

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO

YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

药物合成反应

YAOWU HECHENG
FANYING

主编 姚其正

中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类规划教材

药物合成反应

主 编 姚其正

副主编 郭 春 魏运洋

编 委 (以姓氏笔画为序)

王亚楼 (中国药科大学)

刘仁华 (华东理工大学)

孙丽萍 (中国药科大学)

李念光 (南京中医药大学)

宋艳玲 (沈阳化工大学)

张国富 (浙江工业大学)

孟艳秋 (沈阳化工大学)

郭 春 (沈阳药科大学)

姚其正 (中国药科大学)

翟 鑫 (沈阳药科大学)

薛晓文 (中国药科大学)

戴振亚 (中国药科大学)

魏运洋 (南京理工大学)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书为全国高等医药院校药理学类规划教材之一。对药物合成中常用的有机反应进行了详细阐述,包括缩合反应、羟化反应、酰化反应、重排反应、卤化反应、硝化反应、氧化反应、还原反应、官能团保护、不对称催化反应等,对药物合成新技术也有详细的描述。适用于高等医药院校相关专业教学,也可作为从事生物医药、制药和药物合成及其他精细化学品的科研人员和生产技术人员培训用书。

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应/姚其正主编. —北京:中国医药科技出版社,2012.9

全国高等医药院校药理学类规划教材

ISBN 978-7-5067-5516-0

I. ①药… II. ①姚… III. ①药物化学-有机合成-化学反应-医学院校-教材
IV. ①TQ460.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第148485号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 39 $\frac{1}{4}$

字数 813千字

版次 2012年9月第1版

印次 2012年9月第1次印刷

印刷 北京地泰德印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-5516-0

定价 69.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类规划教材常务编委会

- 名誉主任委员 邵明立 林蕙青
主任委员 吴晓明 (中国药科大学)
副主任委员 (按姓氏笔画排序)
刘俊义 (北京大学药学院)
匡海学 (黑龙江中医药大学)
朱依淳 (复旦大学药学院)
朱家勇 (广东药学院)
毕开顺 (沈阳药科大学)
吴少祯 (中国医药科技出版社)
吴春福 (沈阳药科大学)
张志荣 (四川大学华西药学院)
姚文兵 (中国药科大学)
高思华 (北京中医药大学)
彭 成 (成都中医药大学)
- 委 员 (按姓氏笔画排序)
王应泉 (中国医药科技出版社)
田景振 (山东中医药大学)
李 高 (华中科技大学同济药学院)
李元建 (中南大学药学院)
李青山 (山西医科大学)
杨 波 (浙江大学药学院)
杨世民 (西安交通大学药学院)
陈思东 (广东药学院)
侯爱君 (复旦大学药学院)
姜红祥 (山东大学)
官 平 (沈阳药科大学)
祝晨蓠 (广州中医药大学)
柴逸峰 (第二军医大学药学院)
黄 园 (四川大学华西药学院)
韩立民 (江西中医学院)
- 秘 书 夏焕章 (沈阳药科大学)
徐晓媛 (中国药科大学)
王益玲 (广东药学院)
浩云涛 (中国医药科技出版社)
高鹏来 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类专业规划教材是目前国内体系最完整、专业覆盖最全面、作者队伍最权威的药学类教材。随着我国药学教育事业的快速发展,药学及相关专业办学规模和水平的不断扩大和提高,课程设置的不断更新,对药学类教材的质量提出了更高的要求。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会在调查和总结上轮药学类规划教材质量和使用情况的基础上,经过审议和规划,组织中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、北京中医药大学、西安交通大学医学院、华中科技大学同济药学院、山东大学药学院、山西医科大学药学院、第二军医大学药学院、山东中医药大学、上海中医药大学和江西中医学院等数十所院校的教师共同进行药学类第三轮规划教材的编写修订工作。

药学类第三轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,参考执业药师资格准入标准,强调药学特色鲜明,体现现代医药科技水平,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生自学、复习、考试等需要,紧扣主干教材内容,新编了相应的学习指导与习题集等配套教材。

本套教材由中国医药科技出版社出版,供全国高等医药院校药学类及相关专业使用。其中包括理论课教材 82 种,实验课教材 38 种,配套教材 10 种,其中有 45 种入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

全国高等医药院校药学类规划教材

编写委员会

2009 年 8 月 1 日

前 言

在所有与有机合成相关的学科，或分支、方向中，唯独有机药物及其被筛选物所涉及到的有机化合物种类最多、结构复杂多样和数量巨大，这一点可从浩如烟海并仍在日益增加的有机化学、制药等文献中得到证实。绝大多数有机药物是通过化学合成手段而制得的，所以它们常被称为有机合成药物。

这些与人类健康与生命息息相关的化学药物合成是有机合成中的一个重要分支，其合成使用到各种各样的基元合成反应和方法，并且对有机合成的发展（发现新反应、运用新试剂和创新合成技术与方法等）起着先驱者的作用。药物合成中使用的技术与方法有些基于化学反应，有些催化或促进化学反应，成为影响反应的因素和条件，故本次编写的《药物合成反应》除精选了药物合成中使用频率较高的反应外，还着重介绍一些新反应、技术与方法。

有机合成反应分类目前主要有三种方法：①按形成新键的类型分，如C-O键形成反应、C-C键形成反应等；②按引入原子和基团或使用的试剂来分类，如卤化反应、酰化反应等；③按反应机理来分类，如亲电取代反应、自由基反应、重排反应等。本书主要采用后两种分类体系来分章，各章内容按①或按③来立节。本书内容：第1章“经典有机反应及机理回顾”主要介绍有机反应和机理的分类、表示法与重要极性反应的机理，作为后续各章讨论具体合成反应和合成方法学的基础；第2~9章分别介绍缩合、烃化、酰化、重排、卤化、硝化与重氮化、氧化、还原反应及其机理、反应特点、影响因素和应用等；第10章“官能团保护”主要介绍对活性基团的保护策略、相关保护反应与药物合成中的应用等；第11章“不对称催化反应及其在药物合成中的应用”介绍了不对称合成的基本概念、数个不对称催化反应及其在药物合成中的应用；第12章“现代药物合成新技术”着重介绍了固相合成、组合化学、微波辅助合成、超声化学合成与离子液体等技术和方法，以及它们在药物合成中的应用。

本书的特色在于：各章内容取舍紧密联系药物合成实际，列举大量药物或药物中间体合成实例；各章提供了与药物合成相关的习题和复习题（书后附有答案），以及参考书精选和大量参考文献。

本书作为药学本科专业教材，供包括药学理科基地班、药物化学和制药工程等专业的教学使用。同时本书可供高等院校有机合成专业、化学专业师生、研究生学习参考；也可作为从事上述专业的研究人员、企业技术人员以及从事精细化工领域的专业技术人员查阅或研读的参考书。

本书由姚其正担任主编，郭春、魏运洋担任副主编。

参加本书编写的人员全部是在教学一线讲授药物合成反应的高校教师。本书的编写分工是：魏运洋（第1、2章），翟鑫（第3章），郭春（第4章），薛晓文（第5

章), 李念光 (第 6 章), 孟艳秋和宋艳玲 (第 7 章), 刘仁华和张国富 (第 8 章), 王亚楼 (第 9 章), 姚其正 (第 10 章), 戴振亚 (第 11 章), 孙丽萍 (第 12 章)。郭春、魏运洋审改了全书, 全书由姚其正统改定稿。

在编写本书过程中, 得到很多同事的支持与帮助, 很多编者的研究生也参与了部分文献资料搜集、文字录入、图表绘制与校对等工作, 在此一并向他们表示衷心的感谢!

药物合成反应的知识不仅丰富, 而且发展迅速, 同时由于编者的业务水平和时间所限, 书中缺点和错误在所难免, 诚望读者给予指正。

编 者

2012 年 6 月

目 录

第 1 章 经典有机反应及机理回顾	1
1.1 有机反应与机理的分类	1
1.2 有机反应机理的表示方法	3
1.3 极性反应的主要影响因素	9
1.3.1 亲核试剂	9
1.3.2 亲电试剂	13
1.3.3 离去基团	14
1.3.4 介质酸碱性对极性反应的影响	14
1.4 重要极性反应机理回顾	16
1.4.1 饱和碳原子上的亲核取代反应	16
1.4.2 β -消除反应	19
1.4.3 不饱和碳原子上的亲电加成和取代反应	23
1.4.4 不饱和碳原子上的亲核加成和取代反应	27
习题	33
参考书精选	35
参考文献	35
第 2 章 缩合反应	37
2.1 羟醛缩合及有关反应	37
2.1.1 经典羟醛缩合 (Aldol 缩合) 反应	37
2.1.2 定向羟醛缩合反应	46
2.1.3 不对称羟醛缩合反应	50
2.1.4 金属有机化合物与醛酮的缩合	56
2.1.5 α -卤代酸酯与醛酮的缩合	59
2.1.6 亲核试剂与 α, β -不饱和羰基化合物的缩合以及 Michael 加成	62
2.1.7 亲核试剂与环氧乙烷的缩合	65
2.2 成烯缩合反应和羰基烯化反应	67
2.2.1 Knoerengel 反应	67
2.2.2 Stobbe 反应	70
2.2.3 Perkin 反应	72
2.2.4 Wittig 反应	77

2 药物合成反应

2.2.5 Horner - Wadsworth - Emmons (HWE) 反应	81
2.2.6 Peterson 烯化反应	85
2.2.7 其他烯化反应	86
2.3 多组分缩合反应	87
2.3.1 Mannich 反应	87
2.3.2 异脲参与的多组分缩合	91
2.3.3 杂环化合物合成中的多组分缩合	96
习题	99
参考书精选	101
参考文献	101

第3章 烃化反应 105

3.1 <i>N</i> -原子上的烃基化	105
3.1.1 氨及脂肪胺的 <i>N</i> -烃基化	105
3.1.2 芳胺的 <i>N</i> -烃基化	111
3.1.3 杂环胺的 <i>N</i> -烃基化	114
3.1.4 酰胺及酰亚胺的 <i>N</i> -烃基化	115
3.1.5 脲、胍、脘与氨基酸酯的 <i>N</i> -烃基化	117
3.2 <i>O</i> -原子上的烃基化	120
3.2.1 醇的 <i>O</i> -烃基化	120
3.2.2 酚的 <i>O</i> -烃基化	124
3.2.3 羧酸的 <i>O</i> -烃基化	128
3.3 <i>C</i> -原子上的烃基化	130
3.3.1 烯烃的 <i>C</i> -烃基化	130
3.3.2 炔烃的 <i>C</i> -烃基化	134
3.3.3 Friedel - Crafts 烃基化反应	136
3.3.4 羰基化合物 α 位的 <i>C</i> -烃基化反应	140
3.3.5 烯胺的 <i>C</i> -烃基化	145
3.3.6 有机金属化合物作用下的 <i>C</i> -烃基化反应	146
3.3.7 相转移烃化与二氯卡宾	150
习题	155
参考书精选	156
参考文献	157

第4章 酰化反应 160

4.1 概述	160
4.2 氧原子上的酰化反应	162
4.2.1 醇的 <i>O</i> -酰化反应	162

4.2.2 酚的 <i>O</i> -酰化反应	178
4.3 氮原子上的酰化反应	180
4.3.1 脂肪胺的 <i>N</i> -酰化反应	180
4.3.2 芳胺的 <i>N</i> -酰化反应	187
4.4 碳原子上的酰化反应	188
4.4.1 芳烃 <i>C</i> -酰化	188
4.4.2 烯烃 <i>C</i> -酰化	197
4.4.3 羰基化合物 α 位的 <i>C</i> -酰化反应	198
4.5 “极性反转”在 <i>C</i> -酰化反应中的应用	204
4.5.1 “极性反转”的概念	204
4.5.2 “极性反转”的方法	204
习题	207
参考书精选	209
参考文献	209
第5章 重排反应	212
5.1 概述	212
5.2 亲核重排	213
5.2.1 Wagner - Meerwein 重排	213
5.2.2 Pinacol 重排	216
5.2.3 二苯基乙二酮 - 二苯基乙醇酸型重排	220
5.2.4 Beckmann 重排	222
5.2.5 Hofmann 重排	225
5.2.6 Wolff 重排	228
5.2.7 Curtius 重排	231
5.2.8 Schmidt 反应	233
5.3 亲电重排	236
5.3.1 Favorskii 重排	237
5.3.2 Stevens 重排	239
5.3.3 Sommelet - Hauser 重排	241
5.3.4 Wittig 重排	243
5.4 σ -迁移重排	245
5.4.1 Claisen 重排	245
5.4.2 Cope 重排	249
习题	251
参考书精选	253
参考文献	253

第6章 卤化反应	255
6.1 概述	255
6.2 烃类化合物的卤代反应	256
6.2.1 饱和烃的卤代反应	256
6.2.2 烯丙位、苄位的卤代反应	259
6.2.3 芳烃的卤代反应	262
6.3 羰基 α 位的卤代反应	268
6.3.1 醛、酮 α 位的卤代反应	268
6.3.2 羧基 α 位的卤代反应	273
6.4 不饱和键的卤加成反应	275
6.4.1 卤素的加成反应	275
6.4.2 卤化氢的加成反应	279
6.4.3 其他卤化剂的加成反应	282
6.5 卤置换反应	286
6.5.1 醇的卤置换反应	286
6.5.2 酚的卤置换反应	294
6.5.3 羧酸的卤置换反应	295
6.5.4 卤化物的卤置换反应	299
6.5.5 芳香重氮化合物的卤置换反应	300
习题	302
参考书精选	303
参考文献	303
第7章 硝化反应和重氮化反应	306
7.1 概述	306
7.2 硝化剂	307
7.2.1 硝酸	307
7.2.2 硝酸与无机质子酸的混合酸	308
7.2.3 硝酸与醋酸、醋酐的混合酸	308
7.2.4 其他硝化剂	310
7.3 碳-硝化反应	310
7.3.1 芳环上的硝化及其机理	310
7.3.2 芳环硝化的定位效应和其他影响因素	311
7.3.3 硝化反应的副反应	312
7.3.4 芳杂环硝化的邻位效应和重排	312
7.3.5 硝基烷烃的制备 (包括氨基的氧化)	313
7.3.6 亚硝化反应	314
7.4 氧-硝化反应 (硝酸酯的制备)	318

7.4.1 直接酯化反应	318
7.4.2 卤代烃与硝酸银的反应	318
7.4.3 其他方法	318
7.5 氮-硝化反应(硝胺化合物的制备)	319
7.5.1 间接硝化法	319
7.5.2 其他方法	320
7.6 重氮化反应	320
7.6.1 重氮化的反应历程	321
7.6.2 重氮盐的制备和性质	322
7.7 重氮盐的后续反应	324
7.7.1 重氮盐的置换反应	325
7.7.2 重氮盐的还原反应	330
7.7.3 偶合反应	331
习题	331
参考书精选	332
参考文献	332
第8章 氧化反应	334
8.1 氧化剂	334
8.1.1 金属氧化剂	334
8.1.2 非金属氧化剂	337
8.2 醇的氧化	343
8.2.1 氧化成醛或酮	343
8.2.2 氧化成酸	349
8.2.3 1,2-二醇的氧化	350
8.3 羰基化合物的氧化	352
8.3.1 醛的氧化	352
8.3.2 酮的氧化	354
8.4 烃类的氧化	358
8.4.1 饱和烃的氧化	358
8.4.2 烯烃的氧化	363
8.4.3 芳烃的氧化	375
8.5 醚和酯的氧化	382
8.5.1 醚的氧化	382
8.5.2 酯的氧化	384
8.6 胺的氧化	386
8.6.1 伯胺的氧化	386
8.6.2 仲胺的氧化	387

8.6.3 叔胺的氧化	389
8.7 含硫化合物的氧化	390
8.7.1 磺酸酯的氧化	390
8.7.2 硫醇和硫醚的氧化	391
8.8 卤化物的氧化	395
习题	397
参考书精选	398
参考文献	399
第9章 还原反应	403
9.1 催化氢化	403
9.1.1 多相催化氢化	403
9.1.2 均相催化氢化	408
9.1.3 催化转移加氢反应	409
9.2 化学还原剂	410
9.2.1 金属络合物氢化物	410
9.2.2 异丙醇铝还原剂	416
9.2.3 金属还原剂	418
9.2.4 硼烷还原剂和硼氢化反应	425
9.2.5 其他化学还原剂	428
9.3 羰基化合物的还原	431
9.3.1 还原成羟基	431
9.3.2 还原成亚甲基	435
9.3.3 还原氨化	436
9.4 羧酸及其衍生物的还原	437
9.4.1 羧酸或羧酸酯还原成醇	437
9.4.2 羧酸酯还原成醛	438
9.4.3 酰胺还原成胺或醛	438
9.4.4 酰氯还原成醛	439
9.5 碳-碳不饱和键的还原	440
9.5.1 烯烃的还原	440
9.5.2 炔烃的还原	442
9.6 芳环和芳杂环的还原	443
9.6.1 苯环和萘环的还原	443
9.6.2 芳杂环的还原	443
9.7 含氮化合物的还原	444
9.7.1 硝基的还原	444
9.7.2 氰基的还原	445

9.7.3 亚胺的还原	447
9.8 氢解反应	448
9.8.1 碳-卤键的氢解	448
9.8.2 碳-氧键的氢解	449
9.8.3 碳-氮键的氢解	449
9.8.4 其他氢解反应	450
习题	450
参考书精选	452
参考文献	452
第10章 官能团保护	454
10.1 概述	454
10.1.1 保护策略	454
10.1.2 保护基选择	456
10.2 保护基脱除	456
10.2.1 对酸不稳定的保护基团	457
10.2.2 对碱不稳定的保护基团	459
10.2.3 重金属离子催化脱除的保护基团	459
10.2.4 氟离子催化脱除的保护基团	460
10.2.5 经金属还原消除反应脱除的保护基团	461
10.2.6 经 β -消除反应脱除的保护基团	462
10.2.7 经氢解方式脱除的保护基团	463
10.2.8 经氧化反应脱除的保护基团	463
10.2.9 过渡金属催化脱除的烯丙基保护基	464
10.2.10 光化学方法脱除的保护基团	464
10.2.11 “两步法 (two-stage)” 脱除的保护基团	466
10.2.12 “安全捕捉” 的保护基团	466
10.3 羟基/巯基的保护	467
10.3.1 醚类保护基	468
10.3.2 酯类保护基	477
10.3.3 二羟基的保护	478
10.4 羰基的保护	481
10.4.1 <i>O,O</i> -缩醛 (酮)	481
10.4.2 <i>S,S</i> -缩醛 (酮)	484
10.4.3 1,1-二乙酸酯	486
10.5 羧基的保护	487
10.5.1 甲酯及取代甲酯	487
10.5.2 β -取代乙酯	488

10.5.3 其他保护方法	489
10.6 氨基的保护	491
10.6.1 <i>N</i> -酰基化保护	491
10.6.2 羟羰基类保护基(氨基甲酸酯法)	493
10.6.3 <i>N</i> -烃基化保护	497
10.7 多官能团的组合保护	498
10.7.1 组合保护的必要性	498
10.7.2 合成保护实例	499
习题	501
参考书精选	503
参考文献	503
第 11 章 不对称催化反应及其在药物合成中的应用	507
1.1 概述	507
11.1.1 手性基本概念	507
11.1.2 手性化合物的对映体纯度测定方法简介	507
11.1.3 手性化合物绝对构型的确定	508
11.2 不对称催化基本概念	509
11.2.1 手性在药物中的重要性	509
11.2.2 获得手性分子的方法	511
11.2.3 不对称催化	513
11.3 不对称氢化	513
11.3.1 不对称氢化的起源	513
11.3.2 不对称氢化发展历程	513
11.3.3 双键的不对称氢化	516
11.3.4 羰基的不对称氢化	519
11.3.5 不对称氢化在药物合成中的应用	522
11.4 不对称氧化	523
11.4.1 不对称硫醚的氧化	523
11.4.2 不对称环氧化	525
11.5 不对称相转移催化	530
11.5.1 不对称相转移催化反应	531
11.5.2 不对称相转移催化反应在药物合成中的应用	534
11.6 不对称 Aldol 缩合反应	535
11.6.1 金属催化的不对称 Aldol 缩合	536
11.6.2 小分子催化的不对称 Aldol 缩合	538
11.6.3 不对称 Aldol 缩合反应在药物合成中的应用	542
习题	542

参考书精选	542
参考文献	543
第 12 章 现代药物合成新技术	546
12.1 固相合成技术	546
12.1.1 概述	546
12.1.2 固相合成中的连接分子	548
12.1.3 固相反应的检测方法	552
12.1.4 固相合成法的应用	559
12.2 组合化学技术	565
12.2.1 化合物库的固相合成法	565
12.2.2 化合物库的液相合成法	569
12.2.3 组合合成库中的编码技术	571
12.2.4 组合化学在药物合成中的应用	572
12.3 微波辅助合成技术	576
12.3.1 微波反应理论简介	576
12.3.2 微波反应仪器	578
12.3.3 微波辅助合成技术的应用	578
12.4 其他合成技术	585
12.4.1 超声化学合成	585
12.4.2 离子液体	587
习题	590
参考书精选	590
参考文献	590
缩略语和符号表	593
习题参考答案	600

第 1 章 经典有机反应及机理回顾

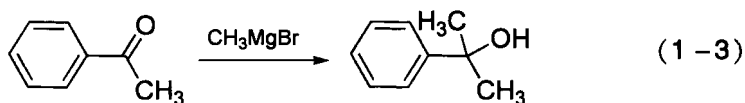
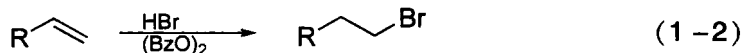
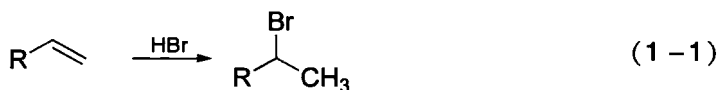
广义上讲，能用于合成药物的所有化学反应都可以称为药物合成反应。目前大多数临床使用的药物为有机化合物，因此本书只讨论用于药物合成的一些重要有机反应。

能作为药物使用的有机化合物种类非常多，例如，从结构简单的阿司匹林到结构复杂的万古霉素都可以作为药物使用。要合成结构复杂的药物，往往需要很多的合成步骤，涉及到各种各样的合成反应。作为从事药物合成的研究人员，不仅要充分理解复杂药物的合成步骤，还要能根据药物或先导物的结构，设计合理的合成路线，并付诸实施，合成出所需要的产品或样品。要理解或设计复杂药物的合成路线，必须掌握基本有机反应的机理以及在此基础上发展起来的各种合成反应和合成方法学。本章首先讨论有机反应和机理的分类、表示法，然后再回顾重要极性反应的机理，作为后续各章讨论包括卤化、烃化、酰化、缩合、偶联、重排、氧化和还原等具体合成反应和合成方法学的基础。

1.1 有机反应与机理的分类^[1]

按反应物与产物的结构关系可以把有机反应分成加成反应、消除反应、取代反应和重排反应等不同类型。

当底物分子中存在不饱和键（如烯烃、羰基化合物或亚胺分子中的碳碳、碳氧或碳氮双键）时，某些试剂可进攻底物分子中的不饱和原子，断开不饱和键，同时生成两个新的 σ 键，这样的反应称作加成反应。例如，以下反应均为加成反应：



加成反应的逆反应称作消除反应。发生消除反应时，底物分子中断裂两个 σ 键，形成一个新的 π 键。如果被消除的两个原子或基团处在相邻原子上，则称为 1, 2 - 消除或 β 消除，例如：