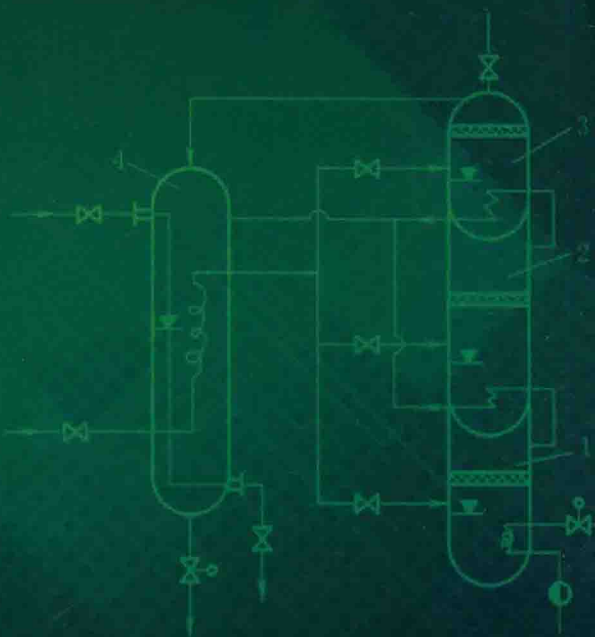
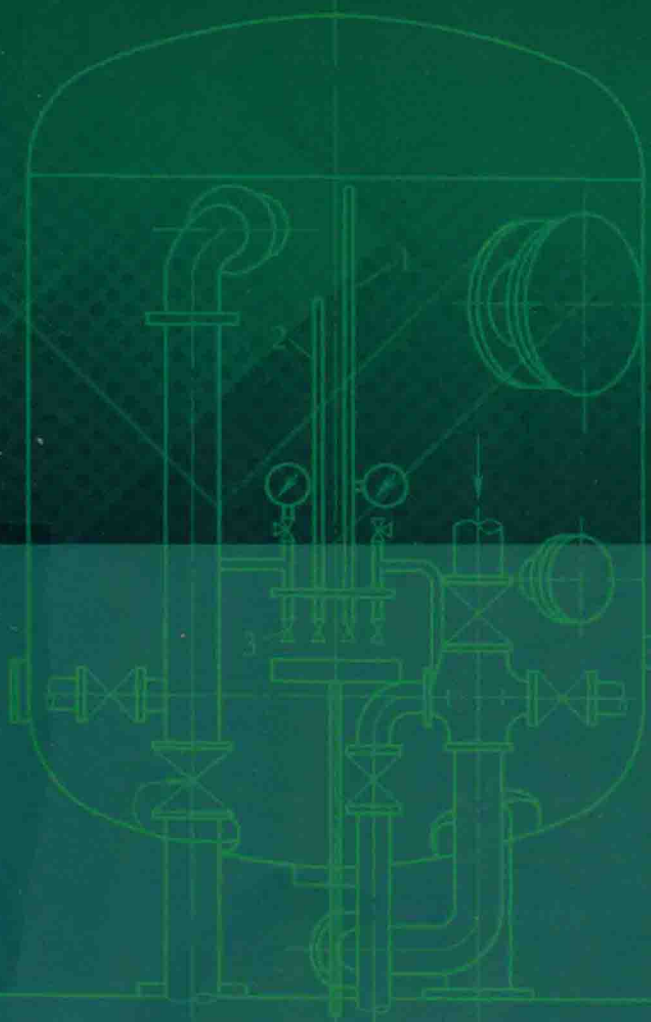


国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程专业用

药物合成反应

主 编 郭 春

副主编 李子成 李念光



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程专业用

药物合成反应

主 编 郭 春

副主编 李子成 李念光

编 者 (以姓氏笔画为序)

刘仁华 (华东理工大学药学院)

李子成 (四川大学化工学院)

李念光 (南京中医药大学)

余宇燕 (福建中医药大学)

陈毅平 (广西中医药大学)

周 凯 (东北制药集团)

孟艳秋 (沈阳化工大学)

赵英福 (牡丹江医学院)

郭 春 (沈阳药科大学)

翟 鑫 (沈阳药科大学)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成反应 / 郭春主编. —北京: 人民卫生出版社,
2014

ISBN 978-7-117-18439-7

I. ①药… II. ①郭… III. ①药物化学-有机合成-化学反应-高等学校-教材 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 290317 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药物合成反应

主 编: 郭 春

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 25

字 数: 624 千字

版 次: 2014 年 3 月第 1 版 2014 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18439-7/R · 18440

定 价: 40.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材

出版说明

《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010-2020年)》和《国家中长期人才发展规划纲要(2010-2020年)》中强调要培养造就一大批创新能力强、适应经济社会发展需要的高质量各类型工程技术人才,为国家走新型工业化发展道路、建设创新型国家和人才强国战略服务。制药工程、药物制剂专业正是以培养高级工程化和复合型人才为目标,分别于1998年、1987年列入《普通高等学校本科专业目录》,但一直以来都没有专门针对这两个专业本科层次的全国规划性教材。为顺应我国高等教育教学改革与发展的趋势,紧紧围绕专业教学和人才培养目标的要求,做好教材建设工作,更好地满足教学的需要,我社于2011年即开始对这两个专业本科层次的办学情况进行了全面系统的调研工作。在广泛调研和充分论证的基础上,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社于2013年1月正式启动了全国高等学校制药工程、药物制剂专业国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材的组织编写与出版工作。

本套教材主要涵盖了制药工程、药物制剂专业所需的基础课程和专业课程,特别是与药理学专业教学要求差别较大的核心课程,共计17种(详见附录)。

作为全国首套制药工程、药物制剂专业本科层次的全国规划性教材,具有如下特点:

一、立足培养目标,体现鲜明专业特色

本套教材定位于普通高等学校制药工程专业、药物制剂专业,既确保学生掌握基本理论、基本知识和基本技能,满足本科教学的基本要求,同时又突出专业特色,区别于本科药学专业教材,紧紧围绕专业培养目标,以制药技术和工程应用为背景,通过理论与实践相结合,创建具有鲜明专业特色的本科教材,满足高级科学技术人才和高级工程技术人才培养的需求。

二、对接课程体系,构建合理教材体系

本套教材秉承“精化基础理论、优化专业知识、强化实践能力、深化素质教育、突出专业特色”的原则,构建合理的教材体系。对于制药工程专业,注重体现具有药物特色的工程技术性要求,将药物和工程两方面有机结合、相互渗透、交叉融合;对于药物制剂专业,则强调不单纯以学科型为主,兼顾能力的培养和社会的需要。

三、顺应岗位需求,精心设计教材内容

本套教材的主体框架的制定以技术应用为主线,以“应用”为主旨甄选教材内容,注重学生实践技能的培养,不过分追求知识的“新”与“深”。同时,对于适用于不同专业的同一

课程的教材,既突出专业共性,又根据具体专业的教学目标确定内容深浅度和侧重点;对于适用于同一专业的相关教材,既避免重要知识点的遗漏,又去掉了不必要的交叉重复。

四、注重案例引入,理论密切联系实践

本套教材特别强调对于实际案例的运用,通过从药品科研、生产、流通、应用等各环节引入的实际案例,活化基础理论,使教材编写更贴近现实,将理论知识与岗位实践有机结合。既有用实际案例引出相关知识点的介绍,把解决实际问题的过程凝练至理性的维度,使学生对于理论知识的掌握从感性到理性;也有在介绍理论知识后用典型案例进行实证,使学生对于理论内容的理解不再停留在凭空想象,而源于实践。

五、优化编写团队,确保内容贴近岗位

为避免当前教材编写存在学术化倾向严重、实践环节相对薄弱、与岗位需求存在一定程度脱节的弊端,本套教材的编写团队不但有来自全国各高等学校具有丰富教学和科研经验的一线优秀教师作为编写的骨干力量,同时还吸纳了一批来自医药行业企业的具有丰富实践经验的专家参与教材的编写和审定,保障了一线工作岗位上先进技术、技能和实际案例作为教材的内容,确保教材内容贴近岗位实际。

本套教材的编写,得到了全国高等学校制药工程、药物制剂专业教材评审委员会的专家和全国各有关院校和企事业单位的骨干教师和一线专家的支持和参与,在此对有关单位和个人表示衷心的感谢!更期待通过各校的教学使用获得更多的宝贵意见,以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2014年2月

附：国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材目录

序号	教材名称	主编	适用专业
1	药物化学*	孙铁民	制药工程、药物制剂
2	药剂学	杨 丽	制药工程
3	药物分析	孙立新	制药工程、药物制剂
4	制药工程导论	宋 航	制药工程
5	化工制图	韩 静	制药工程、药物制剂
5-1	化工制图习题集	韩 静	制药工程、药物制剂
6	化工原理	王志祥	制药工程、药物制剂
7	制药工艺学	赵临襄 赵广荣	制药工程、药物制剂
8	制药设备与车间设计	王 沛	制药工程、药物制剂
9	制药分离工程	郭立玮	制药工程、药物制剂
10	药品生产质量管理	谢 明 杨 悦	制药工程、药物制剂
11	药物合成反应	郭 春	制药工程
12	药物制剂工程	柯 学	制药工程、药物制剂
13	药物剂型与递药系统	方 亮 龙晓英	药物制剂
14	制药辅料与药品包装	程 怡 傅超美	制药工程、药物制剂、药学
15	工业药剂学	周建平 唐 星	药物制剂
16	中药炮制工程学*	蔡宝昌 张振凌	制药工程、药物制剂
17	中药提取工艺学	李小芳	制药工程、药物制剂

注：*教材有配套光盘。

全国高等学校制药工程、药物制剂专业 教材评审委员会名单

主任委员

尤启冬 中国药科大学

副主任委员

赵临襄 沈阳药科大学

蔡宝昌 南京中医药大学

委 员 (以姓氏笔画为序)

于奕峰 河北科技大学化学与制药工程学院

元英进 天津大学化工学院

方 浩 山东大学药学院

张 珩 武汉工程大学化工与制药学院

李永吉 黑龙江中医药大学

杨 帆 广东药学院

林桂涛 山东中医药大学

章亚东 郑州大学化工与能源学院

程 怡 广州中医药大学

虞心红 华东理工大学药学院

前 言

药物合成反应是制药工程及相关专业的专业基础课,其任务是研究化学药物合成中反应物内在结构因素与反应条件之间的辩证关系,探讨药物合成反应的一般规律和特殊性质并用以指导合成方法。本课程以化学合成药物作为研究对象,主要内容包括研究药物合成反应的机制、反应物结构、反应条件与反应方向、反应产物之间的关系、反应的主要影响因素、试剂特点、应用范围与限制等。通过对该门课程的学习,培养学生在药物合成中,综合运用所学知识分析问题和解决问题的能力,为药物化学和制药工艺学等后续课程的学习奠定基础。

该门课程教学内容庞杂、涵盖知识面宽、涉及反应类型繁杂,反应间缺乏逻辑性,极易混淆、系统性差、枯燥乏味,学生普遍反映该课程难学、难记、难掌握。如何将药物合成反应课程的教学内容更加条理化、系统化、与时俱进,是提高课程教学质量的关键。目前国内公开出版的《药物合成反应》有多种版本,参编院校的类型和所适用的专业、层次不尽相同。

2013年1月,人民卫生出版社组织来自8所院校的9名在教学一线讲授药物合成反应课程的教师和1名制药企业的行业专家共同编写了这本《药物合成反应》教材。作为制药工程专业国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材之一,本教材的编写过程中充分整合了现有的《药物合成反应》教材资料,在博采众长的基础上,力争做到“化繁为简、去伪存真”,“有所为,有所不为”,力争做到面向药物生产实际,突出药物合成反应的基本概念、基本理论、基本方法和重要应用,使之成为具有时效性、实用性和可读性的经典教材,更好地为提高教学质量服务。本教材在编写过程中,力争解决好下述几个问题:

(1) 妥善解决和处理好与上游课程“有机化学”、“有机合成”及下游课程“化学制药工艺学”、“药物化学”的衔接关系,力争做到“承上启下”。

(2) 针对教学内容中最大的难点是涉及的反应种类繁多、知识点系统性差、不便于记忆,学生普遍反映难学、难记的情况,采用化零为整、由点及面、最终构成知识网的思路编写各章内容,书中绝大部分章节采用以反应试剂为内容主线展开。

(3) 适当简化各类单元反应的反应机制,力争做到对反应机制的阐述简单、明了,而重点讨论各类反应的影响因素与应用,做到语言精练、层次清晰。

(4) 搜集文献,引入最新成果,内容动态更新,与时俱进。增加应用实例的篇幅,特别是在药物生产的应用实例,在每类反应中列举了大量的药物及中间体合成应用实例,使教学内容动态更新,激发学生学习兴趣。

(5) 在每章后面增加了本章要点和本章练习题,以便学生在第一时间对该部分内容得到

温习巩固,从而提高课堂教学效果。

本书作为四年制的制药工程专业本科教材,建议理论课教学时数为48~64学时,各校可根据各自教学实际情况对内容进行取舍。同时本书也可作为高等院校的药物化学、精细化工、有机合成、应用化学等相近专业的参考教材。

本书由郭春担任主编,李子成、李念光担任副主编,周凯是来自企业界的行业专家。

本书编写的具体分工是:郭春编写第一章和第五章,孟艳秋、宋艳玲编写第二章,李念光编写第三章,陈毅平编写第四章,赵英福编写第六章,刘仁华、王心亮编写第七章,翟鑫编写第八章并兼任编委会秘书,李子成编写第九章,余宇燕编写第十章。

本书的编写工作得到了人民卫生出版社和各编写单位的大力支持,也有众多编者之外的人士为本书做了大量资料收集、整理和文稿校对等工作,对此表示衷心感谢。文中所列举的反应实例参考和引用了大量的科研成果和相关文献,由于篇幅关系没有在本书中一一列出,在此对文献作者深表歉意和诚挚感谢。

药物合成反应内容丰富,发展迅速,相关文献众多,尽管各位编者在写作过程中付出了极大的努力和艰辛,但源于编者的学识和实践经验所限,书中的缺点和不妥之处在所难免,恳请读者提出宝贵意见。

编 者

2014年2月

目 录

第一章 绪论	1
一、药物合成反应的研究内容、任务与重要性	1
二、药物合成反应的类型及特点	2
三、现代药物合成反应的发展趋势	4
第二章 硝化反应和重氮化反应	7
第一节 硝化反应	8
一、硝化剂的种类与性质	8
二、C-硝化反应	9
三、O-硝化反应	13
四、N-硝化反应	15
第二节 亚硝化反应	15
一、C-亚硝化反应	15
二、N-亚硝化反应	19
第三节 重氮化反应	19
一、重氮盐的制备和性质	20
二、重氮盐的应用	22
第三章 卤化反应	32
第一节 卤素为卤化剂的反应	32
一、卤素的取代反应	32
二、卤素的加成反应	43
三、卤素与羧酸盐的脱羧置换反应	47
第二节 卤化氢为卤化剂的反应	48
一、卤化氢与不饱和烃的加成反应	48
二、卤化氢与醇的卤置换反应	50
第三节 N-卤代酰胺为卤化剂的反应	52
一、N-卤代酰胺与不饱和烃的卤取代反应	52

二、 <i>N</i> - 卤代酰胺与不饱和烃的加成反应	53
三、 <i>N</i> - 卤代酰胺与醇羟基的置换反应	54
第四节 含磷卤化物为卤化剂的反应	55
一、三卤化磷为卤化剂的卤置换反应	55
二、五氯化磷为卤化剂的反应	56
三、三氯氧磷为卤化剂的反应	58
四、Rydan 试剂的反应	59
第五节 含硫卤化物为卤化剂的反应	60
一、亚硫酸氯为卤化剂的卤置换反应	60
二、硫酸氯为卤化剂的反应	64
第六节 其他卤化剂的卤化反应	65
一、次卤酸、次卤酸盐(酯)为卤化剂的反应	65
二、无机卤化物的卤置换反应	66

第四章 烃化反应

第一节 卤代烃为烃化剂的反应	71
一、 <i>O</i> - 烃化	71
二、 <i>N</i> - 烃化	80
三、 <i>C</i> - 烃化	87
第二节 磺酸酯类为烃化剂的反应	92
一、硫酸二酯类烃化剂	93
二、磺酸酯类烃化剂	94
第三节 其他烃化剂	96
一、醇为烃化剂的反应	96
二、环氧乙烷为烃化剂的反应	98
三、烯炔类为烃化剂的反应	101
四、重氮甲烷为烃化剂的反应	103
第四节 有机金属化合物为烃化剂的反应	104
一、有机镁化合物	104
二、有机锂化合物	107

第五章 酰化反应

第一节 羧酸为酰化剂的酰化反应	113
一、 <i>O</i> - 酰化	114
二、 <i>N</i> - 酰化	116
三、 <i>C</i> - 酰化	117
第二节 酰氯为酰化剂的酰化反应	118
一、 <i>O</i> - 酰化	119
二、 <i>N</i> - 酰化	120
三、 <i>C</i> - 酰化	121

第三节 酸酐为酰化剂的酰化反应	124
一、O-酰化	125
二、N-酰化	126
三、C-酰化	128
第四节 羧酸酯为酰化剂的酰化反应	128
一、O-酰化	128
二、N-酰化	131
三、C-酰化	132
第五节 酰胺为酰化剂的酰化反应	135
一、O-酰化	135
二、N-酰化	136
第六节 其他酰化剂的酰化反应	136
一、乙烯酮为酰化剂的酰化反应	136
二、3-乙酰-1,5,5-三甲基乙内酰脲为酰化剂的酰化反应	137
三、羧酸盐为酰化剂的酰化反应	138
第七节 间接的酰化反应	138
一、Hoesch 反应	138
二、Gattermann 反应	140
三、Vilsmeier-Haack 反应	141
四、Reimer-Tiemann 反应	142
第八节 选择性酰化及酰化反应在基团保护中的应用	142
一、选择性酰化反应	143
二、酰化反应在基团保护中的应用	144
第六章 缩合反应	151
第一节 羟醛缩合反应	151
一、含 α -H 的醛、酮自身缩合	151
二、含 α -H 的醛、酮之间缩合	153
三、甲醛与含 α -H 的醛、酮缩合	154
四、芳醛与含 α -H 的醛、酮的缩合	155
五、选择性的羟醛缩合	157
六、分子内的羟醛缩合	159
第二节 亚甲基化反应	160
一、Wittig 反应	160
二、Knoevenagel 反应	164
三、Stobbe 反应	167
四、Perkin 反应	169
第三节 烯键的加成反应	171
一、Micheal 加成反应	171
二、Prins 反应	173

第四节 α - 卤(氨)烷基化反应	175
一、 α - 卤烷基化反应	175
二、 α - 氨烷基化反应	177
第五节 其他缩合反应	183
一、安息香缩合反应	183
二、Darzens 反应	185
三、Reformatsky 反应	186

第七章 氧化反应

第一节 过渡金属氧化剂的氧化反应	192
一、常见的过渡金属氧化剂的种类与性质	192
二、醇的氧化	194
三、羰基化合物的氧化	197
四、烃的氧化	199
五、胺的氧化	206
六、含硫化合物的氧化	207
第二节 非过渡金属氧化剂的氧化反应	208
一、常见的非过渡金属氧化剂的种类与性质	208
二、醇的氧化	212
三、羰基化合物的氧化	216
四、烃的氧化	218
五、醚和酯的氧化	227
六、胺的氧化	230
七、含硫化合物的氧化	232
八、卤化物的氧化	235

第八章 还原反应

第一节 催化氢化还原	241
一、非均相催化氢化	241
二、催化转移氢化	259
三、均相催化氢化	263
第二节 负氢离子转移试剂还原	265
一、氢化铝锂还原	266
二、硼氢化钠(钾)还原	271
三、醇铝还原	273
四、硼烷还原	275
第三节 金属还原剂	278
一、钠还原剂	278
二、锌还原剂	280
三、铁还原剂	284

四、锡还原剂	285
第四节 其他还原剂	286
一、含硫还原剂	287
二、肼还原剂	288
三、甲酸还原剂	291

第九章 重排反应

第一节 亲核重排	296
一、Wagner-Meerwein 重排和 Demyanov 重排	296
二、Pinacol 重排	299
三、Beckmann 重排	303
四、Hofmann 重排	305
五、Curtius 重排	306
六、Schmidt 重排	308
七、Baeyer-Villiger 重排	311
八、Bamberger 重排	314
九、Fries 重排	315
第二节 亲电重排	317
一、Favorskii 重排	317
二、Stevens 重排	320
三、Sommelet-Hauser 重排	322
四、Wittig 重排	324
五、Benzil 重排(苯偶姻重排)	325
六、Neber 重排	327
七、Wolff 重排(Armdt-Eistert 反应)	328
第三节 σ -键迁移重排	329
一、H [1, j] σ -键迁移	329
二、C [1, j] σ -键迁移	331
三、Cope 重排	332
四、Claisen 重排	334
第四节 其他重排反应	336
一、二苯联胺重排	336
二、Michaelis-Arbutov 重排(亚磷酸酯的重排)	337

第十章 现代药物合成技术

第一节 相转移催化技术	342
一、概述	342
二、相转移催化在药物合成中的应用实例	344
第二节 生物催化合成技术	345
一、概述	345

二、生物催化在药物合成中的应用实例	347
第三节 绿色合成技术	348
一、概述	348
二、绿色合成在药物合成中的应用实例	352
第四节 超声波促进合成技术	353
一、概述	353
二、超声波在药物合成中的应用实例	354
第五节 微波促进合成技术	355
一、概述	355
二、微波合成在药物合成中的应用实例	356
第六节 光化学合成技术	358
一、概述	358
二、光化学合成在药物合成中的应用	360
第七节 电化学合成技术	361
一、概述	361
二、电化学合成在药物合成中的应用	364
第八节 组合化学	365
一、概述	365
二、组合化学在药物合成中的应用	367
第九节 机械化学合成	368
一、概述	368
二、机械化学合成在药物合成中的应用	370
主要参考文献	374
附录一 全书缩略语列表	375
附录二 习题参考答案	379

第一章 绪 论

一、药物合成反应的研究内容、任务与重要性

药物合成反应是制药工程、药物化学及其他药学相关专业的专业基础课,作为整个药物化学学科教学体系中的重要组成部分和分支学科,对于学生学习和掌握药物化学、化学制药工艺学等专业课的基本原理、基本规律以及对其实验技能、科研能力的培养至关重要。

药物合成反应的主要任务是研究化学药物合成中反应物内在结构因素与反应条件之间的辩证关系,探讨药物合成反应的一般规律和特殊性质并用以指导合成方法。它通常以化学合成药物作为研究对象,主要研究内容包括药物合成反应的机制、反应物结构、反应条件与反应方向、反应产物之间的关系、反应的主要影响因素、试剂特点、应用范围与限制等。

药物是人类用来与疾病作斗争、改善健康状况和提高生活质量的重要物质。药品生产历来受到世界各国的高度重视,制药行业是公认的朝阳产业,其增长速度始终位于各行业的前列。药物通常包括化学合成药、天然药物和生物制品。化学合成药是我国乃至全世界药品的主体,占药品生产和消费的 50% 以上,世界排名前 50 位的畅销药物中,80% 为化学合成药,目前全球生产的化学原料药多达 2000 多种,市场规模以年平均 8% 左右的速度递增。2012 年仅我国化学制药工业总产值即达 8393 亿元。因此化学合成药的创新、新产品开发以及药物生产技术的提高,一直是药物研究领域的重大课题,也与整个医药行业的发展息息相关。

化学原料药品种众多,其生产方法各不相同,化学合成药的生产虽属于精细有机合成范畴,但与其他精细化工产品的生产过程有着许多不同:

1. 生产流程长、工艺复杂、所涉及的化学反应和单元操作多。多数化学药物的结构较为复杂,一般从基本化工原料出发需经多步化学反应方能制得。例如,氯霉素的生产,以乙苯为起始原料须经十几步反应才能制得。而维生素 B₁ 的生产则需经 16 步化学反应及 60 多种单元操作。药物合成不仅反应步骤多,而且反应过程的物料净收率很低,往往几吨甚至上百吨的原料才生产 1 吨产品,例如,生产 1 吨维生素 B₁ 需要上百吨的化工原料,同时也面临着副产品回收利用、三废处理等诸多问题。

2. 药品生产所用原料种类庞杂,每一产品所需的原辅材料种类众多,如氯霉素的生产需要 30 多种原料,许多原料和中间体是易燃、易爆、有毒或腐蚀性很强的物质,对防火、防爆、劳动保护以及工艺和设备等方面有严格的要求。

3. 产品质量标准高,由于药品质量直接关系到人的健康与生命,因此对原料和中间体要严格控制其质量,对生产设备的精密与洁净、生产环境的洁净度等都有严格的规范要求。

4. 药品种多、更新快,新药开发工作的要求高、难度大、成本高、周期长。随着人们生活水平的提高,新的用药需求、资源的合理利用、环境友好和可持续发展等内容给药物合成提出了更高的要求,如何用化学原理和工程技术来减少或消除药品生产造成的环境污染是药物合成研究的重要方向。

从上述特点中不难看出,化学药物的生产过程涉及各种复杂的合成反应,例如,上面提到的氯霉素的制备过程就涉及硝化、氧化、溴化、氨解、乙酰化、缩合、还原、水解、拆分、二氯乙酰化等多步反应,因此,只有对这些反应的内在规律有深入、科学的了解,才能寻求最佳的生产工艺。对药物生产中如此庞杂的反应过程逐一研究和了解是十分困难的,但可以对这一过程中所涉及的化学反应类型归纳、总结,找出不同种化合物进行相同类型反应的共性和内在规律,发现、总结反应物的内在结构因素和外部反应条件间的辩证关系,用以指导药物合成中的各类化学反应,而药物合成反应课程就是要解决这一问题。

二、药物合成反应的类型及特点

按照有机分子的结构变换方式分类,可将药物合成反应的类型分为:

1. 新基团的导入反应 即在有机分子结构中导入新的取代基以取代原来的氢原子,使分子结构中产生新的功能基团,如卤化、硝化等反应。

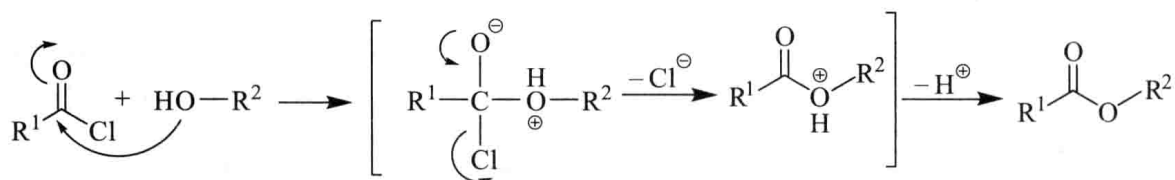
2. 取代基的转换反应 即通过化学反应使原来的官能团发生转变,如各种官能团的氧化、还原,羟基、氨基的烃化、酰化反应等。

3. 有机分子的骨架变化 这类反应是有机物的 C—C 骨架发生变化,如缩合反应、迁移重排反应等(C-酰化、C-烃化也可看作是 C—C 骨架的变化)。

按照有机反应机制分类,可将药物合成反应的类型分为极性反应(亲电取代反应、亲核取代反应、亲电加成反应、亲核加成反应)、自由基反应、协同反应等。

(1) 极性反应(polar reaction):即离子型反应,是亲核试剂与亲电试剂的反应,反应中成键电子(电子对)由亲核试剂向亲电试剂转移。

1) 亲核试剂(nucleophilic reagent):电子对的给予体,在化学反应过程中以给出电子或共用电子的方式与其他分子或离子生成共价键,用于形成新键。亲核试剂通常是具有未共用电子对的中性分子(如含有羟基、氨基、巯基的化合物)和负离子,烯烃、炔烃、苯环等含有 π 键的分子通常也被看作亲核试剂,因为它们较容易与正离子或缺电子的分子反应。下例中的醇分子就是含有未共用电子对的亲核试剂。



2) 亲电试剂(亲电体)(electrophilic reagent):在极性反应中提供能量较低的空轨道,用于形成新键。亲电试剂可以是电中性的,也可带正电荷,常见的亲电试剂有阳离子(如 H^+ 和 NO_2^+)、极性分子(如氯化氢、卤代烃、酰卤和羰基化合物)、可极化中性分子(如 Cl_2 和 Br_2)、氧化剂(如有机过氧酸)、不具备八隅体电子的试剂(如卡宾和自由基),以及某些 Lewis 酸(如 BF_3)。下例 BF_3 对羰基的催化反应中, BF_3 就是 Lewis 酸型亲电试剂,酮在此反应中