

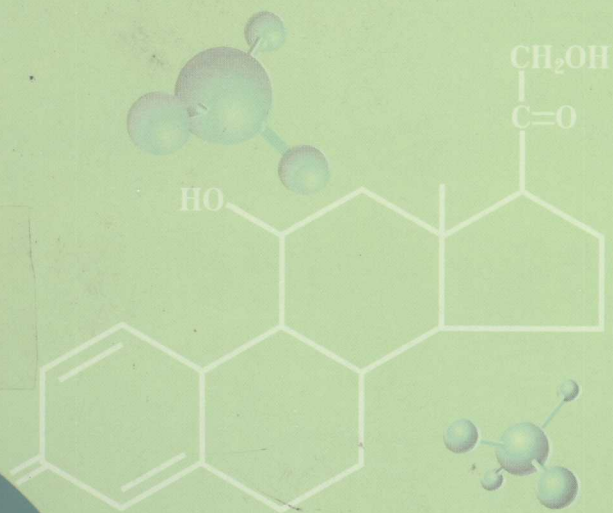
◆ XinBianYaoWuHeChengFanYingLu  
X anTuSheJiYuZhiBeiGongYiXinJiShu

# 新编 药物合成反应路线 图设计与制备工艺新技术

实务全书

● 主编:

朱葆佺 (中国医科大学教授)



天津电子出版社

# 新编药物合成反应路线图设计 与制备工艺新技术实务全书

主编：朱葆佳

第三卷

天津电子出版社

## 目 录

## 第一篇 有机药物合成原理及其应用

第一章 有机药物合成概论 .....	( 3 )
第一节 有机化学理论在有机药物合成中的重要性 .....	( 3 )
第二节 反应机理的特点与单元合成反应及最佳反应条件的选择 .....	( 4 )
第三节 反应机理与合成路线的设计 .....	( 12 )
第二章 有机药物分子中原子间相互影响——电性效应 .....	( 18 )
第一节 概 说 .....	( 18 )
第二节 静态极性效应 .....	( 21 )
第三节 动态极性效应 .....	( 39 )
第四节 共轭效应 .....	( 43 )
第五节 极性效应与共轭效应的综合效应 .....	( 61 )
第三章 分子中原子间的相互影响——立体效应 .....	( 66 )
第一节 分子的几何形状 .....	( 66 )
第二节 立体效应 .....	( 72 )
第四章 构象分析 .....	( 91 )
第一节 构造、构型、构象和构象分析 .....	( 91 )
第二节 链烃及其衍生物的构象分析 .....	( 92 )
第三节 六员环化合物的构象分析 .....	( 103 )
第四节 其它脂环的构象 .....	( 119 )
第五节 十氢萘和全氢菲的构象分析 .....	( 122 )
第六节 甾体化合物的构象分析 .....	( 126 )
第七节 构象与理化性质及反应活性的关系 .....	( 129 )
第五章 分子的构型、不对称合成和外消旋体的拆分 .....	( 151 )
第一节 分子的构型 .....	( 151 )
第二节 不对称合成 .....	( 176 )
第三节 外消旋体的拆分 .....	( 205 )
第六章 酸碱理论及其在有机药物合成中的应用 .....	( 218 )
第一节 质子论及其在有机药物合成中的应用 .....	( 218 )
第二节 电子论和软硬酸碱法则及其在药物合成中的应用 .....	( 238 )

第七章 分子轨道法及其在药物化学中的应用 .....	(262)
第一节 Hückel 分子轨道法概要 .....	(262)
第二节 自洽场分子轨道法 .....	(267)
第三节 分子轨道指数 .....	(273)
第四节 在有机化学及药物化学中的应用 .....	(279)
第八章 分子轨道对称守恒原理 .....	(286)
第一节 分子轨道的对称性 .....	(286)
第二节 电环化反应 .....	(289)
第三节 环加成反应 .....	(298)
第四节 $\sigma$ -键迁移重排 .....	(317)

## 第二篇 有机药物合成反应

第一章 有机药物合成概论 .....	(331)
第一节 有机药物合成反应历程的基本类型 .....	(331)
第二节 试剂的分类 .....	(336)
第三节 影响反应历程的主要因素 .....	(337)
第四节 活性中间体 .....	(342)
第二章 饱和碳原子上的亲核取代反应 .....	(358)
第一节 亲核取代反应历程 .....	(360)
第二节 亲核取代的立体化学 .....	(366)
第三节 影响亲核取代反应速度的因素 .....	(372)
第四节 亲核取代反应在药物合成中的应用 .....	(385)
第三章 芳环亲电取代反应 .....	(404)
第一节 概 论 .....	(404)
第二节 芳环亲电取代反应历程 .....	(406)
第三节 影响芳环亲电取代反应的因素 .....	(412)
第四节 硝化反应 .....	(423)
第五节 磺化反应 .....	(437)
第六节 芳环上卤代反应 .....	(444)
第四章 羰基亲核取代反应 .....	(453)
第一节 反应历程 .....	(453)
第二节 化学结构与反应活性 .....	(456)
第三节 反应条件的影响 .....	(465)
第四节 在药物合成中的应用 .....	(475)

第五章 消除反应 .....	(484)
第一节 $\beta$ -消除反应 .....	(485)
第二节 $\alpha$ -消除反应和 $\gamma$ -消除反应 .....	(506)
第三节 热消除反应 .....	(509)
第四节 消除反应的一些应用 .....	(512)
第六章 碳碳重键上的电性加成反应 .....	(522)
第一节 烯类和炔类的亲电加成反应 .....	(524)
第二节 烯类和炔类的亲核加成反应 .....	(552)
第七章 碳氧双键的加成反应 .....	(565)
第一节 概 述 .....	(567)
第二节 复氢化合物与碳氧双键的亲核加成反应 .....	(580)
第八章 重排反应 .....	(591)
第一节 亲核重排 .....	(591)
第二节 亲电重排 .....	(623)
第三节 芳环上的重排反应 .....	(637)
第九章 自由基反应 .....	(646)
第一节 概 述 .....	(646)
第二节 初始自由基的形成反应 .....	(653)
第三节 影响自由基反应活性的因素 .....	(662)
第四节 药物合成中常见的自由基反应 .....	(676)
第十章 氧化反应 .....	(694)
第一节 分子氧氧化 .....	(695)
第二节 高锰酸钾氧化 .....	(707)
第三节 铬酸氧化 .....	(717)
第十一章 催化氢化反应 .....	(731)
第一节 多相催化氢化反应 .....	(732)
第二节 均相催化氢化反应 .....	(770)

### 第三篇 有机药物合成设计原理

第一章 合成设计的逻辑学 .....	(783)
第一节 常用术语 .....	(783)
第二节 合成路线的评价 .....	(787)
第三节 文献方法的应用及发展 .....	(794)
第四节 合成策略 .....	(798)

<b>第二章 仿生合成法</b> .....	(800)
第一节 次生代谢产物的生物合成 .....	(800)
第二节 仿生合成 .....	(802)
<b>第三章 计算机辅助合成路线设计</b> .....	(819)
第一节 计算机辅助合成路线设计的缘起 .....	(819)
第二节 计算机中的化学反应知识 .....	(820)
第三节 逆合成分析的计算机化 .....	(822)
第四节 目标化合物的析分系统 .....	(823)
第五节 计算机辅助合成设计的举例 .....	(824)
第六节 合成树的裁剪策略 .....	(825)
第七节 结束语 .....	(826)

## 第四篇 有机药物合成设计原理之逆合成分析法

<b>第一章 有机药物合成中的逆合分析法概论</b> .....	(829)
第一节 药物合成与有机合成 .....	(829)
第二节 有机药物合成的一般程序 .....	(829)
第三节 逆合成分析中常用术语与符号 .....	(830)
<b>第二章 有机合成中的合成子</b> .....	(833)
第一节 给电体 (即亲核试剂, d-合成子) .....	(836)
第二节 电子受体 (亲电试剂, a-合成子) .....	(845)
第三节 极性转换 .....	(846)
第四节 引入非官能团烷基 .....	(847)
第五节 烯和炔的生成 .....	(853)
第五节 通过偶合反应制烷、烯、炔 .....	(860)
第七节 醇和环氧化物 .....	(864)
第八节 醛、酮和羧酸 .....	(866)
第九节 1, 2-二官能团化合物 .....	(869)
<b>第三章 选择性官能团互换 (FGI)</b> .....	(872)
第一节 还原 .....	(874)
第二节 氧化 .....	(884)
第三节 用脱氢和其它消去反应合成烯 .....	(895)
<b>第四章 有机药物的逆合成分析</b> .....	(898)
第一节 原 料 .....	(898)
第二节 逆合成分析 .....	(899)

- 第三节 逆合成分析概要····· (919)
- 第四节 从科学研究报告中学习逆合成分析方法····· (920)

## 第五篇 有机药物及中间体合成法、合成路线图解

- 第一章 抗感染类药物····· (923)
- 第二章 心血管类药物····· (953)
- 第一节 钙拮抗药····· (953)
- 第二节 防治心绞痛药····· (977)
- 第三章 神经系统药物····· (982)
- 第一节 中枢神经兴奋药····· (982)
- 第二节 镇痛、抗炎、抗痛风药····· (991)
- 第四章 麻醉药及其辅助药物····· (1022)
- 第五章 呼吸系统药物····· (1034)
- 第一节 祛痰药····· (1034)
- 第二节 镇咳药····· (1037)
- 第六章 水化系统药物····· (1042)
- 第七章 泌尿系统药物····· (1050)
- 第八章 抗变态反应药物····· (1059)
- 第九章 抗肿瘤药物····· (1066)
- 第十章 激素及其有关药物····· (1072)
- 第十一章 维生素类药物····· (1079)

## 第六篇 药物中间体的合成工艺

- 第一章 药物中间体合成工艺总论····· (1089)
- 第一节 医药中间体的范畴····· (1090)
- 第二节 医药中间体合成中所涉及的化学反应····· (1090)
- 第三节 医药中间体国内外的发 展概况····· (1091)
- 第四节 医药中间体工业的发展趋势····· (1091)
- 第二章 杂环类医药中间体合成工艺····· (1092)
- 第一节 哌嗪及其衍生物····· (1092)
- 第二节 吡啶及其衍生物····· (1104)
- 第三节 吡嗪系列····· (1127)

第四节	吗啉系列 .....	(1132)
第五节	咪唑系列 .....	(1141)
第三章	$\beta$ -内酰胺类抗生素的医药中间体合成工艺 .....	(1153)
第一节	青霉素类医药中间体 .....	(1154)
第二节	头孢类抗生素的医药中间体 .....	(1159)
第三节	头孢类抗生素用部分侧链 .....	(1170)
第四节	$\beta$ -内酰胺酶抑制剂 .....	(1191)
第五节	$\beta$ -内酰胺类抗生素中间体国内研究现状 .....	(1194)
第四章	甾族药物及其中间体合成工艺 .....	(1196)
第一节	甾醇与胆甾酸类 .....	(1196)
第二节	维生素 D .....	(1202)
第三节	甾族性激素 .....	(1206)
第四节	甾族肾上腺皮质激素 .....	(1213)
第五节	其他甾族化合物 .....	(1215)
第五章	脂肪胺类中间体合成工艺 .....	(1217)
第一节	脂肪胺合成方法概述 .....	(1217)
第二节	以脂肪醇、 $\alpha$ -烯烃为原料合成脂肪胺所用催化剂的发展状况 .....	(1219)
第三节	国内外脂肪胺的生产现状及发展 .....	(1224)
第四节	三乙烯二胺 (triethylenediamine) .....	(1224)
第五节	乙醇胺 .....	(1231)
第六节	一甲胺与二甲胺 .....	(1233)
第七节	乙胺 (ethylamine) .....	(1234)
第八节	丙胺 (n-Propylamine) .....	(1235)
第九节	乙二胺 (Ethylenediamine) .....	(1236)
第十节	二乙胺 (Diethylamine) .....	(1237)
第十一节	二丙胺 (Dipropylamine) .....	(1239)
第十二节	二乙醇胺 (Diethanolamine) .....	(1239)
第十三节	二乙烯三胺 (Diethylenetriamine) .....	(1240)
第十四节	N, N-二乙基-1, 4-戊二胺 .....	(1241)
第十五节	十二胺 (Laurylamine, Dodecylamine) .....	(1242)
第十六节	十八胺 (Octadecylamine) .....	(1242)
第十七节	三乙胺 (Triethylamine) .....	(1243)
第十八节	三丙胺 (Tripropylamine) .....	(1244)
第十九节	三乙醇胺 (Triethanolamine) .....	(1245)
第二十节	三乙烯四胺 (Triethylene tetramine) .....	(1246)
第二十一节	三甲胺 (Trimethylamine) .....	(1246)
第二十二节	己二胺 (1, 6-Hexanediamine) .....	(1247)



第二十三节	正丁胺 (n-Butylamine)	(1248)
第二十四节	正丙胺 (n-Propylamine)	(1249)
第二十五节	1, 2-丙二胺 (1, 2-Diaminopropane)	(1250)
第二十六节	四乙烯五胺 (Tetraethylenepentamine)	(1251)
第二十七节	异丙醇胺 (isopropanolamine)	(1251)
第二十八节	多乙烯多胺 (Polyethylenepolyamine)	(1253)
第二十九节	叔丁胺 (tert-Butylamine)	(1254)

## 第七篇 手性药物的合成制备和分离、测定、动力学原理

第一章	手性化合物的基本知识	(1257)
第一节	手性是自然界的属性	(1257)
第二节	手性药物	(1258)
第三节	手性、不对称性与光学活性	(1260)
第四节	手性的命名及有关术语	(1262)
第五节	对映体组成的测定	(1268)
第六节	绝对构型的测定	(1275)
第二章	手性药物的生物活性研究	(1285)
第一节	概述	(1285)
第二节	手性药物的生物活性类型	(1291)
第三节	手性药物立体选择性研究的意义	(1308)
第三章	手性药物的药物动力学	(1312)
第一节	概述	(1312)
第二节	药物动力学立体选择性	(1312)
第三节	手性药物的相互作用	(1338)
第四节	对临床用药和新药研究的影响	(1341)
第四章	手性药物的分离分析	(1349)
第一节	概述	(1349)
第二节	手性液相色谱	(1350)
第三节	手性气相色谱	(1371)
第四节	毛细管电泳手性分离	(1377)
第五节	手性超临界流体色谱	(1392)
第六节	总结	(1396)
第五章	手性药物的生物催化合成	(1397)
第一节	概述	(1397)

第二节	生物催化剂——酶 .....	(1398)
第三节	非水介质中的生物催化反应 .....	(1402)
第四节	手性药物的生物催化合成 .....	(1411)
<b>第六章</b>	<b>手性药物的拆分</b> .....	(1426)
第一节	外消旋体的有关性质 .....	(1426)
第二节	手性药物的结晶拆分方法 .....	(1428)
第三节	复合拆分初包含拆分方法 .....	(1449)
第四节	色谱拆分 .....	(1460)
<b>第七章</b>	<b>手性药物的不对称合成方法</b> .....	(1470)
第一节	手性药物与不对称合成 .....	(1470)
第二节	不对称合成的定义与表述 .....	(1476)
第三节	不对称合成的方法分类 .....	(1477)
第四节	双不对称合成 .....	(1479)
第五节	不对称氧化反应 .....	(1482)
第六节	不对称氢化反应及还原反应 .....	(1498)
第七节	不对称碳碳键的生成 .....	(1505)
第八节	不对称反应中的新概念 .....	(1522)

## 第八篇 生物药物合成原理及实验技术、制备工艺方法

<b>第一章</b>	<b>生物药物合成概论</b> .....	(1529)
第一节	生物合成药物学的概念及其沿革 .....	(1529)
第二节	生物合成药物与初期生物技术的形成及近代生物技术(第二代生物技术)的发展 .....	(1530)
第三节	现代生物技术(第三代生物技术)兴起与生物合成药物面向21世纪新发展 .....	(1530)
第四节	选择性生物催化与手性药物的对映体不对称合成 .....	(1531)
第五节	单克隆抗体与现代生物合成药物 .....	(1531)
第六节	基因治疗与临床治疗及药物研究 .....	(1532)
第七节	利用现代细胞培养,原生质体融合和体细胞克隆等新生物技 .....	(1533)
第八节	基因工程和现代生物医药产业 .....	(1533)
第九节	基因工程技术应用于抗生素、维生素、氨基酸和甾体激素等 .....	(1534)
第十节	基因工程药物必须严格的生产管理及质量控制 .....	(1535)
<b>第二章</b>	<b>现代生物技术理论基础及其实验技术篇</b> .....	(1536)
第一节	微生物基础 .....	(1536)

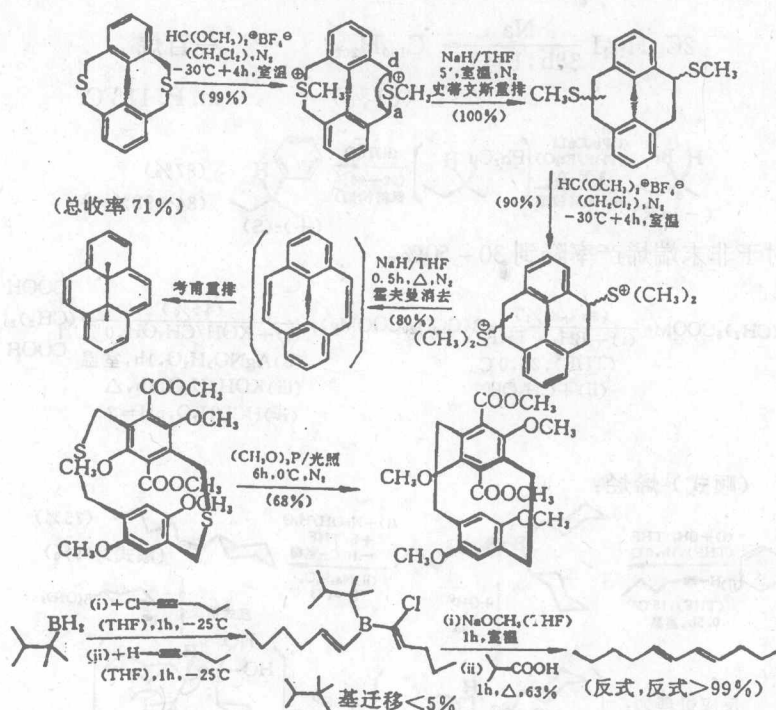
第二节	生物合成药物中常用微生物基本实验技术 .....	(1604)
第三节	菌种的选育、保藏和复壮 .....	(1611)
第四节	微生物基础代谢途径和次级代谢途径 .....	(1629)
第五节	酶和医药 .....	(1633)
第六节	植物细胞培养基本原理及其主要实验技术 .....	(1676)
第七节	原生质体技术的原理、基本技术及应用 .....	(1699)
第八节	基因工程原理 .....	(1713)
第九节	基因工程常用实验技术 .....	(1725)
第十节	免疫学基础 .....	(1747)
第十一节	免疫学检测原理及其方法 .....	(1770)
第十二节	微生物转化反应在药物合成中的应用 .....	(1782)
<b>第三章</b>	<b>生物合成药物的工程学基础及其生物制品研制原理与制备工艺</b> .....	(1790)
第一节	微生物合成药物的发酵工程学基础 .....	(1790)
第二节	生物合成药物的分离纯化工程学基础 .....	(1835)
第三节	生物制品研制基本原理及其制备工艺 .....	(1904)
<b>第四章</b>	<b>基因工程药物规范及质量控制</b> .....	(1914)
第一节	概述 .....	(1914)
第二节	基因工程原理 .....	(1914)
第三节	基因工程药物的生产质量管理规范 .....	(1915)
第四节	基因工程药物的质量控制 .....	(1920)
第五节	基因工程药物的申报与审批程序 .....	(1926)
 <b>第九篇 最新生物合成药物的合成机理、 筛选、测定、制备</b>  		
<b>第一章</b>	<b>核酸药物</b> .....	(1929)
第一节	概述 .....	(1929)
第二节	肌苷酸 .....	(1937)
第三节	辅酶 A .....	(1939)
<b>第二章</b>	<b>氨基酸类药物</b> .....	(1943)
第一节	谷氨酸 .....	(1943)
第二节	天冬氨酸系氨基酸 .....	(1949)
<b>第三章</b>	<b>维生素类药物</b> .....	(1960)

第一节	原维生素 A ( $\beta$ -胡萝卜素)	(1960)
第二节	维生素 B <sub>1</sub> 、B <sub>2</sub> 、B <sub>12</sub>	(1972)
<b>第四章</b>	<b>抗生素类药物</b>	(1992)
第一节	抗生素概论	(1992)
第二节	半合成 $\beta$ -内酰胺环类抗生素	(2016)
<b>第五章</b>	<b>甾体类药物</b>	(2039)
第一节	微生物对甾体转化的几种重要位置及反应类型	(2039)
第二节	微生物对甾体转化的机理	(2043)
第三节	控制微生物选择性降解甾体边链的途径和机理	(2053)
第四节	强心甾的微生物转化	(2057)
第五节	甾体生物碱的微生物转化	(2060)
<b>第六章</b>	<b>生物碱类药物</b>	(2062)
第一节	异喹啉类生物碱的生物合成和结构修饰	(2063)
第二节	鸦片生物碱及其衍生物的生物合成和结构修饰	(2067)
第三节	吲哚生物碱	(2070)
<b>第七章</b>	<b>酶类药物</b>	(2082)
第一节	青霉素酶	(2083)
第二节	细胞色素 C (细胞色素丙)	(2083)
第三节	$\beta$ -半乳糖苷酶 (乳糖酶)	(2085)
第四节	弹性蛋白酶	(2086)
第五节	胶原酶 (胶原蛋白酶、羧菌肽酶)	(2087)
第六节	链激酶 (链球菌纤溶酶)	(2088)
第七节	天冬酰胺酶	(2089)
<b>第八章</b>	<b>酶抑制剂类药物</b>	(2091)
第一节	胆固醇生物合成系统酶抑制剂	(2091)
第二节	抑制甘油三酯形成的酶抑制剂	(2098)
第三节	血管紧张素转换酶抑制剂	(2098)
第四节	醛糖还原酶抑制剂 (ARI)	(2099)
第五节	葡萄糖苷酶抑制剂	(2100)
第六节	5 $\alpha$ -还原酶抑制剂	(2102)
第七节	K <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> 腺三磷酸酶抑制剂	(2103)
第八节	$\beta$ -内酰胺酶抑制剂	(2103)
第九节	DNA 旋转酶抑制剂	(2104)
第十节	肾去氢肽酶 I 抑制剂	(2105)
<b>第九章</b>	<b>植物细胞培养技术在中药和植物药合成中应用</b>	(2106)
第一节	植物细胞培养技术在中药和植物药生产中应用	(2106)

---

第二节	毛地黄细胞培养和强心苷转化 .....	(2127)
第三节	红豆杉细胞培养和紫杉醇生产 .....	(2129)
<b>第十章</b>	<b>单克隆抗体药物</b> .....	<b>(2132)</b>
第一节	单克隆抗体杂交瘤技术 .....	(2132)
第二节	单克隆抗体在免疫诊断中的应用 .....	(2139)
第三节	单克隆抗体在靶药物研制、疾病治疗和预防中的应用 .....	(2143)
<b>第十一章</b>	<b>基因工程在活性蛋白多肽药物研制中应用</b> .....	<b>(2148)</b>
第一节	胰岛素的研制 .....	(2148)
第二节	胰岛素样生长因子的研制 .....	(2150)
第三节	白细胞介素 (IL): IL-2、IL-6、IL-9、IL-12 和 IL-15 的研制 .....	(2155)

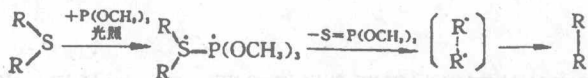




共轭 (反, 反) - 二烯烃:

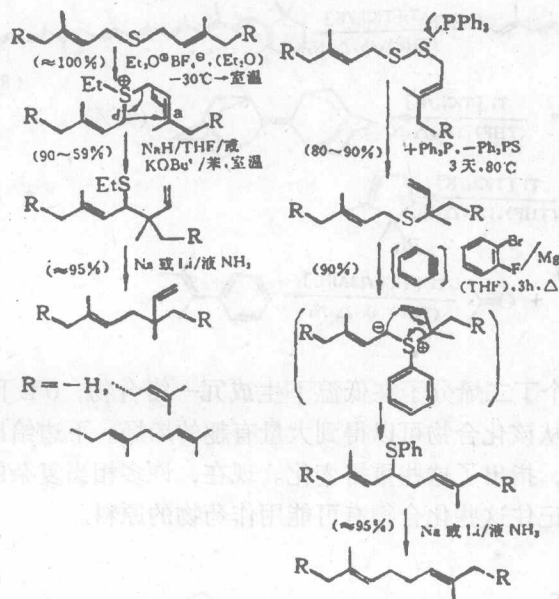
有张力的幻环类 (Cyclophanes) 的两种有效合成路线指出烯丙基或苄基硫化物中间体的合成势, 此中间体中硫原子结合的亲核性和氧化还原活性可以利用: 从苯撑二卤代物和二硫化物得到的二苄基硫醚可以用二甲氧碳锚离子四氟硼酸盐 (从原甲酸三甲酯和  $\text{BF}_3$  以 3:4 制得) 甲基化, 对铯盐脱质子并重排成甲硫醚 (史蒂文斯重排)。再一次甲基化并进行霍夫曼消除就生成双键。用亚磷酸三乙酯和紫外光处理二苄基硫醚也可生成幻环类。

用强碱使二烯丙基铯盐发生分子内重排, 还原脱硫以后生成 1, 5 - 二烯。从二烯丙基二硫醚伴随着烯丙基重排脱去二个硫原子可以得到直链 1, 5 - 二烯。用  $\text{PH}_3$  或亚磷酸酯实现第一步, 用苕快实现第二步。该工艺对酸敏感烯的合成特别满意, 并已用在低聚异戊二烯的合成中。



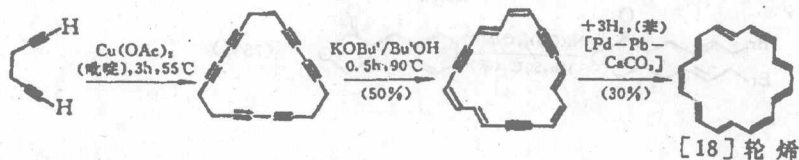
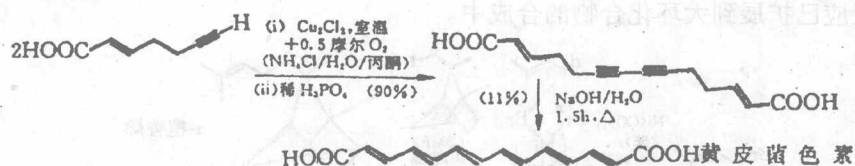
与富电子的金属原子 (如零价铁、镍) 以  $\alpha$  - 或  $\pi$  - 键连接的烯或炔对正电性试剂 (如质子或氧化剂) 是高度活泼的。如果同一种配基连在较高氧化态的金属 (如  $\text{Hg}^{-2}$ 、 $\text{Cu}^{\ominus}$ 、 $\text{Pd} - 2$ ) 上就存在着相反的情况。这些金属吸引电子, 降低 C—C 重键上的电子云密度, 并活化它们以进攻亲核试剂和还原剂。因此, 若将其中金属氧化或还原, 碳配基的反应性以及整个金属络合物的稳定性, 就会发生强烈地改变。因为金属上的电子云密度也取决于它的附加配基 (如  $\text{PH}_3$  或  $\text{CO}$ ), 所以, 可以制得具有“可调节”长度的碳

—金属键以及在碳配基内引起各种重排的化合物。

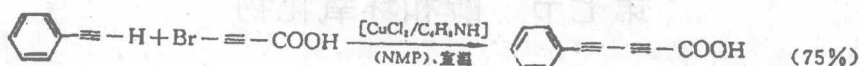


端基炔在氧存在下同  $\text{Cu}^{+2}$  盐或  $\text{Cu}^{\oplus}$  盐反应生成二炔化物，后者在氨水溶液中或热吡啶中发生炔偶合（格拉泽偶合）。该反应已用于合成多烯和大环。如果炔基之一被溴化而发生极性转换，然后同炔亚铜发生反应，就可制得不对称二炔（卡迪特—乔德克维奇偶合）。

格拉泽偶合：



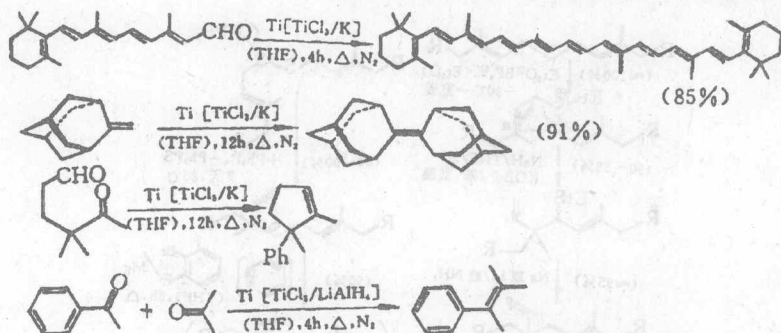
卡迪特-乔德克维奇偶合：



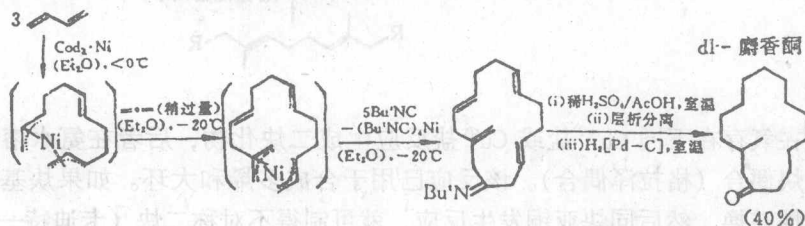
用  $\text{LiAlH}_4$  或金属钾还原三价钛盐新制得的钛（0价）能使羰基化合物还原偶合生成烯。由于生成  $\text{TiO}_2$ ，而除去了两个羰基氧原子，即使对很敏感或高位阻的烯产率常常



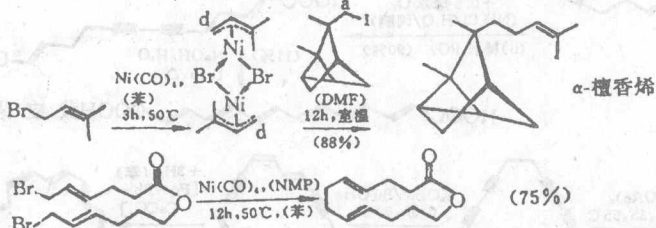
都很好。



镍(0价)同三个丁二烯分子在低温下生成π-络合物, 0℃下该络合物启发地重排成二烯丙基系统, 从该化合物可以得到大量有趣的烯烃。下边给出的图式为合成香味化合物麝香酮的例子, 指出了这些重排变化。现在, 许多相当复杂的环烯大规模地用这些反应来合成, 并应记住这些化合物有可能用作药物的原料。



从  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  和烯丙基溴制得的  $\text{Ni}$  烯丙基络合物对溴代烷和碘代烷烯化是有用的反应, 该反应已扩展到大环化合物的合成中。



## 第七节 醇和环氧化物

醇可以用碳负离子加成到羰基化合物或环氧化物上来合成。两类反应常常产生手性中心, 而立体选择性是这些反应的重要方面。