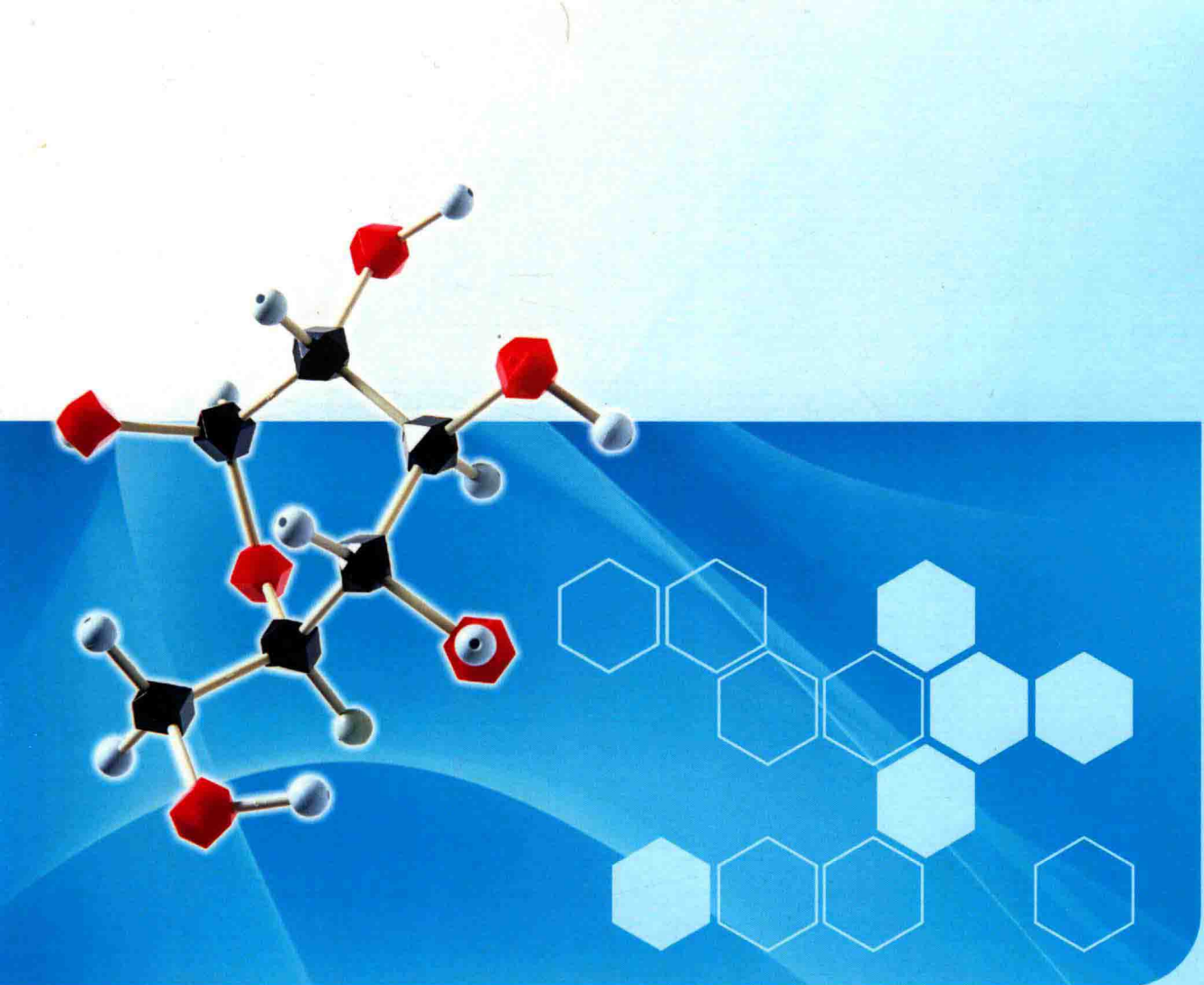




药物中间体分析

主 编 苗向阳



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

药物中间体分析

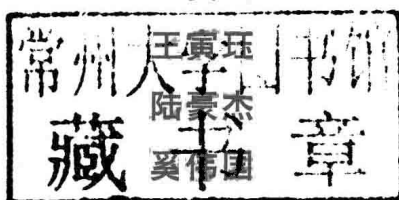
主 审 顾 准 黄新江

主 编 苗向阳

副主编 汤俊梅 郁惠珍 朱志强

编 者 (以姓氏笔画为序)

王贵云



顾晓吴

解雪乔



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

药物中间体分析/苗向阳主编. —西安:西安交通大学出版社, 2015. 5

ISBN 978-7-5605-7388-5

I. ①药… II. ①苗… III. ①药物-中间体-化学分析 IV. ①TQ406.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 118488 号

书 名 药物中间体分析

主 编 苗向阳

责任编辑 宋伟丽 杜玄静

出版发行 西安交通大学出版社

(西安市兴庆南路 10 号 邮政编码 710049)

网 址 <http://www.press.xjtu.edu.cn>

电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)

(029)82668315(总编办)

传 真 (029)82668280

印 刷 虎彩印艺股份有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16 印张 17.5 字数 427 千字

版次印次 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-7388-5/TQ·23

定 价 38.00 元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。

订购热线:(029)82665248 (029)82665249

投稿热线:(029)82668803 (029)82668804

读者信箱:med_xjup@163.com

版权所有 侵权必究

前言

本教材依据高职教学人才培养目标,紧密结合药物中间体生产企业质量检验岗位的工作要求,以药物中间体分析所需要的技术为主线,按照药物中间体检验工作任务的完成为中心组织编写的。

教材在内容上主要分为两个部分:第一部分是药物中间体分析所需要的方法与手段,主要涉及到气相色谱法、液相色谱法、元素分析法、紫外可见分光光度法、红外光谱法、核磁共振法、质谱法及联用技术在药物中间体分析中的应用,编写时结合企业实际工作内容,侧重于应用技术的介绍,参考国内外最新资料,紧跟前沿技术,且首次在高职教材增添了“核磁”这部分内容。第二部分是真实可行的项目模拟药物中间体分析的过程,将项目设计分为引导项目和自主项目,其中“贝诺酯项目”为引导项目,“甲苯磺丁脲项目”为自主项目。引导项目中以贝诺酯合成为线索,涉及4个中间体的定性分析与定量测定,每个中间体分析均采用了色谱、光谱、核磁、质谱等手段。实际教学时,根据实际教学的需要进行选择。自主项目则可采用课外学习的方式进行,在学习了引导项目的基础上,学生根据要求自行完成相应的任务。项目安排符合学生的认知规律,由易到难,循序渐进,使学生通过完成真实的项目实现理论和学习技能的学习。

本教材由苏州健雄职业技术学院苗向阳任主编,汤俊梅等任副主编。苏州健雄职业技术学院顾准教授和苏州欧凯医药技术有限公司黄新江总经理担任主审。教材共分为十一章,其中,第一章、第二章、第四章、第五章、第六章、第七章、第八章、第九章分别由苏州健雄职业技术学院苗向阳、郁惠珍、朱志强、王寅珏、解雪乔、顾晓吴、陆豪杰、奚伟国编写;第三章由芜湖职业技术学院王贵云编写;第十章、第十一章由苏州健雄职业技术学院汤俊梅编写。苏州欧凯医药技术有限公司李云峰经理和周瑶工程师为教材中核磁、液质联用技术等内容的编写提供了大量的素材,教材编写得到了西安交通大学出版社及编者所在学院的大力支持,在此表示衷心的感谢。在编写的过程中,我们参考了有关教材和著作,在此也一并表示感谢。

由于编者水平有限,书中疏漏及错误之处在所难免,敬请有关专家和读者批评指正,以便今后不断修正和完善。

苗向阳

2015年4月

目 录

上篇 理论篇

第 1 章 概述	(3)
1.1 药物中间体的概况	(3)
1.2 药物中间体合成技术	(4)
1.3 最具市场潜力的几类成药的发展	(10)
1.4 药物中间体分析的意义及任务	(12)
1.5 药物中间体分析的工作流程	(12)
第 2 章 气相色谱分析方法	(20)
2.1 检测原理	(20)
2.2 制样技术	(26)
2.3 色谱柱技术	(32)
2.4 检测器技术	(42)
2.5 数据处理技术	(46)
2.6 中间体分析实例	(49)
第 3 章 高效液相色谱分析方法	(55)
3.1 检测原理	(55)
3.2 制样技术	(59)
3.3 色谱柱技术	(64)
3.4 高效液相色谱检测器	(66)
3.5 数据处理技术	(71)
3.6 中间体分析实例	(77)
第 4 章 元素分析方法	(83)
4.1 经典化学分析方法	(83)
4.2 元素分析仪	(90)
4.3 相对分子量测定技术	(92)
第 5 章 紫外-可见分析方法	(94)
5.1 检测原理	(94)
5.2 谱图解析	(95)
5.3 分析实例	(108)

第 6 章 红外光谱分析方法	(113)
6.1 检测原理	(113)
6.2 制样技术	(123)
6.3 谱图解析	(124)
6.4 分析实例	(126)
第 7 章 核磁共振波谱分析方法	(132)
7.1 检测原理	(132)
7.2 氢谱谱图解析	(141)
7.3 核磁共振谱的应用	(159)
7.4 药物中间体分析实例	(161)
第 8 章 质谱分析方法	(171)
8.1 检测原理	(171)
8.2 质谱的表示法	(173)
8.3 谱图解析	(186)
8.4 实例分析	(190)
第 9 章 色谱联用技术	(196)
9.1 概述	(196)
9.2 液相色谱-质谱联用(LC-MS)	(202)
9.3 液质联用中的方法建立及谱图解析	(205)

下篇 实训篇

实训 1 贝诺酯项目	(217)
1.1 概述	(217)
1.2 对氨基苯酚的分析	(220)
1.3 对乙酰氨基酚的分析	(233)
1.4 水杨酸的分析	(245)
1.5 乙酰水杨酸的分析	(257)
实训 2 甲苯磺丁脲项目	(268)
2.1 概述	(268)
2.2 中间体分析	(269)

上 篇

理论篇

第 1 章 概述

1.1 药物中间体的概况

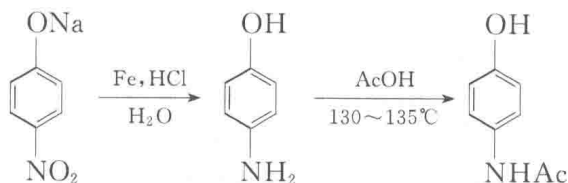
药物是指医药、农药、兽药等。医药是具备精细化工品一切特征的一种特殊商品。而医药发展离不开中间体,中间体是医药发展的基础。包含有机药物中间体行业的精细化工作为化学工业中重要的组成部分,其发展水平是一个国家化工现代化水平的标志。多年来,精细化工行业是世界各国重点投入、激烈竞争的焦点。全世界制药工业取得了前所未有的进展,到上世纪 90 年代末期,世界药品市场规模已达 2560 亿美元/年左右,农药销售 230 亿美元/年左右。

从世界药品市场来看,2009 年世界药品销售 8370 亿美元。过去 5 年,年均增长 6.7%,远高于全球经济年均增速,继续体现药品高增长这一特点,成为金融危机下的一个亮点。一方面由于发达国家对药品的刚性需求,另一方面中国、印度、巴西、俄罗斯、土耳其等新兴市场快速增长。预计到 2015 年,全球药品销售额将达 1200 亿美元左右,年均增长 5%~8%。

因此,中间体的开发具有广阔的市场前景。由于新药研究开发具有高投入、高效益的特点,国外大型制药公司为保持他们的高增长率,日益把精力集中于新 药的研究开发和新药制品及其市场开发上。

1.1.1 药物中间体的概念

药物中间体就是医药、农药、兽药合成及制造过程中成药前的所有化合物的总称。例如,对乙酰氨基苯酚在临床中大量使用,俗称扑热息痛(Paracetamol)。它可以很简单地通过一个对氨基苯酚中间体制得:



贝诺酯是由阿司匹林和对乙酰氨基酚形成的酯,贝诺酯具有抗炎、解热、镇痛及抗风湿作用,很少引起胃肠出血,不良反应小。研究贝诺酯的生产工艺时,必须首先研究阿司匹林和对乙酰氨基酚的生产工艺。阿司匹林主要通过两步反应生产:①苯酚羧化生成水杨酸;②水杨酸乙酰化生成阿司匹林,主要中间体是水杨酸。对乙酰氨基酚的生产工艺路线有 8 种之多。其中涉及的中间体有:对氨基酚、对羟基苯乙酮、对羟基苯乙酮肟、对硝基苯酚等。因此,在贝诺酯的生产中有 5 个中间体。

甲苯磺丁脲作为第一代的磺酰脲类药物,在人体内能刺激胰岛分泌胰岛素而降低血糖,用于轻度及中度非胰岛素依赖型(2 型)糖尿病,临床疗效明显。在合成路线中有:①对甲基苯磺酰胺与碳酸二苯酯、对二甲氨基吡啶反应生成磺酰脲中间体,然后与丁胺反应生成产物。②将

对甲基苯磺酰胺与氯甲酸乙酯进行 N-甲酰化反应,生成对甲苯磺酰胺甲酸乙酯,然后与正丁胺进行胺解反应制得产物,这些路线中涉及 2 种中间体。

1.1.2 药物中间体的应用

对药物中间体的研究主要体现在杂环化合物、含氟化合物、手性化合物、生物化合物等的合成上。

(1)杂环化合物。杂环化合物广泛应用在医药、农药及兽药成药及中间体中,多数是母体(核)。目前广泛应用于临床治疗高血压的氯沙坦钾片、氨氯地平等等都是杂环化合物。

(2)含氟化合物。向医药中间体中引进新元素以改性,最成功的应是氟。有机含氟化合物在医药方面具有广泛的应用前途。目前市场上畅销的抗感染药 氟呋酸就是含氟有机物,另外氟麻醉剂如氟烷(halothane)、甲氧氟烷(penthrane)、乙烷(ethrane)、异氟烷(isoflurane)等都是麻醉效力较高的、无后麻醉作用的有机氟化物。5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮(halotestin)等已用于治疗癌症;氟哌丁苯(haloperidol)用于镇静药;舒林酸(sulindac)用于治疗风湿性关节炎;氢氟噻嗪(hydroflumethizide)用作利尿剂等。

(3)手性化合物。在立体化学的基础上,通过不对称合成或拆分办法得到手性化合物。不对称合成始于 1966 年,不对称氢化、不对称催化等反应的应用,使定向反应得率高达 93 %,如伟哥药物等很多中间体都是通过不对称合成获得的。

(4)生物化合物。现代医药生物技术重点研究方向是应用 DNA 重组技术、细胞工程技术和酶工程技术研究治疗心血管疾病、糖尿病、肝炎、肿瘤、抗感染、抗衰老等药物,以及应用现代生物技术改造传统制药工业。

1.2 药物中间体合成技术

药物中间体工程技术是改变我国药物中间体水平的重要手段,也是药物中间体发展的关键,因此开展对它的研究势在必行。

1.2.1 合成设计

合成设计又称有机合成的方法论,即在有机合成的具体工作中对拟采用的种种方法和步骤进行分析、评价和比较,从而确定一条最经济有效的合成路线。简单来说,就是在进行有机合成实验之前制定一个合理的规划。它既包括了对已知合成方法进行归纳、演绎、分析和综合等逻辑思维形式,又包括在学术研究中开拓的创造性思维形式。

有机化合物,特别是结构复杂的精细有机物分子的合成,首要的工作便是制定一个合理的合成计划,要采用最恰当的策略,设计出切实可行的合成路线,它是整个合成工作的灵魂。犹如要建造一座宏伟的大厦,动工之前必须要有建筑大厦的设计图,然后把建筑师的设计思想在建造过程中一一落实,才能实施变图纸中的楼阁为现实中的建筑物,否则无法可行。在这个意义上,合成路线设计可看作“艺术”和“建筑学”中的一种形式,有机合成像是在从事分子建筑的精细工程,合成路线的设计是否非常巧妙、合理,不仅需要丰富的化学知识,还要善于运用这些知识,即需要丰富的经验,才能建造好复杂分子这座“大厦”。

作为科学的“艺术”,有机合成充分地体现在合成中装配复杂分子骨架的简短性、正确性和

巧妙性。为了达到这个目的,在合成设计时必须对合成策略、分子骨架的建立、官能团转化和选择性控制等做出正确的判断,最后找到理想的合成方案。

1967年,Corey在总结前人逻辑推理构建复杂分子的基础上。吸取了计算机程序设计的思维方式,对许多合成反应系统进行整理归纳,提出了逆向合成设计的概念以及一些相关原则,这便是合成设计的概念和原则的首次提出。随后,Turner,Warren等相继从不同角度对合成设计方法作了进一步阐述,他们的努力为有机合成设计的发展奠定了重要基础。随着计算机技术的发展,有机合成设计又发展了电子计算机辅助合成分析,并逐步形成为有机合成的一种重要方法学。

1.2.2 合成路线选择

一个有机化合物的合成,往往可以由相同或不同的原料经由多种合成路线得到。有机合成,首先必须要解决的问题在于:如何选择合成路线,根据什么原则来选择合成路线。一般说来,如何选择合成路线是个非常复杂的问题,它与原料的来源、产率的高低、成本的高低、中间体的稳定性及分离、设备条件、安全度及环境保护等都有关系,而且还受着生产条件、产品用途和纯度要求等的制约,往往必须根据具体情况、具体场合和具体条件作出合理的选择。需要综合的、科学的考察设计出的每一条路线的利弊,择优选。通常在选择理想的合成路线时应考虑以下几方面的问题。

1. 原料和试剂的选择

原料和试剂是组织有机合成工作的基础。因此,设计合成路线时,首先应考虑每一条合成路线所用原料和试剂的利用率、价格及来源。

所谓原料的利用率包括原料分子骨架和官能团的利用程度。这主要是由原料的结构、性质和所进行的反应来决定。考虑的基本原则是:使用的原料种类应尽可能少一些,结构的利用率尽可能高一些。原料和试剂的价格直接影响到成本,对于准备选用的那些合成路线,应分别考虑各自的原料消耗及价格,以资比较。此外,原料和试剂的来源和供应情况也是不可忽略的问题。一方面,原料、试剂应立足于国内,且来源丰富。有些原料一时得不到供应则还要考虑可否自行生产的问题,对于一些用量较大的产品,选用工艺路线时还要考虑到原料的运输和贮存等问题。另一方面,原料的供应会随市场行情的变化而波动,在设计合成路线时必须具体了解。

2. 反应步数和反应总收率

合成步骤的多少直接影响到合成路线的价值。所以对合成路线中反应步数和反应总收率的计算是评价合成路线的最直接、最主要的标准。这里,反应的总步数是指从所有原料或试剂到达目标分子所需反应步数之和;总收率是各步反应收率的连乘积。在设计一条新的合成路线时,不可避免地会遇到个别以前不熟悉的新反应,因此,简单地预测和计算反应总收率常常比较困难。一般主要从以下几个方面来考虑:

(1)在选择合成反应时,要求每个单元反应尽可能具有较高的收率。

(2)应尽可能减少反应步骤。因为每一步反应都有一定的损失。反应步骤增多,则以各步反应收率乘积计算的总收率必将大大降低。

(3)应用收敛型(汇聚型)的合成路线也可以提高反应总收率。收敛型是先分别合成较大

的中间体,然后将所得的中间体进行反应,这与将原料逐一进行反应的线型合成是有区别的。

(4)尽可能多的采用一瓶多步串联反应。在设计和实现一项高效、简捷的合成时,一个非常重要的环节是注意各步反应前后之间的衔接,应该尽量减少烦琐的反应后处理工作和避免上一步反应产物中的杂质对下一步反应的影响。在一个反应瓶中进行连续多步串联反应,可以省略中间体的分离、纯化操作,是一种环境友好的“一锅法”反应。由于串联反应一般经历了一些活性中间体,如碳正离子、碳负离子、自由基或卡宾等,这样,一个反应就可以启动另一个反应的发生,多步反应因此可以连续进行,而无需分离出中间体,不产生相应的废弃物,可免去各步后处理和分离带来的消耗和污染,减少反应步数,提高反应总收率。

(5)在合成反应的选择上,必须尽可能避免和控制副反应的发生,因为副反应不但降低反应收率,而且会造成分离和提纯上的困难。

3. 中间体的分离与稳定性

任何一条两步以上的有机合成路线在合成过程都会有中间体生成。中间体的选择常常是合成设计成败的关键,一个理想的中间体应稳定且易于纯化。一般而言,一条合成路线中有一个或两个不太稳定的中间体,可以通过选取一定的手段和技术解决分离、纯化问题;但若存在两个或两个以上相继的不稳定中间体则很难成功。因此,在选择合成路线时,应尽量少用或不用存在对空气、水汽敏感或纯化过程繁杂、纯化损失量大的中间体的合成路线。例如,在实验室有机合成中,有机金属化合物是一类非常有用的合成试剂,它们能发生许多高选择性的反应,可使一些采用常规方法难以实现的反应变得容易进行。但是有机金属化合物在工业生产中的应用却并不广泛,这主要是因为它们在通常的反应条件下化学性质很活泼,容易发生其他的副反应。

4. 反应设备要求

在设计合成路线时,应尽量避免采用复杂、苛刻的反应条件,如需在高温、高压、高真空或严重腐蚀等条件下才能进行的反应。因为在上述条件下的反应,需要采用特殊材质、特殊设备,这就大大提高了投资和生产成本,也给设备的管理和维护带来一系列复杂问题,这对于一些中小型的药物中间体生产企业更为重要。当然,对于那些能显著提高收率、缩短反应步骤和时间,或能实现机械化、自动化、连续化、显著提高劳动生产力以及有利于劳动防护和环境保护的反应,即使设备要求高些、技术复杂些,也应根据情况予以考虑。

5. 安全度

在许多精细有机合成反应中,经常遇到易燃、易爆和有毒的溶剂、原料和中间体。为了确保安全生产和操作人员的人身健康和安​​全,为了避免国家和人民财产受到不必要的损失,在进行合成路线设计和选择时,应尽量少用或不用易燃、易爆和有毒的原料和试剂,同时还要考虑中间体的毒性问题。若必须采用易燃、易爆和有毒的物质时,则必须考虑相应的安全措施,防止事故的发生。

6. 环境保护

当今人们赖以生存的地球正受到日益加重的污染,这些污染严重地破坏着生态平衡,威胁着人们的身体健康,环境保护、环境治理已成为刻不容缓的工作。国际社会针对这一状况提出了“绿色化学”、“绿色化工”、“可持续发展战略”等概念,要求人们保护环境、治理已经污染的环境,在基础原料的生产上应考虑到可持续性发展问题。

化工生产中排放的废气、废水和废渣(即“三废”)是污染环境、危害生物的重要因素之一。因此在设计和选择新的合成路线时,要优先考虑“三废”排放量少、容易治理的工艺路线,并对路线过程中存在的“三废”的综合利用和处理方法提出相应的方案,确保不再造成新的环境污染;而对一些“三废”排放量大、危害严重、处理困难的工艺路线应坚决摒弃。

在进行合成路线设计的具体工作中,应尽量选用:

①需特殊要求的反应条件且与环境相容性好的合成路线;②原子经济性反应;③高效、高选择性、环境友好的催化反应;④开发可再生资源为原料的合成路线;⑤避免使用有毒和/或危险的试剂和溶剂,所用溶剂应能尽量回收再利用。

1.2.3 单元反应

1. 硝化反应

硝化是硝基芳烃合成中向母体引入硝基最常用的反应。硝化反应分常规硝化反应和其他硝化反应。常规硝化反应指的是在溶液相进行的亲电取代反应。其他硝化反应指的是催化硝化、羟代硝化、自位硝化等。这里我们重点讨论常规硝化反应。早在1834年,就有人用硝化的方法硝化苯成为硝基苯。自1842年发现可以将硝基苯还原为苯胺以后,硝化反应在有机化学工业的应用和研究就开始迅速发展起来。1873年苦味酸作为炸药被使用后,硝化反应更有其研究及使用意义。

20世纪50年代以后,Ingold和季托夫等化学家们深入地研究了硝化反应并发表了大量论文,成果显著,使硝化剂、硝化机理及硝化动力学逐成体系,为现代混酸硝化理论奠定了初步基础。特别到了70年代,围绕着工业及实验室硝化,各国科学家又做了大量工作,并公布了很多新的成果及理论观点。

近期围绕着硝化反应、硝化反应机理以及区域选择性定向硝化做了较为广泛而深入的研究,对硝酰阳离子反应理论的认识更深刻、更全面。尤其是绿色硝化,作为一个崭新的概念,它的实施将是对硝化反应传统的突破,将是硝化反应的一次技术革命。

芳烃硝基化合物是作为许多化学品的一重要原料,每年有大量这样化合物被用来制备炸药以及染料、医药、农药、合成纤维、合成橡胶等。芳烃硝基化合物的商业生产利用硝酸或混酸处理芳烃。自从1834年Mischerlich首先发现该方法以来,一个世纪以来一直作为向芳烃引入硝基的主要方法,但该种工艺过程要产生大量含有有机物的酸性废水、废酸,同时存在高腐蚀性,造成大量的环境污染及资源浪费。为了解决这方面的问题,化学工作者进行了大量研究工作,如气相硝化技术和液相载体硝化技术,这些硝化技术要实现工业化还存在许多技术上的难题。近来又一种新型硝化方法,使用 NO_2-O_3 硝化,发现该种硝化方法具有许多混酸硝化体系无法比拟的优点,如无废酸产生,可用于硝化对酸敏感的物质,具有很强的位置选择性等,因此被称为清洁硝化技术,也就是绿色硝化技术。

2. 磺化反应

磺化(sulfonation, sulphonation)是有机化合物分子中引入磺基($-\text{SO}_3\text{H}$)或其相应的盐或磺酰卤基($-\text{SO}_2\text{X}$)的任何化学过程。这些基团可以和碳原子相连生成 $\text{C}-\text{S}$ 键,得到的产物为磺酸化合物(RSO_2OH 或 ArSO_2OH),也可以和氮原子相连生成 $\text{N}-\text{S}$ 键。

硫酸化(sulphofication)是向有机化合物分子中引入 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 基的化学过程,生成

C—O—S键,得到的产物为硫酸烷基酯(ROSO_2OH)。

磺化与硫酸化反应在精细有机合成中具有多种应用和重要意义,主要体现在以下方面。

(1)有机分子中引入磺基后所得到的磺酸化合物或硫酸烷基酯化合物具有水溶性、酸性、乳化、湿润和发泡等特性,可被广泛用于合成表面活性剂、水溶性染料、食用香料、离子交换树脂及某些药物。

(2)引入磺基可以得到另一个官能团化合物的中间产物或精细化工产品,例如磺基可以进一步转化为羟基、氨基、氰基等或转化为磺酸的衍生物,如磺酸氯、磺酰胺等。

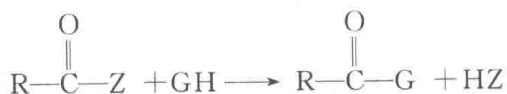
(3)有时为了合成上的需要而暂时引入磺基,在完成特定的反应以后,再将磺基脱去。此外,可通过选择性磺化来分离异构体等。

磺化反应工艺与技术在现代化工领域中占有重要地位。磺酸化合物和硫酸烷基酯化合物是目前产量最大、应用最广泛的阴离子表面活性剂。磺化甲苯、磺化硝基苯和磺化蒽醌分别是生产对甲酚、荧光增白剂和活性染料的重要中间体。皮革工业用的加脂剂磺化油、亚硫酸化油等也由磺化反应制备。目前我国生产磺酸化合物的工艺普遍存在产率低、产品纯度低等缺点,高产率、高纯度、低成本和低污染的合成磺酸化合物成为当今磺化工艺路线努力实现的目标。

常见的磺化反应有苯及其衍生物磺化、萘及其衍生物磺化、蒽醌磺化、饱和与不饱和脂肪烃的磺化等。

3. 酰化反应

在有机化合物分子中的碳、氮、氧、硫等原子上引入脂肪族或芳香族酰基的反应称为酰化反应。酰基是指从含氧的无机酸、有机羧酸或磺酸等分子中除去羟基后所剩余的基团。常用的酰化剂有羧酸、酰氯、酯、酸酐、酰胺、烯酮等。酰化反应通式:



式中 $\text{Z} = \text{卤素、OCOR、OH、OR}'、\text{NHR}'$ 等; $\text{GH} = \text{被酰化物}$; $\text{G} = \text{ArNH、R}'\text{NH、R}'\text{O、Ar}$ 等。

酰化反应的难易程度不仅决定于被酰化物,还决定于酰化剂的活性。对被酰化物来说,其亲核能力大小顺序一般规律是: $\text{RCH}_2^- > \text{RNH}^- > \text{RO}^- > \text{RNH}_2 > \text{ROH}$ 。对于酰化剂来说,当酰化剂 RCOZ 中 R 基团相同时,酰化能力随 Z^- 的离去能力增大而增加,常用酰化剂的 Z^- 的离去能力强弱顺序为: $\text{ClO}_4^- > \text{BF}_4^- > \text{RCOO}^- > \text{OR}^-$, $\text{OH}^- > \text{NHR}^-$, 酰化反应按酰基引入原子分为 O -酰化、 N -酰化和 C -酰化三大主要类型。

4. 氨解反应

氨解有时也叫做“胺化”或“氨基化”。但是氨与双键加成生成胺的反应则只能叫做胺化不能叫做氨解。广义上,氨解和胺化还包括所生成的伯胺进一步反应生成仲胺和叔胺的反应。“氨解”反应的通式可简单表示如下:



式中, R 可以是脂肪基或芳基, Y 可以是羟基、卤基、磺基或硝基。

氨水和液氨是进行氨解反应最重要的胺化剂。有时也将氨溶于有机溶剂中或由固体化合物(尿素、铵盐)在反应过程中释放出氨来。应用最广泛的是氨水,它的优点是来源方便,适用面广,许多化合物如磺酸化合物、铜盐催化剂均可溶于其中。不足之处是有机氯化物在氨水中

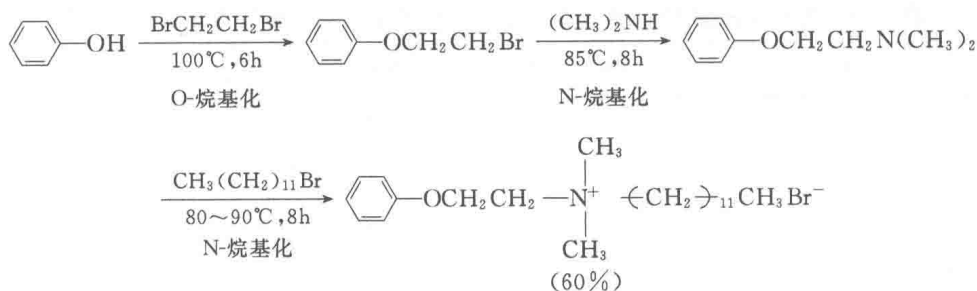
溶解度较小,以及会产生少量水解副产物。水和其他溶剂的存在,对于氨的临界温度(131℃)以上进行的氨解反应起重要作用。例如,在封管中进行2-氨基蒽醌的氨解时,悬浮的颗粒与气态氨不能反应,而与氨水则能够反应。

由氨解反应得到的各种脂肪胺和芳香胺具有十分广泛的用途。例如,由脂肪酸和胺构成的铵盐可用作缓蚀剂和矿石浮选剂,不少季铵盐是优良的阳离子表面活性剂或相转移催化剂,胺与环氧乙烷可合成得到非离子表面活性剂,某些芳胺与光气反应制成的异氰酸酯是合成聚氨酯的重要单体等。

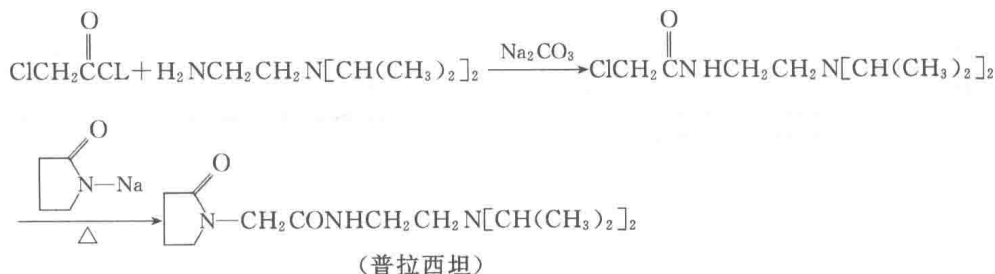
5. 烷基化反应

把烃基引入有机化合物分子中的碳、氮、氧等原子上的反应称为烷基化反应,简称烷基化。所引入的烃基可以是烷基、烯基、芳基等。其中以引入烷基(如甲基、乙基、异丙基等)最为重要。广义的烷基化还包括引入具有各种取代基的烃基($-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 等)。

烷基化反应在药物中间体合成中是一类极为重要的反应,其应用广泛,经其合成的产品涉及诸多领域。最早的烷基化是有机芳烃化合物在催化剂作用下,用卤烷、烯烃等烷化剂直接将烷基引入到芳环的碳原子上,即所谓C-烷基化(Priedel-Crafts 反应)。利用该反应所合成的苯乙烯、乙苯、异丙苯、十二烷基苯等烃基苯,是医药、溶剂、塑料、表面活性剂的重要原料。通过烷基化反应合成的醚类、烷基胺是极为重要的药物中间体。有些烷基化产物本身就是药物、染料、香料、催化剂、表面活性剂等功能产品,如环氧化物烷基化(O-烷基化)可以制得重要的聚乙二醇型非离子表面活性剂。采用卤烷烷基化剂进行氨或胺的烷基化(N-烷基化)合成的季铵盐是重要的阳离子表面活性剂、相转移催化剂、杀菌剂等。例如,消毒防腐药度米芬(domiphen bromide)的合成,也采用了烷基化反应。



氯乙酰氯与N,N-二异丙基乙二胺在碱性条件下进行酸化,所得中间体与 α 吡咯烷酮烷基化,得促智药普拉西坦。



6. 卤化反应

卤化反应,顾名思义就是在化合物中引入卤素原子的反应,在有机化学中是指在有机化合物分子中建立碳-卤键的反应。由于卤素原子的特殊的物理化学性质,卤代化合物常常具有较强的生理活性,尤其是氟原子。因此广泛用于药物合成中。另外,卤素原子常常作为合成中改变化合物性质的“辅助基团”,用于一些特殊反应中。

卤化反应从机理上讲主要包括亲电加成(如不饱和烃的加成卤化反应)、亲电取代(如芳烃和活泼氢的卤取代反应)、亲核取代(如羟基的卤素转换反应)和自由基反应(如饱和烃和烯丙位的卤素取代反应和重氮基的卤素置换反应)。从引入卤素原子的不同角度可以分为氟化反应、氯化反应、溴化反应和碘化反应。其中由于氟原子的特殊性质以及含氟药物的广泛应用,在药物中间体中氟化反应占比例较大,溴化反应与氯化反应非常相似,碘化反应应用相对较少。

1.3 最具市场潜力的几类成药的发展

1.3.1 心脑血管类药物

随着我国逐渐步入老龄化社会,心脑血管系统疾病(如高血压、冠心病)的发病率不断提高,已成为威胁人类生命健康的头号杀手,全球每死亡 3 人,其中就有 1 人是死于心脑血管疾病,心脑血管疾病的用药总量仅次于抗菌药物,居第 2 位。近几年来,有关心脑血管类药物的研究剧增,可供临床使用的药物达 200 余种,为临床用药提供了更多的选择空间。表 1-1 为北京某医院排名前十位的心脑血管类药物。

表 1-1 北京某医院 2013 年 DDDs 列前 10 位的心脑血管类药物及其金额统计

品名	DDDs/排序	金额(万元)/排序	日均费用(元)
卡托普利片	23972/1	116.73/5	4.68
美托洛尔缓释片	20587/2	65.38/71	1.04
硝酸异山梨酯	19258/3	24.68/168	0.63
硝苯地平片	16239/	23.17/172	0.61
复方丹参	13386/4/	17.89/178	0.43
阿伐他汀	10493/6	79.16/56	1.12
氯吡格雷	7389/7	89.48/43	1.53
盐酸多巴胺注射液	6018/8	13.86/183	0.37
胺碘酮	4684/9	10.35/194	0.32
尼莫地平	3176/10	73.48/60	3.18

注:表中除阿伐他汀外均为国家基本药物。

1.3.2 抗肿瘤类药物

化学治疗是肿瘤综合治疗的主要手段之一。近几年抗肿瘤药物更迭较快,许多进口药和新药替代了老药,随之带来了药品价格的提高。因此,安全、有效、经济地利用药物资源,延长肿瘤病人的生存期,提高其生存质量,是医务工作者面临的重要课题。发现目前抗肿瘤用药倾向于高效、低毒、价格相对便宜的品种。新型植物类抗肿瘤药颇受医师和患者的欢迎,但有的药物价格较贵限制了使用范围,应尽快开发研制疗效好,副作用小,价格便宜的国产天然植物类抗肿瘤药物。表1-2是2000年前25位的抗肿瘤类药物。

表1-2 2000年前25位药品的用药频度和销售金额

药名	给药途径	DDDs	排序	销售金额(元)	排序	金额排序	DDD费用
他莫昔芬	O	99450	1	157529	14	14.00	1.58
去甲斑蝥素	O	37120	2	601344	7	3.50	16.20
羟基脲	O	36360	3	172788	13	4.33	4.75
氨甲蝶呤	O	18000	4	15634	22	5.50	0.87
紫杉醇	P	13560	5	5236255	1	0.20	386.15
甲羟孕酮	O	6890	6	298840	10	1.67	43.37
米托蒽醌	P	6140	7	311298	9	1.29	50.70
阿糖胞苷	P	4167	8	1023956	3	0.38	245.73
氨甲蝶呤	P	4003	9	545395	8	0.89	136.25
氟尿嘧啶	P	3850	10	14710	23	2.30	3.82
乌苯美司	O	3350	11	132660	15	1.36	39.60
白消安	O	3100	12	20464	21	1.75	6.60
环磷酰胺	O	3000	13	3444	25	1.92	1.15
嘧氟啶	O	2700	14	10260	24	1.71	3.80
康莱特	P	2600	15	1814800	2	0.13	698.0
戈舍瑞林	P	2520	16	231231	12	0.75	91.76
顺铂	P	2313	17	43071	18	1.06	18.62
依托泊苷	P	1700	18	70380	16	0.89	41.40
吡柔比星	P	1690	19	736840	4	0.31	436.00
脱氧氟尿嘧啶	O	1630	20	254280	11	0.55	156.00
氟硝丁酰胺	O	1167	21	67900	17	0.81	58.18
异环磷酰胺	P	1124	22	630480	5	0.23	560.93
榄香烯乳	P	973	23	624880	6	0.26	642.22
阿霉素	P	939	24	45534	19	0.79	48.49
长春新碱	P	825	25	34350	20	0.80	41.64