

林强 张大力 张元 主编

# 制药工程专业

ZHIYAO  
GONGCHENG  
ZHUANYE  
JICHU  
SHIYAN

# 基础实验



化学工业出版社

林强 张大力 张元 主编

# 制药工程专业

ZHIYAO  
GONGCHENG  
ZHUANYE  
JICHU  
SHIYAN

# 基础实验



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是制药工程专业的配套实验教材,根据多年的教学经验和科研成果,精选了药物化学、天然药物化学、药物分析、应用光谱分析、药剂学、药理学、中药材鉴定等实验内容。旨在通过培养学生基本实验技能的基础上,培养学生的探索性和对科研技术的应用,培养学生解决制药企业生产过程中实际问题的能力。

本教材可供培养应用性制药工程专业人才的院校选用。

### 图书在版编目(CIP)数据

制药工程专业基础实验/林强,张大力,张元主编. —北京:  
化学工业出版社, 2011.7  
ISBN 978-7-122-11676-5

I. 制… II. ①林…②张…③张… III. 制药工业-实验-教材 IV. TQ46-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第129162号

---

责任编辑:李植峰  
责任校对:陈静

文字编辑:刘阿娜  
装帧设计:史利平

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)  
印刷:北京市振南印刷有限责任公司  
装订:三河市宇新装订厂  
787mm×1092mm 1/16 印张9 字数205千字 2011年9月北京第1版第1次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899  
网 址: <http://www.cip.com.cn>  
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价: 20.00 元

版权所有 违者必究

# 《制药工程专业基础实验》编写人员

主 编 林 强 张大力 张 元

编写人员 (按姓名汉语拼音排列)

葛喜珍 霍 清 林 强 彭兆快

张大力 张 元

# 前 言

近年来制药工程技术的发展需要大批具有较强实践能力的工程技术人员，自1998年我国开始建立制药工程专业，目前，国内设立制药工程专业的高校已经达到120余所，制药工程专业建设也在不断的改革实践中发展。制药工程是化学工程、药学、化学及生物技术等学科形成的交叉学科，它涉及的较多领域，需要学生掌握不同学科的基本实验技术、工程技术和创新能力，但目前国内包含制药工程所有实践教学内容的教材比较少。尤其是各种类型的大学由于办学特色和培养目标的不同，对于实践课程的内容及方法也有所不同。因此，制药工程专业实践教材需要根据培养方式的不同，形成自身的特色。

北京联合大学生物与化工学院在近年来教学过程中，对应用型制药工程专业人才培养模式进行了研究。根据北京地区对制药工程专业技术人员知识能力的需求进行分析，制定了培养目标和培养方案。培养目标主要是面向地方医药产业，培养具有解决实际工程问题能力的制药工程技术应用型人才。

本教材根据我们多年的实践教学经验和科学研究成果，精选了药物化学、天然药物化学、药剂学、药理学、药物分析等的实验，在教材的编写过程中多次征求制药企业技术人员探讨如何将企业实践与专业教育培养相结合，因此，吸收了大量企业真实案例和制药工艺流程，注重培养学生解决生产过程中实际问题的能力，探索技术应用型人才培养模式。通过这些课程培养了学生基本实验技能。

本书编写分工如下：第一章彭兆快，第二章张元，第三章、第四章张大力，第五章霍清，第六章、第七章葛喜珍。

本教材可供培养应用性制药工程专业人才的院校选用，实验内容可以根据各校的实践教学学时数选用。本教材编者由于水平有限，书中有不妥之处敬请批评指正。

编者

2011.2

# 目 录

<b>第一章 药物化学实验</b> .....	1
实验一 阿司匹林的合成.....	2
实验二 苯妥英钠的合成.....	4
实验三 磺胺醋酰钠的合成.....	6
实验四 盐酸普鲁卡因的合成.....	8
实验五 盐酸普鲁卡因稳定性实验 .....	11
实验六 美沙拉嗪的合成 .....	13
实验七 地巴唑的合成 .....	15
参考文献 .....	16
<b>第二章 天然药物化学实验</b> .....	17
实验一 薄层板的制备、活度测定及应用 .....	18
实验二 生物碱类——粉防己生物碱的提取、分离与鉴定 .....	21
实验三 蒽醌类——大黄中蒽醌成分的提取、分离与鉴定 .....	24
实验四 黄酮类——芦丁的提取、分离与鉴定 .....	27
实验五 皂苷类——秦皮中七叶苷、七叶内酯的提取、分离与鉴定 .....	30
实验六 挥发油类——薄荷挥发油的提取、分离与鉴定 .....	32
实验七 天然药物成分鉴别法 .....	33
附录 中草药化学成分检出试剂配制法 .....	39
参考文献 .....	44
<b>第三章 药物分析实验</b> .....	45
实验一 葡萄糖杂质检查（一般杂质检查） .....	46
实验二 异烟肼的分析 .....	48
实验三 头孢氨苄胶囊的含量测定 .....	50
实验四 牛黄解毒片的鉴别 .....	52
实验五 药品鉴别试验常用方法 .....	54
附录 药物分析实验试剂、试液及其配制 .....	57
<b>第四章 应用光谱分析实验</b> .....	61
实验一 气相色谱分析实验 .....	62
实验二 高效液相色谱分析实验 .....	64
实验三 紫外吸收光谱分析实验 .....	66
实验四 红外吸收光谱分析实验 .....	69
<b>第五章 药剂学实验</b> .....	71
实验一 溶液型与胶体型液体制剂的制备 .....	72

实验二	混悬型液体制剂的制备 .....	77
实验三	乳浊型液体制剂的制备 .....	80
实验四	抗坏血酸注射液处方设计 .....	83
实验五	乙酰水杨酸片的制备及其质量评定 .....	86
实验六	硬胶囊剂的制备 .....	91
实验七	颗粒剂的制备 .....	93
实验八	蜜丸的制备 .....	95
参考文献	.....	97
<b>第六章 药理学实验</b>	.....	<b>99</b>
实验一	磺胺嘧啶一次性静脉给药后药时曲线的制作 .....	100
实验二	给药途径对药物作用的影响 .....	102
实验三	肝功能状态对药物作用的影响 .....	103
实验四	镁盐中毒及钙剂的拮抗作用 .....	104
实验五	药物剂量对药物作用的影响 (胰岛素过量的解救) .....	105
实验六	糖皮质激素对毛细血管通透性的影响 .....	106
实验七	抗炎药物对大鼠足跖肿胀的影响 .....	107
实验八	普萘洛尔对小鼠耐常压缺氧能力的作用 .....	108
实验九	药物镇痛实验 (热板法) .....	109
实验十	泌尿系统药物实验——呋塞米对小鼠尿量及电解质的影响 .....	110
附录一	药理学实验设计的基本原则及数据处理 .....	111
附录二	药理学实验的基本技能 .....	112
参考文献	.....	116
<b>第七章 中药材鉴定实验</b>	.....	<b>117</b>
实验一	中药材显微鉴定 .....	118
实验二	根、根茎类、皮类药材的鉴别——黄连、川乌、甘草等的鉴别 .....	119
实验三	根、根茎类、皮类药材的鉴别——人参、桔梗等的鉴别 .....	120
实验四	茎木类药材的鉴别——关木通、沉香等的鉴别 .....	121
实验五	皮类药材的鉴别——厚朴、肉桂、杜仲等的鉴别 .....	122
实验六	花类药材的鉴别——红花、番红花等的鉴别 .....	123
实验七	种子类药材的鉴别——五味子、苦杏仁、补骨脂等的鉴别 .....	124
实验八	全草类药材的鉴别——麻黄、金钱草、广藿香等的鉴别 .....	125
实验九	菌类药材的鉴别——猪苓、茯苓等的鉴别 .....	126
实验十	动物药材的鉴别——金钱白花蛇、乌梢蛇等的鉴别 .....	127
实验十一	综合实验 .....	128
参考文献	.....	128
<b>附录 制药工程实验室管理基本知识</b>	.....	<b>129</b>
一、实验室安全操作规程	.....	129
二、实验室学生守则	.....	130
三、实验室教师守则	.....	131
四、实验室安全用电须知	.....	131
五、实验室使用和放置化学试剂须知	.....	132



# 第一章 药物化学实验



药物化学是一门发现和设计新的治疗用化合物并将其发展成药品的科学。药物化学是药学专业必修的专业基础课，而药物化学实验是药物化学课程的重要组成部分，设置本实验旨在通过实验加深理解药物化学的基本理论和基本知识，了解和掌握药物合成及设计药物的基本过程及方法，包括掌握药物结构修饰的常用方法，了解拼合原理在药物化学中的应用，培养分析问题、解决问题、独立设计实验和实施实验的能力，具备基本的合成化学药物和新药研究开发的能力。

养成理论联系实际、实事求是、严谨认真的科学作风与良好的工作习惯。



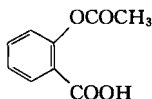
# 实验一 阿司匹林的合成

## 一、目的要求

1. 掌握酯化反应和重结晶的原理及基本操作。
2. 熟悉药化合成反应中的搅拌方法及应用。

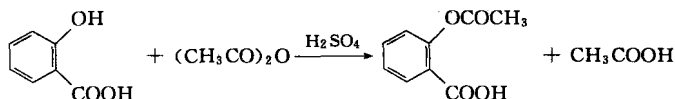
## 二、实验原理

阿司匹林 (Aspirin) 为解热镇痛药, 用于治疗伤风、感冒、头痛、发烧、神经痛、关节痛及风湿病等。近年来, 又证明它具有抑制血小板凝聚的作用, 其治疗范围又进一步扩大到预防血栓形成, 治疗心血管系统疾病。阿司匹林化学名为 2-乙酰氧基苯甲酸, 化学结构式为:



阿司匹林为白色针状或板状结晶, mp. 135~140°C, 易溶乙醇, 可溶于氯仿、乙醚, 微溶于水。

合成路线如下:



## 三、仪器、试剂

磁力搅拌器、磁子、触点温度计、100mL 三颈瓶、球形冷凝器、抽滤瓶、布氏漏斗、熔点仪、红外灯。

水杨酸、乙酸酐、浓硫酸、乙醇、稀乙醇 (20%)、活性炭、稀硫酸铁铵溶液、冰醋酸、盐酸。

## 四、实验方法

### (一) 酯化

在装有搅拌磁子及球形冷凝器的 100mL 三颈瓶中, 依次加入水杨酸 10g, 乙酸酐 14mL, 浓硫酸 5 滴。开动磁力搅拌器, 置油浴加热, 待浴温升至 70°C 时, 维持在此温度反应 30min。停止搅拌, 稍冷, 将反应液倾入 150mL 冷水中, 继续搅拌, 至阿司匹林全部析出。抽滤, 用少量稀乙醇洗涤, 压干, 得粗品。

### (二) 精制

将所得粗品置于附有球形冷凝器的 100mL 圆底烧瓶中, 加入 30mL 乙醇, 于水浴上加热至阿司匹林全部溶解, 稍冷, 加入活性炭回流脱色 10min, 趁热抽滤。将滤液慢慢倾入 75mL 热水中, 自然冷却至室温, 析出白色结晶。待结晶析出完全后, 抽滤, 用少量稀乙醇洗涤, 压干, 置红外灯下干燥 (干燥时温度不超过 60°C 为宜), 测熔点, 计算收率。

### (三) 水杨酸限量检查

对照液的制备: 精密称取水杨酸 0.1g, 加少量水溶解后, 加入 1mL 冰醋酸, 摇匀;

加冷水定适量，制成 1000mL 溶液，摇匀。精密吸取 1mL，加入 1mL 乙醇，48mL 水及 1mL 新配制的稀硫酸铁铵溶液，摇匀。

稀硫酸铁铵溶液的制备：取盐酸（1mol/L）1mL，硫酸铁铵指示液 2mL，加冷水适量，制成 1000mL 溶液，摇匀。

取精制的阿司匹林 0.1g，加 1mL 乙醇溶解后，加冷水定量，制成 50mL 溶液。立即加入 1mL 新配制的稀硫酸铁铵溶液，摇匀；30s 内显色，与对照液比较，不得更深（0.1%，即每 1g 阿司匹林中水杨酸含量不得超过 1mg）。

#### （四）结构确证

1. 红外吸收光谱法、标准物 TLC 对照法。
2. 核磁共振光谱法。

#### 五、思考题

1. 向反应液中加入少量浓硫酸的目的是什么？是否可以不加？为什么？
2. 本反应可能发生哪些副反应？产生哪些副产物？
3. 精制阿司匹林选择溶媒依据什么原理？为何滤液要自然冷却？

## 实验二 苯妥英钠的合成

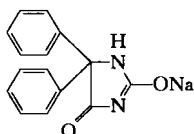
### 一、目的要求

1. 学习安息香缩合反应的原理和应用氰化钠及维生素 B<sub>1</sub> 为催化剂进行反应的实验方法。

2. 了解剧毒药氰化钠的使用规则。

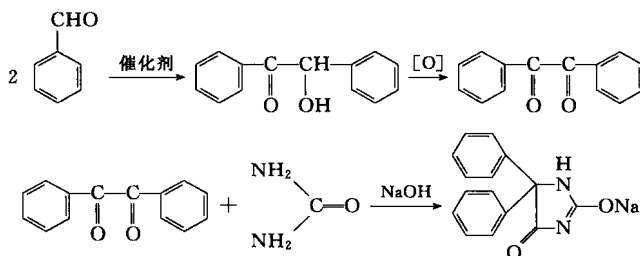
### 二、实验原理

苯妥英钠 (Phenytoin Sodium) 为抗癫痫药, 适于治疗癫痫大发作, 也可用于三叉神经痛及某些类型的心律不齐。苯妥英钠化学名为 5, 5-二苯基乙内酰脲, 化学结构式为:



苯妥英钠为白色粉末。无臭、味苦。微有吸湿性, 易溶于水, 能溶于乙醇, 几乎不溶于乙醚和氯仿。

合成路线如下:



### 三、仪器、试剂

磁力搅拌器、磁子、触点温度计、球形冷凝器、100mL 三颈瓶、100mL 烧杯、抽滤瓶、布氏漏斗。

苯甲醛、乙醇、20% NaOH 溶液、氰化钠、稀硝酸、50% 乙醇、活性炭、尿素、10% 盐酸、氯化钠、苯妥英钠。

### 四、实验方法

#### (一) 安息香的制备

A 法: 在装有搅拌磁子、球型冷凝器的 100mL 三颈瓶中, 依次投入苯甲醛 12mL, 乙醇 20mL。用 20% NaOH 将溶液调至 pH8, 小心加入氰化钠 0.3g, 开动搅拌, 在油浴上加热回流 1.5 h。反应完毕, 充分冷却, 析出结晶, 抽滤, 用少量水洗, 干燥, 得安息香粗品。

B 法: 于锥形瓶内加入维生素 B<sub>1</sub> 2.7g、水 10mL、95% 乙醇 20mL。不时摇动, 待维生素 B<sub>1</sub> 溶解, 加入 2mol/L NaOH 7.5mL, 充分摇动, 加入新蒸馏的苯甲醛 7.5mL, 放置一周。抽滤得淡黄色结晶, 用冷水洗, 得安息香粗品。

## (二) 联苯甲酰的制备

在装有搅拌磁子、温度计、球型冷凝器的 100mL 三颈瓶中，投入安息香 6g，稀硝酸 ( $\text{HNO}_3 : \text{H}_2\text{O} = 1 : 0.6$ ) 15mL。开动搅拌，用油浴加热，逐渐升温至  $110 \sim 120^\circ\text{C}$ ，反应 2h (反应中产生的氧化氮气体，可在冷凝器顶端装一导管，将其通入水池中排出)。反应完毕，在搅拌下，将反应液倾入 40mL 热水中，搅拌至结晶全部析出。抽滤，结晶用少量水洗，干燥，得粗品。

## (三) 苯妥英的制备

在装有搅拌磁子、温度计、球型冷凝器的 100mL 三颈瓶中，投入联苯甲酰 4g，脲素 1.4g，20%NaOH 12mL，50%乙醇 20mL，开动搅拌，油浴加热，回流反应 30min。反应完毕，反应液倾入到 120mL 沸水中，加入活性炭，煮沸 10min，放冷，抽滤。滤液用 10%盐酸调至 pH6，放至析出结晶，抽滤，结晶用少量水洗，得苯妥英粗品。

## (四) 成盐与精制

将苯妥英粗品置 100mL 烧杯中，按粗品与水为 1 : 4 的比例加入水，水浴加热至  $40^\circ\text{C}$ ，加入 20%NaOH 至全溶，加活性炭少许，在搅拌下加热 5 min，趁热抽滤，滤液加氯化钠至饱和。放冷，析出结晶，抽滤，少量冰水洗涤，干燥得苯妥英钠，称重，计算收率。

## (五) 结构确证

1. 红外吸收光谱法、标准物 TLC 对照法。
2. 核磁共振光谱法。

## 五、注意事项

1. 氰化钠为剧毒药品，微量即可致死，故使用时应严格遵守下列规则：①使用时必须戴好口罩、手套，若手上有伤口，应预先用胶布贴好。②称量和投料时，避免撒落它处，一旦撒出，可在其上倾倒过氧化氢溶液，稍过片刻，再用湿抹布抹去即可。粘有氰化钠的容器、称量纸等要按上法处理，不允许不加处理乱丢乱放。③投入氰化钠前，一定要用 20%NaOH 将溶液调至 pH8，pH 值低时可产生剧毒的氰化氢气体 (氰化氢为无色气体，空气中最高允许量为  $10\mu\text{L}/\text{L}$ )。

2. 硝酸为强氧化剂，使用时应避免与皮肤、衣服等接触，氧化过程中，硝酸被还原产生氧化氮气体，该气体具有一定刺激性，故须控制反应温度，以防止反应激烈，大量氧化氮气体逸出。

3. 制备钠盐时，水量稍多，可使收率受到明显影响，要严格按比例加水。

## 六、思考题

1. 试述 NaCN 及维生素 B<sub>1</sub> 在安息香缩合反应中的作用 (催化机理)。
2. 制备联苯甲酰时，反应温度为什么要逐渐升高？氧化剂为什么不用硝酸，而用稀硝酸？
3. 本品精制的原理是什么？

## 实验三 磺胺醋酰钠的合成

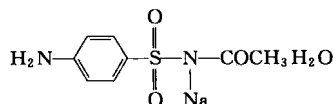
### 一、目的要求

1. 通过磺胺醋酰钠的合成，了解用控制 pH、温度等反应条件纯化产品的方法。
2. 加深对磺胺类药物一般理化性质的认识。

### 二、实验原理

磺胺醋酰钠 (Sulfacetamide Sodium) 用于治疗结膜炎、沙眼及其他眼部感染。

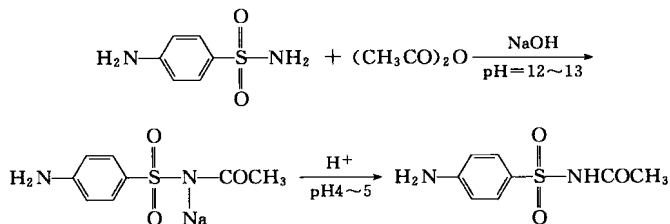
化学名为 *N*-[(4-氨基苯基)-磺酰基]-乙酰胺钠-水合物，化学结构式为：



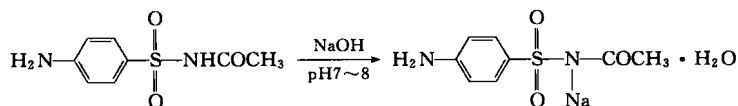
本品为白色结晶性粉末，无臭味、微苦。易溶于水，微溶于乙醇、丙酮。

合成路线如下：

#### 1. 乙酰化反应（磺胺醋酰的制备）



#### 2. 成盐反应（磺胺醋酰钠的制备）



### 三、仪器、试剂

磁力搅拌器、磁子、触点温度计、球形冷凝器、100mL 三颈瓶、100mL 烧杯、抽滤瓶、布氏漏斗。

磺胺、乙酸酐、氢氧化钠溶液（22.5%，43.5%）、盐酸（10%、36%）、丙酮、活性炭。

### 四、实验方法

#### （一）磺胺醋酰（SA）的制备

在装有搅拌磁子及温度计的 100mL 三颈瓶中，加入磺胺 17.2g，22.5% 氢氧化钠 22mL，开动搅拌，并加热至 50℃ 左右。待磺胺溶解后，分次加入乙酸酐 13.6mL，43.5% 氢氧化钠 12.5mL（首先，加入乙酸酐 3.6mL，43.5% 氢氧化钠 2.5mL；随后，每次间隔 5min，将剩余的 43.5% 氢氧化钠和乙酸酐分 5 次交替加入，每次各 2mL，因为放热，加乙酸酐时用滴加法，2mL NaOH 可一次加入）。加料期间反应温度维持在 50~55℃；加料完毕继续保持此温度反应 30min。反应完毕，停止搅拌，将反应液倾入 250mL

烧杯中，加水 20mL 稀释，于冷水浴中用 36% 盐酸调至 pH7，放置 30min，并不时搅拌析出固体，抽滤除去固体。滤液用 36% 盐酸调至 pH4~5，抽滤，得白色粉末。

用 3 倍量 (3mL/g) 10% 盐酸溶解得到的白色粉末，不时搅拌，放置 30min 尽量使单乙酰物成盐酸盐溶解，抽滤除不溶物。滤液加少量活性炭室温脱色 10min，抽滤。滤液用 43.5% 氢氧化钠调至 pH5，析出磺胺醋酰，抽滤，干燥，测熔点 (mp. 179~184°C)。若产品不合格，可用热水 (1:15) 重结晶。

## (二) 磺胺醋酰钠的制备

将磺胺醋酰置于 50mL 烧杯中，加 3~5 滴蒸馏水，于水浴上加热至 90°C 滴加 22.5% 氢氧化钠至固体恰好溶解，放冷，析出结晶，抽滤 (用丙酮转移、洗涤)，压干，干燥，计算收率。

## 五、注意事项

1. 在反应过程中交替加料很重要，以使反应液始终保持一定的 pH 值 (pH 12~13)。
2. 按实验步骤严格控制每步反应的 pH 值，以利于除去杂质。
3. 将磺胺醋酰制成钠盐时，应严格控制 22.5% NaOH 溶液的用量。因磺胺醋酰钠水溶性大，由磺胺醋酰制备其钠盐时若 22.5% NaOH 的量多，则损失很大。必要时可加少量丙酮，使磺胺醋酰钠析出。

## 六、思考题

1. 酰化液处理的过程中，pH7 时析出的固体是什么？pH5 时析出的固体是什么？10% 盐酸中的不溶物是什么？为什么？
2. 反应碱性过强其结果磺胺较多，磺胺醋酰次之，双乙酰物较少；碱性过弱其结果双乙酰物较多，磺胺醋酰次之，磺胺较少，为什么？
3. 在反应中，控制 pH 值的目的是什么？试写出在不同 pH 值时分离产物的流程图。

## 实验四 盐酸普鲁卡因的合成

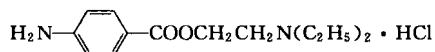
### 一、目的要求

1. 通过局部麻醉药盐酸普鲁卡因的合成, 学习酯化、还原等单元反应。
2. 掌握利用水和二甲苯共沸脱水的原理和分水器的作用及操作方法。
3. 掌握水溶性大的盐类用盐析法进行分离及精制的方法。

### 二、实验原理

盐酸普鲁卡因 (Procaine Hydrochloride) 为局部麻醉药, 作用强、毒性低。临床上常用其盐酸盐做成针剂使用, 它是应用较广的一种局部麻醉药。

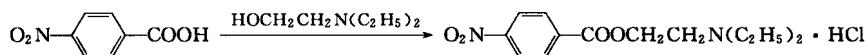
化学名为对氨基苯甲酸- $\beta$ -二乙氨基乙醇酯盐酸盐, [4-Aminobenzoic acid- $\beta$ - (diethyl-amino) ethylester hydrochloride], 又名奴佛卡因 (Novocain)。化学结构式为



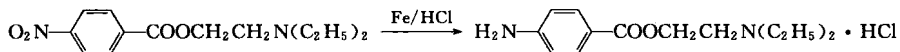
本品为白色细微针状结晶或结晶性粉末, 无臭, 味微苦而麻。mp. 153~157℃。易溶于水, 溶于乙醇, 微溶于氯仿, 几乎不溶于乙醚。

合成路线如下:

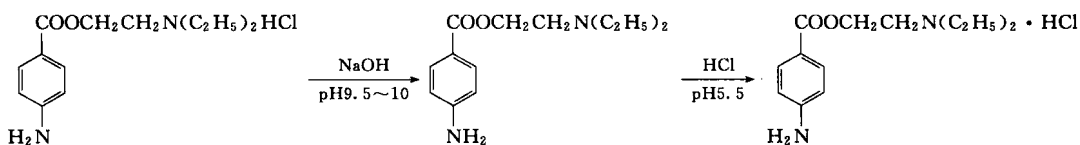
#### 1. 酯化反应 (对-硝基苯甲酸- $\beta$ -二乙氨基乙醇的制备)



#### 2. 还原反应 (对-氨基苯甲酸- $\beta$ -二乙氨基乙醇酯的制备)



#### 3. 精制成盐 (盐酸普鲁卡因的制备)



### 三、仪器、试剂

磁力搅拌器、磁子、触点温度计、分水器、球形冷凝器、500mL 三颈瓶、250mL 量筒、250mL 锥形瓶、抽滤瓶、布氏漏斗。

对-硝基苯甲酸、 $\beta$ -二乙氨基乙醇、二甲苯、3% 盐酸、铁粉、20% NaOH、浓盐酸、饱和硫化钠溶液、活性炭、精制食盐、冷乙醇、保险粉。

### 四、实验方法

#### (一) 对-硝基苯甲酸- $\beta$ -二乙氨基乙醇 (俗称硝基卡因) 的制备 (酯化)

在装有搅拌磁子、温度计、分水器及回流冷凝器的 500mL 三颈瓶中, 投入对-硝基苯甲酸 20g、 $\beta$ -二乙氨基乙醇 14.7g、二甲苯<sup>[1]</sup> 150mL, 加热至回流 (注意控制温度, 内温约为 145℃), 共沸带水 6h<sup>[2]</sup>。停止加热, 稍冷, 将反应液倒入 250mL 锥形瓶中, 放置冷却 (过夜), 析出固体。将上清液用倾泻法转移至减压蒸馏烧瓶中<sup>[3]</sup>, 水泵减压蒸除二甲

苯，残留物以 3% 盐酸 180mL 溶解，并与锥形瓶中的固体合并，过滤，除去未反应的对-硝基苯甲酸<sup>[4]</sup>，滤液（含硝基卡因）备用。

#### 注释

[1] 羧酸和醇之间进行的酯化反应是一个可逆反应。反应达到平衡时，生成酯的量比较少（约 65.2%），为使平衡向右移动，需向反应体系中不断加入反应原料或不断除去生成物。本反应利用二甲苯和水形成共沸混合物的原理，将生成的水不断除去，从而打破平衡，使酯化反应趋于完全。由于水的存在对反应产生不利的影 响，故实验中使用的试剂和仪器应事先干燥。

[2] 考虑到教学实验的需要和可能，将分水反应时间定为 6h，若延长反应时间，收率可提高。

[3] 也可不经放冷，直接蒸去二甲苯，但蒸馏至后期，固体增多，毛细管堵塞操作不方便。

[4] 对-硝基苯甲酸应除尽，否则影响产品质量。

#### （二）对-氨基苯甲酸-β-二乙胺基乙醇酯的制备（还原）

将上步得到的滤液转移至装有搅拌棒、温度计的 500mL 三颈瓶中，搅拌下用 20% 氢氧化钠调 pH4.0~4.2。充分搅拌下，于 25℃ 分次<sup>[1]</sup>加入经活化的铁粉<sup>[2]</sup>，约 0.5h 加毕，反应温度自动上升，注意控制温度不超过 70℃（必要时可冷却），待铁粉加毕，于 40~45℃ 保温反应 2h 至溶液转变成棕黑色。抽滤，滤渣以少量水洗涤两次（每次 10mL），滤液以稀盐酸 10% 酸化至 pH5。滴加饱和硫化钠溶液调溶液 pH7.8~8.0，沉淀反应液中的铁盐，抽滤，滤渣以少量水洗涤两次，滤液用稀盐酸（10%）酸化至 pH6。加少量（一匙）活性炭<sup>[3]</sup>，于 50~60℃ 保温反应 10min，抽滤，滤渣用少量水洗涤一次，将滤液用冰水浴冷却至 10℃ 以下，用 20% 氢氧化钠碱化至普鲁卡因全部析出（pH9.5~10.5），过滤，得普鲁卡因，备用。

#### 注释

[1] 还原反应系放热反应，铁粉必须分次加入，以免反应剧烈，加完后，温度自然上升，保持在 45℃ 左右为宜，并注意反应颜色的变化（从绿-棕-黑），若不转变成棕黑色，表示反应尚未完全。可补加适量活化铁粉，继续反应一段时间。

[2] 铁粉活化的目的是除去其表面的铁锈，方法是取铁粉 35g，加水 100mL，浓盐酸 0.6mL，加热至微沸，用水倾泻法洗至近中性，置水中保存待用。

[3] 除铁时，因溶液中有过量的硫化钠存在，加酸后可使其形成胶体硫，加活性炭后过滤，便可使其除去。

#### （三）盐酸普鲁卡因的制备（成盐与精制）

##### 1. 成盐

将制得的普鲁卡因盐基置于干燥<sup>[1]</sup>的小烧杯中，外用冰水浴冷却，慢慢滴加浓盐酸至 pH5.5<sup>[2]</sup>，加热至 50℃，加精制食盐至饱和，升温至 60℃，加入适量保险粉（约为盐基重量的 0.5%），再加热至 65~70℃，趁热过滤，滤液冷却结晶，待冷至 10℃ 以下，抽滤，即得盐酸普鲁卡因粗品。

##### 2. 精制

将粗品置干燥烧杯中，滴加蒸馏水至维持在 70℃ 时恰好溶解（按 1 : 1.5 倍左右加



水)。加入适量的保险粉<sup>[3]</sup>，于70℃保温反应10min，趁热过滤，滤液自然冷却，当有结晶析出时，外用冰水浴冷却，使结晶析出完全。过滤，滤饼用少量冷乙醇洗涤两次，干燥，得盐酸普鲁卡因，mp. 153~157℃，以对-硝基苯甲酸计算总收率。

#### 注释

[1] 盐酸普鲁卡因水溶性很大，所用仪器必须干燥，用水量需严格控制，否则影响收率。

[2] 严格掌握溶液 pH5.5，以免芳胺基成盐。

[3] 保险粉为强还原剂，可防止芳胺基氧化，同时可除去有色杂质，以保证产品色泽洁白，若用量过多，则成品含硫量不合格。

#### 五、思考题

1. 在盐酸普鲁卡因的制备中，为何用对-硝基苯甲酸为原料先酯化，然后再进行还原，能否反之，先还原后酯化？为什么？
2. 酯化反应中，为何加入二甲苯作溶剂？
3. 酯化反应结束后，放冷除去的固体是什么？为什么要除去？
4. 在铁粉还原过程中，为什么会发生颜色变化？叙述其反应机制。
5. 还原反应结束，为什么要加入硫化钠？
6. 在盐酸普鲁卡因成盐和精制时，为什么要加入保险粉？解释其原理。