

2010年国家精品课程药物合成反应配套教材

药物合成反应 基础

刘守信 ◎ 主编

章亚东 ◎ 副主编



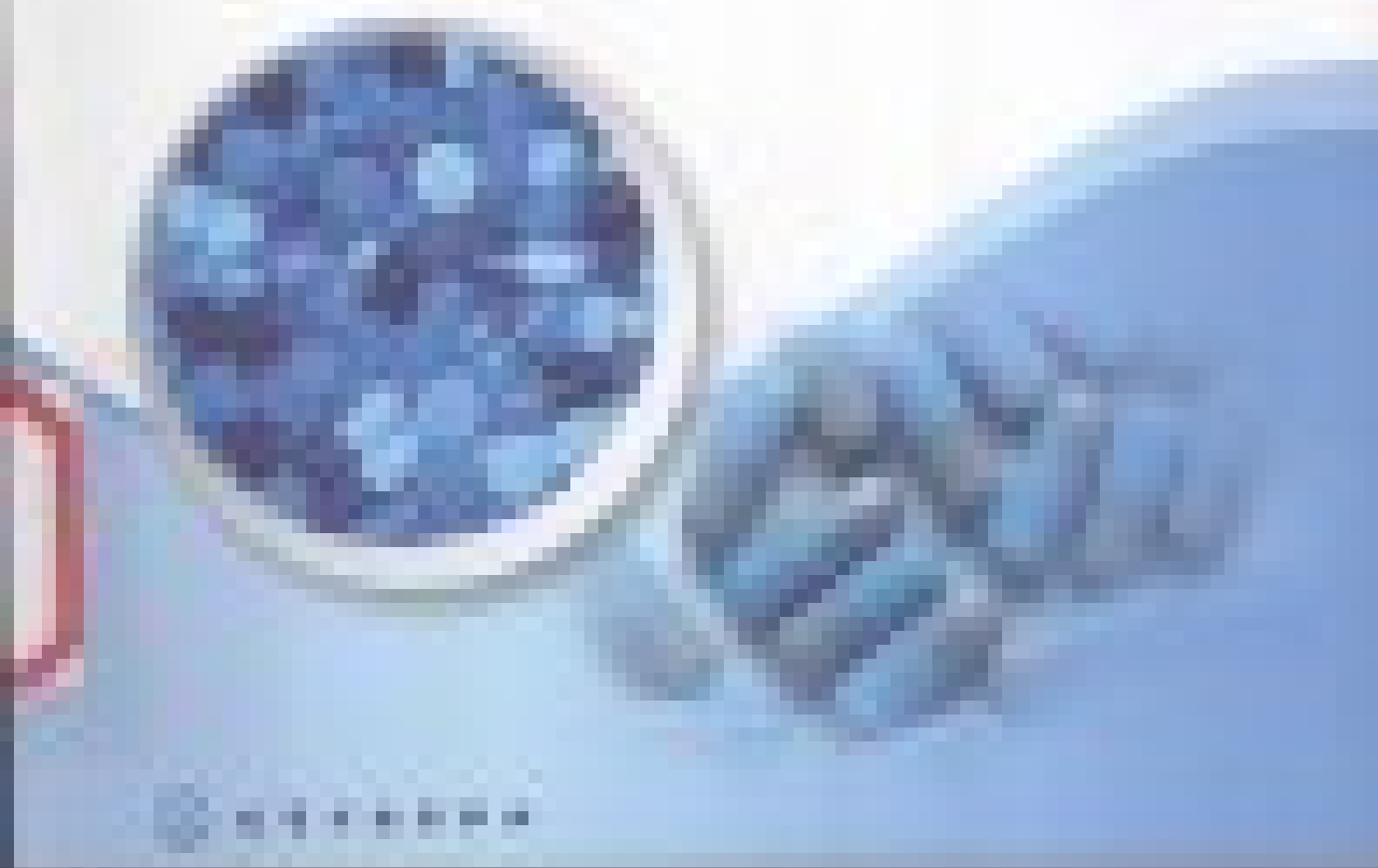
化学工业出版社

中国药科大学药理学教研室 主编

药物合成反应 基础

中国药科大学 主编

中国药科大学 主编



2010 年国家精品课程药物合成反应配套教材

药物合成反应基础

刘守信 主 编

章亚东 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书为“药物合成反应”国家精品课程配套教材。

本书内容按照官能团的引入、官能团的转化、碳架的形成与转换以及药物合成方法学的顺序编写。重点阐述药物的基本反应、反应机理、影响反应的因素、反应选择性、药物合成或中间体合成实例，以及典型药物生产中相关反应的简析，大部分章节还专门编写了相关反应的新进展。全书十二章，包括：卤化反应、硝化反应、磺化反应、氧化反应、还原反应、烃基化反应、酰化反应、缩合反应、周环反应、重排反应、酶催化有机反应、药物合成路线设计概要等。

本书为高等学校制药工程及相关专业的本科生教材，也可作为相关科研、生产人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成反应基础/刘守信主编. —北京: 化学工业出版社, 2012. 8

2010 年国家精品课程药物合成反应配套教材

ISBN 978-7-122-14887-2

I. 药… II. 刘… III. 药物化学-有机合成-化学反应-高等学校-教材 IV. TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 161645 号

责任编辑: 何 丽
责任校对: 陶燕华

文字编辑: 焦欣渝
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: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 18½ 字数 491 千字 2012 年 10 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: 36.00 元

版权所有 违者必究

《药物合成反应基础》编写人员

主 编 刘守信

副 主 编 章亚东

编写人员 (按姓名笔画排序)

刘庆超 西北大学

刘守信 河北科技大学

杨毅华 河北科技大学

张 勇 河北科技大学

尚振华 河北科技大学

黄耀东 天津大学

章亚东 郑州大学

梁政勇 郑州大学

葛燕丽 武汉工程大学

前 言

药物合成反应是制药工程专业的一门必修课，是本科课程体系中有有机化学、药物化学和制药工艺学之间的衔接课程。河北科技大学“药物合成反应”课程 2010 年评为国家精品课程，本书是此课程配套教材。本书由河北科技大学牵头，天津大学、郑州大学、西北大学、武汉工程大学共同编写。

本书的编者一直在教学第一线讲授“药物合成反应”课程，在多年的课程讲授和反复学习的基础上，根据教育部教学质量工程建设对精品课的要求，总结了长期以来积累的体会和经验，考虑到制药工程专业的特点，以及与其前期有机化学基础知识的衔接，编写了本教材。

本书内容包括十二章，大体按照官能团的引入、官能团的转化、碳架的形成与转换以及药物合成方法学的顺序来编写的。每一章将相关理论作为引子，把教学的侧重点向应用倾斜。主要内容包括：基本反应、反应机理、影响反应的因素、反应选择性、药物合成或中间体合成实例以及典型药物生产中相关反应的简析等。同时为了拓宽学生的视野，大部分章节专门编写了相关反应的新进展，供学生阅读参考。“典型药物生产中相关反应的简析”一节的内容可很好地与制药工艺学课程相融合，为后续课程的学习奠定基础。全书既包含了卤化反应、烃基化反应、酰基化反应、缩合反应、重排反应、氧化反应、还原反应等单元反应，还根据药物合成中官能团引入时硝化和磺化的重要性，增加了相关单元反应。考虑到环状结构在药物中存在的普遍性和重要性，将周环反应单独成章，分别介绍了电环化反应、环加成反应和 σ -重排反应，用分子轨道理论阐述反应的规律和反应的选择性，而且就其在药物合成和一些化合物的生物合成过程中的应用作了介绍。

特别需要指出的是，本书第十一章为“酶催化有机反应”，介绍了一些基本概念，使学生初步认识酶催化通常能完成的化学转化；酶催化官能团的转化和酶催化 C—C 键的构建与前面讨论的单元反应形成对照，突出酶催化反应的特点——化学选择性、区域选择性和立体选择性或专一性；并就酶催化反应在药物生产中的实际应用进行了介绍，引导读者在掌握化学反应的同时，懂得实现化合物转化还可以采用酶催化的途径。教材的最后一章是药物合成设计概要，重点介绍基本概念和规律，使读者尽快掌握药物合成路线设计的基本方法，通过学习典型药物的逆合成分析，希望达到此目的。

在教材内容的选取过程中，既考虑了相关专业的特点，也考虑了药物合成近年所取得的新进展，以及与之相关的化学合成最新方法，力求简单明快地实现课堂知识由化学向药物合成过渡。目前，大多数高校本课程的实际教学学时数为 50~80，本教材内容适宜于 65 学时讲授。鉴于本教材基本分章独立，不同要求的专业在选用本教材时可适当取舍。

本书编写具体分工为：河北科技大学杨毅华编写第一章，河北科技大学尚振华编写第二章和第三章，郑州大学章亚东编写第四章，郑州大学梁政勇编写第五章，西北大学刘庆超编写第六章，天津大学黄耀东编写第七章，武汉工程大学葛燕丽编写第八章，河北科技大学张勇编写第九章和第十章，河北科技大学刘守信编写第十一章和第十二章。刘守信担任本书主编，章亚东担任副主编。统稿由主编和秘书张志伟共同完成。

尽管在编写过程中得到了各编委单位的大力支持，各编委不厌其烦地多次易稿和校对，但限于本书编写成员比较年轻，水平有限，阅历尚浅，实践经验不足，书中难免存在诸多不足，敬请读者和同行批评指正，并提出宝贵意见，以便今后修改。

刘守信

二〇一二年五月于石家庄

目 录

第一章 卤化反应

1

第一节 自由基型卤化反应	1
一、饱和烃的自由基卤化反应	1
二、不饱和烃的自由基卤化反应	2
三、烯丙型、苄基型化合物的自由基卤化反应	2
第二节 亲电卤化反应	4
一、芳香环上的亲电卤化反应	4
二、芳杂环上的亲电卤化反应	10
第三节 亲电加成卤化反应	11
一、不饱和烃与卤素的亲电加成反应	11

二、不饱和烃与卤化氢或氢卤酸的亲电加成	13
三、不饱和烃的卤官能团化反应	14
四、硼氢化卤解反应	17
五、羰基化合物 α -位卤化反应	18
第四节 亲核卤化反应	23
一、饱和卤代烃的卤交换反应	23
二、羟基的置换卤化反应	26
三、醚及含氮基团的置换卤化反应	35

第二章 硝化反应

38

第一节 芳香烃的硝化	38
一、直接硝化	38
二、影响硝化反应的因素	41
三、间接硝化法	44
第二节 脂肪烃的硝化	45
一、硝基取代反应	45
二、氧化反应	45
三、烯烃的硝化反应	46

第三节 芳香烃的亚硝化	46
第四节 活泼亚甲基上的亚硝化	47
第五节 反应最新进展	48
一、微波技术在硝化反应中的应用	48
二、新型硝化试剂	48
三、金属催化的计量硝化反应	48
四、亚硝酸酯作为硝化试剂	49

第三章 磺化反应

50

第一节 芳香烃的直接磺化反应	50
一、三氧化硫为磺化试剂	50
二、硫酸为磺化试剂	51
三、以氯磺酸为磺化试剂	53
四、吡啶-三氧化硫为磺化试剂	54
五、其它磺化剂磺化法	54
第二节 磺化反应的主要影响因素	55
一、芳烃结构的影响	55

二、磺化剂的影响	55
三、反应温度和时间	55
四、其它影响因素	56
第三节 芳烃的间接磺化反应	56
一、芳香族硫化物的氯氧化反应	56
二、Sandermeyer 磺酰化反应	57
三、 SO_3 与金属有机试剂的反应	57

第四章 氧化反应

59

第一节 氧化剂概述	59
第二节 催化氧化	60
一、液相催化氧化	60
二、气相催化氧化	60
第三节 高价金属化合物为氧化剂的氧化反应	62
一、四氧化钨为氧化剂	62

二、氧化银和碳酸银为氧化剂	62
三、四价铅为氧化剂	63
四、高价钨为氧化剂	64
五、锰化合物为氧化剂	65
六、高价铬化合物为氧化剂	67
第四节 高价非金属化合物为氧化剂的反应	70
一、二氧化硒为氧化剂	70

二、硝酸为氧化剂	72
三、含卤氧化剂	72
第五节 无机富氧化合物为氧化剂的氧化 反应	74
一、臭氧为氧化剂	74
二、过氧化氢为氧化剂	75
三、硫酸过氧化物为氧化剂	77
第六节 有机富氧化合物为氧化剂的氧化 反应	77

一、有机过氧酸及酯为氧化剂	77
二、烷基过氧化物为氧化剂	79
三、Sharpless 不对称环氧化反应	80
第七节 其它氧化剂的氧化反应	81
一、酮为氧化剂	81
二、二甲亚砜为氧化剂	82
三、醌类氧化剂	85
四、N-氧化物为氧化剂	86
五、N-卤代酰胺类为氧化剂	86

第五章 还原反应

88

第一节 催化氢化	88
一、催化氢化反应机理	88
二、催化氢化的催化剂	89
三、催化氢化反应的影响因素	91
第二节 金属和低价金属盐还原	93
一、还原机理	94
二、金属还原	94
第三节 金属氢化物还原	98
一、氢化铝锂还原	98
二、硼氢化钠(钾)还原	100
第四节 非金属化合物为还原剂的还原 反应	101
一、硼烷还原	101

二、联氨还原	103
第五节 典型药物生产中相关反应的 简析	106
一、扑热息痛生产过程中的还原反应	106
二、氢化可的松生产过程中的还原 反应	107
三、维生素C生产过程中的还原反应	107
第六节 相关反应新进展	107
一、不对称催化氢化	108
二、生物还原技术	109
三、电化学还原	109
四、有机合成新技术在还原反应中的 应用	109

第六章 烃基化反应

111

第一节 O原子上的烃基化反应	111
一、卤代烃为烃基化剂	112
二、酯类为烃基化剂	114
三、环氧乙烷类为烃基化剂	115
第二节 N原子上的烃基化反应	116
一、卤代烃为烃基化剂的反应	116
二、酯类为烃基化剂	119
三、三元环氧烷类为烃基化剂	120
四、醛、酮为烃基化剂	120
第三节 S原子上的烃基化反应	121
一、卤代烃为烃基化剂	122
二、其它烃基化剂	122
第四节 C原子上的烃基化反应	123
一、芳烃的Friedel-Crafts 烃基化反应	123
二、炔碳上的烃基化反应	126
三、活性亚甲基上的C-烃基化反应	126
四、羰基化合物 α -位的烃基化反应	129

五、烯胺的C-烃基化反应	129
六、金属有机化合物为烃基化剂的反应	131
第五节 典型药物生产中相关反应的 简析	133
一、(1R,2S)-盐酸米那普仑的合成	133
二、盐酸布替萘芬的合成	134
三、来曲唑的合成	134
四、酮咯酸的合成	134
五、盐酸托莫西汀的合成	135
第六节 烃基化反应的新进展	135
一、微波技术在烃基化反应中的应用	135
二、超声波技术在烃基化反应中的 应用	136
三、超临界技术在烃基化反应中的 应用	136
四、有机过渡金属催化剂在烃基化反应 中的应用	137

第七章 酰化反应

139

第一节 O原子上的酰化反应	139
一、羧酸作为酰化试剂	140

二、羧酸酯作为酰化试剂	143
三、酸酐作为酰化试剂	145

四、酰卤作为酰化试剂	146
五、酰胺作为酰化试剂	147
六、烯酮作为酰化试剂	147
第二节 N 原子上的酰基化反应	148
一、羧酸作为酰化剂的酰化反应	148
二、羧酸酯作为酰化试剂	149
三、酸酐作为酰化试剂	150
四、酰氯作为酰化试剂	150
五、烯酮作为酰化试剂	151
第三节 C 原子酰基化	151
一、芳烃的 C-酰化	151
二、烯烃的 C-酰化	157

三、羰基化合物 α -位的 C-酰化	158
第四节 官能团保护	160
一、醇、酚羟基的酯化保护	161
二、氨基的酰化保护	163
第五节 典型药物生产中相关反应的简析	166
一、 β -内酰胺类抗生素	166
二、抗肿瘤药物伏立诺他	168
三、抗心律失常药物胺碘酮	169
第六节 相关反应新进展	169
一、微波辅助的酰化反应	169
二、超声波辅助的酰化反应	171
三、酶催化的酰化反应	171

第八章 缩合反应

173

第一节 Aldol 缩合反应	173
一、反应机理	173
二、影响反应的主要因素	174
三、Aldol 缩合的反应类型	175
四、不对称 Aldol 缩合	178
五、应用	179
第二节 酯缩合反应	180
一、酯-酯缩合	181
二、酯-酮缩合	183
三、酯-腈缩合	183
第三节 活泼亚甲基化合物参与的缩合反应	184
一、Michael 反应	184
二、Robinson 环化反应	186
三、Knoevenagel 反应	187
四、Perkin 反应	189
五、Darzens 反应	190

第四节 元素有机化合物参与的缩合反应	191
一、Wittig 反应	191
二、Horner 反应	194
三、Grignard 反应	195
四、Reformatsky 反应	196
第五节 其它相关的重要人名反应	198
一、Mannich 反应	198
二、Heck 反应	201
三、Suzuki 反应	202
第六节 典型药物生产中相关反应的简析	203
一、盐酸巴氯芬的合成	203
二、天然产物白藜芦醇的合成	204
三、氟尿嘧啶的合成	205
四、尼莫地平类药物中间体的合成	205
五、甲瓦龙酸内酯的合成	205

第九章 周环反应

207

第一节 周环反应基础	207
一、周环反应的特点	207
二、周环反应的理论	208
第二节 电环化反应	209
一、含 $4n$ 个 π 电子体系的电环化	209
二、含 $4n+2$ 个 π 电子体系的电环化	210
第三节 环加成反应	211
一、环加成反应的特点	211

二、 $[2+2]$ 环加成反应	211
三、 $[4+2]$ 环加成反应	212
第四节 σ -迁移反应	215
一、Claisen 重排反应	215
二、Cope 重排反应	216
三、Fischer 吲哚合成反应	216
四、 $[2,3]$ -Wittig 重排	217

第十章 重排反应

218

第一节 亲电性重排反应	218
一、Favorskii 重排	218
二、Stevens 重排反应	219
三、Wittig 重排反应	220

四、Fries 重排反应	221
第二节 亲核性重排	222
一、Wagener-Meerwein 重排反应	222
二、Pinacol 重排反应	224

三、Benzilic acid 重排反应	227	三、Curtius 重排反应	233
四、Beckmann 重排反应	228	四、Schmidt 重排反应	233
五、Baeyer-Villiger 氧化重排反应	230	五、Lossen 重排反应	234
第三节 自由基重排和碳烯、氮烯重排	231	六、Hofmann 重排反应	234
一、Wolff 重排反应	232	第四节 相关反应新进展	235
二、Arndt-Eistert 重排反应	232		

第十一章 酶催化有机反应

237

第一节 酶催化反应概述	237	五、酶催化还原	248
第二节 酶催化逆合成分析	238	第四节 酶催化 C—C 键的形成	251
一、酶催化卤化	238	一、酶催化烃基化	251
二、酶催化烃基化	239	二、酶催化羟醛缩合	252
三、酶催化酰化	239	三、安息香缩合反应	256
四、酶催化氧化	239	四、Claisen 酯缩合反应	257
五、酶催化还原	240	五、酶催化协同反应	257
六、酶催化缩合	240	第五节 典型药物生产中相关的酶催化	
第三节 酶催化官能团转化	240	反应	259
一、酶催化卤化反应	240	一、半合成 β -内酰胺类抗生素生产中的	
二、酶催化烃基化	241	生物催化	259
三、酶催化酰化	241	二、辛伐他汀的生物催化合成	261
四、酶催化氧化	243	三、紫杉醇的半合成	262

第十二章 药物合成路线设计概要

265

第一节 基本概念和常用术语	265	二、含有两个官能团的化合物逆合成	
第二节 合成路线评价的原则和指导优势		分析	272
切断的规律	267	第四节 典型药物的逆合成分析	278
一、合成路线评价的原则	268	一、吲哚布酚	278
二、指导优势切断的规律	270	二、沙芬酰胺甲基磺酸盐	279
第三节 含有一个和两个官能团化合物的		三、苯丁酸氮芥	279
逆合成分析	271	四、维生素 A	280
一、含有一个官能团的化合物的逆合成		五、贝拉哌酮	281
分析	271		

缩略语简表

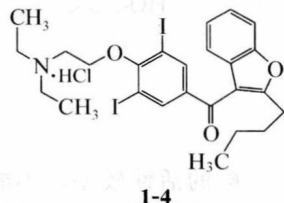
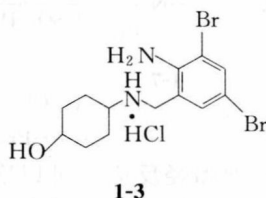
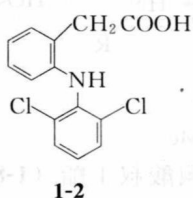
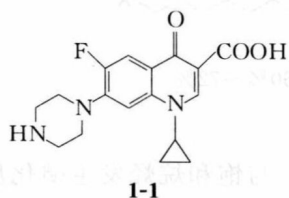
283

参考文献

286

第一章 卤化反应

药物合成中，除了满足分子骨架结构的基本要求之外，还需要在分子骨架的适当位置引入相应的官能团（functional group）或是药效团。一般官能团的引入与分子骨架的构建可以同时进行，有时也需要特别引入。在不改变分子骨架基本结构的前提下，进行官能团的引入是药物合成中一个非常重要的工作，特别是卤素官能团。一方面在许多新药中含有卤素，如广谱抗菌药物环丙沙星（ciprofloxacin, **1-1**）、消炎镇痛药双氯芬酸（diclofenac, **1-2**）、祛痰药盐酸氨溴索（ambroxol hydrochloride, **1-3**）和抗心律失常药盐酸胺碘酮（amiodarone hydrochloride, **1-4**）就分别含有氟、氯、溴和碘原子。另一方面，在海洋生物的代谢产物中也发现了约 4000 多种含卤化合物，其中氯化物约 2200 种、溴化物 1980 多种、碘化物和氟化物各约 100 种，而且这些卤化物中许多具有良好的生物活性，是潜在的药物先导化合物。



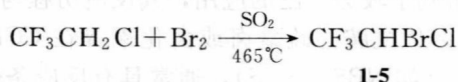
卤化反应（halogenation reaction）是在有机分子中引入卤素形成新的碳—卤键（C—X 键）的过程，包括取代、加成和卤置换等，可通过自由基卤化、亲电卤化、亲电加成卤化和亲核卤化等四种反应机理来实现。本章所讨论的卤化反应包括氟化、氯化、溴化以及碘化等。由于卤素可以通过官能团互换转变为羟基、羰基、羧基、氨基、烯炔和醚等官能团，构成重要的药物合成中间体，因此，卤化反应在药物合成反应中十分重要，它是药物合成的一类基础单元反应。

第一节 自由基型卤化反应

通常，卤化反应在饱和烃、不饱和烃和芳香族化合物中表现出较大的差异，饱和烃基上的卤化反应以自由基型反应为主，很少有亲电型反应；芳香族化合物由于芳香环呈富电子体系，所以在芳香环上的卤化多以亲电型反应为主。

一、饱和烃的自由基卤化反应

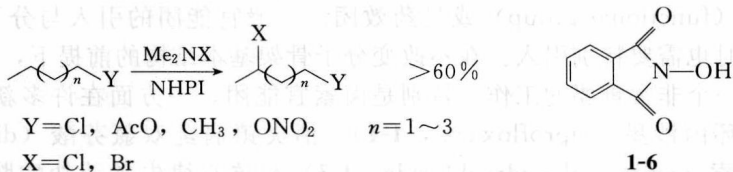
从广义的角度来讲，饱和烃的氟代、氯代、溴代以及碘代是合成卤代烷烃的最重要也是最简单的反应，但是在药物合成中，这种直接卤化法很少用到。主要原因是饱和烃的各种 C—H 键能较大，反应活性小，通用的过程是卤素在高温或紫外光照射或自由基引发剂的作用下才能引发反应，如吸入全麻药溴氯三氟乙烷（**1-5**）的合成。此外，伯、仲、叔 C—H 键的键能差异较小，对绝大部分饱和烃来说，反应的选择性十分有限，因此在药物合成中应用实例不多，但作为中间体或基础原料的合成则是一个可用的反应。



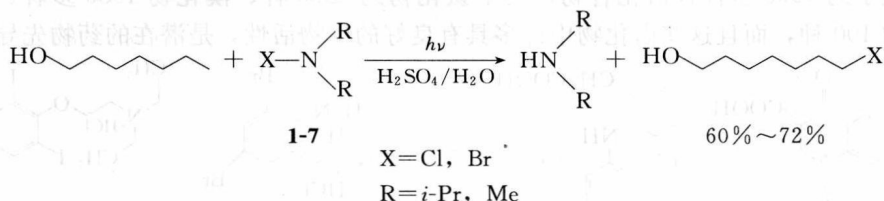
饱和烃的卤化反应通常遵循自由基反应机理，反应的选择性、反应活性不仅取决于反应条件，也随卤化剂种类、饱和烃氢原子空间位阻的不同而显现出一定的差异。常用的卤化剂

有氯气、溴素、硫酰氯、磺酰氯、次亚卤酸叔丁酯、*N*-氯代仲胺、*N*-氯代酰胺、*N*-卤代丁二酰亚胺和多卤代烃等。其中，单质卤活性最高，但反应选择性较差。这些试剂在光照、加热或引发剂存在下均可产生自由基，反应历程包括链引发、链增长和链终止三个阶段。

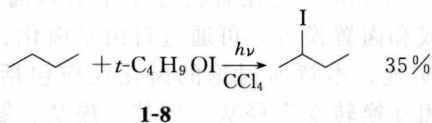
引发剂的加入常常能够影响反应的选择性，特别是一些包含有氮—卤键结构的卤化试剂。以 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺 (NHPI, **1-6**) 为引发剂、*N*-氯(或溴)代二甲胺为卤化试剂，在硝酸或氯化亚铜存在下，能够化学选择性和区域选择性地实现碳链末端亚甲基的卤化反应。



N-卤代二甲胺 (**1-7**) 在强酸性条件下均是选择性良好的卤化试剂，其特点是反应可在室温下进行，操作简便，能够选择性地卤化碳链末端的甲基。

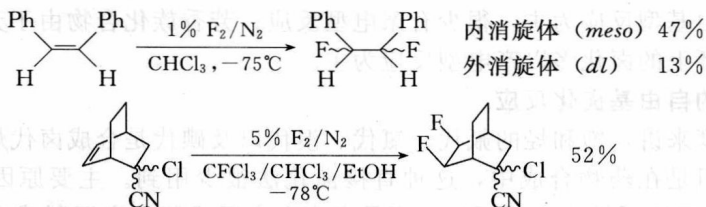


碘的活性较差，不能与饱和烃反应。可以次碘酸叔丁酯 (**1-8**) 与饱和烷烃发生碘化反应，而其制备可由次氯酸叔丁酯与碘化汞反应实现。



二、不饱和烃的自由基卤化反应

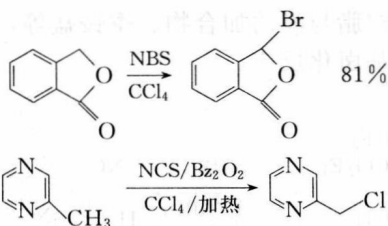
无论是烯烃还是炔烃，均能与单质卤素反应生成 1,2-二卤化产物。就卤素而言，不饱和烃与氯、溴的反应进行得非常顺利，但与氟、碘之间的反应相对比较少见。氟与不饱和键的反应由于 C—F 键能较高而使得反应非常激烈，常常伴随有取代、聚合等副反应。因此，合成上如果直接采用单质氟来进行反应，常用惰性气体稀释的办法，同时控制反应温度在 -75℃ 以下来实现。



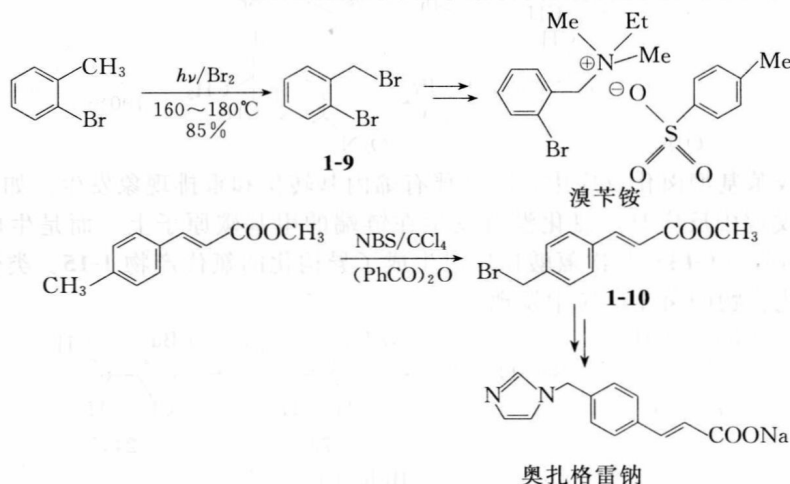
三、烯丙型、苄基型化合物的自由基卤化反应

对烯丙型和苄基型化合物，由于生成的烯丙基或苄基自由基可与双键或芳香环发生共轭作用，从而使得卤化反应不仅容易进行，而且区域选择性也显著提高。因而烯丙型、苄基型的自由基卤化反应在药物合成中得到了较为广泛的应用，其反应历程与饱和烃的卤化反应相似。

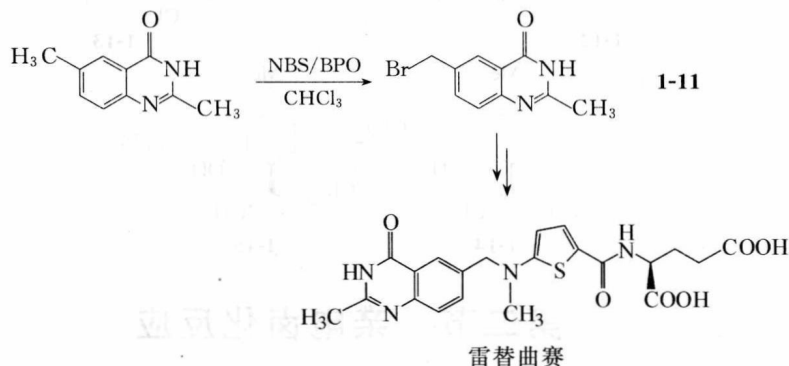
反应通常可用卤素、*N*-卤代酰胺、硫酰卤或卤化铜等在 CCl₄ 溶液中进行，最常用的卤化试剂是 *N*-卤代丁二酰亚胺 (如 NBS、NCS)，通常具有反应条件温和、产率高、副反应少等特点。当反应物不溶于 CCl₄ 时，可改用氯仿、苯、石油醚或反应物自身作溶剂。此外 *N*-溴代邻苯二甲酰亚胺、*N*-溴代二苯甲酰亚胺等也是常见的溴化剂。



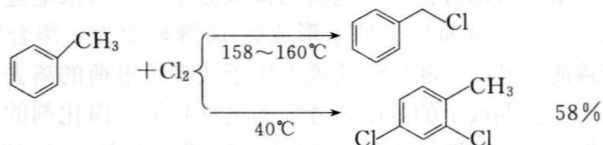
抗心律失常药物溴苄铵 (bretylum tosylate) 的中间体 **1-9** 和抗凝血药物奥扎格雷钠 (ozagrel sodium) 的中间体 **1-10** 的合成就是通过苄基自由基卤化反应来实现的。



雷替曲赛 (raltitrexed) 是英国 1996 年上市的一种抗肿瘤药物, 其重要中间体 **1-11** 的合成就是采用了这一改进的烯丙位卤化方法。



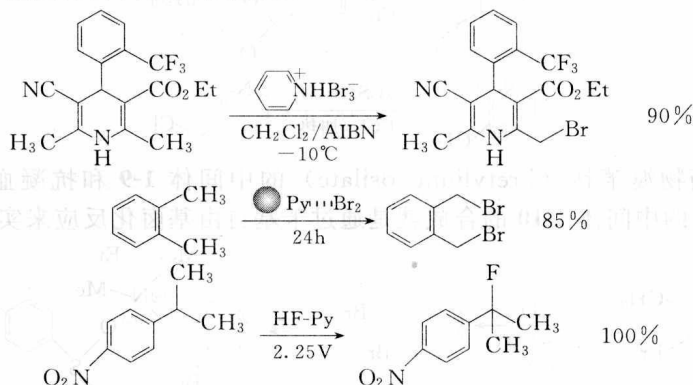
影响烯丙型卤化反应的主要因素有: 反应温度、反应溶剂、金属杂质和卤化剂自身。升高温度有利于均裂产生自由基, 同时也提高了自由基的活性。如甲苯侧链单氯化, 以氯气为氯化剂时反应的适宜温度是 $158\sim 160^{\circ}\text{C}$, 温度低时容易在芳环上发生氯代反应。



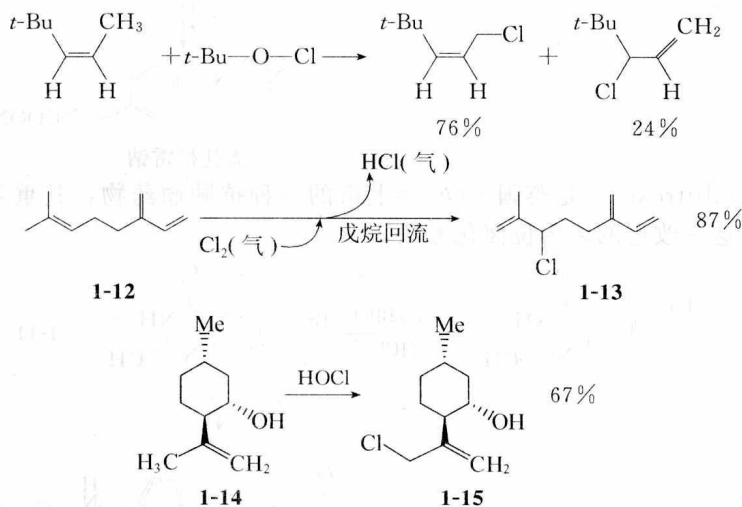
如果反应溶剂与自由基发生溶剂化作用, 就会降低自由基的活性, 故自由基型反应常在非极性的惰性溶剂中进行。如果反应体系中混有铁、锑、锡等金属杂质, 则有可能导致芳环上发生亲电取代反应, 生成混合产物。

烯丙型、苄基型卤化反应还可利用其它类型的卤化试剂, 其中胺与卤素的复合物便是常

见的一类，如吡啶或含吡啶的树脂与溴的加合物、季铵盐等，如果使用吡啶的氢卤酸盐则需要在电解条件下才能进行自由基卤化反应。



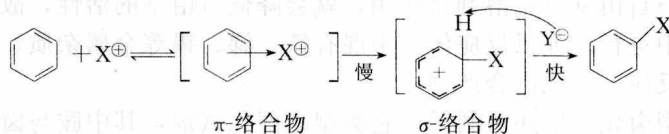
在烯丙型或苄基型卤化反应中，时常伴有烯丙基转位和重排现象发生。如香叶烯化合物 **1-12** 与氯气在戊烷中反应时，氯化没有发生在链端的甲基碳原子上，而是生成了重排产物 **1-13**。异胡薄荷醇 (**1-14**) 与次氯酸作用时生成了异构化的氯代产物 **1-15**。类似的重排现象也在其它萜类化合物的卤化反应中发现。



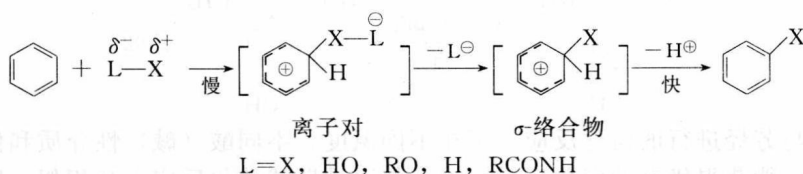
第二节 亲电卤化反应

一、芳香环上的亲电卤化反应

最具代表性的亲电反应之一就是芳环上的卤化反应。在路易斯酸 (Lewis acid) 催化下，卤化试剂首先生成卤正离子或带有部分正、负电荷的偶极分子，然后亲电进攻芳环，首先可逆地形成 π 络合物，然后卤素原子与芳环特定碳原子形成碳-卤键转变为 σ 络合物或离子对。这样，芳环共轭体系被破坏而导致能量升高，随后快速脱去质子或带负电荷的离去基团恢复芳香结构。反应的活性取决于卤素正离子或偶极子的浓度与芳环的电性特征。卤化剂的反应性能，特别是反应的选择性依赖于反应条件。常用的路易斯酸有 AlCl_3 、 FeCl_3 、 FeBr_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 和 ZnCl_2 等。



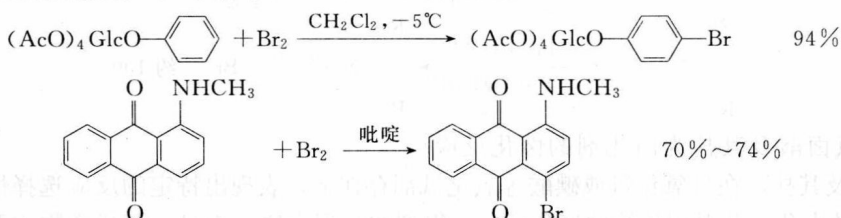
或



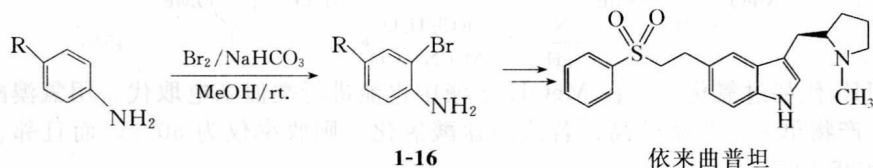
(一) 卤素单质为卤化剂的亲电取代反应

卤素与芳环的卤化反应是一个非常经典也是十分重要的制备芳香族卤化物的常用方法，卤化反应的位置遵循定位规律，而且控制反应温度能够获得良好的区域选择性。

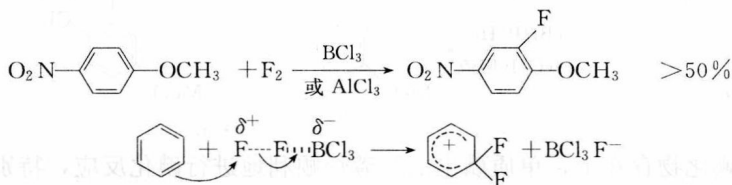
通常，芳环上的卤化反应主要是指氯化 and 溴化。单质氟由于太活泼而很少直接与芳环反应，氟化物的制备主要通过置换的方法来完成。碘活性太低，只有在硝酸等强氧化剂存在或使用较为活泼的碘化剂（如氯化碘）时才能顺利进行。



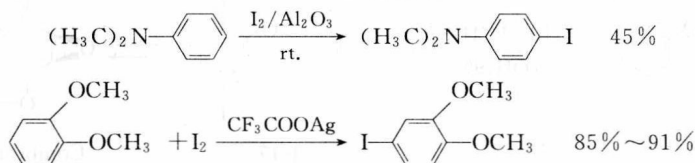
单质氯或溴可以在 Fe 粉或 AlCl_3 存在下发生芳环上的卤化反应，许多药物或药物中间体的合成可采用这一反应来完成。依来曲普坦 (eletriptan, relpax) 是美国辉瑞公司于 2002 年上市的一种用于治疗偏头痛的药物，其中间体 **1-16** 就可通过直接溴化的方法来合成。

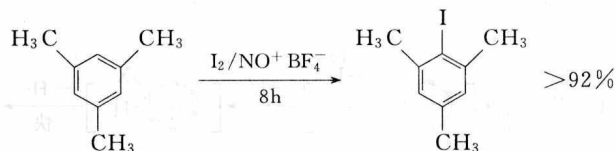


路易斯酸催化卤化是一个常见的反应，通过选择适当的催化剂，能够获得高选择性的卤化产物，特别是当芳环上有强给电子基团时，不仅能够控制性地实现一次卤化，而且卤化反应往往高选择性地发生在取代基的对位。例如，在 BF_3 催化下，单质氟与芳烃的卤化反应符合取代基定位规则，而其反应历程与其它卤化反应过程相似。

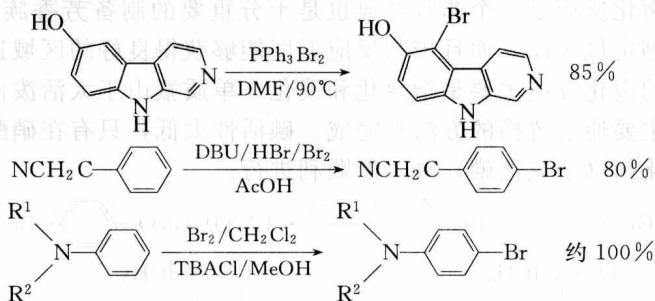


用单质碘为卤化剂直接碘化，由于反应生成的碘化氢具有还原性，可以使碘代芳烃还原脱除碘，所以在多数情况下反应难以完成。对活泼芳烃，可在 Al_2O_3 或 CF_3COOAg 存在下直接碘化，选择性地实现定位取代。用亚硝酰四氟硼酸盐催化时，能极大地提高反应的产率，其反应机理与常见的路易斯酸催化反应机理相似。



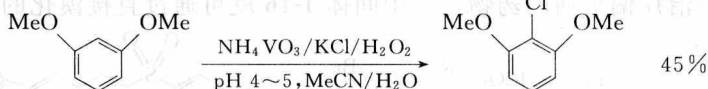


卤素单质与芳烃进行的卤化反应,可在不同温度、不同酸(碱)性介质和催化剂条件下进行,而且有可能获得优良的卤化反应结果。与路易斯酸催化反应十分相似,质子酸及其铵盐同样能导致卤素极化异裂而产生亲电的卤素正离子,进而与芳香环发生亲电卤化反应。

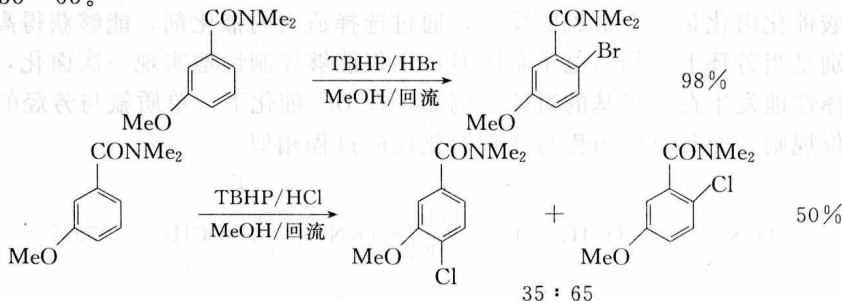


(二) 氢卤酸及其盐为卤化剂的卤化反应

氢卤酸及其盐,在过氧化氢或碘酸等氧化试剂存在下,表现出特定的反应选择性。例如 1,3-二甲氧基苯的卤化,若采用传统的氯化反应,得到的是混合物,而且一氯代产物主要是 2,4-二甲氧基氯苯,但在钒酸铵和过氧化氢存在条件下与 KCl 发生氯化反应,可选择性地获得芳环的 2-位取代产物。类似的反应用于苯甲醚的溴化,但是溴化位置发生在甲氧基的对位,收率可达 98%。



用 TBHP 代替过氧化氢,在 MeOH 溶液中也能进行类似亲电取代。用氢溴酸为溴源发生溴化时,产物单一,收率较高;若改用盐酸氯化,则收率仅为 50%,而且邻、对位氯化产率之比为 35 : 65。



在高氧化态碘化物存在下,单质碘也能与芳烃顺利地进行碘化反应,特别是芳环上连有较强给电子基团时还能选择性地生成单一碘化产物。如具有抗肿瘤活性的天然产物 Combretastatin D-1 的中间体 **1-17** 的合成。利奈唑胺(linezolid)是 2000 年上市的一种抗生素,也是噁唑啉酮类抗生素中第一个上市的药物,其关键中间体 **1-18** 的合成就采用类似的过程实现的。

