

现代药物中酯键的合成研究进展

周 苗, 王承薇, 高如琴, 刘 辉*

华北水利水电大学生态环境学院, 河南 郑州

收稿日期: 2026年5月22日; 录用日期: 2026年6月10日; 发布日期: 2026年8月13日

摘 要

酯键是有机化学中最基础、最重要的官能团之一, 也是现代药物分子中关键的功能结构, 在前药设计、药代动力学优化及活性提升方面发挥着不可替代的作用。文章总结了近年来国内外上市的代表性药物中酯键的合成方法, 包括酸催化的酯化反应、酸酐/酰氯/缩合试剂促进的酯化反应、羧酸与卤代烃的亲核取代反应、酯交换反应及氧化还原脱水反应等多种酯键构建策略。在此基础上, 对各种合成方法的优缺点进行了评述, 并对药物中酯键合成的发展方向进行了展望。

关键词

酯键, 药物合成, 酯化反应, 氧化还原脱水

Research Progress on the Synthesis of Ester Bonds in Modern Drugs

Miao Zhou, Chengwei Wang, Ruqin Gao, Hui Liu*

School of Ecology and Environment, North China University of Water Resources and Electric Power, Zhengzhou Henan

Received: May 22, 2026; accepted: June 10, 2026; published: August 13, 2026

Abstract

Ester bonds are among the most fundamental and important functional groups in organic chemistry. As a key structural motif in modern drug molecules, the ester bond plays an irreplaceable role in pro-drug design, pharmacokinetic optimization, and activity enhancement. This review article summarizes the synthetic methods for ester bonds in representative drugs approved both domestically and internationally in recent years, including acid-catalyzed esterification, esterification promoted by anhydrides, acyl chlorides, and coupling reagents, nucleophilic substitution reactions of carboxylic acids

*通讯作者。

文章引用: 周苗, 王承薇, 高如琴, 刘辉. 现代药物中酯键的合成研究进展[J]. 药物化学, 2026, 14(3): 251-261.
DOI: 10.12677/hjmce.2026.143025

with alkyl halides, transesterification, and redox dehydration strategies. Building upon this foundation, the advantages and limitations of each synthetic approach are discussed, and future directions for the synthesis of ester bonds in pharmaceuticals are proposed.

Keywords

Ester Bond, Drug Synthesis, Esterification, Redox Dehydration

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

酯类物质是包含酯键的一类有机化合物，而酯键是有机化学中最基础、最重要的官能团之一[1]。酯类化合物在自然界中广泛存在，许多重要的天然产物都含有酯键[2]，如用于抗癌药物紫杉醇、大环内酯类抗生素红霉素，以及治疗成人老花眼的毛果芸香碱等。

由于酯基兼具优异的化学修饰柔韧性和体内酶促可裂解性，其在药物化学领域的应用涵盖从活性药物分子自身改造到前药(Prodrug)策略构建等多个维度[3]。酯键结构作为药物研发领域的关键药效基团，在制药分子构效关系研究及制备工艺中承担着不可或缺的功能，在药物分子的代谢途径、脂溶性调节及药代动力学行为中发挥着举足轻重的作用。酯键还常被用于构建前药，通过修饰活性分子的羧酸或者羟基，改善活性药物成分的水溶性、膜通透性、代谢稳定性并实现靶向给药等[4][5]。通过酯化策略引入脂溶性基团可显著改善药物分子的生物膜穿透能力，而通过氨基酸酯前药、糖酯前药及聚合物酯前药等多种载体形式则可在体内实现药物缓控及定位释放，增强药效、减少副作用。例如，抗病毒药物伐昔洛韦，是缬氨酸酯化的阿昔洛韦前药，其口服吸收率显著提升；阿司匹林由水杨酸经酯化得到，相较于水杨酸更容易吸收，且对肠胃的刺激更小。

2. 药物中酯键的合成方法

酯键的合成方法有很多种[6]-[9]，本论文主要概述以羧酸及其衍生物为底物的直接酯化反应(包括内酯化反应)。根据反应底物和反应条件不同，酯化反应可以分为以下几类：酸催化的酯化反应、活性试剂促进的酯化反应、羧酸与卤代烃的亲核取代反应、酯交换反应、氧化还原脱水反应等。

2.1. 酸催化的酯化反应

药物中酯键的构建方法主要是酸催化的 Fischer 酯化反应，在高温条件下，通过羧酸与醇的直接脱水缩合形成酯键。传统质子酸催化剂中，浓硫酸具有较好的催化活性和吸水性，应用最广泛；常用的 Lewis 酸催化剂有 BF_3 、 AlCl_3 、 ZnCl_2 及硅胶等；固体酸催化剂[10]不含卤素且无污染，符合绿色化学理念，兼具热稳定性好、可重复使用等特点，是绿色催化剂的研究热点。酸催化的酯化反应是可逆反应，随着反应的推进，反应物与产物之间会建立动态平衡状态。

优点：技术成熟，成本低；在结构简单的酯类化合物合成中应用广泛。

缺点：反应需加热，能耗高；原料中羧酸或者醇过量；复杂体系下官能团兼容性差。

甲基卡泰司特(Carotegrast methyl)是一种口服 $\alpha 4$ 整合素抑制剂，2022 年 3 月 28 日在日本获批上市，用于治疗中轻度活动性溃疡性结肠炎。甲基卡泰司特中间体 2 的合成是经典的 Fischer 酯化反应[11]，在

浓硫酸催化下, 氨基酸衍生物 1 在甲醇中加热回流制得, 反应产率 98% (图 1)。

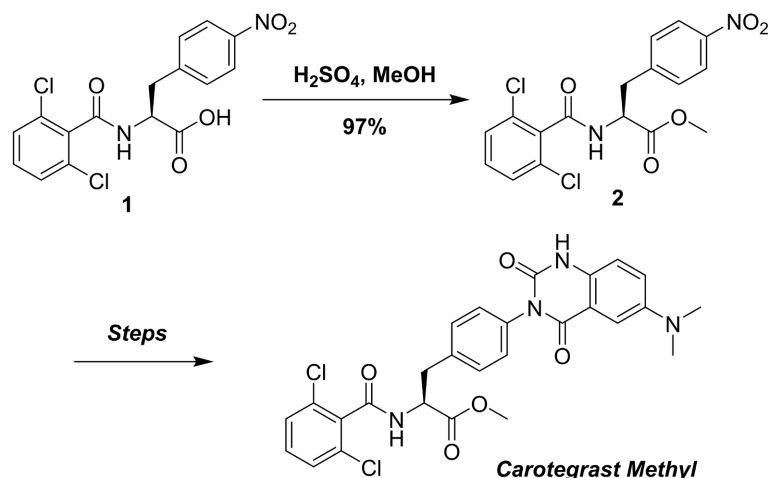


Figure 1. Synthesis of pharmaceutical intermediates by sulfuric acid catalyzed esterification reaction

图 1. 硫酸催化的酯化反应合成药物中间体

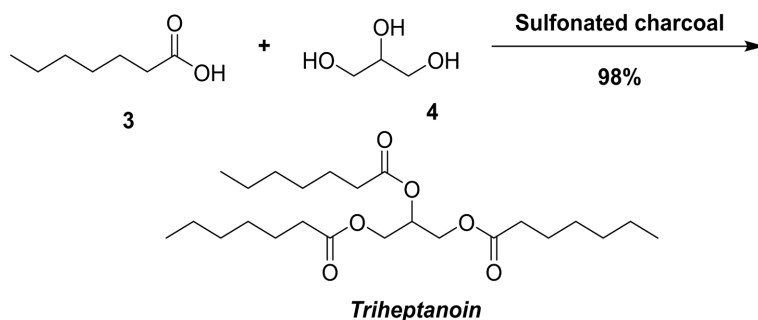


Figure 2. Synthesis of triheptanoin by acid-catalyzed esterification

图 2. 酸催化的酯化反应合成三庚酸甘油酯

三庚酸甘油酯(Triheptanoin)是一种合成的中链甘油三酯, 与天然油脂的脂肪酸都是偶数碳的结构不同, 其是由三个奇数链脂肪酸(庚酸, 7 个碳原子)组成的。2020 年 6 月获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 作为卡路里和脂肪酸的来源, 治疗通过分子诊断确认的长链脂肪酸氧化障碍儿科和成人患者。Triheptanoin 的合成使用固载的酸催化剂——磺化炭[12]、庚酸(化合物 3)和甘油(化合物 4)在加热条件下长时间反应, 以 98%的收率得到产物(图 2)。

2.2. 活化试剂促进的酯化反应

2.2.1. 酸酐促进的酯化反应

酸酐促进的酯化反应条件温和, 是一种应用比较广泛的合成途径。酸酐为强效酰化剂, 与醇发生酰化反应生成酯, 反应为不可逆反应, 适用于空间位阻较大的醇、多元醇和高级不饱和脂肪醇以及复杂底物的酰化。酸性催化剂或碱性催化剂均能催化酸酐促进的酯化反应, 在具体选择催化剂时, 要考虑醇羟基的亲核活性、空间位阻的大小及反应条件等因素。常用的酸性催化剂有硫酸、三氯化铝、三氟化硼、对甲苯磺酸等; 常用的碱性催化剂有氢氧化钠、碳酸钠、吡啶及其衍生物等。其中吡啶类催化剂的催化过程是酸酐先与吡啶形成高活性的吡啶盐中间体, 再与醇反应生成酯。

优点：条件温和，化学选择性良好，产物易于分离；环状酸酐的原子利用率高。
 缺点：复杂结构的酸酐不易购买或制备；非环状酸酐在反应后产生一分子的羧酸。

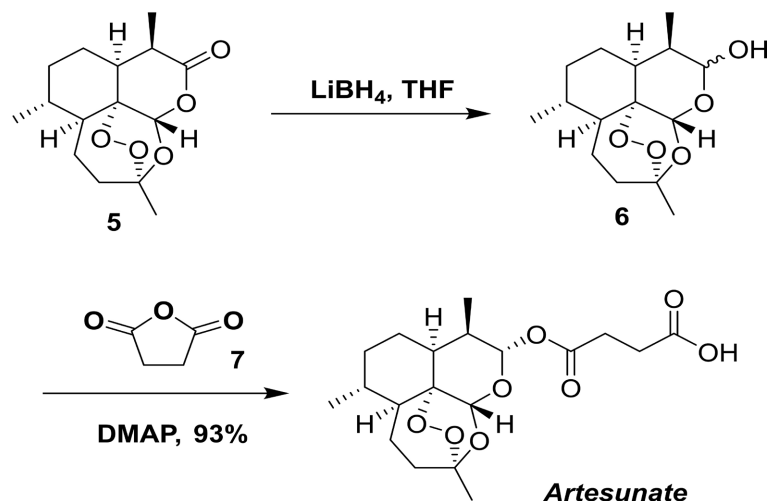


Figure 3. Synthesis of artesunate by anhydride-promoted esterification reaction
图 3. 酸酐促进的酯化反应合成青蒿琥酯

青蒿琥酯(Artesunate)是一种青蒿素衍生物，源于中草药青蒿。1998 年在我国获批上市，2020 年 5 月 26 日获得美国 FDA 批准上市，主要用于治疗疟疾，尤其是重症疟疾[13]。青蒿琥酯的临床应用安全性高、不良反应轻微。以天然产物青蒿素为原料，通过化学半合成的方式获得[14]。首先用化学试剂还原内酯 5 得到羟基结构 6，然后在 DMAP 的催化下与丁二酸酐(化合物 7)反应制备青蒿琥酯，两步的综合产率可达 90%以上(图 3)。

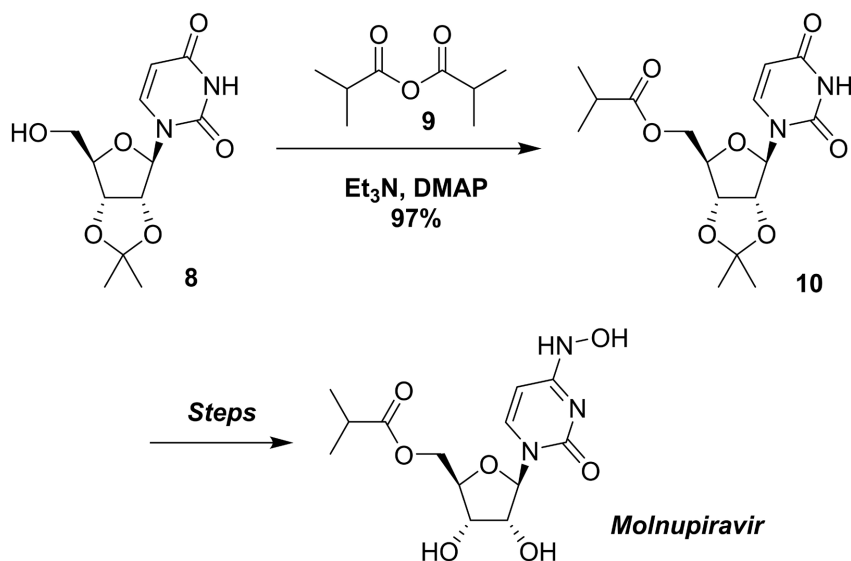


Figure 4. Synthesis of Molnupiravir intermediate by esterification reaction promoted by anhydride
图 4. 酸酐促进的酯化反应合成莫诺拉韦中间体

莫诺拉韦(Molnupiravir)是一种用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒感染患者的抗病毒药物。2021 年 11 月 4 日，由英国药品及健康产品管理局附条件批准上市[15]。莫诺拉韦

是一种 N-羟基胞嘧啶核苷的前药, 前药的核心官能团是通过酸酐促进的酯化反应制备的(图 4)[16], 一级羟基化合物 8 在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化下与异丁酸酐(化合物 9)反应, 使用三乙胺作为缚酸剂, 以 97% 的产率得到莫诺拉韦关键中间体(化合物 10)。

2.2.2. 酰氯促进的酯化反应

酰氯是一类高活性试剂, 反应能力强, 反应速率快, 反应温度低, 为不可逆反应, 常用于羧酸或酸酐难以酰化的底物, 特别适用于空间位阻较大的醇以及多元醇的酯化。结构简单的酰氯一般市售可得, 复杂结构酰氯需要使用 SOCl_2 、 $(\text{COCl})_2$ 、 PCl_3 等试剂现场制备。酰氯促进的酯化反应, 反应过程中会产生氯化氢, 需要加入碱性试剂进行中和。常用的碱类有碳酸钠、三乙胺、吡啶等无机或有机弱碱, 其中吡啶对酰氯的酯化反应有良好的促进作用。酰氯促进的酯化反应制备大位阻酯时, 加入银盐, 反应效果更好。

优点: 反应速率快, 酯化能力强, 结构简单的酰氯易于商品化。

缺点: 复杂结构的酰氯不易制备和贮存, 容易发生取代、消除和异构化等副反应。酰氯制备和反应过程中产生的氯化氢对设备有腐蚀作用, 酯化反应会产生大量含氯废水, 环境不友好。

苯丁酸甘油酯(Glycerol phenylbutyrate)是一种用于辅助治疗尿素循环障碍的新一代氮清除剂。2023 年 6 月 19 日获国家药品监督管理局审批上市。其合成方法使用经典的酰氯促进的酯化反应[17], 苯丁酰氯(化合物 11)与丙三醇在四氢呋喃中反应, 在缚酸剂三乙胺的条件下, 反应进行顺利, 产率 90% (图 5)。

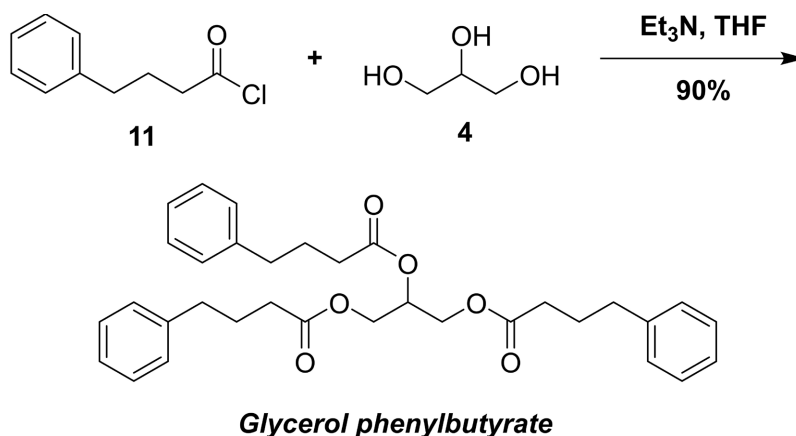


Figure 5. Synthesis of glycerol phenylbutyrate by acyl chloride promoted esterification

图 5. 酰氯促进的酯化反应合成苯丁酸甘油酯

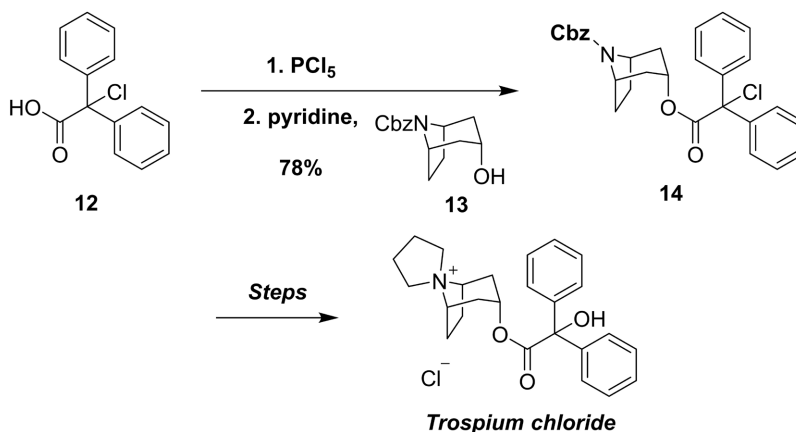


Figure 6. Synthesis of trosipium chloride intermediate by acyl chloride-promoted esterification

图 6. 酰氯促进的酯化反应合成曲司氯铵中间体

曲司氯铵(Trospium chloride)为季铵盐化合物,具有抗胆碱作用和解痉作用[18]。2025 年 12 月 25 日,由国家药品监督管理局正式批准上市,用于治疗成人精神分裂症。曲司氯铵中间体 14 的合成由羧酸底物 12 在 PCl_5 的条件下现场制备酰氯[19],再与羟基化合物 13 反应,吡啶作为酯化反应的缚酸剂和催化剂,两步反应产率 78% (图 6)。

2.2.3. 缩合试剂促进的酯化反应

Steglich 酯化反应是一种广泛应用于羧酸和醇合成酯的反应[20][21],以碳二亚胺类缩合试剂为基础,DMAP 催化脱水反应合成酯,广泛用于合成大环内酯类抗生素、聚酮类化合物等。碳二亚胺类缩合试剂包括 DCC (N,N'-二环己基碳二亚胺)、DIC (N,N'-二异丙基碳二亚胺)、EDCI 【1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐】等结构,除了碳二亚胺,其他试剂如 CDI (N,N'-羰基二咪唑)、BOP-Cl 【双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯】等,也常用于酯化反应。

优点: 缩合试剂种类较多,选择性好,条件温和,适用范围广。

缺点: 多数缩合试剂不够稳定,需冷藏,对水汽敏感;成本高。

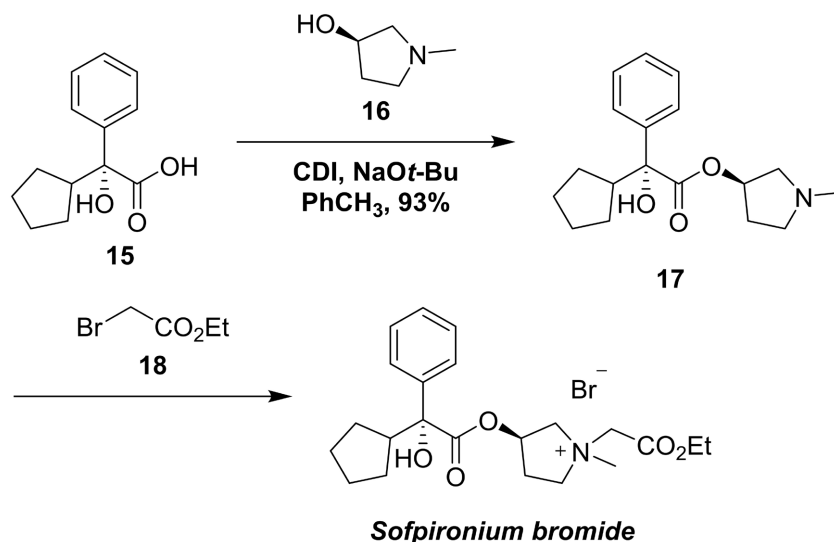


Figure 7. Synthesis of sofipirone intermediate by esterification reaction promoted by CDI

图 7. CDI 促进的酯化反应合成索吡溴铵中间体

索吡溴铵(Sofipirone bromide)通过与受体结合阻断出汗信号,从而抑制腺体出汗。2024 年 6 月 21 日,美国 FDA 批准 Sofipirone bromide 凝胶上市,用于治疗 9 岁以上的儿童和成人原发性腋窝多汗症患者。索吡溴铵药物中间体酯的合成是从羧酸化合物 15 出发[22][23],在 CDI 的条件下与羟基化合物 16 反应,使用的碱是叔丁醇钠,反应产率 93% (图 7)。值得一提的是,化合物 15 中的三级羟基在反应中保持不变,也从侧面说明三级羟基难以发生酯化反应。

西罗莫司(Sirolimus),又名“雷帕霉素”,来自土壤链霉菌分泌的次生代谢物,是一种新型大环内酯类免疫抑制剂[24]。2023 年,欧洲药物管理局(EMA)将其批准范围扩大到与结节性硬化症相关的面部血管瘤的治疗。西罗莫司关键中间体的合成使用了 Steglich 酯化反应条件[25],在 DCC 的作用下,DMAP 作为催化剂,在二氯甲烷溶液中,实现了分子间酯键的高效合成(图 8)。

2.3. 羧酸与卤代烃的亲核取代反应

跟前述反应不同,羧酸与卤代烃的亲核取代反应,使用的底物不含有羟基,使用卤代烃作为亲电试

剂，与亲核的羧酸反应，通过 S_N2 的反应机理进行。

优点：条件温和，选择性好。

缺点：卤代烃来源有限，复杂结构的卤代烃需要额外步骤单独制备。

兰地洛尔(Landiolol)，2002 年首次在日本上市，2020 年在中国获批上市，是一种超短效选择性 β_1 -肾上腺素受体阻滞剂，主要用于手术及术后快速性心律失常的紧急治疗。兰地洛尔的关键中间体 24 的合成以化合物 22 和 23 为底物[26]，在碳酸钾条件下，以碘化钾为催化剂合成酯类产物。在该反应条件下，羧基化合物 23 中的酚羟基并未参与反应(图 9)。

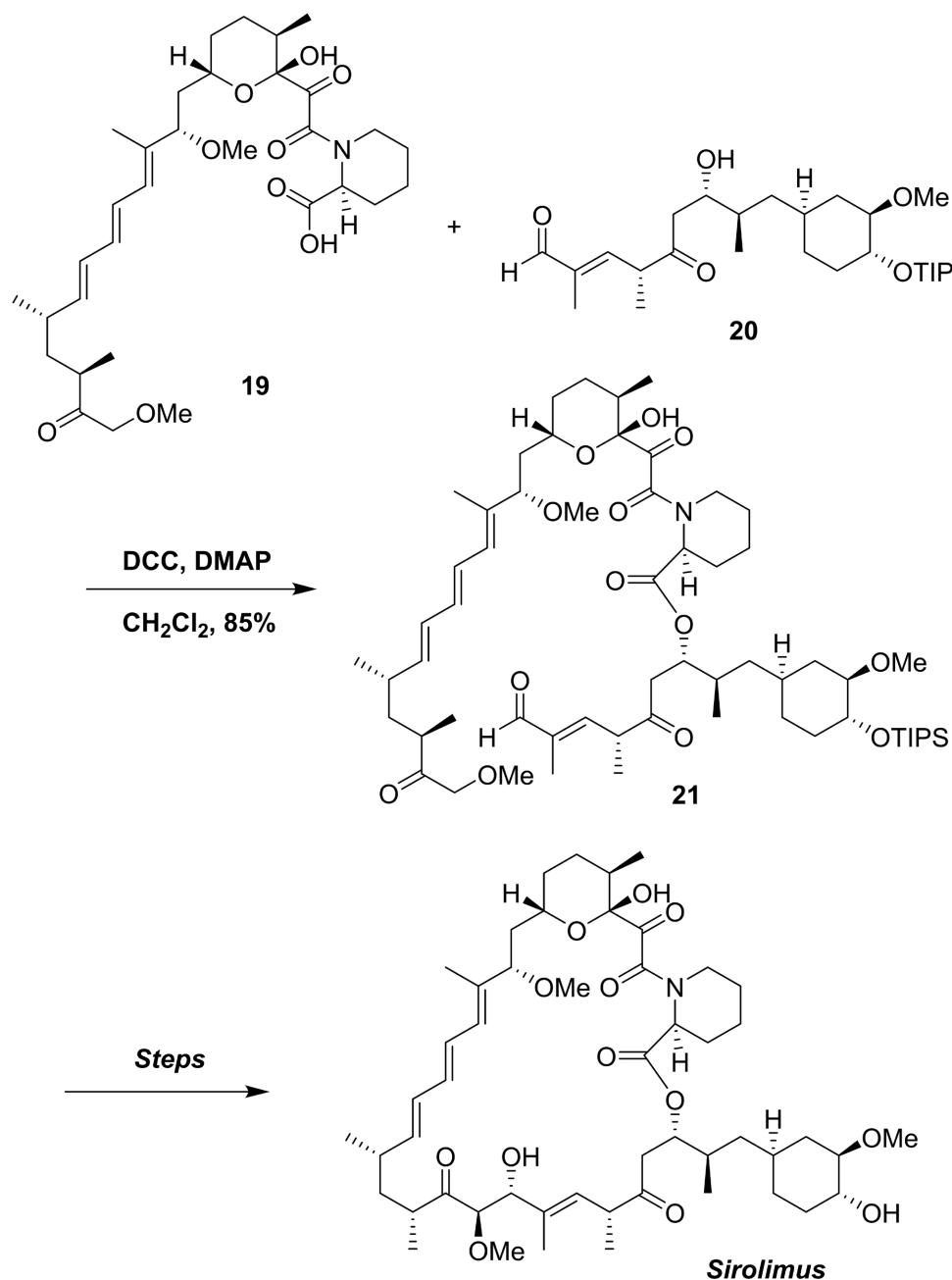


Figure 8. Synthesis of sirolimus intermediate by esterification promoted by DCC

图 8. DCC 促进的酯化反应合成西罗莫司中间体

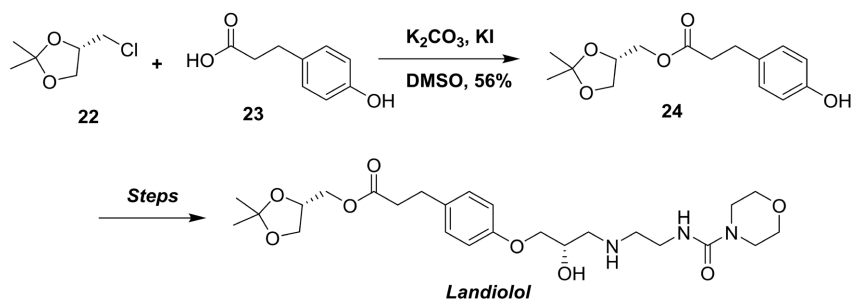


Figure 9. Synthesis of Landiolol intermediate by nucleophilic substitution reaction

图 9. 亲核取代反应合成兰地洛尔中间体

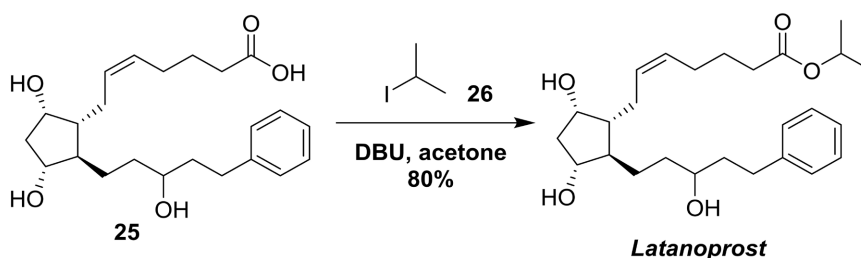


Figure 10. Synthesis of latanoprost by nucleophilic substitution reaction

图 10. 亲核取代反应合成拉坦前列素

拉坦前列素(Latanoprost), 又名拉坦前列素, 是前列腺素 F2 α 衍生物, 适用于开角型青光眼及高眼压患者的局部治疗。拉坦前列素是以羧酸化合物 25 为底物[27], 以丙酮为溶剂, 在有机强碱 DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)的作用下, 与 2-碘丙烷(化合物 26)反应, 以 80%产率得到目标产物(图 10)。

2.4. 酯交换反应

羧酸酯可与醇进行酯交换反应, 由一种酯转化成另一种新酯。这是一种利用反应的可逆性合成酯的重要方法, 可以用一种容易得到的酯制备较难获取的酯。酸或碱均可以用于酯交换反应的催化, 常用的酸催化剂有硫酸、对甲苯磺酸等, 碱性催化剂常用醇的钠盐。

优点: 反应条件温和, 适合结构复杂的醇。

缺点: 碱性条件下, 不适用于某些复杂体系。

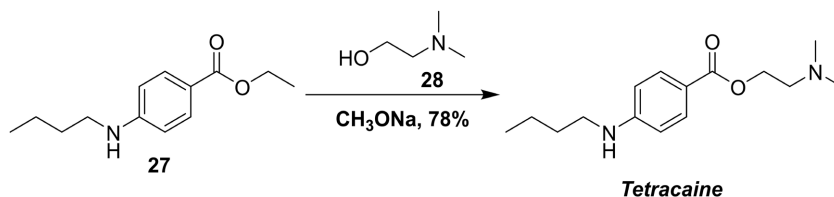


Figure 11. Synthesis of tetracaine by transesterification

图 11. 酯交换反应合成丁卡因

局部麻醉药丁卡因(Tetracaine)的合成[28][29], 以苯甲酸乙酯衍生物 27 为底物, 在甲醇钠的条件下, 与 N,N-二甲基乙醇胺(化合物 28)反应, 加热到 130℃~140℃, 通过酯交换反应生成产物丁卡因, 产率 78% (图 11)。

2.5. 氧化还原脱水反应

氧化还原脱水反应通常使用两种试剂, 一种试剂作为氧化剂, 接受两分子氢(2[H]), 另一种试剂作为

还原剂接收一分子氧([O]),实现形式上的脱水反应(H_2O)。经典的氧化还原脱水反应往往涉及到有机磷(膦)的转化, P^{III} 到 P^{V} 过程,以 P^{III} 作为[O]受体,比如经典的 Mitsunobu 反应[30] [31]和 Corey-Nicolaou 反应等。

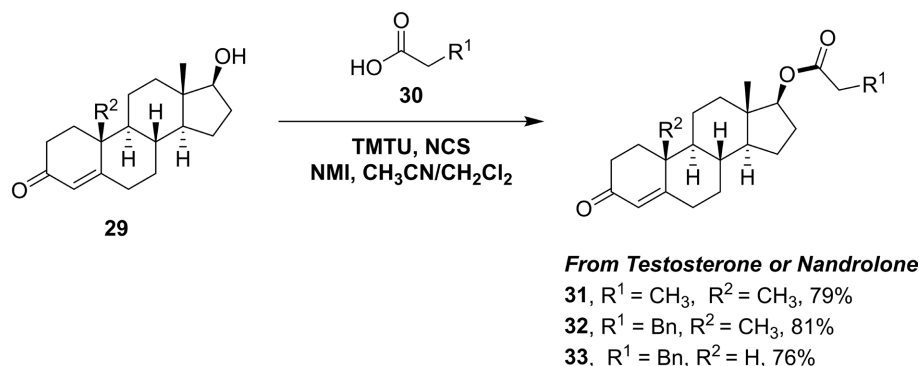


Figure 12. Reaction synthesis of drug molecules based on the redox esterification reaction of thiourea
图 12. 基于硫脲的氧化还原酯化反应合成药物分子

最近,本研究团队报道了以有机硫作为[O]受体的氧化还原脱水反应[32] [33]。实验以硫脲为[O]受体,首次实现了氧化还原酯化反应。该反应条件温和,反应速率快,适用范围广,合成了多种药物分子及其衍生物。以四甲基硫脲(TMTU)和 N-氯代丁二酰亚胺(NCS)为反应试剂,在 N-甲基咪唑(NMI)条件下,以睾酮或者诺龙(化合物 29)为底物,与丙酸或者苯丙酸(化合物 30)反应,成功合成了丙酸睾酮(化合物 31)、苯丙酸睾酮(化合物 32)、苯丙酸诺龙(化合物 33)等药物分子,产率 76%~81% (图 12)。

3. 结论与展望

在药物化学中,酯键是最为重要的连接单元之一,其在改善药物溶解性与膜通透性、实现缓控释给药以及构建前药体系等方面展现出不可替代的功能价值。随着绿色合成理念的不断深入,未来酯化反应的发展趋势[7]将集中在酶催化等生物合成方法、金属催化的原子经济性反应、光化学[34]与电化学[35]驱动等绿色合成方法。这些方法在底物适用性、官能团耐受性和反应温和性方面均展现出显著优势,弥补了传统方法的诸多局限性。

综上所述,酯键合成技术正朝着更温和、更精准、更绿色的方向持续演进,各类可持续合成新策略的涌现为药物分子的功能开发与临床前研究奠定了坚实的理论与技术基础。随着多学科交叉融合的不断深化,酯键合成在药物化学领域的学术价值与应用前景将进一步提升,有望持续催生兼具创新性与产业转化潜力的重要研究成果。

基金项目

河南省重点研发与推广专项(项目号: 232102311166)。

参考文献

- [1] Junzo, O. and Joji, N. (2009) Esterification: Methods, Reactions, and Applications. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [2] Roughley, S.D. and Jordan, A.M. (2011) The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 3451-3479. <https://doi.org/10.1021/jm200187v>
- [3] Zhou, G. (2024) Exploring Ester Prodrugs: A Comprehensive Review of Approaches, Applications, and Methods. *Pharmacology & Pharmacy*, **15**, 269-284. <https://doi.org/10.4236/pp.2024.158016>

- [4] Fralish, Z., Chen, A., Khan, S., Zhou, P. and Reker, D. (2024) The Landscape of Small-Molecule Prodrugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, **23**, 365-380. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-00914-7>
- [5] Lavis, L.D. (2008) Ester Bonds in Prodrugs. *ACS Chemical Biology*, **3**, 203-206. <https://doi.org/10.1021/cb800065s>
- [6] Tsakos, M., Schaffert, E.S., Clement, L.L., Villadsen, N.L. and Poulsen, T.B. (2015) Ester Coupling Reactions—An Enduring Challenge in the Chemical Synthesis of Bioactive Natural Products. *Natural Product Reports*, **32**, 605-632. <https://doi.org/10.1039/c4np00106k>
- [7] Khan, Z., Javed, F., Shamair, Z., Hafeez, A., Fazal, T., Aslam, A., *et al.* (2021) Current Developments in Esterification Reaction: A Review on Process and Parameters. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, **103**, 80-101. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.07.018>
- [8] 彭艳丽, 郭翠红, 陈银霞, 杨雪伟, 等. 酯类化合物合成方法探究[J]. 山东化工, 2015, 44(15): 89-91.
- [9] 纪献兵, 陈银霞. 多元醇酯的绿色合成研究进展[J]. 广东化工, 2013, 40(14): 85+89.
- [10] 孟从玮, 张原, 唐天地. HBeta 沸石高效催化芳醇/酚酯化[J]. 精细化工, 2024, 40(1): 222-233.
- [11] Ajinomoto Co., Inc. (2015) Process for Producing Phenylalanine Derivative Having Quinazolinone Skeleton and Intermediate for the Same. EP04713193A.
- [12] Semak, V., Semakova, J., Halbaut, L., Aso, E., Ferrer, I., Calpena, A., *et al.* (2012) Synthesis of Triheptanoin and Formulation as a Solid Diet for Rodents. *European Journal of Lipid Science and Technology*, **114**, 889-895. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201100425>
- [13] Scheu, K., Adegnik, A.A., Addo, M.M., Ansong, D., Cramer, J.P., Fürst, S., *et al.* (2019) Determinants of Post-Malarial Anemia in African Children Treated with Parenteral Artesunate. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 18134. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54639-4>
- [14] 江苏斯威森生物医药工程研究中心有限公司. 以青蒿素为原料一锅法制备青蒿琥酯的简单工艺[P]. 中国, CN201110206656.5. 2013-01-23.
- [15] Whitley, R. (2022) Molnupiravir—A Step toward Orally Bioavailable Therapies for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, **386**, 592-593. <https://doi.org/10.1056/nejme2117814>
- [16] Fier, P.S., Xu, Y., Poirier, M., Brito, G., Zheng, M., Bade, R., *et al.* (2021) Development of a Robust Manufacturing Route for Molnupiravir, an Antiviral for the Treatment of COVID-19. *Organic Process Research & Development*, **25**, 2806-2815. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00400>
- [17] Lunamed, A.G. (2013) Glycerol Phenyl Butyrate Esters. EP11010060A.
- [18] Hasan, A.H. and Abid, M.A. (2024) Cobenfy (Xanomeline-Trospium Chloride): A New Frontier in Schizophrenia Management. *Cureus*, **16**, e71131. <https://doi.org/10.7759/cureus.71131>
- [19] Beninger, P. (2024) Xanomeline and Trospium Chloride. *Clinical Therapeutics*, **46**, 938-939. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.10.001>
- [20] Jordan, A., Whymark, K.D., Sydenham, J. and Sneddon, H.F. (2021) A Solvent-Reagent Selection Guide for Steglich-Type Esterification of Carboxylic Acids. *Green Chemistry*, **23**, 6405-6413. <https://doi.org/10.1039/d1gc02251b>
- [21] Munawar, S., Zahoor, A.F., Hussain, S.M., Ahmad, S., Mansha, A., Parveen, B., *et al.* (2024) Steglich Esterification: A Versatile Synthetic Approach toward the Synthesis of Natural Products, Their Analogues/Derivatives. *Heliyon*, **10**, e23416. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23416>
- [22] Marubayashi, K., Watanabe, M. and Brinkman, H. (2020) Sofpironium Bromide Crystal Form and Preparation Method Thereof. JP6748329B1.
- [23] Bodor, N.S. (2014) Soft Anticholinergic Esters. US201213423071A.
- [24] Kahan, B.D. (2001) Sirolimus: A Comprehensive Review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **2**, 1903-1917. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
- [25] Hayward, C.M., Yohannes, D. and Danishefsky, S.J. (1993) Total Synthesis of Rapamycin via a Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **115**, 9345-9346. <https://doi.org/10.1021/ja00073a083>
- [26] Ono Pharmaceutical Co., Ltd. (1990) Novel Esters of Phenylalkanoic Acid. EP90108375A.
- [27] Resul, B., Stjernschantz, J., No, K., Liljebris, C., Selen, G., Astin, M., *et al.* (1993) Phenyl-Substituted Prostaglandins: Potent and Selective Antiglaucoma Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 243-248. <https://doi.org/10.1021/jm00054a008>
- [28] 赵珂, 孙会谦, 王瑞, 等. 丁卡因合成工艺研究[J]. 山东化工, 2025, 54(4): 29-32.
- [29] 朱江华. 盐酸丁卡因的合成工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2015.
- [30] Swamy, K.C.K., Kumar, N.N.B., Balaraman, E. and Kumar, K.V.P.P. (2009) Mitsunobu and Related Reactions: Advances

-
- and Applications. *Chemical Reviews*, **109**, 2551-2651. <https://doi.org/10.1021/cr800278z>
- [31] 任新锋, 徐菁利, 陈思浩. Mitsunobu 反应研究进展[J]. 有机化学, 2006, 26(4): 454-461.
- [32] Liu, H., Han, L., Jiao, W., Feng, Z., Zhou, Q., Chen, W., *et al.* (2026) Thiourea-Mediated Esterification by Redox Dehydration. *Organic Letters*, **28**, 1778-1783. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c05324>
- [33] 刘辉, 韩龙飞, 郑智军, 刘秉涛, 闵灿, 韩胤祥, 程润明, 魏哲. 一种酯的制备方法[P]. 中国, CN202111288948.8. 2023-12-22.
- [34] Han, J., Haines, C.A., Plane, J.J., Filien, L.L. and Nacs, E.D. (2023) An Electrochemical Design for Catalytic Dehydration: Direct, Room-Temperature Esterification without Acid or Base Additives. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 15680-15687. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c04732>
- [35] Tripathi, J., Gupta, H. and Sharma, A. (2025) Photoacid-Catalyzed Esterification of Carboxylic Acids Using Eosin Y. *Organic Letters*, **27**, 1018-1023. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c04639>