

# YAOWU HECHENG DE YOUJI HUAXUE

药物合成中的  
有机化学

〔美〕 D. 莱德尼瑟  
L.A. 米彻尔 著

化学工业出版社

## 内 容 提 要

本书按化学结构,将有机药物及曾进行过某些药理试验的有关药物衍生物分为22章,其中包括:非环化合物,脂环化合物,胺及羧酸类化合物,芳环、杂环化合物,苯并杂环类化合物、甾类、四环素类、 $\beta$ -内酰胺类化合物等,为了阐述药物结构改造的发展还专列了局部麻醉药一章。

本书具有把有机反应、药理及药物构效关系等方面有机结合的独特风格,可供高等院校的药物化学、有机合成、有机化学等有关专业的师生、研究生及从事药物科研、生产的工作人员参考。

D. Lednicer L. A. Mitscher

**The Organic Chemistry of Drug Synthesis**

John Wiley and Son. s, New York, 1977

**药物合成的有机化学**

郑 虎 曹观坤 等译

彭司勋 饶尔昌 等校

责任编辑: 张智德

封面设计: 许立

\*

化学工业出版社出版

(北京和平里七区十六号楼)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

\*

开本850×1168 $\frac{1}{32}$ 印张14 $\frac{5}{8}$ 字数400千字印数1—6,770

1985年7月北京第1版1985年7月北京第1次印刷

统一书号15063·3667定价3.00元

## 译者的话

一、Daniel Lednicer和Lester A. Mitscher所著《药物合成的有机化学》(1977)是从有机化学的角度介绍药物合成的一本著作。全书将常用药物按化学结构分成22章，这与一般药物化学教科书传统地按药理作用分类不同。按化学结构分类，可以充分应用有机化学的反应和原理集中讨论某一类型药物及其衍生物的合成路线，而不是孤立地介绍个别药物的合成。

作者应用有机化学和合成反应的理论扼要地讨论重要药物的合成方法；在讨论某些合成药物的结构改造过程时，既介绍药物的构效关系，又引入新药设计的某些概念，而且深入浅出。因此，本书具有把有机反应、药物化学、药理学及构效关系等方面知识有机地结合在一起的独特风格。国内尚少见有此类书籍出版。它可作为有机化学、药物化学、药物合成等课程颇有价值的参考书。

二、本书原稿中化学结构式、化合物编号错误较多，翻译过程中已改正。除少数外，不再加译注。可能还会有错，欢迎读者批评指正。

三、本书承蒋佐挥、严秉淳、饶尔昌教授校稿，彭司勋教授对译稿作了最后订正。刘惠康同志为本书译了序言，借此一并表示感谢！

译者1981.9.1

## 序 言

目前,涉及有机化学各个方面的优秀教科书很多。学习药物化学的学生,可以在这个领域的许多第一流的书籍中任意选择。而主要从事某些特殊类型药物合成的读者,却常常感到必须查阅原始文献,或阅读一些专题评述文章。那些想了解某一类有机化合物生物特征的学生,也存在着同样的问题。根据这些情况,看来需要有一本专门论述有关药物合成的化学反应过程的书籍,作为现有药物和有机化学教科书的补充读物。

如果把文献中报道过的所有活性有机化合物的制备和生物活性方面的内容都收集起来,必定会写成一本巨著。为了使本书的内容不超出范围,我们有意把内容局限于已有商品名(generic names)的药物,也就是说,在药物研制过程中的某一阶段,研制者认为那种具有良好发展前途可以从美国药品定名委员会(USAN Council)或国外同类机构得到商品名的化合物。本书中所列的此类化合物,虽然有一些在临床试用中遭到失败,或有的尚处于报批阶段,但绝大多数则已作为药物在市场上出售。我们把临床试用失败的药物仍然包括在内,因为它们常常与临床已使用的药物有密切关系,并可用来进一步说明这些药物的演变过程。我们尽量收载美国市场上销售的新药,使这本书的内容新些,但是,了解情况的读者一定会发现,与国外市售药物相比—我国药物落后—这本书的内容就显得不够新了。

为了把本书的重点集中在化学方面,我们摆脱传统的编写药物化学教科书的方法,不按药理作用,而用化学结构类型来编写。这样,可使许多化合物的处理更自然些,如含吩噻嗪母核的药物,都归成一类。我们承认,这样的编排会给人以似乎是人为分类的印象。如磺酰胺类都被看作是对氨基苯磺酰胺的衍生物,有时,某一种磺胺药物其氨基苯磺酰胺只占分子中的极小部份,它们应属于磺

酰胺类，或某种适当的杂环化合物？至少在本例子中，由于它们的生物活性与磺酰胺部分—药效基团—有关，所以将它们归在此类。有时，药物本身不能按纯化学结构来分类，由吗啡到4-苯基哌啶类的演变过程就需单独列为专章。局部麻醉药一章是按发展年代编写的，目的是让读者对早期研制药物的方法有所了解。

我们希望，一开始就让读者明白，本书提出的合成路线仅为文献中报道过的方法，在多数情况下，同工业生产方法几乎毫无关系。实际生产所用的方法，通常都是在药物被确定可以投入市场后形成的。正如所有大规模有机合成那样，为了考虑经济和安全因素，需将少量制备方法作相应的改变。有关这方面的详细资料一般不易得到。

另外，为了使本书简明扼要，各种药物的药理学讨论被减少到最低限度。药物的作用一般只用短语简单指出，相关类似药物效用和副作用的比较，一般都已省略。这类讨论放在临床药理学专著中进行更为适当。由于我们不敢肯定，读者对生物学和医学的词汇是否已经掌握，故在书末列举出本书出现较多的术语词汇表，这份词汇表只提供简单的定义，不作深入的药理讨论。读者若有兴趣进一步研究这些条目的内容，我们建议可以查阅药物化学书籍中所列的任何优秀参考书，如伯格 (Burger) 的《药物化学》，或鲁辛 (Rushing) 和爱拉赫特 (Ehrhard) 的《药物学》。

本书提供了大量常用有机反应的实用知识和生物学的基础知识。我们希望，企求了解有关药物治疗作用、药物发展、药物研制方法、合成过程以及已用作药物的结构类型的所有有机化学家对本书产生兴趣，我们还希望，对已往的回顾，将不仅给药物化学家，而且会给从事纯合成化学研究的有机化学家提供思考材料。

最后，我们要向 Upjohn 公司的卡罗林·贾乔女士表示衷心感谢，她在繁忙的日常工作中抽出时间为原稿打字，而且还绘制了大量的结构式。

丹尼尔·莱德尼瑟

莱斯特·A·米彻尔

1975年10月

# 目 录

## 序言

第一章 绪论 .....	1
第二章 局部麻醉药——分子改造的一个研究实例 .....	4
1. 氨基苯甲酸酯和烷醇胺酯类 .....	8
a. 乙醇胺的衍生物 .....	8
b. 碱性酯侧链的结构改造 .....	11
2. 酰胺类和酰苯胺类 .....	13
3. 其它结构类型 .....	17
参考文献 .....	20
第三章 单环脂环化合物 .....	22
1. 前列腺素 .....	22
2. 其它脂环化合物 .....	33
参考文献 .....	36
第四章 苄基及二苯甲烷衍生物 .....	38
1. 二苯甲醇类化合物 .....	38
2. 苄胺类化合物 .....	47
3. 二苯甲胺类化合物 .....	54
参考文献 .....	56
第五章 苯乙胺和苯丙胺类化合物 .....	59
参考文献 .....	79
第六章 芳乙酸及芳丙酸类化合物 .....	81
参考文献 .....	93
第七章 芳乙烯及其还原产物 .....	94
参考文献 .....	100
第八章 单环芳香化合物 .....	101
1. 苯甲酸类 .....	101
2. 邻氨基苯甲酸类 .....	103

3. 苯胺类 .....	103
4. 苯酚衍生物 .....	107
5. 芳磺酸衍生物 .....	112
a. 磺酰胺类 .....	112
b. 双磺酰胺基苯类 .....	123
c. 磺酰胺基苯甲酸类 .....	125
d. 磺酰脲类 .....	126
e. 二芳基砜类 .....	130
参考文献 .....	131
<b>第九章 多环芳香化合物 .....</b>	<b>134</b>
1. 茛类 .....	134
a. 具有碱性取代基的茛类 .....	134
b. 茛满二酮类 .....	135
2. 二氢萘类 .....	136
3. 二苯并环庚烯和二苯并环庚二烯类 .....	137
4. 秋水仙碱 .....	140
参考文献 .....	141
<b>第十章 甾体化合物 .....</b>	<b>143</b>
1. 雌激素类、雄激素类和孕激素类的化学制备 .....	143
2. 芳香 A 环甾类 .....	148
3. 19-去甲甾类 .....	150
a. 19-去甲孕激素类 .....	150
b. 全合成的19-去甲甾类 .....	153
c. 19-去甲雄激素类 .....	156
4. 与睾酮有关的甾类 .....	158
5. 与孕酮有关的甾类 .....	164
6. 口服避孕药 .....	171
7. 可的松和有关的抗炎甾类 .....	173
8. 其它甾类 .....	189
参考文献 .....	191
<b>第十一章 四环素类化合物 .....</b>	<b>195</b>
参考文献 .....	199
<b>第十二章 非环化合物 .....</b>	<b>201</b>

参考文献 .....	207
<b>第十三章 五员杂环化合物 .....</b>	<b>208</b>
1. 吡咯啉衍生物 .....	208
2. 硝基咪唑类 .....	210
3. 噁唑啉二酮与异噁唑类 .....	213
4. 吡唑酮与吡唑二酮类 .....	214
5. 咪唑类 .....	218
6. 咪唑啉类 .....	221
7. 乙内酰脲类 .....	225
8. 其它五员杂环类 .....	226
参考文献 .....	230
<b>第十四章 六员杂环化合物 .....</b>	<b>232</b>
1. 吡啶类 .....	232
2. 哌啶衍生物 .....	235
3. 吗啉类 .....	238
4. 嘧啶类 .....	239
5. 巴比妥酸衍生物 .....	245
6. 吡嗪和哌嗪类 .....	254
7. 其它单杂环类 .....	257
参考文献 .....	260
<b>第十五章 吗啡的衍生物、吗啡烃、苯吗喃和4-苯基哌啶化合物 .....</b>	<b>262</b>
1. 吗啡 .....	263
2. 吗啡烃类 .....	268
3. 苯吗喃类 .....	271
4. 4-苯基哌啶类 .....	273
参考文献 .....	284
<b>第十六章 苯并五员杂环化合物 .....</b>	<b>286</b>
1. 苯并咪唑类 .....	286
2. 吡啶类 .....	289
3. 吡啶生物碱类 .....	291
4. 异吡啶类 .....	293
5. 吡唑类 .....	295
6. 苯并噁唑类 .....	295



7. 苯并咪唑类	296
8. 苯并噻唑类	298
参考文献	299
<b>第十七章 苯并六员杂环化合物</b>	<b>301</b>
1. 香豆素和色酮 (对氧萘酮) 类	301
2. 喹啉类	307
3. 异喹啉类	316
4. 苯并二杂六员杂环类	319
5. 1,2,4-苯并噻二嗪及其还原产物	322
参考文献	326
<b>第十八章 苯并二氮杂萘化合物</b>	<b>328</b>
参考文献	335
<b>第十九章 吩噻嗪类化合物</b>	<b>336</b>
参考文献	353
<b>第二十章 二苯并杂环类化合物</b>	<b>355</b>
1. 二苯并吡喃类	355
2. 吡啶类	357
3. 硫杂蒽类	358
4. 二苯氮萘类	361
a. 二氢二苯氮萘类	361
b. 二苯氮萘类	363
5. 二苯氧杂萘类	364
6. 二苯二氮萘类	364
7. 二苯硫氮杂萘类	365
参考文献	366
<b>第二十一章 <math>\beta</math>-内酰胺抗生素类</b>	<b>367</b>
1. 青霉素类	367
2. 头孢菌素类	373
参考文献	378
<b>第二十二章 其它稠杂环类化合物</b>	<b>380</b>
参考文献	387
<b>主题索引 (英汉对照)</b>	<b>388</b>
<b>药物参照索引</b>	<b>425</b>
<b>术语词汇表</b>	<b>453</b>

# 第一章 绪 论

药物化学如同真理一样，难以给予确切的定义。应用有机化学家按惯例在操作上尚能了解药物化学是一门什么学科，而在其它方面也许并不太清楚。但是，现实终将迫使他们对这门学科下一个严谨的定义。

有机化学和药物化学经历了不可分割的共同的漫长历史。许多有机化学奠基人不仅对天然物分子很感兴趣，而且对合成化合物在机体内的作用也很重视。在这方面有必要提及Emil Fisher在碳水化合物和蛋白质方面的研究及Paul Ehrlich倡导的化学治疗。随着一系列有效合成药物的研制，在改造结构以获得具有生物活性化合物的过程中，逐渐积累了不少经验，这就必然会产生称之为药物化学的这门学科。该学科实际上应用有机化学的操作技术，对一定的分子结构进行改造。研究的重点与经典的有机化学稍有差别，目的要使合成的化合物在机体内能改变某些过程而发生生理效用。我们认为有机化学家研究药物化学的任务大致为：

## **应用合成有机化学，创制能在机体内以有效方式 改变某些疾病过程的分子**

早在现代科学出现数千年之前，就用药物来治疗疾病。每一个文明古国都先后制订了自己的药典。其中收集了不少有意义的天然物质和提取物。尽管大部分是无用的，但这些物质中却含有生物活性成分。阿片、大麻、可卡因和咖啡因都来自这些天然资源。因此，药物化学一开始就集中在与天然产物有关的药物方面，这是很自然的事情。虽然早期的工作取得了某些成就，但在用较先进的合成方法制备比较复杂的化合物成为可能之前，该领域基本上处于停滞状态。

生物活性物质的第二个主要来源，是由于对激素进行生物化学研究的结果，由此发现了甲状腺素、肾上腺素、甾体以及最近的前列腺素。以肾上腺素的化学结构为起点的合成研究，分别发展了中枢神经系统兴奋药、抗食欲药和降血压药物。最初制备甾体药物的目的似乎是用作机能不全的补偿治疗，后来，巧妙的合成方法同偶然发现的生物作用相结合，产生了一种避孕药丸。对可的松分子类似物的改造，获得了一系列极其有效的抗炎药物，这种方法最近用于前列腺素的改造，导致第一个前列腺素作为流产药用于医疗实践中。这只是近十几年内对这些作用不太明了、性质不稳定的激素进行鉴定的结果。

第三，今天新药最重要的来源是由于药物化学家的努力合成和药理学家进行多种生物筛选相配合的结果。药物化学家受到近代结构理论的推动，或者受到文献资料中提到的某些尚未弄清结构特征的活性物质的启发，因而制得了结构新颖的化合物。经试验其中大多没有作用仅增加了负结果的文献资料，但有时尽管未寄予希望，却反而发现了具有生物活性的物质，于是为获得疗效最好又无副作用的结构特征化合物进行艰巨的探索。（可以明确地说，没有副作用的药物还有待设计）通常五千个合成化合物中最后只有一个能作为商品药物进入市场。

因为在谋求利润的世界中，药物的研究计划有时只是以研制各种竞争性药物为起点，虽然乍看起来这种做法不屑一顾，但是经过努力往往会得到意外的成果。也许正是出于上述动机，将抗组织胺的吩噻嗪结构稍加改变，导致发明了一类用于治疗精神分裂症的药物。再将杂环加以变换，又产生了一系列治疗忧郁的有效药物，构成了一类三环系的抗忧郁药。

然而，最近几年新药发现的速度有所下降，有人认为其进展所以缓慢，是由于药物研制受到沿用至今的经验方法的束缚，也可能今天对新药的有效性和安全度的标准过高有关系。此外，再联系到临床试验费用的增加，除最有希望的新药外，其它都不能进入市场。

不提及趋向合理发展的一系列努力而讨论药物发展是不全面的。通过某些新方法的采用，有可能对生物活性化合物结构的了解深入到分子轨道的程度。象脂-水分配这些物理性质和生物活性作用的新认识，来自 Hansch 的研究。计算机的应用已导致这些物理性质和生物活性间关系的多方面的研究。因为这一领域的历史不长，对药物研制所起的作用尚处于初露锋芒的阶段。

总之，促使药物发展的源泉有多种多样，可是就其过程来说，在某些重要的早期阶段都涉及到合成有机化学。本书探讨的内容是最终已成为药物的有机化合物制备方面的化学。因为是从有机化学的角度来写的，所以除叙述历史的第一章外，其它都按化学结构编排，不采取药理分章的方法。本书是作为现代药物化学教科书的补充读物，而不是代替教科书。如果读者对生物活性方面的内容所作的一般性粗浅讨论感到不足，可参考有关的药物化学教科书。

(曹观坤 译 彭司勋 校)

## 第二章 局部麻醉药

### ——分子改造的一个研究实例

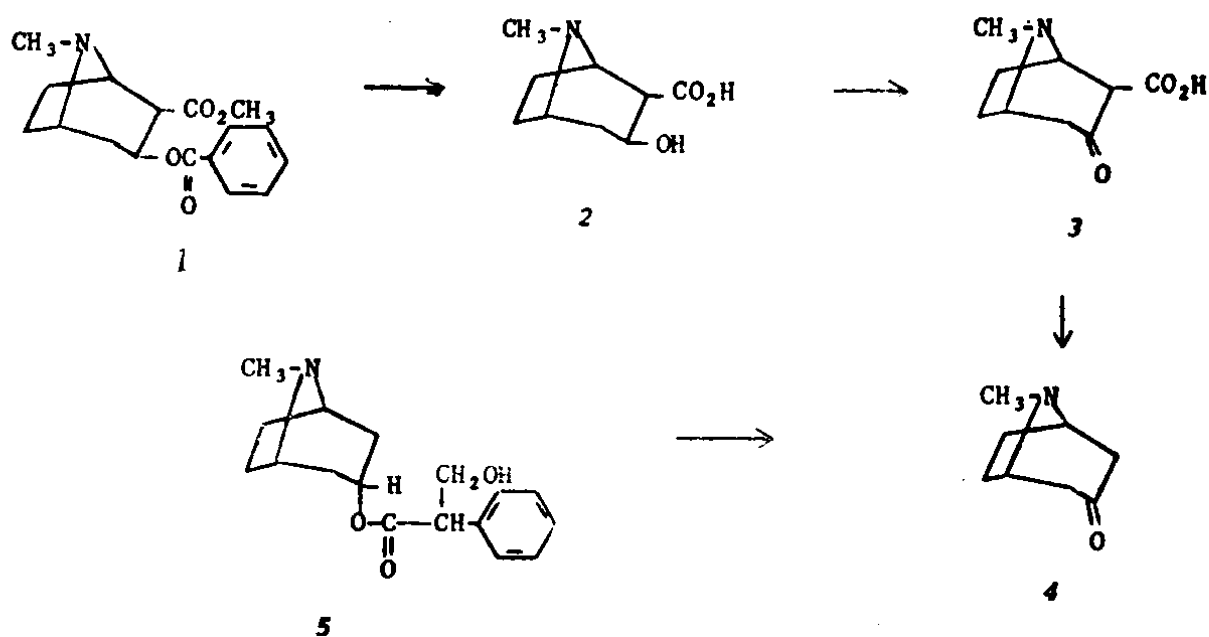
至少在治疗学和药理学系统研究发展前的几千年，人类就已开始使用药物。人类的探求本能促使人们品尝存在于周围的各种植物，其中无论是能产生令人舒适感的植物，或是有明确治疗效果的植物，都丰富了人类文化；而产生毒性效果的植物，则被用于打猎、战争或用以满足其它特殊的交战需要。因此，世界各地都看到了诸如阿片、印度大麻 (hashish)、可卡因和日常生活庆典中醇酒等这些植物产品的使用。至今，用作于中枢神经系统的新生物碱的发现，可认为是由于美洲亚马逊部落使用它的结果。

在十九世纪，由于精密科学的发展，导致对各种植物产品进行化学和药理的研究。通常包括从提取物中分离其主要的有效成份，并试图测定其化学结构。由于这些有机化合物多数具有相当复杂的结构，并且当时许多确定结构的方法受到有机化学理论不完整和缺乏光谱学方法的限制，致使这些结构多年来往往不能得到正确的测定。但就已认识到的那部份结构来看，在当时这些活性化合物还不易用全合成方法制得。因此，制备活性化合物合成品的初期工作，通常是制备能体现天然产物各种已知特性的结构碎片。这种剖析分子的过程，不仅有利于确定生物活性所必要的分子结构部份，而且提供了分子模式，以利于用全合成法进行工业制备。人们应该做出努力，以加强这种仅在某些例子中已取得成功的探索。

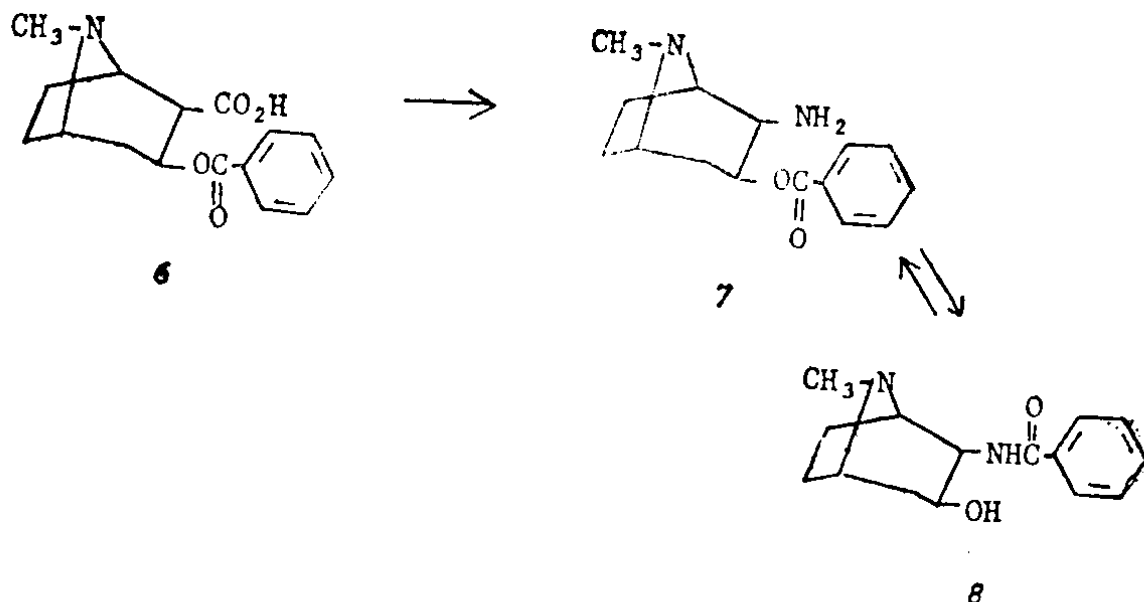
从可卡因的分离导致局部麻醉药发展的研究途径，也许是从剖析分子结构入手进行药物化学研究的一个经典例证。从十六世纪墨西哥的西班牙殖民者那个时代以来，就已知道当地的印第安土著人，咀嚼一种称为古柯 (*Erythroxylon CoCa*) 的灌木叶，以消除

疲劳和减轻饥饿的痛苦。Wohler 发现使用从古柯叶中提取的生物碱——可卡因所制成的稀溶液可使局部疼痛减轻<sup>[1]</sup>；并首次明确记录了这种提取物在医药上的用途是作为眼科手术的局部麻醉药。很早以来就已确定可卡因水解生成苯甲酸、甲醇和一种不能皂化的被称为爱康宁 (ecgonine, 2)<sup>[2]</sup> 的碎片。

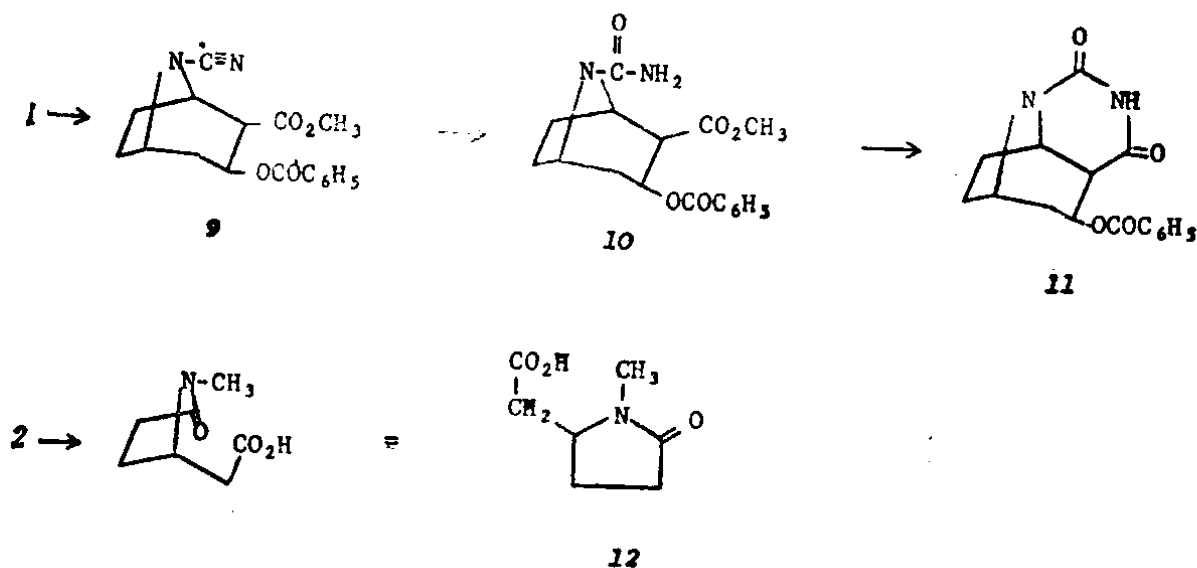
爱康宁 (2) 用铬酐氧化生成酮酸 (3)。所示反应式根据的事实是化合物 (3) 易迅速热解脱羧而成莨菪酮 (tropinone, 4)<sup>[3~5]</sup>。后者早在阿托品 (5) 结构测定的有关降解研究和结构确定中分别制得<sup>[6~8]</sup>。根据下述事实对其结构作了进一步的确证：莨菪酮烯醇式物羧化后可回复为爱康宁<sup>[9]</sup>。经还原、甲酯化后再苯甲酰化即生成可卡因。



虽然可卡因的大体结构在本世纪初已经确定，但其立体化学直到大约五十年后才完全清楚。实质上，有关羧基和羟基的相对空间位置是由酰基在氧和氮之间来回转移所确定。爱康宁的苯甲酸酯 (6) 经Curtius反应生成胺 (7)，此新的胺能推定出与原来的羧基具有相同的立体化学结构。用碱处理化合物 (7) 得酰胺 (8)；用酸处理又可变回成原来的酯的事实，可以推断出原有的羟基与羧基呈顺式关系<sup>[10]</sup>。



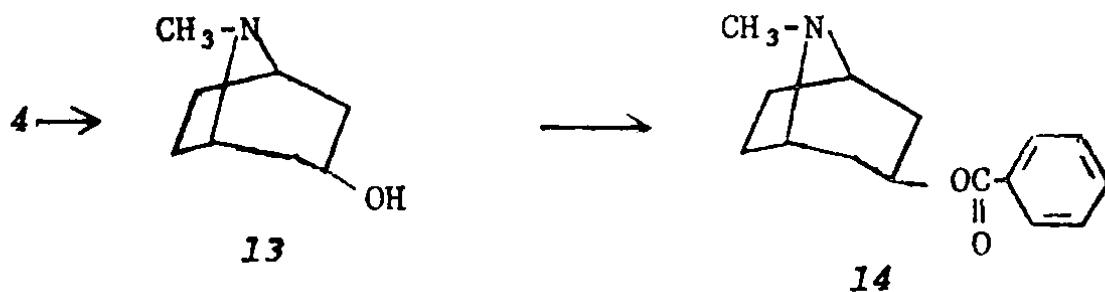
可卡因与溴化氰发生的降解反应是为人们所熟知的去甲基-N-氰化反应。水解 N-氰基生成氨基甲酰物(10)。再用甲醇钠处理,生成环酰脲(11)。由此可证明可卡因分子中的羧基和氧桥是顺式关系<sup>[11,12]</sup>。最后,通过用 L-谷氨酸氧化爱康宁酸(12)的相互关系证明可卡因的绝对构型是2-(R)-甲酯基-3-(S)-苯甲酰基-1-(R)莨菪烷<sup>[13]</sup>。



在可卡因的类似物方面所做的大量工作,目的在于使该化合物的生物活性中的局部麻醉作用增至最大限度。虽然疼痛实质上是人体感觉器官对于伤害的警报,但在很多情况下,这种疼痛反应可能

是麻烦的和有害的。需要使用局部麻醉药的仅是一些较小的手术，其中手术部位用局麻药处理以停止痛觉的传导，这样对医生和患者都更方便一些。虽然本类药物分子的作用方式还不清楚，但已知道它们以某种特殊方式同神经轴突中的组分键合，以致阻断神经的传导。由于这类药物通常是以皮下或局部给药，这就意味着其作用部位势必限制在给药位置附近。不少局部麻醉药都显示某种血管收缩作用，这有利于制止药物从注射部位扩散，因而使其进一步局限在作用区域。局部麻醉药有时直接注入脊椎的较低段，以致使低于注射部位的感觉传导阻滞。这种技术被称为脊柱麻醉或“鞍背状脊柱阻滞”，曾一度广泛用于分娩。

莨菪酮还原生成表莨菪醇 (epitropanol, 13)，它是阿托品水解所得莨菪醇的差向异构体。由于其苯甲酸酯——托品可卡因 (tropacocaine, 14) 仍具有局麻活性。故表明可卡因的甲氧羰基并非活性所必需的基团<sup>[14]</sup>。

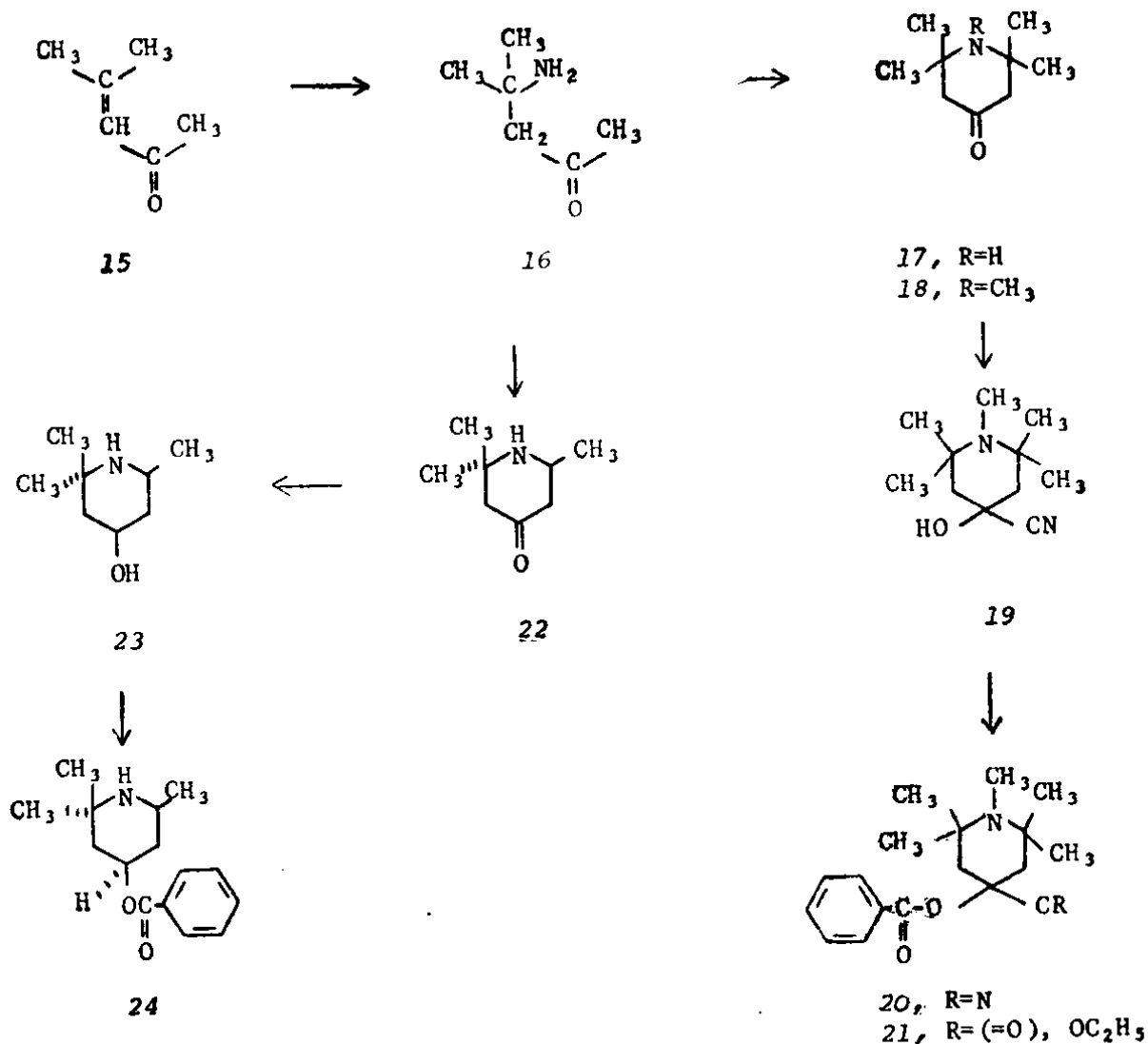


显然，合成可卡因中的莨菪烷双环是非常困难的，在寻找这种结构单元适当代替物的过程中，制得了一种甲基取代的哌啶化合物，其甲基位于去掉了另一环的联结点上。丙酮与氨缩合生成哌啶酮 (17)。异佛尔酮 (15) 很可能是反应过程中的中间体；氨进行共轭加成，生成氨基酮 (16)。再经Aldol反应，并随后氨解即得化合物 (17)。哌啶酮 (18) 与氢氰酸加成得化合物 (19)，然后与苯甲酰氯反应生成酯 (20)，其氰基醇解后而得  $\alpha$ -优卡因 (alpha-eucaine, 21)<sup>[15]</sup>。本品虽有某些毒性，但仍是一种有效的局麻药。

中间体 (16) 不与丙酮而与乙醛缩合，得到比 (17) 少一个甲基的哌啶酮 (22)。该酮用钠汞齐还原主要生成横键醇 (23)。用苯甲酰氯酯化生成的  $\beta$ -优卡因 (beta-eucaine, 24)<sup>[16,17]</sup> 为一有效的



## 局部麻醉药。



由于观察到在合成可卡因类似物时，拆除可卡因分子中的大部分组成部分而仍不丧失其生物活性，因而导致寻求能保持麻醉作用的极大简化，而且最终制得的活性分子的结构与原型物古柯碱只有极少的结构上的联系。

## 1. 氨基苯甲酸酯和烷醇胺酯类

## a. 乙醇胺的衍生物

这类重要的局部麻醉药事实上在可卡因全部结构阐明之前，就已偶然地发现了，结构简单的对氨基苯甲酸乙酯—苯佐卡因 (benzocaine, 25)<sup>[18]</sup> 具有局部麻醉活性。有趣的是，这个药物于1903年首次用于临床以来，至今仍在应用。可卡因的结构被确定