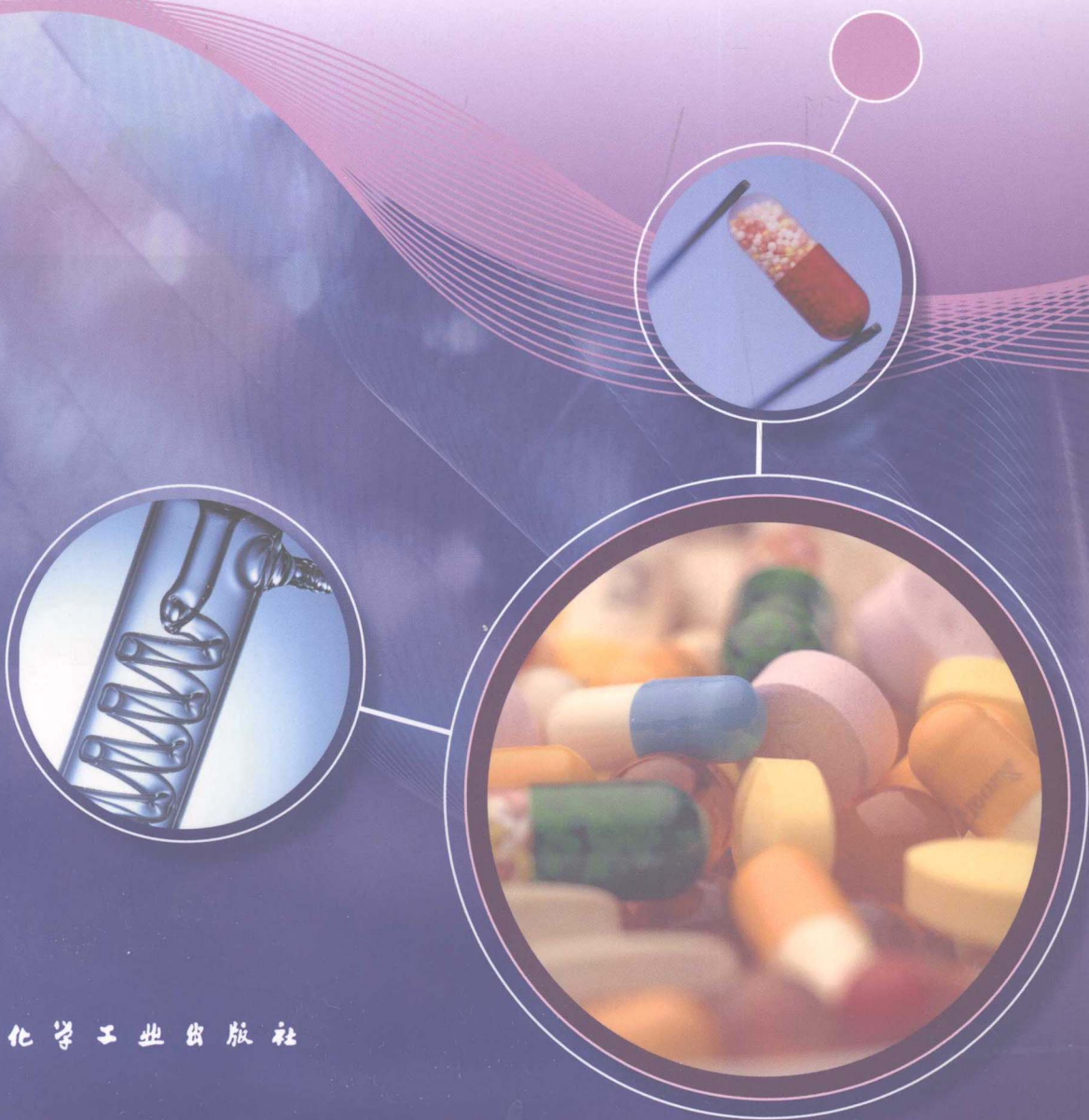


高等学校教材

# 化学制药工艺学

王亚楼 编著



化学工业出版社

高等学校教材

# 化学制药工艺学

王亚楼 编著



化学工业出版社

·北京·

本书以有机合成设计和方法学为基础,结合制药工艺研究的新技术、新方法和绿色化学原理,根据多年的教学实践经验,阐述化学制药工艺的特点和规律,探讨化学合成药物的工艺。主要内容:第一章为化学药物合成路线的设计方法,介绍设计药物合成路线的目的和几种常用的设计方法,重点介绍了追溯求源法即逆合成分析法;第二章到第六章主要包括了药物合成中各种常见化学键的形成方法及药物合成中杂环结构的常见合成方法,并以具体药物为实例进行介绍;第七章至第九章分别为绿色化学制药技术、相转移催化反应和手性药物拆分方法等药物合成的新技术;第十章和第十一章主要介绍化学制药工艺实验室研究内容、中试放大与生产工艺规程制定;第十二章为化学制药厂的安全生产和“三废”防治;另外在附录中还介绍了试验设计方法和运用计算机技术进行数据处理方面的知识。

本书可以作为制药工程专业和药学等专业本科生的教材,也可作为相关专业学生的教学用书,也可供相关专业的教师以及从事化学制药生产、科研及设计的技术人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

化学制药工艺学/王亚楼编著. —北京:化学工业出版社, 2008.7

高等学校教材

ISBN 978-7-122-03239-3

I. 化… II. 王… III. 药物-生产工艺-高等学校-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第106644号

---

责任编辑:刘俊之

文字编辑:周 侗

责任校对:凌亚男

装帧设计:刘丽华

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京云浩印刷有限责任公司

装订:三河市前程装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张19 $\frac{1}{4}$  字数520千字 2008年10月北京第1版第1次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价: 38.00 元

版权所有 违者必究

# 前 言

化学制药工艺学是制药工程专业本科教学体系的一个重要组成部分，是制药工程专业必修的专业课。它是运用有机化学、分析化学、物理化学、药物合成反应、制药化工过程与设备等课程的基础知识，研究化学合成药物的合成路线、工艺原理和工业生产过程，实现制药生产过程最优化的一门科学。

本书是在中国药科大学 1996 年编写的《化学制药工艺学》讲义的基础上，结合制药工艺研究技术发展和多年教学实践而编写的，可作为制药工程专业本科化学制药工艺学专业课程的教学用书，也可供相关专业的教师和学生以及从事化学制药生产、科研及设计的技术人员参考。

本书除绪论外，主要由以下内容组成：第一章介绍设计药物合成路线的目的和几种常用的设计方法，重点介绍了追溯求源法即逆合成分析法；第二章到第六章主要介绍了药物合成中各种常见化学键的合成方法及药物合成中杂环结构的常见合成方法，并以具体药物为实例进行介绍；第七章至第九章分别介绍了绿色化学制药技术、相转移催化反应和手性药物拆分技术等药物合成的新技术；第十章和第十一章主要介绍化学药物合成工艺的实验室研究、中试放大与生产工艺规程制定；第十二章介绍了化学制药厂的安全生产和“三废”防治；另外在附录中还介绍了试验设计方法和运用计算机技术进行数据处理方面的知识。本书的重点是以有机合成设计和方法学为基础，结合工艺研究的新技术、新方法和绿色化学原理阐述化学制药工艺的特点和规律，探讨化学合成药物的工艺研究内容，使学生学会运用基础课和专业基础课所学的理论知识探讨化学合成药物工艺路线设计、选择和研究方法，达到为化学合成药物提供较为先进的工艺路线和生产方法的目的。

在编写本书过程中得到很多同事的支持与帮助，编著者的研究生参与了部分文字录入与图表绘制、校对工作，在此一并向他们表示衷心的感谢！由于水平所限，书中不妥之处在所难免，恳请读者批评指正。

编著者

2008 年 4 月于南京

# 目 录

绪论 .....	1	第四节 氮原子对不饱和碳原子的亲核 加成反应 .....	29
一、化学制药工艺学的研究对象 .....	1	一、胺(氨)对双键的加成(Michael 反应) .....	29
二、研究化学制药工艺学的重要性 .....	1	二、腈对双键的加成(Ritter反应) .....	29
三、化学制药工艺学的研究内容 .....	2	第五节 亲核性碳原子和亲电性氮原子之间 的反应 .....	29
四、本课程教学内容安排与学习方法和 要求 .....	3	一、脂肪族活性亚甲基亲电取代反应 .....	29
第一章 化学药物合成路线的设计方法 .....	5	二、芳环的亲电取代反应 .....	30
第一节 设计药物合成路线的目的 .....	5	参考文献 .....	31
第二节 设计药物合成路线的方法 .....	6	第三章 碳-氧键和碳-硫键的合成 .....	32
一、类型反应法 .....	6	第一节 碳-氧键的合成 .....	32
二、分子对称法 .....	7	一、醇键的形成 .....	32
三、逐步综合法 .....	8	二、醚键的形成 .....	35
四、追溯求源法(逆合成分析法) .....	13	三、酯键的形成 .....	37
参考文献 .....	16	四、碳-氧双键(羰基)的形成 .....	39
第二章 碳-氮键的合成 .....	17	第二节 碳-硫键的合成 .....	40
第一节 氮原子对饱和碳原子的亲核取代 反应 .....	17	一、硫酚或硫醇与卤代烃或酯反应 .....	40
一、卤代烃和氨或胺的反应 .....	17	二、卤代烃与硫化钠或多硫化钠反应 .....	40
二、醇和氨或胺的反应 .....	19	三、直接与硫黄反应 .....	40
三、环氧化合物和胺的反应 .....	19	参考文献 .....	41
四、乙烯亚胺和胺的反应 .....	20	第四章 芳香族化合物的取代反应 .....	42
第二节 氮原子对不饱和碳原子的亲核取代 反应 .....	21	第一节 芳香族化合物的亲电取代反应 .....	42
一、酸酐和胺的反应 .....	21	一、硝化反应 .....	42
二、羧酸酯和氨或胺的反应 .....	21	二、磺化反应 .....	44
三、酰卤和氨或胺的反应 .....	22	三、卤化反应 .....	46
四、羧酸和氨或胺的反应 .....	22	四、Friedel-Crafts反应 .....	47
五、氨或胺对卤代苯的芳香族亲核 取代反应 .....	23	第二节 芳香族化合物的亲核取代反应 .....	48
六、酚类化合物和氨或胺的反应 .....	24	一、芳香族化合物的 $S_N1$ 反应 .....	48
七、活性氢化合物的胺化 .....	25	二、芳香族化合物的 $S_N2$ 反应 .....	49
八、由C-C键向C-N键转换的重排反应 .....	25	三、苯炔反应 .....	50
第三节 氮原子对不饱和碳原子的亲核 脱水缩合反应 .....	26	参考文献 .....	50
一、烯胺的合成 .....	26	第五章 碳-碳键的合成 .....	51
二、还原胺化及其相关反应 .....	26	第一节 碳-碳双键的形成反应 .....	51
三、Eschweiler-Clarke反应和叔胺的合成 .....	27	一、加成消除反应 .....	51
四、醛酮的还原胺化(Leuckart反应) .....	28	二、取代消除反应 .....	54
五、其他代表性的脱水缩合反应 .....	28	第二节 碳-碳单键的形成反应 .....	54
		一、饱和碳原子的亲核取代反应 .....	54
		二、亲核加成反应 .....	56

三、羰基化合物的亲核取代反应 .....	57	二、微波催化在药物合成中的应用 .....	105
四、Diels-Alder 反应 .....	59	第六节 药物合成中的绿色化学实例 .....	108
参考文献 .....	59	一、阿瑞匹坦的原子经济性合成新工艺 .....	108
<b>第六章 杂环化合物的合成</b> .....	61	二、舍曲林的环境友好的新合成路线 .....	109
第一节 含 1 个杂原子的五元杂环化合物 .....	61	参考文献 .....	110
一、咪喃衍生物 .....	62	<b>第八章 药物合成中的相转移催化反应</b> .....	111
二、吡咯衍生物 .....	65	第一节 概述 .....	111
三、噻吩衍生物 .....	66	一、相转移催化反应的定义和由来 .....	111
四、吡啶、异吡啶及咪唑衍生物 .....	67	二、相转移催化反应技术在制药工业中	
第二节 含 2 个以上杂原子的五元杂		的应用简介 .....	112
环化合物 .....	70	第二节 相转移催化反应的原理 .....	113
一、咪唑及吡唑衍生物 .....	70	第三节 相转移催化剂的种类 .....	114
二、噁唑和异噁唑衍生物 .....	72	一、季铵盐类相转移催化剂 .....	114
三、噻唑衍生物 .....	73	二、聚醚类相转移催化剂 .....	115
四、其他五元杂环衍生物 .....	75	三、相转移催化树脂 .....	115
第三节 含 1 个杂原子的六元杂环化合物 .....	76	四、手性相转移催化剂 .....	116
一、吡啶衍生物 .....	76	第四节 相转移催化剂的制备 .....	117
二、喹啉及异喹啉衍生物 .....	77	一、季铵盐类相转移催化剂的制备 .....	117
三、苯并吡喃酮、香豆素及黄酮类		二、冠醚类相转移催化剂的制备 .....	118
衍生物 .....	80	第五节 影响相转移催化反应的因素 .....	119
第四节 含 2 个以上杂原子的六元杂		一、反应溶剂的影响和选择 .....	119
环化合物 .....	81	二、相转移催化剂的选择和用量 .....	120
一、嘧啶类衍生物 .....	81	三、相转移催化反应中水的作用 .....	121
二、吡嗪类衍生物 .....	83	四、影响相转移催化反应的其他因素 .....	121
三、哒嗪类衍生物 .....	84	五、相转移催化剂的分离和再生 .....	122
四、吩噻嗪类衍生物 .....	85	第六节 相转移催化反应在药物合成中的	
第五节 含 3 个以上杂原子的复合杂环		应用实例 .....	122
化合物 .....	85	一、碳原子上的烷基化反应 .....	122
一、嘌呤衍生物 .....	85	二、碳负离子与羰基及其他亲电试剂的	
二、蝶啶衍生物 .....	86	反应 .....	125
参考文献 .....	88	三、醚类化合物的合成 .....	127
<b>第七章 药物合成工艺中的绿色化学</b> .....	89	四、酯类的合成 .....	128
第一节 绿色化学概述 .....	89	五、氮原子上的烷基化反应 .....	130
第二节 绿色化学的原则和常用手段 .....	90	六、二氯碳烯的生成和应用 .....	131
一、绿色化学的原则 .....	90	七、氧化和还原反应 .....	134
二、绿色化学的常用手段 .....	92	八、相转移催化的不对称合成 .....	135
第三节 水溶剂有机合成及其在药物合成		参考文献 .....	136
工艺中的应用 .....	96	<b>第九章 手性药物的拆分技术</b> .....	137
一、水溶剂有机合成的特点 .....	96	第一节 概述 .....	137
二、水溶剂有机合成类型 .....	97	一、手性及手性化合物 .....	137
第四节 无溶剂有机合成及其在药物合成		二、手性化合物或光学活性化合物的命名 .....	138
工艺中的应用 .....	100	三、与化学手性有关的其他基本概念 .....	140
一、无溶剂有机合成的特点 .....	100	四、手性药物及研究手性药物的意义 .....	141
二、无溶剂有机合成的反应方法及实例 .....	101	五、获得手性药物的主要技术与方法 .....	142
第五节 药物制造中的微波反应 .....	103	第二节 手性药物与受体及与生物活性之间	
一、微波反应的原理和实验技术 .....	103		

的关系 .....	143	二、制定生产工艺规程的原始资料和基本 内容 .....	239
一、手性药物与受体 .....	144	三、生产工艺规程的制定和修订 .....	240
二、手性药物与生物活性的关系 .....	144	参考文献 .....	241
第三节 手性药物的拆分方法 .....	147	<b>第十二章 化学制药厂的安全生产和 “三废”防治</b> .....	242
一、外消旋混合物、外消旋化合物和 外消旋固溶体 .....	148	第一节 化学制药厂的安全生产 .....	242
二、直接结晶拆分外消旋混合物 .....	149	一、医药生产工艺过程安全的基本要求 .....	242
三、化学拆分法 .....	154	二、物料性质及安全设计的要求和措施 .....	243
四、复合拆分和包合拆分法 .....	160	三、反应的危险性及安全设计的要求 和措施 .....	244
五、包结拆分和手性药物的制备 .....	161	四、单元操作的安全及安全设计的要求 和措施 .....	246
六、萃取拆分法 .....	163	五、工艺流程的安全及安全设计的要求 和措施 .....	248
七、酶拆分法 .....	164	六、危险废物处理过程的安全要求和 措施 .....	251
八、色谱拆分法 .....	169	七、医药工艺过程安全设计的审核 .....	252
第四节 动力学拆分技术 .....	171	八、医药工艺过程安全设计的评价 .....	253
一、动力学拆分 .....	171	九、新药研发过程工艺安全性评价实例 .....	253
二、动态动力学拆分 .....	176	第二节 化学制药厂的“三废”防治 .....	256
参考文献 .....	181	一、相关的名词与概念 .....	257
<b>第十章 化学合成药物的工艺研究</b> .....	183	二、化学制药企业“三废”的特点和 危害 .....	258
第一节 药物合成工艺路线的评价与选择 .....	183	三、化学制药企业“三废”的消除 和减少 .....	259
一、药物合成工艺路线的评价标准 .....	183	四、化学制药企业“三废”的无害 化处理 .....	263
二、药物合成工艺路线的选择 .....	183	参考文献 .....	277
第二节 化学药物合成工艺的实验室研究 .....	192	<b>附录 试验设计方法和计算机技术在工艺 研究中的应用</b> .....	278
一、反应物的浓度与配料比 .....	193	第一节 概述 .....	278
二、加料次序和方式 .....	199	第二节 计算机用于工艺研究的基本原理 与步骤 .....	278
三、化学反应温度和压力 .....	201	第三节 试验设计方法 .....	281
四、反应时间与终点控制 .....	203	一、单因素试验设计及优化方法 .....	281
五、溶剂的选择和溶剂化效应 .....	204	二、多因素试验设计 .....	283
六、催化剂 .....	210	第四节 优化统计模型的建立 .....	290
七、酶催化 .....	216	一、多元线性回归分析 .....	291
八、酸碱度 .....	222	二、多元线性逐步回归分析 .....	294
九、搅拌器形式和搅拌速率 .....	223	三、线性模型的推广 .....	295
参考文献 .....	224	第五节 无约束多变量函数的最优化方法 .....	297
<b>第十一章 中试放大研究与生产工艺规程 制定</b> .....	225	一、梯度法 .....	298
第一节 中试放大研究 .....	225	二、单纯形法 .....	299
一、中试放大的重要性和方法 .....	225	参考文献 .....	302
二、中试放大研究的任务和主要内容 .....	228		
三、中试放大的装置和中试车间 .....	231		
四、中试放大的安全问题 .....	232		
第二节 物料衡算 .....	235		
一、物料衡算的理论基础 .....	235		
二、物料衡算的计算基准 .....	235		
三、物料衡算的步骤 .....	236		
四、中试放大物料计算的步骤 .....	238		
第三节 生产工艺规程制定 .....	238		
一、生产工艺规程的主要作用 .....	239		

# 绪 论

## 一、化学制药工艺学的研究对象

化学制药工艺学是药物研究与开发过程中，与设计与研究先进、经济、安全、高效的化学药物合成工艺路线有关的一门科学，是制药工程专业课程教学体系的一个重要组成部分。它是运用有机化学、分析化学、物理化学、药物合成反应、制药化工过程与设备等课程的基础知识，去研究化学合成药物的合成路线、工艺原理和工业生产过程，实现制药生产过程最优化的一门科学。化学制药工艺学也是药物制造工程领域的一个重要分支，其研究对象主要包括研究、选用合适的原料和中间体，设计选择确定优质高产的合成路线、简捷方便的工业化操作过程以及保障安全生产和防止环境污染的生产方法。

通过本课程的学习，使学生树立生产的观点，掌握化学药物生产中的单元操作和工艺路线设计、选择和改革、工艺条件研究、中试放大、质量控制和三废防治等方面的专业知识，为研究开发新产品提供理想的技术路线，为已经用于生产的不合理工艺进行技术改造。

理想的工艺路线就是原料价廉易得、无毒害性、设备无特殊要求、操作安全简便、三废易于治理、能源消耗少。总的客观表现为投产顺利、运转正常、总收率和劳动生产率高、产品质量好、成本低、经济效益高、对环境友好。

## 二、研究化学制药工艺学的重要性

药品是帮助人类战胜疾病、维护健康的特殊商品。它的研制和生产流通整个过程虽然与有机化学及化工过程密切相关，但更有其独有的特殊性，它不仅要考虑终产品的药理、药效问题，更要考虑其使用安全性和毒副作用。如何高质量、高效率地制备疗效好、毒副作用低的药物是药学研究人员一直追求的目标，而这一目标的实现与化学制药工艺学密切相关。

在国外发达国家的医药教学和研究中，都将与医药品研究和开发有关的化学分成两个方面，即所谓的“medicinal chemistry”（药物化学）和“process chemistry”（工艺化学）。前者主要涉及药物设计、新的有生物活性的化合物的寻找和合成等方面的内容；后者主要涉及药物的生产和制造。亦即“化学制药工艺学”就是药物制造领域的“process chemistry”。随着社会经济的发展，包括成本问题、环境问题、药品结构的复杂化和药品的质量等问题，在如何设计新的药物的基础上，又增加了如何运用理想合成路线及先进工艺条件制造药物的问题，也就是所谓的“process chemistry”正在变得和“medicinal chemistry”同等重要。而且发达国家在目前的药学教育体系中，比以往任何时候都更加重视化学制药工艺学。

很多药物的手性异构体具有不同的药理作用，只含单一对映体的药物称之为手性药物。20世纪60年代的“反应停”事件曾经带给人类空前的灾难，使化学药物研究者认识到药物的药理作用是通过与体内的大分子之间严格的手性识别和匹配而实现的，化合物的手性在药理活性、代谢过程、代谢速率及毒性等方面存在显著的差异。手性药物研究是当前新药研究的发展方向 and 热点，21世纪的化学制药工艺学重要研究内容之一就是手性药物的合成和分离技术。2001年的诺贝尔化学奖授予在不对称催化反应研究领域做出卓越贡献的 Knowles（美）、Noyori（日）和 Sharpless（美）三位科学家，他们的研究成果不仅提高了不对称有机合成的基础研究水平，而且被应用于包括抗生素、抗炎、心血管以及抗帕金森病等手性化学治疗药物的工业化生产，满足人们的健康需求并促进了化学工业和医药工业的发展。这也使“process



chemistry”研究水平有了一个划时代的提高，同时也说明了化学制药工艺学在当前新药研发过程中的地位。

药品生产是指将原料加工制成能够供医疗使用的药品的过程。药品生产的过程通常可分为原料药生产阶段和将原料药制成一定剂型的制剂生产阶段。目前世界原料药的生产中心已转向亚洲，世界原料药向发展中国家全面转移的产业格局正在形成，发展化学原料药将是我国医药产业的重大发展战略之一。尽管化学原料药生产是技术密集型产业，但是传统的化学原料药生产过程对环境污染非常严重，如何协调成本优势与环保难题日益成为一个必须正视的问题。将绿色化学的原理和技术运用于制药工业，以达到绿色工艺的要求。绿色化学制药工艺的研究开发离不开化学制药工艺学。Pfizer、BHC 和 Merck & Co. Inc. 等公司在原子经济性反应、变更合成工艺路线和改进操作方法等方面的研究成果都曾获得美国“总统绿色化学挑战奖”，充分说明了工艺研究的重要性。

从 20 世纪初至 80 年代，是化学药物飞速发展的时代，在此期间，发现及发明了现在所使用的许多重要的药物，为人类健康做出了贡献。进入 21 世纪，人类基因组学的研究成就、中药现代化的巨大吸引力为人们带来了美好的前景，引起了包括政府部门、企业家以及媒体的关心与兴趣。将之作为重点科学事业给予支持与鼓励，这是值得赞赏的，但是若由此而形成对化学合成药物的忽视局面，甚至更多地渲染它的毒副作用，或者用一些如“回归自然”、“绿色消费”等动听的名词来贬低化学合成药物的重要性和实用性，这是不全面的。当今世界大制药公司新药研究的主题仍是化学合成药物。化学合成药物仍然是最有效、最常用、最大量及最重要的治疗药物，而化学制药工艺学研究正是将化学合成药从实验室研究推向工业化生产的一个关键环节，其作用和重要性是不言而喻的。

### 三、化学制药工艺学的研究内容

化学制药工艺学是为生产化学合成药物提供经济合理的方法和工艺的科学，也是药物化学领域中的一个分支。其主要研究内容包括：研究药物合成路线及工艺条件，提高合成设计水平，发展新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂。目的是提高化学制药产品的质量和产量，降低生产成本，节能减排，获取最大经济效益。通过本课程的学习使学生掌握药物制备、绿色合成工艺、中试放大和清洁生产的原理和方法；熟悉常用化学合成药物的制备工艺、生产条件及合理地设计和选择合成工艺路线；熟悉合成工艺的设计及合成工艺的优化；了解化学制药领域的新进展、新原料、新工艺、新技术、新方法、新试剂及新设备。

化学合成药物生产工艺的研究一般分为实验室工艺研究和中试放大研究两个前后互相联系的阶段。实验室工艺研究（亦称小试工艺研究）主要包括：考察工艺技术条件、工艺流程、设备的适用性、劳动保护、安全生产技术、三废治理、综合利用，以及对原辅材料消耗、生产成本等的初步估算。在研究的过程中，要求基本弄清所设计或选择的工艺路线各步化学反应规律并不断对所获得的数据进行分析、优化、整理。最终完成实验室工艺研究总结，为中试放大做好技术准备。

中试放大研究是确定药物生产工艺的最后一个环节，即把实验室工艺研究中所确定的工艺路线和工艺条件，在中试设备上工业化生产的考察、优化，为生产车间的设计和施工安装、三废处理方案、中间体监控、制定各步产物的质量标准 and 工艺操作规程等提供数据和资料。通过中试放大以得到先进、合理的生产工艺，并获得比较确切的消耗定额，为物料衡算以及经济、有效的生产管理创造条件，为工业化生产的设备结构和材质选型、设备安装提供科学合理的依据，为车间设计和布置提供必要的技术参数。在中试车间工艺稳定并生产若干批质量合格的产品后，制定生产工艺规程。生产工艺规程就是把与生产有关的技术参数和经济核算参数、工艺流程、中间体和成品质量控制方法、主要设备需求、各生产岗位人员配置、各生产

岗位要求等内容进行归纳整理，以文件的形式予以确定。生产工艺规程的合理性和可行性直接影响所生产药品的质量以及生产效率，因此制定生产工艺规程是工艺研究的一项重要工作内容。

#### 四、本课程教学内容安排与学习方法和要求

医药工业的发展与化学特别是与有机合成化学紧密相关，一个现代制药企业，其研究和开发人员中将近 50% 是化学工作者。自从 20 世纪 30 年代磺胺类药物问世起，直至目前化学合成药仍在医药工业中占主导地位。不管是对化学结构已确定的新药进行合成供药效和毒性方面研究，还是对已经过审批的药物进行生产，这两方面都与有机合成化学有不可分割的联系。因此药物合成路线的设计和合成方法的开发必然是化学制药工艺学的重要任务，也是本教材的学习重点。

化学合成药物一般都是由化学结构比较简单的化工原料经过一系列化学反应和物理处理过程制得，而且一个化学合成药物往往可以有多种合成途径，因此如何设计既符合生产实际又能满足经济合理和技术先进的合成路线是化学制药工艺学课程要重点掌握的内容。学生虽然在此前已经学习了有机化学和药物合成反应等专业基础课程，但是当面对结构复杂的药物分子时，就不知如何利用所学的各种单元反应，仍然无法设计合理的合成路线，相当一部分学生只能千篇一律地利用“脱卤化氢”、“脱水”或“脱金属盐”等方法去设计工艺路线，而不去考虑这些反应是否都能够行得通，原材料是否容易获得，操作方法是否符合生产实际，产品的质量是否有保障，成本和安全问题是否合理，对环境是否有负面影响等等。本教材在学生已经学过药物合成反应等课程的基础上，重点将临床上常用的各类药品（如心血管药物、抗肿瘤药物、喹诺酮类抗菌药物、非甾体抗炎药物、抗组胺药物、降血糖药物和抗寄生虫药物等）按它们的结构类型进行分类，根据形成化学键的难易，从剖析结构入手，结合有机合成理论，分析合成路线，同时结合已有的化工原料供应、安全性和成本情况，并结合化工生产实际，引导学生正确设计和选择工艺路线。如果一个药物可以通过几条路线进行合成时，教材尽量围绕原材料来源和价格、工艺条件实现的难易、设备和环境保护等方面进行分析，使学生能够根据生产的现实性、经济的合理性和技术的先进性来把握工艺路线的设计。要求学生不但能够对临床上常用药物设计出合理的工艺路线，而且由于许多已知药物中的基本化学骨架也是目前新药研究开发的关键结构，从这些关键结构可以衍生出新的药物，通过学习可以掌握更多类型药物的合成路线设计方法。

随着我国加入世界贸易组织（WTO），国家加强对知识产权的保护，我国医药产品研究开发正在逐步由仿制向创新过渡，培养具有独立创新意识的工程技术人才在医药行业显得尤为迫切和重要。有机合成新技术对开发具有独立知识产权的工艺路线具有非常重要的实际意义，例如与药物合成有关的绿色化学技术，可以对化学制药中一些产品的传统工艺进行改革，提高反应收率，或采用不对称合成得到手性物质，使反应过程中的原材料得到充分转化，减少有毒有害物质排放量以达到零排放目的，实现生产的清洁化。再如相转移催化反应在有机合成中的应用范围日趋广泛，使许多在一般条件下难反应或难操作的过程变得比较顺利。对相转移催化反应设独立章节进行详细讨论，使学生对这一有机合成的新技术的由来、发展过程、反应原理和影响因素、应用范围、催化剂的种类和制备、在药物合成中的应用实例以及未来的发展等问题能够有全方位的了解。学生掌握了这些知识后，再结合其他方面的知识对将来开发具有独立知识产权的工艺路线会有很大的帮助。同样手性药物的拆分技术也是医药新产品开发的一项重要技术，拆分技术是现在工业化生产手性药物的主要手段，因此对于这方面的知识设立独立章节，目的是要让学生能够比较全面了解手性药物的拆分技术方法，使学生了解随着药理学、毒理学、药效学和受体学说等相关学科理论的发展，手性药物是未来新药开发的重点方向，要使

我国的制药工业尽快赶上国际先进水平，就要重视手性药物的研制开发工作。

在一般的工程类专业的专业课程中，都会涉及安全生产、环境保护及三废治理方面的内容，但是不管是教材的编写，还是教师的课堂教学有时都会忽略这部分内容，觉得由于学生尚未接触社会和生产实际而无法进行具体的讲授。由于药物的化学结构极其复杂，合成过程中可能会使用许多危险的试剂和特殊的反应条件，而且合成步骤都比较多，有许多反应过程存在着各种危险因素，所以制药工业与其他化学工业相比，安全生产问题非常重要。作为培养制药工程专业的高级技术人员主要课程之一的制药工艺学也就应该在教学中充分强调这个问题的重要性，需要对安全生产问题作比较详细具体的介绍，并且要结合具体问题和生产实例使学生对安全生产有初步的认识，这样在学生将来走向工作岗位设计工艺路线时就能够运用所学知识去分析解决与工艺安全有关的问题。化学制药工业是废物排放较多的产业，中国作为化学原料药生产和出口大国，在发展经济的同时，一定要重视对环境的保护。在进行化学制药工艺研究过程中，如何从源头上减少甚至消除污染的产生是非常重要的。通过研究和改进化学制药化工过程以及相应的工艺技术，从根本上降低以至消除副产品或废物的生成，从而达到保护和改善环境的目的同样是化学制药工艺学的重要研究内容之一，这些内容必须在教材和课堂教学中体现。

如前所述，化学制药工艺学是研究、设计和选用最安全、最经济、最简捷的化学合成药物工业生产途径的一门科学，也是研究、选用适宜的中间体以及确定优质、高产的合成路线、工艺原理及工业生产过程，实现制药生产过程最优化的一门科学。随着相关学科和技术的发展，化学制药工艺学也将由传统型的思维向更先进的理念方向发展，因此化学制药工艺学的教材和教学内容必须进行合理的改革。通过对本课程主要教学内容的学习，必须让学生能够从科技创新的高度去掌握工艺路线的设计和选择，从合成效率、产品质量、经济性等多方面进行工艺路线评价，使工艺路线设计达到最佳。在工艺研究的过程中，还要坚持落实科学发展观和可持续发展战略，致力于环境保护、减少或不使用危险性物质、减少二氧化碳的排放和降低能源消耗等，全面科学地提高我国化学制药工艺研究的水平。

# 第一章 化学药物合成路线的设计方法

具有治疗、缓解、预防和诊断疾病，以及具有调节机体功能的有机化合物称作有机药物。其中采用化学合成手段，按全合成或半合成方法研制和生产的有机药物称为有机合成药物，也叫做化学合成药物。

化学合成药物一般都是由结构简单的化工原料经过一系列化学反应过程制成（也称全合成），或者由具有一定基本结构的天然产物经过结构改造而制成（也叫半合成）。在大部分情况下，一个化学合成药物往往有许多种合成路线。为使研制和生产过程最优化，化学合成药物的合成路线、单元合成反应及其反应条件都应处于最佳状态。

在制药工艺中，通常将具有工业生产价值的合成路线称为药物的工艺路线或技术路线。药物的工艺路线是药物生产的技术基础和依据，它的生产现实性、经济合理性和技术先进性是衡量生产技术水平高低的一个重要尺度。

## 第一节 设计药物合成路线的目的

合成一个药物可以采用不同的原料，由于采用的原料不同，合成途径和化学反应就不一样，要求的技术条件与操作方法也随之不同，最后所得产品的质量、收率和成本也会各不相同，甚至差别还十分悬殊。所以设计药物的合成路线是非常重要的。

药物合成路线设计按照其目的不同而有不同的要求，一般有三种目的。

### 1. 创制新药

在新药创制中，首先是通过筛选发现先导化合物，并合成一系列目标化合物，优选出最佳的有效化合物；其次是对认为有开发前景的有效化合物进行深入的药效学、毒理学、药代动力学等药理学研究，化学稳定性研究以及药物剂型、生物利用度等药剂学研究。这些都需要合成一定数量的有效化合物供试验研究应用，所需数量一般较少，即使在临床试验阶段用量也不会太大。这个阶段化学合成往往是在实验室进行，一般只讲究合成速度，而不考虑成本、方法及合成的难度。

### 2. 天然产物的全合成及结构改造

对具有生理活性和医疗价值的天然化合物进行全合成，如果是这样一个目的，首先考虑的就是如何发展有机合成化学理论。因为对一些巨大的或复杂的多官能团的天然化合物，往往用一些已知的方法无法合成，必须创造新的反应，开发新的试剂。而且在合成过程中，各个活性基团之间的相互影响，可能使一些原设计方案发生困难，或无法进行。通过一些成功的经验和失败的教训，可以进一步了解复杂有机化合物的特性和通性，从而推动有机合成化学的发展。另一方面通过这样的合成，可以对原来已有生理活性的天然物进行结构改造或合成出它们的衍生物，从中就有可能发现新的药物。

### 3. 新药生产或老工艺革新

当研究性新药（IND）在临床试验中显示出优异疗效和优良性质之后，就要加快进行生产研究，并根据社会的潜在需求确定生产规模。为了这个目的，必须把药物合成路线的工业化、最优化和降低生产成本以及减少对环境的污染等放在首位。

对于已经上市的药物以及正在进行生产的药物，要求在分析文献和专利报道的基础上，设计具有独立知识产权的合成路线或具有比原工艺更合理、更经济的合成路线。进行设计时必须综合考虑很多因素，关键的问题是在于生产的现实性和能否取得最大的经济效益。

所谓生产的现实性是指：①所需用的原材料品种以少为好，价格便宜，并能保证供应；②尽可能避免使用有毒易燃易爆的原料；③尽可能简化化学合成反应及后处理操作，缩短工艺流程；④各种主辅设备能有供应；⑤各步收率应相对较高；⑥三废排放量较少或三废处理问题较易解决；⑦药品质量符合要求。以上问题都非常重要，虽然不可能将所有问题都解决得完美无缺，但是在设计和选择工艺路线时必须将所有因素尽可能结合起来考虑。

对一个已知药品的合成方法，往往有很多种，能否设计出一条合理的合成路线，首先必须熟悉有机合成反应，要在几种合成方案中选择出一条符合生产实际的路线，还必须具有一定的生产和科研的实践经验，因为并不是理论上设计的最短路线或总收率最高的路线就是生产上能采用的最好路线。事实上，要想设计出较好的工艺路线，必须以有机合成反应知识为基础，并综合考虑生产和科研的实际，并且设计好路线后，一定要经相应的科学实验检验。

## 第二节 设计药物合成路线的方法

进行药物合成工艺路线设计前，首先要剖析药物的结构，分清主环与基本骨架，功能基与侧链，以及它们之间的结合情况。考虑结合情况是为了选择键合的部位，然后再考虑主环的形成方法，基本骨架的组合方式，功能基和侧链的形成方法与引入次序。若是手性药物还必须同时考虑立体构型所要求的问题，整个设计思维过程可以用图 1-1 示意。

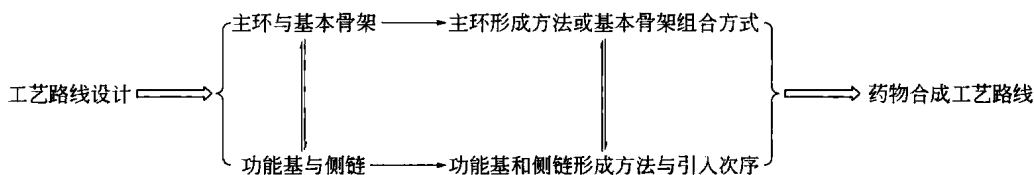


图 1-1 药物合成工艺路线设计思维框架图

在进行结构分析的基础上，综合运用有机合成、立体化学等知识，同时考虑新材料、新反应、新技术的应用，设计出药物合成的工艺路线。

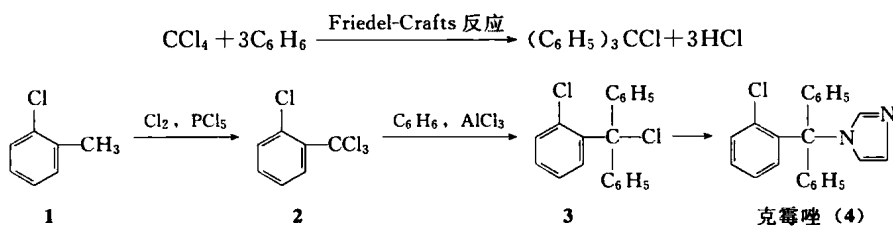
在具体进行一个药物合成的工艺路线设计时，一般有四种方法可供参考利用。

### 一、类型反应法

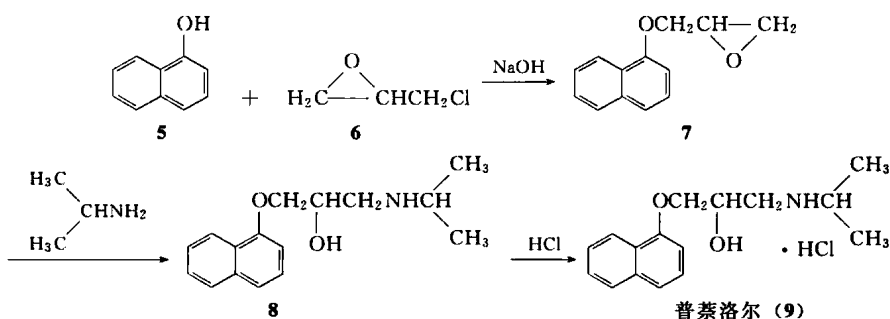
新药的合成往往无现成的文献资料参考，或者虽有文献参考，但是方法不符合实际需要。对某些化合物或它的关键中间体，可以根据它们分子的化学结构类型和官能团等情况，采用类型反应法进行药物合成工艺路线设计。所谓类型反应法就是指利用常见的典型有机化学反应与合成方法进行药物合成设计的思考方法。其中包括应用各类化学结构的有机合成物的通用合成法，官能团的形成、转换、保护等合成反应单元以及重要的人名反应。对于有明显类型结构特点以及官能团特点的化合物，可以采用此法进行设计。

例如邻氯苯基二苯基氯甲烷 (3) 是合成抗真菌药物克霉唑 (clotrimazole, 4) 的关键中间体，在设计它的合成路线时，其中的一个方法就是参考四氯化碳与苯通过 Friedel-Crafts 反应可生成三苯基氯甲烷的类型反应，设计了以邻氯苯基三氯甲烷 (2) 为关键中间体的合成路线。此法合成路线较短，原辅材料来源方便，收率也较高，曾为工业生产采用。但这条工艺路线也有一些缺点：主要是由邻氯甲苯 (1) 经氯化反应制备邻氯苯基三氯甲烷 (2) 的过程中，

一步反应要引入 3 个氯原子，反应温度较高，且反应时间长；有大量的氯化氢和未反应的氯气排出，不易吸收，造成环境污染和设备腐蚀。



再如 20 世纪 60 年代中期开发出的第一个  $\beta$ -受体阻滞剂盐酸普萘洛尔 (propranolol, 9)，化学名为 1-异丙氨基-3-(1-萘氧基)-2-丙醇盐酸盐，化学结构属于芳氧丙醇胺类，其合成方法是用  $\alpha$ -萘酚 (5) 与环氧氯丙烷 (6) 反应得 1,2-环氧-3-( $\alpha$ -萘氧)丙烷 (7)，再与异丙胺缩合得 1-异丙氨基-3-(1-萘氧基)-2-丙醇 (8)，最后与盐酸成盐。自从普萘洛尔问世以来，先后发明了数以千计的类似物，上市产品也有几十种，大部分都属于芳氧丙醇胺类衍生物。这类化合物的合成都可以参照普萘洛尔的合成方法。

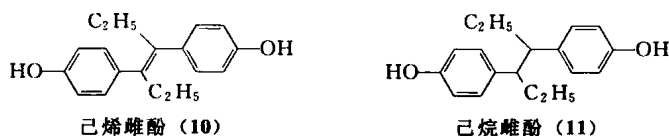


应用类型反应法进行药物或者中间体的工艺路线设计时，若官能团的形成与转化等单元反应的排列方式可能出现两种或两种以上不同方式时，不仅要考虑合成理论上排列顺序的合理性，而且更应从实际情况出发，着眼于原辅材料、设备条件等因素，在实验的基础上反复比较来选定。化学反应类型相同，但进行顺序不同，意味着原辅材料不同；原辅材料不同，即反应物的化学组成与理化性质不同，将导致反应的难易程度和反应条件等亦随之不同，往往带来不同的反应结果，即药物质量、收率、“三废”治理、反应设备和生产周期等方面都会有较大差异，这些问题是在运用类型反应法进行工艺路线设计时需要予以考虑的。

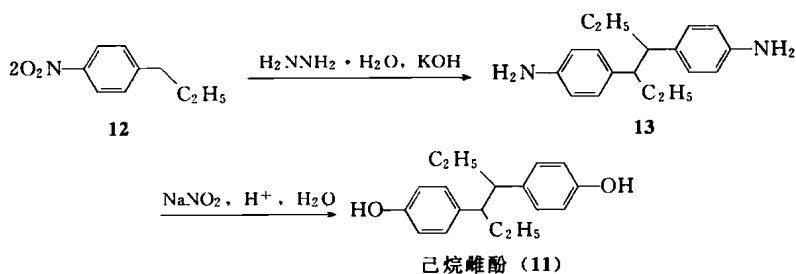
## 二、分子对称法

在对药物的化学结构进行剖析时，应该注意观察是否具有分子对称性问题，这对于合成设计是很有帮助的。因为有许多具有分子对称性的药物可以在同一步反应中，用分子中相同的两个部分进行合成，所以分子对称法也是合成设计中一个常用的方法。

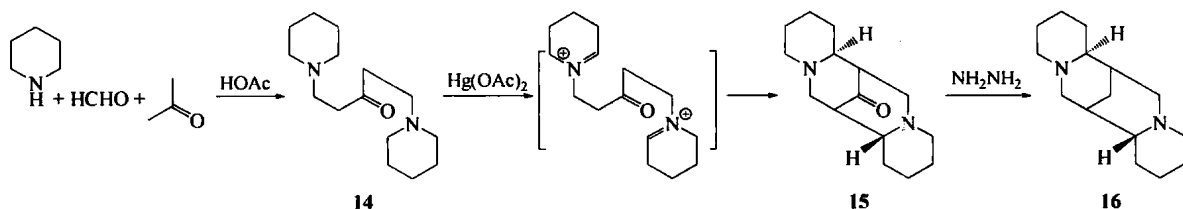
非甾体类雌激素药物己烯雌酚 (10) 和己烷雌酚 (11) 等二苯乙烯类衍生物都可应用分子对称法设计工艺路线。



例如己烷雌酚的合成路线：两分子的对硝基苯丙烷 (12) 在氢氧化钾存在下与水合肼作用，同时发生偶合反应和还原反应生成 3,4-双对氨基苯基己烷 (13)，再经过重氮化、水解就可以得到己烷雌酚。

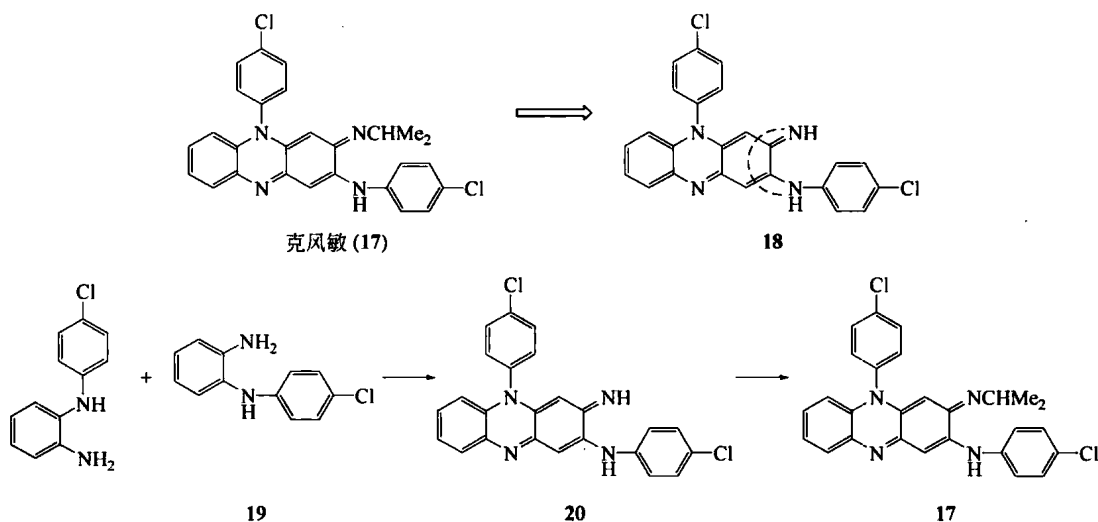


生物碱鹰爪豆碱 (sparteine, 16) 也是一个对称分子, 可以由哌啶、甲醛和丙酮作起始原料经两次 Mannich 反应来合成。



有些结构复杂的药物分子,乍看起来似乎不是对称分子,但仔细剖析却存在对称性,即潜在的分子对称性。

例如抗麻风病药物克风敏 (clofazimine, 17), 它的前体物质是吩嗪亚胺化合物 (18), 从划虚线处考虑时, 就可以看出分子的对称性, 可以用两分子的 *N*-对氯苯基邻苯二胺 (19) 为原料, 在氯化铁存在下进行缩合、氧化而成, 再用异丙胺进行加压反应就得到克风敏。



分子对称法设计虽然有较大优点,但却并不是经常可以利用的,因为这类药物的数目毕竟有限。

### 三、逐步综合法

对于具有较为复杂的基本骨架结构和较多功能基的药物,可以根据其基本骨架的组合方式与构成方法、功能基的引入与转化等情况采取逐步综合法进行工艺路线的设计。

下面分基本骨架的构成和功能基的生成、保护与转化两个部分加以叙述。

#### (一) 基本骨架的构成

一般而言,对于有取代基的芳香族化合物,其基本骨架就是芳香环,可以采用苯或者苯的

衍生物或同系物为原料合成；对于杂环化合物，少部分可以用天然的杂环化合物为起始原料（如吡啶衍生物），但是大多数杂环化合物则需要采用缩合或环合的方法来合成，而结合部位多选在碳-杂原子键合部位。至于骨架是脂肪族的化合物或脂环族化合物，情况最为复杂。由于饱和烃活泼性差，故需要考虑基本骨架的易拆键部位，即采用何种中间体与相应碳链化合物通过何种 C-C 键进行连接。C-C 键的生成多发生在官能团上（如格氏反应）或发生在吸电子基团旁边的  $\alpha$ -C 上（如 Claisen 缩合）或发生在双键碳原子上（如 Diels-Alder 反应）等等。因此对于脂肪族和脂环族化合物，其骨架的构成就比碳-杂原子键构成要复杂得多，不仅要考虑碳原子的排列，而且还要考虑如何使键合部位活化起来，对于不对称的碳原子，还需要考虑手性方面的问题。

生成 C-C 键的反应并不太多，大致可以分为以下四类，即亲电-亲核反应、加成环合反应、重排反应和氧化-还原反应，其中尤其以亲电-亲核反应应用最多。

例如维生素 A (21) 是一个具有 20 个碳原子的多烯醇，虽然分子中的碳-碳双键是易拆键部位，但是在一定条件下碳-碳单键也可以作为易拆键部位，因此，其合成方法便可以应用上述 C-C 键形成的化学反应，采取下列 6 种组合的逐步综合法进行（图 1-2）。

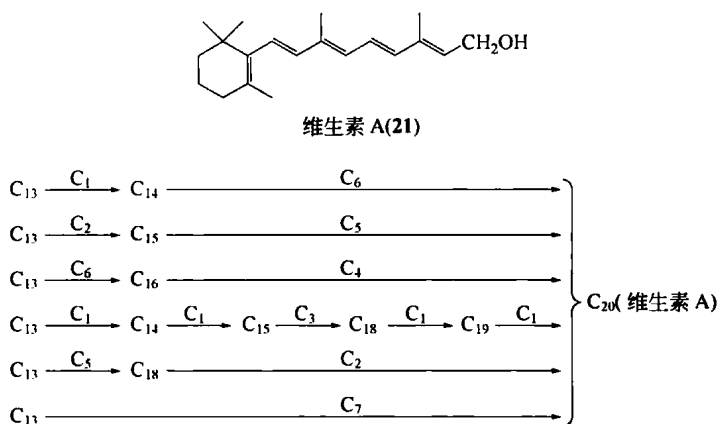


图 1-2 用逐步综合法设计维生素 A 的可能路线图

当然，各种组合方式中由于所用原料及单元反应不同，又可以有多种合成方法。但是在逐步增长碳链时，不论采用何种组合方式或何种 C-C 键形成反应，都必须考虑使引入的功能基有利于下一步的合成反应。这 6 种组合方式中具有工业生产价值的合成路线见图 1-3。

虽然这 6 种合成方法的起始原料都为 C<sub>13</sub> 的  $\beta$ -紫罗兰酮，但是各有特点。例如第 4 种组合方式的合成法，看起来路线很长，但是具有反复应用同一反应的优点。第 6 种组合方式的合成步骤最简便，而且中间体 C<sub>7</sub> 酯的合成也不太困难，是一条较有发展前途的合成路线。第 1 种组合方式是早期应用于生产的路线，它是用  $\beta$ -紫罗兰酮和氯乙酸甲酯缩合水解得 C<sub>14</sub> 醛，再与由 C<sub>6</sub> 醇制成的格氏试剂缩合得到 C<sub>20</sub> 的骨架，这是维生素 A 合成的主要骨架，然后调整双键位置并将一个羟基转化为双键；中间体 C<sub>6</sub> 醇的制备也涉及两步碳骨架的合成反应，这些反应都属于亲电-亲核反应。

## (二) 功能基的生成、保护与转化

功能基是药物化学结构中不可缺少的重要组成部分，每种药物分子中都有一定数目的功能基存在，因此在考虑药物基本骨架构成的时候，也必须同时考虑骨架上的功能基应如何生成或引入。有些功能基在某种情况下不能直接引入而需要由其他基团转化而成，有些功能基则需要保护或活化等。可根据药物结构中所含功能基的数目来设计药物的合成路线。

### 1. 单功能基药物的合成路线设计



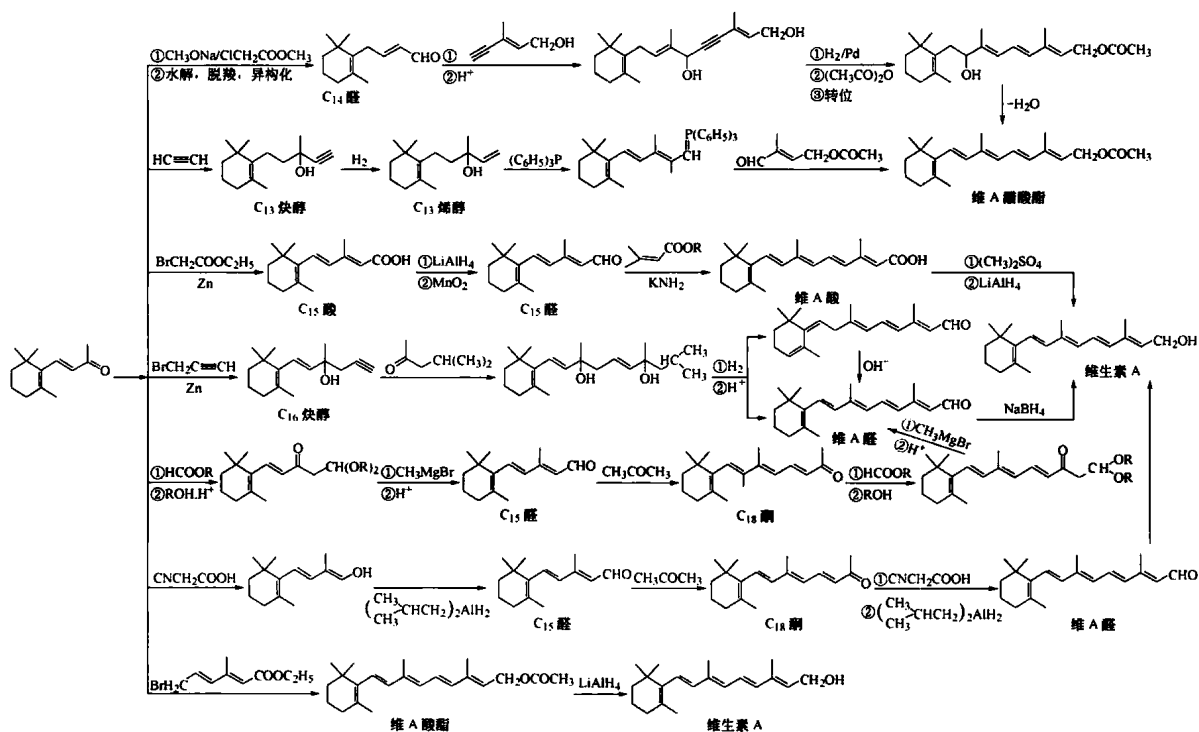
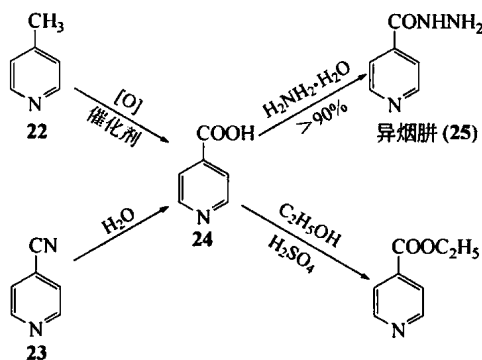


图 1-3 维生素 A 的合成方法

功能基的种类、数目繁多，其合成方法也很多，因此要完全记住这么多反应，实际上是不现实的。要想掌握这些方法，一方面必须具备有机合成反应的分类及其基本原理方面的知识，另一方面需要了解涉及功能基合成反应的手册和参考工具书，以备设计时查找。

某些药物的化学结构中仅有一个功能基，或是连接在芳环上，或是连接在杂环上，可利用该功能基反应设计合成路线。例如抗结核药异烟肼 (25)，其合成路线设计如下。



## 2. 多功能基药物的合成路线设计

具有多个功能基的药物的合成设计与基团之间的相互影响（电子效应和立体效应）、各自的理化特点、功能基引入的先后次序、保护基的运用、活化部位利用等都有关系。设计时必须综合考虑反应路线长短、反应顺序及反应条件等多种因素。

例如抗结核药物对氨基水杨酸的化学结构中有 3 个功能基，其合成设计除要考虑各自的形成方法外，还要考虑三者的相互影响。可以苯为原料，也可以甲苯为原料，其合成路线设计如图 1-4。

## 3. 功能基的定位

在芳环上引入功能基要遵循芳环取代规律。要考虑如何利用取代规律把所需的功能基引入