

45

7.13.460.31-403

W63(2)

高等学校教材

# 药物合成反应

Organic Reactions for Drug Synthesis

## 第二版

复旦大学、北京大学、浙江大学、四川大学、  
中国药科大学、沈阳药科大学、山东大学合编  
闻 韧 主编

化学工业出版社  
教材出版中心  
·北京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成反应/闻韧主编. —第二版. —北京: 化学工业出版社, 2002. 12  
高等学校教材  
ISBN 7-5025-3924-7

I. 药… II. 闻… III. 药物-有机合成-化学反应-高等学校-教材 IV. TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 078959 号

---

高等学校教材  
药物合成反应  
第二版

Organic Reactions for Drug Synthesis

闻 韧 主 编

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 李林

封面设计: 蒋艳君

\*

化学工业出版社 出版发行  
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

三河市延风装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 32¼ 字数 803 千字

2003 年 1 月第 2 版 2003 年 1 月北京第 12 次印刷

ISBN 7-5025-3924-7/G·1075

定 价: 45.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

# 前 言

自从 1982 年公开出版朱淬砺主编的《药物合成反应》（全国高等学校试用教材）和 1988 年由闻韧主编的《药物合成反应》（全国高等学校教材）以来，由于种种客观原因，本书的修订再版工作拖延至今。欣慰的是自本书问世以来一直被全国医药教育、科研单位和生产企业作为重要教学和科研用书，受到了广大医药院校师生和从事新药研究及其合成的科研、企业界人士的欢迎。为此，在本书第二版出版之际，我首先衷心感谢各位编委执著的科学态度和所有协助或参与编写本书人员的辛勤劳动、化学工业出版社的大力支持以及广大读者的积极关心和鼓励，也十分感谢各有关学校、尤其北京大学和浙江大学在编写本书过程中提供的热情帮助。

《药物合成反应》课程的教学目的，是使学生在有关基础课程后能系统地掌握化学药物（包括某些精细化工产品）及其中间体制备中重要有机合成反应和合成设计原理，以利于培养学生在实际药物合成工作中的观察分析、思维理解和独立解决问题的能力。

作为药学和有关生物医药或制药专业的教材，本次修订原则仍然紧密结合专业培养目标，保持本书第一版（闻韧主编，化学工业出版社，1988）的编写体裁。根据药物合成的本质和目的，将药物合成反应的重点放在有机分子骨架（碳架或杂环母核）建立和官能团转化方面的内容上，并力求反映如何控制化学、区域和立体选择性方面的现代合成进展。在章节编排方面，根据本学科自身体系和教学要求，本书共分八章：将重要的药物合成反应内容集中于前七章，即采用常见的单元反应分类法分别介绍卤化、烃化、酰化、缩合、重排、氧化和还原等反应，每章内容具相对独立性，以深入浅出地阐述每类反应的本质和应用；第八章为合成设计原理，对各类药物合成反应进行了综合性归纳，并重点介绍合成设计的基本思维方式及其实际应用。本书在内容取舍和编写方式等方面仍按第一版模式，所有大的章节内容均按不同官能团化合物的反应为中心列题编排，阐明其反应机理，讨论反应物（试剂）的结构、反应条件和反应方向、反应产物之间关系。力求突出药物合成中最根本的特征，即反应物骨架、官能团或化学键的变化和选择性控制。关于保护基化学、不对称合成、环合反应和有机金属化合物的应用等内容，仍分别充实到各章节中，不专门列章阐述。十四年的实践证明这样的编写体系有助于加强《药物合成反应》课程本身的完整性和系统性，并促进读者从合成方法论角度灵活、牢固地掌握药物合成方法及其重要反应。

近十年来，新药研究和开发成为国内外科学、经济发展中一个热点，与此相适应的，许多综合性大学也开设了有关生物医药、化学制药及药物合成的课程。为此，本书为兼顾不同院校和不同层次的教学需要，这次修订仍按 100 学时的篇幅编写，将部分较陈旧而不实用的内容删去，增补近年来在有机合成反应中新发展的试剂和方法。各院校可根据各自教学安排选择各章中基本内容作为本专业必修课程，其余部分可供选修教学用。同时，本书仍保持第一版的最大实用性特色，即为了便于各校教学备课时参考以及读者自学或工作时查阅，本书各章中绝大多数反应实例均注明主要试剂、反应条件和出处；在每章末附有参考书目和 150 篇左右的参考文献；在本书末还附有药物合成反应中常用的缩略语表、重要化学试剂及人名反应索引，便于读者从不同角度查阅本书。

本书编审委员会由北京大学蔡孟深（第二章烃化反应）、沈阳药科大学赵桂芝（第三章酰化反应）、浙江大学胡永洲（第四章缩合反应）、山东大学王如斌（第五章重排反应）、中国药科大学华维一（第六章氧化反应）、四川大学钟裕国（第七章还原反应）、复旦大学闻韧、王浩（第一章卤化反应和第八章合成设计原理）组成。闻韧担任本书主编，王浩兼任编委会秘书。同时，参与协助编写有关章节的人员还有北京大学李中军（烃化反应）、中国药科大学姚其正（氧化反应）和四川大学严忠勤（还原反应）。另外还邀请了中国科学院上海有机化学研究所计算化学开放实验室袁方刚研究员为第八章合成设计原理增添了第四节计算机辅助合成设计的内容。

本书的修订虽然得到编委和有关人员的积极支持，但由于有机合成反应的发展极快，文献浩如烟海，限于编者水平和实际经验，本书内容中仍可能有不全面或错误之处，请广大读者提出宝贵意见，以便今后作进一步修改和充实。

闻 韧

2002年8月于上海

# 目 录

第一章 卤化反应	1	2. 醇和卤化亚砷的反应	31
第一节 不饱和烃的卤加成反应	1	3. 醇和卤化磷的反应	33
一、不饱和烃和卤素的加成反应	1	4. 醇和有机磷卤化物的反应	34
1. 卤素对烯烃的加成	1	5. 醇和其他卤化剂的反应	36
2. 卤素对炔烃的加成	5	二、酚的卤置换反应	38
二、不饱和羧酸的卤内酯化反应	6	三、醚的卤置换反应	39
三、不饱和烃和次卤酸(酯)、N-卤代酰胺的反应	7	第五节 羧酸的卤置换反应	40
1. 次卤酸及其酯为卤化剂	7	一、羧基的卤置换反应——酰卤的制备	40
2. N-卤代酰胺为卤化剂	8	1. 羧酸和卤化磷、卤化亚砷的反应	40
四、卤化氢对不饱和烃的加成反应	9	2. 羧酸和草酰氯的反应	41
1. 卤化氢对烯烃的加成	9	3. 羧酸和三苯膦卤化物的反应	42
2. 卤化氢对炔烃的加成	11	4. 羧酸和其他卤化剂的反应	42
五、不饱和烃的硼氢化-卤解反应	11	二、羧酸的脱羧卤置换反应	43
第二节 烃类的卤取代反应	13	第六节 其他官能团化合物的卤置换反应	44
一、脂肪烃的卤取代反应	13	一、卤化物的卤素交换反应	44
1. 饱和脂肪烃的卤取代反应	13	二、磺酸酯的卤置换反应	46
2. 不饱和烃的卤取代反应	14	三、芳香重氮盐化合物的卤置换反应	47
3. 烯丙位和苄位碳原子上卤取代反应	14	主要参考书	48
二、芳烃的卤取代反应	16	参考文献	48
1. 反应机理和主要反应条件	16	第二章 烃化反应	53
2. 氟取代反应	17	第一节 氧原子上的烃化反应	53
3. 氯取代和溴取代反应	17	一、醇的O-烃化	53
4. 碘取代反应	20	1. 卤代烃为烃化剂	53
第三节 羰基化合物的卤取代反应	20	2. 芳基磺酸酯为烃化剂	56
一、醛和酮的 $\alpha$ -卤取代反应	20	3. 环氧乙烷为烃化剂	57
1. 酮的 $\alpha$ -卤取代反应	20	4. 烯烃为烃化剂	58
2. 醛的 $\alpha$ -卤取代反应	24	5. 其他烃化剂	58
二、烯醇和烯胺衍生物的卤化反应	25	二、酚的O-烃化	58
1. 烯醇酯的卤化反应	25	1. 烃化剂	58
2. 烯醇硅烷醚的卤化反应	26	2. 位阻及螯合对烃化的影响	60
3. 烯胺的卤化反应	28	3. 多元酚的选择性烃化	61
三、羧酸衍生物的 $\alpha$ -卤取代反应	29	4. O-烃化与C-烃化	62
第四节 醇、酚和醚的卤置换反应	30	三、醇、酚羟基的保护	62
一、醇的卤置换反应	30	1. 甲醚保护基	63
1. 醇和卤化氢或氢卤酸的反应	30	2. 叔丁醚保护基	64
		3. 烯丙醚保护基	65

4. 苄醚保护基 .....	66
5. 三芳基甲醚保护基 .....	66
6. 甲氧甲醚(甲缩醛)保护基 .....	69
7. 甲氧乙氧甲醚保护基 .....	69
8. 四氢吡喃醚保护基 .....	69
第二节 氮原子上的烃化反应 .....	70
一、氨及脂肪胺的 N-烃化 .....	70
1. 伯胺的制备 .....	71
2. 仲胺的制备 .....	73
3. 叔胺的制备 .....	74
二、芳香胺及杂环胺的 N-烃化 .....	75
1. N-烷基及 N,N-双烷基芳香胺的 制备 .....	75
2. 芳香胺的 N-芳烃化 .....	76
3. 杂环胺的 N-烃化 .....	77
三、氨基的保护 .....	79
第三节 碳原子上的烃化反应 .....	80
一、芳烃的烃化: Friedel-Crafts 反应 .....	80
1. 反应机理 .....	80
2. 影响因素 .....	80
3. 烃基的异构化 .....	82
4. 烃基的定位 .....	83
二、炔烃的烃化 .....	85
三、烯丙位、苄位 C-烃化 .....	86
四、羰基化合物 $\alpha$ 位 C-烃化 .....	87
1. 活性亚甲基化合物的 C-烃化 .....	87
2. 醛、酮、羧酸衍生物的 $\alpha$ 位 C-烃化 .....	90
3. 烯胺的 C-烃化 .....	92
五、相转移烃化反应 .....	93
1. O-烃化 .....	95
2. N-烃化 .....	96
3. C-烃化 .....	96
六、有机金属化合物在 C-烃化中的 应用 .....	97
1. I 及 II A 族有机金属化合物 .....	97
2. II B 族有机金属化合物 .....	101
3. 有机过渡金属化合物 .....	101
七、C-芳烃化 .....	106
1. 烯烃的芳烃化: Meerwein 反应 .....	106
2. 羰基 $\alpha$ -芳烃化 .....	107
3. 芳烃的芳烃化 .....	107
主要参考书 .....	109
参考文献 .....	109

第三章 酰化反应 .....	114
第一节 氧原子上的酰化反应 .....	115
一、醇的 O-酰化 .....	115
1. 羧酸为酰化剂 .....	115
2. 羧酸酯为酰化剂 .....	118
3. 酸酐为酰化剂 .....	121
4. 酰氯为酰化剂 .....	125
5. 酰胺为酰化剂 .....	127
6. 乙烯酮为酰化剂 .....	128
二、酚的 O-氧酰化 .....	128
1. 酰氯为酰化剂 .....	128
2. 酸酐为酰化剂 .....	129
3. 其他酰化剂 .....	129
三、醇、酚羟基的保护 .....	130
1. 甲酰化 .....	130
2. 乙酰化 .....	131
3. $\alpha$ -卤代乙酰化 .....	131
4. $\alpha$ -烷氧基乙酰化 .....	132
5. 取代苯甲酰化 .....	132
6. 烷氧羰基化 .....	133
7. 其他酰化保护方法 .....	133
第二节 氮原子上的酰化反应 .....	134
一、脂肪胺 N-酰化 .....	134
1. 羧酸为酰化剂 .....	134
2. 羧酸酯为酰化剂 .....	136
3. 酸酐为酰化剂 .....	137
4. 酰卤为酰化剂 .....	139
5. 酰胺及其他羧酸衍生物为酰化剂 .....	139
二、芳香胺的 N-酰化 .....	141
三、氨基的保护 .....	142
1. 甲酰化 .....	142
2. 乙酰化 .....	142
3. 卤代乙酰化 .....	143
4. 苯甲酰化 .....	143
5. 邻苯二甲酰化 .....	144
6. 烷氧羰基化 .....	144
第三节 碳原子上的酰化反应 .....	146
一、芳烃的 C-酰化 .....	146
1. Friedel-Crafts 酰化反应 .....	146
2. Hoesch 反应 .....	150
3. Gattermann 反应 .....	150
4. Vilsmeier-Haas 反应 .....	151
5. Reimer-Tiemann 反应 .....	152

二、烯炔的 C-酰化 .....	153	第二节 $\beta$ -羟烷基、 $\beta$ -羰烷基化反应 .....	201
三、羰基化合物 $\alpha$ 位的 C-酰化 .....	155	一、 $\beta$ -羟烷基化反应 .....	201
1. 活性亚甲基化合物的 C-酰化 .....	155	1. 芳烃的 $\beta$ -羟烷基化 .....	201
2. 酮及羧酸衍生物的 $\alpha$ 位 C-酰化 .....	156	2. 活性亚甲基化合物的 $\beta$ -羟烷基化 .....	201
四、“极性反转”在亲核酰化反应中的		3. 有机金属化合物的 $\beta$ -羟烷基化 .....	202
应用 .....	162	二、 $\beta$ -羰烷基化反应 .....	202
1. 将羰基化合物转化成 1,3-二噻烷		1. Michael 反应 .....	202
衍生物 .....	163	2. 有机金属化合物的 $\beta$ -羰烷基化 .....	204
2. 将羰基化合物转化成 $\alpha$ -氰醇衍		第三节 亚甲基化反应 .....	207
生物 .....	164	一、羰基烯化反应 (Wittig 反应) .....	207
3. 将羰基化合物转化成苯并咪唑醇衍		二、羰基 $\alpha$ -位亚甲基化 .....	213
生物 .....	164	1. 活性亚甲基化合物的亚甲基化反应	
4. 用硝基前体为屏蔽羰基的 C-亲核		(Knoevenagel 反应) .....	213
酰化 .....	165	2. Stobbe 反应 .....	216
5. 将羰基化合物转化成烯醇醚衍		3. Perkin 反应 .....	217
生物 .....	165	4. Erlenmeyer-Plöchl 反应 .....	218
第四节 有机金属化合物在 C-酰化中的		三、有机金属化合物的亚甲基化 .....	219
应用 .....	166	第四节 $\alpha, \beta$ -环氧烷基化反应 (Darzens	
一、有机金属化合物和酰化剂的反应 .....	166	缩合) .....	220
二、过渡金属羰基化合物在酰化反应中的		第五节 环加成反应 .....	222
应用 .....	169	一、Diels-Alder 反应 .....	223
1. 羰基铁的反应 .....	169	1. 反应物活性 .....	223
2. 羰基钴的反应 .....	170	2. 反应机理 .....	224
3. 羰基镍及其他过渡金属羰基化合物		3. 立体化学 .....	224
的反应 .....	171	4. 应用 .....	226
主要参考书 .....	172	二、1,3-偶极环加成反应 .....	227
参考文献 .....	172	三、烯炔的环加成 .....	229
<b>第四章 缩合反应 .....</b>	<b>178</b>	四、碳烯及氮烯对不饱和键的环加成 .....	230
第一节 $\alpha$ -羟烷基、卤烷基、氨烷基化		主要参考书 .....	232
反应 .....	178	参考文献 .....	232
一、 $\alpha$ -羟烷基化反应 .....	178	<b>第五章 重排反应 .....</b>	<b>236</b>
1. 羰基 $\alpha$ 位碳原子的 $\alpha$ -羟烷基化 (aldol		第一节 从碳原子到碳原子的重排 .....	237
缩合) .....	178	一、Wagner-Meerwein 重排 .....	237
2. 不饱和烃的 $\alpha$ -羟烷基化反应 (Prins		二、Pinacol 重排 .....	238
反应) .....	185	1. 四取代邻二叔醇的重排 .....	239
3. 芳醛的 $\alpha$ -羟烷基化反应 (安息香		2. 三取代邻二叔醇重排 .....	240
缩合) .....	187	3. 羟基位于脂环上的邻二叔醇重排 .....	241
4. 有机金属化合物的 $\alpha$ -羟烷基化 .....	188	4. Semipinacol 重排 .....	242
二、 $\alpha$ -卤烷基化反应 (Blanc 反应) .....	193	三、二苯基乙二酮-二苯基乙醇酸型	
三、 $\alpha$ -氨烷基化反应 .....	194	重排 .....	244
1. Mannich 反应 .....	194	四、Favorski 重排 .....	246
2. Pictet-Spengler 反应 .....	198	五、Wolff 重排和 Arndt-Eistert 反应 .....	248
3. Strecker 反应 .....	199	第二节 从碳原子到杂原子的重排 .....	250

一、Beckmann 重排	250	3. 用过(氧)酸酯氧化	299
1. 催化剂	250	4. 用二氯氧钒酯路易斯酸氧化	300
2. 溶剂	252	第二节 醇类的氧化反应	301
3. 酮肟的结构	253	一、伯、仲醇被氧化成醛、酮	301
二、Hofmann 重排	253	1. 用铬的化合物氧化	301
三、Curtius 重排	256	2. 用锰化合物氧化	304
1. 酰氯与叠氮化钠反应及其重排	257	3. 用碳酸银氧化	305
2. 酯与叠氮化钠或二苯基磷酰叠氮反		4. 用二甲基亚砷(DMSO)氧化	306
应及其重排	257	5. 其他方法	308
3. 混酸酐与叠氮化钠反应及其重排	257	二、醇被氧化成羧酸	312
4. 酰肼与亚硝酸反应及其重排	258	三、二元醇的氧化	313
四、Schmidt 反应	259	1. 1,2-二醇的氧化	313
五、Baeyer-Villiger 氧化重排	260	2. 1,3-二醇的氧化	314
第三节 从杂原子到碳原子的重排	262	3. 1, <i>n</i> -二醇的氧化 ( $n \geq 4$ )	315
一、Stevens 重排	262	第三节 醛、酮的氧化反应	315
二、Sommelet-Hauser 重排	264	一、醛的氧化	315
三、Wittig 重排	265	二、酮的氧化	317
第四节 $\sigma$ 键迁移重排	267	三、 $\alpha$ -羟酮的氧化反应	318
一、Claisen 重排	267	第四节 含烯键化合物的氧化	318
1. 脂肪族 Claisen 重排	268	一、烯键环氧化	318
2. 芳香族 Claisen 重排	271	1. $\alpha$ , $\beta$ -不饱和羰基化合物的环氧化	318
3. 硫代 Claisen (thio-Claisen) 重排	273	2. 不与羰基共轭的烯键的环氧化	320
4. 氨基 Claisen (amino Claisen) 重排	274	二、烯键氧化成1,2-二醇	324
二、Cope 重排	275	1. 顺式羟基化	324
三、Fischer 吲哚合成	279	2. 反式羟基化	327
主要参考书	282	三、烯键的断裂氧化	328
参考文献	282	1. 用高锰酸盐氧化	328
<b>第六章 氧化反应</b>	<b>288</b>	2. 用臭氧氧化分解	329
第一节 烃类的氧化反应	289	四、Wacker 反应	330
一、烷烃的氧化	289	第五节 芳烃的氧化反应	331
1. 脂肪族饱和烃的氧化	289	一、芳烃的氧化开环	331
2. 环烷烃的氧化	289	二、氧化成醌	332
二、苄位烃基的氧化	291	1. 芳烃氧化成醌	332
1. 氧化生成醇和酯	291	2. 由酚、苯胺和芳醚等氧化成醌	333
2. 氧化生成醛	292	3. 由氢醌(包括邻二氢醌)和其衍生	
3. 氧化形成酮、羧酸	293	物氧化成醌	334
三、羧基 $\alpha$ 位活性烃基的氧化	295	三、芳环的酚羟基化	334
1. 形成 $\alpha$ -羟酮	295	四、稠芳环与氧的 Diels-Alder 反应	335
2. 形成1,2-二羰基化合物	296	第六节 脱氢反应	336
四、烯丙位烃基的氧化	297	一、羰基的 $\alpha$ , $\beta$ -脱氢反应	336
1. 用二氧化硒氧化	297	1. 二氧化硒为脱氢剂	336
2. 用 $\text{CrO}_3$ -吡啶配合物(Collins 试剂)		2. 醌类作氢受体	337
和铬的其他配合物氧化	298	3. 有机硒作脱氢剂	338
		二、脱氢芳构化	339



1. 催化脱氢 .....	339	第三节 羰基(醛、酮)的还原反应 .....	374
2. DDQ 为脱氢剂 .....	339	一、还原成烃的反应 .....	374
3. 氧化剂为脱氢剂 .....	339	1. Clemmensen 反应 .....	375
三、脱氢偶联 .....	340	2. Wolff-Kishner-黄鸣龙还原反应 .....	376
第七节 胺的氧化反应 .....	341	3. 金属复氢化物和催化氢化还原 .....	377
一、伯胺的氧化 .....	341	二、还原成醇的反应 .....	378
二、仲胺的氧化 .....	342	1. 金属复氢化物为还原剂 .....	378
三、叔胺的氧化 .....	343	2. 醇铝为还原剂(Meerwein-Ponndorf-Verley 反应) .....	381
第八节 其他氧化反应 .....	344	3. 催化氢化还原 .....	382
一、卤化物的氧化 .....	344	三、还原胺化反应 .....	383
1. DMSO 氧化(Kornblum 反应) .....	344	1. 羰基的还原胺化反应 .....	383
2. 用氧化胺氧化 .....	345	2. Leuckart 反应 .....	383
3. 其他方法 .....	345	四、羰基化合物双分子还原偶联反应 .....	384
二、磺酸酯的氧化 .....	346	第四节 羧酸及其衍生物的还原 .....	385
三、硫醇和硫化物的氧化 .....	346	一、酰卤的还原 .....	385
1. 硫醇或硫酚的氧化 .....	346	二、酯及酰胺的还原 .....	386
2. 硫醚的氧化 .....	347	1. 还原成醇 .....	386
主要参考书 .....	349	2. 还原成醛 .....	387
参考文献 .....	349	3. 酯的双分子还原偶联反应 .....	387
参考文献 .....	349	4. 酰胺的还原 .....	388
第七章 还原反应 .....	354	三、腈的还原 .....	389
第一节 还原反应机理 .....	354	四、羧酸及酸酐的还原 .....	390
一、非均相催化氢化反应 .....	354	1. 化学还原法 .....	390
1. 基本过程 .....	354	2. 电解还原法 .....	391
2. 多相催化氢化反应历程 .....	356	第五节 含氮化合物的还原反应 .....	391
3. 官能团对多相催化氢化的反应活性 .....	357	一、硝基化合物的还原 .....	392
4. 催化转移氢化反应 .....	359	1. 活泼金属为还原剂 .....	392
二、均相催化氢化反应 .....	360	2. 含硫化合物为还原剂 .....	393
1. 均相催化剂 .....	360	3. 催化氢化还原 .....	394
2. 反应历程 .....	360	4. 金属氢化物为还原剂 .....	395
3. 应用范围 .....	362	5. 一氧化碳选择性还原 .....	395
三、氢负离子转移还原 .....	362	二、肟和甲亚胺的还原 .....	395
1. 金属氢化物为还原剂 .....	363	三、其他含氮化合物的还原 .....	397
2. 硼烷为还原剂 .....	364	1. 偶氮化合物的还原 .....	397
四、电子转移还原 .....	365	2. 叠氮化合物的还原 .....	397
第二节 不饱和烃的还原 .....	365	第六节 氢解反应 .....	398
一、炔、烯的还原 .....	365	一、脱卤氢解 .....	398
1. 多相催化氢化 .....	365	二、脱苄氢解 .....	400
2. 均相催化氢化 .....	370	三、开环氢解 .....	401
3. 硼氢化反应 .....	371	1. 环氧键的氢解 .....	401
二、芳烃的还原 .....	373	2. 碳环的氢解 .....	401
1. 催化氢化法 .....	373	四、脱硫氢解 .....	401
2. 化学还原法——Birch 反应 .....	373	第七节 不对称还原反应 .....	402

一、 $\alpha$ -手性醛、酮的不对称还原 (Cram 规则) .....	404	1. 单官能团化合物 .....	433
1. 开链模型 .....	404	2. 1,2-双官能团化合物 .....	434
2. 环状模型 .....	404	3. 1,3-双官能团化合物 .....	435
3. 偶极模型 .....	405	4. 1,4-双官能团化合物 .....	435
二、 $\alpha$ -酮酸手性醇酯的不对称还原 (Prelog 规则) .....	406	5. 1,5-双官能团化合物 .....	437
三、脂环酮的不对称还原 .....	407	6. 1,6-双官能团化合物 .....	437
1. $\alpha$ -取代环己酮的还原 .....	407	三、脂环和杂环化合物的变换 .....	437
2. 4-取代环己酮的还原 .....	408	1. 三元脂环 .....	437
3. 甾体酮的还原 .....	408	2. 四元脂环 .....	439
四、不对称催化氢化 .....	408	3. 六元脂环 .....	439
1. 均相不对称氢化历程 .....	410	4. 杂环化合物 .....	440
2. 烯键的不对称氢化 .....	411	四、简化方法 .....	442
3. 羰基的不对称氢化 .....	411	1. 官能团变换的应用 .....	442
五、生物还原反应用于不对称合成 .....	411	2. 寻找特殊结构成分 .....	444
主要参考书 .....	412	3. 寻找“策略性”键 .....	445
参考文献 .....	412	4. 对称性应用 .....	445
<b>第八章 合成设计原理</b> .....	<b>416</b>	5. 重排反应的应用 .....	446
<b>第一节 合成设计的逻辑学</b> .....	<b>416</b>	五、选择性控制 .....	447
一、常用术语 .....	416	1. 化学选择性和区域选择性 .....	447
1. 靶分子及其变换 .....	416	2. 立体选择性 .....	451
2. 合成子及其等价试剂 .....	417	<b>第三节 仿生合成法</b> .....	<b>456</b>
3. 逆向切断、逆向连接和逆向重排 .....	419	一、次生代谢产物的生物合成 .....	456
4. 逆向官能团互换 .....	419	1. 初生代谢与次生代谢 .....	456
二、合成路线的评价 .....	420	2. 次生代谢产物的生物合成途径 .....	456
1. 问题的由来 .....	420	二、仿生合成 .....	457
2. 评价标准 .....	420	1. 模拟酶催化单碳片段转移反应 (one carbon-fragment transfer) .....	457
三、文献方法的应用及发展 .....	426	2. 模拟代谢途径 .....	461
四、合成策略 .....	428	3. 模拟活性前体及其混合代谢途径 .....	467
1. 由原料而定的策略 .....	428	<b>第四节 计算机辅助合成路线设计</b> .....	<b>471</b>
2. 由化学反应而定的策略 .....	429	一、计算机辅助合成路线设计的缘起 .....	471
3. 由靶分子或结构多样性而定的策略 .....	429	二、计算机中的化学反应知识 .....	472
<b>第二节 逆合成分析法</b> .....	<b>429</b>	三、逆合成分析的计算机化 .....	474
一、d-、a-合成子及其半反应组合 .....	430	四、目标化合物的析分系统 .....	475
1. d-合成子 .....	430	五、计算机辅助合成设计的举例 .....	475
2. a-合成子 .....	430	六、合成树的裁剪策略 .....	476
3. 极性反转 .....	430	七、结束语 .....	477
4. 半反应组合 .....	431	主要参考书 .....	477
二、单官能团和双官能团化合物的变换 .....	433	参考文献 .....	477
		<b>附录 药物合成反应中常用的缩略语</b> .....	<b>482</b>
		<b>重要化学试剂及人名反应索引</b> .....	<b>487</b>

# 第一章 卤化反应 (Halogenation Reaction)

在有机化合物分子中建立碳—卤键的反应称为卤化反应。卤素原子的引入可以使有机分子的理化性质、生理活性发生一定变化，同时它也容易转化成其他官能团，或者被还原除去，因此，卤化反应在药物合成中广泛应用，其目的为：①制备具不同生理活性的含卤素有机药物；②在官能团转化中，卤化物常常是一类重要的中间体；③为了提高反应选择性，卤素原子可作为保护基、阻断基等。

卤化反应的机理主要包括亲电加成（大多数不饱和烃的卤加成反应）、亲电取代（芳烃和羰基  $\alpha$  位的卤取代反应）、亲核取代（醇羟基、羧羟基和其他官能团的卤置换反应）以及自由基反应（饱和烃、苄位和烯丙位的卤取代反应、某些不饱和烃的卤加成反应以及羧基、重氮基的卤置换反应等）。

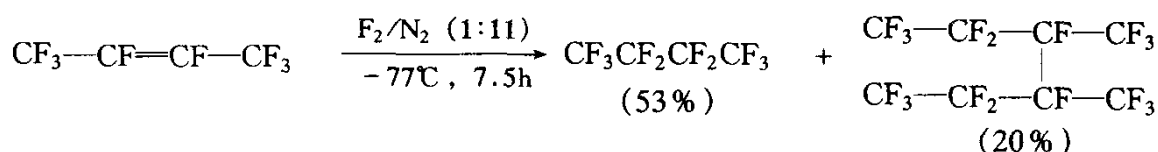
另外，由于不同种类卤素的活性和碳—卤键稳定性的差异等因素，氟化、氯化、溴化和碘化也各有其不同特点。

## 第一节 不饱和烃的卤加成反应

### 一、不饱和烃和卤素的加成反应

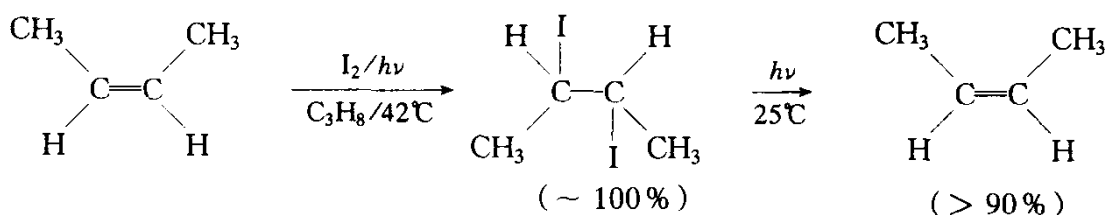
#### 1. 卤素对烯烃的加成

氟为最活泼的卤素，和烯烃反应激烈，在卤加成时容易发生取代、聚合等副反应，难以得到单纯的加成产物，即使在无氢原子的多氟代烯烃的反应中，除了正常的加成产物外，也有相当量的二聚物生成。因此，在合成上，烯烃的氟加成反应的使用价值很小。这类反应的机理，一般为自由基历程。

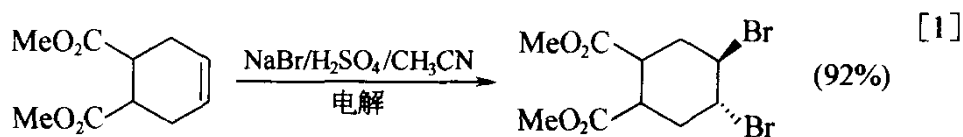


由于 C—F 键比 C—H 键还稳定，有机氟化物不宜作为中间体使用。但是，近年来，具特殊生物活性的含氟药物发展很快，而其引入氟原子的方法则主要为卤素-卤素置换反应（参见本章第六节中有关内容）。

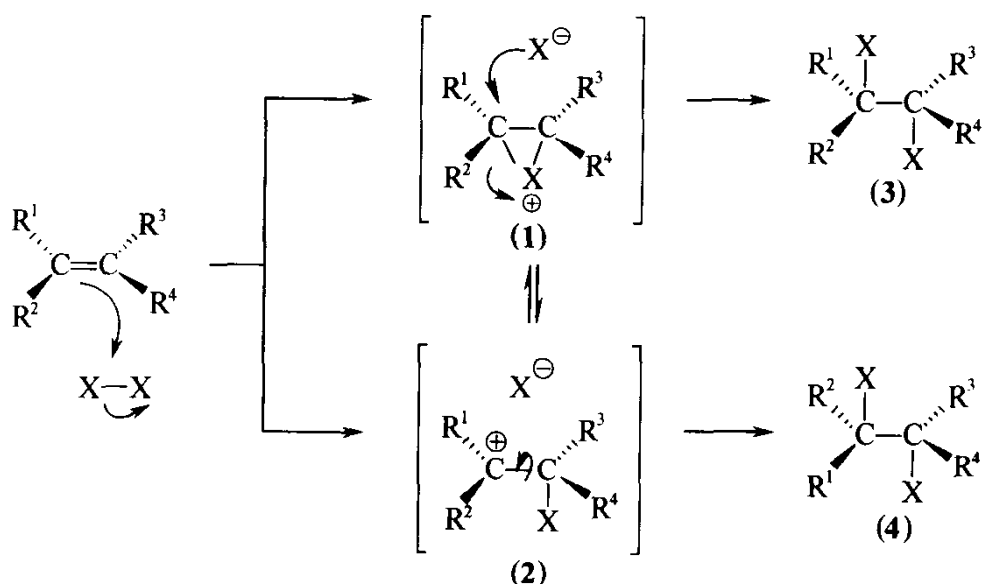
碘素对烯烃的加成，也大多属于光引发下的自由基反应，由于生成的 C—I 键的不稳定性，故碘加成反应是一个可逆反应，在多余的碘自由基存在下可催化碘分子的消除，又回复到原来的烯烃。若设法除去未反应的碘，则可得到二碘化物，但是，它对光极为敏感，易在室温下发生消除反应。



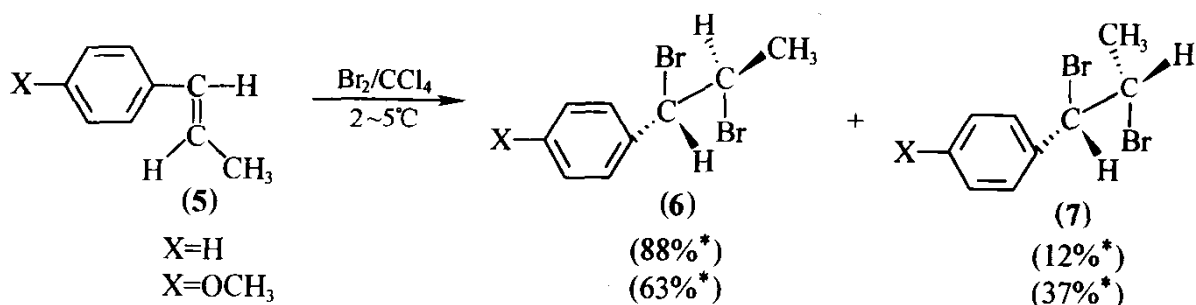
氯或溴素对烯烃的加成，是合成上最重要的卤素加成反应，有机氯（或溴）化物也常作为重要合成中间体使用。在四氯化碳、氯仿、二硫化碳等溶剂中，溴素或氯气可以和无位阻的烯烃迅速反应，生成1,2-二卤化物。下列反应即以电解生成的溴素与烯烃反应，得到1,2-二溴对向加成产物。



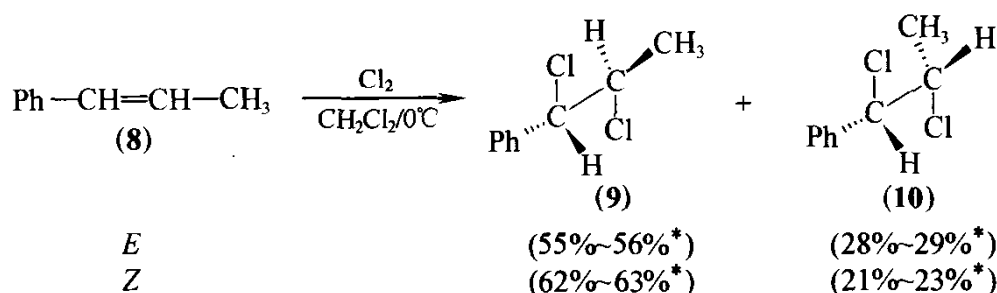
这类反应属于亲电加成机理，卤素作为亲电试剂向烯烃的双键加成。其生成的过渡态有两种可能形式：桥型卤正离子（1），或为开放式碳正离子和卤素负离子的离子对形式（2）。若（1）为主要形式，卤负离子从环的背面向缺电子的碳原子做亲核进攻，得到对向（*anti*）加成产物（3），若（2）为主要形式，由于C—C键的自由旋转，经卤素离子的亲核进攻，常常同时生成相当量的同向（*syn*）加成产物（4）。



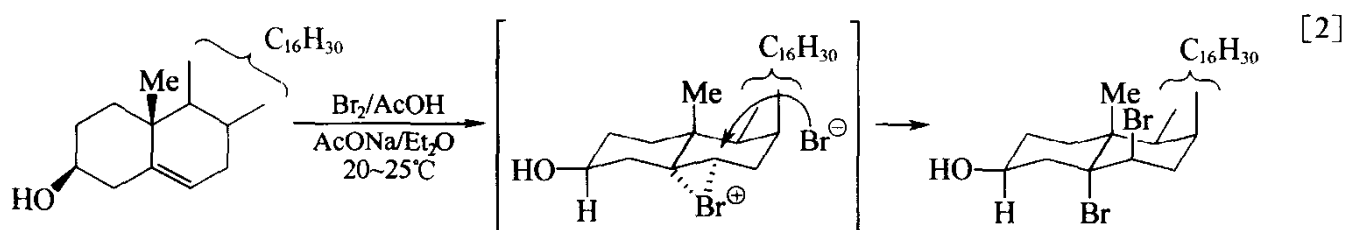
烯烃的氯或溴加成反应常以上述对向加成机理为主，但同向加成的比例，可因所用卤素及烯烃上取代基性质不同而发生较大的变化：当双键上有苯基取代时，因开放式碳正离子得到了苯环的共轭而稳定，于是增加了同向加成的机会；若苯基上具释电子基，则同向加成产物的比例随之增加。例如，化合物（5）的溴加成反应主要得到对向加成产物（6）；而当苯环上有甲氧基取代时，同向加成产物（7）的相对比例可增至37%。



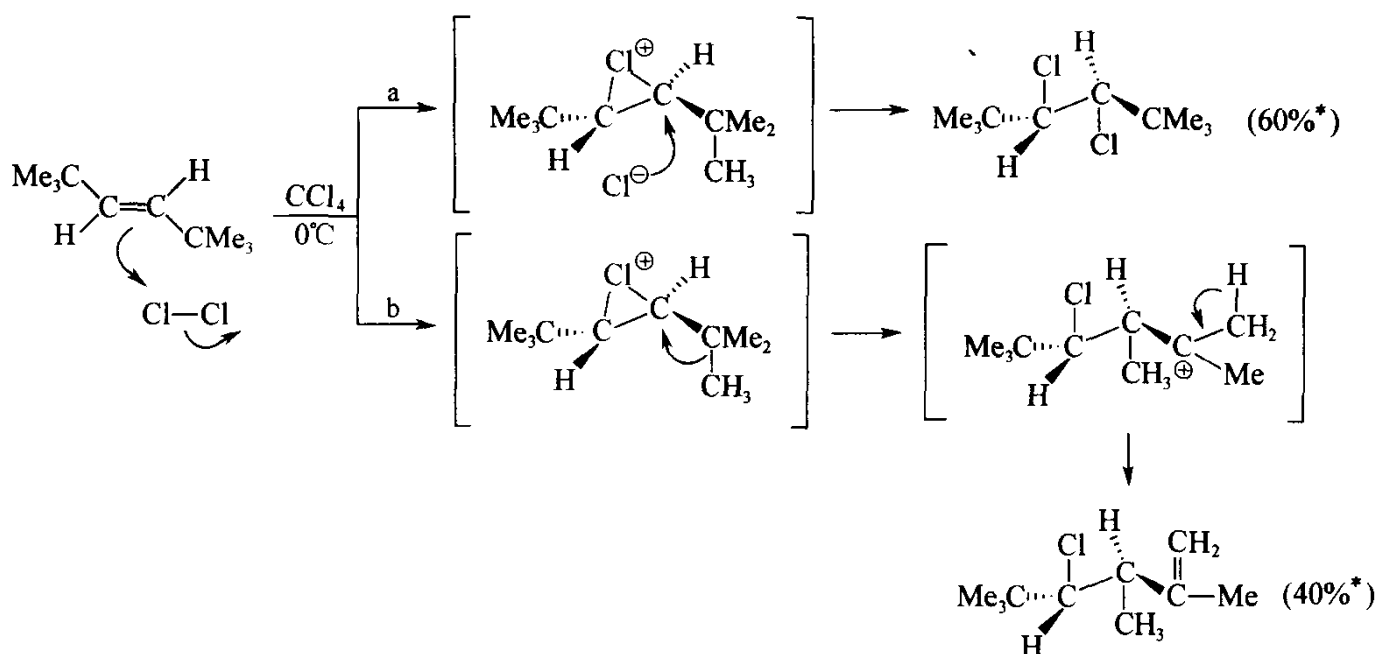
在氯加成反应中，因氯的极化性比溴小，不易形成桥氯正离子，则同向加成的倾向更为明显。如化合物（*E*）或（*Z*）-（8）的氯加成反应，除得到对向加成产物外，同向加成产物（10）或（9）的相对比例明显高于（5）（X=H）溴加成的结果。



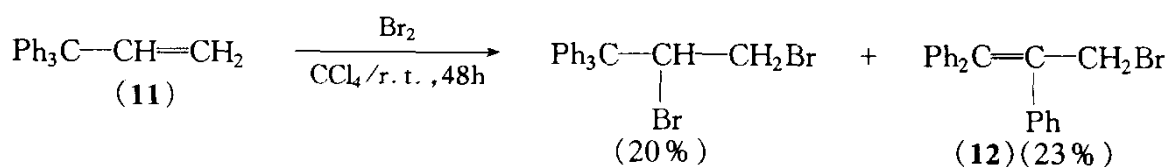
卤素加成产物的立体化学，主要取决于烯烃的结构及反应中空间障碍因素。在无位阻的脂肪直链烯烃中，由于双键平面上下方均有可能形成三元环过渡态，卤素离子则优先进攻能使碳正离子更趋稳定的双键碳原子（如连有烷基、烷氧基、苯基的碳原子），最后得到对向加成的外消旋混合物。而在脂环烯的卤素加成反应中，由于存在邻位取代基等空间障碍，故卤素必然进攻在双键平面位阻较小的一方而形成桥卤正离子，然后，卤负离子也从环背面进攻有利于碳正离子的部位，生成反-1,2-双直立键的二卤化物。对于刚性稠环烯化合物来说，这种对向加成的立体和区域选择性更为明显，例如 $\Delta^5$ -甾体烯与溴反应时，由于 $10\beta$ -甲基位阻的缘故，过渡态溴正离子三元环处于 $\alpha$ 位，然后，环系的刚性性质促使溴负离子进攻C-6，生成反-5,6-双直立键的二溴化合物。



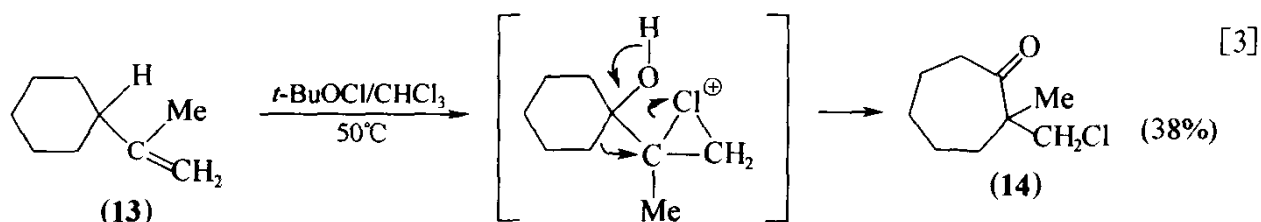
对于双键上有季碳取代基的烯烃来说，在卤素加成反应中除了正常的对向加成产物以外，常常发生重排和消除反应，其机理包括以叔碳正离子稳定性为动力，使相邻的烷基重排到桥卤正离子过渡态的碳原子上，生成碳正离子，然后失去质子得到氯代烯烃。



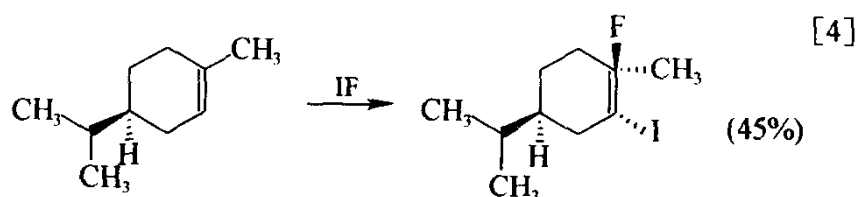
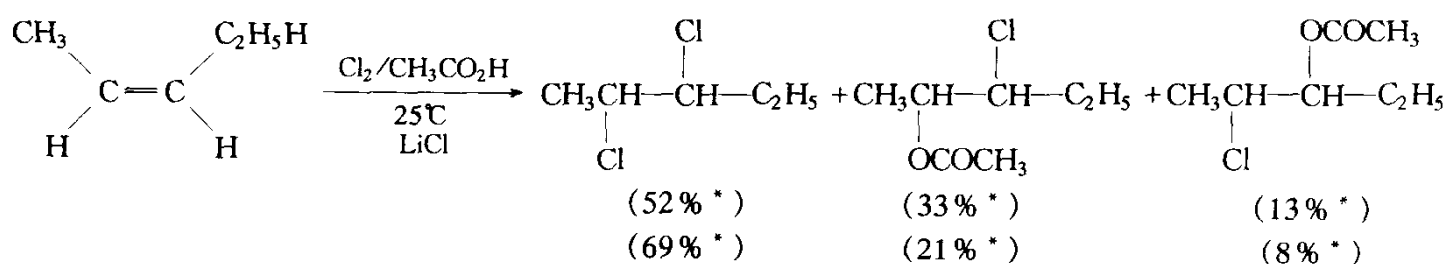
又如化合物(11)的溴化反应，除正常溴加成产物外，还生成相当量的苯基重排产物(12)。



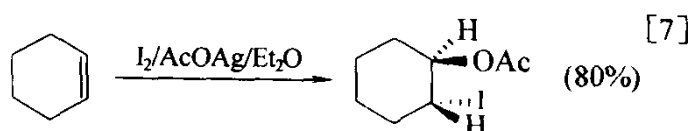
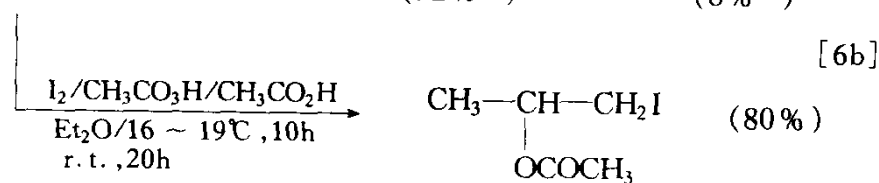
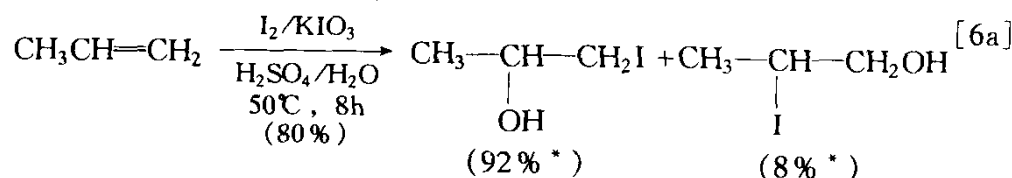
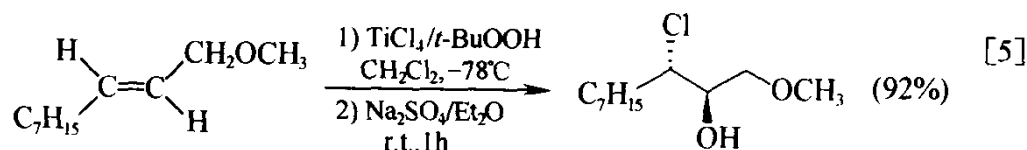
对于存在有利于重排的邻近基团的烯烃来说，如化合物 (13)，在氯加成的同时，因邻近羟基的参与，使 C-1 与 C-6 的单键异裂并迁移至缺电子的桥氯三元环的碳原子上，得到七元环酮化合物 (14)。



当卤加成反应在亲核性的溶剂（如  $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{RCO}_2\text{H}$ 、 $\text{ROH}$  等）中进行时，由于亲核性基团也可进攻桥卤正离子过渡态，这样，反应得到 1,2-二卤化合物和其他加成产物（如  $\beta$ -卤醇或其酯等）的混合物。若在反应中添加卤化物，以增加卤负离子浓度，则可提高 1,2-二卤化合物的比例。当然，若以混合卤素如  $\text{IF}$  进行卤加成反应，在反应过程中会生成氟负离子，则通过相同反应也可得到不同取代的 1,2-二卤化合物。

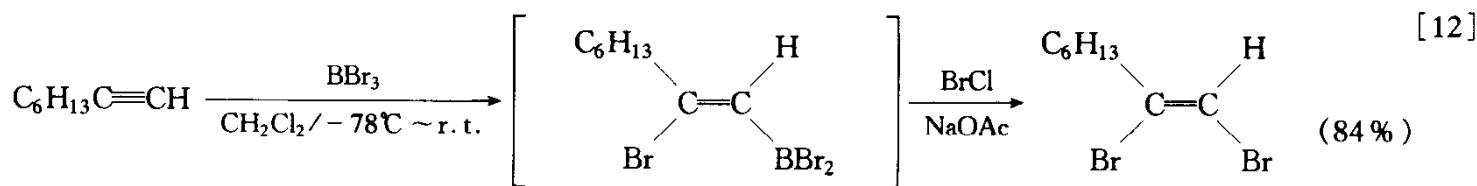
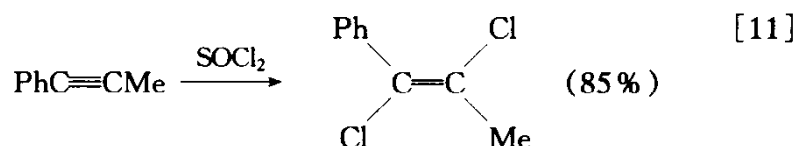


相反，若改用  $N$ -卤代酰胺作为卤化剂，则避免了卤负离子的反应，上述反应就成为制备  $\beta$ -卤醇的重要方法（见下述不饱和烃和  $N$ -卤代酰胺的反应）。同样，在类似的卤素加成反应中，若添加氧化剂（如过氧乙酸、烷基过氧化氢等），将卤素负离子氧化成卤素分子，或用等摩尔的醋酸银和碘以生成亲电性更强的酰基次碘酸酐，则可得  $\beta$ -卤代醇或其酯。此外，关于烯烃和碘、醋酸银反应生成顺或反式-1,2-二醇，见 327 页氧化反应中 Woodward 及 Prevost 反应。



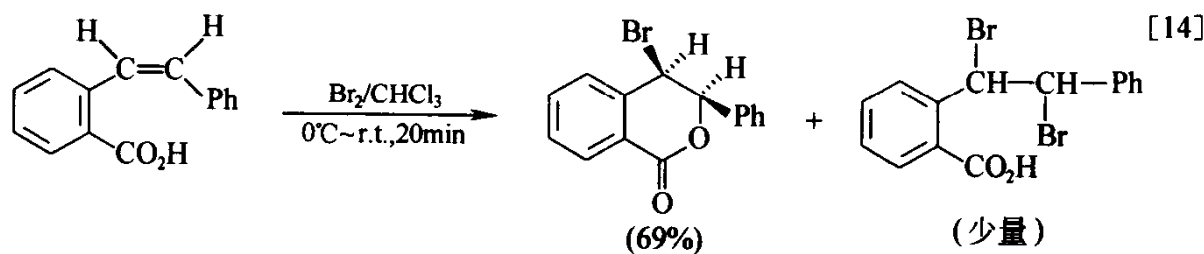
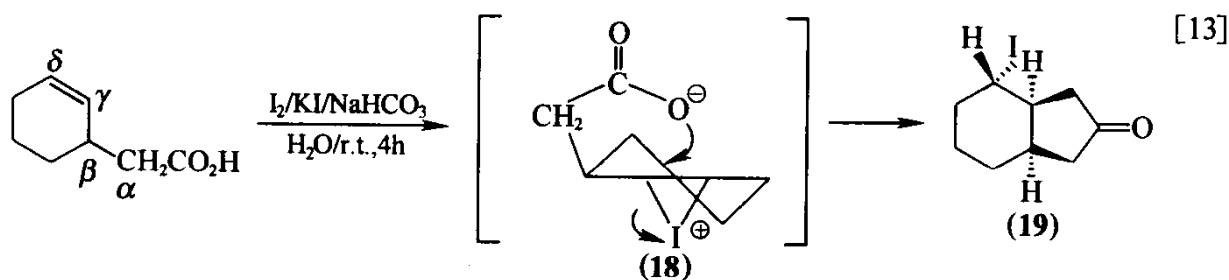


此外， $\text{SOCl}_2$  可通过自由基历程对炔烃进行卤加成反应； $\text{BBr}_3$  则经历与硼氢化反应相似的机理对不饱和键进行卤加成反应：

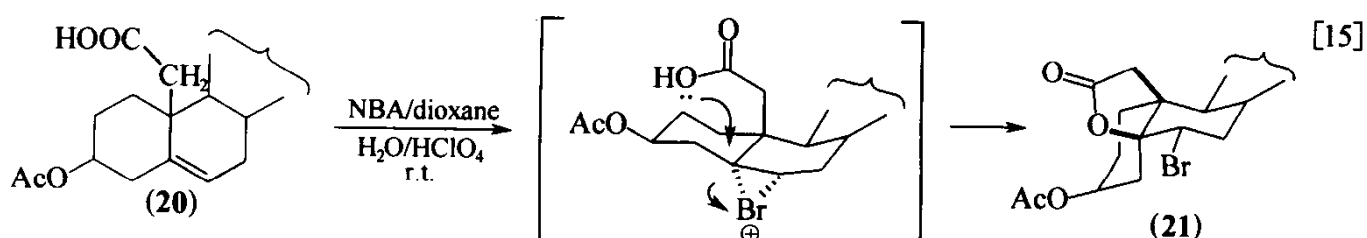


## 二、不饱和羧酸的卤内酯化反应

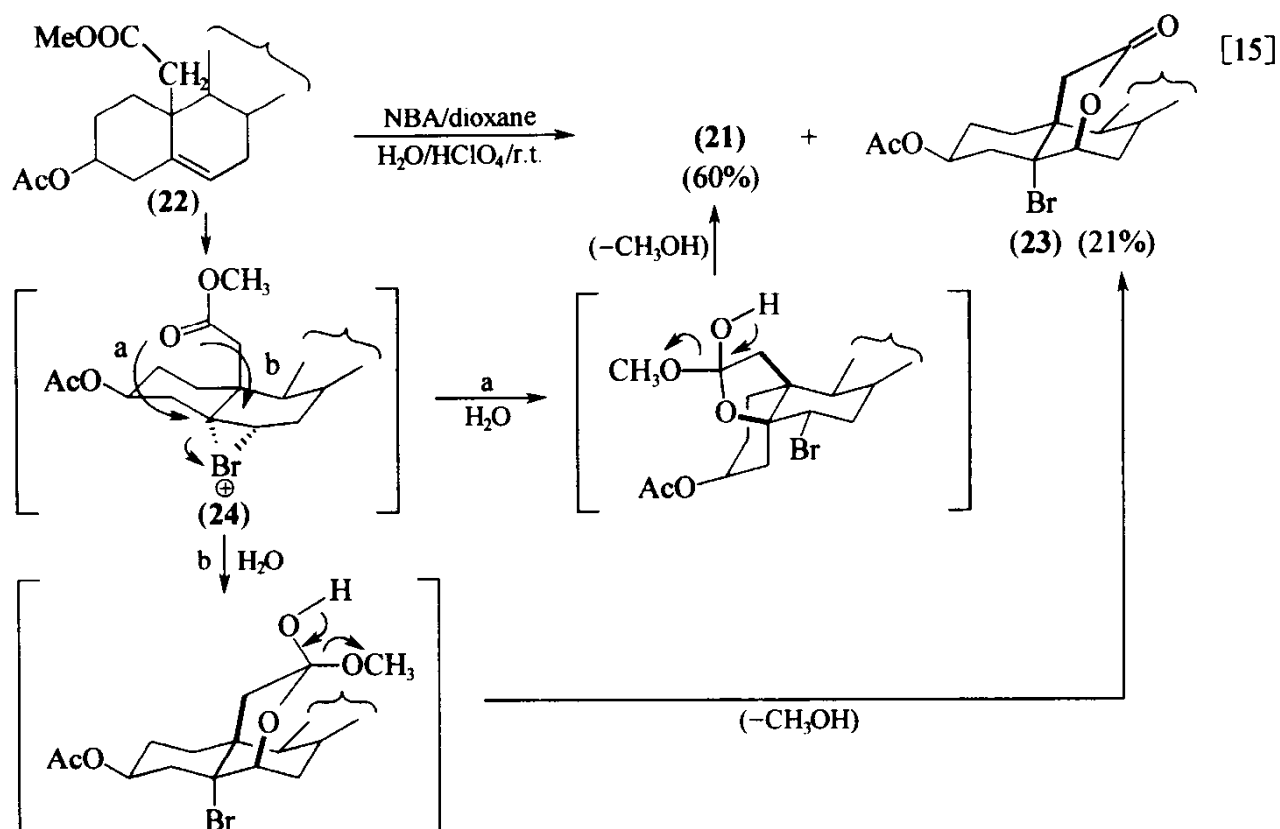
当某些不饱和羧酸的双键上形成环状卤正离子时，若在未受到立体障碍的条件下，亲核性羧酸负离子向其进攻可生成卤代五元或六元内酯（一般优先倾向于生成五元环），称为卤内酯化反应（halolactonization）。此反应与烯烃的对向卤加成历程相似，在碱性条件下是高度立体选择性的。在有机合成上，利用这一方法，可将不饱和羧酸转化成用其他方法难以制得的内酯或半缩醛。以  $\gamma, \sigma$ -不饱和羧酸得卤内酯化反应为例： $\text{I}_2$  首先从环己烯双键位阻较小的  $\alpha$  方向进攻，生成过渡态 (18)，然后，羧基氧负离子于  $\beta$  方向对三元环发生亲核进攻，最后生成内酯 (19)。



不饱和羧酸酯也能发生卤内酯化。例如甾体不饱和酸 (20) 在  $\text{NBA}/\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{O}$  作用下，发生卤内酯化，生成 (21)，而相应的甲酯 (22) 在同样条件下，也能生成 60% 的 (21)，还有 21% 的位置异构体 (23)。经同位素标记法及  $^{13}\text{C}$ -NMR 测定可认为 (22) 的反应历程不同于游离酸 (20) 的情况，而是通过反应中羰基发生极化。由于其亲核性比烷氧基强，可向环状溴正离子过渡态 (24) 作亲核进攻，主要途径为 (a)  $[5(\text{O})\pi, \pi]$  方式，其次为 (b)  $[6(\text{O})\pi, \pi]$  方式，然后，水分子对环状过渡态缩酮基作亲核进攻，再消除一分子甲醇，分别生成 (21) 和 (23)。



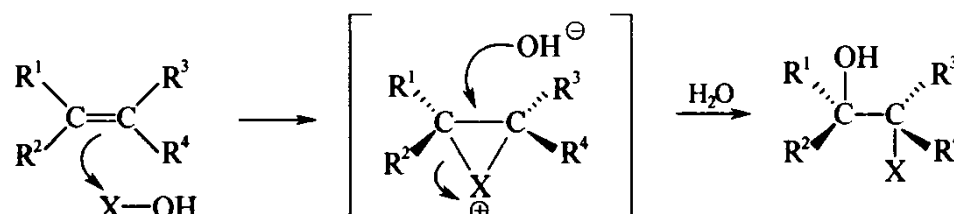




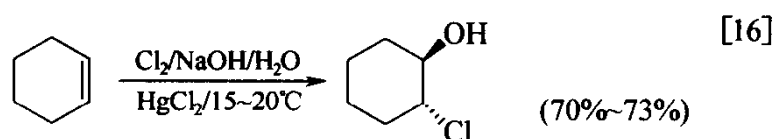
### 三、不饱和烃和次卤酸（酯）、*N*-卤代酰胺的反应

#### 1. 次卤酸及其酯为卤化剂

次卤酸对烯烃的加成，生成  $\beta$ -卤醇，其反应本质及选择性相同于卤素加成反应。卤素正离子首先对烯烃的双键作亲电进攻，生成桥卤三元环过渡态，然后，水分子或 OH<sup>-</sup> 对其亲核进攻，得到  $\beta$ -卤醇。按照马氏定位法则，卤素加成在双键的取代较少的一端。



次卤酸本身为氧化剂，很不稳定，一般难以保存，需新鲜制备后立即使用。次氯酸和次溴酸常用氯气或溴素和中性或含汞盐的碱性水溶液反应而生成。在用同样方法制备次碘酸时，则必须添加碘酸（盐）、氧化汞等氧化剂，以除去还原性较强的碘负离子。另外，也可直接采用次氯酸盐在中性或弱酸性条件下进行烯烃的次氯酸加成反应。



应用次卤酸酯 (ROX) 作为卤化剂，其机理相同于次卤酸的反应，但可在非水溶液中进行反应。根据溶剂的亲核基团不同，可生成相应的  $\beta$ -卤醇衍生物。

