

# YAOWU HECHENG DE YOUJI HUAXUE

第 2 卷

〔美〕 D.莱德尼瑟  
L.A.米彻尔 著

化学工业出版社

## 内 容 提 要

本书是《药物合成的有机化学》第二卷，仍按化学结构，将临床应用的各类有机药物及曾作过药理试验的某些药物或其衍生物分为16章加以讨论。在第一卷的基础上，本书选取了大量较新的材料，同时也注意保持了结构的相对完整性。

本书具有把有机合成反应，药理学及药物构效关系的知识有机地结合在一起的独特风格，应用有机化学和合成反应的理论扼要地讨论药物的合成方法，同时介绍药物结构与药效之间的关系，探讨药物结构改造的可能性，并指出新药设计的可能途径。

本书可供高等院校药物化学、有机化学等专业的师生及从事药物研究、生产的技术人员参考。

D. Lednicher L. A. Mitscher

The Organic Chemistry of Drug Synthesis

Volume 2

John Wiley and Sons, New York, 1980

药物合成的有机化学

第 2 卷

曹观坤 翁玲玲 徐鸣夏 译

饶尔昌 郑 虎 校

彭司勋 审

责任编辑：潘正安

封面设计：许立

化学工业出版社出版发行

(北京和平里七区十六号楼)

化学工业出版社印刷厂印刷

豆各庄装订厂装订

新华书店北京发行所经销

开本850×1168<sup>1/32</sup> 印张11<sup>7/8</sup> 字数324千字

1991年2月第1版 1991年2月北京第1次印刷

印 数 1—1,540

ISBN 7-5025-0722-1/R·5

定 价 9.60 元

## 译者的话

本书为D.Lednicer和L.A.Mitscher所著《药物合成的有机化学》的第二卷，全书16章。作为前卷的续编，本卷收集了大量在美国已批准的具有商品名而在第一卷未列入化合物的文献和专利制备方法。

本卷保持了第一卷的独特风格，仍按化学结构类型编排，把有机反应、药物化学、药理学以及构效关系等结合在一起，扼要地讨论某些已在临床应用的药物和其它药物的合成原理和具体方法，可作为药学院校中有机化学、药物化学和药物合成等课程的参考用书。

原书中的化学结构、反应式以及化合物编号错漏较多，我们在翻译过程中作了改正和添补，可能还有差错，祈请读者批评指正。

本书承饶尔昌、郑虎教授校稿，彭司勋教授审校，借此一并致谢。

译者于一九八八年八月

## 序 言

本书采用《药物合成的有机化学》这个名称，表明我们在寻找新药方面对所涉及的有机化学有着广泛兴趣。在本书第一卷中我们深深地意识到讨论的范围有限，因而不能认为内容全面或取材新颖，然而它为研究许多结构类型的药物或业经临床证明有效的有机化合物打下了基础，实际上也为本卷增加新内容创造了条件。第二卷增补了第一卷遗漏的材料，介绍了1976年底以前该领域的发展情况，尤其是收集了1976年前（包括1976年在内）在美国已有商品名（USAN）而在第一卷未列入的化合物的文献和专利制备方法。

在编写第一卷的过程中，我们面对数量浩瀚的材料，如果当时真把所有材料都包括进去，就会编成一本难以消化的纲要。为了使读者感兴趣，我们将有关材料加以选择，重点收集已在临床应用的有机化合物。当然，众所周知，许多化合物在临床试用的不同阶段，因为无效、效用不及现有药物或具有难以承受的副作用等情况而被淘汰，特别是从1962年以来，组织研究新药的公司要在提出新药申请（NDA）之前承担临床研究费用，对药物标准的要求越来越高。由于这些原因，在这期间已获批准商品名而又不能在临床使用的化合物大量增加，许多这些未能成为药物的类似物就未编入第一卷。为了使这套书的内容更加丰富，同时又考虑到这些类似物具有可供借鉴的价值，我们就不再按年代顺序将它们收集在这一卷中。因此，第二卷并不单纯为了追求新颖的药物品种。

本卷的内容仍按第一卷的方式，以化学结构类型编排，这是使题材保持连贯性的合适方法。然而，由于药物化学研究重点的变化，导致我们对某些章节的编写也作了改变。第一卷中构成大章的某些结构类型（如苯并噻嗪类）如果没有足够的材料组成一章，在本卷中我们就将其放在范围较广的新标题之下。合成路线方面，除甾体

外，一般同以前一样尽可能选用常见易得的原料。甾体一章中所介绍的许多化合物都是皮质激素类物质，是经过复杂的多步合成的产物。而在第一卷中我们介绍的是用植物甾醇为起始原料制备结构复杂的皮质激素，其中有不少在本卷中用于制备许多化合物。由于简单地重复这些内容没有意义，因此，如果起始原料易得，其制备方法又在第一卷中提到过，则可参考第一卷，而不必参考原始文献。

我们尽量按第一卷的同样方式探讨药物的生物活性。初次提到某种适应症时，将对疾病作扼要的讨论，并说明药物治疗的特殊方法。在谈到化合物的制备时，同时指出它的生物活性。必须再次强调，这些生物活性是由作者所引述，此书不打算成为药理学教科书。

《药物合成的有机化学》第二卷面向的读者与第一卷相同，也是药物化学和有机化学专业的研究生以及这两方面的实际工作者。本书的读者应有很好的合成有机化学知识，并具有生物学方面的基本知识。

最后，我们向为这本书贡献出时间和才能的人们表示衷心感谢。Carolyn Kelly女士耐心地打印了许多修改稿，包括最后准备照相的拷贝。Sheila Newland绘制结构式，John Swayze校对全部原稿，为帮助阐明这本书提出了不少有益的建议并减少了许多排印错误。Ken McCracken和Peggy Williams通过IBM“Office System 6”复杂的技术指导，使我们得到了很大帮助。

D. 莱德尼瑟

L.A. 米彻尔

1980.1

# 目 录

<b>第一章 单环及非环脂肪族化合物</b> .....	1
1. 环戊烷类化合物 .....	1
2. 环己烷类化合物 .....	5
3. 金刚烷类化合物.....	11
4. 非环脂肪族类化合物.....	13
参考文献 .....	15
<b>第二章 苄基、二苯甲基的醇类及胺类衍生物</b> .....	18
1. 苄胺衍生物.....	18
2. 二苯甲胺衍生物.....	20
3. 二苯甲醇衍生物.....	21
参考文献 .....	24
<b>第三章 苯乙胺和苯丙胺类</b> .....	25
1. 苯乙胺和苯丙胺类.....	25
2. 1-苯基-2-氨基丙二醇类 .....	31
3. 苯乙胺类.....	32
4. 苯丙胺类.....	37
参考文献 .....	40
<b>第四章 芳烷酸类及其衍生物</b> .....	44
1. 芳乙酸类抗炎药.....	44
2. 二芳烃乙酸及芳烃乙酸类——抗胆碱药物.....	49
3. 其它芳基烷酸类化合物.....	54
参考文献 .....	56
<b>第五章 单环芳香化合物</b> .....	59
1. 苯甲酸衍生物.....	59
2. 苯胺衍生物.....	66
3. 酚类衍生物.....	68
4. 芳基砷类及磺胺类.....	77

5. 功能化的苯衍生物.....	83
参考文献 .....	90
<b>第六章 甾类化合物 .....</b>	<b>97</b>
1. 雌烷类.....	98
2. 雄甾烷类 .....	109
3. 孕烷类 .....	116
参考文献.....	140
<b>第七章 多环芳香化合物和多环氢化芳香化合物.....</b>	<b>147</b>
1. 茛满及茛类化合物 .....	147
2. 萘类化合物 .....	150
3. 芴类化合物 .....	154
4. 蒽类化合物 .....	155
5. 二苯并环庚烷和二苯并环庚烯类化合物 .....	157
6. 四环素类化合物 .....	160
参考文献.....	161
<b>第八章 五员杂环化合物.....</b>	<b>165</b>
1. 吡咯衍生物 .....	165
2. 咪唑衍生物 .....	168
3. 咪唑衍生物 .....	171
4. 吡啶衍生物 .....	184
5. 嘧啶和异嘧啶衍生物 .....	185
6. 噻唑衍生物 .....	188
7. 其它五员杂环化合物 .....	190
参考文献.....	192
<b>第九章 六员杂环化合物.....</b>	<b>197</b>
1. 吡啶类化合物 .....	197
2. 哌啶类化合物 .....	201
3. 哌嗪和吡嗪类化合物 .....	211
4. 嘧啶类化合物 .....	214
5. 其它六员杂环化合物 .....	215
参考文献.....	218
<b>第十章 吗啡相关化合物.....</b>	<b>223</b>
1. 吗啡衍生物 .....	223

2. 吗啡烷类 .....	228
3. 苯吗喃类 .....	230
4. 芳基哌啶类 .....	232
参考文献 .....	238
<b>第十一章 苯环稠合的五员杂环</b> .....	<b>241</b>
1. 吡啶类 .....	241
2. 氢化吡啶类 .....	246
3. 吡啶类 .....	248
4. 苯并咪唑类 .....	249
5. 其它类 .....	251
参考文献 .....	253
<b>第十二章 苯并六员杂环化合物</b> .....	<b>257</b>
1. 喹啉类化合物 .....	257
2. 异喹啉类化合物 .....	265
3. 喹啶类化合物 .....	269
4. 噌啉和喹啶类化合物 .....	274
5. 其它苯并杂环化合物 .....	277
参考文献 .....	281
<b>第十三章 苯并二氮杂萆类化合物</b> .....	<b>285</b>
参考文献 .....	289
<b>第十四章 二苯并杂环化合物</b> .....	<b>291</b>
1. 含有一个杂原子的中心环化合物 .....	291
2. 苯并杂环庚二烯类化合物 .....	298
3. 二苯并内酰胺类衍生物 .....	300
4. 其它二苯并杂环化合物 .....	304
参考文献 .....	306
<b>第十五章 <math>\beta</math>-内酰胺类抗生素</b> .....	<b>308</b>
1. 青霉素类 .....	309
2. 头孢菌素类 .....	311
3. 头霉素类 .....	313
参考文献 .....	314
<b>第十六章 其它稠杂环类</b> .....	<b>316</b>
1. 二稠环化合物 .....	316



2. 三环或多稠环化合物 .....	319
3. 嘌呤及有关的杂环化合物 .....	327
4. 多氮稠杂环类化合物 .....	332
5. 麦角胺类化合物 .....	336
参考文献 .....	339
<b>主题索引 (英汉对照) .....</b>	<b>342</b>
<b>药物参照索引 .....</b>	<b>357</b>

# 第一章 单环及非环脂肪族化合物

## 1. 环戊烷类化合物

### a. 前列腺素类化合物

当人们可以得到实用量的天然前列腺素时，发现它们具有极其强烈而又广泛的生物活性，加之在调节生育、控制溃疡、治疗高血压、支气管哮喘等疾病以及在其它方面的使用前景，导致对前列腺素类化合物的化学及生物学方面的研究达到高潮，这从每天约有四篇文章、其中每周至少有一篇单独报道有关合成的文章就可以证明。早期的化学工作重点集中在合成天然前列腺素，以解决研究工作的供样问题。现在侧重点已转向制备价格便宜、选择性较好以及效力更持久的前列腺素类似物。本节中所提到的五种药物是当前几百种可供使用的类似物中有代表性的化合物。

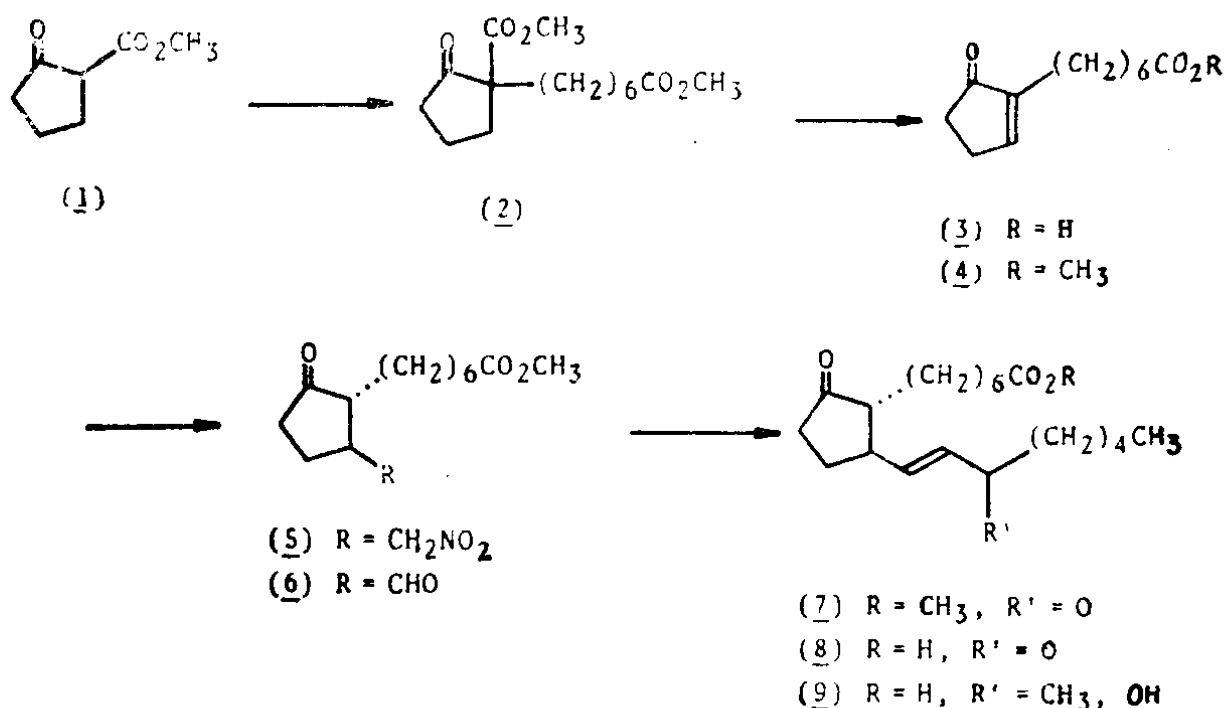
天然前列腺素 $E_1$ 、 $E_2$ 及 $A_1$ 在非肠道给药时，具有较强的抑制分泌活性，曾推荐用于治疗胃溃疡。可惜这些化合物口服活性差、代谢快，故作用时间短。经分子剖析研究发现， $C_{11}$ 上的氧并非生物活性所必需，但由此形成的化合物也缺乏口服活性。通过对代谢酶的研究及借助甾体化学中的巧妙设计手段（如象第一卷中所提到的甲基睾丸素）解决了这一问题。前列腺素化合物最快的代谢失活反应是氧化成无生物活性的 $C_{15}$ 氧化前列腺素，将此氧化物转变成叔甲基醇就得到所期望的有口服活性的胃肠道分泌抑制剂。

用2-甲氧羰基环戊酮(1)为原料，在特丁醇钾催化下，以 $\omega$ -溴代庚酸甲酯烃化得双酯(2)，通过水解、脱羧、再经溴化-脱溴化氢反应引入共轭双键，制得可供进一步反应的前列腺素合成子 $\bullet$ (3)，

---

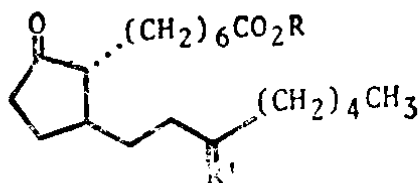
● 所谓合成子(Syn thon)就是从某个分子部分能看出与一个较简单分子的联系，从而可推导出可能的起始原料和合成路线。——译者注

酯化后生成的(4)与硝基甲烷的钠盐共轭加成得硝基酮(5)，它与金属钠-甲醇反应所得的氮酸钠(=NCOOR)<sup>①</sup>用冰冷的稀硫酸水解为醛酮(6)。此过程称Nef反应。(6)与钠代磷酸二甲基-2-酮基庚酯进行Wittig反应，生成的(7)<sup>[1, 2]</sup>水解成(8)后再与溴化甲基镁小心反应得到有口服活性的支气管扩张药羟甲氧前列腺烯酸 doxaprost (9)<sup>[2]</sup>。早期合成此药时，C<sub>15</sub>上构象未肯定，可能是R及S异构体的混合物。



酶学研究表明，15-脱氢酶也可因C<sub>13</sub>上双键饱和化而被抑制。羟甲氧前列腺素烷酸 (deprostil, 12) 就是两种化学特色体现在同一分子中的化合物<sup>[3]</sup>。将(7)催化氢化还原成(10)，水解成(11)，再在醚溶液中与溴化甲基镁反应可获得有口服活性的抗肠胃道分泌药(12)。如前所述，反应时应小心控制条件，使有机金属试剂选择性地加成到位阻较小的侧链羰基上。有趣的是将(12)拆分后发现，C<sub>15</sub>的立体构型与天然物不同的差向异构体的活性反而更强。

① 氮酸钠水解过程： $RCH=NOONa \xrightarrow{H_2SO_4} RCHO$ 。——译者注。

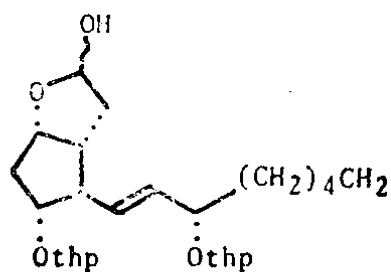


(10) R = CH<sub>3</sub>, R' = O

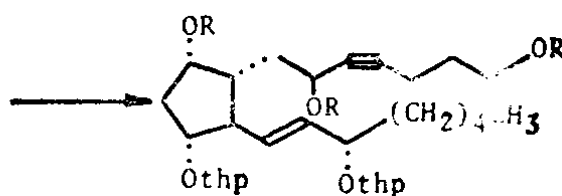
(11) R = H, R' = O

(12) R = H, R' = CH<sub>3</sub>, OH

药物化学家很少在有烯键的部位引入丙二烯官能基，尽管在孕酮类甾体中偶尔遇见这样的衍生物。这种合成特色成为典型前列腺类活性的事例引起人们的兴趣<sup>[4]</sup>。合成时，将称之为 Corey 邻羟基内醚的合成子(13)与二锂化戊炔-4-醇反应，生成的炔醇(14)用乙酰氯酯化保护得(15)，再与二甲基锂铜(LiMe<sub>2</sub>Cu)反应生成丙二烯(16)，此反应很罕见，机理尚不清楚，可能是该试剂在与乙炔基部分形成有机金属化合物的同时脱去乙酯基，结果使双键移位。此反应在早期文献中(J. Am. Chem. Soc., 91:3289, 1969)就用于末端炔基的甲基化，随之形成丙二烯并脱去乙酰氧基。丙二烯(16)小心地碱水解，末端伯醇酯先断键，产生的醇用 Jones's 试剂氧化成羧酸，在较强烈条件下，皂化剩下的乙酯基，经酸处理除去四氢吡喃醚，得前列烯(Prostalene, 17)，该药曾作为支气管扩张药和

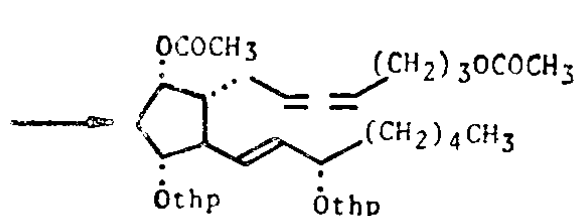


(13)

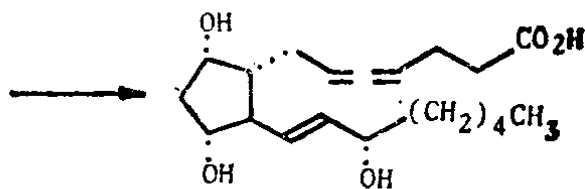


(14) R = H

(15) R = COCH<sub>3</sub>



(16)

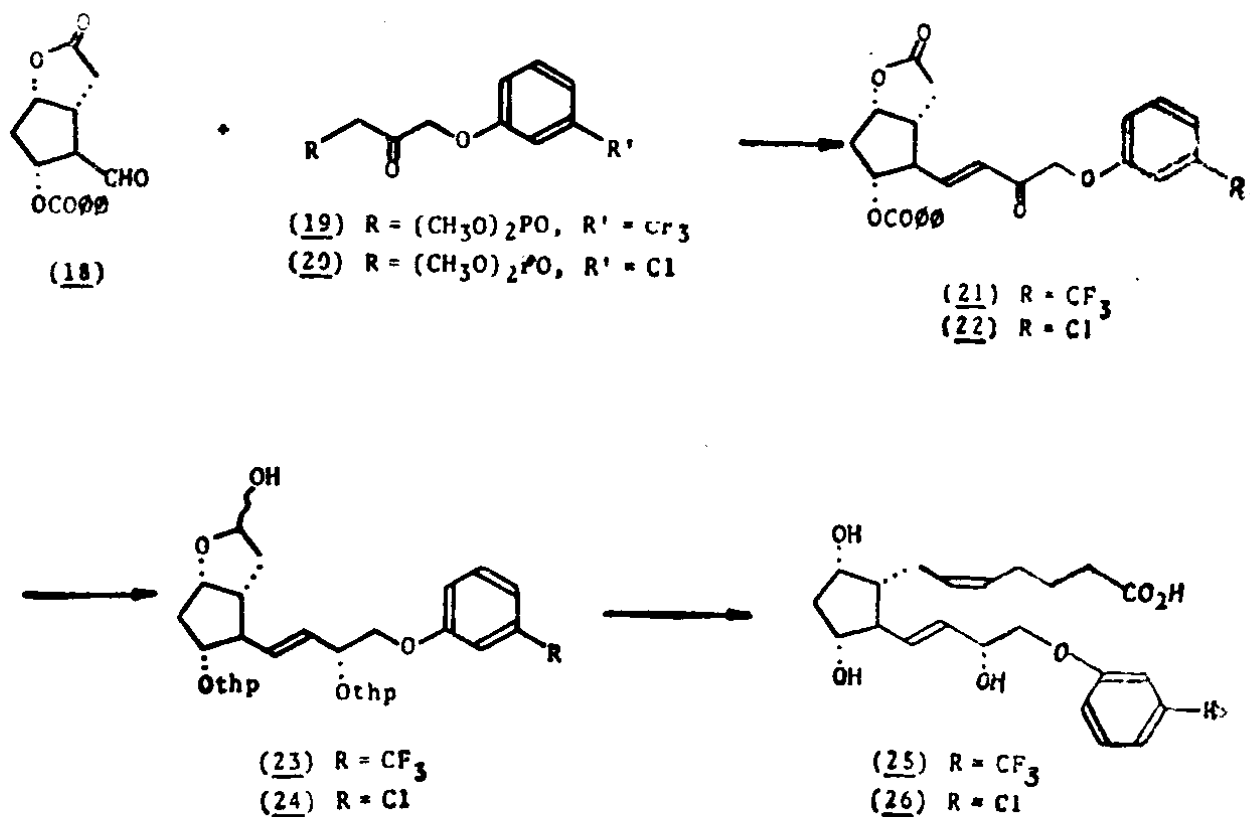


(17)

## 降压药作过介绍。

畜牧业中，需要对动物种系的繁殖进行细心的选择及管理，良种马有很高的经济价值，由于昂贵的服务费，让雌性动物在交配时同步发情显得非常重要。为使繁殖顺利进行，近来已有两种前列腺素类似物成为商品，它们是强溶黄体剂，在马群中用来调节或使产生同步发情。在前列腺素甲基末端，以芳氧基代替脂链部分的最后三个碳原子，将大大增加活性，同时，代谢失活程度明显降低。

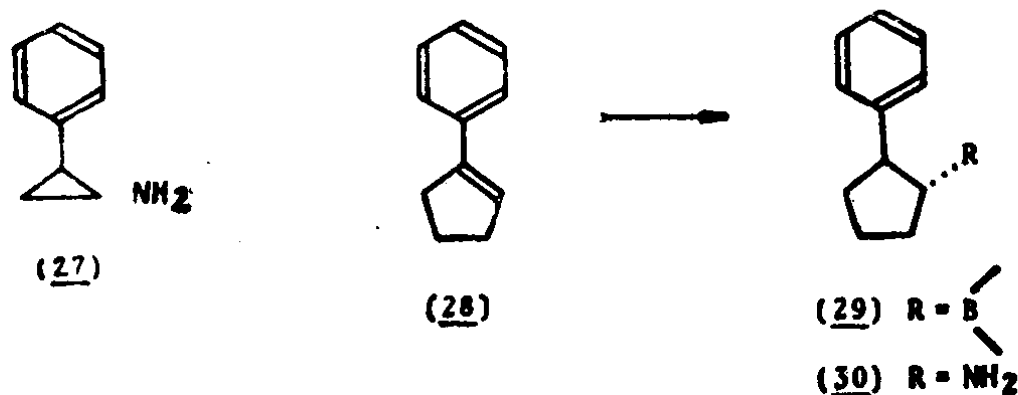
此合成路线首先由Corey提出，以前列腺素合成子(18)为原料，与适当的磷酸酯内酯盐(19或20)缩合，生成反式烯酮(21或22)，内酯盐由相应的芳氧乙酸酯或芳氧乙酰氯与甲基磷酸二甲酯阴离子反应所得。烯酮用氢硼化锌还原，然后用  $K_2CO_3/CO_3OH$  使酯水解，产生的两个醇基以四氢吡喃醚的形式加以保护。在  $-78^\circ C$ ，用氧化二异丁基铝还原成邻羟基内酯(23)、(24)及它们  $C_{15}$  的差向异构体，它们与5-三苯磷戊酸的Wittig试剂反应，再酸催化除去保护基，经层析分离，分别得前列氟醇 (fluprostenol, 25) 及前列氯醇 (Cl-oprostenol, 26)<sup>[6]</sup>，这些化合物作为溶黄体药有显著的种属特异



性，其注射效力比前列腺素 $F_{2\alpha}$ 强几百倍。

### b. 其它环戊烷类化合物

单胺氧化酶抑制剂及苯异丙胺类化合物反苯环丙胺 (tranylcypromine, 27) 临床使用成功，促使人们去探索环大小对活性的影响<sup>[7]</sup>。已发现，将分子中几种活性分开是可以办到的，苯环戊胺 (cypenamine, 30) 是其中最好的抗忧郁药，且没有明显的 MAO 抑制活性。较方便的合成方法<sup>[8]</sup>是利用 *O*-羟胺磺酸溶于乙二醇二甲醚中的性质，因而可使有位阻和无位阻的烯类有机硼烷化合物转变成相应的胺类。为此，1-苯基环戊烯(28)用氢硼化物和三氟化硼经一般的途径进行硼氢化反应生成(29)，与 *O*-羟胺磺酸加成后，随即用酸水解，完成产品(30)的合成。反应有很好的区域及立体选择性， $NH_3$ 只以顺式反-Markownikoff法则的方式对(28)进行加成。



## 2. 环己烷类化合物

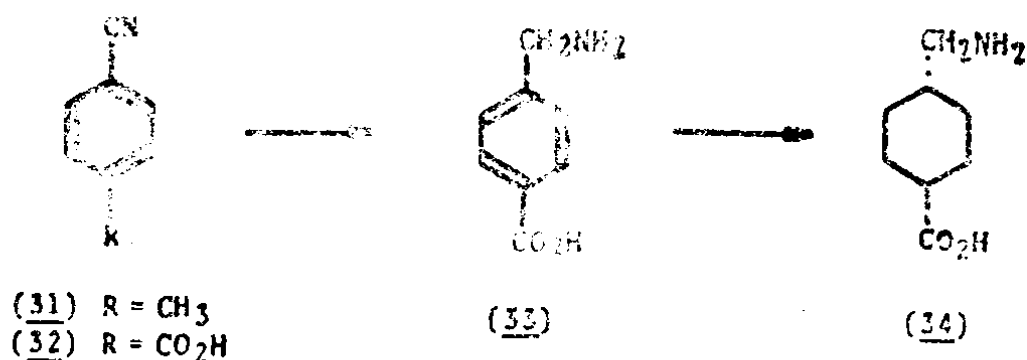
### a. 环己烷及环己烯羧酸类化合物

严格地说，将这两类化合物放在同一类中，纯属是化学上的方便，它们之间的药理性质毫无相关之处。

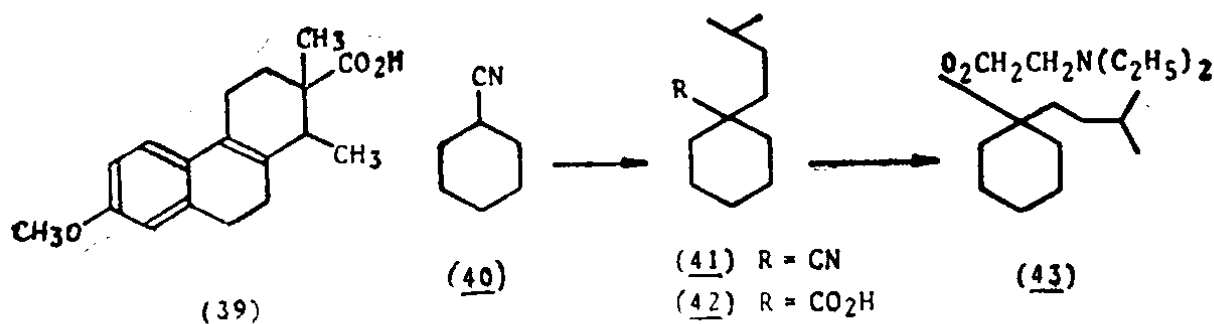
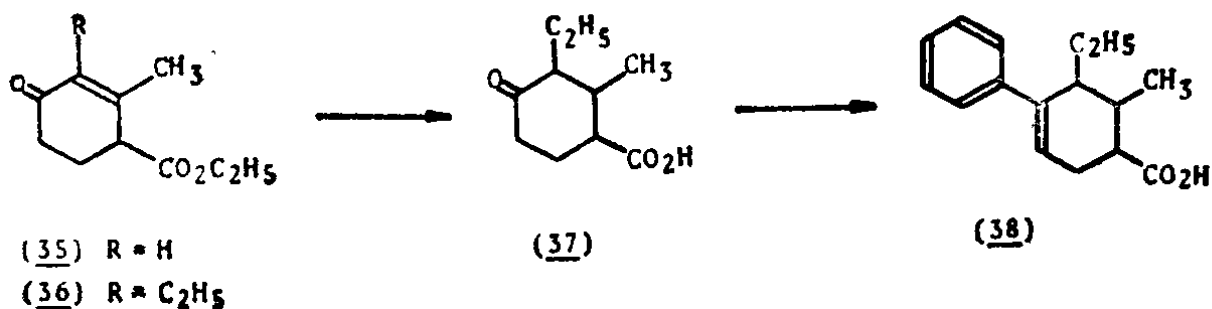
当然，血液凝结是机体受伤后保护自身免于过量失血的较重要的方式。伤口愈合以后，此种三肽凝血块被蛋白水解酶如纤维蛋白水解酶分解。在某些病理状态下，纤维蛋白溶酶活性过高，用酶抑制剂就有止血价值。

纤维蛋白溶酶不是以游离态的形式存在，而是以无活性的前体

纤维蛋白溶酶原的形式存在，需要时，通过蛋白水解过程活化为酶，它能在结构上或立体化学上与赖氨酸类似的 $\omega$ -氨基羧酸类化合物所抑制。这类药物有对氨基甲基苯甲酸 (*p*-amino-methylbenzoic acid, 33) 及其还原产物凝血酸止血环酸 (tranexamic acid, 34)<sup>[9]</sup>。用三氧化铬氧化对氰基甲苯(31)生成羧酸(32)，然后在液氨中用Raney钴将氰基还原得(33)，苯环再用铂催化剂还原生成以顺式为主的止血环酸，在氮气保护下，于 315~325°C 加热，使异构化得具有止血活性的反式类似物(34)。

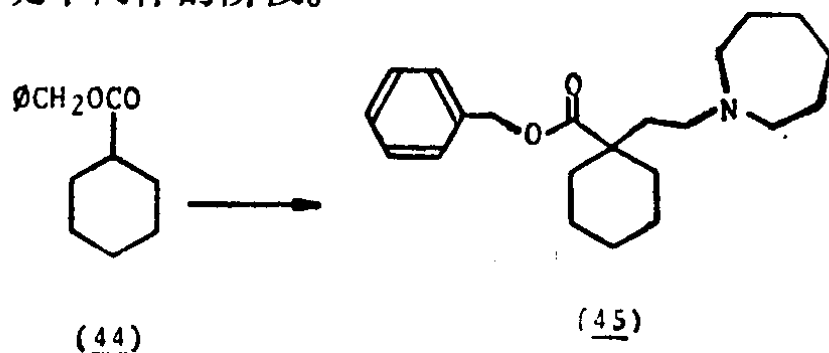


除雌酮外，还有许多化合物具有雌激素活性，其中有一些在结构形式上与天然激素很少相似。许多年前就已发现，一种甾体降解物雌酮酸 (doisynolic acid, 39) 具有这种雌激素活性。几年后，运用分子剖析的思想又合成出许多简单化合物，苯雌酸 (fenestrel, 38)<sup>[10]</sup> 就是其中之一。合成时，将烯酮酯 (Hagemans ester, 35) 用叔丁醇钾及溴乙烷烃化得 (36)。反应的区域选择性说明，C<sub>2</sub> 烯醇部分的活性比可能产生烯醇化的其它位 (C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>) 活性大。双键在钯催化下被氢化还原，皂化后生成无立体特异性的 (37)，再用溴化苯基镁处理，然后在醋酸中用对甲苯磺酸脱水得 (38)。可以设想，此时双键上有三个取代基而不是四个，如是四取代物，在乙基和苯基之间将产生立体相互作用。苯雌酸的立体化学是复杂的，而结构式 (38) 未表达出有立体化学的含义。



抗毒蕈碱类平滑肌松弛药异戊环胺 (isomylamine, 43)<sup>[11]</sup> 的各种活性, 多少使人们联想到阿托品。首先用1-溴-3-甲基丁烷在氨基钠催化下使环己基腈(40)烃化, 生成的腈(41)在乙酸中用溴化氢水解成酸(42), 酸的钠盐用 $\beta$ -氯乙基二乙胺烃化即得化合物(43)。

咳嗽是一种清洁呼吸道异物及过多分泌物的有效生理作用。然而咳嗽并非总是有益, 因为病理性咳嗽会影响病人睡眠。镇咳药很多, 但其中不少有麻醉性, 常常会被滥用。氢草环己酯 (amicibone, 45)<sup>[12]</sup> 是一种没有麻醉性的镇咳药, 合成过程是使环己烷甲酸苄酯(44)用氯化- $\beta$ -己甲烯亚胺乙烷在碱催化下烃化, 反应可能通过生成氮丙啶中间体的阶段。



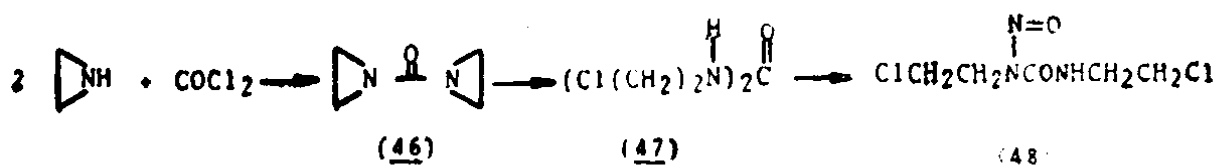


## b. 环己胺类化合物

虽然，肿瘤化疗已有显著的进展，但现在可供使用的许多有效化疗药还有不少问题尚待解决，如扩大活性谱，减少对病人的毒性，延长缓解时间等。由于缺乏全面、完整的基础理论来建立药物设计方案，许多有效的先导化合物还是从直接筛选工作中发现。亚硝基脲类化合物卡氮芥 (Carmustine BCNU, 48)、罗氮芥 (环己亚硝基脲 lomustine CCNU, 58) 及赛氮芥 (Semustine MeCCNU, 56) 都属于细胞毒烷化剂类药物。

细胞增殖需要迅速合成有功能的DNA，癌细胞分裂很快，对能阻断上述过程的抗癌药特别敏感。烷化剂使嘧啶碱及嘌呤碱烃化转变为非天然化合物，结果，DNA合成停止或使DNA的遗传密码的转录受到抑制，正常宿主细胞的静止期一般较长，受这些细胞毒剂的损伤较小，相反，肿瘤细胞几乎始终处在细胞周期的活跃期。由于美国肿瘤化疗服务中心对所发现的一个先导化合物的深入研究，终于发现，不对称N-亚硝基脲类化合物是极强的烷化剂，其中有些目前正在进行临床试验。

BCNU的合成<sup>[13, 14]</sup>由光气与乙烯亚胺进行缩合，反应时不加碱，产生的脲中间体(46)与反应时释放的盐酸反应，氮丙啶开环，得对称双-2-氯乙基脲(47)，它在甲酸中用亚硝酸钠进行亚硝化得产品(48)。



它们的水溶液在不同条件下放置，会按两种主要方式降解，其过程推理如下。

一种方式是(49)的非亚硝基氮提供电子以置换分子内的氯，生成的中间体亚胺醚(50)断裂成异氰酸酯(51)及反应活性大的(52)，它放出氮同时捕获一个羟基，烯醇化后生成乙醛；另一种方式是通过环状断裂过程(53)生成异氰酸酯(51)及N-羟基-2-氯乙基连氮