

合成有機藥物化學

林 啓 壽 編 著

新 醫 書 局 出 版

合成有機藥物化學

林 啓 壽 編 著

新醫書局 出版

合成有機藥物化學 書號：0394

編著者	林 啓 壽
出版兼發行	新 醫 書 局
	杭州馬市街醬園弄四號
	上海漢口路六二七號
	北京宣內大街八五號
印刷者	新 醫 印 刷 廠
	杭州馬市街一〇〇號

杭州市書刊出版業營業許可證 出字第002號
開本：787×1092 1/18 印張：24½ 字數：615,000
一九五四年七月第一版 第一次印刷 1—2,000

定價人民幣五萬元

序

蘇聯 П. Л. Сенов 教授在他新近的著作 ‘Курс Фармацевтической Химии 1952’ 中提到了藥物化學的基本任務，其中重要的一項，就是尋找療效強大，毒性較小，容易製造的好藥。氏更指出研究藥物的分子結構與它的療效和毒性之關係，是改進藥物的最好方法。例如許多天然產的藥物或因療效不夠顯著、或因製造困難、或因性質不安定……等，不易滿足現代臨床的要求，那就有待應用藥物化學方法去研究它，以便改進或簡化其分子結構，保留顯效必要的部份，找出更好的代替品，使其不但適合臨床的要求，更易達到工業化生產的目的。本書就以這種任務為主要目標，整理已有的資料，分析藥物的結構以討論其對療效和毒性的影響，盡可能指出每類藥物的基本結構形式，藉以說明藥物衍進的過程和發展的方向；已在臨床上實用的藥物，則詳細介紹其合成法、性狀和應用的範圍。

有機藥物的範圍很廣，包括來自天然的藥品和人工合成的藥品，所以以往曾將有機藥物分為天然藥物和合成藥物兩大類，到今天許多存於天然界的藥物，已能用合成的方法製得，如要嚴格劃分天然藥物和合成藥物已不容易了。但是為着配合實際的情況，本書的內容仍按舊的分類法，專討論合成藥物，因為著者於 1951 年已寫就「植物藥品化學」一書，討論了植物藥品的有效成分和其提煉及合成方法，在這兩本書中未能包括的激素、維生素以及其他動物產品……等，著者認為應該分開討論，才能方便地、有系統地敘述，更易於深入的討論。雖然天然藥物的合成法和合成藥物的合成法是同一原理，但其存在的狀態，和提煉的步驟，是需要另外學識輔助說明的。為着避免與植物藥品化學的重複，和願意保留激素、維生素……等成為另一專書外，本書的內容只擬限於合成藥物，因此定名為「合成有機藥物化學」。

本書雖由著者歷年來教學的講義改編所成，但著者學疏識淺，內容不夠充分，引用文獻不夠全面，以及錯誤之處，是在意料之中，倘祈先進不吝賜教是幸。

本書編寫時曾參考我系主任教授薛愚先生的教學筆記，徐玉均教授亦曾供給一些材料，特此誌謝。

林啟壽 於北京醫學院藥學系

1954 年 6 月 15 日

目 錄

序

第一章 通論	1—17
第二章 解熱藥	18—38
第三章 鎮痛藥—嗎啡及其代替品	39—55
第四章 全身麻藥	56—71
第五章 催眠藥和鎮靜藥	72—94
第六章 蘇甦藥	95—98
第七章 局部麻藥	99—121
第八章 植物性神經藥	122—148
第九章 解抽痙藥	149—163
第十章 抗過敏性藥	164—175
第十一章 局部抗感染藥	176—243
第十二章 磺胺藥類	244—271
第十三章 抗生素	272—290
第十四章 抗結核病藥和抗癩藥	291—308
第十五章 抗瘧藥	309—336
第十六章 有機砷銻及銻的藥物	337—366
第十七章 其他抗原蟲藥	367—381
第十八章 除蟲藥和殺鼠藥	382—406
第十九章 女性激素的合成代替品	407—418
第二十章 診斷用藥	419—425

合成有機藥物化學

第一章

通論

藥物： 由於廣大的勞動人民與疾病鬥爭的經驗，而創造出用以克服爲害人類生命的疾病的物質，稱爲藥物，所以藥物是人類和自然鬥爭之一種有力的武器，最少要有下列幾項功用中的任何一種：

①治療疾病 ②預防疾病 ③減少病人的疼痛 ④增進人體的健康 ⑤增進人體對疾病的抵抗力 ⑥幫助疾病的診斷，經過臨床的證實，而爲人類服務。

藥物化學： 有上列功效的物質就是藥物，範圍非常廣泛，可能是氣體、液體或固體，亦可能是香的、臭的或無臭的，亦可能是苦的、辣的、甜的、麻的或無味的，亦可能是有色的、或無色的……等；可能是來自動物、植物、礦物或微生物的，更可能用人工方法合成出來的……等；不論其性狀和來源，它是一種有一定性狀的物質是肯定的，在廿世紀的今天，用科學的眼光來看這種物質，一定是由元素所組成的，逃不出化學的範圍，只不過有的結構簡單，有的複雜；有的結構已知，有的尚未知道就是了，我國民用草藥治療疾病，草（植物）的本身雖然是由許多複雜的化合物所構成，可是發揮療效不是草的本身，而是草中所含的一種有效成份——化合物，例如常山是強有力的抗瘧藥，它的抗瘧作用，只由於常山中所含的有效成份——常山鹼，常山鹼的分子結構現已確定，它是一種純粹有機化合物，已沒有問題；其他來自生物界的藥物，都有與此相同的情況。人工合成的藥物那就不成問題是屬於化合物的範圍了。所以說藥物就是化學範圍以內的化合物，不會錯的，但是化合物決不是藥物，化合物的種類和數目（已知和未知的）實在太多了，能够合乎作藥條件的還是很少，能够算是好藥，那就更少了，這就要依靠廣大勞動人民的經驗，從無數的化合物中，淘汰去無用的或不好的，保留了精華，到今天爲止，所有的藥物，綜合起來，不外下列三大類：

- (1) 自然界原存的化合物。
- (2) 與自然界原存化合物的結構極相似，但不完全相同的合成化合物。
- (3) 與自然界原存化合物的結構毫無關係的合成化合物。

它們爲人民所掌握，用以爲人類謀幸福並與自然鬥爭的工具，我們研究這些經驗中的一部份有關化學方面的知識，就是藥物化學。簡單的說藥物化學就是用化學的知識和方法去解決藥理學的問題，是一種新興的科學，凡是藥物的製造，性質以及與生物體間的理化反應，都是藥物化學的工作範

圍，最近藥物化學工作的發展，特別重視在如何根據藥物的結構與藥理作用的關係，去合成療效強大，毒性較小的新藥。

什麼是好藥：好藥是有時間性的，因為勞動人民的經驗，是一天比一天豐富，今天不能解決的問題，明天可能解決了；今天有好藥，明天可能有更好的新藥，所以好藥只是相對的，亦是隨時在變的，但是要注意“好藥”並不一定就療效最強，毒性最小(在同類藥物中)，更要緊的是容易製造，合乎工業化，原料豐富，成本低廉，能夠推廣到廣大的羣衆中去，為勞動人民服務，這才算真正的好藥。例如像美帝發明了可替生而引為驕傲，不錯，可替生是有很好的療效，對風濕性的關節炎有特殊的效驗，可是在目前一個病人要用可替生治好了他的病，最少亦要二萬美金，這對廣大的勞動人民有什麼價值呢？肯定的它不屬於今天我們所說的好藥範圍。

藥物為什麼有療效呢？疾病的種類很多，致病的原因亦各有不同，概言之不外下列二大類：

- (1) 由於人體器官機能之過於旺盛或衰退。
- (2) 由於有害的微生物及寄生物，寄生於人體器官中而產生的變態。

人和微生物有什麼不同呢？按構造來講是相同的都是由細胞組成，只不過有的複雜，有的簡單而已，例如細菌為單細胞的生物，而人體的器官是集合了無數細胞組成的機體，再通過神經的機制，集合很多的器官而成了複雜的人體；就因為人有了神經的機制和高級神經的活動，雖然和微生物一樣，同由細胞所組成，但其活動的形式與微生物不同，除了細胞本身有生命之外，神經的作用還有很重要的影響。微生物的細胞亦有生命，所以微生物亦有生命，個體細胞的生命表現，就是它的有組織物質系統不斷地運動，這種物質系統是由大分子的物質如蛋白質、酶、醣類、油脂、核酸等所構成的膠狀液體，裏面安排着無機鹽，維生素以及其他的小分子物質，不但給予細胞一定的形狀更使細胞有了生命的條件，物質系統能進行一連串的化學反應是由於各種酶的推進，而使物質系統的本身在不斷的運動中不斷的改變，不斷的在破壞和重建，去完成新陳代謝作用，而賦予細胞的生命和運動。

微生物細胞要進行新陳代謝，就必須有適當營養品的供給，作為破壞反應放出能力供細胞生活後，再建設以維持細胞原來構造的原料。細胞代謝的動力是酶，所以營養品的選擇，和其如何被細胞所利用，那就要看營養品和酶的結構間之關係了，例如維生素B₁——硫胺是一種必要的營養品，它本身亦就是構成酶系統中的一成員（輔酶），稱為代謝品；而吡代硫胺（Pyriithiamin）的構造和硫胺極相似，僅用吡啶核代替硫胺中的噻唑核而成，它的作用則正好和硫胺相反，能阻止細胞的代謝，使細胞不能正常利用營養料的硫胺，因此稱它為抗代謝品，現代許多藥物的療效，就與這種對抗的原則，有了一定的關係。但最要緊的還是影響或改變人體高級神經活動的結果，例如化合物能影響人體代謝作用中某階段的反應，就能使人體產生病態。克服病態的根源，亦就是藥物顯效的原因，根據這些現象，能將藥物分為兩大類：

- (1) 藥物能改變人體某器官的正常機能，或補償人體某器官機能的不足，或降低或中和器官機能的過旺而達到顯效目的。例如按巴甫洛夫高級神經活動學說，中樞神經系統是具有興奮和抑制間斷

的平衡」，作用於中樞神經系統的藥物，就是能改變這種平衡，才達到治療效用；催眠藥能加強中樞神經系統的抑制過程而使人入睡，因為在應用催眠藥以產生抑制過程的期間，同時亦可以恢復大腦皮部下各神經系或其所支配的器官的疲勞和病理過程，使原有的疾病不再加重；而在抑制過程中，神經系的興奮性有了下降，對微生物的感受性也就因而下降，從而可產生不感染現象或使感染後發病減輕，有利於其免疫過程而促進疾病的治療，這就是現代臨床上廣泛地應用着保護性睡眠療法，能收到良好效果的原因。同樣若是因中樞神經興奮過程旺盛而產的病態，於應用催眠藥後，加強了抑制過程，就等於中和了興奮過程，仍維持中樞神經原有的「動的平衡」，病態自然治癒了。

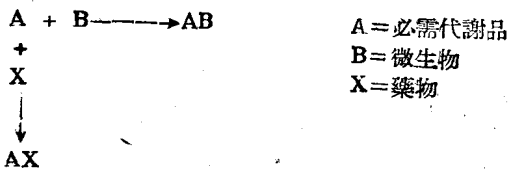
(2) 藥物能殺死寄生人體內的微生物，或抑制其繁殖生長，以達到治療的目的。過去學者們認為殺微生物的藥乃由於毀滅了微生物的細胞，使微生物失去了生命；抑制微生物繁殖的藥物作用，都是直接影響到微生物細胞代謝作用中營養料的供應，特別是必需代謝品的問題。

必需代謝品和普通代謝品又有什麼區別呢？可以簡單說明如下：

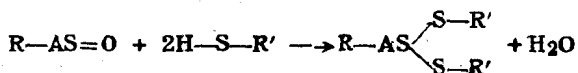
凡是細胞不能因代謝作用而合成的生活必需品，或是合成的反應極慢，所產生的量遠不夠細胞生活的需要，這種成份就是必需代謝品，換句話說，要維持細胞的生命，就必須另外供給必需的代謝品，否則細胞就不會生長或死亡。細菌寄生在人體內，目的就是要吸收它的必需代謝品，而達到大量繁殖和生長的目的；普通代謝品亦是細胞生活需要的，不過細胞因代謝作用能夠合成它，只是合成的反應仍然很慢，產生量只能達到供應細胞生活的最低需要量，若斷絕這些成份的外界供應，細胞雖然不會死亡，但亦不能好好的生長和繁殖，所以普通代謝品才真正算是營養料。

抑制微生物繁殖的藥物作用可分為兩種型式為：

(甲) 中和：用下列反應式表示：

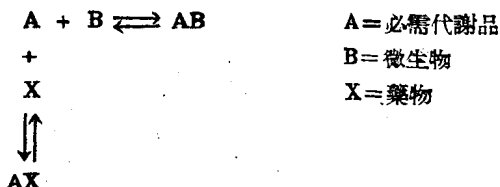


A加B生成AB是微生物生活時必須的生理反應，A加X生成AX是不可逆的化學反應，亦就是藥物奪去了微生物的必需代謝品，若藥物X存在，且有適當的濃度時，因有A加X生成AX的不可逆反應，使能夠與B反應之A量減少，甚至完全沒有了，所以亦必定減低或停止A加B生成AB反應的進行，縱然多加B，因A量已固定，正常的A+B→AB的反應亦不能進行，所以微生物既然失去了正常的生理反應即代謝作用，是必停止生長，終歸死亡。例如許多微生物細胞中存有的酶系統，均含有硫氨基的活動性原子團，它是酶活動所必須的部份，亦是維持微生物生命的主要成分，假若藥物能破壞此種硫氨基，亦就能抑制某些微生物的生命，有機磷類藥物能治療梅毒就是這種例子，因梅毒螺旋體中含有硫氨基，遇到脾劑可產生性安定之化合物，使螺旋體失去生活所必須的硫氨基而歸於死亡。



因爲產生的化合物性安定，所以這種反應是不可逆性，亦就是硫氫基永遠被破壞了，有這種作用的藥物很多，許多重金屬的鹽類如銅鹽，汞鹽均有與脾相似的作用，氧化劑（如一些有氧化性的染料類藥物）能使硫氫基氧化生成二硫基， α, β -未飽和酮類能與硫氫基結合均爲不可逆之反應，亦均有屬於此類型的抑制微生物的效用。

(乙) 競爭：以反應式表示爲：*



A加B生成AB和A加X生成AX兩種反應均爲可逆性，A量是固定不變的，若B最多，則A加B的反應加快，表示微生物生長茂盛，若X量多則A加X的反應加快，而A加B的反應因之逆行，即AB可以分解產生A，供給A加X反應的進行，表示微生物正常的生理反應被破壞，微生物的繁殖是必減慢或停止，若X量繼續加多，能使所有的A量全部轉爲AX，則B喪失了A，微生物歸於死亡，在微生物未死亡以前，若減少X的供應（如停藥）或增加B量，當B量超過X量時，A加B生成AB的微生物正常生理反應又恢復進行，表示藥物失去療效，微生物繼續生長，例如服用不足量的磺胺藥物，雖起初痊癒了的炎症可能再發，就是這個道理，所以在這種反應中微生物B和藥物X相互在競爭奪取必需代謝品A，當B佔優勢，病趨嚴重，X佔優勢，則病勢減輕，漸致痊癒，屬於這種範圍的藥物很多，茲舉例列表於下：

- * 競爭的反應實際上是很複雜的，其中至少還包括酶的作用，例如磺胺藥的作用，請見第十二章。

表I 必需代謝品和抗必需代謝品的舉例

必需代謝品	抗必需代謝品	生物
<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> (對氨基苯甲酸)	<chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NR</chem>	細菌、原蟲、 黴菌等。
<chem>c1ccc(cc1)C(=O)O</chem> (菸酸)	<chem>c1ccc(cc1)S(=O)(=O)O</chem> <chem>c1ccc(cc1)C(=O)C</chem>	細菌及動物
<chem>CC(C)C(O)C(=O)NCC(=O)O</chem> (遍多酸)	<chem>CC(C)C(O)C(=O)NCC(=O)OS(=O)(=O)O</chem>	細菌
<chem>Cc1cnc(C)nc1CCN(C)C(=O)O</chem> (維生素B ₁ ·硫胺)	<chem>Cc1cnc(C)nc1CCN(C)C(=O)O</chem>	鼠
<chem>Cc1c2c(nc(=O)[nH]c2=O)c(C)c(C)c1</chem> (維生素B ₆ ·核黃素)	<chem>Cc1c2c(nc(=O)[nH]c2=O)c(C)c(C)c1</chem> <chem>Cc1c2c(nc(=O)[nH]c2=O)c(C)c(C)c1</chem> <chem>Cc1c2c(nc(=O)[nH]c2=O)c(C)c(C)c1</chem>	細菌 細菌 細菌、原蟲(?)
<chem>C1CN2C(=O)NC(CS1)C2C(=O)O</chem> (生活素)	<chem>C1CN2C(=O)NC(CS1)C2C(=O)O</chem> <chem>C1CN2C(=O)NC(CS1)C2C(=O)O</chem>	微生物類
<chem>CCSCCNC(=O)O</chem> (·甲硫氨酸)	<chem>CCSCCNC(=O)O</chem> <chem>CCSCCNC(=O)O</chem>	細菌

從上表的幾個例子中，知道有對抗必需代謝品作用的物質具有與必需代謝品相似的結構，但不完全相同，可是亦有些與必需代謝品結構相似的化合物，僅有很弱的對抗作用，有的甚至無對抗作用，例如表II所說明的。

表II 抗必需代謝品的結構與其作用的關係

必需代謝品	有必需代謝品相似作用的化合物	無或微有必需代謝品及抗必需代謝品之作用	抗必需代謝品
<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> (對氨基苯甲酸)	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> <chem>Nc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)O</chem>	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Nc1ccc(cc1)CC(=O)O</chem>	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)NHR</chem>
<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> (遍多酸)	<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem>	<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem>	<chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem> <chem>CC(C)C(O)C(=O)O</chem>
<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> (維生素B ₁)	<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem>
<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> (生活素)	<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem>	<chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem> <chem>Cc1nc(N)nc(C)nc1C(=O)N(C)C(=O)O</chem>

這說明了抗必需代謝品，不但要有與必需代謝品相似的結構，並且還有其一定的特性，有相似的結構，表明能够參予正常代謝作用的反應，特性就是對抗的效能，有些化合物雖然結構相似，亦能參予代謝作用的反應，但無對抗的特性，那可能產生了相似的效能，或許是無效能了。由於許多試驗的結果，可以將對抗必需代謝品作用的特性（即必須特有的結構）綜合說明如下：

(1) 其他結構相同，用 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 代替必需代謝品中的 $-\text{COOH}$ 基，可產生對抗的作用，有時用 $-\text{SO}-$ ，或 $-\text{SO}_2-$ 甚至用 $-\text{CO}-$ 基代替 $-\text{COOH}$ 基，亦可能產生對抗的效能。

(2) 其他的結構相同，用 $-\text{Cl}$ （有時用 $-\text{C}_2\text{H}_5$ ）代替必需代謝品中的 $-\text{CH}_3$ 基，可產生對抗的作用。

(3) 其他結構相同，用 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 代替必需代謝品中環狀結構上的 $-\text{S}-$ ，可產生對抗的作用。

(4) 其他結構相同，用氧代替必需代謝品中的硫磺，可產生對抗作用，如表 I 中之甲硫氨酸，但此種變換不適於生活素，如用氧代替生活素中之硫，產生物仍有與生活素相似的效用。

(5) 其他結構相同，僅將必需代謝品中某一部或全部，用其立體異性體取代，亦產生對抗作用，如將核黃素中之核糖基，用其立體異性體之其他五碳糖核代替，就能產生對抗的作用。

以上五點的綜合解說，是不够全面的，例外的地方很多。

這種說法都是根據 Ehrlich 氏的觀點而來的，只能片面的代表藥物在動物體外的作用情況；他強調了化學藥物對寄生物直接影響為主要的治療作用機構，而對人體和動物體的特殊性質估價過低，基本上違反了巴甫洛夫學說的思想。例如遍多酸是很多細菌的必需代謝品，蘇聯學者在研究 Pantoitaurin（係遍多酸的同類物）時知有抗細菌的效用，是因為與遍多酸競爭的結果。當家鼠和野鼠都遭受溶血鏈球菌感染時，將能治療家鼠感染所需的 Pantoitaurin 量用到野鼠，就不能看到藥物治療的效果，這證明化學藥物的療效，不僅對寄生物的作用性質直接有關，與宿主體內的環境條件關係更為密切。對氨基苯甲酸對抗磺胺藥亦有相似的情況；因為微生物的必需代謝品，大多數都是動物體正常體液組成的一部份，所以在試管內，對細菌具有抑制作用的很多類似重要因素，在生體內是能發生化學治療效果的。更需要指明的是藥物在試管內和生體內對細菌的作用，基本上是有差別的，這不僅是和生體內形成的特別條件有關，而特別是在生體內條件內，生體對細菌的防禦作用的特殊生理機能方面，也起着重大的作用。生體對細菌的防禦作用，在受到化學藥物前後是完全不同的，這些複雜的相互關係，大部份能決定化學藥物對感染過程作用的特性，白血球的噬菌作用就是作用機構中顯著的一環，例如鏈球菌和肺炎雙球菌，能產生對白血球有毒的物質，因而抑制了白血球的噬菌作用，所以據現有的材料，青黴素和鏈黴素的抗菌作用，不僅能使細菌的發育停止，並能強烈的抑制其產生毒素，同時亦增高宿主的自然防禦機能。

關於神經系統在抗菌藥物的作用問題上，現代已引起了特殊的注意。藥物對微生物的影響，微生物對神經系的影響，在巴甫洛夫學說的神經免疫觀點上，都具有着直接、間接的關係；其對傳染病的療效和免疫，在神經論上，都認為是神經系統反射機制的結果。用藥物治療傳染病時，應該認識到藥

物的基本機制，與其在機體條件中對微生物作用後的產物有着密切的關連；特殊的化學治療過程產生於有着神經調節的整個機體底內在環境中。

總之，抗微生物藥物治療的基礎，是建立在化學物質能使特殊的病原菌、寄生物的機能過程遭受破壞，同時在可能範圍以內，對動物身體機能減少直接的不良影響；這種有選擇性的影響病原物及生物體機能的問題，是人們使用藥物的目的，一方面能調節生體某一部份機能，另一方面破壞病原體的機能，在這兩種情形下，都需用對基本生理化學過程有作用的化學物質，它們都密切的與酶的作用相關，因為許多這類藥物的結構都近似於輔酶的。所以片面的研究藥物對微生物直接作用，是不可能得到正確結果的，它只能供獻藥物有關的一部份資料，最後的決定，還有待動物及臨床的試驗證明。

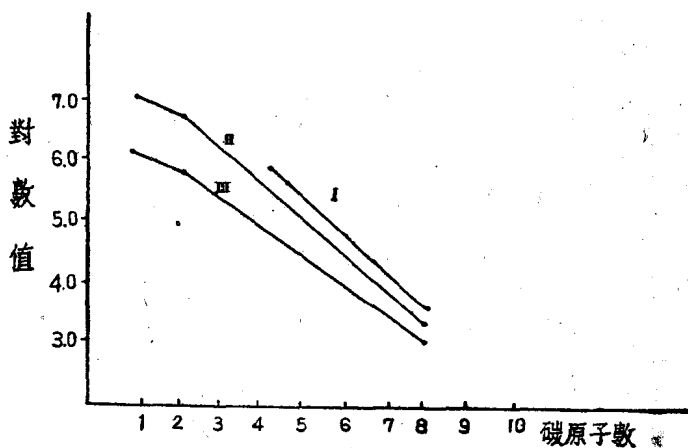
至於殺菌藥物和抑菌藥物間的界限，按着波希揚氏的學說，是無法嚴密劃分的，在第十一章局部抗感染藥中將提到這個問題，我們不妨認為藥物對微生物的直接作用有各種方式罷了。但是這些方式並不是藥物顯效唯一的原因。*

藥物的物理化學性質與其生理作用之關係

(一) 物理常數與生理作用：上面已經討論到藥物顯效的原因，是由於藥物與機體間所起作用的結果，在藥物與機體起作用之先，必須經過一定的步驟，這些步驟中主要是一些物理化學的現象，最明顯的如藥物滲進機體內部，藥物的擴散現象以及藥物自水相轉入類脂相等。肯定的藥物很容易而且很快完成這些步驟，奏效自然顯著，效力亦就強大，這些當然和藥物的物理性質有了密切的關係。

以有機化合物中的同系物來談，每增多一個 $-CH_2-$ 基，化合物的物理性質，如溶解度(水中)，蒸氣壓力等都要減小，而且有一定的比例(常常減少3—4倍)，化合物的生理作用，亦因之而增強。Ferguson氏總結了直鏈第一脂肪醇為例，測定醇類之物理性質及抗傷寒桿菌所需的濃度之對數值與碳原子數目的關係，如圖I。說明了上述的事實。

圖 I. 直鏈第一脂肪醇類之物理性質與抗菌效力



- I. 溶解度 (分子量 $\times 10^6$ /1 公升)
 II. 傷寒桿菌中毒之濃度 (分子量 $\times 10^6$ /1 公升)
 III. 25°C時的蒸氣壓力 ($mm \times 10^4$)

* 參考：巴甫洛夫學說之發展第一二集

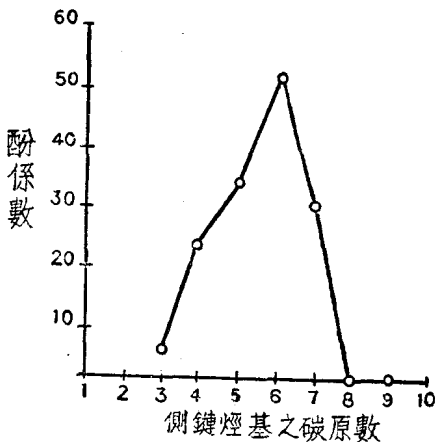
楊自儒，健康報 1952 年 10 月 30 日

陳家鑑，北華藥訊 1952, 5—6, 133.

可是同系物中碳原子數目與生理效用的關係，有一特異的現象是值得注意的，亦是很有興趣的：普通同系物中低級化合物的生理效用是因其物理性質的改變即碳原子數目增多而加強，效力加強的程度與碳原子數目成正比，惟有一定的限度，至效力達到最高峯後，再增加化合物的碳原子時，效力程度立即降低，且降低度與再增加之碳原子數又成了正比。化合物的性質不同，效力達最高峯時所需之碳原子數亦不一樣，如硫氰酸酯（ $n-R-SCN$ ）類對蚜蟲（*Aphis rumicis*）的毒性，以 $R=C_{10}$ 時達最高峯，而羥基酚類的抗菌效力，以 $R=C_5-C_6$ 為最高，圖Ⅱ的曲線說明了這個現象。

為什麼有這樣的現象呢？我們不妨用飽和溶液的性質來解釋它，例如 4-n- 羥基雷瑣辛分子中的側鏈 R 為 C_6 時，抗菌的效力達飽和點，若 R 小於 C_6 ，抗菌力沒有飽和，在未飽和的範圍以內當然濃度（代表碳原子的數目）愈大，效力愈強，若 R 大於 C_6 抗菌力就達到過飽和的狀態，過飽和狀態是不穩定的，例如過飽和溶液中之溶質很容易結晶出來，

圖Ⅱ 4-n- 羥基雷瑣辛類之酚係數
（對傷寒桿菌之效力）



當結晶時不但過飽和的部份可以析出，就是飽和溶液限度以內的溶質亦一道析出，且過飽和程度愈深，全部結晶出來就更容易；同樣 4-n- 羥基雷瑣辛的抗菌力超過飽和狀態，就會很快的減低或失去了效用。若以生理現象來講，可能由於碳原子加得太多，分子量變得太大，就不容易或不能滲進機體內，亦就不容易或不能完成與機體起作用之前的一定步驟，當然效用就降低了或根本喪失了。

總起來說增加化合物分子中非極性部份的分子量，例如加多羥基上的碳原子數目，能使化合物的物理性質，有一定的改變，一般均能增高沸點，減小在水中的溶解度，分配係數（類脂/水）增大，增強表面活動性及加大稠度……等，這許多物理性質的改變，在一定限度以內可增進化合物的生理效用，當然還會有例外。

（二）氫離子濃度對酸性及鹼性藥物效用的影響：酸和鹼所產生的生理效用，可能由於未離解的分子或由於離解後的離子與機體的作用，有許多化合物，特別是弱酸和弱鹼類。大部由於未離解的分子所致，但是此等未離解的分子似乎是滲進機體時的狀態，等到起反應時，仍有離子（ H^+ 或 OH^- ）相似的功效，亦就是說氫離子濃度與此類藥物效用的影響是很大的。不但藥物本身的酸鹼性，就是外界氫離子濃度的影響，均能涉及藥物的療效。例如呈鹼性反應的古柯鹼（Cocaine），有強大的局部麻醉作用，假若用鹽酸中和古柯鹼，生成的鹽酸鹽，它的局部麻醉作用，幾乎較遊離的古柯鹼小十倍；再如苯甲酸的抗菌強度，如使苯甲酸自中性液變為酸性液（ $pH=3$ ）時，抗菌的效力幾乎增強 100 倍。大體來說，酸性藥物在酸性環境中效用較強，而鹼性藥物則需在鹼性環境中易呈效。

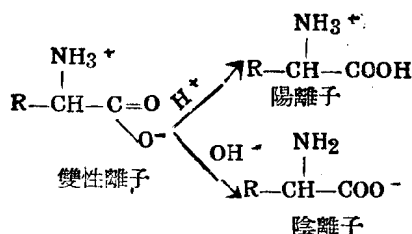
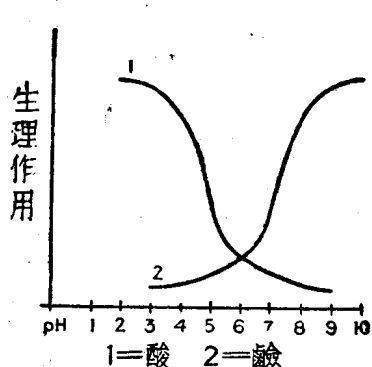
效：它們的關係可參見圖Ⅲ的曲線。

氫離子濃度爲什麼對這類藥物的效用有影響呢？可以分兩方面來談：

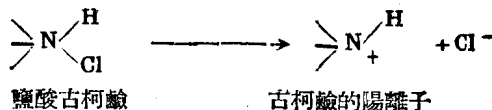
(1) 由於氫離子濃度的影響，改變了藥物的物理性質，很顯著的就是溶解度和分配係數，例如鹽酸古柯鹼易溶於水，難溶於脂肪油及有機溶劑（氯仿除外，因能產生氫鍵），而遊離的古柯鹼則難溶於水易溶於脂肪油及有機溶劑中，所以鹼性的遊離古柯鹼有較大的分配係數，容易完成與機體起作用前的一段步驟，致療效較經鹽酸中和所生的鹽酸古柯鹼強大，苯甲酸在鹼性時難溶於水，易溶於脂肪油及有機溶劑，同樣苯甲酸在酸性時抗菌力強。

(2) 氫離子濃度能改變機體的細胞成分（表面及內部）中酸性或鹼性基元的活潑性，前面已經說過細胞中有大分子構造的化合物，包括蛋白質，所以在等電點時蛋白質或細胞是呈雙性離子的狀態，假若增高或降低等電點之 pH 值，雙性離子必有如下之改變：

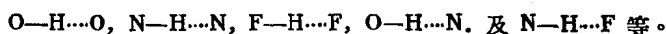
圖Ⅲ pH 值與生理作用



亦就是酸性時，細胞上帶陽離子，因之可促進與陰離子結合，而增加陰離子的生理效用；鹼性時帶陰離子，自可促進與陽離子反應，加強陽離子的效用。例如鹽酸古柯鹼是可離解的鹽類，療效不及古柯鹼，可是當在鹼性環境裏，細胞上已帶陰離子，直接能與帶陽離子的古柯鹼基反應，因之鹽酸古柯鹼的效用就可加強。



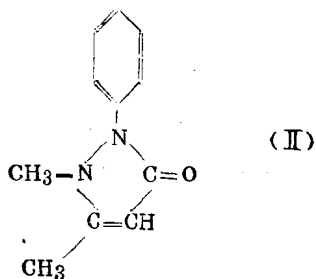
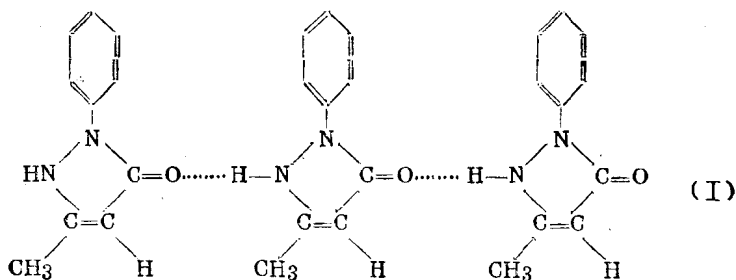
(三) 氫鍵與生理作用：由一個氫原子與兩個其他原子同時相結合，此種結合的鍵，稱爲氫鍵，許多化合物中，均有氫鍵存在，最常見的氫鍵有：



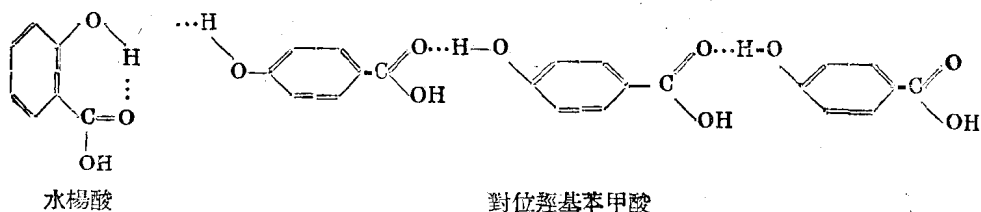
氫鍵存在分子內部的，稱爲分子內氫鍵，若存於兩分子之間的，稱爲分子間氫鍵，分子間氫鍵的強度常較分子內氫鍵弱的多，不論那一種氫鍵的存在，均能改變化合物的物理性質，如熔點，沸點，溶解度……等，故對化合物的生理作用亦有很大的影響，舉兩個例子說明如下：

(1) 1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮(Ⅰ)無解熱鎮痛的作用，而其僅多一甲基的衍生物，1-苯基

2,3-二甲基-5-吡唑酮 (即安替比林)(II)。則為習用且療效強大的解熱鎮痛藥；在物理性質方面兩種化合物亦有顯著的不同，如(I)在常溫時不溶於水，極難溶於醚，熔點 127°C，(II)則極易溶於水，能溶於醚，熔點 112°C，因為(I)中氮原子上有一氫原子，能夠產生分子間的氫鍵，使分子間有強大的吸引力，而增高了熔點，亦減小了在非極性溶劑中的溶解度，所以亦不顯解熱鎮痛的療效；(II)式中用甲基代替氫原子，失去了氫鍵形成的條件，故性質和化合物(I)不同。



(2) 水楊酸 (隣羥基苯甲酸) 有強抗菌性，其異性體對羥基苯甲酸的抗菌作用極弱，水楊酸酯類的抗菌作用亦極弱，可是對羥基苯甲酸酯又有很強大的抗菌性；這種生理作用的改變，可能又是由於氫鍵存在的影響。水楊酸可能產生分子內氫鍵，所以酸性較強^①，分配係數(苯/水)較大，而對羥基苯甲酸則形成分子間氫鍵，能聯合多數分子，致酸性弱，分配係數小，抗菌性亦低。



若從分子構造來看，產生分子內氫鍵的水楊酸，酚元似乎不存在，但結在苯核上羧基仍遊離活潑，所以水楊酸應該有和苯甲酸相同的抗菌性，水楊酸酯類是羧基上氫被羥基代替，仍存在分子內氫

^① Branch-Yabroff. J. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, 2563.

鍵，因此酚元和羧基都被結合，既失去了似酚的結構，又失去了似羧基的結構，應該無抗菌作用。對經基苯甲酸的分子間氫鍵，可能聯合多數分子，不妨認為它的分子已經很大，遺留之酚元和羧基，已失去了活潑性，抗菌力亦就不能顯著，至於對經基苯甲酸酯，當然亦有相似的分子間氫鍵，但由其物理性質推測，知所聯合的分子不多，它的分子就被取代的酚類相似，故有較強的抗菌性（參見第十一章）。

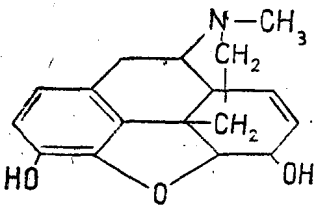
藥物和細胞間（例如酶或蛋白質）可能有氫鍵存在，或許亦是藥物顯效的一種原因，其中的關係尚待繼續研究。

（四）立體化學和生理作用的關係：化合物的立體異性體間，不但物理性質有些不相同，化學性質亦可能不同，它們間的生理作用和療效更可能不同。如：

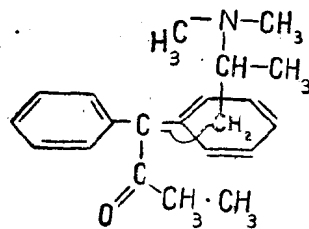
（1）光學異性體：有許多藥物的療效，都和旋光性有密切的關係，大多以左旋性的療效較顯著，例如左旋性莨菪鹼的散瞳作用較其右旋性異性體強 15—20 倍；左旋腎上腺素較右旋異性體收縮血管作用強 12—15 倍；左旋抗壞血酸，有抗壞血病效能而其右旋異性體則無療效。為什麼有這種現象呢？有人解釋是因為和藥物起作用的機體中特殊化合物，亦有與旋光性藥物相似的排列，故能夠和某種（以左旋性較多）旋光構造藥物起反應所致^①，這當中的關係還不太瞭解，亦缺乏事實證明。

（2）幾何異性體：同邊和異邊的異性結構，亦能影響到藥物的生理作用，碑類化合物就有許多這種例子，關於這方面的知識還不太多。

（3）相似的空間排列：化合物的結構完全不同，但有相似的空間排列，往往亦有相似的療效，例如嗎啡和美沙登（Methadon）有相似的鎮痛效用（參見第三章）。

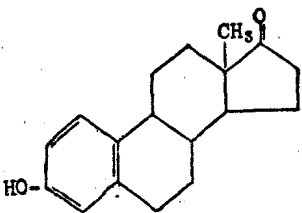


嗎啡

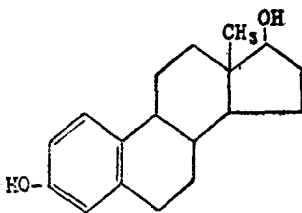


美沙登

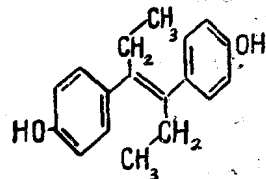
更如雌激素酮（Oestrone）雌激素二醇（Oestradiol）和蘆酚（Stilbostrol）亦有相似的療效，它們的結構式如下：



雌激素酮



雌激素二醇



蘆酚

① Cushny: Biological Relation of Optically Isomeric Substances, 1926