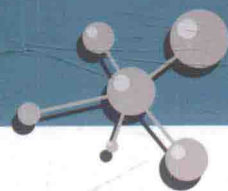


药物合成的 基本原理及路线设计

YAOWU HECHENG DE JIBEN YUANLI JI LUXIAN SHEJI

吕萍 王强 著



吉林
大学
出版社

药物合成的基本原理及路线设计

■ 吕 萍 王 强 著

图书在版编目 (CIP)数据

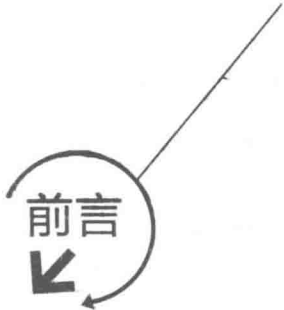
药物合成的基本原理及路线设计 / 吕萍, 王强著. --
长春: 吉林大学出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5692-0944-0

I. ①药… II. ①吕…②王… III. ①药物化学—有
机合成 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 237798 号

书 名: 药物合成的基本原理及路线设计
YAOWU HECHENG DE JIBEN
YUANLI JI LUXIAN SHEJI

作 者: 吕 萍 王 强 著
策划编辑: 邵宇彤
责任编辑: 李欣欣
责任校对: 曲楠
装帧设计: 优盛文化
出版发行: 吉林大学出版社
社 址: 长春市朝阳区明德路 501 号
邮政编码: 130021
发行电话: 0431-89580028/29/21
网 址: <http://www.jlup.com.cn>
电子邮箱: jdcbs@jlu.edu.cn
印 刷: 北京一鑫印务有限责任公司
开 本: 787 × 1092 1/16
印 张: 17
字 数: 297 千字
版 次: 2017 年 9 月第 1 版
印 次: 2017 年 9 月第 1 次
书 号: ISBN 978-7-5692-0944-0
定 价: 59.50 元



前言

现在临床应用的药品中，绝大多数是化学药品，尤其是有机化学药品。可以说近几十年来，在疾病的治疗中，化学合成药物依然保持着治疗效果最佳，应用范围最广的特点，在抗击疾病的过程中起到了至关重要的作用。

我们在自身掌握知识的基础上，参阅大量资料，对药物合成的基本理论及合成路线的设计进行分析。全书共有七章：第一章主要介绍了药物合成的发展及未来趋势；第二章讲述了药物设计的原理；第三章对药物合成路线的设计策略及评价方法进行了讲述；第四章至第六章分别介绍了绿色化学、组合化学、不对称合成法等方法在药物合成中的应用；第七章通过实例对药物合成路线设计进行了分析，其中包括多肽药物、糖类药物、核酸类药物、杂环类药物以及天然药物的合成路线设计。本书的第一章，第二章由王强老师编写，第三章，第四章，第五章，第六章，第七章由吕萍老师编写。编写过程中，在保证“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）和“三严”（严肃的态度、严谨的要求、严密的方法）的基础上，尽量做到“三更”（更新、更深、更精），确保本专著的准确性、实用性以及先进性。希望通过《药物合成的基本原理及路线设计》一书的研究为药物合成相关的研究技术人员提供参考。

鉴于当今科学技术的飞速发展，药物合成相关的新试剂、新技术、新方法不断更新，合成路线的设计也在随着科技的进步不断发生着改变，而我们水平有限，由于时间仓促，书中难免存在不足之处，希望大家批评指正。



目录

第一章 绪论	001
第一节 合成药物的发展	001
第二节 药物合成的新方法、新技术	007
第三节 药物合成的发展趋势	024
第二章 药物设计的原理	029
第一节 药物设计的基本原理	029
第二节 药物设计常用技术	035
第三章 药物合成路线的设计策略及评价方法	048
第一节 药物合成路线的设计策略	048
第二节 合成路线的评价标准	056
第三节 合成路线的选择与优化	060
第四章 绿色化学法在药物合成中的应用	068
第一节 绿色化学原理	068
第二节 化学反应的原子经济性	072
第三节 环境友好介质中的合成	079
第四节 新型催化剂的开发	093
第五节 药物的绿色合成	095
第五章 组合化学法在药物合成中的应用	102
第一节 化合物库的固相合成法与液相合成法	103

第二节	非编码组合合成库和编码组合合成库	116
第三节	组合化学在药物合成与新药研究中的应用	120
第六章	不对称合成法在药物合成中的应用	126
第一节	不对称合成法的原理	126
第二节	不对称氧化反应及其应用	139
第三节	不对称还原反应及其应用	154
第四节	不对称 Diels-Alder 反应及其应用	167
第七章	药物合成路线设计实例	172
第一节	多肽药物的合成路线设计	172
第二节	糖类药物的合成路线设计	183
第三节	核酸类药物的合成路线设计	196
第四节	杂环类药物的合成路线设计	215
第五节	天然产物的合成路线设计	241
参考文献		265

第一章 绪论

药物合成属于精细有机合成领域的一个重要分支。所谓药物是专指能在生物体内以有效方式改变某些疾病过程的化合物。药物合成是研究有机合成的一般规律，并将其具体地应用于药物合成实践的一门课程。也可以说，药物合成是综合应用各类有机反应及其组合、有机合成新方法与新技术、有机合成设计及策略以获得目标产物的过程。

人工设计与合成新药物是现代医药的基石，也是推动医药不断发展的主要动力。尽管现有的药物合成反应非常多，但仍然不能满足各类药物分子合成的奇妙设计需要和更高要求的药物合成。日新月异的新试剂、新反应、新方法和新技术就是为适应药物合成日益增长的需求在近几十年内脱颖而出的。它们的应用使药物合成路线更简洁、更有效、更绿色化。例如，元素有机试剂的不断涌现为药物合成提供了新型的高选择性试剂；过渡金属有机化合物用于药物合成不仅使许多反应转化率和原子利用率更高，而且把化学计量反应转变为效率更高的催化反应；组合化学的应用使药物合成及其先导化合物的筛选更加高效快速；有机电合成和超临界合成技术的应用为药物合成的绿色化提供了可能；光合成、超声波合成、微波合成和等离子体合成等技术促进了药物合成的发展，创造了一系列新的药物合成反应和新的反应通道。可见，有机合成新方法、新技术的不断出现将极大地丰富药物合成化学理论，为合成出具有更大药用价值的新目标化合物提供了可能。

第一节 合成药物的发展

家喻户晓的常用药阿司匹林是在 1897 年由德国化学家霍夫曼发明的。霍夫曼为解除父亲的风湿病之苦，将纯水杨酸制成乙酰水杨酸，这即是沿用至今的阿司匹林。它保持了纯水杨酸的退热止痛作用，毒性和不良反应却大为降低。在这 100 多年间，全世界患者大约服用了 10 亿片阿司匹林，它被用来治疗头痛、发烧、预

防心血管疾病。至今，阿司匹林仍是一种使用广泛、疗效肯定的药物。由此可见，一种好的药物具有强大的生命力。

药物按其来源，大体可分为两大类：天然药物和化学合成药物。人类最早用于疾病防治的药物都来自天然存在的动植物，源远流长的中药即是突出的例子。而以化学单体为药物的现代医药则是起源于西欧。现代医药是伴随着化学科学以及化学分析和化学合成技术的发展而产生和成长的。

一、合成药物的发展史

19 世纪 40 年代，科学家发现笑气 (N_2O)、乙醚、氯仿等化学物品的麻醉镇痛作用，并开始应用于外科和牙科手术，开了化学物品用于医疗之先河。但系统的、有目的性的化学合成与药物筛选始于 19 世纪的下半叶。从 19 世纪初到 60 年代，西欧的许多化学家先后从传统的药用植物中分离得到其中的纯有效成分，如那可丁 (1803 年)、吗啡 (1805 年)、依米丁 (1817 年)、番木鳖碱 (1818 年)、可卡因 (1855 年) 和毒扁豆碱 (1867 年) 等。这些有效成分的化学研究与结构阐明及结构改造 (初期主要是简化结构)，导致先后发现了一系列可以工业化生产的化学合成药物。例如通过可卡因化学结构的改造，发明了一系列结构简单、易于工业化生产的局部麻醉药，如苯佐卡因、丁卡因等。到 19 世纪末，除了上述合成麻醉药外，还有多种化学合成药物，如解热镇痛药 (乙酰苯胺、非那西丁、阿司匹林、安替匹林、氨基比林等)、催眠药 (水合氯醛、索佛那等)、血管扩张药 (硝酸甘油等)，这些药物投入工业化生产并制成适合于临床应用的药物剂型，从而奠定了化学制药工业的基础。

值得一提的是 1901 年德国化学家维尔斯泰特经过卤化、氨解、甲基化、消除等 21 步反应，第一次完成了颠茄酮的合成。尽管总收率仅 0.75%，但这是当时有机合成的一项卓越成就。时隔 14 年之后，1917 年英国化学家鲁滨孙以 40% 的收率第二次合成了颠茄酮，所不同的是他采用了全新的、简洁的合成方法。这条路线是从生源学角度模拟自然界植物体合成莨菪碱的过程进行的。这一合成曾被维尔斯泰特称为是“出类拔萃的”合成，它反映了这一时期有机合成突飞猛进的发展。

与此同时，许多具有生物活性的复杂化合物相继被合成。1910 年抗梅毒药有机砷制剂砷凡纳明 (俗称“606”) 的发明开创了化学治疗的新纪元。人类第一次成功地创造了能专属性地杀灭人体内病原体 (这里是梅毒螺旋体) 的药物。20 世纪 20 ~ 40 年代先后研究创造了几种相当有效的抗疟原虫药物。20 世纪 30 年代一系列磺胺药物的发明和应用是化学治疗药物研究的一个新的里程碑，人类从此有了战胜细菌传染病的强力武器。以往每年夺去数以万计生命的严重细菌感染，如

产褥热、流行性脑膜炎、肺炎等终于得到了有效的控制。化学合成药物在第二次世界大战中大显身手，制药工业也由此取得极大效益，逐步发展成为一个以新药研究为基础的产业部门。

第二次世界大战以后，一个世界性药品市场迅速形成并高速发展，为化学制药工业提供了日益扩大的广阔市场，吸引了更多的人才和资金，使化学药物的研究开发得到前所未有的蓬勃发展。在多种相关学科的支持、配合以及广泛应用现代高新技术的条件下，化学合成药物的研究不断向治疗领域纵深发展，相继研究成功一系列的抗结核药、心血管病药、口服降血糖药、抗精神病药、肠胃病药、抗真菌药、各种抗寄生虫病药、抗病毒药、抗肿瘤药、甾体激素和避孕药、非甾体消炎药、免疫调节剂等。许多来源于植物或微生物合成的药物，如青霉素、青蒿素、头孢菌素 C、巴利福霉素 VS 等，也都通过化学修饰制成疗效更好、毒性更低和服用更为方便的半合成药物。合成药已成为人类医疗保健药物的重要组成部分。

从第二次世界大战结束到 20 世纪末，引领药物合成方向的有机合成进入了空前发展的辉煌时期。这一时期，很多具有很强生物活性的化合物相继被合成。1929 年，诺贝尔奖获得者 Hans. Fischer 合成了血红素，血红素是含有四个吡咯环的复杂结构化合物，其母体称为卟吩，在表彰这项合成成就时被称之为“伟大的劳动”。这期间，尤其值得一提的是美国化学家 R.B. Woodward (1917—1979 年)，他是一位杰出的合成化学家，也是目前为止最杰出的合成化学大师之一，在 27 岁时就完成了奎宁的全合成。他的杰作还有：生物碱，如马钱子碱 (1954 年)、麦角新碱 (1956 年)、利舍平 (1956 年)；甾体化合物，如胆甾醇、皮质酮 (1951 年)，羊毛甾醇 (1957 年) 以及黄体酮 (1971 年)；抗生素，如青霉素、四环素、红霉素；血红素；维生素 B₁₂ (1973 年) 等。他因此获得 1965 年诺贝尔化学奖。其中维生素 B₁₂ 含有 9 个手性碳原子，全合成需要 95 步，按理论计算其可能的异构体数为 512。由此不难想象它的合成难度是多么巨大，以至于两个实验室的近百名科学家历经 15 年才完成了它的全合成。维生素 B₁₂ 全合成的实现不单是完成了一个高难度分子的合成，更重要的是，在此过程中 Woodward 和量子化学家 R. Hofmann 共同发现了重要的分子轨道对称守恒原理。从第二次世界大战结束到 20 世纪 60 年代末，有机合成大师的一些杰作曾一度被誉为一种艺术而相互传颂。

从 20 世纪 70 年代开始，天然产物的全合成进入全盛期，合成化学家也在这一时期开始总结有机合成的规律和有机合成设计等问题。其中最著名的、影响最大的是 E.J. Corey 提出的逆合成分析。他从合成目标分子出发，根据其结构特征和对合成反应的知识进行逆向逻辑分析，并利用经验和推理艺术设计出巧妙的合

成路线。Corey 等人运用这种逆合成分析方法在天然产物的全合成中取得了重大成就，其中包括银杏内酯、大环内酯（如红霉素）、前列腺素类化合物以及白三烯类化合物的合成，Corey 也因此而荣获 1990 年诺贝尔化学奖。如果说 Woodward 一生奋斗的成就将有机合成作为一种艺术展现在世人面前，那么 Corey 则是将有机合成从艺术转变为科学的一个关键人物。

时至 20 世纪 90 年代，合成化学家完成的最复杂分子的合成当属 Kishi 小组的海葵毒素 (palytoxin) 的合成。海葵毒素含有 129 个碳原子、64 个手性中心和 7 个骨架内双键，可能的立体异构体数达 271 之多。海葵毒素的合成使我们看到了有机合成迄今所能达到的复杂、精细程度。

近年来，合成化学家把合成工作与探寻生命奥秘联系起来，更多地从事具有生物活性的目标分子的合成，尤其是那些具有高生物活性和有药用前景分子的合成，例如免疫抑制剂 FK-506、抗癌物质埃斯坡霉素 (espermycin)、紫杉醇 (taxol) 的合成等。

二、化学合成新药的创制类型与研制过程

20 世纪 50 年代和 60 年代初期是化学合成药物创制的黄金时代，这一时期不仅硕果累累，而且成功率高，一般从几百种新化合物中便可筛出一种获准上市的新药，从而促进了世界制药工业的高速发展，此后，新药创制难度与年俱增。60 年代后期，一般要从二三千种新化合物中才能筛出一种可以上市的新药，70 年代中期成功率降到五分之一，80 年代以来成功率仅为八分之一。一种合成新药的整个研究开发周期一般为 10~12 年，长的达 15 年。一种口服全身性治疗用药的创制成本：1980 年约为 8 200 万美元；1985 年为 1.36 亿美元；1990 年为 2.31 亿美元，1994 年已上升至 5.97 亿美元。新药发现的过程越来越长，创制的难度越来越大的主要原因是：① 现在许多国家规定，新药必须比现时常用的同类药物在医疗上有明显的优点，否则不容易获得批准，即使获准上市了，也难以争得满意的市场份额。② 随着医药科学知识广泛和深入的发展，新药研究工作已不再只是在细胞生物化学水平上，而是进入分子生物化学水平，因此与新药有关的许多细胞和亚细胞水平的复杂生化反应过程都需要花费很多时间和精力进行深入研究并加以阐明。

新合成药物的创制由于高新知识含量高、投资大、风险大，属于高新技术范畴，受到知识产权保护。现在世界各主要国家都先后实行保护新化学实体 (NCE) 的药品专利制度，这是一种全面的专利保护，在专利期内别人无论采用什么技术路线或生产工艺进行仿制都属侵权行为，即使是在该专利基础上改进剂型、创制新剂型或复方制剂也都是不允许的。世界药品市场上的激烈竞争主要是一些受专

利保护的专利名药品的竞争,而且附加值和利润率最高的也就是这些专利名药品。保护新药本身的专利是以新化学实体为基础,但却是以制剂形式进入市场,争占市场份额,以获取巨额利润。这也是国际上一些大型跨国公司巨额利润的主要来源。

国际上,化学合成药物的创制大致有三大类型:

(一) 创制新颖的化学结构类型——突破性新药的研究开发

根据医疗需要,在最新医药学理论指导下或根据某些有用的线索,合成大量新化合物,寻找突破性的新化学结构。这种工作难度很大,成功率很低,投资的风险很大,但一旦取得成功,则备受医药界推崇,经济效益也会很好,名利双收,故实力雄厚的大型制药公司莫不以此为主攻方向。而且每一种突破性新药的出世都能使化学药物治疗前进一大步。

(二) 创制“me-too”新药——模仿性新药研究开发

由于寻找突破性新药难度大,因此各制药公司在开展突破性新药研究的同时,也采取所谓“me-too”新药政策(模仿,但不是仿制),即在不侵犯别人专利权的情况不,对新出现的、非常成功的突破性新药进行较大的分子改造,寻找作用机制相同或相似,并在治疗上具有某些优点的新化学实体。这种工作取得成功的例子不胜枚举。而且,有不少“me-too”新药从疗效到经济效益还青出于蓝而胜于蓝。

(三) 已知药物的结构改造——延伸性新药研究开发

这是一种很常用而有效的手段,针对已知药物(包括药用植物的有效成分和抗生素等)的缺陷或不足,通过化学修饰,创造专属性更强、疗效更好、安全性更大,或者理化性质得到改善、给药方便、稳定性高,或者生物利用度更高乃至具有定位释放性质的衍生物、类似物或药物前体。这方面已有许许多多成功的例子,各种类型的半合成抗生素便属于这一类。新化学药物从研究至获准上市的全过程可分为两个性质不同、工作方法各异的发展阶段。

1. 第一阶段是新药研究(或称寻找新药)

新药研究阶段一般又分两步走:首先是通过新化合物设计、化学合成和药理-动物筛选找出有预期药理活性的新化合物作为先导化合物(lead compound,简称先导物);然后在此基础上合成一系列的衍生物,从中优选出最佳的新药候选者(drug candidate)。先导化合物的寻找长期以来沿用两种经验法:一种做法是选择某些植物性或动物性活性物质作为先导化合物,或者是根据某些临床上发现的线索(如某一药物的不良反应)设计与合成多种类型的化合物,筛选出有满意活性的先导化合物;另一种做法是采用大量的和广泛的普筛方法来寻找先导化合物。20世纪80年代以来美国为寻找抗癌药物就是这样做的。这种做法盲目性大,花费的人

力和物力太多，一般研究机构承受不了。先导化合物的结构优化，一般是系统设计和合成一系列的衍生物，定性地探索其构效关系，找出其药效基团，并从中优选出较为理想的新药候选者。这一工作还可在申请专利时界定保护的范

围。近年来，为了减少新药设计的盲目性和提高命中率，推理的新药设计方法也呼声日高。人们加强对人体生理生化过程和病因机制的研究，已有不少成功的例子。例如两种亚型肾上腺素激动性受体的发现导致 β -受体阻滞剂抗高血压药的发明；组织胺的发现导致一类 β -受体拮抗剂抗溃疡药（西咪替丁、雷尼替丁等）的发明；血管紧张素转化酶（ACE）的发现导致一系列 ACE 拮抗剂降血压药的发明。又如内分泌物多肽和前列腺素类的发现已引起新药研究者的极大兴趣，导致前列腺素 E 等药物的发明，预料不久还会有一系列的新药出现。推理工作也促使了先导化合物药物构效关系的研究从定性向定量方向发展。近二十多年来，随着物理有机化学和量子生物化学的发展，精密分析测试仪器的出现和电子计算机的广泛应用，药物定量构效关系的研究方法，即通过较少数的化合物，建立一个系列化合物构效关系的数学模型，用以指导新药设计，预测其生物活性，并推论药物作用的机理，已取得一定的进展。应用计算机辅助新药（分子）设计（CAMD）的研究工作近年来也日益受到重视。

新化合物设计、合成与筛选一般由药物化学家、临床医学家、药理学家和生物学家为主合作进行，由情报与化学结构鉴定部门进行协助，一般 1 ~ 3 年可找到一个有苗头的新化合物。在新药筛选中，一个专属性很强的药理 - 动物模型往往是成功的关键。

2. 第二个发展阶段是新药开发

新药开发阶段即对上述找到新药候选者按照新药申请的技术要求，进行系统的、深入的安全性和有效性的研究与验证。首先是临床前的试验工作，除了新化合物的化学结构、理化性质、纯度和杂质的研究以及稳定性试验外，要完成一系列的动物试验，如急性、亚急性、慢性毒性试验，体内吸收、分布、排泄试验，全面药理试验，药效学研究，药代动力学研究和特殊毒性（致癌、致畸、致突变等）研究等。然后向新药管理部门申请作为试验性新药（IND），经审查合格和批准以后才能进入临床试验阶段。临床试验分为三期：Ⅰ期是在少数健康志愿者身上试验其安全性；Ⅱ期是在少数志愿病人身上试验其有效性、给药剂量和给药方案；Ⅲ期是对一定数量的志愿病人进行双盲试验，并对该化合物的有效性和安全性进行生物统计学评价。然后向新药管理部门提出新药申请（NDA），经新药审评机构各个领域的专家审查通过后，由管理部门批准上市。一般临床前试验工作时

间为3~5年;临床试验时间为3~5年。新药上市后还要接受上市后监视(PMS,也称Ⅳ期临床),目的是跟踪统计以前未曾发现的药物不良反应,4~6年后对该新药进行一次再评价。

在新药研发期间,还要进行原料药生产工艺、药品质量和剂型的研究与开发,从小试到中试,并负责提供试验用、特别是临床试验用的药物样品,其目的在于完善原料药的生产工艺、降低生产成本,并提供最佳剂型、完善制剂工艺。

新药开发是大军团立体作战,涉及化学、化工、生物学、实验动物学、药理学、毒理学、组织(生理)学、药剂学、临床医学以及法规、销售学、计划管理等许多专业,工作量大,周期长,并要按照先后次序接力式或交叉进行,因此是一项庞大复杂的系统工程。但由于各国药政管理部门对新药的申请上报资料都有一些指导性方针,要求按照规定的项目提供足以说明各项问题的试验数据,因此,新药开发又是一项多少带有一定规矩和框框的系统工程,而且有些工作属于常规试验工作。所以,只要通过若干次实践,掌握其规律性,把握住重点,做到数据准确、说服力强,便可事半功倍。

应该说明,新药开发的成功率一般只有十分之一至五分之一,这是与新药仿制截然不同的地方。在开发过程中,多数的化合物由于化学合成、专利、稳定性、毒理学、疗效、药物不良反应、价格以及市场上已出现极有优势的竞争产品等各种原因而不得不中途放弃,就是已经进入临床试验阶段的IND也有三分之一至二分之一要被淘汰。

第二节 药物合成的新方法、新技术

先导化合物的发现和结构的优化是研制新药的基础。先导化合物可来自天然的产物,也可由合成产生。无论来自什么方法,最终若要成为新药,都要依靠化学合成提供大量的原料药。近几十年来,有机合成化学有了迅速的发展,新方法、新反应、新试剂、新理念不断出现,应用于药物合成,使反应具有更高的化学选择性、区域选择性和立体选择性,使合成步骤减少,分离过程简化,产率提高或有利于减少三废,符合绿色化学的要求。

20世纪60年代发生在西方的“反应停”事件,使人们认识到光学异构体之间药理作用的差异。反应停的成分是沙利度胺,其分子结构中有一个不对称中心,即存在两个光学异构体。研究表明,一个异构体具有致畸作用,而另一个异构体

却是安全的，并具有治疗关节炎和乳腺癌的作用。在生物体内，由于细胞膜、酶和各种受体具有不对称性，它们能够“识别”化合物立体异构体之间的差别，因而一个化合物的各种立体异构体在吸收、分布、代谢、排泄及与受体作用的类型和强度间有所差异，导致了其药效学、药代学及毒性的差异。现在，立体异构体已被看作不同的化学实体进行研究。这样，如何获得各种立体异构体就成为药物合成化学家面临的课题。不对称反应，尤其是催化不对称反应是获得单一立体异构体简单而经济的方法，在药物合成中日益受到重视。

组合化学是药物化学研究领域中的另一个成就，它融合了新型合成技术和高通量集群筛选技术，突破了传统的逐一合成和评价的研究模式。快速产生具有分子多样性的化合物库，使一次合成数百个甚至数千个化合物成为可能，研究工作效率得到极大提高。近 20 年来，组合化学已经显示出其旺盛的生命力，成为有机化学、药物化学研究的热点。据统计，20 世纪 90 年代以后，用组合化学获得各类化合物数目的总和已经超过了人类有史以来所发现的全部化合物的数目总和。

每一种化学反应的产率和实用性受到从反应混合物中分离和获取纯品的能力的限制，即合成和分离是不能截然分开的。然而，多年来主流的有机合成化学趋向于将合成和分离分开，认为分离只不过是单纯的技术问题。化学合成的发展方向是不仅能合成目标化合物，而且要使合成过程经济、高效、安全。此外，随着组合化学的发展，理想目标不再是合成任何化合物，而是快速地合成每一种化合物。为了满足这种需求，合成化学家在合成之初就开始制订战略性分离计划。合成过程的快慢取决于分离方法是否简单、快速。当合成进行到纯化阶段时，最终反应混合物中的目标化合物应得到快速分离。制订的最好的分离计划应该是通过简单的后处理方法，诸如蒸发、萃取和过滤等有效技术来分离产物。将来的设想是，将反应和分离重新结合并使其同步发挥作用，这有助于满足药物合成领域的多重需求，以更具挑战性的探寻方式合成有用的化合物。

现在，有机合成中的控制方法与策略，过渡金属催化剂，不对称反应、仿生合成法、固相合成、绿色合成、组合化学、电化学合成、光化学合成、微波辐射合成、酶催化的合成、无溶剂合成、离子液体的应用等也已经渗透到药物合成的实践中。分离纯化新策略的应用使药物合成反应结束后，目标物的分离、纯化更加简单，符合绿色合成的要求。新的合成方法的出现，使得化学家能够以更有效的方式合成药物。下面对几种新的药物合成方法进行介绍。

一、有机光化学合成

光化学 (photochemistry) 是研究被光激发的化学反应。有机光化学合成很早就受到人们的关注,但由于缺少适宜的光源以及分析上的困难,致使有机光化学合成发展缓慢。在 20 世纪末至今的几十年内,随着分析、分离技术和高强度光源技术的不断发展,有机光化学的合成和工业应用得到迅猛发展,在固相光化学、金属有机光化学、低温光化学、光源技术等方面取得了一定的突破,吸引越来越多的有机化学家投身到有机光化学这一领域。

以热为化学变化提供能量的化学反应属于基态化学,又称为热化学。以光为化学反应提供能量的化学反应属于激发态化学,即光化学。

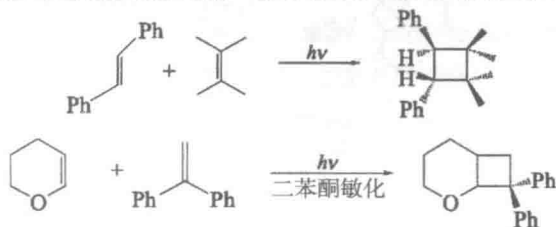
有机光化学反应与热化学反应不同的是分子以它们的激发态电子状态进行反应,分子从基态到激发态所吸收的光能有时远远超过一般热化学反应可以得到的能量,因此,有机光化学反应能够完成许多用热化学反应难以完成或根本不能完成的合成工作,所以有机光化学合成具有重要的应用价值。

有机光化学合成反应必须通过适宜的有机光化学技术来实现,包括光源的选择、光强的测定、光化学反应器、光化学中间体的鉴别和测定等。

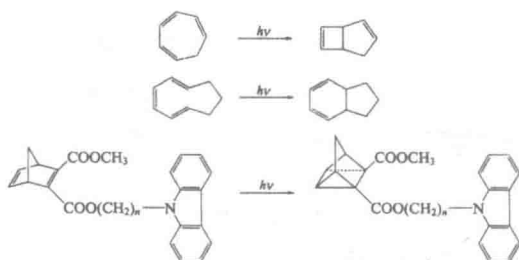
光源波长的选择应根据反应物的吸收波长来确定,使光源的波长与反应物的吸收波长相匹配,但有机化合物的电子吸收光谱往往有相当宽的谱带吸收,常见的几类有机化合物的吸收波长为:烯 190~200nm、共轭二烯 220~250nm、共轭环状二烯 250~270nm、苯乙烯 270~300nm、酮 270~289nm、苯及芳香体系 250~280nm、共轭芳香醛酮 280~300nm、不饱和酮 310~330nm。下面介绍几种在有机合成中较为常用的有机光化学反应类型。

(一) 光环化加成反应

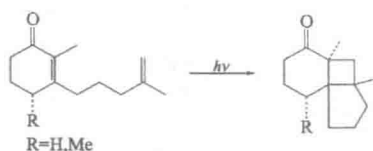
光环化加成反应是光化学反应中应用最广泛和最有用的反应之一,包括 $[2+2]$ 、 $[4+4]$ 、 $[1+2]$ 、 $[4+2]$ 、 $[3+2]$ 等类型。其中以 $[2+2]$ 最为普遍,它的优点是有可能引入 4 个手性中心,然后通过环丁烷衍生物的缩合、扩张或开环等反应合成相应的目标分子,这对当前复杂天然产物的合成具有战略意义。例如:



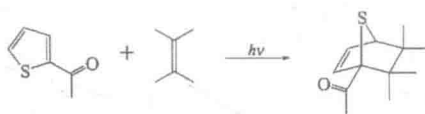
多烯化合物也可以发生分子内的 [2 + 2] 光环化加成反应。例如：



烯酮与烯也能产生分子内环加成。烯酮的碳碳双键与孤立双键相隔 2~3 个原子时，生成五元环光环化加成产物，被称为五元环规则。例如：

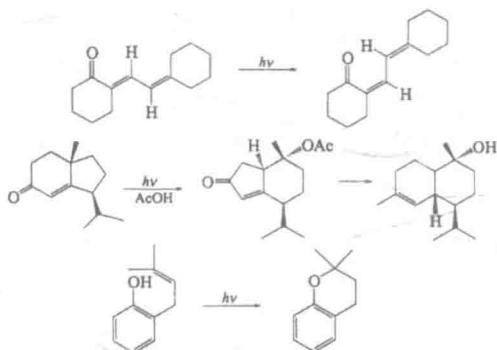


杂环结构中的 π 键也能与烯烃发生环加成反应，例如 2-乙酰基噻吩与 2,3-二甲基-2-丁烯或异丁烯发生 [4 + 2] 环加成反应。



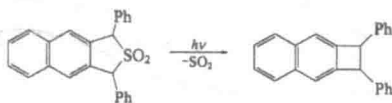
(二) 烯烃的光化学反应

烯烃的 π 键在光照作用下易打开，除了发生上述的光环化、光环加成等反应外，还可发生光异构、光重排和光加成反应等。



(三) 光消除反应

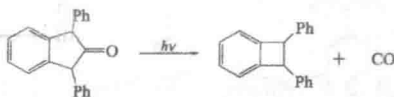
光消除反应是指那些受光激发引起的一种或多种碎片损失的光反应。光反应可导致分子氮、氧化氮和二氧化硫、二氧化碳等的损失。如光消除二氧化硫的反应：



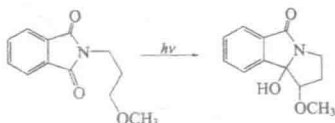
(四) 酮的光化学反应

碳-碳双键中没有未成键电子，只能发生 $\pi \rightarrow \pi^*$ 激发，而羰基中的氧原子有两对未成键的孤对电子，所以可发生两类激发： $n \rightarrow \pi^*$ 和 $\pi \rightarrow \pi^*$ ，羰基化合物的大多数光化学反应是由激发引起的，脂肪族醛、酮类化合物 $\pi \rightarrow \pi^*$ 的吸收波长范围为 340~230nm。

气相中酮的主要光化学反应是羰基的 α -碳键断裂产生烷基和酰基自由基，之后酰基自由基脱羰基放出一氧化碳，这个反应称为 Norrish I 型反应。



当酮的羰基上的一个取代基是丙基或更大的烷基时，光激发态的羰基从羰基的 γ 位夺取氢形成 1, 4-双自由基，然后分子从 α , β 处发生键断裂，生成小分子的酮和烯，双自由基也可环化生成环醇，即 Norrish II 型反应。此反应在有机合成中有多种用途，例如杂环的形成：



(五) 光氧化反应

光氧化反应是指分子氧对有机分子的光加成反应。光氧化过程有两种途径，两种途径都需要敏化剂参与，并且一般都是通过敏化剂的激发三线态进行的。

I 型光敏化氧化：是有机分子 M 的光激发态 M^* 和氧分子的加成反应。

在此途径中，敏化剂激发态从反应分子 M 中提取氢，使分子 M 生成自由基，自由基接着将 O_2 活化成激发态，然后激发态氧分子与反应分子 M 反应。常用的光