

高等藥物化學

科学出版社

高等藥物化學

蔣 明 謙

科學出版社

1958

內容提要

本書系著者根據近年來在北京醫學院藥學系講授高等藥物化學所用講稿加以整理和補充而寫成。著作從藥物化學觀點出發，系統地就藥物的化學結構與藥理作用之間的關係加以討論，並從而闡明有關改良舊藥物與尋找優新藥物的一般性的原理與方法，以供研究藥物化學及化學工作者的同志參考之用。

在編寫方式上首先對於有關結構與作用關係的幾個一般性的原理簡單地加以討論，然後按照藥物結構的類型，對一般的具有典型意義的結構關係扼要地予以系統介紹。每章後附有寫著本書所引用的各國文獻。

高等藥物化學

著者 蔣 明 謙

出版者 科 學 出 版 社
北京朝陽門大街 117 號
北京市書刊出版業營業許可證字第 061 號

印刷者 中 國 科 學 院 印 刷 廠

總經售 新 華 書 店

1958 年 5 月第 一 版 書號：1156
1958 年 5 月第一次印刷 開本：787×1092 1/18
道林本 1—805 字數：642,000
(京) 輯紙本 1—1,590 印張：37 索質：2
定價：(10) 道林本 8.40 元
 輯紙本 6.20 元

序

近代藥物化學的發展，與其他科學一樣，進展是很快的；在改良現有藥物與尋找優良新藥物的研究工作上，已經不是像過去漫無邊際的純粹經驗式的盲目摸索。目前雖然還未能找出一個概括全面的理論體系，但是由於無數科學家多年來積累的經驗，已經能够初步地總結出一些規律，並逐步地肯定了藥物的化學結構與藥理作用之間的關係。今後如何進一步地研究結構與作用之間的關係，已成為藥物化學的中心問題之一。蘇聯 II. JI. 謝諾夫教授在其所著的藥物化學教程一書的第一章緒言中，明確地指出研究藥物化學結構與藥理作用的關係是藥物化學的直接任務。1951年莫斯科有機化學中化學結構理論問題討論會所通過的“有機化學中化學結構理論問題討論會底決定”中也指出“研究有機物底化學的、物理的、生理的及其他性質與其結構的關係也是最重要的任務”。

著者根據幾年來在北京醫學院藥學系講授高等藥物化學所用講稿加以整理和補充寫成本書，其主要內容就是從藥物化學的觀點出發，系統地就藥物的化學結構與藥理作用之間的關係加以討論，並從而闡明有關改良舊藥物與尋找優良新藥物的一般性的原理與方法，以供研究藥物化學及化學工作的同志作為參考。

在編寫方式上對於有關結構與作用關係的幾個一般性的原理首先簡單地加以討論，然後按照藥物的結構類型，對一般的具有典型意義的結構關係扼要地加以系統的介紹。在文獻中有關藥物結構與作用的資料是非常多的又是非常繁複的，過於細微零星不具典型意義的或局限於個別藥物的結構關係，由於本書體系及篇幅所限，不再一一枚舉。有關藥物合成的問題，因涉及範圍較遠，也不討論。

幾年來在試用本書初稿講授過程中，藥化教研組諸同志及歷屆同學都曾提出許多寶貴意見，使著者能夠對原稿作了修正和補充；戴萃辰同志在材料的收集整理與初稿的編寫校正，曾多方面給予幫助；此外，在編寫過程中又承見百熙先生協助整理；這些都是著者所深切感謝的。但由於著者學識水平所限，書中不免有許多錯誤不當或遺漏之處，希望讀者不吝指教並提出批評。

著者

目 錄

	頁 數
序	
第一 章 緒論	(1)
高等藥物化學的內容與範圍	(1)
第二 章 藥理作用與化學結構的關係	(4)
(一) 概說	(4)
(二) 藥物的有效基團	(6)
(三) 藥物的基本結構	(7)
(四) 藥理作用的結構專屬性	(8)
(五) 藥理作用的生理生化基礎	(15)
(六) 改良舊藥物與尋找新藥物的一般原理與方法	(17)
1. 基本結構的尋求與發現	(17)
2. 藥物基本結構上取代基團的改變	(20)
第三 章 藥物化學中的同系原理	(23)
(一) 同系原理的意義	(23)
(二) 同系物藥理作用的遞變現象	(23)
(三) 同系物中藥理作用的極大點與極小點	(28)
(四) 同系物中藥理作用的交替現象	(34)
(五) 同系物中藥理作用的對抗現象	(37)
(六) 同系原理的應用及限度	(40)
第四 章 藥物化學中的同烯系原理	(45)
(一) 同烯系原理的意義	(45)
(二) 同烯系原理在藥物化學上的應用	(48)
(三) 同烯系原理的用途與限度	(54)
第五 章 藥物化學中的同電異素原理	(56)
(一) 同電異素原理的意義	(56)
(二) 同電異素物藥理作用的類似	(62)
(三) 同電異素物藥理作用的對抗	(72)
(四) 同電異素原理的用途與限度	(78)
第六 章 藥物化學中的同分異構原理	(81)
(一) 同分異構概說	(81)
(二) 功能異構物	(81)
(三) 幹骼異構物	(82)

(四) 位置異構物	(86)
(五) 幾何異構物	(91)
(六) 旋光異構物	(95)
(七) 同分異構原理的用途與限度	(100)
第 七 章 藥物化學中的同型原理	(102)
(一) 同型原理的意義	(102)
(二) 同電異素同型物	(103)
(三) 類同電異素同型物	(109)
(四) 電性同型物	(110)
(五) 異價同型物	(112)
(六) 氢化同型物	(112)
(七) 環化同型物	(112)
(八) 割裂同型物	(114)
(九) 開口同型物	(115)
(十) 局部同型物	(118)
(十一) 降解同型物	(121)
(十二) 立體形狀同型物	(121)
(十三) 其他同型物	(123)
(十四) 同型原理的用途與限度	(124)
第 八 章 藥物化學中的拚合原理	(127)
(一) 拼合原理的意義	(127)
(二) 分子合化物	(129)
(三) 成鹽作用	(131)
(四) 酯化作用	(133)
(五) 醣化作用	(135)
(六) 醤化作用	(135)
(七) 加成反應	(136)
(八) 縮合反應	(138)
(九) 功能基團或基本結構的拚合	(139)
(十) 雙重分子	(143)
(十一) 拼合原理的用途與限度	(144)
(十二) 各原理的比較	(147)
第 九 章 煙類化合物	(149)
第一節 烷屬煙	(149)
(一) 理化性質	(149)
(二) 生理作用	(149)
(三) 藥用產品	(151)

第二節 烯屬烴	(151)
(一) 理化性質	(151)
(二) 生理作用	(152)
(三) 烯類藥物	(154)
第三節 炔屬烴	(155)
(一) 理化性質	(155)
(二) 生理作用	(155)
第四節 環烷屬烴	(155)
(一) 理化性質	(155)
(二) 生理作用	(156)
(三) 環烷類藥物	(157)
第五節 環烯烴類	(157)
(一) 理化性質	(157)
(二) 生理作用	(157)
第六節 芳香烴類	(158)
(一) 理化性質	(158)
(二) 生理作用	(158)
(三) 芳烴藥物	(161)
(四) 產瘤芳烴	(161)
第十章 鹵代烴類	(166)
第一節 脂族鹵代烴	(166)
(一) 理化性質	(166)
(二) 生理作用	(168)
(三) 鹵代脂烴類藥物	(172)
第二節 芳香族鹵代烴	(172)
(一) 理化性質	(172)
(二) 生理作用	(172)
(三) 氯苯乙烷 (DDT) 殺蟲效力與化學結構的關係	(174)
(四) 芳香族鹵代烴藥物	(179)
第十一章 醇酚及醚	(181)
第一節 醇類	(181)
(一) 理化性質	(181)
(二) 生理作用	(182)
(三) 醇類藥物	(187)
第二節 酚類	(187)
(一) 理化性質	(187)
(二) 生理作用	(189)

(三) 酚類藥物	(200)
第三節 芳醇類	(200)
(一) 理化性質	(200)
(二) 生理作用及醫藥用途	(200)
第四節 脂醚類	(201)
(一) 理化性質	(201)
(二) 生理作用	(201)
第五節 芳醚類	(203)
(一) 理化性質	(203)
(二) 生理作用	(203)
(三) 脂醚及芳醚類藥物	(204)
第六節 硫醇、硫酚及硫醚	(204)
(一) 理化性質	(204)
(二) 生理作用	(206)
第十二章 胺類	(212)
第一節 脂肪胺	(212)
(一) 理化性質	(212)
(二) 生理作用	(212)
(三) 脂胺類藥物	(218)
第二節 芳香胺	(220)
(一) 理化性質	(220)
(二) 生理作用	(220)
(三) 芳胺類藥物	(224)
第三節 擬交感作用胺	(226)
(一) 概說	(226)
(二) 歷史發展	(226)
(三) 結構關係	(231)
(四) 立體形象	(266)
(五) 擬交感作用藥物	(269)
第四節 胆鹼及其衍化物	(274)
(一) 胆鹼	(274)
(二) 乙醯膽鹼	(276)
第十三章 羰基物類	(283)
第一節 脂醛類	(283)
(一) 理化性質	(283)
(二) 生理作用	(283)
(三) 脂醚類藥物	(287)

第二節	脂肪酮類	(287)
(一)	理化性質	(287)
(二)	生理作用	(287)
(三)	脂酮類藥物	(291)
第三節	芳香醛類	(292)
(一)	所在及理化性質	(292)
(二)	生理作用	(292)
(三)	芳醛類藥物	(293)
第四節	芳香酮類	(293)
(一)	理化性質	(293)
(二)	生理作用	(293)
(三)	芳酮類藥物	(294)
第五節	酇類	(294)
(一)	所在及理化性質	(294)
(二)	生理作用	(296)
(三)	酇類藥物	(304)
第十四章	羧基物類	(306)
第一節	脂肪酸	(306)
(一)	理化性質	(306)
(二)	生理作用	(306)
第二節	芳香酸	(310)
(一)	理化性質	(310)
(二)	生理作用	(310)
(三)	芳脂兩族生理作用的比較	(311)
(四)	羧酸類藥物	(315)
第三節	酯類	(331)
(一)	理化性質	(331)
(二)	生理作用	(331)
第四節	酯類解熱防腐藥	(334)
第五節	酯類局部麻醉藥	(334)
(一)	概說	(334)
(二)	局部麻醉藥的歷史發展	(338)
(三)	局部麻醉藥的結構關係	(346)
第六節	酯類抗痙攣藥	(364)
(一)	概說	(364)
(二)	酯類抗痙攣藥物的結構關係	(365)
第七節	內酯類	(371)

(一) 概說	(371)
(二) 敗壞劇搖素類的抗凝血作用	(371)
(三) 心臟毒武類對於心肌的作用	(373)
(四) 山道年類的驅蟲作用	(376)
(五) 內酯類抗生素	(377)
第八節 醣胺類	(379)
(一) 理化性質	(379)
(二) 生理作用	(379)
第九節 脂類	(380)
(一) 理化性質	(380)
(二) 生理作用	(381)
第十節 脂類	(384)
第十五章 碳酸衍化物	(388)
第一節 概說	(388)
第二節 氨基甲酸酯類	(389)
(一) 催眠作用	(390)
(二) 局部麻醉作用	(391)
(三) 抑制植物生長作用	(393)
(四) 擬副交感作用	(393)
第三節 煙基脲類	(396)
(一) 麻醉催眠作用	(396)
(二) 味覺作用	(397)
第四節 醣脲類	(399)
第五節 巴比土酸類	(400)
(一) 概說	(400)
(二) 5-位取代	(401)
(三) 2-位取代	(409)
(四) N-上取代 (1, 或 3-位取代)	(410)
(五) 物理性質的關係	(411)
第六節 乙內醯脲類	(411)
(一) 概說	(411)
(二) 分子結構與抗癲癇作用的關係	(411)
第七節 醣氨甲酸內酯類	(414)
第十六章 磷酸衍化物	(418)
第一節 磷酸與磷醯胺	(418)
第二節 氨苯磷醯胺類	(423)
(一) 概說	(423)

(二) 歷史發展	(424)
(三) 結構關係	(435)
(四) 結構類型	(446)
(五) 作用機構的學說	(448)
第十七章 碱類	(470)
(一) 酮縮二碱類的催眠作用	(470)
(二) 芳基碱類的抑菌作用	(472)
第十八章 硝基物類	(477)
第一節 脂肪族硝基化合物	(477)
(一) 理化性質	(477)
(二) 生理作用	(477)
第二節 芳香族硝基化合物	(479)
(一) 硝基酚類	(479)
(二) 氯黴素	(482)
第十九章 雜環衍化物(一)	(487)
第一節 概說	(487)
(一) 雜環物的理化性質與藥理作用	(487)
(二) 芳雜環的取代關係與結構專屬性次序	(487)
第二節 呋喃類	(491)
(一) 硝基呋喃類的抑菌作用	(491)
(二) 碘化呋喃甲基三甲胺的擬副交感作用	(492)
(三) 呋喃酸類的殺錐蟲作用	(492)
(四) 呋喃甲酰肟對味覺的作用	(492)
(五) 苯駢呋喃類的鎮痛作用	(492)
第三節 吡咯類	(494)
第四節 噻吩類	(494)
第二十章 雜環衍化物(二)	(498)
第一節 吡啶類	(498)
(一) 吡啶及煙基吡啶的生理作用	(498)
(二) 菸鹼的殺蟲作用	(499)
(三) 莎酸的維生素作用	(500)
(四) 異菸肼的抗結核菌作用	(502)
(五) 吡醇素(維生素 B ₆)的生長促進作用	(507)
第二節 嘧啉衍化物類	(511)
(一) 嘧啉及其簡單衍化物的生理作用	(511)
(二) 辛可那鹼類的抗瘧作用	(512)
(三) 4-氨基喹啉類的抗瘧作用	(516)

(四) 8-氨基喹啉類的抗瘧作用	(518)
(五) 喹啉類抗阿米巴痢疾的作用	(521)
(六) 喹啉類的抗菌作用	(522)
(七) 喹啉類的抗錐蟲作用	(524)
(八) 喹啉類的解熱鎮痛作用	(526)
(九) 喹啉類的局部麻醉作用	(528)
(十) 喹啉類藥物	(530)
第三節 異喹啉衍化物類	(530)
(一) 概說	(530)
(二) 異喹啉類局部麻醉藥	(530)
(三) 醫粟鹼類的解痙作用	(531)
(四) 喀啡類的鎮痛作用	(535)
(五) 喀啡同型物類的鎮痛作用	(539)
(六) 箭毒鹼及其同型物	(543)
第四節 吡啶衍化物類	(549)
(一) 氨基吡啶類的抗菌作用	(549)
(二) 氨基吡啶類的抗瘧作用	(552)
(三) 吡啶類的其他藥理作用	(554)
第二十一章 雜環衍化物(三)	(558)
第一節 吡唑類	(558)
(一) 吡唑衍化物的局部麻醉作用	(558)
(二) 吡唑衍化物的解熱鎮痛作用	(558)
第二節 噻唑類	(560)
(一) 組織胺與抗組織胺的作用	(561)
(二) 普利文與普利斯可的作用	(563)
(三) 毛果芸香鹼類的擬副交感作用	(563)
第三節 嘧唑類	(564)
第四節 噻唑類	(566)
(一) 硫胺素的維生素作用	(566)
(二) 青黴素類的抗生素作用	(572)
第五節 多氮唑類	(574)
(一) 四氮唑類對中樞神經的作用	(575)
(二) 多氮唑類的抗菌作用	(575)
第六節 噩啶類	(576)
(一) 噬啶類的抗甲狀腺素作用	(577)
(二) 噬啶類對於中樞神經的作用	(578)
(三) 噬啶類的抗組織胺作用	(578)

(四) 嘧啶類對於白血球的作用	(579)
(五) 嘧啶類的抗癟作用	(580)
(六) 嘧啶類的抗菌作用	(580)
(七) 嘧啶類的抗病毒作用	(580)
第七節 嘧啶類	(581)
第二十二章 雜環衍化物(四)	(585)
第一節 嘌呤類	(585)
(一) 嘌呤類對於中樞神經的作用	(585)
(二) 嘌呤類的利尿作用	(586)
(三) 嘌呤類的降血壓作用	(586)
(四) 嘌呤類的促生與抗生素作用	(588)
第二節 蝶圓類	(588)
(一) 葉酸的分子結構與維生素作用的關係	(588)
(二) 核黃素(維生素B ₂)的分子結構與維生素作用的關係	(591)
第二十三章 無機酸衍化物	(597)
第一節 硝酸酯及亞硝酸酯類	(597)
第二節 磷酸酯類	(599)
第二十四章 有機金屬化合物	(602)
(一) 概說	(602)
(二) 有機金屬類藥物	(604)
第二十五章 理化性質影響概述	(607)
(一) 概說	(607)
(二) 溶解度及分配係數的關係	(608)
(三) 表面活性的關係	(615)
(四) 電離度及酸鹼性的關係	(616)
(五) 氢鍵形成與螯環化作用的關係	(618)
(六) 分子體積形狀的關係	(621)
第二十六章 分子結構關係概述	(623)
(一) 結構關係中分子的整體性與基團的特殊性	(623)
(二) 結構關係與生理生化基礎	(624)
(三) 結構關係與研究方法	(626)
(四) 結構關係與藥物發展的過程	(628)
索引	(631)

第一章 緒論

高等藥物化學的內容與範圍

我們學習和研究藥物化學的主要目的，是要由藥物化學方面的知識，來有效地利用現有藥物，並勝利地發現優良的新藥物，以爲人民的保健事業服務。因此對於現有藥物的了解與利用，與對於可能的優良性藥的預見與尋求，是藥物化學中的兩個主要方面，也是學習和研究藥物化學時的兩個主要的問題。

利用現有藥物的問題和尋求新藥物的問題本是互相密切聯繫着的。但是這兩個問題的性質和它們所涉及的範圍，是很不相同的，因此要解決這兩個問題的關鍵，也是很不相同的。

就問題所涉及的範圍說，爲了要了解和利用現有的藥物，我們研究和討論的主要對象是有實際應用價值的藥物，尤其是法定藥物。這種藥物的範圍是有一定的，而藥與非藥的分界也是很明確的。無實際治療用途的物質，都不在研究範圍之內。但是就尋找新藥的觀點來說，討論或研究的範圍就要大得很多。因爲在藥物化學中尋找新藥的基礎主要是藥理作用與化學結構間的關係，而要系統地研究這種關係，則著有成效的現用藥物固然是研究的主要對象，即尚未通用而可能有藥用前途的物質，甚至並無多大藥用前途，但可能有助於開闢新的研究途徑，或可能引致新的優良藥物的物質，也是研究的重要資料，不容忽視。這樣，就不但要牽涉到很多的著有成效的藥物，而且也必然要涉及更多的無效與無用的物質，因此就不免要把研究的範圍大大地擴大了。

其次就兩個問題的性質說，爲了要能有效地利用現有藥物，我們所要討論的主要內容，是一個類型的藥物或某一個別藥物的化學結構、物理性質、化學反應、化學製造化學分析、治療用途等項，以便使我們能够選擇最優良的藥物，並選擇它的最優良的製造、檢定、保藏、和應用的方法，而在保衛廣大人民的健康上收最佳的效果。至於藥理作用的機構，以及化學結構與藥理作用間的關係等項，則不是我們所要討論的中心內容。相反地，爲了要能够勝利地發現優良的新藥物，則我們所要討論的中心問題，是藥理作用的機構，和藥理作用與化學結構間的關

係。因為我們必須知道藥理作用的機構，才能够科學地解釋藥理作用與化學結構間的關係，而必須知道藥理作用與化學結構的關係以後，才能够科學地確定合成新藥物的途徑。在這樣的討論中，某一類型藥物的系統的研究和整體的了解是很重要的，而個別藥物的性狀、製法、效用等的討論，則是次要的。

由此可見，我們對於現有藥物能否作很有效的利用，關鍵在於我們對於它們的理化性質、製造方法、治療效用等各方面，是否有充分的認識，和我們對於它們的優缺點及其原因，是否有徹底的了解。至於我們是否能够勝利地發現優良的新藥物；其關鍵則在於我們對於藥物分子結構與藥理作用間的關係是否有足夠深入的了解，以至能够依據這種關係而正確地預見一個新物質的藥用前途。換句話說，現有藥物的有效利用的基礎，在於什麼物質是好藥以及為什麼是好藥等問題的解決，而優良新藥的勝利發現的基礎，則在於什麼物質可以成為好藥以及為什麼可以成為好藥等問題的解決。

因為藥物化學中的這兩個主要問題，在範圍上、性質上、以及解決的關鍵上都有很大的差別，所以藥物化學的討論可以分為兩個部分：一個部分是以現有藥物的有效利用為重點，以解決什麼物質是好藥以及為什麼是好藥的問題為中心問題；而另一部分則是以新的優良藥物的尋找為重點，而以解決什麼物質可以成為好藥以及為什麼的問題為中心問題。

在藥化專業的課程中，我們根據上面所說的各種理由，將藥物化學的討論分為兩個部分，即藥物化學與高等藥物化學。藥物化學以實際應用中的重要藥物為範圍，以它們的分子結構、理化性質、製造方法、治療用途等項為重點。在範圍方面一般地不涉及無實際藥用價值的化合物，以免混淆藥物與非藥物的界限；在深度方面只限於已經確定的事實和已被廣泛承認的理論，對於尚未確立的事實和尚待證明的理論，則一般地不加討論。

高等藥物化學的範圍，不限於有實際治療價值的藥物，而一般是以藥理作用的顯現之點為分界，這樣就包括了許多有藥理作用而無治療價值的物質。在學過藥物化學之後，對於什麼物質是好藥以及藥與非藥的分界等問題，已有相當明確的認識，則當我們在高等藥化中將有效的物質與有用的藥物相提並論，或參錯比較時，就不但不足以造成混亂，反而可以使我們能夠聯類引申，舉一反三，能够體會到一個成功的藥物並不是一個孤立的個體，而是一系列的化合物中一個突

出的成員，這樣就可以開拓我們對於發現優良新藥物的廣大可能性的認識。

在深度方面，高等藥化的取材也不限於已經完全確定的事實和已被廣泛承認的理論。關於藥理作用與化學結構的關係的規律，以及藥理作用機構的理論，只要在一定的範圍內有相當的正確性，或有相當的重要性，都批判地加以討論，以使我們對於近代藥物化學的現狀和發展的趨勢，能有一個系統的和全面的了解，而對於藥物的發展前途，能够有一個相當正確的預測，以為將來從事於改良舊藥物與發現優良新藥物的工作，打下堅固的基礎。

第二章 藥理作用與化學結構的關係

(一) 概說

近代藥物化學的基礎是建立在藥理作用與化學結構間的關係上的，它所依據的基本原理是藥理作用與化學結構間有某種一定的關係。在某些類型的藥物中，這種關係可以是很顯然而容易發現的，而在其他類型的藥物中，則這種關係就可能是很隱含而不容易發現。由於這種隱顯難易的不同，藥物化學家對於這種關係的認識與估價，常是很不一致的。提倡尋找這種關係的人，有時不免過於誇大這種關係的效用，而同時也有許多人不承認或輕視這種關係的價值，因此在藥物化學發展的過程中，曾經發生過許多的爭辯。但是隨着藥物化學的發展，一方面由於各種結構關係的規律的應用，已經引到了無數優良藥物的發現；另一方面由於多方面的研究和長期辯論的結果，對於某些問題已有了比較確定的結論，我們對於藥理作用與化學結構關係的認識，也由表及裏，由粗及精地經過一系列的演變而一步一步地深入。到了現在，一般研究藥物化學的人，不單是肯定了藥理作用與化學結構間有一定的或深或淺的關係存在，而且也認識了這種關係的深淺程度不同的原因；不但是能够有效地利用藥理作用與化學結構間的關係，來作評判現有藥物優劣的標準，而且也能够勝利地利用這種關係來作改良舊藥物與發展新藥物的基礎。至於研究藥理作用與化學結構間關係的重要性和必要性，也得到越來越多的重視。例如最近在蘇聯全蘇有機化學結構理論問題討論會上，切列寧院士的報告指出，必須從理論上和實驗上研究藥物生理性質對於化學結構的依賴關係^[1,2]。而在這個會議的決定中也把研究有機物的生理性質與其結構的關係，和研究化學性質及物理性質與其結構的關係一樣，列為最重要的一種任務^[3]。

藥理作用與化學結構間關係的研究，開始於十九世紀後半期。這種研究的範圍和深度，均隨年代的增加而有加速度的進展。至二十世紀初年，化學治療學成立以後，藥物化學中有系統的研究工作，幾乎全部都是以這個問題為重點的。到了 1934 年，Leake 就特為創“生化形態學” (“Biochemorphology”)^[4] 一個名詞，