

磺醯胺類之研究及製造法

附「潘納西林」

王世椿 吳蔚合著

中國科學圖書儀器公司

上海

磺醯胺類之研究及製造法

附「潘納西林」

王世椿 吳 蔚 合著

中國科學圖書儀器公司發行

磺醯胺類之研究及製造法

(全一冊)

中華民國卅五年四月再版

版權所有 翻印必究

著 作 者 王 世 椿 吳 蔚

發 行 者 楊 孝 述

發 行 所
印 刷 所

中國科學圖書儀器公司
上海中正中路六四九號

南京分公司 太平路二七五號 北平分公司 琉璃廠一五五號

廣州分公司 漢民北路二〇四號 漢口分公司 江漢一路三號

重慶分公司 中山一路三一八號

序

大同大學畢業生王君世椿吳女士蔚以所合著之「磺醯胺類之研究及製造法」示余，屬余爲之序其端。惠羣衰朽，學殖久荒，何足以語此；惟重違其請，且喜二君之醉心科學，不以異物易其所好，爲儕輩中所僅見，爰不揣陋劣進一言以勉之。

夫磺醯胺一類之藥物近年在滬市甚囂塵上，藥商競相製造發售，醫家處方什九採用，誠以其對於細菌性疾患確有特殊之功效也。惟是此類化合物並非突然出現之天生靈物，而爲由數十百專家經三十餘年之久繼續研究而逐漸發明之良藥也。遠在1908年，德人Gelmó始發表其合成 *p* amino-benzene-sulphonamide 一物之結果，孰知其即爲二十五年後各國學者競相研究之治病良藥磺醯胺乎？*Quaerite et Invenietis*（求而後獲）爲化學療病法開一新紀元，豈偶然哉？回顧各國，科學落後，對此類新藥之研究未能有所表見。獨王君注意及之，於課餘之暇，搜集參考文獻，從事實驗工作，繼又得吳女士之助，共同努力，在困難之環境中不以生活之艱苦自懈，可謂篤學力行之士也。

茲二君復出其心得實錄，彙編成帙以公諸世，意欲使社會人士曉然於有機化學一科對於人類幸福已有偌大之貢獻，藉以引起鑽研科學之興趣，不專爲牟利沽名之圖，庶於吾國之科學前途有裨，二君之用心亦苦矣。

二君年富力强，志同道合，已諧伉儷，自後醉心學術，奮勉不已；他日將爲吾國科學界放異彩；實至名歸，吾信法國之居里夫婦不能專美於前也。二君勉乎哉。

中華民國三十四年二月 曹惠羣

序

磺醯胺類製劑的出現，可以說是化學療法給我們人類社會的一大恩物。因為如中耳炎，丹毒，肺炎，產褥熱之類的普通病症，都是由於溶血性連鎖狀球菌，葡萄狀球菌，及肺炎雙球菌等之化膿性菌，在人體組織內作祟，而以前在醫療方面，對於這些人人有感染之可能的，由化膿性菌而惹起的病症，却幾乎是束手無策。幸而近年有磺醯胺類製劑的發明，醫師對於化膿性菌的猖獗，纔有了對付的武器，因而減低了人們對於一切炎症的疑懼，這不能不說是現代醫療界之一大快事。

然而使人們有意外之感的，是此類化膿性疾病的特效藥，是由染料或染料之衍化物而來。染料可以治病當然是常人所料想不到的。然而據說這在血清治療法尚未發明之前，德人即已知 Aniline 染料有殺菌力，而圖應用之於內科的治療，無如因毒性太大，遂不得已而轉換了方向，因而有血清療法的發明。然而某種染料對於人體組織之選擇的着色作用，分明已暗示了染料應用於醫療之可能，這樣便促進了化學療法研究之再出發。後來果然曉得了由 Azo 染料抽出物中，可以製取南歐睡眠病之特效藥，因而構成了近代化學療法的基石，於是更進一步而有磺醯胺類製劑的發見。

磺醯胺類製劑，不但對於化膿性病症有特效，而於化膿性菌以外之病原菌，以及濾過性病源體，或若干病原蟲，也有卓異的治療效果，例如 Sulfanilic acid 可以醫治赤痢，某種磺醯胺類溴化物可以醫治瘧疾之類。磺醯胺類製劑之多角性效果，在醫藥中尚無前例，這也是使磺醯胺類製劑發達的主因之一。

製造醫藥之最高的理想，本來是希望藥力一方面可以增加人體之天然抵抗力，他方面可以直接殺菌或殺蟲。而磺醯胺類製劑，似乎頗能有這樣的效力。但磺醯胺類製劑之主要效能，似乎是能減弱細菌之生活力，而鼓勵食菌細胞的正面攻擊，倘使果然如此，這倒是一種新的啓示。

著者王世椿吳蔚二君，對於磺醯胺類製劑均有深切之研究，此書目的在系統的介紹磺醯胺類製劑之大要，使讀者能略知梗概，在此困難時期中，真不失為有益的著作。脫稿後著者二君即定期結婚，此書出版，足為二君新婚紀念，而余亦略寫數語於此，以為二君前途祝福。

民國三十四年一月二十八日關實之寫於滬寓。

自序

在四五年前，我們對於磺醯胺一類的化合物的合成，感覺到相當的興趣，便在那時開始，收集關於這一類問題的文獻和參考材料。在一年前，由於一個偶然的機緣，我們得到一個研究磺醯胺衍化物合成的機會。因為當時磺醯胺唑噻的需要極殷，而製造者寥寥，所以對於這一化合物，致力較多。現在鑒於磺醯胺一類的化合物，無論在醫學上或化學上，都佔着極重要的地位，而我國尚無此項專門書籍的出版，用是不揣謏陋，將以前的實驗記錄和參考材料，加以整理，以成是書。

在本書中所收集的 Sulfamide 衍化物並不多，不過十餘種罷了。然而都是在治療上通行的，或是相當新穎而有卓越的治療價值的化合物，即使在市上沒有此項製劑發賣，我們也儘可能的搜羅在內，以便讀者參考。本書的內容，注重化學方面，尤其是 Sulfathiazol 的合成法，寫得比較詳細一點。這是第一因為它在我國的醫藥界中，比任何的其它磺醯胺衍化物應用得多，第二是我們對於它的合成工作的試驗，做得比較多。至於藥理方面，因為我們的醫藥智識極為淺薄，第八章所述，祇可作為研究磺醯胺製劑化學家的參考罷了。

由於環境的關係，文獻的搜集，不能完備，而我們的學識經驗，兩俱缺乏，本書內容的貧乏，是在意想中的。又因倉卒成書，錯誤自所難免。我們謹以至誠，希望讀者和學術界的先進，不吝珠璣，俯賜指正。

目 錄

第一章	磺醯胺化合物的歷史概述	1
第二章	磺醯胺類之分類	8
一	磺醯胺	
二	磺醯胺的偶氮衍化物	
三	N ¹ 被代替之衍化物	
四	N ⁴ 被代替之衍化物	
五	Marfanil	
六	Diphenylsulfone	
第三章	磺醯胺噻唑之合成法	18
一	2-Aminothiazole	
二	p-Acetaminobenzenesulfonyl chloride	
三	p-Acetaminobenzenesulfonamidothiazole	
四	Sulfathiazole	
五	用有機溶劑製造 Sulfathiazole	
	(1)縮合 (2)縮合物之精製 (3)加水分解	
六	用水為縮合溶劑之工業製造法	
	(1)原料之支配 (2)p-Acetaminobenzenesulfonyl Chloride	
	之製造 (3)Amino-thiazole 溶液之製備 (4)縮合 (5)縮	
	合物之精製 (6)加水分解 (7)精製及脫色 (8)製造時應加	
	注意之事件 (9)原料之選擇	
第四章	磺醯胺及其衍化物之合成法	37

一 磺醯胺

(1) p-Acetaminobenzenesulfonamide

(2) Sulfamide

二 Prontosil

三 Sulfapyridin

(1) 2-Aminopyridin 之製法 (2) Sulfapyridin 之製法

四 Sulfanilacetamide

五 Sulfamethylthiazole

(1) 2-Amino-4-methyl thiazole 之製法

(2) Sulfamethyl thiazole 之合成

六 Sulfaguainin

(1) Guanidin nitrate 之製備

(2) N⁴-Acetylsulfanilyl guanidin 之製造

(3) Sulfaguainin

七 Sulfadiazine

(1) Isocytosine (2) 2-Amino-4-chloropyrimidin

(3) 2-Amino-pyrimidin (4) N⁴-Acetylsulfanilyl-pyrimidin (5) Sulfadiazine

八 Diseptal A

(1) N'-Dimethyl sulfanilamide 之製造

(2) Diseptal A 之合成

九 Diseptal B 及 C

十 p-Aminobenzenesulfon 3', 5'-dibromanilide

(1) 4-Acetylaminobenzenesulfon 3', 5'-dibrom 4'-amino-anilide

(2) 4-Acetylamino benzenesulfon-3', 5'-dibromanilide

(3) 4-Amino-benzene sulfon 3', 5'-dibrom anilide

十一 N⁴-Acetylsulfanilamide

十二 N⁴-Nicotinylsulfanilamide

(1) 自 Sulfanilamide 與 nicotinyl chloride 合成

(2) 自氯磺酸與 Nicotinyl anilide 合成

第五章 水溶性磺醯胺類化合物之製造法.....53

一 分類

二 Prontosil soluble

(1) 2-Naphthyl amine 3,6,8-trisulfonic acid

(2) 2-Amino-8 hydroxy-naphthalene, 3, 6-disulfonic acid

(3) 2-Acetamino-8-hydroxy-naphthalene, 3, 6-disulfonic acid (4) Diazo 溶液之調製 (5) Prontosil soluble

三 磺醯胺類化合物之鈉鹽之製法

(1) Sulfathiazole 鈉鹽之製法 (2) Sulfadiazine 鈉鹽之製法

四 與 Aldehyde sodium bisulfite 化合而成之水溶性化合物之製造法

(1) Sodium p-sulfonamidphenyl amino methane Sulfo-nate (2) Sodium-p-sulfonamide-phenyl amino-benzyl-sulfonate (3) Disodium (phenyl-propyl-amino-p-phenyl-sulfonamido-thiazole) disulfonate

第六章 與磺醯胺類構造及治療功效相似之化合物之合成.....64

一 Diacetylamino-diphenyl sulfone

(1) 4-Nitro-4'-amino-diphenyl sulfide

- (2) 4,4'-Diamino-diphenyl sulfide
- (3) 4,4'-diacetylamino-diphenyl sulfide
- (4) 4,4'-Diacetyl-amino-diphenyl sulfone
- 二 4,4' Diamino-diphenyl sulfone
- 三 4-Amino-4'-nicotinyl amino-diphenyl sulfone
 - (1) 4-Nitro-4'-nicotinyl amino-diphenyl sulfide
 - (2) 4-Nitro-4'-nicotinyl amino-diphenyl sulfone
 - (3) 4-Amino-4'-nicotinyl amino-diphenyl sulfone
- 四 4,4' Diamino-diphenyl sulfone 之 Glucose 及 Glucose-sodium bisulfite 之衍化物
- 五 4-Amino-3',5'-dibromo-diphenyl sulfone
 - (1) 4-Nitro-4'-Acetylamino-diphenyl sulfide
 - (2) 4-Nitro-4'-Acetyl amino-diphenyl sulfone
 - (3) 4-Nitro-4'-Amino-diphenyl sulfone
 - (4) 4-Nitro-4'-amino 3', 5'-dibromo-diphenyl sulfone
 - (5) 4-Nitro-3',5'-dibromo-diphenyl-sulfone
 - (6) 4-Amino-3',5'-dibromo-diphenyl sulfone

第七章 磺醯胺及其衍化物之定性及定量分析法74

- 一 Sulfanilamide
- 二 Sulfapyridine
- 三 Sulfapyridine 之鈉鹽
- 四 Prontosil
- 五 Sulfathiazole
- 六 Sulfanilacetamide

第八章 磺醯胺類化合物之藥理84

一 治療之原理

二 治療之範圍

三 吸收及排泄

四 副作用和毒性

(1) 對於消化器之障礙

(2) 對於赤血球之作用

(3) 溶血性貧血

(4) 白血球減少

(5) 對於皮膚之副作用

(6) 對於神經系統之副作用

(7) 對於泌尿器系統之副作用

(8) 全身症狀

五 磺醯胺類化合物各論

(1) Prontosil (2) Prontosil Soluble

(3) Sulfamide (4) Diseptal A,B,C

(5) Sulfanilacetamide (6) Sulfapyridine

(7) Sulfathiazole (8) Sulfadiazine

(9) Sulfaguanidine (10) Diamino diphenyl sulfone

(11) Sulfanil-3',5'-dibromoanilide

第九章 潘納西林 (Penicillin) 之製造及其功用.....95

附 錄..... 100

Marfanil 之卓效

關於 Penicillin

磺醯胺類之研究及製造法

附「潘納西林」

第一章 磺醯胺化合物的歷史概述

疾病可以說是我們與生俱來的敵人，它無時無刻不在威脅着我們，窺伺着我們，只要我們稍微地疎忽一下，被它找到了機會，它便會無情地來襲擊我們，使我們感覺到痛苦，甚至斷送了我們可貴的生命。

從我們的原始祖先起，一直到現在，可以說是世世代代和這個可怕而永久的敵人爭鬥着。可是不幸得很，在這悠久而艱苦的鬥爭中，人類並沒有佔着上風，我們只要翻開歷史來查一查，便知道每世紀所死於疫癘，傷寒，肺結核和各種傳染病的人，不知有多少千萬，這些不都是和「疾病」敵人交鋒下的犧牲者嗎？

主要的原因，是人類應戰的工具——醫藥——不够銳利的緣故。幾千年來的醫藥，無論中外，都脫不了頭痛醫頭，脚痛醫脚的窠臼。爲什麼經過這樣悠長的時間沒有改良呢？這是因爲「敵人」隱藏得太狡猾，人類不能認識他們猙獰的面目——疾病的原因——的緣故。

然而敵人的面目，終有一天是被揭穿了。自從十九世紀末葉 Pasteur 氏證明了大多數的疾病的原因，由於微生物的作祟之後，我們對於敵人，總算認識得比較清楚。巴氏畢生從事於科學的研究，使我們和我們的子孫，得以減少對於病魔的威脅，流澤所被，靡有涯埃。有人說「在巴氏以前，不可

謂有醫藥」，的是中肯之論。

疾病的原因既然明瞭，於是便着手研究對付的辦法了。巴氏本人與其他研究這一類問題的人，發現化學藥品和生物製劑如血清，疫苗等，都有殺死微生物的力量。不過前者大致都有很强的毒性，假使應用於人體之內，很有與微生物同歸於盡的可能，所以祇可用於外敷及消毒。後者雖然對於人體影響較小，但也免不了相當的副作用。治療效力也不甚高，還有一個主要的缺點，便是並不是所有的病菌，都可製成苗漿或血清；而原蟲性的疾患，根本沒有製成這一類物體的可能。雖然這樣，有許多血清和苗漿，像霍亂疫苗，白喉血清等，一直到現在還被採用着。

知道了原因而仍舊沒有適宜的對付方法，不是顯示人類太懦弱了嗎？不過當時的研究者，大都以為微生物的疾患，祇有用生物的方法才可解決，用化學方法是無論如何不會治療人體上的疾病的。唯有 Erlich 氏，獨排衆議，潛心於化學製劑之研究，經過了無數次的試驗，無數次的失敗，遭受到數不清的冷笑，譏諷，終於在 1906 年，發明了永垂史冊的有機砒素製劑——606——，奠定了化學治療“Chemotherapy”的基石。

從此醫學界對於化學治療起了信仰，有了希望，發生了興趣，無數的化學家，醫學家，遵循了 Erlich 氏的徑途，製成了 Neo-salvarsan, Neo-stibosan, Plasmoquin, Atebrin, Leuretin 等一類的化學製劑，解除了無數纏綿於梅毒，瘧疾，回歸熱，黑熱病等病患者的痛苦，挽救了無數瀕死的生命。我們人類對於疾病「敵人」的某一大隊——原蟲性疾患——總算大致有一個對付的辦法了。

然而以上所列舉的製劑，對於細菌性的疾患，是沒有治療效力的。許許多多丹毒，淋病，結核，產褥熱一類的患者，不是轉輾床褥，便是瞬息死亡，得不到怎樣有效的治療。雖然發現了一些色素製劑，像 Acriflavin, Methyl-

ene blue 之類，有極強的殺菌作用，但是應用於人體之內，却並不能得到準確的效果。這一個嚴重的問題，一直到一九三二年 Domagk 氏發明了 Prontosil 後，纔露了解決的曙光。

在一九三二年，德國拜耳藥廠的 Elberfeld 研究所長 Domagk 氏，和同所的 Mietzsch 及 Klarer 二氏，在試驗許許多多新合成的 Azo 色素對於細菌疾患的反應時，發現 4-Sulfonamide-2',4'-diamino azo benzene 的鹽酸鹽⁽¹⁾ 對於鏈鎖狀球菌所感染的疾患，有卓越的治療功效，所以就取名 Steptosan 發賣，其後發覺不僅對於鏈鎖狀球菌，其他如肺炎菌，葡萄球菌所感染的疾患，也有同樣的治療效用。所以便易名 Prontosil rubrum (或簡稱 Prontosil)，大量地製造和推銷。

Prontosil 在水中的溶解度很小，不能製成水溶液以供注射。於是他們又於 1934 年創製一種水溶性的紅色化合物——4-Sulfonamid-phenyl-1, 2,-azo-7 acetylamino-1-oxynaphthalen-3, 6-disulfonic disodium salt——與 Prontosil 有同樣的治療效力，便取名 Prontosil soluble 發賣。自從這二種藥品問世後，一向認為難於治療或絕望的許多細菌性疾患，竟然很便當很迅速地被治愈了。這種空前的治療效果，立刻震動了全世界的醫藥界，羣起研究其藥理作用，以探究其治療之原因所在。

當時德國的學者，都以為這二種化合物的奏效原因，是由於構成色素的 Azo 基的緣故。然而法國的 Pasteur 研究所的三位學者 J. Tréfouél, F. Nitti 和 D. Bovet，却是別具慧眼，認為此二物的治療原因，不在於 Azo 基和 phenylene diamine 或 hydroxynaphthamine disulfonic acid 之一部份，而在於 Benzenesulfonamide 之一部份。由於他們實驗所得，發現動物

(1) Deut. med. Woch 6, 250 [1935]; Ztschr. angew. Chem, 48, 657 [1935]

無論攝取 Prontosil 或 Prontosil soluble 後，都可在其小便內，收集到 p -Amino benzenesulfonamid。(以下簡稱 Sulfamide，或 Sulfanilamide 見第二章命名法)。於是他們便以 Sulfamide 代替 Prontosil 作治療實驗，發現不僅治療效力較優，而且對於生體的毒性，遠較 Prontosil⁽²⁾ 為低。接着他們又證明 Prontosil 和 Prontosil soluble 被生體吸收後，是在生體內被分解成 Sulfamide 和 1,2,4-triaminobenzene 或 2-Amino-7-Acetylaminonaphthol 3,6-disulfonic acid，而由 sulfamide 顯其治療效力的。其後 Nitti 氏，復證明除了 p -Amino-benzenesulfonamide 有此項功用外，其餘 Ortho 和 Meta 的化合物，一概沒有此項治療效力的。

自從此項研究結果於 1935 年起陸續發表後，各國的製藥廠，羣起製造 Sulfamide，宛如雨後春筍，即素來認為治療功效由於 Azo 基的德國學者，也不得不承認此項事實，而 Prontosil 發源地拜耳藥廠，也開始製造 Sulfamide，取名 Prontoril album (又名 Prontabin 即白色 Prontosil 之意) 而發賣了。

自從 Sulfamide 的治療效力確定以後，便有許許多多的化學家，研究和合成了色色樣樣的 Sulfamide 衍化物，交與醫學家去做動物試驗，希望從裏面可以找到比它本身毒性更小，和治療效力及範圍更大的化合物。據一九四二年的統計，所合成的 Sulfamide 的衍化物，已經在三千種以上了。然而在這數目驚人的衍化物裏，差不多百份之九十九以上，在治療上或毒性反應上，是不適宜於作藥品之用的。較 Sulfamide 本身為佳或有特殊用處的，不過僅僅乎十幾種罷了，然而這十幾種有用的衍化物，是耗盡多少學者心血的結晶啊！

第一類的衍化物，是將二個 Sulfamide，縮合在一起，名為 Diseptal A，

(2) Ann. 1' Instit. Pasteur, 58, 30 (1937)

Disseptal B, 和 Disseptal C。Disseptal A, 又名 Uliron, 是在 1937 年由拜耳藥廠研究所的 Mietsch 和 Klarer 合成的, 毒性較 Sulfamide 低, 而對於某一類細菌性的感染, 尤其是淋菌疾患, 收效極佳。Disseptal B, 和 C, 毒性雖較 Disseptal A 稍高, 但治療功效却較佳, 合成的時期, 也和 Disseptal A 不相先後。

在 1938 年, 有二種很重要的衍化物被合成。一是德國 Shering 藥廠研究室 M. Dohrn 及 P. Dietrich 所合成的 Sulfanilacetamide, 二是英國 May & Baker 化學廠(現名 Pharmaceutical Specialities)的 A.J. Ewins 所合成的 Sulfapyridin。前者又名 Albucid, 直到現在為止, 還是一種毒性最低而治療效力並不遜色的 Sulfamide 衍化物, 為醫師們所樂用。後者又名 M & B 693, 和 Dagenan, 具有極高之治療效力。對於醫治肺炎, 腦膜炎一類的病症的功效, 在當時其他的磺醯胺衍化物中, 是沒有比擬的。

在 1939 年, 美國的 Fosbinder, Walter, Lott, 和 Bergeim 四人, 合成了在 Sulfamide 衍化物中光芒最露的 Sulfathiazole。它的治療效力, 足以媲美 Sulfapyridin,, 但是毒性和副作用, 却較 Sulfapyridin, Sulfamide 和 Disseptal 一類化合物為低。應用之廣, 其它的磺醯胺化合物實屬無與倫比。在我國的醫藥界, 對它尤為賞用, 主要的原因, 固然由於其治療功效的卓越, 但是另一原因, 是我國對於製造此一化合物的原料, 無虞缺乏, 所以製造的藥廠極為衆多; 在製造其他優良的磺醯胺衍化物缺乏原料的今日, 便成了時代的驕子了。

在 1940 年, 也有二種很重要的衍化物被合成。一種是美國 Johns Hopkins 大學的教授 Marschall 氏所合成的 Sulfaguanidin, 對於細菌性病疾及大腸內的各種細菌性疾患, 有極優良的治療效力, 另一種是美國的 Roblin, Williams, Winnek, 和 English 所合成的 Sulfadiazine。它的治療效