

化 學 譯 叢

抗結核病化合物合成的進展

И. Я. 巴斯托夫斯基等著

63.22
科學出版社

內 容 介 紹

本書是就登載於蘇聯科學院刊物“化學的進展”(Успехи химии) XXIII 卷, 第二期, 1954 年的一篇專論譯出的。原著者是 И. Я. Постовский 和 С. И. Омельченко。專論的題目是“Успехи синтеза противотуберкулезных соединений”。

這篇專論詳盡地從研究發展上和化學結構上討論了抗結核病化合物合成的進展。它尤其着重討論了現已廣泛應用的對氨基水楊酸, 對乙酰氨基苯甲醯縮氨基磺脲, 異菸醯肼以及有關的化合物。它也指出了今後發展的方向。

抗結核病化合物合成的進展

УСПЕХИ СИНТЕЗА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

原 著 者	И. Я. Постовский и др.
翻 譯 者	沈 宏 康
出 版 者	科 學 出 版 社 北京東四區帽兒胡同 2 號
印 刷 者	北 京 新 華 印 刷 廠
發 行 者	新 華 書 店

書號: 0147	1955 年 3 月第 一 版
(譯): 090	1955 年 3 月第一次印刷
(京)0001—3,230	開本: 787×1092 1/25
字數: 27,000	印張: 1 21/25

定價: 三角

目 錄

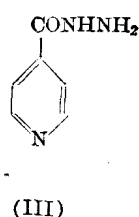
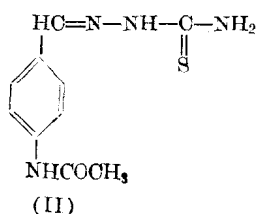
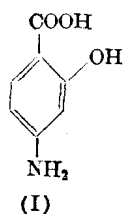
前 言	1
一、對氨基水楊酸	2
二、縮氨硫脲	14
三、羧基酸的醯胺與醯肼	26
參考文獻	38

前言¹⁾

在近二十年內，由於有機化學家與醫學家的合作，在傳染病的化學治療上曾經獲得了很大的成就。自從磺胺藥物的抗菌性發現以後（1935年）的較短時期內，爲了試驗它們對於各種傳染病的療效，數以千計的化合物已被合成。

許多合成化合物曾被試驗用於治療結核病，但是其中僅有很少的幾個適合於實際應用，作爲藥物。

在近幾年中，各治療醫院已開始廣泛地使用這些合成藥劑，例如對氨基水楊酸（ПАСК）(I)、對乙醯氨基苯甲醛縮氨硫脲(II)和最近的異菸酰肼(III)及其衍生物^[1]：



這些抗結核藥物的發現乃是有機化學家們，從各種類型的有機化合物，合成大量物質的巨大工作過程中所獲得的成果^[2]。

最近，抗生素“鏈黴素”與合成藥劑同樣廣泛地應用於治療結核。我們在本文中不擬討論這一抗生素的化學，因爲本雜誌（“化學的進展”）過去已經介紹過有關這一抗生素的基本知

1) 原著登載於蘇聯科學院刊物“化學的進展”（Успехи химии）第 XXIII 卷，第 2 期，1954。

識^[8,4]，並且關於鏈黴素與其有關物質的新材料，實際上值得單獨處理。

在這裏，我們僅限於敘述合成化合物的化學，並且首先將敘述上面所提起的三個在抗結核合成藥物中最具重大意義的化合物。

一. 對氨基水楊酸

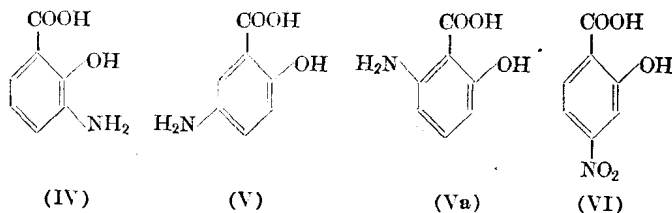
(一)

水楊酸衍生物的研究是在1940年開始的；當時彭哈埃姆(F. Bernheim)^[6]證明：在微生物培養劑中如有微量2-羥基苯甲酸（即水楊酸）存在，即能促進氧的消耗量增加並且促使結核桿菌產生碳酸，可是3-羥基與4-羥基苯甲酸並不顯示這種效應。根據這些試驗，就假定了水楊酸是作為桿菌的代謝物而被氧化的，並且也假定了那些化學結構相近的物質可能是結核菌細胞的代謝的主要產物。

在這時期以前，已廣泛地研究了^[6]磺胺化合物的作用機構問題。很快地就積聚了一個概念，即磺醯胺的作用機構乃是由於它作用為對氨基苯甲酸（微生物細胞的基本代謝物）的對抗物而形成的。曾經這樣假定：結構相類似的磺醯胺能夠干預含有對氨基苯甲酸的酶系所參加的生化反應。磺醯胺將對氨基苯甲酸替代，同時也阻礙它發生作用。

從結構相似物質的“競爭對抗”原則出發，我們可以期望在水楊酸的衍生物中找到某些能夠抑制結核桿菌病菌活動的物

質。爲了這個目的,李曼 (Lehmann)^[7] 在 1946 年研究了 50 個苯甲酸衍生物的作用。在這些被研究過的物質中,最有效的是 2-羥基-4-氨基苯甲酸或對氨基水楊酸 (I):



業已闡明:製成物的有效度是根據氨基或其他取代基所處位置而變化的。同分異構性的氨基水楊酸 (IV) 與 (V), (Va)^[8] 不具抑菌性能; 同樣,硝基水楊酸 (VI) 也是沒有作用的。

氨基中的氫原子如被甲基所替代, 這個物質的有效度就會降低。如果以甲基替代第 2 位置的羥基, 那麼有效度亦會降低。在另一方面, 如果以氨基或氫原子替代這一個基, 那麼有效度可以保留不變。

取代羥基中的氫可形成有效度較低的化合物, 這和羥基自第 2 位置移至第 3 位置的情況相同。假如羥基被磷酸基所替代, 作用就完全消失。當羧基中的氫被其他各基取代的時候, 我們可以得到有效度比原來物質較低的物質。

在臨床試驗的時候, 研究過的物質中最有效的對氨基水楊酸給出了很可以令人鼓舞的結果。這就立刻吸引了世界各國化學家和醫藥家的注意, 因爲在此以前 (1946) 非合成品——抗生素“鏈黴素”是 (那時還比較很難獲得的) 唯一可靠的抗結核藥物。應用化學合成的、有效的、抗結核化合物是可能的; 這種可

能性為大量製造和將新藥物引入醫學治療開闢了誘人的遠景。

在現在，對氨基水楊酸（ПАСК）是以鈉鹽或鈣鹽的形式被廣泛地應用於治療肺結核。對氨基水楊酸在體內排洩很快。因此，必須以大劑量應用，但是應該曉得即使是純粹的對氨基水楊酸也是微具毒性的。在 24 小時內，內服的劑量可達 15 克，而整個治療週期約需消耗 1.5 公斤或更多些。以對氨基水楊酸與鏈黴素合併用於治療結核病，曾經獲得了非常令人滿意的結果^[9,10]。

對氨基水楊酸能獨特地抑制結核桿菌的生活機能，而對於其他微生物則無抑菌作用。我們應當強調這一事實，因為對氨基水楊酸與磺胺化合物一樣，也能在試管中顯示明顯的對抗對氨基苯甲酸的作用——對氨基苯甲酸是分佈很廣的能夠刺激許多致病微生物，包括結核桿菌在內，生長的物質^[11]。當然，對氨基水楊酸顯示抗結核作用的現象未必就和它對抗對氨基苯甲酸是聯系着的。

對氨基水楊酸是無色晶體，中度溶解於水，不易溶解於醚，微溶於酒精，熔點是 148—149°。它的鈉鹽極易溶解於水，結晶時與兩分子水結合，熔點是 228°^[12]。在鹼液中，對氨基水楊酸能被空氣中的氧所氧化，使溶液變成棕色，但是藥劑的毒性並不隨之顯著增加。在酸性環境中，對氨基水楊酸很容易被脫去羧基，生成相應的間位氨基苯酚。測定對氨基水楊酸的一種定量方法即利用這一去羧作用作為根據的^[13]。對氨基水楊酸的去羧作用甚至在水溶液或醇溶液沸騰時就會容易地發生^[14]，因此工廠生產的對氨基水楊酸很有可能含着毒性的間位氨基苯酚作

一. 對氨基水楊酸

爲混雜物^[16]。

(二)

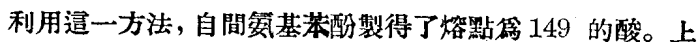
在1947—1948年間，對氨基水楊酸並沒有大量生產，因爲在這時期以前，還沒有研究出簡易的製備方法。在開始，文獻中關於對氨基水楊酸在結構上的某些疑問無疑地妨礙了這種工業方法的製訂。

在染料工業中，2-羥基-5-氨基苯甲酸(V)是大家所熟知的。這一個“氨基水楊酸”可以從水楊酸通過硝化作用，再將所得的硝基化合物還原而製得。在某些地方曾經差誤地將這一化合物當作李曼的對氨基水楊酸。例如，某一西德公司曾將這個酸作爲治療藥物“對氨基水楊酸”出售。但是，這個水楊酸(V)，如現在所知道的，是沒有任何療效的。

另外還有一種情況也阻礙了擬訂對氨基水楊酸的適當製備方法。在1889年一個舊的德國專利中提起過氨基水楊酸的製備：這是從間氨基苯酚開始，將它與碳酸銨在110°時在熱壓器中共熱而製得的^[16]。這樣所製得物質的熔點是148°，但是專利著作人並沒有確定他自己所得的這一個氨基酸的結構是什樣的。現在我們知道這一個酸乃是真正具有結構(I)的對氨基水楊酸。

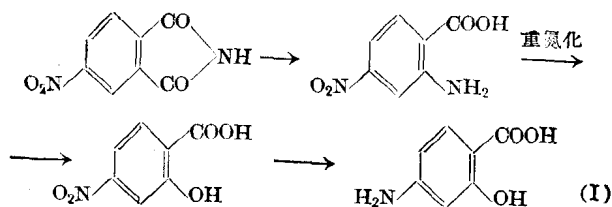
不知爲什麼，這一個酸是作爲2-氨基-4-羥基苯甲酸(VII)載入了貝爾斯坦(Beilstein)書中^[17]。很顯然，這一論文的編纂者是作了一個沒有根據的假定：即間位氨基苯酚的羧化作用發生於相當於羥基的對位，可是按照實際，羧基是處於相當於羥

在1948年，由於蘇聯作者——吉利爾（Гиллер），勞根巴赫（Локенбах）與馬依（Май）在拉脫維亞蘇維埃社會主義共和國科學院所進行的工作^[18]，以及維塞利（Wessely）^[12,19]與其他作者的工作，這一問題是被廓清了。維塞利根據考爾貝—許密脫的方法，曾將三種氨基苯酚（*o*，*m*，*p*）進行直接羧化作用。但是企圖利用這一合成法的通則，將CO₂在壓力下與酚鹽反應，曾遇到了很大的困難，因為氨基苯酚對於鹼是敏感的。在另一方面，根據某幾個舊專利^[20,21]的記載，利用碳酸鉀和碳酸在壓力下的反應，游離的氨基苯酚就很成功地直接被羧化，並且這樣也就避免了應用酚鈉。



面已經提到過，還在 1889 年^[16]，利用同一方法曾經得到了具有熔點 149° 的酸。維塞利將熔點為 149° 的酸通過重氮化作用變為腓，腓水解後生成熟知的羧基對苯二甲酸 (IX)。這樣，這一個氨基酸的結構才簡單地被確定了：因此，在 1889 年德國專利上所敘述的那個酸應具有這種相同的結構 (I)。

在另一方面，沙埃德爾 (Seidel) 與畢得納 (Bittner)^[22] 稍後在 1902 年指出：具有結構 (I) 的酸熔於 220° 。他們是根據下列系統^[23]，從 4-硝基磷苯二甲酰亞胺製得此酸的：



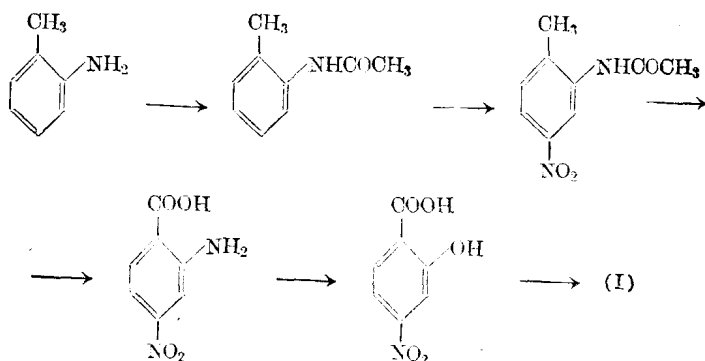
在重複沙埃德爾和畢得納的實驗的時候，維塞利和另外一個獨立工作集團吉利，勞根巴赫與馬依^[18]製得了具有熔點 $148-149^{\circ}$ 的酸，而沒有得到沙畢二氏所指出的具有熔點 220° 的酸。顯然，沙畢二氏不是處理自由態的酸 (I) 而是它的鹽酸鹽。這樣，總結起來，誤會的癥結是被解決了，並且也令人信服地指出了對氨基水楊酸是可以從間氨基苯酚製得的。

在維塞利發表工作報告的同時，其他作者們^[18, 24-28]也發表了論文，指出具有熔點 $145-149^{\circ}$ 的酸是可以將間位氨基苯酚施行羧化反應而製得，並且這一個酸就是 2-羧基-4-氨基苯甲酸 (I) (對氨基水楊酸)。

除利用間位氨基苯酚進行合成外，我們對某幾個舊的方法

也不喪失興趣。這幾個方法的主要中間物是硝基磷氨基苯甲酸（見上面由硝基磷苯二甲酸亞胺開始的合成）。

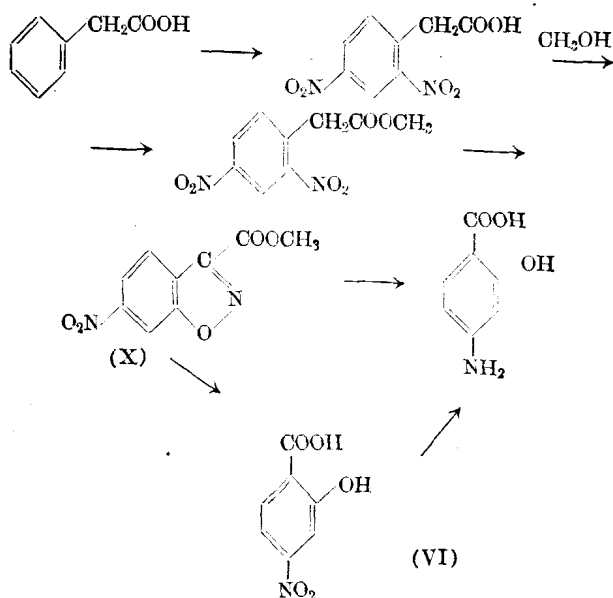
硝基磷氨基苯甲酸過去曾用各種方法製得。例如，烏爾曼（Ullmann）與烏礪巴欣（Uzbachian）^[28] 根據下列系統，曾自磷氨基甲苯製得此酸：



苯乙酸可以作為另外一個原料。先將這一個酸變成二硝基苯乙酸，然後根據包爾歇（Borsche）^[30,31] 的方法再變成硝基苯駢異噁唑甲酸（X）的甲酯和硝基水楊酸（VI）。（反應見下頁）

磷硝基苯酚也曾被建議作為合成的原料。經過一系列的中間產物，這一化合物可變成對氨基水楊酸^[32]。為簡明起見，我們在綜合圖表內（見第 19 頁，箭頭旁的數字表示文獻索引）列舉能夠製得對氨基水楊酸的各種方法。

由此表可以看出製備對氨基水楊酸（ПАСК）主要可以利用六種易得的原料：間苯二酚，硝基苯，對硝基甲苯，苯乙酸，磷硝基苯酚與磷苯二甲酸。表中所列舉的十三種製備對氨基水楊酸的方法，有八種方法的主要中間物是對硝基水楊酸。製備ПАСК

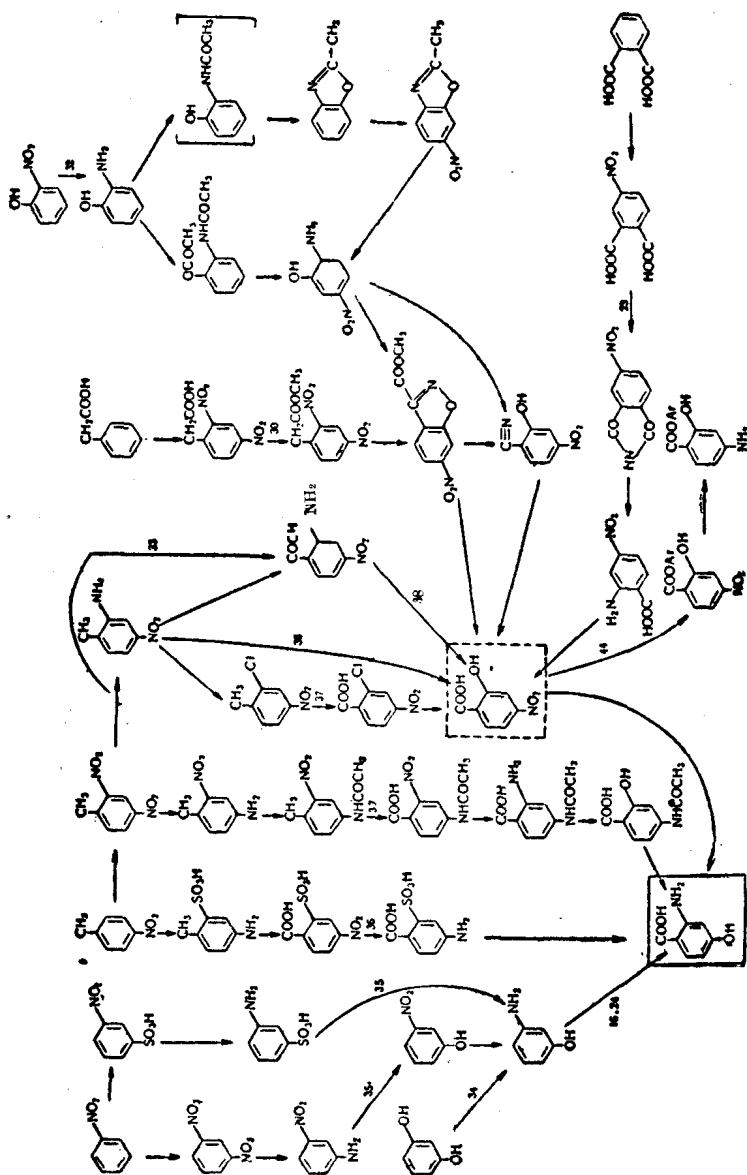


時最容易掌握的方法是將間位氨基苯酚羧化，但是這並不排斥將來在實際上利用表中^[18]所指出的其他合成方法的可能性。

(三)

對氨基水楊酸所引起的顯著療效曾鼓舞了化學家們進一步合成對氨基水楊酸的各種類似物。

我們可以列舉一些數據說明某些對氨基水楊酸衍生物的有效度。這裏應當注意：比較性地來評定各種化合物在試管中對於結核桿菌的作用是困難的，因為許多作者應用各種不同的試驗方法，並且以不同條件的特點來表示自己的結果。例如歐崙邁耶^[41] (Erlenmeyer) 在一定濃度時將製劑的作用與水楊酸的

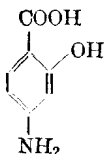
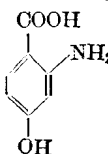
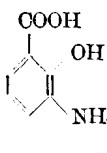
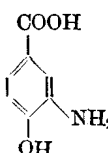
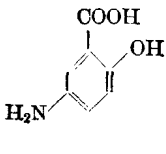
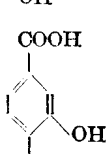


製備對氨基水楊酸的各種方法

作用作比較,並且以假定的“水楊酸值”來表示其有效度。希爾特 (Hirt) 與其共同工作者^[42] 則以最大而尚有效的稀度的負指數來鑑定製劑的作用。其他作者僅祇標明物質的顯著抑菌作用尚能保留的絕對最低濃度; 在某些情況下則給出了能夠維持完全停滯結核桿菌生長的濃度。除此以外,不同的作者尚應用不同毒性的微生物菌種 (B. l. Ж., 鳥型菌種, 牛型菌種, 和人型的各種菌種)。

所有這些都確定了各作者所指出的數據祇是相對性的; 因此,祇有在某一作者的工作中、某系列化合物的範圍內,才能最完全地說明取代基的引入和其他結構上的變化在化合物有效度上所起的作用。不過,即便有着很多不足之處,我們還是可以將

表 1

化 合 物	-lg (有效度)	化 合 物	-lg (有效度)
	5.5		2.6
	2.5		3.8
	2.3		3.8

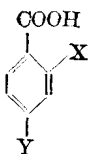
各作者的材料作一比較的。

希爾特與其同事^[42]比較了六個同分異構性的氨基羥基苯甲酸的作用。他們的數據列於表 1。

從表 1 的數據中，可以看出沒有一個異構性的氨基水楊酸具有着對位酸那樣的有效度。

在這裏，我們亦列舉一些歐崙邁耶^[24]的研究結果，他是以水楊酸值（表 2）來表示的。從表中所列的數據，我們可以見到當分子中如有兩個相同的基存在時，那麼有效性幾乎完全消失。

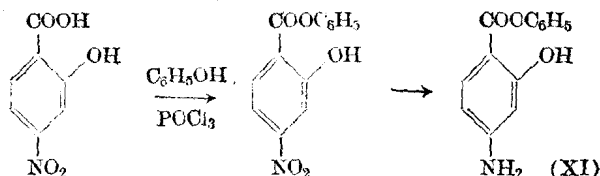
表 2

	X	Y	水 楊 酸 值
	-OH	-NH ₂	80
	-OH	-OH	< 1
	-NH ₂	-NH ₂	< 1

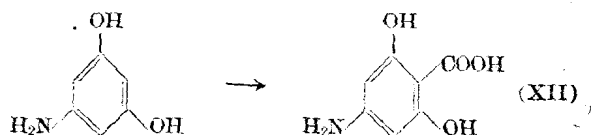
希爾特與其同事^[42]曾經檢查過 116 個對氨基水楊酸的衍生物，其中 72 個是首先由他們合成的。在多數情況下，這些都是對氨基水楊酸的功能基的衍生物。在這些列舉的製成物中，最好的僅達到對氨基水楊酸的有效度，但是其中沒有一個是超過它的。

作者們假定：雖然個別的一些衍生物在抑菌作用上並不超過對氨基水楊酸，但是在機體內它們可以更爲有效些，因爲與對氨基水楊酸相比，它們在機體內排洩較慢。在尋找新的有效的對氨基水楊酸衍生物的時候，化學家們曾得到了對氨基水楊酸的苯酯(XI)；這一個化合物比之對氨基水楊酸較爲有效，且毒

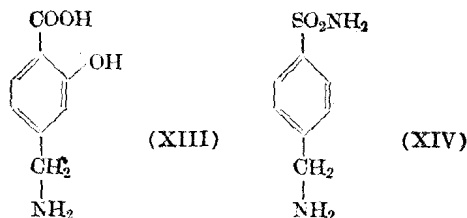
性微小^{[43-46] 1)}。根據文獻上的敘述，這一個化合物可以根據下列反應進程^[44]從對硝基水楊酸製得：



除這些化合物以外，同時也有其他許多對氨基水楊酸的衍生物^[47]曾被合成。其中應當在這裏提起的是 2, 6-二羥基 4-氨基苯甲酸 (XII)，它可由對稱的氨基間苯二酚羧化製得^[48]：



文獻沒有指出這一化合物 (XII) 的治療作用。關於它的同類物 (XIII) 的情形亦正是一樣，也無可靠的實際材料。化合物 XIII 是由苛恩 (Kuhn)^[49] 從對氨基水楊酸通過腓的階段而製得的：

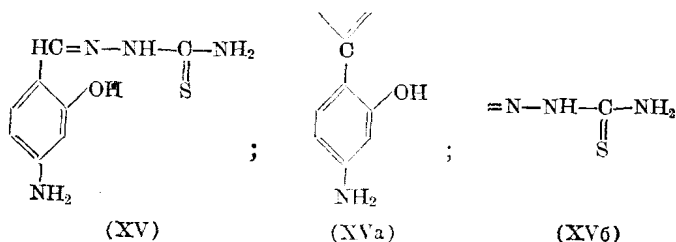


大概苛恩所以合成這一個化合物的原因，乃是由於另外他

1) 這些數據，尙待鑑定。

所合成的、對氨基苯磺醯胺的一個類似物，即對氨基苯磺醯胺 (марфанил) (XIV) 是表現着很高的抗結核菌作用的。

對氨基水楊酸的縮氨硫脲 (XV)，也即含有兩個有效部分 (XVa, XV6) ^[60] 的物質，也曾被合成。不過，這一化合物並不比對氨基水楊酸本身更為有效：



二. 縮氨硫脲

(一)

磺胺製劑在治療急性傳染病，如肺炎、痢疾、鏈球菌性膿毒症等所得到的顯著成功鼓舞了學者們從事檢查磺胺製劑對於結核傳染的功效。

不過，在臨床上對於某些傳染病曾經取得成功應用的各種熟知的磺胺製劑中：例如磺胺噻唑 [норсульфазол (XVI)]，磺胺吡啶 [сульфинин (XVII)]，磺胺地亞淨 (XVIII)，沒有一個在治療結核病時給出很良好的有效結果。在試管的試驗中，磺胺噻唑 (XVI) 可以微弱地抑制結核菌，而磺胺吡啶 (XVII) 差不多沒有作用^[61]：