

序 言

本书的编写，主要是为了使化学制药工业中参加实际操作的工人同志，能够在较短的时间内，熟悉数十种主要的有机合成药物的结构、性质、治疗作用和简要的工业制法，使他们在精通本岗位工作的生产技术之外，还能够具有比较全面的关于合成药物的工艺知识概念。

但是，化学合成药物品种多、范围广，由于本书还是普及的性质和本书篇幅的局限性，不可能将很多药物都罗列进来，这就带来了在编写上的困难，以致有一些化学药物就不能够在这里加以叙述和讨论。

本书内容主要是根据编者几年来在业余专科学校担任“制药化学”课程时的部分讲义资料，加以整理、补充和摘要而编写成的。由于是在业余时间应约编写，并限于本人的水平，在内容方面难免会因疏忽与浅陋而存在错误。编者恳请读者来信指出缺点和希望，以便在再版时补充和纠正。

华东化工学院冯成湜教授对本书的编写给予鼓励，谨表谢忱。

徐开堃

1959年7月

目 录

第一章 緒論 1			
合成藥物的意义..... 1		副产物的綜合利用..... 6	
原料、中間体和設備..... 3		安全生产和劳动保护..... 8	
工艺路綫的选择..... 5			
第二章 磺胺类藥物 10			
磺胺..... 11		磺胺脒..... 24	
磺胺乙酰..... 13		羧苯甲酰磺胺噻唑..... 25	
磺胺噻唑..... 14		琥珀酰磺胺噻唑..... 26	
磺胺嘧啶..... 17		甲苯磺酰丁脲..... 27	
磺胺甲基嘧啶..... 21		磺酰丁脲..... 28	
磺胺二甲嘧啶..... 22			
第三章 解热止痛药 30			
阿司匹林..... 31		安乃近..... 35	
非那昔丁..... 32		布他其安..... 37	
安替比林..... 33		辛可芬..... 39	
匹拉米同..... 34			
第四章 催眠药与鎮静药 42			
巴比妥..... 42		米尔通..... 53	
苯巴比妥..... 46		苯妥英鈉..... 54	
苯巴比妥鈉..... 49		三甲双酮..... 56	
戊巴比妥鈉..... 50		氯普馬嗪..... 58	
第五章 抗結核和麻瘋药 61			
对氨基水楊酸鈉..... 62		苏发米淨..... 68	
异菸肼..... 63		氨硫脲..... 69	
异菸胺..... 65		氨苯胍..... 70	
吡嗪酰胺..... 65			
第六章 抗原虫藥物 73			
抗瘧药			
氯喹..... 75		圖氯胍..... 84	
伯氨陸啶..... 78		优奎宁..... 85	
乙胺嘧啶..... 82			
抗阿米巴药			
喹碘方..... 86			
血吸虫与黑热病药			

酒石酸銻鉀.....	89	葡萄糖酸銻鉀.....	90
抗血絲虫病葯			
海群生.....	92		
抗梅毒葯			
新肺炎納明.....	94	羧苯肼.....	96
第七章 維生素	99		
鹽酸硫胺(維生素乙 ₁).....	100	菸酰胺.....	110
抗坏血酸(維生素丙).....	105	叶酸.....	111
鹽酸吡多辛(維生素乙 ₆).....	109	泛酸鈣.....	115
第八章 抗菌素	120		
合霉素.....	121	无味氯霉素.....	128
氯霉素.....	126	圓絲氨酸.....	129
第九章 激素	131		
睪丸素.....	132	皮質素.....	140
黃体酮.....	138	己烷雌酚.....	141
第十章 其他合成葯物	144		
局部麻醉葯			
苯佐卡因.....	144	鹽酸普魯卡因.....	146
兴奋葯与利尿葯			
咖啡因.....	150	汞撒利.....	153
心脏葯与强心葯			
普魯卡因酰胺.....	155	尼可刹米.....	159
防腐葯			
雷佛奴耳.....	160	尼泊金.....	164
驅虫葯			
己基間苯二酚.....	165	1-溴-2-萘酚.....	169
胡椒嗪.....	167		
抗肿瘤葯			
溶肉瘤素.....	170	馬利兰.....	175
氮芥.....	173		
流行性感冒葯			
苦卽松.....	178		
抗甲状腺葯			
甲基硫氧嘧啶.....	180	丙基硫氧嘧啶.....	182
主要參考資料	183		

第一章 緒論

我国的制藥工业也和其他工业一样，解放以来在偉大的中国共产党和人民政府领导下，正以飞跃的速度向前发展。藥物的品种和产量都在成倍地增加。尤其从1958年春季开始，随着全国工农业生产大跃进的形势，制藥工业的面貌正在迅速地改变。全国制藥工业的工作人员充滿着社会主义的劳动热情，日以繼夜地爭取在产量、质量和品种上早日达到世界先进水平。

合成藥物的意义

制藥工业所包括的部門是比較广泛的。根据藥物的研究及生产，可以分为下列八个主要項目：(一)抗菌素，(二)合成藥物，(三)植物提煉藥，(四)脏器藥，(五)激素，(六)維生素，(七)制剂，(八)兽医藥物及农藥。

合成藥物仅是制藥工业的一部分。由于合成藥物意味着由化学原料經過不同的化学反应而制成的藥物，有时也就將抗菌素、維生素和激素等部門中可以用化学合成方法制造的，也都包括了进去。因此合成藥物的品种数量，随着科学技术的进步，必然將迅速地增加。目前在世界各国医疗上应用的，已經达到四百种左右（本书所介紹的仅为常用的、有代表性的、合成方法比較复杂的七十余种）。并且由于合成藥物存在着下述三方面的优点，更使它显示出在工业生产和医疗应用上的

有利条件:

(一)关于原料供应方面:

制造合成药物的原料比天然药物的原料限制性较少。天然药物的原料,有时常常受到产地的地区和气候的限制,不能在各个不同地区普遍得到。例如治疗瘧疾的奎宁,由于种植金鸡納树受到地区与气候的限制,因此奎宁的生产的普遍性就受到了影响。现在我們有了奎宁的代用品,如阿的平和氯喹等等的合成药物,它們都是从化学原料加工制成的。又如驅虫药山道年,也由于同样的理由,我們采用了化学合成的代用品:己基間苯二酚(己烷雷瑣辛)、嘧啶嗪和四氯乙烯等,得到这些合成药物所需的化学原料,那就容易制造了。

(二)关于扩大产量方面:

从植物或脏器中来提取天然药物,或者采用霉菌来培养、发酵以制得抗菌药物,常常需要在很大体积的溶剂中仅仅能得到很少量的成品,而合成药物由于用化学原料加工制成,所以在扩大产量方面是比较有利的,也就是說更易于工业化。例如咖啡因,它是一个中樞神經兴奋药,通常从茶叶中提取。现在我們除了从茶叶提取以得到咖啡因之外,更采用了化学合成方法来生产,使咖啡因的产量大大增加,以补充供应的不足。

(三)关于药物的副作用方面:

有許多天然药物具有良好的治疗作用,但是其中有少数却也带来了一些不良的副作用。因此我們找到了一些天然药物的代用品。这些代用品,是用化学原料加工制成的合成药物。它們不单制造容易,而且副作用小,在医疗上使用起来更为安全。例如我們现在常常以普魯卡因作为局部麻醉药物来代替古柯鹼(Cocaine);以度朗丁(Dolantin)来代替嗎啡

(Morphine) 以达到镇痛的目的。

当然,许多天然药物仍有它们存在的充分理由,而且有许多药物成本低、得来容易、产量大、疗效好,仍是我們目前和将来医疗上需用的药物的重要来源。上述的理由,仅是说明人們通过了科学研究工作,創造了为数众多的合成药物,补充了天然药物的不足。

原料、中間体和設備

生产合成药物所需的原料,大多为基本化学原料,因此我們要有独立的药物合成工业,就必须有比較完整的基本有机合成工业,煤焦油和石油工业。大跃进以来,许多药厂都已经开始着手自己来生产化工原料,这样我們就能自力更生,改变过去合成药物工业的半加工的面貌。

合成药物一般是从一些基本化学原料经过一种或数种的普通的基本化学反应,成为各种的中間体,再由这些中間体制成各种合成药物。这种合成各种中間体和药物的基本化学反应,被称为单元操作或单元反应。

通常通过下列三种主要类型的单元操作或单元反应来制造那些中間体和药物:

(一)在原料或中間体的分子中引入某一种元素或单独原子团的反应,如卤化反应,磺化反应,硝化反应和亚硝化反应等。

(二)改变在分子中已具有的基团的反应,如羟基化反应,氧化反应,还原反应,重氮化反应,酰化反应和烷基化反应等。

(三)建立新的结构的分子的反应,如环合反应和重排反应等。

因此中間体生产的各种工艺方法，也就是合成藥物的基本工艺方法，而其他化学工业，如染料工业，塑料工业，化学试剂制造等等的中間体，都与合成藥物的制造有着非常密切的联系。

制造某一种藥物所需用的原料和中間体的品种，并不是固定不变的。在某些原料缺乏时，也常常有可能找到另一些来代替。有时候为了达到降低成本的目的，也常常采用一些廉价的代用品，而制造出来的藥物的质量和規格完全没有受到影响，这正是我們社会主义企业生产的特点。我們在制备解热藥“非那昔丁”时，可以用醋酐来进行乙酰化，但是由于醋酐少，价格貴，就可以用醋酸代替来达到同样的目的；在“磺胺噻唑”的縮合中，可用碳酸鈉或者碳酸鈣作为縮合剂，而碳酸鈣的价格显然要比碳酸鈉低得多；在抗結核藥“异菸肼”的生产中，要分解硫酸肼成为水合肼，国外資料都写着用苛性鈉中和硫酸，再用大量酒精来沉淀硫酸鈉。但是如果采用价格仅及苛性鈉二十分之一的石灰来使硫酸鈣沉淀，就立刻可以制得水合肼，也根本不需要应用酒精。象这一类的例子，在我們社会主义企业里是很多的，这正是我們不断地提高生产水平，降低产品成本的正确途徑。

制造合成藥物所需要的主要設備，也就是上述各种不同单元操作的設備，如磺化鍋，硝化鍋或氧化鍋等，由于所用的化学原料的性質以及反应过程所需条件的不同，在生产过程中就得选择适用的材料和設備。

例如在稀酸溶液中进行的反应，不能用一般金属反应鍋而得用衬鉛的或者搪玻璃的；氨化反应不能在銅质反应罐中进行；醋酸溶液的反应罐可以采用鋁制的；濃硫酸溶液可以采

用生鐵反應鍋；高壓反應就應該在高壓釜中進行等等。但是這些材料上的限制也常常被一些敢想敢做的太膽嘗試所打破。利用土洋結合的方法，是我們目前解決設備困難的重要途徑之一。一些土制的陶器，如缸、鬲之類，經過改裝，有時也可以用作為有腐蝕性溶液的反應器，來代替搪玻璃或者不銹鋼等等的材料。木制的离心机，加上可靠的安全防護，有時使用起來與不銹鋼的同樣適用而且更輕便些。某些器具塗上了耐腐蝕塑料或者生漆之後，就可以解決不銹鋼、搪玻璃等材料的缺乏。因此在設備上，也與在原料採用上一樣，破除迷信，敢想敢做，土洋結合，在目前是我們克服原材料和設備困難的有效方法。

工藝路線的選擇

一個藥物的合成，往往不僅僅是只有一種方法或者一條路線而是有幾個方法或幾條路線的。我們就得從幾種不同方法中，根據製造手續的繁簡，原料供應的條件，操作過程的安全以及所製成的產品成本高低來進行選擇。

例如合成治療傷寒的抗菌素——氯霉素或者合霉素時，通常先製造它的主要中間體對硝基苯乙酮。而製備對硝基苯乙酮，一般有下列三種方法：

(一)美國文獻上的方法，是從丙二酸二乙酯與金屬鎂反應後在氯苯中和對硝基苯甲酰氯縮合，然後再經水解與脫羧而得。但是這個方法中所用的原料象丙二酸二乙酯，金屬鎂，對硝基苯甲酸，氯化亞硫酸等等都較貴，有的供應也不充裕，因此所製得的中間體對硝基苯乙酮的成本就很高。

(二)日本文獻上的方法，是以乙酰苯胺(退熱冰)為原料

的。乙酰苯胺与氯乙酰,无水氯化铝作用后水解,得到对氨基苯乙酮,然后再经亚硝酸钠,硫酸铜与亚硫酸钠的山德曼耳氏(Sandmeyer)反应,而制得对硝基苯乙酮。这个方法的收得率较低,耗用原料数量大,因此成本也高。

(三)苏联的方法,乙苯硝化后得对硝基乙苯,再经氧气接触氧化而制得对硝基苯乙酮。这个方法所需原料少,成本低,因此在工业生产上就是一个先进的方法。

我们在工业生产上必须强调技术经济的意义,要选择手续简单,设备要求低,原料耗用量小而操作过程又安全的方法来进行生产,制造出价廉物美的药品来。同时,我们在合成方法与操作手续上,也不要拘泥于已有的方法,为参考资料或国外文献所束缚。事实证明,许多药物的合成路线和反应程序,经过我们的大胆尝试和一系列的摸索试验,是可以简化和改变的。只有不断地改进已有的工艺过程,才能把我们的技术水平不断地提高。

副产物的综合利用

在合成药物的生产中,常常在得到成品的同时,会得到一些副产物。怎样合理地来利用这些副产物,是生产中迫切需要解决的主要问题之一。只有当这些副产物得到了合理的综合利用之后,产品成本才能相应地降低。

例如在生产杀虫药 D. D. T. 的同时,有 17% 左右的对氯苯磺酸作为副产物而产生。那末就可以考虑下列三个用途:

(一)将对氯苯磺酸与氯磺酸作用而得对氯苯磺酰氯,然后在高压釜下氨化而制成消炎药磺胺。

(二)将对氯苯磺酸与氯磺酸反应成对氯苯磺酰氯,然后

与丁脲反应而成治糖尿病的口服新药对氯苯磺酰丁脲。

(三)将它氯化后碱熔,得3、4、5-三氯酚,再氯化以制取防腐杀虫药五氯酚,也可以用作制造洁水剂氯胺的原料。

又如在生产糖精时的副产物对甲苯磺酰氯可以考虑制造(一)灭疥(二)马法尼尔(治疗破伤风)(三)倍炎灭(对羧基苯磺胺)等等。

制造氯霉素时的副产物磷硝基乙苯和对硝基苯甲酸也可以作广泛的利用:

(一)磷硝基乙苯经过还原、低温硝化、重氮化、氧化再还原而成为抗结核药对氨基水杨酸。

(二)磷硝基乙苯也可以加工再制成氯霉素的中间体对硝基苯乙酮。

(三)对硝基苯甲酸的用途则更为广泛,它可以用来制造局部麻醉药普鲁卡因,心脏病药物普鲁卡因酰胺或者用来制造治疗贫血的叶酸。

从混合吡啶中分离出 γ -甲基吡啶以制取异菸肼的同时,还可以得到30%的 β -甲基吡啶与50%的2,6-二甲基吡啶。 β -甲基吡啶可以用来制造菸酸,菸酰胺和尼可刹米;2,6-二甲基吡啶则是高血压药物那拿芬(Nanofen)的主要原料。

用对硝基苯酚来制造非那昔丁的方法中,往往有副产物磷硝基苯酚产生,而它却正是合成抗阿米巴痢的药物喹碘方的原料。

异菸肼的主要中间体异菸酸是从 γ -甲基吡啶用高锰酸钾氧化制成的;所得到的副产物二氧化锰可以用来制造磺胺噻啉的中间体糠氧酸。

上述的例子,仅仅说明在合成药物工业中,许多副产物都

是可以綜合利用的。从其他葯物,或者其他化学工业,如染料工业、塑料工业或者試剂制造工业等等所得到的副产品和廢料,都可以考虑作为我們合成葯物工业的有用的原料。

安全生产和劳动保护

在工場中与在試驗室中一样,注意安全操作是非常重要的,每一細节稍有疏忽,即易造成工伤事故。不单人身受到损伤,而且还要影响生产,造成国家财产的損失。

我們在操作过程中,接触的都是化学葯品,所以就應該加倍的防范。特别是下列几点,尤其應該引起注意:

(一)在使用有毒气体如光气, 二氧化硫, 氰化氫, 硫化氫等等, 以及在生产过程中所产生的有害气体, 都應該設法隔离。在毒气橱或者有安全設置的环境下进行, 因为象光气或氰化氫等气体, 人体的耐量是很小的。它們在空气中达到百万分之五~八时, 就能引起中毒。

(二)在使用有毒化学葯品如氰化鈉, 氰化鉀, 二硫化碳, 硫酸二甲酯, 对氯苯胺等等, 以及其他有腐蝕性的酸碱之类, 要严密防止接触皮肤。手部如有破伤, 更应注意。因为氰化鈉之类的剧毒品, 一經接触人体的血液, 即能使血液变质, 而不及搶救。苯胺或对氯苯胺的蒸气能使人窒息; 甲醇或者硫酸二甲酯的蒸气能使视觉神經受到严重伤害而至失明。

(三)易燃性的溶剂, 如乙醚, 二硫化碳, 丙酮, 石油醚, 苯等等, 由于它們的沸点低, 极易揮发, 因此必須与火种隔絕。使用时更严禁用直接火加热。

其他在操作中如电路安全, 蒸气压力, 防火防爆等等在事先都要作周密的檢查。我們曾經再三強調, 在使用原料和設

备上提倡大胆設想,破除迷信,进行創造性的劳动。但是我們也必須再三強調安全生产的重要。我們的工作必須建筑在又多又快又好又省又安全的基础上。

为了达到安全生产的目的,必要的劳动保护措施是不可忽視的。譬如一些必要的防护用具,如风鏡、橡皮手套、胶布圍单、防毒面具,在必須使用的时候,就要用上,千万不能麻痹大意。

第二章 磺胺类藥物

磺胺类藥物在細菌性傳染的化学治疗上有卓越的疗效。在 1935 年德人陶麦克氏首先发现一种紅色染料对鏈球菌所引起的疾病具有治疗作用，这便是磺胺类藥物应用在治疗疾病的开始。此后数年中，各国化学家相繼研究試制，到目前为止已有一万种以上磺胺类化合物，但其中仅几十种毒性小而具有疗效，为現今所常使用。这些藥物在医疗上具有广泛的用途，諸如产褥热、丹毒、敗血症、肺炎、細菌性痢疾、淋病、流行性脑膜炎和各种創伤傳染及眼鼻耳喉等的化膿性傳染等均有良好的效果。由于磺胺类藥物在医疗上的重要性，所以它的产量在各国的制藥工业中占有很大的比重。新中国成立以来，由于党和政府对于人民保健事业的重视，制藥工业在党的领导下和从业人員艰苦奋斗下正迅速地改变着面貌。磺胺类藥物的品种和产量日見增多，如东北制藥厂、太原制藥厂、上海第二制藥厂等单位正在大量和准备大量生产中，年产量将达数千吨。

磺胺类藥物所以能对多种細菌性傳染疾病具有疗效，因为它具有与对氨基苯甲酸相类似的对氨基苯磺酰胺核心，对氨基苯甲酸为多种細菌生活必須的主要代謝产物，乃为对氨基苯磺酰胺所干扰，以致細菌营养受到阻碍，終被消灭。在对氨基苯磺酰胺的氨基或酰胺基上，替代以不同基团之后，可以制成許多不同的磺胺类藥物，如磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺甲

基嘧啶、磺胺二甲基嘧啶、磺胺乙酰、磺胺脒、琥珀酰磺胺噻唑、羧苯甲酰磺胺噻唑、以及益解芬、馬法尼尔等，由于替代基团的不同，而所生成的药物也具有了不同的疗效、毒性和适应症，如磺胺脒，因肠壁不易吸收而积储肠中缓缓分解，药物浓度增高，故对细菌性痢疾有较好疗效。磺胺乙酰钠盐水溶液几近中性，适用于眼科。磺胺吡啶我们曾大量使用过，但因溶解度小，易于在肾脏等处析出，造成严重的并发症，乃以毒性较小疗效较大的磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶等替代之。馬法尼尔对厌气性细菌如破伤风、坏性炭疽菌有效。磺胺类药物而具有治疗其他疾病的效能如糖尿病的，有磺酰丁脲和与它相近的甲苯磺酰丁脲等。

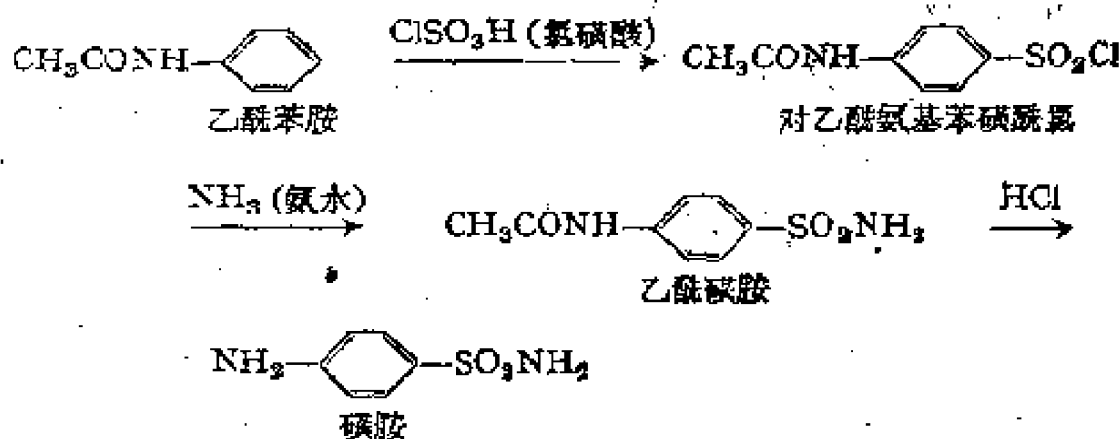
许多高级的磺胺类新药正在不断地被发现，如磺胺异噁唑、磺胺异嘧啶、磺胺甲氧吡嗪以及醋氮酰胺(Diamox)等。

本章仅简单地介绍了磺胺、磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺乙酰、磺胺甲基嘧啶、磺胺二甲基嘧啶、琥珀酰磺胺噻唑、羧苯甲酰磺胺噻唑、磺胺脒、磺酰丁脲、甲苯磺酰丁脲等的性质、用途及合成方法。

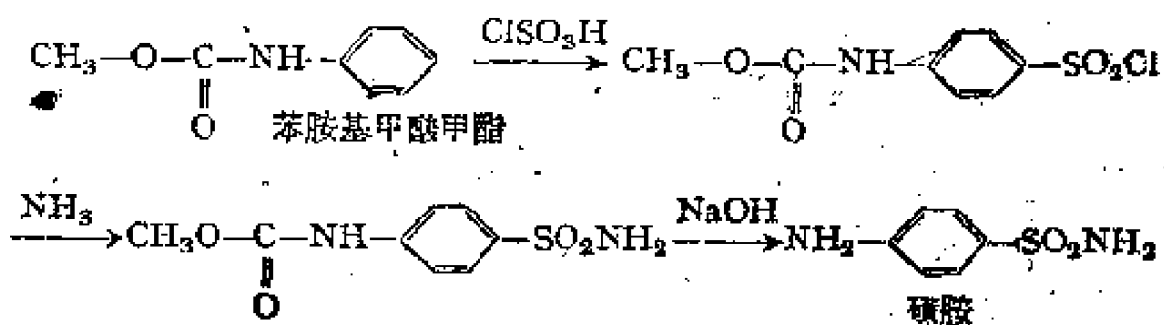
磺 胺

磺胺(*Sulfanilamidum* 中国药典 463)(S. N.)，化学名对氨基苯磺酰氨，为白色结晶性粉末，无臭。在水中溶解度为 1:125，在乙醇中为 1:37，在丙酮中为 1:5。能溶于稀酸及稀硷中。极易溶于沸水，但不溶于苯、醚与氯仿。熔点 165~166°C。本品为磺胺药物中结构最简单者，许多磺胺类药物也均可视为本品的衍化物。抗葡萄状球菌与链状球菌所引起的诸疾病如肺炎，丹毒，淋病，产褥热，与各种炎症，疗效较 S.T., S.D. 等

略低。常用量一次 0.5~2.0 克。合成方法可以以乙酰苯胺或苯胺基甲酸甲酯为原料，反应式如下：



或者：



操作方法

在冷却的氯磺酸 290 份中，搅拌加入乙酰苯胺 67.5 份，保持温度在 15~25°C。加毕，在 60°C 加热 3~5 小时。反应物倒入 1000 份碎冰中。滤集析出的磺酰氯，以水洗涤，得粗制品 90~95 份，收率 77~81%。

在搅拌下将上述磺酰氯加至 126 份 15% 氨水中，温度升至 100°C 附近。30 分钟后，有无色晶体析出，吸气过滤，用水洗涤，得乙酰磺胺 58~60 份，收率 80~85%。

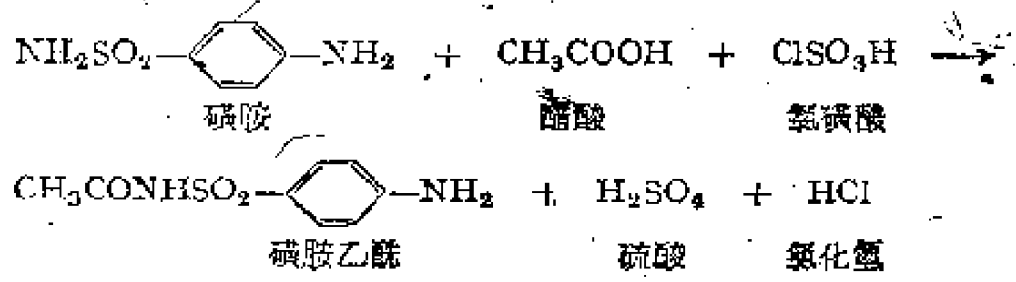
乙酰磺胺 100 份，加入 15% 盐酸 600 份，在水浴上加热 30 分钟，趁热过滤，冷后有盐酸盐析出，加水溶解，以碳酸钠小心中和，有白色鳞片状结晶析出，过滤，以水洗涤，收集干燥，

得磺胺 80 份, 熔点 165°C。

磺 胺 乙 酰

N'-乙酰氨基苯磺胺(*N'*-Acetylsulfanilamide), 简称磺胺乙酰, 白色结晶性粉末, 熔点 182~183°C。本品毒性低, 为磺胺类药物中适用于儿科医疗者。

合成方法以化学反应式表示之如下:



操作方法

在瓷缸中, 加入四氯化碳 25 份, 缸外用冰冷却, 缸用木盖密闭, 附搅拌器, 盖上开二口, 一口作为加料用, 一口接冷凝管。管之上端接一玻璃管, 通入盛水瓶中, 以便吸收排出之氯化氢。取硫酸 2 份, 发烟硫酸(20% SO₃) 1.5 份, 同时加入缸中, 温度在 15°C 左右, 随后加入冰醋酸 4.5 份及醋酐 0.5 份的混合液, 开动搅拌, 缓缓加入磺胺 8.6 份, 维持缸内温度在 25°C 左右。加完后继续搅拌 1 小时, 然后渐渐加入氯磺酸 6.5 份, 加料速度以使温度不超过 37°C 为原则。共计加料时间约 1 小时。加完后温度升高到 65°C, 同时密闭加料口不絕搅拌。保温 1~2 小时, 冷后取出, 滤去四氯化碳, 并用少量四氯化碳洗去酸液。将固体倾入冰水中溶解, 加碱液中和到 pH 为 4, 中和时温度勿超出 36°C, 磺胺乙酰即沉淀析出。冷到 25°C 左右时, 过滤, 所得白色结晶用冰水约 10 份洗一次, 取出干燥, 得 9.37 份, 收率 87.6% (四氯化碳液, 经碱水洗淨, 蒸馏回收, 供

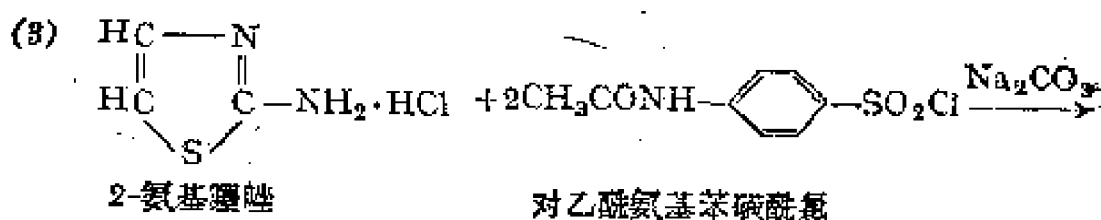
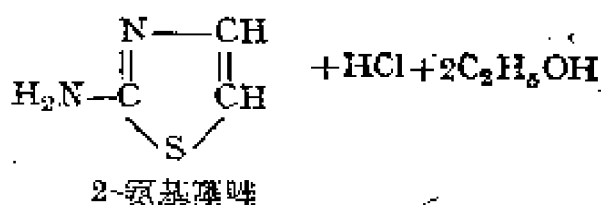
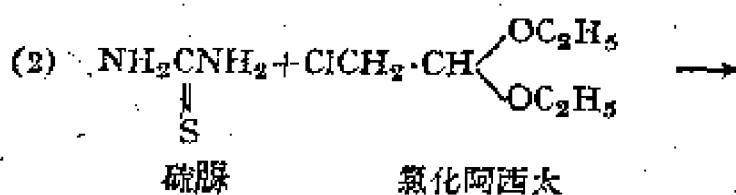
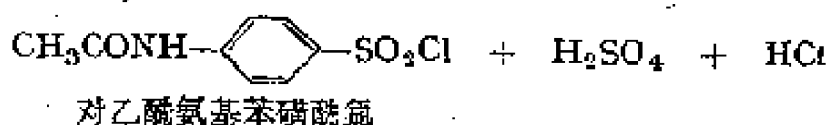
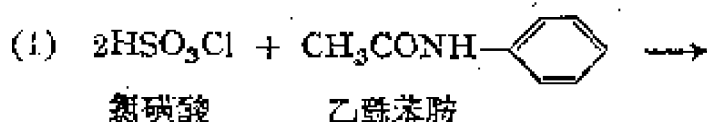
下批使用)。

磺胺噻唑

磺胺噻唑 (*Sulfathiazolum* 中国药典 467) (S. T.) 化学学名为 2-氨基苯磺酰胺基噻唑，是效力最强的磺胺药物之一，在我国应用甚广，治疗败血症，产褥热，肺炎，淋病等症效果显著，但有一定的副作用。目前我国大量生产，为临床上最主要的磺胺药物。

本品为白色结晶物质，熔点 200~202°C，微溶于水及酒精，不溶于乙醚，易溶于酸及硷的水溶液中。

合成方法以化学反应式表示之如下：



操作方法

(一) 对乙酰氨基苯磺酰氯(A. S. C.)的制备:

氯磺酸 140 份放置在干燥搪玻璃罐或生铁锅内, 在 3 小时内加入乙酰苯胺 45.2 份, 使温度不超过 25°C , 并不间断搅拌。加料完毕, 在 $60\sim 62^{\circ}\text{C}$ 时加热 5 小时。放出注入碎冰中, 使温度保持 15°C 左右, 有白色沉淀析出, 过滤, 用冰水洗涤, 保持温度在 5°C 左右, 滤干, 使洗液的 pH 接近 4。取出, 立刻与 2-氨基噻唑盐酸盐溶液进行缩合。

(二) 氨基噻唑(A. T.)的制备:

硫脲 76 份与氯化阿西太及水各 152 份在水浴上加热 2 小时, 蒸去稀酒精溶液后, 即成盐酸氨基噻唑溶液备用。

(三) 双(对乙酰氨基苯磺酰)氨基噻唑(D. A. S. T.)的制备:

将在冰水中分解出来的对乙酰氨基磺酰氯(A. S. C.)放入缩合桶中, 加入配置的盐酸氨基噻唑溶液, 开动搅拌器使充份混和, 另加碎冰调节温度至 4°C 以下, 然后加入碳酸钠(或先加碳酸钙至 pH 为 5), 缓缓加入, 直至反应終了。缩合时的前 2 小时反应温度应维持在 $10\sim 15^{\circ}\text{C}$ 之间(天热加入冰块), 以后可听任上升, 反应終了时温度约在 30°C 左右。翌晨取出, 用氨水处理。

(四) 对乙酰氨基苯磺胺噻唑(A. S. T.)的制备:

将上述缩合物加入过量氨水, 通水汀加热, 静置后, 乙酰磺胺(A. S. N.)沉淀, 作为回收副产物磺胺之用。溶液为乙酰磺胺噻唑(A. S. T.)的铵盐, 加酸中和后, 滤出水解。

(五) 粗制磺胺噻唑的制取:

将粗制乙酰磺胺噻唑(A. S. T.)称重后, 置于水解锅内, 加等量苛性钠(29.5%)溶液, 加热至 $90\sim 95^{\circ}\text{C}$, 维持 2 小时,

俟溶液比重达 1.24~1.25 即可停止攪拌, 水解完成。將水解液冰冷至 0~1°C, 結出鈉盐。滤出鈉盐, 交精制工序处理(也可將 A. S. T. 的氨水溶液直接加苛性鈉水解)。

(六) 磺胺噻唑(S. T.)的制取:

將粗制滤出之鈉盐, 用冰水洗至白色, 洗液另作回收处理, 鈉盐溶入热水中, 加盐酸至中性, 即有发光的磺胺噻唑結晶析出, 滤出, 用热水洗至洗液无氯根为止。每 1 公斤硫脲約可制造磺胺噻唑 2.65~2.7 公斤。熔点 200~202°C。

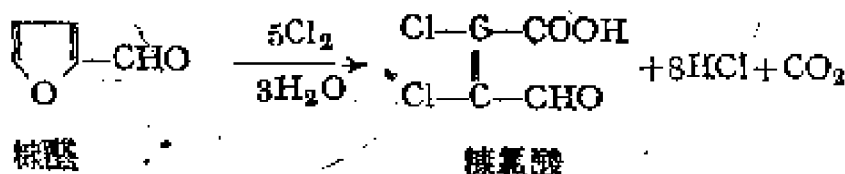
副产品乙酰磺胺水解后可得磺胺。所得量約为磺胺噻唑量的百分之五十。熔点 165°C。

磺 胺 噻 唑

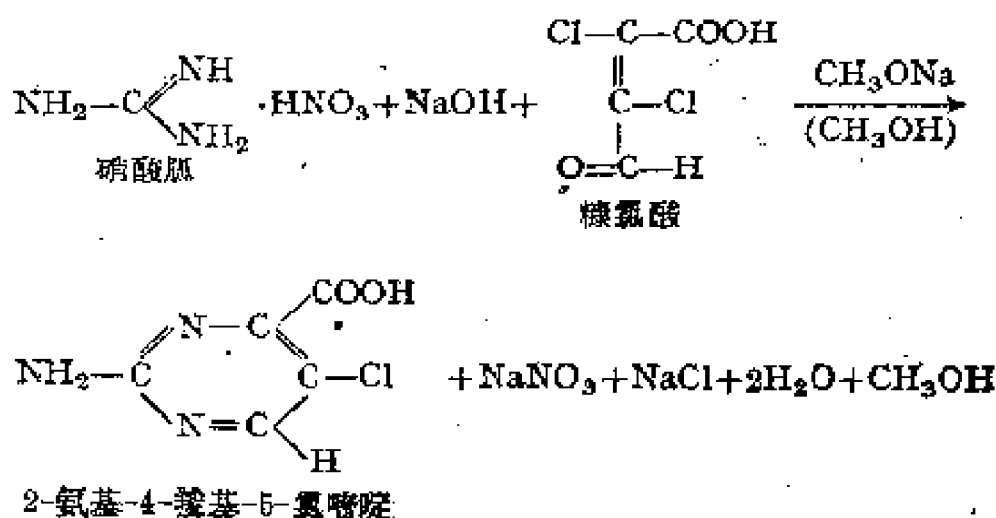
磺胺嘧啶(S. D.), 磺胺甲基嘧啶(SM₁) 与磺胺二甲嘧啶(SM₂) 作用强度和磺胺噻唑相似, 但副作用較小。后两种还有作用比較持久的长处。主要适用于不宜应用磺胺噻唑的病人, 应用于治疗由于溶血性鏈球菌, 脑膜炎球菌, 肺炎球菌, 鼠疫杆菌等所感染的疾病。如果应用三种葯物混和后打成的片剂, 效果更佳。

磺胺嘧啶为白色无臭結晶, 易溶于稀酸及稀硷中, 略溶于乙醇及丙酮, 熔点 252~256°C。合成方法很多, 目前較先进的方法系采用糠醛为原料, 反应步序如下:

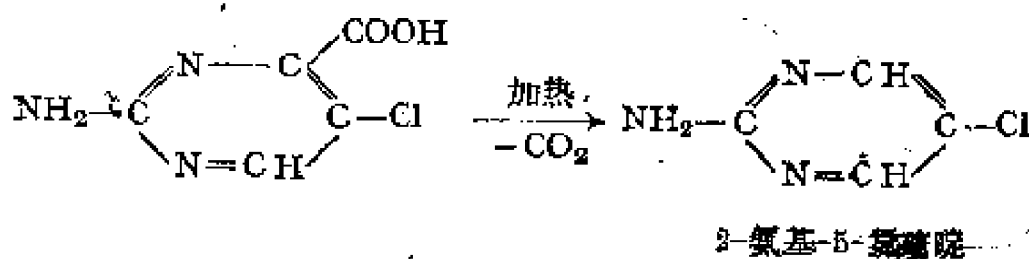
(1) 由糠醛氯化生成糠氯酸:



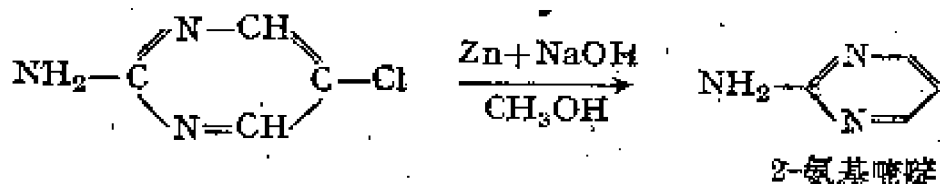
(2) 由糠氯酸与硝酸胍进行环合:



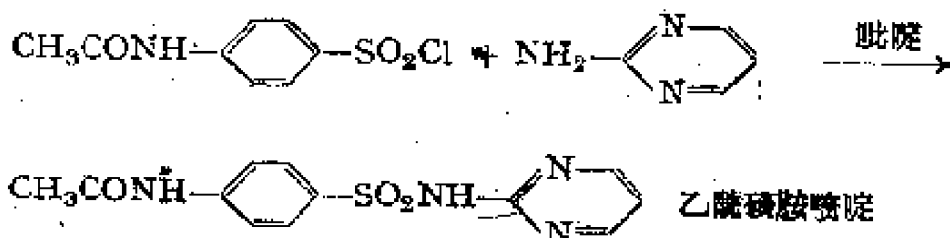
(3) 脱羧反应:



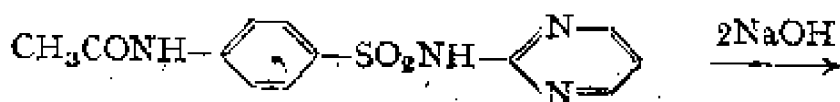
(4) 还原反应:

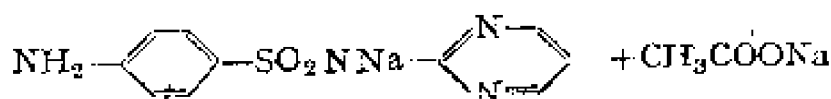


(5) 缩合反应:

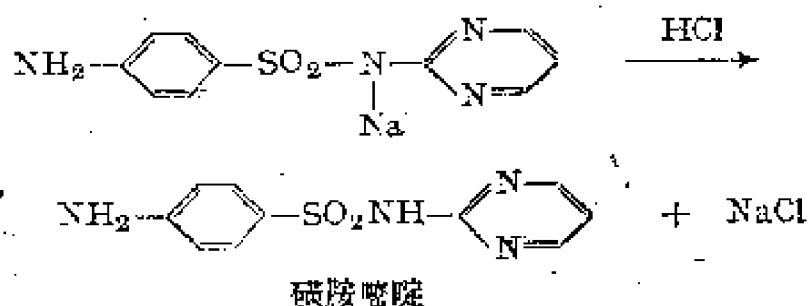


(6) 水解反应:





(7) 中和:



操作方法

(一) 2-氨基-4-羧基-5-氯嘧啶的制备(环合):

小块燒碱(96%以上)52份与甲醇600份混和使完全溶解,然后冷却至40~51°C,攪拌1小时,加入硝酸胍81份,鍋内溫度降低至35~40°C之間。在此溫度再攪拌1小时,内溫降至20°C左右时緩緩加入54份糠氨酸,加料溫度保持在25~30°C,約30分鐘加完,内溫逐漸升至64~65°C,保持回流30分鐘,回收甲醇(甲醇回收率約85~90%),内容物呈糊状,加入冷水使溶,冷却到25°C减压过滤,弃去滤液,滤餅在70°C以下干燥,收率約55~57%。

(二) 2-氨基-5-氯嘧啶的制备(脱羧):

将干燥的2-氨基-4-羧基-5-氯嘧啶分別装入若干铁盘内,厚度約10毫米,放入炉灶的铁板上,将炉灶門关闭,木柴直接加热,約1小时后,停止加热,自然冷却,1½小时后打开炉門,取出升华物,收率約80~85%。

(三) 2-氨基嘧啶的制造(还原):

水92份与氫氧化鈉9.3份(溶于20份水中)加至还原鍋中,攪拌并一次加入2-氨基-5-氯嘧啶15份,加入鋅粉37.5

份,最后加入乙醇30份,加速攪拌,回流6小时后蒸出乙醇(乙醇回收率約80%),趁热过滤,用少量沸水洗滌滤餅,最后压干(滤餅供下次使用),滤液用氯仿提取(1:1),回收氯仿,可得2-氨基嘧啶9份,收率80~82%。

(四)对乙酰氨基苯磺酰脲嘧啶的制备(縮合):

将无水吡啶100份迅速加到經过干燥后的縮合鍋內,并将2-氨基嘧啶20份(按100%含量計算)加入,逐渐加热到40~50°C,緩緩把对乙酰氨基苯磺酰氯(A.S.C.)73.8份加入(A.S.C.事先在30°C低温通风吹干,使水份含量在0.6%以下),密閉,調节溫度在50~55°C反应4小时,然后冷却到30°C,加入水,繼續攪拌2小时,最后加入2.7%盐酸中和到强酸性,冷却到20°C,停止攪拌,吸引过滤,滤餅用少量水洗滌,母液备作回收吡啶用。得乙酰磺脲嘧啶(A.S.D),收率約75~80%。

(五)磺脲嘧啶的制造(水解和精制):

将粗制A.S.D.溶解于2%NaOH液中,溫度35°C,加少量活性炭,攪拌脫色30分鐘,过滤,滤液用10%HCl中和至微酸性,过滤,洗滌即得精制A.S.D.

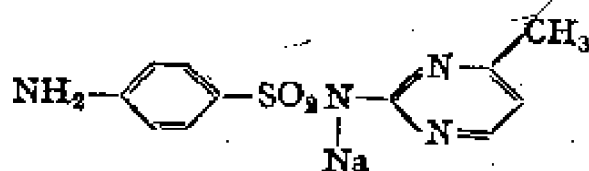
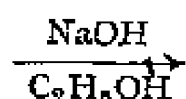
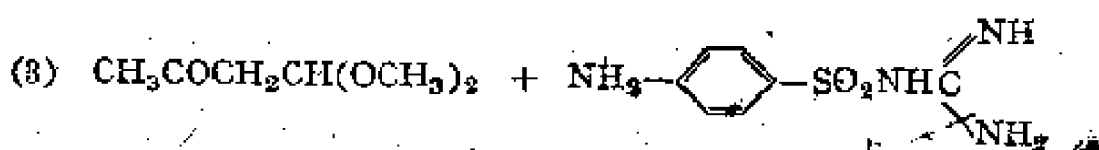
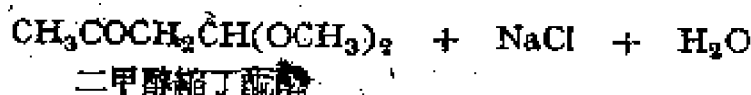
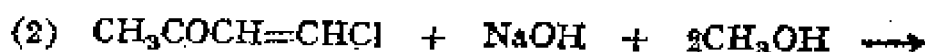
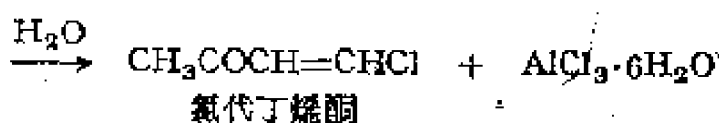
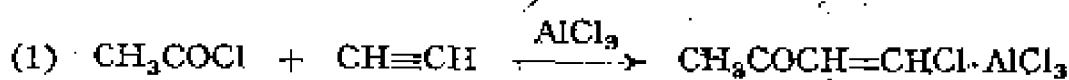
将精制A.S.D.加入6%NaOH中(其用量为1:3克分子),煮沸水解2小时后加入活性炭,再煮沸1小时,冷却至20°C过滤,滤液用10%化学純盐酸中和至微酸性,过滤即得粗制磺脲嘧啶。

将粗制磺脲嘧啶溶解于2%NaOH液中,加活性炭,在50°C脫色30分鐘,过滤,滤液以10%化学純HCl中和到微酸性过滤,用蒸餾水洗滌到洗液中檢查不出氯离子为止,干燥后即為磺脲嘧啶成品。收率从2-氨基嘧啶計算为70%。

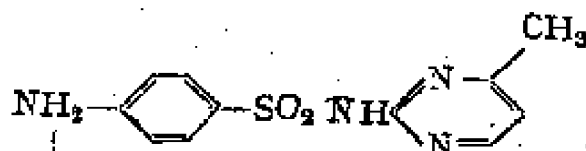
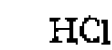
磺胺甲基嘧啶

磺胺甲基嘧啶(SM₁D)为白色或微黄白色的结晶或粉末,无臭,味微苦,在空气中稳定,遇光色泽变深,易溶于稀酸及稀硷中,微溶于醇,难溶于丙酮,乙醚及氯仿。熔点 234~238°C。

制造磺胺甲基嘧啶化学反应式表示如下:



磺胺甲基嘧啶钠



磺胺甲基嘧啶

操作方法

(一) 氯代丁烯酮的制备:

置四氯化碳于干燥反应罐中,加入无水三氯化铝,通入乙炔驱走空气,开动搅拌,至 40~50°C 加入氯乙酰,并通乙炔,

保溫在 25~45°C 时反应,直至乙炔不再吸收。滴入已冷冻在 6°C 以下的四氯化碳及饱和食盐水,并保溫在 10°C 以下,攪拌,冷至 0°C,过滤,弃去滤渣,滤液靜置分層,弃去上层水液,下层四氯化碳溶液备用。

(二)二甲醇縮丁酮醛的制备:

将上述四氯化碳溶液冰冷至 5°C 以下,滴入 14% 苛性鈉甲醇溶液,并不时取样测定反应液的酸硷度,直至酚酞試液呈微紅色。减压过滤,滤渣弃去,滤液在减压下蒸餾回收四氯化碳,并在 90°C/80 毫米水銀柱收集縮醛。

(三)磺胺甲基嘧啶的制备:

将干燥的磺胺脒与上述的縮醛同置于反应罐中,加入无水乙醇,在 78~80°C 时加入苛性鈉的无水乙醇溶液,并不絕攪拌,回流反应 15 分鐘,蒸去溶媒,加水攪拌,热至 80~83°C,然后冷至 25°C 以下放置,有未反应的磺胺脒析出,滤去。加热至 87°C,加入少量氫氧化鈣,保險粉及活性炭,攪拌并放冷至 25°C 减压过滤。滤液在 50~53°C 时加 95% 乙醇并緩緩滴加稀盐酸中和,析出磺胺甲基嘧啶,用蒸餾水洗滌,90°C 时烘干,收得率約 72%。

磺胺二甲嘧啶

磺胺二甲嘧啶(SM₂D)是稍帶黄色的白色結晶粉末,略有苦味,难溶于水及有机溶剂,易溶于稀酸及硷液中,熔点 196~200°C。磺胺二甲嘧啶与磺胺嘧啶一样,毒性很小,对肾脏也无副作用。它的良好疗效显然是由于嘧啶基团的存在。但是它的合成方法則較磺胺嘧啶方便得多。

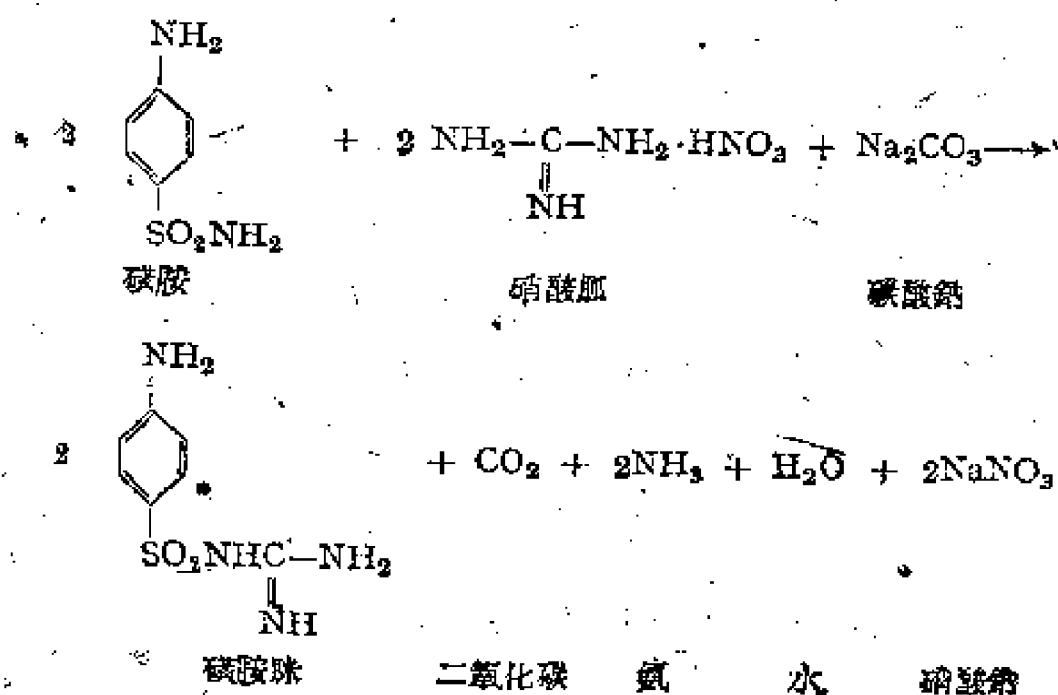
化学反应:

用蒸馏水冲洗,甩干,烘干。收得率约70%。

目前国内先进单位,已经在制造中不用冰醋酸为溶剂,在反应时增加乙酰丙酮的用量,反应后减压蒸馏回收;这样不单缩小了反应液的体积,为扩大产量创造有利条件,而且省去了供应比较紧张的醋酸。

磺胺脒

磺胺脒 (*Sulfamidinum*, 中国药典 465) 化学名对氨基苯磺酰脒 (S. G.), 它的杀菌力虽不及磺胺噻唑和磺胺嘧啶, 但由于它在肠道中几乎不被吸收, 能造成局部的高浓度, 因而适宜于治疗细菌性痢疾和其他消化道的传染疾患。毒性反应很小。是无臭, 白色类针形结晶性粉末, 有一分子结晶水。熔点 $143 \sim 144^{\circ}\text{C}$, 无水磺胺脒的熔点则为 $190 \sim 193^{\circ}\text{C}$ 。在水中溶解度为 1:1000, 在 100°C 时为 1:10; 微溶于乙醇及丙酮, 溶于稀酸而不溶于稀碱中。常用量: 一次 1.0~4.0 克。它的制造方法可用下式表示:



操作方法

将硝酸胍、碳酸鈉与磺胺充份混和，外用油浴加热至 160°C 熔融，保持此温度数小时。冷后，溶于热水中，加活性炭脱色过滤，滤液冷却后有针状结晶析出，过滤烘干，收得率 $65\sim 69\%$ 。

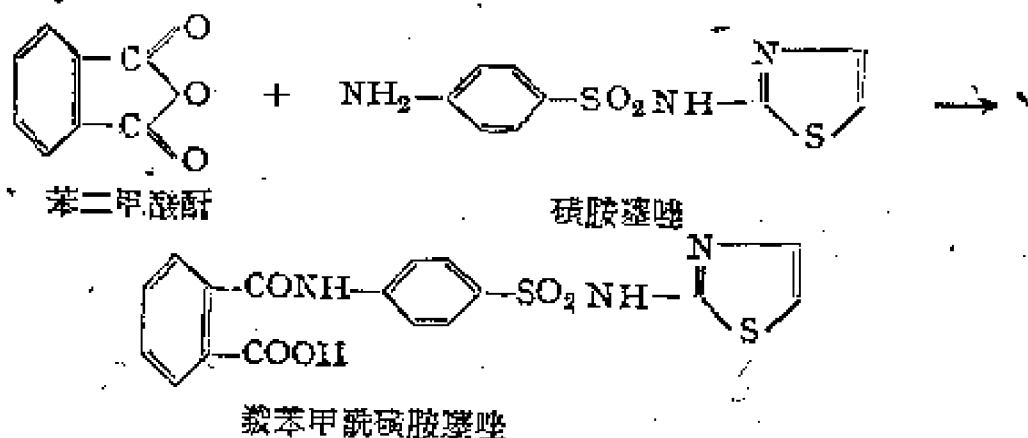
也有以双氰胺与氯化铵反应得到盐酸胍，与磺胺直接作用得到磺胺脒的。收率可达 76% 。

羧苯甲酰磺胺噻唑

羧苯甲酰磺胺噻唑 (*Phthalylsulfathiazolum* 中国药典376) 简称磺胺噻唑, (Ph. S. T.), 专用于肠的消毒。在肠道施行手术的前后, 用以预防传染, 并用以治疗细菌性痢疾。

本品为白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦。在日光下露置过久, 色渐变深。本品难溶于水及氯仿, 微溶于酒精或醚, 易溶于盐酸, 苛性硷或碳酸鈉溶液中。熔点 $272\sim 277^{\circ}\text{C}$ 并起分解。常用量: 一次 $1.0\sim 2.0$ 克。

制造方法由邻-苯二甲酸酐与磺胺噻唑作用而得:



操作方法

将磺胺噻唑 14 份, 苯二甲酸酐 9.1 份充份混和, 80 目过

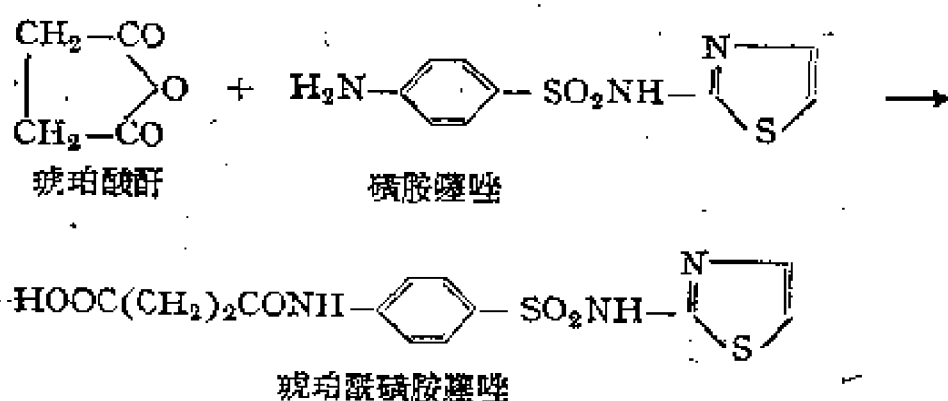
篩，投入反應鍋，外用油浴加熱。反應開始時油浴溫度 130~135°C，然後升高到 140°C。試驗縮合完成率，取出鍋內物放冷。(試驗縮合完成率方法：取縮合物 0.3~0.5 克于試管內，加水 3 毫升 1N HCl 1 毫升，加 0.1 M NaNO₂ 試液二滴，應為無色，加入酒精 1 毫升，色澤不應變深，表示縮合完成)。80 目過篩，用冷水洗滌，溶去剩餘的酞酸酐。過濾，用熱水洗滌，烘乾，用 100 目過篩。收得率 96~99%。

琥珀酰磺胺噻唑

琥珀酰磺胺噻唑 (S. S. T.) 用以治療急性細菌性痢疾，由於在腸內不易吸收，因此毒性較磺胺脒為小，劑量與磺胺脒同。

本品為白色結晶性粉末，無臭，極難溶於水 (1:4800)，但易溶於鹼性溶液中，微溶於乙醇及丙酮，不溶於醚及氯仿。在空氣中不變質，曝於日光下，則色漸深。熔點 269~271°C。

製造方法由琥珀酸酐與磺胺噻唑經縮合作用而成：



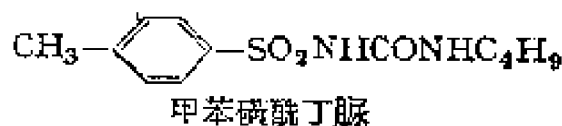
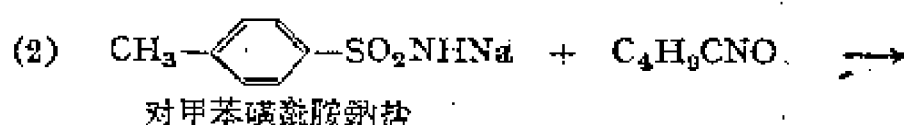
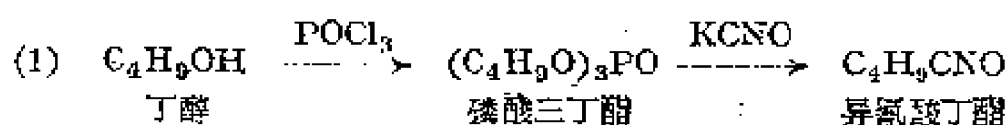
操作方法

取無水 S. S. T. 2 份作為緩沖劑，加入磺胺噻唑 10 份與琥珀酸酐 4.5 份，80 目過篩，先放入烘房烘 2 小時，投入反應鍋，油浴溫度為 95~100°C，反應完成時溫度可升至 110~115°C。反應時經常試以縮合完成率(試驗方法同酞磺噻唑)。

反应完成放冷，80目过筛，硬块勿筛下，研细后留作下批缓冲剂。细粉用开水(80~100°C)30份冲入，边冲边搅，开水须用布先过滤，以免黑点混入。在35°C以下过滤，用水洗涤，烘干，100目过筛。收得率97%以上。

甲苯磺酰丁脲

甲苯磺酰丁脲(*Orinase; D860*)，化学名：1-对甲苯磺酰-3-丁基-脲，为白色结晶性粉末，熔点126~127°C。本品为合成降血糖药物。口服治疗糖尿病，疗效尚佳。对青年性糖尿病患者无疗效。合成甲苯磺酰丁脲的化学反应如下：



操作方法

(一) 异氰酸丁酯的制备：

磷酸三丁酯——将新鲜蒸馏的三氯氧磷缓缓滴入过量无水正丁醇中，反应液搅拌并保持低温5°C，通入空气驱除作用生成的氯化氢，滴加完毕后于40°C保温1小时使作用完全，反应液倾入冰水中，分取油层，以稀氢氧化钠液和水各洗涤一

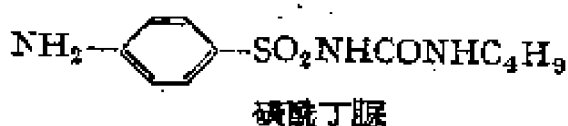
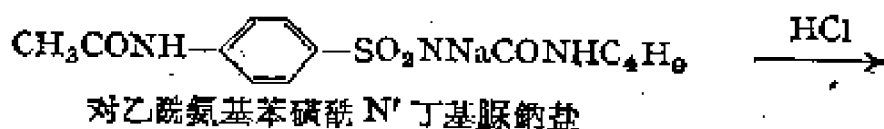
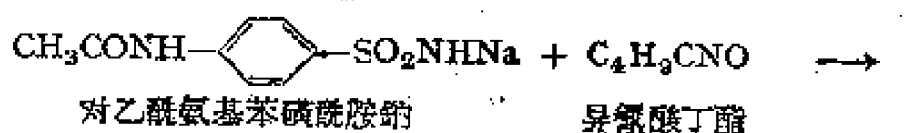
次，无水碳酸钾干燥后，分馏收集沸点 157~158°C (汞柱 10 毫米) 部份。

异氰酸丁酯——将磷酸三丁酯氰酸钾和少许无水碳酸钾混合后强热蒸馏至分解冒出白烟为止。蒸馏液重行精馏收集沸点 113~117°C 部份。

(二) 甲苯磺酰丁脲的制备：以干燥氯苯为溶剂加入对甲苯磺酰胺钠盐和异氰酸丁酯，加热自 60~80°C 并于 80°C 维持 1 小时。作用完毕后以温水萃取，分离水层，活性炭脱色，澄清液于搅拌下以盐酸酸化、放冷、滤集析出结晶，用水洗净后可再于稀醇中重结晶一次。

磺酰丁脲

磺酰丁脲 (*Invenol*, BZ55) 化学名：对-氨基苯磺酰-N'-丁基脲，为白色细微结晶，熔点 138~141°C。本品为合成口服降血糖药，治疗糖尿病，与甲苯磺酰丁脲类似。合成磺酰丁脲的化学反应：



操作方法

(一) 对乙酰氨基苯磺酰 N' 丁基脲钠盐的制备：

于干燥硝基苯中加入对乙酰氨基苯磺酰胺钠盐，再搅拌

加入异氰酸丁酯，渐渐加热至 60°C ，半小时后升温至 80°C 维持 3 小时。反应完毕，以温水萃取，水溶液过滤，以稀盐酸中和，放冷，滤集析出结晶，少量冰水洗滌。

(二) 水解和精制：

将上面乙酰基物和 10% 氢氧化钠溶液在水浴上加热，水解 2 小时，加活性炭脱色过滤，以盐酸中和，放冷滤集结晶，少量冰水洗滌。再溶于 2% 氢氧化钠液中脱色过滤，滤液以盐酸中和，放冷滤集结晶，少量冰水洗滌后再于稀乙醇中重结晶一次，即得纯净磺酰丁脲。

第三章 解热止痛药

人类的体温恒定，不随周围环境而改变，这种体温平衡工作系由体温中枢调节保持于平衡状态。发热时可借表皮血管扩张呼吸量增加和出汗而逸散热量。反之则皮肤收缩出汗停止甚至借寒战增加热量。当患传染病时，微生物的分泌物也能毒害体温中枢，引起体温调节工作的障碍而产生高热。解热药能作用于此体温中枢，使表皮血管扩张和出汗等以降低体温，对病因无助，所以是一种治标的药物，对于正常体温没有显著影响。解热药一般亦具有止痛作用，主要因感觉中枢位于体温中枢附近同时受到了抑制的缘故。但仅对头痛神经痛关节痛等有效，对于创伤等无效。重要的解热药按照化学结构可分成下列数类：

(1) 苯胺衍生物—如退热冰、非那昔丁等。

(2) 吡唑酮衍生物—如安替比林、匹拉米酮、安乃近、布他其安等。

(3) 水杨酸类—如阿司匹林、水杨酸苯酯等。

(4) 喹啉类—如辛可芬、新辛可芬等。

辛可芬类解热药有将蓄积在关节处的尿酸结合形成可溶性络合物，而增加尿酸的排泄作用，因此亦为良好的抗痛风药物。

解热药在制药工业中，它的产量和产值占着很重要的地位。我国如新华药厂及各地药厂俱有生产，大跃进中品种和

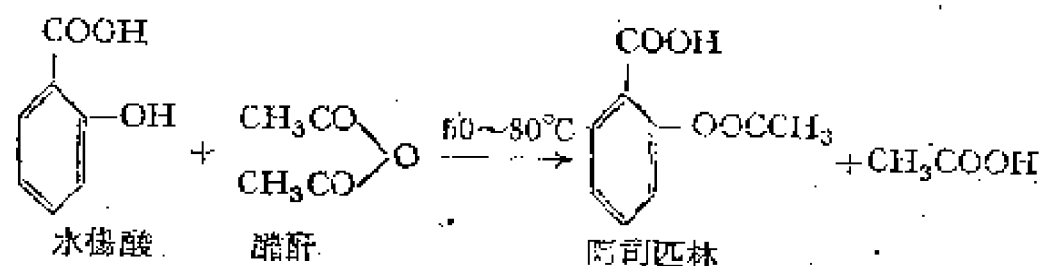
产量都有大量增加,基本上国内已能自给。

本章简单地介绍了阿司匹林、非那昔丁、安替比林、匹拉米同、安乃近、布他其安和辛可芬等的性质、用途和合成方法。

阿 司 匹 林

阿司匹林 (*Aspirinum*) (中国药典 143) 化学名为乙酰水杨酸。白色针状或板状结晶,或白色结晶性粉末;无臭,微带酸味,在干燥空气中无变化,在湿润空气中逐渐水解,产生游离水杨酸与醋酸;熔点为 $135\sim 138^{\circ}\text{C}$,含量不低于 99.5%。常服量:一次 0.3~0.5 克。

一般均以水杨酸与醋酐反应制得:



操作方法

先将醋酸 172 份加入乙酰化反应釜中,再加醋酐 140 份,自密闭加料器加入水杨酸 164 份,并充份搅拌,加热至 50°C ,温度自动上升至 $78\sim 80^{\circ}\text{C}$,反应 4~5 小时,以三氯化铁试验反应完全与否。反应完全后以二氧化碳气体送入压滤机以去除杂质,然后在结晶桶中冷却至 18°C 。以离心机滤去母液,滤饼用 18 份醋酸拌和,过滤,再用蒸馏水洗两次,第一次 40 份,第二次 320 份,洗涤后之结晶送入烘箱,在 $60\sim 65^{\circ}\text{C}$ 干燥,即得。洗涤液分馏去水份后,与醋酸洗液一并蒸馏,可回收 80% 浓度的醋酸。

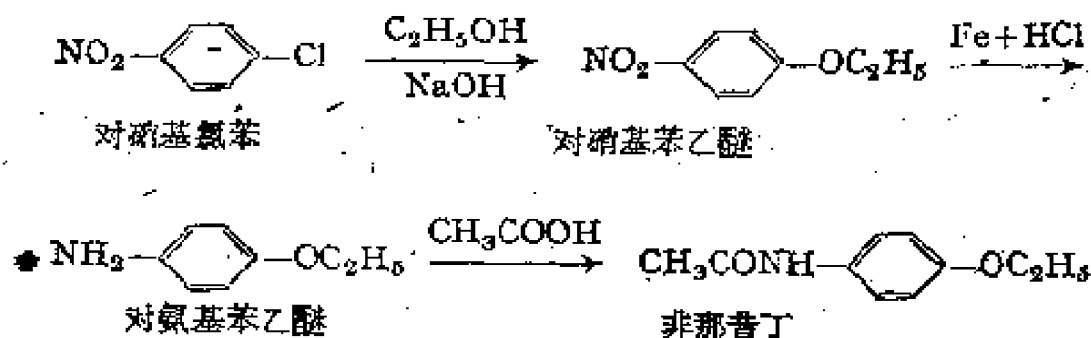
或将水杨酸 25 份,乙酐 30 份,混和加热至 60°C ,加入

60°C 硫酸 100 份与冰醋酸 200 份之混合物。将温度升至 88°C。冷至 80°C，加苯 6 份，在 24 小时内逐渐冷却至 25°C，析出之阿司匹林吸气过滤，用苯洗涤三次，每次用苯 9 份，在 30°C 干燥，得率 92%。

非那昔丁

非那昔丁(*Phenacetinum* 中国药典 152)，化学名对乙酰氨基苯乙醚。为白色有闪光的鳞片状结晶或白色结晶性粉末。无臭，味微苦，露置空气中，无变化。1 克可溶于 1300 毫升水中，85 毫升沸水中，3 毫升沸乙醇中或 15 毫升氯仿中。常服量：一次 0.3~0.6 克。

合成方法以化学反应式表示之如下：



操作方法

(一) 对硝基苯乙醚的制备：

将对硝基氯苯 200 份，氢氧化钠 70 份，95% 乙醇 500 份加催化剂二氧化锰 45 份，回流 15 小时，得对硝基苯乙醚，熔点 56°C，收率 90%。

(二) 对氨基苯乙醚的制备：

铁粉 120 份，盐酸 12 份，水 180 份，对硝基苯乙醚 100 份，煮沸 4 小时，硫化后用苯萃取，回收苯，减压蒸馏，得对氨基苯乙醚 246 份，沸点 129~130°C/10 毫米汞柱。

(一) 1-苯基-3-甲基-吡唑酮-5 的制备:

将氢氧化钠溶液加至硫酸苯胍溶液内, 中和至 pH 6.5~7, 盘管中通冰盐水保持 25~30°C。以含苯胍 40 份计算, 加入乙酰乙酸乙酯 50 份, 保持上述 pH, 加热反应 2 小时, 停止搅拌, 分去水层, 油层加热至 65°C, 使水层充份分去, 将油状物在水浴上加热 5 小时, 直至在冷水中完全固化, 放冷至 50°C, 有吡唑酮析出, 放入离心机中脱水, 弃去母液。在热水或 50% 乙醇中重结晶, 可得纯品, 熔点 127°C。

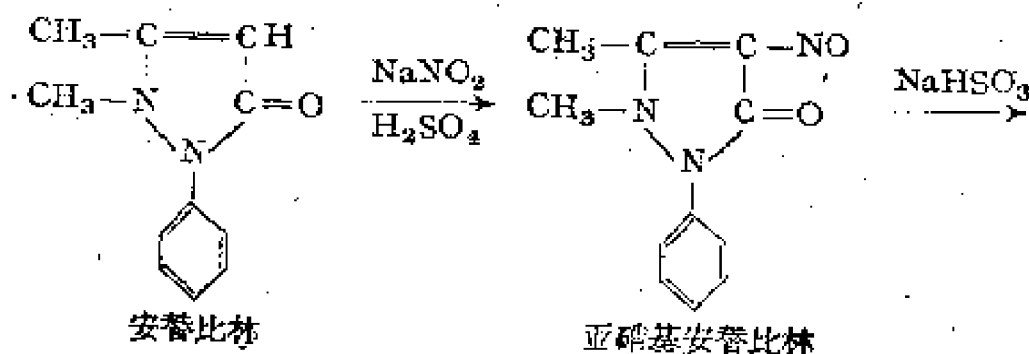
(二) 安替比林的制取:

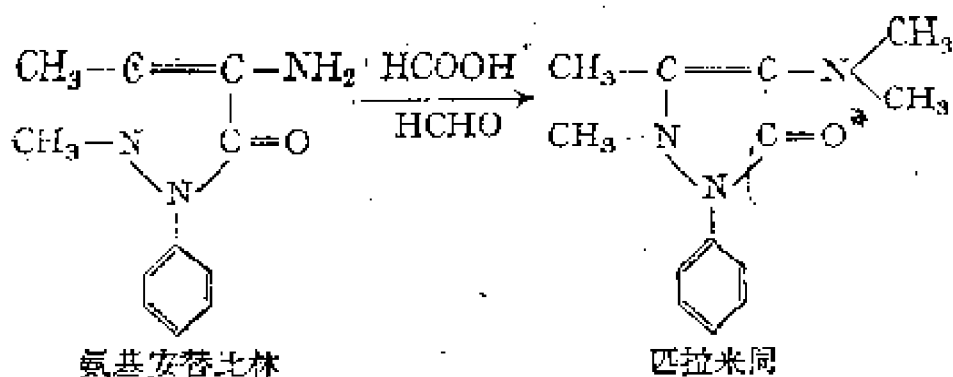
取硫酸二甲酯 410 份, 加热至 90°C, 缓缓加入 575 份苯基甲基吡唑酮, 温度升至 170°C, 保持此温度 5 小时, 将反应物注入 1100 份水中, 回流 8 小时, 加入 33% 氢氧化钠溶液 975 份, 在 90~95°C 加热 5 小时, 冷至 20°C, 分取安替比林油层, 在热水中重结晶, 熔点 113°C。

匹拉米同

匹拉米同 (pyramidone) 化学名 1-苯基-2, 3-二甲基-4-二甲氨基吡唑酮-5, 为白色或黄白色结晶性粉末, 熔点 107~109°C, 溶于 11 份水中, 易溶于乙醇、醚及苯中, 有显著的解热与止痛作用。

从安替比林合成的化学反应式如下:





操作方法

将由 575 份苯基甲基吡唑酮制得的安替比林溶液，加稀硫酸（240 份 68% 硫酸与 750 份水所配成）使呈酸性，冷至 $-1 \sim -2^\circ\text{C}$ ，加入 520 份亚硝酸钠溶液，并倾入亚硫酸氢钠（以 955 份，100% 纯度配成 38% 溶液）与 45% 氢氧化钠溶液（272 份）的混合液内，放置 4 小时，煮沸 1 小时，加入由 305 份 68% 硫酸与 500 份水配成的溶液，煮沸 3~4 小时，通入空气驱除二氧化硫。

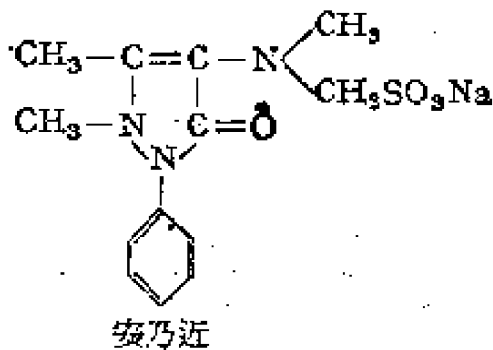
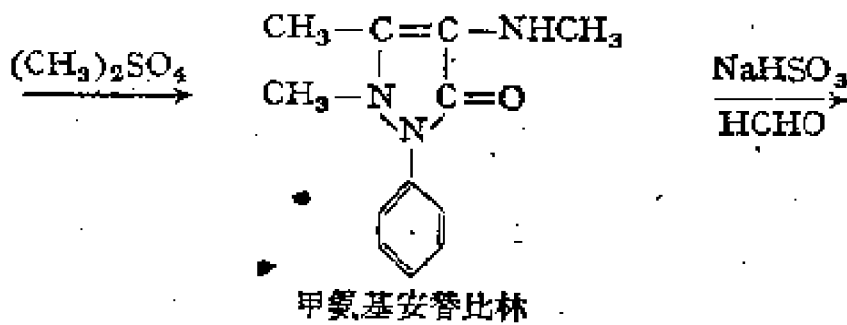
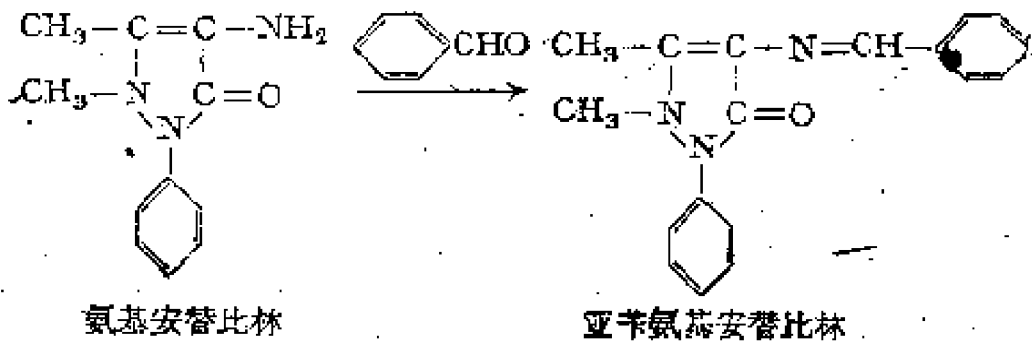
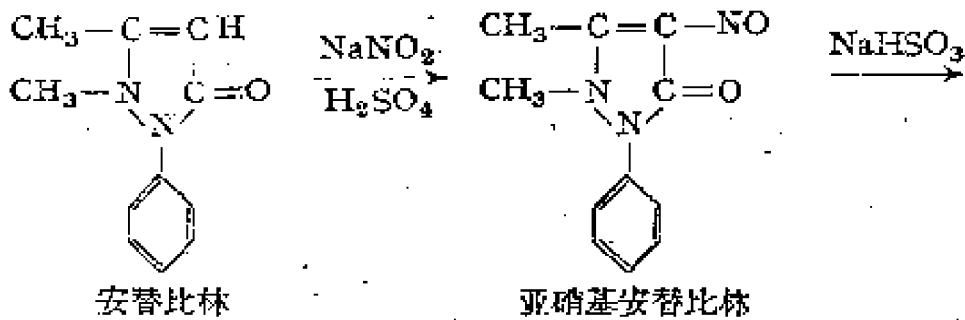
由上得的酸性溶液加 150 份 45% 氢氧化钠中和，加活性炭 30 份，甲酸 1025 份及上批苯母液，蒸去苯，剩余残液于 $105 \sim 108^\circ\text{C}$ 沸腾 8 小时，加入 272 份 45% 氢氧化钠溶液，745 份 30% 甲醛溶液，沸腾约 10 小时，过滤，滤液加 1000 份 45% 氢氧化钠中和。在 50°C 时用 3500 份苯萃取，苯萃取液蒸馏回收，残液冷却，静置结晶。在 95% 乙醇中重结晶，收率 75.5%，熔点 108°C 。

安 乃 近

安乃近，亦称奴瓦尔琴（*Novalgin*），化学名 1-苯基-2,3-二甲基-5-吡唑酮-4-甲氨基甲磺酸钠，为白色结晶性粉末，无臭无味，熔点 232°C （分解）。本品易溶于水，微溶于醇，不溶于

醚及丙酮。解热止痛药，用于治疗风湿症，神经痛等。

化学合成以反应式表示之如下：



操作方法

取 700 份安替比林溶于 700 份水中，搅拌用蒸汽加热至

80°C, 加入 268 份 68% 硫酸及 200 份水, 冷至 -1~-2°C, 再攪拌加入 652 份 40% 亚硝酸鈉溶液, 3 $\frac{1}{2}$ 小时內加完, 保持 -1~-2°C, 注入 3058 份 38% 亚硫酸氫鈉与 321 份 42% 氫氧化鈉溶液內, 攪拌 4 小时, 溫度上升至 50~60°C, 煮沸 2 小时, 加入 68% 硫酸 1570 份, 水 1500 份, 通入空气以去除二氧化硫, 冷至 25°C, 注入于 1800 份 45% 氫氧化鈉溶液中, 溫度升至 45°C, 再加入 120 份 45% 氫氧化鈉溶液。緩緩加入 450 份苯甲醛, 俟沉淀下沉, 傾去上层液体, 固体用水洗滌后干燥。

将干燥的亚苯氨基安替比林 185 份, 加入硫酸二甲酯 (60°C) 內, 溫度保持在 90°C 以下, 2 小时內加完, 加热至 100°C 并保持 5 小时。傾入 200 份蒸餾水中, 蒸汽蒸餾回收苯甲醛。余液冷至 95°C, 加入活性炭 30 份, 攪拌 1 小时, 放置过夜, 此混合物再加热至 70°C 过滤, 殘渣用热水洗滌, 滤液于 70°C 时加入約 250 份 25% 氨水中和, 然后用 425 份苯提取。分取苯液, 加入至甲醛亚硫酸氫鈉溶液內 (280 份甲氨基安替比林溶液, 須加 70 份 38% 亚硫酸氫鈉溶液及 25 份 30% 甲醛溶液)。縮合完成过滤, 滤液与苯液混和并加热至 60°C, 保持此溫 1 小时, 分取水液在 65~70°C 时濃縮, 加适量乙醇及活性炭, 放冷有結晶析出, 离心机过滤, 烘干, 得純淨安乃近。

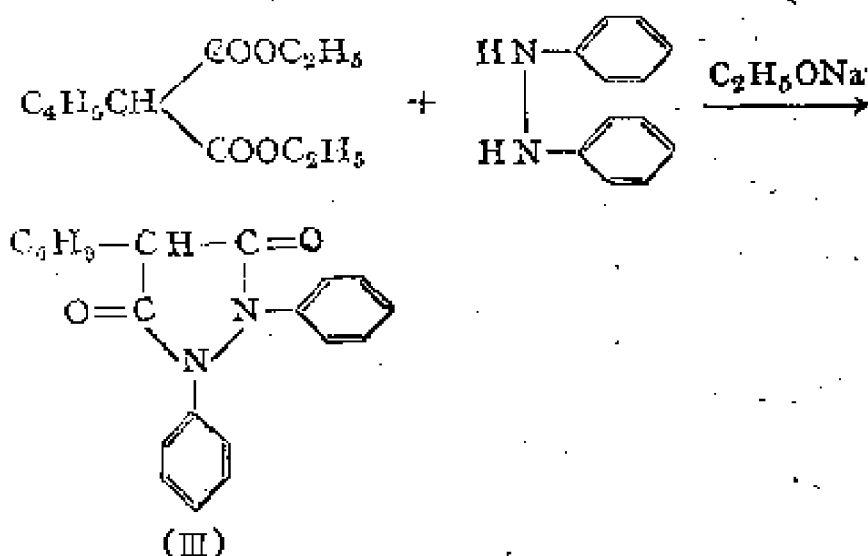
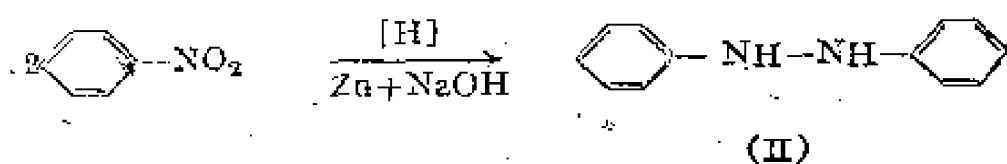
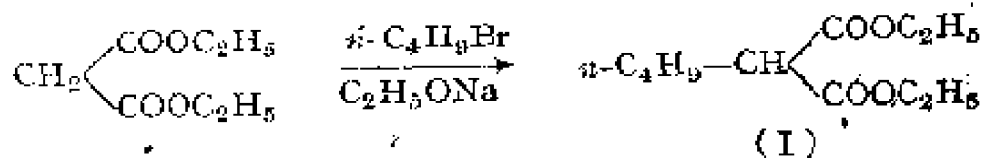
布他其安

布他其安 (*Bymadion*) 化学学名为 1, 2-二苯基-4-正丁基-3, 5-吡唑二酮。用于治疗痛风, 牛皮癣关节炎, 脊柱炎, 急性关节炎, 肩关节酸痛等。与异菸肼合用, 能治疗結节性紅斑, 結核症初期感受与浆液纖維蛋白性胸膜炎。

本品为白色結晶性粉末, 味略苦, 熔点为 104~107°C, 溶

于丙酮、乙醚与醋酸乙酯中，水中溶解度极小；乙醇中溶解度为 4.8%，在干燥密闭器内保存时稳定。

合成方法如下：



操作方法

(一) 正丁基丙二酸乙酯(I)的制备：

在完全干燥并附有水银封口攪拌器及回流冷凝管的三口瓶中，加入 200 份无水乙醇，金属钠 8.7 份，及丙二酸乙酯 62 份。在 50°C 时加入溴丁烷 51.5 份。加热回流 2 小时，直到反应液遇石蕊试纸不变色或呈微硷性为止。蒸去乙醇，反应物冷却到室温，加入水 150 份，振摇后有酯层分出，以无水碳酸钾干燥，减压蒸馏，收集 130~135°C/20 毫米水银柱部份，约可得 71~72 份，收得率 85~88%。

(二) 氫化偶氮苯(II)的制备:

将 30% 液碱 167 份置于 1 升的三口瓶中, 加入硝基苯 41 份, 配装回流冷凝管, 水銀封口快速攪拌器及溫度計。加热至 55°C, 逐渐加入葡萄糖 43 份, 使溫度不超过 60°C, 加毕后, 加热到 105°C 反应 1 小时。冷到 80°C, 加入乙醇 40 份, 并緩緩加入鋅粉 41 份 (含量約 80% 左右), 加热回流 4~6 小时, 直到乙醇溶液呈灰黄色。加入 400 份乙醇, 回流 15~30 分鐘。傾出上层乙醇溶液, 再加入乙醇 80 份, 加热 15 分鐘, 傾出上层乙醇溶液, 冰冷至 0~5°C 过滤, 滤渣用 50% 乙醇洗滌三次, 至洗液呈中性。滤干, 真空干燥, 得 24~25 份, 乙醇母液連續套用, 收得率可达 90%。

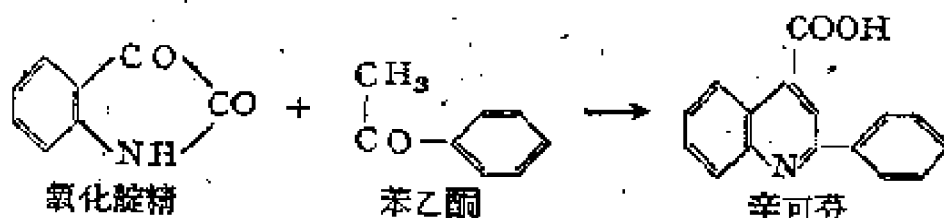
(三) 布他其安(III)的制备:

在一圓底燒瓶中, 置入无水乙醇 48 份, 分次加入金属鈉小块, 合計 2.3 份。俟金属鈉溶完后, 加入丁基丙二酸乙酯 21.6 份。振搖, 加入氫化偶氮苯 18.4 份, 在油溶中加热至全部溶解。緩緩蒸去乙醇, 在 150~160°C 时保持 8~10 小时, 减压蒸餾去除乙醇后, 加入冷水 200 份, 在水溶上加熱使其溶解。放冷, 用乙醚萃取未起反应的酯, 蒸去醚后进行回收; 水溶液用活性炭脫色, 过滤, 滤液加 15% 盐酸至剛果紅变色, 有糖漿状物析出。将析出物在 120 份乙醇中脫色重結晶, 得白色或淡黄色粉状結晶。过滤, 真空干燥, 可得布他其安 21~22 份, 熔点 104~107°C, 收得率 70~74%, 成品符合 B. P. C. (1954 年版) 規格。

辛 可 芬

辛可芬又称阿托方 (*Atophanum*), 化学名: 2-苯基喹啉-4

-甲酸, 为无色针状或淡黄色结晶性粉末, 不溶于水, 易溶于热醇和苛性硷溶液, 味苦。熔点 $214\sim 216^{\circ}\text{C}$ (部份分解并放出二氧化碳气泡)。本品有退热止痛作用, 并具有强力增加尿酸排泄的作用。本品对于痛风、风湿, 具有疗效。偶有头痛皮疹等副作用发现, 每一疗程不超过 10 克。合成辛可芬可由苯胺、苯甲醛和丙酮酸在乙醇溶液中加热回流缩合而成, 但不经济; 工业上由氧化靛精和苯乙酮在硷性介质中反应而得, 其化学反应式如下:



操作方法

在反应锅中盛氧化靛精(靛红) 15 份和过量的 30% 氢氧化钠液约 60 份, 温热搅拌溶解, 缓缓自回流管上加入苯乙酮 12 份, 此时反应物温度即自动上升到 $100\sim 105^{\circ}\text{C}$, 俟温度下降时由反应锅夹层水汀加热于 $90\sim 95^{\circ}\text{C}$ 维持 3 小时, 反应液渐变稠厚。停止搅拌, 改为蒸馏装置, 将未反应的苯乙酮以蒸汽蒸馏蒸出。然后反应锅中加入次亚硫酸钠少许, 并将反应物移至结晶器中, 溶入适量研细食盐, 并缓缓搅拌冷却使析出辛可芬钠盐结晶, 滤集, 以饱和食盐水洗涤, 再溶于 20 倍热水中, 以盐酸中和至对酚酞指示剂呈酸性反应。加入活性炭和次亚硫酸钠少许, 脱色过滤, 滤液趁热移至结晶器中, 并即以稀盐酸酸化至对刚果红指示剂呈酸性反应, 析出结晶, 滤集以水洗净, 于 $75\sim 85^{\circ}\text{C}$ 烘干。本品亦可在三倍量乙醇中重结晶精制。

工业氧化靛精不純，可予精制一次后使用。方法：将粗品氧化靛精溶于溫热 5% 氫氧化鈉液中，加活性炭脫色過濾，滤液以盐酸酸化至沉淀完全止，析出的氧化靛精滤集，以水洗淨。

第四章 催眠药与镇静药

中枢神经抑制药,其作用最强者为全身麻醉药,常能产生最高度的中枢神经抑制作用,使病人人事不知、感觉全无、反射消失,得以进行外科手术。催眠药和镇静药的对中枢神经抑制作用,仅是深度上的不同。催眠药在抑制精神活动,以达到自然睡眠的目的。睡眠中病人的感觉略受抑制,稍强的刺激即能惊醒。镇静药的作用最轻,仅在除去过度的精神兴奋及抑制大脑运动机能。也有制止癫痫发作功能,称为抗惊厥药。

全身麻醉药一般均系挥发性液体或气体,以吸入法达麻醉效果。常用的有:乙醚、氯仿、环丙烷等。催眠药和镇静药最典型的为巴比妥类药物,其余尚有:酰胺类、二碱类、乌拉坦类、乙内酰胺类等。

本章简单地介绍了催眠药巴比妥类的巴比妥、苯巴比妥、戊巴比妥钠和抗癫痫药乙内酰胺类的苯妥英钠及氧氮五圆二酮类的三甲双酮及新药米尔道。氯普马嗪具有抑制中枢神经加强催眠镇痛和麻醉药物的作用并被使用于精神病患者的治疗,该药各国颇予重视。以上诸药我国均已生产。

巴 比 妥

巴比妥(*Barbitalum*, 中国药典 31), 化学名: 二乙基丙二酰脲, 乃常用的催眠药物的一种。本品为无色、结晶、或白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦, 熔点 $188\sim 192^{\circ}\text{C}$ 。微溶于水, 溶

氯乙酸鈉溶液和氰化鈉 98 份的水溶液在溫度 90°C 攪拌回流 30 分鐘置代成氰乙酸鈉。減壓蒸去水份，水份的存在將對氰乙酸鈉水解後酯化收得率影響很大（氰乙酸鈉的水解須二分子水，適與酯化中放出二分子水相抵），所以即使少量水份亦應除盡。再加入無水乙醇和無水苯蒸餾脫水，苯、乙醇和水三者成恒沸混合物餾出，苯層回入反應鍋重複使用，但後來回入的苯應予乾燥後再加入進行蒸餾。脫水完全後，反應物冷卻，加入無水乙醇 180 份和濃硫酸 450 份的混合液，加熱回流 4 小時，冷至室溫，加水稀釋，以苯萃取丙二酸酯，合併苯萃取液。以碳酸鈉溶液洗滌至微鹼後再以水洗滌，靜置，放去水層。苯層注入蒸餾鍋回收苯，最後可稍予減壓除去殘剩的苯，再于減壓下蒸餾收集 67~72°C（汞柱 5 毫米）部份，即丙二酸二乙酯，收得率 85%（依氯乙酸計算）。

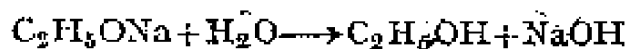
在丙二酸酯的製備中必須注意的是：因為反應中使用氰化物，氫氰酸對人是極毒的，避免氫氰酸中毒的危險應予特別重視。故反應鍋必須密閉的。回流管的出口通至室外空曠處。在氰化反應中加氰化鈉和氯乙酸鈉時，和水解酯化反應中投加無水乙醇與硫酸混合液時都應該少量緩緩加入，並注意低溫和攪拌良好，避免反應過份激烈。因為反應中使用大量苯與乙醇等易燃溶劑，所以亦應有防火、防爆措施。

（二）二乙基丙二酸二乙酯的製備：

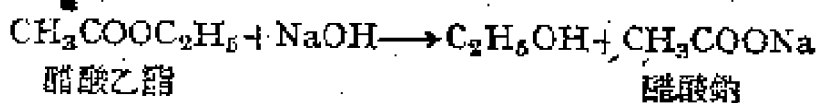
在煙化鍋中盛放由金屬鈉 25 份和無水乙醇 250 份製成的乙醇鈉溶液，將丙二酸二乙酯 80 份和溴乙烷 120 份，攪拌下先後緩緩注入，溫度保持在 40°C 以下，加完後繼續加熱回流 2 小時。最後反應液對酚酞指示劑應微呈鹼性（如果鹼性很顯著應再加入一些溴乙烷，並繼續回流一些時間）。反應完畢後

加热蒸馏，回收乙醇和未反应的溴乙烷，和副反应产生的乙醚。将反应液放冷至室温，加水稀释，以醋酸中和，以苯萃取。苯萃取液以水洗涤至中性。静置分去水层，将苯层置蒸馏锅中蒸馏回收苯，再减压精馏收集 132~135°C (汞柱 28 毫米) 部份，即二乙基丙二酸二乙酯，收率 85% (依丙二酸酯计算)。

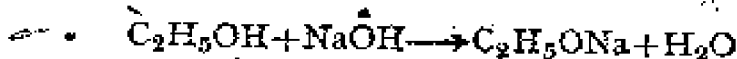
在这一步氯化反应中应用的乙醇钠溶液，其少量水份的存在亦可促使乙醚钠水解。



少量氢氧化钠的存在将使反应物水解而降低产率，因此在生产上有时在乙醇钠溶液中加入少量醋酸乙酯，温热搅拌，使氢氧化钠成为对生产无害的醋酸钠：



使用金属钠以制备乙醇钠时有大量氢气发生，所以消防工作十分重要。反应锅和冷凝管的設計有时采用以油代水，以防反应器万一发生損漏时避免金属钠和水接触的可能性。我国现在制备乙醇钠大多利用无水乙醇和苛性钠作用：



生成的水与苯和过剩的乙醇形成恒沸混合物而被带走。

(三) 巴比妥的制备：

将乙醇钠 55 份的乙醇溶液注入缩合锅中，并加入干燥二乙基丙二酸酯 87 份，再将干燥粉碎的脲 59 份搅拌加入成均匀的混合物，加热溶解，使缓缓沸腾，并尽量使乙醇蒸出。此时反应物愈来愈粘厚，搅拌须不断进行以防止局部过热。蒸去乙

醇后，加入冰水攪拌溶解，并立即移至大木桶中以稀硫酸中和，析出沉淀。压滤机过滤，以冷水充份洗净滤干，得巴比妥粗品。

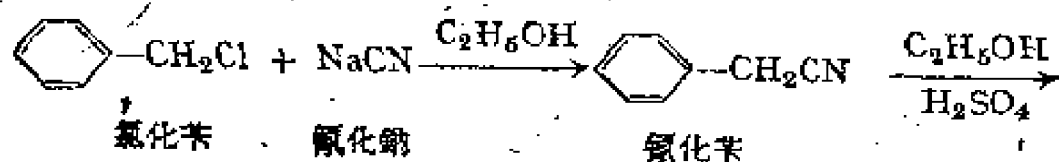
巴比妥的縮合可以用甲醇鈉的甲醇溶液替代上述乙醇鈉的乙醇溶液。巴比妥鈉在甲醇中溶解度較大，可以减少因餾出溶剂而形成巴比妥过早凝固的現象。巴比妥縮合中脲的用量一般是超过理論量的 100%，主要是为了抵补反应中被乙醇鈉分解的損失。

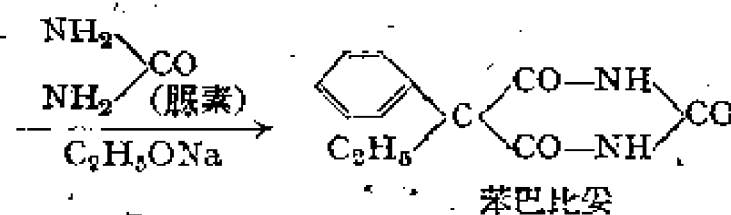
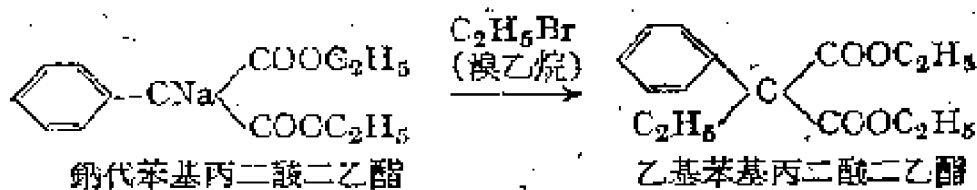
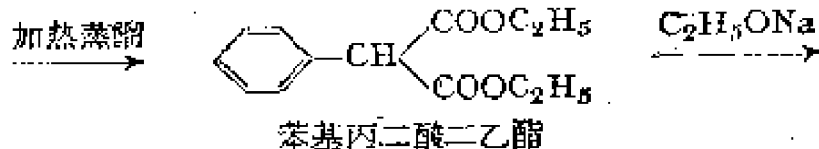
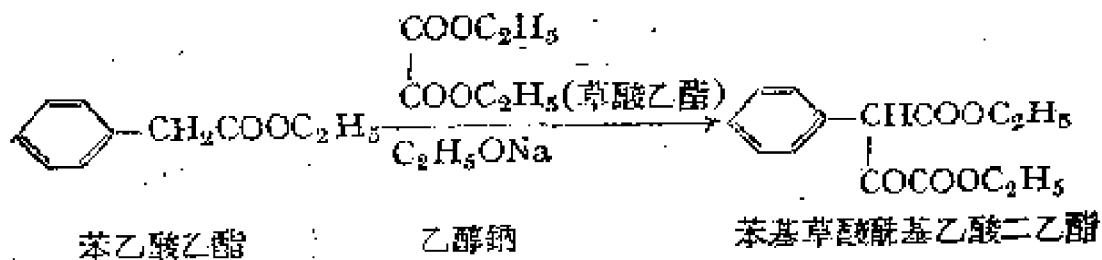
巴比妥粗品可以在乙醇或水中重結晶进行精制，将上面得到的滤餅按粗品每公斤对酒精 1.7 升于溶解鍋中攪拌加热 70~75°C 溶解，加硫化鈉少許以沉淀重金属，加活性炭脫色过滤，滤液导入結晶器中。加入三倍量热蒸餾水，緩緩攪拌結晶。結晶完全后滤集洗净烘干，收率 74% (依二乙基丙二酸酯計算)。巴比妥在水中精制，可以减少乙醇的消耗和燃燒的危險，但体积較大。

苯巴比妥

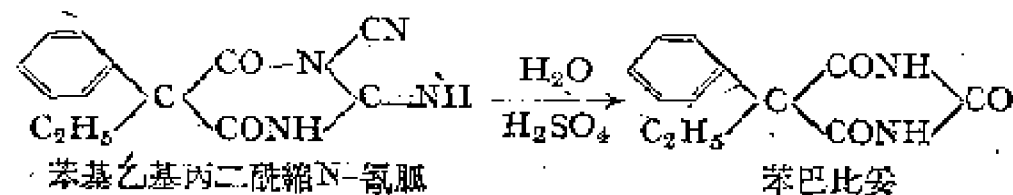
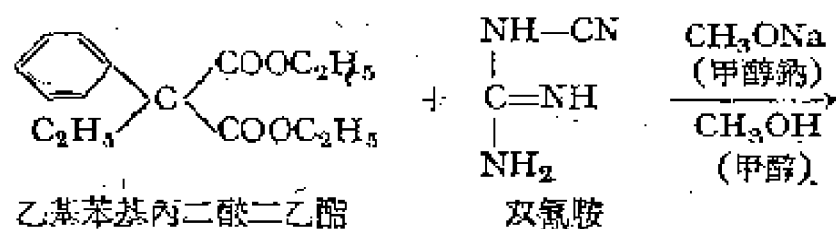
苯巴比妥 (*phenobarbitalum*, 中国药典 176)，化学名：5-乙基-5-苯基丙二酰縮脲，为无臭略带苦味的白色有光泽結晶，或白色結晶性粉末。熔点 174~178°C。本品微溶于水，易溶于醇，溶解于醚，为效力較强的常用催眠药的一种，并可制止癲癇症的发作。常用量：一次 0.03~0.2 克。

苯巴比妥的合成反应过程为：





在乙基苯基丙二酸二乙酯的縮合成苯巴比妥反应中，亦有以双氰胺替代脲和以甲醇钠替代乙醇钠进行的，结果甚佳。一般视生产条件和原料供求情况而定。



操作方法

(一) 氰化苯的制取：

在反应锅中置氰化钠 52 份, 搅拌下渐投入氯化苳 109 份和乙醇 124 份的混合液, 夹层通冷水, 避免温度急剧上升。反应缓和后加热回流数小时, 改为蒸馏回收乙醇。反应锅中加水使沉淀溶解, 移置分液器中, 分取上层氰化苳。减压蒸馏, 收集馏份 $125\sim 135^{\circ}\text{C}$ (汞柱 40 毫米) 部份, 为比重 1.02 的液体, 收率 77%。下层氯化钠溶液因含有少量氰化钠, 加硫酸亚铁处理之使不致为害。氰化钠剧毒, 应严格注意安全, 反应器必须密闭, 并注意回流管废气的逸出。

(二) 苯乙酸乙酯的制备:

由氰化苳制备苯乙酸乙酯系将水解和酯化合并一步进行。在反应器中盛有乙醇 80 份, 并于温度不超过 40°C 下缓缓加入浓硫酸 180 份, 再加入氰化苳 50 份, 温度自动上升。将反应物加热回流数小时, 放冷至 80°C 时加水溶解生成的硫酸氢铵。将反应液全部移置分液器中, 静置, 分去下层水液(含有乙醇, 另行回收)。苯乙酸酯层以碳酸钠溶液洗涤, 分取苯乙酸酯层, 以无水氯化钙干燥, 减压蒸馏, 收集馏份 $110\sim 120^{\circ}\text{C}$ 部份(汞柱 20~30 毫米), 收率 85%。

(三) 苯基丙二酸二乙酯的制备:

苯乙酸乙酯 97 份, 草酸二乙酯 124 份和由金属钠 9 份与无水乙醇 120 份制成的乙醇钠的乙醇溶液, 共置于反应锅中, 搅拌并保持温度 8 小时, 加入稀硫酸至溶液呈明显酸性, 然后将反应液移置分液器, 静置分层(上层乙醇另行回收)。将下层苯基草酸酐乙酸二乙酯置蒸馏器减压蒸馏, 减压汞柱 50 毫米小心加热至 100°C , 此时大量一氧化碳气体放出, 导至室外空旷处, 待气体逸出停止后, 收集馏份 $165\sim 166^{\circ}\text{C}$ (汞柱 15 毫米) 部份, 收率 65%。

(四) 乙基苯基丙二酸二乙酯的制备:

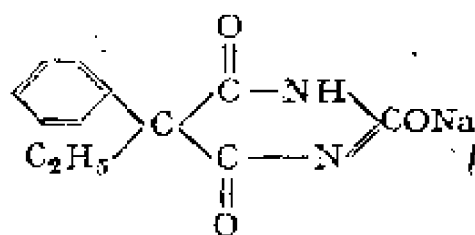
在反应鍋內盛有乙醇鈉的乙醇溶液, 攪拌加入苯基丙二酸二乙酯和溴乙烷, 保持 50°C, 繼續攪拌 2 小时, 加热沸騰回流 4 小时。然后改为蒸餾装置回收乙醇和过剩的溴乙烷, 将反应物放冷, 加水将形成的溴化鈉溶解, 移置分液器, 靜置后分取乙基苯基丙二酸酯, 以无水硫酸鈉干燥后, 蒸餾收集餾份 155°C (汞柱 10 毫米) 部份收率 90%。

(五) 苯巴比妥的制备:

反应鍋內盛有由金属鈉 9 份和无水甲醇 90 份制成的甲醇鈉的甲醇溶液, 保持溫度 50°C, 攪拌, 加入乙基苯基丙二酸酯 50 份和脲素 45 份, 攪拌均匀后升溫至 72°C 回流 1 小时, 改成蒸餾装置尽量蒸除甲醇, 反应物愈来愈粘厚。注意局部过热和过早凝固, 蒸餾完毕后立即加入大量碎冰和水, 使溫度急降至 0°C, 并将溶液移至大木桶中以 30% 硫酸中和, 滤集析出的苯巴比妥結晶, 以水充份洗净, 滤干, 得粗制品。可溶解于稍过量的 2% 純鹼溶液中, 脱色过滤。滤液以 2% 硫酸中和, 滤集結晶并充份以蒸餾水洗净烘干以得精品。亦可在 50 倍沸水中溶解后, 脱色过滤、放冷、滤集結晶、洗净、烘干而得。

苯巴比妥鈉

苯巴比妥鈉 (*phenobarbitalum Natricum*, 中国药典 1978) 本品为白色片状結晶或粉末, 无臭、味苦有引湿性, 在水中极易溶解, 溶于醇, 不溶于醚或氯仿。常用量: 口服或肌肉注射一次 0.03~0.2 克。其結構式为:



因为氢氧化钠能促使巴比妥类药物的水解，故巴比妥类药物钠盐的制备都用相当的巴比妥类药物和乙醇钠作用生成。

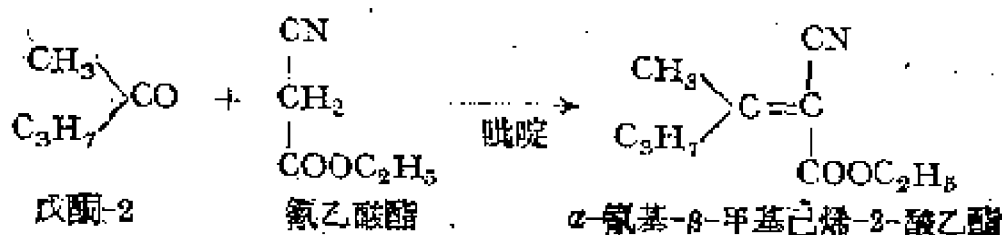
操作方法

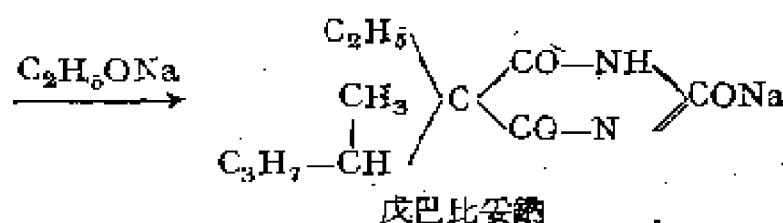
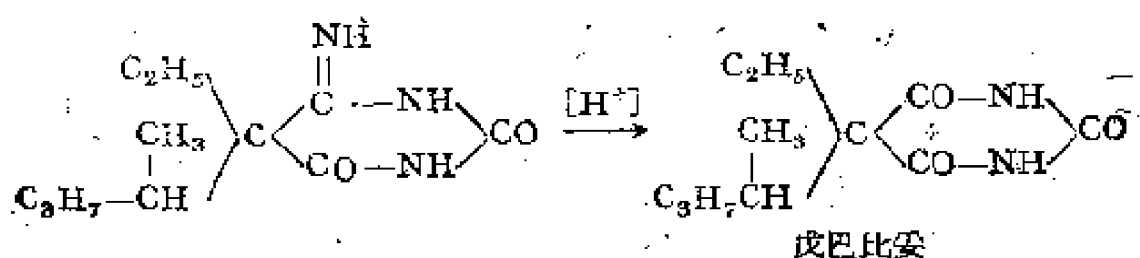
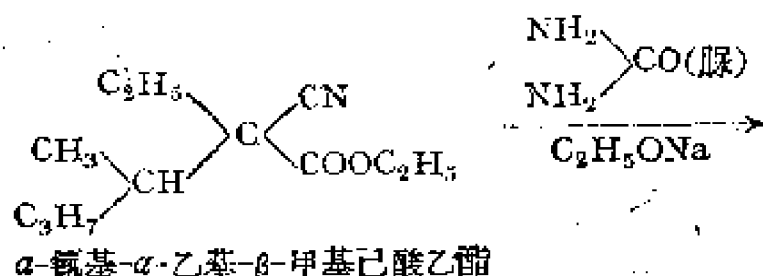
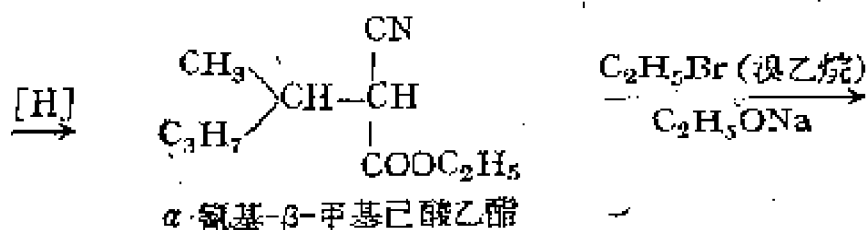
将苯巴比妥回流溶于四倍量的干燥苯中，过滤，将澄清滤液搅拌加入当量的乙醇钠溶液，缓缓搅拌 24 小时，使自然冷却结晶，滤集，以苯洗去母液，继以丙酮洗净，60°C 干燥，收得率 86%。

戊巴比妥钠

戊巴比妥钠 (*Pantobarbitalum Natricum*, 中国药典 51)，为无臭，味微苦的白色结晶性颗粒或白色粉末，极易溶于水，易溶于醇，不溶于醚。其水溶液呈硷性反应，其游离戊巴比妥熔点 126~131°C。本品用作催眠药，作用较速。服用后 15 分钟至 30 分钟发生作用，作用持续 2~8 小时。常剂量：一次 0.1~0.2 克。

因戊巴比妥钠含有一仲烷基。在乙醇钠存在下作用于丙二酸酯时较易起异构化作用，所以戊巴比妥钠的合成方法与巴比妥或苯巴比妥不完全相同。





操作方法

(一) \alpha-氰基-\beta-甲基己烯-2-酸乙酯的制备:

反应锅中置氰乙酸酯 113 份, 戊酮-2 95 份, 氯仿 200 份和吡啶 4 份, 混合加热缓缓进行蒸馏, 使氯仿与反应生成的水成恒沸混合物馏出, 馏液收集于分液器分去水份后仍加入反应器, 继续蒸馏至馏液澄清为止, 然后蒸馏回收氯仿。浓缩物以水洗滌后进行减压分馏。俟先行馏出的未作用氰乙酸乙酯分离后, 收集馏份 99°C (汞柱 3 毫米) 部份, 收率 90% (按实际耗氰乙酸乙酯计算)。

(二) \alpha-氰基-\beta-甲基己酸乙酯的制备:

氫化鍋中，以三倍量乙醇為溶劑，將上述 α -氯基- β -甲基己烯-2-酸乙酯和觸媒 1% 氧化鉍，溫度 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ ，氫壓 20 大氣壓下通氫氫化，俟吸收氫氣達計算量後氫化停止，過濾（觸媒可洗清後重複使用多次），蒸餾回收乙醇後，減壓精餾，收集餾份 98°C （汞柱 5 毫米）部份，收率接近理論量。

（三） α -氯基- α -乙基- β -甲基己酸乙酯的製備：

—反應鍋中盛有金屬鈉 25 份和 10 倍量無水乙醇所製成的乙醇鈉溶液，將 α -氯基- β -甲基己酸乙酯 183 份攪拌下緩緩放入，溫度維持在 40°C 以下，加完後再將溴乙烷 120 份緩緩加入，回流 2 小時，最後反應液對酚酞指示劑呈微鹼性。反應完畢，改成蒸餾裝置回收乙醇和過剩的溴乙烷。殘液放冷，加水稀釋，以醋酸中和，苯萃取。萃取液水洗至中性後回收苯，減壓精餾，收集餾份 $127\sim 128^{\circ}\text{C}$ （汞柱 12 毫米）部份，收率 90%。

（四）戊巴比妥的製備：

反應鍋中盛乙醇鈉溶液 136 份（由金屬鈉和 10 倍量無水乙醇製成），溫度 50°C 時加入乾燥 α -氯基- α -乙基- β -甲基己酸乙酯 210 份和脲 120 份，攪拌加熱溶解並回流 6 小時，繼續加熱緩緩蒸餾回收乙醇，至內溫達 100°C 時即止，加冰水溶解濃縮物，以少量苯洗滌，脫色過濾，以鹽酸中和，濾集亞胺化合物，再攪拌溶解於 2.5 倍 10% 鹽酸中，脫色過濾，濾液移置反應鍋中 80°C 加熱 2 小時進行水解，然後攪拌冷卻，濾集結晶，以水洗淨， 60°C 乾燥。收率 90%。

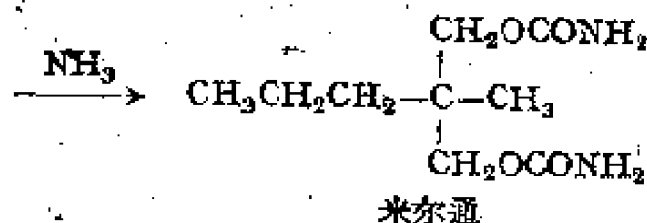
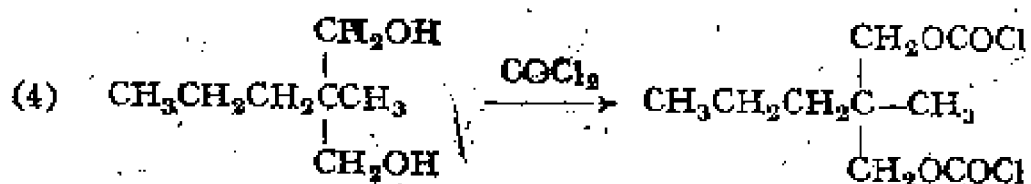
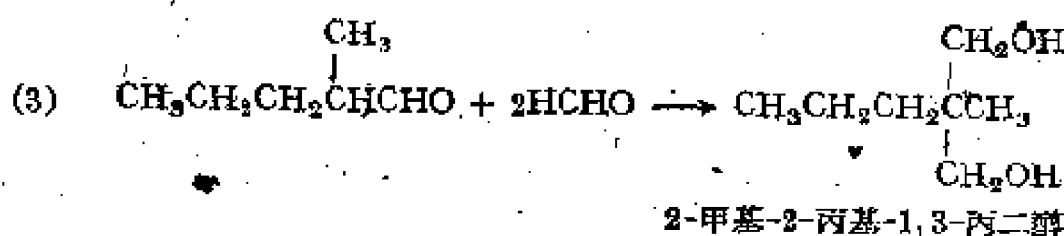
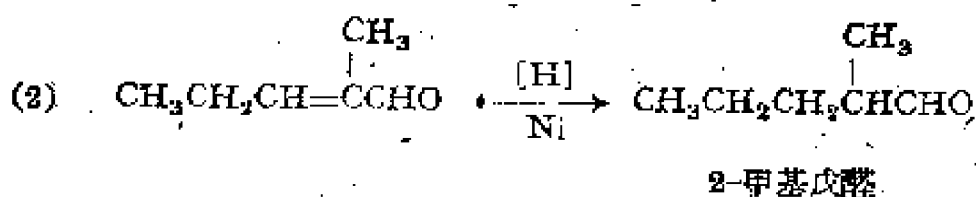
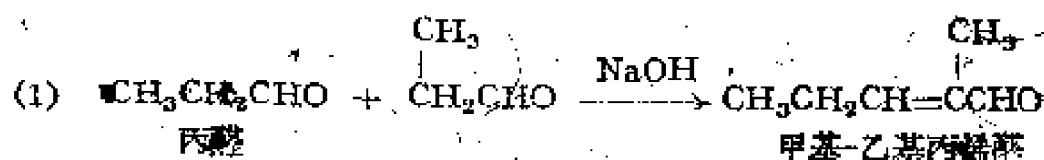
（五）戊巴比妥鈉的製備：

將戊巴比妥溶於乾燥沸苯中，過濾，濾液經攪拌加入計算量的乙醇鈉溶液，緩緩攪拌自然冷卻下結晶，濾集洗淨， 60°C

干燥。

米 尔 通

米尔通 (Miltown, 又名-Merprobamate) 化学名: 2-甲基-2-正丙基-1,3-丙二醇二氨基甲酸酯, 为白色结晶性粉末, 无臭, 味苦, 熔点: 103~107°C。本品为一种毒性较低的精神神经安宁药, 用于精神分裂症、睡眠障碍、神经性肌肉痉挛、躁病、精神紧张等有效。合成方法可循下列路线:



操作方法

(一) 甲基乙基丙烯醛的制备:

丙醛 50 份在 10~15 分鐘內加至 1N NaOH 30 份中，有高热发生。即加碎冰約 100 份，分出上层有机液，以无水硫酸鈉干燥，减压蒸馏，收集 35~45°C/20 毫米馏份，收率約 40%。

(二) 2-甲基戊醛的制备:

甲基乙基丙烯醛中加入 1~2% 活性鋳，在加氢加压鍋內，用氢气排尽空气(空气如未排尽，即有爆炸危險，宜特別注意!)。加氢到 40 大气压，緩緩加热到 100°C，勿超过 105°C，压力迅速下降，重复数次。放去残余氢气，滤出活性鋳(可再用一次)，收集 45~50°C/67 毫米部份，收率約 60%。

(三) 2-甲基-2-正丙基-1,3-丙二醇的制备:

2-甲基戊醛 100 份与 36% 甲醛溶液 160 份混和，冷至 0°C 以下，攪拌下滴入 12% KOH 的乙醇溶液 350 份(含 KOH 42 份)，保温在 10°C 以下，加毕在油浴中回流 16 小时，蒸去乙醇，分出上层油状物，用食盐水洗滌，加入乙醚，以无水硫酸鈉干燥。回收乙醚，收集 119~123°C/10 毫米部份，收率約 60%。

(四) 米尔通的制备:

将光气的甲苯溶液冷至 -10°C，緩緩攪入已冰冷的二醇与安替比林的氯仿溶液(重量比为 1:2.8:10)，加入时溫度保持在 -5~0°C 之間，加毕后繼續攪拌，溫度升至室溫。放置过夜，滤去安替比林盐酸盐，滤液中注入氨气，用冰冷却，有米尔通結晶析出，过滤，用水洗滌，滤干后在 15 倍水中重結晶，即得精品，熔点 103~107°C，收率 90%。

苯妥英鈉

苯妥英鈉(*Phenytoinum Natriicum*, 中国药典 185) 化学

~137°C。

(二) 1,2-二苯二酮的制备:

在氧化鍋中置安息香 30 份和濃硝酸(比重 1.4)70 份,攪拌加热回流 2 小时,趁热傾入冰水中,析出黄色結晶。滤集,以水洗滌后,在三倍量的四氯化碳中重結晶一次。熔点 93~94°C。收率 95%。

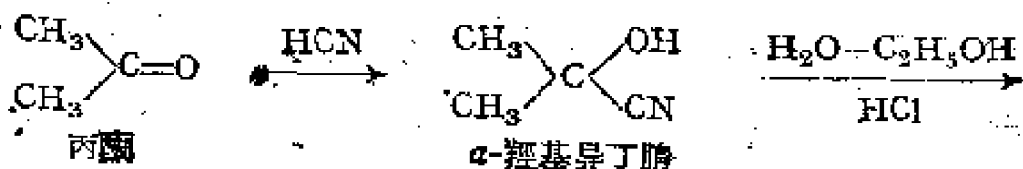
(三) 苯妥英鈉的制备:

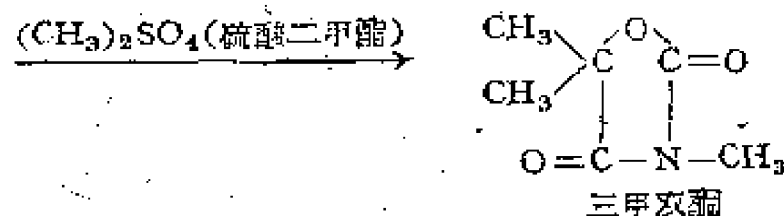
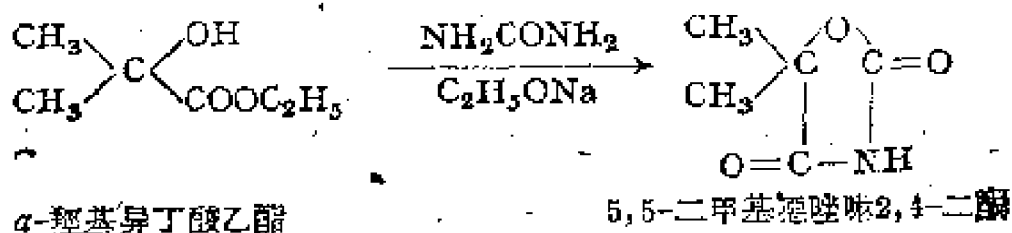
干燥反应鍋內投入切去外皮分成小块的金属鈉 5 份,加入无水乙醇 500 份(注意逸出氫气,导至室外,避免火种)反应完全后,加入干燥脛 12 份和 1,2 二苯二酮 25 份,攪拌加热回流 30 分鐘,反应完毕,将反应液傾入多量水中,加入适量醋酸鈉,放置过夜。滤除析出物,通入二氧化碳气流析出二苯乙內酰脲,滤集洗净,再溶于稀氫氧化鈉溶液中精制,过滤。滤液再通以二氧化碳,滤集洗净。将该精制二苯乙內酰脲溶于稍过量的純氫氧化鈉热濃溶液中,溶解完全后,冷却至 0°C 以下,鈉盐即行析出。滤集,以少量冰水及乙醇洗净,烘干即得。該精制母液可予套用数次,最后可以水稀釋后酸化回收二苯乙內酰脲。

三甲双酮

三甲双酮 (*Tritidione*) 化学名 3,5,5-三甲基噁唑啉-2,4-二酮。为白色結晶,有类似樟腦气味,味苦,溶于水及乙醇。熔点 45~47°C。治疗癲癇在小发作时有良好效果。

合成方法以化学反应式表示之,如下:





操作方法

(一) α -羟基异丁腈的制备:

氰化钠 1 份, 溶于 2.4 份水中, 加丙酮 1.6 份, 冰浴使温度降至 15°C 以下, 加入 40% 硫酸 5 份, 强烈搅拌, 反应温度保持在 $10\sim 20^\circ\text{C}$ 。分出油层, 以无水硫酸钠脱水, 蒸去丙酮, 减压蒸馏, 收集 $78\sim 80^\circ\text{C}/14$ 毫米汞柱真空度。收得率 80%。

(二) α -羟基异丁酸乙酯的制备:

氰醇 85 份, 88% 乙醇 156 份, 干燥氯化氢 51 份, 开始搅拌, 温度上升至 $70\sim 75^\circ\text{C}$, 停止搅拌有氯化铵析出, 次日置水浴上回流 3 小时, 冷后用含干燥氨的无水酒精中和至 pH 5, 滤去铵盐, 以无水乙醇洗涤, 回收酒精, 减压蒸馏, 收集 $70\sim 71^\circ\text{C}/40$ 毫米汞柱真空度的馏出物, 得 α -羟基异丁酸乙酯, 沸点 150°C , 收率 85~90%。

(三) 三甲双酮的制取:

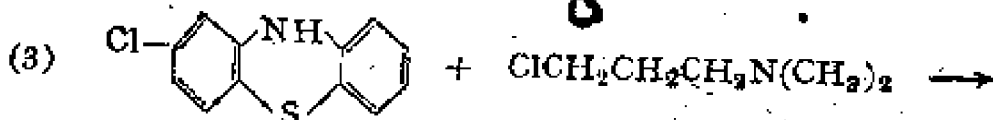
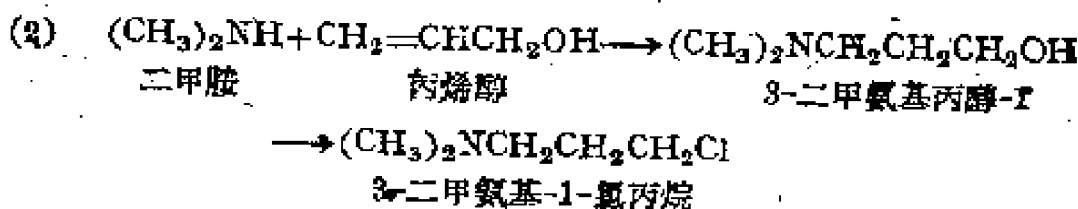
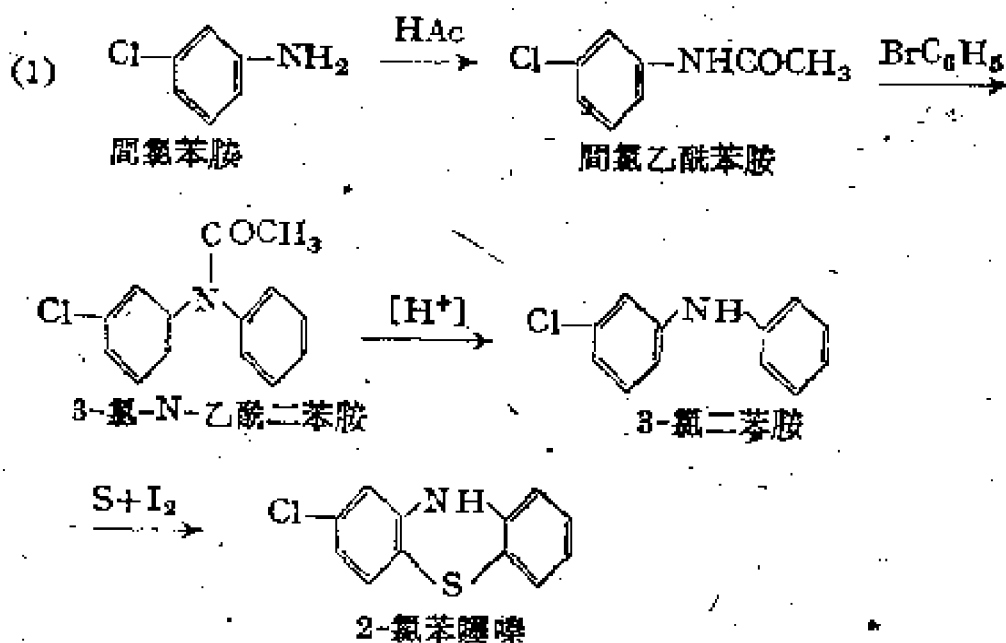
金属钠 2.3 份溶于 40 份无水乙醇中, 加入乙酸乙酯 1 份, 搅拌半小时, 加入尿素 6.6 份和羟基异丁酸乙酯 13.2 份, 回流 15 小时, 反应完毕后, 减压蒸馏, 回收乙醇 20 份, 得二甲双酮钠盐的乙醇溶液。

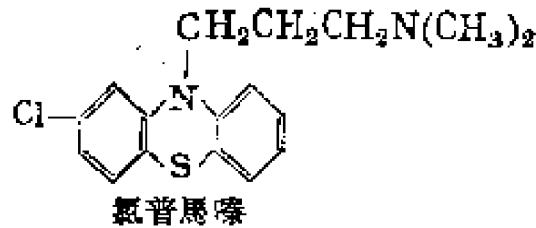
将上述溶液冷至 0°C , 加入 20 份冰水稀释, 缓缓加入硫

酸二甲酯 12.6 份。反应温度保持在 5°C 以下,加完后,撤去冰浴,温度渐渐上升至 30°C,用温水浴维持 30~40°C 2 小时,停止搅拌,滤去硫酸盐。溶液用四氯化碳萃取,加无水硫酸钠脱水,回收四氯化碳。冷后有粗品析出,在 50% 甲醇中重结晶,纯品熔点 45~47°C,收率 64%。

氯普马嗪

氯普马嗪 (*Chlorpromazine*) 又称氯丙嗪。化学名: 10-(3-二甲氨基丙基)-2-氯苯噻嗪盐酸盐。熔点 189~196°C。本品具有抑制中枢神经与制止呕吐等作用,并用以治疗精神分裂症。化学合成按下列化学反应进行:





操作方法

(一) 2-氯苯噻嗪的制备:

間氯乙酰苯胺——將間氯苯胺以过量醋酐作用后，傾入冰水中，攪拌，使油状乙酰化物漸形固化成白色結晶，濾集，洗淨干燥，熔点 $72 \sim 74^\circ\text{C}$ 。

3-氯乙酰二苯胺——混和間氯乙酰苯胺 51 份，溴苯 120 份，无水碳酸鉀 45 份与溴化亚銅 1.8 份，攪拌加热回流 28 小时，冷却，过滤，以乙醚洗滌。洗滤液合并，蒸去乙醚。减压精餾，收集沸点 $195 \sim 203^\circ\text{C}$ (汞柱 6~8 毫米) 部份，收率 80%。

3-氯二苯胺——3-氯乙酰二苯胺 118 份，乙醇 120 份和 38% 盐酸 144 份混和加热，回流 5 小时，反应液傾入冷水中，攪拌后放置，分取油层。以稀氫氧化鈉液洗滌，再以水洗，加入苯蒸餾除去殘留水份，减压收集沸点 $184 \sim 188^\circ\text{C}$ (汞柱 12~15 毫米) 部份，收率 80%。

2-氯苯噻嗪——3-氯二苯胺 80 份，升华硫 26 份，碘 3 份于 $150 \sim 160^\circ\text{C}$ 保温作用 40 分鐘，升高溫度至 $180 \sim 190^\circ\text{C}$ 加热 20 分鐘，稍冷加入无水乙醇 64 份。溶解后，脫色过滤，放冷，濾集綠色沉淀。母液濃縮尚可回收部份 2-氯苯噻嗪，收率 70%。

(二) 3-二甲氨基-1-氯丙烷的制备:

3-二甲氨基丙醇-1——高压釜中置丙烯醇 11.6 份，二甲胺盐酸盐 8.1 份，氫氧化鈉 16 份，封閉后于溫度 $115 \sim 125^\circ\text{C}$

作用24小时,放冷,移置分液器,加水50份洗滌,分取醇层,以无水碳酸鈉除尽水份和干燥后,蒸餾收集沸点 $162\sim 170^{\circ}\text{C}$ 部份,收率34%(該高压縮合制取3-二甲氨基丙醇-1的方法,最近科发药厂已改进以常压制取)。

3-二甲氨基-1-氯丙烷—氯化亚硫酸 96份溶于氯仿420份中,水浴冷却,攪拌,緩緩滴加3-二甲氨基丙醇-1,45份的氯仿溶液,滴加速度以溫度不超过 5°C 为度,完毕后加热回流3小时,改为蒸餾,蒸至原体积的三分之一,冷却,以氫氧化鈉中和至呈硷性反应。以乙醚萃取,萃取液以无水硫酸鈉干燥,蒸餾回收乙醚后,收集沸点 $130\sim 135^{\circ}\text{C}$ 部份,收率60%。

(三) 氯普馬嗪的制备:

10-(3-二甲氨基丙基)-2-氯苯噻嗪—反应器中2-氯苯噻嗪30份溶于二甲苯110份中,加入粒状氫氧化鈉16份,攪拌,加热回流。另将3-二甲氨基-1-氯丙烷24份溶于二甲苯54份中,滴加入上已加热的反应液中,加毕后繼續攪拌緩緩蒸餾帶出水份,二甲苯层分离后仍回入反应器,3小时反应完毕,冷却过滤。滤液以稀盐酸萃取。萃取液氫氧化鈉硷化后再以乙醚萃取。以水洗滌,干燥,蒸餾回收乙醚。减压蒸餾收集沸点 $198\sim 208^{\circ}\text{C}$ (汞柱 $0.4\sim 0.6$ 毫米)部份,收率56%。

將上述10-(3-二甲氨基丙基)-2-氯苯噻嗪16份溶于醋酸乙酯72份中,以饱和氯化氫乙醇溶液中和至微呈酸性,加入乙醚至开始混浊,放置使沉淀完全,滤集洗淨,于醋酸乙酯-无水乙醇混合液中重結晶一次即得。盐酸盐的制备亦可以将上述10-(3-二甲氨基丙基)-2-氯苯噻嗪溶于醋酸戊酯中后,逕通入干燥氯化氫气体取之。

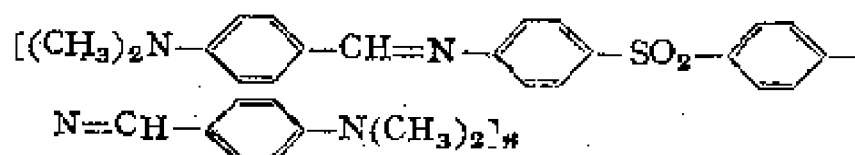
第五章 抗結核和麻瘋藥

結核杆菌和麻瘋杆菌(癩杆菌)同属,对于藥物的反应亦往往相仿,如氨硫脲(TB₁),初試于結核杆菌,現多用以治疗麻瘋。大风子油长久以来用于麻瘋,但对結核杆菌亦具抑制作用。二者俱是一种极頑固的細菌性傳染病。麻瘋治疗困难更甚于結核症,幸麻瘋杆菌离开人体即不易生存,亦所以麻瘋的动物接种和培养未能順利进行,临床对照亦較为困难。一般使用于結核症和麻瘋症的化学藥物約可分为下列数类:

(1)对氨基水楊酸类:——其作用系干扰結核菌的新陈代谢以达到抑制繁育的目的。

(2)氨硫脲类——对新生滲液性肺結核、腸結核和喉头結核疗效較佳,近多用于麻瘋症。

(3)氨苯砒类——如普洛明、大艾松、普洛嘮唑、色弗屈龙等都系氨苯砒衍生物,毒性較氨苯砒低。但氨苯砒如在服用时,剂量自少量渐次增加,审慎控制,則毒性亦不严重,而成本可比較低些。此类化合物現已使用于麻瘋症。近有苏发米淨(Сульфаметил)



发现,該物具有强力抗結核杆菌作用,并且毒性較低,用于治关节結核症效力很高,能使病变骨組織逐漸恢复正常。

(4)异菸肼类——此类化合物和对氨基水楊酸或氨硫脲

等不同，有直接杀灭结核菌的作用。异菸胺、米太齐
 $(\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CONHNHCH}_2\text{NHNHOC} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{N})$ 和异菸肼甲烷磺酸
 钠 $(\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CONHNHCH}_2\text{SO}_3\text{Na})$ 等均系异菸肼的衍生物。异
 菸肼为目前抗结核药物中临床应用得最广者。

(5) 抗菌素——链霉素对于急性渗出性肺结核症有显著
 疗效，其他如新霉素、紫霉素和圆丝氨酸(氧霉素)等对结核菌
 亦皆具有强大抑制作用。

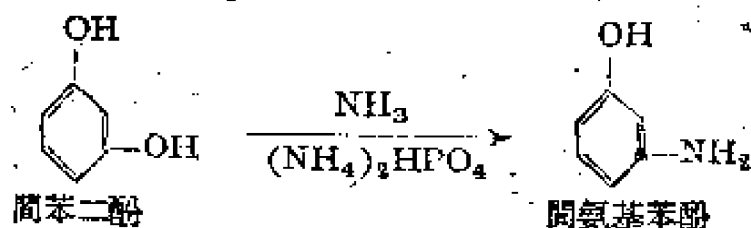
其他如吡嗪酰胺和硫代二苯脲的对位衍生物 $(\text{RO} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NHCSNH} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{OR})$ 等亦具有相当作用。结核杆菌和麻疯
 杆菌虽然是异常顽固难以根治，但经各国科学家的努力，特别
 是近十余年来，新药涌出，虽尚未得到完全理想的治疗药物，
 为期当亦不远了。

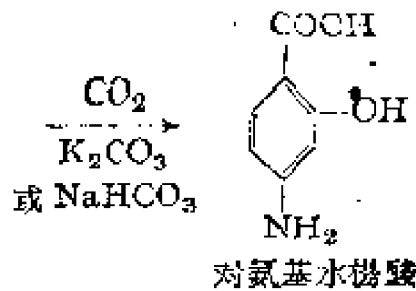
上述各类药物国内俱已大量生产，而且在新药的合成研
 究上亦正在努力进行中。本章简单地介绍了抗结核药：异菸
 肼、异菸胺、对氨基水杨酸钠、吡嗪酰胺和抗麻疯药：氨硫脲、氨
 苯砷等数种。

对氨基水杨酸钠

对氨基水杨酸(P. A. S.)为白色结晶性粉末，难溶于水，溶
 于乙醇、醚或丙酮中，溶液呈酸性反应。熔点 $142 \sim 145^\circ\text{C}$ (分
 解)临床上多应用其钠盐、钙盐或铝盐以治疗结核。毒性轻微，
 使用安全，为其特点。

合成方法甚多，以下法为最简便：





操作方法

(一) 間氨基苯酚的制取

將間苯二酚 220 份，磷酸氫二鈣 139 份，28% 氨水 130 份及水 250 份在压力釜中于 200°C 时加热 12 小时，用盐酸中和，得間氨基苯酚，收得率 70%。

(二) 对氨基水楊酸的制取

間氨基苯酚 32.5 份，碳酸氫鈉 104 份及水 160 份加入压力釜中，通入 CO₂ (5 大气压)，除去空气。羧化反应溫度在 125°C 保持 4 小时，116°C 保持 3 小时，压力为 9~15 大气压。冷到 20°C。滤去析出物(間氨基苯酚)，加入下批应用。滤液以 40% 硫酸調节 pH 至 3，析出 P. A. S. 酸，在离心机中过滤，用水洗滌，除去硫酸根离子。

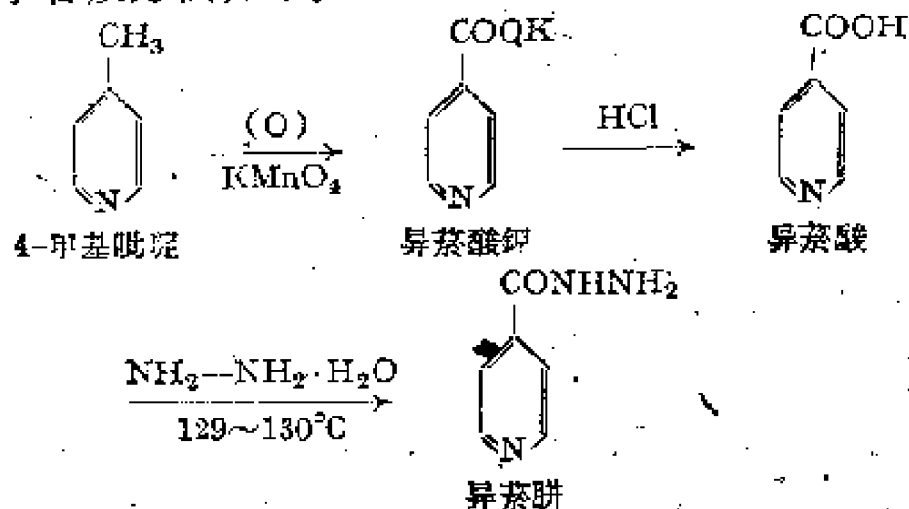
粗制对氨基水楊酸在 50~60°C 时，以药用碳酸氫鈉結成鈉盐，用冰冷却到 15°C 以下，有对氨基水楊酸鈉析出，离心机过滤，用 95% 乙醇洗滌。在 40~45°C 时烘干。收得率 70%。

目前国内有些药厂，已經采用間氨基酚在 170~180°C 时干燥羧化法以制取对氨基水楊酸。羧化率可达 90% 以上。

异菸肼

异菸肼 (*Isonicotinic Acid Hydrazide*) 化学学名为吡啶-4-甲酰肼，是一种无色結晶化合物，很易溶解于水，熔点为 170~173°C。本品对結核杆菌有良好的抑制与杀灭功效。

化学合成方法如下：



操作方法

(一) 异菸酸的制备：

高锰酸钾 3.6 份溶入 30 份水中，加热至 50°C ，在 5~10 分钟内将 4-甲基吡啶 1 份加入，温度自动升高到 80°C 以上，停止加热，温度继续上升到 98°C ，然后逐渐退下，继续加热回流 1 小时，至紫色褪尽，减压蒸馏。馏出未起反应的 4-甲基吡啶的水溶液，留待并入下一批号，乘热过滤，用热水洗涤二氧化锰，滤液与洗液合并蒸发浓缩至原来体积的八分之一，冰冷至 5°C 以下，加盐酸至 $\text{pH} = 3.6$ ，析出异菸酸，过滤，用冰水洗涤，烘干得成品，熔点 $314\sim 316^\circ\text{C}$ ，收得率连回收 4-甲基吡啶计算在内，可达 81~82%。

(二) 异菸肼的制备：

取石灰 1 份，加水 5 份，搅拌混和，在 80°C 时，30 分钟内缓缓加入硫酸肼 1 份，温度逐渐上升到 95°C ，维持此温度 1 小时，趁热过滤，用热水洗涤，滤液抽样分析，加入计算量的异菸酸（异菸酸与肼的分子比为 1:1.4）蒸去水液，在 $129\sim 130^\circ\text{C}$ 时进行熔融去水缩合。冰冷析出异菸肼，滤出粗品，在 60°C 时用 1.2 倍热水加活性炭脱色精制，分去不溶物质，溶液

放冷，析出白色异菸肼结晶，熔点为 170~173°C。母液中补入计算量的异菸酸与肼，继续熔融，循环进行，二十五次左右以后，回收异菸酸，硫酸肼和异菸肼。不溶物质在 10% 硫酸溶液中处理后分得二酰肼化合物，与肼反应仍可制成异菸肼。收得率连回收异菸酸计算在内，为 87.5%。

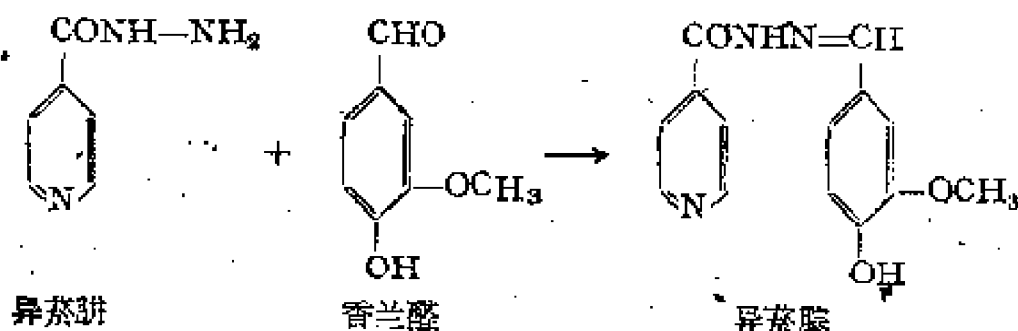
本法以异菸酸与水合肼直接缩合，省去酯化反应，可以降低产品成本。

异 菸 脞

异菸脞 (*Φmυsαzuδ*) 是异菸肼的衍生物，化学学名 1-异菸酰-2-香兰醛脞 (*1-Isonicotinoyl-2-Vanillic aldehyde hydrazone*)，抗结核效力与异菸肼相仿，但毒性较低，副作用小，病人耐受量高。苏联医学界即广泛应用本品以代替异菸肼，我国目前也已投入大量生产。

本品为黄色或淡黄色结晶性粉末，不溶于水，微溶于醇，易溶于稀酸或稀碱中，含一分子结晶水，在 100°C 烘干时即脱去。熔点 226~229°C。

化学合成方法系采取一分子异菸肼与一分子香兰醛在热水中搅拌反应而成。反应式如下：



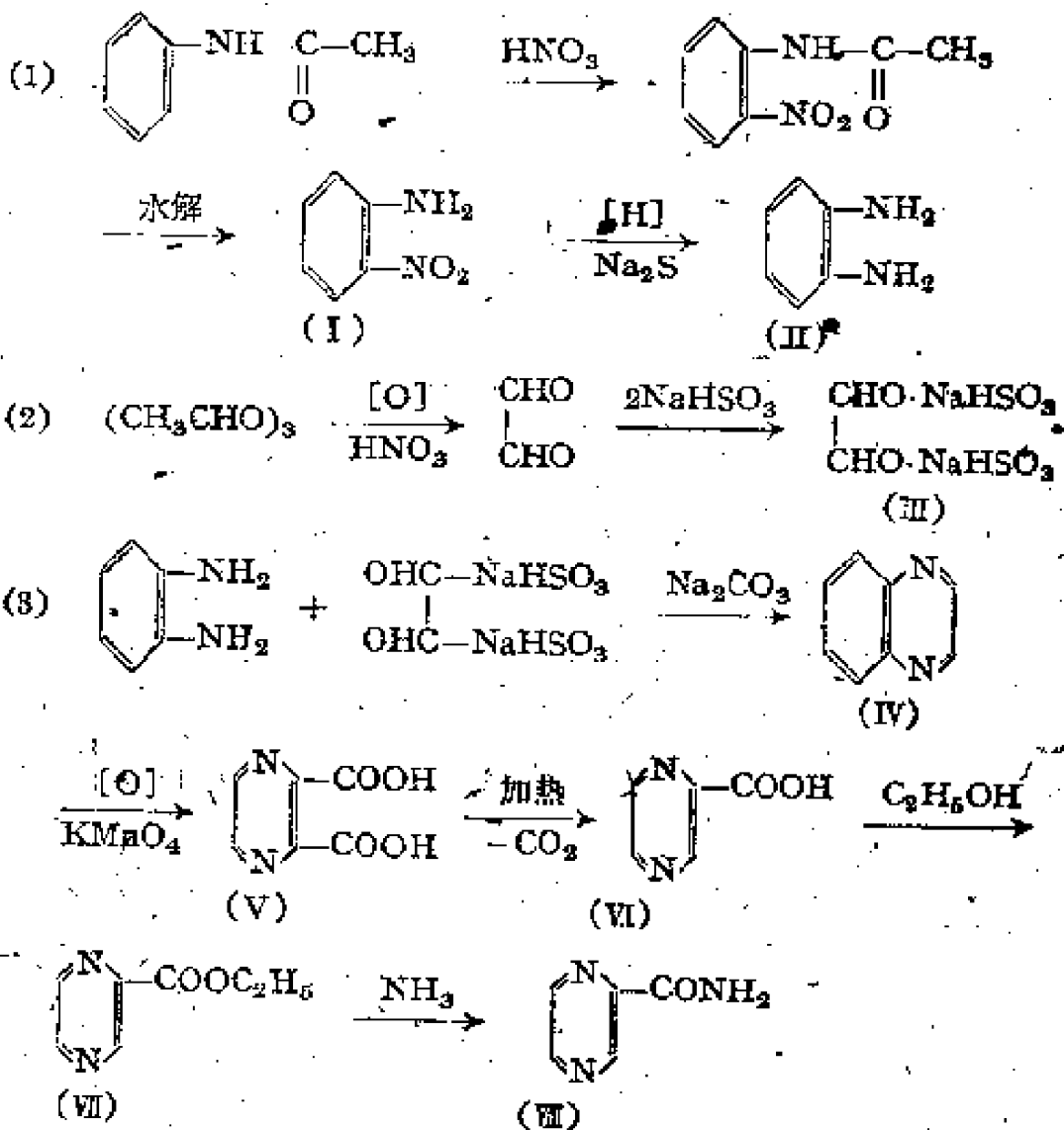
吡 嗪 酰 胺

吡嗪酰胺 (*Pyrazine carboxylic amide*) 于 1952 年由柯希

納 (Kushner) 发现具有抗結核症作用, 单独应用时毒性较大, 如与异菸肼、鏈霉素或对氨基水楊酸鈉合并使用, 效果甚好。

本品是一种白色无臭的柱状結晶, 熔点 $187\sim 190^{\circ}\text{C}$, 微溶于水及乙醇, 不溶于乙醚及氯仿中, 受热稳定, 其飽和水溶液在 100°C 时加热 2 小时不起分解作用。

合成方法以化学反应式表示如下:



操作方法

(一) 隣硝基苯胺 (I) 的制备:

将发烟硝酸 37.5 毫升与醋酸酐 21 毫升在室温下混合,

并加入尿素 1~2 克,配成硝化剂备用。另称取乙酰苯胺 65 克与醋酐 40 毫升混合,浸入冰浴中,保持温度在 10~20°C。将已配就的硝化剂缓缓滴入,搅拌 2 小时后,倒入碎冰中过滤,压干,约得粗品湿重 160 克。将此粗品用 600 毫升氢氧化钾与酒精 (50% KOH:H₂O:C₂H₅OH=1:4:1) 研磨过滤。滤渣再用 100 毫升上述氢氧化钾与酒精溶液处理一次,再用 50 毫升酒精处理。合并三次滤液,冰冷过夜,滤出结晶,干燥,得磷硝基苯胺 44~46 克,收得率 67~70%。

(二) 磷苯二胺(II)的制备:

将磷硝基苯胺 46 克置入一圆底烧瓶中,再加 17% 硫化钠溶液 580 毫升,回流加热 4 小时,冰冷至 5°C 以下,析出粗品。在热水中重结晶后得纯品 27~28 克,收得率 75~78%。

(三) 乙二醛亚硫酸氢钠(III)的制备:

将三聚乙醛 48 毫升与等量水混和,然后通过液面用分液漏斗加入水 12 毫升。另将比重为 1.36~1.37 的硝酸 40 毫升(内加入发烟硝酸 1~2 毫升)从分液漏斗中缓缓加入,在 20°C 水浴中放置 2~3 天,加入亚硫酸氢钠饱和溶液 150 毫升,有白色沉淀析出,过滤,用少量酒精洗涤,烘干,得乙二醛亚硫酸氢钠 68~72 克,收得率 25~27%。

(四) 苯駢吡嗪(IV)的制备:

将乙二醛亚硫酸氢钠 69 克溶入 300 毫升热水(70°C)中,另将磷苯二胺 27 克溶入 400 毫升热水中,在迅速搅拌下将上述二种溶液混和。冷却到 10°C 以下,缓缓加入碳酸钠 100 克,并勿使温度超过 10°C。加完后搅拌片刻,过滤,真空干燥,得粗品 27.5~29 克,收得率 90%。粗品在 107~112°C/12 毫米水银柱下进行减压蒸馏后,得纯品 25~26 克,收得率 80~85%。

(五) 吡嗪二羧酸(V)的制备:

苯脒吡嗪 27.5 克溶于 500 毫升热水中, 加热至 90~95°C, 另将高锰酸钾 200 克溶于 1000 毫升热水中, 由分液漏斗缓缓加入, 保持溶液微沸, 直到紫色褪尽, 过滤, 二氧化锰用 200 毫升热水洗涤三次。合并滤液与洗液, 浓缩至 160~180 毫升, 加盐酸调节至微硷性, 冰冷过夜, 继续加盐酸至呈酸性 (pH3~3.1), 滤取固体, 在稀盐酸中重结晶得精品 22.5~23 克, 收得率 65%。

(六) 吡嗪羧酸(VI)的制备:

将吡嗪二羧酸 22.5 克置入 225 毫升冰醋酸中, 回流 4 小时, 放冷, 即有固体析出, 过滤, 在热水中重结晶, 得吡嗪羧酸 10~10.5 克, 收得率 60%。

(七) 吡嗪羧酸乙酯(VII)的制备:

将吡嗪羧酸 10 克与 40 毫升无水乙醇混和, 通入干燥氯化氢至饱和, 加热回流半小时, 冰冷, 滤取吡嗪羧酸乙酯盐酸盐固体, 将析出物溶入 40 毫升水中, 用碳酸钠中和至呈微硷性, 以醋酸乙酯提取, 蒸去醋酸乙酯, 得吡嗪羧酸乙酯 7.7~8 克, 收得率 70%。

(八) 吡嗪酰胺(VIII)的制备:

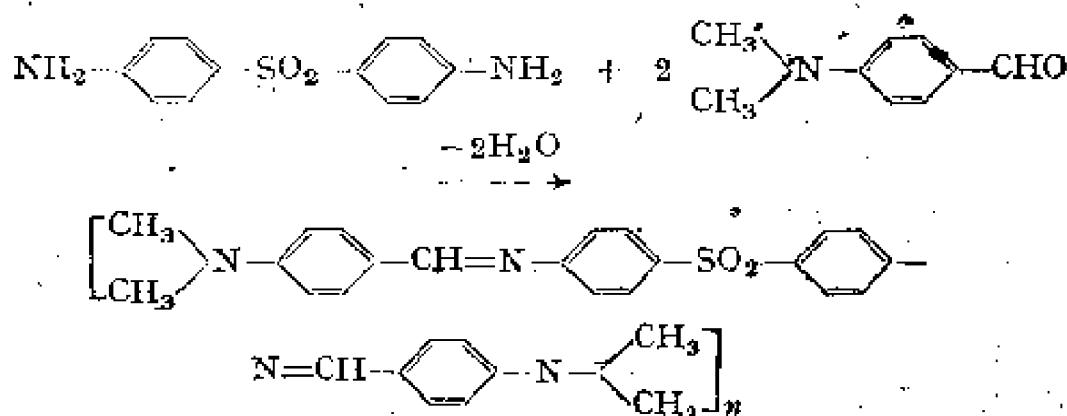
将吡嗪羧酸乙酯 7.7 克, 溶于 25 毫升无水乙醇中, 外面用冰水冷却, 通入干燥氨气使达饱和, 放置过夜, 有结晶析出, 滤取结晶, 在乙醇或热水中重结晶得吡嗪酰胺 6.3~6.4 克, 收得率 90%。

苏发米净

苏发米净 (Сульфаметин) 是抗结核病新药, 不仅对于骨

結核灶有良好療效,并能使病态骨組織恢复正常。对于化膿球菌所引起的慢性皮膚潰瘍也显示良好的治療作用。化学結構系一种多聚物,加热至 275~280°C 时分解。

化学合成依下列反应式进行:



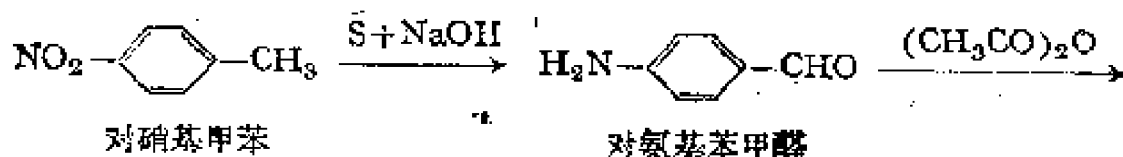
操作方法

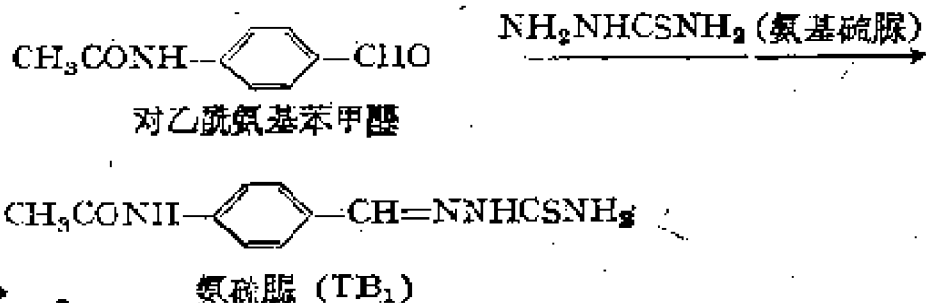
氨基苯磺(D. D. S.) 20 份,加热溶解于 240 份 95% 的乙醇內,加入对二甲氨基苯甲醛的乙醇溶液(26 份溶于 100 份 95% 乙醇內)。再滴加 32.4 份比重为 1.84 的濃硫酸于此热混合物內,并随加攪拌,濃厚的橙黄色沉淀下沉,放冷过滤,用乙醇洗滌沉淀物,用飽和碳酸氫鈉溶液精制,于 60°C 时干燥,产量 38~40 份,熔点 275~280°C (分解)(单体在 250°C 变黑分解)。

氨基硫脲

結核胺(TB₁),亦称氨基硫脲,化学名对乙酰氨基苯甲醛縮氨基硫脲,为淡黄色板状結晶,不溶于水,微溶于冷乙醇,而溶于热乙醇中;不溶于丙酮、苯、四氯化碳或氯仿,本品熔点 228~230°C。

化学合成依下列反应式进行:





操作方法

(一) 对乙酰氨基苯甲醛的制备:

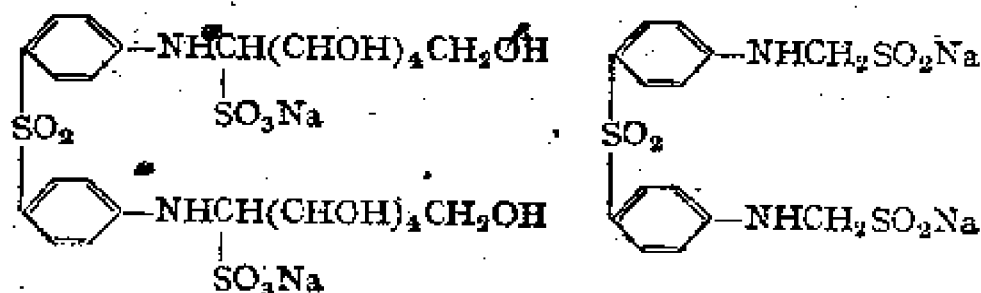
对硝基甲苯10份, 硫化钠6份, 硫2.5份, 氢氧化钠4.5份, 乙醇60份及水120份混和, 加热回流2小时, 蒸汽蒸馏以除去乙醇及对氨基甲苯, 残留物以苯提取, 经无水硫酸钠脱水后, 加入醋酐10份回流加热, 蒸去苯即得黄色粗制对乙酰氨基苯甲醛, 用热水重结晶即得纯品6.5份, 收率55%。

(二) 氨基硫脲(TB₁)的制取:

取对乙酰氨基苯甲醛7.3份, 氨基硫脲4.1份, 溶入热水中, 加热煮沸半小时, 有黄色沉淀析出, 过滤, 用热水洗涤, 50%乙醇洗涤, 烘干, 熔点223~230°C, 收得率97%。

氨基磺

氨基磺为白色结晶, 熔点175~176°C, 在研究磺胺类药物时发现本品对多数细菌的制菌力颇强, 惜毒性较大。本品对结核菌和麻疯菌有效, 现仅使用于麻疯的治疗上, 它的衍生

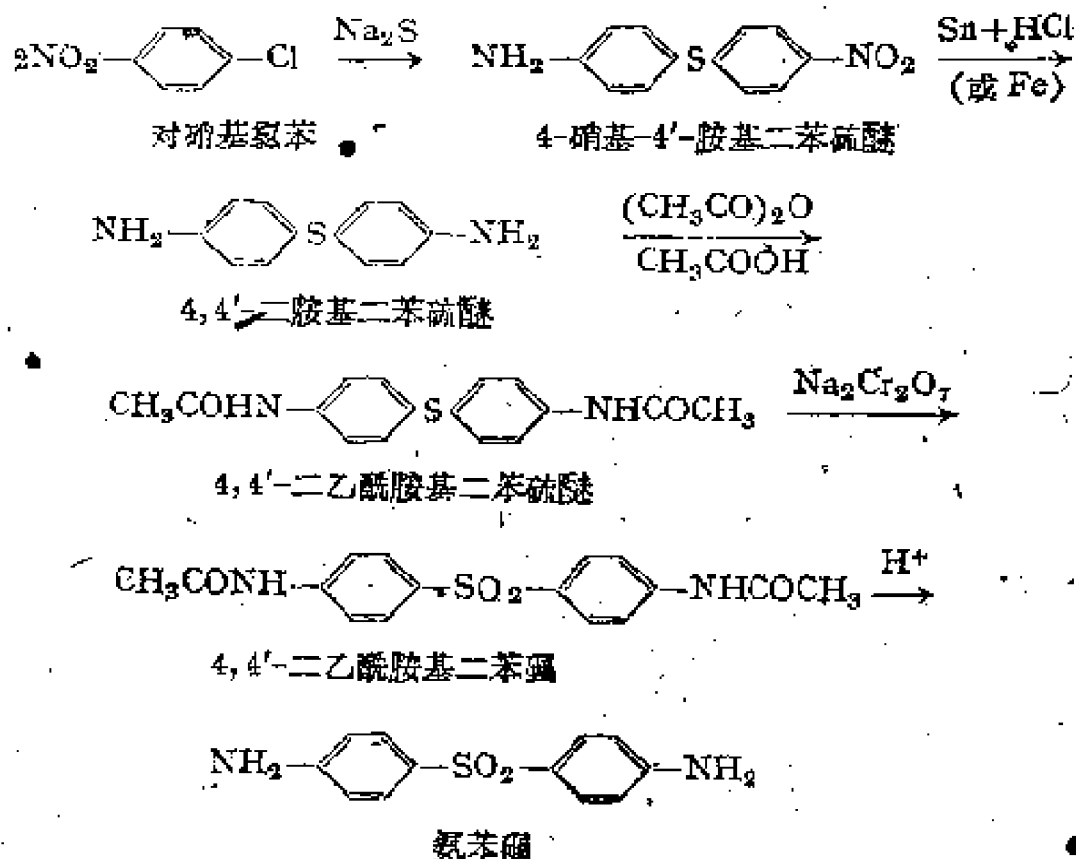


4,4'-二氨基二苯磺N,N'-二葡萄糖磺酸钠
(普鲁明)

4,4'-二氨基二苯磺二甲胂次亚硫酸钠
(地亚松)

物如 4,4'-二氨基位置上連以各種結合較為松弛的側鏈如葡萄糖磺酸鈉或甲醛次亞硫酸鈉等,可以減低毒性保存療效。

合成氨基苯砒的化學反應如下:



操作方法

(一) 4-硝基-4'-胺基二苯硫醚的製備:

反應鍋中置硫化鈉 480 份,水 2000 份,攪拌溶解後,加入對硝基氯苯 128 份,攪拌加熱回流 8 小時,再加入對硝基氯苯 128 份,繼續攪拌加熱回流 15 小時,反應完畢,蒸氣蒸餾除去未作用的對硝基氯苯後將反應液傾出,硫醚即行固化,研碎,過濾,洗淨,以乙醇重結晶一次,收率 80%。

(二) 4,4'-二胺基二苯硫醚的製備:

4-硝基-4'-胺基二苯硫醚 200 份,濃鹽酸 630 份與水 500 份,共置于還原鍋中,加熱至沸。于此沸騰混懸液中緩緩加入

錫卷 180 份,完全溶解后續加濃鹽酸 44 份与錫 22 份,續煮沸 10 分鐘,加活性炭脫色,過濾,濾液放冷,加 40% 氫氧化鈉液至呈強鹼性,濾集析出沉淀,用水洗滌至呈中性反应,濾干,濾餅混懸于乙醇 1000 份中,加熱至沸,活性炭脫色,趁熱過濾,濾液攪拌傾入大量冰水中,白色沉淀即行析出,濾集,真空干燥,收率 80% (也可以鐵屑代替錫卷作为还原剂使用)。

(三) 4,4'-二乙酰胺基二苯硫醚的制备:

酰化鍋內 4,4'-二胺基二苯硫醚 140 份混懸于冰醋酸中,攪拌,滴加醋酸酐 152 份,回流 2 小时,傾入大量冰水中,充分攪拌,濾集析出結晶,洗淨,真空干燥。

(四) 4,4'-二乙酰胺基二苯砷的制备:

在不銹鋼氧化鍋中盛 80% 硫酸 200 份,冷却至 5~10°C,攪拌加入含有 40% 醋酸的 4,4'-二乙酰胺基二苯硫醚 75 份,并在繼續攪拌下緩緩滴加重鉻酸鈉 60 份制成的硫酸溶液,滴加速度控制反应液溫度 20°C 以下,約 8~10 小时加完,反应液时呈綠色,反应溫度漸形下降。若反应溫度繼續上升則必須添加氧化剂使氧化完全。将反应物傾入三倍量冰水中分解,濾集沉淀,冰水洗滌,濾干得淡黄色約含水 50% 的湿品,逕投入下一工序。

(五) 氨基苯砷的制备:

将上述二乙酰胺物 100 份 (折算成干品) 混懸于 20% 盐酸 600 份中,加熱回流 2 小时,水解完全后,加活性炭脫色過濾,濾液放冷,攪拌加入碳酸鈉至对石蕊試紙呈鹼性反应,濾集沉淀,以水洗淨,得粗制氨基苯砷,再溶于 40% 乙醇 1000 份中,加活性炭回流半小时脫色過濾,濾液攪拌加入水 1000 份繼以冰水 3000 份,結晶完全后濾集、洗淨、烘干,收率 60%。

第六章 抗原虫藥物

瘧疾、阿米巴性痢疾、黑熱病、血吸虫病和絲虫病，其病源俱由于单細胞病原虫繁殖人体內所致。梅毒則为植物性細菌梅毒螺旋体的傳染繁殖所致。但治疗梅毒的抑制剂于阿米巴原虫和錐虫病也常有效，乃一并討論于此。

瘧疾系由瘧原虫所致，普通分为三种：間日瘧、三日瘧和恶性瘧，各由不同瘧原虫繁殖所致。瘧原虫在蚊子体内为有性生殖期，随瘧蚊唾液在人的血液中瘧疾芽胞侵入紅血球后，以分瓣原虫形式营无性生殖。分裂发育、繁殖，大量破坏紅血球，产生毒素，引起瘧疾高热症状。蚊子吮病人含有分瓣原虫产生的生殖性芽胞的血液后，蚊体内再发育成瘧原虫，形成生活史周期。针对瘧原虫生活史上的分瓣原虫和生殖性芽胞，抗瘧药分成二类：(1)对瘧疾分瓣原虫——包括奎宁、阿的平、氯胍、環氯胍、氯奎等俱为有效的分瓣原虫杀灭剂。(2)对瘧疾生殖性芽胞——包括扑瘧啶、五烷啶、伯氨啶等，能杀灭生殖性芽胞，防止傳染。(3)乙胺嘧啶有預防功效。

細菌性痢疾和阿米巴性痢疾不同，前者由痢疾杆菌傳染，可以磺胺类藥物等治疗之。后者由阿米巴原虫所致，并分急性和慢性二类。急性为阿米巴活动体傳染所致，慢性由于阿米巴囊。阿米巴痢疾易于侵及肝脾等器官，情况严重，治疗藥物除植物性藥物如吐根硷、鴉胆子等外，合成藥物有喹碘方、卡巴腴等。

黑热病、血吸虫病和丝虫病俱为我国重要的地方传染病。黑热病流行苏北地区和黄河流域；丝虫病流行于华东沿海地区；血吸虫病更由于我国过去反动统治者的不顧人民疾苦，使流行地区遍及长江中下游和长江以南各省市，情况严重。解放后党和政府深切关怀人民健康，发动群众，并重点組織医疗机构和科学研究机构，对此类地方传染病进行全面扫蕩，积极医治病人，消灭中間宿主釘螺絲等，已基本上取得了胜利。治疗黑热病葯物多用五价銻制剂，有抗銻性病人可用芳香双咪类葯物如蔗咪 $\left[\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array} \right] - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \left[\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array} \right]$ ，丙咪 $\left[\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array} \right] - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O}(\text{CH}_2)_5\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \left[\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array} \right]$ 等。銻制剂中吐酒石必須靜脉注射，毒性較大，但制造簡單，价格低廉。其他如葡萄糖酸銻鈉、銻胺糖甙 (*Stibamine Glucoside*)、斯銻波霜 (*Stibosan*) 等，治愈率都甚高。据山东省黑热病防治所等报告，認为葡萄糖酸銻鈉，为治黑热病最滿意的葯物云。血吸虫病亦多用吐酒石，副作用虽較大，但疗效确实。其他非銻制剂米拉西尔丁 (*Miracil D*) 等，对日本型血吸虫病无效。对血吸虫病新合成葯物国内近年来发表甚多，如 8-羥基噻啉銻等，其疗效尚待临床确証中。丝虫病早年治疗多采用銻制剂，近年来一般認为二氮六圓衍生物如海群生等，效力較好，乐于使用，作用快，疗效高，毒性低，并可口服。

梅毒一症，談虎色变，长久以来，严重影响着人类健康。解放以后，由于政府大力整治社会风紀，并对梅毒患者作有效治疗，梅毒之在今日几乎已不常見了。治疗葯物除砷制剂外尚有銻、汞和碘的制剂等。青霉素亦很有效。长期使用一种葯物易产生抗葯性，故多交替使用多种不同制剂。砷制剂自为化学

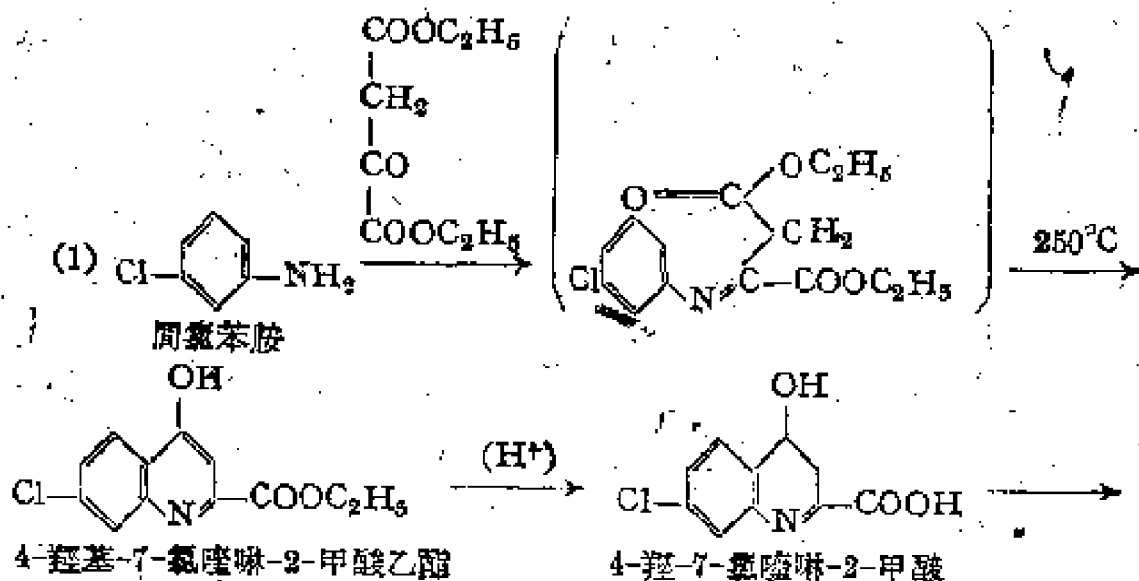
治疗剂中最重要的一类。三价砷对梅毒疗效较五价砷为高，常用的有新肺凡纳明、氧苯胂、二氯苯胂等。

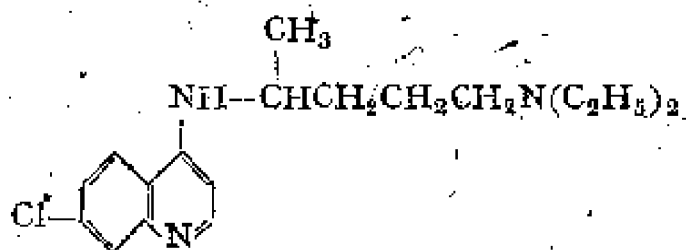
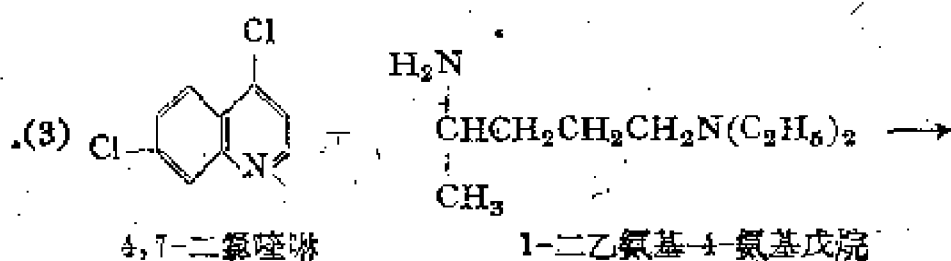
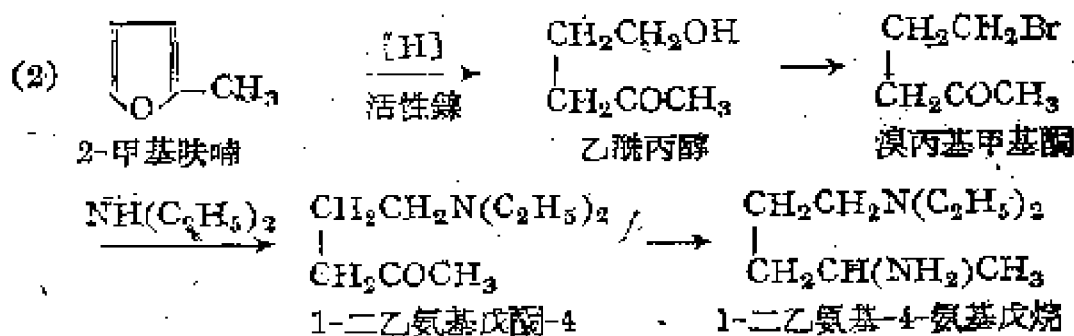
本章简单地介绍了抗疟药氯喹、伯氨喹啉、乙氨嘧啶、喹氯胂等，治阿米巴性痢疾药物喹碘方，治黑热病、血吸虫病、丝虫病的吐酒石、葡萄糖酸锑钠、海群生、和治梅毒药物新肺凡纳明、氧苯胂等，以上诸药国内都已有生产或即将投入生产。

抗 瘧 药

氯 喹

氯喹 (Chloroquin)，化学名：7-氯-4-(4-二乙氨基-1-甲基)-丁氨基喹啉，为白色结晶性粉末，熔点 $86\sim 87^{\circ}\text{C}$ ，其磷酸盐熔点 $193\sim 195^{\circ}\text{C}$ 。味苦，内服后吸收迅速，副作用小，化学结构与阿的平有部份相似而无服用阿的平的皮肤染黄现象，抗疟效力较阿的平强三倍。也可用作抗阿米巴药物。本品于恶性疟的生殖原虫无效。常剂量： $0.5\sim 1.0$ 克。合成氯喹可由 4,7-二氯喹啉和 1-二乙氨基-4-氨基戊烷在苯酚中缩合而得，其化学等反应为：





氯喹

操作方法

(一) 4,7-二氯喹啉的制备:

4-羟基-7-氯喹啉-2-甲酸乙酯——将乙二酰乙酸二乙酯钠盐溶于水置搪玻璃反应锅中，攪拌加入过量盐酸和冰使温度保持 5~10°C，以有机溶剂萃取游离乙二酰乙酸二乙酯，除去水层，加入计算量的间氯苯胺，作用后蒸去溶剂，加热至 80°C，加入五倍量的“道生”（混合高沸点有机溶剂）* 加热至 250°C；攪拌回流（温度不低于 235°C），并使低沸点的乙醇蒸

*Dowtherm Solvent “B”，系二苯醚 75%，联苯 25% 所组成。

出,直至乙醇不再蒸出为止。放冷至 70°C , 过滤, 丙酮洗涤, 滤饼溶于四倍量吡啶中, 搅拌加入等量乙醇, 室温放置 12 小时, 滤取析出的 4-羟基-7-氯喹啉-2-甲酸乙酯(4-羟基-5-氯喹啉-2-甲酸乙酯留存母液中), 滤饼以丙酮洗净。

4-羟基-7-氯喹啉-2-甲酸——将上面所得滤饼置反应锅中, 加入五倍量的“道生”加热至 160°C , 俟水份完全蒸去后急骤升温至 195°C , 此时有二氧化碳生成逸出; 温度继续提升, 每分钟上升 1°C , 在 45 分钟间温度上升至 240°C , 使去羧基反应完成, 放冷, 以丙酮洗涤滤干, 于 50°C 干燥。

4,7-二氯喹啉——将上得 4-羟基-7-氯喹啉-2-甲酸置反应锅中, 加二氯乙烯作溶剂, 加热搅拌, 加入稍过量的氧氯化磷, 俟反应完全后, 加入少量冰水, 以氨水中和, 加热回流, 趁热滤去不溶物, 分取二氯乙烯层, 干燥后蒸去溶剂, 即得 4,7-二氯喹啉。

(二) 1-二乙氨基-4-氨基戊烷的制备:

乙酰丙醇——于氢化压力锅中加入新鲜蒸馏过的 2-甲基咪喃, 溶于乙醇, 并加催化剂活性镍, 按常法通氢, 反应时放热, 温度渐增至 $55\sim 60^{\circ}\text{C}$, 保持该温度, 氢化完成后, 冷却, 滤去活性镍后, 置分液器中静待分层。上下两层分别蒸馏, 除去低沸点馏份和水, 真空精馏收集馏份 $95\sim 110^{\circ}\text{C}$ (汞柱 20 毫米) 部份。

溴丙基甲基酮——将乙酰丙醇、溴化钠、稀硫酸和苯在反应锅中搅拌回流, 反应完毕后移置分液器, 以碳酸钠中和, 分离水层, 无水氯化钙干燥, 即得。

1-二乙氨基戊酮-4——将干燥的溴丙基甲基酮和二乙胺的苯溶液置反应锅中, 于 70°C 搅拌 2 小时, 冷至室温, 加入

25% 氫氧化鈉液，攪拌，移置分液器，靜待分层。上层苯液注入蒸餾器，于 60~105°C 蒸除苯及二乙胺，减压蒸餾收集餾份 85~87°C (天柱 20 毫米) 部份。

1-二乙氨基-4-氨基戊烷——將 1-二乙氨基戊酮-4 和氨水溶液和活性鋁置氫化鍋中，90°C 和 15 大气压下通氫还原，反应物滤除活性鋁后，蒸餾收集沸点 198~202°C 部份，无色液体。

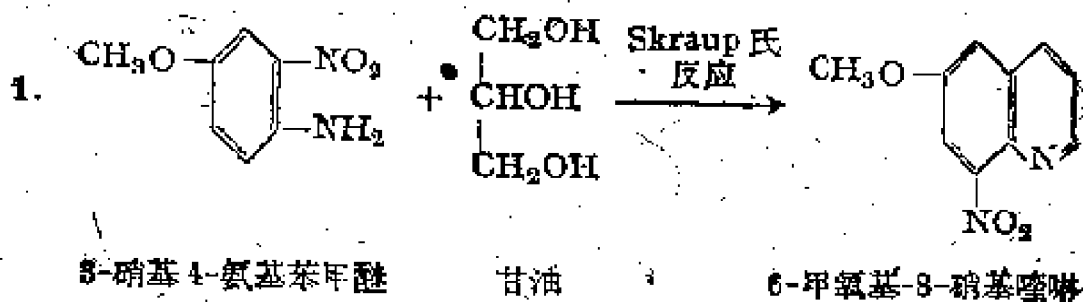
(三) 縮合成氯喹：

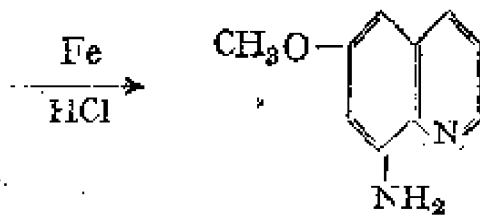
將 4, 5-二氯喹啉和熔化的苯酚攪拌成酚复合物，加入計算量的 1-二乙氨基-4-氨基戊烷，加热至 135°C，攪拌，俟作用完全，蒸气蒸餾蒸去苯酚后，以甲苯萃取，回收甲苯，放冷，滤集氯喹，重結晶一次。氯喹多用其二磷酸盐，可取氯喹溶于热甲醇中。另取計算量的磷酸热甲醇溶液，緩緩攪拌傾入，放冷，二磷酸盐即形析出，可再在 70% 乙醇中重結晶一次，滤集洗淨烘干即得。

伯 氯 喹 啉

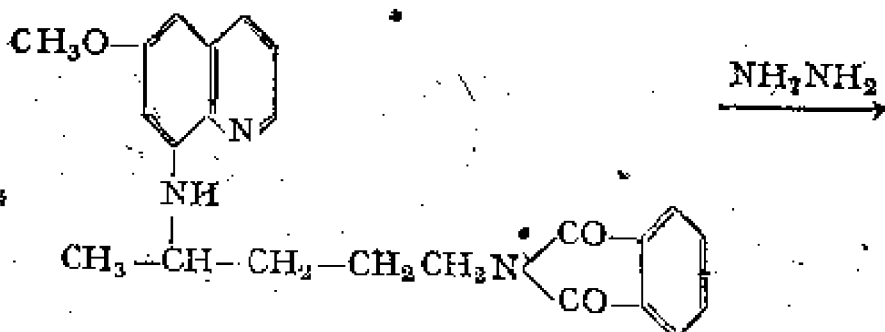
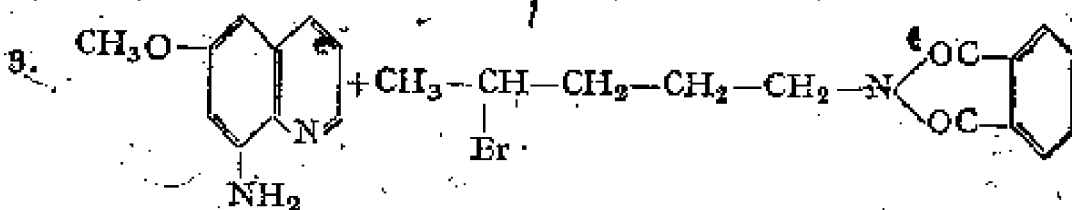
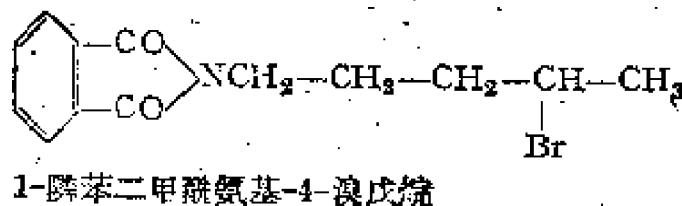
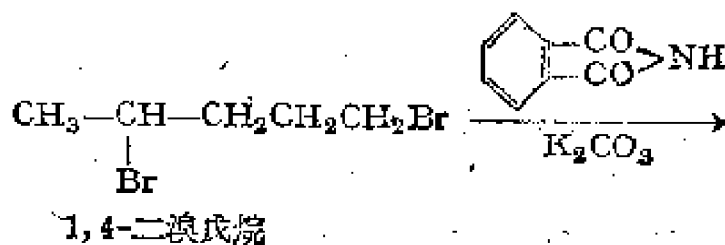
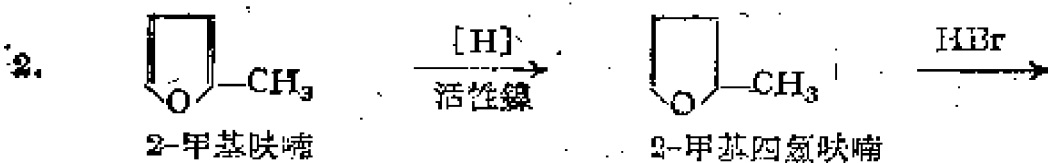
伯氯喹啉 (*Primaquine*)，化学名：6-甲氧基-8-(1-甲基-4-氨基丁氨基)-喹啉，一般都制成双磷酸盐，熔点 197~199°C，为有效瘧疾治疗剂。本品对瘧疾的生殖性芽胞具有杀灭作用，故能根治瘧疾，防止傳染。本品宜与奎宁、氯喹或阿的平同时服用。

合成伯氯喹啉可循以下方法：

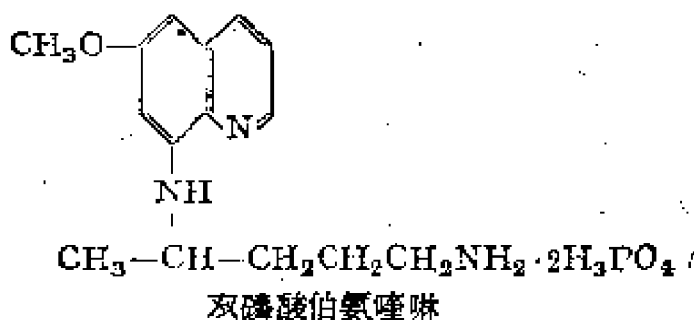
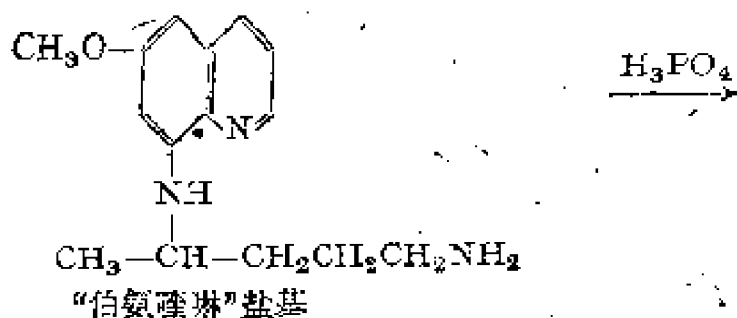




6-甲氧基-8-氨基喹啉



6-甲氧基-8-(1-甲基-4-聯苯二甲酰氨基丁氨基)喹啉



操作方法

(一)母核的制备:

6-甲氧基-8-硝基喹啉——于缩合锅中,将甘油和磷酸混和,加热至 80°C ,磷酸溶化后,搅拌加入 3-硝基-4-氨基苯甲醚,再渐加入浓硫酸,加入温度保持 112°C 以下,加完后,于 120°C 保温 4 小时,逐渐提高温度至 125°C (反应液可以取少许重氮化后与 R-酸在碱性液中偶合反应,显示红色测定之, R-酸二乙-苯酚-3,6-二磺酸)。反应完毕后,以水稀释,温热脱色,滤液以氨水中和至 pH 2,滤集析出的沉淀,以水洗滌。

6-甲氧基-8-氨基喹啉——在还原锅中已置有盐酸和少许活性炭,取上述 6-甲氧基-8-硝基喹啉和铁屑缓缓投入,并充分搅拌,反应温度由 30°C ,渐升至 65°C ,加完后,继续搅拌 1 小时,加水稀释,静置过夜。次日过滤,滤饼以饱和食盐水洗滌后,加水加热溶解,脱色过滤,滤液加入盐酸保持一定酸度,静置过夜,再加入碎冰,充分冷却,滤集析出结晶。饱和食盐水洗滌,滤饼加水溶解,剧烈搅拌下以 5% 氢氧化钠溶液中和至

pH 8~9, 6-甲氧基-8-氨基喹啉析出, 滤集, 以水洗淨。

(二) 侧鏈的制备:

四氫甲基咪喃——將甲基咪喃, 于氫化鍋中以活性鎳为触媒, 通氫于 60°C 加壓氫化, 反应完全后, 分去活性鎳, 分餾, 收集沸点 78~80°C 部份。

1, 4-二溴戊烷——于搪玻璃溴化鍋內置四氫甲基咪喃和氫溴酸, 緩緩攪拌加入濃硫酸, 夹层冷却使反应液溫度在 40°C 以下, 加毕后, 漸升溫至 60°C 保持 3 小时, 再于 70°C 保溫 4 小时使反应完全, 放冷, 反应液以水洗滌后, 以无水氯化鈣干燥之。

1-磷苯二甲酰氨基-4-溴-戊烷——反应鍋內置有二溴戊烷, 緩緩攪拌加入磷苯二甲酰亚胺和无水碳酸鉀, 混和均匀后, 加热至 145°C, 維持 1 小时。反应完毕, 即予冷却, 滤除未反应的磷苯二甲酰亚胺, 滤液以水洗滌后减压蒸餾, 回收未反应的二溴戊烷, 殘液以石油醚反复洗除二溴戊烷, 再蒸餾除去石油醚后即得。

(三) 伯氨基喹啉的制备:

6-甲氧基-8-(1-甲基-4-磷苯二甲酰氨基丁氨基)喹啉——縮合鍋中置 6-甲氧基-8-氨基喹啉和无水碳酸鈉, 攪拌加热至 120~130°C 脫水完全后, 于 110°C 漸將 1-磷苯二甲酰氨基-4-溴戊烷緩緩加入, 加毕后, 升溫至 130~140°C 作用 6 小时使作用完全。放冷至 90~100°C, 加入甲苯萃取, 出料, 滤除不溶物。甲苯液脫色过滤, 移置反应鍋中, 于 70°C 以稀硫酸攪拌萃取未反应的氨基喹啉, 反复进行約需十余次(以亚硝酸法測定, 至萃取完全为止), 然后将甲苯溶液减压蒸除甲苯, 即得。

伯氨基喹啉盐基——將 6-甲氧基-8-(1-甲基-4-磷苯二甲

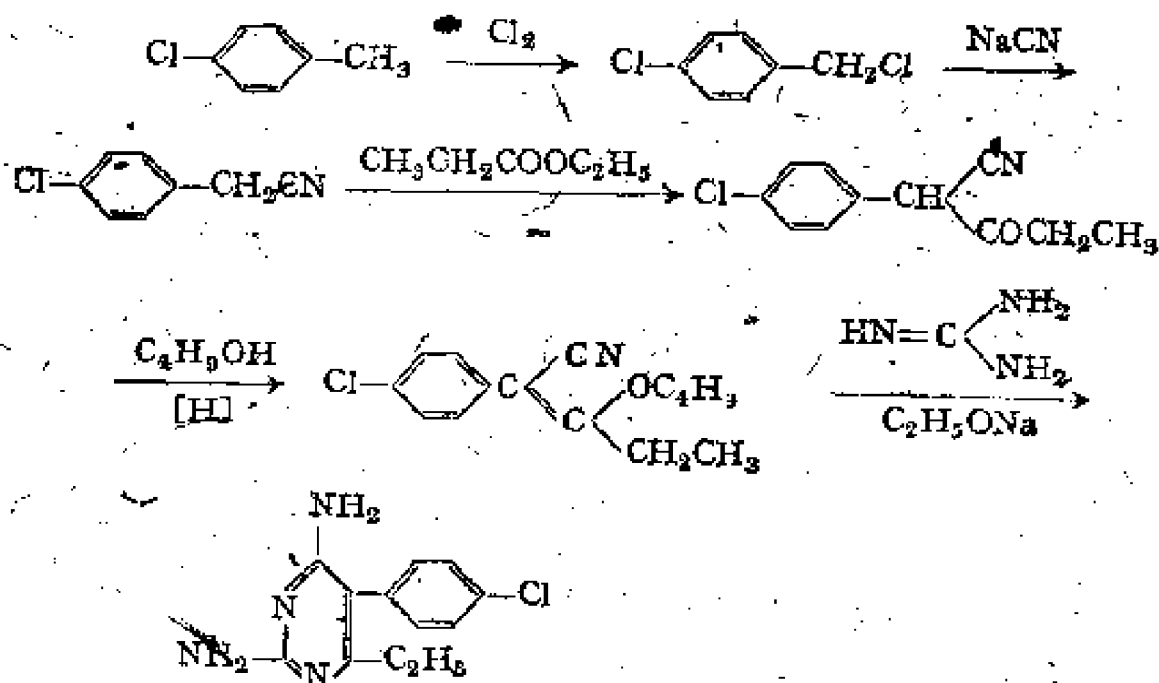
酰氨基丁氨基)喹啉,水合肼和乙醇于水解鍋中攪拌回流 2 小时,改为蒸餾蒸去乙醇,殘液于充分攪拌下加稀硫酸至呈强酸性,滤除磷苯二甲酰肼,滤液攪拌以氫氧化鈉液中和至 pH 10,用适量甲苯萃取,萃取液脫色过滤,并以水洗滌数次。

双磷酸伯氨喹啉——将上述“伯氨喹啉”盐基的甲苯溶液加入适量磷酸(按 6-甲氧基-8-(1-甲基-4-磷苯二甲酰氨基丁氨基)喹啉每 1 公斤合 85% 磷酸 348 毫升計算),和适量的水,攪拌作用 10 分鐘,靜待分层后,放出下层磷酸液,加乙醇成 70% 乙醇液。加热脫色,趁热过滤,室溫靜置 24 小时,滤集析出結晶。以乙醇洗淨,80°C 烘干即得。

乙胺嘧啶

乙胺嘧啶,亦称道拉匹林(Daraprim),化学名为 2,4-二氨基-5-(对氯苯基)-6-乙基-1,3-嘧啶,白色結晶性粉末,熔点 236~238°C。本品为优良的抗瘧药,有預防功效。

合成方法以化学反应式表示之,如下:



操作方法

(一) 对-氯甲苯的氯化:

1271 份的对-氯甲苯, 加热至 160°C , 照光通氯 (710 份), 约 2~3 小时通完, 内容物沸点增至 $195\sim 196^{\circ}\text{C}$ 。真空蒸馏沸点 $110\sim 113^{\circ}\text{C}/24$ 毫米汞柱的氯化产物, 得量 944 份, 收率 66.3%。

(二) 对-氯苯乙腈的制备:

113.4 份磨细的氰化钠与 400 份无水乙醇, 于水浴上热至 60°C , 加入 322 份对-氯苯基氯甲烷, 煮沸 4 小时, 过夜, 滤去沉淀物, 滤液减压蒸馏, 产物沸点 $149\sim 150^{\circ}\text{C}/24$ 毫米汞柱, 收率 66%。

(三) α -丙酰-对-氯苯乙腈的制备:

13.9 份金属钠, 于二甲苯中分散成细粒状, 加入 120 份干燥苯, 在 $75\sim 80^{\circ}\text{C}$ 时, 慢慢滴入 22 份无水乙醇。在冷却下, 把 61.2 份丙酸乙酯及 90.9 份对-氯苯乙腈的混合物加入, 煮沸 1 小时, 蒸去溶剂及醇。在冷却后, 加入水与醚。未作用的腈, 用醚提去。水层经酸化, 析出油状物用醚提出, 醚液经碳酸氢钠中和, 水洗, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸去醚, 残留液于减压下蒸馏, 得量 91 份 (含量 92%), 收率 71.7%。

(四) β -乙基- β -异丁氧基- α -(对-氯苯基)丙烯腈的制备:

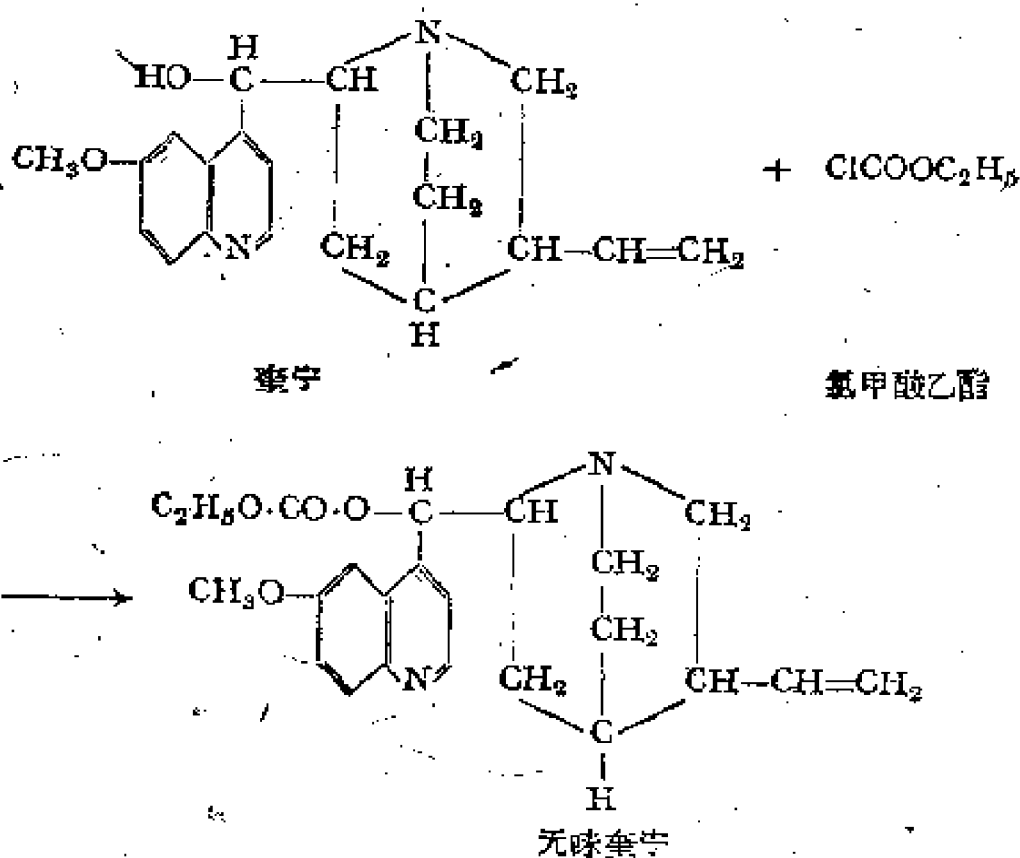
87 份工业用 α -丙酰-对-氯苯乙腈, 34 份干燥异丁醇, 8.2 份对甲苯磺酸及 400 份干甲苯, 混合物在油浴上加热, 直至馏出 6.7 份水为止。滤去盐, 用碱溶液, 洗至呈碱性, 再用水洗, 以无水硫酸钠干燥, 蒸去甲苯后, 在减压下蒸取沸点为 $142\sim 143^{\circ}\text{C}/0.25$ 毫米汞柱的产品, 得量 88.3 份, 收率 86.5%。

操作方法

在反应鍋內盛丙酮 112 份, 夹层冷却下将双氰胺 36.8 份攪拌加入, 再加入对氯苯胺 51 份(湿品, 含量 85% 以上)再加入 32% 盐酸 51.6 份, 停止冷却, 加热回流, 保持溫度 60°C 攪拌回流 40 小时。反应完毕后, 夹层冷却, 至 15°C 以下进行过滤(滤液回收丙酮)。滤餅以五倍量水加热攪拌溶解后加入活性炭脱色 10 分鐘, 趁热过滤, 滤液緩緩攪拌冷却, 滤集析出結晶, 以冰水洗淨, 烘干, 收得率 80%, 精制母液可套用反复使用多次。

优 奎 宁

优奎宁 (*Euquinine*), 亦称无味奎宁或奎宁碳酸乙酯 (*Quinine Ethyl Carbonate*), 为白色, 紅微, 柔軟的針状結晶。



无臭，几无味，咀嚼后缓缓发生轻微苦味。露置日光下，色泽渐深。熔点 $89\sim 91^{\circ}\text{C}$ 。本品作用与奎宁同，主要治疗瘧疾，因无苦味，故专供儿童服用。

操作方法

先将硫酸奎宁溶解于水，然后以碱中和，奎宁硷沉淀析出，在 $115\sim 120^{\circ}\text{C}$ 干燥之。

奎宁硷 60 份，溶入 600 份干燥苯中，热至 70°C ，滴入氯甲酸乙酯 12 份，在 70°C 维持半小时。反应中所发生的氯化氢，以 $6\sim 8$ 份石灰中和之。这样操作重复两次，使氯甲酸乙酯加入之量达到 36 份为止。用 2% 碳酸鈉溶液 1000 份洗涤苯液，以去除氯化氢。分出水溶液层。苯液用 2% 醋酸液洗涤以去除未反应的奎宁硷，此醋酸溶液用硷中和后可回收奎宁。然后以水洗涤苯液以除去微量醋酸。

苯溶液以 10 份无水氯化鈣干燥，然后加 2 份活性炭脱色。过滤，滤液在 40°C 时减压蒸去苯。

优奎宁的粗品析出，以 1 份粗品溶入 20 份 95% 乙醇中，加少量活性炭脱色过滤。在 60°C 时加入 120 份水，并不絕攪拌，放置 24 小时，析出针状优奎宁純品，在 35°C 时干燥之。熔点 $89\sim 91^{\circ}\text{C}$ 。

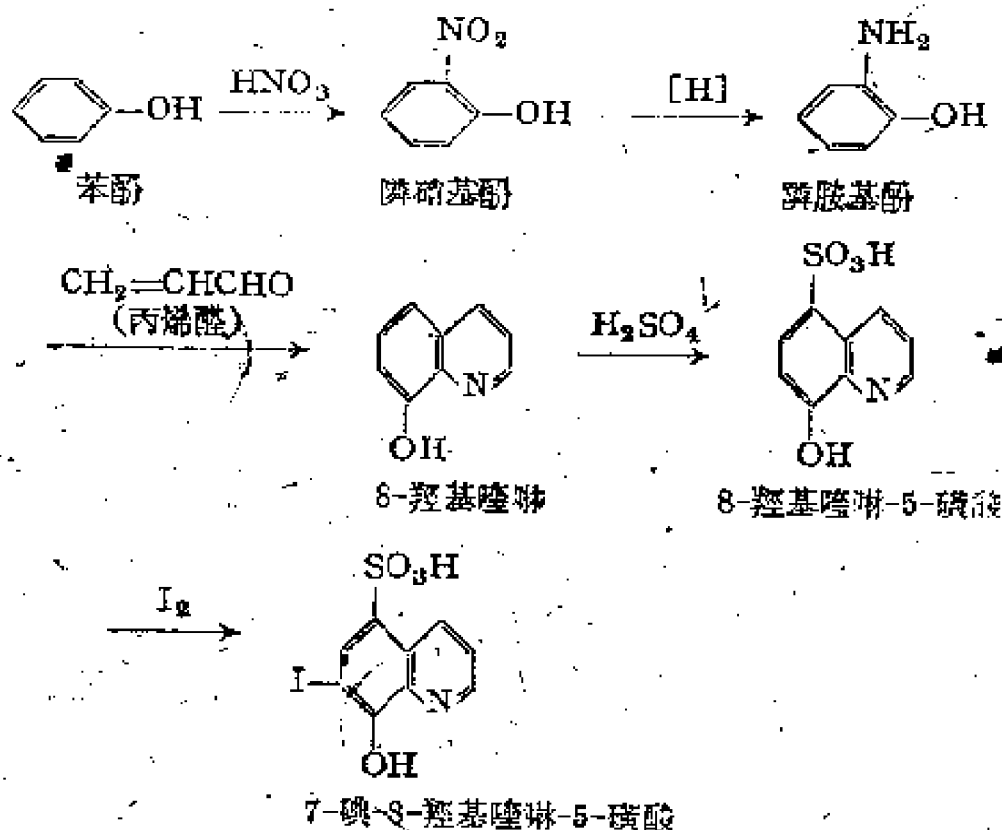
抗阿米巴药

喹 碘 方

喹碘方 (*Chiniofonsum* 中国药典 576)，化学名：7-碘-8-羟基喹啉-5-磺酸，为淡黄色粉末，微臭、味苦，带有甜味，可稍溶

于水中，不溶于醇、醚和氯仿。本品为治疗阿米巴性痢疾的特效药之一，一般并混有 20% 碳酸氢钠，含碘量应为 26.5~29%，常服量口服一次 0.25~1.0 克。

合成碘磺方可由 8-羟基喹啉低温磺化后再经碘化而得。8-羟基喹啉系由苯酚硝化和还原成氨基酚，再经 Skraup 氏反应制得。化学反应如下：



操作方法

(一) 4-硝基酚的制备:

在硝化锅中盛稀硝酸(比重 1.2) 3 份和苯酚 1 份，搅拌均匀保持温度在 $25\sim 30^\circ\text{C}$ 2 小时，移入分液器，静置后分去水层，并以水洗滌数次。置蒸馏锅中进行蒸气蒸馏，滤集馏出的 4-硝基酚，收得率 36~44%。4-硝基酚的熔点 $43\sim 46^\circ\text{C}$ 。

(二) 4-氨基酚的制备:

在反应锅中置有硫化钠 ($\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 2 份及水 2 份，搅

拌, 加热至沸, 磷硝基酚 1 份分批投入, 适当控制投入量, 勿使过份激烈, 加完后繼續攪拌反应 2 小时, 加水 1 份再繼續回流 1 小时, 過濾。滤液傾入含碳酸氫鈉 1.5 份的水溶液中, 放冷, 滤取析出結晶, 用水洗滌, 減压 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 干燥, 得磷胺基酚。熔点 $165\sim 174^{\circ}\text{C}$, 含量 97% 以上, 可逕投入次一工序生产。

(三) 8-羥基喹啉的制备:

反应鍋中盛磷胺基酚 100 份, 攪拌加入甘油 240 份和濃硫酸 200 份的冷混合物, 溫度維持 50°C , 再攪拌加入磷硝基酚 50 份, 緩緩加热, 最后維持 $150\sim 160^{\circ}\text{C}$ 4 小时使反应完全。以純鹼中和至 pH 8 后, 进行蒸气蒸餾, 餾液冷却, 滤集 8-羥基喹啉, 低溫干燥, 熔点 $70\sim 76^{\circ}\text{C}$ 。8-羥基喹啉可以減压蒸餾收集餾份 $181\sim 183^{\circ}\text{C}$ (汞柱 93 毫米) 部份进行精制, 熔点 $73.5\sim 75^{\circ}\text{C}$ 。

(四) 8-羥基喹啉-5-磺酸的制备:

将 8-羥基喹啉 1 份, 緩緩加入于冰盐水浴冷却下的发烟硫酸 (4% SO_3) 7.5 份中, 保持溫度 10°C 繼續攪拌数小时。将反应物攪拌傾入一倍半的冰水混合物中, 滤集析出結晶, 以水洗淨, 再加热溶于碳酸鉀溶液中, 活性炭脫色過濾, 滤液加盐酸析出 8-羥基喹啉-5-磺酸, 洗淨烘干。

(五) 7-碘-8-羥基喹啉-5-磺酸的制备:

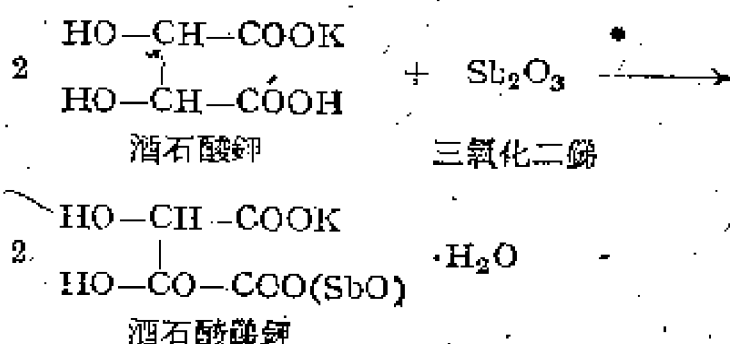
反应器中盛有碳酸鉀 12 份, 碘化鉀 27.5 份制成的 10 倍量水溶液, 加热至沸, 将 8-羥基喹啉-5-磺酸 40 份緩緩攪拌, 加入溶解, 繼續煮沸, 再緩緩攪拌加入漂白粉 (有效氯 25%) 46.8 份, 作用完毕后, 放冷, 并以冰盐水冷却, 低溫攪拌加入盐酸 (比重 1.025) 1000 份, 再續加濃盐酸 55 份, 得紅色糊状物。放置过夜, 滤集, 以冰水洗滌, 然后将粗品在攪拌下緩緩

加入于 6.5% 碳酸鈉溶液中。全部溶解后, 过滤, 滤液于攪拌下以盐酸中和至 pH 4, 静置, 倾去上层清液, 滤集結晶, 以水洗淨, 烘干即得, 为淡黄色粉末。

血吸虫与黑热病药

酒石酸銻鉀

酒石酸銻鉀 (*Stibit Kali Tartras*, 中国药典 219) 又称吐酒石, 为无色透明結晶或白色粉末, 无臭, 有甜味, 露置空气中易风化。本品溶解于水和甘油, 不溶于醇。水溶液呈弱酸性反应。本品現已很少作催吐和祛痰药用, 以本品作治疗血吸虫病, 因疗效佳、价格廉而广被使用。唯毒性较高是其缺点。常用量: 口服一次 0.003~0.005 克。静脉注射一次 0.03~0.12 克。本品系由市售吐酒石精制, 或逕由精制的酒石酸鉀和三氧化二銻共沸而得。酒石酸鉀則可自釀制葡萄酒发酵中形成的酒石精制而得。制取酒石酸銻鉀的化学反应为:



操作方法

取精制的酒石酸鉀 10 份和三氧化二銻 8 份, 共溶于沸水 75 份中, 趁热过滤, 滤液放冷, 滤集析出結晶, 以冰水洗淨, 低温干燥, 即得酒石酸銻鉀。

本品为治疗黑热病的特效药，治愈率在 90% 以上。毒性低，制造简便，即由锑酸作用于葡萄糖酸而得。常用量：注射一次 0.6~1.2 克。

操作方法

(一) 葡萄糖酸钠的制备：

将葡萄糖酸钙溶液和适量或稍过量的碳酸钠溶液作用（取少许反应液，滤去碳酸钙沉淀后，以草酸铵试液检验钙离子，溶液无钙离子，即碳酸钠已适量或已过量），稍温热之，过滤，得葡萄糖酸钠溶液。

(二) 锑酸的制备：

取纯净金属锑和以少许三氯化锑作催化剂通氯气，成三氯化锑，移置蒸馏器中加热蒸馏，收集馏出部份，再通以氯气即得五氯化锑。取该五氯化锑缓缓加入于五倍量水中，保持作用温度 30°C（不得超过 35°C）。将所制得的锑酸过滤，洗净，滤干，再加蒸馏水调制成糊状物，即刻应用。久置则锑化不易进行。

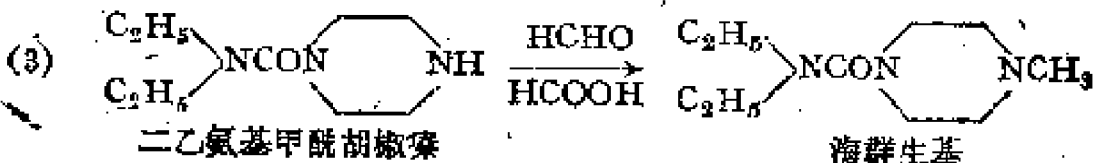
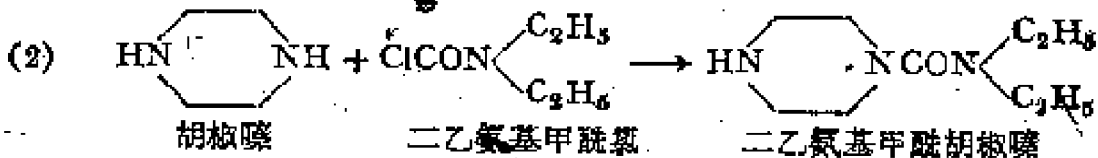
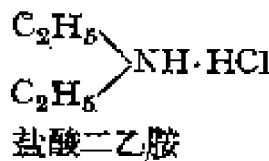
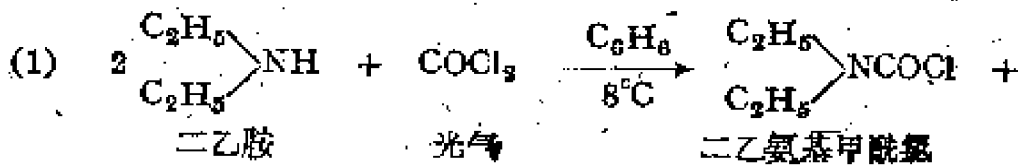
(三) 葡萄糖酸锑钠的制备：

将葡萄糖酸钠溶液以稀盐酸调节酸度至 pH 4，加热至 70~80°C，保持该温度加入新鲜制成的锑酸糊状物，加毕后于该温度继续维持 3 小时，作用温度太高则毒性增加。温度太低，则作用迟缓。然后将作用物酸度调节至 pH 5~6，低温蒸发至比重为 1.25，加氢氧化钠溶液中和至酸度为 pH 6.4~6.8，加入三倍量甲醇，滤集析出的葡萄糖酸锑钠沉淀。以 80% 甲醇洗涤后再以纯甲醇洗净，于温度 50°C 干燥之。

抗血絲虫病藥

海 群 生

海群生系指海群生基的枸橼酸盐，化学名：1-二乙氨基甲酰-4-甲基胡椒碱枸橼酸盐，为无色结晶。海群生基的熔点47~49°C。本品系治疗血絲虫病的有效藥物，常服量按体重每1公斤0.0005~0.002克，日服三次連服3~21日。服本品后有头痛噁心等副作用。合成海群生基的化学反应：



操作方法

(一) 氯化二乙氨基甲酰的制备：

严格封閉的反应器中置发烟硫酸 (55~57% SO₃)，維持溫度70°C，緩緩滴入四氯化碳，反应开始，四氯化碳滴入速度以光气适度逸出为宜。光气通过回流管再經低溫冷凝塔于-15°C冷却成液态后再滴入已置有溶剂苯的另一密閉反应器

中，俟苯中有充分光气后即自加料漏斗滴加二乙胺。苯溶液維持溫度 8°C 以下，反应中使光气适当过量，反应完毕后繼以二乙胺調节反应液酸度为 $\text{pH}6\sim7$ 使无游离光气存在。滤除二乙胺盐（回收二乙胺），滤液蒸餾回收苯后，收集餾份 $187\sim190^{\circ}\text{C}$ 部分。光气剧毒严格注意安全。反应过剩的过量光气以氫氧化鈉溶液吸收之。

（二）二乙氨基甲酰胡椒碱的制备：

在反应器中置有无水胡椒碱 31 份和无水乙醇 219 份，于 50°C 攪拌溶解，緩緩加入氯化二乙氨基甲酰 48.5 份，外用冰浴冷却，保持溫度 $45\sim50^{\circ}\text{C}$ ，約 20 分鐘加完。撤除冰浴，繼續攪拌半小时，室溫放置过夜，次日攪拌加入濃盐酸至对剛果紅指示剂呈酸性反应。酸化溫度不超过 50°C ，放冷，未反应的胡椒碱盐酸盐即行析出。滤集。乙醇洗滌后回收胡椒碱。滤液和洗液合并减压濃縮。濃縮液冷却下攪拌加入 50% 氫氧化鈉液至对酚酞呈硷性反应，續加固体氫氧化鈉至油层分出，过滤，殘渣以乙醚洗滌。洗液并入滤液后以固体氫氧化鈉干燥，过滤，蒸餾回收乙醚，减压蒸餾收集 $105\sim140^{\circ}\text{C}$ （汞柱 3 毫米）部分。第二次蒸餾收集 $113.5\sim115.5^{\circ}\text{C}$ （汞柱 3 毫米）部分。

（三）海群生基的制备：

反应器中置二乙氨基甲酰胡椒碱 580 份，攪拌加入 90% 蟻酸 400 份，維持溫度 38°C ，緩緩滴加 36% 福馬林 395 份，反应生成的二氧化碳經回流管逸出，加完后升溫至 60°C ，剧烈反应过后再于 105°C 回流 1 小时，改成蒸餾装置，油浴加热蒸除过剩的蟻酸和甲醛，至油浴溫度达 150°C 时蒸餾完毕。将蒸餾剩液放冷，攪拌緩緩加入 50% 氫氧化鈉至对酚酞呈硷性反应。分取油层，以固体氫氧化鈉干燥后减压蒸餾，收集餾

份108.5~111°C(汞柱3毫米)部份。

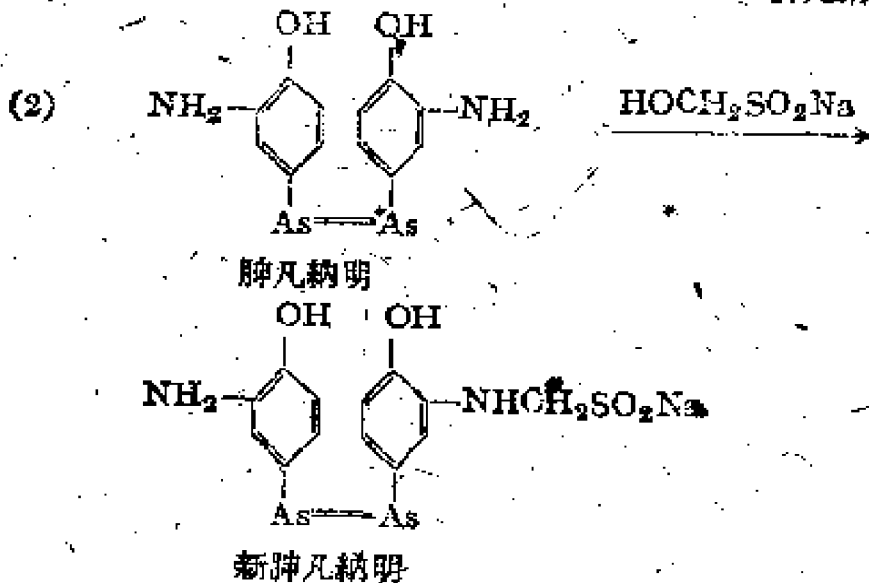
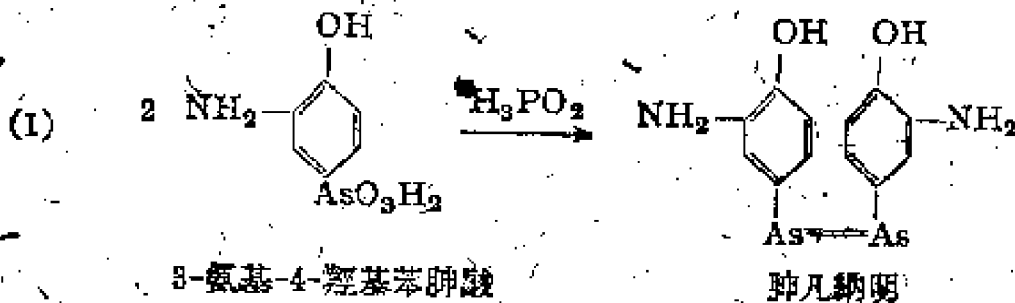
(四)海群生的制备:

将海群生基 99.5 份溶于丙酮 80 份中,另将枸橼酸 96 份溶于丙酮 60 份中,缓缓搅拌加入于前液,海群生即行析出。结晶完全后,滤集。以丙酮洗净之,在 50°C 干燥 8 小时。

抗梅毒药

新胂凡纳明

新胂凡纳明(*Neoarsphenaminum*, 中国药典 338)又称新阿斯凡纳明,化学名4,4'-二羟基-3'-氨基偶砷苯酚-4-氨基亚硫酸钠,为黄色粉末,易溶于水成黄色中性溶液,容易分解。本品较胂凡纳明疗效略差,稳定性亦较逊,唯使用较为方便,



副作用較低。本品為治梅毒特效藥之一，製成粉劑裝安瓿中，臨用時化為溶液，注射用。本品如顯棕紅色即不適藥用。常用量每次 0.3~0.75 克，每星期注射一次。新肺凡納明由肺凡納明在醇溶液中加甲醛合亞硫酸氫鈉溶液縮合而成。肺凡納明的合成可由 3-氨基-4-羥基苯胂酸以卑磷酸或低亞硫酸鈉還原而得。其化學反應如上。

操作方法

(一) 肺凡納明的製備：

于玻璃反應器中盛水 736 份，50% 卑磷酸溶液 138 份和 3% 碘化鉀溶液 11.5 份，將 3-氨基-4-羥基苯胂酸攪拌溶入，反應液漸熱至溫度 55°C，維持 55~60°C 一小時半。反應液呈深黃色，放冷至溫度 10°C，強力攪拌，傾入已預冷至 0°C 的鹽酸 (1:1) 1640 份中，濾集沉淀，以冷鹽酸 (1:1) 100 份充分洗滌，鋪成薄層，以固体氫氧化鈉真空干燥之。收得率 98.3%。

3-氨基-4-羥基苯胂酸品質不純，應先予純化。純化方法：將 3-氨基-4-羥基苯胂酸粗品 10 份溶于水 100 份與濃鹽酸 9.5 份溶液中，加優良活性炭，室溫攪拌脫色 15 分鐘，過濾，加 20% 醋酸鈉溶液約 90 份于該无色或淡黃色濾液中，至對剛果紅指示劑不再呈酸性反應為止。冷卻，濾集，洗淨，真空干燥，為白色或微粉紅色結晶。

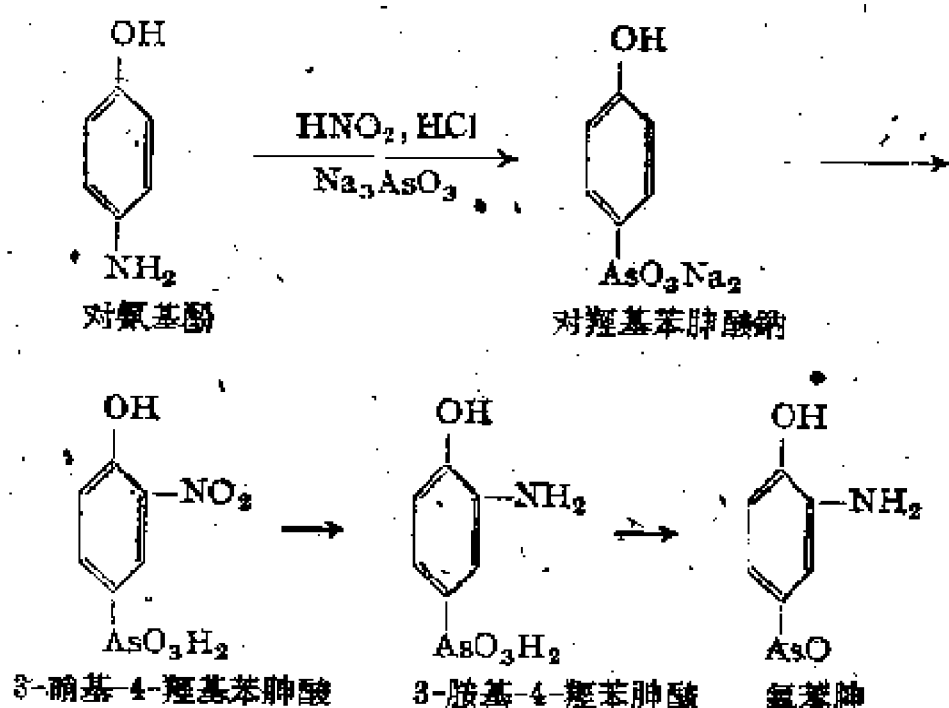
(二) 新肺凡納明的製備：

肺凡納明 90 份混懸于甲醇 290 份中，攪拌加入蒸餾水 90 份，再于溫度 30°C 時攪拌通入二氧化碳。將甲酸次磺酸鈉 57 份製成的溶液加入，并繼續攪拌 15 分鐘，傾入于 16% 氫氧化鈉溶液中，再加入亞硫酸鈉 1 份。冷卻后将上述溶液再傾入于乙醇乙醚混合液中，攪拌 10 分鐘。在氮氣流下濾集沉淀，以

乙醇繼以乙醚洗滌。濾干，真空干燥得粗制新肺凡納明。將粗制品于二氧化碳气流下溶于 40°C 的等量水中，攪拌半小時，過濾。濾液低溫傾入多量復蒸乙醇中，攪拌，再加等容乙醚，攪拌 10 分鐘。在氮气流下濾集沉淀，以乙醇繼以乙醚洗淨，真空干燥得新肺凡納明純品。

氧 苯 胂

氧苯胂 (*Oxyphenylarsine*) 又称馬法生，化学名，3-胺基-4-羟基氧苯胂，为白色或类白色无臭粉末，具引湿性。其水溶液呈酸性反应，露置空气中漸变质。本品为治疗梅毒特效药之一，效力确实，化学治疗指数較新肺凡納明为大，干燥时并較稳定，剂量仅为新肺凡納明的十分之一。本品系制成粉末，装安瓶中，于应用时溶化注射。成品多有含 4.3% 无水碳酸钠和 81.4% 无水蔗糖，使注射液溶成等渗溶液。常用量一次 0.03~0.06 克。每星期注射二次。合成氧苯胂的化学反应为：



操作方法

(一)对羟基苯胂酸鈉的制备:

对羟基苯胂酸鈉由对胺基酚重氮化, 胂酸取代而得。在反应器內置对胺基酚盐酸盐 133 份, 过量濃盐酸和大量冰水, 溶液維持 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$, 攪拌下緩緩加入 30% 亚硝酸鈉溶液 210 份至取反应液一滴于碘化鉀淀粉試紙上立呈藍色为止。反应过程中溶液必須始終对剛果紅試紙呈显酸性反应。将此重氮盐溶液緩緩加入于維持溫度 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 的由亚砷酸 108 份和过量濃氫氧化鈉制成的亚砷酸氫鈉溶液中。反应混合液应始終維持硷性。溶液混合后以盐酸酸化至对剛果紅試紙呈显酸性反应, 靜置, 傾取上层澄清液过滤之。滤液以氫氧化鈉溶液中和至对溴次甲基藍呈显中性反应。移置蒸餾鍋中减压濃縮至比重为 1.3 止。加活性炭攪拌脫色过滤。滤液冷却, 滤集析出結晶, 再在熱水中脫色重結晶一次后, 以乙醇洗淨, 80°C 干燥。

对羟基苯胂酸尙可由苯酚和砷酸加热, 先形成苯胺胂酸盐, 再經脫水轉位而得, 产品純度較次于重氮化法。

(二) 3-硝基-4-羟基苯胂酸的制备:

硝化鍋內盛濃硫酸 840 份, 外以盐冰水冷却至內容物保持 0°C 以下, 攪拌下緩緩将对羟基苯胂酸鈉 144 份分次投入, 再緩緩加入等容量濃硝酸和濃硫酸混成的冷混酸 130 份, 繼續攪拌作用数小时, 反应完全后将作用物攪拌傾入 2250 份水中, 靜置一日后, 滤集析出的硝基物, 以飽和食盐水和冰水先后洗滌后, 可再在 80°C 以下熱水中重結晶一次, 60°C 干燥 15~16 小时(加热超过 100°C 时易爆炸燃燒)。

(三) 还原成 3-胺基-4-羟基苯胂酸:

將 3-硝基-4-羟基苯胂酸溶于 2% 氫氧化鈉溶液中, 冷却

到 0°C, 緩緩攪拌加入計算量的次亞硫酸鹽, 反應液漸由黃變成無色, 並開始析出部份胺基物沉淀。溶液繼以硫酸中和, 俟沉淀析出完全後, 濾集, 以冰水洗滌至無亞硫酸氣味止。

(四) 氧苯胂的製備:

于反應器中置鹽酸 (比重 1.12) 233 份和水 360 份, 攪拌, 溶入 3-胺基-4-羥基苯胂酸 46.8 份和碘化鉀 10 份, 溶解完全後通入二氧化硫使溶液飽和, 夾層冰水冷卻下, 滴加濃氨水至溶液呈顯鹼性反應, 部份產品漸形析出。加入氯化鈉鹽析, 使氧苯胂沉淀完全。濾集, 低溫乾燥後, 溶入 2.2 倍無水乙醇中。濾去不溶物。濾渣以適量無水乙醇洗滌。洗液并入濾液中。加入乾燥乙醚 300 份, 再濾去析出雜質。再加入無水乙醇 120 份和計算量的氯化氫無水乙醇飽和溶液 (按照鹽酸氧苯胂 $\begin{matrix} \text{HO} \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \text{C}_6\text{H}_3\text{AsO} \cdot \text{HCl}$ 計算當量) 鹽酸氧苯胂成白色沉淀析出, 濾集, 以無水乙醚洗滌, 置真空硫酸乾燥器中乾燥之。

第七章 維生素

食物中常存在着極少量物質，它們固然不能象蛋白質、脂肪或碳水化合物一樣供給熱能，但對動物來說是絕對不可缺少的。否則會引起生長停滯、坏血症或佝僂症等嚴重疾患。這些少量物質，我們稱之為維生素。動物體內不能合成維生素，必須取諸外部。維生素的消耗量隨新陳代謝情況而異，兒童、妊娠或哺乳婦女、體力勞動者或發熱時消耗量較大。痢疾等疾患又可阻礙吸收，呈現維生素缺乏症狀。

維生素的命名相當混亂，最初是以字母順序甲、乙、丙、丁(A、B、C、D、)稱之。後來發現有重復的或包含不止一種物質的。發現較晚的維生素也有運以化學名稱稱之。一般維生素按照它們溶解度不同分為兩大類：

(1) 油溶性維生素：

維生素甲 缺乏症狀：夜盲、發育停滯、眼角癩爛等。

維生素丁 缺乏症狀：軟骨病、佝僂症等。

維生素戊 缺乏症狀：生殖機能障礙、肌肉退化等。

維生素K 缺乏症狀：血凝時間延長等。

(2) 水溶性維生素：

維生素乙₁ (鹽酸硫胺) 缺乏症狀：神經炎、心臟擴大、下肢部浮腫等。

維生素乙₂ (核黃素) 缺乏症狀：口角炎、脂溢性皮炎等。

維生素乙₃ (鹽酸吡多辛) 缺乏症狀：眼鼻口部流分泌

物、痲痺、貧血等。

維生素乙₁₂ 缺乏症狀：造血系統障礙等。

菸酸或菸酰胺 缺乏症狀：癩皮症。

叶酸 缺乏症狀：造血系統障礙。

泛酸 缺乏症狀：皮膚炎、生長和生殖機能障礙等。

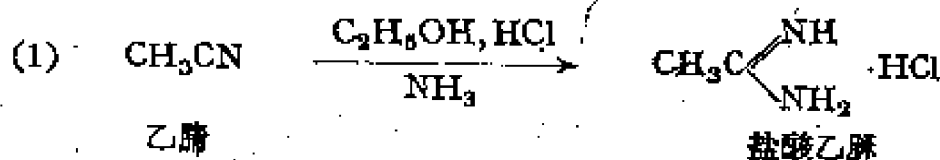
維生素丙(抗壞血酸) 缺乏症狀：壞血症。

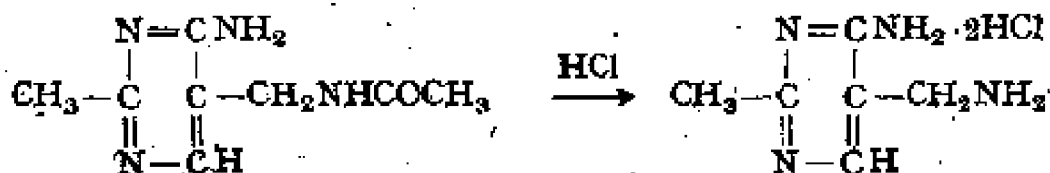
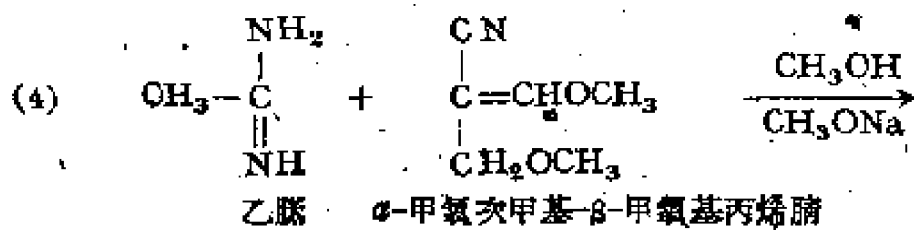
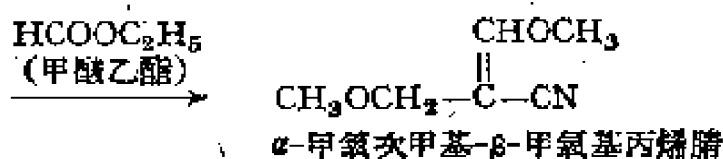
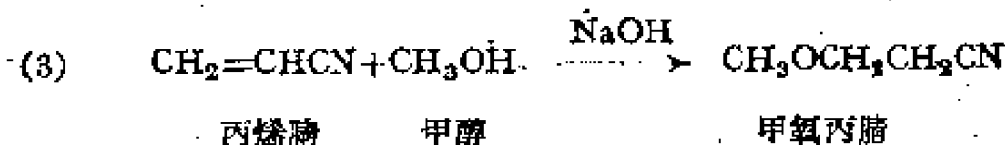
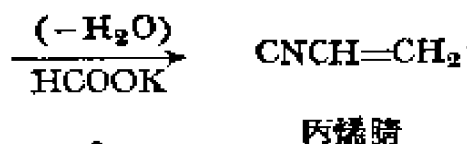
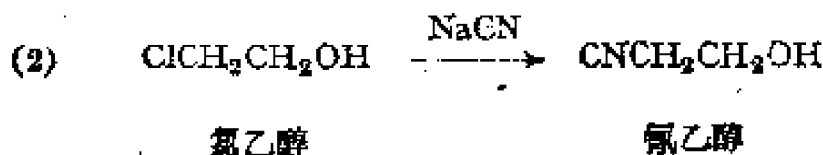
維生素在醫療和保健工作上既如此重要，生產維生素工業的發展直接關係着國計民生。在黨的關切和正確領導下，數年來我國在這方面迅速發展亦是十分驚人的。維生素乙₁、維生素乙₂、維生素乙₆、維生素乙₁₂、維生素丙、叶酸和維生素K等在東北、上海及太原等地藥廠正在大量或準備大量生產中。技術要求較高的維生素甲亦已由科學院有機化學研究所與天津化工研究院藥物室試製成功，現正準備協助各地藥廠籌建車間進行大量生產。

本章簡單地介紹了維生素乙₁、維生素乙₆、菸酰胺、叶酸、泛酸鈣和維生素丙的性狀、用途與合成方法。

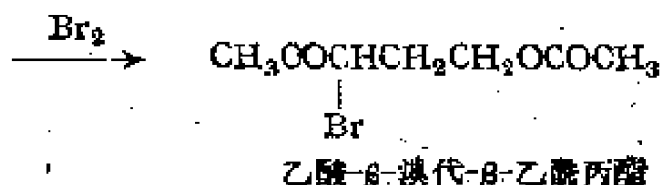
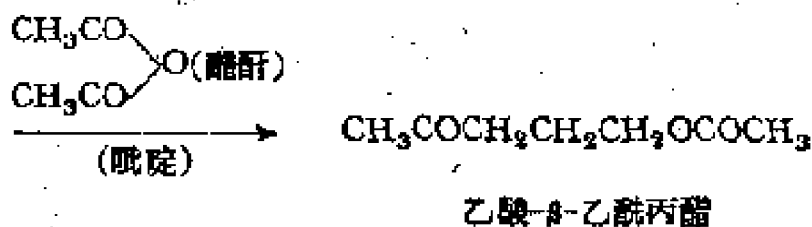
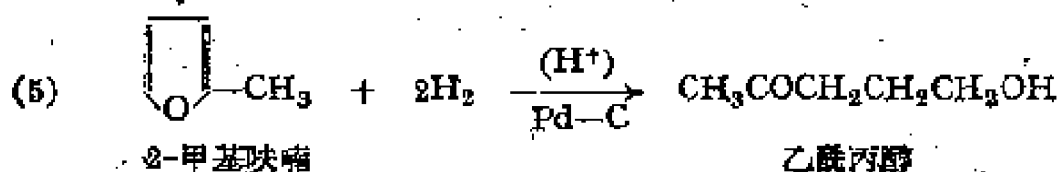
鹽酸硫胺(維生素乙₁)

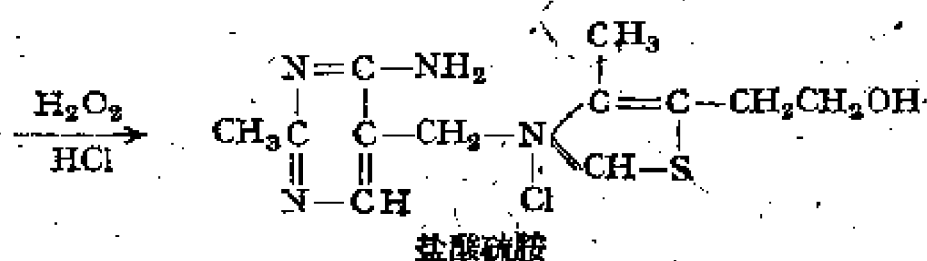
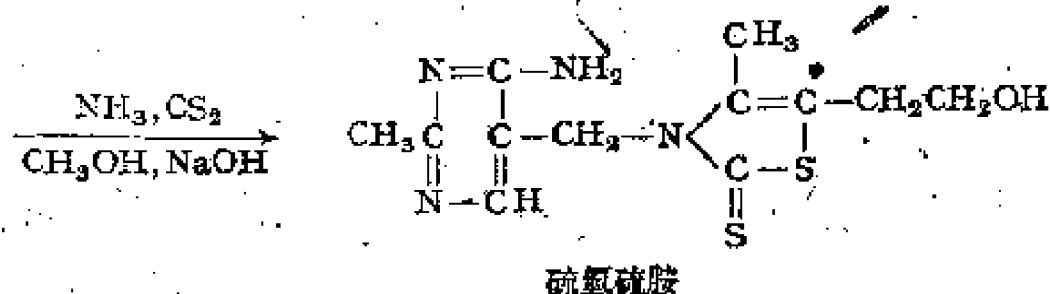
鹽酸硫胺 (*Thiamini Hydrochloridum*, 中國藥典 515) 又稱維生素乙₁，為白色結晶或結晶性粉末，有微弱特殊臭氣、味苦、露置空氣中迅即吸收約 4% 水份，極易溶於水中，微溶於醇，不溶於醚和苯。其水溶液特別在鹼性加熱情況下易於變質破壞。本品用於治療或預防腳氣病及多發性神經炎。常用量：口服或注射一次 0.005~0.03 克。合成鹽酸硫胺可循以下路線：





2-甲基-4-氨基-5-乙酰氨基甲基嘧啶 2-甲基-4-氨基-6-氨基嘧啶双盐酸盐





操作方法

(一) 盐酸乙胺的制备:

在反应器中盛有无水乙醇和乙腈混合液，冰盐浴维持温度 -5°C ，搅拌通入干燥氯化氢气体，使吸收增重达乙腈量一倍时停止。继续搅拌1小时，放置过夜，次日取出研细后加于含氯乙醇中，维持温度 0°C 以下，搅拌3小时，滤去氯化铵。滤液浓缩，滤集结晶，低温干燥。

(二) 丙烯腈的制备:

氰乙醇——在反应器中置氰化钠、氯乙醇和水，搅拌加温至 50°C ，反应8小时，放冷，滤去氰化钠，减压蒸馏。收集馏份 $116\sim 118^{\circ}\text{C}$ (汞柱20毫米)部份。注意：氰化物剧毒，反应器应密闭，反应产生气体导至空旷处。

丙烯腈——置干燥羧酸钾于反应器中，加热至 220°C ，搅拌滴入氰乙醇，并同时蒸馏。滴加速度与馏出速度相等。

將馏出物置分液器中分去水层后以稀硫酸、稀碳酸鈉溶液和水，依次洗滌，无水硫酸鈉干燥，蒸餾，收集沸点 59~83°C 部份。

(二) α -甲氧次甲基- β -甲氧基丙烯腈的制备:

甲氧丙腈——反应器盛有甲醇和固体氫氧化鈉，攪拌加热溶解。于溫度 40~50°C 間漸漸攪拌，滴加丙烯腈。完毕后繼續反应 30 分鐘，放冷至 20°C。移分液器，加少量水洗滌后以醋酸中和，回收甲醇，再减压蒸餾收集沸点 60~65°C (汞柱 20 毫米)部份。

α -甲氧次甲基- β -甲氧基丙烯腈——已切除外皮及分成小块的金属鈉和干燥苯，共置于反应器中。攪拌滴入无水甲醇，加毕后升温至 50°C，反应半小时，再冷却至 10°C，滴入甲氧丙腈和甲酸乙酯的混合液。加毕后，室温攪拌 10 小时，升温至 40°C 反应 4 小时，再滴加硫酸二甲酯。加毕后繼續于 50°C 反应 3 小时，反应完毕，放冷，过滤。滤餅以苯洗滌，苯洗液以氫氧化鈉液洗滌后并入上面苯滤液，以水洗滌，无水硫酸鈉干燥，蒸餾回收苯，减压蒸餾收集沸点 89~95°C (汞柱 5 毫米)部份。

(四) 2-甲基-4-氨基-5-氨基甲基嘧啶双盐酸盐的制备:

2-甲基-4-氨基-5-乙酰氨基甲基嘧啶——反应器內盛有甲醇鈉甲醇溶液，冷却下加盐酸乙咪和 α -甲氧次甲基- β -甲氧基丙烯腈，加热回流 5 小时，改为蒸餾回收甲醇，殘液中加入氫氧化鈉液并回流数小时，加水稀釋，再加热回流 10 分鐘，冷却，滤取析出結晶，熔点 198~202°C。

2-甲基-4-氨基-5-氨基甲基嘧啶双盐酸盐——将上得 2-甲基-4-氨基-5-乙酰氨基甲基嘧啶和盐酸及乙醇共置反应器內，攪拌加热回流 10 小时，放冷至室温，通入氯化氫气体，更

冷至 0°C ，濾取析出的雙鹽酸鹽，以乙醇洗淨。

(五) 乙酸- β -溴代- β -乙酰丙酯的製備：

乙酰丙醇——將 2-甲基咪喃在稀鹽酸液介質中，以鉑炭為觸媒，加壓接觸通氫依常法氫化。氫化完畢後，濾去觸媒。濾液加入無水碳酸鉀，分取有機液層，蒸餾除去少量低沸物後減壓蒸餾收集餾份 $105\sim 107^{\circ}\text{C}$ (汞柱 20 毫米) 部份。

乙酸- β -乙酰丙酯——反應器內盛有醋酐和少許吡啶，加熱至 110°C ，攪拌滴加乙酰丙醇，加完後於 120°C 繼續回流 4 小時，反應完畢，減壓回收醋酐，再收集餾份 $100\sim 106^{\circ}\text{C}$ (汞柱 22 毫米) 部份。

乙酸- β -溴代- β -乙酰丙酯——反應器中盛有乙酸- β -乙酰丙酯、碳酸鈣和氯仿，水浴維持溫度 $50\sim 55^{\circ}\text{C}$ ，緩緩滴加溴的氯仿溶液，滴加速度使反應液常成黃色，完畢後繼續攪拌 1 小時，將反應物冷卻，傾入冰水中，攪拌，濾去碳酸鈣，氯仿液以無水氯化鈣乾燥，蒸餾回收氯仿後減壓精餾。

(六) 鹽酸硫胺的製備：

硫氫硫胺——反應器中盛有氫氧化鈉的甲醇溶液，攪拌加入 2-甲基-4-氨基-5-氨基嘧啶鹽酸鹽，冷卻，依次加入乙酸- β -溴代- β -乙酰丙酯、氨水、二硫化碳， 30°C 攪拌半小時，減壓蒸餾回收甲醇。殘留物以稀鹽酸溶解， 70°C 保溫 15 分鐘，放冷至 20°C ，以 20% 氫氧化鈉中和。濾集析出物，以水洗滌後，以 80% 乙醇溶解，加入少量氫氧化鈉使呈微鹼性。冷卻至 0°C ，結晶完全後濾集之，乙醇洗滌， 80°C 乾燥。

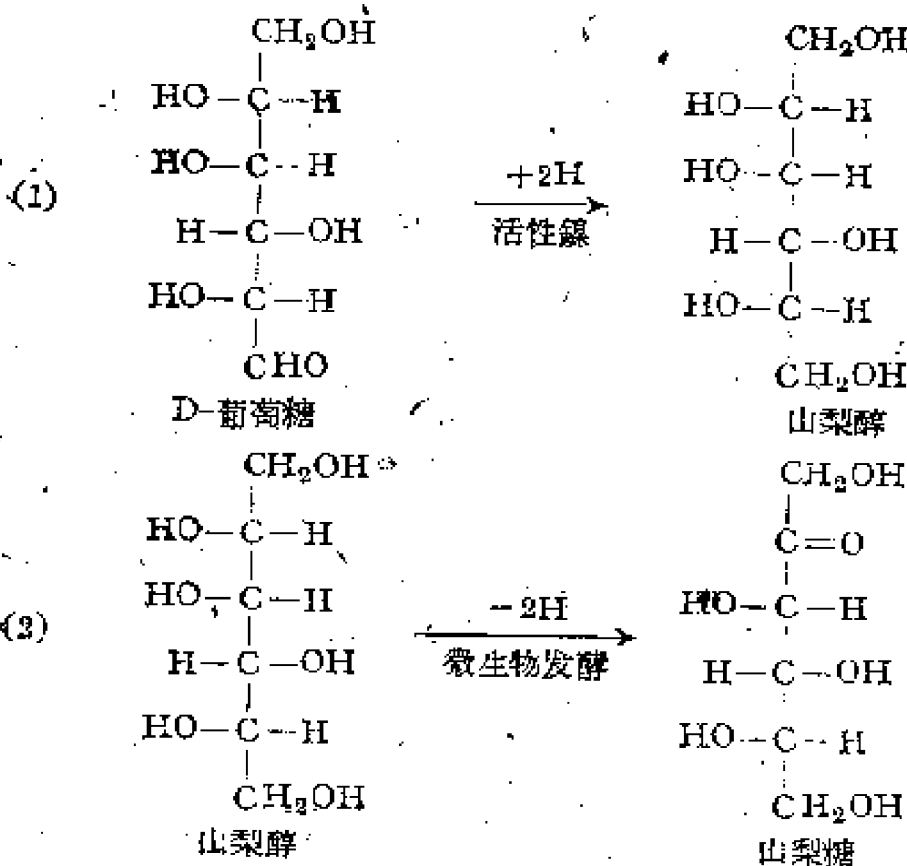
鹽酸硫胺——硫氫硫胺和 10 倍量水置反應器中，攪拌於溫度 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 間，滴加計算量的 30% 過氧化氫液，加畢，繼續攪拌 1 小時，俟固體物完全溶解，加入鹽酸和氯化鉍溶液至

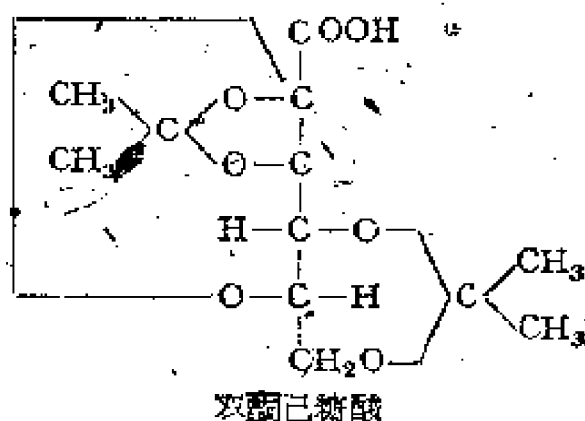
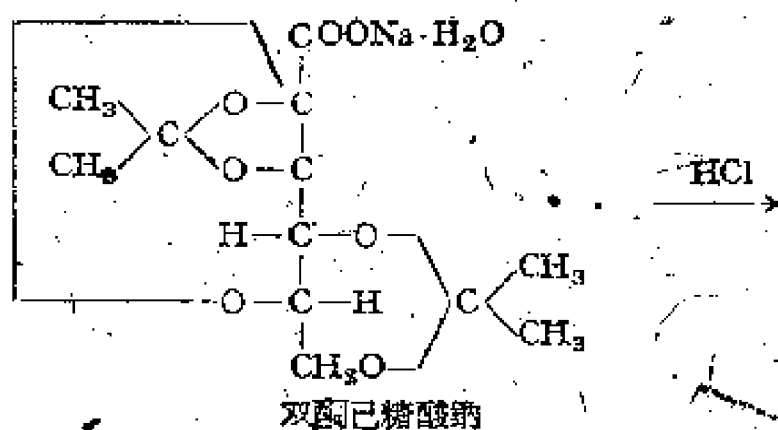
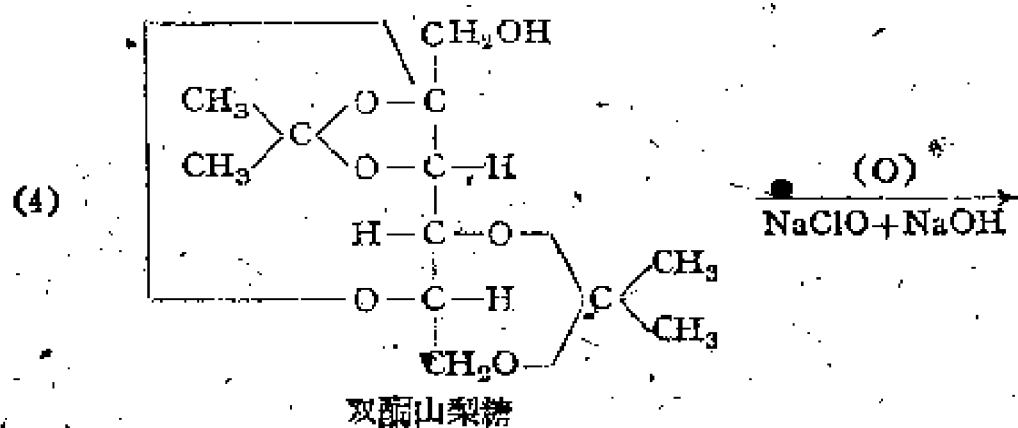
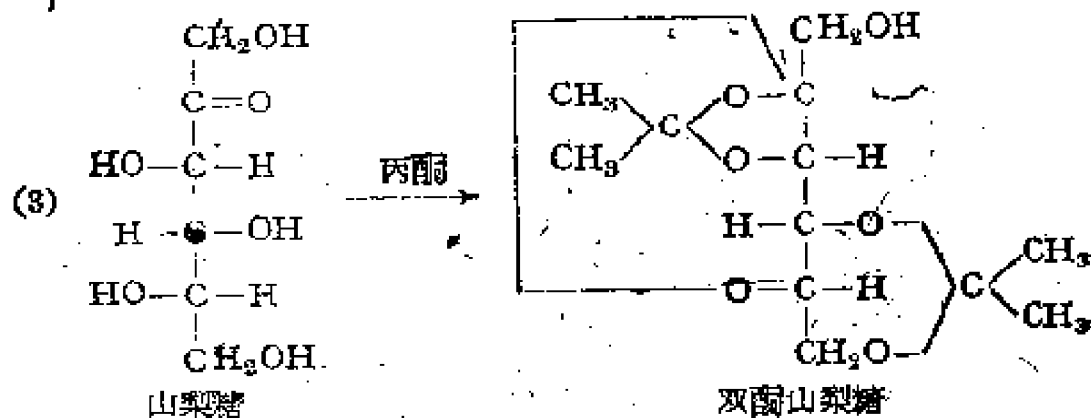
硫酸鋇沉淀完全，滤去之，溶液以活性炭脱色，减压浓缩至固体物析出时，加无水乙醇，搅拌冷却，滤集结晶，无水乙醇洗净，真空干燥得粗制盐酸硫胺。无水乙醇滤液和洗液可供下批套用。

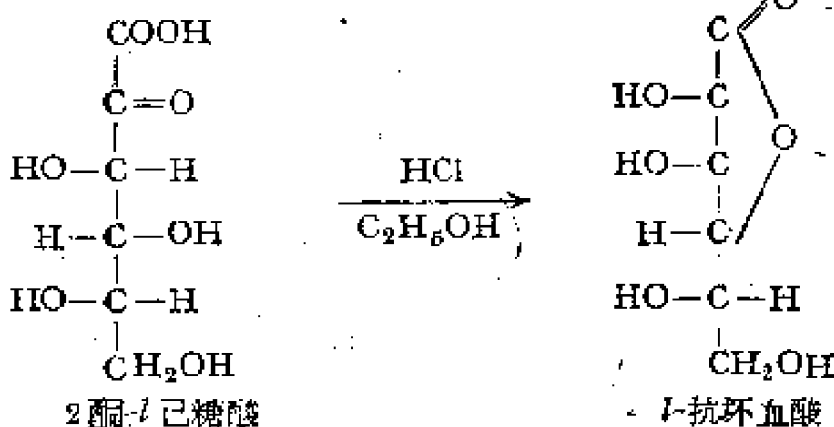
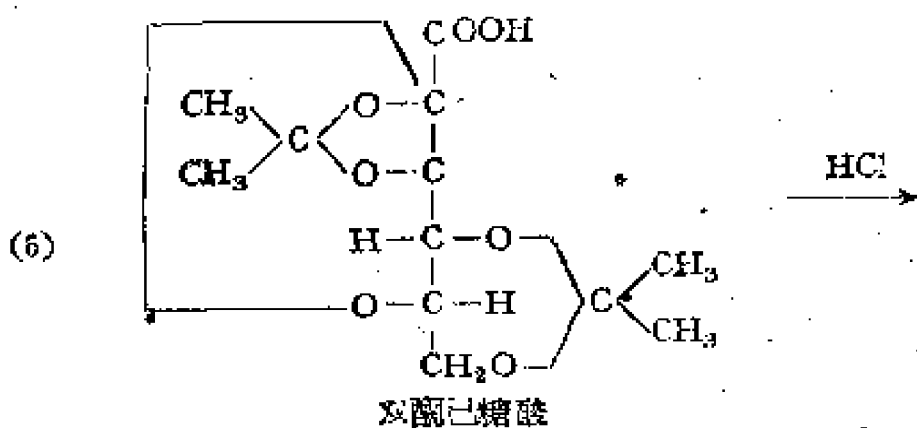
精制——将粗制盐酸硫胺于温度 60°C 溶于 80% 乙醇后，活性炭脱色过滤。滤液搅拌冷却至 0°C 以下，结晶完全后，滤集之，以无水乙醇洗净，真空干燥得精制盐酸硫胺。滤液尚可回收部份粗制盐酸硫胺并入次批生产中。

抗坏血酸(维生素丙)

抗坏血酸 (*Acidum Ascorbicum*, 中国药典 94) 为白色或略带淡黄色的结晶或粉末，无臭，味酸，遇光色渐变深，熔点 190~192°C (分解)。因为结构上具相隣二烯醇，其水溶液呈酸性反应，并易被氧化成为二酮，特别在有重金属存在下(以铜







为最)的中性或硷性溶液中氧化更易,終至破坏。其酸性溶液較为稳定。常服量:口服一次0.05~0.1克,注射一次0.1~0.25克。合成抗坏血酸可由D-葡萄糖开始。

D-葡萄糖加氢接触还原成山梨醇后,再經微生物氧化第二碳原子成L-山梨糖,因为要繼續氧化L-山梨糖的第一碳原子上的羟基为羧基,使成为-2-酮-L-己糖酸,避免影响其他第2,3,4,5碳原子上的諸羟基,所以我們以丙酮进行丙酮化,将中間四个羟基保护起来,氧化以后再加酸分离丙酮,最后将-2-酮-L-己糖酸通入氯化氢或以濃盐酸处理,使內酯化成为抗坏血酸。

合成抗坏血酸也可循其他途徑进行,如由半乳糖醛酸开始等,但考虑到原料、成本、工艺过程复杂性等,当以葡萄糖着手合成,較为适合于我国情况。

操作方法

(一) 由葡萄糖还原成山梨醇:

将純葡萄糖溶于等量水中,加 20% 氫氧化鈉少量至溶液酸度 $\text{pH}=8.4$ 。连同活性鎳加入高压鍋中,依常法加压通氫,至氫不再被吸收为止,約四、五小时,放冷至 60°C , 停止攪拌。静置俟鎳粉沉降后,滤除之(活性鎳可洗净后反复使用数次),滤液活性炭脫色、过滤,并通过磺化煤离子交换树脂除去杂质,精制得 d -山梨醇溶液。

(二) 微生物氧化:

山梨醇在 $28\sim 32^{\circ}\text{C}$ $\text{pH} 5.2\sim 5.5$ 的培养液中利用醋酸菌发酵变为山梨糖,再經活性炭脫色,蒸发濃縮,冷却、結晶、滤集、洗净、干燥,而得較純的 d -山梨糖。

(三) 丙酮化成双酮山梨糖:

干燥反应鍋內,在 0°C 下攪拌加入无水丙酮、发烟硫酸 (20% SO_3) 和干燥山梨糖进行酮化。再加热至 40°C 維持 30 分鐘,繼以盐冰水,冷却至 -5°C 維持 1 小时,将上述反应液徐徐注入以盐冰水冷却的 20% 氫氧化鈉溶液中进行中和。保持溫度 0°C 。完毕后溶液 $\text{pH} 7\sim 8$, 加溫蒸餾回收过剩丙酮,并减压攪拌蒸餾除淨残余丙酮。残液保持溫度 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 以苯萃取双酮糖。萃取液分出后,蒸餾回收苯,冷却,滤集結晶即双酮山梨糖。由苯萃取后遺下的母液蒸发濃縮,并除去先行析出的硫酸鈉后,得单酮糖,可并入次批再予酮化。

(四) 氧化制备双酮 1-己糖酸:

在氧化鍋內盛有上述双酮山梨糖和次氯酸鈉硷性溶液,緩緩攪拌加入硫酸鎳溶液,溫度漸上升至 50°C , 保持 1 小时。静置放冷,过滤。滤餅以水洗滌(滤餅系氧化鎳,可以硫酸处理后循环使用),滤液和洗液合并,冰盐水冷却至 0°C 以下,攪

拌以盐酸中和至溶液酸度 $\text{pH}=3$ 。滤集析出的双酮 L-己糖酸，冰水洗淨，低温干燥。

(五) L-抗坏血酸的制备：

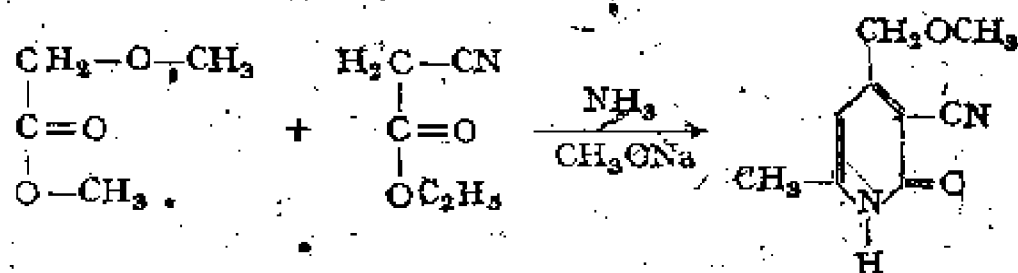
反应锅内置 38% 盐酸，攪拌緩緩加入双酮 L-己糖酸，加完后繼續攪拌，并夹层水浴保持溫度 60°C ，反应物逐渐变深变粘，4 小时后开始有結晶析出(可以加晶种助之)，7 小时反应完毕，以盐冰水冷至 0°C 并保持 2 小时，过滤，以冷乙醇洗滌，减压低温干燥得灰白色粗品。水中脫色重結晶一次，可得符合药典规格产品。轉化母液和精制母液中都可以回收得部份粗 L-抗坏血酸并入下批生产。

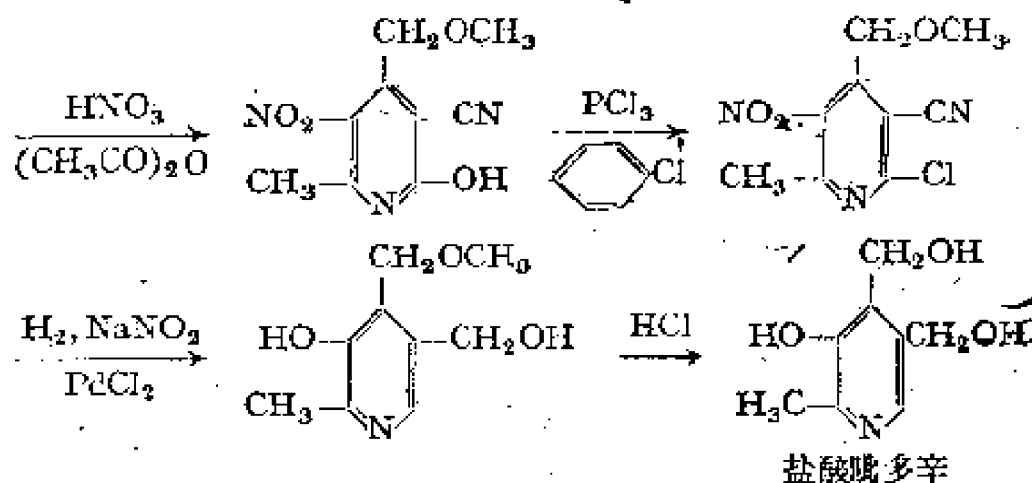
盐酸吡多辛(維生素 B₆)

盐酸吡多辛(Pyridoxin Hydrochloride)，化学名 2-甲基-3-羟基-4,5-二羟甲基吡啶盐酸盐，存在于天然界中(如酵母，米糠，麦胚油；牛奶，魚肝，菠菜及鸡蛋黃等都含有)，游离盐基为无色結晶性粉末，味微苦。熔点 160°C ，易溶于水，丙酮，乙醇；微溶于醚及氯仿。在硷性溶液中加热不致破坏。其盐酸盐为白色粉末，熔点 $206\sim 208^{\circ}\text{C}$ (分解)，水中溶解度为 (1:45)，乙醇(1:90)，易升华，无旋光作用。

本品对于浮腫性肌肉萎縮，肌肉无力，妊妇噁心嘔吐及溢脂性皮炎有效。

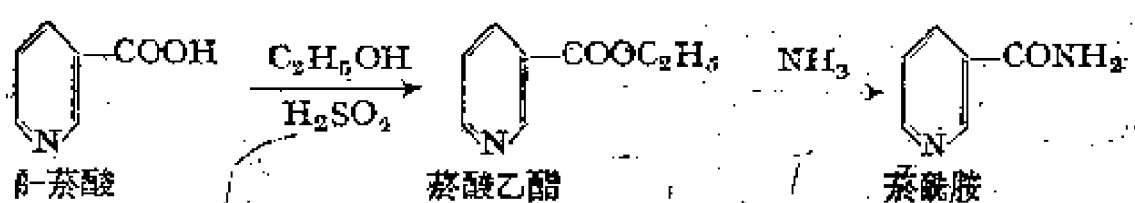
化学合成方法可按下列反应式进行：





菸 酰 胺

菸酰胺(Nicotinamidum, 中国药典 324)为白色无臭结晶性粉末, 味微苦, 熔点 128~131°C, 极易溶于水, 溶解于乙醇和甘油, 水溶液呈中性反应, 对热稳定, 化学上与菸硷结构相近, 但无菸硷的毒性。本品用作药物, 其作用在于本品为数种辅酶的主要成份, 而此辅酶乃促进细胞氧化的必要酵素。本品主要用于癞皮病的防治, 常用量: 一次 0.05~0.2 克, 口服或静脉注射。合成菸酰胺的化学反应如下:



菸酸可由菸硷以发烟硝酸或浓硝酸氧化而得, 由菸酸制备菸酰胺除下述方法外亦可以逕由菸酸于温度 230°C 通入氨直接脱水制取。

操作方法

(一) 菸酸乙酯的制备:

酯化器盛菸酸 4 份, 无水乙醇 33 份和浓硫酸 8 份, 加热回流 8 小时, 回流管上接无水氯化钙干燥管防止水份内侵, 回流完毕后改为蒸馏, 回收乙醇, 俟大部份乙醇回收后, 将反应

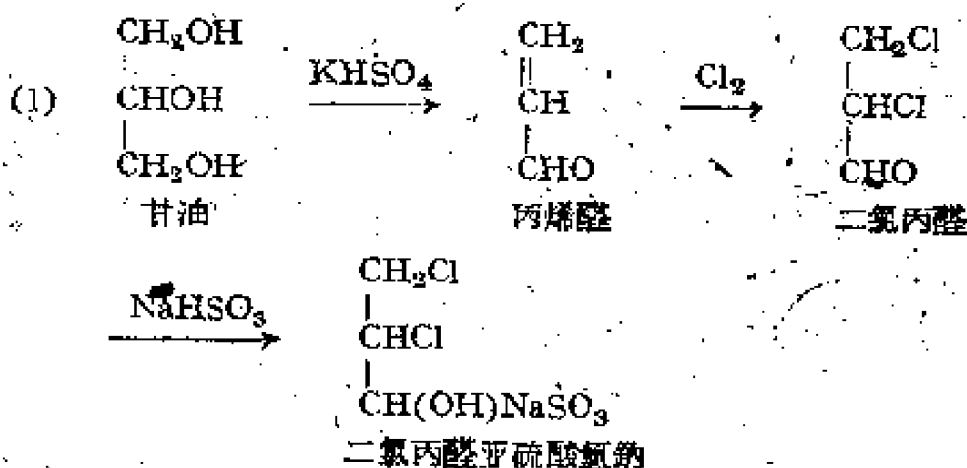
液傾入冰水中，加純鹼使呈強鹼性，置分液器中分出油層。水層再以乙醚萃取。萃取液併入油層後以無水碳酸鉀乾燥，次日過濾。濾液蒸餾回收乙醚後，蒸餾收集沸點 222~224°C 部份，收得率 80%。

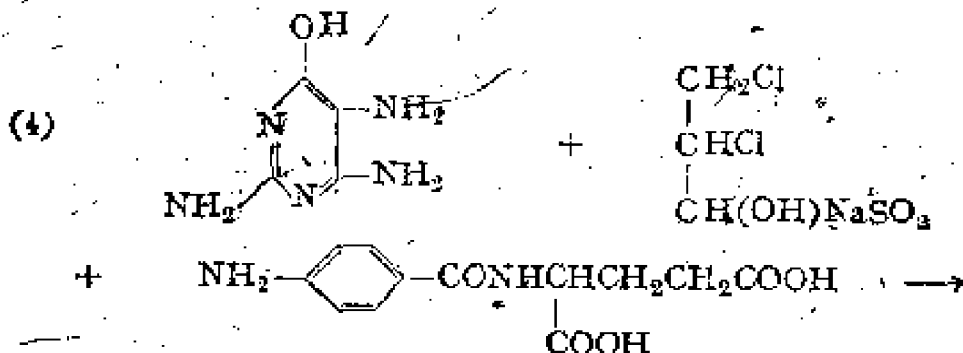
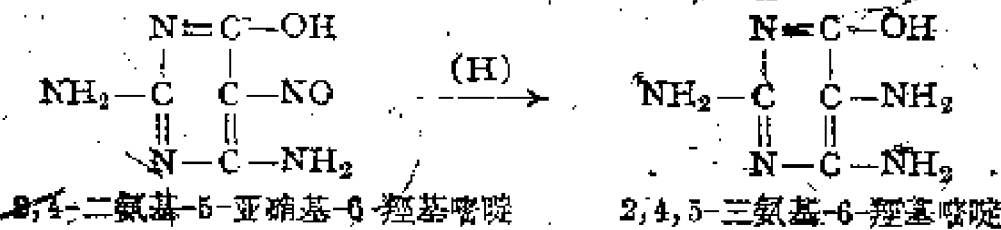
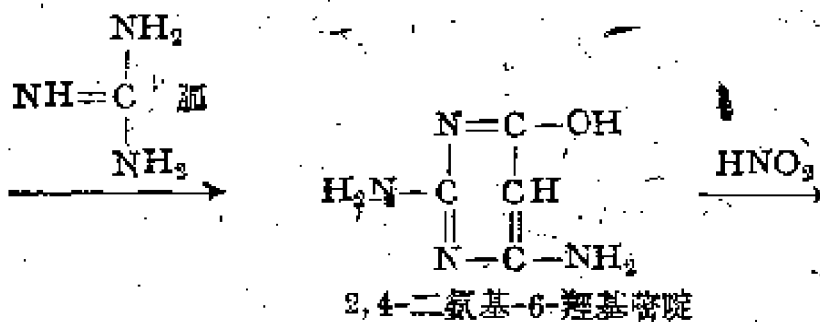
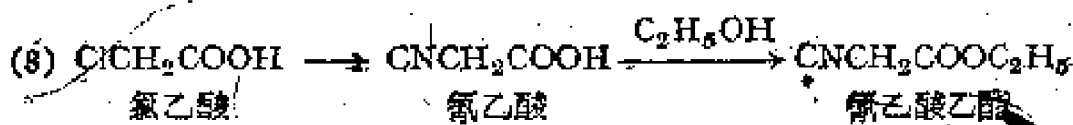
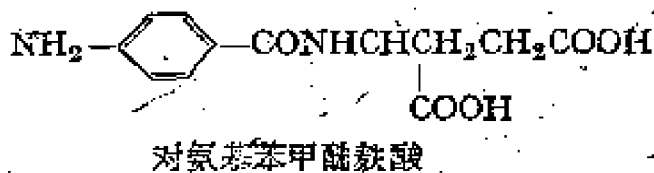
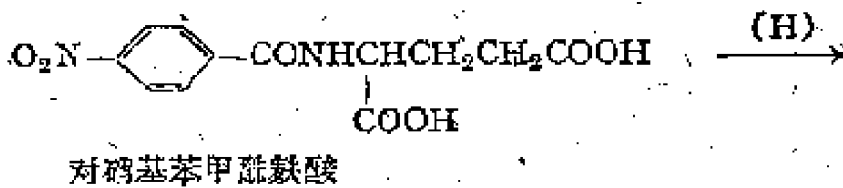
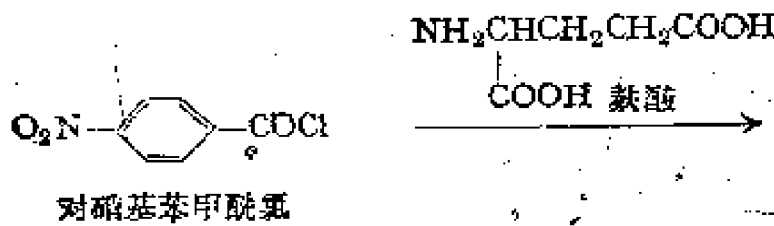
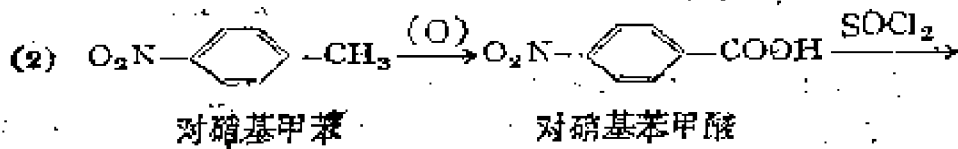
(二) 菸酰胺的製備：

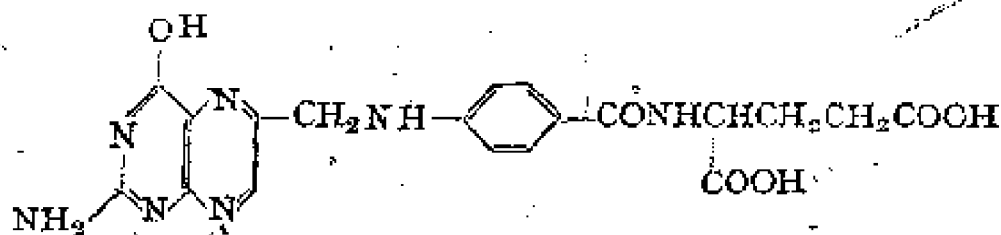
在反應器中置菸酸乙酯 100 份和氨水(比重 0.9)135 份，攪拌，夾層並以冰鹽水冷卻，維持溫度 0°C 反應 18 小時。下面酯層漸形消失，通入氨至飽和，放置數小時，如此反復數次，直至有結晶析出。反應液移入蒸發鍋，蒸發至干。將結晶研碎，于 120°C 烘乾，以丙酮重結晶一次，收得率接近理論量。

叶 酸

叶酸(*Folic Acid*)，亦稱維生素 M，是一種薄片狀橙黃色結晶，無特殊臭味，加熱至 250°C 左右色漸變深，最後成黑色膏狀物。不易溶于水。沸水中溶解度約為 1%。微溶于甲醇。難溶于乙醇或丁醇。不溶于丙酮、氯仿、乙醚或苯中。溶于醋酸、酚、吡啶和酸鹼溶液中。本品主要用于治療貧血。常服量每日 0.005~0.010 克，口服或注射。合成叶酸方法甚多，以下法為最適合于工業生產，反應式如下：







叶酸

操作方法

(一) 二氯丙醛亚硫酸氢钠附加物的制备:

丙烯醛——将甘油 0.6 份, 无水硫酸氢钾 2 份与无水硫酸钾 0.4 份研细混和后加热, 油浴温度逐渐上升使达 190°C , 即有丙烯醛馏出, 接受瓶中放少量对苯二酚(稳定剂), 从反应釜的加料口, 继续加入甘油 0.6 份, 油浴温度从 200°C 逐渐升高到 220°C 与 240°C , 直到无丙烯醛蒸出为止。接受瓶可串联 3 只, 均放少量对苯二酚, 前两只外用水浴加热, 第三只外用冰水冷却, 可得丙烯醛 0.3~0.32 份。收得率 41~43%。

二氯丙醛——将丙烯醛 300 份, 四氯化碳 600 份, 外用冰冷却, 通入氯气, 反应液温度维持在 10°C 以下, 氯气吸入量达 375 份时停止, 回收四氯化碳, 残余液收集 $70\sim 75^{\circ}\text{C}/50$ 毫米汞柱, 约得产品 600 份, 收得率 88%。将精制的二氯丙醛加入亚硫酸氢钠的饱和溶液中, 剧烈搅拌, 1 小时后冷却, 过夜, 析出二氯丙醛亚硫酸氢钠附加物。用少量乙醇洗涤沉淀。在空气中吹干, 母液用作继续配制饱和溶液。

(二) 对氨基苯甲酰麸酸的制备:

对硝基苯甲酸——对硝基甲苯 120 份, 重铬酸钠 360 份, 水 785 份搅拌混和。在 30~40 分钟内加入浓硫酸 450 份, 自行发热并开始反应。继续缓缓加入浓硫酸 440 份, 勿使反应过剧。加热 2 小时后冷却。沉淀打碎后加入水 550 份洗涤过滤, 溶入 780 份 5% 的氢氧化钠中, 搅拌溶解, 然后注入至 1020 份

5%稀硫酸中。同时攪拌冷却，可加入适量冰块，即有淡黄色结晶析出，过滤，用水洗涤，烘干，得120份。

对硝基苯甲酰氯——在搪玻璃反应器内加入对硝基苯甲酸43.5份，氯化亚硫酸71.5份，氯化氢与二氧化硫气体引入回收塔中，水蒸汽加热回流12~16小时，放出，冷却，有晶体析出，取出结晶，放入耐酸过滤干燥器中（或直接用苯萃取供下步使用）。

对硝基苯甲酰麸酸——铁反应锅中放入氧化镁35.5份，水55份攪拌成浆状，在另一容器内放入麸酸20.5份，盐酸20.5份及水150份使成溶液缓缓加入至上述反应锅中。又将对硝基苯甲酰氯32份溶于苯22份中，也缓缓加入反应锅内，保持温度在40°C以下。加完后攪拌3小时，从反应锅底放出反应物。苯层回收。水溶液过滤后加盐酸至pH=1，加入冰，有结晶析出，过滤用水洗后干燥。熔点112~113°C。得产品53~54份。

对氨基苯甲酰麸酸——硫化铵溶液44.5份，水107份，与对硝基苯甲酰麸酸89份用水蒸汽加热，去除硫化氢，液体减压浓缩，过滤，攪拌另加入盐酸35份，使pH为3~4，放冷有结晶析出，得26.7份，熔点172~173°C。

(三) 2,4,5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐的制备：

固体氢氧化钠18.7份，加入水18.7份，加入碳酸胍42份，再缓缓加入氰乙酸乙酯35份，保持温度40°C以下，继续攪拌1小时，水蒸汽加热，加入适量水份使固体再溶，加浓盐酸（约55.5份）使成中性（有二氧化碳气泡放出），再加入亚硝酸钠18.7份，攪拌15分钟，加入浓盐酸31份，温度约在25°C，过滤，用水洗至不呈酸性，得玫瑰红固体。

在 470 份水中，上述玫瑰紅固体（湿重約 117 份）加入保險粉 53 份，再加入少許燒碱水，使反应液呈弱碱性，煮沸直至玫瑰紅色褪去，并經常保持溶液为弱硷性，过滤，加硫酸使呈酸性。冷却，有白色結晶析出。过滤，用少量乙醇洗滌干燥，得产品 28 份。分解点 246°C 。

（四）叶酸的制取：

冰醋酸与醋酸鈉溶入水中，加入 2, 4, 5-三氨基-6-羟基嘧啶硫酸盐与对氨基苯甲酰麸酸攪拌半小时后調整 pH 到 3.6（可加入醋酸鈉），再将二氯丙醛亚硫酸氫鈉附加物的水溶液，在 1.5 小时內加入，攪拌 2 小时后，調整 pH 到 3.1 后，冷却到 15°C 时过滤，滤干后，烘干，得粗制叶酸（含量約 50%）。

（五）精制：

含量为 50% 的叶酸研細后，逐渐加入 7.1 *N* 盐酸（先冷至 $5\sim 8^{\circ}\text{C}$ ），攪拌后加入活性炭，过滤，滤渣再用 7.1 *N* 盐酸洗之，将滤液和洗液合并，并加入四倍量之水，在攪拌下即有黄色叶酸析出。放置 3 小时后过滤，用水洗后用乙醇洗滌，真空干燥（含量約 70% 以上）。

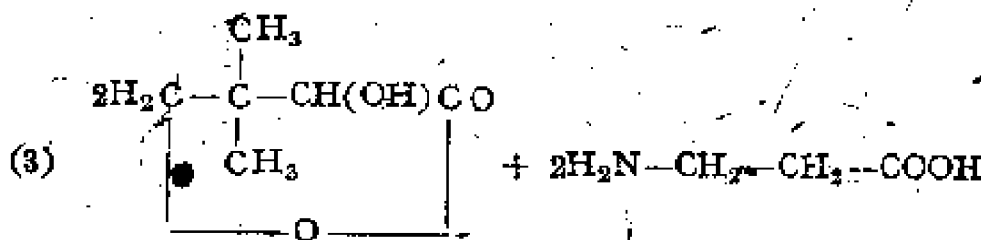
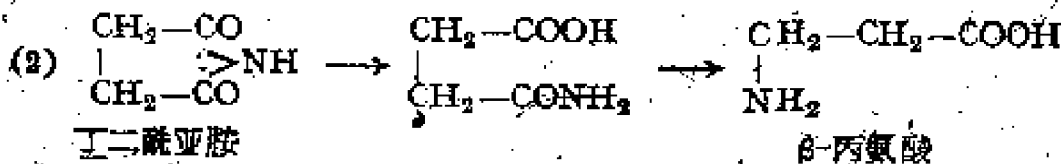
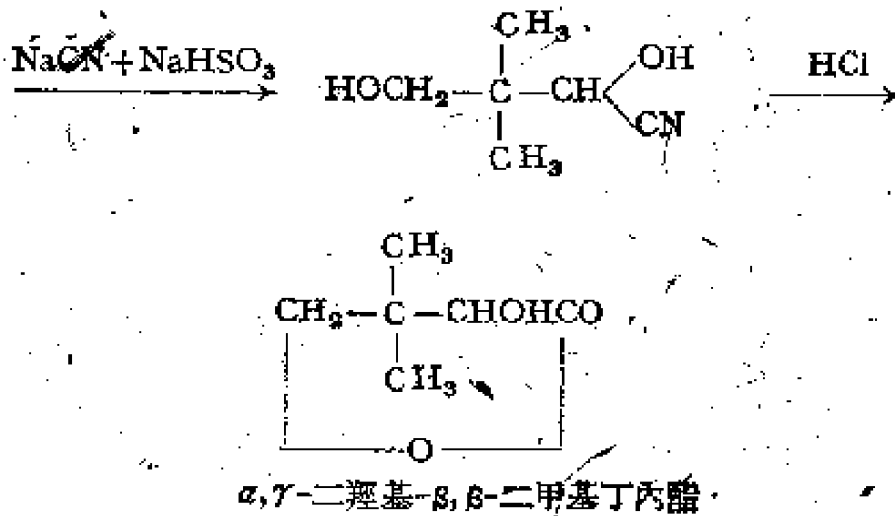
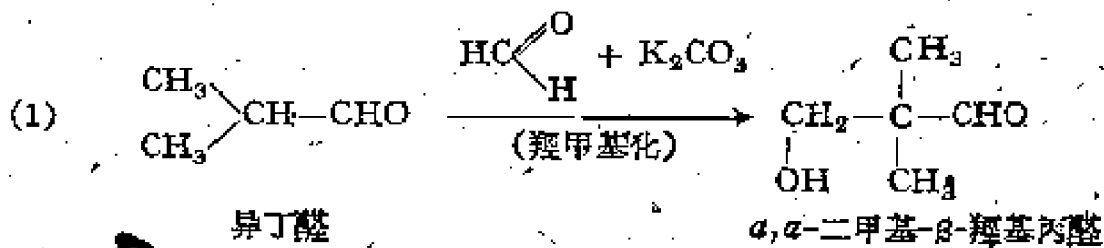
再将此項叶酸研細后逐渐加入 90°C 的水，在溶液中加入氧化鎂，使成鎂盐而溶入水中，加少許活性炭脫色，过滤，冷至 10°C 以下，有鎂盐析出。过滤，重新溶入 65°C 的热水中，加活性炭脫色，过滤，加稀盐酸使 $\text{pH} = 3$ ，冷至 10°C 以下过滤，在 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 时烘干，即得純品，含量在 94% 以上。

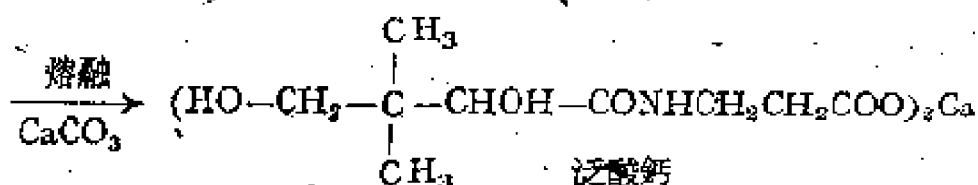
泛 酸 鈣

泛酸鈣 (*Calcium Pantothenate*)，化学名 α, γ -二羟基- β ,

β -二甲基-丁酰- β' -丙氨酸, 为一种络合维生素 B 的组分, 系淡黄色, 胶质油状物; 熔点 $75\sim 80^\circ\text{C}$, 旋光度 $+37.5$; 形成很好结晶的钠盐和钙盐。钠盐的熔点为 $121\sim 122^\circ\text{C}$ (分解), 钙盐的比旋光 $[\alpha]_D^{25} + 24.3$; 游离酸及其盐都易溶于水、乙酸乙酯、二氧六圆; 难溶于醚、戊醇; 不溶于苯及氯仿。为人体正常生命活动的必需物。

泛酸的合成可按下列化学反应式进行:





操作方法

(一) α, α -二甲基- β -羥基丙醛的制备:

异丁醛 63 份和 30% 甲醛溶液 104 份混和后冷却至 10°C , 緩緩加入无水碳酸鉀 60 份(或以 10% NaOH 代替), 用力攪拌, 发热, 保持反应液在 15°C 以下。无水碳酸鉀加完后繼續攪拌 2 小时, 并維持反应液溫度在 $20\sim 25^\circ\text{C}$ 之間。加入苯 100 份萃取。分出苯液, 再萃取二次。回收苯。剩余物减压蒸餾, 收集 $95\sim 100^\circ\text{C}/25$ 毫米汞柱透明液 70 份。放置过夜結成白色扁圓形結晶。在硫酸干燥器中干燥。熔点为 $96\sim 97^\circ\text{C}$ 。收得率 $78\sim 79\%$ 。

(二) DL- α -羥基- $\beta\beta$ -二甲基丁內酯的制备:

将 α, α -二甲基- β -羥基丙醛 70 份放入亚硫酸氫鈉溶液中后 (NaHSO_3 71.73% 110 份溶于 250 份水中) 加热使溶, 冷却至 $5\sim 10^\circ\text{C}$ 。

34 份氰化鈉溶于 70 份水中, 冷却至 5°C , 緩緩加入上述溶液并攪拌之, 反应液溫度維持在 10°C , 加毕后呈渾浊胶状, 繼續在冰浴中攪拌 1 小时后取出放在室溫下 1 小时, 并用溫水热至 30°C 。此时液面上有一层油状液分出, 分出油状物得 100 份, 下层水液再用乙醚 40 份, 25 份浸取二次。合并乙醚浸液与油状液, 冷却至 10°C , 緩緩加至 200 份濃盐酸 (比重 1.19) 中。加入时一面攪拌, 一面冷却, 加毕后繼續攪拌冷却 2 小时 (溫度維持在 $20\sim 25^\circ\text{C}$) 后取出在冷水中放置过夜。

次日溶液中有白色氯化銨析出, 緩緩加入水 90 份, 使其

全部溶解，在水浴上回收乙醚，繼續在水浴上加熱回流 3 小時以完成水解。將反應液冷至 10°C ，緩緩加入氫氧化鈉 26.8% 約 220 份（冷卻），使反應液 $\text{pH}=7.2$ 。

用苯 800 份連續提取，將苯浸液回收苯，減壓蒸餾，收集 $135\sim 137^{\circ}\text{C}/25$ 毫米汞柱，蒸得 63 份透明固體。

將此固體，加熱至 105°C 使其熔化，冷後成白色粒狀（如砂糖）共得 18 份；收得率 76.4%。

（三）丁二酰亞胺的製備：

琥珀酸 120 份，氨水 126 份（28%）緩緩加入，瓶外用冰冷卻，加入時攪拌，直至固體大部成為溶液。緩緩加熱，在 100°C 時蒸出水份，及一小部份氨。溫度逐漸升高，琥珀酸鈣開始分解，蒸餾 $103\sim 275^{\circ}\text{C}$ 蒸出之中間物後換接受器，收集 $285\sim 289^{\circ}\text{C}$ 的蒸出部分，約得粗製品 76 份。將 $102\sim 275^{\circ}\text{C}$ 部份再倒入瓶內重復蒸餾，又可得 10 份。將粗制物在 95% 乙醇（1:1）中重結晶，冷至 0°C ，有白色結晶，得 73 份。熔點 $121\sim 125^{\circ}\text{C}$ ，收得率 76~77%。

（四） β -氨基丙酸的製備：

氫氧化鉀溶液（10%）1151 份，冷卻到 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ ，從分液漏斗中緩緩滴入溴 50 份，保持溫度在 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ ，加完後繼續冷到 0°C ，並加入丁二酰亞胺 30 份，加後半小時緩緩加熱到 $55\sim 60^{\circ}\text{C}$ ，攪拌 2 小時。加入比重為 1.19 的濃鹽酸 240 份，使反應液呈酸性（剛果紅試紙變藍），加酸時要發熱，瓶外用冰水冷卻，然後在水浴上加熱濃縮至干。加入 95% 乙醇 400 份，在 50°C 時加熱 20 分鐘，過濾，用乙醇洗滌，濾液與洗液減壓濃縮至干，反復兩次，最後以 56 份無水乙醇浸取，熱至 50°C ，半小時後過濾，濾去少量無機鹽，濾液再在水浴上減壓濃縮至

干，加入蒸餾水 200 份使其溶解。用乙醚萃取二次（每次 32 份）。乙醚浸出液，回收乙醚后弃去。水溶液在水浴上加热回流 $1\frac{1}{2}$ 时，然后加水稀释至 500 份，加入少量氧化銀去除卤根，过滤，再通入少量硫化氫去除銀离子。过滤，减压濃縮，有白色固体析出。滤出結晶，少量乙醇洗滌，可得产品 10~12 份，收得率約为 40~45%。熔点 $196\sim 198^{\circ}\text{C}$ （科发药厂目前在生产中已以次氯酸钠代替溴，可降低成本，解决原料困难）。

（五）泛酸鈣的制备：

甲醇（无水）32 份，金属鈉 1.75 份切成小块緩緩投入，溶解后加入 β -氨基丙酸 6.85 份，并加攪拌，然后加入 DL- α 羧基- $\beta\beta$ 二甲基丁内酯 10 份，隔絕潮湿空气，在室温下放置二天。在 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 时减压蒸干，得雪花状物质。加入草酸的乙醇溶液（以无水草酸 3.65 份与 99.5% 乙醇 56 份配置而成），并攪拌 2 小时，使生成白色草酸钠沉淀，过滤，并用少量无水乙醇洗滌。滤液中加蒸餾水 150 份稀释。加入碳酸鈣 7.5 份，攪拌数小时直到反应液呈中性为止。

在水浴上（ $30\sim 35^{\circ}\text{C}$ ）减压蒸餾，蒸出乙醇 70~75 份，冷却过滤，滤液繼續减压濃縮至干，又得雪花状物质。加入甲醇 24 份，使其溶解后緩緩傾入 240 份丙酮中，攪拌有白色粒状固体析出，立刻过滤压干（易潮解），放入石灰或无水氯化鈣干燥器中，得白色粒状輕質固体約 16 份，收得率 87%。含鈣量 8.4%。

第八章 抗菌素

抗菌素是指某些霉菌或细菌等微生物在生活活动中能产生一种具有抗菌作用的物质，该种物质对人类的许多疾病具有良好治疗效用。在这方面俄国学者密其尼可夫于十九世纪中叶首先建议利用乳酸菌分泌的乳酸抑制肠道腐败微生物。之后如俄国学者玛拿山因、包罗奇诺夫、兰办琴斯基、塔尔塔可夫斯基等都有关于青霉素的论文发表。近代更证明抗菌物质的产生亦不仅限于各种霉菌和细菌，甚至高等植物和动物也能产生。如动物或人类血液中有一种血红素，对白喉杆菌具高度生物活动性。抗菌素到目前为止已发现的，多至数百种。但是绝大多数抗菌素其化学性质至今还未明确。有的难以分离或对热对光十分敏感，有的当接触异性蛋白质时即失去活性，更有的是有毒的物质。理想的抗菌素应具有抑制或杀灭病原菌而对人体细胞无损害，与人体组织、体液和各种酶接触不应失效，而病原菌对它无抗药性产生等条件。

抗菌素中重要的有青霉素、链霉素、氯霉素、金霉素、土霉素、桔霉素、新霉素、紫霉素等多种，除氯霉素现已以合成法制备外，一般俱由发酵法萃取之。抗菌素已经被广泛地应用于临床治疗上，在药物生产上也占有了极重要的地位，它的前途是十分远大的。由于党对人民保健事业的重视和苏联无私的大力支援，我国亦已筹建了大规模的现代化的抗菌素工厂。

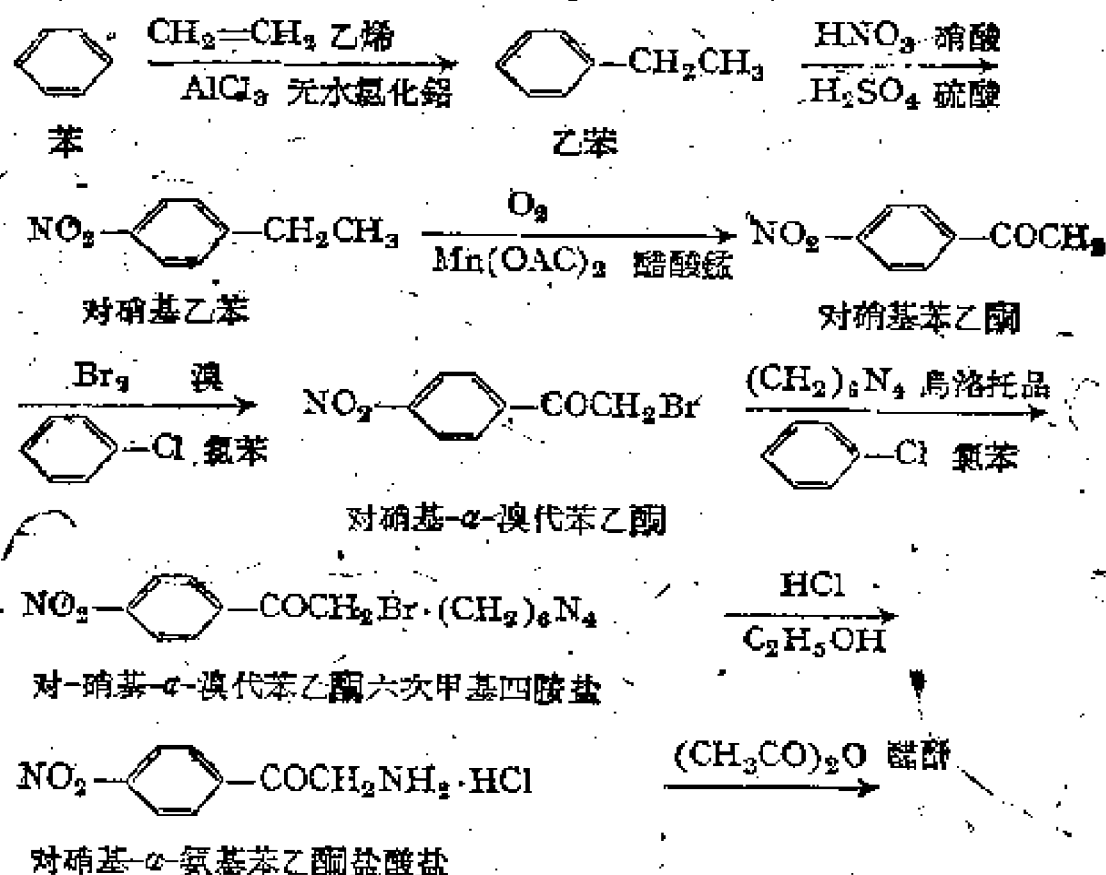
本章简单地介绍了青霉素和氯霉素的合成法，后者即系

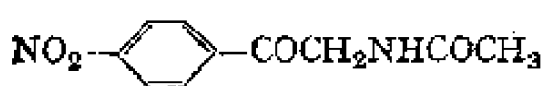
前者消旋体中分化取得的有效旋光体部分，为具有较高的治疗效用，二者国内俱已有工业生产规模。氯霉素系有效的抗结核药物。

合 鞞 案

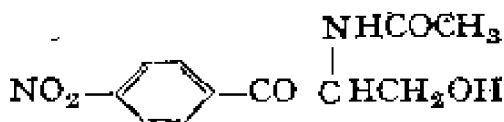
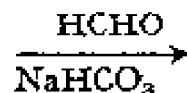
合鞞素(氯霉素混旋体)，化学名 DL-Threo-1-对硝基苯-2-二氯乙酰氨基-1,3-丙二醇，为无色或微黄色针状或长片状晶体。味苦。冷水中溶解度为 ± 400 。易溶于乙醇、丙酮、丙二醇及乙酸乙酯中。熔点 $149 \sim 153^\circ\text{C}$ 。无旋光性，其他的物理与化学性质均与天然的氯霉素相同。主治伤寒、副伤寒、赤痢、霍乱、砂眼等症，其治疗作用较氯霉素弱一半。

化学合成方法甚多，目前国内采用的方法，适用于工业生产上。以反应式表示之如下：

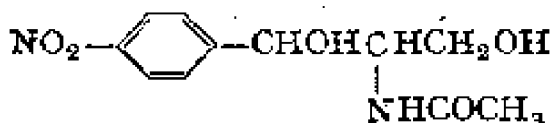
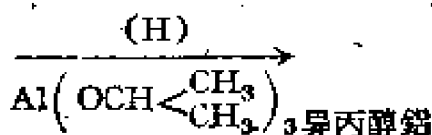




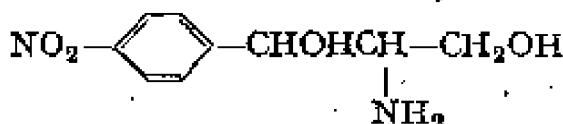
对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮



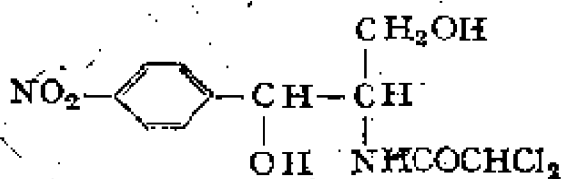
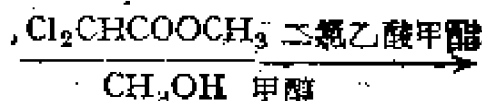
对-硝基- α -乙酰氨基- β -羟基-苯丙酮



DL-Threo-1-对硝基苯-2-乙酰氨基-1,3-丙二醇



DL-Threo-1-对硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇



合霉素

操作方法

(一) 乙苯的制备:

将无水苯加入干燥乙苯反应锅中,加入无水氯化铝,加热至 80°C 回流 1 小时,冷至 70~75°C,将经浓硫酸干燥过的乙烯通入,通入的速率以吸收快慢决定,约为 3 立方米/小时。当计算量的乙烯通完,反应即可停止。冷至 40°C,红色反应液抽出,加入等量的水洗滌至酸度达 pH 5 以上,准备分馏。收集乙苯馏份,转化率约为 38~40%,乙苯收率为 89%,纯品沸点 136°C,比重 0.8669(20°C)。

(二) 对硝基乙苯的制备:

將乙苯置入硝化鍋內，混酸自計量器中不斷攪拌下在 30~33°C 時慢慢滴加，約需 6 小時左右，加完後，繼續攪拌反應 1~2 小時，再升溫至 40~45°C，反應 1.5 小時。冷至 20°C，分層後廢酸分去。用等量水將硝基乙苯洗滌兩次，洗水棄去。再用同體積 1% 苛性鈉溶液洗滌，棄去鹼水。硝基乙苯成杏黃色液體，減壓分餾，對硝基乙苯為無色或淡黃色液體，沸點 241~242°C，比重 1.124，折光指數 1.5459 (19°C)，(鄰硝基乙苯的沸點為 223~224°C，比重 1.126，折光指數 1.5407) 收得率 40~42%。

在配酸及硝化反應過程中，不能停止攪拌，並應保證冷卻水充份供應。各設備及管路應保持潔淨，不能沾有油類及混入纖維，以免發生爆炸。

(三) 對硝基苯乙酮的製造：

將試劑用醋酸錳配成 10% 水溶液 (濾去不溶物) 再與沉降碳酸鈣調合均勻，乾燥、粉碎，過 100 目篩，裝於密閉容器內，於乾燥處貯存備用。

將純淨對硝基乙苯加入氧化鍋內，在攪拌狀態加入觸媒。用牙輪泵送入純度為 99% 的氧氣，並加熱至 140°C，保持反應溫度在 140~145°C，反應將屆終點時，氧氣無顯著消耗，停止通氧。冷至 60°C 左右，抽至冷凍精制罐內，冷至 -8°C，保持 2~3 小時，使對-硝基苯乙酮析出。离心机中過濾，用少量冰冷乙醇洗滌，濾干，即得粗品。粗品可在乙醇中結晶，熔點 80~81°C。收得率 44%，並有部份對硝基苯甲酸作為副產品。

(四) 對硝基- α -溴苯乙酮的製備：

將對硝基苯乙酮 60 份溶入 528 份無水氯苯中，加熱至 28~30°C，漸漸注入液態溴 58.2 份，不絕攪拌，控制溫度在 30°C

左右, 反应 4 小时, 氯苯液即可作为下步成盐应用。纯品熔点为 93°C 。

(五) 对硝基- α -溴苯乙酮环六次甲基四胺盐的制备:

混和 91 份环六次甲基四胺于 570 份之干燥氯苯中, 加入 570 份氯苯溶液内含 150 份之对硝基- α -溴代苯乙酮, 将此粘性混合物在水浴上加热至 $50\sim 52^{\circ}\text{C}$, 维持 4 小时, 不絕攪拌, 然后冷至 30°C 过滤, 将沉淀用 320 份乙醇取出洗净, 滤干, 再用 80 份乙醇洗, 滤干后在真空干燥器中用无水氯化钙吸干, 熔点为 $115\sim 118^{\circ}\text{C}$ 。

(六) 对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐的制备:

75 份对硝基- α -溴代苯乙酮环六次甲基四胺盐于 140 份 75% 乙醇与 100 份濃盐酸之混合液中, 在室温下連續攪拌 16 小时, 然后冷至 5°C , 过滤之, 在 100 份 25°C 水中攪拌 15 分鐘, 冷至 10°C 过滤。在真空干燥器內用无水氯化钙吸干, 熔点为 250°C 分解。

(七) 对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮的制备:

加醋酸酐 30 份于对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐 32 份, 水 100 份与碎冰 200 份的混合物中, 再加入 40 份醋酸鈉 (溶于 150 份水中, 冷至 10°C 以下)。俟醋酸鈉溶液加毕, 繼續攪拌直至温度升至 20°C , 加盐酸使溶液呈明显酸性, 过滤, 用冰水洗滌, 在乙酸乙酯中重結晶, 熔点 $161\sim 162^{\circ}\text{C}$ 。

(八) 对-硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮的制备:

对硝基- α -乙酰氨基苯丙酮 44.4 份, 95% 乙醇 120 份与 40% 甲醛 33 份的混合液, 加入碳酸氫鈉 2 份, 在 $35\sim 40^{\circ}\text{C}$ 时攪拌 2 小时, 然后冷至 5°C , 可用冰盐浴冷却, 过滤, 用水洗净, 再用稀盐酸洗, 繼續用水洗净, 烘干, 在无水乙醇中重結晶

(1:30)。熔点 164~166°C。

(九) 异丙醇铝的制备:

取金属铝小粒 27 份, 加入无水异丙醇 210 份中, 加氯化高汞 0.5 份, 及四氯化碳 3 份, 反应立刻发生, 有大量氢气逸出, 务必十分小心, 并隔离火种。停止加热或用冷水减低反应温度, 以缓和反应速度。反应物因铝粒悬浮液中而呈黑色。如作用已充分缓和, 则继续加热 6~8 小时, 直到反应完全为止, 蒸去剩余之异丙醇, 将产品在减压下蒸馏之, 收集 140~150°C/12 毫米汞柱。

(十) 1-对-硝基苯-2-乙酰氨基-1,3-丙二醇的制备:

将还原反应的异丙醇铝的异丙醇溶液, 加入反应锅中搅拌均匀。冷至 65~70°C 加入三氯化铝(缩合物与三氯化铝的重量比为 1:0.16) 于 40~46°C 搅拌半小时。加热至 58~60°C 在 2.5 小时内, 分 6 次(间隔半小时)将缩合物加入还原锅内, 然后于 60~62°C 反应 5 小时, 冷至 40°C 左右, 抽出反应液, 回收异丙醇。蒸出异丙醇后, 再加水份, 于 60~62°C 时搅拌 1 小时, 使铝盐充分水解, 释出异丙醇, 按上法回收(所得含水异丙醇可用于下批水解铝盐)。还原收得率为 76%。

(十一) 1-对-硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇的制备:

取上述去除氢氧化铝后的还原物, 加 5% 盐酸, 在蒸汽锅上加热 1 小时, 冷却, 加活性炭脱色过滤, 将滤液冷至 20°C, 加 15% 苛性钠溶液, 使 pH 为 9~10, 冰至 0°C, 有白色结晶析出, 在热水中重结晶, 即得精品, 熔点 143~145°C。收得率 88%。

(十二) 二氯乙酸甲酯的制造:

将 99% 以上的甲醇 90 份, 加入酯化反应锅, 在搅拌状态

下加入含水 0.1% 以下的碳酸鈉 20 份，繼續攪拌 3 分鐘。加入氯化鈉 3.3 份，攪拌加熱回流使溶，冷至 40°C 加入三氯乙醛約 36 份，溫度逐漸上升達 60°C，用冰鹽冷卻，控制在 60~70°C 之間，再冷至 40°C，加入碳酸鈉 19 份，其餘 36 份三氯乙醛在 25 分鐘加完。保持 60~65°C，繼續反應 20 分鐘。最後冷至 25°C，加水 250 份，攪拌 10 分鐘，使鹽類及過量甲醇溶入。

分出水層，酯層加水 40 份，攪拌 3~5 分鐘，靜置 15 分鐘後分去水層。酯層洗至中性。加入無水硫酸鈉乾燥。分餾以得純品，沸點 143~144°C。收得率 58~60%。

(十三) 合霉素 的制取：

將 99% 以上的甲醇 42.8 份，及中性二氯乙酸甲酯 39.8 份加入乾燥反應鍋，在攪拌下加入氨基物 45 份，于 65~70°C 回流 2 小時，冷至 5°C 保持 1 小時，減壓過濾。濾餅用 5°C 以下蒸餾水洗滌，离心机過濾。用 5°C 以下蒸餾水沖洗，濾干即得粗制合霉素。洗液及反應母液分別貯存，以備回收。

(十四) 精制：

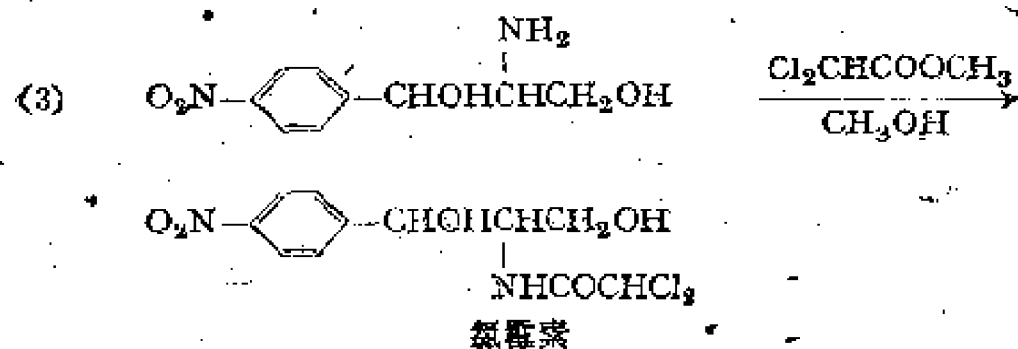
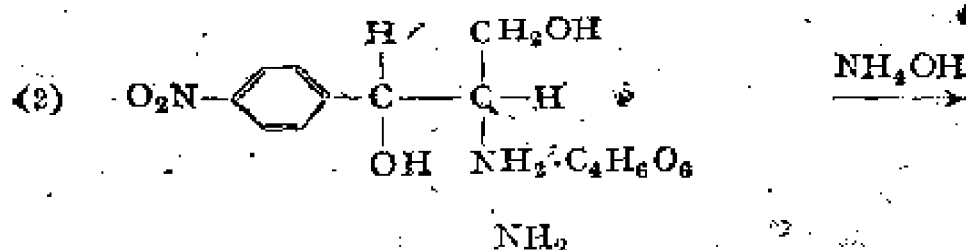
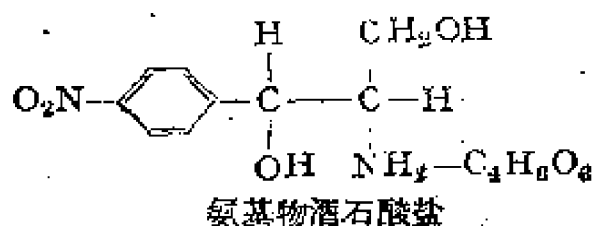
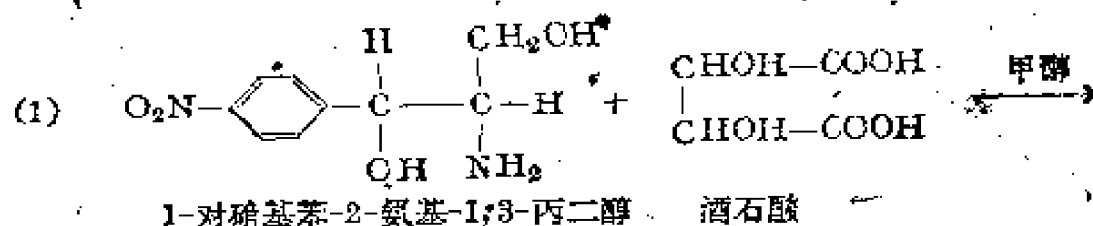
粗制品在 95% 乙醇 (1:1) 中，75~80°C 時加熱，加活性炭脫色，加水稀釋 (1:1)，冷至 5°C，過濾，在 75~80°C 烘干，縮合收得率 90% 以上。

氯 霉 素

氯霉素 (*Chloramphenicol*) 化學名 D(—) 1-對硝基苯-2-二氯乙酰氨基-1,3-丙二醇；又名左旋霉素，為針狀或長片狀結晶，白色或微帶黃色，味苦，在 25°C 時，每毫升水可溶 2.5 毫克，易溶于甲醇、乙醇、丙酮及醋酸乙酯中。熔點在 149~

153°C。主治伤寒、副伤寒与赤痢等症。

化学反应过程：



操作方法

(一) 左旋氨基物酸性酒石酸盐的制备：

将克分子混旋氨基物与 1.05 克分子比的酒石酸在沸甲醇中作用，生成酸性酒石酸盐，保持搅拌回流 1 小时后，冷至 50°C，趁热过滤。滤饼继续用一次母液和一次甲醇重复提取各一次，回收甲醇，即得左旋氨基物的酸性酒石酸盐。

(二) 左旋氨基物的制备:

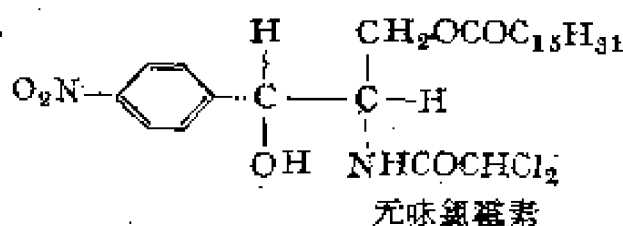
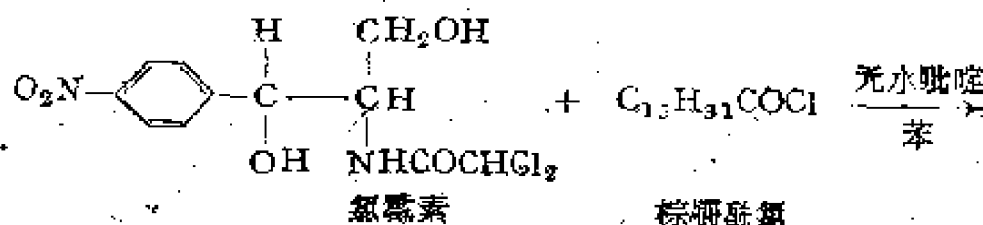
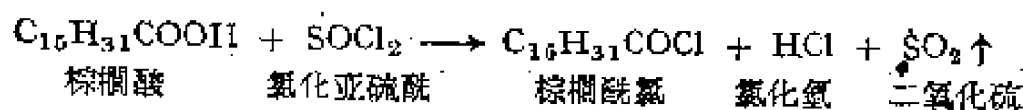
溶左旋氨基物的酸性酒石酸盐于七倍的热水中, 加 3~5% 活性炭, 于 75~80°C 脱色, 过滤, 滤液于 55~60°C 以浓氨水中和至酚酞呈硷性反应, 有白色鳞片状之左旋氨基物析出。冷至 30°C 过滤, 用少量冷水洗涤后烘干, 即得左旋氨基物。

(三) 氯霉素的制备:

将 99% 以上的甲醇及二氯乙酸甲酯 1.05 克分子, 加入于干燥反应器中, 在搅拌状态加入熔点在 160°C 以上的左旋氨基物 1 克分子, 于 65~70°C 回流反应 2 小时, 冷至 5°C 并保持 1 小时, 减压过滤, 滤饼以 5°C 以下蒸馏水洗涤二次, 滤干烘干即得成品, 在热水中重结晶, 熔点 149~153°C。

无味氯霉素

无味氯霉素即氯霉素棕榈酸酯, 用途与氯霉素同, 用于儿童治疗, 系由棕榈酰氯与氯霉素酯化而成, 而棕榈酰氯是从棕榈酸与氯化亚硫酸反应制得的。反应如下:



操作方法

棕榈酰氯由棕榈酸与氯化亚硫酸(分子比1:2)在80°C时反应2小时,减压蒸去过量的氯化亚硫酸(可回收45%左右)即得。

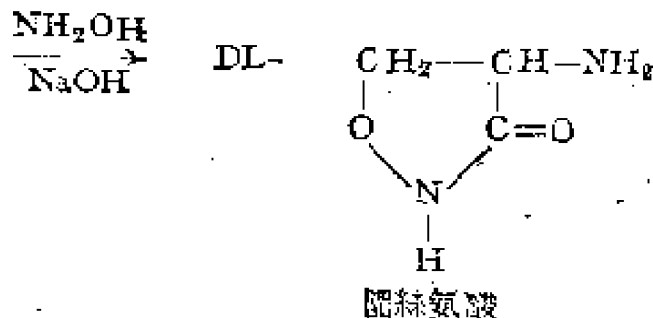
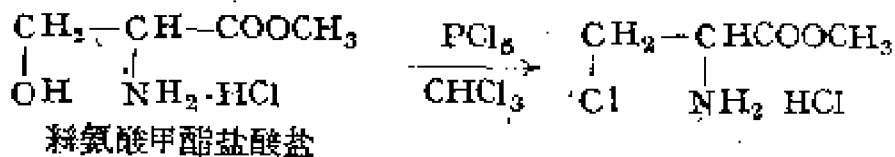
将氯霉素5份溶于5~7份无水吡啶中,加入苯4份及棕榈酰氯4.7份,于25~35°C搅拌,反应5小时,然后倒入85份75%乙醇中,放置过夜,滤出物为粗品,用40份80%乙醇加热精制,成品收得率83~86%,含量98%以上。

无味合霉素的制法也与上述无味氯霉素制法相同。

圖 絲 氯 酸

圖絲氯酸(Cycloserine)系从鏈絲菌中提取出来的一种新抗菌素。对革兰氏阳性和阴性細菌均具有抗菌作用,对各种結核,尿道感受以及某些非結核性呼吸道感染、中耳炎、腹泻、皮肤膿瘍等有一定疗效,与其他抗菌素合用时有輔助作用。熔点142°C。

合成方法很多,下列方法系其中之最簡捷者,以化学反应式表示之如下:



操作方法

(一) α -氨基- β -羧基丙酸甲酯盐酸盐的制备:

在酯化器中,置干燥丝氨酸和过剩的无水甲醇,搅拌下通入干燥氯化氢气体,至不再吸收为止,通氯完毕,水浴回流1小时,反应液冷却,俟结晶析出,滤集,以干燥乙醚洗净,低温干燥,即得。

(二) α -氨基- β -氯代丙酸甲酯盐酸盐的制备:

反应器内,将稍过量的五氯化磷分次投入氯仿中,以盐冰浴冷却,维持温度在 -5°C 以下,缓缓搅拌加入 α -氨基- β -羧基丙酸甲酯盐酸盐,加完后继续低温反应8小时,至氯化氢气体发生为止,反应液成糊状,滤集沉淀,以氯仿、乙醚先后洗涤,低温干燥。

(三) 圆丝氨酸的制备:

将30%氢氧化钠溶液以盐冰浴冷却至 -5°C 以下,缓缓搅拌加入盐酸羟胺,仍维持 -5°C 以下,分次搅拌加入 α -氨基- β -氯代丙酸甲酯盐酸盐,加完后,缓缓提高反应温度至 30°C ,使反应完全,再冷却至 -5°C 以下(以氯化氢乙醇溶液中和至pH 5.6,将中和液倾入于二乙胺与无水乙醇的混合液中,搅拌加热至 60°C ,再以盐冰浴冷却。滤去析出盐类。滤液冷却,在 -5°C 以下缓缓以冰醋酸中和至pH 6,中和时有粘性物质生成,即滤除之。中和液于 -10°C 以下,缓缓搅拌使结晶完全。滤集,以无水乙醇洗净,低温干燥,即得。

第九章 激 素

激素是由动物体内各种内分泌腺体所分泌的特殊物质，在极小量时就能由血液输送身体各部引起各种重要的生理影响。这是一类作用很强的物质，体内生成量很少，并且很快即被破坏。激素按其化学性质可大别为三类：

(1) 氨基酸衍生物：如甲状腺素、肾上腺素等。

(2) 甾醇类化合物：如睾丸素、皮质酮等。

(3) 蛋白质类：如胰岛素等。

化学结构有的很简单、有的很复杂、有的尚结构不明。激素最初是由内分泌腺体或某部器官萃取制成浓缩的较为纯净的制剂。但是成本高、产量少、质量无标准、含量低，并含有许多杂质，因之合成方法的研究和代用物的试制便成为十分重要的工作。

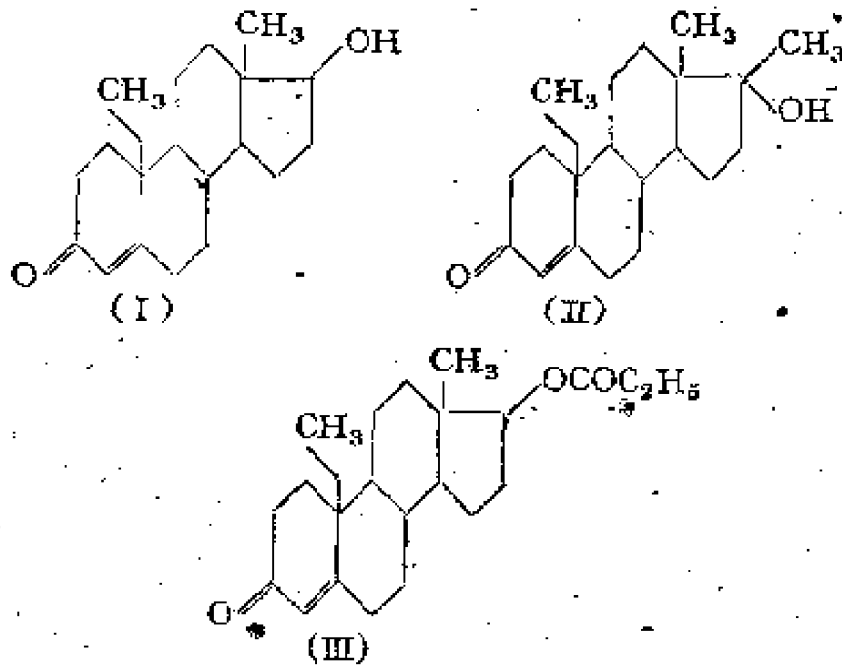
甾醇类激素的合成在这方面具有特别意义，大跃进中，国内研究完成投入生产者计有黄体酮、睾丸素、皮质素、泼拉松、泼拉的查龙等多种。至于其他激素如肾上腺素与胰岛素等国内也都已能生产，不断供应。具有激素相似作用的代用物，特别是女性激素代用物如己烯雌酚、己烷雌酚、己二烯雌酚的试制，也是十分有意义的。其结构虽然与天然女性激素完全无涉，但是具有显著的女性激素作用，可替代天然激素使用，其效力且更较后者为强，并且可以口服。

本章简单地介绍了：睾丸素、甲基睾丸素、丙酸睾丸素、黄

体酮、皮质素、己烷雌酚。

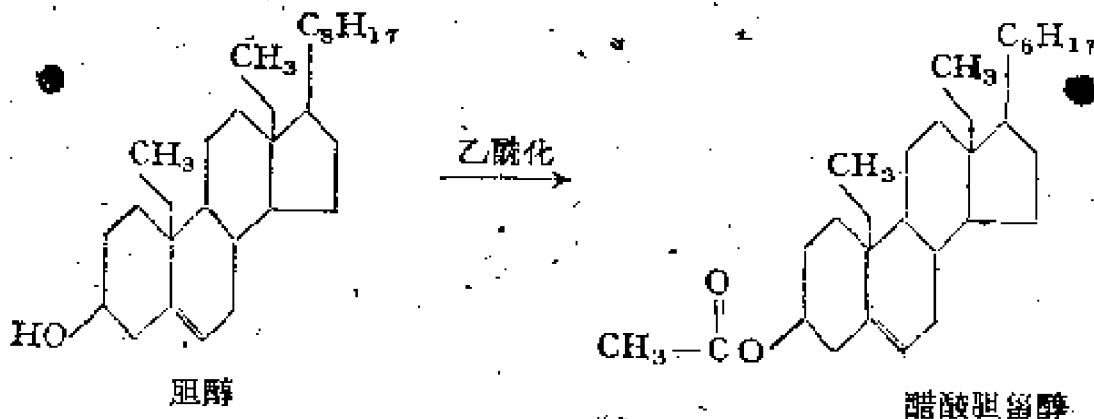
睾 丸 素

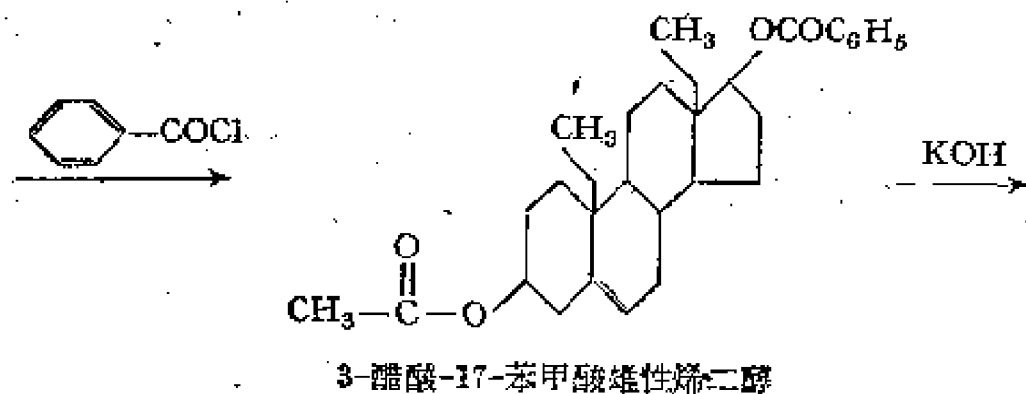
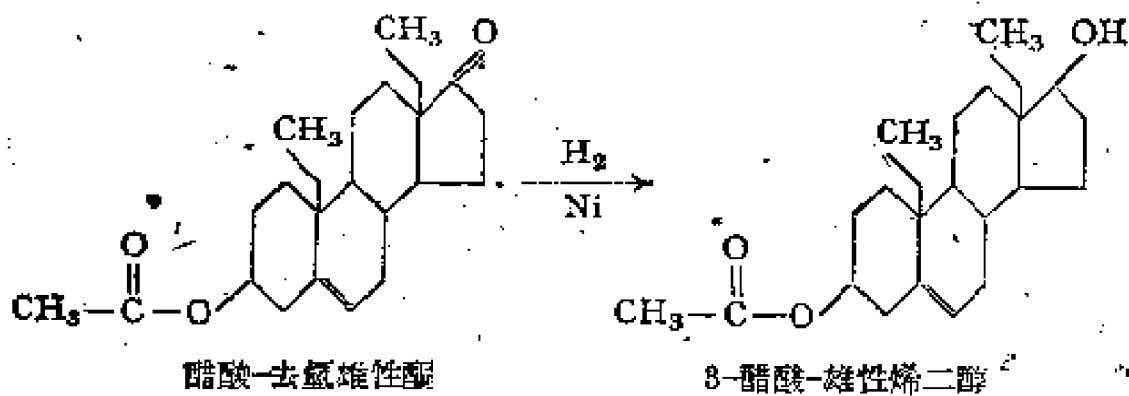
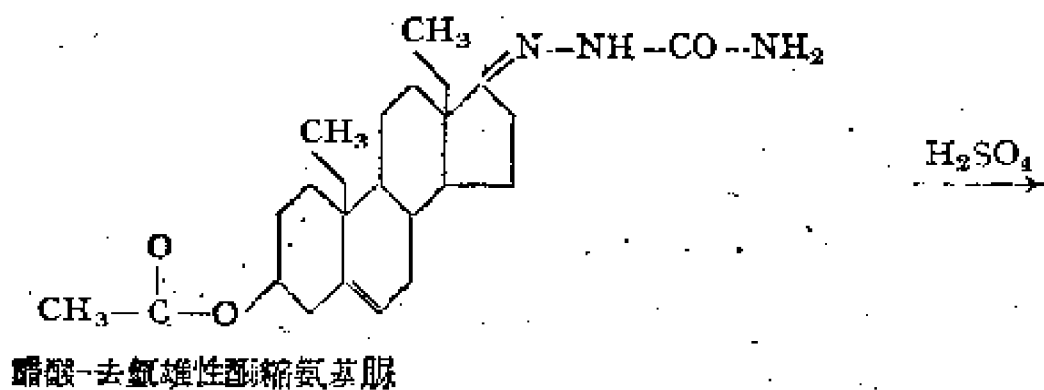
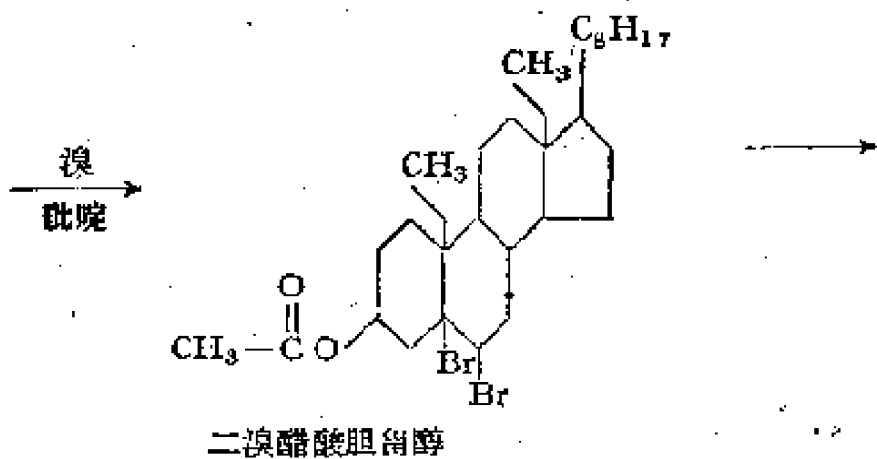
最重要的雄甾醇类激素是睾丸素。有促进男性生殖器官成长及男性副特征发育的功能。睾丸素(I)、甲基睾丸素(II)及丙酸睾丸素(III)都是可以用合成方法制取的。

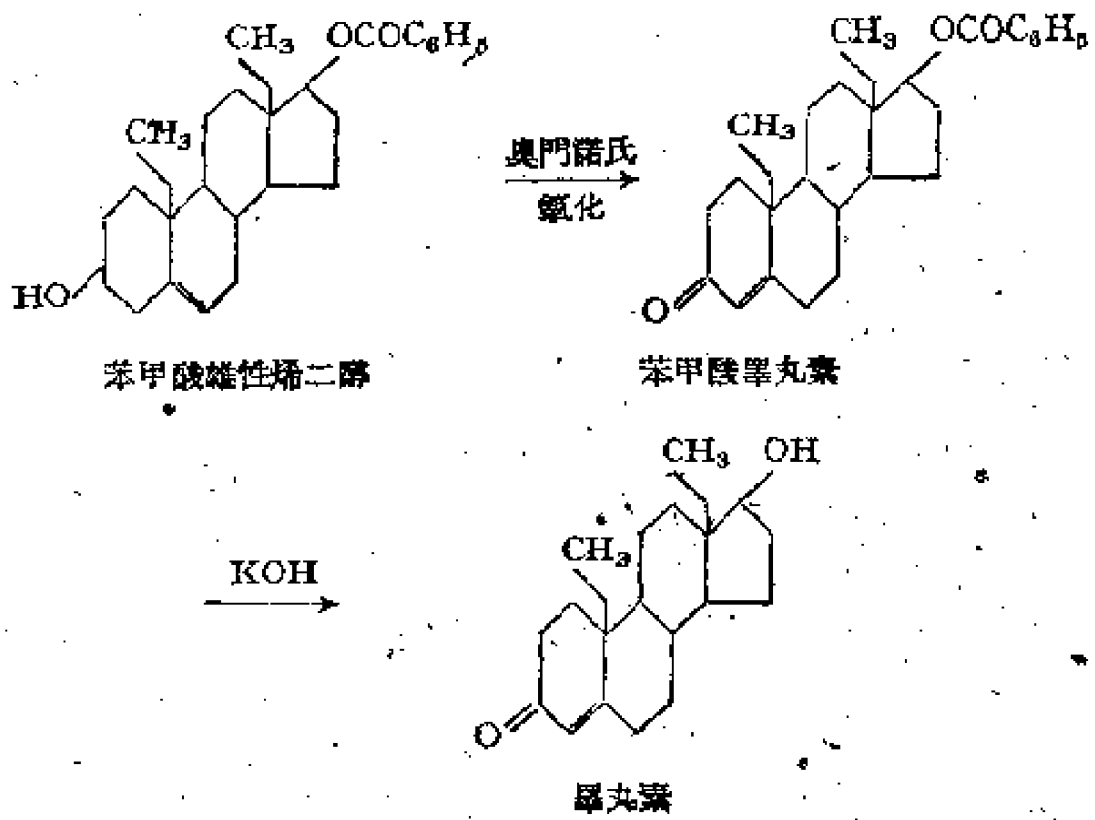


它们的合成可以由具有甾醇结构的自然界动植物中含有的物质，由胆固醇等开始。胆固醇系由牛羊的脊髓中提取出来的。

由胆固醇经过乙酰化、溴化、氧化、氢化等过程，就转变为主要中间体——去氢雄素酮乙酸酯，然后再制得甲基睾丸素与丙酸睾丸素。睾丸素的化学合成的反应过程如下：







胆固醇的制备:

(一)胆固醇的制取:

胆固醇得自骨髓或羊毛脂。取 100 公斤羊毛脂，用 2 气压蒸汽使之熔融，然后以空气压力压入 700 升甲醇（温度 40°C）中，加热搅拌 5 分钟后，冷至 42°C，倾出上层甲醇液，再加入新鲜甲醇 400 升提取。合并并浓缩甲醇提出液，冷至 7~8°C，粗制胆固醇沉淀而出，系黄色浆状物，于离心机中分离后干燥之，可得粗品 40 公斤。以蒸汽加热熔融，保温 70°C 2~3 小时，胆固醇结晶析出，在 60~65°C 于离心机中分离。油液再使于 50~60°C 结晶，再于离心机中分离。取此项结晶于含有 1% 甲苯的乙醇中重结晶两次，可得纯品，熔点 144~146°C。如在烯丙酮中煮沸，熔点可达 148~149°C。由 100 公斤羊毛脂可得 6~7 公斤胆固醇纯品。

(二)醋酸胆固醇的制取:

7.5 公斤胆固醇, 4.7 公斤二氯乙烷及 4.5 公斤醋酐混和加热至沸, 并回流 5 小时。然后加入 76.2 公斤氯乙烷与 125 公斤冰醋酸, 以备下步溴化应用。

(三) 二溴醋酸胆固醇的制备:

76.2 公斤二氯乙烷, 6.8 公斤溴与 1.5 公斤吡啶混和后, 将此生成的四溴吡啶, 在搅拌下徐徐加入上述的醋酸胆固醇溶液中, 保持温度在 13°C 以下。

(四) 醋酸去氢雄性酮缩氨脲的制备:

取 49.8 升水, 39.6 公斤铬酸(93%)及 120 公斤冰醋酸, 于 1 小时内, 加 66 公斤 95% 硫酸, 温度保持在 $15\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。在搅拌下, 于 4~5 小时内, 将此铬酸混合物加至二溴醋酸胆固醇中, 温度保持在 16°C 以下, 继续搅拌 12 小时, 升至室温, 吸入蒸馏锅中, 于 $34\sim 37^{\circ}\text{C}/15$ 毫米汞柱浓缩。

在上述蒸馏液中 (由 15 公斤胆固醇制得), 在室温搅拌下, 加入锌粉 15 公斤, 继续搅拌 7 小时, 吸入 2000 升水及 80 公斤苯的溶液中, 搅拌之, 放出水层, 苯液用 1000 升水洗滌。苯液再分批以 30% 氢氧化钠溶液洗滌, 再水洗。洗后的苯液在 40°C 时浓缩, 残渣 (约 3~4 公斤) 溶于乙醇 (每公斤固体需 2.5 升) 内。乙醇溶液加热至沸, 1 小时内加入醋酸氨脲溶液 (每公斤固体残渣, 需 0.316 公斤盐酸氨脲, 0.5 公斤醋酸钠与 2 升乙醇所配成), 继续回流 1 小时, 冷至 55°C 过滤, 醋酸去氢雄性酮缩氨脲即于滤液中结晶析出。吸引过滤, 用乙醇洗滌, 于氯仿与乙醇或甲醇的混合液中重结晶。熔点 $273\sim 275^{\circ}\text{C}$ 。

(五) 醋酸去氢雄性酮的制备:

溶 10 公斤醋酸去氢雄性酮缩氨脲于 100 升乙二醇二醚

(Dioxane)中,于 $60\sim 63^{\circ}\text{C}$, 5 分鐘內加入 15 升 48% 硫酸, 1 小时后, 將反应物傾入 450 升水中, 得醋酸去氫雄性酮的沉淀, 吸引過濾, 在已烷中結晶, 熔点 $171\sim 172^{\circ}\text{C}$ 。

(六) 3-醋酸-雄性烯二醇的制备:

用 270 克海綿状鎳合金为接触剂, 于甲醇中潤湿成糊状物, 102 升氫在常溫与常压下, 使 154 克醋酸去氫雄性酮还原, 濾去接触剂, 濾液于真空中蒸发至干。

(七) 3-醋酸-17-苯甲酸-雄性烯二醇的制备:

溶 7.2 公斤 3-醋酸-雄性烯二醇于 132 升二醇二醚与 4.8 升吡啶的混合液中, 于 68°C 加以 3.9 升苯甲酰氯, 將此反应物傾入 250 升水中, 濾取沉淀, 經干燥后, 加 30 升甲醇, 煮沸 2 小时, 殘渣過濾, 于 70 升醋酸乙酯中重行結晶, 熔点 $180\sim 182^{\circ}\text{C}$ 。

(八) 苯甲酸-雄性烯二醇的制备:

溶 12 公斤醋酸-苯甲酸-雄性烯二醇于 697 升甲醇中, 將此溶液加于 75 公斤二氯乙烷中, 冷却于 $11\sim 13^{\circ}\text{C}$ 及 15 分鐘內, 攪拌下加入 26 升 1N 氫氧化鉀的甲醇溶液, 繼續攪拌 47 小时后, 加入 2.5 公斤冰醋酸, 于减压下濃縮至 150 升, 放置过夜, 吸引過濾, 濾集結晶, 以甲醇洗滌。

(九) 苯甲酸翠丸素的制备:

溶 6.4 公斤苯甲酸-雄性烯二醇于 285 升甲苯及 42 升环己酮中, 回流加热半小时, 餾去 32 升甲苯, 内容物冷却至 110°C 时, 加入 5.5 公斤异丙醇鋁, 回流加热 2~3 小时, 冷至 50°C , 加 20 升水共热, 蒸汽蒸餾, 至不再有油状物餾出为止 (800 升水蒸餾液), 殘渣以醋酸乙酯提取, 提出液濃縮后, 苯甲酸翠丸素即結晶而出。

(十) 睾丸素的制取:

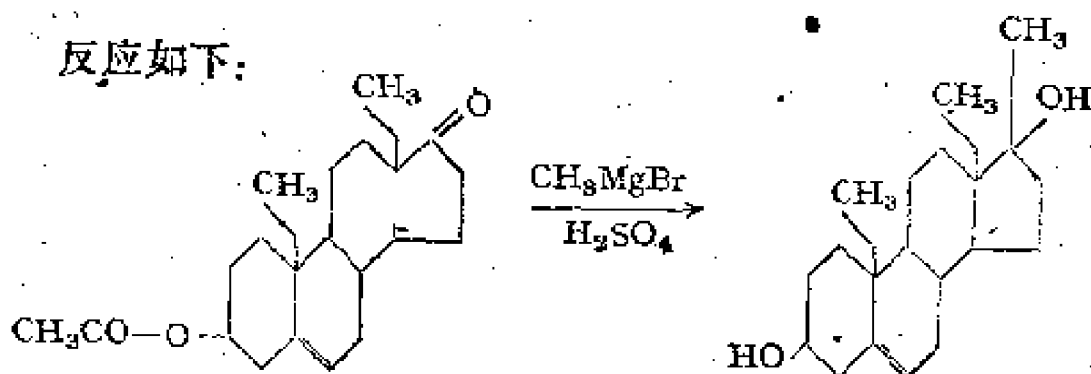
取 6 公斤苯甲酸睾丸素, 3 公斤氫氧化鈣与 150 升甲醇的混合物, 回流加热半小时, 冷至 20°C, 加醋酸使内容物呈酸性反应(以石蕊为指示剂), 于真空中餾去 80 升甲醇, 在攪拌下将殘渣加入 400 升水中, 濾取沉淀, 于醋酸乙酯中結晶。得白色結晶性粉末, 熔点 154°C。不溶于水, 溶于乙醇、醚及其他有机溶剂。

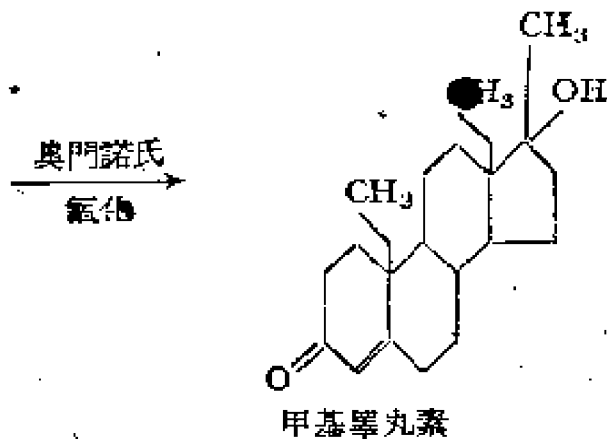
甲基睾丸素的制备:

在装有玻璃攪拌器的瓷制容器内, 盛有鎂卷(Mg) 200 克及醚 3 升, 在攪拌及冷却下加入 1.5~1.7 公斤溴甲烷, 俟鎂溶解后, 于 40~50 分鐘内加入 400 克醋酸去氫雄性酮溶于 7 升醚中所成的溶液, 容器用冰冷却, 徐徐加入 350 毫升水, 繼之加入 8 升烯硫酸(含有 665 克濃硫酸), 放置过夜, 醚层内含有甲基雄性烯二醇的混悬物, 吸引过滤, 并干燥之。

取 0.4 公斤甲基雄性醇, 12 公斤甲苯及 3.4 公斤环己酮(取 135~148°C 蒸餾份并干燥之), 混和后加热至 125~135°C, 加入 0.14 公斤异丙醇鋁, 回流加热 30 分鐘, 經 5~6 小时蒸汽蒸餾, 約餾出 30~35 公升蒸餾液, 殘渣用醋酸乙酯提取, 提出液經濃縮后, 分离出結晶, 用醚洗滌后而干燥之。白色或淡黄色結晶性粉末, 无臭, 熔点 163~166°C。

反应如下:



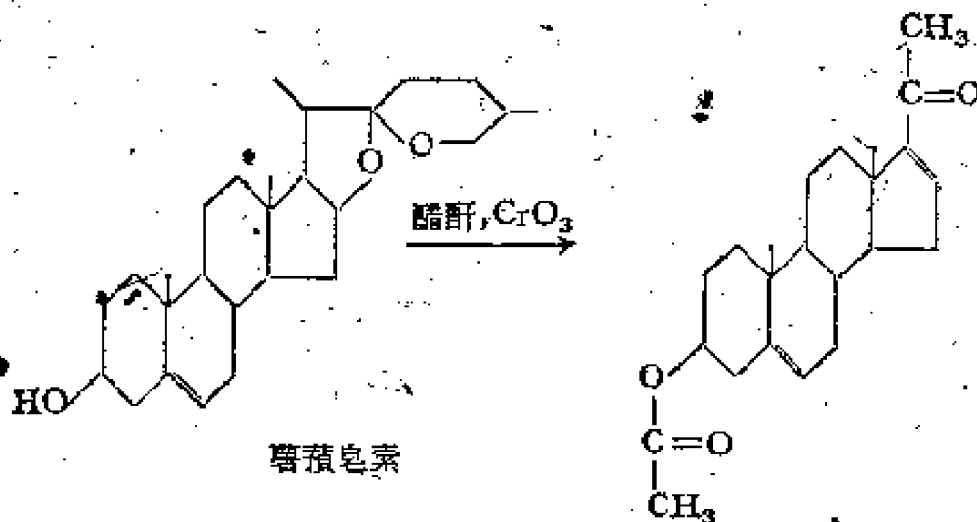


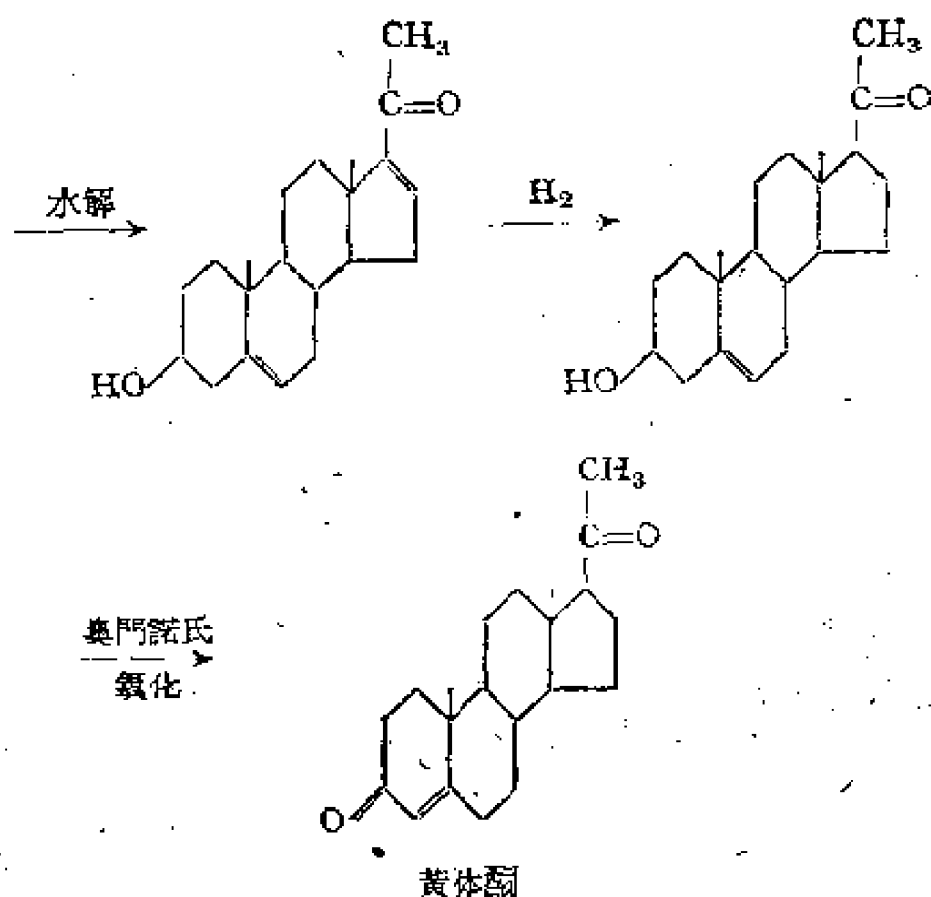
丙酸孕丸素的制备:

取 4.2 公斤孕丸素, 16.8 公斤吡啶及 6.3 升丙酸酐, 在回流冷凝下加热 1~2 小时, 冷至 10~15°C, 在搅拌下加于 168 公升水中, 吸引过滤, 滤集沉淀, 于 50°C 干燥, 在己烷中结晶, 得白色或淡黄色结晶性粉末, 熔点 118~122°C。

黄体酮

黄体酮 (*Progesterone*) 又称助孕酮系黄体的内分泌, 含量甚微, 现均用人工合成, 主要作用在月经后期, 使子宫内膜变化, 作接受精卵的准备; 妊娠期中尚能抑制子宫的活动, 以保持胎儿安全, 并能促进乳腺的生长。为白色结晶性粉末, 无臭, 在空气中稳定。熔点 127~131°C。几不溶于水, 溶于乙醇, 丙





酮; 微溶于植物油中。用于习惯性流产及月经困难等。

合成方法甚多, 如以薯蓣皂素 (Diosgenin) 为原料, 则反应如上式。

操作方法

(一) 薯蓣皂素的制备:

将粉萆薢碾成细粉, 以稀酸加热水解, 过滤, 滤饼洗净后干燥, 以石油醚萃取, 回收石油醚, 滤集析出沉淀, 烘干, 得薯蓣皂素。

(二) 妊娠双烯醇酮酯的制备:

将薯蓣皂素以醋酐酯化后, 与盐酸及吡啶加热回流, 开环得 *pseudogenin*, 再以铬酸氧化, 反应物缓缓倾入水中, 滤集析出的妊娠双烯醇酮酯, 洗净, 烘干, 在乙醇中重结晶, 熔点 $165 \sim 173^\circ\text{C}$ 。

(三) 妊娠烯醇酮酯的制备:

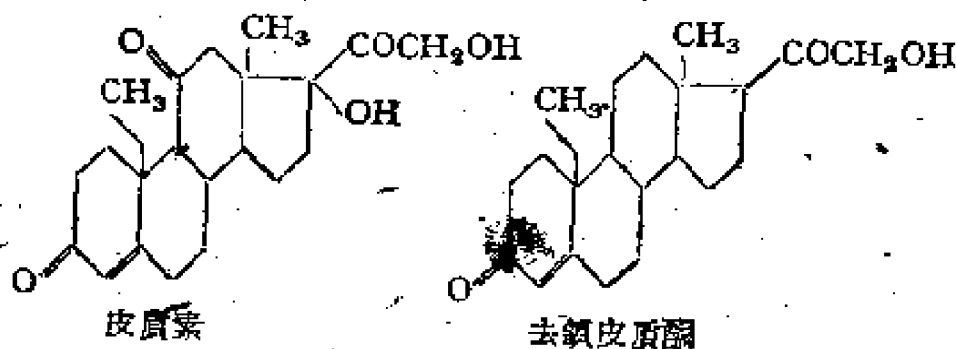
将妊娠双烯醇酮酯置氢化器中,以活性镍为触媒,于乙醇溶液中依常法常压通氢。完毕后,滤去触媒,回收乙醇,滤集妊娠烯醇酮酯,洗净,烘干,熔点 $145\sim 150^{\circ}\text{C}$ 。

(四) 黄体酮的制备:

将妊娠烯醇酮酯在室温下酸性水解后,滤集妊娠烯醇酮结晶,烘干,置反应器中,加甲苯与环己酮,蒸馏,以甲苯带去水份,反应液中再加入异丙醇铝,加热回流1小时,反应完毕后,放冷,溶液以稀硫酸调节至弱酸性(pH 4),蒸汽蒸馏,蒸去甲苯和环己酮。蒸馏残液放冷后析出结晶,滤集洗净,可在甲醇中重结晶一次,得黄体酮,熔点 $127\sim 131^{\circ}\text{C}$ 。

皮 质 素

人或动物的肾上腺活动机能消失或不足时,就引起机体的生命活动力的严重损害,扰乱了正常物质的代谢,而终于导致死亡。这是由于从肾上腺皮质分泌的一系列的甾醇类激素停止向血液中输送的缘故。此类激素的代表,即为肾上腺皮质激素或称考的松(Cortisone)及去氧皮质酮(Desoxy-corticosterone)。



醋酸皮质素系无臭的白色粉末, $242\sim 248^{\circ}\text{C}$ 分解, 不溶

于水，微溶于醚及乙醇，溶于氯仿内。

用于肾上腺皮质内分泌缺乏症，作用于蛋白质及碳水化合物的新陈代谢，促进肝糖的生成；医疗上用于治疗风湿性关节炎、风湿热、气管哮喘及枯草热等多种疾病。

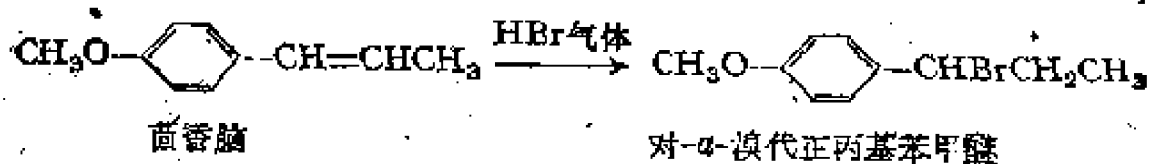
合成方法甚多，近来多以菠蘿皂素(Hecogenin)或薯蓣皂素(Diosgenin)为原料，进行改造合成。

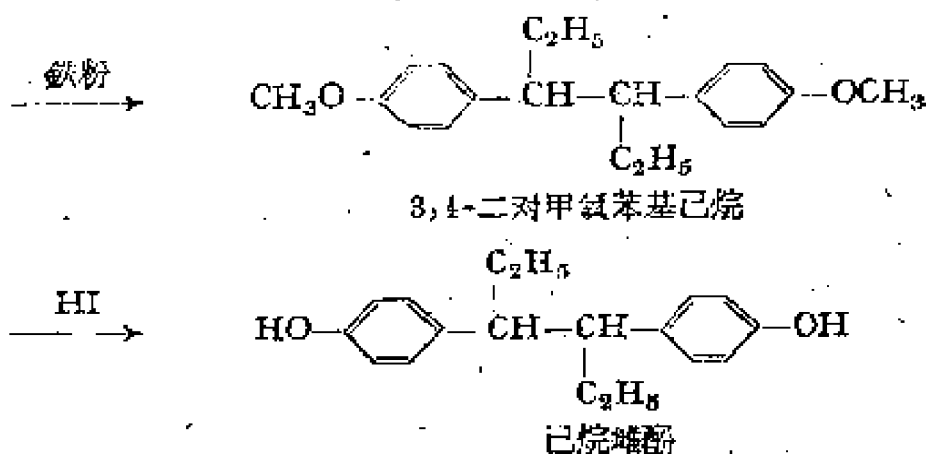
醋酸去氧皮质酮也可以从黄体酮为原料而制得：

取 50 公分黄体酮，溶于 1.5 升冰醋酸中，加入 108 克四醋酸铅，搅拌 7 小时，温度保持在 75~80°C，俟氧化完成后，将反应物倾入水中，生成的胶状物用醚提取，醚提出液依次以碳酸钠溶液及水洗滌，以无水硫酸钠干燥，蒸去醚，所得残渣即为醋酸去氧皮质酮，产量 53.9 克。为白色结晶性粉末，无臭，在空气中稳定。熔点 154~160°C。

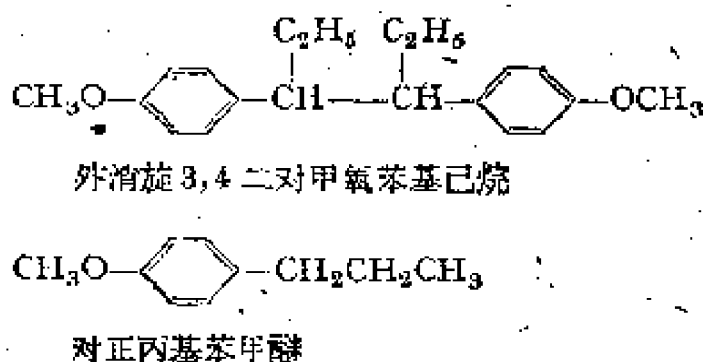
己 烷 雌 酚

己烷雌酚(Hexestrol)化学名：内消旋 3,4-二对羟苯基己烷，为白色结晶性粉末，无臭，几不溶于水，溶解于醇、醚、稀氢氧化钠溶液中。熔点 183~188°C。本品为合成女性激素。治疗女性内分泌机能不全，经绝期症状，无月经；和月经过少等。常服量：口服每日 1~3 毫克。本品近来多用在家禽雄鸡的头颈皮下包埋或喂食，起阉鸡作用，能促使迅速肥大。合成己烷雌酚以由大茴香油制取较为便利，其化学反应为：





大茴香油含茴香脑约 80%，按大茴香油计算，本品总收得率低，仅 15~20%。收得率低落主要在加成与缩合两步反应不完全，副反应中形成了对正丙基苯甲醚与外消旋 3,4-二羟苯基己烷等的缘故。



操作方法

(一) 对- α -溴代正丙基苯甲醚的制备:

在反应器中盛大茴香油（含茴香脑 80%）3 份和干燥苯 11 份的混合物，外以盐冰寒剂冷却，使反应液温度保持在 5℃ 以下，由导管通入干燥的溴化氢气体。溴化氢发生器可由内置溴化钠由加液漏斗缓缓注入稀硫酸的容器发生，生成的溴化氢经浓硫酸洗瓶干燥后通入反应器，生成溴化氢的作用可以加热促进之。通入溴化氢约 4 小时至溴化氢不再吸收时止（可以称恒反应器和混合液重量是否已达理论量；或取反应液

少許以含溴素氣仿試之，是否茴香腦雙鍵已經飽和)。上項操作為便于計算通入溴化氫量，易于冷卻和縮短通入時間起見可以分置于數只圓底燒瓶中串聯進行。以上反應亦可以氯化氫代溴化氫。國外文獻稱收得率多較低，民用葯廠報告增加了氯化氫通入量後收得率可以不降。

(二) 3,4-二甲氧苯基己烷的製備:

將上述反應液通入干燥空氣驅去過剩的溴化氫後，由加料器注入接有回流裝置的縮合鍋內，在鍋內已盛有經稀鹽酸新鮮處理過的60目以上細鐵粉2份和水12份，並已用水蒸汽夾層預熱至90°C，縮合過程中必須不斷強力有效攪拌。上述對- α -溴代正丙基苯甲醚溶液加完後，即改回流為蒸餾裝置，回收苯，並再繼續攪拌加熱回流4小時，放冷至50~60°C，加入苯5份，攪拌萃取，靜置1小時後，分取黑色苯層，濾去鐵粉，再另于蒸餾鍋內回收苯。最後并稍減壓除去殘剩的苯。蒸餾殘液移置結晶器，-5~0°C低溫冷卻一兩天，使3,4-二甲氧苯基己烷內消旋體析出完全，濾取之，並以冰冷的乙醇少量洗淨、烘干、熔點142~145°C，因己烷雌酚易于精制，故熔點即使低至135°C，亦可逕投入下一工序。縮合用鐵粉，文獻多記載用還原鐵。強力有效攪拌和鐵粉的粉細度對縮合反應影響甚大，應加注意。

(三) 己烷雌酚的製備:

在反應鍋中置冰醋酸8份，3,4-對二甲氧苯基己烷2份和50% 氫碘酸5份，上接精餾管，徐徐加熱蒸餾碘甲烷、水和醋酸等約有9份數量左右。前後6小時，蒸餾速度不宜過快。將反應液傾入多量水中，結晶析出。濾集洗淨，烘干，無水乙醇中脫色重結晶一次。

第十章 其他合成藥物

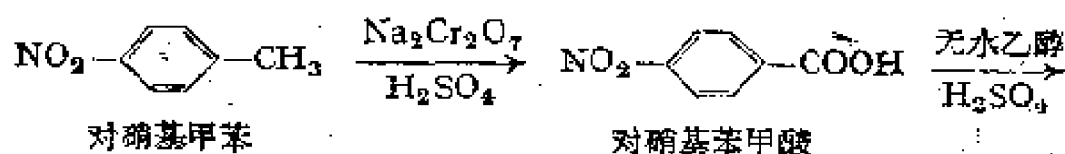
合成藥物除以上各章所述內容之外，尚有：全身麻醉藥、局部麻醉藥、防腐消毒藥、利尿藥、輕瀉藥、興奮藥、強心藥、驅蟲藥、抗腫瘤藥、高血壓藥、消化系統用藥、自主神經系統藥、心臟藥、抗血凝藥、抗組織胺藥以及診斷用藥等等。

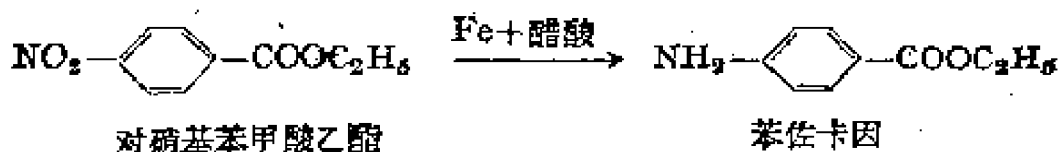
本章仅簡單介紹局部麻醉藥：苯佐卡因与普魯卡因；防腐藥：雷佛奴耳与尼泊金；興奮藥与利尿藥：咖啡因与汞撒利；心臟藥与強心藥：普魯卡因酰胺与尼可刹米；驅蟲藥：己基間苯二酚、胡椒嗪与 1-溴-2-萘酚；抗腫瘤藥：溶肉瘤素、氮芥与馬利兰；流行性感冒藥：苦即松以及抗甲状腺藥：甲基硫氧嘧啶与丙基硫氧嘧啶等。

局部麻醉藥

苯佐卡因

苯佐卡因 (Anesthesinum)，化学名：对氨基苯甲酸乙酯，为白色結晶性粉末，熔点 $89 \sim 91.5^{\circ}\text{C}$ 。本品不溶于水，常以粉末或油膏剂型作粘膜和伤口外用止痛藥，吸收慢，能产生比較持久性的局部麻醉作用。合成苯佐卡因的化学反应：





操作方法

(一) 对硝基苯甲酸的制备:

在衬铅反应锅内盛 77% 硫酸 320 份, 搅拌加入对硝基甲苯 23 份, 加热至 60°C, 搅拌加入重铬酸钠 68 份并继续搅拌 2 小时, 溶液呈绿色, 放冷, 注入水 200 份, 滤集析出物, 以水洗净后, 将滤饼再捣散混悬于纯硷溶液中, 搅拌加热至 80~85°C, 缓缓加入高锰酸钾进行氧化至不再紫色消褪为止, 使在重铬酸钠氧化过程中部分未完全氧化的对硝基苯甲醛能氧化完全。放冷, 滤去二氧化锰后, 将溶液以 15% 硫酸酸化, 滤集析出的对硝基苯甲酸, 洗净, 干燥(对硝基苯甲酸可于沸水中重结晶), 熔点 238°C。

(二) 对硝基苯甲酸乙酯的制备:

取上述干燥对硝基苯甲酸 21 份置干燥酯化反应锅内, 并加入无水乙醇 11.5 份、浓硫酸 38 份和干燥苯 35 份, 加热至沸, 回流 10 小时, 放冷, 分取苯层。水层以苯提取二次后并入苯层。苯液以纯硷溶液洗涤至 pH 8, 再以水洗涤一次后, 过滤, 移蒸馏锅内回收苯, 最后可加热至 100~110°C 以驱除少量的苯。再移置至结晶器搅拌冷却, 滤集析出的对硝基苯甲酸乙酯, 熔点 56°C。

(三) 苯佐卡因的制备:

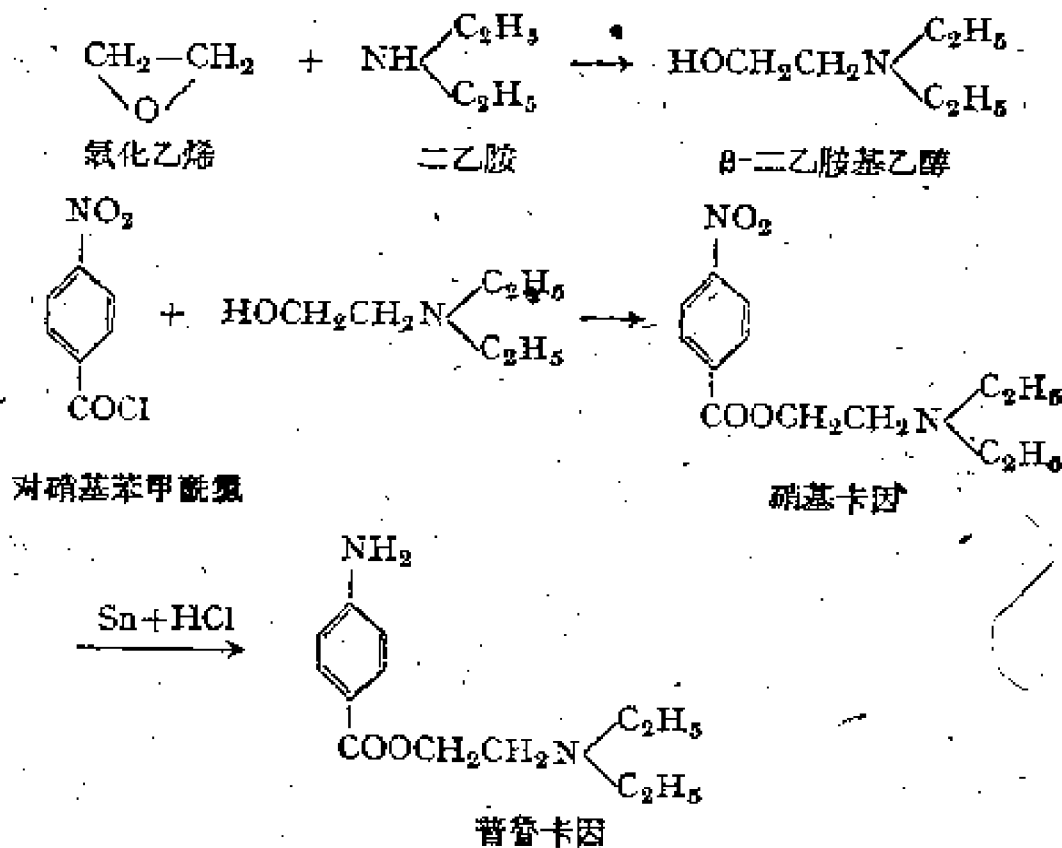
在还原锅内置 60 目的生铁屑 50 份、水 52 份、冰醋酸 4 份, 搅拌加热回流 10 分钟, 稍冷, 加对硝基苯甲酸乙酯 55 份, 加热至 80°C 保温搅拌 4 小时, 作用完毕后, 放冷, 加入纯硷至

呈显著硷性，加热通入水蒸汽进行水蒸汽蒸馏，至馏液不再呈混浊为止。冷却，滤集馏出物，洗净后以 1:1.4 50% 乙醇重结晶一次，熔点 89~91.5°C。

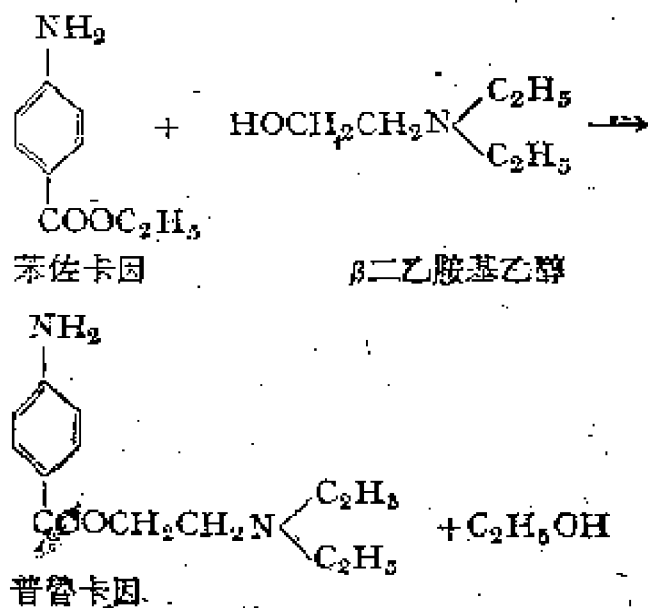
盐酸普鲁卡因

盐酸普鲁卡因(*Procaini Hydrochloridum*, 中国药典 520); 化学名: 对氨基苯甲酸二乙氨基乙酯盐酸盐, 为白色细微针状结晶或白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦而涩, 有麻木感, 熔点 153~157°C, 系最常用的合成局部麻醉药的一种。本品制成注射剂使用, 作用稍弱于古柯硷, 毒性低。常用量: 局部注射 0.05~0.25 克; 脊椎注射 0.1~0.15 克。合成盐酸普鲁卡因方法甚多。

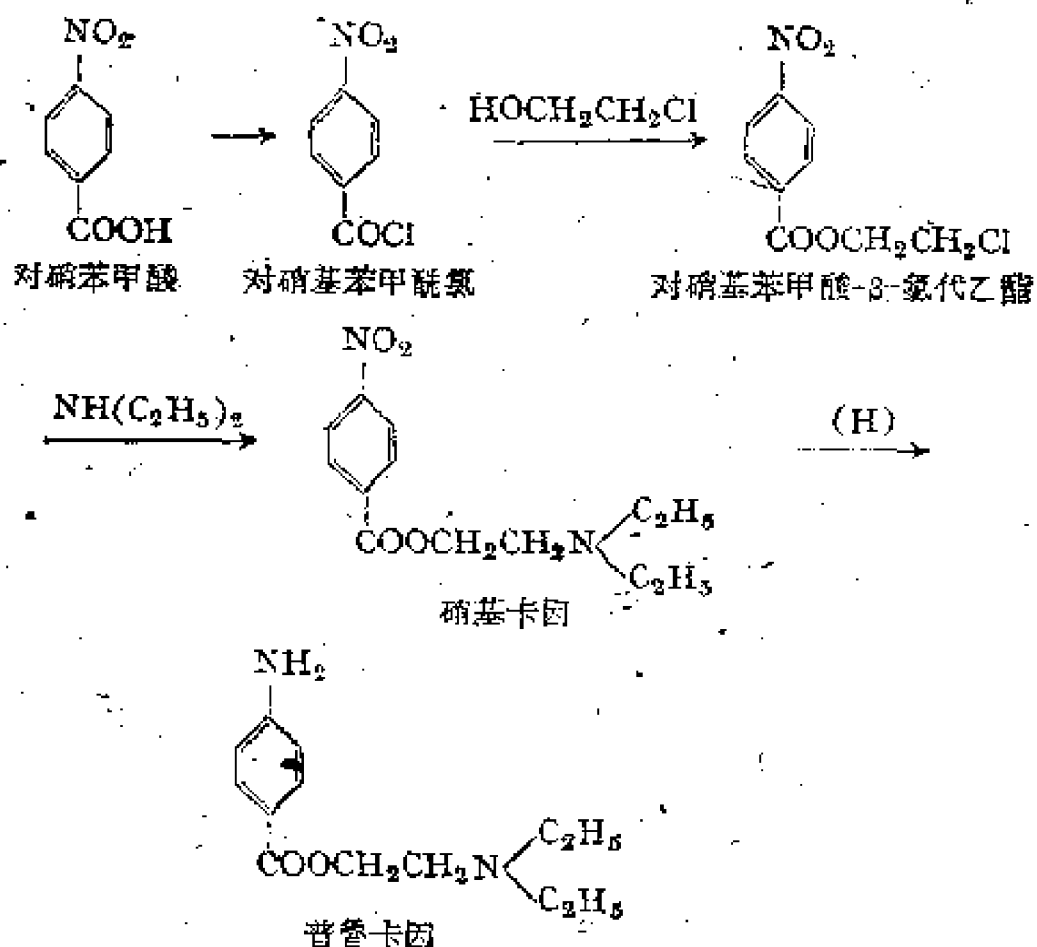
(一) 由二乙胺和氧化乙烯作用得 β-二乙胺基乙醇, 再与对硝基苯甲酰氯缩合后还原而得。



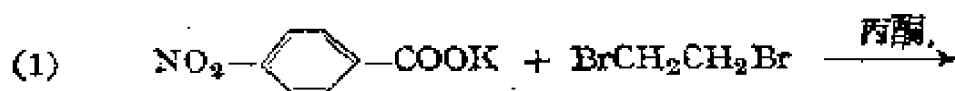
(二)合成了苯佐卡因,再和β-二乙胺基乙醇进行醇解制备,在反应中减压蒸去乙醇,以利反应完成。



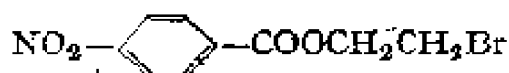
(三)先合成对硝基苯甲酸-β-氯代乙酯,再与二乙胺缩合后还原而得:



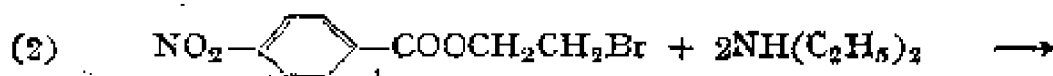
亦有以二溴乙烷在常压下合成普魯卡因,收得率高,設備簡單,成本低,比較適合我國情況。合成过程分成三步:



对硝基苯甲酸鉀 二溴乙烷

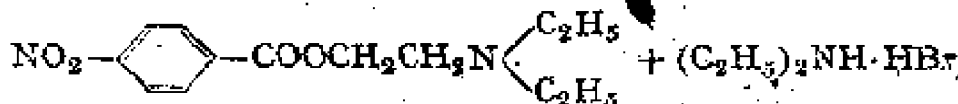


对硝基苯甲酸-β-溴代乙酯



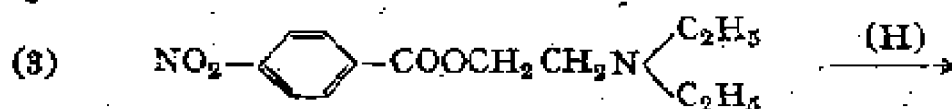
对硝基苯甲酸-β-溴代乙酯

二乙胺

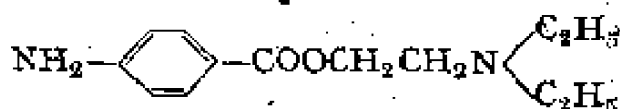


对硝基苯甲酸-β-二乙氨基乙酯

(即硝基卡因)



硝基卡因



普魯卡因

操作方法

(一)对硝基苯甲酸-β-溴代乙酯的制备:

在反应器中置对硝基苯甲酸鉀盐 3 份,二溴乙烷 21 份和丙酮 24 份,加热至 70~75°C 回流 10 小时,反应完毕后蒸餾回收丙酮。反应液过滤(滤渣中有溴化鉀和未作用的对硝基苯甲酸鉀,可予回收),滤液在水浴减压蒸餾回收二溴乙烷,殘液倒入少量乙醇。攪拌,冰浴冷却,过滤,滤餅以 5% 碳酸鉀液洗滌,繼以水洗淨,于 35°C 减压烘干。收率 82%。

(二) 对硝基苯甲酸- β -二乙氨基乙酯即硝基卡因的制备:

将上述对硝基苯甲酸- β -溴代乙酯 100 份放入反应器中, 夹层水浴加热至 60°C , 熔化后放冷至 45°C , 加入二乙胺 64 份, 于 $40\sim 45^{\circ}\text{C}$ 保温搅拌 32 小时, 作用完毕后加入干燥苯, 继续搅拌萃取硝基卡因。过滤, 滤饼再以苯分次充份洗涤。滤液和洗液合并, 以水多次洗涤后, 以 5% 盐酸萃取。分取盐酸溶液, 以 50% 碳酸钾硷化, 再以苯萃取硝基卡因, 以无水碳酸钾干燥。次日滤除碳酸钾, 滤液通入干燥氯化氢气体, 硝基卡因盐酸盐析出。滤集结晶, 以苯洗净, 于 100°C 烘干, 得白色结晶性粉末。熔点 $173\sim 175^{\circ}\text{C}$ 。收得率 93% (以对硝基苯甲酸- β -溴代乙酯计算)。

(三) 盐酸普鲁卡因的制备:

在反应器内放入 20~30 目新鲜铁粉 130 份和水 50 份, 另取硝基卡因盐酸盐 100 份溶于水 250 份中, 并再加入 5% 盐酸至溶液酸度在 pH3 左右。经加料漏斗缓缓注入反应器内, 同时剧烈搅拌, 维持温度 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。加完后在温度 40°C 保温搅拌 6 小时, 反应完毕。反应液滤除铁泥, 铁泥并以水充份洗涤。洗液滤液合并, 加 50% 纯硷溶液至 pH 10, 搅拌放冷, 俟普鲁卡因盐基析出完全, 滤集, 以水洗净 (滤饼不可搁置时间太长)。滤液再以苯萃取。苯液以 2% 盐酸萃取。加 50% 纯硷溶液至 pH 10。滤集析出的普鲁卡因盐基与上面滤饼合并, 置萃取器中, 保持 30°C , 再以苯分次搅拌萃取。萃取液经水洗滌后以无水碳酸钾干燥过夜, 过滤。滤液减压回收苯, 将油状普鲁卡因乘热倾入无水乙醇中。滴加 20% 氯化氢无水乙醇溶液至恰成中性, 冷却过夜。滤集结晶, 以无水乙醇洗净, 60°C 真空干燥 (无水乙醇母液中尚残贖少許盐酸普鲁卡因可

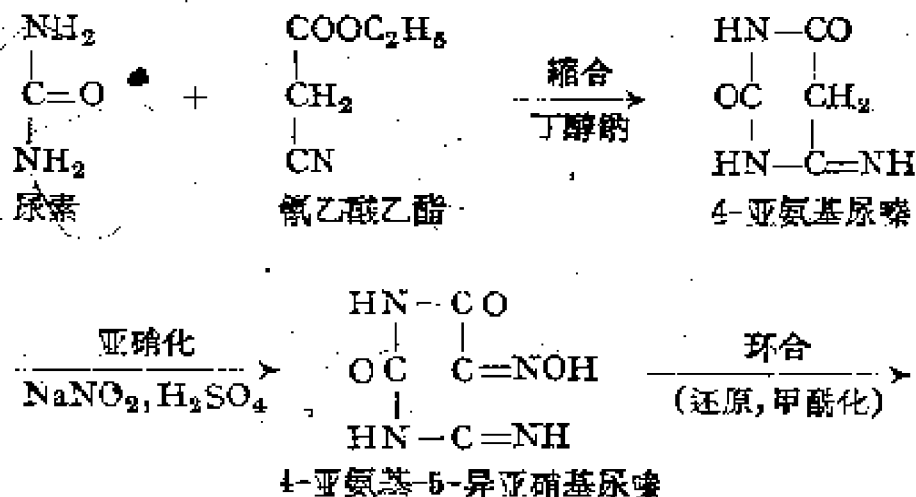
以連續套用), 收得率 92%。

兴奋药与利尿药

咖啡因

咖啡因 (*Caffeina* 中国药典 121), 又名咖啡硷, 化学名 1,3,7-三甲基-2,6-二氧嘌呤, 白色柔韧, 有丝光的针状结晶, 含一结晶水。味苦, 无臭, 露置干燥空气中有风化性, 无水物为白色粉末。熔点 235~237°C。溶于热水中。水溶液呈中性。本品为有效的兴奋利尿药, 医药上用途很广, 能直接引起中枢神经系统不同部分的兴奋作用, 增加横纹肌的工作能力, 并有强心利尿的作用, 适用于精神抑制状态、心力衰弱、呼吸抑制等, 并可对抗吗啡与巴比妥药物的中毒。过去我国从茶叶中提取, 或将鱼鳞水解成鸟粪素再合成咖啡因, 但这些原料含有效成份低, 而且供应量有限, 远不能满足人民需要, 因此, 目前国内药厂采用基本化学原料合成。

咖啡因的合成路线如下:



亞硫酸氫鈉 (含量 93~98%) 75 份, 20 分鐘內加完, 升溫至 110°C, 保持 40 分鐘, 此時反應物由紫變黃, 且有黃色沉淀析出。

然後通 NH_3 , 繼續攪拌, 加溫至 170°C (約需 1 小時), 在 130~140°C 黃色沉淀溶解, 由黃變深綠, 最後綠色消失, 黃色沉淀析出。在 170~175°C 再保持 1 小時, 放冷至室溫, 過濾。甲酰胺之母液待回收, 用水洗二次, 於 80~100°C 干燥即得黃嘌呤。

(四) 甲基化:

取黃嘌呤 225 份, 加水 720 份, 攪拌下緩緩加入 37% (w/w) NaOH 液至 pH 8~9, 室溫下 (25°C) 滴加硫酸二甲酯 721 份 (比重 1.335) 及 NaOH 37% (w/w) 560 份, 保持反應液的 pH 值為 9, 外用冷水冷卻, 保持內溫在 30~35°C, 硫酸二甲酯和苛性鈉液應在 70 分鐘左右同時加完。當硫酸二甲酯及苛性鈉加至四分之三量時, 反應液逐漸澄明, 黃嘌呤幾乎全溶。待咖啡因大量析出, 繼續反應 1 小時, 繼續滴加 NaOH , 維持 pH 8~10。此時反應完全, 用 30% H_2SO_4 (w/w), 調節至 pH 5~6, 逐漸升溫至 70°C, 加入活性炭 6 份, 升溫至 80~90°C, 脫色半小時。熱濾。炭渣以適量沸水洗滌。濾液以 37% (w/w) 苛性鈉調節 pH 至 8~9。在 5°C 冷卻 1 小時, 過濾, 得粗咖啡因, 母液用氯仿提取。

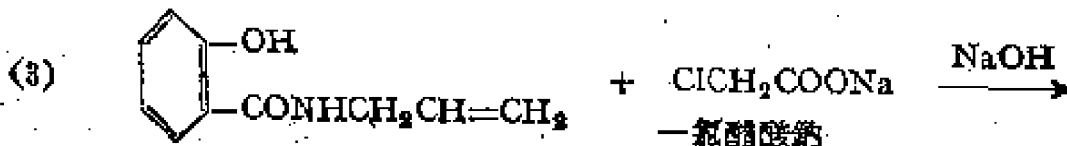
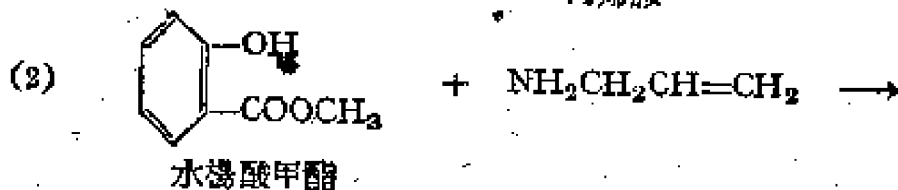
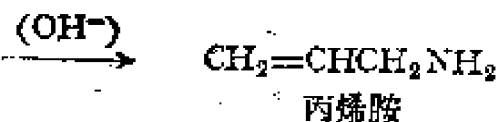
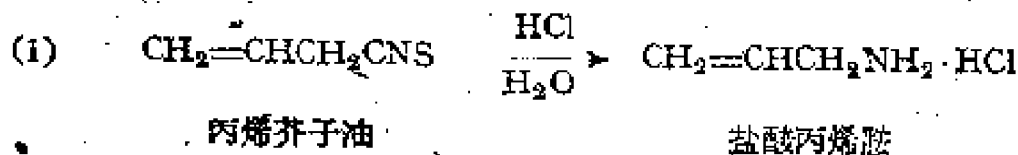
(五) 精制:

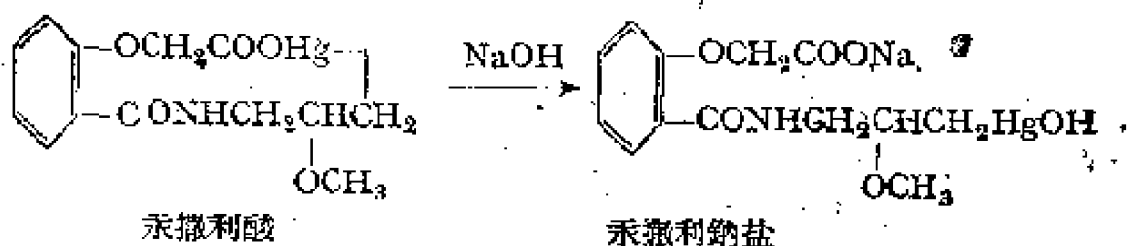
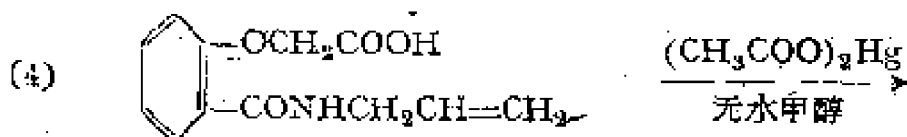
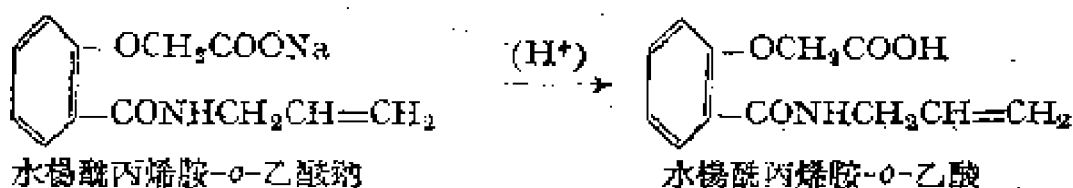
粗製品咖啡因約 400 份, 加水 1200 份。用 30% (w/w) 硫酸調節 pH 至 1~2, 加熱至 80°C, 咖啡因全溶後, 一次加入高錳酸鉀 7.2 份。在 pH 2~3 時加溫至 80~90°C, 攪拌 1 小時, 熱濾。濾液在 5°C 冷卻 1 小時, 過濾。濾餅以適量冰水洗滌,

約得 220 份。加水 880 份，加熱溶解，用適量 30% 硫酸調節 pH 至 5~6，加入活性炭 4.4 份，加溫至 80~90°C，脫色半小時。熱濾，炭渣以適量冰水洗滌，5°C 冷卻 1 小時，過濾。濾餅以適量冰水洗滌，80°C 干燥，得無水咖啡因。

汞 撒 利

汞撒利 (*Mersalylum*, 中國藥典 101), 化學名 β -甲氧基丙酰氨基水楊酸- α -醋酸汞酐式鹽, 為白色或類白色結晶性粉末, 無臭, 味苦, 微有潮解性, 見光緩緩分解。本品極易溶于水, 溶解於醇, 不溶于醚或氯仿中。本品系強力利尿劑, 其作用由於減少腎小管的再吸收所致, 無蓄積作用。本品鈉鹽 10% 溶液裝於安瓿以供肌肉或靜脈注射用。常用量: 一次 0.1~0.2 克。合成汞撒利的化學反應為:





操作方法

(一) 丙烯胺的制备:

搪瓷反应鍋中加丙烯芥子油 12 份和 20% HCl 48 份, 加热回流 8~10 小时, 放冷, 加入 50% 氢氧化鈉溶液 36 份, 呈强硷性, 蒸馏得丙烯胺 9 份(内含水約 1/3 量)。

(二) 水楊酰丙烯胺的制备:

将上面所得丙烯胺蒸馏液和水楊酸甲酯 11 份置衬銀夹层反应鍋中, 于 105~110°C 攪拌加热 3~4 小时, 反应物移入玻璃蒸馏装置, 油浴加热蒸馏, 温度达 105°C 后繼以减压蒸馏, 收集馏份 190~200°C (汞柱 8~10 毫米) 部分, 再予精馏, 收集馏份 190 (汞柱 10 毫米) 部分, 为无色液体, 放置后漸形成結晶, 收得率 57%。

(三) 水楊酰丙烯胺-*o*-乙酸的制备:

在夹层冷却的生鉄搪瓷反应鍋内, 将水楊酰丙烯胺 8.92 份溶于氢氧化鈉 1.85 份与水 27 份溶液中。混合物在冷却攪拌下交替小量加入一氯醋酸 10.2 份和氢氧化鈉 3 份的濃溶

液，加入速度勿使反应物温度超过 20°C 。加毕后加热至 100°C ，继续缓缓加入 33% 氢氧化钠溶液约 5.5 份，使反应液对酚酞指示剂适呈硷性反应。加盐酸至适成中性后，活性炭脱色过滤。滤液乘热以盐酸酸化，有油状物分离而出。反应物继续缓缓冷却和搅拌使油状物结晶完全，有时需二日之久。滤取结晶以水洗净，于 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ 干燥，收得率 93.5%。

(四) 汞撒利的制备：

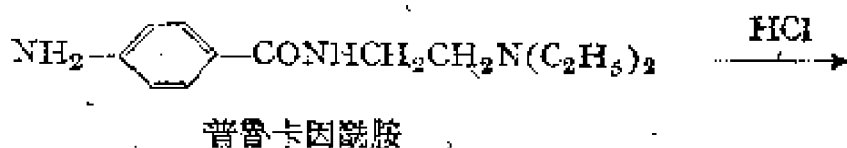
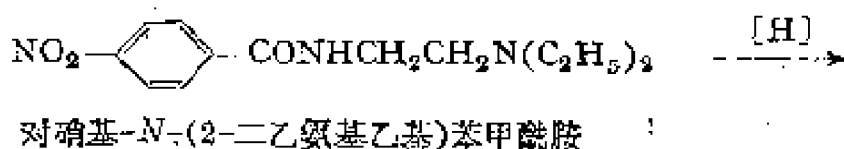
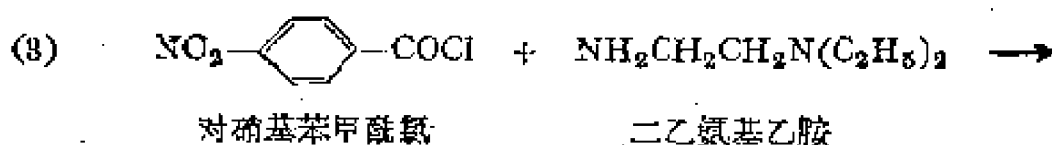
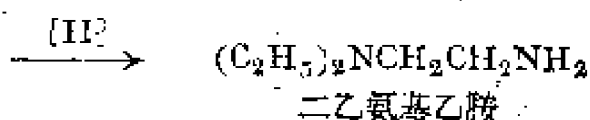
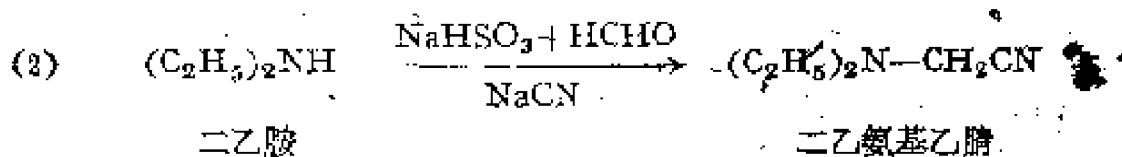
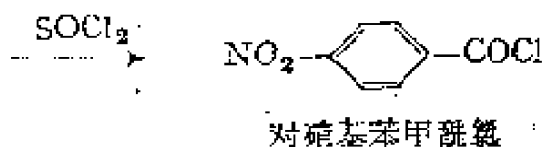
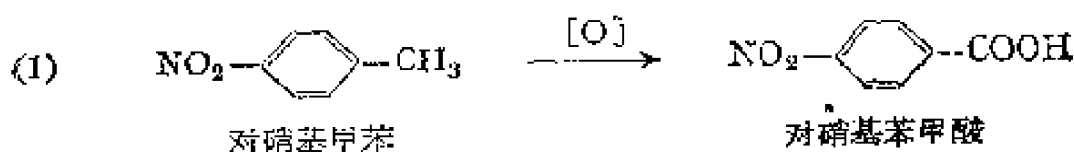
在反应锅中置无水甲醇 23 份和水杨酰丙烯胺-*o*-乙酸 2.5 份于 60°C 搅拌溶解后，渐加入醋酸汞 3.42 份和甲醇 53 份的溶液，混合物加热回流 8 小时，放冷，汞撒利酸结晶析出。滤集、洗净、烘干，收得率 80%。将汞撒利酸 3.49 份混悬于蒸馏水 12 份中，加纯氢氧化钠 0.33 份的水溶液使溶解。加入碳酸钠少许，溶液以蒸馏水适度稀释，静置数天，过滤。滤液再以蒸馏水稀释至一定浓度后过滤灌装安瓿中。在 100°C 灭菌半小时，即可作注射剂应用。

心脏药与强心药

普鲁卡因酰胺

普鲁卡因酰胺 (*Procainamide Hydrochloride*)，化学名：对氨基-*N*-(2-二乙氨基乙基) 苯甲酰胺盐酸盐，为白色或微黄色结晶性粉末。1/10 水溶液的酸度为 pH 5~6.5。极易溶于水，溶于乙醇，微溶于氯仿，不溶于苯或乙醚中。熔点 $165\sim 169^{\circ}\text{C}$ 。本品主要用途系治疗心脏系统疾病如心悸和心律不齐等。

化学合成方法以反应式表示之如下:



操作方法

(一)对硝基苯甲酸的制备:

重铬酸钠 680 份, 水 1300 份, 对硝基甲苯 230 份攪拌混

和, 緩緩加入硫酸(比重 1.8) 1800 份, 回流半小時, 冷后加水 2000 份, 過濾, 水洗兩次, 得粗制品。以 5% 硫酸 1000 份在水浴上攪拌洗滌, 冷后過濾以除去硫酸銨。將固体溶于 5% 氫氧化鈉溶液中, 過濾以除去未作用之對硝基甲苯和氫氧化銨。濾液酸化, 過濾洗滌, 干燥, 得白色固体對硝基苯甲酸。熔點 $239\sim 240^{\circ}\text{C}$ 。收得率 94%。

(二) 對硝基苯甲酸氯的制备:

將粉末狀對硝基苯甲酸 167 份和新蒸過的氯化亞硫酸 357 份, 在水浴上加熱, 俟反應物呈褐色油狀并不再有气体逸出, 反應即行終止。用冰浴冷卻, 對硝基苯甲酰氯即結晶析出。過濾, 回收氯化亞硫酸。產率 90%。熔點 $71\sim 73^{\circ}\text{C}$ 。

(三) 二乙氨基乙腈的制备:

溶亞硫酸氫鈉 312 份, 于 750 份水中, 加入甲醛(37~46%) 225 份, 在水浴上加熱至 60°C , 冷至 35°C 加入二乙胺 219 份, 放置 2 小時, 在毒气橱中加入氯化鈉溶液 547 份(內氯化鈉 147 份, 水 400 份), 不斷攪拌 $1\frac{1}{2}$ 小時, 分取上層油狀物, 用無水氯化鈣脫水。減壓蒸餾收集 $61\sim 63^{\circ}\text{C}/14$ 毫米汞柱, 得二乙氨基乙腈 304 份, 收得率 90%。

(四) 二乙氨基乙胺的制备:

金屬鈉 140 份与干燥甲苯 750 份, 加熱回流并強烈攪拌使成小粒珠狀, 由分液漏斗緩緩加入二乙氨基乙腈之正丁醇溶液(二乙氨基乙腈 112 份, 無水正丁醇 500 份), 加畢, 回流 1~2 小時, 务使金屬鈉完全反應。冷至室溫, 加水 500 份, 使分为兩層。將丁醇甲苯層取出, 加鹽酸酸化至剛果紅呈酸性。減壓蒸餾, 餾出液分去水層, 回收甲苯与丁醇。殘余液冷后加 20% 氫氧化鈉至強鹼性, 再加碳酸鉀鹽析, 然后立即用苯提取

油层。苯液用无水碳酸鉀干燥。蒸去苯，减压蒸餾集取 $50^{\circ}\text{C}/20$ 毫米汞柱部分，得二乙氨基乙胺 93 份，收得率 80%。

(五) 对硝基-N-(2-二乙氨基乙基)苯甲酰胺的制备：

将对硝基苯甲酰氯 228 份，及苯 600 份攪拌使溶，外用盐冰浴冷却到 0°C 以下，緩緩加入二乙氨基乙胺 139.2 份及 17% 氫氧化鈉 500 份之混合液，反应溫度保持在 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。加毕，在室溫繼續攪拌 30 分鐘过滤，将結晶溶于 20% 盐酸提取。加活性炭脫色。过滤，滤液用 30% 氫氧化鈉中和至微硷性，冷后有黄色結晶析出。过滤，母液中再加 30% 氫氧化鈉至 $\text{pH}=10$ ，又有一部份結晶析出。用冰水充份洗滌，过滤，干燥，得 255 份，熔点 53°C ，收得率 80%。

(六) 普魯卡因酰胺盐基的制备：

将上述硝基卡因胺 26.5 份溶入 12 份 30% 盐酸及 40 份水中。加入 275 份硫酸亚鉄(90%)之 900 份沸水溶液。立即分次加入 23~25% 氨水 280 份，煮沸 2 小时，过滤以除去氫氧化鉄。减压濃縮滤液，得黄色稠状液及硫酸铵結晶。加 95% 酒精，除去硫酸盐，减压蒸餾回收乙醇，残余物在攪拌下倒入 50% 碳酸鉀溶液中，有黄色油液浮于上层。将油层溶入苯中，用无水碳酸鉀干燥，回收苯。减压蒸餾集取 $210\sim 215^{\circ}\text{C}/2$ 毫米汞柱之餾出物，溶于 10% 盐酸中，再用 30% 氫氧化鈉中和，使普魯卡因酰胺游离析出。过滤，水洗，烘干，得 20.4 份，熔点 $52.5\sim 53^{\circ}\text{C}$ ，收得率 87%。

(七) 普魯卡因酰胺盐酸盐的制取：

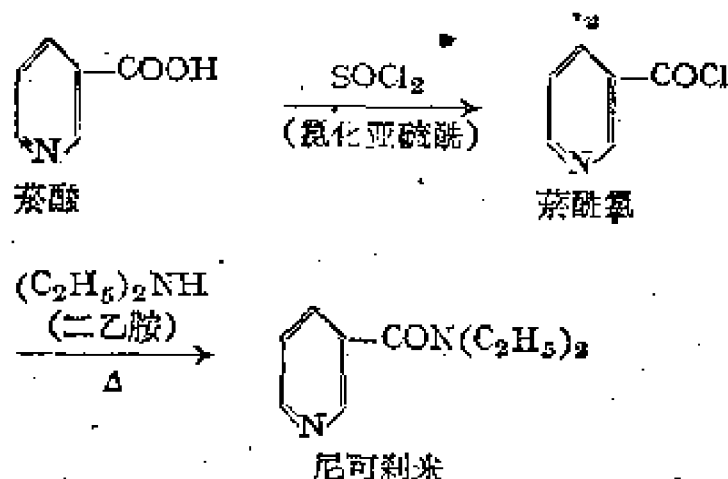
溶 47 份普魯卡因酰胺于 200 份无水乙醇中，通入 7.3 份干燥氯化氫，加活性炭 5 份脫色精制，过滤，冷却，有結晶析出。过滤，置于无水氯化鈣干燥器中干燥。母液濃縮回收乙

醇，再結晶可得少量产品，共可得普魯卡因酰胺盐酸盐 48.9 份，熔点 165~169°C，收得率 90%。

尼可刹米

尼可刹米(*Nikethamidum*, 中国药典 57)化学名: *N*-二乙基菸酰胺, 为澄明无色或淡黄色油状液体, 有殊臭, 味微苦, 熔点 22~24°C。本品系一种延髓兴奋药, 治疗上用于巴比妥类药物中毒, 麻醉手术中呼吸停止及病人临危时直接刺激呼吸中枢血管运动中枢和整个中枢神经系统。常用量一次 0.25~0.5 克。多作注射用, 内服吸收生效亦甚快。

尼可刹米系菸酸衍生物, 它的合成就由菸酸开始。菸酸的来源: (1) 菸硷以浓硝酸或发烟硝酸氧化而得。(2) β -甲基吡啶以高锰酸钾氧化制取。(3) 由吡啶 β 位置上溴化再经氰代和水解而得。合成尼可刹米可由菸酸制成酰氯后, 再和二乙胺加热作用而得:



操作方法

在酰化器内盛菸酸 123 份的干燥苯溶液, 缓缓自加料器滴加氯化亚砷 180 份, 加热至 80~90°C, 回流 12 小时, 改为蒸馏装置。蒸除苯和过剩的氯化亚砷, 然后重改成回流

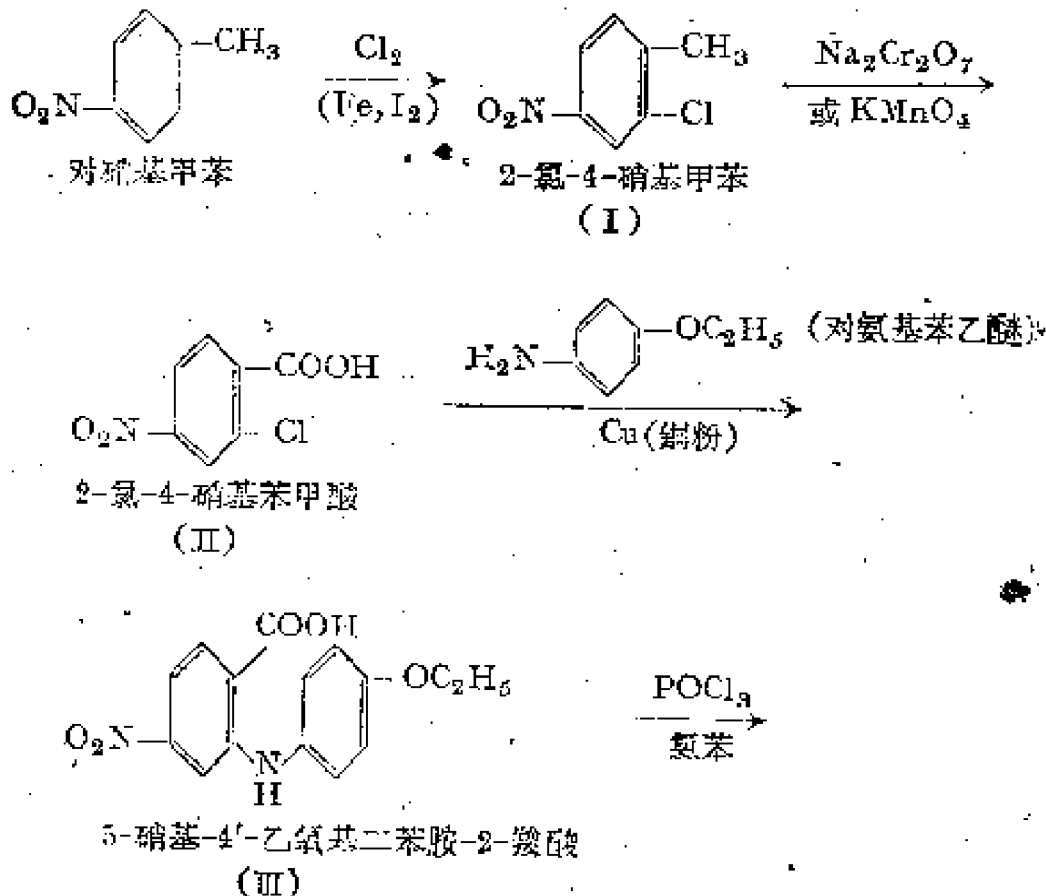
装置,自加料器缓缓加入二乙胺 80 份,渐加热至 160°C 回流 3 小时,放冷,加浓氨氧化钠使呈强碱性,以乙醚萃取。萃取液以固体氨氧化钙干燥后,蒸馏回收乙醚,减压分馏收集馏份 160°C(汞柱 15 毫米)部份。收得率 75%。

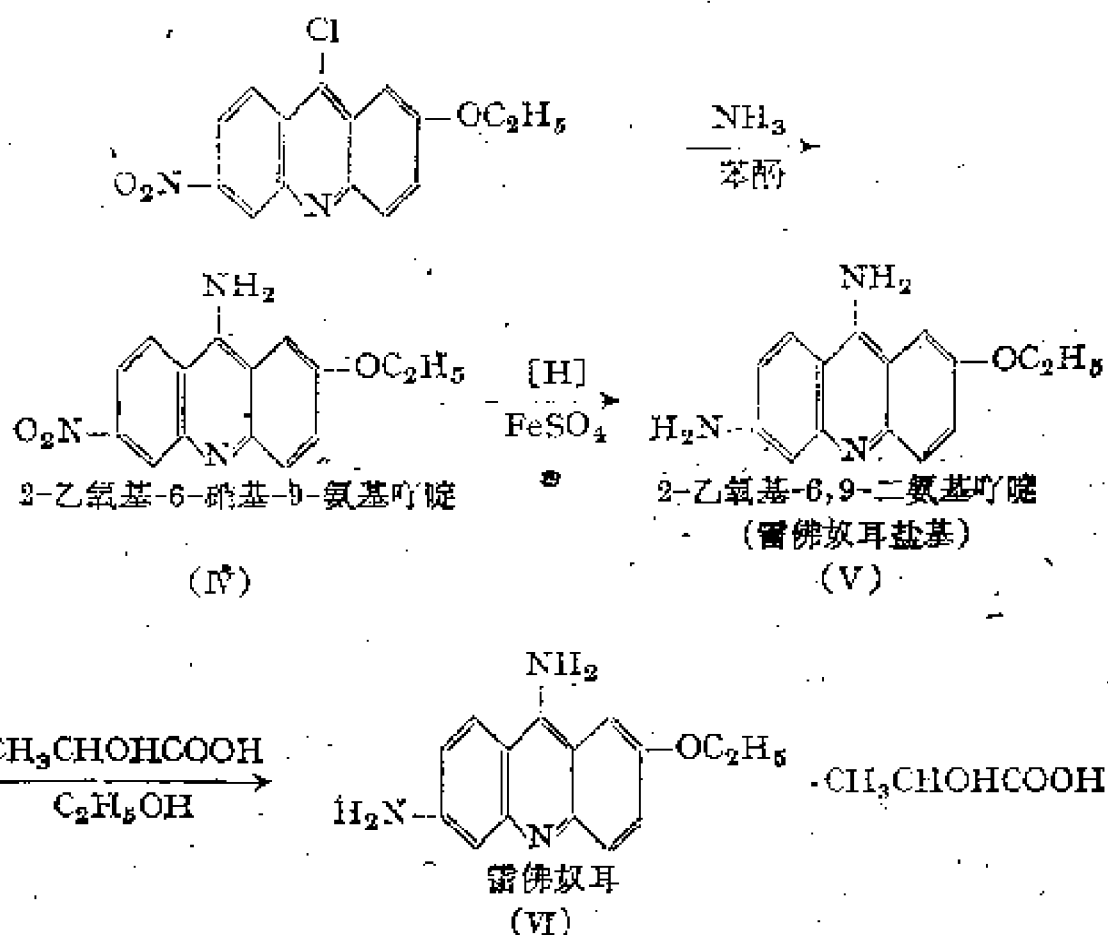
防腐药

雷佛奴耳

雷佛奴耳 (*Rivanol*) 为著名的防腐药物,抗感染效用极强,1:1000 的溶液可作伤口消毒及其他外用消毒药。

本品的化学学名为 6,9-二氨基-2-乙氧基吲哚的乳酸盐,含有一分子结晶水,为浅黄色结晶体。热至 200°C 时变黑。





235°C时熔化,能溶于50倍量的冷水和9倍量的沸水中,溶液呈黄色,并有荧光,加热煮沸时稳定。

操作方法

(一) 2-氯-4-硝基甲苯(I)的制备:

在耐酸陶器三口瓶中,放入干燥純粹的对硝基甲苯,外用水浴加热至55°C,加入少量碘和鉄屑,在50~60°C时通入氯气。数小时后,氯气吸收达理論量即停止。此时瓶内有反应物析出,通蒸汽加热使反应物熔化后抽出,用5%稀盐酸洗滌二次,然后用1%碳酸鈉溶液洗滌,最后再用热水洗滌一次。将油状物攪入冷水中成粒状,过滤,以冷水洗滌,在40°C时次干,收得率90~92%。

(二) 2-氯-4-硝基苯甲酸(II)的制备:

在裝置有冷凝管和攪拌器的鉄反应罐中，加入 100 份 2-氯-4-硝基甲苯，900 份含水吡啶（含水 45%），加热到 90°C 后，在攪拌下一次加入 43 份高錳酸鉀，并使混合物沸騰，以沸騰开始时作标准，每隔 1 小时加入 43 份高錳酸鉀，总共加六次。在最后一次加后 1 小时停止加热和攪拌。反应液趁热過濾，渣渣用热水洗滌。將洗液和滤液合并，减压濃縮至原体积的四分之一，放冷，滤出 2-氯-4-硝基甲苯回收再用。滤液加盐酸析出沉淀，過濾，烘干得 2-氯-4-硝基苯甲酸，收得率 93~94%。

(三) 5-硝基-4'-乙氧基二苯胺-2-羧酸(III)的制备:

在不銹鋼反应鍋上裝有冷凝管及溫度計，外用油浴加热到 80~90°C（鍋內溫度約 60~70°C），將 2-氯-4-硝基苯甲酸 4 份，醋酸鈉 5.45 份及少量銅屑（約 1%）的混合物加入，再加对氨基苯乙醚 5.75 份，加热 2 小时左右，油浴溫度达 135~145°C，反应物漸次熔化，在鍋內溫度为 120°C 时，攪拌加热 4 小时，反应完毕，傾入 40 份热稀盐酸（5%）中，不絕攪拌使成浆状。過濾，滤出物以热水冲洗，滤干后再溶入热碱液中，加活性炭脫色過濾。滤液加盐酸攪拌中和，呈淡黄色浆状物。過濾，用热水洗滌。在 110°C 时烘干，收得率 85%，熔点 235~236°C。

(四) 2-乙氧基-6-硝基-9-氨基吖啶(IV)的制备:

在一裝有溫度計、滴液漏斗、攪拌器、回流冷凝管及氯化氫吸收器設備的耐酸陶器或生鉄反应罐中，加入干燥 5-硝基-4'-乙氧基二苯胺-2-羧酸 6 份与无水氯苯 24 份，在油浴上加热，并开动攪拌器，在 75°C 时自滴液漏斗加入三氯氧磷 4.3 份，一次加完，加入速度勿使反应液冲出，并保持溫度在 100

~113°C 3 小时, 然后加热到 130~135°C。在减压下逐渐蒸去氯苯(另行回收处理)。将反应物冷到 60°C, 加入酚 1.73 份与氨水(33%) 5 份, 继续加热搅拌到 70°C(如反应过剧, 则暂停搅拌加热), 温度自动上升。待温度停止上升, 再继续加热搅拌, 保持在 135~140°C 半小时, 放冷到 70°C, 加入 95% 酒精 24 份并均匀搅拌, 过滤(滤液进行回收酚和酒精)。滤出物倾入 1% 稀盐酸 40 份中, 加热搅拌, 过滤, 用水洗涤, 滤干, 在 100°C 时烘干, 得橙红色的 2-乙氧基-6-硝基-9-氨基吡啶盐酸盐。熔点 310~315°C, 收得率 94%。

(五) 2-乙氧基-6,9-二氨基吡啶(雷佛奴耳盐基)(V)的制备:

在铁反应罐或木桶中, 放置 2-乙氧基-6-硝基-9-氨基吡啶盐酸盐 1 份, 硫酸亚铁 6.5 份, 及(90°C)热水 15 份, 搅拌加热至 95~100°C, 渐次加入碳酸钙 2.1 份, 约 1 小时加完, 继续加热半小时后趁热过滤, 滤渣用 10 份热水煮沸搅拌洗涤, 反复二次。滤液及洗涤液合并, 加入精盐 1.8 份及盐酸 2.4 份, 搅拌均匀后放置过夜(或冰冷至 15°C), 析出盐酸盐, 过滤, 冰水洗涤。将盐酸盐溶入 10 份热水中, 加热到 90°C, 用氨水中和至中性, 加活性炭加热脱色, 过滤。滤液趁热再加碱液中和, 析出盐基。在稀醋酸(2%) 7 份中, 溶解脱色后, 加碱液中和析出, 反复三次, 用蒸馏水洗涤。滤干, 在 60°C 烘干得淡黄色结晶粉末, 含三分子结晶水。熔点 122~123°C。无水物熔点 226~233°C, 收得率 75%。

(六) 雷佛奴耳(VI)的制备:

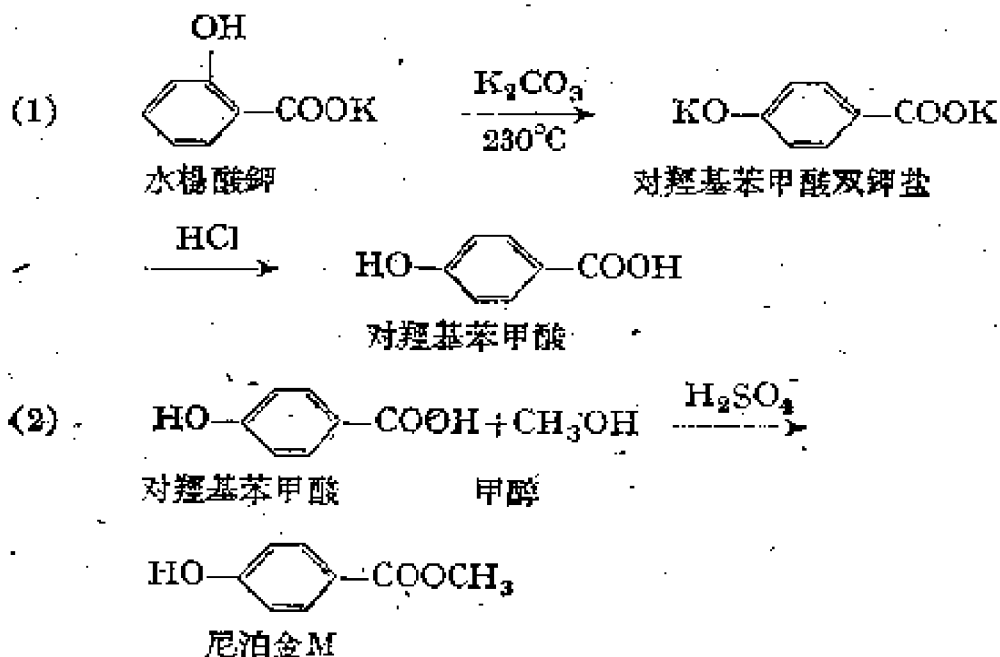
将雷佛奴耳盐基 1 份, 酒精(95%) 5.6 份与活性炭少许(5%)一起放入反应瓶中, 在水浴上回流加热, 约半小时全部

溶解, 过滤。滤液在 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ 时加 0.5 份乳酸(配成 50% 乙醇溶液), 不絕攪拌, 逐漸冷却即析出結晶。过滤, 用酒精洗滌, 在 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 烘干, 得淡黄色結晶粉末。熔点 235°C 。母液濃縮后溶入醋酸中, 加碱中和, 回收雷佛奴耳盐基。收得率 $98\sim 100\%$, 成品符合苏联药典规格。

尼 泊 金

对羟基苯甲酸的酯具有阻止霉菌生长的作用, 为优良的防腐劑, 防腐力强而毒性小, 多使用于葯物制劑或食物中。尼泊金 M 系对羟基苯甲酸甲酯, 为无色結晶, 无臭或微带特异臭, 味微辛灼, 熔点 $125\sim 128^{\circ}\text{C}$, 为有效的防腐劑, 使用量約为溶液的 0.1% 。

合成尼泊金由对羟基苯甲酸酯化而得。对羟基苯甲酸可由苯酚与碳酸鉀加热至 200°C 以上通入二氧化碳而得。水楊酸鉀于 230°C 以上融熔轉位, 亦可得对羟基苯甲酸。化学反应为:



操作方法

(一) 对羟基苯甲酸的制备:

碳酸鉀 60 份,水楊酸 100 份和水 100 份緩和攪拌溶成溶液后,加熱蒸发成濃厚漿狀,鋪成薄層,于溫度 105~110°C 烘干。取出研碎,續于 105~110°C 烘 2 小時,再研成粉末,移置完全浸于油浴內僅露瓶頸的圓底燒瓶中,加熱維持溫度 240°C,不斷攪拌作用 2 小時,有苯酚逸出,故宜在通風櫥中進行。反應完畢(可取少量置試管中試之。如易溶于熱水者已轉化完全,因水楊酸不易溶于水)。作用物趁熱移置已盛有熱水 1000 份的容器內,以濃鹽酸酸化,約需 90 份,加熱脫色過濾,冷卻,濾集析出結晶,與母液濃縮后析出結晶合并。于七、八倍熱水中脫色重結晶一次。收得率 80%,熔點 211~212°C。

制备水楊酸鉀过程中不宜与鉄器接触,否則影响成品色泽。轉位制取对羟基苯甲酸,如以石蜡做混悬剂进行,作用比較緩和,可以採用。

(二) 尼泊金的制备:

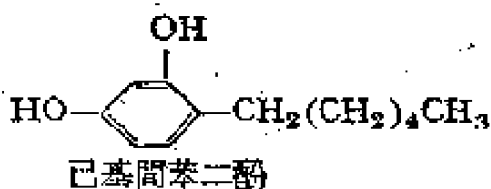
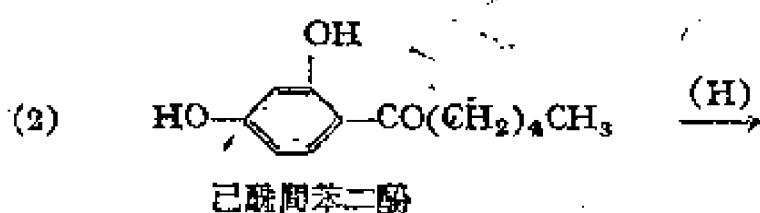
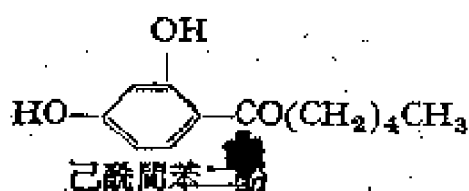
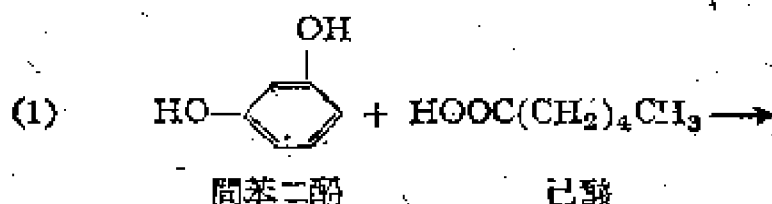
將干燥对羟基苯甲酸 100 份,无水甲醇 100 份、濃硫酸 30 份,置酯化器內加熱回流 10 小時,放冷,以碳酸鈉中和后,回收未反应的甲醇。再攪拌加水 200 份,靜置,濾集析出結晶,以水洗淨后,可在乙醇中脫色重結晶一次,烘干即得,收得率 80%。

驅 虫 藥

己基間苯二酚

己基間苯二酚 (*Hexylresorcinol*, 中國藥典 27) 又稱己燒雷瑣辛,為白色或微黃色粉末或鱗片狀結晶。在空氣中易變成

粉紅色。熔点 62~67°C。本品作驅蛔虫及鉤虫药，对粘膜炎具有强烈刺激。常用量：口服一次 0.2~1.0 克。合成己基間苯二酚可由間苯二酚和己酸在无水氯化鋅存在下，于 125~135°C 縮合，再予还原而得。



己酸可自蓖麻油以氫氧化鈉皂化成仲辛醇-2，經重鉻酸鈉和硫酸氧化成辛酮-2 后，再經硝酸氧化而得。

操作方法

(一) 己酰間苯二酚的制备：

縮合鍋中置正己酸 90 份和无水氯化鋅 125 份，加热強力攪拌，于溫度 125~135°C 間，緩緩加入間苯二酚 95 份，繼續攪拌反应 2 小时，反应完毕后，放冷，攪拌傾入冷水中，时有油层析出，置分液器內分取之，并以三倍量水洗滌。油层中如

有固体物产生,系高級脂肪酸的鋅盐,应予滤去,避免以后蒸餾时发生泡涌现象。洗净后的油层减压蒸餾,收集餾份 200~220°C(汞柱 10 毫米)部份,收集餾份放冷后即行固化,可于石油醚与甲苯等容混合液中重結晶一次。熔点 54.5~56°C。

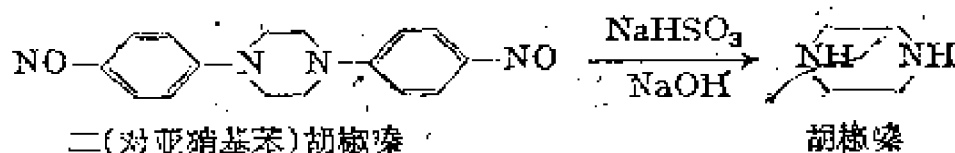
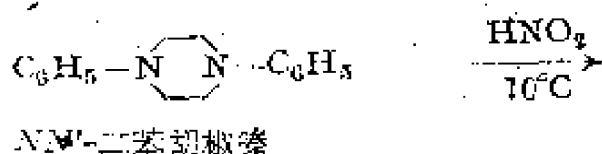
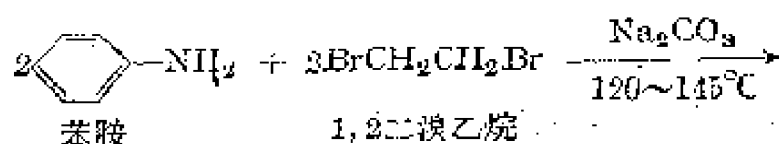
(二) 己基間苯二酚的制备:

将己酰間苯二酚 152 份、鋅汞齐 400 份、和(1:1)盐酸 1200 份,共置于还原鍋中,强力攪拌加热 8 小时。取反应液数滴溶于乙醇数毫升中,加三氯化鐵試液一滴,如无色泽生成,即示反应已經完成。反应物移置分液器內,分取油层,水层和鋅汞齐以适量苯洗滌后,将苯洗液并入油层。以水洗滌三次。蒸餾回收苯后减压分餾,收集餾份 190~210°C(汞柱 9 毫米)部份。餾液放冷后即行固化,收得率 85%。可于石油醚与石油精混合液中重結晶一次。熔点 67.5~69°C。

胡 椒 嗪

胡椒嗪,又称哌嗪(*Piperazine*)为透明有光泽叶片状結晶,易溶于水,难溶于醇,不溶于醚。熔点 106°C,沸点 146°C,系一种强有机硷,能自空气中吸收二氧化碳,有显著腐蝕性,在溶液中不易保存,并有似尿的臭味,一般应用它的己二酸盐、枸橼酸盐或酒石酸盐。

本品治疗儿童蟯虫、蛔虫和鞭虫有效,对鈎虫无效。藥理上本品于有效濃度时(1:560)对蛔虫等具麻醉作用,乃經腸之蠕動排出。常制成糖浆及醋剂服用,对蟯虫可以軟膏制剂涂擦肛門处有效。常用量,內服以己二酸胡椒嗪例,每体重 1 公斤服用 0.075 克。合成胡椒嗪可由二溴乙烷与氨高温高压反应而得,但下述方法較适合国内生产情况:



操作方法

(一) NN'-二苯胡椒碱的制备:

二溴乙烷 958 份、苯胺 527 份和无水碳酸钠 575 份于反应锅内混合后, 油浴搅拌加热至 $120\sim 145^\circ\text{C}$ 呈微沸程度回流 6 小时, 放冷, 反应物以热水洗去溴化钠后, 即可投入下一工序进行亚硝化反应。收得率 95%。

(二) 二(对亚硝基苯)胡椒碱的制备:

NN'-二苯胡椒碱 547 份烘干研成粉末, 混悬于冷的浓盐酸 2400 份中, 搅拌, 于低温 15°C 以下缓缓加入亚硝酸钠饱和溶液。亚硝酸钠液加料漏斗的出口管, 宜深达反应锅底部以减少亚硝酸的分解逸失。亚硝化反应完全后, 将反应物过滤, 用水洗净。滤饼保持润湿状态投入下一工序(亚硝基物干燥后易于分解)。

(三) 胡椒碱的制备:

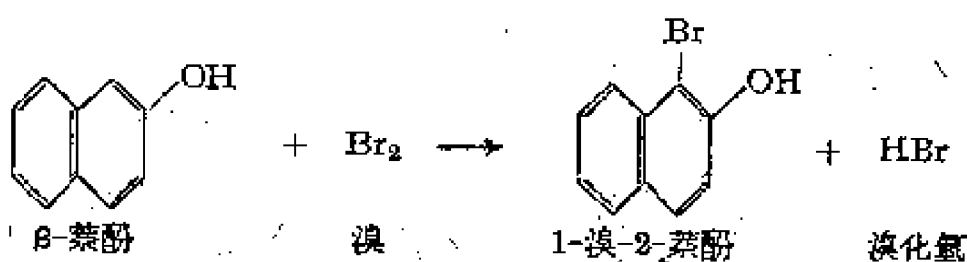
将上述润湿物加至内盛 40% 亚硫酸氢钠溶液 4750 份的反应锅中, 搅拌加热达 80°C , 渐起反应成深桔红色溶液, 滤除不溶物质。将该桔红色溶液加入苛性钠呈强碱性后蒸发浓缩, 浓缩液再移置蒸馏器中, 油浴加热至 160°C , 通过热蒸汽蒸

餾，餾液導入已盛有鹽酸的受器中（餾液可以加鹽酸後以亞硝酸鈉試液試之，視是否有二亞硝基胡椒嗪結晶形成，決定蒸餾完畢），蒸餾液應呈顯著酸性反應，蒸發至干，得鹽酸胡椒嗪粗品。可于稀醇中重結晶精制，或以氫氧化鈉處理成游离鹼後，精餾得無水胡椒嗪。

1-溴-2-萘酚

1-溴-2-萘酚 (*α-Bromo-β-naphthol*) 為白色針狀結晶，難溶于水，易溶于乙醇、乙醚及氯仿中。熔點 83°C （石油醚中結晶）。本品對治療鉤蟲病有效，有輕微副作用及局部刺激。

合成方法極為簡單：



操作方法

用 β-萘酚 144 份加入乙醇 480 份中溶解。外用冰鹽混合劑冷卻，冷到 8°C 攪拌，緩緩加入 160 份溴，保持溫度在 $3\sim 13^{\circ}\text{C}$ 之間。加畢後，加入水 400 份，使呈渾濁。加入 22 份活性炭振搖，吸引過濾，濾液徐徐注入 4000 份水中，有沉淀析出。吸引過濾，洗滌至中性，在 50°C 時干燥，得粗制品 202.4 份，收得率 90.7%。

粗制品 100 份，汽油 ($100\sim 180^{\circ}\text{C}$) 400 份，加熱到 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 使溶解，然後加入活性炭 10 份，振搖，約 15 分鐘，吸氣過濾，濾液冷至 12°C 左右，放置使結晶，過濾，干燥得白色針狀結晶，母液循環使用，收得率為 82.2%。

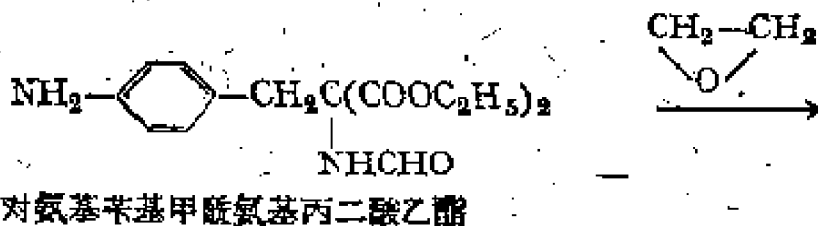
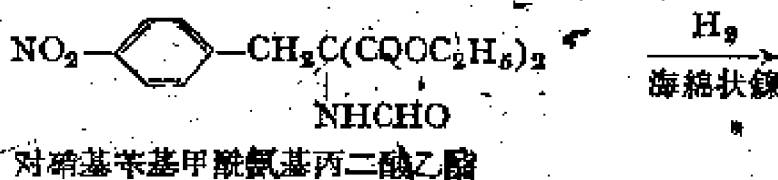
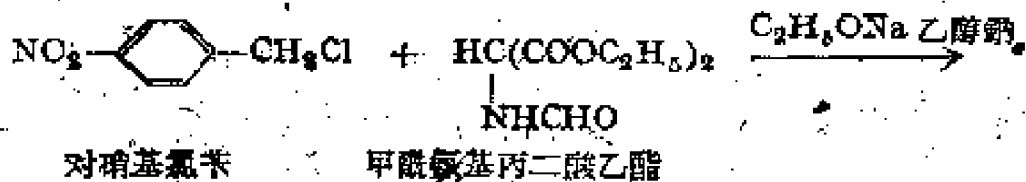
抗肿瘤药

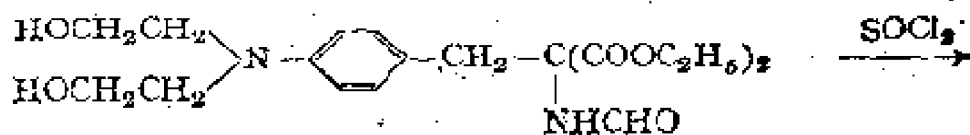
肿瘤是目前严重危害人类生命健康的疾病之一，它的药物治疗在近年来刚才有较大的进展，很多类型的抗肿瘤药物虽然都具有较高的毒性，在治疗上也仅能收暂时抑制的效果，不能达到根治的目的，但是它们在外科手术和放射性治疗之外，也表现了一定的辅助作用。

溶肉瘤素

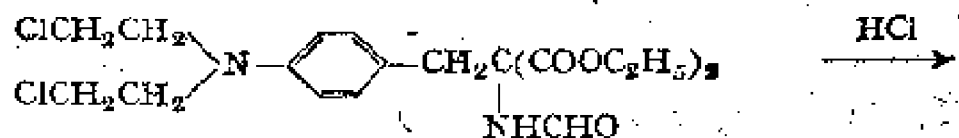
溶肉瘤素又名利可利津 (*Сарколизин*) 为白色结晶，熔点 $179\sim 181^\circ\text{C}$ ，为新发现的抗肿瘤药物之一。

化学合成可依下列反应式进行：

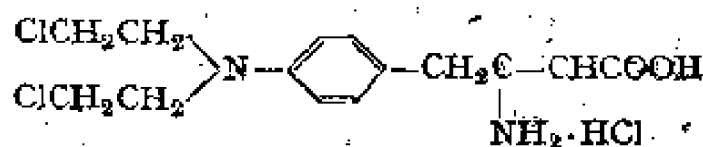




对双(β-羟乙基)氨基苯基甲酰氨基丙二酸乙酯



对双(β-氯乙基)氨基苯基甲酰氨基丙二酸乙酯



利可利津

操作方法

(一) 甲酰氨基丙二酸乙酯的制备:

丙二酸乙酯 30.4 份, 溶于 34 份冰醋酸中, 冷至 0°C 以下, 缓缓滴入亚硝酸钠饱和溶液 (33 份溶于 50 份水中), 保持 0°C 左右, 加毕, 升高温度至室温, 反应 1 小时半。分取油层。水层用氯仿提取后弃去。氯仿抽提液并入油层, 用碳酸钠溶液及水洗滌之, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸去氯仿, 得亚硝基丙二酸乙酯 31.7 份。

将所得亚硝基丙二酸乙酯溶解于 145 份 85~90% 甲酸中, 逐渐加入 29 份锌粉, 控制温度在 90~95°C 之间, 再反应 30 分钟, 乘热过滤, 滤饼用甲酸洗滌。滤液与洗液合并, 减压不蒸去甲酸, 剩液加苯 40 份, 过滤之。苯液用 5% 碳酸氢钠溶液洗滌, 用无水硫酸钠干燥。

水浴上蒸去苯, 加入石油醚处理, 得白色针状结晶 24.3 份, 熔点 42~46°C。

(二) 对硝基氯苯的制备:

氯苯 60 份, 用冰盐水冷却至 -10°C , 逐渐加入 45 份发烟硝酸(比重 1.5)和 90 份浓硫酸的混酸, 不断搅拌, 维持在 $-5 \sim -10^{\circ}\text{C}$ 之间。加毕, 继续搅拌 10 分钟, 倾入 500 份冰水中, 过滤, 除去水滴后, 再强烈抽滤, 以除去油滴。取出滤饼, 用乙醇重结晶 4~5 次, 至熔点到达 71°C 时为止, 得 26 份。熔点 $70.5 \sim 72.5^{\circ}\text{C}$ 。

(三) 对硝基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯的制备:

取绝对无水乙醇 28 份, 加入金属钠 2.8 份, 搅拌溶解之, 加入甲酰氨基丙二酸乙酯 26 份, 绝对无水乙醇 80 份, 待溶解后, 再加入 19.5 份对硝基氯苯, 0.2 份碘化钾, 加热回流, 维持 4 小时。冷却过滤, 用水洗涤沉淀以去净氯化钠。烘干后在乙醇中重结晶, 得 31.6 份, 熔点 $187 \sim 188^{\circ}\text{C}$, 收得率 82.5%。

(四) 对氨基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯的制备:

称取对硝基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯 10.5 份, 海绵状镍 (Raney-Ni) (湿) 3 份, 无水乙醇 240 份, 以氢气洗涤反应瓶三次后, 加温至 $50 \sim 60^{\circ}\text{C}$, 常压下通入氢气进行反应。在 2 小时内反应很快, 约 3 小时, 氢气吸收完毕。取出, 滤去海绵状镍, 滤液在减压下蒸发至干, 得对氨基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯 9 份, 熔点 $126 \sim 130^{\circ}\text{C}$, 收得率 94.1%。

海绵状镍的活化: 取铝镍合金 15 份, 逐渐加入到 32 份氢氧化钠溶于 120 份水的溶液中, 剧烈搅拌, 维持在 $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 加毕。在此温度再继续搅拌 50 分钟, 过滤, 将海绵状镍用水洗涤至中性, 用乙醇洗六次, 保存在无水乙醇中, 放置冰箱内备用。

(五) 对双(β -羟乙基)氨基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯的制备:

将氯乙醇盛于蒸馏器中，上装分液漏斗，盛有过量的氢氧化钠（50%）溶液，蒸馏器的支管通入反应釜内。反应釜外用冰盐水冷却。将氢氧化钠溶液逐滴加入蒸馏器中，即有氧化乙烯产生。通入反应釜。每15份氯乙醇可产生氧化乙烯5.8份。

对氨基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯3.5份，溶解在85份25%醋酸溶液内，用32份氯乙醇所制成的氧化乙烯直接导入（为理论量的5倍），室温（20°C）放置20小时，加活性炭处理后，用5%碳酸氢钠中和，即有沉淀析出。过滤，滤饼以少量水洗涤，真空干燥，得9.2份，熔点117~119°C，收得率84.4%。

（六）对双（β-氯乙基）氨基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯的制备：

取对双（β-羟乙基）氨基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯40份，溶解在850份氯仿中，滴加氯化亚硫酸100份，缓缓升温至回流，经10分钟反应液已逐渐变暗，冷却，即有结晶析出。过滤，滤饼用氯仿洗涤，得31.5份，熔点178~181°C。

母液与氯仿洗液减压浓缩后，析出结晶。过滤，氯仿洗涤，得8.5份，熔点180~182°C，共40份，收得率91.5%。在乙醇中重结晶后，熔点为182~183°C。

（七）溶肉瘤素——利可利津的合成：

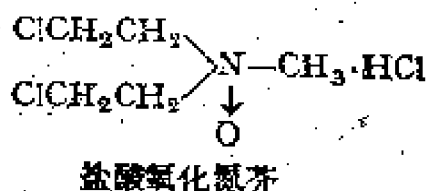
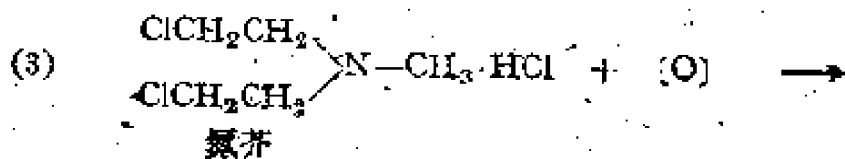
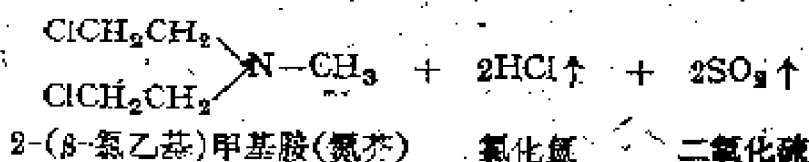
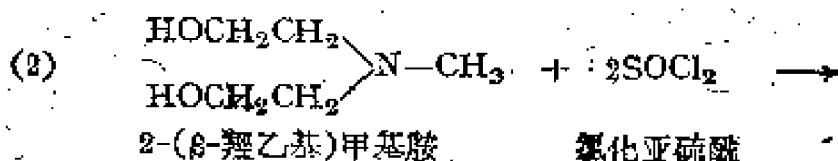
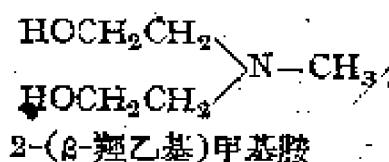
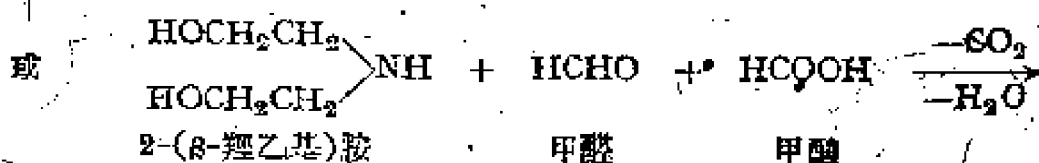
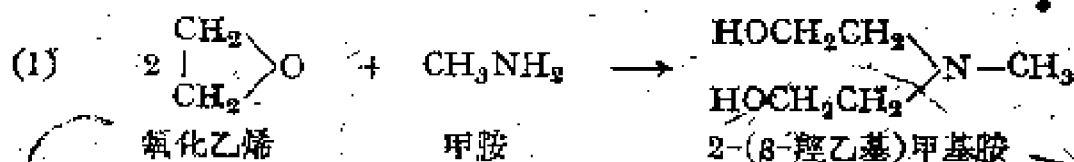
取氯化物5份，加浓盐酸80份，热至回流40分钟，活性炭脱色，过滤，滤液减压浓缩至干，得粗制品4份。用异丙醇重结晶二次，得2.5份，熔点179~181°C。

氮 芥

氮芥 (*Nitrogen mustard* 简称 *NM*) 或者氧化氮芥 (*Nitr-*

ogen mustard oxide) 是近年来肿瘤治疗药物中重要的一类。对于某一些类型的肿瘤在临床上已经得到证明，它们有一定的抑制作用。它们的盐酸盐在水中溶解度较大，在醇和醚的混合溶液中可以得到纯净结晶。

化学合成方法可以依下列反应式表示：



操作方法

(一) 2-(β-羟乙基)甲基胺的制备：

30% 氫氧化鈉 440 份, 冷至 5°C, 加入鹽酸甲胺 81 份, 另由分液漏斗漸次滴入氯乙醇 160 份, 保持溫度在 5°C 以下, 加完後加熱至 80°C, 維持 4 小時, 冷至 0°C, 分去鹽類, 將糖漿物, 經減壓蒸餾, 集取 123~125°C/4 毫米汞柱蒸餾部份共 61 份, 收得率 51.2%。

或從 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ 210 份和甲醛(35%) 180 份攪拌混和, 另由分液漏斗漸漸滴入甲酸 102 份, 溫度保持在 29~30°C, 加完加熱至 100°C, 保持 3 小時 (pH 為 9.4), 在真空中蒸餾, 集取 126°C/6 毫米汞柱蒸餾部份, 可得 204 份, 收得率 85.7%。

(二) 2-(β-氯乙基)甲基胺(氮芥)鹽酸鹽的製備:

氯化亞硫酸 192 份, 氯仿 120 份混和後加熱至 50°C, 由分液漏斗滴入氯仿與 2-(β-羥乙基)甲基胺的混合液 160 份 (配比为 1:1)。加完後加熱至 65°C, 維持 4 小時, 將溶液漸漸冷卻, 析出固體, 即過濾, 得粗製品 156 份。以二倍氯仿在 40°C 時結晶, 可得純品 71 份。收得率 55%。

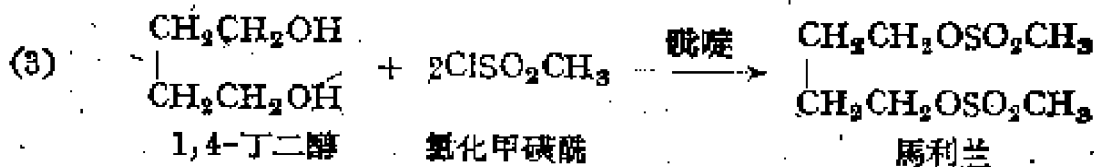
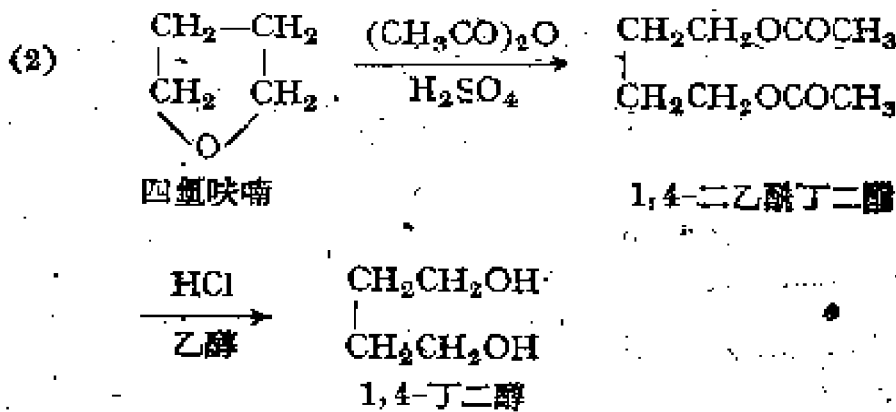
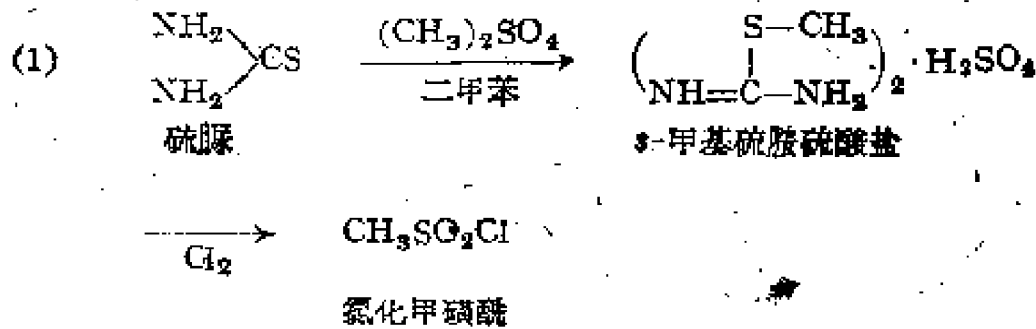
(三) 鹽酸氧化氮芥的製備:

2-(β-氯乙基)甲基胺鹽酸鹽, 分別用 30% 雙氧水及過醋酸作為氧化劑在水溶液中進行氧化, 調節 pH 至 7.7, 氧化時間為 15 分鐘, 所得溶液在 40°C 減壓濃縮至干, 以無水丙酮將剩餘物抽提, 低溫減壓蒸去丙酮。在無水乙醇與無水乙醚混合液中重結晶, 純品熔點為 109°C, 收得率 50%。

馬利蘭

馬利蘭 (Myleran), 化學名: 1,4-二甲基磺酰丁二酯, 為白色細微結晶。熔點 114~116°C。溶解於醇和氯仿, 不溶於水。

本品內服后具有降低人体白血球作用，故使用以治疗白血病或肿瘤症。本品对于慢性骨髓性白血球增殖症有效，对于急性淋巴性白血病无效。常服量：口服每日按体重每公斤 0.0001 克，四天为一疗程，注射每日一次按体重每公斤 0.0002 克，連



續二天，服用一次量不宜超过 0.01 克。合成馬利兰可循以上化学反应进行。

操作方法

(一) 氯化甲磺酰的制备：

硫脲 38 份、二甲苯 22 份子反应器內混和，上接有效冷凝管，攪拌，緩緩滴加硫酸二甲酯 32 份，加完后繼續攪拌并緩緩升溫至 130°C 以上，甲基化反应猝起，作用比較剧烈，应注意

排出气体和防止二甲苯冲出。反应完毕后，待稍冷，加入温水 2000 份，攪拌，俟大量沉淀溶解后移置分液器分去二甲苯。水层脱色、过滤。滤液冷却至 0°C 。

将上述冷却的溶液移置冰浴中，攪拌按常法通入氯气并维持温度在 8°C 以下，通氯至溶液下层析出油层，溶液不再吸收氯为止，约 4~8 小时。通氯完毕，移置分液器内以氯仿萃取三次。萃取液以亚硫酸钠液、碳酸氢钠液和蒸馏水各洗涤二次至洗液呈中性反应为止。无水硫酸钠干燥。回收氯仿。蒸馏收集沸点 $160\sim 161.5^{\circ}\text{C}$ 部份，收得率 33% (按硫脲计算)。

(二) 1,4-丁二醇的制备:

四氢呋喃 180 份、醋酐 383 份、吡啶 20 份置于酰化器内，油浴加热至 93°C ，缓缓滴加浓硫酸 50 份，维持溶液于回流状态。加完后，于 1 小时中升温至 143°C ，并于该温度继续回流 2~3 小时。反应完毕，反应液移置分液器中，注入水 5000 份，震荡后静置分层。如不易分层可增加水量及强行过滤。水层以苯萃取。苯萃取液并入油层，以水洗滌，无水硫酸钠干燥，回收苯，减压蒸馏收集沸点 $125\sim 135^{\circ}\text{C}$ (汞柱 20 毫米) 即 1,4-二乙酰丁酯，收得率 60%。

将二乙酰物 220 份，浓盐酸 84 份，乙醇 80 份混和后于油浴中，加热至 $140\sim 150^{\circ}\text{C}$ ，回流半小时，放冷，减压蒸馏。收集沸点 $125\sim 135^{\circ}\text{C}$ (汞柱 20 毫米) 部份。收得率 73% (水解后丁二醇溶于水，可据以试水解完全与否)。

(三) 馬利兰的制备:

1,4-丁二醇 45 份、氯化甲磺酰 115 份和氯仿 220 份混和，攪拌，盐冰浴冷却，维持温度 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ ，滴加吡啶 120 份，加完后并继续冷却下攪拌 4 小时。反应完毕，时已有沉淀析出。加

称取碎冰块 600 份于耐酸陶瓷反应釜中，缓缓加入 1000 份 98% 硫酸，外用冰冷却至 30°C 以下，加入溴化钠 518 份及异丙醇 180 份，搅拌均匀，回流 6 小时，将溴代异丙烷蒸出，用冰水洗涤，用无水氯化钙干燥。蒸馏收集沸点为 $59\sim 61^{\circ}\text{C}$ 部分，得 320~330 份，收得率 87~90%。

(二) 异丙苯的制备：

在 800 份干燥苯中，加入 30 份无水三氯化铝，搅拌 10 分钟，缓缓加入 300 份苯与 250 份溴代异丙烷的混合液，2 小时内加完，发生的溴化氢气体由导管吸入吸收瓶中，反应 1 小时后，倒入 1000 份冰水中搅拌，洗去三氯化铝及溴化氢。用水及 0.1% 碳酸钠液洗，再用水洗至中性，无水氯化钙干燥。分馏时收集 $145\sim 157^{\circ}\text{C}$ 部份，得异丙苯 180~185 份，收得率 78.5~80%。

(三) 对氯甲基异丙苯的制备：

异丙苯 150 份，37% 甲醛 135 份及氯化锌 125 份，在水浴上热至 50°C ，通入氯化氢气体，温度上升至 60°C ，继续通干燥氯化氢 6 小时并不间断搅拌。放冷，分去水层，油层加乙醚 100 份，用水洗涤，再用 5% 小苏打液洗至呈中性。乙醚溶液以无水氯化钙干燥，过夜。回收乙醚，残液进行分馏，收集 $100^{\circ}\text{C}/14$ 毫米汞柱左右部份，得 150 份，收得率 82%。

(四) 对异丙基苯甲醛的制备：

对氯甲基异丙苯 100 份，硝酸铅 150 份和 1000 份水，加热至沸，回流 6 小时后，进行蒸汽蒸馏，馏出液中加乙醚 100 份，分去水层。油层用水洗至中性，加入无水氯化钙干燥。回收乙醚后分馏，收集 $105\sim 115^{\circ}\text{C}/10\sim 15$ 毫米汞柱部份，得 44~45 份，收得率 50~51%。

(五) 氨硫脲的制备:

500 份硫酸脒与 200 份水溶解后加入 27 份无水碳酸钾, 再加入 40 份硫氰酸钾, 煮沸数分钟, 加入 95% 乙醇 200~300 份, 沉淀析出。冷至 0°C 过滤, 滤液蒸发至成糖浆状, 放冷, 加入水若干, 不溶物即为粗制氨硫脲。滤液反复处理, 收得率 70%。

(六) 苦郎松的合成:

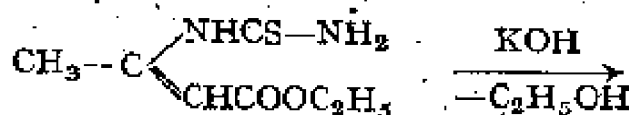
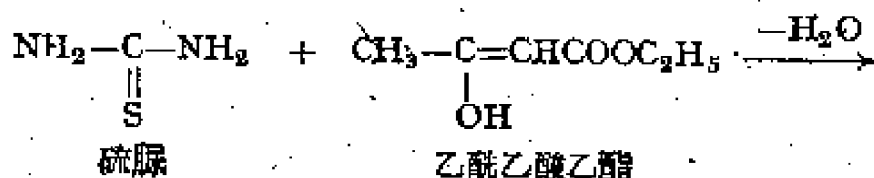
14 份对异丙基苯甲醛溶于 300 份 95% 热乙醇中, 一次加入 45.5 份氨硫脲(溶于 300 份水中), 回流 30 分钟, 放冷, 析出结晶。过滤, 在 50% 乙醇中重结晶。滤出, 烘干。熔点 145~148°C, 收得率 95%。

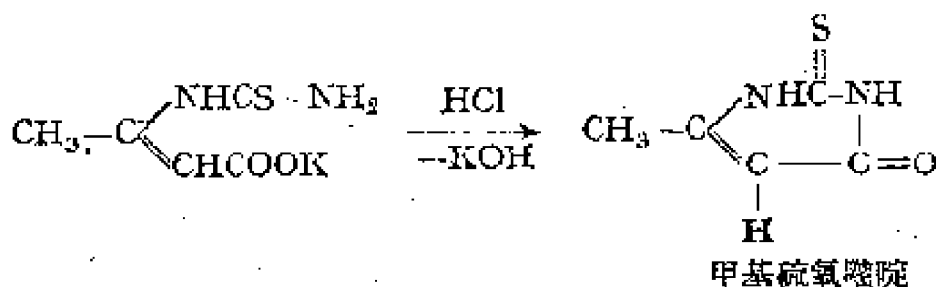
抗甲状腺药

甲基硫氧嘧啶

甲基硫氧嘧啶 (*Methyl thiouracil*) 用于治疗甲状腺机能亢进。无色结晶性粉末。326~331°C 分解。难溶于水及醚, 微溶于醇, 不溶于苯及氯仿。

合成方法以反应式表示之如下:





操作方法

称取苛性钾 39.3 份放入反应器中，量取蒸馏水 25 份，溶解后置计量桶中。称取硫脲 45.7 份，及乙酰乙酸乙酯 91 份，一起放入盛器内。在水浴上搅拌加热至 50~60°C 时，滴加苛性钾溶液，并经常检查 pH（开始时 pH 为 9~10，渐渐升至 10~11）。加料约 2 小时，停止搅拌，器内温度 50~60°C（不宜过高或过低），加入 300 份水使成溶液。工业盐酸 50~60 份缓缓加入，中和至 pH 为 4。放置使沉淀完全后过滤。粗品在漏斗上洗两次，放入烘箱中保持 80°C 进行干燥，得甲基硫氧嘧啶 60 份，收得率按硫脲计算 77.5%。

如果以碳酸钾为缩合剂，可按照下列手续进行：

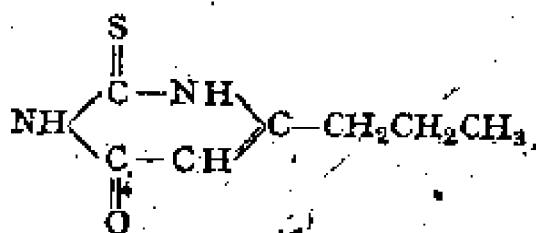
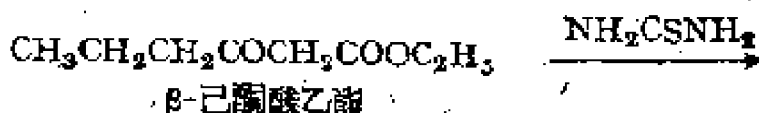
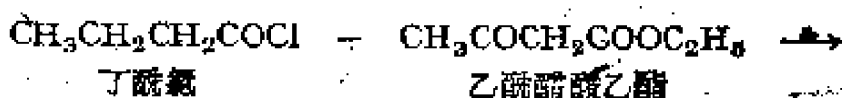
称取硫脲 46 克（0.6 克分子），在 80°C 热水中溶解，置水浴上不断搅拌，温度须保持在 75~80°C 之间，俟硫脲溶解后，加入乙酰乙酸乙酯 82 克（0.63 克分子），仍不断搅拌，保持温度在 75~80°C。俟有少量白色沉淀，即停止加热，并加入碳酸钾（此时反应剧烈，必要时应用水冷却，勿使温度过高影响产量），搅拌 2 小时，至全部成稠粥状为止，然后加水使之溶解（部份溶解），过滤，滤渣保存，滤液用稀盐酸使之沉淀析出（pH 4），过滤，滤液弃去，合并两次滤渣，加入氢氧化钠溶液，使溶解，加入活性炭少许，煮沸脱色，残渣用水洗涤（少量），洗液与滤液合并，并加稀盐酸，使成酸性（pH 4），析出甲基硫氧

嘧啶的沉淀物，過濾，濾渣用水洗二次，以 80°C 烘干，即得成品，收得率 63%，熔点 300°C 以上。

丙基硫氧嘧啶

丙基硫氧嘧啶 (*Propyl thiouracil*) 也用于治疗甲状腺机能亢进。白色粉末状结晶。熔点 218~220°C。

合成方法如下式：



丙基硫氧嘧啶

操作方法

(一) β-己酮酸乙酯的制备：

将 9.7 份金属钠，分次加入 120 份无水乙醇中，在搅拌下加入 54.6 份新鲜乙酰醋酸乙酯与 180 份无水乙醚。在分液漏斗中滴入正丁酰氯 44.5 份，有白色沉淀产生。滴加 1 小时后再搅拌 2 小时。加 100 份水溶去沉淀，分出乙醚。水层用 35 份乙醚振摇。合并醚液，冷至 0°C，通入氨气，2 小时通完。用 50 份水洗滌，弃去洗液。乙醚液加入 100 份 10% 盐酸溶液，搅拌 2½ 小时，分出盐酸层。乙醚层以 50 份水及 50 份 5% 碳酸氢钠溶液分别洗滌，弃去洗液。回收乙醚，遗留的红色液

用150份亚硫酸氢钠饱和溶液分五次振摇提取乙酰醋酸乙酯。提取后余液用20份水洗滌,洗液用5份醚提取,合并,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏,收集93~94°C/15毫米汞柱部分,得25份。收得率37.6%。

(二) 丙基硫氧嘧啶的制备:

3.79份金属钠溶于65份无水乙醇中,加入8.77份硫脲及13份 β -己酮酸乙酯。水浴上回流7小时,减压蒸至近干,温度不超过50°C。反应物溶于75份水中,搅动下加入12份浓盐酸,再以冰醋酸调节至pH为4,得粗制品10.5份,熔点213~217°C,在沸水中重结晶,得9.6份纯品,熔点218~220°C,收得率68.6%。

主要参考资料

- (1) 罗伯特、尼庫: 化学药物的化学与工艺学
- (2) 伏洛茹卓夫: 中间体及染料合成原理
- (3) 張昌紹: 现代药理学
- (4) 王殿翔: 有机合成药物化学
- (5) 宋鴻鏞: 化学药物的化学及合成
- (6) 翟德浩: 实用有机合成药品制造
- (7) 盖恩金: 有机药物化学
- (8) 叶震等: 药物手册
- (9) 蕭萊: 有机中间体的合成
- (10) Vogel: A Text Book of Practical Org. Chemistry
- (11) Wagner & Zooker: Synthetic Org. Chemistry
- (12) Elderfeild: Heterocyclic Compounds.

- (13) Roger Adams: Org. Reactions. Vol. 1~9
- (14) N. N. R. 1957
- (15) Ronald Fleck: Synthetic Drugs.
- (16) Jenkins Hartung: Chemistry of Organic Medicinal Products.
- (17) 德国制药秘方
- (18) Merck Index
- (19) 中国药典 1953 年版

国内科学期刊如化学学报, 药学报, 化学工业, 医药工业, 药学报, 药文摘, 化学世界等等。国外杂志如苏联以及其他社会主义国家和资本主义国家的化学杂志和药杂志。

国内外各药厂的先进经验, 华东化工学院制药化学系, 北京医学院药系和上海第一医学院药系讲义等。

