



四川理工学院课程实施大纲

课程名称： 药物合成化学

授课班级： 制药工程 2014 级 1,2 班

任课教师： 梁兴勇

工作部门： 化学与制药工程学院

联系方式： 13795584502（67175）

四川理工学院制

2017 年 2 月

《药物合成》课程实施大纲

基本信息

课程代码：

课程名称：药物合成

学 分：2

总 学 时：30

学 期：第6学期

上课时间：教务处统一安排

上课地点：教务处统一安排

答疑时间和方式：课前、课后、考试前；面对面或电话

答疑地点：教室、汇南实验室

授课班级：制药工程

任课教师：梁兴勇

学 院：化学与制药工程

邮 箱：287286901@qq.com

联系电话：13795584502（67175）

目 录

1. 教学理念	6
1.1 关注学生的发展	6
1.2 关注教学的有效性	7
1.3 关注教学的策略	9
1.4 关注教学价值观	10
2. 课程介绍（课程描述）	12
2.1 课程的性质	12
2.2 课程在学科专业结构中的地位、作用	12
2.3 学习本课程的必要性	12
3. 教师简介	13
3.1 教师的职称、学历	13
3.2 教育背景	13
3.3 研究兴趣（方向）	13
4. 预修课程（先修课程）	13
5. 课程目标	13
5.1 知识与技能方面	13
5.2 过程与方法方面	14
5.3 情感、态度与价值观方面	14
6. 课程内容	14
7. 教学安排（教学日历）	18
8. 教学方法（教学方式）	18
8.1 课堂讲授	20

8.2 案例分析	20
8.3 讨论与探究法	错误!未定义书签。
8.4 自主学习法	21
8.5 实验训练	21
9. 课程要求	21
9.1 学生自学的要求	21
9.2 课外阅读的要求	21
9.3 课堂讨论的要求	21
9.4 课程实践的要求	21
10. 课程考核方式及评分规程	22
10.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告的要求	22
10.2 期中考核	22
10.3 成绩的构成与评分规则说明	23
10.4 考试形式及说明（含补考）	23
11. 学术诚信规定	24
11.1 考试违规与作弊	24
11.2 杜撰数据、信息等	24
11.3 学术剽窃等	24
12. 课堂规范	24
12.1 课堂纪律	24
12.2 课堂礼仪	25
13. 课程资源	25

13.1 教材与参考书	错误!未定义书签。
13.2 专业学术专著	错误!未定义书签。
13.3 专业刊物	错误!未定义书签。
13.4 网络课程资源	错误!未定义书签。
14. 学术合作备忘录（契约）	25
14.1 阅读课程实施大纲，理解其内容	25
14.2 同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望	26
附录： 《药物合成》课程讲义	26

1. 教学理念

1.1 关注学生的发展

作为一名教师，“教书育人”是我们最本质的工作，但是“教书”不只是教会学生们书本上的知识，还应更关注学生其它各方面的发展。教育的本质则在协助学生探索自我，并从发现自我、开启自我到实现自我，进而能不断地超越自我。其目的都是更好地为学生发展服务，务求可让学生得到可持续发展的能力，从而提高学生的全面素质。（1）关注学生的“主体地位”，现代教育的特征就是发展人的主体性，追求人的全面发展。如果我们还一直充当“主角”，而学生仅仅充当的是“配角”，剥夺了他们自主学习的权力，必定对学生的全面发展造成影响。教师应“以学生的发展为本”，因此，我们要牢固树立以学生为主体的教学观念，激发学生参与意识，把主动权归还学生，相信每一位学生都有发展，给学生提供更多的参与机会，给学生搭建一个自主学习的舞台，培养学生为了适应未来的生活而努力准备。（2）关注学生的“学习兴趣”学生的学习兴趣直接影响一节课的教学效果，因为“兴趣是最好的教师”，“没有兴趣的学习，无异是一种苦役；没有兴趣的地方，就没有智慧和灵感。”入迷才能叩开思维的大门，智力和能力才能得到发展。课堂上看学生的学习兴趣如何，可从这几点观察：教师是否有创设各种情境诱发学生的求知欲；教师是否能提出矛盾的问题，引起学生的疑惑；教师是否以生动的实例，描述枯燥的概念，使比较抽象的内容变得通俗形象；教师是否有利用思辨问题或实验结论作引导，这样既可激发学生的学习兴趣又可启发学生的思考。（3）关注学生情感、态度与价值观的体现与发展，作为老师，在强调学习基本知识的过程中，要潜移默化地培养学生积极的人生态度，正确的价值观、人生观和科学的世界观，使学生在知识的学习过程中学会正确的价值选择，逐步具有社会责任感，努力为人民服务，树立远大理想。教师应该在思想观念上实现重大转变，充分利用教材和各种有用信息对学生进行培养。处处注意创设民主、宽松的课堂教学氛围，以幽默的话语、尊重和赞赏，正确引导与启发学生，使学生在会心的笑容中轻松掌握知识与方法，并敢于表达自己的情感体验及对自己、同伴、老师作出合理的评价，使每个学生在这方面都能得到更好的发展。（4）关注每一个学生的发展，每个学生是不同的个体，有着不同的生活背景，他们在学习中有着不同的经验与体会，对同一个问题的解决，不同的学生也会表现出不同的思维习惯及见解。美国哈佛大学心理学家加德纳的《智力的结构：多元

智能理论》告诉我们：每个人都有着八种智能，而且每个人这八种智能的发展也将不同，所以我们的教学要关注学生个性差异，学生不是一个机器制造出来的工业品，要承认和接受学生身心发展、认知规律的差异，不能强求一致。最后，我们还应多表扬，激励学生，让学生们变得更主动，更自信！

1.2 关注教学的有效性

《药物合成》是用现代科学方法研究化学药物的化学结构、理化性质、制备原理、体内代谢、构效关系、药物作用的化学机理以及寻找新药的途径和方法的一门学科。药物合成与化学生物学、化学、物理化学等学科相互交叉渗透，内容繁杂，涉及的相关学科知识较多，如何在教学实践中充分调动学生的积极性以及如何提高学生的素质，是整个教学环节中必须解决的首要问题。

为了适应制药工程不断发展和进步，并且满足制药工程专业和药学本科层次学生学习的需要，本药物合成教学定位在培养适应高等教育形势发展的医药复合型人才，解决我国教育体系中长期以来存在的教育与生产实际相互分离的矛盾。新的课程理念追求“课堂教学的有效性”，即使课堂教学在一定的时间内通过设置一定的教学情境、采用适当的教学模式，并在和谐民主的师生双边活动中让学生获得最佳的学习效果。在教师的主导下，无论是精讲导学，还是巧问诱思，要充分认识到学生在学习过程中的主体性，以使学生在有限的课堂教学时间里得到最多的收获。为切实提高课堂教学的有效性，可采取以下措施：

1.2.1 创设教学情境，激发学习动机，来提高课堂教学的有效性

建构主义认为，学习总是和一定的社会文化背景即“情境”相联系的。学生的学习则更加依赖于实际情境，要在多媒体创设和模型虚拟的接近实际的问题情境下进行学习。在新课开始前，教师可借助各种教学手段展示问题情境，引起学生的求知欲望，激发学生的学习兴趣，然后进一步明确学习目标，从而使学生形成积极的学习内驱力。创设教学情境，激发学习动机，就是让更多的学生主动参与。学生是课堂教学的主体，如果学生不愿学、不想学，那么，提高课堂教学有效性就是一句空话。学生主动参与的前提是要有学习动机，因此，有效的课堂教学的前提就是激发学生的学习动机，唤起学生对学习的兴趣，激励学生求知的渴望和取得成就的愿望。

1.2.2 改变课堂教学模式来提高课堂教学的有效性

(1) 恰当的引导、适时的点拨进行探究质疑，就教学过程而言，以往的分析化学教学模式是典型的“满堂灌”，用知识结果代替知识的形成过程，一切由老师安排好，老师把知识的重点、难点嚼得很细，再灌送给学生，学生通常是被动接受，缺少独立、自主、实践、体验。本实施大纲提倡强调学生的自主探究过程。在新课学习中，教师要组织学生参与、探究新知的全过程，为学生留下探索与思考的余地，允许学生以不同的方式理解和解答问题，给学生提供合作与交流的机会，使学生在合作的过程中学习别人的方法和想法，表达自己对问题的看法，从而学会从不同的角度认识分析化学，养成与人合作与交流的习惯，获得积极的情感体验。

(2) 实施“课程实施大纲导学”教学模式，“课程实施大纲导学”教学法是一种新型的教学模式，它旨在通过学生的自主学习，培养学生的自学能力，提高教学效益。所谓“课程实施大纲导学”，是指以课程实施大纲为载体、以导学为方法、以教师的指导为主导、以学生的自主学习为主体，师生共同合作完成教学任务的一种教学模式。在这种模式中，学生根据教师设计的课程实施大纲，认真阅读教材，了解教材内容，然后，根据课程实施大纲要求完成相关内容。学生可提出自己的观点或见解，师生共同研究学习。这种教学模式一方面满足了学生思维发展的需要，另一方面又能满足学生自我意识发展的需要，对学生的自我发展和自我价值的体现有十分积极的作用。而教师则不仅仅是知识的传授者，更重要的任务是培养学生的自学能力、自学习惯，教会他们怎样学习、怎样思考，提高学生分析问题、解决问题的能力。

(3) 建立民主和谐的师生关系来提高课堂教学的有效性，心理学调查表明，积极的师生关系能促进教育教学活动的开展。教师应该尊重学生在教学中的主体地位，积极为学生提供交往、沟通和探索的机会。例如，在分析化学教学中，教师可以就工业生产中与本课程相关的一些实际问题以课堂讨论的形式介绍给学生，在讨论和辩论时，让学生据理力争，充分发表自己的见解，促使他们在相互交流中达到启迪思路、发展思维，动情、晓理、端行。教师要尽力做到对学生不指责、不呵斥、不急躁，多给予热情的鼓励和引导。这样，学生就会“亲其师而信其道”，更加热爱学习。其次，教师在课堂上要用富有情感、生动形象的语言，激起学生的学习热情，让学生感到教学内容生动有趣。教学语言要饱含对学生的引导，凝聚对学生的期望。如经常用“谁能想出更多更好的方法”、“你来试试，可以吗”之类的话引导、激励

学生积极思维，及时给予肯定性评价。再次，课间多和学生交流，了解他们的思想状况、学习状况、生活状况等，尤其是那些问题学生的生活状况，要使他们感受到老师是在真正地关心他，使学生从内心真正地认识到要好好学习。

(4) 充分利用课堂教学评价来提高课堂教学的有效性，学生在学习新知识后，教师应根据不同的教学目标设计练习题，做到在每个新知识点后都要进行达标检测。在这环节中教师要选择合适的检测题，以达到巩固所学知识、形成技能、完善认知建构的目的。教师要精心设计一组练习题，了解学生对新知识的综合掌握情况，并检测掌握运用学法的效度，进行形成技能技巧、发展能力的训练。由于学生之间的知识和能力差异是客观存在的，为了在课堂上尽可能地照顾这种差异，练习题组的设计也要有一定的层次，注意体现一定的梯度，要循序渐进，由易到难，由简单到复杂，螺旋上升，不要在一个平面上徘徊。有层次和合理的梯度，才能使学生产生向上的动力。

1.3 关注教学的策略

目前我校制药工程系药物合成因学时少，授课内容多的原因，教学主要以讲授导向学习教学法为主，结合制药工程本科的药物合成现有的实际教学体系，进行混合式问题导向学习教学法的初步尝试，具体在案例的选择和实施要综合考虑：

一方面，根据药物合成课程与学时安排的特点进行选择，可以在某些重点或容易混淆学习记忆的章节后设计一些案例分析，以加强区分学习。另一方面，所选案例要比较贴近生活，学生对教学案例有一定的了解，在此基础上融入课堂基础知识的疑点和难点。三是要合理掌握利用好时间，可以选择在课堂讲授的基础上，以复习的形式提出案例并分析所提出问题，让学生在课余时间围绕问题进行独立思考、查阅资料解决问题。在下次上课的时候，利用 0.5 学时进行分组讨论，既融入了问题导向学习教学的精髓，也符合本专业现阶段的教学模式。教材所涉及典型药物合成内容中，所列药品品种较多，授课过程中不可能面面俱到，关键是要教会学生学习的方法和技巧，教师采用选择几种典型药物的分析进行讲授，剩下部分，采用分组学习，让学生利用课外时间进行小组自学，在下次课时，留一定的时间进行学习交流，教师再在交流的基础上进行总结，以这种方式进行教学，可以克服药物合成学时较少与教学内容较多之间的矛盾。

一直以来，药物合成教学以单一的讲授导向学习教学方法为主，强调以教师为

主体，采用“灌输式”的方法，片面强调知识的传授，使学生在教学过程中处于被动接受的地位，教师与学生、学生与学生之间缺乏互动交流，忽视了自主学习能力和创新能力的培养。但讲授导向学习教学法在教学上具有较好的可控性，课堂传授的信息量大且知识点明确、系统，易于学生整理记忆，而且集中授课，班容量大，也有利于充分利用教学资源。

问题导向学习是将传统教学中以教师为中心的模式转变为以学生为中心的模式，将基础的理论知识与实际应用相结合，使学生接触到实际分析研究工作中的一些真实案例，让学生围绕一些复杂的、真实的问题而进行的一种有针对性的、实践性的学习。问题导向学习教学的出发点（或最终目的）是促进学习者建构广泛而灵活的知识基础，发展有效的解决问题的技能，发展自我引导的终身学习技能，成为内在的自我激励者和有效的合作者。而且问题导向学习教学除了促进了学生进行开放式探究的兴趣，启发他们的思维外，还可以促进教师不断更新知识、追踪学科发展动向，关注相关领域的研究前沿，促进高校教师队伍的整体学术水平的发展。

问题导向学习教学理念的精髓在于强调把学习设置到复杂的、有意义的问题情境中，通过让学习者相互合作解决真实性问题，共同探讨学习隐含于问题背后的科学知识，形成解决问题的技能以及寻找和应用资源的能力，并发展自主学习的能力，与人沟通的能力和团队协作的能力。目前，问题导向学习理念和教学模式已成为我国各级学校基础教育改革的重要思路。但基础学科是以学习基础知识为主，有时甚至很难把某些知识点融汇到案例中，采用纯粹的问题导向学习教学显得牵强，也失去了问题导向学习的趣味学习的意义，因此本教学小组将问题导向学习教学法与传统的讲授导向学习教学法结合起来，形成了所谓的混合式问题导向学习教学法，就是在保留实验室训练和适量的大课的基础上，增加以教师指导的小组讨论为特点的问题导向学习教学方法。

1.4 关注教学价值观

价值多元化时代的到来，使人们的生存与发展面临着新的机遇与挑战。教育是专门培养人的一项社会实践活动，课堂教学需要重新进行价值定位和行为反思以应对时代的挑战。关注情感、态度、价值观是以人为本思想在教学中的体现，其实质就是关注人。关注人（关注情感、态度、价值观）与关注学科（关注知识、技能与过程、方法）也是教学中一对至关重要的关系，从学生的角度来说，它表现为乐学

与学会、会学的关系；从教师的角度来说，它表现为教书与育人（教知识与教做人）的关系，从教学的角度来说，它表现为认识与情感的关系。学科教学的重心在学科还是在人？关注学科还是关注人反映了两种不同的教育价值观。过分关注学科，过分强调学科的独立性和重要性，是学科本位论的反映。学科本位论把学科凌驾于教育之上，凌驾于人之上，学科成为中心，成为目的，学校教育、课堂教学成为促进学科发展、培养学科后备人才的手段，这种只见学科不见人的教育观从根本上背离了教育的基本性质和神圣使命。从实践层面讲，以学科为本位的教学是一种“目中无人”的教学，它突出表现为：重认知轻情感、重教书轻育人，学科教学一定要以人的发展为本，服从、服务于人的全面健康发展。在教师的课堂教学理念中，包括每一位学生在内的全班所有的学生都是自己应该关注的对象，关注的实质是尊重、关心、牵挂，关注本身就是最好的教育。关注学生的情绪生活和情感体验，用“心”施教体现着教师对本职的热爱，对学生的关切，体现着教师热切的情感。关注学生的道德生活和人格养成。课堂不仅是学科知识传递的殿堂，更是人性养育的圣殿。课堂教学潜藏着丰富的道德因素，“教学永远具有教育性”，这是教学活动的一条基本规律。教师不仅要充分挖掘和展示教学中的各种道德因素，还要积极关注和引导学生在教学活动中的各种道德表现和道德发展，从而使教学过程成为学生一种高尚的道德生活和丰富的人生体验，这样，学科知识增长的过程同时也就成为人格的健全与发展过程，伴随着学科知识的获得，学生变得越来越有爱心，越来越有同情心，越来越有责任感，越来越有教养。当然，这也要求教师一定要加强自身修养，不断完善自己。总之，关注人的教学才能使学科教学同时成为情感、态度、价值观的形成与发展的过程，从而真正实现人的发展。

在分组讨论时，问题导向学习教学法要求较高，尤其是教师的人力和教学资源投入较多，本专业本科教学现阶段可能难以实现。故在目前本专业的实际条件和教学内容的要求下，本教学小组将每个班级分为3~5个小组，每个小组选择1~2个感兴趣的问题，在小组内进行讨论确定后，进行整理制作多媒体课件，推选一名同学进行主题发言，其他同学进行必要的补充完善。其他组的同学也可以针对该组同学所讲内容进行提问，建议每个小组轮流推荐主题发言人，并对小组发言人或提问的同学给予评分，作为平时成绩的一部分，充分调动同学们参加课堂讨论的积极性。在整个讨论过程中要让学生意识到课上的发言既是培养学生语言表达能力、分析问

题的能力和应变思考的能力，也是培养同学之间团队协作和人际交往的能力。要让学生意识到付出多（查阅资料和思考问题多），收获就多（相关知识掌握就多）的道理，使他们能在课上课下积极参与到案例的材料收集和分析讨论中，真正使问题导向学习教学法在本专业的药物合成教学中获得实际价值。

2. 课程介绍（课程描述）

2.1 课程的性质

药物合成是我国药学专业和制药工程专业中规定设置的一门主要专业课程，是整个药学科学领域中一个重要的组成部分。它主要运用有机化学的方法和技术研究化学结构已经明确的合成药物或天然药物及其制剂的合成工艺。通过本课程教学使学生具有完整的药品合成工艺理念，掌握研究解决药物合成问题的理论和技能，为研究开发新药等工作奠定基础。

制药工程专业毕业生，主要进入药品生产、药品流通、药品研发、药学服务等相关岗位工作。因为药品是用于治疗救人，保护健康的特殊商品。药品的生产是最优先，也最关键的步骤，只有合成出高质量的原料药，才能保证用药的安全和有效，从事这些岗位工作，都要求从业者对药物合成方法要有所了解。

2.2 课程在学科专业结构中的地位、作用

药物合成是药品生产和研制的第一步，是药物研究与开发的重要组成部分，又是制药高技术综合系统中各单元相互关联的重要纽带，在靶点与药物发现的最基本元素。在药品生产过程中，用于控制中间体质量和对生产工艺进行优化，最终产品的质量控制，高品质的药品是生产出来的，而不是检验出来的。

2.3 学习本课程的必要性

药物合成课程是在有机化学、药学和药学生物学基础上开设的制药工程专业课，课程的教学目标是培养学生初步具备药品合成的观念，使学生掌握药物合成的方法和技能，从而能够胜任药品研究、生产工作，并具备创新研究和提高药品质量的思维和能力。通过本课程的理论学习和实践锻炼，使学生能够熟练掌握常用的药物合成方法，并具备依据不同的药物有针对性地进行合成方法的设计与实施的能力，以满足药品行业对药物生产专业人才的要求。在药物合成的学习过程中，通过药物合成实验基本操作技能的训练使学生能养成良好的专业素养和实事求是的科学作风，

能够胜任我国药物研究和生产从仿制为主导创制发展的历史性转变时期的各种药物分析工作。在通过《药物合成》学习，为学生了解药品生产，增强继续学习和适应职业变化的能力奠定基础。

3. 教师简介

3.1 教师的职称、学历

梁兴勇，讲师，博士研究生

3.2 教育背景

2003.09-2007.06 四川大学华西药学院学士

2007.09-2010.06 四川大学华西药学院硕士研究生

2010.09-2013.06 四川大学华西药学院博士研究生

3.3 研究兴趣（方向）

天然有效物及重要药物分子的合成和结构修饰

4. 预修课程（先修课程）

《无机化学》、《有机化学》、《药物化学》、《物理化学》等

5. 课程目标

5.1 知识与技能方面

该课程主要运用化学、物理化学的或化学生物学的方法和技术来研究和解决化学结构已经明确的合成药物、天然药物合成工艺问题。同时，也为药物化学、药理学、药剂学等主要专业课程提供物质支持和技术保障。从新药的研究开发到临床合理用药的全过程，从新药的结构分析到药品进入人体的生物转化等全方位，均离不开本课程的教学内容与要求。通过本课程的教学，使学生获得原料药及重要中间体合成方面的基本理论、基本方法和基本技能，以达到上述人才培养目标与要求。该课程主要讲授药品合成的八大类典型反应基本理论、基本技能及其影响因素，其任务是使学生胜任药品研究、生产工作，具有探索解决药品质量问题的基本思路

和能力，为今后从事药品研究和药物生产工作打下基础。

5.2过程与方法方面

在药物合成教学中，注重教学的过程管理，在掌握药物合成基础知识的基础上，重点培养学生独立思考问题、解决问题的能力，在不断的学习积累过程中，逐步建立起创新意识和创新思维。采用的教学方法：讲授导向学习教学方法、问题导向学习教学方法、自学和讨论。

5.3情感、态度与价值观方面

教师在传授知识的同时，也关注学生情商的培养。在学习上，教会学生们科学的学习方法，严谨的治学态度；在学习规划、人生阶段性规划方面，给予学生正确的引导，使得学生们建立起积极向上的、乐观的生活态度，建立起切合实际的人生阶段性目标。

6. 课程内容

第一章 卤化反应

【教学内容】

- 1、不饱和烃的卤加成反应。
- 2、烃类、羰基化合物的卤代反应。包括脂肪烃、芳烃、醛、酮、烯醇、羧酸衍生物的卤化反应。
- 3、醇、酚和醚的卤代置换反应。
- 4、羧酸的卤置换反应。酰卤的制备，羧酸的脱羧卤置换反应。
- 5、其他官能团化合物的卤置换反应。卤化物的卤素交换反应，磺酸酯、芳香重氮盐化合物的卤置换反应。

【基本要求】

- 1、掌握不饱和烃卤加成反应、卤取代反应和卤置换反应的特征、影响因素和各种类型反应的常见卤化剂。
- 2、熟悉不饱和烃卤加成反应、卤取代反应和卤置换反应的反应机理。
- 3、了解卤化反应在药物合成中的广泛应用。

【重难点】

重点：常用的各类卤化剂的应用特点、反应条件及各种类型反应的反应机理。

难点：在药物合成中，对某一目标反应选择合适的卤化剂及卤加成和取代反应的立体化学问题。

【学时安排】理论 4 学时

第二章 烃化反应

【教学内容】

- 1、氧原子上的烃化反应。包括醇、酚的氧烃化反应，醇、酚羟基的保护。
- 2、氮原子上的烃化反应。氨及脂肪胺、芳香胺、杂环胺氮原子上的烃化反应，氨基的保护。
- 3、碳原子上的烃化反应。芳烃、炔烃、羰基化合物等的烃化反应。

【基本要求】

- 1、掌握烃化反应的特征及分类；理解影响各类烃化反应的主要因素。
- 2、熟悉各类烃化反应的机理；掌握羟基、氨基保护的各种有效方法。
- 3、了解烃化反应的概念及其与缩合反应的区别和联系；

【重难点】

重点：各类烃化剂的应用特点及如何选择使用，各类烃化反应的反应机理及反应的影响因素。活性亚甲基化合物的碳烃化中不同烃化基引入的顺序及其在药物合成中应用。

难点：当分子中有多个可被烃化官能团存在时，如何进行选择性烃化的问题。

【学时安排】理论 4

第三章 酰化反应

【教学内容】

- 1、氧原子上的酰化反应。包括醇、酚的氧酰化，醇、酚羟基的保护。
- 2、氮原子上的酰化反应。包括脂肪胺、芳香胺的氮酰化，氨基的保护。
- 3、碳原子上的酰化反应。包括芳烃、烯烃的碳酰化。
- 4、有机金属化合物在碳酰化反应中的应用

【基本要求】

- 1、掌握氧原子、氮原子酰化反应中常用酰化剂类型、反应条件。
- 2、熟悉碳酰化反应中重要人名反应及有机金属化合物在碳酰化反应中的应用。
- 3、了解酰化反应在药物合成中的应用特点。

【重难点】

重点：酰化反应的机理及常用酰化剂类型。

难点：反应条件对酰化反应的影响。

【学时安排】 自学

第四章 缩合反应

【教学内容】

- 1、 α -羟烷基、卤烷基、氨烷基化反应。Aldol 缩合、Prins 反应、Blane 反应、Mannich 反应等。
- 2、 β -羟烷基、 β -羰烷基化反应。
- 3、亚甲基化反应。包括 Wittig 反应、Knoevenagel 反应、Stobbe 反应、Perkin 反应。
- 4、Darzens 反应。
- 5、环加成反应。Diels-Alder 反应。

【基本要求】

- 1、重点掌握具有活泼氢化合物和羰基（醛、酮、酯）化合物间缩合和分子内环合反应。掌握掌握延长和建立 C-C 键、C-X(X=N,O)键的基本方法与原理；掌握 Mannich、Michael、Wittig 反应的机理、影响因素、发展和应用；掌握分子内环化反应的规则。
- 2、熟悉缩合反应的基本概念，反应机理及反应的影响因素。
- 3、了解缩合反应在药物合成中的应用特点。

【重难点】

重点：Aldol 缩合，Mannich 反应，Michael 加成，Wittig 反应，Knoevenagel 反应及 Darzens 缩合的定义、反应机理、反应条件及其应用。

难点：缩合反应中的立体化学问题。

【学时安排】 理论 6 学时

第五章 重排反应

【教学内容】

- 1、从碳原子到碳原子的重排。
- 2、从碳原子到杂原子的重排。
- 3、从杂原子到碳原子的重排。

4、 σ 键迁移重排。

【基本要求】

1、掌握 Beckmann 重排、Hofmann 重排、Stevens 重排和 Sommelet-Hauser 重排、Cope 重排和 Claisen 重排。

2、熟悉重排反应的反应机理及反应的影响因素。

3、了解了解重排反应的基本概念，重排的分类，立体化学和对重排产品结构的影响。

【重难点】

重点：主要重排反应条件、迁移基的迁移能力及应用。

难点：综合运用重排反应形成新分子及重排反应中的立体化学问题。

【学时安排】 理论 2 学时

第六章 氧化反应

【教学内容】

1、烃类、醇类、醛、酮的氧化反应。

2、含烯键化合物的氧化反应。

3、芳烃、胺的氧化反应。

4、脱氢反应及其他氧化反应

【基本要求】

1、掌握不同类型有机化合物如烷烃、醇、醛、酮、烯烃及芳烃被氧化的特点、常用氧化剂、氧化产物及氧化反应条件。

2、掌握脱氢反应中常用的脱氢剂及其特点、芳构化反应的应用。

3、熟悉胺、卤化物、磺酸酯及含硫化合物的氧化特点及应用。

4、了解有机化学中氧化反应的概念及氧化反应的类型。

【重难点】

重点：烃基、醇及烯键氧化常用的氧化剂及特点。熟悉各类氧化剂的应用范围以及它们对不同功能基氧化时的异同点。

难点：各类可氧化官能团共存时如何实现选择性氧化。

【学时安排】 理论 4 学时

第七章 还原反应

【教学内容】

- 1、还原反应机理。
- 2、不饱和烃的还原。
- 3、羰基（醛、酮）的还原反应。
- 4、羧酸及其衍生物的还原反应。
- 5、含氮化合物的还原反应。
- 6、氢解反应。
- 7、不对称还原反应。

【基本要求】

- 1、掌握各种类型有机化合物被还原的特点、常用还原剂、还原产物和还原反应条件。
- 2、熟悉有关人名反应及其在药物合成中的应用。
- 3、了解还原反应的定义、反应类型及其在药物合成中的重要性。

【重难点】

重点：各类还原剂的应用特点及应用范围。烯炔、羰基、硝基的还原方法。对各种不同功能

基进行还原时所常用的典型方法。还原反应在药物合成中应用。

难点：各类可还原官能团共存时如何实现选择性还原。

【学时安排】理论 4 学时

案例讨论课：

- 1、基本要求：针对学生在学习过程中存在的共性问题进行讨论。
- 2、主要内容：

安排 2 学时，由任课教师根据授课情况确定。主要包括：现代常见药物及重要中间体的合成工艺路线的探讨。

7.教学安排（教学日历）

教学内容与学时安排见教学日历。

四川理工学院教学日历

2016—2017 学年 第 2 学期

填写时间：2017 年 02 月 28 日

课程名称	药物合成	时	上课周数	9
------	------	---	------	---

系	化学与制药工程	专业	制药工程	间 分 配	学时数	30
班 级	2014 级（拔尖）				讲课时数	30
系		专业			习题课及课堂讨论	2
班级					实验	0
系		专业			每周上课时数	4
班级						

周次及日期	教 学、作 业 类 别 及 内 容				
	讲授内容（教学大纲分章和题目的名称）	讲课时数	自学学时	课外作业数	课堂作业数
第 10 周 5.4	前言 第一章 卤化反应 第一节 卤化反应的机理 第二节 不饱和烃的卤加成反应 第三节 烃类的卤取代反应 第四节 羰基化合物的卤取代反应	2			
第 11 周 5.8	第五节 醇、酚、醚的卤置换反应 第六节 羧酸的卤置换反应 第七节 其他官能团化合物的卤置换反应	2		1	
5.11	第二章 炔化反应 第一节 炔化反应机理 第二节 氧原子上的炔化反应	2			
第 12 周 5.15	第三节 氮原子上的炔化反应 第四节 碳原子上的炔化反应	2		1	
5.18	第四章 缩合反应 第一节 缩合反应机理 第二节 α -羟烷基、卤烷基、氨烷基化反应 第三节 β -羟烷基、羰基化反应	2			
第 13 周 5.22	第四节 亚甲基化反应 第五节 α 、 β -环氧烷基化反应 第六节 环加成反应	2		1	
5.25	第五章 重排反应 第一节 重排反应机理 第二节 从碳原子到碳原子的重排	2			
第 14 周					

5.29	第三节 从碳原子到杂原子的重排 第四节 从杂原子到碳原子的重排 第五节 σ 键迁移重排	2		1	
6.1	第六章 氧化反应	2			
	第一节 氧化反应机理				
	第二节 烃类的氧化反应				
	第三节 醇类的氧化反应	2			
第 15 周					
6.5	第四节 醛、酮的氧化反应				
	第五节 含烯键化合物的氧化				
	第六节 芳烃的氧化反应	2			
6.8	第七节 脱氢反应				
	第八节 胺的氧化反应				
	第九节 其他氧化反应	2		1	
第 16 周					
6.12	第七章 还原反应	2			
	第一节 还原反应机理				
	第二节 不饱和烃的还原				
6.15	第三节 羰基（醛、酮）的还原反应	2			
	第四节 羧酸及其衍生物的还原				
第 17 周					
6.19	第五节 含氮化合物的还原反应	2		1	
	第六节 氢解反应				
6.22	合成设计原理（课堂讨论）	2			
	第一节 合成中常用术语				
	第二节 合成设计的逻辑学				
	第三节 逆合成分析法				
	一些常见重要药物的合成工艺研究				

任课教师：梁兴勇

系主任签字：

院长签字：

教务处处长签字：

本教学日历一式四份，任课教师、任课教师所在教研室和系、教务处各存一份。

8. 教学方法（教学方式）

8.1 课堂讲授

基础理论知识以课堂讲授为主，课堂讨论与自学为辅。

8.2 案例分析

根据授课班级学生的实际情况，针对课程涉及的重点和难点，有针对性的选择实例分析。

8.3自主学习法

教会学生使用图书馆纸质图书和电子资源，药物分析文献查阅数据库使用方法，鼓励学生课外阅读药物分析文献，将药物分析的重点、难点知识熟练掌握。也养成定时定量的阅读文献的好习惯。

8.4实验训练

药物合成是一门实践性很强的学科，为使学生熟悉药物合成实验基本知识、基本技术和《中国药典》的精髓，本学期在开设药物分析理论课程的同时，开设有 30 学时的药物合成实验课程，强调对学生动手能力的培养，同时培养学生的独立工作及创新能力，激发学生自助学习的积极性，实验项目主要如下，根据实验室实际情况选做 30 学时。

实验一：磺胺醋酰钠的合成（综合性）

实验二：香豆素-3-羧酸的合成（综合性）

实验三：苯佐卡因的合成（综合性）

9. 课程要求

9.1学生自学的要求

课前预习，课后及时复习，完成课后作业。

9.2课外阅读的要求

上课期间至少阅读 2-3 篇期刊文献，或学术专著某一章节。

9.3案例教学的要求

每个小组根据抽到的自学题目，通过小组成员的协作，查阅文献资料，制作 PPT，选出 1 名同学代表全组用 PPT 在全班对所学内容进行介绍，其余各组可以提相关问题，小组成员给出回答。教师根据小组 PPT 制作质量和答辩情况给小组各成员打分（百分制），对于表现突出的同学给予加分奖励，对提问同学也根据问题的专业性强弱给予不等加分奖励。成绩作为一次平时成绩记载入平时成绩登记册。

9.4课程实践的要求

根据化学与制药工程学院实验中心的安排和药物分析实验课程的要求，进行实验训练，并撰写实验报告，鼓励有兴趣的同学参加到教师科研工作中，训练药物分析科学研究的实验操作技能和思维方式。

10. 课程考核方式及评分规程

10.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告的要求

（一）出勤要求：

学生必须按照教务处规定的时间和地点全部到教室上课，学生请假要有辅导员签字生效的请假条，否则按照旷课处理；迟到进教室前先报告，早退要向老师请假说明情况。出勤情况是平时成绩的基本构成要素，按照教务处的规定，任课教师每学期至少要对授课班级考勤三次。

（二）作业要求：

- 1) 根据各章节特点，酌情布置适当作业，防止缺交或迟交。
- 2) 作业必须做在作业本上、用钢笔或圆珠笔按一定规格书写，要求字迹清楚，防止漏题不做。
- 3) 教师按“A”、“B”、“C”、“D”、“E”五级记分每次登记作业情况，期末计算作业成绩。
- 4) 在每学期末，主讲教师必须将平时成绩登记册、试卷、参考答案与评分标准、试卷分析、成绩分析等教学资料交资料室存档。

（三）批改要求

- 1) 批改作业数量：教师每次批改全部作业。
- 2) 每次所批改作业按五级分给出成绩，对作业中普遍存在的问题进行评讲。

（四）作业次数、作业量

作业次数和数量参见 7 的教学安排（教学日历）

10.2 期中考核

为了检验学生对前半个学期所学的知识掌握情况，任课教师针对前半学期所学内容命一定数量的试题，让学生在规定时间内完成，教师根据学生的完成情况和质量评定中期考核成绩，作为一次平时成绩，通过这个测验，有利于学生比较正

式地检验自己平时的学习水平，根据这个成绩，学生可以及时的调整学习心态和方法，更有效率的进行下一阶段的学习。通过期中考核，让学生掌握《药物分析》学习方法，学会总结归纳，加深印象。

10.3 成绩的构成与评分规则说明

考核方式	评价	评估课程目标	评估毕业要求
课堂考勤 10% (总分 100 分)	课堂表现基数为 85 分, 课堂表现活跃的同学+5 分, 表现优异的+10 分, 迟到 2 次扣分, 缺席一次扣 5 分, 未交作业 1 次扣 5 分, 累计超过总课时的 1/3 者, 取消考核资格。		
作业 10% (总分 100 分)	每次作业按 A+, A, B+, B, C+, C, C+, D, E 共 10 个等级 (分别对应百分制中的 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 50), 所有作业的平均成绩作为作业成绩, 课后作业平均为优秀且无抄袭者+5 分。		
期中测试 20% (满分 100 分)	完成反应题 1: 50 分 完成反应题 2: 20 分 定向合成题: 50 分		
期末考试 60% (满分 100 分)	人名反应: 20 分 选择题: 10 分 填空题: 10 分 完成反应题 1: 30 分 完成反应题 2: 20 分 定向合成题: 10 分		
成绩评定	最终成绩=出勤×10%+作业×10%+期中测试×60%+期末考试成绩×60%		

10.4 考试形式及说明 (含补考)

闭卷考试，卷面成绩 100 分。补考总成绩与正常考试成绩、平时成绩算法相同。

11. 学术诚信规定

11.1 考试违规与作弊

考试作弊按照《四川理工学院学生守则》相关规定处理。

11.2 杜撰数据、信息等

药物分析实验课，完成实验之后须向实验指导老师提交实验原始数据，实验报告数据必须和原始数据一致，如果出现杜撰实验数据、实验现象的行为，实验项目成绩记 0 分。

11.3 学术剽窃等

药物分析教学过程不涉及科研实验和学术创作，故应该不会出现学术剽窃。

12. 课堂规范

12.1 课堂纪律

(1) 学生必须准时上下课，不得迟到和早退。手机关机或调成静音，不能接打电话。迟到学生需取得教师同意后方准就坐听课。

(2) 上课前，学生应准备好上课所需的用品就坐静候。

(3) 上课时学生要衣着整齐，脱帽，专心听讲，认真记笔记，禁止随意交谈或阅读与上课无关的报刊书籍。对违反的学生，教师应予以制止和给予适当的批评，严重者可令其退出课堂，课后报教务处和学院处理。

(4) 教师提问学生时，学生必须起立回答，学生遇问题需问教师时，应举手示意，经教师同意后起立发问。

(5) 上课期间，无关人员一律不得进出教室，或在课堂内逗留。

(6) 教室内必须保持整齐洁净，不允许踩踏桌椅，禁止吸烟和吃食物，不得随意在桌上涂写，不得随地扔碎纸和吐痰，上课前和课间应有值日同学将黑板擦净。

(7) 在教学楼内应保持肃静，不得在走廊和教室内高声喧哗以及做有碍上课和自习的活动。

(8) 同学之间要互相谦让，互相照顾，不得抢占座位。

(9) 非经教学楼管理部门同意，教室内一切备品都不得任意搬动，要自觉爱护

教室内的一切备品。

12.2 课堂礼仪

(1) 课前作好充分准备是一种起码的礼貌，是对老师的尊重。作为学生应在预备铃一响就立即进入教室，准备好课本、笔记本、文具等，安静端坐，恭候老师的到来。

(2) 一堂课起始时的礼仪规范：“上课”时：课代表：起立！敬礼，立正、目视老师，全体同学：（鞠躬礼）同时喊：“老师好！”老师：“同学们好！”（点头礼）。课代表：请坐！下课时：课代表：“起立”，全体同学：（立正、目视老师）鞠躬礼“谢谢老师！”老师：同学们再见！

(3) 上课迟到，应先敲门或喊“报告”，得到老师谅解和允许后，方可悄悄入座。

(4) 回答问题时，应先举半臂右手，经老师允许后再起立发言。专心听讲，不嘲笑回答错的同学。

(5) 读、写、坐姿应规范统一，科学，有利于身心健康。忌东倒西歪。

(6) 严守课堂纪律，不私下说话，不做小动作，以饱满的精神状态上好每一节课。

13. 课程资源

13.1 教材：

《药物合成反应》，主编：闻韧，出版社：化学工业出版社，2010年第3版。

13.2 参考书：

《有机合成反应》（上、下册），主编：王葆仁，出版社：科学出版社，1981年。

《有机药物合成手册》 上海医药工业研究所主编

《有机药物合成法》 陈芬儿主编

14. 学术合作备忘录（契约）

14.1 阅读课程实施大纲，理解其内容

在第一次上课，教师将《药物分析》课程实施大纲发给每一位同学，要求每一位同学认真阅读：通过学习次大纲，让同学了解以下几点：

- (1) 了解《药物分析》的学科性质；
- (2) 熟知《药物分析》的重难点，教师上课的要求，以便教与学相互配合、相互促进，达到更好的教学效果；
- (3) 熟知《药物分析》的考核方式，以便指导学生安排学习活动。

14.2 同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望

同学们在认真阅读《药物分析》课程实施大纲后，是否同意大纲中所要求的各项学习细节，若同意该课程实施大纲中阐述的标准，请严格按照该大纲要求安排学习；若对该大纲有异议，可以提出合理的期望与要求。

附录： 《药物分析》课程讲义

绪论

课程目的：

- 1、掌握重要的药物合成反应的反应机理，反应的基本条件和应用范围；
- 2、掌握反应中作用物的结构因素，反应条件对反应结果的影响；
- 3、掌握重要合成反应中常用试剂的特性和应用条件、应用范围；
- 4、了解有机合成的新反应，新试剂和新方法的发展，掌握某些新反应，新试剂和新方法在药物合成中的应用；
- 5、掌握目标分子（即药物分子）合成设计的基本知识，基本步骤，具有选择较合理的合成方法的能力；

基本概念：

药物合成研究的对象和任务；药物的命名和药物化学的近代发展。

教学学时： 1 学时

教学内容：

《药物合成反应》是药学专业的一门重要专业基础课。

本课程以有机化学、无机化学、物理化学为基础，对药物合成中常用的有机单元反应和特殊反应进行比较深入的讨论，着重讨论各单元反应发生的条件、反应的微观过程及影响反应的结构因素和反应条件因素，并用以指导药物合成方法的选择和工艺条件的优化。

本课程要求学生掌握重要药物合成单元反应的反应条件、反应机理、影响因素及其在药物合成中的应用；掌握药物合成单元反应中常用主要反应试剂的性质、特点、应用范围。熟悉新试剂、新方法在药物合成反应中的应用进展。培养较为熟悉的合成药物及中间体的实验基本技能，能正确地、科学地、独立地进行合成反应实验工作，具有独立开展药物合成研究的初步能力。

教学过程：

讲授结合多媒体，学生出勤登记册签到作为平时上课考勤：

在课程开始前，我会首先介绍药物化学这本书的目录、附录以及索引部分，帮助同学们更好了解书本的编撰结构和辅助工具，提高同学们自主学习的能力。接着出示药物相关教学幻灯片，向同学们介绍什么是药物，它所包含的内容，然后引导出药物合成这门课程，这个过程中板书出药物合成概念和药物合成研究主要内容之间的关系图。介绍药物合成的发展历史揭示如下主要问题：

- 1、什么是药物合成反应：定义和主要研究内容。举例说明药物合成的主要目的、方法。
- 2、课程内容介绍，学习重点，学习方法提示介绍本课程各章节的主要内

容、学习重点和学习方法建议。

3、研究化学药物及其中间体的有机合成反应和合成设计原理的学科。

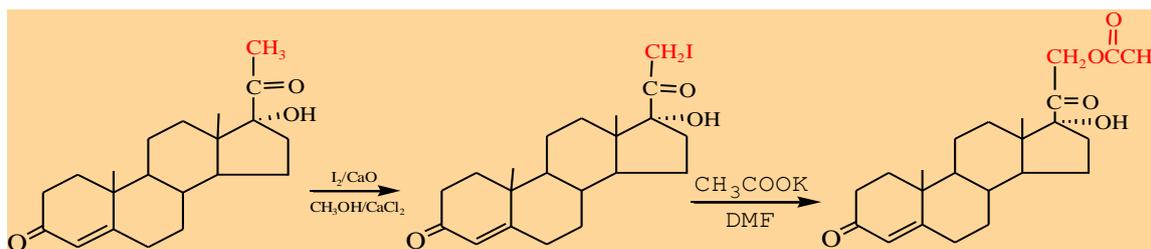
4、有机合成反应——基本骨架的构建、官能团的引入等。

5、合成设计原理——合成路线的设计、选择。

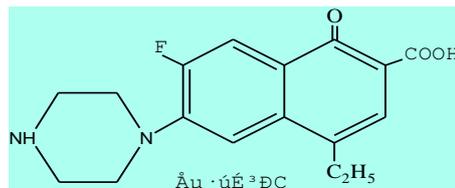
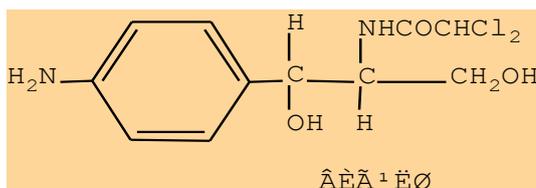
第一章 卤化反应

引入卤化反应的定义：分子中形成 C-X 的反应；特点：引入卤原子可改变有机分子中的性质，同时能转化成其它官能团。

在药物合成中的应用如：制备药物中间体 糖皮质激素醋酸可的松



制备具有不同生理活性的含卤素的有机药物



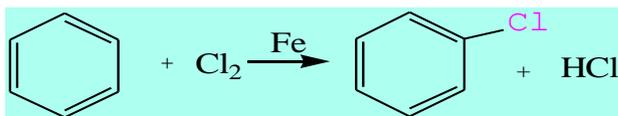
并通过 PPT 列举出氯霉素和诺氟沙星的合成路径，以此介绍卤代反应的类型及其重要性。

1.详细讲解卤化反应的类型：

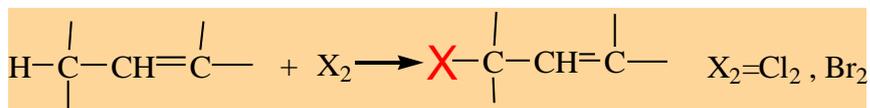
饱和烷烃

不饱和烃

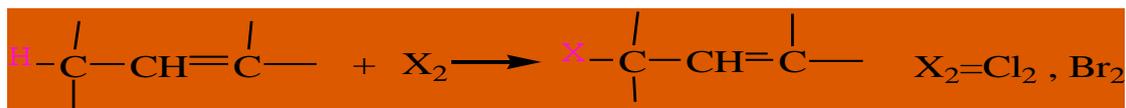
芳香环上的卤取代



烯丙位、苄位上的卤置换



醛酮羰基 α -位的卤置换



羧酸 羟基的卤置换

2. 亲电性卤代反应的类型以及反应的影响因素:

2.1 常见卤素亲电试剂:

$\text{X}_2, \text{X}-\text{OH}, \text{ROX}, \text{RCONHX}$ $\text{X} = \text{Cl or Br or I}$

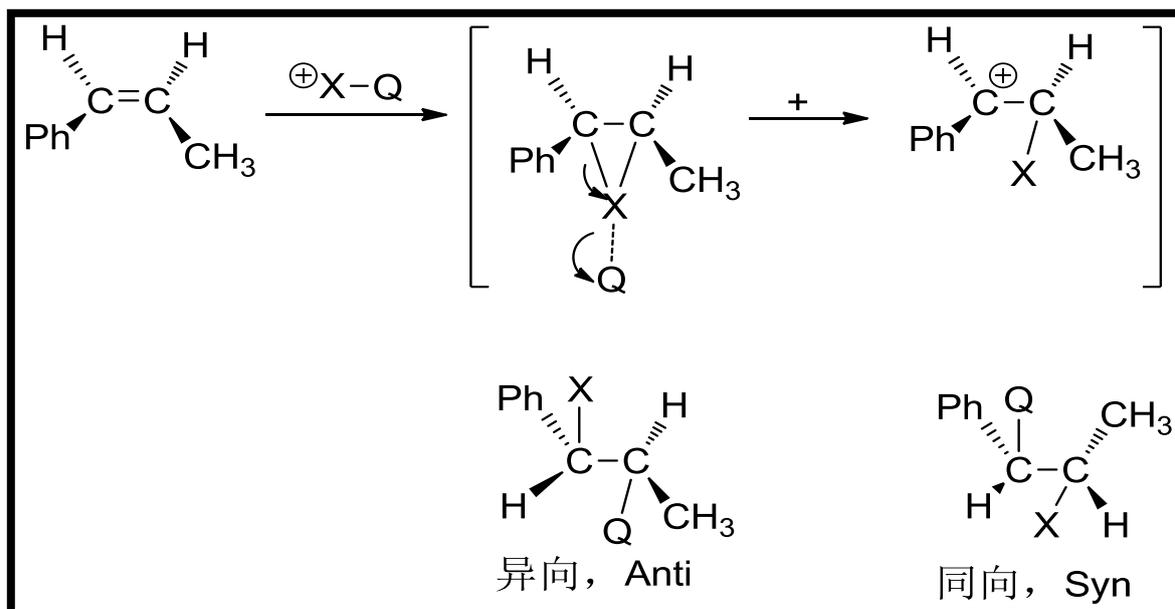
提问: 为什么没有 F?

2.2 被进攻的底物

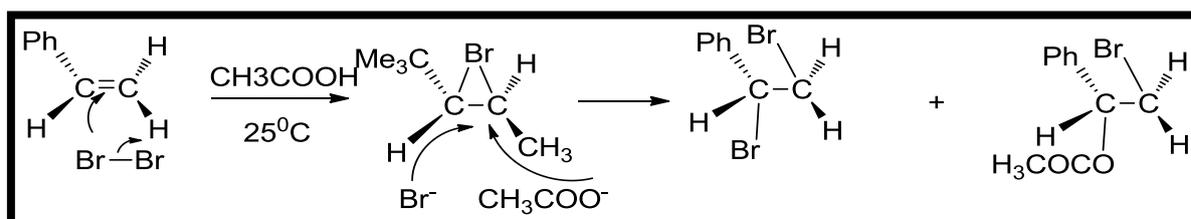
含不饱和碳碳键的化合物, 如: 烯烃, 炔烃, 芳香烃等常见结构

2.3 反应的影响因素:

立体选择性因素



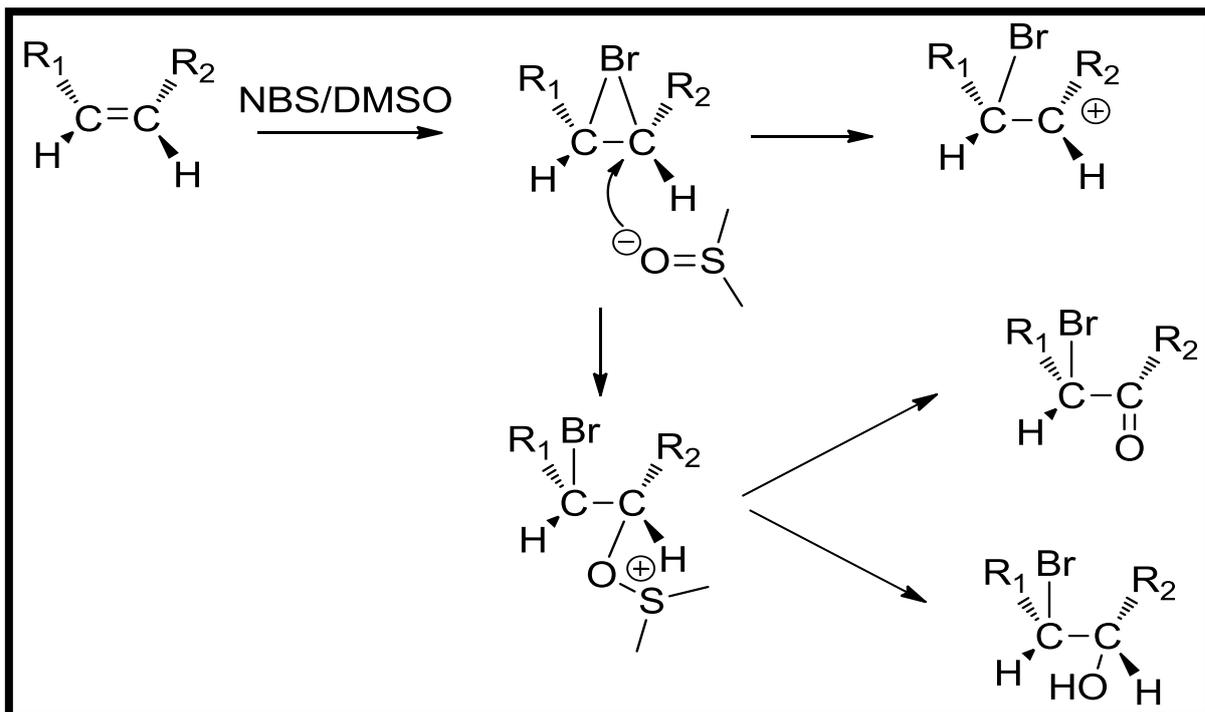
次卤酸及次卤酸酯对烯烃的加成反应 (P9)



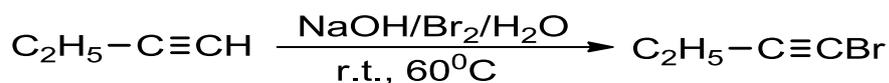
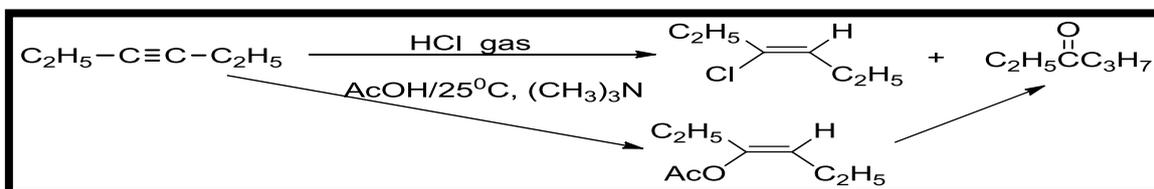
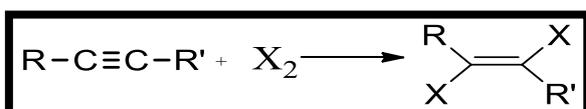
引出马氏和反马氏定位法则：卤素加成在双键的取代基较少的一端（HX 反应呢？）

2.4 不饱和烃类的卤代反应

烯烃的卤代反应



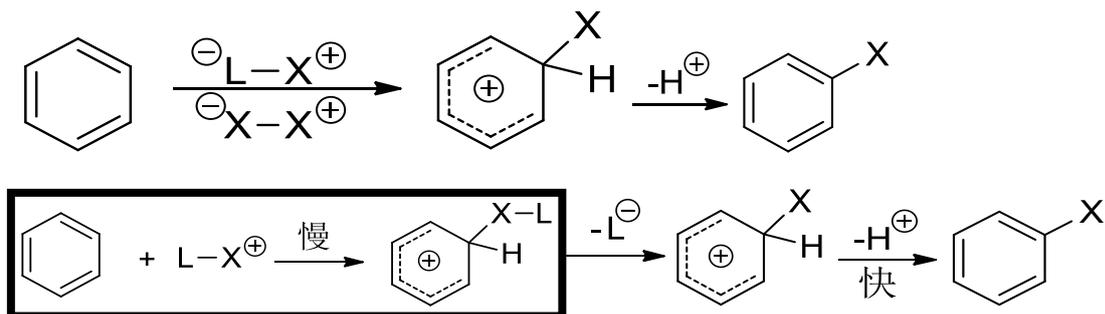
2.5 炔烃的卤代反应



2.6 芳烃的卤代反应

首先介绍芳烃的性质，以及如何判断芳烃：对于单环共轭多烯分子，当成环原子都属于同一平面，且离域的 Π 电子数是 $4n+2$ 时，该化合物具有芳香性。

芳烃卤代反应的基本反应过程：



影响因素:

芳 π 环取代基的影响,

给电子和吸电子取代基对卤取代反应的影响;

空间位阻和电子云对反应的影响;

邻对位和间位定位基对选择性的影响;

卤取代剂的影响

2.7 芳 π 杂环化合物的卤取代反应

反应活性: 吡咯 > 呋喃 > 噻吩 > 苯(嘧啶和吡啶?)

定位效应: 2 位比 3 位活泼; 单环无取代基的芳杂环化合物多生成多卤代物的副产物。

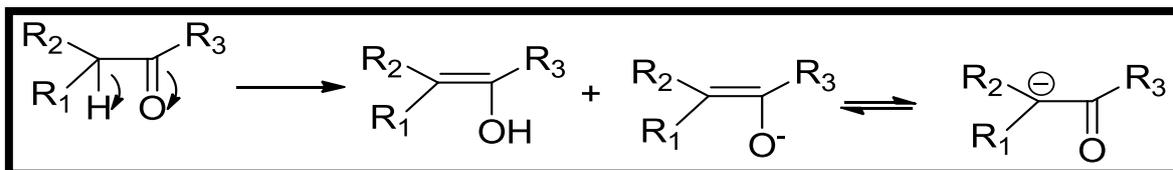
2 位有吸电子基团, 多生成 4 或 5 位的卤代物

多 π 芳杂环化合物有利于卤取代反应

缺电子 π 芳杂环化合物不利于卤取代反应

2.8 醛和酮的 α -卤代反应

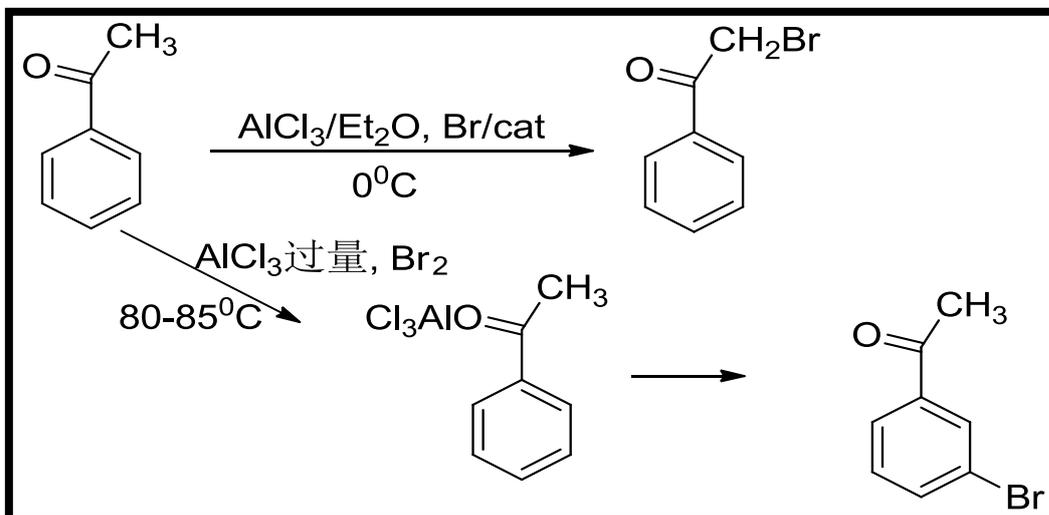
酮式结构的烯醇式结构, 影响卤代反应



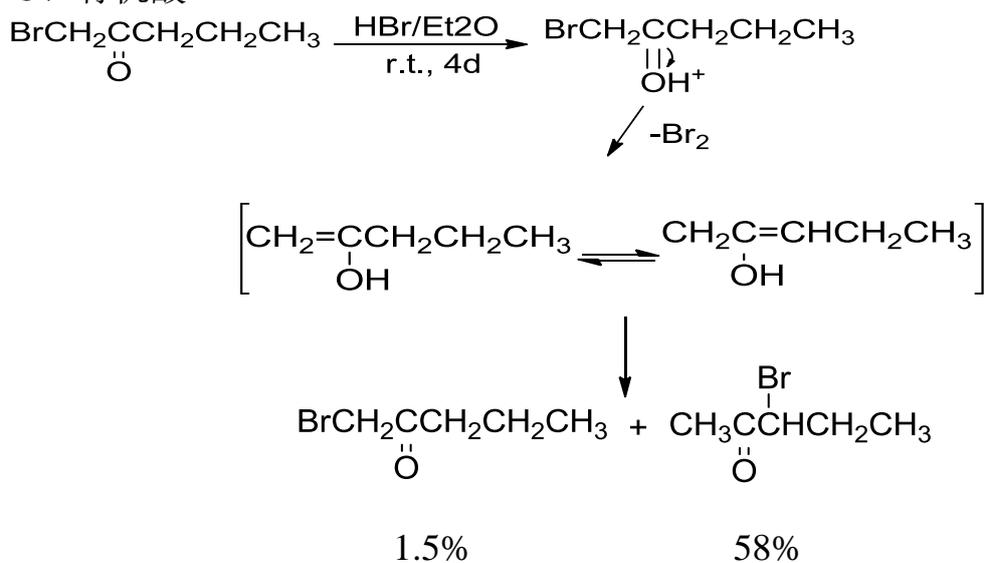
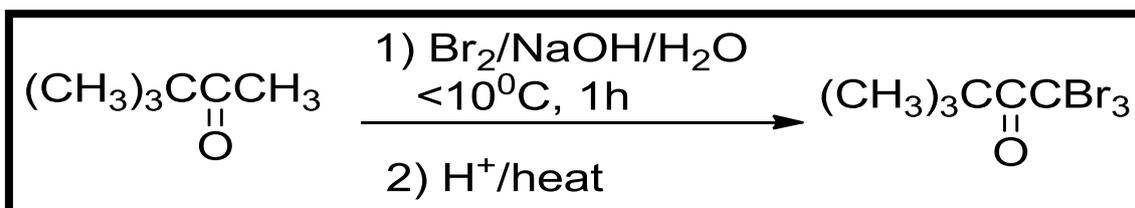
醛和酮的 α -卤代反应影响因素

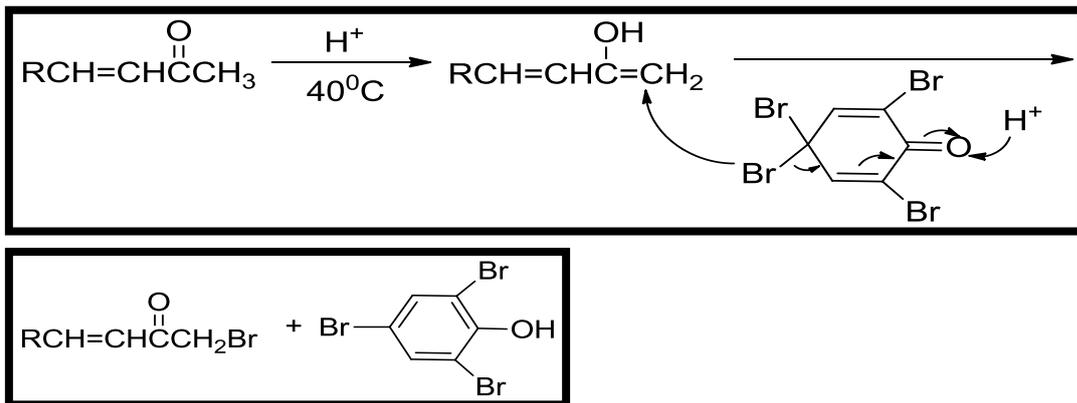
催化剂的影响

a、无机酸（Lewis）催化



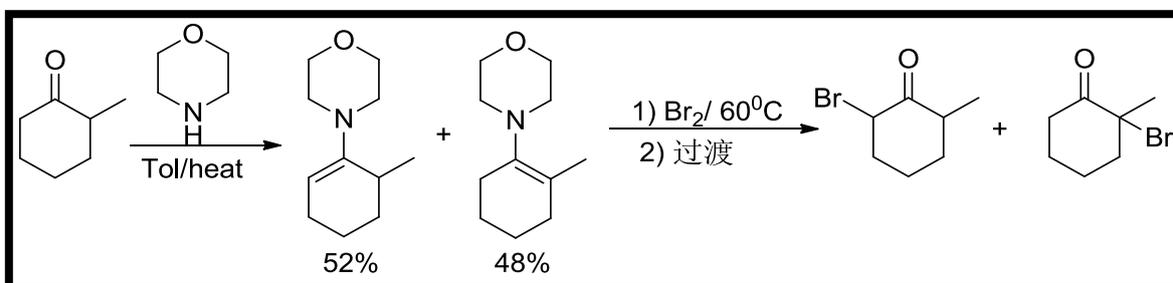
b、有机酸

c、碱催化的 α -卤取代反应2.9 α, β -不饱和酮的 α -卤取代



烯醇酯、烯醇硅烷醚、烯胺应用于醛和酮的区域选择性选择性 α -卤代，

如：



3. 亲核性卤代反应的类型以及反应的影响因素：

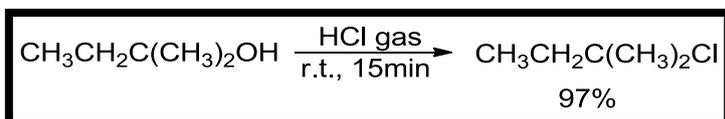
亲核性卤代反应常用试剂：带负电的 $\text{X}^{\delta-}$ ：HX，SOX₂，PX₃/PX₅，

Ph₃PX₂，(PhO)₃PX₂

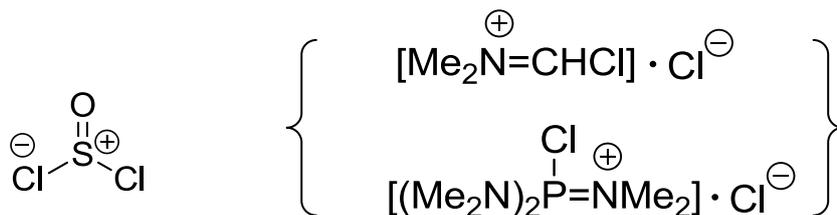
反应底物：醇，酚和醚

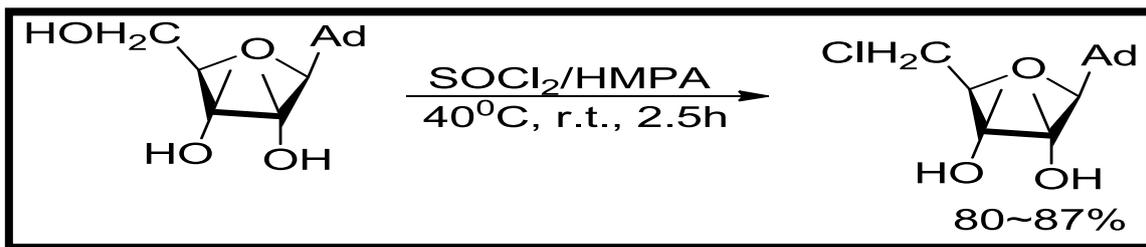
3.1 醇的卤化氢置换反应

卢卡斯（Lucas）试剂（浓盐酸-氯化锌）

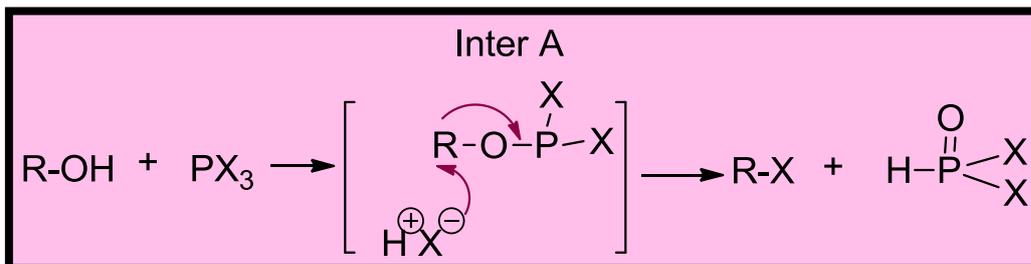


硫类活性卤代试剂：

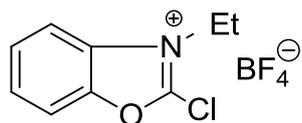




磷类卤代试剂: $\text{PCl}_3/\text{PCl}_5$, $\text{Ph}_3\text{P}/(\text{PhO})_3\text{P}$, $(\text{PhO})_3\text{PICH}_3$, PPA

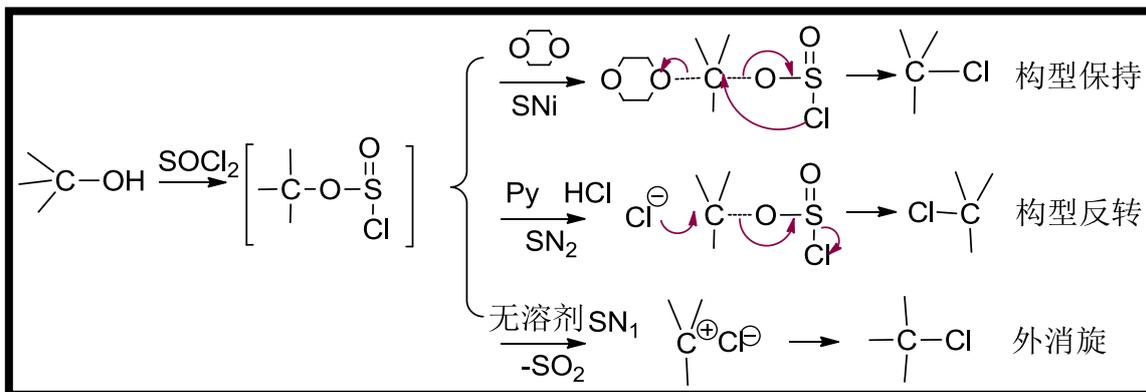


其他特殊卤代试剂:

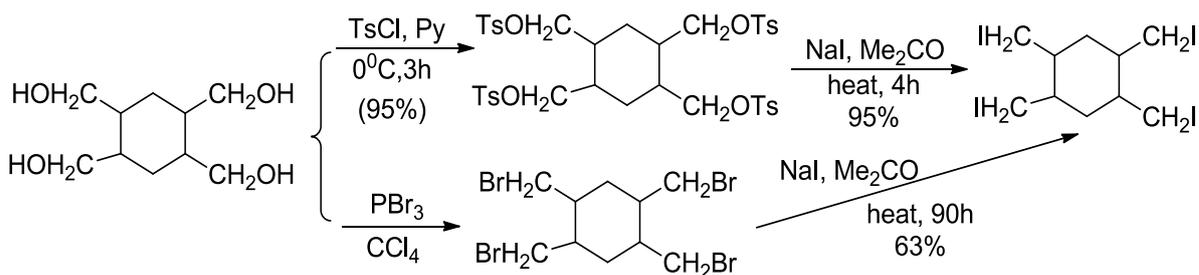


2-氯代-3-乙基苯并唑四氟硼酸盐

构型问题: 卤代反应选择性与溶剂的关系



磺酸酯置换的醇的卤代反应: 提高卤代反应的产率



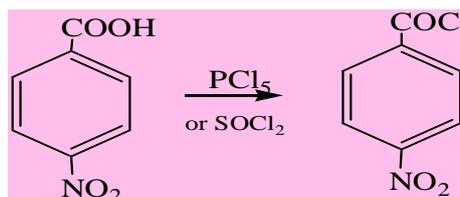
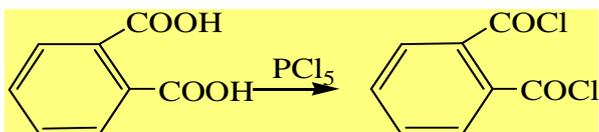
3.2 羧酸的卤置换反应



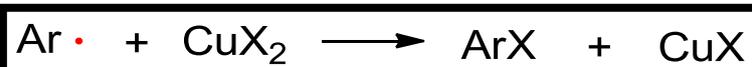
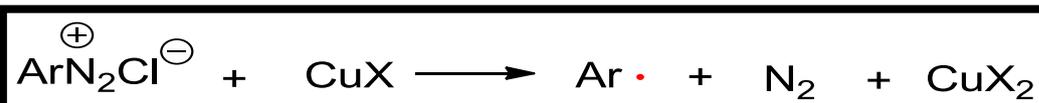
R 可为脂肪烃也可为芳香烃，脂肪烃更易反应

$\text{PCl}_5 > \text{PCl}_3 > \text{POCl}_3, \text{SOCl}_2$ 苯环上有供电子基 > 未取代 > 吸电子基

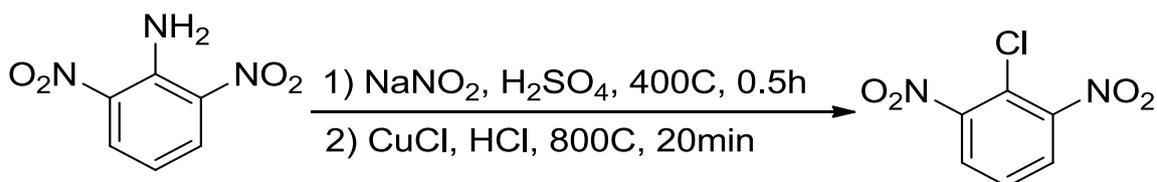
PCl_5 活性大，适用于具有吸电子基，芳酸或芳香多元醇的反应



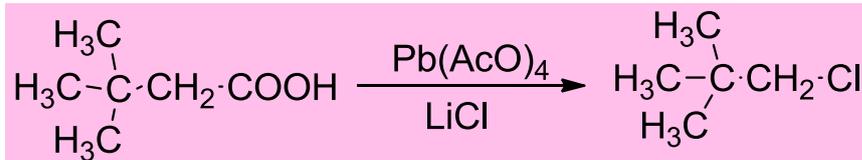
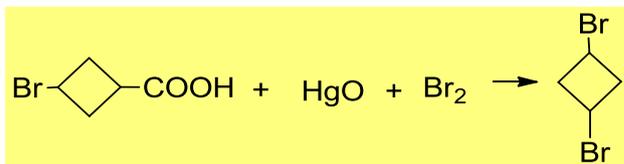
4. 芳香重氮盐化合物的卤置换反应



应用:



5. 羧酸脱羧卤化



第二章 烃化反应

烃化反应定义：有机物分子中 C、N、O/S 被烃基取代的反应。

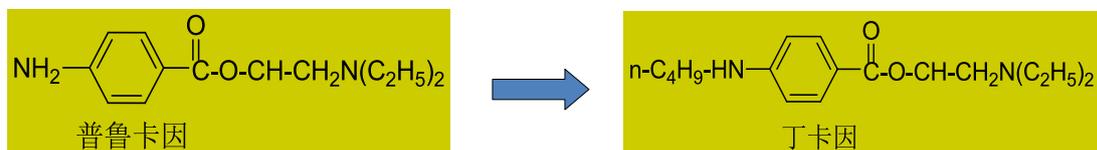
按形成键的形式分类：

C-OH（醇或酚羟基） 变为-OR 醚 氧（-OH）含有孤对电子

C-N(NH3) 变为伯、仲、叔胺 氮（R1R2NH）含有孤对电子

C-C 碳负离子：炔离子、格氏试剂、β-二酮类化合物

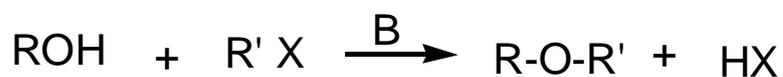
应用：



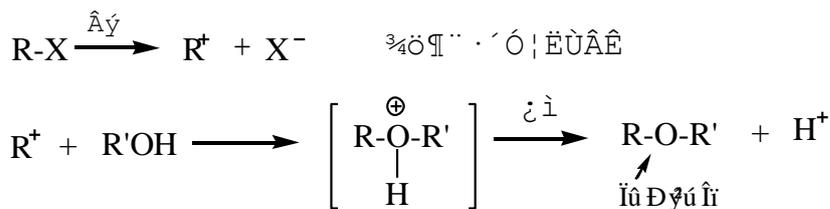
1. 氧原子上的烃化反应

1.1 醇的 O-烃化

卤代烷为烃化剂

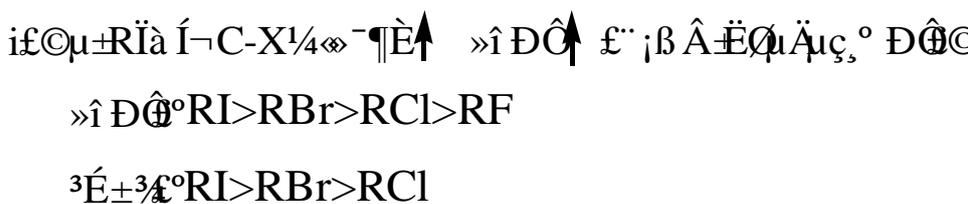


醇在碱的条件下与卤代烷生成醚：伯卤代烷主要按照 SN2 规律，而叔卤代烷主要依照 SN1 规律

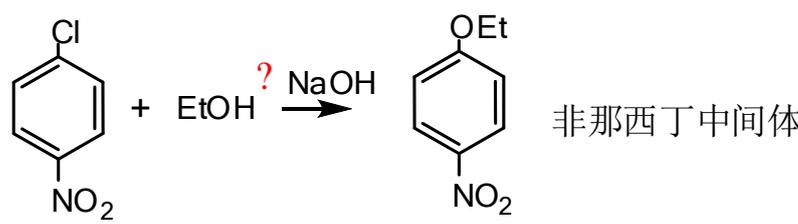


Ph-CH₂X, R-CH=CH-CH₂X SN1

卤代烷为烃化剂的影响因素:

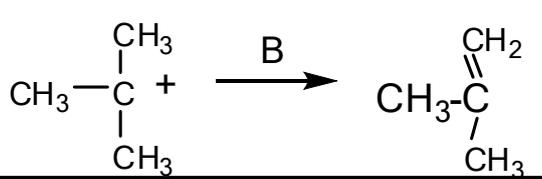


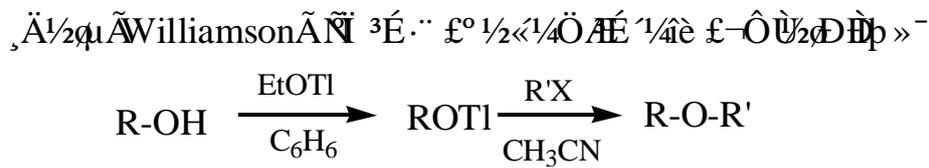
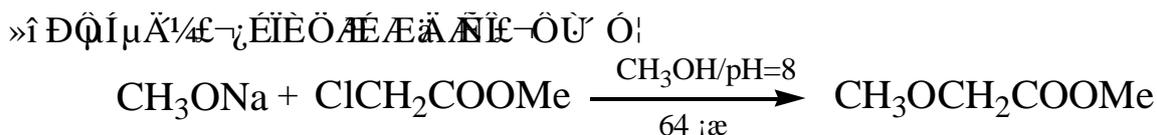
ii) 当X相同时
 卤代丙烯, 卤苄 > 卤代烷 > 卤芳烃ArX



非那西丁中间体

当卤代烃为叔卤代烃时，不能在强碱下反应，易消除HX，可在中性或弱碱性下反应。



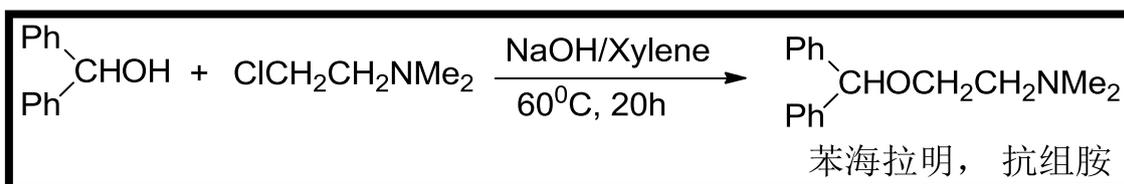


催化剂:

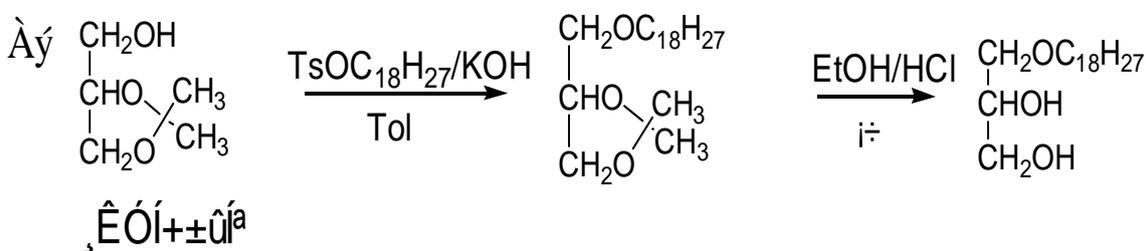


应用: HMPA; N,N-DMAC

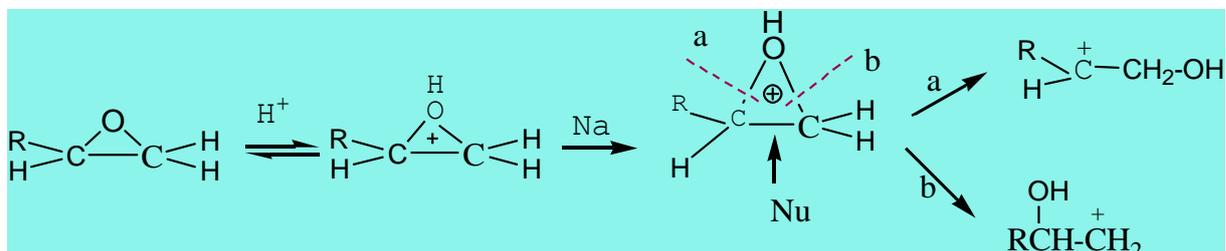
应用:



1.2 磺酸酯类为烷基化剂: 主要指芳磺酸酯, 用于引入较大的烷基



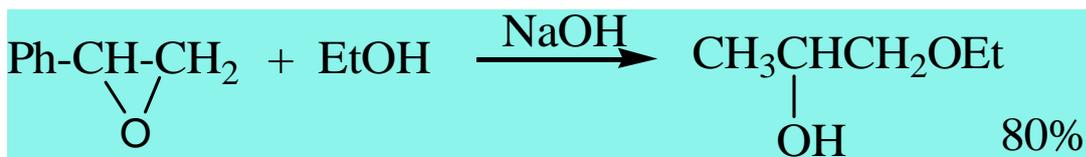
1.3 环氧乙烷类作烷基化剂 (羟乙基化反应)



R 为供电子基或苯, 在 a 处断裂

R 为吸电子基得 b 处断裂产物

实例



1.4 烯烃作为烷基化剂

醇对烯烃双键进攻, 加成而生成醚。烯烃结构中若无极性基团存在,

反应不易进行；只有当双键两端连有吸电子基，才能反应。

1.5 醇作为烃化剂

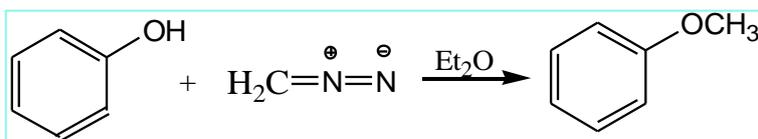
通常加酸作为催化剂，如 H_2SO_4 , H_3PO_4 , TsOH , HCl 气体。

2. 酚的 O-烃化

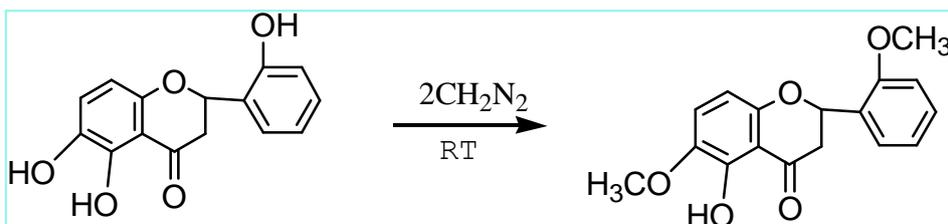
酚酸性大于醇，所以活性比醇大，醇的氧烃化试剂均可做酚的氧烃化试剂，如卤代烃，环氧化物，烯烃，磺酸酯类，此外还有一些特殊试剂。

2.1 CH_2N_2 活性甲基化试剂

用于酚和羧酸的烃化，产生 N_2 气，无其它副反应，后处理简单室温或低于室温反应，但是加热易爆炸。

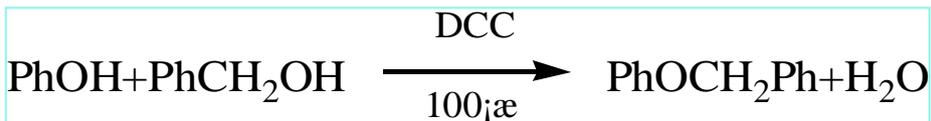


用于多元酚的选择性烃化

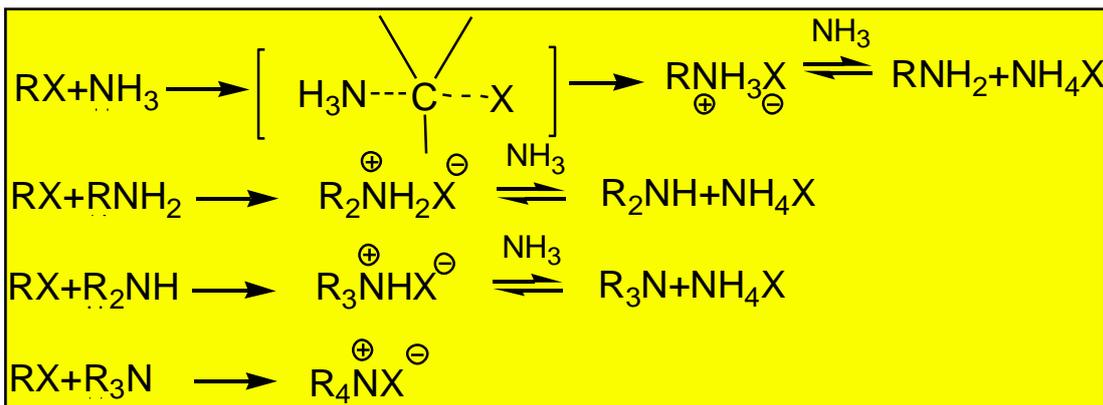


2.2 ROH /DCC

DCC 用于醇酚偶联,形成酚醚

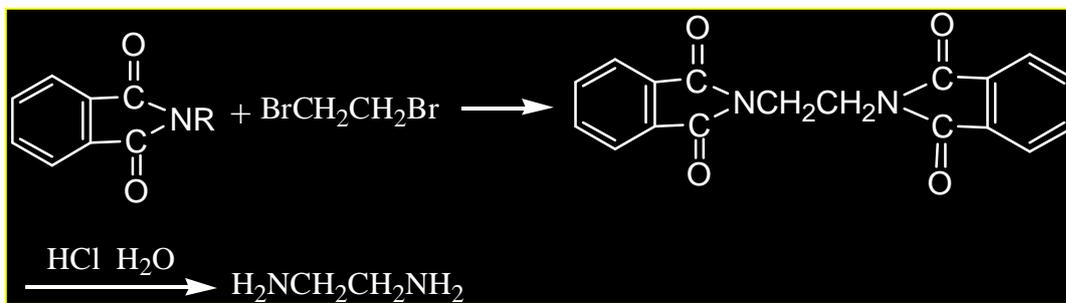


3. 氨及脂肪胺的 N-烃化

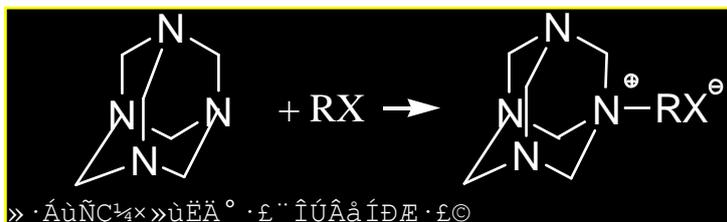


3.1 伯胺的制备:

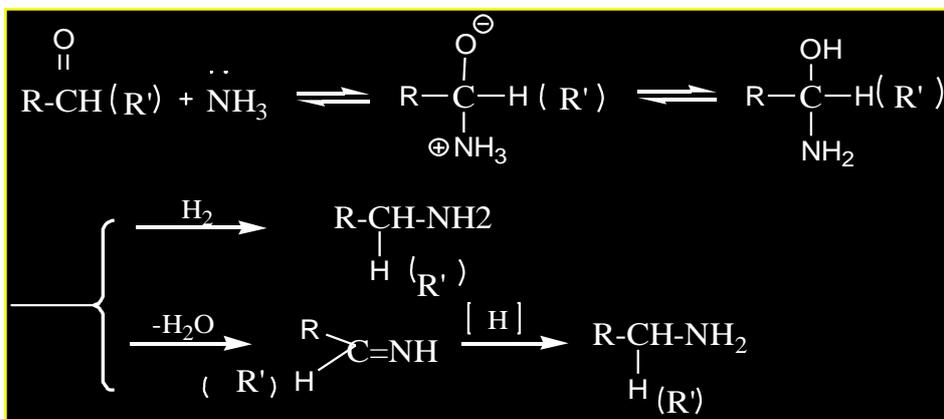
Gabriel 反应



Delepine 反应

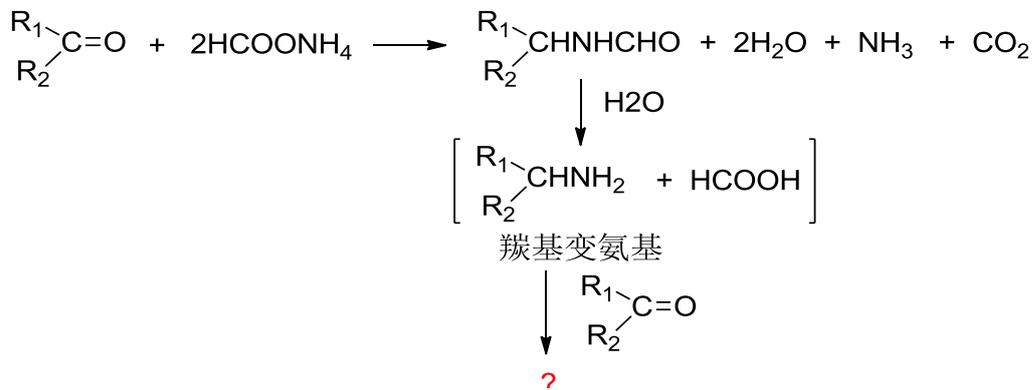


还原烃化 (还记得烯胺反应吗)

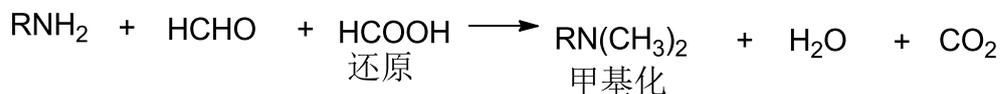


3.2 叔胺的制备

Leuchart-Wallach 反应



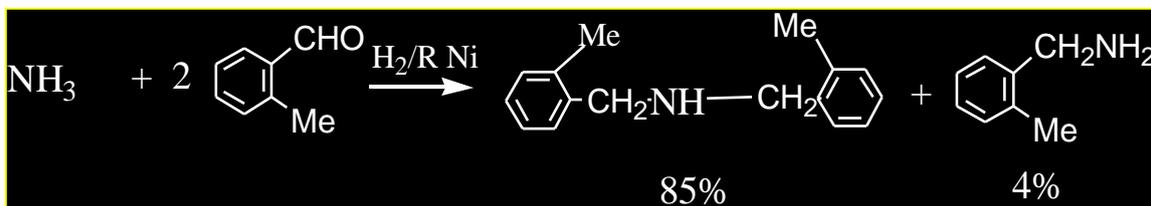
Eschweiler-Clarke 反应



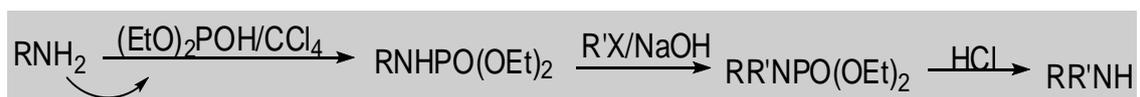
3.3 仲胺的制备

仲卤代烃与 NH_3 、伯胺反应得仲胺

还原烃化（芳香醛效果好）



亚磷酸二酯法



Hinsberg 反应



磷鎓盐法



4. 碳原子上的烃化反应

4.1 芳环上的烃化反应 (付-克反应)

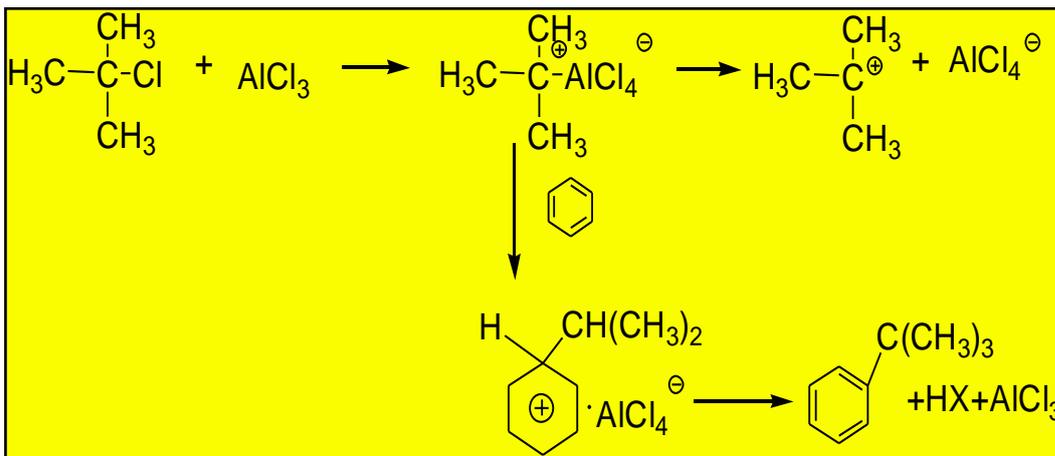


RX: 卤代烃, 烯烃, 芳烃和醇也可以

芳环: 苯环, 芳杂环

催化剂: AlX₃, BF₃, FeCl₃, SnCl₄, HF, H₂SO₄, H₃PO₄

反应机理: C⁺ 离子对芳环的亲电进攻



卤代烷烃试剂的影响:

a 当 R 相同时: RF > RCl > RBr > RI 一般来说, 卤代芳烃不反应

b 当 X 相同时: RCH=CH₂X ≈ PhCH₂X > (CH₃)₃X > R₂CHX >

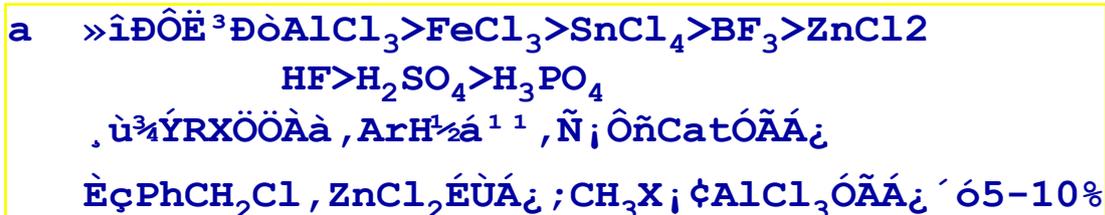
RCH₂X > CH₃X

芳基电子的影响:

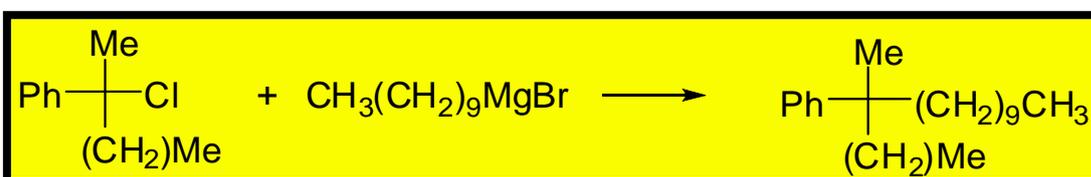
有供电基取代的芳烃 > 无供电基取代的芳烃, 引入一个烷基后更易发生烃化反应, 但要考虑立体位阻。

多卤代苯、硝基苯以及单独带有酯基、羧基、腈基的吸电子基团，不发生付-克反应，可作为反应溶剂，但连有供电子基后可发生 F-C 反应。

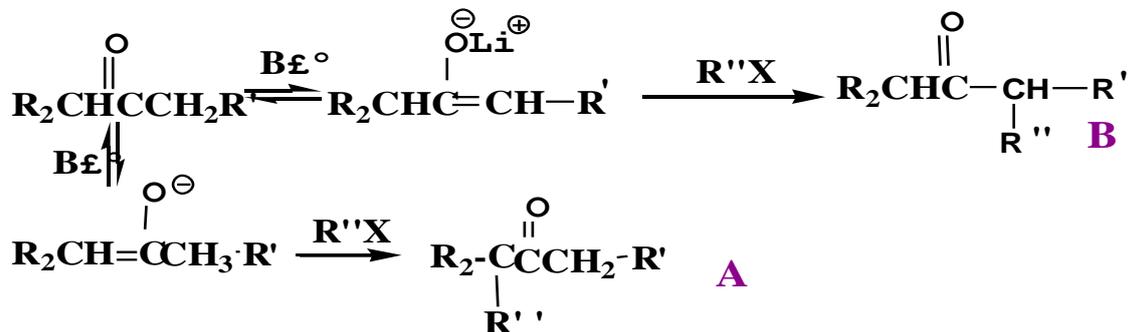
催化剂的影响：



4.2 格氏试剂的 C-烃化



4.3 活泼亚甲基化合物的 C-烃化



影响因素：

(1) 碱和溶剂的选择

根据活泼亚甲基的化合物的酸性，常用醇钠、醇钾

如醇钠为催化剂，则选醇为溶剂，对于在醇中难于烃化的活性亚甲基化合物，可在苯、甲苯、二甲苯等油溶剂中加入 NaH 或金属钠，生成烯醇盐再烃化

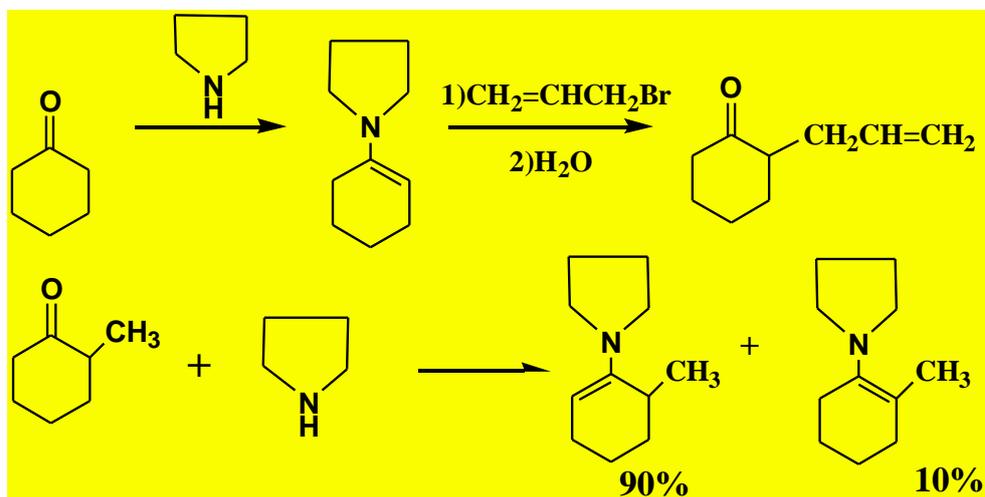
2) 引入烃基的顺序

a 当 R=R' 时,分步进行

b 当 $R \neq R'$ 时,

当 R, R' 为伯卤代烷, 先大再小

当 R, R' 为仲卤代烷, 先伯后仲



第四章 缩合反应

缩合反应定义：两个及两个以上有机化合物通过反应形成一个新的较大分子或同一分子内部发生分子内的反应形成新分子的反应称为缩合反应。

用途：形成新的碳-碳键或碳-杂键。

缩合反应的类型(C-C 键形成)

--- α -羟烷基、卤烷基、氨烷基化反应

--- β -羟烷基、 β -羰烷基化反应

---亚甲基化反应

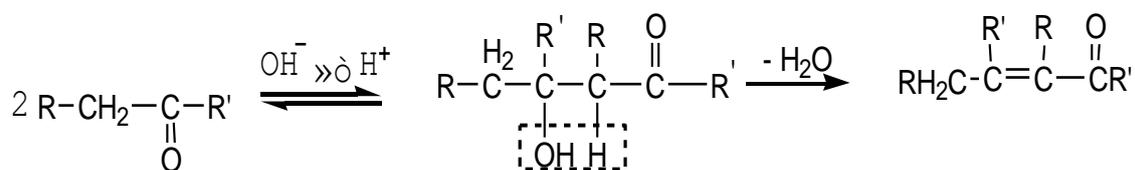
--- α, β -环氧烷基化反应

---环加成反应

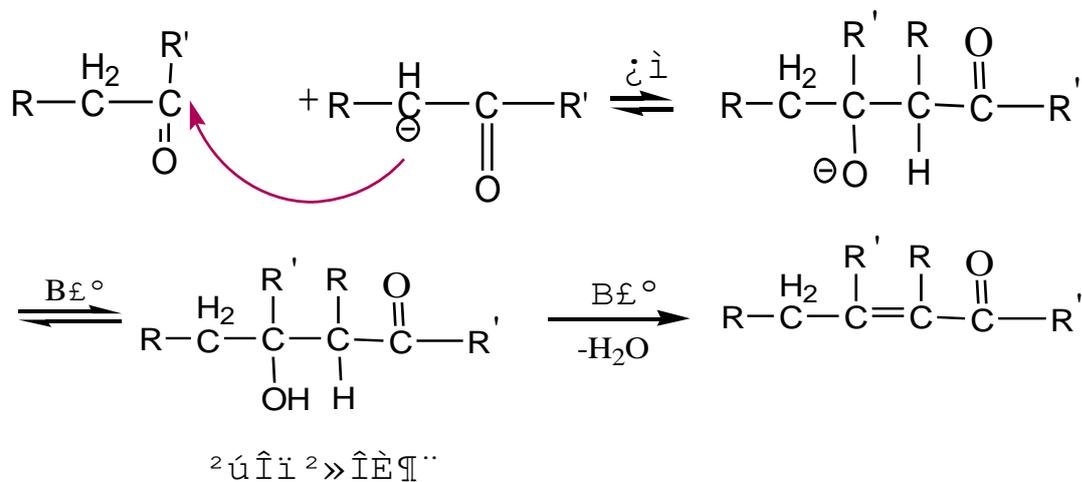
1. α -羟烷基、卤烷基、氨烷基化反应

1.1 羟烷基化反应

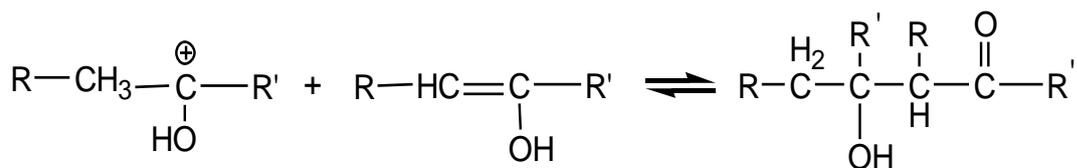
1.1.1 Aldol 缩合(醇醛缩合、羟醛缩合反应): 在稀酸或稀碱催化下(通常为稀碱), 一分子醛(或酮)的 α -氢原子加到另一分子醛(或酮)的氧原子上, 其余部分加到羰基碳上, 生成 α -羟基醛(或酮), 这个增长碳链的反应称为 Aldol 缩合反应。

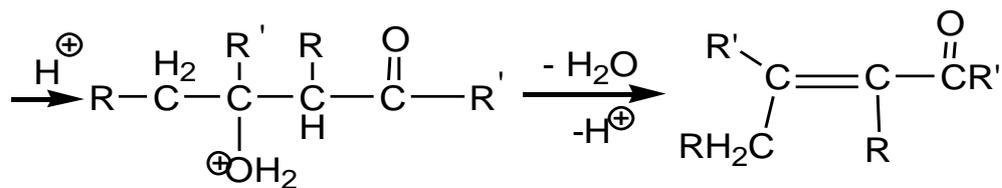


1.1.2 Aldol 缩合机理：碱催化



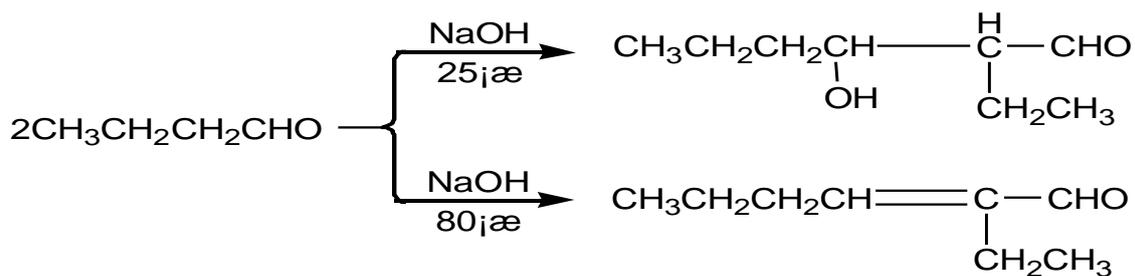
1.1.3 Aldol 缩合机理：酸催化



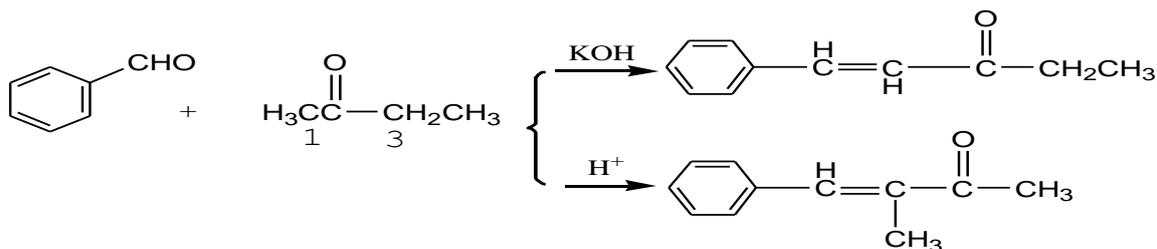


Aldol 缩合的应用:

1) 自身缩合 (一般用碱性催化剂)



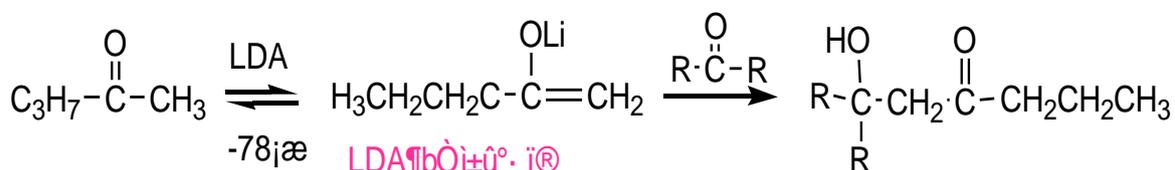
2) 不同的醛酮之间的缩合



缺点: 会有多个产物, 因此选择性差, 需要改进

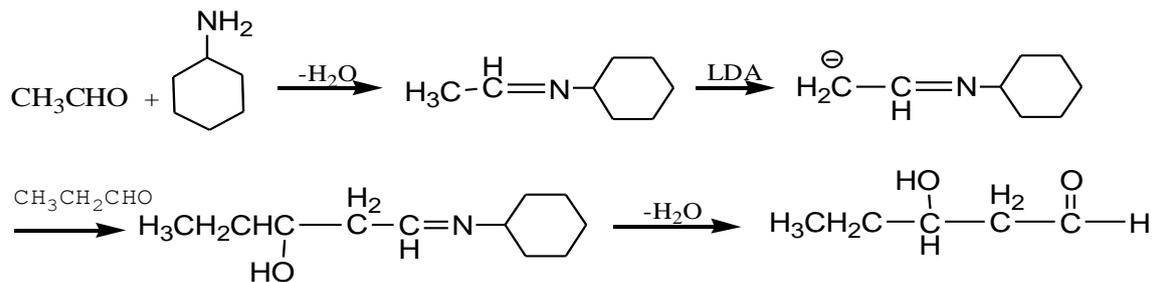
1.1.4 定向醇醛(酮)缩合的思路

1) 醛或酮与具位阻的碱如 LDA(二异丙胺锂)作用, 形成烯醇盐再与另一分子醛或酮作用。



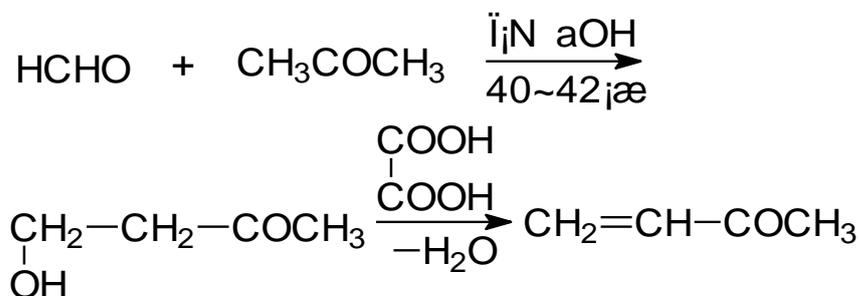
2) 醛、酮转变成烯醇硅醚, 在 TiCl_4 催化下与另一分子醛、酮分子作用,

3) 醛、酮与胺形成亚胺, 与 LDA 形成亚胺锂盐, 再与另一分子醛、酮作用。



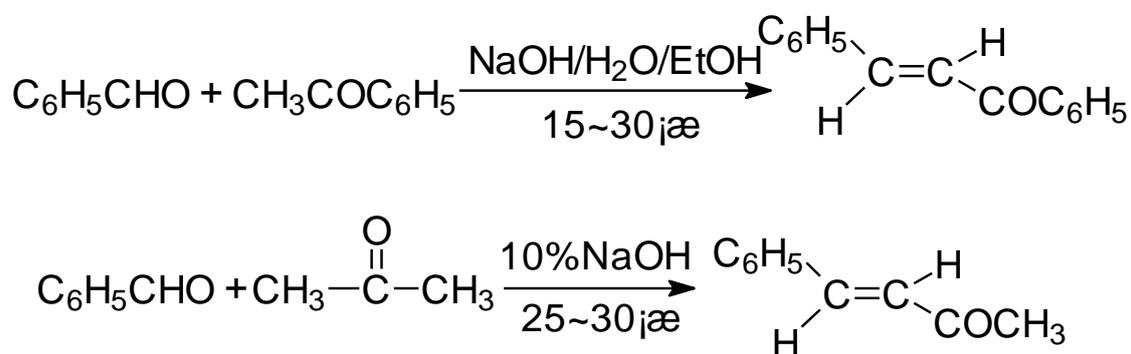
1.1.5 Tollens 缩合(羟甲基化反应)

含有 α -氢的醛或酮在 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 等碱的存在下，用甲醛处理，在醛、酮的 α -碳原子上引入羟甲基的反应称为 Tollens 缩合反应。



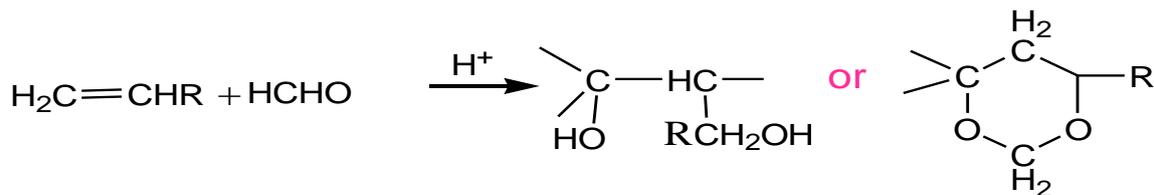
1.1.6 Claisen-Schmidt 反应

芳醛和脂肪族醛、酮在碱催化下缩合而成 α,β -不饱和醛、酮的反应称为 Claisen-Schmidt 反应。



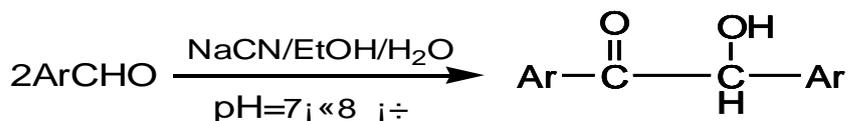
1.2 α -羟烷基

1.2.1 不饱和烃 α -羟烷基化 (Prine 普林斯) (1,3-丙二醇缩醛)



1.2.2 芳醛的 α -羟烷基化（安息香缩合）

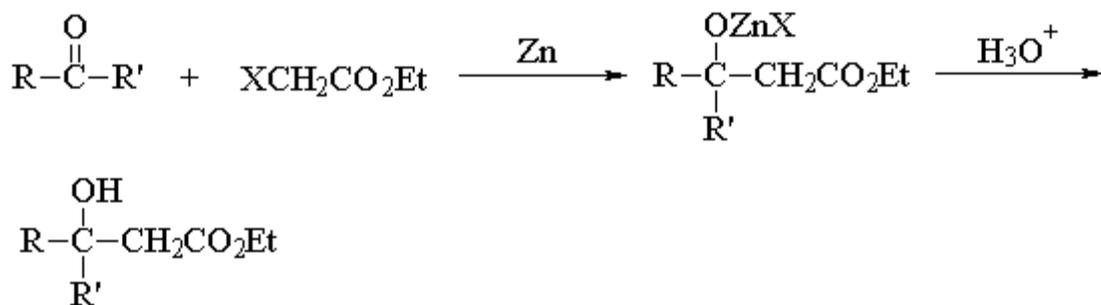
芳醛在含水乙醇中，以氰化钠（钾）为催化剂，加热后发生双分子缩合生成 α -羟基酮



安息香缩合因为产生氢氰酸毒性太大，目前应用已经很少，工业上多用有机氰化物替代无机氰化物降低毒性。

1.2.3 Reformatsky（雷福尔马特斯基）反应

醛或酮与 α -卤代酸酯和锌在惰性溶剂中反应,经水解后得到 β -羟基酸酯。



除 Zn 以外，还可用 Mg、Li、Al 等金属促进该反应。

1.3 α -卤烷基化

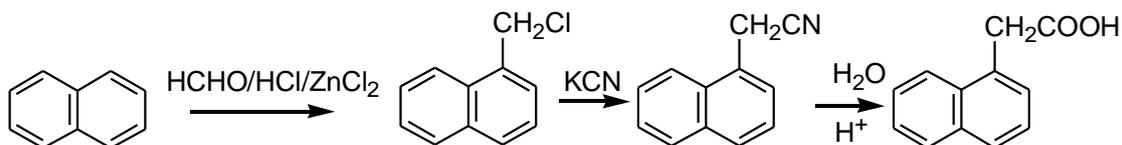
1.3.1 Blanc 反应，氯甲基化反应

芳香化合物用甲醛、氯化氢及 ZnCl_2 或 AlCl_3 或质子酸处理时，在环上引入氯甲基的反应称为 **Blanc 氯甲基化反应**。



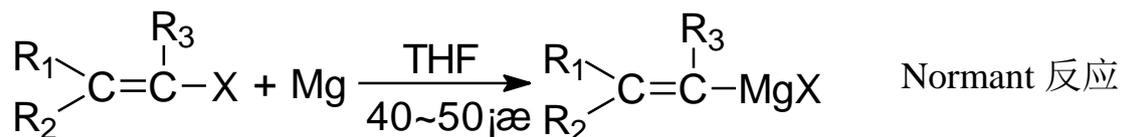
ArCH₂Cl 可转化为: ArCH₂OH, ArCH₂OR, ArCHO, ArCH₂CN, ArCH₂NH₂(R₂)及延长碳链。

应用:



1.3.2 Grignard 和 Normant 反应

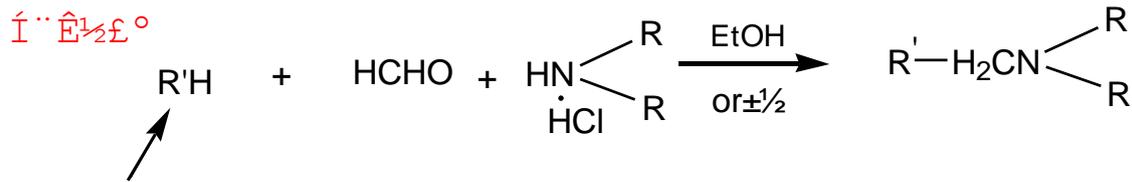
Grignard 试剂和 Normant 试剂与羰基化合物(醛、酮)反应,生成相应的醇类的反应。



1.4 α -氨基烷基化反应

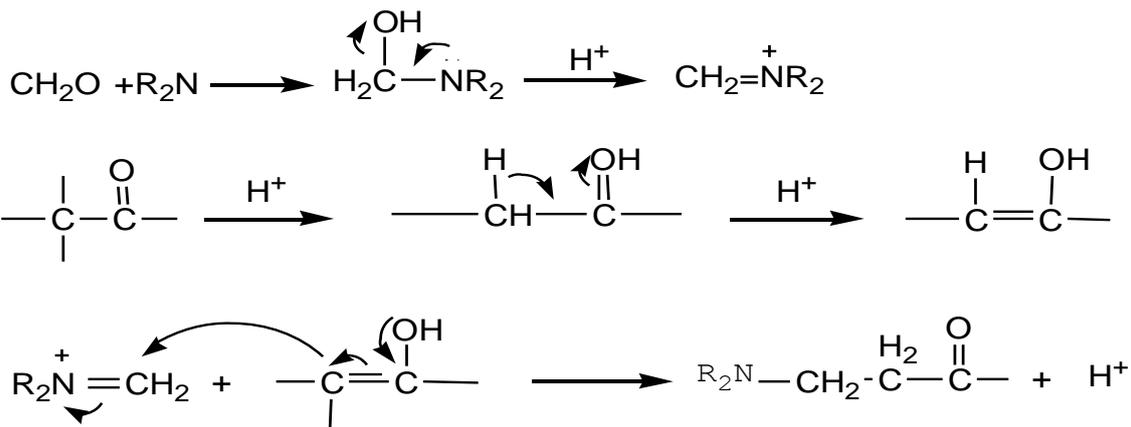
1.4.1 Mannich 反应

含有 α -活泼氢的醛、酮与甲醛及胺(伯胺、仲胺或氨)反应,结果一个 α -活泼氢被胺甲基取代,此反应又称为胺甲基化反应,所得产物称为 Mannich (曼尼奇)碱。

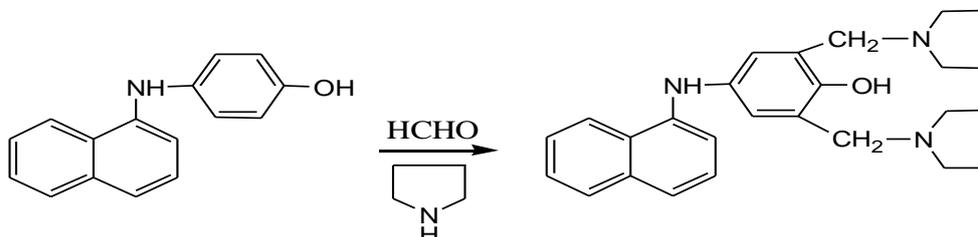


»îÐÔÇâ»⁻îîî: È©; çÍ^a; çðÈÈá; çëæ; çÏð»ùÍé; ç^o→îÆÃÇâµÄÈ²; ç
»î»⁻µÄ·¼»·; £Ó! ÓÃ×î¹ãµÄÈÇ¼¼»ùÍ^a°Í»·Í^a; £

1.4.2 反应机理:



1.4.3 应用:

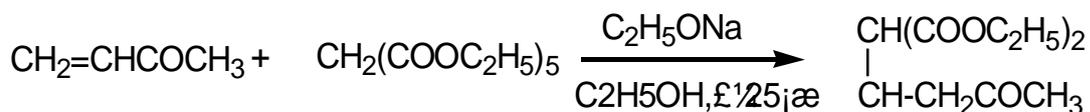


2. β-羰烷基化反应

2.1 β-羰烷基化反应

2.1.1 Michael (迈克尔) 加成

α, β-不饱和羰基化合物和活性亚甲基化合物在碱催化下进行共轭加成, 称为 Micheal 加成.

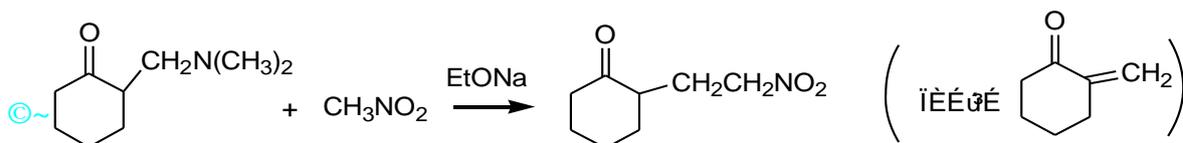


电子给体: 活泼亚甲基化合物、烯胺、氰乙酸酯类、酮酸酯、硝基烷类、砜类等

碳负离子接受体：-不饱和醛、酮、酯，不饱和腈、不饱和硝基化合物以及易于消除的曼尼希碱

催化剂：醇钠（钾）、氨基钠、吡啶、三乙胺、季铵碱

2.1.2 Micheal 反应的应用



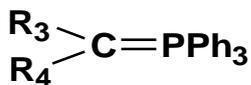
3.亚甲基化反应

3.1 羰基烯化反应：

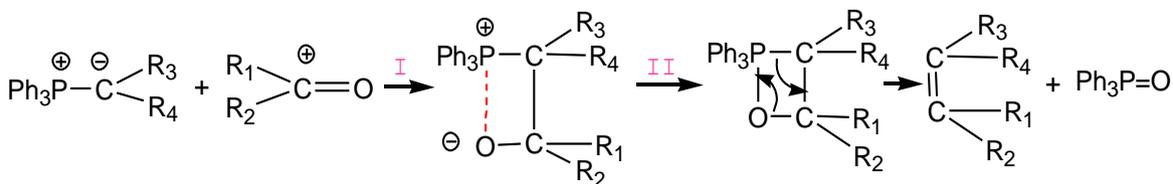
3.1.1 Wittig 反应：Wittig 试剂与醛、酮的羰基发生亲核加成反应，形成烯烃。



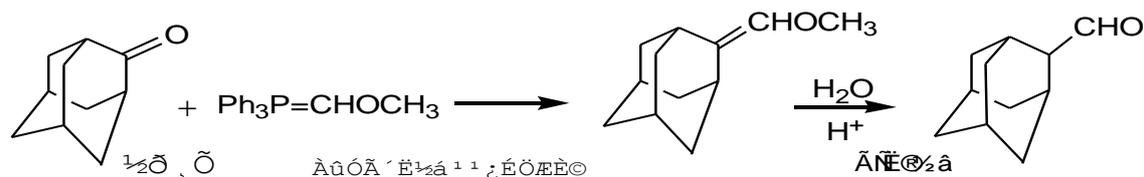
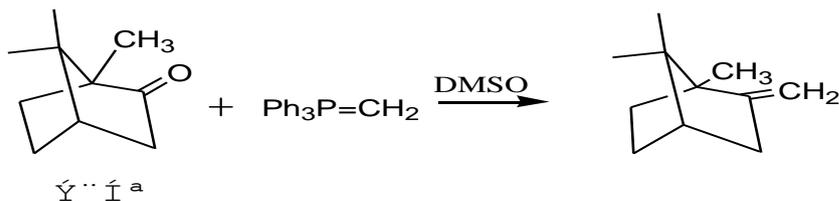
硫和磷与碳结合时，碳带负电荷，硫或磷带正电荷彼此相邻，这种结构的化合物称为 Ylide(叶立德)。由磷形成的 Ylide 称为磷 Ylide，又称为 Wittig 试剂。



3.1.2 Wittig 反应机理



3.1.3 Wittig 反应的应用：增长碳链，做环外双键和醛的主要方法



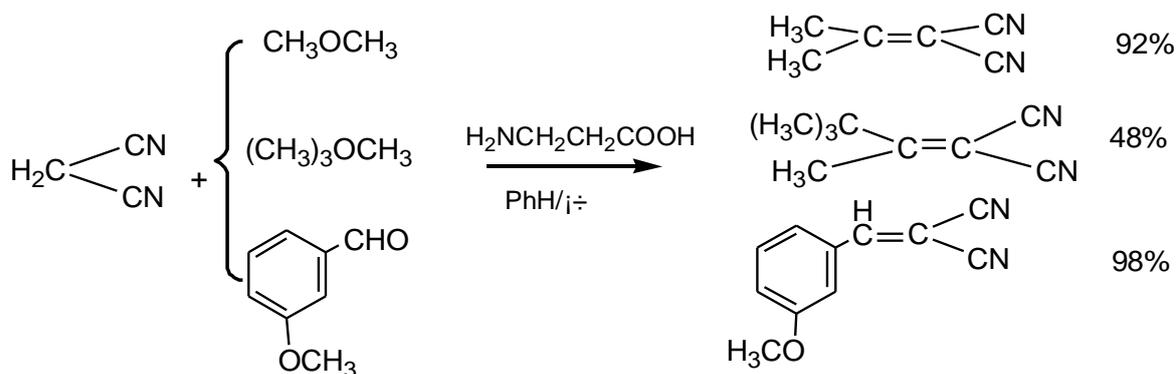
3.2 活性亚甲基化合物的亚甲基化 (Knoevenagel)

3.2.1 Knoevenagel 反应：含活泼亚甲基的化合物与醛或酮在弱碱性催化剂(氨、伯胺、仲胺、吡啶等有机碱)存在下缩合得到 α, β -不饱和化合物。

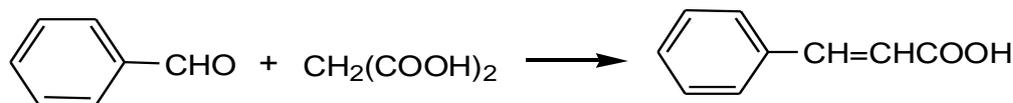


碱性催化剂是：氨、胺、吡啶、哌啶、二乙胺、氢氧化钠等

3.2.2 位阻影响：醛比酮好，位阻小的酮比位阻大的酮好

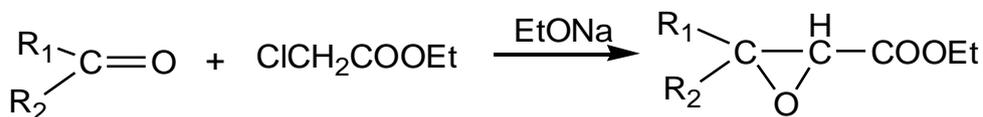


3.2.3 Knoevenagel 反应的应用:丙二酸与醛的自行缩合物受热即自行脱羧，是合成 α, β -不饱和酸的较好方法之一。

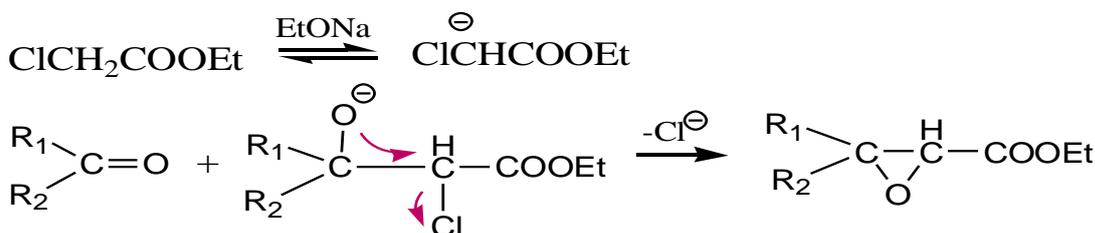


4. α, β-环氧烷基化

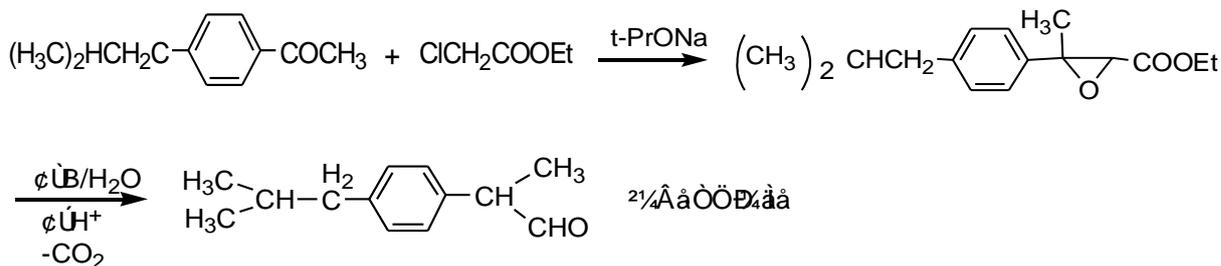
4.1.1 Darzens 达秦斯反应：醛、酮在强碱作用下与α-卤代羧酸酯缩合，生成α, β-环氧羧酸酯（缩水甘油酯）



4.1.2 达秦斯反应机理:

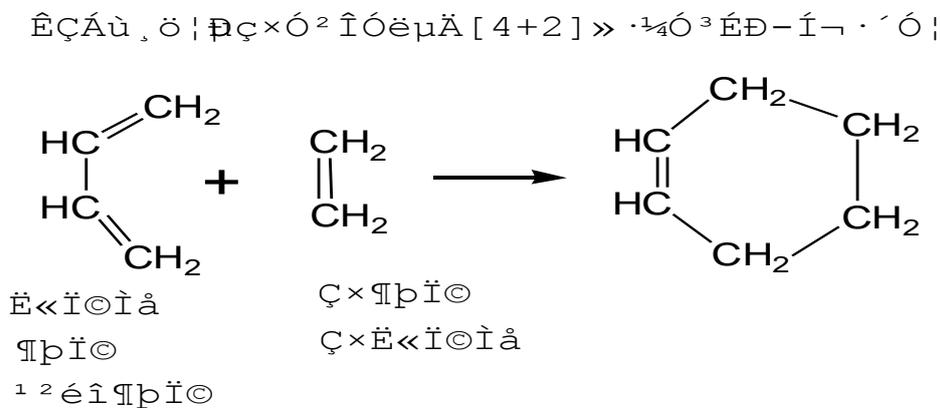


4.1.3 达秦斯反应应用:

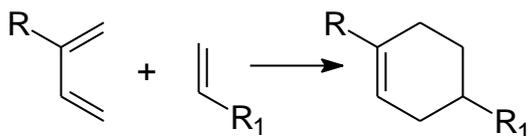


5. 环加成反应

5.1 Diels-Alder 反应（双烯合成）:



5.2 影响因素:

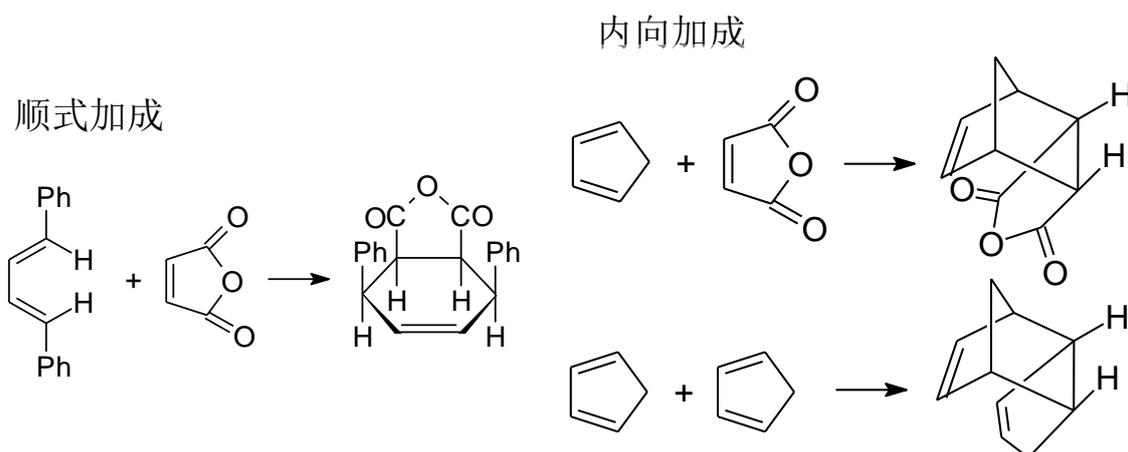


R₁ 为吸电子基有利：如-CHO, -COR, -COOR, -CN 等

R 为供电子基有利：-OR, -R 等

反应物活性：电子从丁二烯流向乙烯，因此带有吸电子基团的亲双烯体的活性高。

Diels-Alder 反应类型：反应类型多，因此空间构型难以控制，不过主要遵循两个准则，顺式加成，内向加成为主。



第五章 重排反应

重排反应定义:同一分子内部一个原子重排到另一个原子,形成新分子。



A:重排起点原子,B:重排终点原子,W:重排基团

重排反应类型:

从碳原子到碳原子的重排

从碳原子到杂原子的重排

从杂原子到碳原子的重排

σ -键迁移重排

按重排原子类型分类：

- 1) 离子型机理（亲核重排,亲电重排）
- 2) 自由基重排
- 3) 周环机理重排（ σ -键迁移重排）

按终点原子电荷分：

- 1) 缺电子重排
- 2) 富电子重排
- 3) 自由基重排

重排反应的应用方向：

多数人认为重排反应是对合成造成重大影响的一类问题，同时利用好重排反应也是有机合成的一类重要手段。

- 1) 形成 C-C、C-N、C-O 键
- 2) 定向引入官能团
- 3) 形成环状化合物

碳正离子 1,2-迁移的立体化学：

迁移基团：

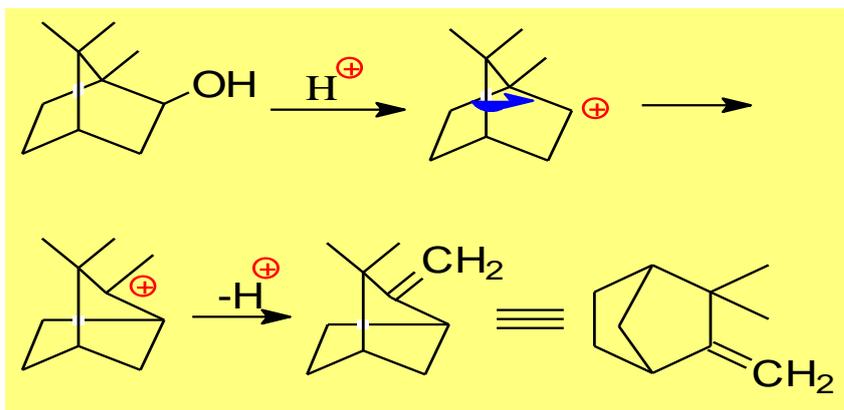
相同位相，同面迁移 保留构型为主

终点碳原子：

- ①迁移基团在离去基团离子之前发生迁移，构型反转。
- ②迁移基团与离去基团邻位交叉且碳正离子寿命很短，但构型保留。

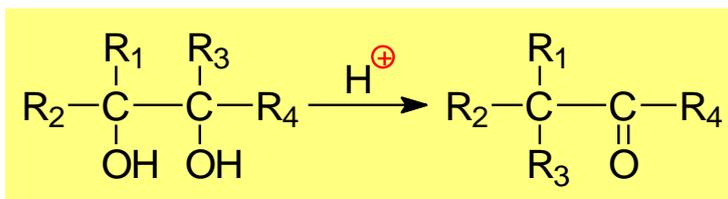
1. 从碳原子到碳原子的重排

1.1 Wagner-Meerwein 重排: 终点碳原子上羟基、卤原子或重氮基等, 在质子酸或 Lewis 酸催化下离去形成碳正离子, 其邻近的基团作 1,2-迁移至该碳原子, 同时形成更稳定的起点碳正离子, 后经亲核取代或质子消除而生成新化合物的反应。

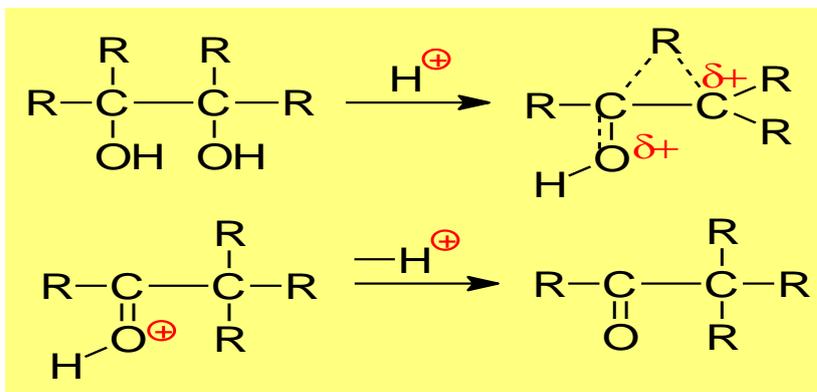


1.2. Pinacol 重排

定义: 连二醇类化合物在酸催化下, 失去一分子水重排生成醛或酮的反应, 称为 Pinacol 重排反应。



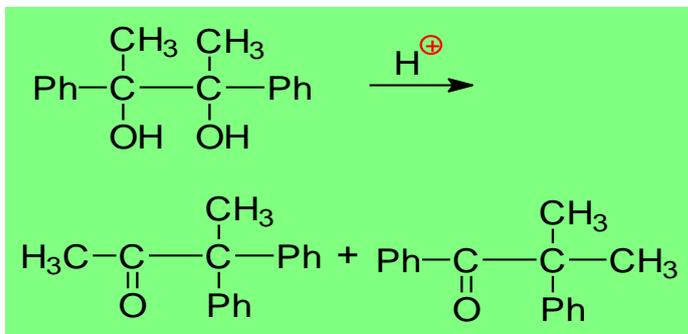
1.2.1 Pinacol 重排反应的机理:



1.2.2 基团的迁移能力

芳基>烷基

供电子取代芳基>吸电子取代芳基

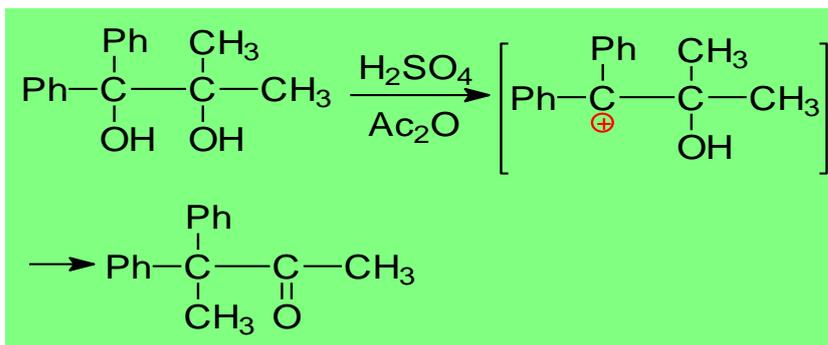


主产物

次产物

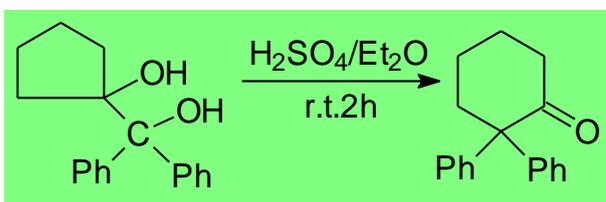
1.2.3 重排的方向决定于羟基失去的难易

羟基离去后碳正离子的稳定性：叔碳>仲碳>伯碳

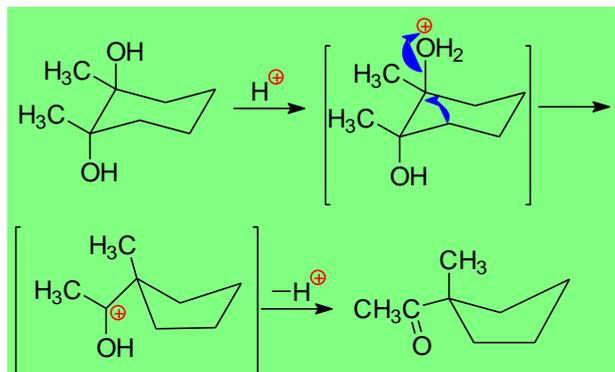


1.2.4 羟基位于脂环则环扩大或缩小

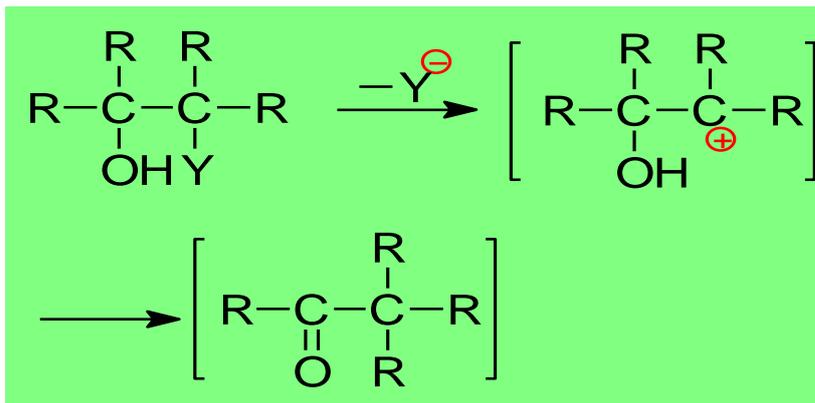
扩环



缩环

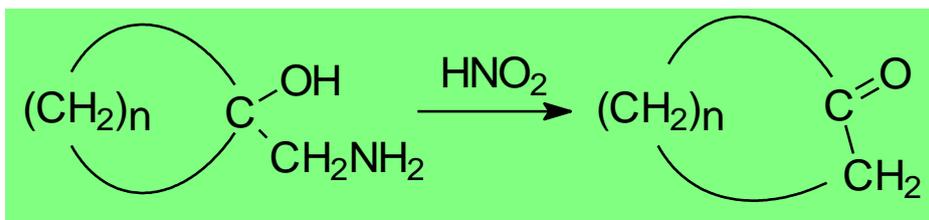


1.3 半 pinacol 重排



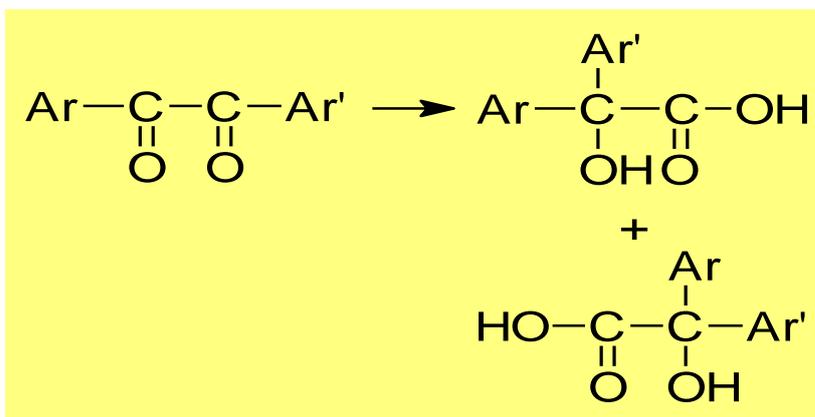
1.4 Tiffeneau 环扩大反应

定义：1-氨基甲基环烷醇用亚硝酸处理，经重排形成多一个碳的环烷酮的反应，称为 Tiffeneau 环扩大反应。



1.5 苯偶酰-二苯乙醇酸型重排

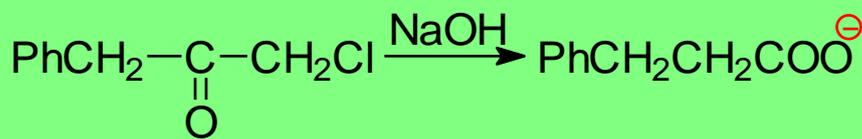
定义：二苯基乙二酮(苯偶酰)类化合物用碱处理，生成二苯基-羟基酸(二苯乙醇酸)的反应称为苯偶酰-二苯乙醇酸型重排反应。



迁移能力：吸电子基取代的芳环 > 供电子基取代的芳环

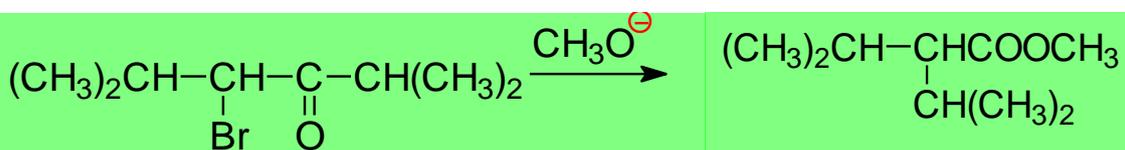
1.6 Favorski 卤化酮重排

定义： α -卤代酮在亲核碱(NaOH,RONa 等)存在的条件下，发生重排得到羧酸盐、酯或酰胺的反应称为 Favorski 卤化酮重排反应。

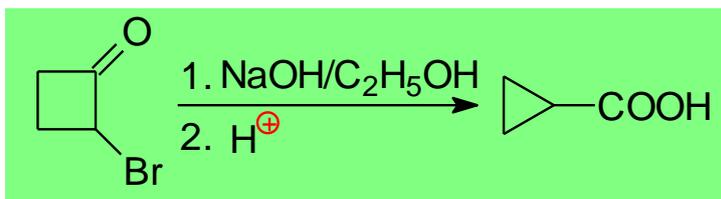


Favorski 卤化酮重排应用：

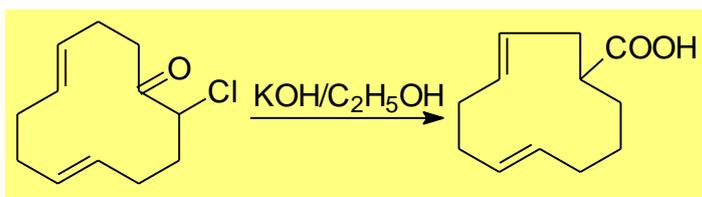
制备 α -碳上多烷基取代羧酸衍生物



合成有张力的脂环烃羧酸衍生物

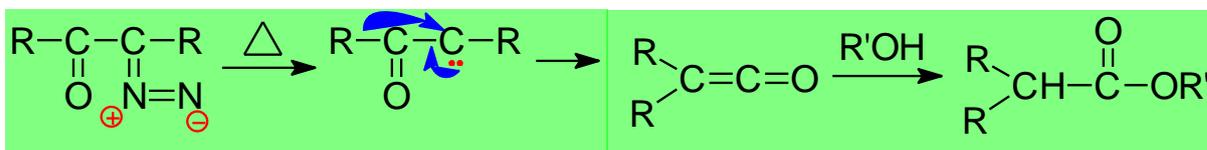


大环类化合物的缩环



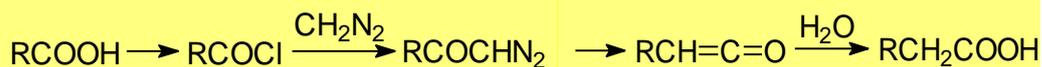
1.7 Wolff 重排

定义：重氮酮在银、银盐或铜存在条件下，或用光照射或热分解都消除氮分子而重排为烯酮，生成的烯酮进一步与羟基或胺类化合物作用得到酯类、酰胺或羧酸的反应称为 Wolff 重排反应。



1.8 Arndt-Eistert 同系列羧酸的合成反应

定义: Arndt-Eistert 合成是将一个酸变成它的高一级同系物或转变成同系列酸的衍生物, (如酯或酰胺) 的反应。该反应可应用于脂肪族酸和芳香族酸的制备。

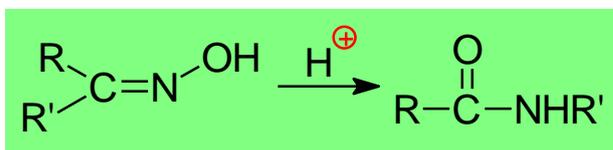


该反应实际包括下列三个步骤: 酰氯的形成; 酰氯和重氮甲烷作用生成重氮酮; 重氮酮经 Wolff 重排变为烯酮, 再转变为羧酸或衍生物。

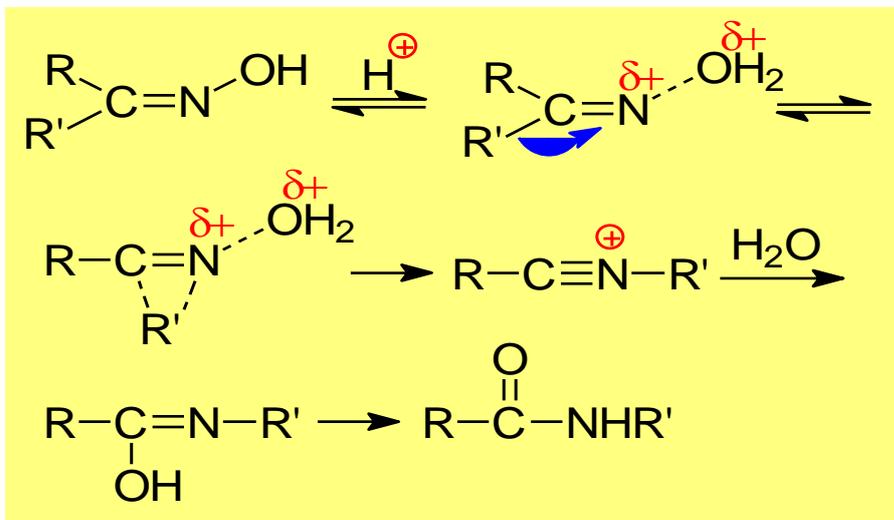
2. 从碳原子到杂原子的重排

2.1 Beckmann 重排

定义: 酮肟类化合物在酸性催化剂的作用下, 重排成取代酰胺的反应称为 Beckmann 重排。



2.1.1 机理:



2.1.2 Beckmann 重排的应用:

将酮转变为酰胺

确定酮的结构

扩环成内酰胺化合物

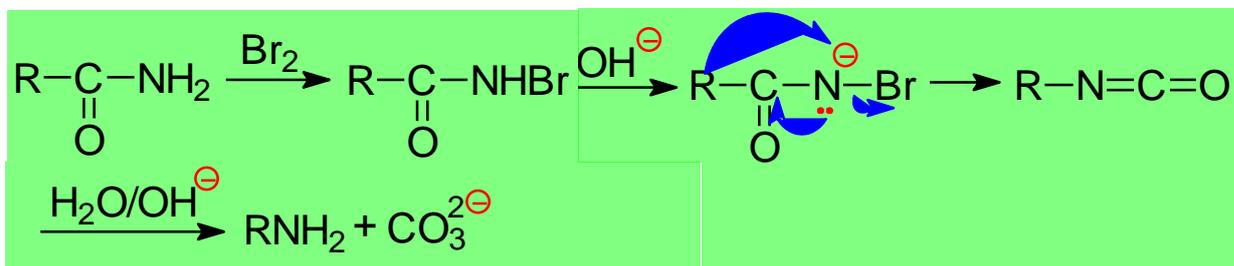
制备仲胺

2.2 Hofmann 酰胺重排为胺类

定义：酰胺用溴(或氯)和碱处理转变为少一个碳原子的伯胺的反应称为 Hofmann 酰胺重排为胺类反应或称为 Hofmann 降解反应。



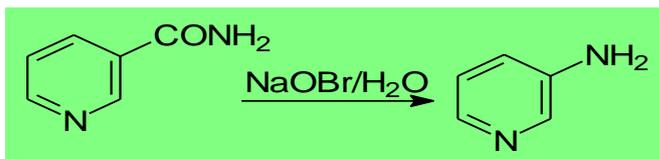
2.2.1 反应机理:



供电性 R 速度快于吸电性 R；重排后 R 保留原来手性。

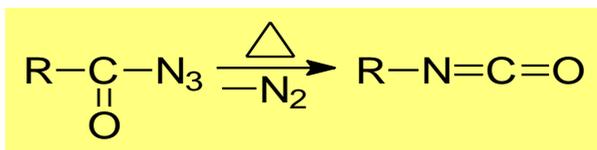
2.2.2 Hofmann 降解反应的应用:

本重排的酰胺包括脂肪、脂环、芳脂、芳香及或杂环等的单酰胺，用以制备各类伯胺。

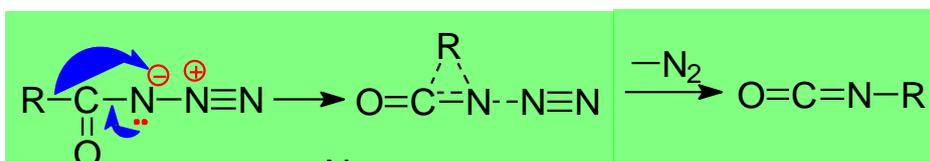


2.3 Curtius 重排

定义：酰基叠氮化合物在惰性溶液中加热分解为异氰酸酯的反应称为 Curtius 重排反应。

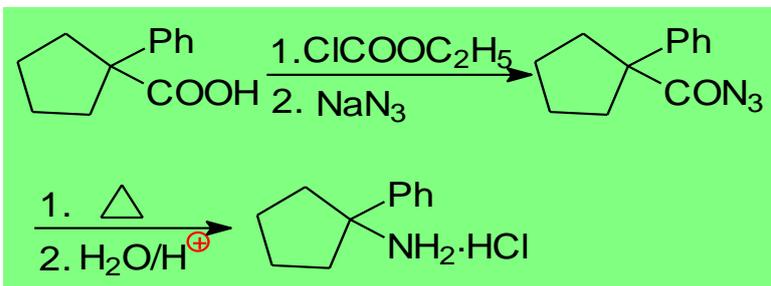


2.3.1 反应机理



反应中，烃基迁移与脱氮同时发生，重排不影响迁移基的光学活性。

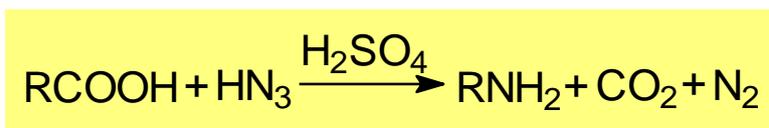
2.3.2 Curtius 重排的应用



2.4 Schmidt 羰基化合物的降解反应

包括三类反应：

(一)羧酸和叠氮酸在硫酸或 Lewis 酸的催化下，得到比原来羧酸少一个碳原子伯胺。（机理与 Curtius 重排类似）



(二)醛类和叠氮酸在硫酸的催化作用下生成腈类和胺类的甲酰基衍生物。

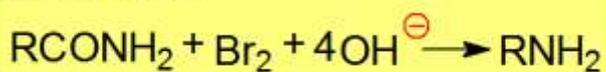


(三)酮类和叠氮酸在硫酸的催化作用下生成酰胺。

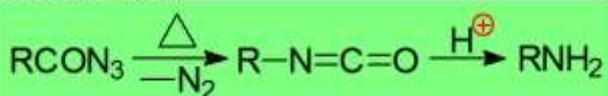


制备氨类化合物常用的三种方法对比：

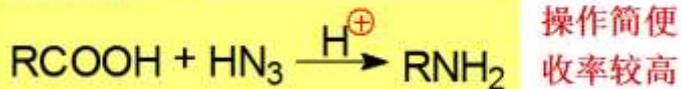
Hofmann降解



Curtius重排



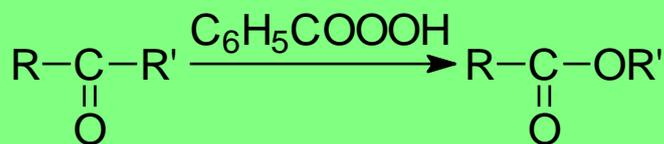
Schmidt重排



操作简便
收率较高

2.5 Baeyer-Villiger 氧化重排

定义：酮类用过氧酸(如过氧乙酸、过氧三氟醋酸等)氧化，在烃基与羰基之间插入氧原子而成酯的反应称为 Baeyer-Villiger 反应。



迁移基团的构型保持不变。

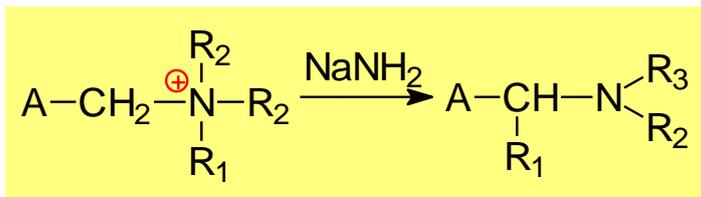
迁移基的迁移能力：

叔烷基 > 环己基、仲烷基、苄基、苯基 > 伯烷基 > 甲基

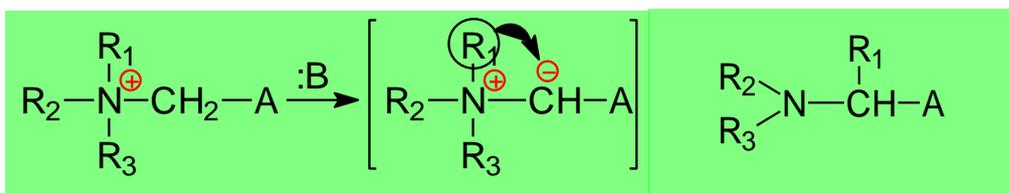
3. 从杂原子到碳原子的重排

3.1 Stevens 重排

定义：季铵盐分子中连于氮原子的碳原子上具有吸电子的基团取代时，在强碱性条件下，可重排生成叔胺的反应称为 Stevens 重排反应。

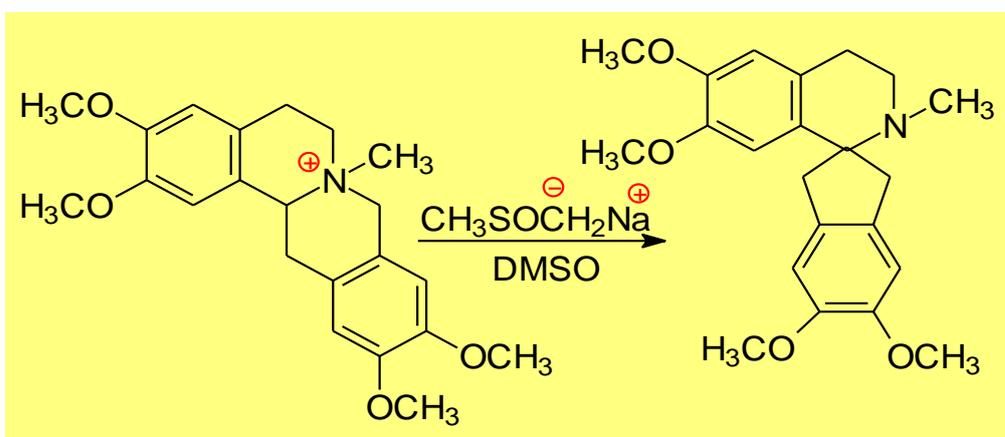


3.1.1 反应机理：



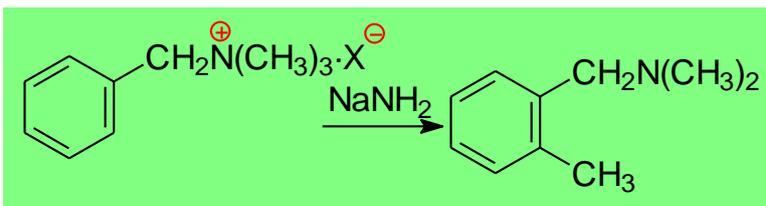
3.1.2 Stevens 重排的应用

- 1) 由季铵盐制得 α -烃基叔胺
- 2) 制备芳烃
- 3) 制备缩环或螺环化合物



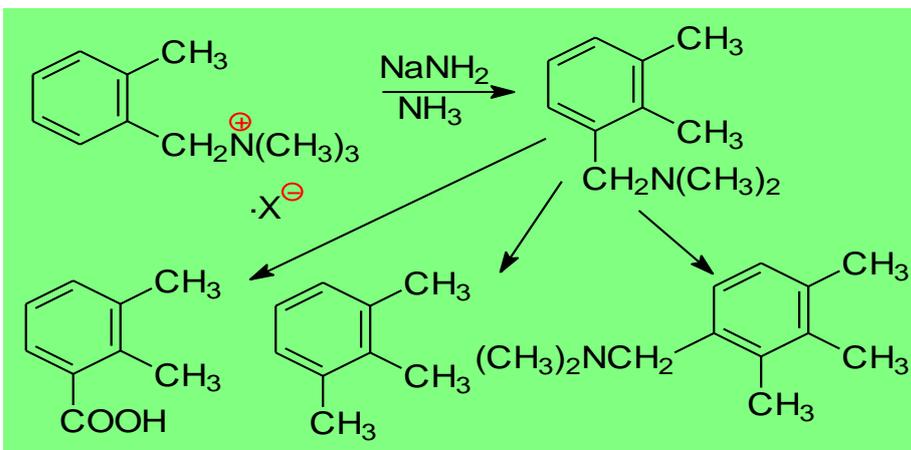
3.2 Sommelet-Hauser 苯甲基季铵盐重排

定义：苯甲基季铵盐经氨基钠或钾处理后，重排生成邻甲基苯甲基叔胺的反应称为 Sommelet-Hauser 苯甲基季铵盐重排反应。



Sommelet-Hauser 与 Stevens 重排共同点：季铵盐→负碳季铵内翁盐→重排。

Sommelet-Hauser 重排的运用：制备邻甲芳基化合物



3.3 Wittig 醚重排

定义：醚类化合物和烷基锂或氨基钠作用重排生成醇的反应，称为 Wittig 醚重排反应。



基团的迁移能力：

CH₂=CH-CH₂, C₆H₅CH₂- > CH₃-, CH₃CH₂-, p-NO₂C₆H₄- > Ph-

4. σ-键迁移重排（安排课后自学）

第六章 氧化反应

提问：什么是氧化反应？氧化反应主要用于哪些物质？

氧化反应:使底物增加氧或失去氢的反应。

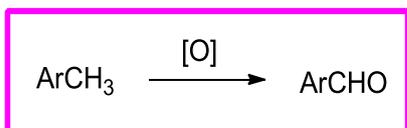
1. 烃类的氧化反应

定义：苄位、烯丙位及羰基 α -活性位重要，有实际意义，其他位置则无实际意义，因为氧化产物复杂。

常见的氧化剂：CAN，SeO₂ 试剂，空气，KMnO₄，Na₂Cr₂O₇，Cr₂O₃ 和稀 HNO₃

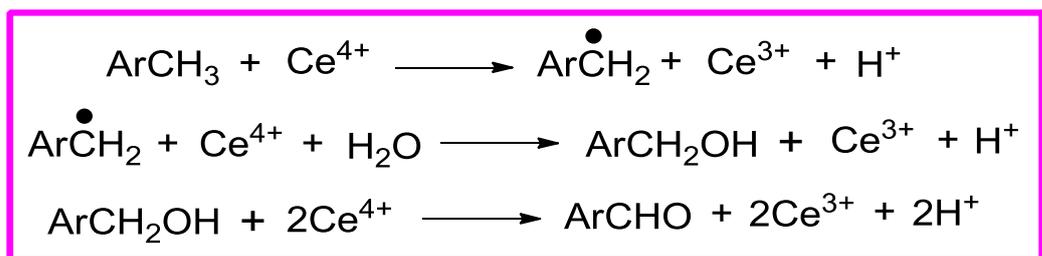
1.1 苄位烃基的氧化

1.1.1 氧化生成醛



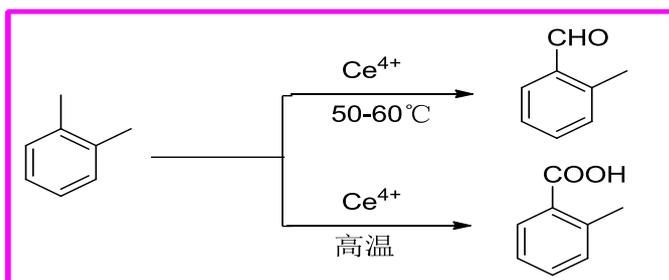
1.1.2 反应机理

以 CAN 为氧化剂进行解释

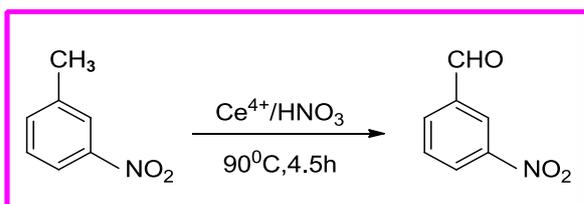


1.1.3 影响因素

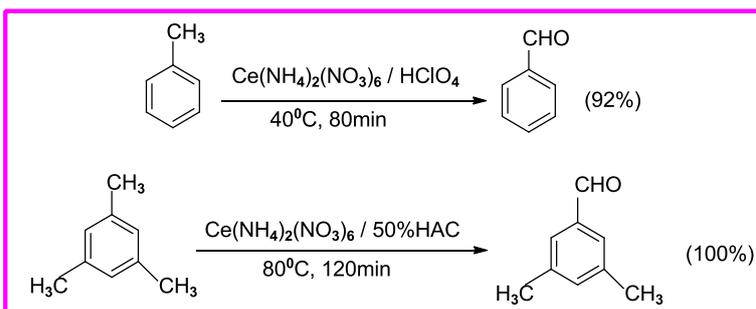
温度的影响：高温会得到进一步氧化的产物。



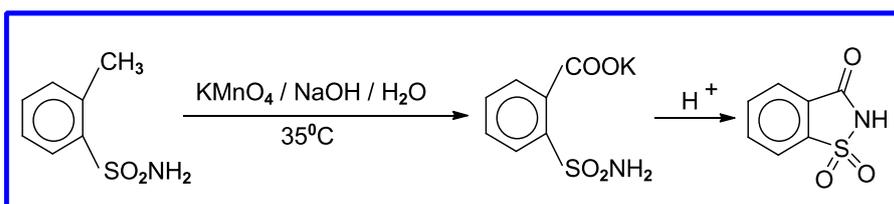
电子效应的影响：苯环上有 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{X}$ 吸电子基时，收率降低。



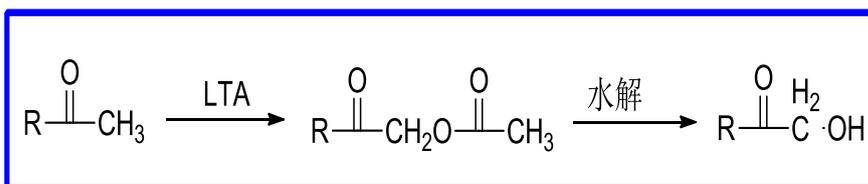
1.1.4 应用：得到芳香醛



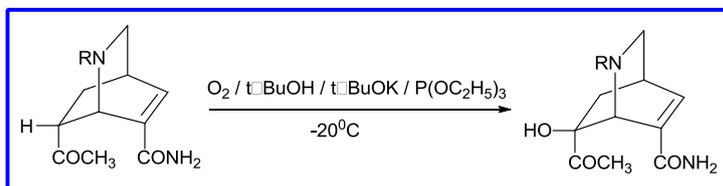
氧化生成酮、羧酸



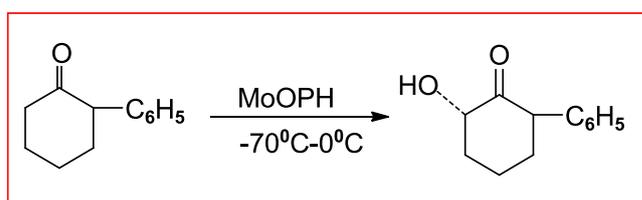
1.2 羰基 α 位活性烃基的氧化



1.2.1 氧化生成 α -羟基酮化合物

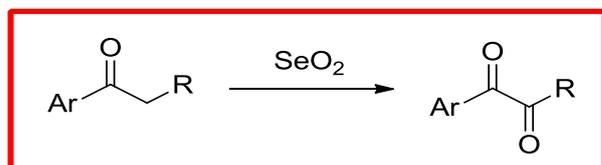
O₂ 氧化

采用过氧化钼 MoO₅、吡啶、六甲基磷酰胺复合物(MoOPH)作试剂。

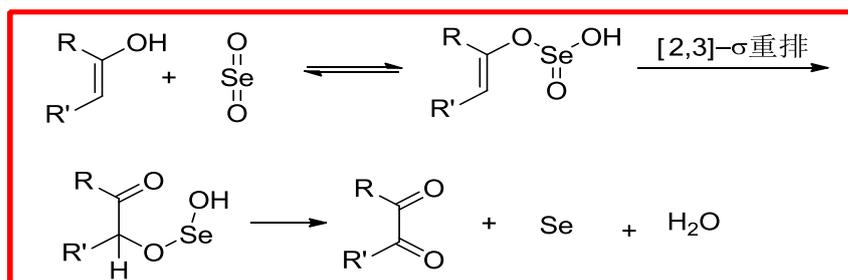


1.2.2 氧化生成 1, 2-二羰基化合物

Riley 氧化反应



Riley 氧化反应机理:

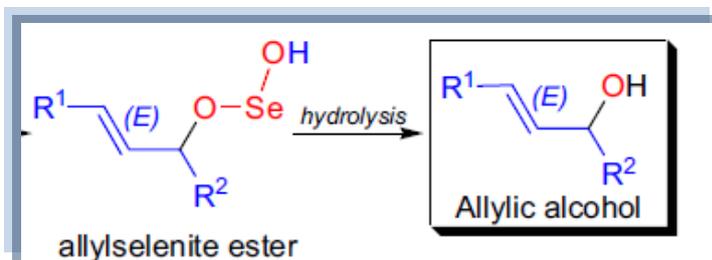


应用特点: SeO₂ 作氧化剂的 Riley 氧化反应, 但仅有一边存在 α -活性 H 才有意义。

1.3 烯丙位羟基的氧化

定义：烯丙位的碳上引入羟基的反应

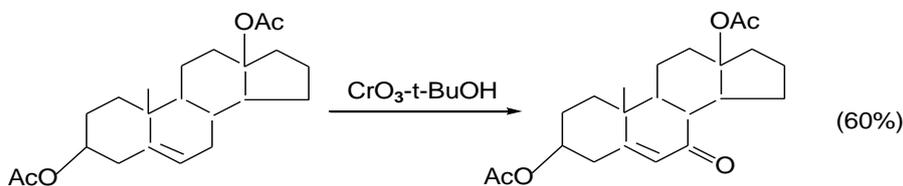
1.3.1 SeO₂ 为氧化剂。



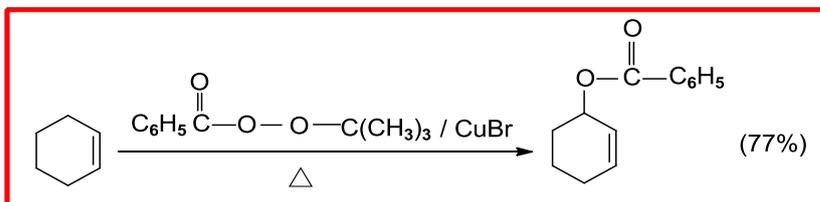
该氧化主要遵循 Guillemonat 规则:

- ① 氧化双键碳上取代基较多的一边的烯丙位烷基
- ② 在不违背上述规则情况下的氧化顺序: $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$
- ③ 当上述两规则有矛盾时,一般遵循(1)
- ④ 双键在环内时,双键碳上取代基较多一边的环上烯丙位碳氢键被氧化;
- ⑤ 末端双键氧化时,发生烯丙位重排,羟基引入末端

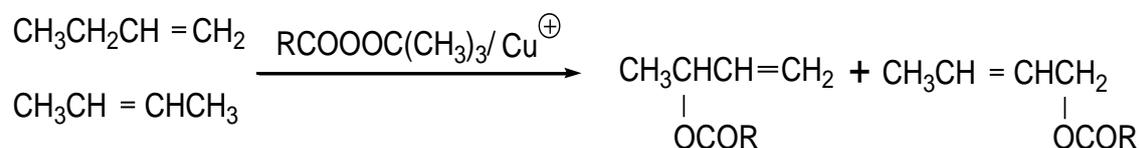
1.3.2 CrO₃-吡啶复合物(Collins 试剂)



1.3.3 用过酸酯氧化



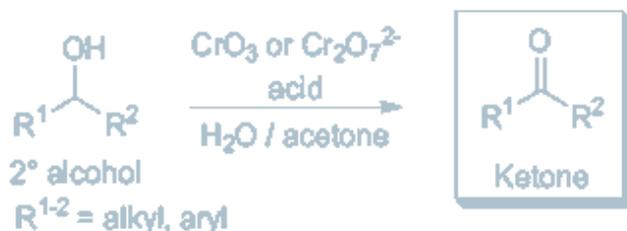
但是脂肪族烯烃氧化时,会发生异构化作用



2. 醇的氧化反应

2.1 氧化成酮或醛

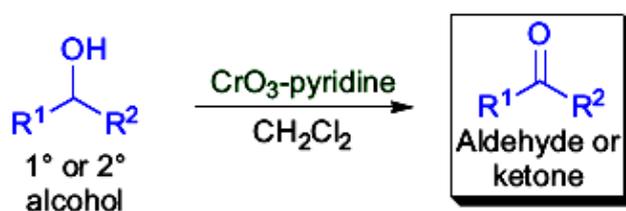
2.1.1 以铬试剂为基础的氧化方法

(1) Jones 试剂 : $\text{CrO}_3/\text{acetone}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 

对酸敏感化合物不能用此法；如果起始原料是醛，可氧化成酸；

(2) Sarret and Collins Reagent

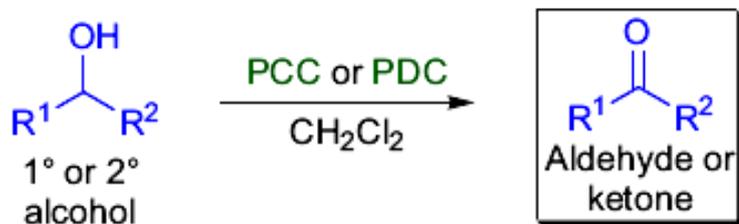
Sarett and Collins oxidations (1953 & 1968):



但是该试剂的制备存在危险性；且产品从吡啶中分离困难；

(3) PCC、PDC

PCC and PDC oxidations (Corey, 1975 & 1979):



以铬试剂为基础的氧化方法

以铬试剂为基础的氧化方法的适用范围：

Jones: $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Acetone}$, 条件太剧烈, 对酸敏感则不适用。

Sarrat: CrO_3/Py , 条件相对温和, 但催化剂制备危险, 伯醇难于氧化, 产物分离困难。

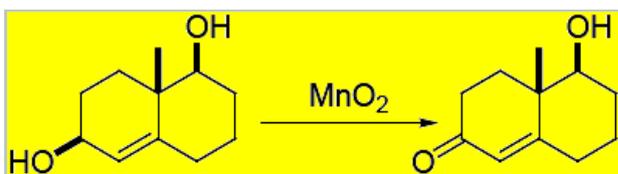
Collins: $\text{CrO}_3/\text{Py}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 解决了伯醇氧化的问题, 分离依然困难。

PCC: 弱酸性, 伯醇氧化问题用此得以解决, 但对烯丙醇较差。

PDC: 中性, 适用范围广, 烯丙醇更有效。PDC/DMF 可把非共轭伯醇氧化为羧酸。

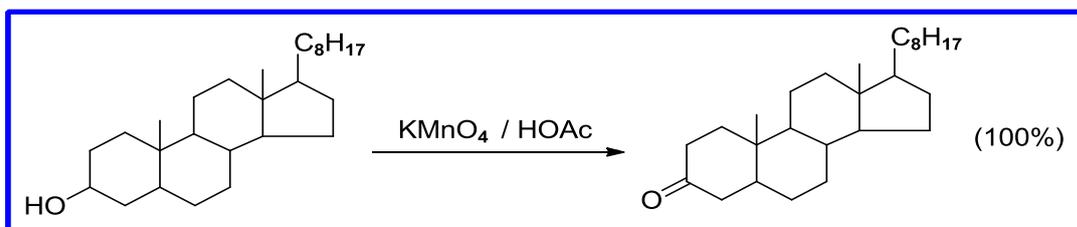
2.1.2 以锰试剂为基础的氧化方法

(1) 活性 MnO_2



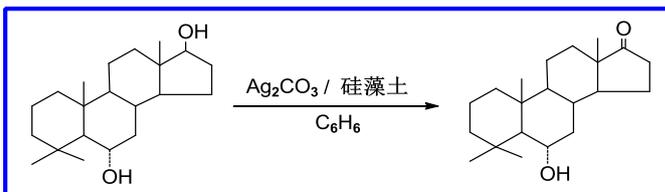
该试剂可以选择性的优先氧化烯丙醇。

(2) KMnO_4 : KMnO_4 溶于 $t\text{BuOH} - 5\% \text{NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液

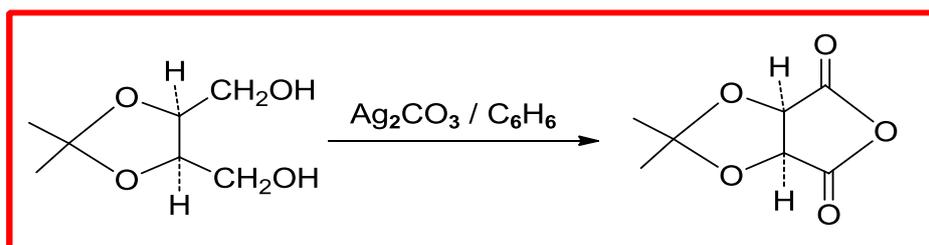


2.1.3 银类氧化剂

用 Ag_2CO_3 氧化

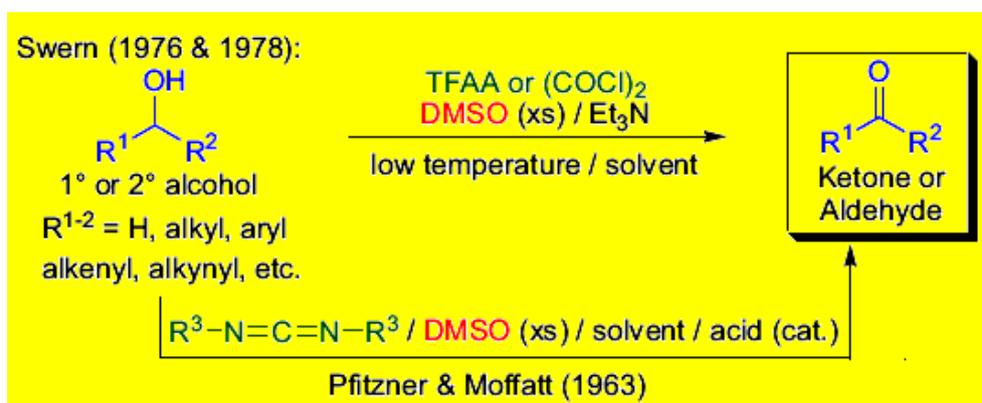


1, 6 或 1, 5 二-OH 存在时, 易被氧化成内酯, 其他二元醇可被氧化成醛或酮。



2.1.4 DMSO 促发的氧化剂

(1) Swern 氧化



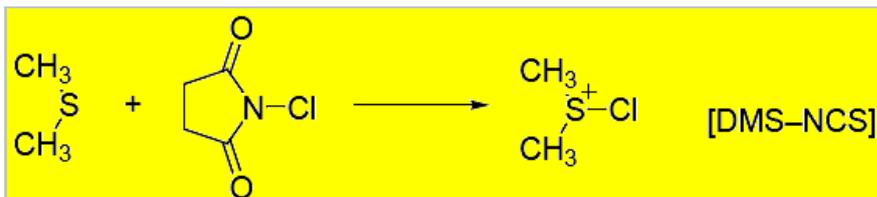
(2) Moffatt 氧化



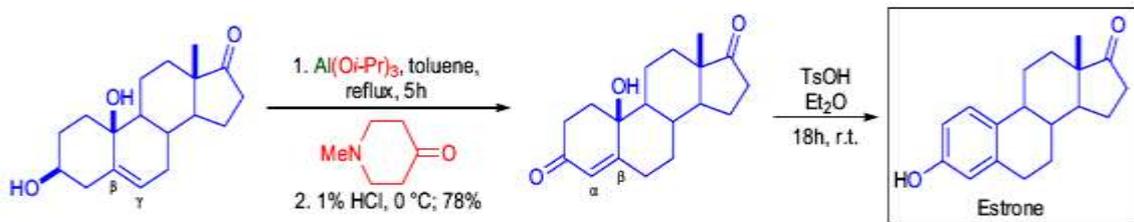
Moffatt 氧化中存在的问题:

1. 脬的除去-加入草酸。
2. 共轭醇异构化—加入三氟醋酸吡啶盐。
3. DCC/DMSO 需过量—DMSO 不做共溶剂，以乙酸乙酯代替亦可。

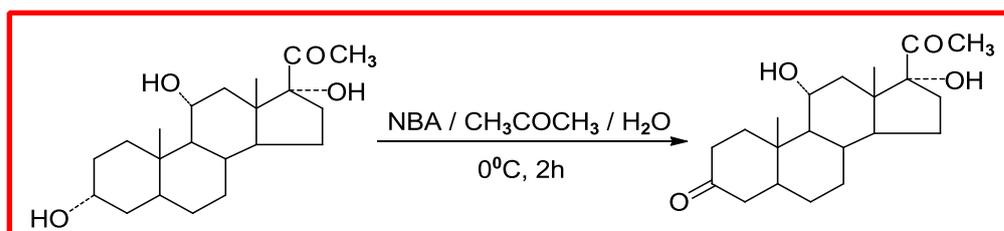
(3) Corey - Kim 氧化



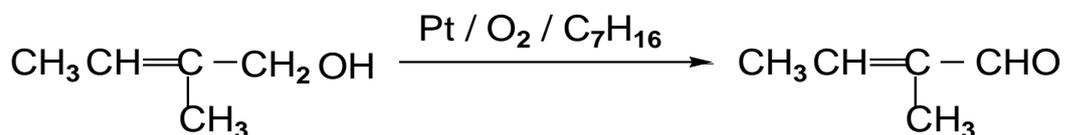
(3) Oppenauer 氧化



2.1.5 N-卤代酰胺作氧化剂



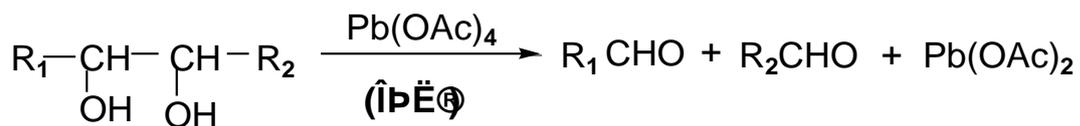
2.1.6 Pt/O2 氧化



该氧化可不影响双键，且可使伯醇停留在醛阶段

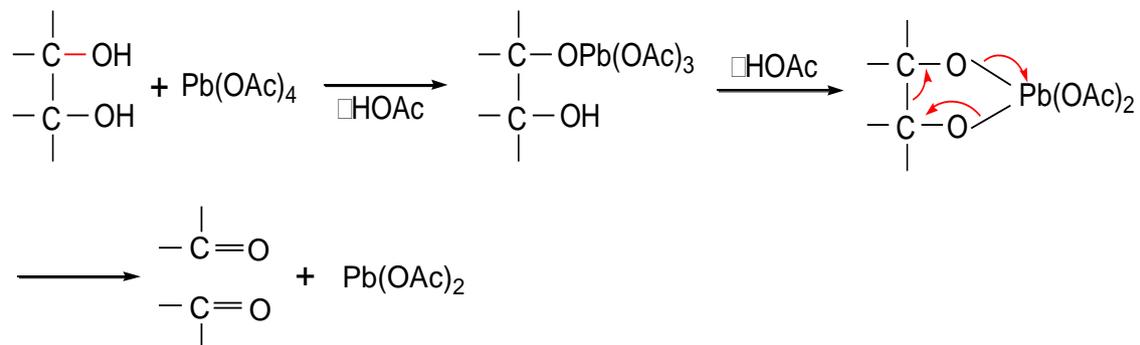
2.2 1,2-二醇的氧化

2.2.1 用四醋酸铅氧化 1,2-二醇

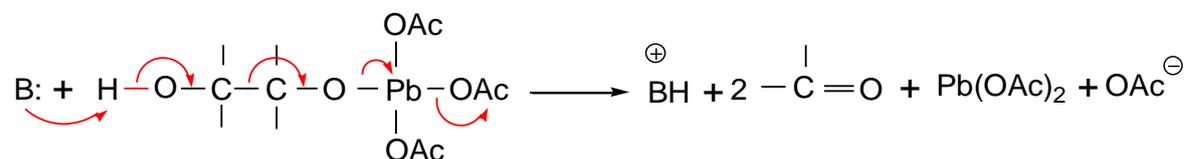


氧化影响因素：顺式比反式易被氧化

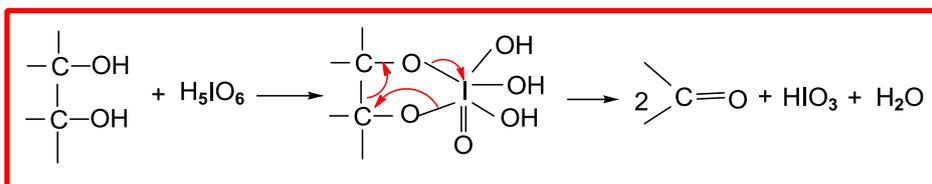
机理: (顺式)



机理: (反式)

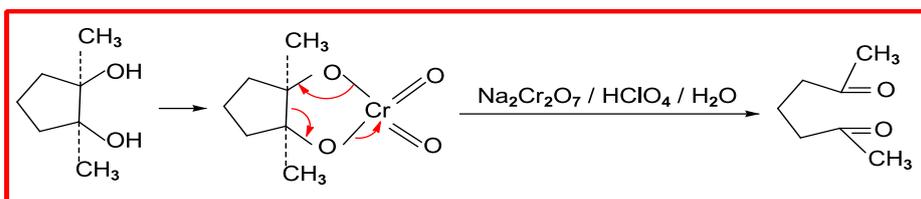


2.2.2 用过碘酸氧化氧化 1,2-二醇



只有顺式被氧化 1,2-二醇，反式不被氧化。

2.2.3 用铬酸氧化

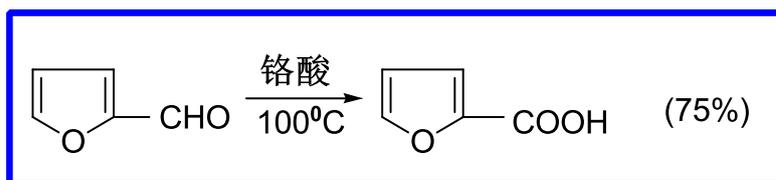


顺式比反式要快 1700 倍，也可用于选择性的氧化反应

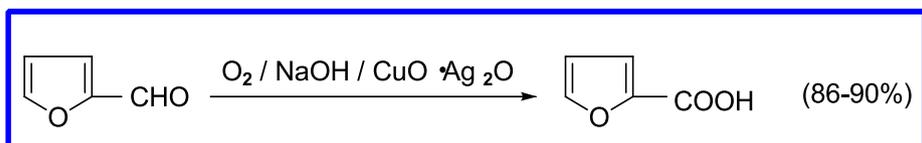
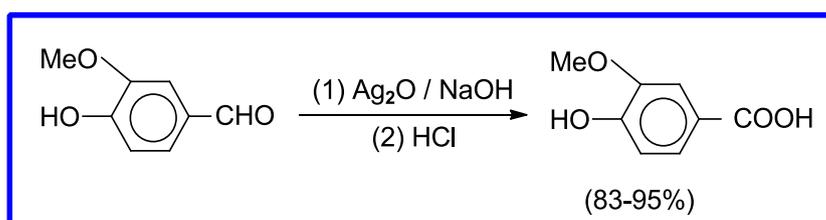
3. 醛、酮的氧化

3.1 醛的氧化

3.1.1 应用特点：醛氧化制备羧酸

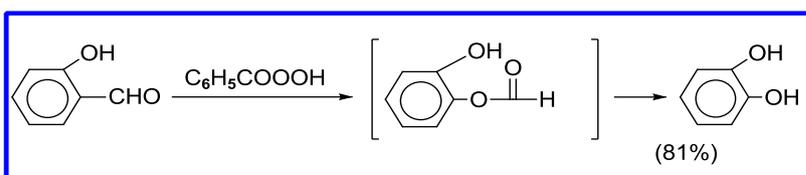


3.1.2 主要的氧化剂:

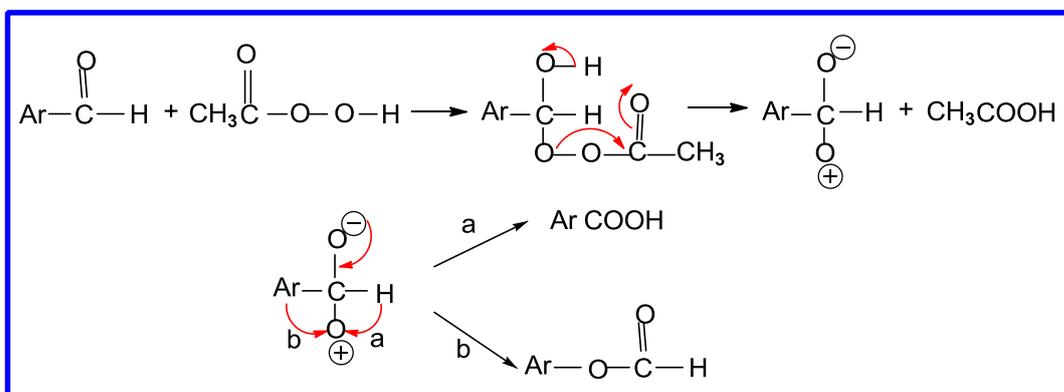
(1) 新制 Ag_2O 、 CuO 氧

(2) Dakin 反应

当醛基的邻、对位有 $-\text{OH}$ 等供电子基时，则经过酸氧化，甲酸酯中间体生成羟基。



Dakin 反应机理:

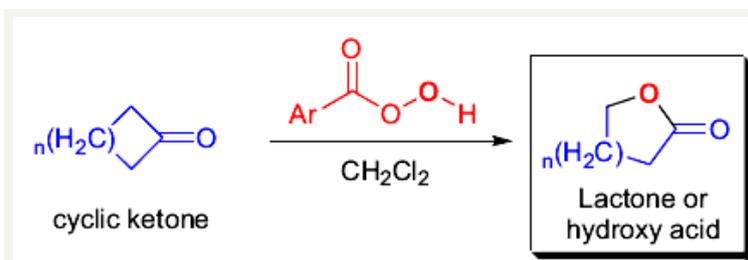


当-CHO 邻、对位有供电子基时，芳环电子云密度较丰富，有利于“b 式”重排；若无取代基或供电子基在间位以及存在吸电子基时，则按“a 式”重排，形成酸。

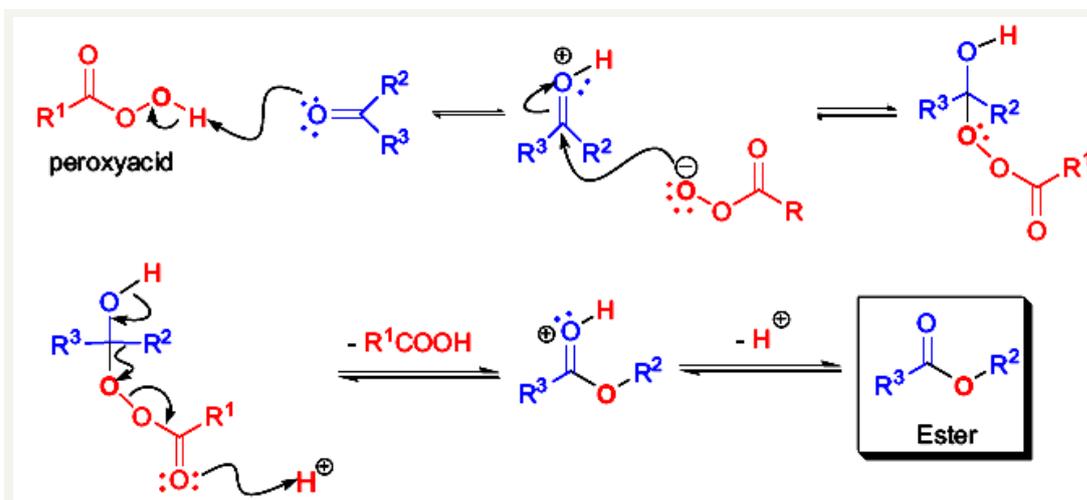
3.2 酮的氧化

通常情况下，酮很难再被继续氧化，但是也能被过氧化物直接氧化酯。

3.2.1 Baeyer-Villiger 氧化



Baeyer-Villiger 氧化反应机理：

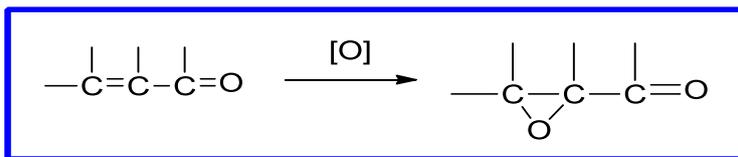


越富电子烷基越先迁移，迁移能力：叔>仲>环己基>苄基>苯基>伯>H

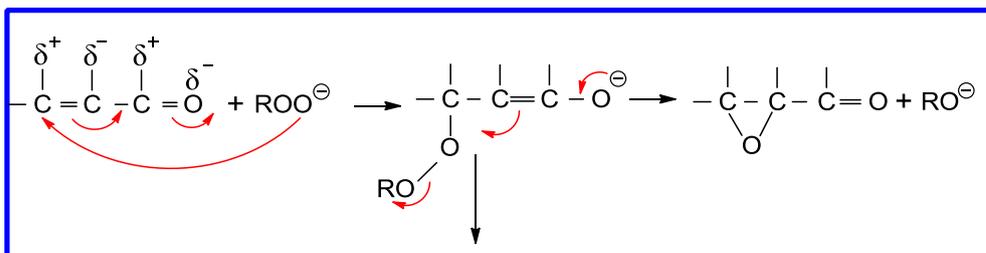
4. 含烯键化合物的氧化

4.1 烯键的环氧化

4.1.1 a、b-不饱和羰基化合物的环氧化

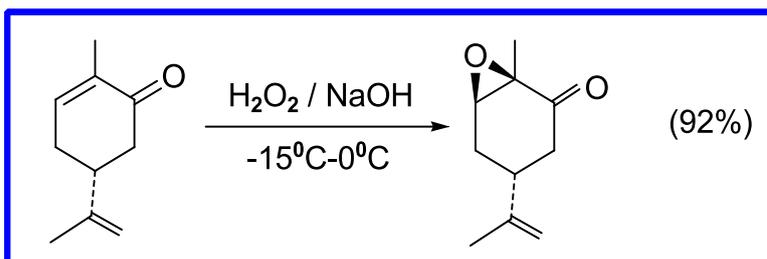


4.1.2 环氧化机理:



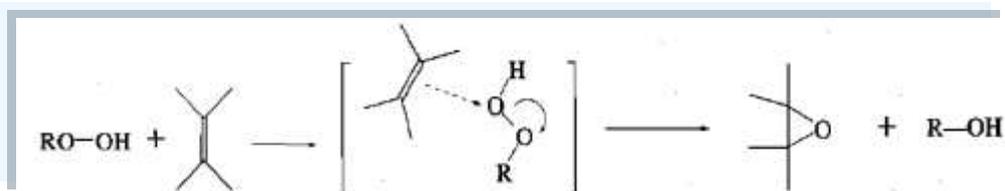
此键可旋转，最终生成比较稳定的 E 型环氧化合物

4.1.3 应用: (氧环通常发生在位阻小的一侧形成)

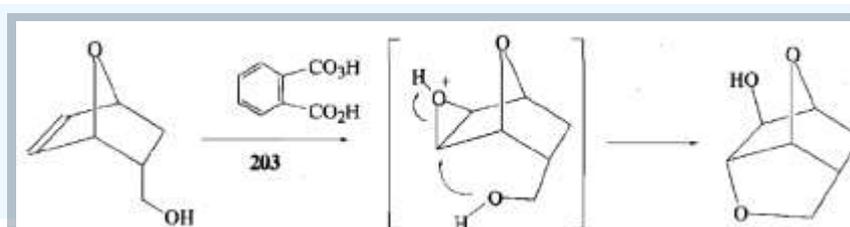


4.2 不与羰基共轭的烯键的环氧化

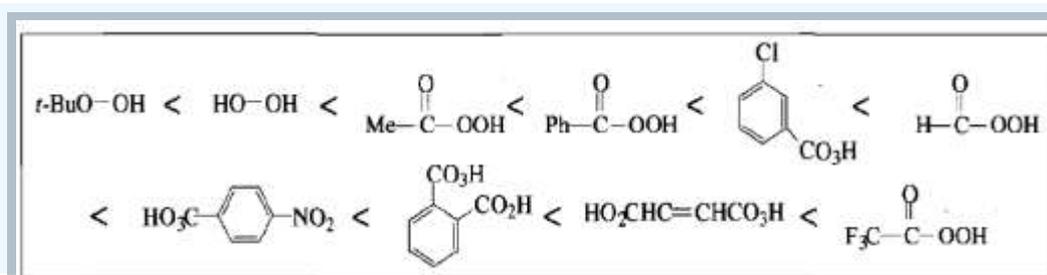
4.2.1 定义: 烯烃在过氧化试剂的作用下，生成环氧化合物的反应称为环氧化反应。



4.2.2 应用:



4.2.3 常用过氧化试剂:



4.2.4 Sharpless 不对称环氧化:

Sharpless 不对称环氧化是药物合成中非常好用的一个反应。



4.2.5 Shi 不对称环氧化

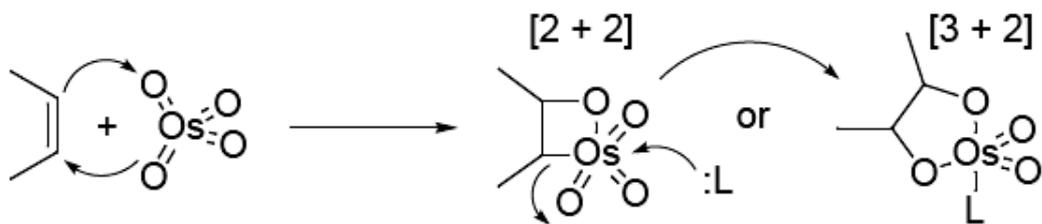
Shi 不对称环氧化与 Sharpless 不对称环氧化一样在药物合成领域应用广泛。



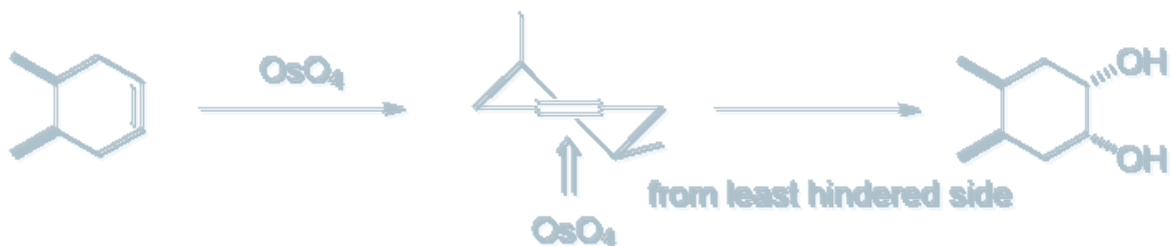
4.3 烯键的双羟化

常用的氧化剂:

4.3.1 KMNO4/OsO4 作氧化剂

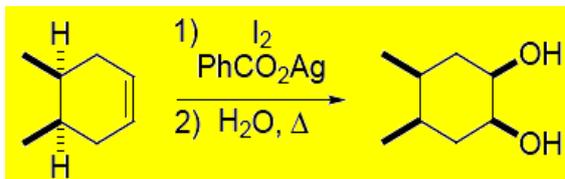


该氧化主要将烯烃得到顺式 1, 2-二醇

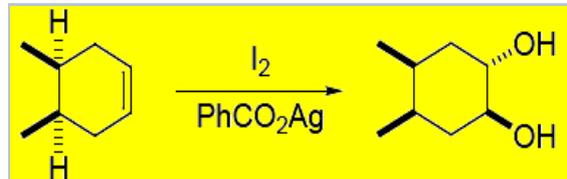


4.3.2 Woodward 和 Prevost 氧化

Woodward



Prevost



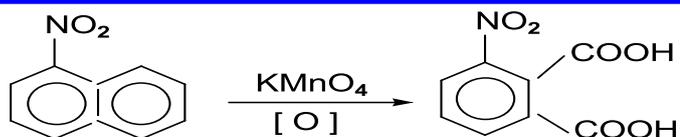
二者的主要区别主要在于是否有水，其中 Woodward 法氧化出顺式 1, 2-二醇，而 Prevost 法则合成反式 1, 2-二醇。

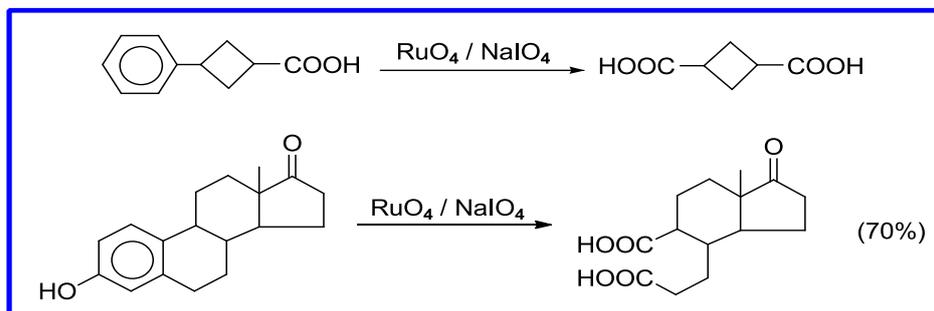
5. 芳烃的氧化反应

5.1 芳环的氧化开裂

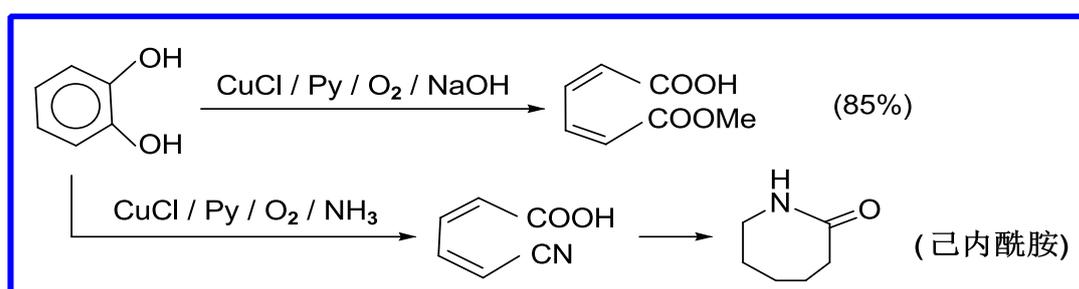
5.1.1 KMnO4 氧化

芳环上有供电子基的优先被氧化



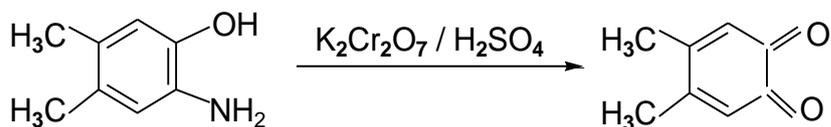
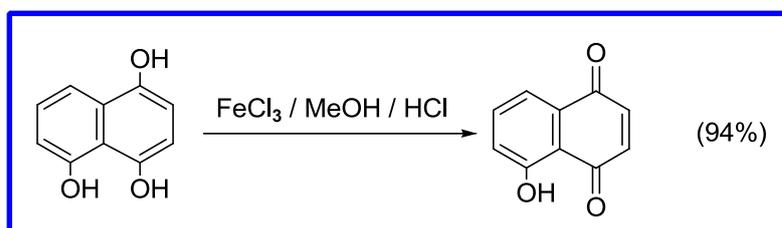
5.1.2 RuO₄ 氧化

5.1.3 CuCl+Py 氧化

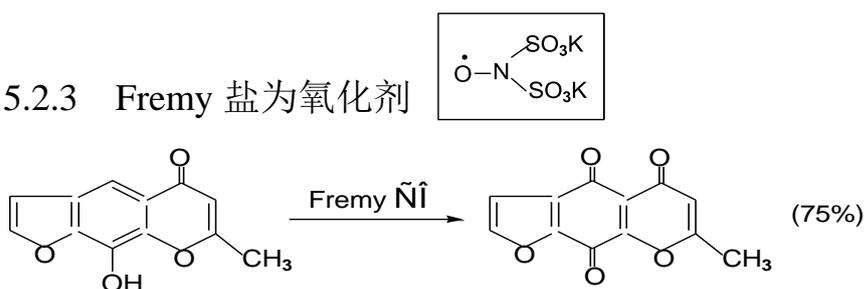


5.2 氧化成醌

5.2.1 铬酸氧化剂

5.2.2 FeCl₃、K₃Fe(CN)₆ 及 Ag₂O 为氧化剂

5.2.3 Fremy 盐为氧化剂



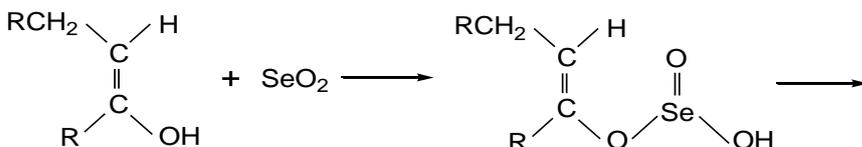
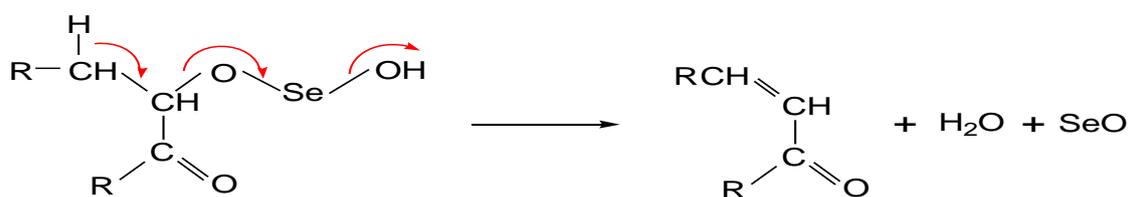
6. 脱氢反应

底物脱氢需有内在的动能，脱氢后的产物一般为 α , β -不饱和化合物或者芳香共轭类化合物

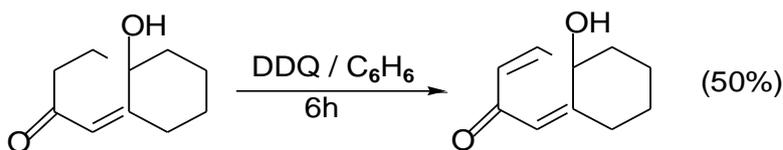
6.1 羰基的 α , β -脱氢反应

6.1.1 SeO_2 为脱氢剂

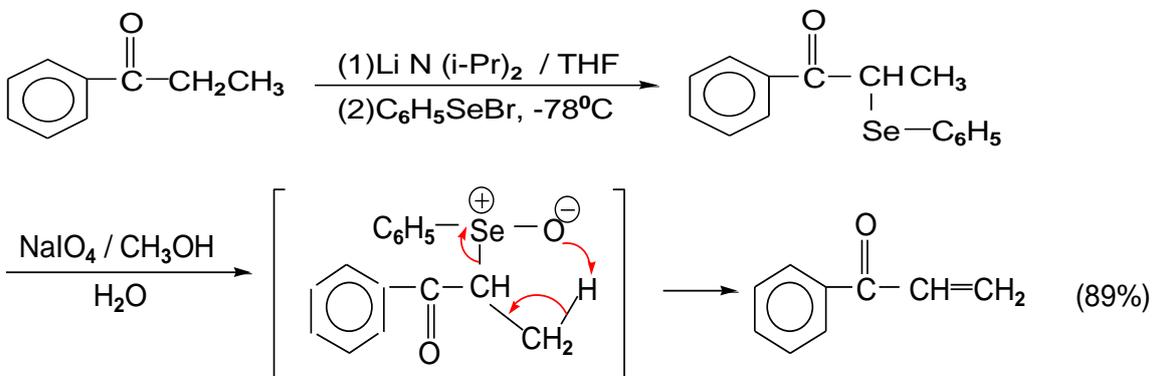
反应机理：



6.1.2 醌类脱氢剂 (如:DDQ)



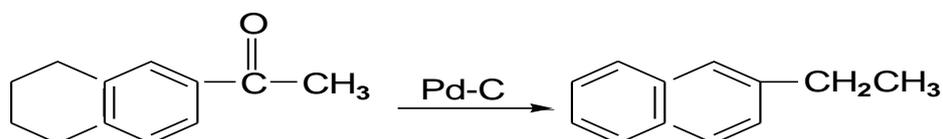
6.1.3 有机硒脱氢剂



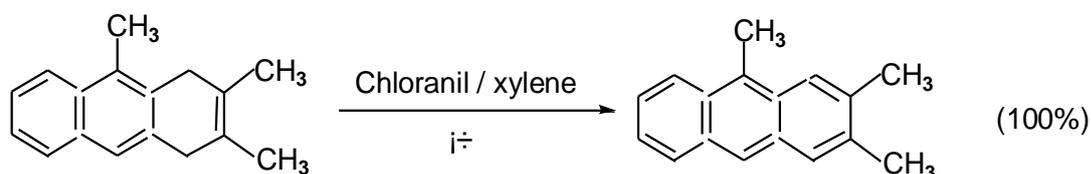
6.2 脱氢芳构化

6.2.1 催化脱氢

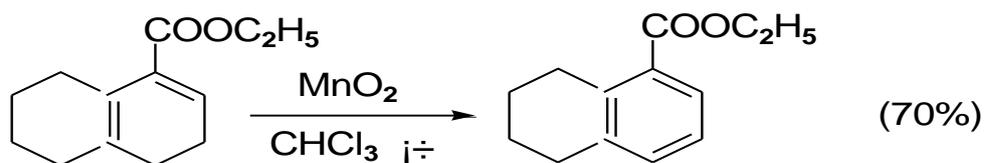
在 Pd, Pt 等过渡金属催化作用下, 底物脱去氢得到芳环。



6.2.2 DDQ 脱氢剂



6.2.3 其他氧化剂为脱氢剂, 如 MnO₂ 等。



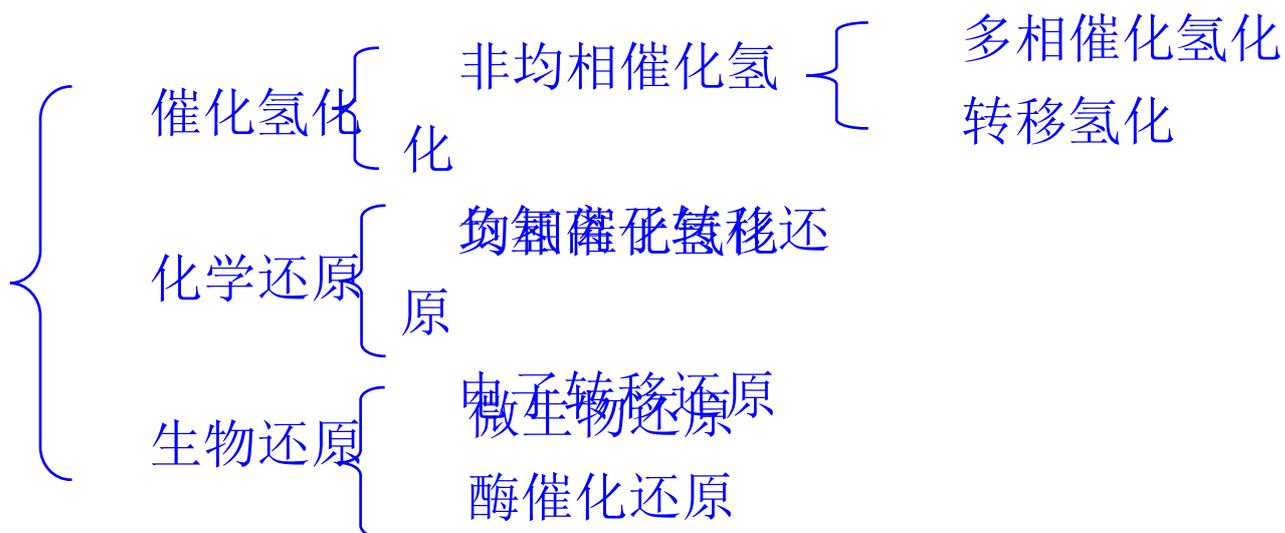
7. 其他氧化 (课后自习)

第七章 还原反应

广义有机还原反应：使有机物分子中碳原子或其他原子的氧化态降低的反应称为还原反应。

狭义有机还原反应：有机分子中增加氢或减少氧的反应。

还原反应的类型：

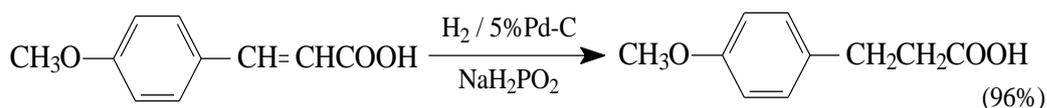


1. 烯烃和炔烃的还原

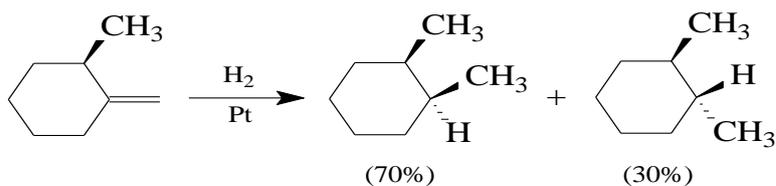
1.1 催化氢化

炔键和烯键均为易于催化氢化还原的官能团，通常用钨、铂和 Raney 镍为催化剂，在温和条件下即可反应。如心血管系统药物艾司洛尔

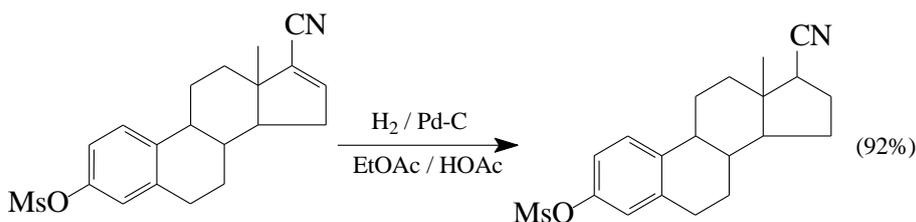
(Esnolol) 中间体的制备：



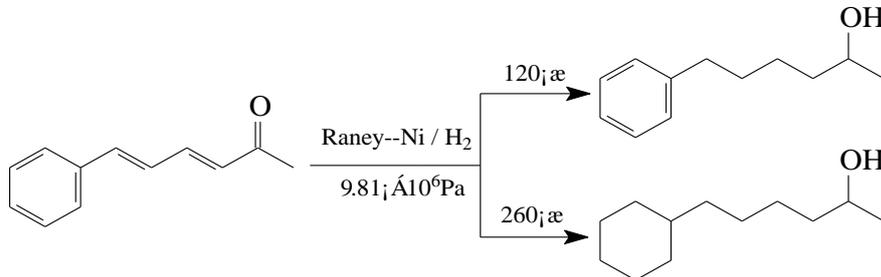
金属催化剂对烯键和炔键的催化加氢已证明主要为顺式加成，通常氢加在位阻较小的部位。



Raney-Ni 和以活性炭为载体的载体钯 (Pd/C) 是烯键选择性氢化的常用催化剂, 在酮基、氰基、硝基共存时, 烯键优先氢化。



氢化反应温度的控制, 对氢化反应的选择性有影响, 上例中若提高反应温度, 则酮基和苯环也会被氢化。(化学选择性反应常常随温度的提高而下降)



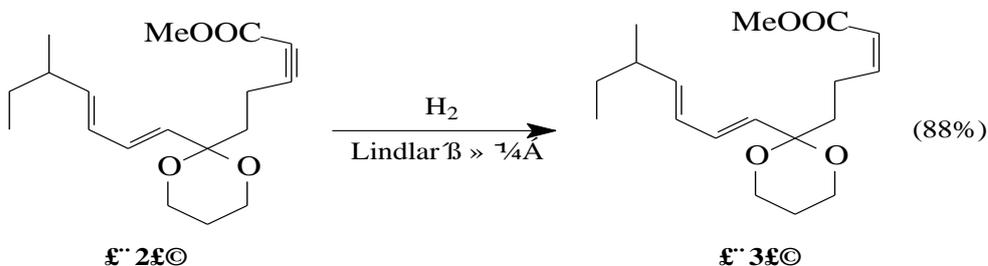
催化剂中毒: 在催化剂的制备或氢化反应过程中, 由于引入少量杂质, 使催化剂的活性大大降低或完全丧失, 并难以恢复到原有活性的象;

催化剂阻化: 如仅使催化剂活性在某一方面受到抑制, 经过适当活化处理可以再生, 这种现象称阻化。

毒剂 (poisons): 使催化剂中毒的物质。

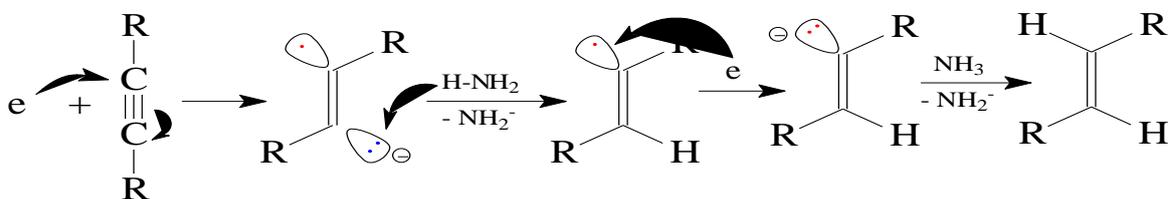
抑制剂 (inhibitors): 使催化剂阻化的物质。实际上, 毒剂和抑制剂之间, 因使用的条件而异, 并无严格的界线。

添加抑制剂或毒剂虽使催化剂活性降低，反应速度变慢，不利于氢化反应。但在一定条件下却可提高氢化反应的化学选择性。例如，双烯炔酯（2）可顺利还原成(Z,E,E)-三烯酯（3）。



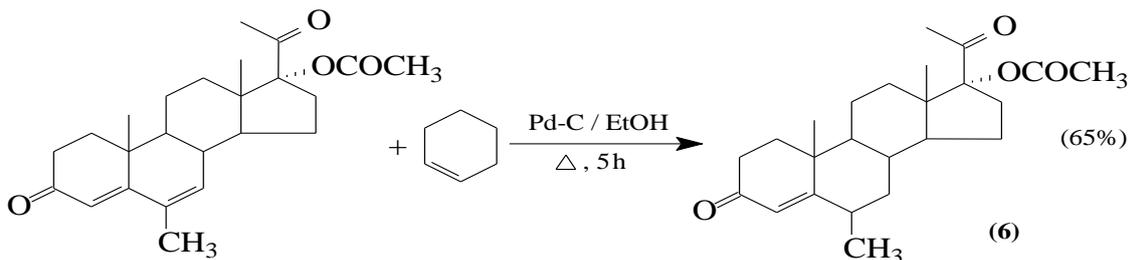
1.2 可溶金属还原

炔烃还可以用可溶解的金属选择性还原。金属钠和锂在液氨和胺中较好的溶解度，这些溶解的金属在有机物存在时可释放电子，形成离子的金属如 Na^+ 与 NH_2^- 结合成氨基钠。其中溶剂合电子使溶液呈蓝色。

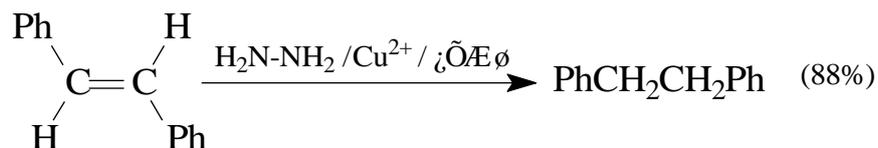


1.3 转移氢化

以一些有机物为氢源的转移氢化反应可以选择性还原炔键和烯键。许多不同类型的烯键，均能用作转移氢化试剂，且收率较好。炔类用本法控制加氢可得顺式烯。转移氢化反应由于无需加氢设备、简单易行，使用安全，因而在应用上得到发展。



二酰亚胺（diimide）也是一种很好的转移氢化试剂，能选择性地还原烯键和炔键。其机理可能是不饱和键与二酰亚胺首先生成一非极性过渡中间体，然后氢转移至不饱和键并放出氮气而完成还原反应，加氢为顺式加成方式。

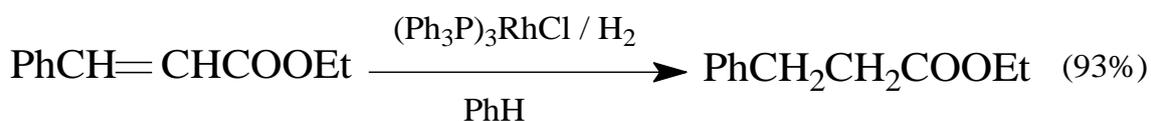


二酰亚胺转移氢化还原烯键具有较好的选择性，不影响分子中其他易还原的官能团，如烯键、羰基、硝基、氰基等，且对末端双键及反式双键的活性较高，因而可用于选择性还原。

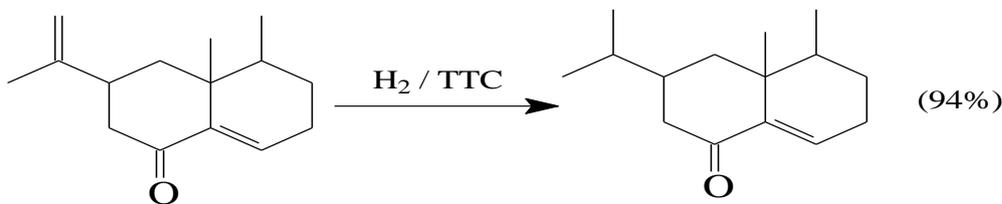
1.4 均相催化氢化

配合催化剂（均相催化剂）的发现，促进了均相催化氢化反应的发展。其主要特点是：催化剂呈配合分子状态溶解于反应介质（通常以芳烃为溶剂）中，对被还原基团有较好的选择性，反应条件温和、速度快、副反应少、催化剂不易中毒。在药物合成中主要用于碳—碳重键的选择性还原，除醛基外和酰卤外，对其他可还原的酮基、硝基、氰基、酯基、偶氮基等杂重键官能团均无还原作用，一般不伴随氢解反应和双键异构化。

应用最广的均相氢化催化剂是铑、钌配合物，如 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ ，简称TTC、 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuClH}$ 、 $[\text{Co}(\text{CN})_5]^{3-}$ 等。

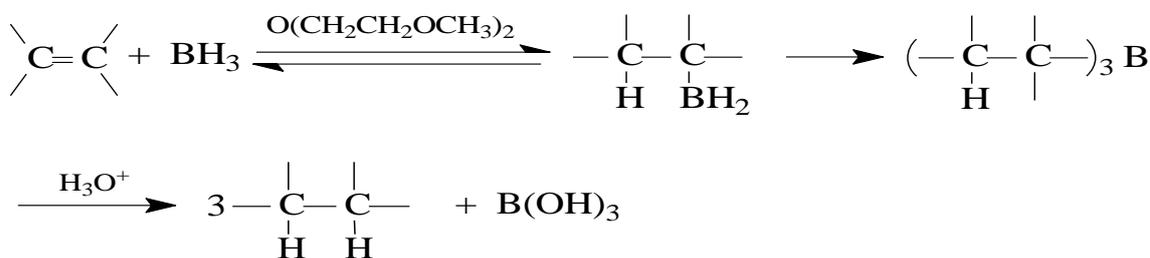


选用 TTC 进行均相氢化，末端双键和环外双键的氢化速度远大于非末端双键和环内双键，借此氢化活性的差异，可实现多烯类化合物中位阻小的双键的选择性氢化。



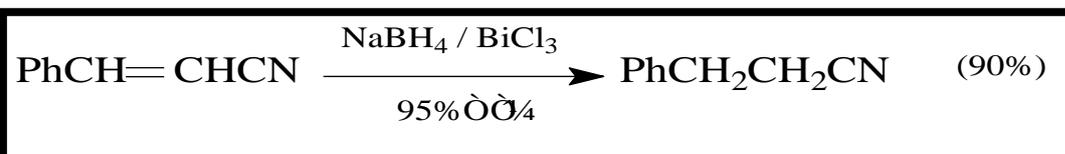
1.5 氢负离子还原剂还原

烯键与炔键与硼烷可发生硼氢化反应，生成的烷基（或烯基）硼烷加酸水解使碳-硼键断裂，烯炔可得饱和烃，炔炔则可控制还原成顺式烯炔。



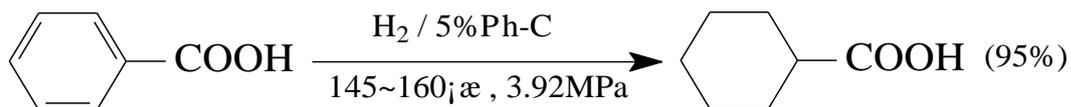
在硼烷对烯键的还原反应中，硼烷可视为亲电性氢负离子还原剂，它首先对富电子的烯键发生亲电进攻，随后将氢负离子转移至烯键上。

NaBH_4 不能还原烯键，但是若与 Lewis 酸配合后却能顺利还原烯键。例如复合还原剂 $\text{NaBH}_4 / \text{BiCl}_3$ 可以选择性还原 α, β -不饱和腈、酯中的烯键。

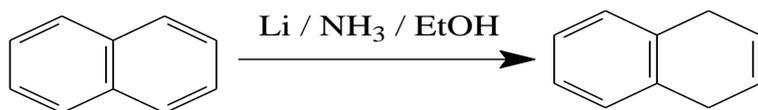


2. 芳烃的还原

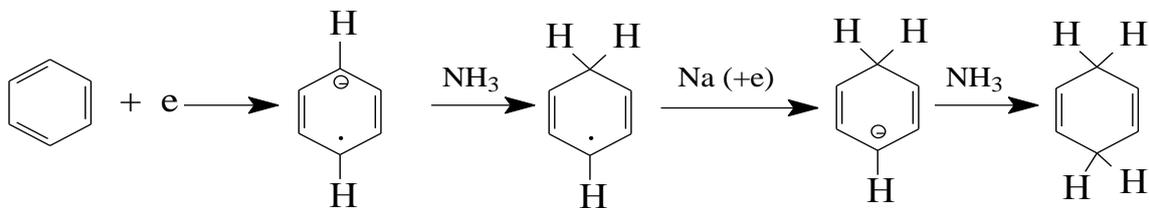
苯为难以氢化的芳烃。稠环芳烃（如萘、蒽、菲）的氢化活性大于苯环。取代苯（如苯酚、苯胺）的活性也大于苯。在乙酸中用铂作催化剂时，取代基的活性为 $\text{AcOH} > \text{ArNH}_2 > \text{ArH} > \text{AcCOOH} > \text{AcCH}_3$ 。不同的催化剂有不同的活性次序。例如，苯甲酸催化氢化生成环己基甲酸：



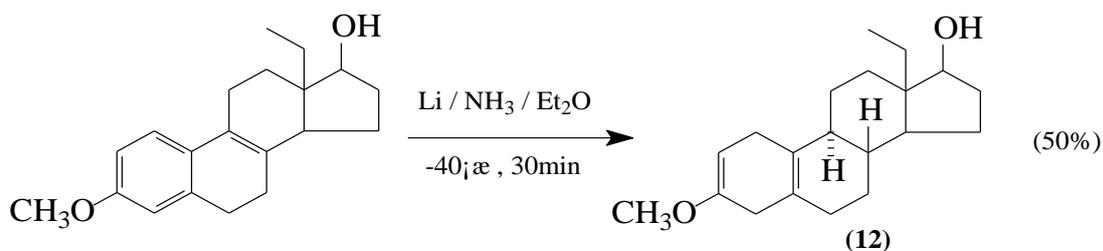
芳香族化合物在液氨中用钠（锂或钾）还原，生成非共轭二烯的反应称为伯奇（Birch）反应。



Birch 反应历程为电子转移类型，当环上具有吸电子基时，能加速反应；具有斥电子基时，使电子转移缓慢。

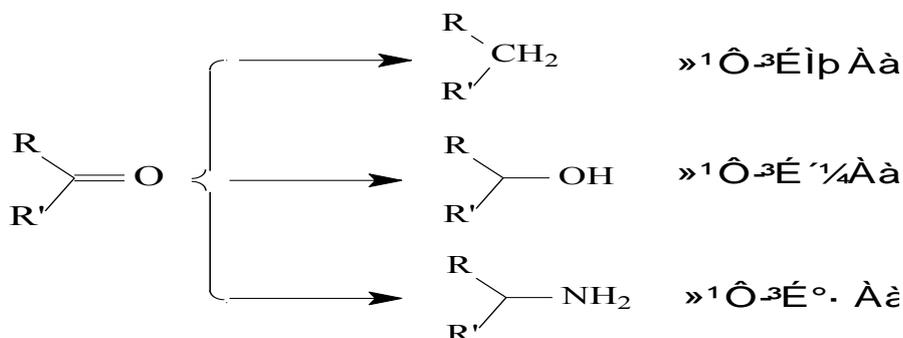


例如：长效避孕药 18-甲基炔诺酮（norgestrel）中间体（12）的制备中，采用了 Birch 还原。



3. 羰基化合物的还原

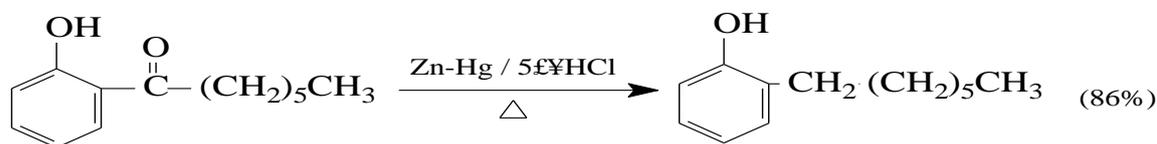
醛酮通过还原反应可直接得到烃，是合成烷烃及芳烃的常用方法；它们十分容易还原成相应的醇，是制备醇类化合物最重要的手段；通过还原胺化反应，是转变羰基为胺或取代胺基的最简捷途径。



3.1 还原成烃的反应

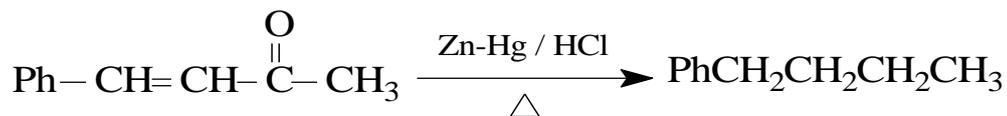
3.1.1 克莱门森 (Clemmensen) 反应

在酸性条件下，用锌汞齐或锌粉还原醛基、酮基还原成甲基和亚甲基的反应称为克莱门森 (Clemmensen) 反应。



Clemmensen 还原反应几乎可应用于所有芳香脂肪酮的还原，反应易于进行且收率较高。底物分子中有羧酸、酯、酰胺等羰基存在时，可不受影响。但对 α -酮酸及其酯类只能将酮基还原成羟基。

还原不饱和酮时，一般情况下分子中的孤立双键可不受影响，与羰基共轭的双键则同时被还原，而与酯羰基共轭的双键，则仅双键被还原。



3.1.2 乌尔夫-开希涅尔-黄鸣龙 (Wolff-Kishner-黄鸣龙) 反应

醛、酮在强碱性条件下，与水合肼缩合成腙，进而放氮分解成甲基或亚甲基的反应称乌尔夫-开希涅尔-黄鸣龙 (Wolff-Kishner-黄鸣龙) 反应。可用下列通式表示：

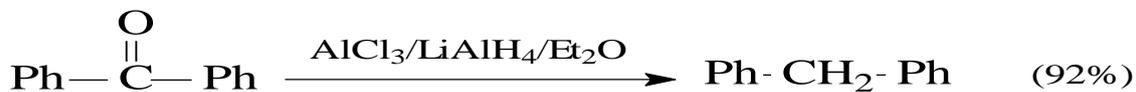


最初，本反应是将羰基转变为腙或缩氨基脲后与醇钠置封管中在 200℃ 左右长时间的热压分解，操作繁杂，收率较低，缺少实用价值。1946 年经我国科学家黄鸣龙改进。

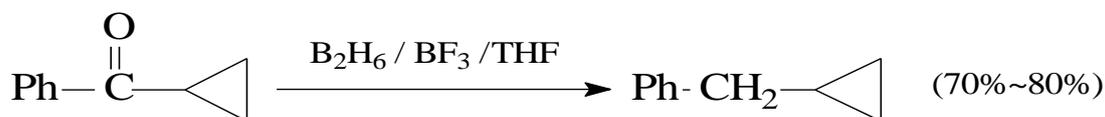
该反应弥补了 Clemmensen 反应之不足，它能适用于对酸敏感的吡啶、四氢呋喃的羰基衍生物，对于甾族羰基化合物及难溶的大分子羰基化合物尤为合适。

3.1.3 其他方法

在一定的反应条件下，一些金属复氢化合物和催化氢化也可将羰基还原成烃。如二芳基酮或烷基芳基酮，在三氯化铝存在下，用氢化铝锂还原，可获得良好产率的烃。



乙硼烷和三氟化硼能有效地将某些环丙基酮还原成烃（若用催化氢化则发生开环氢解生成链状醇类）。

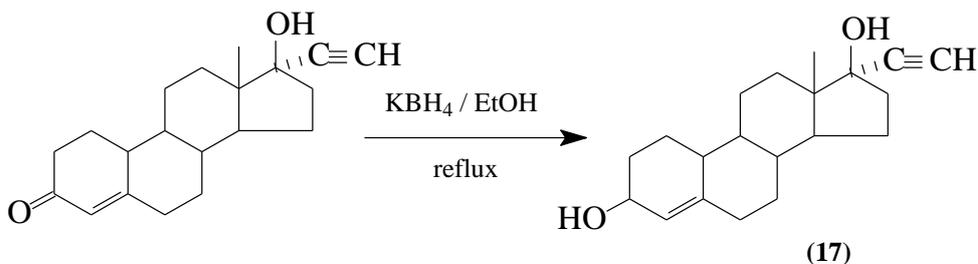


3.2 还原成醇的反应

醛、酮被多种化学还原剂(如金属钠-醇、锌-氢氧化钠、连二亚硫酸钠等)还原成醇。

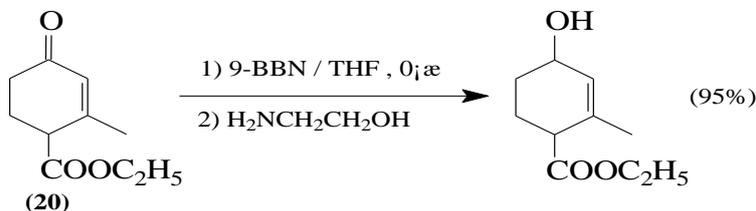
3.2.1 金属复氢化物

金属复氢化物为羰基化合物还原为醇的首选试剂。这些方法具有反应条件温和，副反应少及产率高的优点，特别是某些烷基取代的金属复氢化物，显示了对官能团的高度选择性和较好的立体选择性。在复杂天然产物的合成中，较之其他还原法显示出更多的优点。

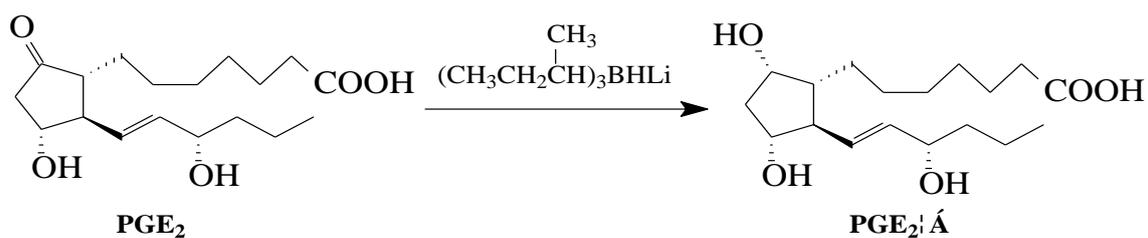


3.2.2 硼类还原试剂

氢硼化物对 α, β -不饱和醛、酮的还原，通常得到的是饱和醇和不饱和醇的混合物，要选择性得到不饱和醇，可使用氰基硼氢化钠或氢化二异丁基铝 (DIBAL) 和硼烷 (B_2H_6), 9-BBN。



烷基取代的氢硼化物由于烷基的位阻，显示了极好的立体选择性。如三仲丁基硼氢化锂，用于前列腺素 PGE₂(dinoprostone)的酮基还原，大位阻的试剂从位阻较小的环戊烷的 β -面进攻，产物仅生成 PGE₂ α 而没有差向异构体 PGE₂ β 生成。



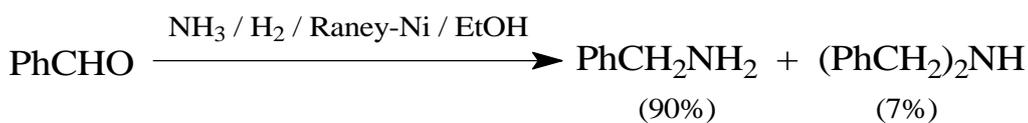
3.2.3 麦尔外因—彭杜尔夫 (Meerwein-Ponndorf) 反应

醛、酮和异丙醇铝在异丙醇中共热时，可还原得到相应的醇，同时将异丙醇氧化成丙酮。此还原反应称为麦尔外因—彭杜尔夫反应。该反应为欧芬脑尔氧化反应的逆反应。



3.3 还原胺化反应

在还原剂存在下，羰基化合物与氨、伯胺或仲胺反应，分别生成伯胺、仲胺或叔胺，常用的还原剂有催化氢化、活泼金属与酸、金属复氢化物、甲酸及其衍生物。当用甲酸类作还原剂时，反应称 Clark-Eschweiler 胺烷基化反应。

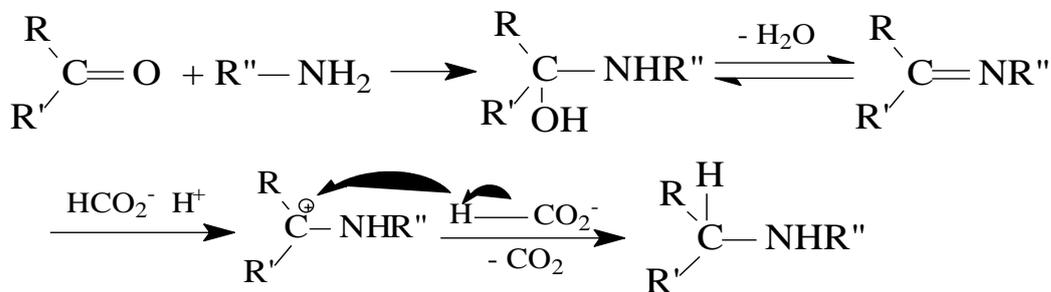


脂肪酮的还原胺化反应与立体位阻大小有关，位阻愈大产率愈低。芳脂酮及二芳基酮还原胺化收率较低。

芳香醛与氨的摩尔比为 2:1 时，以 Raney 镍催化加氢，产物以仲胺为主。

Clark-Eschweiler 反应的历程一般认为：最初的中间产物为 Schiff 碱，然后，被甲酸质子化转变为碳正离子，最后，来源于甲酸的负氢离子转

移与此碳正离子完成了还原反应而得产物胺。生成稳定的 CO_2 是该还原反应的动力。

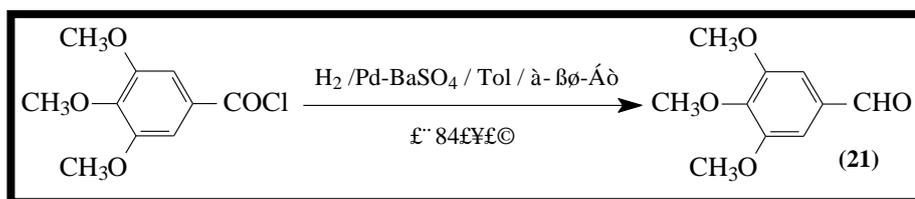


4. 羧酸及其衍生物的还原

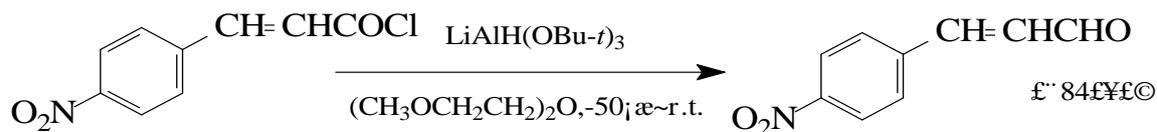
还原活性：酰卤 > 酸酐 > 酯 > 酰胺 > 腈 > 羧酸

4.1 酰卤的还原

酰卤在适当的反应条件下，用催化氢化或金属氢化物选择性地还原为醛的反应称 Rosenmund 反应。在 Rosenmund 反应中，酰卤与加有活性抑制剂（如硫脲、喹啉-硫）的钯催化剂或以硫酸钡为载体的钯催化剂，于甲苯或二甲苯中，控制通入略高于理论量的氢气，即可使反应停止在醛的阶段，得到收率良好的醛。



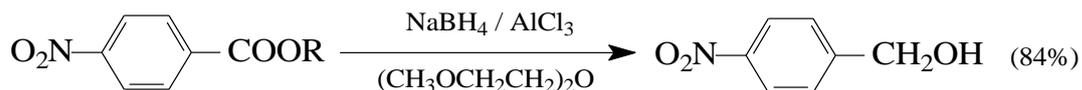
酰氯也可被金属氢化物还原成醛，其中，三丁基锡氢（ Bu_3SnH ），三（叔丁氧基）氢化铝锂 $[\text{LiAlH}(\text{OBu-t})_3]$ 为好的还原剂。



4.2 酯及酰胺的还原

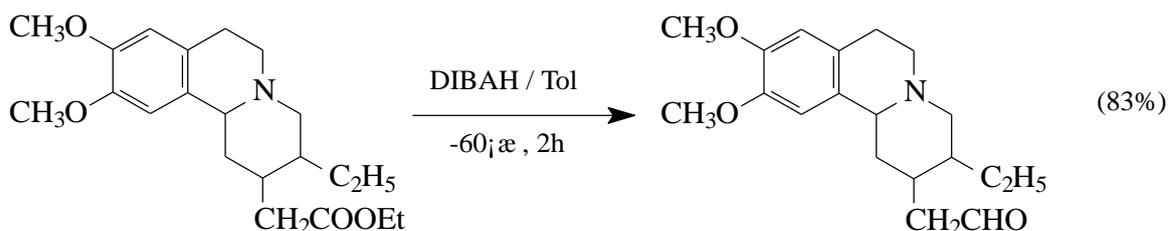
4.2.1 金属氢化物

已有多种方法可将羧酸酯还原成相应的伯醇。金属氢化物尤其是氢化铝锂是广为应用的还原剂。硼氢化钠对酯基还原能力较差，若在 Lewis 酸如三氯化铝存在下，还原能力大大提高，可顺利地还原酯，甚至可以还原某些羧酸。



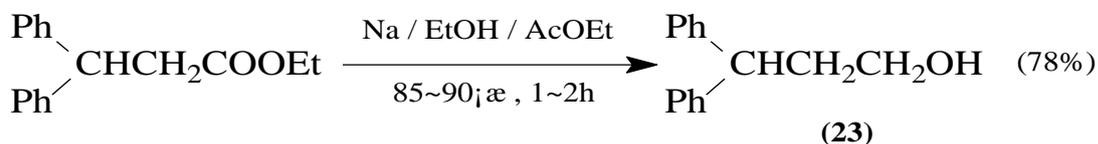
4.2.2 氢化二异丁基铝 (DIBAH)

氢化二异丁基铝 (DIBAH) 可使芳香族及脂肪族羧酸酯以较好的产率还原成醛，对分子中存在的卤素、硝基、烯键等均无影响。



4.2.3 金属钠和无水乙醇

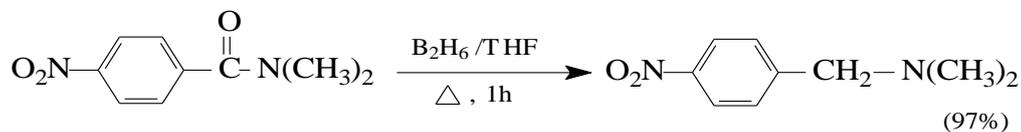
羧酸酯可用金属钠和无水乙醇直接还原成伯醇，此反应称 Bouveault-Blanc 反应，主要用于高级脂肪酸酯的还原。如心血管药物乳酸普尼拉明(prenylamine)中间体 (23) 的制备。



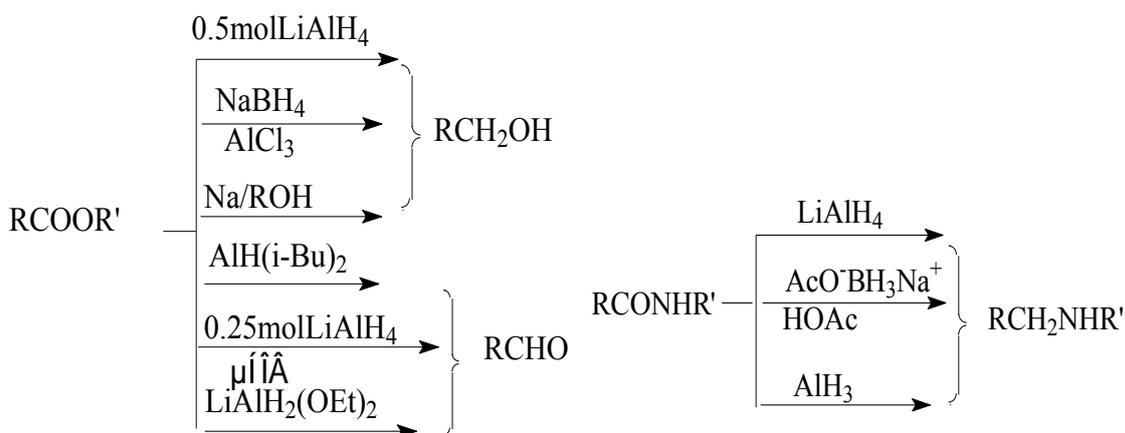
4.2.4 乙硼烷

乙硼烷是还原酰胺的良好试剂。通常还原反应在四氢呋喃中进行，产率极佳。还原反应速度：N,N-二取代酰胺 > N-单取代 > 未取代；脂肪

族酰胺 > 芳香族酰胺。该还原剂对羧基、氰基和烯键有还原作用，但对分子中存在的硝基、酯基、卤素等基团无还原作用。



4.2.5 酯和酰胺的还原方法汇总

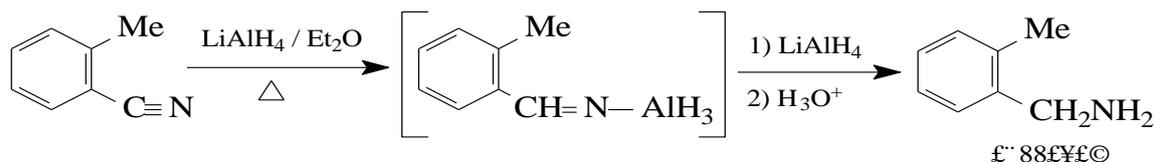


4.3 腈的还原

腈的还原主要使用催化氢化和金属氢化物还原法，由于腈易水解，故而不宜采用活泼金属与酸的水溶液作为还原体系。

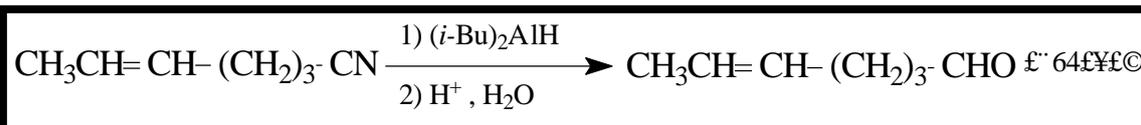
4.3.1 金属氢化物

氢化铝锂还原腈成伯胺时，为使反应进行完全，通常加入过量的氢化铝锂。乙硼烷可在温和条件下还原腈为胺，分子中硝基、卤素等可不受影响。

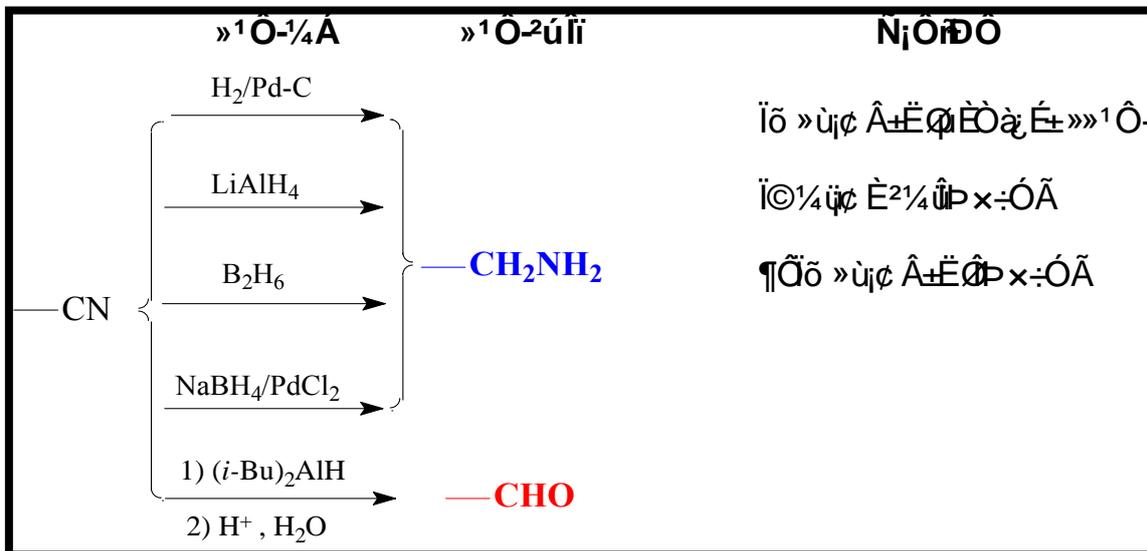


4.3.2 氢化二异丁基铝 (DIBALH)

氢化二异丁基铝 (DIBALH) 能将腈部分还原成醛。

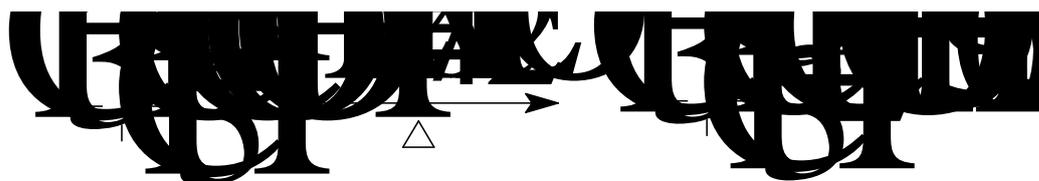


4.3.3 腈类化合物的还原方法汇总

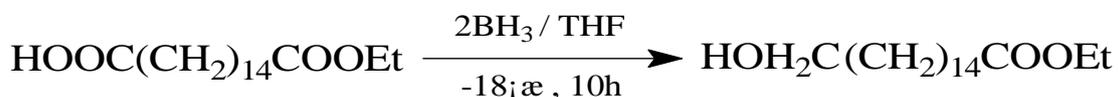


4.4 羧酸和酸酐的还原

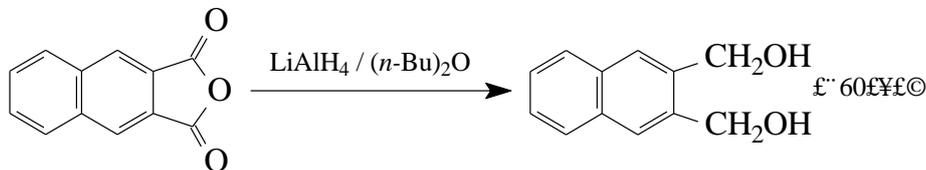
将羧酸还原成伯醇的最常用试剂是氢化铝锂，反应可在十分温和的条件下进行，即使位阻较大的酸，亦有较好的收率。还原反应一般不会停留在醛的阶段。



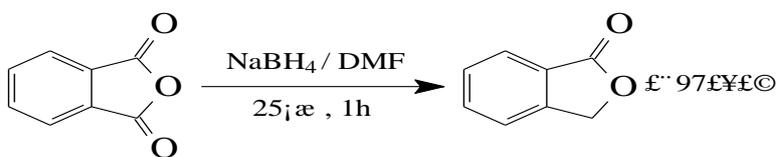
硼烷是选择性的还原羧酸为醇的优良试剂，条件温和，反应速度快，且不影响分子中存在的硝基、酰卤、卤素等基团。由于硼烷还原羧基的速度比还原其他基团快，因此，当羧酸衍生物分子中有氰基、酯基或醛、酮羰基时，若控制硼烷用量并在低温反应，可选择性地还原羧基为相应的醇，而不影响其他取代基。



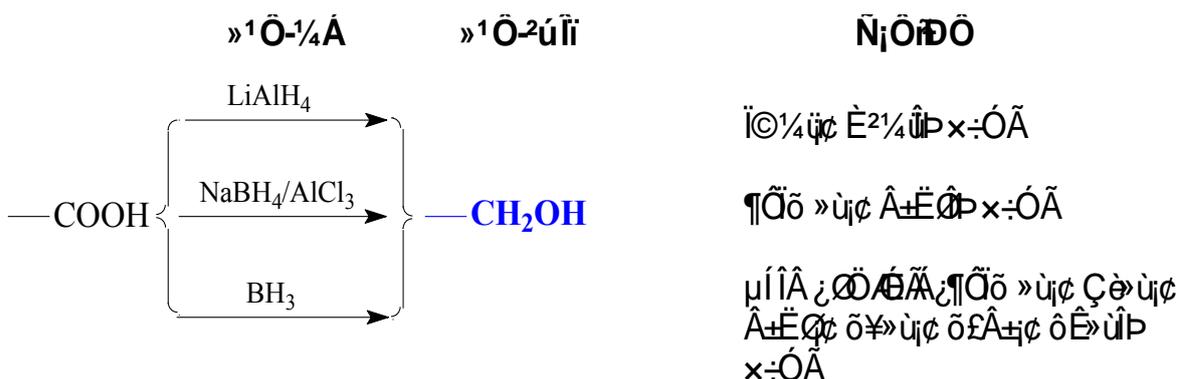
酸酐可被金属氢化物还原，氢化铝锂可将链状酸酐还原成二分子醇，将环状酸酐还原成二醇。



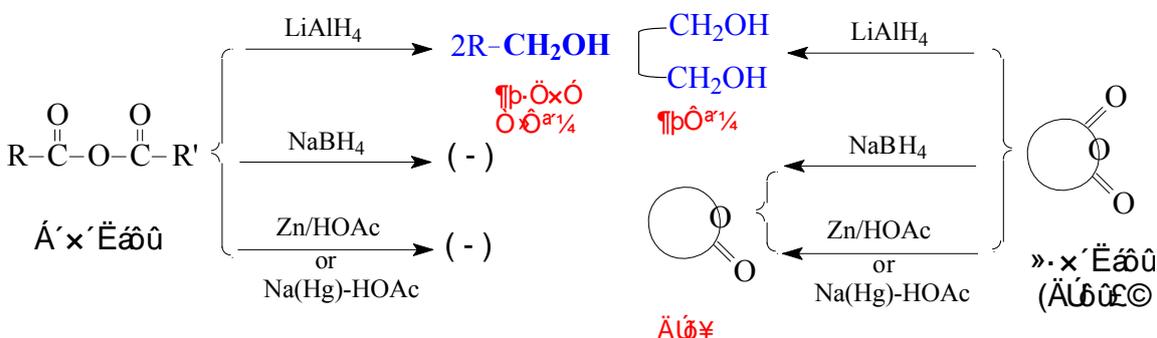
硼氢化钠不能还原链状酸酐，但可还原环状酸酐成内酯。



4.4.2 酸的还原方法汇总



4.4.3 酸酐的还原方法汇总



5. 氢解反应 (课后自习)