

高等医药院校教材

药物化学实验指导

李柱来 主编

1-33

5



厦门大学出版社
XIAMEN UNIVERSITY PRESS

国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

药物化学实验指导

主 编 李柱来

副主编 陈莉敏

厦门大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物化学实验指导/李柱来主编. —厦门:厦门大学出版社, 2014. 1
ISBN 978-7-5615-4884-4

I. ①药… II. ①李… III. ①药物化学-化学实验-高等学校-教学参考资料
IV. ①R914-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 000031 号

厦门大学出版社出版发行

(地址:厦门市软件园二期望海路 39 号 邮编:361008)

<http://www.xmupress.com>

xmup@xmupress.com

南平市武夷美彩印中心印刷

2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

开本:720×970 1/16 印张:6.25

字数:105 千字 印数:1~2 000 册

定价:16.00 元

本书如有印装质量问题请直接寄承印厂调换

前 言

药物化学实验是药学专业的一门必修课,是在学完有机化学实验、分析化学实验、药物波谱解析、药学文献等课程的基础上开设的。本课程的教学内容将为学生后续的毕业设计、研究生阶段学习提供必要的实验基础知识和操作技能训练,并与专业英语和文献课紧密联系,为从事药学方面的工作提供必要的知识和技能。

为满足国家药学教育学位发展的需要,依据药学专业培养目标和药物化学实验教学大纲,结合近几年药物化学实验教学实践的体会,参照国内外药物化学实验实践的成果,结合自身南方湿热气候特点,我们归纳并制定了本实验教材的编写主要思路,即有利于促进学生提高实验技能,熟练掌握有机合成、药物合成的基本操作,提高使用有关文献及工具书的能力,提高独立进行实验设计的能力。

本书在坚持“三基”训练的同时,革新综合性实验项目,增加应用性、设计性、创新性实验项目,并坚持理论联系实际,把自身科研成果引入实验教学,加深学生理解药物化学的基本理论和基本知识,掌握合成药物的基本方法,掌握对药物进行结构修饰的基本方法,了解拼合原理在药物化学中的应用,进一步巩固有机化学实验的操作技术及有关理论知识;训练有关药物合成和开发的基本实验技能并介绍相关知识,使学生掌握药物合成和开发的基础知识以及合成新试剂进展概况;引导学生对药物的实验室制备建立整体观念,统筹安排计划,增强创新意识,提高独立工作能力;培养学生理论联系实际的作风,及实事求是、严格认真的科学态度与良好的工作习惯。

本书可供高等学校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及常备参考书。

本书由李柱来任主编,陈莉敏任副主编,编者有林友文、周孙英、王津、许秀枝、王艰、苏燕评、林媚、陈艳、刘洋、林晨、柯方。

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

2013年11月

目 录

第一部分 实验室的基本知识	1
一、药物化学实验室规则	1
二、实验室的安全及事故的预防与处理	2
1. 火灾、爆炸、中毒、触电事故的预防	2
2. 事故的处理与急救	3
三、化学药品、试剂的存储及使用	6
1. 化学药品贮存	6
2. 化学药品使用中的注意事项	6
四、废品的销毁	7
五、实验药品的规格	7
六、实验药品取用和称量	7
1. 固体药品(试剂)的取用和称量	8
2. 液体药品(试剂)的取用和称量	8
七、玻璃仪器的洗涤	8
1. 洗涤剂	8
2. 洗涤方法	9
八、实验预习、记录和报告	10
1. 实验预习报告	10
2. 实验记录	11
3. 实验报告	11
第二部分 药物合成中分离纯化及结构鉴定的基本方法	13
一、分离纯化的方法	13
1. 液体化合物的分离与提纯方法	13
2. 固体化合物的提纯方法	15
3. 常用色谱方法	15
4. 光学异构药物的拆分	16

二、产物的鉴定	18
1. 化合物纯度的鉴定	18
2. 元素分析	19
3. 波谱解析法	20
第三部分 药物合成中常用试剂和溶剂的纯化及使用	22
一、药物合成中常用试剂的纯化及使用	22
1. 氯气	22
2. 钯催化剂	22
3. 冰醋酸	23
4. 氮气	24
5. 二氧化碳	24
6. 二氧化锰	24
7. 高碘酸	25
8. 过氧化氢	25
9. 钾	26
10. 甲醛	26
11. 金属氢化物	26
12. 磷酸	27
13. 氯气	27
14. 氯化亚铜	28
15. 氯化氢	28
16. 钠	29
17. 氢	29
18. 铜粉	29
19. 无水三氯化铝	30
20. 溴	30
21. N-溴代丁二酰亚胺(NBS)	30
22. 乙醇钠	30
二、药物合成中常用溶剂的纯化及使用	30
1. 甲醇(CH_3OH)	30
2. 乙醇($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)	31
3. 乙醚($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)	32

4. 丙酮(CH_3COCH_3)	33
5. 乙酸乙酯($\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)	33
6. 石油醚	34
7. 苯(C_6H_6)	34
8. 氯仿(三氯甲烷, CHCl_3)	35
9. 二甲亚砜(CH_3SOCH_3)	35
10. 吡啶($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$)	35
11. 四氢呋喃($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$)	36
12. 二氯甲烷(CH_2Cl_2)	36
13. 甲苯($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$)	37
14. N,N-二甲基甲酰胺(DMF)	37
第四部分 药物化学基础实验	38
实验一 扑热息痛的合成	38
实验二 磺胺醋酸钠的制备	41
实验三 苯佐卡因的合成	43
实验四 对氨基水杨酸钠的制备	45
实验五 扑炎痛(苯乐来)的制备	47
实验六 烟酸的制备	50
实验七 维生素 K_3 的制备	52
实验八 巴比妥(Barbital)的合成	54
实验九 苯妥英钠的合成	57
实验十 盐酸普鲁卡因的合成	60
实验十一 二氢吡啶钙离子拮抗剂的合成	63
实验十二 氟哌酸(Norfloxacin)的合成	65
实验十三 地巴唑(Dibazole)的合成	74
实验十四 亚胺-154 的合成	77
实验十五 外消旋萘普生的光学拆分	79
实验十六 磺胺嘧啶锌和磺胺嘧啶银的合成	82
第五部分 药物设计性合成实验	84
实验一 阿昔洛韦的合成	84
实验二 唑尼沙胺的合成	86
实验三 盐酸索他洛尔的合成	88

附录一 常用干燥剂的性能与应用范围 90
附录二 常用冰盐浴冷却剂 91
附录三 常用酸碱试剂的密度和浓度 92

第一部分 实验室的基本知识

一、药物化学实验室规则

1. 实验前认真预习,查阅有关手册和参考资料。做到原理清楚,目的明确,对安全操作和注意事项心中有数,并写出实验预习报告。必须备有实验记录本。

2. 进入实验室必须穿实验服,长发束好。不准穿拖鞋,不准赤脚。实验室中不要戴隐形眼镜(防止有机溶剂溶蚀伤及眼睛)。

3. 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。

4. 实验按既定步骤进行,严格操作规程,不得违规操作。实验中必须全程监测,认真记录,不要擅自离开。特别要注意观察有无漏气、破裂,反应是否正常。发现异常应立即报告老师。

5. 严格药品用量,公用药品、仪器等用完后必须立即归还原处。取药品时注意瓶盖、瓶塞不要搞错,取出的药品不得再倒回原试剂瓶。

6. 各种药品不得随意散失或丢弃,实验中有有害气体及废弃物应按规定妥善处理,以免污染环境。

7. 爱护公物,节约药品。节约使用水、电及消耗性材料,养成良好的实验习惯。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。损坏仪器、设备应如实说明情况。

8. 实验过程应养成细心观察、积极思考和及时记录的良好习惯,不可结束后凭回忆补写记录。

9. 保持安静,严禁互相打闹和大声喧哗。不允许在实验室听耳机。严禁在实验室中吸烟或吃食物。

10. 保持实验室整洁。使用过的仪器应及时洗净。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。

11. 实验结束后认真清洗仪器,放回指定的位置,整理实验台面。打扫、整理实验室,整理公共器材。检查并关好水、电和门窗,经老师检查允许后方可离开实验室。

12. 实验后对所得结果和数据按实际情况及时整理、计算和分析,认真写好实验报告,按时交给老师。

二、实验室的安全及事故的预防与处理

1. 火灾、爆炸、中毒、触电事故的预防

(1) 有机药物合成实验中经常使用挥发性的、易燃性的各种有机试剂或溶剂,因此着火是药物实验中常见的事故。防火的基本原则是让火源尽可能远离易燃物品。盛有易燃溶剂的容器不得靠近火源,数量较多的易燃溶剂应保存在危险药品橱内。

在实验室或实验大楼内禁止吸烟,禁用明火。

回流或蒸馏液体时应放沸石,以防溶液过热暴沸而冲出。若在加热后发现未放沸石,则停止加热,待稍冷后再放。否则,在过热溶液中加入沸石会导致液体迅速沸腾,冲出瓶外而引发危险。不要用火直接加热烧瓶,而应根据液体沸点高低分别选择石棉网、空气浴、油浴或水浴等。冷凝水保持畅通,如冷凝管忘记通水,大量蒸气会来不及冷凝而逸出,也容易造成火灾。

(2) 易燃有机溶剂在室温时常常有较大蒸气压,空气中混杂易燃有机溶剂的蒸气量达到某一极限时,遇明火即发生爆炸。有机溶剂蒸气密度一般比空气大,会沿着桌面或地面漂移至较远处,或沉积在低洼处。因此,切勿将易燃溶剂倒入废物缸中,更不能用开口容器放易燃溶剂。倾倒易燃溶剂最好在通风橱中进行。蒸馏易燃溶剂(特别是低沸点易燃溶剂),整套装置切勿漏气,接收器支管与橡皮管相连,使余气通往水槽或室外。

(3) 使用易燃、易爆气体,如氢气、乙炔等时要保持室内空气畅通,严禁明火,并应防止一切火星产生。应该明白,敲击、铁钉摩擦、马达炭刷或电器开关(包括电话)等都有可能产生火花,应特别予以注意。

(4) 常压操作时,全套装置一定要与大气相通,切勿造成密闭体系。减压

蒸馏时,要用圆底烧瓶或吸滤瓶作接收器,不可用锥形瓶,否则可能发生炸裂。加压操作时(如高压釜、封管等),应经常注意釜内压力有无超过安全负荷,选用封管的玻璃厚度是否适当,管壁是否均匀,并有一定的防护措施。

(5)开启有挥发性液体的瓶塞和安瓿时,必须先充分冷却,然后开启(开启安瓿瓶时需用布包裹),开启时瓶口必须朝向无人处,以免液体喷溅而导致伤害。如遇瓶塞不易开启时,必须注意瓶内贮存物的性质,切不可贸然用火加热或乱敲瓶塞等。

(6)反应过程中可能产生有毒或腐蚀性气体的实验,必须在通风橱内进行。实验后器皿应及时清洗,实验时不得将头伸入橱内。

(7)使用有毒药品时要小心操作,妥为保管,不准乱放。实验中所用的剧毒物质应有专人负责收发,并向使用者提出必须遵守的操作规程。实验后有有毒残渣必须做妥善而有效的处理,不准随意丢弃。

(8)有些实验可能产生危险性化合物,操作时需特别小心。某些类型的化合物具有爆炸性,如叠氮化物、干燥的重氮盐、硝酸酯、多硝基化合物等,使用时必须严格遵守操作规程。有些有机化合物如醚或共轭烯烃,久置后会生成易燃易爆的过氧化物,使用前需经特殊处理。

(9)有些毒害物质会渗入皮肤。因此,在接触固体或液体有毒物质时,必须戴塑胶手套,操作后立即洗手,切勿让毒品沾及五官或伤口。例如,氰化钠沾及伤口后会随血液循环至全身,严重者会造成中毒死亡事故。

(10)使用电器时,应防止人体与电器导电部分直接接触,不可用湿手或手握湿物接触电源插头、开关等。为防止触电,设备或装置的金属外壳等都应妥善接地。实验后应及时切断电源,并将连接电源的插头拔下。

2. 事故的处理与急救

(1) 火灾

一旦发生火灾,不要惊慌失措,应立即采取各种相应措施,把事故损失减到最小。首先,马上熄灭附近所有火源,切断电源,并移开附近的易燃物质。如果是少量溶剂(几毫升)着火,可任其烧完。如果锥形瓶内溶剂着火,可用石棉网或湿布盖熄。小火可用湿布或黄沙盖熄。

火较大时应根据具体情况采用下列灭火器材:

四氯化碳灭火器:用以扑灭电器附近的火。四氯化碳有毒,高温时产生剧毒光气,不能在狭小和通风不良的实验室中使用;另外,四氯化碳和金属接触

会发生爆炸,有金属钠存在应避免使用。

二氧化碳灭火器:是药学实验室中最常用的一种灭火器,它的钢筒内装有压缩的液态二氧化碳,使用时打开开关,二氧化碳气体即喷出,用以扑灭有机物及电器设备火灾。使用时应注意,一手提灭火器,一手应握在喷二氧化碳喇叭筒的把手上。因喷出二氧化碳时压力骤然降低,温度也骤降,手若握在喇叭筒上易被冻伤。

泡沫灭火器:内部分别装有含发泡剂的碳酸氢钠溶液和硫酸铝溶液,使用时将筒身颠倒,两种液体混合反应生成大量二氧化碳。灭火器筒内压力突然增大,大量二氧化碳泡沫喷出。非大火通常不用泡沫灭火器,因其后处理较麻烦。

无论用何种灭火器,都应从火的四周开始向中心扑灭。

油浴和有机溶剂着火时绝对不能用水浇,因为这样反而会使火蔓延开来。

若衣服着火,切勿奔跑,用厚的外衣包裹使熄灭。较严重者应躺在地上(以免火焰烧向头部),用防火毛毯紧紧包住打滚,直到火熄灭,或打开附近的自来水用水冲淋熄火。烧伤严重者应急送医疗单位。

(2)眼伤

在实验中眼睛很容易受到伤害。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,溅出的碎玻璃片或固体颗粒也会使眼睛受到伤害。更有甚者,有可能发生的爆炸事故更容易使眼睛受到损伤。因此,在有危险性的实验中,尽可能佩戴合适的防护目镜。

倘若有化学药品或酸碱液溅入眼睛,应尽快用大量的水冲洗眼睛和脸部,并赶快到最近医院进行治疗。若有固体颗粒或碎玻璃进入眼睛,请切记不要揉眼睛,立即去有关医院进行诊疗。

酸:立即用大量水冲洗,再用1%碳酸氢钠溶液洗。

碱:立即用大量水冲洗,再用1%硼酸溶液洗。

溴:立即用大量水冲洗,再用1%碳酸氢钠溶液洗。

玻璃:用镊子移去碎玻璃,或在盆内用水洗,切勿用手揉动眼睛。

(3)割伤

用水充分清洗伤口,并取出伤口中的玻璃或固体物,用无菌绷带扎住或用创可贴进行包扎、保护。大伤口应先压紧主血管防止大量出血,并立即送医疗单位救治。

(4)烫伤

轻伤可立即将受伤部位浸入冷水或冰水中 5 min 以上以减轻疼痛,再涂烫伤膏。重伤涂烫伤膏后立即送医院治疗。

(5) 化学试剂灼伤

对于不同的化学试剂灼伤,处理方法不一样。

酸:立即用大量水冲洗,再用 3%~5% 碳酸氢钠溶液淋洗,最后再用水洗。严重者将蚀伤部位拭干,到医院治疗。

碱:立即用大量水冲洗,再用 2% 醋酸溶液或 1% 硼酸溶液洗,最后再用水洗。严重者将蚀伤部位拭干,到医院治疗。

溴:立即用大量水冲洗,再用酒精擦至无溴液存在为止,然后涂上甘油或烫伤膏。或用 10% 硫代硫酸钠溶液淋洗或用湿的硫代硫酸钠纱布覆盖患处。

钠:可见的小块用镊子移去,其余与碱灼伤处理相同。

有机物:用酒精可以除去大部分有机物,然后再用肥皂和温水洗涤即可。如果皮肤被酸等蚀伤严重,将伤处浸在水中至少 3 h,并到医院诊疗。

(6) 中毒

溅入口中尚未咽下者应立即吐出,用大量水冲洗口腔。如已吞下,应根据毒物性质给以解毒剂,并立即送医院治疗。

腐蚀性毒物:对于强酸,先饮大量水,然后服用氢氧化铝乳剂、鸡蛋白等;对于强碱,也应先饮大量水,然后服用醋、酸果汁、鸡蛋白。不论酸或碱中毒都应再以牛奶灌注,不要吃催吐剂。

刺激剂及神经性毒物:先给牛奶或鸡蛋白使之立即冲淡并缓解,再用一大匙硫酸镁(约 30 g)溶于一杯水中催吐。有时也可用手指伸入喉部促使呕吐,然后立即送医院救治。

吸入气体中毒者,将中毒者移至室外,解开衣领及纽扣,使其呼吸新鲜空气,必要时进行人工呼吸。吸入少量氯气或溴者,可用碳酸氢钠溶液漱口。

为处理事故需要,实验室应备有急救箱,内置有以下一些物品:

- ① 绷带、纱布、棉花、橡皮膏、医用镊子、剪刀等。
- ② 凡士林、玉树油或鞣酸油膏、烫伤膏及消毒剂等。
- ③ 醋酸溶液(2%)、硼酸溶液(1%)、碳酸氢钠溶液(1%及饱和)、酒精、甘油、碘酒等。

三、化学药品、试剂的存储及使用

1. 化学药品贮存

一般实验室中不应存储过多的化学药品和试剂,应实行需要多少,领用多少的原则。

在大多数情况下,实验室所用的化学药品都贮存在带磨口塞(最好是标准磨口)的玻璃瓶内,高黏度的液体放在广口瓶中,一般性液体存放在细颈瓶内,氢氧化钠和氢氧化钾溶液保存在带橡皮塞或塑料塞的瓶内。对于能够与玻璃反应的化合物(如氢氟酸),则使用塑料或金属容器,碱金属存放在煤油中,黄磷则需以水覆盖。

对光敏感的化合物,包括醚在内,都有形成过氧化物的倾向,在光作用下更是如此,应将它们贮藏在棕色玻璃瓶中。

对产生毒性或腐蚀性蒸气的物质(如溴、发烟硫酸、盐酸、氢氟酸),建议放在通风橱内专门的地方。

少量的或对潮气和空气敏感的物质要密封贮存于玻璃安瓿瓶中。

某些毒品(如氰化物、砷及其化合物等)应按有关部门的规定进行贮存。

2. 化学药品使用中的注意事项

有机溶剂具有易燃和有毒的特点。

易燃的有机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压达到极限时,遇到明火会发生燃烧爆炸,而且有机溶剂蒸气都较空气的密度大,会沿着桌面或地面飘移至较远处,或沉积在低洼处。因此,在实验中用剩的火柴梗切勿乱丢,以免引起火灾。也不要将易燃溶剂倒入废物缸中,更不能开口容器盛放易燃溶剂。

有机溶剂以较为隐蔽的方式产生对人的毒害,在使用中应注意最大限度地减少与有机溶剂的直接接触,不要掉以轻心。实验室中应充分通风。在正规、小心操作下,有机溶剂不致造成任何健康问题。操作有毒试剂和物质时,必须戴橡皮手套或一次性塑料手套,操作后立即洗手。注意切勿让有毒物质触及五官或伤口。

四、废品的销毁

碎玻璃和其他锐角的废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。

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引起爆炸。

危险的废品,如会放出毒气或能够自燃的废品(活性镍、磷、碱金属等),决不能丢弃在废物箱或水槽中。不稳定的化学品和不溶于水或与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,或被水分解或腐蚀性液体,必须用大量的水冲洗。

金属钾或钠的残渣应分批地加到大量醇中予以分解(操作时需戴防护目镜)。

五、实验药品的规格

化学药品根据所含杂质数量的不同分成若干等级。我国的药品规格一般有:试剂一级(G. R),即保证试剂,俗称优级纯;试剂二级(A. R),即分析试剂,俗称分析纯;试剂三级(C. P),即化学纯净试剂,俗称化学纯;试剂四级(L. R),即实验试剂;以及工业品(T. P)。

试剂一级纯度较高,工业品则含有较多杂质。药品纯度越高价格越贵。在不影响实验结果的前提下,应尽量考虑用低规格的药品。

六、实验药品取用和称量

在称取药品和试剂前,首先应注意对照和验证标签上的品名与规格,然后根据药品(试剂)的性状选用合适的称取方法。在常量制备实验中,可用一般托盘台秤(精度 0.1 g)。半微量制备时,台秤的灵敏度达不到要求,这时可使用天平(扭力天平精度 0.01 g,分析天平精度 0.001 g)。进行有机定量分析实

验时,要用分析天平进行称重。

1. 固体药品(试剂)的取用和称量

固体药品(试剂)称重时,可以用玻璃容器或称量纸进行。易吸潮的药品(试剂)可选用干燥的称量瓶(带盖)迅速称取。

2. 液体药品(试剂)的取用和称量

一般的液体试剂可用量筒量取或采用称重的方法称取。当需要少量取用时,可用移液管或吸量管量取。具有刺激性气味或易挥发的液体需在通风橱(毒气柜)中量取。

七、玻璃仪器的洗涤

在实验室中每个人都应养成“用后即洗”的习惯,避免残留物质固化,造成洗涤困难。有些留在烧瓶里的残渣随着时间的推延会侵蚀玻璃表面,洗涤工作拖延将带来很多困难。一般性清洗,先用自来水冲洗,然后用去污粉或洗衣粉进行洗涤;当瓶内留有碱性残渣或酸性残渣时,可用酸液或碱液来处理;若残渣可能溶于某种有机溶剂,则应选用适当的有机溶剂将残渣溶解;对于不易清洗的残渣及黏附在玻璃壁上的污垢,可先用纸擦去,再使用洗液来洗涤。最后,将洗净的仪器用自来水清洗2~3次。用于精制产品或有机分析实验的玻璃仪器,洗涤干净后,还需用蒸馏水淋洗2~3次。洗净的玻璃仪器应清洁透明,内壁能完全被水湿润,不挂水珠。洗净后的玻璃仪器,可让其自然晾干,或使用电吹风、气流烘干机、烘箱等将仪器干燥。

1. 洗涤剂

洗涤玻璃仪器时,应根据实验要求、污物的性质及污染程度,合理选用洗涤液。实验室常用的洗涤液有以下几种。

(1) 水

可用来洗涤水溶性污物。

(2) 热肥皂液和合成洗涤剂

是实验室常用的洗涤液,洗涤油脂类污垢效果较好。