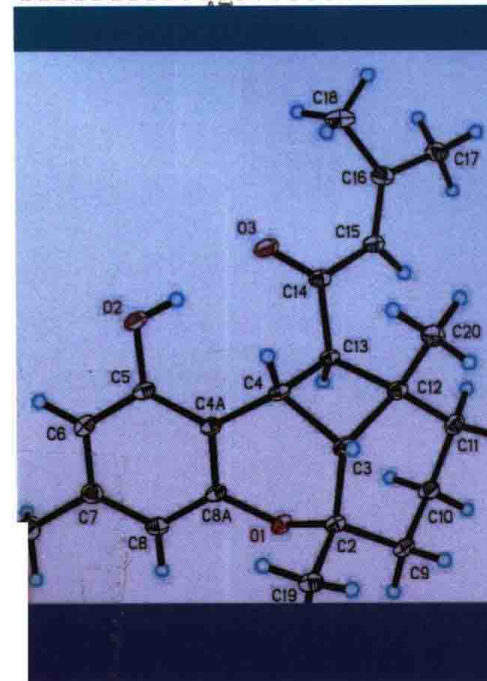
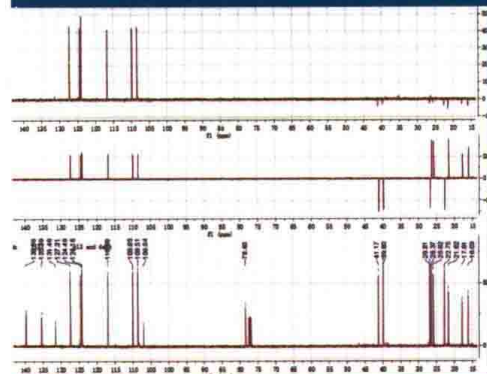


制药工程专业 技能训练 与竞赛教程

主编◎杨勇勋



西南交通大学出版社

西昌学院资助出版教材

制药工程专业 技能训练与竞赛教程

主 编 杨勇勋（西昌学院）

副主编 王燕群（西昌学院）

孙才云（西昌学院）

参 编 （排名不分先后）

范顺明（西昌学院）

付 帅（西昌学院）

陈 婷（西昌学院）

阿都莫子力（西昌学院）

西南交通大学出版社

· 成 都 ·

图书在版编目 (C I P) 数据

制药工程专业技能训练与竞赛教程 / 杨勇勋主编

· 一成都: 西南交通大学出版社, 2023.9

ISBN 978-7-5643-9507-0

I. ①制… II. ①杨… III. ①制药工业 - 化学工程 -
高等学校 - 教材 IV. ①TQ46

中国国家版本馆 CIP 数据核字 (2023) 第 185372 号

Zhiyao Gongcheng Zhuanye Jineng Xunlian yu Jingsai Jiaocheng
制药工程专业技能训练与竞赛教程

主编 杨勇勋

责任编辑 牛 君

封面设计 GT 工作室

出版发行 西南交通大学出版社
(四川省成都市金牛区二环路北一段 111 号
西南交通大学创新大厦 21 楼)

邮政编码 610031

营销部电话 028-87600564 028-87600533

网址 <http://www.xnjdcbs.com>

印刷 四川森林印务有限责任公司

成品尺寸 185 mm × 260 mm

印张 17

字数 403 千

版次 2023 年 9 月第 1 版

印次 2023 年 9 月第 1 次

定价 49.80 元

书号 ISBN 978-7-5643-9507-0

课件咨询电话: 028-81435775

图书如有印装质量问题 本社负责退换

版权所有 盗版必究 举报电话: 028-87600562

“专业技能训练与竞赛”是一门最早在西昌学院动物科学学院开设的学校特色课程，在对学生的知识拓展、实验操作的熟练度、科研思维的培养及考研学业进阶等方面取得了积极的促进作用。因此，从开办制药工程专业的 2016 年开始，西昌学院动物科学学院就一直将“专业技能训练与竞赛”课程纳入该专业的人才培养方案，在本专业开展教学工作。

到目前为止，制药工程专业已连续 6 年举行专业技能竞赛，且通过不断地打磨，已经积累并形成了具有化学制药、中药制药与实验动物特色的专业技能竞赛项目与方案。所以，本书的出版是我校制药工程专业的一次教学成果检阅，也是一个水到渠成、瓜熟蒂落的教学成果，相信能为制药工程专业的发展起到积极的促进作用。

当前，针对制药工程、药学类专业的相关实验类教材较多，但针对制药工程专业技能训练与竞赛的教材却是一个空白。同时，本专业是全国唯一一个在动物科学学院内建设的、具有动物医药制药特色的制药工程专业。因此，本书的编写出版对本专业的发展及动物医药制药特色的彰显具有重要的意义与作用。

本书在技能训练项目选择上，主要采用在教学、科研及生产实践中提炼出的，以培养或提升学生某项能力为目的、有针对性的技能训练项目。在编写上，重点突出了项目原理的阐释，而且在教材编写上进行了一次有益的尝试，即增设了与普通实验教材不同的、独具特色的“知识扩展”内容，从而使本书更具适用性、逻辑性与思维开拓创新性。另外，为使本书有较宽的适应面，在项目编写上尽量宽泛处理，从而使师生可根据教学实际有较大的选择与变通余地。本书可作为制药工程、药学、化学等专业的技能训练与竞赛实训教材。

本书由杨勇勋担任主编，负责全书的编写体例设计、统稿与审定工作，并负责项目 1~12、24~30 的编写。王燕群、孙才云担任副主编，具体工作为：王燕群负责项目 39~50 的编写，以及承担了中药制药篇的项目审定工作；孙才云负责项目 31~33 的编写，以及承担了实验动物及药理篇的项目审定工作。其他参编人员编写的项目具体为：范顺明（项目 13~15、19~20）、付帅（项目 16~18）、陈婷（项目 21~23）、阿都莫子力（项目 34~38）。

本书的出版得到西昌学院 2022—2023 年自编教材项目立项资助，在此表示最诚挚的谢意！

由于编者学识水平与编写经验不足，书中难免存在不足与疏漏之处，恳请广大师生批评指正，待本书再版时改正、提高。

编者

2023 年 1 月

上篇 化学制药篇

项目一	球棍模型 (糖的 D/L 和 α/β -构型)	002
项目二	化学绘图软件 ChemDraw 操作	010
项目三	薄层色谱法 (硅胶 TLC)	017
项目四	柱色谱 (硅胶柱色谱)	022
项目五	核磁共振波谱解析	027
项目六	绝对构型 (改良 Mosher 法)	044
项目七	绿色化学 (超声辅助苯甲酸的制备)	052
项目八	相转移催化 (相转移催化法用甲苯氧化制备苯甲酸)	057
项目九	极性反转 (安息香的制备)	062
项目十	手性拆分 (α -苯乙胺的拆分)	066
项目十一	片剂生产 (碳酸氢钠片的制备)	071
项目十二	微生物 (植物内生真菌) 发酵	077
项目十三	阿司匹林 (乙酰水杨酸) 的合成	083
项目十四	盐酸普鲁卡因的合成制备	088
项目十五	电子天平的使用及有效数字的处理	093
项目十六	高效液相色谱法	099
项目十七	气相色谱法	103
项目十八	红外吸收光谱	106

中篇 中药制药篇

项目十九	中药炮制 (一) [固体辅料炒 (米炒、蛤粉炒)]	110
项目二十	中药炮制 (二) [炙法 (酒炙、盐炙)]	116
项目二十一	中药显微鉴定基本技术	122
项目二十二	花类中药性状鉴定 [(同名异物、混淆品的鉴定)]	127

项目二十三	药用植物愈伤组织的诱导与悬浮培养	131
项目二十四	天然产物提取(黄柏中盐酸小檗碱的提取、分离与鉴定)	134
项目二十五	水蒸气蒸馏(牡丹皮中丹皮酚的含量测定)	140
项目二十六	大孔吸附树脂制备川射干总异黄酮有效部位	146
项目二十七	大蜜丸生产(大山楂丸的制备)	152
项目二十八	中药资源野外调查	156

下篇 实验动物及药理篇

项目二十九	兔球虫体外抑制(菊科植物抑制兔球虫卵囊孢子化)	166
项目三十	体外凝血(8-甲氧基补骨脂素的凝血四项测定)	170
项目三十一	动物来源酶的分离纯化及部分酶学性质的研究	174
项目三十二	动物细胞培养	178
项目三十三	动物基因的克隆	182
项目三十四	实验动物基本操作	189
项目三十五	麻黄、桂枝发汗作用的比较	201
项目三十六	延胡索镇痛作用的实验观察	203
项目三十七	番泻叶泻下作用的实验观察	206
项目三十八	猪苓对小白鼠利尿作用的实验观察	209
项目三十九	小鼠的饲养管理操作技术	212
项目四十	家兔的日常饲养管理技术	216
项目四十一	鸡的日常饲养管理技术	219
项目四十二	小鼠的性别、年龄、发情、配种的鉴定	223
项目四十三	家兔的性别、发情、配种的鉴定	227
项目四十四	实验动物健康的观察与评价	230
项目四十五	实验动物抓取固定、分组编号标记	234
项目四十六	实验动物的给药方法	239
项目四十七	实验动物的麻醉	245
项目四十八	实验动物采血	250
项目四十九	小鼠的剖解和脏器采集	254
项目五十	家兔的剖解和脏器采集	261

上篇

化学制药篇

项目一

球棍模型 (糖的 D/L 和 α/β -构型)

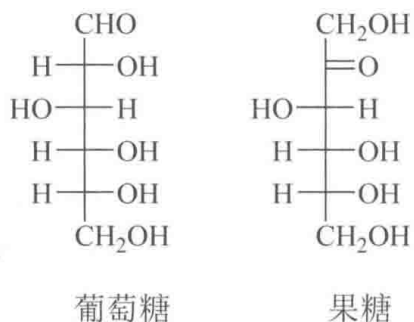
一、技能训练目的与要求

1. 掌握球棍模型中各色球、各色棍的代表意义。
2. 掌握有机化合物中碳原子的 sp^3 、 sp^2 和 sp 杂化方式及各自的空间构型。
3. 掌握糖由链式环合形成六元环后的构象与构型的判断方法。
4. 加深化学结构中的构象异构、双键的顺反异构、对映异构等相关概念的理解。

二、实验实训原理 (或简介)

药物的立体化学 (构型与构象) 是特异性药物与作用靶点结合, 发挥药效的必要条件, 因此, 在药学专业知识学习中有着极其重要的作用与地位。为了易于理解有机分子的立体构型, 常借助各种模型, 最常见的是棍球模型。其用各色小球代表各种原子, 棍代表键。当然, 要认识到, 在棍球模型中, 有机分子中的价键长度并不像球棍模型中所示的那么远, 价键也不是一根棍。通过棍球模型, 让我们能更直观、更精确地理解分子中各原子间的立体关系。

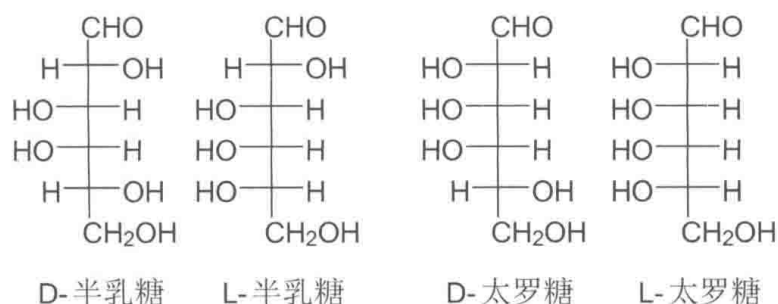
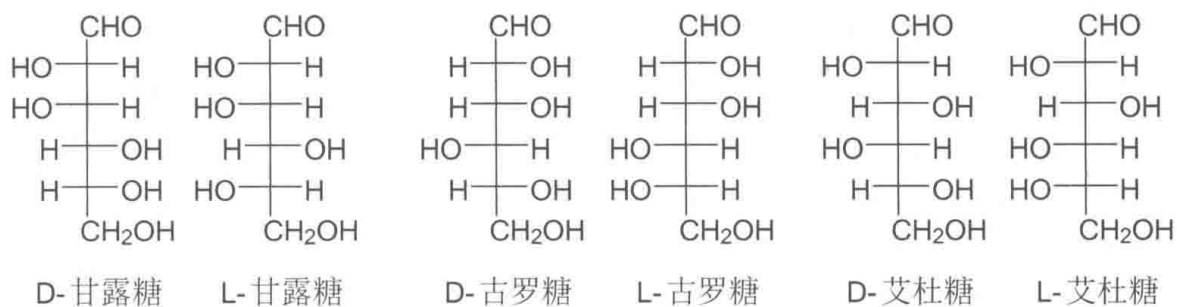
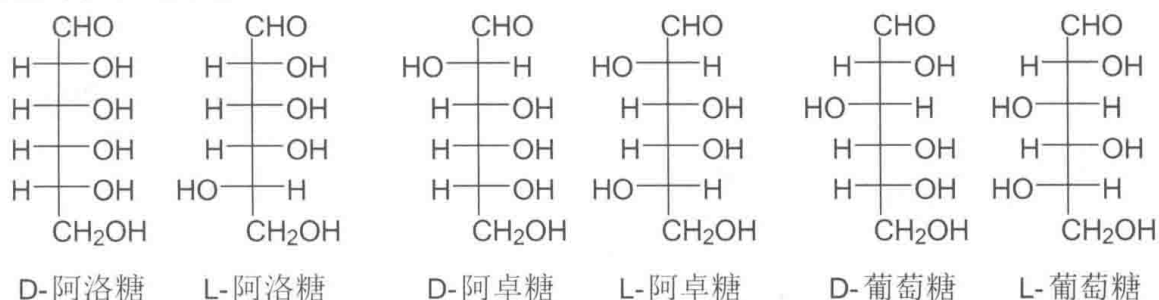
糖 (Saccharides) 是多羟基醛或多羟基酮及其衍生物、聚合物的总称。单糖 (Monosaccharides) 是不能再被简单地水解成更小分子的糖, 是糖类物质的最小单位, 也是构成其他糖类物质的基本单位, 如葡萄糖、果糖、鼠李糖等。从结构上看, 糖可分为醛糖与酮糖, 如自然界最常见的葡萄糖 (醛糖) 与果糖 (酮糖) (结构如下)。



如果要对糖进行命名, 首先需要对糖中的手性碳的构型进行确认。以自然界最常见的六碳醛糖来说, 有 $2^4 = 16$ 个立体异构体, 每个异构体上的 4 个手性碳都需要用 R/S 法标示。但若以这样表示的话, 太麻烦而且不易记忆, 因此, 在糖化学上, 常用 D/L 法, 以及采用糖的俗名来对糖的立体构型进行确定。

糖的链状结构常用 Fischer 投影式来表示, 在 Fischer 投影式中, 用横键代表键伸出纸面, 而竖键表示键伸进纸面。因此, 糖的 D/L 构型判断方法是: 将主链竖向排列, 氧化态高的碳原子放在上方, 氧化态低的放在下方, 则最远不对称碳的羟基在右侧为 D 型,

在左侧则为 L 型。即六碳醛糖有 $2^3=8$ 个不同的糖 (8 个俗名糖), 如葡萄糖、阿洛糖、半乳糖等, 而每个糖又有一对 D/L 型的糖, 如下所示:

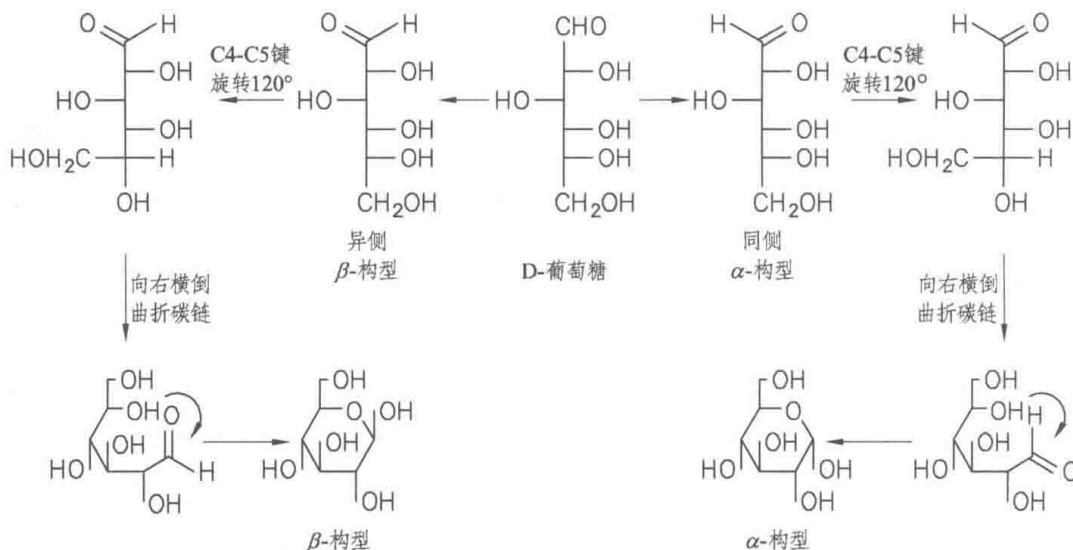


糖在水溶液中时, 会环合成环, 以环状的形式存在 (仅有少量的链状结构), 并最终形成一个链式与环式结构的动态平衡。成环时, 主要形成能量较低、稳定性高的半缩醛形式的六元吡喃环, 少量的会形成五元或七元等环状结构。糖的环状结构以 Haworth 式表示。

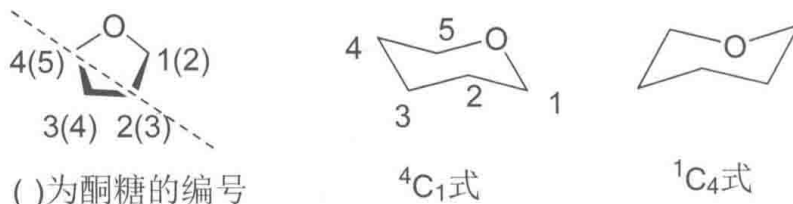
如六碳糖在环合成吡喃环时, 会以两种可能的构型环合, 即 α 、 β -构型。即在 Fischer 投影式中, 最远手性碳羟基与醛羰基处于同一侧时, 称为 α -型, 而处于异侧则称为 β -型。而且由于最远手性碳羟基处于横键 (伸出纸面), 而醛羰基处于竖键 (伸入纸面), 因此, 照它们的这种立体结构, 它们是不可能发生羟醛缩合成环的, 故它们要发生羟醛缩合, 则需将 C4-C5 的 σ 键旋转 120° , 使 5-位羟基旋转至竖键, 从而才能与醛基接近, 发生羟醛缩合反应而环合。其环合的方式见下。

由糖和糖的衍生物如葡萄糖、氨基糖、糖醛酸等与另一非糖物质 (称为苷元或配基, Aglycone 或 Genin) 通过糖的半缩醛或半缩酮羟基与苷元脱水形成的一类化合物, 称为苷。因此, 苷就会有 α -和 β -构型的两种构型苷, 而且, 因为苷是通过糖的半缩醛或半缩酮羟基脱水而成的化合物, 因此, 成苷后的 α -和 β -构型就会固定下来, 而不会像单糖一样, 会再开环, 形成链状、环状的一个动态平衡组合形式。

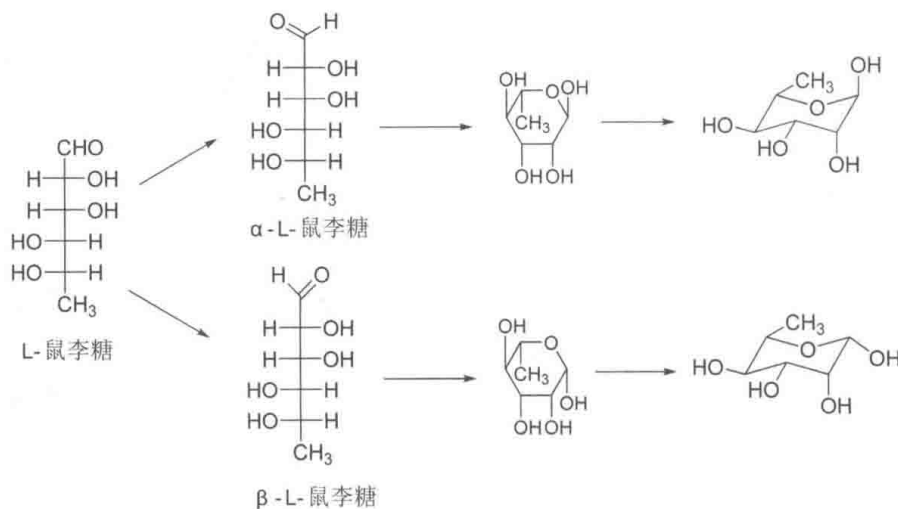
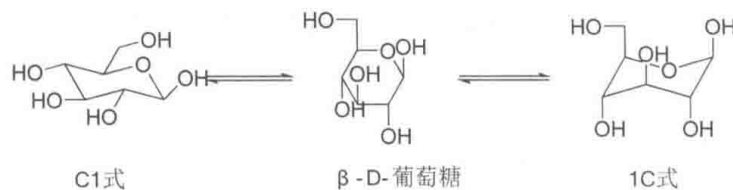




按环的张力学说，糖的 Haworth 式并不能代表糖的实际存在形式。五元呋喃环糖的五元环以信封式的形式存在，五元氧环基本在一个平面上（只有醛糖的 C3 位与酮糖的 C4 位超出环平面 0.05 nm）。但是，吡喃型糖的六元氧环不在一个平面上，而是主要以椅式构象存在，不是 4C_1 式（简称 C1 式，C 为椅式构象 chair form 的意思）就是 1C_4 式（构象见下）。



以 β -D-葡萄糖的两种椅式构象来比较，它应该以 C1 存在，即 C1 式是它的优势构象，即它的环上取代基全部处于平伏键，这也是它在自然界最常见的原因，即它的内能最低，最稳定。而不论 α -和 β -构型的 L-鼠李糖都为 1C_4 式，因为其结构中的最大取代基 C6 位甲基处于平伏键，也就是最大取代基 C6 位甲基是优势构象的定位基（结构如下）。



三、仪器设备、材料与试剂

球棍模型。

四、技能训练内容与考查点

见表 1-1。

表 1-1 球棍模型(糖的 D/L 和 α/β -构型)技能训练内容与考查点

实训步骤	操作要点	考查内容	评分
1	各色球棍的代表意义	正确识别各色球和棍	20
2	sp^3 杂化化合物	1. 通过甘油醛的立体结构来掌握 sp^3 杂化碳原子的立体构型 2. 对手性化合物的手性有更深入的理解。 3. 判断甘油醛的 D/L 型和 R/S 型	20
3	六碳糖的结构	1. 判断 D/L 型, 以及手性碳的 R/S 型 2. 判断 α -和 β -构型 3. Haworth 式的模型 4. 优势构象式	30
4	sp^2 杂化化合物	1. 双键的顺反式 2. 芳环的平面结构 3. π - π 共轭结构	20
5	sp 杂化化合物	直线型炔类化合物	10

五、知识拓展

有机化合物中普遍存在同分异构现象。凡是具有相同分子式的化合物, 由于分子内原子互相连接的方式和次序不同所产生的异构现象称为构造异构 (Constitutional Isomerism)。有机化合物的异构现象除了构造异构之外, 还有由于分子内原子或原子团在空间(三维空间)排列的方式不同所引起的异构现象, 称为立体异构 (Stereoisomerism)。

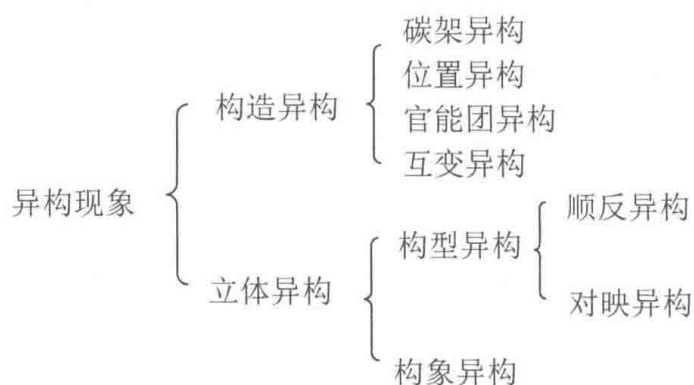
立体化学 (Stereochemistry) 是研究分子中原子或原子团的空间排列状况, 以及不同排列对分子的物理性质和化学性质所产生的影响, 主要包括有机化合物的构型与构象两类。

构型 (Configuration) 是指分子内原子或原子团在空间“固定”的排列关系, 如顺反异构和对映异构。

构象 (Conformation) 是指具有一定构型的分子, 由于 C-C σ 键的旋转或扭曲使分子内原子或原子团在空间产生不同的排列现象。

综上, 有机化合物的异构现象可表示为:

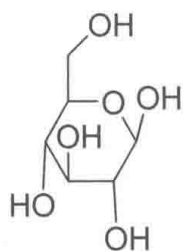




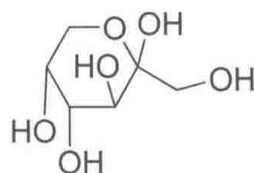
由于特异性药物（有机化合物）的构型与构象在与受体结合，产生药效、毒效时具有“锁-钥”的匹配条件，因此，研究它们的立体结构及“构效关系”（Structure Activity Relationship, SAR）具有重要的意义。

现对糖的甜度的构效关系作以下知识扩展介绍：

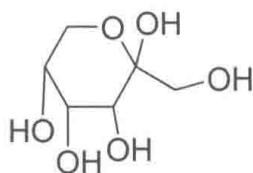
自然界最常见的单糖是 D-葡萄糖（D-glucose）与 D-果糖（D-fructose），但 D-葡萄糖的甜度仅是蔗糖（由 D-葡萄糖与 D-果糖形成的双糖）的 0.5 ~ 0.8 倍，而 D-果糖的甜度是蔗糖的 1.1 ~ 1.7 倍，是自然界最甜的糖。除了 D-葡萄糖与 D-果糖之外，其他的一些类似的单糖（酮糖），如 D-阿洛酮糖（D-allulose, D-psicose）和 D-塔格糖（D-tagatose）也具有甜味，但它们的甜度分别只有蔗糖的 0.7 和 0.9 倍。它们的结构如下。



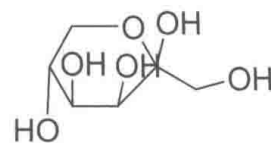
D-葡萄糖



D-果糖



D-阿洛酮糖



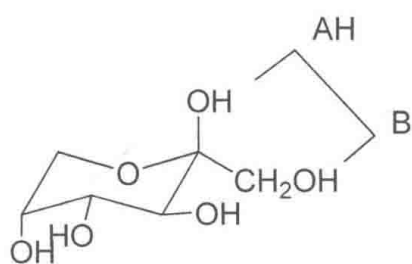
D-塔格糖

1. Shallenberger 和 Acree 的 AH-B 氢键理论

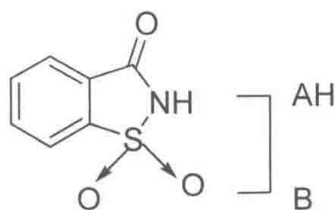
1967 年，Shallenberger 和 Acree 提出糖的甜度理论，即糖可看成是一个双功能实体，即具有 AH 和 B 功能基（举例如下），因此，它们也就称为甜度生成基（Glucophore）。

在 AH-B 系统中，A 和 B 都为电负性原子，而且 AH 和 B 的间距为 0.25 ~ 0.4 nm，平均值为 0.3 nm。H 是氢原子，通过共价键与一个电负性原子相连。A 和 B 一般为氧或氮，但在一些特定情况下，其中的 A 或 B 可能为氯或不饱和中心。AH 是质子供体，而 B 是质子受体，如以下甜性化合物果糖、糖精以及氯仿中的 AH 和 B 系统。

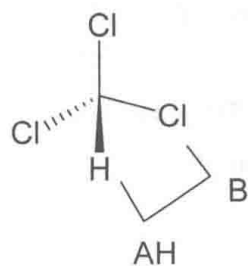




果糖

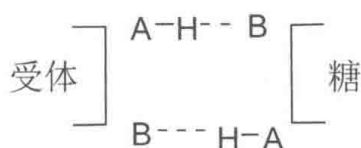


糖精



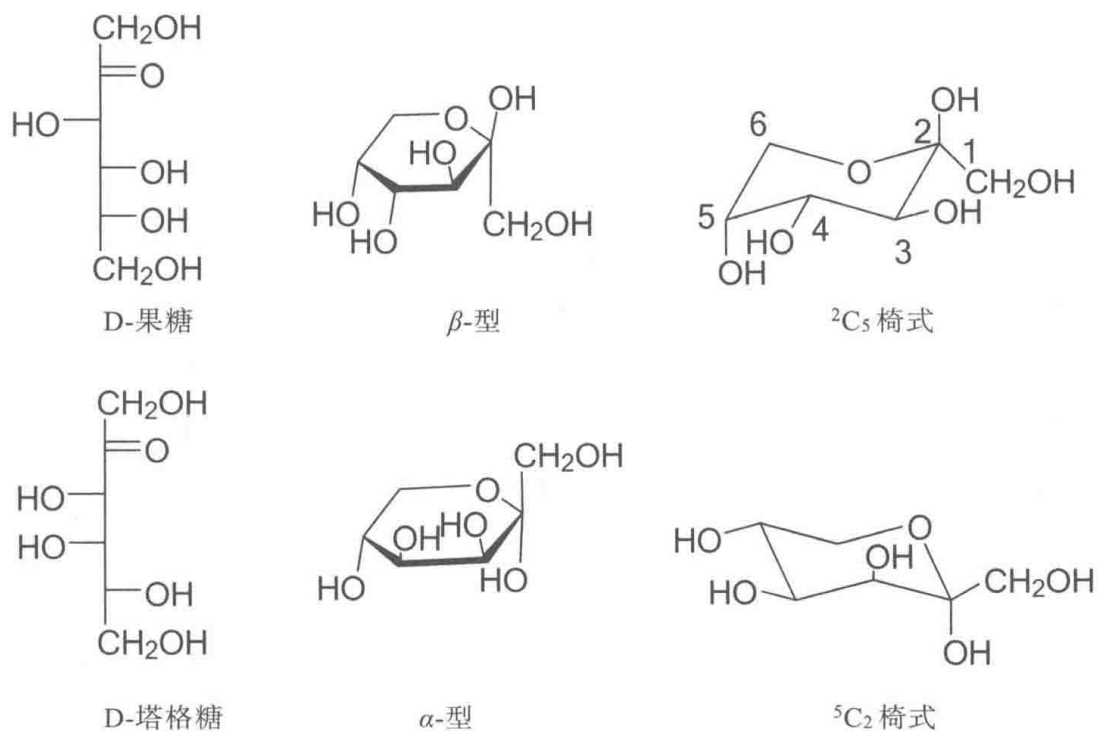
氯仿

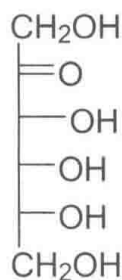
根据甜性化合物的 AH-B 系统，可顺理成章地推测糖的甜度受体也是双功能的，它们二者之间通过氢键相互作用而产生甜味，如下所示。



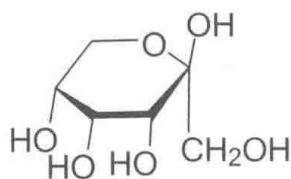
近期，采用配备有激光消融源的傅里叶变换微波光谱仪（Fourier Transform Microwave Spectroscopy Coupled With a Laser Ablation Source）测定了 4 个吡喃酮糖，D-果糖、D-塔格糖、D-阿洛酮糖和 L-山梨糖的优势构象。通过构象研究发现，它们在水溶液中，主要形成两种构型的六元吡喃环，即 α 、 β -构型，但它们的优势构象都是最大的取代基 CH_2OH 处于平伏键的构象，因此，它们的优势椅式构象不论是 ${}^2\text{C}_5$ ，还是 ${}^5\text{C}_2$ ，糖上的端基异头物羟基 $\text{OH}_{(2)}$ 均处于直立键，而 $\text{CH}_2\text{OH}_{(1)}$ 则指向成环上的 O 原子。而且环上的取代基通过氢键共同作用，加强了椅式构象的稳定性。

由于所有构象均显示出一个共同的 $\text{OH}_{(2)} \cdots \text{O}_{(1)}$ 构象特征，从而可把它们归属于 Shallenberger 和 Acree 提出的 AH-B 生甜度基，因此，构象研究进一步阐明了 Shallenberger 和 Acree 提出的 AH-B 甜度理论。

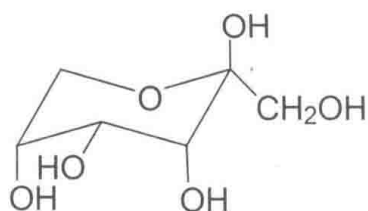




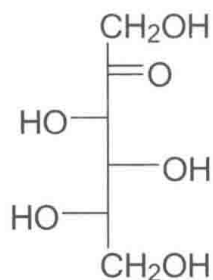
D-阿洛酮糖



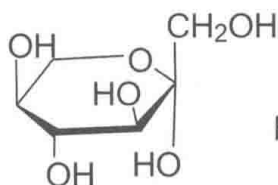
β -型



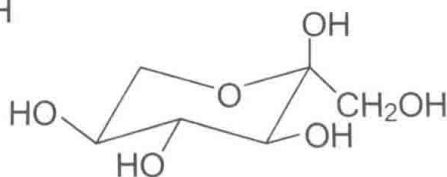
2C_5 椅式



L-山梨糖



α -型



2C_5 椅式

2. Kier 的 γ -AH-B 甜度三角理论

1972 年, Kier 通过研究几个立体选择性的甜味氨基酸, 证实了除了 AH-B 两个功能基之外, 还存在第三个甜度功能基, 即 γ -位点。 γ -位点与受体通过疏水键结合或范德华力相结合, 从而形成 γ -AH-B 甜度三角。故从上图的糖的构象可看出, 糖的 C6 位 CH_2 是疏水基, 因此, 可认为它是与受体结合的生甜味基 γ -基。

3. 多点甜度理论

Tinti 等提出, 除了 γ -AH-B 三点之外, 甜度受体还应该包含至少五个其他的联结位点, 形成八点结合。而且, 尽管糖中的位点越多甜味越甜, 但甜味化合物上并不是必须包括这八个位点。

六、思考题

1. 如何判断单糖的 D/L 型与 α/β -构型?
2. 为什么 β -D-葡萄糖的优势构象是 $C1$ 式, 而不是 $1C$ 式?
3. 请从 α -D-阿洛糖的开链 Fischer 式开始, 画出它的吡喃 Haworth 式和优势构象式。

七、参考资料

- [1] 林友文. 有机化学实验指导[M]. 厦门: 厦门大学出版社, 2016.
- [2] 裴月湖, 娄红祥. 天然药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988.
- [3] 吉卯祉, 彭松. 有机化学[M]. 北京: 科学出版社, 2002.
- [4] CELINA B, ISABEL P, SANTIAGO M, et al. Sweet structural signatures unveiled in ketohexoses[J]. Chemistry, 2016, 22 (47) : 16829-16837.



[5] SHALLENBERGER R S, ACREE T E. Molecular theory of sweet taste[J]. Nature, 1967, 216: 480-482.

[6] KIER L B. A molecular theory of sweet taste[J]. J Pharm Sci, 1972, 61: 1394-1397.

[7] NOFRE C, TINTI J M. Sweetness reception in man: the multipoint attachment theory[J]. Food Chem, 1996, 56 (3) : 263-274.



项目二

化学绘图软件 ChemDraw 操作

一、技能训练目的与要求

1. 掌握 ChemDraw 软件的使用, 以及绘制化学结构式、反应方程式和装置图的操作。
2. 掌握有机化合物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 谱的预测功能, 辅助解谱。
3. 了解用 Chem3D 观察有机化合物立体化学结构的方法。

二、实验实训原理 (或简介)

ChemDraw 软件是美国珀金埃尔默 (PerkinElmer) 公司开发的 ChemOffice 软件中的核心软件, 它不仅具有化学结构及反应式绘制功能, 而且具有分析功能, 如可分析或预测出化合物的物理性质、系统命名及光谱数据等。另外, 辅以 ChemOffice 软件自带的 Chem3D 软件, 还可对化合物的立体构型与构象进行分析。由于软件内嵌了许多国际权威期刊的文件格式, 因此, 成为化学界出版物、稿件、报告、论文、CAI 软件等领域绘制结构图的标准, 拥有最广泛的应用。下面以 ChemDraw 8.0 为例, 进行介绍。

(一) 软件的界面与功能

双击桌面快捷键  , 打开软件, 出现图 2-1 所示界面。

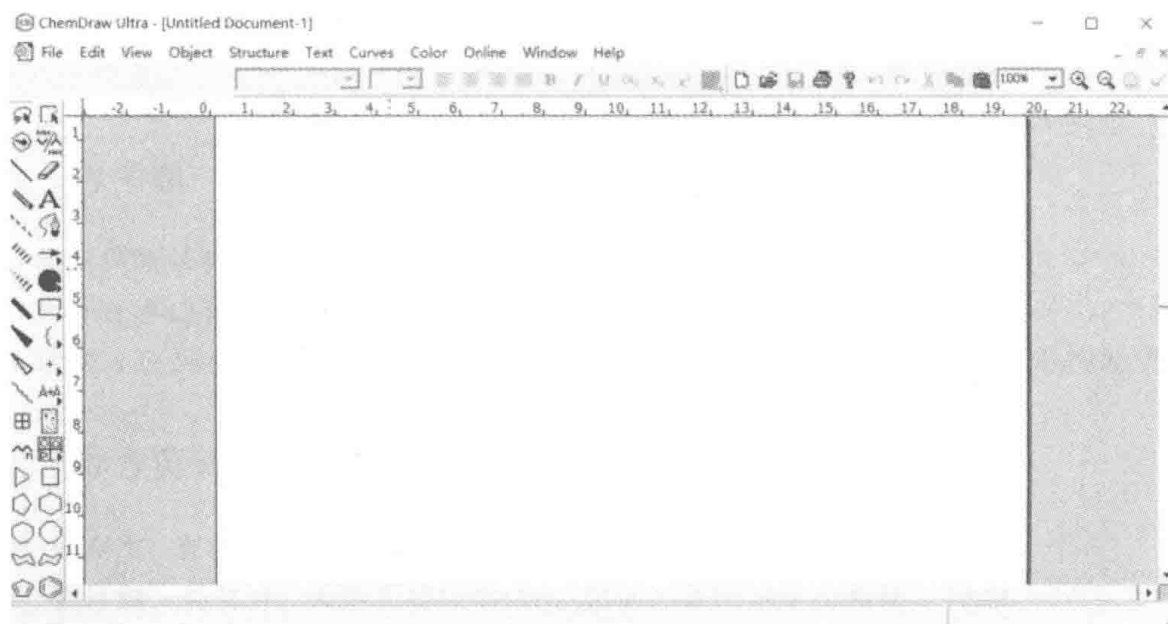


图 2-1 ChemDraw 首页界面

界面中的很多功能键与常用的 Word 文档中的功能键类似, 如打开文档 (Open), 保



存 (Save)、另存为 (Save As) 等。另外, 许多功能键采用直观的化学图形来表示, 因此, 本软件较易学习与上手。

1. 绘制化学结构式

一般采用快捷键的方式, 就能满足要求。点击菜单栏中的“View”, 出现下拉菜单, 点击选择“Show Main Tools”, 即图 2-2 中选择的选项, 则出现绘制化学结构式所需的基本快捷键。一些快捷键的右下还有小三角, 表示还有二级菜单, 可进行进一步的选择。

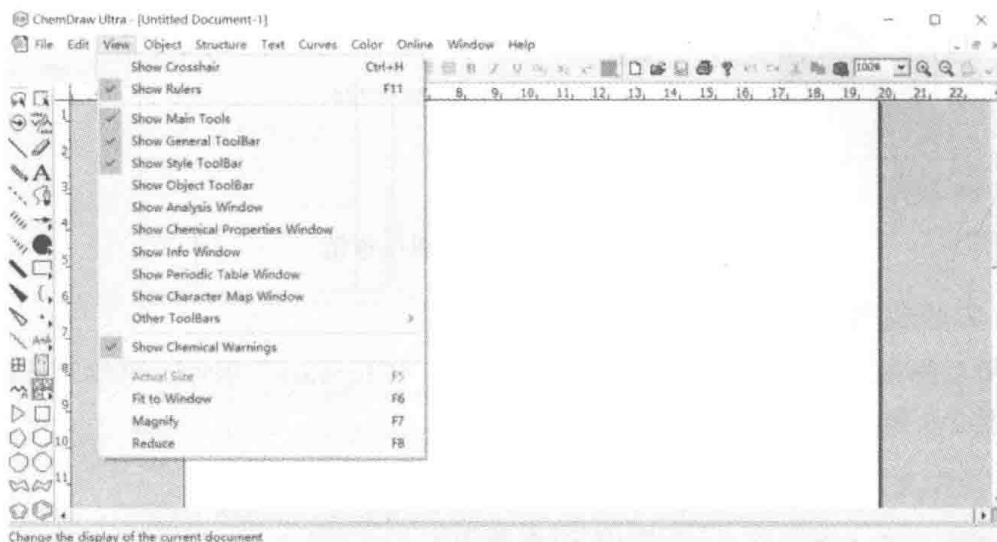


图 2-2 主要工具菜单

为与相应的化学界出版物所要求的结构匹配, 在绘图前要先“选择化学界出版物结构”, 具体操作为: 点击菜单栏中的“File”, 出现下拉菜单, 选择“Document Setting”, 再选择所需投稿的出版集团所要求的绘图格式。如不是投稿, 则一般选择最常用的“ACS Document 1996”格式, 画好的结构用于各种类型的文件使用, 如图 2-3。

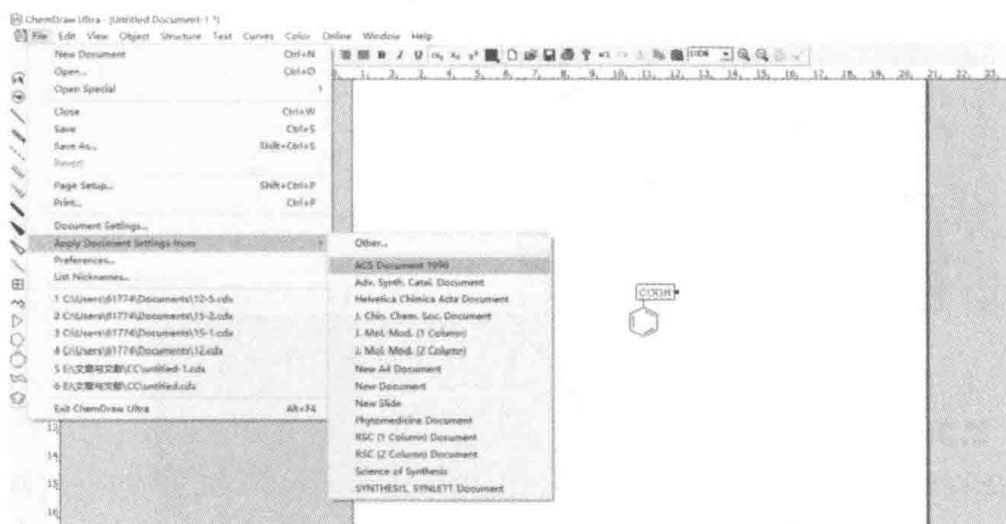


图 2-3 选择结构式绘图格式

选好结构图形软件格式后, 就可使用左侧的快捷键, 较轻易地将化学结构式绘出。给出的结构式可对颜色、字体、大小等格式进行修改操作, 还可复制、粘贴到 Word 文

