

ORGANIC REACTIONS FOR DRUG SYNTHESIS A CONCISE TEXTBOOK

药物合成反应简明教程

魏运洋 罗 军 张树鹏 主编



科学出版社

药物合成反应简明教程

魏运洋 罗 军 张树鹏 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书讨论药物研发和生产过程中涉及的重要有机反应,包括氧化反应、还原反应、卤化反应、亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应、成烯缩合、烯炔复分解和环丙烷化反应以及构建碳杂键的缩合反应等。重点讨论反应机理、影响因素和实际应用。注重参考近年来出版或发表的相关文献资料和研究论文,反映各类反应的最新进展。

本书可作为高等院校制药工程及其相关专业的高年级本科生教材,也可供相关专业研究生、高校教师和从事药物研发和生产的工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应简明教程/魏运洋,罗军,张树鹏主编. —北京:科学出版社,2013.7

ISBN 978-7-03-038164-4

I. ①药… II. ①魏… ②罗… ③张… III. ①药物化学-有机合成-化学反应 IV. ①TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 159127 号

责任编辑:刘 冉 / 责任校对:包志虹
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

骏杰印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 7 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2013 年 7 月第一次印刷 印张: 25 3/4

字数: 505 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



前 言

《药物合成反应简明教程》根据编者近十年来为南京理工大学制药工程专业本科生讲授药物合成化学的讲义,结合编者多年的教学和科研实践,并参考近年出版的相关教材和发表在国内外重要学术期刊上的大量研究论文编写而成。内容包括氧化反应,还原反应,卤化反应,亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应,成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应以及构建碳杂键的缩合反应等,突出了反应机理和合成应用,特别是在药物和天然产物全合成中的应用。

作为药物使用的有机化合物种类繁多,结构复杂,数量庞大,因此,药物合成反应的内容十分丰富,几乎涉及有机合成的所有反应,任何一部教科书或课程都必须在这些内容中作出取舍。与已出版的同类教材比较,本书在内容的取舍上更加注重吸收有机合成领域的新成果,包括新反应、新试剂和新合成方法的应用。例如,卤化反应中的含氟化合物的合成、烯烃复分解反应、环丙烷化反应以及缩合反应中的多组分缩合等内容在已出版的同类教材中都鲜有涉及。这些内容的编入,使得本书内容更接近于学科的前沿领域,较能反映当前药物合成领域的发展水平和今后的发展趋势。受限于篇幅,在吸收新内容的同时,难免舍弃一些经典反应的内容,如环加成和重排反应等,好在这些经典反应可以参考很多优秀的同类教科书。

本书在讨论各类合成反应时,特别注重反应机理的分析和讨论,尽量采用规范的符号和箭头来表示相关反应的机理。通过这些机理的表达式,能清楚地看出反应过程中哪些是亲核试剂,哪些是亲电试剂;旧键是如何断裂的,新键是如何生成的;以及反应过程中电荷的转移情况;等等。这些努力或许能帮助读者更好地理解复杂的药物合成反应,提高学习的兴趣和效率。

药物和天然产物的全合成是有机合成领域最富挑战性的工作,分散在国内外许多重要学术期刊上的全合成案例体现了研究者们高超的合成艺术,也是研究者们智慧的结晶。本书在介绍各类合成反应时,从相关文献中选取了大量关于所讨论的反应在药物和天然产物全合成中的应用实例,逐一分析其合成步骤和合成设计思路。希望这些实例所体现出的高超的合成设计水平和艺术能加深读者对所讨论的合成反应的理解,激发学习研究的欲望和创新的热情。

本书第1章和第4~6章由魏运洋编写,第2章由张树鹏编写,第3章由罗军编写,全书由魏运洋统稿。刘海璇、高鹏和沙强分别参与了第1.5节、第1.6节和第5.4节的编写,朱晨杰参与了第1.3节的编写。朱叶峰、葛文雷和朱晨杰共同整理了全书的参考文献。

本书的编写得到了南京理工大学制药与精细化工系许多老师和研究生的支持和帮助,在此表示衷心的感谢!同时感谢南京理工大学教务处、化工学院,以及科学出版社对本书出版给予的支持!

药物合成反应涉及一个庞大的、仍在快速发展的知识体系,限于编者水平,本书在内容的取舍、机理的讨论和全合成案例的分析等方面难免出现疏漏和错误,欢迎读者和同行批评指正。

魏运洋

2013年4月1日于南京

目 录

前言

第 1 章 氧化反应	1
1.1 苄位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化	3
1.1.1 用硝酸铈铵氧化	3
1.1.2 用二氧化硒氧化	4
1.1.3 用氮氧杂环丙烷氧化	7
1.1.4 用其他计量氧化剂氧化	9
1.1.5 液相催化分子氧氧化	10
1.2 烯烃的氧化	14
1.2.1 烯烃的环氧化	14
1.2.2 烯烃氧化成 1,2-二醇	26
1.2.3 烯烃的氧化断裂	31
1.3 醇的氧化	33
1.3.1 用铬试剂氧化	33
1.3.2 用二甲亚砷氧化	37
1.3.3 用高价碘化物氧化	42
1.3.4 用氮氧自由基氧化	47
1.4 醛、酮的氧化	49
1.4.1 Pinnick 氧化	49
1.4.2 Dakin 氧化	53
1.5 含氮化合物的氧化	55
1.5.1 伯胺的氧化	55
1.5.2 仲胺的氧化	57
1.5.3 叔胺和芳杂环上氮原子的氧化	58
1.6 含硫化合物的氧化	60
1.6.1 硫醇或硫酚氧化成二硫化物	60
1.6.2 硫醇或硫酚氧化成磺酸衍生物	61
1.6.3 硫醚氧化成亚砷	62
1.6.4 硫醚和亚砷氧化成砷	63
参考文献	63

第2章 还原反应	69
2.1 不饱和烃(烯、炔及芳烃)的还原	69
2.1.1 烯烃的还原	70
2.1.2 炔烃的还原	78
2.1.3 芳烃的还原	82
2.2 醛酮的还原	89
2.2.1 还原成烃的反应	90
2.2.2 还原成醇的反应	94
2.2.3 还原偶联反应	102
2.3 羧酸及其衍生物的还原	105
2.3.1 羧酸和酸酐的还原	105
2.3.2 酰卤的还原	106
2.3.3 酯的还原	107
2.3.4 酰胺的还原	110
2.4 含氮化合物的还原	111
2.4.1 催化氢化法	111
2.4.2 活泼金属还原法	113
2.4.3 含硫化合物为还原剂	115
2.4.4 金属氢化物为还原剂	115
2.5 氢解反应	117
2.5.1 脱卤氢解	117
2.5.2 脱苄氢解	118
2.5.3 开环氢解	118
2.5.4 脱硫氢解	118
参考文献	119
第3章 卤化反应	124
3.1 不饱和烃的卤加成反应	124
3.1.1 烯烃和炔烃的卤加成反应	124
3.1.2 不饱和羧酸及其酯的卤内酯化反应	128
3.1.3 不饱和烃的硼氢化卤解反应	130
3.1.4 杂原子张力环的加成开环卤化反应	136
3.2 芳环、苄位、烯丙位和羰基 α 位的卤取代反应	139
3.2.1 芳环上的卤取代反应	139
3.2.2 苄位和烯丙位的卤取代反应	148
3.2.3 羰基 α 位的卤取代反应	150

3.3 羟基及有关官能团的卤置换反应	153
3.3.1 醇酚羟基的卤置换反应	153
3.3.2 羧羟基的卤置换反应	160
3.3.3 其他官能团的卤置换反应	162
3.4 含氟化合物的合成	165
3.4.1 氟原子的特殊生理活性	165
3.4.2 亲电氟化反应	166
3.4.3 亲核取代氟化反应	176
3.4.4 三氟甲基化和二氟卡宾反应	190
参考文献	194
第4章 亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应	204
4.1 α 位的烃化反应	204
4.1.1 活性亚甲基化合物的 α 位烃化	205
4.1.2 苯乙腈的烃化	211
4.1.3 醛、酮及羧酸衍生物的 α 位烃化	213
4.2 活泼 α 位的羟烷基化及有关反应	225
4.2.1 羟醛缩合 (aldol 缩合) 反应	225
4.2.2 金属有机化合物与醛酮的缩合	240
4.2.3 α -卤代酸酯与醛酮的缩合	248
4.3 α 位的酰化反应	252
4.3.1 活性亚甲基化合物的 α 位酰化	252
4.3.2 酮的 α 位酰化	253
4.3.3 酯的 α 位酰化与 Claisen 酯缩合	253
4.4 芳环上的烃化和酰化反应	257
4.4.1 芳烃的烃化	257
4.4.2 芳环上的酰化	259
参考文献	267
第5章 成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应	271
5.1 经由羟醛缩合的成烯缩合反应	271
5.1.1 活泼亚甲基化合物与醛酮缩合成烯	271
5.1.2 丁二酸酯与醛酮缩合成烯	275
5.1.3 酸酐与醛酮缩合成烯	277
5.2 叶立德参与的成烯缩合反应	279
5.2.1 Wittig 反应	279
5.2.2 Horner-Wadsworth-Emmons 反应	284

5.2.3	Peterson 烯化反应	287
5.2.4	其他叶立德参与的成烯缩合反应	291
5.2.5	基于氧磷杂四元环中间体的烯炔构型转化	297
5.3	烯炔复分解反应	297
5.3.1	机理	298
5.3.2	烯炔和炔炔复分解	300
5.3.3	催化剂	301
5.3.4	影响烯炔复分解反应的主要因素	304
5.4	环丙烷化反应	310
5.4.1	重氮化合物与烯炔的环加成	310
5.4.2	Simmons-Smith 环丙烷化反应	317
5.4.3	Kulinkovich 环丙醇和环丙胺合成	322
5.4.4	经由 Michael 加成的环丙烷化反应	328
	参考文献	331
第 6 章	构建碳杂键的缩合反应	336
6.1	成酯缩合反应	336
6.1.1	羧酸与醇直接缩合成酯	336
6.1.2	活泼酯参与的成酯反应	347
6.1.3	酸酐参与的成酯反应	353
6.1.4	酰氯参与的成酯反应	357
6.2	成肽缩合反应	358
6.2.1	缩合剂存在下羧酸与胺直接成肽	358
6.2.2	酸酐或酰卤与胺缩合成肽	362
6.2.3	氨基的保护	363
6.3	多组分缩合反应	370
6.3.1	Mannich 反应	370
6.3.2	异腈参与的多组分缩合	377
6.3.3	活泼亚甲基化合物参与的多组分缩合	385
	参考文献	392
	合成实例一览表	396
	索引	399

第1章 氧化反应

广义的氧化反应是指化合物失去电子的反应。对于以共价方式成键的有机化合物来说,也可以把碳原子周围电子云密度降低的反应看作氧化反应。例如,用电负性较大的卤素、硝基等取代碳原子上的氢原子,会导致碳原子周围电子云密度降低,因此,卤化、硝化等反应也可以认为是氧化反应。狭义的氧化反应则是指往有机分子中引入氧原子或脱去氢原子的反应。本章讨论狭义概念的氧化反应,即用化学氧化剂往有机分子中引入氧原子或使其脱去氢原子的化学氧化反应,但不包括生物体内由酶催化的生物氧化过程。

氧化反应是氧化剂与被氧化物(底物)之间的反应。氧化剂的种类很多,包括分子氧、无机金属化合物(如高锰酸钾、二氧化锰、铬酸、重铬酸盐、三氧化铬及其吡啶络合物、铬酸酯、氯化铬、二氧化硒、四氧化钨、氧化银等)、无机酸(如硝酸、次氯酸及其盐和酯)、各种过氧化物和过氧酸(如过氧化氢、oxone、有机过氧酸)、高价碘化物(如 IBX、DMP、PIDA、PIFA、HTIB)以及苯醌及其衍生物等。常用的铬试剂、高价碘试剂及醌类氧化剂的结构分别如图 1.1、图 1.2 和图 1.3 所示。

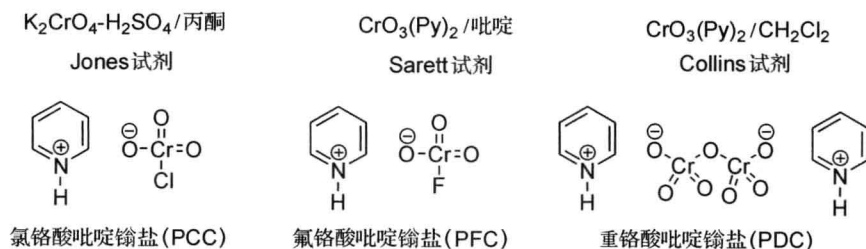


图 1.1 常用的铬试剂

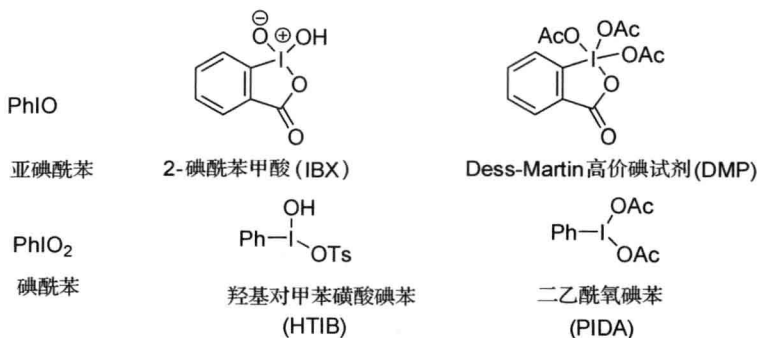


图 1.2 常用的高价碘试剂

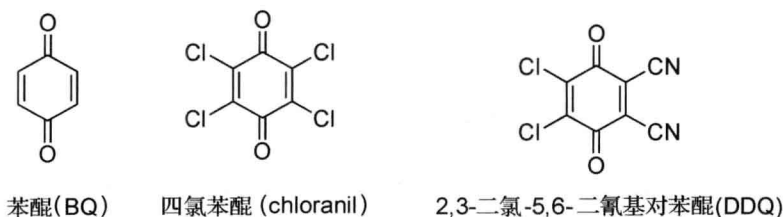
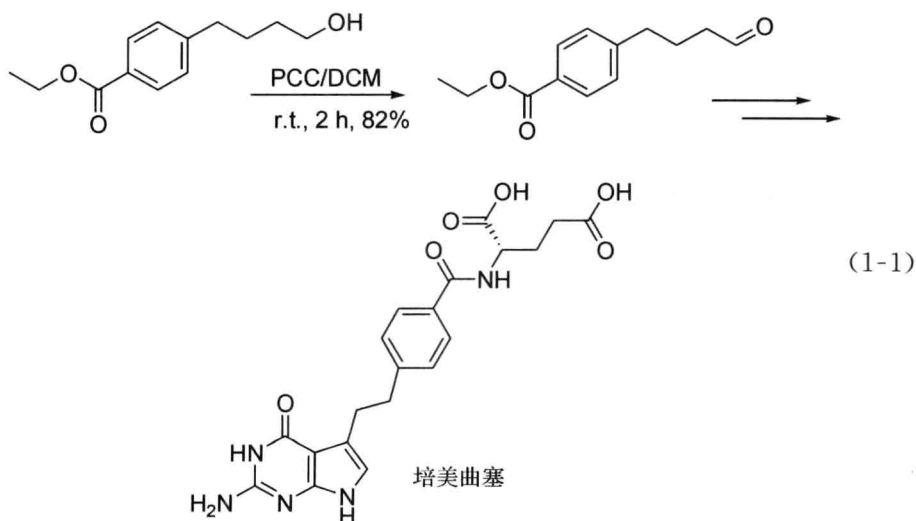


图 1.3 常用的醌类氧化剂

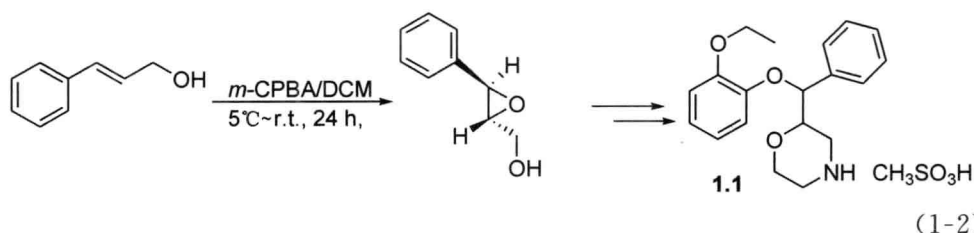
传统的氧化反应大多使用金属氧化物作氧化剂,大量的重金属排放到环境中造成较严重的环境污染。近年来,随着人们环保意识的加强,对绿色氧化方法的研究不断深入,一些新的更加绿色的氧化方法和工艺不断出现,特别是以分子氧、过氧化氢等作氧化剂的催化氧化方法,无过渡金属催化的分子氧氧化方法,以温和低毒的高价碘化合物作氧化剂的氧化方法等受到更加广泛的关注,得到快速发展。

被氧化物包括烃类(烷烃、烯烃、芳烃)、有机含氧化物(醇、醛、酮)、有机硫化物、有机胺以及有机卤化物等。同一氧化剂往往可氧化多种底物,同一底物也可用多种氧化剂氧化。

氧化反应在药物合成中应用非常广泛。例如,培美曲塞(pemetrexed)是抗代谢类抗肿瘤药物,2004 年在美国上市,其合成过程涉及苯丁醇衍生物的选择性氧化,选用了 PCC 作氧化剂^{[1]153}。



又如,化合物 1.1 具有抗焦虑作用,用间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)氧化相应的烯烃,实现了中间体环氧乙烷衍生物的合成(1-2)^{[1]284}。



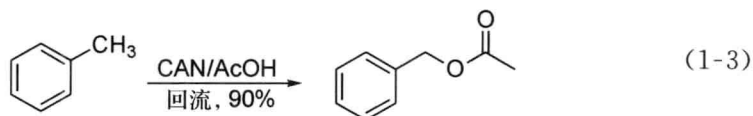
本章根据被氧化物的种类讨论各种氧化反应,介绍这些反应在药物合成中的广泛应用。

1.1 苄位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化

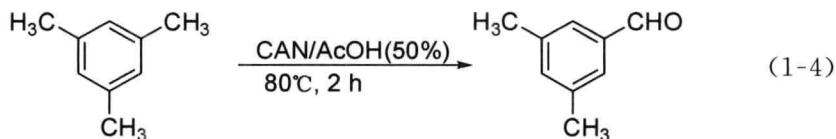
无官能团活化的烷烃在通常条件下不易发生氧化反应,在激烈的条件下(如高温气相)与氧化剂接触可被氧化,反应一般按自由基机理进行,选择性差,通常生成多种产物的混合物,在合成上应用较少。当分子中存在芳环、双键、羰基等官能团时,可以在较温和的条件下发生双键、羰基、芳环的氧化或烯丙位、苄位和羰基 α 位的氧化,反应通常具有较好的选择性,在合成上有重要应用。硝酸铈铵、铬试剂、Davis 氧氮杂环丙烷等多种氧化剂可实现苄位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化,生成醇、醛、酮、酸等多种产物。

1.1.1 用硝酸铈铵氧化

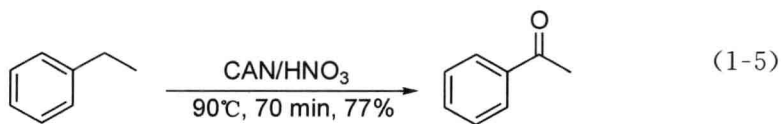
硝酸铈铵[CAN, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$]是氧化苄位烃基的有效试剂^[2]。硝酸铈铵/无水乙酸体系氧化甲苯生成苄醇(以乙酸酯存在),选择性好。



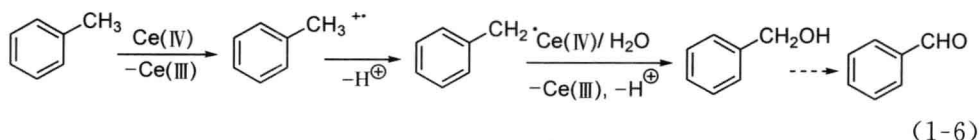
硝酸铈铵/50%乙酸体系可将芳环上有供电基的甲苯氧化成醛,例如,均三甲苯的氧化生成 3,5-二甲基苯甲醛,醛基的吸电性有效地避免了其余甲基的氧化。



硝酸铈铵/硝酸体系可将苄位亚甲基氧化成相应的酮,例如:



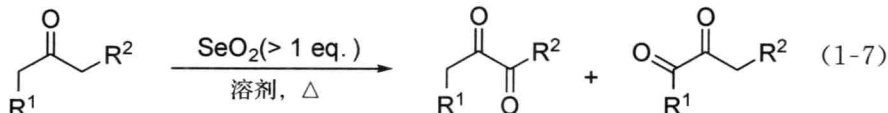
用硝酸铈铵氧化苄位烃基是自由基反应。以甲苯氧化成苄醇和苯甲醛的反应为例,机理可表示如下:



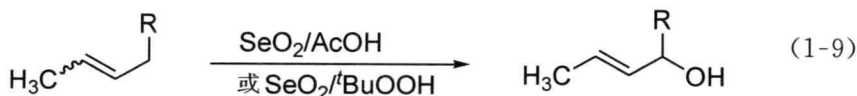
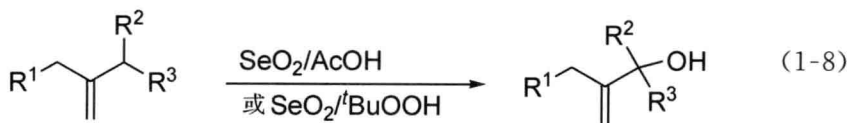
四价铈作为氧化剂先夺取芳烃的一个电子,形成正离子自由基。正离子自由基脱去苄位质子,生成苄基自由基。苄基自由基再被四价铈氧化成苄基正离子,与水结合生成苄醇。苄醇继续氧化生成苯甲醛。

1.1.2 用二氧化硒氧化

二氧化硒可用来氧化烯丙位、苄位和羰基 α 位烃基,称作 Riley 氧化^{[3]318}。二氧化硒氧化羰基 α 位烃基生成邻二酮,反应通式如下:

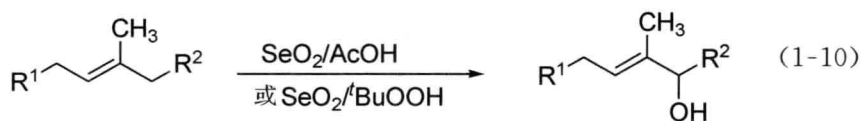


二氧化硒氧化烯丙位烃基生成烯丙醇,反应有很高的位置选择性。对于 1,1-二取代烯烃和 1,2-二取代烯烃的氧化,烯丙位烃基的活性顺序为 $\text{CH} > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ 。

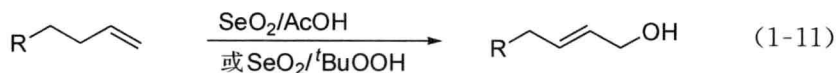


1,2-二取代烯烃的氧化选择性生成 *E* 型烯丙醇。

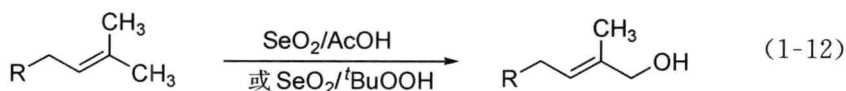
对于 1,1,2-三取代烯烃的氧化,反应优先发生在与 1 位碳原子相连的烯丙位烃基上,活性顺序为 $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$ 。



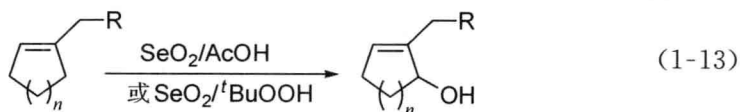
端烯烃的氧化会发生烯丙基重排,生成 *E* 型伯烯丙醇。



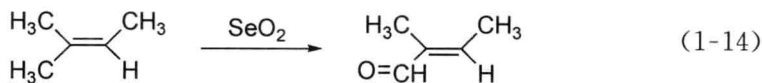
1,1-二甲基烯烃的氧化优先发生在与 2 位烃基处于反式的甲基上,生成 *E* 型烯丙醇。



环烯烃的氧化优先发生在环内与取代基较多的双键碳原子相连的烯丙位上。

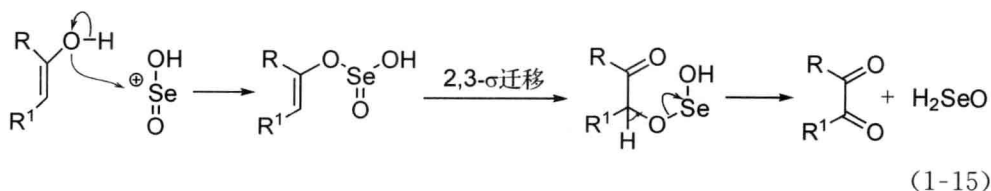


二氧化硒氧化烯丙位烃基的反应通常在乙酸中进行,生成的烯丙醇与乙酸形成酯,可使反应停留在烯丙醇的阶段。否则,可能进一步氧化生成 α,β 不饱和醛或酮,例如 2-甲基-2-丁烯的氧化,可生成 2-甲基-2-丁烯醛[式(1-14)]。

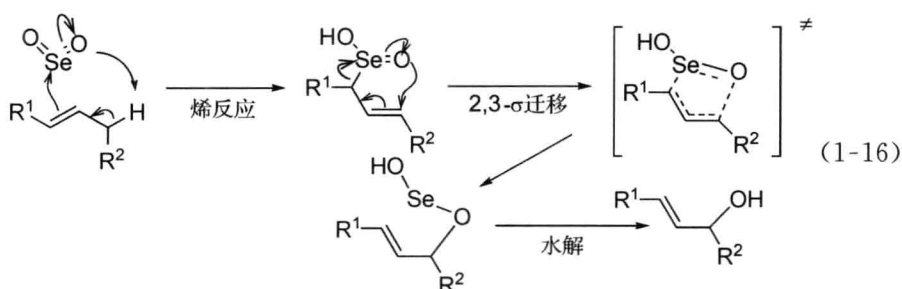


加入叔丁基过氧化氢也可使反应停留在烯丙醇的阶段。

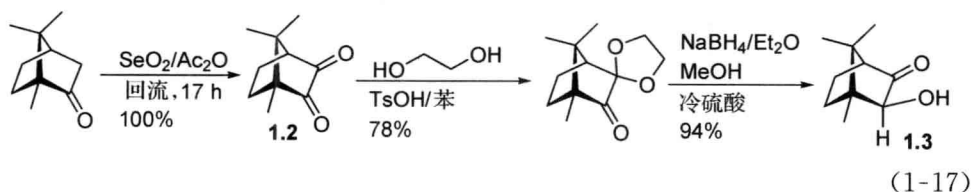
二氧化硒氧化羰基 α 位烃基或烯丙位烃基的关键步骤是 2,3- σ 迁移重排。对于羰基 α 位烃基的氧化,羰基化合物的烯醇式先与质子化的二氧化硒反应生成亚硒酸烯基酯,再经 2,3- σ 迁移重排和消除生成产物[式(1-15)]。



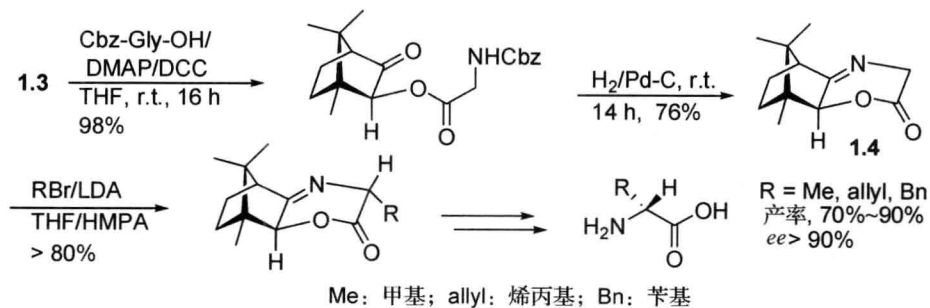
氧化烯丙位烃基时,底物先与二氧化硒发生烯反应(ene reaction),再经 2,3- σ 迁移重排和水解生成产物(1-16)。



Xu 等^[4]以 1,7,7-三甲基二环[2.2.1]2-庚酮为原料,利用二氧化硒实现羰基 α 位的氧化得到 1,7,7-三甲基二环[2.2.1]2,3-庚二酮(**1.2**)。**1.2** 与乙二醇形成缩酮保护其中的一个羰基,用硼氢化钠还原另一羰基为醇(**1.3**)。

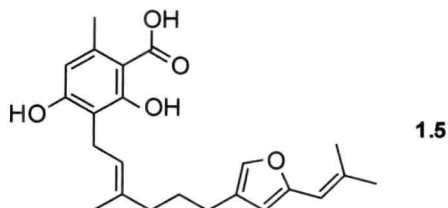


1.3 与苄氧羰基保护的甘氨酸缩合成酯,脱苄氧羰基后发生分子内缩合生成亚胺 **1.4**。在强碱 LDA 存在下,**1.4** 与卤代烃发生羰基 α 位的烃化,再经酯和亚胺的水解生成相应的氨基酸,发展了一条氨基酸的不对称合成路线。

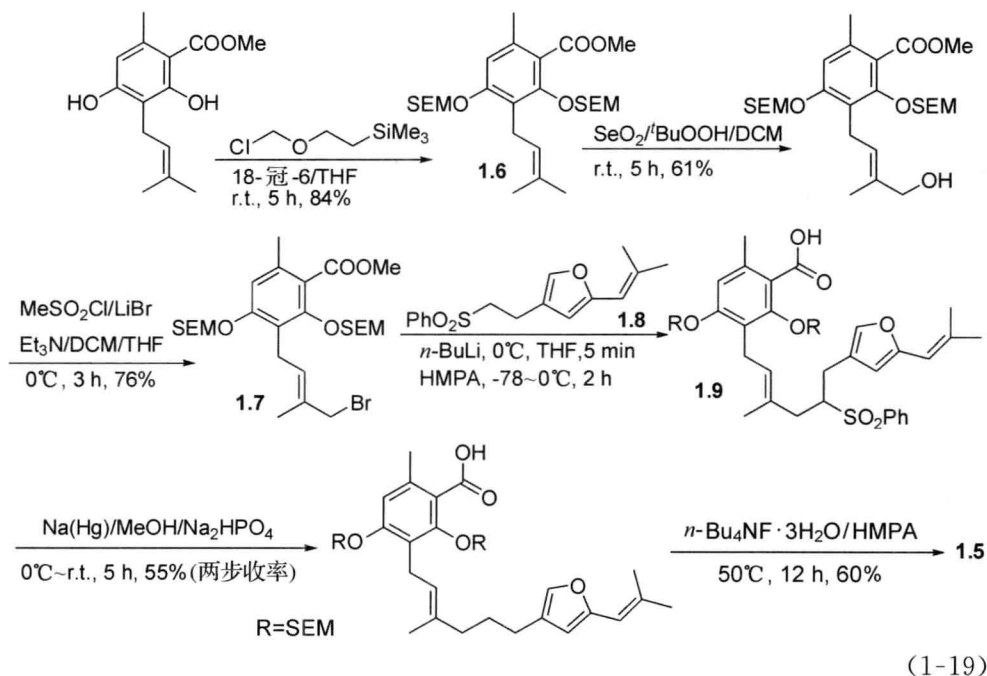


二氧化硒氧化合成冠突孔菌酸(Cristatic acid)

冠突孔菌酸(**1.5**)是潜在的抗生素,结构如下:



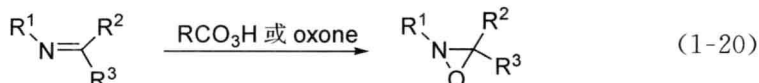
Alois 和 Thomas^[5]通过 1,1-二甲基-2-取代苄基乙烯 **1.6** 的 Riley 氧化成功合成了 *E* 型烯丙醇中间体,经醇羟基的卤置换反应转变成烯丙基溴化物 **1.7**,以 **1.7** 为烃化剂与砷衍生物 **1.8** 发生砷的 α 位烃化得中间体 **1.9**,脱苯磺酰基得目标产物 **1.5**。



(1-19)

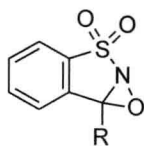
1.1.3 用氮氧杂环丙烷氧化

1956 年,Emmons 用过氧酸氧化亚胺,成功实现了氮氧杂环丙烷的合成^[6]。

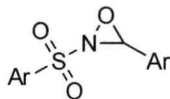


(1-20)

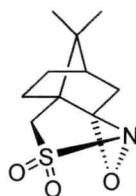
Davis 等^{[3][30].[7,8]}发现,由于环的张力和相对弱的 N—O 键,氮氧杂环丙烷非常活泼,容易在亲核试剂作用下开环,可作为胺化剂或氧化剂使用。如果氮原子上的取代基体积小,亲核试剂通常进攻氮原子,开环生成胺;如果氮原子上的取代基体积大,有吸电子基团存在,亲核试剂通常进攻氧原子,生成亲核试剂被氧化的产物。特别是 *N*-磺酰基氮氧杂环丙烷(**1.10**~**1.12**)是非常温和的氧化剂,可以将硫醚氧化成砜,将烯烃氧化成环氧化物,将胺氧化成羟胺或氧化胺,将有机金属化合物氧化成醇或酚,称作 Davis 氧化。



1.10

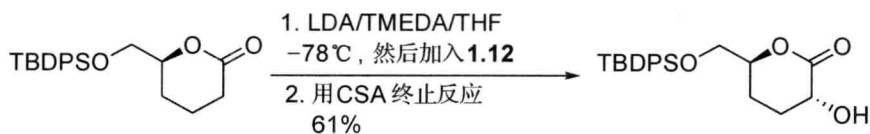


1.11



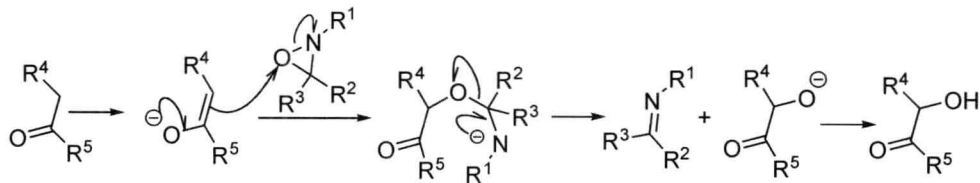
1.12

N-磺酰基氮氧杂环丙烷更广泛的应用则是在强碱存在下氧化羰基 α 位的烃基生成偶姻(acyloin)。例如, Forsyth 等^[9] 利用 **1.12** 作氧化剂, 成功合成了冈田软海绵酸(okadaic acid)的关键中间体。



(1-21)

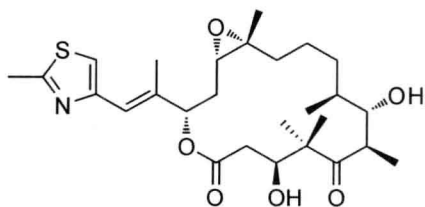
氮氧杂环丙烷氧化羰基 α 位烃基是亲核取代反应。羰基化合物在碱的作用下脱 α 氢生成的负碳离子或烯醇负离子作为亲核试剂进攻 *N*-磺酰基氮氧杂环丙烷分子中的氧原子导致 N—O 键断裂形成氨基负离子, 消除亚胺得产物。



(1-22)

Davis 氮氧杂环丙烷氧化合成埃博霉素 B(Epothilone B)

埃博霉素 B 是潜在的抗菌剂, 结构如下:



埃博霉素 B

White 等^[10] 报道的合成路线利用 Davis 氮氧杂环丙烷氧化引入了形成大环内酯结构所必需的醇羟基。