

# 手性合成与药物技术

## Asymmetric Synthesis & the Pharmaceutical Applications

一、课程编码：1000023 (宋体五号,以下内容一律是宋体五号，行间距为单倍行距)

课内学时：32 学分：2

二、适用学科专业： 制药工程，化学工程与技术，化学工程，应用化学

三、先修课程： 有机化学

四、教学目标

通过本课程的学习，掌握手性的基本概念、原理及其相关计算，熟悉常见类型的不对称合成反应原理及其应用，认识手性诱导的基本途径、方法和诱导机制，了解手性合成的发展历史、发展趋势以及前沿热点研究领域，提升对手性药物分子的对映选择性合成、消旋体拆分技术的理解，促进在药物研发过程中利用手性技术手段，提升药物的合成方法学以及新药创制的创新研究能力。

五、教学方式

课堂讲授，讨论，实验课。

六、主要内容及学时分配

- |   |      |
|---|------|
| 1. 导论 introduction  | 1 学时 |
| 1.1 对手性的认识  |      |
| 1.2 手性的基本属性   |      |
| 1.3 手性研究的国内外现状  |      |
| 2. 绪论 Fundamental Concepts and General Principles   | 2 学时 |
| 2.1 立体异构现象 stereoisomers  |      |
| 2.2 手性化合物的描述 notations 非实证主义方法论   |      |
| 2.3 绝对构型的标记 CIP & R/S   |      |
| 2.4 对映体组成的测量 enantiomeric excess  |      |
| 2.5 绝对构型的测定 establishment of absolute configuration   |      |
| 2.6 获得手性化合物的途径 ways to get  |      |
| 3. 手性拆分 Resolution of Racemates   | 4 学时 |
| 3.1 色谱拆分 (分析 HPLC, GC, 电动色谱等): by chromatography, also for analysis                                 |      |
| 3.2 结晶拆分 by crystallization   |      |
| 3.3 化学转化 by chemical transformation<br>(动力学拆分 kinetic resolution; 差象异构化 formation of diastereomers) |      |
| 3.4 生物酶拆分 by enzymatic transformation   |      |
| 4. 不对称合成概述 Asymmetric synthesis: An overview  | 3 学时 |
| 4.1 不对称合成的策略 4 strategies   |      |
| 4.2 手性底物 with chiral pool   |      |
| 4.3 手性辅基即不对称取代反应 with chiral auxiliary and asymmetric $\alpha$ -substitution                        |      |
| 4.4 双不对称诱导 by double asymmetric induction   |      |
| 4.5 不对称催化 by asymmetric catalysis   |      |
| 4.5 不对称合成的新发展 some frontier hot topics  |      |
| 5. 不对称亲核加成反应 Asymmetric Nucleophilic Addition Reactions   | 4 学时 |

- 5.1 有机锌试剂加成 Asymmetric addition of  $ZnR_2$  reagents
- 5.2 不对称氰化反应 Asymmetric synthesis of cyanohydrins and related
- 5.3 不对称共轭加成 Asymmetric conjugate addition reactions
- 5.4 重要概念 Temperature effect & Non-linear effect
6. 不对称氧化反应  
Asymmetric Oxidation and Processing Omeprazole and Lansoprazole 4 学时
- 6.1 烯丙醇的不对称环氧化反应 (Sharpless epoxidation of allylic alcohol)
- 6.2 非官能烯烃的不对称环氧化反应 (Jacobsen's epoxidation )
- 6.3 手性酮催化的不对称氧化反应 (Shi's epoxidation )
- 6.4 环氧化物不对称开环衍生化反应 (ring opening derivatization)
- 6.5 不对称双羟基化反应 (Sharpless dihydroxylation )
- 6.6 不对称 Bayer-Villiger oxidation
- 6.7 不对称 Kharasch reaction
- 6.8 奥美拉唑、兰索拉唑的生产 industry production of Omeprazole and Lansoprazole
- 6.9 不对称硼氢化-氧化反应 asymmetric hydroboration-oxidation
7. 不对称还原反应 Asymmetric Reduction Reactions 6 学时
- 7.1 C=C 的不对称催化氢化 Asymmetric Hydrogenation of olefins
- 7.2 C=X 的不对称催化氢化 Asymmetric Hydrogenation of Carbonyl Compounds
- 7.3 工业不对称氢化及 L-Dopa 的生产  
Manufacturing of L-Dopa and Other Industrial asymmetric hydrogenations
- 7.4 其它不对称还原反应 Miscellaneous
8. 不对称 Aldol 及相关反应 Asymmetric Aldol and Related Reactions 4 学时
- 8.1 手性底物 chiral substrates
- 8.2 不对称催化 Asymmetric Catalysis
- 8.3 有机催化 Organocatalysis
9. 不对称环加成反应 Asymmetric Diels-Alder and Related Annulations 2 学时
- 9.1 不对称 Diels-Alder 反应 Asymmetric Diels-Alder reaction
- 9.2 不对称氧杂-Diels-Alder 反应 Asymmetric oxa-Diels-Alder reaction
- 9.3 不对称氮杂-Diels-Alder 反应 Asymmetric aza-Diels-Alder reaction
- 9.4 不对称环丙烷化反应 Asymmetric cyclopropanation
10. 实验 Experiment Determining ee by Chiral HPLC Analysis 2h

### 七、考核与成绩评定

平时 40%，期末笔试 60%

The final score is made up of daily performance (40%) and final exam performance (60%).

### 八、参考书及学生必读参考资料

1. 林国强,孙兴文,陈耀全,李月明,陈新滋.“手性合成—不对称反应及其应用”(第五版),科学出版社,2010.

2. Guo-Qiang Lin, Yue-Ming Li, Albert S.C. Chan. Principles and applications of asymmetric synthesis, New York: Wiley-Interscience, 2001.

### 九、大纲撰写人: 陈甫雪