

河南省基础与前沿技术研究计划项目（项目编号：132300410030）

药物合成技巧与策略

刘宏民 杨 华 主编



中原出版传媒集团
中原传媒股份公司

 河南科学技术出版社

药物合成技巧与策略

刘宏民 杨 华 主编

河南科学技术出版社

· 郑州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成技巧与策略/刘宏民, 杨华主编. —郑州: 河南科学技术出版社, 2020. 1
ISBN 978-7-5349-7568-4

I. ①药… II. ①刘… ②杨… 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 (2016) 第 320663 号

出版发行: 河南科学技术出版社

地址: 郑州市郑东新区祥盛街 27 号 邮编: 450016

电话: (0371) 65788613 65788625

网址: www.hnstp.cn

策划编辑: 李喜婷 仝广娜

责任编辑: 任燕利

责任校对: 张娇娇

装帧设计: 张 伟

责任印制: 张艳芳

印 刷: 河南瑞之光印刷股份有限公司

经 销: 全国新华书店

幅面尺寸: 889 mm×1194 mm 1/16 印张: 24 字数: 730 千字

版 次: 2020 年 1 月第 1 版 2020 年 1 月第 1 次印刷

定 价: 199.00 元

如发现印、装质量问题, 影响阅读, 请与出版社联系并调换。

《药物合成技巧与策略》
编者名单

主 编 刘宏民 杨 华
副主编 吴春丽 可 钰 李 攀 徐海伟
孙默然 郑甲信

前 言

化学药物一般由人工合成或天然植物中提取、分离、纯化而获得，由于人工合成化学药物拥有许多不可比拟的优势，其已成为获得化学药物的重要途径。另外，随着固相合成、微波合成技术、新型催化剂等先进的合成技术的发展，因此，掌握药物合成技巧与策略已决定能否高效率地合成化学药物。

《药物合成技巧与策略》主要以有机化学、药物化学理论为基础，旨在通过介绍十二个常见的药物合成反应、十个新的合成策略和技术、反应后处理技术、合成工艺研究、手性药物的制备技术以及九个经典药物的合成，从而系统地阐述药物合成策略与技巧在新药研究开发中的地位，为广大新药开发研究者提供一定的参考。

本书共七章，通过调研国内外文献介绍新药合成研究技术的动态，并用较大篇幅融入了编者十余年的教学、科研经验和成果，对常见结构类型药物的合成策略与技巧做了详尽的描述和总结。

本教材的使用对象以药学及相关学科专业高等院校本科生、研究生为主，同时也可供青年教师及从事药物合成的工作者自学和参考使用。

编者

2016 年 10 月

目 录

第一章	概论	(1)
第二章	药物合成中的常见反应	(9)
第一节	傅-克反应	(9)
第二节	苯环上的取代反应	(14)
第三节	羟醛缩合	(18)
第四节	Wittig 反应	(36)
第五节	格氏反应	(40)
第六节	烯炔关环复分解反应	(42)
第七节	Heck、Stille、Suzuki 交叉偶联反应	(48)
第八节	Sharpless 不对称环氧化与双羟化反应 (SAE、SAD 反应)	(54)
第九节	不对称氢化反应	(57)
第十节	酮的不对称还原	(67)
第十一节	氧化反应	(72)
第十二节	还原反应	(83)
第三章	药物合成的新策略和新技术	(91)
第一节	微波反应	(91)
第二节	离子液体	(101)
第三节	固相合成	(117)
第四节	水相合成	(132)
第五节	无溶剂有机合成	(147)
第六节	制药工艺绿色环保新技术	(162)
第七节	串联反应	(173)
第八节	多组分反应	(189)
第九节	手性有机小分子催化	(206)
第十节	抗体催化反应	(221)



第四章	药物合成的后处理技术·····	(233)
第五章	药物合成工艺研究·····	(247)
第一节	药物合成工艺路线的设计·····	(247)
第二节	药物合成工艺路线的评价和选择·····	(253)
第三节	化学合成药物的工艺研究·····	(260)
第四节	药物合成工艺放大研究·····	(263)
第六章	手性药物的制备技术·····	(268)
第一节	手性药物的生物催化合成·····	(268)
第二节	手性药物的拆分·····	(276)
第三节	不对称合成手性药物·····	(290)
第七章	经典药物的合成·····	(301)
第一节	D-生物素 ·····	(302)
第二节	前列腺素类化合物·····	(306)
第三节	红霉素内酯 A ·····	(311)
第四节	紫杉醇·····	(317)
第五节	氯吡格雷·····	(328)
第六节	磷酸奥司他韦·····	(337)
第七节	依非韦伦·····	(352)
第八节	瑞舒伐他汀钙·····	(356)
第九节	喜树碱·····	(365)

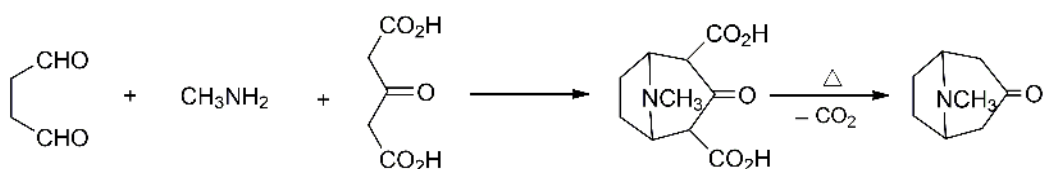


图 1-2 R. Robinson 通过 Mannich 反应合成颠茄酮

与此同时，有机金属化学的不断发展改变了传统有机合成化学中的诸多问题，这些催化剂的应用不仅使许多反应转换率和原子利用率提高，而且把许多化学计量的反应改进成催化量的高效催化反应。例如，2001 年的诺贝尔化学奖就授予了三位从事不对称催化合成的科学家 Knowles、Noyori 和 Sharpless，表彰他们在这一领域的基础和应用研究方面所做出的杰出贡献。2010 年的诺贝尔化学奖授予了从事以过渡金属为催化剂的碳碳键偶联反应的三位科学家 Heck、Negishi 和 Suzuki，他们在碳碳键构筑领域做出了巨大的贡献，并应用到多个学科领域，产生了深远的影响。

不仅如此，组合化学（combinatorial chemistry）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（organic electro-synthesis）和超临界合成技术（supercritical synthetic technique）的应用为绿色的药物合成提供了诸多可能，同时药物合成新技术和新方法如超声波合成、离子液体、微波合成和等离子体合成等促进了药物合成的发展，不仅创造了一系列的新药物合成反应和扩大了化学反应的底物类型，而且能够高选择性、高收率、简单快捷地获得目标产物。

（一）药物合成的发展简史

人类早期用于疾病治疗和预防的药物基本都来自于天然的动植物，通过提取分离获得具有药效的部分，中药就是一个很好的例子。1828 年德国化学家 Wöhler^[3] 应用无机化合物首次合成了有机化合物尿素（urea），开启了有机合成化学的大门。自此有机合成不断发展，在此基础上一门新的学科——药物合成应运而生。系统的、有针对性的药物合成和筛选开始于 19 世纪下半叶。

19 世纪初至 60 年代，化学家们主要合成一些结构较为简单的局部麻醉药，如可卡因（cocaine）和苯佐卡因（benzocaine）。19 世纪末，多种解热镇痛药如阿司匹林（aspirin）、非那西丁（phenacetin），催眠药水合氯醛（chloral hydrate）和血管扩张药硝酸甘油（nitroglycerin）的合成和工业生产，奠定了近代药物合成的基础。

进入 20 世纪，有机化学蓬勃发展，同时带动了药物合成领域的发展，许多具有生物活性的复杂有机物相继被合成，例如，1910 年德国微生物学家 P. Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新肿凡纳明（neoarsphenamine）。20 世纪初发现的磺胺类药物在药物合成史上也具有重要意义。磺胺类药物的发明和应用是化学治疗药物研究和合成的一个新的里程碑，人类从此有了战胜细菌和各类传染病的最强有力的武器。与此同时，人类医药历史上最重要的发现之一——青霉素（penicillin）的出现和应用推动了链霉素（streptomycin）、四环素（tetracyclines）等抗生素的发现和合成，并促进了一个全新的药学领域即半合成抗生素领域的出现。

第二次世界大战后，由于经济的复苏，世界各国更加重视医药产业的发展，因此投入了大量的人力、物力，在此期间，化学药物的研究和开发得到了空前的发展。与此同时，有机合成领域中新的碳碳键构筑方法出现、新型过渡金属催化剂的使用及逆合成方法的运用带动了药物合成的飞速发展，一系列抗结核药、心血管药、抗精神病药、抗真菌药、抗病毒药、抗肿瘤药等相继研究成功，从天然产物中提取得到的许多有活性的药物单体被开发和衍生成新的药物，如青蒿素、头孢菌素 C 和利福霉素 VS 等。

至 20 世纪末，药物合成达到最为辉煌的时期，许多高难度、含多个手性碳的天然产物和药物分子相继被合成，这期间，有几位有机合成化学家在药物合成方面做出了杰出的贡献^[4]，例如，美国化学家 R. B. Woodward（1917—1979 年）。Woodward 一生主要从事天然有机化合物生物碱和甾族化合物结构与合成的研究。1944—1975 年，他合成了奎宁（quinine）、胆固醇（cholestenone）、肾上腺皮质激素（adrenal cortex hormone）、可的松（cortisone）和利血平（reserpine）、叶绿素（chlorophyll）、羊毛甾醇（lanosterol）、维生素 B₁₂（vitamin B₁₂）等 20 余种复杂有机化合物，并用于生产，代表了现代合成化学的最

高水平，被尊称为现代有机合成大师。图 1-3 中列举了 Woodward 合成的一些有代表性的有机化合物。

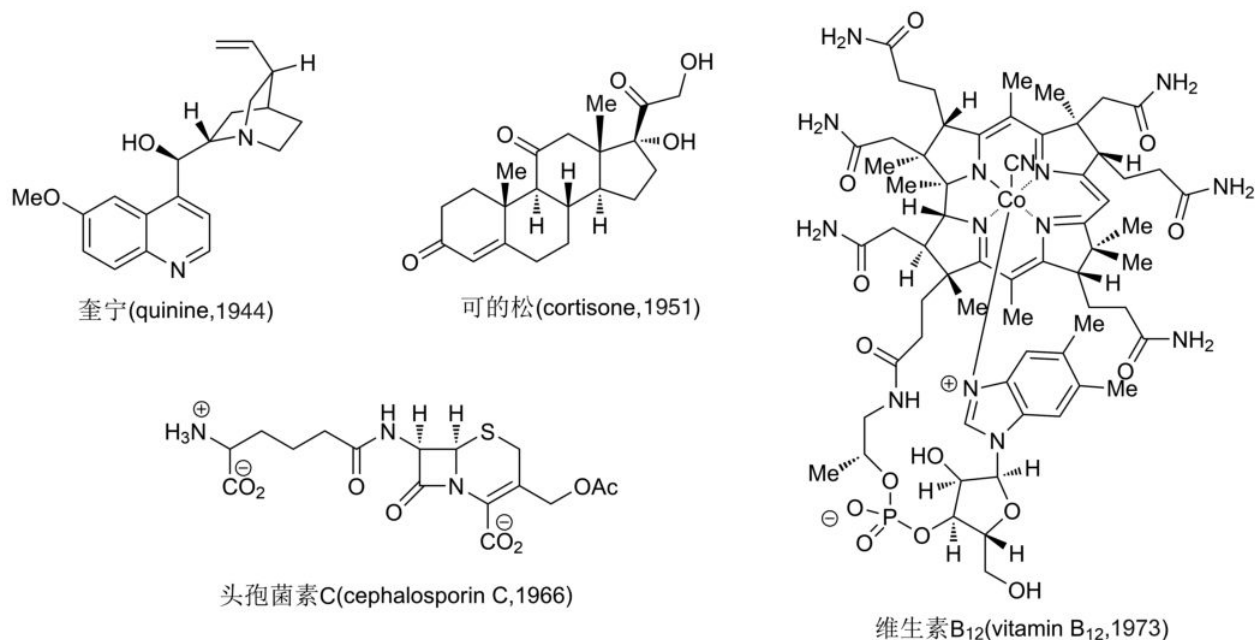


图 1-3 Woodward 合成的一些有代表性的有机化合物

20 世纪 70 年代开始，药物合成进入全盛时期，在前期工作的基础上，合成化学家们开始总结和探讨合成化学的规律性。另外一位合成大师 E. J. Corey，通过逆合成分析 (retrosynthetic analysis) 方法成功设计和合成了多个高难度、极具挑战性的天然产物。他的合成工作主要包括：广谱抗生素大环内酯类化合物，如红霉内酯 B (erythronolide B, 1975)；前列腺素类化合物，如前列腺素 F_{2α} (prostaglandin F_{2α}, 1975)；多环异戊二烯类化合物，如银杏内酯 B (ginkgolide B, 1988)；白三烯类化合物，如白三烯 A₄ (leukotriene A₄, 1979) 和天然的抗癌药物沙弗拉霉素 A (saframycin A, 1999) 等许多具有较强活性的天然产物和药物 (图 1-4)。这实际上是使他的“逆合成分析”原理及有关原则、方法的数字化。由于 Corey 提出有机合成的“逆合成分析方法”并成功地合成了 50 多种药物和百余种天然化合物，对有机合成有重大贡献，因此获得了 1990 年诺贝尔化学奖。

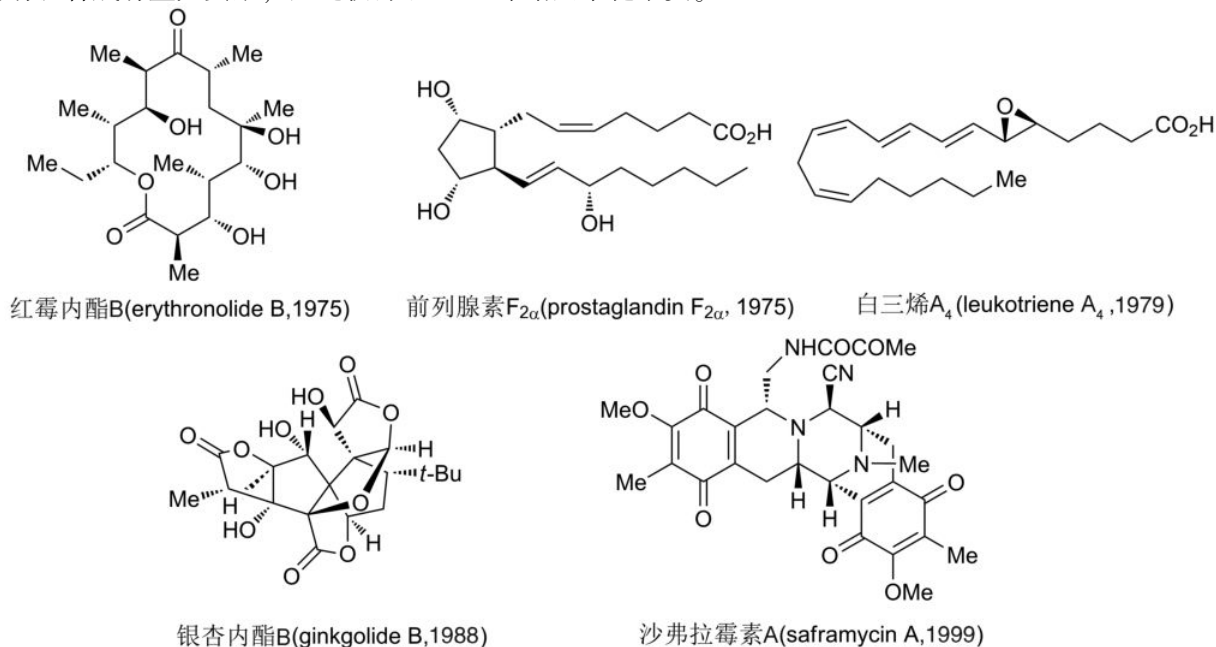


图 1-4 Corey 合成的几个有代表性的天然产物和药物



20 世纪末,有学者从地中海槽沟海葵 *Anemonia sulcata* 中分离得到了一种极具价值的海洋天然产物——海葵毒素 (palytoxin) (图 1-5),经结构鉴定,其分子式为 $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$, 含有 64 个手性中心,其可能存在的异构体数目为 2^{61} (2.36×10^{21}), 因此合成海葵毒素是一项极具挑战性的工作。哈佛大学 Kishi 教授领导的研究小组经过 8 年努力,于 1994 年完成了海葵毒素的全合成。海葵毒素的全合成是有机化学 100 多年来积极探索、不断积累的结果,它的成功预示着药物合成必将步入新的辉煌,同时也展现了药物合成迄今所能达到的复杂和精细程度。

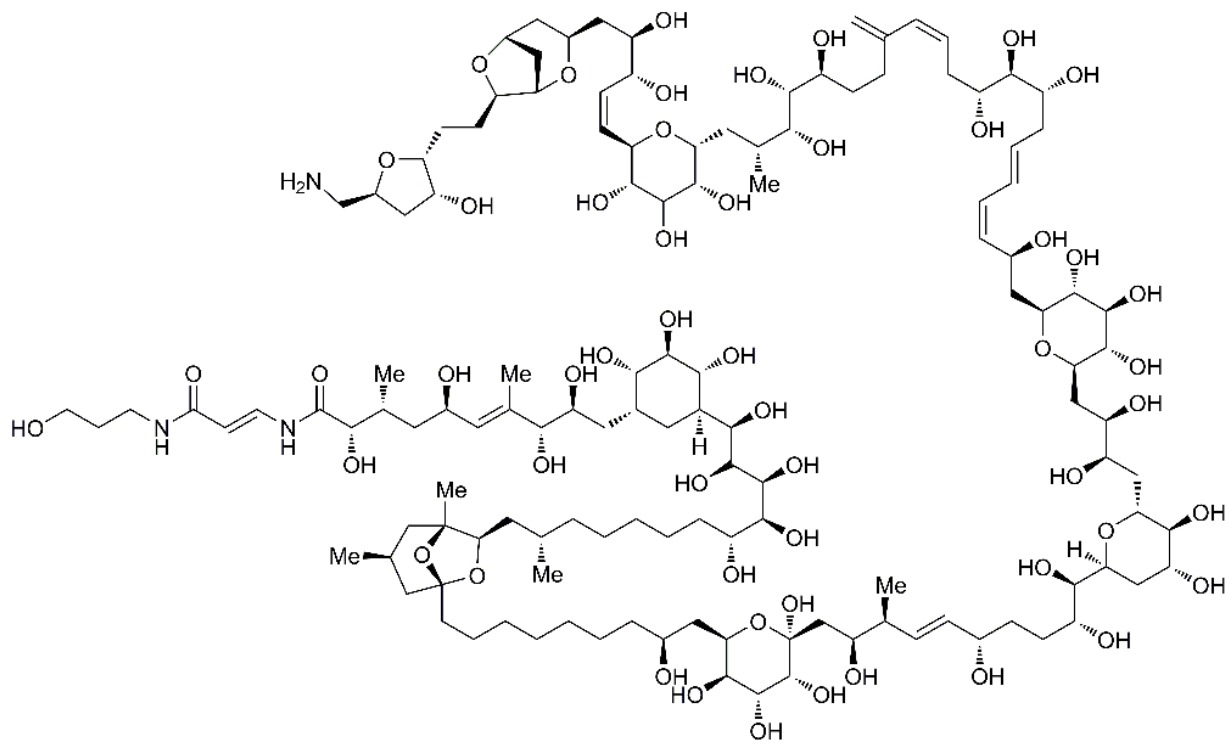


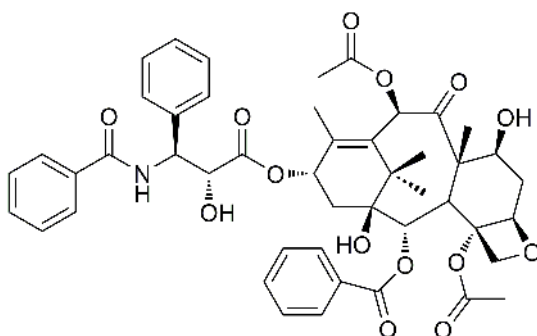
图 1-5 海葵毒素 [palytoxin, Kishi et al. (1994)] 的结构

近年来,药物合成更趋向与探寻生命的奥秘联系起来,更多地合成和研究具有生物活性的目标分子(图 1-6)。例如抗癌药紫杉醇 (taxol) 的合成,由于其分子结构非常复杂,有 11 个手性中心和 1 个含 17 个碳原子的四环骨架结构,因此紫杉醇分子的全合成和半合成引起了世界上许多有机合成小组的兴趣。到 1992 年为止,共有 30 多个研究组参与到紫杉醇的合成中,这在有机合成史上实属罕见。1989 年,佛罗里达州立大学的 Robert A. Holton 以从欧洲红豆杉 *Taxus baccata* 中大量提取的 10-脱乙酰基巴卡丁为起始原料,完成了紫杉醇的半合成。1994 年, Holton 完成了紫杉醇的首次全合成。而后, Nicolaou (1994)、Danishefsky (1996)、Wender (1997)、Kuwanjima (1998)、Mukaiyama (1998) 等五个小组又相继完成了紫杉醇的全合成。

药物合成历经一个世纪,无数药物分子被设计和合成。新试剂、催化剂和新方法的出现大大加速了药物合成的发展,合成的分子逐渐复杂化,路线也越来越简短。与此同时,以计算机辅助设计药物技术的出现大大提高了药物设计的准确性,新药的研发有了较快的发展,药物化学家们在原有的经验积累上,逐渐认识了药物分子的构效关系,提高了设计药物的效率。不仅如此,具有药用价值的天然产物被分离提取,很快可以通过人工合成,投入到工业化生产中,满足了人类对疾病治疗的需求。总的来说,药物合成的发展已经较为成熟,其正在不断地服务于医疗领域,为人类带来福音。

(二) 有机化学合成是学习药物合成的基础

自 1828 年合成尿素以来,有机化学已经走过了将近两个世纪的风雨路程,在这个领域积累的知识经验和足以及改造人们的生活。有机化学在化工、农药、染料、能源、医药等众多领域都发挥着非常重要



紫杉醇[taxol, Holton (1994), Nicolaou (1994), Danishefsky (1996), Wender (1997), Kuwajima (1998), Mukaiyama (1998)]

图 1-6 紫杉醇的化学结构

的作用,尤其是在医药历史上,有机化学引领着药物合成迈上了一个全新的台阶,创造了新的辉煌。

药物分子绝大多数都是有机化合物,要想了解药物分子的结构、性质和合成方法,需要一定的有机化学基础,了解有机化学的原理能够帮助我们了解药物分子在体内发生的许多化学变化,同时对设计和合成药物、认识药物构效关系方面也有很大的帮助^[5]。

本书中第二章详细介绍了药物合成中的重要反应,例如一些较为常用的、经典的构筑碳碳键方法的反应,如 Aldol 反应、Grignard 反应、Wittig 反应等;还有一些常规的应用较为广泛的反应,如苯环上的取代反应、傅-克反应、氧化反应和还原反应。由于药物分子中多含有手性中心,本书也详细介绍了不对称氢化反应、酮的不对称还原反应;同时介绍了有机合成中较为经典的反应,如分子内关环复分解反应(ring closing metathesis, RCM)、不对称双羟化(sharpless asymmetric dihydroxylation, SAD)和不对称环氧化(sharpless asymmetric epoxidation, SAE);还介绍了以过渡金属为催化剂的碳碳键交叉偶联。

(三) 新技术和新方法将引领药物合成迈上一个新台阶

传统的药物合成方法一直是药物合成的主流,随着科技的进步,许多新技术、新方法、新设备被开发和利用到合成领域,引领药物合成迈上了一个崭新的台阶,加速了药物合成的发展。例如,微波反应(microwave reaction)、离子液体(ionic liquid)、无溶剂合成(solvent-free synthesis)、固相合成(solid-phase synthesis)、绿色环保新技术等逐渐发展,日趋成熟,经过不断改进和发展,逐渐应用到实验室和工业生产方面^[6]。

1986 年,加拿大劳伦森大学化学教授 Gedye 及其同事发现在微波中进行的 4-氰基酚盐与苯甲基氯的反应速度比传统加热回流要快 240 倍,在当时传统合成领域里,这一发现像星星之火,点燃了有机合成化学家对新技术、新方法的开发热情和信心。至今短短 30 多年里,微波促进有机反应中的研究已成为有机化学领域中的一个热点。大量的实验研究表明,借助微波技术进行有机反应,反应速度较传统的加热方法快数十倍甚至上千倍,且具有操作简便、产率高及产品易纯化、安全、卫生等特点。

除了微波反应的推广应用,各种新的技术层出不穷,其中离子液体、无溶剂合成、水合成、超临界流体技术一起成为当前绿色合成的四大研究方向。由于药物合成的发展趋势是围绕着“绿色化学”和“可持续发展”两个主题,因此新的技术和方法一定是环保的、绿色的、原子经济性良好的。

离子液体是指全部由离子组成的液体。1992 年, Wilkes 以 1-甲基-3-乙基咪唑为阳离子合成出氯化 1-甲基-3-乙基咪唑,在摩尔分数为 50%的 AlCl_3 存在下,其熔点达到了 8°C ,这是离子液体真正应用到合成领域,在这以后,离子液体的应用研究才真正得到广泛的开展。离子液体具有良好的热稳定性和化学稳定性,易与其他物质分离,可以循环利用;离子液体能够表现出 Lewis 酸、Franklin 酸的酸性,且酸强度可调。由于对许多有机化学反应,如聚合反应、烷基化反应、酰基化反应,离子溶液都是良好的溶剂,离子液体也逐渐应用到药物合成领域。



传统的药物合成都是以有机溶剂作为溶剂，大部分的有机溶剂都易挥发、有毒性、不易回收，在工业生产中面临着许多的安全隐患和资源的浪费，尤其是会对环境造成污染。近年来发展的无溶剂合成和水相合成越来越受到人们青睐，有利于从根本上解决由于溶剂而造成的环境污染、安全隐患、对人类的健康危害以及资源浪费等问题。无溶剂合成方法中由于局部浓度大，反应速度快，并且没有溶剂的介入，反应的后处理和分离大大简化。同样，水相合成操作简单、成本低、合成效率高，也越来越多地被应用到药物合成的研究和工业化生产中，只是这些方法并不成熟，要解决许多根本性的问题才能真正提高效率，更加清洁和环保，这才是药物合成的最终目的。

受古希腊思想的影响，人们一直认为化学反应必须在溶液中才能发生。随着人们对客观世界的认识逐步深入，人们开始慢慢挣脱这种思想的束缚，发展新的合成方法，固相合成（solid-phase organic synthesis, SPOS）应运而生。所谓固相合成，就是反应物或催化剂键合在固相高分子载体上，生成的中间产物再与其他试剂进行单步或多步反应，生成的化合物连同载体一起过滤、淋洗，与试剂及副产物分离。根据报道，固相合成能够同时合成多个药物进行筛选，因此这种方法在药物合成和筛选上有较大的意义。自 1963 年固相合成研究以来，相继发展了固相多肽和寡聚核苷酸的合成方法，比较成功的固相寡糖合成是在近几年发展起来的。

药物合成离不开技术的革新和方法的改进，新的技术和方法的出现给药物合成注入了新的血液，将引领着药物合成迈上新的台阶，造福于人类。

（四）手性药物的制备方法是药物合成的重要组成部分

手性（chirality）是自然界的基本属性，与生命休戚相关。作为生命体三大物质基础的蛋白质、核酸及糖均是由含有手性的结构单元组成的分子。由此可见，生物体内所有的生化反应和生理反应无不表现出高度的立体特异性，外源性物质进入人体内并引发一系列生理生化反应的过程同样也具有高度的立体选择性。

我们都知道绝大多数的药物是由手性分子构成的，虽然分子式完全一样，但是两种手性分子可能具有明显不同的生物活性，因此手性是大自然最为奇妙的现象之一。药物分子必须与受体分子空间匹配，才能起到应有的药效，就如同左手只能带左手套一样。因此，了解药物分子的手性性质，有目的地合成具有光学活性的药物是药物合成的重要部分。

提到手性药物（chiral drug），不得不提的是震惊世界的“反应停”事件。1953 年，联邦德国 Chemie 制药公司研究了一种名为“沙利度胺”的新药（图 1-7），该药对孕妇的妊娠呕吐疗效极佳，Chemie 公司在 1957 年将该药以商品名“反应停”正式推向市场。两年以后，欧洲的医生发现，该地区畸形婴儿的出生率明显上升，此后又陆续发现 1.2 万多名因母亲服用“反应停”而导致的“海豹儿”。“反应停”事件后，手性药物的重要性引起了人们足够的重视，手性药物的合成方法研究也不断引起关注，手性制备技术也不断被开发和应用到制药工业领域，推动了医药工业的发展和进步。

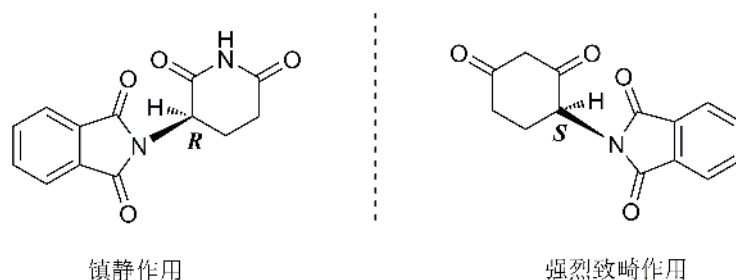


图 1-7 沙利度胺（thalidomide）的对映异构体

所谓手性制备技术，就是通过天然产物提取分离、消旋体拆分（结晶法、色谱法、动力学拆分等）、手性源合成（生物催化法和化学合成法）及不对称方法合成得到需要的手性药物。这些方法在近年来得到了迅猛发展，尤其是消旋体的拆分和不对称催化的方法尤为普遍。2001 年诺贝尔化学奖就授予了三位在不对称催化领域做出杰出贡献的科学家。由此可见，不对称催化的方法在未来手性药物制备

技术中占据了极有利的地位^[7]。

消旋体拆分法制备手性药物起源于 1848 年, Pasteur 发现外消旋酒石酸钠盐在 27℃ 结晶时形成的晶体是外消旋混合物, 而两个对映体的半面晶外观不一样, 可以借助放大镜, 用镊子将两种盐的晶体分开, 这是最早的结晶拆分法, 这也为后来拆分方法奠定了实践基础。结晶拆分法较为传统, 随着化学理论与方法的发展和积累, 通过加入拆分试剂拆分的化学拆分方法逐渐取代了传统的拆分方法。随着色谱技术的发展, 以现代色谱分离技术为基础的色谱拆分法给拆分带来了全新的技术变革, 其分离简便、快捷, 分离效果好而应用最为广泛, 加上色谱技术的发展及新型测试方法 [如超临界流体色谱法 (SFC)、气相色谱法 (GC)、高效液相色谱法 (HPLC)、毛细管电泳法 (CE) 等] 的出现, 大大简化了拆分的过程, 提高了拆分效率。

手性源合成是指以价廉易得的天然或合成的手性化合物为原料, 通过化学修饰的方法转化为手性药物, 天然手性化合物有氨基酸、糖类、萜类和生物碱类等。手性中心的构筑是药物合成中的核心步骤, 以天然的手性源合成药物分子能够更加快捷、有效地获得所需要的目标产物。

从工业生产的角度来看, 与其他手性制备方法相比, 不对称催化的方法是获得手性药物的方法中最有效、最直接的方法。近年来研究较多的过渡金属催化的不对称反应引起了广泛的关注, 由于其条件温和、催化效率高、官能团易修饰、选择性高等优点逐渐发展成为手性药物制备的核心方法。例如不对称氢化、环氧化、双羟化等药物合成中重要的反应相继被应用到药物的合成中。不对称催化方法中最为关键的是手性配体的选择和制备, 目前应用较多的手性配体如图 1-8 所示。

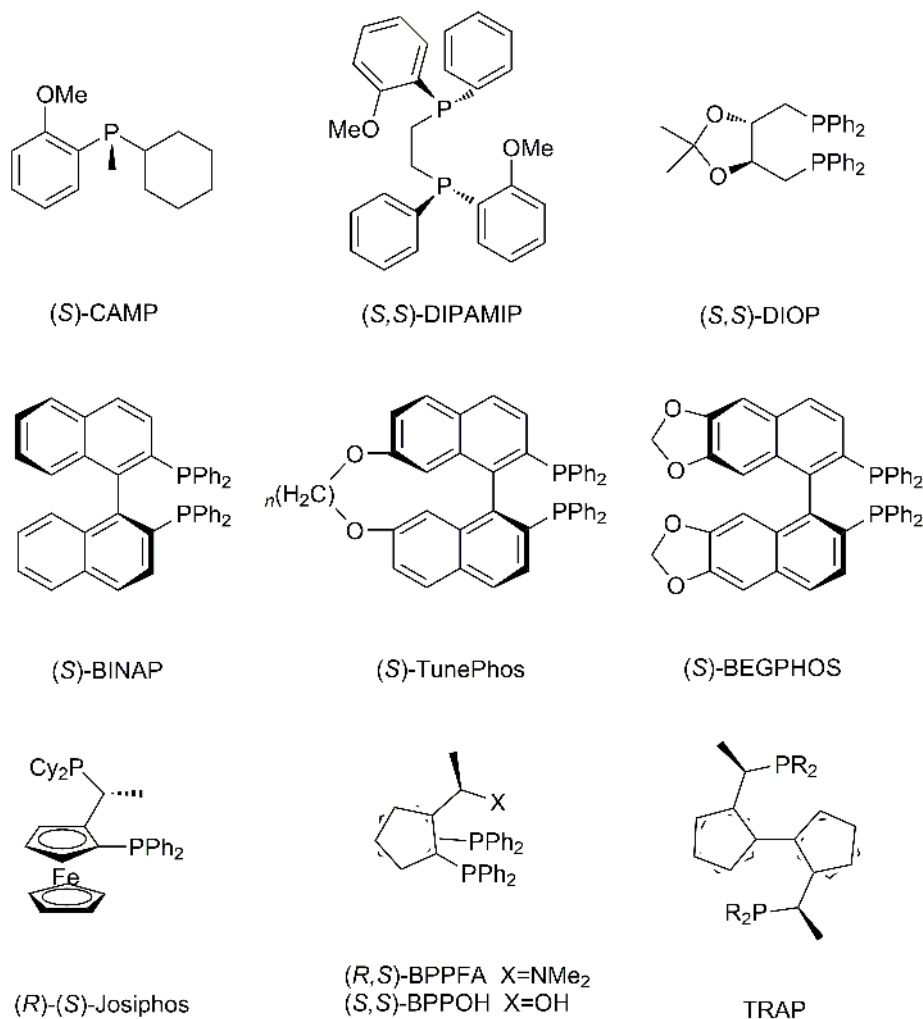


图 1-8 各种手性配体



迄今为止,人们已相继合成出 2 000 多个手性膦配体,但只有少数手性膦配体具有工业化应用的前景,不对称催化制备药物的方法还存在诸多的不足,不对称方法还不完善。手性配体的合成方法复杂,难以操作,价格也较为昂贵,而且配体使用范围较窄,往往只能针对一个反应甚至只对一个底物有较高的选择性,如果没有成熟的理论作为指导,盲目地设计和合成配体会导致大量人力、物力和财力的损失,因此,不对称催化合成方法的改进和研究工作任务任重道远。

二、结语

值得补充的是,本书第三章详细介绍了四种新的药物合成策略,如串联反应、多组分反应、小分子有机催化和抗体催化,这些新的方法都是药物合成策略发展过程中多年实战经验的积累和总结。第四章主要对药物合成实验中的后处理问题做了一些归纳和总结,尤其是实验过程中的细节问题,如何安全、高效地淬灭反应,如何高收率地提取分离目标产物,通过实验做了详细的说明。药物合成固然是关键,但反应的后处理问题也至关重要。学习药物合成,不仅要熟悉药物合成的各个流程,包括有机化学的理论知识、反应的后处理等,同时还要注重积累理论和实践经验,培养较强的创新能力和实际操作能力。

总之,本书主要从有机化学反应、药物合成的新技术和新方法、工艺流程、手性药物制备等方面做了详细的阐述,尽可能让每一位读者都能够对药物合成的基本知识有一个初步的认识。药物合成是医药工业中一个核心内容,与治疗疾病和生产生活休戚相关,也是人类生命活动得以延续的保障。希望在药物合成技巧与策略不断改进和发展的同时,人类能够利用好地球上的资源,同时保护好人类赖以生存的家园,为子孙后代留下一笔宝贵的财富。

参考文献

- [1] (a) SMIT W A, BOCHKOV A F, CAPLE R. Organic synthesis: The science behind the art [M]. Cambridge: The royal society of chemistry, 1998.
- (b) WILLSTÄTTER R. Synthese des tropidins [J]. Ber dt chem Ges, 1901, (34): 129; 3163.
- [2] (a) FLEMING I. Selected organic syntheses [J]. Wiley, New York, 1973.
- (b) ROBINSON R. LXIII. —A synthesis of tropinone [J]. J Chem Soc, 1917, 111: 762.
- [3] WÖHLER F. Über die künstliche Bildung des Harnstoffs [J]. Ann Phys Chem, 1828, 12: 253.
- [4] NICOLAOU K C, VOURLOUMIS D, WINSSINGER N. The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century [J]. Angew Chem Int Ed, 2000, 39: 44.
- [5] 吴毓林, 麻生明, 戴立信. 现代有机合成化学进展 [J]. 北京: 北京工业出版社, 2005.
- [6] 张三奇. 药物合成新方法 [J]. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [7] (a) LIST B. Enamine catalysis is a powerful strategy for the catalytic generation and use of carbanion equivalents [J]. Acc Chem Res, 2004, 37: 548.
- (b) DALKO P I, MOSIAN L. Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: the development of direct catalytic asymmetric aldol, mannich, michael, and Diels-Alder reactions [J]. Angew Chem Int Ed, 2004, 43: 5138.
- (c) NOTZ W, TANAKA F, BARBAS C F. Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: the development of direct catalytic asymmetric aldol, mannich, michael, and Diels-Alder reactions [J]. Acc Chem Rev, 2004, 37: 580.
- (d) MACMILLAN D W C. Commentary the advent and development of organocatalysis [J]. Nature, 2008, 455: 304.

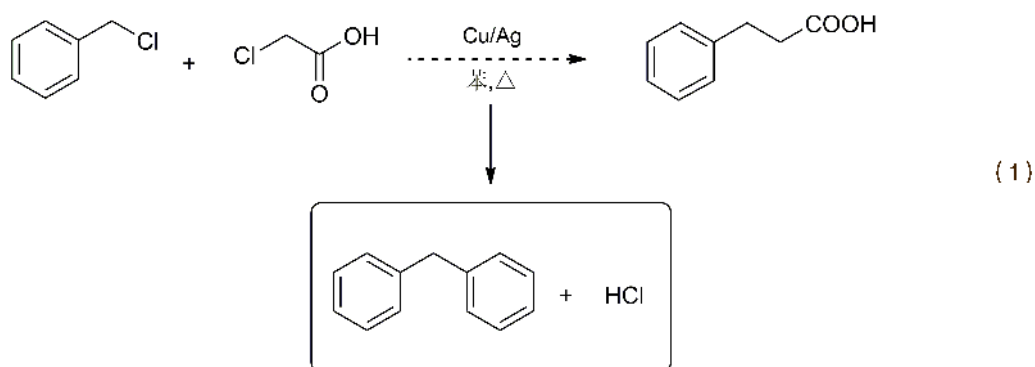
第二章 药物合成中的常见反应

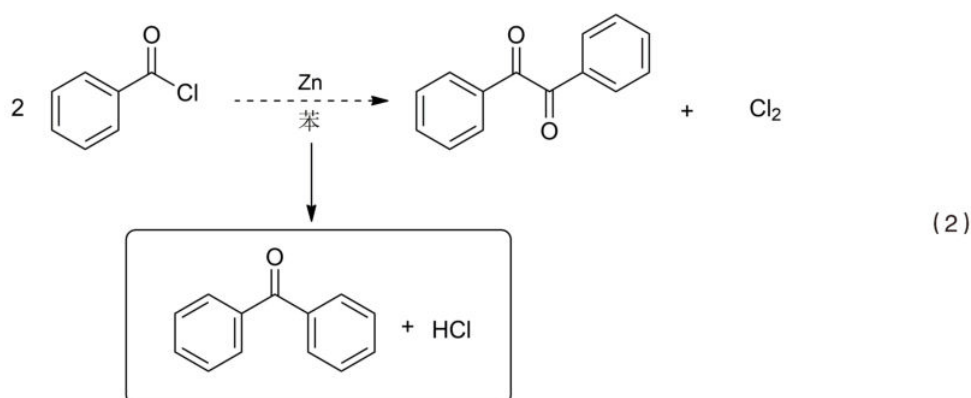
广义上讲，能应用于药物合成的所有化学反应都可称为药物合成反应。近年来药物及其中间体的合成发展十分迅速，已成为国内外的研究热点之一。本章系统总结了药物有机合成各种反应的类型、机理和应用实例，分别介绍了傅里德-克拉夫茨反应（Friedel-Crafts reaction）（简称傅-克反应）、苯环上的取代反应、羟醛缩合、Wittig 反应、格氏反应、烯烃关环复分解（RCM）反应、偶联反应（Heck、Stille 和 Suzuki）、Sharpless 反应（SAE 和 SAD）、不对称氢化反应、酮的不对称还原、氧化还原反应共十二种类型反应的重要理论和应用。

第一节 傅-克反应

一、傅-克反应的发现

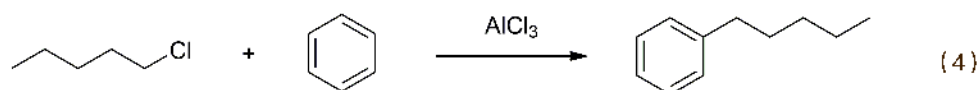
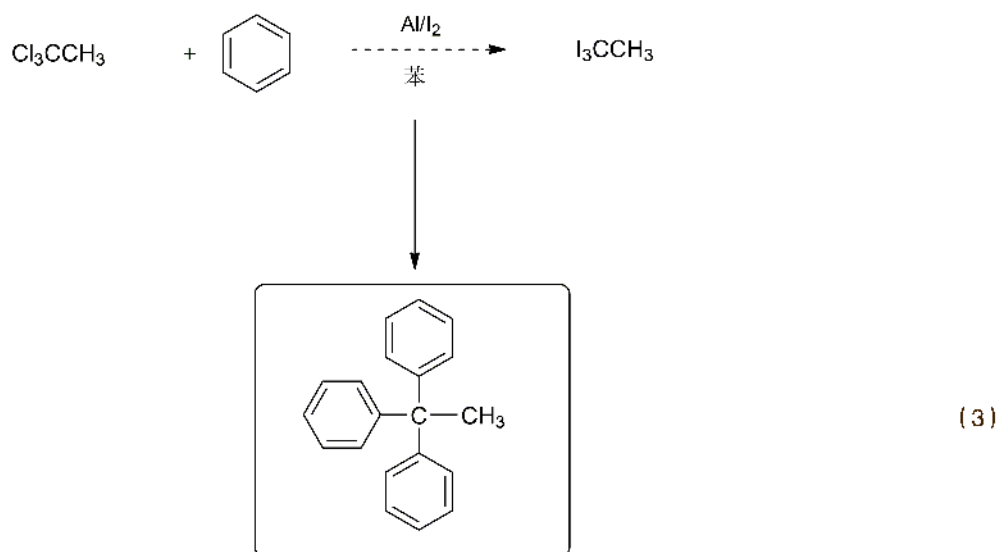
傅-克反应是整个化学发展史上最为古老的化学反应之一^[1-6]。1869 年德国化学家 Zincke^[7] 首次报道了在苯环上引入烷基的反应，这个反应的发现来源于一个偶然，当时 Zincke 想从苄氯和氯乙酸（以苯作为溶剂）出发，在铜粉（或银粉）和密封加热的条件下制备苯丙酸，但他发现在反应过程中有大量的氯化氢产生，同时也生成了二苯甲烷 [反应式（1）]，他意识到这是苄氯和溶剂苯发生反应产生的。随后他又用苯甲酰氯在铜粉（或锌粉或银粉）存在下，仍然以苯作为溶剂，试图制备联苯酰，但结果却发现大量的氯化氢，同时有二苯甲酮生成 [反应式（2）]，很明显苯甲酰氯再次和苯发生了反应。





Zincke 的发现引起了化学家们的广泛关注，他们用不同芳烃进行反应，并且得到了相应芳烃的烷基化和酰基化产物。至此，他们一致认为铁、铜、银或锌等金属粉末可以作为此类反应的催化剂，这个反应也因此被命名为 Zincke 反应。

1877 年，Friedel 和 Crafts^[8] 试图将 1, 1, 1-三氯乙烷（苯作溶剂）在铝粉和碘单质存在条件下转化为 1, 1, 1-三碘乙烷，但出乎意料的是他们得到了 Zincke 反应的产物 [反应式 (3)]。为了证实这一点，他们又用 1-氯戊烷替代 1, 1, 1-三氯乙烷重复上面的反应，结果依然得到了 Zincke 反应的产物 [反应式 (4)]。



经过物料量的数据分析基本上证实了铝粉不是催化剂，三氯化铝才是此反应真正的催化剂。接下来他们又对各种金属卤化物、各种卤代烃及各种酰卤分别进行了研究，表明 Zincke 提出的各种金属确实不是此类反应的催化剂，它们的卤代物才是真正意义上的催化剂，至此傅-克反应正式被提出。

二、傅-克反应

傅-克反应是指芳香化合物在酸（Lewis 酸或质子酸）催化下与卤代和酰卤等亲电试剂作用，在芳环上引入烷基或酰基的反应，分为傅-克烷基化反应（Friedel-Crafts alkylation）和傅-克酰基化反应（Friedel-Crafts acylation）。

傅-克反应是一类芳香族亲电取代反应，是芳香化合物由 C—H 键形成 C—C 键的最重要方法之一。