

陈立功 王东华 宋传君等编著

药物中间体 合成工艺



化学工业出版社

精细化工出版中心

药物中间体合成工艺

陈立功 王东华 宋传君等编著

化学工业出版社

精细化工出版中心

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

药物中间体合成工艺/陈立功,王东华,宋传君等编著.
北京:化学工业出版社,2001.5
ISBN 7-5025-3107-6

I. 药… I. ①陈…②王…③宋… II. 药物-中间
体-化学合成 N. TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 20404 号

药物中间体合成工艺

陈立功 王东华 宋传君等编著

责任编辑:徐蔓

责任校对:郑捷

封面设计:蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
精细化工出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话:(010) 64918013

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 6 $\frac{3}{4}$ 字数 173 千字

2001 年 6 月第 1 版 2001 年 6 月北京第 1 次印刷

印数:1—4000

ISBN 7-5025-3107-6/R·80

定价:20.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

前 言

随着我国制药工业的飞速发展，药物合成的关键原料——药物中间体对于制药工业的发展是十分重要的，现已成为我国制药工业高速发展的基本保证。但是由于我国制药工业与国际发达国家的差距，尤其是我国对药物中间体的重视不够，使得我国在药物中间体工业上与国际发达国家的差距更大，许多大宗的药物中间体的生产在国内得不到解决，如大量用于喹啉酮类、头孢类药物生产的无水哌嗪、7-ADCA、GCLE、2-氰基吡嗪、对羟基苯甘氨酸、L-苯丙氨酸、吡啶衍生物等药物中间体直到 20 世纪 90 年代才陆续在国内建立了生产装置。但所采用工艺仍较落后，产品质量尚有问题。总体来讲，我国药物中间体的生产技术水平低、品种少、生产工艺不尽合理，生产成本低、产品质量差，难以满足国内制药工业发展的需要。如 7-ADCA 的国内生产成本已高于印度的售价，GCLE 在国内尚无生产装置。

药物中间体是一类高技术密集度、高附加值、用途专一的化工产品。随着人民生活水平的不断提高、药品的不断更新换代，对中间体的需求会越来越大，所以药物中间体的发展对我国国民经济的发展是十分重要的。基于此，在我们科研工作的基础上对我们研究过和比较熟悉的药物中间体的物化性质、用途、合成工艺和生产状况进行整理成册以便工程技术人员、高等院校师生等参考。

本书是由陈立功同志汇总，参加编写的同志有王东华

老师、宋传君老师、李效军、李阳、孟祎博士。在本书的编写过程中得到了天津大学化工学院制药工程系全体师生的真诚帮助，在此表示衷心的感谢。

由于本书内容涉及面广，而且许多内容是本科研组的材料，往往不能面面俱到。加之作者的水平有限，书中不妥之处敬请广大读者不吝指教，以便在今后再版时加以更正。

编者

2001. 1

目 录

第一章 绪论	1
1.1 医药中间体的范畴	2
1.2 医药中间体合成中所涉及的化学反应	2
1.3 医药中间体国内外的发展概况	3
1.4 医药中间体工业的发展趋势	4
第二章 杂环类医药中间体	5
2.1 哌嗪及其衍生物	5
2.1.1 哌嗪	6
2.1.2 <i>N</i> -甲基哌嗪	11
2.1.3 2-甲基哌嗪	13
2.1.4 <i>N</i> -(β -羟乙基)哌嗪	14
2.1.5 1-二乙氨基甲酰基哌嗪	15
2.1.6 1-甲基-4-氨基哌嗪	16
2.1.7 <i>N</i> -乙酰哌嗪	17
2.1.8 乙基-2,3-哌嗪二酮	17
2.2 吡啶及其衍生物	18
2.2.1 吡啶	18
2.2.2 2-甲基吡啶	21
2.2.3 3-甲基吡啶	24
2.2.4 4-甲基吡啶	26
2.2.5 2,4-二甲基吡啶	27
2.2.6 2,5-二甲基吡啶	28
2.2.7 2,6-二甲基吡啶	29
2.2.8 3,5-二甲基吡啶	31
2.2.9 2,4,6-三甲基吡啶	32
2.2.10 4-乙基吡啶	33
2.2.11 2-甲基-5-乙基吡啶	34

2.2.12	2-乙烯基吡啶	36
2.2.13	4-乙烯基吡啶	38
2.2.14	哌啶	41
2.2.15	2-溴吡啶	43
2.2.16	2-氨基吡啶	44
2.2.17	3-氨基吡啶	44
2.3	吡嗪系列	45
2.3.1	2-甲基吡嗪	46
2.3.2	2,3,5-三甲基吡嗪	48
2.3.3	吡嗪-2,3-二羧酸	49
2.3.4	吡嗪酰胺	50
2.4	吗啉系列	51
2.4.1	吗啉	52
2.4.2	4-(2-氨基乙基)吗啉	55
2.4.3	<i>N</i> -甲基吗啉	56
2.4.4	<i>N</i> -乙基吗啉	60
2.4.5	<i>N</i> -氨基吗啉	61
2.4.6	<i>N</i> -丙烯酰基吗啉	62
2.4.7	<i>N</i> -(2-羟乙基)吗啉	63
2.5	咪唑系列	64
2.5.1	咪唑	64
2.5.2	2-甲基咪唑	67
2.5.3	4-甲基咪唑	69
2.5.4	<i>N</i> -甲基咪唑	70
2.5.5	2-硝基咪唑	71
2.5.6	2-氨基咪唑	73
2.5.7	2-甲基-5-硝基咪唑	73
2.5.8	2-乙基-4-甲基咪唑	74
2.5.9	1-甲基-4-硝基-5-氯咪唑	75
2.5.10	4,5-二苯基咪唑	76
2.5.11	苯并咪唑	77
2.5.12	2-(二氯甲基)苯并咪唑	77
参考文献		78

第三章 β -内酰胺类抗生素的医药中间体	79
3.1 青霉素类医药中间体	80
3.1.1 6-氨基青霉烷酸	80
3.1.2 苯乙酸	82
3.1.3 苯氧乙酸	85
3.1.4 5-甲基-3-苯基异噁唑及其衍生物——5-甲基-3-苯 基-4-异噁唑酸	86
3.2 头孢类抗生素的医药中间体	87
3.2.1 7-氨基头孢烷酸	88
3.2.2 3-卤代甲基-3-头孢烯酸	91
3.2.3 7-氨基脱乙酰氧基头孢烷酸	98
3.3 头孢类抗生素用部分侧链	102
3.3.1 苯甘氨酸系列	102
3.3.2 氨基脲酸系列	108
3.3.3 四氮唑乙酸系列	114
3.3.3.1 四氮唑乙酸	114
3.3.3.2 四唑乙酰氯	116
3.3.3.3 5-巯基四唑乙酸	117
3.3.3.4 甲硫噻二唑	121
3.3.3.5 甲基巯基四唑	121
3.3.3.6 HO-EPCP(<i>N</i> -乙基-2,3-二氧哌嗪甲酰氯)	123
3.3.3.7 新戊酰氯甲酯	125
3.3.3.8 三嗪环	127
3.3.3.9 2-甲氧亚胺-2-糠基乙酰氯	128
3.4 β -内酰胺酶抑制剂	130
3.4.1 舒巴坦	130
3.4.2 克拉维酸	131
3.4.3 他唑巴坦	131
3.5 β -内酰胺类抗生素中间体国内研究现状	135
参考文献	135
第四章 甾族药物及其中间体	136
4.1 甾醇与胆甾酸类	136
4.1.1 麦角甾醇	136

4.1.2	胆甾醇	137
4.1.3	7-去氢胆甾醇	140
4.1.4	胆甾酸	143
4.2	维生素 D	144
4.2.1	维生素 D ₂	144
4.2.2	维生素 D ₃	145
4.2.3	维生素 D ₄	147
4.3	甾族性激素	147
4.3.1	雄性激素	148
4.3.1.1	雄甾酮	148
4.3.1.2	去氢表雄甾酮	149
4.3.1.3	睾丸甾酮及其相关化合物	150
1.	睾丸甾酮	151
2.	丙酸睾丸甾酮	152
3.	甲基睾丸甾酮	152
4.3.2	雌性激素	153
4.3.2.1	雌激素	153
1.	雌酮	153
2.	雌二醇	154
3.	雌三醇	155
4.3.2.2	孕激素	155
1.	黄体酮	155
2.	妊娠素	156
4.4	甾族肾上腺皮质激素	156
4.4.1	醋酸可的松	156
4.4.2	醋酸氢化可的松	157
4.5	其他甾族化合物	158
	孕烯醇酮	158
	参考文献	160
第五章	脂肪胺类中间体	161
5.1	脂肪胺合成方法概述	161
5.2	以脂肪醇、 α -烯烃为原料合成脂肪胺所用催化剂的发展状况	163
5.3	国内外脂肪胺的生产现状及发展	169

5.4	三乙烯二胺	169
5.5	乙醇胺	178
5.6	一甲胺与二甲胺	180
5.7	乙胺	181
5.8	丙胺	182
5.9	乙二胺	183
5.10	二乙胺	184
5.11	二丙胺	185
5.12	二乙醇胺	186
5.13	二乙烯三胺	186
5.14	<i>N,N</i> -二乙基-1,4-戊二胺	187
5.15	十二胺	188
5.16	十八胺	188
5.17	三乙胺	189
5.18	三丙胺	190
5.19	三乙醇胺	191
5.20	三乙烯四胺	191
5.21	三甲胺	192
5.22	己二胺	192
5.23	正丁胺	193
5.24	正丙胺	194
5.25	1,2-丙二胺	195
5.26	四乙烯五胺	195
5.27	异丙醇胺	196
5.28	多乙烯多胺	198
5.29	叔丁胺	198
	参考文献	199

第一章 绪 论

医药工业是一项关系到人民身心健康的产业，在国民经济中占有极其重要的地位，近些年来，我国许多省市均将医药的生产作为支柱产业来发展。医药工业从生产角度可分为原料药生产和制剂加工两大类；原料药生产按来源可分为天然药物和化学药物，按生产方式可分为天然提取药物、生物合成药物和化学合成药物三大类。

天然提取药物是指从动、植物、微生物或矿物中提取分离得到的医药原料。如从木贼麻黄、草麻黄或中麻黄的茎枝中经提取、分离、精制得麻黄素；从茜草科植物金鸡纳的树皮中提取奎宁；从长春花的全草中提取长春碱。从猪胰浆中提取胰酶；从牛肺中提取用于急性胰腺炎等的肽酶抑制药。从新鲜酵母中提取辅酶A、辅酶I；从乳酸粪链球菌发酵培养后的菌饼中提取助消化药乳酶生等。从粗硼砂精制后制成消毒防腐药；用铁屑制成抗贫血药硫酸亚铁等。

化学合成药是常用药品中的主要部分。按药理作用不同可分为抗感染药物、抗寄生虫药物、抗溃疡病药物、抗心绞痛药物、抗肿瘤药物等。目前该类药物仍是日常用药的主体，制药工业的基础。

生物合成药是另一类发展越来越快、用途越来越广的合成药物。特别是近年来随着现代生物技术的发展，基因重组药物得到了人们越来越多的重视，加上传统生物技术方法生产的药物，已逐渐形成了一类有特色的药物。利用微生物或动物体内生物代谢途径合成目的产物或利用细胞培养生产有用产物。

制剂加工是将上述不同方法得到的原料药，按使用形式的不同制成不同的剂型以确保充分发挥药物在人体中的作用。一般有注射剂、片剂、丸剂、浸膏和糖浆等各种剂型。进入20世纪90年代以来药剂的研究与开发已进入释药系统(DDS)时代，出现了口服缓释、控释制剂、透皮控释制剂和靶位给药制剂等，制剂加工技术已有了

很大提高。

目前尽管我国在新药的研发上还很落后，高档品种少，但是业已成为世界上的原料药的生产大国，而且以化学合成药为主。而医药中间体是化学合成药的基础，也广泛用于由天然提取物和生物合成而得到先导物的修饰，所以医药中间体的发展快慢在一定程度上制约了制药工业的发展。所以说我国不仅在制药工业上远落后于发达国家，而且医药中间体的水平甚至更落后。所以如何加快我国医药中间体的研究开发速度，提高生产水平也是我国制药工业所面临的重要任务，这也是我们编写本书的目的。

1.1 医药中间体的范畴

何为药物中间体，一般而言是指那些专门用来生产药品的关键原料，如用来生产头孢菌素的关键中间体 6-APA (6-氨基青霉烷酸)、7-ACA (7-氨基头孢烷酸)、7-ADCA (7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸)，各种头孢菌素侧链，以及用于喹诺酮类药品生产的哌嗪及其衍生物等，而不包括那些用于药物生产的基本化工原料，如乙醇、乙酸等。

医药按其用途而言，可分为抗心血管药、抗肿瘤药、调节内分泌系统药、抗生素等，而每类药品中又含有多种结构不同的药物，如：抗生素类包括 β -内酰胺类、大环内酯类、喹诺酮类、氯霉素等。由于医药中间体是主要用于各种药物的生产，所以种类繁多。但考虑到医药中间体种类繁多，本书不能做到面面俱到，所以仅涉及本科教研组工作中经常接触到的、用于药物生产的化合物，如哌嗪及其衍生物、吗啉及其衍生物、甾族与萜类化合物以及那些用于 β -内酰胺类和头孢菌素类抗生素生产的侧链等。

1.2 医药中间体合成中所涉及的化学反应

由于医药中间体可以是各种各样的化合物，所以医药中间体的合成涉及到有机化学中的各类反应，而且包括天然提出物和生物化工产品，如 6-APA 现在就主要采用发酵的方法生产。一般而言最常

见的反应可归纳如下。

(1) 亲电取代反应, 例如芳烃的烷基化、硝化、磺化反应、Friedel-Crafts 反应等。

(2) 亲核置换反应, 例如, 卤素被其他亲核试剂置换的反应。

(3) 缩合反应, 例如无水哌嗪的合成就是通过 β -羟乙基乙二胺的分子内缩合脱水而得到的。

(4) 环合反应, 例如 2+3、2+4 偶极加成等一系列环合反应是医药中间体生产中最常见的反应类型。

(5) 重排反应, 重排反应包括阴离子、阳离子、自由基引发的重排反应及协同重排反应。例如 Claisen 重排, Cope 重排反应在医药中间体的生产中都是十分重要的。

(6) 有机扩环反应, 如 7-ADCA 的合成, β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的合成均涉及到扩环反应。

(7) Michael 加成反应等各种不同类型的反应在医药中间体的合成中均得到了应用。至于上述各种反应的机理在此不再赘述, 请读者参阅有关高等有机化学等书籍。

1.3 医药中间体国内外的发 展概况

药物品种繁多, 生产工艺复杂, 医药行业对各种原料和中间体需求品种较多。由于医药中间体是一类专门用于药物生产的化工产品, 其发展的快慢取决于医药工业的发展。近些年来国外发达国家, 如欧美等地区随着生活水平的提高对药品的数量和质量都提出了更高的要求。而且随着科学技术的进步对新药的研究开发周期大大缩短, 另外随着各种新疾病的出现、细菌耐药性的不断增加也要求人们不断开发新的药物。随着新药研究的不断开展, 每年上市的新合成药物很多, 因而所需的原料和中间体的品种相当多。

在欧美发达国家, 由于其较高的生活水平和较高的科技实力使其的医药中间体工业十分发达, 如美、日、德等国家的医药中间体工业具有坚实的基础。国外一些较大的化工企业, 凭借自身拥有生产初级化工产品的能力, 形成独具特色的为医药行业提供原料、中

间体的企业，他们拥有先进的技术、稳定的质量、较低的价格，从而垄断了世界医药行业原料和中间体的供应，也获得了良好的经济效益。我国的医药行业自改革开放以来，发展较快，已经从依靠进口转向自给自足的方向，特别是面临进入 WTO 的需要，就要求我们尽快开发与之配套的医药中间体，为开发更多的新药，加快我国医药行业的快速发展提供充分的条件。

1.4 医药中间体工业的发展趋势

由于药物是一特殊的产品，是专门用于人类的卫生与健康的，所以其专用性强、每一品种的需求量小。这必然要求所需的医药中间体也具备上述特点，即专用性强、产品质量要求高、每一品种需求量小，但所需品种繁多。另外药物的长期使用会导致细菌耐药性的增加和毒副作用的增高，所以其更新换代快，这也要求医药中间体更新换代快，并与之相适应。基于医药中间体的上述特点医药中间体工业的发展趋势不外乎要与科学研究相呼应，技术密集、附加值高，为提高药效而科学筛选所需的侧链，充分挖掘天然产物和生化产品的潜力。毫无疑问，医药中间体的开发速度会更快，竞争会更激烈，同时其附加值会更高、回报更大。

第二章 杂环类医药中间体

杂环化合物是最常用的医药中间体,由于含 N、S、O 甚至 P 元素的杂环化合物所具有的独特生化特性使其特别适用于修饰和改变具有生化活性的前体化合物,以提高其各项性能。例如常见的喹诺酮类和先锋霉素的侧链绝大部分都是杂环化合物,如哌嗪及其衍生物、氨基脲酸及其衍生物、四氮唑乙酸、*N*-乙基-2,3-二氧哌嗪甲酰氯等。

由于本专业仅对哌嗪及其衍生物、吗啉衍生物、吡啶衍生物及吡嗪衍生物等杂环化合物进行过研究开发,而氨基脲酸及其衍生物、四氮唑乙酸、*N*-乙基-2,3-二氧哌嗪甲酰氯等头孢类侧链的合成工艺将在第三章中讨论。所以在本章中仅对哌嗪及其衍生物、吗啉衍生物、吡啶衍生物及吡嗪衍生物等化合物进行介绍。

2.1 哌嗪及其衍生物

哌嗪及其衍生物是一类极其重要的医药中间体,如哌嗪是生产氟哌酸、吡哌酸、利福平等喹诺酮类药物的关键中间体,90 年代以来每年我国对无水哌嗪的需求量在 3000t 左右,基本上依赖进口;*N*-甲基哌嗪、*N*-乙基哌嗪、*N*-乙基-2,3-二氧哌嗪等衍生物均广泛用于抗生素、驱虫药等医药的生产,其中 *N*-乙基-2,3-二氧哌嗪是生产头孢菌素哌拉西叮的关键中间体。

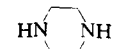
长期以来,尽管许多企业和科研单位对此领域进行了大量的研究开发工作,但在 1998 年以前我国缺乏采用先进生产工艺的哌嗪及其衍生物的生产装置,一直采用乙醇胺为原料,常压法生产六水哌嗪,工艺极其落后,生产成本居高不下,直到 1998 年由本科研组开发的以环氧乙烷和乙二胺为原料的催化环合装置在河南新乡巨晶化工有限公司建成后才改变我国无水哌嗪长期依赖进口的局面。再如,

我国长期以来采用哌嗪为原料生产 *N*-甲基哌嗪、*N*-乙基哌嗪，一方面哌嗪的价格高，另一方面用哌嗪与甲醛、甲酸反应生产 *N*-甲基哌嗪的收率不超过 40%；最近杭州龙山化工厂等企业采用哌嗪与乙醇的催化胺化工艺，提高了产品的收率，但由于哌嗪的价格，成本仍高，而国外均以价廉的二乙醇胺和乙胺或甲胺为原料生产 *N*-甲基哌嗪、*N*-乙基哌嗪，成本比我国采用的生产工艺低得多，为此本科研组也正在进行这一方面的研究工作，并已取得阶段性的研究成果。以二乙醇胺和乙胺或甲胺为原料产品的收率可达 80% 以上。

基于此系列化合物的重要性，本章就简单介绍哌嗪及其衍生物物化性质、国内外的生产现状及建议工艺路线。

2.1.1 哌嗪 (Piperazine)

别名：六氢吡嗪；对二氮己环；哌啉嗪；胡椒嗪；PIP；diethylene diamine；对二氮己烷；二亚乙基二胺。

结构式：

分子式： $C_4H_{10}N_2$

分子量：86.14

2.1.1.1 性质

哌嗪是六元环二胺。为白色叶片状结晶，有吸湿性和典型的胺臭味，有咸味。在空气中吸收水分和二氧化碳。易溶于水和甘油，微溶于乙醇（1g 哌嗪可溶于 2ml 乙醇中），不溶于乙醚。10% 水溶液 pH 值 10.8~11.8。可由二氯乙烷与氨的酒精溶液作用而成。哌嗪具有典型的仲胺反应。工业上常用六水哌嗪。基本物化性质如下：

密度 (ρ_{424}) (g/cm ³)	0.876	开杯法	107
沸点 / °C		Tag 开杯	85
哌嗪	148.5	冰点 / °C	109.6
六水哌嗪	125~130	蒸气压 / Pa (20 °C)	23.2
熔点 / °C		熔化热 / (J/g)	298.9
哌嗪	107~109	溶解热 / (J/mol)	6987
六水哌嗪	42	(水, 25 °C)	
着火点 / °C	340	气化热 / (J/g)	47.3
闪点 / °C		运动粘度 / (cm ² /s) (138 °C)	0.00666

空气中爆炸极限/kPa

哌嗪

3.93

六水哌嗪

12.0

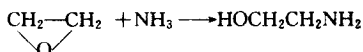
哌嗪有腐蚀性，能引起烧伤。大量使用时应穿适当的防护服。

2.1.1.2 合成路线

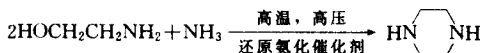
由于哌嗪是一大宗的医药中间体，国内外对其研究广泛而深入，已有报道的工艺路线很多，现整理介绍如下。

1. 以乙醇胺（MEA）为原料制备哌嗪

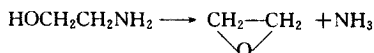
乙醇胺工艺是以环氧乙烷与氨反应生成的乙醇胺为原料：



由乙醇胺在还原氨化催化剂的存在下与氨进行反应合成哌嗪，其主要反应是脱水缩合反应，副反应是脱氨反应，常用催化剂为金属镍、铜、铬、铂、铬、钛、钴等的氧化物，可选用氧化铝或氧化硅作载体。主反应式如下：



副反应：



反应所用催化剂组成为：NiO 72%~75%，CuO 22%~25%，Cr₂O₃ 2%~3%，并用γ-Al₂O₃作为载体。氨：乙醇胺为1.10（摩尔比），空速为3.10g/(h·ml)，反应压力10~18MPa，反应温度控制在180~240℃，乙醇胺转化率75%，哌嗪收率58%。反应所得混合物经精馏装置分离即得到哌嗪。

目前国内外对此合成路线研究的最多，上述给出的工艺条件只是其中的一例。曾有报道称哌嗪的收率可达92%，但由于高选择性的催化剂的选择十分困难，而且产品的分离也有一定难度，所以国内外还没有采用此工艺生产无水哌嗪。但在国内如能解决反应液的高效分离而得到乙二胺及其他的多乙烯多胺作为副产品出售，此合成路线还是可取的。

2. 以环氧乙烷为原料合成哌嗪

首先将环氧乙烷和过量氨反应得到乙醇胺，然后用盐酸中和并