

合 成 原 理

華 東 化 工 學 院

制药合成原理

第一章 绪论

一、有机合成（中间体）在制药工业中的意义和特征

制药工业在解放前是一个空白点。药厂大部分掌握在官僚资本家或者帝国主义者手中，它们也生产些药物，但药物的原料和中间体几乎绝大部分从国外输入。同时，许多药物也直接从国外输入，而由药厂加以包装或者进行加工。所以旧中国的制药工业充分反映出它是半殖民地的工业，也就是说旧中国完全没有自己的制药工业。

新中国成立后党和政府，为了人民谋幸福，关怀人民的健康，为了满足疾病预防和医疗上日益增长的需要，并在苏联及人民民主国家的无私援助下，制药工业获得了飞跃发展，已成为一个独立的工业，特别是1958年和1959年的大跃进，化学制药工业在党的正确领导下，更有了蓬勃的发展。合成药物是制药工业的一个部门，大多数药物都属于有机药物，如磺胺类，合成抗菌素，维生素，生物碱，抗肿瘤、抗癌等药物，它们的结构往往很复杂所以要合成它，须经过许多步骤，每一步骤常属于有机单元作业，因此要建立独立的制药工业，一定要有有机合成（中间体）工业，所以，有机合成（中间体）在药工业中起了重大作用。

要合成出疗效高毒性小的药物它一定具有某些特殊的分子结构和有效的官能团，例如有的基团是全分子显效所必需，缺少时即失去效用，有的基团仅能改变全分子的作用强度和毒性的大小等如羟基，羧基，硫氧基，醚，卤素，羰基，胺基末端和键等。因此为了增强药效或减低药物毒性常去改变某些药物的基团，使它们更适合人民的需要。具有实用价值的药物约有400种以上，所以每种药物的生产所牵涉到的中间体品种为数更多，因此要超过药物品种好几十倍以上，故中间体的品种繁多是这项工业一个特征。

中间体的品种虽然非常之多，但把合成这些产品所牵涉到的化学反应归纳起来，去还原、氧化等十余种单元过程，无不是有它们共同性的。

一、也有它们特殊性一、其他单元过程亦是如此。因此中间体工业实际上就是这些单元过程以不同方式的结合。而在每一具体生产过程中都必须针对着反应物和产物的特性而把实现这些单元过程的条件加以适当的调节。这种系统性也是中间体工业的一个重要的特征。

一个中间体，常可以通过几种完全不同的途径来合成。例如从苯制备苯酚的生产过程在工业上已经采用的至少就有三种：(1)苯的磺化和苯磺酸的碱熔。(2)苯的氯化 and 氯苯的水解。(3)苯和丙烯的缩合，为丙苯和后者氧化为苯酚和丙酮。所以在制备一种中间体时必须仔细选择，最有利和合适的方法，这又是中间体工业的一个特征。

中间体合成的另一特征，是在生产过程中常给出一个由几种同分异构体所组成的混合物，因此为了使某一指定的异构体，在反应产物的组成中占主要地位，就必须严格控制反应条件，有时甚至必须选取不同的合成途径。

在中间体合成过程中，除了生成各种异构体以外，常会发生主要反应的同时发生了一些付反应，由这些付反应得来的对产品虽有一定的价值，它虽不是生产的主要目的但必须综合利用。因此提高主要产物的产率，并尽量抑低付产物的产率，首先必须为每一具体生产过程，选择最适当的反应条件，这是中间体工业必须注意的问题。

化学制药工业是化学工业的一部份，它是在有机合成工业的基础上成长起来的，因此，它的发展还依赖于其它有机工业，特别是煤焦油工业、石油工业、重有机合成工业等。解放以来，这些工业都有了大大地发展，因此，现在祖国的化学制药工业已不再像过去必须依赖帝国主义的原料，而是完全可以独立自主，至今旧药厂改变了面貌，新药厂到处林立。

过去农村中以中药为主，至于化学药物（包括抗菌素）仅占极少数，自1958年大跃进以来，全国各地普遍成立了人民公社以后，各社都增添了医疗机构，广大农村加强了防疫工作，化学药物的使用量增加了三倍以上，由此可见，广大农村对于医疗药品的需要极为迫切，这也就是广大人民对制药工业提出了新的要求与任务，在去年大跃进形势下人民群众的冲天干劲把化学制药工业也大大推进一步，与其他工业一同飞跃的前进。

化学制药工业也呈现着大跃进的蓬勃现象。

在药品的产量方面，自1958年大跃进以来，基本上已达到完全自给自足的情况。1959年非但在自给自足的基础上进一步发展，并且还进入了新药试制的阶段。肯定地说，在党的总路线的照耀下，祖国的化学制药工业的发展是不可限量的。

二 合成药物的原料

合成有机药物的原料种类很多，自无机原料如硫酸、盐酸、烧碱、纯碱等，至有机原料如脂肪族化合物和芳香族化合物等。其中除无机酸硷为经常要用到的原料外，脂肪族化合物如乙醇、乙醚、乙酸、乙醛、丙酮等和芳香族化合物如苯、甲苯、吡啶、吡喃等均为制药工业最基本原料。

自从乙炔工业和石油工业的迅速发展以来，解决了有机合成工业中的许多重要原料。例如乙炔工业的发展供应许多有用的工业原料如乙酸、乙醛、腈和酸、腈和酯等。石油废气经过加工制备了一系列脂肪族化合物的原料如丙酮、异丙酮、丁醇、丁酮等。此外，煤的氯化产生少量的甲烷外，生成丙烷、丁烷等气体和许多高级脂肪族化合物。天然气的大量发现也为脂肪族化合物开辟了一个有机原料的来源。由于有机合成工业迅速的发展，需用这些基本原料的数量与日俱增。同时，由于有机合成工业的迅速发展也推动了乙炔工业、石油工业等的迅速发展，为有机合成工业解决了原料问题，这些脂肪族原料的制造属于重有机合成工业的范畴。

芳香族化合物的来源大部是炼焦工业中的付产物，自从近代石油工业与煤的氯化合成汽油工业、煤气工业不断发展后，芳香族原料也可以从这些工业中获得。

用煤炼焦时产生挥发性气体，其中包括各种成分的有机芳香族化合物，如苯、甲苯、萘、蒽等以及一些无机化合物如氨、二硫化碳等。焦炉气经冷却后，氨即冷凝为氨水，同时生成煤焦油，未冷凝气体经硫酸洗涤，逸出气体再经洗涤塔用洗油吸收其中的碳氢化合物，经吸收后的富油主成分为芳香族碳氢化合物，此外尚有少量的酚、吡啶盐基、腈和碳氢氨、硫化物及洗油。富油在 180°C 前馏出物常叫作粗苯。

粗苯中的主要成分简单介绍于下：

(1) 芳香族碳氢化合物：即苯、甲苯、二甲苯、三甲苯、四甲

苯、乙苯等。

(2) 不饱和碳氮化合物：一般含量在 5—15%。

(3) 硫化物：粗苯中含硫化物量约 0.6—20%，粗苯中的硫化物主要是 C_2S_2 、噻吩及甲噻吩。

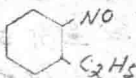
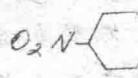
(4) 氮化物：粗苯含有的氮化物为吡啶盐，甲基吡啶，二甲吡啶及其他吡啶衍生物。所有这些总称为吡啶盐基，粗苯中吡啶含量约为 0.01—0.5%。

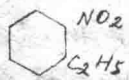
(5) 酸性化合物：粗苯中主要的酸，是酚，甲酚及古马隆。粗苯含酚量为 0.1—1.0% 有时高于此数，古马隆含量约 0.7—1.5% 它在 150—180°C 间馏出。

此外，煤焦油中还有萘、蒽、菲、咔唑、异喹啉、吲哚等。

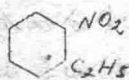
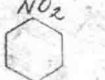
自从发现石油在铁管中热裂后能转变成芳香族碳氮化合物以后，石油工业又成为芳香族化合物的重要来源之一。

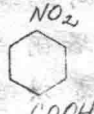
在原料方面要郑重考虑的另一个重要问题，就是资源的综合利用问题。随着制药工业向前发展，这些原料产量都将有相应的增长，故应寻求价格低廉，供应方便效用相同的代替品，还要加强对产物的综合利用，这样既解决了原料供应的问题，又能降低产品的成本，这对社会主义建设起了积极作用。

创制毒气要素时付产物  和  $COOH$ 。

①  经过还原低温硝化重氮化，氧化再还原而成抗结

核药物对氨基水杨酸：

②  也可做成 

③  可制造普鲁卡因和酚酸。

三、本课程的内容、目的和要求。

本课程的内容包括下列三个主要部份。

(1) 一般性的理论探讨，借以说明各种化学变化的本质。

(2) 每种单元化学过程的深入研究。我们把繁杂的中间体制成过程，按照所发生的化学反应，分类归纳为若干单元化学过程，分章加以讨论之。

(3) 个别的重要中间体。例举实际生产，来证明理论的正确性，并为加强农药方面知识。在实例中也例举某些农药的化学合成方法。

从内容上可以了解本课程的目的，在于使同学们获得中间体制备的技术理论与实际生产的基本知识，了解每个单元过程在个别具体生产中的同一性与特殊性，领会各个单元过程之间的联系，为同学们将来能正确地控制生产过程和解决实际问题打好基础，并为同学研究药物合成，以及今后学习其他专业课打下良好基础。

为了达到上述目的，我们要求同学们在学习中必须很好掌握理论联系实际的学习方法，善于运用理性的归纳与分析联系实际来掌握课程的内容。在学习任何一章时，必须注意这一章纲要，充分理解所有接触到结论。本课程是以有机化学和物理化学为基础，所以在学时应该随时复习那些课程中有关部份是十分必要的。

四. 合成方法的分类：

用于生产药物及其他有机合成方法的中间体的数量是极大的。如果去个别地研究它们，是相当困难的事，而看不出其中的系统性和规律性。但观察一下所有这些中间体的合成过程，将发现其中所牵涉到的化学反应不过十几种。任何一种中间体都是从某一种或几种芳香族原料开始，通过一个或几个化学反应步骤来合成的。因此我们如果把全部药物中间体的合成过程按照所发生的化学反应来分类，而后对每类反应的实践条件和理论基础加以研究，我们就会看出每类反应中的共同性以及各类反应之间的联系性。这样我们对这个科学领域的知识就有了某种程度的系统性。再根据这种有系统的知识来研究个别中间体的合成过程，我们就能更好地了解，掌握以及改进它的生产实践，这种有系统性的分类法叙述如下：

制造各种中间体的方法虽然很多，但是归纳起来可以把它仍划分成三类：

(1) 将芳香族化合物分子中，与碳原子相连的氢原子，用其他

取代基所取代的反应，例如：卤化、硝化等。

(2) 将第一类反应产物通过化学方法，使其中的取代基转变成新的取代基的反应，例如还原碱熔、重氮化、脂基化、酰基化等。这里应该指出在化学反应中亦有第一类反应与第二类反应同时发生的例子，但是这种情况一般比较少的。

(3) 有机化合物分子中的碳架发生改变的反应，例如缩合反应。此外又例如在萘的氧化或鄰苯二甲酐的反应中，亦发生碳架的改变。所以某些氧化反应也可以属于第三类，应指出在第三类反应进行中，常伴随着发生其他两类的化学反应。上述各类反应之间有着密切的联系，第一类取代反应常是为了后面类反应准备条件。此外，在第一类反应中引入的取代基的位置，常就决定了在第二类反应中由它的转化所引入的，新取代基的位置。因此在制备含有几个取代基的产物时，必须把应该进行的几个反应的先后顺序安排妥善。

第二章 芳核上取代规律

(一) 概說:

I. 苯结构以及取代基对苯核所起作用.

据近代理論資料和實驗事實可認為苯核中，所有六个碳原子和六个氢原子都在一个平面上，而碳原子的 π -电子云与分子的平面垂直，亦即彼此相互平行，因此苯环的每一个碳原子与两个相邻原子间，不仅以 σ -电子相連，而且也以 π -电子相連。

当苯核上有一个取代基时，由于取代基性质不同，它对苯核将起着不同的作用，例如取代基如具有正诱导效应 (+I) 时，则它的斥电子性能将影响苯核中电子云分布，同样如取代基具负诱导效应 (-I) 时，则它的吸电子性能也将引起苯核中电子云重新分布，所以无论取代基具有正或负诱导效应，都将对苯核起着影响，这正和取代基对脂肪族化合物所引起的情況是类似的，但苯核中除了引起诱导效应外，取代基还参与到共轭体系中去，亦即与芳核中的 π -电子云产生了共轭效应，这可以从它们的不合偶极矩来证实之。

例 下页列出不同取代基对甲基及苯基所引起的偶极矩数值。

R	I					II	
	OH	F	Cl	Br	I	CN	NO ₂
(CH ₃)	1.68	1.81	1.87	1.80	2.13	3.94	3.50
(C ₆ H ₅)	1.40	1.57	1.72	1.77	1.38	4.39	4.23
ΔU	+0.28	+0.24	+0.15	+0.03	+0.75	-0.45	-0.72

显而易见用诱导效应是不能说明这种现象的，因如果只有诱导效应存在，由于苯核上 p 电子的高度活动性，而 OH, F, Cl, Br, I 等取代苯的偶极矩是大于相应的甲烷衍生物的偶极矩而现正因 X (OH, F, Cl, Br, I) 等原子与苯上 C 原子在同一平面内，且它们的未共享电子对和苯核的 π 电子共轭，这样在 X 方向的电子密度在 C₆H₅X 中比在 CH₃X 中低，因而这些原子的取代苯偶极矩比相应取代甲烷衍生物要小。

II 关于过渡状态的概念

在一般情况下化学反应的过程决定于两种因素，体系自由能改变和转化速度。前者是热力学因素，后者是动力学因素。

对于实际上不可逆的反应转化速度具有决定性的意义。

如果反应是可逆的且进行得足够快的反应过程决定于热力学因素。因平衡状态和达到平衡的速度无关，而只决定于正过程和逆过程速度常数的比值。

对于进行得缓慢的可逆反应两种因素都起作用。

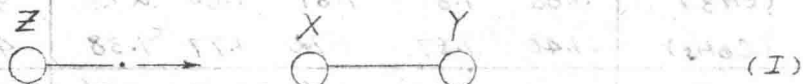
有机反应只有在较少场合下进行到建立平衡的阶段，复原过程的结果决定于动力学因素的情况较之决定于热力学因素的情况为多，但在一般情况下两种因素都有明显的影响，这就给研究和解释化学反应过程造成了很大的困难。

有机反应通常不是通过形成游离离子的阶段，而是通过另一种途径进行的，采用过渡状态或活化络合物的理论就可以建立起关于这些途径的概念。

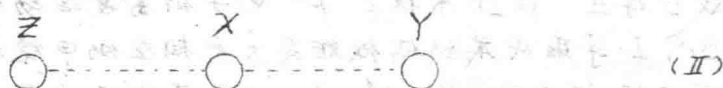
为了明了过渡状态理论的意义，让我们来讨论，例如双分子取代反应：



试剂 Z 的分子和 XY 的分子相互作用时，这两种分子可能有各种极不相合的碰撞法，但只有当 Z 从 X 的一边沿着 XY 分子的轴（或与这个轴成一不大的角度）向 XY 靠近时才能发生化学反应。

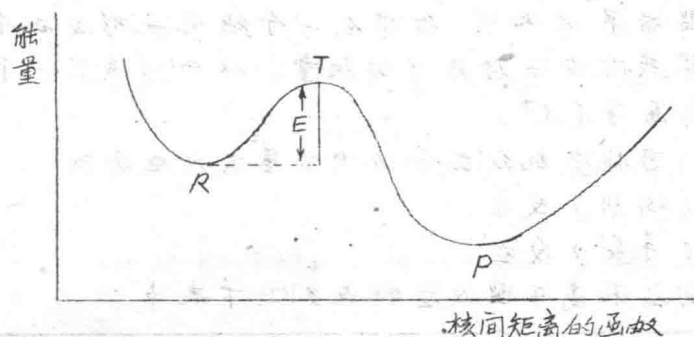


这个微粒接近到一定时刻， Z 和 X 之间就形成一个微弱的键，同时 $X-Y$ 键减弱了。



在这种状态下 X 已在一定程度上和 Z 相连，而同时还没有失去和 Y 的联系，这种状态就叫做过渡状态或活化络合物。为了达到这种状态，微粒 Z 和 XY 接近时需消耗能量，特别是消耗于拉长 $X-Y$ 键，所以过渡状态相当于表示反应体

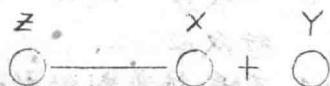
系能量状态的曲线(图1)上的最高点。



核间距离的函数

反应体系能量状态的变化

当 Z 和 X 进一步接近时, 在它们之间形成一个共价键, 而 X 与 Y 的键终于断裂了。



(II)

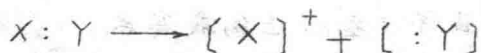
这个过程伴随着反应体系能量的降低。R点(图1)相当于 Z 和 X、Y 彼此远离时体系(I)的能量。P点相当于类似的体系 Z、X 和 Y(II)的能量。T点相当于过渡状态(II)的能量。过渡状态的能量(T)和最初的体系的能量(R)之间的差, 就是该反应的活化能(E)。因此, 活化能就是为了使两个(或多个)反应微粒, 进入活化络合物状态所需要的能量。

应当指出, 过渡状态相当于能量曲线的最高点, 因此不能把这种体系看作是某种中间化合物。任何中间化合物即使是最不稳定的, 也都相当于相对的最小能量。为了使它过渡到最终状态必须再克服一些能量壁垒(第二个最高点——第二个过渡状态)。

II. 有机反应类型

一般由两个原子, 如 X 和 Y 各出一个电子共用形成的共价键在反应中可以以两种方式分裂。一种方式是一个电子属于 X 另一个属于 Y 或者是在分裂中 X 和 Y 共用电子对变到只属于其中一个原子, X 或 Y。





前者分裂结果 X 和 Y 各带有一个独电子形成两个游离基，后者分裂结果共价电子对为 Y 所独掌，从而形成了一个负离子 $[Y^-]$ 和一个正离子 $[X^+]$ 。

因而我们可把有机反应分成两个基本反应类型。

1. 游离基（均裂）反应。

2. 离子型（异裂）反应。

游离基反应和离子型反应特点列于下表中。

游离基反应	离子型反应
1. 催化剂——光、高温、过氧化物。	1. 催化剂——酸或碱。
2. 在气相或非极性溶剂中进行。	2. 很少在气相中进行，溶剂的性质对反应有很大影响。
3. 常具自动催化性能，并在反应初期表现出一个诱导期。	3. 一般按一级或二级动力学进行反应。
4. 连锁反应常为抗氧剂如氢醌等所抑制。	4. 不受抗氧剂的影响。
5. 芳香族取代反应不服从定位规则。	5. 芳香族取代反应服从定位规则。

然而，一个有机反应究竟按照那一种历程进行——按游离基历程抑或按异裂历程，按单分子历程或按双分子历程，则决定于化合物的结构因素，试剂性质和反应条件（包括有无溶剂存在溶剂的性质温度，压力等）的特点。

同样苯核上取代反应亦有两种类型。

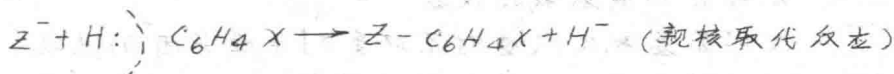
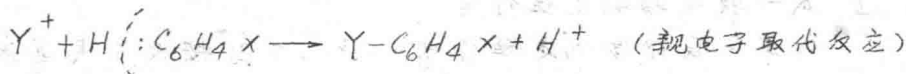
(1) 游离基取代反应——反应过程是苯核受到某种中性基团进攻，从而取代了氢的位置，可用下式表示。



反应实例有武藏—费梯歇反应、金属化等。

(2) 离子型反应——这一反应过程的特点主要是由于反应物的极化，在极化时瞬时产生了离子而起反应，离子型反应根据氢

离子脱离苯时，留下电子对还是带走电子对，又可分为亲电子取代反应或亲核取代反应，可表示如下式。



亲电子取代反应实例有硝化、磺化、卤化、酰化、氮甲基化、傅氏反应等。

亲核（嗜核）取代反应，如氯化、水解、醇解等。

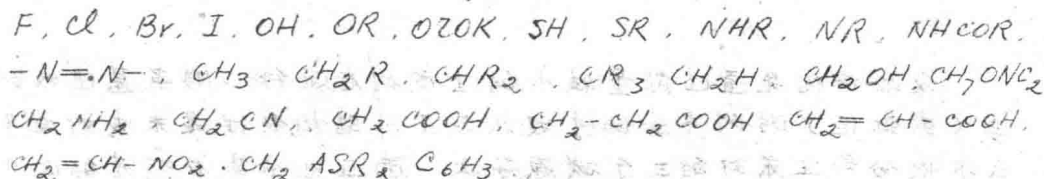
(二) 苯环上的取代定位效应：

据实验知，在苯环取代反应中，新取代基进入对原有的取代基说来完全是一定的位置上去。亦即引入新取代基位置主要取决于苯环上已有取代基性质，（如有几个取代基时，则决定它们性质和相互位置）这种现象叫做定位效应，当然新引入的取代基性质，反应试剂的特性和反应条件，如温度压力溶剂催化剂等也起着一定影响。

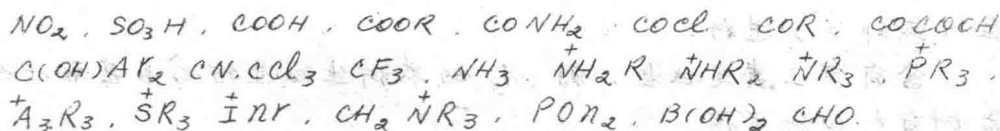
(I) 取代基类型：

按定位效应不同，苯环上取代可分成两类。

第一类取代基，主要引入邻位和对位，且活化苯环（含卤素苯衍生物例外）属于这类取代基有：



第二类取代基主要引入间位，它们使苯环钝化，因此取代反应常需在较高温度和浓度等条件下进行，属于这一类定位基有：



此外，还有引起混合定位作用的过渡性原子团

如： $NO, CORH_3, CO_2F, CHCl_2, CH_2NO_2, C(CH_2)_2NO, CH_2CH_2NR_3, CH_2PR_3, CH_2SR_2$ 等。

关于苯环上取代反应的基本理论，我们将在下节按反应类型的不同分别讨论之。

II 苯—取代物的定位作用

对苯—取代物的定位作用，我们下节按反应类型来讨论。

1. 苯环上游离基取代反应

在游离基取代反应时苯环受到中性基团的进攻，这基团或是以动力学上独立的微粒存在或是在反应瞬间在过渡状态中产生，不管原有定位，其类别游离基总是优先取代邻位和对位的氢原子。

为了要解释此点，须将邻对位受游离基进攻时所产生的过渡状态和间位受进攻时，所产生的过渡状态两者加以比较。

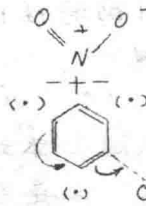
我们首先探讨分子中含有第II类定位基，例如硝基的取代反应。

当进攻对位时产生过渡状态(I)而进攻间位时则产生过渡状态(II)。



(I)

(进攻对位)



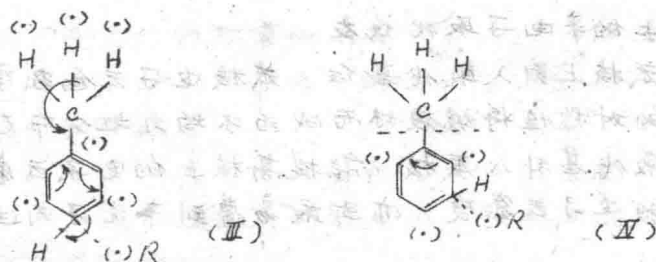
(II)

(进攻间位)

反应将优先通过能量较小的过渡状态进行，游离基进攻对位（或邻位）时所产生的过渡状态I的结构特征是未成对电子云不仅分散在苯环的三个碳原子上，而且也分散在硝基的两个氧原子上，在过渡状态(II)中其未成对电子云分散的可能性就比较小，因为硝基不可能参与这一过程，因此过渡状态II的能量比过渡状态I的能量高而游离基取代反应，就应该优先在对位（或邻位）进行。

含有第I类定位基，例 CH_3 的苯衍生物进行游离基取代反应时有相似的关系。

其过渡状态可用下式表示。



因在过渡状态(II)中取代基不参与未成对电子云的分散作用，所以过渡状态(IV)能量分散比过渡状态(II)的高，这就是游离基反应优先在对位(邻位)上进行的原因。

从上述关于游离基取代历程的概念，直接得出这样的结论：苯本身的游离基取代反应比取代苯(C_6H_5X)的更难进行，而和取代基的性质无关，这由在过渡状态中，无论第一类和第二类取代基都参预未成对电子云的分散作用，因此，这种反应与未取代苯的游离基取代反应相比，在反应进行时，应有较小的活化能。

据光谱分析法的测定证实了，苯衍生物的游离基取代反应产物实际上包括三种异构体，其产量比率不同，其中间位异构体通常具有较大的溶介度，因此在反应中没有能把它分离出来。

同时应注意到，因为游离基试剂进入的位置与苯核上电子密度的分配无关，故空间障碍在游离基取代反应中比在离子型取代反应中，有更重要的意义。

下表列出的数据是根据红外或紫外分光光度法测得的，各衍生物生成苯基化时所生成的邻、间、对位异构体的量。

苯基化的化合物		生成异构体 %		
		邻 位	间 位	对 位
甲 苯		71	17	12
氯 苯		53	30	17
氮 苯		62	24	14
溴 苯		50	33	17
碘 苯		51	32	17
硝 基 苯		58	10	32
吡 啶		58	27	15

(2) 苯核上的亲电子取代反应:

当在苯核上引入取代基后, 苯核电子云的密度将受强烈地影响, 它的对称性将被破坏而成为不均匀地分布态。

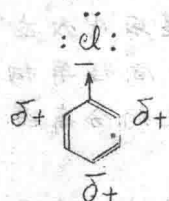
第一类取代基引入苯核, 能提高核上的电子云密度特别是提高邻对位的电子云密度, 亦即最易遭到亲电子试剂进攻的是邻对位。

据实验材料得出定位强度序列如下:



至于取代基卤素(如氯)的情况则有所不同, 碳与氯原子($C-Cl$)的电荷有很大差异, 因而使氯比氨基和羟基内的氮和氧具有更大的诱导效应, 氯的未共用电子对虽也参与了苯核的共轭体系, 但并未完全改变碳原子的电荷, 因此在核上所有的碳原子都带有正电荷, 只不过在邻位和对位处较少些。

氯苯比苯难于发生亲电子取代反应, 就是这个关系。



虽然氯苯的间位正电荷较少, 似乎有利于间位取代, 但卤素仍然是邻, 对位定位基, 因为根据未起反应的氯苯分子中电荷的分布情况(静态因素)虽不利于邻位和对位取代, 但氯苯在遭到亲电子试剂进攻时, 它的邻, 对位取代的过渡状态具有较小的能量, (动态因素)故对邻, 对位取代有利。

实际上, 当氯苯的邻位和对位被亲电子试剂进攻时, 产生过渡状态(1)在(1)中电荷的分散作用不仅发生在苯核上, 而且取代基(氯)也参加, 它的自由电子对向相邻的带有部份正电荷的碳原子方向转移。至于氯苯的间位如被亲电子试剂进攻时产生过渡状态(2)在(2)中氯原子不可能参与正电荷的分散。

