

YAOWU HECHENG DE
YOUJI HUAXUE

药物合成的
有机化学

第三卷

[美] D.莱德尼瑟

L.A.米彻尔 著

中国医药科技出版社

R914.5

LDN

Y2110/18

药物合成的有机化学

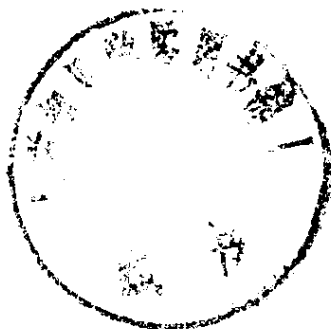
第3卷

〔美〕D·莱德尼瑟 L·A·米彻尔著

翁玲玲 曹观坤 等译

郑虎 徐鸣夏 校

彭司勋 审



A0051187

中国医药科技出版社



登记证号: (京)075号

内 容 提 要

本书是《药物合成的有机化学》第三卷, 仍保持将有机合成反应、药理学及药物构效关系的知识有机结合的独特风格, 将各类有机药物按化学结构分类进行讨论。本书第一卷和第二卷主要介绍 1976 年前药物发展及新药研究的情况, 本卷中刊载了较近期的已获商品名的大量新药, 反映了 1980 年前后新药研究的动向, 并提供即将出现的新药信息。每卷内容均有自身的独立性和特色。可供高等院校的药物化学、有机合成、有机化学、制药工艺等有关专业的师生及从事药物化学、有机合成科研工作和生产技术人员参考。

D. Lednicer L. A. Mitscher
The Organic Chemistry of Drug Synthesis
Volume 3
John Wiley & Sons, Inc. 1984, New York

药物合成的有机化学

第3卷

〔美〕D·莱德尼瑟 L·A·米彻尔著

翁玲玲 曹观坤 等译

郑 虎 徐鸣夏 校

彭司勋 审

*

中国医药科技出版社 出版
(北京西直门外北礼士路甲38号)
(邮政编码 100810)

北京市振兴印刷厂 印刷
新华书店北京发行所 发行

*

开本850×1168mm^{1/32} 印张8^{3/4}

字数 219千字 印数 1—1500

1992年12月第1版 1992年12月第1次印刷

ISBN 7-5067-0662-8/R·0590

定价: 7.80元

译 者 的 话

D. Lednicer和L. A. Mitscher所著《药物合成的有机化学》第三卷的编排方式与第一、二卷完全相同,但收录的药物已经更新,愈加反映出当前市场销售的新药,并提供了药物发展的思路和有机合成的新手段。随着对本书一卷接着一卷的翻译,对作者的意图也有了更深的体会。作者通过对药物作用的化学基础的描述及药物结构的分析,归纳出药理作用特点。它已不是简单地将相同化学结构母核进行归类,而是把结构与药理作用、药效关系串联起来,使化学分类上升到新阶段,开创了此书独特风格。

本书不仅使药物化学家感兴趣,对从事合成化学研究的有机化学家也极有参考价值,并可作为高等院校的有机化学、药物化学和制药工艺学等课程参考用书。

对原书中的化学结构、反应式、化合物的名称及编号的错误,在翻译过程中均已作了改正,可能还有不妥和错误之处,希读者批评指正。

本书承郑虎教授总校稿,徐鸣夏教授参加校稿和索引工作,彭司勋教授为译稿作了审阅,借此一并表示感谢!

译 者

1991年7月

序 言

我们编写《药物合成的有机化学》起初只是想作一种探索性的尝试，因为我们自己都难以置信现代药物化学能在有机化学的基础上有条理地组织起来，即使有人认为这是可行的，我们也没有把握肯定多数人会对此感兴趣。本书第一卷受到读者的欢迎，表明了对我们的设想给予了肯定的回答。所以，第二卷很大程度上只是对1976年前本领域的研究范围和发展状况作进一步的补充。经过几卷书的编写，我们已惯于详尽研究有关新的非专利药品文献资料，这些文献给出了已在临床使用或即将在临床出现的新化学结构类型化合物；从这些文献中我们也发现，近年来被批准用于临床的新药数量有所减少，但这并不意味着获得商品名化合物数量也随之而下降，总体来说，有希望上市的新药数量是平稳的，据统计，每年获得美国非专利药品名称的新药大约有60个。因此，在第一卷中所讨论的题材，内容仍在不 增多。

在第一、二卷中，我们收集的文献 年，在保持这种分类系统前提下，不断地增补了较新的药物。 对有关增加新适应症药物和全新结构类型的药物特别重视。编写一卷新书要花5年时间，因而，协调好及时出书和丰富内容两者之间的关系甚为必要。出版得越快，列入的文献也越新，本卷文献收集到1982年前。

与前两卷一样，本书只包括已得到美国非专利药品名称（即商品名）的新的治疗药物，重点介绍化学方面的内容，尽量避免在药理方面作过多的阐述，因为这些药物的药理活性及治疗用途在它们申请商品名时已经研究清楚。

前后几卷在内容组成、章节名称和章节篇幅的变化体现了药物化学研究方向的动态。例如前两卷对甾体药物作了广泛仔细的

讨论，在本卷中甾体化合物的篇幅只有第二卷的三分之一左右；而 β -内酰胺抗生素的内容却一卷比一卷丰富，不仅项目内容成倍增加，而且合成路线也越来越复杂。

• 本书与前两卷一样，适用于有机化学和药物化学专业的研究生以及在这两个领域中的实际工作者。本书的读者应有很好的有机合成知识，并具有生物学方面的基础知识。

这里，我们向对本书出版给予帮助的人们表示衷心地感谢，尤其感谢Janet Gill女士绘制了所有的结构图式，Violet Huseby女士花了不少时间认真仔细地准备最后的拷贝和草图。

D. 莱德尼瑟

L. A. 米彻尔

1984.1

目 录

第一章 脂环及环状化合物.....	(1)
1. 环戊烷类	(1)
2. 维生素 A 类	(8)
3. 其它类	(10)
参考文献.....	(11)
第二章 苯乙胺类及苯氧丙醇胺类化合物.....	(14)
苯乙醇胺类.....	(15)
参考文献.....	(24)
第三章 芳脂化合物.....	(26)
1. 芳乙酸衍生物	(26)
2. 苯胺、苄胺及其类似物.....	(33)
3. 二芳基甲烷类	(34)
4. 二苯乙烯类	(36)
参考文献.....	(38)
第四章 单环芳香类化合物.....	(41)
1. 苯胺类	(41)
2. 苯甲酸类	(44)
3. 苯磺酸类	(46)
参考文献.....	(47)
第五章 多环芳香化合物.....	(50)
1. 茛满酮类	(50)
2. 蔡类	(52)
3. 三环化合物	(55)
参考文献.....	(59)
第六章 甾体化合物.....	(61)

1. 雌烷类	(61)
2. 雄烷类	(65)
3. 孕烷类	(66)
4. 其它类	(73)
参考文献	(79)
第七章 与吗啡有关化合物	(81)
1. 桥状多环类	(82)
2. 哌啶类	(85)
3. 其它类	(89)
参考文献	(91)
第八章 五元杂环化合物	(93)
1. 吡咯和四氢吡咯类	(93)
2. 呋喃类	(95)
3. 咪唑类	(96)
4. 三氮唑类	(100)
5. 吡唑啉类	(101)
6. 异噻唑类	(102)
7. 四氮唑类	(102)
8. 杂类	(103)
参考文献	(104)
第九章 六元杂环化合物	(107)
1. 吡啶类	(107)
2. 哒嗪类	(111)
3. 嘧啶类	(112)
4. 混合杂环类	(115)
参考文献	(118)
第十章 苯并五元杂环化合物	(121)
1. 吲哚类	(121)
2. 苯并咪唑类	(125)

3. 苯并噻唑类	(130)
参考文献	(131)
第十一章 苯并六元杂环化合物	(134)
1. 喹啉类	(134)
2. 异喹啉类	(137)
3. 苯并吡喃类	(138)
4. 苯并二噁烷类	(141)
5. 苯并噻嗪啉酮类	(141)
6. 喹唑啉酮类	(142)
7. 酞嗪类	(144)
8. 苯并二氮杂萘类	(145)
9. 杂类	(147)
参考文献	(148)
第十二章 β -内酰胺类化合物	(152)
1. 青霉素类	(152)
2. 头孢菌素类	(156)
参考文献	(166)
第十三章 稠杂环类化合物	(170)
参考文献	(187)
主题索引	(191)
药物参照索引	(205)
1~3卷主题累积索引	(218)

第一章 脂环及环状化合物

1. 环戊烷类

前列腺素

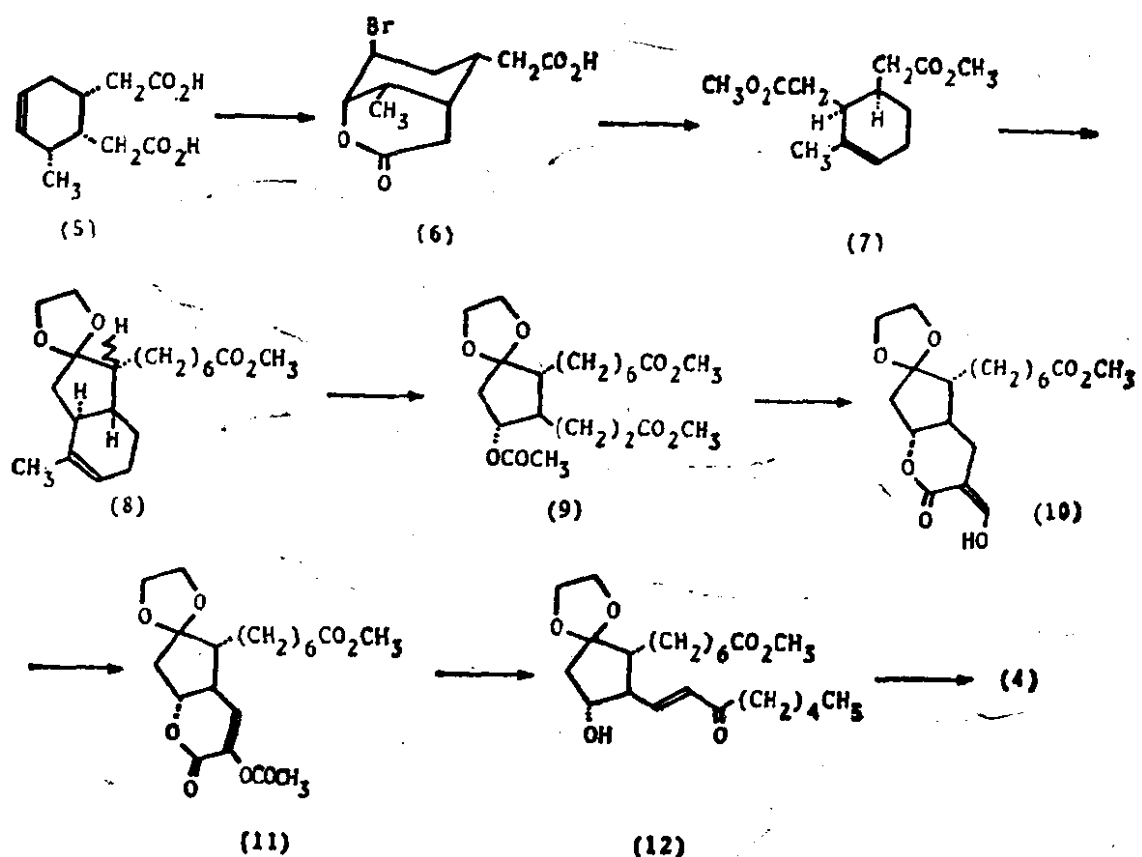
近年来, 有机药物化学范畴内几乎没有哪一个领域的研究工作象研究前列腺素那样引起人们强烈的兴趣。与催产、调节血压、抗感染活性有关的经典单环前列腺素类(前列腺素 E_1 , F_2 , A_2 等) 出现后, 接着又发现了对血液动力学和血小板功能有重要影响的双环类似物(凝血氧烷类, 前列环素)。最近发现的非环白三烯类化合物, 包括过敏反应慢释物质, 由于对休克和哮喘有作用, 更增加了人们对这类化合物的兴趣。上述的每一发现为这些化合物在生理学和药理学上的应用开辟了新局面。特别是白三烯类化合物(leucotrienes), 因化学性质不稳定, 生物半衰期短, 加之在生物体内存在量极微, 且代谢快, 于是在寻找制备这些化合物的有效方法, 提高它们的稳定性及增加这些化合物组织特异性手段等方面做了许多化学工作。

前列腺素 E_1 即前列地尔(alprostadil, 4)有许多药理活性, 人们对它潜在的血管扩张作用更有兴趣, 为此设计了几种不同的合成路线^[1~6], 对经典的 Corey 方法^[1]作了改动, 颠倒其侧链加成次序, 以便除去上侧链上的不需要的双键。Corey 内酯(1) 用二氢吡喃(酸催化) 保护, 经二异丁基铝氢还原成乳糖(lactol), 又经 Wittig 反应后得中间体(2), 用重氮甲烷酯化、乙酰化、催化氢化得(3), 在化合物(3) 中所有氧原子的状态都已不一样, 接着依次经 Collins 氧化, Horner-Emmons 烯化, 硼氢化锌还

(1) $\longrightarrow$ (2) $\longrightarrow$ (3) $\longrightarrow$ (4)

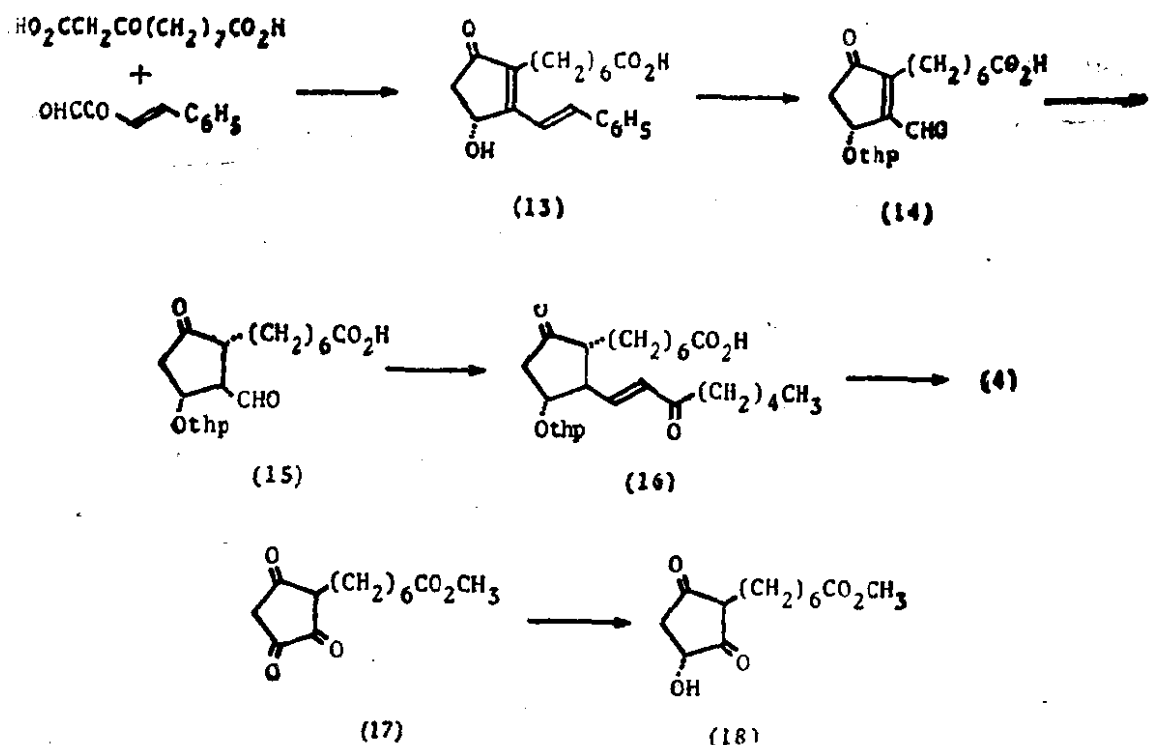
— 2 —

成内酯，再在氢化钠作用下，与甲酸甲酯缩合产生中间体(10)。通过臭氧化除去一个碳原子后，再与乙酐反应形成烯醇乙酸酯(11)，现在还需要从(11)中切掉一个碳原子，用过碘酸盐-高锰酸盐氧化，又经乙二醇水解即产生所需要的醛基，为下步反应留下连结点。Horner-Emmons 缩合生成酮(12)，用三甲基硅烷保护，硼氢化钠还原，分离异构体，碱性下去保护，最后经酸处理即得前列地尔(4)。



另一条方便而又简短的合成前列地尔(4)的路线是从混合 Aldol 聚会缩合反应开始，反应后，生成所需要的环戊酮(13)^[3]，它经过碘酸盐-高锰酸盐氧化断裂，醇再形成四氢吡喃醚(14)保护，硫酸亚铬水溶液可很好地还原烯键，经后处理生成反式立体异构体占优势的产物(15)。剩下的从化合物(16)合成(4)的反应，除了使用己基、四氢柠檬基氢硼锂(hexyl tetrahydrolimonyllithium borohydride)还原 C-15 酮基以便优先得到所期望的 C-

15S 立体化学的产物外，其它都是一些常见的合成步骤。

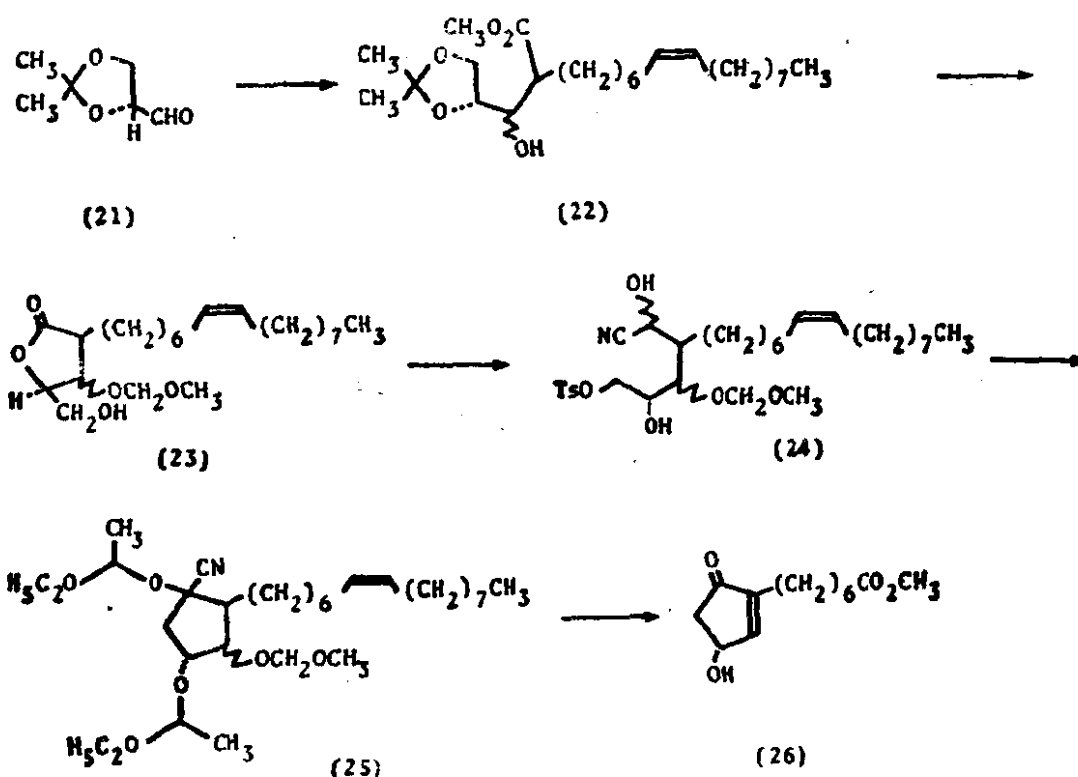


附带再举两个手性合成的例子。Sih 等^[4]利用微生物（真菌 *Diplodascus uninucleacus*）产生的酶进行还原反应，再与有机化学反应过程联合起来，将化合物(17)转变为手性化合物(18)，确立了关键的手性合成步骤。(18)不太稳定。下侧链的合成子(20)可从前手性化合物(19)用 *Pencillium decumbens* 还原来制备。



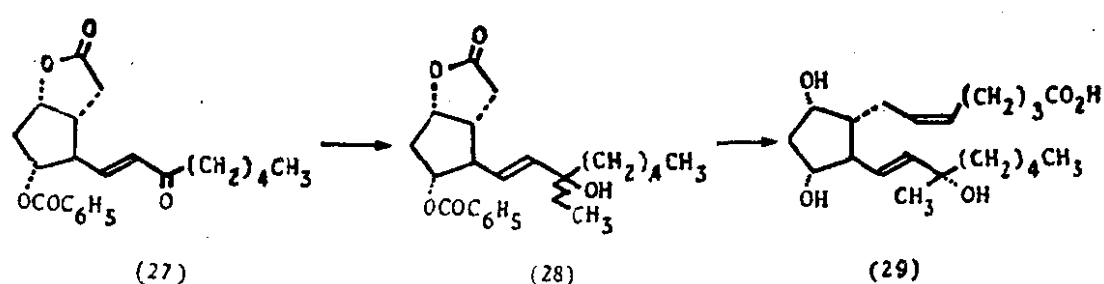
Stork 和 Takahashi^[5]从手性资料库 (chiral pool) 中查得可用 D-甘油醛合成子来进行合成，它在二异丙酰胺锂催化下，与油酸甲酯进行混合羟醛缩合反应，生成(22)，化合物中的烯键是以后形成羰基的潜在形式。非对映体混合物中的羟基使成甲氧基甲醚进行保护，经酸处理得 β -内酯 (23)，又经甲苯磺酰化，用二异丁基铝氢还原成乳醇，再转为氰醇(24)，制成乙基乙烯醚

以保护羟基，用六甲基二硅氮烷钠使制得的氰醇醚显示出更高的亲核性，这是 Stork 引用的一种使醛类极性逆转 (Umpolung) 的试剂。经分子内取代后得环戊烷衍生物 (25)。过碘酸盐-高锰酸盐氧化断裂烯键，稀酸作用下除去醚基，再与重氮甲烷反应得酯，除去另一个保护基得手性化合物(26)，此化合物的消旋形式是前列腺素合成子。

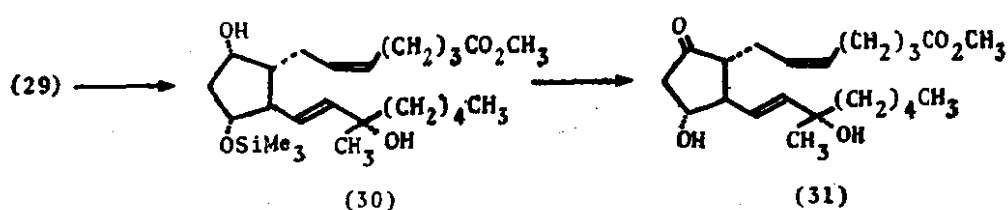


天然前列腺素类分子中的 C_{15} 羟基经酶氧化生成相应的酮基是代谢失活 (metabolic inactivation) 的一种主要转化形式。若将 C_{15} 位甲基化生成叔甲醇类化合物就可防止这种氧化而保持活性。这种分子结构特点，用 Corey 内酯(27)与甲基 Grignard 试剂或三甲基铝反应很容易形成，生成的光学异构体混合物叔甲醇(28)可用常规方法，包括非对映异构体的拆分，得到具有催产作用的 $C_{15}(R)$ 构型的卡波前列素 (carbaprost, 29)。一般认为 $C_{15}(R)$ 前列腺素异构体副作用比 $C_{15}(S)$ 构型的小⁽⁶⁾。

卡波前列素(29)可转化为代谢稳定的前列腺素 E 类似物。甲基前列腺素 E_2 (arbaprostil, 31) 口服给药时，在胃中有抗胃

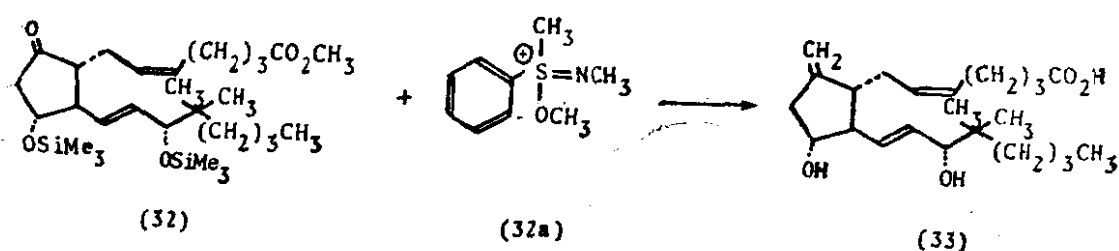


酸分泌和保护胃壁细胞的作用，从而促进溃疡愈合。在 -45°C ，卡波前列腺素甲酯进行选择性地氢化得(30)，经 Collins 氧化，再酸催化去保护即生成甲基前列腺素 E_2 (31)^[6]。它的立体化学构型经 X-衍射分析测定。侧链醇基也能通过 Horner-Emmons 反应，再经适当修饰而引入^[7]。



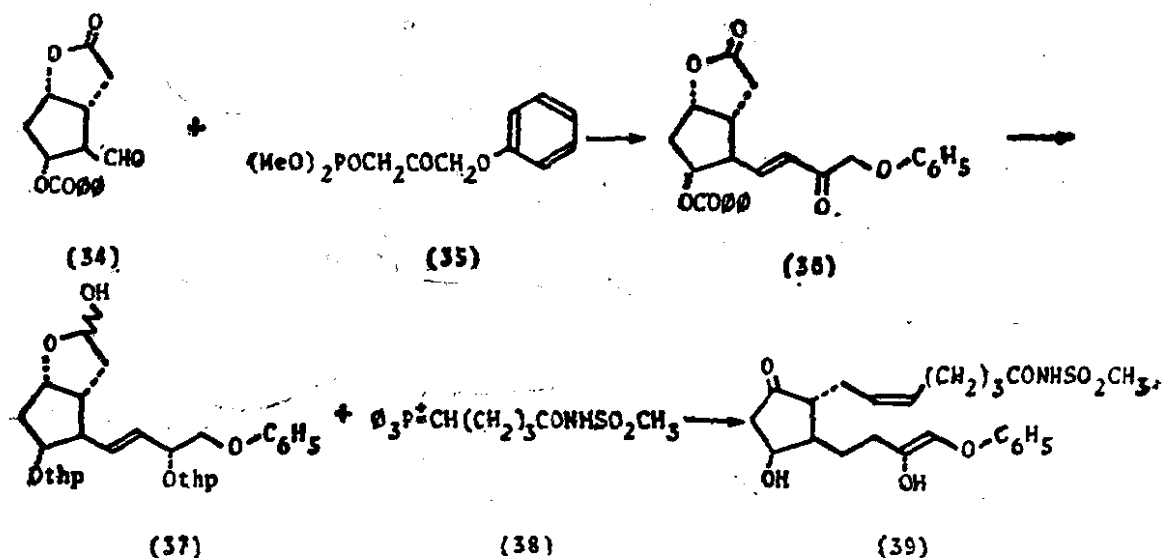
另外一种阻止肺前列腺素-15-脱氢酶转化作用的方法是在 C_{16} 上引入偕-二甲基的侧链，但这一策略仍不能解决在医院里阴道给药用于分娩及流产中存在的化学稳定性的问题。已经发现，在此分子中同时用次甲基（碳的生物电子等排体）取代 C_9 羰基，生成化合物前列甲烯（meteneprost, 33）对胃肠道副反应比肌注卡波前列腺素（29）甲酯小。合成时^[8]利用 N, S-二甲基-S-苯硫脲与甲基 Grignard 试剂制得的硫脲盐（32a）与 16,16-二甲基前列腺素 E_2 甲酯双-三甲基硅酯（32）反应，生成的 β -羟硫亚胺砜用铝汞齐^[9]还原进行烯化反应，脱保护后即得子宫兴奋剂前列甲烯(33)。

另一种导致前列腺素失活的代谢转化（metabolic transformation）是 ω -侧链氧化降解。为了抵御这种转变，通常采用芳香环取代脂肪链末端的策略。众人皆知，在药物化学中，甲磺酰



亚胺基的 pK_a 值与羧酸的 pK_a 非常接近, 有时两者在生物学上作为生物电子等排体, 这些设计特色已体现在子宫兴奋剂硫前列酮 (sulprostone, 39) 中。这些改变不但提高对子宫组织的选择性, 同时降低了前列腺素-15-脱氢酶的脱水活性, 很是令人满意。

合成化合物 (39) 采用了通常合成前列腺素相似的方法, 但也有突出的改进。用现成的 Corey 内酯 (34) 与内磷盐 (35) 进行 Horner-Emmons 反式烯化反应, 得 ω -侧链化合物 (36), 它具有期望的必需结构特点, 再经几步典型反应得中间体 (37), 与试剂 (38) 进行 Wittig 顺式烯化反应, 又经几步常规前列腺素转化过程即生成 (39) [10]

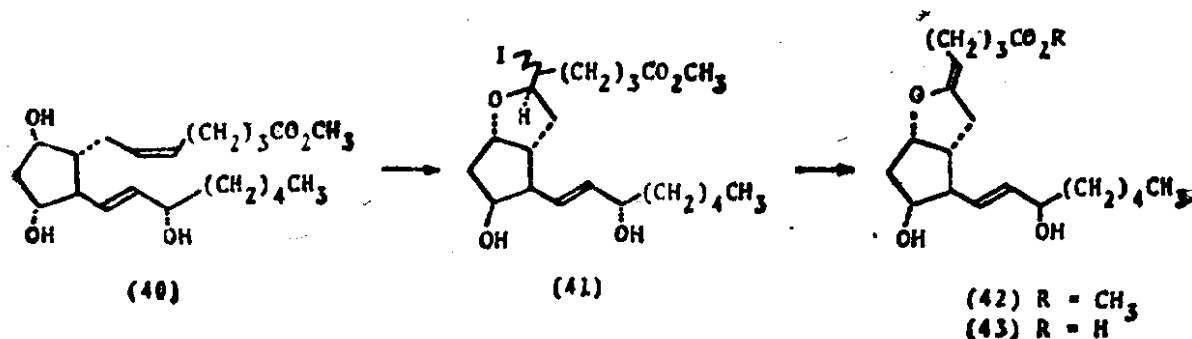


在血小板中形成的凝血氧烷 A_2 (thromboxane A_2) 是一种有血小板凝集作用的血管收缩剂, 与前列环素 (prostacyclin) 作用恰好相反。在血管内皮细胞中形成的依前列醇 (epoprostenol, 43) 是一种抑制血小板凝集的血管扩张剂, 从花生四烯酸

(arachidonic acid) 通过前列腺素各种衍生物到前列环素的生物合成, 在正常情况下, 保持着平衡, 它们以阴阳平衡的方式共同精确调节血管内部功能, 但这一作用的重要性不能评价过高。在发达国家, 由于心脏病突发、中风、肺栓塞、血栓性静脉炎, 人工器官植入体内而产生不希望的凝块等原因导致了血栓形成 (thrombosis), 引起相当高的发病率和死亡率。血管前列环素合成的减少会产生病理性高血压, 而且有极易形成血块的倾向, 如给予外源性前列环素依前列醇 (43) 就有可能使这些问题得以解决。此药口服无效, 化学上及代谢中均不稳定, 为了达到维持正常浓度, 需要静脉滴注。

依前列醇 (43) 很容易从前列腺素 $F_2\alpha$ 甲酯 (40) 来合成, 在碘-碘化钾存在下, 进行氧溴化反应得 (41), 用 DBN (diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene) 脱卤化氢得烯醇醚 (42), 小心地用碱水解得 (43) 钠盐^[11]。由于环烯醇醚在酸中易开环, 可以推测游离酸 (43) 是相当不稳定的。

当今, 许多化学工作的注意力都会集于寻找 (43) 的化学稳定类似物, 在第四卷中将进行详细的讨论。



2. 维生素A 类

由于发现一些维生素A 类化合物对上皮组织的癌症^[12]具有预防作用, 又重新唤起人们对萜烯衍生物的兴趣, 尤其是活性较强又无毒性的 β -顺-维生素A 酸 (isotretinoin, 48), 又称异维