

药物合成反应

辛炳炜 孙昌俊 曹晓冉 主编



化学工业出版社

药物合成反应

辛炳炜 孙昌俊 曹晓冉 主编
薛依婷 贾贞 李洪亮 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

全书十二章,包括氧化反应、还原反应、卤化反应、烃基化反应、酰基化反应、缩合反应、杂环化合物合成、消除反应、重排反应、磺化反应、硝化反应、重氮化反应等,涵盖了药物合成反应的基本反应类型。每一类反应中,以相应反应试剂或反应类型为主线,尽量按照有机化合物的类型如烯、炔、醇、酚、醚、醛、酮、酸、含氮化合物、含硫化合物等进行详细论述。

可供从事药物、化学、应化、生化等行业科技工作者以及上述专业师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应/辛炳炜,孙昌俊,曹晓冉主编.——北京:
化学工业出版社,2019.1

ISBN 978-7-122-33402-2

I. ①药… II. ①辛… ②孙… ③曹… III. ①药物
化学-有机合成-化学反应 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 283177 号

责任编辑:王湘民

装帧设计:韩 飞

责任校对:宋 玮

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:三河市航远印刷有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 39 字数 976 千字 2019 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888 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:198.00 元

版权所有 违者必究

近年来药物及其中间体的合成发展十分迅速,已成为国内外科学、经济发展中的热点之一。国内已出版了几本药物合成反应的书籍,包括闻韧主编的《药物合成反应》一~四版、姚其正主编的《药物合成反应》、刘守信主编的《药物合成反应基础》、孙昌俊主编的《药物合成反应——理论与实践》等,这些书籍对于培养我国的药物合成人才、发展我国的医药等工业具有非常重要的意义。

为适应当前医药行业迅速发展的新形势,编者根据多年来从事药物合成教学、科研的经验和实践,编写了这本《药物合成反应》,向读者系统介绍化学药物及其中间体合成的重要有机反应。全书共分十二章,包括氧化、还原、卤化、磺化、硝化、烃基化、酰基化、消除、重氮化、重排、缩合、杂环化等反应,基本涵盖了药物合成的主要反应。在每一类反应中,再尽量按照有机化合物的类型(如烯、炔、醇、酚、醚、醛、酮、酸、含氮化合物、含硫化合物等)、反应试剂或反应类型进行分类,对每类化合物的相应合成反应进行系统的总结。每章内容相对独立,深入浅出地介绍各种反应的反应机理、影响反应的主要因素、适用范围等,并适当介绍了有机合成中的一些新方法,以反映现代药物合成的新特点。书中附有大量参考文献,以供读者查阅。

本书由辛炳炜、孙昌俊、曹晓冉主编,薛依婷、贾贞、李洪亮副主编,参加编写和资料收集、整理的还有刘宝胜、王秀菊、王晓云、田胜、孙风云、孙琪、马岚、孙中云、孙雪峰、张廷锋、房士敏、张纪明、连军、周峰岩、隋洁、刘少杰、茹淼焱、连松、赵晓东等。德州学院化学化工学院、化学工业出版社的有关同志给予了大力支持,在此一并表示感谢。

本书实用性强,适合于从事医药、农药、化学、应化、高分子、生化、染料、颜料、日用化工、助剂、试剂等行业的生产、科研、教学、实验室工作者以及大专院校的本科生、研究生、教师使用。

本教材依托 2015 年教育部人文社会科学研究专项任务项目(工程科技人才培养研究)——新建本科技企“双螺旋递进式”培养工程人才机制研究(15JDGC021),中国高等教育学会 2016 年工程教育专项课题“基于能力培养的制药工程专业微生物学课程支架式教学模式的研究与实践”(2016GCYB02)及德州学院教学改革立项项目。

限于编者水平有限,书中难免存在不妥之处,恳请批评指正。

辛炳炜

2018 年 8 月

书中符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acide	乙酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
Ar	aryl	芳基
9-BBN	9-borabicyclo[3. 3. 1]nonane	9-硼双环[3. 3. 1]壬烷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl	苄氧羰基
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	1,1'-羰基二咪唑
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloropetoxibenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
DABCO	1,4-diazabicyclo[2. 2. 2]octane	1,4-二氮杂二环[2. 2. 2]辛烷
DCC	dicyclohexyl carbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-dimethoxyethane	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane	1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppe	1,4-bis(diphenylphosphino)ethane	1,4-双(二苯膦基)乙烷
ee	enantiomeric excess	对映体过量
<i>endo</i>		内型
<i>exo</i>		外型
Et	ethyl	乙基
EtOH	ethyl alcohol	乙醇
<i>hν</i>	irradiation	光照
HMPA	hexamethylphosphorictriamide	六甲基磷酰三胺
HOBT	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HOMO	highest occupied molecular orbital	最高占有轨道
<i>i</i>	<i>iso</i> -	异
LAH	lithium aluminum hydride	氢化铝锂
LDA	lithium diisopropyl amine	二异丙基胺基锂
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane	六甲基二硅胺锂
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	最低空轨道

<i>m</i> -	meta-	间位
mol%		摩尔分数
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal	正
NBA	<i>N</i> -bromo acetamide	<i>N</i> -溴代乙酰胺
NBS	<i>N</i> -bromo succinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代乙酰胺
NCS	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -Iodo succinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methyldmorpholine	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
TEBA	triethyl benzyl ammonium salt	三乙基苄基铵盐
<i>o</i> -	ortho	邻位
<i>p</i> -	para	对位
Ph	phenyl	苯基
PPA	poly phosphoric acid	多聚磷酸
Pr	propyl	丙基
Py	pyridine	吡啶
R	alkyl	烷基
rt	room temperature	室温
<i>t</i> -	<i>tert</i> -	叔-
S _N I	unimolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代
S _N 2	bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代
TBAB	tetrabutylammonium bromide	溴代四丁基铵
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium salt	三乙基苄基铵盐
Tf	trifluoromethanesulfonyl(triflyl)	三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride	三氟乙酸酐
THF	tetrahydrofurane	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	toluene or tolyl	甲苯或甲苯基
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

第一章 氧化反应

第一节 无机氧化剂	1
一、氧、臭氧	1
1. 氧	1
2. 臭氧	6
二、过氧化氢	9
三、锰化合物	13
1. 高锰酸钾	13
2. 二氧化锰	18
四、铬化合物	20
1. 三氧化铬	20
2. 铬酸、重铬酸盐	23
五、硝酸	26
六、含卤氧化剂	28
1. 卤素	28
2. 次氯酸钠	30
3. 氯酸(溴酸)盐	32
4. 高碘酸	33
七、过二硫酸盐和过一硫酸	34
八、其他无机氧化剂	35
1. 四氧化锇	35
2. 二氧化硒	37
3. 过氧化镍	40
4. 氧化银、碳酸银	40
5. 铁氰化钾	42
6. 硝酸铈铵	43
第二节 有机氧化剂	44
一、有机过氧酸及有关过氧化物	44
二、烷基过氧化物	47
三、异丙醇铝	48

四、二甲亚砷	51
五、四乙酸铅	55
六、醌类	59
七、二甲基二氧杂环丙烷(DMDO)	60

第二章 还原反应

第一节 化学还原反应	66
一、无机还原剂	66
1. 金属还原剂	66
2. 含硫化合物	82
3. 硼烷	84
4. 金属复氢化物	88
5. 肼和二亚胺	97
二、有机还原剂	100
1. 烷氧基铝	100
2. 二氧化硫脲	102
3. 甲酸及其盐	103
第二节 催化氢化	105
一、非均相催化氢化	105
1. 常用的催化氢化催化剂	107
2. 各种化合物的氢化反应	109
二、均相催化氢化	117
第三节 催化转移氢化反应	119
第四节 氢解反应	121
一、氢解脱苄基	121
二、醚的催化氢解	122
三、碳-硫键、硫-硫键的氢解	123
四、催化氢解脱卤	123
五、羧酸及其衍生物的氢解	125
六、硝基化合物的氢解	126

第三章 卤化反应

第一节 卤素卤化剂	131
一、烷烃的卤化反应	131
二、卤素与烯烃的亲电加成	133
三、卤素与炔烃的反应	136
四、卤素与不饱和键的自由基型反应	138
五、芳烃的直接卤化	138
六、芳环侧链的卤化	143
七、醇的卤化	143
八、醚类化合物 α -氢的卤代	144
九、羰基化合物的卤化	144
十、羧酸的卤化反应	149
第二节 卤化氢	149
一、卤化氢对烯烃的加成反应	149
二、溴化氢与烯烃的自由基加成反应	151
三、卤化氢与炔烃的加成	152
四、卤化氢或氢卤酸与醇的反应	153
五、氢卤酸与醚的反应	154
六、 α -卤代糖的合成	155
第三节 卤化磷和三氯氧磷	156
一、醇、酚羟基的取代	156
二、羰基的卤化	158
三、羧酸的卤化	160
第四节 亚硫酸酐和硫酸酐	161
一、亚硫酸酐	161
1. 亚硫酸酐与醇的反应	161
2. 亚硫酸酐与羧酸的反应	163
3. 亚硫酸酐的其他应用	165
二、硫酸酐	165
第五节 其他卤化剂	167
一、次卤酸和次卤酸盐(酯)	167
二、 N -卤代酰胺	172
三、草酰氯	178
四、光气、双光气和三光气	180
五、酰氯和磺酰氯	181
第六节 特殊卤化剂	181
第七节 卤素置换反应	185
一、卤素原子的交换反应	185
二、芳环上其他基团被卤素原子取代	188
1. 羟基被卤素原子取代	188
2. 巯基被卤素原子取代	188

第四章 硝化和亚硝化反应

第一节 硝化反应机理及硝化剂的类型 和性质	193
一、硝化反应机理	193
二、硝化剂的类型和性质	194
1. 硝酸	194
2. 硝酸与硫酸(混酸)	195
3. 硝酸与醋酐	197
4. 氟硼酸硝酐(NO_2BF_4)	198
5. 三氟甲基磺酸硝酐($\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$)	199
第二节 硝化反应的影响因素	200
一、反应物结构对硝化反应的影响	200
1. 芳香胺的硝化	200
2. 邻位效应	200
3. 立体效应	201
4. 稠芳环的硝化	202
5. 芳香杂环化合物的硝化	202
二、硝化剂对硝化反应的影响	204
1. 硝化剂的浓度	204
2. 硝化剂的溶解性能	205
3. 温度对硝化反应的影响	205
4. 催化剂对硝化反应的影响	206
5. 硝化反应中的副反应	206
第三节 间接硝化法	207
一、卤素置换法	207
二、磺酸基及其他基团置换法	208
第四节 其他硝化反应	209
一、烷烃和芳烃侧链的硝化反应	209
二、不饱和烃的加成硝化	210
三、硝酸酯	211
1. 烷烃的氧化硝化	211
2. 烯烃的亲电加成	211
3. 卤代烃或酰氯与硝酸盐或硝酸的 亲核取代	211
4. 三元或四元含氧杂环化合物的氧化 开环合成多元硝酸酯	212
5. 由醇或含羟基化合物制备硝酸酯	212
第五节 亚硝基化合物	213
一、碳原子上的亚硝基化反应	213
二、氮原子上的亚硝基化反应	215

第五章 磺化和氯磺化反应

第一节 磺化反应的机理及磺酸的

分离方法 219

一、芳环上磺化反应机理 219

1. 硫酸 219

2. 发烟硫酸 220

3. 氯磺酸 220

4. 硫酰氯 220

5. *N*-吡啶磺酸 220

二、磺酸的一般分离方法 221

1. 稀释法 221

2. 成盐法 221

3. 中和法 221

第二节 直接磺化法 222

一、直接磺化法制备脂肪族磺酸 222

二、直接磺化法合成芳基磺酸 224

1. 过量硫酸和发烟硫酸磺化法 224

2. 共沸脱水磺化法 228

3. 三氧化硫磺化法 229

三、焙烘磺化法 231

四、氯磺酸磺化法 232

第三节 间接磺化法 233

一、硫氰酸酯的氧化 233

二、硫醇及二硫化物的氧化 233

三、活泼卤原子被磺酸基取代 234

四、*S*-烷基硫脲氮氧化 234

五、羟基磺酸盐 234

第四节 硫酰氯 235

一、Reed 光化学氯磺化反应 235

二、芳环上的氯磺化反应 236

三、磺酸及其盐的酰氯化 237

第六章 烃基化反应

第一节 卤代烃类烃化剂 239

一、氧原子上的烃基化反应 239

1. 醇与卤代烃的反应 239

2. 酚与卤代烃的反应 242

3. 羧酸与卤代烃的反应 244

4. 肟与卤代烃的反应 244

二、硫原子上的烃基化反应 244

1. 硫醇的烃基化反应 245

2. 硫酚的烃基化反应 245

三、氮原子上的烃基化 246

1. 氨的烃基化 246

2. 伯胺的烃基化 246

3. 仲胺的烃基化 249

4. 叔胺的烃基化 249

5. 酰胺、酰亚胺的烃基化 250

四、碳原子上的烃基化反应 251

1. 芳环上的烃基化反应 251

2. 活泼亚甲基碳原子上的烃基化 252

3. 醛、酮 α -碳原子的烃基化 254

4. 羧酸及其衍生物 α -碳上的烃基化
反应 256

5. 其他碳原子上的烃基化 257

第二节 酯类烃化剂 259

一、硫酸酯 259

1. 氧原子上的烃基化 259

2. 氮原子上的烃基化 261

3. 硫原子上的烃基化 263

4. 碳原子上的烃基化 264

二、芳磺酸酯 264

三、羧酸酯 267

四、碳酸酯 267

1. *O*-甲基化 267

2. *S*-甲基化 268

3. *N*-甲基化 268

4. *C*-甲基化 269

第三节 环氧乙烷类烃化剂 270

一、氧原子上的羟乙基化 270

二、氮原子上的羟乙基化 272

三、碳原子上的羟乙基化 273

1. 芳烃的羟乙基化反应 274

2. 活泼亚甲基化合物的 β -羟烷基化 ... 275

3. 有机金属化合物的 β -羟烷基化 275

第四节 醇类烃化剂 277

一、羟基氧原子上的烃基化 277

二、氮及胺氮原子上的烃基化 278

三、碳原子上的烃基化 280

第五节 烯烃类烃化剂 281

一、氧原子上的烃基化 281

二、氮原子上的烃基化 283

三、碳原子上的烃基化 283

第六节 有机金属烃化剂 284

一、有机镁试剂——Grignard 试剂	284
二、有机锂试剂	285
第七节 重氮甲烷	287
第八节 相转移催化反应及其在烃基化反应中的应用	289
一、相转移催化	290
二、相转移催化反应的基本原理	290
1. 季铵盐类相转移催化	290
2. 聚乙二醇类催化	291
3. 冠醚类催化	292
4. 逆向相转移催化反应	292
三、相转移催化反应在烃基化反应中的应用	293
1. 氧原子上的烃基化	293
2. 氮原子上的烃基化	294
3. 碳原子上的烃基化	294
4. 硫原子上的烃基化	295

第七章 酰基化反应

第一节 羧酸酰化剂	298
一、氧原子上的酰化	298
1. 羧酸活化法	299
2. 醇活化法	301
二、氮原子上的酰化反应	302
1. 羧酸与胺的直接酰基化反应	302
2. 缩合剂存在下羧酸与胺的缩合反应	303
三、碳原子上的酰化反应	306
第二节 酸酐酰化剂	307
一、氧原子上的酰化	308
二、氮原子上的酰化	311
三、碳原子上的酰化	314
第三节 酰氯酰化剂	316
一、氧原子上的酰化反应	316
二、氮原子上的酰化反应	317
三、碳原子上的酰基化反应	319
1. 芳环上的酰化反应	319
2. 活泼亚甲基化合物的酰化反应	320
3. 不饱和烃的酰基化	323
第四节 酯类酰化剂	323
一、氧原子上的酰基化反应	323
二、氮原子上的酰基化反应	327
三、碳原子上的酰化反应	329

第五节 酰胺、酰基叠氮和腈类酰化剂	330
一、酰胺酰化剂	330
1. O-酰基化反应	330
2. N-酰基化反应	331
3. C-酰基化反应	333
二、酰基叠氮酰化剂	334
三、腈类酰化剂	335
1. O-酰基化反应	335
2. N-酰基化反应	336
3. C-酰基化反应	336
第六节 其他酰化剂	337
一、乙烯酮和双乙烯酮	338
二、Vilsmeier 反应	339
三、利用乌洛托品在芳环上引入醛基	340
四、Gattermann-Koch 反应	342
第七节 选择性酰基化反应	343
一、氧原子上的选择性酰基化反应	344
二、氮原子上的选择性酰基化	345
三、碳原子上的选择性酰化反应	347

第八章 重氮化及重氮盐的反应

第一节 重氮化反应机理及主要影响因素	353
一、重氮化反应机理	353
1. 稀硫酸中的重氮化反应	354
2. 盐酸中的重氮化反应	354
二、重氮化反应的主要影响因素	355
1. 无机酸及其用量	355
2. 芳胺的结构	355
3. 反应温度	357
4. 亚硝酸钠的用量与反应终点控制	357
第二节 重氮盐的性质和反应	358
一、重氮盐的结构和稳定性	358
二、放出氮的重氮基转化反应	359
1. 离子型取代反应	359
2. 自由基型反应	367
三、保留氮的重氮基转化反应	370
1. 重氮基还原成芳胺	370
2. 重氮盐的偶合反应	371
第三节 脂肪伯胺和苄伯胺的重氮化反应	376

第九章 消除反应

第一节 卤代烃的消除反应	380
--------------	-----

一、卤代烃消除卤化氢	380	6. Favorskii 重排反应	432
1. β -消除反应机理	380	二、由碳至氮的重排反应	435
2. 消除反应的取向——双键的定位 规则	383	1. Beckmann 重排反应	435
3. β -消除反应的主要影响因素	385	2. Hofmann 重排反应	439
二、多卤代物的消除反应	388	3. Curtius 重排反应	443
1. 邻二卤代烷脱卤素生成烯	388	4. Schmidt 重排反应	445
2. 邻二卤代烃、偕二卤代物消除卤化氢 生成烯(芳烃)	390	5. Lossen 重排反应	449
3. 邻二卤代物或偕二卤代物脱卤化氢 生成炔	390	6. Neber 重排反应	451
4. 1,3-二卤化物脱卤素生成环丙烷衍 生物	393	三、由碳至氧的重排	453
5. 其他卤化物的消除反应	393	1. 氢过氧化物重排反应	453
三、卡宾的生成	393	2. Baeyer-Villiger 反应	454
第二节 热消除反应	396	第二节 亲电重排	456
一、热消除反应机理和消除反应的取向 ..	396	一、Stevens 重排反应	456
1. 热消除反应机理	396	二、Sommelet-Hauser 重排反应	459
2. 热消除反应的取向	397	三、Wittig 重排反应	461
二、各种化合物的热消除反应	398	第三节 芳香族芳环上的重排反应	463
1. 酯的热消除	398	一、芳环上的亲电重排反应	463
2. 季铵碱的热消除	402	1. 基团迁移起点为氧原子的重排反应 ..	464
3. 叔胺氧化物的热消除	405	2. 基团迁移起点为氮原子的重排反应 ..	467
4. Mannich 碱的热消除	406	二、芳香族化合物的亲核重排反应	470
5. 亚砷和砷的热消除	407	1. Bamberger 重排反应	470
第三节 醇的消除反应	408	2. Smiles 重排反应	472
一、醇的热解反应	408	三、芳香族化合物通过环状过渡态进行 的重排反应	474
二、酸催化下脱水成烯	409	1. Claisen 重排反应	474
1. 反应机理	409	2. Fischer 吡啶合成法	478
2. 醇的结构对反应的影响	410		
三、多元醇的脱水反应	412		
第四节 其他消除反应	415		
第十章 重排反应		第十一章 缩合反应	
第一节 亲核重排反应	419	第一节 醛、酮类化合物之间的缩合反应 ..	484
一、由碳至碳的重排反应	420	一、羟醛缩合反应	484
1. Wagner-Meerwein 重排反应	420	1. 自身缩合	484
2. Pinacol 重排反应	421	2. 交叉缩合	486
3. Demjanov 重排反应	426	3. 分子内的羟醛缩合反应和 Robinson 环化	488
4. 二苯乙醇酸重排反应	427	4. 定向羟醛缩合	490
5. Wolff 重排反应和 Arndt-Eistert 合成	430	5. 类羟醛缩合反应	494
		二、安息香缩合反应	495
		三、氨烷基化反应	497
		第二节 羰基的烯化反应——Wittig 反应 ..	502
		第三节 醛酮类化合物与羧酸及其衍生物 之间的缩合反应	507
		一、Knoevenagel 反应	507

二、Stobbe 反应	510
三、Perkin 反应	512
四、Darzens 缩合反应	514
五、Reformatsky 反应	517
第四节 酯缩合反应	520
一、Claisen 酯缩合反应	521
1. 酯-酯缩合	521
2. 酯-酮缩合	523
3. 酯-腈缩合	525
二、Dieckmann 酯缩合反应	526
第五节 烯键上的加成缩合反应	529
一、Michael 加成反应	529
二、Prins 反应	532
第六节 环加成反应	533
一、Diels-Alder 反应	534
1. Diels-Alder 反应的反应机理	534
2. Diels-Alder 反应的立体化学特点	537
二、1,3-偶极环加成反应	540

第十二章 杂环化反应

第一节 含一个杂原子的五元环化化合物的合成	546
一、含一个氧原子的五元杂环化合物	547
1. 呋喃、四氢呋喃及其衍生物	547
2. 苯并呋喃及其衍生物	549
二、含一个氮原子的五元芳香杂环化合物的合成	550
1. 吡咯及其衍生物的合成	550
2. 吡唑及其衍生物的合成	553
三、含一个硫原子的五元杂环化合物的合成	559
1. 噻吩及其衍生物	559
2. 苯并噻吩及其衍生物	562
第二节 含两个杂原子的五元杂环化合物	

的合成	564
一、含一个氧原子和一个氮原子的五元芳香杂环化合物	564
1. 噁唑及其衍生物	564
2. 苯并噁唑及其衍生物	567
3. 异噁唑及其衍生物	568
4. 苯并异噁唑及其衍生物	570
二、含一个硫原子和一个氮原子的五元杂环芳香化合物	570
1. 噻唑及其衍生物	570
2. 苯并噻唑及其衍生物	572
三、含两个氮原子的五元杂环芳香化合物	574
1. 咪唑及其衍生物	574
2. 苯并咪唑及其衍生物	576
3. 吡唑及其衍生物	580
4. 吡啶及其衍生物	582
第三节 含一个杂原子的六元环化化合物的合成	584
一、含一个氧原子的六元杂环化合物	584
二、含一个氮原子的六元环化化合物的合成	587
1. 吡啶及其衍生物的合成	588
2. 喹啉及其衍生物的合成	592
3. 异喹啉及其衍生物的合成	598
第四节 含两个杂原子的六元杂环芳香化合物	602
一、嘧啶类化合物	602
二、吡嗪	605
1. α -氨基酮或 α -氨基醛的自身缩合	605
2. α -氨基酸酯的自身缩合	605
3. 1,2-二羰基化合物与 1,2-二胺反应	606
三、哒嗪	606

第一章 | 氧化反应

氧化反应是一类常见的有机化学反应。有机化合物分子中，凡是失去电子或电子发生偏移，从而使碳原子上电子云密度降低的反应，统称为氧化反应。狭义上讲，则是指有机物分子中增加氧、失去氢，或同时增加氧、失去氢的反应，而不涉及形成 C—X、C—N、C—S 等新化学键。

通过氧化反应可以合成各种化合物，如醇、酚、环氧化合物、醛、酮、酸等。氧化反应通常是在氧化剂或氧化催化剂存在下实现的。氧化剂种类很多、特点各异，往往一种氧化剂可以与多种不同的基团发生反应，而同一种基团也可以被多种氧化剂氧化，同时氧化过程往往伴随很多副反应。本章将按照氧化剂的类型进行分类，介绍各类氧化剂的氧化反应及其在药物合成中的应用。

氧化反应中常用的氧化剂可大致分为无机氧化剂和有机氧化剂两大类。

第一节 无机氧化剂

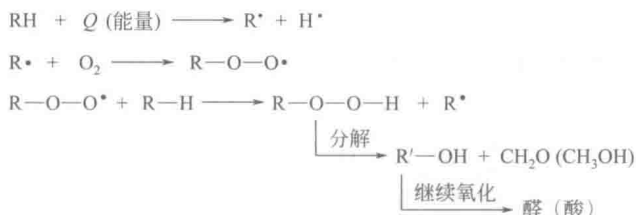
无机氧化剂主要有氧（空气）、臭氧、过氧化氢、锰化合物、铬化合物、硝酸、含卤化合物、二氧化硒、四氧化锇以及含有铜、银、铅、铁等金属元素的氧化剂等。

一、氧、臭氧

1. 氧

氧（空气）是最廉价的氧化剂，在有机合成中，通常在催化剂存在下进行催化氧化，常用的催化剂有 Cu、Co、Pt、Ag、V 或其氧化物等。

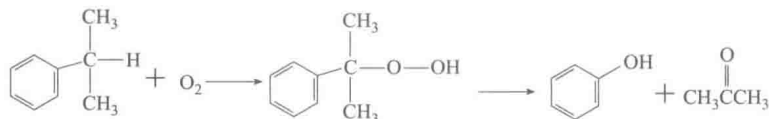
C—H 键被空气中的氧气氧化为过氧化物（R—O—OH）的反应称为自动氧化。空气氧化属自由基型反应机理，生成烷基过氧化物，烷基过氧化物再分解成相应的氧化产物。



光和高温有利于自动氧化过程，而避光和低温则能有效降低氧化速度。在烃类化合物中，叔碳原子上的氢容易被氧化，烯丙位和苄基位上的氢最容易被氧化。

自然界中这种自动氧化很普遍。例如油脂类化合物，分子中含有烯键，烯丙基位的氢容易被氧化，油脂久置后会变味。

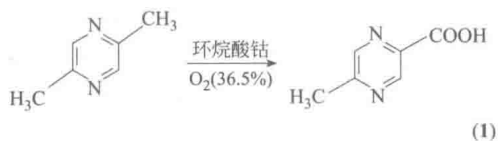
烃类的空气氧化在工业上可以直接制备有机过氧化氢、醇、醛、酮、羧酸等一系列化合物。异丙苯氧化而后分解，是工业上合成苯酚和丙酮的一种重要方法。



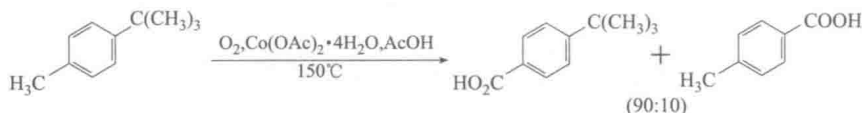
芳环侧链 α -位的氢容易被氧化。在由甲苯制备苯甲酸时，催化氧化法常用的催化剂是锰、钴等过渡金属的盐，特别是有机羧酸盐，如环烷酸钴等。



降血糖药格列吡嗪中间体 5-甲基吡嗪-2-羧酸 (1)^[1] 的合成如下：



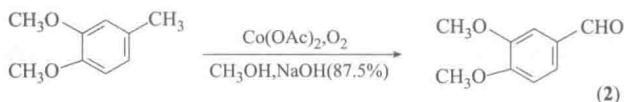
在乙酸钴催化下用空气中的氧作氧化剂时，对甲基叔丁基苯中的甲基优先被选择性地氧化^[2]。



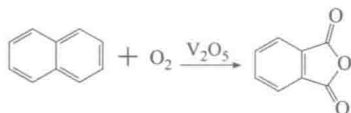
在硬脂酸钴催化剂存在下，氧气可以将邻氯乙苯氧化为邻氯苯乙酮，其为平喘药盐酸妥洛特罗 (Tulobuterol hydrochloride) 的中间体。



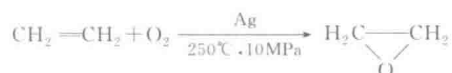
芳环侧链的空气催化氧化多用于芳香族酮、羧酸的制备，也有选择性氧化为醛的报道。例如抗过敏药曲尼司特 (Tranilast)、降压药哌唑嗪 (Prazosin) 等的中间体 (2)^[3] 的合成。



在一定条件下，芳环可以被氧化破坏，例如萘氧化生成邻苯二甲酸酐。



在活性银的催化下, 乙烯可以被空气中的氧直接氧化生成环氧乙烷。



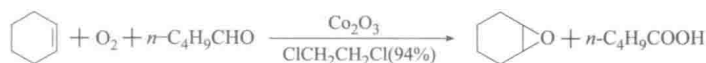
其他烯烃的空气直接氧化合成环氧乙烷衍生物很少获得成功, 主要原因是处于烯丙位的 C—H 键更易被氧化。

以氧气为氧源的均相催化体系也有一些报道, 但是催化剂多是金属配合物, 稳定性低, 而且回收困难。

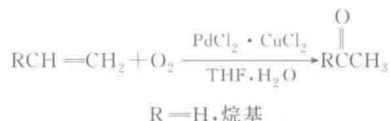
有报道^[4], 在 1,2-二氯乙烷中, 加入醛类化合物, 并通入氧气, 可以将烯烃氧化为环氧乙烷衍生物。反应中是利用醛的自动氧化原位生成过酸, 最后将烯氧化为环氧化合物。



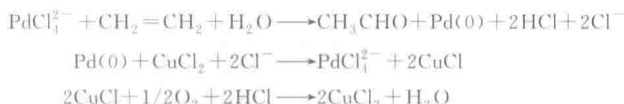
1,2-环氧环己烷可以采用分子氧/正戊醛/三氧化二钴的新型氧化体系由环己烯来合成^[5]。



在一定条件下, 烯烃可以氧化为羰基化合物(醛、酮)。Wacker 反应是由烯烃一步合成醛、酮的重要方法。



反应分三步进行:

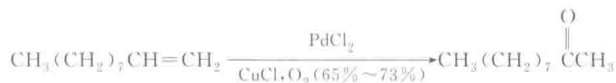


将上述三个反应合并, 总反应如下:

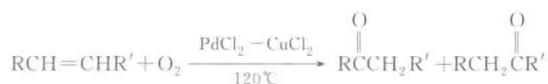


反应中氯化钯被还原为钯(0)。由于钯试剂价格昂贵, 加入 CuCl_2 作共氧化剂, 将钯(0)重新氧化为钯(II), CuCl_2 则被还原为 Cu(I) , 而后被空气中的氧氧化为 Cu(II) 。因而, 空气中的氧实际上是唯一的氧化剂。

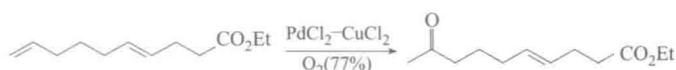
常用的催化剂是 $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2$ 。其他催化剂体系有 $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}$ 、 $\text{PdCl}_2\text{-Cu(NO}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2/\text{Cu(OAc)}_2$ 、 Pd(OAc)_2 /多苯胺等。端基烯氧化除了苯乙烯外, 主要生成 α -甲基酮。2-癸酮是重要的医药和香料中间体, 用 Wacker 反应合成^[6], 收率 65%~73%。



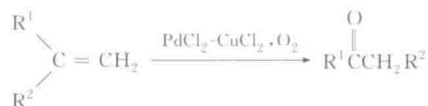
采用该方法, 非端基烯氧化生成两种酮的混合物。



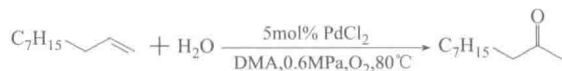
Wacker 反应具有选择性, 当分子中同时含有链端和链中烯键时, 可以只氧化链端烯键。



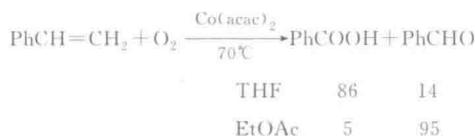
对于 1,1-二取代乙烯, 氧化时取代基会发生迁移得到重排产物。



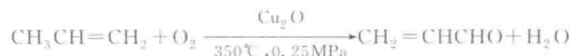
近年来 Wacker 反应取得了长足的发展。利用 0.6MPa 的氧气作单一氧化剂, 在氯化钯催化下将端基烯氧化为酮, 该体系不需要铜盐^[7]。



在 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 存在下, 用氧气氧化苯乙烯, 受溶剂的影响很大。若反应在 THF 中进行, 得到较高收率的苯甲酸; 而在乙酸乙酯中进行反应时, 则主要生成苯甲醛^[8]。



烯丙型氢由于受双键的影响比较活泼, 容易发生多种化学反应, 如自由基取代反应、氧化反应等。以氧化亚铜为催化剂, 丙烯可以被空气中的氧氧化为丙烯醛。

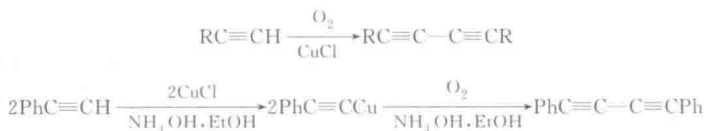


如用含铈的磷钼酸铋为催化剂, 在氨和空气的混合物中丙烯被氧化成丙烯腈。此反应称为氨氧化反应, 是目前工业上生产丙烯腈的主要方法之一。

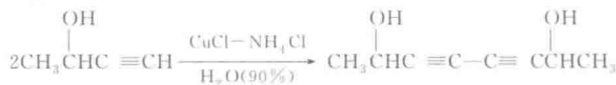


氨氧化法也用于甲苯及其取代物制备苯甲腈及其取代衍生物, 甲基吡啶氧化生成氰基吡啶。甲基芳烃的氨氧化催化剂是以 V_2O_5 为主催化剂, 以 P_2O_5 、 MoO_3 、 Cr_2O_3 、 BaO 、 SnO_2 、 TiO_2 等作助催化剂。载体一般是硅胶或硅铝胶。不同的反应底物氨氧化时, 催化剂的组成和反应条件也各不相同。

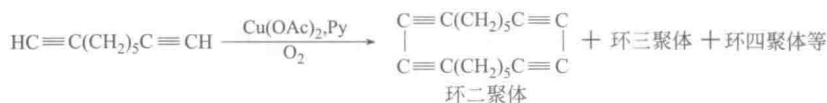
在氯化亚铜和空气(氧气)的作用下, 端基炔可以发生氧化偶联反应生成二炔类化合物, 该反应称为 Glaser 反应^[9]。



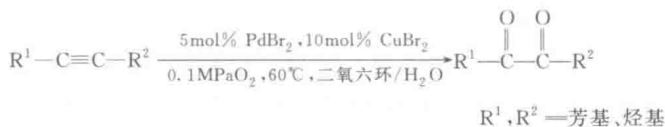
该反应常用氯化亚铜与氨或胺(如吡啶、二乙基胺等)的配合物作催化剂, 反应的收率一般很高。



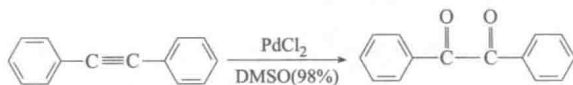
用双端基炔进行氧化偶联, 可以得到大环的二聚体、三聚体等。例如:



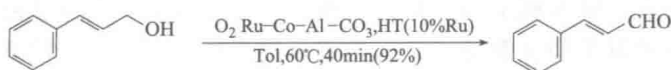
炔烃化合物也可以发生 Wacker 氧化反应生成邻二酮类化合物^[10]。



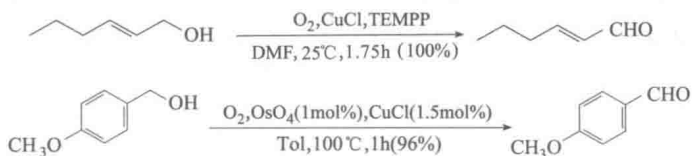
使用 PdCl_2 -DMSO 或 I_2 -DMSO 也可以将炔氧化为 1,2-二羰基化合物。二苯基乙二酮^[11] 是重要的药物合成中间体, 可用该方法来合成。



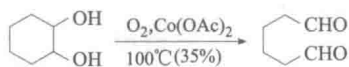
将伯醇的蒸气与空气一起通过催化剂进行催化氧化, 可以得到相应的醛, 这是工业上制备多种醛的方法。例如肉桂醛的合成。



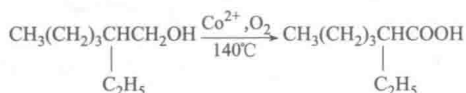
金属钨以及 Cu、Os 等的化合物也可以催化醇的氧化。例如:



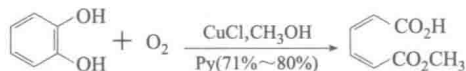
在乙酸钴存在下, 1,2-环己二醇可以被空气氧化为己二醛, 其为重要的化学灭菌剂。



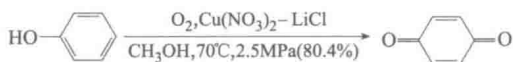
二价钴盐作催化剂, 用空气氧化, 可以将伯醇氧化为羧酸。例如羧苄青霉素等的中间体 2-乙基己酸的合成:



邻二苯酚用氯化亚铜作催化剂, 在吡啶存在下于甲醇中可以开环氧化为 (Z, Z)-2,4-己二酸单甲酯^[12]。



酚类化合物用空气进行催化氧化生成醌。可用催化剂种类很多, 如 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ - V_2O_5 、 MnCl_2 、 CoCl_2 、 FeSO_4 、 TiO_2 - SiO_2 、 Cr_2O_3 - SiO_2 以及 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ - LiCl 复合催化剂等。



醚类化合物会生成过氧化物。例如乙醚和空气长期接触会有过氧化物生成, 虽然过氧化物的结构尚未完全确定, 但与 α -H 的活性有关, 过氧键连在 α -碳原子上。

