

# 关于吡咯类化合物的研究报告(三)

$\alpha$ -吡咯甲脒異菸酰脲的合成及其抗結核菌活性的試驗

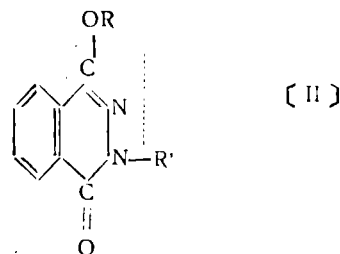
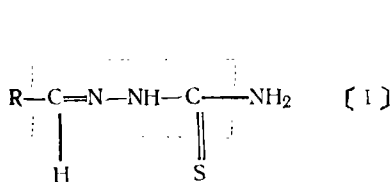
龍康侯 余斯偉 李仕政

(中山大學化學系)

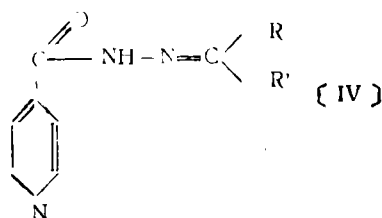
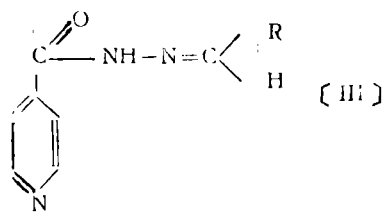
(聯合胸科醫院)

近年來、有机化学家和医学家在找尋有效抗結核化合物的工作中进入了一个新的領域，这就是自从1952年苏联、美国和德国等各个国家的科学家先后不約而同的发现異菸酰脲对結核病的疗效以后，引起各国的普遍注意，而且对于化合物結構及其抗結核效能之關係，亦进一步的进行研究。于是連年以來，關於異菸酰脲的各类衍生物和相似結構的化合物，大量被合成，同时进行細菌及动物的試驗。

Щукина<sup>(1)</sup> 及其同工作者在酰脲与脲的系列中，发现了一組新的抗結核化合物，他們在1952年初期所发表的論文中曾指出：某些有效的抗結核化合物（如縮氨基脲 [I]，苯駢噻嗪酮 [II] 等），都含有特殊的原子組合， $-\overset{|}{\text{C}}=\text{N}-\text{NH}-\overset{|}{\text{C}}=$



这种原子組合亦存在異菸酰脲这类化合物中，根据 Щукина 等的实验材料，更有趣的是那些由醛或酮与異菸酰脲反应而制得的脲类 [III、IV]。



这些化合物，不但具有很高的有效性，等於或超过原來的酰脲，并且也具有很小的毒性。Щукина<sup>[1][2]</sup> 等的論文发表不久以后，Domagk<sup>[3]</sup> 也获得了異菸酰脲較優

於異菸酰肼的相同結論。其他如 Fox<sup>[4]</sup>、Wenner<sup>[5]</sup>、Siebenmann<sup>[6]</sup>、Sah<sup>[7]</sup>、Brown<sup>[8]</sup>、和 Hart<sup>[9]</sup> 等人及其同工作者也都合成了各種類型的腺類，在療效方面，有的優於或相等於酰肼，並且毒性低，有的雖低於酰肼，但有效度高於鏈霉素。他們的工作，進一步証實了 Шукина 關於異菸酰腺較優於異菸酰肼的結論。

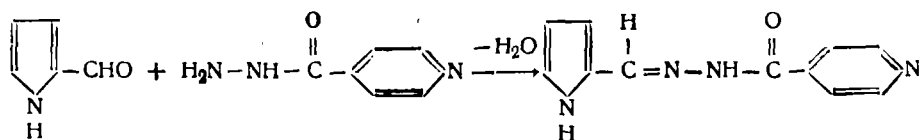
1954年，Byerman<sup>[10]</sup> 在合成異菸酰肼的吡啶環上的十幾個衍生物，和七個類化合物的報告中，指出他所得到的這些化合物，對於抑制結核菌的生長完全無效，其中值得注意的，有下列二例：

1. 異菸酰肼與糠醛所成的腺，(Byerman 氏報告中是無效)，在 Шукина, Fox<sup>[4]</sup>、和 ВелЪтман<sup>[11]</sup> 的論文中已報告過，糠醛異菸酰腺具有抗結核菌的性能，在最近，龍康侯、梁紫珊<sup>[12]</sup> 的工作中亦証實這個腺類同樣有抗結核作用。

2. 異菸酰肼與  $\alpha$ —吡咯甲醛所成的腺。

這個腺類，除 Byerman 氏所報告的認為無效之外，在文獻上，尚未出現過。作者在本文中的工作，剛與 Byerman 氏的結果不同。我們將這個化合物作體內和體外的試驗，說明是具有顯著的抗結核菌性能，並且証實了 Шукина 等所提出的論點。

作者所製備的腺化合物，可以用下面反應式表示：—



## 實驗部份

### 1. $\alpha$ —吡咯甲醛異菸酰腺的合成

根據 Weygand<sup>[13]</sup> 在有機製備一書中所述之步驟，以吡咯為原料進行合成，作者在 120—121°C/20mm. 的餾分中得到  $\alpha$ —吡咯甲醛，經在石油醚中重結晶後得到無色長針狀的結晶，熔點為 46° 的  $\alpha$ —吡咯甲醛。

將 4 克  $\alpha$ —吡咯甲醛和 5 克異菸酰肼(熔點：170—171°C)，混合後，加入 100 毫升無水乙醇，在水浴上加熱迴流三小時，冷卻至室溫，將此作用物傾入 300 毫升蒸餾水中，靜置 20 分鐘，即完全析出黃色長針狀結晶，吸濾後，將結晶置于真

空干燥器(矽膠)中进行干燥, 得到粗品 9 克, 再分別逐次用无水乙醇重結晶四次, 得到帶有閃光光澤的亮黃色針狀結晶, 熔点: 230—331°C (分解)。<sup>[11]</sup>

分析結果: 按照  $C_{11}H_{10}ON_4$

計算值% N, 26.16

實驗值% N, 26.01

### 2. 在試管內試驗的情況

为結合臨床實際, 采用从病人痰內新分離的无抗藥性結核五株, 分別种入含不同量的  $\alpha$ -吡咯醛異菸酰脲, 于 Petraghani 氏培养基, 再和異菸酰脲及无藥的培养基, 培养于 37°C 三个星期, 比較生长情况, 以推斷抑菌力。現將抑菌結果列表於下:

表 1

Petraghani 氏培养基 內加入藥物種類	菌 株 号	每 毫 升 培 养 基 含 藥 量 (微克)					无藥对照
		10 $\gamma$	1 $\gamma$	0.1 $\gamma$	0.05 $\gamma$	0.025 $\gamma$	
$\alpha$ -吡咯甲醛異菸酰脲	1	-	-	+	+	++	++
	2	-	-	+	++	++	++
	3	-	-	+	++	++	++
	4	-	-	+	++	++	++
	5	-	-	++	+	++	++
異菸酰脲	1	-	-	+	++	++	++
	2	-	-	+	+	++	++
	3	-	-	++	+	+	++
	4	-	-	+	++	++	++
	5	-	-	+	++	++	++

-: 表示无菌生长

+: 全斜面菌落不足 10 个, 生长少

++: 菌落生长茂盛

这个脗化合物于試管内抑菌力与異菸酰肼相同(表一)。

### 3. 动物試驗的情况

結核菌：从病人新分離的无抗藥性菌株，种子 Kirchner 氏培养基，于 37°C 培养二个星期，經鏡檢无雜菌，取沉下菌塊称重量，研磨，作成菌液。

实验动物：体重250—300克豚鼠，結核素反应陰性，皮下注射濕重 0.5 毫克結核菌，分下列三組：

甲組：接种結核菌前四天，开始皮下注射  $\alpha$ -吡咯甲醛異菸酰脗，每天一次，藥量按体重每公斤 5 毫克計算，持續两个月，实验豚鼠 10 只。

乙組：接种結核菌后，不用任何藥物治疗，实验豚鼠 20 只。

丙組：接种結核菌前四天，开始皮下注射異菸酰肼，每天一次，藥量同甲組，持續两个月，实验豚鼠 40 只。

(乙、丙二組，系对照组，原計劃用豚鼠 10 只，因同时試驗其他藥物，对照组重复，故对照动物增加各如上数)

以上各組，均視察二月，中途死亡者，随时剖驗查菌，証明均患結核病致死。二月后同时剖驗，比較內臟，病理變化，死亡数、病死期和体重增加的多寡，以推斷藥效，現將試驗結果列表如下：

从豚鼠病死数比較，无藥治疗組(乙組)，在感染二月內病死过半(相当  $5.5/10$ )，而实验組(甲組)，病死僅  $1/10$ ，但較諸異菸酰肼(丙組)在同时期內僅病死相当  $3.4/10$ ，故对于动物的試驗結果，此脗化合物是有疗效，惟畧遜于異菸酰肼。

无藥治疗組，豚鼠病死 11 只，其中 7 只第 6 週前死亡(表三)，而实验組(甲組)，病死豚鼠 4 只，第 6 週前死亡僅 2 只，異菸酰肼組(丙組)，病死 12 只，第 6 週前死亡僅 6 只。即說明这脗化合物和異菸酰肼同样能延遲实验动物的病死期。

表 2

類 別	豚 鼠		剖 驗 結 果 (肝 脾 肺 病 變)												病 死 週 數								體 重 增 加 (平均克數)			
	數	驗	肝				脾				肺				第 一 週	第 二 週	第 三 週	第 四 週	第 五 週	第 六 週	第 七 週	第 八 週				
			+	#	卅	卌	重 量	+	#	卅	卌	重 量	+	#										卅	卌	重 量
甲 組 (α-吡咯甲 醛異菸酰肼)	10	4	5			2	3	25	克	3	1	1	1.7	克	3	1	1			1		1			2	90
乙 組 (无藥)	20	11	9			9		20	克	1	2	6	1.5	克	4	1	4			1	1	2	3	4	76	
丙 組 (異菸酰肼)	40	12	26	15	8	3		12	克	9	12	5	0.9	克	18	8				2	2		2	6	97	

表二的說明:

+: 輕度, 病變佔臟器不過 1/4, 結節稀少。

#: 中度, 病變佔臟器 1/4—2/4, 結節多, 仍疏隔散開。

卅: 重度, 病變佔臟器 2/4—3/4, 結節廣泛分佈。

卌: 最重度, 病變佔臟器 3/4—全部, 結節密集滿佈, 無法計數, 組織間有壞死。

肝脾肺及病死週數項下的數字, 表示豚鼠數。

肝脾重量, 按平均克數, 反映肝脾腫大的一面。

體重增加, 有正常豚鼠 4 只作對照, 平均增加 120 克。

全部豚鼠剖驗後, 臟器塗片均發現結核菌, 惟培養結果如下:

表 3

類 別	培 養 標 本 數	培 養 結 果		
		陰 性*	生 長 少	生 長 茂 盛
甲組 (α-吡咯甲 醛異菸酰肼)	5	1	1	3
乙組 (无藥)	9		1	8
丙組 (異菸酰肼)	27	4	10	13

\*培養陰性的, 塗片檢查仍屬陽性。

无藥治疗組(乙組),肝病變,全數动物呈現最嚴重程度(卅),腺化合物實驗組(甲組),僅 $\frac{3}{6}$ 动物屬最嚴重程度,而異菸酰肼組(丙組)中无一动物達最嚴重病變,其中 $\frac{23}{26}$ 呈現輕度或中度病變(表二)。脾和肺的病變情況,各組輕重比例,畧與上述相似。即異菸酰肼在此动物試驗中,效力較優于 $\alpha$ -吡咯醛異菸酰肼。

无藥治疗組动物的体重,平均僅增加76克,而腺化合物實驗組(甲組)是增加90克,與異菸酰肼組(丙組)增加97克,可見这腺化合物與異菸酰肼同样对于結核菌感染动物的健康,有一定較好的幫助。

## 摘 要

1.  $\alpha$ -吡咯甲醛與異菸酰肼在无水乙醇中起縮合作用,得到熔点为 230—231°C(分解)的 $\alpha$ -吡咯甲醛異菸酰肼。

2. 这个腺类在試管内抑制人型結核菌敏感株的繁殖力量与異菸酰肼的效力完全相同(1:1,000,000),而在动物体内試驗方面,略遜于異菸酰肼。

本文細菌及动物試驗部分得到鍾之英教授熱情的指導,特致謝意。

## 参 考 文 献

- (1) M. H. Шукина et. al., ДАН. 84, 981 (1952)
- (2) M. H. Шукина et. al., ЖОХ. 23, 687 (1953)
- (3) G. Domagk et. al., Naturw. 39, 118 (1953)
- (4) H. Fox et. al. J. org. chem., 18, 983 (1953)
- (5) W. Wenner. J. org. chem., 18, 1333 (1953)
- (6) C. O. Siebenmann Am. Rev. Tuberc. 68, 411 (1953)  
[C. A. 48 6587 (1954)]
- (7) P. T. Sah et. al, J. Am. Pharm. Assoc., 42, 612 (1953)  
[C. A. 48, 10021 (1954)]
- (8) C. Brown et. al. Stanford. Med. Bull. 2, 188 (1953)  
[C. A. 48, 2245 (1954)]
- (9) J. D. Hart et. al, Antibiotics & Chemotherapy 4, 813 (1954)  
[C. A. 49, 3400 (1955)]
- (10) H. C. Byerman et. al. Rev. trav chim. 73, 109 (1954)  
[C. A. 49, 3959 (1955)]
- (11) P. П. Велбтман ЖОХ 25, 2343 (1955)
- (12) 龙康侯, 梁紫珊 吡喃甲醛和異菸酰肼的反應。(未发表)
- (13) Weygand Organic Preparation P. 403
- (14) Byerman 氏所得的 $\alpha$ -吡咯甲醛異菸酰肼的熔点是216—17°C.因沒有原始文献可查,而在 C. A. 上的报导沒有提及制备步骤,故不詳知其制备情况。

**REPORT ON THE STUDY OF THE PYRROLE COMPOUNDS (III)  
SYNTHESIS OF  $\alpha$ -PYRROLE ALDEHYDE-ISONICOTINYLDRAZONE  
AND STUDY OF ITS TUBERCULOSTATIC ACTIVITY BOTH  
in vitro AND in vivo.**

*Lung Kan-Hou Yu Sie-Wei Lee Shih-Cheng*  
(Department of Chemistry, Sun-Yat-Sen University.)  
(Union Chest Hospital, Canton.)

ABSTRACT

1. A simple method for synthesis of the  $\alpha$ -pyrrole aldehyde-isonicotinyl-hydrazone by the action of  $\alpha$ -pyrrole aldehyde on isonicotinyl hydrazine in absolute ethyl alcohol was described. Yield of the condensation product is quantitative. m.p. 230-231 °C (Decomp.)

2. This compound was as active as isonicotinyl hydrazine in testing its growth-inhibiting effect against mycobacterium tuberculosis in vitro, and its activity in vivo in guinea pigs artificially infected with human strain of mycobacterium tuberculosis. The activity of this hydrazone in vivo was slightly lower than that of isonicotinyl hydrazine.