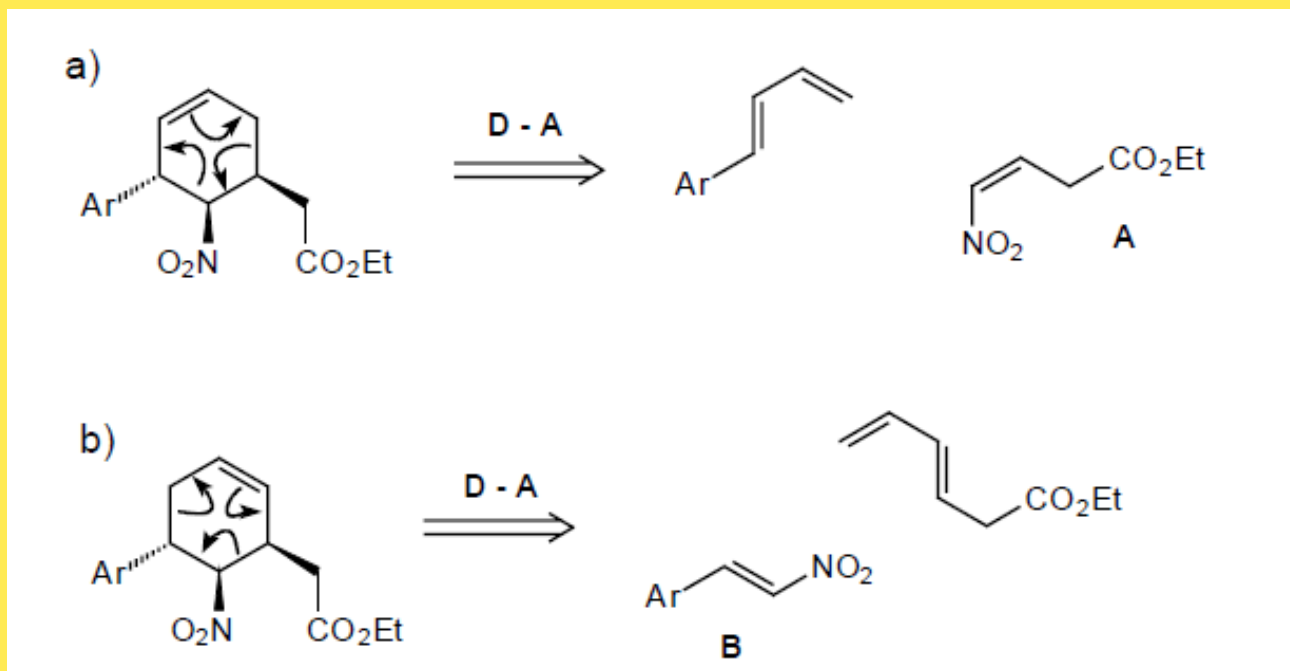
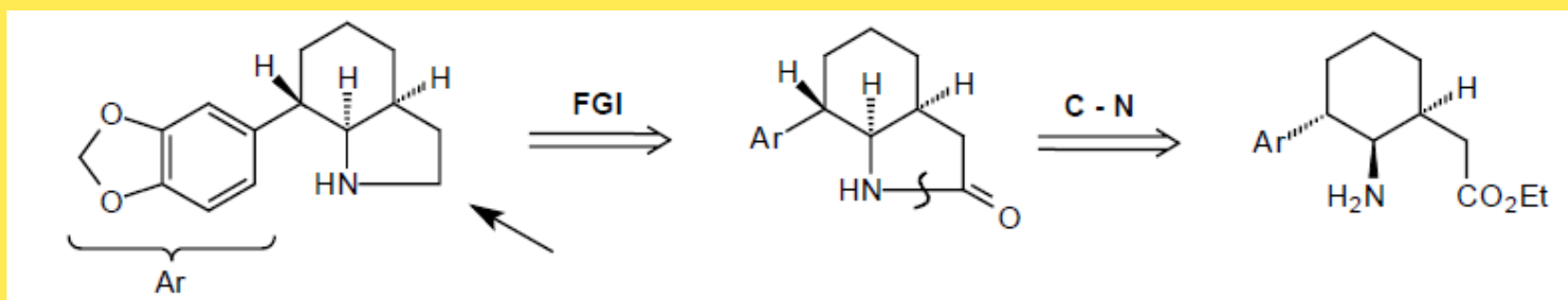
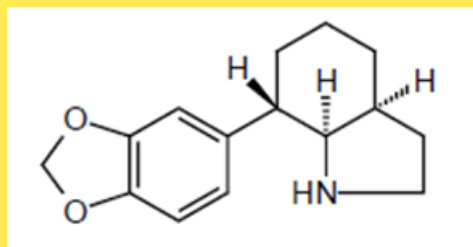
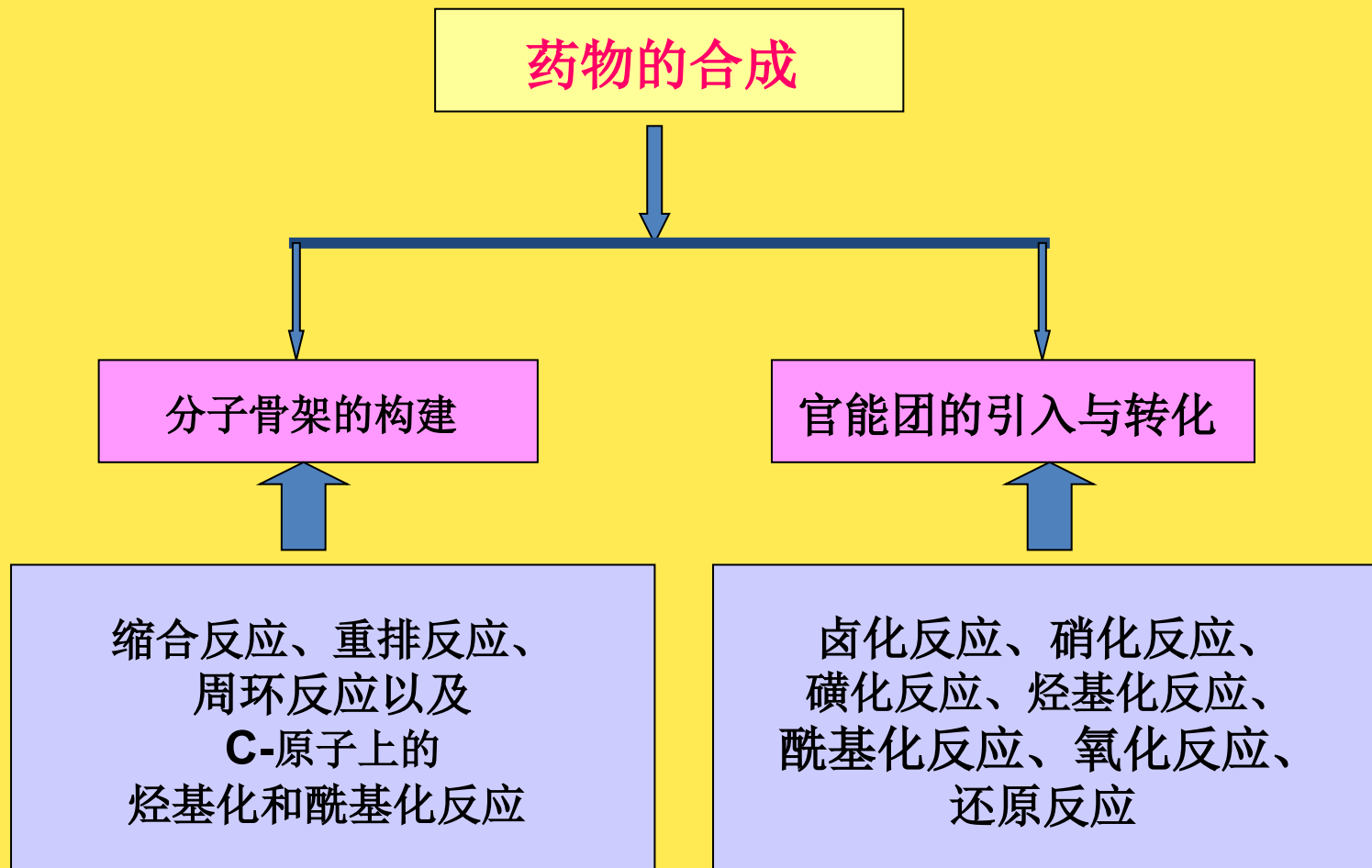


药物合成路线设计 概要

逆合成分析实例



Introduction



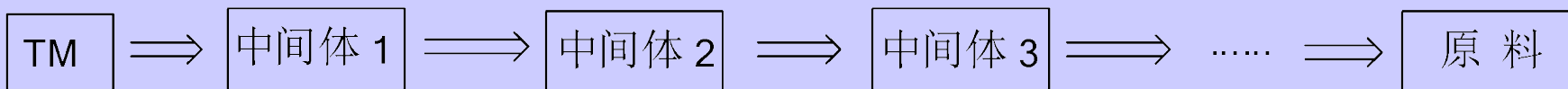
一、基本概念和常用术语

导言

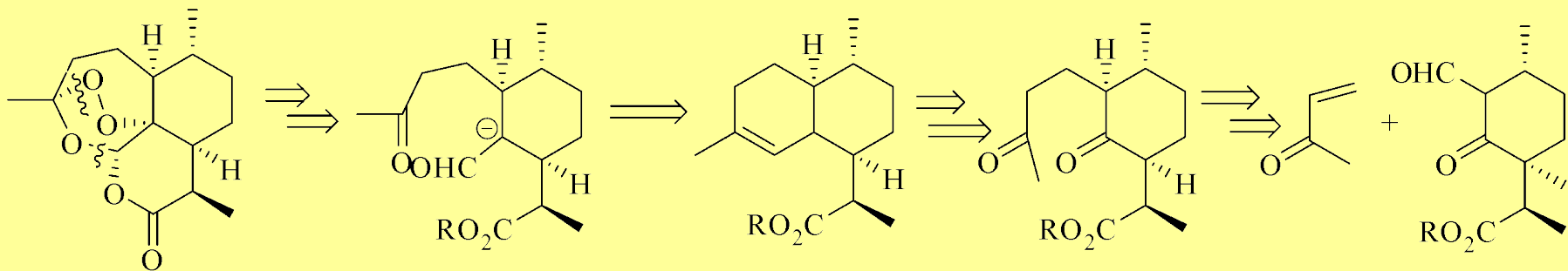
- 药物合成路线设计是针对预定药物的合成而开展的一项综合性，并带有策略性的研究过程，在对可能的合成方法比较评价基础上，确定合理、有效的合成路线。
- 设计原理符合合成化学的逻辑学。
- 逆合成分析（*antisyntetic analysis*）是最有效的方法。

逆合成分析法: 目标分子出发, 采用逆向切断、连接、重排和官能团的引入、转化、消去等化学操作, 直至将其变换、倒推为合成子等价试剂的分析方法。

图示为



示例

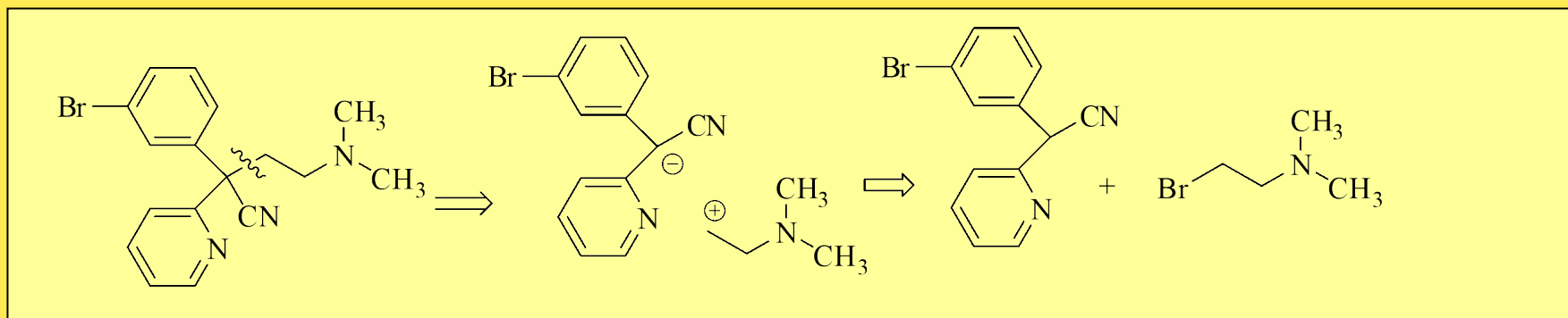


- **目标分子**（target molecule, TM）：拟合成的化合物，中间体、最终化合物均可。
- **合成子**（synthon）：构建目标分子活性碎片，可以是离子、自由基或者中性分子。
 - 接受电子的合成子（acceptor），即**a-合成子**
 - 提供电子的合成子（donor），即**d-合成子**
- **等价试剂**（equivalent reagent）：在合成中充当合成子的中性化合物。

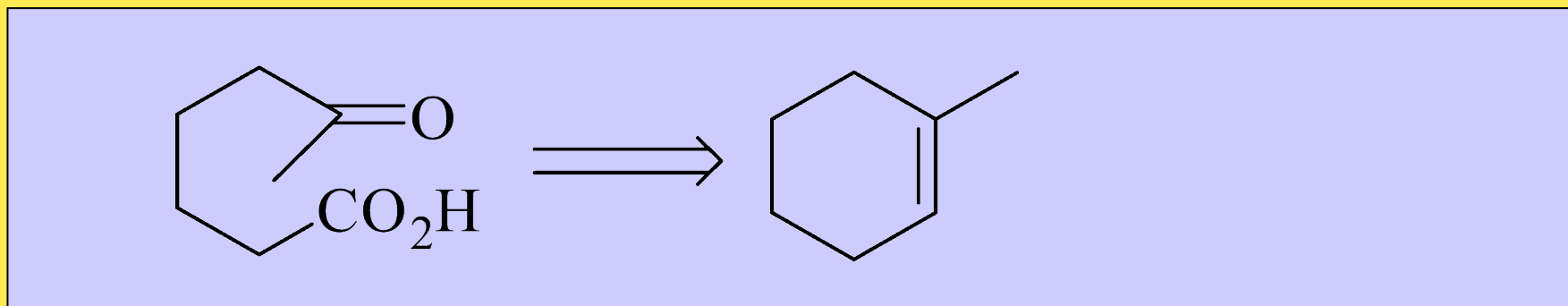
Some different type of synthon and equivalent reagent

Type of synthon		Example	Equivalent reagent	Functional group
d-synthon	d ⁰	MeS	MeSH	SH
	d ¹	⁻ CN	KCN	CN
	d ²	⁻ CH ₂ -CHO	CH ₃ CHO	CHO
	d ³	⁻ CC-NH ₂	LiCC-NH ₂	NH ₂
	Rd	Me	MeLi	
a-synthon	a ⁰	⁺ PMe ₂	ClPMe ₂	PMe ₂
	a ¹	Me ₂ C ⁺ -OH	Me ₂ C=O	C=O
	a ²	⁺ CH ₂ COCH ₃	BrCH ₂ COCH ₃	C=O
	a ³	⁺ CH ₂ -CH=COOR	CH ₂ =CH-COOR	COOR
	Ra	Me ⁺	Me ₃ S ⁺ Br ⁻	

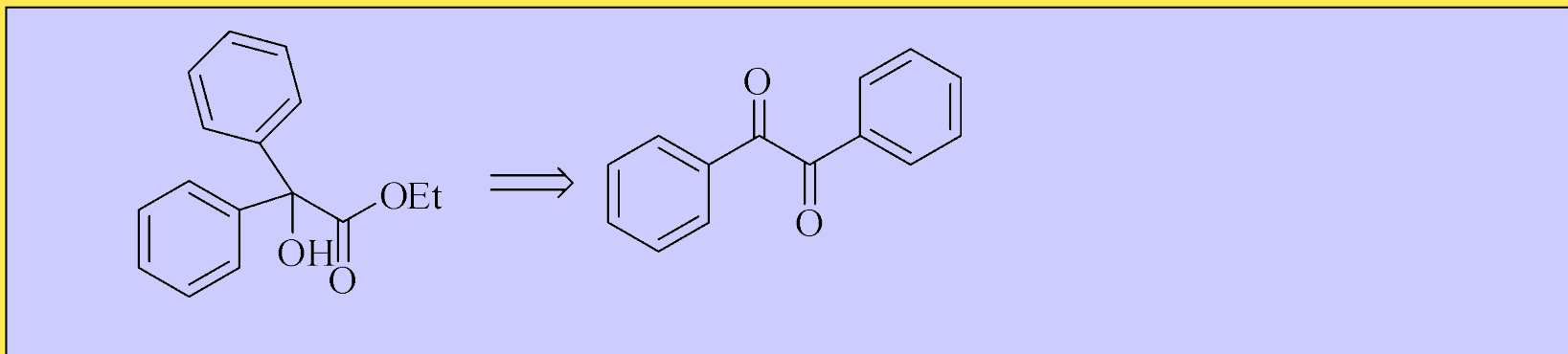
- **逆向切断**（antithetical disconnection）：目标化合物的某一C-C化学键断开，剖析成两个合成子的操作



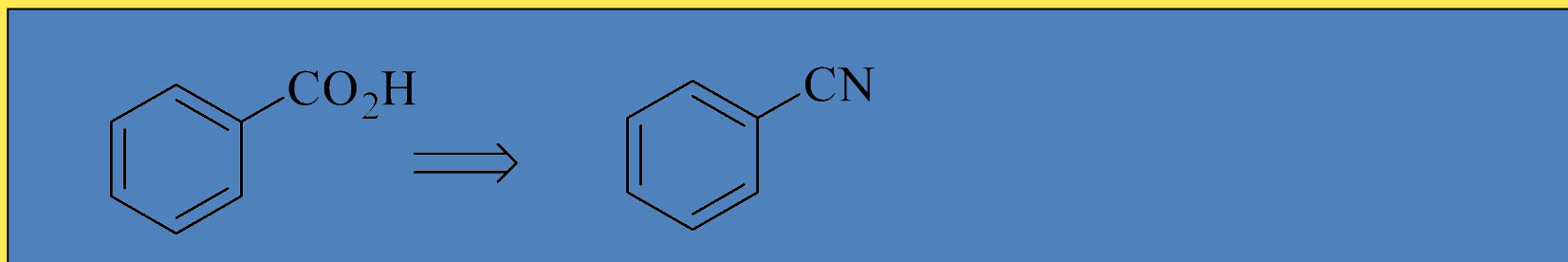
- **逆向连接**（antithetic connection）：将目标分子中两个适当的碳原子键连起来



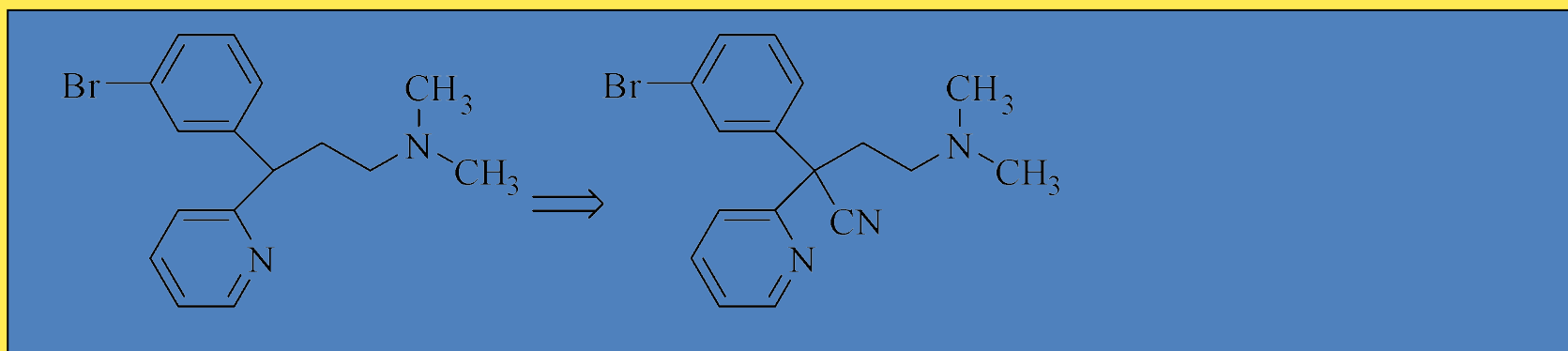
- **逆向重排**（antithetic rearrangement）：目标分子相关化学键打开，再重新组装。



- **逆向官能团转换**（antithetic functional group interconversion, FGI）：目标分子的特定官能团转换为另一与之关联的官能团



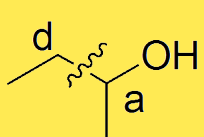
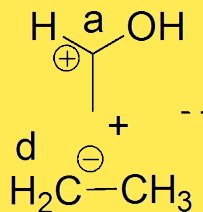
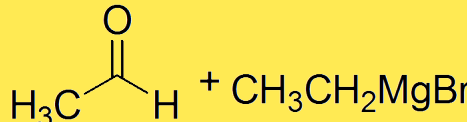
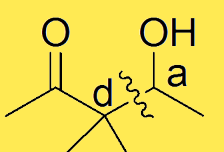
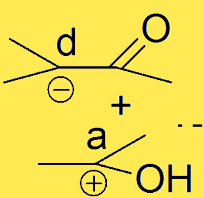
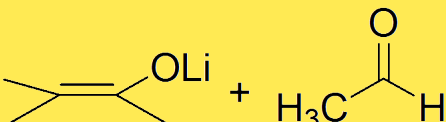
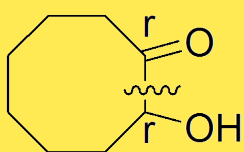
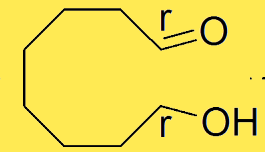
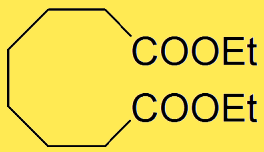
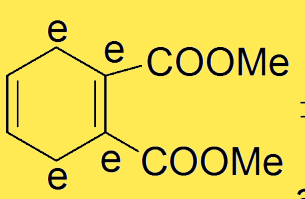
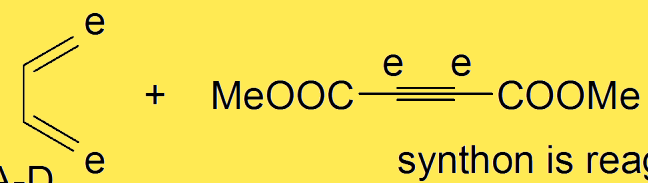
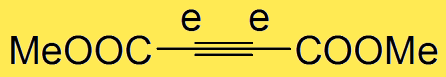
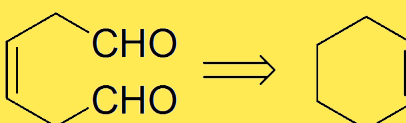
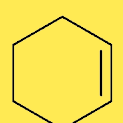
- **逆向官能团添加**（antithetic functional group addition, FGA）：在目标分子的特定的位置增加一个官能团的操作。



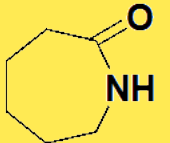
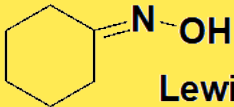
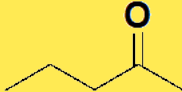
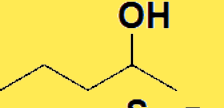
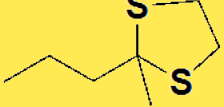
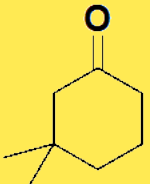
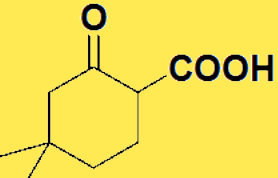
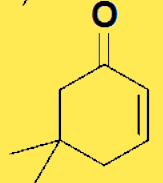
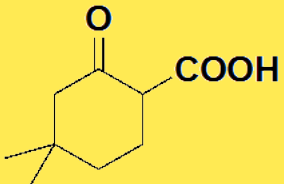
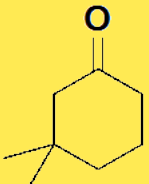
- **逆向官能团的消除**（antithetic functional group removal）：目标分子中特定官能团除去的操作。



Some antithetical and anti-connection

Type of Discon.	TM.	Synthon	Reagent
Antithetical discon. of single group			
Antithetical discon. of double groups (hetero.)			
Antithetical discon. of double groups (homo.)			
Anti-electro cyclization			 <p style="text-align: center;">synthon is reagent</p>
Anti-connection			<p style="text-align: center;">$O_3/Me_2S/DCM, -78^\circ C$</p> <p style="text-align: center;">retro-ozonation transform</p>

Some antithetical and anti-connection

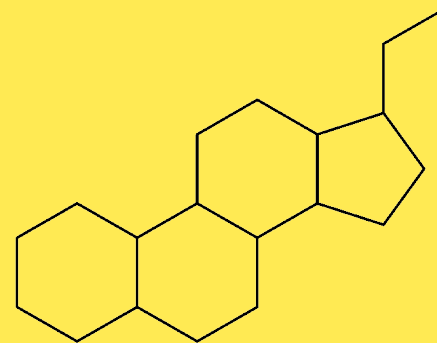
Type of Discon.	TM.	Synthon	Reagent
Anti-rearrangement		 <p style="text-align: center;">Lewis or proton acid cat.</p> <p style="text-align: center;">retro-Beckmann</p>	
Antithetical functional group interconversion (FGI)		  $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CC}\equiv\text{CH}$	<p>$\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$</p> <p>$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}/\text{CH}_3\text{CN}$</p> <p>$\text{HgCl}_2/\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ aq}$</p>
Antithetical functional group addition (FGA)		 	<p>H^+ / Δ</p> <p>$\text{H}_2 / \text{Pd-C}/\text{EtOH}$</p>
Antithetical functional group removal (FGR)			

二、合成路线评价的原则

- 结构明确的目标分子合成途径的确定，是极端重要的。

例如：甾体类化合物其骨架的化学合成，按照逐步增加原子的方法来完成此工作，其合成路线将多达

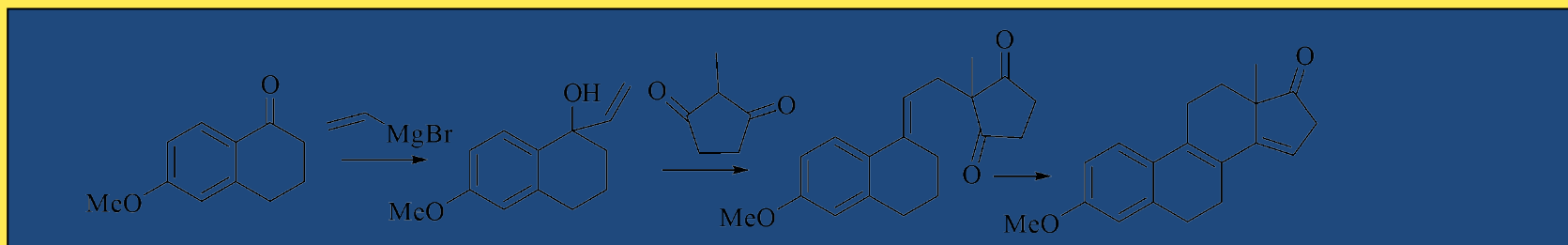
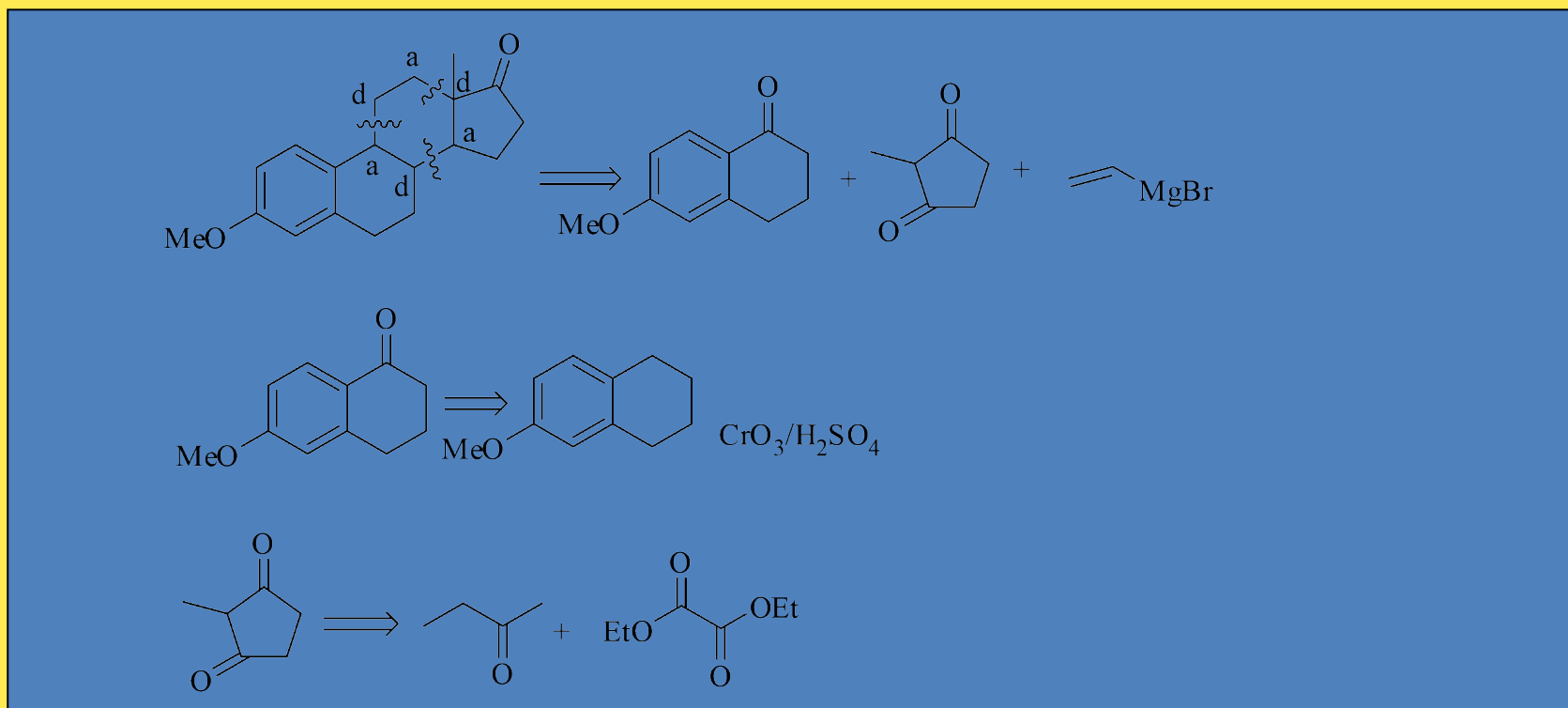
6.2×10^{23} 条，数量十分惊人。

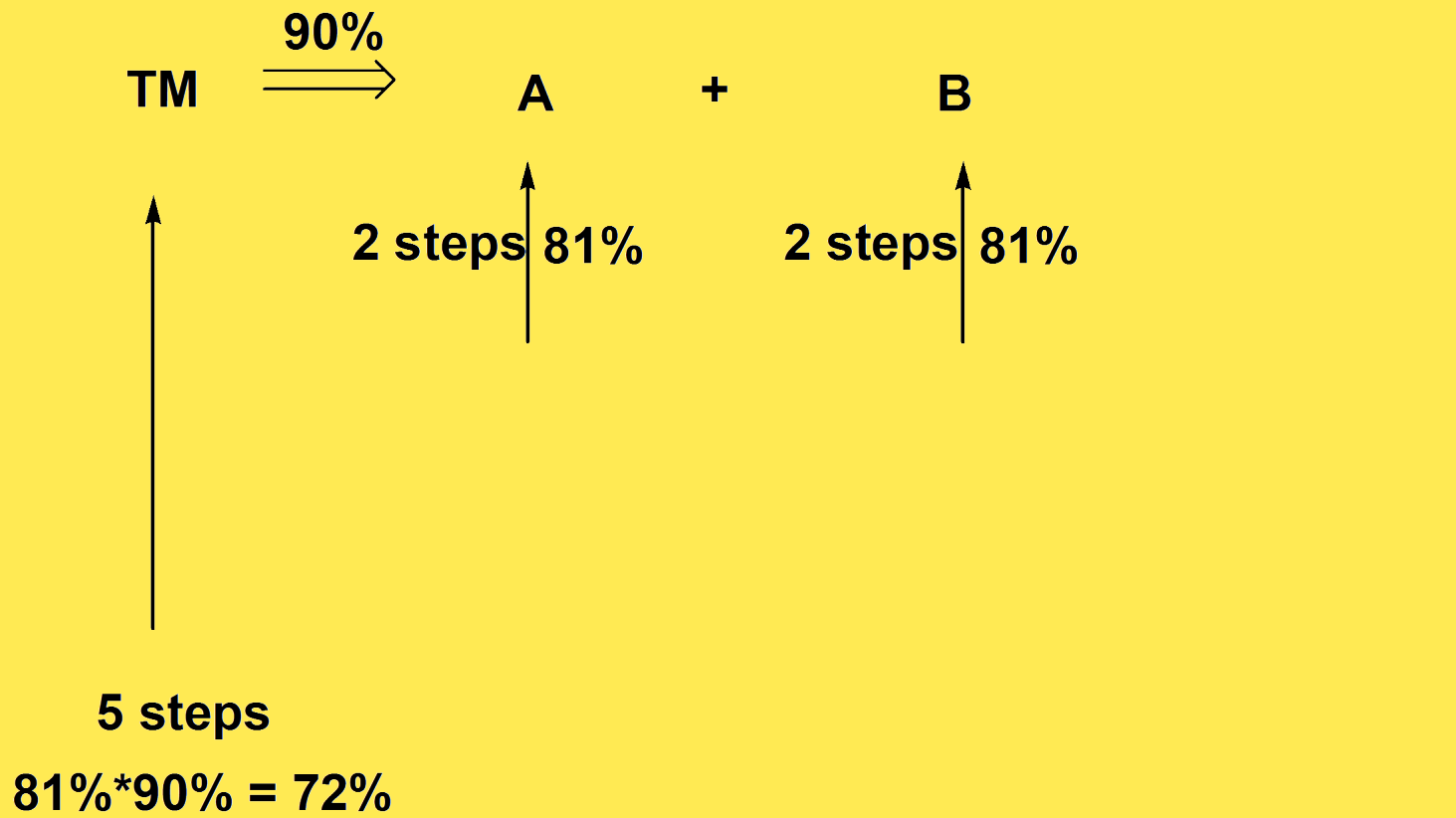


评价合成路线优劣，主要考虑四个方面。

一) 步骤尽可能的少, 产率尽可能的高

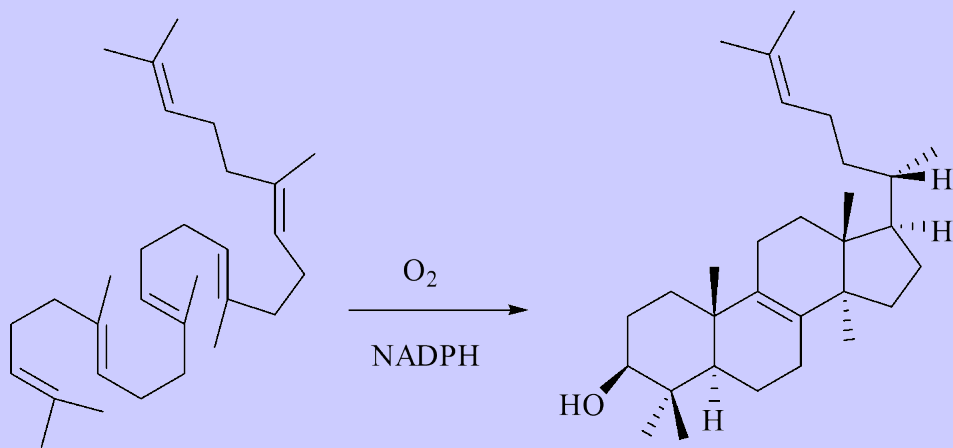
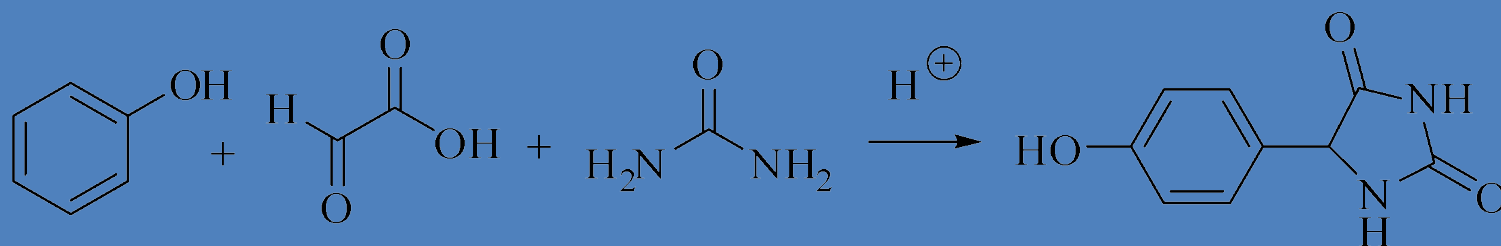
- 采用会聚式, 尽可能避免采用线性途径





$0.9^5 = 59\%$

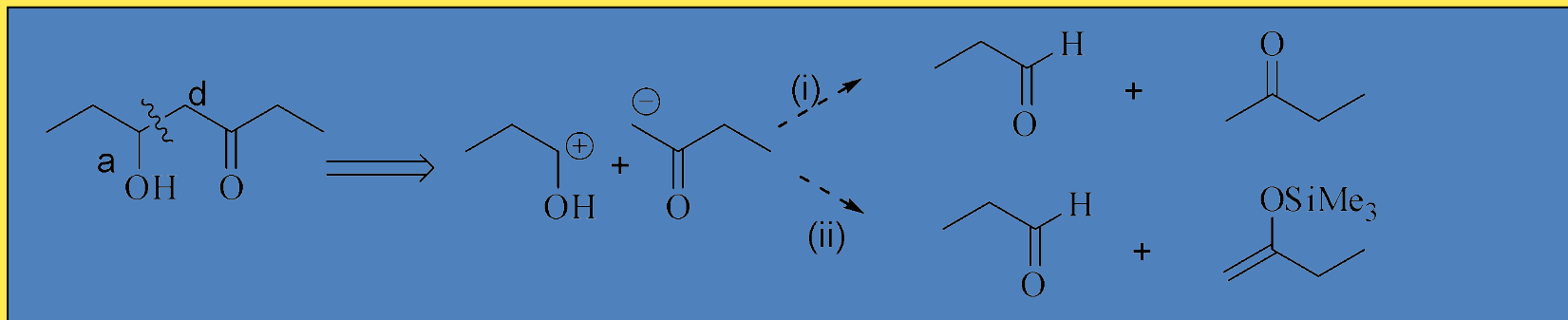
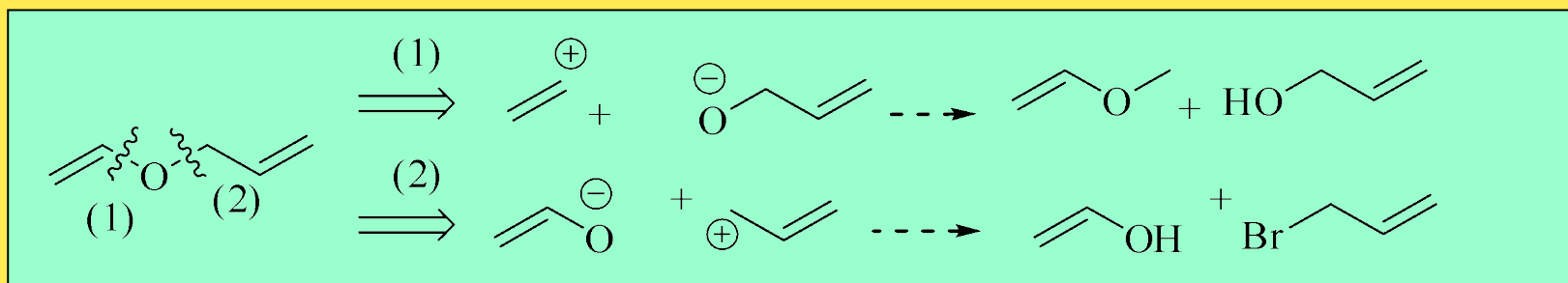
- “一锅法”合成和多重构建是另外两种减少反应步骤的途径。



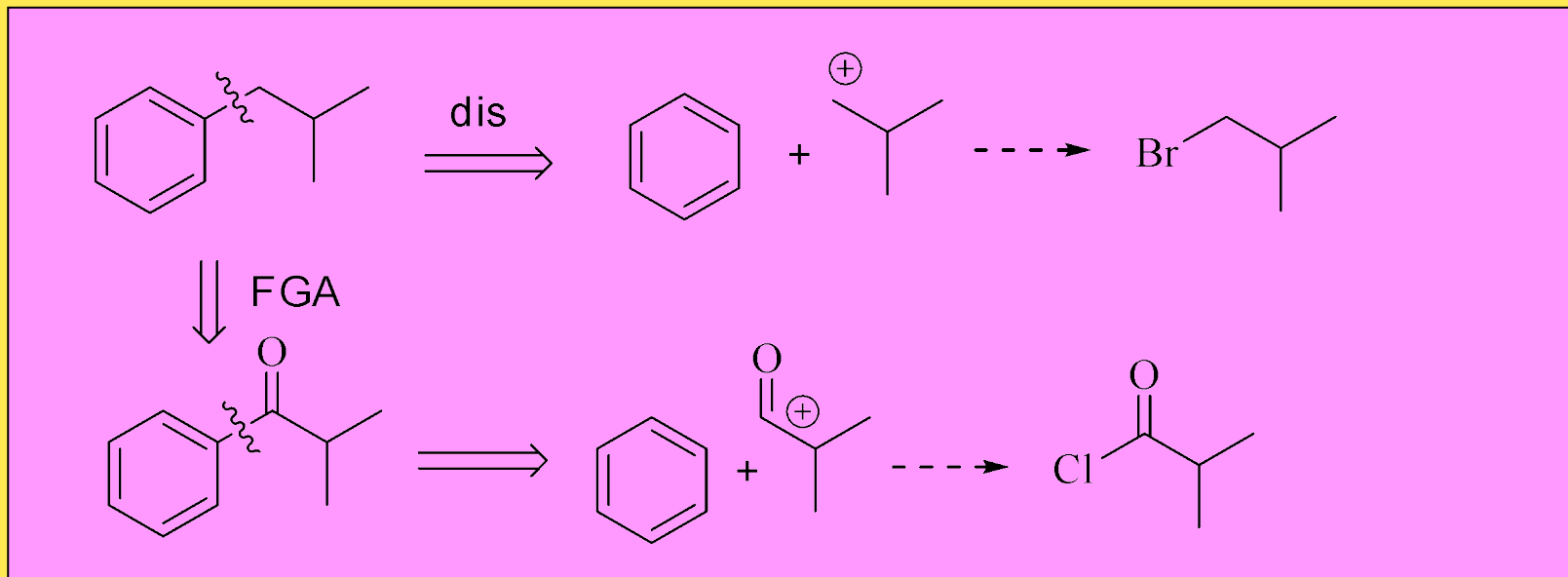
二) 使用可信的反应。

充分利用人名反应，开发和拓展文献方法

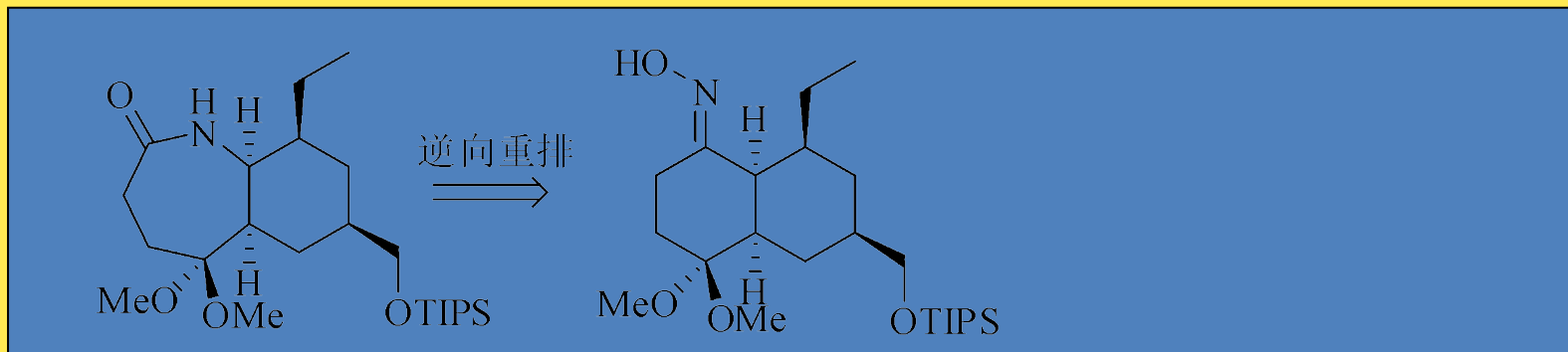
- 合理的合成子有助于选择对应的等价分子，如人名反应等经典反应的应用是切断的首选。如乙烯基烯丙基醚的合成。路线1更可行。



- 异丁基苯的合成，酰基化-还原优于烃基化



- 天然产物伊菠胺全合成中的Bechmann反应



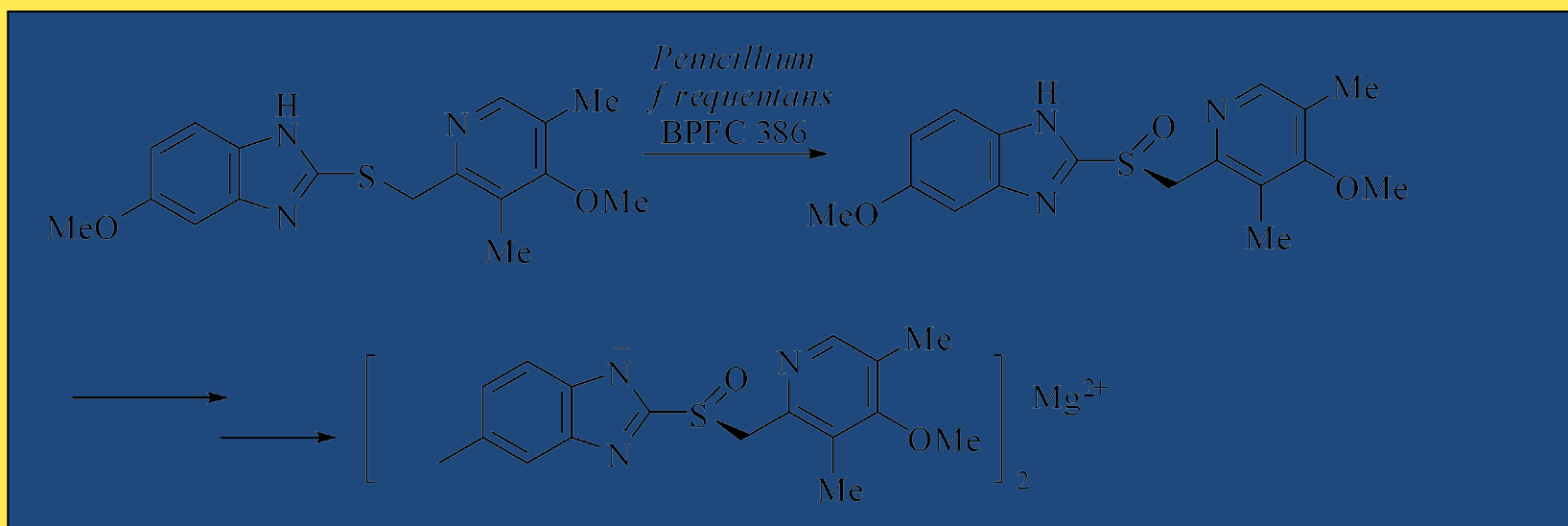
三) 选择廉价、易得的原料

- i. 6个碳原子以内的脂肪族化合物，更多情况下是4个碳原子以内，包括卤代烃、醇、醛、酮、酸、胺、烯、炔等，如乙醇、丙醇、丁烯、碘甲烷、丙酮；
- ii. 五~六元脂环族化合物和对应的一些衍生物，如环己醇、环戊酮、环戊二烯等；
- iii. 芳香族化合物，如苯、萘、蒽等，以及一些芳杂环，如噻吩、呋喃、吡啶等，含有1-4碳原子的取代苯等；
- iv. 一些天然产物，如碳水化合物、 α -氨基酸、甘油、甾体、萜类等。

在选择原料时，还需要考虑其稳定性、安全性、和不对称性。

四) 合成便于操作

- 埃索美拉唑 (Esomeprazole) 为一种手性药物，是腺苷三磷酸酶抑制剂，用于胃溃疡的治疗。在小规模合成中，通过HPLC来分离获得。规模化生产，用常现青霉菌 *BPFC 386* 进行生物氧化，高选择性地获得单一异构体。

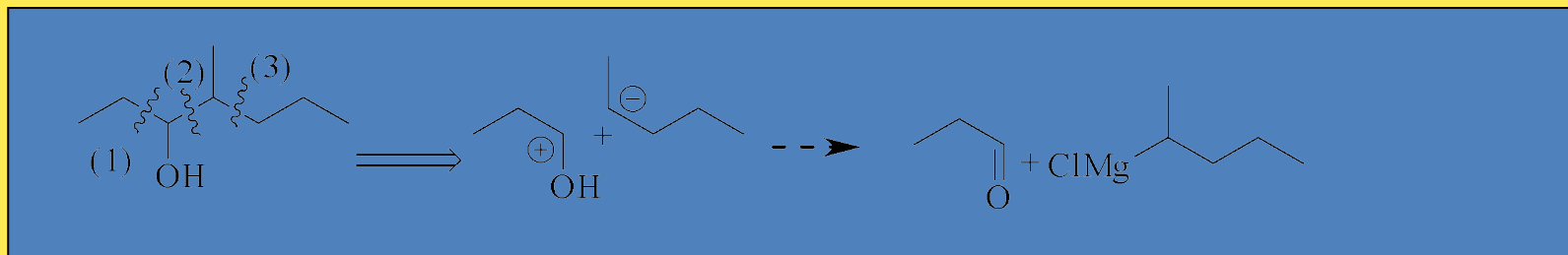


三、指导优势切断的规律

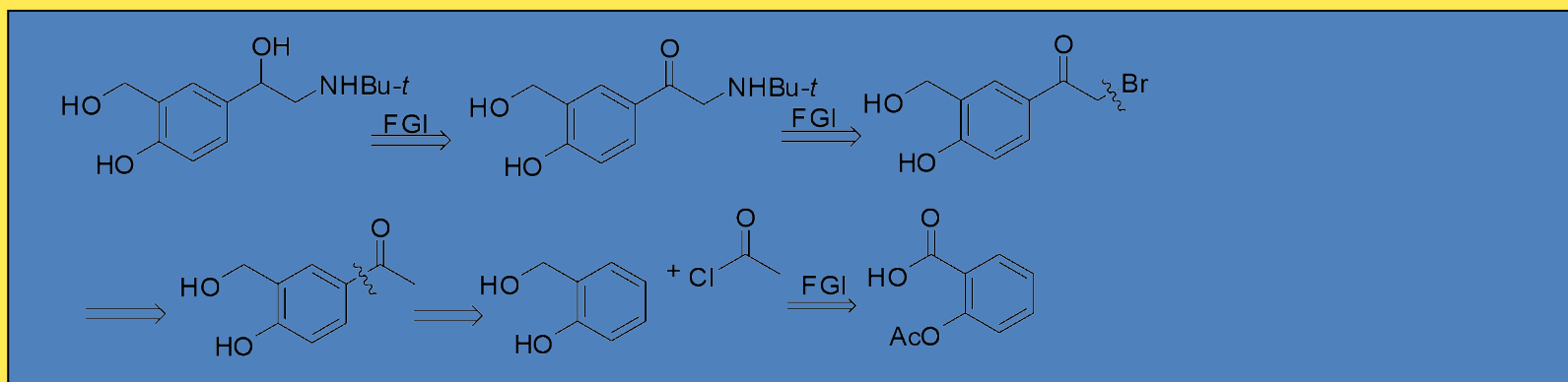
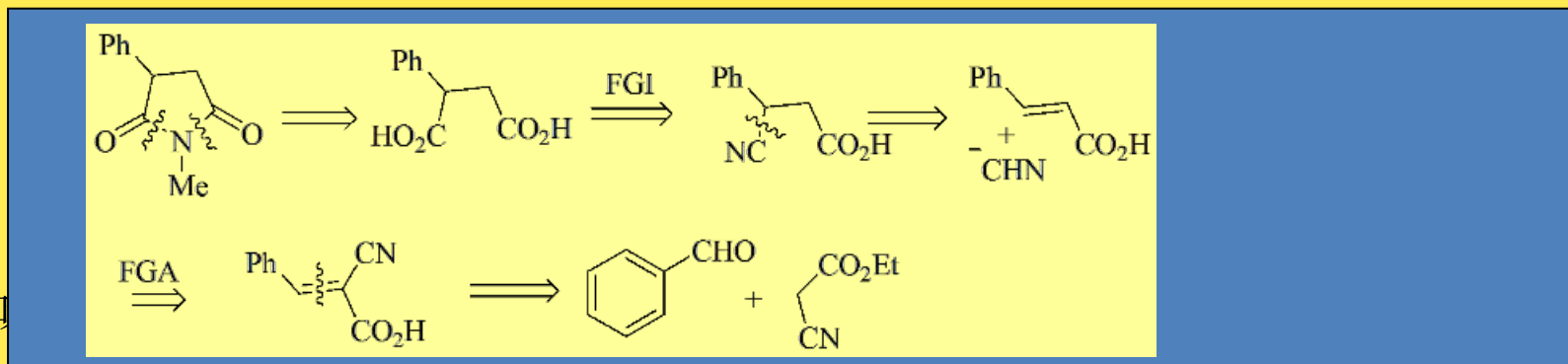
•合成路线的评价原则从策略上为逆合成分析确定了需要考虑的主要因素。从官能团开始是明智的选择，但切断答案是没有“唯一性”。指导正确切断的规则包括：

- 1. 合成步骤尽量短
- 2. 切断处的逆反应应该是产率高和成功率高的反应，如人名反应。
- 3. 优先切断C-X键，尤其是在双基团切断时和影响选择性的基团切断时。
- 4. 根据分子中官能团的相互关系，确定C-C键的切断。优先：
如果可能的话，目标最简化
——分子的中部
——分子的交叉点
——分子中侧链与环的键合处
对称性原则——对称部分先切断
- 5. 官能团的转换可以使切断变的容易，要首先考虑分子中不稳定部分。
- 6. 切断后合成子的等价原料易于获得，不论是购买还是制备。

- 榆树皮甲虫信息素中间体4-甲基-3-庚醇，有利切断只有(2)

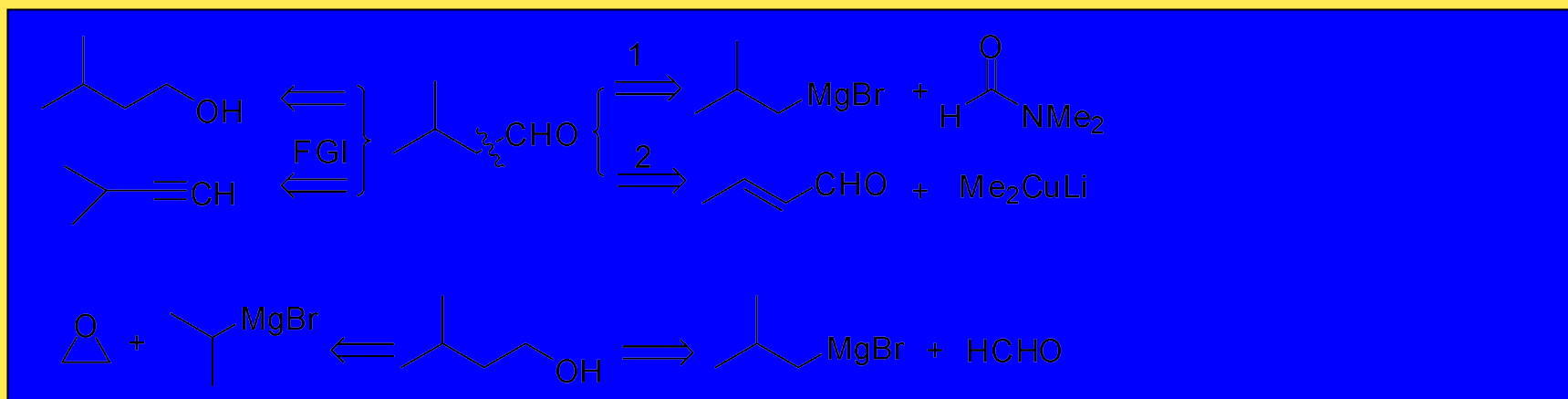
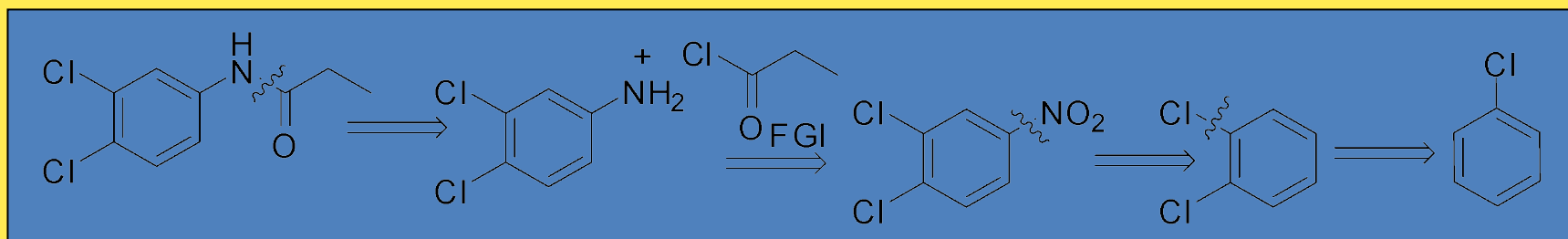


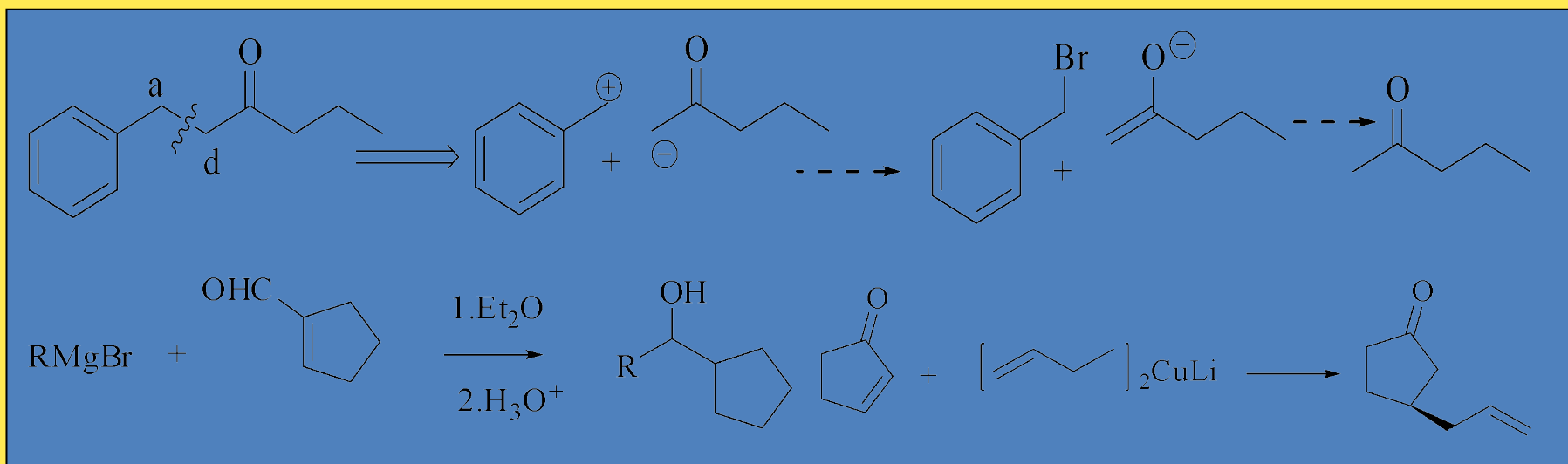
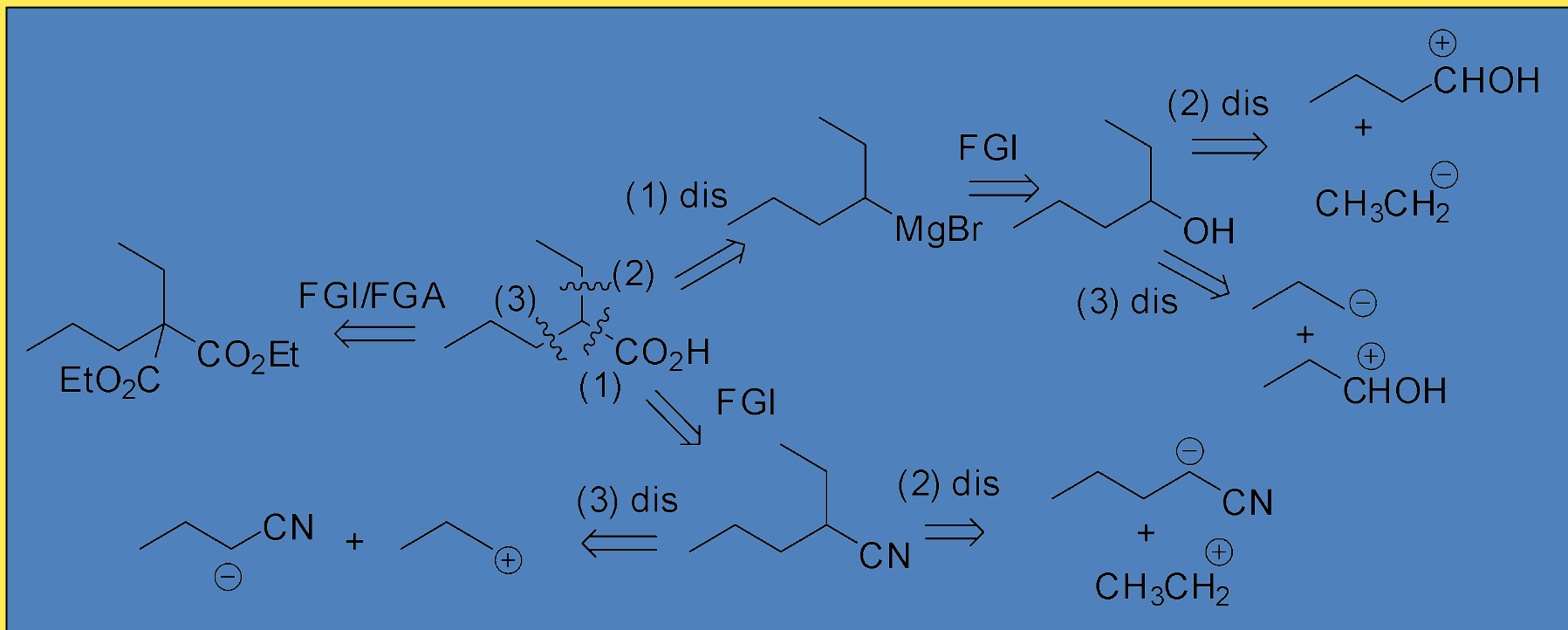
- 抗惊厥药芬苏美 (phesuximide), 切断从N-C键开始



四、含单官能团的化合物的逆合成分析

- 单官能团化合物切断包括C-X键、C-C键。C-X的切断是最简单，涉及C-C键的切断，显然要比判断C-X切断困难一些。





以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/018101053052006100>