



吕春绪 钱华 李斌栋 等著

药物中间体化学

YAOWU ZHONGJIAN TI HUAXUE

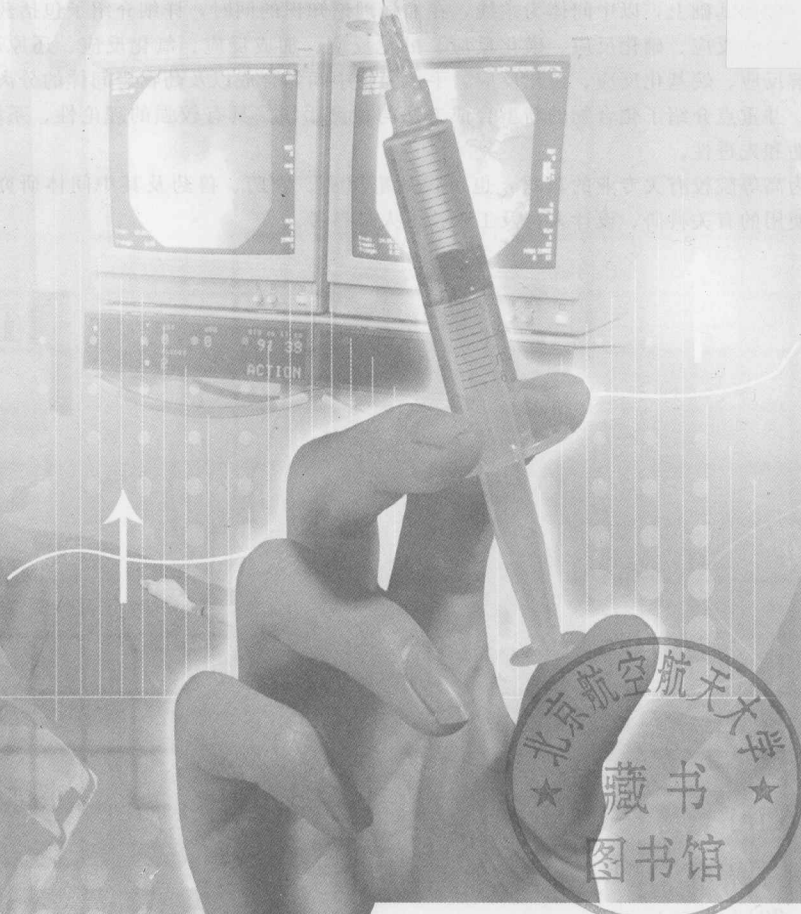
第二版



化学工业出版社

014033465

TQ406.31
01-2



吕春绪 钱华 李斌栋 等著

药物中间体化学

YAOWU ZHONGJIAN TI HUAXUE

第二版



化学工业出版社

· 北京 ·



北航

C1722026

TQ406.31

01-2

本书在第一版的基础上,以中间体为主线,在加强理论知识的同时,详细介绍了包括药物中间体合成设计、环合反应、硝化反应、磺化反应、酰化反应、加成反应、氧化反应、还原反应、缩合反应、氨解反应、烷基化反应、卤化反应、手性药物中间体合成以及药物中间体的分离与结构鉴定等内容,并重点介绍了化合物的新型合成方法与检测手段。具有较强的理论性、系统性、新颖性、实用性和先进性。

本书可作为高等院校有关专业的教材,也可供从事医药、农药、兽药及其中间体研究、设计、生产以及使用的有关科研、设计人员及工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物中间体化学/吕春绪,钱华,李斌栋等著. —2版. —北京:
化学工业出版社,2014.1

ISBN 978-7-122-19025-3

I. ①药… II. ①吕…②钱…③李… III. ①药物-中间体-化学合成 IV. ①TQ406.31

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第275380号

责任编辑:刘 军

文字编辑:刘志茹

责任校对:宋 玮

装帧设计:韩 飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张36½ 字数953千字 2014年3月北京第2版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:98.00元

版权所有 违者必究

本书著者名单

吕春绪 钱 华 李斌栋

胡炳成 叶志文 罗 军

前 言

本书自第一版（2008年）出版以来，一直被全国药物中间体教育、科研单位和生产企业作为重要的教学和科研用书，得到许多读者的鼓励。近几年来，药物中间体的种类不断扩大，新的制备方法与工艺也获得了很大的发展。因此，感到很有修订再版的必要。

本版编写的精神与前版一致，仍以中间体为主线，在保证理论性、系统性、新颖性的基础上，重视实用性和先进性。本版加强了理论知识的阐述，并重点对第一版中重复部分进行了删除和重新编排整理，使内容更为精炼。另外，对化合物的新型合成方法及检测手段进行了更新。需要指出的是，为更联系实际应用，本书在各单元反应中，有针对性地添加了翔实的反应实例，注重它的工艺、方法、技术、控制、分析及检测等，从而使本书具有较强的实用性。

本书的修订基本按照“谁撰写谁修订的原则”，第1、4章由吕春绪负责编写修订，第2、3、7章由胡炳成负责编写修订，第5、11、12章由叶志文负责编写修订，第6、13、14章由罗军负责编写修订，第8、9章由李斌栋负责编写修订，第10、15、16章由钱华负责编写修订。

由于本书涉及面较宽，限于编者水平，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

著 者
2013年7月

第一版前言

本书是医药、农药以及兽药（简称“三药”）领域的一本科技专著。到目前为止，国内外尚无一本药物中间体化学方面的专著。

药物中间体是国家“三药”重大科技工程的重要组成部分。药物中间体是“三药”发展的支撑及基础。以医药为例：每年世界首次上市的新原料药几十个，其中95%为化学合成药物，是经过上千个医药中间体的研究、开发、合成而最后成为新药的。

《药物中间体化学》欲以两大部分为重点，一部分是药物中间体合成反应，另一部分为典型药物中间体合成。以单元反应为主线，特别是硝化反应、控制氧化反应、缩合反应、加氢还原反应、氟代反应等等，通过这些反应制得的化合物多数是重要的药物中间体。

杂环化合物、含氟化合物、手性化合物以及生物工程化合物等都是国内外重点攻关的“三药”中间体，有的已经研究成功，有的经过1~2年定会开发成功或中试孵化或转化成生产力。

我们是南京理工大学化学工程与技术一级学科、应用化学国家级重点学科的重要支撑力量。江苏省药物中间体工程技术研究中心设在我们学科。我们很多教授一直从事硝化、缩合、环化、氧化等合成反应工作。我们又建有制药工程本科专业。这些都为我们欲出一本《药物中间体化学》奠定坚实的基础。

通过江苏省药物中间体工程技术中心的网址，很多药厂及中间体研发、制造企业与我们有很密切的关系及频繁的来往。他们非常希望我们工程中心能在药物中间体合成的理论及工艺上出一本书，能从不同层次、不同侧面解决他们面临的某些问题。这也是我们撰写这么一本书客观上的重要原因。该书将有很好的市场需求。

与以往制药工艺学等书相比，它是以中间体为主线，强调它的化学部分，有较强的理论性。我们在反应路线设计、硝化反应、氧化反应、环合反应、氟化反应、手性合成这几个方面进行了较深的科学研究，并取得多项国家级及省部级奖励，并对某些反应（硝化反应）已撰写出科技专著。这使我们撰写的《药物中间体化学》特色非常明显。

我们撰写的《药物中间体化学》很多章节是我们科研项目总结（卤化反应中的微波氟化、氧化反应中控制氧化、还原反应中载体加氢还原等）基本是当前科研的重大基础项目、科研攻关项目、自然科学基金等。这些科研任务的完成，就体现在这些新药物中间体制备、最佳工艺路线选择、最佳工艺条件确定等等都是我们的科研实践及科研成果，再加上我们多年来很多硕士生及博士生学位论文的完成，无疑使本书具有新颖性及先进性。

我们撰写的这本书尽管是药物中间体化学，但我们非常注重它的工艺、方法、技术、控制、分析及检测等，从而使本书具有较强的实用性。

本书可作为学校制药专业的教材或参考书，也可作为应用化学学科硕士生及博士生的教材或参考书，也可供从事“三药”研究、设计、生产以及使用的有关科研、设计人员及工程技术人员参考。

本书每章后列出了详细的参考文献，对于需要深入了解该领域的读者，将会有所裨益。

本书由吕春绪教授、胡炳成副教授、叶志文副教授、罗军副教授、李斌栋博士、钱华博士撰著。其中第1、4、10、15章由吕春绪撰写，第2、3、7章由胡炳成撰写，第5、11、

12 章由叶志文撰写,第 6,13,14 由罗军撰写,第 8、9 章由李斌栋撰写,第 16 章由钱华撰写。

我们在药物中间体合成科学研究及撰写此书过程中得到中国精细化工专业委员会主任王大全教授、《精细化工》编委会主任许国希教授、西安近代化学研究所朱春华教授、北京理工大学欧育湘教授、南京理工大学迟书义教授、张熙和教授、李伟民教授等的热情指导与真诚帮助,在此深表谢意。

蔡春教授、彭新华教授、吕早生教授、程广斌教授、曹阳博士、刘丽荣博士、金铁柱硕士、戴晖硕士、邓爱民硕士、沈祖康硕士以及李霞硕士等为本书作了大量资料及科学实验研究工作,在此一并表示感谢。

由于本书涉及面较宽,领域较深,限于本人的学识水平,书中疏漏之处在所难免,敬请读者批评指正。

著者

2008 年 1 月于南京

缩略语

- Ac: 乙酰基
acac: 乙酰丙酮, 2,4-戊二酮
AIBN: 偶氮二异丁腈
Aliquat336: 甲基三正辛基氯化铵
aq: 含水的, 水溶液
Ar: 芳基
9-BBN: 9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷
Boc: 叔丁氧羰基
Bmim: 丁基甲基咪唑盐
Bn: 苄基
BPO: 过氧化苯甲酰
Bt: 苯并三氮唑-1-基
BTMA: 苄基三甲基二氯碘化铵
Bu: 丁基
Bz: 苯甲酰基
Cat: 催化剂
Cbz: 苄氧羰基
CCL: 圆柱状假丝酵母脂肪酶
CEH: 胞质环氧化物水解酶
CHMO: 环己酮单加氧酶
Cod: 环辛二烯
Cp: 环戊二烯
DADN: 1,5-二乙酰基-3,7-二硝基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷
DAST: *N,N*-二乙基氨基三氟化硫
DBA: 二亚苄基丙酮, 1,5-二苯基-3-戊酮
DBU: 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯
DCC: 二环己基碳二亚胺
DCE: 1,2-二氯乙烷
de: 非对映体过量值
DEAD: 偶氮二羧酸二乙酯
DEG: 二甘醇
Deoxofluor®: *N,N*-二甲氧基乙基氨基三氟化硫
DIAD: 偶氮二羧酸二异丙酯
Diox.: 1,4-二氧六环
DMAc: *N,N*-二甲基乙酰胺
DMAP: 4-*N,N*-二甲氨基吡啶
DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺
DMI: 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
DMOP: 2,2-二甲氧基丙烷
DMSO: 二甲基亚砷
DNT: 2,4-二硝基甲苯
DPE: 二苄基乙烷, 六硝基联苄
DPT: 二硝基五亚甲基四胺
dr: 非对映体比例
DTBP: 过氧化二叔丁基
EDA: 乙二胺
ee: 对映体过量值
Emim: 乙基甲基咪唑盐
enz-FAD: 核黄素为辅基的单加氧酶
Et: 乙基
FBS: 氟两相
FGA: 逆向官能团添加
FGI: 逆向官能团互换
FGR: 逆向官能团除去
Fmoc: 9-苄基甲氧羰基
Hal: 卤素
HCA: 六氯代丙酮
HMPA: 六甲基磷酰三胺
HMX: 奥克托今, 1,3,5,7-四硝基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷
HNS: 六硝基萘
IL: 离子液体
K₂₂₂: 六氧二氮双环二十六烷
LAH: 氢化铝锂, LiAlH₄
LDA: 二异丙基氨基锂
LiHMDS: 六甲基二硅基氨基锂, 双(三甲基硅基)氨基锂
Liq: 液体

MA: 硝酸和硫酸的混酸
mCPBA: 间氯过氧化苯甲酸
Me: 甲基
MEH: 微粒体环氧化物水解酶
MIP: 分子印迹聚合物
MIT: 分子印迹技术
MNT: 一硝基甲苯
Mont: 蒙脱土
MOST: *N*-三氟硫基吗啉
Ms: 甲磺酰基
MS: 分子筛
MTAC: 甲基三正己基氯化铵
MW: 微波
MWI: 微波辐射
NA: 硝酸
NADH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
NADPH: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
NBS: *N*-溴代琥珀酰胺
NCPB: *N*-十六烷基吡啶溴化物
NCS: *N*-氯代琥珀酰胺
NHPI: *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺
NIS: *N*-碘代琥珀酰胺
NMP: *N*-甲基吡咯烷酮
NXS: *N*-卤代琥珀酰胺
Omim: 辛基甲基咪唑盐
Oxone: 过硫酸氢钾溶液
PDC: 邻苯二甲酰氯
PDMDAAC: 聚二烯丙基二甲基氯化铵
PE: 石油醚
PEG: 聚乙二醇
Pf: 全氟辛基磺酰基
PFL: 假单胞菌荧光酶
PhH: 苯
Phth: 邻苯二甲酰基
Pi: 苦基, 2,4,6-三硝基苯基
PLE: 猪肝酯酶
PINO: 邻苯二甲酰亚胺-*N*-氧化物
PMP: 对甲氧基苯基
PPA: 多聚磷酸
PPL: 猪胰酶
Pr: 丙基
PSL: 假单胞菌脂肪酶
PTC: 相转移催化剂

PTS: 对甲基苯磺酸
Pv: 新戊酰基
Py: 吡啶
R: 烷基
RDX: 黑索今, 1,3,5-三硝基-1,3,5-三氮杂环己烷
RE: 稀土金属
Res: 树脂
rt: 室温
SA: 硫酸
TBAB: 四丁基溴化铵
TBAC: 四丁基氯化铵
TBAF: 四丁基氟化铵
TBAHS: 四丁基硫酸氢铵
TBAI: 四丁基碘化铵
TBDPS: 叔丁基二苯基硅基
TBHP: 过氧化叔丁醇, 叔丁基过氧化氢
TBS: 叔丁基二甲硅基
TCC: 氯铬酸三甲胺盐
TEA: 三乙胺
TEBAB: 三乙基苄基溴化铵
TEBAC: 三乙基苄基氯化铵
TEMPO: 2,2,6,6-四甲基哌啶-*N*-氧化物
TES: 三乙基硅基
Tf: 三氟甲磺酰基
TFA: 三氟乙酸
TFAA: 三氟乙酸酐
TFDA: 氟磺酰基二氟乙酸三甲基硅醇酯
THF: 四氢呋喃
TM: 目标分子
TMAF: 四甲基氟化铵
TMEDA: *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺
TMBAC: 三甲基苄基氯化铵
TMS: 三甲基硅基
TMSCl: 三甲基氯硅烷
TMSI: 三甲基碘硅烷
TNT: 2,4,6-三硝基甲苯
Tr: 三苯甲基
Ts: 对甲苯磺酰基
UV: 紫外线

目 录

1 绪论	1	1.4 药物中间体国内发展现状	7
1.1 药物中间体的概念及内涵	1	1.4.1 药物中间体国内发展现状与情况	7
1.2 药物中间体是精细化工的重要组成部分	2	1.4.2 农药中间体国内发展现状与情况	9
1.3 药物中间体国外研究现状	4	1.5 药物中间体国内及研究方向	10
1.3.1 医药中间体国外发展现状与 发展趋势	4	1.5.1 医药中间体国内及研究方向	10
1.3.2 农药中间体国外发展现状与 发展趋势	6	1.5.2 农药中间体国内研究及发展 方向	15
2 药物中间体的合成设计	25	参考文献	22
2.1 逆向合成路线设计及其技巧	25	2.4.3 1,3-双官能团化合物的 C—X 键 切断	41
2.1.1 逆向合成法常用术语	25	2.5 单官能团化合物的 C—C 键切断 设计	43
2.1.2 逆向切断的基本原则	26	2.5.1 醇的 C—C 键切断	43
2.1.3 逆向切断技巧	27	2.5.2 羰基化合物的 C—C 键切断	45
2.1.4 官能团的保护	29	2.5.3 烯烃的 C=C 键切断	47
2.1.5 导向基的应用	31	2.6 双官能团化合物的 C—C 键切断 设计	48
2.2 合成设计路线的评价标准	32	2.6.1 Diels-Alder 反应	48
2.2.1 原料和试剂的选择	32	2.6.2 1,3-双官能团化合物和 α , β -不饱和 羰基化合物的 C—C 键切断	49
2.2.2 反应步数和反应总收率	33	2.6.3 1,5-双官能团化合物的 C—C 键 切断	52
2.2.3 中间体的分离与稳定性	34	2.6.4 1,2-双官能团化合物的 C—C 键 切断	55
2.2.4 反应设备要求	34	2.6.5 1,4-双官能团化合物的 C—C 键 切断	56
2.2.5 安全度	35	2.6.6 1,6-双官能团化合物的合成 设计	59
2.2.6 环境保护	35	参考文献	62
2.3 单官能团化合物的 C—X 键切断 设计	35	3 环合反应	64
2.3.1 羰基化合物 RCOX 的合成设计	35	3.1 概述	64
2.3.2 卤代烃、醚和硫醚的合成设计	36	3.2 形成六元碳环的环合反应	65
2.3.3 胺的合成设计	37	3.2.1 Diels-Alder 反应	65
2.4 双官能团化合物的 C—X 键切断 设计	40	3.2.2 Robinson 成环反应	66
2.4.1 1,1-双官能团化合物的 C—X 键 切断	40	3.2.3 芳香族化合物的还原反应	66
2.4.2 1,2-双官能团化合物的 C—X 键 切断	40	3.2.4 金属有机化合物催化的环化 反应	66
2.4.3 1,3-双官能团化合物的 C—X 键 切断	41	3.2.5 取代苯分子内的 Friedel-Crafts 反应	66
2.4.4 1,4-双官能团化合物的 C—X 键 切断	41		
2.4.5 1,5-双官能团化合物的 C—X 键 切断	41		
2.4.6 1,6-双官能团化合物的 C—X 键 切断	41		

反应	67	3.5.1 形成吡啶及氢化吡啶环的 环合反应	82
3.3 形成吡咯衍生物环合反应	67	3.5.2 形成苯并吡啶环的环合反应	84
3.3.1 形成吡咯环的环合反应	68	3.6 形成含两个及两个以上杂原子的六元 杂环及其稠环体系的环合反应	87
3.3.2 形成氢化吡咯环的环合反应	69	3.6.1 形成二噻吩和苯并二噻吩的 环合反应	87
3.3.3 形成环状四吡咯环的环合反应	71	3.6.2 形成噻吩和噻吩环的环合反应	90
3.3.4 形成苯并吡咯环的环合反应	76	3.6.3 形成嘌呤和蝶啶环的环合反应	91
3.4 形成喹类衍生物环合反应	78	3.6.4 形成三噻吩环的环合反应	92
3.4.1 形成喹环的环合反应	78	参考文献	94
3.4.2 形成氢化喹及其酮类化合物的 环合反应	79		
3.4.3 形成苯并单喹环的环合反应	81		
3.5 形成吡啶衍生物环合反应	82		
4 硝化反应	97		
4.1 概述	97	4.7.6 固体酸催化剂在芳烃区域选择 性硝化中的应用研究	120
4.2 硝化反应的类型	97	4.7.7 分子印迹聚合物催化技术在芳烃 选择性 NO ₂ 硝化中的应用 研究	121
4.3 芳烃及其硝化特征	98	4.7.8 氟两相技术在芳烃选择性硝化 中的应用研究	122
4.3.1 芳烃的芳香性	98	4.8 绿色硝化理论与技术	123
4.3.2 芳烃的难硝化性	98	4.8.1 绿色硝化的意义	123
4.3.3 芳烃的难氧化性	99	4.8.2 绿色硝化技术的现状与发展	123
4.4 硝化剂及其应用	99	4.8.3 NO ₂ -O ₃ 硝化芳烃的反应机理与 动力学研究	124
4.4.1 硝酸硝化剂	99	4.8.4 NO ₂ -O ₃ 在硝基氯苯绿色硝化中 的应用研究	126
4.4.2 硝硫混酸硝化剂	100	4.8.5 固体酸催化剂在硝基苯绿色 硝化中的应用研究	127
4.4.3 硝酸-醋酐-醋酸或硝酸-醋酸 硝化剂	100	4.8.6 原子经济性在硝基芳烃合成 中的应用	129
4.4.4 超酸硝化剂	100	4.8.7 绿色硝化理论与技术的新 进展	131
4.4.5 其他硝化剂	101	4.8.8 N ₂ O ₅ 绿色硝化反应研究	132
4.5 硝酰阳离子 (NO ₂ ⁺) 理论	102	4.9 结构与硝化反应活性	137
4.5.1 硝酰阳离子结构与光谱	102	4.9.1 单环化合物	137
4.5.2 硝酰阳离子的生成反应	103	4.9.2 双环及多环化合物	137
4.5.3 硝酰阳离子与芳烃反应机理	107	4.9.3 杂环芳香化合物	138
4.5.4 硝酰阳离子与芳烃的副反应	111	4.10 硝化技术	138
4.5.5 硝酰阳离子与芳烃反应动力学	112	4.10.1 配酸技术	138
4.6 芳烃的两相硝化	115	4.10.2 硝化反应器设计及控制	139
4.7 芳烃区域选择性硝化 (定向硝化) 的 理论与技术	116	4.10.3 硝化过程计算机模拟的应用	139
4.7.1 芳烃区域选择性催化硝化 (定向硝化) 国内外研究现状	116	参考文献	140
4.7.2 硝化反应选择性的定性解释	118		
4.7.3 芳烃选择性硝化反应中的前 线轨道理论	120		
4.7.4 甲苯的硝酸-离子交换树脂 选择性硝化	120		
4.7.5 分子筛在甲苯区域选择性硝化 中的应用研究	120		
5 磺化反应	145		
5.1 概述	145	5.1.2 引入磺基的方法	145
5.1.1 磺化与硫酸化反应及其重要性	145	5.2 磺化及硫酸化反应基本原理	145

5.2.1 磺化剂及硫酸化剂	145	5.4.3 中和盐析法	161
5.2.2 磺化及硫酸化反应历程及动力学	147	5.4.4 脱硫酸钙法	161
5.2.3 磺化及硫酸化影响因素	150	5.4.5 萃取分离法	161
5.3 磺化方法及硫酸化方法	154	5.5 磺化反应现状及进展	162
5.3.1 磺化方法	154	5.5.1 苯衍生物的磺化	162
5.3.2 硫酸化方法	159	5.5.2 萘及其衍生物的磺化	166
5.4 磺化产物的分离	160	5.5.3 蒽醌磺化	168
5.4.1 加水稀释法	160	5.5.4 脂肪烃的磺化	168
5.4.2 直接盐析法	160	5.5.5 三次采油用石油磺酸盐的制备	171
		参考文献	173
6 酰化反应	174		
6.1 O-酰化反应	174	6.2.2 用酸酐为 N-酰化剂	188
6.1.1 羧酸为酰化剂	174	6.2.3 用酰氯为 N-酰化剂	189
6.1.2 酸酐为酰化剂	177	6.2.4 胺与酯交换	189
6.1.3 酰氯为酰化剂	178	6.2.5 醛的氧化酰胺化反应	190
6.1.4 酯交换法	179	6.2.6 用其他酰化剂的 N-酰化	191
6.1.5 烯酮法	181	6.2.7 N-酰化反应在氨基保护中的应用	192
6.1.6 氮杂卡宾催化醛和醇的氧化酯化反应	182	6.3 C-酰化反应	198
6.1.7 O-酰化反应在羟基保护中的应用	184	6.3.1 芳环上的 C-酰化反应	198
6.2 N-酰化反应	187	6.3.2 烯烃的 C-酰化反应	204
6.2.1 用羧酸为 N-酰化剂	187	6.3.3 羰基化合物 α -位的 C-酰化反应	207
		参考文献	209
7 加成反应	214		
7.1 概述	214	7.3.3 双键的亲核加成反应	222
7.2 亲电加成反应	215	7.3.3 碳负离子对碳-氧双键的亲核加成反应	224
7.2.1 卤素对碳-碳重键的亲电加成反应	215	7.3.4 氢负离子对碳-氧双键的亲核加成反应	228
7.2.2 卤化氢对碳-碳重键的亲电加成反应	216	7.3.5 对其他重键的亲核加成反应	230
7.2.3 顺式加成反应	216	7.4 自由基加成反应	232
7.2.4 环加成反应	218	7.4.1 卤素和卤化氢对碳-碳重键的自由基加成反应	232
7.3 亲核加成反应	220	7.4.2 自由基加聚反应	233
7.3.1 亲核加成反应的历程	221	参考文献	235
7.3.2 含未共用电子对物质对碳-氧			
8 还原反应	236		
8.1 概述	236	8.3.3 硼烷和二烷基硼烷	258
8.2 催化氢化还原	236	8.4 其他还原试剂	259
8.2.1 非均相催化氢化	237	8.4.1 Wolff-Kishner 还原法	259
8.2.2 均相催化氢化反应	240	8.4.2 二酰亚胺还原法	260
8.3 金属还原	242	8.4.3 烷基氢化锡还原法	260
8.3.1 溶解金属反应	242	8.5 氯代硝基苯催化氢化	261
8.3.2 金属氢化物还原	253	8.5.1 多相催化剂还原法	261

8.5.2 均相催化剂还原	266	参考文献	268
9 氧化反应	272		
9.1 概述	272	9.4.4 双氧水	288
9.2 催化氧化	272	9.4.5 过氧酸的氧化反应	292
9.3 催化剂及催化反应	275	9.4.6 其他氧化法	296
9.3.1 金属和金属离子	275	9.5 芳香醛的控制氧化	298
9.3.2 过渡金属氧化物及多氧金属簇 (杂多化合物)	276	9.5.1 控制氧化合成苯甲醛的理 论基础	298
9.3.3 氧化还原分子筛	277	9.5.2 $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{KBr}$ 催化氧化	299
9.4 化学氧化	278	9.5.3 NHPI 催化氧化	301
9.4.1 概况及类型	278	9.5.4 仿生催化氧化	303
9.4.2 无机金属元素化合物	278	参考文献	304
9.4.3 硝酸	287		
10 缩合反应	308		
10.1 概述	308	10.3.5 Knoevenagel 缩合	322
10.2 反应机理	308	10.4 脱醇缩合	323
10.2.1 电子反应机理	308	10.4.1 缩醛与胺及其衍生物缩合	323
10.2.2 环加成反应机理	311	10.4.2 酯与胺及其衍生物缩合	324
10.3 脱水缩合	312	10.4.3 Claisen 缩合	325
10.3.1 醛胺缩合	312	10.5 脱卤化氢缩合	326
10.3.2 Mannich 缩合	314	10.5.1 Friedel-Crafts 脱卤化氢缩合	326
10.3.3 醛酮缩合	318	10.5.2 Ullmann 脱卤化氢缩合	329
10.3.4 Perkin 缩合	320	参考文献	333
11 氨解反应	335		
11.1 氨解反应的基本原理	335	11.3.1 卤代烃氨解	341
11.1.1 脂肪族化合物氨解动力学 及反应历程	335	11.3.2 醇与酚的氨解	342
11.1.2 芳香族化合物氨解动力学 及反应历程	336	11.3.3 硝基与磺基的氨解	344
11.2 影响因素	339	11.3.4 芳环上的直接氨解	346
11.2.1 胺化剂	339	11.3.5 羰基化合物的氨解	346
11.2.2 卤化物的活性	340	11.4 应用实例	347
11.2.3 溶解度与搅拌	340	11.4.1 芳胺制备	347
11.2.4 温度	340	11.4.2 脂肪胺的制备	350
11.3 氨解方法	341	11.4.3 环胺的制备	351
		11.4.4 其他胺类化合物的制备	352
		参考文献	354
12 烷基化反应	356		
12.1 概述	356	12.2.3 O-烷基化反应	368
12.1.1 烷基化反应及其重要性	356	12.3 相转移烷基化反应	369
12.1.2 烷基化反应的类型	357	12.3.1 相转移催化 C-烷基化	370
12.2 烷基化反应的基本原理	358	12.3.2 相转移催化 N-烷基化	370
12.2.1 芳环上的 C-烷基化反应	358	12.3.3 相转移催化 O-烷基化	371
12.2.2 N-烷基化反应	364	12.4 典型烷基化生产工艺及烷基	

化技术新发展	371	12.4.4 离子液体在烷基化反应中的应用	378
12.4.1 长链烷基苯的生产	371	12.4.5 微波促进的烷基化反应	382
12.4.2 异丙苯的生产	373	参考文献	386
12.4.3 分子筛催化剂在烷基化反应中的应用	374		
13 卤化反应	387		
13.1 氟化反应	387	13.2.1 芳香环上的氯化反应	412
13.1.1 氟原子的特殊生理活性	387	13.2.2 芳香环侧链的氯化反应	416
13.1.2 亲电氟化	390	13.2.3 氯甲基化反应	417
13.1.3 三氟甲基化和二氟卡宾反应	394	13.2.4 氯取代羟基的氯化反应	418
13.1.4 重氮化-氟化法	397	13.2.5 烯烃加成氯化反应	421
13.1.5 张力杂环化合物的开环氟化反应	400	13.2.6 活泼亚甲基取代氯化反应	422
13.1.6 利用吸电子基团作为离去基团的亲核氟化反应	401	13.3 溴化反应	422
13.1.7 微波促进氟化反应	410	13.4 碘化反应	428
13.2 氯化反应	412	13.5 卤素交换反应	432
		参考文献	432
14 手性药物中间体的合成	438		
14.1 手性药物简介	438	硼烷	466
14.1.1 手性的重要性	438	14.6 手性金属络合物催化剂	467
14.1.2 大规模拆分制备手性药物及中间体	438	14.6.1 手性过渡金属络合物催化的不对称还原反应	467
14.1.3 大规模不对称合成制备手性药物及中间体	439	14.6.2 手性过渡金属络合物催化的不对称氧化反应	469
14.2 天然手性原料	440	14.6.3 手性过渡金属络合物催化的不对称C—C键生成反应	474
14.2.1 氨基酸	441	14.6.4 手性非过渡金属 Lewis 酸催化剂	476
14.2.2 糖类化合物	442	14.7 手性相转移催化剂	477
14.2.3 萜类化合物	444	14.7.1 奎宁碱盐	478
14.2.4 其他天然手性原料	446	14.7.2 联萘和联苯类手性碱盐	479
14.3 利用手性反应物的不对称合成	447	14.7.3 冠醚类手性相转移催化剂	479
14.3.1 手性底物诱导	447	14.7.4 Taddol 醇及其衍生物	480
14.3.2 手性辅基诱导	451	14.7.5 手性 salen 络合物	481
14.4 利用手性试剂的不对称合成	456	14.7.6 其他手性相转移催化剂	482
14.4.1 手性硼试剂	456	14.8 生物催化下的不对称合成	484
14.4.2 Corey 试剂	457	14.8.1 生物催化不对称有机合成简介	484
14.4.3 Davis 氧杂吡丙啶	458	14.8.2 C—O 键形成与水解反应	486
14.4.4 手性过氧酮	458	14.8.3 C—N 键形成与水解反应	492
14.4.5 其他手性试剂	459	14.8.4 P—O 键形成与水解反应	496
14.5 手性有机小分子催化剂	460	14.8.5 生物催化 C—C 键形成	497
14.5.1 氨基酸及其衍生物	460	14.8.6 生物催化还原反应	497
14.5.2 肽	465	14.8.7 生物催化氧化反应	499
14.5.3 生物碱	465		
14.5.4 手性磷酸	466		
14.5.5 Corey-Bakshi-Shibata 噁唑			

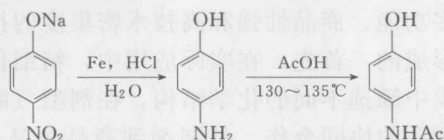
15 典型药物中间体合成与工艺	508
15.1 选择性硝化制造对硝基乙酰苯胺新工艺研究	508
15.1.1 概述	508
15.1.2 乙酰苯胺硝化产物异构体比例分析	509
15.1.3 实验研究	509
15.1.4 实验结果与讨论	511
15.1.5 添加剂对乙酰苯胺硝化得率和 o/p 值的影响	512
15.2 氯苯的选择性绿色催化硝化的工艺研究	513
15.2.1 概述	513
15.2.2 $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ 、 $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2$ 及其复合物 $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ 催化 NO_2 硝化氯苯	514
15.2.3 $\text{SO}_4^{2-}/\text{WO}_3\text{-ZrO}_2$ 催化 NO_2 硝化氯苯	516
15.2.4 $\text{SO}_4^{2-}/\text{MoO}_3\text{-ZrO}_2$ 催化 NO_2 硝化氯苯	517
15.3 二氯氟苯合成新工艺	518
15.3.1 概述	518
15.3.2 二氯氟苯生产工艺	518
15.3.3 2,5-二氯硝基苯氟化的实验研究	520
15.3.4 2,5-二氯硝基苯氟化实验结果与讨论	521
15.4 硝基苯甲醛的控制性氧化新工艺研究	526
15.4.1 概述	526
15.4.2 邻硝基苯甲醛合成工艺研究	527
15.4.3 强碱对反应的助催化作用	530
15.4.4 邻硝基苯甲醛合成工艺的发展	531
15.5 氟代苯甲醛的控制性氧化及微波氟化新技术研究	531
15.5.1 概述	531
15.5.2 对氯甲苯选择性氧化成对氯苯甲醛的研究	532
15.5.3 卤素交换法合成对氟苯甲醛	536
15.5.4 微波作用下卤素交换制备氟代苯甲醛	539
15.6 二氨基吡啶的合成新工艺研究	542
15.6.1 概述	542
15.6.2 二氨基吡啶的合成工艺	542
15.6.3 二氨基吡啶的合成实验研究 ^[50,51]	543
15.6.4 二氨基吡啶的合成实验结果与讨论	544
15.7 哈格曼乙酯的合成研究	547
15.7.1 概述	547
15.7.2 哈格曼乙酯实验研究	547
15.7.3 哈格曼乙酯实验结果与讨论	548
参考文献	549
16 药物中间体分离与结构鉴定	551
16.1 色谱分析技术	551
16.1.1 气相色谱	552
16.1.2 高效液相色谱	552
16.1.3 离子色谱	554
16.1.4 毛细管电泳	555
16.2 元素分析技术	555
16.2.1 元素分析	555
16.2.2 相对分子质量测定	557
16.3 光谱分析技术	558
16.3.1 紫外-可见光谱	558
16.3.2 红外光谱	559
16.3.3 拉曼光谱	560
16.3.4 核磁共振波谱	561
16.3.5 X 射线衍射法	562
16.3.6 电感耦合等离子体发射光谱	563
16.4 色谱联用技术	564
16.4.1 质谱	564
16.4.2 色谱联用	565
参考文献	566

1 绪论

1.1 药物中间体的概念及内涵

药物是指医药、农药、兽药等。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^[1,2]。

例如，对乙酰氨基苯酚在临床中大量使用，俗称心扑热息痛（Paracetamol）。它可以很简单地通过一个对氨基苯酚中间体制得：



又如诺氟沙星（Norfloxacin, **1-7**），化学名为 1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸，又名氟哌酸。本品抗菌谱广，抗菌活性强，具有很强的杀菌作用。与抗生素及同系物之间无明显的交叉耐药性。用于治疗泌尿道、肠道、生殖器官、胆道、皮肤、软组织以及上呼吸道等感染，还可用于淋病、伤寒、恶性疟疾以及耳鼻喉感染。本品合成路线相对比较复杂，以 4-氟-3-氯苯胺为原料，与乙氧基甲烯丙二酸二乙酯缩合，再加热 250℃ 环合得 6-氟-7-氯-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯（**1-2**），在 DMF、碳酸钾存在下与溴乙烷于 75℃ 乙基化反应得 1-乙基-6-氟-7-氯-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯（**1-3**），在醋酐中与硼酸反应得稳定的六元环状硼酸螯合物 **1-4**，再在 DMSO 中与哌嗪反应，碱性水解，醋酸中和即得本品。总得率 72%。

