

有机磷毒剂

抗胆碱酯酶物质及其有关化合物

[英] D.F. 希 斯 著



化学工业出版社

有机磷毒剂

抗胆碱酯酶物质及其有关化合物

〔英〕D.F. 希斯 著

楊石先 张宗炳 馮致英等 译

陈天池 张宗炳 校

化学工业出版社

本书是根据英国 D. F. 希斯著的“Organophosphorus Poisons, Anticholinesterases and Related Compounds” (1961 年初版) 译出。

全书包括：化学、生物化学、在哺乳动物中的药理学及对昆虫药理学四部分，计十七章。书中详细叙述了有机磷毒剂的制备方法，化学反应，对人的毒性，对杀虫药效的药理及人中毒的症状、治疗方法等，是一本在有机磷毒剂方面叙述较全面的书。对寻找高效低毒农药新品种及研究人畜安全技术和中毒、治疗等方面，有较大的参考价值。

本书可供从事有机磷及元素有机化合物有关农药方面的科研人员、生产技术人员、毒理研究人员及医务工作者参考。

参加本书翻译工作的有：绪论、第 1 章——李正名同志；第 2 章——杨石先同志；第 3 章——陈庆华同志；第 4 章——王琴孙同志；第 5、6 章——张宗炳同志；第 7 章——杨俭美同志；第 8 章——谢尊逸同志；第 9 章、附录——陈冬兰同志；第 10 章——孙耘芹同志；第 11~16 章——冯致英同志；第 17 章——卢宝廉同志。由陈天池、张宗炳两位同志校订。

D. F. HEATE
ORGANOPHOSPHORUS POISONS
ANTICHOLINESTERASES
and
RELATED COMPOUNDS
PERGAMON PRESS, LONDON·1961

有机磷毒剂

抗胆碱酯酶物质及其有关化合物

杨石先 张宗炳 冯致英等 译

陈天池 张宗炳 校

化学工业出版社出版 (北京安家胡同和平里七区八号)

北京市书刊出版业营业登记证出字第 120 号

中国工业出版社第四印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店经售

开本：850×1168 $\frac{1}{32}$ 毫米 1965年12月北京第1版

印张：13 $\frac{1}{16}$ 1965年12月北京第1版第1次印刷

字数：328,000 印数：1—1,751

定价：(科六) 1.80元 书号：15063·1010

前 言

三十年前还没有一个化合物肯定地被鉴定为胆碱酯酶活性抑制剂，而今日已有几千个化合物被合成出来了。由于它們在实践上的重要性及它們在理論上的意义，有机磷化合物的研究得到了飞跃的发展。其中某些化合物曾經作为战争毒气而被研究过，而其它則被广泛地用作杀虫剂。为了它們的发展及试图发现更有选择性药效的化合物，已經对基本工作进行了研究。

这类基础研究的一个特点即它們是处在边缘科学的范畴內。药理学家、生物化学家、物理化学家彼此之間都需要利用他人的观点来发展自己的科学研究。在此书中我尝试着去满足这样一个要求，即是：以一个简单明了的形式来说明每一个領域中的主要发现。既要满足某一領域中的专家所希望得到随时要了解的材料，亦试图满足那些初学者的要求。因此对专家來說，有些解释以及在书中引用了相当大量的参考文献会显得多余。对参考文献，采取了某些折衷的办法。限于篇幅及个人能力，不允許我写出一系列权威性的綜述。所以，引用文献是有选择性的。对大家爭論較多的題目則参考资料列得多些。但对某些較熟悉的題目，我倾向于引一些最近发表的資料，因为通过它們可以得到更早的文献。因此，某些重要概念的創始者有时叙述得少些。例如希拉台尔（Schrader）博士首先合成了許多有意义的化合物，且他的专著“新型有机氟与磷化合物杀虫剂的进展”（Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphor-Verbindungen）对有机磷化合物知识的广泛传布，作出了不少的貢獻。

本书重点放在有机磷毒剂的基础理論方面，而在应用方面的研究則仅涉及基本和重要的內容。因为应用方面的研究并不系統

IV

化，且需很多的篇幅来描述，略去这些能使我对基础理论方面的讨论更深入些。

由于书中涉及的主题的类别很多，即使不谈具体的技术操作，我仍感到在很多领域中自己的知识是有限的。若这些缺陷并不显得那么严重的话，主要是由于 W.N.Aldridge 博士、J.M.Barnes 博士、G.S.Hartley 博士、H.S.Hopf 博士、M.K.Johnson 先生及 H.B.Stoner 博士等人的有益和严格的批评。他们都曾阅读过本书的某些章节，且曾提出了很多详细的意见。

在本书中，很多化合物采用了简名，它们往往是商业名称。采用它们仅仅为了方便，并不意味着着重介绍某种个别的商品。要提醒初学者们的注意，即在书中所提到的某些化合物是有强烈毒性的。

D.F. 希斯

目 录

前言

緒論	1
----------	---

第一部分 化 学

第一章 化合物的类型、命名和电子理論	17
第二章 制备方法	29
第三章 化学反应和提純方法	57
第四章 水解及有关的反应	77

第二部分 生 物 化 学

第五章 某些酶类	109
第六章 有机磷化合物在生物体外对酶的抑制作用	123
第七章 有机磷化合物在生物体外的代謝作用	176
第八章 在生物体内对酶的抑制作用	190
第九章 在哺乳动物和昆虫体内的代謝作用	236
第十章 在植物和土壤内的代謝作用	264

第三部分 在哺乳动物中的药理学

第十一章 緒論	280
第十二章 在生物体外对离体器官上的作用	302
第十三章 在生物体内对部分离体器官的作用	322
第十四章 对哺乳动物的作用	336
第十五章 治疗方法；人中毒的症状；诊断及治疗	358
第十六章 异常作用	370

第四部分 对昆虫的药理学

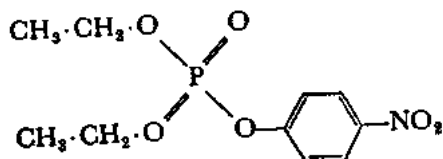
第十七章 对昆虫的药理作用	381
附录	393
注解	400

緒 論

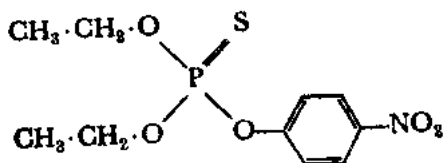
本书中介绍的化合物未曾被一般科学工作者充分地研究过，因此某一领域中的工作者可能对另一领域中的工作内容不太熟悉。在这一章中对各主题将给一扼要性的论述，并列举少数较简单的化合物。

化 合 物

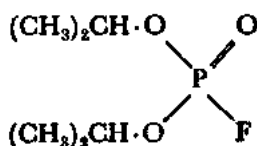
在以后将经常作为例子出现的三类典型化合物为对氧磷(Paraoxon, E600)、对硫磷(Parathion, E605)以及丙氟磷(DFP)。它们的结构式为：



对氧磷 (E600)

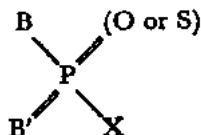


对硫磷 (E605)



丙氟磷 (DFP)

这些化合物和其他絕大部分磷化合物都属于通式：



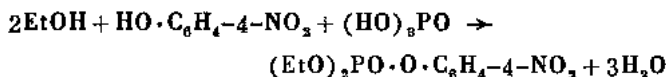
B 及 B' 为碱性基团，例如烷氧基及烷氨基，而 X 则为酸性基团。至于“碱性”及“酸性”的含意将在下面解释。

命名

大部分化合物可以被认为磷酸酯类或它们的衍生物，因此可通称为磷酸酯类。其命名法如同一些有机酸酯，例如乙酸乙酯一样。乙酸乙酯乃是将乙酸与乙醇缩合而形成的酯：



而二乙基 4-硝基苯基磷酸酯（对氧磷）是以乙醇及 4-硝基苯酚与正磷酸按下列方程式缩合成的酯：



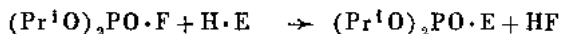
与磷酸结构相联系的酸都有它们自己的命名方法，而这些名称仍然可用正磷酸一样的方法来给它们的酯类命名。因此对硫磷被认为是硫酮型硫代磷酸 $(\text{HO})_3\text{P}=\text{S}$ 的酯，并可称为二乙基 4-硝基苯基硫酮型硫代磷酸酯。而丙氟磷则被认为是磷酰氟酸 $(\text{HO})_2\text{PO} \cdot \text{F}$ 的二异丙酯，并可称为二异丙基磷酰氟酯。大部分化合物的命名是这样形成的。实际上则往往采用简名，例如含 $\text{P}=\text{S}$ 键的酯类则称为硫酮型硫代磷酸酯^①，而含 $\text{P}-\text{F}$ 键的酯类则称为磷酰氟酯类，在这里“磷酸酯”仅仅指直接与磷原子相联的原子均为氧原子而言。

在分子式中常用某些缩写：Me 即甲基，Et 即乙基，Prⁱ 为异丙基，PO 即 $\text{P}=\text{O}$ ，PS 即 $\text{P}=\text{S}$ 键。

① 此处原文为 thionate，系具有 $\text{P}=\text{S}$ 键的磷酸酯，按科学院名词室译名，称“硫逐磷酸酯”，习惯上称硫酮型硫代磷酸酯。——译者注

反 应

这些化合物在结构上有相似性，大部分进行相同的反应。具有特别重要的是那些与羧基离子、水和乙酰胆碱酯酶（AChE）的反应。在形式上，这些反应都有相似之处。它们与丙氟磷的反应可写为：



（在第一个反应中，溶液必须含有正离子使整个电荷保持为零，但是不使用氢氧化钠，氢氧化钾，或氢氧化钙；亦能发生同样的反应，说明了这些正离子并不参加反应。因此正离子可以在方程式中被省略掉）。在以后还要解释这些反应不仅是在形式上彼此相似，它们还都可被归类为亲核子取代反应，且所有试剂都属于一类型。在这里及其他反应中，一个酶往往可以被认为是一个化学试剂，而不是生化的催化剂，把酶看作为碱的概念是十分有用的。

反 应 速 率

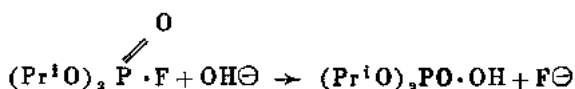
在各化合物之间最重要的一些区别，在于它们进行反应的速率不同，特别是属于那些亲核取代反应类型的。例如，某一个化合物是剧毒的，而另一个是低毒的，完全因为前者与 AChE 反应迅速，而后的反应甚为缓慢。同样，对某一个水解甚慢的化合物，其水溶液可以储存，而对另一个水解甚快的化合物，则必须采用新鲜配制的溶液。在很多例子中，毒性、生化活性、储藏和其他性质都简单地可同反应速率联系起来。反应速率是用速度常数来衡量的。这些常数的推导总结在本书的附录部分。

反应速率与化学结构有关，而这些关系往往可以用反应速率的电子理论来解释，这样就可对不同反应采取统一的处理及提供了合适的术语来讨论它们。此理论将在第一章中详细讨论。但在

这里对一些基本原理作一简要说明，以介绍有关的术语，此书中常用的术语将用加重点标出。

不同元素的原子对电子具有不同的亲合力，换言之，它们具有不同的电负性。当两个这样的原子结合成键后，电负性较大的倾向于从电负性较小的原子中吸引电子，使键被极化。例如，氧原子比磷原子的电负性更大，因此一个 $P-O$ 键是这样地极化：

$\delta^+ \delta^-$
 $P-O$ 。（ δ^- 表示比一个电子更小的负电荷）由于不同电荷要相互吸引，含有这类键的分子中的磷原子倾向于寻找负性试剂，所以磷原子被称为亲电子的。相反地，一个带负电荷的试剂被吸引到带正电负的原子或基团上，则被称为亲核的。现考虑丙氟磷与一个羟基离子的反应：



在丙氟磷中磷原子被它本身电负性更大的原子所包围，因而成为高度亲电子性，它因而吸引亲核的羟基离子。这个反应包括了用亲核的羟基离子来取代电负性最大的取代基（这里是氟原子），因此被归类为亲核取代反应。

在亲核取代反应中被取代的基团往往是能以负离子形式存在的最稳定的基团，明显地可以看到反应是分阶段进行的：



被取代的基团接受了电子，因此它立即反应生成中性分子（例如与氢原子反应），尽管它仅能存在一个很短的时间，故在最后还是以负离子的形式分离。

至于某一基团分离为负离子的倾向，在大多数的情况下可用其相应的含氢酸在水中的稳定性来衡量，酸在水中是依照下式离解：

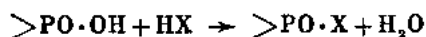


若负离子 A^- 愈稳定，则酸 HA 离解得愈多。换言之，它是更强

的酸。为此，在一个亲核取代反应中最易被取得的是能与氢形成最强的酸的那个基团。

我們現在可把上面提到的通式 $(B)(B')P(O \text{ 或 } S) \cdot X$ ，作为討論对象。凡能形成最强酸的基团用 X 来表示，并称为酸性基团。而相当 B 及 B' 基团的酸，即 HB 和 HB' ，都是弱得多的酸，而当它們离解成負离子 ($B^{\ominus}$ 和 $B'^{\ominus}$) 后，成为比 $X^{\ominus}$ 强得多的碱（証明部分見本书附录）。因此可以认为 B 及 B' 为碱性基团。例如在丙氟磷中，氟原子是酸性基团，而碱性基团則为异丙氧基，因为氢氟酸 (HF) 要比异丙醇 (Pr^iOH) 的酸性强得多。实际上，当酸 HX 被理解为相当强的酸时，它的水溶液使指示剂呈酸性反应，且与碱形成稳定的盐。在某些重要的化合物中一个“ B ”基团严格地呈中性，例如在 Sarin [$(Pr^iO)(Me)PO \cdot F$] 中一个“ B ”基团是甲基。这种基团与磷原子結合得非常牢固，因此不会被取代的。

$P-X$ 鍵有特殊重要的意义，因在亲核取代反应中就是这个鍵被断裂，它也可被看作是由两种酸通过失水而結合成的。



因此称为酸酐鍵。

亲核試剂有两种，一种是負离子，例如，羟基离子，有时也称为阴离子試剂。还有一种是不带电荷的分子，其中带有部分負电荷，正如磷原子带有部分正电荷一样。后者的例子是水，

$\delta^{\oplus} \quad \delta^{\ominus} \quad \delta^{\oplus} \quad \delta^{\ominus} \quad \delta^{\oplus}$
 $H - O - H$ 及很多酯酶 $E - H$ 。已有很多事实証明此两类反应在很多方面是相同的，且被相同的因素所影响，因此酯酶被看作是一个特殊的亲核試剂。据此，磷化合物和酶間的反应是按一定的速率进行的（參見第六章）。这个反应一直进行到所有試剂中之一種全部都消耗完。一般說来，酶的浓度較低，因此它最先被用完。由于磷酰化的酶， $(B)(B')PO \cdot E$ ，不能再水解作用物，酶就逐步地和不可逆地被抑制了。

可以从理論上看到亲核取代反应的速率与不同基团的酸性有关，在第一章中将作論証。其中最重要的結果为：

(1) X 酸性愈大則速率 愈快，因此丙氟磷与羟基离子和酶的反应要比 $(\text{Pr}^1\text{O})_2\text{PO}\cdot\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NO}_2$ (对氧磷) 的二异丙基同系物快；因为氢氟酸(HF)的酸性比 4-硝基苯酚 $(\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{-4})\text{NO}_2$ 强。

(2) 当碱性基团是 氨类时，則比相应的烷氧基 类化合物更为稳定。因此 $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{PO}\cdot\text{F}$ (甲氟磷, Dimefox) 比 $(\text{Pr}^1\text{O})_2\text{PO}\cdot\text{F}$ (丙氟磷) 更不活泼。

(3) 在分子中，若仅改变 碱性基团中的 烷基，那么反应速率是根据下列次序递增：



上式中的 X 在各化合物中保持不变。

在第四章中将叙述电子理论对水解速率的应用，对酶的反应将在第六章叙述，其他方面的反应将在以后各章讨论。

毒性作用的化学基础

有机磷化合物之所以有毒性，主要是由于它们按上述的方式与乙酰胆碱酯酶 (AChE) 反应，有关理论将详细地在 第八及十二至十四章内讨论，也将在本章末提到一些。

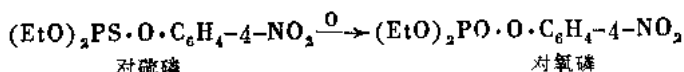
所有的生化活性都将被磷原子与酸性或碱性基团间的任何一个键水解所破坏，即迄今为止，任一个以下类型的化合物均不能与酶起反应：



活 化 作 用

某些化合物仅与包括 AChE 在内的亲核试剂缓慢地反应，然而在生物体内，它们可以代谢成易被亲核试剂所进攻的化合物，

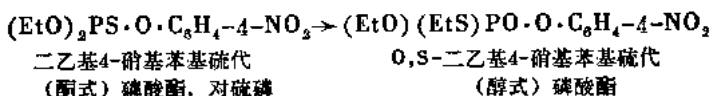
也就是說，它們被活化了。最通常是通过氧化作用来进行活化作用的。例如，对硫磷在酶催化下氧化成为对氧磷：



对氧磷比对硫磷的水解要快得多，与 AChE 反应也要快 10000 倍，对硫磷及差不多所有的硫酮型磷酸酯的毒性都可用它們在体内的氧化作用来解释（第九章）。

在生物体外，用同样的酶系也可导致氧化作用（第七章）。在空气中，用紫外光照射或借其他普通的氧化方法（第三章）都可促使氧化作用更快地进行。

另外一个重要的活化反应即通过硫酮型硫代磷酸酯类的异构化成为硫醇型硫代磷酸酯类的方法，例如，对硫磷可进行下列反应：



此产物和 AChE 的反应速度与对氧磷一样。这类反应在生物体内并不产生，但在储存时会发生的（第三章）。因而使对硫磷及其他硫酮型硫代磷酸酯类的生化性质和毒性的許多資料变成没有什么价值的了。

制 备 的 方 法

从上面所述各节，可以看到我們感到有兴趣的化合物都是属于很易被亲核試剂所进攻的或易被氧化或异构化的。因它們較难制备，故在第二章中所介紹的方法比較繁多。我并不企图在此总结这些方法，第二章专门来介紹它們，而在以后各章就很少再提到。

物理性质和純度

絕大部分的化合物为具有高沸点的液体。有些化合物可以以

任何的比例与水混溶，而也有一些不溶于水，但差不多絕大部分都可用氯仿从水中萃取出来，而很多化合物則可用其他的溶剂去萃取。

一个化合物能被另一种互不混溶的溶剂自一溶剂中萃取出来的程度是很重要的。萃取率可以用分配系数来衡量，分配系数的定义是：当一个化合物在溶剂A中的稀溶液，用另一个不混溶的溶剂B一起搖盪，此化合物在两种溶剂中的浓度比相互成为一恒定常数，而此常数对溶剂体系和化合物是特有的，亦就是說 $[C]_A/[C]_B = K$ 。这里 $[C]_A$ 及 $[C]_B$ 是指在A及B溶剂中的浓度， K 即是分配系数。 K 值間的差数被应用来研究逆流萃取法或分配色层法进行化合物的分离，它們的特性可以用 K 值来表示。很多化合物仅能用这些方法来进行提純和鉴定。它們的熔点太低，不易重結晶，同时它們的沸点又太高，即使在真空中分餾也会有一些分解。

絕大部分化合物用减压蒸餾，逆流萃取或其他已知的方法来提純已能满足去进行化学和毒性研究的要求。但要达到生化工作所需的純度，則作为特殊問題来处理。有些化合物，迄今为止，尚不能用任何分离方法来提純，而其他一些化合物則得用特殊的方法分离。往往可以找到这样的情况，即有些化合物异构化或被氧化，而产物的生化活性要比原来增加1000倍，这些产物往往在提純的过程中即已形成，特别是在加热的情况下已形成。提純的問題将在第三章中討論，在准备写本书过程中，曾参考了許多文献，发现它們的結果不能应用。因为作者們对他們所得到的化合物的純度不够注意，或者即使他們已予以注意，但也沒有詳細地报导他們所用的提純方法。

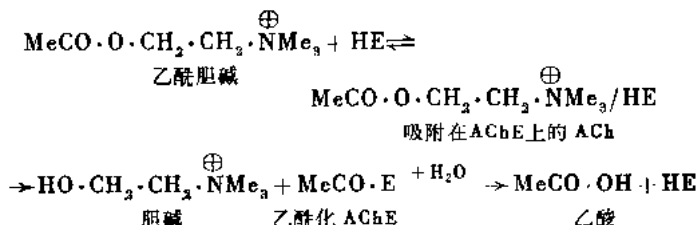
在生物体外与酶的反应

这里仅討論磷酸酯与酯酶的反应。事实証明某些化合物可与不具有酯酶性质的酶起反应，但这些反应的毒效作用还没弄明白。

根据与磷酸酯的反应，酯酶可以分为三种类型，这些类型分

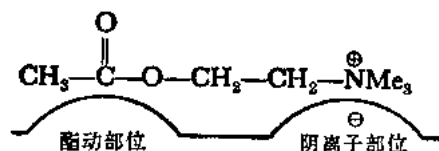
別以 A、B、C 表示。A-酯酶能水解一些磷酸酯，B-酯酶則被磷酸酯所抑制，而 C-酯酶則根本不能与磷酸酯反应。我們这里仅將討論 A-酯酶及 B-酯酶。

与 A-酯酶及 B-酯酶反应的机理，最好从 AChE 对乙酰胆碱 (ACh) 的水解作用和 AChE 的活化中心的性质来考虑，反应乃由三步組成：



在第一阶段中，一方面包含着酶及它的作用物的平衡，和另一方面二者形成的吸附复合体。在第二阶段，复合体經反应生成胆碱和乙酰化的 AChE；在第三阶段，后者水解得到乙酸和原来的酶。

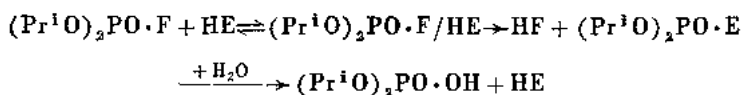
这个平衡的阶段曾被多次地研究过。其結果記載在第五章中，而这个及其他酶反应的动力学方程式将在附录中推导。已經知道 ACh 是强烈地吸附在 AChE 的活化中心上，而这吸附作用是由于在二个部位上吸引的作用，如下图：



ACh 中的酯鍵是被吸引到酯动部位，在这里反应进行到第二阶段，而带正电荷的氮原子被吸引到数 Å 外的带负电荷的位置，称为阴离子部位。此阴离子部位也是有“立体专一性”，且借范德华力吸引了一 $\text{NMe}_3^{\oplus}$ 基。另一种酶，即拟胆碱酯酶 [PChE, ψ 即希腊文中的 ‘Psi’]，有一个相似的具有立体专一性的位置，但并不带有电荷。大部分的酯酶仅有一个酯动部位。酶的表面的有关現

象将在第五章中进一步介绍，并将在以后各章节中常常用到。

磷酸酯类与 A-酯酶及 B-酯酶的反应明显地也按相似的反应次序进行。先可逆地形成一个复合体，再进一步反应得到一个磷酰化的酶，然后水解得到一个磷酸和原来的酶。与丙氟磷的反应可以写为：



这些反应式同曾经总结过的 AChE 来水解 ACh 的反应式完全相似。A-酯酶及 B-酯酶的区别在于第三阶段的速率，即指的是磷酰化酶所发生的水解作用。磷酰化 A-酯酶水解得很快，正如同乙酰化 AChE 在 ACh—AChE 中反应一样。在这里磷酸酯作为那些酶的作用物。至于磷酰化 B-酯酶则水解得甚慢，在某些情况下慢到测量不出来。磷酰化的位置是在活性中心的酯动部位。因此，中心被堵住使酶不能水解它的正常作用物了。换言之，此时酶被抑制。从理论上讲，不太可能将 A-酯酶及 B-酯酶分辨得很清楚。若一个磷酰化酶以中等的速率水解，则很难决定这个基团究竟是属于那一种酶。实际上，水解速率是分为快与慢两类，而差别是很明显的。在生物体外，用 A-酯酶水解磷酸酯，将在第七章中叙述。

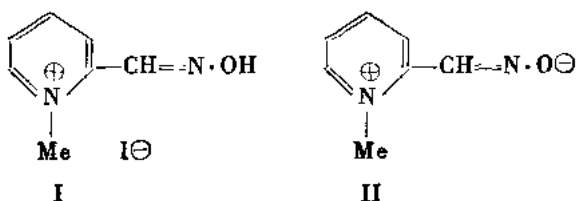
在磷酸酯与 AChE 的反应中作为在这范围中最重要的 B-酯酶将在这里详加讨论。

(1) 吸附复合体的形成仅在某几个例子中提到过，但是有很多理由可以认为此复合体总是形成的(第六章)。在某些例子中复合体的形成是能解释结果的唯一简单方法，例如，某些与 ACh 相似的化合物若在侧键中有一正电荷的话，那么它与 AChE 反应要比没有正电荷的化合物快得多。例如 $(\text{EtO})_2\text{PO}\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SEt}_2^{\oplus}$ 要比 $(\text{EtO})_2\text{PO}\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SEt}$ 反应快 1000 倍。

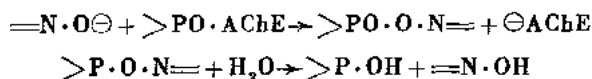
(2) 在第二阶段则是一个亲核取代反应，此时酸性基团被酶所取代。按照反应速率的电子效应，它的速度将根据磷酸酯的结构而改变。实际上，人们仅能测得第一及第二阶段的总速率。

由于吸附复合体的稳定性影响总的速率，且其稳定性还随各化合物而异，要求与理论完全相符是不太可能的。正如将在第六章中所提到的只能做到大致上相符。

(3) 一个磷酸化了的AChE 仍是一个磷酸酯，因而也能被水解。即通过第三阶段重新形成酶。实际上是如此。用水来水解很慢（因电子效应水解与结构有关），但更快的水解可由不同的阴离子来进行。历史上最重要的即 P2-AM，吡啶-2-缩醛肟-甲碘化物 (I)，



它是以阴离子形式 (II) 参加反应。N 原子被吸附在 AChE 的阴离子部位，使分子保持在这样一个位置按下列方程式去进行反应：



这里有两个连续的亲核取代反应，因此P2-AM可使AChE重新活化。某些磷酸化的AChE'用 10^{-4} M浓度的P2-AM，在几秒钟内大体可全部被重新活化。某些更强的恢复剂也被合成出来。所有有效化合物都具有特征的官能团—CH=NOH（羟基亚胺甲基）。其反应将在第六章中讨论。

在生物体内的反应

磷化合物在生物体内与酶的反应正如在生物体外一样，也是通过下列三种方式：

(1) 它们可与B-酯酶反应，将它们磷酸化，从而抑制了它们。