

高等学校试用教材

化学制药工艺学

沈阳药学院等合编
计志忠 主编

46

化学工业出版社

高等学校试用教材

化学制药工艺学

沈阳药学院等 合编

计志忠 主编

化学工业出版社

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

化学制药工艺学/计志忠主编. -北京: 化学工业出版社, (2000.7 重印)

ISBN 7-5025-0429-X

I. 化… II. 计… III. 药物-制造-工艺学 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 19323 号

高等学校试用教材

化学制药工艺学

沈阳药学院等 合编

计志忠 主编

责任编辑: 何耀宽

封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

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

*

新华书店北京发行所经销

北京市燕山印刷厂印刷

北京市燕山印刷厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 14¼ 字数 349 千字

1980 年 7 月第 1 版 2000 年 7 月北京第 9 次印刷

印 数: 27411—28410

ISBN 7-5025-0429-X/G·85 (课)

定 价: 19.00 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

化学制药工艺学是研究化学合成药物的合成路线、工艺原理和工业生产过程，实现生产过程的最优化的一门科学。它综合应用有机化学、分析化学、物理化学、药物化学、药物合成反应、制药化工过程及设备课程的专门知识。化学制药工艺学与其它化学、化工学科有着密切的关系，特别是天然药物化学、染料化学、农药化学及其生产工艺学。同时，它与医学、生物学也有不可分割的联系。

通过本课程的学习，使学生掌握有关化学制药生产中工艺路线的设计、选择和改革，工艺条件的研究，中试放大及“三废”防治等方面的专业知识，包括：（1）根据原辅材料的供应情况和设备条件，从工业生产的角度，因地制宜地设计或选择工艺路线；（2）应用化学合成原理，结合医药生产特点进行工艺研究，为现代化生产提供设计依据；（3）熟悉安全生产、劳动保护、“三废”防治等一般知识。

化学合成药物生产工艺的研究开始以前，首先要对遴选的药物进行周密的调查研究，如药理作用、临床疗效、药物特性和已有的合成路线等，写出调查报告；在详细占有资料的基础上进行充分的分析研究，发挥独立思考能力，创造性地进行工艺路线的设计、选择、革新以及工艺条件研究等各方面的设想，制订出研究工作的方案。然后开展实验室工艺研究：考查化学单元反应及其次序，各步的操作方法及收率，新材料、新反应、新技术的应用情况；考查工艺技术条件、设备要求、劳动保护、安全生产和“三废”防治，以及对经济效果的初步估算等。在实验室工艺研究中，要求初步弄清各步化学反应规律，并不断把所得的数据进行分析、整理和对比，圆满地完成方案中的各项工作指标，改进和发展研究工作方案中所拟订的各项具体内容，最后写出实验室工艺研究总结，为中试放大作好准备。中试放大是确定药物生产工艺的最后一个环节，即把实验室中所选择和确定的工艺路线和工艺条件进行工业化生产的考察，为生产车间的设计、施工安装，“三废”防治，制订产品质量和工艺操作规程以及中间体控制方法等提供数据和资料。在车间试生产若干批号后，最后制订出该药物的生产工艺规程。

化学合成药物的发展已有一百多年历史。从三十年代磺胺药物问世以来，发展更为迅速。各种类型的化学治疗药物不断涌现。四十年代抗菌素出现，五十年代激素类药物的应用和六十年代半合成抗菌素的发展，以及七十年代新有机合成试剂、新技术、新反应的应用，促进了复杂的天然药物的合成，使合成药物的品种和产量迅速增长，生产规模日益扩大。在一些工业发达的国家中，合成药物的产值在化学工业中所占比重大体为化学工业各类产品中的第二位或第三位；年产万吨以上的化学合成药物也已出现；目前世界上，用化学合成法制备的药物，据不完整的统计已达三千余种。

近年来医药工业发展的特点为：高效、特效、速效、低毒药物品种不断增长，适合某些医疗需要的长效和短效药物也受到重视；由于采用新原料、新技术、新装备，特别是自动分析仪器和电子计算机的应用，大大提高了机械化和自动化程度，因而劳动生产率也不断提高。“三废”防治得到应有的重视，正朝着“无害化”生产的方向大步迈进；生产所需要的原辅材料的新来源以及与生产密切配合的分析测试和自控技术进展也很迅速。鉴于医疗上需

要的药物品种多，更新快，多数品种需要量变化又很大；国内外许多药厂对于发展适应性很强的多品种、多性能生产车间非常重视。

建国以来，在党中央的领导下，坚持了独立自主，自力更生，优先发展原料药的方针，首先迅速地发展了磺胺类药物、抗菌素、抗感染药物和防治地方病药物的生产。我国医药工业从无到有，从小到大，已经建成具有一定规模的，从科研、设计、设备制造、安装到生产基本配套的完整体系。化学合成药物的品种和数量大幅度增加，质量不断提高，成本一再降低。现在国外应用的、疗效确实好的，而又为我国需要的品种基本上都能生产。生产的化学合成药物已达九百多种，产量增加很多，一九五七年的产量比一九五二年增长二十余倍。其中重要的药物如磺胺类、抗菌素、解热镇痛药、抗结核病药、激素类、维生素类和防治地方病药等一九七六年的产量又比一九五七年增长了数十倍。十多年来，我国磺胺类药物的产量一直居世界首位。

药品质量的优劣关系到人民的身体健康和生命安危，它是衡量医药工业生产水平的重要标志之一。建国以来，我国生产的药品质量有很大的提高，药典规定的质量标准也在不断提高。我国所生产的药品都应该达到我国药典规定的质量标准。主要药品的质量及其某些质量标准已达到世界先进水平。

我国是一个发展中国家，医药工业的生产技术与世界先进水平相比，还有一定的差距：表现在对药物工艺研究不够深透，独创性的工艺路线还较少；制药装备落后，更新缓慢，生产劳动强度大，劳动生产率低；对原辅材料、中间体的生产和研究不够重视，未能充分利用石油化工等资源，以致原辅材料供应不足；副产物综合利用和“三废”防治的研究工作与医药工业的发展不适应，仍须大力加强。

合成药物的生产实践是形成化学制药工艺学的基础。化学科学的进展又引导着合成药物生产的发展。化学合成药物的生产特点是品种众多；生产工艺复杂；需用的原辅材料繁多；产量一般不大，基本上采用间歇生产方式；产品质量要求很严格。化学制药工业与其它化学工业有相似的生产工艺过程，但工艺过程更为复杂多样，生产技术要求更高，许多原辅材料、中间体又常常是易燃、易爆、有毒。所以对防火、防爆、安全生产、劳动保护、操作方法、工艺流程和设备等常有特殊要求。药物生产中常常是数吨、数十吨甚至上百吨原辅材料才制出一吨成品。因此，“三废”（废渣、废液、废气）多，成分复杂，危害严重。“三废”的污染主要是在生产过程中产生的；防治“三废”的重要途径是努力改革工艺，尽可能在生产过程中就把“三废”减少到最低限度。同时，需要大搞综合利用，变废为宝。

通过本课程的学习，了解化学合成药物的生产特点，以便更好地把理论知识与生产实践密切结合起来，培养分析和解决医药工业生产中实际问题的能力。做到因地制宜，选择和设计经济合宜的工艺路线和最佳工艺条件，使生产的产品质量和各项技术经济指标，达到先进水平。

内 容 提 要

本书是化学制药专业的专业课教材。一至三章为总论部分，内容包括化学合成药物生产工艺原理，生产工艺路线的设计、选择、改革，以及药厂“三废”防治等。四至十章为各论，以对乙酰氨基酚、磺胺甲基异噁唑、甲氧苄氨嘧啶、盐酸氯丙嗪、氢化可的松、磷酸氯喹、氯霉素等七个药物为代表，介绍合成药物的生产工艺。

本书由四川医学院药学系李正化，上海化工学院有机系乌锡康、包泉兴，北京医学院药学系王书玉，沈阳药学院制药系姚庆祥、奚绍祁，容士宏、计志忠等参加编写。由国家医药管理总局郭丰文同志负责主审。

本书还可供化工或药学等有关专业的师生参考，对从事化学制药专业的生产、科研、设计等的技术人员也有参考价值。

目 录

前 言

第一章 工艺路线的设计、选择与改革	1
第一节 工艺路线的设计	2
一、利用类型反应法.....	2
二、利用倒推法.....	4
三、利用逐步综合法.....	5
四、仿照类似化合物的合成.....	17
第二节 立体化学控制与不对称合成	20
一、光学异构体的拆分.....	20
二、不对称转化.....	24
三、不对称诱导.....	25
四、不对称合成.....	29
第三节 工艺路线的选择	33
一、原辅材料供应.....	33
二、合成步骤、操作方法与收率.....	33
三、单元反应的次序安排.....	34
四、技术条件与设备要求.....	35
五、安全生产与环境保护.....	35
第四节 工艺路线的改革和新反应、新技术的应用	35
一、相转移催化反应.....	39
二、微生物催化(酶催化)反应.....	44
三、固相酶技术.....	46
第二章 工艺研究和中试放大	50
第一节 反应条件与影响因素	50
一、反应物的浓度与配料比.....	50
二、反应温度.....	55
三、压力.....	58
四、溶剂.....	58
五、催化剂.....	61
六、酸碱催化.....	63
七、原料、中间体的质量控制.....	65
八、反应终点的控制.....	66
九、设备因素.....	67
十、工艺研究中的几个问题.....	67
第二节 中试放大与生产工艺规程	68
一、中试放大的研究内容.....	69
二、生产工艺规程.....	70

第三章 药厂“三废”的防治	73
第一节 概述	73
一、我国环境保护和“三废”防治的方针政策.....	73
二、污染的控制标准和监察.....	73
三、“三废”的调查研究.....	74
四、药厂“三废”的特点及其处理.....	74
第二节 “三废”的消除和减少	75
一、革新工艺.....	75
二、循环使用和合理套用.....	77
三、回收利用和综合利用.....	77
四、加强设备管理.....	78
第三节 药厂“三废”的无害化处理	78
一、废水的处理.....	78
二、废气的处理.....	84
三、废渣的处理.....	86
第四章 对乙酰氨基酚（扑热息痛）的生产工艺原理	89
第一节 合成路线及其选择	89
一、以对硝基苯酚钠为原料的路线.....	89
二、以苯酚为原料的路线.....	90
三、以硝基苯为原料的路线.....	91
第二节 对氨基苯酚的生产工艺原理及其过程	93
一、以对硝基苯酚为原料的路线.....	93
二、以对亚硝基苯酚为原料的路线.....	95
第三节 对乙酰氨基酚的生产工艺原理及其过程	98
第四节 对乙酰氨基酚的生产工艺流程图	100
第五章 磺胺甲基异噁唑的生产工艺原理	103
第一节 合成路线及其选择	103
一、磺胺钠盐与3-氯-5-甲基异噁唑的缩合.....	103
二、对氨基苯磺酰氯类化合物与3-氨基-5-甲基异噁唑的缩合.....	104
第二节 3-氨基-5-甲基异噁唑的生产工艺原理及其过程	109
一、5-甲基异噁唑-3-甲酰胺的制备.....	109
二、3-氨基-5-甲基异噁唑的制备.....	112
第三节 磺胺甲基异噁唑的生产工艺原理及其过程	115
一、对乙酰氨基苯磺酰氯的制备.....	115
二、3-(对乙酰氨基苯磺酰胺基)-5-甲基异噁唑的制备.....	117
三、磺胺甲基异噁唑的制备.....	118
第六章 甲氧苄氨嘧啶的生产工艺原理	120
第一节 合成路线及其选择	120
一、3,4,5-三甲氧基苯甲醛和3,4,5-三甲氧基氨苄的合成路线.....	121
二、甲氧苄氨嘧啶的合成路线.....	125

第二节 以鞣酸为原料的生产工艺原理及其过程	127
一、3,4,5-三甲氧基苯甲酸甲酯的制备	127
二、3,4,5-三甲氧基苯甲酰肼的制备	129
三、3,4,5-三甲氧基苯甲醛的制备	130
四、2-甲氧甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙烯腈 (简称“单甲醚”)的制备	130
五、甲氧苄氨啉的制备	131
第三节 以香兰醛为原料的生产工艺原理及其过程	133
一、5-溴香兰醛的制备	133
二、5-羟基香兰醛钠盐的制备	133
三、3,4,5-三甲氧基苯甲醛的制备	134
第七章 盐酸氯丙嗪的生产工艺原理	135
第一节 合成路线及其选择	135
一、分别合成主环和侧链的路线	135
二、先合成主环而后逐步引入侧链的路线	139
三、先引入侧链而后再进行环合的路线	139
第二节 2-氯吩噻嗪的生产工艺原理及其过程	140
一、3-氯-2'-羧基-二苯胺的制备	140
二、3-氯二苯胺的制备	142
三、2-氯吩噻嗪的制备	142
第三节 N,N-二甲胺基-3-氯丙烷的生产工艺及其原理	144
一、N,N-二甲胺基丙醇的制备	144
二、N,N-二甲胺基-3-氯丙烷的制备	145
第四节 盐酸氯丙嗪的生产工艺及其原理	145
一、氯丙嗪的制备	145
二、盐酸氯丙嗪的制备	146
第八章 氢化可的松的生产工艺原理	148
第一节 合成路线及其选择	148
一、经可的松的合成路线	149
二、经化合物S(Δ^4 -娠烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮)的合成路线	150
第二节 生产工艺原理及其过程	152
一、 $\Delta^{5,16}$ -娠二烯-3 β -醇-20-酮-3-醋酸酯 (简称双烯醇酮醋酸酯)的制备	153
二、16 α ,17 σ -环氧黄体酮的制备	155
三、17 α -羟基黄体酮的制备	158
四、化合物S(Δ^4 -娠烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮)的制备	160
五、氢化可的松的制备	161
六、由表皮固醇制备醋酸可的松	162
第九章 磷酸氯喹的生产工艺原理	164
第一节 合成路线及其选择	164

一、二氯喹啉的合成路线·····	165
二、N-(4-氨基戊基)-二乙胺的合成路线·····	168
第二节 二氯喹啉的生产工艺原理及其过程·····	169
一、原甲酸三乙酯的制备·····	169
二、间氯苯胺基甲叉丙二酸二乙酯的制备·····	171
三、7-氯-4-羟基-3-喹啉甲酸乙酯的制备·····	174
四、7-氯-4-羟基-3-喹啉甲酸的制备·····	176
五、7-氯-4-羟基喹啉的制备·····	177
六、二氯喹啉的制备·····	178
第三节 N-(4-氨基戊基)-二乙胺的生产工艺原理及其过程·····	179
一、 γ -乙酰正丙醇的制备·····	179
二、5-溴代戊酮-2的制备·····	180
三、二乙胺基戊酮-2的制备·····	182
四、N-(4-氨基戊基)-二乙胺的制备·····	183
第四节 磷酸氯喹的生产工艺原理及其过程·····	183
一、氯喹的制备·····	183
二、磷酸氯喹的制备·····	185
第十章 氯霉素的生产工艺原理 ·····	188
第一节 合成路线及其选择·····	188
一、以具有苯甲基结构的化合物为原料的路线·····	189
二、以具有苯乙基结构的化合物为原料的路线·····	191
第二节 对硝基苯乙酮的生产工艺原理及其过程·····	194
一、对硝基乙苯的制备·····	194
二、对硝基苯乙酮的制备·····	197
第三节 对硝基- α -乙酰胺基- β -羟基苯丙酮的生产工艺原理及其过程·····	199
一、对硝基- α -溴代苯乙酮的制备·····	201
二、对硝基- α -溴代苯乙酮六次甲基四胺盐的制备·····	202
三、对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐的制备·····	203
四、对硝基- α -乙酰胺基苯乙酮的制备·····	204
五、对硝基- α -乙酰胺基- β -羟基苯丙酮的制备·····	205
第四节 氯霉素的生产工艺原理及其过程·····	207
一、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的制备·····	207
二、DL-苏型-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇的拆分·····	209
三、二氯乙酸甲酯的制备·····	211
四、氯霉素的制备·····	213
第五节 综合利用与“三废”处理·····	213
一、邻硝基乙苯的利用·····	213
二、L-(+)-1-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(右旋“氨基醇”)的利用·····	214
三、异丙醇铝-异丙醇还原后水解母液的利用·····	215
四、硝基化合物废水的处理·····	215
五、含氟废水的处理·····	215

第一章 工艺路线的设计、选择与改革

化学合成药物一般是由结构较简单的化工原料经过一系列化学合成过程制得（习称全合成），或由已具有一定基本结构的天然产物经过结构改造而合成制得（习称半合成）。在多数情况下，一个合成药物往往可有多种合成路线，而在化学制药工艺上，通常将具有工业生产价值的合成路线称为该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，它的技术先进性和经济合理性如何，是衡量生产技术水平高低的尺度。合成一种药物，由于采用的原料不同，其合成途径与化学反应就不一样，要求的技术条件与操作方法亦随之而异，最后所得产品质量、收率和成本亦有所不同，甚至差别悬殊。因此，在化学合成药物的生产上采用技术先进而又经济合理的生产工艺路线是极为重要的课题。随着科学的发展，技术的进步，不断地出现新材料、新反应、新技术以及新工艺等，对于已经生产的一些老产品则需要对原工艺路线和生产方法进行革新、改造，以提高劳动生产率，降低成本和消耗。而对于经过药理试验、临床试用已经确定疗效的新药来说，则须设计或选择一条适合于工业生产要求的工艺路线。

工艺路线的设计与选择，两者的概念虽不相同，但它们之间不是截然分开的，而是密切联系着的。在研究药物的工艺路线时，往往是把工艺相关的问题联系起来加以运用。为叙述方便起见，本章将分为工艺路线的设计，工艺路线设计中的立体化学控制与不对称合成，工艺路线的选择，工艺路线的改革和新反应、新技术的应用等四节来加以讨论。这四个课题都属于工艺研究的内容，它们之间是相互联系的。

首先必须进行国内外文献资料的调查研究工作，只有在详细占有第一手资料的基础上，才能开始工艺研究工作。

调查研究的任务一般有国内外文献资料的调查和社会调查两个方面，而医疗需要的药物，其临床疗效和毒副作用，及其原辅材料的来源和价格等都属重要的调查研究内容。关于国内外文献资料的调查内容很多，需要进行系统查阅，分类整理，并写出该药物的文献总结。它的内容大致有下列五个方面：

1. 药理和临床试验的情况，包括药理作用、药物代谢及其特点和适应症，临床治疗效果、毒性和副作用，剂型、剂量和用法，以及与同类其它药物相比较的优缺点等。
2. 国内外已经发表的各种合成路线和制备方法，包括有关原辅材料的来源、制备等。
3. 有关各步化学反应的原理、技术条件、影响因素和操作方法。尤其对于有希望用于工业生产的合成路线中每一步化学反应和所需的重要设备，如耐高温、高压、高真空以及深度冷冻等特殊要求的设备问题等，更应详细查阅。
4. 原辅材料、中间体和产物的理化性质，包括光谱数据、化工常数以及各种有毒物质的毒性作用和防护方法等。对于文献中尚无记载者，必要时应列入试验研究计划内进行测定。
5. 产品质量标准和分析方法以及原辅材料和中间体的规格、要求等，有些新药和新产品文献上尚无规定的质量标准时，应拟定分析研究项目。

在系统收集某一专题的文献资料时，应当掌握科学的查阅方法。第一，应就调查的范围

和内容拟出详细调查纲目；第二、制定查阅步骤和方法，以便做到有计划、有目的、有条不紊地进行查阅，及时分类整理，防止漏查和重复；第三、从化学大全、化学文摘以及其它工具书中查到的材料，可根据实际情况，分别处理，有的需摘抄、有的只抄个标题以备以后需用时参考。但在大多数情况下，从化学大全和化学文摘所了解到的内容是很不完全的，必须进一步查阅原始文献以便掌握具体内容和细节。在许多情况下，还必须查阅各类化合物的专著、学术报告、论文集以及其它有关专著论文刊物等。有时某一个问题的资料只要能找到一、二篇重要文献，就可以根据它们的参考文献追索查到许多其它有关的文献资料。总之，应通过系统查阅法和追索查阅法的结合，在较短时间内以较快速度，尽可能完全地收集到所需要的文献资料。经验证明，调查研究工作不仅需要广博的专业知识和一定的外语水平，而且在查找资料过程中要善于开动脑筋，加强综合分析，不为文献资料中的某些条条框框所束缚，要善于发现问题，勇于提出设想。

第一节 工艺路线的设计

在药物化学课程中已着重讨论过新药研究中药物合成路线的设计问题。可应用该课程中提到的原则、途径和方法，设想各种可能的合成路线。但须注意的是工艺研究与新药研究的要求不同。在新药寻找的研究过程中，往往要合成一系列有关化合物，以供药理筛选，因而对每个化合物所需数量并不多，初筛时只需数克化合物便足够了。在那里新化合物的合成速度是主要矛盾。在设计新化合物的合成路线时，着重考虑的问题是实验室范围内进行合成的难易、收率的高低等问题。而在新药的工艺研究时，由于它的疗效已经过药理、临床等一系列的试验研究所肯定，故面临的主要问题是掌握一定规模的生产技术，以满足广大人民群众对药物的需要。因此，在设计工业生产上可能采用的工艺路线时，不仅要考虑化学合成的可能性，更重要的还必须符合工业生产的要求。就是说，必须树立生产观点和经济观点。例如，原辅材料的来源与供应是否有保证，能否采用价格低廉的工业品，能否采用可以实现连续化、自动化、提高劳动生产率的工艺路线，如气相催化合成方法等，能否避开或少用易燃、易爆和毒性大的物质，以保证安全生产，防止和减少有毒三废的产生；此外还有合成步骤、技术条件、收率以及新技术的应用等等问题，都必须加以综合考虑。这些问题将在下节中详细叙述。虽然这些要求并不一定全部都能满足，但应努力设计出一条技术先进经济合理的工艺路线，包括合成步骤中采用的单元反应、操作方法等。然后，通过实验室研究加以肯定、修改和完善。

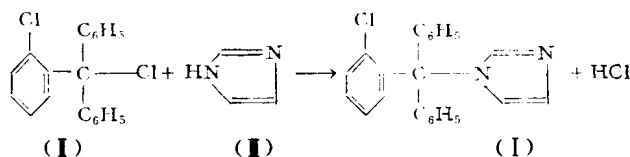
药物工艺路线的设计一般采取有机合成设计的方法^[1]，即从剖析药物的化学结构入手，然后考虑其合成方法。药物的结构剖析首先是分清主环与基本骨架，功能基与侧链，以及它们之间的结合情况，以便选择接合的部位；其次考虑主环的形成方法，基本碳架的组合方式，功能基和侧链的形成方法与引入顺序。若系手征性药物，还必须同时考虑其立体构型所要求的问题。

在上述结构分析基础上，综合运用有机合成、化学反应以及立体化学等知识，并考虑新材料、新反应、新技术的应用，设计出药物的工艺路线。下面就工艺路线的一些设计方法加以叙述。

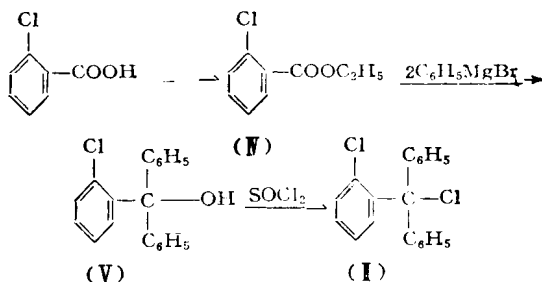
一、利用类型反应法

对于新药的合成往往在文献上尚无现成的合成方法可资参考，或者虽有但不理想。此时，可根据药物或它们的关键中间体分子的化学结构类型及功能基团情况，采用类型反应法进行

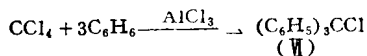
设计。所谓类型反应一般系指功能基形成的单元反应和特殊反应(人名反应),以及各类物质的通用合成方法等。例如,抗真菌病药物克霉唑(Clotrimazole)(I),可由邻氯苯基-二苯基氯代甲烷(II)与咪唑(III)通过脱氯化氢缩合制得:



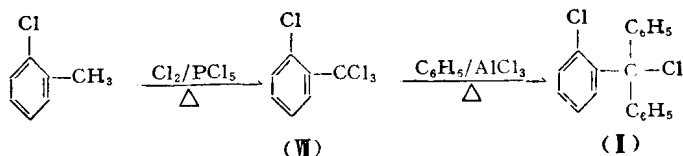
中间体(II)的合成是个关键;文献报道用邻氯苯甲酸乙酯(IV)经与溴苯进行格氏(Gri-gnard)反应制出的叔醇(V)再进行氯化制得(II)。



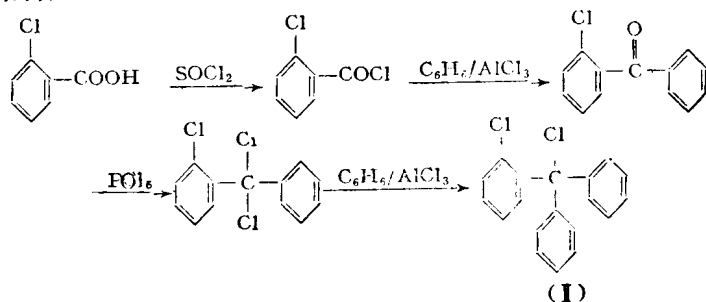
此法所得产品的质量较好,但化合物(V)对人体有时产生不良的过敏反应。于是参考四氯化碳与苯通过弗-克(Friedel-Crafts)反应合成三苯基氯甲烷(VI)的类型反应方法,设计了以邻氯苯基三氯甲烷(VII)为原料的工艺路线并获得成功^[2]。



化合物(VI)是由邻氯甲苯在五氯化磷催化作用下用氯气氯化而得。用这条合成路线合成中间体(II)较为简捷,收率也较为良好,已为生产上所采用。



但是这条工艺路线中由邻氯代甲苯制造邻氯代苯基三氯甲烷(VII)的氯化一步,不仅氯化温度高(180°C左右),而且氯化尾气中未反应的氯气含量也高,致使氯气的消耗量大大超过理论量,并需采取安全措施处理尾气,增加了开支。于是应用类型反应方法又设计出以邻氯苯甲酸为原料,经过二次氯化 and 二次弗-克反应的下述工艺路线:



这条工艺路线的合成步骤虽然较长,但反应条件较为缓和,而且收率较高,四步的总收率为理论量的60%。

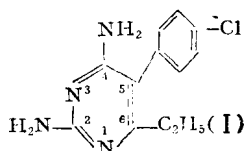
克霉唑的这三条工艺路线各有特点，生产上可根据实际情况，因地制宜地加以选用。

二、利用倒推法

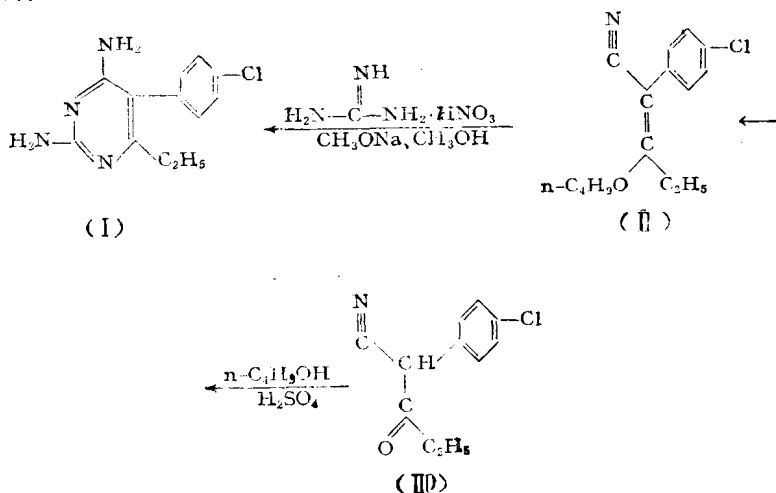
有机化合物中常具有碳原子-杂原子键(如C—N, C—O, C—S键等)的结构,这一类化学键的形成与拆开均较C—C键为容易,故可从这些易拆键入手,选择连接的部位(或称结合点)并考虑其合成路线。因此,对于化合物中具有明显结合点的药物可采取倒推法进行工艺路线的设计。

所谓倒推法就是从最终产品的化学结构出发,将其合成过程一步一步地往前推导和演绎,即首先以药物的最后一个结合点考虑前一步的中间体是什么,并经过什么反应得到最终产物;接着再从这中间体的结合点考虑其前一步的中间体是什么和利用什么反应得到的。如此继续推导上去,直到最初一步是可购得的化工原料为止。例如抗疟药乙胺嘧啶(I)的合

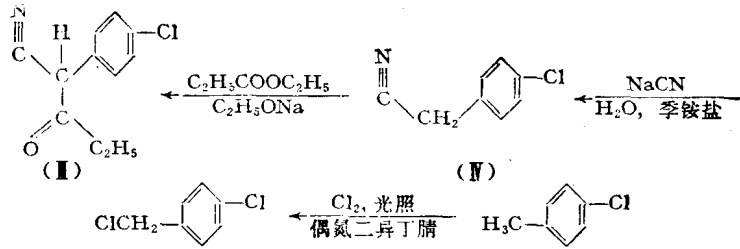
成,根据嘧啶的合成规律,嘧啶环中有易形成的C—N键,故可采用N—C—N与C—C—C两部分通过缩合反应而得。



由于2-位上有氨基,故N—C—N可用硝酸胍为原料,4-位的氨基可以通过—C≡N与胍分子上的氨基加成而得,而5-位上的对氯苯基和6-位上的乙基则必须先准备好。根据这样考虑,合成乙胺嘧啶的最后一步反应应是生成嘧啶环的缩合反应。其所用的原料及中间体是可以购得的硝酸胍和2-丙酰基-对氯苯乙腈(Ⅱ)(实际上是用它的烯醇式的丁腈)(Ⅲ),在醇钠存在下缩合而得。



α -丙酰基-对氯苯乙腈(Ⅱ)可以通过克莱森(Claisen)缩合反应在对氯苯乙腈(Ⅳ)的 α 碳原子上导进丙酰基而得到。对氯苯乙腈的氰基可以通过卤素原子与氰化钠进行亲核取代反应而得到,而卤素原子则可以通过芳香族化合物的侧链卤化而得。根据这样一步一步地往前倒推,直至容易得到的原料对氯甲苯止。



值得指出的是应用倒推法设计工艺路线时,若出现二个或二个以上连接部位的形成顺序,即各接合点的单元反应顺序可以有不同的安排顺序时,不仅要从理论上合理安排,而且必要时还须通过实验研究加以比较选定。

三、利用逐步综合法

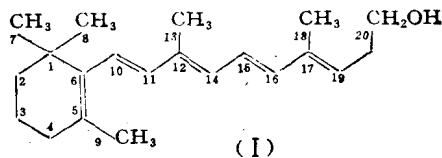
对于具有较为复杂的基本骨架结构和多功能基的药物,可根据基本骨架的组合方式与构成方法,功能基的引入与转化等情况采取逐步综合法进行工艺路线的设计。下面分为基本骨架的构成和功能基的生成与转化二个部分加以叙述。

1. 基本骨架的构成

一般说来,对于芳香环上有取代基的化合物,很明显,其基本骨架就是芳香环,可采用苯或苯的衍化物或同系物为原料合成。对于杂环化合物,有一部分象芳香化合物一样,是以天然来源的杂环化合物为起始原料(如吡啶),但是大多数杂环化合物,则采用缩合方式或环合方式来合成,而接合部位选在碳原子与杂原子结合点处。至于骨架是脂链化合物或脂环化合物,则情况更为复杂,需视具体情况而定。由于饱和烃较不活泼,故需考虑基本骨架的易拆键部位,换言之,即采用何种中间体与相应碳链化合物通过何种C—C键形成的化学反应把它们连接起来,以合成所需要的碳骨架化合物。碳-碳键的生成只发生在功能基上面(如格氏反应)或发生在吸电子基团旁边的 α 碳原子上(如克莱森 Claisen 缩合反应)或发生在双键碳原子上[如迪尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应]等等。因此对于脂链或脂环化合物,其骨架的构成就不象碳-杂原子键那么简单,不仅要考虑到碳原子的排列,而且还要考虑怎样使接合部分活化起来。

生成碳-碳键的反应并不太多,大致可分为如下四类,即:亲电-亲核反应、加成环合反应(如迪尔斯-阿尔德反应等)、转位反应[如阿恩特-艾斯特尔特(Arndt-Eistert)反应等]及氧化还原反应(如丙酮被镁汞齐还原为片呐醇的反应等)。其中尤以亲电-亲核反应应用最多。如表 1-1 所示,亲电试剂为卤烷、环氧化物、醛、酮及羧酸衍生物(如酯和腈)等,以及 α, β -不饱和醛和酮等。亲核试剂为格氏试剂、维蒂希(Wittig)试剂、烯醇式碳阴离子、氰基离子、乙炔基碳阴离子等。

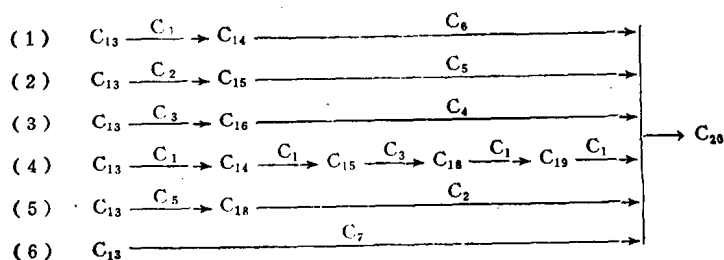
例如,维生素 A 是具有 20 个碳原子的多烯醇 (I), 虽然分子中的碳-碳双键 (C=C) 是易拆键部位,但在一定条件下碳-碳单键 (C—C) 也可做为易拆键部位,



因此,其合成方法便可应用上述碳-碳键形成的化学反应,采取下列六种组合方式的逐步综合法进行。

表 1-1 生成碳-碳键产物的一些亲电和亲核试剂

亲核试剂	亲 电 试 剂			
	RCH_2X	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\begin{cases} H \\ R' \end{cases}$	$RCOOR'$ $RCOX$ RCN	$\begin{array}{c} -C=C-C=O \\ \quad \quad \end{array}$
格氏试剂 (有机金属碳阴离子) $\begin{array}{c} \\ -C-MgX \\ \end{array}$	-	格氏反应 $\begin{array}{c} OH \\ \\ -C-C-R \\ \quad \\ H(R') \end{array}$	(与酯反应得) $\begin{array}{c} R \\ \\ -C-C \\ \quad \\ OH \end{array}$ (与腈反应得) $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-C-R \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} -C-C-CH-C=O \\ \quad \quad \end{array}$
维蒂希试剂 $\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \quad \\ H-C-P(C_6H_5)_3 \end{array}$	-	维蒂希反应 $\begin{array}{c} R \\ \\ -CH=C \\ \\ H(R') \end{array}$	-	-
烯醇式碳阴离子 $\begin{array}{c} \\ -C-C\ominus \\ \quad \\ O \end{array}$	烷基化反应 $\begin{array}{c} \\ -C-C-CH_2R \\ \quad \\ O \end{array}$	羟醛缩合 $\begin{array}{c} R \\ \\ -C-C=C \\ \quad \\ O \quad H(R') \end{array}$	克莱森缩合 $\begin{array}{c} -C-CH-C-R \\ \quad \quad \\ O \quad \quad O \end{array}$	迈克尔(Michael)反应 $\begin{array}{c} \quad \quad \\ -C-C-C-CH \\ \quad \quad \\ O \quad \quad -C=O \end{array}$
SP阴离子 $-C\equiv C\ominus$ $N\equiv C\ominus$	$-C\equiv C-CH_2R$ $NC-CH_2R$	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C\equiv C-C-R \\ (N\equiv C) \quad \\ H(R') \end{array}$	-	$NC-\begin{array}{c} \\ -C-CH-C=O \\ \quad \end{array}$



当然，各种组合方式中由于所用原料与单元合成反应的不同又可有多种合成方法。但是，在逐步增长碳链时，不论采用何种组合方式或何种碳-碳键形成反应，都必须考虑使引入的功能基有利于下一步的合成反应。现将这六种组合方式中具有工业生产价值的合成方法列于表1-2中。这七种合成方法虽然所用起始原料相同，即均为 C_{13} 的 β -紫罗兰酮(I)，但各有特点，例如，第四种组合方式的合成法，看来合成步骤很长，但具有应用同一反应反复进行而得维生素A的优点。第六种组合方式的合成步骤最为简便，而且 C_7 酯的合成也并不困难，因此，是一条很有发展前途的维A合成路线。

表 1-2 维生素A的合成方法

