

化学药物的 化学与工艺学

〔苏〕M. II. 罗伯特·尼库著

化学工业出版社

化学藥物的化学与工艺学

〔苏〕M. II. 罗伯特·尼庫 著

石毓溥 李 鈞 見百熙 合譯

王 玉 琛 校

化学工业出版社

М. И. АРОЛЬД-НИКУ
ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
МЕДИЦИЗ МОСКВА

化学药物的化学与工艺学

石毓溥 李 鈞 見百熙 合譯

王 玉 琛 校

化学工业出版社出版 北京安定門外和平北路

北京市書刊出版业营业許可証出字第092号

化学工业出版社印刷厂印刷 新华书店发行

开本：850×1168公厘¹/₃₂ 1956年12月北京第1版

印张：18¹/₈

1959年5月第1版第2次印刷

字数：400千字

印数：6551—8550

定价：(10) 3.00 元

書号：15063-0050

目 錄

序 言	11
-----------	----

上 篇

中間体生产的一般工業方法

緒 論	13
-----------	----

§1. 化学葯物及中間体的工艺学	13
------------------------	----

§2. 工艺方法、生产流程图及設備圖	15
--------------------------	----

§3. 中間体制备的方法	20
--------------------	----

复習題	21
-----------	----

第一章 鹵化反应	22
----------------	----

§1. 鹵化反应及鹵素衍生物	22
----------------------	----

§2. 氯化剂与溴化剂	24
-------------------	----

§3. 鹵化反应	28
----------------	----

§4. 引入取代基的規律	31
--------------------	----

§5. 核上的氯化反应	37
-------------------	----

§6. 側鏈的氯化反应	39
-------------------	----

§7. 氯苯的生产	43
-----------------	----

§8. 硝基氯甲苯的生产	45
--------------------	----

复習題	48
-----------	----

第二章 磺化反应	49
----------------	----

§1. 磺化反应及磺酸化合物	49
----------------------	----

§2. 磺酸化合物的性質	50
--------------------	----

§3. 磺化过程及磺酸化合物水解的機構	51
---------------------------	----

§4. 磺酸基的活性	52
------------------	----

§5. 多磺酸化合物及磺类化合物	54
------------------------	----

§6. 硫酸濃度对磺化过程的影响及磺化反应 π 值的概念	56
--	----

§7. 磺酸化剂及其应用	57
--------------------	----

§8. 氯磺化反应及其进行的条件	61
------------------------	----

§9. 磺化反应的同型反应——腠酸化反应	62
----------------------------	----

§10. 苯磺酸鈉的生产	65
§11. 愈瘡木酚磺酸鉀的生产	67
复習題	69
第三章 羥基化反应	70
§1. 在芳香族化合物中引入羥基的方法	70
§2. 以羥基取代氯	71
§3. 以羥基取代磺酸基	73
§4. 磺酸化合物进行碱熔的条件	75
§5. 苯酚的生产	77
复習題	78
第四章 硝化反应	79
§1. 硝化反应及硝基化合物	79
§2. 硝基化合物的結構、应用及性質	80
§3. 硝化过程的機構及硝酸的氧化作用	81
§4. 硝化过程的操作条件	83
§5. 硝化混合酸及硫酸在硝化反应时的作用	86
§6. 硝化用混合酸的制备	87
§7. 硝基苯的生产	88
§8. 硝基羥基苯磺酸的生产	90
复習題	91
第五章 氧化反应	92
§1. 关于氧化-还原过程的观念	92
§2. 氧化反应式的組成	94
§3. 氧化剂	97
§4. 甲基和羥基氧化为醛基和羧基的作用	105
§5. 醛类的制备	106
§6. 用空气中的氧以接触氧化法由甲苯制造苯甲醛	107
§7. 用二氧化錳氧化甲苯以制造苯甲醛	111
§8. 羧酸的制备	112
§9. 異戊酸的生产	113
§10. 对-硝基苯甲酸的生产	115

§11. 破坏具有环状結構物質的氧化过程	117
复習題	120
第六章 还原反应	121
§1. 作为胺类制备方法的还原反应	121
§2. 还原剂和还原方法	123
§3. 由硝基苯制造苯胺	131
§4. 对-氨基苯甲醚的生产	133
§5. 对-氨基苯酚的生产	135
§6. 用分子氢的催化氢化反应	136
§7. 同时有氨化的氢化反应	139
§8. 氮及羟基衍生物的氮化反应	141
复習題	143
第七章 重氮化反应和亞硝化反应	144
§1. 重氮化反应, 亞硝酸与胺类的作用, 重氮鹽的結構	144
§2. 重氮化合物的性質	147
§3. 重氮化反应在工艺上的程序	149
§4. 偶合反应	151
§5. 重氮鹽的还原反应	153
§6. 引入負电性取代基的重氮反应	155
§7. 引入正电性取代基的重氮反应	157
§8. 亞硝化反应、亞硝基化合物、它們的性質和应用	159
§9. 二乙胺的生产	162
复習題	164
第八章 酰化反应	165
§1. 酰化反应及酯化反应	165
§2. 酰化过程的機構及酰化产物的分类	166
§3. 酰化过程及酯化过程的应用	167
§4. 酰化剂	171
§5. 煙基的酰化反应	177
§6. 氨基的酰化反应	178
§7. 环化酰胺类。巴比土酸衍生物的准备	185

§8. 氨基的苄基的保护作用	188
§9. 醇类羟基的酯化反应	189
§10. 丙二酸酯的生产	191
§11. 酯的反应类型	194
§12. 酚基的酯化反应	196
复习题	199
第九章 烷基化反应	200
§1. 烷基化反应及芳香基化反应	200
§2. 烷基化产物	200
§3. 烷基化剂	202
§4. 卤代烃类, 它的性质及制备	203
§5. 烷基硫酸及二烷基硫酸	205
§6. 苯磺酸甲酯及其生产	206
§7. 烃基的烷基化反应, 二乙基丙二酸二乙酯的制备	209
§8. 氨基的烷基化反应	212
§9. 二甲基苯胺及二乙基苯胺的生产	214
§10. 一烷基胺的制备	216
§11. 使用甲醛与甲酸的甲基化反应	218
§12. 羰基的烷基化反应	219
§13. 酚基的烷基化反应	219
§14. 对-硝基苯甲醚及对-硝基苯乙醚的生产	221
§15. 在氨基存在下酚基的烷基化反应	222
复习题	224
第十章 缩合反应与重排反应	225
§1. 缩合反应	225
§2. 重排反应	226
§3. 缩合剂	227
§4. 缩合反应的实例	227
§5. 乙酰乙酸酯的生产	236
§6. 水杨酸的生产	238
§复习题	241

合成藥物的工艺学

下 篇

緒 論	243
§1. 化学制药工業發展簡史	243
§2. 藥物对机体作用的特性	247
§3. 药用化合物的作用与其結構的关系	249
§4. 合成藥物制剂的分类	251
复習題	252
第一章 麻醉藥及催眠藥	253
§1. 麻醉藥及催眠藥的作用	253
§2. 氯乙烷及其制备	255
§3. 氯仿及其制备	256
§4. 药用氯仿的生产	259
§5. 水合三氯乙醛及其制备	263
§6. 二乙醚及其制备	265
§7. 药用及麻醉用乙醚的生产	267
§8. 酰胺类。α-溴異戊酰胺及其制备	270
§9. α-溴異戊酰胺的生产	273
§10. 巴比土酸的衍生物	275
§11. 巴比妥及其制备	276
§12. 巴比妥的生产	277
§13. 苯巴比妥及其制备	281
§14. 苯巴比妥的生产	286
复習題	293
第二章 局部麻醉藥	295
§1. 局部麻醉藥的作用	295
§2. 古柯鹼及其代用品	296
§3. 麻因及其制备	299
§4. 普魯卡因及其制备	304
复習題	308

第三章 鎮疼藥	309
1. 鎮疼藥的作用	309
§2. 嗎啡及其他阿片生物鹼	310
§3. 嗎啡鹼類生物鹼的結構及其性質	310
§4. 罌粟鹼類生物鹼的結構及其性質	314
§5. 阿片生物鹼制得的藥物	317
§6. 合成可待因的制备	318
復習題	319
第四章 解熱藥	320
§1. 解熱藥的作用	320
§2. 退熱冰及其制备	321
§3. 非那西汀及其制备	322
§4. 苯基甲基吡唑酮的生產	323
§5. 安替比林及其制备	325
§6. 匹拉米董及其制备	331
§7. 匹拉米董的生產	335
§8. 水楊酸及其衍生物	341
§9. 阿司匹林及其制备	343
復習題	346
第五章 興奮藥及強心藥	347
§1. 興奮藥的作用	347
§2. 咖啡鹼及其他嘌呤族生物鹼	348
§3. 甲基咖啡鹼的生產	350
§4. 咖啡鹼的生產	354
§5. 樟腦及其制备	357
§6. 強心甙類	362
復習題	364
第六章 利尿藥和抗瘧風藥	365
§1. 利尿藥與抗瘧風藥作用的相互關係	365
§2. 茶鹼及其制备	366
§3. 阿託方及其制备	368

§4. 阿託方的生产	370
§5. 汞-水楊酸 制剂	371
复習題	375
第七章 抗炎药及消毒药	375
§1. 抗炎及消毒作用的特点	375
§2. 氯胺类及其制备	376
§3. 碘仿及其制备	380
§4. 烏洛托品及其制备	382
§5. 愈瘡木酚制剂及其制备	384
§6. 薩罗, 苯甲酸萘酚酯及其制备	388
§7. 硫酸羧基喹啉及其制备	389
§8. 雷佛奴尔及其制备	391
§9. 合霉素及其合成圖解	401
复習題	406
第八章 抗瘡药	407
§1. 抗瘡药的作用	407
§2. 奎宁及其合成的代用品	408
§3. 扑瘡母赛及其制备	411
§4. 扑瘡母赛的生产	415
§5. 阿的平及其制备	420
§6. 阿的平的生产	435
复習題	448
第九章 磺胺类药物	449
§1. 磺胺类药物的結構及通性	449
§2. 磺胺类药物的分类	451
§3. 磺胺类药物合成的一般圖解	455
§4. 氨苯磺酰胺及其生产	458
§5. 磺乙酰胺及其生产	464
§6. 双磺胺及其生产	469
§7. 磺胺吡啶及其生产	470
§8. 磺胺噻唑及其生产	473

§9. 磺胺二甲基嘧啶及其生产	479
复习题	487
第十章 含砷、锑及铋的药物	488
§1. 含砷、锑及铋药物的作用	488
§2. 砷化合物及其在医疗上的应用	488
§3. 五价砷的芳香族化合物	490
§4. 氨基苯砷酸钠的生产	493
§5. 硝基羟基苯砷酸的生产	495
§6. 阿西他砷的生产	499
§7. 三价砷的芳香族化合物	503
§8. 偶砷苯衍生物	507
§9. 砷凡纳明及新砷凡纳明的生产	512
§10. 锑衍生物	519
§11. 铋衍生物	521
复习题	523
第十一章 激素及其合成同型物	524
§1. 激素及其意义	524
§2. 甾醇类激素及其应用	525
§3. 雄性激素	526
§4. 雌性激素	528
§5. 雌性激素的合成代用品	530
§6. 肾上腺皮质激素	531
复习题	532
参考文献	533
俄 中 名 词 对 照 表	534
索 引	567

序 言

本書是著者根据多年来在莫斯科化学制藥專科學校教授專業工艺学課程的講演大綱編写而成的。

· 本書按照教学大綱分为兩篇。

上篇的任务是在学生学过普通化学、有机化学、普通化学工艺学課程以及化工过程与設備課程的基础上，向他們介紹化学制藥工業中間体工艺学的基本方法。

下篇应当使学生了解我国化学制藥工業出产的有机藥物合成方法的概念。對於原則性的工艺操作应当特別注意，因为在工厂生产實習期間，学生应当詳細地熟悉生产上的各种規則。同时也簡短地介紹关于每一类藥物使用的目的，即关于它們的治疗作用。

这样地把課程分为兩部分，可使課程的講述合乎邏輯順序，並且可以使學生利用並綜合以前所获得的知識而应用到專業工艺学的問題上去。

由于有机工艺学合成方法的多方面性，教材的敘述就有很大的困难，这种困难，沒有疑問地会在內容和方法方面都引起很多錯誤。因此著者悬請讀者来信指出缺点和希望。

在第一次定稿时，承專科學校教師們，首先是 С. И. 巴甫洛夫 (Павлов) 工程师、苏联保健部审查者 А. Я. 貝尔林 (Берлин) 教授及 Г. И. 布拉茲 (Браз) 教授，提供了很多方法上的意見，給著者很大的幫助。

原稿的审查者 И. Ф. 苏柯涅維奇 (Сукневич) 教授及 А. М. 哥瑞高乐夫斯基 (Григорьевский) 教授曾給予很多重要指示。

在核閱原稿及修改缺点方面，本書的核閱者 М. И. 庫夫

申斯基 (Кувшинский) 講師曾做了很多的工作，他在化学制藥工艺学方面的淵博学識及多年的經驗給予著者很大的帮助。

著者对所有上述諸同志表示深切的感激和誠懇的謝意。

最后，著者对莫斯科化学制藥專科学学校当局 X. Г. 叶尼切也夫 (Еникеев) 校長在本書出版上所給予的帮助，謹致謝忱。

著 者

上 篇

中間体生产的一般工業方法

緒 論

§1. 化学藥物及中間体的工艺学

合成的药用物質就叫做化学藥物。这种物質都是單純的化合物，它的組成及結構通常可以用一种一定的化学式来表示。如果某种藥物含有数种不同的化合物，則其中的每一成分也必須是能用一定的化学式来表示的。

工艺学是一种科学，它研究如何把原料变为所需要的产品的方法。化学制藥工艺学的对象在于研究如何由适当的原料制造为合成藥物。

原料即参与合成过程並構成所得化合物分子的基础的原始原料。有时多数的輔助物質（酸、鹼、溶剂及各种有机与無机試剂）也包括在內。

像苯、醇、醋酸等这样簡單的物質很少用来作为生产某些藥物的原料。在化学制藥厂里，用作原料的物質，常常是預先已經把原始原料經過或多或少的复杂的化学加工所得的产物，因此把它們叫做中間体（例如由苯硝化所得的硝基苯，或由乙醇与醋酸作用生成的醋酸乙酯等）。

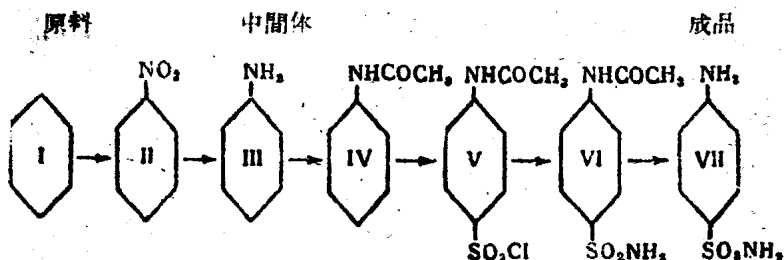
因此可以說，由原始原料到制成的藥物，可以划分为两个独立的阶段：1 从原料加工成为中間体，2 从中間体制备藥物成品。

中間体的生产是化学工業的独立部門，这种工業的特点在

于大规模地使用一般有机合成方法；因为同一个中间体可以用于不同的化学工艺部门。如苯胺染料、香料、化学药品、油漆、颜料、橡皮等化学工艺。至于在化学制药厂中所进行的已经是属于小规模精细的有机合成方法的应用了。

但是在化学制药厂里，也生产一系列的中间体，以便用于制备各种不同的药物。例如对-硝基苯甲酸及丙二酸酯，即由化学制药工业大量生产，以供应各工厂的需要。

以上所述可用图表说明，以见原料、中间体及成品间的相互关系。



上例即众所熟知的药物——氨基磺酰胺合成的简化图解。

它是用苯（I）——煤的干馏产物——作合成的原料。在化学工厂中由苯可以连续地制造一系列的中间体：硝苯（II）、苯胺（III）、乙酰苯胺（IV），其中每一种在化学工业的不同部门中都具有作为独立的原料的意义。乙酰苯胺在化学制药厂里是作为生产一系列磺胺类药物——其中也包括氨基磺酰胺——的原料。

此处由乙酰苯胺可以制造两种中间体：对-乙酰氨基苯磺酰氯（V）及对-乙酰氨基苯磺酰胺（VI）；前者用于生产一系列的磺胺类药物，而后者仅为制备氨基磺酰胺（VII）——化学名称是对-氨基苯磺酰胺——的中间体。但是做成的氨基磺酰胺也可以仅仅是中间体，就是说，它又是制造其他磺胺类药物——例如双磺胺——的原料。因此在中间体与原料之间以及中间体

与半成品之間很难划出一条严格的界限，何况它們中間的區別与其說是質的，还不如說是量的。

其中，某一个中間体也常可具有独立的意義。例如工業用的乙酞苯胺，經過簡單的精制后，就可以变为藥物退热冰。

中間体工艺不仅在生产規模上有別于制藥工艺。中間体的制备通常是由于有限的几个化学反应的結果。大多数是一种或兩种反应，例如由苯制造苯胺，只通过硝化及还原兩种反应；由甲苯制造硝基甲苯，只經一种硝化反应。無論就化学的內容或是就工艺的形式說，同一类的方法——例如各种硝基物的制备方法——彼此都是相似的，有时並且用同样的試剂及同样的設備来制造。与此相反，由中間体合成藥物，通常都是步驟很多的化学制备过程，包括連續进行不仅数目多而且类型各異的反应，有时它們的数目可以多到十个。

因此，各別的、較簡單的中間体的生产方法乃是一个个的环节，这些环节的結合就可以达到較复杂的藥物成品分子的結構。

因此，在研究組成及結構复杂的藥用化合物的工艺的或生产的合成方法之前，必須先詳細了解各中間体的較簡單的制法。这样就必須認識到有机化学是藥用化合物及其中間体制造的基础，如果对于有机化学的知識沒有清楚的理解，就不可能恰如其分地把自己的注意力集中于工艺方面的問題上。

§2. 工艺方法、生产流程圖及設備圖

上面已經提到，工艺生产过程是由一系列的步驟、有时是數目極為繁多的步驟組成的。

所指的生产上各个步驟就是一系列化学的或物理的工艺过程的总和，每一个过程担負某一种一定的合成中間产品的制造，並且时常是由于一个基本反应的結果。

因此，生产的每一步驟就是原料物質分子变化上許多阶段

中的一个阶段，將諸阶段連續起来，就可以制得最終产物。

在上面所介紹的**氨苯磺酰胺**合成的圖表里（見本章§1），制备的步驟就是这样的几个阶段：由**苯**到**硝基苯**，由**硝基苯**到**苯胺**，然后到**乙酰苯胺**、**对-乙酰氨基苯磺酰氯**、**对-乙酰氨基苯磺酰胺**，最后由**对-乙酰氨基苯磺酰胺**到**氨苯磺酰胺**。

原始原料——**苯**——的分子，由于一系列連續生产步驟的結果，逐漸地复杂化而具备了所需要的最終产物——**氨苯磺酰胺**——的結構；同时其中的每一个阶段都是利用某一种基本反应（**硝化反应**、**还原反应**等）制成一种單純的中間体。

复杂的化学生产划分成的各个阶段，也可以用某种藥物制造車間的組織圖来表明，車間通常分为一系列或多或少的独立部分、工段或工序，它們的任务是制造合成这个藥物的各个中間体。

每一个別阶段所包括的工作的内容与范围，正如前面指出的，是由一系列工艺操作总和起来組成的，其中每一操作，除去基本物質外，还包括使用的許多輔助材料及試剂。

工艺操作——包括生产方法及参与操作的物料——的特点及相互关系可以清楚地由所謂生产流程圖上看出来。

流程圖是根据一定的生产方法制定的，也是組成全部生产的工艺操作的順序的圖解式的描述，並注明参加这些操作的物料以及由操作結果所得的产物。

流程圖是用圓圈及長方形的配合形式，以圖表表示出来的（圖1）。圓圈及長方形之間用箭头联系。長方形表示个别的工艺过程，里面写出这个工艺过程的名称。圓圈表示参加这个过程的原料及中間体或由操作中制得的成品及廢料。圓圈內写出材料的名称，而連接圓圈与長方形的箭头则表示它乃是参加了某一操作过程，或由某一操作过程制成。

流程圖表明了**氨苯磺酰胺**生产中的一个阶段的工艺过程，即从**乙酰苯胺**制备**对-乙酰氨基苯磺酰氯**的阶段。由圖表可以