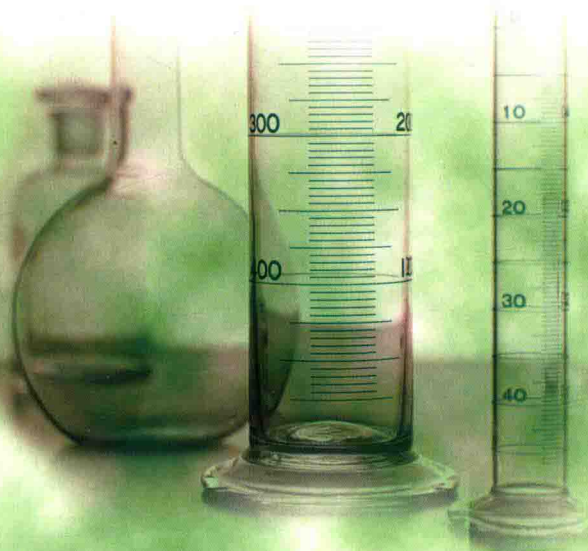


高等医药院校实验教材

药物化学实验

主编 杨 慧



北京大学医学出版社

高等医药院校实验教材

药物化学实验

主 编 杨 慧
副主编 朱晓伟 赵 岩 李艳玲
编 者 (按姓氏拼音排序)

包小妹 (内蒙古医学院药学院)
嘎 鲁 (内蒙古医学院药学院)
高乌恩 (内蒙古医学院药学院)
李艳玲 (包头医学院药学院)
常 梅 (内蒙古医学院药学院)
慧 岩 (内蒙古医学院药学院)
赵冬冬 (包头医学院药学院)
朱晓伟 (内蒙古医学院药学院)



北京大学医学出版社

YAOWU HUAXUE SHIYAN

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学实验/杨慧主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2010.12

ISBN 978-7-5659-0063-1

I. ①药… II. ①杨… III. ①药物化学—化学实验—
医学院校—教材 IV. ①R914-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 230117 号

药物化学实验

主 编: 杨 慧

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 5 字数: 123 千字

版 次: 2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1-3000 册

书 号: ISBN 978-7-5659-0063-1

定 价: 12.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

《药物化学实验》是依据“药学专业课程基本要求”，在原有实验讲义的基础上，结合我们多年的实验课教学工作编写而成。为推进双语教学改革，在药物合成实验部分采用了中英文对照的编写方法。

本教材由四部分组成，第一部分介绍了实验室的安全操作规则和实验室的工作守则等实验室的基本知识；第二部分介绍了药物化学实验的基本过程及基本操作技能等；第三部分介绍了9个药物的合成实验，在实验内容的组织安排上，选择了不同难度和实验时间长短不一的实验内容，可供药学专业、制药工程专业及药学相关专业的本科生、高职高专学生选择使用。第四部分是附录，附有实验过程中常用的数据等，供实际工作中参考使用。

由于水平有限，难免有误，恳请使用者予以批评指正。

编 者

2010年9月

目 录

第一部分 实验室基本知识.....	1
一、实验室安全操作规则.....	1
二、实验室工作守则.....	1
三、实验室常见意外事故的处理.....	1
四、药物化学实验中化学试剂的安全使用.....	2
五、实验的预习、记录和报告.....	3
第二部分 基本知识与基本技能.....	5
一、药物化学实验的性质与学习方法.....	5
二、药物化学实验的基本过程.....	5
第三部分 药物合成实验	14
实验一 苯妥英钠的合成	14
Experiment 1 Synthesis of Phenytoin Sodium	19
实验二 对乙酰氨基酚的合成	26
Experiment 2 Synthesis of paracetamol	27
实验三 阿司匹林的合成	30
Experiment 3 Synthesis of Aspirin	30
实验四 苯乐来的合成	33
Experiment 4 Synthesis of Benoral	35
实验五 盐酸普鲁卡因的合成	39
Experiment 5 Synthesis of Procaine Hydrochloride	42
实验六 磺胺醋酰钠的合成	48
Experiment 6 Synthesis of Sulfacetamide Sodium	50
实验七 美沙拉秦的合成	53
Experiment 7 Synthesis of Mesalazine	54
实验八 苯佐卡因的合成	58
Experiment 8 Synthesis of Benzocaine	61
实验九 维生素 K ₃ 的合成.....	66
Experiment 9 Synthesis of Vitamin K ₃	68
第四部分 附 录	71
附录 I 常见元素的原子量	71
附录 II 常见酸碱试剂的密度和浓度	71
附录 III 常用溶剂的物理常数	72
附录 IV 常用干燥剂的分类及使用方法	73

第一部分 实验室基本知识

药物化学实验是一门实践性很强的学科，为保证良好的实验环境和工作秩序，防止意外事故发生，在进入实验室工作之前，希望参加实验者必须对实验课程的内容要有充分的准备，遵守实验室安全操作规则和实验室工作守则是顺利进行实验学习和研究的前提。

一、实验室安全操作规则

1. 在实验室内禁止吸烟。实验室中使用明火时应考虑周围的环境，如周围有人使用易燃易爆溶剂时，应禁用明火。
2. 不要将易燃溶剂倒入废物缸中，更不能用开口容器盛放易燃溶剂，以免引起火灾。
3. 不要把任何用剩的试剂倒回到试剂瓶中，因为其一会对试剂造成污染，影响其他人的实验；其二由于操作疏忽导致错误引入异物，有时会发生剧烈的化学反应甚至会引起爆炸。
4. 不稳定的化学品和不溶于水或与水不混溶的溶液也禁止倒入下水道。应将它们分类集中后处理。对倒掉后能与水混溶，或能被水分解或腐蚀性的液体，必须用大量的水冲洗。
5. 金属钾或钠的残渣应分批小量地加到大量的醇中予以分解（操作时须戴防护目镜）。
6. 实验中产生的废纸、火柴梗和碎玻璃等应倒入垃圾箱内。酸性废液必须倒入废液缸内，切勿倒入水槽，以防锈蚀下水管道。碱性废液倒入水槽并用水冲洗。

二、实验室工作守则

1. 遵守纪律，保持肃静，不大声喧哗。
2. 集中精神，认真操作，仔细观察，积极思考，详细做好实验记录并如实地记录在实验报告中。现象与数据记录要实事求是，严禁弄虚作假、随意涂改数据或拼凑结果。
3. 爱护国家财产，小心使用仪器和实验室设备，注意节约使用水、电。
4. 实验中使用自己的仪器，不得随意动用他人的仪器；公用仪器使用完毕后应洗净，放回原处。如有损坏，必须及时登记补领。
5. 实验仪器应整齐地放在实验台上，保持台面的整洁。
6. 按规定用量取用药品，注意节约。公用试剂应放在指定位置，不得擅自拿走。
7. 使用精密仪器时，必须严格按照操作规程进行操作，操作中细心、谨慎，避免粗心大意损坏仪器。如发现仪器有故障，应立即停止使用，报告指导教师，及时排除故障。
8. 完成实验后，应将自己所用仪器洗净并整齐摆放在实验柜内，并将实验台和试剂架擦净。
9. 实验结束后，值日生负责打扫和整理实验室（包括实验台面、地面卫生和通风橱），关闭窗户，检查水、电和煤气开关是否关好，得到指导教师许可后，方能离开实验室。

三、实验室常见意外事故的处理

实验室事故应当以预防为主，对于可能发生的事故要增强防范意识，避免和杜绝事故的

发生。如果在实验过程中发生了意外事故，应正确、迅速、果断处置。实验室常见事故的处理措施：

1. 割伤

不要用手抚摸伤处，如无特定的要求，应用水充分清洗伤口。若为玻璃创伤，先取出伤口中碎玻璃或残留固体，用无菌的绷带或创可贴进行包扎、保护。伤口较大时，应注意压紧伤口或主血管，进行止血，并立即送医院进行处理。

2. 烫伤

因火焰或因触及灼热物体所致的小范围的轻度烫伤、烧伤，可通过立即将受伤部位浸入冷水或冰水中约 5min 以减轻疼痛。伤口处皮肤未破时，可涂擦饱和碳酸氢钠溶液或用碳酸氢钠粉调成糊状敷于伤处，也可抹獾油或烫伤膏，如果伤处皮肤已破，可涂些甲紫（俗称紫药水）或高锰酸钾溶液。重度的大范围的烫伤或烧伤应立即去医疗部门进行救治。

3. 酸和碱的灼伤

酸腐蚀致伤，先用大量水冲洗，再用饱和碳酸氢钠溶液（或稀氨水、肥皂水）洗，最后再用水冲洗。如果酸液溅入眼睛内，用大量水冲洗后送医院处理。碱腐蚀致伤，先用大量水冲洗，再用 2% 醋酸溶液或饱和硼酸溶液洗，最后用水冲洗。如果是碱液溅入眼中，用硼酸溶液冲洗。

4. 吸入刺激性或有毒气体

吸入氯气、氯化氢气体时，可吸入少量酒精和乙醚的混合蒸气使之解毒。吸入硫化氢或一氧化碳气体而感到不适时，应立即到室外呼吸新鲜空气。

值得指出的是，氯气、溴中毒不可进行人工呼吸，一氧化碳中毒不可用兴奋剂。

5. 火灾

一旦发生火灾，不要惊慌，须迅速切断电源、熄灭火源，并移开易燃物品，就近寻找灭火的器材，扑灭着火。如容器中少量溶剂起火，可用石棉网、湿抹布或玻璃盖住容器口，扑灭着火；其他着火，采用灭火器进行扑灭，并立即报告有关部门或打 119 火警电话报警。

在实验中，万一衣服着火了，切勿奔跑，否则火借风势会越烧越烈，可就近找到灭火喷淋器或自来水龙头，用水冲淋使火熄灭。

6. 触电

首先切断电源，然后进行人工呼吸。

四、药物化学实验中化学试剂的安全使用

为安全起见，在使用化学试剂之前，必须对其安全性能——是否易燃易爆、是否有腐蚀性、是否有毒、是否有放射性、是否有强氧化性等，要有一个全面的了解，这样在使用时才能有针对性地采取一些安全防范措施，以避免由于使用不当造成的对实验人员及实验设备的危害。下面将从化学试剂的安全性能分类，对各类化学试剂使用中的注意事项分别加以介绍。

1. 易燃易爆化学试剂

一般将闪点在 25℃ 以下的化学试剂列入易燃化学试剂，它们多是极易挥发的液体，遇明火即可燃烧。闪点越低，越易燃烧。常见闪点在 -4℃ 以下的有石油醚、氯乙烷、乙醚、汽油、二硫化碳、丙酮、苯、乙酸乙酯。

使用易燃化学试剂时绝对不能使用明火。加热也不能直接用加热器加热，一般使用水浴

加热,这类化学试剂应存放在阴凉通风处,放在冰箱中时,一定要使用防爆冰箱,曾经发生过将乙醚存放在普通冰箱而引起火灾,烧毁整个实验室的事故。在大量使用这类化学试剂的地方,一定要保持良好通风,所用电器一定要采用防爆电器,现场绝对不能有明火。

易燃试剂在激烈燃烧时也可引发爆炸,一些固体化学试剂如:硝化纤维、苦味酸、三硝基甲苯、三硝基苯、叠氮或重叠化合物,硝酸盐等,遇热或明火,它们极易燃烧或分解,发生爆炸,在使用这些化学试剂时绝对不能直接加热,使用这些化学试剂时也要注意周围不要有明火。

还有一类固体化学试剂,遇水即可发生激烈反应,并放出大量热,也可产生爆炸。这类化学试剂有金属钾、钠、锂、钙、氢化铝、电石等,在使用这些化学试剂时一定要避免它们与水直接接触。

还有些固体化学试剂与空气接触即能发生强烈氧化作用。如黄磷;还有些与氧化剂接触或在空气中受热、受冲击或摩擦能引起急剧燃烧,甚至爆炸。如硫化磷、赤磷镁粉、锌粉、铝粉等,在使用这些化学试剂时,一定要注意周围环境温度不要太高(一般不要超过 30°C ,最好在 20°C 以下)不要与强氧化剂接触。

使用易燃化学试剂的实验人员,要穿戴好必要的防护用具,最好戴上防护眼镜。

2. 有毒化学试剂

一般的化学试剂对人体都有毒害,在使用时一定要避免大量吸入,在使用完试剂后,要及时洗手、洗脸、洗澡,更换工作服,对于一些吸入或食入少量即能中毒致死的化学试剂,生物试验中半数致死量(LD_{50})在 50mg/kg 以下的称为剧毒化学试剂,如:氰化钾、氰化钠及其他氰化物、三氧化二砷及某些砷化物、二氯化汞及某些汞盐、硫酸二甲酯等。在使用性能不清的化学试剂时,一定要了解它的 LD_{50} 。对一些常用的剧毒化学试剂一定要了解这些化学试剂中毒时的急救处理方法,剧毒化学试剂一定要有专人保管,严格控制使用量。

3. 腐蚀性化学试剂

任何化学试剂碰到皮肤、黏膜、眼、呼吸器官时都要及时清洗,特别是对皮肤、黏膜、眼、呼吸器官有极强腐蚀性的化学试剂(不论是液体还是固体),如:各种酸和碱、三氯化磷、氯化氧磷、溴、苯酚等。更要避免碰到皮肤、黏膜、眼、呼吸器官,在使用前一定要了解接触到这些腐蚀性化学试剂的急救处理方法。如酸溅到皮肤上要用稀碱液清洗等。

4. 强氧化性化学试剂

强氧化性化学试剂都是过氧化物或是含有强氧化能力的含氧酸及其盐。如:过氧化酸、硝酸铵、硝酸钾、高氯酸及其盐、重铬酸及其盐、高锰酸及其盐、过氧化苯甲酸、五氧化二磷等。强氧化性化学试剂在适当条件下可放出氧发生爆炸,并且与有机物镁、铝、锌粉、硫等易燃物形成爆炸性混合物,有些遇水也可能发生爆炸,在使用这类强氧化性化学试剂时,环境温度不要高于 30°C ,通风要良好,并不要与有机物或还原性物质共同使用(加热)。

5. 放射性化学试剂

使用这类化学试剂时,一定要按放射性物质使用方法,采取保护措施。

五、实验的预习、记录和报告

(一) 实验的预习

在实验前,对所做的实验应充分做好预习工作。预习工作包括反应的合成路线,可能发生的副反应、反应机制、实验操作的原理和方法,产物提纯的原理和方法,注意事项及实验

中可能出现的危险及处置办法,应写出详细的报告。同时还要了解反应中化学试剂的化学计量学用量,对化学试剂和溶剂的理化常数等要记录在案,以便查询。

(二) 实验记录

实验记录在科学研究过程中具有非常重要的作用,是观察和测量结果的信息贮存,是进行科学思维和研究、撰写实验报告的依据,做好实验记录和实验报告是每一个科研人员必备的基本素质。实验记录应记在专门的实验记录本上,实验记录应有连续的页码。所有观察到的现象、实验时间、原始数据、操作和后处理方法、步骤均应及时、准确、详细地记录在实验记录本上,以保证实验记录的完整性、连续性和原始性。

(三) 实验报告

实验报告是实验工作的概括和总结,是科研工作者分析、归纳、整理实验记录,讨论实验结果并把实验获得的感性认识上升为理性认识的过程,实验报告必须在科学实验的基础上进行。

药物化学实验常见的实验报告格式

实验题目

实验人: 实验日期: 天气: 室温:

一、实验目的

二、反应原理

三、可能发生的副反应

四、化学试剂规格及用量

五、实验操作及实验现象

六、收率计算和结果讨论

第二部分 基本知识 with 基本技能

一、药物化学实验的性质与学习方法

药物化学实验是药学类各专业学生的一门重要的专业基础实验课程，是以合成实验研究为主的一门实验学科。药物化学实验是在掌握了化学基础课（尤其是有机化学）的基本知识、实验技能和技巧的基础上，在药物化学方面的进一步应用。但药物化学实验并不完全是合成实验，需要了解药物的药理作用、药代动力学过程并根据上述知识设计改造药物。药物化学实验是通过学生手脑并用、反复训练，既掌握药物化学实验的基本操作方法和技能，又通过实验获得有关药物的相关知识。在巩固验证所学理论和药物性能的基础上学会药物化学实验的基本研究方法，培养学生理论联系实际的作风，实事求是、严格认真的科学态度与良好的工作习惯及独立思考和独立工作的能力。通过药物化学实验的严格训练，使学生掌握药物化学实验的基本操作技巧和基本研究方法，包括合成方案的提出（从材料的收集、筛选开始，经分析、比较和综合，最后提出方案），组织实践（根据条件进行预实验，由结果确定，修改原方案），中间物的提纯及鉴定及最终产品鉴定（包括产率计算、质量评定等）等。

二、药物化学实验的基本过程

药物化学实验的主要任务之一是合成化学药物。化学药物一般是由结构比较简单的化工原料经过一系列的化学合成过程制得或由已具备一定结构的天然产物经过修饰改造而合成得到。前者称为全合成药物，后者称为半合成药物。对于新药或未知物，由于没有特定的合成路线，一般要根据设定药物的结构特点，运用学过的有机化学等方面的知识进行设计和试验。对于已知药物（尤其是已上市的药物）的合成，因为已有文献报道，可以通过文献查阅，寻找合成路线，对合成路线进行优化处理，包括对中间体及最终产物进行提纯和鉴定方法的选择，获得最佳工艺路线等过程。因此，任何一个药物的合成，一般都要经历一步或多步的化学反应、产物的分离纯化和目标物的鉴定三个阶段，每个阶段所涉及的操作都必须规范，否则难以得到预期的结果。

（一）合成路线的选择及反应中的基本操作

即使是同一种药物，通过文献查阅可能找到多条合成路线，它们各自有相应的特点和优缺点，应深入细致进行综合比较，确定一条行之有效的合成路线。选择和比较的标准一般应从技术的先进性、经济上的合理性以及可操作性、安全性等几个方面考虑。

合成路线确定后，必须有规范的操作相配合，才能达到预期的合成目标物的目的，涉及的单元操作主要有以下几个方面。

1. 加热

由于大多数的有机化合物都为易燃、易爆的物质，在使用易燃有机溶剂的实验室禁止使用明火加热的方式。为加速有机反应的反应速率，需加热供给能量，加热方式有直接加热和间接加热两种，但直接加热升温速度快，温度不易控制，易导致局部过热，一般避免使用此种方式。

间接加热是采用盛有传温介质的“浴”加热，常用的有水浴、油浴（甘油浴、石蜡浴等）和电热套等。

水浴用来加热温度在 80℃ 以下的反应，但下述情况水浴加热受到限制：①为防止水蒸干，连续过夜的反应不适于水浴加热；②水蒸汽使无水反应难于进行；③与水能发生剧烈反应的物质如金属钠、钾等。

油浴可用于在 100~250℃ 之间加热的反应，对需避水的反应可用甘油浴、石蜡浴代替。油浴具有传热均匀、温度容易控制的特点。所用油浴的油依品种不同，能达到的最高温度不同：甘油 140~150℃，石蜡油约 200℃、硅油 250℃ 左右，但所有加热的浴的浴温都需通过调节变压器来调控。

电热套加热的最高温度可达 400℃。其中的电热丝是用玻璃纤维包裹，套内填有石棉，既较安全、方便，又清洁保温，是一种较好的加热仪器。它的传温介质是空气，使用时要选择与反应瓶大小相匹配的型号，两者之间要有一定的空间，温度仍需调节变压器调控。

微波辐射加热是近年来发展起来的新技术。微波是一种超高频的电磁波，用其辐射反应物，反应速率远远大于常规加热法，不仅缩短反应时间、副反应少、收率提高，而且减少了“三废”，是一种绿色能源。在实验室，有些反应用普通家用微波炉就能进行。对于需加热回流 的反应，则需经专业人员改装，在炉顶部钻孔，装上回流冷凝器即可操作。

2. 冷却

有些反应，其中间体在室温下不够稳定，必须在低温下进行。有的放热反应，常产生大量的热，使反应难以控制，并引起易挥发化合物的损失，或导致有机物的分解或增加副反应，为除去过剩的热量，便需要冷却。此外，为减少固体化合物在溶剂中的溶解度，使其易于析出结晶，也常需要冷却。

一般情况下，冷水是最常用的冷却剂。对于室温以下、0℃ 左右的反应可用冰水浴、冰盐浴冷却。使用不同品种的盐，并调节其用量，可达到零下不同的温度。

如需达到更低温度，用干冰（固体二氧化碳）与乙醇或丙酮等溶剂以适当的比例混合，温度可达 -78℃，液氮可冷至 -188℃。

常用的冰盐浴冷却剂和其他冷却剂及冷却温度见表 1 和表 2。

表 1 常用的冰盐浴冷却剂

盐	每 100g 碎冰用盐 (g)	最低冷却温度 (℃)
NaNO ₃	50	-18.5
NaCl	33	-21.2
NaCl } 混合物	40 }	-26
NH ₄ Cl }	20 }	
NH ₄ Cl } 混合物	13 }	-30.7
NaNO ₃ }	37.5 }	
K ₂ CO ₃	33	-46
CaCl ₂ · 6H ₂ O	143	-35

盐要预先冷却到 0℃。

表 2 其他冷却剂和最低冷却温度

冷却剂	最低冷却温度 (℃)	冷却剂	最低冷却温度 (℃)
冰	0	氯仿/N ₂	-63
乙二醇/CO ₂	-15	氯仿/CO ₂	-63
冰(100 [*])/NH ₄ Cl(25)	-15	乙醇/CO ₂	-72
冰(100)/NaCl(33)	-21	乙醚/CO ₂	-77
四氯化碳/N ₂	-23	丙酮/CO ₂	-78
四氯化碳/CO ₂	-23	甲醇/N ₂	-98
冰(100)/EtOH(100)	-30	n-戊烷/N ₂	-131
乙腈/N ₂	-41	N ₂	-180
冰(100)/CaCl ₂ (150)	-49		

* 括号中数字表示重量比

3. 药物合成反应中常用的回流装置

回流是指原料物或溶剂的蒸气经过冷凝管冷凝变成液体，冷凝液又返回原容器中的过程。很多药物合成反应需要在反应体系的溶剂或液体反应物的沸点进行，这时就要用回流装置。回流是进行有机药物合成反应中最常用的操作方法。回流装置的目的是保持一个固定的反应温度，使得反应进行时的温度都控制在某一恒温的条件下。温度的高低主要由所用溶剂的沸点决定。根据反应的要求不同，回流装置包括普通回流、加料搅拌回流、干燥回流、油水分离回流和气体吸收回流装置。

3.1 普通回流装置

适用于需要保持反应溶液缓缓沸腾若干时间的反应操作和重结晶的操作。装置见图 1。

3.2 加料搅拌回流装置

有些反应剧烈，放热量大。为避免反应失去控制，使反应正常进行，反应物需要分批加入；有些反应为了控制反应物的选择性，也不能将反应物一次加入。在这些情况下可选用两口烧瓶或在圆底烧瓶上装配 Y 型管或三口烧瓶，烧瓶口上分别安装冷凝管、滴液漏斗及温度计。装置见图 2，图 3。

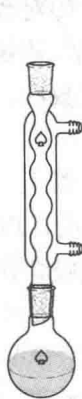


图 1 普通回流装置

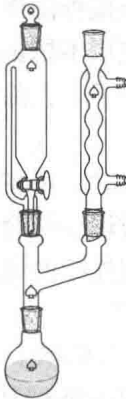


图 2 滴加搅拌回流装置

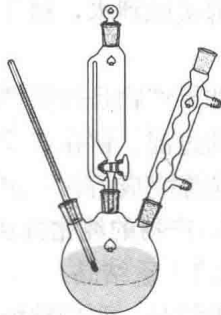


图 3 滴加搅拌回流装置

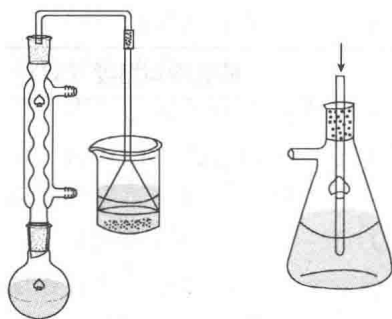


图4 气体吸收回流装置

3.3 气体吸收回流装置

若反应过程中有毒或刺激性气体产生，可在普通回流装置中的冷凝管上端口处安装气体吸收回流装置，装置见图4。

3.4 干燥回流装置

若反应需要在无水条件下进行，可在普通回流装置中的冷凝管上端口处装接氯化钙干燥管来防止空气中湿气的侵入，若反应还产生有害气体可加装气体吸收装置，装置见图5。

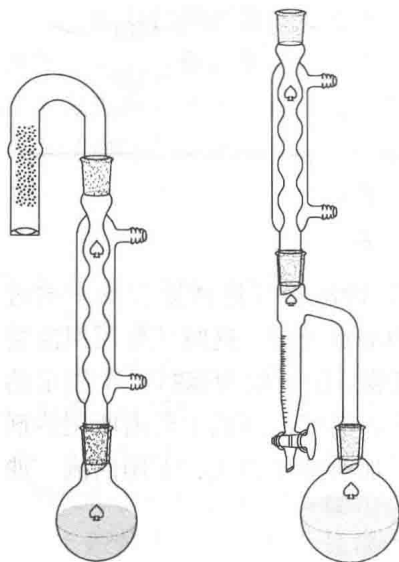


图5 无水操作回流装置

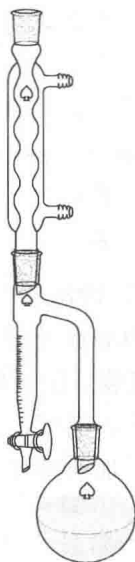


图6 油水分离回流装置

3.5 油水分离回流装置

在进行可逆反应时，为使反应正向反应进行到底，可将反应产物之一（主要是生成的水）不断从反应混合物体系中除去，在圆底烧瓶和冷凝管之间安装一个分水器，回流下来的蒸气冷凝液进入分水器，分层后，有机层自动返回烧瓶，生成的水从分水器中放出。此装置适用于反应的有机物不与水混溶的可逆反应。装置见图6。

(二) 产物的分离和纯化

能够制成各种制剂而用于临床的原料药，其关键的问题在于其质量是否符合药典或其他标准的要求，对于一个由多步合成而得到的化学药物来说，其中间体的质量对最终产物的影响很大，往往中间体合成过程中的部分杂质，由于未能纯化而带入成品药而影响质量，因此对药物中间体的提纯和鉴定就显得非常重要。

1. 产物的分离

过滤和洗涤

合成反应完成后，一般要将反应物中的固体和液体分离。如果产物是固体，通常采用布氏漏斗减压抽滤得到产物，滤取的固体产物，在洗涤前要尽量压干。若产物的水溶性远比所含杂质小，可将其转移到烧杯中用水充分搅拌洗涤；如果产物的水溶性相对较大且必须用水洗涤时，可在布氏漏斗中洗涤，操作时先用不锈钢铲小心挖松滤饼，加入适量的水，使所有固体都接触到水，稍等片刻进行抽滤，压干，去除母液。按此操作重复数次，直至达到要求为止。

如果产物是较黏稠的液体，抽滤困难时，可在反应液中加入适量硅藻土或活性炭等助滤剂帮助过滤。留在布氏漏斗上的固体物质用少量合适的溶剂洗涤1~2次，以洗脱被吸附产物。洗涤完成后，一定要先将泵与抽气瓶连接的橡皮管脱离，以防止倒吸，污染产物。

2. 产物的纯化方法

2.1 重结晶

重结晶 利用被纯化物质与杂质在同一溶剂中的溶解性能的差异，将其分离的操作称为重结晶，重结晶是纯化固体有机物的最常用方法之一，在重结晶过程中溶剂的选择是关键，理想的溶剂应具备下列条件：

- (1) 不与待纯化物质发生化学反应；
- (2) 待纯化物质和杂质在所选溶剂中的溶解度有明显的差异，尤其是待纯化物质在溶剂中的溶解度应随温度变化有显著性差异；
- (3) 溶剂易与重结晶物质分离；
- (4) 经济、安全、毒性小、易回收。

2.2 升华

纯化固体有机物的另外一个方法是利用升华法纯化，升华是固体物质受热后不经熔融直接转化为蒸气，该蒸气经冷凝直接凝固为固态物质的过程。利用升华不仅可以分离挥发度不同的固态混合物，而且还可以除去难挥发杂质。由升华而得到的有机物一般纯度都较高。但并不是所有的固体化合物都可用升华的方法来纯化，只适用于饱和蒸气压较大的固态物质，在常压下不易升华的物质，可在减压条件下进行。注意事项：a. 待升华物质要充分干燥，以免影响分离效果。b. 加热时应尽量避免明火直接加热，加热温度应控制在待纯化物质的三相点以下。

2.3 色谱法

色谱法也称层析法，是一种物理的分离方法，是分离、提纯和鉴定有机合成药物的重要方法之一。它的分离原理是使混合物中各组分在两相间进行分配，其中一相是不动的，称为固定相；另一相是携带混合物流过此固定相的流体，称为流动相。当流动相中所含混合物经过固定相时，就会与固定相发生作用。由于各组分在性质和结构上有差异，与固定相发生作用的大小、强弱也有差异，因此在同一推动力作用下，不同组分在固定相中的滞留时间有长有短，从而按先后不同的次序从固定相中流出。这种借助在两相间分配差异而使混合物中各组分分离的技术，称为色谱法。根据操作条件不同，色谱法可分为柱色谱、纸色谱、薄层色谱（TLC）、气相色谱、高效液相色谱。

2.3.1 薄层色谱

薄层色谱（TLC）是一种简单实用的实验技术，属固液层析。一般薄层色谱的固定相是硅胶或氧化铝，属吸附层析。在层析过程中，吸附剂对样品中各组分的吸附力不同，当展开剂流过时，各组分被展开剂从吸附剂上解析下来的难易程度不同，从而造成各组分移动时的速度差别，而达到分离的目的。薄层色谱可以用来分离混合物、鉴定精制化合物、测量混合物中各组分的含量、测定样品纯度。其展开时间短，几十分钟就能达到分离目的，分离效率高，还可用来制备板分离几毫克到几百毫克的样品。在药物合成实验中，还常用来跟踪反应进程和确定反应的终点。薄层色谱特别适用于挥发性小的化合物以及高温下化学性质不稳定的化合物的分析。

2.3.2 柱层析色谱

柱层析色谱是通过层析柱来实现分离的，主要用于大量化合物的分离。层析柱内装有固体吸附剂，也就是固定相，如氧化铝或硅胶等。液体样品从柱顶加入，在柱的顶部被吸附剂吸附，然后从柱的顶部加入有机溶剂也就是展开剂进行洗脱。由于吸附剂对各组分的吸附能力不同，各组分以不同速度下移，被吸附较弱的组分在流动相里的含量较高，以较快的速度下移。各组分随溶剂按一定顺序从层析柱下端流出，分段收集流出液，再用薄层色谱来鉴定各组分。柱层析的分离条件可以套用该样品的薄层色谱条件，分离效果亦相同。

2.3.3 高效液相色谱

高效液相色谱（HPLC）是一种高灵敏度、高选择性的高效、快速的分离分析技术，广

泛应用于医药分析的各个领域。在药品质量控制如主要成分的定性定量分析、杂质的限量检查和测定、稳定性考察等、药物合成反应的监测、药物体内过程和代谢动力学研究、中药的成分研究及人体内源活性物质的测定中，HPLC 都是重要的分析手段。

2.4 萃取和洗涤

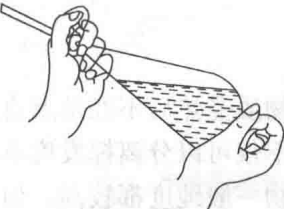


图 7 萃取操作示意图

萃取法是利用物质在两种不互溶（或微溶）溶剂中溶解度的差异，使物质由一种溶剂转移到另一种溶剂中，经过反复多次地交换，达到分离纯化的目的。萃取法是提纯有机化合物的常用操作方法之一，应用萃取法可以从固体或液体混合物中提取所需要的物质，也可以用来除去混合物中的少量杂质，前者称为“萃取”或“提取”，后者一般称为“洗涤”。在利用萃取法提纯时，应特别注意溶剂的选择。操作方法见图 7。

2.5 蒸馏法

蒸馏是分离和提纯液体有机化合物最常用也是最重要的方法之一。根据液体混合物中液体和蒸气之间混合组分的分配差别进行纯化，是纯化挥发性和半挥发性化学试剂的第一选择。蒸馏法又可细分为常压蒸馏、减压蒸馏、分馏和水蒸汽蒸馏。若主产物与有关杂质的沸点相差 30℃ 左右，用常压蒸馏即能达到分离纯化的目的；若产物的沸点较高，则需采用减压蒸馏；假如产物与杂质的沸点差距不大，则需加用分馏柱进行分馏，分离柱的选择取决于分离的难度、待馏物的数量以及蒸馏时的压力范围。

2.5.1 常压蒸馏

蒸馏原理：加热纯净液体物质时，当该物质的蒸气压等于液体表面大气压时，液体沸腾，此时的温度称为该液体的沸点。常压蒸馏就是将液体混合物加热至沸使其变为蒸气，然后将其冷凝为液体的过程。

蒸馏可把挥发性液体与不挥发的物质分离，也可分离两种或两种以上沸点相差较大（> 30℃）的液体混合物。蒸馏沸点在 150℃ 以上的液体时，可使用空气冷凝器。为了使蒸馏顺利进行，在液体装入烧瓶后和加热之前，必须在烧瓶内加入沸石。在常压蒸馏中，具有多孔、不易碎、与蒸馏物质不发生化学反应的物质，均可用作沸石。常用的沸石是切成 1~2 毫米的素烧陶土或碎的瓷片，若为电磁加热搅拌装置电磁搅拌子亦可作为沸石使用。蒸馏装置见图 8、图 9。

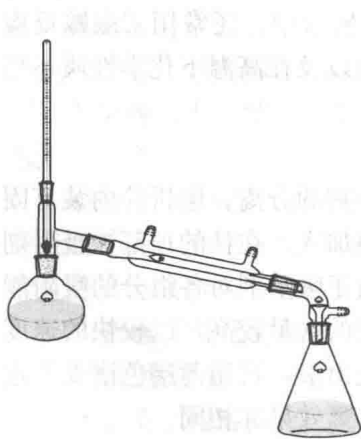


图 8 常压蒸馏装置

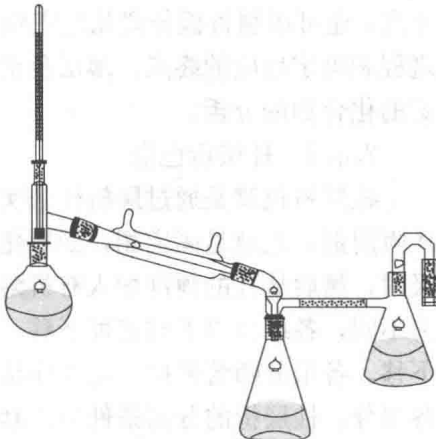


图 9 带干燥装置的蒸馏装置

2.5.2 分馏

蒸馏和分馏都是分离提纯液体有机化合物的重要方法。然而普通蒸馏主要用于分离两种或两种以上沸点相差较大的液体混合物，而分馏是分离和提纯沸点相差较小的液体混合物。要用普通蒸馏分离沸点相差较小的液体混合物，从理论上讲只要对蒸馏的馏出液经过反复多次的普通蒸馏，可以达到分离的目的，但这样操作既繁琐、费时又浪费极大，而应用分馏则能克服这些缺点，提高分离效率。

分馏实际上是使沸腾的混合物蒸气通过分馏柱，在柱内蒸气中高沸点组分被柱外冷空气冷凝变成液体，流回烧瓶中，使继续上升的蒸气中含低沸点组分相对增加，冷凝液在回流途中遇到上升的蒸气，两者之间进行了热量和质量的交换，上升的蒸气中高沸组分又被冷凝下来，低沸组分继续上升，在柱中如此反复的汽化、冷凝。当分馏效率足够高时，首先从柱上面出来的是纯度较高的低沸点组分，随着温度的升高，后蒸出来的主要是高沸点组分，留在蒸馏烧瓶中的是一些不易挥发的物质。分馏装置见图 10。

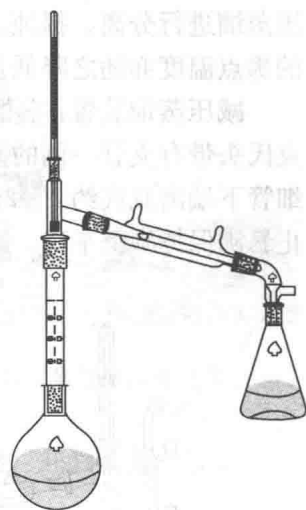


图 10 分馏装置示意图

2.5.3 水蒸汽蒸馏法

将水蒸汽通入不溶于水的有机物中使有机物与水经过共沸而蒸出的操作（水蒸汽蒸馏）常用于：

- 1) 从大量树脂状杂质或不挥发性杂质中分离有机物；
- 2) 除去挥发性的有机杂质；
- 3) 从固体多的反应混合物中分离被吸附的液体产物；
- 4) 某些有机物在其自身的沸点温度时容易破坏，用水蒸汽蒸馏可以在 100°C 以下的温度蒸出。

利用水蒸汽蒸馏法分离时应注意：

- 1) 被提纯或被分离的有机物一般是与水不相混溶或溶解度非常小；
- 2) 在 100°C 左右必须有一定的蒸汽压（一般不小于 10mmHg ）；
- 3) 在沸腾下与水长时间共存而不起化学变化。

水蒸汽蒸馏装置见图 11。

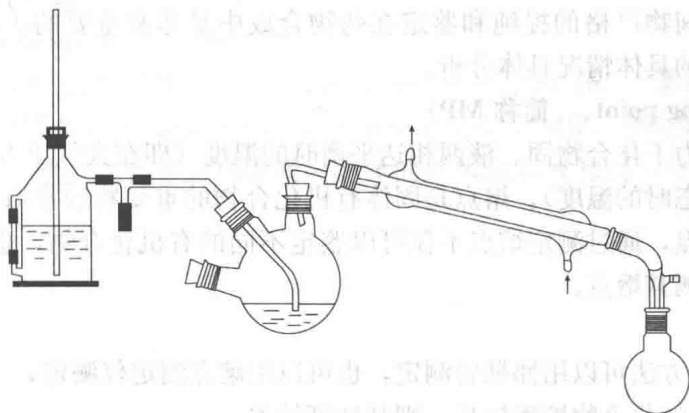


图 11 水蒸汽蒸馏装置

2.5.4 减压蒸馏

高沸点有机化合物或在常压下蒸馏易发生分解、氧化或聚合的有机化合物，常可采用减压蒸馏进行分离、提纯。液体的沸点随外界压力变化而变化，若系统的压力降低了，则液体的沸点温度亦随之降低。

减压蒸馏装置：蒸馏部分由圆底烧瓶、克氏蒸馏头、冷凝管、接引管和接收器组成。在克氏头带有支管一侧的上口插温度计，另一口则插一根末端拉成毛细管的厚壁玻璃管 C，毛细管下端离瓶底约 1~2mm，在减压蒸馏中，毛细管主要起到沸腾中心、搅动的作用，并防止暴沸保持沸腾平稳。减压蒸馏装置见图 12。

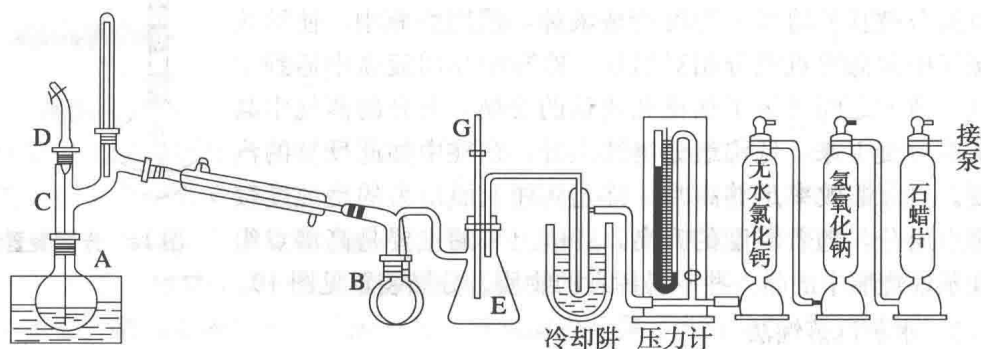


图 12 减压蒸馏装置示意图

总的来说，分离提纯的方法很多，要根据产物的性质以及共存的原料、副反应产物和溶剂的性质选择最适合的分离纯化方法。

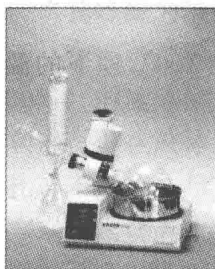


图 13 旋转蒸发器

注：旋转蒸发器是药物化学实验室中最常使用的减压蒸馏装置，主要用于除去反应溶液中的溶剂，对反应物溶液进行浓缩。其具有易于操作、安全方便、减压蒸馏效率高等优点。与之配套的装置是真空泵系统和冷却水循环装置，见图 13。

(三) 中间物和最终产物的鉴定

原则上对于每一步反应的产物都要进行鉴定，以确定产物的纯度并确定是否进行下一步反应，如果中间物的纯度不高，所含杂质较多，就有可能使下一步反应不能进行，也可能造成杂质的积累，使最终产物不合格。为此对中间物严格的提纯和鉴定在药物合成中是非常重要的。具体的鉴定方法很多，要根据中间体的具体情况具体分析。

1. 熔点 (melting point, 简称 MP)

是指在大气压力下化合物固、液两相达平衡时的温度（即在大气压力条件下，化合物受热由固态转化为液态时的温度）。熔点是固体有机化合物的重要物理常数，每一种有机化合物有自己特有的熔点，通过测定熔点不仅可以鉴定不同的有机化合物，也可以判断其纯度。一般固体药物需要测其熔点。

注意：

- 1) 熔点的测定方法可以用梯勒管测定，也可以用熔点测定仪测定；
- 2) 如果所测定的化合物熔程较长，则其纯度较差；