

硝硫氰胺研究资料选编

15 湖南省防治血吸虫病研究所编

一九七八年五月

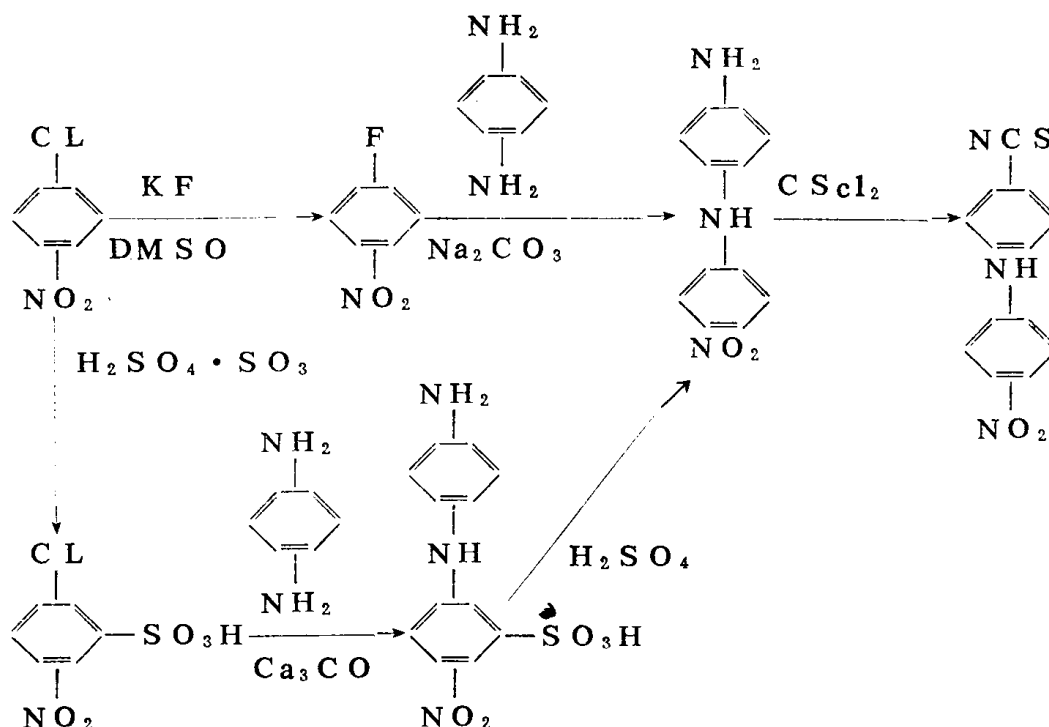
抗血吸虫试验新药4—硝基—4' 异 硫氰基—二苯胺合成总结

湖南医药工业研究所

一、试验情况

近年来国外文献报导了二苯胺异硫氰酸类衍生物具有明显的抗寄生虫作用（1、2、3）。今年三月，瑞士汽巴—嘉基公司代表团介绍了4—硝基—4'—异硫氰基—二苯胺（C9333，以下按此简称）在动物试验中对勾虫有很高疗效，对埃及血吸虫、曼氏血吸虫和日本血吸虫也都有良好的活性，勾虫的临床试验，每次口服剂量250毫克，每日三次（4）。国内湖北省医药工业研究所首先进行了C9333的试制，并定名为硝硫氰胺。湖南、湖北省有关血防、医疗单位进行了药理试验，并逐步过渡到人体试用。

国外未报导C9333的完整的合成方法。我们设计下述路线进行试验研究：



由对硝基氯苯为原料，经2—磺酸对硝基氯苯、4—硝基—4'—氨基—二苯胺—2—

磺酸以合成C 9333, 是一条适合于工业生产的路线, 各步中间体都为染料中间体, 可较方便地得到。我们首先试探这一路线, 发现4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺 - 2 - 磺酸之水解很困难, 当用希盐酸或硫酸水解时, 难以制得4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺, 而仅得到水解反应的付产物。由于急待供应药物临床样品, 我们转而研究由对硝基氯苯先转化为对氟硝基苯, 然后与苯二胺缩合, 合成4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺, 再与硫光气反应制备C 9333的合成路线。达到了预期的结果。

一、对氟硝基苯之合成

据文献资料报导(5), 有机卤素的氟化反应, 当用二甲基亚砷(DMSO)为溶媒, 无水氟化钾为氟化剂, 有机卤素化合物与DMSO物料克分子比为1 : 4, 与氟化钾克分子比为1 : 1.1, 反应温度为175°—180℃, 时间为8—9小时为合适, 能得到较好的收率。如减少DMSO用量, 则收率降低, 延长反应时间, 或提高反应温度至189℃, 则引起DMSO分解, 与芳香族卤素化合物反应生成付产物。例如对硝基氯苯当在189℃氟化反应时, 有对硝基苯——甲硫醚付产。如用DMF为溶媒, 则反应收率显著下降, 如以氟化钠为氟化剂, 则很难起氟化置换反应(6)。

我们参考文献的方法, 将对硝基氯苯氟化钾和DMSO, 于搅拌下在175°—180℃反应8—9小时, 冷却反应物, 过滤, 以新鲜DMSO洗滤饼, 滤、洗液合并, 水蒸气蒸馏, 减压分馏, 得氟化硝基苯。统计8批试验结果, 平均收率为62.9%, 最高收率可达71.8—69.2%。如降低DMSO用量至1 : 1克分子时, 二批试验结果, 收率为60—66.4%。结果见表(1)。我们在试验中观察到, 氟化钾的细度对反应收率影响很大。

表(1)

对 氟 硝 基 苯 试 验 结 果

批 号	下 料 量			氟 代 硝 基 苯			
	氟化钾 (克)	二甲亚砜 (毫升)	对硝氯苯 (克)	得 量 (克)	收 率 (%)	分 馏 沸 点 (℃/mmHg)	折 光 η_D^{29}
1	44	156	78.8	45.7	64.7	100—108/20—25	1.5329
2	88	312	131	81.1	69.2	86—88/13—14	1.5315
3	88	312	157.6	92.8	65.6	90—100/12—13 118—124/45	
4	88	312	157.6	84	59		
5	176	624	315.2	202.5	71.8	110/29,117/25	
6	176	624	315.2	145.9	51.5	106/25	
7	176	624	315.2	171.6	60.8	100—110/26—25	
8	176	624	315.2	170	60.5	88—110/20	
16	58	80	78.5	42	60	96/18	
17	58	80	78.5	46.9	66.4	95—110/18	

二、4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺之合成

二苯胺类之缩合反应,可用碳酸钙、醋酸钠、碳酸钠等为脱酸试剂(7、8)。在以对氟硝基苯与苯二胺缩合制备4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺时,我们选用碳酸钠为脱酸剂,在水溶液中回流反应制备之。粗略考察了反应时间,以10—12小时较为合适,如时间过短,则反应不完全。反应后,反应液中尚含有少量未反应的对氟硝基苯和其他挥发性有机物质,可用水蒸气蒸馏法除去之,如此,能得到较好质量的4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺。合计2—12批结果,平均收率为69.28%,熔点205°—210℃,试验结果见表(2)。

三、4 - 硝基 - 4' - 异硫氰基 - 二苯胺之合成

4' - 异硫氰基 - 二苯胺之合成,可由相应的4' - 氨基 - 二苯胺类与硫光气、N,N-二乙基氨基硫羰基氯化物或硫氰酸铵在盐酸气存在下反应而制备之(1.2.3)。我们用硫光气为反应试剂,与4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺反应得到较高收率的4 - 硝基 - 4' - 异硫氰基二苯胺。用薄板层析法追踪(板层方法见后),我们发现文献报导的方法存在一些缺点,例如,1.反应时间过长、反应不完全,从薄板层析来看,尚有明显的4 - 硝基

4—硝基—4'—氨基—二苯胺试验结果

表(2)

批号	投料量				反应时间 (小时)	物料比 (克分子)	4—硝基—4'—氨基—二苯胺			备注
	氟硝苯 (克)	苯二胺 (克)	碳酸钠 (克)	水 (毫升)				溶点 (°C)	收率 (%)	
1	7.1	6.5	4	50	5	1:1.2:0.75	4	209—210.5	34.8	
2	10.9	10	8.50	77	10	1:1.95:0.75	11	210—213	62.2	
3	23.2	18	16	163	10	1:1:0.75	26.1	207—211	69.5	
4	19.5	15	15	136	15	1:1:0.75	24.4	205—207	77.5	
5	60.6	54	57	489	12	"	84.5	205—210	75	
6	70.6	54.1	57.9	495	12	"	82	205—208	72	
7	13.2	10.5	10.8	93	12	"	14.1		65	
8	19.5	15	15	136	12	"	19	209—211	60	
9	50	38.3	28.4	350	12	"	60	202—204	74	
10	100	76.6	208	570	12	"	108		66.5	以下各批用 Na_2CO_3 $10\text{H}_2\text{O}$
11	100	76.6	208	570	12	"	114.5	208—210	70.8	
12	3.3	2.55	7	19	8	"	3.5	208—211	65	
13	3.3	2.55	7	19	12	"	3.6	208—211	67.4	
14	3.3	2.55	7	19	8	"	3	206—209	55.6	
15	3.3	2.55	7	19	8	"	3.2	206—209	59.5	
16	10	7.66	20.8	57	9	"	8.8		54.6	
17	10	7.66	20.8	57	9	"	8.8	205—207	54.6	

4'-氨基-二苯胺存在；2.粗品用丙酮重结晶精制，一次精制品色泽发红，薄板层析仍有二个明显斑点。于是我们作了反应溶媒、反应时间、加料方式、反应温度以及反应PH值对反应收率和粗品质量的影响，并对粗品精制方法进行研究。试验结果表现，当用水-丙酮为混合反应溶媒，由于4-硝基-4'-氨基-二苯胺的溶解度增大，能大大加快反应速度；改用滴加硫光气-丙酮混合液，能使反应进行均匀，并避免原来硫光气在水相中的分解；反应温度以10°-15℃，时间以4—6小时为合适；当反应进行至3小时后，调节反应液PH值至8左右，再反应1—2小时，有助于提高反应收率。粗品C9333之精制，试验成功以丙酮溶解，回流脱色，再以冷水稀释析出精制品C9333的方法，能得到呈金黄色片状结晶、熔点197°—199℃，平均收率（23—34批）为88%，见表（3）。如用苯或氯仿精制，溶媒体积太大，精制品外观色泽不佳，故不理想。

二、操作方法

一、制备对氟硝基苯

（一）下料量

氟化钾	无水 * ₁	176克	（3克分子）
二甲基亚砷	无水 * ₂	624毫升	
对硝基氯苯	无水	315.2克	（2克分子）

（二）操作过程

于装有密封搅拌、温度计和冷凝器之1立升干燥三口反应瓶中，加入对硝基氯苯、二甲基亚砷和新炒干的细砂状氟化钾，搅拌、升温，于175°-180℃反应9小时，反应毕，冷却至室温，过滤，滤饼用二甲基亚砷洗涤3次。滤饼弃去，滤、洗液合并进行水蒸气蒸馏，蒸馏终点判断，一般以蒸馏液油状物较少，并出现较多固体物为止。*₃将蒸馏液分层，收集油层，以无水硫酸钠干燥，水层弃去。干燥后的油状物减压分馏，收集95°—97.5℃/22m.m馏分，得黄色油状对氟硝基苯170克，收率60.5%。 $\eta_D^{29} 1.533$ 。

对氯硝基苯熔点83℃，沸点242℃，113℃/8毫米。在判断蒸馏终点时，如冷却水温过低，对氟硝基苯亦可能在水气蒸馏时结晶析，而引起错判终点，故宜适当控制冷却水温。

注：*₁，氟化钾粒子，愈细愈好，临用前，需把无水氯化钾，再炒干一次。

*₂，二甲基亚砷先用苛性钠粒干燥，减压蒸出，再用4A型条状分子筛干燥备用。

*₃，对氟硝基苯稳定式熔点27℃；易变式熔点21.5℃，沸点205.3℃/735毫米、95—97.5℃/22毫米，86.6℃/14毫米。 $D_4^{20} 1.3300$ ， $\eta_D^{20} 1.53156$ 。

二、制备 4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺

1、投料量

苯二胺	熔点139°—143℃	54.1克	0.501克分子
水		495毫升	
碳酸钠	无水	57.9克	0.546克分子
对氟硝基苯		70.6克	0.501

2、操作过程

于1立升装有搅拌、冷却器的三口反应瓶中，于搅拌下加入水，苯二胺及碳酸钠，搅拌均匀后，加入对氟硝基苯，加热至回流，反应12小时。反应毕，于反应液中通入水蒸汽以蒸出过剩的对氟硝基苯及其他挥发性有机物，至馏出液油状物很少时为止。然后冷却反应液至25°—20℃，过滤、洗涤，干燥，得暗紫色4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺结晶，重82克，收率72%，熔点208°—211℃。

三、4 - 硝基 - 4' - 异硝酞酸基 - 二苯胺

1、投料量

4 - 硝基 - 4' - 氨基二苯胺	4.6克
丙酮	10毫升
水	15毫升
硫代光气	2毫升
丙酮	5毫升

2、操作过程

于装有搅拌器、温度计、滴加漏斗的100毫升三口反应瓶中，加入丙酮、水及4 - 硝基 - 4' - 氨基二苯胺搅拌混合均匀，于内温8℃左右滴加入硫光气丙酮液，为升温反应，可以冰浴控制在10°—15℃，约3—4分钟滴加完毕。保持内温10°—15℃反应3小时。此时，取样，以薄板层析法判断反应终点。如有4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺斑点，可适当延长反应时间。反应毕，加入硷液（苛性钠2克、水15毫升）中和，至反应液PH 7—8，再反应1—2小时。行止反应，过滤，水洗滤饼，于70℃红外灯下干燥之。得土黄色C 9333粗品5.4克，熔点194°—196℃。

在装有搅拌、回流冷却器的三口反应瓶中，加入上述粗品，和30倍的丙酮，加热至全部溶解后，加入15—20%的脱色碳，搅拌脱色反应30分钟，稍冷后，过滤。少量丙酮洗涤碳饼，滤、洗液合并于另一三口瓶中，于搅拌下，加入丙酮用量约3倍的冷水，以释析丙酮，并析出金黄色片状结晶。搅拌10—15分钟，过滤，水洗结晶至洗液几无色为止，抽干

后,于红外灯下70℃干燥,得C9333精制品4.7克,熔点197°—199℃,收率87%(为二次精制后的收率)。

三、C9333成品质量之分析鉴定

一、C9333含量测定

1、试剂

- (1) 过氧化氢10%;
- (2) 0.01N氯化钡标准溶液;
- (3) 0.2%邻氨基苯磷酸偶氮R盐水溶液;
- (4) 95%乙醇;
- (5) 0.05%次甲兰醇溶液。

2、操作方法

精确称取C9333样品11—12毫克于无灰滤纸上,以5毫升5% H_2O_2 为吸收液,按照三角瓶燃烧技术(与测定 $BaCl_2$, 相同)进行样品分解。燃烧结束后,将三角瓶振荡10分钟,至瓶内烟气消失。吸收结束后,用20毫升乙醇冲洗瓶塞、铂丝和瓶壁。加入邻氨基苯磷酸偶氮R盐2滴和0.05%次甲兰1滴,然后用 $BaCl_2$ 溶液直接滴定到樱红色(铝磷酸盐对本法有干扰,加入次甲兰能提高终点灵敏度)。

3、计算

$$\% \text{含量} = \frac{N \cdot V \cdot \frac{M}{2000}}{W} \times 100$$

$N \cdot V$ 为 $BaCl_2$, 当量、体积,

M为样品分子量, W为样品重量。

二、4-硝基-4'-氨基-二苯胺以薄板层析时, 最低检出量。

在C9333成品中, 是否含有未反应完全的4-硝基-4'-氨基-二苯胺, 一般可以薄板层析法鉴定之。为此, 我们测定了其最低检出量, 以相对鉴定C9333精品的纯度。

1、层析板的准备

中性氧化铝 140目

玻璃板, 宽4.5厘米、长21厘米, 在玻璃板上铺2毫米厚的氧化铝板层。

2、4-硝基-4'-氨基二苯胺最低检出量的测定

准确称取样品0.0014克, 用分析纯试剂丙酮溶解之。然后稀释至50毫升。取出1毫升加丙酮稀释至10毫升。从中取出5毫升, 用丙酮稀释至10毫升。此时, 溶液中含4-硝基

4'-氨基-二苯胺为0.0014毫克/毫升。将此溶液点在氧化铝薄板上,层析后呈微黄色斑点。当含量为0.00084毫克/毫升时,层析时不显斑点。故4-硝基-4'-氨基-二苯胺之最低检出量约在0.0014毫克/毫升左右。

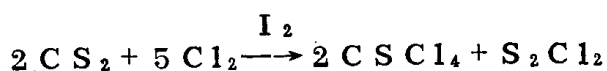
点样时,取内径约0.8毫米左右毛细管,取样液高度约5厘米,点在氧化铝薄板上,待前一次干后,再点下一次,反复四次。待最后一次滴点样干后,将板层放在卧式层析槽中,以氯仿做展开剂,使溶媒达到板层顶端为止,取出板层,凉干,出现4-硝基-4'氨基二苯胺黄色斑点。

实际鉴定时,可于1个薄板上同时点C9333及4-硝基-4'-氨基二苯胺样品,以便做比较。

四、主要原料中间体之制备

一、制备硫代光气

1、制备过氧化硫碳酰

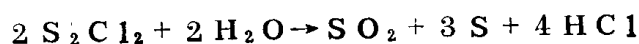


于5立升干燥三口反应瓶中,装以氯气导入管、温度计及排气管。加入无水二硫化碳1.5立升(1913克),碘1.5克,外以冰水冷却。在20°—25℃通入氯气,反应为放热,通气速度不宜过快,尾气排空或以水吸收。以水吸收时,要防析出硫而堵塞吸收塔填料隙。反应时反应液渐渐变为暗紫色透明液。至反应液增重约3752克为度,反应液比重(15℃)1.659。四批氯化反应结果如下表(4)。

表4 过氯化硫碳酰试验结果

批号	下料量		通氯反应		增重	
	二硫化碳(毫升)	碘(克)	时间(小时)	温度(℃)	(克)	比重(15℃)
1	500	0.5	39	20—25	1085	
2	1500	1.5	47	”	3100	
3	1500	1.5	34	”	3752	1.659
4	1500	1.5	34	”	3477	1.662

2、水蒸汽蒸馏分解氯化硫



水蒸汽蒸馏装置见H、盖尔曼A、勃拉特编有机合成(1)408页(中译本)。

于5立升三口反应瓶中,加入适量沸水,并加热保温,蒸气分别由导气管通入三口反应瓶及分馏柱中,并由分液漏斗慢慢滴入上述过氯化硫碳酰粗品,以分解其中之氯化硫。滴加过氯化硫碳酰之速度不宜过快,否则氯化硫不及分解。过氯化硫碳酰与水蒸气共沸蒸出而冷却于接受器中,氯化硫被分解为硫、二氧化硫和盐酸气。硫及二氧化硫渐渐沉积于冷却器、接受器和排气器管壁四周。此时,要保持充足之蒸气。以防止析出过多硫化物而使成堵塞,尤其是填充分馏柱。将分馏冷却所得的过氯化硫碳酰液静置分层,水层弃去,桔红色油层与无水氯化钙干燥之。处理一批过氯化硫碳酰氯化粗品时间,约需10—12小时。

水蒸气蒸馏完毕之后,继续通入足量蒸气,将沉积于器壁管道各处的硫及二氧化硫吹走吹净,以便下批使用。

于装有玻璃环分馏柱的分馏装置中,将干燥过的过氯化硫碳酰粗品分馏,除去低沸点,收集沸点为140°—155℃的馏分,比重(16℃)为1.678。结果如下表(5)

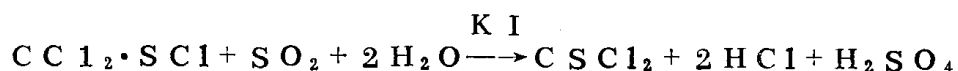
表5 过氯化硫碳酰分蒸结果

批号	氯化反应液 (克)	水蒸气蒸馏粗过 氯化硫碳酰(克)	分馏所得过氯化硫碳酰		
			(克)	沸点℃	比重(16℃)
1	4185		1856	140—146	
2	7229 *	6025	4367	140—155	1.678

* 氯化第2,3批合并重量

3、过氯化硫碳酰还原制硫光气

(1) 二氧化硫还原法(9)



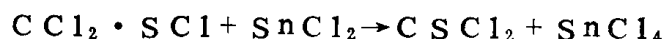
于500毫升三口反应瓶中,加入过氯化硫碳酰60毫升,水280毫升,碘化钾0.1克于搅拌,冷却下,在0℃通入二氧化硫,溶液由暗红色渐渐变为桔红色。通二氧化硫还原约2小时。然后停止反应,静置分层,分出下层桔红色油层,用无水氯化钙干燥过夜,次日常压分馏,收集73°—76℃馏分桔红色油状液的硫代光气34.5克,收率55.5%。各批实验结果如下:

表(6)

二氧化硫还原法制硫光气

批号	下料量			通二氧化硫时间 (小时)	硫代光气		
	过氧化硫碳酰 (毫升)	水 (毫升)	碘化钾 (克)		得量 (克)	沸点 (℃)	收率 (%)
5	60	280	0.1	2	34.5	73—74	55.5
7	60	260	0.1	4.5	22	73—74	35.6
8	60	270	0.1	2	36.8	73—74	59.5
9	63	260	0.1	2	32.4	73—74	52.3
11	63	260	0.1	2	36.5	73—76	55.7

(2) 氯化亚锡还原法(10)



于装有密封搅拌、滴液漏斗和直形冷却器的2立升三口反应瓶中,加入过氧化硫碳酰112毫升(1克分子),盐酸20毫升。滴液漏斗内装以由氯化亚锡200克、浓盐酸120毫升及水50毫升配成的反应液。加热外浴至80°—90℃,于强烈搅拌下,滴入氯化亚锡溶液,反应初期反应较为激烈,有大量桔红色蒸气生成,经冷却器冷凝收集之。约30分钟滴加完毕。再继续反应,蒸馏10分钟。停止反应,分出接受器中的桔红色硫代光气粗品,用氯化钙干燥。常压分馏收集73°—74℃馏分,得硫光气69克,收率59%,实验结果如下表

表(7)

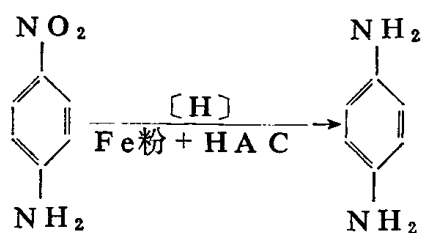
氯化亚锡还原制硫光气

批号	投料量				硫光气		
	过氧化硫碳酰 (毫升)	浓盐酸 (毫升)	氯化亚锡 (克)	水 (毫升)	得量 (克)	沸点 (℃)	收率 (%)
2	112	20+120	200	50	69	73—74	59
3	112	”	* ₁	50	48.7	73—74	42
4	112	”	* ₁	50	59.2	73—74	51

*₁由锡粒150克、36%盐酸310、硝酸37毫升制成氯化亚锡溶液,再加适量水将其中析出氯化亚锡结晶溶解备用。

参考:余孟杰:无机化学制备149页,1952年。

二、制备对苯二胺



操作方法

于2立升烧杯（或珐琅杯）中，加入水300毫升，36%醋酸100毫升及还原性铁粉90克。搅拌加热至70℃，慢慢加入对硝基苯胺。加入时有大量气泡生成，加料过快能造成跑锅现象。故宜分批加入，待气减少后再加第二批。加完对硝基苯胺后，在90°—95℃搅拌反应2小时，然后渐渐加入碳酸钠以调节反应液PH至9。再于90°—95℃反应10—15分钟，趁热过滤，用150毫升热水冲洗铁泥。合并滤、洗液，冷却至5℃，析出灰白色对苯二胺结晶。1小时后过滤，滤饼用冰水50毫升洗，抽滤干，真空干燥。得对苯二胺38—39克、熔点141°—144℃，收率81—83%。试验结果如下：

表8 对硝基苯胺还原制对苯二胺

批号	下料量			对苯二胺			
	硝基苯胺 (克)	铁粉 (克)	醋酸 (毫升)	得量 (克)	熔点 (℃)	收率 (%)	
20	30	45	50	19	141—143	81	
21	60	90	100	39	143—144	83	
22	60	90	100	37.25	143—144	80	
23	60	90	100	38	142—144	81	

五、原料定额

一、制备1公斤C9333成品，主要中间体单耗

名 称	重 量 (公斤)
硫 光 气	0.6325
4—硝基—4'—氨基—二苯胺	0.97
应 苯 二 胺	0.65
对 氟 硝 基 苯	0.85

二、制备 1 公斤 C 9333 成品主要原料定额

计算基础:

C 9333 成品收率 88% (对 4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺计)

4 - 硝基 - 4' - 氨基 - 二苯胺收率 70.5% (对苯二胺计)

对氟硝基苯收率 63% (对氯硝基苯计)

硫光气收率 55.5% (对过氯化硫碳酰计)

原料名称	规格	单 价 (元)	单 耗 (公斤)	总 价 (元)	备 注
丙 酮	工 业	1.9	27.5	52.3	50%回收, 二次精制
苛 性 钠	”	0.45	0.42	0.19	
炭	”	3.0	0.42	1.26	
苯 二 胺	中间体	10	0.65	6.5	估 价
碳 酸	工 业	0.2	0.73	0.146	
氟 化 钾	二 级	14.6	0.84	12.3	
二甲亚砷	”	12.5	3.6	45	
对硝氯苯	工 业	2.4	1.51	3.64	
二硫化碳	”	4	0.643	2.58	
氯 气	”	0.3	4.25	1.275	
碘	化 学	100	1.8(克)	0.18	
二氧化硫	工 业	0.35	/	/	
总 计				125.37	

一九七五年十二月

六、参考资料

- 1、U.S.3755406, 1973; C, A, 79104909, 1973。
- 2、Ger.Offen.1935338, 1970; C.A.73, 25110, 1970。
- 3、Ger.Offen.1932690, 1970; C.A.72.100265, I.970。
- 4、接待瑞士医药座谈小组: 接待瑞士汽巴—嘉基公司医药技术座谈技术总结1975年3月。
- 5、Reagent for Organic Syn.I.934
- 6、J.A.C.S., 78, 6034 (1956)

7. Gain, The manufacture Of Dyes, 73.
8. Fiesz-David and Blangley: Processer of Dye Chemistry
272
9. Gzech, 103, 963, 1962; C.A. 59, 11258, 1963
10. Houben-Weyl-Muller, Bd 1x, 787—790.

抗血吸虫新药硝硫氰胺的药理研究(摘要)

湖南医药工业研究所

一、家兔口服硝硫氰胺后血液及虫体等含量的测定

(一) 血液中硝硫氰胺的浓度

家兔每只感染200条血吸虫尾蚴后40天灌胃给药。30毫克/公斤一次疗法组三只动物，给药2—4小时血液中硝硫氰胺浓度最高，为0.8微克/毫升血，给药后三天血液中还有微量硝硫氰胺，其浓度约为0.1微克/毫升。10毫克/公斤一天的三天疗法及五天疗法组各三只动物。硝硫氰胺在血液中的浓度都很低，给药期间及给药后三天的浓度在0.2微克/毫升以下。在上述三组所给剂量下，血液中未见明显药物积蓄，血浓度一直维持在较低水平。

(二) 虫体、肝、胆汁、血液中硝硫氰胺含量

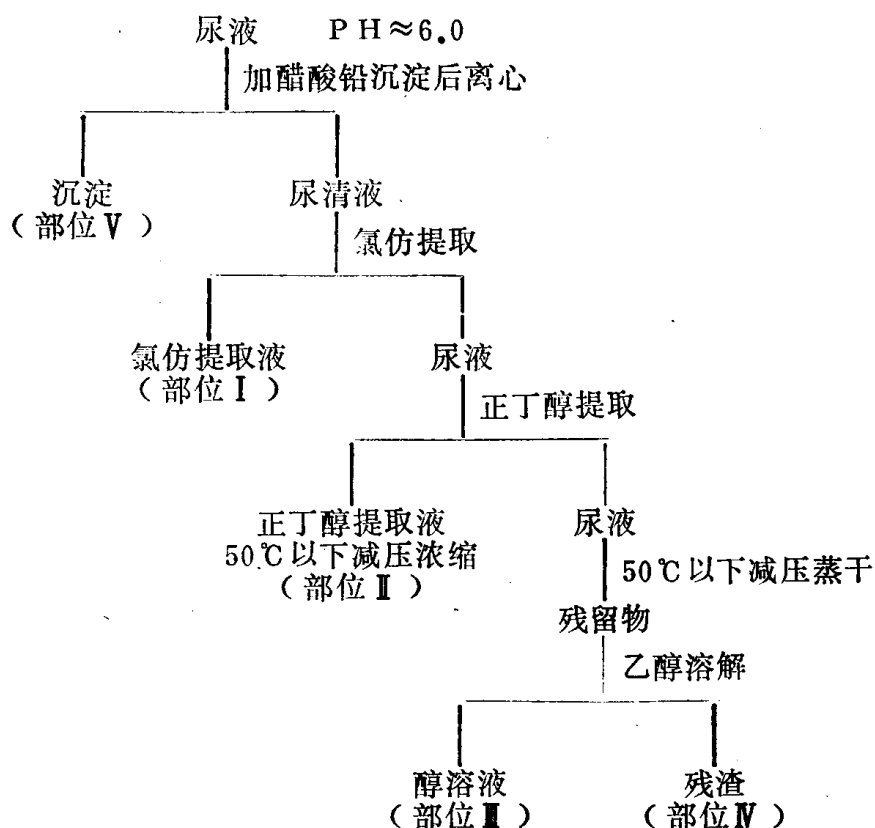
上述三组动物于给药后24小时处理，解剖时发现各组血吸虫全部雌雄分离和肝移，虫体随给药时间延长而变小，肝、胆汁、血液及虫体中硝硫氰胺浓度如表所示。

测 定 项 目	疗 程 与 剂 量 (毫克/公斤×天)		
	30×1	10×3	10×5
血吸虫(微克/克)	1.88	3.08	1.56
(微克/1000条)	0.35	1.23	0.61
雌雄浓度比例(雌/雄)	2.2/1	3.08/1	2.7/1
肝(微克/克)	0.11	0.31	0.23
胆汁(微克/毫升)	0.48	2.30	1.43
血清(微克/毫升)	0.07	0.03	0.04
全血(微克/毫升)	0.12	0.06	0.14

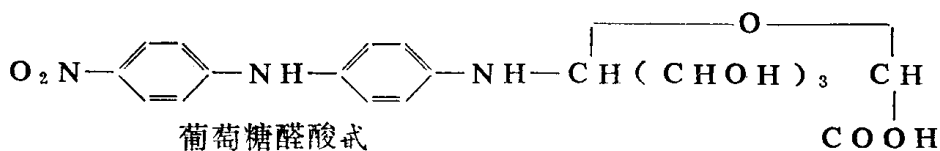
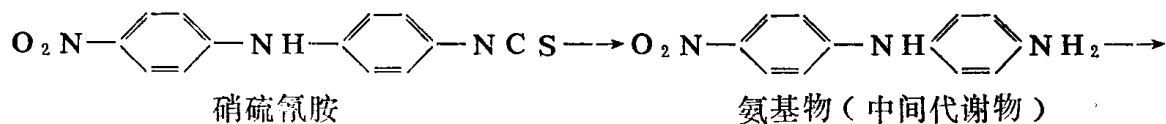
(以上实验由湖南医工所、湖南医学院、省血防所共同完成)

二、硝硫氰胺在大鼠体内的代谢

大鼠口服硝硫氰胺后收集24小时尿液，按以下流程，将收集的尿液作如下处理，得到五个提取部位：



将部位 I、II、III 进行薄板层析、液体色谱分析、紫外吸收光谱分析和化学鉴别等四方面的分离鉴定，确定部位 I 中主要含有两种成分，均为脂溶性成分，一为未改变化学结构的脎型药物（硝硫氰胺），另一成份为氨基缩合物（硝硫氰胺的中间代谢产物）。部位 II、III 中含有三种成份，均为水溶性成份，主要为葡萄糖醛酸甙，其他两种成份所占比例较小，未作进一步鉴别。部位 IV、V 未进行分析。根据以上初步研究，确定硝硫氰胺在大鼠体内的代谢途径之一为：



硝硫氰胺的代谢的其他途径未作研究,由硝硫氰胺转变成葡萄糖醛酸甙的转化机理尚不清楚。

三、硝硫氰胺的毒性及解毒实验研究

(一) 急性毒性

将硝硫氰胺片状结晶经研磨后,用4%可溶性淀粉制成混悬剂,测得其对小白鼠腹腔注射给药的 LD_{50} 为 209 ± 14.5 毫克/公斤。

(二) 硝硫氰胺对胆汁分泌及黄疸指标的影响

黄疸是硝硫氰胺治疗的严重反应之一,其发生率较高,有些患者在服用硝硫氰胺后,可出现黄疸指数及血清胆红素升高。据此,我们观察了硝硫氰胺对胆汁分泌及黄疸指标的影响。大鼠口服硝硫氰胺100毫克/公斤一天,连续七天,停药后一天测定胆汁分泌量、胆汁中固体物含量、胆汁中胆酸含量。实验结果发现口服硝硫氰胺大鼠的胆汁分泌、固体物含量、胆酸含量均比对照组小,分别减少37.0、17.0和68.3%,证明硝硫氰胺能影响胆汁的分泌和胆汁中的成份。大鼠口服硝硫氰胺100毫克/公斤 $\times$ 1天,连续给药3、4、7天及分别停药3、4、7天后测定血清黄疸指数及血清胆红素,也见口服硝硫氰胺大鼠的血清黄疸指数及胆红素有一定程度升高。

(三) 对羟基苯乙酮对口服硝硫氰胺大鼠的利胆作用

茵陈是中药中的常用利胆药,对羟基苯乙酮是茵陈中利胆的有效成份,其利胆作用已被实验和临床所证实。我们用对羟基苯乙酮观察了对口服硝硫氰胺大鼠的利胆作用。实验证明对羟基苯乙酮有明显的利胆作用。大鼠口服硝硫氰胺100毫克/公斤 $\times$ 1天,连续七天后进行实验,用硝硫氰胺的大鼠经十二指肠注射对羟基苯乙酮,可使胆汁分泌增加138.8%,固体物增加218.6%,胆酸增加58%。大鼠口服硝硫氰胺100毫克/公斤 $\times$ 1天,连续四天后,再服对羟基苯乙酮50毫克/公斤 $\times$ 1天,连续四天,停药后一天测定血清黄疸指数及胆红素,实验结果表明口服硝硫氰胺的大鼠再口服利胆药对羟基苯乙酮可使血清黄疸指标下降,根据这一实验,对硝硫氰胺治疗中出现黄疸的患者,采用茵陈等有利胆作用的中药治疗值得临床考虑。对羟基苯乙酮,能否消除黄疸,值得临床验证。

一九七七年