



高等职业教育“十二五”规划教材



药物合成

何敬文 主编



中国轻工业出版社

全国百佳图书出版单位

中国图书馆分类号 (CIP) 数据

高等职业教育“十二五”规划教材

药物合成

(供药学类、制药类及相关专业使用)

何敬文 主编

责任编辑：江 楠
封面设计：朱永全

出版发行：中国轻工出版社
印 制：三河市汇鑫印务有限公司
经 销：各地新华书店
版 次：2013年1月第1版
开 本：787mm×1092mm
字 数：438千字
印 数：12000册
邮购电话：010-67141111
发行电话：010-67141111
网 址：http://www.clep.com.cn
Email：clep@clep.com.cn
加拿大图书出版商：JULIEN & JULIEN

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成/何敬文主编. —北京: 中国轻工业出版社, 2013. 9

高等职业教育“十二五”规划教材

ISBN 978-7-5019-9427-4

I. ①药… II. ①何… III. ①药物化学—有机合成—高等职业
教育—教材 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 189931 号

责任编辑: 江 娟 王 朗

策任编辑: 江 娟 责任终审: 张乃柬 封面设计: 锋尚设计

版式设计: 宋振全 责任校对: 吴大鹏 责任监印: 张 可

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 三河市万龙印装有限公司

经 销: 各地新华书店

版 次: 2013 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

开 本: 720×1000 1/16 印张: 21.75

字 数: 436 千字

书 号: ISBN 978-7-5019-9427-4 定价: 40.00 元

邮购电话: 010-65241695 传真: 65128352

发行电话: 010-85119835 85119793 传真: 85113293

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

101248J2X101ZBW

本书编写人员

我国高职高专教育人才培养模式的基本特征是以服务为宗旨，以就业为导向，以适应行业发展和岗位需要为目标，以培养技能型、应用型人才为根本任务，重点是培养学生的就业竞争力和发展潜力。

主 编 何敬文（淄博职业学院）

副主编 王玉刚（东营职业学院）

曹瑞霞（齐鲁师范学院）

按照国家高职教育的要求，以立德树人为宗旨，以职业能力培养为中心，从知识、能力和素质结构出发，在传统的教育体系中增加素质养成元素，将职业素养的养成融于教学过程之中，以典型的药物为载体，提倡“任务驱动”教学法，使学生在具体的任务引领下，通过“教、学、做”一体化的模式，主动去学习相关的职业基础课、职业技能课中的知识和技能，教学内容服务于后续课程，突出实用性，考虑关联性和学生的可持续发展，同步培养学生具有诚实守信、吃苦耐劳、善于沟通合作的职业素养，最大程度地提高学生的学习兴趣，培养学生方法能力，增强学生的发展潜力。

药物合成是用现代科学手段，研究药物及中间体合成的理论知识和基本生产操作技术的课程。药物合成的主要任务是研究药物合成的基本原理，在掌握化学反应物结构和性质等的基础上，深入学习反应条件、影响因素、试剂性能、生产应用及限制等，从而能熟练自如地掌控化学反应的条件和方向。

药物合成是高职高专制药专业的职业技术课，学生们将在有机化学和无机化学的基础上，学习药物合成中常见的化学反应及所采用的技术方法。化学合成药物种类繁多，结构复杂，一个药物往往涉及多步合成反应和几十种原辅材料，合成出的活性成分要经过多种分离与纯化，才能制成药用规格的成品。我们结合药物合成的研究对象和任务，针对职业院校学生的实际情况，以理论知识“够用、实用、适用、能用”为度，突出职业教育特色，确定了本教材的整体编写框架和内容。

《药物合成》教材的编写立足于专业基础与实际能力的培养，学生主要通过理论教学情景设计和实验操作训练，进行药物化学基本知识、基本技能和基本操作的学习与掌握。在整门课程内容的编排上，考虑到学生的认知水平，由浅入深地安排课程内容，实现能力的递进。这样安排有利于培养学生的就业竞争力和发展潜力。

本教材按十一个学习情境安排学习内容，学习情境一为药物合成反应类型：氧化、还原、氮化、磺化和卤化，是药物合成的基础，属于取代反应类型。本教材编写过程中

前言

我国高职高专教育人才培养模式的基本特征是以服务为宗旨，以就业为导向，以适应行业发展和岗位需要为目标，以培养技能型、应用型人才为根本任务，重点是培养学生的职业技能和职业素养，以增强学生的就业竞争力和发展潜力。

按照国家高职教育人才培养模式，结合教学工作实际，全体编写人员一致认为，在专业教育教学过程中，以全面提高学生的综合能力为中心，从知识、能力和素质结构出发，在传统的教育体系中增加素质养成元素，将职业素养的养成融于教学过程之中；以典型的药物为载体，提倡“任务驱动”教学法，使学生在具体的任务引领下，通过“教、学、做”一体化的模式，主动去学习相关的职业基础课、职业技能课中的知识和技能；教学内容服务于后续课程，突出应用性、考虑关联性和学生的可持续发展；同步培养学生具有诚实守信、吃苦耐劳、善于沟通合作的职业素养，最大程度地提高学生的学习兴趣，培养学生的方法能力，增强学生的发展潜力。

药物合成是用现代科学手段，研究药物及中间体合成的理论知识和工业生产操作技术的课程。药物合成的首要任务是研究药物合成的基本原理，在掌握化学反应物结构和性质等的基础上，深入学习反应条件、影响因素、试剂性能、生产应用及限制等，从而能娴熟自如地掌控化学反应的条件和方向。

药物合成是高职高专制药专业的职业技术课，学生们将在有机化学和无机化学的基础上，学习药物合成中常见的化学反应及所采用的技术方法。化学合成药物种类繁多，结构复杂，一个药物往往涉及多步合成反应和几十种原辅材料，合成出的活性成分要经过多种分离与纯化，才能制成药用规格的成品。我们结合药物合成的研究对象和任务，针对职业院校学生的实际情况，以理论知识“够用、实用、适用、能用”为度，突出职业教育特色，确定了本教材的整体编写框架和内容。

《药物合成》教材的编写立足于专业基础与实际能力的培养，学生主要通过理论教学情景设计和实验操作训练，进行药物化学基本知识、基本技能和基本操作的学习与掌握。在整门课程内容的编排上，考虑到学生的认知水平，由浅入深地安排课程内容，实现能力的递进。这样安排有利于培养学生的就业竞争力和发展潜力。

本教材按十一个学习情境安排学习内容，学习情境二至学习情境四依次是硝化、磺化和卤化，是药物合成的基础，属于取代基导入法；学习情境五至学习情

境七是炔化、酰化和缩合，是药物合成的重要方法，属于碳骨架变更法；学习情境八至学习情境十是氧化、还原和重排，是药物合成的难点，有官能团的转变，也有分子骨架的变更。学习情境十一是现代有机合成新技术，绿色化学反应、原子经济性等新技术在药物及中间体合成中的应用，展现了化学制药可持续发展的前景。

本教材的特点如下。

(1) 内容编排循序渐进 按照高职学生的学习规律设计学习情境，每个学习情境中的内容按照由易到难的顺序编排。实训部分不仅使知识得到巩固，还能增强学生的动手能力和职业素质。

(2) 结构设计新颖合理 学习情境二至学习情境十一，每个学习情景前设置学习目标，体现学习主体是学生的基本理念，每个情境后均设置习题，有利于学生复习与自测；实训中的问题讨论可启发学生勤动脑、细观察，培养学生严谨的科学作风。

(3) 内容实用而有创新 教材中有药物及中间体合成基本方法的反应，还有现代有机合成中新技术的介绍。在一些学习情境中加入了阅读材料、助记表格等，使学习过程变得轻松有趣。

本书适合于药学类、制药类及相关专业人群使用。由何敬文主编，其中学习情境一、学习情境二、学习情境六、学习情境七、学习情境十及实训部分由何敬文编写，学习情境八、学习情境九、学习情境十一由王玉刚编写，学习情境三、学习情境四、学习情境五由曹瑞霞编写。何敬文负责全书的统稿工作。

本书在编写过程中借鉴和参考了国内外大量的参考文献及相关教材，许多老师提供了非常宝贵的建议，同时还得到了编者所在院校的大力支持，在此一并表示感谢。

由于编者水平有限，疏漏或不妥之处在所难免，敬请专家同仁及广大读者提出宝贵意见。

编 者
2013 年 5 月

目 录

理论部分

学习情境一 药物合成与化学合成药物	1
单元1 药物合成的研究对象和内容	1
单元2 药物合成的原料	2
单元3 药物合成的过程	2
单元4 药物合成的方法	3
单元5 化学合成药物工业生产的特点	4
学习情境二 硝化、亚硝化与重氮化	6
单元1 硝化	6
一、硝化反应	6
二、硝化剂	7
三、芳环的定位	15
四、硝化的操作技术	20
单元2 亚硝化	24
一、亚硝化反应	24
二、亚硝化反应在药物合成中的应用	24
单元3 重氮化	26
一、重氮化反应	26
二、重氮化反应的影响因素	27
三、高温连续重氮化技术	28
学习情境三 磺化	32
单元1 磺化应用的实例分析	32
一、“桥梁”作用	32
二、定位基作用	33
三、药物结构修饰	33
单元2 磺化反应	34
一、磺化反应的概述	34
二、常用磺化剂及应用	34
单元3 磺化反应的影响因素	39

一、有机化合物的结构	39
二、磺化剂的浓度和用量	41
三、磺酸基的水解及异构化	42
四、添加剂的影响	43

学习情境四 卤化 46

单元1 卤化应用的实例分析 46

一、制备药物中间体	46
二、合成含卤素药物	46
三、其他作用	47

单元2 卤化反应 47

一、卤化反应的概述	47
二、卤化反应的类型	47
三、常用卤化剂及特点	48

单元3 烯炔的卤化 50

一、烯烃的卤化	50
二、炔烃的卤化	53

单元4 芳烃的卤化 54

一、芳环的卤化	54
二、芳环侧链的卤化	56
三、应用实例	58

单元5 羰基 α -氢的卤化 59

一、醛酮羰基 α -氢的卤化	59
二、羧酸及其衍生物 α -氢的卤代	62

单元6 醇、酚、羧中羟基的卤化 63

一、醇羟基的卤化	63
二、酚羟基的卤化	68
三、羧羟基的卤化	69

学习情境五 烃化 73

单元1 烃化应用的实例分析 73

单元2 烃化反应 74

一、烃化反应的概述	74
二、烃化反应的类型	74
三、常用烃化剂及特点	74

单元3 氧原子上的烃化 77

一、醇的 O-烃化	77
二、酚的 O-烃化	82
单元 4 氮原子上的烃化	86
一、氨及脂肪胺的 N-烃化	86
二、芳香胺及杂环胺的 N-烃化	90
单元 5 碳原子上的烃化	93
一、芳烃的烃化	93
二、炔烃的烃化	96
三、烯丙位、苄位的烃化	96
四、羰基化合物 α 位的烃化	96
学习情境六 酰化	104
单元 1 酰化应用的实例分析	104
单元 2 酰化反应	105
一、酰化反应的概述	105
二、酰化反应的类型	106
三、常用酰化剂及特点	106
单元 3 氧原子上的酰化	107
一、羧酸法	107
二、酯交换法	110
三、酸酐法	114
四、酰卤法	119
单元 4 氮原子上的酰化	120
一、羧酸为酰化剂	120
二、羧酸酯为酰化剂	123
三、酸酐为酰化剂	125
四、酰氯为酰化剂	128
单元 5 碳原子上的酰化	129
一、芳烃的 C-酰化	129
二、活性亚甲基化合物的 α 位 C-酰化	136
单元 6 选择性酰化反应	137
一、活性差异法	137
二、保护基法	139
三、其他方法	139

学习情境七 缩合	144
单元 1 缩合应用的实例分析	144
单元 2 缩合反应	144
一、缩合反应的概述	144
二、缩合反应的类型	145
单元 3 羟醛缩合	145
一、自身缩合	145
二、交错缩合	147
三、类似的羟醛缩合	150
单元 4 酯缩合反应	159
一、酯-酯缩合	159
二、酯-酮缩合	162
三、酯-腈缩合	163
单元 5 成环缩合反应	163
一、环合反应的概述	163
二、环合反应的类型	164
三、环合反应的结构剖析与原料选择	164
四、吡唑衍生物的合成及应用	165
五、嘧啶衍生物的合成及应用	166
六、嘌呤衍生物的合成及应用	167
单元 6 其他缩合反应	169
一、迈克尔加成	169
二、安息香缩合	171
三、非醛酮类化合物与酮的加成缩合	173
学习情境八 氧化	178
单元 1 氧化应用的实例分析	178
单元 2 氧化反应	178
一、氧化反应的概述	178
二、氧化反应的类型	179
三、常用氧化剂及特点	179
单元 3 药物合成中常用的氧化反应	187
一、烃类化合物的氧化	187
二、醇类化合物的氧化	196
三、醛酮类化合物的氧化	199
四、芳烃的氧化	201

单元 4 生物氧化	203
一、生物氧化的特点与关键	203
二、生物氧化在药物合成中的应用	204
学习情境九 还原	207
单元 1 还原应用的实例分析	207
单元 2 还原反应	208
一、还原反应的概述	208
二、还原反应的类型	208
三、常用化学还原剂及特点	208
单元 3 氮氧官能团的还原反应	226
一、硝基化合物的还原	226
二、肟的还原	230
三、其他氮氧官能团的还原	232
单元 4 醛、酮的还原反应	233
一、还原成烃基的反应	233
二、还原成醇的反应	236
三、还原成胺的反应	239
单元 5 羧酸及其衍生物的还原反应	240
一、酰卤的还原	240
二、酯及酰胺的还原	241
三、腈的还原	244
四、羧酸的还原	245
单元 6 催化氢化反应	246
一、催化氢化的概述	246
二、催化氢化的类型	247
三、催化氢化的影响因素	248
四、催化氢化的技术	251
五、催化氢化的应用	253
学习情境十 重排	265
单元 1 重排应用的实例分析	265
单元 2 重排反应	265
一、重排反应的概述	265
二、重排反应的类型	266
单元 3 亲核重排	267

一、片呐醇重排 ($C \rightarrow C$)	267
二、瓦格纳尔-米尔外英重排 ($C \rightarrow C$)	270
三、拜耶尔-维利格重排 ($C \rightarrow O$)	271
四、贝克曼重排 ($C \rightarrow N$)	272
五、霍夫曼重排 ($C \rightarrow N$)	275
六、苯偶酰重排 ($C \rightarrow C$)	277
单元4 亲电重排	279
单元5 自由基重排	280
学习情境十一 现代有机合成新技术	284
单元1 现代有机合成新技术的实例分析	284
单元2 现代有机合成	285
一、现代有机合成的新概念	285
二、现代有机合成的技术展望	287
单元3 非传统溶剂中的药物合成	288
一、水为溶剂	288
二、超临界流体为溶剂	291
三、离子液体为溶剂	294
单元4 微波促进的药物合成反应	297
一、微波促进有机反应的作用原理	298
二、微波促进有机反应的装置	299
三、微波技术在药物合成中的应用	300

实训部分

实训一 实验室的基本知识	307
实训二 1-溴丁烷的制备	313
实训三 乙酰苯胺的制备与精制	315
实训四 对硝基乙酰苯胺的制备	317
实训五 乙酸正丁酯的制备	319
实训六 苯佐卡因的合成	321
实训七 甲基硫氧嘧啶的制备	324
实训八 贝诺酯的合成	326

附录 药物合成反应中常用的缩略词	328
参考文献	334

理论部分

学习情境一 药物合成与化学合成药物

【学习目标】

1. 掌握化学合成药物的基本概念、药物合成方法的分类以及所用试剂的分类方法。
2. 熟悉理想的药物合成反应所具备的条件。
3. 了解合成药物生产的特点。

药物是人类防病治病的重要物质,化学合成药物是目前临床用药的主力军。化学合成药物是具有预防、治疗、缓解、诊断疾病,调节机体功能,且采用全合成法或半合成法制得的化学物质。全合成法是以最基本的化工产品为起始原料,采用化学合成手段制得药物的方法,所制得的药物称为全合成药,如阿司匹林就是以苯酚作为起始原料制得的全合成药物。半合成法是由已具备基本结构的天然物质为起始原料,经化学结构改造或修饰制得药物的方法,如氢化可的松就是以天然的薯蓣皂素为起始原料制得的半合成药物。

单元1 药物合成的研究对象和内容

本课程的研究对象是化学合成药物,即用现代科学手段,研究药物及中间体合成的理论知识和工业生产操作技术的课程。药物合成的主要任务是研究药物合成的基本原理,弄清化学合成反应发生的内部因素(反应物结构、性质等)和外部因素(反应条件、方向等)及其相互关系,探讨合成反应的方向控制、影响因素、试剂性能、应用与限制等。

随着科学技术的发展,药物合成反应技术已不再局限于单纯的化学合成。天然药物提取物和生物合成物质经化学结构改造或修饰,可制得活性更高,选择性更好的药品。采用生物转化反应,已使得许多用化学方法难以完成的反应得以顺利进行。固相酶或固定化菌体细胞新技术的兴起,使有生命现象的酶能像化学合成一样被人们控制,使得生产过程的连续化和自动化大幅度提高。通过其他新技术的应用与渗透,药物合成反应的理论和技术将不断发展和提高。

单元 2 药物合成的原料

在参与具体反应的原料中,通常将化学活性较高、相对分子质量较小、在反应过程中起主导作用反应物称为反应试剂,而其他物质则被称为作用物。

1. 按试剂的作用和功能分类

- (1) 卤化剂 能使有机物发生卤化的试剂,如卤素、卤化氢等。
- (2) 硝化剂 能使有机物发生硝化的试剂,如硝酸-硫酸、硝酸-醋酸等。
- (3) 烃化剂 能使有机物发生烃化的试剂,如卤代烃、硫酸二甲酯等。
- (4) 酰化剂 能使有机物发生酰化的试剂,如酰卤、酸酐等。
- (5) 氧化剂 能使有机物发生氧化而本身被还原的试剂,如高锰酸钾、重铬酸盐等。
- (6) 还原剂 能使有机物发生还原而本身被氧化的试剂,如活性金属、四氢硼钠等。

2. 按反应机理分类

(1) 亲电试剂 指在反应中能从作用物得到电子而形成共价键的试剂。主要特征是有正电反应中心或具有空轨道,反应中进攻作用物的负电中心。亲电试剂的常见形式:①正离子,如 H^+ 、 C^+ 、 Cl^+ 、 Br^+ 、 I^+ 、 NO_2^+ 、 NO^+ 等。②可接受孤对电子的分子,如 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $ZnCl_2$ 、 $SnCl_4$ 、 $SbCl_3$ 、 BF_3 等。③羰基碳原子 $C=O$ 等。由亲电试剂主动进攻发生的反应称为亲电性反应。

(2) 亲核试剂 指在反应过程中,提供电子与作用物形成共价键的试剂。主要特征是反应中心的电子云密度较大或有孤对电子,在反应中主要进攻作用物分子中的正电中心。亲核试剂的常见形式:①负离子,如 Cl^- 、 OH^- 、 RO^- 、 NH_2^- 等。②具有孤对电子的分子,如 H_2O 、 ROH 、 RNH_2 等。③具有 π 电子的烯键、芳烃等。由亲核试剂主动进攻发生的反应称为亲核性反应。

(3) 自由基试剂 指由共价键均裂所产生的带有单电子的中性原子或基团,在反应中总想获得一个电子而形成共价键的试剂。由自由基引发的反应称为自由基型反应。自由基型反应的发生必须具备两个条件,一是要有自由基产生的条件,二是自由基要有一定的反应活性,从而诱发自由基型反应。自由基产生的条件通常有高温、光照、引发剂(过氧化物或偶氮化合物)等。

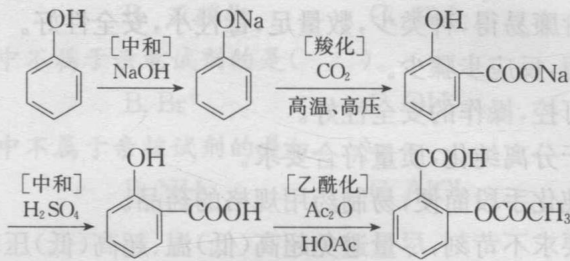
3. 按原料的本质分类

可分为有机原料和无机原料。

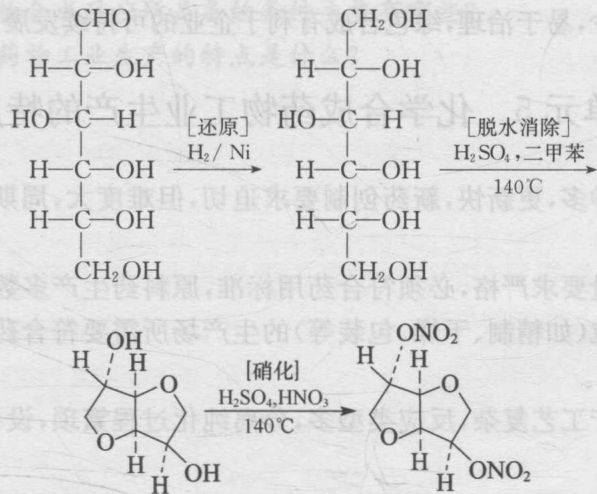
单元 3 药物合成的过程

起始原料 $\rightarrow$ 中间体 1 $\rightarrow$ 中间体 2 $\rightarrow$ 中间体 3 $\cdots \rightarrow$ 中间体 $n \rightarrow$ 药物

解热镇痛药阿司匹林的合成。起始原料是苯酚,经中间体苯酚钠、水杨酸钠、水杨酸,最终产物是药物阿司匹林。



抗心绞痛药硝酸异山梨酯的合成。起始原料是葡萄糖,经还原、脱水、硝化制成药物。



当然,现在许多药物的合成要比上述两种药物的合成复杂得多,合成路线长,反应类型多。

单元 4 药物合成的方法

制备药物及中间体的方法可分为三种:取代基导入法,取代基转变法,碳骨架变更法。在药物及中间体的合成中,必然要经过数步化学反应,每种反应必然属于某种反应类型,这种反应类型又称药物合成单元反应。尽管药物及其合成的化学反应步数较多,但所涉及的主要反应类型并不多,主要有十几种,如表 1-1 所示。

表 1-1 药物及中间体合成的方法

合成方法	反应类型	备注
取代基导入法	卤化、硝化、亚硝化、磺化	
取代基转变法	重氮化、水解、消除、氧化、还原	
碳骨架变更法	烃化、酰化、缩合、环合、重排	骨架变更常伴随取代基转变

药物合成路线是若干合成反应和化工单元操作的合理组配,合成反应的优劣直接影响合成路线的优劣。理想的药物合成反应所具备的条件:

- (1)原辅材料价廉易得,种类少,数量足,毒性小,安全性好。
- (2)合成路线短,反应步骤少。
- (3)反应条件可控,操作的安全性好。
- (4)中间体易于分离纯化,质量符合要求。
- (5)成品分离纯化手段简便,易制药用规格的药品。
- (6)设备条件要求不苛刻,尽量避免超高(低)温、超高(低)压和强腐蚀的操作。
- (7)总收率高,原子利用率高(原料分子骨架中被目标产物利用的程度),经济效益好。
- (8)“三废”少,易于治理,绿色合成有利于企业的可持续发展。

单元5 化学合成药物工业生产的特点

(1)药品种多,更新快,新药创制要求迫切,但难度大,周期长,投入多,风险高,利润丰。

(2)药品质量要求严格,必须符合药用标准,原料药生产多数在一般生产区内完成,而关键岗位(如精制、干燥、包装等)的生产场所需要符合药品生产质量管理规范(GMP)要求。

(3)药品生产工艺复杂,反应类型多,分离纯化过程繁琐,设备种类多,操作要求严格。

(4)药品生产中的不安全因素多,原料品种多,且大多数易燃、易爆、有毒、有腐蚀性,必须有良好的安全防护措施。

(5)药品生产中的“三废”多,综合治理难度大。这是因为药品生产多为间歇式生产,批量小,反应大多是有机反应,不可能按预定的方向完全反应,产生的副产物和未反应的原料释放到环境中就成为废气、废液和废渣。“三废”种类多、数量小、成分复杂、回收难度大,综合治理的成本高。若能回收再用或寻找代用不仅能降低成本,还能使药品的生产更加绿色,使企业有可持续发展的空间。

【习题】

一、选择题

1. 药物合成的研究对象是()。
 - A. 药物
 - B. 化学合成药物
 - C. 全合成药物
 - D. 半合成药物
2. 制备药物及中间体的方法有()。
 - A. 取代基导入法
 - B. 取代基转变法
 - C. 碳骨架变更法
 - D. A+B+C
3. 制备药物及中间体的方法中不属于碳骨架变更法的是()。

- A. 酰化 B. 烃化 C. 缩合 D. 硝化
4. 制备药物及中间体的方法中属于碳骨架变更法的是()。
- A. 卤化 B. 亚硝化 C. 环合 D. 还原
5. 下列试剂中不属于亲电试剂的是()。
- A. H^+ B. Br^+ C. OH^- D. NO_2^+
6. 下列试剂中不属于亲核试剂的是()。
- A. H_2O B. NH_3 C. $AlCl_3$ D. CH_3OH

二、问答题

1. 什么是化学合成药物？举例说明。
2. 合成药物及中间体的基本方法有哪些？
3. 理想的药物合成反应所具备的条件主要有哪些？
4. 化学合成药物工业生产的特点是什么？

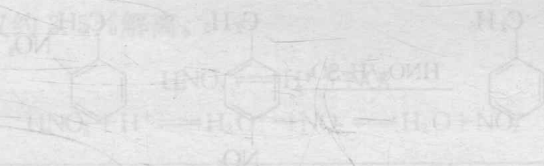
(一) 硝化

硝化可分为浓硝酸和稀硝酸，它们的反应机制不同，应用范围也不尽相同。

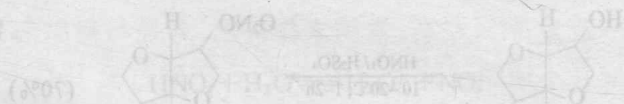
1. 浓硝酸

浓硝酸的硝化反应机制是典型的亲电取代反应，反应分三步进行。

因硝基在苯环中无正负电荷，当浓硝酸与苯反应时，苯环上的电子云密度降低，硝基以分子状态存在，只有很少的分子按下列方式解离成硝酰离子和硝酸根离子。



硝基形成硝酰离子，硝基在苯环中无正负电荷，当浓硝酸与苯反应时，苯环上的电子云密度降低，硝基以分子状态存在，只有很少的分子按下列方式解离成硝酰离子和硝酸根离子。



②解离出的硝酰离子作为亲电离子进攻芳环，形成π-络合物，进一步形成σ-络合物。

③σ-络合物失去一个质子，恢复苯环的芳香性，生成硝基苯。