

化工普及丛书



合成藥物

徐开莖 張桂柏 編著

8

上海科学技术出版社

化工普及丛书

合 成 药 物

徐开堃 張桂柏 編著

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书简要地按照药理学作用分类叙述了常用的七十余种有机合成药物的结构、性状与用途，并着重介绍了它们的工业制法。精論中还阐述了制药工业中关于原材料的代用、設備上的土洋結合、技术路綫的选择、副产物的綜合利用以及安全生产的重要性等等。本书为化工普及丛书的一种，可供有志研究制药工业以及有关制药工业的从业人员作为参考。

化工普及丛书

合 成 药 物

徐开堃 張維柏 編著

上海科学技术出版社出版

(上海南京西路2004号)

上海市書刊出版業營業許可証出093号

上海市印刷六厂印刷 新华書店上海发行所总經售

开本787×1092 1/32 印張5 30/32 字數126,000

1959年11月第1版 1959年11月第1次印刷

印數 1—3,500

統一書号：18119·1328

定 价：(九)0.54元

序 言

本书的編写，主要是为了使化学制葯工业中参加实际操作的工人同志，能够在較短的时间內，熟悉数十种主要的有机合成葯物的結構、性質、治疗作用和簡要的工业制法，使他們在精通本崗位工作的生产技术之外，还能够具有比較全面的关于合成葯物的工艺知識的概念。

但是，化学合成葯物品种多、范围广，由于本书还是普及的性質和本书篇幅的局限性，不可能将很多葯物都罗列进来，这就带来了在編写上的困难，以致有一些化学葯物就不能够在这里加以叙述和討論。

本书內容主要是根据編者几年来在业余专科学校担任“制葯化学”課程时的部分講义資料，加以整理、补充和摘要而編写成的。由于是在业余时间应約編写，并限于本人的水平，在內容方面难免会因疏忽与淺陋而存在錯誤。編者恳請讀者来信指出缺点和希望，以便在再版时补充和糾正。

华东化工学院馮成湜教授对本书的編写給予鼓励，謹表謝忱。

徐开堃

1959年7月

目 录

第一章 緒論.....	1	副产物的綜合利用.....	6
合成药物的意义.....	1	安全生产和劳动保护.....	8
原料、中間体和設备.....	3		
工艺路綫的选择.....	5		
第二章 磺胺类药物.....	10		
磺胺.....	11	磺胺脒.....	24
磺胺乙酰.....	13	羧苯甲酰磺胺噻唑.....	25
磺胺噻唑.....	14	琥珀酰磺胺噻唑.....	26
磺胺嘧啶.....	17	甲苯磺酰丁脲.....	27
磺胺甲基嘧啶.....	21	磺酰丁脲.....	28
磺胺二甲嘧啶.....	22		
第三章 解热止痛药.....	30		
阿司匹林.....	31	安乃近.....	35
非那昔丁.....	32	布他其安.....	37
安替比林.....	33	辛可芬.....	39
匹拉米同.....	34		
第四章 催眠药与鎮靜药.....	42		
巴比妥.....	42	米尔通.....	53
苯巴比妥.....	46	苯妥英鈉.....	54
苯巴比妥鈉.....	49	三甲双酮.....	56
戊巴比妥鈉.....	50	氯普馬嗪.....	58
第五章 抗結核和麻瘋药.....	61		
对氨基水楊酸鈉.....	62	苏发米淨.....	68
异菸肼.....	63	氨硫脲.....	69
异菸胺.....	65	氨茶碱.....	70
吡嗪酰胺.....	65		
第六章 抗原虫药物.....	73		
抗瘧药			
氯喹.....	75	圓氣胍.....	84
伯氨喹啉.....	78	优奎宁.....	85
乙胺嘧啶.....	82		
抗阿米巴药			
喹碘方.....	86		
血吸虫与黑热病药			

酒石酸銻鉀.....	89	葡萄糖酸銻鉀.....	90
抗血絲虫病葯			
海群生.....	92		
抗梅毒葯			
新肺凡納明.....	94	氧苯胍.....	96
第七章 維生素.....	99		
鹽酸硫酸(維生素乙 ₁).....	100	菸酰胺.....	110
抗坏血酸(維生素丙).....	105	叶酸.....	111
鹽酸吡多辛(維生素乙 ₆).....	109	泛酸鈣.....	115
第八章 抗菌素.....	120		
合霉素.....	121	无味氯霉素.....	128
氯霉素.....	126	圓絲氨酸.....	129
第九章 激素.....	131		
睾丸素.....	132	皮質素.....	140
黄体酮.....	138	己烷雌酚.....	141
第十章 其他合成葯物.....	144		
局部麻醉葯			
苯佐卡因.....	144	鹽酸普魯卡因.....	146
兴奋葯与利尿葯			
咖啡因.....	150	汞撒利.....	153
心脏葯与强心葯			
普魯卡因酰胺.....	155	尼可刹米.....	159
防腐葯			
雷佛奴耳.....	160	尼泊金.....	164
驅虫葯			
己基間苯二酚.....	165	1-溴-2-萘酚.....	169
胡椒嗪.....	167		
抗肿瘤葯			
溶肉瘤素.....	170	馬利兰.....	175
氮芥.....	173		
流行性感冒葯			
苦即松.....	178		
抗甲状腺葯			
甲基硫氧嘧啶.....	180	丙基硫氧嘧啶.....	182
主要參考資料.....			183

第一章 緒論

我国的制葯工业也和其他工业一样，解放以来在偉大的中国共产党和人民政府领导下，正以飞跃的速度向前发展。葯物的品种和产量都在成倍地增加。尤其从1958年春季开始，随着全国工农业生产大跃进的形势，制葯工业的面貌正在迅速地改变。全国制葯工业的工作人员充滿着社会主义的劳动热情，日以繼夜地争取在产量、质量和品种上早日达到世界先进水平。

合成葯物的意义

制葯工业所包括的部門是比較广泛的。根据葯物的研究及生产，可以分为下列八个主要項目：(一)抗菌素，(二)合成葯物，(三)植物提煉葯，(四)脏器葯，(五)激素，(六)維生素，(七)制剂，(八)兽医葯物及农葯。

合成葯物仅是制葯工业的一部分。由于合成葯物意味着由化学原料經過不同的化学反应而制成的葯物，有时也就将抗菌素、維生素和激素等部門中可以用化学合成方法制造的，也都包括了进去。因此合成葯物的品种数量，随着科学技术的进步，必然将迅速地增加。目前在世界各国医疗上应用的，已經达到四百种左右（本书所介紹的仅为常用的、有代表性的、合成方法比較复杂的七十余种）。并且由于合成葯物存在着下述三方面的优点，更使它显示出在工业生产和医疗应用上的

有利条件:

(一)关于原料供应方面:

制造合成药物的原料比天然药物的原料限制性较少。天然药物的原料,有时常常受到产地的地区和气候的限制,不能在各个不同地区普遍得到。例如治疗瘧疾的奎宁,由于种植金鸡納树受到地区与气候的限制,因此奎宁的生产的普遍性就受到了影响。现在我們有了奎宁的代用品,如阿的平和氯喹等。等的合成药物,它們都是从化学原料加工制成的。又如驅虫药山道年,也由于同样的理由,我們采用了化学合成的代用品:己基間苯二酚(己烷雷瑣辛)、嘧啶嗪和四氯乙烯等,得到这些合成药物所需的化学原料,那就容易制造了。

(二)关于扩大产量方面:

从植物或脏器中来提取天然药物,或者采用霉菌来培养、发酵以制得抗菌药物,常常需要在很大体积的溶剂中仅仅能得到很少量的成品,而合成药物由于用化学原料加工制成,所以在扩大产量方面是比较有利的,也就是說更易于工业化。例如咖啡因,它是一个中樞神經兴奋药,通常从茶叶中提取。現在我們除了从茶叶提取以得到咖啡因之外,更采用了化学合成方法来生产,使咖啡因的产量大大增加,以补充供应的不足。

(三)关于药物的副作用方面:

有許多天然药物具有良好的治疗作用,但是其中有少数却也带来了一些不良的副作用。因此我們找到了一些天然药物的代用品。这些代用品,是用化学原料加工制成的合成药物。它們不单制造容易,而且副作用小,在医疗上使用起来更为安全。例如我們現在常常以普魯卡因作为局部麻醉药物来代替古柯硷(Cocaine);以度朗丁(Dolantin)来代替嗎啡

(Morphine)以达到镇痛的目的。

当然,许多天然药物仍有它们存在的充分理由,而且有許多药物成本低、得来容易、产量大、疗效好,仍是我們目前和将来医疗上需用的药物的重要来源。上述的理由,仅是說明人們通过了科学研究工作,創造了为数众多的合成药物,补充了天然药物的不足。

原料、中間体和設備

生产合成药物所需的原料,大多为基本化学原料,因此我們要有独立的药物合成工业,就必须有比較完整的基本有机合成工业,煤焦油和石油工业。大跃进以来,許多药厂都已经开始着手自己来生产化工原料,这样我們就能自力更生,改变过去合成药物工业的半加工的面貌。

合成药物一般是从一些基本化学原料經過一种或数种的普通的基本化学反应,成为各种的中間体,再由这些中間体制成各种合成药物。这种合成各种中間体和药物的基本化学反应,被称为单元操作或单元反应。

通常通过下列三种主要类型的单元操作或单元反应来制造那些中間体和药物:

(一)在原料或中間体的分子中引入某一种元素或单独原子团的反应,如卤化反应,磺化反应,硝化反应和亚硝化反应等。

(二)改变在分子中已具有的基团的反应,如羟基化反应,氧化反应,还原反应,重氮化反应,酰化反应和烷基化反应等。

(三)建立新的结构的分子的反应,如环合反应和重排反应等。

因此中間体生产的各种工艺方法，也就是合成藥物的基本工艺方法，而其他化学工业，如染料工业，塑料工业，化学试剂制造等等的中間体，都与合成藥物的制造有着非常密切的联系。

制造某一种藥物所需用的原料和中間体的品种，也并不是固定不变的。在某些原料缺乏时，也常常有可能找到另一些来代替。有时候为了达到降低成本的目的，也常常采用一些廉价的代用品，而制造出来的藥物的质量和规格完全没有受到影响，这正是我們社会主义企业生产的特点。我們在制备解热药“非那昔丁”时，可以用醋酐来进行乙酰化，但是由于醋酐少，价格贵，就可以用醋酸代替来达到同样的目的；在“磺胺噻唑”的縮合中，可用碳酸鈉或者碳酸鈣作为縮合剂，而碳酸鈣的价格显然要比碳酸鈉低得多；在抗結核药“异菸肼”的生产中，要分解硫酸肼成为水合肼，国外資料都写着用苛性鈉中和硫酸，再用大量酒精来沉淀硫酸鈉。但是如果采用价格仅及苛性鈉二十分之一的石灰来使硫酸鈣沉淀，就立刻可以制得水合肼，也根本不需要应用酒精。象这一类的例子，在我們社会主义企业里是很多的，这正是我們不断地提高生产水平，降低产品成本的正确途径。

制造合成藥物所需要的主要設備，也就是上述各种不同单元操作的設備，如磺化鍋，硝化鍋或氧化鍋等，由于所用的化学原料的性质以及反应过程所需条件的不同，在生产过程中就得选择适用的材料和設備。

例如在稀酸溶液中进行的反应，不能用一般金属反应鍋而得用衬鉛的或者搪玻璃的；氨化反应不能在銅质反应罐中进行；醋酸溶液的反应罐可以采用鋁制的；濃硫酸溶液可以采

用生鐵反应鍋; 高压反应就應該在高压釜中进行等等。但是这些材料上的限制也常常被一些敢想敢做的太胆嘗試所打破。利用土洋結合的方法, 是我們目前解决設備困难的重要途徑之一。一些土制的陶器, 如缸、鑿之类, 經過改装, 有时也可以用作有腐蝕性溶液的反应器, 来代替搪玻璃或者不銹鋼等等的材料。木制的离心机, 加上可靠的安全防护, 有时使用起来与不銹鋼的同样适用而且更輕便些。某些器具涂上了耐腐蝕塑料或者生漆之后, 就可以解决不銹鋼、搪玻璃等材料的缺乏。因此在設備上, 也与在原料采用上一样, 破除迷信, 敢想敢做, 土洋結合, 在目前是我們克服原材料和設備困难的有效方法。

工艺路綫的选择

一个藥物的合成, 往往不仅仅是只有一种方法或者一条路綫而是有几个方法或几条路綫的。我們就得从几种不同方法中, 根据制造手續的繁簡, 原料供应的条件, 操作过程的安全以及所制成的产品成本高低来进行选择。

例如合成治疗伤寒的抗菌素—氯霉素或者合霉素时, 通常先制造它的主要中間体对硝基苯乙酮。而制备对硝基苯乙酮, 一般有下列三种方法:

(一) 美国文献上的方法, 是从丙二酸二乙酯与金属鎂反应后在氯苯中和对硝基苯甲酰氯縮合, 然后再經水解与脫羧而得。但是这个方法中所用的原料象丙二酸二乙酯, 金属鎂, 对硝基苯甲酸, 氯化亚硫酰等等都較貴, 有的供应也不充裕, 因此所制得的中間体对硝基苯乙酮的成本就很高。

(二) 日本文献上的方法, 是以乙酰苯胺(退热冰)为原料

的。乙酰苯胺与氯乙酰，无水氯化铝作用后水解，得到对氨基苯乙酮，然后再經亚硝酸鈉，硫酸銅与亚硫酸鈉的山德曼耳氏(Sandmeyer)反应，而制得对硝基苯乙酮。这个方法的收得率較低，耗用原料数量大，因此成本也高。

(三)苏联的方法，乙苯硝化后得对硝基乙苯，再經氧气接触氧化而制得对硝基苯乙酮。这个方法所需原料少，成本低，因此在工业生产上就是一个先进的方法。

我們在工业生产上必須強調技术經濟的意义，要選擇手續簡單，設備要求低，原料耗用量小而操作过程又安全的方法来进行生产，制造出价廉物美的药品来。同时，我們在合成方法与操作手續上，也不要拘泥于已有的方法，为参考资料或国外文献所束縛。事实証明，許多药物的合成路綫和反应程序，經過我們的大胆尝试和一系列的摸索試驗，是可以簡化和改变的。只有不断地改进已有的工艺过程，才能把我們的技术水平不断地提高。

副产物的綜合利用

在合成药物的生产中，常常在得到成品的同时，会得到一些副产物。怎样合理地来利用这些副产物，是生产中迫切需要解决的主要問題之一。只有当这些副产物得到了合理的綜合利用之后，产品成本才能相应地降低。

例如在生产杀虫药 D. D. T. 的同时，有 17% 左右的对氯苯磺酸作为副产物而产生。那末就可以考虑下列三个用途：

(一)将对氯苯磺酸与氯磺酸作用而得对氯苯磺酰氯，然后在高压釜下氨化而制成消炎药磺胺。

(二)将对氯苯磺酸与氯磺酸反应成对氯苯磺酰氯，然后

与丁脲反应而成治糖尿病的口服新葯对氯苯磺酰丁脲。

(三)将它氯化后碱熔,得3、4、5-三氯酚,再氯化以制取防腐杀虫葯五氯酚,也可以用作制造洁水剂氯胺的原料。

又如在生产糖精时的副产物对甲苯磺酰氯可以考虑制造(一)灭疥(二)馬法尼尔(治疗破伤风)(三)倍炎灭(对羧基苯磺胺)等等。

制造氯霉素时的副产物磷硝基乙苯和对硝基苯甲酸也可以作广泛的利用:

(一)磷硝基乙苯经过还原、低温硝化、重氮化、氧化再还原而成为抗结核葯对氨基水杨酸。

(二)磷硝基乙苯也可以加工再制成氯霉素的中间体对硝基苯乙酮。

(三)对硝基苯甲酸的用途则更为广泛,它可以用来制造局部麻醉葯普鲁卡因,心脏病葯物普鲁卡因酰胺或者用来制造治疗贫血的叶酸。

从混合吡啶中分离出 γ -甲基吡啶以制取异菸胂的同时,还可以得到30%的 β -甲基吡啶与50%的2,6-二甲基吡啶。 β -甲基吡啶可以用来制造菸酸,菸酰胺和尼可刹米;2,6-二甲基吡啶则是高血压葯物那拿芬(Nanofen)的主要原料。

用对硝基苯酚来制造非那昔丁的方法中,往往有副产物磷硝基苯酚产生,而它却正是合成抗阿米巴痢的葯物喹碘方的原料。

异菸胂的主要中间体异菸酸是从 γ -甲基吡啶用高锰酸钾氧化制成的;所得到的副产物二氧化锰可以用来制造磺胺嘧啶的中间体糠氯酸。

上述的例子,仅仅说明在合成葯物工业中,许多副产物都

是可以綜合利用的。从其他葯物，或者其他化学工业，如染料工业、塑料工业或者試剂制造工业等等所得到的副产品和廢料，都可以考虑作为我們合成葯物工业的有用的原料。

安全生产和劳动保护

在工場中与在試驗室中一样，注意安全操作是非常重要的，每一細節稍有疏忽，即易造成工伤事故。不单人身受到损伤，而且还要影响生产，造成国家财产的損失。

我們在操作过程中，接触的都是化学葯品，所以就應該加倍的防范。特别是下列几点，尤其應該引起注意：

(一)在使用有毒气体如光气，二氧化硫，氰化氫，硫化氫等等，以及在生产过程中所产生的有害气体，都應該設法隔离。在毒气橱或者有安全設置的环境下进行，因为象光气或氰化氫等气体，人体的耐受力是很小的。它們在空气中达到百万分之五~八时，就能引起中毒。

(二)在使用有毒化学葯品如氰化鈉，氰化鉀，二硫化碳，硫酸二甲酯，对氯苯胺等等，以及其他有腐蝕性的酸碱之类，要严密防止接触皮肤。手部如有破伤，更应注意。因为氰化鈉之类的剧毒品，一經接触人体的血液，即能使血液变质，而不及搶救。苯胺或对氯苯胺的蒸气能使人窒息；甲醇或者硫酸二甲酯的蒸气能使视觉神經受到严重伤害而至失明。

(三)易燃性的溶剂，如乙醚，二硫化碳，丙酮，石油醚，苯等等，由于它們的沸点低，极易揮发，因此必須与火种隔絕。使用时更严禁用直接火加热。

其他在操作中如电路安全，蒸气压力，防火防爆等等在事先都要作周密的檢查。我們曾經再三強調，在使用原料和設

备上提倡大胆設想,破除迷信,进行創造性的劳动。但是我們也必須再三強調安全生产的重要。我們的工作必須建筑在又多又快又好又省又安全的基础上。

为了达到安全生产的目的,必要的劳动保护措施是不可忽視的。譬如一些必要的防护用具,如风鏡、橡皮手套、胶布圍单、防毒面具,在必須使用的时候,就要用上,千万不能麻痹大意。

第二章 磺胺类药物

磺胺类药物在细菌性传染的化学治疗上有卓越的疗效。在 1935 年德人陶麦克氏首先发现一种红色染料对链球菌所引起的疾病具有治疗作用，这便是磺胺类药物应用在治疗疾病的开始。此后数年中，各国化学家相继研究试制，到目前为止已有一万种以上磺胺类化合物，但其中仅几十种毒性小而具有疗效，为现今所常使用。这些药物在医疗上具有广泛的用途，诸如产褥热、丹毒、败血症、肺炎、细菌性痢疾、淋病、流行性脑膜炎和各种创伤传染及眼鼻耳喉等的化脓性传染等均有良好效果。由于磺胺类药物在医疗上的重要性，所以它的产量在各国的制药工业中占有很大的比重。新中国成立以来，由于党和政府对于人民保健事业的重视，制药工业在党的领导下和从业人员艰苦奋斗下正迅速地改变着面貌。磺胺类药物的品种和产量日见增多，如东北制药厂、太原制药厂、上海第二制药厂等单位正在大量和准备大量生产中，年产量将达数千吨。

磺胺类药物所以能对多种细菌性传染疾病具有疗效，因为它具有与对氨基苯甲酸相类似的、对氨基苯磺酰胺核心，对氨基苯甲酸为多种细菌生活必须的主要代谢产物，乃为对氨基苯磺酰胺所干扰，以致细菌营养受到阻碍，终被消灭。在对氨基苯磺酰胺的氨基或酰胺基上，替代以不同基团之后，可以制成许多不同的磺胺类药物，如磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺甲

基嘧啶、磺胺二甲基嘧啶、磺胺乙酰、磺胺脒、琥珀酰磺胺噻唑、羧苯甲酰磺胺噻唑、以及益解芬、馬法尼尔等，由于替代基团的不同，而所生成的药物也具有了不同的疗效、毒性和适应症，如磺胺脒，因腸壁不易吸收而积儲腸中緩緩分解，藥物濃度增高，故对細菌性病疾有較好疗效。磺胺乙酰鈉盐水溶液几近中性，适用于眼科。磺胺吡啶我們曾大量使用过，但因溶解度小，易于在肾脏等处析出，造成严重的并发症，乃以毒性較小疗效較大的磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶等替代之。馬法尼尔对厌气性細菌如破伤风、坏性炭疽菌有效。磺胺类药物而具有治疗其他疾病的效能如糖尿病的，有磺酰丁脲和与它相近的甲苯磺酰丁脲等。

許多高級的磺胺类新藥正在不断地被发现，如磺胺异噻唑、磺胺异噻啉、磺胺甲氧吡嗪以及醋氮酰胺(Diamox)等。

本章仅简单地介紹了磺胺、磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺乙酰、磺胺甲基嘧啶、磺胺二甲基嘧啶、琥珀酰磺胺噻唑、羧苯甲酰磺胺噻唑、磺胺脒、磺酰丁脲、甲苯磺酰丁脲等的性質、用途及合成方法。

磺 胺

磺胺(*Sulfanilamidum* 中国药典 463)(S. N.)，化学名对氨基苯磺酰氨，为白色結晶性粉末，无臭。在水中溶解度为 1:125，在乙醇中为 1:37，在丙酮中为 1:5。能溶于稀酸及稀碱中。极易溶于沸水，但不溶于苯、醚与氯仿。熔点 165~166°C。本品为磺胺药物中結構最简单者，許多磺胺类药物也均可视为本品的衍化物。抗葡萄状球菌与鏈状球菌所引起的諸疾病如肺炎，丹毒，淋病，产褥热，与各种炎症，疗效較 S.T., S.D.等