

## 药 物 化 学

开本: 787×1092/16 印张:  $40\frac{4}{8}$  插页: 4 字数: 900千字

---

彭 司 助 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)  
• 北京崇文区禄米胡同三十六号 •

北 京 新 华 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店经售

---

统一书号: 14048·1993

定价(科五)3.60元[K]

1959年10月第1版—第1次印刷

1964年7月第2版—第7次印刷

印 数: 21,501—26,500

第十一章 杂环类合成药物	311
一、呋喃类	311
二、吡唑酮类	314
三、咪唑类	324
四、四氮唑类	325
五、吡啶类	326
六、嘧啶类	332
七、吡嗪类	333
八、喹啉类	336
九、苯駢噻嗪类	340
第十二章 合成除害用药及常用农药	348
一、除害用药	348
二、常用农药	356
第十三章 药用聚合物	367

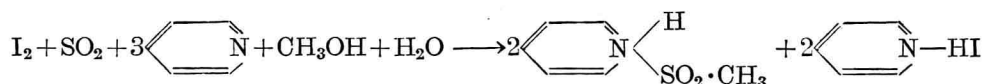
一、血浆代用品	368
二、药用离子交换树脂	370
三、聚乙二醇类及其衍生物	372
四、山梨醇衍生物	373
五、纖維素衍生物及海藻酸鈉	375
六、聚硅氧	378
第十四章 含放射性同位素的药物	380
一、放射性同位素的来源	380
二、放射性的强度单位及其测定	381
三、放射性同位素在医药上的应用	382
四、含放射性同位素的药物	384
五、放射綫的伤害及其防护	389
六、抗放射病药物概述	390

### 第三篇 天然药物

第一章 甙类及其衍生物	393
第二章 生物鹼及其合成代用品	401
一、苯經胺衍生物	411
①麻黃生物鹼及其衍生物	411
二、托嘓衍生物	417
1. 顛茄生物鹼及其合成同类物	417
2. 古柯生物鹼及其合成代用品	427
三、喹啉衍生物	440
①金鸡納生物鹼	440
2. 奎宁合成代用品	445
四、异喹啉衍生物	461
1. 阿片生物鹼及其合成代用品	461
2. 黃連生物鹼	485
3. 延胡索生物鹼	488
4. 吐根生物鹼	489
五、吲哚衍生物	491
1. 番木鱉生物鹼	491
②麦角生物鹼	493
3. 蘿芙木生物鹼	498
4. 毒扁豆生物鹼及其合成代用品	500
六、咪唑及黃嘌呤衍生物	503
1. 咪唑衍生物——毛果芸香生物鹼	503
2. 黃嘌呤衍生物——茶生物鹼(咖啡因、可可豆鹼、茶鹼)	505
七、其他生物鹼	510
1. 常山生物鹼	510

2. 蓮子心生物鹼	511
3. 藜芦生物鹼及貝母生物鹼	511
4. 防己生物鹼	512
第三章 糖、甙及鞣质	513
一、糖类	513
二、甙类	518
1. 含甙甙类	519
2. 蒽甙类	520
3. 黃鹼素甙类	521
4. 强心甙类	523
5. 皂甙类	531
三、鞣质	533
第四章 維生素	535
一、油溶性維生素	536
維生素 A、維生素 D、維生素 E、維生素 K、硫辛酸	536
二、水溶性維生素	549
維生素 B <sub>1</sub> 、維生素 B <sub>2</sub> 、維生素 B <sub>6</sub> 、維生素 B <sub>12</sub> 、菸酸、菸酰胺、維生素 C、維生素 u	549
第五章 激素	566
一、含氮激素	567
二、甾体激素	576
1. 雄性激素	578
2. 雌性激素及其合成代用品	582
3. 腎上腺皮質激素	589

因此,当滴定时,反应宜在过量的甲醇中进行,总的化学反应,可表示如下:



大量的甲醇可使甲基硫酸吡啶的生成完全,并避免生成硫酸吡啶的副反应;同时甲醇又可作为溶剂。

Karl-Fischer 试剂本身为深红棕色,与水作用后,呈草黄色,所以在测定时可不另加指示剂。测定时将药物溶解或混悬于无水甲醇或吡啶中,以试剂来滴定,直至显示持久的棕色,即达终点。同时应将溶剂作一空白测定。

试剂是用无水甲醇加已知量的水分来进行标化的。

本法适于测定含水量较少的药物。如抗菌素类,准确性较好,速度亦快。惟试剂配制较费时,标化亦需时间,且放置过久,又易失效;同时,若干有机药物,如醛类、硫醇类、肼类等化合物,均能干扰,为其缺点。

**3. 不挥发物与熾灼残渣** 具有挥发性的药物,在受热或自动挥发后,遗留下的不挥发性无机或有机杂质,称不挥发物。它所指的物质,随药物不同而有差别,如碘中的不挥发物可能为金属的氯化物、溴化物;冰醋酸中的不挥发物则多为醋酸盐。

测定时根据药物的物理性质而确定测定方法。低沸点药物采用自然挥发;高沸点或受热始行升华的药物采用加热蒸发。一般在挥发后,于 105°C 干燥至恒重。测定时注意药物蒸气的可燃性、腐蚀性及毒性,如醚、酚、冰醋酸等药物的不挥发物测定,应在通风橱中进行。醚蒸发时尚应隔绝火焰或电火花。

药物在高温(一般在 500~600°C)加热破坏,或变为可挥发性的物质而逸去,所残留的不易挥发的无机物(多为金属的氧化物、碳酸盐、硫酸盐、氯化物等),经硫酸作用后,生成的硫酸盐再行熾灼至炭分完全消失,最后所留残渣称为熾灼残渣。

操作方法见药典附录。取样量视限量而定。限度为 0.1% 者,取样在一克左右;0.05% 者以二克为宜;1% 者取样可在一克以下。

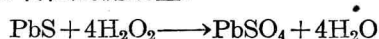
**4. 氯化物** 氯化物的限度检查是根据在酸性溶液中与硝酸银作用,产生氯化银的白色浑浊。与定量的标准氯离子溶液所产生的浑浊在纳氏管中进行比较,便可判定药物中所含氯化物是否超过限量。本法的灵敏度为 0.001 mg/ml 氯离子溶液。当每 1 ml 溶液中含有 0.002 mg 的氯离子时,所产生的浑浊极为显著。

标准氯离子溶液为含 0.01 mg/ml Cl<sup>-</sup> 的氯化钠溶液。检查时应注意所用的水及试剂应不得含有氯离子。样品溶液在加酸后如不十分澄清,可用经水洗滌至不含氯化物的滤纸加以过滤,便于比较观察。

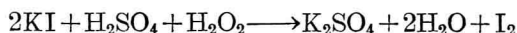
取用纳氏管时应注意管的色泽及管径大小。如后者有差异,则自管底起至管上的刻度止,高低相差不得超过 2 mm。在比较浑浊时,应该在黑底及有投射光线处进行观察。

一般的无机阴离子,除硝酸根、氯酸根、锰酸根、硫酸根、氢氟酸根外,均能在酸性液中与银离子作用,生成不溶性的无色或有色沉淀。因此,在检查时必须事先将这些干扰物质加以去除,始得按药典方法进行。如硫代氰酸钾中检查氯化物时,为了避免硫代氰酸根的干扰,则在加入适量硫酸铜及亚硫酸后煮沸,使生成不溶性硫代氰酸低铜的白色沉淀而滤

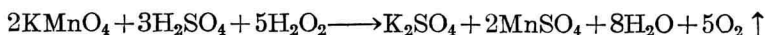
更强,在稀溶液中能使硫化物氧化成硫酸盐:



在酸性溶液中,过氧化氢能使碘化物氧化,定量的析出碘:

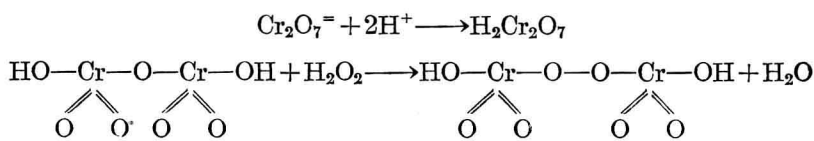


但在高锰酸钾的酸性溶液中,过氧化氢显还原性,能被高锰酸钾氧化:



此外,将脲溶于30%的过氧化氢溶液中,冷至 $-5^\circ\text{C}$ 时,得安定的白色粉状物,其成分为 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ ,能溶于2.5分的水中,在制剂和分析上形成很便利的固体 $\text{H}_2\text{O}_2$ 制剂。

鉴别本品常用的灵敏反应之一,是根据过氧化氢在酸性重铬酸钾的溶液中生成蓝色的过二铬酸来确证:



过铬酸易溶于乙醚,在醚液中更较稳定。因此,于反应混合液中加入乙醚,振摇后,所有过铬酸均转溶于醚,在上层的醚液中即呈显著的蓝色。利用这个反应,能检出0.0015%的过氧化氢。由于过氧化氢的不同来源和稳定剂的加入,药典中对过氧化氢溶液规定了酸度、钼盐、稳定剂和不挥发物等的检查。

我国药典收载的过氧化氢溶液的含量测定方法,是利用过氧化氢的还原性质,在酸性介质中用高锰酸钾标准液直接滴定。含过氧化氢应为2.5~3.5%。亦可用碘量法,是利用它的氧化性质,在酸性时,过氧化氢将碘化钾氧化,析出游离的碘,用N/10硫代硫酸钠标准液滴定。

这两种方法都较准确。过氧化氢样品中含有有机稳定剂时,用第一法可能影响结果。

本品能游离活性的氧,故常用为消毒、防腐和除臭剂。同时,当急剧散发气泡时,能机械地冲去附着的细菌和污物,使伤口保持洁净。用1.75%的过氧化氢溶液,五分钟内能杀死葡萄球菌及白喉杆菌。药房中常用含3%的过氧化氢溶液,其杀菌效力与0.1%的升汞溶液相当;但本品不具毒性,为其优点。本品的稀水溶液,有时用作漱喉剂。

本品遇光和热易起分解,故应盛于附有螺丝盖的避光容器内,密闭置冷暗处保存。

## 第二章 卤素和含锰的药物

本章内容主要是周期系第七族中的卤素及其重要的化合物;其次是锰亚族的药物高锰酸钾。

卤素包括氟、氯、溴和碘。常温下,前两种是气体,后两种各为液体和固体。它们的熔点或沸点、颜色和比重,都随着原子序数的加大而递增;但挥发度与在水中的溶解度,则随原子序数的增加而逐渐减小。

从卤素原子的结构来看,在最外圈电子层上,都有七个电子。如果增加一个电子,便形成了稳定状态,各与惰性气体氖、氩、氪和氙的最外层电子数相等。因此,它们在化合

中分布較广,除各种复杂的硅酸盐外,主要存在形式有碳酸盐和硫酸盐。鎂和鈣的卤化物也存在于自然界中。常見的矿物有:滑石 $[Mg_3H_2(SiO_3)_4]$ 、石棉 $[CaMg_3(SiO_3)_4]$ 、菱鎂矿 $(MgCO_3)$ 、白云石 $(CaCO_3 \cdot MgCO_3)$ 、光卤石 $(KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O)$ 、硫酸鎂矿 $(MgSO_4 \cdot H_2O)$ 、方解石 $(CaCO_3)$ 、石膏 $(CaSO_4 \cdot 2H_2O)$ 、毒重石 $(BaCO_3)$ 、和重晶石 $(BaSO_4)$ 等。在海水及盐卤中均有鈣和鎂的卤化物存在。这些天然原料有些經過精制即可供药用,有些可以用作制造原料。

由于鎂、鈣及鋇的化合物在自然界广泛存在,使人們容易認識到它們的药理效用。我国神农本草經已記載了“石膏”、“方解”、“石钟乳”和“滑石”等含鈣或鎂的药物,至今仍沿用。近代药理学及生物化学的发展,知道了鈣是人体中骨骼、牙齿、血液和肌肉組織的組成成分之一。鈣在机体中生成磷酸盐而具成型作用,鈣也是維持神經及肌肉組織正常兴奋的必要因素。因此水溶性鈣盐及在人体内能轉变为可溶性鈣盐的物质,均有其广泛的医药用途。

鎂和鈣的化合物在机体中有对抗作用。由鎂盐引起的麻醉和麻痹現象,可由鈣盐引入机体所产生的对抗作用而被消除。同样,鈣盐引起的毒性亦可由鎂盐的引入而被減除。鎂盐在人体中較难吸收,并极易排泄,所以在人体血液中含量較低。腸道中存在大量鎂盐,由于渗透作用,可引起导泻效果。因此鎂盐常用为泻药。

鎂的氧化物及硅酸盐,鎂和鈣的氢氧化物及碳酸盐,均能与酸作用,有降低胃液酸度的能力,故常为制酸药。

可溶性鋇盐对人体非常有毒,不能供药用,只有对水、鹼和稀酸均不溶解的硫酸鋇才供药用。鋇原子較重,具有吸收X射綫的能力,故不溶性的硫酸鋇常用作腸胃道的造影剂。

水溶性鎂和鈣的化合物均有水解的特性,其中以鎂盐为最大,鈣次之,鋇盐几不水解。在同一阳离子的盐类中,以卤化物較易水解,硫酸盐次之。这些易于水解的药物在水解后一般都生成不溶性的鹼式盐。因此在制造及应用这些药物时應該控制溶液的酸度。如制备氯化鈣注射液时,應該适当調节溶液的酸度,以避免水解生成不溶性的鹼式氯化鈣,使溶液不致呈現渾浊。

药典中鹼土金屬药物的含量測定,除滑石及硫酸鋇不进行外,可分为四种方法:(1)剩余酸量法(中和法):凡能与酸作用的药物如輕质氧化鎂、氧化鎂、鎂乳、輕质碳酸鎂、碳酸鎂、三硅酸鎂和碳酸鈣等,均能采用本法进行含量測定。測定时先使药物溶于过量的N/1酸中(鈣盐用盐酸,鎂盐則用硫酸),用标准鹼液回滴,采用甲橙为指示剂。(2)焦性磷酸鎂法:水溶性及酸溶性鎂盐均可采用此法,如药典中硫酸鎂的含量測定。(3)高錳酸鉀法:水溶性及酸溶性鈣盐,如氢氧化鈣、氯化鈣、磷酸鈣等均可采用此法进行含量測定。(4)近年来采用乙二胺四乙酸二鈉滴定法(絡合量法)来測定鎂和鈣等离子的含量,并可用以分別測定鎂和鈣的混合物,此法較为准确便利。

鹼土金屬离子一般不显示氧化或还原的性质,所以不能采用直接的氧化还原法来进行含量測定。

除上述測定法外,鎂离子尚可采用8-羟基喹啉法来进行測定。鈣及鎂的化合物尚可利用其阴离子的含量測定法,如氯化鈣及溴化鈣的含量測定可采用銀量法。

沉淀鹼式碳酸鋅時，應在 90°C 進行。碳酸鈉量不得過多，否則沉淀中將含有鈉鹽，影響結果。一般在沉淀後期加入碳酸氫鈉調節 pH，以避免誤差。藥典規定本品含硫酸鋅(ZnSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O)應為 99~103%。

本品亦可採用亞鐵氰化鉀法和絡合量法測定含量。

本品外用為收斂藥，常用於眼科(0.5%溶液)，治療結膜炎和砂眼，效用不及硫酸銅，很少內服。

## 二、含汞的藥物

汞化合物發現很早，現仍多用作藥物。我國藥典收載的，有金屬汞、黃氧化汞、甘汞、升汞、氯化氨基汞等。此外尚有紅碘化汞、氧氰化汞和氰化汞等較次要的藥物未載入藥典中。除金屬汞外，主要分為亞汞和高汞二類化合物。

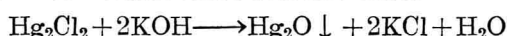
亞汞離子是以一汞原子與另一汞原子以共價鍵相互結合而成的，在溶液中形成 Hg<sub>2</sub><sup>2+</sup> 離子。亞汞離子是无色的，它的鹽類大部微溶於水，與氧化劑作用時，可被氧化為相應的二價化合物。亞汞離子不夠安定，易於自身氧化還原而析出金屬汞並生成高汞離子。

高汞離子及其水溶性的鹽類都是无色的，以共價鍵結合，水溶性小的化合物呈現色澤，如氧化汞、碘化汞等，呈顯黃色或紅色。

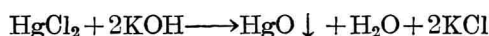
汞化合物對硫化氫及銅有相同的反應，汞鹽溶液與硫化氫作用，生成硫化汞沉淀，在硫化銨試液或沸稀硝酸中均不溶。亞汞鹽或汞鹽溶液與銅作用能析出金屬汞。

亞汞與高汞離子對一些相同的試劑，產生不同的反應。這些反應是用來鑒別它們的基礎。

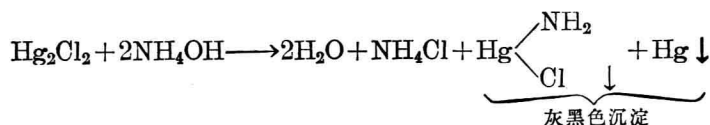
(1) 亞汞鹽與鹼作用時，生成黑褐色的氧化亞汞沉淀：



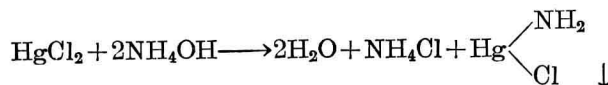
但是，高汞鹽溶液與鹼作用時，沉淀出黃色氧化汞：



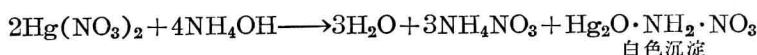
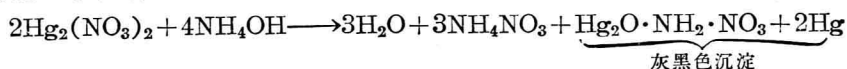
(2) 氨溶液與氯化亞汞作用生成灰黑色沉淀——氯化氨基汞和金屬汞混合物，這時金屬汞成很細顆粒而呈黑色，整個混合沉淀則成灰黑色：



而氯化高汞與氨溶液作用生成白色氯化氨基汞沉淀：



如換為硝酸亞汞和硝酸高汞與氨溶液作用時所得產物有所不同。



(3) 碘化鉀溶液與亞汞鹽作用時，生成黃色碘化亞汞沉淀；放置，碘化亞汞即逐漸分解，析出的金屬汞附在碘化亞汞表面，呈現綠色。

都能緩緩分解,可加入 0.01% 麝香草酚作穩定劑。麻醉作用強,約 4 倍于乙醚,  $1\frac{1}{2}\sim 2$  倍于氯仿,本品不易燃燒爆炸,對呼吸道粘膜刺激性也較小,且無手術後胃腸道的紊亂現象。麻醉誘導期短且很平穩,均為其優點。它的發現認為是臨床麻醉上一大收穫,但亦有抑制心臟的缺點。

### 參 考 文 獻

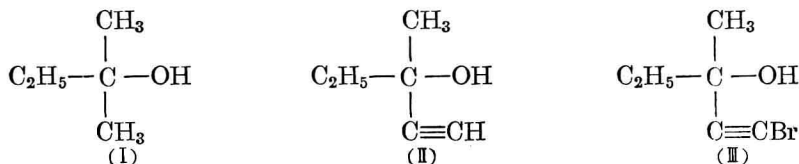
- (1) Haas, et al., Ind. Eng. Chem., 1936, 28, 1178.
- (2) Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, (1949), vol. 3 p. 843.
- (3) 南京藥學院藥廠生產資料。
- (4) Brit. Pat. 767, 779; (C. A. 1957, 51, 15546.) 李杏芳等, 中華外科雜誌, 1960, 8(5), 459.

## 第二章 醇類、醚類及醛類

脂肪烴類分子中引入羥基而成為醇時,不僅理化性質有很大的差異,生理作用也有變化。醇類主要具有麻醉催眠和消毒防腐兩大作用。低級的醇類多有麻醉和催眠作用,強度一般隨碳原子的增多而加強,當碳原子為八時達到最大限度;其次,醇基類型及碳鏈的分歧對作用和毒性均有很大的影響,一般以伯醇的麻醉催眠作用最弱,仲醇較強,而以叔醇的作用最強毒性亦較小,具有支鏈的伯醇或仲醇的作用又較其直鏈的異構體為強,如異丙醇的作用較正丙醇強二倍,叔丁醇又比仲丁醇強二倍;在叔醇中,連于第三碳原子上的甲基改為乙基時,作用增強,並隨乙基的加多而作用愈強,但毒性亦大,如叔庚醇服用 1g. 已能引起呼吸障礙,因此臨床上僅以叔戊醇(Amylene Hydrate)(I)用為催眠藥。

醇類與烴類相似,當分子中引入不飽和鍵時,作用多增強。如將叔戊醇分子中的一個甲基換以乙炔基而形成的 3-甲基戊炔(I)醇-3,稱為多麥生(Dormison)(II),已用於臨床作催眠藥;但如丙烯醇雖有麻醉作用,因刺激性和毒性極大,不能供藥用。

醇類分子中引入鹵原子(氯或溴)時,由於有較好的油/水分配係數,麻醉和催眠作用均增強,不論在直鏈或支鏈的醇類,這種鹵代效應均同樣顯著。如多麥生乙炔基上的氫原子被溴取代而得到的貝松(Bason)(III),作用增強。

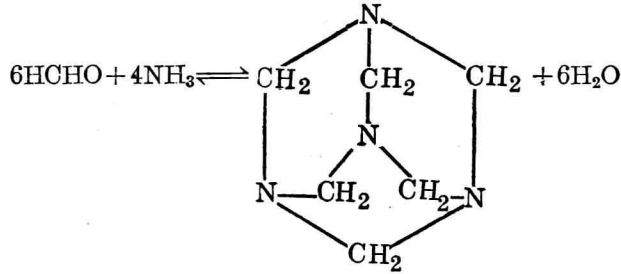


其次,作用強度隨鹵原子增多而愈強,如三溴乙醇的麻醉和催眠作用,大大超過乙醇,將其溶于叔戊醇中,稱為阿佛丁(Avertinum),用作直腸注射的全身麻醉藥。三氯叔丁醇和三溴叔丁醇作用雖強,但能引起循環障礙,前者具有制菌作用,用作注射劑的防腐劑。

醇類消毒殺菌作用的強度恰與麻醉催眠作用相反,以伯醇最強,仲醇次之,叔醇最弱。例如,乙醇、丙醇都是有實用價值的消毒藥,根據同系效應,高級的醇類,消毒殺菌作用更強,但至十六醇時則無抗菌作用。

就毒性言,引入羥基至具有生理活性的分子中時,一般都有降低毒性的傾向,但醇類對神經細胞是有毒的,只有多羥化合物因對組織的滲透力減低,毒性才顯著減小,生理作

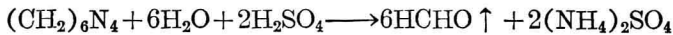
制法是通入液氨或加濃氨水于36~40%的甲醛溶液中，至呈鹼性为止。溫度不得高于35°C（国内經驗不超过55°C亦可），反应水溶液在40°C以下减压濃縮；結晶在30~35°C干燥，并用醇再結晶<sup>(4)</sup>；热水能引起分解，应加注意。



本品为无色、有光澤的結晶或白色結晶性粉末，几无臭，味初甜后苦，遇火易燃，生成无烟的火焰。本品溶于水(1:1.5)、醇(1:12.5)、氯仿(1:10)，微溶于醚。本品为弱鹼，能同酸结合成盐。本品的水溶液呈鹼性，并应澄明。如制备原料中有多聚甲醛，則成品水溶液将現渾浊。

本品同稀硫酸加热即水解，放出甲醛的特臭，可使氨制硝酸銀試紙变色；再加过量的氫氧化鈉溶液时，有氨臭发生。本品与硝酸銀作用能形成难溶性的复盐(2C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>·3AgNO<sub>3</sub>)沉淀。本品应检查銨盐、氯化物、硫酸盐、熾灼殘渣和重金属等。

含量測定采用中和法。取一定量的本品，加过量的 $\frac{\text{N}}{\text{I}}$ 硫酸煮沸分解，并緩緩加热完全除去甲醛后，以甲紅作指示剂，用 $\frac{\text{N}}{\text{I}}$ 氫氧化鈉液滴定多余的硫酸。

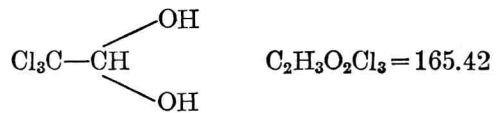


本品中烏洛托品(C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>)的含量不得少于99%。

本品用于尿道消毒，无局部刺激作用，毒性亦小，尤适于腎臟不健全的病例。因本品对酸极不穩定，为了防止被胃酸分解，应在空腹时用大量的水冲服。本品本身并无消毒作用，作用是基于在酸性介质中水解所产生的甲醛，故应同时服用磷酸二氫鈉、氯化銨等使尿液呈酸性。注射液不能加热消毒，須用无菌操作法制备。本品可与許多化合物结合成复盐，如用于流行性感冒的鈣克斯(Calcex)含33%烏洛托品和66%氯化鈣。

本品应盛于密閉瓶中保存。

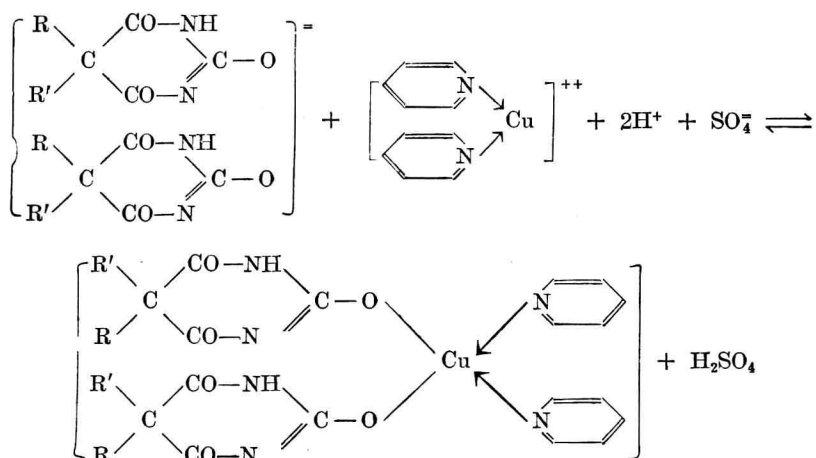
### 水合氯醛 Chloralis Hydras



本品是Liebig在1832年发现的，1869年证实水合氯醛与鹼加热时，生成甲酸鉀同氯仿。

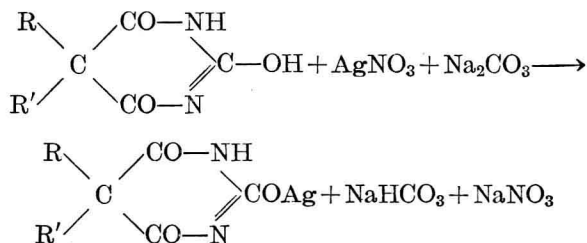
当时认为这一反应在体内也能同样地进行，动物試驗的結果，证实了本品有催眠作用。因此錯誤地认为麻醉作用是由于在体内分解而生成的氯仿所引起的。后来证实了本



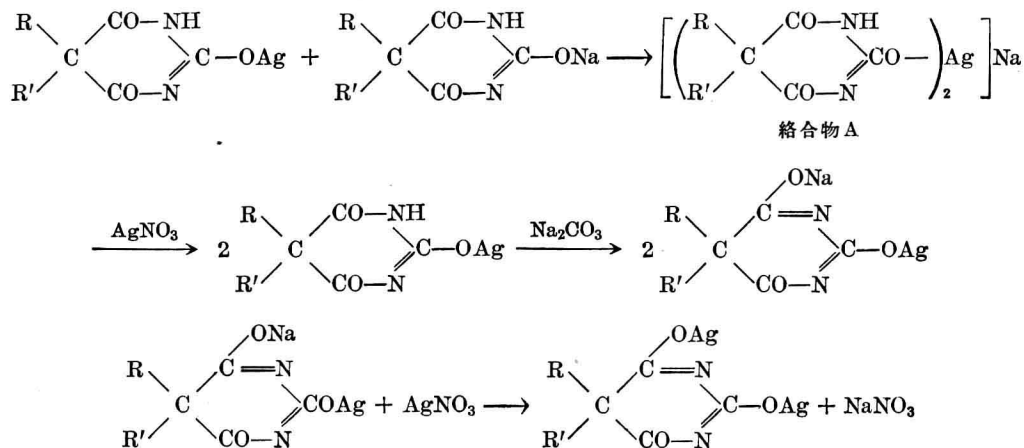


含硫巴比妥类则显绿色；乙内酰脲显蓝色；氨基甲酸酯类无色。借此反应可区别这几类药物。与硝酸钴醇溶液和氨液或氢氧化钾醇溶液作用生成紫色的复盐(应在无水情况下进行)，此为环酰脲共有的反应，直链酰脲如前述的溴米那等无此反应。

本品常在碳酸钠的碱性溶液中与硝酸银试液作用，先有瞬即溶解的白色沉淀，继续滴加，沉淀即不再溶解，故可用银量法测定含量，以标准硝酸银液滴定，直至有显著的浑浊生成，反应可能按下式进行<sup>(10)</sup>：



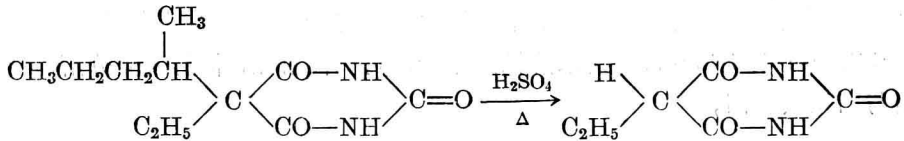
一取代银盐再与巴比妥类钠盐作用，使其转化为溶于水的络合物A；络合物A能被硝酸银液分解又形成一取代银盐，当其溶于碳酸钠液时，形成能溶于水的二取代银钠盐；在等当点时，稍过量的硝酸银液分解二取代银钠盐，生成不溶于水的二取代银盐，导致溶液的混浊以指示终点。



与硝酸汞试液作用亦有白色胶状沉淀生成,但可溶于过量的试剂和氨试液中(乙内酰脲类则不溶于氨试液中)。

4. 取代基中含有不饱和键的,可用溶于四氯化碳的溴液或高锰酸钾试液试验,含有卤素的多用鹼融法转变为无机的卤化物,用硝酸银试验。

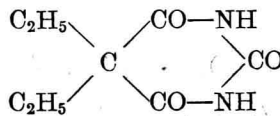
5. 巴比妥类药物对酸比较稳定,但取代基中含有第二碳烷基,以浓硫酸处理时,则消失一个第二碳烷基。例如戊巴比妥,则生成5-乙基巴比妥酸,其红外吸收发生位移,据此性质,可用光谱法测定苯巴比妥和戊巴比妥混合物中的戊巴比妥的含量<sup>(11)</sup>。



6. 此类药物很多,为进一步区别为何种巴比妥酸类,可制备其衍生物,根据熔点的不同来确定。常用的试剂有对硝基苯甲酰氯,对硝基氯化苄(或对硝基溴化苄)和氧蒽醇等(Xanthidrol)<sup>(12)</sup>。

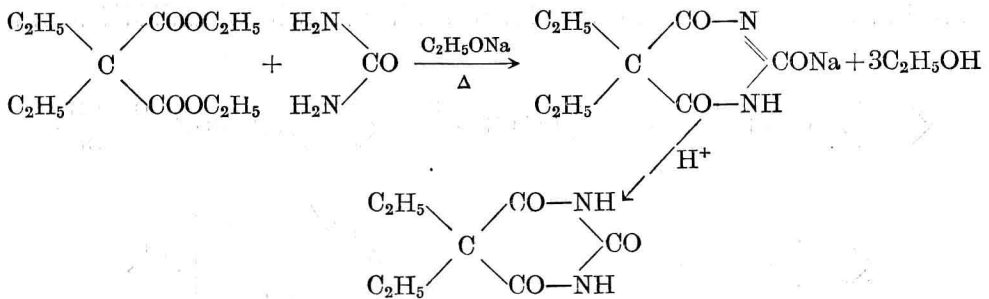
### 巴 比 妥

Barbitalum

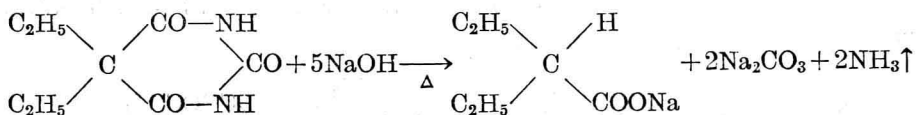


$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 = 184.19$

巴比妥又名佛罗拿(Veronalum),学名为5,5'-二乙基丙二酰脲或二乙基巴比土酸,可按前述一般方法用二乙基丙二酸酯在乙醇钠存在下,与脲缩合制得<sup>(13)</sup>。



本品为白色结晶或结晶性粉末,无臭、味微苦,熔点188~192°C,在空气中稳定,难溶于水(1:130),易溶于沸水(1:13)及醇(1:15),可溶于醚、氯仿和丙酮中,饱和水溶液遇石蕊试纸呈酸性反应。本品与氢氧化钠或碳酸钠试液共热时即分解,先有氨逸出,酸化后,有二乙基乙酸不适的臭和二氧化碳发生。



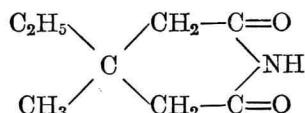
本品水溶液与硝酸银及硝酸汞试液作用,均能生成白色沉淀,而前者在过量的试液中不溶,后者则能溶解。亦可与硝酸钴试液及吡啶硫酸铜试液作用,呈显紫色的颜色反应。

給药，不像揮发性吸入麻醉药有易着火或爆炸的危險，携带和应用都較方便。

本品极易吸潮，应避湿密闭保存。水溶液久置亦易分解，遇热分解更快，一般都將消毒的硫噴妥鈉粉末与碳酸鈉固封于干燥的安甌中，并附有注射用水，便于临用时新鮮配制。

巴比妥类药物中毒时，可用美介眠(Megimidum, Bemegride)来解救，因它能对抗巴比妥类的作用，而成为一种回苏药，有与五甲四氮唑、尼可刹米等相似的作用。

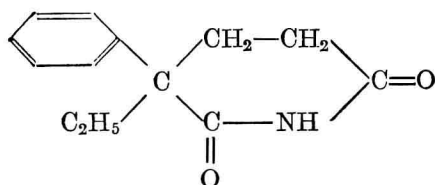
美介眠为3-甲基，3-乙基戊二酰亚胺，为白色片状結晶或結晶性粉末，融点124~125°C，无臭，味苦，易溶于氯仿，能溶于丙酮，在醇及醚中略溶，在水中微溶。



近年来发现許多非巴比妥类的催眠鎮静药，有些尚在試驗阶段，疗效及副作用还須进一步确定，其中較重要的有二氧多氫吡啶的衍生物，如3-苯基3-乙基，2，6-二氧六氫吡啶，及3，3-二乙基5-甲基2，4-二氧六氫吡啶，前者俗称杜立登(Doriden, Доридэн)，后者俗称甲普龙(Methyprylon, Димерин)，均可用作中时间的催眠药和鎮静药。

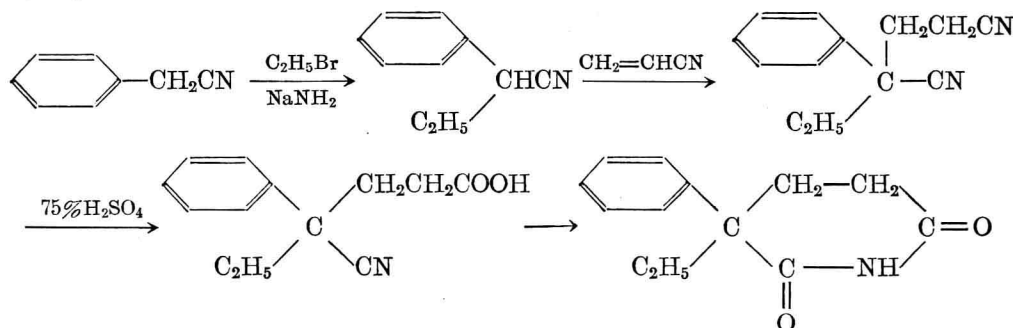
### 杜立登

Doriden



学名3-苯基，-3-乙基-2，6-二氧六氫吡啶(简称 glutethimide)。

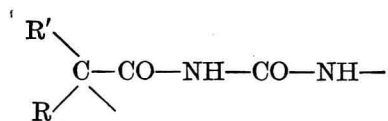
本品合成以苄腈为原料，在鈉胺存在下，与溴乙烷作用，生成的2-苯基丁腈与丙烯酸进行腈乙基化反应，所得的2-苯基-2-乙基-1，5-戊二腈以75%硫酸进行水解同时环合而制得<sup>(15)</sup>。



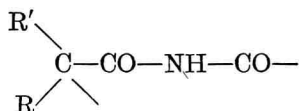
本品为白色結晶性粉末，无味，熔点85~87°C，露置空气中几乎无变化，微溶于水(1:300)，溶于乙醇与氯仿等有机溶剂中，易溶于稀鹼。

本品在鹼性水溶液中，易水解生成2-苯基2-乙基戊二酸一酰胺，加热进一步水解并

的环状结构:

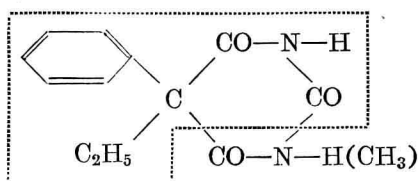


1914年发现5-苯基5'-乙基乙内酰脲, 简称尼凡拿(Nirvanolum), 具有抗惊厥和催眠的作用, 但由于毒性大, 临床应用不久即放弃。直到1938年发现5, 5'-二苯基乙内酰脲(苯妥英)具有很好的抗惊厥的效用, 才推动了对抗惊厥药的一系列的研究。现在认为分子中具有下述结构的化合物, 多有抗惊厥和镇静的作用, R'且多为苯基。

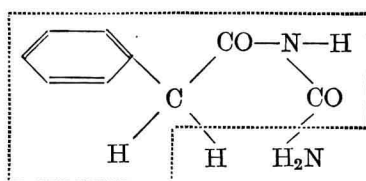


例如前述的苯乙酰脲、苯巴比妥、普明那和另一些化合物都是例子。

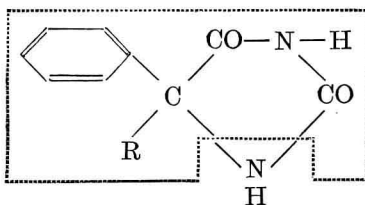
苯巴比妥和普明那



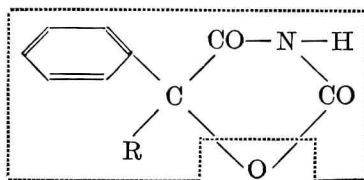
苯乙酰脲



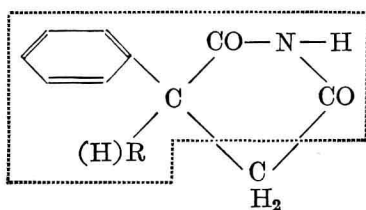
乙内酰脲衍生物



噁唑酮衍生物

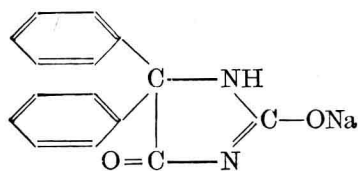


丁二酰亚胺衍生物



苯妥英钠

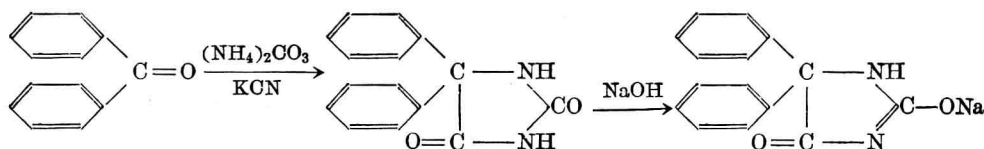
Phenytoinum Natrium



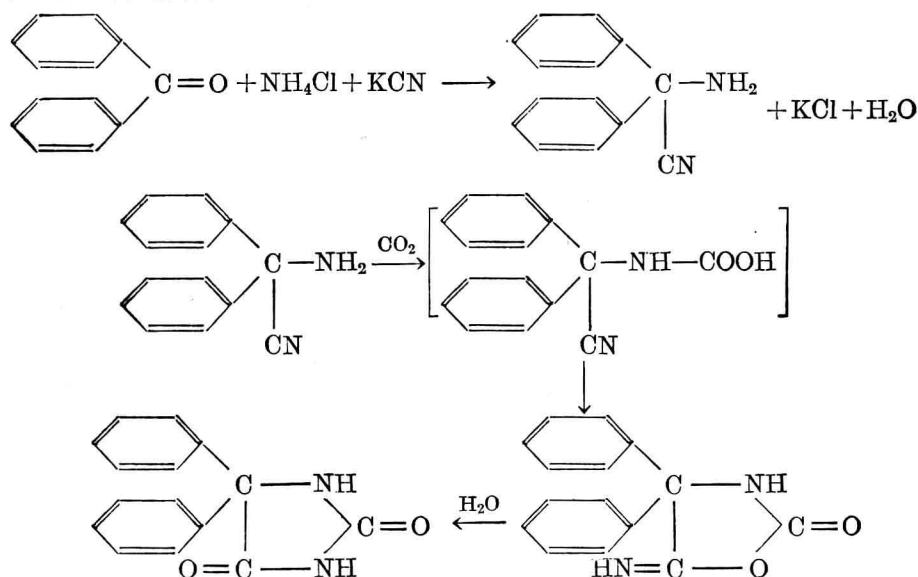
苯妥英钠俗称大伦丁钠(Dilantinum Natrium), 学名为5, 5'-二苯基乙内酰脲钠,

制备的方法很多,主要有下述二种:

1. 取二苯酮、氰化钾、碳酸铵及少量氯化铵混合在稀醇溶液中,加热至 50~60°C 可制得苯妥英,然后溶于计算量氢氧化钠溶液中,并减压浓缩,钠盐即结晶析出,再于醇中重结晶精制。

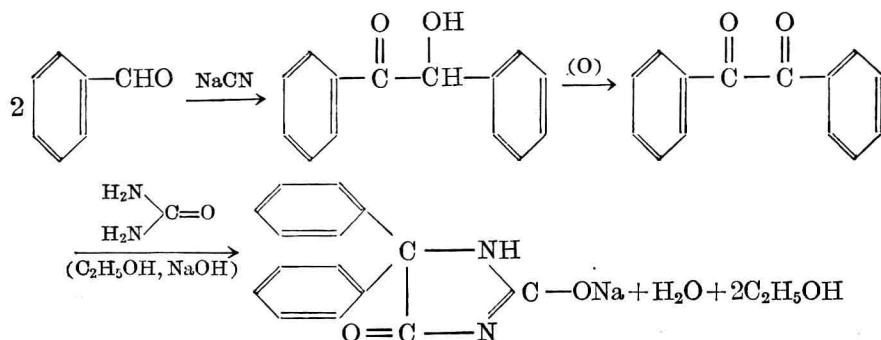


上述反应过程可能解释如下<sup>(17)</sup>:



此为制备乙内酰脲衍生物的一般方法,只要以相应的酮来代替二苯酮,即可得到不同的乙内酰脲衍生物。

2. 以苯甲醛为原料在氰化钠存在下,缩合为二苯乙醇酮,用硝酸或硫酸铜氧化为二苯乙二酮,与脲在鹼液中加热缩合制得苯妥英钠。二苯乙二酮与脲在鹼液缩合,生成苯妥英钠的过程,有认为是片钠醇重排,也有认为是二苯羟乙酸型重排,尚未定论<sup>(18)</sup>。



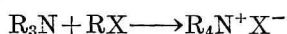
本品为白色的粉末,无臭,微有吸湿性,易溶于水,能溶于醇,几不溶于醚和氯仿。水溶液遇石蕊试纸显碱性反应,并常有渾浊现象,此系吸收二氧化碳而析出游离的苯妥英。

- (16) И. Т. Струков 等, Мед. пром, СССР., 1959, 9, 9。  
 (17) H. R. Bucherer, et al., J. Prakt. Chem., 1934, 140, 151; 1934, 141, 291。  
 (18) Sikder & Ghosh, J. Indian Chem. Soc., 1948, 25, 109; W. R. Dunnivant, & F. L. Janes, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 2740。  
 (19) 沈祖忻, 药学通报, 1958, 1, 19。  
 (20) Gallelli & Kostenbauder, J. Pharm. Sci., 1963, 52, 649。

## 第五章 季铵盐类及氮芥类

### 一、季铵盐类

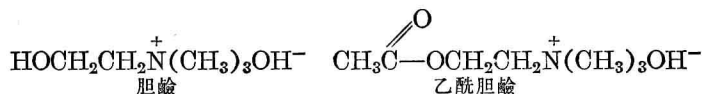
季铵盐是由第三胺与卤烃作用,生成的一类化合物。



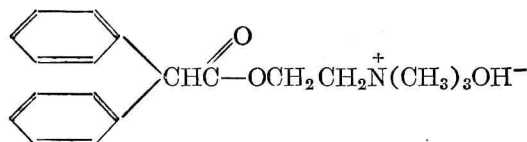
这类化合物,一般是白色结晶或结晶性粉末,并有吸潮性,溶于水及极性溶媒中,可与重金属盐、苦味酸等生物碱沉淀剂形成结晶形的沉淀,具有一定的熔点;季铵类化合物在稀酸溶液中,都可与硫代氰酸铬铵(雷氏盐)溶液,生成不溶性的复盐沉淀,可用重量法测其含量,或将沉淀溶于丙酮中,用比色法测定其含量<sup>(1)</sup>。其次,如含高级链烃的季铵盐类在醋酸钠缓冲溶液中,与铁氰化钾溶液也能生成不溶性的复盐,过量的铁氰化钾用碘量法测定。这类化合物都显碱性,故能以非水滴定法测定含量。其他一般性质和反应,已在有机化学中阐明,它们的药理作用及其治疗上的用途可分四类:胆碱酯类、箭毒生物碱合成代用品和植物神经节阻断药、阳离子型局部抗感染药及驱钩虫药。

#### (一) 胆碱酯类药物

胆碱系 1862 年 strecker 由胆汁中提出而得名,存在于生物体中,具有兴奋副交感神经的作用,作用于末梢神经,扩张血管,降低血压,并使各种平滑肌收缩及心率变慢,但作用极微弱,无临床价值。将胆碱酯化后,生成的酯类,如乙酰胆碱,也存在于生物体中,则具有较强的兴奋副交感神经的作用。



乙酰胆碱的作用虽强,但易为体内组织中的胆碱酯酶迅速水解,丧失作用,持续时间太短,另一方面乙酰胆碱的作用,极为复杂,应用时能引起各种不良的副反应,所以不适于临床应用。为了寻找稳定性较大而作用专一的药物,因此在乙酰胆碱分子中,增加基团,或改变成其他类型的酸酯,但根据研究的结果,一般大分子量的酸酯,则可得到作用相反的抗胆碱药物,如二苯基乙酰胆碱便是显著的例子。



故在合成一系列化学结构与乙酰胆碱类似的化合物中,于 1932 年先后合成带有甲基

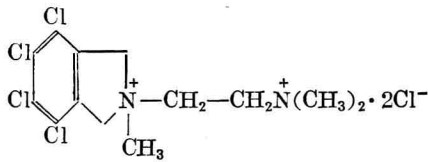
燥后本品含酒石酸噴托林(C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>)应为 99~101%。

本品为神經节阻断药,其降压效力为碘化六甲季铵的四倍,作用时间約为一倍半,对副交感神經节的阻断作用,較碘化六甲季铵小,故副作用較輕,吸收較完全,但微有抗药性。

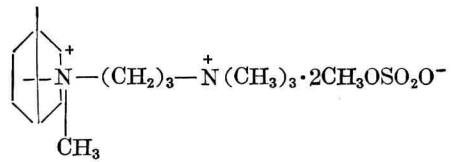
本品应密閉置冷处保存。

关于季铵型的植物神經阻断药有不少文献报导<sup>(6)</sup>。近来发现不对称双季铵盐的降压作用强而持久,如氯化氯异吲铵(Chlorisondamini Chloridum)又称依可立(Ecolid)(III)。本品为白色結晶,熔点为 258~265°C(分解),溶于水、乙醇及甲醇,水溶液 pH=4.7~6.2,神經阻断作强而持久,可維持 8~12 小时,耐受性也較好。

甲基硫酸康非定(Camphidini methosulphas)又称渥司登新(Ostensin)(IV),本品除具有神經节阻断作用外,还具有中樞作用,口服可迅速降低血压,并能維持 6~8 小时,无显著的耐药性,副作用較輕微,但有吸收不恒定的缺点。

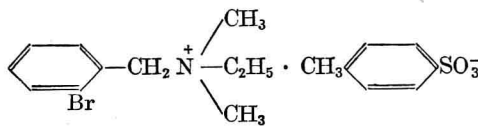


(III)

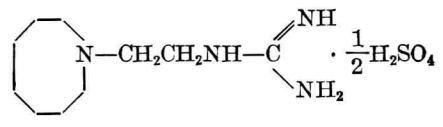


(IV)

最近合成的新型交感神經阻断药,它們仅阻断交感神經,而无其他副作用,作用持久,耐药性及毒性較小,认为是較好的降压药。如溴苄乙铵(Brobenethium, Bretylium tosylate, "Darenthin")(V),为白色粉末,味极苦,熔点 54°C,易溶于水及醇中,置于空气中易吸湿。本品对交感和副交感神經有高度选择性;在阻断交感神經时,副交感神經的功能仍能保留,故无一般神經节阻断药的副作用。胍乙啶(Guanethidinum, "Ismelin")(VI)是新发现的非季铵型的降压药,为白色結晶,熔点 276~281°C(分解),降压效果較稳定。連續应用可以产生一定程度的耐受性。



(V)



(VI)

### (三) 阳离子型局部抗感染药

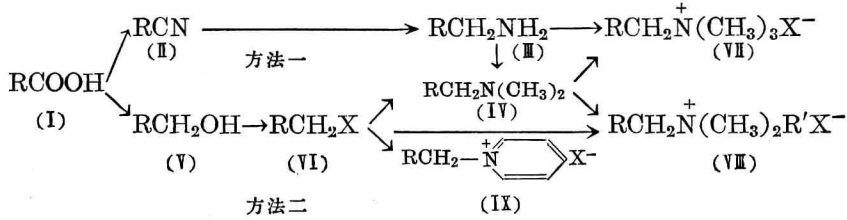
阳离子季铵型(R<sub>4</sub>NX<sup>-</sup>)比阴离子型的化合物具有較强的制菌作用,两类型的药物分子都是由亲水基团及疏水基团所組成,易于离解。調节分子中亲水基团与疏水基团的比例,使其取得平衡,或接近平衡,其局部抗感染作用較为理想,一般阴离子型的药物,只能对革兰氏阳性細菌有效,而阳离子型的药物,則对革兰氏阳性及阴性細菌則都有效。

阳离子季铵型局部抗感染药的分子中, R 之一多为长鏈烃基。这类药物的一般制备方法主要有下述两种<sup>(7)</sup>:

1. 将高級脂肪酸(I)与氨作用成铵盐,經加热脱水后,生成腈类(II),再还原为第一胺类(III),如繼續烃化,即得季铵盐(VII);或将第一胺类以甲醛与甲酸进行甲基化为第三胺(IV),再与卤烃作用,也可生成季铵盐。

2. 将高級脂肪酸酯化,还原生成醇类(V),經卤代反应生成卤烃(VI),与第二胺作用

成第三胺 (IV)。如果卤烃 (VI) 直接与第三胺或吡啶作用, 也可生成季铵盐, 反应过程如下<sup>(7)</sup>:



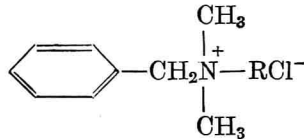
R=C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 烃基, R'=烃基或芳烃基, X<sup>-</sup>=Cl<sup>-</sup> 或 Br<sup>-</sup>。

此类药物易溶于水, 不沾污衣服, 对组织和皮肤的毒性和腐蚀性很小, 但此类药物的作用, 遇肥皂和阴离子型的药物易失效, 其次对芽胞或滤过性病毒均无效为其缺点。制菌作用可能由于疏水基团的阳离子, 具有较大表面活性的吸附作用, 能被吸附在细菌表面, 使细菌蛋白质变性, 以妨碍细菌的代谢而致死亡。

阳离子型季铵盐局部抗感染药较多, 在分子中含有芳烃基、吡啶基及烃基等类型。

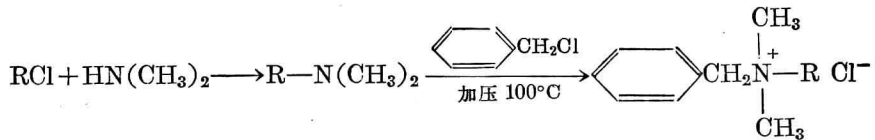
### 氯化苯甲铵

Benzalkonii Chloridum

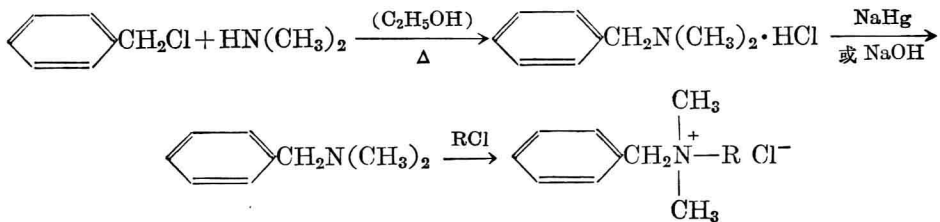


学名为氯化烃基苯甲基二甲基铵, 本品为一混合物, 分子中的 R 代表 C<sub>8</sub> 至 C<sub>18</sub> 的混合烃基。

制备方法<sup>(8)</sup>: 可以高级脂肪氯烃与二甲胺反应, 生成第三胺再与氯苯在加压下进行反应即得。

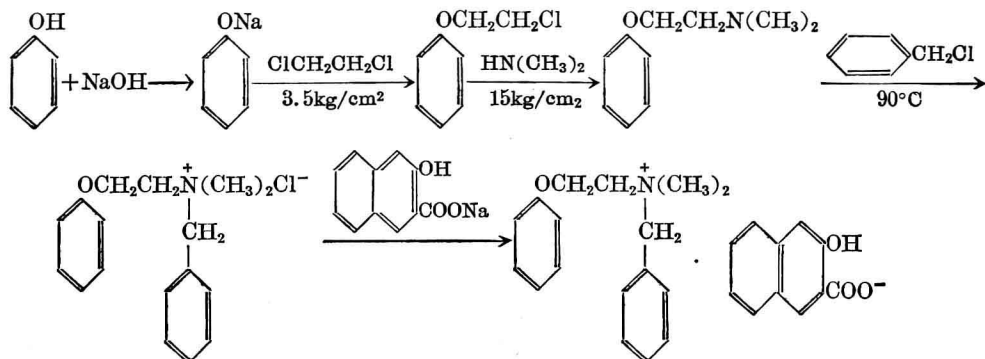


或先以氯苯与二甲胺反应, 生成盐酸二甲基苯甲胺, 经钠汞齐处理或以氢氧化钠中和, 得二甲基苯甲胺, 再与高级氯烃作用亦可, 惟得量较低。

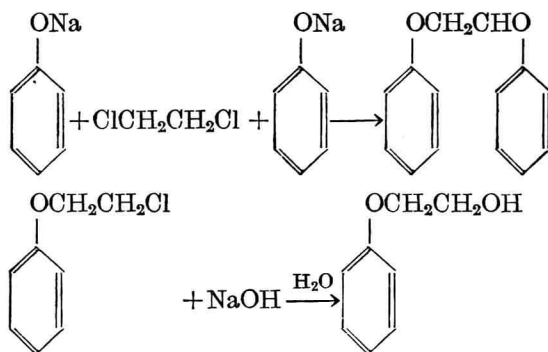


高级的氯烃, 可以脂肪油, 如椰子油或桐油, 经直接催化氢化, 或经酯化后, 再催化氢化, 都可得到高级的混合醇, 以后法得量较高, 同时在椰子油中, 主要得到是十二醇, 而桐油中主要得到是十六醇, 再经氯化亚砷或其他氯化剂氯化即得。





苯酚、氢氧化钠、二氯乙烷三者缩合时克分子量的比应为 1:1:2, 否则即有二苯氧乙烷及苯氧乙醇等副产品生成。



2-羟基 3-萘酸与碳酸氢钠制取其钠盐时, 需趁热过滤, 严格控制 2-羟基 3-萘酸钠的澄明度, 否则会影响成品的灰分检查。

本品应检查由 2-羟基 3-萘酸带来的游离萘酚, 可用酚酞为指示剂, 以 0.01N 氢氧化钠滴定。本品每 0.5 g 不应超过 1 ml。此外, 检查水分及灰分。

本品为淡黄色结晶性粉末, 味极苦, 易溶于丙酮、乙醇, 不溶于水, 易潮解, 熔点 169~172°C。本品醇溶液与三氯化铁试液显紫色, 与苦味酸可形成黄色菱形的苦味酸结晶, 熔点 132~134°C。本品可以非水滴定法测定含量, 样品溶于冰醋酸中, 以结晶紫为指示剂, 以过氯酸滴定, 溶液由蓝色转为紫色即达终点, 并作空白试验校正。本品含干燥的羟基萘酸苯酚宁(C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>)不得少于 99%。

本品为一种新的广谱驱虫剂, 对钩虫、蛔虫、蛲虫和鞭虫均有效, 其中以驱除钩虫效果为最好; 疗效高于四氯乙烯及 α-溴-β-萘酚; 毒性较低, 无副作用, 且可口服为其优点。

### 没食子酸苯酚宁

Bephenini Gallas

