

高等学校教材

制药工程专业实验

• 张奇 主编 • 徐志斌 马兵 尹宏权 副主编



ZHIYAO
GONGCHENG
ZHUANYE
SHIYAN



化学工业出版社

高等学校教材

制药工程专业实验

• 张奇 主编 • 徐志斌 马兵 尹宏权 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

《制药工程专业实验》由实验基本知识、专业实验上下两篇组成。上篇实验基本知识包括：实验记录及安全防护，药物化学实验基本知识，药物分析实验基本知识，药理学实验基本知识，药剂学实验基本知识。下篇专业实验包括专业基础实验（药物化学基础实验、药物分析基础实验、药理学基础实验、药物制剂基础实验），专业综合实验（解热镇痛类药物综合实验、抗生素类药物综合实验、抗氧化药物综合实验、降血脂药物综合实验），创新与设计性实验（糖尿病及其并发症治疗的新药开发设计实验研究）等。每个实验项目详细介绍了实验目的、实验原理、仪器与药品、实验步骤和分析与思考等内容，实验思考题方便学生对实验内容进一步巩固和理解。

《制药工程专业实验》将新药开发的思路贯彻到教材编写的过程中，从原料药的设计合成出发，进行原料药的质量分析、制剂研究到药理毒理研究，建立药物研究的整体观念，培养学生的新药开发基本能力和素养。

《制药工程专业实验》可作为高等学校制药工程、药物制剂、药学等专业的本科生教材，也可供相关专业人员参考。

图书在版编目（CIP）数据

制药工程专业实验/张奇主编. —北京：化学工业出版社，2018.3
高等学校教材
ISBN 978-7-122-31266-2

I. ①制… II. ①张… III. ①制药工
业-化学工程-实验-高等学校-教材 IV. ①TQ46-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2017）第 325411 号

责任编辑：杜进祥
责任校对：边 涛

文字编辑：丁建华 马泽林
装帧设计：韩 飞

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：北京国马印刷厂

787mm×1092mm 1/16 印张 10 $\frac{3}{4}$ 字数 276 千字 2018 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

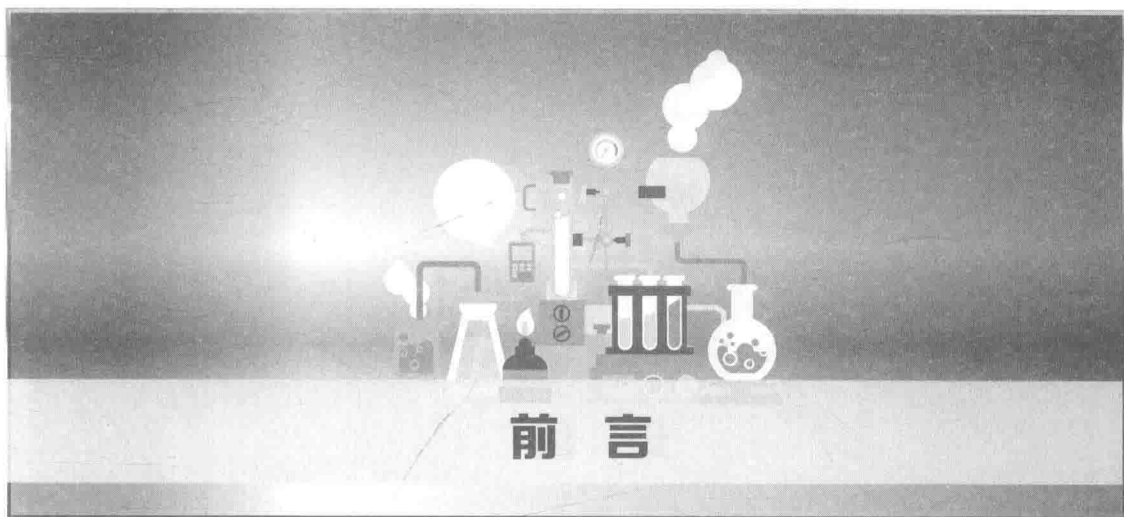
购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

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：29.00 元

版权所有 违者必究



前言

制药工程专业是一门实践性很强的学科。制药工程专业实验是培养学生实践动手能力，使学生有效掌握专业知识的重要途径和手段。

《制药工程专业实验》的特色是将新药开发的思路贯彻到教材编写的过程中，从原料药的设计合成出发，进行原料药的质量分析、制剂研究及药理毒理研究，建立药物研究的整体观念，培养学生的新药开发基本能力和素养。

本书的内容是在北京理工大学化学与化工学院制药工程系长期教学和科研经验的基础上精心选择和编写的，并将已有的科研成果体现在部分实验设计中。本书将药学四大基本学科的实验进行整合，设计思路新颖、结构设计独特、内容丰富充实，具有不同于现有同类实验教材的独有特点。

本书分上下两篇，上篇为实验基本知识；下篇包括专业基础实验、专业综合实验、创新与设计性实验。每个实验项目详细介绍了该实验的实验目的、实验原理、仪器与药品、实验步骤和分析与思考等内容，实验思考题方便学生对实验内容进一步巩固和理解。

本书可供制药工程及相关专业本科教学实验使用，还可供药学类创新教学实验使用，也可以作为制药行业相关领域的参考资料。

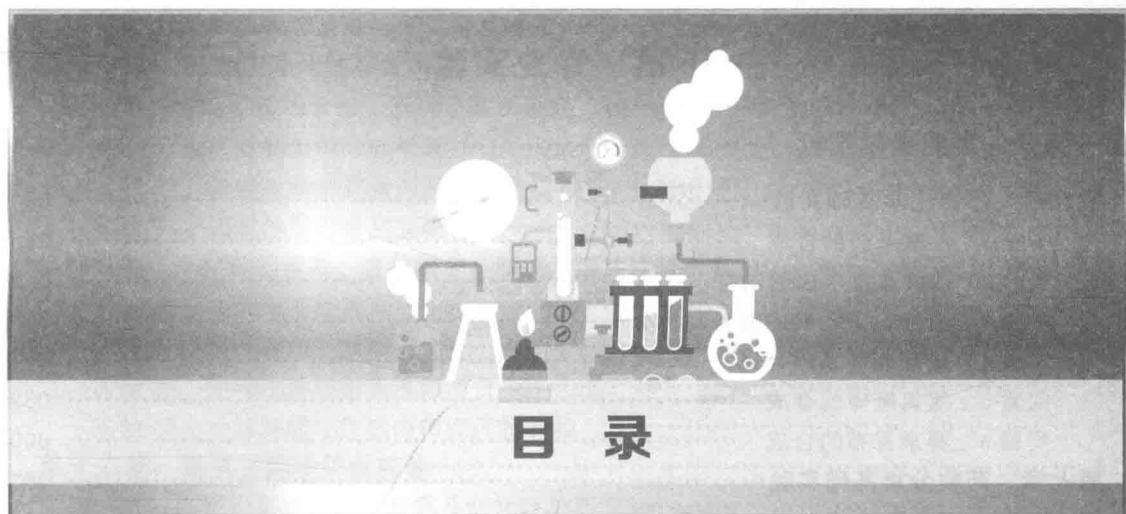
本书由北京理工大学化学与化工学院制药工程系张奇担任主编并统稿，徐志斌、马兵、尹宏权担任副主编。具体编写分工如下：药物化学相关内容由徐志斌编写，药物分析相关内容由尹宏权编写，药理学相关内容由马兵编写，药物制剂相关内容由张奇编写。北京理工大学化学与化工学院张小玲、王振华、陈甫雪、朱长进等也对编写工作提供了大力帮助，在此表示衷心感谢！

本书获批北京理工大学“十三五”（2017年）校级规划教材，并得到了北京理工大学学科建设经费资助，在本书的编写过程中还得到学校和学院领导的关心和支持，在此深表感谢。

对于本书的编写，所有的编者都做了很大努力，但是书中难免有疏漏和不足之处，诚恳希望广大读者给予批评指正。

编者

2018年1月



上篇 实验基本知识

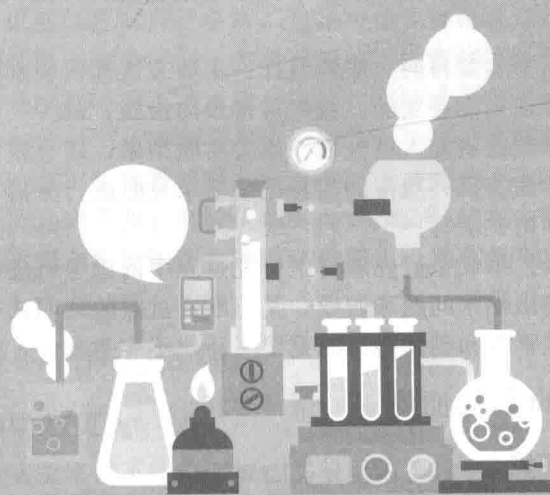
第一章 实验记录及安全防护.....	002
第一节 实验记录相关要求	002
第二节 药物化学实验室安全	003
第三节 药物分析实验安全与环保	005
第四节 药理学实验安全	005
第二章 药物化学实验基本知识.....	006
第一节 药物合成路线的设计与评价	006
第二节 药物合成实验技术	009
第三章 药物分析实验基本知识.....	021
第一节 高效液相色谱	021
第二节 气相色谱仪	025
第三节 紫外-分光光度法	027
第四节 红外光谱分析	029
第四章 药理学实验基本知识.....	031
第一节 药理学实验设计的基本原则	031
第二节 药理学常用实验动物的基本知识	032
第三节 药理学实验中有关药品的基本知识	037
第五章 药剂学实验基本知识.....	040
第一节 单冲压片机	041
第二节 智能崩解仪	042
第三节 硬度仪	043
第四节 脆碎度测试仪	044
第五节 智能溶出度测试仪	045
第六节 滴丸机	047

下篇 专业实验

第一部分 专业基础实验	050
第六章 药物化学基础实验	050
实验 1 乙酰苯胺的合成	050
实验 2 盐酸普鲁卡因的制备	051
实验 3 消旋 α -苯乙胺的制备与拆分	053
实验 4 盐酸曲马多的合成	057
实验 5 氢氯噻嗪的合成	059
实验 6 塞来昔布的合成	060
第七章 药物分析基础实验	063
实验 7 阿司匹林的性状、鉴别和一般杂质检查	063
实验 8 阿司匹林及其片剂的 HPLC 含量测定	065
实验 9 阿司匹林中游离水杨酸的检查	067
实验 10 芳香第一胺的鉴别实验	068
实验 11 紫外光谱法检查药物中杂质	070
实验 12 维生素 E 的气相色谱法含量测定	071
实验 13 高效液相色谱外标法测定蒿甲醚含量	074
实验 14 高效液相色谱外标法测定甲硝唑片的含量	075
第八章 药理学基础实验	077
实验 15 药物半数致死量 (LD_{50}) 的测定	077
实验 16 三七对小鼠凝血时间的影响	078
实验 17 三七对家兔凝血酶原时间的影响	079
实验 18 阿司匹林对大鼠血小板聚集功能的影响	080
实验 19 阿司匹林抗大鼠血栓形成作用 (动脉-静脉旁路法)	082
实验 20 药物的镇痛作用研究方法	083
实验 21 塞来昔布抗炎作用实验	085
实验 22 氢氯噻嗪对碳酸酐酶活性的影响	086
第九章 药物制剂基础实验	088
实验 23 对乙酰氨基酚片剂的制备实验	088
实验 24 片剂崩解时限的测定	090
实验 25 片剂溶出度与溶出速度的测定	091
实验 26 片剂的薄膜包衣	093
实验 27 阿司匹林滴丸的制备实验	096
实验 28 软膏剂的制备实验	098
第二部分 专业综合实验	103
第十章 解热镇痛类药物综合实验	103
实验 29 对乙酰氨基酚栓剂的制备及质量研究	103
实验 30 对乙酰氨基酚的家兔体内药物动力学研究	107

实验 31 对乙酰氨基酚的解热作用研究	110
第十一章 抗生素类药物综合实验	112
第一节 诺氟沙星的合成、制剂及鉴别研究	112
实验 32 诺氟沙星的合成研究	112
实验 33 诺氟沙星的胶囊剂制备及质量考察	116
实验 34 诺氟沙星的鉴别实验	120
第二节 小檗碱的提取、含量测定、制剂及活性评价研究	121
实验 35 小檗碱的提取	121
实验 36 小檗碱的含量测定	122
实验 37 盐酸小檗碱脂质体的制备	123
实验 38 小檗碱的体外抗菌活性评价实验	128
第十二章 抗氧化药物综合实验	131
第一节 依达拉奉的合成、鉴别及活性评价研究	131
实验 39 依达拉奉的合成	131
实验 40 依达拉奉的鉴别与含量测定	132
实验 41 抗氧化药物依达拉奉活性评价实验	133
第二节 左旋丁苯酞的化学拆分及含量研究	135
实验 42 左旋丁苯酞的化学拆分实验	135
实验 43 左旋丁苯酞的含量研究	136
第十三章 降血脂药物综合实验	138
第一节 苯扎贝特的合成、鉴别及活性评价研究	138
实验 44 苯扎贝特的合成	138
实验 45 苯扎贝特的鉴别与含量测定	139
实验 46 苯扎贝特的降脂活性评价实验	141
第二节 苄胺基取代的截短侧耳素的合成及制剂研究	142
实验 47 苄胺基取代的截短侧耳素的合成	142
实验 48 苄胺基取代的截短侧耳素透皮贴制备与经皮渗透吸收实验	144
第三部分 创新与设计性实验	149
第十四章 糖尿病及其并发症治疗的新药开发设计实验研究	150
第一节 糖尿病及其并发症治疗新药的设计实验	150
实验 49 基于喹唑啉酮结构的醛糖还原酶抑制的设计与合成	150
实验 50 醛糖还原酶体外抑制活性评价及构效关系研究	151
实验 51 基于降糖活性的截短侧耳素虚拟筛选及合成	151
第二节 截短侧耳素 Beckmann 重排产物的药学实验研究	152
实验 52 截短侧耳素 Beckmann 重排产物的合成	152
实验 53 截短侧耳素 Beckmann 重排产物的含量测定实验	153
实验 54 降血糖活性评价药理实验	153
实验 55 截短侧耳素 Beckmann 重排产物的制剂研究	154
附录	155
附录一 实验预习报告示例	155

附录二	实验记录示例	158
附录三	实验总结报告示例	160
附录四	常用溶剂的极性表	160
附录五	一些典型药物的规定比旋度值及测定溶液	161
附录六	《中国药典》2015 年版标准筛的规格	162
附录七	片重及片径与选用颗粒机筛目的关系	162
参考文献		163



上篇 实验基本知识

第一章 实验记录及安全防护

第一节 实验记录相关要求

实验记录是指在科学研究过程中,关于实验计划、步骤、结果、分析的各种文字、图表、音像等原始资料,是科技档案的一部分。科学研究是以诚实守信为基础的,以追求真理、揭示客观规律作为崇高目标。这就赋予了实验记录客观真实性和全面准确性两个显著的特点。

规范的实验记录包括了实验目的、实验设计、实验方法和实验步骤等关键信息,可以作为实验指南指导研究人员认真准备实验,做好各种预防措施,减少失败风险和安全隐患;客观准确的实验记录还可以帮助研究人员分析、检验实验结果,以寻找实验失败的原因或抓住重要实验现象,实现科学新突破;规范的实验记录要求及时进行分析和总结,及时采集实验数据,以方便工作总结和论文撰写。

一份合格的实验记录,不仅是研究者科学研究过程中的思考轨迹,也是科学研究的生命线。在记录过程中不断提出学术问题和假设,又不断通过实验证明或否定,是一个严谨思维的训练过程,是提高科学素养和创新能力的重要一环,不容忽视。

一、实验记录的书写原则

1. 客观真实,及时准确

客观真实是实验记录的灵魂,任何有意或无意造成的记录错误都会降低实验记录的科学价值;及时则要求在完成操作后第一时间记录,是保证准确性的一个重要前提;准确则要求尽量使用专业词汇和语言描述实验过程。

在实际操作中,学生容易犯的错误是在实验过后才记录,这种回忆录式的实验记录不仅不能保证准确性,还容易失去很多细节。

2. 简明扼要,突出重点

科学实验记录不是以时间为顺序记的一本流水账。比起做了什么,怎么做、得到什么结果更重要。因此对于重复性的标准操作要简明扼要,而对于重点步骤或异常现象和结果一定要不惜笔墨,用准确的语言描述清楚。

3. 层次分明,页码连贯

实验记录贯穿于科研工作的始终,因此要求便于事后查阅。这就要求分层次记录实验目的、实验过程和结果分析等内容,并配以不同的标号。实验记录页码的连续性则反映了记录的严肃性和严谨性。

二、实验记录书写基本要求

(1) 实验原始记录必须记录于按页码装订的实验记录本上,不得缺页或挖补。

(2) 实验记录本首页一般作为目录页,可在实验开始后陆续填写,或在实验结束后统一填写。

(3) 每次实验的日期和时间须按照年、月、日顺序记录在实验记录本相关页码的右上角

或左上角,也可记录天气、温度、湿度等实验条件。

(4) 字迹工整,采用规范的专业术语、计量单位及外文符号;第一次出现的英文缩写必须注明全称或中文译名;不可使用铅笔或易褪色笔进行记录;出现笔误直接划掉原书写内容即可,避免随意涂抹甚至完全涂黑,不可使用修正液修改,更不能撕去此页。

(5) 实验结果、表格、图表和照片等均应直接记录或订在该次实验记录页,不要随意放置。

第二节 药物化学实验室安全

由于药物化学实验所用的药品多是有毒、可燃、有腐蚀性或爆炸性的,所用的仪器大部分是玻璃制品,若实验时粗心大意,就易引发事故,如割伤、烧伤乃至火灾、中毒和爆炸等。因此,提高安全意识不仅是对自己负责,也是对他人和社会负责。

进行实验时必须注意以下几个方面:实验开始前应检查仪器是否完整无损,装置是否正确稳妥,在征求指导教师同意之后,才可进行实验;实验进行时不得离开岗位,要经常注意反应进行的情况和装置有无漏气、破裂的现象;实验操作时必须佩戴防护眼睛,如果进行有可能发生危险的实验时,要根据实验情况采取必要的安全措施,如防护面罩或橡皮手套等;使用易燃易爆药品时,应远离火源;实验试剂不得入口,严禁在实验室内吸烟或饮食;实验结束后要细心洗手;熟悉安全用具如灭火器材、砂箱以及急救药箱的放置地点和使用方法,并妥善保管爱护。

一、实验事故的预防与处理

(一) 火灾的预防与灭火

防火的基本原则是实验室内不使用明火;实验室内不存放数量较多的易燃有机溶剂。回流或蒸馏液体时若发现未放沸石,应停止加热,等稍冷后再放,以防液体突然沸腾,冲出容器外而引起火灾。在反应中添加或转移易燃有机溶剂时,应暂时熄火或远离火源。切勿用敞口容器存放、加热或蒸除有机溶剂。因事离开实验室时,一定要关闭自来水和热源。

实验室内应在醒目地点,长期固定贮备细砂、泡沫灭火器、二氧化碳灭火器等消防器材。实验者应熟知其存放位置,能熟练而有针对性地使用灭火器材。灭火器材应定期检查,适时更换过期药剂,发现缺损,应及时补充配齐,严禁随便挪动。

(二) 爆炸的预防

实验室内一般预防爆炸的措施主要有以下几个方面:

(1) 蒸馏装置必须正确,并与大气相通,不能造成密闭体系;减压蒸馏时,要用圆底烧瓶或吸滤瓶作接收器,禁止用三角烧瓶。

(2) 易燃易爆的气体或有机溶剂如乙醚和汽油等严禁接近火源。

(3) 使用乙醚时,必须检查有无过氧化物的存在,如发现存在过氧化物时,应立即用硫酸亚铁除去过氧化物才能使用。另外使用乙醚时应在通风较好的地方或在通风橱内使用。

(4) 对于易爆炸的固体,如重金属乙炔化物、苦味酸金属盐、三硝基甲苯等不能用重压或撞击,也不能用金属勺取用,以免引起爆炸。对于这些危险品的残渣,必须小心销毁。

(三) 中毒的预防

(1) 剧毒药品应妥善保管,不许乱放。实验中所用的剧毒物质应有专人负责收发,并向使用有毒物质者提出必须遵守的操作规程。实验后的有毒残渣必须做有效而妥善的处理。

(2) 有些剧毒物质会深入皮肤,接触这些有毒物质时必须戴橡皮手套,操作后立即洗手,切勿让有毒物质沾及五官及伤口。

(3) 在反应过程中可能生成有毒或有腐蚀性气体的实验应在通风橱内进行,使用后的器具应及时清洗。在使用通风橱时,实验开始后不要把头深入橱内。

(四) 触电的预防

使用实验室电器时,应防止人体与电器导电部分直接接触,不能用湿手或用手握湿的物体接触插头。为了防止触电,装置和设备的金属外壳等都应连接地线,实验过程中应注意不要将电线电缆与加热设备直接接触,实验后应及时切断电源,并将电源插头拔下。

(五) 试剂灼伤的处理

(1) 酸:立即用大量水洗,再以3%~5%碳酸氢钠溶液洗,最后用水洗。严重时要消毒,拭干后涂烫伤油膏。

(2) 碱:立即用大量水洗,再用1%~2%硼酸液洗,最后用水洗。严重时同上处理。

(3) 溴:立即用大量水洗,再用酒精擦至无溴液存在为止,然后涂上烫伤油膏。

(4) 钠:可见的小块用镊子除去,其余与碱灼伤处理方法相同。

(六) 割伤处理

小伤口应先取出伤口中的玻璃或固体物,用蒸馏水充分洗涤伤口(必要时要压紧伤口以止血),然后涂上3.5%的碘酒消毒,用绷带扎住或敷上创可贴。大伤口则应先按住主血管以防止大量出血并急送医院治疗。

(七) 烫伤处理

轻伤涂以玉树油或鞣酸油膏,重伤涂以烫伤油膏后送医院。

(八) 眼睛安全防护

在实验室中,眼睛是最容易受到伤害的。飞溅出的腐蚀性化学药品和化学试剂进入眼睛会引起灼伤和烧伤;在操作过程中,溅出的碎玻璃片或某些固体颗粒,也会使眼睛受到伤害。为了安全起见,进入实验室必须佩戴防护目镜。

若有化学药品或酸、碱液溅入眼睛,首先应赶快用大量流动细水(冲眼器)冲洗眼睛和脸部,再根据试剂性质针对性进行预处理,然后赶快到最近的医院进行治疗。冲洗时注意保持眼皮张开,避免水流直射眼球,也不要用手揉搓眼睛。

(九) 水银温度计打碎后的处理

水银温度计打碎后,应立即用吸管将遗撒的水银吸起来,放入瓶中加入硫粉或用水封好等待进一步处理。接触水银的地面或桌面需要用升华硫反复摩擦后,再用水冲洗。

二、“三废”的管理

所有师生必须严格执行废液分类回收和存放的相关规定,严禁将实验废液倒入下水管道。

任何用剩的试剂严禁倒回到试剂瓶中,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。

易燃的有机溶剂(特别是低沸点易燃溶剂)在室温时有较大的蒸气压,当空气中混杂易燃有机溶剂的蒸气达到某一极限时,遇有明火会立即发生燃烧爆炸。而且有机溶剂蒸气较空气的密度大,会沿着桌面或地面飘移至较远处,或沉积在低洼处。因此,不要将易燃溶剂倒入废液桶中,更不能用开口容器盛放易燃溶剂。

会放出毒气或能够自燃的固体废弃物（如活性镍、磷、碱金属等），严禁丢弃在垃圾桶内。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），废液倒入指定废液桶内。

碎玻璃和其他锐角的废弃物不要丢入废纸篓或类似的盛器中，应该使用专门的废物箱。

第三节 药物分析实验安全与环保

在药物分析中，除了使用适合的化学试剂和药品外，经常会用到各种分析仪器，因此，除了遵循常规的和化学实验相关的安全与环保要求外，还需要遵守以下要求：

（1）熟悉和掌握仪器设备的组成结构、工作原理和安全注意事项。

（2）仪器分析实验中，要在仔细阅读仪器操作规程后或经老师讲解后再动手操作仪器，操作过程中，切实严格遵守操作规程。要爱护和谨慎使用各种仪器设备，不要随便搬弄仪器，以免损坏或发生安全事故。

（3）气相色谱使用气体钢瓶供气时，应遵循有关高压钢瓶的安全使用规范。使用氢气瓶时，要严防氢气的泄露而引起安全事故。

（4）实验开始前和结束后，要及时检查电源、线路和气（液）管路是否安全可靠，仪器有无损坏以及是否正常，对于精密仪器，使用后要及时填写使用记录。

（5）在实验中，要养成整洁、细致、踏实、准确、系统的优良习惯。

第四节 药理学实验安全

在药理实验室内，不仅存在着如用水、用电、防火等与其他药学实验室相似的一般安全问题，还因在实验过程中会经常性地使用实验动物以及生物样品等，使药理实验室的安全问题具有其特殊性。实验动物通常采用群体饲养，如果环境不良或管理不当，极易发生疾病和疫情。有些实验动物的疾病属于人兽共患性疾病，对人和健康动物都有极大危险性。因此，必须为实验动物创造良好的生活环境，并对其进行科学的卫生管理。同时应定期对实验室进行消毒灭菌，防止人畜共患病的发生。

第二章 药物化学实验基本知识

随着科学技术的发展和多学科的交叉融合, 药物化学已经打破了原有的纯有机化学的模式, 向化学生物学模式转变。一个完整的药物化学研究应当从生物信息学入手, 在了解药物靶点结构与功能的基础上, 借助于计算机辅助手段进行合理的药物分子设计, 确定目标化合物的结构; 然后结合有机化学的基本知识和技术进行化合物的合成、分离纯化及结构确证; 最后在分子水平、细胞水平和整体动物水平进行作用机制和药效学评价, 并得出构效关系规律。

鉴于药物化学研究领域的日益扩大和多学科交叉, 我们从药物合成路线设计与评价和基本实验技能两个方面进行总结, 希望能帮助学生尽快熟悉药物化学研究领域的基本内容和实验技能, 从而达到提高学生综合素质、培养学生动手能力和创新能力的目的。

第一节 药物合成路线的设计与评价

药物化学合成的主要目的一是快速制备大量化合物, 为新药研究创造物质基础; 二是针对具体的药物进行工艺路线研究, 解决规模化制备问题。前者强调化合物的多样性, 后者关注合成的经济性。无论是哪种目的的药物合成, 设计合理的反应路线是必须要解决的一个重要问题。

一、药物合成路线设计策略

如何从简单化学原料出发, 设计高效、简洁、选择性好的反应路线是化学合成面临的难题。药物化学家在实际考虑这一问题的时候, 一般会采用三种方法, 即类型反应法、模拟文献法和逆合成分析法。

1. 类型反应法

类型反应法, 顾名思义, 就是利用经典的有机化学反应与合成方法设计合成路线, 它适用于有明显结构特征的化合物, 或者是某些特定官能团的形成、转化和保护。举个简单的例子, 如果合成的目标化合物中含有酰胺键, 则可以根据酰胺键形成的原理, 采用羧酸与胺的缩合反应制备, 或者是采用酯的胺解方法。需要注意的是, 药物的结构中往往含有多个官能团, 因此在应用类型反应法的时候, 必须考虑反应物的结构特征, 避免其他官能团对反应的不利影响。

2. 模拟文献法

在新药研究中, 虽然大多数情况下合成的目标化合物具有新颖的结构, 但其中间体往往是已知的化合物。通过文献调研可以发现这些中间体或者是结构类似物的合成方法已有报道, 可以通过比较、筛选后, 参照或模拟文献的方法进行合成, 这就大大减少了摸索实验的时间, 提高了效率。

特别需要指出的是, 对已知化合物的合成一定要查到文献方法的具体细节后再进行实验, 切不可简单参照通用的方法进行合成。这是因为有机反应复杂多变, 在实际操作中会因底物性质、反应试剂、反应条件、后处理方法等带来意想不到的困难。

3. 逆合成分析法

逆合成分析法是有机合成大师 E. J. Corey 于 20 世纪 60 年代, 根据多年的合成经验提出的一种合成路线设计方法, 其本质就是按照有机化学的基本理论和一定的逻辑, 将目标分子结构中的特定化学键切断, 直至得到简单的原料和前体。该方法现已成为有机合成化学的基石, 是研究和设计有机合成路线的重要方法。

虽然逆合成分析被认为是一种合理的合成分析方法, 但由于化学反应的复杂性, 特别是一些难以预见的副反应和重排反应的存在, 导致逆合成分析法设计的路线并不一定是最优路线。因此复杂药物分子的合成路线设计常常需要与一些新的合成方法和技术联用。

二、药物合成路线评价与选择

通过查阅文献以及逆合成分析, 得到或设计的目标化合物的合成路线往往不止一条。因此需要全面分析, 依据原料、实验条件等具体情况进行评价和选择。其遵循的基本原则是: ①原料和试剂廉价易得; ②合成路线简便; ③实验条件温和; ④安全隐患小; ⑤各步收率较高。

(一) 化学反应类型的选择

在化学药物合成工艺研究中常常会遇到多条不同的合成路线, 而每条路线中又涉及不同种类的化学反应。除此之外, 还要考虑“平顶型”反应[图 2-1(a)]和“尖顶型”反应[图 2-1(b)]两种类型。

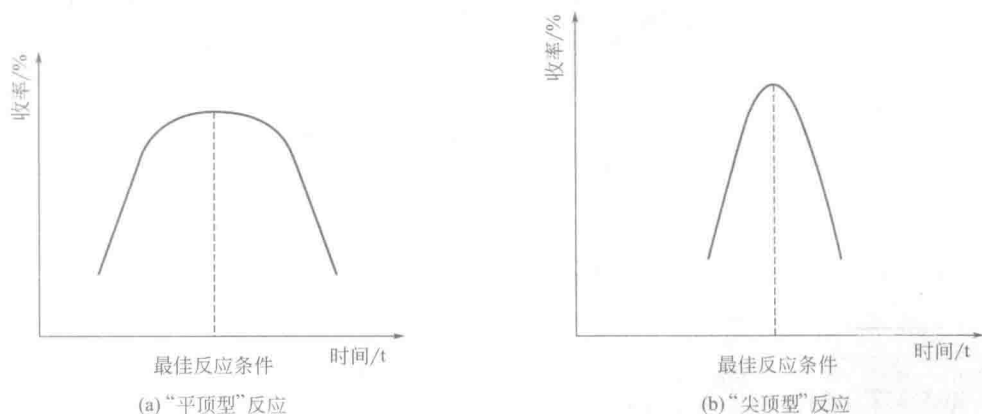


图 2-1 “平顶型”反应 (a) 和“尖顶型”反应 (b)

对于“平顶型”反应来说, 反应条件要求不甚严格, 稍有差异不会严重影响产品质量和收率, 减轻了工人的劳动强度。例如工业上采用 Duff 反应制备香兰醛就是“平顶型”反应的一个典型例子。

而“尖顶型”反应对反应条件要求苛刻, 稍有变化就导致收率下降, 副产物增加。“尖顶型”反应往往与安全生产技术、“三废”防治、设备条件联系密切。三氯乙醛在苯酚对位引入醛基的反应不仅时间长, 收率低 (30%~35%), 而且属于一个“尖顶型”反应, 条件稍有变化, 副产物就会增加, 加大了后处理难度。

因此, 在初步确定合成路线和制定实验室工艺研究方案时, 除了必要的实际考察外, 有时还要设计极端性或破坏性试验, 来考察其属于“平顶型”反应还是“尖顶型”反应。

虽然工业上倾向于采用“平顶型”反应类型, 但对于一些“尖顶型”反应, 可以通过精密自动控制予以实现。如制备芳香醛的 Gattermann-Koch 反应, 虽然属于“尖顶型”反应, 但因原料价廉易得, 已通过精密自动控制实现了工业化生产。

(二) 合成步骤和收率

了解合成反应步骤数量并计算反应总收率是衡量不同合成路线效率最直接的方法。需要注意的是这里存在“直线式”合成 (Linear Synthesis) 和“汇聚式”合成 (Convergent Synthesis) 两种方式。前者由 A 单元开始, 先与 B 反应, 所得产物再与 C 反应, 依次顺序反应直至得到最终产物, 如图 2-2 所示。



图 2-2 直线式合成反应示意图

由于反应的总收率是各步收率的乘积, 对于这种直线型反应, 随着反应步骤的延长, 总收率迅速下降, 致使最终产物的量非常少。另一方面, 随着每一个反应单元的加入, 中间体也会越来越珍贵。

而汇聚式合成先以直线式分别构建 A-B, C-D-E, F-G-H-I 等片段, 然后汇聚组装合成所需的产品。这意味着可以分别积累相当数量的 A-B, C-D-E, F-G-H-I 等片段, 再把这些片段组装起来, 从而获得较好的收率 (图 2-3)。

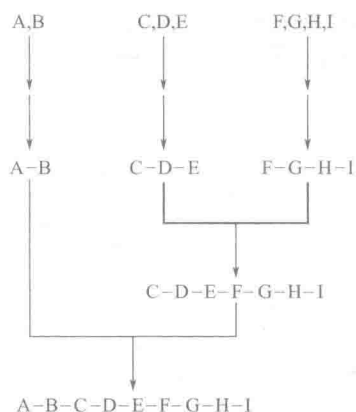


图 2-3 汇聚式合成反应示意图

汇聚式合成的另外一个好处是, 即使偶然损失了一些中间片段, 也不会给整个合成造成灾难性损失。

因此在反应步骤相同的情况下, 可以将一个分子“分割”成两部分分别合成, 然后尽可能在最后阶段把它们结合起来。同时尽量把收率高的反应放在最后步骤, 也是提高总收率的一个小技巧。

如果在合成步骤中, 某一反应所用的溶剂和产生的副产物对下一步影响不大时, 可以考虑将这两步反应按顺序, 不经分离在同一个反应器中进行, 称为“一锅法”合成, 可以减少后续操作, 提高收率。如对乙酰氨基酚 (扑热息痛) 的合成中, 硝基的还原反应和氨基的乙酰化反应都可以在乙酸中进行, 同时还原产物对羟基苯胺又极易被氧化, 因此将两步反应采用“一锅法”操

作, 不仅减少了中间体的分离过程, 也有助于提高收率。

(三) 单元反应的次序安排

在同一条合成路线中, 某些单元反应的先后顺序是可以颠倒的。这就需要研究如何安排单元反应的次序最有利于收率的提高。通常情况下, 应尽量将收率低、反应条件比较苛刻 (如高温高压、强酸强碱等条件) 的反应放在前面。这是因为, 起始原料价廉易得, 虽然前期的收率不高, 但可以通过多次重复保证中间体的用量。从分子稳定性来看, 前面的反应引入的官能团比较少, 即使遇到一些苛刻的反应条件, 对结构的影响不是太大; 随着越来越多的官能团引入, 导致分子稳定性降低, 有可能因剧烈的反应条件使某些官能团发生变化。

但是, 并不是所有的单元反应的次序都可以调换, 必须根据实际情况安排工序, 并通过实验进行验证。

在比较、选择药物的合成路线时, 不仅要考虑技术的先进性、经济的合理性, 还要考虑技术条件和设备的要求, 如高温、高压、高真空等特殊的实验技术和设备, 以及安全生产和“三废”处理等问题。

第二节 药物合成实验技术

根据不同的反应，药物合成实验有许多类型。但每一个实验都是从搭建实验装置开始，再经投料、反应和后处理等环节。因此这里将结合实验流程介绍一些药物合成实验最基本的操作。

一、药物合成反应实验前准备

实验前的准备包括两层含义：一是实验的设计，主要指文献调研和路线设计等工作；二是进行具体实验前的准备，即通过熟读相关文献，以了解实验的目的、基本操作和注意事项、试剂的性质、仪器装置的选用、防护器具的佩戴等内容。如果是首次实验，应尽可能了解反应的机理，预测可能出现的现象和副产物，杜绝拿着文献边做边看。

除此之外，查阅文献以及与老师和同学的交流，也可以获得有关试剂使用和处理等方面的感性认识，避免因不正确的处理方式发生冲料、爆炸、中毒等问题。

1. 实验装置

根据反应物和产物性质、溶剂和反应类型，选用不同的实验装置是顺利开展实验的先决条件。常用的实验装置有以下几种。

(1) 回流装置 许多合成反应需要在一定温度下才能进行，而且加热时间较长。为防止反应瓶中的物质（特别是溶剂）逸出，常采用回流装置。回流装置一般由反应瓶和回流冷凝管组成（图 2-4）。

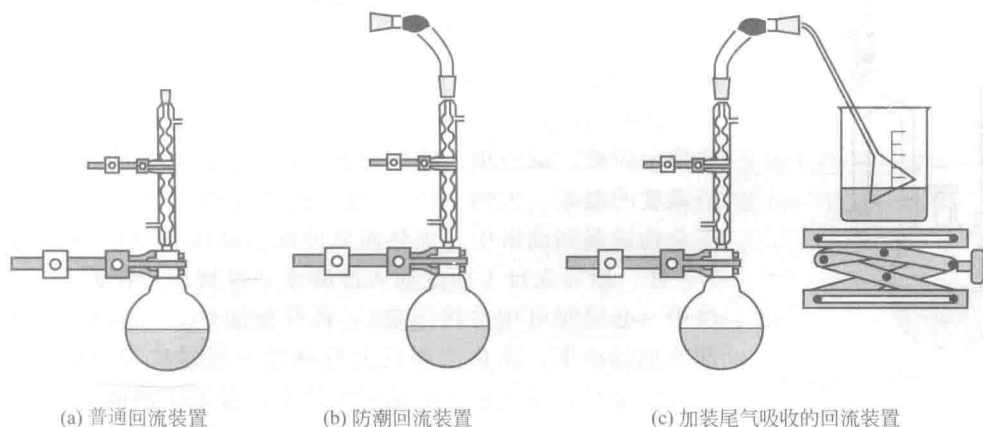


图 2-4 回流装置

安装时应先用夹子固定好圆底烧瓶，调整冷凝管和圆底烧瓶的中心线在同一条垂直线上，再将二者连接起来，然后用夹子把冷凝管固定好，见图 2-4 (a)。如果进行格氏反应一类需要防止潮气侵入的实验，可以在冷凝管上方加装含有氯化钙的干燥管，见图 2-4 (b)；如果反应过程中释放氯化氢、硫化氢等有害气体，则需要加装尾气吸收装置，见图 2-4 (c)；在进行一些无水无氧实验时，如果反应过程中不产生气体，可以在赶走体系内空气后，于冷凝管上方连接一个氮气球，形成一个简单的无水无氧反应装置。

合成实验为了控制反应温度或反应的选择性，经常分批缓慢加入反应物，这时可以采用带有恒压滴液漏斗装置的回流方式（图 2-5）。

在某些脱水的可逆平衡反应中，需要不断将产生的水移出反应体系，使平衡向产物方向