高职高专“十一五”规划教材

# 药物合成反应技术

李丽娟　主编　刘东　主审

化学工业出版社

·北京·

需要全本请访问 www.ertongbook.com

本教材分理论与实践两部分。理论部分共十章，第二～八章是药物合成的基本知识，按不同类型单元反应分类，以有机物官能团的演变为主线，从反应物的结构特点出发学习在药物合成过程中常用的有机合成反应。在阐明反应理论及规律的同时，重点放在反应时所涉及的原料与试剂、反应条件、选择性控制以及应用实例等实用性内容上，并适当引入目前科研与生产中的新技术、新方法、新试剂；第九～十章是综合应用性知识，将相转移催化技术、基团保护等药物合成中普遍采用的技术与方法进行归纳和总结，以完善内容体系并适应药物合成技术发展的需要，并在每章后配有习题。实践部分安排了十三个实验，重点强化理论知识的实践应用与动手操作技能，所列举实例基本上概括了各类型的单元反应操作技术与方法，以及部分新技术的应用。全书内容翔实、丰富，系统性强，便于学习和掌握。

本书供高职高专制药技术类专业使用，也可作为相关专业的成人教育、中职教学、职业培训以及从事药物及中间体、精细化学品的生产、开发、科研的技术人员参考。

**图书在版编目（CIP）数据**

药物合成反应技术/李丽娟主编. —北京：化学工业出版社，2007.7
高职高专“十一五”规划教材
ISBN 978-7-5025-9646-0

Ⅰ.药… Ⅱ.李… Ⅲ.药物化学-有机合成-化学反应-高等学校：技术学院-教材Ⅳ.TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2007）第 086814 号

责任编辑：于卉　张双进　　文字编辑：李瑾
责任校对：陈　静　　装帧设计：于兵

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：北京市振南印刷有限责任公司
装　　订：三河市宇新装订厂
787mm×1092mm　1/16　印张 16　字数 410 千字　　2007 年 7 月北京第 1 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：25.00 元**

**版权所有　违者必究**

# 前　言

本书根据全国高等职业教育制药技术教学指导委员会通过的培养计划和教学大纲编写而成，本教材的特点是突出应用与实践。在编写过程中始终贯彻以培养一线技术应用型人才为目标，基础理论必需、够用为度的指导思想，加强学生综合应用能力与实践能力的培养。注重理论联系实际，融知识传播、能力培养、素质教育为一体，并力求突出以下几个方面。

（1）条理性与重点内容　第二至第八章按不同类型单元反应分类，学习在药物合成过程中常用的有机合成反应。重点放在反应时所涉及的原料与试剂、反应条件、应用范围等实用性内容上，针对每一类型的反应尽量给出了应用实例。第九至第十章将药物合成中经常采用的技术与方法进行归纳和总结，以完善内容体系并适应药物合成技术发展的需要。这样安排内容条理性强，便于学习和掌握。

（2）实用性与实践性　在阐明基本理论的同时，强调实现目标转化所采取的方法，以增强学生理论联系实际的能力。配有较多学时的实验实训，其内容基本上涵盖了各类型的单元反应，以及部分新技术的应用，各院校可根据教学安排从中选做。有些实验实例中的内容可以结合理论部分进行学习，以增强理论知识的应用性和具体性。

（3）注重能力培养　将启发式、讨论式教学经验引入该教材，加强学生理解能力，注重综合运用所学知识分析、解决实际问题能力的培养。每章配有相应的练习题，以巩固所学知识，开拓思路。通过实验实训掌握熟练的动手操作能力，以及理论联系实际分析、解决实际问题的能力。

本教材包括理论部分十章及实验与实训。其中，第一至第四章、第九章及实验与实训由李丽娟编写；第五章、第十章由叶昌伦编写；第六至第七章由李丽娟与耿佃国合编；第八章由李丽娟与刘晓侠合编。全书由李丽娟统稿。

本书由华北制药集团倍达有限公司高级工程师刘东主审。刘东对本书进行了认真详细的审阅，并提出了许多宝贵的修改意见，在此表示由衷的感谢。在本书的组织和编写过程中，始终得到化学工业出版社、编者所在学院以及相关企业的大力支持，在此，作者表示衷心的感谢。

由于编者水平和教学学时所限，书中疏漏之处在所难免，欢迎广大读者批评指正，以便今后进一步充实和修改。

编　者

2007 年 4 月

# 目　录


**第一章　绪论** …… 1
一、本课程的性质、学习内容及学习方法 …… 1
二、药物合成反应的主要特点 …… 2
三、药物合成反应的分类及试剂的分类 …… 4
四、药物合成的发展趋势与新技术 …… 5
阅读材料　原子经济性反应 …… 6
习题 …… 7

**第二章　卤化反应** …… 8
第一节　概述 …… 8
一、卤化反应 …… 8
二、卤化类型及卤化剂 …… 8
三、卤化反应的应用 …… 9
第二节　加成卤化 …… 9
一、卤素与烯烃加成 …… 9
二、卤化氢与烯烃加成 …… 10
三、其他卤化剂与烯烃加成 …… 11
第三节　取代卤化 …… 13
一、脂肪烃及芳烃侧链 α 位取代卤化 …… 13
二、芳环上的取代卤化 …… 15
三、羰基化合物的 α-H 位取代卤化 …… 17
四、羧酸及其衍生物的 α 位取代卤化 …… 20
第四节　置换卤化 …… 21
一、醇羟基的置换卤化 …… 21
二、羧羟基的置换卤化 …… 24
三、酚羟基的置换卤化 …… 26
四、醚的置换卤化 …… 26
五、其他官能团的置换卤化 …… 28
阅读材料　光化学合成技术 …… 30
习题 …… 31

**第三章　烷基化反应** …… 34
第一节　概述 …… 34
一、烷基化反应 …… 34
二、烷基化反应的分类 …… 34

三、烷基化反应的应用 …… 35
第二节 氧-烷基化 …… 35
一、卤代烃为烷基化剂 …… 35
二、酯类为烷基化剂 …… 38
三、环氧乙烷类为烷基化剂 …… 39
四、螯合酚及多元酚的选择性烷基化 …… 41
第三节 氮-烷基化 …… 43
一、卤代烃为烷基化剂 …… 43
二、酯类为烷基化剂 …… 47
三、环氧乙烷类烷基化剂 …… 48
四、醛、酮为烷基化剂 …… 48
第四节 碳-烷基化 …… 50
一、芳烃的 C-烷基化 …… 50
二、芳烃的 C-氯甲基化 …… 52
三、活性亚甲基化合物的 α 位 C-烷基化 …… 54
四、炔烃的碳烷基化 …… 56
阅读材料 分子筛催化剂 …… 58
习题 …… 58

**第四章 酰化反应** …… 62
第一节 概述 …… 62
一、酰化反应 …… 62
二、常用酰化剂及其活性 …… 62
三、酰化反应的应用 …… 63
第二节 *N*-酰化 …… 63
一、羧酸酰化剂 …… 64
二、羧酸酯酰化剂 …… 65
三、酸酐酰化剂 …… 67
四、酰氯酰化剂 …… 68
第三节 C-酰化 …… 70
一、芳烃的 C-酰化 …… 70
二、活性亚甲基化合物的 α 位 C-酰化 …… 74
第四节 酯化反应 …… 75
一、羧酸法 …… 75
二、酯交换法 …… 78
三、酸酐法 …… 80
四、酰氯法 …… 81
五、乙烯酮法 …… 82
阅读材料 离子交换树脂 …… 83
习题 …… 84

**第五章 缩合反应** …… 87
第一节 醛酮化合物之间的缩合 …… 87
需要全本请访问 www.ertongbook.com

一、羟醛缩合 …… 88
二、胺甲基化反应 …… 93
第二节　醛、酮与羧酸及其衍生物之间的缩合 …… 95
一、活性亚甲基化合物的亚甲基化反应 …… 95
二、柏琴反应 …… 97
三、雷福尔马茨基反应 …… 98
四、α,β-环氧烷基化反应 …… 100
第三节　酯缩合反应 …… 101
一、酯-酯缩合 …… 101
二、酯-酮缩合 …… 103
第四节　成环缩合 …… 104
一、成环缩合反应类型及基本规律 …… 104
二、形成碳环的缩合 …… 105
三、形成杂环的缩合 …… 108
阅读材料　微波用于有机合成 …… 109
习题 …… 110

**第六章　氧化反应** …… 112
第一节　概述 …… 112
一、氧化反应 …… 112
二、分类 …… 112
三、应用 …… 112
第二节　催化氧化与催化脱氢 …… 113
一、液相催化氧化 …… 113
二、气相催化氧化 …… 115
三、催化脱氢 …… 116
第三节　化学氧化法 …… 117
一、锰化合物氧化剂 …… 117
二、铬化合物氧化剂 …… 119
三、过氧化物氧化剂 …… 122
四、含卤氧化剂 …… 126
五、其他氧化剂 …… 127
第四节　生物氧化简介 …… 131
一、生物氧化 …… 131
二、生物氧化的特点 …… 132
三、生物氧化过程与影响因素 …… 133
四、生物氧化在药物合成中的应用 …… 133
阅读材料　超临界有机合成（一） …… 134
习题 …… 134

**第七章　还原反应** …… 137
第一节　概述 …… 137
一、还原反应 …… 137

二、还原方法的分类 …… 137
三、还原反应的应用 …… 137
第二节 催化加氢法 …… 138
一、催化加氢类型及特点 …… 138
二、常用催化剂 …… 139
三、多相催化加氢影响因素 …… 141
四、多相催化加氢在药物合成中的应用 …… 143
第三节 化学还原法 …… 145
一、复氢化物还原剂 …… 146
二、活泼金属还原剂 …… 149
三、硫化物还原剂 …… 152
四、其他还原剂 …… 153
第四节 氢解反应 …… 155
一、氢解反应概念 …… 155
二、几种常用的氢解反应 …… 155
阅读材料 超声波用于有机合成 …… 157
习题 …… 157

**第八章 重排反应** …… 161
第一节 概述 …… 161
一、重排反应 …… 161
二、重排反应的分类 …… 161
第二节 几种常用的重排反应 …… 162
一、亲核重排 …… 162
二、亲电重排 …… 176
阅读材料 超临界有机合成（二） …… 177
习题 …… 177

**第九章 相转移催化技术在药物合成中的应用** …… 180
第一节 相转移催化技术 …… 180
一、相转移催化原理 …… 180
二、相转移催化剂 …… 181
三、影响相转移催化反应的主要因素 …… 183
第二节 相转移催化技术的应用 …… 184
一、在烷基化反应中的应用 …… 185
二、二氯卡宾的合成及应用 …… 188
三、在卤素交换反应中的应用 …… 188
四、在氧化反应中的应用 …… 189
习题 …… 189

**第十章 基团保护在药物合成中的应用** …… 190
第一节 醇酚羟基的保护 …… 190
一、醚类衍生物 …… 191

二、羧酸酯衍生物 …… 193
三、缩醛和缩酮衍生物 …… 195
第二节 氨基的保护 …… 198
一、形成 N—C 键保护 …… 198
二、质子化及螯合作用 …… 202
三、形成 N—S 键保护 …… 203
第三节 羧酸的 O—H 键及硫醇的 S—H 键的保护 …… 203
一、羧酸衍生物 …… 203
二、硫醇衍生物 …… 205
第四节 醛酮羰基的保护 …… 206
一、缩醛和缩酮衍生物 …… 207
二、半硫和硫代缩醛（酮） …… 208
三、烯醇和烯胺衍生物 …… 209
习题 …… 210

**实验与实训** …… 211
药物合成实验安全注意事项 …… 211
一、实验的一般注意事项 …… 211
二、火灾、爆炸、中毒、触电事故的预防 …… 211
三、事故的处理与急救 …… 213
实验一 氯代环己烷的制备 …… 214
一、目的与要求 …… 214
二、实验原理 …… 214
三、实验主要药品 …… 214
四、实验步骤及方法 …… 215
五、附注 …… 215
六、思考与讨论 …… 215
实验二 烯丙基丙二酸的制备 …… 215
一、目的与要求 …… 215
二、实验原理 …… 216
三、实验主要药品 …… 216
四、实验步骤及方法 …… 216
五、附注 …… 216
六、思考与讨论 …… 217
实验三 对氯苯甲酰苯甲酸的制备 …… 217
一、目的与要求 …… 217
二、实验原理 …… 217
三、实验主要药品 …… 217
四、实验步骤及方法 …… 217
五、附注及注意事项 …… 218
六、思考与讨论 …… 218
实验四 2-甲基-4-甲氧甲基-5-氰基-6-羟基吡啶的制备 …… 218
一、目的与要求 …… 218

二、实验原理 …… 218
三、实验主要药品 …… 219
四、实验步骤及方法 …… 219
五、附注及注意事项 …… 219
六、思考与讨论 …… 219
实验五 1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮的制备 …… 220
一、目的与要求 …… 220
二、实验原理 …… 220
三、实验主要药品 …… 220
四、实验步骤及方法 …… 220
五、附注及注意事项 …… 221
六、思考与讨论 …… 221
实验六 苯妥英钠的制备与定性鉴别 …… 221
一、目的与要求 …… 221
二、实验原理 …… 221
三、实验主要药品 …… 222
四、实验步骤及方法 …… 222
五、思考与讨论 …… 223
实验七 盐酸苯海索的制备 …… 223
一、目的与要求 …… 223
二、实验原理 …… 223
三、实验主要药品 …… 224
四、实验步骤及方法 …… 224
五、附注 …… 225
六、思考与讨论 …… 225
实验八 相转移催化法制备 *dl*-扁桃酸 …… 225
一、目的与要求 …… 225
二、实验原理 …… 225
三、实验主要药品 …… 226
四、实验步骤及方法 …… 226
五、附注 …… 227
六、思考与讨论 …… 228
实验九 离子交换树脂作为催化剂的酯化反应——苄醇酯化反应 …… 228
一、目的与要求 …… 228
二、实验原理 …… 228
三、实验步骤及方法 …… 228
四、附注 …… 229
五、思考与讨论 …… 229
实验十 扑热息痛的制备与定性鉴别 …… 230
一、实验目的与要求 …… 230
二、实验原理 …… 230
三、实验主要药品 …… 230
四、操作步骤及方法 …… 230

五、附注 …… 231
六、思考与讨论 …… 231
实验十一　苯佐卡因的制备 …… 232
一、目的与要求 …… 232
二、实验原理 …… 232
三、实验主要药品 …… 232
四、实验步骤及方法 …… 232
五、附注 …… 233
六、思考与讨论 …… 233
实验十二　扑炎痛的制备 …… 233
一、目的与要求 …… 233
二、实验原理 …… 233
三、实验主要药品 …… 234
四、实验步骤及方法 …… 234
五、附注 …… 234
六、思考与讨论 …… 235
实验十三　盐酸普鲁卡因的制备与定性鉴别 …… 235
一、目的与要求 …… 235
二、实验原理 …… 235
三、实验主要药品 …… 236
四、实验步骤及方法 …… 236
五、附注 …… 237
六、思考与讨论 …… 238

**附录** …… 239
附录一　药物合成反应中常用的缩略语 …… 239
附录二　常用溶剂性质表（极性顺序小→大） …… 243

**参考文献** …… 244

# 第一章　绪　　论

药物是人们防病治病、保护健康必不可少的重要物质，也是一种特殊商品。凡具有预防、治疗、缓解、诊断疾病以及调节肌体功能的化学物质均称为化学药物。按照来源，化学药物可分为天然药物和合成药物两大类。天然药物是指从动、植物和矿物中提取的有效成分或经微生物发酵产生的化学物质；合成药物是指采用化学合成手段，按全合成、半合成或者消旋体拆分等方法研制和生产的有机药物。化学药物是临床用药的主力军，而有机合成药物是化学药物的主体。

全合成法是指由结构简单的化工原料经一系列单元反应制得药物的方法，是基础而传统的化学制药方法，在药物发展史上发挥了重大的作用。半合成法是指对已具有一定基本结构的产物（天然提取物、生物合成物等）经化学改造或结构修饰，从而获得一种新药的方法，其目的是提高疗效、减少毒副作用或弥补其他缺陷，满足临床用药及发展的需要，如各种抗生素、维生素等的深加工、紫杉醇的半合成等。该法在药物研发与生产中具有广泛的应用与前景。

## 一、本课程的性质、学习内容及学习方法

本课程是制药技术专业一门必修的主干专业课，主要学习药物合成中常用的有机合成反应及所采取的技术与方法。由于药物本身结构的复杂多样性，使其合成过程与一般的化学品有较大区别。药物合成的本质主要体现在有机官能团的转化、目标分子骨架建立以及选择性控制方法上。本课程以应用为目的，以有机药物合成为中心，理论联系实际，学习在各种转化过程中，反应物结构与反应条件、反应方向、反应产物之间的关系，反应的主要影响因素、试剂特点、应用范围与限制等。按照理论知识必需、够用为度的原则，本门课程适当淡化理论，注重应用，强调实践技能的掌握以及分析解决实际问题能力的培养。

本教材分理论与实践两大模块。理论模块共十章，第二至第八章是基础模块，按不同类型单元反应分类，以有机物官能团的演变为主线，从反应物的结构特点出发学习在药物合成过程中常用的有机合成反应，重点放在反应时所涉及到的原料与试剂、反应条件与选择性控制、适用范围等实用性内容上，并适当引入目前科研与生产中的新技术、新方法、新试剂。第九、第十章是综合应用模块，将基团保护、相转移催化技术等在药物合成中经常采用的技术与方法进行归纳和总结，以完善本课程体系并适应药物合成技术发展的需要（本部分内容也可以提前学习，或根据教学内容需要穿插在前八章中学习）。实验实训部分是技能模块，所列举实例，基本上涵盖了各类型的单元反应操作技术与方法，以及部分新技术的应用。

药物合成的最终目的是采用先进的合成路线与工艺制备性能优良的药物。药物合成具有原料、产品、工艺、技术等多方案性的特征，这种多方案性源于科学技术，也蕴含着经济的盈亏与环境的优劣，因此，作为制药行业一线的高级技术应用性人才，掌握药物合成的基本知识和熟练的操作技能是必不可少的。它可以帮助研究人员选择良好的药物合成反应，分析、确定合理的工艺条件和控制方法；设计药物合成路线，根据生产实际和科学实验，筛选决策药物的工艺路线，并将反应条件控制在最佳状态，从而实现有机合成药物过程的最

需要全本请访问 www.ertongbook.com

优化。

学习本课程应做到以下几点。第一，学会由个别到一般，由具体到普遍，总结规律。抓住药物合成的本质与特点，有条理地学习，避免死记硬背，学会举一反三，相互联系地看问题，培养理解能力和辨证思维能力。第二，理论联系实际，开拓思路。既抓好理论知识的学习，又要重视实践能力的培养。在实验过程中，不能仅限于验证和重复，要善于发现问题，分析和解决实际问题，并了解所学知识在制药生产中的应用。第三，培养自学能力、查阅文献获取知识的能力。通过查阅科技文献可以扩大和丰富专业知识，了解本行业的新成果、新技术和发展方向。只有这样，才能适应医药行业的发展需要，成为出色的高级技术应用性专门人才。

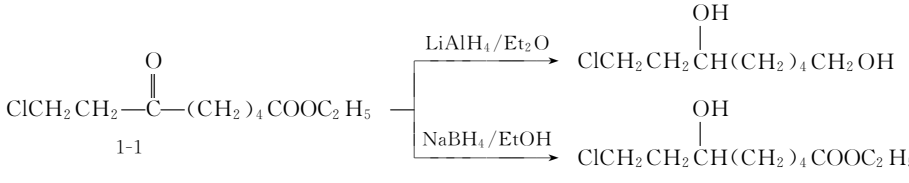
## 二、药物合成反应的主要特点

理想的药物合成反应应具备如下特点：①反应条件温和，操作简便，收率高；②选择性高；③适用性强，应用面广，实用性好；④原辅材料价廉易得、来源丰富；⑤不产生公害，不污染环境等。但由于药物本身结构的特殊性、复杂性以及对药品质量要求的严格性，使得药物合成反应与一般的有机物合成反应相比，具有以下突出的特点。

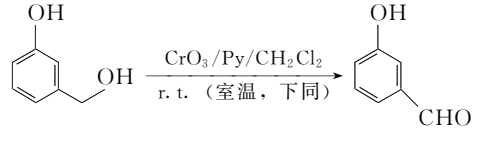
1. 具有较高的选择性

在药物合成过程中经常遇到这样的情况：需要在反应物特定的位置上发生特定的转化以达到合成目标分子的目的。这时，首先要考虑采取选择性反应。选择性包括化学、区域与立体选择性。

（1）化学选择性　化学选择性（chemoselectivity）是一种区别基团的反应选择性，也就是指反应试剂对不同官能团或处于不同化学环境的相同官能团的选择性反应。例如，两种不同的还原剂四氢铝锂（$LiAlH_4$）和硼氢化钠（$NaBH_4$）分别与 7-氯-5-羰基辛酸乙酯（1-1）反应，由于前者活性高，它可把醛、酮、羧酸衍生物均还原为醇；而后者活性差一些，它只对醛、酮还原较快，对羧酸衍生物几乎不起作用，所以，使用这两种不同的还原剂可得到两种不同的产物，以此来达到合成所需的目标产物的目的。在此，$LiAlH_4$ 的活性高而选择性差，$NaBH_4$ 的活性差而选择性强。反应式如下：



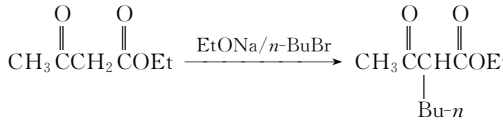

又如，间-羟甲基苯酚中，两个羟基的氧化活性不同，选择合适的氧化剂，可以选择性氧化伯醇为醛，而酚羟基、芳环不受影响。




一般情况下，不同官能团对同一试剂所表现出的活性相差越大，反应越易于控制。通常只有两个官能团的反应速率相差 10 倍以上时，才能使试剂与一个基团作用，而对另一个基团影响很小。否则，就需要采取引入导向基的方法。

（2）区域选择性　区域选择性（rigioselectivity）是指试剂对底物分子中两种不同部位的进攻，从而生成不同产物的情况。如羰基化合物的两个 $\alpha$ 位，不对称环氧乙烷衍生物两侧位置上的选择反应以及 $\alpha,\beta$-不饱和体系的 1,2-加成和 1,4-加成反应等。

例如，在乙酰乙酸乙酯分子中，羰基有两个α位碳原子，其中一个α碳上连有吸电子基，使该α位亚甲基活化，在一定的试剂作用下发生指定的反应，从而达到区域选择性的目的。




（3）立体选择性　立体选择性是指在给定的条件下，产物为唯一的立体异构体或某种占优势的立体异构体为主。在立体性反应中，往往产生两种或两种以上的异构体，而对于具体的药物，其药理活性部位常常是单一的，如何控制产物的立体构型是药物合成中需要重点考虑的问题，所以，应采取特殊的方法和试剂，尽量提高单一立体异构产物的比例。

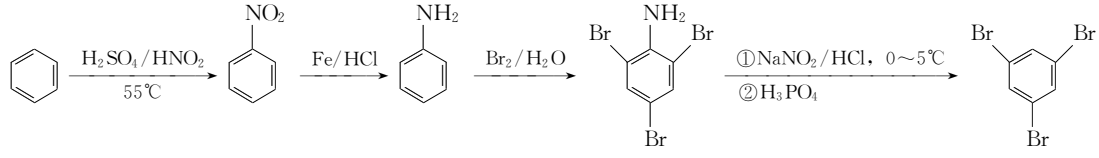
以上三种选择性反应在药物合成中的应用都非常广泛，在卤化、烃化、酰化、氧化、还原、重排等反应中都有具体的应用，需要重点理解和掌握。

2. 导向基的应用广泛

在药物合成中，为了让某一结构单元引入到原料分子的特定位置上，除了利用原料分子不同官能团的活性差异进行选择性反应外，对一些无法进行直接选择的官能团，常常在反应前引入某种控制基团来促使选择性反应的进行，待反应结束后再将它除去。这种预先引入的控制基团叫做导向基，它的作用是用来引导反应按需要有选择性地进行。导向基包括活化基、钝化基、阻断基、保护基等。

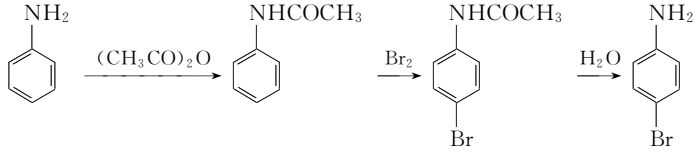
（1）活化导向基　由于导向基的引入，使分子的某一部位变得比其他部位更容易发生反应，即此时导向基所起的作用是活化和定位导向双重作用。

例如 1,3,5-三溴苯的合成。由于卤原子是致钝的邻对位定位基，当芳环上被一个溴原子取代后，第二个溴原子不能进入它的间位，且由于它的致钝作用，第二、第三个溴代就变得困难，此时应使用活化导向基。合成过程如下：




（2）钝化导向基　与活化导向基相反，钝化导向基起钝化官能团的作用，使反应停留在某一阶段。

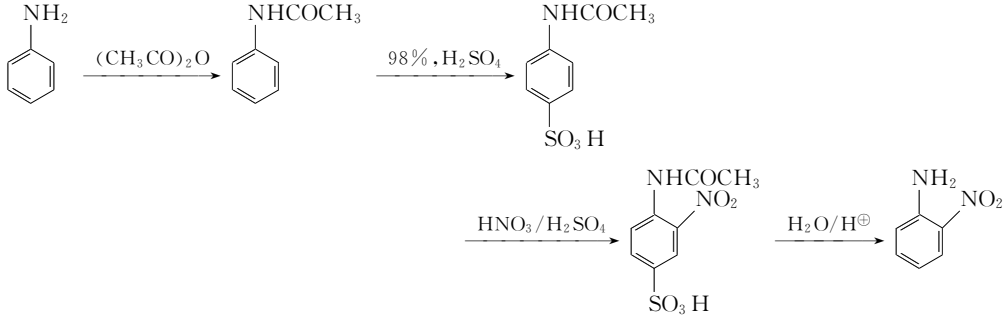
例如，对溴苯胺的合成。由于氨基是强的邻对位定位基，如果用苯胺直接溴代，将会有邻、对位的多溴代产物生成，因此，需将强定位基钝化，同时不能改变其定位规律。如果把氨基（—$NH_2$）转变成乙酰氨基（—$NHCOCH_3$）再进行溴代，由于—$NHCOCH_3$是比—$NH_2$活性低的邻对位定位基，此时溴代产物主要是对溴乙酰苯胺，水解除去乙酰基即可得目标产物。合成过程如下：




（3）阻断基　阻断基的引入可以使反应物分子中某一可能优先反应的活性部位被封闭，目的是让分子中其他活性低的部位发生反应并能顺利引入所需的基团，等目的达到后再除去阻断基。

例如，邻硝基苯胺的合成。氨基是强的邻对位定位基，要想获得邻位取代的硝基苯胺需

将对位封闭，完成邻位硝化后再除去阻断基。合成过程如下：




（4）保护基　保护基是药物合成过程中应用最为广泛的导向基。这部分内容在第九章中详细讲述，读者也可以提前学习。

3. 所用原料、试剂种类多

药物合成中所用原料、试剂众多。所用原料常常结构复杂、官能团多，需要正确辨别和区分；所用试剂常常结构特殊，活性要求高、选择性强、种类繁多。就试剂而言，根据物质本身属性，可分为有机物试剂、无机物试剂；根据其功能又可分为卤化试剂、烃化试剂、酰化试剂、氧化试剂、还原试剂等。为了达到合成目标分子的目的，还较多地使用到金属（锂、钠、锌、镁、过渡金属等）与非金属有机化合物及其新型试剂。这些试剂具有反应活性高、选择性强等优点，可以产生许多条件温和、易于操作、选择性高、收率高的优良反应。

## 三、药物合成反应的分类及试剂的分类

1. 药物合成反应的分类

药物合成是有机合成的一个重要应用分支。一种原料或中间体转变成另一种中间体或药物，必须经过一种或一系列化学反应来实现，每种化学反应必然属于某一化学反应类型，此种反应类型称作药物合成单元反应，简称药物合成反应。按照反应内部固有的特性来区分，药物合成反应有以下三种分类方法。

（1）按新键的形成分类　药物合成反应可归结为新键形成和旧键断裂过程。根据相同新键的特点，药物合成反应可分为碳-碳键形成反应、碳-卤键形成反应、碳-氮键形成反应、碳-杂键形成反应等类型。这种分类方法对于剖析药物的化学结构，研究新键形成，创造性开辟合成路线，有一定指导作用。

（2）按反应机理分类　按照反应机理，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、自由基型反应等。这样，从微观过程将为数众多的药物合成反应按化学本质简单归结起来，对实现某一反应的可能性和必要条件，能从理论上有所判断和预测，为有效地控制反应，研究新的合成方法，选择新的反应试剂起到指导作用。

（3）按官能团的演变规律分类　经过化学反应，有机化合物分子中引入某些原子或原子团。根据引入的原子或基团的不同，药物合成反应可分为卤化、烃化、酰化、缩合、氧化、还原、重排等反应类型。这种分类方法不仅能体现物质之间官能团转化所采用的方法、试剂、条件等具体内容，而且对于创立新的合成路线，实现每一药物合成反应的具体条件，给予了系统的归纳。此种分类方法能够反映药物合成的本质，阐述问题具体，条理性强，便于发现和掌握其中的规律。

为了突出药物合成的特点，利于学生理解和掌握，本教材在章节的安排上采用分类方法（3），在讨论反应机理和成键情况时按照基础的分类方法（1）和（2）的思路，希望能够收

到较好的教学效果。

2. 反应试剂的分类

药物合成所需的原料众多，在工业生产中，凡是参与反应的物质均可称为反应物或原料。但在学习过程中，为便于分析和掌握具体问题，常将某一具体药物合成单元反应中的反应物分为作用物和试剂两大类。

通常将化学活性相对较高、分子量较小、在反应过程中起主导作用的那种反应物称为试剂，而另一种则被称为作用物。例如，由醇与酰氯反应生成羧酸酯的反应中，酰氯由于其活性高而被称为试剂，醇被称为作用物。按试剂的功能和作用，可分为卤化试剂、烃化试剂、酰化试剂、氧化试剂、还原试剂等；按反应机理，可分为亲电试剂、亲核试剂和自由基试剂。按反应机理分类概括性强，便于总结，具体分述如下。

（1）亲电试剂　在反应过程中，具有较高的活性，能从作用物得到电子而形成共价键的试剂称为亲电试剂。亲电试剂反应中心的电子云密度较小或具有空轨道，在反应中将进攻作用物分子中高电子云密度中心。常见的亲电试剂有四类：①正离子，如 $H^+$、$R^+$、$C^+$、$Cl^+$、$Br^+$、$I^+$、$NO_2^+$ 等；②可接收孤对电子的分子，如 Lewis 酸[1]；③羰基碳原子；④卤代烷中的烷基等。

（2）亲核试剂　在反应过程中，提供电子与作用物形成共价键的试剂称为亲核试剂。亲核试剂反应中心的电子云密度较大或有孤对电子，在反应中将进攻作用物分子中低电子云密度中心。常见的亲核试剂有四类：①负离子，如 $Cl^-$、$OH^-$、$RO^-$、$ArO^-$ 等；②具有孤对电子的分子，如 $H_2O$、ROH、$RNH_2$ 等；③具有 π 电子的烯键，芳烃等；④有机金属化合物中的烷基，如 RMgX、 RC≡CM 等。

（3）自由基试剂　由共价键均裂所产生的带有独电子的中性基团称为自由基。如：

$$R—O\dot{+}\dot{O}—R \xrightarrow{\text{高温或光照}} 2RO\cdot$$

由于自由基带有未共用电子，所以性质活泼，可引发自由基型反应。常用的自由基引发剂有过氧化物、偶氮化合物等；高温、光照等条件也可引发自由基反应。

在讨论具体的反应机理时，通常以所用试剂为标准确定某一反应类型。由亲电试剂进攻作用所引起的反应称为亲电型反应，由亲核试剂进攻作用所引起的反应称为亲核型反应，由自由基引发的反应称为自由基型反应。

## 四、药物合成的发展趋势与新技术

化学制药工业是以新药研究开发为主的朝阳产业，具有发展速度快、专利保护周密、竞争激烈等特点。随着科学技术的进步与人民生活水平的提高，对药品质量以及生产过程对环境的影响提出了更高的要求，药物合成的目的已不仅仅限于合成什么，更重要的是如何合成；如何更快、更多地与生物、波谱、质谱等新技术渗透，实现仿生合成、半合成、不对称合成、天然有机物的化学转化等技术，从而制得性能更加优良的药品，并实现清洁生产。具体体现在以下几个方面。

① 药物合成实现绿色化生产。研究新的合成方法，提高原子利用率；选择反应专一性强、收率高、“三废”排放少、污染低的合成路线，实现原料、化学反应、催化剂与溶剂的绿色化，是化学制药工业的发展方向，且目前已取得了一定的进展。如非甾体抗炎镇痛药布洛芬（Ibuprofen）的生产。以丁苯为原料，旧工艺采用经过 Friedel-Crafts 反应、Darzen 反

---

[1] Lewis 酸是指能够接受一对电子的酸性卤化物，如 $AlCl_3$、$FeCl_3$、$ZnCl_2$、$SnCl_4$、$SbCl_3$、$BF_3$ 等。由于这些卤化物的中心原子周围只有 6 个电子，没有达到 8 个电子的稳定结构，很容易从其他分子中夺得一对电子形成配位键，所以，它们表现出很强的亲电性，化学性质活泼，可以催化许多亲电型反应。

应、水解、肟化、重排、水解的六步法，原子利用率只有 40.04%；新工艺，采用乙酰化、加氢和羰化三步法，原子利用率达到 77.44%，减少了 37%的废物排放，且收率高、副产物少，实现了清洁生产。

② 微生物转化应用于药物合成，使得许多难以用化学方法实现的反应得以顺利进行。固相酶（或固定化菌体细胞）新技术的兴起，使有生命现象的酶像化学合成一样完全由人来驾驭，使整个过程实现连续化和自动化。

③ 半合成药物技术得到广泛的应用。以天然产物中提取或通过微生物发酵提取的化合物为母体，经化学改造制得的新药，可以治疗疑难病症，提高原有疗效，扩大抗菌谱，减少毒副作用或弥补其他不足等优点，如紫杉醇、抗生素、维生素等的深加工是非常重要而活跃的领域。

④ 利用不对称合成、区域控制和立体选择性控制等技术制备手性药物。据统计，在临床常用的 1850 种药中，有 1045 种是手性药物。由于高纯度的手性药物具有副作用小、使用剂量低和疗效高等特点，使得其研究和开发成为当今药物发展的重要战略方向之一。我国新颁布的新药审批办法中把通过拆分、合成的方法首次得到的某药物中的光学异构体及其制剂当作二类新药审批，加大了对研究、开发手性药物的重视。

⑤ 药物合成技术与生物技术相结合实现仿生合成。模拟天然产物的生物合成过程，在温和、无污染的条件下合成了许多具有良好生理活性的天然产物，如甾体激素、萜类、抗生素、氨基酸等。

自 20 世纪中期有机合成技术诞生以来，其重要应用——药物合成技术始终是一个非常活跃的研究领域，药物合成技术、生命科学技术、分离测试技术等的有机结合与相互渗透，促进了医药工业的迅速发展。展望本世纪，许多更精确的活性物质将被合成，许多重大疾病将被攻克。

**阅读材料**

## 原子经济性反应

原子经济性反应指的是在化学合成过程中原料分子中的原子进入最终所希望产品中的数量，其目标是在设计化学合成时，使原料分子中的原子更多或全部地变成最终希望的产品中的原子。具体地说，假如 C 是要合成的目标产物，若以 A 和 B 为起始原料，既有 C 生成又有 D 生成，D 即是副产物，且许多情况下是对环境有害的，那么这一部分原子被浪费，形成的副产物对环境造成了负荷。所谓原子经济性反应即使用 E 和 F 为起始原料，整个反应结束后只生成 C，E 和 F 的原子得到了 100%利用，亦即没有任何副产物生成。可用下式表示：

$$A + B \longrightarrow C + D$$

$$E + F \longrightarrow C$$

原子经济性概念可表示为：

原子经济性或原子利用率(%) = 被利用原子的质量/反应中所使用全部反应物分子的质量 × 100%

原子利用率与通常所说的产率或收率是两个不同的概念，前者从原子水平上衡量化学反应，后者从传统宏观上来衡量化学反应。有的化学反应尽管收率很高，但原子利用率差，就意味着将会排放大量的废弃物。只有通过实现原料分子中的原子百分之百地转变成目标产物，才能达到不产生副产物，实现废物“零排放”的要求。

原子经济性反应在一些大宗化工产品的生产中得到了较好的应用。比如用于合成高分子材料的聚合反应；基本有机化工中的甲醇羰基化制乙酸、丁烯与 HCN 合成己二腈、乙烯一步法氧化生产环氧乙烷等均为原子经济反应。

在药物合成中，一些加成、重排反应实现了原子经济性反应，而在其他类型的反应中还需进行充分地研究和探索。

## 习　　题

一、本课程的学习内容和任务是什么？学好本课程对从事药物及其中间体合成工作有何意义？

二、药物合成反应有哪些特点？应如何学习和掌握？

三、什么是化学、区域选择性？举例说明。

四、什么是导向基？具体包括哪些类型？举例说明。

五、药物合成反应有哪些分类方法？所用试剂有哪些分类方法？举例说明。

六、查资料写一篇500字左右的短文，报道药物合成领域的新技术及发展动态。

需要全本请访问 www.ertongbook.com