

中等专业学校交流讲义

# 化学制药工艺学

沈阳药学院主编



中国工业出版社

中等专业学校交流讲义



# 化学制药工艺学

沈阳药学院主编

中国工业出版社

本书共分上、下两篇，上篇为药物中间体合成原理，着重阐述了药物中间体合成上重要的10多种反应的理論。下篇为典型药物工艺，較詳細地討論了25种典型药物的合成途徑、生产方法、工艺条件、生产过程以及安全技术等，并适当地配以生产流程图。

本书系以沈阳药学院为主，并有长春市化工学校、哈尔滨市化工輕工业学校和北京化工学校参加，經有关教师集体討論編写而成。本书不仅可作为中等制药专业学校的教材和业余制药学校的教学参考书，也可供一般讀者参考之用。

## 化学制药工艺学

沈阳药学院主編

\*

中国工业出版社出版（北京佟麟閣路丙10号）

（北京市书刊出版事业許可証出字第110号）

机工印刷厂印刷

新华书店科技发行所发行·各地新华书店經售

\*

开本 787×1092 1/16·印張 15·字数 356,000

1961年8月北京第一版·1961年8月北京第一次印刷

印数 00,001—01,237·定价(9-4)1.40元

統一书号: 15165·386(41-39)

# 目 录

序 言 .....	6
精 论 .....	7
第一节 化学药物工艺学的讲授目的与任务 .....	7
第二节 我国制药工业的发展概况 .....	7
第三节 化学制药工业的特点 .....	8
第四节 关于化学药物制造中的几个问题 .....	9

## 上篇 药物中间体合成原理

概 论 .....	16
第一节 药物中间体的制备方法 .....	16
第二节 芳香核上引入取代基的规律 .....	17
第一章 卤化反应 .....	21
第一节 概述 .....	21
第二节 氯化剂与溴化剂 .....	22
第三节 卤化反应 .....	24
第四节 核上的氯化反应 .....	26
第五节 氯苯之制造 .....	28
第六节 侧链的氯化反应 .....	29
第七节 卤素的加成反应及六六六之制造 .....	31
第八节 酒精的氯化及三氯乙醛之制造 .....	33
第二章 磺化及氯磺化反应 .....	35
第一节 概述 .....	35
第二节 磺化剂及其应用 .....	36
第三节 影响磺化反应的因素 .....	37
第四节 苯磺酸钠之制造 .....	38
第五节 氯磺化反应 .....	40
第六节 对乙酰氨基苯磺酰氯之制造 .....	41
第三章 硝化反应 .....	43
第一节 概述 .....	43
第二节 硝化剂 .....	44
第三节 硝化过程的机构和硝酸的氧化作用 .....	44
第四节 影响硝化反应的因素 .....	45
第五节 对硝基乙苯之制造 .....	47
第四章 氧化反应 .....	48
第一节 概述 .....	48
第二节 氧化剂及其应用 .....	48
第三节 醛酮之制备 .....	52
第四节 羧酸之制备 .....	53
第五节 接触氧化 .....	55
第五章 还原反应 .....	57
第一节 概述 .....	57
第二节 在电解质溶液中用铁屑还原 .....	59
第三节 由硝基苯制造苯胺 .....	62
第四节 用硫化物还原 .....	63
第五节 对氨基苯乙醚之制造 .....	64
第六节 接触氯化反应 .....	65
第七节 氮化的氯化反应 .....	67
第八节 氟及羧基衍生物的氯化反应 .....	68
第六章 重氮化及亚硝化反应 .....	70
第一节 概述 .....	70
第二节 重氮化合物的性质 .....	71
第三节 重氮化的过程 .....	73
第四节 重氮化合物的应用 .....	74
第五节 亚硝化反应,亚硝基化合物,它们的性质和应用 .....	75
第六节 二乙胺之制造 .....	77
第七章 酰化反应 .....	78
第一节 概述 .....	78
第二节 酰化剂 .....	79
第三节 烃基的酰化反应 .....	82
第四节 氨基的酰化反应 .....	82
第五节 醇类羟基的酰化反应(酯化) .....	87
第六节 酚基的酯化反应 .....	88
第八章 烷基化反应 .....	91
第一节 概述 .....	91
第二节 烷基化剂 .....	92
第三节 烃基的烷基化反应 .....	94
第四节 氨基的烷基化反应 .....	95
第五节 羧基的烷基化反应 .....	98

<b>第九章 缩合反应与重排反应</b> .....	100	第三节 缩合反应的实例 .....	101
第一节 概述 .....	100	第四节 乙酰乙酸乙酯之制造 .....	107
第二节 缩合剂 .....	101	第五节 水杨酸之制造 .....	109

## 下篇 典型药物工艺

<b>第一章 巴比土酸类药物</b> .....	113	<b>第五章 咖啡因</b> .....	155
第一节 巴比妥 .....	113	第一节 存在、性质与应用 .....	155
一、性质 .....	113	第二节 从茶叶中提取咖啡因的方法 .....	156
二、合成方法 .....	113	第三节 半合成法 .....	156
三、丙二酸酯之制造 .....	114	第四节 全合成法 .....	157
四、二乙基丙二酸酯之制造 .....	116	<b>第六章 葡萄糖</b> .....	160
五、巴比妥之制造 .....	118	第一节 性质 .....	161
第二节 苯巴比妥 .....	119	第二节 生产方法 .....	163
一、性质 .....	119	第三节 影响因素 .....	163
二、合成方法 .....	119	第四节 工艺过程 .....	166
三、苯乙酯之制造 .....	120	第五节 离子交换精制法 .....	167
四、苯基丙二酸酯之制造 .....	122	<b>第七章 抗坏血酸</b> .....	168
五、乙基苯基丙二酸酯之制造 .....	124	第一节 性质 .....	168
六、苯巴比妥之制造 .....	125	第二节 合成方法 .....	169
<b>第二章 普鲁卡因</b> .....	126	第三节 山梨醇之制造 .....	169
第一节 性质和应用 .....	126	第四节 山梨糖之制造 .....	171
第二节 合成方法 .....	126	第五节 二丙酮-L-山梨糖之制造 .....	172
第三节 工艺过程 .....	129	第六节 二丙酮酮糖酸之制造 .....	174
<b>第三章 吡唑酮类药物</b> .....	133	第七节 抗坏血酸之制造 .....	174
第一节 概述 .....	135	<b>第八章 吠喃西林</b> .....	176
第二节 安替比林 .....	135	第一节 性质和应用 .....	176
一、性质与合成 .....	135	第二节 合成途径 .....	176
二、苯胍之制造 .....	135	第三节 酯酐法 .....	178
三、1-苯基-3-甲基吡唑酮-[5]之制造 .....	137	第四节 脲胺法 .....	179
四、安替比林之制造 .....	139	<b>第九章 磷酸氯奎</b> .....	180
第三节 匹拉米董 .....	140	第一节 性质和应用 .....	180
一、性质与合成 .....	140	第二节 合成方法 .....	181
二、亚硝基安替比林之制造 .....	141	第三节 工艺过程 .....	182
三、氨基安替比林之制造 .....	142	<b>第十章 磺胺类药物</b> .....	185
四、匹拉米董之制造 .....	144	第一节 磺胺类药物及其合成方法概述 .....	185
第四节 安乃近 .....	145	一、磺胺类药物的发展简史 .....	185
一、性质 .....	146	二、磺胺类药物的用途 .....	186
二、合成方法 .....	146	三、我国磺胺类药物的生产发展概况 .....	186
三、工艺过程 .....	146	四、磺胺类药物合成方法概述 .....	187
<b>第四章 非那西汀</b> .....	148	第二节 磺胺噻唑 .....	190
第一节 性质与合成方法 .....	148	一、性质与应用 .....	191
第二节 对硝基苯乙醚之制造 .....	149	二、合成方法 .....	191
第三节 对氨基苯乙醚之制造 .....	152	三、2-氨基噻唑之制造 .....	193
第四节 非那西汀之制造 .....	153		
第五节 廢液处理及副产物回收 .....	154		



四、乙酰氨基磺胺噻唑之制造	194	<b>第十二章</b>	<b>合霉素与无味合霉素</b>	215
五、磺胺噻唑之制造	195	第一节	结构、性质和应用	215
六、磺胺之制造	197	第二节	合成方法	217
<b>第三节 磺胺脒</b>	197	第三节	乙苯之制造	218
一、性质和应用	197	第四节	对硝基苯乙酮之制造	221
二、合成方法与反应条件	198	第五节	对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮之制造	222
三、工艺过程	199	第六节	D, L-对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟 基苯丙酮之制造	224
<b>第四节 磺胺嘧啶</b>	200	第七节	D, L-原藻型-1-对硝基苯基-2- 氨基丙二醇-[1,3]-之制造	225
一、性质和应用	200	第八节	合霉素之制造	229
二、合成方法	200	第九节	无味合霉素之制造	229
三、工艺过程	202	第十节	由苯乙烯合成合霉素	229
<b>第五节 磺胺甲基嘧啶</b>	203	<b>第十三章</b>	<b>敌百虫</b>	231
一、性质和应用	203	第一节	性质和应用	231
二、合成方法	204	第二节	生产方法与工艺过程	231
三、工艺过程	205	<b>第十四章</b>	<b>生物碱的提取</b>	233
<b>第六节 磺胺二甲基嘧啶</b>	206	第一节	生物碱的性质	233
一、性质和应用	206	第二节	生物碱的一般提取方法	234
二、合成方法	207	第三节	麻黄碱	235
三、工艺过程	207	一、性质		236
<b>第十一章 异菸肼</b>	209	二、提取原理		236
第一节 性质和应用	209	三、单独用水的提取方法		237
第二节 合成方法	209	四、水及有机溶剂交替的提取方法		238
第三节 异菸酸之制造	209	五、麻黄碱的合成		239
第四节 肼之制造	211			
第五节 异菸肼之制造	214			

## 序 言

本书是由沈阳药学院、长春市化工学校、哈尔滨市化工轻工业学校和北京化工学校的有关教师，在总结教学改革经验的基础上集体编写的。它适用于中等（三年或四年制）化学制药专业和业余学校的化学制药专业。

本书共分上下两篇，上篇是着重讨论药物中间体的合成原理，密切结合药物中间体的合成，扼要地阐述了包括卤化、硝化、磺化、氯磺化、氧化、还原等 10 余种重要反应的理论和适当地介绍了它们的工艺程序，为学习下篇打好基础。在下篇里，选择了我国目前在医疗方面常用且在工业上大量生产的 25 种典型药物，较详细具体地阐述了它们的合成途径、制备方法、工艺条件、生产过程以及安全技术。书中对我国已不常用的砷、锑、铋等元素有机药物不再介绍；对磺胺类药物、合霉素等则作了较多的讨论，同时增添了一定量的农药，如滴滴涕、六六六及敌百虫的材料。

作为教材使用本书时，讲授时间可在 130 学时左右，其中上篇约占 55 学时，下篇约占 75 学时。不过也希望根据学制等的不同情况，在讲授时间和内容方面作必要的增减。另外，绪论中的第三、四节放在下篇里讲授亦无不可。

编写本书时，特别在上篇里曾较多地借用了苏联罗伯特·尼库“化学药物的化学与工艺学”（石毓澍等译，轻工业出版社出版）一书中的部分材料，特此对原书著者和译者表示谢意。

在本书的编写上，由于时间短促和受到水平的限制，错误和缺点在所难免。我们诚恳地希望药学战线上的同志们读者们，多多提出批评指正，以便再版时修改。

沈阳药学院制药系制药工艺教研室

于一九六一年五月

# 緒 論

## 第一节 化学药物工艺学的讲授目的与任务

化学药物工艺学是一门应用科学，它的任务是研究如何由适当的原料制造出化学药物的方法，更确切地说，是研究如何用最经济的原料、最节省的劳动和最合理、最安全的方法，制出最好的能保障人民健康和医疗需要的化学药物。讲授这门课程的目的与任务，在于使学生了解与掌握比较典型的化学药物的合成原理、生产方法与工艺过程以及有关工艺的各种问题。例如生产方法的选择，原料及中间体的来源，原料、中间体及产品的质量，控制技术，设备要求，副产品及废料的综合利用，以及新工艺和新技术的应用等等。本课程是在掌握了基础课和基础技术课的基础上所设置的一门专业课程，是学生将来从事我国制药工业建设中的重要技术理论基础。

本课程讲授的化学药物的范围，主要是用化学合成方法制造的有机药物以及从植物原料中提炼出的植物药，无机药物和用生物合成法即发酵法所制出的抗菌素则不包括在内。

在化学药物中，合成药物占有很大的比重。在生产合成药物的化学制药厂里，有的是应用象苯、乙醇、醋酸等这样一些原始原料进行生产，也有的是由另外的化工厂应用比较典型的化学反应（例如硝化、酯化等）将这些原始原料合成为药物中间体，例如硝基氯苯、醋酸乙酯等，以供化学制药厂生产合成药物。而这些反应恰好也正是合成药物上所常常应用的最基本的单元反应。因此在研究每个典型药物工艺过程之前，必须先对药物中间体制造上所应用的基本单元反应有较详细的了解。所以本课程将分为上下篇两大部分来讲授，上篇为药物中间体合成原理，下篇为典型药物的工艺。

在药物中间体合成原理里讲授九个单元反应，并结合实际作业举例授与学生关于单元反应的基础理论知识。在典型药物的工艺里选择二十二个典型药物，讲授它们的合成原理和生产技术，而且对每个药物就有关工艺的各种问题分别的，有所侧重的加以叙述。这样，通过整个二十五个药物（上篇的实际作业举例中有三个药物）的讲授使学生能较全面了解与掌握药物的工艺理论和生产实际知识。

## 第二节 我国制药工业的发展概况

药物是人类用来同疾病作斗争的重要武器，而化学合成药物又在药物中占有相当大的比重。因此，化学药物的生产与发展直接关系到广大人民的身体健康和我国的社会主义建设事业。随着我国社会主义建设事业的飞跃发展和人民生活水平的不断提高，就给化学制药工业提出了更多更新的任务，要求制药工业生产出质量更好、品种更全、数量更多的药物，以满足人民保健事业的需要。

解放前，由于国民党反动政府对人民的健康漠不关心以及帝国主义的經濟侵略，严重阻碍了我国制药工业的发展。在半封建半殖民地的社会制度下，当时仅有的一点制药工业也是技术落后、设备简陋、需要依靠国外进口原料药进行制剂加工。

解放后，由于党和政府对人民保健事业的关怀，十多年来，我国的制药工业在自力更生



的基础上,从无到有,从小到大,有了很大的发展,迅速地从根本上改变了我国医药工业的面貌。早在1952年,几种疗效好、应用广的抗菌素、磺胺类等31种药物的产量,就比解放后的第二年——1950年增长70%。

在第一个五年计划期间,我国的医药工业对人民健康有重大作用的抗菌素、化学合成特效药和各种有关中间体生产进行了重点发展,同时也极重视中药的研究和药材的培植加工。几年来,我们在党的领导下,经过广大职工的努力和苏联及其他兄弟国家的帮助,建设了许多规模较大的近代药厂,同时也扩建、改建了原有的企业。地方医药工业也得到了蓬勃的发展。1958年以来,在总路线、大跃进和人民公社三面红旗的光辉照耀下,医药工业的生产有了更大的发展,若干一向以制剂生产为主的药厂也都开始了原料药的生产。

截至1959年10月,我们所生产的原料药就有400余种,而其中磺胺类已有磺胺噻唑、磺胺脒、磺胺嘧啶、磺胺二甲基嘧啶等11种,维生素方面已有维生素C、维生素B<sub>12</sub>、维生素B<sub>1</sub>等10种,过去是空白的激素类药物也投入了生产。不仅品种多,而在数量上也有很大的增长,就原料药的总产量而言,1957年比1952年增长16倍,26种主要药物的产量1958年又比1957年增加1倍。

不仅如此,我国医药工业的生产技术,也有了很大的进步,在许多方面都有了重大的改进、革新和创造。现在我国医药工业的生产已基本上能够满足人民保健事业的需要,今后应不断提高技术、提高质量、增加产量、降低成本、大力增加新品种,进一步加速我国医药工业的发展。

### 第三节 化学制药工业的特点

化学制药工业与染料、香料以及有机化学试剂等工业有密切联系,它们都属于精细有机合成工业的范畴。它们彼此之间虽然有其共同性,如对生产技术条件的要求很高,生产方法与工艺过程也比较复杂等等,但是化学制药工业的生产还有它自己的特点。兹就主要几点叙述如下。

1. 范围广,品种多。化学制药厂生产的产品种类极多。例如复杂的有机合成药物(磺胺药、维生素、激素、合霉素等),由生物合成即发酵法制造的有机物和抗菌素(丁醇、柠檬酸、青霉素、链霉素、金霉素等),由植物原料提取的生物碱(麻黄碱、黄连碱、吗啡等)和甙类,由合成法制取的植物碱(咖啡因、可待因等)。此外还有由矿物或其它来源制得的无机药物,动物原料的加工产物和脏器药物,由植物原料制取的各种复方药物(浸膏和酊剂)以及由原料药物加工制成的适于患者需要的各种制剂(针剂、片剂、丸剂、油膏等);有的药厂还生产农业杀虫剂、兽医用药,以及无机和有机的化学试剂等等。因此,化学制药工业的范围很广,产品种类很多,尤其近年来,许多新的药物大量出现更加丰富了药物的品种。

2. 产品的质量,必须完全符合中华人民共和国药典法定标准的要求。对于那些未列入药典内的产品,亦应符合卫生药政管理部门的规定。这是因为药物不仅供外用和口服,而且供注射使用(包括皮下、肌肉及静脉注射),这就决定了药物的纯度要高,尤其不应含有能产生副作用或毒性杂质的存在(注射药还原规定不得含有热源)。而对其它杂质也有限度规定,因此,药物就不象其它类产品那样有一级品、二级品……次品直至等外品之分,凡不符合规格的均不得出厂发售和使用。为此,在生产上对原料的质量、设备的精密、高度洁净和耐腐蚀、环境卫生以及产品的精制等要求极为严格,尤其有些产品需经反复多次的精制才能达到

所需要的純度。因此,原料消耗在成本中占相当大的比重。

3. 化学制药工业的生产規模和生产数量,不象其它化学工业所需要的那么大。年产量上千吨者不多,有的药品年产几十吨,甚至几吨、几百公斤即可满足需要。但是也有規模虽小,而化学反应多,操作过程多,需要原料品种多、数量大的,如制造合霉素要經過 14 个反应,数十步操作,生产 1 吨产品需要原料約 30 种,重量为数十吨。又如制造盐酸硫胺(維生素 B<sub>1</sub>)有十六个反应約 60 步操作,生产 1 吨产品需原料 19 种,将近 200 吨。

4. 在药物生产上常使用多种易燃易爆的物质,如酒精、苯、金属鈉、氫气等。某些反应由于控制不当或其它原因,也可能发生爆炸事故。为此,要求厂房建筑应符合要求,有的需在隔离場所进行生产,設備应严密,还应加强通风和采取必要的防火防爆的安全技术措施。

同时在药物生产上也常使用或产生对人体具有各种毒性的物质,如氯气、氫氰酸、硝基化合物、胺类等。因此,操作人員应按照安全技术操作規程的規定,使用一定的劳动保护用品和工具,以防止吸入或接触中毒。此外,盛毒品的容器和存放地点,应严加管理,含毒性物质的廢气以及廢液,必須按城市卫生条例的規定,将其中的毒物用适当的方法加以处理,使其变成无毒性物质后方得弃去。

5. 由于近年来有机化学的进展以及药物化学結構与药理作用間相互关系的进一步闡明,就有許多新的疗效更高、作用更长、毒性更小的药物不断出現,这就需要在符合經濟的原則下不断的发展新品种药物的生产,以满足卫生保健事业的需要,而有些疗效低、毒性大的陈旧药物也就不断的被淘汰,如退热药的乙酰苯胺早已为非那西汀所代替。

#### 第四节 关于化学药物制造中的几个問題

化学制药工业既然如此精細和复杂,因此了解与掌握药物生产中具有普遍意义的較重大問題是很重要的,例如合成路綫与生产方法的选择,反应条件的探索研究,工艺規程,生产技术管理,原料中間体和产品的质量控制,安全技术以及改进生产的途徑等等。

茲将一些原則性問題簡要叙述如下。

##### 一、合成路綫与生产方法的选择

一个药物的合成往往有許多不同的途徑,而各个途徑又有它自己的特点。因此,选择合于我国具体情况的合成路綫以达到多快好省的目的是十分必要的。在选择过程中不仅要考虑化学上的可能性,还要考虑工业上应用的价值,如原料供应,技术条件,經濟核算,安全等問題。总之,希望找到一个原料便宜易得,合成步骤少,操作簡便、安全,設備简单,需用动力最少,总收得率高,生产成本又低、所需劳动力又最少的生产方法。

1. 原料、一般原料不同,合成路綫与方法也随之而异。因此在原料选择上应符合就地取材,价格便宜和易于大量供应等条件。

2. 技术条件 在这方面要考虑的主要是反应設備和操作技术。在药物生产中,常使用腐蝕性較强的物质,故要求反应設備的材料应是耐腐蝕性高的,如木材、陶瓷、玻璃、不銹鋼和搪玻璃的設備。有些反应須采用高压操作才能完成的,就需要使用高压設備。

3. 經濟条件 要求成本愈低愈好。为此应考虑原料的价格,反应各步的收得率与总收得率,副产物的回收利用,所用动力的大小以及投資額等等。在收得率方面高者当然好,但

*ad 50/100*

在生产上要考虑到成本核算以及操作方便,所以最高的收得率有时并不一定有利,而是采取成本最低,收率较高者。

4. 安全因素 社会主义企业的特点之一是要保证工人的劳动安全,故在选择生产方法时,安全问题是重要的条件。为此对原料、中间体、成品以及溶剂的毒性、易燃性与爆炸性应慎重的考虑和妥善的安排,如利用机械化、自动化、严密设备、通风、消除火源以及操作过程连续化来保证操作人员和生产的安全并杜绝事故的发生。

但是上述四项重要条件并不是孤立的,它们之间有着相互联系和相互制约的密切关系,故应全面慎重地考虑,来选择最适宜的合成路线与生产方法。

## 二、反应条件

为使某一反应能顺利地,并获得较高的产率,需要了解这一反应本身的规律,并保证在其最适宜的反应条件下进行生产。为此,应对各项反应条件进行仔细的研究。现将有关反应条件的一般概念简述如下。

1. 配料量 有机化学反应很少是按理论值定量完成的。一方面许多反应是可逆的,因此适当增加反应物中某一成分的用量,使平衡向完成的方向移动,以提高收得率,是较为合算的办法。另一方面,反应中常有副反应伴随发生,导致部分原料或产品的损失,这也需要增加用量以资弥补。因此在生产上为使反应顺利进行并获得较高的收得率,通常是将价格较低的下料量较理论量值多加一些,有的可多至二、三倍。

2. 加料顺序与加料方法 某些反应要求物料的加入应按一定的先后次序进行,否则会发生不利的结果。如在制备二乙基丙二酸酯时,溴乙烷与丙二酸酯之加料顺序即属此例(参阅下篇第一章第一节巴比妥)。

另外,在加料方法上也有许多差异之处。有的反应需要分批投料,有的一次全部投入。有的要求在一定时间内徐徐投料。总之加料顺序与加料方法对某些反应来说是能否顺利进行的重要条件之一。

3. 浓度 物料的浓度不仅与反应速度直接有关系,并且对后处理(如分离、精制)和生成物的纯度也有很大关系。另外,有平衡存在的反应,常需从反应系中将某一生成物不断除去或降低其浓度才能使反应向有利生成物的方向进行。

4. 反应温度与时间 一般反应都有其最适宜的反应温度,即使是放热反应也需要一定的活化能,所以需要先行加温至适当的温度后才能开始反应。一般升高温度可以加快反应速度,缩短反应时间,但是温度的升高或时间的延长常会造成部分敏感的反应物发生分解,或发生更多更复杂的副反应,减低了收得率。因此,研究最适宜的反应温度时应注意该反应的反应热、稀释热以及有关的热效应。

5. pH值 反应介质的pH值对某些反应的速度影响极大,如pH值对水解、酯化反应的影响就很大。某些反应要求在一定限度的pH值条件下才能顺利进行,低或高于此限度将不起反应,或产生另外的副反应或导致分解破坏。

6. 搅拌 搅拌是使反应物料获得良好接触机会的主要因素,尤其是对固相、异相以及互不混合的液相反应更为重要。因此,搅拌能加快反应速度并有利于热的传导,可防止局部浓度、温度的过高。

另外,搅拌器的形式和搅拌的速度也有很大关系,各反应所要求的不尽相同。关于这方

面的研究在實驗室里不易作到，須在實驗工廠中進行研究解決。

7. 壓力 多數反應是在常壓下進行的，但在下列幾種情況下，反應就必須在加壓下進行：第一，反應物是氣體，在反應過程中體積縮小，加壓有利於反應的完成。第二，反應物之一為氣體，氣體在反應時又必須溶於溶劑內或吸附於觸媒之上的，加壓能增加其在溶液中或在觸媒表面上的濃度，促進反應之進行。第三，需要較高溫度的液相反應，而所需溫度早已超過反應物或溶劑的沸點，只有在加壓下才有可能進行。加壓下的反應需要特殊的設備和操作技術。

8. 催化劑 它對於反應速度和生成物的性質有很大的影響。故在選擇上應加仔細研究，在使用上應注意防止觸媒中毒以保持其活性，另外還應注意其用量、使用方法與回收等問題。

9. 溶劑和安全條件見本節第七、八項。

### 三、實驗研究、試制和生產

為使某一化學反應能適用於工業生產，或進行新產品試制建廠生產，一般是要經過一系列實驗研究和中間試制。一般分成實驗室、中間工廠和大型生產三個研究階段。

1. 實驗室研究階段 此階段的任務是通過實驗找出較好的生產方法和合適的反應條件，為設計實驗工廠提供技術資料和足夠的數據。其步驟是首先收集資料，考慮方法安排計劃，其次進行初步實驗找出可能或較為合適的方法，第三是對這一個或數個方法進行較為詳細的所謂生產方法之研究，以確定在工業生產上所應採取的合成路線或生產方法。最後是對合成路線中的每一步化學反應進行反應條件與影響因素之研究，以找出最為適宜的條件和可能的數據。

2. 中間工廠試制階段 此階段的任務主要是補充和校正實驗室研究數據之不足，並找出工業生產上所需要的其他的一些條件和數據。如反應流程的安排，設備的選擇和腐蝕問題，物料的輸送，物料衡算和能量消耗，溶劑回收，安全技術，廢料、副產物之回收或處理，經核算以及操作技術，人員數目等，為建廠和大型生產提供技術經濟資料。

3. 大型生產階段 在設計和建廠完成後，通過試車即可進行正式生產。上述三個階段經濟也不是截然分開的，甚至有時並不分階段進行，這主要是根據具體情況而定。另外對現行生產之改進與革新研究亦應不斷進行。

### 四、工藝規程

工藝規程是生產上的法規，即操作人員應按工藝規程的規定進行生產操作，不得違反或不執行。但工藝規程並不是固定不變的，隨着生產的不斷革新和發展，工藝規程是要隨時或定期地進行修改的。所以嚴格遵守工藝規程在一切通過試驗的原則下進行大膽的試驗研究和創造革新並不矛盾。

一般在工藝規程中列入的項目有：成品規格，原材料及中間體質量標準，化學反應過程，設備一覽表及生產流程圖，工藝過程，設備能力計算，副產品回收及廢棄物處理，安全技術與防火，分析與檢查，原料及中間體消耗定額，以及物料衡算等。

工藝規程能反映一個廠的技術水平和經濟條件，因此在制訂工藝規程時應遵循下列原則：

1. 尽可能采用使物料和能量达到最高利用的連續化过程。
2. 在保証完成反应的条件下使反应物在設備中的停留時間愈短愈好,以便提高設備利用率,增加产量。
3. 应尽可能保証每个化学反应是按它本身的規律和最适宜条件下进行(如温度、压力、濃度、攪拌等等)。
4. 当某种产品在达到正常生产或大量生产以后,主要任务是提高收得率,增加产量,降低原料的消耗定額,以进一步降低成本。
5. 減輕劳动强度,改善劳动条件。

### 五、生产技术管理

为使药物生产能正常順利的进行,并不断提高生产,降低成本,生产技术管理工作是很重要的,其内容大致有下列几点:

1. 工艺規程的制訂、修改和貫徹。
2. 先进經驗与新工艺新技术之总结与推广应用。
3. 产品质量的控制与安全生产。
4. 提高工人的文化技术水平。
5. 仪表及計量仪器之檢查,設備之維修。
6. 其他。

### 六、原料、中間体和产品质量的控制

在合成反应中,杂质的来源很多,有原存于原料中的有机和无机杂质,有未反应的原料或中間体,有副产物,有来自容器器材的重金属等等。如果制造反应不止一步,而这些杂质全积累到最終产品里去,再要精制便很困难。

由于对药物的純度和規格要求极为严格,因此,在生产上注意控制原料和中間体的质量,对掌握生产提高生产技术,保証产品质量以及明确責任制就显得特別重要。

一般对原料和中間体的质量要求是以不影响下步反应为标准,具体讲有二:一是不含有容易帶到下步产品中而难于分离的杂质存在;二是不含有在下步反应中有化学活动性的杂质。

使反应产品与杂质相分离的方法,通常不外乎化学处理、提取、結晶或分餾等。这些方法都是利用它們之間物理化学性质的不同来进行的。但是在提純过程中会損失部分产品,使成本提高。而且各步中間体之精制难易也有所不同。因此,对中間体质量标准的控制应結合具体情况来考虑,在易于精制的步驟应較严,在难于精制的步驟应放寬,使符合于总的經濟原則。如果所含杂质不影响产品的质量和收得率,則无須精制,用粗品繼續进行处理即可。

另外在制訂某些新产品或其他未有法定規格药物的規格标准时,应根据下列原則进行:

1. 不应含有任何毒性杂质。
2. 在大量生产的情况下,在生产技术与操作上,应保証所能达到的尽可能除去杂质之程度。

## 七、劳动保护与安全技术

在药物生产中,由于经常使用易燃易爆及毒性较强的物质,因此,如何保证消灭事故,作到安全生产和保护劳动者的健康,这是一项极为重要的问题。现将有关安全技术方面的几个问题简单介绍如下:

### (一) 危险品

凡易发生爆炸、燃烧及助燃和毒性的物质均属危险品。易燃物质一般分为四级:一级品是闪点在  $28^{\circ}\text{C}$  以下者,如丙酮苯、醇等;二级品闪点在  $28\sim 45^{\circ}\text{C}$  之间,如煤油、松节油等;三级品闪点为  $45\sim 120^{\circ}\text{C}$  者,有柴油;四级品是闪点在  $120^{\circ}\text{C}$  以上者,有凡士林、石蜡等。金属钠、黄磷、硫黄是能自燃或遇水燃烧者。而氧和氧化剂多系助燃物。

氯气、氢氰酸、硝基物、胺类等为毒性物品。对一些毒性气体在空气中最大允许浓度均有所规定,超过此限度将产生中毒现象。这些毒性物品是通过呼吸道、口腔或皮肤接触吸收,使劳动者发生中毒的。这些毒物对人体之危害情况一般是麻醉、昏迷、破坏造血机能、发炎和产生过敏反应。预防方法,根据毒物性质及具体情况而定。一般采取生产机械化,严密设备,防止逸散,加强通风或使之吸收,加强对毒物的管理,劳动者着用劳动保护用具,此外还有注意卫生及加强设备防护等等措施。

### (二) 燃烧爆炸

产生燃烧爆炸的原因很多:在易燃易爆物质附近有明火存在,电器设备之漏电,发生电火花,自燃物之存在,因摩擦而产生静电以及反应中局部温度升高或骤然分解和其他类似原因均能引起爆炸。因此,应注意消除这些不安全因素。

此外,可燃气体和蒸气与空气构成的混合物,在一定浓度限度内遇到火源会引起爆炸,将此能引起爆炸的浓度限度称为“爆炸极限”。在此限度以下由于大量空气的冷却作用不能产生爆炸。可燃性物质与空气构成的混合物,当达到其闪点可引起爆炸时的最低浓度(按体积百分比计)称为“爆炸下限”,若物质的浓度再增大仍能继续产生爆炸,但浓度增大到一定限度,由于空气不足则不能发生爆炸,这一能产生爆炸的最高浓度(按体积百分比计)称为“爆炸上限”。压力降低时,爆炸极限也随之降低,故在减压操作时,须特别注意其爆炸极限的改变。

### (三) 安全技术

为消除生产中可能造成的生产事故(安全方面)与人身伤亡事故的各种不安全因素,除对操作人员经常进行有关安全技术方面的宣传教育和经常检查不安全因素并及时采取有效措施外,一般采取下列安全技术措施:

1. 对所有易燃易爆物质和毒品应加强组织管理工作,有严格的制度,明确的责任。
2. 易燃易爆车间的照明电流和电动机,均应按规定为防爆者,有爆炸危险的反应,在反应罐上应设保险装置,如安全阀、防爆筒等。
3. 对传动机械,应设防护设备,在危险区设信号装置(如指示灯等)或危险牌。
4. 加强设备之维护和检修。

## 八、溶 剂

为使反应物能更好地接触,使反应均匀进行并便于操作,在许多反应中经常要加入水或



苯、醇等作溶剂，在分离精制产品时常需要各种溶剂。因此溶剂对反应速度、反应平衡、操作条件以及产物的物理状态等都有很大影响，因此在药物生产中溶剂的使用与选择是一项重要问题。

### (一) 溶剂的一般性质

1. 极性 极性溶剂，如水、醇，则对电解质的溶解度大，而非极性溶剂，如苯、乙醚，则对有机物的溶解度大。

2. 挥发速度 溶剂的挥发速度不一定与其沸点成比例，即沸点低者不一定是较大的挥发速度，挥发速度与溶剂的回收率有关。

其测定方法是取 0.5 毫升溶剂放在滤纸上，测定其完全蒸发所需要的时间。兹以乙醚所需的时间为 1 作对比，则丙酮为 2.1，苯是 3，甲苯与甲醇各为 6.1 和 6.3。

3. 燃烧性 许多溶剂均具燃烧性和爆炸性。这与溶剂的闪点、着火点、自燃点以及爆炸极限有密切关系。

闪点是挥发性液体于液体表面与空气混合而能着火的最低温度。一般说来结构简单的化合物闪点都较低，故在使用低闪点溶剂时尤须特别注意。

着火点是在液体表面与空气混合的挥发气体经过点燃能继续燃烧的最低温度，一般均稍高于闪点。

自燃点是指可燃性物质蒸气与空气混合物不借助燃或点火即能燃烧的温度。

4. 毒性 有些溶剂如苯、氯仿、石油醚等均有毒性，故在生产上对这些溶剂的蒸气浓度都规定一定的安全限度，超过此限度就可能发生中毒现象。故使用时对其在空气中许可的最大蒸气浓度应有了解。

兹将常用可燃性物质之闪点、自燃点以及爆炸极限值列表如下，以供参考。

常用可燃性物质的闪点、自燃点及爆炸极限

名 称	闪 点 (°C)	自 燃 点 (°C)	在空气中爆炸极限(容积%)	
			下 限	上 限
甲 醇	-47.48	470.0	0.72	36.50
乙 醇	12.78	426.1	3.28	18.95
乙 醚	-28.80	185.6	1.85	36.5
丙 酮	-17.78	537.8	2.55	12.80
苯	-11.11	580.0	1.41	6.75
甲 苯	4.444	552.2	1.27	7.75
氯 仿	—	580.0	4.00	74.20

### (二) 溶剂的选择

主要根据安全、回收率、价格、来源等因素加以综合考虑选择之。

## 九、改进药物生产的途径

改进与提高药物生产的途径是多方面的，内容也是极为丰富的，兹就主要几点叙述如下。

1. 提高收得率不仅能降低原材料消耗定额和降低成本,而且能增加产量和提高劳动生产率,故其意义极为重大。提高收得率的办法一是深入研究反应机构,更好的掌握其规律性,其次是选用更好的反应剂,另外还应寻找合理的处理方法,特别是损失很小的精制方法。

2. 缩减工序和简化操作,可使生产更为方便,有时还能提高收率和生产能力。其办法是减少化学反应步骤,提高反应生成率,改用简便的处理方法,省掉一些处理手续,把几个反应在同一反应罐中接连进行下去等等。

3. 在原料方面,力求作到节约使用和寻找代用原料,对副产物和废料进行回收再综合利用,可以使无用变有用,一用变多用,小用变大用,达到物尽其用。

4. 在设备方面,主要是提高设备利用率,在可能的条件下以非金属设备代替金属设备,此外还应向着机械化自动化方向努力。

5. 在生产上采用最新技术,这对简化生产过程、降低生产成本、提高生产技术水平有重大意义。例如气相催化反应、液相催化反应、电解氧化还原、微生物合成、以及离子交换树脂之广泛应用,采用新的试剂以及连续化生产等等。

# 上篇 藥物中間體合成原理

## 概 論

### 第一节 藥物中間體的制备方法

藥物中間體的合成與其他有機中間體的合成一樣，都是通過幾種有限的化學反應來完成的。這種生產的特點在於：首先，由原料或一定的中間體轉變為下一步的產品時，其間經過一種或兩種基本的化學反應；其次，對不同的原料進行同一類反應時，——例如各種硝基化合物的製備——方法、原理以及所用的試劑和設備，彼此都有共同性；再者，藥物中間體合成上所應用的反應也正好是藥物合成上要常常遇到一些最基本的反應。

因此在学习个别的藥物製造的工藝以前，必須先熟悉中間體合成的原理及其一般的工藝過程。而這種知識是經過整理歸納比較具有系統性，並且一般地說具有普遍意義。通過這樣了解與掌握一般規律之後，就可以靈活地應用。

製造中間體的主要方法分為三個主要類型：

1. 在原料或中間體的分子中引入某一種元素或原子團的方法(反應類型：鹵化反應、磺化反應、氯磺化反應、硝化反應、亞硝化反應)。

在中間體的分子中引入取代基常常是為給導入其他基團創造條件。例如鹵化反應引入氯可以是為了進一步獲得氨基或羥基衍生物。通過硝化反應可以進一步獲得氨基。磺化反應在很多情況下可以變為羥基。

2 改變在分子中已具有的基團的方法(反應類型：氧化反應、還原反應、重氮化反應、酰化反應、烷基化反應)。

3. 建立具有新的結構的分子的方法。例如由苯胺和甘油合成噻啉(反應類型：縮合反應及重排反應)。

在所列舉的反應類型之間，也有同時屬於不同類型的，例如在氧化反應中，原有分子骨架也可能變化；在烷基化反應中，不僅改變了已存在於分子中的基團，同時還引入了新的基團。雖然如此，上述分類中基本反應類型的系統也是按照它們的化學變化的逐漸複雜性而排列的。

在每一種上述的類型之中，各種反應類型又可以按着複雜程度由簡而繁地順序加以排列。

但是，為了學習上方便起見，對於類似的或者彼此有關的反應類型，不一定完全按着上述系統排列。例如亞硝化反應即可與類似的重氮化反應排列在一起。

因此我們將按着下列順序來討論中間體的合成原理及其一般的工藝過程：

1. 鹵化反應；
2. 磺化及氯磺化反應；
3. 硝化反應；
4. 氧化反應；