



吕春绪 胡炳成 叶志文 著  
罗 军 李斌栋 钱 华

# 药物中间体化学

YAOWU ZHONGJIAN TI HUAXUE



化学工业出版社



吕春绪 胡炳成 叶志文 著  
罗 军 李斌栋 钱 华

# 药物中间体化学

YAOWU ZHONGJIAN TI HUAXUE



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书系统论述了药物中间体合成的基本反应与技术,包括中间体合成设计、环合反应、硝化反应、磺化反应、酰化反应、加成反应、氧化反应、还原反应、缩合反应、氨解反应、烷基化反应、卤化反应、手性药物中间体的合成及药物中间体分离与结构鉴定等内容。其中在各单元反应中,在突出工艺、方法、技术、控制、分析及检测等技术的基础上,收录了许多翔实的反应实例。

本书可作为高等院校相关专业的教材,适合大学生、研究生及教师阅读。也可供从事医药、农药、兽药及其中间体研究、设计、生产以及使用的有关科研、设计人员及工程技术人员参考。

#### 图书在版编目(CIP)数据

药物中间体化学/吕春绪等著. —北京:化学工业出版社, 2008.5  
ISBN 978-7-122-02581-4

I. 药… II. 吕… III. 药物-中间体-化学合成  
IV. TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 053236 号

---

责任编辑:刘 军 杨立新  
责任校对:郑 捷

文字编辑:刘志茹  
装帧设计:韩 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 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张30½ 字数758千字 2008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:80.00 元

版权所有 违者必究

## 前 言

本书是医药、农药以及兽药（简称“三药”）领域的一本科技专著。到目前为止，国内外关于药物中间体化学方面的专著还很少。

药物中间体是国家“三药”重大科技工程的重要组成部分。药物中间体是“三药”发展的支撑与基础。以医药为例：每年世界首次上市的新药几十个，其中95%为化学合成药物，是经过上千个医药中间体的研究、开发、合成而最后成为新药的。

本书重点介绍两部分内容，一部分是药物中间体合成反应，另一部分为典型药物中间体合成。以单元反应为主线，特别是硝化反应、控制氧化反应、缩合反应、加氢还原反应、氟代反应等，通过这些反应制得的化合物多数是重要的药物中间体。

杂环化合物、含氟化合物、手性化合物以及生物工程化合物等都是国内外重点攻关的“三药”中间体，有的已经研究成功，有的经过1~2年将会开发成功或中试孵化或转化成为生产力。

作为南京理工大学化学工程与技术一级学科、应用化学国家级重点学科的重要支撑力量，江苏省药物中间体工程技术研究中心也设在我们学科。我们很多教授一直从事硝化、缩合、环化、氧化等合成反应的教学与研究工作。另外，我们又设立有制药工程本科专业。这些都为我们出版本书《药物中间体化学》奠定了坚实的基础。

通过江苏省药物中间体工程技术中心的网址，很多药厂及中间体研发、制造企业与我们有很密切的关系及频繁的来往。他们非常希望我们工程中心能在药物中间体合成的理论与工艺方面出一本书，能从不同层次、不同侧面解决他们面临的某些问题。这也是我们撰写这本书客观上的重要原因。

与其他制药工艺学类图书相比，本书以中间体为主线，强调它的化学部分，有较强的理论性。我们在反应路线设计、硝化反应、氧化反应、环合反应、氟化反应、手性合成这几个方面进行了较深的科学研究，并取得多项国家级及省部级奖励，并对某些反应（硝化反应）已撰写出了科技专著。这使我们撰写的《药物中间体化学》特色非常明显。

本书很多章节是我们科研项目总结（卤化反应中的微波氟化、氧化反应中的控制氧化、还原反应中载体加氢还原等），大多是当前科研的重大基础项目、科研攻关项目、自然科学基金资助项目等。这些科研任务的完成，就体现在这些新药物中间体制备、最佳工艺路线选择、最佳工艺条件确定等上，这些都是我们的科研实践及科研成果，再加上我们多年来很多硕士生及博士生学位论文的完成，无疑使本书具有新颖性及先进性。

除了药物中间体合成化学外，本书还特别注重它的工艺、方法、技术、控制、分析及检测等，从而使其具有较强的实用性。

本书可作为学校制药专业的教材或参考书，也可作为应用化学学科硕士生及博士生的教材或参考书，同时可供从事“三药”研究、设计、生产以及使用的有关科研、设计人员及工程技术人员参考。

本书第1、4、10、15章由吕春绪撰写，第2、3、7章由胡炳成撰写，第5、11、12章

由叶志文撰写,第6、13、14由罗军撰写,第8、9章由李斌栋撰写,第16章由钱华撰写。

在药物中间体合成科学研究及撰写过程中,得到了中国精细化工专业委员会主任王大全教授、《精细化工》编委会主任许国希教授、西安近代化学研究所朱春华教授、北京理工大学欧育湘教授、南京理工大学迟书义教授、张熙和教授、李伟民教授等的热情指导与真诚帮助,在此深表谢意。

蔡春教授、彭新华教授、吕早生教授、程广斌教授、曹阳博士、刘丽荣博士、金铁柱硕士、戴晖硕士、邓爱民硕士、沈祖康硕士以及李霞硕士等为本书作了大量资料及科学实验研究工作,在此一并表示感谢。

由于本书涉及面较宽,领域较深,限于作者的学识水平,书中疏漏和不当之处在所难免,敬请读者批评指正。

著者

2008年1月于南京



## 缩略语

- Ac: 乙酰基  
acac: 乙酰丙酮, 2,4-戊二酮  
AIBN: 偶氮二异丁腈  
Aliquat336: 甲基三正辛基氯化铵  
aq: 含水的, 水溶液  
Ar: 芳基  
9-BBN: 9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷  
Boc: 叔丁氧羰基  
Bmim: 丁基甲基咪唑盐  
Bn: 苄基  
BPO: 过氧化苯甲酰  
Bt: 苯并三氮唑-1-基  
BTMA: 苄基三甲基二氯碘化铵  
Bu: 丁基  
Bz: 苯甲酰基  
Cat: 催化剂  
Cbz: 苄氧羰基  
CCL: 圆柱状假丝酵母脂肪酶  
CEH: 胞质环氧化物水解酶  
CHMO: 环己酮单加氧酶  
Cod: 环辛二烯  
Cp: 环戊二烯  
DADN: 1,5-二乙酰基-3,7-二硝基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷  
DAST: *N,N*-二乙基氨基三氟化硫  
DBA: 二亚苄基丙酮, 1,5-二苯基-3-戊酮  
DBU: 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯  
DCC: 二环己基碳二亚胺  
DCE: 1,2-二氯乙烷  
*de*: 非对映体过量值  
DEAD: 偶氮二羧酸二乙酯  
DEG: 二甘醇  
Deoxofluor®: *N,N*-二甲氧基乙基氨基三氟化硫  
DIAD: 偶氮二羧酸二异丙酯  
Diox.: 1,4-二氧六环  
DMAc: *N,N*-二甲基乙酰胺  
DMAP: 4-*N,N*-二甲氨基吡啶  
DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺  
DMI: 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮  
DMOP: 2,2-二甲氧基丙烷  
DMSO: 二甲基亚砷  
DNT: 2,4-二硝基甲苯  
DPE: 二苄基乙烷, 六硝基联苄  
DPT: 二硝基五亚甲基四胺  
*dr*: 非对映体比例  
DTBP: 过氧化二叔丁基  
EDA: 乙二胺  
*ee*: 对映体过量值  
Emim: 乙基甲基咪唑盐  
enz-FAD: 核黄素为辅基的单加氧酶  
*eq.*: 当量  
Et: 乙基  
FBS: 氟两相  
FGA: 逆向官能团添加  
FGI: 逆向官能团互换  
FGR: 逆向官能团除去  
Fmoc: 9-苄基甲氧羰基  
Hal: 卤素  
HCA: 六氯代丙酮  
HMPA: 六甲基磷酰三胺  
HMX: 奥克托今, 1,3,5,7-四硝基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷  
HNS: 六硝基芪  
IL: 离子液体  
K<sub>222</sub>: 六氧二氮双环二十六烷

LAH: 氢化铝锂,  $\text{LiAlH}_4$   
LDA: 二异丙基氨基锂  
LiHMDS: 六甲基二硅基氨基锂, 双  
(三甲基硅基) 氨基锂  
Liq: 液体  
MA: 硝酸和硫酸的混酸  
mCPBA: 间氯过氧化苯甲酸  
Me: 甲基  
MEH: 微粒体环氧化物水解酶  
MIP: 分子印迹聚合物  
MIT: 分子印迹技术  
MNT: 一硝基甲苯  
Mont: 蒙托土  
MOST: N-三氟硫基吗啉  
Ms: 甲磺酰基  
MS: 分子筛  
MTAC: 甲基三正己基氯化铵  
MW: 微波  
MWI: 微波辐射  
NA: 硝酸  
NADH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸  
NADPH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸  
NBS: N-溴代琥珀酰胺  
NCPB: N-十六烷基吡啶溴化物  
NCS: N-氯代琥珀酰胺  
NHPI: N-羟基邻苯二甲酰亚胺  
NIS: N-碘代琥珀酰胺  
NMP: N-甲基吡咯烷酮  
NXS: N-卤代琥珀酰胺  
Omim: 辛基甲基咪唑盐  
Oxone: 过硫酸氢钾溶液  
PDC: 邻苯二甲酰氯  
PDMDAAC: 聚二烯丙基二甲基氯  
化铵  
PE: 石油醚  
PEG: 聚乙二醇  
Pf: 全氟辛基磺酰基  
PFL: 假单胞菌荧光酶  
PhH: 苯  
Phth: 邻苯二甲酰基

Pi: 苦基, 2,4,6-三硝基苯基  
PLE: 猪肝酯酶  
PINO: 邻苯二甲酰亚胺-N-氧化物  
PMP: 对甲氧基苯基  
PPA: 多聚磷酸  
PPL: 猪胰酶  
Pr: 丙基  
PSL: 假单胞菌脂肪酶  
PTC: 相转移催化剂  
PTS: 对甲基苯磺酸  
Pv: 新戊酰基  
Py: 吡啶  
R: 烷基  
RDX: 黑索今, 1,3,5-三硝基-1,3,5-  
三氮杂环己烷  
RE: 稀土金属  
Res: 树脂  
rt: 室温  
SA: 硫酸  
TBAB: 四丁基溴化铵  
TBAC: 四丁基氯化铵  
TBAF: 四丁基氟化铵  
TBAHS: 四丁基硫酸氢铵  
TBAI: 四丁基碘化铵  
TBDPS: 叔丁基二苯基硅基  
TBHP: 过氧化叔丁醇, 叔丁基过氧  
化氢  
TBS: 叔丁基二甲基硅基  
TCC: 氯铬酸三甲胺盐  
TEA: 三乙胺  
TEBAB: 三乙基苄基溴化铵  
TEBAC: 三乙基苄基氯化铵  
TEMPO: 2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧  
化物  
TES: 三乙基硅基  
Tf: 三氟甲磺酰基  
TFA: 三氟乙酸  
TFAA: 三氟乙酸酐  
TFDA: 氟磺酰基二氟乙酸三甲基硅  
醇酯

THF: 四氢呋喃

TM: 目标分子

TMAF: 四甲基氟化铵

TMEDA: *N,N,N',N'*-四甲基乙二醇二胺

TMBAC: 三甲基苄基氯化铵

TMS: 三甲基硅基

TMSCl: 三甲基氯硅烷

TMSI: 三甲基碘硅烷

TNT: 2,4,6-三硝基甲苯

Tr: 三苯甲基

Ts: 对甲苯磺酰基

UV: 紫外线



# 目 录

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1 绪论                                                 | 1  |
| 1.1 药物中间体的概念及内涵                                      | 1  |
| 1.2 药物中间体是精细化工的重要组成部分                                | 2  |
| 1.3 药物中间体国外研究现状                                      | 4  |
| 1.3.1 医药中间体国外发展现状与发展趋势                               | 4  |
| 1.3.2 农药中间体国外发展现状与发展趋势                               | 8  |
| 1.4 药物中间体国内发展现状                                      | 9  |
| 1.4.1 医药中间体国内发展现状                                    | 9  |
| 1.4.2 农药中间体国内发展现状                                    | 13 |
| 1.4.3 兽药中间体国内现状                                      | 14 |
| 1.5 药物中间体国内研究及发展方向                                   | 14 |
| 参考文献                                                 | 18 |
| 2 药物中间体的合成设计                                         | 21 |
| 2.1 逆向合成路线设计及其技巧                                     | 21 |
| 2.1.1 逆向合成法常用术语                                      | 21 |
| 2.1.2 逆向切断的基本原则                                      | 22 |
| 2.1.3 逆向切断技巧                                         | 23 |
| 2.1.4 官能团的保护                                         | 26 |
| 2.1.5 导向基的应用                                         | 27 |
| 2.2 合成设计路线的评价标准                                      | 29 |
| 2.2.1 原料和试剂的选择                                       | 29 |
| 2.2.2 反应步数和反应总收率                                     | 30 |
| 2.2.3 中间体的分离与稳定性                                     | 31 |
| 2.2.4 反应设备要求                                         | 31 |
| 2.2.5 安全度                                            | 31 |
| 2.2.6 环境保护                                           | 31 |
| 2.3 单官能团化合物的 C—X 键切断设计                               | 32 |
| 2.3.1 羰基化合物 RCOX 的合成设计                               | 32 |
| 2.3.2 卤代烃、醚和硫醚的合成设计                                  | 32 |
| 2.3.3 胺的合成设计                                         | 34 |
| 2.4 双官能团化合物的 C—X 键切断设计                               | 36 |
| 2.4.1 1,1-双官能团化合物的 C—X 键切断                           | 37 |
| 2.4.2 1,2-双官能团化合物的 C—X 键切断                           | 37 |
| 2.4.3 1,3-双官能团化合物的 C—X 键切断                           | 39 |
| 2.5 单官能团化合物的 C—C 键切断设计                               | 40 |
| 2.5.1 醇的 C—C 键切断                                     | 40 |
| 2.5.2 羰基化合物的 C—C 键切断                                 | 42 |
| 2.5.3 烯烃的 C=C 键切断                                    | 45 |
| 2.6 双官能团化合物的 C—C 键切断设计                               | 45 |
| 2.6.1 Diels-Alder 反应                                 | 45 |
| 2.6.2 1,3-双官能团化合物和 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的 C—C 键切断 | 46 |
| 2.6.3 1,5-双官能团化合物的 C—C 键切断                           | 50 |
| 2.6.4 1,2-双官能团化合物的 C—C 键切断                           | 52 |
| 2.6.5 1,4-双官能团化合物的 C—C 键切断                           | 54 |
| 2.6.6 1,6-双官能团化合物的合成设计                               | 57 |
| 参考文献                                                 | 59 |
| 3 环合反应                                               | 61 |
| 3.1 概述                                               | 61 |
| 3.2 形成六元碳环的环合反应                                      | 62 |
| 3.2.1 Diels-Alder 反应                                 | 62 |
| 3.2.2 Robinson 成环反应                                  | 63 |
| 3.2.3 芳香族化合物的还原反应                                    | 63 |
| 3.2.4 金属有机化合物催化的环合反应                                 | 63 |
| 3.2.5 取代苯分子内的 Friedel-Crafts                         | 63 |

|                                                    |     |                                                   |     |
|----------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------|-----|
| 反应 .....                                           | 64  | 3.5.1 形成吡啶及氢化吡啶环的环合                               |     |
| 3.3 形成吡咯衍生物的环合反应 .....                             | 64  | 反应 .....                                          | 78  |
| 3.3.1 形成吡咯环的环合反应 .....                             | 64  | 3.5.2 形成苯并吡啶环的环合反应 .....                          | 80  |
| 3.3.2 形成氢化吡咯环的环合反应 .....                           | 66  | 3.6 形成含两个及两个以上杂原子的六元                              |     |
| 3.3.3 形成环状四吡咯环的环合反应 .....                          | 68  | 杂环及其稠环体系的环合反应 .....                               | 82  |
| 3.3.4 形成苯并吡咯环的环合反应 .....                           | 72  | 3.6.1 形成二嗪和苯并二嗪环的环合                               |     |
| 3.4 形成唑类衍生物的环合反应 .....                             | 74  | 反应 .....                                          | 83  |
| 3.4.1 形成唑环的环合反应 .....                              | 74  | 3.6.2 形成噁嗪和噻嗪环的环合反应 .....                         | 85  |
| 3.4.2 形成氢化唑及其酮类化合物的环                               |     | 3.6.3 形成嘌呤和蝶啶环的环合反应 .....                         | 86  |
| 合反应 .....                                          | 75  | 3.6.4 形成三嗪环的环合反应 .....                            | 88  |
| 3.4.3 形成苯并单唑环的环合反应 .....                           | 76  | 参考文献 .....                                        | 90  |
| 3.5 形成吡啶衍生物的环合反应 .....                             | 77  |                                                   |     |
| 4 硝化反应 .....                                       | 92  |                                                   |     |
| 4.1 概述 .....                                       | 92  | 4.7.5 分子筛在甲苯区域选择性硝化中                              |     |
| 4.2 硝化反应的类型 .....                                  | 92  | 的应用研究 .....                                       | 116 |
| 4.3 芳烃及其硝化特征 .....                                 | 93  | 4.7.6 固体酸催化剂在芳烃区域选择性                              |     |
| 4.3.1 芳烃的芳香性 .....                                 | 93  | 硝化中的应用研究 .....                                    | 116 |
| 4.3.2 芳烃的难硝化性 .....                                | 93  | 4.7.7 分子印迹聚合物催化技术在芳烃                              |     |
| 4.3.3 芳烃的难氧化性 .....                                | 94  | 选择性 NO <sub>2</sub> 硝化中的应用                        |     |
| 4.4 硝化剂及其应用 .....                                  | 94  | 研究 .....                                          | 116 |
| 4.4.1 硝酸硝化剂 .....                                  | 94  | 4.7.8 氟两相技术在芳烃选择性硝化中                              |     |
| 4.4.2 硝硫混酸硝化剂 .....                                | 95  | 的应用研究 .....                                       | 117 |
| 4.4.3 硝酸-醋酸酐-醋酸或硝酸-醋酸硝                             |     | 4.8 绿色硝化理论与技术 .....                               | 118 |
| 化剂 .....                                           | 95  | 4.8.1 绿色硝化的意义 .....                               | 118 |
| 4.4.4 超酸硝化剂 .....                                  | 96  | 4.8.2 绿色硝化技术的现状与发展 .....                          | 119 |
| 4.4.5 其他硝化剂 .....                                  | 96  | 4.8.3 NO <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> 硝化芳烃的反应机理与动 |     |
| 4.5 硝酰阳离子 (NO <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) 理论 ..... | 97  | 力学研究 .....                                        | 120 |
| 4.5.1 硝酰阳离子结构与光谱 .....                             | 97  | 4.8.4 NO <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> 在硝基氯苯绿色硝化中的 |     |
| 4.5.2 硝酰阳离子的生成反应 .....                             | 98  | 应用研究 .....                                        | 122 |
| 4.5.3 硝酰阳离子与芳烃反应机理 .....                           | 102 | 4.8.5 固体酸催化剂在硝基苯绿色硝化                              |     |
| 4.5.4 硝酰阳离子与芳烃的副反应 .....                           | 106 | 中的应用研究 .....                                      | 123 |
| 4.5.5 硝酰阳离子与芳烃反应动力学 .....                          | 107 | 4.8.6 原子经济性在硝基芳烃合成中的                              |     |
| 4.6 芳烃的两相硝化 .....                                  | 110 | 应用 .....                                          | 125 |
| 4.7 芳烃区域选择性硝化 (定向硝化) 理论                            |     | 4.9 结构与硝化反应活性 .....                               | 126 |
| 与技术 .....                                          | 111 | 4.9.1 单环化合物 .....                                 | 126 |
| 4.7.1 芳烃区域选择性催化硝化 (定                               |     | 4.9.2 双环及多环化合物 .....                              | 127 |
| 向硝化) 国内外研究现状 .....                                 | 111 | 4.9.3 杂环芳香化合物 .....                               | 127 |
| 4.7.2 硝化反应选择性的定性解释 .....                           | 114 | 4.10 硝化技术 .....                                   | 128 |
| 4.7.3 芳烃选择性硝化反应中的前线轨                               |     | 4.10.1 配酸技术 .....                                 | 128 |
| 道理论 .....                                          | 115 | 4.10.2 硝化反应器设计及控制 .....                           | 128 |
| 4.7.4 甲苯的硝酸-离子交换树脂选择性                              |     | 4.10.3 硝化过程计算机模拟的应用 .....                         | 128 |
| 硝化 .....                                           | 115 | 参考文献 .....                                        | 130 |
| 5 磺化反应 .....                                       | 133 |                                                   |     |
| 5.1 概述 .....                                       | 133 | 5.1.1 磺化与硫酸化反应及其重要性 .....                         | 133 |

|                             |     |                                       |     |
|-----------------------------|-----|---------------------------------------|-----|
| 5.1.2 引入磺基的方法 .....         | 133 | 5.4.2 直接盐析法 .....                     | 148 |
| 5.2 磺化及硫酸化反应基本原理 .....      | 133 | 5.4.3 中和盐析法 .....                     | 148 |
| 5.2.1 磺化剂及硫酸化剂 .....        | 133 | 5.4.4 脱硫酸钙法 .....                     | 149 |
| 5.2.2 磺化及硫酸化反应历程及动力学 .....  | 135 | 5.4.5 萃取分离法 .....                     | 149 |
| 5.2.3 磺化及硫酸化影响因素 .....      | 138 | 5.5 磺化反应现状及进展 .....                   | 149 |
| 5.3 磺化方法及硫酸化方法 .....        | 142 | 5.5.1 苯衍生物的磺化 .....                   | 149 |
| 5.3.1 磺化方法 .....            | 142 | 5.5.2 萘及其衍生物的磺化 .....                 | 154 |
| 5.3.2 硫酸化方法 .....           | 146 | 5.5.3 蒽醌磺化 .....                      | 155 |
| 5.4 磺化产物的分离 .....           | 148 | 5.5.4 脂肪烃的磺化 .....                    | 156 |
| 5.4.1 加水稀释法 .....           | 148 | 参考文献 .....                            | 159 |
| <b>6 酰化反应</b> .....         | 161 |                                       |     |
| 6.1 O-酰化反应 .....            | 161 | 6.2.3 用酰氯为 N-酰化剂 .....                | 171 |
| 6.1.1 羧酸为酰化剂 .....          | 161 | 6.2.4 胺与酯交换 .....                     | 172 |
| 6.1.2 酸酐为酰化剂 .....          | 164 | 6.2.5 用其他酰化剂的 N-酰化 .....              | 172 |
| 6.1.3 酰氯为酰化剂 .....          | 164 | 6.2.6 N-酰化反应在氨基保护中的应用 .....           | 173 |
| 6.1.4 酯交换法 .....            | 165 | 6.3 C-酰化反应 .....                      | 178 |
| 6.1.5 烯酮法 .....             | 166 | 6.3.1 芳环上的 C-酰化反应 .....               | 179 |
| 6.1.6 O-酰化反应在羟基保护中的应用 ..... | 167 | 6.3.2 烯烃的 C-酰化反应 .....                | 183 |
| 6.2 N-酰化反应 .....            | 170 | 6.3.3 羰基化合物 $\alpha$ -位的 C-酰化反应 ..... | 183 |
| 6.2.1 用羧酸为 N-酰化剂 .....      | 170 | 参考文献 .....                            | 186 |
| 6.2.2 用酸酐为 N-酰化剂 .....      | 171 |                                       |     |
| <b>7 加成反应</b> .....         | 190 |                                       |     |
| 7.1 概述 .....                | 190 | 的亲核加成反应 .....                         | 198 |
| 7.2 亲电加成反应 .....            | 190 | 7.3.3 碳负离子对碳氧双键的亲核加成反应 .....          | 200 |
| 7.2.1 卤素对碳碳重键的亲电加成反应 .....  | 191 | 7.3.4 氢负离子对碳氧双键的亲核加成反应 .....          | 203 |
| 7.2.2 卤化氢对碳碳重键的亲电加成反应 ..... | 192 | 7.3.5 对其他重键的亲核加成反应 .....              | 204 |
| 7.2.3 顺式加成反应 .....          | 192 | 7.4 自由基加成反应 .....                     | 206 |
| 7.2.4 环加成反应 .....           | 194 | 7.4.1 卤素和卤化氢对碳碳双键的自由基加成反应 .....       | 206 |
| 7.3 亲核加成反应 .....            | 196 | 7.4.2 自由基加聚反应 .....                   | 207 |
| 7.3.1 亲核加成反应的历程 .....       | 197 | 参考文献 .....                            | 209 |
| 7.3.2 含未共用电子对物质对碳氧双键        |     |                                       |     |
| <b>8 还原反应</b> .....         | 210 |                                       |     |
| 8.1 催化氢化还原 .....            | 210 | 8.3 其他还原试剂 .....                      | 231 |
| 8.1.1 非均相催化氢化 .....         | 211 | 8.3.1 Wolff-Kishner 还原法 .....         | 231 |
| 8.1.2 均相催化氢化反应 .....        | 213 | 8.3.2 二酰亚胺还原法 .....                   | 232 |
| 8.2 金属还原 .....              | 215 | 8.3.3 烷基氢化锡还原法 .....                  | 232 |
| 8.2.1 溶解金属反应 .....          | 215 | 8.4 氯代硝基苯催化氢化 .....                   | 233 |
| 8.2.2 金属氢化物还原 .....         | 225 | 8.4.1 多相催化剂还原法 .....                  | 234 |
| 8.2.3 硼烷和二烷基硼烷 .....        | 230 | 8.4.2 均相催化剂还原 .....                   | 238 |

|                                          |     |                                                                                   |     |
|------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 参考文献 .....                               | 240 |                                                                                   |     |
| <b>9 氧化反应</b> .....                      | 243 |                                                                                   |     |
| 9.1 概述 .....                             | 243 | 9.4.4 双氧水 .....                                                                   | 258 |
| 9.2 催化氧化 .....                           | 243 | 9.4.5 过氧酸的氧化反应 .....                                                              | 262 |
| 9.3 催化剂及催化反应 .....                       | 245 | 9.4.6 其他氧化法 .....                                                                 | 266 |
| 9.3.1 金属和金属离子 .....                      | 246 | 9.5 芳香醛的控制氧化 .....                                                                | 268 |
| 9.3.2 过渡金属氧化物及多氧金属簇<br>(杂多化合物) .....     | 247 | 9.5.1 控制氧化合成苯甲醛的理论<br>基础 .....                                                    | 268 |
| 9.3.3 氧化还原分子筛 .....                      | 247 | 9.5.2 $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{KBr}$ 催化<br>氧化 ..... | 269 |
| 9.4 化学氧化 .....                           | 248 | 9.5.3 $\text{NHPI}$ 催化氧化 .....                                                    | 271 |
| 9.4.1 概况及类型 .....                        | 248 | 9.5.4 仿生催化氧化 .....                                                                | 273 |
| 9.4.2 无机金属元素化合物 .....                    | 248 | 参考文献 .....                                                                        | 274 |
| 9.4.3 硝酸 .....                           | 257 |                                                                                   |     |
| <b>10 缩合反应</b> .....                     | 277 |                                                                                   |     |
| 10.1 概述 .....                            | 277 | 10.4.2 酯与胺及其衍生物缩合 .....                                                           | 293 |
| 10.2 Ullmann 缩合反应合成联苯的反应<br>机理及其应用 ..... | 277 | 10.4.3 Claisen 缩合反应 .....                                                         | 294 |
| 10.3 脱水缩合 .....                          | 281 | 10.5 脱卤化氢缩合 .....                                                                 | 294 |
| 10.3.1 醛胺缩合 .....                        | 281 | 10.5.1 弗里德尔-克拉夫茨 (Friedel-<br>Crafts) 反应 .....                                    | 295 |
| 10.3.2 Mannich 脱水缩合反应 .....              | 283 | 10.5.2 乌尔曼 (Ullmann) 脱卤化氢<br>缩合反应 .....                                           | 297 |
| 10.3.3 醛酮缩合反应 .....                      | 287 | 10.6 脱氮反应 .....                                                                   | 302 |
| 10.3.4 Perkin 缩合反应 .....                 | 289 | 10.6.1 桑德迈尔反应历程 .....                                                             | 302 |
| 10.3.5 Knoevenagel 缩合反应 .....            | 290 | 10.6.2 反应类型 .....                                                                 | 303 |
| 10.4 脱醇缩合 .....                          | 291 | 参考文献 .....                                                                        | 304 |
| 10.4.1 缩醛与胺及其衍生物的反应 .....                | 291 |                                                                                   |     |
| <b>11 氨解反应</b> .....                     | 305 |                                                                                   |     |
| 11.1 氨解反应的基本原理 .....                     | 305 | 11.3.1 卤代烃氨解 .....                                                                | 311 |
| 11.1.1 脂肪族化合物氨解动力学及反应<br>历程 .....        | 305 | 11.3.2 醇与酚的氨解 .....                                                               | 312 |
| 11.1.2 芳香族化合物氨解动力学及反应<br>历程 .....        | 306 | 11.3.3 硝基与磺基的氨解 .....                                                             | 314 |
| 11.2 影响因素 .....                          | 309 | 11.3.4 芳环上的直接氨解 .....                                                             | 315 |
| 11.2.1 胺化剂 .....                         | 309 | 11.3.5 羰基化合物的氨解 .....                                                             | 316 |
| 11.2.2 卤化物的活泼性 .....                     | 310 | 11.4 应用实例 .....                                                                   | 317 |
| 11.2.3 溶解度与搅拌 .....                      | 310 | 11.4.1 芳胺制备 .....                                                                 | 317 |
| 11.2.4 温度 .....                          | 310 | 11.4.2 脂肪胺的制备 .....                                                               | 319 |
| 11.3 氨解方法 .....                          | 311 | 11.4.3 环胺的制备 .....                                                                | 321 |
|                                          |     | 参考文献 .....                                                                        | 321 |
| <b>12 烷基化反应</b> .....                    | 323 |                                                                                   |     |
| 12.1 概述 .....                            | 323 | 12.2.1 芳环上的 C-烷基化反应 .....                                                         | 325 |
| 12.1.1 烷基化反应及其重要性 .....                  | 323 | 12.2.2 N-烷基化反应 .....                                                              | 330 |
| 12.1.2 烷基化反应的类型 .....                    | 324 | 12.2.3 O-烷基化反应 .....                                                              | 334 |
| 12.2 烷基化反应的基本原理 .....                    | 325 | 12.3 相转移烷基化反应 .....                                                               | 336 |

|                                        |     |                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 12.3.1 相转移催化 C-烷基化 .....               | 336 | 12.4.3 异丙苯生产技术最新发展<br>动向 .....                                                                                                                                 | 341 |
| 12.3.2 相转移催化 N-烷基化 .....               | 336 | 12.4.4 离子液体在烷基化反应中的<br>应用 .....                                                                                                                                | 343 |
| 12.3.3 相转移催化 O-烷基化 .....               | 337 | 12.4.5 微波促进的烷基化反应 .....                                                                                                                                        | 346 |
| 12.4 典型烷基化生产工艺及烷基化技术新<br>发展 .....      | 337 | 参考文献 .....                                                                                                                                                     | 350 |
| 12.4.1 长链烷基苯的生产 .....                  | 337 |                                                                                                                                                                |     |
| 12.4.2 异丙苯的生产 .....                    | 339 |                                                                                                                                                                |     |
| <b>13 卤化反应</b> .....                   | 351 |                                                                                                                                                                |     |
| 13.1 氟化反应 .....                        | 351 | 13.2.1 芳香环上的氯化反应 .....                                                                                                                                         | 369 |
| 13.1.1 氟原子的特殊生理活性 .....                | 351 | 13.2.2 芳香环侧链的氯化反应 .....                                                                                                                                        | 372 |
| 13.1.2 亲电氟化 .....                      | 353 | 13.2.3 氯甲基化反应 .....                                                                                                                                            | 373 |
| 13.1.3 三氟甲基化和二氟卡宾反应 .....              | 356 | 13.2.4 氯取代羟基的氯化反应 .....                                                                                                                                        | 374 |
| 13.1.4 重氯化-氟化法 .....                   | 357 | 13.2.5 其他氯化反应 .....                                                                                                                                            | 375 |
| 13.1.5 三元杂环化合物的开环氟化 .....              | 360 | 13.3 溴化反应 .....                                                                                                                                                | 376 |
| 13.1.6 利用吸电子基团为离去基团的<br>亲核氟化 .....     | 361 | 13.4 碘化反应 .....                                                                                                                                                | 380 |
| 13.1.7 微波促进氟化反应 .....                  | 368 | 13.5 卤素交换反应 .....                                                                                                                                              | 382 |
| 13.2 氯化反应 .....                        | 369 | 参考文献 .....                                                                                                                                                     | 383 |
|                                        |     |                                                                                                                                                                |     |
| <b>14 手性药物中间体的合成</b> .....             | 388 |                                                                                                                                                                |     |
| 14.1 手性药物简介 .....                      | 388 | 14.3.2 肽 .....                                                                                                                                                 | 400 |
| 14.1.1 手性的重要性 .....                    | 388 | 14.3.3 生物碱 .....                                                                                                                                               | 401 |
| 14.1.2 大规模拆分制备手性药物及<br>中间体 .....       | 388 | 14.4 生物催化下的不对称合成 .....                                                                                                                                         | 402 |
| 14.1.3 大规模不对称合成制备手性药物<br>及中间体 .....    | 389 | 14.4.1 生物催化不对称有机合成<br>简介 .....                                                                                                                                 | 402 |
| 14.2 天然手性原料 .....                      | 391 | 14.4.2 C—O 键的形成与水解反应 .....                                                                                                                                     | 404 |
| 14.2.1 氨基酸 .....                       | 391 | 14.4.3 C—N 键形成与水解反应 .....                                                                                                                                      | 409 |
| 14.2.2 糖类化合物 .....                     | 392 | 14.4.4 P—O 键形成与水解反应 .....                                                                                                                                      | 414 |
| 14.2.3 萜类化合物 .....                     | 394 | 14.4.5 生物催化 C—C 键形成 .....                                                                                                                                      | 414 |
| 14.2.4 其他天然手性原料 .....                  | 396 | 14.4.6 生物催化还原反应 .....                                                                                                                                          | 415 |
| 14.3 手性天然化合物催化剂 .....                  | 396 | 14.4.7 生物催化氧化反应 .....                                                                                                                                          | 416 |
| 14.3.1 氨基酸 .....                       | 397 | 参考文献 .....                                                                                                                                                     | 419 |
|                                        |     |                                                                                                                                                                |     |
| <b>15 典型药物中间体合成与工艺</b> .....           | 423 |                                                                                                                                                                |     |
| 15.1 选择性硝化制造对硝基乙酰苯胺新<br>工艺研究 .....     | 423 | 研究 .....                                                                                                                                                       | 428 |
| 15.1.1 概述 .....                        | 423 | 15.2.1 概述 .....                                                                                                                                                | 428 |
| 15.1.2 乙酰苯胺硝化产物异构体比例<br>分析 .....       | 424 | 15.2.2 $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ 、 $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2$ 及其复<br>合物 $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ 催化 $\text{NO}_2$<br>硝化氯苯 ..... | 428 |
| 15.1.3 实验研究 .....                      | 424 | 15.2.3 $\text{SO}_4^{2-}/\text{WO}_3\text{-ZrO}_2$ 催化 $\text{NO}_2$<br>硝化氯苯 .....                                                                              | 430 |
| 15.1.4 实验结果与讨论 .....                   | 426 | 15.2.4 $\text{SO}_4^{2-}/\text{MoO}_3\text{-ZrO}_2$ 催化 $\text{NO}_2$<br>硝化氯苯 .....                                                                             | 431 |
| 15.1.5 添加剂对乙酰苯胺硝化得率和<br>o/p 值的影响 ..... | 427 | 15.3 二氯氟苯合成新工艺 .....                                                                                                                                           | 433 |
| 15.2 氯苯的选择性绿色催化硝化的工艺                   |     |                                                                                                                                                                |     |

|            |                               |     |            |                                 |     |
|------------|-------------------------------|-----|------------|---------------------------------|-----|
| 15.3.1     | 概述 .....                      | 433 | 15.4.4     | 邻硝基苯甲醛合成工艺的<br>发展 .....         | 445 |
| 15.3.2     | 二氯氟苯生产工艺 .....                | 433 | 15.5       | 氟代苯甲醛的控制性氧化及微波氟化<br>新技术研究 ..... | 446 |
| 15.3.3     | 2,5-二氯硝基苯氟化的实验<br>研究 .....    | 434 | 15.5.1     | 概述 .....                        | 446 |
| 15.3.4     | 2,5-二氯硝基苯氟化实验结果与<br>讨论 .....  | 436 | 15.5.2     | 对氯甲苯选择性氧化成对氯苯<br>甲醛研究 .....     | 447 |
| 15.4       | 硝基苯甲醛的控制性氧化新工艺<br>研究 .....    | 441 | 15.5.3     | 卤素交换法合成对氟苯甲醛 .....              | 450 |
| 15.4.1     | 概述 .....                      | 441 | 15.5.4     | 微波作用下卤素交换制备氟<br>代苯甲醛 .....      | 453 |
| 15.4.2     | 邻硝基苯甲醛合成工艺研究 .....            | 442 | 参考文献 ..... |                                 | 456 |
| 15.4.3     | 强碱对反应的助催化作用 .....             | 444 |            |                                 |     |
| 16         | 药物中间体分离与结构鉴定 .....            | 458 |            |                                 |     |
| 16.1       | 色谱技术在药物中间体分析中的<br>应用 .....    | 458 | 16.3.1     | 红外光谱 .....                      | 465 |
| 16.1.1     | 气相色谱 .....                    | 459 | 16.3.2     | 拉曼光谱 .....                      | 467 |
| 16.1.2     | 高效液相色谱 .....                  | 460 | 16.3.3     | 紫外-可见光谱 .....                   | 468 |
| 16.1.3     | 离子色谱 .....                    | 461 | 16.4       | 核磁共振及质谱在药物中间体分析<br>中的应用 .....   | 469 |
| 16.1.4     | 高效毛细管电泳 .....                 | 462 | 16.4.1     | 核磁共振 .....                      | 469 |
| 16.2       | 元素分析在药物中间体分析中的<br>应用 .....    | 463 | 16.4.2     | 质谱 .....                        | 470 |
| 16.2.1     | 元素分析 .....                    | 463 | 16.5       | 中间体实例解析 .....                   | 471 |
| 16.2.2     | 相对分子质量测定 .....                | 464 | 参考文献 ..... |                                 | 474 |
| 16.3       | 光谱分析在药物中间体分析中的<br>应用 .....    | 465 |            |                                 |     |
| 16.3.1     | 红外光谱 .....                    | 465 |            |                                 |     |
| 16.3.2     | 拉曼光谱 .....                    | 467 |            |                                 |     |
| 16.3.3     | 紫外-可见光谱 .....                 | 468 |            |                                 |     |
| 16.4       | 核磁共振及质谱在药物中间体分析<br>中的应用 ..... | 469 |            |                                 |     |
| 16.4.1     | 核磁共振 .....                    | 469 |            |                                 |     |
| 16.4.2     | 质谱 .....                      | 470 |            |                                 |     |
| 16.5       | 中间体实例解析 .....                 | 471 |            |                                 |     |
| 参考文献 ..... |                               | 474 |            |                                 |     |

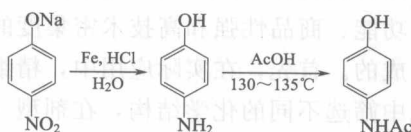


# 1 绪论

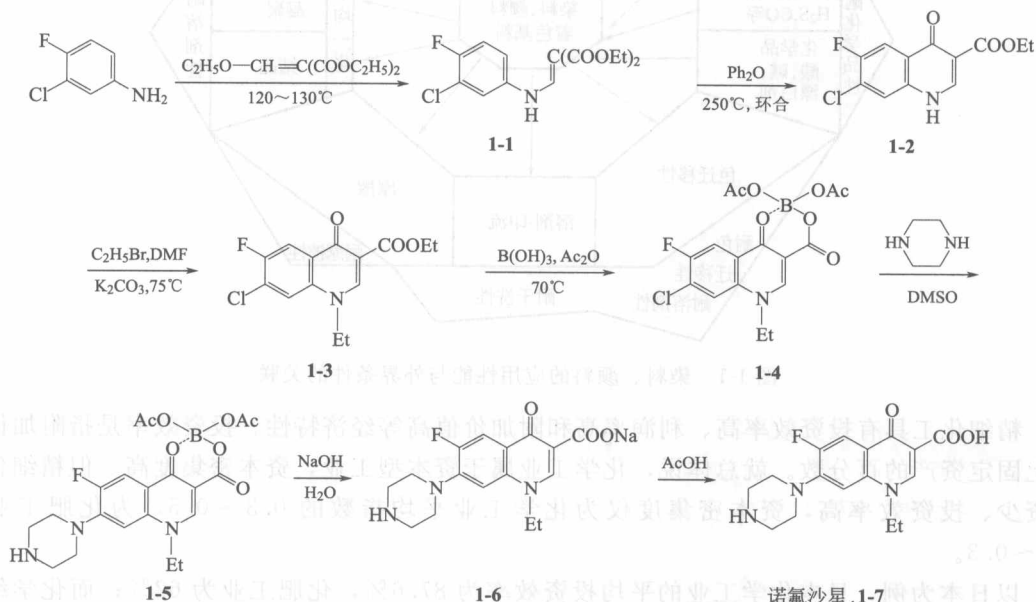
## 1.1 药物中间体的概念及内涵

药物是指医药、农药、兽药等。药物中间体就是医药、农药、兽药合成及制造过程中成药前的所有化合物的总称<sup>[1,2]</sup>。

例如，对乙酰氨基苯酚在临床中大量使用，俗称心扑热息痛（Paracetamol）。它可以很简单地通过一个对氨基苯酚中间体制得：



又如诺氟沙星（Norfloxacin, 1-7），化学名为 1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸，又名氟哌酸。本品抗菌谱广，抗菌活性强，具有很强的杀菌作用。与抗生素及同系物之间无明显的交叉耐药性。用于治疗泌尿道、肠道、生殖器官、胆道、皮肤、软组织以及上呼吸道等感染，还可用于淋病、伤寒、恶性疟疾以及耳鼻喉感染。本品合成路线相对比较复杂，以 4-氟-3-氯苯胺为原料，与乙氧基甲烯丙二酸二乙酯缩合，再加热 250℃ 环合得 6-氟-7-氯-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯（1-2），在 DMF、碳酸钾存在下与溴乙烷 75℃ 乙基化反应得 1-乙基-6-氟-7-氯-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯（1-3），在醋酐中与硼酸反应得稳定的六元环状硼酸螯合物（1-4），再在 DMSO 中与哌嗪反应，碱性水解，醋酸中和即得本品。总得率 72%。



诺氟沙星, 1-7

从 4-氟-3-氯苯胺算起到制得氟哌酸成品，就有 6 个中间体。要从苯胺制得 4-氟-3-氯苯胺算起，就存在有更多的中间体。

从这个例子可以看出，药物中间体是医药、农药及兽药发展的基础和关键。医药、农药、兽药的发展离不开中间体，中间体的发展会促进及强化医药、农药及兽药的发展。显见，中间体的研究在国民经济中有重要的地位及作用。

## 1.2 药物中间体是精细化工的重要组成部分

精细化工是指化学工业中生产精细化学品行业的简称，是指能增进或赋予一种（类）产品以特定功能或本身拥有特定功能的小批量、高性能的化学品，它具有技术密集度高、附加值大、收益显著、批量小、品种多等特征<sup>[3~8]</sup>。

它覆盖了医药、农药、涂料、油墨、颜料、染料、化学试剂及各种助剂、专项化学品、信息化学品、放射化学品、食品和饲料添加剂、日用化学品 12 个行业。

精细化工具有多品种、多功能、商品性强和高技术密集度的技术特性。特别是高技术密集度，它是由几个基本因素形成的。首先，在实际应用中，精细化学品是以商品的综合功能出现的，这就需要在化学合成中筛选不同的化学结构，在剂型（制剂）生产中充分发挥精细化学品自身功能与其他配合物质的协同合作。从制剂到商品化又有一个复杂过程。以染料、颜料为例，从已经简化的示意图（见图 1-1）可以看到，这些内在的和外在的因素既相互联系又相互制约。这就形成精细化学品高技术密集度的一个重要因素。

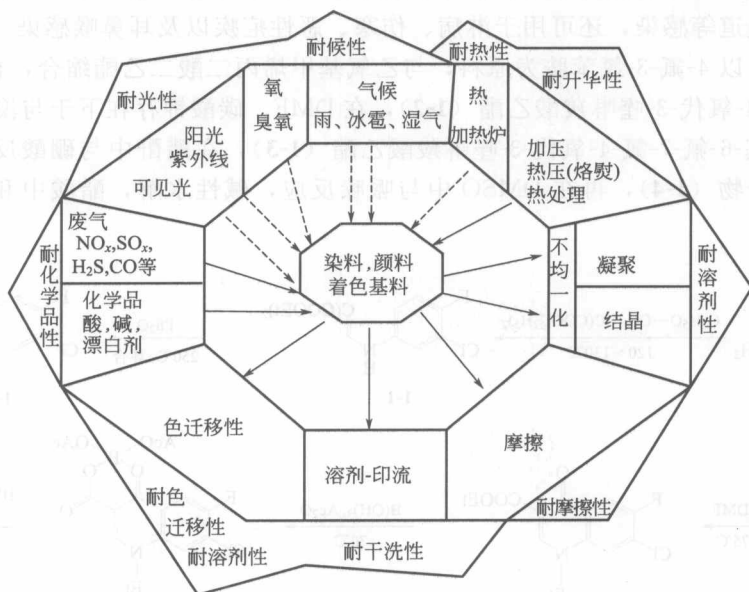


图 1-1 染料、颜料的应用性能与外界条件的关联

精细化工具有投资效率高、利润率高和附加价值高等经济特性。投资效率是指附加价值除上固定资产的百分数。就总体说，化学工业属于资本型工业，资本密集度高。但精细化工投资少、投资效率高，资本密集度仅为化学工业平均指数的 0.3~0.5，为化肥工业的 0.2~0.3。

以日本为例，日本化学工业的平均投资效率为 87.6%，化肥工业为 62%；而化学纤维

则为 94.3%，感光材料为 170.9%，医药为 241.4%。日本经济计划厅 1975 年发表的经济白皮书，曾对国民经济中有关工业经济的（资本密集度）和技术的（技术密集度）相关联系作了综合图解（图 1-2），从中也可看出精细化工、化学工业和其他工业间资本与技术密集度的相对关系。

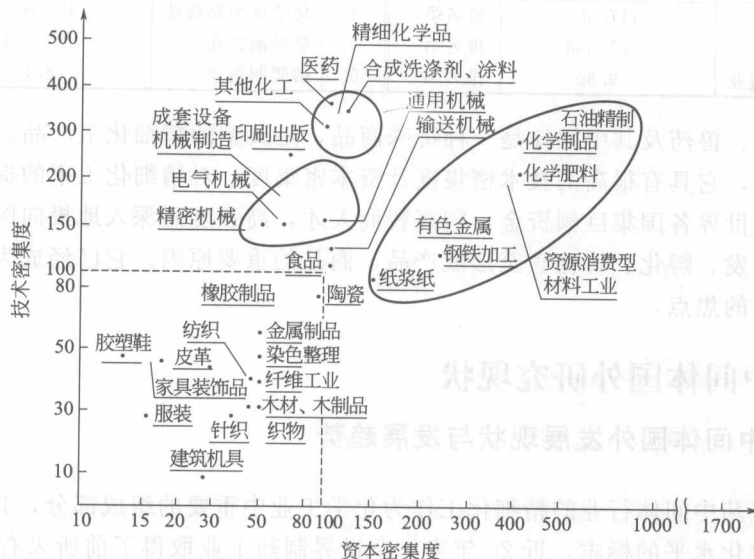


图 1-2 资本密集度与技术密集度关联图

精细化工已成为当今世界各国发展化学工业的战略重点，而精细化率也在相当大程度上反映着一个国家的发达水平及综合技术水平，以及化学工业集约化的程度。据统计，美国 20 世纪 70 年代精细化率为 40%，80 年代增至 45%，目前已超过 53%。原联邦德国，现已达到 56%。日本最高为 57%。2000 年发达国家精细化率增至 60%~65%。

美国尽管有丰富的天然气和石油资源，且受能源危机的冲击不大，但在 20 世纪 70 年代就开始重视精细化工的技术开发，许多化工公司纷纷调整化工产品结构，加快精细化的步伐。例如 DuPont 公司为了发展精细化工，关闭了在国外的纤维企业，购买了 Conoco Chemicals 公司，并决定重点发展精细化工。Dow Chemicals 公司也决定把发展重点转向精细化工，并准备在较短时间内将精细化工的比重提高到 50% 以上。美国精细化工的年平均增长率达到 12%，大大超过化学工业的平均增长速度，其精细化率达到 50% 以上。日本 1987 年某些精细化工产品的年平均增产率为：感光材料，12%；医药，9.1%；有机化工产品，5.8%；石油芳香烃与煤焦油产品，6.4%；塑料，6.4%。

近年来我国在发展精细化工方面取得了较好的进展，其精细化率已由 1990 年的 25% 提高至 1995 年的 32%。“九五”及“十五”期间，精细化工一直是中国化学工业发展的战略重点之一。其主要战略是通过明确发展方向、瞄准主要市场、加强研究开发、提高竞争能力、扩大对外开放，把我国精细化工率提高至 40%~45%。由于起步晚，与发达工业国家相比，仍有较大差距。究其根源，除工业基础及结构跟不上发展之外，精细化工领域的科学研究成果的工程化转化力量薄弱是其重要原因之一。

江苏省是个化工大省，特别是精细化工有长足的发展，又高瞻远瞩地率先在全国提出医药、农药、兽药（三药）工程。表 1-1 是 2002 年江苏省石油与化学工业产业销售额及全国