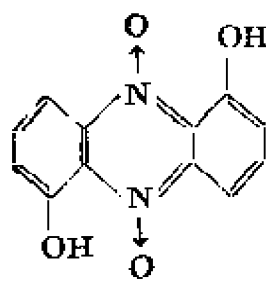
其他抗生素如“新霉素”，紫霉素等均称对于結核菌有强力抑制作用。



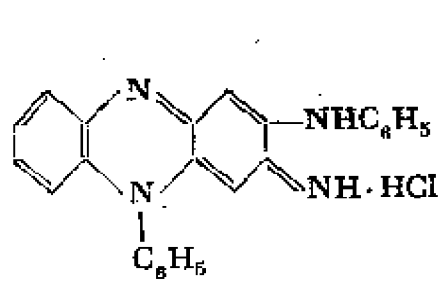
· (式 I)



(式 II)



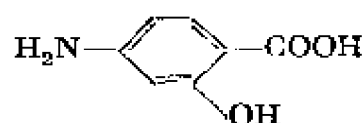
(式 III)



(式 IV)

2. 对氨基水楊酸类

1940 年 Bernheim⁽⁴⁾ 發現“安息香酸”及水楊酸有刺激結核菌呼吸的功効。故信此二者或系結核桿菌新陳代謝所必需。在此等芳香酸衍生物中，或有因構造的相似而能產生互爭酶作用，以阻礙其氧化而抑制結核桿菌的繁育。以後 Lehman⁽⁵⁾ 于五十余种安息香酸及水楊酸衍生物中，發現“對氨基水楊酸”（式 V）的抗癆作用最強。于玻璃器中，十萬分之一濃度已能使大部結核桿菌繁育遭受剋制。



（式 V）

据 Lehman 研究“對氨基水楊酸”結構与功効有如下关系：

（1）對位氨基（ NH_2 ），如改在間位，或改为硝基（ NO_2 ），則功効全失，如在氨基上具有替代基，則影响療効不大。

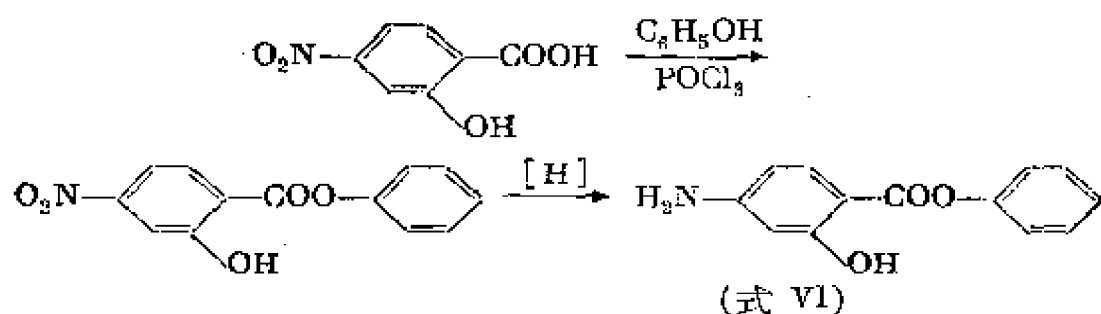
（2）隣位羟基（ OH ），如为甲基（ CH_3 ）替代，効力仍保存，如为氨基或氯原子所替代，或与其他基連接，則功効大減；如羟基改在間位，功効亦減。

（3）羧基（ COOH ）如改为磺酸基（ SO_3H ），則功効全失；如改为酯类，則影响療効較少。

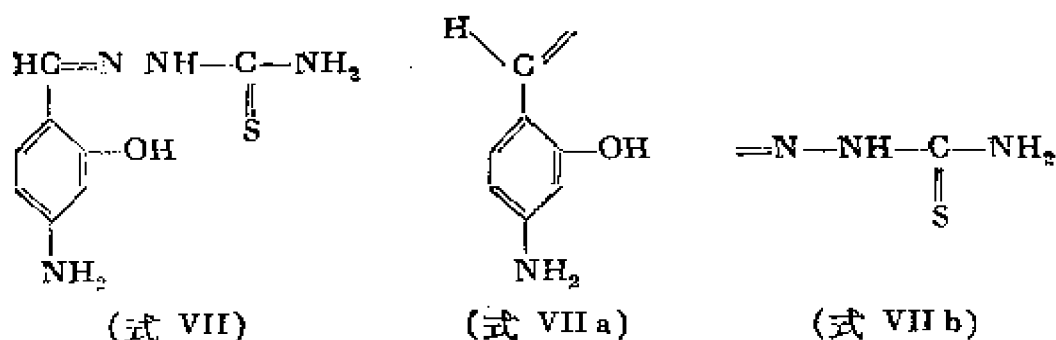
（4）二分子對氨基水楊酸，如在間位上接合，則功効不变，惟毒性大增。

临床上，對氨基水楊酸对于滲出性肺結核有显著療効。本品毒性低，便于口服，常和鏈霉素同用，以增療効。又其化学結構簡單，便于制造，尤为其优点；但排泄速，用量大，是其缺点。

以後學者即循此途徑繼續研究，以期找得更优越藥物，如 Hirt⁽⁶⁾ 曾比較 116 种對氨基水楊酸衍生物療効，結果均未能超过“對氨基水楊酸”。Friere 等⁽⁷⁻¹⁰⁾ 發表“對氨基水楊酸苯酯”（式 VI）的療効，較“對氨基水楊酸”为高，而毒性更小，据称⁽¹¹⁾ 如用油剂或水悬濁液注射，則其療効較“對氨基水楊酸”大 10 倍，如口服則二者療効相等。但此項結果，后为 Bavin⁽¹²⁾ 所否認，彼以为苯酯之療効实不如“對氨基水楊酸”。“對氨基水楊酸苯酯”可制取如下：

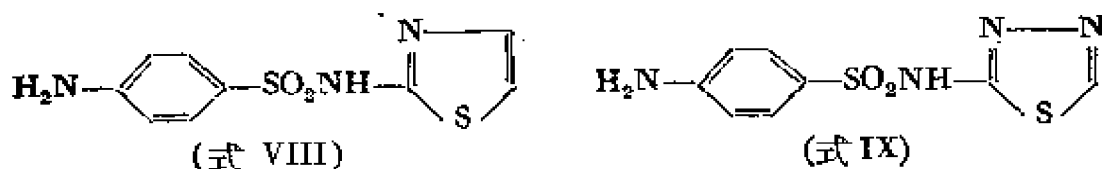


亦曾有試驗“对氨基水楊醛縮氨硫脲”(式 VII)之疗效⁽¹³⁾。此化合物具有二个有效基团 (VII_a) 及 (VII_b)，似应疗效甚高，但結果不然。

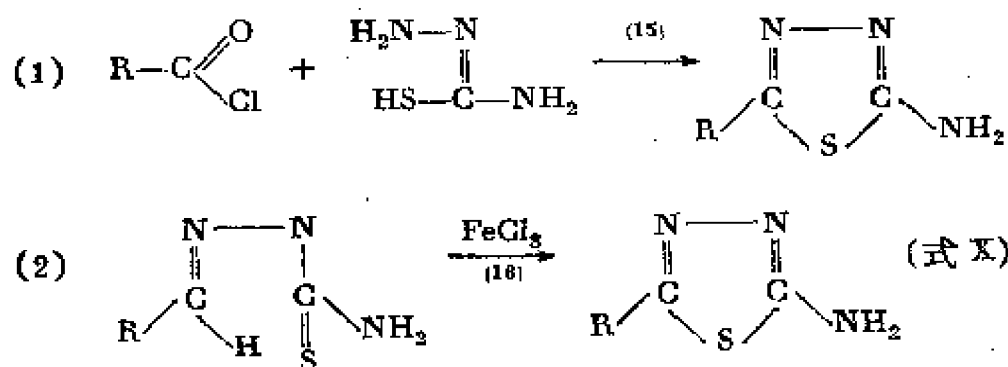


3. 氨硫脲类

在磺胺类药物中，“磺胺噻唑”(式 VIII) 及“磺胺噻二唑”(Sulfathiazole) (式 IX) 已被証明对于結核菌具有抑阻作用，因此引起化学家对于此类化合物之注意，尤对后者更具兴趣⁽¹⁴⁾。



“2-氨基噻二唑”(式 X) 为合成“磺胺噻二唑”所必需，可由下列二法

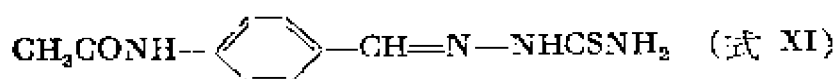


上述第二法中，系將縮氨硫脲 (Thiosemicarbazone) 脫氫而成。

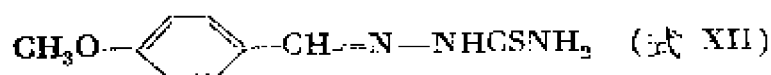
由于二者結構相似，前者可視作后者的开鍵式。1946 年及 1948 年 Domagk 及 Behnisch 等^{(17) (18)} 在研究“2-氨基噻二唑”类化合物对結核菌作用时，亦对縮氨硫脲类化合物作同样研究，結果發現：

- (1) 含替代基苯甲醛的縮氨硫脲具有良好抗結核菌作用。
- (2) 酮类的縮氨硫脲疗效較弱。
- (3) 脂肪醛及酯类的縮氨硫脲疗效亦弱。
- (4) 在縮氨硫脲基团氮原子上含有替代基后，效力減低，或竟消失。

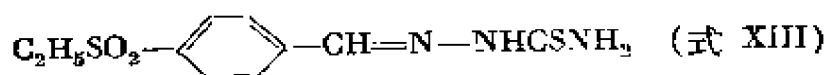
(5) 在对酰氨基苯甲醛縮氨硫脲类中，以对乙酰氨基衍生物（式 XI）的疗效最高。此化合物簡称 TB I，吾国产品簡名“氨硫脲”。增加酰基的碳原子，將使疗效降低。



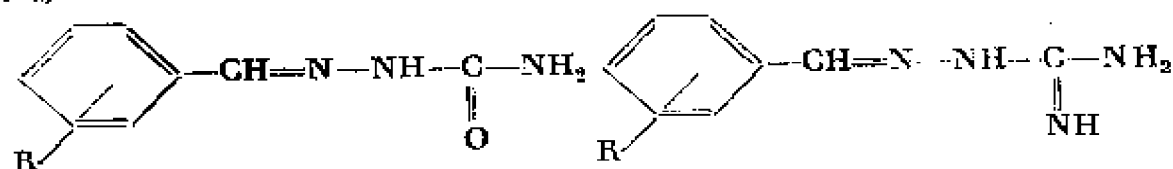
(6) 在羟基，炔氧基及酰氧基苯甲醛衍生物中，以“对甲氧基苯甲醛縮氨硫脲”的疗效最高，此即所謂 TB II（式 XII）



(7) 在醚类化合物中，以“对乙磺酰苯甲醛縮氨硫脲”疗效最高，此即所謂 TB III（式 XIII）。曾有人称本品疗效較 TB I 更高⁽¹⁹⁾。



(8) 相当之縮氨脲（Semicarbazone）化合物（式 XIV）均無效。最近苏联 Шукина⁽²⁰⁾ 曾合成其胍类化合物（式 XV）疗效亦低。



(R=CH₂CO—, OH—, 或 CH₃O 等)

(式 XIV)

(式 XV)

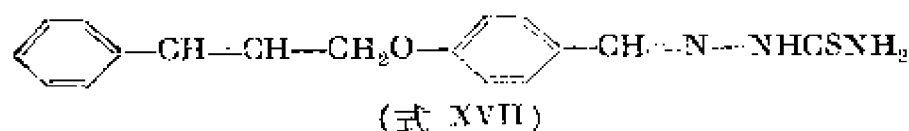
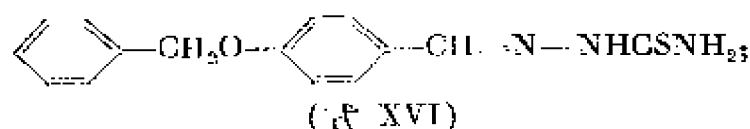
目前在氨硫脲类中，临床上已应用者为“氨硫脲”。对新生渗液性肺結核收效甚速，对腸結核疗效亦好。因其作用較慢，对于

急性症如結核性腦膜炎並不相宜，本品毒性大，用時須十分慎重^{(20) (21)}。

最近年來，研究氨硫脲類藥物者甚多，其中有二種藥物值得注意。

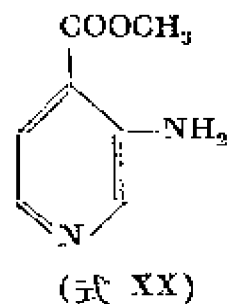
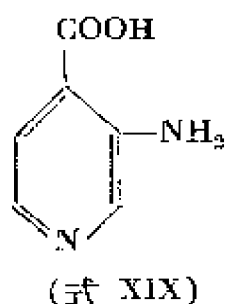
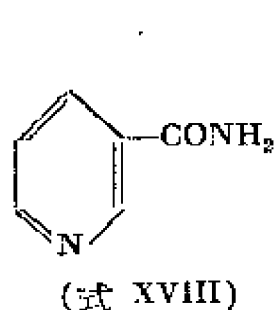
(1) “對苯甲氧苯甲醛縮氨硫脲” (式 XVI)⁽²³⁾。動物實驗療效甚高而毒性亦低。

(2) “對苯丙烯氧苯甲醛縮氨硫脲” (式 XVII)⁽²⁴⁾。據稱療效比“氨硫脲”大百倍。



4. 異菸肼類

自 1945 年 Chorine⁽²⁵⁾ 發現“菸酰胺” (式 XVIII)，具有抗結核菌作用後，Fox 等即在吡啶類中找尋有效藥物，當時發現“3-氨基異菸酸” (式 XIX) 及其甲酯 (式 XX) 具有顯著作用⁽²⁶⁾。

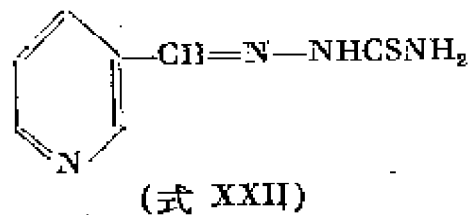
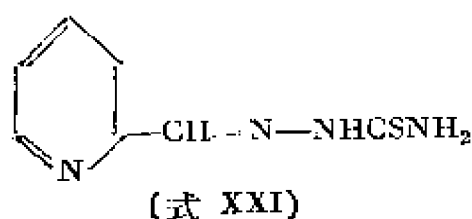


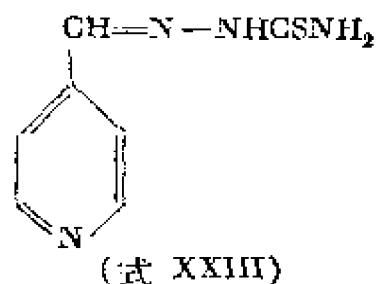
此時，“氨硫脲”的療效，已經發現，因此學者^{(27) (28)} 多集中試制“氨硫脲”的吡啶類似物。結果制成三種吡啶醛縮氨硫脲，即

(1) “ α -吡啶甲醛縮氨硫脲” (式 XXI)

(2) “菸醛縮氨硫脲” (式 XXII)

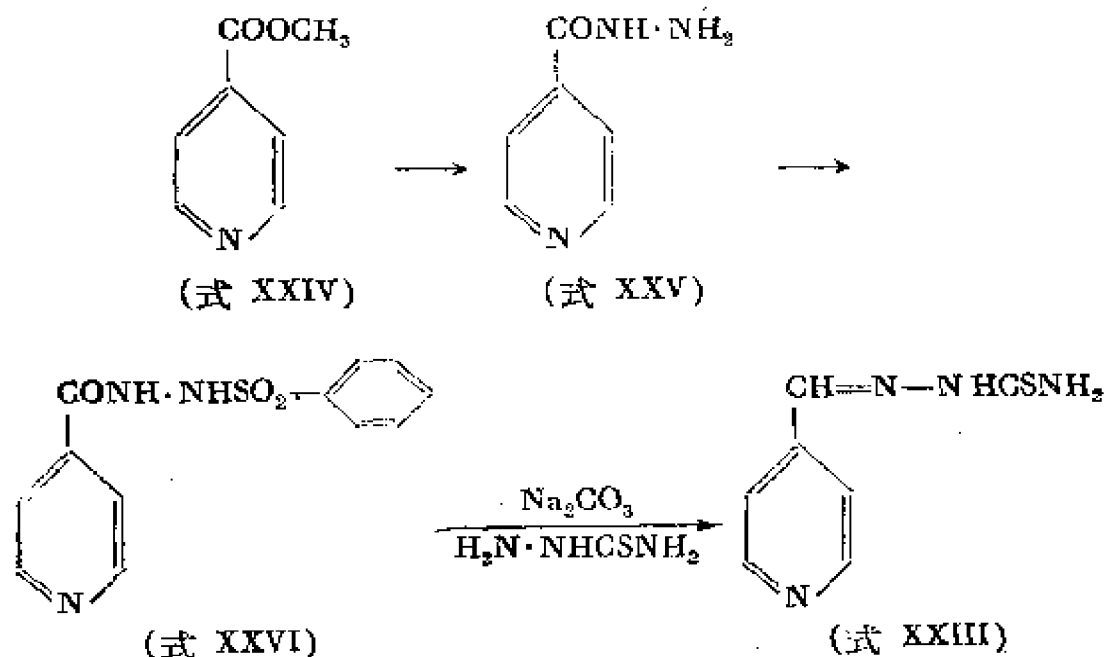
(3) “異菸醛縮氨硫脲” (式 XXIII)





化合物 XXI 毒性太大；化合物 XXII 及 XXIII 的疗效与“氨硫脲”相仿，而 XXIII 的毒性最低。

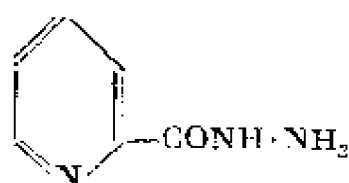
“異菸醛縮氨硫脲”制法，系自“異菸酸甲酯”（式 XXIV）开始；与肼作用成“異菸酰肼”（式 XXV）；再与“苯磺酰氯”作用得苯磺酰衍生物（式 XXVI）；最后在鹼性液中，与“氨硫脲”作用而成。制取步骤如下⁽²⁹⁾：



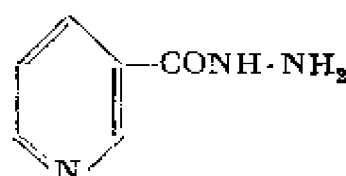
“異菸酰肼”及其苯磺酰衍生物均为吡啶酸衍生物，同时亦进行试验此等化合物对于结核菌的作用。结果发现后者无效，而前者具有显著作用，其疗效竟远在所有治疗药物之上。吾国产品称“異菸肼”，在临床上已广泛使用^{(30) (31)}。本品亦易使结核菌产生抗药性，为其缺点，现常与链霉素同用。

Fox 等⁽²⁹⁾ 更说明疗效与结构关系如下：

(1) “異菸肼”之 α 异构体（式 XXVI_a）有效，但毒性太大。其 β -异构体（式 XXVI_b）无效。



(式 XXVIa)

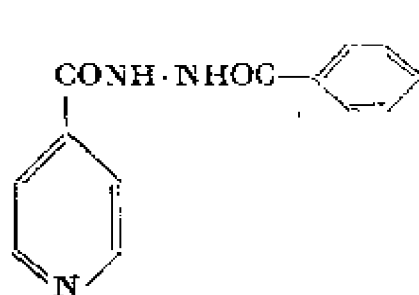


(式 XXVIb)

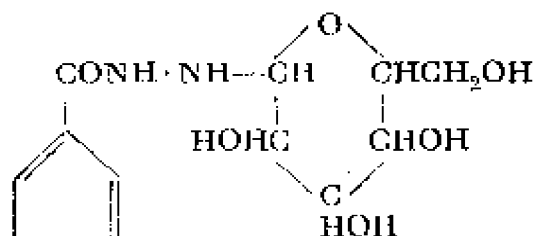
(2) 用苯环替代吡啶环, 则所得产物无效。

(3) 吡啶环上如有替代基, 如“3-羟基异菸酰肼”等无效。但据 Isler (168) 报告, 在他们所试验的化合物中, “2-甲基异菸酰肼”的疗效与“异菸肼”相仿。2-乙基衍生物的疗效即弱。

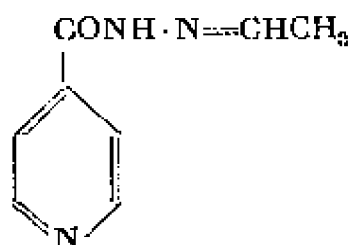
(4) 在肼基上加一替代基如酰基⁽³²⁾ ⁽³³⁾ (式 XXVIC), 酯基⁽³⁴⁾ (式 XXVII), 亚烃基⁽³³⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ (式 XXVIII) 及烃基⁽³⁷⁾ (式 XXIX) 等, 大部分化合物均保留疗效。



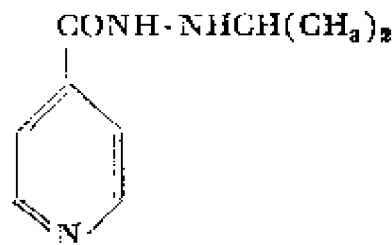
(式 XXVIC)



(式 XXVII)

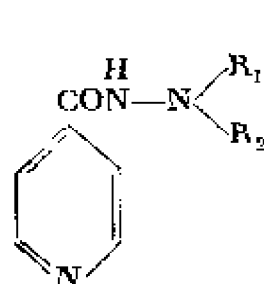


(式 XXVIII)

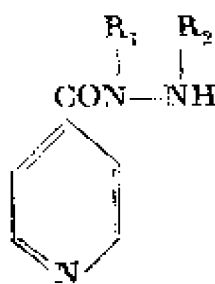


(式 XXIX)

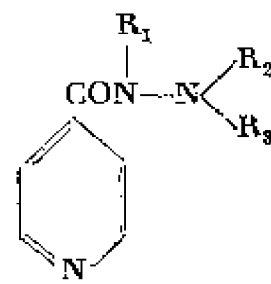
(5) 肼基上具有双替代基, 如式 XXIXa 仍具相当疗效; 而如式 XXIXb 则疗效大减^(37a) ⁽¹⁶⁹⁾。



(式 XXIXa)

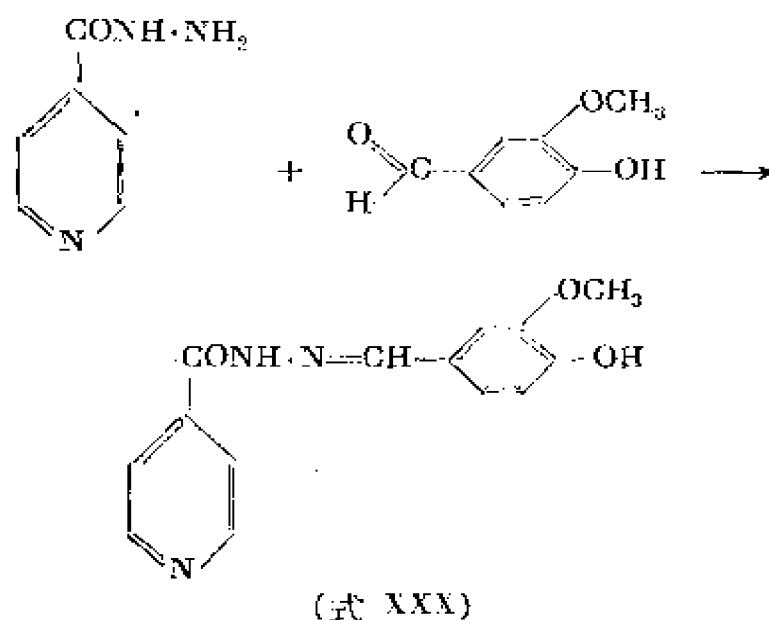


(式 XXIXb)



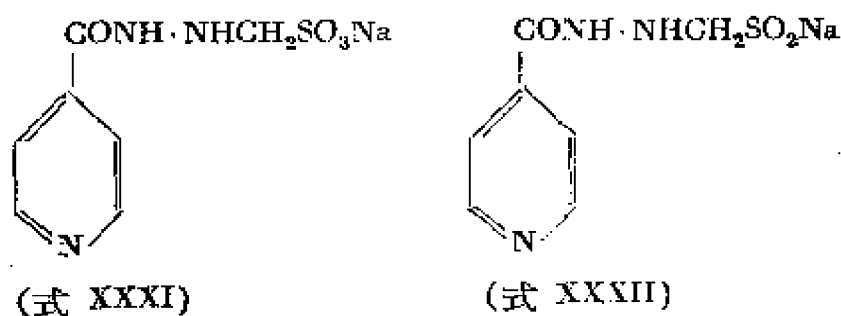
同时苏联学者 Щукина 等⁽³⁸⁾ 在研究结核病治疗药物时, 对

于“異菸肼类”深感兴趣,进行系統研究,亦發現“異菸肼”具有卓越疗效。更發現“異菸肼”与醛类化合所成腙类化合物的毒性更小,例如“異菸肼”与“香荚醛”(Vanillin)化合即成化合物如式 XXX。

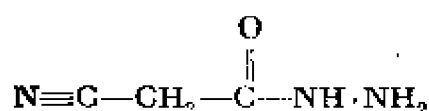


在十六种腙类化合物中,有一种最感滿意,苏联定名为 Фтивазид (苏联異菸肼),已临床应用⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾。

日人^(39a)採用“異菸肼甲烷磺酸鈉”(式 XXXI)。据称毒性較低。临床試驗結果,疗效不变,而副作用仅及異菸肼一半。西班牙專利⁽¹⁶⁸⁾报告“異菸肼”和“甲醛合亞硫酸氫鈉”作用成化合物如式 XXXII。仍具抗結核菌作用。



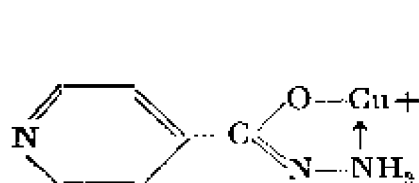
1952 年,瑞士 Puigmuset 發表“氰乙酰胺肼”(式 XXXIIa)的疗效。它对一般肺結核的作用和“異菸肼”相等,而对人类急性渗出性肺結核和結核性腦膜炎有很好疗效。毒性低,且至目前尚未發現有抗药性⁽¹⁷³⁾⁽¹⁷⁴⁾⁽¹⁷⁵⁾。



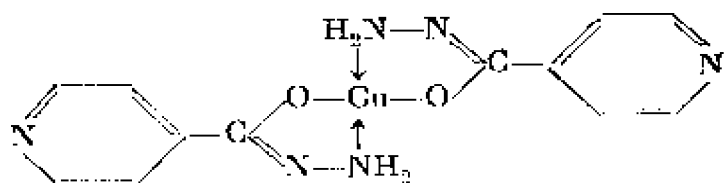
(式 XXXIIa)

“氰乙酰胺”可由“氰醋酸乙酯”和“水合肼”作用制取⁽¹⁷⁹⁾。

Cymerman-Craig⁽¹⁶⁴⁾ 报告凡具有抗结核菌作用的“异菸肼”及其衍生物, 均易与金属成钯环化合物 (Chelate) 如式 XXXIII 及 XXXIV。

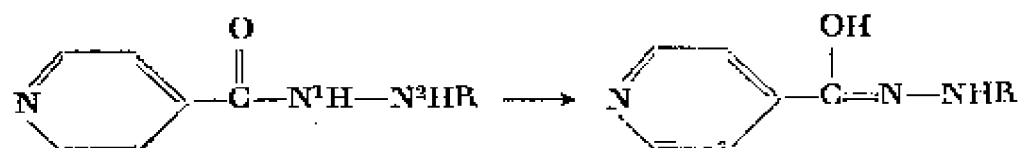


式 XXXIII



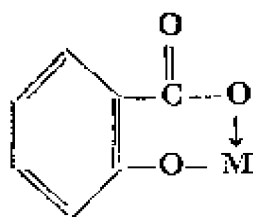
式 XXXIV

“异菸肼”及“N²-替代基异菸肼”均易和金属成环状物, 也都具有很強的抗结核作用。N¹ 上的 H 是必需的, 因为在和金属成钯环化合物前, 先互变异构成为下式如:

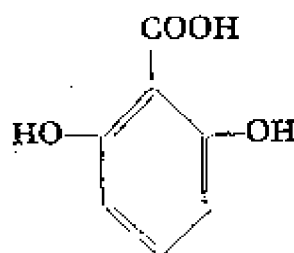


这个结果和 Fox 的实验相符, 可解释 N¹ 上的 H 被替代后, (式 XXIXb) 即失去抗结核菌作用。其原因即由于它已不能与金属成钯环化合物。

关于易成钯环化合物与生理作用的关系, 也可在“水杨酸”及“8-羟基喹啉”方面见到。如“水杨酸”易成钯环化合物 (式 XXXV) 而其异构物, 对或间位羟基苯甲酸, 即不能在同分子内成钯环化合物, 因此亦即没有“水杨酸”的生理作用。“2, 6-二羟基水杨酸” (式 XXXVI) 更易成钯环化合物, 因此它的作用较水杨酸强 10 倍⁽¹⁶⁵⁾。

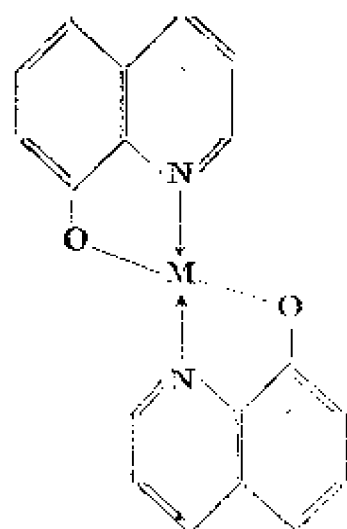


(式 XXXV)

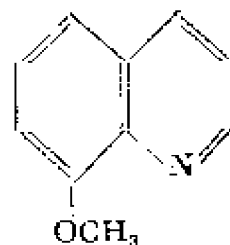
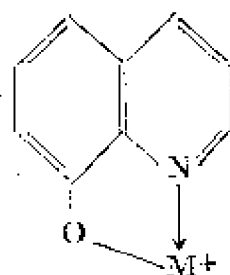


(式 XXXVI)

又如“8-羟喹啉”具有杀菌作用，它也能与金属成钳环化合物(式 XXXVII)。而“8-甲氧喹啉”(式 XXXVIII) 不成钳环化合物，也没有杀菌作用⁽¹⁶⁶⁾。



(式 XXXVII)

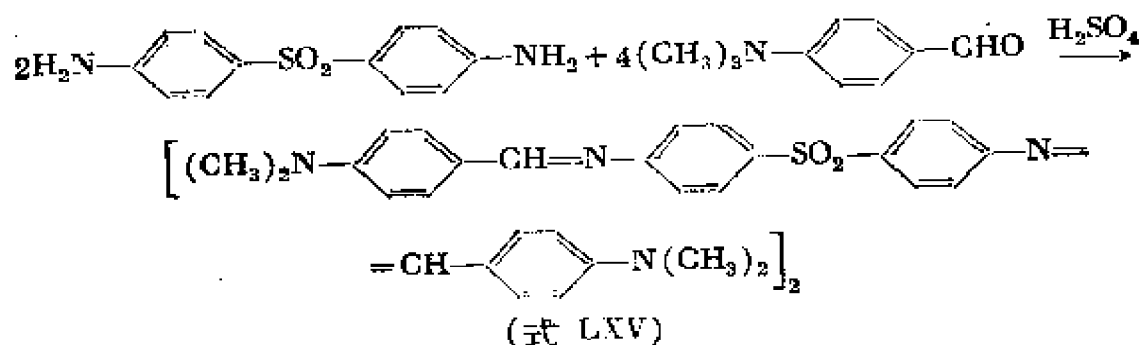


(式 XXXVIII)

致于为什么能和金属成钳环的化合物常具特殊生理作用和抗菌作用，目前还不十分明了。可能由于易成钳环的化合物本身含有氢键，改变了分子的化学物理性质和生理作用。也可能由于这些化合物与细菌代谢过程中所必需的微量金属形成钳环化合物，因而阻止了细菌的生长。这是药物化学上一个新发现，其原因尚需进一步的研究。

5. 氨基磺类

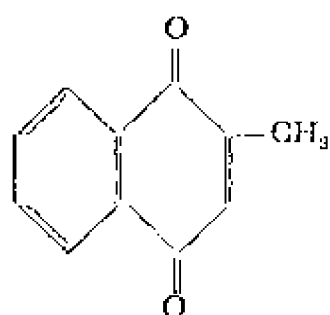
在氨基磺类中，最近发现“苯醛磺”(167) (Сульфаметин) 对动物试验具有强大抗结核菌作用并且毒性小，已被应用于骨关节结核的治疗，效力甚高。不仅能抑制病变的发展，且能使病态骨组织恢复正常。“苯醛磺”(式 LXV) 可由下列方法制取。



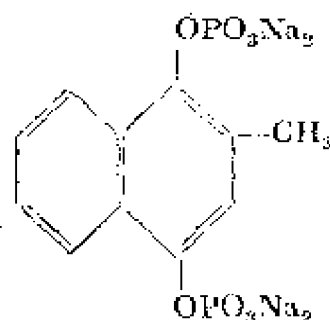
它是一种二聚物。单体並無抗结核菌的作用。

6. 其他方面

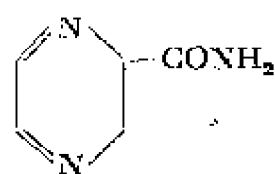
近年来, 結核病的化学治疗葯物, 在其他各方面亦均有进展。如在萘醌类中, 發現維生素 K (式 XXXIX, I.X)⁽⁴⁰⁾; 在吡嗪类中, 發現“1, 4-双氮嘧啶甲酰胺(Pyrazine carboxamide) (式 LXI)⁽⁴¹⁾ 及“1, 2-双氮嘧啶-3-甲酰胺”(Pyridiazine-3-carboxamide) (式 LXII)⁽⁴²⁾ 等; 在“磷苯二甲酰肼”(Phthalyl hydrazine) 类中, 發現化合物如式 LXIII⁽⁴³⁾ 及 LXIV⁽⁴²⁾; 在碱类中, 發現 J-51 (式 LXV)⁽⁴⁴⁾ 等对于結核菌均有相当作用。



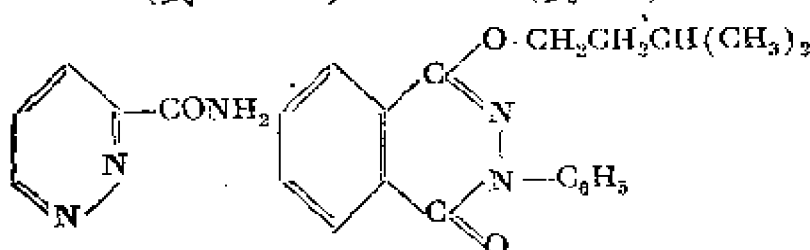
(式 XXXIX)



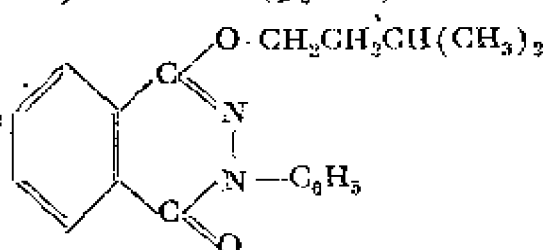
(式 LX)



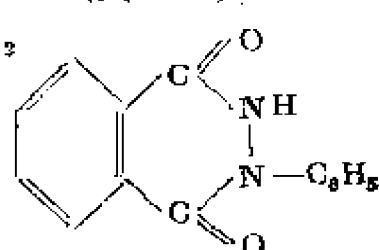
(式 LXI)



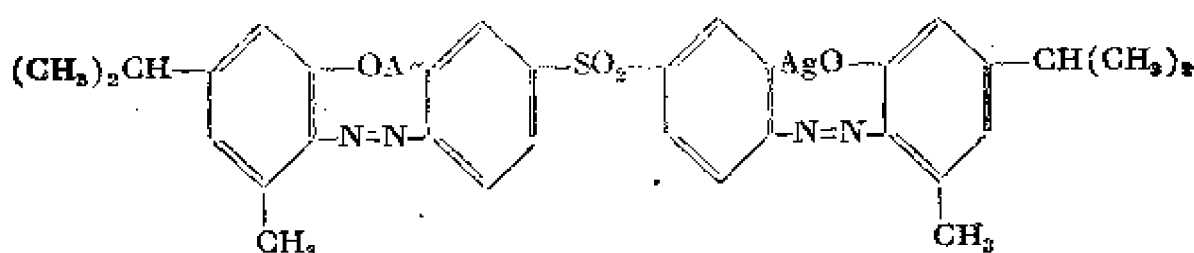
(式 LXII)



(式 LXIII)

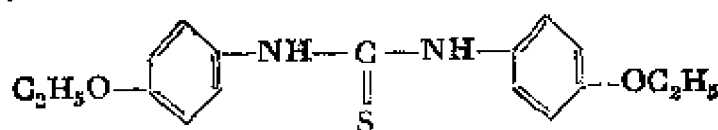


(式 LXIV)

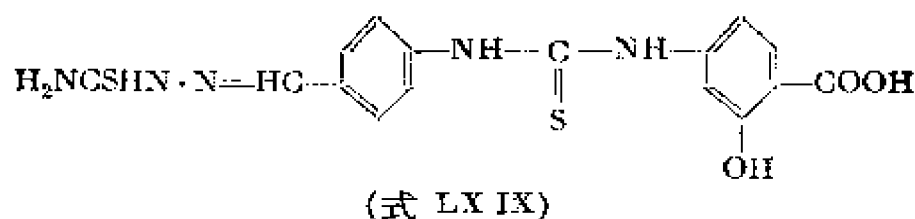
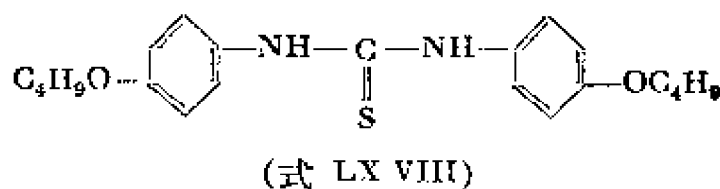
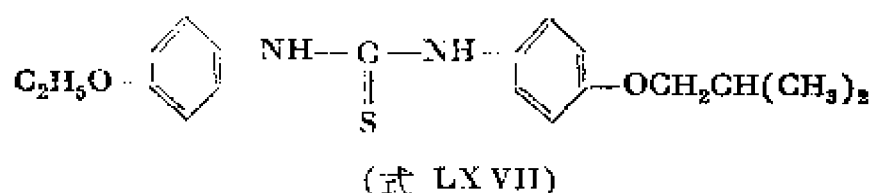


(式 LXV)

此外, 在“硫代二苯脲”(thio-carbanilide) 类中, 最近亦發現一类新化合物 (式 LX VI, LX VIII, LX VII, 及 LX IX), 对結核菌均具相当作用⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾。



(式 LX VI)



第三节 重要藥物的合成

1. “对氨基水楊酸” (俗称 PAS)

“对氨基水楊酸”的制法, 文献报告甚多, 茲分类介紹于后。

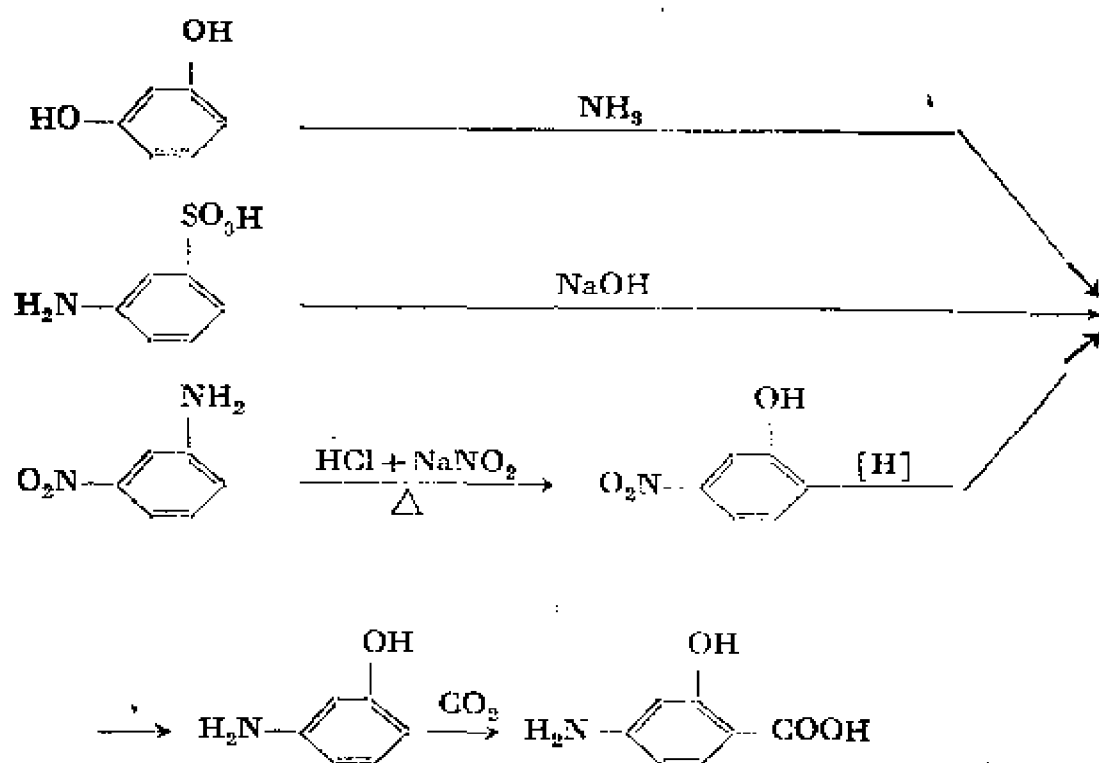
第一法 由“間氨基苯酚”开始, 直接經羧化作用而成。

“間氨基苯酚”可从“間苯二酚”与氨在压热器中加热制取⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾; 或照一般方法, 由“間氨基苯磺酸”与苛性鈉干热而成; 亦可从“間硝基苯胺”, 經重氮作用成“間硝基苯酚”, 再經还原而成。

1889 年, 德專利⁽⁵⁰⁾首自“間氨基苯酚”和“碳酸鉍”及水在压热器中加热 (110°C) 12 小时制取。当时並未确定羧基的位置。1948 年, Sheehan⁽⁵¹⁾重复試驗, 並加改进, 确定产物为“对氨基水楊酸”, 产率为 22%, “間氨基苯酚”回收率为 50%。

Erleumeyer⁽⁵²⁾將“間氨基苯酚”、碳酸氫鉀和水在 CO₂ 气压下 (30 气压), 85—90°C 加热 5—6 小时得“对氨基水楊酸”鹽酸鹽, 产率 80%。

以后 Rosdahl,⁽⁵³⁾ Justoni,⁽⁵⁴⁾ Drain⁽⁵⁵⁾ 等以及各藥厂商, 每多參用此法, 或改变压力, 或改变加热時間以及原料用量比例, 申請專利⁽⁵⁶⁻⁶⁴⁾ (64a) (64b)。在各种專利中, 制法互有特長。如 Hulquist⁽⁶⁴⁾ 称減少用水量, 可以增加产率; Kato⁽⁶¹⁾ 称在反应时, 如加适量活性炭, 产率可由 20% 增至 48%; Rosdahl⁽⁶³⁾ 採用連續法。

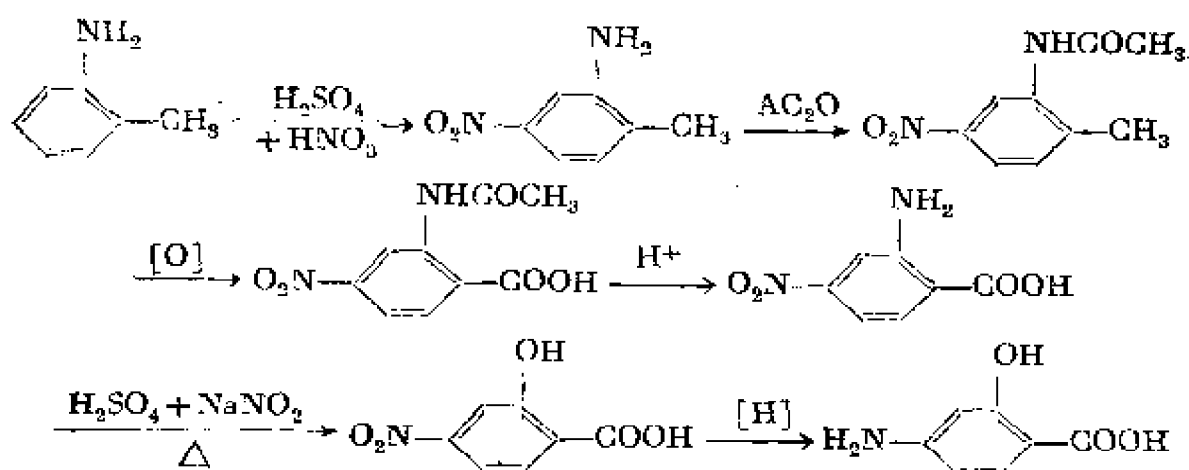


英專利^(63a)不用溶剂,將“間氨基苯酚”、碳酸鉀、硅藻土、固体二氧化碳在压热器中加热(150°C)12小时,得“鹽酸对氨基水楊酸”,产率92%(文摘記載,此或系將回收之“間氨基苯酚”除去后計算的产率);英專利^(64a)称在反应时如加入少量亞硫酸氫鈉,則所得产物几近無色;自專利^(64b)將“間氨基苯酚”,氫氧化鈉及水,通入CO₂先成 *m*-H₂NC₆H₄OCOONa 再經压热而成,产率甚高。

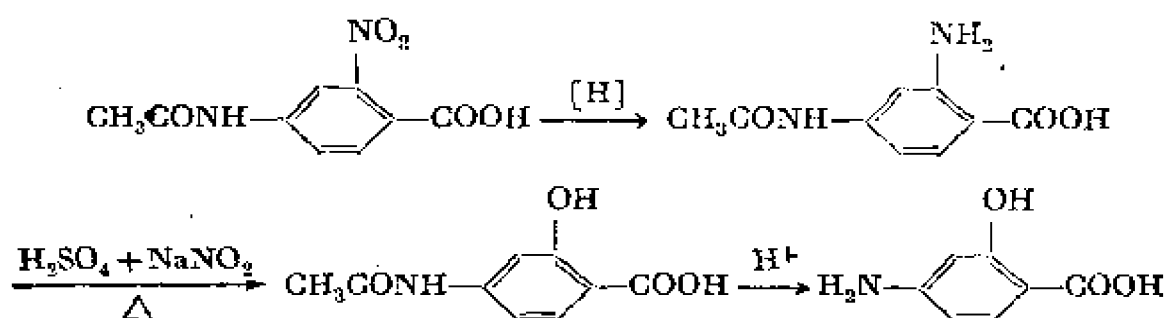
此項操作亦可在常压下进行,用甘油或水为溶剂。如 Drain⁽⁵⁵⁾称可用“間氨基苯酚”、“碳酸氫鈉”在甘油中,通入二氧化碳,在130°C加热4小时而成,亦可將“間氨基苯酚”、碳酸鉀及乙二醇在175°C加热二小时,同时通入CO₂得PAS。^(65a) Doub⁽⁶⁵⁾將反应物同置于水中,通入二氧化碳,在96°C加热90小时而成,产率38—41%。其他文献亦每多採用在常压下进行者^(66—68)。

据王其灼等报告,⁽¹⁶⁹⁾可在常压上用間氨基酚,碳酸氫鈉及二氧化碳制备,連續制取,产率为50—55%。如在低度高压下操作,产率可提高至65—70%,他們的方法已投入生产中。

第二法 由“隣苄胺”开始,經硝化,乙酰化,氧化,去酰基及重氮化等作用成“对硝基水楊酸”,以后再經还原而成^{(54)(69—71)}。



亦可自“对乙酰基硝基苯甲酸”經还原,重氮化及去乙酰基等作用而成⁽⁷²⁾。



本法操作过程較長,前数步驟如硝化,乙酰化及氧化等,手續簡便,得量亦好。在重氮化及还原二步驟中,因羧基不稳定,遇热遇酸均易分解,較感麻煩,需予注意。

在重氮化作用中需用濃酸,以免羧基分解。如 Rosdahl⁽⁷³⁾ 及英專利⁽⁷⁴⁾ 均在冷濃硫酸中进行重氮作用。作用完畢后,傾入硫酸銅溶液(80°)中,而后加热至 110—120°C; Bhata⁽⁷⁵⁾ 主在 50% 硫酸中及 0°C 时进行重氮作用,以后再傾入沸热 80% 硫酸中,产率 87%; Morikawa⁽⁷⁶⁾ 称先將亞硝酸鈉和冷濃硫酸相混,温热使溶,冷却,以后徐徐分次加入“氨基化合物”,在 40°C 进行重氮化作用,以后再經沸热飽和硫酸銅溶液处理,产率可达 99%。

亦可將“2-氨基-4-硝基苯甲酸”与“亞硝酸鈉”先溶在适量鹼液中,而后滴加硫酸进行重氮作用,最后傾入沸热稀鹼液或硫酸銅溶液中,产率亦高⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾。

在还原过程中,宜在鹼性,中性及濃酸溶液中进行。因 PAS

在稀酸中, 甚易分解。如 Siedal 及 Biltner 等⁽⁷⁹⁾ 曾用稀鹽酸及金屬为还原剂, 后据 Ghielmetti⁽⁸⁰⁾ 研究复試, 認為 Siedal 等所得者非为 PAS, 恐已分解为“磷氮苯酚”。

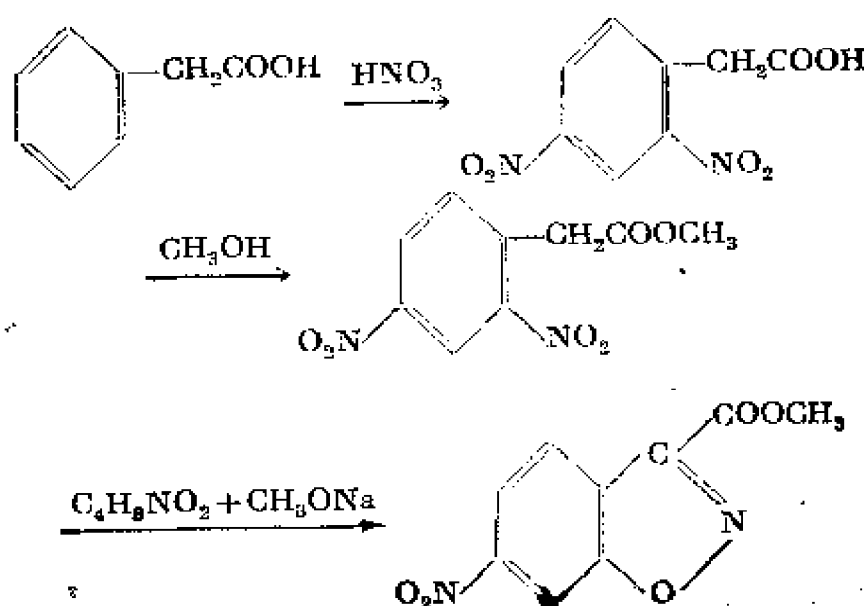
其后, Ghielmetti⁽⁸¹⁾ 主用硫化鈉为还原剂, 产率較差 (約 32%); Romeo⁽⁷³⁾ 及 Drain⁽⁵⁵⁾ 均在氫氧化鋁溶液中, 用硫酸亞鉄还原, 产率达 60—70%⁽⁵⁵⁾。Meghic⁽⁸²⁾ 則在碳酸鈉溶液中, 用硫酸亞鉄还原。

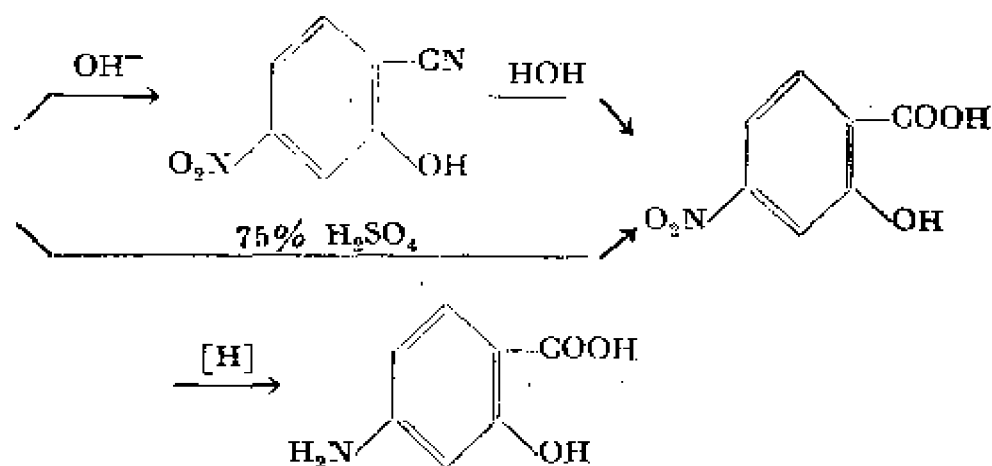
Justoni⁽⁵⁴⁾ (83), Drain⁽⁵⁵⁾, Bhata⁽⁷⁵⁾, 英專利⁽⁷⁴⁾ 及日專利⁽⁸⁴⁾ 均採用接触还原法, 产率最高可达 95%。

英專利⁽⁷⁴⁾, 方潘二氏⁽⁸⁵⁾ 及日專利⁽⁸⁶⁾ 均报告用濃鹽酸分別与鋅, 錫或鉄为还原剂, 据称产率甚高。

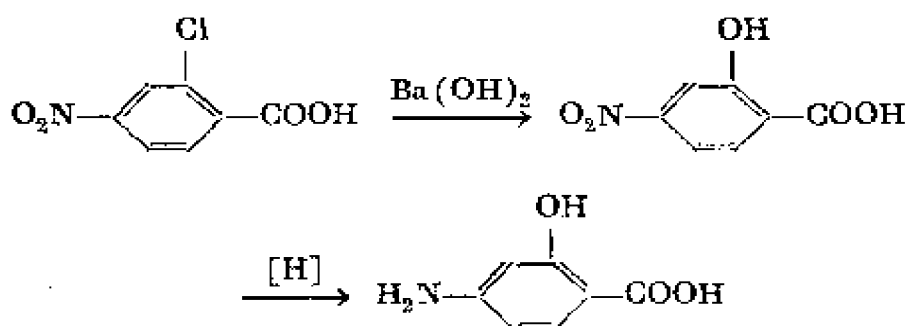
第三法 自“苯乙酸”开始, 經硝化, 酯化作用后, 与“亞硝酸丁酯”或“亞硝酸異戊酯”和“醇鈉”反应成“6-硝基苯駢異噁唑-3-羧酸甲酯”(Methyl 6-nitro-3-benzisoxazol carboxylate); 与鹼加热后中和得“腈化物”; 經硫酸分解成“对硝基水楊酸”; 还原即得 PAS⁽⁵⁴⁾ (82)。

Rosdahl⁽⁸⁷⁾ 及英專利⁽⁸⁸⁾ 將“6-硝基苯駢異噁唑-3-羧酸甲酯”与 75% 硫酸, 同置鍋中加热, 可直接制得“对硝基水楊酸”, 产率达 95—96%。



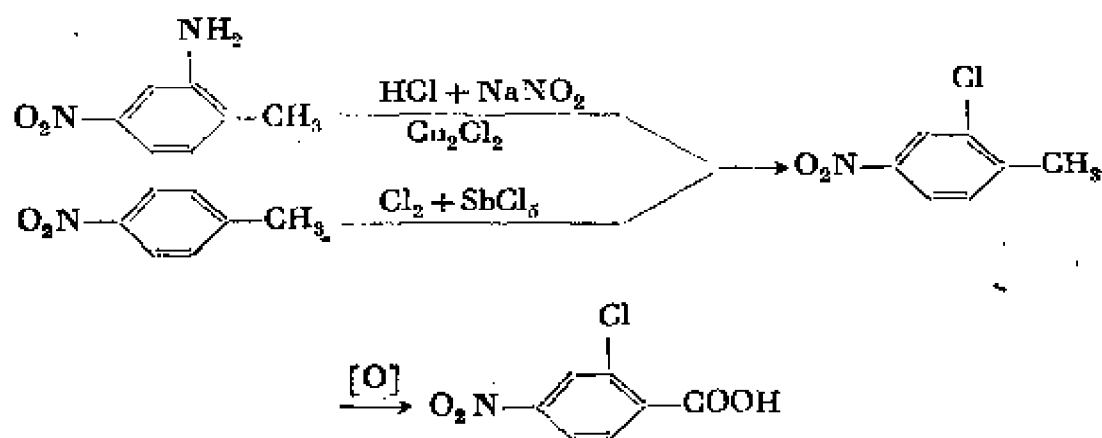


第四法 自“对硝基磷氯基苯甲酸”开始,与氢氧化钙或氢氧化钡及铜盐或铜粉,经压热作用成“对硝基水杨酸”再经还原而成^{(54) (89) (90)}。

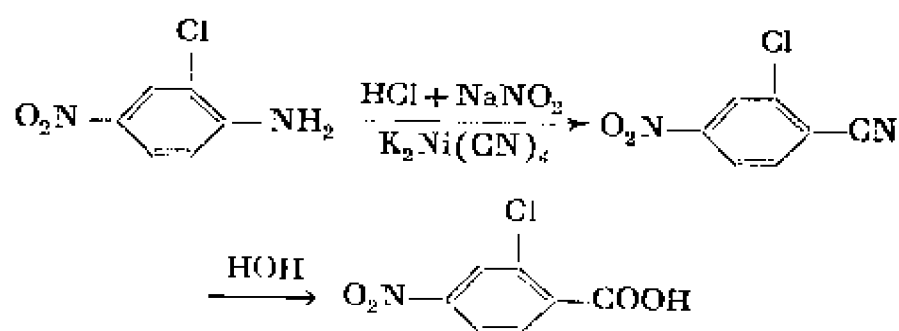


“对硝基磷氯基苯甲酸”的制法:

(1) 从“对硝基磷苄胺”经 Sandmeyer 氏反应⁽⁸⁹⁾, 或将“对硝基甲苯”进行氯化先制取“2-氯-4-硝基甲苯”⁽⁹⁰⁾, 再经氧化而成。

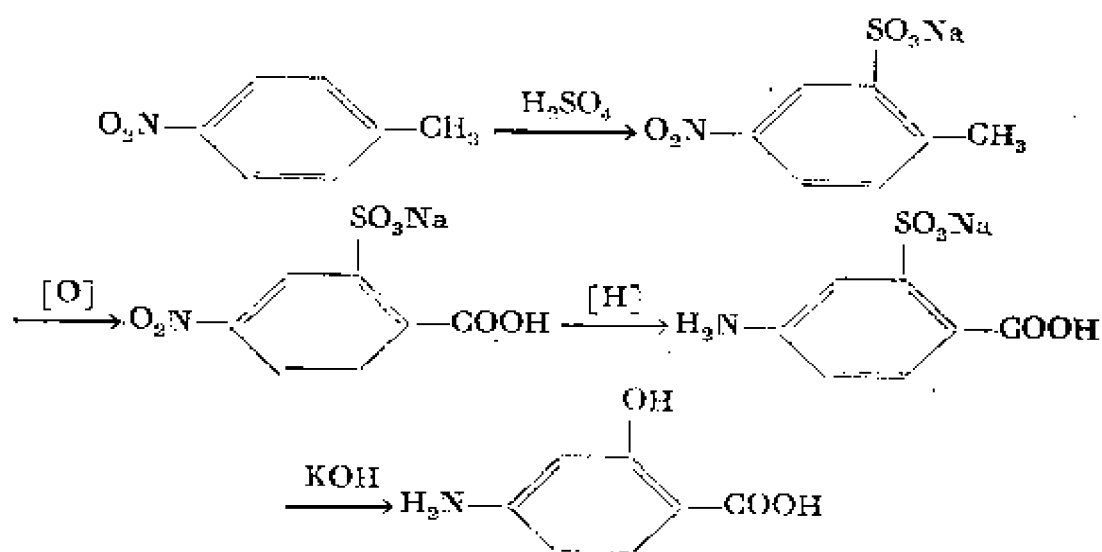


(2) 从“对硝基磷氯基苯胺”经重氮作用, 与 $\text{K}_2\text{Ni}(\text{CN})_4$ 反应得氰化物再经水解而成⁽⁵⁴⁾。

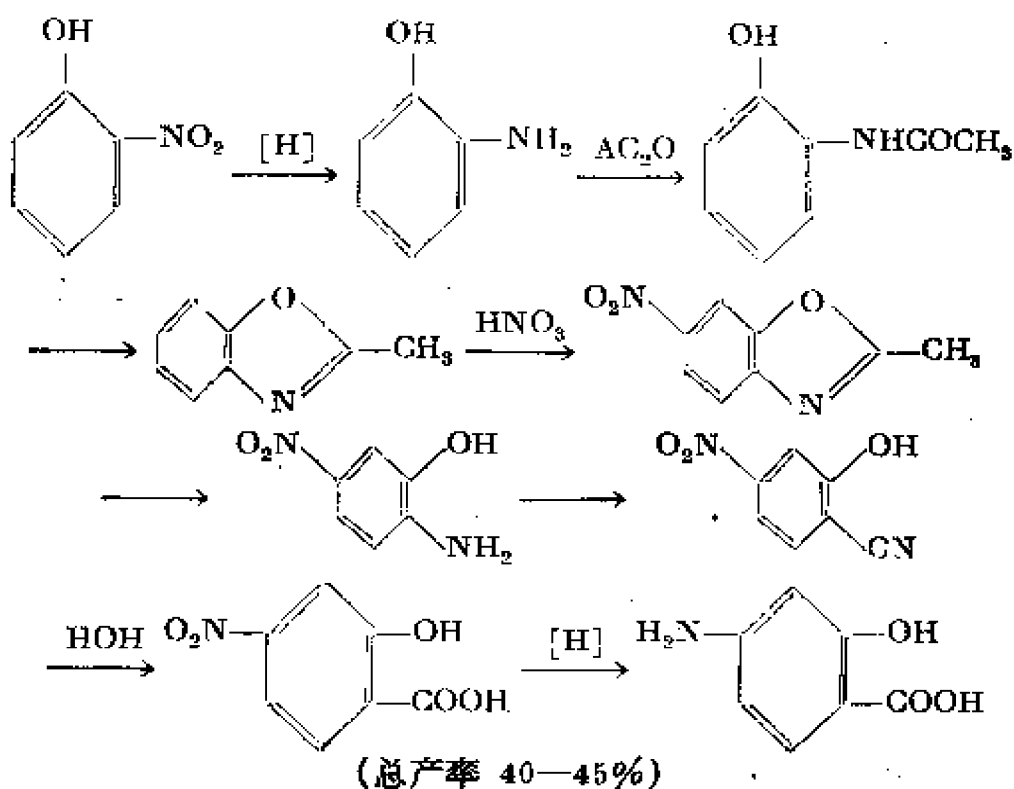


其他方法

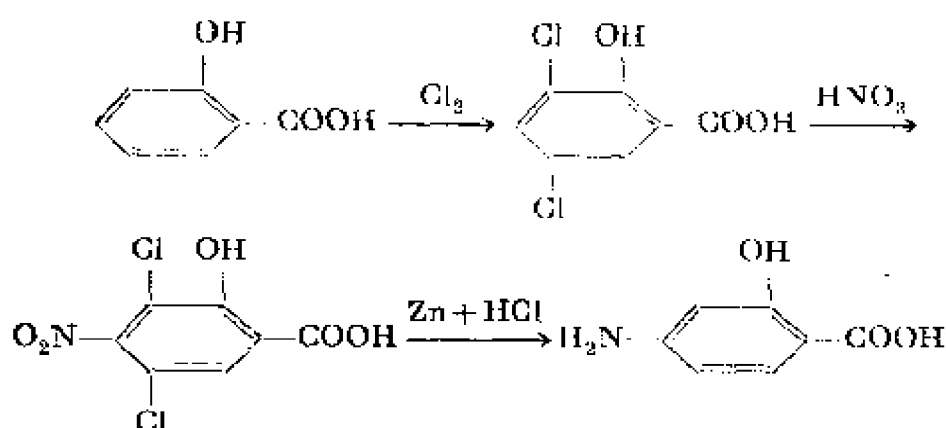
(1) 自“对硝基甲苯”为始, 经下列步骤制取⁽⁹¹⁾



(2) 自“对硝基苯酚”为始, 经下列步骤制取⁽⁹²⁾



(3) 自“水楊酸”开始,經氯化、硝化及去氯还原而成⁽⁹³⁾。



上述各法中,以第一法最为簡捷,便于大量制造,惟需压热設備。其余諸法,操作过程較多,仅适于實驗室中小量制取。国内多採用第一法进行生产。

“对氨基水楊酸”的精制,性質及其溶液的穩定

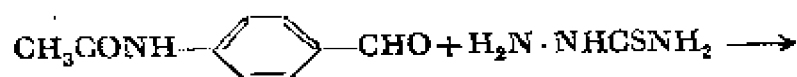
“对氨基水楊酸”性不穩定,易于分解,所得产物为“間氨基苯酚”,毒性甚大,精制时須予注意。Grimme 及 Wüllner⁽⁹⁴⁾ 称精制时,可將粗品置于水中,通入 SO_2 , 攪拌,用活性炭脫色,過濾时亦須在 SO_2 气压下进行,最后用抽空除去 SO_2 即得雪白結晶,如沉淀不完全,可在 30°C 下溫热。

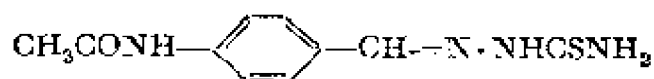
本品熔点,据文献报告,常不一致。自 131°C 至 160°C 不等。因其性不穩定,遇热易分解,所以用普通細管測求熔点时,常因加热速度不同而有差異。后經 Seaman⁽⁹⁵⁾ 用 Dennis 及 Shelton 法⁽⁹⁶⁾,即利用电偶热及电位計以測求化合物之准确熔点,測得本品熔点为 240°C ,倘用普通細管法,如將热鍋先行加热至 145°C 而后插入裝有本品之細管,校正温度上昇速为每分鐘 3 度,則其熔点为 147°C (分解)。

“对氨基水楊酸”鈉鹽水溶液易变色,可加 0.03—0.75% Na_2SO_3 或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (依鈉鹽之用量計算) 以防止之⁽⁹⁷⁾。

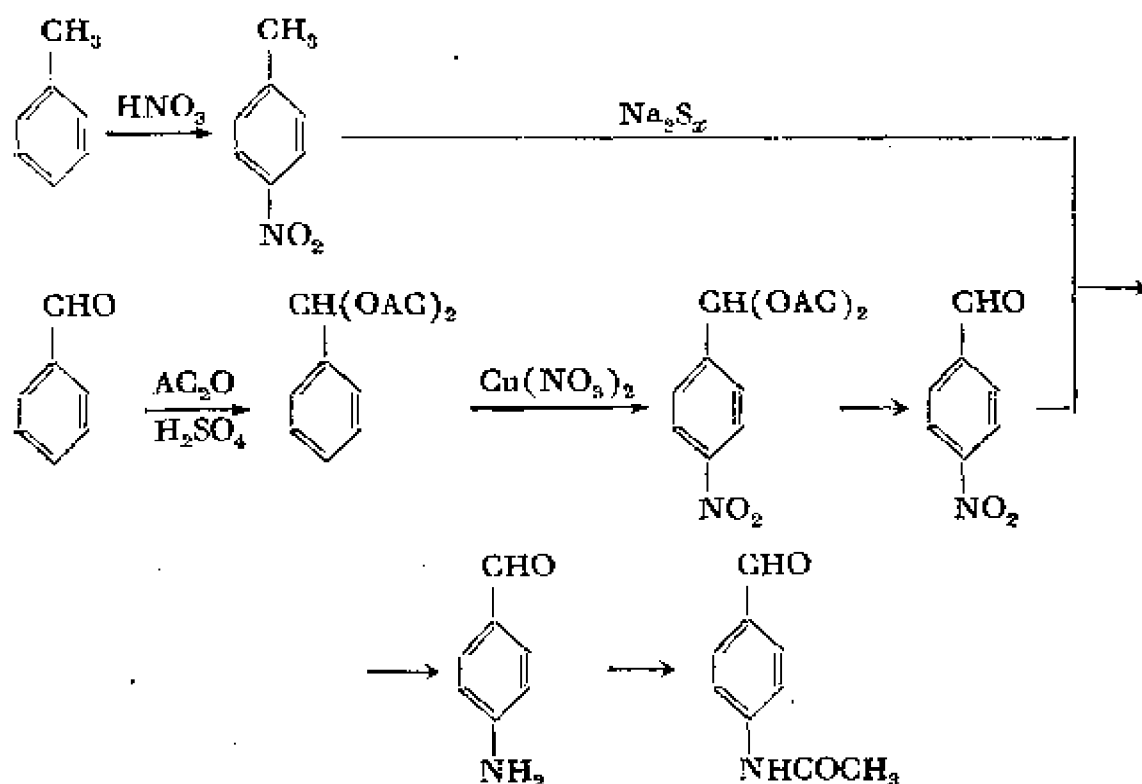
2. “氨硫脲” (俗称 TBI)

本品一般制法,系自“对乙酰氨基苯甲醛”与“氨硫脲”(Thiosemicarbazide) 作用制取,产率甚高,达 92—97%⁽⁹⁸⁻¹⁰³⁾

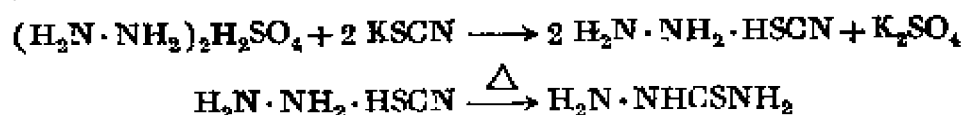




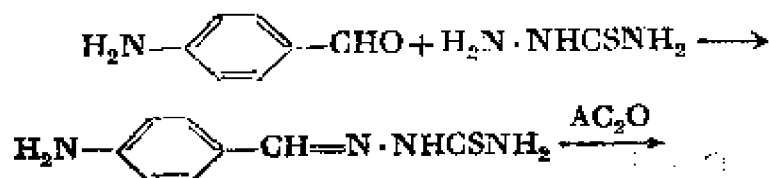
“对乙酰氨基苯甲醛”可自“对氨基苯甲醛”制取^{(104) (105)}, 产率 83%⁽¹⁰⁵⁾。后者可自“对硝基甲苯”经 Na_2S_x 在乙醇中作用, 直接制取^{(100) (106-108)}。产率约 56%⁽¹⁰⁰⁾; 或自“对硝基苯甲醛”, 先经 NaHSO_3 加合作用后, 再经硫酸亚铁还原制取⁽¹⁰⁹⁾。“对硝基苯甲醛”固可自“苯甲醛”在乙醚中, 经硝酸铜作用制取⁽¹¹⁰⁾。

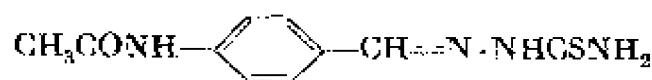


“氨硫脲”可从“硫酸胼”及“硫氰酸钾”先制取“硫氰酸胼”再经加热作用而成^{(98) (111) (112) (112a)}。

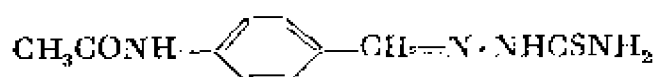
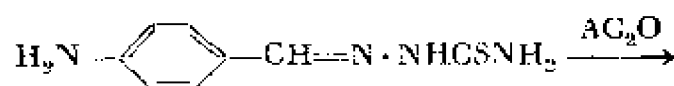
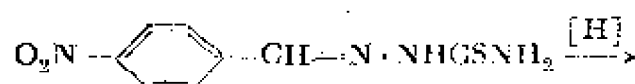
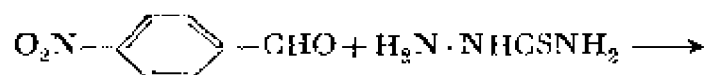


亦可先由“对氨基苯甲醛”和“氨硫脲”作用, 而后进行乙酰化作用^{(113-118) (118a)}。

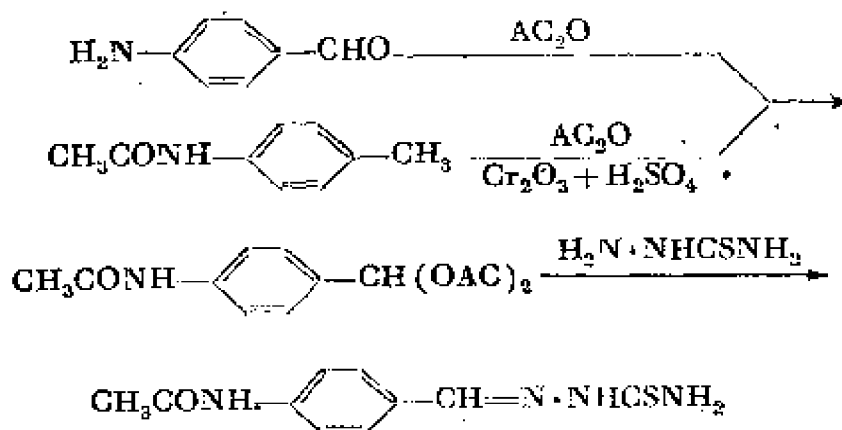




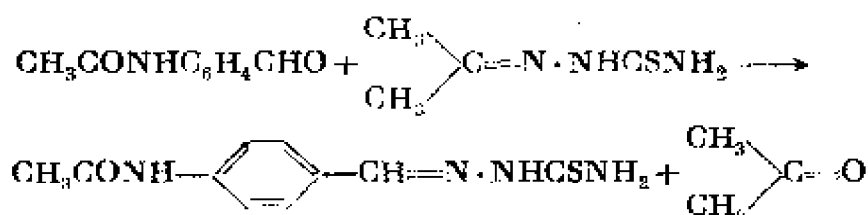
Bernstein⁽¹¹⁹⁾ 曾自“对硝基苯甲醛”和“氨硫脲”先成“对硝基苯甲醛缩氨硫脲”产率 85%；再在冰醋酸中，经铁还原，产率 90%；最后经乙酰化而成。



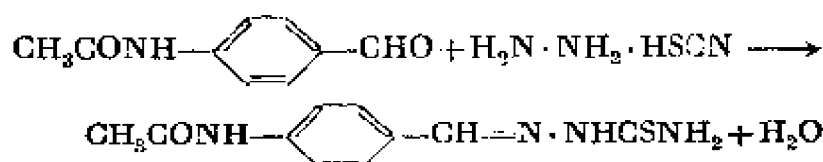
日本专利曾自“对乙酰氨基苯甲二醇-[1,1]-二乙酸酯”与“氨硫脲”作用制取，产率达理论值^{(120) (122)}。“对乙酰氨基苯甲二醇-[1,1]-二乙酸酯”可由“对氨基苯甲醛”与过量乙酐在乙醚中制取⁽¹²¹⁾，产率约 88%；或自“对乙酰氨基甲苯”在乙酐及醋酸中，经硫酸及氧化铬在低温氧化而成⁽¹²²⁾，产率约 50%。



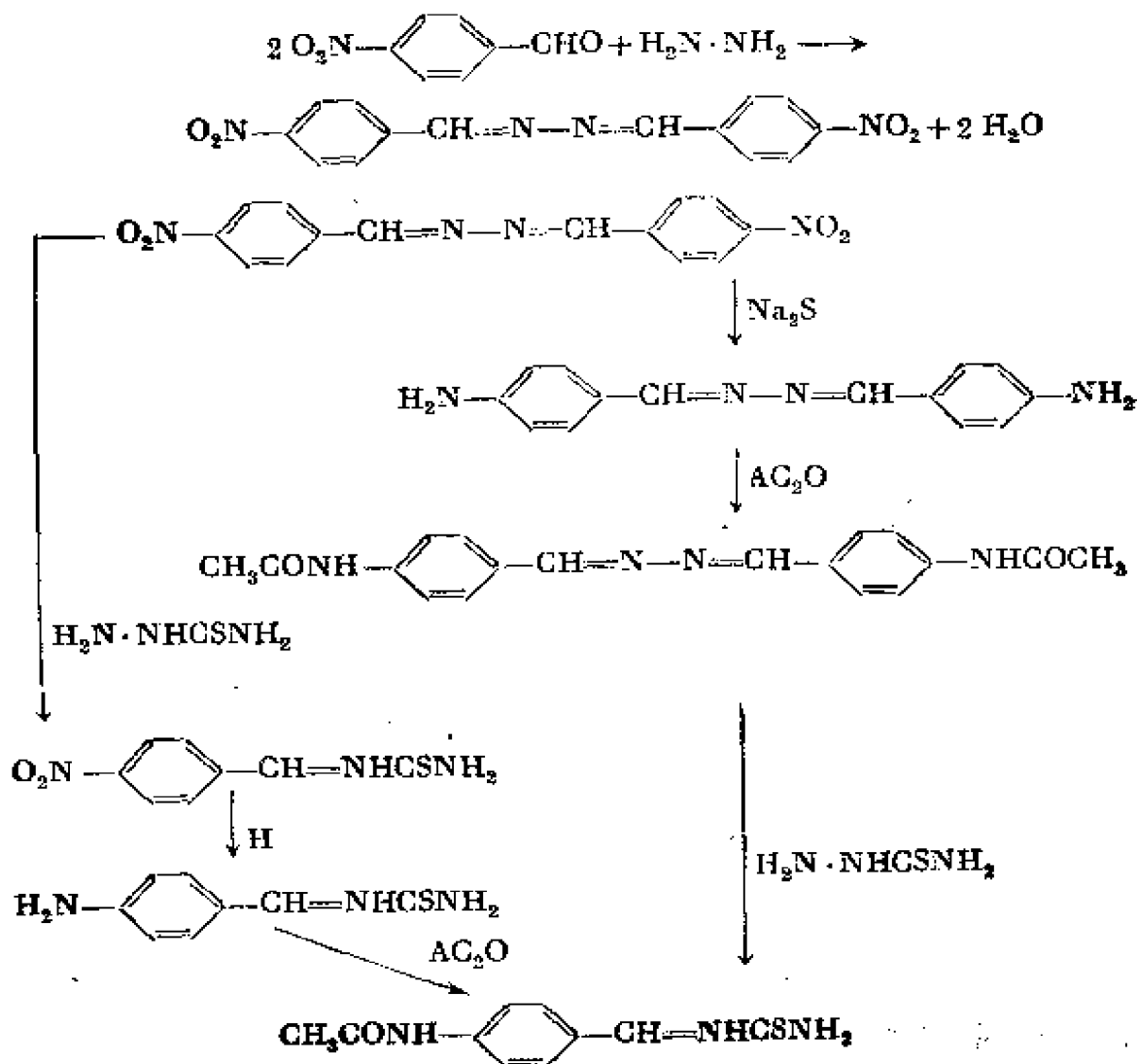
其后，英专利鉴于由 $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2\cdot\text{HSCN}$ 转变为 $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NHCSNH}_2$ 的产率甚差，因此试在丙酮中，将 $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{NH}_2\cdot\text{HSCN}$ 加热作用，即得“丙酮缩氨硫脲”产率达 90%⁽¹²³⁾；由此再和“对乙酰氨基苯甲醛”作用而成。产率甚佳，在 90% 以上⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾。



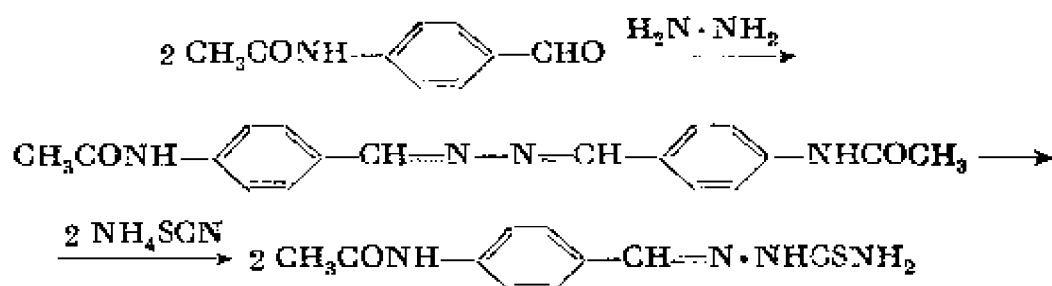
为简化手續, Puetzer⁽¹²⁷⁾ 更直接自“对乙酰氨基苯甲醛”与“硫脲酸肼”作用制取, 产率达 86%。



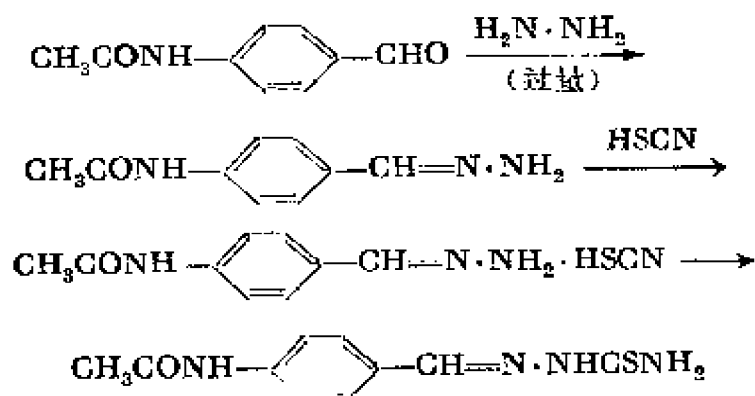
Miyataka⁽¹²⁸⁾ 將“对硝基苯甲醛”与硫酸肼作用, 得其“嗪”(azine); 由此和“氨硫脲”作用, 得“对硝基苯甲醛縮氨硫脲”, 产率較差 (66.7%), 以后經还原, 乙酰化而成。亦可將“嗪”先經还原, 乙酰化而后与“氨硫脲”作用而成。



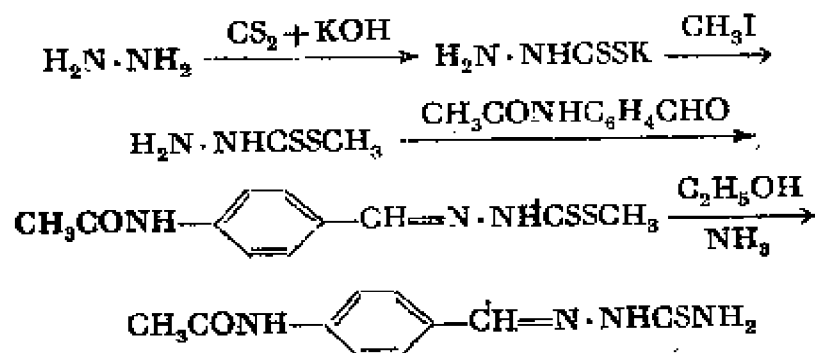
Yamamoto⁽¹²⁹⁾更自“对乙酰氨基苯甲醛”，先和肼作用成“腙”，由此和“硫氰酸铵”作用即成。产率约 82%。



Das⁽¹³⁰⁾ 将“对乙酰氨基苯甲醛”先与过量“硫酸肼”作用成“腙”；由此和硫氰酸作用而成，据称产率甚好。亦可简化手续，数步骤连续进行。



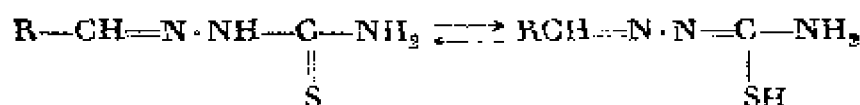
英专利⁽¹³¹⁾称可不用“氨硫脲”为中间原料，可先由“肼”与“二硫化碳”在氢氧化钾及乙醇中作用，成 $\text{H}_2\text{N}-\text{NHCSSK}$ ；与“碘甲烷”作用，成其甲酯；与“对乙酰氨基苯甲酰”接合后，再经乙醇氨分解而成。产率稍差。



“氨硫脲”的性质

本品为淡黄色结晶，熔点 229—230°C (分解)，不易溶于水中，在 20°C 时，100 ml 水中仅可溶解 0.0088 g。在冷乙醇、丙酮及氯

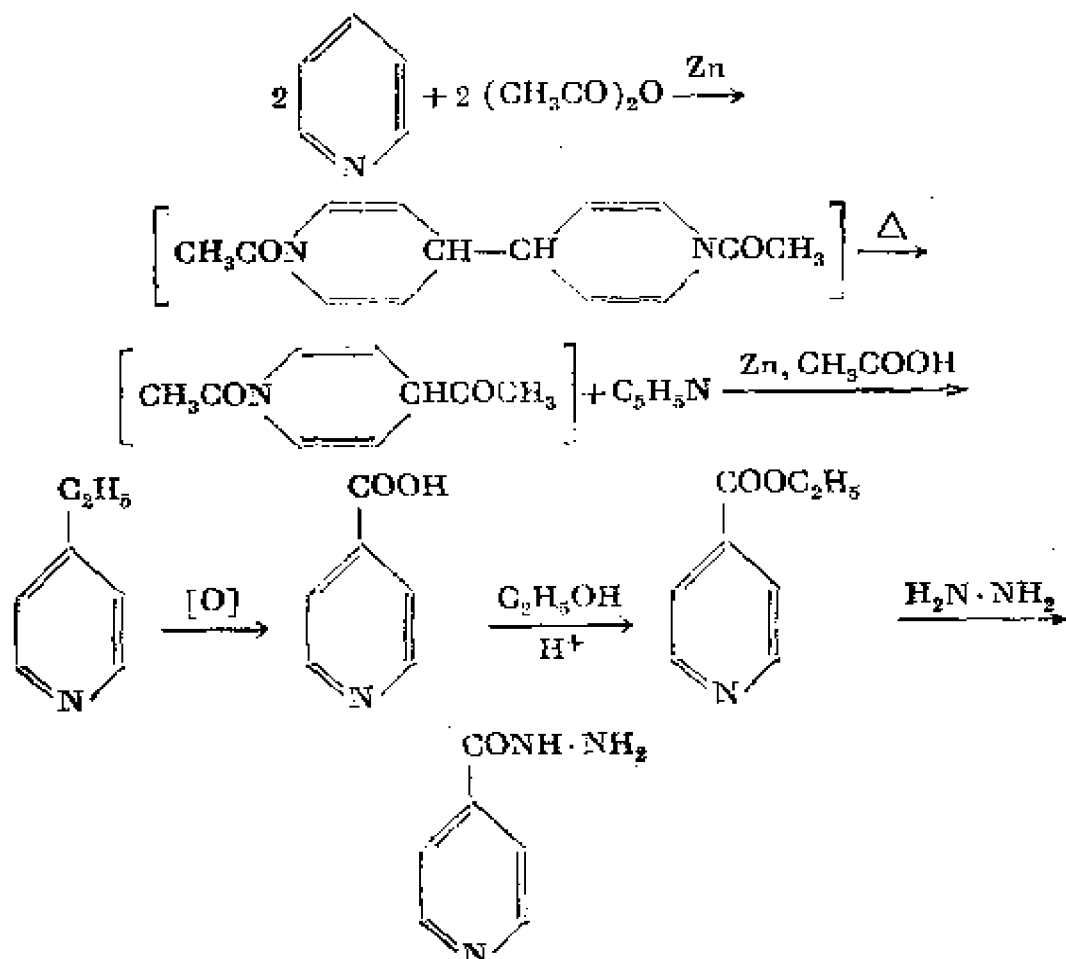
仿中, 溶度均小, 可用热乙醇重结晶。当加热时, 易溶在稀鹼液中, 因在鹼液中, “氮硫脲” 易转变为硫醇式



3. “異菸肼”

“異菸肼” 早在 1912 年已为 Meyer 及 Mally⁽¹³²⁾ 所合成, 但其疗效在 1952 年始被發現。其制法大別可分为二种: 自“吡啶” 开始, 或自“枸橼酸” 出發, 分別叙述于后。

第一法 自“吡啶” 开始, 經乙基吡啶, 異菸酸, 異菸酸乙酯而成異菸肼⁽¹³³⁻¹³⁹⁾。



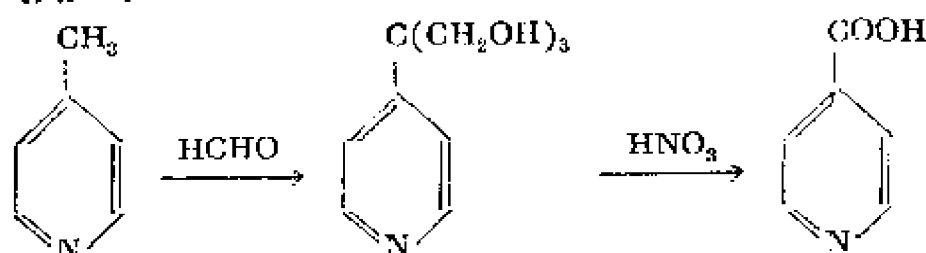
自“吡啶” 制“4-乙基吡啶” 产率为 33—38%⁽¹⁴⁰⁾。关于反应情况, 可参考 Wibaut 报告⁽¹⁴¹⁾。Miralles 报告^(141a) 用鋅汞齐 (鋅粉 + 氯化汞溶液) 为还原剂, 产率稍高, 为 40—44%。

將“4-乙基吡啶” (或 4-甲基吡啶) 氧化为“異菸酸” 时, 一般均用过錳酸钾为氧化剂, 文献报告, 产率不一^{(139-139) (142-151)}。

Black⁽¹⁴⁹⁾ 將“4-甲基吡啶”溶在水中后,分次加入“过錳酸鉀”,濾去二氧化錳,將濾液濃縮后,用酸中和至 $\text{pH}=3.6$,則異菸酸即行析出。产率为 70—76%。Look⁽¹³⁸⁾ 从“4-乙基吡啶” 300 g 制得“異菸酸” 297 g。

Cook⁽¹⁵²⁾ 曾自“4-甲基吡啶”用“二氧化硒”氧化得“異菸酸”,产率 57%。Sugawara⁽¹⁵³⁾ 用硫酸为氧化剂及硒为催化劑,产率达 78% (原文献誤算为 84%),手續較便,費时較短。Appel⁽¹⁷¹⁾ 曾用發烟硝酸將“4-乙基吡啶”氧化为“異菸酸”,产率 67%。

苏联学者^(153a) (176) 曾自煤焦油分溜液(沸点 138—146°C)中直接制取異菸酸。此分溜液中包含 β -甲基吡啶(30%), γ -甲基吡啶(20%)及 2,6-二甲吡啶(50%)。三者沸点相近,不易分离,苏联学者利用 γ -甲基吡啶上甲基的活泼性較强。可与甲醛作用,而后用硝酸氧化即得異菸酸,产率 85%美專利亦有类似报告,⁽¹⁷⁷⁾ 其反应式如下。



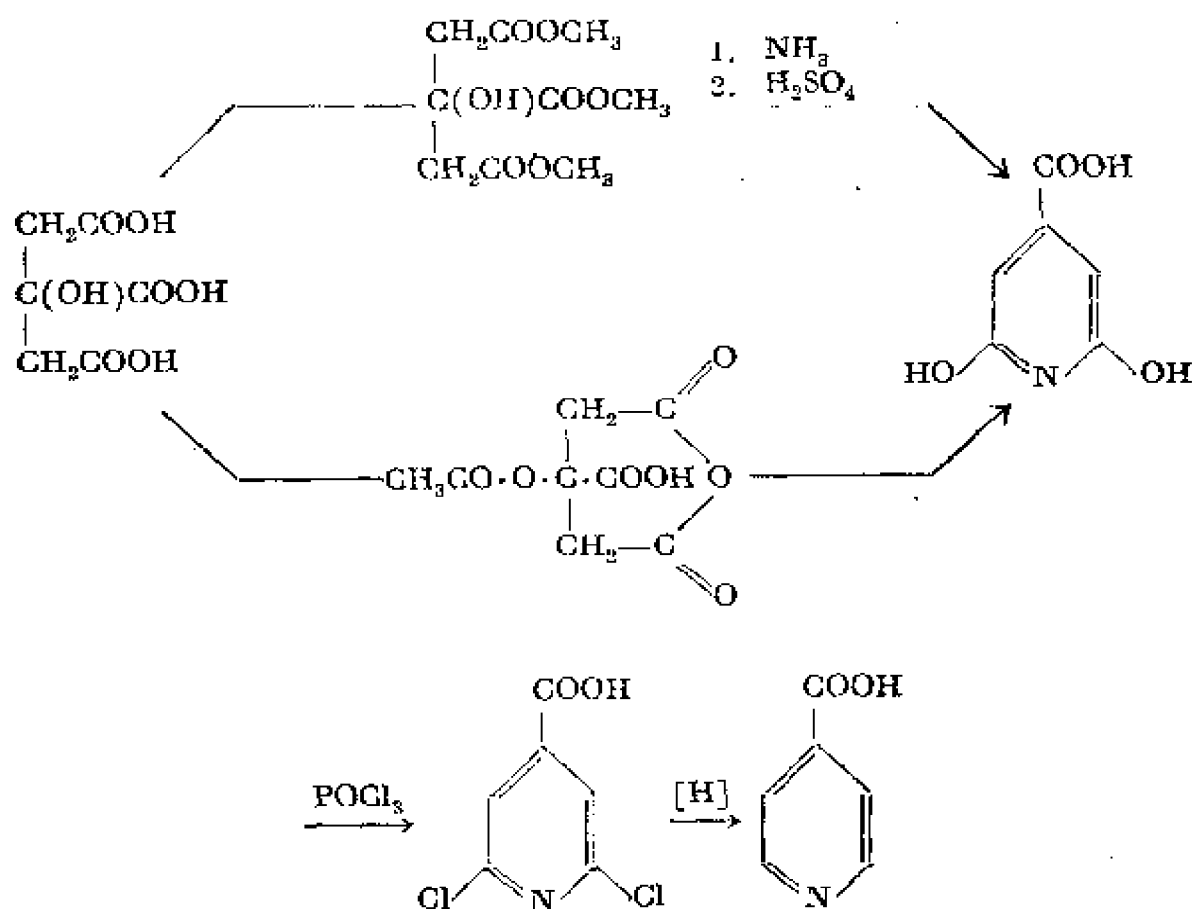
“異菸酸”的酯化,可分为三法:(1)由“異菸酸”、無水乙醇及濃硫酸迴流加热制成。濃硫酸用量似与产率关系甚大,Koelsch⁽¹⁴⁵⁾ 用与“異菸酸”等量的濃硫酸,产率 67%。Pyблор⁽¹⁵⁴⁾ 用 1.5 倍量濃硫酸,产率 75.5%。Malan 等⁽¹⁴⁶⁾ 仿 La Forge 法⁽¹⁵⁾ 用 2 倍量濃硫酸,产率亦好。(2)由“異菸酸”在無水乙醇中,通入氯化氫而成。产率較低,(61.4%)⁽¹⁴⁸⁾,並費时較久。(3)由“異菸酸”先經“亞硫酸氯”(SOCl₂)作用成“酰氯”后,再經酯化而成⁽¹⁵⁸⁾ (156)。产率亦好,高达 90%⁽¹⁵⁶⁾,惟多一操作步驟。此外,“異菸酸乙酯”更可自“吡啶”及“氯甲酸乙酯”(ClCOOC₂H₅)直接作用制取。惟产率甚差,仅 14—20%⁽¹⁵⁷⁾。

由“異菸酸乙酯”制取“異菸肼”,首为 Meyer 及 Hally 發表⁽¹³²⁾,由乙酯与計算量“水合肼”作用而成。其后諸学者均依本法制取。Look⁽¹³⁸⁾ 所得产率为 83—93%。Baizer⁽¹⁶²⁾ 报告产率为

97%。

据徐开堃报告⁽¹⁷⁰⁾，異菸肼可自異菸酸直接制取。即將異菸酸与肼水液，蒸干后，在 129—130°C 时进行熔融縮合，产率 85.6%。

第二法 从“枸橼酸”出發，或經由其“甲酯”，或經由“乙酰枸橼酐” (aceto-anhydro-citric acid) 制得“2,6-二羟基異菸酸”；經氯化及去氯基作用而得“異菸酸”；以后照上法制取“異菸肼”^{(136) (158) (102) (176)}。



中国科学院先由“枸橼酸”制成其甲酯；再經氨及硫酸先后作用，得“2,6-二羧基異菸酸”；与“磷酰氯”(POCl₃)作用成“二氯基異菸酸”；最后經“鈹”接触氫化，去除氯基而得“異菸酸”。此仅为一簡單报导，未見詳細說明⁽¹³⁶⁾。后来張四維等曾报告詳細操作方法⁽¹⁷²⁾。

日人阿部等⁽¹⁵⁸⁾則自“無水枸橼酸”經“乙酰氯”作用成“乙酰去水枸橼酸”；經与 28% 氫氧化鈹，在 130—135°C 及 14—16 千克/平方厘米压力下加热 5 小时，得“2,6-二羟基異菸酸”，产率

56.0%; 与“磷酸氯”在封閉器中加热 (210—220°C) 4—4.5 小时, 得“2,6-二氯基異菸酸”, 产率 80% [Baizer⁽¹⁶²⁾ 採用了倍量 POCl_3 在 $125^\circ \pm 5^\circ$ (封閉器) 作用, 产率 92%], 用“雷納鐮”接触氫化, 去除氯基得“異菸酸”, 产率 85.3% (Raizer, 87.5%)。如由“2,6-二羟基異菸酸”与“磷酸溴”作用, 則無須在封閉器中作用, 仅在油鍋中加热 (170—180°C) 即可, 产率 70.6%。經“雷納鐮”氫化, 去除溴基, 产率 81%。

关于自“枸橼酸”, 經由其甲酯制取“2,6-二羟基異菸酸”的文献, 可参閱 Behrmann 及 Hoffmann 报告⁽¹⁵⁹⁾。自“枸橼酸”經“乙酰去水枸橼酸”制取“2,6-二羟基異菸酸”可参閱 Esterfield 报告⁽¹⁶⁰⁾。关于氯化, Sell⁽¹⁶¹⁾ 有較詳細討論, Behrmann 等⁽¹⁵⁹⁾ 用“氫碘酸”(HI) 在封閉管中加热 (170—180°C) 作用去除氯基。

性質 異菸肼为白色結晶, 易溶于水, 可用乙醇重結晶, 熔点 170—171°C。

参 考 文 献

- (1) Waksman 等, Proc. Soc. Expt. Bio. Med. 55, 66 (1944).
- (2) Киприанов, Украинский химический журнал 19, (3) (1953); 譯文見药學通报 2 卷 1 期 9 頁 (1954 頁).
- (3) Barry, Nature 168, 539 (1951).
- (4) Bernheim, Science 92, 204 (1940).
- (5) Lehman, Lancet 250, 15 (1946).
- (6) Hirt, Helv. chim. acta. 28, 1406 (1945).
- (7) Friere, C. r. 231, 728, 1004 (1950) [Постоеский 及 Омельченко, Успехи химии 23, 199 (1954)].
- (8) Голомбик 等, ЖОХ 22, 2015 (1952).
- (9) Marugama 等, J. A. C. S. 74, 2589 (1952).
- (10) Baberjea 等, J. C. S. 3861 (1952).
- (11) Friere 等, Ann. Inst. Pasteur 81, 407 (1951) [Fox, Science 118, 497 (1953)].
- (12) Bavin 等, J. Pharm. & Pharmacol. 4, 844 (1952).
- (13) Drain 等, J. Pharm. & Pharmacol. 1, 784—7 (1949) [C. A. 44, 1199 (1950)].
- (14) Постоеский 及 Омельченко, Успехи Химии 23, 199 (1954)*.

- (15) Freund 等, Ber. 29, 2514 (1896).
- (16) Young 等, J. C. S. 79, 58 (1901).
- (17) Domagk, Behnisch 等, Naturwiss. 33, 315 (1946).
- (18) Behnisch 等, Angew. Chem. 60, 113 (1948).
- (19) Hoggarth 及 Martin, Brit. J. Pharmacol. & Chemotherapy 5, 188 (1950).
- (20) Щукина 及 Михлина, ЖОХ 22, 132 (1952).
- (21) 吳霽棠, 医药学, 复刊版 4 卷 7 期 260 頁 (1951 年).
- (22) 譚礼智, 中华医学杂志 1953 年 1 月号 第 66 頁.
- (23) Welch 等, C. r. 234, 1232 (1952).
- (24) Welch 等, C. r. 232, 1608 (1951).
- (25) Chorine, C. r. 220, 150 (1945) [Fox, J. org. chem. 17, 542 (1952)].
- (26) Fox, J. org. chem. 17, 542 (1952).
- (27) Gardner, J. org. chem. 16, 1121 (1951).
- (28) Fox, J. org. chem. 17, 555 (1952).
- (29) Fox, J. org. chem. 17, 1651 (1952).
- (30) 吳紹青等, 中华医学杂志 1953 年 7 月号 第 482 頁.
- (31) 中华医学会, 医务生活, 1953 年 6 月号 第 2 頁.
- (32) Fox, J. org. chem. 18, 1375 (1953).
- (33) Щукина 等, ДАН 84, 981 (1952).
- (34) Fox, J. org. chem. 18, 990 (1953).
- (35) Fox, J. org. chem. 18, 983 (1953).
- (36) Wenner, J. org. chem. 18, 1333 (1953).
- (37) Fox, J. org. chem. 18, 994 (1953).
- (37a) Fox, J. org. chem. 20, 60 (1955).
- (38) Проблемы Туберкулеза, 1953 年第 2 号 (譯文見苏联医学 1953 年第 8 号).
- (39) Советская Медицина, 1953 年第 2 号 (譯文見苏联医学 1953 年第 8 号).
- (39a) 顧維彰摘譯自日本最新医学 9, 24 (1954) [药學通报 1955 年 12 月号 第 565 頁].
- (40) Panisset 等, Rev. can. biol. 11, 268 (1952) [Fox, Science 118, 497 (1953)].
- (41) Kushner 等, J. A. C. S. 74, 3617 (1952).
- (42) Rogers 等, Science 116, 253 (1952).
- (43) Buu Hoi 等, C. r. 228, 2037 (1949).
- (44) Weiler 及 Pymer, Poumon. 8, 747 (1952) [Fox, Science 118,

497 (1953)].

- (45) Heubner 等, J. A. C. S. 75, 2274 (1953).
- (46) Meyer 等, Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 82, 769 (1953).
- (47) Harrington 等, Lancet 1, 929 (1953).
- (48) 德專利 49,060 [Frđl. II 14 (1889)].
- (49) Arméstar, Actas trabajos Congr. peruano quím 3^o Congr. (Lima Peru) 217—18 (1949) [C. A. 45, 2907 (1951)].
- (50) 德專利 50,835 [Frđl. II. 139 (1889)].
- (51) Sheehan, J. A. C. S. 70, 1665 (1948).
- (52) Erlenmeyer, Helv. chim. acta. 31, 988—92 (1948) [C. A. 42, 8245 (1948)].
- (53) Rosdahl, Svansk. Kem. Tid. 60, 64—7 (1948) [C. A. 44, 1063 (1950)].
- (54) Justoni 等, Farm. sci. e. tec. (Pavia) 3, 509 (1948) [C. A. 43, 2189 (1949)].
- (55) Drain 等, J. C. S. 1498 (1949).
- (56) Martin, 英專利 636,333 (1950) [C. A. 44, 7350 (1950)].
- (57) Rosdahl, 瑞典專利 127,813 (1950) [C. A. 44, 9480 (1950)].
- (58) Wander, 瑞士專利 266,638 (1950) [C. A. 45, 1627 (1951)].
- (59) Doub, 美專利 2,540,104 (1951) [C. A. 45, 4005 (1951)].
- (60) Rosdahl, 瑞典專利, 132,235 (1951) [C. A. 46, 5617 (1952)].
- (61) Kato, 日專利 4204 ('50) [C. A. 47, 3348 (1953)].
- (62) Miyatake, 日專利 2425 ('52) [C. A. 48, 2108 (1954)].
- (63) Rosdahl, 瑞典專利 135,135 (1952) [C. A. 47, 4914 (1953)].
- (63a) 英專利 655,490 (1951) [C. A. 46, 7291 (1952)].
- (64) Hultquist, 美專利 2,558,298 (1951) [C. A. 46, 532 (1952)].
- (64a) 英專利 696,132 (1953) [C. A. 49, 375 (1955)].
- (64b) 日專利 2223 ('53) [C. A. 49, 375 (1955)].
- (65) Doub, J. A. C. S. 73, 903—6 (1951).
- (65a) Drain, 英專利 706,177 (1954) [C. A. 49, 11015 (1955)].
- (66) Martin, 英專利 636,347 (1950) [C. A. 44, 7350 (1950)].
- (67) Wander, 瑞士專利 265,516 (1949) [C. A. 45, 181 (1951)].
- (68) 意專利, 461,923 (1951) [C. A. 46, 9592 (1952)].
- (69) Gutierreg 及 Cuchi, Farm. Nueva (Mydrid) 13, 449 (1948) [C. A. 44, 3943 (1950)].
- (70) Secăreanu 及 Silberg, Acad. Rep. Populare Române, Bul. Stiint (Romania) A1 759—64 (1949) [C. A. 46, 943 (1952)].

- (71) 鄧崇煥等, 东北医学杂志 2 卷 3 期 229—31 頁 (1949 年).
- (72) Romeo, *Ricerca Sci.* 18, 1057—8 (1948) [C. A. 43, 3392 (1949)].
- (73) Rosdahl, 英專利 2,445,242 (1948) [C. A. 42, 7337 (1948)].
- (74) 英專利, 623,114 (1949) [C. A. 43, 9085 (1949)].
- (75) Bhata 等, *Proc. Ind. Acad. Sci.* 29A, 196—202 (1949) [C. A. 44, 131 (1950)].
- (76) Morikawa, 日專利 4202 ('50) [C. A. 47, 3348 (1953)].
- (77) Morikawa, 日專利 4203 ('50) [C. A. 47, 3348 (1953)].
- (78) Kiya, 日專利 2557 ('52) [C. A. 48, 2108 (1954)].
- (79) Seidel, *Ber.* 34, 4353 (1901); *Monatsh* 23, 415 (1902).
- (80) Ghielmetti, *Farm. sci. e. tec. (Pavia)* 3, 51 (1948) [C. A. 42, 4553 (1948)].
- (81) Ghielmetti, *Farm. sci. e. tec. (Pavia)* 3, 652 (1948) [C. A. 43, 2973 (1948)].
- (82) Mcghie, *J. Soc. Chem. Ind. (London)* 68, 328 (1949).
- (83) Justoni, *Farm. sci. e. tec. (Pavia)* 3, 183 (1948) [C. A. 42, 7273 (1948)].
- (84) Suguki, 日專利 890 ('51) [C. A. 47, 3881 (1953)].
- (85) 方兆祥, 潘德孚, 中国科学与建設 1 卷 111 頁 (1948 年).
- (86) Oki 等, 日專利 291 ('51) [C. A. 47, 3881 (1953)].
- (87) Rosdahl 及 Degerholen, 瑞典專利 123,563 (1948) [C. A. 43, 6236 (1949)].
- (88) 英專利 636,331 (1950) [C. A. 44, 7880 (1950)].
- (89) Wennis 及 Gardner, *J. Am. Ph. Assoc.* 38, 9—11 (1949).
- (90) Vanderhaeghe 及 Derudder, *Bull. Soc. Chim. Belges* 61, 310—21 (1952) [C. A. 47, 11157 (1953)].
- (91) Roghavan 等, *Current Sci (India)* 18, 75—6 (1949) [C. A. 43, 5766 (1949)].
- (92) Sannie, *Bull. Soc. Chim. (France)* 322—6 (1950) [C. A. 44, 8887 (1950)].
- (93) Yoshimura, 日專利 3022 ('51) [C. A. 47, 4914 (1953)].
- (94) Grimme 及 Wöllner, 德專利 839,643 (1952) [C. A. 47, 1740 (1953)].
- (95) Seaman 等, *J. A. C. S.* 71, 2940 (1949).
- (96) Dennis 及 Shelton, *J. A. C. S.* 52, 3128 (1930).
- (97) 英專利 678,346 (1952) [C. A. 47, 5446 (1953)].
- (98) 刘用果等, 医药学复刊版 4 卷 4 期 157 頁 (1951 年); 周子誠, 医药学, 复

刊版 4 卷 7 期 231 頁 (1951 年).

- (99) Nakabayashi, 日專利, 1917 ('52) [C. A. 48, 2103 (1954)].
- (100) Mukherjee, 印專利, 43527 (1951) [C. A. 46, 7121 (1952)].
- (101) Ide 等, 日專利 4523 ('51) [C. A. 47, 9361 (1953)].
- (102) Uota, 日專利 3232 ('52) [C. A. 48, 2774 (1954)].
- (103) Carvajal, *Ciencia (Mex.)* 12, 231 (1953) [C. A. 48, 6988 (1954)].
- (104) Huey 等, 美專利 2,608,582 (1952) [C. A. 47, 5963 (1953)].
- (105) Takakiko So 等, 日專利 1408 ('52) [C. A. 48, 2102 (1954)].
- (106) Geigy, 德專利, 86874; *Frdl.* 4, 136.
- (107) Modgson 及 Beard, *J. C. S.* 20 (1927); 4 (1944).
- (108) Budde 及 Shaefer, *Org. Syn.* 31, 6—8 (1951).
- (109) Miyazaki, 日專利 2716, 2717 ('51) [C. A. 47, 4912 (1953)].
- (110) Davey 及 Gwilt, *J. C. S.* 204—8 (1950).
- (111) Cederquist, 瑞典專利 134,103 (1952) [C. A. 47, 3340 (1953)].
- (112) Paterson, 美專利 2,646,447 (1953) [C. A. 48, 7056 (1954)].
- (112a) 日專利, 1871 ('53) [C. A. 49, 369 (1955)].
- (113) Wilhelm, *Acta Univ. Szeged Chem. et Phys. (Hung.)* 3, 54—6 (1950) [C. A. 46, 2521 (1952)].
- (114) Gupta, *Science 及 Culture* 18, 245—6 (1952).
- (115) Hirt, 美專利 2,530,430 (1950) [C. A. 45, 2980 (1951)].
- (116) Wander, 瑞士專利 272,422 (1951) [C. A. 46, 5085 (1952)].
- (117) 印度專利, 44,670 (1951) [C. A. 46, 7121 (1952)].
- (118) 英專利, 671,209 (1952) [C. A. 46, 9123 (1952)].
- (118a) Shchukina, Sazonova, *Sbornik Statei Obshehei Khim.* 2, 1081—4 (1953) [C. A. 49, 4572 (1955)].
- (119) Bernstein, *J. A. C. S.* 73, 906 (1951).
- (120) Kawara, 日專利 1407 ('52) [C. A. 48, 2102 (1954)].
- (121) Takahiko So, 日專利 1114 ('52) [C. A. 48, 2102 (1954)].
- (122) Saburo Tono 等, 日專利 2409 ('51) [C. A. 47, 5444 (1953)].
- (123) 英專利 670,401 (1952) [C. A. 46, 10195 (1952)].
- (124) Inone 等, 日專利 2715 ('51) [C. A. 47, 4913 (1953)].
- (125) Yamamoto, 日專利 2420 ('52) [C. A. 48, 2103 (1954)].
- (126) Kawara, 日專利 1626 ('52) [C. A. 48, 2102 (1954)].
- (127) Puetzer, *J. A. C. S.* 73, 2958 (1951).
- (128) Miyataka, *日本藥學雜誌* 72, 601—3, 604—6 (1952) [C. A. 47, 2733 (1953)].
- (129) Yamamoto, 日專利 2421 ('52) [C. A. 48, 2103 (1954)].

- (130) Das 及 Muknerjee, J. A. C. S. 75, 1241 (1953).
- (131) 英專利 679,894 (1952) [C. A. 47, 12421 (1953)].
- (132) Meyer 及 Mally, Monatsh. 33, 400 (1912).
- (133) 王世貞, 梁綽叔, 化学通报 15 卷 4 期 134 頁 (1953 年).
- (134) 白明彰, 药學通报 1953 年 1 月号第 26 頁.
- (135) 吳家駒, 白尔洪, 化学世界 8 卷 1 期 30 頁 (1953 年).
- (136) 中国科学院簡报, 科学通报 1953 年 2 月号第 94 頁 (1953 年).
- (137) Vitali 及 Sardella, Chimica (Milan) 7, 229—32 (1952) [C. A. 47, 6414 (1953)].
- (138) Look, Pharm. Ind. 14, 366—8 (1952) [C. A. 47, 10531 (1953)].
- (139) Kametani 及 Iida, 日本药學雜誌 71, 998—1000 (1951) [C. A. 46, 8119 (1952)].
- (140) Frank 及 Smith, Org. Syn. 27, 38 (1947).
- (141) Wibaut 及 Areus Rev. trav. chim. 60, 119—37 (1941).
- (141a) Miralles, 西班牙專利 207,556 (1953) [C. A. 49, 11724 (1955)].
- (142) Ladenburg 等, Ber. 25, 2772; 32, 46.
- (143) Lutz 及 Erlenmeyer, Helv. chim. acta 31, 571—7 (1948).
- (144) Denison, J. A. C. S. 52, 1630 (1930).
- (145) Koelsch, J. A. C. S. 65, 2464 (1943).
- (146) Malan 及 Dean, J. A. C. S. 69, 1797 (1947).
- (147) Linnell 及 Vyas, Quart. J. Pharm. & Pharmacol. 20, 119 (1947).
- (148) Gilman 及 Broadbend, J. A. C. S. 70, 2755 (1948).
- (149) Black 等, J. org. chem. 14, 14—21 (1949).
- (150) Singer 及 McElvain, J. A. C. S. 57, 1136 (1935).
- (151) 印度專利 47,596 (1953) [C. A. 48, 2121 (1954)].
- (152) Cook 等, J. A. C. S. 74, 5515 (1952).
- (153) Sugasawa, 日本药學雜誌 71, 1159 (1951).
- (153a) E. C. Никитская, Медицинская Промышленность СССР 1, 12 (1955); Беляков, 同誌 2, 43 (1955)[樊中心摘譯, 药學通报 1956 年 1 月号 39 頁].
- (154) Рубцов, ЖОХ 13, 702—9 (1943) [C. A. 39, 706 (1945)].
- (155) La Forge, J. A. C. S. 50, 2477 (1928).
- (156) Glemo 及 Hoggarth, J. C. S. 41 (1941).
- (157) Dorp 及 Areus, Rev. trav. chim. 66, 189—92 (1947) [C. A. 41, 6568 (1947)].
- (158) 阿部等, 日本药學雜誌 73, 969—972 (1953).
- (159) Behrmann 及 Hoffmann, Ber. 17, 2681—2699.

- (160) Esterfield 及 Sell, J. C. S. 61, 1009.
- (161) Sell 等, J. C. S. 71, 1069—71.
- (162) Baizer 等, J. A. Ph. A. XLV (7) 478 (1956).
- (163) Fox, J. org. chem. 21, (3) 356 (1956).
- (164) Cymerman-Craig 等, Nature 176, 34 (1955).
- (165) Reid 等, Brit. Med. J. 2, 321 (1951).
- (166) Chenoweth, Pharmacological Reviews 8, (1) 57 (1956).
- (167) Кульберг 等, ЖОХ 26, (1) 168—172 (1956) [馬光復摘自藥學通報 4 卷 11 期 518 頁 (1956 年)]. [C. A. 50, 13791 (1956)].
- (168) Oster 等, Helv. Chim. Acta 38, 1033—46 (1955).
- (169) 王其灼, 張九治, 王其光, 中國藥學會論文報告 (1956 年 7 月).
- (170) 徐开堃, 藥學學報 5 卷 1 期 23 頁 (1957 年).
- (171) Appel 等, Bol. soc. chilena quim. 6, 8—12 (1954) [C. A. 50, 334 (1956)].
- (172) 張四維, 翁尊堯等, 化學世界 12 卷 1 期 18 頁 (1957 年).
- (173) 葛鑑生, 蔣百丰, 化學世界 10 卷 12 期 568 頁 (1955 年).
- (174) Puigmeset, Med. Clin. 4, 275 (1952).
- (175) Mukherjee, J. Pharm. & Pharmacol. 7, 35—38 (1955).
- (176) Рыбцов 等, ЖПХ 29, 946 (1956).
- (177) 美專利 2,748,138 (1956) [C. A. 51, 496 (1957)].

第六章 麻瘋的化学治疗藥物

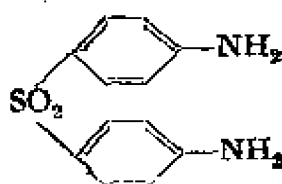
第一节 治疗藥物的發展概况

麻瘋盛行于湿熱地帶，吾國廣東等地患者頗眾。麻瘋系由麻瘋桿菌侵入人類皮膚、黏膜及神經而起。普通分為極易傳染的皮膚性麻瘋及較難傳染的神經性麻瘋二種。麻瘋患者，如延遲不醫，即能引起肌肉消瘦，手指形成雞爪，或腳底潰爛，甚至指趾脫落。亦有面部充滿疙瘩，眼白變紅，鼻部腫脹，形狀可怖，即俗稱獅面。更有眼瞎、鼻脫、唇落等形狀。

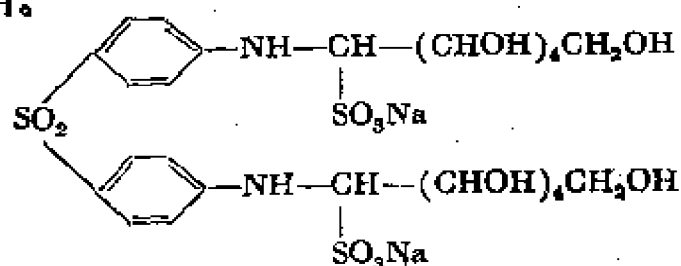
麻瘋桿菌呈抗酸性，與結核桿菌同屬。對於藥物的反應，亦常相仿。麻瘋的化学治疗研究，其困難更甚於結核病。蓋麻瘋桿菌，一离人身，不易生存。因此麻瘋桿菌的培養，與動物接種，尚未得滿意成功。麻瘋臨床經過，更為慢性，且極不規則，臨床實驗亦不易管理對照。

以大風子油 (chaulmoogric 或 hydnocarpus oil) 為治療麻瘋的特效藥，其歷史雖已悠久，但事實上並不能得滿意証實，故近年來，學者對大風子油的療效，主張重加估定者頗多。甌類藥劑，如“氨基苯甌” (式 I)，“苯醌甌” (promin) (式 II)，“苯甲甌” (diazone) (式 III)，“苯唑甌” (promizole) (式 IV) 及“苯丙甌” (Sulphetrone) (式 V) 等，本用於結核病的臨床治療，惟未成功。後經 Faget 等多年試驗，證明對於麻瘋，却具確效。曾均為麻瘋治療藥物。

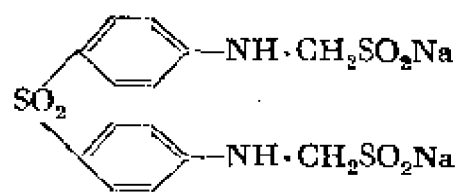
最近試用的甌類化合物，除上述外，更有“苯乙醌甌” (promacetin) (式 VI) 及 HES (式 VII) 二種。其他結核病治療藥物如“鏈霉素”，“氨硫脲”，“對氨基水楊酸”及“異菸胍”等亦均試用於麻瘋治療。此外“雙苯駢吡嗪” (phenazine) 類化合物，B 283 (式 VIII)，最近亦被試用。



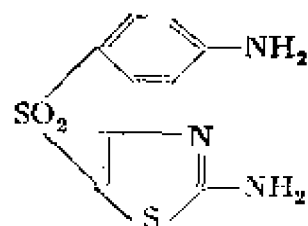
(式 I)



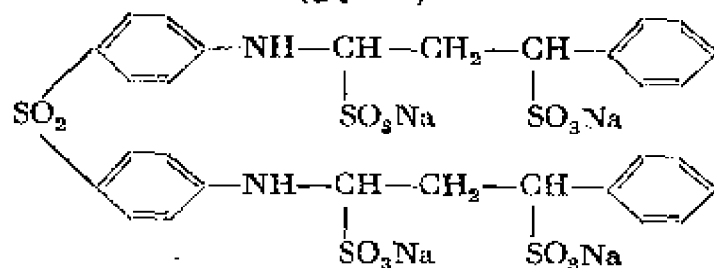
(式 II)



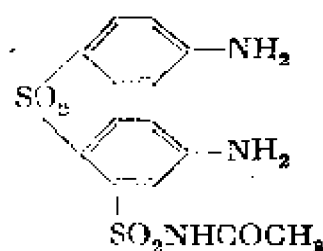
(式 III)



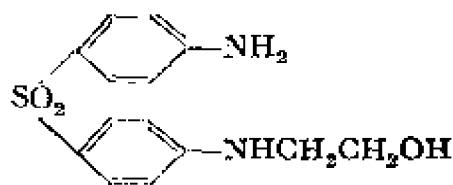
(式 IV)



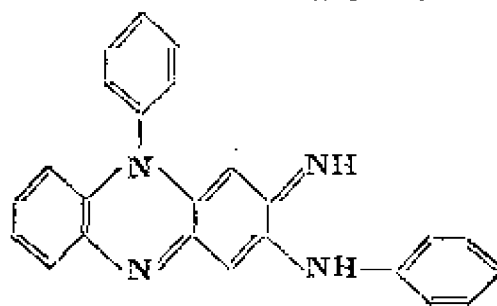
(式 V)



(式 VI)



(式 VII)



(式 VIII)

第二节 重要藥物的作用比較^{(1) (2) (3)}

“大風子油”初用时，多为口服。以常見消化不良，反应甚多，后漸改用“大風子乙酯” (ethyl chaulmoograte)，供肌内注射。惟經注射后，常感疼痛，且易成膿腫，甚至發生惡心嘔吐、溶血、腎刺激等全身反应。至若疗效，究屬如何，尙难断言。

“氯苯瓴”为最簡單的瓴类制剂，疗效虽高，毒性亦大，乃改用其葡萄糖磺酸鈉衍生物“苯糖瓴”。本品虽能使症狀大为改进，且能防阻新腫伤形成。惟应用时，須經靜脈注射，而毒性仍大，現已少用。“苯甲瓴”疗效亦好，毒性較低，可經口服。“苯唑瓴”及“苯丙瓴”的毒性更低，而其疗效亦在上二种衍生物之上。若將此数种藥剂混合使用，其疗效常較单独使用者为佳。

麻瘋的治疗時間甚長，所用剂量亦多。“氯苯瓴”衍生物制造手續較繁，成本增大，难以普遍供应。因此 Lowe⁽⁴⁾ 捨衍生物，而將“氯苯瓴”本身的用法，重加研究改良，結果証明如將剂量从少量

逐漸增加，审慎控制，則毒性並不严重。臨床進步，甚為显著。而醫治費用，可以大減。

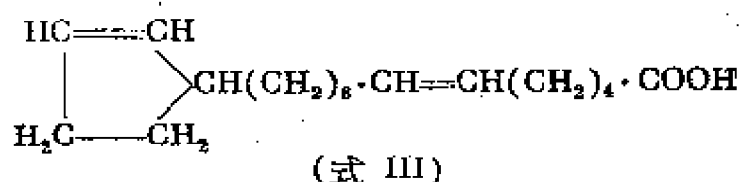
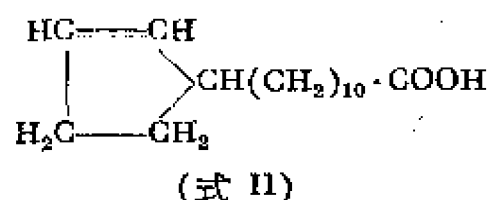
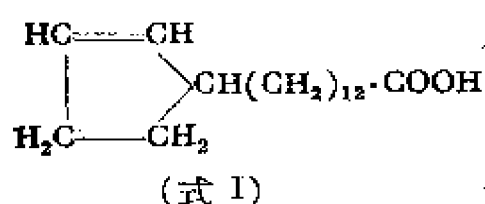
“苯乙酰甾”及 HES 的療效甚高，惟尚須廣泛試用，方能証實，“鏈霉素”及“對氨基水楊酸”僅可供與甾劑共用，以補治療的不足。“氮硫脲”療效甚高，可能駕乎甾劑之上。“異菸肼”對麻瘋療效，尚未確定。“B 283”作用速，毒性低，但其確實療效，尚難斷言。

總之，目前較有希望的治疗藥物為“氮苯甾”及“氮硫脲”，此二種藥物製造較易，價格較低，國內已有生產供應。

第三節 重要藥物的合成

1. 大風子油 chaulmoogric oil 系自 taraktogenas Kurzli, hydnocarpus wightiana 及 H. anthelmintica 等植物的種子而來，凡自 hydnocarpus 類種子所得的油，亦稱 hydnocarpus oil。二者統譯為大風子油。

大風子油為多種脂肪酸之甘油酯。主要者為 chaulmoogric acid (式 I)、hydnocarpic acid (式 II) 及少量 gorlic acid (式 III)。此三者為同族化合物，結構方面僅稍有不同。

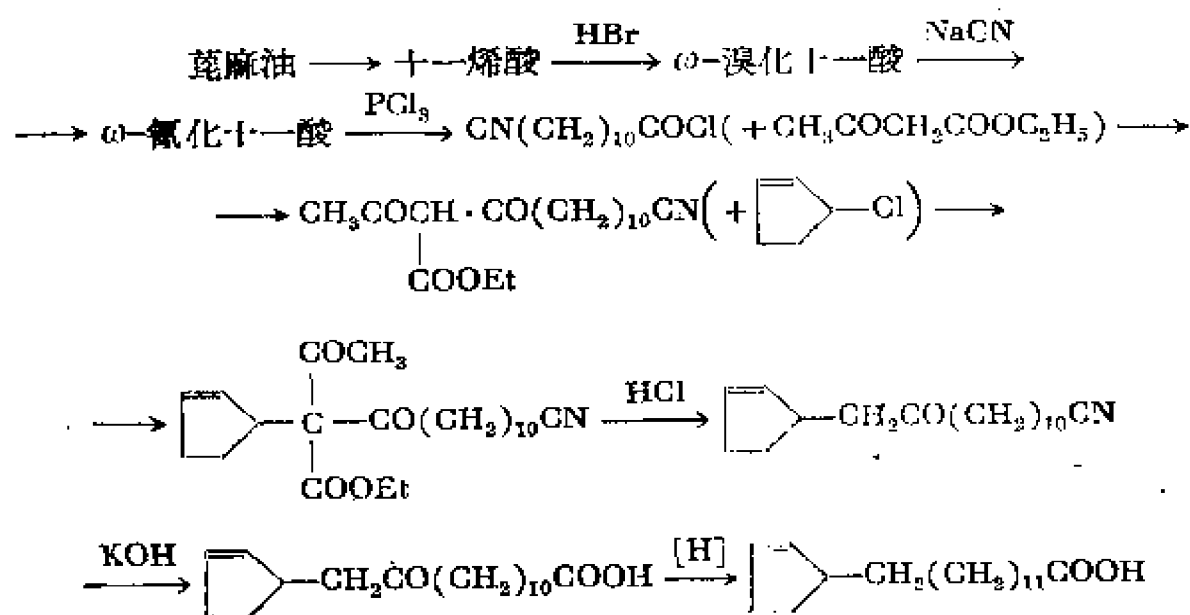


Chaulmoogric oil 中以 chaulmoogric acid 的甘油酯為主；hydnocarpus oil 中則以 hydnocarpic acid 的甘油酯為主。

“大風子油酸乙酯”即此數種脂肪酸的乙酯，為澄清淡黃油液，黏度較大風子油為低，應用較便。

1927 年，Perkin 及 Cruz⁽⁵⁾ 曾自蓖麻油為始，合成制取“大風

子油酸”，惟其成本远較天然产物为大，故未能採用。其法先將蓖麻油在真空中行分解蒸餾得“庚醛”及“十一烯酸”；將溴化氫通入“十一烯酸”中得“ ω -溴化十一酸”；与氰化鈉及碳酸鈉加热作用得“ ω -氰化十一酸”；在甲苯中經三氯化磷作用得“ ω -氰化十一酰氯”；經鈉之作用，与“丁酮酸乙酯”接合成“双酮酯”；再与“ Δ^2 -氯化圓戊烯”（ Δ^2 -chloro-cyclopentene）⁽⁶⁾ 接合，加鹽酸水解后得“*dl*- λ -酮基-大風子油腈”（*dl*- λ -ketoschaulmoogronitrile）；与氫氧化鉀在稀乙醇中加热得“*dl*- λ -酮基大風子油酸”；再經还原而得“*dl*-大風子油酸”。

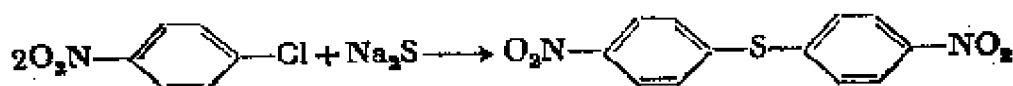


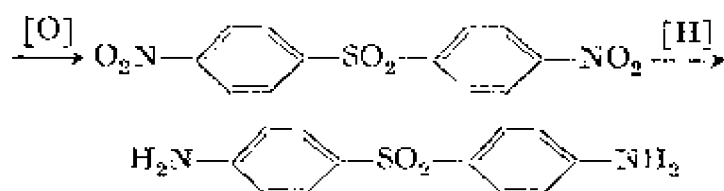
其后，Stanley 及 Adams⁽⁷⁾ 又从 hydnocarpic acid 制取 chaulmoogric acid，在实际应用方面，亦無十分重要。

2. “**氮苯砷**” 化学名为“4, 4'-二氨基二苯砷”，简称 DDS。关于本品合成的报告甚多，茲將各法分类介紹于后：

第一法 以“对氯硝基苯”为原料制取。又以制取步驟不同，可分四項如下：

(1) 1908 年 Fromm 及 Wittmann⁽⁸⁾ 按照 Nietzki 及 Bothop 法⁽⁹⁾ 用硫化鈉与“对氯硝基苯”作用，制取“二硝基二苯砷”，由此經氧化，还原而成。

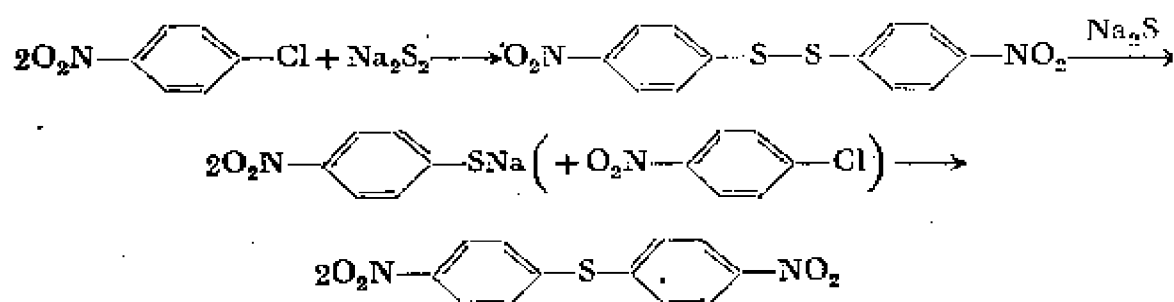




此法虽簡捷, 惜照 Nietzki 法所得之“二硝基二苯硫醚”, 內含他种硫化物甚多, 分离精制, 甚感困难。

1939 年, Gabel 等⁽¹⁰⁾ 亦由“对氯硝基苯”与硫化鈉作用, 制取“二硝基二苯硫醚”, 得量未見說明。

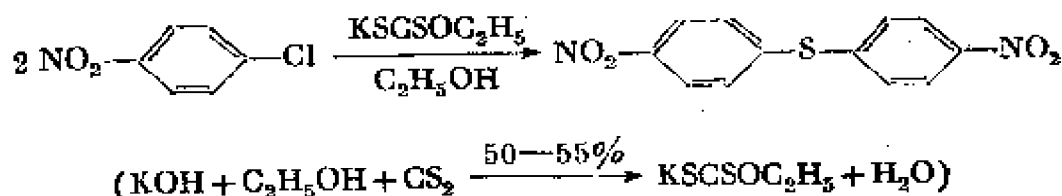
1949 年, Matsukawa 等⁽¹¹⁾ 研究“对氯硝基苯”与硫化鈉作用原理, 認為进行步驟如下, 即



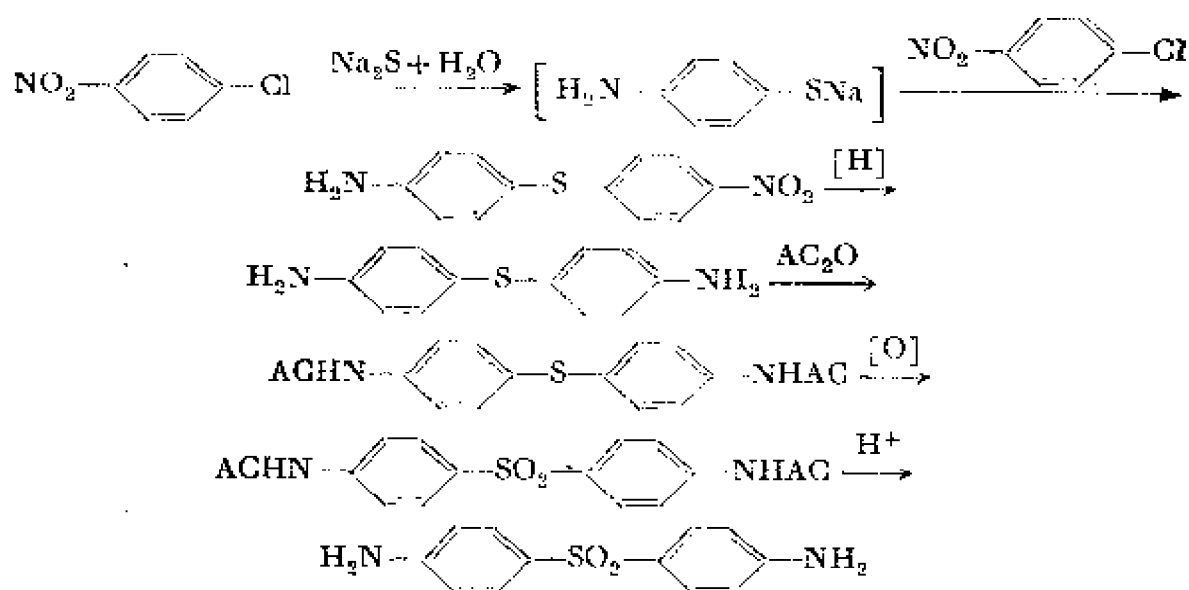
因此試用 2 分子“对氯硝基苯”与 1 分子硫化鈉及少量“二硫化二鈉”作用, 制取“二硝基二苯硫醚”, 据称产量甚佳。1954 年, Piklis^(11a) 亦用相似方法制取“二硝基二苯硫醚”, 产率 52—4%。

1950 年 Matsukawa 等⁽¹²⁾ 將“二硝基二苯硫醚”, 先后以硝酸及鉻酐氧化得“二硝基二苯砒”, 繼以鹽酸及鉄还原而得“氨基砒”, 产量均高。

Price 及 Stacy 由下列方法制取, 产率 76—82%。^(12a)



(2) 1939 年 Raiziss 等⁽¹³⁾ 發表用多量硫化鈉与“对氯硝基苯”成“对氨基硫酚鈉”; 再加入“对氯硝基苯”而成“对氨基对'硝基二苯硫醚”; 由此經还原, 乙酰化, 氧化, 最后經去乙酰化作用而成“氨基砒”。

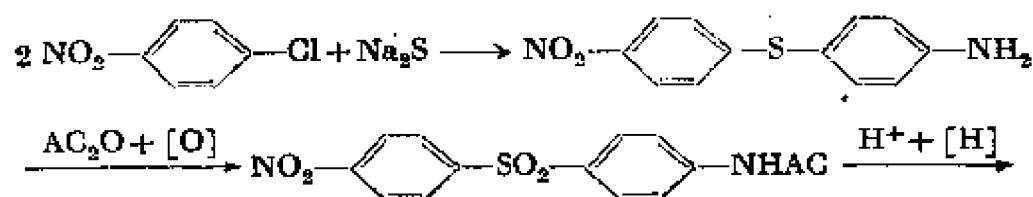


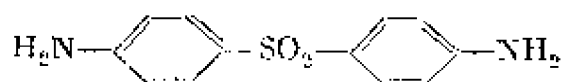
此法产率尚高，惟步骤较繁，而用重铬酸钾氧化一节，尤未能满意。关于氧化，1940年，Van Arendork等⁽¹⁴⁾应用双氧水，成绩甚佳，1945年，Weijlard⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾主用“次亚氯酸钠”为氧化剂，产率达100%。

1946年及1947年Zasosov等⁽¹⁷⁾参考Raiziss法，重加研究氧化一节，用硫酸及重铬酸钾，还原则改用铁屑或硫化钠，得量未见特优。

1947年萨氏等⁽¹⁸⁾按照Raiziss法，制取“对氨基对'硝基二苯硫醚”，据称产率殊劣，精制后产率仅为10%，其原因恐由于所用硫化钠纯度不够之故。

(3) 1943年，笔者⁽¹⁹⁾曾取诸法之长，加以改进，简化手续，以增得量。共分三步骤：第一步骤，先照Raiziss法制取“对氨基对'硝基二苯硫醚”，产率86%；第二步骤，将所得的硫醚，用冰醋酸及醋酸酐作用处理，即在此溶液中用双氧水氧化、乙酰化及氧化二作用在同一步骤中完成，产率90%；第三步骤，系将上述产物用盐酸及锌粉，或氯化亚锡还原，而得“氨苯磺”。还原与去除乙酰基二过程，亦在同一步骤中告成，产率60%。

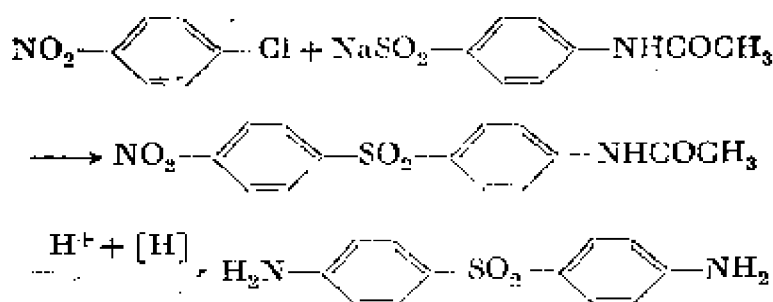




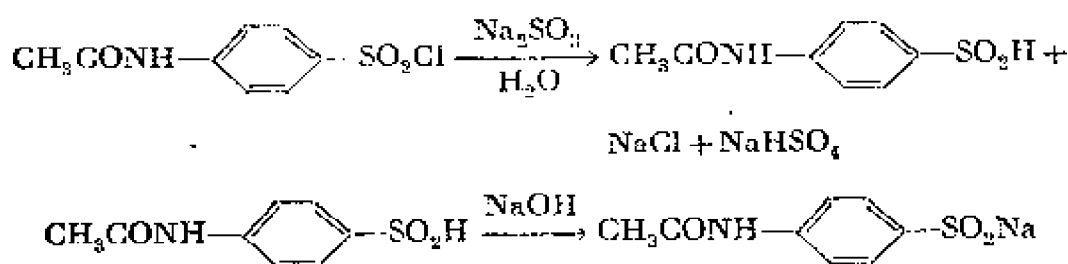
Gabel^(19a) 將“4-硝基-4'-乙酰氨基二苯硫醚”，在乙酸中，用 30% H_2O_2 氧化，产率达 90—96%。1950 年，Bowden 等⁽²⁰⁾，將“对氨基对'硝基二苯硫醚”乙酰化后，用过氧化氢在 90°C 进行氧化，产率更高，达 100%。

关于还原及去乙酰作用，Ferry 等⁽²¹⁾ 用鹽酸及氯化亞錫，产率 74—77%。1950 年，Basu⁽²²⁾ 用鹽酸及金屬錫，产率約 57%。

(4) 1942 年，Ferry 等⁽²¹⁾ 参考 Roblin 等⁽²³⁾ 方法，与英美兩專利⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾ 相仿，用“对乙酰氨基苯亞磺酸鈉”与“对氯硝基苯”作用，先得“对硝基对'乙酰氨基二苯硫醚”；再經还原；去除乙酰基而成。此法亦簡，惟第一步骤产率仅 50—52%。Morales 亦用同法制取^(26a)

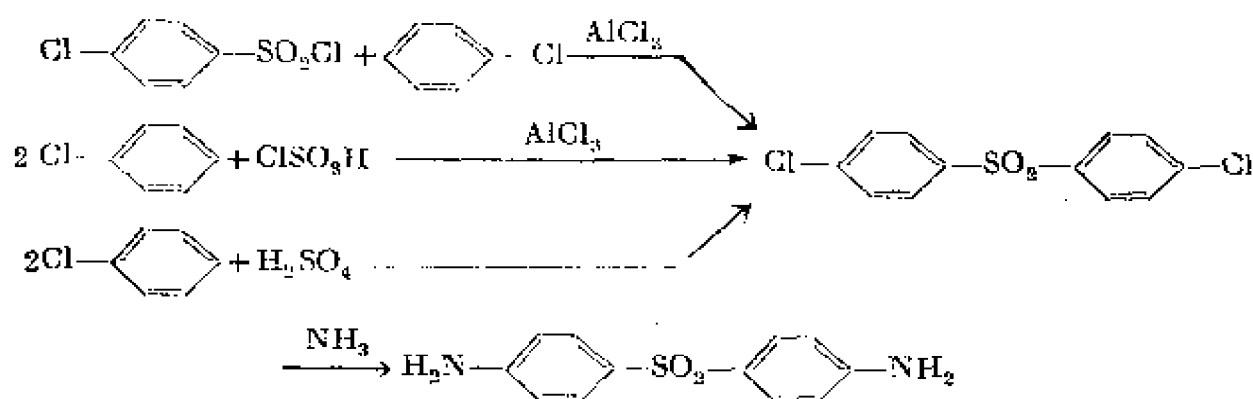


“对乙酰氨基苯亞磺酸鈉”可將“对乙酰氨基苯磺酰氯”还原制取⁽²⁶⁾，



第二法 利用 Friedel Crafts 反应制取，亦可分四項介紹于后：

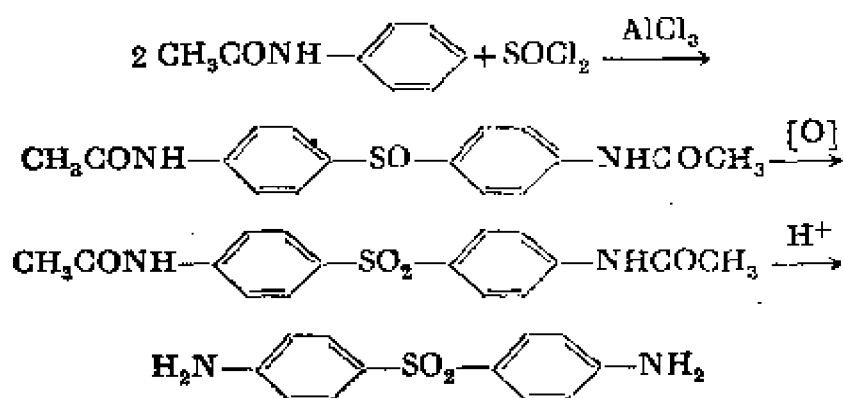
(1) 英、法、德諸專利⁽²⁷⁻³⁰⁾ 均載用“4, 4'-二氯二苯硫醚”和氨在压热器中加热制取“氨苯硫醚”。“4, 4'-二氯二苯硫醚”可从“对氯基苯磺酰氯”和“氯苯”經無水三氯化鋁制取，其后 Berti (1948 年)⁽³¹⁾ 亦主用此法，作为工業生产。



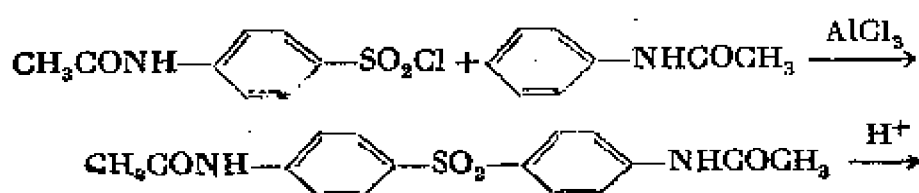
1944 年, Giocca⁽³²⁾ 等發表先用“氯苯”, 氯磺酸及無水三氯化鋁先制“4, 4'-二氯二苯砜”, 再經壓熱氬解而成。

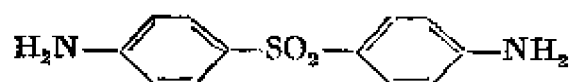
1945 年, Heymann 等⁽³³⁾ 參照 Meyer 法⁽³⁴⁾, 从氯苯及濃硫酸在 200°C 加熱 28 小時, 得“4, 4'-二氯二苯砜”產率 42%, 如此可不用無水三氯化鋁, 氬解時在壓熱器中進行 (200°C, 39.5 小時), 以銅及銅鹽為催化劑, 產率 78%。

(2) 1940 年, Sugawara 等⁽³⁵⁾ 先用“乙酰苯胺”及“亞硫酰氯”, 經無水氯化鋁作用制取“二乙酰氨基二苯亞砜”, 再用重鉻酸鉀氧化, 經酸加熱去除乙酰基而成。其中第一步驟之產量, 全賴所用三氯化鋁品質而定。如三氯化鋁價廉易得, 此法簡捷, 大可應用。惟氧化一節, 宜改用雙氧水或次亞氯酸鈉。



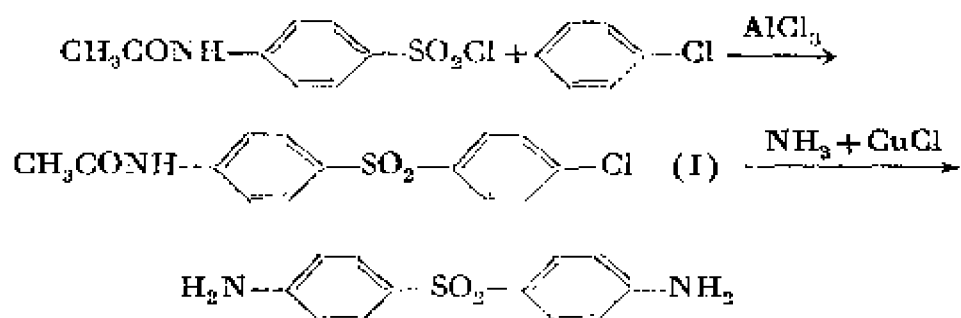
(3) 1939 年, Kereszty 等⁽³⁶⁾ 稱, 可用“對乙酰氨基苯磺酰氯” (ASC) 及“乙酰苯胺”經三氯化鋁作用而成。



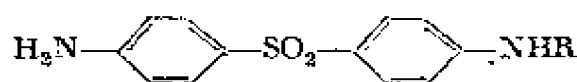


其后瑞士專利⁽³⁷⁾及薩氏⁽³⁸⁾亦用此法, 1953年 Raman⁽³⁹⁾將此法重加改进, 將其反应在硝基苯中进行, 反应温度保持在 140—145°C, 則反应进行順利, 而产率亦大为增高。

(4) 1949年, Weijlard⁽⁴⁰⁾用 ASC 和氯苯, 經無水三氯化鋁作用, 得“4-乙酰氨基-4'-氯基二苯磺”, 經氨及氯化亞銅在 180—190°C 加热 12 小时而成。



此法的优点, 可制取“二氨基二苯磺”衍生物, 如將 (I) 与其他胺类及氯化亞銅加热作用, 則得产物如:



其他方法

(1) 意專利⁽⁴¹⁾載有“二硝基二苯硫醚”的制法, 系將“对氯硝基苯”溶于“乙二醇”中, 加入碳酸鎂, 再与“硫代硫酸鈉”(Na₂S₂O₃)作用而成, 据称产率达 70—80%, 惜未見原文。

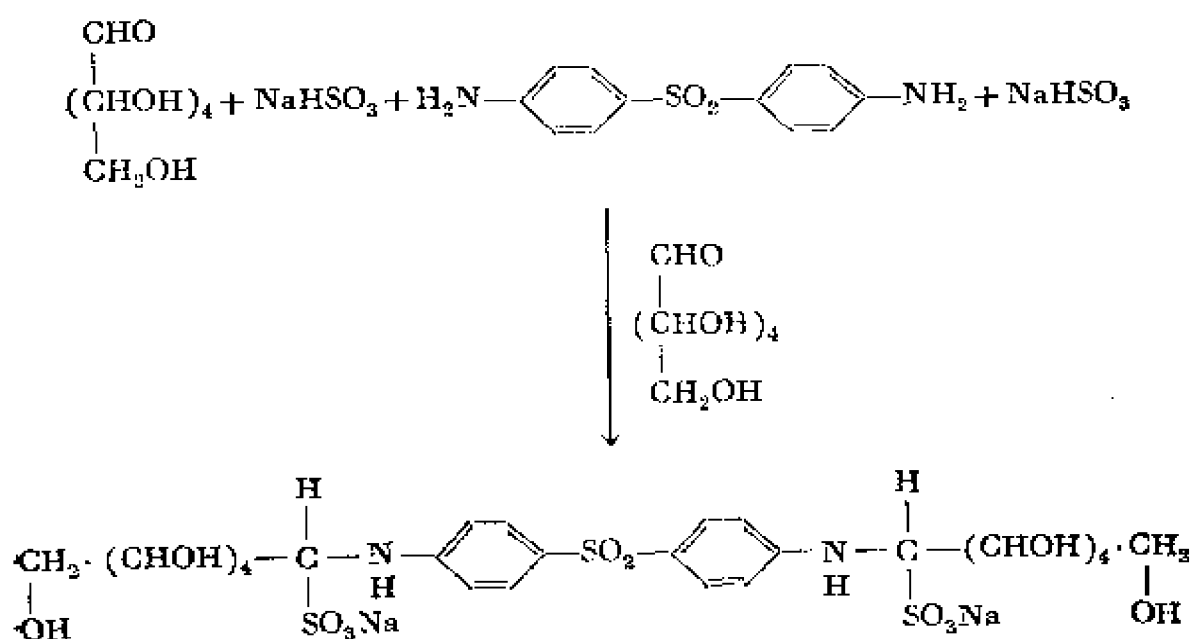
(2) Moore & Johnson⁽⁴²⁾用硫及“苯胺”經氧化鉛催化, 可制成“二氨基二苯硫醚”, 經乙酰化, 氧化得“二乙酰氨基二苯磺”; 再經鹽酸作用, 去除乙酰基而成。經复試結果, 硫及“苯胺”作用后所得产物每含多量焦煤狀物, 精制殊覺困难。

(3) 日專利⁽⁴³⁾將“对乙酰氨基苯亞磺酸”(CH₃CONHC₆H₄SO₂H)与“苯胺”(C₆H₅NH₂)在水鍋上加热 10 小时, 得 CH₃CONHC₆H₄SO₂C₆H₄NH₂; 經乙酰化, 氧化, 最后經去乙酰作用而成。

(4) 薩氏⁽⁴⁴⁾試自“对硝基苯胺”或“对氨基乙酰苯胺”經 Sandmeyer 及 Gatterman 反应等制取, 手續繁多, 並無可取。薩

氏⁽⁴⁵⁾更从“4, 4-二羟基二苯砷”(HO·C₆H₄SO₂C₆H₄OH)与“氯化鋅銨”(ZnCl₂·2NH₃)在200°C加热,同时通入氨气而成。

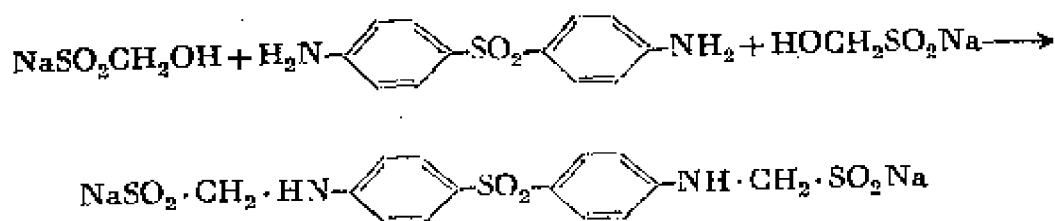
3. “苯糖砷”本品为“二氨二苯砷”的葡萄糖磺酸钠衍生物。可由葡萄糖,亞硫酸氢鈉及“二氨二苯砷”在水溶液中作用制取⁽¹⁹⁾。得量殊佳,几达理論之量。惟所用亞硫酸氢鈉溶液必須为新鮮制成者。



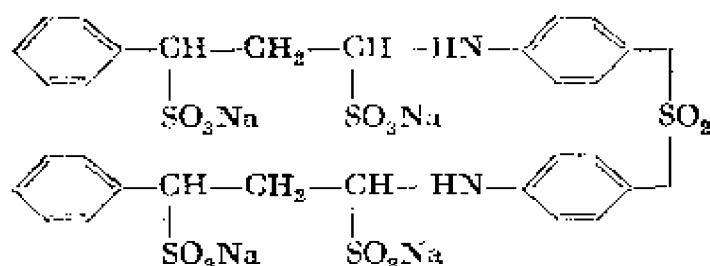
本品在水中溶解度甚大,稀溶液易于分解。40%之濃溶液則較穩定,即加热消毒亦無妨。

4. “苯甲砷”本品为“二氨二苯砷”的甲醛合亞硫酸氢鈉衍生物。

Hugo Bauer⁽⁴⁶⁾及笔者⁽¹⁹⁾曾用“二氨二苯砷”及“甲醛合亞硫酸氢鈉”(即Rongalite C),在冰醋酸中作用制成。Raiziss⁽⁴⁷⁾薩氏⁽⁴⁸⁾瑞典專利⁽⁴⁹⁾及Morales^(25a)則以乙醇为溶剂,照同法制取。

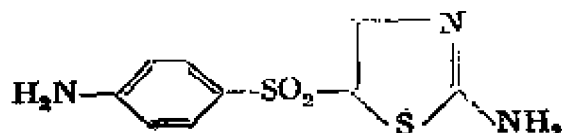
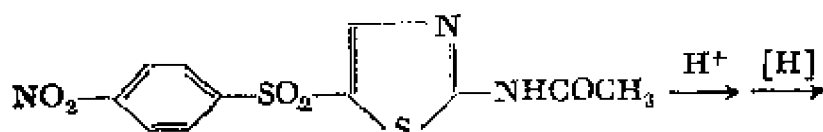
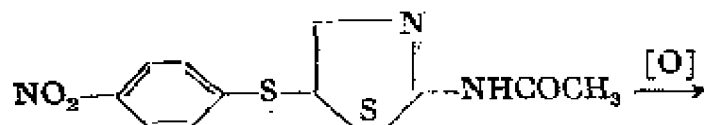
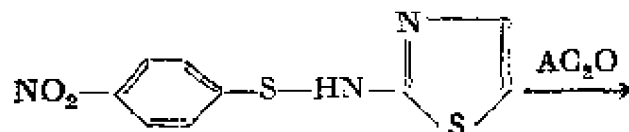
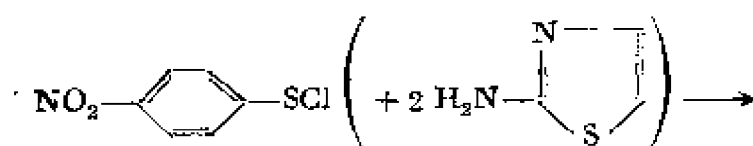
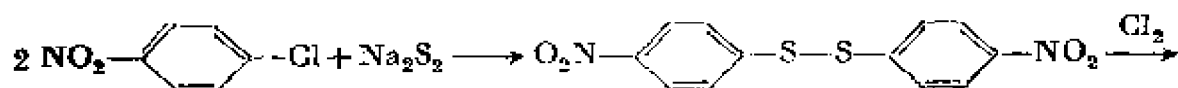


5. “**苯丙甦**” 本品为“二氨基二苯甦”的苯丙烷磺酸钠衍生物。可仿“苯糖甦”同法，用1分子“二氨基二苯甦”，2分子“苯丙烯醛”（即桂皮醛）及四分子新鲜制成之亚硫酸氢钠作用而成。其化学式为：



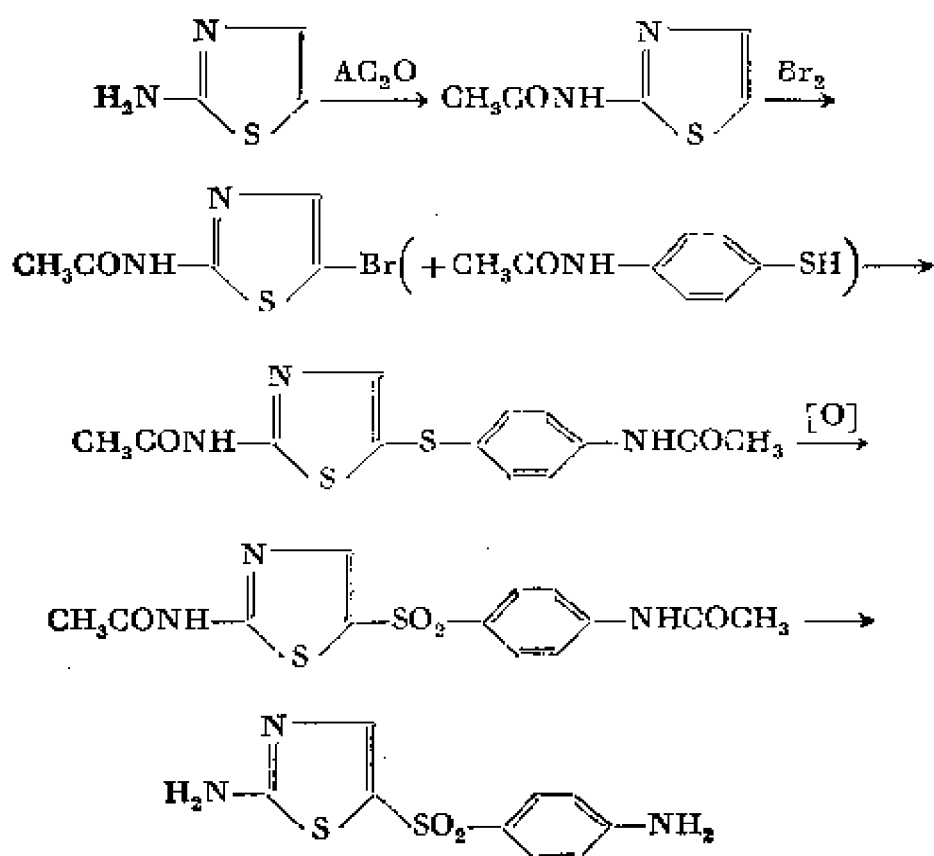
6. “**苯唑甦**” 本品的结构，与前数者稍异，为“4, 2'-二氨基苯-5'-噻唑甦”。

1945年，Bambas⁽⁵⁰⁾ 先照 Zincke及Linhardt⁽⁵¹⁾法，从“二硫化二硝基二苯”制取“对硝基苯硫氯”；再与“氨基噻唑”在冰醋酸中作用得“2(4'-硝基苯硫)-氨基噻唑”，与醋酐加热，经分子更调作用(Rearrangement)成“4-硝基苯-2'-乙酰氨基噻唑-5'-硫醚”，再经用双氧水氧化得磺化物，用盐酸去除乙酰基；而后用铁还原即成。

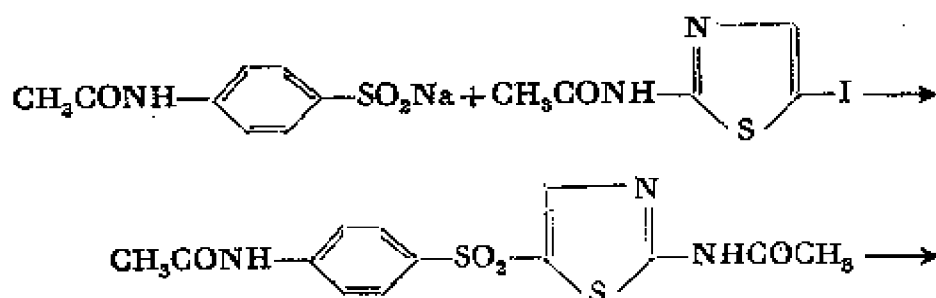


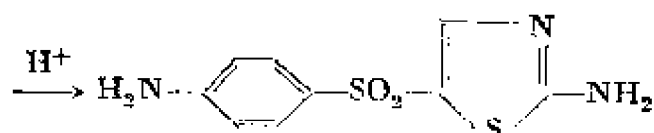
1947 年, Hoggarth⁽⁵²⁾ 亦用此法制取“苯唑嘧”, 並証明上述的分子更調一节, 确屬可能。

Jensen 及 Hansen⁽⁵³⁾ 用“氨基噻唑”为始, 經乙酰化, 及溴作用而成“2-乙酰氨基-5-溴化噻唑”, 与“对乙酰氨基硫酚”在压热器中通入二氧化碳, 与鹼加热作用, 得“4-乙酰氨基苯-2'-乙酰氨基噻唑-5'-硫酐”用重鉻酸鉀或 30% 双氧水氧化得砒化物, 再經酸加热, 去除乙酰基即成。



1945 年, Dahlbom 等⁽⁵⁴⁾ 將“对乙酰氨基苯亞磺酸鈉”与“2-氨基-5-氯基噻唑”在水液中加热 80°C 作用, 得“4-乙酰氨基苯-2'-氨基噻唑-5'-砒”产率 80%; 水解后得“苯唑嘧”, 产率 75%。





1951 年 Ferrira⁽⁵⁵⁾ 先制取“2-乙酰氨基-5-碘基噻唑”，再与“对乙酰氨基苯亚磺酸钠”作用，再经去乙酰作用而成。

7. 关于“氨硫脲”等的制法，详见“结核病的化学治疗药物”章。

参 考 文 献

- (1) 張昌紹, 現代藥理學合訂本第 343—346 頁 (1951 年).
- (2) 唐汝愚, 醫藥彙報 1 卷 5 期 33 頁 (1951 年).
- (3) Goodwin, J. Pharm. & Pharmacol. 4, 601 (1952).
- (4) Lowe, Lancet 1, 145 (1950).
- (5) Perkin 及 Cruz, J. A. C. S. 49, 1070 (1927).
- (6) Perkin 及 Cruz, J. A. C. S. 49, 517 (1927).
- (7) Stanley 及 Adams, J. A. C. S. 51, 1515 (1929).
- (8) Fromm 及 Wittmann, Ber. 41, 2264 (1908).
- (9) Nietzki 及 Bothop, Ber. 27, 3261 (1894).
- (10) Gabel 及 Shpanion, ЖПХ 12, 1485—9 (1939) [C. A. 34, 6244 (1940)].
- (11) Matsukawa 等, 日本藥學雜誌 69, 510—13 (1949) [C. A. 44, 4437 (1950)].
- (11a) Piklis, Yufa, Украинский Химический Журнал 20, 71—2 (1954).
- (12) Matsukawa 等, 日本藥學雜誌 70, 77—80 (1950) [C. A. 44, 5322 (1950)].
- (12a) Price 及 Stacy, Org. Syn. 28, 82.
- (13) Raiziss 等, J. A. C. S. 61, 2763 (1939).
- (14) Van Arendork 及 Kleiderer, J. A. C. S. 62, 3521 (1940).
- (15) Weijard, J. A. C. S. 67, 1031 (1945).
- (16) Weijard, 美專利 2,385,899 [J. A. Ph. A. 35, 195 (1946)].
- (17) Zasosov, ЖПХ 19, 580—4 (1946) [C. A. 41, 2702 (1947)]; ЖОХ 17, 477 (1947) [C. A. 42, 533 (1948)].
- (18) 薩本鐵等, 中國化學會誌 15 卷 1 期 57 頁 (1947 年).
- (19) 宋鴻緒, 醫藥學, 復刊版 1 卷 7 期 36 頁 (1947 年).
- (19a) Gabel, ЖПХ 12, 1481 (1939) [C. A. 34, 6244 (1940)].
- (20) Bowden 及 Reece, J. C. S. 1969 (1950).
- (21) Ferry 等, Org. Syn. 22, 31 (1942).
- (22) Basu, J. Indian Chem. Soc. 27, 62—4 (1950) [C. A. 45, 1971 (1951)].

- (23) Roblin 等, J. A. C. S. 63, 1930 (1941).
- (24) 英專利, 510,127 [C. A. 34, 4079 (1940)].
- (25) 美專利, 2,227,400 [C. A. 35, 2531 (1941)].
- (25a) Morales, C. A. 49, 209 (1955).
- (26) Smiles 及 Bere, Org. Syn. Coll. Vol. I p. 7.
- (27) 英專利 506,227 [C. A. 33, 9328 (1939)].
- (28) 法專利 844,220 (1939) [C. A. 34, 7543 (1940)].
- (29) 德專利 735,415 [C. A. 38, 2668 (1944)].
- (30) 法專利 829,926 [C. A. 33, 1761 (1939)].
- (31) Berti 等, Mem. Inst. Butantan 21, 111—16 (1948) [C. A. 44, 3935 (1950)].
- (32) Ciocca 等, Chimica 及 Industria (Italy) 26, 7—9 (1944) [C. A. 40, 3104 (1946)].
- (33) Heymann 及 Fieser, J. A. C. S. 67, 1979 (1945).
- (34) Meyer, Ann. 433, 339 (1923).
- (35) Sugasawa, 日本藥學雜誌 60, 22—4 (1940).
- (36) 匈專利 120,021 [C. A. 33, 4600 (1939)].
- (37) 瑞士專利 243,601 (1947) [C. A. 43, 7960 (1949)].
- (38) 薩本鉄, 中國化學會誌 15 卷 1 期 71 頁 (1947 年).
- (39) Roman, J. Indian Chem. Soc. 30, 723 (1953).
- (40) Weijlard, J. A. C. S. 71, 4134—5 (1949).
- (41) 意專利 428,780 (1948) [C. A. 44, 1138 (1950)].
- (42) Moore 及 Johnson, J. A. C. S. 57, 1287 (1935).
- (43) 日專利 6722 ('51) [C. A. 47, 11246 (1953)].
- (44) 薩本鉄, 中國化學會誌 15 卷 1 期 69 頁 (1947 年).
- (45) 薩本鉄, 中國化學會誌 15 卷 2 期 129 頁 (1947 年).
- (46) Bauer, J. A. C. S. 61, 617—8 (1939).
- (47) Raiziss, J. A. Ph. A. Scientific Ed. 33, 43 (1944).
- (48) 薩本鉄, 中國化學會誌 15 卷 2 期 147 頁 (1947 年).
- (49) 瑞典專利 116,634 (1946) [C. A. 41, 994 (1947)].
- (50) Bambas, J. A. C. S. 67, 671 (1945).
- (51) Zincke 及 Linhardt, Ann. 400, 2 (1913).
- (52) Hoggarth, J. C. S. 110—14 (1947).
- (53) Jensen 及 Hansen, Dansk. Tids. Farm. 20, 226—30 (1946) [C. A. 41, 447 (1947)].
- (54) Dahlbom 及 Ekstrand, Svensk. Kem. Tids. 57, 229—34 (1945) [C. A. 40, 4061 (1946)].
- (55) Ferreira, Ciencia (Mex.) 10, 139—40 (1950) [C. A. 45, 7043 (1951)].

第七章 瘧疾的化学治疗藥物

第一节 前 言

瘧疾系由瘧原虫所致, 普通有三种, 即(1)由“間日瘧原虫”(plasmodium vivax)所致的瘧疾, 間日發作, 称“間日瘧”; (2)由“三日瘧原虫”(plasmodium malariae)所致的瘧疾, 隔二日發作一次, 称“三日瘧”; (3)由“惡性瘧原虫”(plasmodium falciparum)所致的瘧疾, 發作期並無規則, 称“惡性瘧”。前二种亦称“良性瘧”。

瘧原虫生活史相当复杂, 分有性及無性生殖期。有性生殖期在瘧蚊体内进行, 生成的生殖芽胞 (Sporozoite) 經瘧蚊唾液进入人体, 先在紅血球以外網狀內皮組織內生活, 称“紅血球外型期”(Exo-erythrocytic form)。以后所成的“分瓣原虫”(Schizont) 即进入紅血球, 进行無性分裂, 發育繁殖。由于大量破坏紅血球及产生毒素, 乃發生种种临床征狀。由無性分裂产生的有性生殖細胞 (Gametocytes) 被瘧蚊吮吸后, 又在蚊体内进行有性生殖, 繼續傳染。

瘧原虫既必需以瘧蚊为中間宿主, 則改善衛生环境, 应用杀虫剂如 DDT, 666 等以杀灭瘧蚊, 因为最好方法, 但对已經感染瘧疾的病人, 則亟需用藥物治疗。

目前採用的治疗藥物已有多種: 如“奎宁”, “阿的平”(atabrine), “氯胍”(chloroquanide), “氯化喹啉”(chloroquine) 及“氯酚喹啉”(Camoquine) 等, 均为有效的分瓣原虫杀灭剂。虽不能肃清瘧原虫, 但能治疗临床征狀。“氯胍”更对惡性瘧有防止作用, 对于惡性瘧生殖原虫虽無作用, 但蚊吮取病人血液后, 微量藥物即能阻抑瘧原虫的發育。“乙氨嘧啶”(Daraprin) 的作用与“氯胍”同, 而疗效更强。

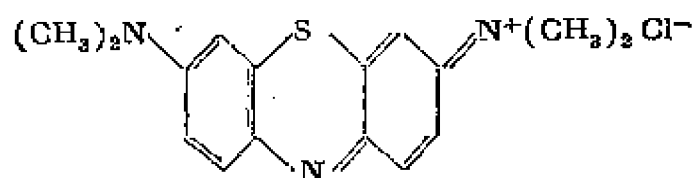
“扑瘧喹啉”(Plasmoquine), “抗瘧素”(Плазмоцид), “五烷喹啉”(Pentaquine), “伯氨喹啉”(Primaquine) 及“氯烷喹啉”(хиноцид) 等均能杀灭生殖原虫, 其中尤以“伯氨喹啉”及“氯烷

喹啉”的毒性最低而疗效最高，值得今后重视。

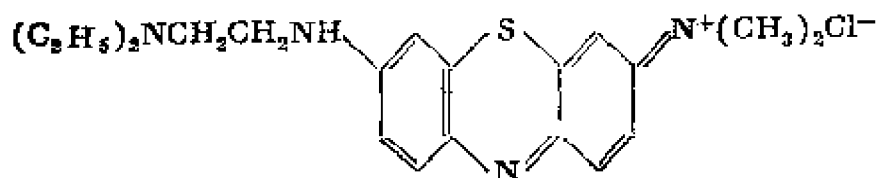
第二节 治疗药物的發展概况

早在 1820 年，“奎宁”即被採用为瘧疾的治疗药物，“奎宁”为金雞納（Cinchona）树皮中所含生物鹼之一，疗效甚大，目前仍不失其优越地位。

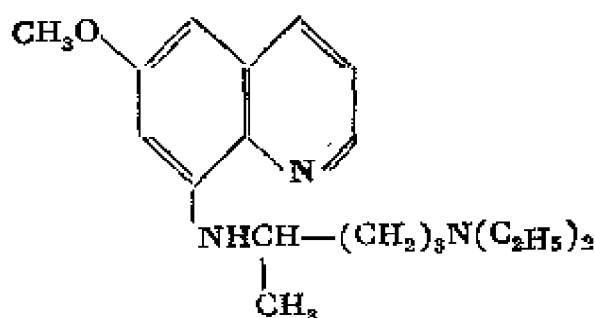
关于合成药物的研究，早在 1891 年 Ehrlich⁽¹⁾ 即已着手进行。当时发现“亞甲藍”（式 I）对三日瘧具有相当疗效。Schulemann 等⁽²⁾ 試將“亞甲藍”之一个二甲氨基用較長鏈“二乙氨基乙氨基”替代后（式 II），疗效增高。其后更进一步將此鏈加于“喹啉”上，疗效更著，最后始有“扑瘧喹啉”（plasmoquine）（式 III）的发现。



(I)



(II)



(III)

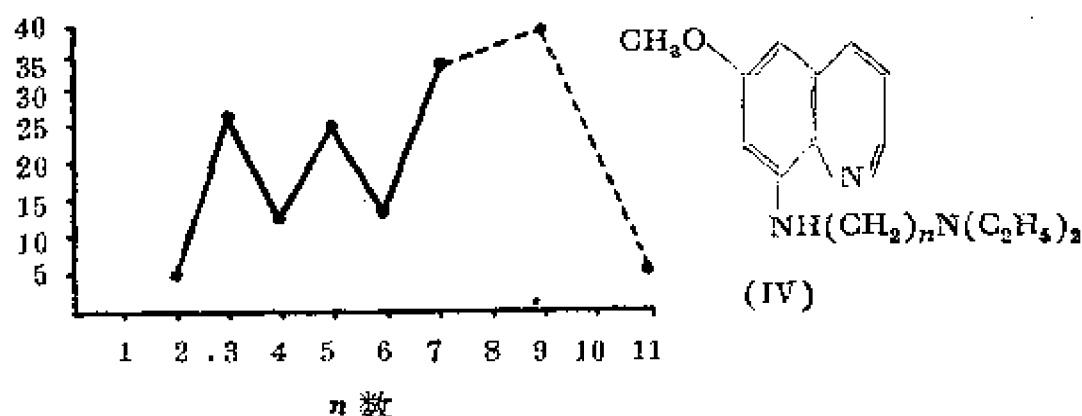
自 1928 年“扑瘧喹啉”結構式公佈后，引起各国学者極大兴趣，如苏联 Магидсон，法 Fourneau 及英 Barger 和 Robinson 等均进行系統研究。

Fourneau 曾在“8-二乙氨基丙氨喹啉”(式IV, $n=3$) 中, 發現 6 位上, 以甲氧基的治疗指数最高, 其替代基影响治疗指数如下:

6 替代物:	H,	OH,	OCH ₃ ,	OC ₂ H ₅ ,	CH ₃
治疗指数:	80,	40,	100,	4,	無效

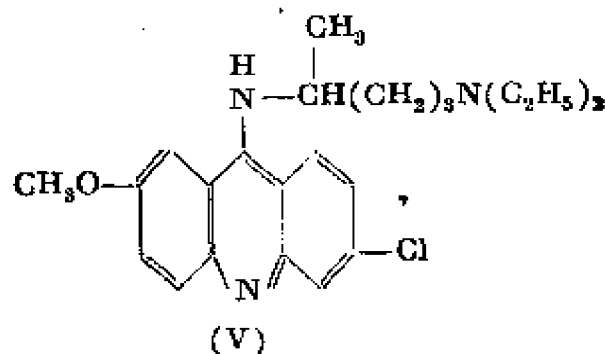
其后 Магидсон 及 Robinson 亦均証明 6-甲氧基的治疗指数最高。

Магидсон 更比較式(IV)的 n 对于治疗指数之影响 (以感染 P. Praecox 之金雀为試驗), 其結果如下: (2a)



在实际应用上, 以 $n=3$ 时为最佳, 此即在苏联应用的“抗瘧素”(Плазмоцид)(式IV, $n=3$), 在疗效上及毒性上, 与“扑瘧喹啉”均稍有不同⁽³⁾。

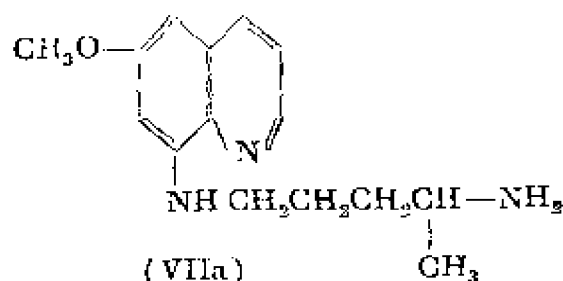
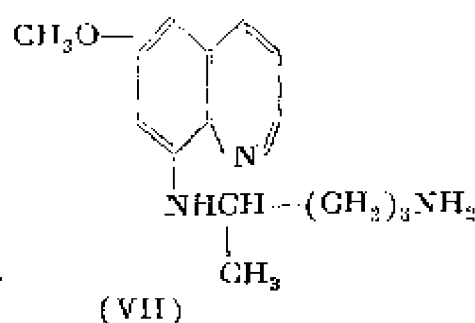
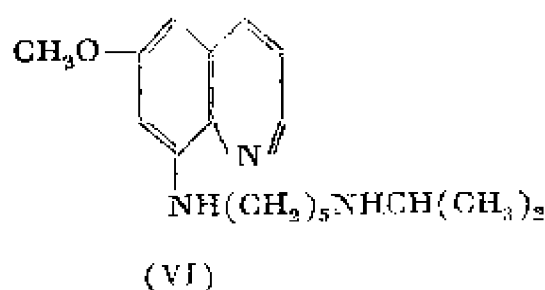
1932 年, Kikuth 等报告⁽⁴⁾ 在“吡啶”类中, 确定“阿的平”(atabrine) (为 Mauss 及 Mietzsch 合成)(式V)对于瘧疾具有显著作用, 其側鏈与“扑瘧喹啉”相同。



此等合成藥物, 尚有相当缺点, 如“喹啉”衍生物毒性較大; 而

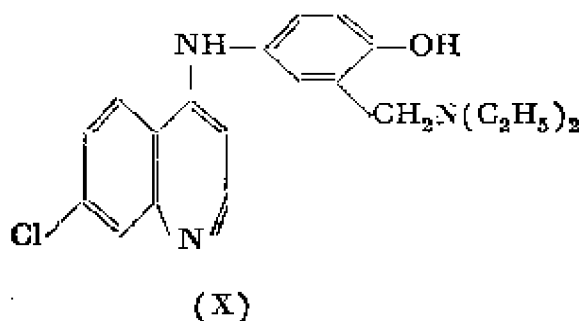
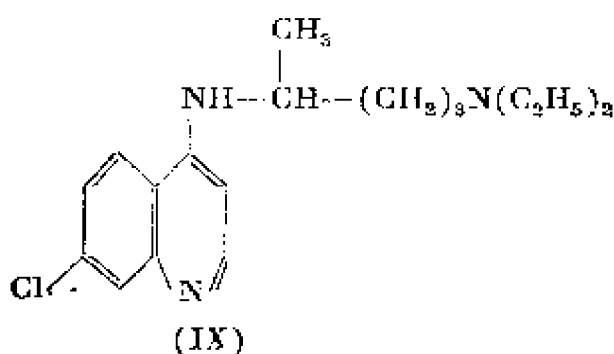
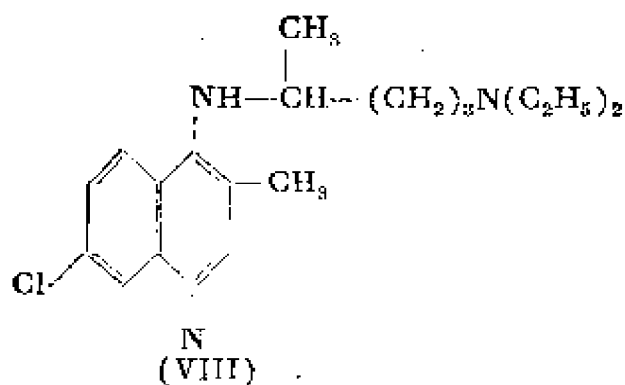
“阿的平”有染黃皮膚之弊。

第二次大战时,奎宁又受控制,学者更注意及合成药物的研究。一方面增加“阿的平”的产量,改进制法,降低成本,更改良用法,增强疗效。另一方面在“8-氨基喹啉”类中,发现更多有效药物。如1946年 Drake⁽⁵⁾ 制得“五烷喹啉”(pentaquine)(式VI),抗疟疗效较“扑疟喹啉”为高,而毒性降低。同年, Elderfield⁽⁶⁾ 制得“伯氨喹啉”(Primaquine)(式VII)。当时尚未发现其优点,近年来给其评价甚高,毒性低,疗效高,可能为“8-氨基喹啉”类中最有效的药物。1956年, Брауде 及 Ставровская⁽⁹⁴⁾ 合成“氨烷喹啉”(хиноцид)(式VIIa),抗疟作用和“伯氨喹啉”相仿。



1937年,苏联学者⁽⁷⁾首在“4-氨基喹啉”类中寻找药物。其后,德学者试将“阿的平”结构加以简化,试验其结构与疗效的关系。将“阿的平”的一个苯核删去,制得多种“4-氨基喹啉”。首先找出“甲基氯化喹啉”(Santoquinine)(式VIII),其作用与“阿的平”相同,而不使皮肤染色,因此引起学者注意。于1946年制得“氯化喹啉”(chloroquine)(式IX)⁽⁸⁾,毒性较低,制取较易,现已大量应用。其后 Surrey 等更制取“羟基氯化喹啉”(Hydroxy chloroquine)(式IXa)。它的作用和“氯化喹啉”相仿而毒性更低⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁸⁾。此时 Burckhalter 等⁽⁹⁾正在研究“ α -氨基酚”类的抗疟作用,更进一步将“ α -氨基酚”与“喹啉”结合而成多种化合物,其中最有效者为“氨酚喹啉”

(Carnoquin) (式 X)⁽¹⁰⁾, 与“五烷唑啉”作用相仿。

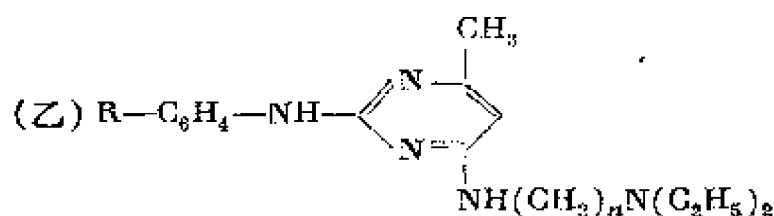
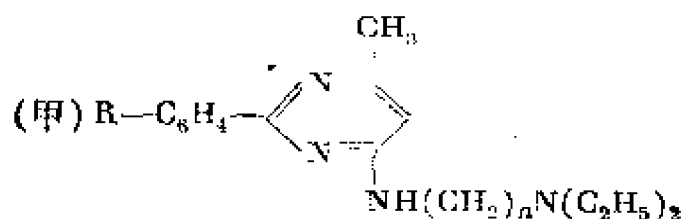


英国学者更注意嘧啶化合物之疗效, 其所以引人注意者, 其故有二:

(1) “磺胺嘧啶” (Sulfadiazine) 为一嘧啶衍生物, 而其抗瘡作用。

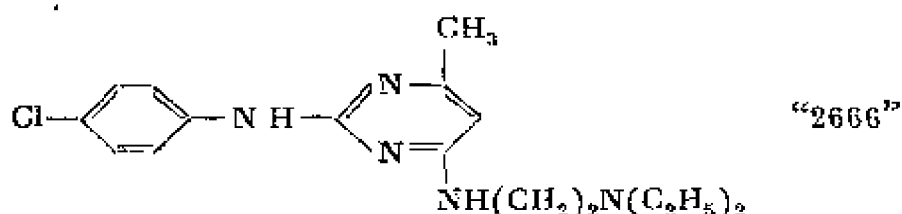
(2) “嘧啶”化合物为多数細菌生理上所必需, 或可能如“对氨基甲酸” (PABA) 与磺胺类药物的关系, 由另一構造相仿的嘧啶化合物, 使細菌生長受到抑制, 或至死亡, 亦未可知。

因此引起兴趣, 开始探求, 以期在新途径中, 有所发现。Rose 及 Curd⁽¹¹⁾ 首先制成下列二类化合物:



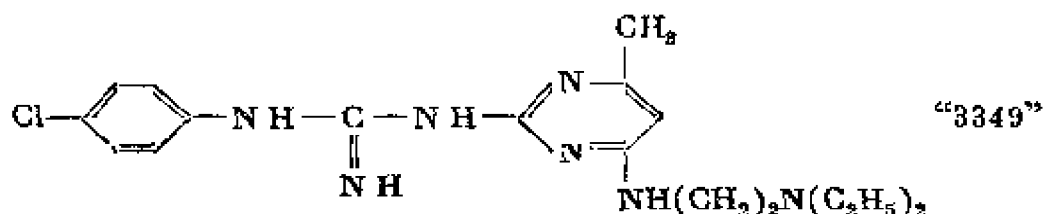
R = 氨基或甲氧基 ($\text{CH}_3\text{O}-$)

經用雞瘡虫試驗, 証明 (甲) 类無效而 (乙) 类確具疗效。在 (乙) 类中, 如 $\text{R} = \text{Cl}$, $n = 2$, 即成 “2666”。該剂疗效最佳, 惟以毒性太高, 未能适用于人类。

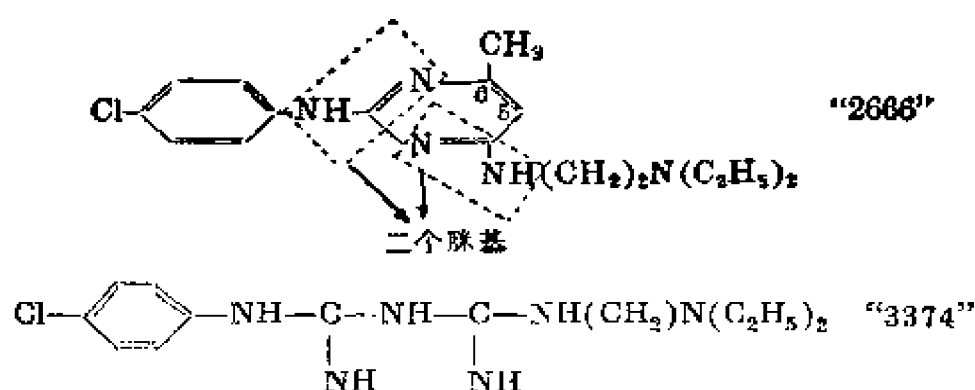


在 “2666” 的結構中, 如將与 “嘧啶” 联接各基根之位置变换, 則大部無效。

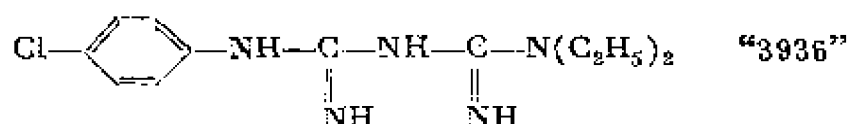
再經多数相仿化合物試制結果, 認為芳香族烴基 (如 PClC_6H_4-) 与 “嘧啶” 之間, 必需有一与 “嘧啶” 同样性質之基相联 (最簡單者如 $-\text{N}-$), 始能有效。因此試用 “胍” (guanidine) 作为二者的联系, 即得 “3349”。本品对于人类間日瘧及惡性瘧, 均具相当疗效, 惟在毒性方面, 仍未滿意。



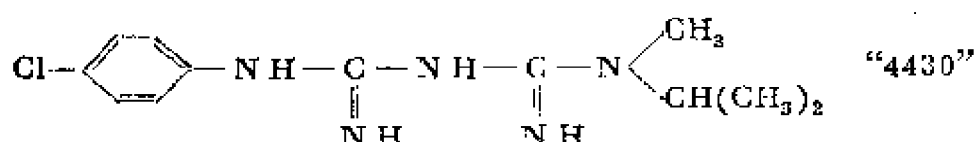
再退而研究 “2666” 的結構, 实含二个独立的脞基 (amidine)。假定其疗效, 系由于 “氯苯基” 及二个 “脞基”, 則 “嘧啶环” 上 5, 6 二个 C 或可除去, 因此而有 “3374” 的制成。



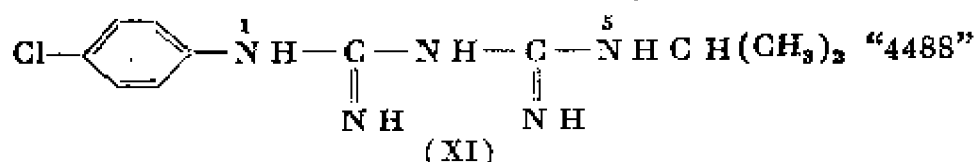
結果學者甚為失望,“3374”竟無功效。此後更經多時研究,認為此化合物的無效,或由於其所含胺基太多致使鹼性太高之故。因此又有“3936”之研究



療效果然恢復,因此學者即在此類化合物中搜求優越藥物。結果發現“4430”效力甚偉。對於人類能具預防間日瘧原蟲 (P. Vivax) 的作用,對分瓣原蟲(間日瘧與惡性瘧)的殺滅力,與奎寧相等,惟應用大劑量時,曾見病人中毒現象。

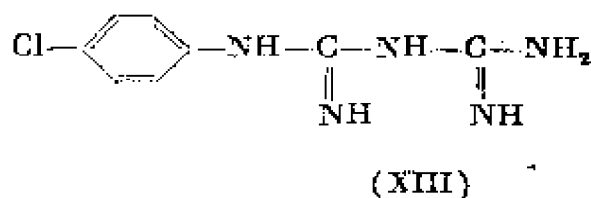
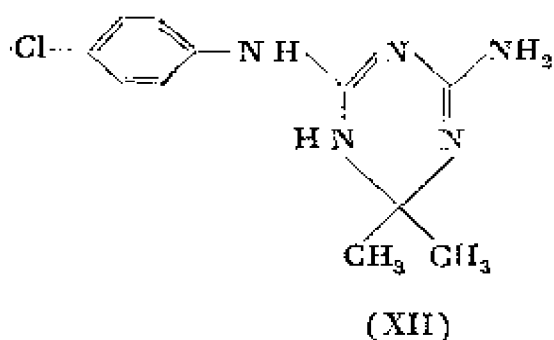


再經研究,發現“4488”療效更高,而毒性尤低。此即“氯胍”(式 XI)“1-對氯苯基-5-異丙基-縮二胍”(1-*p*-chlorophenyl-5-isopropylbiquanide)。

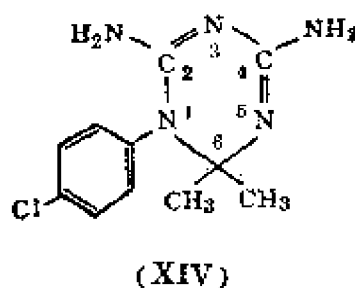
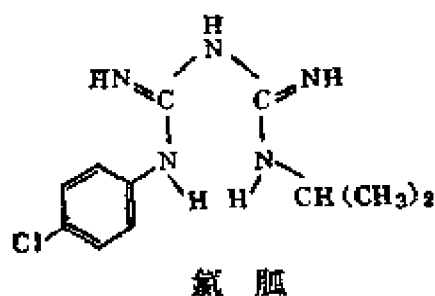


“氯胍”的作用原理,尚未明了,後經實驗證明其作用並不由於“氯胍”本身,而為其代謝物。如 Hawking 等⁽¹²⁾(1948年)將服食“氯胍”之動物血液作体外試驗,發現其對瘧原蟲有效,而該藥本身,並無作用。此後學者每多從事於“氯胍”代謝物的研究。1951年, Grounse⁽¹³⁾從服食“氯胍”的猴尿中分離出二種代謝物,其結

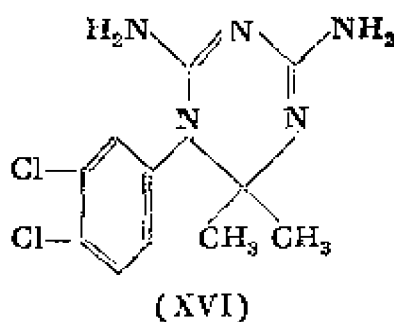
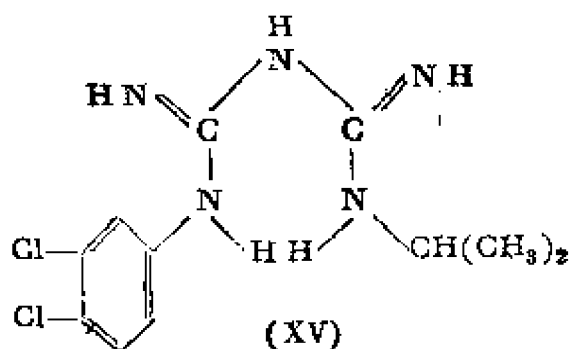
構式已經証實, 为 dihydrotriazine (式 XII) 及 “氯苯一縮二胍” (Chlorophenyl biguanide) (式 XIII), 但此二者对瘧原虫均無作用。



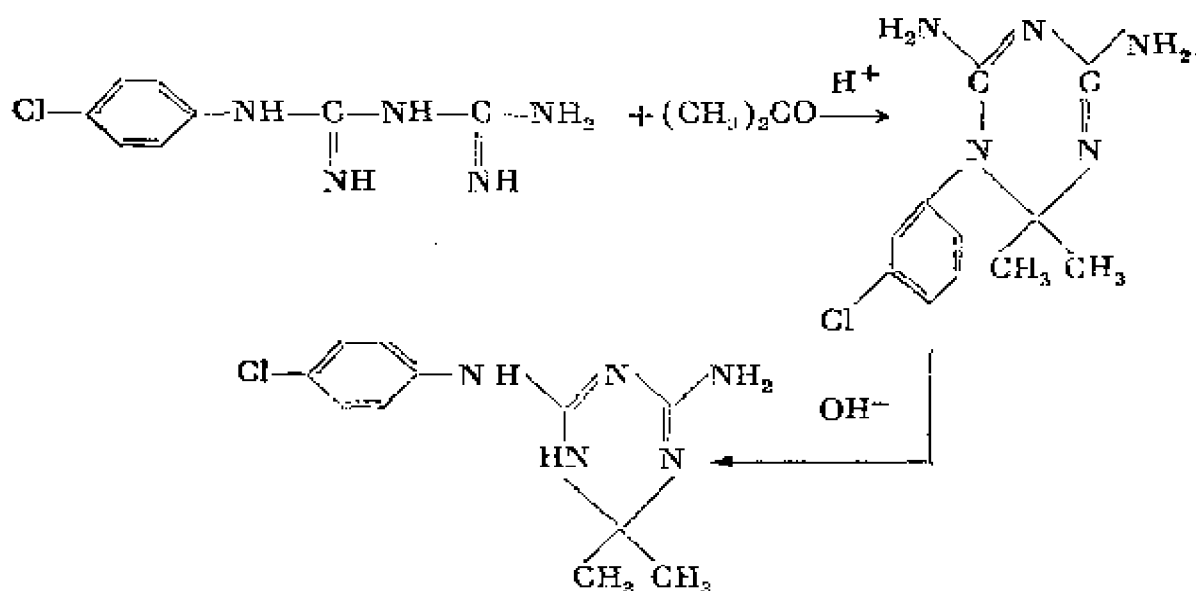
1953年, 經 Crowther 等⁽¹⁴⁾ 从服 “氯胍” 后的兔尿与兔糞以及人尿中分离取得另一种代謝物 1-*p*-chlorophenyl-2, 4-diamino-1, 6-dihydro-6, 6-dimethyl-1, 3, 5-triazine (式 XIV), 对鴨瘧的疗效較 “氯胍” 大 10 倍。我国已經試制, 定名为 “圓氯胍”。制法比 “氯胍” 簡單, 成本較廉, 且不需異丙胺为原料。已試用于临床, 結果良好⁽⁹²⁾。



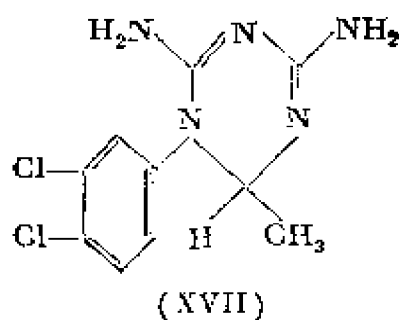
Crowther 等更試用 “*N*¹-3:4-二氯苯基-*N*⁵-異丙基一縮二胍” (式 XV) 給动物服食, 再从尿中分离代謝物。因为此种葯物疗效原較 “氯胍” 强近十倍⁽¹⁵⁾, 所得代謝物 (式 XVI) 亦較 XV 强 10 倍, 即較 “氯胍” 强达 100 倍。



化合物 XIV 已由 Carrington 等⁽¹⁰⁾从“对氯苯一缩二胍”盐酸盐及丙酮在盐酸中作用制取。在碱性液中极易转变成无效的异构体(XII)



1954 年, HeWitt⁽¹²⁾ 更比较多种 triazine 对于鸭瘟及鼠疫的疗效。据称其中数种化合物对鼠疫疗效较“奎宁”、“伯氨喹啉”、“氯化喹啉”及“氯胍”为高, 其中最有效的药物为(XVI)及(XVII)。



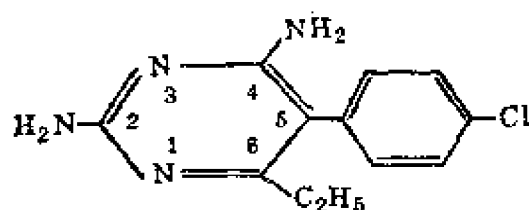
1948 年, Hitchings 等⁽¹⁸⁾ 又发现多种“2,4-二氨基嘧啶”与“叶酸”(pteroyl glutamic acid) 能起对抗作用, 后者为瘧原虫生理所必需。因此, “2,4-二氨基嘧啶”类药物可能具有抗瘧作用。过去, 由于“氯胍”的发现, 使抗瘧药物的研究, 由“嘧啶”类化合物转向“胍”数。至此, 抗瘧药物的研究又转向“嘧啶”类药物。1951 年 Falco 等⁽¹⁹⁾ 发表数十种衍生物的疗效。化学结构与疗效的关系如下:

(1) 在 5-位上有苯基的化合物, 均具疗效, 5-苯甲基或 5-苯氧基化合物的疗效均差。

(2) 在 5- 苯基对位上, 加一鹵基或硝基, 均能增强疗效。

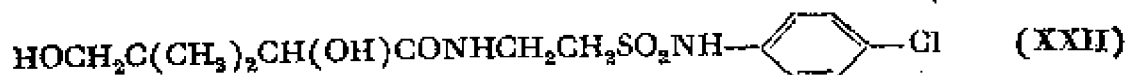
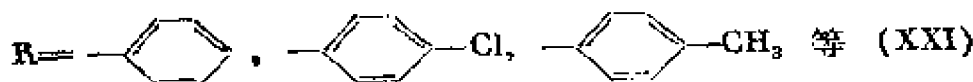
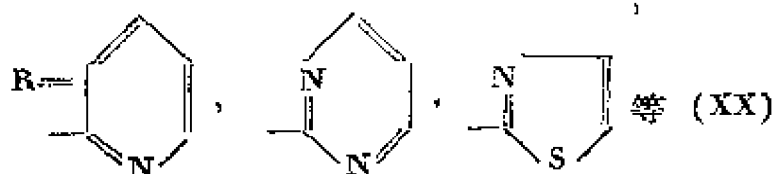
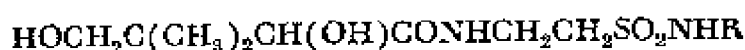
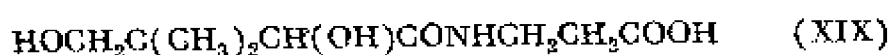
(3) 如在 6- 位上, 加一烴基, 疗效亦增。

(4) 所有化合物中, 以“乙氨基嘧啶”(Daraprim)(式 XVIII)即“2, 4-二氨基-5- 对氯苯基-6- 乙基嘧啶”的疗效最高, 其对雞瘡的作用比“氯胍”强 60 倍, 对鼠瘡則較强 200 倍, 現已临床应用。



(XVIII)

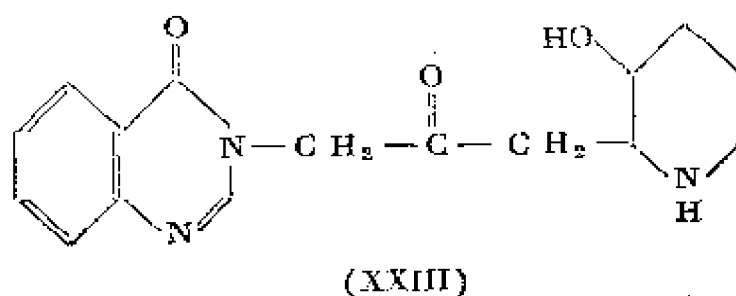
“泛酸”(式 XIX)为瘧原虫紅血球外型生長必需, 因此学者制成多种泛酸类似物, 称“抗泛酸藥物”冀能与泛酸起对抗作用而收疗效, Mead等⁽²⁰⁾曾制取多种化合物, 如类型(XX); Winterbottom⁽²¹⁾制取类型如(XXI), 比較試驗其抗瘧疗效。其中以 4-氯苯衍生物(式 XXII)的疗效最高, 对实验动物的疗效較奎宁大 4-12 倍⁽²²⁾。但此种藥物的疗效, 每易因泛酸增加而消失, 因此在人体中均無作用。



此外, 我国在生藥方面研究亦多。如“常山”(Dichroa febrifuga, Lour.), 在我国应用已久, 常山产于西南各省, 張昌紹等⁽²³⁾曾在常山根中, 提出生物鹼, 命名为“常山鹼”(Dichroine), 有抗瘧作用。1948 年赵承嘏等⁽²⁴⁾繼續研究, 測得其分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{19(21)}\text{N}_5\text{O}_3$ 。

性不稳定,遇热易变成三种异构体,性质及生理作用均各不同,分别以常山鹼甲,乙,丙(α, β, γ -Dichroine)名之。常山鹼丙的效力最大,乙次之,甲最小。同时 Koepfli 等⁽²⁵⁾及 Kuehl 等⁽²⁶⁾亦有同样报告。Koepfli 等所称的 Isofebrifugine 及 Febrifugine; Kuehl 等所称的 Base I 及 II; 即赵氏等的“常山鹼甲”及“常山鹼乙”。此二种生物鹼与“常山鹼丙”分子式亦同。在热,酸,鹼及溶剂影响下,三者极易相互转变。如将“常山鹼甲”(同 iso-febrifugine)在乙醇或水液中加热一小时;或在其熔点温度加热数分钟,即部分转变为“常山鹼乙”(同 Febrifugine),^{(24) (27) (28)}如将“常山鹼乙”在氯仿中加热 3 小时,用层析法,可得 43% “常山鹼甲”^{(27) (28)}。

据 Koepfli 等⁽²⁹⁾及 Williams 等⁽³⁰⁾报告,“常山鹼乙”为 Quinazoline 的衍生物,现已合成成功。其结构式如下:



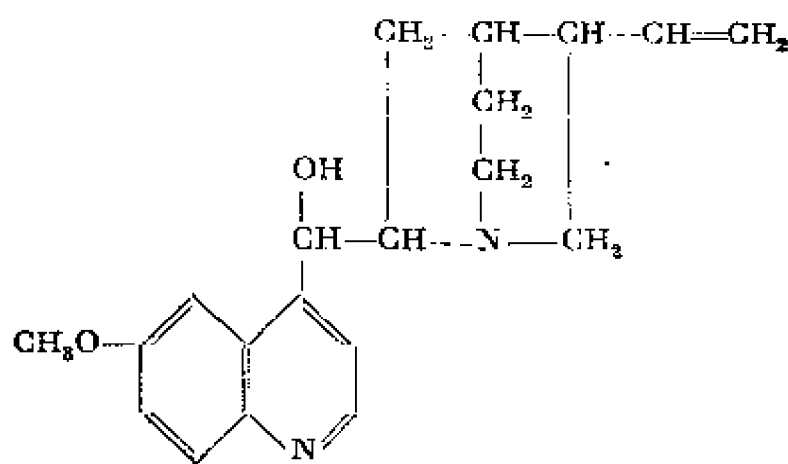
天然“常山鹼乙”系左旋性。对鸡瘧疗效为“奎宁”之 16—64 倍,对鸭瘧为“奎宁”百倍,对猴瘧则约与“奎宁”相仿。⁽²⁸⁾合成所得常山鹼为消旋性,其效力恰为天然产物之一半⁽³⁰⁾。

此外,国药“鸦胆子”[Brucea Javanica (Linne) Merri 的果实,亦名苦参子],原作治疗阿米巴痢疾用,现称亦具抗瘧作用⁽³¹⁾。其化学成分,经国内蓝天鹤,刘绍光,傅丰永及朱任宏诸氏的研究,已逐渐了解,但尚未确定。

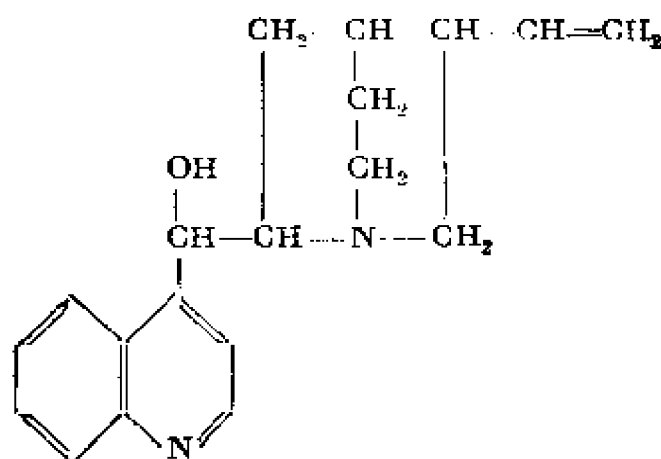
第三节 重要药物的合成

1. “奎宁” “奎宁”为金鸡纳 (Cinchona) 树皮中的生物鹼、金鸡纳树皮中主要生物鹼有四种;即“奎宁”、“奎宁定”(quinidine)、“辛可宁”(Cinchonine)及“辛可宁定”(cinchonidine)。此为二对光学异构体。

“辛可宁”及“辛可宁定”的結構較“奎宁”及“奎宁定”少一甲氧基。



“奎宁”（左旋性）



“辛可宁”（右旋性）

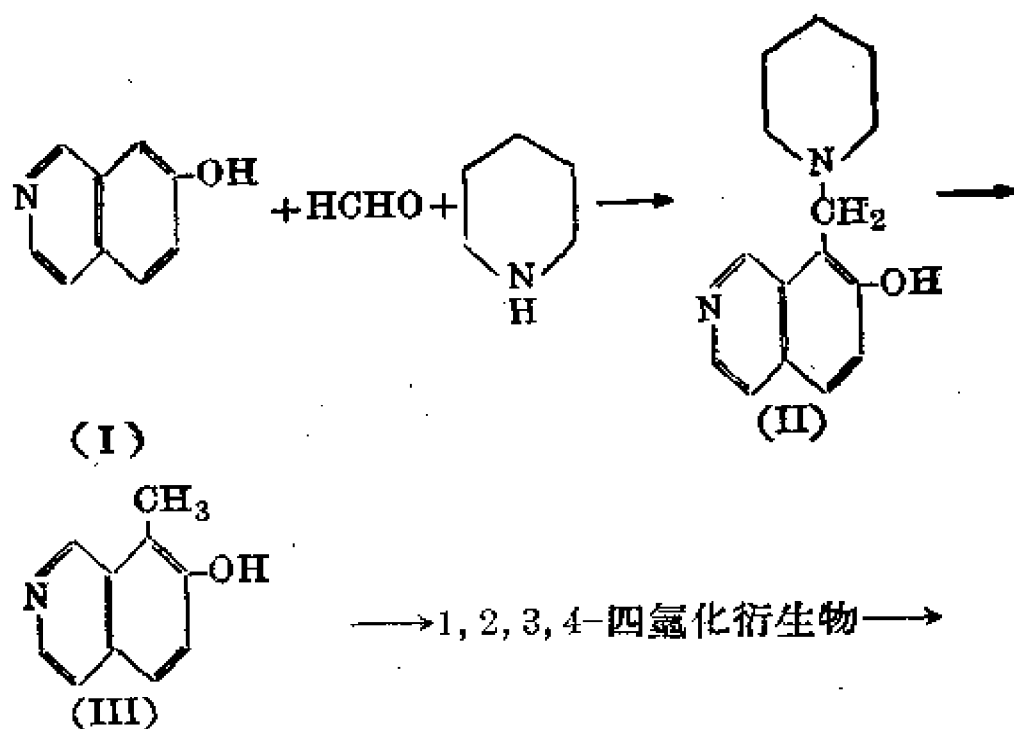
辛可宁与奎宁同具抗瘧作用。

自1918年, Rabe 等⁽³²⁾發表奎宁的化学結構后, 学者多据此研究合成法, 以期以合成制品替代天然产物。迄至1945年, Woodward 及 Doering⁽³³⁾始完成此一偉大任务, 惟以結構复杂, 制造步驟繁多, 成本殊昂, 在实际应用上, 价值不大。

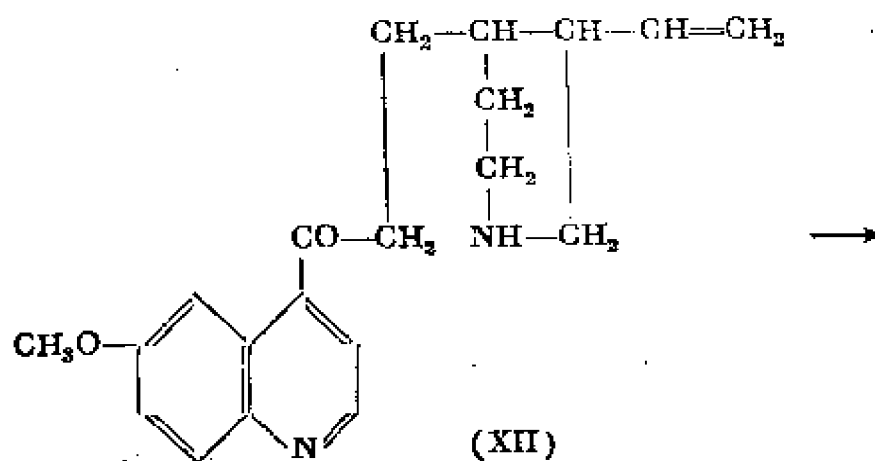
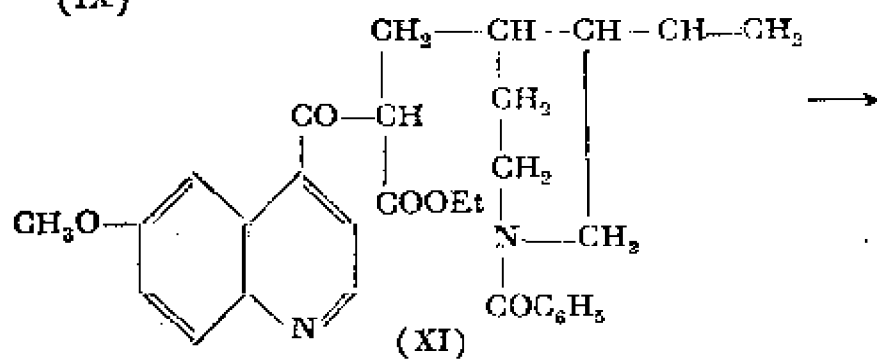
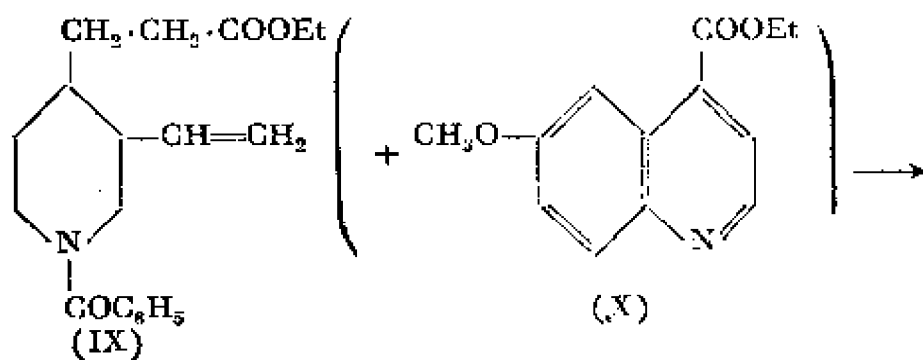
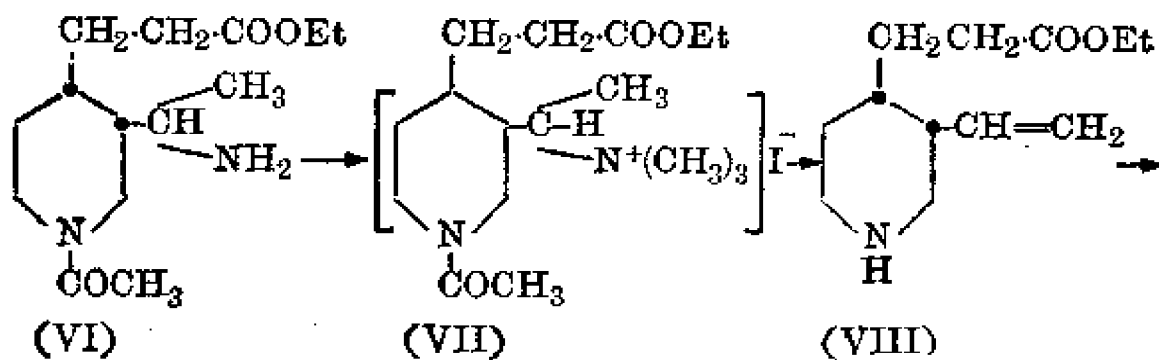
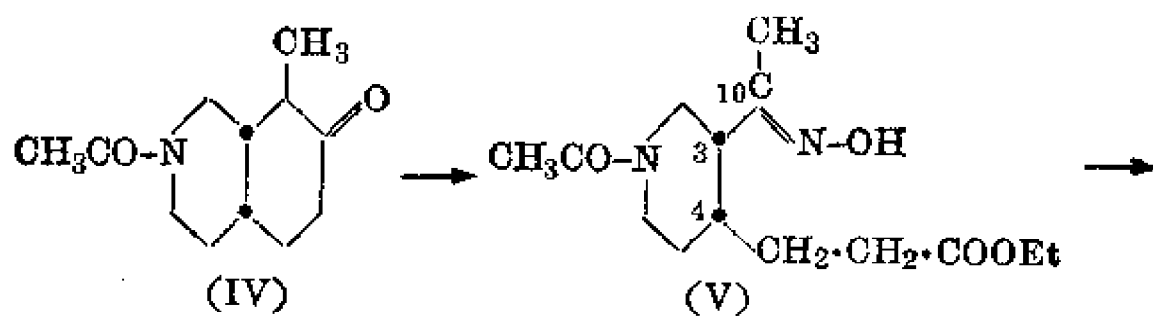
Woodward 等, 以“7-羟基異喹啉”（式 I）为始, 在甲醇溶液中, 与“甲醛”、“一氮陆圓”（piperidine）成“7-羟基-8-一氮陆圓甲基異喹啉”（式 II）; 与甲醇鈉在甲醇溶液中加热（220°C）10小时, 成“7-羟基-8-甲基異喹啉”（式 III）; 經氫化, 以鉑为接触剂, 得“7-羟基-8-甲基-1, 2, 3, 4-四氫化異喹啉”; 經醋酸酐作用得“N-乙酰化物”; 再經氫化, 在3000 lbs. 压力, 150°C 时以“雷納鎳”

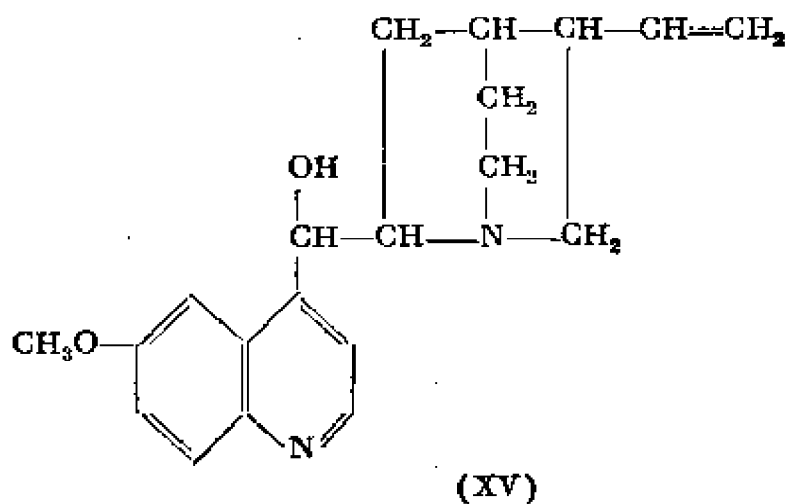
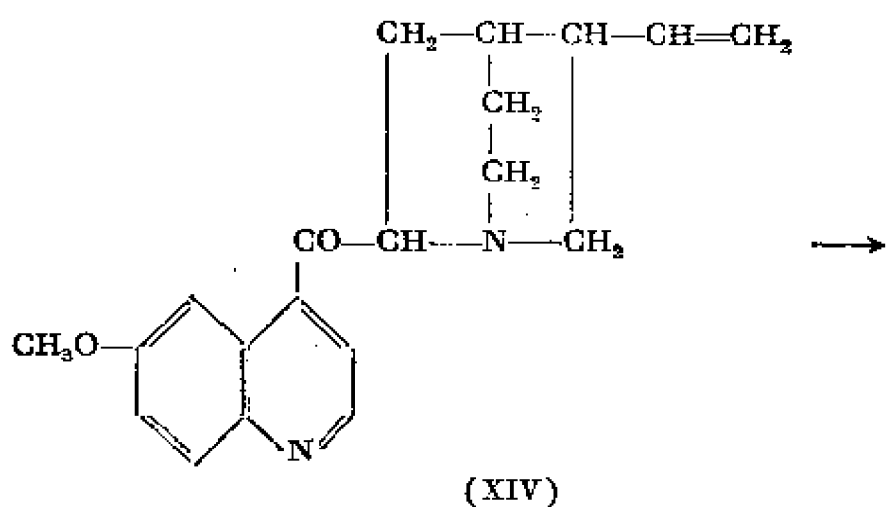
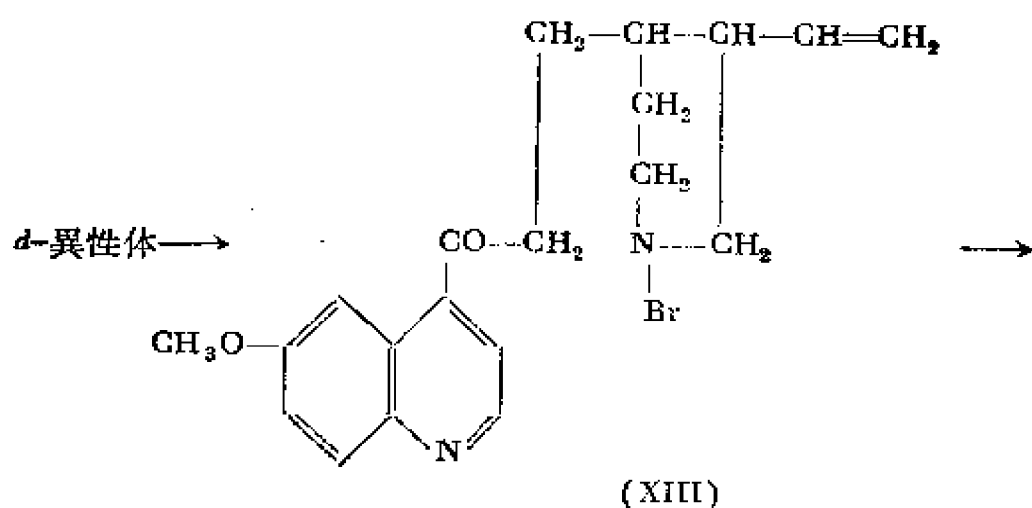
(Raney Ni) 为接触剂, 得 “N-乙酰基-7-羟基-8-甲基-十氢化异喹啉”; 在醋酸溶液中用铬酸氧化, 得 “N-乙酰基-7-酮基-8-甲基-十氢化异喹啉” (式 IV); 在乙醇中经乙醇钠及亚硝酸乙烷 (ethyl nitrite) 作用得 “N-乙酰基-10-羟亚胺基二氢化类分解金鸡纳母鹼乙酯” (式 V), 通入氢气, 以铂为接触剂, 成 “10-氨基衍生物” (式 VI); 在乙醇中与 “碘化甲烷” 作用成 “10-三甲基碘化铍衍生物” (式 VII); 经鹼作用, 得 “类分解金鸡纳母鹼” (homomeroquinine) (式 VIII); 经 “苯甲酰氯” 作用得 “N-苯甲酰衍生物” (式 IX); 与 “奎宁酸乙酯” (ethylquininate) (式 X)⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ 接合成 “N-苯甲酰基-8-乙氧羰酰基金鸡纳毒素” (N-benzoyl-8-carboethoxyquinotoxine) (式 XI); 与 6 N 鹽酸加热得 “dl-类金鸡纳毒素” (dl-quinotoxine) (式 XII); 经 “二苯甲酰-d-酒石酸” 轉化得 d-異性体; 与次溴酸钠作用成 N-溴基衍化物 (式 XIII); 经鹼作用成 “奎宁酮” (quininone) (式 XIV); 再经氢化而成奎宁 (式 XV)。

反应如下:

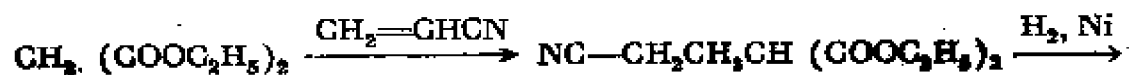


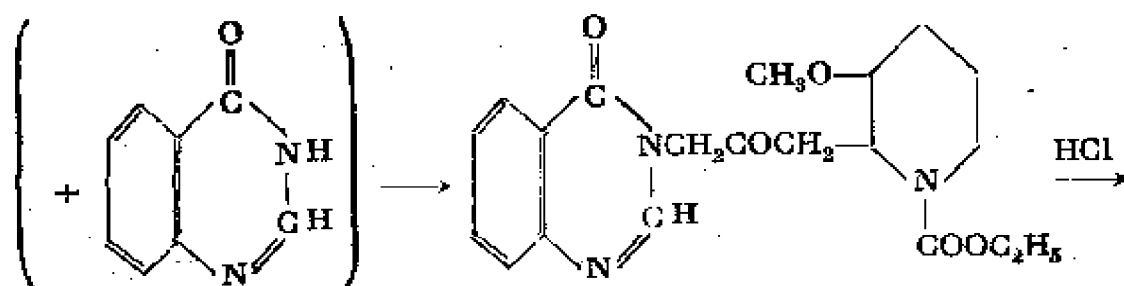
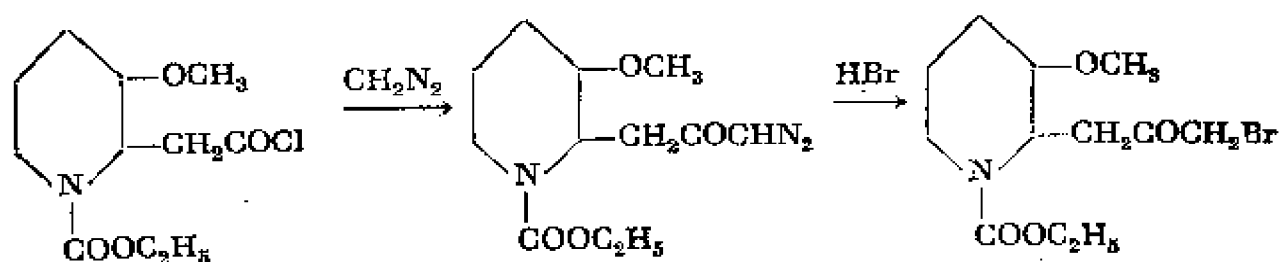
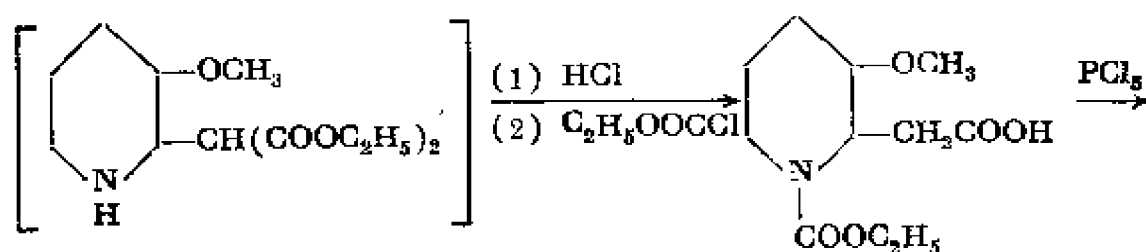
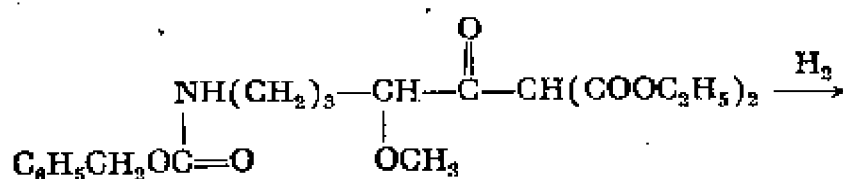
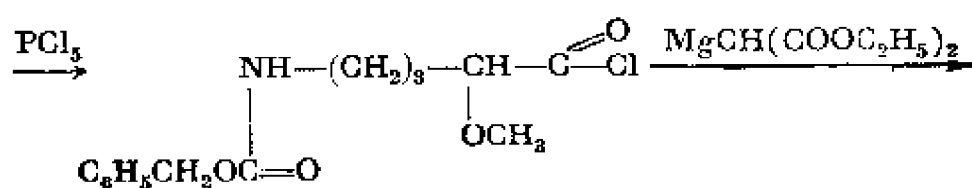
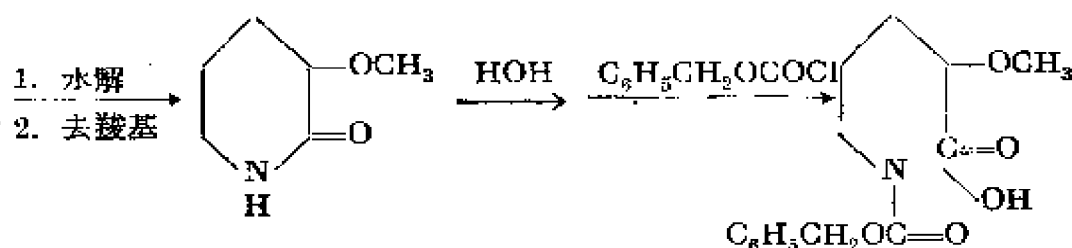
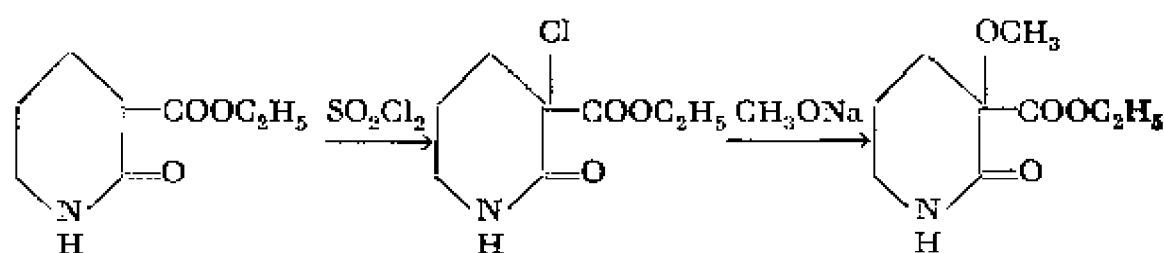
N-乙酰衍生物 → N-乙酰基-7-羟基-8-甲基-十氢化衍生物 →

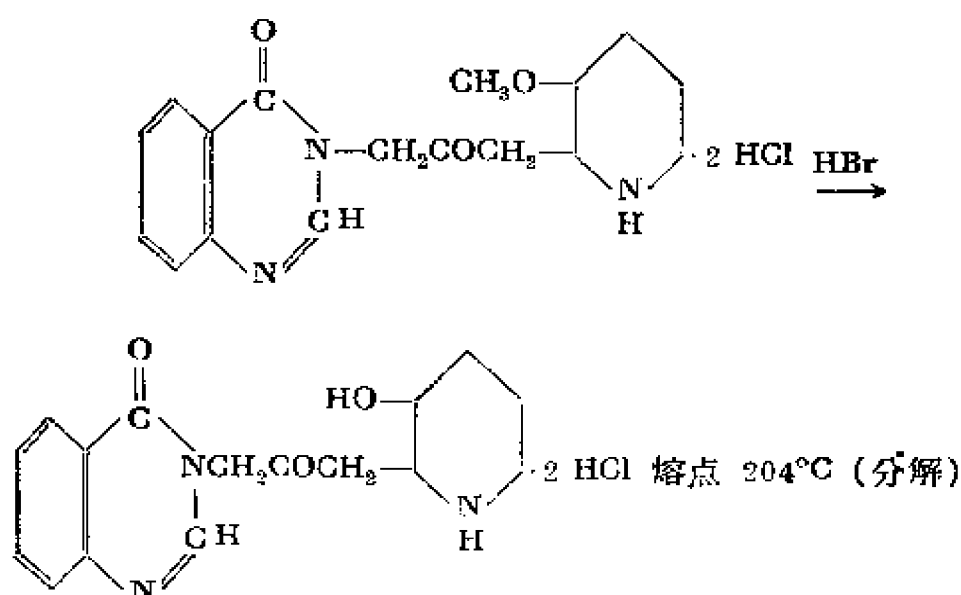




2. “常山鹼乙” “常山” 中的有效生物鹼，主要为三种異構体，即常山鹼甲，乙，丙。“常山鹼乙”已經 Baker, Williams 等氏⁽³⁰⁾合成。系自“丙二酸二乙酯”为始經下列步驟而成。



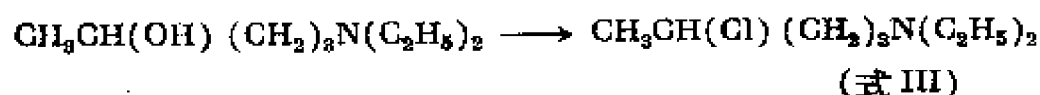
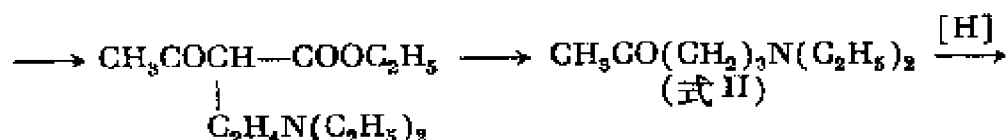
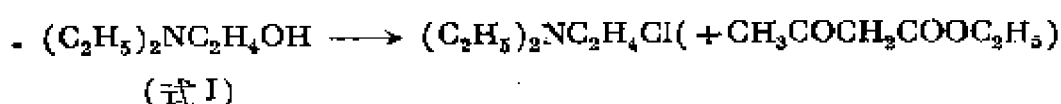




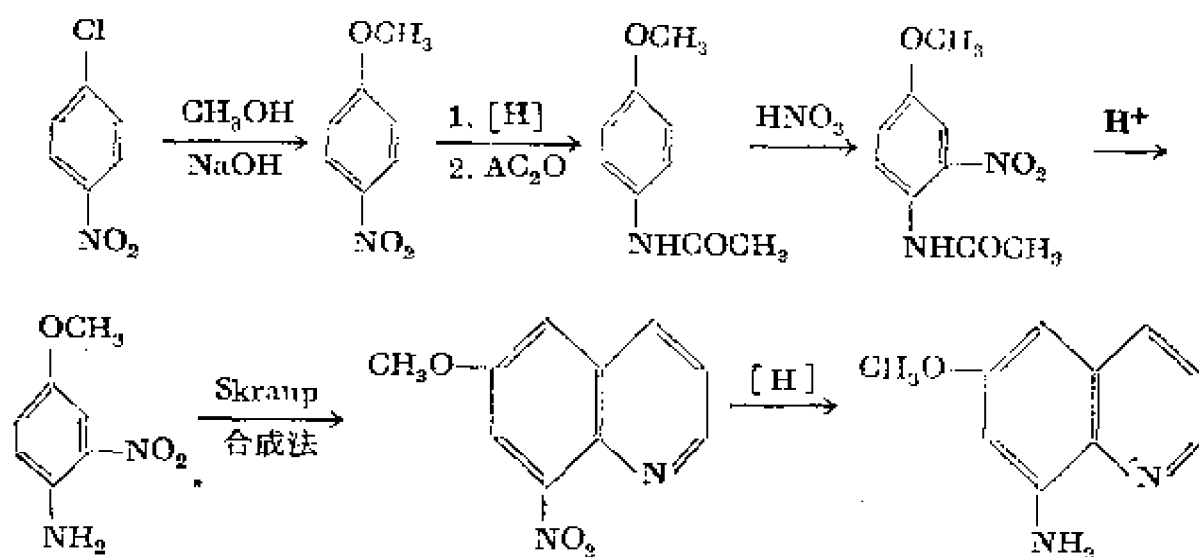
3. “扑瘧嗒啉” 化学名为“6-甲氧基-8-(1-甲基-4-二乙氨基丁氨基)喹啉”。

“扑瘧嗒啉”系由側鏈部分“1-二乙氨基-4-氯基戊烷”及核心部分“6-甲氧基-8-氨基喹啉”結合而成。

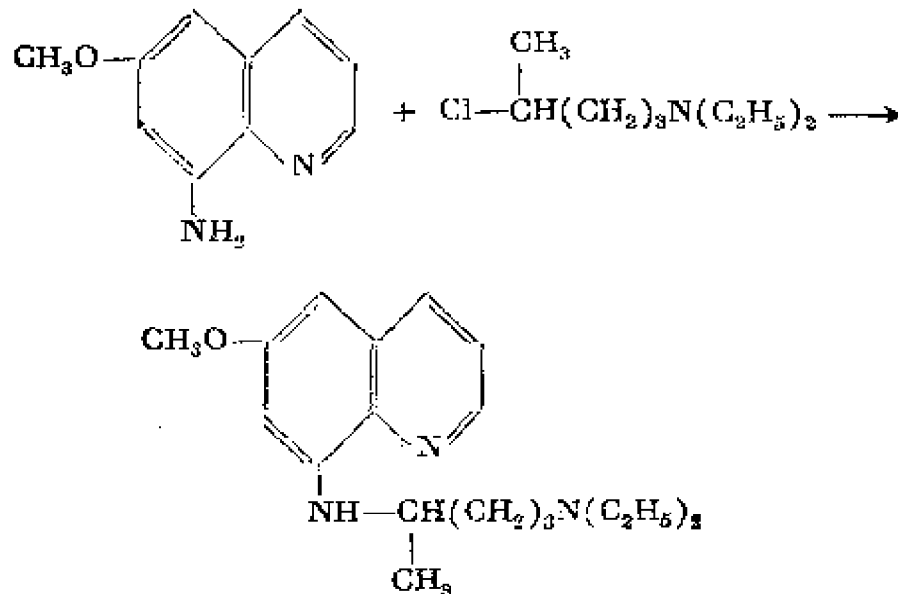
側鏈部分：可从“二乙氨基乙醇”（式 I）經 SOCl_2 作用得氯化物；与“乙酰基醋酸乙酯”接合后，經稀鹼分解，成“1-二乙氨基基戊酮-[4]”（式 II）；再經还原，氯化（或溴化）而得“1-二乙氨基-4-氯基（或溴基）戊烷”（式 III）⁽³⁶⁾。



核心部分：可从“对氯硝基苯”，經甲基化还原，乙酰化，硝化等步驟，得“隣-硝基-对甲氧基乙酰苯胺”；去除乙酰基后，經 Skraup 合成法，成“6-甲氧基-8-硝基喹啉；再經还原得“6-甲氧基-8-氨基喹啉”⁽³⁷⁻⁴¹⁾。

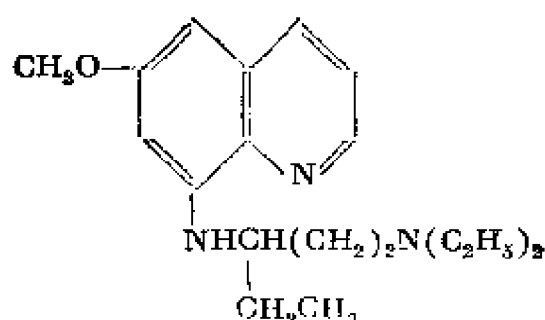


側鏈与核心的結合：將側鏈的鹽酸鹽与核心在 120—130°C 干熱数小时即成^{(36) (42)}。



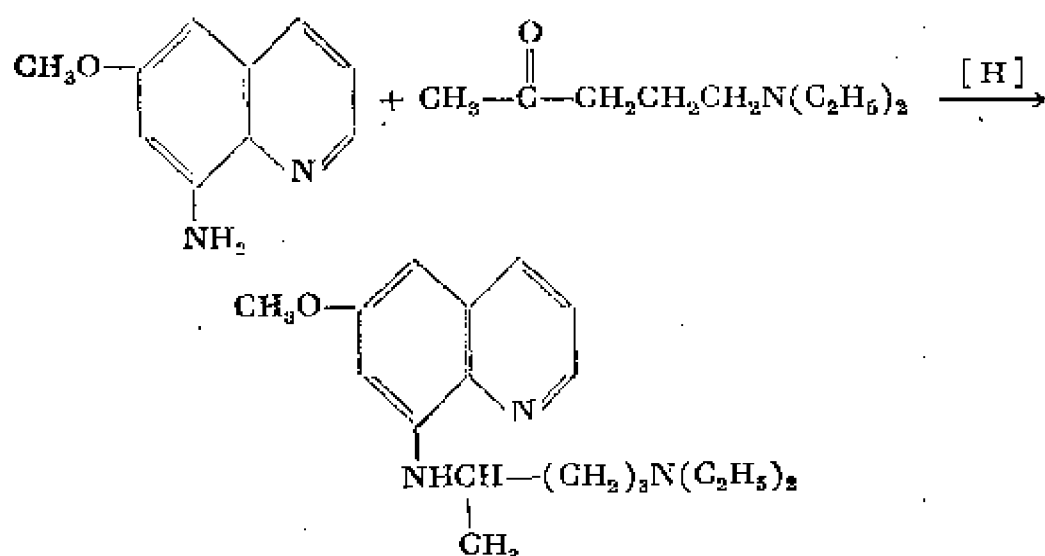
照上法所得产物，据 1946 年 Elderfield⁽⁴³⁾ 申称，並非为一純品。常含 12—30% 杂质，此杂质称“異扑瘧啞啞” (isoplasmo-chin)。“扑瘧啞啞”枸橼酸鹽熔点为 125—127°C；而“異扑瘧啞啞”枸橼酸鹽之熔点为 136—139°C。后者的存在，对于前者的疗效及毒性影响並不甚大。因此，一般均不分离。

“異扑瘧啞啞”生成原因，尚未十分确定，可能由于制成的側鏈起内部轉化作用，而成二种側鏈，因此造成二种产物⁽⁴³⁾。“異扑瘧啞啞”化学結構式如下：

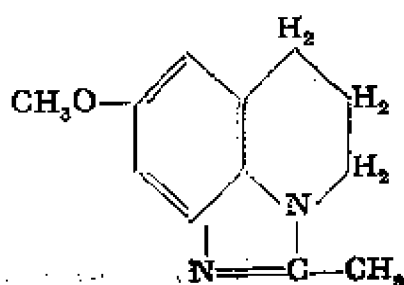


为避免“異扑瘻啞啞”的产生, Elderfield⁽⁴³⁾ 先制成側鏈, “溴酸 1-二乙氨基-4-溴基戊烷”純品, 而后与二分子核心, 校正反应物 pH 4.8—5.2 而后接合, 可得純品, 产率 45%。关于反应物 pH 对于側鏈与核心結合的影响, 1953 年 Elderfield⁽⁴⁴⁾ 另有文詳論, 可資参考。

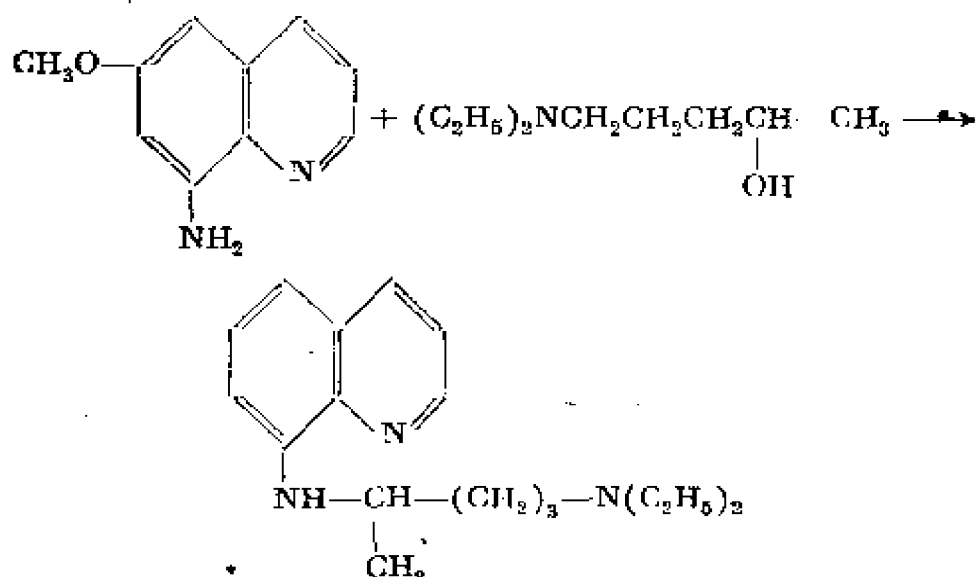
苏联專利⁽⁴⁵⁾ 曾將核心与側鏈, “1-二乙氨基-4-戊酮”先行接合而后用鎳为催化劑, 氫化还原而得“扑瘻啞啞”。日專利⁽⁴⁶⁾ 亦用相仿方法制取, 均可避免異構物的产生。其反应式如下:



惟后据 Elderfield (1948 年)^(46a) 称, 在上述反应中, 易有另一雜質生存, 其結構式如下:



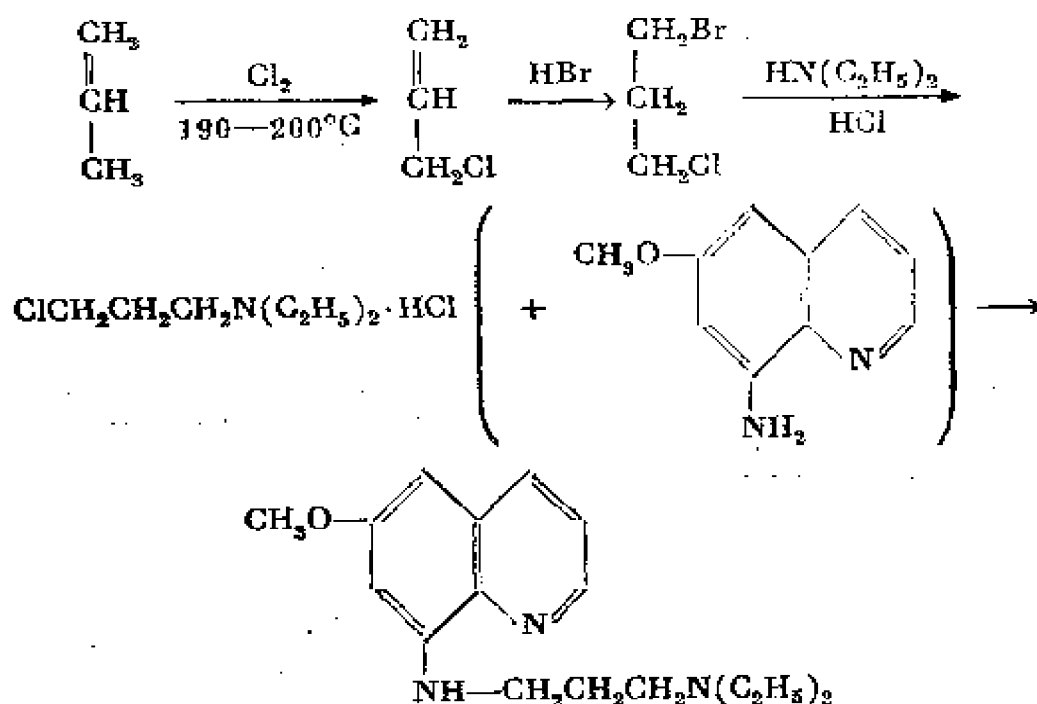
吉田氏⁽⁴⁷⁾ 將核心与側鏈“1-二乙氨基-4-戊醇”在磷酸中，以氯化銅等為催化劑作用制取，產率為 50.5%。



本品游离鹼為一稠厚黃色油液，易溶于乙醚中，与酸可成鹽類，沸點 189—190°C/2mm。在空气中，易氧化。

4. “抗瘧素” 化學名為“6-甲氧基-8-(1-二乙氨基丙氨基)喹啉”。

其制取步驟如下：⁽⁴⁸⁾



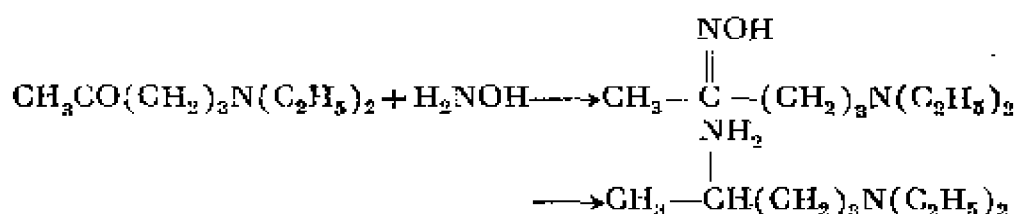
本品游离鹼為稠厚液体，沸點 191—195°C/1mm。

5. “阿的平” 化學名為“2-甲氧基-6-氯基-9-(1-甲基-4-

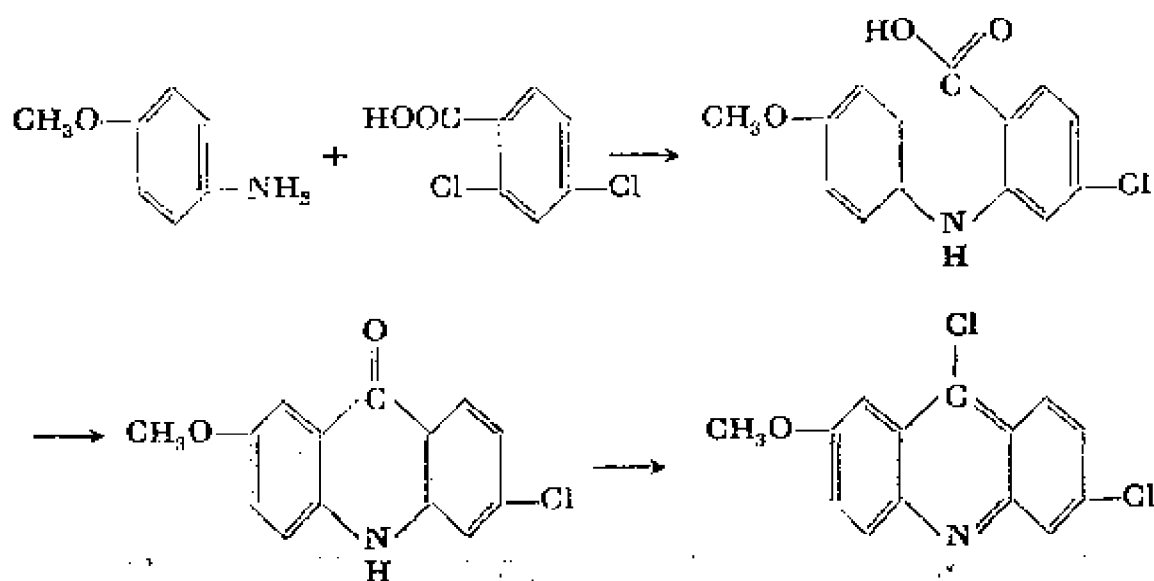
二乙氨基丁氨基) 吡啶”

“阿的平”亦由側鏈部分“1-二乙氨基-4-氨基戊烷”及核心部分“2-甲氧基-6,9-二氯基吡啶”結合而成⁽⁴²⁾ ⁽⁴⁹⁾。

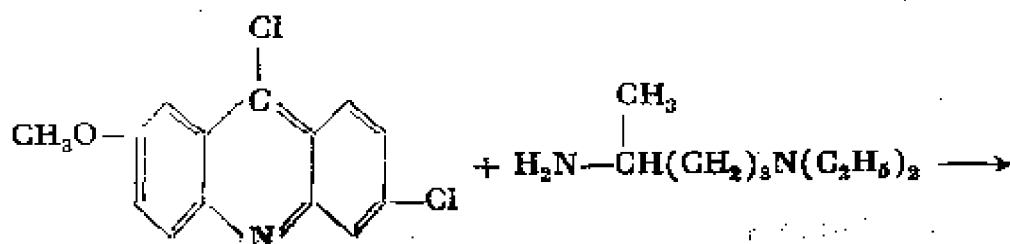
側鏈部分：先照“扑瘧嗒啉”中側鏈部分，制取“1-二乙氨基戊酮 [4]”与“羟胺”接合，再經还原而成。

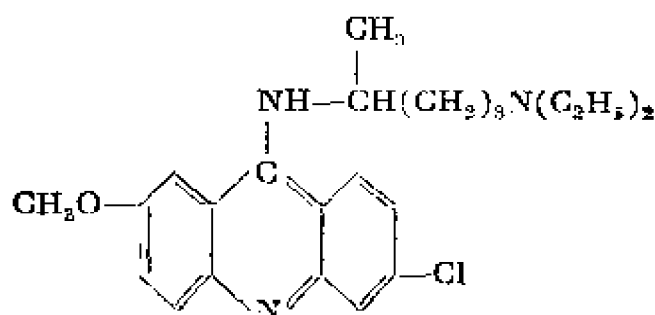


核心部分：可將“对甲氧苯胺”与“2,4-二氯基苯甲酸”作用，經中間物而得“2-甲氧基-6-氯基吡啶酮”，再經氯化作用即成“2-甲氧基-6,9-二氯基吡啶”。



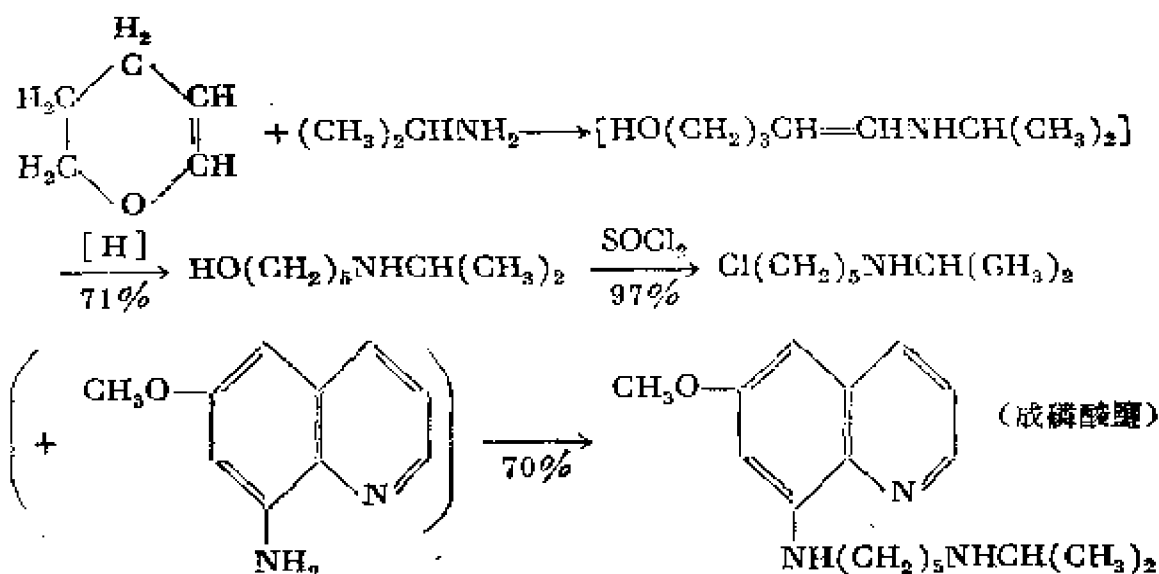
側鏈与核心的結合：1945 年 Jones and Shaw⁽⁵⁰⁾ 更將制法改良，將側鏈与核心在适量酮中加热作用。反应完畢后，加入丙酮及濃鹽酸即得黃色“阿的平”双鹽酸鹽結晶，熔点：248—250°C。其后，英美專利^(50a) 均用同法制取，产率达 90% 以上。



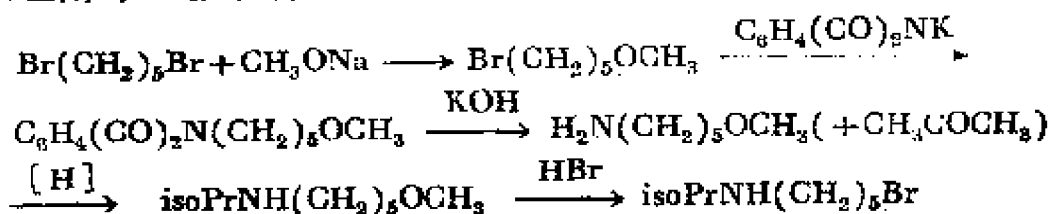


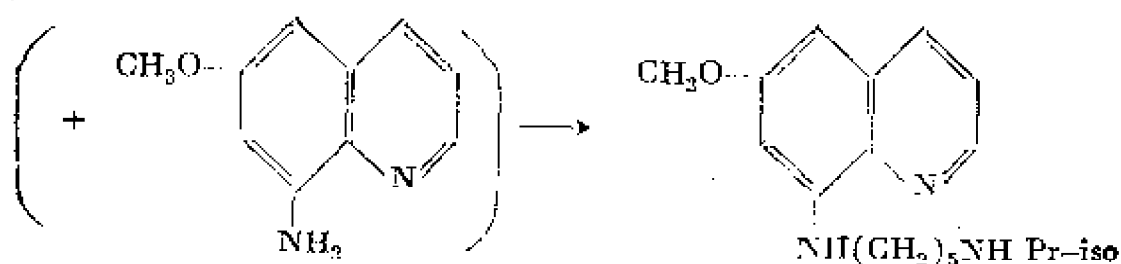
6. “五烷喹啉” 化学名为“6-甲氧基-8-(5-异丙氨基戊氨基)喹啉”, SN 13276。

1946 年 Drake⁽⁶⁾ 等發表用“二氢化嘧喃” (dihydropyran) 与“异丙胺”作用, 經氫化而得“5-异丙氨基-1-戊醇”, 与 SOCl_2 作用得氯化物, 再与核心部分“6-甲氧基-8-氨基喹啉”(制法見扑索喹啉項下) 接合即得“五烷喹啉”。

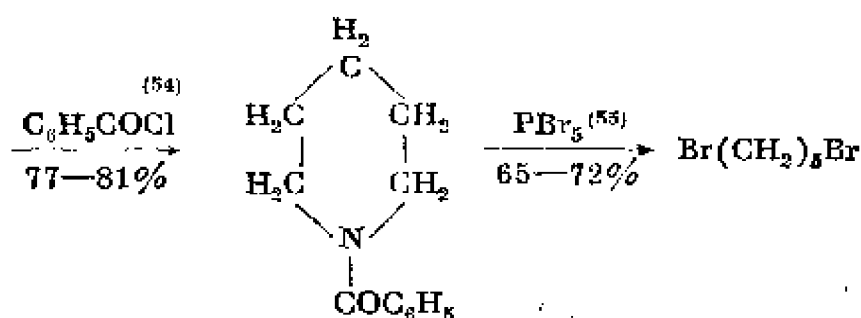
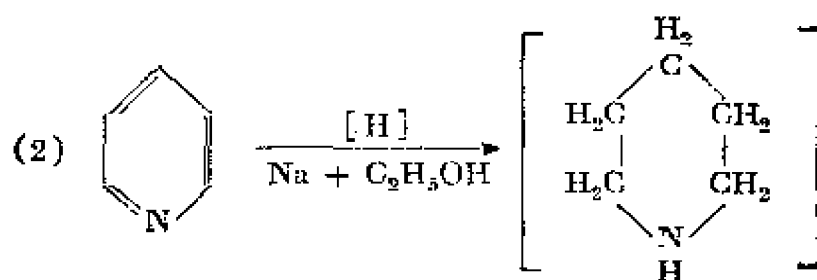
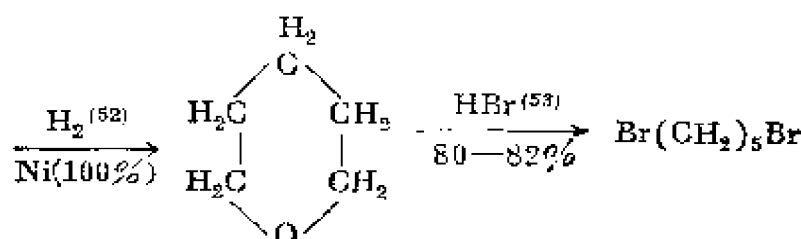
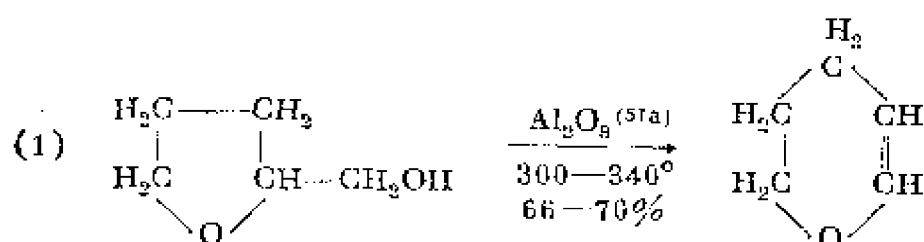


1949 年, Drake⁽⁶¹⁾ 等又採用“1,5-二溴戊烷”为始, 与甲醇鈉作用得“1-溴-5-甲氧基戊烷”, 得量 40%, 沸点: $124-126^\circ\text{C}/100\text{ mm}$, 与等分子 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NK}$ 在 $150-170^\circ\text{C}$ 作用 18 小时, 經 Gabriel's 反应, 与过量 50% 氫氧化鉀溶液迴流加热, 得“1-氨基-5-甲氧基戊烷”, 沸点 $167-170^\circ\text{C}$; 与丙酮接合, 再經还原得“1-异丙氨基-5-甲氧基戊烷”, 得量 90%, 沸点 $93^\circ\text{C}/20\text{ mm}$; 經過量濃氫溴酸加热作用得“1-异丙氨基-5-溴化戊烷”; 再与核心部分在無水乙醇中加热作用即成, 得量 50%。

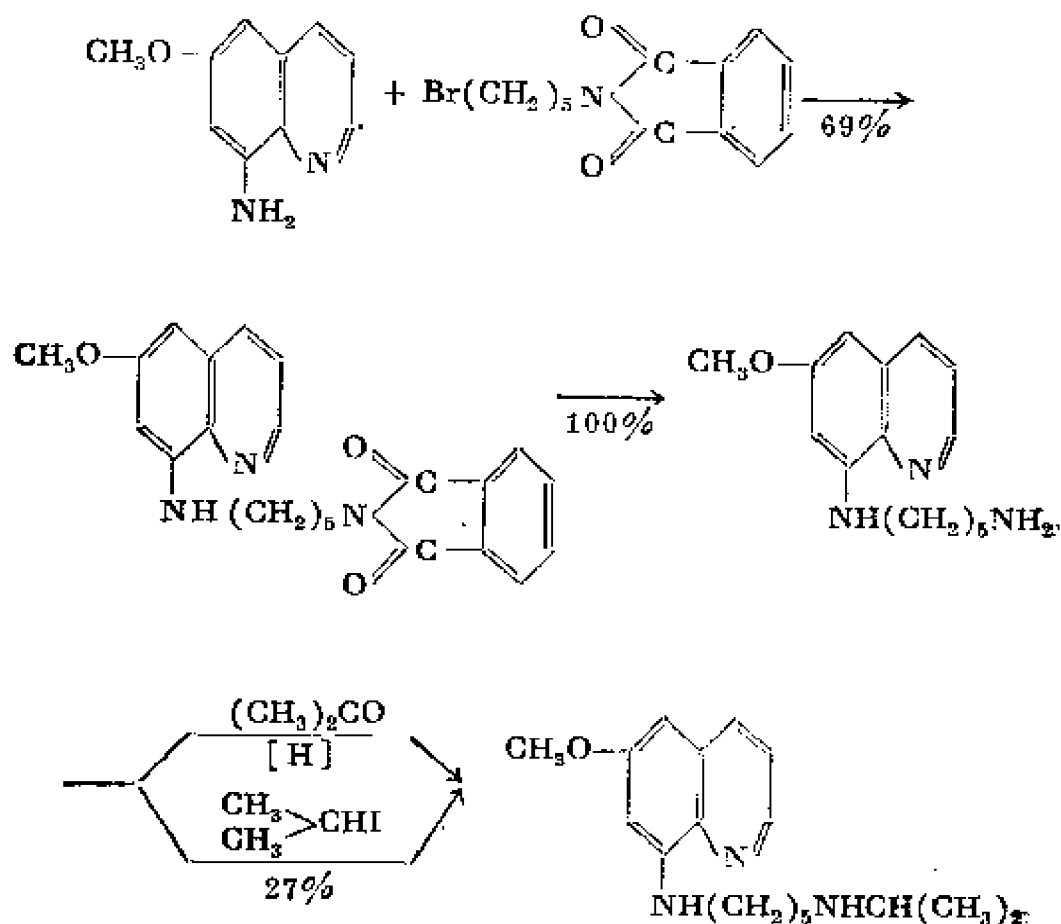




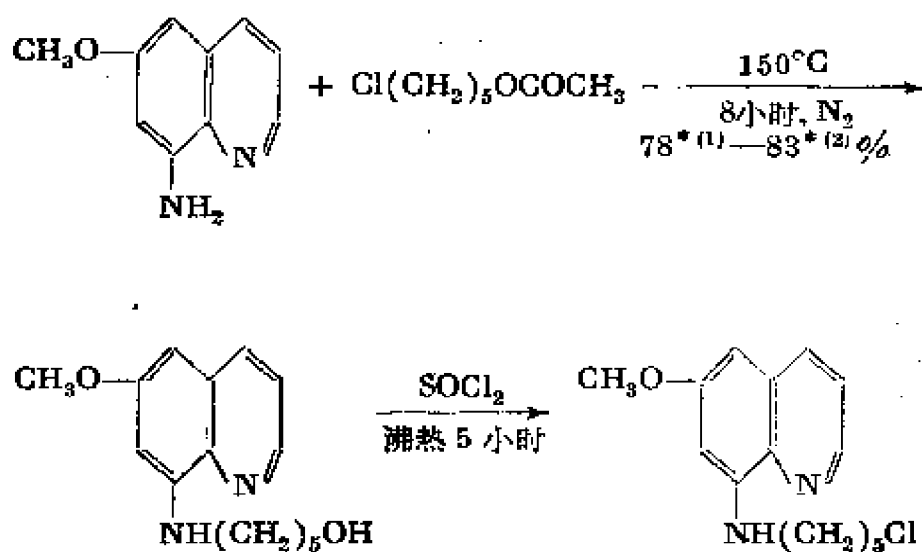
“1,5-二溴戊烷”可制取如下:



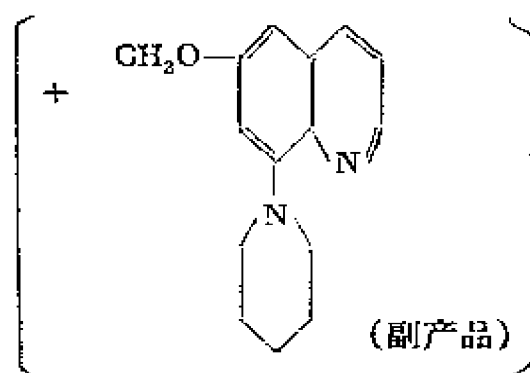
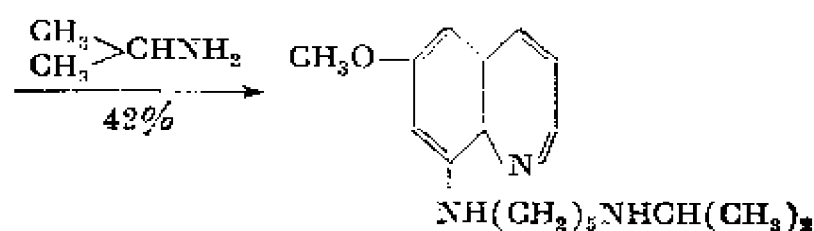
亦可先制成“6-甲氧基-8-氨基戊氨基喹啉”而后与丙酮进行还原烃化法⁽⁵⁶⁾; 或与“碘代异丙烷”进行烃化⁽⁵⁷⁾



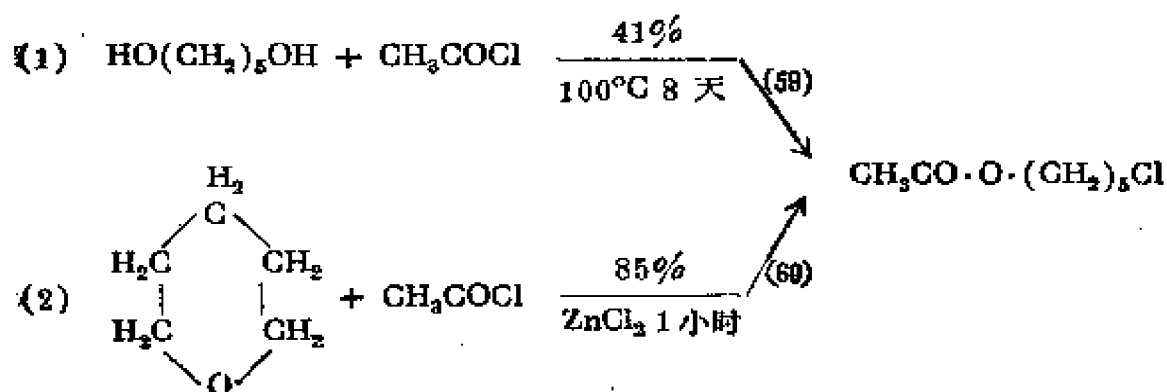
Green⁽⁵⁸⁾ 採取下列步驟制取，最后产物中有副产品。



* (1) 依侧鏈用量計算；* (2) 依核心用量計算。



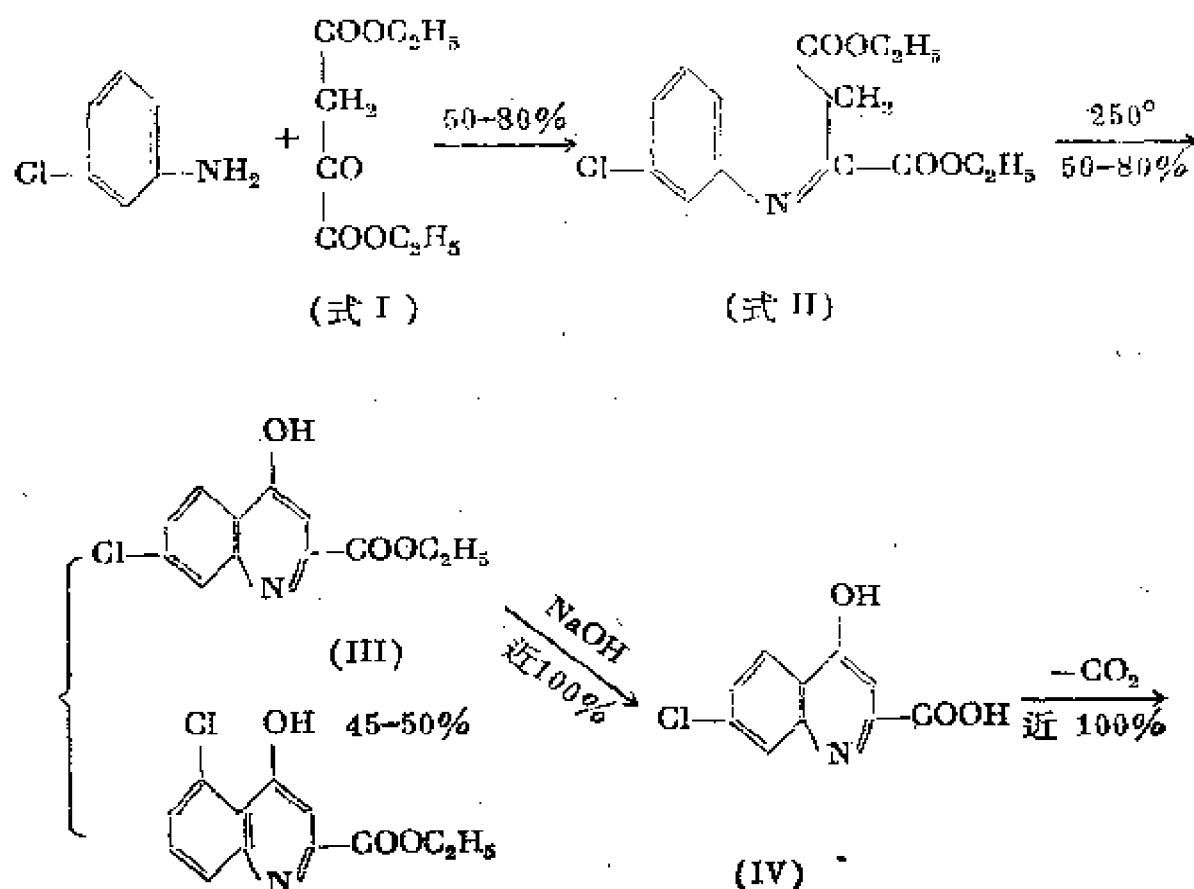
側鏈 $\text{Cl}(\text{CH}_2)_5\text{OCOCH}_3$ 可制取如下:

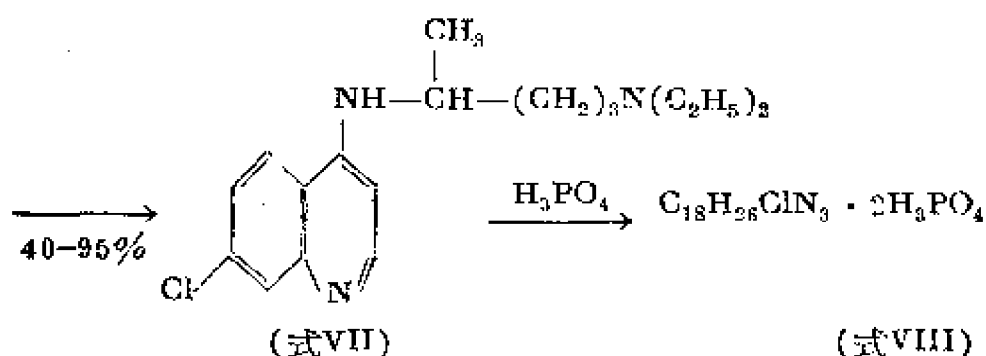
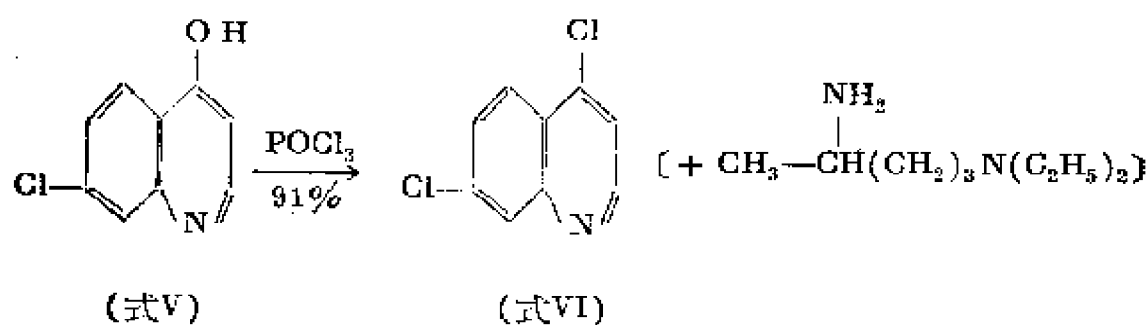


“五烷喹啉”，游离鹼沸点为 $165-170^\circ\text{C}/0.02\text{mm}$ (油鍋温度为 $200-210^\circ\text{C}$); 其磷酸鹽熔点为 $189-189.5^\circ\text{C}$; 鹽酸鹽熔点为 $152-153^\circ\text{C}$; 双鹽酸鹽熔点为 $218-219^\circ\text{C}$ 。

7. “氯化喹啉” 化学名为“7-氯-1-(4-二乙氨基-1-甲基丁氨基)喹啉”，SN 7618。

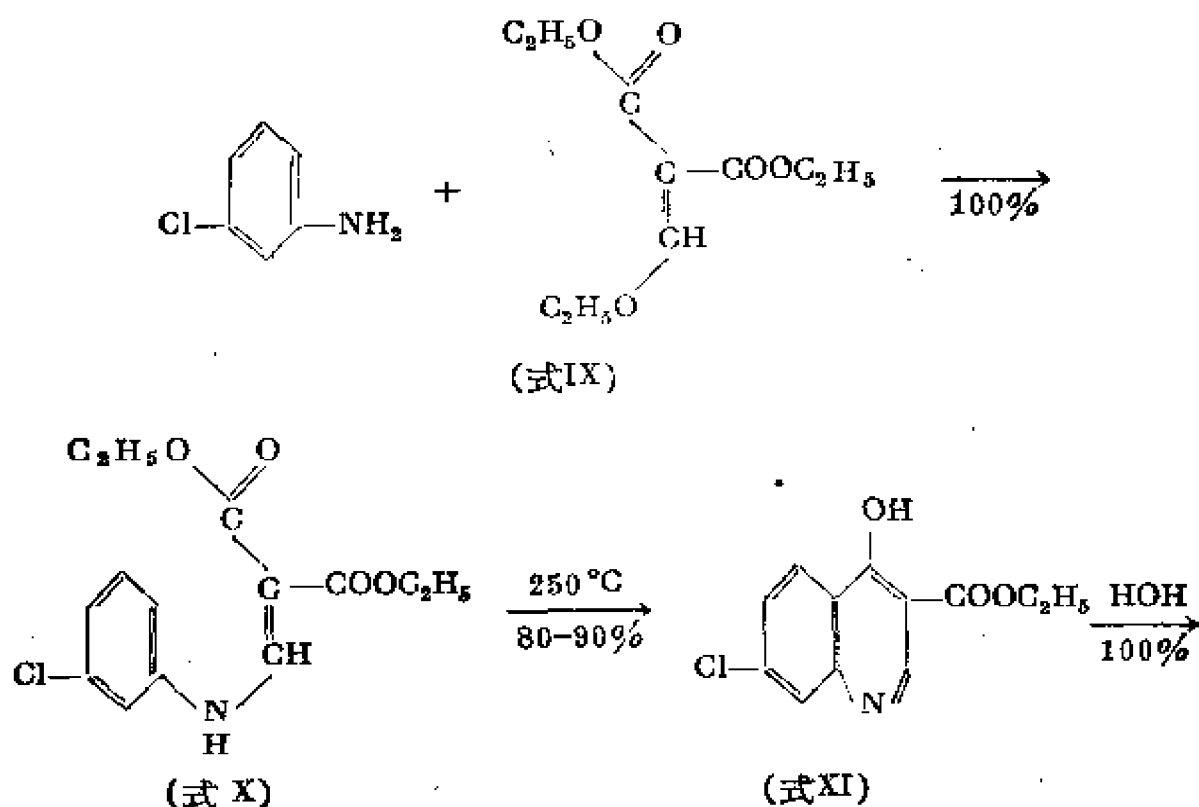
“氯化喹啉”首为 Andersag, 等⁽⁶¹⁾制取。其后 Surry (8) (62-64) 等以“间氯基苯胺”及“乙氧基乙二酰乙酸乙酯”(式 I) 在冰醋酸液中作用, 先得“间氯基苯亚氨基琥珀酸二乙酯”(式 II); 置在矿油中加热至 250 °C 得“7-氯基-4-羟基喹啉-2-羧酸乙酯”(式 III) 及 5-氯基化合物(式 IV) 的混合物; 经在冰醋酸或吡啶中重结晶, 利用溶度之不同分开此两种异性体, 7-氯基化合物易于析出而 5-氯基化合物留于溶液中; 将 7-氯基化合物与氢氧化钠加热去除乙基, 再在矿油中加热除去羧基得“4-羟基-7-氯基喹啉”(式 V); 经 POCl₃ 作用得“4, 7-二氯基喹啉”(式 VI) 与“1-二乙氨基-4-氨基戊烷”(即阿的平之侧链) 作用(或在酚中进行)即得“氯化喹啉”(式 VII); 再在甲醇中与磷酸接合, 即得其双磷酸盐(式 VIII)。

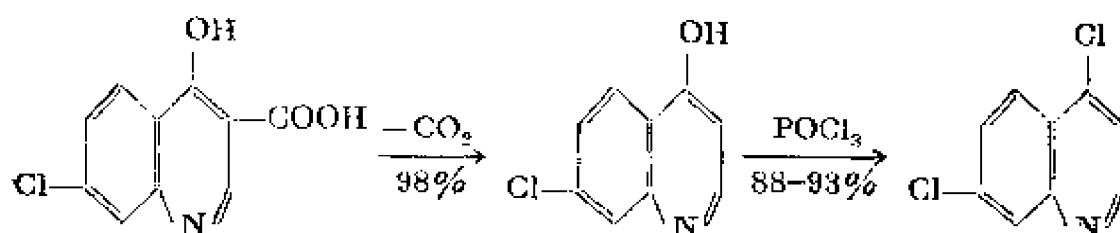




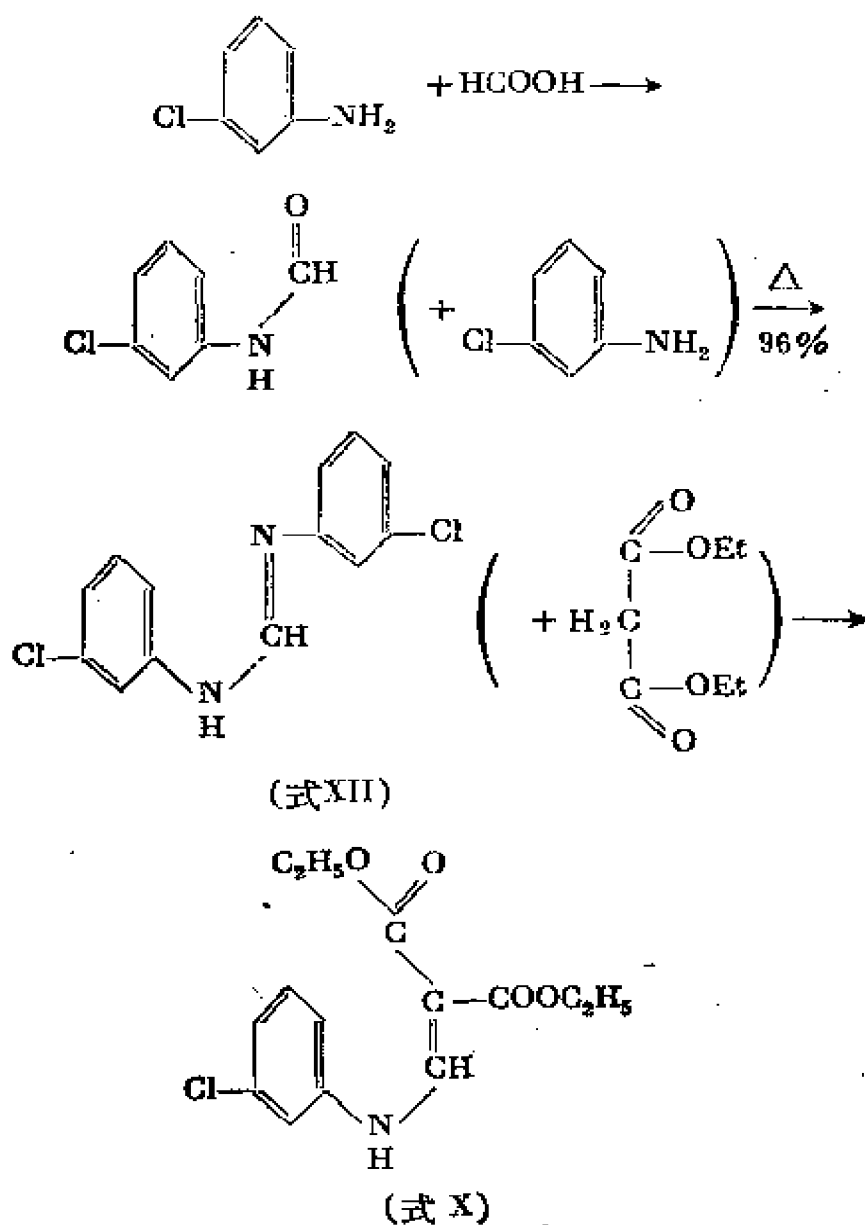
Price 等⁽⁸⁵⁾ 更利用“間氯基苯胺”及“乙氧基次甲基丙二酸二乙酯”(式 IX)作用得“ α -乙氧羰酰基- β -間氯苯胺丙烯酸乙酯”(式 X), 再圓化成“4-羟基-7-氯基喹啉-3-羧酸乙酯”(式 XI)。如此, 可免除異構物的生成。以后經相仿步驟亦可得“4, 7-二氯基喹啉”。

每一步驟之得量均甚佳。

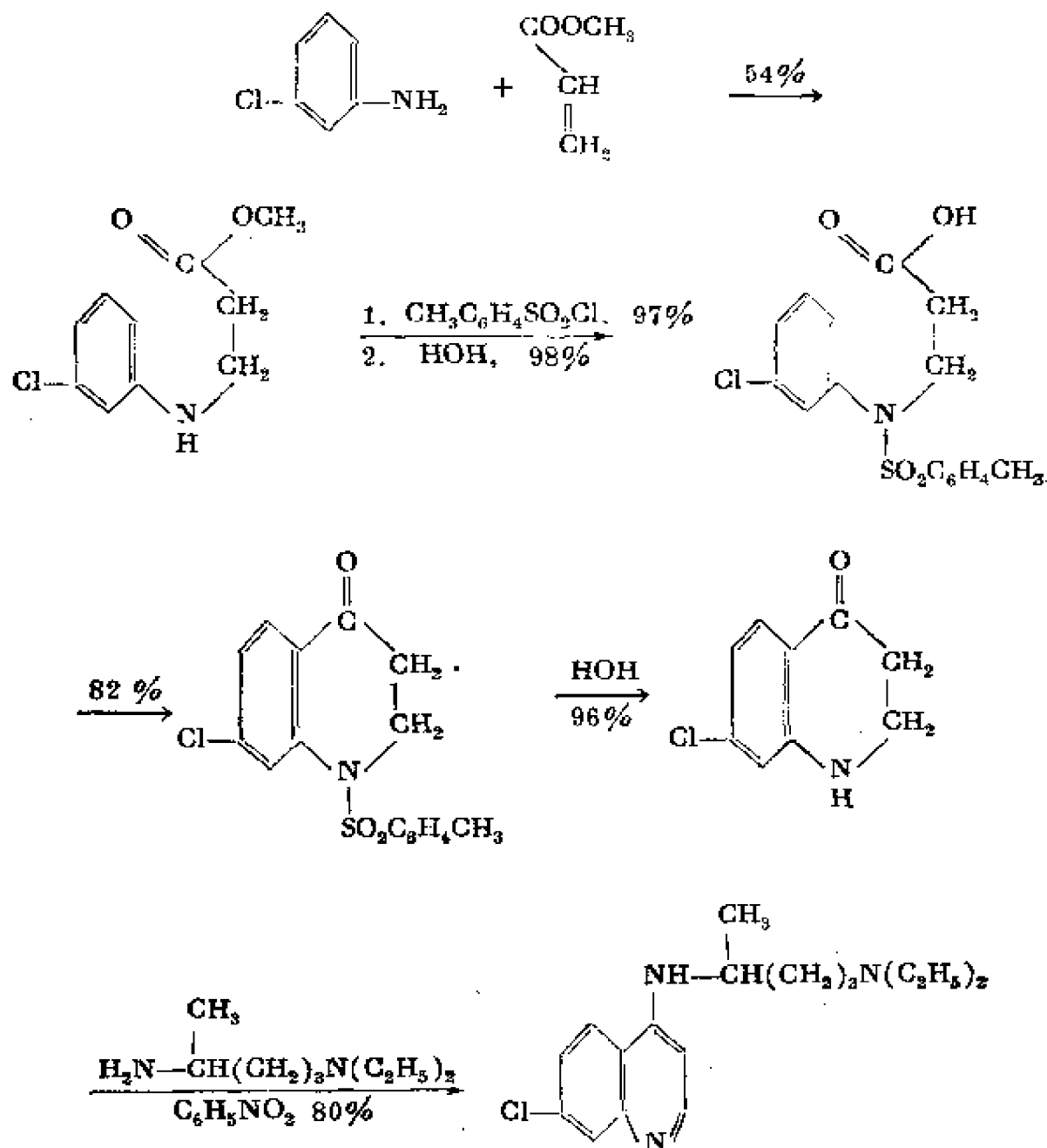




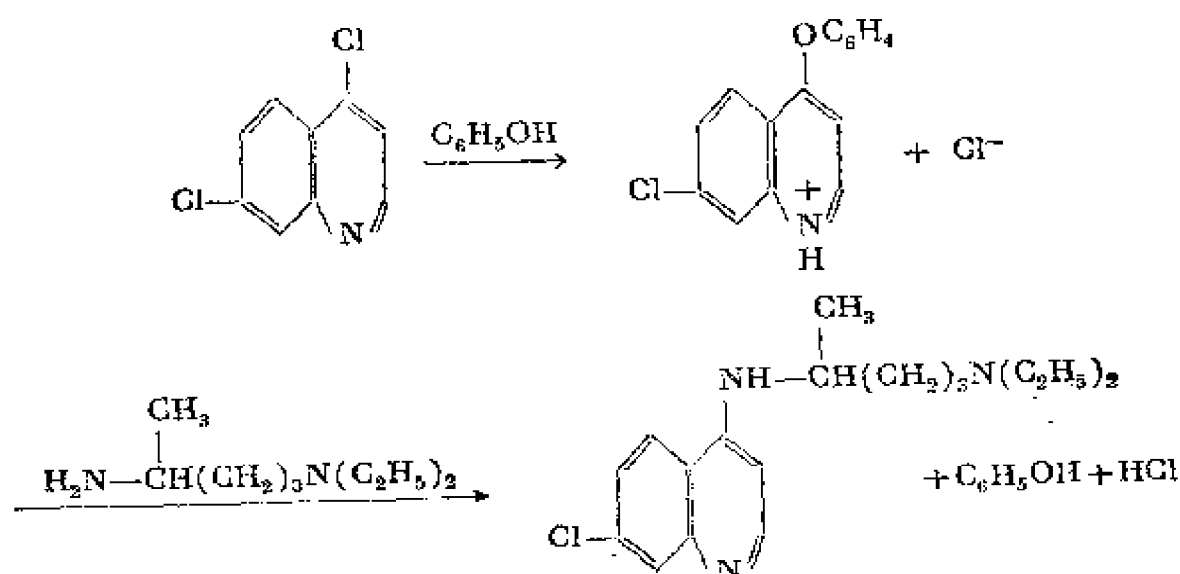
其后 Price 等⁽⁶⁶⁾更覺“乙氧基次甲基丙二酸二乙酯”需从“原甲酸三乙酯”(ethylorthoformate) 制取, 成本甚大, 而得量又不佳(仅 60 %)。因此又用“間氯基苯胺”与“甲酸”作用得“双(間氯基苯)甲脒”(式 XII)再与“丙二酸二乙酯”作用而得“ α -乙氧羰酰基- β -間氯基苯胺丙烯酸乙酯”(式 X), 得量甚佳。原料既省而制法亦便。



1952 年 Johnson 及 Buell (67) 更用下法制取, 各步驟產率亦高, 自“間氯苯胺”制取“氯化喹啉”的總產率為 25%。



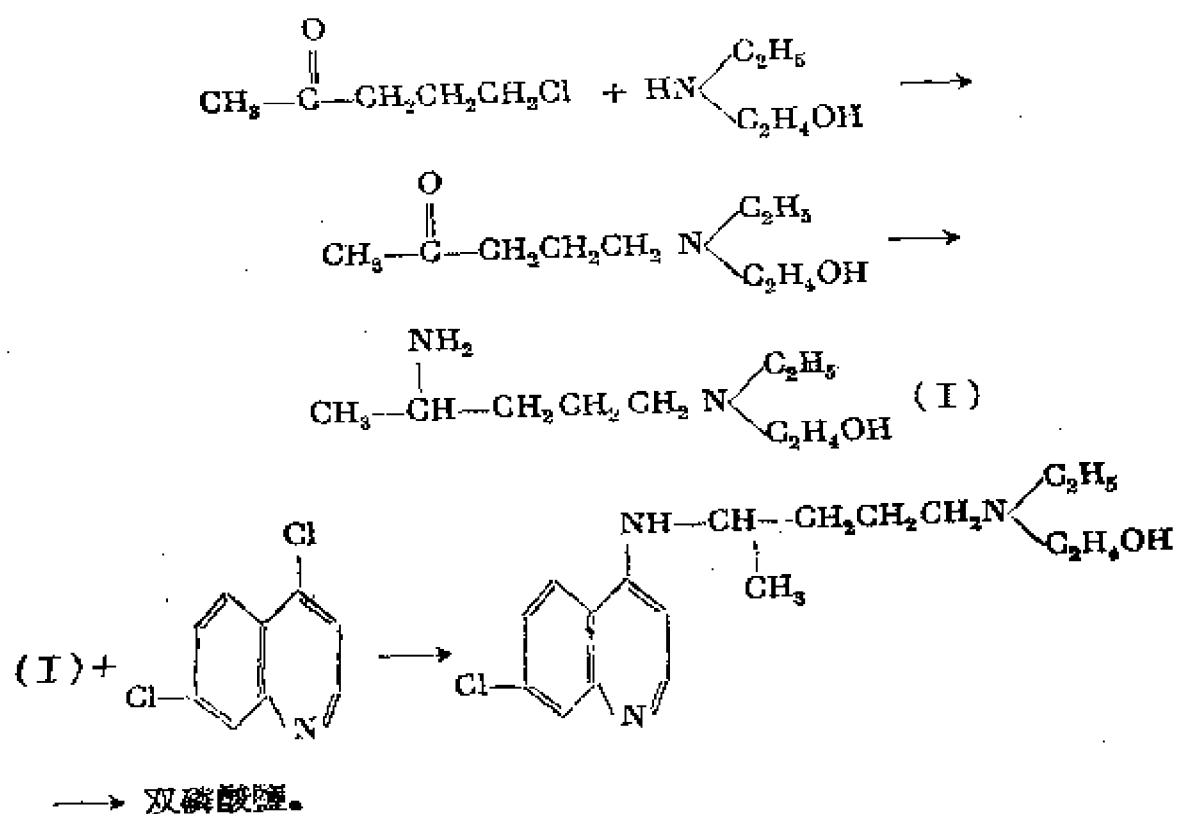
制取“氯化喹啉”時, 常將核心與側鏈在鹼中作用, 以增得量, Surry 及 Cutler (1951) (68) 曾研究“鹼”在二者反應中所起的作用。“鹼”系先與“4, 7-二氯喹啉”成中間物“4-苯氧基-7-氯喹啉”, 而後與側鏈作用成“氯化喹啉”。如此, 可使反應易于完成, 並增高產率。其反應結構如下:



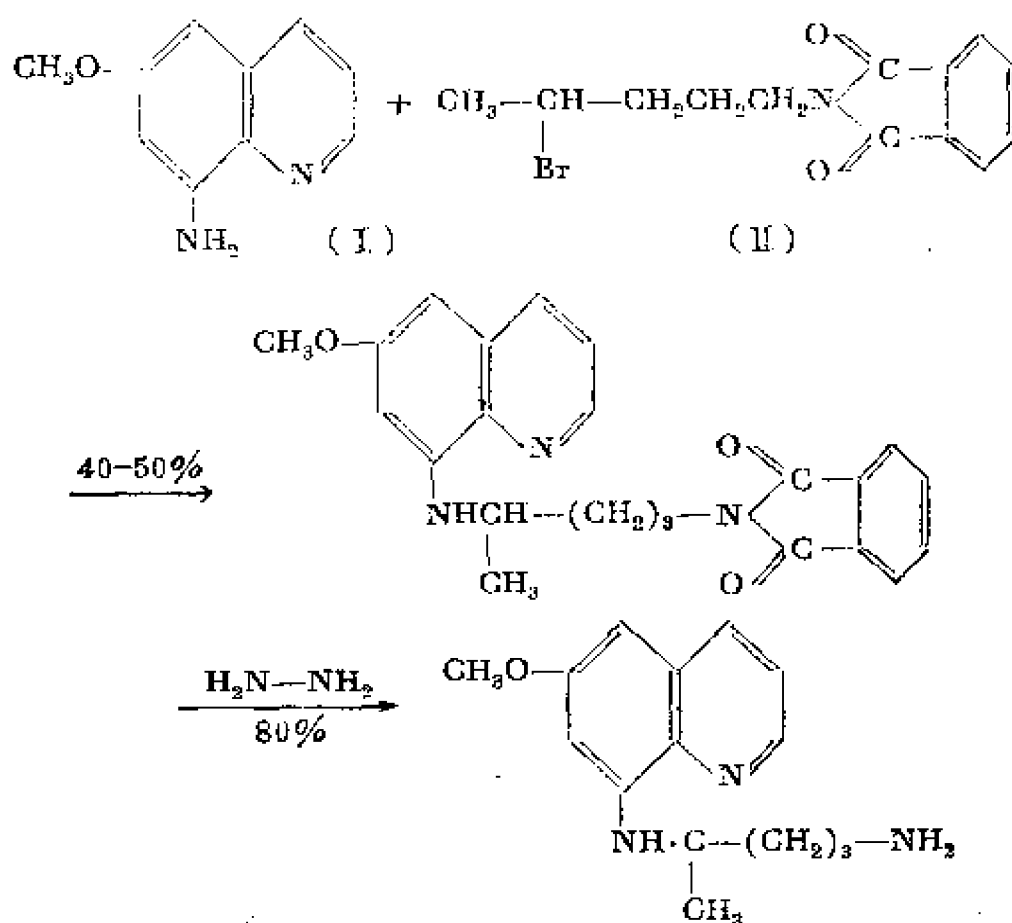
“氯化喹啉”双磷酸鹽为白色結晶粉末，有苦味。熔点 193—195°C，本品有兩種状态存在。另一种的熔点为 215—218°C。

Riegel 等⁽⁶⁹⁾ 試用“*d*-溴基樟腦磺酸”，將“氯化喹啉”轉化成 *d*-及 *l*-二种異構体，此二者抗瘧效能及毒性均与其消旋式(racemate) 相仿。

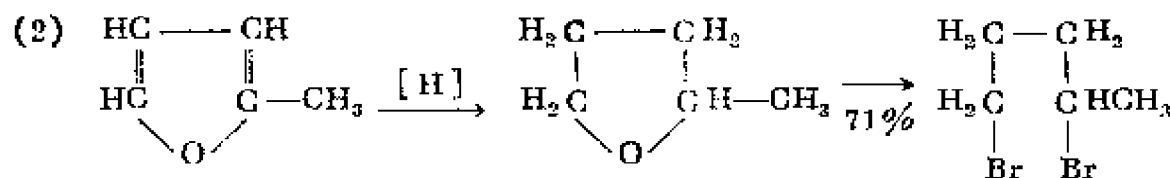
8. “**羥氯喹啉**” 化学名为“7-氯-4〔4-(*N*-乙基-*N*-羥乙氨基)-1-甲基丁氨基〕喹啉”，可制取如下：⁽⁸⁶⁾



本品可由 2 分子核心, “6-甲氧基-8-氨基-喹啉”(I) 和 1 分子側鏈“4-溴-1-磷苯二甲酰亞胺戊烷”(II) 結合, 再經去除磷苯二甲酰基而成^{(6) (70)}。

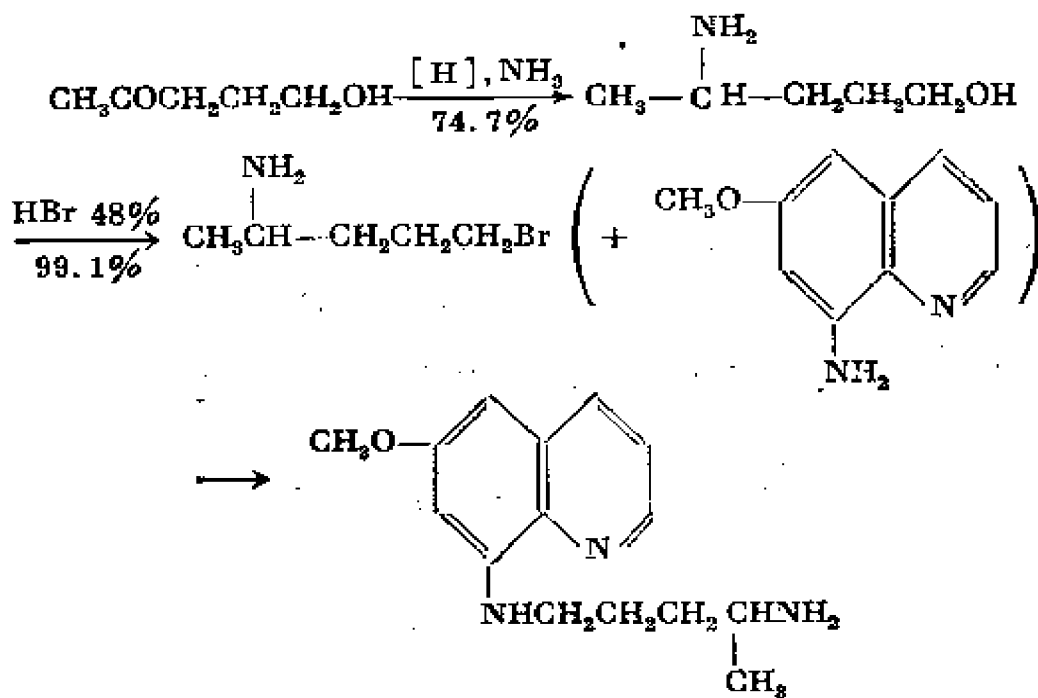


其側鏈可自“糠醛”(furfural)⁽⁷¹⁾或“2-甲基呋喃”(2-methyl furan)⁽⁷²⁾制取。

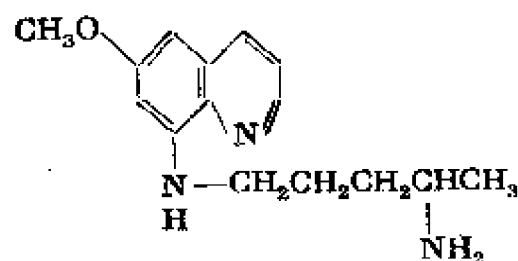
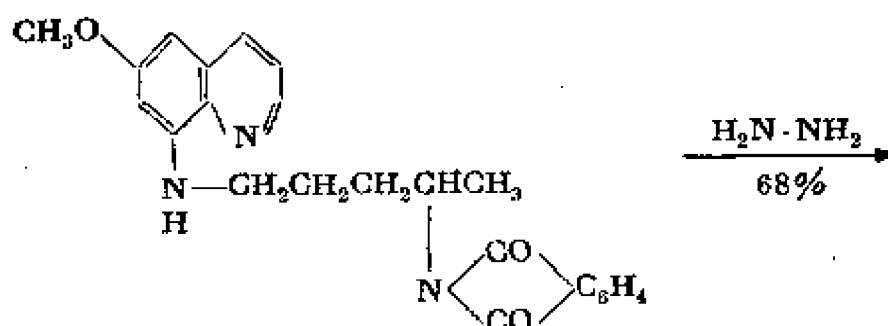
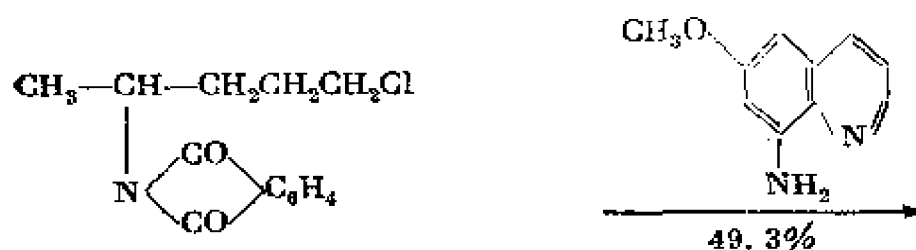
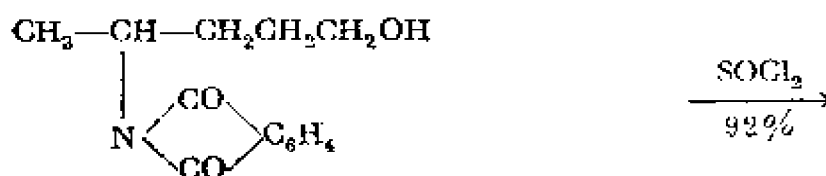
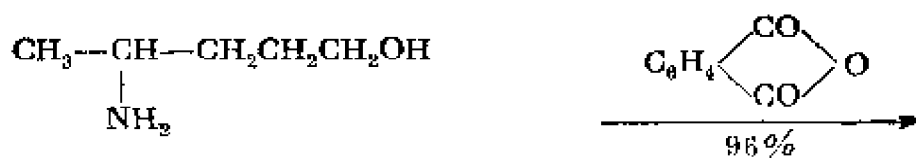


基戊氨基)喹啉”。其制取方法如下：(94)

“8-氨基-6-甲氧基喹啉”作用得“氨烷喹啉”。由于“2-氨基-5-溴戊烷”易起圈化作用，所以最后步骤产率不高。



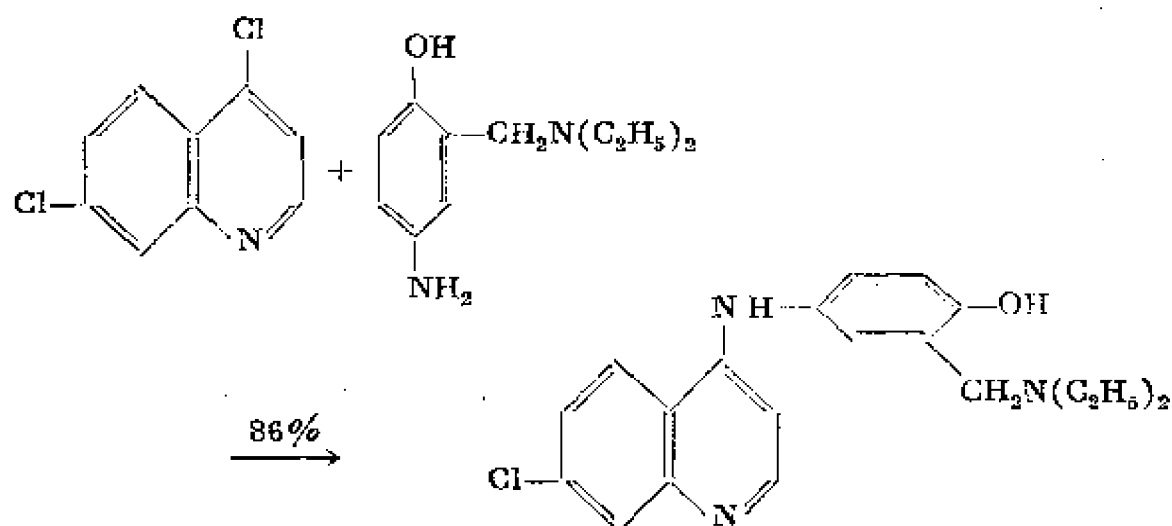
(2) 先用“磷苯二甲酐”保护“2-氨基戊醇”的氨基；再与 SOCl_2 作用成氯化物；和“8-氨基-6-甲氧基喹啉”反应后，用水合肼分解而成。



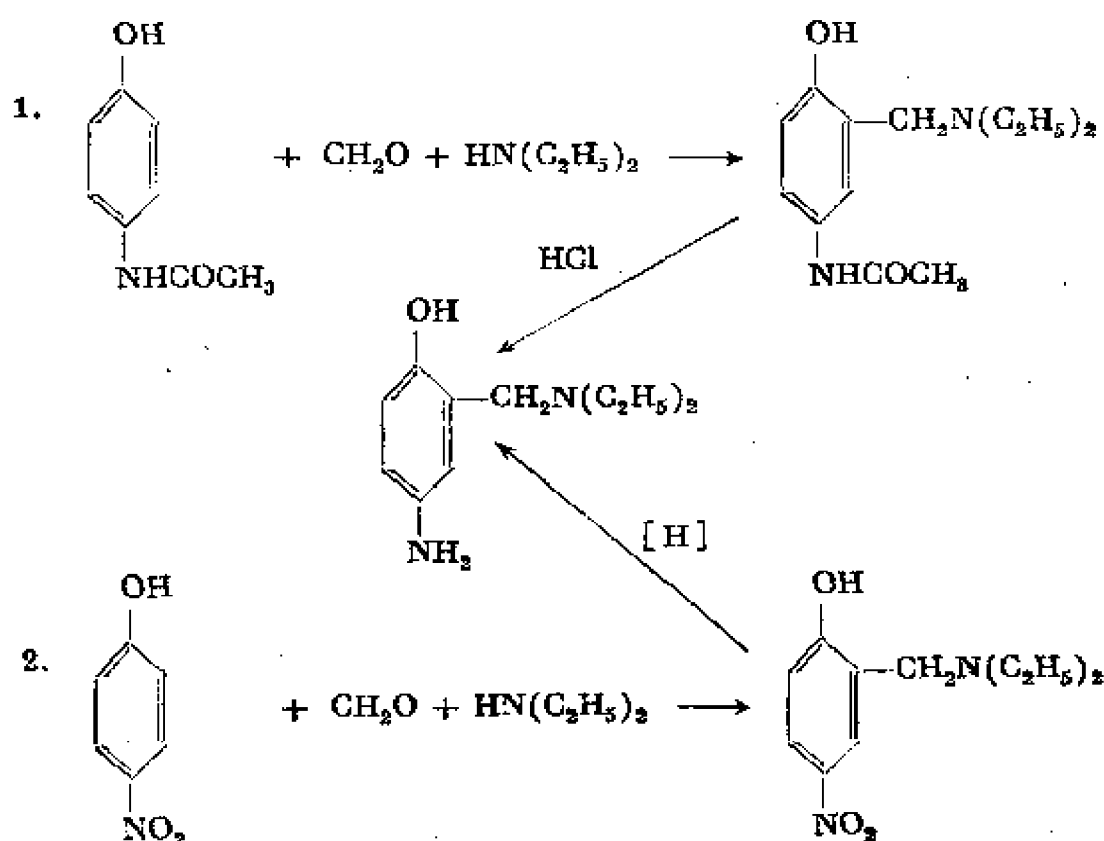
游离硷沸点 $227-230^\circ\text{C}/5\text{mm}$ ，熔点， 46°C ；其双鹽酸鹽的熔点为 $224-224.5^\circ\text{C}$ ($227-227.5^\circ\text{C}$)；双磷酸鹽的熔点为 $174-176^\circ\text{C}$ 。

11. “氨酚喹啉” 化学名为“7-氯基-4(3-二乙氨基甲基-4-羟基苯氨基)喹啉” SN 10751。

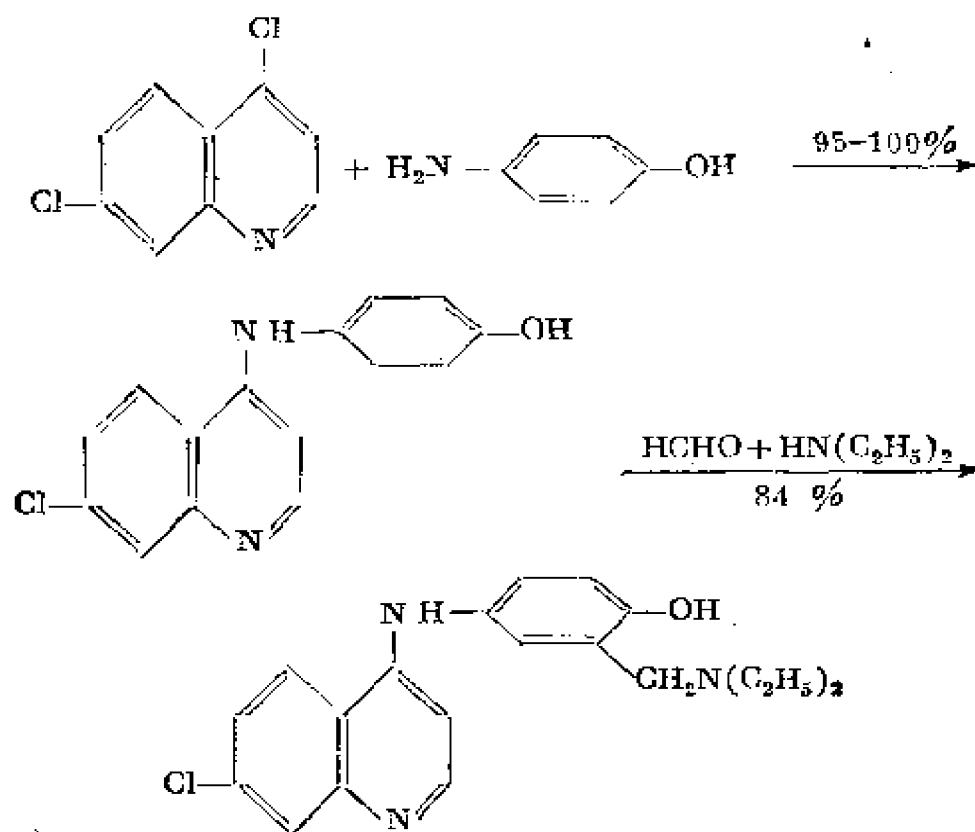
1948 年 Burckhalter ⁽¹⁰⁾ 首先报告本品的制法, 系由下列步骤制取。



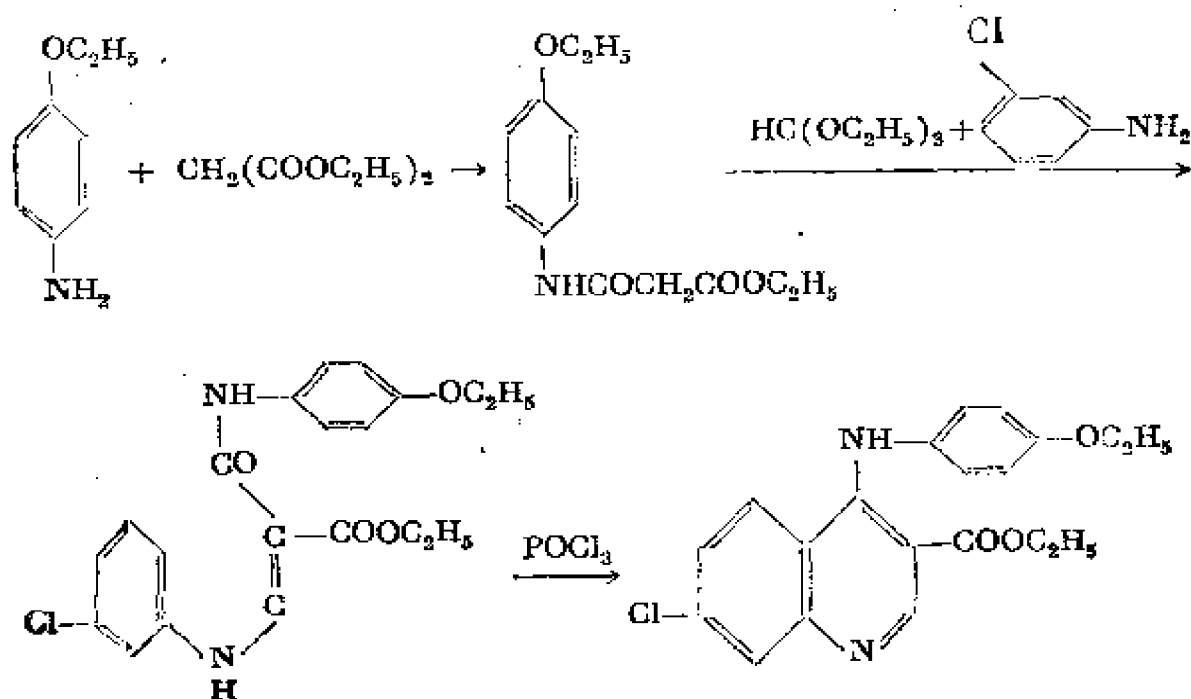
对氨基酚衍生物可制取如下:

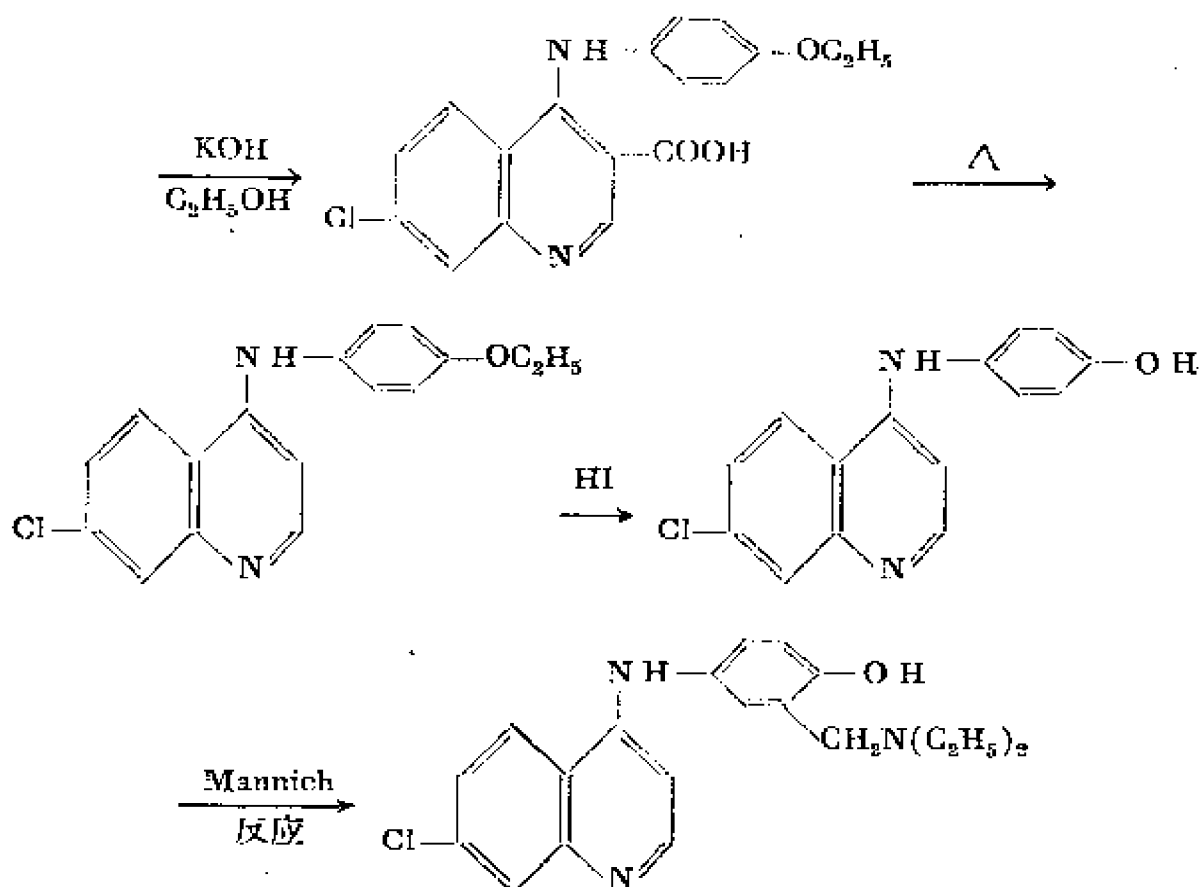


1950 年 Burckhalter ⁽⁷³⁾ 更發表下列方法,即先由“4,7-二氯喹啉”与“对氨基酚”作用,而后与甲醛及过量“二乙胺”亦可起 Mannich 反应而成。产率較好。



印度專利 ⁽⁷⁴⁾ 曾用下法制取:



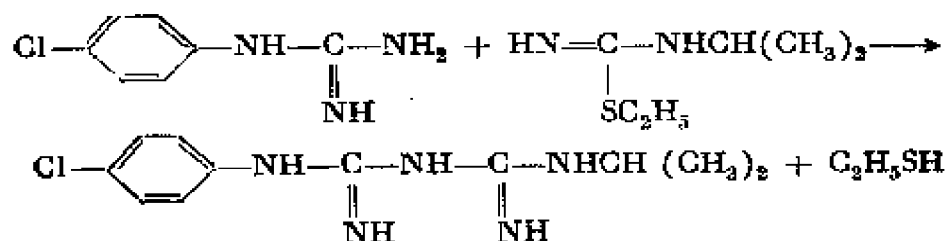


本品鹽酸鹽($\text{X} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$)熔点 $179-183^\circ\text{C}$ (分解)。

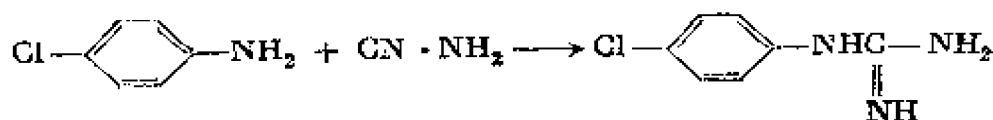
12. “氯胍” 化学名为“1-对氯苯基-5-異丙基-縮二胍”，“4888”。

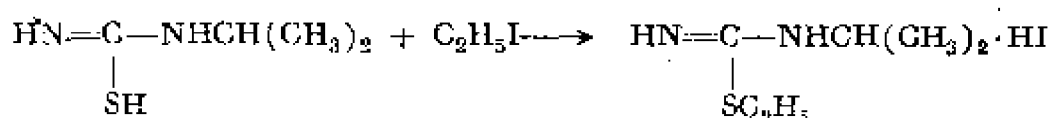
关于本品合成文献甚多。茲將其分类介紹于后。

第一法 Crowther (75) 將“对氯苯胍”及“S-乙基-N-異丙基異硫脲”在乙醇中加热制取。

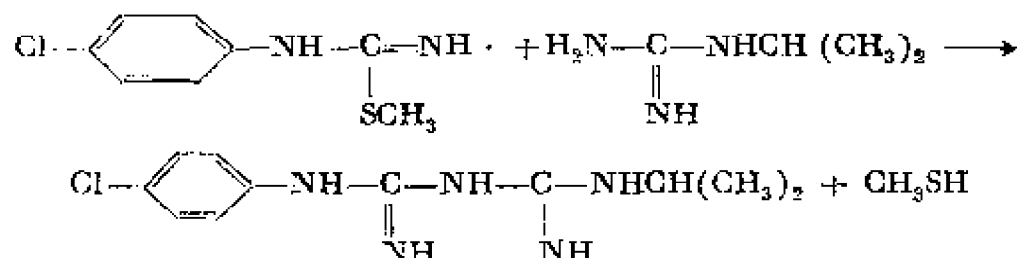


前者可从“对氯苯胺”及“氰胺”作用制取；后者系由“異丙基異硫脲”与“乙碘”結合而成。

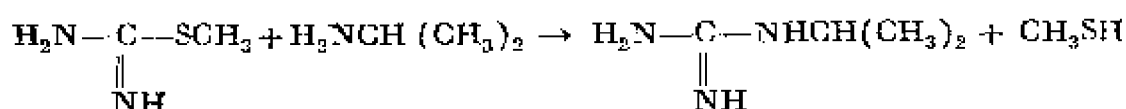
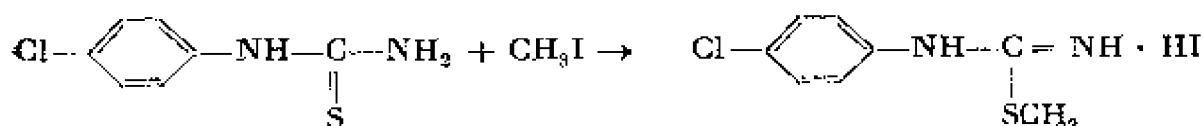




第二法 Fernandes 等 (76) 將“異丙胍”硫酸鹽及“S-甲基对氯苯異硫脲”氫碘酸鹽在丁醇中,經丁醇鈉作用而成,產率不高。

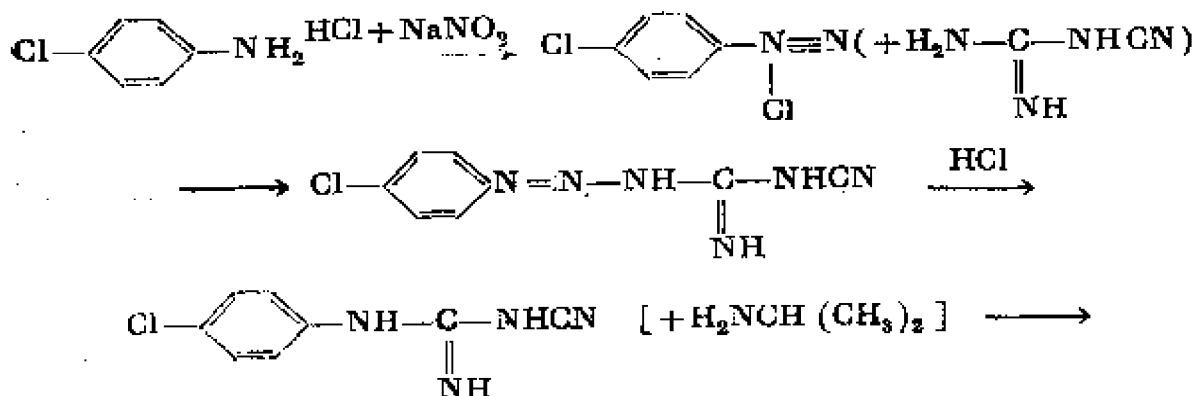


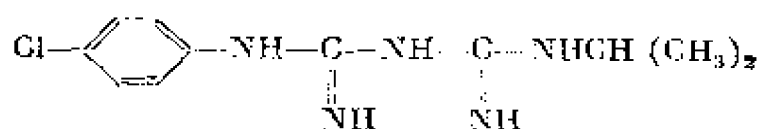
前者可从“对氯苯異硫脲”及“甲碘”反应而成;后者可由“異丙胺”与“S-甲基異硫脲”作用制取。



亦可由“異丙胍”与“对氯苯硫脲”經氧化鉛或氧化汞直接作用制取。惟產量更差 (76) (76a) (76b)。

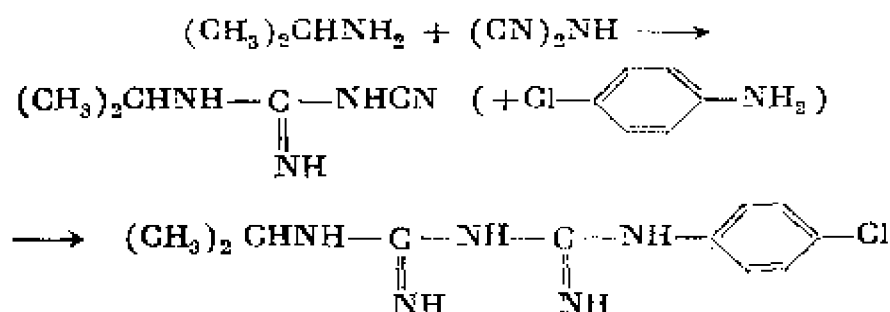
第三法 Bami (77) Curd (78) (79) 及 Fernandes (76) 等用“对氯苯胺”,經重氮作用后,与二氰二胺結合成“疊氮化合物”(triazene);經鹽酸分解得“对氯苯二氰二胺”,(从“对氯苯胺”用量計算,產率約 56%)(78)。將“对氯苯二氰二胺”在乙醇中与硫酸銅作用成銅鹽后,再与“異丙胺”作用,用硫化鈉去除銅后,可得“氯胍”,產率約 69% (76)。此法在工業上已广为採用。



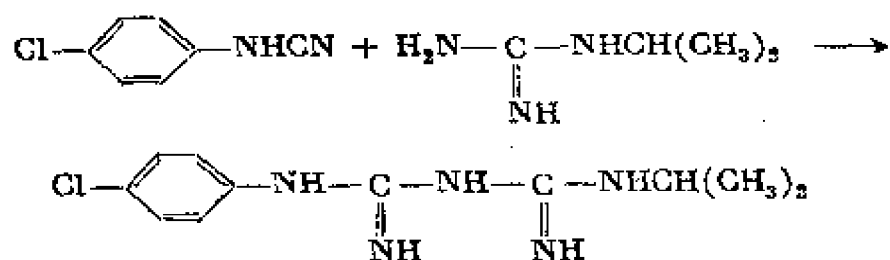


“对氯苯二腈二胺”亦可將“氯化氰”(CNCl) 通入“氰胺化鈣”(CaCN_2), 再与“对氯苯胺”作用制得。如用“二腈亞胺鈉” $[\text{NaN}(\text{CN})_2]$ 与“鹽酸对氯苯胺”在 $60-70^\circ\text{C}$ 作用 6 小时; 或在 $85-90^\circ\text{C}$ 作用 2 小时, 則产率較高, 为 80%。(80)

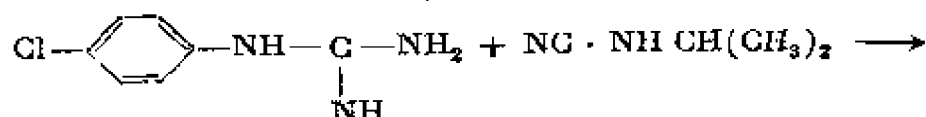
第四法 Basu⁽⁸¹⁾ 及 Curd⁽⁸⁰⁾ 等發表亦可先由“異丙胺”与“二腈亞胺”作用成“異丙基二腈二胺”; 再与“鹽酸对氯苯胺”在水中加热而成。第二步驟产率为 80%。(80)

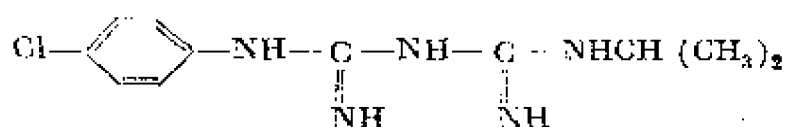


第五法 Fernandes,⁽⁷⁶⁾ 英專利⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾ 及 Ainley⁽⁸⁴⁾ 等用“異丙胍”及“对氯苯腈胺”經“甲醇鈉”或“丁醇鈉”作用而成, 产率达 70%。(82) 美專利⁽⁸⁵⁾ 將二者制成鹽类后, 在甲苯中加热作用, 据称产率可达 90%。



第六法 Ainley, Curd 及 Rose 等⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁶⁾ 先从“異丙胺”及“溴化氰”(BrCN) 制取“異丙腈胺”; 再与“对氯苯胍”加热而成, 产率亦差。

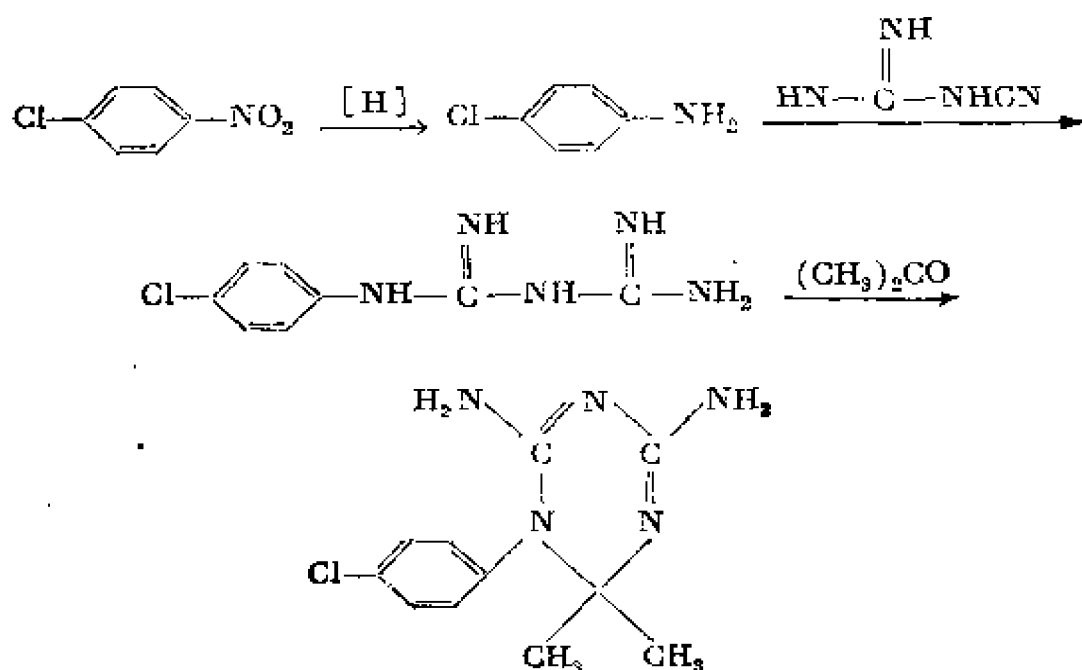




上述諸法中,以第三法为最宜,吾国即採用此法生产供应。

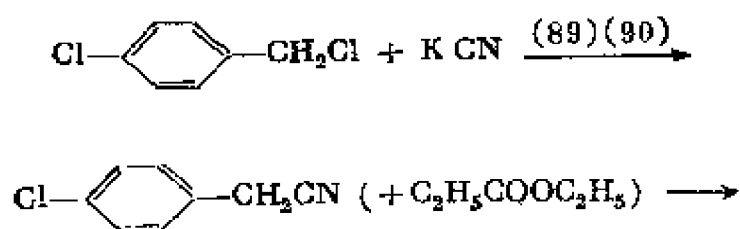
“鹽酸氯胍”为無色,無臭而有苦味的結晶,溶于乙醇中,微溶于水,不溶于氯仿及乙醚中,熔点 242°C 。

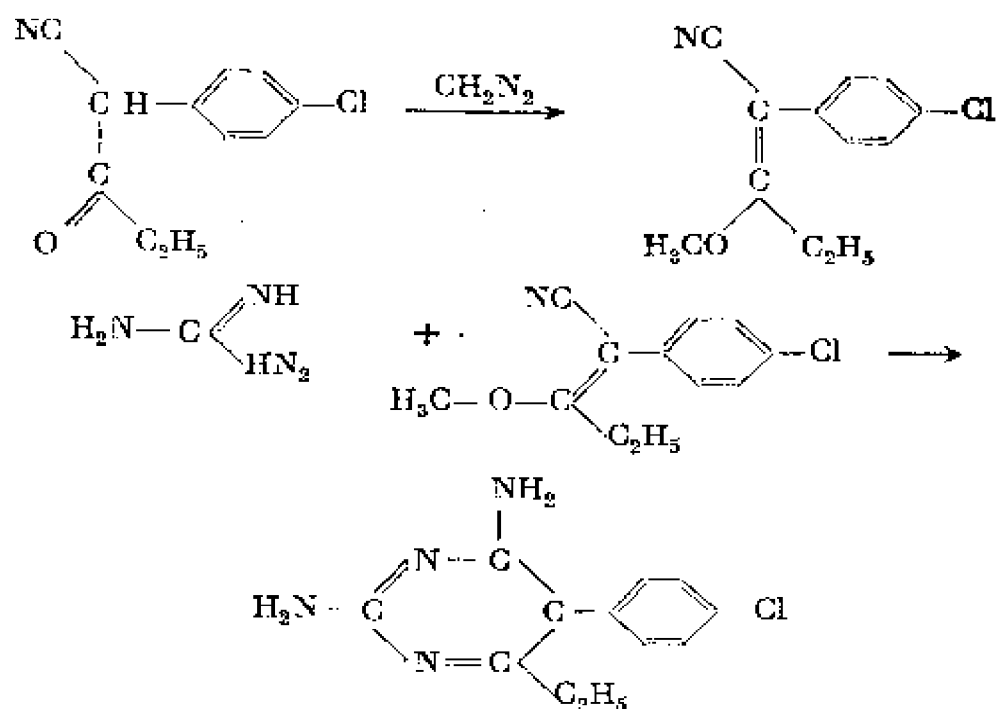
13. “圖氯胍” 化学名为“2,4-二氨基-1-对氯苯基-6,6-二甲基-1,6-二氫-1,3,5-三氮”。其制取步驟如下: (18, (92)



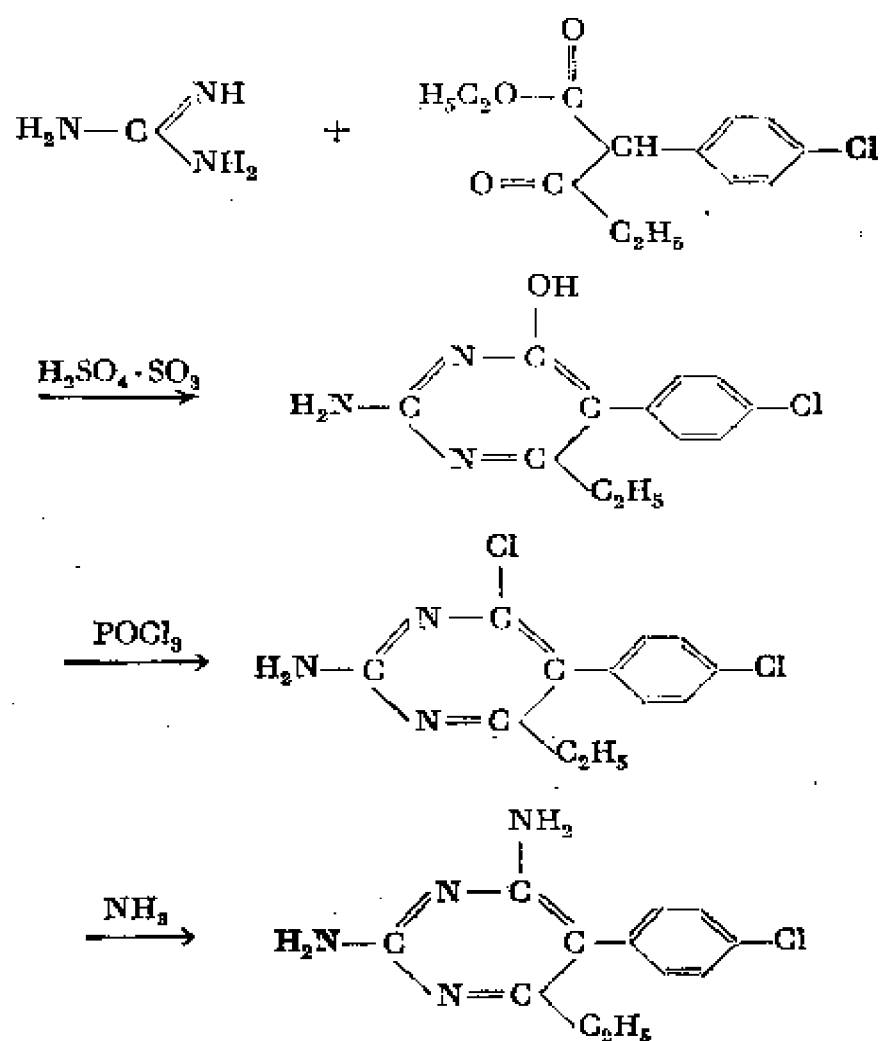
本品鹽酸鹽为無色結晶,無臭味苦,熔点 $204-219^{\circ}\text{C}$, (依加热速率而異); 溴氫酸鹽的熔点为 $213-214^{\circ}\text{C}$; 它的游离鹼的熔点为 146°C 。

14. “乙氨嘧啶” 化学名为“2,4-二氨基-5-对氯苯基-6-乙基嘧啶”,其制法步驟如下:





Jacob⁽⁹¹⁾ 用下列步骤制取:



本品熔点为 233—234°C, 241°C。

参 考 文 献

- (1) Guttman 及 Ehrlich, Berl. Klin. Wschr. 28, 953 (1891).
- (2) Schulemann, Proc. Roy. Soc. Med. 25, 897 (1932).
- (2a) Магидсон, Arch. Pharm. 271, 359, 569 (1933); 272, 74 (1934); 273, 320 (1935).
- (3) 药学通报 2 卷 2 期 78 页 (1954 年); 苏联医学 1953 年 11 月号 39 页
- (4) Kikuth, Deut. Med. Wochschr. 58, 530—31 (1932).
- (5) Drake 等, J. A. C. S. 68, 1529 (1946).
- (6) Elderfield 等, J. A. C. S. 68, 1524 (1946).
- (7) Магидсон 等, ЖОХ 7, 1896 (1937) [Findley, Recent advances in chemotherapy vol. II 3rd Ed. p. 57 (1951)].
- (8) Surrey 及 Hammer, J. A. C. S. 68, 113 (1946).
- (9) Burckhalter 等, J. A. C. S. 68, 1894 (1946).
- (10) Burckhalter 等, J. A. C. S. 70, 1363 (1948).
- (11) Curd 及 Rose, Chem. & Ind. 75 (1946).
- (12) Hawking 等, Brit. J. Pharmacol. 3, 320 (1948).
- (13) Crownse, J. org. chem. 16, 492 (1951).
- (14) Crowther 等, Brit. J. Pharmacol. 8, 93 (1953).
- (15) Crowther 等, J. A. C. S. 1774 (1951).
- (16) Carrington 等, J. C. S. 1017 (1954).
- (17) Hewitt 等, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3, 225 (1954).
- (18) Hitchings 等, J. Biol. Chem. 174, 765 (1948); 183, 1 (1950).
- (19) Falco 等, Brit. J. Pharmacol. 6, 185 (1951).
- (20) Mead 等, J. Biol. Chem. 163, 465 (1946).
- (21) Winterbottom 等, J. A. C. S. 69, 1893 (1947).
- (22) Brackett, J. Parasitol. 32 (sec. 2) 8 (1946) [Gilman, Org. Chem. vol. III. p. 480 (1953)].
- (23) 張昌紹等, Science 103, 59 (1946).
- (24) 赵承嘏等, J. A. C. S. 70, 1765 (1948).
- (25) Koepfli 等, J. A. C. S. 69, 1837 (1947).
- (26) Kuehl 等, J. A. C. S. 70, 2091 (1948).
- (27) Koepfli 等, J. A. C. S. 71, 1048 (1949); 美專利 2,504,847 (1950).
- (28) Manske 及 Holmes, The alkaloid vol. III. p. 114 (1953).
- (29) Koepfli 等, J. A. C. S. 72, 3323 (1950).
- (30) Baker, Williams 等, J. org. chem. 17, 14—176 (1952).

- (31) 王进英等, 中华医学杂志 36 卷 11 期 469 页 (1950 年)
- (32) Rabe, Ber. 51, 466 (1918).
- (33) Woodward, J. A. C. S. 67, 860 (1945).
- (34) Pictet 及 Misner, Ber. 45, 1800 (1912).
- (35) Kauffmann 及 Peyer, Ber. 45, 1805 (1912).
- (36) Schulemann 等, 德专利 486,079 [Frdl. 16, 2683].
- (37) Струков, Org. Chem. Ind. (USSR) 4, 523—4 (1937) [C. A. 32, 4987 (1938)]; Магидсон 及 Струков, Arch. Pharm. 371, 359 (1933).
- (38) 德专利, 490,188 [Frdl. 16, 2683].
- (39) Rohrmann 及 Shonle, J. A. C. S. 66, 1641 (1944).
- (40) Mosher 等, Org. Syn. 27, 48 (1947).
- (41) Струков, 苏联专利 50629 [C. A. 32, 2149 (1938)].
- (42) Кнузянц 等, АН. СССР 7, сер. 153, 165 (1934) [C. A. 28, 4837 (1934)].
- (43) Elderfield, J. A. C. S. 68, 1516 (1946).
- (44) Elderfield, J. A. C. S. 75, 2963 (1953).
- (45) 苏联专利 67,947 (1947) [C. A. 43, 5050 (1949)].
- (46) 日专利 174,952 (1948) [C. A. 43, 7051 (1949)].
- (46a) Elderfield, J. A. C. S. 70, 40 (1948).
- (47) Yoshida, 日本药学杂志 67, 72—3 (1947) [C. A. 45, 9544 (1951)].
- (48) Магидсон 等 ЖПХ 9, 304 (1936) [Преображенский 及 Генкин, Химия Органических Лекарственных Веществ (1953)].
- (49) Mietzsch 及 Mauss, 德专利 553,072; 565,411 [Frdl. 19, 1167, 1176]; 美专利 2,113,357 (1938).
- (50) Jones 及 Shaw, Ind. Eng. Chem. 37, 1044 (1945).
- (50a) 英专利 583,211; 583,220 [C. A. 41, 3130 (1947)]; 美专利 2,410,406 [C. A. 41, 2088 (1947)].
- (51) Drake 及 Hook, 美专利 2,488,274 (1949) [C. A. 44, 3534 (1950)].
- (51a) Sawyer 及 Andrus, Org. Syn. 23, 25.
- (52) Andreus 及 Johnson, Org. Syn. 23, 90.
- (53) Andreus, Org. Syn. 23, 67.
- (54) Marvel 及 Lazier, Org. Syn. Coll. vol. I (2nd Ed.) p. 99.
- (55) Braun, Org. Syn. Coll. vol. I (2nd. Ed.) p. 428.
- (56) Drake 等, J. A. C. S. 71, 455 (1949).
- (57) Blatt 及 Gross, J. A. C. S. 75, 1245 (1953).
- (58) Green, J. A. C. S. 73, 986 (1951).
- (59) Bennett 等, J. C. S. 268 (1929).

- (60) Synerholm, J. A. C. S. 69, 2581 (1947).
- (61) Andersag, 德專利 683,692 (1939); 2,233,970 (1941).
- (62) Surrey & Cutler, J. A. C. S. 68, 2570 (1946).
- (63) Kenyon 等, Ind. Eng. Chem. 41, 654 (1949).
- (64) Drake 等, J. A. C. S. 68, 1214 (1946).
- (65) Price 及 Robert, J. A. C. S. 68, 1204 (1946); Org. Syn. 28, 38.
- (66) Price 及 Robert, J. A. C. S. 68, 1255 (1946).
- (67) Johnson 及 Buell, J. A. C. S. 74, 4513 (1952).
- (68) Surry 及 Cutler, J. A. C. S. 73, 2623 (1951).
- (69) Riegel, J. A. C. S. 71, 1129 (1949).
- (70) Elderfield 等, 美專利 2,604,474 (1952) [C. A. 47, 2777 (1953)]; J. A. C. S. 77, 4816 (1955).
- (71) Berkenheim 及 Dankova, ЖОХ 9, 924—31 (1939) [C. A. 34, 368 (1940)].
- (72) Whitehead, J. A. C. S. 73, 3632 (1951).
- (73) Burckhalter, J. A. C. S. 72, 1024 (1950).
- (74) 印度專利 46,767 (1952) [C. A. 47, 10557 (1953)].
- (75) Crowther 等, 英專利 603,070 [C. A. 43, 1059 (1949)].
- (76) Fernandes 及 Ganapathi, Proc. Ind. Acad. Sci. 28A, 563—72 (1948) [C. A. 43, 5746 (1949)].
- (76a) 英專利 643,000 (1950) [C. A. 45, 3871 (1951)]; 法專利 948,375 (1949) [C. A. 45, 5723 (1951)].
- (76b) Ainley 等, J. C. S. 475—82 (1949).
- (77) Bami, Current Sci. (India) 18, 77 (1949) [C. A. 43, 5756 (1949)].
- (78) Curd 及 Rose, J. C. S. 729 (1946).
- (79) Curd 及 Rose, 美專利 2,467,377 (1949) [C. A. 43, 6659 (1949)].
- (80) Curd 等, J. C. S. 1630 (1948).
- (81) Basu, Science 及 Culture 13, 42 (1947) [C. A. 42, 2580 (1948)].
- (82) 英專利 622,266 (1949) [C. A. 43, 7507 (1949)].
- (83) Ainley, Curd 及 Rose, 英專利 607,720 (1948) [C. A. 43, 4691 (1949)].
- (84) Ainley, Curd 及 Rose, J. C. S. 98—109 (1949).
- (85) Bessot 及 Garet, 美專利 2,529,992 (1950) [C. A. 45, 2978 (1951)].
- (86) Birtwell, Curd 及 Rose, 英專利 637,892 (1950) [C. A. 44, 9982 (1950)].
- (87) Russell 及 Hitchings, J. A. C. S. 73, 3763 (1951).
- (88) Hitchings 等, 美專利 2,576,939 (1951) [C. A. 46, 6162 (1952)].
- (89) Walther 及 Hirschberg, J. Prak. Chem. (2) 67, 377 (1903).
- (90) Kharesch 及 Brown, J. A. C. S. 61, 2142 (1939).
- (91) Jacob, 美專利 2,680,740 (1954) [C. A. 49, 7007 (1955)].
- (92) 李永叔, 药學通報 4 卷 8 期 338 頁 (1956 年)
- (93) 程德浩, 刘鎮固, 楊庆生, 盧孝慈, 張其階, 药學学报 4 卷 3 期 197 頁 (1956 年)
- (94) Брауде 及 Стапоровская, ЖОХ 26, (3) 878 (1956); Медицинская Промышленность СССР 7, 19 (1957).
- (95) Surrey 等 J. A. C. S. 72, 1814 (1950).
- (96) Miguel Nieto-Caicedo, Am. J. Trop. & Hyg. 5 (4) 631 (1956).

第八章 梅毒的化学治疗药物

第一节 治疗药物的發展概况

梅毒的病原为梅毒螺旋体 (*spirochaeta pallidum*), 能在体内各部造成损伤, 更能遺患子女, 为害很烈。

常用的治疗药物, 为碘剂、汞剂、鉍剂、砷剂及青霉素; 其中以有机砷剂及青霉素的疗效最高, 而青霉素的迅速安全, 尤为特点; 其余各剂仅供輔助之用。

最先应用的有机砷剂为“阿託息” (atoxyl)。系于 1863 年, Béchamp 將“苯胺”及“砷酸”直接加热制得。当时对于結構並未明了, 仅認為系一种“苯胺化合物” ($C_6H_5NHAsO_3H_2$) 而已。后經証明实系“对氨基苯砷酸” ($H_2NC_6H_4AsO_3H_2$)。試用于实验性錐虫病 (trypanosomiasis), 結果甚佳, 应用于临床上, 疗效亦好。惟其毒性很烈, 为其缺点。

此种發現乃引起 Paul Ehrlich 的注意, 此时 Ehrlich 正从事各种有机染料对于錐虫病疗效的研究, 而未获滿意結果。由于 Béchamp 的發現, 乃轉向有机砷剂, 作有系統研究, 更以梅毒螺旋体为对象, 因为螺旋体的性狀与錐虫很相仿。經多年研究, 有多种有效砷剂問世。广佈社会的梅毒乃得有所控制, 因而确立化学治疗基础。

五价砷剂, 如“錐虫砷胺” (Tryparsamide) 及“醋氨砷” (acetarsone) 对于梅毒的疗效較弱, 現主用于錐虫病及阿米巴病。

三价砷剂对于梅毒的疗效甚高, 惟毒性亦强。Ehrlich 等于 1907 年發現其第 606 种砷剂具有确效。此即“砷凡納明” (arsphenamine), 俗称“606”。“606”的游离鹼不溶于水, 故制成可溶性的双鹽酸鹽。以其为强酸, 应用时必须临时加鹼成鈉鹽而后使用, 此种临时制配, 甚覺不便, 且稍一不慎, 应用时易生危險。因此 1912 年 Ehrlich 等更进一步發明“新砷凡納明” (neoarsphenamine), 俗称“914”。此为“阿砷納明”的“甲醛合亞硫酸氫鈉” (sodium

formaldehyde sulfoxylate) 衍生物, 易溶于水, 配置較易, 將粉末溶于灭菌水后, 即可应用。疗效虽較“606”稍差, 仍多应用; 因为配制手續, 远为簡便。惟本品性質很不稳定, 应用时, 必須任粉末自然溶解, 攪拌或搖动, 均能增其毒性, 如擱置稍久, 即易分解, 毒性大增, 需予注意。

其他“偶肿”制剂, 尚有多种, 如“硫肿凡納明”(Sulfarsphenamine), “鉍硫肿凡納明”(Bismarsen), “銀肿凡納明”(Silver arsphenamine), 及“易溶肿凡納明”(Soluarsphenamine) 等, 均具缺点, 临床上均較“914”为遜。

砷类中最有效者为“氧苯肿”(Oxyphenarsine) 及“氯苯肿”(chlorophenarsine)。早在 1910 年, “氧苯肿”已为 Ehrlich 及 Hata 試用于梅毒治疗, 以毒性太高, 而遭摒棄。1933 年 Tatum and Cooper 重行研究, 發現“氧苯肿”毒性虽大, 其疗效亦高, 本品的化学治疗指数实較“914”为大。应用小剂量 (仅及“914”的 $\frac{1}{10}$) 即具疗效。因此毒性大可減低。且本品为純粹化合物, 易于精制, 性甚稳定, 应用簡便, 反应亦少, 因此“914”之地位, 已漸为“氧苯肿”所替代。“氯苯肿”溶于水, 即成“氧苯肿”。其疗效与安全性与后者完全相同。

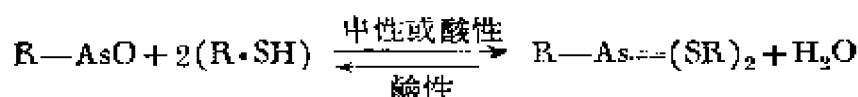
青霉素对梅毒的疗效甚高, 而毒性至低, 允推为梅毒治疗藥物中最安全的一种。如与“氧苯肿”等同用, 其效更著。

第二节 砷类藥物的治疗原理

Ehrlich 对有机砷剂的研究, 首注力于五价砷剂。后發現五价砷剂在試管中並無杀灭梅毒螺旋体的作用; 須在动物体内, 經組織还原成三价砷后, 始能奏效。因此努力于三价砷的研究, 而終有“肿凡納明”等类制剂之發明, 惟再經研究, 也不能証明“肿凡納明”类剂在試管中具有直接杀灭此等原虫的功能。惟將“肿凡納明”溶液, 在空气中久置后, 則在試管中能迅速杀灭螺旋体。此实由于“肿凡納明”溶液中有一部分“氧苯肿”生成。因此“氧苯肿”实为杀灭此类原虫最有效的肿剂。其他有效砷剂, 亦必須在动物体内, 經組織变化成“氧苯肿”后, 始具疗效。



“氧苯胂”何以有杀灭梅毒螺旋体作用, Voegltin (1923) 曾加说明。“氧苯胂”易与原虫细胞内的 glutathione 或其类似物质接合。设以 $\text{R}-\text{As}=\text{O}$ 代表“氧苯胂”, $\text{R}\cdot\text{SH}$ 代表 glutathione 类物质, 则其反应如下:



Glutathione 类物质, 为原虫细胞呼吸代谢机构中所必需者, 如与“氧苯胂”结合, 则原虫每因呼吸障碍而死。

“氧苯胂”对动物身体细胞内的 Glutathione 类物质, 亦具同样作用, 所幸作用程度各不相同, 原虫较为敏感, 已足杀灭原虫的剂量, 对高等动物的组织, 尚无显著毒性。

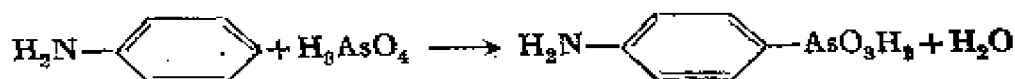
第三节 重要药物的合成

(甲) 青霉素的化学: 详见“抗生素”章内。

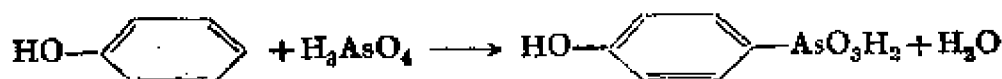
(乙) 有机砷剂的合成:

制取有机砷剂, 是最主要亦即最困难的一步骤, 即如何可将砷酸加于苯核上而成“苯砷酸”。目前采用者多为 Béchamp 氏反应及 Bart 氏反应。

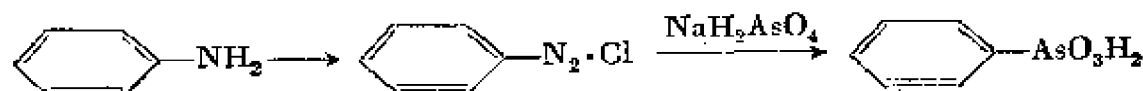
Béchamp 氏反应, 即将砷酸与含有苯核的化合物, 直接加热而成“苯胂酸”。依此反应, 则砷酸与“苯胺”化合成“对氨基苯胂酸”



砷酸与“苯酚”作用, 则得“对羟基苯胂酸”:



Bart 氏反应, 即将苯核上之氨基, 经“重氮作用”再与砷酸钠结合而得“苯胂酸”。如“苯胺”经此反应, 即得“苯胂酸”



有机砷剂的制备, 均须经过此二反应之一, 而后者应用更为广

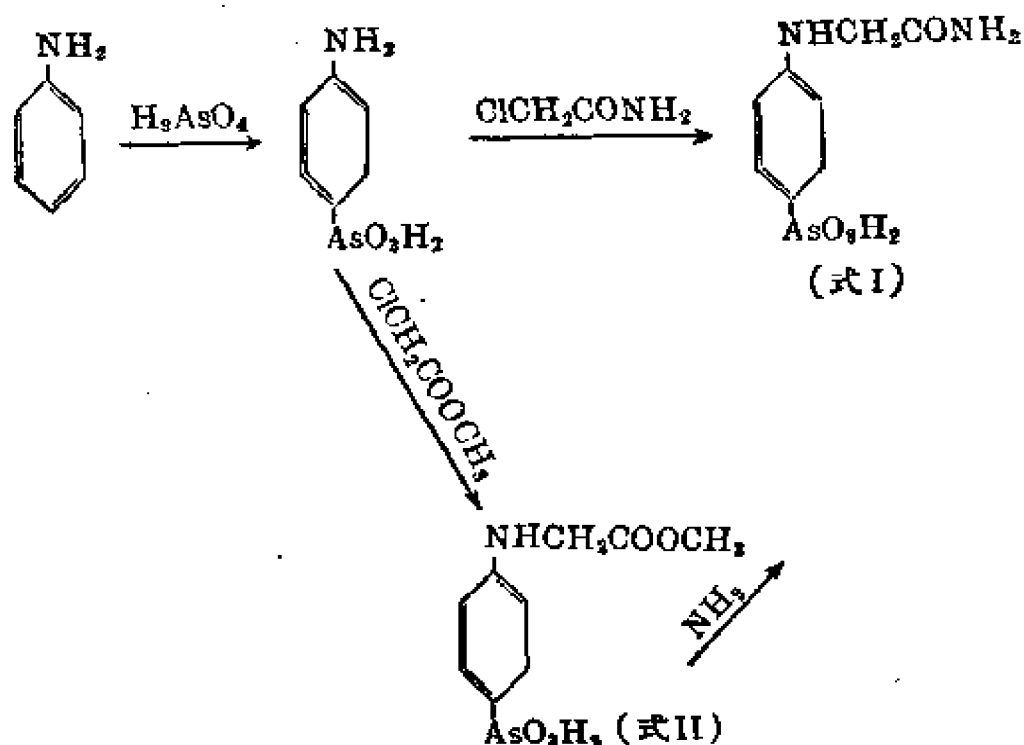
泛。

1. “阿託息”及“錐虫肿胺”的合成

“阿託息”为“对氨基苯肿酸”的鈉鹽。可应用 Béchamp 氏反应, 將砷酸与过量的苯胺加热制成。再与氫氧化鈉或碳酸鈉作用而成鈉鹽。关于本品制法的文献很多,⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ 但或以反应温度太高, 或以苯胺用量太多, 所得产物常为深色, 更有一部分成焦煤狀物, 不太滿意。Lewis 及 Cheetham⁽⁴⁾ 曾用二份重苯胺及一份重砷酸在 $155-160^{\circ}\text{C}$ 加热 $4\frac{1}{2}$ 小时, 所得产物, 經精制后, 成白色結晶。

“錐虫肿胺”为“对(N-苯甘氨酸酰氨基)苯肿酸”(式 I) 的鈉鹽。

其肿酸可从“对氨基苯肿酸”与“氯化乙酰胺”作用而得;⁽⁵⁾⁽⁶⁾ 或先与“氯化乙酸甲酯”化合成“N-苯甘氨酸甲酯对肿酸”(式 II), 再經“氨”作用而成⁽⁵⁾。



本品在 280°C 变黑分解而不熔化, 可在水中重行結晶, 不溶于甲醇、丙酮及氯仿而易溶于热醋酸中。

2. “醋氨肿”、“偶砷类制剂”、“氧苯肿”的合成

此等药物的合成, 均以“3-硝基-4-羟基苯肿酸”为始。將其还原成“3-硝基-4-羟基苯肿酸”。其乙酰化物即为“醋氨肿”。將其氨基化合物用碘化鉀 (KI) 及二氧化硫 (SO_2) 还原, 得“氧苯

茲为便于明了,先將各种反应列表如下,而后再行分节討論:



(1) “3-硝基-4-羟基苯胂酸”的制取:

本品制法甚多,茲擇其重要者介紹于后:

第一法 从“对氯苯胺”經 Bart 氏反应,成“对氯苯胂酸”;与硝酸作用成“4-氯-3-硝基苯胂酸”;与氢氧化鈉加热,將 Cl 变为 OH 基即成。⁽⁷⁾

第二法 將“对羟基苯胂酸”用濃硫酸濃硝酸在低温度时进行“硝化”作用,傾入冰水中即成。⁽⁸⁾

“对羟基苯胂酸”可应用 Béchamp 氏反应,將“苯酚”直接作用制取;^{(9) (10)} 或从“对羟基苯胺”用 Bart 氏反应而得;⁽¹¹⁾ 更可从“阿託息”經“重氮”作用,再行加热 (70°C) 而得。^{(11) (12)}

第三法 先从“二甲基苯胺”,經 Béchamp 氏反应制成“二甲氨基苯胂酸”再經“硝化”后,与濃氫氧化鉀溶液加热制成。⁽¹¹⁾

第四法 亦可先制成“3-硝基-4-羟基苯胺”,再經 Bart 氏反应而成。⁽¹¹⁾

“3-硝基-4-羟基苯胂酸”为淡黄色粉末。稍溶于热水,易溶于乙醇、丙酮及冰醋酸中。

(2) “3-氨基-4-羟基苯胂酸”的制取:

Ehrlich 及 Bertheim 等首用“鈉汞齐”为还原剂,同时更試用“低亞硫酸鈉”还原,情形均好。⁽¹³⁾

Jacobs 及 Heidelberger 曾將“3-硝基”化合物溶于鹼液中,而后用硫酸亞鉄还原。据云得量甚佳。⁽¹⁴⁾

Raiziss^{(15) (16)} 及 Christiansen⁽¹⁷⁾ 等均主在氯化鎂及氫氧化鈉溶液中,用“低亞硫酸鈉”还原。

BIOS⁽⁷⁾ 則將硝基化合物溶于氫氧化鈉液中,而用鉄屑还原。

本品为白色結晶,易溶于鹽酸、氫氧化鈉及氫氧化鋁中而不溶于醋酸及普通有机溶液中。

(3) “醋氨胂”的制取:

本品化学名为“3-乙酰氨基-4-羟基苯胂酸”。可將上节制得之“3-氨基-4-羟基苯胂酸”与醋酸酐作用而得。⁽¹⁵⁾

本品为白色粉末,难溶于水及乙醇,易溶于鹼液,如 NaOH、Na₂CO₃ 及 NH₄OH 等。

(4) “**氧苯胂**”及“**氯苯胂**”的制取:

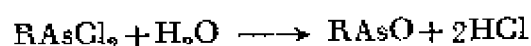
“**氧苯胂**”学名为“3-氨基-4-羟基氧化苯胂”鹽酸鹽。

“**氯苯胂**”学名为“3-氨基-4-羟基-二氯化苯胂”鹽酸鹽。

Ehrlich 及 Bertheim⁽¹³⁾ 將“3-氨基-4-羟基苯胂酸”溶于鹽酸中,加碘化鉀 (KI) 通入SO₂ 使其饱和,再加氨使成鹼性。並用鹽析法使产物沉淀析出。再將此粗制品溶于無水乙醇中,過濾除去不溶物,加入無水乙醚及計算量乙醇鹽酸即得白色粉末“**氧苯胂**”鹽酸鹽。如通入过量氯化氫 (HCl),即將“**氧苯胂**”之一AsO 基变为—AsCl₂ 基而析出“**氯苯胂**”之鹽酸鹽。

商品“**氧苯胂**”常包裝于充氮的干燥安瓿中。安瓿中常含适量之碳酸鈉,以中和其酸性;及适量蔗糖,以使其溶液之滲压与血液相等。本品之游离鹼呈中性,能溶于水,極易溶于甲醇及乙醇,亦易溶于鹼性液(如 NaOH 及 Na₂CO₃)及酸液中。

“**氯苯胂**”溶于水,即分解而成“**氧苯胂**”,其反应如下:



故其商品中常加入适量檸檬酸鈉,以中和其溶液之强酸性。

(5) “**偶胂类葯物**”的制取:

“**胂凡納明**”类葯物均非純粹化合物,精制較难,常因微量不潔物存在而毒性增加甚大,化学檢定仅能測其砷之含量。砷含量之合乎标准並不說明此种制剂即可应用。关于毒性及疗效必須經過生物檢定。

此类制剂,性均不稳定,故在制取过程中,如反应及過濾等步驟均需在“惰性气体”中进行,产品干燥更需在真空中。

(a) “**胂凡納明**”的制取:

本品化学名为“3,3'-二氨基-4,4'-二羟基偶胂苯”双鹽酸鹽 (3,3'-diamino-4,4'-dihydroxyarsenobenzene dihydrochloride) 其制法有三:

第一法 从“3-硝基-4-羟基苯胂酸”直接还原而成:

Ehrlich⁽¹³⁾ 及 Kober⁽¹⁸⁾ 等称可將硝基化合物溶于氫氧化鈉中,加氯化鎂用“低亞硫酸鈉”直接还原,得量約为 82%。將此产物溶于甲醇,与甲醇鹽酸 併合后,傾入乙醚中即得其双鹽酸鹽。

Hexyl⁽¹⁹⁾ 对于本法,更有詳細报告。

惟据 Christiansen⁽¹⁷⁾ 宣称,用本法制得的“肺凡納明”,每因操作过程稍異,其毒性常不一致。动物对本品的忍受量有时合乎标准,每 kg 动物体重可忍受本品 130—140mg。有时所得产品毒性大增,忍受量仅为 50—60mg/kg 动物体重。因为在此直接还原作用,包含反应步骤較繁,不潔物存在机会較多,精制不易,毒性易增。

第二法 从“3-氨基-4-羟基苯胂酸”还原制取:

Christiansen⁽¹⁷⁾ ⁽²⁰⁾ 主將硝基化合物先行还原成氨基化合物,而后在鹽酸溶液中,用 50% “卑磷酸” [$\text{H}(\text{H}_2\text{PO}_2)$] 还原而成。用本法制得的产物較为純粹。

BIOS⁽⁷⁾ 則主用“低亞硫酸鈉”为还原剂。

第三法 从“氧苯胂”还原制取:

Christiansen⁽²¹⁾ 試將“3-氨基-4-羟基苯胂酸”先用碘化鉀及二氧化硫还原得“碘苯胂” [$\text{HO}(\text{H}_2\text{N})\text{C}_6\text{H}_3\text{AsI}_2$],再用“卑磷酸”还原,据云得量佳而純度亦好。惟过量二氧化硫之去除,須予注意。必需用通气法而不可加热沸騰,因“碘苯胂”在酸液中遇热,甚易分解。又試將“氧苯胂”直接用卑磷酸还原,情形亦好。

Ehrlich⁽¹⁸⁾ 更曾用鈉汞齐將“氧苯胂”还原而得“肺凡納明”。

“肺凡納明”为無晶形,淡黄色粉末,为双鹽酸鹽,故具强酸性,性不稳定,能溶于水、乙醇及甲醇中,其游离鹼不溶于水。

(b) “新肺凡納明”的制取:

本品主成分为“3, 3'-二氨基-4, 4'-二羟基偶砷苯-N-次甲基次磺酸鈉”(sodium 3, 3'-diamino-4, 4'-dihydroxyarsenobenzene-N-methylenesulfoxylate)。

Heyl⁽¹⁹⁾ 及 BIOS⁽⁷⁾ 均載將“肺凡納明”溶于甲醇中加入“甲醛合亞硫酸氫鈉”溶液,即有沉淀析出,溶于計算量碳酸鈉溶液,將此溶液注入乙醇及乙醚的混合液中即成。

本品为黄色易溶粉末,水溶液呈中性,性頗不稳,容易分解。

(c) “銀肺凡納明”的制取:⁽⁷⁾ ⁽²²⁾

本品化学結構尚未确定。系由“肺凡納明”与硝酸銀在水溶

液中作用而成。本品为深棕色粉，易溶于水，水溶液略呈鹼性，含 19% 三价砷及 12—14% 銀。

(d) “**硫肺凡納明**”的制取：^{(7) (23)}

本品化学名为“3, 3'-二氨基-4, 4'-二羟基偶砷苯-N-双次甲基磺酸鈉”(disodium 3, 3'-diamino-4, 4'-dihydroxyarsenobenzene-N-dimethylenè sulfonate)。

系由“**肺凡納明**”与甲醛及亞硫酸氫鈉在稀甲醇中作用制取。为淺黄色粉末，水溶度甚大，微呈酸性，性較穩定，含 19% 之三价砷。

(e) “**秘硫肺凡納明**”的制取：⁽²⁴⁾

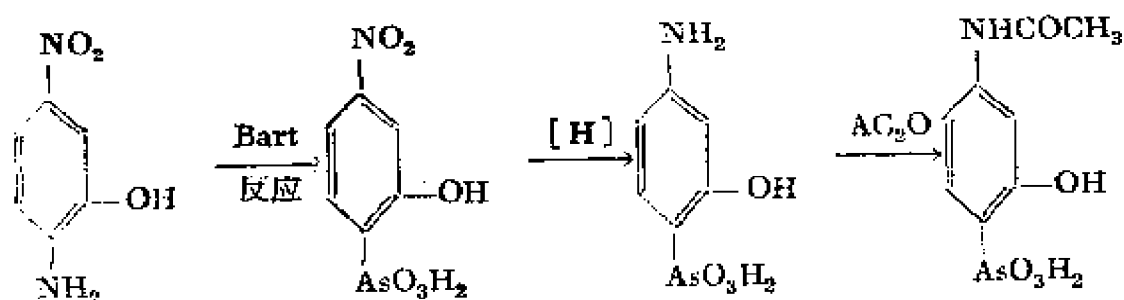
1925 年 Raiziss 因欲兼取銀砷二剂之效，而制取本品。本品系由“**硫肺凡納明**”与“**酒石酸鉍鉀**”作用而成，其結構尚未十分明了，大概如前式。

本品为棕黄色粉末，易溶于水而性尚穩定。

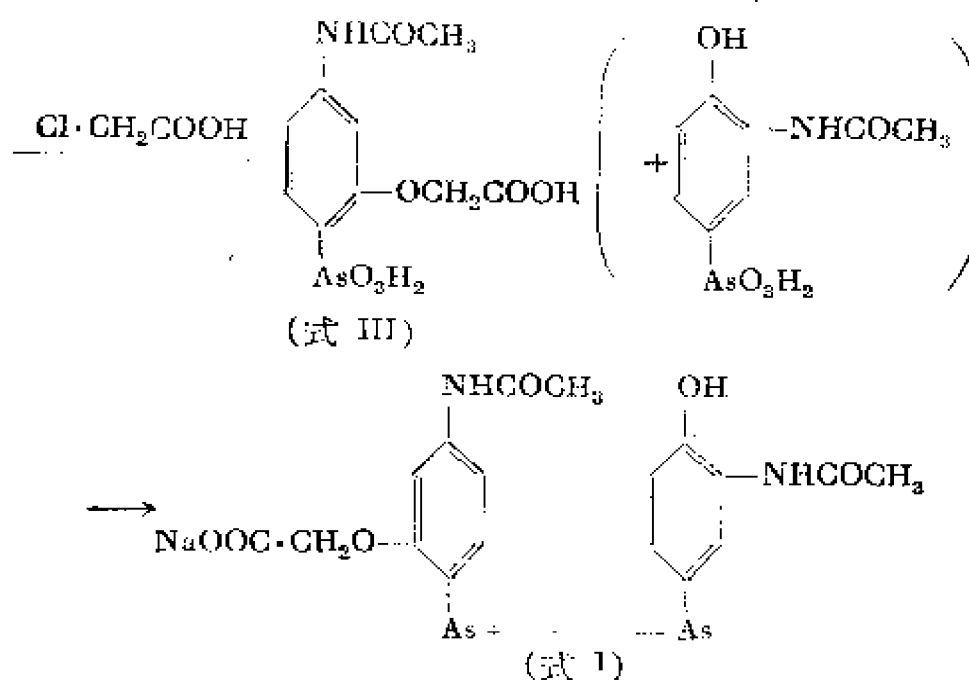
(f) “**易溶肺凡納明**”的制取：⁽⁷⁾

本品化学名为“3, 4'-二乙酰氨基-4-羟基偶砷苯-2'-羟基乙酸”之鈉鹽 (sodium salt of 3, 4'-diacetamino-4-hydroxyarsenobenzene-2'-glycollic acid) (式 I)。

可从“2-羟基-4-硝基苯胺”(式 II) 經 Bart 氏反应得“2-羟基-4-硝基-苯砷酸”；还原得胺基化合物；与醋酸酐作用成乙酰胺化合物；再經与“氯乙酸”而得“2-羟基乙酸-4-乙酰氨基苯砷酸”(式 III)；再在醋酸液中与“醋氨肺”(3-乙酰氨基-4-羟基苯砷酸) 同經碘化鉀及卑磷酸作用而得。



(式 II)



参 考 文 献

- (1) Fichter and Elkind, Ber. 49, 239 (1916).
- (2) Kober, J. A. C. S. 41, 451 (1919).
- (3) Cheetham and Schmidt, J. A. C. S. 42, 828 (1920).
- (4) Lewis and Cheetham, Org. Syn. Coll. Vol. I. p. 63.
- (5) Jacobs and Heidelberger, J. A. C. S. 41, 1587 (1919); Org. Syn. Coll. Vol. 1. p. 488.
- (6) Raiziss and Clemences, J. A. C. S. 52, 2019 (1930).
- (7) BIOS, The Manuf. of Pharmaceuticals and fine Chemicals in the U. S. and French Zones of Germany.
- (8) Benda and Bertheim, Ber. 44, 3445 (1911).
- (9) Jacobs and Heidelberger, J. A. C. S. 41, 1440 (1919).
- (10) Christiansen and Norton, J. A. C. S. 45, 2188 (1923).
- (11) Morgan, Org. Compounds of Arsenic and Antimony, p. 197—205.
- (12) Bertheim, Ber. 41, 1854 (1908).
- (13) Ehrlich and Bertheim, Ber. 45, 757—761 (1912).
- (14) Jacobs and Heidelberger, J. A. C. S. 40, 1580 (1918).
- (15) Raiziss and Gavron, J. A. C. S. 43, 382 (1921).
- (16) Raiziss and Alvoon, J. A. C. S. 43, 589 (1921).
- (17) Christiansen, J. A. C. S. 43, 2202 (1921).
- (18) Kober, J. A. C. S. 41, 442 (1919).
- (19) Heyl and Miller, J. A. Ph. A. 11, 332 (1922).
- (20) Christiansen, J. A. C. S. 42, 2402 (1920).
- (21) Christiansen, J. A. C. S. 43, 370 (1921).
- (22) Kolle, Deut. Med. Wochschr. 46, 33—37 (1920).
- (23) Voegtlin and Johnson, J. A. C. S. 44, 2573 (1922).
- (24) Raiziss, U. S. Pat. 1, 605, 691 Nov. 2, (1926).

第九章 黑热病的化学治疗药物

第一节 治疗药物的發展概况⁽¹⁾⁽²⁾

黑热病亦为我国重要地方傳染病之一。国内流行区域为黃河流域及苏北地区。

黑热病的病原为原虫“立什曼氏体”(Leishmania donovain), 由中华白蛉(Phlebotomus Chinensis)傳染。犬黑热病可能为人类黑热病的主要根源。感染后, 發热脾腫, 皮膚漸变暗黑色, 故称“黑热病”(Kala-azar)。按印度語, Kala-azar 即發热与变黑之意。至晚期, 脾臟更腫大, 腹部突出, 即俗称痞塊, 死亡率甚高。

最初多用吐酒石治疗黑热病, 虽具相当疗效, 但治程長, 必須靜脈注射, 易生副作用, 均为其缺点。至1916年, Caronia 应用五价銻剂“乙酰腓胺”(Stibenyl) 治疗黑热病, 毒性低, 可以肌肉注射, 但仍不够滿意。1922年, 印人 Brahmachari 应用“脲腓胺”(urea stibamine), 治愈率达95%, 奏效亦速, 但其非为單一純粹化合物, 每次制品的銻含量, 常不一致, 毒性較难控制。1927年, Napier 發明“新斯銻波霜”(Neostibosan), 用量安全, 治愈率亦高。但其溶液性不稳定, 必須在临用时配制, 比較麻煩。1937年, Kiruth 及 Schmidt 应用“葡萄糖酸銻鈉”(Sodium Stibogluconate, 或称 Solustibosan), 为葡萄糖酸与銻之化合物。溶液稳定, 制造簡易应用方便, 局部刺激性小, 可以皮下或肌內注射。1942年鍾氏等⁽³⁾报告“甘露醇銻鈉”(Sodium antimony mannitol) 对黑热病有更大疗效而毒性更低。該药在国内亦有生产, 但未經大量試用, 临床疗效, 尚难确定。1945年, “葡萄糖酸銻鈉”在国内开始应用, 疗效甚感滿意。解放后, 在政府领导下“葡萄糖酸銻鈉”大量生产供应, 推广应用。据孙志戎报告⁽⁴⁾510病例, 疗效均好。治愈率达99%。另据何观清⁽⁵⁾及山东省黑热病防治所⁽⁶⁾报告, “葡萄糖酸銻鈉”确为治疗黑热病最滿意的药物。对于抗銻性的黑热病例, 可用芳香基双脒类 (aromatic diarnidines), 治愈率亦高。⁽⁶⁾⁽⁷⁾ 解放以来, 为

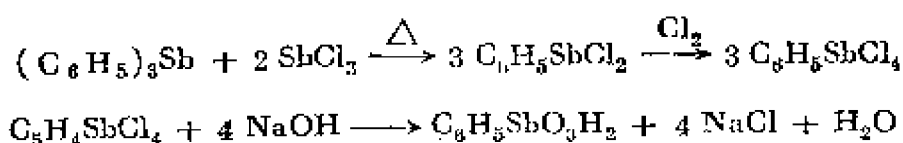
了消灭黑热病的流行,我国政府曾发动多方面专家协心合作,展开积极防治运动。一方面进行消灭白蛉及患黑热病的病狗;另方面大量生产“葡萄糖酸锑钠”进行治疗。短短数年,黑热病的流行,已能控制。我们深信,在短期内必能彻底将其扑灭。

第二节 重要药物的化学及其合成

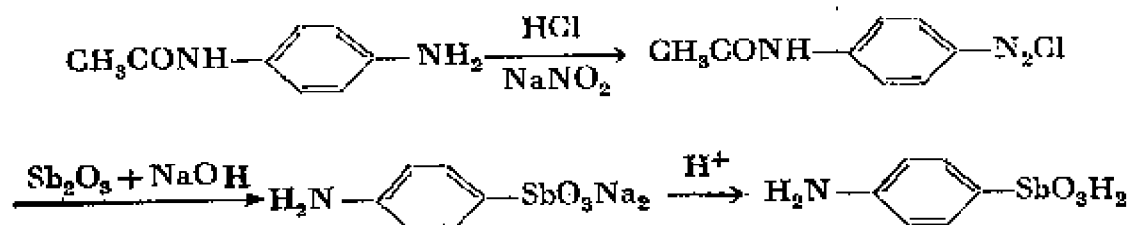
1. “对氨基苯胂酸”衍生物的制法

有机锑剂的制法与胂剂稍有不同,如“对氨基苯胂酸”固可经 Bechamp 氏反应由砷酸与苯胺加热而成(详见“梅毒之化学治疗药物”章),而其类似的锑剂则不然。

“苯胂酸”最早为 Hasenbaumer⁽⁸⁾ 所制取,系将“三苯胂”(triphenyl stibine)与“三氯化锑”在密闭器中加热(240°C)成“二氯苯胂”(phenyl antimony dichloride);通入氯气成“四氯化物”;再与鹼液加热而成。其反应如下:



用此法制得的产品,甚不纯粹,难于精制,因其副产物甚为复杂。1911年,德国专利⁽⁹⁾发表“重氮合成法”,此后锑剂的研究,乃得顺利发展。所谓“重氮合成法”者,系将芳香族之氨基进行重氮作用;将所得之重氮化物与过量氧化锑(Sb_2O_3)在氢氧化钠液中作用,待氮气逸尽,过滤,将滤液加酸使成酸性,即得所需的胂剂。⁽¹⁰⁾如此则“对氨基苯胂酸”可从“对乙酰氨基苯胺”经下列步骤而成:

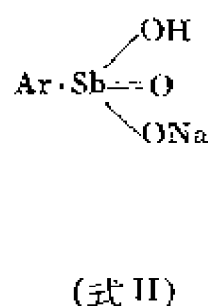
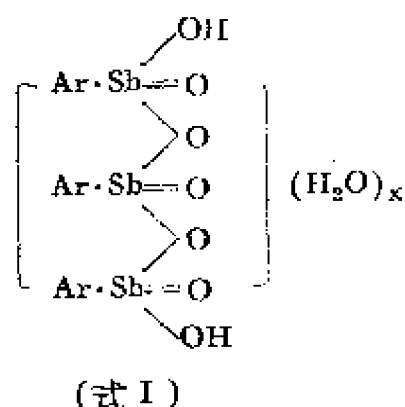


此项反应,固与 Bart 氏反应相仿,惟所得产品为非晶体,精制亦难。因此,1912年 P. May⁽¹¹⁾设法改良,先由重氮化物与三氯化锑作用,成“重氮氯化锑”($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} \cdot \text{SbCl}_3$)结晶,与母液分离,

而后加于鹼液中,情形較好。1946 年 Doak 及 Steinmar⁽¹²⁾ 利用 Scheller 氏反应,制取各种苯腈酸。其法系將氮溶入醇中,加入硫酸及三氯化銻,俟溶解后,加入“亞硝酸鈉”进行重氮作用(如先行重氮作用,后再加入三氯化銻,情形亦同)。攪拌后加入溴化亞銅(CuBr),微热至 60°C 俟氮全部逸出,通入蒸气以去除醇,即得粗制的苯腈酸。

此种粗制品中,常含有少量“三氧化銻”不易除尽,Doak 等更將此粗制品与吡啶及濃鹽酸混合液作用成 pyridiniumarylchloroantimonate 結晶。將此結晶溶于碳酸鈉液中脫色過濾后,再行酸化,即得“腈酸”。如將“吡啶化物”結晶,先經“甲醇”与鹽酸之混合液(1:1)重結晶后,再照同法处理,則所得的“腈酸”为純品。

芳香族腈剂的構造,亦多未确定,据 Schmidt⁽¹⁰⁾⁽¹³⁾ 宣称如在固体状态时,常为三疊合体(trimer)(式 I);溶于鹼液中,則为正腈酸式之鈉鹽(式 II)。

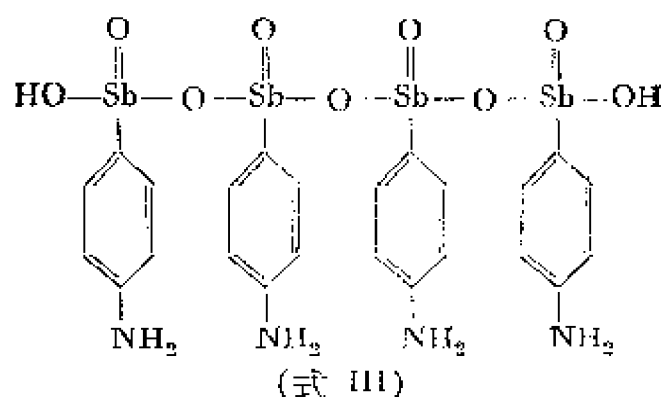


其后 Fargher⁽¹⁴⁾ 贊助此說。MaCallum⁽¹⁵⁾ 主用(式 II)。

Doak⁽¹³⁾ 等經多数实验之証明,認為在固体状态下,其芳香族腈剂常为分子量甚大之疊合体如 $(\text{ArSbO}_3\text{H}_2)_x$ 或 $(\text{ArSbO}_3\text{H}_2 \cdot \text{H}_2\text{O})_x$ 。此 x 並不一定,芳香族腈剂的为非晶体,熔点常不一致,或由于此故。在鹼液中,則成單純含水式如 $[\text{ArSb}(\text{OH})_5]$ 。此或由下列反应而成。

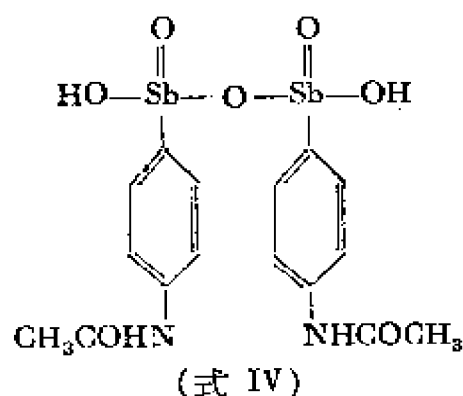


“对氨基苯腈酸”的結構式,常为“四疊合体”(tetramer)如式 III:⁽¹⁷⁾

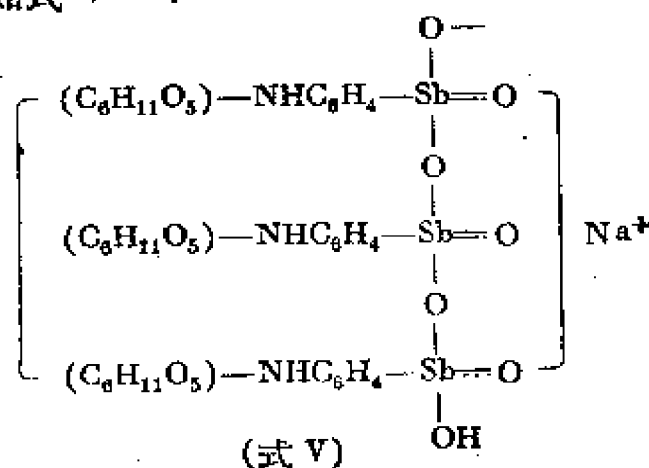


“**胂胺**” (stibamine) 即系“对氨基苯胂酸”的鈉鹽, 于 1911 年为 Schmidt (10) (18) 制成。

“**乙酰胂胂**” (stibenyl) 即为“胂胺”的乙酰化物。加入乙酰基在使其毒性減低, 性較稳定。此为最先应用于黑热病治疗的五价鈹剂。“对乙酰氨基苯胂酸”的結構式, 則常为双疊合体 (dimer) 如式 IV (19):



“**胂胺配醣体**” (stibamine glucoside) 亦名 neostam。系由“对氨基苯胂酸”与葡萄糖在稀鹼液中作用, 而后于無水乙醇中沉淀析出。加入葡萄糖基, 亦在增其稳定性。其結構式亦未十分确定, 或为“三疊合体”如式 V (20):



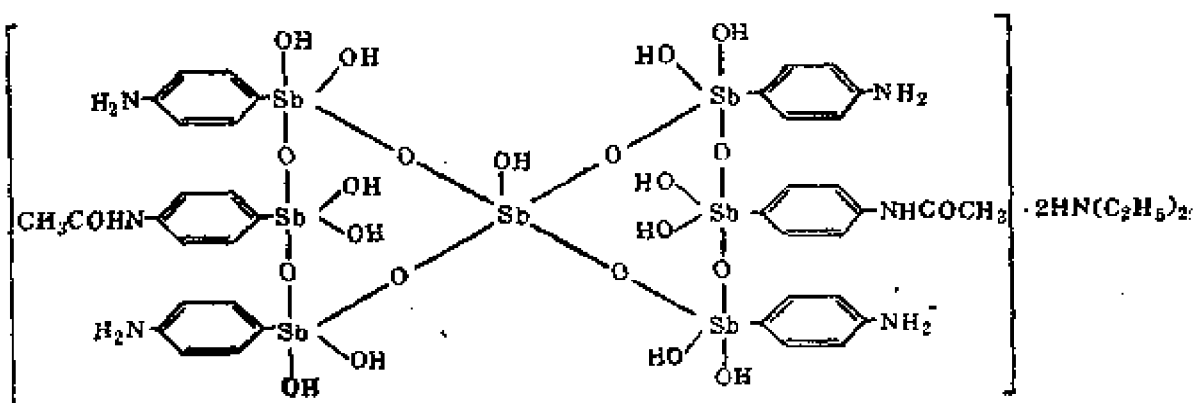
本品为無味奶油色粉末, 易溶于水, 其 6% 水溶液之 pH 为 8.5—9.0。

“脲腈胺” (urea stibamine), 为“对氨基苯腈酸”与脲作用所得的产物。首为 Niyogi⁽²¹⁾ 所合成。当初認系“4-碳酸氨基苯腈酸銨” $[H_2NCONHC_6H_4SbO_3H(NH_4)]$ 。后經 Gray, Trevam⁽²²⁾ 等証明“脲腈胺”者, 实为一复合物, 内中除有“脲腈胺”外, 更含“对称二苯碳酸氨基-4, 4'-腈酸” $[(H_2O_3SbC_6H_4NH-)_2CO]$ 。此固亦可从“腈胺”与“光气” $(COCl_2)$ 作用而成。其后, Datta 等由純“对氨基苯腈酸”及少量“乙酰氨基苯腈酸”与过量脲作用可得高純度的“脲腈胺”⁽²³⁾。

“斯銻波霜” (stibosan), 为“3-氯-4-乙酰氨基苯腈酸”, 即“乙酰胺腈”苯圖上为一氯基所替代。此亦可依普通方法, 从“3-氯-4-乙酰氨基苯腈酸”經“重氮反应”而成⁽²⁴⁾。

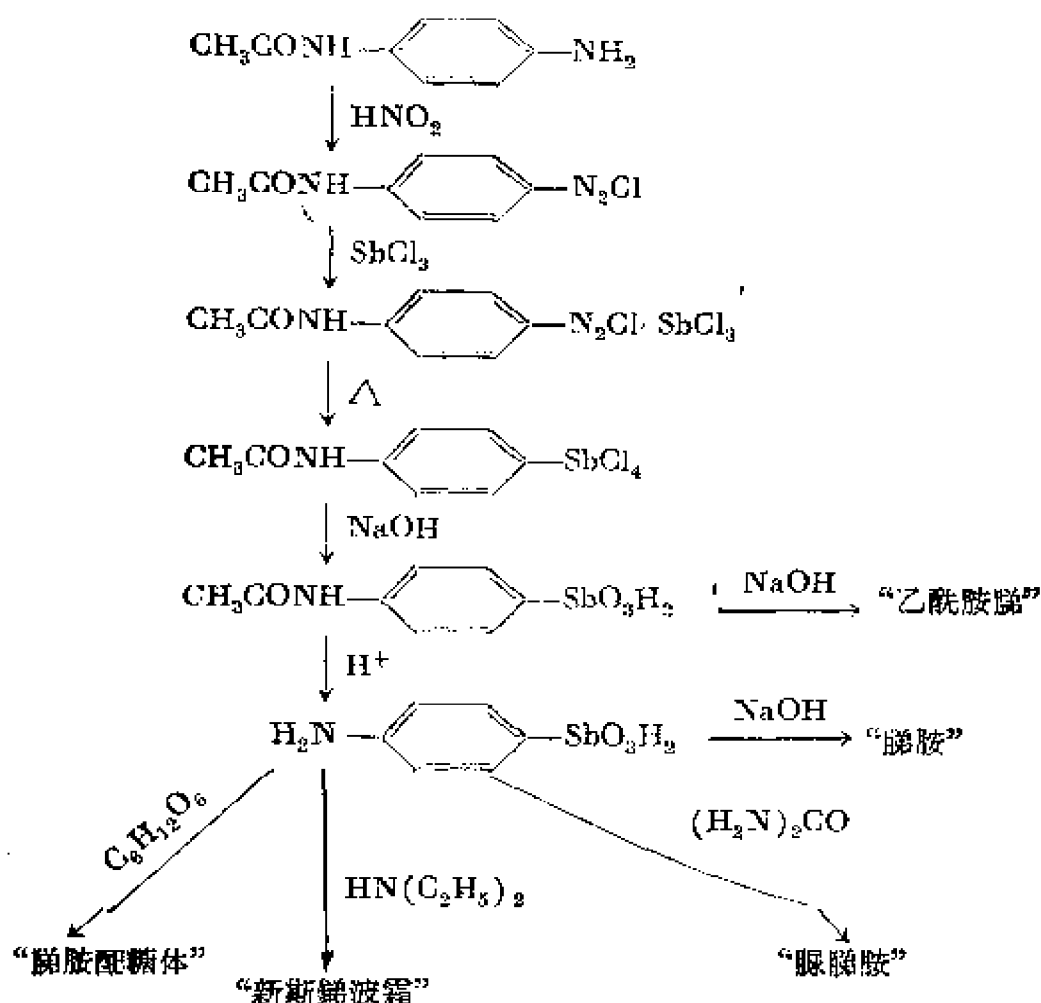
“新斯銻波霜” (neostibosan), 本品实亦为一复合体, 为“对氨基苯腈酸”、“对乙酰氨基苯腈酸”、“銻酸”及“二乙胺”四者之混合物⁽²⁵⁾。其四者分子之比例, 約为1:2:1:3。系將“对氨基苯腈酸”等与“二乙胺”二者在水溶液中作用而后用丙酮, 使其沉淀。为淡黄色粉末, 易溶于水、稀酸及稀鹼中⁽⁺⁾ ⁽²⁶⁾。

又据 Haus Schmidt 之記載, 其結構式如下⁽²⁷⁾: (式 VI)



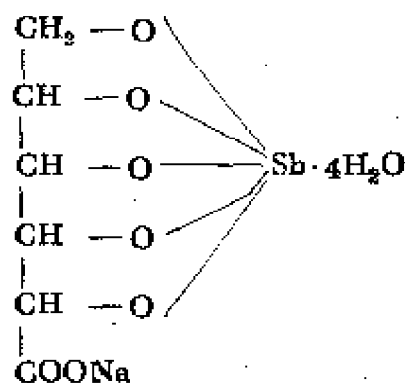
(式 VI)

上述数种“对氨基苯腈酸”衍生物的制法, 可用下列簡式示之:

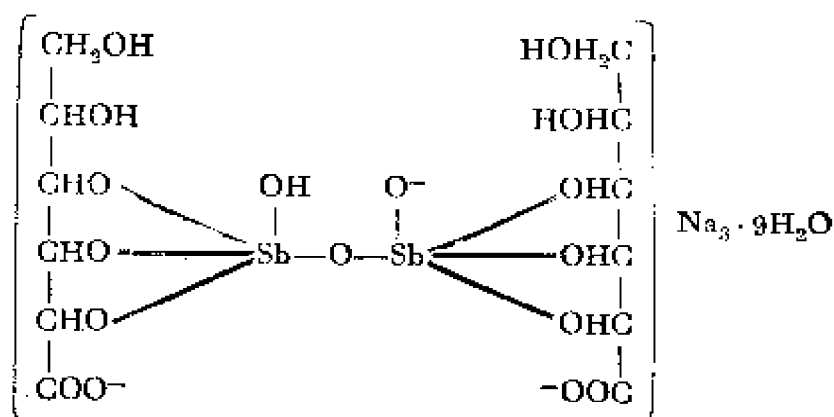


2. “葡萄糖酸锑钠”的制法

由于“新斯脒波霜”性不稳定，Schmidt 乃制成此药。此系一种五价锑剂的葡萄糖酸盐。其制法可先由葡萄糖酸与三氯化锑作用，而后用“过氧化氢”氧化而得；^{(28) (29) (29a)} 或直接由葡萄糖酸与锑酸作用而成^{(30-33) (35)}。本品结构式，据 Datta ⁽³¹⁾ 等称如(式 I)，其结晶水不易移除。惟据 Schmidt 记载⁽²⁷⁾ 则如(式 II)：



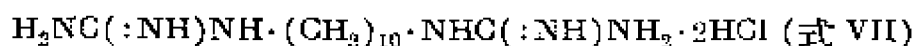
(式 I)



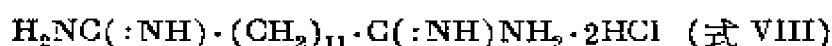
(式 II)

3. 双胍剂的合成⁽³⁴⁾

1937年, Lourie 及 Yorke 等首先发现“双胍化物”(diguanidine) 对于鼠类中之锥虫有杀灭作用, 其中以“synthalin”的疗效最高。此系“十次甲基二胍盐酸盐”, 其结构式如下(式 VII):



其后, Yorke 等即循此途径, 继续研究, 发现“对称-二胍烷族”(S-diamidino alkanes) 的疗效更佳; 其中尤以“1:11-二胍十一烷盐酸盐”的疗效最高, 其结构式如下(式 VIII):



Yorke 等更试在芳香族双胍剂中作广泛研究, 以期能对“立什曼氏体”有杀灭之效, 而有助于黑热病治疗。经多年研究, 试验数百种类化合物的结果, 得结论如下:

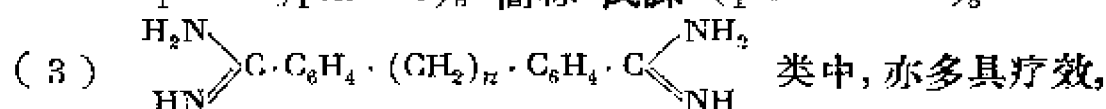
(1) $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \text{NH}_2 \\ \diagup \text{NH} \end{array} \end{array}$ 对黑热病的疗效最佳。此系“4, 4'-二胍芪”(4, 4'-diamidinostilbene), 简称“芪胍”(stibamidine)。

(2) $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_n \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \text{NH}_2 \\ \diagup \text{NH} \end{array} \end{array}$ 类中, 均有相当之疗效。其疗效依 n 之数目而递升, 至 $n = 5$ 时, 疗效最高, 以后则行下降, 其中以 $n = 3$ 及 5 时的化合物最为满意。

$n = 3$ 时, 其化合物即为“4, 4'-二胍基二苯氧基丙烷”(4, 4'-diamidinodiphenoxypropane)。简称“丙胍”(propamidine)。

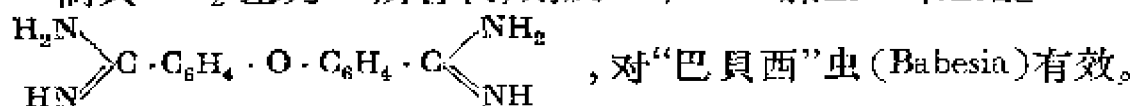
$n = 5$ 时, 其化合物为“4, 4'-二胍基二苯氧基戊烷”(4, 4'-

diamidino-diphenoxypentane)。简称“戊脒”(pentamidine)。

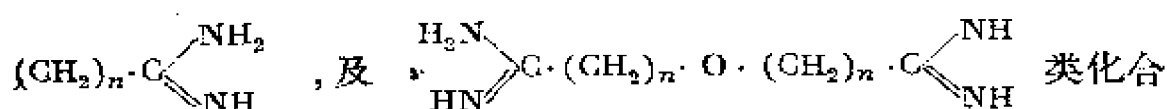
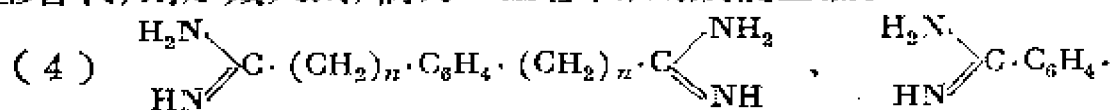


尤以 $n = 2$ 时之化合物为最佳。惟较之上述三剂,则均不如。

倘其 CH_2 基为 O 所替代,则成“4,4'-二脒基二苯基醚”



倘其 CH_2 基为 NH 基所替代,则疗效减低;倘为 CHOH 基或 CO 基替代,则疗效大减;倘为 S 基替代,则效能全无。



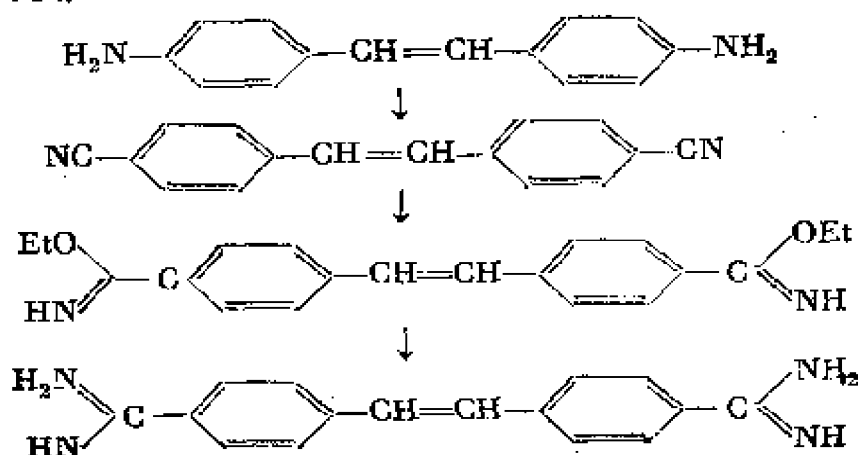
对黑热病均无效。

(5) 其中双脒基,均为必需者,倘在脒基上之 H 为他基替代,如成 $\text{CH}_3\text{NHC}(:\text{NH})-$, $\text{Et}_2\text{N} \cdot \text{C}(:\text{NH})-$, $\text{PhNH} \cdot \text{C}(:\text{NH})-$ 时,则疗效均减。

(6) 二脒基更需在4,4'-位置,如为3,4'-位置,则疗效稍差,如为3,3'-位置,则疗效大减。

“蔗脒”的合成: (34)

先从“4,4'-二氨基蔗”经 Sandmeyer 氏反应,与氰化铜作用成“二氰基蔗”。置此氰化物于无水乙醇中,在 $0^\circ - 5^\circ\text{C}$ 通入氯化氢气体(HCl)使之饱和,静置稍久,即得“亚胺醚”(imino-ether); 再与过量之乙醇氨作用,即得“蔗脒”,其反应如下:

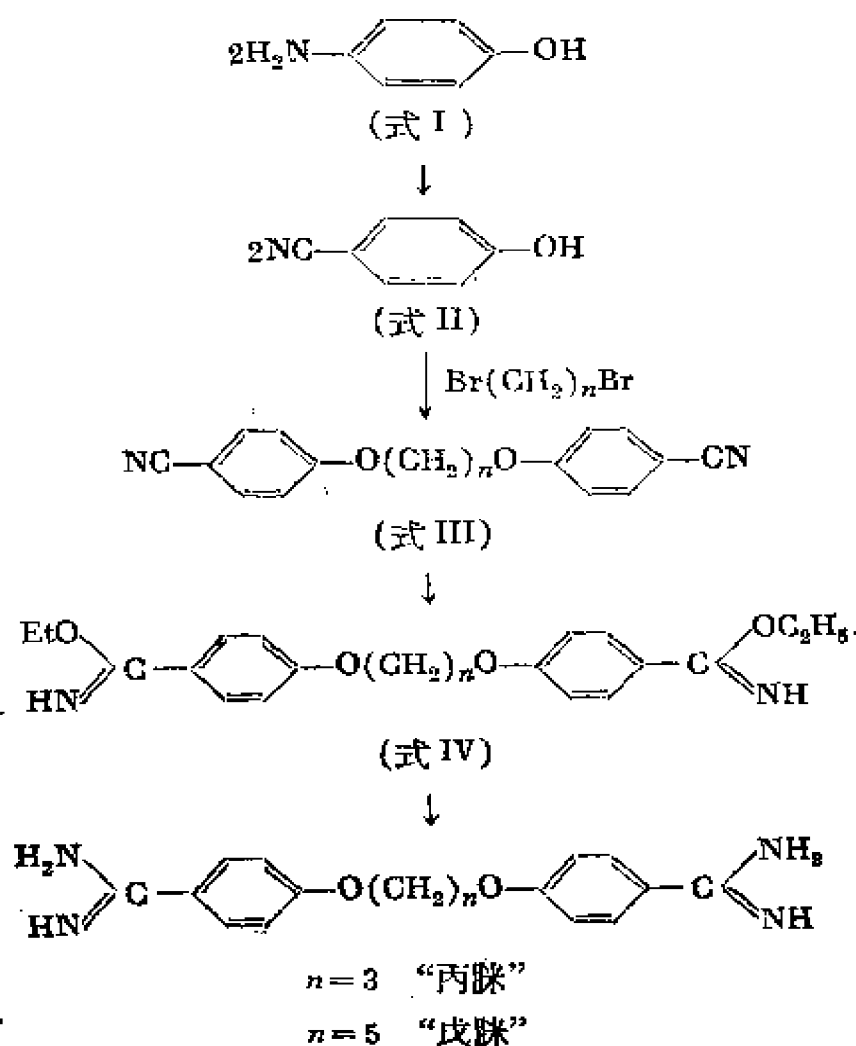


“丙脒”及“戊脒”的合成⁽⁸⁴⁾：

系从“对氨基苯酚”（式 I）为始，經 Sandmeyer 氏反应，与氰化銅在 $90^{\circ}\text{--}95^{\circ}\text{C}$ 作用，加食鹽使飽和，得“对羟苯甲腈”（式 II）；用乙醚提出精制，即得純品。沸点 $148^{\circ}\text{C}/1\text{mm}$ 。得量 65—70%。

將此“对羟苯甲腈”与“乙醇鈉”或氫氧化鈉乙醇液作用，得“4-氰基酚鈉”。再分別与“二溴丙烷”及“二溴戊烷”作用即得二氰化物（式 III）。“4, 4'-二氰 - α, γ 二苯氧基丙烷”，可在醋酸中重結晶，熔点 188°C ，得量 83%。“4, 4'-二氰 - α, ϵ -二苯氧基戊烷”（式 IV），可在乙醇中重結晶，熔点 $114^{\circ}\text{--}114.5^{\circ}\text{C}$ ，得量 78%。

將此“二氰化物”依上法与乙醇及 HCl 作用成“胍胺醚”（式 IV），再与过量之乙醇氨作用，即得“丙脒”与“戊脒”。其反应式如下：



参 考 文 献

- (1) 王兆俊, 黑热病 (1950 年, 华东医务生活社)。
- (2) 鍾惠瀾, 中华医学杂志 1954 年 6 月号第 413 页。
- (3) 鍾惠瀾, Chinese M. J. 61, 73—76 (1942)。
- (4) 孙志戎, 中华医学杂志 35, 217 (1949)。
- (5) 何堯清, 中华医学杂志 38 (2) 107—117 (1952)。
- (6) 李宗明, 林兆青, 中华医学杂志 37 (8) 623 (1951)。
- (7) 鍾惠瀾, 中华医学杂志 37 (8) 631—41 (1951)。
- (8) Hasenbaumen, Ber. 31, 2910 (1898)。
- (9) Ger. Pat., 254,421 (Aug. 3, 1911)。
- (10) Schmidt, Ann. 421, 174 (1920)。
- (11) May, J. C. S. 1037 (1912)。
- (12) Doak and Steinmar, J. A. C. S. 68, 1987 (1946)。
- (13) Schmidt, Ber. 55, 697 (1922)。
- (14) Fargher 及 Gray, J. Pharmacol. 18, 353 (1922)。
- (15) MaCallum, J. Soc. Chem. Ind. 42, 468 T (1923)。
- (16) Doak, J. A. C. S. 68, 1991 (1946)。
- (17) N. N. R. p. 158 (1950)。
- (18) Schmidt, Ann. 429, 1145 (1928)。
- (19) N. N. R. p. 158 (1950)。
- (20) N. N. R. p. 159 (1950)。
- (21) Niyogi, J. Indian Chem. Soc. 5, 753 (1928)。
- (22) Gray 及 Trevan, Proc. Roy. Soc. 108 B, 54 (1931)。
- (23) Datta 等, Science & Culture 11, 385 (1946) [C. A. 41, 107 (1947)]。
- (24) Niyogi, J. Indian Chem. Soc. 4, 96, 397 (1927)。
- (25) N. N. R. p. 158 (1950)。
- (26) Uhlenbuth, Deut. Med. Wochschr. 39, 393 (1918)。
- (27) Schmidt, Die Pharmazie 5, 1 (1950)。
- (28) Schmidt, G. P. 604,070, 573,130; Frdl. 19, 1265。
- (29) 棕屋, 药学习 2 卷 4 期 92 页 (1951 年)。
- (29a) 陶涵譯, 药学通报 1955 年 7 月号 328 页 [原文 Indian Journal of Pharmacy 15, 84—86 (1953)]。
- (30) Schmidt, G. P. 558,752; Frdl. 19, 1263。
- (31) Datta and Ghosh, Science and Culture, 11, 699 (1946) [C. A. 40, 5400 (1946)]。
- (32) Solomon, U. S. 2,473,735 (1949) [C. A. 43, 7500 (1949)]。
- (33) 雷兴翰, 中国药学会上海分会 1951 年学术报告。
- (34) Ashley 等, J. C. S. 103 (1942)。
- (35) 赵越耕, 药学通报 4 卷 9 期 389 页 (1956 年)。
- (36) 山东省黑热病防治所, 中华医学杂志 42 卷 8 期 (1956 年)。

第十章 血吸虫病的化学治疗药物

第一节 前言

血吸虫属蠕虫类,共有三种,分别以“埃及血吸虫”(Schistosoma hematobium),“曼氏血吸虫”(S. Mansoni)及“日本血吸虫”(S. Japonica)名之。前二者流行于南美埃及等地。在我国湖沼地区流行者多为日本血吸虫,三种血吸虫虽同属一类,但在治疗上,结果并不相同。埃及血吸虫病及曼氏血吸虫病较易控制,而对于日本血吸虫病,迄今尚无满意的药物。

日本血吸虫以钉螺为中间宿主。虫卵随大便排出人体后,遇水即破壳而出,称毛蚴。遇钉螺,进入软组织,经幼虫期成尾蚴。又从钉螺鑽出,在水中游泳。遇人体皮肤,脱去尾部,进入人体皮下组织的小静脉中,随动脉到身体各部。约五星期后,雌虫即在近小肠的小静脉内产卵,透过粘膜,排至小肠内,以后即随大便排出体外(1)。

人体初感染时,侵入处发红发痒,常发生荨麻疹 繼則发热下痢。如延迟不医,即变为慢性。以后肝硬变,脾肿大,腹水积生行动困难。

曼氏血吸虫的生活史与日本血吸虫相仿。埃及血吸虫成虫产卵,多在膀胱壁的静脉丛或骨盆的小静脉中,卵从小便排出体外。

血吸虫病治疗药物最初为“吐根鹼”,治愈率仅 15%,毒性太大,不久即遭摒弃。1915年 McDonagh 发表“吐酒石”(酒石酸銻鉀)的价值。至1918年, Christopherson 更訂出治程,以后即被广泛采用。“吐酒石”制取方便,价格低廉,为其优点,惟毒性大,复发率高,是其缺点,亦有应用其銻盐(酒石酸銻銲)者。1929—1930年开始应用“腓波芬”(Stibophen),毒性及刺激性减低,可以肌内注射,但疗效较差,复发率亦高。1936年,有“硫代苹果酸銻銲”(ant-hiomaline)的介绍。疗效与“腓波芬”相仿,亦可肌内注射,但未見广泛应用。1950年,曾有在埃及等地試用“葡萄糖酸銻III銲”,据称

靜脈注射時，療效尚佳，口服則無效^{(2) (2a)}。

由於銻劑不夠滿意，Schubert 曾收集化合物數百種，作對於感染曼氏血吸蟲動物實驗的比較療效，所得有效的藥物仍多為銻劑，數種亦能口服，尚未見臨床試用。

1946 年，Kikuth⁽⁴⁾ 報告“米拉西爾”（Miracil）類對血吸蟲病有效，而尤以“丁種米拉西爾”（Miracil D）療效最高。可以口服，為非銻劑藥物創一途徑，現已應用於臨床。“丁種米拉西爾”對於三種血吸蟲病的療效並不相同，對於埃及血吸蟲病的作用最為顯著，對於曼氏血吸蟲病稍差，對於日本血吸蟲病則完全無效。學者每多循此途徑，繼續努力，希望進一步找得更有效的藥物。最近“二氨基二苯氧烷類”（diaminodiphenoxyaalkanes）的發現，更寄以很大希望。

在我國，由於過去反動統治者不顧人民疾苦，日本血吸蟲病蔓延甚廣，流行地區遍及長江中下游及長江以南各省市，成為危害嚴重的地方病。解放以來，黨和政府非常關懷人民疾病。了解日本血吸蟲病的嚴重性後，即組織科學及醫療機構進行防治。一方面發動羣眾，推行預防措施；另一方面組織科學家，分工合作，找求治療新藥以期解決此一重大問題。

短短數年來，我國科學家對於防治血吸蟲病已有不少研究成果。如在殺滅血吸蟲中間宿主釘螺方面，已創造許多有效方法，如土埋法，水燙法，應用酸性砒酸鈣滅螺法以及應用 666 滅螺法。經在各地推廣使用後，已獲得良好效果。許多研究機關，經長期觀察，已能大致掌握釘螺生活規律，為今後展開大規模滅螺工作，創造條件。在管理糞便方面，經過系統研究，已發現人尿分解出來的氨可以殺滅蟲卵，此為防止血吸蟲病傳染主要方法之一。經過多年實驗研究，利用血吸蟲成蟲製成的抗原，作皮內反應試驗，可以測定有無血吸蟲感染，對今後調查工作有極大便利。在治療方面，除改進現有血吸蟲病治療藥物酒石酸銻鉀的應用方法，以降低復發率及死亡率外，更進行治療新藥的研究。中醫中藥防治血吸蟲病研究工作最近亦有成就。如中藥腹水草，半边蓮，蟲筍葫蘆，龍虎草及烏柏等對一部份晚期患者，均有顯著療效。

防治血吸虫病工作虽然艰巨,但在党和政府领导及大力支持下,發揮羣众集体力量,在短期内必能完成消灭血吸虫病的任务。

第二节 治疗药物的研究近况

治疗血吸虫病药物的研究,大别可分为(1)金属制剂,(2)“米拉西尔”类及(3)其他之类,分别介绍于后。

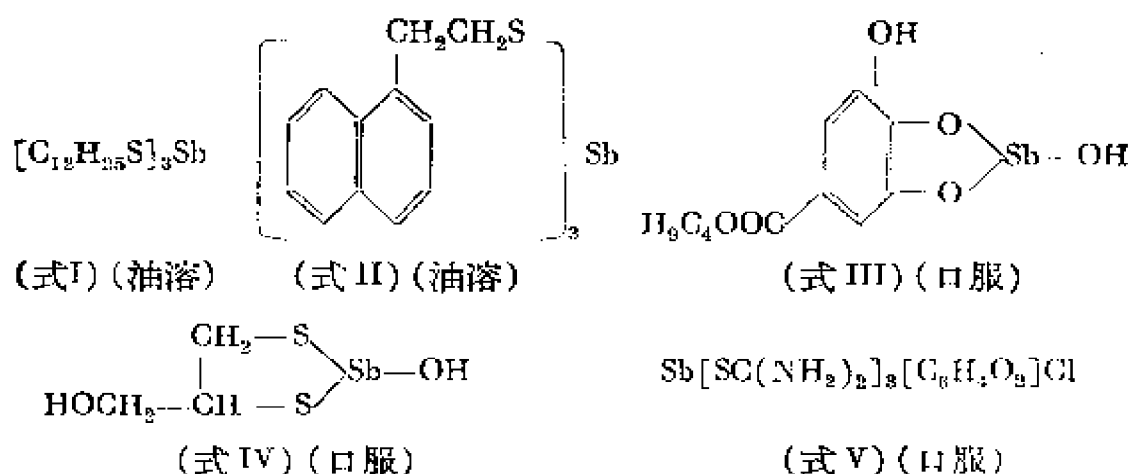
1. 金属制剂(甲)锑剂 国内学者首先將酒石酸锑钾改变为其他鹽类或酯类,希望能降低毒性,增加疗效。如張昌紹等⁽⁵⁸⁾曾試用“酒石酸锑奎宁”,“酒石酸锑黄连鹼”及“酒石酸锑普魯卡因”等,希望能用于肌内注射,結果刺激性大,不能适用。又經吳光等⁽⁵⁸⁾試驗結果,酒石酸锑鈣对感染日本血吸虫的小白鼠無效,酒石酸锑丁酯稍有作用。

也有制成醣酸的锑化合物以供試驗它們对于感染日本血吸虫的小白鼠的疗效。如毛守白等⁽⁵⁸⁾报告“葡萄糖酸锑^{III}鉍”⁽⁷⁹⁾、“葡萄糖酸锑^{III}鈣”、“葡萄糖酸锑^{III}鈉”、“葡萄糖酸锑^{III}鉀”、“葡萄糖酸锑^{III}胍”和“蔗糖酸锑^{III}鉀”七种化合物的作用。其中以“葡萄糖酸锑^{III}鉍”的疗效最为滿意。疗效大于“酒石酸锑^{III}鉀”。錢文華等⁽⁵⁹⁾也制取“葡萄糖酸锑^{III}鈉”、“甘露糖酸锑^{III}鈉”、“檸檬酸锑^{III}鈉”及“蔗糖酸锑^{III}鉀”等,亦均有相当作用。但刺激性大,不适用于肌内注射。

Schubert⁽³⁾曾自数百种化合物中,找寻对曼氏血吸虫病实验动物有疗效的药物。經反复試驗,証明下列数种化合物疗效最好。在高剂量下,能將动物体内血吸虫全部杀灭。此类化合物都为锑剂。一部份可以口服,其余为油溶性,可以肌内注射。

1. “十二硫醇锑”[Antimony tri-(*n*-dodecylmercaptide)](式I)
2. “萘乙硫醇锑”[Antimony tri-(naphthylethylmercaptide)](式II)^{(48) (49) (60)}
3. “沒食子酸锑丁酯”(Butyl antimong gallate)(式III)^{(50) (70)}
4. “二巯基丙醇锑”(2-Hydroxy-4-methylol-4,5-dihydro-1,3,2-dithiastibiole)(式IV)⁽⁴⁷⁾
5. “氯化硫脲兒茶酚锑”(Thiourea catechol antimony chlo-

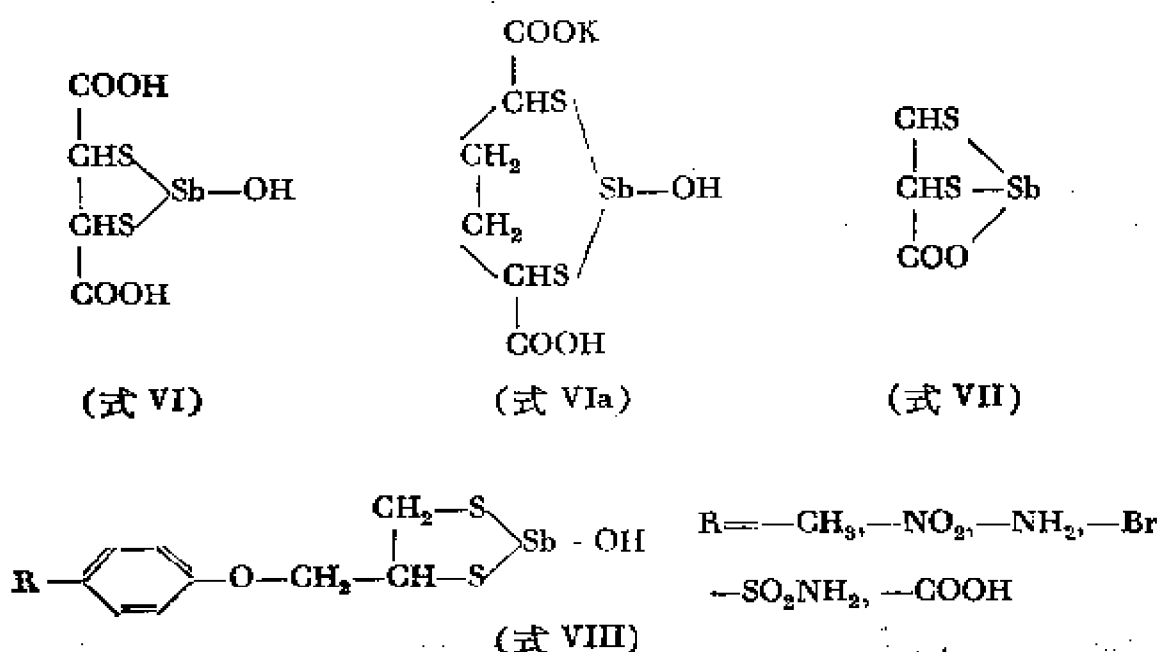
ride) (式V) (51) (52)



Kagan 及 Lee⁽⁵⁾ 自 Schubert 所認為最有效的藥物中，選擇三種，即“十二硫醇銻”，“沒食子酸銻丁酯”及“二巰基丙醇銻”。比較試驗此等藥物對曼氏血吸蟲及日本血吸蟲的作用。實驗結果說明此等藥物對於日本血吸蟲病實驗動物療效均較差，而“二巰基丙醇銻”的療效更差。

董永明等⁽⁶⁰⁾ 也制取了“十二硫醇銻”及“萘乙硫醇銻”，經吳光等試驗結果，二者對於感染日本血吸蟲的小白鼠，均有作用，而後者毒性更低。“沒食子酸銻丁酯”及“二巰基丙醇銻”對日本血吸蟲病實驗動物療效不大⁽⁶⁸⁾。

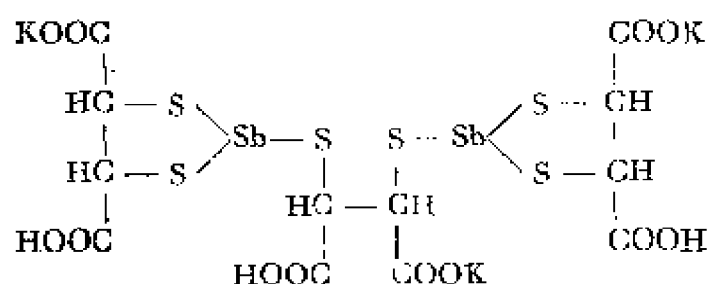
謝毓元等⁽⁶¹⁾ 曾從“二巰基丙醇銻”的結構衍化成下列化合物。



其中，化合物 VII 給感染有日本吸血虫病的小白鼠口服时，疗效比“酒石酸銻鉀”好；VI 及 VIa 对小白鼠腹腔注射时，VI 的疗效和“酒石酸銻鉀”相仿，VIa 的疗效較强。

1954 年，Friedheim 等⁽⁹⁾發表一种銻剂，簡名 Twsb(式 IX)。据称本品对感染曼氏血吸虫的动物有高效。其优点为：

- (1) 毒性仅及“酒石酸銻鉀”之 1/50，
- (2) 治愈率高，約在 90% 以上，
- (3) 可供肌內或靜脈注射。

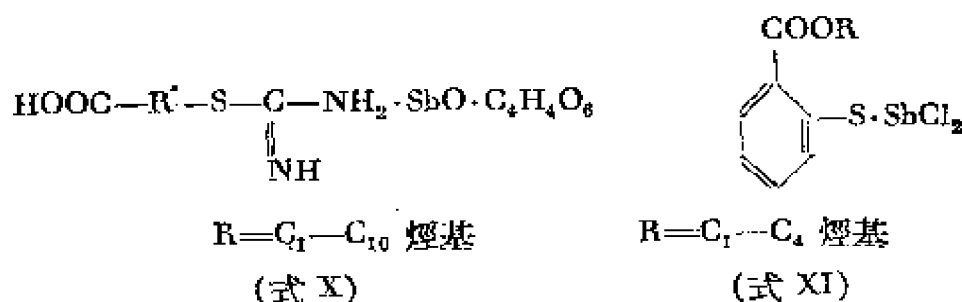


(式 IX)

毛守白等曾报告“硫代苹果酸銻鉀”(anthiomaline) 对日本血吸虫病实验动物(小白鼠)的疗效与“酒石酸銻鉀”相仿；但經以家犬試驗，反应較大⁽⁵⁸⁾。

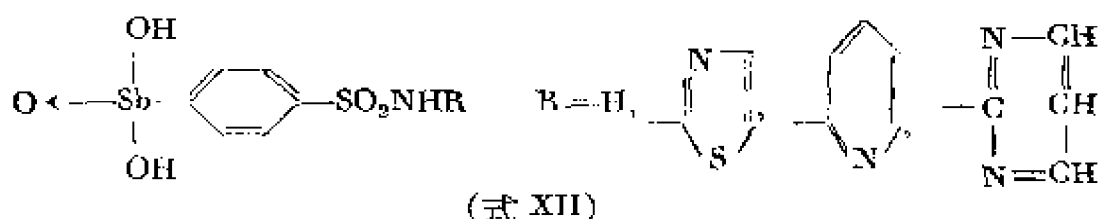
袁开基曾制备多种酚銻化合物，疗效尚在試驗中⁽⁵⁹⁾。

美專利⁽⁷⁾記載(式 X)及英專利⁽⁸⁾載(式 XI)均称对血吸虫有效，而后者可口服。

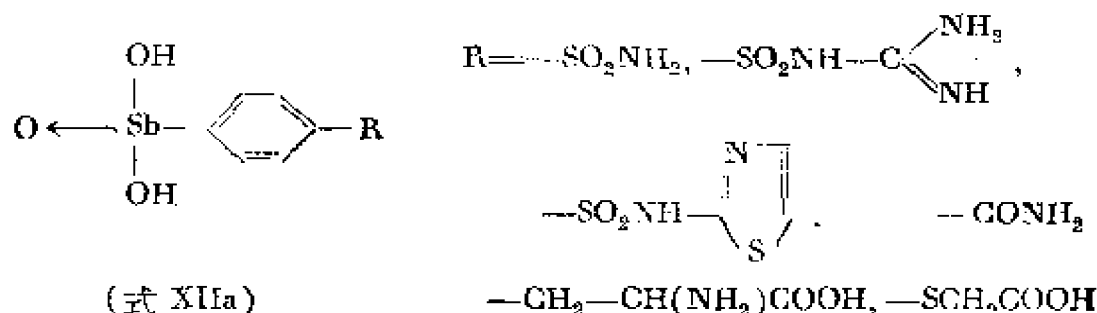


在五价銻剂中，“脲胺配醣体”(Neostam)，“新斯銻波霜”(Neostibosan) 及“脲脲胺”(urea-stibamino) 对日本血吸虫的作用比“酒石酸銻鉀”小。“葡萄糖酸銻鈉”的疗效和“酒石酸銻鉀”相仿。Englert 及 Sweeting⁽⁶⁾發表一类銻剂如下式(式 XII)。当 R=H 时，其鈉鹽对于感染曼氏血吸虫的小白鼠的疗效，介于“酒石酸銻鉀”

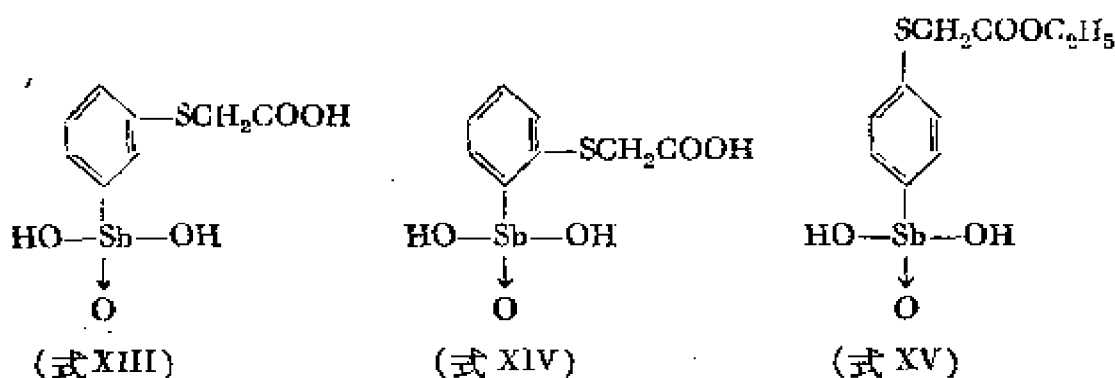
与“腓波芬”之間。



周啟霖等⁽⁶³⁾ (5²) 曾制取下列化合物:



繼又制取:



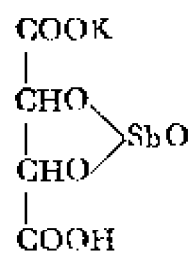
其中以 (式 XIIa, R=---SCH₂COOH) 的疗效最高。

Luttermoser 等⁽⁴⁰⁾ 报告三氯化銻和多种抗生素如“地霉素”、“金霉素”及“四圈素”等所成的化合物, 能口服, 对曼氏血吸虫有效, 但不及“酒石酸銻鉀”。

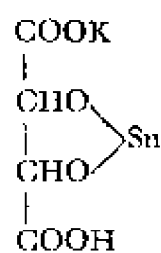
(乙) 其他制剂

Schubert⁽³⁾ 曾报告“葡萄糖酸汞苯酯”对于感染曼氏血吸虫的小白鼠有相当作用, 但經吳光等試驗証明对日本血吸虫並無作用。

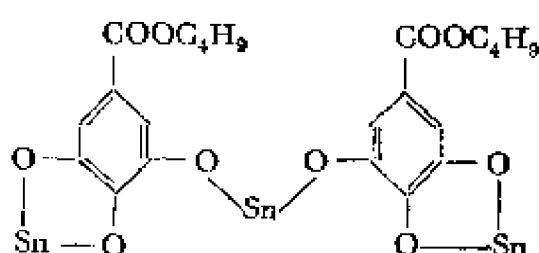
Bellon⁽⁶²⁾ 报告曾用“氧化亞錫”(SnO) 治疗曼氏血吸虫病患者十人。八天内口服 4 克, 症狀迅即改善, 半数以上病人的大便陰性。但据毛守白等⁽⁵⁸⁾ 报告它对日本血吸虫無效。謝毓元等⁽⁶⁴⁾ 更合成多种有机錫化合物 (式 XVI—XXII), 結果發現亞錫化合物的疗效比錫化合物为好。其中 XVIII, XXI 的疗效和吐酒石不相仿。



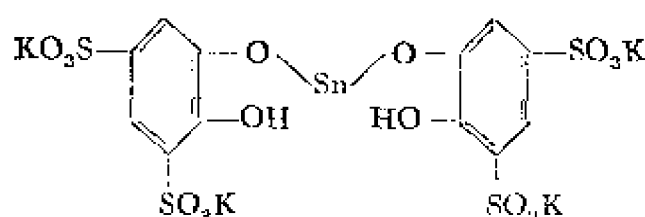
(式 XVI)



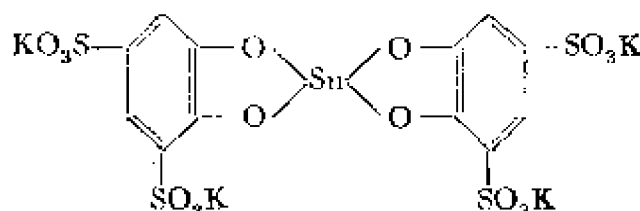
(式 XVII)



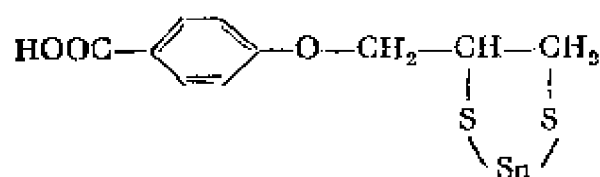
(式 XVIII)



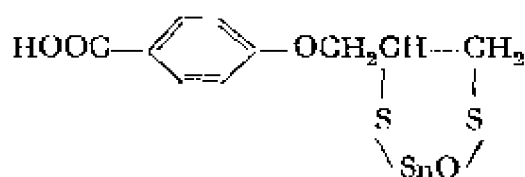
(式 XIX)



(式 XX)



(式 XXI)



(式 XXII)

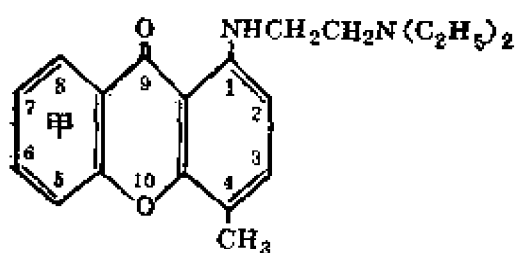
2. “米拉西尔”类

Hans Mauss⁽¹⁰⁾在“黄染料母酮”(xanthone)及“硫代黄染料母酮”(Thioxanthone)中,制取多种衍生物。首在“黄染料母酮”中發現“甲种米拉西尔”(Miracil A)(式 XXIII)对曼氏血吸虫病实验动物有效。“甲种米拉西尔”4位的甲基是必需的;侧鏈的C原子数不能超过2。

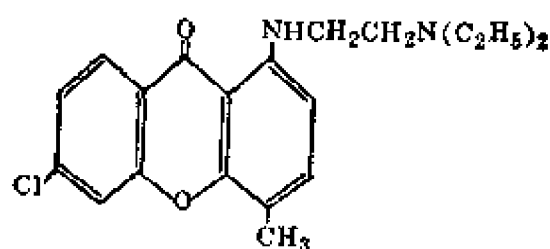
繼从“甲种米拉西尔”出發,在苯核(甲)不同位置上,用各种基团如 Cl, CH₃O, 或 CH₃ 替代。結果在6位上具有替代基的化合物疗效較高。尤以6-氯基化合物,“乙种米拉西尔”(式 XXIV)最佳。

“乙种米拉西尔”对小鼠疗效虽好,但对猴試驗並無作用。因此,更进一步制成“丙种米拉西尔”(式 XXV)。它对鼠及猴試驗均有效。

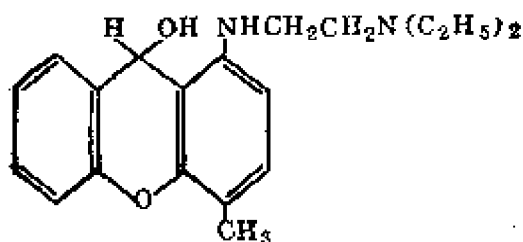
其后,更在“硫代黄染料母酮”类中,發現“丁种米拉西尔”(式 XXVI)的疗效最高。



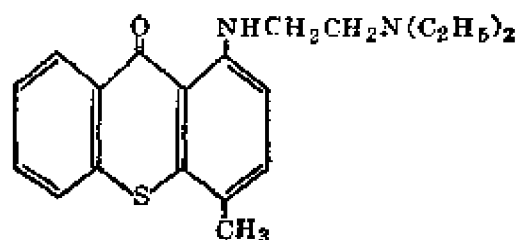
(式 XXIII)



(式 XXIV)



(式 XXV)



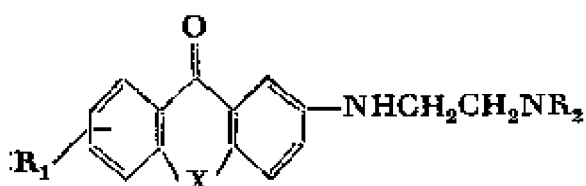
(式 XXVI)

在“硫代黄染料母酮”类中，化学结构与疗效的关系如下：

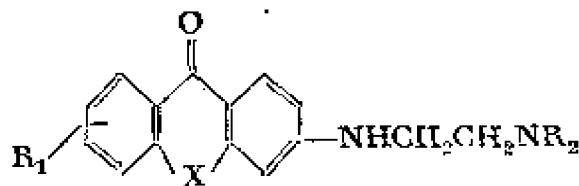
1. 更換側鏈，將減低疗效。
2. 在含替代基之苯核上加另一甲基，或在不含替代基之苯核上加一氯基，仍保持疗效。
3. 4-甲氧基及 4-氯基的相应化合物無效。
4. “丁种米拉西尔”的甾衍生物無效。
5. 相应的 Thioxanthene 有效。

“丁种米拉西尔”現已应用于临床上，仅对埃及血吸虫病有效。对曼氏血吸虫病其次，对日本血吸虫病則完全無效。

1951 年，Mann 及 Turnbull⁽¹¹⁾ 更試制“黄染料母酮”及“硫代黄染料母酮”多种，將側鏈接于第 2 或第 3 位上（如式 XXVII 及 XXVIII），觀其疗效，結果全部無效。



(式 XXVII)



(式 XXVIII)

[X = O 或 S; R₁ = H, 7-Cl, 7-CH₃ 或 6, 8-diCH₃; R = C₂H₅ 或 C₄H₉]

同年，Sharp⁽¹²⁾發表改进“丁种米拉西尔”之制法，同时又制取

新衍生物。但經动物試驗,对血吸虫的作用,均較“丁种米拉西尔”为差。

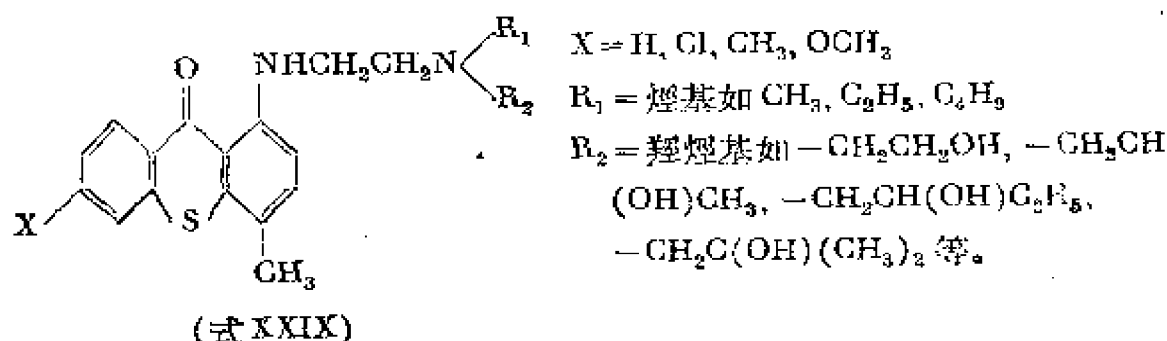
1952年, Archer 及 Suter⁽¹³⁾ 發表“硫代黄染料母酮”衍生物七十多种,在1位上仍保持側鏈,变更側鏈組成。更在核上不同地位,分別有各种基团,如 Cl, CH₃ 或 OCH₃ 替代,試驗結果,發現化学結構与疗效有如下关系:

1. 有效化合物的4位上,都具一甲基,在6位上具有 H, Cl, CH₃ 或 CH₃O 基。

2. 在側鏈二氮原子間, C 原子数不能超过2,不然則疗效显著降低。

3. “丁种米拉西尔”側鏈上的二乙氨基,如为其他二烷基基 (<CH₃-C₆H₁₃) 替代,疗效均減。当烷基为 C₄H₉ 时,則疗效虽低而毒性大減。

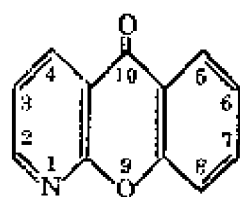
4. 最有效的化合物如下列类型 (式 XXIX), 据称內中数种化合物之疗效可达“丁种米拉西尔”之10倍。



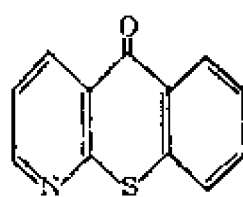
Archer 繼即將上述类型化合物分別申請專利⁽¹⁴⁻¹⁶⁾。1953年杂志消息报导⁽¹⁷⁾ Archer 已合成一种 Thioxanitione 衍生物称“Win 4303”据称对三种血吸虫均有作用,無論在疗效上与安全上均較“丁种米拉西尔”高16倍。“Win 4303”的化学結構式,未見發表。

Mann 及 Reid⁽¹⁸⁾ 曾制取不具側鏈的 9-oxa-1-aza-anthrone (式 XXX) 及 9-Thia-1-aza-anthrone (式 XXXI)。Kruger 及 Mann^(18a) 制取 9-Thia-4-aza-anthrone (式 XXXII) 9-Thia-2-aza-anthrone (式 XXXIII) 及 9-Thia-3-aza-anthrone (式 XXXIV)。对曼氏血吸虫病动物实验均無疗效。其后 Newsome (1953年)⁽¹⁹⁾ 發表 27T51 之作用与 Miracil D 相等。27T51 者,即上述 9-Thio-1-aza-anthrone

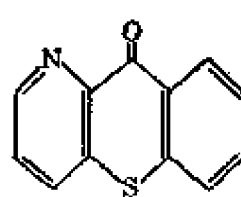
核上加一側鏈及甲基(式 XXXV)。



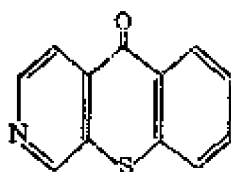
(式 XXX)



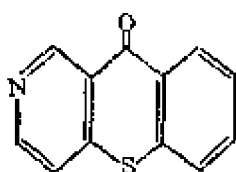
(式 XXXI)



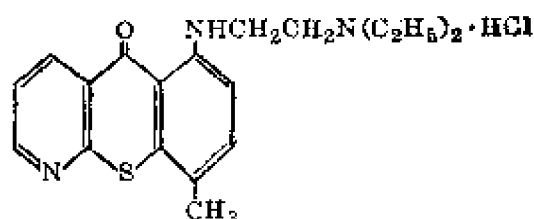
(式 XXXII)



(式 XXXIII)

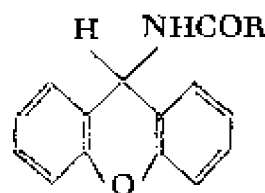


(式 XXXIV)

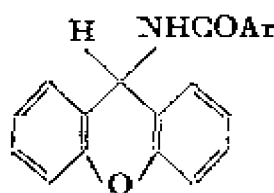


(式 XXXV)

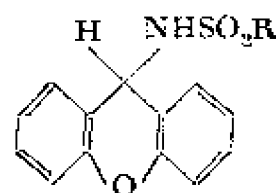
Bond 及 Luttermoser^{(20) (21)} 制取下列类型(式 XXXVI—XXXVIII) 多种, 經动物試驗, 具有式 XXXVII 的类型, 全部無效。在式 XXXVI 及 XXXVIII 中, 有数种化合物具有作用, 但均較“丁种米拉西尔”为弱。



(式 XXXVI)



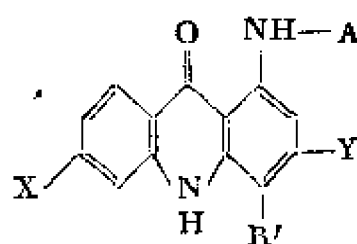
(式 XXXVII)



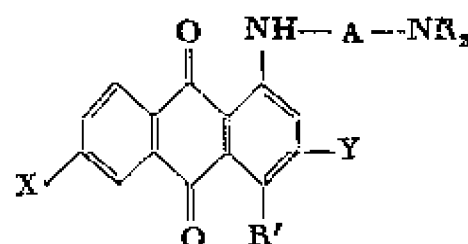
(式 XXXVIII)

3. 其 他

Archer(1954)⁽²²⁾ 曾將“硫代黄染料母酮”核中之 S, 分別用 NH 或 CO 替代, 即成相当之“吡啶酮”(Acridone) 及“蒽酮”(Anthraquinone) 衍生物(式 XXXIX, XL)。对血吸虫均無作用。



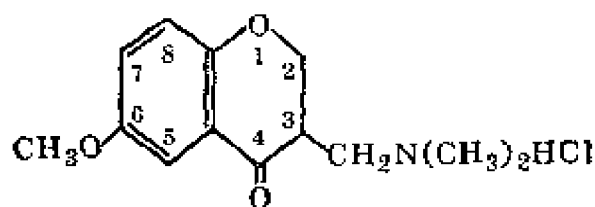
(式 XXXIX)



(式 XL)

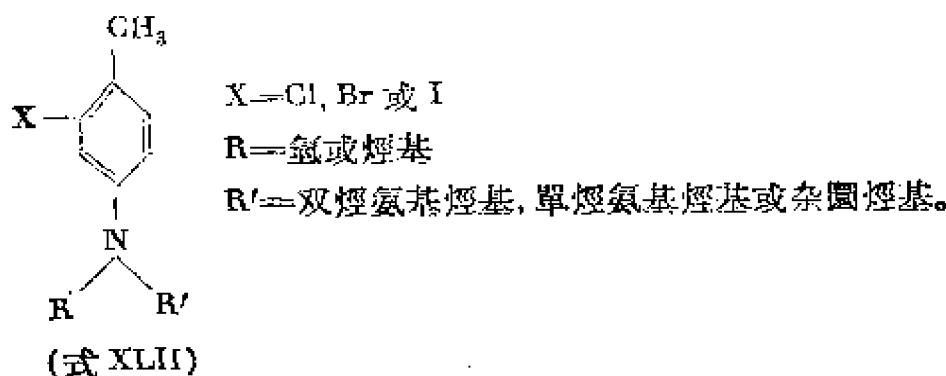
(A = 含 2—5 C 原子之烴基或羥烴基;
R = C₂H₅ 或 C₄H₉; R' = H, Cl 或 CH₃; X = H 或 Cl)

Wiley⁽²³⁾ 制取“双氢色素母酮”(chromanones) 衍生物多种, 試驗对于 *Endamoeba histolytica* 及曼氏血吸虫的作用, 观察結果, 証明“6-甲氧基-3-二甲氨基甲基-双氢色素母酮”(式 XLI) 对感染曼氏血吸虫的小鼠的疗效, 与“腓波芬”相等。

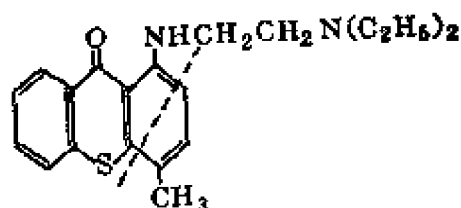


(式 XLI)

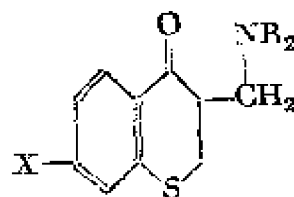
Mauss⁽²⁴⁾ 制成下列类型(式 XLII), 申請專利, 据称对血吸虫病有效。



朱璋礦等⁽⁶⁵⁾ 試將“米拉西尔”結構簡化为“苯並硫陆酮-4-酮类”如(式 XLIII), 試驗它們对于日本血吸虫病动物实验疗效。

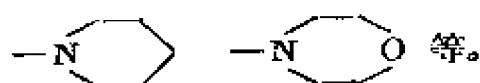


丁种“米拉西尔”

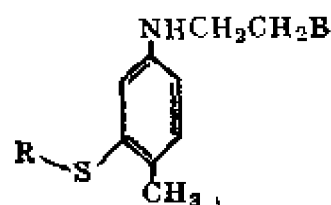
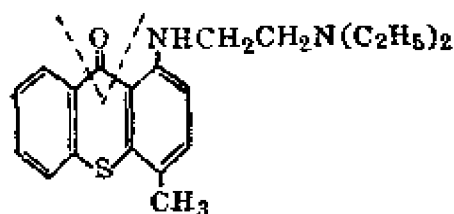


(式 XLIII)

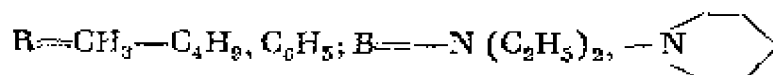
$X = \text{Cl, OCH}_3, \text{HNR}_2 = \text{—N(CH}_3)_2, \text{—NHCH}_3, \text{—NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5,$



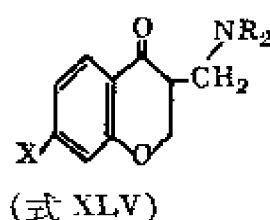
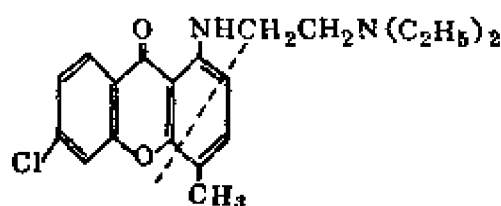
丁振蘭等⁽⁶⁶⁾ 將“丁种米拉西尔”簡化为“3-羟硫基-4-甲基-N-氨基乙基苯胺”(式 XLIV), 与式(XLII)結構相近。



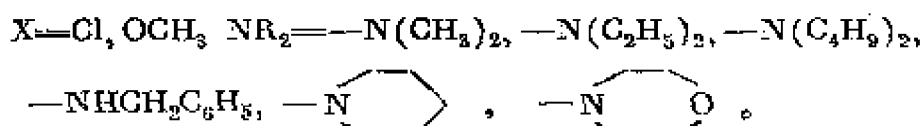
(式 XLIV)



陈俊傑等⁽⁶⁷⁾將“乙种米拉西尔”改为“苯並陆園-4-酮”类化合物(式 XLV)。

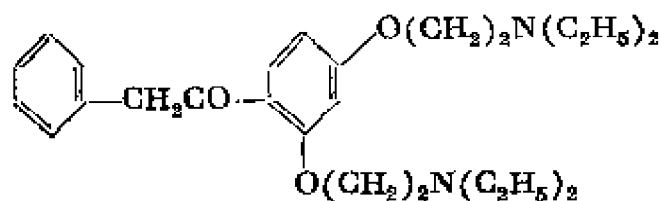


(式 XLV)

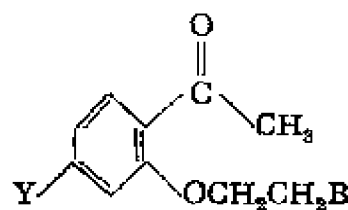


以上各类化合物的疗效尙待証实。

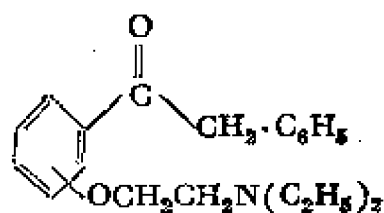
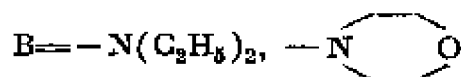
龔雄麟等⁽⁶⁸⁾鑒于“去氧安息香”类中 1183 (式 XLVI) 对于埃及血吸虫病及曼氏血吸虫病有效⁽³⁵⁾, 因此試制下列化合物(式 XLVII, XLVIII, XLIX)。



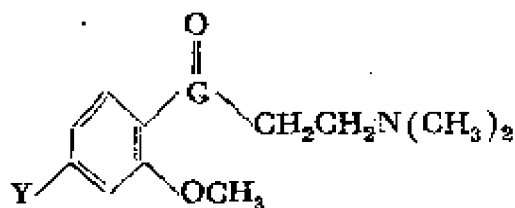
(式 XLVI)



(式 XLVII)



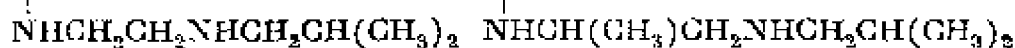
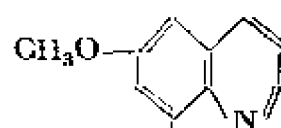
(式 XLVIII) 隣位或對位



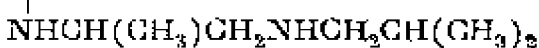
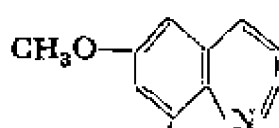
(式 XLIX) $Y = -\text{Cl}$ 或 $-\text{OCH}_3$

这些化合物的疗效尚未发表。

Beiter⁽²⁵⁾ 在“8-氨基喹啉类”中发现有二种化合物对感染曼氏血吸虫的小鼠有高度疗效。此二种化合物为 SN 2842 (式 L) 及 SN 3501 (式 LI)。据称经用 SN 2842 治疗后, 97% 小鼠中无虫发现, 每鼠平均剩余虫数为 0.1 条。经用 SN 3501 后, 85% 小鼠中无虫发现。

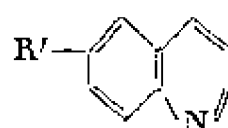


(式 L) (SN 2842)

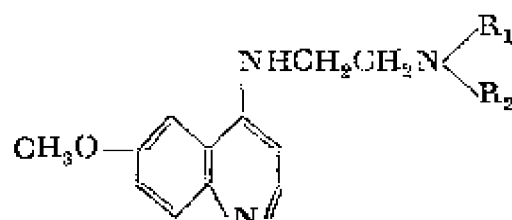
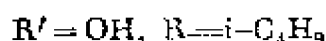
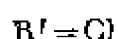
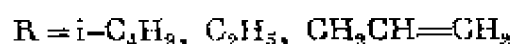


(式 LI) (SN 3501)

刘镇固, 卢孝慈等^{(80) (81)} 除合成化合物 (L) 外, 更合成下列类型 (式 LIIa, b)。结果对于日本血吸虫病动物实验的疗效均不显著。



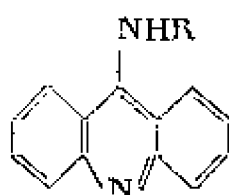
(式 LIIa)



(式 LIIb)

在“吡啶”类中, Fischer⁽²⁶⁾ 曾发表“吡啶黄”(acriflavine) 对血吸虫有效。但据 KHalil 报告⁽²⁷⁾ 曾在埃及试用“吡啶黄”、“阿的平”对血吸虫病均无疗效。Newsome⁽¹⁹⁾ 报告“5-氨基吡啶”(式 LIIIa) 在体外, 对血吸虫有作用。动物试验时, 血中浓度不够, 药物均可从尿中排泄。继用 5-丁氨基 (LIIIb) 及 5-庚基 (LIIIc) 衍生物。在体外试验时, 5-庚氨基衍生物对血吸虫的作用更强。“雷佛奴”

(Rivanol)对感染曼氏血吸虫病的狒狒無效。

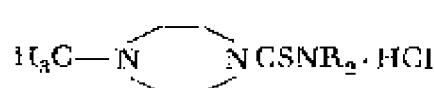


R=H (式 LIIIa)

R=C₄H₉ (式 LIIIb)

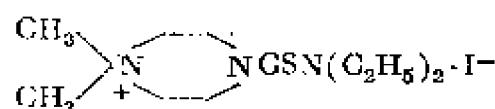
R=C₇H₁₅ (式 LIIIc)

在二氮六圆类中, 治疗血絲虫病藥物“海羣生”对日本血吸虫無作用, 另据英專利报告⁽²⁸⁾ 下列数类二氮六圆衍生物(式 LIV—LVI) 对曼氏血吸虫有效。

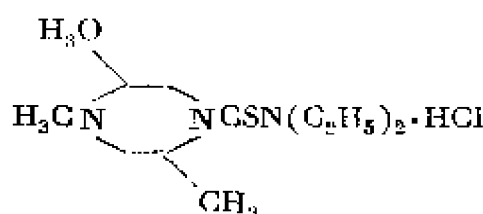


R=CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇

(式 LIV)

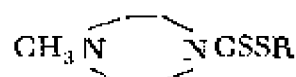


(式 LV)



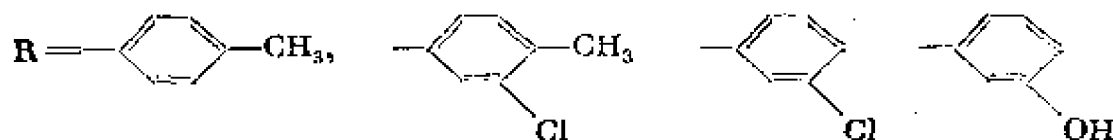
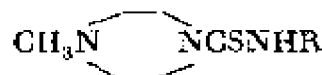
(式 LVI)

文广伶等⁽⁶⁹⁾, 除了重复化合物 LIV 中一种, 更合成下列类型(如式 LVII 及 LVIII)。



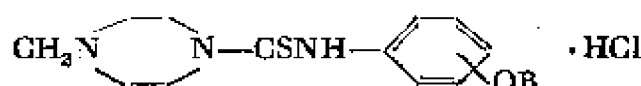
R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₃H₉, CH₂C₆H₅。

(式 LVII)



(式 LVIII)

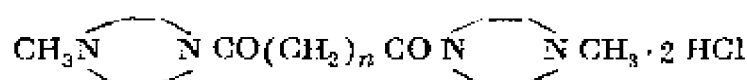
董永明等⁽⁸⁹⁾又合成下列化合物(式 LVIIIa,b)



間位; $R=CH_3-C_4H_9, i-C_3H_7, CH_2-CH=CH_2$

对位; $R=CH_3$

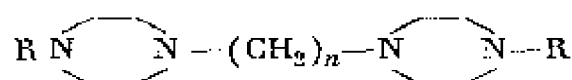
(式 LVIIIa)



$n=4, 5, 7$

(式 LVIIIb)

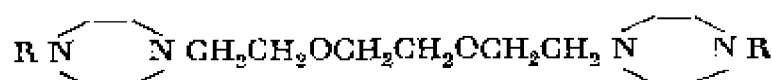
其后, 文广伶等⁽⁸⁴⁾結合“氮苯氧烷”的結構合成下列化合物 (式 LVIIIc, d)



$R = -CH_3, -CON(C_2H_5)_2, -COOC_2H_5$

$n=7, 9$

(式 LVIIIc)

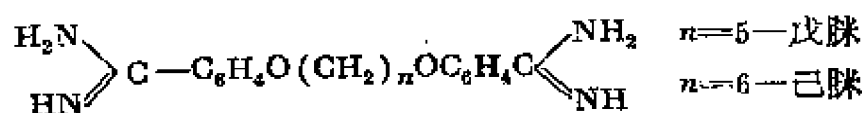
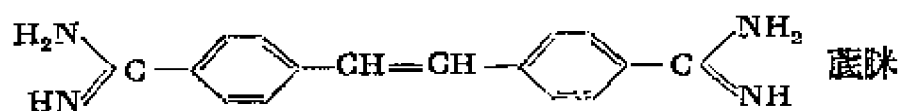


$R = -CH_3, -CON(C_2H_5)_2, -COOC_2H_5$

(式 LVIIId)

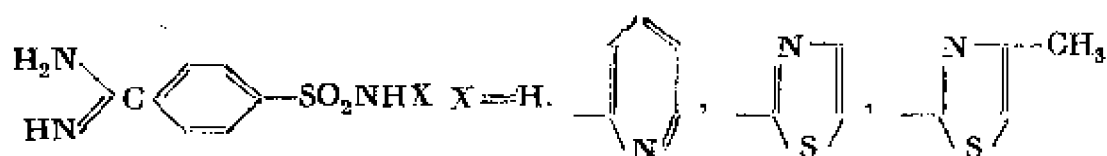
以上化合物的疗效尚在試驗中。

“双脒”类 (diamidines) 中, “蔗脒”(Stibamidine)⁽²⁹⁾ 及“戊脒”(pentamidine)⁽³⁰⁾ 均被証明对血吸虫病仅有暂时性作用。Newsome⁽¹⁹⁾試用共同系物“己脒”(Hexamidine)(式 LIX), 証明对染受曼氏血吸虫的獬無效。



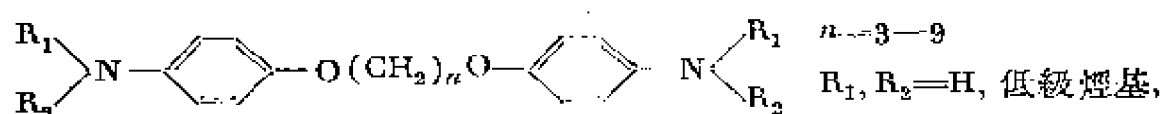
(式 LIX)

Amorosa⁽³¹⁾曾制取多种磺胺类的脒衍生物如下 (式 LX), 对血吸虫病的疗效未見發表。



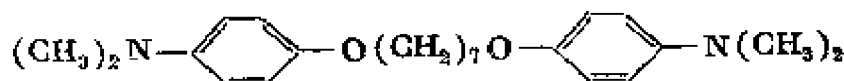
(式 LX)

Collins⁽³²⁾等鑒于“双脒类”化合物对曼氏血吸虫病动物实验有暂时阻抑作用，因此，即围绕“戊脒”中 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 基团作出多种化合物，结果在“氨基苯氧烷类”(式 LXI)中，发现对感染曼氏血吸虫的小鼠有效。



(式 LXI)

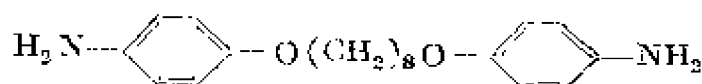
同时，Raison 及 Standen⁽³³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾亦在上列类型中，发现有效药物。此类药物对于感染曼氏血吸虫及日本血吸虫的小鼠，豚鼠及兔均有作用。如将氨基更换位置，或将氨基改为胺盐，即失去疗效。在“双(氨基苯氧基)烷类”(式 LXI, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$)及“双(甲氨基苯氧基)烷类”(式 LXI, $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{CH}_3$)中，当 $n = 7-8$ 时，疗效最高。在“双(二甲氨基苯氧基)烷类”(式 LXI, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$)中，当 $n = 7$ 时疗效最高。如改变烃基，则分子量愈大，疗效愈低。据称“双(二甲氨基苯氧基)庚烷”(式 LXII)，在 50 mg/kg 剂量下，能将鼠体内血吸虫全部杀灭。



(式 LXII)

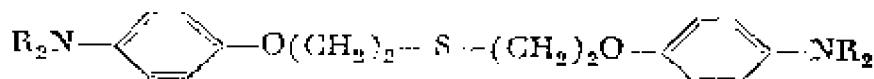
楊广生⁽⁷²⁾及徐世康等⁽⁷³⁾曾制取上述化合物(式 LXI, $n = 5, 7, \text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3$)。据试验结果，其中以式 LXII 的疗效最好，但不规律，且对视神经有影响仍不够满意。

Hill⁽⁷¹⁾报告在双(氨基苯氧基)烷类中，当 $n = 1, 2$ 或 10 时，对曼氏血吸虫无效，其余均有相当作用。 $n = 6, 7$ 及 8 时的疗效最高，尤以 $n = 8$ (式 LXIIa)最为满意。但它对视神经有毒。



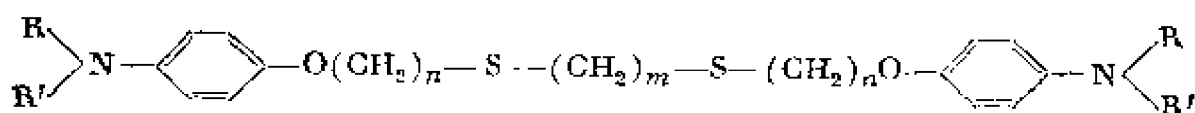
(式 LXIIa)

黃知恒等⁽³²⁾更換中間硫鏈如(式 LXIII, LXIV)。



$\text{R}=\text{H}, \text{HOCH}_2\text{CH}_2$

(式 LXVII)

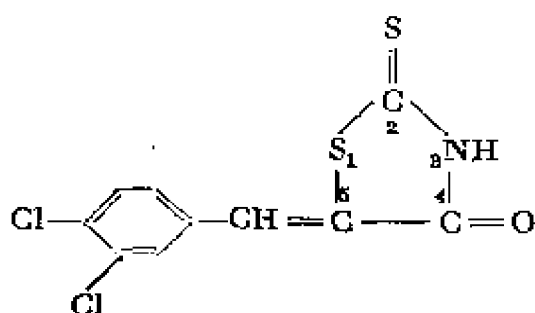


$\text{R}=\text{R}'=\text{HOCH}_2\text{CH}_2, \text{H}; n=2-3; m=1-2。$

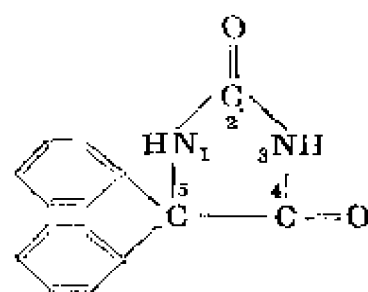
$\text{R}=\text{H}, \text{R}'=\text{NaO}_3\text{SCH}_2; n=3; m=2。$

(式 LXIV)

Luttermoser 及 Bond (1954)⁽³⁴⁾ 在 Rhodanines 及 Hydantoins 衍生物中發現多种化合物对感染曼氏血吸虫的小鼠有效, 其中尤以下列二化合物(式 LXV 及 LXVI)的疗效, 与“丁种米拉西尔”相近。



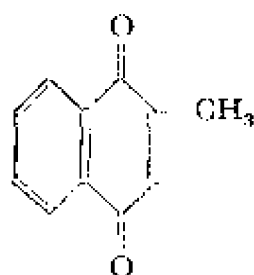
(式 LXV)



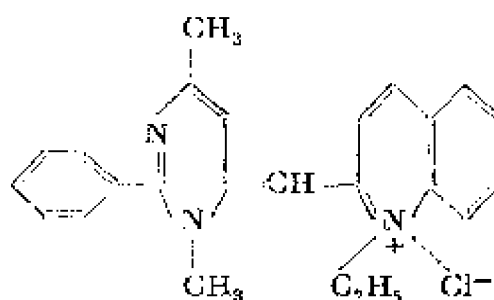
(式 LXVI)

关于曼氏血吸虫的生理生化现象, Bueding⁽³⁶⁾ 曾加研究, 发现“2-甲基-1, 4-萘醌”(vit K₃) (式 XLII) 在体外能显著地阻抑血吸虫的“需氧醣分解”(Aerobic glucolysis)。但在体内, 並無作用, 仅能稍增錫剂如“腓波芬”的疗效而已。1951年 Bueding⁽³⁷⁾ 更用 104 种“萘醌”試驗其对血吸虫醣分解的影响, 結果發現在血清存在时, 效力即显著減弱。Cyanine 染料(式 XLII) 虽能阻抑曼氏血吸虫的呼吸代謝, 但少疗效, 呼吸代謝对曼氏血吸虫之生存, 並不十分重要⁽³⁸⁾。最近 Mansour 及 Bueding 报告⁽³⁹⁾ 錫剂如“吐酒石”及“腓波

芬”能阻抑曼氏血吸虫醣分解之故，系由于其能阻抑血吸虫之 phosphofructo-Kinase。



(式 XLI)



(式 XLII)

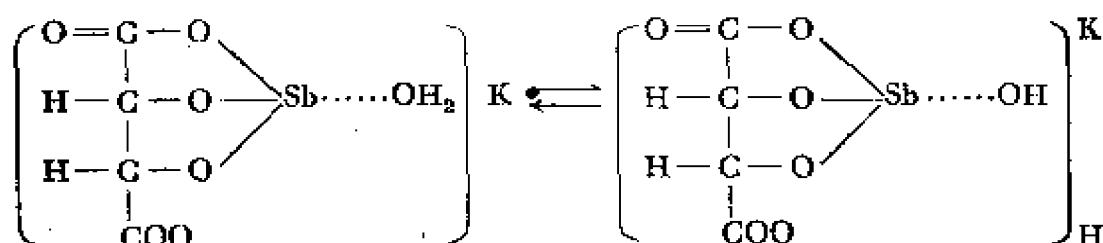
总结上述，关于血吸虫病治疗药物的研究，尚在探索时期。“氨基氧烷类”虽为目前最有希望者，但仍不满意，尚需继续改进。

第三节 重要药物的合成

1. 锑 剂

1. “酒石酸锑钾”

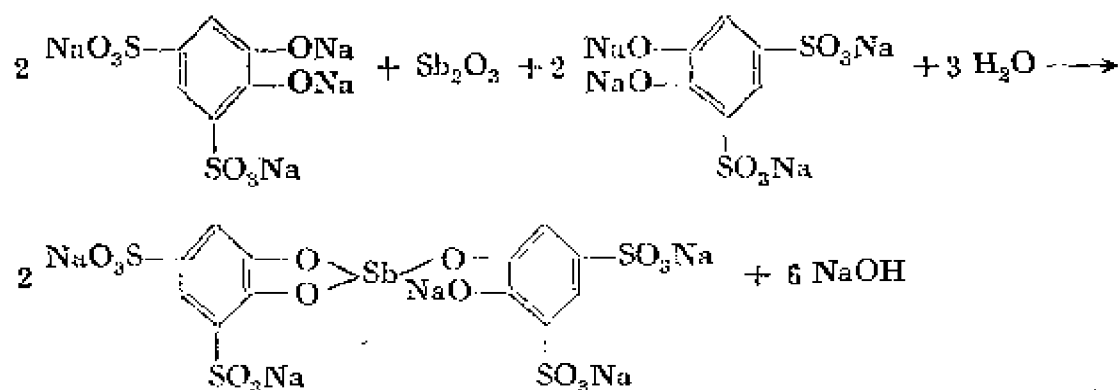
本品的制法，系将“酒石酸钾”与过量三氧化锑(新鲜沉淀析出者)加热作用数小时，过滤除去未起反应的 Sb_2O_3 后，“酒石酸锑钾”即在其滤液中析出⁽⁴⁰⁾。本品为无色无臭透明结晶，或为白色粉末，常含半分子结晶水。有甜味，溶于水，不溶于乙醇中。性不稳定，稀溶液易于分解，遇酸或碱则分解益速。本品的结构式尚未确定，据 Reihlen 及 Hezel⁽⁴¹⁾的意见，认为本品中实含一“四合价”(tetra-covalent)之锑原子。其结构如下：



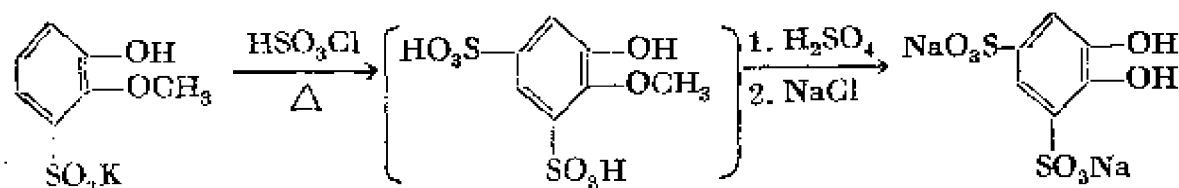
陈家瑩曾将工业用“酒石酸锑钾”经分级结晶法可得注射用的纯品⁽⁵⁷⁾。

2. “麟波芬” 其化学名为“双兒茶酚-3, -5-二磺酸锑钠”。

1924 年, Uhlenhuth⁽⁴²⁾ 介紹一種有機銻劑之鉀鹽, 稱 antimosan。1930 年, Schmidt⁽⁴³⁾ 制成本品, 以其為鈉鹽, 故亦有 Sodium antimosan 或 neoantimosan 之稱。本品系由“三氧化銻”(Sb₂O₃) 與“兒茶酚-3, 5-雙磺酸鈉”(Sodium pyrocatechol-3, 5-disulfonate), 在氫氧化鈉液中加熱而成, 其反應如下式:



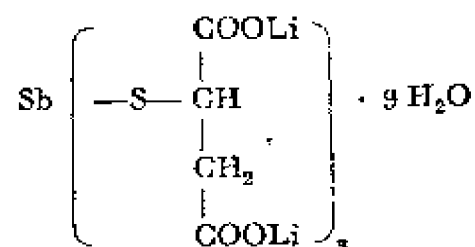
楊毅⁽⁵⁶⁾ 採用下列方法制取中間原料:



“腓波芬”為無味白色結晶粉末, 易溶于水, 殆不溶于乙醇、乙醚及氯仿中。遇日光, 能變質。

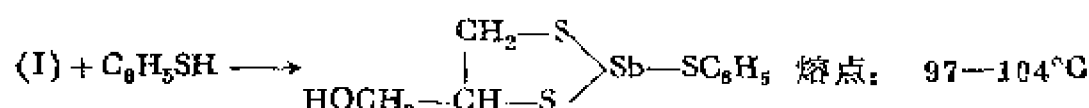
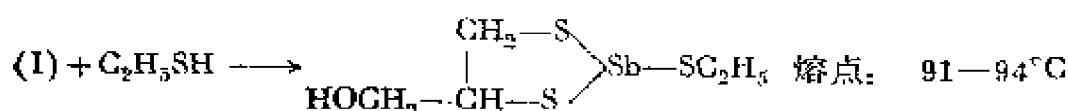
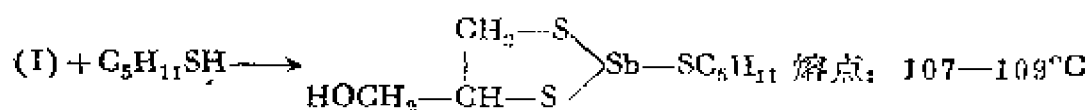
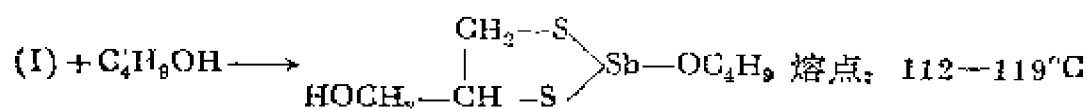
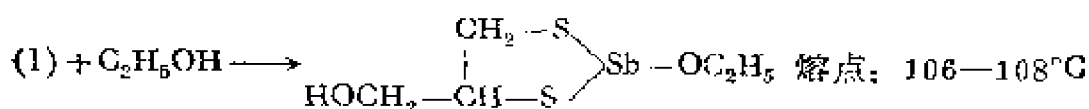
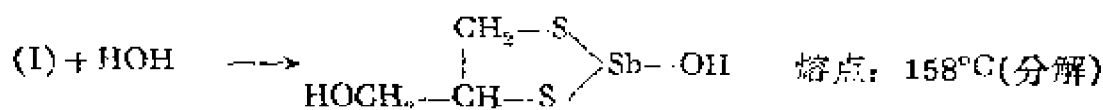
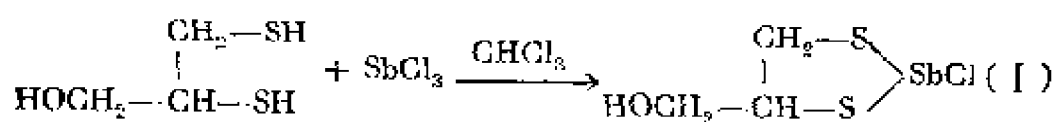
3. “硫代蘋果酸銻鋰”(Antimony Lithium thiomalate)

本品系由“三氯化銻”及“硫代蘋果酸”(thiomalic acid)在氫氧化鋰(LiOH)溶液中作用而成。其結構式亦未十分確定, 常用下式表示:



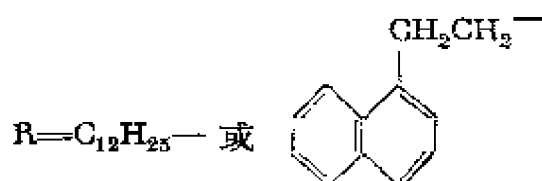
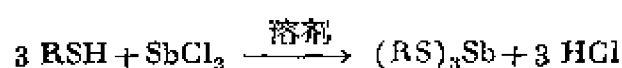
4. “二巰基丙醇銻”

據專利記載⁽⁴⁷⁾, 本品可由“二巰基丙醇”(即 BAL) 與“三氯化銻”在氯仿中作用, 先得其氯化物, 繼與水、乙醇、丁醇、戊硫醇、乙硫醇等作用即成相關之化合物如下:



5. “十二硫醇錫”及“萘乙硫醇錫”

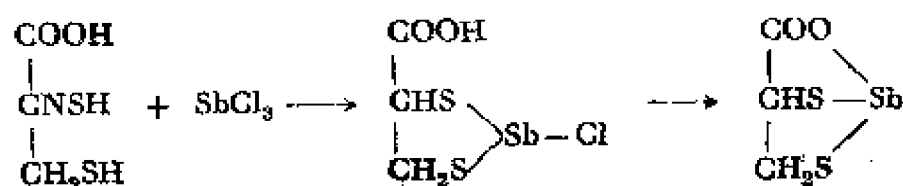
Clemence 等^{(48) (49)} 报告各种硫醇錫可由下法制取:



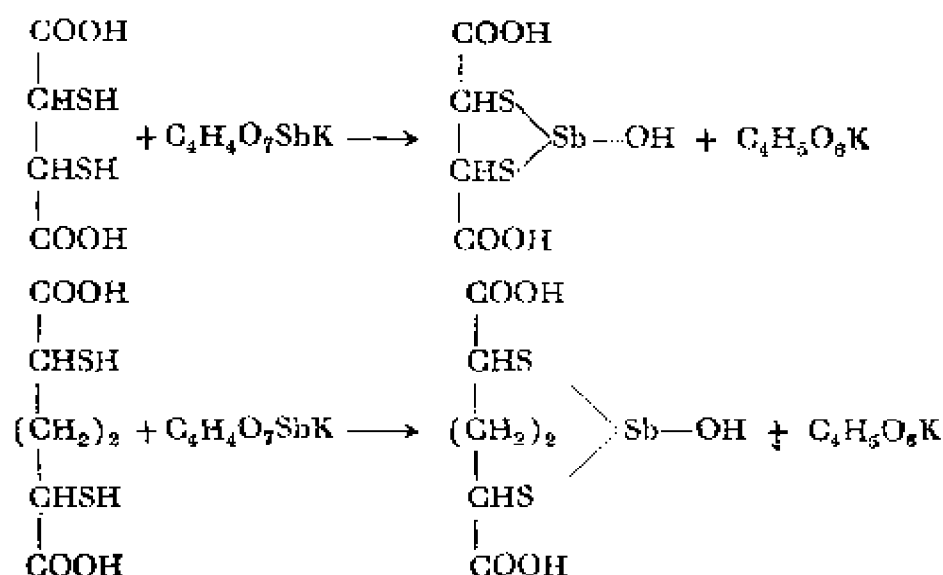
董永明⁽⁶⁰⁾等曾將上述化合物的制法加以改变, 提高純度校正“十二硫醇錫”的熔点为 $45-46^\circ\text{C}$; “萘乙硫醇錫”的熔点为 $69-70^\circ\text{C}$ 。

6. “巯基羧酸錫”

謝毓元等⁽⁶¹⁾ 曾取“2, 3-二巯基丙酸”与“三氯化錫”在苯中共热, 先得氯化物; 再經水解, 同时失去 1 分子水成“二巯基丙酸錫”。



又取“2, 3-二巯基丁二酸”或“2, 5-二巯基-1, 6-己二酸”分别和“酒石酸锑钾”作用即得相应的锑化合物。

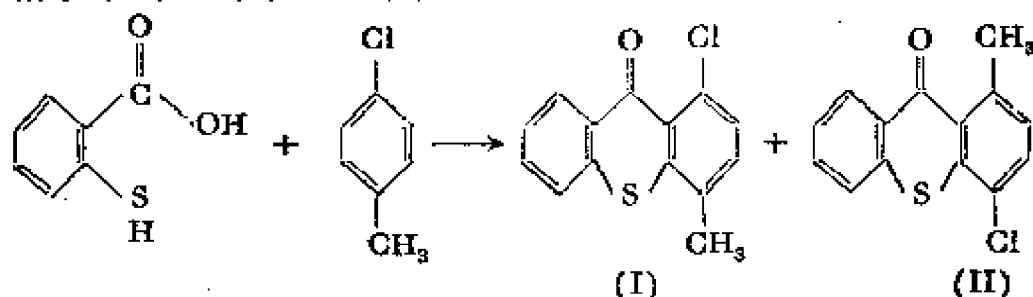


II. “米拉西尔”类

“硫代黄染料母酮”(Thioxanthones)衍生物之制法, 可分“核心”与“侧链”二项, 介绍于后。

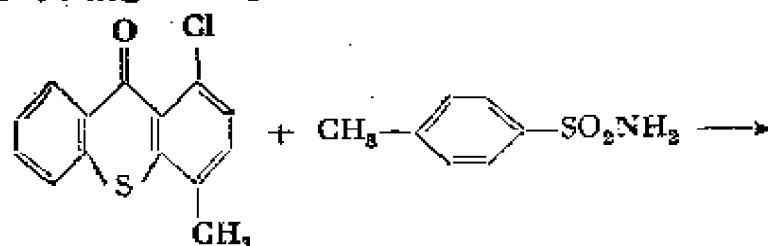
1. 核心部份

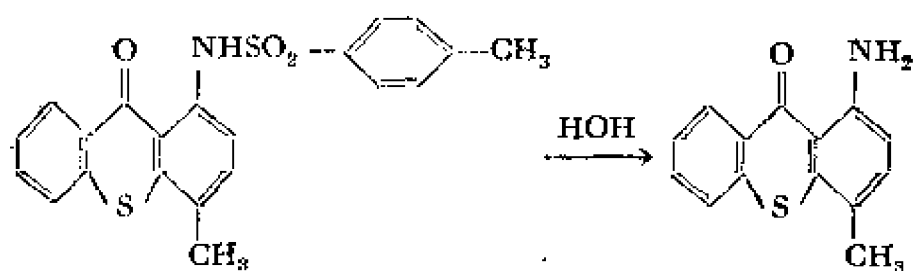
Mauss⁽¹⁰⁾按照 Ullmann 及 Glenck 法⁽⁵³⁾, 自“邻巯基苯甲酸”与“对氯甲苯”作用, 制得一混合物如下:



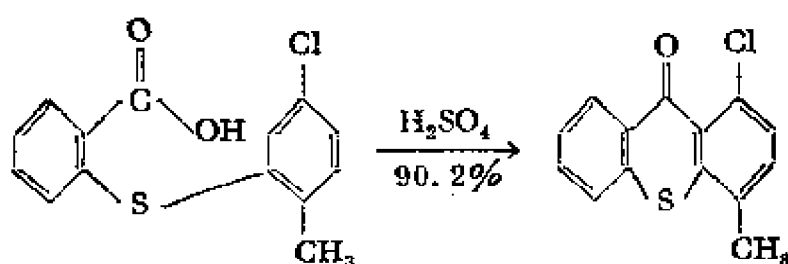
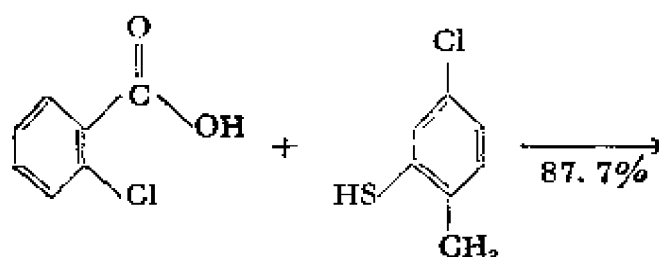
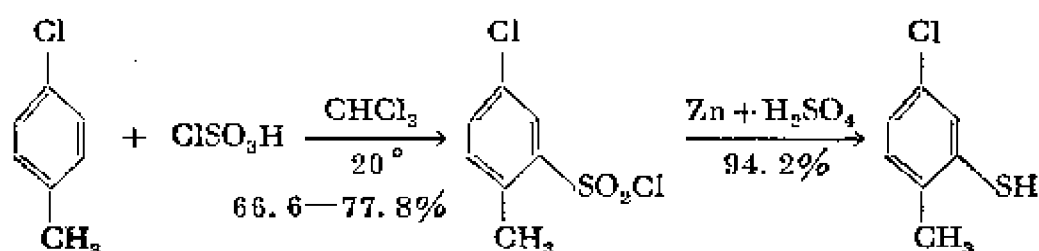
(I) 与侧链 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 作用成“丁种米拉西尔”而 (II) 不起作用。

如将 (I) 与“对甲苯磺酰胺”作用后水解, 得 1-氨基化合物 (III); 由此与侧链 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 作用, 结果亦同。



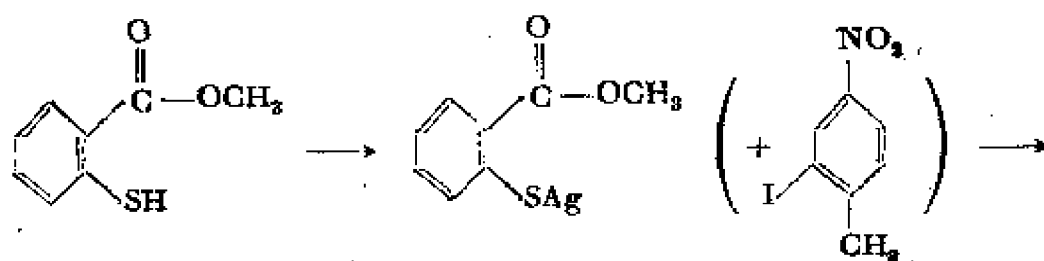


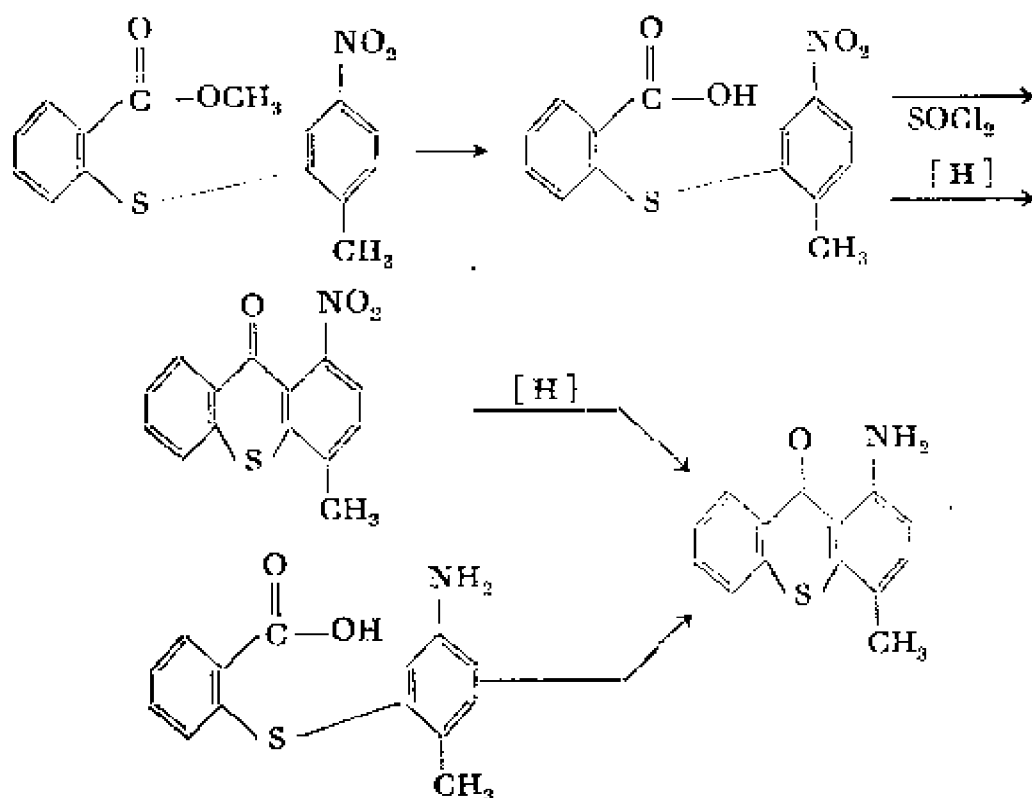
Sharp⁽¹²⁾ 为避免产生不起反应之“1-甲基-4-氨基硫代黄染料母酮”(上式 II), 特改进核心的制法如下:



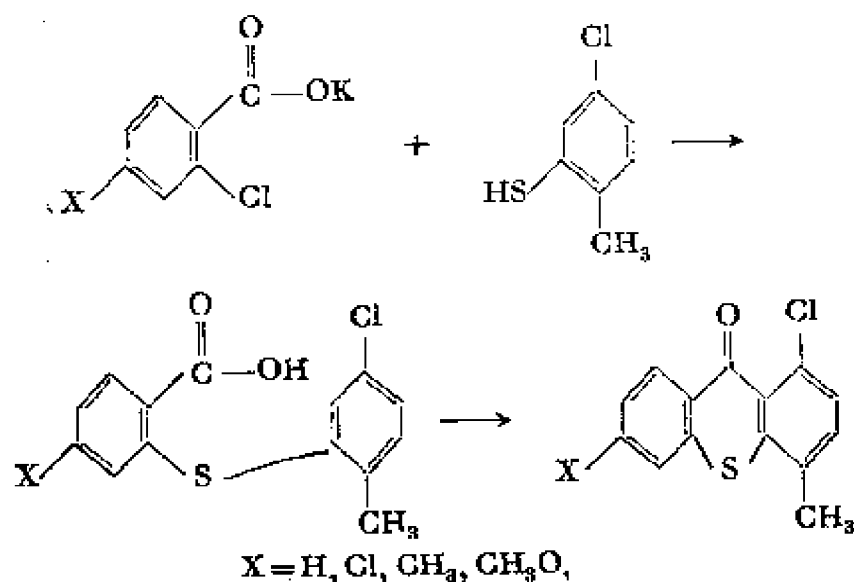
后据 Archer 等⁽¹⁸⁾ 称从“对氯甲苯”与“氯磺酸”作用, 所得产物, 仍为一混合物。

同时, Hammick⁽⁵⁴⁾ 亦发表核心之制法如下:

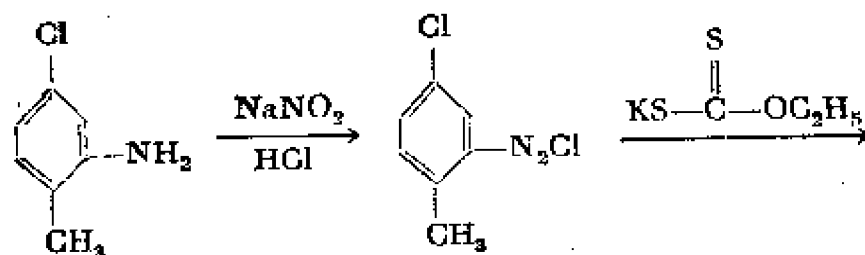


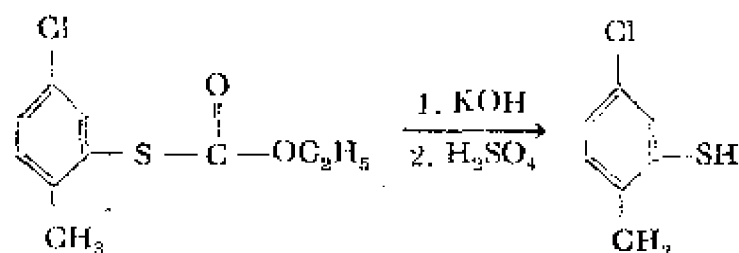


此后, Archer⁽¹⁸⁾等發表“硫代黃染料母酮”核心的一般制法如下:



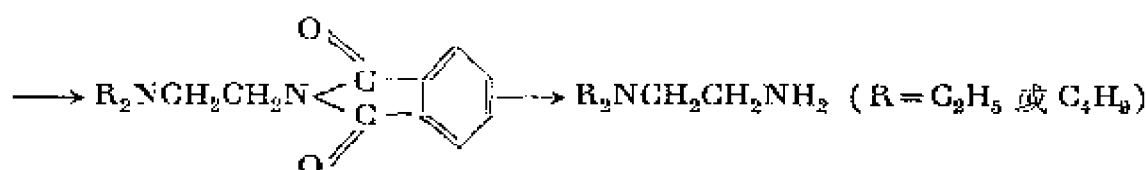
关于“2-氯-4-氯甲苯”的制法,最好以“2-氯-4-氯甲苯”为始^{(55) (18)},



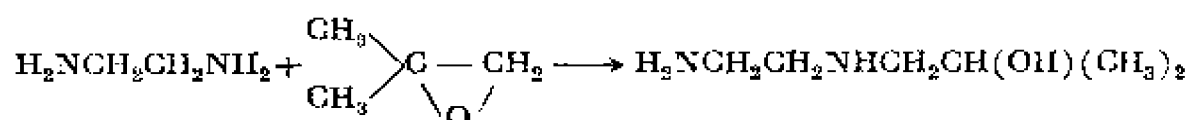
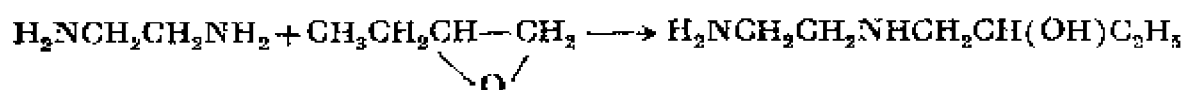
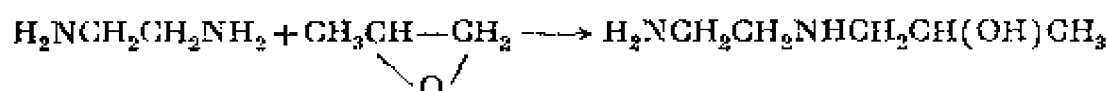
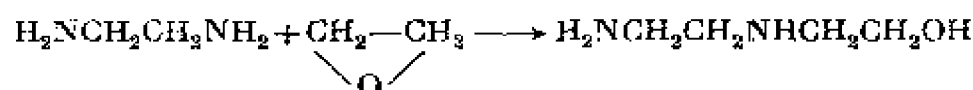


2. 側鏈部份⁽¹³⁾

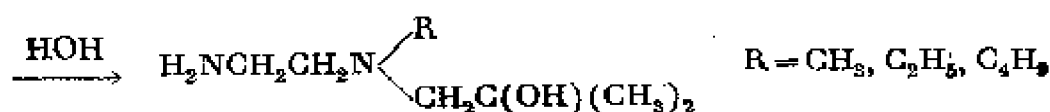
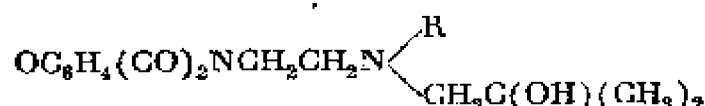
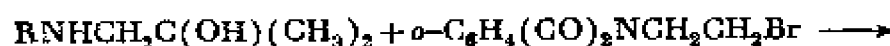
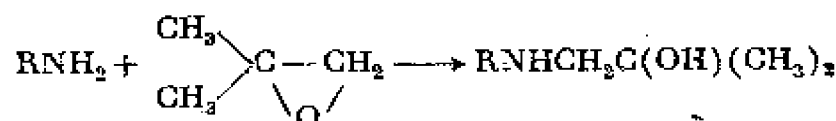
(1) “二烷基氨基乙胺”



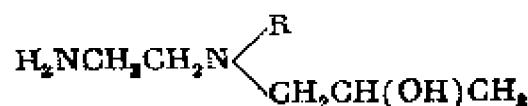
(2) “羟烷基氨基乙胺” 可由“乙二胺”及“氧化烯属烃”作用而成, 如:

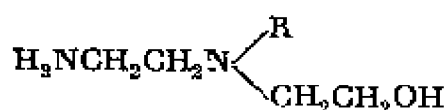
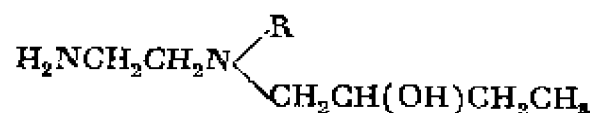


(3) “N-烷基-N-羟烷基氨基乙胺”



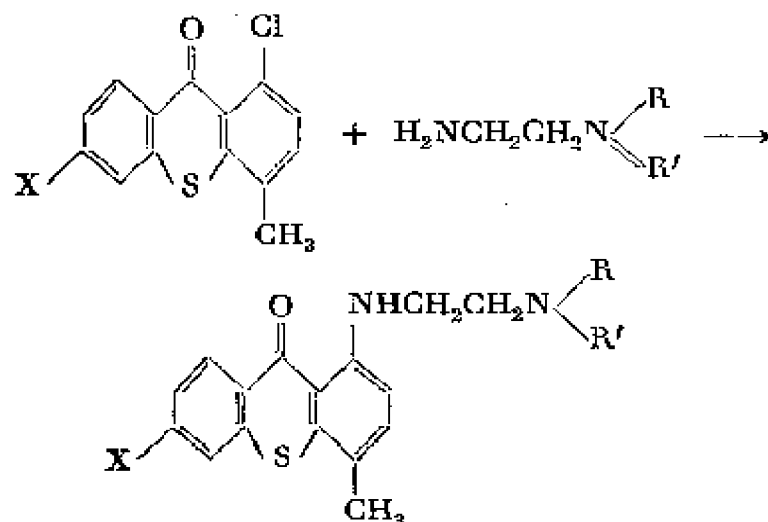
仿此, 可得





3. 核心与侧链的接合

將核心与侧链在吡啶中加热而成。

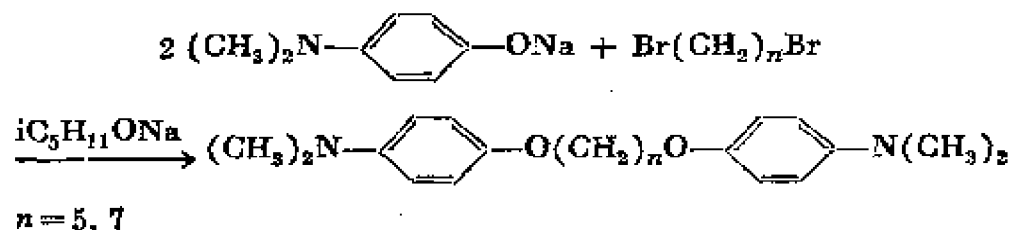


$\text{X} = \text{H}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$ $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9$

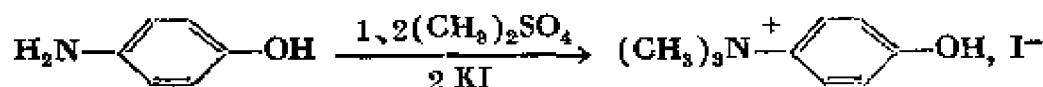
$\text{R}' = -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_4\text{H}_9, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3,$
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$

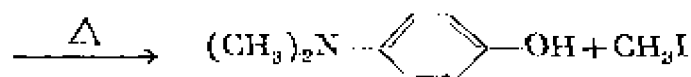
III. “氨基氧烷类”

α, ω -双(对二甲氨基苯氧基)烷类 可由“双二甲氨基苯酚钠”和“ α, ω -二溴烷”在異戊醇中縮合而成⁽⁷³⁾。

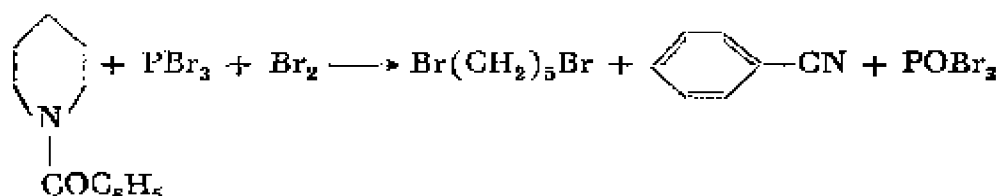


“对(二甲氨基)苯酚”可从“对氨基苯酚”先經硫酸二甲酯及碘化鉀順次作用, 得“碘化(对羟基苯基三甲基)鉍”而后在 200°C 左右減压干餾而成^{(73) (74) (75)}。

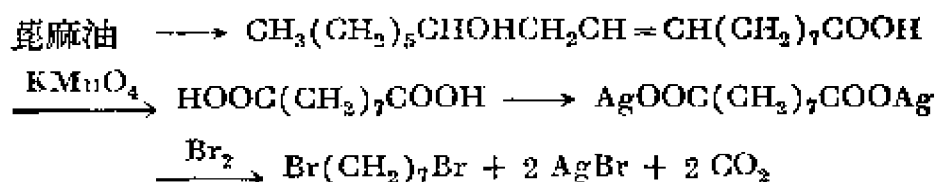




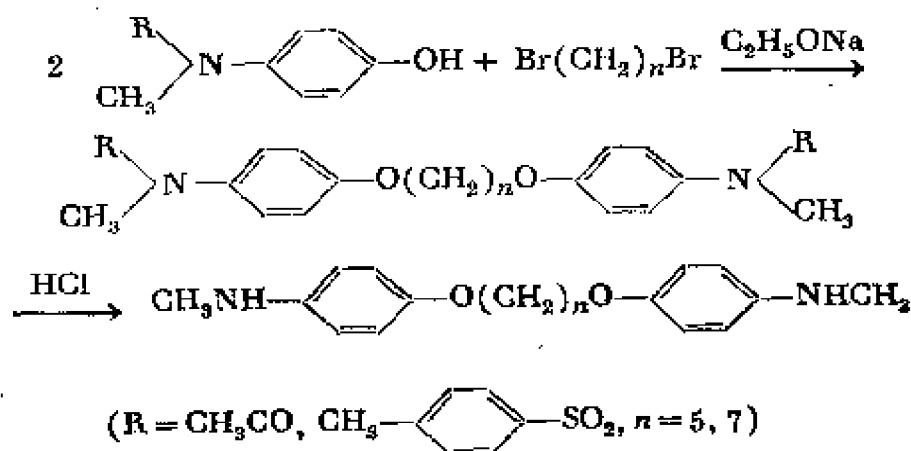
“1,5-二溴戊烷”是从“苯甲酰六氢吡啶”经三溴三磷及溴分解而成⁽⁷⁶⁾。



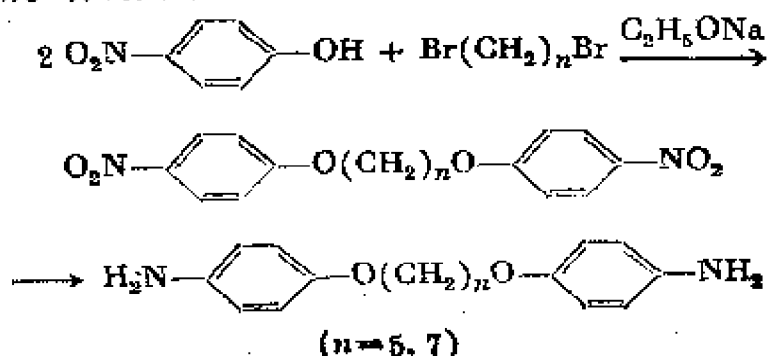
“1,7-二溴庚烷”可先从“蓖麻油”分离得“壬二酸”，而后从其银盐制成⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾。



α, ω -双(对甲氧基苯氧基)烷类 可从“N-甲基, N-酰氨基苯酚”和相应的“ α, ω -二溴烷”作用而后水解制成⁽⁷²⁾。



α, ω -双(对氨基苯氧基)烷类 可用“对硝基苯酚”和相当的“ α, ω -二溴烷”作用后,再经还原制成⁽⁷²⁾。



参 考 文 献

- (1) 王福溢及李耀汉, 实用人体寄生虫, 第 179 页 (1952 年) (华东医务生活社出版).
- (2) Goodwin, J. Pharm. & Pharmacol. 4, 601 (1952).
- (2a) Gelfand, Trop. Diseases Bulletin 52, (3) 229 (1955).
- (3) Schubert, Am. J. Trop. Med. 28, 137, 157 (1948); 29, 115 (1949); 30, 525 (1950).
- (4) Kikuth, Naturwissenschaften 33, 253 (1946).
- (5) Kagan 及 Lee, J. Infect. Diseases 91, (3) 224—232 (1952).
- (6) Englert 及 Sweeting, J. A. C. S. 70, 2977—9 (1948).
- (7) Moore 及 Clemence, 美专利 2,509,201 (1950) [C. A. 44, 9478 (1950)].
- (8) 英专利, 694,276 [Chem. Zbl. 124, 9566 (1953)].
- (9) Friedheim, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3 (4) 714 (1954).
- (10) Mauss, Chem. Ber. 81, 19—31 (1948).
- (11) Mann 及 Turnbull, J. C. S. 744 (1951).
- (12) Sharp, J. C. S. 2961 (1951).
- (13) Archer 及 Suter, J. A. C. S. 74, 4296 (1952).
- (14) Archer, 美专利 2,631,154 (1953) [C. A. 48, 1347 (1954)].
- (15) Archer, 美专利 2,627,518 (1953) [C. A. 48, 738 (1954)].
- (16) Archer, 美专利 2,653,949; 2,653,950; 2,653,951 (1953) [C. A. 48, 11497—8 (1954)].
- (17) Science News Letter 1953 年 11 月 329 页.
- (18) Mann 及 Reid, J. C. S. 2057 (1952).
- (18a) Kruger 及 Mann, J. C. S. 3905 (1954), J. C. S. 2755 (1955).
- (19) Newsome, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 47, 428 (1953).
- (20) Bond 及 Luttermoser, J. A. Ph. A. XLIII, 32 (1954).
- (21) Bond 及 Luttermoser, J. Parasitology 40 (5) 34 (1954).
- (22) Archer, J. A. C. S. 76, 588 (1954).
- (23) Wiley, J. A. C. S. 73, 4205 (1951).
- (24) Mauss, D. B. P. 893,950 [Chem. Zbl. 125, 2447 (1954)].
- (25) Bieter, Federation Proceeding, 8, 275 (1949).
- (26) Fischer, Lancet 226, 897 (1934).
- (27) Khalil, Lancet 227, 862 (1934).
- (28) 英专利 683,141 [C. A. 48, 1446 (1954)].
- (29) Heathcote, J. Trop. Med. Hyg. 49, 1—8, 33—8 (1946).

- (30) Boiron, Bull. Soc. Path. Exot. 40, 118 (1947).
- (31) Amorosa, Farm. sci. e. tec. (Pavia) 4, 290 (1949) [C. A. 44, 3935]; 6, 45—50 (1951) [C. A. 45, 7975].
- (32) Collins, Chem. & Ind. 1072 (1954).
- (33) Raison, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 48, 446—7 (1954).
- (34) Luttermoser 及 Bond, J. Parasitology 40 (5) 33—4 (1954).
- (35) Deschiens, Bull. Soc. Path. Exot. 47 (1) 71 (1954).
- (36) Bueding, Proc. Soc. Egypt Biol. Med. 64, 111—3 (1947).
- (37) Bueding, J. Pharmacol. Expt. Therap. 101, 210—29 (1951).
- (38) Bueding, Brit. J. Pharmacol. 8, 15 (1953).
- (39) Mansour 及 Bueding, Brit. J. Pharmacol. 9, 459 (1954).
- (40) Chemnitius, Chem. Ztg. 54, 214 (1930).
- (41) Reihlen 及 Hezel, Ann. 487, 213 (1931).
- (42) Uhlenbuth, Deut. Med. Wochschr. 1288 (1924).
- (43) Schmidt, Z. Angew. Chem. 43, 963 (1930).
- (44) Raison 及 Standen, Brit. J. Pharmacol. 10, 191 (1955).
- (45) Standen, Ann. Trop. Med. & Parasit. 49 (2) 182—191 (1955).
- (46) Luttermoser, Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 90, 122—4 (1955).
- (47) Clemence, 美專利 2,629,724 [Chem. Zbl. 125, 2226 (1954)]; 英專利 701,965 (1954) [C. A. 49, 4029 (1955)].
- (48) Clemence 及 Leffer, J. A. C. S. 70, 2439 (1948).
- (49) Clemence 及 Leffer, 美專利, 2,510,738 (1950) [C. A. 45, 175 (1951)].
- (50) Christiansen, J. A. C. S. 48, 1365 (1926).
- (51) Schubert, Am. J. Trop. Med. 30, 525—532 (1950).
- (52) Schubert, 美專利 2,580,847 (1952) [C. A. 46, 6670 (1952)].
- (53) Ullmann 及 Glenck, Ber. 49, 2491 (1916).
- (54) Hammick, J. C. S. 1077 (1952).
- (55) Tarbell 及 Fukushima, Org. Syn. 27, 81 (1947).
- (56) 楊毅, 中國藥學會論文報告 (1956 年).
- (57) 陸家鑒, 藥學通報 4 卷 8 期 340 頁 (1956 年).
- (58) 引自張其楷, 藥學學報 4 卷 3 期 248 頁 (1956 年).
- (59) 錢文華, 盧孝慈, 宋鴻鵬, 張其楷, 藥學學報 4 卷 4 期 295 頁 (1956 年).
- (60) 董永明, 孫常品, 徐世康, 錢文華, 朱淬礪, 藥學學報 4 卷 4 期 301 頁 (1956 年).
- (61) 謝毓元, 朱應麒, 黃知恆, 楊行忠, 周啓靈, 章 辛, 嵇汝運, 中國化學會論文報告 (1956 年 2 月), (1956 年 7 月). 藥學學報 23 卷 2 期 105 頁 (1957 年).
- (62) Bellon, Bull. Soc. Path. Exot. 48 (2) 197—20 (1955).
- (63) 周啓靈, 嵇汝運, 中國藥學會論文報告 (1956 年 12 月).

- (64) 謝毓元, 徐杰誠, 嵇汝运, 药學学报 5 卷 2 期 123 頁 (1957 年).
- (65) 朱淬麟, 錢文華, 張其楷, 化学学报 22 卷 5 期 371 頁 (1956 年).
- (66) 丁振閣, 張其楷, 化学学报 22 卷 6 期 461 頁 (1956 年).
- (67) 陈俊傑, 孙常晟, 宋鴻鑄, 張其楷, 化学学报 22 卷 6 期 455 頁 (1956 年).
- (68) 龔雄猷, 張其楷, 化学学报 22 卷 6 期 437 頁 (1956 年).
- (69) 文广伶, 董永明, 宋鴻鑄, 張其楷, 化学学报 22 卷 5 期 379 頁 (1956 年).
- (70) 紀育澄, 胡璧, 朱定彝, 药學学报 4 卷 1 期 59 頁 (1956 年).
- (71) Hill, Ann. Trop. Med. & Parasit. 50 (1) 39—48 (1956).
- (72) 楊广生, 瞿德浩, 張其楷, 化学学报 22 卷 6 期 472 頁 (1956 年).
- (73) 徐世康, 戴昌世, 張其楷, 中国人民解放军医学科学院院刊 1956 年 第 1 期 123 頁.
- (74) Hünig, Chem. Ber. 85, 1056 (1952).
- (75) Pechmann, Chem. Ber. 32, 3682 (1889).
- (76) Braum, Org. Syn. Coll. Vol. I, p. 99, 428 (2nd Ed.).
- (77) Will, McEwen, Org. Syn. Vol. 13 p. 4.
- (78) Oldham, J. C. S. 100—108 (1950).
- (79) 梁曉天, 药學学报 5 卷 2 期 93 頁 (1957 年).
- (80) 刘鑽固, 瞿德浩, 張其楷, 药學学报 4 卷 4 期 335 頁 (1956 年).
- (81) 盧孝慈, 刘鑽固, 楊广生, 瞿德浩, 張其楷, 化学学报 22 卷 6 期 589 頁 (1956 年).
- (82) 黃知恆, 嵇汝运, 化学学报 23 卷 5 期 (1957 年).
- (83) 董永明, 宋鴻鑄, 張其楷, 未發表.
- (84) 文广伶, 宋鴻鑄, 張其楷, 未發表.

第十一章 血絲虫病的化学治疗藥物

第一节 前 言⁽¹⁾⁽²⁾

血絲虫病系由絲虫所引起,因其幼虫定期出現在血中,故又称血絲虫。能寄生人体者凡七种,即班氏血絲虫 (*Wuchereria bancrofti*), 馬來亞絲虫 (*W. Malayi*), 蟠尾血絲虫 (*Onchocerca Volvulus*), 常見血絲虫 (*Acanthocheilonema perstans*), 罗阿血絲虫 (*Loa loa*), 第馬魁血絲虫 (*Mansonella Ozzardi*) 及几尼亞血絲虫 (*Dracunculus Medinensis*)。

血絲虫以蚊为中間宿主,幼絲虫經由蚊傳染,侵入人体后,即进入周圍淋巴液,漸漸移至大淋巴管。在淋巴結中成長为成虫。雌虫产生幼虫,再分佈到全身淋巴組織与血液內。淋巴組織連續受損,漸漸纖維化而發生象皮腫,故又有象皮病之称。

血絲虫病在我国流行亦广。所流行者为班氏血絲虫及馬來亞血絲虫二者,尤以前者为多。主要在华东区沿海地帶。自1933年,首为馮姚二氏找得血絲虫后,各地即續有發現。

血絲虫病治疗藥物最初多为銻剂,作用慢,毒性高,疗效差,不够滿意。至1947年, Hewitt 等始在“二氮六圓”类中,發現“海羣生”(Hetrazan)对血絲虫病有优越疗效。“海羣生”是不含金屬元素的化合物,能口服,应用方便,疗效高,毒性低,均为其优点。关于“海羣生”的制取,我国亦已研究成功,並加簡化改进,目前已进入生产。

第二节 治疗藥物的發展概况

血絲虫病是一种热帶病,很早就有人注意研究,但由于当时病例尙少,又缺乏适当实验动物,因此在治疗方面並無进展。

第二次大战时,血絲虫病屢有發現,再度引起医药界注意。同时又發現,除狗外,野生棉鼠 (*Sigmodon hispidus*) 可作为实验动物。野生棉鼠可被鼠絲虫感染。此种鼠絲虫易經一种小蜘蛛类昆虫

称 *Liponyssus bacoti* 傳染給棉鼠, 因此血絲虫病的研究重行开展。

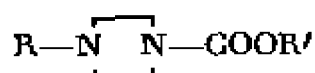
試用的治疗葯物范围甚广, 可分类简介于后:

1. 銻剂 早期所用的治疗葯物, 多为銻剂。1920 年 Rogers 即应用吐酒石治疗 班氏血絲虫病人⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾。1944 年起, Culbertson⁽³⁾ 利用棉鼠作实验, 研究銻剂如“新斯銻波霜”(Neostibosan), “脲腈胺”(Urea-stibamine), “腈胺配醣体”(Neostam) 及“葡萄糖酸銻鈉”(Solustibosan) 等对血絲虫病的治疗作用。此等銻剂均能杀灭成虫, 减少幼虫。其后 Culbertson⁽⁴⁾ 更將“新斯銻波霜”試用于临床。在卅例班氏血絲虫病患者, 7 例中血絲虫全部消灭, 其余病例血絲虫亦均减少, 仅一例無效。又曾比較多种銻剂及脾剂的疗效, 其中仍以“新斯銻波霜”为最滿意⁽⁵⁾。Brown⁽⁶⁾ 曾試用“硫代苹果酸銻鋰”(Anthiomaline), 幼絲虫数目亦有显著减少。

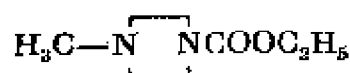
銻剂对血絲虫的作用原理, 尚不明了。据 Ashburn⁽⁷⁾ 报告, 銻剂对于狗絲虫雌虫卵巢及子宫, 有显著作用。Brady 等⁽⁸⁾ 利用含有示踪銻原子的吐酒石, 証明狗絲虫死体中含有高度銻量。

銻剂中“新斯銻波霜”及“硫代苹果酸銻鋰”对血絲虫病虽有相当疗效, 但作用慢, 剂量高, 毒性大, 甚不安全。

2. 二氮六圆类 1947 年 Hewitt⁽⁹⁾ 等, 發表曾在 517 种不含金属元素的有机化合物中, 比較其对于感染血絲虫的棉鼠及狗的疗效。此等化合物包括各种染料, 芳香胺类, 酮类, 氨基烴醇, 咪类, 磺胺类, 脲及硫脲类, 硫化物及碱类, 以及杂圆类如吡啶, 吡嗪, 噻啉以及二氮六圆等。試驗結果, 証明在“二氮六圆”中, “1-羧烴基-4-烴基-二氮六圆”(式 I) 均具疗效, 尤以“1-羧乙基-4-甲基二氮六圆”(式 II) 的疗效最高。



(式 I) $\text{R}, \text{R}' = \text{烴基}$



(式 II)

此后, Hewitt⁽¹⁰⁾ 等, 即圍繞二氮六圆衍生物繼續研究, 以期从化学結構与疗效的关系上, 求得更有效的葯物。試驗結果如下:

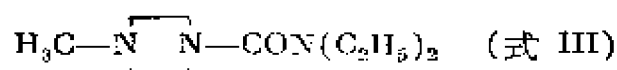
(1) 二氮六圆本身及其任何个别替代基团並無作用。

(2) 在二氮六圆的 1 位上加一 $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ 基, 在 4 位上加

另一替代基，則所成化合物均具疗效。

(3) 4 位上如为低級烷基，均保持高度疗效。至丁基时，則疗效減低。同时烷基的碳原子增加，將增其毒性。

(4) 經更进一步研究，發現“1-二乙基氨基甲酰-4-甲基二氮六圓”(式 III) 的疗效最高。

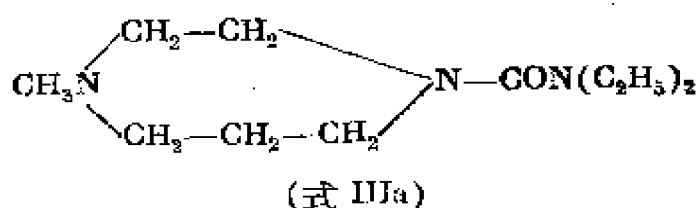


二氮六圓衍生物的优点，不仅作用快，疗效高，毒性低，且可口服，应用方便。

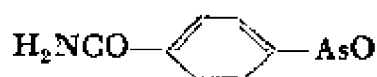
动物实验疗效既已顺利完成，此后即进入临床应用阶段。試用藥物为“1-二乙基氨基甲酰-4-甲基二氮六圓”鹽酸鹽及其枸橼酸鹽。后者在国内簡称为“海羣生”，对班氏血絲虫病患者的幼絲虫能迅加消灭，对成虫作用，虽未十分确定，但大致有效。因經治疗后，並無幼絲虫重現⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾。

其后，更有將“1-二乙基氨基甲酰-4-甲基二氮六圓”与过氧化氫作用，得其氧化物⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。据称对班氏血絲虫病疗效仍佳而毒性更低。

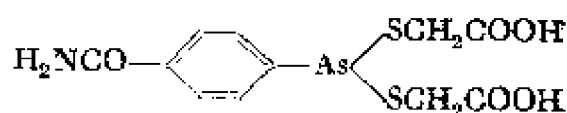
Reinertson 报告^(15a)“1-甲基-4-二乙基氨基甲酰-二氮柒圓”(式 IIIa) 对感染血絲虫的棉鼠亦有作用，疗效为“海羣生”的 $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ ，而毒性低亦及其一半。



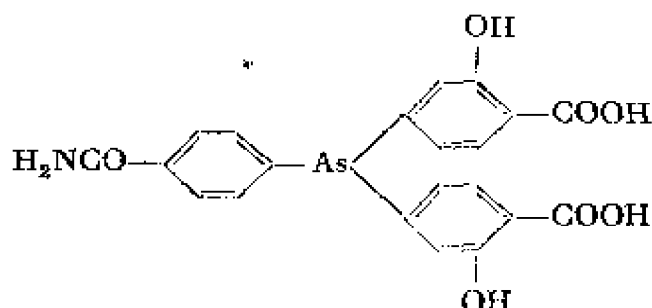
3. 胂剂 同时，其他学者亦进行系統研究。如 Sewell 及 Hawking⁽¹⁶⁾ 曾比較試驗 220 种藥物对于感染血絲虫棉鼠的疗效。Otto 及 Maren⁽¹⁷⁾ 亦曾比較多种藥物。彼等在胂剂中發現“氧化苯胂”类 (phenyl arsenoxide) 較有效，其中重要者如式 (IV), (V), (VI), 及 (VII)。



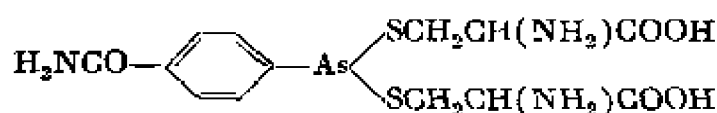
(式 IV)



(式 V)



(式 VI)



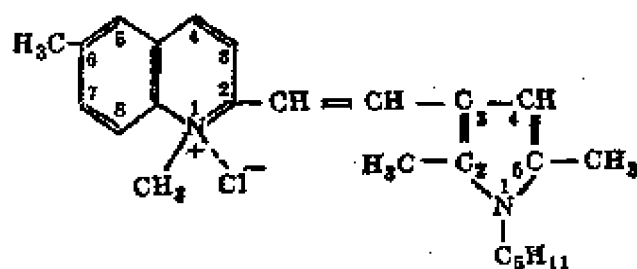
(式 VII)

上述化合物对狗丝虫及鼠丝虫成虫均有效，其中最感满意者为化合物 (V)，即“对 [双-(羧甲基硫基) 次胂基] 苯甲胺” (*p* [bis (carboxy-methyl mercapto)-arsino]-benzamide)。

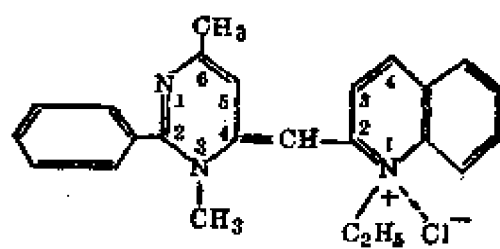
4. 其他药物

(1) Cyanine 类染料:

Welch. 等 (1947 年)⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ 报告“Cyanine 类染料”对于棉鼠丝虫病的疗效，认为 1-amyl-2, 5-dimethyl-3-pyrrole-(1, 6-dimethyl-2-quinoline)-dimethin cyanine chloride (化合物 348) (式 VIII)，在最高耐受量下，能杀死全部丝虫。1'-ethyl-3, 6-dimethyl-2-phenyl-4-pyrimidino-2'-cyanine chloride (化合物 863) (式 IX) 的作用亦强。



(式 VIII) (348)



(式 IX) (863)

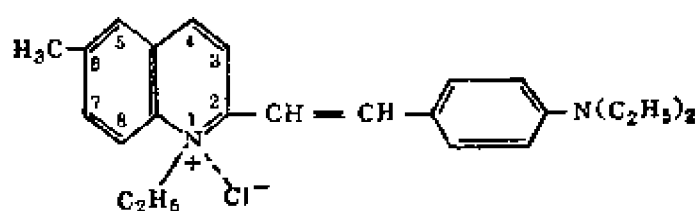
凡对血絲虫有作用之 Cyanine 类染料, 都具有一特殊基团, 即一个季氮原子 (Quaternary Nitrogen), 中經其軀鍵而与另一叔氮原子結合, 如 $N^+ \equiv C - (C \equiv C)_n - N$ 。其中氮原子多处于杂圈中。

Bueding (1949)⁽²⁰⁾ 認為 cyanine 类染料对血絲虫的疗效, 系由于其能阻抑血絲虫呼吸代謝之故。

Peters⁽²¹⁾ 曾將化合物 863 (式 IX) 試用于临床, 对班氏血絲虫病患者的血絲幼虫数目虽能显著降低, 但治疗后数星期, 幼虫又重現, 此点說明其对成虫並無作用。

(2) 苏合香烯基喹啉类 (Styryl quinoline compounds):

苏合香烯基喹啉类化合物亦具有一季氮原子及另一叔氮原子, 中間为碳鏈連接, 其与“cyanine 类染料”所不同者, 即叔氮原子並不在杂圈, 而为对氨基之氮原子。对于棉鼠疗效較佳者为化合物 350, 如式 X⁽²²⁾。在临床上並無价值。



(式 X)

(3) “苏拉明” (Suramin) (Bayer 205) “苏拉明”原为錐虫病的有效治疗藥物。1945 年, Van Hoof 等⁽²⁷⁾ 应用“苏拉明”治疗錐虫病时, 發現它对于蟠尾血絲虫病亦有效。但它对其他絲虫病大多無效。

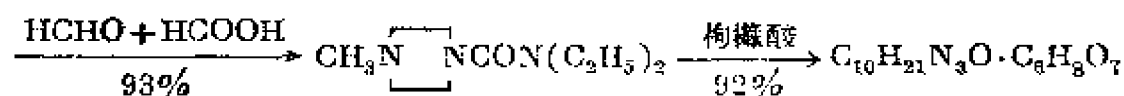
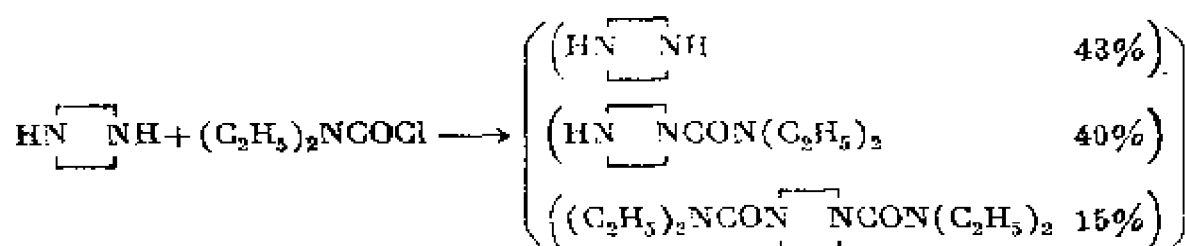
綜上所述, 血絲虫成虫及幼虫在体内生長地区有異, 因而有效藥物亦稍不同, 据 Otto 及 Maren⁽²³⁾ 称血絲虫的治疗藥物可分为二类: (1) 杀灭幼虫藥物, 其中最有效者当推“海羣生”, (2) 杀灭成虫藥物, 以胂剂 (氰化苯胂类) 最为有效。

第三节 重要药物的合成

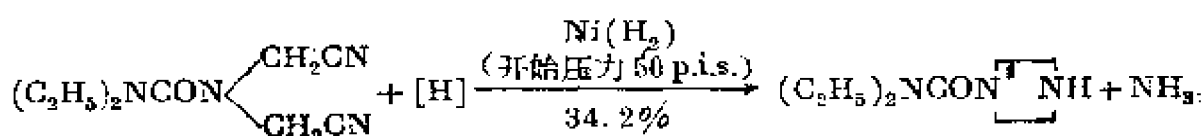
海羣生的制法, 大别可分为三类。

第一法 自“二氮六圆”(Piperazine)出发:

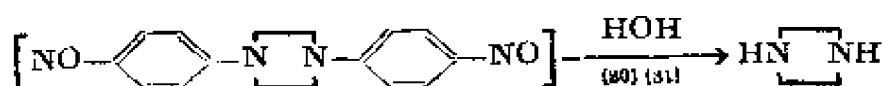
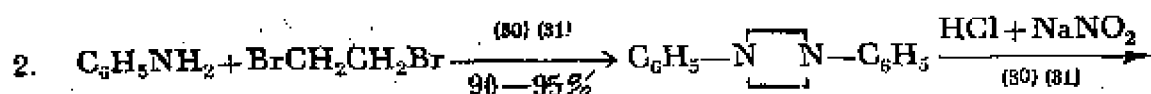
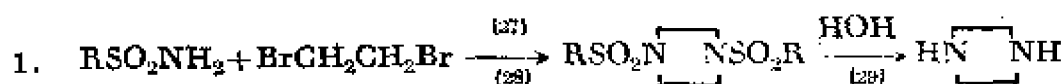
由“二氮六圆”与“二乙氨基甲酰氯”在乙醇中作用, 得“1-二乙氨基甲酰二氮六圆”; 经甲醛与甲酸进行“还原脎化法”得“1-二乙氨基甲酰-4-甲基二氮六圆”⁽²⁴⁾; 与枸橼酸在丙酮中作用成海羣生⁽²⁵⁾。

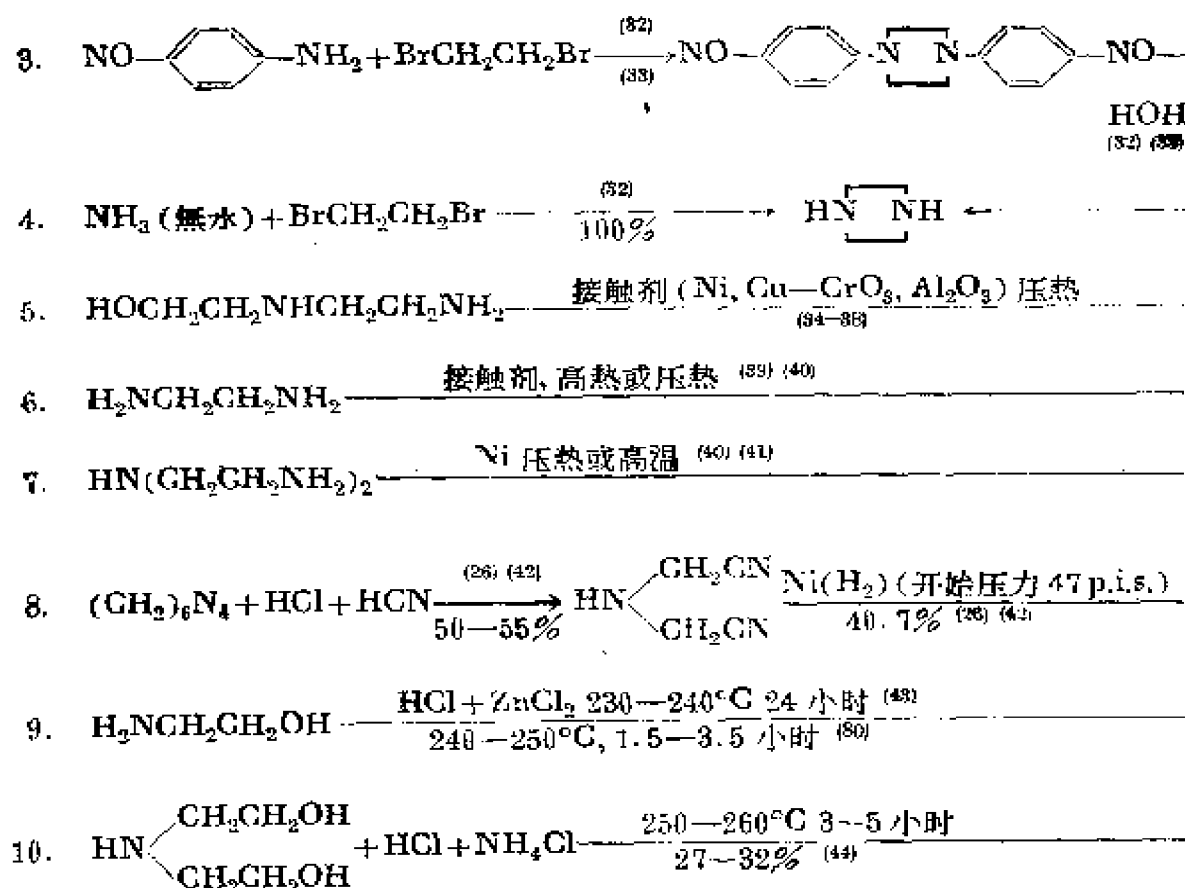


“1-二乙氨基甲酰二氮六圆”亦可自下法制取⁽²⁶⁾。 惟需接触氢化设备。



“二氮六圆”之制法, 文献记载甚多, 兹择要介绍于下:



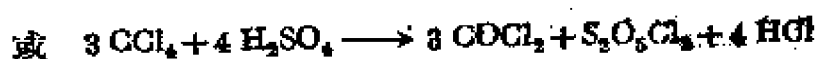


上述諸法中，以第二法应用較為便利，原料無困难，国内均有供应。步骤虽較繁，常产率尚高。第一、第三法均未見載明产率，或亦可用。第四法最合理想，惟需耐高压鍋，設備較為困难。第五、六、七法在国内目前生产条件下，尚有困难，原料既不易得，又或需高热，或需高压，产率亦未見优異。第八法較為簡便，步骤既省，原料亦無問題，惟需在压力下，进行接触氫化而成。第九法亦值得考虑，惟時間过長，較為麻煩。第十法手續虽簡，惟产率尚低，分离亦較麻煩。

“二乙氨基甲酰氯”可由“光气”与“二乙胺”在甲苯中低温作用制取^{(45) (46)}。其反应式如下：

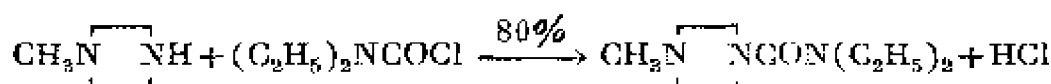


“光气”可由發煙硫酸与四氯化碳加热作用制取^{(47) (48) (49)}。其反应式如下；所得产物依發煙硫酸濃度而稍異。

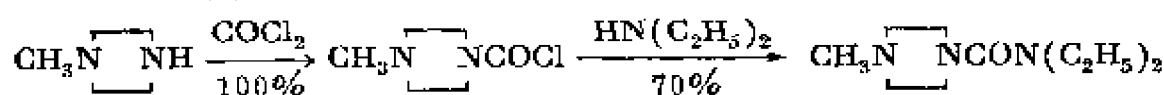


第二法 自“1-甲基二氮六圓”出發

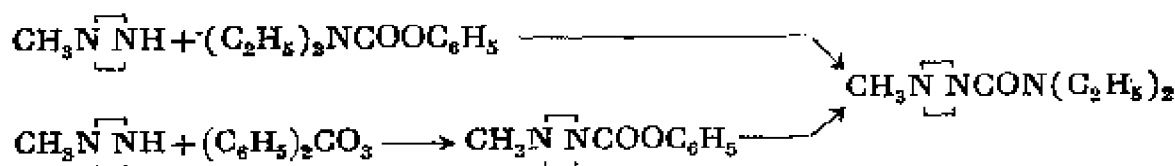
(1) 由“鹽酸 1-甲基-二氮六圓”与“二乙氨基甲酰氯”在鹼液中作用制取，产率 65%⁽²⁴⁾ (50)；或在氯仿中，由“二乙氨基甲酰氯，与过量“1-甲基二氮六圓”作用，产率依酰氯用量計算为 80%⁽²⁴⁾ (50)。



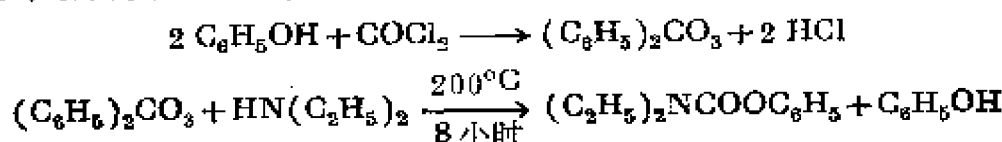
(2) 由“1-甲基二氮六圓”，先与光气在苯或甲苯中作用，成“1-甲基-二氮六圓-4-甲酰氯”⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾ (产率最高达 100%)⁽⁵²⁾；由此再与“二乙胺”在氯仿中作用而成⁽⁵⁴⁾ (50-58)，产率 70%⁽⁵⁸⁾。



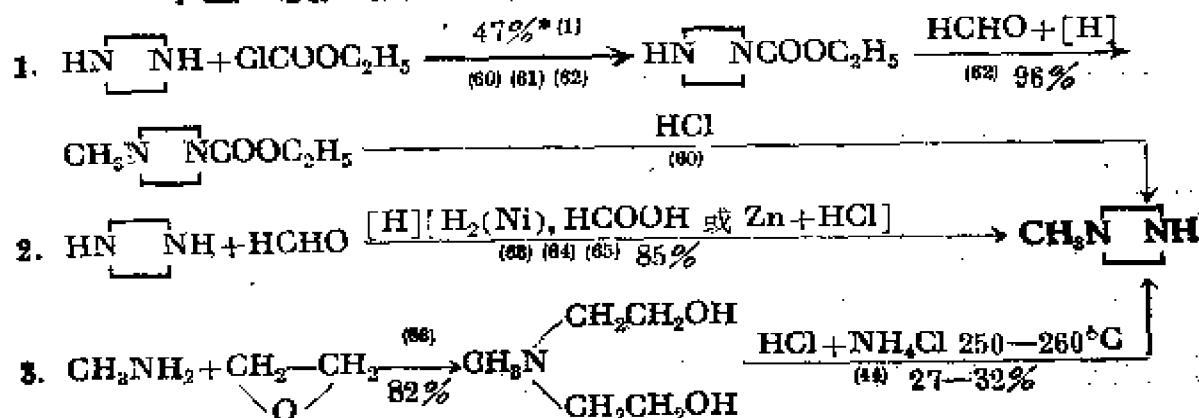
(3) 由“1-甲基二氮六圓”与“二乙氨基甲酸苯酯”作用制取；或先由“1-甲基二氮六圓”与“碳酸二苯酯”先成“1-甲基-4-苯羧基二氮六圓”；而后与“二乙胺”作用而成⁽⁵⁹⁾。



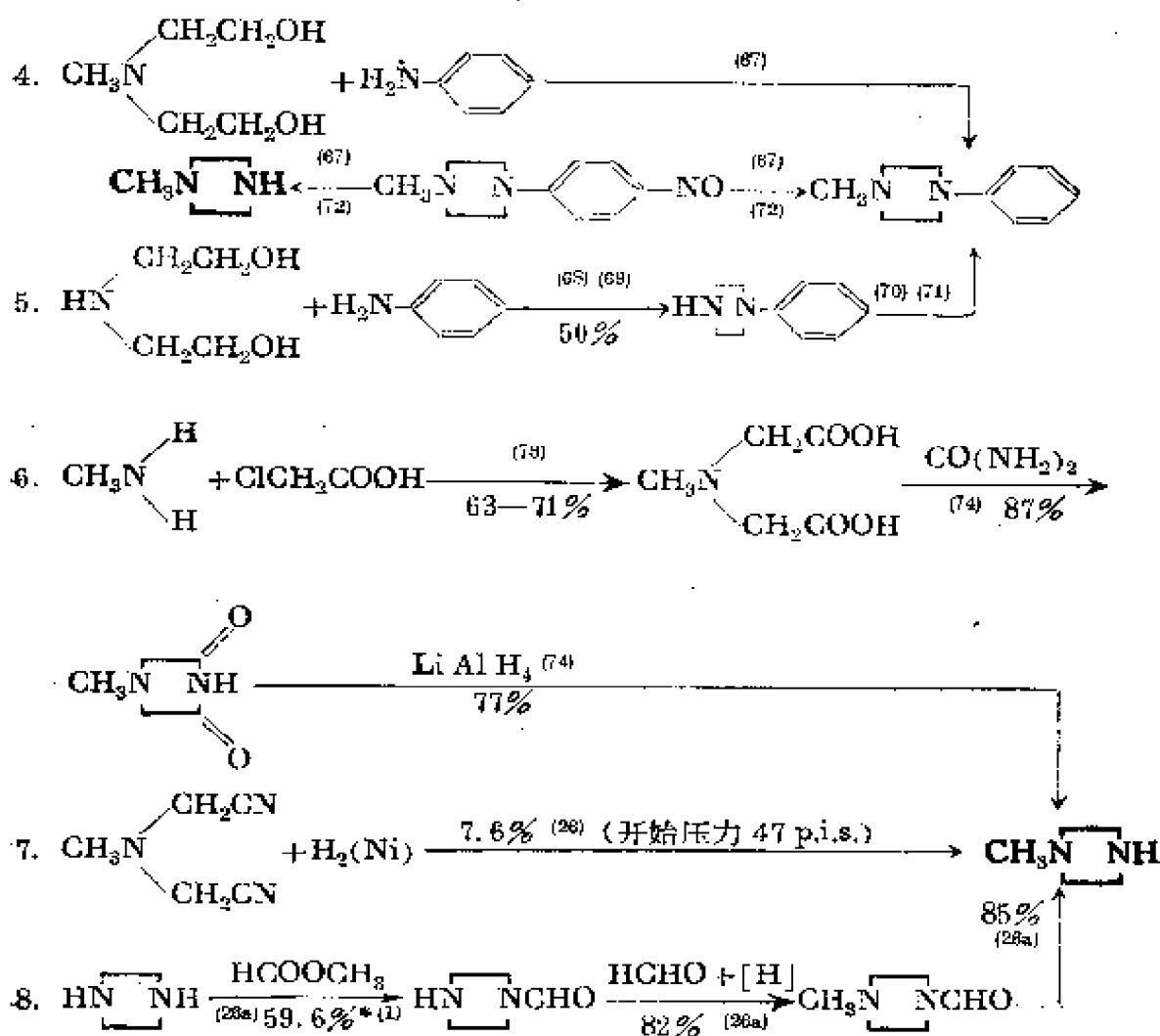
其原料仍由光气制取如下：



“1-甲基二氮六圓”可制取如下：



* (1) 回收 $\text{HN} \begin{array}{|c|} \hline \text{NH} \\ \hline \end{array} \cdot 2\text{HCl}$ 33%



上述第一法应用最早,手續較煩,原料亦費,時間亦多,惟所成产物为純品,为其优点。第二法手續簡單,产率亦高,值得注意,惟分离較为麻煩。因产物“1-甲基二氮六圓”中,尚混有“二氮六圓”及“1,4-二甲基二氮六圓”。三者沸点接近,难以分溜分离,必須先制成 CS_2 加合物,以与“二甲基二氮六圓”分离;再制成鹽酸鹽而后利用“鹽酸 1-甲基二氮六圓”及“鹽酸二氮六圓”在沸甲醇中溶度不同而分离,前者易溶而后不溶。第三法可不經“二氮六圓”制取,惟产率較低,产物中混有其他杂质更多,分离更麻煩,第四第五法性質相仿,所得产物为純品。如原料無問題,尚可一試。第六法最后一步驟需用 LiAlH_4 , 国内尚难解决。第七种产率

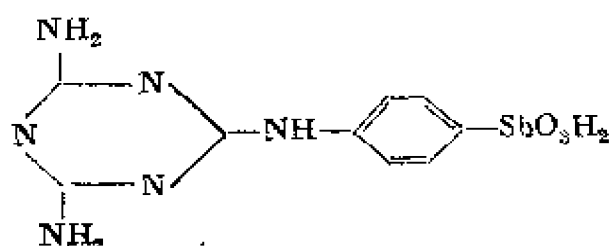
* (1) 回收 $\text{HN} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH} \end{array}$ 15%

甚低，或可改进，惟需在压力下接触氢化而成。第八法亦值得考虑。制取“1-甲酰二氮六圆”时，有二氮六圆（15%）回收，同时有“1,4-二甲酰二氮六圆”（25.3%）生成。如将此二副产品加热作用，又可得“1-甲酰二氮六圆”（57%）。如此可节省原料甚多，当较第一法为优。

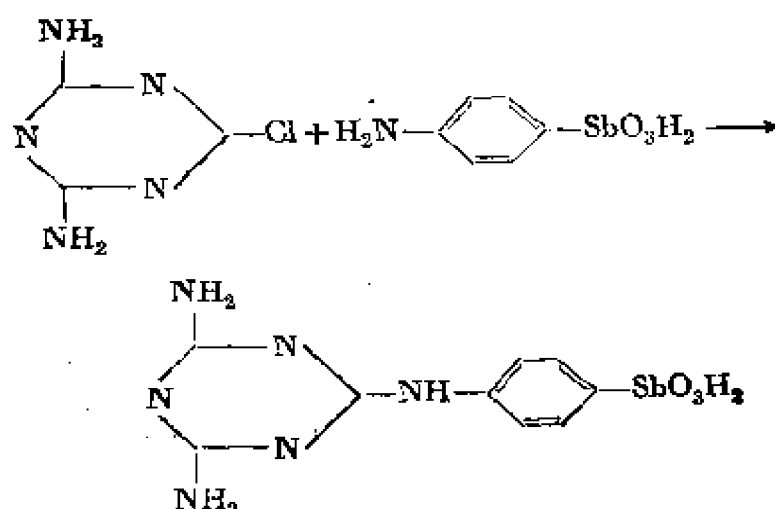
第四节 血絲虫病的藥物預防

血絲虫病是經蚊傳染。欲消灭血絲虫病的傳佈，必須从灭蚊入手。至若已經感染血絲虫的患者应及早施用藥物治疗。藥物中，以“海羣生”为最滿意。国内已进行生产。

在血絲虫病尚未扑灭之时，預防藥物，（即預先服食后可以防止傳染的藥物）亦至感需要。Kershaw 等⁽⁷⁶⁾ 曾用 MSb, 試驗其对实验动物的預防疗效，結果說明，在剂量 125 mg/每 kg 体重下，可預防动物傳染达 6 个月之久。MSb 为一銻剂，其化学名为“2,4-二氨基-三氮六圆-6-氨基-对苯銻酸”結構式如下：



本品可制取如下^{(76) (77)}：



通常用者为其鈉鹽。

参 考 文 献

- (1) 中国药理学学会: 药理学第 518 页 (1952 年).
- (2) 刘知非, 医务生活 1953 年 1 月号.
- (3) Culbertson 及 Rose, J. Pharmacol. 81, 189 (1944); 87, 181 (1946).
- (4) Culbertson 等, Am. J. Trop. Med. 25, 271, 403 (1945).
- (5) Culbertson 等, P. R. J. Publ. Health Trop. Med. 22, 139 (1946).
- (6) Brown, J. Am. Med. Assoc. 125, 952, (1944).
- (7) Ashburn 等, Arch. Path. 40, 334 (1945) [Findlay, Recent advances in chemotherapy vol. 1 (1950)].
- (8) Brady, Am. J. Trop. Med. 25, 103 (1945).
- (9) Hewitt 等, J. Lab. Clin. Med. 32, 1293—1303 (1947).
- (10) Hewitt 等, J. Lab. Clin. Med. 32, 1304—1313 (1947).
- (11) Hawking, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 44, 153 (1950).
- (12) 卞志强, 陈子达, 内科学报 3 卷 9 期 854 页 (1951 年).
- (13) Goodwin, J. Pharm. & Pharmacol. 4, 608 (1952).
- (14) Denton 及 Stewart, 美专利 2,578,053 (1951) [C. A. 46, 8681 (1950)].
- (15) Fujii 等, 日专利 830 ('53) [C. A. 48, 2125 (1954)].
- (15a) Reinertson 及 Thompson; antibiotics & chemotherapy 5 (10) 566 (1955).
- (16) Sewell 及 Hawking, Brit. J. Pharmacol. 5, 239—60 (1950).
- (17) Otto & Maren, Am. J. Hyg. 50, 92—141 (1949).
- (18) Welch 等, Science, 105, 486 (1947); Fed. Proc. 6, 382 (1947) [Findlay, Recent advances in chemotherapy vol. 1, 103 (1951)].
- (19) Peters 等, J. Pharmacol. Expt. Therap. 95, 212—39 (1948) 96, 460—71 (1949).
- (20) Bueding 等, J. Exptl. Med. 89, 107—30 (1949).
- (21) Peters, Ann. N. Y. Acad. Sci. 50, 117—19 (1948).
- (22) Findlay, Recent advances in chemotherapy vol. 1, 109 (1951).
- (23) Otto 及 Maren, Am. J. Hyg. 51, 353—70, (1950).
- (24) Kusher 等, J. org. chem. 13, 144 (1948).
- (25) Breiter 及 Hultquist, 美专利 2,537,004 (1951) [C. A. 45, 4273 (1951)].
- (26) Mosher, J. A. C. S. 75, 4949 (1953).
- (26a) 藤井輝一等, 日本药理学杂志 74 (10) 1049 (1954); 日专利 5228 ('54) [C. A. 50, 6520 (1956)].

- (27) Vinaver, Khim. Farm. Prom. No. 6, 11—14 (1934) [C. A. 30, 1796 (1936)].
- (28) 德專利 70055 [Frđl. 3, 951].
- (29) 德專利 70056, 73125 [Frđl. 3, 953]; 德專利 100232 [Frđl. 5, 804].
- (30) Pratt 及 Young, J. A. C. S. 40, 1428—31 (1918).
- (31) Morera, Quim. e. ind. 71, 303—4 (1929) [C. A. 24, 1644 (1930)].
- (32) Sanna, Rend. seminar facoltá sci. univ. cogliari 7, 104—108 (1938) [C. A. 34, 6285 (1940)].
- (33) Sanna, 同上 10, 46—9 (1940) [C. A. 37, 1718 (1943)].
- (34) Pollard 及 Kitchen, 美專利 2,400,022 [C. A. 40, 5074 (1946)].
- (35) Kitchen & Pollard, J. A. C. S. 69, 854—5 (1947).
- (36) Pfann, 美專利 2,427,473 [C. A. 42, 623 (1948)].
- (37) Wilkes, 美專利 2,427,657 [C. A. 44, 1147 (1950)].
- (38) Wilkes, 加拿大專利 458,371 [C. A. 44, 2574 (1950)].
- (39) Gresham 及 Brunner, 美專利 2,467,205 (1949) [C. A. 43, 6244 (1949)].
- (40) Martin & Martell, J. A. C. S. 70, 1817—18 (1948).
- (41) Pfann 美專利 2,454,404 (1948) [C. A. 43, 2242 (1949)].
- (42) Culver 及 Bock, 美專利 2,605,263 (1952) [C. A. 48, 9412 (1954)].
- (43) 英專利 595,430 (1947) [C. A. 42, 3438 (1948)].
- (44) Shiguro, 日本藥學雜誌 73, 1110 (1953).
- (45) Lumiere 及 Perrin, Bull. Soc. Chim. 31, 689 (1904).
- (46) Boon, J. C. S. 313 (1947).
- (47) Vanino, Präparative Chemie Band II S. 279.
- (48) Houben Weyl, Methoden der Org. Chem., Vierte Auflage, Band VIII S. 85 (1952).
- (49) Vogel, Practical org. chem. p. 181 (1948).
- (50) Kusher 及 Brancone, 美專利 2,467,895 (1949).
- (51) Morren 及 Denager, Bull. soc. chim. belges 58, 103—11 (1949) [C. A. 44, 3506 (1950)].
- (52) Morren, Bull. soc. chim. belges 59, 228—37 (1950) [C. A. 45, 6210 (1951)].
- (53) Fujii, 日專利 4929 ('51) [C. A. 47, 9369 (1953)].
- (54) Morren, 英專利 666,457 (1952) [C. A. 47, 5458 (1953)].
- (55) Morren 美專利 2,643,254 (1953) [C. A. 48, 5230 (1954)].
- (56) Morren, 瑞士專利 284,619 (1952) [Chem. Zentr. 7606 (1953)].
- (57) Fujii, 日專利 4930 ('51) [C. A. 47, 9369 (1953)].

- (58) Morren, 美專利 2,643,255 (1953) [C. A. 48, 5230 (1954)].
- (59) Boon & Jones, 英專利 689,598 (1953) [C. A. 48, 7065 (1954)].
- (60) Moore, J. C. S. 39 (1929).
- (61) Baltzly, J. A. C. S. 66, 263 (1944).
- (62) Stewart, J. org. chem. 13, 134 (1948).
- (63) Morren 等, Bull. soc. chim. belges 59, 223—7 (1950) [C. A. 45, 1601 (1951)].
- (64) Morren 等, Ind. chim. belges 16, 475—6 (1951) [C. A. 46, 11211 (1952)].
- (65) Morren, 英專利 677,699 (1952) [C. A. 47, 915 (1953)].
- (66) Abrams 等, J. S. C. I. (London) 68, 280—4 (1949).
- (67) Prelog 及 Stepán, Coll. Czechoslov. chem. commun. 7, 93 (1935) [C. A. 29, 4013 (1935)].
- (68) Pollard 及 MacDowell, J. A. C. S. 56, 2199 (1934).
- (69) Prelog 等, Coll. Czechoslov. chem. commun. 5, 497 (1933) [C. A. 28, 1347 (1934)].
- (70) Forsee, J. A. C. S. 57, 1788—9 (1935).
- (71) Hamlin, J. A. C. S. 71, 2731—4 (1949).
- (72) Maruyama 等, 日專利 3782 ('52) [C. A. 48, 4010 (1954)].
- (73) Berchet, Org. Syn. Coll. Vol. II 397.
- (74) Chase 及 Downes, J. C. S. 3874 (1953).
- (75) Kershaw 及 Williamson, Annals of Tropical Medicine & Parasitology 46 (3) 268 (1952).
- (76) Friedheim 等, J. A. C. S. 69, 560 (1947); 66, 1775 (1944).
- (77) Friedheim, 美專利 2,463,861 (1949) [C. A. 43, 4705 (1949)].
- (78) Roger, Brit. Med. J. 1, 596—8 (1920).
- (79) Hawking, Pharmacol. Review 7 (2) 289 (1955).
- (80) 石黒武雄, 日本薬学雑誌 75, 1318—21 (1955).

第十二章 阿米巴病的化学治疗药物

第一节 治疗药物的發展概况

普通痢疾可分細菌性及阿米巴兩種, 表面症狀虽極类似, 而病原全異。前者系由痢疾桿菌傳染, 其治疗已詳見“磺胺类藥物”章中; 后者乃由“溶組織阿米巴”(Endameba histolytica) 原虫所致。此种原虫, 不仅能引起腸道疾患, 而致下痢; 且能侵入肝臟, 形成膿腫; 甚至惠及脾、腦、肺等其他器官, 情形当更严重。凡由此种阿米巴所致的疾病, 統称为阿米巴病。

阿米巴病傳播頗广, 熱帶城市尤甚。即在吾国, 本病的發病率亦高。阿米巴原虫分为二种形式。即活动体 (trophozoite) 及阿米巴囊 (amebic cyst)。急性傳染, 体内多系活动体; 在慢性病例中, 則由于阿米巴囊的存在; 后者对藥物的抵抗远較前者为强。

关于治疗藥物方面, 大別为植物性藥物与合成藥剂二种, 而后者更有肿剂与碘喹啉之分。一般而論, 植物性藥物, 仅对本病的急性者有效。肃清原虫的效能甚低, 易于复發。合成藥剂則对慢性症狀为佳, 治愈后的复發率較少, 惟对急性病例的疗效較差。

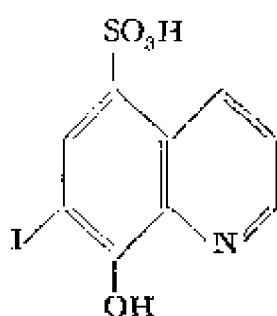
“吐根鹼”(emetine) 乃“吐根”(ipecacuanha) 中生物鹼之一, 应用甚早。迄今仍不失其重要地位。应用“吐根鹼”后, 即有足量藥物分佈肝臟, 故对阿米巴性肝炎, 肝膿腫等, 仍为唯一的特效藥, 但其肃清原虫之力不著, 仅能适用于急性状态。同时毒性甚强, 有效量与致死量距离甚近, 安全性殊低, 应用时須予十分审慎。

“鴉胆子”是 *Brucea javanica* (Linne) Merri 的果实, 我国应用甚久。1751 年何夢瑤医編已載鴉胆子治痢用途。1765 年赵学敏在“本草綱目拾遺”中更詳述鴉胆子治疗“冷痢”的效驗。所謂“冷痢”症狀, 極似慢性阿米巴病⁽¹⁾。近年来張、蔡諸氏⁽²⁾⁽³⁾ 均有文詳論其疗效。至于鴉胆子的化学有效成份, 虽經多人研究, 尙少結果。

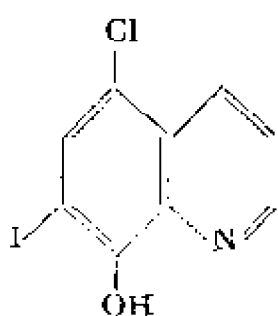
其他植物性藥尙有“古儿”(Kurchi) 中生物鹼 Conessine 及

国药澄茄子⁽⁴⁾ 均有相当疗效。

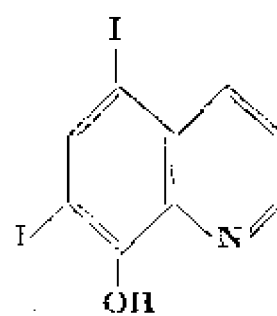
在“碘喹啉”衍生物中，“喹碘方”(chinofon)(式 I) 应用最早, 在 1921 年已经 Mühlens 及 Menk⁽⁵⁾ 发现, 具有疗效。其后, David⁽⁶⁾ 研究“羟基喹啉类”时, 更发现“氯碘喹啉”(vioform)(式 II) 及“双碘喹啉”(diiodoquin)(式 III) 对阿米巴病具有疗效。此类药物毒性低, 应用安全, 惟其作用, 仅限于肠道阿米巴病, 对肝炎及其他器官的传染均无效。



(式 I)



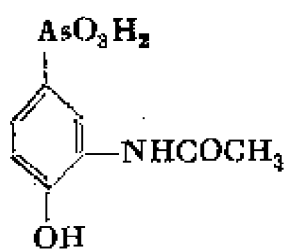
(式 II)



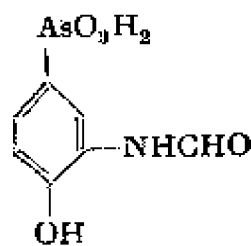
(式 III)

“醋氨肼”(acetarsone)(式 IV) 为脾剂应用最早者。1924 年 Flandin 介绍“蟻氨肼”(formasone)(式 V)。二者毒性较大, 现已少用。脾剂中应用最广者为“卡巴肼”(carbarzone)(式 VI), 早在 1909 年已为 Ehrlich 等⁽⁷⁾ 合成, 至 1932 年 Reed⁽⁸⁾ 始将其应用于临床。“卡巴肼”对肠道内的阿米巴传染有效。其后, 试制与“卡巴肼”类似之三价脾剂, 称“氧化卡巴肼”(carbarsone oxide)(式 VII)(实则为卡巴肼之还原产物) 疗效增强⁽⁹⁾。

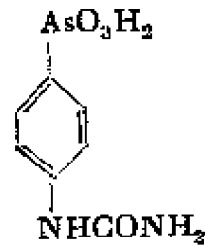
1947 年 Anderson⁽¹⁰⁾ 等更发表硫脾类(thioarsenites) 如(式 VIII) 及(式 IX) 的毒性更低, 疗效亦高, 均可口服。



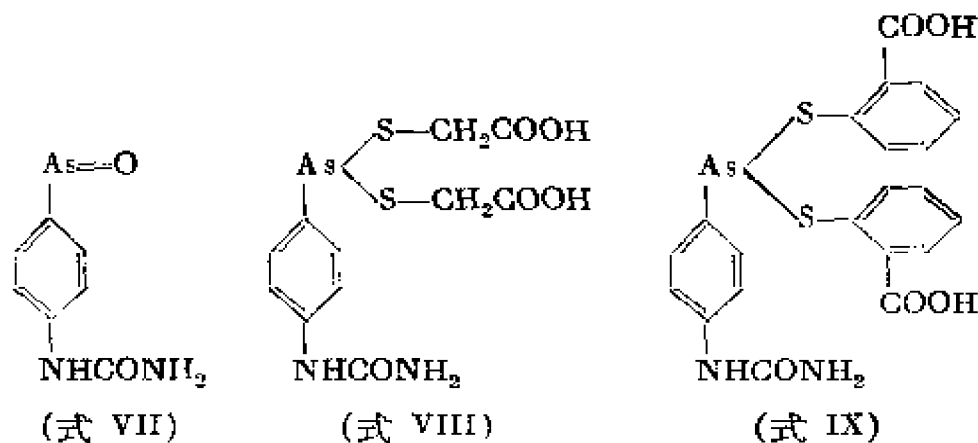
(式 IV)



(式 V)



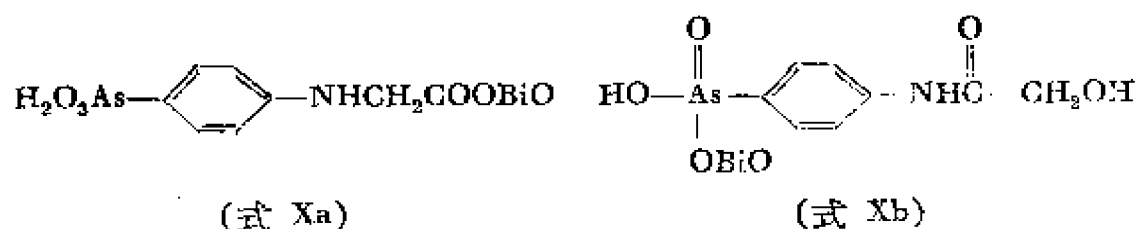
(式 VI)



此外, 多种抗生素, 对于阿米巴病有效。如鏈霉素及枯草菌素 (subtilin) 均有作用, 尤以金霉素 (aureomycin) 及“地霉素” (terramycin) 作用最强, 对于急性阿米巴病有效⁽¹¹⁾。Erythromycin 亦有效^(11a)。

抗瘧剂“氯化喹啉” (chloroquine) 对肝臟腫脹据称有效, 而 7-碘衍生物之作用更强^{(11) (12)}。

“鉍脾剂” (millibis) (式 Xa) 或 (式 Xb) 亦具相当作用^{(11) (12)}, 現已临床应用。



綜結上述, 对于阿米巴病, 虽已有多种优良藥物, 但对阿米巴肝炎, 肝臟腫仍不得不仰求于毒性較大的“吐根鹼”。抗生素虽亦有相当疗效, 但价太昂, 难以普遍供应。所以理想治疗藥物的研究, 尙待今后学者的努力。

第二节 重要藥物的化学及其合成

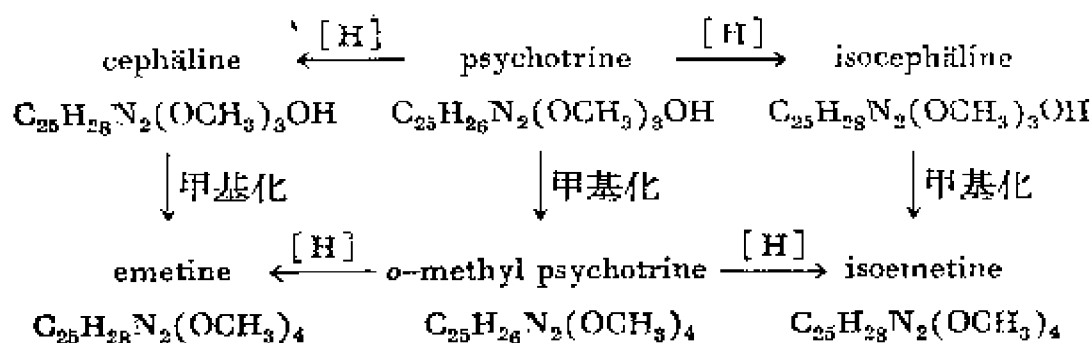
1. “吐根鹼” 为吐根 (ipecacuanha) 中的主要生物鹼, 系 Pelletier 于 1817 年所發現。吐根乃 *psychotria ipecacuanha* 的干根, 产于巴西、印度等地, 当地土人早时即以其煎剂治疗腹瀉痢疾。1895 年 Paul 及 Cownley 發現吐根含有三种生物鹼, 即“emetine”,

“cephaline” 及 “psychotrine”。其后 Pyman 更从吐根中分离得 *o*-methyl psychotrine 及 emetamine 二种。此后續有 ipecamine, hydroipecamine 及 ipecacuanhic acid 等生物鹼發現。惟其中除前四种外, 其余均無多大治疗价值。

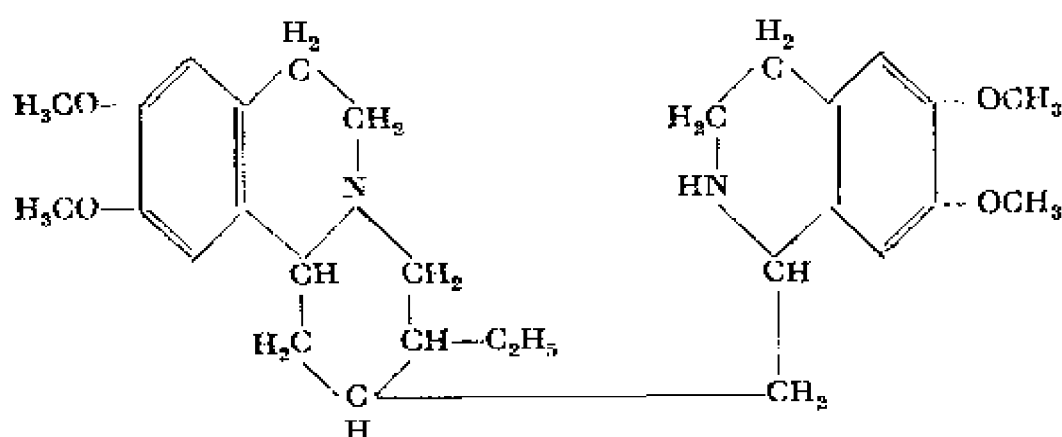
cephaline 为一酚类, 如將其 OH 基变为 OCH₃ 基, 即成 emetine。

psychotrine 还原后即成 cephaline 及 iscephaline; 甲基化后即成 *o*-methyl psychotrine; 將后者还原可得 emetine 及基異構物 isoemetine。

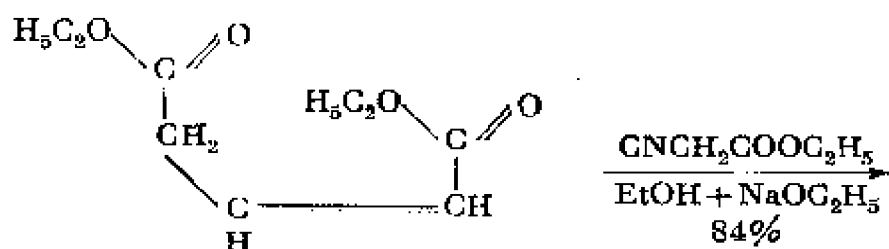
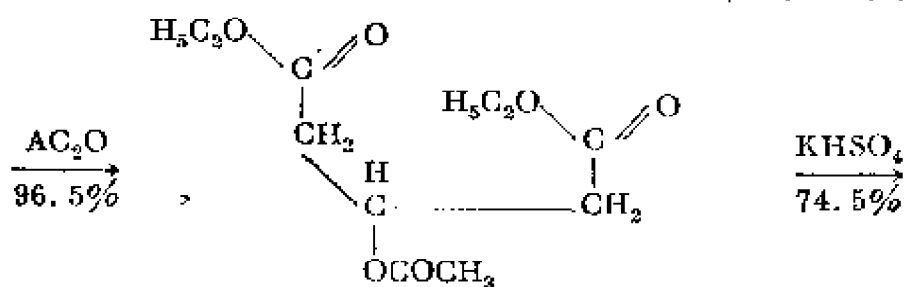
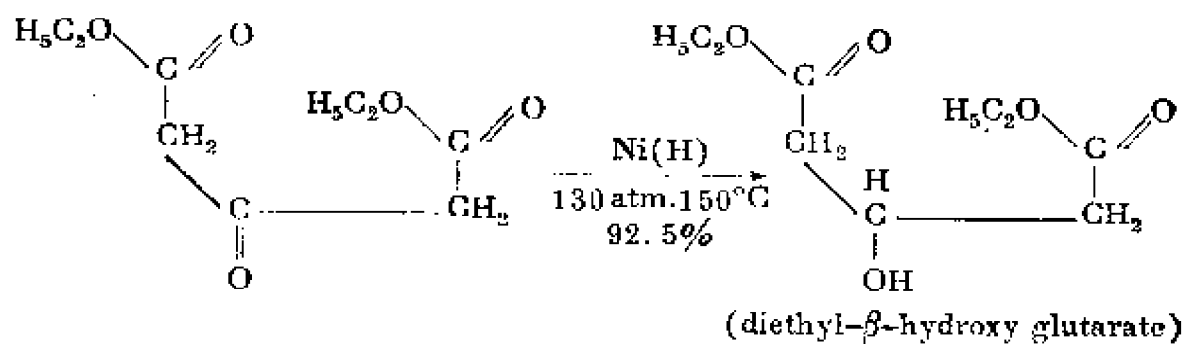
此数种生物鹼, 在化学上之关系, 可示之如下⁽¹³⁾:



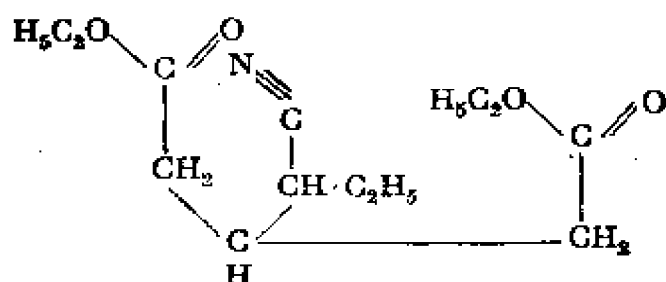
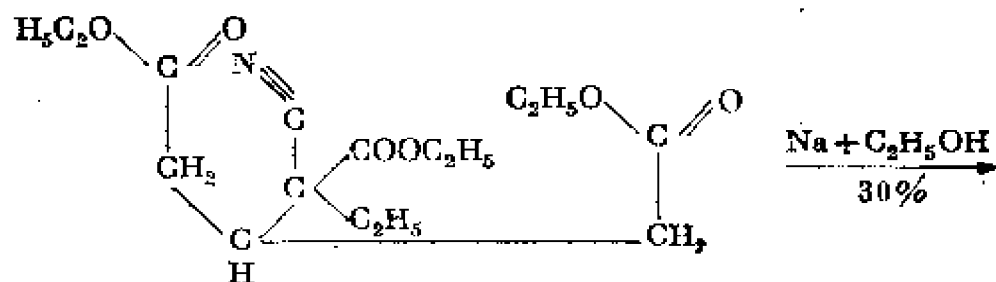
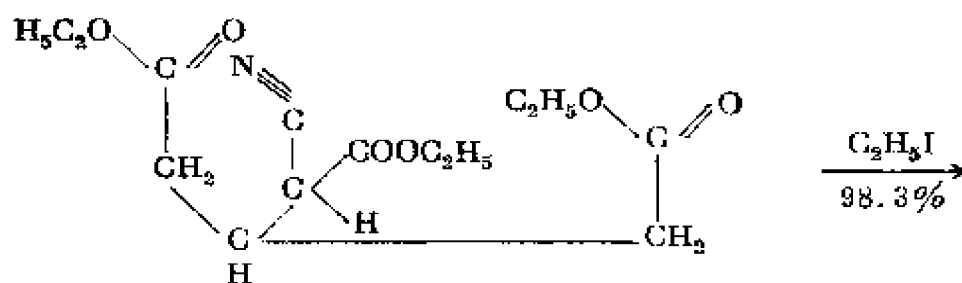
“吐根鹼”的化学結構極為复杂, 茲据 Battersby⁽¹⁴⁾ 及 Pailer⁽¹⁵⁾ 等的研究, 証明如下式:

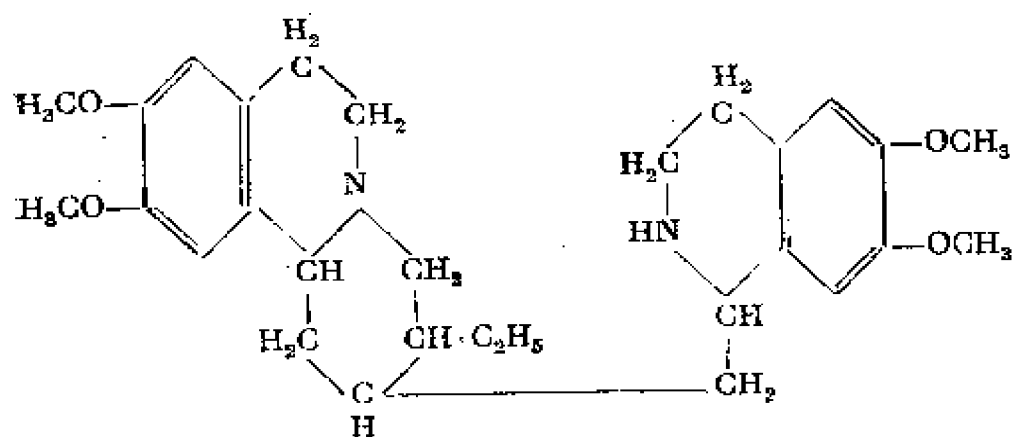
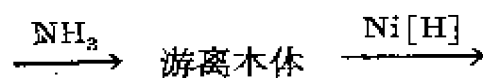
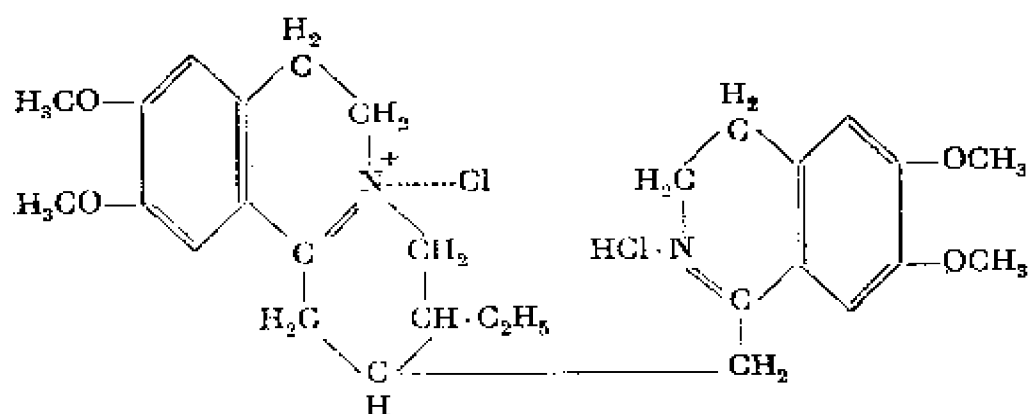
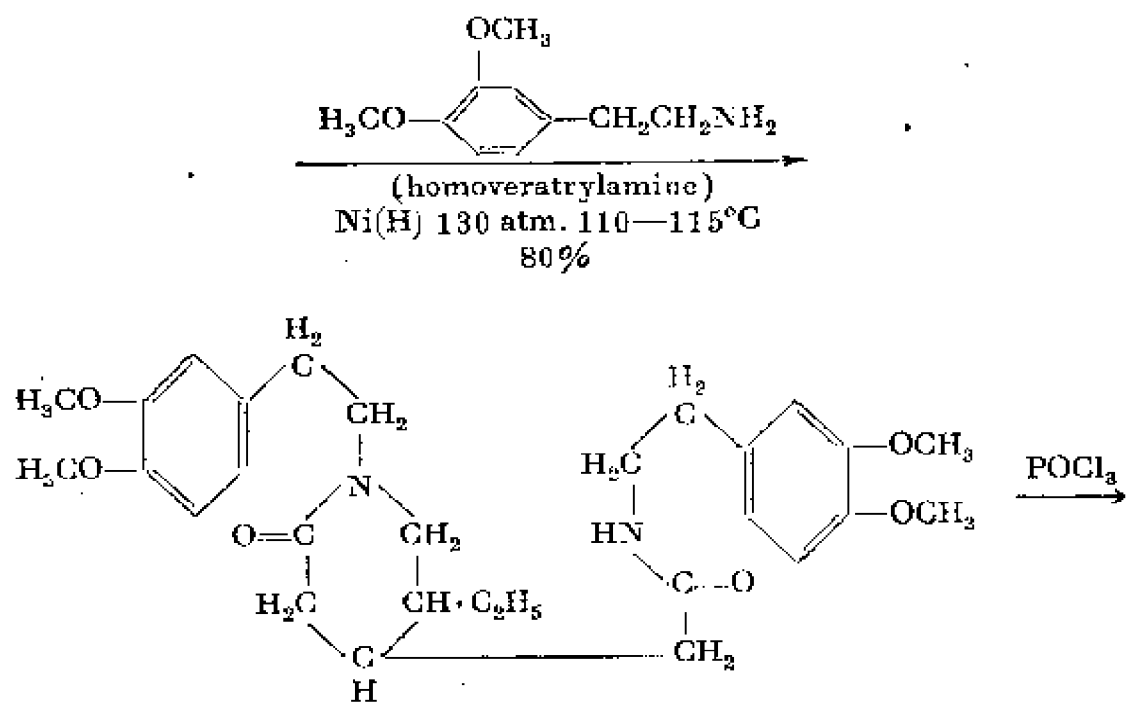


經苏联学者 Еветигнеева 及 Преображенский 等的努力, “吐根鹼”可合成如下^{(16) (17)}:



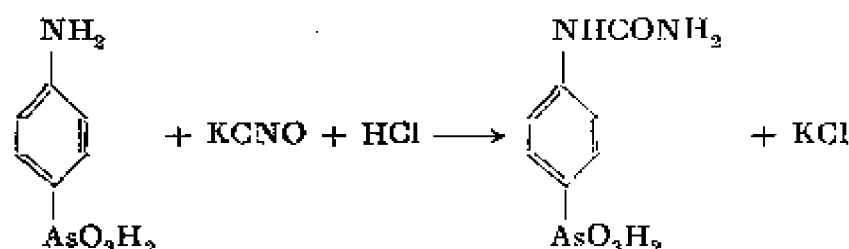
(diethyl glutaronate)



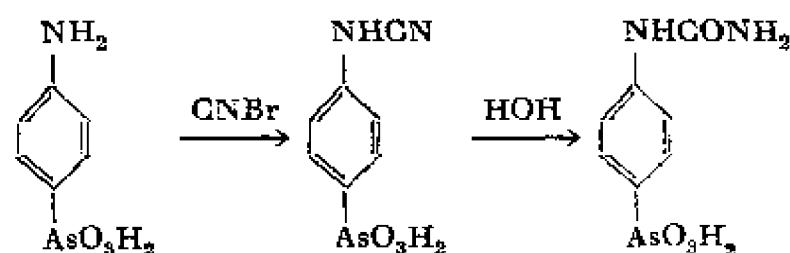


2. “卡巴肼”化学名为“对脲基苯肼酸”，国内已能生产供应。本品的制法，可分为二种。

(1) 將 1 克分子“对氨基苯肼酸”溶于稀氢氧化鈉液中，加入 2 克分子氰酸鉀；待全溶后，逐漸攪拌滴入 3 克分子醋酸，靜置过夜，加入鹽酸至微呈酸性，即有粗制品析出。用鹽酸洗滌，以除去未起反应之“对氨基苯肼酸”，用水重結晶，即得純品⁽¹⁸⁾。



(2) 將“对氨基苯肼酸”与“溴化氰”作用成“对氰氨基苯肼酸”，而后水解得“卡巴肼”⁽¹⁹⁾。



本品为無臭、微有酸味的鱗片狀結晶，易溶于鹼管，微溶于水及乙醇中，几不溶于氯仿及乙醚中。

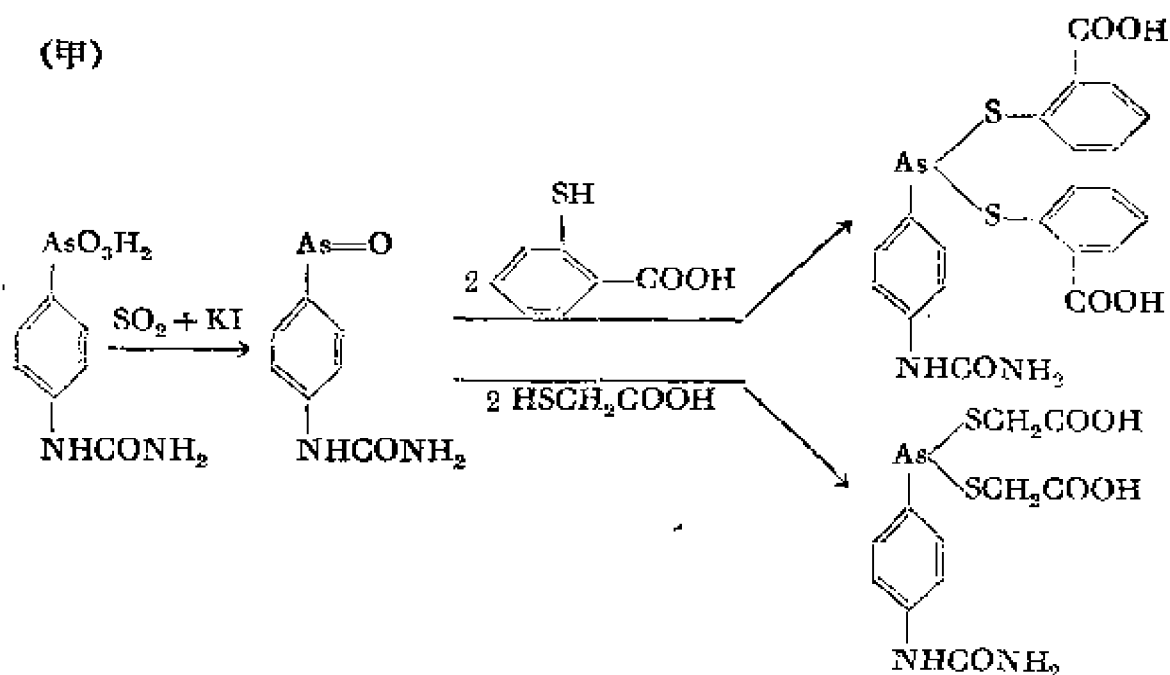
3. “氧化卡巴肼”及“硫肼化合物”

“氧化卡巴肼”可將“卡巴肼”按照一般方法用二氧化硫及碘化鉀还原而成⁽²⁰⁾。

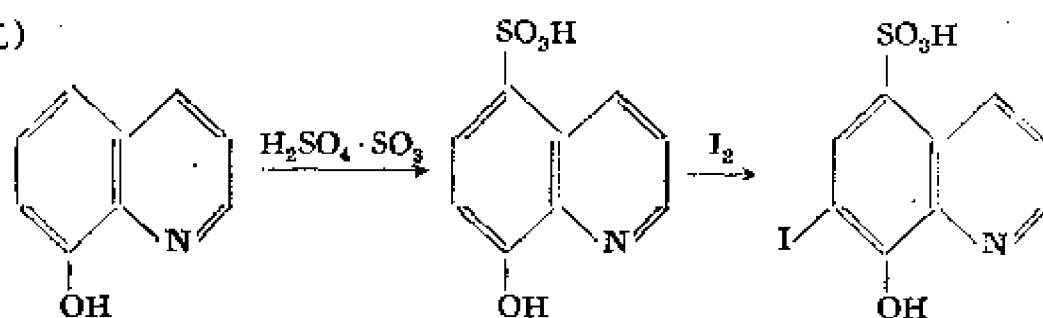
由“氧化卡巴肼”分別与“磷酰基苯甲酸”及“酰基乙酸”作用，即成相当硫肼衍生物⁽²¹⁾。見 259 頁(甲)。

4. “噻碘方” 化学名为“7-碘-8-羟喹啉-5-磺酸鈉”。国内亦有生产。一般从“8-羟喹啉”制取。在低温將其溶于發烟硫酸中，24 小时后傾入冰及水中，得“8-羟喹啉-5-磺酸”。濾出后，溶于沸热之碳酸鉀及碘化鉀之水溶液中，攪拌加入漂白粉，得本品的鈣鹽，經用鹽酸分解，得“7-碘-8-羟喹啉-5-磺酸”^{(22) (23)}。見 259 頁(乙)。

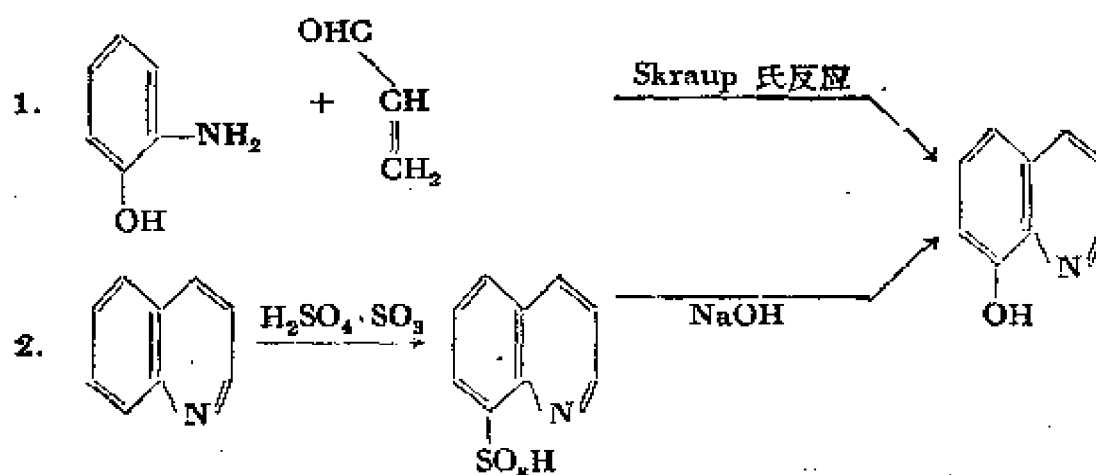
(甲)



(乙)



“8-羟喹啉”可(1)自“磷氨基苯酚”、“磷硝基苯酚”、甘油及硫酸等經 Skraup 氏反应而成,产率 90—98%⁽²⁴⁾ (24a);或(2)自“喹啉”先与發烟硫酸作用制成“8-磺酸喹啉”产率 80.3%;而后与固体氢氧化鈉在,300—315°C 加热共熔 10—15 分鐘而成,产率 84.14%⁽²⁶⁾。

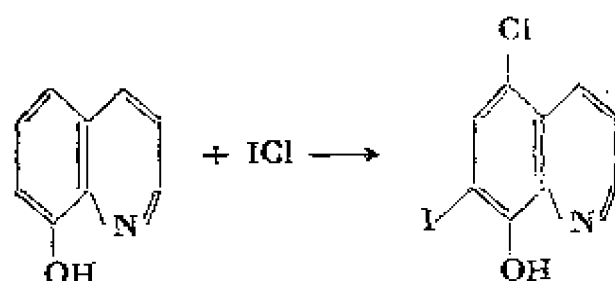


商品“啞碘方”为4份“7-碘-8-羟喹啉-5-磺酸”及1份碳酸氢钠的混合物。含碘量26.5—29%。为淡黄色粉末，味苦而有甜的余味，用水调温即起泡沫。本品1g可溶于25ml水中，在醇，醚及氯仿中均不溶。

5. “氯碘啞啉” 化学名为“5-氯-7-碘-8-羟喹啉”，其制法可分为下列三类：

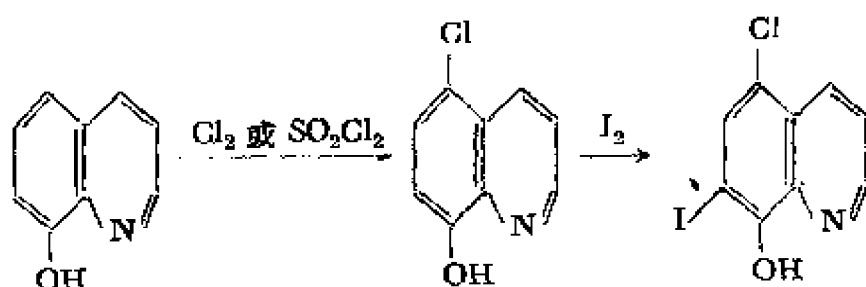
(1) 从“8-羟喹啉”直接制取⁽²⁶⁾。

溶碘于浓盐酸中，通入干燥氯气使其饱和，即成“氯化碘”。放置数十分钟后，搅拌加入另一内含“8-羟喹啉”的浓盐酸中。将所得黄色沉淀投入大量水中，搅拌，即得本品。

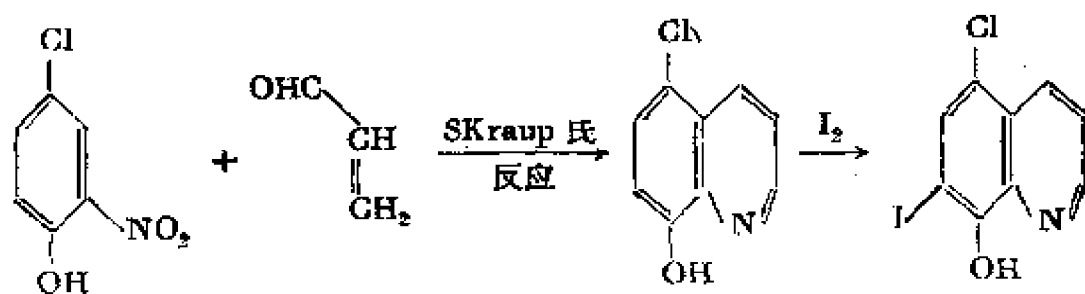


(2) 从“8-羟喹啉”间接制取^{(27) (28) (29)}。

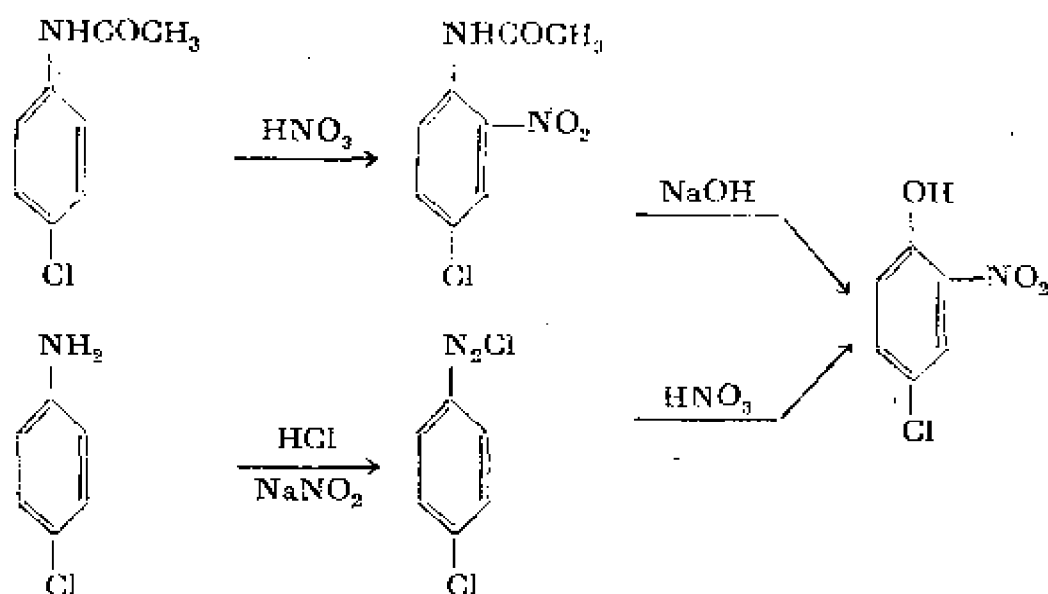
将“8-羟喹啉”经“氯气”或“氯化硫酰”作用制取“5-氯-8-羟喹啉”；而后碘化成本品。



(3) 从“2-硝-4-氯苯酚”经“5-氯-8-羟喹啉”而制取⁽³⁰⁾。



“2-硝-4-氯苯酚”可自“对氯苯胺”制取如下：



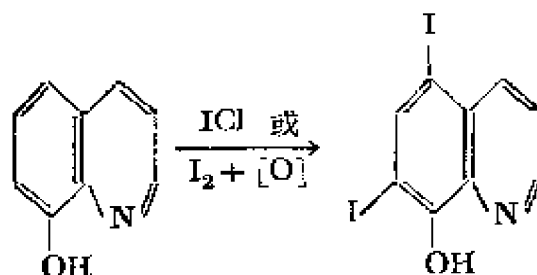
“氯碘喹啉”为黄色粉末，微有特殊气味，遇光易变，熔点178—179°C（分解），几不溶于乙醇及水中，溶于热醋酸乙酯及热冰醋酸中。

6. “双碘喹啉” 化学名为“5, 7-双碘-8-羟喹啉”，其制法可分下列二种。

(1) 碘化法

Papcsch 及 Partner⁽³¹⁾ 曾由 1 克分子“8-羟喹啉”及 2 克分子“氯化碘”在 15% 盐酸中作用制取，产率达 83.5—92.5%，产品纯度为 98.5%。Delaby⁽³²⁾, Ghosh⁽³³⁾, Gleu⁽³⁴⁾ 及印度专利⁽³⁵⁾ 均用类似方法制取。

Zeifmann⁽³⁶⁾ 将“8-羟喹啉”与酸化“乙醇碘液”以及“碘酸钾”（ KIO_3 ）作用制取，产率达 92.6%。Nogrădi⁽³⁷⁾ 则取“8-羟喹啉”，“乙醇碘液”及“过氧化氢”（ H_2O_2 ）加热作用制取，产率 89.4%。



(2) 电解法

Brown 等⁽³⁸⁾ 将“8-羟喹啉”及碘化钾在鹼液中电解，最适宜

的条件为室温, 电流密度 (c. d.) 为 0.5 安培/平方分米, 用电 200% 过量, 产率为 82.4%。

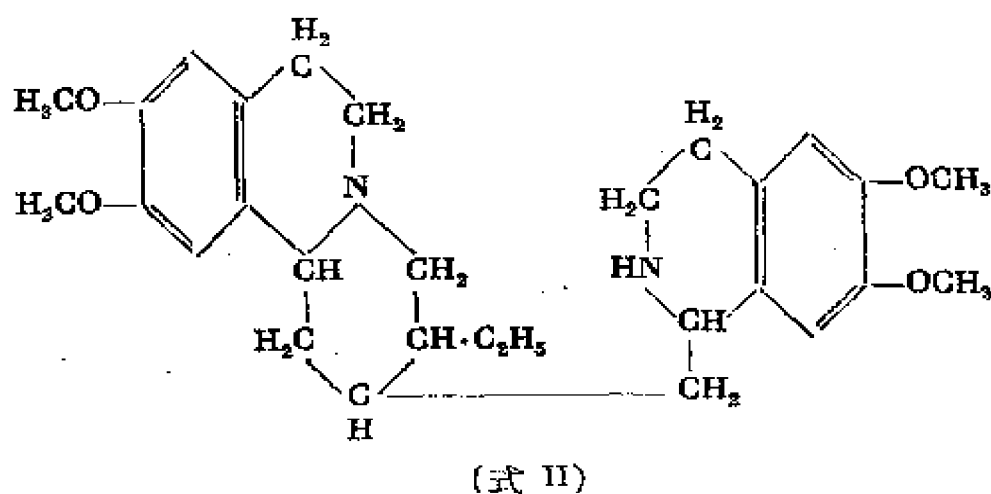
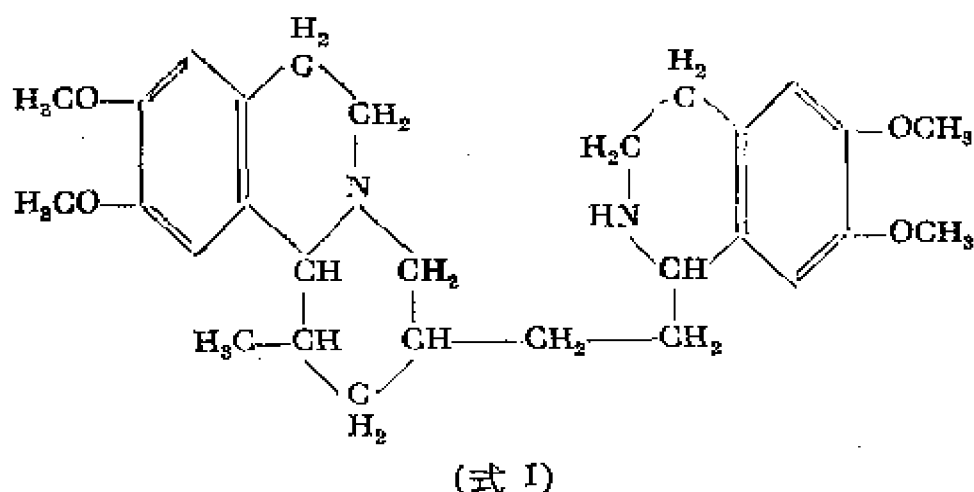
本品为無臭微黄色結晶粉末, 熔点 208—210°C (分解), 在空气中稳定不变。几不溶于水, 微溶于乙醇、丙酮及乙醚中, 溶于热吡啶及热“二氧六圆”(dioxane)中。

第三节 治疗药物的研究近况

近年来阿米巴病治疗药物研究近况可分下列途径。

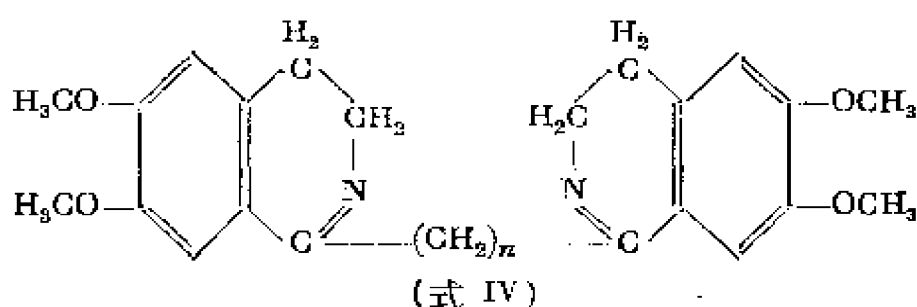
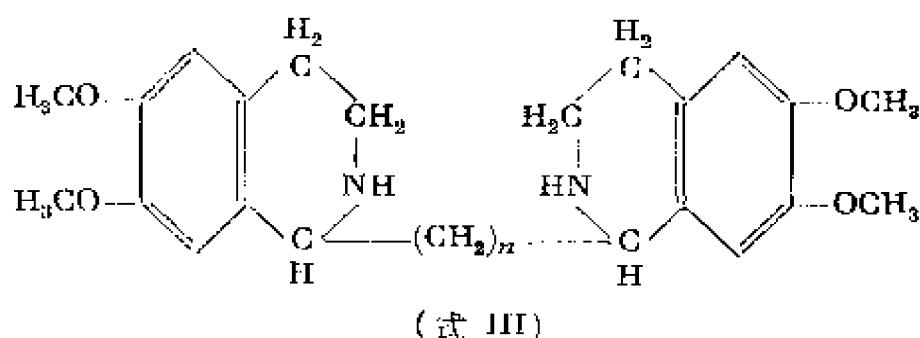
1. 双胍类化合物 此类药物大都均从“吐根碱”结构简化而来。

“吐根碱”的化学结构, 最初为 Pyman⁽³⁹⁾ 确定如(式 I), 后经 Robinson (1948), Battersby (1949) 等改正为(式 II)。

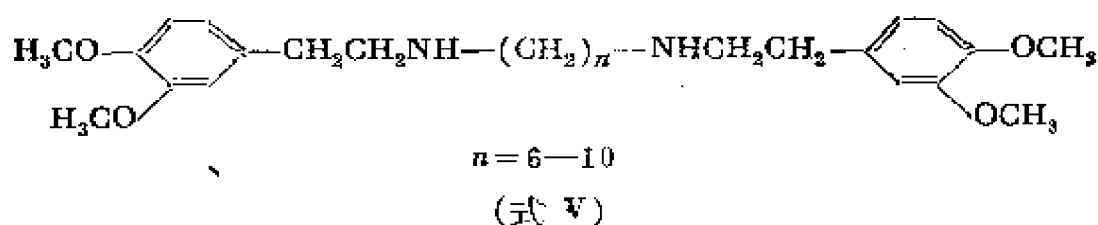


Child 及 Pyman⁽⁴⁰⁾ 曾根据“吐根碱”式 I 的结构加以简化,

制成下列类型 (式 III 及 IV)。在稀釋度 1:5,000 时,对阿米巴均無作用 (“吐根鹼”在 1:500,000 稀釋下,仍具效力)。



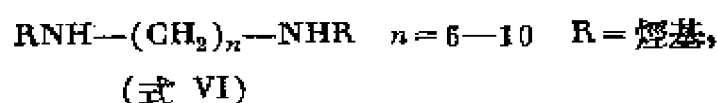
1948 年, Goodson⁽⁴¹⁾ 繼續此一途徑,更將 “吐根鹼” 簡化如 (式 V)。



同时, 用其他基团如 , , , 等替代上式中之 , 所得

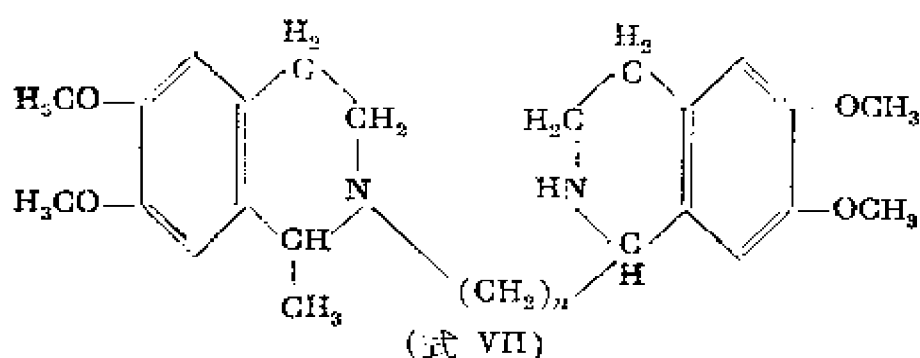
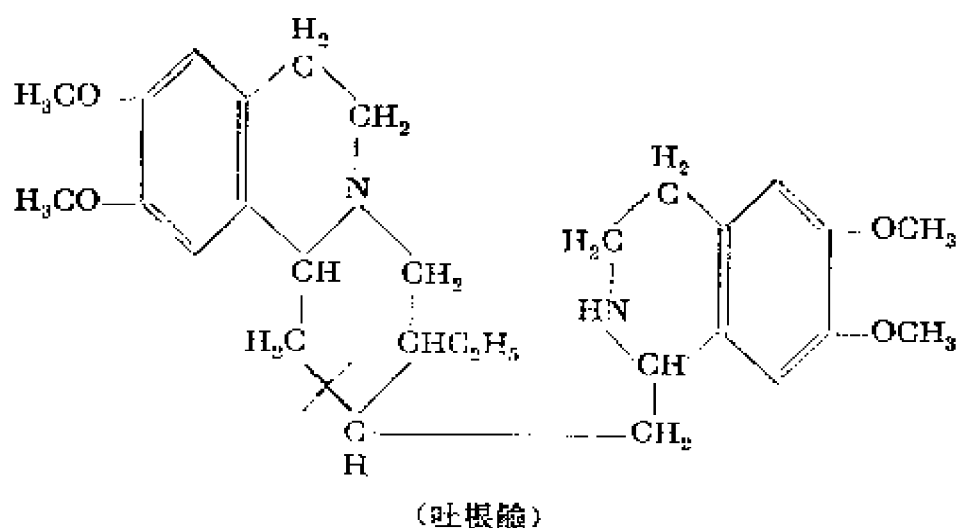
化合物大都具有相当作用。

Goodson 等制取下列类型如 (式 VI)。



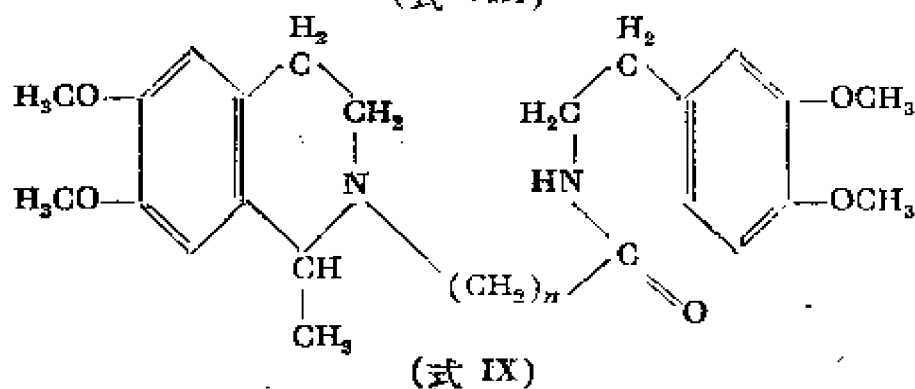
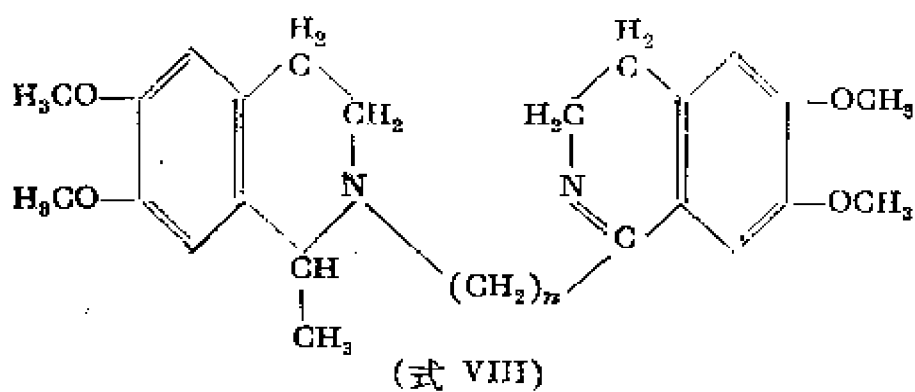
此类化合物的作用均不規則,但均較 “吐根鹼” 为弱。

1951 年, Osbond⁽⁴²⁾ 亦將 “吐根鹼” 結構簡化如 (式 VII)。

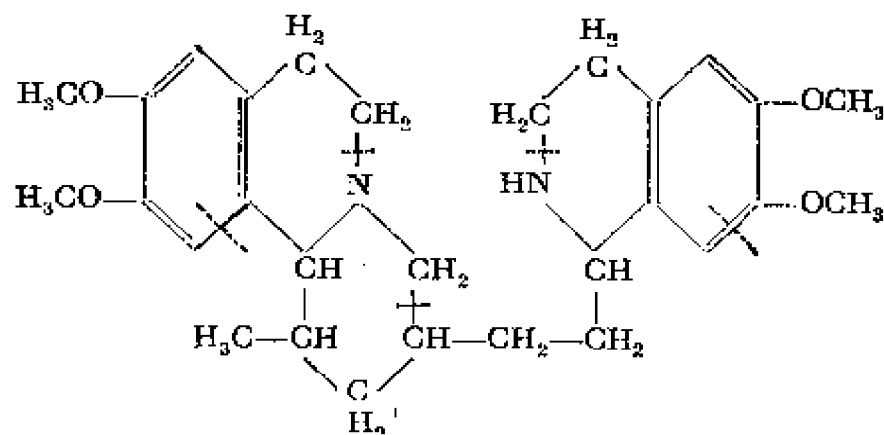


当 $n=10$ 时, 疗效最高, 在浓度 2×10^{-6} 时 (即稀释度 1:500,000) 仍具作用, 与“吐根鹼”相接近。

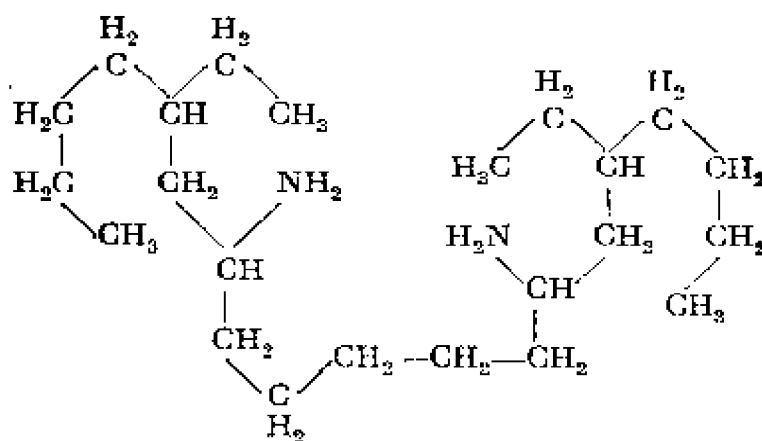
同时更制取下列类型 (式 VIII 及 IX), 作用均弱。



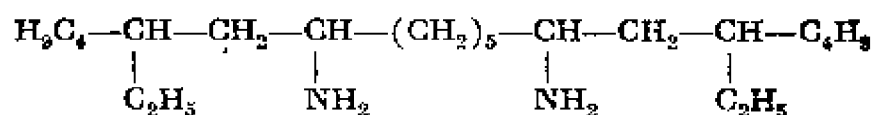
1950—1952 年, Hall 等⁽⁴³⁾發表亦从“吐根鹼” Pyman 式結構簡化如(式 X)即(XI)。



(吐根鹼) (Pyman 錯誤式)

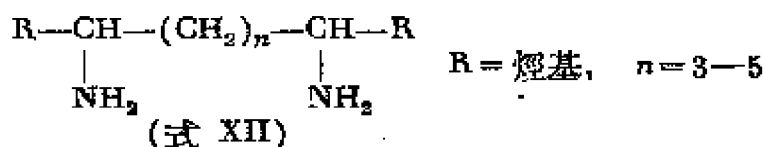


(式 X)



(式 XI)

Hall 等更將此類化合物寫成一般結構式如(式 XII), 制成多種化合物, 比較療效。

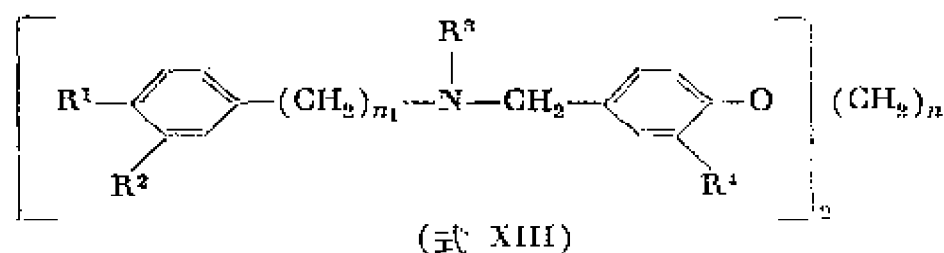


當 $n=5$, $\text{R} = -\text{CH}_2-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{C}_4\text{H}_9$ 的化合物(即式 XI)作用最強,

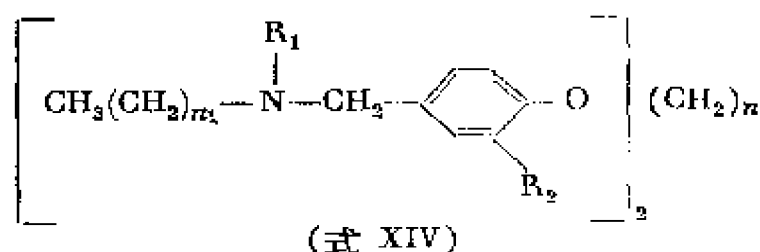
与吐根鹼相近。 $n=3$, $\text{R} = n \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$, $n \cdot \text{C}_6\text{H}_{13}$, $-\text{CH}_2-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{C}_4\text{H}_9$

以及 $n=4$, $R=n-C_6H_{13}$ 之化合物均具相当作用(稀釋1:100,000 仍有效), 但均較“吐根鹼”为弱, 其簡單化合物如 $R=H$, $n=1$ 或 2 則無效。

1954 年 McCowen 等⁽⁴⁴⁾ 报告一系列双胺化合物, 其結構类型如下(式 XIII 及 XIV)。



($R^1=H, OCH_3, C_3H_7, C_5H_{11}$; $R^2=H, OCH_3$; $R^3=H, CH_3, C_2H_5$; $R^4=H, OCH_3$)
 $n_1 = 1-3$; $n = 1-5$

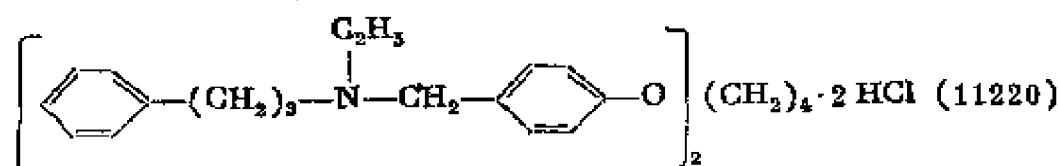
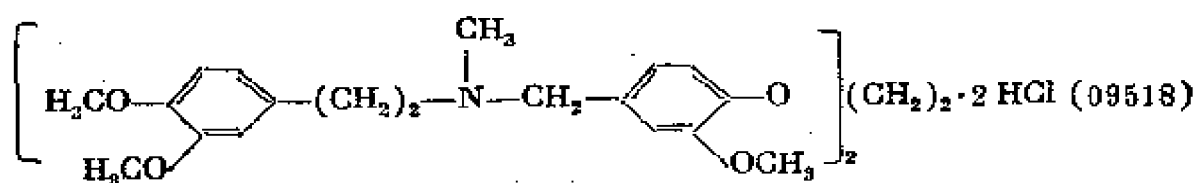
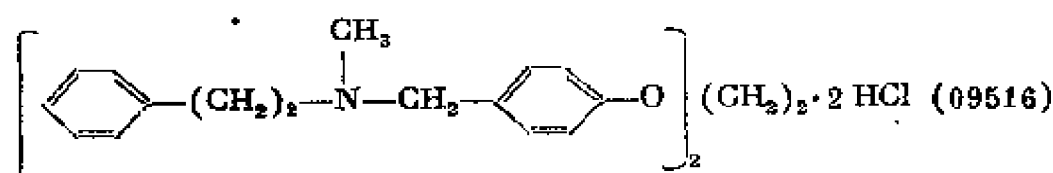


($R_1=H, CH_3$; $R_2=H, OCH_3$; $n_1 = 1-9$; $n = 2-4$)

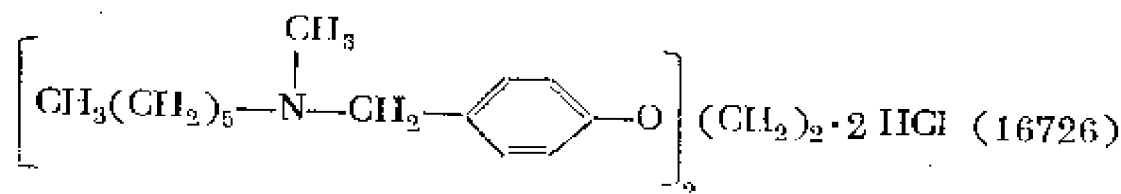
此类化合物对阿米巴的作用与其关系如下:

(1) 增加 n 数, 將降低疗效。

(2) 在式 XIII 中, 含苯乙基 ($n_1=2$) 化合物的作用較强, 其中著者如



(3) 在式 XIV 中, 以

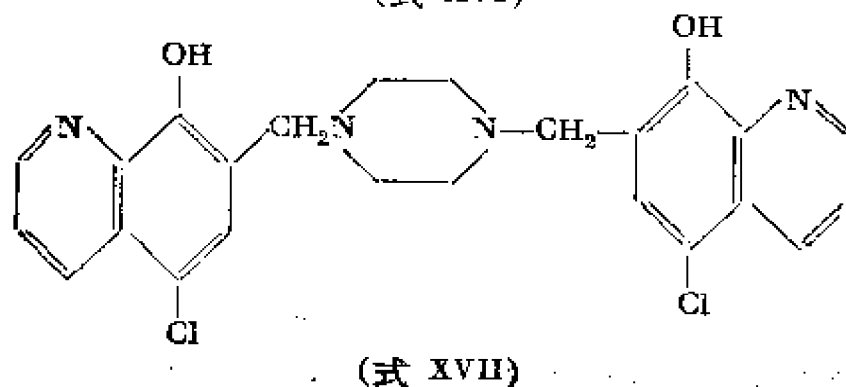
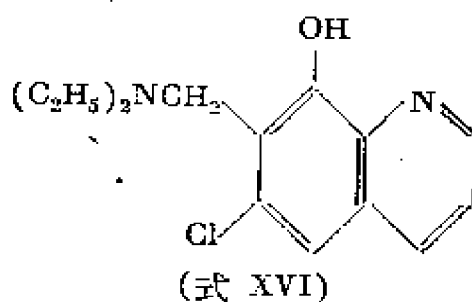
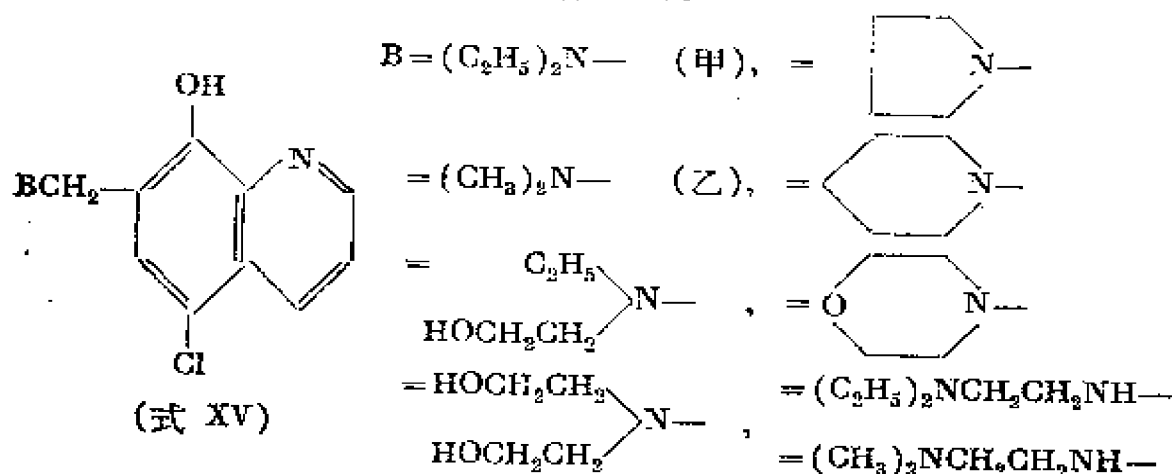


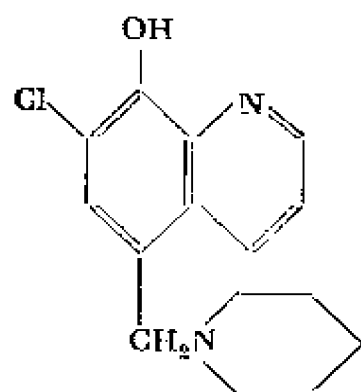
作用最强。

(4) 化合物 (09518) (11220) (16726) 对田鼠阿米巴肝炎有效。

2. 喹啉衍生物

“氯碘喹啉”及“双碘喹啉”等为常用的阿米巴治疗剂，水溶性甚低，仅对肠道有效。Burckhalter⁽⁴⁵⁾ (45a) 试在“氯碘喹啉”结构式上，用二烃氨基甲基替代碘基如（式 XV—XVIII）。希望能增加溶度，进一步对阿米巴肝炎能有作用。





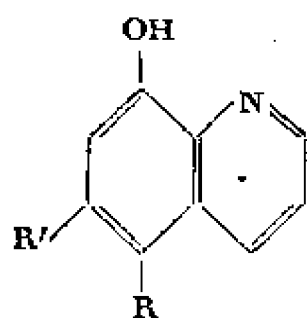
(式 XVIII)

实验结果,在体外试验时,化合物(XV 乙)对阿米巴的作用较原来的“氯碘喹啉”为强。即在动物体内,对肠道阿米巴的作用亦较强。惟对阿米巴肝炎作用甚弱。对狗的阿米巴肠炎,化合物 XV 甲较 XV 乙更优。

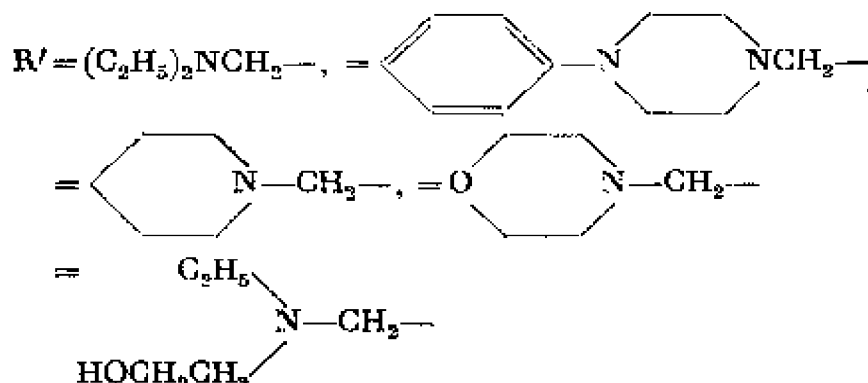
Burckhalter⁽⁴⁶⁾ 亦曾制取多种“5-酰基-7-二烃氨基-8-羟喹啉”及“5-烃基-7-二烃氨基-8-羟喹啉”(式 XIX),作用均弱。

R = 酰基如 CH_3CO , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CO}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{CO}$ 等

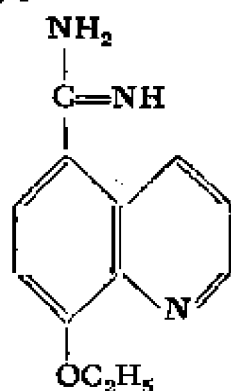
= 烃基如 C_2H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, C_9H_{19} , $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ 等



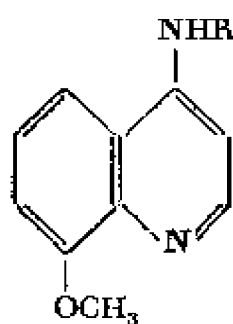
(式 XIX)



此外, Ghosh⁽⁴⁷⁾ 鉴于双脒类化合物具有杀锥虫作用,因此曾制取下列化合物(式 XX)。Gopalchari 等^(47a) 制取化合物如(式 XXa)。



(式 XX)



(式 XXa)

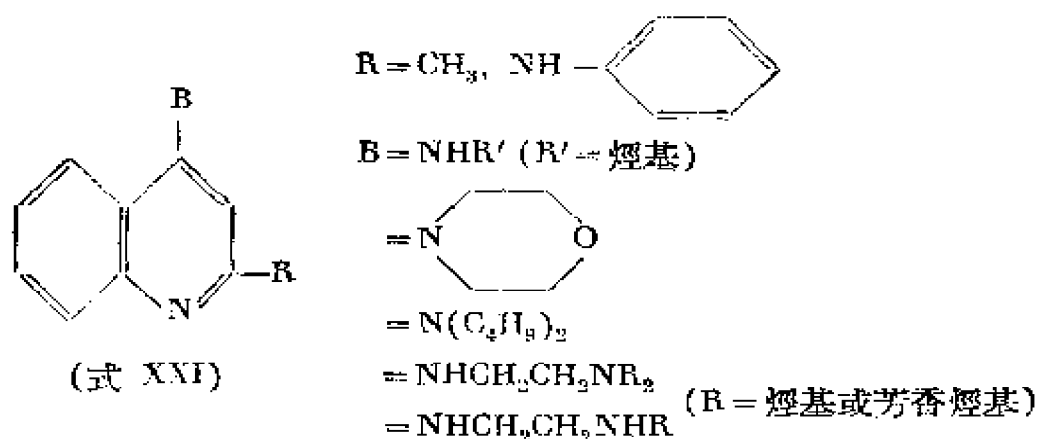
R = $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $\text{iso-C}_5\text{H}_{11}$,

$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$, $\text{iso-C}_7\text{H}_{16}$,



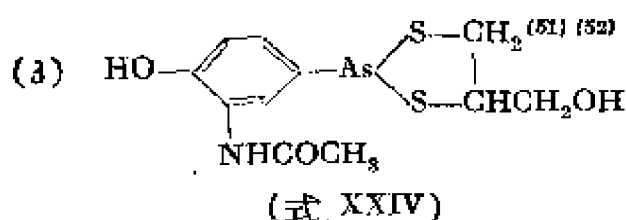
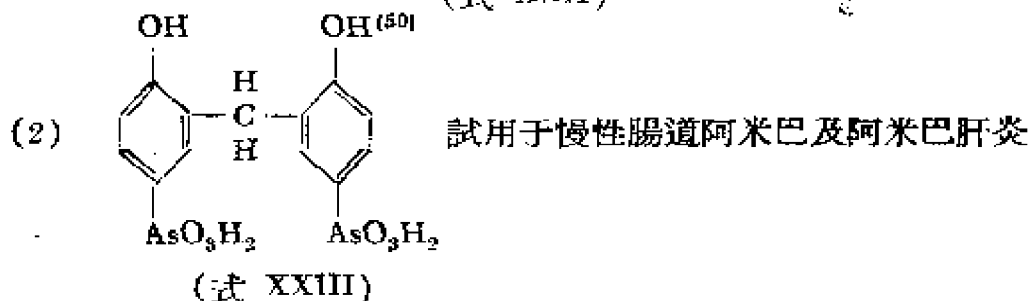
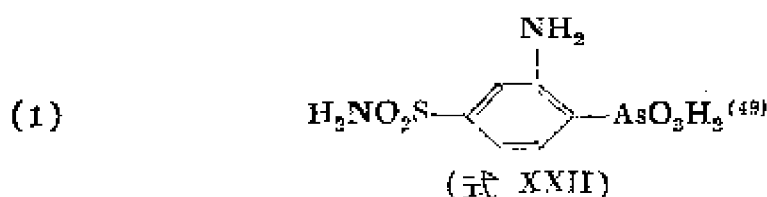
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 等

Fulton⁽⁴⁸⁾ 曾試驗下列类型 (式 XXI) 的疗效。



內中数种化合物, 在体外对于阿米巴虽具相当作用, 值得繼續試驗, 但均較“吐根鹼”的作用为弱。

3. 肿剂 近年来在肿剂方面, 亦續有进展。其中著者如式 (XXII—XXIV)。

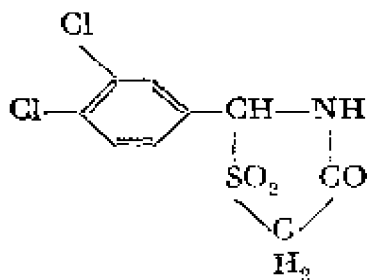


(XXIV) 系由“醋氨肿”(acetarsone) 及 BAL 結合而成。亦名 balarsen 或 arthinol. 原用以治疗雅司病 (Yaws) 現因对阿米巴有效, 毒性小, 复發率低, 价廉, 已临床試用, 正在試驗其准确剂量及治程。

4. 酰胺类化合物

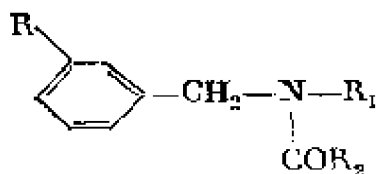
自 Surrey 及 Cutler 發現 (式 XXV) 对田鼠阿米巴病有相当

療效后,即進一步改變結構如式 XXVI,續繼比較療效⁽⁵³⁻⁵⁶⁾。



(式 XXV)

R = 烴基, 烴氧基, 氨基, 二氨基或硝基

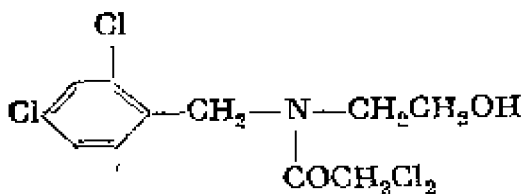


R_1 = 羥烴基如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 等

$$R_2 = \text{CHCl}_2 \text{ 或 } \text{CHBr}_2$$

(式 XXVI)

在式 XXVI 中, 以 Win 5047 (式 XXVII) 作用最强, 对田鼠腸道阿米巴病的疗效較金霉素及地霉素更高, 以其毒性甚低, 亦已臨床試用, 結果亦好。



(式 XXVII)

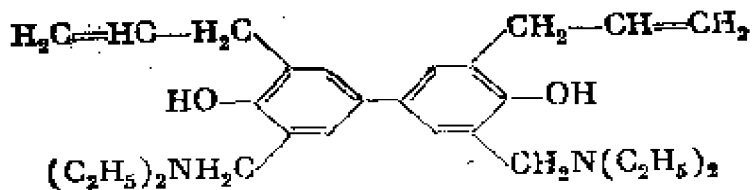
5. 抗生素 近年來發現

(1) Anisomycin (flagecidin)⁽⁵⁶⁾ 在体外, 对阿米巴具有高度作用。其化学分子式为 $C_{14}H_{19}NO_4$, 熔点 140—141°C, $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$ (C, 1, 甲醇)。

(2) Erythromycin⁽⁵⁷⁾ 对阿米巴作用亦强, 毒性甚低。

6. 其他 其中較著者有:

(1) Carnoform (式 XXVIII) 作用强, 毒性低, 制取便利。在临床试用 20 病例中, 治愈率为 85%⁽⁵⁸⁾。



(式 XXVIII)

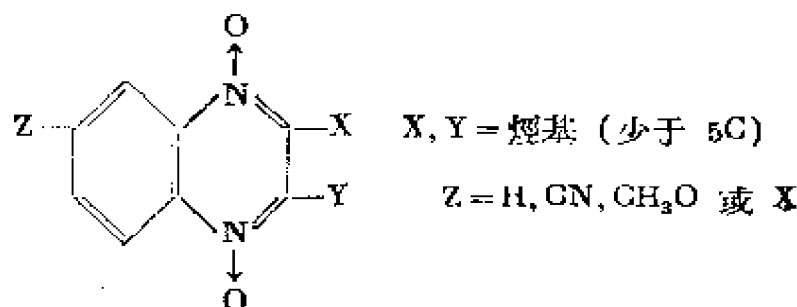
(2) “吡啶”及其类似化合物⁽⁵⁹⁾

R = 吡啶核, 喹啉核或~氮六元核。

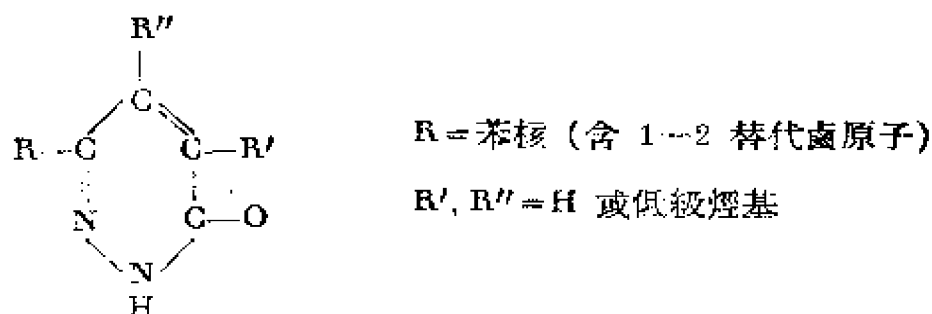
$R-A-C_6H_4(OH)X_2$ A = C_2H_4 或 CH_2

X = 卤素

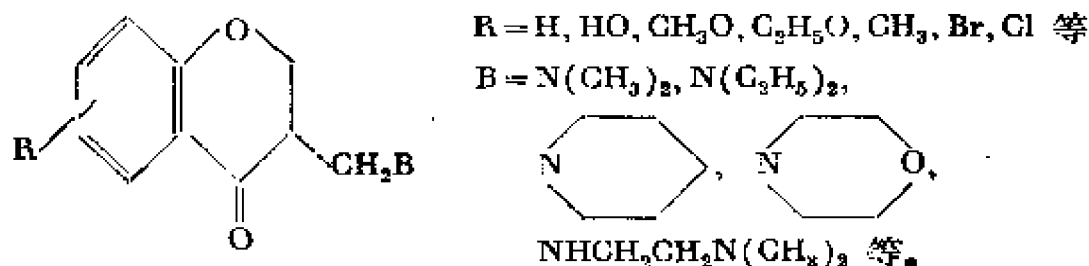
(3) “喹啉” (Quinoxaline) 衍生物⁽⁶⁰⁾



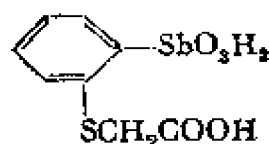
(4) “嘧啶酮” (Pyridazinones) 衍生物⁽⁶¹⁾



(5) 双氢色素母酮 (Chromanones) 类衍生物⁽⁶²⁾



(6) 锑剂⁽⁶³⁾



(RO 2—1160)

参 考 文 献

- (1) 中国药理学汇编, 药理学第 484 页 (1952 年)。
- (2) 張耀德等, 中华医学杂志 37 卷 6 期 480 页 (1951 年)。
- (3) 蔡有章, 中华医学杂志 1954 年第 9 号 第 728 页。
- (4) 李守誠, 中华医学杂志 36 卷 10 期 436 页 (1950 年)。

- (5) Mühlens 及 Menk, Münch. Med. Wschr. 68, 802 (1921).
- (6) David 等, J. A. M. A. 100, 1658 (1933); Am. J. Trop. Med. 24, 29 (1944).
- (7) Ehrlich 等, 美專利 937,929 [C. A. 4, 367 (1909)].
- (8) Reed 及 Anderson 等, J. A. M. A. 98, 189 (1932).
- (9) Anderson 及 Hansen, Am. J. Trop. Med. 27, 153 (1947).
- (10) Anderson 等, Fed. Proc. 6, 306 (1947); J. Pharmacol. 91, 112 (1947); J. A. M. A. 140, 1251 (1949).
- (11) Goodwin, J. Pharmacy & Pharmacol. 4, 160 (1952).
- (11a) Villa rejos, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 4 (4) 699 (1955).
- (12) Burger, Medicinal Chemistry (1951).
- (13) Manske 及 Holmes, The Alkaloids Vol. III. 363—365 (1953).
- (14) Battersby 及 Openshaw, experientia 5, 398 (1949); J. C. S. 3207 (1949).
- (15) Pailer 及 Porschinski, Monatsh. 80, 94 (1949); 79, 331—7 (1948).
- (16) Евстигнеева 等, ДАН 75 (4) 539—42 (1950) [C. A. 45, 7577 (1951)].
- (17) Евстигнеева 等, ЖОХ 22, 1467—77 (1952).
- (18) 德專利 213,155; Raiziss 及 Gaoron, Org. Arsenical Compds. (1923).
- (19) Sticklings, J. C. S. 3131 (1928); Banks, J. A. C. S. 68, 2102 (1946).
- (20) Doak 等, J. A. C. S. 62, 3012 (1940).
- (21) 美專利 2,516,831 [C. A. 45, 652 (1951)].
- (22) 德專利 72942 [Frdl. 3, 964].
- (23) Luis 及 Coll 等, Afinidad, 28, 101—9 (1951) [C. A. 47, 4339 (1953)]; 28, 163—70 (1951) [C. A. 47, 10533 (1953)].
- (24) Das 及 Mukherjee, Science & Culture 16, 477—8 (1951) [C. A. 46, 2545 (1952)].
- (24a) Kanevskaya 等, Sbornik Statei Obshechi Khim., Akad. Nauk. SSSR 1, 679—80 (1953) [C. A. 49, 1040 (1955)].
- (25) Inoue 等, Bull. Chem. Soc. Japan 27 (7) 430 (1954).
- (26) Mukherjee, 印專利 34,380 (1948) [C. A. 43, 697 (1949)].
- (27) 德專利 117, 767 (Frdl. 6, 1098).
- (28) Sanchez 及 Romo, Bol. inst. quim. univ. NaCl. Auton. Mex 2 (2) 73—83 (1946) [C. A. 43, 7484 (1949)].
- (29) Sen-Gupta, J. Indian Chem. Soc. 22, 171—2 (1945).
- (30) Bose, J. Indian Chem. Soc. 22, 169—70 (1945).

- (31) Papesch 及 Burtner, J. A. C. S. 58, 1314 (1936).
- (32) Delaby 及 Charonnat, IX Congr. intern. quim. pure applicada 4, 301—8 (1934) [C. A. 30, 4497 (1936)].
- (33) Ghosh 等, J. Indian Chem. Soc. 21, 352—4 (1944) [C. A. 39, 2998 (1945)].
- (34) Gleu 及 Jagemann, J. Prak. Chem. 145, 257—64 (1936) [C. A. 30, 5225 (1936)].
- (35) 印專利 43,579 (1951) [C. A. 46, 7128 (1952)].
- (36) Zeifmann, Trans. Inst. Pure Chem. Reagents (U.S.S.R.) No. 16, 80—2 (1939); Khim Referat. Zhur. No. 6, 46—7 (1939) [C. A. 34, 3745 (1940)].
- (37) Nográdi, Chem. Ber. 85, 104—6 (1952).
- (38) Brown 及 Berkowitz, Trans. Electrochem. Soc. 75, 7 (1939) [C. A. 33, 2240 (1939)].
- (39) Pyman, J. C. S. 1067 (1927).
- (40) Child 及 Pyman, J. C. S. 2010 (1929).
- (41) Goodson 等, Brit. J. Pharmacol. 3, 49—61, 62—71 (1948); Brit. 611, 476 [C. A. 43, 3378, 3380, 3455 (1949)].
- (42) Osbond, J. C. S. 3464 (1951).
- (43) Hall 等, J. C. S. 1842 (1950); 1956 (1952); 149 (1952).
- (44) McCowen 等, Antibiotics & Chemotherapy IV. (7) 752 (1954).
- (45a) Paul E. Thompson, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 4, 224—248 (1955).
- (45) Burckhalter 等, J. A. C. S. 73, 4837 (1951); 76, 4902 (1954).
- (46) Burckhalter 等, J. A. C. S. 74, 5209 (1952).
- (47) Ghosh, J. Indian Chem. Soc. 24, 310—12 (1947).
- (47a) Gopalchari 等, J. Sci. Ind. Research (India) 13B, 15—20 (1954).
- (48) Fulton 等, Proc. Roy. Soc. (London) 137, 339 (1950).
- (49) Trefouel, 美專利 2,616,913 (1952) [C. A. 47, 10003 (1953)].
- (50) Sawada 等, Trop. Disease Bull. 52 (1) 45 (1955).
- (51) Loughlin 等, Antibiotics & Chemotherapy IV (6) 647 (1954).
- (52) Levy 及 Talley, Trop. Diseases Bull. 52 (1) 43 (1955).
- (53) Surrey, J. A. C. S. 76, 2214 (1954).
- (54) Dennis 及 Berberian, Antibiotics & Chemotherapy IV (5) 554 (1954).
- (55) Loughlin 及 Mullin, Antibiotics & Chemotherapy IV (5) 570 (1954).
- (56) Sobin 等, J. A. C. S. 76, 4053 (1954).

- (57) McCowen, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 2, 212 (1953).
- (58) Hoekenga 及 Batterton, Am. J. Trop. Med. & Hyg. 3 (5) 849 (1954).
- (59) Papa 等, 美專利 2,558,777 (1951) [C. A. 46 1954 (1852)].
- (60) Landquist 等, 英專利 668,412 (1952) [C. A. 47, 5458 (1953)].
- (61) Steck, 美專利 2,624,730 (1953) [C. A. 47, 11261 (1953)].
- (62) Wiley, J. A. C. S. 73, 4204 (1951).
- (63) Mintz, Am. J. Trop. Medicine 5 (3) 497 (1956).

第十三章 疥瘡的化學治療藥物 及其他重要殺蟲藥物

第一節 前 言

疥瘡乃由節足動物疥蟲所致。雌蟲由毛囊入于皮膚，在皮內形成隧道產卵，發育為幼蟲而成蟲，再造成分枝隧道，或出于皮外，而再侵入。皮膚因而發疹出水且奇癢。

最初應用于疥瘡的治療藥物，均為硫黃及硫化物。硫黃本身並無殺蟲作用，須先在皮面成“硫化氫”及“五硫磺酸”($H_4S_5O_6$)后，始能奏效。常用的硫化物則有“含硫鉀”(potassia sulfurata)及“硫代硫酸鈉”。前者俗稱“硫肝”，主成分為“硫化鉀”；后者由于分解釋出硫黃之作用。硫黃及無機硫化物之刺激性甚大，現已少用。

植物方面則有魚藤的應用；其主成分為“魚藤酮”(rotenone)。對疥瘡具有特效。

最初應用之有機硫化物為“二硫化二甲苯”，即“天疥”(mitigal)。療效甚佳，惜乎氣味使人厭惡，為其缺憾。因此而有“特抹蘇”(tetmosol)的採用。此外更有非硫化物制劑如“苯甲酸苄酯”(benzyl benzoate)及“優樂散”(eurax)的應用。此等療劑奏效均速，而刺激性低，疥瘡疾患乃得控制。

殺蟲藥物在預防疾病方面，日見其重要，蓋傳染病的預防重于治療，如能將傳播疾病的媒介，如蚊、蠅、虱、蚤，預加撲滅，則疾病傳染，自易控制。1942年以來，殺蟲劑方面，亦有重要發明，其中尤推“氯苯乙烷”(即“DDT”)與“六氯圓己烷”(即“666”)最為著名，此二者雖不宜于臨床之應用，但在防治疾病傳染方面，佔重要地位，故併入此章討論之。

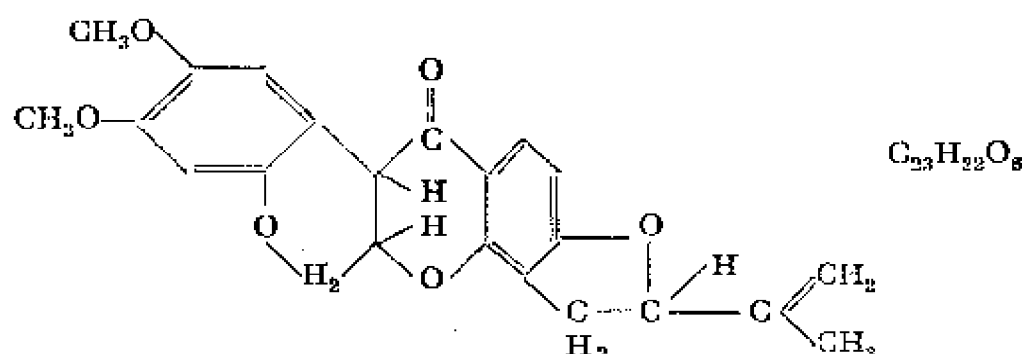
第二節 疥瘡治療藥物的化學及其合成

1. “魚藤酮”(rotenone) 本品為魚藤根中的主成分。“魚藤”盛產于熱帶地方，如馬來亞等地，類別甚多，以毛魚藤(*derris elliptica*

benth) 的品質最佳, 含“魚藤酮”3—12%。吾國粵、桂及台灣等地, 亦有出產, 稱“雞血藤”, 含“魚藤酮”較低, 僅1%。台灣後由馬來亞輸入優良品種栽植各地, 其“魚藤酮”含量大增(約6%)。

“魚藤”中有效成分的研究, 始於1895年的Geoffroy。1902年日人永井一雄自台灣產魚藤中提出結晶, 定名為“魚藤酮”(1)。

其後 La Forge 等更將其化學結構決定如下:(2)



本品為白色結晶, 熔點 163°C , 不溶於水, 溶於乙醇、丙酮、氯仿及其他有機溶劑中(3)。

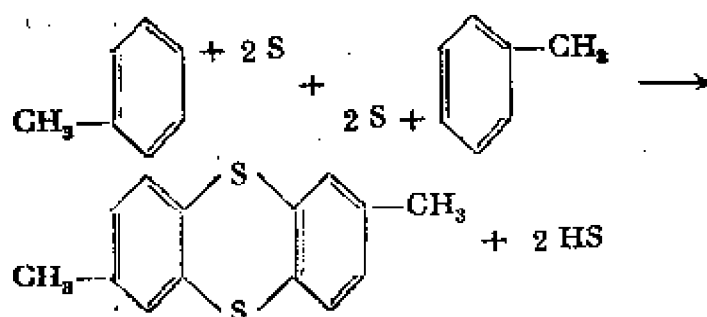
“魚藤酮”廣用於農業上, 對昆蟲及魚類毒性甚大, 對人類毒性尚微。

1925年日人前田安之助, 首次報告用“魚藤”治療的經驗, 後經吾國學者證明, 對疥瘡確具特效(4)。

關於“魚藤酮”之提取性質, 反應及定量等, 詳見胡氏報告(5)。

2. “二硫化二甲苯”即“滅疥”本品的制法有二。

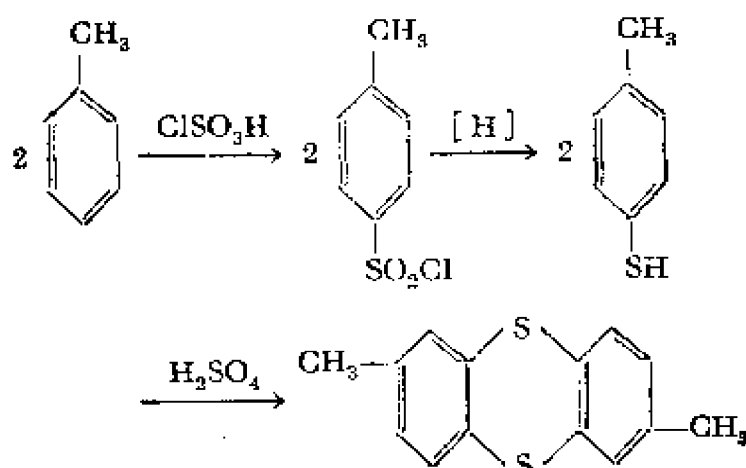
(1) 直接將過量的“甲苯”與硫黃粉末或“二氯化硫”(SCL₂), 加“無水三氯化鋁”在 120°C 左右迴流加熱數小時。待產生的“硫化氫”逸盡後, 將反應物用水及氫氧化鈉液洗滌。進行真空蒸餾, 一部分未起反應的甲苯可先行收回, 本品沸點約為 $190—215^{\circ}\text{C}/5\text{mm}$ 。(6)(7)(8) 其反應如下:



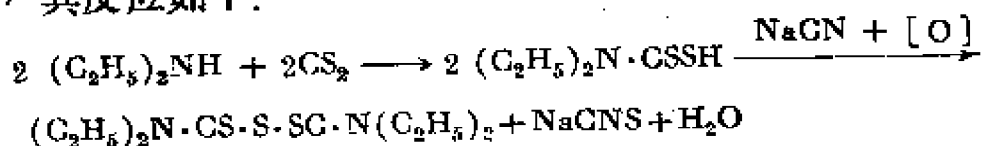
照上法所得的产物較不純粹,因有甚多之副产品混入其內,具臭味,主要系由于甲硫酮存在之故。常温时为流質,冬季或有一部分結晶析出。

楊毅⁽⁵²⁾ 报告上述反应所得产物 常为一黑色粘稠液体,必須真空高温蒸溜,不宜于大量生产。楊氏在反应时加 CaCO_3 , 調节反应温度, 所得产物易于处理, 不需真空蒸溜, 便于生产。

(2) 日人富田眞雄⁽⁹⁾ 曾發表一制取純品之方法。系先將“甲苯”与“氯磺酸”作用成“甲苯对磺酰氯”; 用鉄屑及鹽酸还原得“对甲基硫酚”; 經濃硫酸作用即得本品。“二甲基硫蒽”純品熔点为 126°C (123°C)。

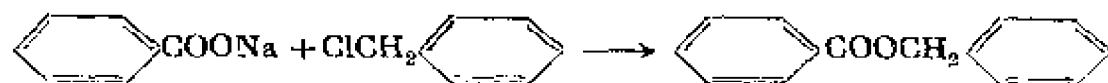


3. “特抹苏” 化学名为“硫化四乙基双甲硫羰酰胺”(tetraethyl thiurammonosulfide)。其二硫化物多用于橡膠工業, 作为“硫化剂”。此“單硫化物”則对疥虫具有特效。其制法系將“二乙胺”与“二硫化碳”在鹼液中作用先成“二乙氨基甲硫羰酸”(N-diethyl-dithiocarbamic acid); 再与“氰化鈉”及氧化剂, 如 H_2O_2 作用即成。用乙醚提取后再用水洗淨, 除去乙醚, 即得本品。⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ 其反应如下:

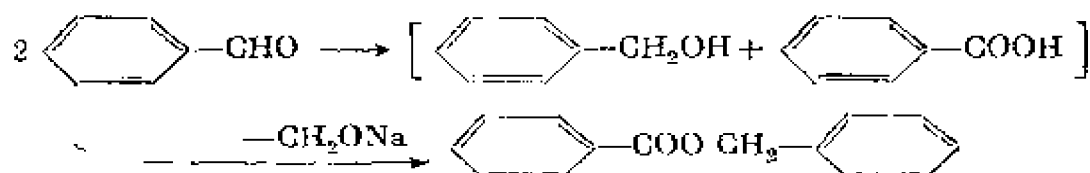


4. “苯甲酸苄酯” 秘魯香膠 (balsamum peravianum), 久已用于治疗疥瘡, 其效甚佳。后悉其主成分即为“苯甲酸苄酯”。現多用合成方法制造。

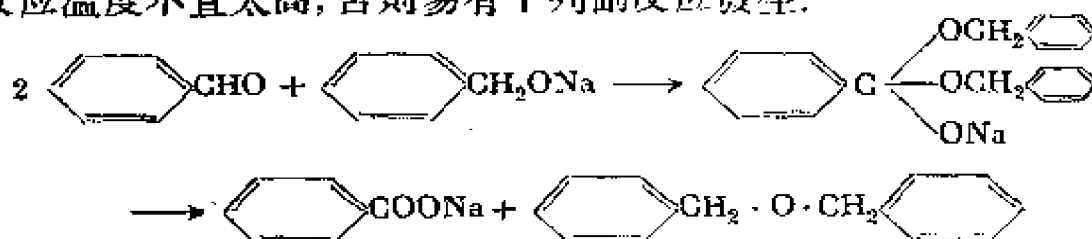
本品可从“氯代甲苯”与“苯甲酸鈉”作用而成。⁽¹²⁾ 其反应如下:



“苯甲醛”經 cannizarro's 反应成“苯甲酸”及“苯甲醇”,再經“苯甲醇鈉”作用亦得本品。⁽¹³⁾ 其反应如下:



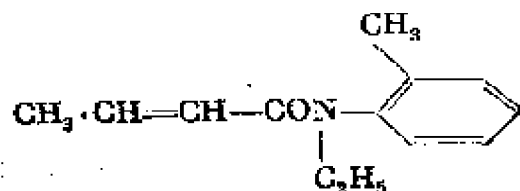
上述兩法, 当以后法为佳, 后法中的“苯甲醇鈉”仅为催化剂, 本身並不起作用。所用原料(苯甲醛及苯甲醇)必須純粹, 如苯甲醛中混有1%以上的苯甲酸, 則势必耗去甚多催化剂, “苯甲醇鈉”得量必然大減。“苯甲醇”中亦不可混有“苯甲醛”。同时反应温度不宜太高, 否則易有下列副反应發生:



如此則催化剂“苯甲醇鈉”已起反应, 当再無促进“苯甲醛”生成“苯甲酸苄酯”的能力。得量亦將大減。

本品沸点为 184—185/15mm, 熔点 19.4°C。

5. “优乐散”化学名为“巴豆油酰-N-乙基邻甲基苯胺”⁽¹⁴⁾, 关于本品的合成法, 尙不多見。其結構如下:



第三节 重要杀虫藥物

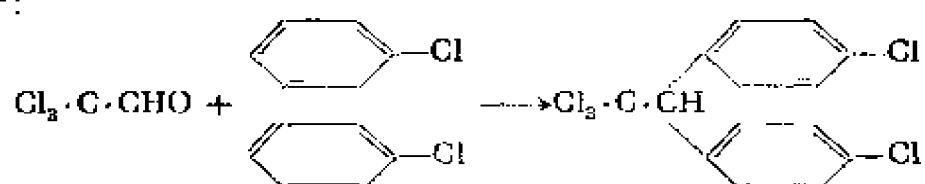
1. “氯苯乙烷”(即“DDT”)

“氯苯乙烷”化学名为“1,1-双(对氯苯)-2,2,2-三氯乙烷”。

所謂“DDT”者，實為英名 dichlorodiphenyl-trichloroethane 的縮寫，亦有簡稱為“二二三”者。

本品遠在 1874 年，德國 Zeidler⁽¹⁵⁾ 已從“三氯乙醛”及“氯苯”經縮合劑作用而成。當時未曾發現其功能。迨至瑞士學者 Müller，在研究防蛀藥品時，發現“氯苯乙烷”，實為優良的殺蟲藥物。對於普通疾病媒介昆蟲，如蚊、蠅、虱、蚤等，均能殺滅。而其效能尤可維持甚久。

制法：普通方法系將一克分子“三氯化醛”及二克分子“氯苯”經縮合劑如濃硫酸、發煙硫酸、或氯磺酸等的作用而成。其反應如下：



Darling⁽¹⁶⁾ 及 Müller⁽¹⁷⁾ 將 Zeidler 方法稍加改良，用 1 克分子“三氯乙醛”或“水合三氯乙醛”及二克分子“氯苯”與過量的濃硫酸或濃硫酸與發煙硫酸的混合物，在室溫混合攪拌，數小時後，即有白色固體析出。俟反應完畢，將固體濾出，或傾入冰水中後，再將固體濾出。所得產物常含油狀物，可用乙醇研磨後過濾，即得粉末狀粗製品。得量約為理論的 65—70%。

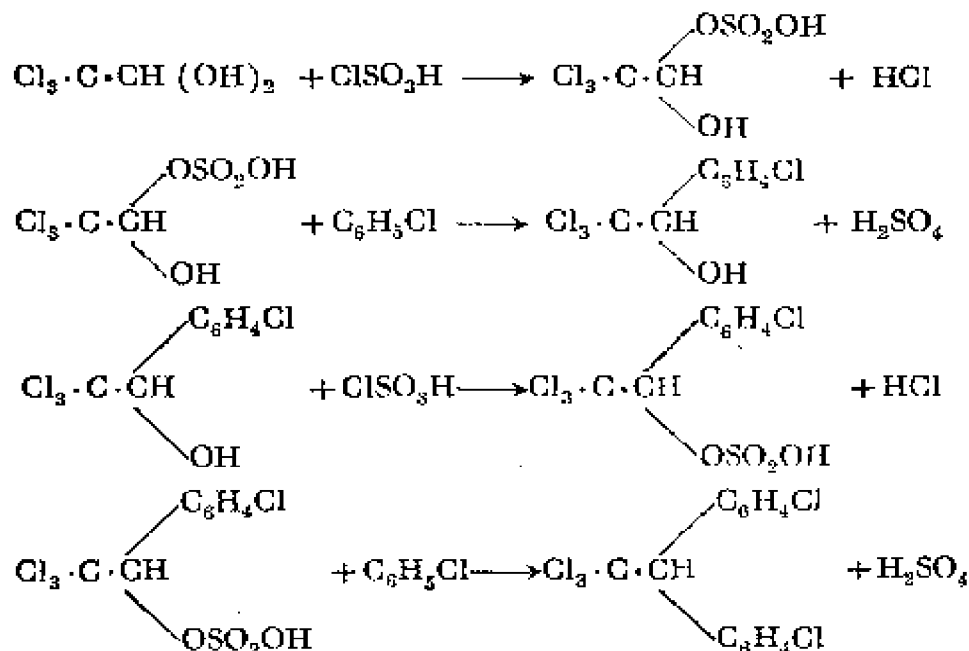
Bailes⁽¹⁸⁾ 曾將此反應在 100°C 時進行，得量未見報告。

Callahan⁽¹⁹⁾ 報告，經用 Brothman 連續法，將“三氯乙醛”與過量“氯苯”經發煙硫酸作用，得量可達 95%。該文獻中，對於“三氯乙醛”及 DDT 制取及精煉的設備，均詳文介紹，惟對原料用量，未見報告。Mosher 等⁽²⁰⁾ 取 $\frac{1}{2}$ 克分子“三氯乙醛”及 2.2 克分子“氯苯”經 1100g 硫酸 (98%) 及 1100g 101% H_2SO_4 在 5—10°C 作用，得量雖達 97—98%，惟此在經濟原則上及生產規模上（容積太大），或不合算。

Sumerford^{(21) (22)} 試用氯磺酸為縮合劑，將 1 克分子“水合三氯乙醛”及二克分子“氯苯”攪拌調和，在 5—10°C，滴入過量“氯磺酸”，繼續攪拌，數小時後傾入冰水中，濾集其沉淀。再與沸

水調和攪拌，濃集后用冷甲醇洗滌，或用 3:1 甲醇与乙醚混合液重結晶。得量 65—70%，熔点 107° — 108°C 。

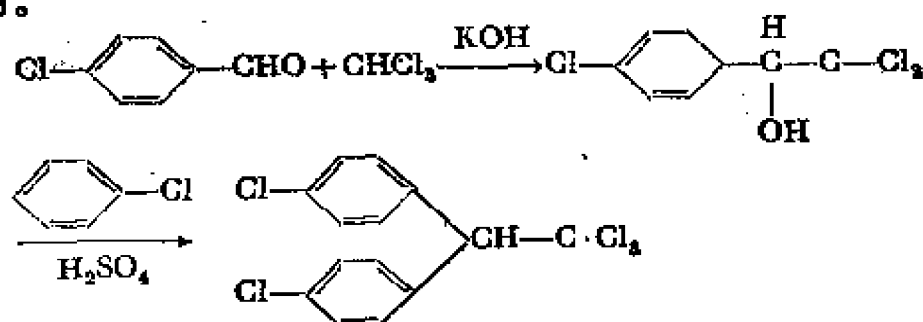
Rueggeberg⁽²³⁾曾將“氯磺酸”的縮合作用，用下列反应表示之：



由此二克分子“氯磺酸”即足以使 1 克分子“含水三氯乙醛”及二克分子“氯苯”縮合，而成 DDT。依此反应步驟，Rueggeberg 先將 1 克分子“氯磺酸”，攪拌滴入 1 克分子“含水三氯乙醛”中（低温）而后加入二克分子“氯苯”，此后再滴入 1.1 克分子“氯磺酸”（10% 过量）。得量約为 76%。为便于攪拌，亦可加入惰性溶剂如四氯化碳，或氯苯本身亦可。此項溶剂可于反应完畢后收回。

傅稼⁽²⁴⁾，平章⁽²⁵⁾及东北化学制葯厂⁽²⁶⁾均發表“氯苯乙烷”的制法，情况大致相同。

意專利^(26a)另創新法，先由“对氯苯甲醛”与“氯仿”在氫氧化鉀下作用，將所得产物再与氯苯及硫酸作用而成。产率甚好，純度亦高。



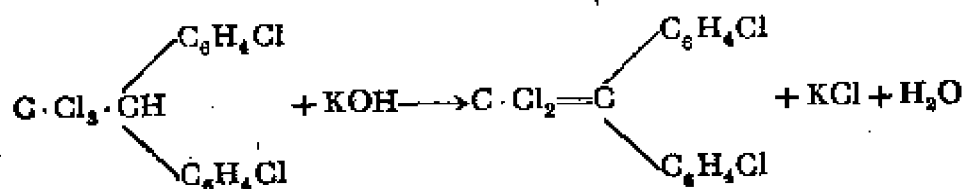
成分 粗制 DDT 中含有多种化合物, 其成分比例如下表:

化 合 物	熔 点 °C	含 量		%
		Haller 等 (27)	Mosher 等 (20)	Forrest 等 (28)
“2, 2'-双(对氯苯)-1, 1, 1-三氯乙烷”(p, p'-DDT)	108—109°	65—73	75—80	48—76
“2-氯-2'-对(双氯苯)-1, 1, 1-三氯乙烷”(o, p'-DDT)	73—74°	19—21	15	11—29 (包括 o, p'-DDT)
“2-(对氯苯)-1, 1, 1-三氯乙烷” 沸点 114—116/0.5 mm		0.2	1.5	2.4—3.2
“2, 2'-双(对氯苯)-1, 1-二氯乙烷”(p, p'-DDT)	109—110°	0.17—4.0	0	2—37
“双对氯苯醚”	148°	0.034—0.6		
“2, 2'-双(邻氯苯)-1, 1, 1-三氯乙烷”(o, o-DDT)	92—93°	0.1		

其中杀虫效能以 p, p'-DDT 最高。

精制 倘將粗制 DDT 用乙醇重結晶 (1 g 粗制品用 7.5 ml 95% 乙醇), 可得純 p, p'-DDT。Cristol⁽²⁹⁾ 即利用此一性質, 以測求粗制品中 p, p'-DDT 的含量, 他用 75% 乙醇將粗制品重結晶而得定量 (所用乙醇当用純 p, p'-DDT 先行飽和)。

性質 本品为白色無臭結晶 (粗制品常具特殊气味), 不溶于水, 溶于乙醇、丙酮、圓己烷等多种有机溶剂中, 遇鹼易脫去 HCl 生成下列反应, 如:



借此可測求試样中所含 DDT 的总量 (op'-化合物亦起同样反应)。即將称定之試样与氫氧化鉀乙醇液加热煮沸, 待冷, 用硝酸銀滴求其氯 (Cl⁻) 量而計算出 DDT 总量。

浓度 粗制 DDT 在各种溶剂中的大概溶度如下:

溶	劑	溶 度 (g./100 g. 溶劑, 室溫)
苯 (C_6H_6)		166 ^a
叔丁醇 (tert-BuOH)		4 ^a
正丁醇 (n-BuOH)		8 ^a
氯仿 ($CHCl_3$)		96 ^a
圓己醇 ($C_6H_{10}OH$)		8 ^a
圓己酮 ($C_6H_{10}O$)		100 ^a
無水乙醇 (C_2H_5OH)		4 ^a
乙酸乙酯 (CH_3COOEt)		68 ^a
乙醚 ($C_2H_5OC_2H_5$)		45 ^a
煤油 (Kerosene)		11 ^a
液体石蜡		4 ^a
石油醚 (Pet. ether) 40°—60°C		6 ^a
四氯乙烷 ($C_2H_2Cl_4$)		56 ^a
四氫萘 ($C_{10}H_{12}$)		52 ^a
甲苯 ($C_6H_5CH_3$)		48 ^a
丙酮 (CH_3COCH_3)		119—127 (26°) ^b
花生油 (Peanut Oil)		15—16 (20°) ^b
二甲苯 ($C_6H_4(CH_3)_2$)		56—62 (27—30°) ^b
松节油 (Turpentine Oil)		45—48 (20°) ^b
樟腦油 (Campher Oil)		56—57 (20°) ^b

a. 摘自 Chemical Age, Sept. 9, 1944. p. 246.

b. 摘自 張昌紹, 藥理學中卷增訂三版第 298 頁。

2. “六氯圓己烷” (即 “666”)

“666” 化学名为 “1, 2, 3, 4, 5, 6-六氯圓己烷”, 以其含有 6 H, 6 C, 及 6 Cl 原子, 故名。本品有称为 “BHC” 者, 則因其英文名亦有称 (benzene hexachloride) 之故。

1825 年, M. Faraday 即已从氯及苯, 經日光作用制成, 当时对其疗效, 未曾明了, 因此亦未利用。迨 1941 年, 法国學者發現其对衣服蠹虫具有毒性, 因此建議作为农業上杀虫之用。1945 年, Slade⁽³⁰⁾ 宣佈 “666” 中实含多种異構体 (isomers), 如 α , β , γ , δ 等。其后, 1947 年, Kauer⁽³¹⁾ 更發現 ξ -異構体, 1954 年 Kolka 报告二种新異構体, η -異構体及 θ -異構体⁽³²⁾。其中以 γ -異構体效能最著。

制法 苯与氯的反应, 可有二种, 如用催化劑, 並在較高温度

下作用, 所得的产物, 常为“替代物”如“一氯化苯”及多氯化苯。此等化合物均無杀虫能力。如其反应經光作用, 即得所需之“加合物”, 如“666”。光源可从日光、汞气灯及白熾灯而来。

普通制法, 系將干燥氯气緩緩通入苯中, 外用光照射。溫度不宜太高, 否則易有“替代物”产生。在常温时, 苯中如有 12% “666”生成, 即成結晶析出。如此反应在 80°C 时进行, 則“666”之含量可达 50—60%。通常在 40—50°C 进行, 則苯中“666”含量可达 30% 而不析出。反应完畢, 將氯停止, 产物用水洗滌后, 蒸餾去苯。最后剩余的苯, 可在真空中加热, 或直接將水蒸气通入产物中除尽之。同时亦可除去內中所含的“替代物”。將剩下熔化的“666”傾入皿中, 俟其冷却, 磨碎后, 即可应用。制取“666”时, 所用器材, 必需玻璃制或內襯玻璃, 否則因金屬之存在, 將有替代物生成⁽³³⁾。

关于工業上的制法可用 Безобразов 連續制法及 Neil 等分批制法⁽³⁴⁾。德專利亦有連續制法的报告⁽³⁵⁾。

成分 用常法所得粗制品中, 各种異構体的含量如下表:

化 合 物	含 量 %		
	Ramsey 等 ⁽³³⁾	Slade 等 ⁽³⁰⁾	Kauer 等 ⁽³²⁾
α -666	67.50	70	55
β -666	5.6	5	14
γ -666	13	10—12	12
δ -666	6	7 (計算值)	8
ϵ -666	—	—	3—4
七氯圓己烷	4	—	—
八氯圓己烷	0.6	—	—

“ γ -666”含量的增加 γ -異構体既为 666 中最有效部分, 故研究者均有一共同目标, 即如何增高其中 γ -異構体的含量。在氯化过程中, 常加入催化劑, 如銀箔⁽³⁷⁾, 汞及銻⁽³⁸⁾, 氯化鉄⁽³⁹⁾等, 均可增加 γ -異構体的含量。如將氯及苯在氯化碳氫化物, 如氯仿及四氯化碳等溶液中作用, 亦可增加 γ -666 的生成^{(40) (41) (42)}。亦有將光線先經一鈷藍玻璃, 亦可增其含量⁽⁴³⁾。

日專利用樟腦 (camphor) (0.2—0.5%) 为催化剂, 以加速反应, 增加总产率⁽⁴⁴⁾ (45)。

“ γ -666”的分离 “666”中各种異構体的性質, 略有差異, 可利用溶度的不同, 分部結晶, 而得各种異構体。如加少量乙醇或二氯化乙炔于粗制品中, γ 及 δ 異構体溶解, 而 α 及 β -異構体大部不溶。將乙醇或二氯化乙炔溶液分离濃縮, 則先析出者, 大半为 γ -異構体。留在母液中者都为 δ -異構体。 α 及 β 異構体的分离較为簡單, 可用氯仿, α 異構体易溶而 β 異構体則溶解甚微也。粗制品中 ξ -異構体含量甚少, 較难分离。

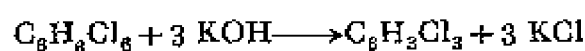
亦可利用“色層吸着法”(chromatographic adsorption)分离制取各种異構体的純品, Aepel⁽⁴⁶⁾ 及 Harris⁽⁴⁷⁾ 曾利用“色層吸着法”以制得純品 γ -異構体。其法系將粗制“666”溶于一特种溶剂中〔硝基甲烷 (nitromethane) 在己烷 (hexane) 中之飽和液〕, 加一染料溶液 (D and C Violet No. 2, 1-hydroxy-4-*p*-toluine-anthraquinone) 使經過分离玻管, 玻管中置有硅酸, “666”中各种異構体, 即在分离管中按先后次序分离。再注入溶剂, 加上压力, 分离管中之溶液即漸漸压出。待染料溶液全部压出之后, 即收集溶液, 在減压下濃縮, 即得“ γ -666”結晶。依此方法, 並可測求“666”中 γ -異構体含量。

臭味的去除 粗制“666”常有恒久似霉的特臭, 必須去除, 始能于家庭中作为杀虫之用, 不为人厭惡。此种特臭来源, 尙未十分明了, 或謂系由于七氯化苯等替代物的存在。或云由于 δ 異構体之故。其去除方法, 可將蒸气通入粗制品⁽⁴⁸⁾, 或与其 0.7 至 2 倍量硝酸 (比重 1.4) 沸热 2 小时⁽⁴⁹⁾。惟需注意者, 即“666”本身, 在此温度, 亦易揮發也。至于 δ 異構体, 則可用稀甲醇, 或稀乙醇 (10—30%) 液提取⁽⁵⁰⁾, 因为 δ 異構体在醇液中之溶度最大。事实上, 即純粹“ γ -異構体”亦有臭味, 惟不若粗制品的濃厚。

亦有称 666 的臭味, 系由于不饱和氯化物存在之故。此可用氫化法, 氫处理, 或用活性炭吸附去除臭味⁽⁵¹⁾。英專利⁽⁵¹⁾ 称 666 臭味之根源, 系由于苯中之氧。在通入氯气前, 如先用惰性气体导入苯液, 或在惰性气体下, 將苯蒸溜, 而后在無空气存在下, 进行氯

化, 可得白色而仅稍具^e气味的固体。如在合成过程时, 于苯液中, 加入 1—3% 昇华萘, 所得产物, 甚少臭味, 此可为去除臭味之最简单的方法⁽³³⁾。

性質 “666” 与酸並無作用, 甚至在热硝酸中可重結晶而性質不变。遇鹼則脫去“氯化氫”而成三氯化苯。借此可以測定样品中“666”的总含量。即將含“666”样品与氫氧化鉀乙醇液加热, 用硝酸銀測其中氯离子份量, 因此而得“666”含量⁽³⁴⁾。各种異構体对鹼液作用, 快慢不同, Lechair 曾利用此項性質以測求“666”中 γ -異構体之大概含量⁽³⁵⁾。



各異構体的熔点及溶度附表如下:

表一 熔点及蒸气压力的比較

異 構 体	熔 点	蒸 气 压 力 (水銀柱, mm) ⁽³⁰⁾		
		20°	40°	60°
α	157.5—158°C	0.02	0.06	0.33
β	309°C	0.005	0.17	0.58
γ	112.5°C	0.03	0.14	0.48
δ	138—139°C	0.02	0.09	0.34
ϵ	218—219.3°C ⁽³¹⁾	—	—	—
η	89.5—90.6°C ⁽³²⁾	—	—	—
θ	—	—	—	—

表二、溶 度 的 比 較

溶 剂	溶度 (g/100g 溶液)(20°) ⁽³⁰⁾				溶度 (g/100g 溶剂) (20°) ⁽³¹⁾
	α	β	γ	δ	
丙酮 (CH_3COCH_3)	13.9	10.3	43.5	71.1	33.2
苯 (C_6H_6)	9.9	1.9	28.9	41.1	14.8
n-丁醇 ($n\text{-BuOH}$)	1.6	0.7	4.4	19.4	2.4
四氯化碳 (CCl_4)	1.8	0.3	6.7	3.6	0.5
氯仿 (CHCl_3)	6.3	0.3	24.0	13.7	2.0
“狄賽尔” 机油 (Diesel Oil)	1.5	0.3	4.1	9.2	—
乙醇 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	1.8	1.1	6.4	24.2	4.2
醋酸乙酯 (CH_3COOEt)	12.7	6.9	35.7	58.5	24.5

(續)

溶 劑	溶度 (g/100g 溶劑) (20°) ⁽³⁰⁾				溶度 (g/100g 溶劑) (20°) ⁽³¹⁾
	α	β	γ	δ	
二氯乙烯 ($C_2H_2Cl_2$)	7.9	0.6	28.9	27.3	2.4
乙二醇 ($HOCH_2CH_2OH$)	0.3	0.7	0.6	4.1	—
乙醚 ($C_2H_5OC_2H_5$)	6.2	1.8	20.8	35.4	3.0
異丙醇 ($isoC_3H_7OH$)	0.6	0.4	2.8	18.0	2.0
甲醇 (CH_3OH)	2.3	1.6	7.4	27.3	3.7
石油醚 (Pet. ether)	1.0	0.2	2.9	3.2	0.32 ^a
水 (H_2O)	10 ^b	5 ^b	10 ^b	10 ^b	—
二甲苯 ($C_6H_4(CH_3)_2$)	8.5	3.3	24.7	42.1	—

a. 在 40°—70°C b. 以百万份溶劑为單位

参 考 文 献

- (1) 永井一雄, 东京化学会誌 23, 744 (1902).
- (2) La Farge 及 Haller, J. A. C. S. 54, 810 (1932).
- (3) Clark, J. A. C. S. 65, 27 (1943).
- (4) 朱聘, 医药学, 复刊版 2 卷 2 期 34 頁 (1948 年).
- (5) 胡潤生, 药學通报 1 卷 7 期 272 頁 (1953 年).
- (6) Fleischer 及 Stemmer, Ann. 422, 267.
- (7) BIOS, The Manuf. of Pharmaceuticals & fine chemicals in the U. S. & French Zone of Germany.
- (8) 毓麟, 化学世界 5 卷 5 期 17 頁 (1950 年).
- (9) 富田眞雄, 日本药學雜誌 58 521.
- (10) Robshaw, 美專利 2,453,460 (1948) [C. A. 43, 2227 (1949)].
- (11) Robshaw, 美專利 2,499,975 (1950) [C. A. 44, 7871 (1950)].
- (12) Gomberg 及 Buchler, J. A. C. S. 42, 2059 (1920).
- (13) Kamm 及 Kamm, Org. Syn. Coll. Vol. 1 p. 99.
- (14) Domenjoz, Schweiz. Med. Wschr. 76, 1210 (1946).
- (15) Zeidler, Ber. 7, 1181 (1874).
- (16) Darling, J. Chem. Education 22, 170 (1945).
- (17) Müller, 美專利 2,329,074 (1943).
- (18) Bailes, J. Chem. Education 22, 122 (1945).
- (19) Callahan, Chem. & Met. Eng. 51, (10) 109 (1944).
- (20) Mosher 等, Ind. Eng. Chem. 38, 916 (1946).
- (21) Summerford, J. A. Ph. A. 34, 259 (1945).

- (22) Sumerford, J. A. Ph. A. 36, 127 (1947).
- (23) Rueggeberg 及 Torrains, Ind. Eng. Chem. 38, 211 (1946).
- (24) 韓稼, 化学世界 7 卷 5 期 31 頁 (1952 年).
- (25) 平章, 化学世界 7 卷 12 期 29 頁 (1952 年).
- (26) 东北化学制藥厂研究室, 东北医学杂志 4 卷 4 期 (1951 年).
- (26a) 意專利 470,453 (1952) [C. A. 48, 7638 (1954)].
- (27) Haller 等, J. A. C. S. 67, 1591 (1945).
- (28) Forrest 等, J. C. S. 333 (1946).
- (29) Cristol, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 17, 470 (1945).
- (30) Slade, Chem. & Ind. 40, 314 (1945).
- (31) Kauer 等, Ind. Eng. Chem. 39, 1335 (1947).
- (32) Kolka 等 J. A. C. S. 76, 3940 (1954).
- (33) 化工局翻譯組譯, 別佐布拉卓夫及莫尔洽諾夫原著, 666 的制造与应用, 第40—43 頁 (1952 年).
- (34) 黃瑞綸, 化学 12 卷 3 期 (1950 年).
- (35) 德專利, 824,490 (1951) [C. A. 46, 10526 (1952)].
- (36) Ramsey 等, J. Assoc. Off. Agr. Chem. 29, 337 (1946).
- (37) Belic, Archiv Kem. 20, 64—7 (1948) [C. A. 44, 6824 (1950)].
- (38) Agarwala 等, J. Indian Chem. Soc. Ind. & News Ed. 13, 247—54 (1950).
- (39) Yamane, Repts. Sci. Research Inst. (Japan) 26, 255—7 (1950) [C. A. 46, 6092 (1952)].
- (40) Salvay 及 Cie, 比專利 469,299 (1947) [C. A. 43, 1436 (1950)].
- (41) Roels 及 McConnell, 英專利 678,577 (1952) [C. A. 47, 817 (1953)].
- (42) Tsumura 及 Twashita, 日專利 1302 ('50) [C. A. 46, 7702 (1952)].
- (43) 英專利 637,732 (1950) [C. A. 44, 8367 (1950)].
- (44) Kato, 日專利 4372 ('50) [C. A. 46, 9772 (1952)]; 5025 ('51) [C. A. 47, 2927 (1953)].
- (45) Takahashi 及 Noda, Gifu Coll. Agr. (Japan), Research Bull. 68, 105—8 (1950) [C. A. 46, 8059 (1952)].
- (46) Aepel, Anal. Chem. 20, 610—18 (1948).
- (47) Harris, J. Assoc. Off. Agr. Chem. 32, 684 (1949).
- (48) 澳專利 135,518 (1949) [C. A. 44, 6828 (1950)].
- (49) Webster & Smart, Brit. 586,434 [Manuf. Chemist 21, 454 (1950)].
- (50) Burrage, 英專利 618,994 (1949) [C. A. 43, 5797 (1949)].
- (51) Solvay 及 Cie, 英專利 627,429 (1949) [C. A. 46, 4566 (1952)].
- (52) 楊毅, 中国药学会論文报告 (1956 年).

第十四章 驅虫藥物

第一节 前言

驅虫藥物乃杀死或驅除蠕虫 (Helminth) 的藥物。蠕虫的感染, 一般可分为二类。

(1) 腸內感染: 此类最为普遍, 所以蠕虫亦常称为腸虫。所用藥物常由口服, 溶度小, 在腸內吸收愈少愈好, 須維持一定濃度, 直接作用于蠕虫。此类蠕虫包括條虫, 蛔虫, 蟯虫及鈎虫等。

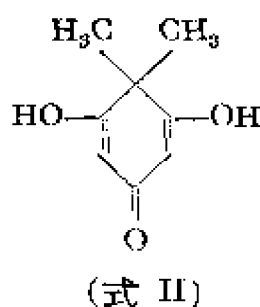
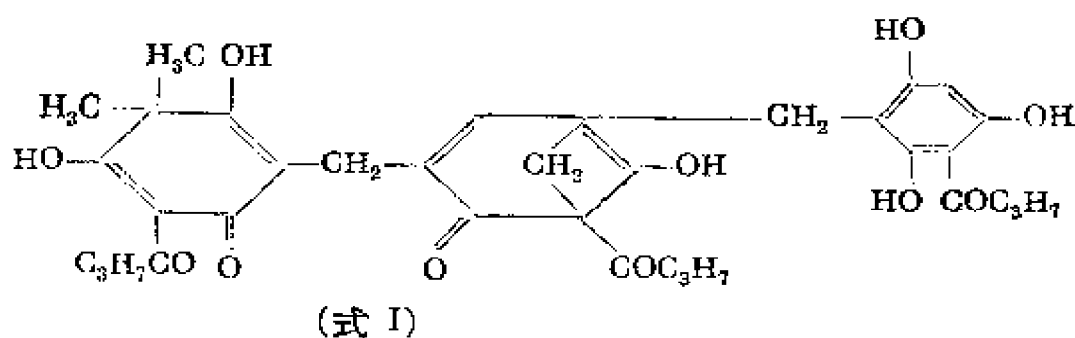
(2) 組織內感染: 即寄生在血管, 淋巴管, 淋巴腺, 肺, 肝胆等組織及肌肉中。所用藥物須易吸收, 此类蠕虫包括肺吸虫, 血吸虫, 肝蛭及絲虫等。

本章所述仅限于腸內感染的蠕虫。所用藥品大別可分为天然产品和合成藥品二种。前者有“綿馬” (Aspidium Filix Mas), “土荊芥油” (Oleum chenopodii) 及“山道年” (Santonin) 等, 其中以山道年对蛔虫的作用最为显著。后者有“四氯化碳”“四氯代乙炔” (Tetrachloroethylene), “ β -萘酚” (β -naphthol), “兩苯并噻嗪” (Phenothiazine) 及“己基間苯二酚” (Hexylresorcinol) 等, 其中以“四氯代乙炔”对鈎虫, 姜片虫的作用和“己基間苯二酚”对蛔虫, 鈎虫, 蟯虫, 姜片虫的作用較為滿意。

第二节 驅虫藥物及其作用比較⁽¹⁾⁽²⁾

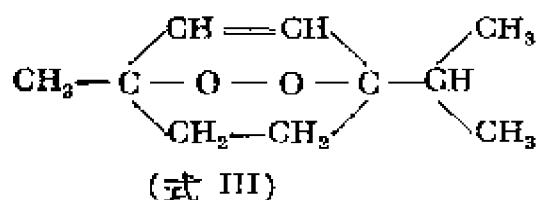
1. “綿馬” (Aspidium Filix Mas) “綿馬”对條虫有效, 它能使條虫麻痹而排出体外, 本品毒性較大, 治疗剂量时, 亦能导致种种毒性, 应用时需予十分审慎。

“綿馬”的主成分为一种复杂的酚基酮, 称 Filixic acid 化学結構大概如 (式 I)。經分解易成 Filicic acid, 它的結構已經合成証实如 (式 II)。



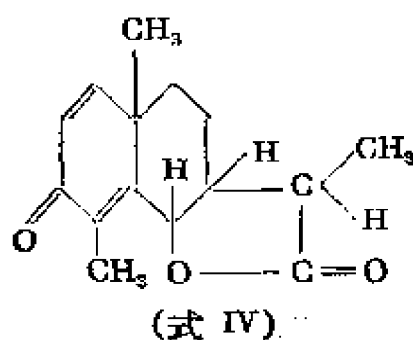
2. “土荆芥油” (Oleum chenopodii) 它是从蒸馏 *chenopodium ambrosoides* 所得的挥发油。它能杀死蛔虫，钩虫及短小绦虫，因其毒性较大，现已少用。

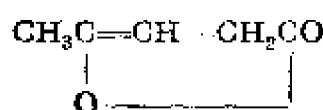
它的主要成分为 Ascaridole (式 III)，含量约为 60—65%。



3. “山道年” (Santonin) “山道年”是“驱蛔蒿” (*Artemisia Maritima*) 的有效成分。它的驱虫作用，仅在刺激蛔虫，使其离开小肠而排出体外。“山道年”能使发生黄视，紫视现象 (即视物作黄色及紫色)，听觉亦能引起障碍，但无味，无刺激性是它的特点。

它的化学结构式如下 (式 IV)：



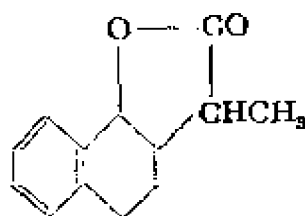
$$\begin{array}{ccc}
 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO} & & \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\overset{\text{COOH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CO} \\
 | & & | \\
 \text{O} & & \text{O} \\
 \text{(式 V)} & & \text{(式 VI)}
 \end{array}$$


(式 VII)

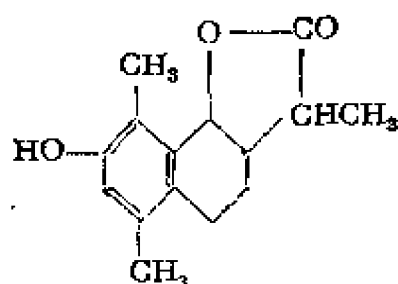
(式 VIII)

O=C1OC2=CC=CC=C2C=C1C3=CC=CC=C3C=C2

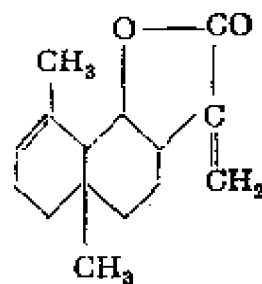
(式 IX)



(式 X)



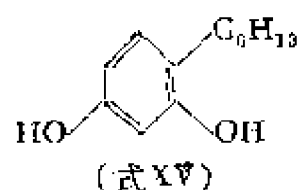
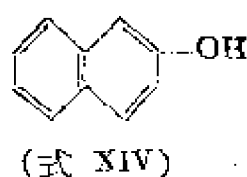
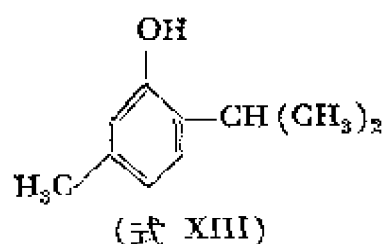
(式 XI)



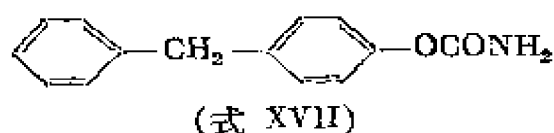
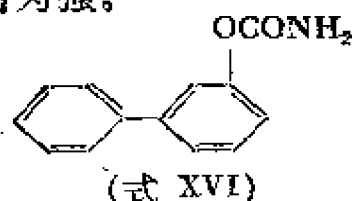
(式 XII)

—290—

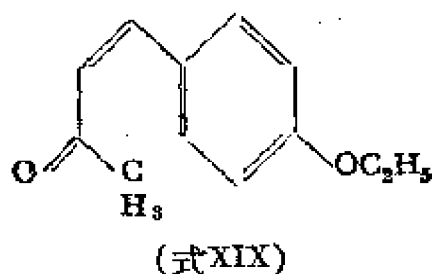
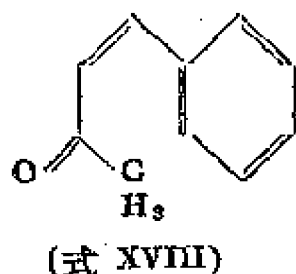
5. 酚类 “麝香草酚”(Thymol) (式 XIII) 能杀钩虫, “ β -萘酚” (β -naphthol) (式 XIV) 对钩虫亦有作用。由于二者对宿主的毒性较高, 现已少用。“己基间苯二酚”(Hexylresorcinol) (式 XV) 为酚类中驱虫作用最强的一种。对于蛔虫, 钩虫, 蛲虫, 鞭虫, 短小绦虫及姜片虫均有效。它的毒性低, 为其优点。但对粘膜呈强刺激性, 所以用胶囊吞服, 而不能咬破。



如将酚类上羟基烃化, 则驱虫作用消失或降低。如将羟基酰化或氨酰化, 一般仍具疗效而毒性降低。如化合物 (式 XVI) 及 (式 XVII) 均具相当强的作用。分开的二苯基常较并二苯基, 如蔡, 的作用为强。

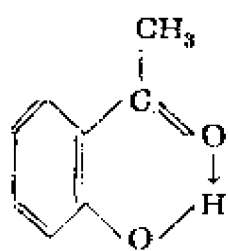


6. 酮类及酚酮类 “苯亚甲基丙酮”(Benzal acetone) (式 XVIII) 具有一定驱虫作用。如在对位上加一乙氧基 (式 XIX), 作用即增强五倍。如在邻位上加乙氧基或改为氯原子则作用减弱。

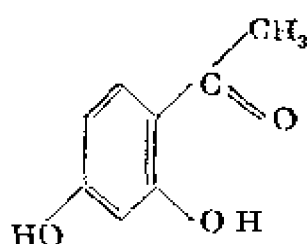


由于酚类具有驱虫作用, 更在酚酮类中找寻。“苯乙酮”(acetophenone) 的驱虫甚弱, 如在对位上加一羟基, 作用几全消失。如在邻位上加一羟基 (式 XX), 则作用增强, 此可能与成环酞有关, 但 “2,4-二羟基苯乙酮”(式 XXI) 并不具驱虫作用。如将羟基的

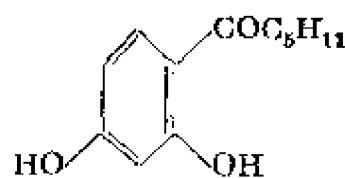
鏈加長,則作用增強。如“2,4-二羥基苯己酮”(式XXII)的驅虫作用為“己基間苯二酮”的一半。



(式 XX)



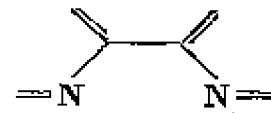
(式 XXI)

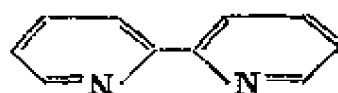


(式 XXII)

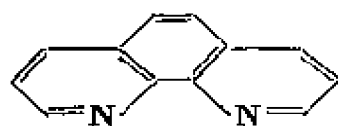
7. 玫瑰苯胺染料類 “龍胆紫”(gentian violet)乃“甲紫”和“晶紫”的混合物。對肝蛭,腸圓虫及蟯虫均有作用。它能使這些蠕虫染色並能殺死。

8. 雜圖化合物

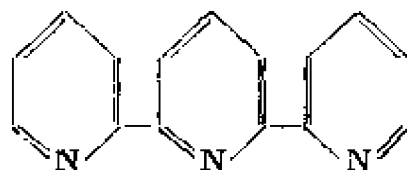
(1) 多吡啶類: Baldwin 曾稱凡含有  基團的化合物均具麻痺蛔虫的作用。其中最有效的化合物有“2,2'-雙吡啶”(2,2'-dipyridyl)(式XXIII),“苯并二吡啶”(4,5-phenanthroline)(式XXIV)及“2,2',2''-三吡啶”(2,2',2''-tripyridyl)(式XXV)。它們在 1×10^{-5} 濃度下,仍具極強的驅虫作用。



(式 XXIII)

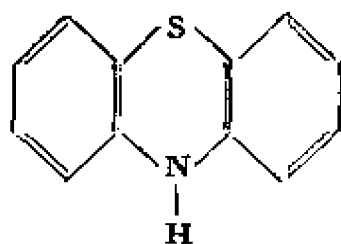


(式 XXIV)



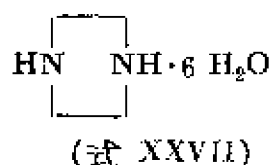
(式XXV)

(2) 苯并噻嗪類: “苯并噻嗪”(Phenothiazine)(式XXVI)曾被用作家畜的驅虫藥。對蟯虫有作用。它的衍生物的作用均較“苯并噻嗪”本身為差。多數病人服藥後發生惡心嘔吐及貧血等。



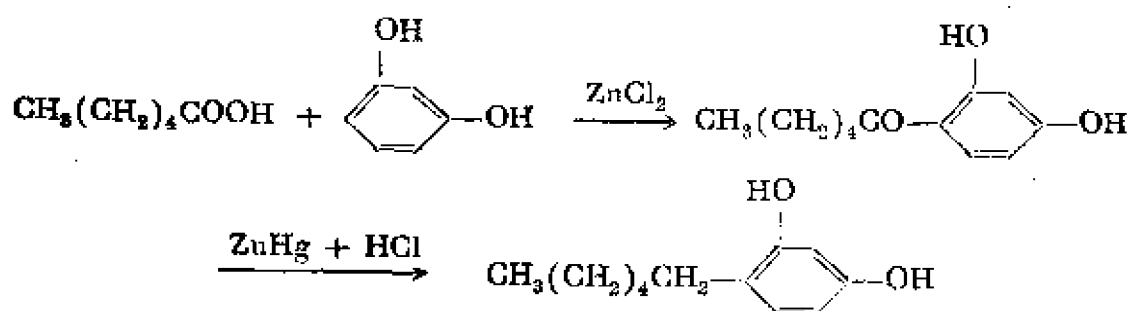
(式 XXVI)

(3) 二氮六圓类: “二氮六圓”水合物 (XXVII) 及其各种鹽类如檸檬酸鹽己二酸鹽 (adipate) 均具驅除蟻虫作用^{(21) (22)}。

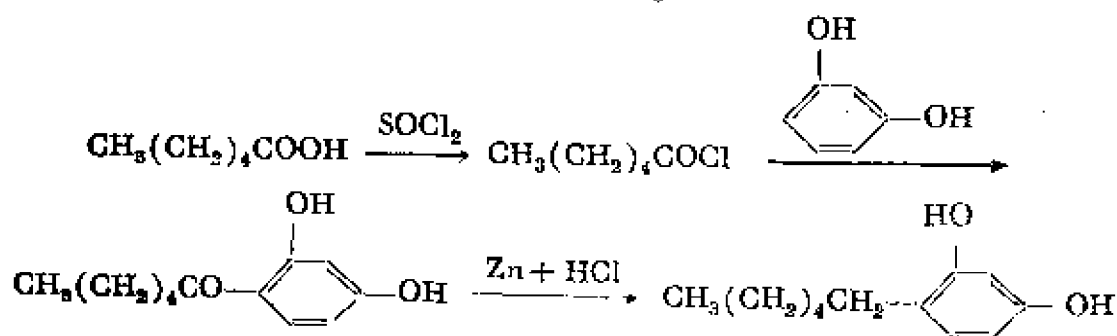


第三节 重要藥物的化学及其合成

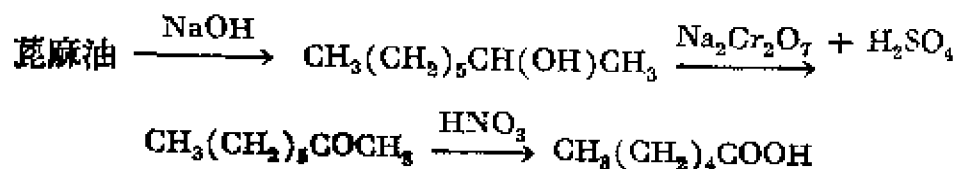
1. “己基間苯二酚” 化学名为“4-正己基間苯二酚”(4-n-hexylresorcinol)。一般系自“己酸”(Caproic acid) 与“間苯二酚”(resorcinol), 經無水氯化鋅作用先成“4-己酰間苯二酚”, 而后以鋅汞齐还原成“己基間苯二酚”(3) (4) (5)。



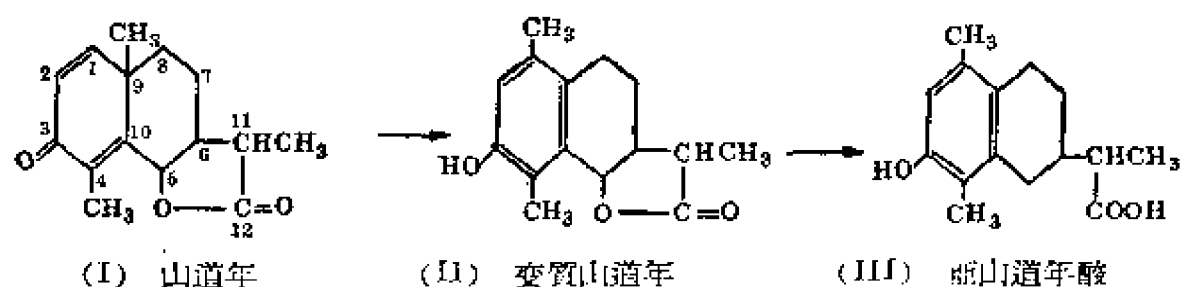
亦可先將“己酸”, 經“亞硫酰氯”作用, 制成“己酰氯”; 再与“間苯二酚”作用, 而后还原而成⁽⁶⁾。



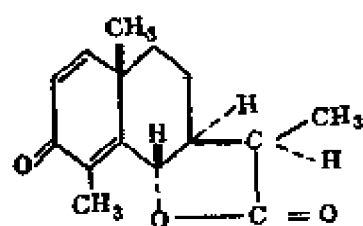
关于“己酸”, 可自“蓖麻油”制取。一般先从“蓖麻油”制成“辛醇-2”(2-octanol); 而后氧化成“辛酮-2”(octanone-2); 繼續氧化得“己酸”(7) (8) (9) (10)。



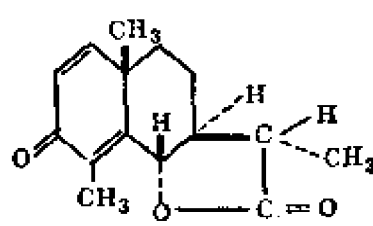
2. “山道年” “山道年”是从菊科植物 *Artemisia cina* Berg 中提出的結晶体。1929-1930 年, Clemo⁽¹¹⁾ 等用人工合成“山道年”的轉变物,“变質山道年”(desmotroposantonin) (II)及“亞山道年酸”(Santonous acid) (III) 后始确定“山道年”的結構如 (I)



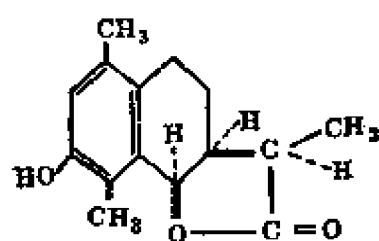
“山道年”的分子構造既已拟定, 1940 年我国化学家黄鳴龙等⁽¹²⁻¹⁶⁾ 即开始进行研究它的分子構型, 以作人工合成的根据。經過許多实验的結果, 推定了“山道年”及其一类化合物的相对構型如下:



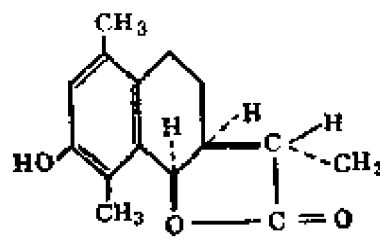
(IV) 山道年
(反式構型)



(V) β -山道年
(反式構型)



(VI) *l*- α -变質山道年
(順式構型)



(VII) *l*- β -变質山道年
(順式構型)

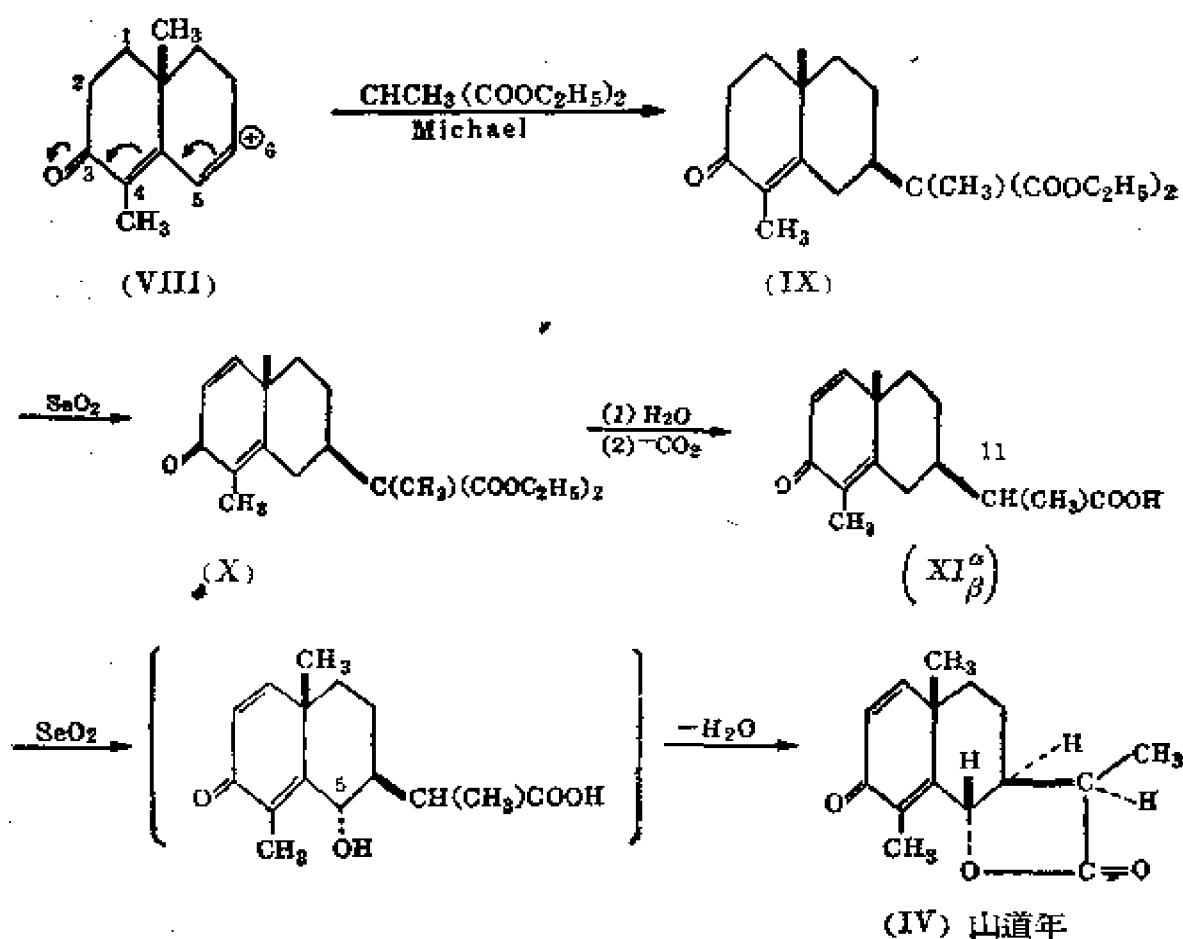
1950年 Barton⁽¹⁷⁾ 亦完全同意黄鳴龙所推定的構型, 並更引証实验, 予以补充說明。1951 年 Mitsuhashi⁽¹⁸⁾ 根据上述相对構型, 更推定了“山道年”、“ β -山道年”和“变質山道年”等的絕對構型。

“山道年”具有四个不对称碳原子, 理論上应有 16 个光学異構体。但迄今仅得两种左旋性化合物, 即“山道年”及“ β -山道

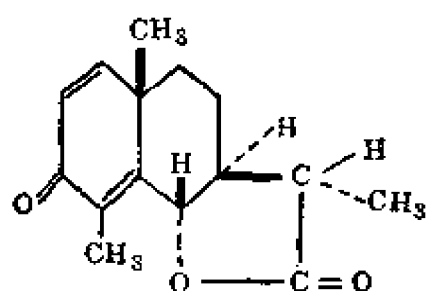
年”。由于光学异构体的众多，加上分子中又含有易变的兩双键酮，所以人工合成“山道年”，並非易事。1954 年 Abe 等终于完成了此項工作⁽¹⁹⁾。

Abe 的合成法以 (VIII)⁽²⁰⁾ 为原料，經 Michael 縮合反应。“甲基丙二酸酯”的加入有專屬性，在 C₆ 的 β 位置成 (IX)。用二氧化硒去氢造成 C₁, C₂ 間的双键 (X)；經水解和去羧基后，得二种光学异构的外消旋酸 XI _{α} , XI _{β} 的混合物 (C₁₁ 处异构)。此二种外消旋酸，經分步結晶分离后，分別經過“二氧化硒”处理，C₆ 氧化，同时内酯化，即得内酯，为反式構型 (IV) 的外消旋体 (*dl*-山道年)，熔点 181°C，或为反式構型 (V) 的外消旋体 (*dl*- β -山道年)，熔点 186°C。

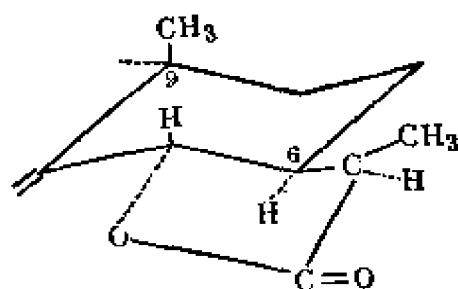
如將上述 XI _{α} , XI _{β} 两种外消旋酸的混合物分开后，利用“馬錢子鹼” (brucine) 或奎宁分离成旋光性的化合物。將所得右旋性物質 XI _{α} , XI _{β} ，經“二氧化硒”及去水反应即得左旋性的“山道年”及“ β -山道年，它們的性質經証明与天然产品完全相同⁽¹⁹⁾。



或



(V) β -山道年



山道年的構象

参 考 文 献

- (1) 張昌紹, 現代藥理學中卷 305—313 頁 (1948 年).
- (2) Burger, Medicinal Chemistry, 919—931 頁 (1951 年).
- (3) Dohme, J. A. C. S. 48, 1688 (1926).
- (4) Tomita 等, Japan J. Pharm. & Chem. 10, 99 (1947) [C. A. 45, 5655 (1951)].
- (5) 富田, 上尾, 無機有機合成法集成第 2 輯 17 及 39 頁 (1949); 引自翟德浩, 實用有機合成藥品之製造 115 頁 (1955 年).
- (6) Cox, Rev. trav. chim. 50, 848 (1931) [C. A. 25, 4865 (1931)].
- (7) Adams, Marvel, Organic Synthesis Coll. Vol. 1, 2nd Ed. p. 366.
- (8) 高崇熙, 严仁蔭, 中国化学会誌, 2 卷 1 期 21 頁 (1934 年).
- (9) Nakanishi, Japan J. Pharm. & Chem. 20, 52 (1948) [C. A. 45, 5617 (1951)].
- (10) 高崇熙 等, 清华大学科学报告 (A) 4, 35 (1937) [C. A. 31, 6189 (1937)].
- (11) Cleme 等, J. C. S. 2368 (1929); 1110 (1930).
- (12) 黃鳴龍, 罗建本, 朱汝蓉, J. A. C. S. 65, 1780 (1943).
- (13) 黃鳴龍, 罗建本, 朱汝蓉, J. A. C. S. 66, 1954 (1944).
- (14) 黃鳴龍, 郑紹基, J. A. C. S. 70, 449 (1948).
- (15) 黃鳴龍, J. A. C. S. 70, 611 (1948).
- (16) 黃鳴龍, 周維善, 藥學學報 4 卷 1 期 73—94 頁 (1956 年).
- (17) Barton, J. Org. Chem. 15, 466 (1950).
- (18) Mitsuhashi, J. Pharm. Soc. Japan 71, 1115 (1951).
- (19) Abe 等, Proc. Japan Acad. 30, 116, 119 (1954) (引自周維善, 化学通报 1956 年 11 月号第 1—7 頁).
- (20) Gunstone 等, J. C. S. 1437 (1952).
- (21) Davies 等, J. Pharmacy & Pharmacology 6, (10) 707, 711 (1954).
- (22) Brown 等, Am. J. Trop. Medicine & Hygiene 3, 504 (1954).

