



高等院校药学与制药工程专业规划教材

药物合成反应

ORGANIC REACTIONS
FOR DRUG SYNTHESIS

主 编 李敬芬
副主编 王立升 蒋华江
 陈国良 宋永彬
主 审 赵桂森

ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

高等院校药学与制药工程专业规划教材
浙江省“十一五”重点建设教材

药物合成反应

- 主 编 李敬芬
- 副主编 王立升 蒋华江
陈国良 宋永彬
- 主 审 赵桂森



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应/李敬芬主编. —杭州: 浙江大学出版社, 2010. 8

ISBN 978-7-308-07866-5

I. ①药… II. ①李… III. ①药物化学—有机合成—化学反应—高等学校—教材 IV. ①TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 151775 号

内 容 提 要

本书分基础篇和拓展篇两部分。基础篇包括卤化、烃化、酰化、缩合、重排、氧化和还原等常见的七种药物合成反应类型;拓展篇包括药物合成设计原理和方法、现代药物合成新方法简介和精选药物合成实例等内容。

书中系统总结了有机药物合成中常用几类反应的反应机理、影响因素等理论知识,并列举了各类反应在药物合成中应用的实例以及相关领域最新研究成果,对实际药物合成具有一定的指导意义。

每章配备精选习题,并提供习题参考答案。书后附有药物合成常用缩略写。

本书既可作为高等院校药学、制药工程、中药学、应用化学等及相关专业的教师和学生的教材,也可以作为有关科研、设计单位人员的参考书,也适合独立学院的学生学习使用。

药物合成反应

李敬芬 主编

丛书策划 阮海潮 樊晓燕

责任编辑 张 鸽

封面设计 俞亚彤

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 杭州大漠照排印刷有限公司

印 刷 德清县第二印刷厂

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 22.5

字 数 561 千

版 印 次 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-07866-5

定 价 40.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话 (0571) 88925591

前 言

近年来,有机合成药物发展十分迅速。本教材的编写,就是为适应当前医药行业的新形势要求。其编写原则:既要体现药物合成中成熟的知识内容,也要渗透最新的相关研究成果;既要考虑知识的系统性,也要遵循教学的基本规律性;既保持本课程的相对独立,也兼顾与相关课程的衔接联系;既注重理论知识的阐述,也要突出本课程应用性强的特点。

本教材分“基础篇”和“拓展篇”两大部分。鉴于闻韧老师的《药物合成反应》内容涵盖全面,所以将其作为本书基础篇框架的主要参考书。“基础篇”包括“绪论”、“卤化反应”、“烃化反应”、“酰化反应”、“缩合反应”、“重排反应”、“氧化反应”、“还原反应”等部分内容。为便于学生掌握有机药物合成反应的本质,大部分章节按照反应的“亲电”、“亲核”进行分类研究,并引入各类反应相应的最新研究成果。鉴于具有杂环结构的药物在化学合成药物中的重要地位,而大多数杂环化合物合成属于缩合反应,故将有关杂环化合物的合成方法编入“缩合反应”一章。“拓展篇”包括“合成设计原理和方法”、“现代药物合成新方法简介”和“精选药物合成实例”三方面内容,该部分可供课时较多、学生专业素质较高的院校课内讲授选用,也可供独立学院或课时数较少、学生专业知识基础较薄弱的院校的学生作为课外知识拓展阅读选用。

本教材编写中,注意了以下几个方面。

(1) 采用“基础篇→拓展篇”的编写框架,便于因材施教。本着因材施教的原则,基础篇内容为基本知识结构。拓展篇内容包括合成设计原理、药物合成新方法及精选的药物合成应用实例,该部分不仅可以综合运用基础篇中的每一大类反应,达到融会各章药物合成单元反应的目的,还可使学生了解本学科前沿。

(2) 格式骨架搭建合理,凸显教材特征。本教材的每章主要格式框架由章前的【本章要点】、正文、章后的【思考与练习】和【参考文献】等部分构成,并在书后附有习题答案,使本书的教材特征更加明显,便于师生的教与学。

(3) 提炼药物合成反应共性,增强条理性。药物合成反应学习的难点是繁杂的反应不便于记忆,所以必须注意将零散知识通过找出共性而化零为整。比如缩合反应中有很多反应原理相似,属于碳负离子的亲核反应,重排反应按照亲核和亲电性的反应本质归类进行研究,便于学习掌握。

(4) 理论联系应用,渗透最新成果。讨论每类反应时,列举了大量关于药物及中间体合成的最新反应实例,使学生因闻到更多的“药味”而提高学习兴趣,也为后续专业课程的学习奠定了基础,同时也使学生了解掌握该研究领域发展的最新研究成果。

(5) 精选适中内容,难易繁简得当。删除目前几本《药物合成反应》书中某些实际比较少用的合成反应,删除目前不十分确切的、偏难的反应机理,列出典型反应翔实确切的反应机理,及可能具有较多副产物产生的反应机理,既便于学生举一反三,内容上又不显繁琐。

(6) 注重术语表达,前修后续课程统一。注意名词术语的表达方式与主要相关教材的衔接。该书中的概念、名词要与药学与制药专业的重要相关基础课程《有机化学》教材中涉及的专业概念保持一致,避免学生在学习过程中遇到不必要的学习障碍。

本书既可作为高等院校药学、制药工程、中药学、应用化学等及相关专业的教师及学生的教材,也可以作为有关科研、设计单位人员的参考书。

本书由李敬芬(湖州师范学院)任主编,由王立升(广西大学)、蒋华江(台州学院)、陈国良(沈阳药科大学)和宋永彬(哈尔滨理工大学)任副主编,刘凤华(佳木斯大学)、程冬萍(浙江工业大学)、郑人华(台州学院)、王旭(湖州师范学院)、孟跃(湖州师范学院)和周益峰(中国计量学院)等作为编者参加了资料收集、部分内容的编写和书稿校对等工作,最后由李敬芬统审并定稿。本书在编写过程中,参考了大量科研成果和相关文献,在本书文献中未能一一列出,在此对文献作者表示深深的歉意和谢意。

本书在编写过程中得到了各位编者和相关人员的鼎力支持,但限于编者水平和实际经验,书中难免有不当之处,恳请读者提出宝贵意见,以便再版时修正。

编者

2010年3月

目 录

基础篇

第一章 绪 论	3
一、“药物合成反应”的研究内容和研究目的	3
二、药物合成反应的分类	4
三、合成药物的发展	5
四、未来药物合成研究的几个方向	6
五、药物合成中的安全生产和环境保护	8
六、“药物合成反应”学习要求和方法	8
【思考与练习】	9
第二章 卤化反应	10
第一节 卤加成反应	10
一、卤素与不饱和烃的加成	11
二、卤化氢与不饱和烃的加成	14
三、次卤酸及其酯、N-卤代酰胺与不饱和烃的加成	16
四、不饱和羧酸的卤内酯化	17
第二节 卤取代反应	18
一、脂肪烃的卤取代	18
二、羰基 α -H 的卤取代反应	20
三、芳烃的卤取代	23
第三节 卤置换反应	25
一、醇羟基的卤置换反应	26
二、酚羟基的卤置换反应	29
三、醚的卤置换反应	29
四、羧酸卤置换反应	30
五、卤代烃的卤置换反应	32
六、磺酸酯的卤置换反应	32
七、芳香重氮化合物的卤置换反应	32
【思考与练习】	33

第三章 炔化反应	36
第一节 氧原子上的炔化反应	37
一、Williamson 反应	37
二、以酯类为炔化剂的反应	39
三、以环氧乙烷为炔化剂的反应	41
第二节 氮原子上的炔化反应	42
一、卤代炔与氨或脂肪胺反应	42
二、Ullmann 反应	43
三、Delépine 反应	43
四、还原炔化反应	44
五、Gabriel 反应	46
第三节 碳原子上的炔化反应	49
一、含 α -H 的醛、酮、腈、酯的碳炔基化	49
二、活性亚甲基碳炔基化	49
三、Friedel-Crafts 炔基化	50
四、烯丙位和苄位的碳炔化	54
五、Michael 加成炔化反应	54
【思考与练习】	57
第四章 酰化反应	61
第一节 氧原子上的酰化反应	62
一、醇和酚的 O-酰化	62
二、选择性酰基化反应	69
三、羟基的保护	70
第二节 氮原子上的酰化反应	71
一、胺的 N-酰化	71
二、氮原子上的选择性酰化	74
三、氨基的保护	74
第三节 碳原子上的酰化反应	78
一、芳烃的 C-酰化	78
二、羰基化合物 α 位的 C-酰化反应	84
【思考与练习】	87
第五章 缩合反应	95
第一节 碳负离子的亲核缩合反应	96
一、Aldol 缩合反应(羟醛缩合反应)	96
二、Knoevenagel 缩合反应	103
三、Stobbe 缩合反应	107

四、Darzens 缩合反应	110
五、Perkin 缩合反应	113
六、Reformatsky 缩合反应	115
七、Claisen 酯缩合和 Dieckmann 缩合	118
八、Mannich 反应	122
九、Wittig 反应	126
第二节 碳正离子的亲电缩合反应	129
一、Prins 缩合反应	129
二、Blanc 反应	132
第三节 协同反应	133
一、Diels-Alder 缩合反应	134
二、卡宾(Carben)加成缩合反应	138
第四节 环合缩合	140
一、环合缩合反应途径	140
二、形成杂环的缩合实例	142
【思考与练习】	147
第六章 重排反应	154
第一节 亲核重排	155
一、Wagner-Meerwein 重排	155
二、Pinacol 重排	157
三、Beckmann 重排	161
四、Hofmann 重排	165
五、Baeyer-Villiger 重排	167
第二节 亲电性重排	171
一、Favorskii 重排	171
二、Stevens 重排	172
三、Benzil 重排	174
第三节 其他重排	176
一、Fries 重排	176
二、Claisen 重排	179
【思考与练习】	183
第七章 氧化反应	188
第一节 烃类的氧化反应	189
一、烷烃的氧化反应	189
二、烯烃的氧化反应	189
三、芳烃的氧化反应	195
四、 α 位活性烃基的氧化反应	197

第二节 醇类的氧化反应	202
一、用铬的化合物氧化	202
二、用锰化合物氧化	204
三、用二甲基亚砷氧化	205
四、其他方法	206
第三节 羰基化合物的氧化反应	208
一、醛酮的氧化反应	208
二、 α -羟酮的氧化反应	210
第四节 胺的氧化反应	210
一、伯胺的氧化	211
二、仲胺的氧化	212
三、叔胺的氧化	212
第五节 其他类化合物的氧化反应	213
一、卤化物的氧化	213
二、含硫化合物的氧化	215
三、脱氢芳构化	217
第六节 电解氧化	219
一、直接电解氧化	219
二、间接电解氧化	220
【思考与练习】	220
第八章 还原反应	225
第一节 催化氢化反应	226
一、多相催化氢化反应	226
二、氢解还原反应	235
三、催化转移氢化反应	238
四、均相催化氢化反应	238
第二节 化学还原反应	239
一、传递负氢离子的还原剂	239
二、易给出电子的金属作为还原剂	249
三、含硫还原剂	254
四、胂还原剂	255
【思考与练习】	257

拓展篇

第九章 药物合成设计原理和方法	261
第一节 药物合成设计的基础知识	261

一、设计药物合成涉及的两类反应	261
二、药物合成设计的基本方法	265
三、药物合成反应的选择性与控制	265
四、药物合成设计策略与技巧	267
第二节 逆合成分析法	271
一、基本概念	271
二、单官能团和双官能团化合物的变换	271
三、杂环化合物的变换	273
四、药物合成实例	273
第三节 组合化学合成法	276
一、平行合成法	276
二、混合一裂分法	276
三、固相组合合成方法	277
四、液相组合合成方法	277
五、组合化学合成方法在药物筛选中的举例	277
【思考与练习】	282
第十章 现代药物合成新方法简介	286
第一节 微波催化在药物合成中的应用	286
一、微波催化概述	286
二、微波催化应用实例	287
第二节 超声波辐射在药物合成中的应用	290
一、超声波辐射催化概述	290
二、超声催化应用实例	290
第三节 相转移催化剂在药物合成中的应用	292
一、相转移催化概述	293
二、相转移催化剂的应用实例	293
第四节 生物催化在药物合成中的应用	297
一、生物催化概述	297
二、生物催化的应用实例	297
第五节 离子液体在药物合成中的应用	300
一、离子液体催化概述	300
二、离子液体的应用实例	301
第六节 超临界流体在药物合成中的应用	303
一、超临界流体催化概述	303
二、超临界流体催化的应用实例	304
第七节 分子筛催化剂在药物合成中的应用	306
一、分子筛催化概述	306
二、分子筛催化的应用实例	306

第八节 离子交换树脂在药物合成中的应用·····	308
一、离子交换树脂催化概述·····	308
二、离子交换树脂的应用实例·····	309
【思考与练习】·····	310
第十一章 精选药物合成实例·····	316
一、兰索拉唑·····	316
二、氯吡格雷·····	317
三、阿托伐他汀钙·····	318
四、阿立哌唑·····	320
五、盐酸度洛西汀·····	321
六、托吡酯·····	322
七、利培酮·····	322
八、依地普仑·····	323
参考答案·····	326
附录 常见缩略词·····	338
参考文献·····	344

基础篇

第一章

绪 论

▶ 本章要点

本章从药物合成反应的研究内容、学习目的、分类、发展、发展趋势、药物合成中的安全生产和环境保护问题及如何学习掌握该门课程主要内容等几方面对“药物合成反应”课程进行概括性的介绍。

一、“药物合成反应”的研究内容和研究目的

“药物合成反应”是制药工程及相关专业的重要课程,是“药物化学”、“化学制药工艺学”等专业课的前修课程。本课程是在“有机化学”的基础上,研究有机药物合成的基本单元反应和方法,属于“有机化学”课程的深化和延续,是完成“药物化学”中合成理论和技能训练的主要课程。其主要研究反应机理、反应的主要影响因素、应用范围以及在药物合成中的应用等,以探讨有机药物合成反应的一般规律。

随着人们生活水平的提高,对临床用药“质”和“量”都有了很高要求,尽管现有的药物合成反应很多,但仍然不能满足更高要求的药物合成。新药的需求、资源的合理利用、污染的降低等可持续发展问题给药物合成提出了更高要求。从消费者切身利益出发,以人为本,合成的药物要做到高效低毒、物美价廉;从环境保护角度看,减少甚至消除药物合成中产生的污染环境和危害生物的废气、废液和废渣,是设计药物合成路线必须考虑的因素之一,也是药物合成反应所需改进的重要方面;而全球范围的能源匮乏现象,使科学工作者不能不考虑节能问题,在设计药物合成时,如何采用节能方式合成药物也是很关键的问题之一。以上客观因素促进了本学科研究内容的发展,新试剂、新原料、新的合成方法和技术的不断出现,及本学科研究广度和深度的增加。因此,药物合成是极具挑战性和富有创造力的一个领域。如何在传统药物合成基础上,有效利用现代合成新技术进行老药改造和新药开发,实现有机药物的生态化合成,是药物合成反应任重道远的研究方向之一。

“药物合成反应”学习的目的,是使学生能系统地掌握药物制备中重要的有机药物合成单元反应和合成设计原理,使学生掌握药物合成的本质和一般规律以及现代药物合成领域中的新理

论、新试剂和新方法,培养对典型药物合成过程中各种变化因素的分析能力及选择合理的工艺条件和控制方法的能力,同时提高学生的综合素质,利于“药物化学”、“制药工艺学”等后续课程的学习,也为将来从事药物合成生产操作、实施常规生产与管理、参与新药开发奠定基础。

二、药物合成反应的分类

药物的合成必须经过一个或一系列化学反应来实现。每个化学反应都分别属于某一化学反应类型。药物合成涉及的反应很多,为研究方便,必须将众多反应进行分类研究,如图 1-1 所示。

(1) 按新键的形成分类

药物合成反应可以归结为新键形成和旧键断裂的过程。利用形成相同新键的特点来分类,药物合成反应可分为碳碳键形成反应、碳氢键形成反应、碳卤键形成反应、碳氧键形成反应、碳氮键形成反应等类型。

(2) 按官能团演变规律不同分类

药物合成中,在有机化合物分子中引入了某些原子或基团。根据引入的原子或基团的不同,药物合成反应可分为卤化反应、烃化反应、酰化反应、氧化反应、还原反应、缩合反应、重排反应等,本书即采用这种单元反应分类方法。

(3) 按反应机理分类

根据反应机理的不同,药物合成反应可分为亲电取代反应、亲电加成反应、亲核取代反应、亲核加成反应、游离基型反应等。

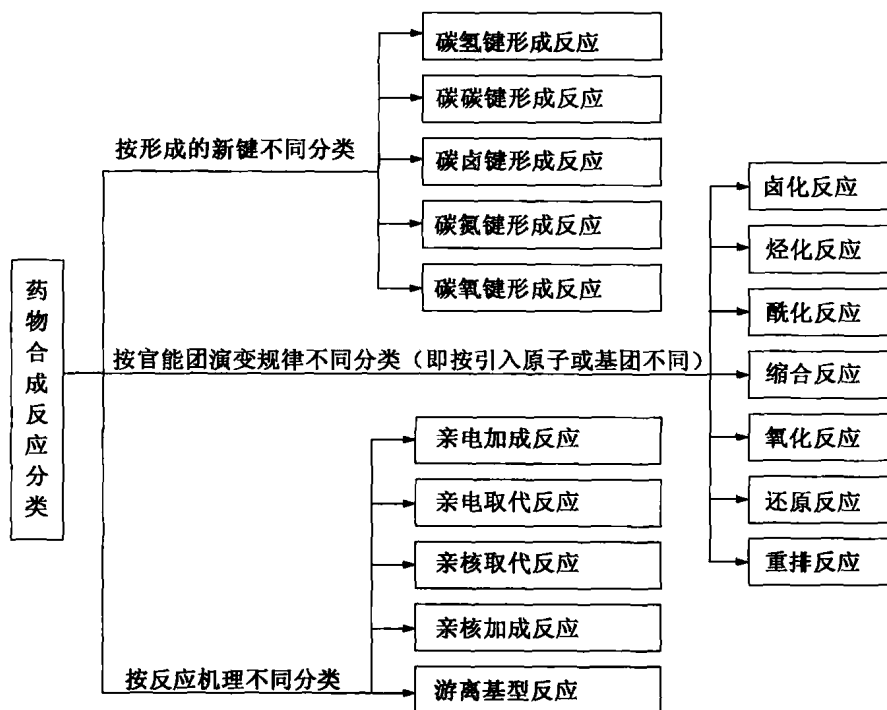


图 1-1 药物合成反应分类方法

三、合成药物的发展

几千年来,人类在与疾病作斗争的过程中,逐渐积累了大量的医药学知识,并主要以本草的形式流传下来。药品生产是从传统医药开始的,后来演变到从天然物质中分离提取天然药物,进而逐步开发和建立了化学药物的工业生产体系。随着化学科学技术的发展,现代化学制药工业也得到同步发展,并且一直在化学工业发展史中占有重要的地位。

化学制药工业发源于西欧。19世纪初至60年代,科学家们先后从传统的药用植物中分离得到那可丁、吗啡、奎宁、烟碱、阿托品和可卡因等单一化学成分。在这些天然成分结构的基础上,通过人工合成和结构改造,得到了新的化学药品。例如通过对可卡因的化学结构改造,研究出了一系列结构简单的局部麻醉药(苯佐卡因、普鲁卡因、丁卡因等)。

19世纪中后期,染料和煤工业等化工技术迅猛发展所得到的大量化工原料为人工合成药物提供了物质基础。19世纪后半叶,用化学合成方法不仅制备了水合氯醛、水杨酸、阿司匹林、安替匹林等药物,还合成了咖啡因、阿托品等天然产物。从此,化学工业中的重要分支——制药工业诞生了。这一时期,德国药物学家 Ehrlich 建立化学治疗概念,为20世纪初化学药物的合成和进展奠定了基础。

有机锑、砷制剂,开创了化学治疗的新纪元。早期含锑、砷的有机药物用于治疗锥虫病、阿米巴病和梅毒等。最早的化学药品是1910年由德国科学家埃利希(Paul Ehrlich)发明的有机砷制剂凡纳明(即“606”)和1912年新砷凡纳明(即“914”)。随后,在此基础上发展了一系列用于治疗疟疾和寄生虫病的化学药物。

20世纪30年代,一系列磺胺药的发明为人类对付细菌感染提供了有效武器,是化学药物治疗新的里程碑。1906年,磺胺类物质——对氨基苯磺酰胺成功合成,但当时仅用作染料,并未发现其抗菌作用。1932年,格哈德·多马克(Gerhard Domagk),32岁的德国药物学家、病理学家、细菌学家,经过试验证明对氨基苯磺酰胺对治疗溶血性链球菌感染有很强的功效。1933年,有人报道了用第一个磺胺类药物“百浪多息”(Protosil)治疗葡萄球菌引起的败血症。他的第一例临床试验是在他女儿身上进行的。他女儿由于针刺引起链球菌感染,百浪多息使她神奇地康复。巴斯德研究所的特雷富埃夫妇及其同事揭开了百浪多息在活体中发生作用之谜,即百浪多息在体内能分解出对氨基苯磺酰胺(简称磺胺)。磺胺与细菌生长所需要的对氨基甲酸在化学结构上十分相似,可被细菌吸收但又不起养料作用,细菌因此死亡。百浪多息的作用机理清楚后,便逐渐被更廉价的磺胺类药物所取代,随即出现了磺胺吡啶、磺胺噻唑、磺胺嘧啶等约5400种磺胺类药物,使当年猖獗一时的夺走数以万计生命的许多细菌性传染病,如产褥热、流行性脑膜炎、肝炎等得到了有效的控制。

病菌的天敌、人类的朋友——青霉素的发现更丰富了人类与细菌性疾病作战的武库。青霉素的发现(1928年)、分离提纯(1941年)以及不久后实现的深层发酵生产,使 β -内酰胺类抗生素得到飞速发展。许多其他抗生素,如链霉素、土霉素、氯霉素、四环素等,也相继出现,并投入生产和应用。1959年,6-氨基青霉烷酸(6APA)的成功分离,为一系列半合成青霉素的开发创造了有利条件。随后几年,头孢菌素C的发现推动了头孢菌素类药物的开发。化学治疗的范围日益扩大,已不限于细菌感染疾病。1940年Woods和Fildes抗代谢学说的建立,不仅阐明抗菌药物的作用机理,也为寻找新药开拓了新的途径,如根据抗代谢学说发现抗肿瘤药、利尿药和抗疟药等。药物结构与生物活性关系的研究也随之展开,为创制新药和先导物提供

了重要依据。

胰岛素、抗疟药、维生素和激素等几类重要药物的问世,对化学制药工业的发展也起着重要作用。抗结核药、降血压药、抗心绞痛药、抗精神失常药、合成降血糖药、安定药、抗肿瘤药、抗病毒药和非甾体消炎药等也相继出现,进一步推动了制药工业的发展。

20世纪30至60年代,是药物发展最快的黄金时期;50年代以后,药物进入了设计阶段;80年代,药物设计经由定性到定量的研究,发展到合理药物设计的研究。这时期合成的代表药物有喹诺酮类等。20世纪初至80年代,是化学药物飞速发展的时代,在此期间,发现及发明了现在所使用的一些最重要的药物,为人类健康作出了重要贡献。

药物合成的发展离不开化学基础理论、合成新技术和新方法的进步。20世纪20年代,美国的Richard和Loomis首先研究发现超声波可以加速化学反应。50年代以后,超声波在有机合成中的应用得到了各国化学家的高度重视,并形成了一个专门的学科——超声波化学,又称声化学。20世纪60年代,N. H. Williams报道了微波可加速某些化学反应,1986年微波催化技术在有机合成中得到广泛应用。20世纪60年代提出了相转移催化技术,由于相转移催化剂具有使非均相反应在温和条件下进行、反应速率加快、产率明显提高的特点,因此在药物合成反应中得到了重要的应用。之后,还发现实现手性合成的重要手段——生物催化剂。离子液体、超临界流体、分子筛、离子交换树脂等催化方法也应运而生。

四、未来药物合成研究的几个方向

药物合成的需求促进了合成新理论、新技术和新方法的产生,而后者又反过来极大地推动了药物合成反应的发展。药物合成的未来发展趋势主要有以下几方面。

1. 研究新的合成方法,实现药物合成绿色化

现代化学生产技术的进步,对人类的生存环境产生巨大影响,化工生产对生态环境的破坏现象日益严重,因此发展药物的绿色合成方法是广大制药行业工作者的机遇和挑战。传统的药物合成工业在合成生产人们所需产品的同时,也产生了大量的副产品、废物。这些有害物质给人们赖以生存的环境和人们的健康造成了严重影响和危害。要从根本上解决这些问题,必须实现原子经济性;限制有机溶剂的使用,并用新型的环境友好的介质来代替有机溶剂,使用不易挥发、低毒甚至无毒的水相溶剂、超临界流体、无溶剂等,来代替易燃、易挥发、有毒的有机溶剂。另外,催化剂在合成过程中如何实现绿色催化作用,对合成反应实现绿色化也有很大影响。药物合成设计中,要以减少或尽量避免有毒有害物质的使用和产生为目的,倡导绿色合成反应,实现药物合成过程绿色化,这将是时代赋予我们的使命,也必将未来是未来制药业永恒的课题。

2. 深入研究手性技术,开发新的单一立体异构体

手性药物不仅具有技术含量高、疗效好、副作用小的优点,而且具有重大的科学价值,同时也蕴藏着巨大的经济效益。获得手性药物的方法有很多,主要有外消旋体的拆分、使用手性原料、化学计量的不对称合成、生物催化和不对称催化等,下面主要介绍生物催化和不对称催化。

生物催化(biological synthesis)有反应条件温和(通常在20~40℃)、位点选择性强、副反应少、光学纯度高、无环境污染等优点,尤其在制备手性药物中具有独特优势。手性化合物的生物合成主要有两种途径,早期是利用水解酶类(如脂肪酶、酯酶、蛋白酶)拆分制备手性化合物,最近的发展是利用微生物或酶直接转化,利用微生物中酶的多样性和立体选择性,可以合