

趙石民先生在國藥學上之貢獻

41

20023

ABC
41
28

41
264-23



趙石民先生在國藥學上之貢獻

朱 任 宏

載科學第十七卷第九期

中華民國二十二年九月一日出版

中國科學社刊行

MG
R28
7

趙石民先生在國藥學上之貢獻

朱任宏

吾國之藥物學，如本草綱目等，雖未經近代科學方法之整理，然其功用頗大，已為中外人士所共見。外國學者，用近代科學方法，從事研究我國之藥物者甚多，惜國人反少注意及之。趙先生有鑒於此，近年研究國藥，不遺餘力，已提出之有效植物質素，不下數十種，對於國藥上之貢獻良多。最近科學有出版國藥專號之意，鄙人謹將趙先生已發表之論文，散見於中外雜誌上者，擇其數種，提綱摘要，譯述之如下：

(一) 麻黃之研究

麻黃一物，國人常用之以為發汗藥。自一八八七年長井長義 (Nagai) 首先分出其中之麻黃素 (Ephedrine) 後，繼續研究之者，時有其人，其中成績最為彰著者，1893年有 E. Merck 之發明假麻黃素 (Pseudo Ephedrine) 及陳克恢之麻黃素之生理研究等。趙先生研究麻黃之貢獻，即在發明麻黃與假麻黃素之分離方法。蓋在麻黃中，除麻黃素外，尚雜有假麻黃素 20%，二者殊難分離。趙先生發現各該草酸鹽在冷水中之溶度不同，因即利用此種性質以分離之，甚易，又製成



麻黃素之鹽類多種，對於此等鹽類之物理性質，經測定後，將前人測定不真確之點，改正不少。

麻黃素與假麻黃素之提取方法，係先取適量之麻黃粉末，用含有稀碳酸鈉液之困泡浸之，再在泡浸所得之溶液內，加足量之稀鹽酸，以吸收其中所有之植物鹼，於此酸液中，再加碳酸鉀，使成鹼性反應，然後用氯仿提取之，氯仿溶液，用無水硫酸鈉乾燥後，即蒸溜，所餘渣滓，即為粗製之植物鹼，其中主要成分，即為麻黃素與假麻黃素，可加草酸，使均變為草酸鹽，因麻黃素之草酸鹽，較難溶於冷水中，故結晶分出，而假麻黃素之草酸鹽，因較易溶解，故仍留於冷液中，若不用上述之分離方法，可將粗製之植物鹼，用稀鹽酸中和，使麻黃素與假麻黃素，均變為氯化氫鹽，然後利用麻黃素之氯化氫鹽，較假麻黃素之氯化氫鹽，難溶於醇中之性質，亦可使二者分離，麻黃素氯化氫鹽分離後之溶液，即留為製造假麻黃素之用。

純粹麻黃素之製法 將麻黃素之氯化氫鹽，溶於足量水中，旋加固體碳酸鉀使成鹼性而分為二層後，即用氯仿提取之，氯仿用無水硫酸鈉乾燥後，即行蒸溜，靜置相當時間，即析出，成稜形結晶，精製法可將所得之麻黃素結晶，先溶於少量之乙醇中，再加足量石油醚，使之重新結晶分出，其融點為 43°C 。

純粹麻黃素之性質 純粹麻黃素易溶於水，醇，及氯仿

中,但不能溶於冷石油醚中。其水溶液呈強鹼性反應,能置換銣鹽中之銣。其各種鹽類之水溶液,極為穩定,其濃度介在百分之1至10之間者,在室溫中,能保持六月之久,不生變化。其 $[\alpha]_D^{22}$ 因溶劑之不同而有所改變。在水中之旋轉度為 $[\alpha]_D^{22}=+13.75^\circ$;又在醇中者為 $[\alpha]_D^{22}=-5.5^\circ$ 。由純粹麻黃素製成之鹽類,有下列四種:

(1) 麻黃素氯化銣鹽 (Ephedrine Hydrochloride) $C_{10}H_{15}ON \cdot HCl$ 。一柱形結晶,融點 $216^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} - 32.5^\circ$ 。易溶於醇及水中。其水溶液雖在沸點時,仍極穩定而無變化。

(2) 麻黃素硫酸鹽 (Ephedrine Sulfate) $C_{10}H_{15}ON \cdot H_2SO_4$ 。一六面結晶片,融點 $257^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} - 30^\circ$ 。難溶於醇中,但易溶於水中,其水溶液對於石蕊,呈中性反應。

(3) 麻黃素草酸鹽 (Ephedrine Oxalate) $2C_{10}H_{15}ON \cdot C_2H_2O_4$ 。一在水溶液中,結成柱形針狀結晶,融點 $245^\circ C$,但熱至此溫度時,即起分解作用;對於石蕊,呈中性反應;僅能稍溶於冷水中。

(4) 麻黃素磷酸鹽 (Ephedrine Phosphate) $C_{10}H_{15}ON \cdot H_3PO_4$ 。一在醇液中成絲狀針形結晶,融點 $178^\circ C$;對於石蕊,呈酸性反應。

假麻黃素之製法 由上所述麻黃素氯化銣鹽分離後之醇母液,其中含有假麻黃素之氯化銣鹽。提出之法,先將此醇液,在水鍋上蒸乾,然後用水少許溶化之,又加炭酸鉀,使成鹼性反應,旋以氯仿提取之,將氯仿溶液蒸溜,所得之

渣滓即爲粗製之假麻黃素。加稀硫酸醇液，即可使之變爲粗製之假麻黃素硫酸鹽。將此粗製之假麻黃素硫酸鹽，加炭酸鉀使成鹼性反應後，以氯仿提取之，即可製成純粹假麻黃素。純粹假麻黃素在醇中，成爲稜形結晶體，難溶於水中。製成之鹽類，有下列三種：

(1) 假麻黃素氯化氫鹽 (Pseudoephedrine Hydrochloride) $C_{10}H_{15}ON \cdot HCl$ —在醇中結成肥大針形結晶體，融點 $179^{\circ}-181^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{22} + 58.75^{\circ}$; 易溶於水及醇中。

(2) 假麻黃素硫酸鹽 (Pseudoephedrine Sulfate) $C_{10}H_{15}ON \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ —柱形針狀結晶，無一定之融點; $[\alpha]_D^{22} + 52.5^{\circ}$; 易溶於水及醇中。

(3) 假麻黃素草酸鹽 (Pseudoephedrine Oxalate) $2C_{10}H_{15}ON \cdot C_2H_2O_4$ —針狀結晶，融點 $218^{\circ}C$ ，熱至此溫度時，即起分解作用；難溶於醇中；易溶於冷水中；對於石蕊，呈中性反應。

麻黃素與鹽酸同熱於反流冷凝管下，即可變爲假麻黃素。趙先生亦曾用麻黃素之氯化氫鹽，製成純粹之假麻黃素。

(二) 鬧羊花之研究

趙先生曾由鬧羊花內提出毒素兩種，其中一種與前人 Hardikar 所提出之 Andromedotoxin 相似，或竟是一物，亦未可知。其餘一種，爲前人所未提出者，其性甚毒，僅將少許 (0.15 mg.) 注射入蛙體內，越五十五分鐘，即斃命，茲將此兩種毒

素之提出方法及其性質分述於次：

將混有少許莖葉之罌粟花，磨成細末，秤取 2000 gm. 與石灰 250 gm. 混合後，用足量乙醇(95%)，於室溫中泡浸三天，然後將浸液濾過，再蒸去其中所有之乙醇，於是將渣滓用蒸溜水一一溶解之，過濾後，置於熱水鍋上蒸乾之，所得渣滓，約重 5 gm.，在反流冷凝管下用氯仿繼續提取數次，氯仿溶液合併以後，濾過，然後蒸溜至極小之體積，靜置之任其冷卻，即有結晶析出，此種粗製毒素，其融點為 260° — 270° 。若用乙醇結晶數次，則得無色柱形葉狀之結晶體，其融點為 273° ，一定不變，此即罌粟花中提出之一種純毒素也。此種結晶，對於植物鹼試液，例如苦味酸、磷鎢酸，或金屬鹽類，例如氯化高錒、醋酸鉛等，均不能發生沈澱物，但與稀無機酸同熱之，即現紅色。其水溶液，對於石蕊試液，呈中和性。其 1% 乙醇溶液，盛於長 20 cm. 之管中，其旋轉度為 -1.05° ，即 $[\alpha]_{D}^{25} = -52.5^{\circ}$ 。依分析結果，推得其分子式為 $C_{19}H_{31}O_6N_2$ 。若與 Hardikar 所提出之 Andromèdotoxin 作一比較，除融點彼此不同外，其他各種性質，均相類似。最後由氯仿母液中，另外提出一種三角形之結晶體，係前人所未提出者，其融點為 255° 。性質甚毒，僅以 0.15 mg. 注射入蛙體內，越五十五分鐘後，即能斃命。

(三) 莽草之研究

莽草出於吾國廣西等省，其性甚毒，食之可以致命。前有

德人 Eykman 從其中提出一種毒素,名之爲 Sikimin 現趙先生亦從其中提出一種毒素,命名爲莽草毒素 Sikimitoxin 與前人所提出之 Sikimin,性質頗有差異,當非同種物質,趙先生所用之提出方法,精細之處,實耐人尋味,幸讀者其留意之。

取莽草種子 2500 gm. 研成細末,用石油醚於室溫中泡浸二天,石油醚液已分離後,再用石油醚沖洗數次,以除去種子之油質,將石油醚蒸完,在渣滓中亦有若干毒素,惟僅佔種子中全體毒素之百分之二十而已,然後用足量之冷水,將毒素與油質分離,而水溶液即依下法試之,其在泡浸後之渣滓中所有大部份之毒素,俟其乾燥後,用氯仿泡浸提取之,將氯仿溶液濾過,即再行蒸溜,所餘渣滓,爲膠狀物質,加入石油醚,即變爲粉狀沈澱,濾過後,盛於真空乾燥器內,不久復變爲膠狀物質,其性質雖十分毒,然含雜質甚多,所有提淨方法,頗費手續:

(1) 將上述製成之膠狀物質,與足量之醚,同盛於裝有回流冷凝管之吸收瓶中,加熱煮沸使毒素溶於醚中,其不能溶解之膠質,對於貓不呈毒性反應。

(2) 將含有毒素之醚液,蒸乾後,所餘渣滓,即用冷水 10c.c. 提取之,其次用熱水提取時,試驗得其中不含毒素。

(3) 將上述所得之水溶液,在真空乾燥器內蒸乾之,所餘渣滓,即加氯仿,使之溶解,其不溶解於氯仿中者,甚易溶於

水中。俟此水溶液徐徐蒸發後，即有稜形結晶體析出。此結晶物質，無毒性作用。

(4) 在氯仿液中之毒素，俟蒸乾析出時即加困液，在水鍋上加熱約 10 分鐘，使之溶解，其不能溶解者，即各種雜質也。

(5) 將上述所得之困液，濾過後，即徐徐加入等量之石油醚液。此時莽草毒素，即成爲雪白粉質，沈澱析出。以後用盡各種溶劑使之溶解，均不能製成結晶體。即施行各種方法提淨時，其物理與化學之性質，亦不改變。

已除去莽草毒素之莽草種子渣滓，再用氯仿與碳酸鈉溶液 (5%) 之混合液泡浸之，結果又分出一種中和性之物質，能在乙醇中成黃色，長柱形針狀之結晶體，其融點爲 116°C 。此物易溶於氯仿中，稍溶於乙醇與醚中，但不能溶於水中。對於稀酸及稀鹼液，在水鍋溫度時，均無變化，其毒性尙未測驗。

莽草毒素爲一種白色無定形之物質，其融點無一定，熱至 63°C 時，漸漸成爲半透明體，及後熱至 135°C 時，即完全變爲澄清之液體，乃一種不含氮素之弱酸，易溶於水、氯仿，及乙醇中，稍能溶於醚及熱困中，但不能溶於石油醚中。若取此物少許，加入一滴冷水中，置於顯微鏡下觀察，即有油點顯出，然多加水量時，即完全溶解。其水溶液對於石蕊試紙，呈弱酸反應。加入醋酸鉛液，即變爲渾濁色。對於下列各種試藥，例如氯化高錳，硫酸銅，氯化第二金，硫酸銹，苦味酸，

Mayer 試液及溴水等,均不起作用。一經遇熱熔化,即變為黃色之硬質,難溶於水中。其毒性能耐熱,不易改變,即在 100°C 時,熱至八小時後,對於貓之測驗,仍能顯出其固有之毒性作用。即每體重 1 Kg. 之貓,注射入 0.20 mg. 越三小時後,即斃命。由上所述,將趙先生由莽草中提出之莽草毒素,若與德人 Eykman 所提出之 Sikimin 作一比較後,所有物理與化學之性質,固多異點,即毒性亦超過甚多,然則前人提出之 Sikimin 一物,是否係莽草中固有之物,或在提取時,因各種化學作用而產出,頗有可懷疑之處。

(四)中國鈎吻之研究

鈎吻二字上,冠以中國二字者,乃用以區別另一種美國出產之鈎吻也。趙先生曾從美國鈎吻中提出四種植物鹼質,定名為鈎吻素甲 Gelsemine,鈎吻素乙 Gelsemicine 鈎吻素丙 Sempervine 及鈎吻素丁 Amorphous alkaloid 嗣後從中國鈎中,亦提出四種植物鹼質,定名為鈎吻素子 Koumine,鈎吻素吻丑 Kouminine,鈎吻素寅 Kouminicine 及鈎吻素卯 Kouminidine 此四種物質,與國人視鈎吻為毒藥者,極有關係。

取吾國南部出產之鈎吻葉,莖,根三部份約 1,700 gm., 研成細末,用乙醇(95%)於室溫中泡浸一週,將醇液於低溫時蒸成糖漿狀似之物質,即加稀鹽酸(2%)溶化之,其不能溶者,乃屬於樹脂物質,即濾過,將濾液於室溫中靜置二週,使樹脂物質,完全沈澱分離,然後加炭酸鈉,使溶液成鹼性反應,

分用醚與氯仿各提取數次，爲便於說明計，乃命名醚提取液爲溶液甲，而氯仿提取液卽爲溶液乙。後從溶液甲中提出鈎吻素子，丑，及寅三種，而在溶液乙中，提出鈎吻素卯一種。

鈎吻素子 將上述所得之醚液，乾燥及蒸溜後，卽成淡黃色之鹼性物質，在乙酮中容易析出，爲極美麗之柱形結晶。如仍在乙酮中再結晶一次，其融點爲 170°C ，一定不變。甚易溶於乙醇、氯仿，及困中，亦能稍溶於醚中，但不能溶於石油醚及水中。其濃硫酸溶液，加入二氧化錳少許，卽呈淡紫色，若加重鉻酸鉀，卽變爲綠黃色，其1%之乙醇溶液，盛於長20 cm.之管中，其旋轉度爲 -2.65° ，卽 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -265^{\circ}$ 。依分析結果，推得其分子式爲 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 。與一分子氯化氫化合成之鹽類，在醇中成柱形結晶體，其融點爲 255°C ，但熱至此溫度時，卽起分解作用。其藥性不甚毒，蓋用10 mg.注射於體重1.7 Kg之兔身體中，只見其頭稍下垂，呼吸較慢而已；若增至100 mg.時，則兔立刻起猛烈拘攣作用，越一分鐘後，因呼吸短促，而斃命。

鈎吻素丑 因鈎吻素丑之氯化氫鹽，不易溶於冷醇中，故易與鈎吻素子分離。將以上所述鈎吻素子已分離之乙酮鹼液，蒸去乙酮後，所餘渣滓，卽加鹽酸乙醇溶液，使成中和性。於是鈎吻素丑之氯化氫鹽，卽結晶析出。精製法可將所得之粗製品，在醇與水中，結晶數次，最後卽成一種柱形

結晶體，融點約在 300°C 左右。同法可製成其溴化氫鹽，融點亦約在 300°C 左右。濃度0.4%之鈎吻素丑氯化氫鹽溶液，所有旋轉度為零。將鈎吻素丑氯化氫鹽溶於濃硫酸中，為無色溶液。設加重鉻酸鉀一小塊，即變為紫色，後漸由棕色變為綠色。其純粹之植物鹼，可將其氯化氫鹽，加鹼液製成之，為一種無色粉質。雖用盡各種溶劑，欲使之結晶，均歸失敗。易溶於醚及其他有機溶劑中，但不溶於水中。其醚溶液，俟醚蒸去後，即結成極堅硬之固體，融點約在 115°C 左右。用之注射於兔之體內無毒性作用。

鈎吻素寅 將上述分離鈎吻素子及鈎吻素丑後之渣滓，合併以後，乃加鹽酸(1%)，使成酸性反應，用氫仿洗滌數次。經洗滌後之酸性溶液，再使之變成鹼性，然後先用醚提取之，以除去其中尚存有之鈎吻素子及鈎吻素丑。次用氫仿提取之，即得鹼性粉狀物質。因此鹼性物質及其鹽類，均不能結晶分出，其非純品，可斷言也。乃將此粗品，加鹽酸中和後，即在水鍋上蒸乾，如此所得之粗製氯化氫鹽，溶於水中，成澄清之黃色，中性溶液，有向左旋光之性質。用之注射於兔體內，每體重1Kg，注射入0.7mg，越十五分鐘，即斃命。

鈎吻素卯 將上述所得之溶液乙，乾燥以後，即蒸去氫仿，所餘渣滓，為黃色結晶體，比之鈎吻素子，較易在乙醇中結晶析出。再用乙醇使之結晶數次，即得純粹之無色柱形結晶體，融點為 200°C 。若溶於濃硫酸中，加重鉻酸鉀少許，即

變爲綠黃色,但不能成紫色,能溶於各種有機溶劑中,亦溶於水中,其水溶液呈鹼性反應,其氯化氫及溴化氫鹽,均能在水中成結晶體,且能溶於水中,將氯化氫鹽 4 mg. 注射於兔之體內,無毒性作用,但不能即斷其不毒也。

(五)貝母之研究

貝母爲吾國最通用藥物之一種,常用之以醫治發熱,咳嗽,小便閉塞,出血,乳水不足,乳瘡,風濕及眼疾等,其種類分浙貝母與川貝母兩種,有謂後種比前種較佳,故其價格亦較高,考研究貝母之歷史,最先有 Yuan S. W. 曾從貝母中提出一種植物鹼之氯化氫鹽,融點爲 268°C ; 其後有 Fukuda, 從貝母中提出植物鹼三種,其中二種爲結晶體,即爲 Verticin $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ 或 $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ 與 Verticillin $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ 另一種非結晶體,即爲 Fritillarin 現趙先生從浙貝母中,提出結晶之植物鹼兩種,定名爲貝母素甲 Peimine 與貝母素乙 Peiminine,又從川貝母中提出貝母素丙 Fritimine 所有性質,與 Fukuda 所提出者,完全相異。

貝母素甲 秤取浙貝母 5 Kg. 研成粉末,用乙醇 (95%) 於室溫中泡浸數天,所得醇液,即於低溫蒸至結成糖漿時爲止,於是加鹽酸 (2%), 使溶化之,其不能溶化者,即濾過於濾液中加入碳酸鈉使成鹼性反應,用醚提取數次,然後使醚液乾燥及蒸溜,所餘渣滓,即爲貝母素甲與貝母素乙之混合物也,欲使二者分離,可加溴酸,因貝母素甲之溴化氫鹽較

難溶於乙醇中，故先結晶分出，而貝母素乙之溴化氫鹽，則仍溶於醇中。由上分出之貝母素甲之溴化氫鹽，製成純粹之貝母素甲，在乙醇中結晶後，為柱形結晶體，融點為 223° 。易溶於多數有機溶劑中，但不能溶於石油醚及水中。其 0.4% 之醇溶液，盛於長 10 cm. 之管中，所有旋轉度為零。依分析結果，推得其分子式為 $C_{10}H_{30}NO_2$ 。用之注射於犬之體內，不能證實其有止咳作用；但以 0.9 mg. 注射於白鼠之體內，即能致命。其溴化氫鹽在乙醇中，成柱形結晶體，融點為 $295^{\circ}C$ 。

貝母素乙 已分離貝母素甲後，所餘剩之貝母素乙，即在醇與石油醚之混合液結晶析出，為柱形結晶體，融點 $135^{\circ}C$ 易溶於乙酮及氯仿中，亦稍能溶於醚與困中，但不溶於石油醚及水中。其 0.4% 之醇溶液，盛於長 10 cm. 之管中，所有旋轉度為 -0.25° ，即 $[\alpha]^{24}_D = -62.5^{\circ}$ 。依分析結果，推得其分子為 $C_{18}H_{28}NO_2$ 。其溴化氫與氯化氫之兩種鹽類，均為柱形結晶，前種之融點為 $292^{\circ}C$ ，後種即 295° 。其藥性與貝母素甲同，茲不贅述。

貝母素丙 秤取川貝母 12 Kg. 磨成細末，亦用乙醇 (95%) 泡浸。所有手續，與泡浸浙貝母法同。然在渣滓中之貝母素丙，須用更繁難之手續，始可析出。所析出之貝母素丙，在乙醇與乙酮中，成稜形片狀之結晶體，融點為 $167^{\circ}C$ 。溶於各種有機溶劑中，但不溶於水中。其 0.4% 之醇溶液，盛於長 10 cm. 之管中，所有旋轉度為 -0.2° ，即 $[\alpha]^{23}_D = -50^{\circ}$ 。依分析結果，推

得其分子式爲 $C_{38}H_{62}N_2O_2$ 。其氫化氫鹽易溶於水中，融點爲 $236^{\circ}C$ 。純粹貝母素所有之毒性，比之貝母素甲及乙所有者，較爲和緩，因每 1 Kg 體重之鼠之致命分量爲 40 mg. 也。

(六)中國延胡索之研究

延胡索可用以治周身肢體疼痛症，其種類頗多，趙先生所研究者，係出產於河北省祁州，現已提出有機鹼質十一種，定名爲延胡索素甲 (Corydalis A) 延胡索素乙 (Corydalis B)，延胡索素丙 (Corydalis C)，延胡索素丁 (Corydalis D)，延胡索素戊 (Corydalis E)，延胡索素己 (Corydalis F)，延胡索素庚 (Corydalis G)，延胡索素辛 (Corydalis H)，延胡索素壬 (Corydalis I)，延胡索素癸 (Corydalis J)，及延胡索素子 (Corydalis K)。其中除延胡索素甲與庚二種已證實爲前人已發明者，又延胡索丙與己二種未能十分證實外，其餘七種，均是新種。

秤取延胡索 16 Kg，研爲粉末，用冷困泡浸五天，爲便於說明計，名此泡浸液爲溶液甲，次將渣滓，用含有足量稀炭酸鈉液之冷困，泡浸約一週，於鹼性泡浸液中，加稀氫氧化鈉液，使困醇基有機鹼與非困醇基有機鹼，完全分開，名含非困醇基有機鹼之溶液爲溶液乙，而含困醇基有機鹼者，爲溶液丙，最後即將渣滓用乙醇 (95%) 泡浸，以提取四價有機鹼 (Quarternary base) 及其他餘剩之有機鹼，此醇液即名之爲溶液丁，在上述四種溶液中，以乙種含量爲最多，已除去其中非鹼性之雜質外，尚餘質量 20 gm，乃從其中提出五種植

物麟即延胡索素甲,乙,丙,丁及戊;以後又提出延胡索素壬,癸,及子三種,由溶液甲,丙及丁中所提出者,在溶液甲中,有延胡索素甲與丁二種,在溶液丙中,有延胡索素己與庚二種,又在溶液丁中,有延胡索素辛一種,前後共提出延胡索素十一種,茲逐一分述如次:

延胡索素甲 延胡索素甲在乙醇中,成六面柱形結晶,融點為 135°C . 遇光與熱,即易變為淡黃色;但其無色結晶體,可在溶液中不見陽光之冷處製成之,難溶於冷乙醇中,但加熱即易溶解,易溶於醚及氯仿中,但不溶於水及鹼液中,其 2% 之乙醇溶液,盛於長 20 cm. 之管中,所有旋轉度為 $+11.8^{\circ}$, 即 $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = 295^{\circ}$, 此與前人研究所得之數值為 311° 或 300.1° 相差頗遠,在氯仿液中之旋轉度,與在乙醇液中者相同,依分析結果,其分子式,推得為 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$. 已製成之鹽類,有下列五種:

- (1) 乙烷硫酸鹽 (Ethyl Sulphate) 無色長柱形結晶,融點 162° .
- (2) 氯化氫鹽 (Hydrochloride) 無色長柱形結晶,融點 214° , 易溶於氯仿中.
- (3) 硝酸鹽 (Nitrate) 黃色六角柱形結晶,融點 197° . 熱至此溫度時,即行分解.
- (4) 鉑氯化鹽 (Platinichloride) 黃色粉質,融點 227° .
- (5) 甲烷碘化鹽 (Methiodide) 柱形結晶,融點 228° , 易溶於乙醇中,但不溶於醚中.

由上所述,延胡索素甲及其鹽類所有之性質,實完全與 Corydaline 相同。

延胡索素乙 延胡索素乙易溶於熱乙醇中,俟冷卻時,即成六面結晶析出,其融點為 $148^{\circ}-149^{\circ}$ 。遇熱與光,即易變為黃色,易溶於氯仿及乙醇中,亦能稍溶於石油醚中,但不溶於水及鹼液中,其醇與氯仿之溶液之旋轉度均為零,即 $[\alpha]_D=0^{\circ}$ 。依分析結果,推得其分子式為 $C_{20}H_{23}O_4N$ 。由上所述,可知延胡索素乙之性質,雖有與 Heyl 由 *Corydalis aurea* 中提出者,相同之處,然其異點亦不少,茲列表如次,以資比較:

	Heyl 植物鹼	延胡索素乙
融點	$148^{\circ}-149^{\circ}$	$148^{\circ}-149^{\circ}$
旋轉度	—	$[\alpha]_D=0^{\circ}$
分子式	—	$C_{20}H_{23}O_4N$
HNO ₃ (D1,3)	初為無色,後漸變為淡黃紅色	立刻變為黃色
Erdmann 試液	無色	初為橄欖綠色,後變為橘黃色
Froehde 試液	初為橄欖綠色,後漸為深灰色	初為綠色,後變為深藍色

由延胡索素乙製成之鹽類,有下列三種:

- (1) 氯化氫鹽。一柱形結晶,融點 215° ,能溶於冷水及醇中,
- (2) 草酸酸性鹽 (Acid Oxalate) 一柱形結晶,融點 208° ,易溶於熱水及醇中。
- (3) 硫酸鹽 (Sulfate) 一六面柱形結晶,融點 $220^{\circ}C$,易融於冷水中,其水溶液呈中性。

“取延胡索素乙 10 mg, 製成溶液, 注射入鼠體皮下, 即麻醉而沈睡至二小時之久, 且在沈睡之前, 并無興奮症狀, 又將臂皮下一部刮破, 敷以此物之溶液, 則發生局部麻醉。用貓試驗, 則由 5 至 10 mg. 之延胡索素乙, 能使其血壓稍高, 同時使心之搏動速度減少, 而其收縮性強度增加。若將貓之心竇心房, 割取一薄片, 以試此藥(其量為十萬之二至千分之一), 其結果亦為速度減而強度加”。以上所述, 乃趙先生自述之延胡索素乙之藥性也。

延胡索素丙 延胡索素丙可在氯仿與乙醇之混合液中, 成球形物質析出, 其融點為 201°, 易溶於氯仿中, 稍溶於醚及乙醇中, 但不溶於石油醚中, 遇熱與光, 比較穩定, 不起變化, 其氯仿溶液無旋轉性, 即 $[\alpha]_D = 0^\circ$ 。依分析結果, 推得其分子式為 $C_{20}H_{19}O_5N$ 。由此物之分子式, 溶度, 及色素反應觀察之, 似與 Asahina 及 Motigase 二氏之 Protopine, 同為一物, 然延胡索素丙之融點為 201°, 經數次結晶始終不變, 而 Protopine 之融點為 207°, 二者相差頗遠, 實難於斷定其為同一物也。茲將二者之色素反應, 列表如次, 以資比較:

	protopine	延胡索素丙
濃 HNO_3	黃色	黃色, 橙黃色
濃 H_2SO_4	紫色	黃色, 綠黃色
Froehde 試液	黃色, 紫色, 藍色	紫色, 深藍色
Erdmann 試液	紫色, 深紫色	紫色, 綠灰色

由延胡索素丙製成之鹽類,有下列四種:

(1) 氯化氫鹽,一長四方柱形結晶;融點 248°C 熱至此溫時,即分解;易溶於熱水中,稍溶於冷水及醇中。

(2) 溴化氫鹽 (Hydrobromide),一柱形結晶;融點 250° ;稍溶於醇及冷水中。

(3) 草酸酸性鹽 (Acid Oxalate) 一柱形結晶;融點 237° ;其水溶液對於石蕊呈酸反應。

(4) 氯化金鹽 (Aurichloride) 紅棕色粉末,融點為 195° 。

延胡索素丙之藥性,依據趙先生自述,謂「取延胡索素丙之小量(指不到中毒量而言),對於蛙則使其中樞神經系滯鈍,或輕度搖擗,對於鼠及兔,則使其頭頸背等部之肌肉,現強烈慢性搖擗(與反射的刺激無關),但不危及生命,且仍能復元,又對於毀腦之鼠,(指去其腦部或斷其腦與他部之連絡),無上述作用發生,由此可推知其作用之只限於大腦,又延胡索素丙對於兔之血壓,先則使之降低,繼則使之增高,對於呼吸,則使之加速。」

延胡索素丁 延胡索素丁可在等量之氯仿與乙醇之混合液中,成柱形結晶析出,易溶於氯仿中,但難溶於其他各種有機溶劑中,其1%之氯仿溶液,盛於長10 cm之管中,所有旋轉度為 -2.95° ,即 $[\alpha]_{251\text{D}} = -295^{\circ}$ 。依分析結果,推得其分子式為 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}$ 或 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ 。對於色素之反應,遇硝酸,呈橙黃色,濃硫酸,由綠灰色變為紫色;Froedhe 試液,由綠色

變爲深綠色,最後卽成爲藍色。Erdmann 試液,由綠色漸變爲黃橙色,已製成之鹽類,有下列三種:

(1) 氯化氫鹽,一針形結晶;融點 250° ; 易溶於氯仿中,稍溶於水及醇中。

(2) 溴化氫鹽,一粉末結晶;融點 260° ; 易溶於氯仿中,稍溶於水及醇中,

(3) 草酸酸性鹽,一柱形結晶;融點 203° , 熱至此溫時,卽分解;易溶於熱水及醇中,稍溶於冷水中。

延胡索素戊 延胡索素戊可在氯仿與乙醇之混合液中,成白色絲狀之針形結晶體,融點爲 219° 。能稍溶於醇中,但不溶於石油醚及水中,對於色素之反應,遇下列各種試藥時,與延胡索素丁同,卽遇濃硝酸,呈橙黃色,濃硫酸,由綠灰色變爲紫色; Froehde 試液,由黃綠色變爲綠色,最後卽變爲藍色; Erdmann 試液,由綠色漸變爲橙色,因製得之分量過少,故其旋轉度及分子式,均未決定,其氯化氫鹽與延胡索素丁之氯化氫迥異,蓋前者較易溶於熱水中,冷卻後,卽成長柱形結晶析出,融點爲 246°

延胡索素己 用稀氫氧化鈉液,由溶液乙中分離之溶液丙,其中主要成分爲延胡索素己,將此種因萜基植物鹼使溶於氫氧化鈉液中,再加氯化銻,用氯仿提取之,氯仿溶液經乾燥及蒸溜後,其渣滓卽爲粗製之因萜基植物鹼,於是使全體溶於水中,再使之變爲溴化氫鹽,待結晶析出時,

始從溴化氫鹽中,提取延胡索素已,所用方法,先使溴化氫鹽溶於水中,加碳酸鉀使成鹼性反應,以氯仿提取之,氯仿蒸去後,即得粗製之延胡索素已,然後用氯仿與乙醇之混合液使之結晶數次,以至所得結晶之融點爲一定時而始止,即得純粹延胡索素已,爲無色稜形結晶體,融點爲 237° ;易溶於氯仿中,難溶於其他各種有機溶劑中,其0.4%之氯仿溶液,盛於長10cm.之管中,所有旋轉度爲 -1° ,即 $[\alpha]_{251D} = -250^{\circ}$,依分析結果,推得其分子式爲 $C_{20}H_{23}O_4N$ 或 $C_{23}H_{24}O_4N$ 對於色素之反應,遇濃硫酸,無色;Erdmann試液橙黃色, Froedhe試液,由紫色漸變爲藍色,由延胡索素已製成之鹽類,有下列三種:

(1) 溴化氫鹽,一柱形針狀結晶,融點 222° ,易溶於水及醇中。

(2) 氯化氫鹽,一柱形結晶,含有結晶水;在空氣中乾燥後,加熱至 $100^{\circ}C$,即融化,然繼續加熱,復能變爲固體,以至熱至 $234^{\circ}C$ 時,始再融化。

(3) 延胡索素已一甲烷醚(Monomethyl Ether of Corydalis F) $C_{21}H_{25}O_4N$ 柱形結晶,融點 $140^{\circ}C$;易溶於氯仿中,稍溶於醚中,但難溶於石油醚中。

由延胡索素已之分子式及普通性質考察之,均與Corypalmine相同,但爲左旋物質,又製得其一甲烷之醚,分子式爲 $C_{21}H_{25}O_4N$,此物與d-tetrahydropalmatine亦甚相似,但旋轉性

不同而已。故由此推之，延胡索素已或爲 *Corypalmine* 之左旋物質也。

延胡索素庚 利用溴化氫提取延胡索素已時，在瓶上另結有一種硬殼，殊不易分離。迨分離後可在水中結晶之，且用普通方法製成純粹之植物機鹽。此因葶基植物鹽，經在氯仿與乙醇混合液中結晶數次，最後即得柱形結晶；融點爲 237°C ；易溶於氯仿中，難溶於其他各種有機溶劑中，其 0.4% 之氯仿溶液，盛於長 10 cm. 之管中，所有旋轉圖爲 $+1.20^{\circ}$ 即 $[\alpha]_{25}^{1D} = +300^{\circ}$ 。對於色素之反應：遇濃硫酸無色；Erdmann 試液橙黃色；Froedhe 試液初由紫色變綠色，最後變爲藍色，其溴化氫鹽，可在水中結成柱形結晶，融點爲 247°C 。又與甲醇起反應後製成之延胡索素庚一甲烴醚，即延胡索素甲，爲六面柱形結晶，融點 135° 。由延胡索素庚之融點、旋轉度，與由甲醇製成之延胡索素甲觀察之，此物即前人 Freund 與 Josepi 發明之 *Corybulbine*。

延胡索素辛 上述之乙醇泡浸後之溶液，於真空中用低溫蒸發，使大部份乙醇揮散後，所餘剩之少量醇液，先用困除去雜質，後用氯仿以提取之。氯仿溶液，經乾燥及蒸溜後，所餘渣滓，爲黑色膠狀物質。將此膠狀物質，加乙醇少許，靜俟其有無結晶析出，然靜俟數月之久，仍無結晶。於是加溴酸少許，使成酸性反應，即得黃色之長柱形結晶體，融點爲 235° 。此溴化氫鹽中之植物鹽，即爲延胡索素辛。延胡

索素辛之溴化氫鹽，易溶於水醇及氯仿中。其水溶液所有旋轉度為零，即 $[\alpha]_D=0^\circ$ 。又將已分離延胡索素辛後之水溶液，再加溴化氫，使成酸性反應，即用氯仿提取之，仍可得多量之延胡索素辛之溴化氫鹽。將此鹽溶於水中，加碳酸鉀使成鹼性反應，再用氯仿提出之，所得者，仍為固有之溴化氫鹽。設加過量碳酸鉀，使之飽和，即有一部份之植物鹼，變為膠質。加氫氧化鋇，仍用氯仿提取之，則得一種新植物鹼。此植物鹼在醇中成板狀結晶，融點為 153°C ；不溶於水中，但易溶於乙醇及氯仿中，由此製成之溴化氫鹽，融點為 228°C ，而非 235°C 。

延胡索素壬 延胡索素壬乃利用其氯化氫鹽，在溶液乙中分離之。為非用困基植物鹼，能在乙醇與石油醚之混合液中，成柱形結晶體，融點為 104°C ；易溶於多數有機溶劑中，但不溶於石油醚中。其 0.4% 之乙醇溶液，盛於長 10 cm. 之管中，所有旋轉度為 $+0.45^\circ$ ，即 $[\alpha]_{25}D=+112.5^\circ$ 。對於色素之反應：遇濃硫酸，無色；Troehde 試液，由綠色變為藍色；Erdmann 試液，初由綠色變為橙色，最後即為紅橘色，因製成之分量過少，故其分子式未能決定。已製成之鹽類有下列三種：

(1) 草酸酸性鹽。一柱形結晶，融點 185°C ；易溶於熱水中，其水溶液對於石蕊呈酸性反應。

(2) 氯化氫鹽。一絲狀針形結晶，融點 236°C 。

(3) 溴化氫鹽。一亦為絲狀針形結晶，融點 241°C 。

延胡索素王之藥性,用鼠試驗時,每 1 gm. 體重,注射入 0.19 至 0.35 mg. 即斃命。

延胡索素癸 延胡索素癸之氯化氫鹽,可在氯仿中沈澱析出,故即利用之使從溶液乙中分離之,爲非困醇基植物鹼,溶於少許醇液中,或用醇於石油醚之混合液,可使成無色柱形針狀結晶,融點爲 118°C; 易溶於多數有機溶液中,但不溶於石油醚中,暴露於空氣中過久時,即漸次變色,其 0.4% 之乙醇溶液,盛於長 10cm. 之管中,所有旋轉度爲 +0.5°, 即 $[\alpha]_{25}^{1D} = +125^\circ$. 依分析結果,推得其分子式爲 $C_{30}H_{38}N_2O_8$. 其氯化氫鹽在水中或醇中,成針形結晶,溶點爲 235°C; 易溶於水中,其水溶液呈中和性,其藥性與延胡索素王相似。

延胡索素子 延胡索素子乃由分離延胡索素甲後之鹼性渣滓中分離者,易溶於乙醇中,但更易溶於氯仿中,成稜形結晶體,融點爲 225°C, 暴露於空氣中過久時,即變色,其 0.4% 之氯仿溶液,盛於長 10 cm. 之管中,所有旋轉度爲 -1°, 即 $[\alpha]_{25}^{1D} = -250^\circ$. 其氯化氫鹽易溶於水中,藥性與延胡索素乙相似。

以上所述種種,爲趙先生近年來對於國藥學上之研究與貢獻,去冬九月國立北平研究院及北平中法大學合辦一藥物研究所,聘趙石民先生主持其事,除研究國藥外,對於人造藥品及毒物學,皆在研究中,吾國藥物學之基礎,其肇於斯乎?

一九三三,三,二十,寫於北平,

參 考 書

1. Chou, T. Q. J. Biochem. 1926, 70 109-114
2. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1927, 1, 157-160
3. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1927, 1, 213-218
4. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1931, 5, 345-352
5. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1932, 6, 265-270
6. Chou, T. Q. The Alkaloids of Chinese Drug, Pei-Mu, Fritillaria
Royer, Part II. Fritimine
7. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1928, 2, 203-218
8. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1929, 3, 69-74
9. Chou, T. Q. Chinese J. Physiol., 1929, 3, 301-306
10. Chou, T. Q. The Alkaloids of Chinese Corydalis Ambua, Cham et
Sch. (Yen-Hu-So) Part IV Corydalis J and K

