

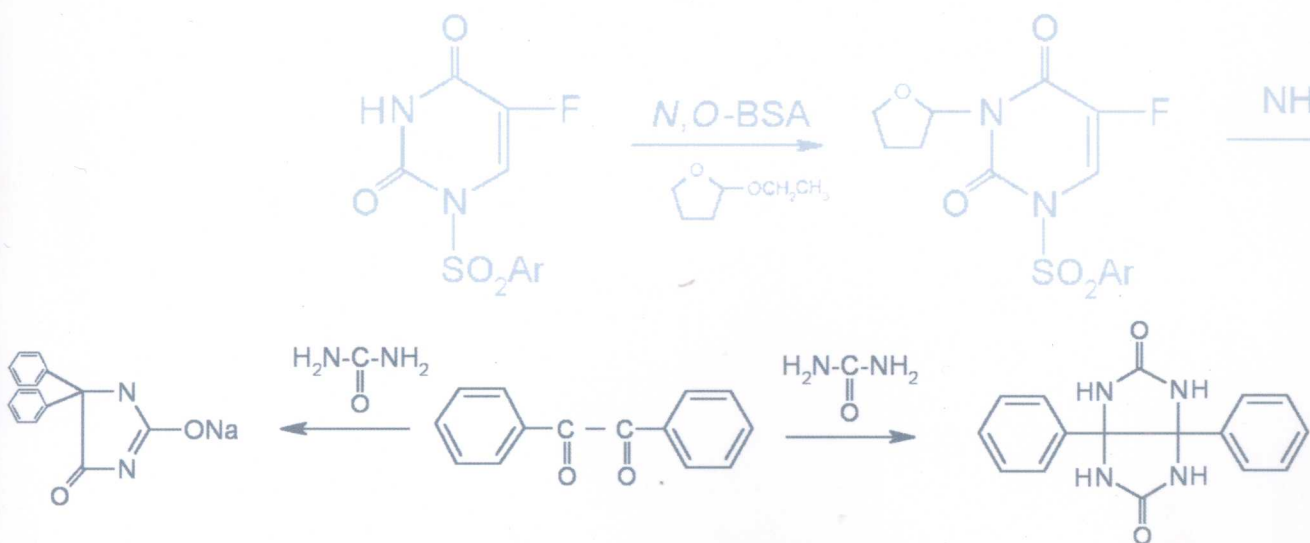
YAOWU HUAXUE

SHIYAN JISHU

药物化学 实验技术

基础实验 · 试剂制备和纯化 · 合成反应新方法

曹观坤 编著



化学工业出版社

药物化学实验技术

基础实验·试剂制备和纯化·合成反应新方法

曹观坤 编著

气体类别	瓶身颜色	字 号	注 意 事 项
氮气	黑	氮	氮
氧气	天蓝	氧	氧
氢气	深绿	氢	氢
氯气	黄	氯	氯
二氧化碳	黑	二氧化碳	二氧化碳
空气	草绿	氧	氧
乙炔	白	乙炔	乙炔

图书在版编目(CIP)数据

药物化学实验技术：基础实验·试剂制备和纯化 / 曹观坤编著. —北京：化学工业出版社，2008.3
ISBN 978-7-132-01607-5

I. 药… II. 曹… III. 药物化学-化学实验 N. R914.33

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第010084号

责任编辑：李 颖
封面设计：金树刚工作室

责任编辑：梁朝霞、李德峰
封面设计：李 颖

出版发行：化学工业出版社（北京东城区青年湖南街13号 邮政编码100011）
印 装：北京云都印刷有限责任公司

787mm×1095mm 1/16 印张13.8 字数309千字 2008年2月第1版第1次印刷



化学工业出版社

邮 政 编 号：100011 电 话：(010)64812888 (传真：010-64812888) 邮 政 电 报：010-64812888

网 址：http://www.cip.com.cn · 北京 ·

凡购本书，如有缺页、倒页、脱页等质量问题，本社负责调换。

本书主要阐述了药物合成基础实验、常用试剂制备和纯化、药物合成反应新方法三大主要内容，包括附录共7部分内容。“导论”简述了药物合成所经历的化学反应、产物的分离纯化和目标物的鉴定三个阶段中的共性问题。“药物化学基础实验”部分精心设置了20个实验，几乎涵盖了常用的合成反应类型和后续处理方法，可供不同专业的教学要求选用。第二部分介绍了48种常用试剂的制备和纯化方法，以及常用干燥剂的性质和准确选用。第三部分介绍了36个药物合成新方法，为合成药物提供了某些经典反应所不及的新思路。在“基础实验”和“合成反应新方法”中，编入了近几年发展起来的微波、分子筛新技术在药物合成实验上的应用；在相关的实验操作后面，结合编者的教学及科研实践，提炼归纳了各种方法的关键操作和注意事项，实用性强。附录部分收录了药物化学实验中常用资料，并附有药物合成常用术语的中英文对照表。

本书可供高等药学院相关学科的本科生、大专生使用。也可用作化学制药专业、药学专业等多种形式培训班的教材。还可供原料药生产厂的技术人员、科研单位的科研人员阅读、参考、使用。

善 藏 中 医 营

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学实验技术：基础实验·试剂制备和纯化·合成反应新方法/曹观坤编著. —北京：化学工业出版社，2008.2
ISBN 978-7-122-01607-2

I. 药… II. 曹… III. 药物化学-化学实验 IV. R914-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 010084 号

责任编辑：梁静丽 李植峰
责任校对：蒋 宇

文字编辑：李 瑾
装帧设计：金视角工作室

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 装：北京云浩印刷有限责任公司
787mm×1092mm 1/16 印张12 $\frac{3}{4}$ 字数309千字 2008年2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：24.00 元

版权所有 违者必究

编者的话

药物化学是一门应用性的学科，学生在掌握该学科基本理论的同时，还必须具备熟练操作实验的技能。目前药学院的药物化学实验课程其整体设计性还不够，其原因之一就是缺少按教学要求选择实验内容的教材，因而目前的实验室教学无论对合成反应类型的理论印证，还是对后处理方法的训练都远远不够。为了让学生在校期间能够得到全面实践操作的机会，适应将来工作的需要，根据本人的教学经验编写了这本实验教材。

本书内容主要由导论、药物化学基础实验、常用试剂的制备和纯化以及合成反应新方法四部分内容组成，分列6章叙述。

在“导论”部分，对药物合成所经历的化学反应、产物的分离纯化和目标产物的鉴定三个阶段中经常遇到的一些共性问题做了探讨。

“药物化学基础实验”中的20个实验内容几乎涵盖了常用合成反应的类型和基本单元操作，可根据不同专业的教学要求选用。

“常用试剂的制备和纯化”部分介绍了合成药物常用试剂的制备和纯化方法，包括催化氢化反应中的雷尼镍（Raney Nickel）和钯炭催化剂以及48个化学试剂。例如，雷尼镍催化剂，应根据实际需要有选择地运用合适的型号，而不是所有反应惯用一种催化剂。事实上，在铝镍合金用碱处理过程中，随着所用碱的浓度、加热温度、处理时间以及洗涤方式的不同，所用催化剂的活性都不一样，因此该催化剂有W1~W8八种型号，掌握其制备方法，可以有目的地选用所需活性型号的催化剂，以获得预期的催化效果。又如，对于某些有机试剂中微量水分的去除，一般常用金属钠丝干燥，可是有些试剂，如二氯乙烷等则不适用，因为如处理不当，易引发事故。再如，在桑德迈尔（Sandmeyer）反应中需要的氯化亚铜和氰化亚铜等试剂，由于市售品常含有相当量的高铜化合物，活性差，因而往往需要自己制备。以上这些问题，在本书中都有具体的操作方法可供应用。

“合成反应新方法”部分介绍了36个常用反应，为合成药物提供了某些经典反应所不及的新方法。比如，由醇制备醛的反应收率通常较低，其原因是适用氧化剂的选择需要考虑多种因素，若选择不当或者因为氧化活性不够，抑或氧化活性过强，结果都会导致收率降低，影响产物质量。本书介绍利用亚硝酸钠/乙酸氧化的新方法，不仅收率可达95%以上，纯度较高，而且所用试剂价廉易得，反应条件无特殊要求，“三废”处理简单，能用于工业化生产。此外，还介绍了近年发展的微波辐射

和分子筛在药物合成中应用的新技术，为拓展绿色合成的广泛应用提供了范例。这些新反应展示了多方面的优点，有利于启迪学生的创新思维。

再者，为便于学生查阅英文资料积累专业单词，本书除对所涉及的原料、试剂、中间体都附有相应的英文名称外，还提供了一个用英文编写的实验内容，以供学生熟悉药物合成反应和操作的常用句型，有助于他们顺利阅读专业文献。

本书可供高等学校化学制药、生物制药、制药工程等药学及相关专业的本科生、大专生阅读、使用，也可用作相关专业从业人员的培训教材，对于原料药生产厂技术人员、科研单位科研人员可将其作为常备参考书使用。

本书的出版得到了浙江医药股份有限公司新昌制药厂的资助，对于该企业热心支持教育事业的善举深表谢意。

本书是为全面训练学生的动手能力所做的一种尝试。由于编者水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请读者批评指正。

中国药科大学 曹观坤

2008年1月

目 录

1 导论	1
1.1 合成路线的选择	1
1.2 产物的分离和纯化	5
1.3 产物的鉴定	8
2 药物化学基础实验	10
2.1 阿司匹林的合成	10
2.2 对乙酰氨基酚的合成	12
2.3 利胆酸的合成	15
2.4 贝诺酯的合成	17
2.5 烟酸的合成	19
2.6 苯甲酸苄酯的合成	20
2.7 丙戊酸钠的合成	21
2.8 苯妥英钠的合成	23
2.9 磺胺醋酰钠的合成	26
2.10 甲硝唑琥珀酸单酯的合成	28
2.11 尼群地平的合成	29
2.12 葡甲胺的合成	31
2.13 外消旋萘普生的光学拆分	33
2.14 盐酸普鲁卡因的合成	35
2.15 乙柳酰胺的合成	37
2.16 地巴唑的合成	39
2.17 盐酸苯海索的合成	42
2.18 吲哚美辛的合成	44
2.19 氯霉素的合成	48
2.20 Synthesis of Phenobarbital (Luminal)	54
附：药物化学实验记录格式	57
3 催化氢化反应中常用催化剂的制备	58
3.1 雷尼镍催化剂的种类	58
3.2 雷尼镍 W1 型催化剂的制备	60
3.3 雷尼镍 W2 型催化剂的制备	61
3.4 雷尼镍 W4 型催化剂的制备	63
3.5 雷尼镍 W6 型催化剂的制备	64
3.6 钯催化剂的制备	66
3.7 氢化反应催化剂 NiO-Al ₂ O ₃ 的制备	69

4 药物合成中常用试剂的制备和纯化	72
4.1 石油醚	72
4.2 环己烷	72
4.3 正己烷	72
4.4 苯	73
4.5 甲苯	73
4.6 甲醇	73
4.7 乙醇	74
4.8 异丙醇	75
4.9 乙醚	75
4.10 环氧乙烷	76
4.11 1,2-二甲氧基乙烷	77
4.12 四氢呋喃	77
4.13 二噁烷	77
4.14 乙醛	78
4.15 丙酮	78
4.16 冰醋酸	78
4.17 乙酸乙酯	79
4.18 乙酸酐	79
4.19 二氯甲烷	79
4.20 三氯甲烷	80
4.21 四氯化碳	80
4.22 1,2-二氯乙烷	80
4.23 1,1,2,2-四氯乙烷	81
4.24 硝基甲烷	81
4.25 硝基苯	81
4.26 乙腈	82
4.27 吡啶	82
4.28 甲酰胺	83
4.29 二甲基甲酰胺	83
4.30 二硫化碳	84
4.31 二甲亚砜	84
4.32 活性炭	84
4.33 乙醇钠	85
4.34 氨基钠	85
4.35 氨	86
4.36 溴素	86
4.37 硫酸二甲酯	87
4.38 水合肼	87
4.39 氯化亚砷	87
4.40 溴化氢	88

4.41	叠氮酸	88
4.42	氢碘酸	88
4.43	碘甲烷	89
4.44	铜粉	89
4.45	氯化亚铜	89
4.46	氰化亚铜	90
4.47	钠砂	90
4.48	锌汞齐	90
5	常用干燥剂及使用方法	92
5.1	物理干燥法	93
5.1.1	通入干燥空气或惰性气体进行干燥	93
5.1.2	加热干燥	93
5.1.3	用分馏和共沸蒸馏方法干燥液体	94
5.2	化学干燥剂干燥法	95
5.2.1	与水形成水合物的干燥剂	96
5.2.2	与水起化学反应的干燥剂	98
6	药物合成常用反应新方法	99
6.1	酯化反应	99
6.1.1	对酸、热不稳定的羧酸化合物的酯化	99
6.1.2	对酸不稳定的醇与羧酸的酯化	100
6.1.3	对有空间位阻羧酸的酯化	100
6.1.4	对有空间位阻的醇的酯化	101
6.1.5	芳酸和酚类化合物的酯化	103
	实验示例 1——酚酸的酯化通法	104
	实验示例 2——一般羧酸的酯化通法	104
	实验示例 3——分子中含不稳定结构成分羧酸的酯化通法	104
	实验示例 4——有空间位阻的醇的酯化通法	104
6.2	酯和醚化合物的去烃基反应	105
6.2.1	芳香-脂肪醚的去烃基反应	105
6.2.2	分子中含有氰基的芳甲醚去烃基反应	106
6.2.3	有空间位阻芳甲醚选择性的去烃基反应	107
6.2.4	次甲二氧的去烃基反应	108
	实验示例 1——1-甲氧基-2-萘乙腈的去甲基方法	108
	实验示例 2——3-苯基丙醇甲醚的去甲基方法	109
	实验示例 3——1,2,4-三甲氧基苯选择性去甲基方法	109
	实验示例 4——2,3,4-三甲氧基苯甲醛选择性去甲基方法	109
6.3	芳香硝基还原成芳伯胺	110
	实验制备通法	111
6.4	芳香硝基还原成 <i>N</i> -芳基羟胺	112
	实验制备通法	112

6.5 羰基还原成醇羟基	114
实验制备通法	114
6.6 酰胺、腈化物、羧酸酯、羧酸和烯烃的还原	115
6.6.1 实验条件	117
6.6.2 实验步骤	117
6.7 羧酸酰胺转成腈化物	119
典型的操作方法示例——3,5-二硝基苯腈的制备	120
6.8 醇和二苯乙醇酮的氧化	122
实验操作方法	123
6.8.1 氯代铬酸铵/氧化铝的制备	123
6.8.2 苯甲醇氧化成苯甲醛的典型操作方法	123
6.8.3 二苯乙醇酮氧化成二苯乙二酮的典型操作方法	123
6.9 亚砷还原成硫化物	124
实验制备通法	124
6.10 由肟化物制备酮化物	125
实验制备通法	125
6.11 氧化剂过硼酸钠的应用	126
6.11.1 苯胺化物氧化成硝基苯化物	126
6.11.2 硫化物氧化成亚砷或砷化物	127
6.11.3 酮化物氧化成酯化物	127
6.11.4 <i>N,N</i> -二甲基苯胺氧化成酮化物	128
6.11.5 氢醌、苯酚氧化成醌化物	128
实验步骤	129
6.12 芳环的羧基化反应	130
实验操作方法	131
6.12.1 取代芳基-2,2,2-三氯乙醇类化合物的制备 (表 6-27, 1a~1g)	131
6.12.2 1-(4-二甲氨基苯基)-2,2,2-三氯乙醇的制备	131
6.12.3 制备羧酸 (2) 的通法	131
6.12.4 3-溴-4-甲基苯甲酸的制备	131
6.12.5 3-硝基-4-甲氧基苯甲酸的制备	132
6.13 还原羧酸的新试剂	133
实验操作方法	134
6.13.1 棕榈酸的还原	134
6.13.2 10-十一烯酸的还原	134
6.14 酚化物相转移催化的醚化反应	135
实验制备通法	137
6.15 微波辐射腈化物制备酰胺	138
实验制备通法	138
6.16 分子筛催化的克脑文纳盖尔缩合反应	139
实验制备通法	139
6.17 分子筛催化的苯甲醚选择性酰化反应	140

实验制备通法	141
6.18 对甲苯磺酸催化酮肟的贝克曼重排反应	142
实验制备通法	143
6.19 微波辐射卤代芳烃制备芳腈及相应的四氮唑	144
实验操作方法	146
6.19.1 腈化物-偶合反应的操作通法 (表 6-37)	146
6.19.2 制备四氮唑的通法	146
6.19.3 5-苯基四氮唑的制备	146
6.19.4 4-(5-四氮唑基) 苯甲酰胺的制备	146
6.20 4-卤代二硝基苯衍生物的合成	147
实验制备通法	147
6.21 固体酸催化的芳香化物选择性硝化反应	148
实验操作方法——取代芳香化合物硝化反应的通法	149
6.22 芳酸转为芳氯的合成方法	150
实验操作方法	150
6.23 光催化弗里斯重排合成邻羟基苯乙酮	151
6.23.1 实验操作 1	151
6.23.2 实验操作 2	152
6.24 芳香卤化物的脱卤反应	153
实验制备通法	153
6.25 微波辐射固相合成 1,2,4-三氮唑化合物	155
实验操作方法——3,5-二取代 1,2,4-三氮唑化合物的合成通法	155
6.25.1 3,5-二苯基-1,2,4-三氮唑 (3a)	155
6.25.2 3-(4-甲基苯基)-5-苯基-1 <i>H</i> -1,2,4-三氮唑 (3b)	156
6.25.3 3-(4-甲氧基苯基)-5-苯基-1 <i>H</i> -1,2,4-三氮唑 (3c)	156
6.25.4 3-甲基-5-苯基-1 <i>H</i> -1,2,4-三氮唑 (3d)	156
6.25.5 3-苯基-5-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三氮唑 (3e)	156
6.25.6 3-(4-硝基苯基)-5-苯基-1 <i>H</i> -1,2,4-三氮唑 (3f)	156
6.25.7 3-苯基-5-(4-氯苯基)-1 <i>H</i> -1,2,4-三氮唑 (3g)	156
6.26 傅-克苯基化反应	157
实验操作通法	158
6.27 脞化物、苯脞、对硝基苯脞和半氨缩尿脞转成羰基化合物的方法	159
实验操作通法	159
6.28 2-氯吡啶的制备	161
实验操作方法	162
6.28.1 吡啶- <i>N</i> -氧化物与氯化剂反应的操作通法	162
6.28.2 吡啶- <i>N</i> -氧化物在三乙胺存在下与三氯氧磷反应制备 2-氯吡啶	162
6.29 醛肟转为腈的新方法	163
实验操作通法	163
6.30 相转移催化合成苯乙酸及其衍生物	165
实验操作通法	166

6.31	HZSM-5 催化芳香化物的溴代反应	167
	实验操作方法——芳香化合物溴代反应的通法	168
6.32	用十硼烷还原芳香硝基为芳胺	169
	实验操作方法——4-氨基苯甲酸苄酯的制备	170
6.33	羧酸酯转为醇和醛化物	171
	实验操作方法	172
6.33.1	硼氢化钙-四氢呋喃溶液的制备	172
6.33.2	醇化物的制备	173
6.33.3	醛化物的制备——2-氯苯甲醛的制备	173
6.34	沸石催化乙酸酐化醇化物的反应	174
	实验制备通法	176
6.35	伯醇、烯丙醇和苄醇选择性氧化成相应的醛化物	177
	实验操作方法——4-硝基苯甲醛的制备	179
6.36	硅烷化试剂的应用	180
6.36.1	用于先在基团的保护	180
6.36.2	用于药物中间体的合成	182
	实验示例 1——氮甲基化反应 (曼尼基反应, Mannich reaction)	186
	实验示例 2——含氮杂环引入氰基的方法	186
	实验示例 3——3,4-次甲二氧苯甲醚的脱甲基反应	188
附录		189
附录 1	常用压力、压强单位换算表	189
附录 2	常用的量及其单位的名称和符号	189
附录 3	常用酸碱试剂的密度和浓度	190
附录 4	温度单位换算表	190
附录 5	国际相对原子质量表 (Ar 1989)	190
附录 6	药物合成中常用英文术语缩写和全称	191
附录 7	高压气瓶颜色标识	193

1 导 论

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。三者之间既有各自的特点，又有相互联系。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。因此可以说，药物合成是一个系统工程。一方面需要有坚实的理论基础，同时还要具备娴熟的操作技能。本书第2章选定的20个基础实验，目的就是让学生熟悉常用的合成反应类型和训练规范化的操作技能。

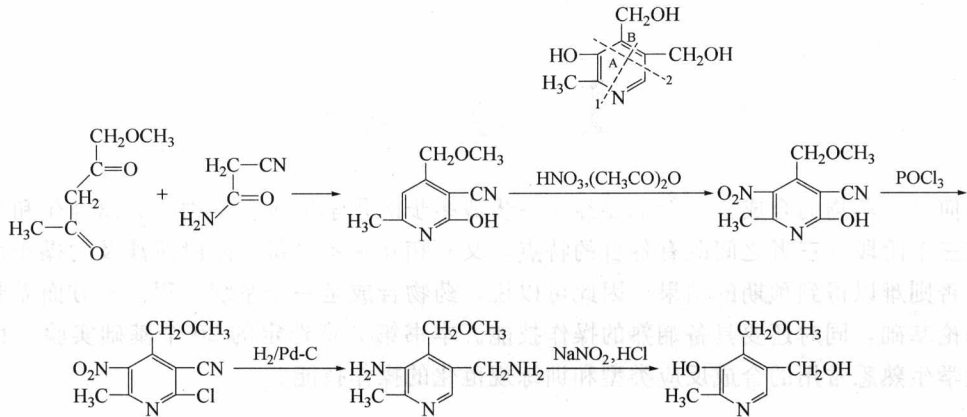
1.1 合成路线的选择

在化学合成之前，先要有一条行之有效的合成路线。对于同一个药物的合成，往往有多条合成路线。不同的合成路线，在经济效益和社会效益上有着显著的差别。用于比较和选择的标准，主要包括以下几个方面：反应步骤少；收得率高；产品质量稳定；综合成本较低；反应条件不苛刻，不用高温、高压及超低温；不需要用特殊设备和特殊试剂；产生的“三废”易于处理；原料易得等。必须指出的是，步骤少的合成路线，不一定是合理的合成路线；片面追求总收率而忽略分步收率，会导致原料消耗增加、“三废”增多、成本上扬，结果将失去市场竞争力。例如，一个包括三步单元反应的合成路线，如果一条合成工艺的收率分别为50%、90%、90%，另一条分别为90%、90%、50%，从数学角度看，它们的总收率都相同： $50\% \times 90\% \times 90\% = 90\% \times 90\% \times 50\%$ ，但对原料消耗、成本核算，却相差很大。因为第二条合成路线的1、2两步投入的原料，都被最后一步反应“折扣”掉了。显然，应该选择第一条合成路线。

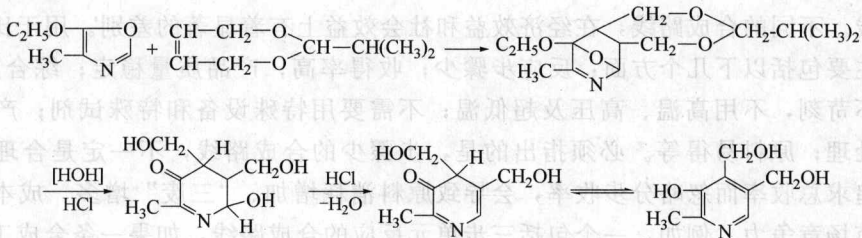
人类对客观事物的认识有一个不断深入的过程，现有的生产工艺是在过去的条件下制订的，随着时代的进步，科学技术的发展以及实践经验的积累，今天看来，往往会发现不完善之处，此时，我们要打破认识上的定势思维，必须对原工艺做深入研究，加以改进。例如，维生素B₆的生产，长期来用的是以氯乙酸为起始原料的9步反应（包括制备原料之一的甲氧基乙酰丙酮和最后的成盐在内）的合成路线，尽管经过不断改进，每步收率都很高，总收率可达18%，但毕竟因为反应步骤多、生产周期长、原材料消耗多、成本高，终将会被淘汰。

如图1-1所示，该合成路线是从虚线“1”处剖开而设计的，其由甲氧基乙酰丙酮和氰基乙酰胺两部分组成，经脱水缩合形成主体构架，3位、5位、6位上的取代基还需经4步后续反应才能得到终产物。

后经研究，换一种思路考虑，可在虚线“2”处剖开，碎片A含两个双键，碎片B含一个双键，前者为双烯部分，后者为亲双烯部分，符合地尔斯-阿尔特（Diels-Alder）加成缩合的条件，经此反应只需一步就可得到主体结构，而且分子中2位、3位、4位、5位所需要的取代基都隐藏其中，只需经简单的水解、脱水，便可得到目的物。粗品收率可达82%（包括原料之一的4-甲基-5-乙氧基噁唑的制备在内），精制率达89%。质量符合《英国药典》98版和《美国药典》24版标准，成本大幅下降，由此终于使维生素B₆生产跃上了新台阶，

图 1-1 维生素 B₆ 合成线路 1

成为目前工业生产的首选方法（图 1-2）。

图 1-2 维生素 B₆ 合成路线 2

又如，非甾体抗炎药双氯灭痛（Diclofenac sodium）的生产，尽管多年来对原生产工艺做了多方面改进，但总收率一直在 40% 左右，始终没有新的突破。经深入研究，改用以环己酮为起始原料的新路线，总收率可达 61%，产品质量符合要求。虽然该工艺路线在工业化生产上还有待进一步改进，但其不失为是一条颇有发展前景的合成路线。双氯灭痛改进前后的合成路线分别见图 1-3 和图 1-4。

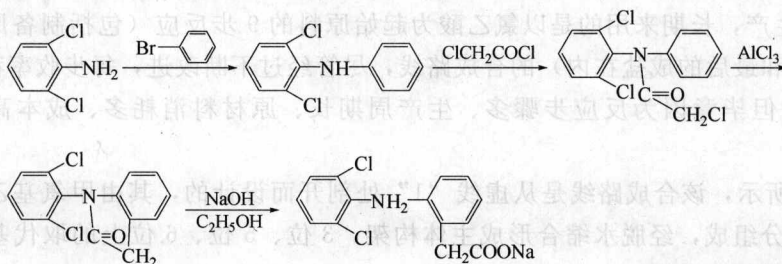


图 1-3 双氯灭痛的合成路线 1（改进前）

合成路线确定后，还必须有规范的操作相配合，才能得到预期的目的。涉及的单元操作主要因素主要有如下几方面。

1.1.1 加热

化学动力学研究表明，温度每升高 10℃，反应速率将增加 1~2 倍。为加速有机物质的

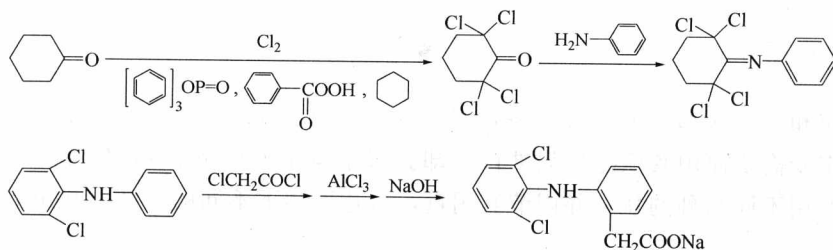


图 1-4 以环己酮为起始原料的双氯灭痛合成路线 (改进后)

反应速率, 因此需要加热供给能量。加热方式有直接加热和间接加热两种, 前者用煤气灯或电炉为热源, 相对温度高, 升温速度快, 但温度不易控制, 易导致局部过热, 且对易燃溶剂不适用, 一般多避免使用这种加热方式。若必须使用时, 应在反应瓶和热源间垫以石棉网, 以便使反应液受热均匀, 但仍需注意安全。后者采用盛有传温介质的“浴”加热, 常用的有水浴、甘油浴、油浴和电热套等。油浴所用的油多为植物油和矿物油, 如棉籽油, 蓖麻油、石蜡油和硅油等。加热温度在 100°C 以下时, 一般用水浴加热。对需要避水的反应, 可用甘油浴代替, 因为甘油的蒸气压比水低。在 $100\sim 250^{\circ}\text{C}$ 之间加热, 需要用油浴。油浴 (包括甘油浴) 传热均匀, 温度容易控制。所用油浴的油按品种不同, 能达到不同的最高温度: 甘油 $140\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、聚乙二醇 $150\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、石蜡油约 200°C 、棉籽油及蓖麻油等植物油 220°C 、硅油 250°C 左右, 可根据需要选用。以上所有加热的浴, 都需用调压变压器予以调控。从安全角度考虑, 硅油最理想, 即使达到最高温度, 一般也不会冒烟。使用其他油加热要特别小心, 发现冒烟时, 表明已接近油的闪点, 此时应立即移去热源, 停止加热, 以免自燃着火。将撤下的油浴, 置通风处自然降温。为便于准确控制温度, 不出意外, 所有的“浴”中都必须悬挂适用的温度计。

电热套加热的最高温度可达 400°C 。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, 是一种较好的加热器具。但是, 它的传温介质是空气, 实际上等于空气浴, 套内的温度上下不同, 悬挂温度计也不能判定准确的温度, 需用调压变压器调控。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, 但又不宜过大, 反应瓶不能紧贴电热套底部。如果为较高的加热温度, 可用石棉布盖在上面, 予以保温。加料时应注意避免原料和试剂落入其中, 最好待加完料后再装置电热套, 以免电热丝被烧毁。

近十多年来, 用微波辐射加热的反应类型逐渐增多。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、提高了收率, 而且减少了“三废”, 堪称是一种绿色能源。如尼群地平的合成, 本书第 2 章 2.11, 用 130W 功率微波辐射加热, 其一步反应, 仅需 4min 就可完成。在实验室, 有些反应用普通家用微波炉就能进行。对于需要加热回流的反应, 则需要经专业人员对炉体进行改装, 即在炉体顶部钻孔, 装上回流冷凝管即可操作。

沙浴, 是以沙为传温介质的加热方式, 加热温度可达 350°C , 适用于需要较高温度的合成反应。通常是将干燥的细沙平铺在铁盘中, 把反应瓶半埋其中, 在电炉上加热。因沙的传热效果较差, 温度不均匀, 为了能准确反映反应液的受热温度, 悬挂温度计的水银球部分要靠近反应瓶。但必须注意, 加热温度不能超过所用温度计的最高范围。这种加热方式现已

少用。

1.1.2 冷却

化学反应和后处理都需要冷却。一般情况下，冷水是最常用的冷却剂。低于室温的冷却，可根据实验需要使用其他冷却剂进行冷却。对于在室温以下、 0°C 左右的反应，可用冰盐浴冷却。使用不同品种的盐，并调节其用量，可达到零下不同的温度。常用的冰盐浴配比见表 1-1。

表 1-1 冰盐冷却剂

盐类分子式	100 份碎冰中加入盐的量/g	达到最低温度/ $^{\circ}\text{C}$	盐类分子式	100 份碎冰中加入盐的量/g	达到最低温度/ $^{\circ}\text{C}$
NH_4Cl	25	-15	$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	100	-29
NaNO_3	50	-18	$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	143	-55
NaCl	33	-21			

如果需要达到更低温度，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，可冷至 -78°C ，液氮可冷至 -188°C 。必须指出的是，当温度低于 -38°C 时，不能使用水银温度计，因为这时水银会凝固，需用特种超低温仪器测量温度。

若有些反应对水分的存在没有影响，要求冷却的温度又并不过低，这时，可将洁净的小冰块从瓶口沿着瓶壁滑入反应瓶中（注意：切勿垂直加入，以免击破反应瓶），这样降温更快。这种冷却方式常为应急降温所采用。

1.1.3 过滤、洗涤

合成反应完成后，通常需将反应物中的固体和液体产品过滤分离，如果产物是固体，常用玻璃漏斗借助菊形滤纸过滤，或者用布氏漏斗减压抽滤得到产物。一般用水泵就能达到减压抽滤的要求，其效能与水泵的结构、自来水的压力以及当时水的温度有关，真空度一般可达 $7\sim 25\text{mmHg}$ ^①。对于黏度较大、难以抽滤的反应物，则需改用油泵抽滤。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，先用不锈钢刮刀小心挖松滤饼，加入适量水，使所有固体都接触到水，稍等片刻进行抽滤，用磨口空心塞或普通玻璃塞压平、压干，去除母液。按此操作重复数次，直至达到要求为止。对于目的是水溶性很大的盐类，则需要抽滤状态下将原布氏漏斗用冰水滴洗，最后压干、取出。

如果目的是较黏稠的液体，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 $1\sim 2$ 次，以洗脱被吸附的目的物。必须注意的是，洗涤操作完成后，一定要先将与抽气瓶连接的橡皮管脱离，再解除真空装置，而不能先开启安全瓶上的二路活塞关水泵，这样操作会使橡皮管中积聚的脏物倒流到抽滤瓶中，污染产物。

① $1\text{mmHg}=133.322\text{Pa}$ 。

1.2 产物的分离和纯化

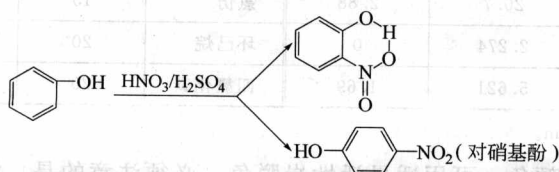
1.2.1 液体产物的分离纯化

1. 蒸馏

对于液体产物的分离纯化,一般采用蒸馏的方法。如果主产物与有关杂质的沸点相差 30°C 左右,用普通蒸馏就能达到目的;若目的物的沸点较高,则需采用减压蒸馏;假如它们的沸点差距不大,则需要加用分馏柱进行分馏,否则难以分离干净。实验室常用的刺形分馏柱分馏效果较差,若这种分馏柱达不到分离目的,可采用在分馏管内添加填料的方法进行分馏。填料种类很多,常用的有瓷管、玻璃环和马鞍形、螺旋形金属环等,分离效果一般依次递增,可根据实际情况选用。操作时,分馏管需用石棉绳、玻璃布或其他材料包裹,以保持柱内适当的温度梯度,提高分馏效率。若沸点较高且目的物与相关杂质的沸点差距不大,这时需采用减压分馏的方法分离。必须注意的是,采取上述蒸馏方式各有注意之处:在进行普通蒸馏时,蒸馏瓶中必须加入止爆剂,以防止暴沸冲料;在进行减压蒸馏和分馏柱分馏时都必须插入毛细管。从理论上讲,毛细管的粗细程度愈细愈好,但实际上要根据被蒸馏物质的具体情况而定。若被蒸馏物是较稀的溶液,用细的毛细管效果较好,一方面,进入蒸馏瓶中的空气量较少,蒸馏液的跳动较平稳;另一方面,在蒸馏过程中毛细管不会因瓶内液体的跳动被折断。而对于较稠厚的被蒸馏液,需用较粗的毛细管,否则毛细管不易插入溶液中。这时需在毛细管的上口接一段橡皮管,装上“U”形夹,调节进入的空气量,使被蒸馏溶液的跳动处于平稳状态。为保证提纯物最大限度地被蒸出,毛细管要插到离瓶底 1mm 处;蒸馏速度不宜过快,尤其是分馏和减压分馏更要注意,流出液的量一般应控制在 $1\sim 2$ 滴/s。其实,用蒸馏方法分离目的物,不仅适用于液体,对于某些受热稳定的固体物质的分离纯化,也可用此方法达到目的。但是,必须注意的是,对于熔点较高的物质,蒸馏出来的液滴,但很快会在克氏蒸馏头侧管口凝固,导致阻塞,此时,必须及时地用电吹风加热使其熔化,保证蒸馏系统畅通,以免发生爆炸。对于易凝结的物质,根据具体情况,可不用空气冷凝管,而将三叉接受管直接与克氏蒸馏头侧管连接,以缩短馏出物的流程。

2. 水蒸气蒸馏

对于某些能与水蒸气一起挥发的物质,包括目的物或副产物,可用水蒸气蒸馏获得目的物。例如合成降血脂药氯贝丁酯(Clofibrate)的起始原料对硝基酚,由苯酚经硝化反应制取。在苯酚硝化时有副产物邻硝基酚产生,由于它的酚羟基可与邻位硝基通过氢键形成螯合物,降低了水溶性,因此被水蒸气蒸出,而目的物对硝基酚,因分子中的硝基和酚羟基处于对位,没有条件构成氢键形成螯合物,它的游离酚羟基,在水中的水溶性较大而留在蒸馏瓶中,借此予以分开。



3. 萃取

液体产物的提纯还可用萃取的方法达到目的。

(1) 液-液相萃取 其原理是以分配定律为基础的,在一定温度、压力下,一种物质在两种互不相溶的 A、B 溶剂中的分配浓度之比是一个常数,用相同量的溶剂,分几次萃取比一次萃取好,即少量多次萃取效率高。但并非萃取次数愈多愈好,从诸多因素综合考虑,一般以萃取三次为宜。分离的实际效果与所用萃取剂的性质有关。选择萃取剂的要求:与原溶剂不相混溶;对被萃取物质溶解度大;纯度高,沸点低,毒性小。此法对从水溶液中萃取有机物用得最多,常用的溶剂有乙醚、苯、四氯化碳、氯仿、石油醚、二氯甲烷、二氯乙烷、正丁醇及乙酸乙酯等。

对于在分液漏斗中振摇易发生乳化的溶液,可采取以下方法解决:延长放置时间,或利用盐析作用破乳,即加入少量氯化钠或其他无机盐,稍加摇动,静止一定时间后,一般会分层。对于因碱性而产生的乳化现象,可加入少量稀硫酸或采用过滤等方法来消除;通过加热也可破乳;此外,滴加乙醇以改变其表面张力亦可达到破乳的目的。

(2) 液-固相萃取 从固体物质中提取所需物质,是利用溶剂对样品中被提取成分与杂质之间溶解度不同而达到分离纯化的目的。通常是借助索氏(Soxhlet)提取器进行。

1.2.2 固体产物的分离纯化

对于固体化合物的分离纯化,一般可通过重结晶、升华、柱层析等方法达到目的。

1. 重结晶

对于已知的固体产物,通常将反应液通过抽滤、洗涤后,把获得的粗品进行重结晶即可得到精品。进行这项操作,选择合适的溶剂是关键。根据重结晶的原理,利用被提纯物和杂质在热的和冷的溶剂中溶解度的不同,使杂质在热滤时被除去或冷却后被留在母液中,从而得到纯品。此法主要用于被提纯物中杂质含量少于 5% 的固体有机物,杂质过多会影响结晶速率或妨碍结晶的生长。

理想的溶剂应符合下列条件:①与被提纯物不发生化学反应;②被提纯物在冷与热的溶剂中的溶解度应有显著差别,而杂质的溶解度与之相反;③溶剂的沸点应低于被提纯物质的熔点,以便从结晶中除去;④被提纯物在溶剂中能形成较好的结晶。此外,还要考虑溶剂的毒性、易燃程度以及是否容易回收等因素。具体选择时,可根据被提纯物和杂质的极性,利用“相似相溶”的经验规律,先用少量样品在试管中经数次试验后确定。溶剂的极性在很大程度上取决于介电常数,介电常数大的溶剂,它的极性也大,同时偶极矩亦相应较大。因此,通过查阅文献,根据介电常数、偶极矩的数值,可为最适宜溶剂的选择提供参考。某些常用有机溶剂的介电常数和偶极矩列于表 1-2。

表 1-2 常用有机溶剂的介电常数和偶极矩

溶剂	温度/°C	介电常数(ϵ)	偶极矩/D	溶剂	温度/°C	介电常数(ϵ)	偶极矩/D
丙酮	25	20.7	2.88	氯仿	15	4.806	1.01
苯	25	2.274	0	环己烷	20	2.016	0
氯苯	20	5.621	1.69	四氯化碳	20	2.228	0

注:1D=3.336×10⁻³⁰C·m。

如果粗品溶解后有颜色,可用适量活性炭脱色。必须注意的是,活性炭一定要待溶液稍