

治疗血吸虫病藥物葡萄糖酸 銻(III)銨的初步研究*

梁 曉 天

(中国医学科学院藥物学系有机化学室)

为了寻找新的治疗血吸虫病的銻剂，紀育澧等^[1]曾合成一系列的含三价銻的葡萄糖酸盐，如鋰、鈉、鉀、鈣、銨、胍等。經实验动物的疗效試驗，以銨盐的疗效为最高^[2]，所以我們对葡萄糖酸銻(III)銨(以下簡称“銻銨”)的理化性質及制备方法作了初步的探討。

銻銨的制备，共試用了三个方法。第一法^[1]：用新鮮的亚銻酸糊在 80°C 时与葡萄糖酸銨起作用，但大量的銻化剂变成無活性的三氧化二銻，銻化程度不高，須重复数次，始达 30% 左右的含銻量(其中葡萄糖酸銨与銻的分子比約为 1:1)。每次銻化程度不易控制，銻化剂消耗亦大。后改于室温下作用，費时很长(攪拌几十小时)而銻化作用更差。第二法：鑒于三氯化銻可溶于含羟基的溶剂(如酒精等)，而遇水則立即水解生沉淀，我們發現它可以溶于葡萄糖酸的濃溶液中，將此溶液傾入氨水中即可發生銻化作用。此法可以控制成品中的含銻量，但副产品氯化銨須用酒精浸除。从上述二法可以看出，可能是氫氧化銻或氮氧化銻(SbOCl)参与了銻化作用，二者都不穩定，所以須在它們轉变成不活潑的三氧化二銻之前起作用。第三法：將亚銻酸乙酯緩慢滴入葡萄糖酸銨的水溶液中，利用初生态的氫氧化銻起作用。此法也可以控制成品的含銻量，反应中所产生的酒精对成品無影响，因为最后还要用更多的酒精使成品析出。第三法所得成品無雜質，但亚銻酸乙酯制备^[3]时須用乙醇鈉，操作比較复杂。大量生产时似以第二法为宜。

由以下两点可以說明銻銨是混合物：(一)銻銨的含銻量因制备的銻化剂用量的多寡而不同。(二)若將 10 克含銻量 42.4% 的样品溶于 10 毫升的水中，加 40 毫升的 95% 酒精使生沉淀，再重复处理二次，所得沉淀(3.3 克)干燥后，其含銻量增高至 46.5%。

銻銨的含銻量低者(小于 20%)極易潮解，而含銻量較高者則較好，可以在湿度較低的空气中短期暴露而不吸水，制备时亦易干燥。銻銨極易溶于水，殆不溶于酒精。含銻

* 1956 年 10 月 28 日收到。

量 30% 左右的錦銨的水溶液若加熱或遇酸鹼均生白色沉淀。稀水溶液(如 1%) 在室溫下久存時可能發生沉淀, 暑天沉淀較易。但若加少許酒石酸鹽或葡萄糖酸鹽(亦成 1% 的濃度), 則可推遲或避免沉淀的產生。

葡萄糖酸中有五個羥基, 目前尚難肯定錦原子究竟如何與之連接。酒石酸錦鉀因較簡單, 其結構已大致肯定^[1]。後者的溶液加碳酸氫鈉緩沖劑後即可直接用碘溶液滴定^[2], 錦的氧化(由三價至五價)非常迅速。但錦銨中的錦在同樣條件下反應較慢, 以致在直接滴定未處理的樣品時, 終點出現過早而且不穩。氧化速度的降低, 可能是由於葡萄糖酸分子中的自由羥基(即尚未與錦化合者)因與錦絡合而起了解護作用。

實驗部分

用三氯化錫的錫化 于葡萄糖酸溶液(180 毫升, 含酸 0.8 克分子)內, 加入 156 克三氯化錫(北京試劑, C.P. 0.69 克分子), 待完全溶解後, 緩慢加于濃氨水中(含氨 2.87 克分子), 并不停地攪拌, 控制加入的速度, 使反應溫度保持在 60—70°C。最後又加足量的濃氨水, 調節至 pH 5.5 左右, 攪拌至所生沉淀大部份復溶。以水冷卻, 吸濾除去氯化銨結晶, 于濾液中加 $2\frac{1}{2}$ 倍體積的 95% 酒精。傾去上液, 再加 $1\frac{1}{2}$ 倍體積的 95% 酒精, 以粗玻璃棒多次攪和。再傾去上液, 將粘糊轉移至大乳鉢內, 加入 500 毫升無水酒精, 研磨至呈粉狀(若仍為粘稠物, 可傾去上液, 再加少許無水酒精), 迅速吸濾。將固體迅速轉移至淺玻璃皿內, 置于氯化鈣之上真空干燥。吸濾及轉移操作均須迅速, 否則產品吸水變粘, 增加操作困難。干後即不易吸水, 研細過篩, 可得 175—200 克。樣品含錫量為 32%, 含 NH₄Cl 量在 1% 以下。錫化反應的溫度及最後的 pH 值都須注意控制, 否則產品溶于水後可能很不穩定。

錫的含量測定, 基本上按照文獻^[3], 但須于加酒石酸之後用 NaOH 鹼化, 加熱至沸。

用亞錫酸乙酯的錫化 2 毫升的葡萄糖酸溶液(見上), 以 2 毫升水稀釋之, 用氨水中和後漸次滴加計算量的亞錫酸乙酯^[4], 每次所生沉淀須振蕩使溶。若最後略現渾濁, 則可過濾一次, 加四倍體積的 95% 酒精。傾去上液, 加無水酒精少許, 即得白色粉末。若亞錫酸乙酯的用量為 2.3 克, 則產量為 2 克, 含錫量 33%。

摘 要

1. 葡萄糖酸錫銨可由三氯化錫及葡萄糖酸的濃溶液, 與濃氨水作用而得。亦可用亞錫酸乙酯及葡萄糖酸銨製備。在操作上以前法較簡便。成品的含錫量可因錫化劑用

* 梁彬、胡家玉、畢六辰等同志曾予以協助, 特致謝意。

量的多寡而不同。

2. 葡萄糖酸銻銻極易溶于水, 水溶液加热或遇酸、鹼时均不穩定。水溶液与碘作用时, 銻的氧化(由三价至五价)速度較慢, 不能直接滴定, 这一点和酒石酸銻鉀(吐酒石)不同, 后者可以直接用碘滴定, 不必經過破坏。

参 考 文 献

- [1] 紀育澧, 朱定彝, 中央衛生研究院論文摘要, 1956, 2, 第 59 篇。
- [2] 中国医学科学院南京寄生虫病研究所的工作。
- [3] Meerwein, H. und Bersin, T., *Ann.*, 1929, 476, 113.
- [4] Pfeiffer, P. und Schmitz, E., *Pharmazie*, 1949, 4, 451; *C. A.*, 1950, 44, 2176 g.
- [5] Furman, N.H. (Editor), *Scott's Standard Method of Chemical Analysis*, 1947, 5th ed., Vol. I, p. 76, New York, D. Van Nostrand Co.

A PRELIMINARY STUDY ON AMMONIUM ANTIMONYL- (III)-GLUCONATE, A POTENTIAL DRUG FOR THE TREATMENT OF SCHISTOSOMIASIS

(Abstract)

LIANG HSIAO-TIEN

(Laboratory of Organic Chemistry, The Chinese Academy of Medical Sciences, Peking)

Methods of synthesis and the properties of ammonium antimonylgluconate are reported.

Addition of a solution of antimony trichloride in conc. aqueous gluconic acid to conc. ammonium hydroxide gave the said drug. It can also be prepared by the interaction of antimony triethoxide and ammonium gluconate. The antimony content of the product can be varied over wide limits (up to, say, 50% Sb), being dictated by the choice of the relative amounts of starting materials.

Ammonium antimonylgluconate is readily soluble in water, practically insoluble in alcohol. Its aqueous solution is unstable towards heat, acids and bases. Direct titration of the untreated sample with iodine has been found unsuccessful, since the rate of oxidation of trivalent antimony to its pentavalent state is slow enough to give rise to shifting end points, presumably due to some protective action on the part of the gluconic acid residue. This behavior is to be contrasted with that of potassium antimonyltartrate (tartar emetic), where oxidation of antimony with iodine occurs instantaneously.

