

# 药物合成设计

(内部教材)

基础化学教研室汇编

二〇〇三年五月

# 目 录

绪 论.....	(1)
第一章 碳链的形成.....	(5)
第一节 碳链的增长.....	(5)
第二节 碳环的形成.....	(18)
第三节 其他碳链变化的形成.....	(29)
习 题 .....	(36)
第二章 官能团的引入.....	(39)
第一节 选择性反应的利用.....	(39)
第二节 官能团的保护.....	(42)
第三节 潜在的官能团的利用.....	(54)
习 题 .....	(63)
第三章 分子的拆开.....	(65)
第一节 为合成而拆开分子.....	(65)
第二节 拆的技巧.....	(73)
第三节 拆键的次序.....	(89)
第四节 常见的几类化合物的拆分.....	(103)
习 题 .....	(122)
第四章 逆合成法.....	(126)
第一节 反向回推是合成的思维过程.....	(126)
第二节 逆合成分析.....	(132)
第三节 合成路线的选择.....	(136)
第四节 逆合成法使用再举例.....	(143)
第五节 合成路线的书写.....	(150)
习 题 .....	(151)

<b>第六章 合成反应中的立体化学</b> .....	(154)
第一节 特定立体构型的合成.....	(154)
第二节 不对称合成(手征性合成).....	(156)
第三节 手性反应物的不对称合成.....	(158)
第四节 非手性反应物的不对称合成.....	(170)
第五节 绝对不对称合成.....	(184)
习 题.....	(185)
<b>第七章 金属有机化合物在有机合成中的应用</b> .....	(188)
第一节 碱金属有机化合物.....	(188)
第二节 碱土金属有机化合物.....	(196)
第三节 铜族和锌族金属有机化合物.....	(205)
第四节 过渡金属有机化合物.....	(215)
习 题.....	(231)
<b>第八章 有机合成设计</b> .....	(233)
第一节 概述.....	(233)
第二节 有机合成设计的简要历史回顾.....	(235)
第三节 有机合成设计中的几种策略.....	(239)
第四节 有机合成设计中的技巧.....	(254)
第五节 工业合成设计.....	(281)
习 题.....	(283)
<b>第九章 相转移催化及其在有机合成中的应用</b> .....	(288)
第一节 相转移催化作用及其原理.....	(288)
第二节 相转移催化.....	(291)
第三节 影响相转移催化作用的主要因素.....	(295)
第四节 相转移催化在有机合成中的应用.....	(298)
<b>习题参考答案</b> .....	(318)
<b>附录</b> .....	(373)

# 第一章 绪 论

近几十年来，随着医药事业和有机合成化学的发展，化学药物和天然活性物质的合成研究十分活跃，药物合成已成为有机合成领域的一个重要分支。从有机合成的分类来看，药物合成属于精细有机合成，它不同于基本（重）有机合成的特点是：1. 产品产量较少品种较多，质量要求很高，2. 产品在合成过程中操作比较复杂、细致。

作为未来的现代药学工作者，不仅要学会了解和使用国内外传统的和最新的医药产品，也有必要能动地掌握一定的药物合成知识。开设《药物合成》课程的教学目的，是使药学、制药专业的学生在学习有关基础课程后较系统地掌握药物合成的一般规律、基本方法、基本原理及合成设计技巧，以利于培养学生在实际药物合成工作中的观察分析、思维理解和独立解决问题的能力。

药物合成是指从原料（通常为较简单的有机物）经由一系列化学反应制成结构较为复杂的有特定药理活性的化学药物的过程。药物合成研究遵循有机合成最一般的规律，它必须充分应用有机合成研究领域经典的和不断改进的新的各种化学反应和各种功能的有机合成手段，才能获得结构愈来愈精细，药理活性愈来愈专一的特效药物。

新反应、新试剂的不断发现，有机合成手段的不断加强是药物合成迅速发展的推动力。本世纪初，格利雅（Grignard）首次将金属有机化合物用于有机合成；二十年代狄尔斯-阿尔德（Diels-Alder）发现了第一个周环反应；三十年代齐格勒（Ziegler）引入了有机锂五十年代，又引入了有机铝。近三十年来，随着有机合成手段的加强，合成的领域迅速扩大。例如，维狄希（Wittig）为首研究的有机磷；科里（Corey）为首研究的有机硼；布朗（Brown）为首研究的有机硼；波斯纳（Posner）为首研究的有机铜等，新试剂、新反应像雨后春笋茁壮成长。而微生物合成、仿生合成、电化合成、激光合成、催化合成等新领域犹如含苞欲放的蓓蕾。现代物理方法如红外、紫外、核磁共振、质谱、X-射线技术、Raman光谱、高分辨激光红外及FT-NMR等在有机合成中的广泛应用，更极大地提高了药物结构鉴定的效率，从而有力地促进着药物合成的发展。近年来，电子计算机运用于有机合成程序的设计，大幅度地提高了合成设计和合成实践的能力，而生物有机化学和金属有机化学的渗透以及有关新技术的使用，将把药物合成推进到一个崭新的阶段。

在有机合成发展史上，如果说尿素的合成突破了无机物与有机物的界限，从而开创了有机合成的新时期，那么胰岛素的合成突破了一般有机物和生物高分子的界限，从而开创了人工合成蛋白质的新时期，对于像维生素B<sub>12</sub>这样复杂结构的有机物，1948年还只能从肝脏中分离获得，1955年才初步确定了它的结构。

在维生素B<sub>12</sub>的全合成中，其关键中间体钴卟啉有9个不对称碳原子，全合成需95步，如按理论计算，应有912个异物体，当然对全合成带来极大困难。以伍德沃德(Woodward)为首的逾百名训练有素的化学工作者，历时十一年，终于在1973年获得成功。维生素B<sub>12</sub>的全合成，是迄今人工合成物质中结构最复杂的，理所当然成为药物合成已经达到高度发展水平的标志。现在人们已能合成存在于自然界中的任何化学结构的物质。有人预计到本世纪末在全部化学产品中，将有半数为目前尚未生产的以有机物为主的产品。今后的药物合成趋势不再是盲目地合成新的化合物，而是定向设计合成具有优异疗效而对人体健康损害最小的新药物。



## 第二章 碳链的形成

有机化合物都有其特定的碳链，碳链是有机物分子的骨架。一般说来，在合成有机物时，起始原料所含的碳链并不能满足要合成的产品中碳链的要求。有机合成首先就应按结构的要求设计出这种碳链。所以，从这种意义上来说，形成满足产品中要求的碳链就显得更为重要。有时需要增长碳链，增加支链；在另一些情况下，需要减短碳链；也有时需要环化。

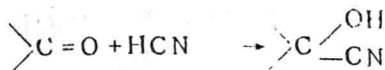
### 第一节 碳链的增长

目标分子（要合成的分子）比原料分子中的碳原子数多一个，这类合成可借助的有机反应，常见的有：

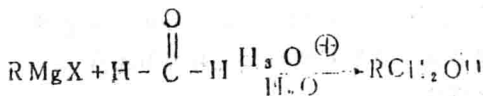
1、伯卤代烷与氰化物的作用：



2、醛酮与HCN的加成：

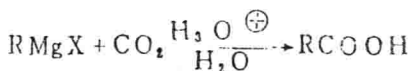


3、格氏试剂与HCHO反应：

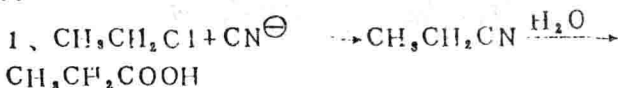


4、格氏试剂与CO<sub>2</sub>作用：

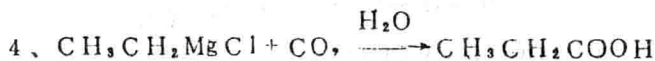
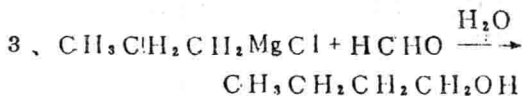
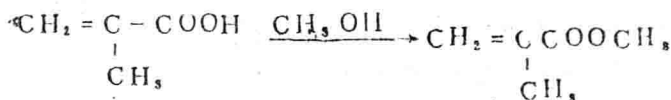
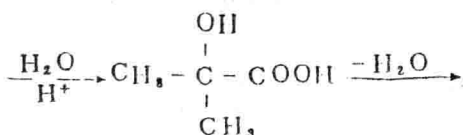
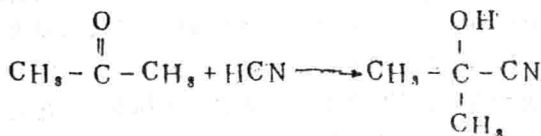




〔实例〕



2、有机玻璃的单体 $\alpha$ -甲基丙烯酸甲酯，它可以利用 $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ 和 $\text{HCN}$ 加成，然后水解、脱水、酯化而制得。



增加两个或两个以上碳原子可以利用的反应很多，常见的有羟化反应、缩合反应以及其他的方法来增加碳链。

### 一、羟化反应

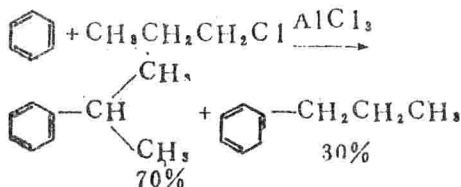
羟化反应的种类很多，如碳原子上的羟化反应，形成 $\text{C}-\text{R}$ ，

氮原子上的烃化反应形成 $\text{O}-\text{R}$ ，氮原子上的烃化反应形成 $\text{N}-\text{R}$ 等。本章主要讨论碳原子上的烃化反应。

### (一) 芳环上碳原子的烃化反应

卤代烷烃在催化剂存在下与芳香族化合物进行芳环上的烃化反应，又称傅瑞德尔—克拉夫茨 (Friedel—Crafts) 烷基化反应。常用来合成烷基取代的芳香烃衍生物。

#### [实例]



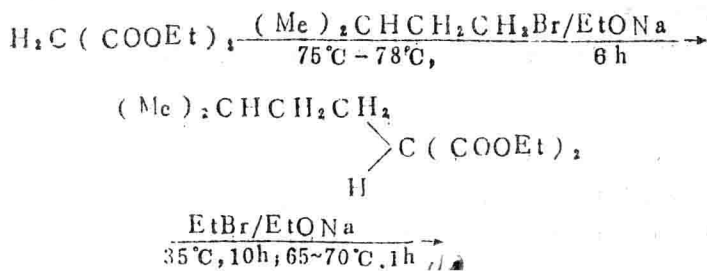
### (二) 活泼亚甲基碳原子上的烃化反应

亚甲基上连接有吸电子的官能团，使亚甲基上的氢原子具有一定的活性，因而可被烃基取代而得到碳原子上的烃化产物。

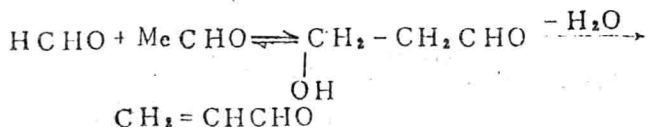
最常见的具有活泼亚甲基的化合物有：丙二酸酯、氯乙酸酯、乙酰乙酸酯、丙二腈、苯腈、 $\beta$ -双酮、单酮、单腈以及脂肪硝基衍生物等。

#### [实例]

异戊巴比妥的中间体 2-乙基-2-异戊基丙二酸二乙酯的合成。

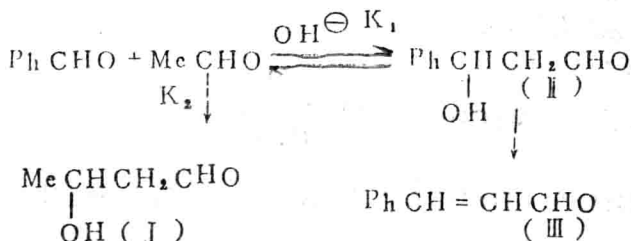






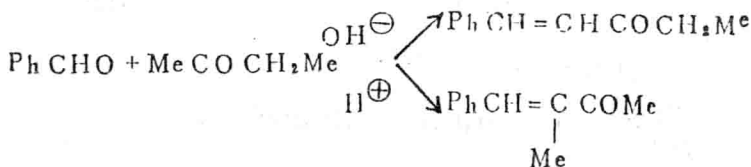
芳醛与脂肪醛(或酮)间的缩合称谓克莱森—施密特(Claisen—Schmidt)反应。

例如,苯甲醛与乙醛间的反应:

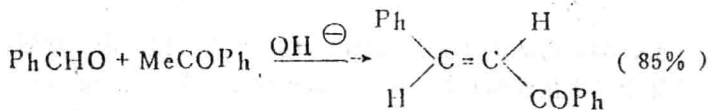


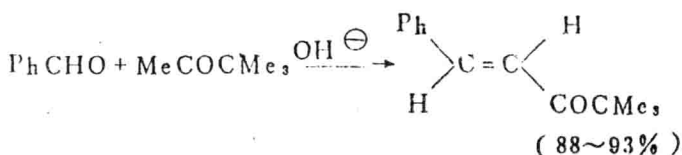
缩合产物有两种形式(I)和(II),由于(II)失水生成的(III)是具有苯环、烯键和羰基组成的共轭体系的稳定产物,所以平衡常数 $K_1 \gg K_2$ ,将可得到高产率的肉桂醛(III)。

苯甲醛与含 $\alpha$ -H的不对称酮间的Claisen—Schmidt反应,其产物依催化剂不同而异。碱性催化时,系该酮中取代基较少的 $\alpha$ -C进行缩合;而酸性催化剂时系取代基较多的 $\alpha$ -C进行缩合。例如,苯甲醛与2-丁酮的缩合:



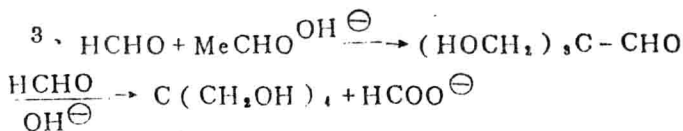
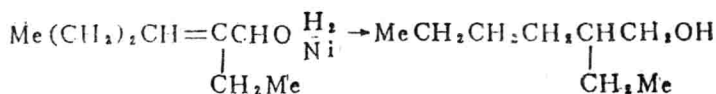
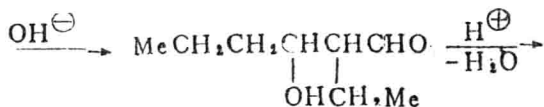
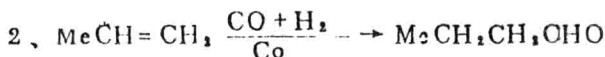
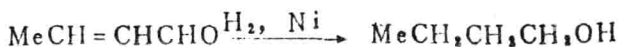
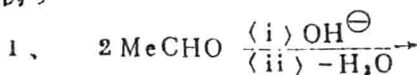
在Claisen—Schmidt反应中,产物通常为反式构型。例如,





羟醛缩合在有机合成上有着重要的应用，尤其为增长碳链的有效方法。其在工业上的应用，主要是将缩合生成的 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物氢化合成醇。

[实例]

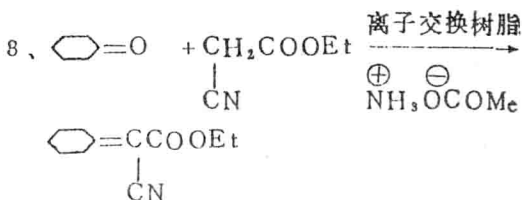
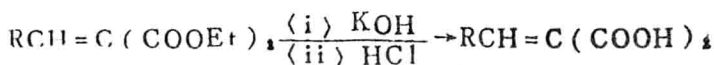
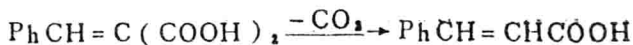
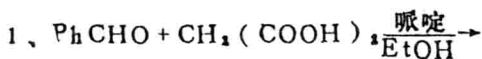


(二)克诺文格尔—多柏额尔 (Knoevenagel—Doebner) 缩合

醛，酮与含活泼性亚甲基的化合物(如丙二酸，丙二酸酯，氰乙酸酯等)在缓和的条件下就可以起缩合反应，常用的催化剂是氨或胺(如吡啶、哌啶、二乙胺等)，它们不会使脂肪醛起羟醛

缩合。

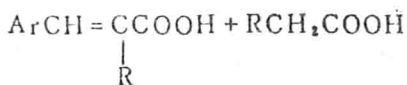
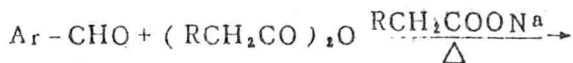
[实例]



(三) 蒲尔金 (Perkin) 反应

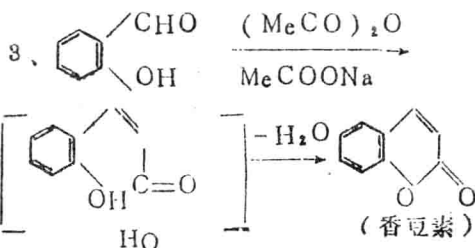
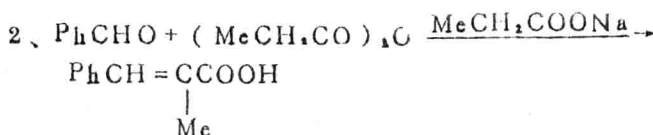
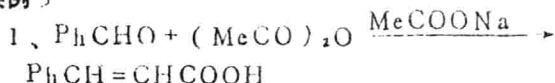
此为芳醛与脂肪酸酐在碱性催化剂存在下加热，缩合生成β-芳基丙烯酸的反应。

本反应通常仅适用于芳醛与不含α-H的脂肪醛。作为催化剂一般使用与脂肪酸酐相应的脂肪酸的钠盐(或钾盐)，有时使用三乙胺可获得更好的效果。其反应式可表示如下：



由于酸酐羰基使 $\alpha$ -H活化的能力不及醛或酮中的羰基，因而反应往往需要较高的温度和较长的反应时间。芳醛的芳环上含有 $-X$ ， $-NO_2$ 等吸电子基团，反应易于进行，且收率较高，反之，若含有 $-Me$ 等供电子基团，则使反应难于进行，收率也较低。

〔实例〕

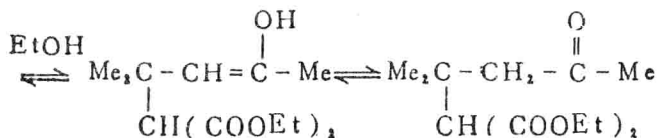
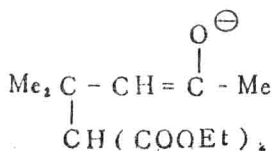
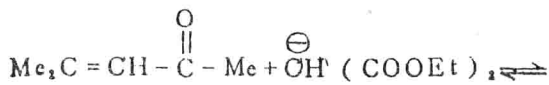
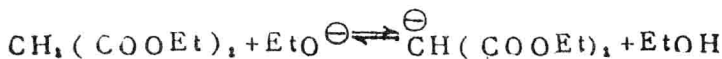


#### (四) 迈克尔 (Michael) 缩合

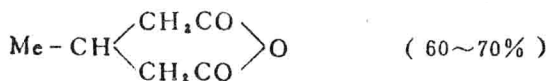
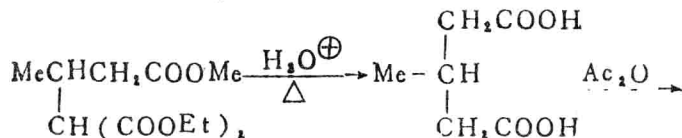
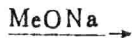
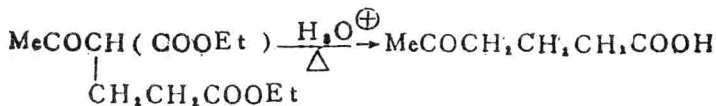
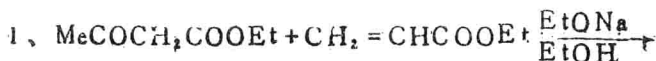
此为 $\alpha$ ， $\beta$ -不饱和羰基化合物与活泼亚甲基化合物间的缩合反应。反应可用有机碱（如乙醇钠、吡啶、季铵碱）或无机碱（如 $NaOH$ 、 $KOH$ ）催化。常用的 $\alpha$ ， $\beta$ -不饱和化合物为丙烯酸

酯类 ( $CH_2=CHCOOMe$ )，甲基乙烯基酮类 ( $MeC(=O)-CH=CH_2$ )，丙烯腈类 ( $CH_2=CH-CN$ )。其常用的活泼亚甲基化合物为丙二酸酯类，乙酰乙酸酯类。

该缩合反应以丙二酸酯与异丙叉丙酮的缩合为例，可表示如下：



(实例)

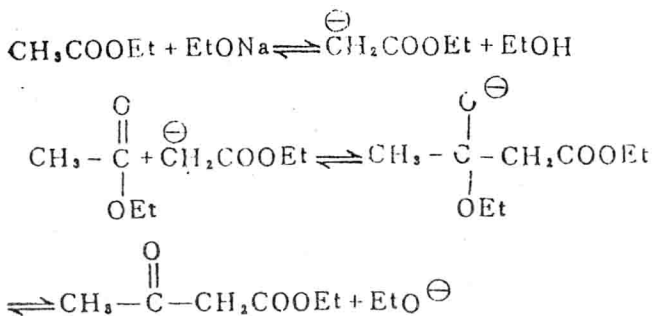




### (五) 克莱森 (Claisen) 酯缩合

含有  $\alpha$ -H 的酯在强碱 (如  $\text{RONa}$ ,  $\text{N}_3\text{NH}_2$  等) 催化剂存在下缩合生成  $\beta$ -羰基类的化合物。

以乙酸乙酯为例表示该类机理:



Claisen 酯的缩合是制取  $\beta$ -酮酸酯和 1, 3-二酮的重要方法。该缩合可分为酯-酯缩合与酯-酮缩合。酯-酯缩合可发生于相同的酯, 亦可发生于不同的酯, 前者产物为单一的  $\beta$ -酮酸酯, 后者若二酯均有  $\alpha$ -H, 则生成四种  $\beta$ -酮酸酯的混合物, 一般没有合成价值, 但若其中之一为不含  $\alpha$ -H 的酯 (常用的有甲酸乙酯, 乙二酸二乙酯, 苯甲酸乙酯), 则不同的酯间的缩合仍可得到单一的  $\beta$ -酮酸酯。

[实例]

