高等学校教材

现代制药工艺学

上册

元英进　主编
赵广荣　冯　霞　程熾彬　副主编

化学工业出版社
教材出版中心

高等学校教材

现代制药工艺学

上　册

元英进　主编

赵广荣　冯　霞　程熾彬　副主编

化学工业出版社

教材出版中心

·北　京·

（京）新登字 039 号

图书在版编目（CIP）数据

现代制药工艺学. 上册/元英进主编. —北京：化学工业出版社，2004.5
高等学校教材
ISBN 7-5025-5029-1

Ⅰ. 现… Ⅱ. 元… Ⅲ. 制药-工艺学-高等学校-教材 Ⅳ. TB6

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2004）第 039405 号

高等学校教材
现代制药工艺学
上 册
元英进 主编
赵广荣 冯 霞 程熾彬 副主编
责任编辑：何 丽
文字编辑：徐雅妮
责任校对：陶燕华
封面设计：于 兵

*

化学工业出版社
教材出版中心 出版发行
（北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029）
发行电话：（010）64982530
http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销
北京永鑫印刷有限责任公司印刷
三河市前程装订厂装订
开本 787mm×1092mm 1/16 印张 23½ 字数 574 千字
2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月北京第 1 次印刷
ISBN 7-5025-5029-1/G·1338
定 价：35.00 元

版权所有 违者必究
该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

前　言

制药工程是建立在化学、药学、生命科学与生物技术和工程学基础上的新兴交叉学科，主要解决药品生产过程中的工程技术问题和实施“药品生产质量管理规范”（GMP），实现药品的规模化生产和规范化管理。通过研究化学或生物反应及分离等单元操作，探索药物制造的基本原理及实现工业化生产的工程技术，包括新工艺、新设备、GMP 改造等方面的研究、开发、放大、设计、质量控制与优化等。

1995 年首先在美国科学基金的资助下，新泽西州立大学 Rutgers 分校（The State University of New Jersey，Rutgers）诞生了制药工程研究生教育计划，标志着制药工程专业研究生教育的开端。现在美国、加拿大、英国、德国、日本和印度等国家高校都有制药工程专业本科生和研究生教育。中国已有近百所高校开办制药工程专业本科教育，1998 年国务院学位委员会办公室批准培养制药工程领域工程硕士生，2003 年又批准培养制药工程工学研究生，基本形成了中国制药工程学科专业教育体系。

虽然国外高校的制药工程教育早于国内，但由于学生人数较少，制药工程专业的发展仍处于初期，所以还没有成熟的国外教材。为了适应现代制药行业对高层次人才的需求，我们编写了《现代制药工艺学》，并试图作为制药工程专业的学位课程教学用书。

制药工艺学发展很快，各种新技术的出现和应用是现代制药工艺的基础。化学手性药物及其制备技术取得了很大进展。目前使用的药物中，有效成分为手性物质的占有相当的比例。目前世界上正在开发的新药中，手性化合物约占 70%，正在进行Ⅱ期/Ⅲ期临床试验的药物中，80%为单一异构体。手性新药的不断出现，正在改变着化学药品的构成，代表着未来的发展方向。自从 1982 年世界上第一例重组人胰岛素在美国 FDA 被批准上市以来，生物技术药物在全世界范围内迅速崛起，生物技术制药已经成为制药行业的新领域。人类基因组计划的完成和人类回归自然潮流的兴起，使天然药物和中药制药受到前所未有的重视。中国实施的中药现代化工程已经大大强化和提升了中药的科技内涵，取得了显著成效。GMP、GLP、GSP 等药品质量管理规范的实施，对药物的研发、生产制造和经营管理提出了新的要求和标准。

本教材以现代制药技术为基础，结合现代制药企业的制药工艺要求和质量管理规范，分四篇十九章，分别对手性药物制药、现代生物技术制药、现代中药制药、现代药物新制剂技术等领域的研究内容和方法进行了详细全面阐述，包括工艺原理、工艺过程及设备、技术参数要求和质量控制管理等，并进行产品应用举例。

第一篇为手性药物制药工艺学，以大量的手性药物制备为实例，系统介绍天然提取法、化学拆分法、手性库方法、不对称合成法和生物酶法等在手性药物制备中的应用，并详细阐述了抗癌新药紫杉醇和多烯紫杉醇的制备过程。该篇包括三章。第 1 章手性与手性药物（元英进，冯霞），第 2 章化学方法制备手性药物（冯霞，元英进，程娥彬，于洪巍，王欣），第 3 章生物酶法制备手性药物（冯霞，吴金川，元英进）。第二篇为现代生物技术制药工艺学，

按照上下游过程、微生物和动物细胞制药特点进行编写，并应用举例。该篇共八章。第4章生物技术药物与现代生物技术制药（赵广荣，元英进）；第5章基因工程生物构建的分子生物学技术（赵广荣，许明丽）；第6章基因工程菌发酵制药工艺（赵广荣，元英进）；第7章动物细胞培养制药工艺（赵广荣，元英进）；第8章重组蛋白质药物分离纯化工艺与检定（赵广荣，葛建红）；第9章蛋白质和多肽药物的制剂技术（殷殿书，扬万运，元英进）；第10章基因工程假单胞杆菌生产干扰素-α 2b（张磊，徐建宽，石正国），第11章基因工程动物细胞培养生产红细胞生成素（王蕾，元英进）。

书中引用了新近发表的科技文献和作者所在科研组的研究成果，使书中介绍的知识内容能够反映该领域的最新研究结果，对开阔学生视野、拓展知识面非常有益。每章后附有思考题，帮助和引导学生掌握相关内容，“阅读文献”引导学生深入、全面了解本学科的关键问题。本教材可作为制药工程专业及相关专业的本科生、研究生教材，也可供相关科研人员参考。

天津华立达生物工程公司为本教材提供了基因工程菌生产干扰素的工艺应用，河北承德颈复康药业集团有限公司提供了颈复康颗粒剂的工艺应用。张磊教授级高工、徐建宽副教授、李小兵博士等对第二篇给予审校，并提出了许多宝贵的修改意见。在此，对他们的鼎力相助一并致以衷心的感谢。

现代制药工艺学涉及的范围较广，特别是新技术、新方法和新设备的应用。编者进行了大量详细的取材和精心编写工作，力求反映现代制药工艺的发展方向，体现各制药领域的发展前沿。由于时间紧迫，加之编者自身的业务水平所限，不足之处在所难免，望读者在使用中提出宝贵的批评和建议。

编　者

2004年3月于天津大学

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

目　　录

第一篇　手性药物制药工艺学

第 1 章　手性与手性药物 …… 3
1.1　手性及其标记方法 …… 3
1.1.1　手性 …… 3
1.1.2　手性的种类和构型标记方法 …… 3
1.1.3　对映异构体与外消旋体 …… 6
1.1.4　费歇尔投影式 …… 6
1.1.5　糖类、氨基酸类化合物的 D、L 标记法 …… 7
1.1.6　立体异构体与非对映异构体 …… 7
1.1.7　内消旋化合物 …… 7
1.1.8　潜手性 …… 8
1.1.9　对映体过量和非对映体过量 …… 8
1.2　手性化合物的分析方法 …… 8
1.2.1　比旋光度测定法 …… 8
1.2.2　核磁共振法 …… 9
1.2.3　色谱法 …… 10
1.3　手性药物的发展概况 …… 18
1.3.1　手性药物发展的历史和现状 …… 18
1.3.2　各国及制药企业的应对策略 …… 20
1.4　手性药物的构型和药物活性 …… 21
1.4.1　手性药物的三点作用模式 …… 21
1.4.2　手性药物对映体间的相互作用 …… 23
1.4.3　手性药物的药效学差异 …… 23
1.4.4　手性药物的药代动力学差异 …… 25
第 2 章　化学方法制备手性药物 …… 28
2.1　天然提取法 …… 28
2.2　化学拆分法 …… 32
2.2.1　直接结晶拆分法 …… 32
2.2.2　化学拆分法 …… 33
2.3　色谱拆分法 …… 37
2.3.1　制备型高效液相色谱法 …… 37
2.3.2　制备型连续操作色谱 …… 39

2.4 手性库方法…… 48
2.4.1 手性库…… 48
2.4.2 手性库反应…… 49
2.5 不对称合成法…… 50
2.5.1 手性源的不对称反应…… 50
2.5.2 手性辅助剂的不对称反应…… 53
2.5.3 手性试剂的不对称反应…… 55
2.5.4 不对称催化反应…… 56
2.5.5 双不对称诱导反应…… 58
2.5.6 动力学拆分法…… 61
2.5.7 其他不对称合成反应…… 63
2.6 紫杉醇及类似物多烯紫杉醇的半合成…… 63
2.6.1 紫杉醇的合成…… 63
2.6.2 多烯紫杉醇的合成…… 68
第3章 生物酶法制备手性药物 …… 76
3.1 酶与酶催化反应…… 76
3.1.1 酶催化反应…… 76
3.1.2 酶的固定化技术…… 77
3.2 有机相酶催化反应…… 81
3.2.1 有机相酶反应的方法…… 81
3.2.2 提高酶的对映体选择性的方法…… 86
3.3 酶拆分方法制备手性药物…… 92
3.3.1 β-阻断剂类手性药物的拆分 …… 92
3.3.2 非甾体抗炎剂类手性药物的拆分…… 93
3.3.3 5-羟色胺拮抗剂手性药物的拆分 …… 94
3.3.4 其他实例…… 95
3.4 酶催化的手性药物合成…… 96
3.4.1 酶或微生物催化的还原反应…… 96
3.4.2 酶或微生物催化的氧化反应…… 97
3.4.3 酶或微生物催化的不对称加成反应…… 97
3.4.4 酶或微生物催化的转氨基化作用…… 97
3.5 固定化米曲霉拆分 DL-蛋氨酸的工艺过程…… 98
3.5.1 手性氨基酸的研究应用现状…… 98
3.5.2 蛋氨酸的有关研究状况…… 99
3.5.3 米曲霉及其氨基酰化酶的性质和固定化方法 …… 102
3.5.4 米曲霉的固定化工艺过程 …… 104
3.5.5 固定化菌体的性能 …… 108
3.5.6 固定化米曲霉菌体酶反应动力学 …… 111

第二篇 现代生物技术制药工艺学

第4章 生物技术药物与现代生物技术制药…… 129

4.1 生物技术药物 …… 129
4.1.1 生物技术药物 …… 129
4.1.2 重组蛋白类药物 …… 132
4.1.3 基因药物 …… 137
4.1.4 疫苗 …… 138
4.2 生物技术制药的发展历程 …… 140
4.2.1 天然生物材料的提取制药 …… 141
4.2.2 传统微生物发酵制药 …… 141
4.2.3 酶工程技术制药 …… 141
4.2.4 动物细胞培养技术制药 …… 142
4.2.5 植物细胞培养技术与植物生物反应器制药 …… 142
4.2.6 抗体工程技术制药 …… 143
4.2.7 基因工程技术制药 …… 145
4.3 生物技术制药的现状与展望 …… 146
4.3.1 国外生物技术制药 …… 146
4.3.2 国内生物技术制药 …… 147
4.3.3 生物技术制药展望 …… 148
第5章 基因工程生物构建的分子生物学技术 …… 151
5.1 目标基因的克隆 …… 151
5.1.1 PCR 技术 …… 151
5.1.2 基于 PCR 的其他扩增技术 …… 156
5.1.3 基因文库构建与筛选 …… 159
5.2 基因克隆的载体 …… 162
5.2.1 质粒载体 …… 162
5.2.2 λ 双链噬菌体 DNA 载体 …… 164
5.2.3 M13 单链噬菌体 DNA 载体 …… 164
5.2.4 噬菌粒载体 …… 165
5.2.5 黏粒载体 …… 166
5.3 DNA 分子的体外重组 …… 166
5.3.1 质粒载体的分离与纯化 …… 166
5.3.2 DNA 的限制性酶切反应 …… 168
5.3.3 DNA 片段的连接反应 …… 170
5.3.4 DNA 聚合反应 …… 170
5.3.5 磷酸转移反应 …… 172
5.4 重组 DNA 分子的转化与筛选鉴定 …… 173
5.4.1 重组 DNA 分子的转化 …… 173
5.4.2 转化细胞的扩增培养 …… 175
5.4.3 重组子的筛选与鉴定 …… 175
5.5 分子杂交技术 …… 177
5.5.1 Southern 杂交技术 …… 177

5.5.2 Northern 杂交技术 …… 181
5.5.3 Western 杂交技术 …… 183
5.5.4 生物芯片技术 …… 184
第 6 章 基因工程菌发酵制药工艺 …… 187
6.1 基因工程菌的种类与特征 …… 187
6.1.1 大肠杆菌系统 …… 187
6.1.2 芽孢杆菌系统 …… 189
6.1.3 链霉菌系统 …… 190
6.1.4 酵母系统 …… 191
6.1.5 丝状真菌系统 …… 192
6.2 基因工程菌的构建 …… 193
6.2.1 大肠杆菌表达载体的设计 …… 193
6.2.2 大肠杆菌表达载体构建 …… 194
6.2.3 工程菌的构建 …… 197
6.3 基因工程菌发酵的分子与细胞学基础 …… 198
6.3.1 基因工程菌发酵的物质需求 …… 198
6.3.2 基因工程菌发酵的环境需求 …… 199
6.3.3 基因工程菌的遗传稳定性 …… 201
6.4 基因工程菌的发酵动力学特征 …… 204
6.4.1 基因工程菌的发酵模型 …… 204
6.4.2 基因工程菌分批式发酵的生长动力学过程 …… 205
6.4.3 影响基因工程菌生长动力学的因素 …… 206
6.4.4 基因工程菌发酵的质粒稳定性动力学 …… 207
6.4.5 基因工程菌的基质利用、产物生成动力学 …… 208
6.5 基因工程菌发酵的工艺过程与操作技术 …… 210
6.5.1 基因工程菌发酵的工艺过程 …… 210
6.5.2 基因工程菌发酵培养的操作方式 …… 212
6.5.3 发酵罐 …… 213
6.5.4 培养基制备及其质量控制 …… 216
6.5.5 灭菌操作与技术 …… 217
6.6 基因工程菌发酵培养过程的检测与控制 …… 219
6.6.1 发酵培养的检测与控制参数 …… 219
6.6.2 生物学参数的检测与控制 …… 220
6.6.3 物理参数的检测与控制 …… 222
6.6.4 化学参数的检测与控制 …… 223
第 7 章 动物细胞培养制药工艺 …… 229
7.1 动物细胞制药的表达系统与特征 …… 229
7.1.1 动物细胞的特征 …… 229
7.1.2 昆虫细胞表达系统 …… 232
7.1.3 哺乳动物细胞表达系统 …… 233

7.2 基因工程动物细胞系的构建 …… 234
7.2.1 表达载体构建 …… 234
7.2.2 受体细胞 …… 236
7.2.3 细胞转染 …… 237
7.2.4 转染体筛选与分离 …… 238
7.3 动物细胞培养的需求与培养基的制备 …… 240
7.3.1 动物细胞培养的营养需求 …… 240
7.3.2 动物细胞培养的环境需求 …… 241
7.3.3 动物细胞培养基的种类与组成 …… 243
7.3.4 动物细胞培养基的控制 …… 247
7.4 动物细胞的培养技术 …… 248
7.4.1 动物细胞系的培养与保存 …… 248
7.4.2 动物细胞大规模培养方法 …… 250
7.4.3 动物细胞培养的操作方式 …… 253
7.4.4 动物细胞培养反应器 …… 254
7.5 动物细胞的增殖行为与培养过程动力学 …… 257
7.5.1 动物细胞的增殖周期 …… 257
7.5.2 悬浮培养细胞生长动力学 …… 259
7.5.3 微载体培养细胞生长动力学 …… 262
7.5.4 细胞培养代谢动力学 …… 263
7.5.5 细胞培养产物生成动力学 …… 264
7.6 动物细胞培养过程的检测与工艺控制 …… 265
7.6.1 细胞生长状态的检测 …… 265
7.6.2 微生物污染的检测与防止 …… 266
7.6.3 培养基成分的检测与代谢控制 …… 267
7.6.4 搅拌剪切的检测与控制 …… 268
7.6.5 溶解氧的检测与控制 …… 271
7.6.6 温度和 pH 值的检测与控制 …… 272
7.6.7 流加和液位的检测与控制 …… 273
7.6.8 目标产物的检测与控制 …… 273
第 8 章 重组蛋白质药物分离纯化工艺与检定 …… 275
8.1 培养液的预处理与细胞破碎技术 …… 276
8.1.1 培养液的预处理 …… 276
8.1.2 细胞破碎技术 …… 277
8.2 重组蛋白质药物的分离工艺 …… 279
8.2.1 离心分离 …… 280
8.2.2 膜分离 …… 281
8.2.3 双水相分离 …… 282
8.2.4 扩张床吸附分离 …… 284
8.2.5 沉淀 …… 284

8.3 包涵体溶解与重组蛋白质药物的复性 …… 287
8.3.1 包涵体的溶解 …… 288
8.3.2 重组蛋白质的复性原理 …… 289
8.3.3 重组蛋白质复性操作 …… 290
8.3.4 提高重组蛋白质复性的对策 …… 290
8.4 重组蛋白质药物色谱纯化工艺 …… 291
8.4.1 离子交换色谱 …… 292
8.4.2 亲和色谱 …… 294
8.4.3 疏水作用色谱 …… 295
8.4.4 凝胶过滤色谱 …… 296
8.4.5 反相色谱 …… 297
8.4.6 各种色谱纯化技术的选择与条件优化 …… 298
8.5 重组蛋白质药物的检测与质量控制 …… 300
8.5.1 物理鉴定 …… 301
8.5.2 化学鉴定 …… 301
8.5.3 纯度与定量检测 …… 304
8.5.4 生物学测定 …… 306
8.5.5 制品的稳定性 …… 308
第9章 蛋白质和多肽药物的制剂技术 …… 309
9.1 蛋白质和多肽的结构和性质 …… 309
9.1.1 蛋白质和多肽的结构特点 …… 309
9.1.2 蛋白质和多肽的理化性质 …… 310
9.1.3 蛋白质和多肽的稳定性 …… 310
9.2 蛋白质和多肽制剂的稳定化方法 …… 311
9.2.1 蛋白质和多肽制剂稳定性的影响因素 …… 312
9.2.2 蛋白质和多肽制剂的稳定化方法 …… 313
9.2.3 蛋白质和多肽药物处方设计原则 …… 315
9.3 蛋白质的注射给药 …… 315
9.3.1 注射给药的特点 …… 316
9.3.2 冻干制剂 …… 316
9.3.3 水针剂 …… 317
9.3.4 微囊化制剂 …… 319
9.3.5 PEG 化制剂 …… 322
9.4 蛋白质和多肽的口服给药系统 …… 323
9.4.1 改善口服吸收的途径 …… 323
9.4.2 口服结肠靶向给药系统 …… 324
9.4.3 口服制剂的制备 …… 327
9.5 黏膜给药系统 …… 328
9.5.1 口腔黏膜给药系统 …… 328
9.5.2 鼻黏膜给药系统 …… 331

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

9.5.3 肺部给药系统 …… 332
第 10 章 基因工程假单胞杆菌生产干扰素-α 2b …… 334
10.1 干扰素概述 …… 334
10.1.1 干扰素的种类 …… 334
10.1.2 干扰素的生物学活性 …… 335
10.1.3 干扰素的临床应用 …… 337
10.1.4 干扰素的研究与生产现状 …… 338
10.2 基因工程假单胞杆菌的构建与特性 …… 339
10.2.1 基因工程假单胞杆菌菌种建立 …… 339
10.2.2 基因工程菌的特性 …… 340
10.3 基因工程菌发酵生产干扰素的工艺过程 …… 340
10.3.1 菌种库的建立、传代及保存 …… 341
10.3.2 工作菌种库的建立及保存 …… 341
10.3.3 干扰素发酵工艺过程 …… 341
10.3.4 干扰素发酵工艺过程控制 …… 341
10.4 基因工程干扰素的分离纯化工艺过程 …… 343
10.4.1 干扰素分离工艺过程 …… 343
10.4.2 干扰素分离工艺过程控制 …… 344
10.4.3 干扰素纯化工艺过程 …… 344
10.4.4 干扰素纯化工艺过程控制 …… 345
10.5 干扰素制剂研究 …… 347
10.5.1 干扰素的注射制剂 …… 347
10.5.2 其他已经上市的干扰素制剂 …… 347
10.5.3 研发中的干扰素制剂 …… 348
第 11 章 基因工程动物细胞培养生产红细胞生成素 …… 350
11.1 红细胞生成素概述 …… 350
11.1.1 红细胞生成素的历史 …… 350
11.1.2 红细胞生成素的种类与应用 …… 350
11.1.3 红细胞生成素的物理化学性质 …… 351
11.1.4 红细胞生成素的研究概况 …… 352
11.2 生产红细胞生成素的动物细胞系构建 …… 352
11.2.1 获得编码人红细胞生成素基因 …… 352
11.2.2 构建红细胞生成素基因表达载体 …… 353
11.2.3 红细胞生成素表达细胞株的构建 …… 353
11.3 红细胞生成素的生产及分离纯化工艺过程 …… 354
11.3.1 红细胞生成素的生产工艺 …… 354
11.3.2 红细胞生成素的分离纯化工艺 …… 355
11.3.3 无血清培养红细胞生成素的分离纯化 …… 357
11.3.4 红细胞生成素的活性检测 …… 358
11.3.5 红细胞生成素制剂 …… 358

第一篇
手性药物制药工艺学

第 1 章　手性与手性药物

1.1　手性及其标记方法

1.1.1　手性

手性（chirality）是自然界的基本属性之一。自然界存在的糖为 D 构型，氨基酸为 L 构型，蛋白质和 DNA 都是右旋的。作为生命活动重要基础的蛋白质、多糖、核酸和酶等大分子几乎全部是手性的，它们在体内具有重要的生物学活性。目前临床使用的药物多为低于 50 个原子组成的有机小分子，相当一部分也具有手性，它们的药理作用是通过与人体的酶、核酸等手性大分子进行严格的手性匹配，产生分子识别而实现的。为了使药物对人体内的各种酶、核酸有识别和选择性，就要选择与之匹配的药物的立体结构。

那么什么是手性呢？手性是指一个实物与其镜中的影像不能重合的性质，正如人们的左右手互为镜像却永远不能重合一样。如果化合物的实物与其镜像不能重合，则这个化合物具有手性，它就是手性分子。反之，实物和镜像能重合，此化合物是非手性的，无旋光活性。碳为正四面体构型，当一个碳上连有四个不同的基团时，这个碳就具有了手性。乳酸的中心碳原子上连有四个不同的基团，与其镜像不能重合，因而是手性的。如图 1-1 所示，其中实楔代表指向纸前，虚楔代表指向纸后。

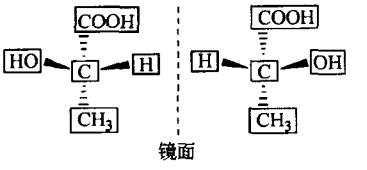


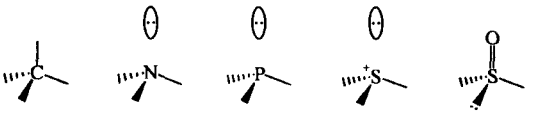
图 1-1　乳酸的对映异构体

1.1.2　手性的种类和构型标记方法

手性化合物根据其不对称元素的不同，又有四面体中心手性、轴手性、平面手性和螺旋手性之分，它们的构型的定义方法也根据不对称元素的不同而各有不同。下面分别予以介绍。

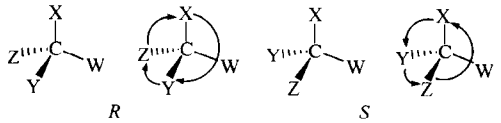
1.1.2.1　四面体中心手性及其 *R*、*S* 规则

绝大部分手性化合物是四面体中心手性的，当一个原子上连接的四个原子或基团（包括孤对电子）不同时，这个原子就是中心手性原子。中心手性原子除了碳之外，还有氮、磷、硫等。其中以氮为中心手性原子的化合物，由于氮中心上的快速内翻转，对映体无法直接被分离，只有通过形成季铵盐、叔胺 *N*-氧化物等形式使孤对电子被固定，然后才能分离。与胺相比，膦与亚砜在室温下的翻转可以忽略不计。常见的中心手性原子的几种形式如下。



假设中心手性原子 C 上连接有四个不同基团 X、Y、Z、W，其中 X>Y>Z>W，如果从 C

到 W 的方向看，X→Y→Z 是顺时针方向，则这个碳的构型被定义为 *R*；否则，就定义为 *S*。



R *S*

对基团大小进行排序有如下规则。①按原子序数由大到小排列，未共用电子对处于末位，同位素按质量数大小依次排列：I>Br>Cl>S>P>O>N>C>H；对同位素原子，质量较高的同位素排在质量较低的同位素的前面。②若直接相连的第一个原子的原子序数相同，则比较其次相连的原子的序数，依次类推；如果侧链中没有杂原子，则烷基的顺序是叔基>仲基>伯基。当两个基团有不同的取代基时，先比较在每个基团中具有最高原子序数的取代基，依据这些取代基的顺序来决定基团的顺序，含有优先取代基的基团有最高的优先权，对于含有杂原子的基团，可以应用类似的规则。③对多重键，以双键或叁键连接的原子对它所连接的原子作一次或二次重复，这些重复原子的余键被认为是原子序数为零的假定原子，这条规则也适用于芳族体系。④对取代的烯基，*Z* 构型>*E* 构型。按照这样的次序规则，一些常见的原子和基团排列顺序见表 1-1。

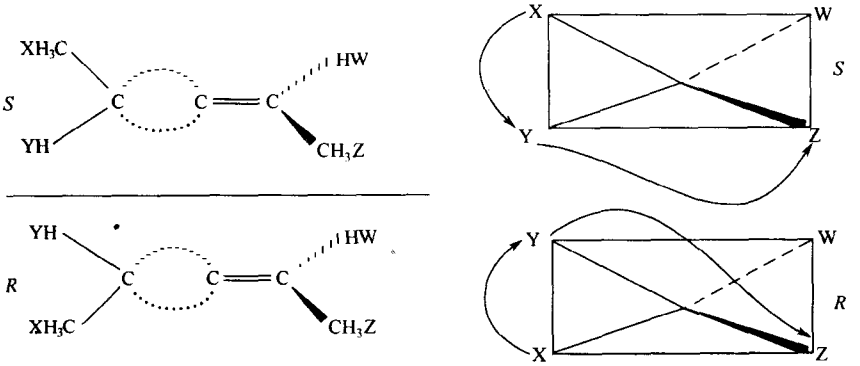
表 1-1　按照次序规则排列的常见的原子和基团（按照优先递升顺序）

序号	取代基	结构	序号	取代基	结构
1	未共用电子对	:	21	羧基	HO—C(=O)—
2	氢	H			
3	氘	^{2}H 或 D	22	甲氧羰基(甲酯基)	CH_3O—C(=O)—
4	甲基	CH_3—			
5	乙基	CH_3CH_2—	23	氨基	H_2N—
6	2-丙烯基	$CH_2=CHCH_2$—	24	甲胺基	CH_3NH—
7	2-丙炔基	$CH\equiv CCH_2$—	25	二甲胺基	$(CH_3)_2NH$—
8	苯甲基		26	硝基	O_2N—
			27	羟基	HO—
9	异丙基	$(CH_3)_2CH$—	28	甲氧基	CH_3O—
10	乙烯基	$CH_2=CH$—	29	苯氧基	
11	环己基				
12	1-丙烯基	$CH_3CH=CH$—	30	乙酰氧基	CH_3—C(=O)—O—
13	叔丁基	$(CH_3)_3C$—			
14	乙炔基	$HC\equiv C$—	31	氟	F—
15	苯基		32	巯基(氢硫基)	HS—
			33	甲硫基	CH_3S—
16	1-丙炔基	$CH_3C\equiv C$—	34	甲亚磺酰基	CH_3—S(=O)—
17	氰基	NC—			
18	羟甲基	$HOCH_2$—	35	甲磺酰基	CH_3SO_2—
19	甲酰基	H—C(=O)—	36	磺基	$HOSO_2$—
			37	氯	Cl—
20	乙酰基	CH_3—C(=O)—	38	溴	Br—
			39	碘	I—

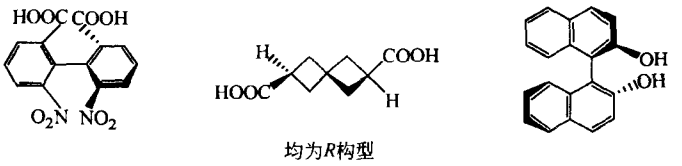
1.1.2.2　轴手性及其 *R*、*S* 规则

对于四个基团围绕一根轴排列在平面之外的体系，当每对基团不同时，有可能是不对称的，这样的体系称之为轴手性体系。轴手性体系主要有丙二烯类、亚烷基环己烷类、螺烷类、联芳烃类和金刚烷类以及它们各自的同形体。

轴手性体系的结构可以看作是一个长的四面体，并可沿着轴来观察，不论从哪一端观察都可以，较近的一对配体是在优先顺序中的头两个位置，另一对配体排在第三位和第四位，并按照适用于中心手性体系相似的规则进行命名。同样从中心点向最小原子的方向来观察，其余三个基团排列顺序为顺时针方向，构型就被定义为 R；否则，就定义为 S。下面是一对丙二烯类分子的构型判定方法。



其他类轴手性化合物的构型判定均按上面的方法进行分析，如图 1-2 所示。

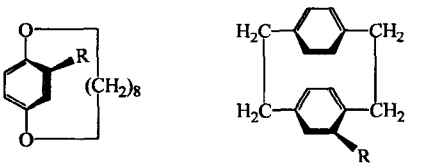


均为*R*构型

图 1-2　轴手性化合物的构型

1.1.2.3　平面手性及其 R_P、S_P 规则

当分子的对称平面由于存在某些基团而受到破坏时，该分子就会有一个手性面存在，从而能够产生对映体。如下面的两个分子当 R 基团为 H 时，分子有一个对称平面平分芳香环，当 R 为其他基团时，对称性则受到破坏，化合物就存在对映异构现象。



定义这种手性体系时，第一步是选择手性平面，第二步是确定平面的优先边。优先边可以通过按标准的顺序规则在直接连接到平面的原子中找到哪一个最优先的来确定。连接到平面的一套原子中的最优先的原子，即先导原子或导向原子标记了平面的优先边（1），第二优先边（2）给予手性平面直接与（1）号基团连接成轴的原子，依次类推，对于 1→2→3 为顺时针方向的，定义为 R_P；如果是逆时针方向，则为 S_P。

1.1.2.4　螺旋手性及其 M、P 规则

螺旋性是手性的一个特例，其分子的形状就像螺杆或盘旋扶梯，按照螺旋的方向将构型指定为 M 和 P。从螺旋的上面观察，看到的螺旋从上向下是顺时针方向的定为 P 构型，而逆时针方向的则定义为 M 构型。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com