

高等教育规划教材

药物合成反应

张胜建 主编

略成才 雷引林 副主编



化学工业出版社

高等教育规划教材

药物合成反应

张胜建 主编
骆成才 雷引林 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本教材主要面向“应用型”本科制药工程专业的学生，着重突出“应用”的目的。用较多篇幅详细介绍了药物中间体合成的基本原理，包括亲电、亲核、自由基反应机理。按机理类型对与药物中间体及药物合成反应密切相关的单元反应进行分别介绍。对与药物中间体密切相关的一些典型的单元反应，如还原反应、氧化反应、重排反应、重氮化反应等进行分章介绍。最后简单介绍合成设计原理，并对典型的单元反应基本都附有实际产品的合成开发、生产案例。在附录中附有官能团转化图，便于查阅和应用。另外，教材每一章后都附有习题。

本教材适用于应用型本科制药工程专业的教学用书，还可供有机中间体特别是药物中间体生产企业产品开发人员、技术人员等参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成反应/张胜建主编. —北京: 化学工业出版社,
2010. 6
ISBN 978-7-122-08377-7

I. 药… II. 张… III. 药物化学-有机合成-化学反应
IV. TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 075636 号

责任编辑: 何 丽 陆雄鹰
责任校对: 战河红

文字编辑: 张春娥
装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 化学工业出版社印刷厂
787mm×1092mm 1/16 印张 17 $\frac{1}{4}$ 字数 434 千字 2010 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 32.00 元

版权所有 违者必究

前言

药物是人类防病、治病、保护健康必不可少的重要物质，也是一种特殊商品。凡具有预防、治疗、缓解、诊断疾病以及调节机体功能的化学物质均称为化学药物。按照来源，化学药物可分为天然药物和合成药物两大类。

合成药物是指采用化学合成手段，按全合成、半合成或者消旋体拆分等方法研制和生产的有机药物。而药物中间体一般是指那些专门用来生产有机药物的关键原料，如用来生产头孢菌素的关键中间体 7-APA (6-氨基青霉烷酸)、7-ACA (7-氨基头孢烷酸)、7-AD-CA(7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸)，各种头孢菌素侧链，以及用于喹诺酮类药品生产的哌嗪及其衍生物等，而不包括那些用于药物生产的基本化工原料，如乙醇、硫酸等。药物中间体与一般有机中间体的基本合成原理是一致的，但药物中间体由于其对合成要求的特殊性，其合成理论也有侧重点。药物合成反应包括了药物中间体和化学药物的合成的有关原理。

本教材主要面向“应用型”本科制药工程专业的学生，着重突出“应用”的目的。希望通过本课程的学习，同学们可以较快地适应企业相关岗位，如产品开发、技术员等岗位的要求。为此，根据多年的教学经验，本教材按下述思路进行了教学内容的设计与编写：

1. 用较多篇幅来详细介绍、分析药物中间体合成的基本原理，包括亲电、亲核、自由基反应机理。这是进一步学习合成的基础，是关联所有内容的主线。

2. 按机理类型对与药物合成反应密切相关的一些相似的单元反应进行分别介绍。如饱和碳原子上的一系列亲核取代反应，羟基化、烷氧基化、氨解、卤化等，介绍它们的共同点与各自的特点；在介绍过程中结合实际的中间体，特别是药物中间体与机理结合，对进攻试剂、副反应、工艺条件等进行分析，以使同学们在学习过程中对这些反应的应用过程中的一些问题引起足够的重视；将同一机理的单元反应放到一起，便于同学们举一反三，更好地进行学习。

3. 对与药物合成反应密切相关的一些典型的单元反应，如还原反应、氧化反应、重排反应、重氮化反应等进行分章介绍。这些反应具有各自的特点，不能简单地根据机理进行分类。

4. 最后简单介绍合成设计原理，便于同学们综合应用合成基本原理来设计药物中间体及化学药物的合成工艺路线。

5. 附录中附有官能团转化图，便于查阅和应用。

6. 对每一典型的单元反应基本都附有实际产品的合成开发、生产案例。这些案例大部分来自于编者实际的科研生产经验和总结，也有一部分是来自于文献。其中介绍实际生产工艺开发过程中需要注意的各种问题，包括安全、环保、设备、加料顺序、热力学和动力学原理的应用、中控分析、原料配套、相关经济分析等。希望经过这些案例的学习，同学们能很快适应企业的相关岗位。

7. 为促进同学们更好地学习，教材在每一章后都附有习题。习题主要分三部分内容：一是基本概念与基础知识，主要是掌握有关反应的机理、常用进攻试剂、常见副反应的产生原理等；二是原理的简单应用分析，即给出简单的工艺进行分析，或完成有关反应式

等；三是综合题，综合各方面知识，但以本章知识为重点，分析或设计药物中间体的合成工艺，要从原理、安全、环保、设备、成本等各方面进行综合评估，要求同学们自己查阅相关资料，以小组形式完成报告或进行答辩；并可进一步要求同学们根据情况选择一些典型药物中间体进行文献查阅，综合应用合成知识进行分析、总结，并设计实验，有条件地进行实验验证，以更好地适应应用性的要求。

书中标有星号“*”的章节为选修内容。

要学好本课程，在学习过程中要做到：

1. 掌握机理的分析方法和亲电、亲核、自由基等反应的基本原理和特点，机理是学好单元反应的基础；

2. 掌握常见单元反应进攻试剂的特点、性质，以及常见催化剂的特点、性质，这对于熟练应用相关原理进行工艺设计非常重要；

3. 学会用机理对一个反应可能发生的副反应及应当采用的工艺条件进行初步分析，这对提高产品开发及工艺设计能力非常有用；

4. 综合应用各方面知识对中间体合成工艺进行实际应用可能的比较，以提高综合能力，完成综合题是同学们提高能力的非常关键的环节。

本教材除适用于应用型本科制药工程专业的教材，还可供有机中间体特别是药物中间体生产企业产品开发人员、技术人员等参考。

本书是编者多年教学和科研的总结。张胜建任主编，骆成才、雷引林参与了全书的编写与修改，张洪、张焕参与了部分内容的编写工作，在此表示感谢。

由于水平有限，且比较匆忙，本书肯定还有许多不妥之处，请批评指正。

编者

2010年2月

目 录

第 1 章 药物有机单元合成反应理论	1
1.1 药物有机单元合成反应概论	1
1.1.1 基本概念	1
1.1.2 药物合成反应机理的基本类型	5
1.1.3 进攻试剂的分类	9
1.1.4 影响反应机理的主要因素	9
1.1.5 活性中间体	12
1.2 亲核取代反应	19
1.2.1 亲核取代反应机理	20
1.2.2 邻基参预作用	22
1.2.3 影响亲核取代反应速率的因素	24
1.3 脂肪族亲电取代反应	30
1.3.1 亲电反应机理	30
1.3.2 氢作离去基团的反应	31
1.3.3 碳作离去基团的反应	32
1.3.4 在氮上亲电取代的反应	32
1.4 芳香族亲电取代反应	32
1.4.1 苯的一元亲电取代反应	33
1.4.2 苯的二元亲电取代反应	35
1.4.3 苯的多元亲电取代反应	36
1.4.4 稠环化合物的亲电取代反应	37
1.4.5 其他类型的亲电取代反应	39
* 1.5 芳香族亲核取代反应	39
1.5.1 芳香族亲核取代反应机理	39
1.5.2 对氢的亲核取代反应	41
1.5.3 对非氢的亲核置换反应	41
1.6 自由基反应	41
1.6.1 自由基的形成与反应分类	42
1.6.2 药物合成中常见的自由基反应	45
习题	47
第 2 章 饱和碳原子上的亲核取代反应	49
2.1 羟基化反应及烷氧基化反应	50
2.1.1 羟基化反应	50
2.1.2 醚化反应 (烷氧基化反应)	52
2.2 氨解反应	56
2.2.1 卤烷氨解	56
2.2.2 醇类、醚类和环氧烷类的氨解	60
2.3 其他亲核反应	62
2.3.1 酯化反应	62
2.3.2 卤化反应	63
* 2.3.3 其他形成 C—N 键的反应	66
* 2.3.4 C—C 键的形成反应	67
习题	69
第 3 章 芳环亲电取代反应	71
3.1 硝化与亚硝化反应	71
3.1.1 硝化反应	72
3.1.2 亚硝化反应	81
3.2 磺化反应	83
3.2.1 底物及磺化剂	83
3.2.2 反应机理及影响因素	83
3.2.3 应用实例	87
3.3 芳环上的亲电取代卤化反应	89
3.3.1 底物与进攻试剂	89
3.3.2 反应机理与反应影响因素	89
3.3.3 实例分析	92
习题	93
第 4 章 卤化反应	95
4.1 芳烃的侧链 (脂肪烃) 自由基取代卤化	95
4.1.1 底物与进攻试剂	95
4.1.2 反应机理与影响因素	95
4.1.3 实例分析	96
4.2 不饱和烃的卤加成反应	97
4.2.1 不饱和烃和卤素的加成反应	97
4.2.2 不饱和烃和次卤酸 (酯)、N-卤代酰胺的反应	98
4.2.3 不饱和烃和卤化氢的反应	100
4.3 羰基化合物的卤取代反应	101
4.3.1 底物与进攻试剂	101
4.3.2 反应机理与影响因素	102
4.3.3 实例分析	103
4.4 羧酸的卤置换反应	104
4.4.1 酰卤的制备	104

4.4.2 脱羧卤置换反应	105	4.5.2 氯甲基化反应	107
4.5 其他卤化反应	106	4.5.3 其他卤置换反应	108
4.5.1 酚的卤置换反应	106	习题	108
* 第5章 重排反应	110	5.2.4 Wolff 重排	119
5.1 亲核重排	110	5.3 亲电重排	120
5.1.1 Wagner-Meerwein 重排	110	5.3.1 Stevens 重排	120
5.1.2 Pinacol 重排	111	5.3.2 Sommelet-Hauser 重排	121
5.1.3 Beckmann 重排	113	5.3.3 Fries 重排	122
5.1.4 Baeyer-Villiger 氧化重排	114	5.3.4 Favorsky 重排	122
5.1.5 苯偶酰重排	115	5.4 σ 键迁移重排	124
5.2 亲核氮重排	116	5.4.1 Claisen 重排	124
5.2.1 Hofmann 重排	116	5.4.2 Cope 重排	125
5.2.2 Curtius 重排	117	习题	126
5.2.3 Schmidt 重排	117	6.3 热消除反应	144
* 第6章 消除反应	129	6.3.1 酯的热消除	144
6.1 β -消除反应	130	6.3.2 季铵碱的热消除	146
6.1.1 反应机理	130	6.3.3 叔胺氧化物的热消除	146
6.1.2 消除反应的择向	134	6.3.4 Mannich 碱的热消除	147
6.1.3 消除反应的立体化学	135	6.4 脱羧反应	147
6.1.4 消除反应的影响因素	138	6.5 其他基团的消除	148
6.1.5 实例分析	141	6.5.1 β -卤代醚的消除	148
6.2 α -消除反应和 γ -消除反应	141	6.5.2 酰胺和醛脞脱水生成腈	149
6.2.1 α -消除反应	141	习题	150
6.2.2 γ -消除反应	143	第7章 烷基化反应	152
6.2.3 实例分析	143	7.1 C-烷基化反应	152
第7章 烷基化反应	152	7.1.1 底物与进攻试剂	152
7.1 C-烷基化反应	152	7.1.2 反应机理与影响因素	152
7.1.1 底物与进攻试剂	152	7.1.3 实例分析	157
7.1.2 反应机理与影响因素	152	7.2 N-烷基化反应	157
7.1.3 实例分析	157	第8章 酰化反应	162
7.2 N-烷基化反应	157	8.1 N-酰化反应	162
第8章 酰化反应	162	8.1.1 底物与进攻试剂	162
8.1 N-酰化反应	162	8.1.2 反应机理与影响因素	162
8.1.1 底物与进攻试剂	162	8.1.3 实例分析	165
8.1.2 反应机理与影响因素	162	8.2 C-酰化反应	166
8.1.3 实例分析	165	8.2.1 底物与进攻试剂	166
8.2 C-酰化反应	166	8.2.2 反应机理和影响因素	166
8.2.1 底物与进攻试剂	166	8.2.3 实例分析	170
8.2.2 反应机理和影响因素	166	8.3 O-酰化反应 (酯化反应)	171
8.2.3 实例分析	170	8.3.1 羧酸法	171
第9章 还原反应	184	8.3.2 羧酸酐法	175
9.1 化学还原反应	184	8.3.3 酰氯法	176
9.1.1 金属还原剂	184	8.3.4 酯交换法	177
9.1.2 含硫化合物还原剂	189	8.3.5 其他酰化剂	179
9.1.3 金属氢化物还原剂	191	习题	181
9.1.4 硼烷还原剂	194	9.1.5 肼还原剂	195
9.1.5 肼还原剂	195	9.1.6 烷氧基铝还原剂	196
9.1.6 烷氧基铝还原剂	196	9.1.7 电解还原法	196
9.1.7 电解还原法	196	9.2 催化氢化	197
9.2 催化氢化	197	9.2.1 非均相催化氢化	197
9.2.1 非均相催化氢化	197		

9.2.2 均相催化氢化	201	9.2.4 氢解	202
9.2.3 催化转移氢化	202	习题	203
第 10 章 氧化反应			206
10.1 氧及臭氧氧化	206	10.3.3 其他金属氧化剂	214
10.1.1 氧气(空气)	206	10.4 非金属氧化剂	216
10.1.2 臭氧	208	10.4.1 硝酸	216
10.2 过氧化物氧化剂	208	10.4.2 含卤氧化剂	217
10.2.1 过氧化氢	208	10.4.3 过二硫酸盐和过一硫酸	218
10.2.2 有机过氧酸	209	10.5 其他有机氧化剂	218
10.2.3 有机过氧酸酯	210	10.5.1 亚硝酸酯	218
10.2.4 烃基过氧化物	210	10.5.2 醌类	219
10.3 金属无机化合物氧化剂	211	10.5.3 二甲基亚砷	219
10.3.1 锰化合物	211	习题	220
10.3.2 铬化合物	213		
第 11 章 缩合反应			223
11.1 羟醛缩合	223	11.4.2 酯-酮缩合	229
11.1.1 底物与进攻试剂	223	11.4.3 分子内酯-酯缩合(Dickmann 缩合)	229
11.1.2 反应机理与影响因素	223	11.5 烯键参加的缩合反应	230
11.2 醛酮与羧酸的缩合反应	225	11.5.1 普林斯缩合	230
11.2.1 珀金缩合	225	11.5.2 狄尔斯-阿德耳缩合	230
11.2.2 达村斯缩合	226	11.6 成环缩合反应	231
11.3 醛、酮与醇的缩合反应	227	11.6.1 六元碳环缩合	232
11.3.1 底物与进攻试剂	227	11.6.2 杂环缩合	233
11.3.2 反应机理与影响因素	227	习题	236
11.4 酯缩合反应	228		
11.4.1 酯-酯缩合	228		
第 12 章 重氮化和重氮盐反应			239
12.1 重氮化反应	239	12.2.3 重氮基被羟基置换——重氮盐的 水解	244
12.1.1 底物与进攻试剂	239	12.2.4 重氮基被卤基置换	245
12.1.2 反应机理与影响因素	239	12.2.5 重氮基被氰基置换	247
12.1.3 重氮化实例分析	241	12.2.6 重氮基被含硫基置换	248
12.2 重氮盐的反应	243	12.2.7 重氮基被含碳基团置换	249
12.2.1 重氮基还原成胂基	243	12.2.8 重氮盐的偶合反应	249
12.2.2 重氮基被氢置换——脱氨基 反应	244	习题	250
第 13 章 合成设计原理简介			253
13.1 逆向合成路线设计及其技巧	253	13.1.5 导向基的应用	255
13.1.1 逆向合成法常用术语	253	13.2 合成设计路线的评价标准	256
13.1.2 逆向切断的基本原则	254	13.3 计算机辅助合成路线设计	257
13.1.3 逆向切断技巧	254	习题	258
13.1.4 官能团保护	255		
附录 官能团化和官能团的转换			259
参考文献			265

第 1 章 药物有机单元合成反应理论

1.1 药物有机单元合成反应概论

原料通过化学反应得到生成物所经历的全部详细过程称作反应机理 (reaction mechanism)。其中包括键的断裂和生成、断键顺序、是否生成活性中间体、是否分步进行反应及如何进行以及每步反应的相对反应速率等。

确定反应机理常以大量实验材料为依据。实验事实愈充分, 反应机理愈可靠。历史上常因发现新的实验事实而改变对原有反应机理的认识。

确定反应机理与认识有机化学反应内在联系及反应条件有着密切关系。许多表面上没有联系的化学反应通过机理的研究, 可以发现其内在联系。亲核取代、消除、加成和重排等反应都涉及同一中间体——碳正离子, 但有不同的反应途径, 说明这些反应既有共同的内在联系, 又有相异的反应途径。亲核取代反应与消除反应为竞争性反应, 表明其既有相同之点, 又有相异之点。

正确的反应机理不仅能说明现有的实验事实, 而且有一定的预见性, 可以为设计新的实验提供依据, 根据反应机理可以选择出最佳反应条件从而得到较高的产率。许多反应机理的概貌现已了解清楚, 如某一反应究竟为亲电反应、亲核反应或是自由基反应, 而实际上许多反应过程的细节有不少是假设的, 因此许多反应机理还不是十分确切。还有一些是因为反应的可变因素还未掌握, 给确定反应机理带来一定的困难。

本章介绍的是已研究得较明确的亲核反应、亲电反应和自由基反应机理等。介绍这些之前, 先介绍和回顾几个基本概念。

1.1.1 基本概念

1.1.1.1 电负性

鲍林在 1932 年引入电负性 (electronegativity) 的概念。所谓电负性是指元素的原子在分子中吸引电子的能力的相对大小, 电负性大, 原子在分子中吸引电子的能力强, 反之就弱。鲍林是根据热化学的数据和分子的键能计算出电负性的数值。有机化合物中常见元素电负性为: C 2.55, H 2.20, F 3.98, Cl 3.16, Br 2.96, I 2.66, N 3.04, O 3.44, S 2.58, Si 1.90。

碳与电负性比自己大的原子如卤素相连时, 就呈正电性, 而另一原子就呈负电性。如碳与氟相连, 正电性强, 极性就较大, 碳与氯相连正电性就较弱, 极性也就较小。

1.1.1.2 偶极矩

当一个分子中电荷分布不均匀时, 就会产生偶极矩。偶极矩的大小可代表电荷偏离程度的大小。如表 1-1 所示。

1.1.1.3 电子效应

电子效应是指原子或基团对反应中心的电子有效性的影响, 包括诱导效应、共轭效应、超共轭效应。偶极矩可综合反映电子效应。

表 1-1 一元取代苯的偶极矩 (在 20~25°C, 苯中测定)

取代苯	偶极矩 / $\times 10^{30} \text{C} \cdot \text{m}$	偶极矩 方向	取代基的 电子效应	取代苯	偶极矩 / $\times 10^{30} \text{C} \cdot \text{m}$	偶极矩 方向	取代基的 电子效应
	5.3	由取代基 到苯环	给电子		5.0	由苯环到 取代基	吸电子
	5.3				5.8		
	5.0				6.3		
	4.0				9.3		
	0		9.7				
	3.3	由苯环到 取代基	吸电子		13.0		
	4.3				13.3		

(1) 诱导效应 因分子中的原子或基团极性不同, σ 键电子沿着原子链向某一方向移动, 引起诱导效应, 诱导效应是指 σ 键电子的偏移, 是一种永久性的效应。诱导效应沿着 σ 键传递, 但急剧减弱, 相隔 3 个键后, 诱导效应几乎消失。

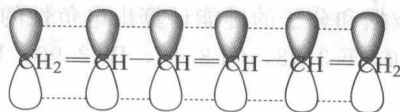


诱导效应用 “I” 表示, 在讨论其方向时, 以氢为标准。电负性大于氢的原子或基团产生的诱导效应用 “-I” 表示, 称为吸电子诱导效应; 电负性小于氢的原子或基团产生的诱导效应用 “+I” 表示, 称为给电子诱导效应。而在有机化合物中常以碳为标准来讨论。如 -I: $-\text{N}^+ \text{R}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2 \text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, ...; +I: $\text{R}_3\text{C}-$, $\text{R}_2\text{CH}-$, RCH_2- , CH_3- 。

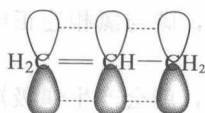
(2) 共轭效应 因电子云密度的差异而引起的电子云通过共轭体系向某一方向传递的电子效应成为共轭效应。共轭效应是指 π 电子 (或 p 电子) 的位移, 沿共轭链传递, 贯穿整个共轭体系。

共轭体系为单双键交替出现的体系, 共轭体系可分为 π - π 共轭、 p - π 共轭和 p - p 共轭三种。

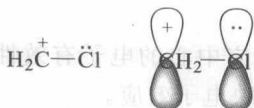
π - π 共轭:



p - π 共轭:



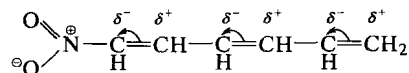
p - p 共轭:



共轭效应用“C”表示，吸电子共轭效应用“-C”表示，给电子共轭效应用“+C”表示。

具有吸电子共轭效应的常见基团有 -C: -NO₂, -CN, -COOH, -COOR, -CONH₂, -CONHR, -CONR₂, -CHO, -COR, …

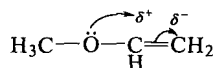
如:



其特点是与双键 C 相连的是一个缺电子或带正电荷的原子。

具有给电子共轭效应的常见基团有 +C: -O⁻, -S⁻, -NR₂, -NHR, -NH₂, -NHCOR, -OR, -OH, -OCOR, -SH, -Br, -I, -Cl, -F, -R, …

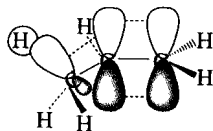
如:



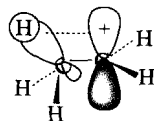
其特点是与双键 C 相连的是一个富余电子对的原子。

(3) 超共轭效应 超共轭效应是指 C—H 键的 σ 键与 p 轨道或 π 键之间的电子云一定程度的交盖而产生的 σ 电子的位移的电子效应。超共轭效应是给电子的电子效应，与 p 轨道或 π 键相邻碳上的 C—H 键越多，超共轭效应越大。可分为 σ-π 超共轭和 σ-p 超共轭两种。

σ-π 超共轭:



σ-p 超共轭:



电子效应强弱有如下顺序: CH₃ > CH₂R > CHR₂ > CR₃

1.1.1.4 空间效应

空间效应，也称立体效应，是指原子或基团处于它们范德华半径所不许可的范围之内时产生的一种排斥作用。排斥作用越大，分子或离子越不稳定。空间效应在有机化学中是一种作用十分普遍的效应，如对 (CH₃)₃C⁺，正离子碳由于空间效应，就倾向于由 sp³ 杂化变成 sp² 杂化，变成平面型构型，减少三个甲基之间的斥力。

1.1.1.5 溶剂效应

溶剂效应是指溶剂的性质对主反应的速度、反应机理、反应方向及立体化学产生的影响。

(1) 溶剂的分类 溶剂的分类方法很多。有机溶剂一般是根据溶剂能否提供质子而形成氢键的性质把溶剂分为质子传递溶剂和非质子传递溶剂两大类，另外，还根据介电常数或偶极矩的不同将介电常数大于 15~20 或偶极矩大于 2.5D 的溶剂列为极性溶剂，其他为非极性溶剂。各类常用溶剂的主要物理性质列于表 1-2。

表 1-2 各类常用溶剂的主要物理性质 (按介电常数和结构排列)

溶剂类型	溶剂名称	介电常数 ϵ	偶极矩 μ/D	沸点 /°C	在水中溶解度 (质量分数, 20°C)/%	水在溶剂中溶解度 (质量分数, 20°C)/%	
质子传递性溶剂	极性	水	78.39	1.84	100	—	20.0
		甲酸	58.5	1.82	100.56	混溶	
		甲醇	31.2	1.66	64.51	混溶	
		乙醇	25.7	1.68	78.32	混溶	
		正丁醇	17.1	1.68	117.7	7.8	
		乙二醇	38.66	2.20	197.85	混溶	
		乙二醇单甲醚	16.93	—	124.6	混溶	
		乙二醇单乙醚	(13.5)	2.08	135.6	混溶	
	非极性	乙酸	6.15	1.68	118.1	混溶	9.7
		3-甲基-1-丁醇	14.7	1.82	130.8	2.4	
乙二醇单丁醚		9.30	2.08	170.2	混溶		
非质子传递极性溶剂	二甲基亚砜	48.9	4.3	189.0	混溶	0.24	
	环丁砜	43.3	4.81	287.3	混溶		
	乙腈	37.5	3.44	81.6	混溶		
	N,N-二甲基甲酰胺	36.71	3.86	153.0	混溶		
	硝基苯	34.82	4.21	210.9	0.19		
	N-甲基吡咯烷酮	32.0	4.09	204	混溶		
	乙醚	20.70	2.82	140.0	混溶		
	丙酮	20.70	2.69	56.12	混溶		
非质子传递非极性溶剂	正己烷	1.89	0.08	68.7	0.014	0.011	
	环己烷	2.055	—	80.7	<0.01	0.01	
	苯	2.283	0	80.1	0.050	0.057	
	甲苯	2.24	0.37	110.6	0.07	0.06	
	氯苯	5.65	1.54	131.7	约 0.05	0.04	
	邻二氯苯	6.83	2.27	180.5	0.0134	—	
	二氯甲烷	9.1	1.14	39.75	1.603	0.238	
	四氯化碳	2.238	0	76.75	0.08	0.008	
	1,2-二氯乙烷	10.45	1.86	83.5	0.842	0.16	
	三氯乙烯	3.409	0.9	87.2	0.107	0.022	
	1,2-二氯丙烷	8.925	1.85	96.4	0.26	0.6	
	二乙醚	4.197	1.12	34.6	6.896	1.264	
	乙二醇二甲醚	5.50	1.79	85.2	混溶	—	
	苯甲醚	4.33	1.20	153.75	不溶	—	
	二苯醚	1.05	—	258.3	不溶	—	
	二氧六环	2.209	0.45	101.3	混溶	—	
	四氢呋喃	7.58	1.71	66	混溶	—	
	乙酸乙酯	6.02	1.88	77.1	8.08	2.94	
	吡啶	12.3	2.23	116.3	混溶	—	
	二硫化碳	2.641	0.06	46.2	0.101	—	

目前, 离子液体作为一种绿色溶剂, 由于它具有的难挥发性、难燃烧、溶解性强、适用温度范围广等传统溶剂所不具有的特点而成为研究的热点。

(2) 电子对受体溶剂和电子对给体溶剂 极性溶剂又可分为电子对受体 (EPA) 溶剂和电子对给体 (EPD) 溶剂两大类。

电子对受体具有一个缺电子部位或酸性部位。最重要的电子对受体基团是羟基、氨基、羧基或未取代的酰氨基, 它们都是氢键给体。此类质子传递溶剂可以通过氢键使电子对给体性的溶质分子或负离子溶剂化。例如, 水、醇、酚和羧酸等。

电子对给体具有一个富电子部位或碱性部位。最重要的电子对给体是水、醇、酚、醚、羧酸和二取代酰胺等化合物中的氧原子以及胺类和杂环化合物中的氮原子。上述氧原子和氮原子都具有未共用电子对, 又是氢键受体。

原则上, 大多数溶剂都是两性的。例如, 水既具有电子对受体性质 (形成氢键), 又具有电子对给体性质 (利用氧原子)。但是, 许多溶剂只突出一种性质, 亦称专一性溶剂化。例如, *N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、环丁砷、*N*-甲基吡咯烷酮以及乙腈和吡啶等溶剂对无机盐有一定的溶解度, 并能使无机盐中的正离子 M^+ 溶剂化, 具电子对给体性质; 然而, 负离子则因不易溶剂化而成为活泼的“裸”负离子。

因此, 许多负离子的亲核置换反应都是在上述电子对给体溶剂中进行的。

(3) 溶剂极性对反应速率的影响 溶剂极性对反应速率的影响常用 Houghes-Ingold 规则解释。

Houghes-Ingold 用过渡态理论来处理溶剂对反应速率的影响。经常遇到的反应, 由起始反应物之间相互作用所生成的过渡态大都是偶极型活化配合物, 它们在电荷分布上比相应的起始反应物常常有明显的差别, 并由此总结出以下三条规则:

① 对于从起始反应物变为活化配合物时电荷密度增加的反应, 溶剂极性增加, 有利于配合物的形成, 使反应速率加快。

② 对于从起始反应物变为活化配合物时电荷密度减小的反应, 溶剂极性增加, 不利于配合物的形成, 使反应速率减慢。

③ 对于从起始反应物变为活化配合物时电荷密度变化不大的反应, 溶剂极性的改变对反应速率影响不大。

上述规则虽然有一定的局限性, 但对于许多偶极型过渡态反应, 例如亲电取代、亲核取代、 β -消除、不饱和体系的亲电加成等, 还是可以用上述规则预测其溶剂效应, 并得到了许多实验数据的支持。

(4) 硬软酸碱原则 (HSAB 原则) 与溶剂效应的关系 硬酸和硬碱是指由电负性高的小原子或小分子所构成的酸和碱。属于硬酸的有 H^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 BF_3 、 $AlCl_3$ 和氢键给体 HX 等; 属于硬碱的有 F^- 、 Cl^- 、 RO^- 、 H_2O 、 ROH 、 R_2S 和 NH_3 等。

软酸和软碱指的是由电负性低的大原子或大分子所构成的酸或碱。属于软酸的有 Ag^+ 、 Hg^+ 、 I_2 、1,3,5-三硝基苯和四氰基乙烯等; 属于软碱的有 H^- 、 I^- 、 R^- 、 RS^- 、 RSH 、 R_2S 、烯烃和苯等。

通常, 硬酸容易和硬碱结合, 软酸容易和软碱结合, 这就是硬软酸碱原则。这种影响会对许多反应发生作用。

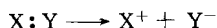
1.1.2 药物合成反应机理的基本类型

绝大多数有机药物及药物中间体以共价键结合, 因此药物中间体合成反应的实质为旧共价键的断裂和新共价键的生成。根据不同的原则可分为不同的机理类型。

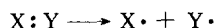
1.1.2.1 按键断裂的方式分类

可以将反应机理分为以下三种基本类型。

(1) 离子反应机理 断键后电子对留给一个断片, 多数形成正或负离子中间体以进行反应, 此种反应过程称离子反应机理 (也称为极性反应机理或异裂机理) (ionic mechanism, polar mechanism, heterolytic mechanism):



(2) 自由基反应机理 断键后两断片各带一个电子形成自由基, 通过自由基中间体而进行的反应机理称自由基机理 (free-radical mechanism), 或均裂机理 (homolytic mechanism):



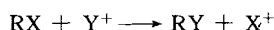
(3) 协同反应机理 (一步反应机理) 断键和成键同时进行, 并没有离子或自由基等活性中间体形成, 即电子 (通常为 6 电子, 有时为 4 个或其他数目) 在封闭的环中运动, 通过环状过渡状态进行的反应机理称协同反应机理 (concerted mechanism)。

1.1.2.2 按反应结果分类

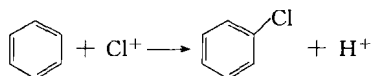
药物有机单元合成反应的数目和范围多而广, 但根据反应的结果分成主要的五类, 每一类都可在不同的反应条件下按上述机理进行反应, 现举例说明。

(1) 取代反应

① 亲电取代反应 (electrophilic substitution reaction)



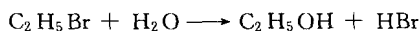
如芳烃的硝化、磺化、卤代、Friedel-Crafts 反应等。



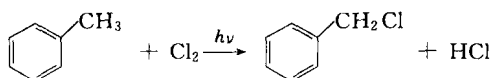
② 亲核取代反应 (nucleophilic substitution reaction)



如:



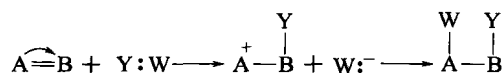
③ 自由基取代反应 (free-radical substitution reaction), 如烷烃的卤代、用 *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 溴化丙烯基型和苄基型化合物等。实例如:



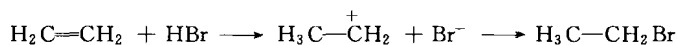
(2) 加成反应

① 亲电加成反应 (electrophilic addition reaction), 如碳碳双键的加成等。

通式为:

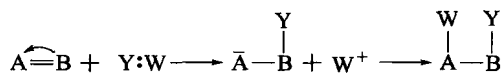


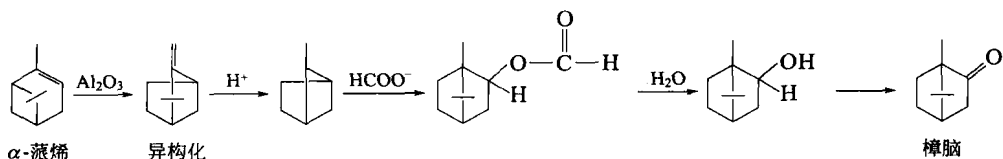
实例如:



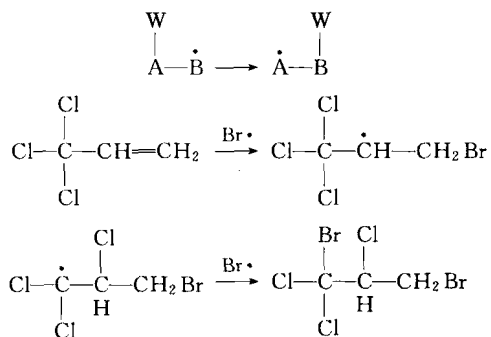
② 亲核加成反应 (Nucleophilic addition reaction), 如羰基的加成。

通式为:

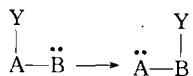




② 带一个电子转移（自由基重排）。如 $\text{Cl}_3\text{CCH}=\text{CH}_2$ 与溴在过氧化物存在下，生成 47% 的 $\text{Cl}_3\text{CCHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$ （正常加成产物）和 53% 的 $\text{BrCCl}_2\text{CHClCH}_2\text{Br}$ （自由基重排产物）：



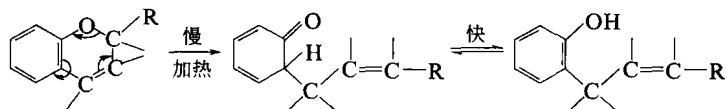
③ 不带电子转移（亲电重排）（electrophilic rearrangement reaction），如有些芳基重排属亲电重排。



如：



④ 一步重排反应（ σ 重排），如 Claisen 重排：

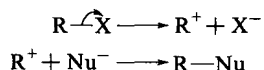


(5) 氧化和还原 有些氧化还原反应按上面所述机理之一进行，有些则不是，比较复杂。

1.1.2.3 按参与控制反应速率步骤的分子或质点数分类

除上述分类外，反应机理还可按参与控制反应速率步骤的分子或质点数（即在该步参与形成活性络合物的分子或质点数）分为两类。

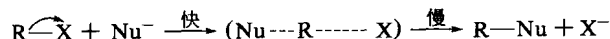
(1) 单分子反应机理 反应常不是一步完成，而是分几步完成，每一步的反应速率也各有差别，其中最慢的一步决定总反应速率，此步称限速步骤。当此步的反应速率只与一种分子或质点的浓度有关（即形成活性中间体只涉及一个分子）时，即为单分子反应机理（unimolecular reaction）。如叔卤烷的亲核取代反应按下式进行。



总反应速率由 R^+ 形成一步决定，而形成 R^+ 只与 $\text{R}-\text{X}$ 分子中共价键的断裂有关，故为单分子反应。

(2) 双分子反应机理 反应的限速步骤是由两个分子或质点形成活性配合物时，则该

反应属双分子反应机理 (bimolecular reaction)。伯卤烷的亲核取代即属本反应。



三分子以上的反应机理很少见，这里不讨论。

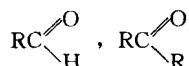
对某一反应机理，更多的是按上述分类原则综合表示。如单分子亲核取代反应 (S_N1)、双分子亲核取代反应 (S_N2)、单分子消除反应 ($E1$) 以及双分子消除反应 ($E2$) 等，还有结合底物类型的反应机理，如下面要分别介绍的脂肪族亲核取代反应、脂肪族亲电取代反应、芳香族亲电取代反应、芳香族亲核取代反应等。

1.1.3 进攻试剂的分类

有机化学反应中，共价键的断裂大多数在进攻试剂作用下进行，对自由基的反应来说，进攻试剂为含有未成对的单电子的自由基，或为容易产生自由基的化合物。而对离子型反应来说，进攻试剂为含有偶数电子的离子或极性分子，常称极性试剂。

根据试剂接受或供给电子对以形成共价键的情况分为亲电试剂和亲核试剂。

(1) 亲电试剂 在反应过程中，从底物得到电子对而形成共价键的试剂称亲电试剂，亲电试剂反应中心的电子云密度较小或具有空轨道，在反应中将进攻底物分子中的高电子密度中心。常用的亲电试剂为：正离子，如 H^+ 、 Cl^+ 、 Br^+ 、 NO_2^+ 、 SO_3H^+ 、 R^+ 等；或为可接受孤对电子对的分子，如 BF_3 、 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 等；或为羰基碳原子，如：

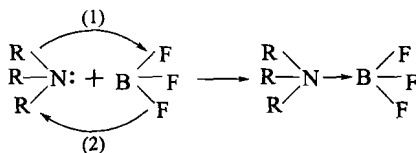


(2) 亲核试剂 在反应过程中，供给电子对与底物形成共价键的试剂称亲核试剂，亲核试剂的反应中心具有较大的电子云密度或孤对电子对，在反应过程中进攻底物低电子密度中心。常用的亲核试剂为：负离子，如 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 OH^- 、 OR^- 、 SH^- 、 SR^- 、 CN^- 、 NH_2^- 等；或为具孤对电子对的分子，如 HOH 、 ROH 、 NH_3 、 NH_2R 、 NHR_2 等；或为烯烃双键和芳环，如 $-C=C-$ 、 C_6H_6 等。

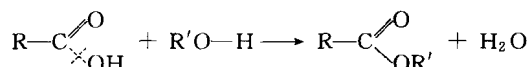
通常以进攻试剂作标准来区别某一反应为亲电或亲核反应。亲电试剂进攻底物所引起的反应称亲电反应；亲核试剂进攻底物所引起的反应称亲核反应。

在反应中相互作用的进攻试剂与底物有相对性，但一般按如下规定确定。

① 反应物中的有机物常称底物，而无机物则称为进攻试剂。如叔胺和三氟化硼产生加成反应，此反应既可看作亲核加成反应 (1)，又可看作亲电加成反应 (2)。当规定无机物为进攻试剂时，则此反应应属亲电加成反应：



② 如参加反应的物质均为有机物，则以提供产生新键碳原子的化合物为底物，另一化合物则为试剂。酯化反应以羧酸为底物，醇为试剂；



③ 新生成的键为 $C-C$ 键，则可任意指定试剂或底物，一般将复杂的形成产物结构主要部分的称为底物，反之称为进攻试剂。

1.1.4 影响反应机理的主要因素

反应实际按何种机理进行，主要决定于底物和试剂的结构，但反应条件 (包括溶剂、