



高职高专“十一五”规划教材

药物化学实验与实训

YAOWU HUAXUE SHIYAN YU SHIXUN

金学平 武莹浣 主编



化学工业出版社

高职高专“十一五”规划教材

药物化学实验与实训

金学平 武莹浣 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本教材在内容上既考虑课程教学的需要,又兼顾高职高专院校自身特点,注重综合性、系统性、广泛性和通用性。主要包括药物化学实验实训基本知识、药物化学基础性实验、药物化学综合性实训、药物设计性合成实训等。可以满足单元合成实验、专业综合实训及毕业专题实验实训的要求,书后附录部分收录了药物化学实验中常用的资料,并附有药品中英文名、异名对照,常用化学试剂的配制、性质与制备纯化方法等。

本书主要作为高职高专院校制药技术类、药品营销类、食品药品管理类和药学等相关专业药物化学课程的实验实训教材,也可作为专业综合实验实训及毕业专题实验实训的指导书使用,还可作为医药企业员工培训教材,对于化工类、生物类等相关专业的学生和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。

图书在版编目(CIP)数据

药物化学实验与实训/金学平,武莹浣主编. —北京:
化学工业出版社, 2010.3
高职高专“十一五”规划教材

ISBN 978-7-122-07578-9

I. 药… II. ①金…②武… III. 药物化学-化学实
验-高等学校:技术学院-教材 IV. R914-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 004436 号

责任编辑:陈有华 旷英姿
责任校对:徐贞珍

文字编辑:刘志茹
装帧设计:于 兵

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12¼ 字数301千字 2010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: 22.00 元

版权所有 违者必究

前 言

进入 21 世纪以来,为适应我国国民经济的发展对高等技术应用型制药专业人才的迫切需要,培养有敏锐的思路、更强的获取知识与信息的能力以及分析和解决问题的能力综合型制药专业人才成为教育的核心,越来越多的高职高专院校开设了制药类专业。药物化学是制药类各专业重要的专业基础课程,也是一门实验性较强的课程。药物化学的实验实训将化学和生命科学知识有机结合起来,对学生知识结构的形成起着承上启下的作用,既是理论联系实际的重要环节,又是培养学生创新意识、创新能力的重要途径。

药物化学实验实训是在掌握了化学基础课的基本知识、实验技能和技巧的基础上,在药物化学方面的进一步应用。需要学生了解药物的药理作用、药代动力学过程,通过手脑并用、反复训练,在巩固验证所学理论和药物性能的基础上掌握实验实训的基本操作方法和技能,学会驾驭理论与技能的思维方法,培养学生独立思考和工作的能力,养成认真观察、仔细思考、记录准确等良好的工作作风。

由于各院校的专业方向差异较大,使用的教材都偏重于各院校的专业方向,内容不够全面。因此,需要编写一本综合性较强、应用范围较广的实验实训教材。

根据 21 世纪我国制药专业人才培养的需要,力求体现当代高职高专院校“教学做”一体的教育理念,强调药物化学实验实训技术综合应用能力的培养,达到举一反三的效果。根据以往药物化学实验实训的教学实践和今后面临的任务,本实验实训教材在内容的取舍上既考虑课程教学的需要,又兼顾高职高专院校自身特点,注重综合性、系统性、广泛性和通用性。教材主要分为药物化学实验实训基本知识、药物化学基础性实验、药物化学综合性实训和药物设计性合成实训和附录等。可以满足单元合成实验、专业综合实训及毕业专题实验实训的要求,各个项目的难易程度不同,各院校可根据教学情况加以选择。

教材所涉及的实验药物,是理论教材各章中的代表性药物。第一章药物化学实验实训基本知识,为实验操作步骤的规范提供了良好的平台。第二章药物化学基础性实验旨在加深对所学基本理论知识的理解和掌握,熟悉引起反应的药物的基本结构特征。第三章药物化学综合性实训部分依照理论教材中各类药物的章节内容,安排了经典的验证性药物合成项目和相应的性质实验,涵盖了常用合成反

应的类型和基本单元操作,旨在对实验的过程和要点有初步认识。实验及合成原理有详尽的文字说明,对实验所涉及药物的特性与用途作了介绍,并提出学生预习时应该掌握的内容,以便更好地了解药物的合成路线、工艺及制备中可能产生的中间产物和杂质,从而进一步巩固药物合成和纯化精制的基本步骤和操作技术。对有些药物归纳了多种常见的合成方法,可以让学校依据条件加以对比选择。同一药物出现在不同实验项目中时,指出了前后的关联,可以设计成一个从药物合成到性质及鉴别的系统实训项目。第四章药物设计性合成实训包括合成提出方案(从文献资料的收集、筛选开始,经分析、比较和综合,最后确定方案),组织实践(根据条件进行预实验,由结果确定,修改原方案),中间物的提纯与鉴定及最终产品鉴定(包括产率计算、质量评定,化合物结构确证)等,使学生从狭隘的单向学习转到多向的、综合能力的训练之中,使知识得以综合运用,提高和增强解决实际问题的能力,培养创新能力,坚持规范化、标准化、经济性、安全性等意识的培养,为将来从事药物产品的研究、开发和生产奠定坚实的基础。附录部分收录了药物化学实验中常用的资料,并附有药品中英文名、异名对照,常用化学试剂的配制、性质与制备纯化方法等。

本书主要作为高职高专院校制药技术类、药品营销类、食品药品管理类和药学等相关专业药物化学课程的实验实训教材,也可作为专业综合实验实训及毕业专题实验实训的指导书使用,还可作为医药企业员工培训教材,对于化工类、生物类等相关专业的学生和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。

本书由金学平、武莹浣主编。第一章、第三章第四节和第四章由武莹浣编写,第二章第二节、第三章第七~九节由汤军编写,第三章第五、六节及附录由陈秋实编写,第二章第一节、第三章第一、二、三节由赵艳霞编写,全书由金学平、武莹浣负责统稿。

由于时间仓促,不妥之处,敬请批评指教,以使本教材日益完善。

编 者

2009年11月

目 录

第一章 药物化学实验实训基本知识	1
第一节 药物化学实验实训须知	1
一、药物化学实验实训室守则	1
二、药物化学实验实训室安全环保守则	2
第二节 药物化学实验实训基本程序	3
一、实验实训预习和记录	3
二、实验实训报告	3
三、设计性合成实训项目主要程序	4
四、设计性合成实训项目选择	5
五、文献资料的检索	5
六、确定设计性合成项目方案	6
七、实施设计性药物合成方案	7
八、处理合成实训数据和结果	8
九、撰写报告和论文	9
第三节 药物化学实验实训常用仪器和装置	9
一、常用玻璃仪器	9
二、常用分析仪器	11
三、常用电子电器	13
四、常用实验装置	14
第二章 药物化学基础性实验	32
第一节 药物溶解性实验	32
实验一 药物在水中溶解性实验	32
实验二 药物在不同溶剂中溶解性实验	34
实验三 电荷转移复合物形成对药物溶解度的影响实验	35
实验四 结构衍变对药物溶解度的影响实验	37
第二节 药物的变质与一般鉴别实验	38
实验一 药物水解变质实验	38
实验二 药物氧化变质实验	41
实验三 药物的一般鉴别实验	43
第三章 药物化学综合性实训	47
第一节 维生素	47
合成实训项目一 烟酸的合成	47

合成实训项目二 维生素 K ₃ 的合成	48
药物性质实验 维生素类药物的性质实验与定性鉴别	50
第二节 抗生素	54
合成实训项目一 氯霉素的合成	54
合成实训项目二 地红霉素的合成	61
药物性质实验 抗生素类药物的性质实验与定性鉴别	64
第三节 心血管类药物	68
合成实训项目一 地巴唑的合成	68
合成实训项目二 氯贝丁酯的合成	70
合成实训项目三 亚硝酸异戊酯的合成	72
合成实训项目四 葡甲胺的合成	73
药物性质实验 心血管系统药物的定性鉴别	76
第四节 麻醉用药	79
合成实训项目一 苯佐卡因的合成	79
合成实训项目二 盐酸普鲁卡因的合成	85
药物性质实验一 盐酸普鲁卡因稳定性实验	89
药物性质实验二 麻醉药的定性鉴别	91
第五节 镇静催眠药和抗精神失常药	93
合成实训项目一 巴比妥的合成	93
合成实训项目二 苯巴比妥的合成	97
合成实训项目三 苯妥英钠的合成	99
合成实训项目四 苯妥英锌的合成	103
合成实训项目五 丙戊酸钠的合成	106
药物性质实验 镇静催眠药和抗精神失常药的定性鉴别	108
第六节 解热镇痛药和非甾体抗炎药	111
合成实训项目一 阿司匹林的合成	111
合成实训项目二 阿司匹林铝的合成	113
合成实训项目三 扑热息痛的合成	115
合成实训项目四 扑炎痛的合成	118
合成实训项目五 水杨酰苯胺的合成	121
合成实训项目六 吲哚美辛的合成	123
合成实训项目七 苯噻丙嗪的合成	126
药物性质实验一 解热镇痛药的定性鉴别	128
药物性质实验二 甲硝唑、对乙酰氨基酚中特殊杂质的检查	130
第七节 抗菌药和抗病毒药	131
合成实训项目一 磺胺醋酰钠的合成	131
合成实训项目二 氟哌酸的合成	134
合成实训项目三 磺胺嘧啶锌和磺胺嘧啶银的合成	141
合成实训项目四 诺氟沙星银和诺氟沙星锌的合成	143
合成实训项目五 对氨基水杨酸钠的合成	145

药物性质实验一 对氨基水杨酸钠稳定性实验·····	146
药物性质实验二 磺胺类药物的定性鉴别·····	147
第八节 中枢神经兴奋药、呼吸类药物、抗肿瘤药、抗溃疡药和甾类药物·····	150
合成实训项目一 尼可刹米的合成·····	150
合成实训项目二 盐酸苯海索的合成·····	152
合成实训项目三 琥珀酸喘通的合成·····	154
合成实训项目四 亚胺-154 的合成 ·····	155
合成实训项目五 美沙拉秦的合成·····	157
药物性质实验 甾类药物的定性鉴别·····	159
第九节 部分药物中间体·····	164
合成实训项目一 盐酸左氧氟沙星中间体 (S)-(+) -2-氨基丙醇的合成 ·····	164
合成实训项目二 对硝基苯甲酸的合成·····	165
合成实训项目三 苦杏仁酸的合成·····	168
药物性质实验 苦杏仁酸的拆分·····	169
第四章 药物设计性合成实训·····	172
综合实训项目一 尼群地平的合成·····	172
综合实训项目二 阿昔洛韦的合成·····	175
综合实训项目三 唑尼沙胺的合成·····	176
综合实训项目四 盐酸丁咯地尔的合成·····	177
综合实训项目五 盐酸索他洛尔的合成·····	178
附录·····	180
一、药品中英文名、异名对照·····	180
二、药品、试剂分级规格·····	184
三、普通有机溶剂中英文对照及物理常数·····	185
四、常用酸碱指示剂和试纸·····	186
五、普通酸碱溶液的配制·····	187
参考文献·····	188

第一章 药物化学实验实训基本知识

第一节 药物化学实验实训须知

一、药物化学实验实训室守则

(一) 实验实训前

1. 必须阅读实验实训教材,了解危险化学品使用与保存的一般知识,了解实验实训室的安全守则及一些常用仪器设备、所用药品和试剂的毒性和相关性质。熟悉水、电、煤气阀门和消防器材的位置和使用方法。
2. 必须备有实验实训记录报告本,要充分预习教材,查阅有关手册和参考资料,记录各种原料和产品的物性数据,明确实验的目的、任务及有关原理、主要操作步骤及注意事项,做到心中有数,并写出预习报告。

(二) 实验实训中

1. 遵守实验实训室的一切规章制度,穿好工作服方可进入。遵守课堂纪律,不得旷课、迟到和私自窜课。服从指导,有事先请假,不得无故擅自离开实验实训室。
2. 操作开始前,检查仪器种类与数量是否与需要相符,仪器是否完好无损、干净或干燥。
3. 操作中,集中注意力,严格遵守操作程序并注意关键控制点,使用不熟悉性能的仪器和药品之前,应查阅有关书籍(或讲义)或请教指导教师。用于药物合成的仪器安置有序,正确加入反应原料,以免损坏仪器、浪费试剂,使实验失败。更重要的是预防安全事故。如发生意外事故,要镇静,及时采取应急措施,并立即报告指导教师。
4. 保持安静,严禁互相打闹和大声喧哗,不得擅自离开岗位,经常注意仪器有无碎裂、漏气、反应进行是否正常,不允许在实验实训室听耳机、打电话,不得将书报、体育用品等与实验实训无关的物品带入,严禁在实验实训室中吸烟或吃食物。
5. 在实验实训过程中应养成细心观察、积极思考和及时记录的良好习惯,凡与所用物料的质量、体积以及观察到的现象和温度等有关数据,应及时而如实地在记录本上记录,以便对现象做出分析和解释。养成随做随记的良好习惯,切不可结束后凭回忆补写记录。
6. 爱护公物,节约药品,养成良好的实验习惯。节约使用水、电、煤气及消耗性药品。严格按照规定称量或量取药品,使用药品不得乱拿乱放,用完后应盖好瓶盖放回原处,以免试剂被污染或挥发。公用设备和材料使用后,应及时放回原处。对于特殊设备,应在指导教师示范后方可使用。实验所得产品应该回收。损坏仪器、设备应如实说明情况。
7. 保持实验实训室整洁,实验实训时做到台面、地面、水槽和仪器干净。每次应拿出

本次实验要用的仪器,放在实验台上,整齐有序,以免损坏,使用过的仪器应及时洗净。所有废弃的火柴梗、固体和滤纸等应丢入废物桶内,绝不能丢入水槽,以免堵塞。

(三) 实验实训结束

1. 实验实训完毕,应及时将仪器洗净,放回指定位置,整理实验台面。打扫、整理实验实训室。整理公共器材,清理掉废弃物桶,检查并关好水、电、煤气和门窗。

2. 实验实训结束后对所得结果和数据,按实际情况及时进行整理、计算和分析,重视总结实验实训中的经验教训,认真写好实验实训报告,按时交给指导老师审阅。

二、药物化学实验实训室安全环保守则

(一) 安全守则

1. 进入实验实训室应穿实验服或工作服,严禁赤脚或穿镂空的鞋子(如凉鞋或拖鞋)进入实验实训室。在进行有毒、有刺激性、有腐蚀性的实验时,必须戴上防护眼镜、口罩、耐酸手套或面罩。

2. 当化学药品溅入眼睛时,立即用自来水冲洗;被酸、碱或化学药品灼伤后,立即用大量的冷水冲洗受伤部位。如果被烫伤,但并不严重,立即用冷水或冰水浸皮肤,减小对皮肤表皮的危害。对于烧、烫伤严重者,立即就医。

3. 开启装有腐蚀性物质(如硫酸、硝酸等)的瓶塞时,不能面对瓶口,以免液体溅出或腐蚀性烟雾逸出造成伤害,也不能用力过猛或敲打,以免瓶子破裂;搬运盛有浓酸的容器时,严禁用一只手握住细瓶颈搬动,防止瓶底裂开脱落;取用有毒和易挥发药品时(如硝酸、盐酸、二氯甲烷、苯等),应在良好通风的通风橱内进行,以免中毒。有中毒症状者,应立即移到室外通风处。取用易燃易爆物品时(如汽油、乙醚、丙酮等),周围绝不能有明火,应在通风橱内进行,避免易燃物蒸气浓度增大时,发生爆炸燃烧事故。

4. 使用电器时,应防止人体与电器导电部分直接接触,不能用湿的手或手握湿物接触电插头。为了防止触电,装置和设备金属外壳等都应接地线。实验实训后应切断电源,拔下插头。

5. 绝对禁止在实验实训室内吸烟,要熟悉水阀、电源总开关、灭火器、沙箱或其他消防器材的位置,并会正确使用。一旦发生火灾,不要惊慌失措,应立即采取相应措施。首先要切断电源,立即熄灭附近所有的火源,并移开附近的易燃物。少量溶剂着火,可任其烧完。反应容器内着火,小火时可用湿布或黄沙盖住瓶口灭火,火大时可根据具体情况选用适当的灭火器材。

(二) 环保守则

1. 实验实训室所有药品、中间产品、集中收集的废物等,必须贴上标签,注明名称,防止误用和因情况不明而处理不当造成环境事故。严防水银及毒物流失污染,破损温度计及发生意外事故要及时向指导教师报告并采取必要的措施。

2. 所用药品不得随意散失、遗弃,以免污染环境,影响身体健康。废液应根据种类及性质的不同分别收集在废液桶内,并贴上标签,必须集中处理。向下水道排放废水必须符合排放标准,严禁把易燃、易爆和容易产生有毒气体的物质倒入下水道。严禁乱扔固体废弃物,要将其分类收集分别处理。接触过有毒物质的器皿、滤纸、容器等要分类收集后集中处理。

3. 严格控制废气的排放,必要时要对废气吸收处理。处理有毒性、挥发性或带刺激性物质时,必须在通风橱内进行,防止散逸到室内,排到室外的气体必须符合排放标准。积极采取隔声、减声和消声措施,控制噪声。一旦发生环境污染事件,应及时处理及上报。

第二节 药物化学实验实训基本程序

药物化学实验实训是通过学生手脑并用、反复训练,掌握药物化学实验实训的基本操作方法和技能,并通过实验实训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实训的基本研究方法,学会驾驭理论与技能的思维方法,培养学生独立思考和独立工作的能力,养成仔细观察、认真思考、准确无误的记录等良好习惯。通过药物化学实验实训的严格训练,使学生掌握药物化学实验实训的基本操作技巧和基本研究方法,包括合成方案的提出,组织实践,中间物的提纯、鉴定及最终产品鉴定等。

一、实验实训预习和记录

(一) 实验实训预习要求

实验实训预习应达到下列要求:仔细阅读实验实训内容,明确目的;了解实验实训操作方法及注意事项;按规定设计实验方案,回答思考问题与讨论中所提及的问题,写出预习报告。

(二) 实验实训预习报告

写好预习报告,应先看(看实验实训教材)、再查(查文献)、后写。报告应包括以下内容:实验实训目的和要求,原理和反应式,可能发生的副反应、反应机制,实验实训操作的原理和方法,主要仪器装置、名称和性能,产物提纯的原理和方法,注意事项及可能出现的危险及处置办法,应给出详细的报告。

同时还要了解反应中化学试剂的用量,对化学试剂和溶剂的理化常数等要记录在案,以便查询。溶液浓度和配制方法,编写简明的实验步骤,绘制流程图,列出问题与讨论。

(三) 实验实训时的记录

实验实训的记录应记在专门的记录本上,记录本应有连续页码。实验实训时应认真操作、仔细观察、积极思索,并且应不断地将观察到的现象、时间、原始数据、操作和后处理方法、步骤均及时、准确、详细地记录在记录本上,必须按其所获得的时间顺序记录,必须注明日期,保证实验实训记录的完整性、连续性和原始性。记录必须简明扼要、字迹整洁,用永久性墨水书写,有差错的记录只能打叉而不能涂掉。将实验情况记录在便条纸、餐巾纸、纸巾等容易失落或损失的地方的做法都是错误的。

二、实验实训报告

实验实训报告是总结实验进行的情况、分析实验中出现的问题和整理归纳实验结果必不可少的基本环节,是把直接的感性认识提高到理性思维阶段的必要一步。同时,通过实验实训报告也反映出每个同学的水平,是评分的重要依据。实验实训报告具有原始性、纪实性、试验性的特点。报告中应填入所有的原始数据和观察到的现象。报告具体内容如下。

(一) 性质实验报告

实验名称：指实验题目。

实验人员：写明实验者姓名、专业、班级及同组实验者姓名等。

实验目的：写出本实验所要达到的教学目的。

实验原理：主要用反应方程式表达。

实验步骤：尽量采用表格、框图、符号等形式清晰明了地表示，不应照抄书上的实验步骤，而应对自己实际所做的内容作概要描述。

实验现象和数据记录：实验现象要表达正确，数据记录要完整，绝不允许主观臆造。

实验结果：根据现象作出简明解释，写出主要反应方程式，并分题目作出小结或给出结论；若有数据计算务必将所依据的公式和主要数据表达清楚。

问题与讨论：针对本实验中遇到的疑难问题或补充实验，提出自己的见解或体会；可对实验方法、教学方法、实验内容等提出自己的意见；对书中列出的思考题给予解答等。

(二) 合成实训报告

实训名称：指实训题目。

实训人员：写明实验者姓名、专业、班级及同组实验者姓名等。

实训目的：写出本实训所要达到的教学目的。

实训原理：实训的理论依据与实训采用的方法及反应式，反应式应包括主反应和副反应方程式。

主要试剂及产物：实训药品的数量、级别，试剂、中间物和产物物理常数。

实训装置：写出实训所用仪器、设备的规格和数量，同时要画出实验装置图。

实训步骤：详细写出实验步骤和操作过程、分析方法，同时指出操作特点及注意事项。

实训记录：以表格或其他格式记录原始数据、现象等，如产品外观、质量。

实训结果：计算产率，分析结果，以表格、方程或图示等形式表达。

问题与讨论：指出存在的问题及改进方法，最后作分析总结。对书中思考与问答给予解答。

三、设计性合成实训项目主要程序

药物化学设计性合成实训是学生在教师指导下，根据所选题目，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。进行实施方案的操作，最后写出报告。设计性实训项目从确定项目到组织实施并完成的主要程序，包括六个环节，如图 1-1 所示。

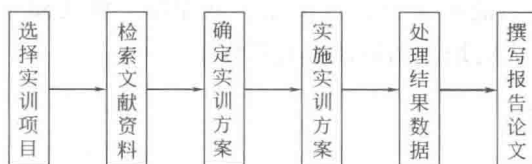


图 1-1 药物化学设计性实训项目主要程序

根据工作需要和学生的具体情况选择题目；向学生介绍文献资料概况，查到需要的文献时，摘录有关该化合物的制备方法及其物理常数；提出初步的方案，与教师一起讨论，确定最

后的合成路线与步骤；独立地进行实验；实验结果达到或接近文献产率，且能提出改进意见；在条件许可时可再进行实验；写出报告或论文，在小组内进行汇报交流，扩大知识面。

四、设计性合成实训项目选择

可以结合科学研究的需要合成某些原料，结合生产实际合成一些有实用价值的化合物或中间体，或运用已学习过的典型反应及制备方法合成药物。设计性实训项目的选题必须遵守以下几项原则：具有科学根据、研究价值、一定的新颖性和现实可行性。试验条件相对温和，易于实现。符合培养目标的要求，通过努力，能在规定的时间内完成，注意应用性。符合学生实际及实验条件实际，分析检测可以方便地实现。相关资料齐全，或比较容易检索到相关资料。原料来源丰富、价格低廉、工艺步骤少；原料的利用率高、副产物少。相对安全，排放的废物少或能够综合利用。

五、文献资料的检索

查阅药物化学合成方面的参考书、手册和国内外某些有代表性的期刊、杂志。获得实验原理、原辅材料特性、技术、仪器仪表等信息。由于原始文献中记载的实验步骤和条件，往往彼此间有所不同，有时也没有讲义那么详细，所以有关仪器的装置、操作条件的选择、产物的鉴定，都需要灵活而正确地运用所获得的知识和技能，同时，原料的纯化、试剂的配制也需自行处理，为确定方案打下基础。文献查阅能进一步培养和锻炼学生的独立工作能力，也为学生以后参加实际工作打下良好的基础。

（一）相关文献资料的查阅方法

查阅方法可分为系统查阅法和追索查阅法。

（1）系统法 指直接利用检索工具（系统）检索文献信息的方法，是最常用的一种方法。它又分为顺查法、倒查法和抽查法。顺查法是指按照时间的顺序，由远及近地利用检索系统进行文献信息检索的方法。倒查法是由近及远，从新到旧，逆着时间的顺序利用检索工具进行文献检索的方法。抽查法是指针对课题的特点，选择有关该课题的文献信息最可能出现或最多出现的时间段。

（2）追溯法 指不利用一般的检索工具，而利用已经掌握的文献末尾所列的参考文献，进行逐一地追溯查找“引文”的一种简便的扩大情报来源的方法。

（3）综合法 是把上述两种方法加以综合运用，又称为循环法。兼有系统法和追溯法的优点，可以查得较全面而准确的文献，是实际中采用较多的方法。

（二）文献资料查阅的途径

1. 通过大型文摘，化学大全、药物合成手册、年鉴、词典，如化工词典，英汉化学化工词汇，药物化学品技术手册（上、下卷），英汉药物化学缩略语辞典，有机合成事典，兰氏化学手册，溶剂手册；分析化学手册，有机化合物结构鉴定与有机波谱学；美国化学文摘（Chemical Abstracts，简称CA）；美国工程索引（The Engineering Index，简称EI）；Dictionary of organic compounds 有机化合物词典；Organic Synthesis，有机合成；R. C. Weast: Hand book of Chemistry and Physics，化学及物理手册；P. G. Stecher: The Merck Index，默克索引；A. I. Vogel: A Textbook of Practical Organic Chemistry 实用有机化学手册；Standard Spectra Collection 等。

2. 三大网络检索工具: Beilstein 的 CrossFire; ISI 的 Web of Science; CA 的 web 检索 Scifinder, 最常用的是 Scifinder 和 Beilstein, 最强大的可能是 Scifinder。通常用 Scifinder 来查化合物具体的合成路线设计。用 Beilstein 查化合物的理化性质和具体的图谱数据。

3. 文献的全文可以查阅一些大型的数据库, 如: 中国期刊网 (<http://www.cnki.net>), 万方数据库 (<http://www.wanfangdata.com.cn>), 中国生物医药文献数据库 (<http://www.imicams.ac.cn>), 中国药学文献数据 (<http://www.cpi.gov.cn/demo/index.html>)。

4. 一些化学网站, 如国内的 CHIN 网站 (<http://chin.icm.ac.cn>), chemweb 网站 (<http://www.chemweb.com>), 用来查找化合物基本性质。如 cschemfinder web server 网站 (<http://chemfinder.camsoft.com>)。有关新药研究及药物制备工艺网站, 如报道 FDA 批准药物资源的 (<http://www.reutershealth.com>)。国外的著名化学及科技网站, 如美国化学学会全文数据库 (<http://pubs.acs.org>, Science Direct)。英国皇家化学学会 (<http://www.rsc.org>)。

5. 专利里面也有很多有用的文献, 如国家知识产权局 (<http://www.sipo.gov.cn>); 美国专利 (<http://www.uspto.gov/>); 欧盟专利 (<http://www.european-patent-office.org>); 世界专利组织 (<http://www.wipo.int>); 其他的专利组织 (<http://www.sipo.gov.cn/sipo/xglj/gwzscqwz/default.htm>) 等。

6. 一些大型的搜索网站如搜狐、新浪等。

六、确定设计性合成项目方案

(一) 合成路线选择原则

即使是同一种药物, 通过文献查阅可能找到多条合成路线, 各自有相应的特点和优缺点, 应深入细致地进行综合比较, 结合实验条件制定出具体的研究方案, 最终确定最优的合成路线。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。

1. 合成步骤少、操作简单, 效率高: 药物合成除了得到最终产物以外, 还要尽可能地使产率高, 副反应少, 产品纯度高, 易处理。为了达到这个目的, 选择的合成路线应尽可能的反应步骤少, 操作简便, 且要求每一步的效率都高, 因为总反应的产率是各步反应产率的乘积, 反应步骤越多, 可能导致最终反应产率越低。

2. 原料易得, 反应条件简单: 在工艺路线选择时, 除了考虑产率因素外, 还要原料的来源容易, 价格合理; 同时考虑技术条件和设备的要求, 有些反应需在高温、高压、低温条件下或者在高真空、高腐蚀条件下进行, 需要特殊设备, 特殊条件, 如暂时缺乏条件, 应尽量避免, 另行设计或寻找其他路线, 但可能会带来步骤多、总产率低等问题。

3. 污染少: 许多合成药物中, 经常遇到易燃、易爆和有毒的溶剂、原料和中间体, 也经常会产生污染环境, 危害健康的废气、废液和废渣。在工艺路线选择时, 不但要考虑技术先进, 经济合理, 更应注意安全生产和“三废”防治。

(二) 优化药物合成路线

实验装置与工艺流程的选择应遵循科学性、实用性、经济性、安全性、先进性和预见性的原则, 做到因地制宜。所选装置应该便于操作、易于调节控制, 能使用简单装置就不用复杂的装置。在先进性方面, 应作总体上权衡, 不能脱离实训项目的目标而片面追求装置的先进性。

经过对各条工艺路线的多种条件进行比较后,应选定某一条合成路线,对于此合成路线的各步反应条件还要进一步进行最优化处理。最优化的方法很多,可根据具体情况分别采用下述方法:单因素体系用 0.618 法、分数法等,双因素体系可采用等离子线法、单纯形法等;如果影响因素为超过两个的多因素体系可采用正交法来设计处理。具体做法可参见相应参考书。合成路线的优化,应根据具体情况,从客观实际出发,抓住主要矛盾,认真选取影响因素设计实验。

七、实施设计性药物合成方案

一个优化过程只对应于某一步反应,不是所有过程都适用于同一种情况,应根据实际情况安排好药物合成过程中的各个环节。方案设计得再好,如果操作技术不好和经验不足,可能仍然得不到好的结果。

(一) 中间物和最终产物的分离提纯方法

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影响很大,因此对药物中间体和最终产物的提纯和鉴定就显得非常重要。合成药物中间体和最终产物的提纯方法很多,应该根据化合物本身和相应的副产物以及所用的溶剂体系的性质进行选择。

液体化合物的分离与提纯方法有萃取法、蒸馏法和分馏法。固体化合物的提纯方法有重结晶法和升华方法。下面对常用色谱法作一介绍。

色谱法(又称层析法)是一种物理的分离方法。它是使混合物中各组分在两相间进行分配,其中一相不动的,为固定相,另一相携带混合物流过此固定相的流体,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,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,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。

(1) 薄层色谱 是一种简单实用的实验技术,属于固液层析。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。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。

(2) 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。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。

(3) 纸层析色谱 是以滤纸为载体,用一定的溶剂系统展开而达到分离、分析目的的层析方法。此法可用于定性,亦可用于分离制备微量样品。

(4) 高效液相色谱 是一种具有高灵敏度、高选择性的高效、快速分离分析技术,广泛应用于医药分析的各个领域。常见的方法有手性固定相直接拆分法、手性试剂衍生化法和手性流动相添加法。

(二) 光学异构药物的拆分

药物的立体结构与生物活性密切相关。含手性中心的药物,其对映体之间的生物活性往

往有很大的差异。研究表明药物立体异构体药效差异的主要原因是他们与受体结合的差异。对应异构体的药物一般可以通过不对称合成或拆分方法得到。然而就目前医药工业生产而言,尚未有成熟的不对称合成方法用于药物的大量生产,因此,拆分仍然是获得手性药物的重要方法。常用的光学异构药物的拆分方法与拆分原理如下。

(1) 诱导结晶法 在外消旋体的饱和溶液中加入其中一种纯的单一光学异构体结晶,使溶液对这种异构体成过饱和状态,然后在一定温度下该过饱和的旋光异构体优先大量析出结晶,迅速过滤得到单一光学异构体。再往滤液中加入一定量的消旋体,则溶液中另一种异构体达到饱和,经冷却过滤后得到另一个单一光学异构体,经过如此反复操作,连续拆分便可以交叉获得左旋体和右旋体。优点是不需用光学拆分剂,原料消耗少、成本低,操作较简单,所需设备少,生产周期短,母液可套用多次,拆分收率高。但仅适用于两种对映体晶体独立存在的外消旋混合物的拆分,对大部分只含一个手性碳原子的互为对映体的光学异构药物,无法用诱导结晶法进行拆分。

(2) 形成非对映异构盐法 对映异构体一般都具有相同的理化性质,用重结晶、分馏、萃取及常规色谱法不能分离。而非对映异构体的理化性质有一定差异,因此利用消旋体的化学性质,使其与某一光学活性化合物作用生成两种非对映异构盐,再利用它们的物理性质(如溶解度)不同,将它们分离,最后除去拆分剂,可以得到光学纯的异构体。目前国内外大部分光学活性药物,均用此法生产。

(3) 酶拆分法 利用酶对光学活性异构体选择性的酶解作用,使外消旋体中的一个光学异构体优先酶解,另一个光学异构体难酶解,后者被保留而达到分离的目的。

(4) 色谱拆分法 利用气相和液相色谱可以测定光学异构体纯度,进行实验室少量样品制备,推断光学异构体的构型和构象等。

(三) 中间物和最终产物的鉴定方法

原则上对于每一步反应的产物都要进行鉴定,以便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。为此对中间体严格的提纯和鉴定以及最终产物的鉴定在药物合成中显得非常重要。具体的鉴定方法很多,要根据中间体和最终产物的具体情况具体分析。

主要方法有:测定物质熔点、沸点、折射率和旋光度。波谱分析方法是定性鉴定药物或中间体最有效和最方便的手段,化合物的波谱分析包括红外光谱(IR)、紫外光谱(UV)、核磁共振谱(NMR)和质谱(MS)等。

八、处理合成实训数据和结果

(一) 数据表示

(1) 列表法 优点是简易紧凑,便于比较。应注意:名称与项目要简明;表号应写在表格之前;项目应包括名称及单位;主项代表自变量,副项代表因变量。数字写法要整齐、统一。

(2) 作图法 优点是形象简明,便于直观。作图坐标一般有直角坐标、单对数坐标、双对数坐标、立体坐标、极坐标等,最常用的是直角坐标和对数坐标。

(3) 经验公式法 作图表示的数据曲线可进一步用一个方程式来模拟。首先根据解析几

何原理和经验,来推断经验公式的形式,然后对经验公式中常数进行求解。

(二) 结果评估指标

(1) 原料消耗 指得到单位质量的产品所消耗的原、辅材料的量,又分为理论原料消耗和实际原料消耗。由于副反应的存在以及多个环节中的原料损失,致使原料的实际消耗要大于理论消耗。两者的差别用原料的利用率表示:

$$\text{原料利用率} = 1 - \text{原料损失率} = A_{\text{理}} / A_{\text{实}} \times 100\%$$

(2) 转化率 指在化学反应体系中,参加反应的某种原料量占通入反应体系中该原料总量的百分数;转化率公式:

$$\text{转化率} = (\text{初始浓度} - \text{平衡浓度}) / \text{初始浓度}。$$

(3) 产率和收率 产率是指某一特定产物的实际产量占理论产量的百分数;产率公式:

产率 = 实际产量 / 理论产量。由于反应物通常有多种,计算产率时通常按限制反应物参加反应的总量计算该产物理论产量。

收率是指某一特定产物的实际产量占限制反应物加入量的百分数。收率公式:

$$\text{收率} = \text{实际产量} / \text{限制反应物加入量}。$$

转化率、产率和收率之间的关系为:

$$\text{收率} = \text{转化率} \times \text{产率}$$

(4) 产品质量与技术经济评价 包括产品外观、纯度、杂质含量等。实验技术评估,包括新技术应用价值,产品市场竞争力;原料成本、设备费用、动力成本,附加值等经济指标。

(5) 安全环保评价 在实验研究阶段,有时会涉及有毒有害、易燃易爆的物质,应充分考虑并采取必要的安全和环保措施来消除其危害。

九、撰写报告和论文

最后是撰写报告和论文,内容包括标题、作者姓名单位、摘要、关键词、引言、正文、结论、致谢和参考文献。

第三节 药物化学实验实训常用仪器和装置

一、常用玻璃仪器

(一) 玻璃仪器分类

药物化学实验室玻璃仪器包括普通玻璃仪器和标准磨口玻璃仪器。

标准磨口玻璃仪器,均按国际通用的技术标准制造。仪器的每个部件在其口塞的上或下显著部位均具有烤印的白色标志表明规格。常用的有 10、12、14、16、19、24、29、34、40 等。有的标准磨口玻璃仪器有两个数字,如 10/30,10 表示磨口大端的直径为 10mm,30 表示磨口的高度为 30mm。常用的标准磨口系列见表 1-1。