



经/典/教/材/配/套/丛/书

普通高等教育“十二五”国家级规划教材配套学习用书

药物合成反应 学习指导

(配套化工社·闻韧《药物合成反应》)

曾步兵 任江萌 ◎ 编



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

普通高等教育“十二五”国家级规划教材配套学习用书

药物合成反应学习指导

(配套化工社·闻韧《药物合成反应》)

曾步兵 任江萌 编



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应学习指导 / 曾步兵, 任江萌编. —上海: 华东理工大学出版社, 2013. 10
ISBN 978-7-5628-3651-3

I. ①药… II. ①曾… ②任… III. ①药物化学—有机合成—化学反应—高等学校—教学参考资料
IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 231234 号

内容提要

本书共有 7 个章节, 分别是卤化反应、烃化反应、酰化反应、缩合反应、重排反应、氧化反应和还原反应。每章节基本内容包括学习目标、知识要点、典型例题讲解、习题和参考答案及参考文献。题目有难有易, 读者可以各取所需。本书旨在通过这些环节的练习, 使读者巩固基本概念、掌握解题技巧、提高分析和解决实际问题的能力。

本书作为辅导用书, 适用于高等院校生物医药、制药、药物合成及精细化学品等专业的学生, 还可供相关专业科研人员和生产技术人员参考。

普通高等教育“十二五”国家级规划教材配套学习用书

药物合成反应学习指导(配套化工社·闻韧《药物合成反应》)

编 / 曾步兵 任江萌

责任编辑 / 焦婧茹

责任校对 / 李 晔

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64252344(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: press.ecust.edu.cn

印 刷 / 上海展强印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 15.5

字 数 / 374 千字

版 次 / 2013 年 10 月第 1 版

印 次 / 2013 年 10 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-3651-3

定 价 / 35.00 元

联系我们: 电子邮箱 press@ecust.edu.cn

官方微博 e.weibo.com/ecustpress

淘宝官网 <http://shop61951206.taobao.com>



前 言

药物合成反应课程是我国近年来药学教育发展中的一个重要基点,该课程也成为全国各个教学和科研单位的专业课程之一。本书配合化学工业出版社出版的《药物合成反应》(闻韧主编)一书,总结了近年来已发表的国内外知名科研期刊中的各种类型的有机合成反应,宗旨在于使读者能及时了解和掌握药物合成反应的最新发展。同时,本书也提供了大量切实可行的反应实例,和教材中的知识点互相印证,加深读者的理解。

本书的内容和《药物合成反应》一一对应,分为7章,即卤化反应、烃化反应、酰化反应、缩合反应、重排反应、氧化反应和还原反应;同时,本书也对每章节的习题略作分类,方便和原书上的内容相互对照。

本书由曾步兵统稿。任江萌老师对习题的收集、整理和修改做了大量的工作。

由于编者学识有限,本书难免有疏漏和不足之处,恳请读者指正,以便后续加以改进。

曾步兵

2013年7月

目 录

第 1 章 卤化反应	1
1.1 学习目标	1
1.2 知识要点	1
1.2.1 不饱和烃的卤化反应	1
1.2.2 烃类的卤取代反应	2
1.2.3 芳烃的卤取代反应	2
1.2.4 醛和酮的 α -卤取代反应	2
1.2.5 醇、酚和醚的卤置换反应	3
1.2.6 羧酸的卤置换反应	3
1.2.7 其他官能团的卤置换反应	3
1.3 典型例题讲解	3
1.4 习题	4
1.4.1 不饱和烃卤代	4
1.4.2 饱和烷烃卤代	6
1.4.3 芳香环上的卤代反应	7
1.4.4 苄位、烯丙位上的卤代反应	9
1.4.5 羰基 α 位的卤代反应	10
1.4.6 羧酸的卤代反应	12
1.4.7 羟基的卤代反应	12
1.4.8 其他卤代反应	14
1.5 参考答案及参考文献	17
第 2 章 烃化反应	30
2.1 学习目标	30
2.2 知识要点	30
2.2.1 氧原子的烃化反应	30
2.2.2 氮原子的烃化反应	30
2.2.3 碳原子的烃化反应	31
2.3 典型例题讲解	31
2.4 习题	32
2.4.1 醇的烃化	32
2.4.2 酚的烃化	34
2.4.3 氮原子的烃化	36

2.4.4 芳环的烃化·····	39
2.4.5 炔烃的烃化·····	40
2.4.6 格式试剂的烃化·····	41
2.4.7 羰基 α 位的烃化·····	42
2.5 参考答案及参考文献·····	45
第3章 酰化反应 ·····	59
3.1 学习目标·····	59
3.2 知识要点·····	59
3.2.1 氧原子的酰化反应·····	59
3.2.2 氮原子的酰化反应·····	59
3.2.3 碳原子的酰化·····	60
3.3 典型例题讲解·····	60
3.4 习题·····	61
3.4.1 醇的酰化·····	61
3.4.2 酚的酰化·····	64
3.4.3 氮原子的酰化·····	66
3.4.4 碳原子的酰化·····	73
3.5 参考答案及参考文献·····	76
第4章 缩合反应 ·····	91
4.1 学习目标·····	91
4.2 知识要点·····	91
4.2.1 α -羟烷基、 α -羰烷基化反应·····	91
4.2.2 β -羟烷基、 β -羰烷基化反应·····	92
4.2.3 亚甲基化反应·····	92
4.2.4 α,β -环氧烷基化反应·····	92
4.2.5 环加成反应·····	93
4.3 典型例题讲解·····	93
4.4 习题·····	94
4.4.1 α -羟烷基化、 α -羰烷基化反应·····	94
4.4.2 β -羟烷基化、 β -羰烷基化反应·····	103
4.4.3 亚甲基化反应·····	104
4.4.4 环加成反应·····	107
4.5 参考答案及参考文献·····	108
第5章 重排反应 ·····	125
5.1 学习目标·····	125
5.2 知识要点·····	125
5.2.1 碳原子到碳原子的重排·····	125

5.2.2 碳原子到杂原子的重排	125
5.2.3 从杂原子到碳原子的重排	126
5.2.4 σ -键迁移重排	126
5.3 典型例题讲解	126
5.4 习题	129
5.4.1 碳原子到碳原子的重排	129
5.4.2 碳原子到杂原子的重排	134
5.4.3 杂原子到碳原子的重排	139
5.4.4 σ -键的重排	144
5.5 参考答案及参考文献	147
第6章 氧化反应	166
6.1 学习目标	166
6.2 知识要点	166
6.2.1 烃类的氧化	166
6.2.2 醇类的氧化	166
6.2.3 醛酮的氧化	167
6.2.4 烯烃的氧化	167
6.2.5 芳烃的氧化	167
6.2.6 脱氢反应	167
6.2.7 胺的氧化	167
6.2.8 其他氧化反应	167
6.3 典型例题讲解	168
6.4 习题	169
6.4.1 烃类的氧化	169
6.4.2 乙醇的氧化	171
6.4.3 醛酮的氧化	175
6.4.4 烯烃的氧化	177
6.4.5 芳烃的氧化	179
6.4.6 脱氢氧化	180
6.4.7 胺的氧化	181
6.4.8 其他杂原子的氧化	181
6.5 参考答案及参考文献	182
第7章 还原反应	196
7.1 学习目标	196
7.2 知识要点	196
7.2.1 不饱和烃的还原	196
7.2.2 芳烃的还原	196
7.2.3 羰基的还原	196

7.2.4 羧酸及其衍生物的还原	197
7.2.5 含氮化合物的还原	197
7.2.6 氢解反应	197
7.3 典型例题讲解	198
7.4 习题	199
7.4.1 不饱和烃的还原	199
7.4.2 芳烃的还原	200
7.4.3 羰基的还原	201
7.4.4 羧酸及其衍生物的还原	205
7.4.5 含氮化合物的还原	208
7.4.6 氢解反应	212
7.5 参考答案及参考文献	216
附录	232

第1章 卤化反应

1.1 学习目标

● 了解卤化反应的目的:①在小分子物质中引入卤素来改变药物的生物活性;②作为药物分子结构修饰的中间体来实现药物分子的官能团转化;③芳香环上引入卤素,可以阻止可能发生的其他副反应,从而提高药物合成反应的区域选择性。

● 了解不同卤素的活性及碳卤键的稳定性的差异,理解氟化反应、氯化反应、溴化反应和碘化反应的特点及其不同之处。

● 了解卤化反应的机理:亲电加成反应(多数为不饱和烃的卤素加成)、亲电取代反应(芳烃和羰基 α 位的卤化反应)、亲核取代反应(羟基和羧基等的卤置换反应)和自由基反应(饱和烃、苄位和烯丙位的卤化反应)。

● 了解常用的卤代试剂组合和适用范围,以及对其他官能团的影响。

1.2 知识要点

1.2.1 不饱和烃的卤化反应

1. 卤素对烯烃的加成反应属于亲电加成机理,即具有亲电性的卤素试剂对烯烃中的双键进行加成。但是碘对烯烃的加成通常是光引发的自由基反应。同时,由于C—I键不稳定,在碘自由基的作用下发生消除反应回到烯烃,因此碘对烯烃的加成反应是一个可逆反应。氟元素是最活泼的卤素,它与烯烃的反应异常剧烈,极易发生其他副反应,难以得到单纯的氟加成产物。因此在烯烃与卤素的加成反应中通常以氯和溴与烯烃为主。

2. 卤素对烯烃的加成,其过渡态有桥型卤正离子和离子对两种形态,加成产物分别为对向(*anti*)加成和同向(*syn*)加成。

在溴与烯烃的加成反应中,由于溴的极化能力比氯元素强,因此溴与烯烃的加成容易形成桥型卤正离子,加成产物以对向加成为主;而氯与烯烃的加成则易形成离子对,以同向加成为主。烯烃化合物如果没有位阻影响的话,通常得到对向加成的外消旋混合物;反之,则显示出一定的非对映选择性,特别是对于刚性稠环烯化合物,例如甾体和多环萜类化合物等。

3. 如果卤素加成反应在亲核性溶剂中进行或者有亲核性基团存在的情况下,这些亲核性基团会部分进攻桥型卤正离子而生成1,2-二卤化物和 β -卤化加成产物的混合物。若反应体系中添加相应的卤盐,1,2-二卤化物的比例则可以得到提高。

4. 卤素对炔烃的加成通常会得到反式的二卤代烯烃,在溴元素对炔烃的加成中可以通

过添加溴代金属盐如溴化钠,减少副反应的发生来提高收率。

5. 某些不饱和羧酸和卤素加成时会生成卤代的五元环或者六元环(以五元环为优势构型),称为卤内酯化反应(Halolactonization)。

以上反应的机理在于亲核性羧酸负离子可以优先进攻桥型卤正离子,从而生成稳定的卤代五元环或者六元环。这一方法主要应用于不饱和羧酸转化为相应的内酯,进一步还原获得半缩醛,进行碳链的延长。

6. 在机理上,次氯酸与烯烃的反应与选择性相同于卤素对烯烃的加成反应,产物为相应的 β -卤醇或 β -卤醇衍生物; N -卤代酰胺对烯烃的加成通常为桥型卤正离子过程,其中卤正离子由 N -卤代酰胺提供,负离子通常由溶剂提供。

7. 卤化氢对烯烃的加成机理分为三种:① 离子对过程,产物以同向加成为主;② 三分子协同过程,产物定位按照马氏法则;③ 自由基反应,产物定位同样按照马氏法则。

8. 卤化氢对炔烃的加成属于离子型加成反应,卤原子定位符合马氏规则,氢离子趋向于加成在含氢较多的炔烃碳原子上。同样,在卤化氢加成反应体系中添加相应的卤离子盐可以抑制副反应,提高收率。

1.2.2 烃类的卤取代反应

1. 饱和脂肪烃的卤取代反应通常是自由基反应历程,该类反应通常应用于碳氢键活性较大的饱和烃进行卤代反应。

2. 不饱和烃的卤取代反应局限于有酸性氢的末端炔烃在强碱性条件下与卤素直接交换,生成末端卤代炔烃;而烯键上的碳氢活性较小,难以发生卤取代反应。

3. 烯丙位或者苄位的碳氢键比较活泼,由于其处于 σ , π -共轭的碳氢超共轭体系中,因此在高温、光照或者自由基引发剂的条件下用卤素、 N -卤代酰胺、次卤酸酯、硫酰卤、卤化铜等卤化剂在非极性惰性溶剂中进行卤取代反应,在这些卤化剂中以 N -卤代酰胺的反应效果最好,应用也较广。

1.2.3 芳烃的卤取代反应

1. 芳烃的卤取代反应机理属于亲电取代。芳环上的取代基对反应活性和反应位置都有很大的影响。供电性基团对芳环起活化作用,发生邻、对位定位取代;吸电性基团对芳环起钝化作用,通常发生为间位定位取代。

2. 含多余 π 电子的杂环化合物如吡咯、呋喃、噻吩、吡啶等卤代反应相对容易。而缺 π 电子的杂环化合物如吡啶,其卤代反应较困难。

1.2.4 醛和酮的 α -卤取代反应

1. 酮的 α -卤取代反应机理属于亲电取代,一般来说羰基化合物在酸或碱的催化下转化为烯醇式或者氧负离子后才能和亲电性的卤化试剂反应。当羰基 α 位有取代基时,酸催化或者碱催化的活性则有差异:酸催化反应时, α 位有供电子基的话,卤代反应容易发生, α 位有吸电子基则不宜发生取代反应;碱催化反应时, α 位有吸电性基团则有利于反应的进行。

2. 醛的 α -卤取代反应由于直接卤取代副反应较多,因此常用的办法是将醛转化为烯醇

醋酸酯或者烯醇硅烷醚,然后再和卤素反应,得到 α 位卤代醛。

3. 在不对称酮的 α -卤取代反应中,为了达到不同的区域选择性,可以采用首先转化为烯胺式,然后再发生卤代反应来达到预期的选择性。

4. 羧酸的 α -卤取代反应和醛酮的反应机理相同,属于亲电取代机理,但是羧酸的 α -氢原子活性较小,通常采用强碱来催化反应。

1.2.5 醇、酚和醚的卤置换反应

1. 醇转化为卤化物的置换反应是制备卤化物的主要方法,通常采用氢卤酸(常用 HCl 或 HBr)、含磷卤化物(常用 PX_3 、 PX_5 、 Ph_3PX_2 、 $(PhO)_3PX_2$)和含硫卤化物(氯化亚砷)为卤化剂。

2. 由于酚羟基活性小,因此酚羟基的置换一般用强的供卤离子试剂,如五卤化磷或者氧卤化磷合用,在较剧烈的情况下才能反应。

3. 脂肪醚可以由氢卤酸或者有机磷卤化物来切断醚键,生成相应的卤置换产物。芳基醚反应则比较难,可以在 PBr_3 和 DMF 作用下断裂醚键,生成溴代芳烃。

1.2.6 羧酸的卤置换反应

1. 羧酸卤置换反应转化为酰卤通常采用卤化磷(五卤化磷、三卤化磷、三卤氧磷、三苯卤磷)和卤化亚砷或草酰卤。

2. 羧酸的脱羧卤置换需要加入无水羧酸银盐和溴或碘,反应脱除一分子二氧化碳生成少一个碳原子的卤代烃,这称作 Hunsdiecker 反应。

1.2.7 其他官能团的卤置换反应

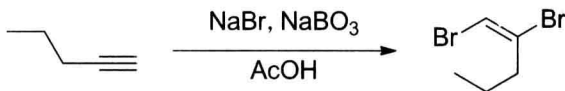
1. 有机卤化物和无机卤盐的卤离子交换反应称作 Finkelstein 卤素交换反应。通常用该方法来制备普通方法难以获得的碘代或者氟代烃。

2. 磺酸酯与亲核性卤化剂(常用卤化钠、卤化钾、卤化锂)反应,通常生成相应的卤代物。

3. 芳香重氮盐的卤置换反应可以将卤原子引入难以直接用卤代反应获得的芳烃位置上。

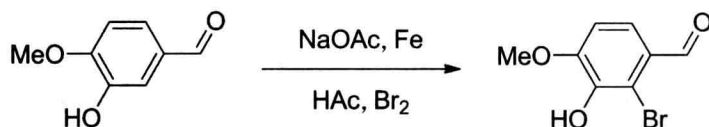
1.3 典型例题讲解

例 1



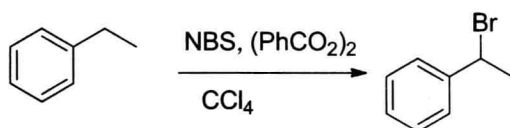
炔烃的卤代通常会得到反式的二卤代烯烃。在炔烃的溴化反应中,也可以加入溴化钠、溴化钾等来达到同样的结果,并且能够减少副反应的发生进而提高反应收率。该反应用溴化钠和过硼酸钠对炔烃溴代,反应收率可以维持在 90% 左右 (Synth. Commun., 1998, 3807)。

例 2



芳环卤代反应中不同取代基有各自的定位效应,供电子基活化芳香环,是邻对位定位基;吸电子基钝化芳香环,是间位定位基。该反应中羟基和甲氧基属于供电子基,醛基是吸电子基;两种基团共存时以活化基团为主;羟基对苯环的活化能力要强于甲氧基,因此溴代反应主要发生在羟基的邻位。

例 3



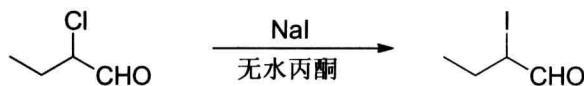
该反应为苄位的溴代反应,苄位或者烯丙位的碳氢键由于处于 σ , π -共轭的碳氢超共轭体系中,反应活性比较高。因此该反应中以 *N*-溴代丁二酰亚胺为溴化剂,过氧化苯甲酰(BPO)为自由基引发剂,非极性的四氯化碳为溶剂进行苄位的溴代反应。

例 4



羟基的卤代反应可以通过多种方式来实现,包括卤化氢、卤化亚砷、卤化磷、有机磷卤化物、卤硅烷等。由于碘代物的不稳定性,所以羟基碘代时通常采用 Appel 反应的条件,即以单质碘/三苯基磷为碘代试剂,咪唑(Imidazole)为缚酸剂中和生成的氢碘酸。Appel 反应条件温和,收率高,经常被运用在羟基的卤代反应中。

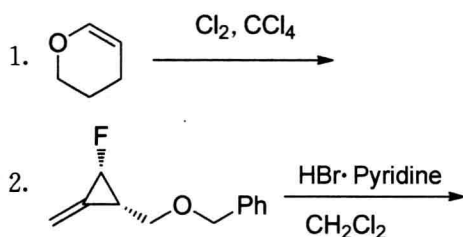
例 5

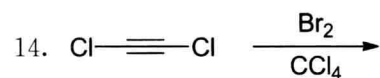
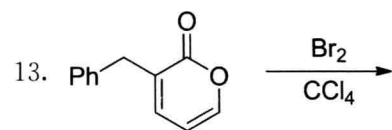
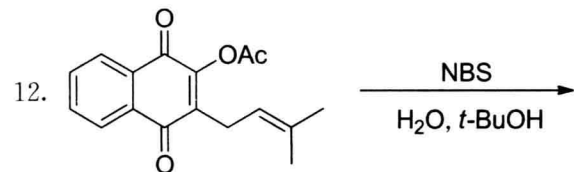
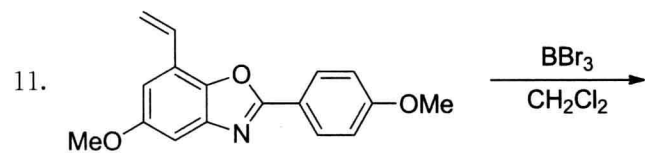
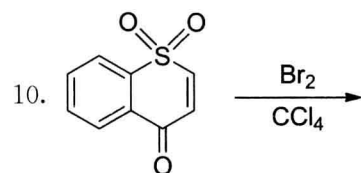
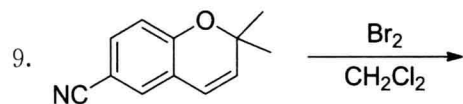
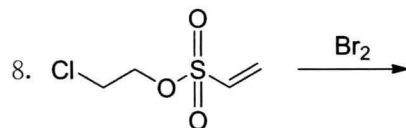
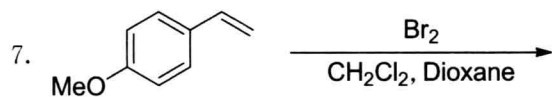
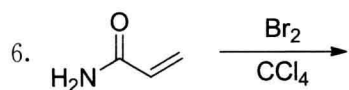
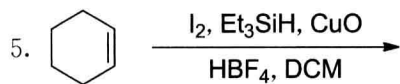
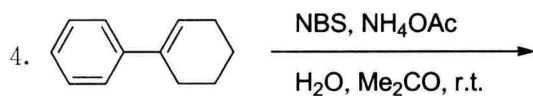
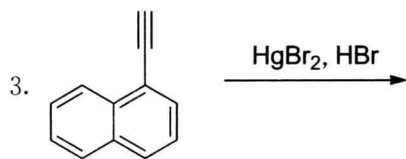


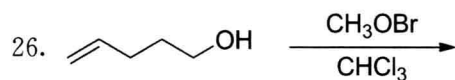
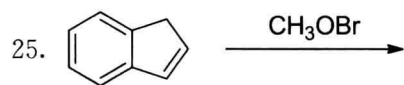
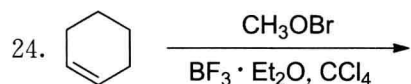
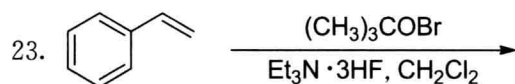
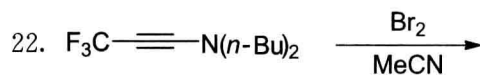
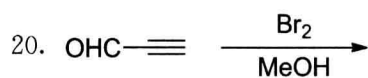
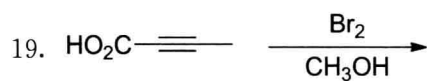
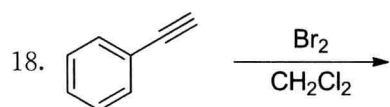
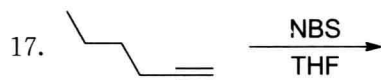
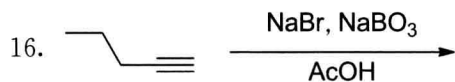
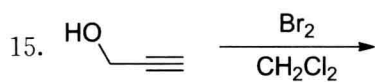
卤素的置换反应通常是氯代物或者溴代物在无水丙酮中用碘化钠置换为碘代物,这是因为碘化钠是可以溶于无水丙酮,而氯化钠或者溴化钠不溶于无水丙酮而生成沉淀,促使反应向右进行。

1.4 习题

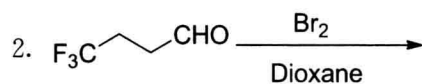
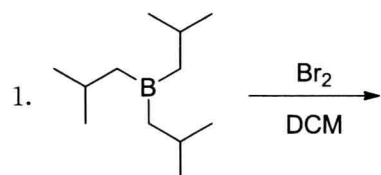
1.4.1 不饱和烃卤代

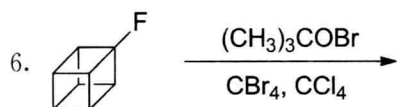
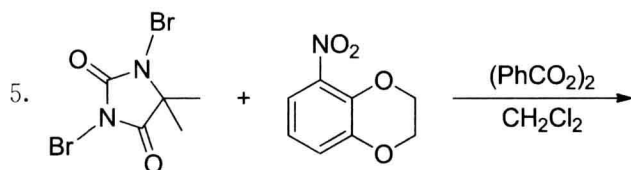
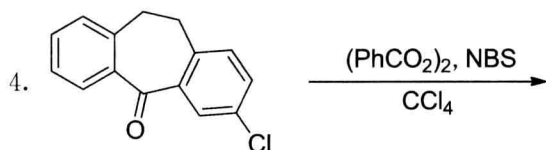
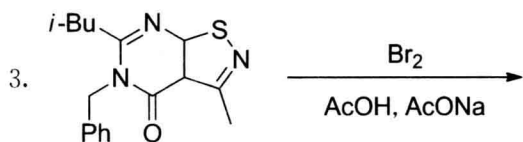




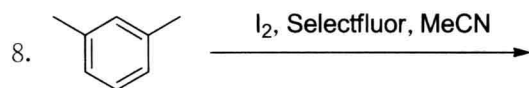
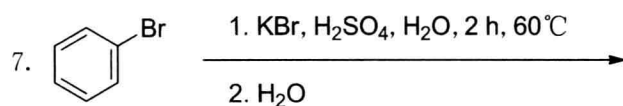
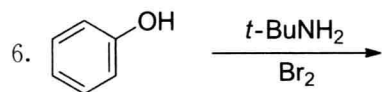
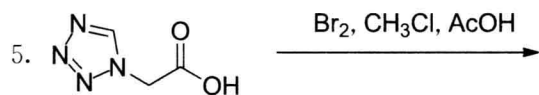
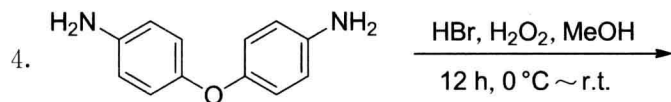
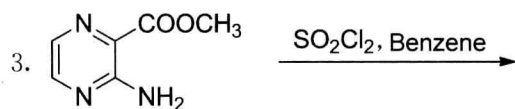
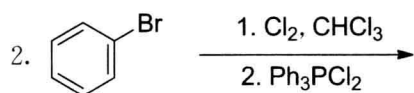
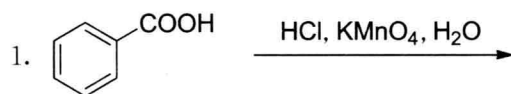


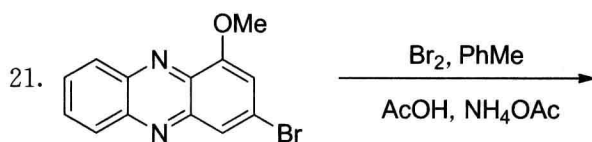
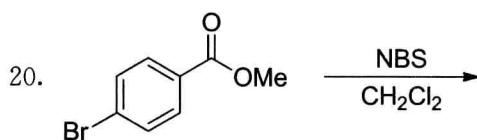
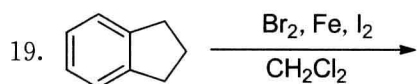
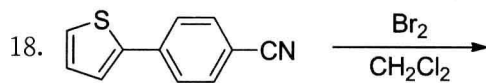
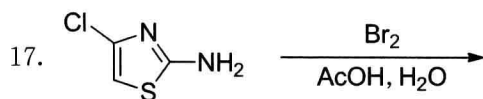
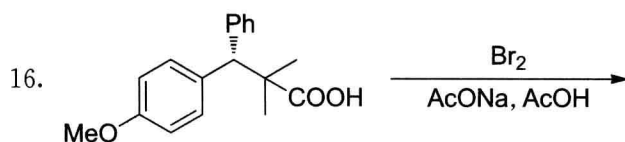
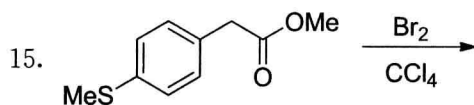
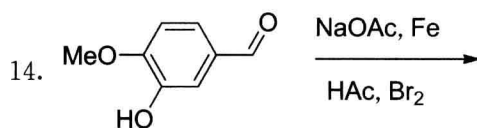
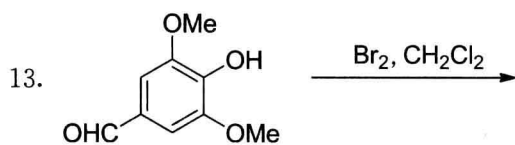
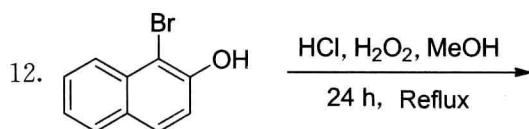
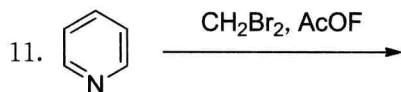
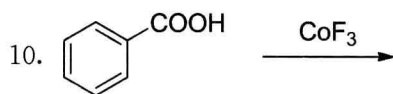
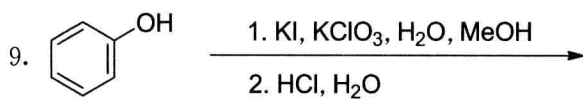
1.4.2 饱和烷烃卤代

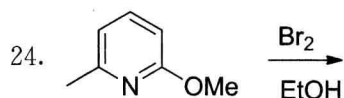
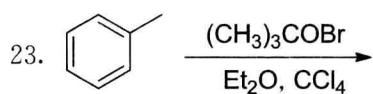




1.4.3 芳香环上的卤代反应







1.4.4 苄位、烯丙位上的卤代反应

