

药物化学实验

目 录

实验一 阿司匹林的合成	1
实验二 扑炎痛的合成	3
实验三 水杨酰苯胺的合成	6
实验四 阿司匹林铝的合成	9
实验五 苯妥英锌的合成	12
实验六 苯妥英钠的合成	15
实验七 苯佐卡因的合成	18
实验八 磺胺嘧啶锌和磺胺嘧啶银的合成	22
实验九 琥珀酸喘通的合成	24
实验十 磺胺醋酰钠的合成	26
实验十一 巴比妥的合成	30
实验十二 盐酸普鲁卡因的合成	34
实验十三 盐酸普鲁卡因稳定性实验	38
实验十四 对氨基水杨酸钠稳定性实验	41
实验十五 二氢吡啶钙离子拮抗剂的合成	43
实验十六 氯霉素的合成	45
实验十七 氟哌酸的合成	55

实验十八 地巴唑的合成	65
实验十九 亚胺-154的合成的合成	68
附录 重要的实验方法	70

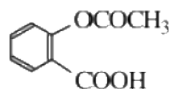
实验一阿司匹林 (Aspirin) 的合成

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. 熟悉搅拌机的安装及使用方法。

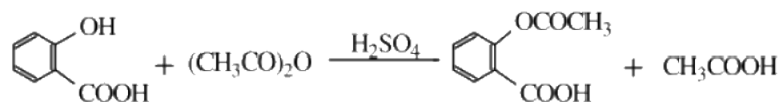
二、实验原理

阿司匹林为解镇痛药，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，治疗心血管疾患。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、实验方法

(一) 酯化

在装有搅拌棒及球形冷凝器的100 mL 三颈瓶中，依次加入水杨酸10 g, 醋酐14 mL, 浓硫酸5滴。开动搅拌机，置油浴加热，待浴温升至70℃时，维持在此温度反应30 min。停止搅拌，稍冷，将反应液倾入150 mL 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100 mL 圆底烧瓶中，加入30 mL 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10 min, 趁热抽滤。将滤液慢慢倾入75 mL 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℃为宜)，测熔点，计算收率。

(三) 水杨酸限量检查

取阿司匹林0.1 g, 加1 mL乙醇溶解后，加冷水定适量，制成50 mL 溶液。立即加入1mL新配制的稀硫酸铁铵溶液，摇匀；30秒内显色，与对于照液比较，不得更深(0.1%)。

对照液的制备：精密称取水杨酸0.1 g, 加少量水溶解后，加入1 mL 冰醋酸，摇匀；加冷水定适量，制成1000 mL 溶液，摇匀。精密吸取1 mL, 加入1 mL乙醇，48 mL水，及1 mL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)1 mL, 硫酸铁铵指示液2 mL, 加冷水适量，制成1000 mL 溶液，摇匀。

(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。

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. 本反应可能发生那些副反应?产生哪些副产物?
3. 阿司匹林精制选择溶媒依据什么原理?为何滤液要自然冷却?

实验二扑炎痛(Benorylate)的合成

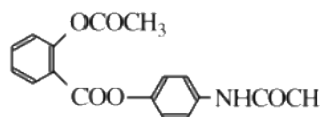
一、目的要求

1. 通过乙酰水杨酰氯的制备, 了解氯化试剂的选择及操作中的注意事项。
2. 通过本实验了解拼合原理在化学结构修饰方面的应用。
3. 通过本实验了解Schotten-Baumann 酯化反应原理。

二、实验原理

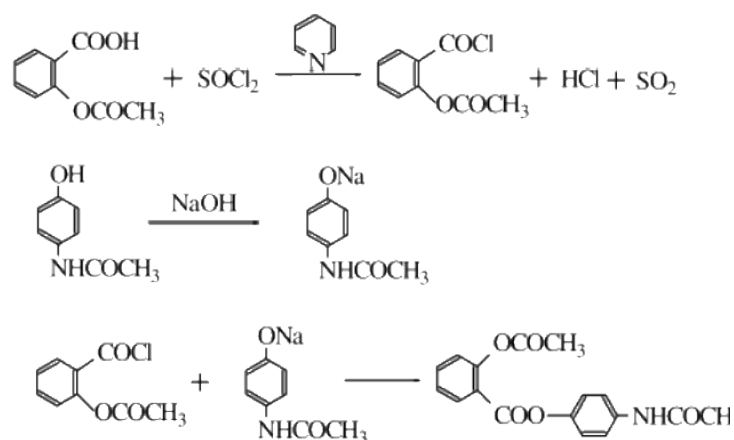
扑炎痛为一种新型解热镇痛抗炎药, 是由阿司匹林和扑热息痛经拼合原理制成, 它既保留了原药的解热镇痛功能, 又减小了原药的毒副作用, 并有协同作用。适用于急、慢性风湿性关节炎, 风湿痛, 感冒发烧, 头痛及神经痛等。扑炎痛化学名为2-乙酰氧基苯甲酸-乙酰胺基苯酯, 化学

结构式为:



扑炎痛为白色结晶性粉末, 无臭无味。mp. 174~178°C, 不溶于水, 微溶于乙醇, 溶于氯仿、丙酮。

合成路线如下:



三、实验方法

(一) 乙酰水杨酰氯的制备

在干燥的100 mL 圆底烧瓶中，依次加入吡啶2滴，阿司匹林10 g, 氯化亚砷5.5 mL, 迅速按上球形冷凝器(顶端附有氯化钙干燥管，干燥管连有导气管，导气管另一端通到水池下水口)。置油浴上慢慢加热至70°C (约10~15 min), 维持油浴温度在70±2°C反应70 min, 冷却，加入无水丙酮10 mL, 将反应液倾入干燥的100 mL 滴液漏斗中，混匀，密闭备用。

(二) 扑炎痛的制备

在装有搅拌棒及温度计的250 mL 三颈瓶中，加入扑热息痛10 g, 水50 mL。冰水浴冷至10°C左右，在搅拌下滴加氢氧化钠溶液(氢氧化钠3.6 g加20 mL 水配成，用滴管滴加)。滴加完毕，在8~12°C之间，在强烈搅拌下，慢慢滴加上次实验制得的乙酰水杨酰氯丙酮溶液(在20 min 左右滴完)。滴加完毕，调至 pH≥10, 控制温度在8~12°C之间继续搅拌反应60 min, 抽滤，水洗至中性，得粗品，计算收率。。

(三) 精制

取粗品5g 置于装有球形冷凝器的100 mL 圆底瓶中，加入10倍量(w/v) 95%乙醇，在水浴上加热溶解。稍冷，加活性炭脱色(活性炭用量视粗品颜色而定)，加热回流30 min，趁热抽滤(布氏漏斗、抽滤瓶应预热)。将滤液趁热转移至烧杯中，自然冷却，待结晶完全析出后，抽滤，压干；用少量乙醇洗涤两次(母液回收)，压干，干燥，测熔点，计算收率。

(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。

注释：

1. 二氯亚砷是由羧酸制备酰氯最常用的氯化试剂，不仅价格便宜而且沸点低，生成的副产物均为挥发性气体，故所得酰氯产品易于纯化。二氯亚砷遇水可分解为二氧化硫和氯化氢，因此所用仪器均需干燥；加热时不能用水浴。反应用阿司匹林需在60℃干燥4h。吡啶作为催化剂，用量不宜过多，否则影响产品的质量。制得的酰氯不应久置。

2. 扑炎痛制备采用Schotten-Baumann 方法酯化，即乙酰水杨酰氯与对乙酰氨基酚钠缩合酯化。由于扑热息痛酚羟基与苯环共轭，加之苯环上又有吸电子的乙酰胺基，因此酚羟基上电子云密度较低，亲核反应性较弱；成盐后酚羟基氧原子电子云密度增高，有利于亲核反应；此外，酚钠成酯，还可避免生成氯化氢，使生成的酯键水解。

思考题：

1. 乙酰水杨酰氯的制备，操作上应注意哪些事项？
2. 扑炎痛的制备，为什么采用先制备对乙酰氨基酚钠，再与乙酰水杨酰氯进行酯化，而不直接酯化？
3. 通过本实验说明酯化反应在结构修饰上的意义。

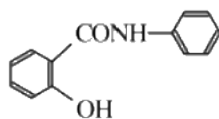
实验三水杨酰苯胺 (Salicylanilide) 的合成

一、目的要求

1. 了解对药物结构的修饰方法。
2. 掌握酚酯化和酰胺化的反应原理。

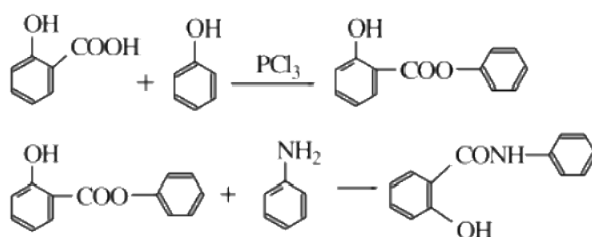
二、实验原理

水杨酰苯胺为水杨酸类解热镇痛药，用于发热、头痛、神经痛、关节痛及活动性风湿症，作用较阿司匹林强，副作用小。水杨酰苯胺化学名为邻羟基苯甲酰苯胺，化学结构式为：



水杨酰苯胺为白色结晶性粉末，几乎无臭，微溶于冷水，略溶于乙醚、氯仿、丙二醇，易溶于碱性溶液。mp.135.8~136.2°C。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 水杨酸苯酯的制备

在干燥的100 mL 三颈瓶中安装搅拌器、温度计和球形冷凝器，依次加入苯酚5 g, 水杨酸7 g, 油浴加热使熔融，控制油浴温度在 $140\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之间，通过滴液漏斗缓缓加入三氯化磷2 mL 此时有氯化氢气体产生。在冷凝器上端接一排气管，尾管甩进水槽中，三氯化磷加毕，维持油浴温度在 $140\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之间，反应2 h, 趁热搅拌下倾入50 mL 水(50°C)中，于冰水浴中不断搅拌，直至固化，过滤、水洗，得粗品。

(二) 水杨酰苯胺的制备

将上步制得的水杨酸苯酯，投入25 mL 圆底烧瓶，油浴加热至 120°C ，使熔融，不时摇动圆底烧瓶，并在此温度维持5 min左右，然后按1g 水杨酸苯酯加0.45 mL 苯胺的比例，加入苯胺，安装回流冷凝器，加热至 $160\pm 5^{\circ}\text{C}$, 反应2 h, 温度稍降后，趁热倾入30mL 85% 乙醇中，置冰水浴中搅拌，直至结晶析出，过滤，用85%乙醇洗两次，干燥，得粗品。

(三) 精制

取粗品，投入附有回流冷凝器的圆底烧瓶中，加4倍量的(W/V) 的95% 乙醇，在 60°C 水浴中，使之溶解，加少量活性炭及EDTA脱色10 min, 趁热过滤，冷却、过滤。用少量乙醇洗两次(母液回收)。干燥得本品。测熔点，计算收率。

(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。

注释:

1. 本实验采用先合成水杨酸苯酯，然后再将苯胺酰化，而不是直接用水杨酸酰化。这是因为，氨基中的氮原子的亲核能力较羟基的氧原子强，一般可用羧酸或羧酸酯为酰化剂，而酯基中则以苯酯最活泼，且避免了羧酸与氨基物成盐的问题，因此羧酸酯类作为酰化剂常被应用。

2. 产品精制需加少量 EDTA, 因为酚羟基易受金属离子催化氧化, 使产品带有颜色。加入EDTA的目的是络合掉金属离子, 防止产品氧化着色。

思考题:

1. 水杨酰苯胺的合成, 可否用水杨酸直接酯化?
2. 产品精制时, 为什么要在60℃使之溶解?脱色时为什么要加入少量EDTA?

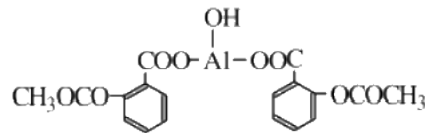
实验四 阿司匹林铝 (Aluminum Acetylicylate) 的合成

一、目的要求

1. 了解药物结构修饰方法。
2. 掌握减压蒸馏的基本操作

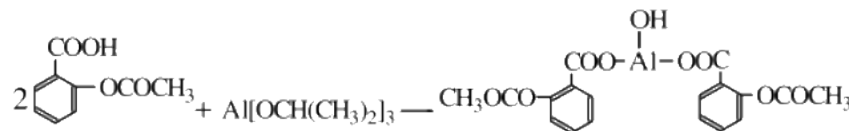
二、实验原理

阿司匹林临床应用极为广泛，但在大剂量口服时，对胃粘膜有刺激作用，甚至引起胃出血。为克服这一缺点，常做成盐、酯和酰胺。阿司匹林铝既是其中之一，它的疗效和阿司匹林相近，但对胃粘膜刺激性较小。阿司匹林铝化学名为羟基双(乙酰水杨酸)铝，化学结构式为：



阿司匹林铝为白色或类白色粉末，几乎不溶于水和有机溶剂，溶于氢氧化碱或碳酸碱水溶液中，同时分解。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 异丙醇铝的制备

称取1.8g 铝片，剪细，置100 mL 圆底烧瓶中，加入少许二氯化汞，异丙醇20 mL，装好回流冷凝器及干燥管，油浴加热至沸腾，从冷凝器上口加入四氯化碳2滴，维持油浴温度120℃左右，加热回流至铝片全部消失(约1.5~2 h)，溶液呈黑灰色，改为减压蒸馏装置。水泵减压回收异丙醇，然后用油泵减压蒸出异丙醇铝(142~150℃/25 mmHg)。得透明油状物或白色腊状物。计算收率。

(二) 阿司匹林羟基铝的制备

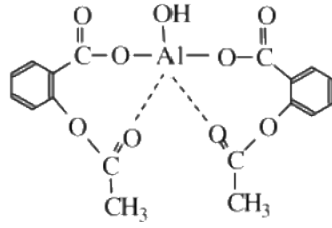
称取异丙醇铝6.8 g，置100 mL 三颈瓶中，加异丙醇14 mL，开动搅拌，于油浴中加热至45℃(内温)，溶液呈乳白色混浊，搅拌下加入阿司匹林12g，几分钟后溶液呈透明，控制反应温度55~57℃(不要超过60℃)，搅拌30 min，冷却至30℃，搅拌下加入40 mL 异丙醇和水的混合液(37 mL 异丙醇和3 mL 水)，形成大量白色沉淀，再于30℃下搅拌30 min，抽滤，用异丙醇10 mL 洗一次，干燥得白色粉末状产品。计算收率。

(三) 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。

注释:

1. 加入的二氯化汞的量以直径为1 mm 大小的颗粒为宜，大反而反应慢。
2. 加入异丙醇和水的混合液进行水解反应时，由于阿司匹林分子中的乙酰氧基和铝原子呈络合状态，故在本实验条件下，乙酰基不会水解下来。



3. 铝片应剪成细丝，要剪成细长状，长短均匀，如有少量铝丝不溶，也应水泵减压蒸出异丙醇，不影响产量。

思考题：

1. 试述减压蒸馏的操作要点。
2. 试述常用药物成盐方法及意义。

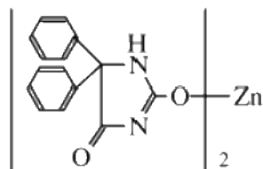
实验五苯妥英锌 (Phenytoin-Zn) 的合成

一、目的要求

1. 学习二苯羟乙酸重排反应机理。
2. 掌握用三氯化铁氧化的实验方法。

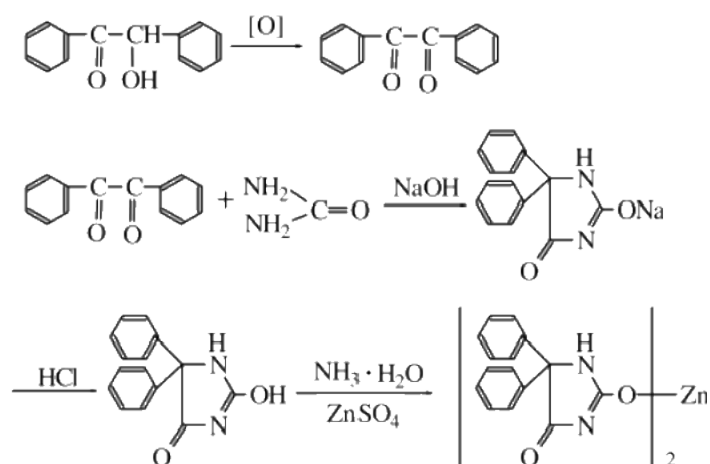
二、实验原理

苯妥英锌可作为抗癫痫药，用于治疗癫痫大发作，也可用于三叉神经痛。苯妥英锌化学名为5,5-二苯基乙内酰脲锌，化学结构式为：



苯妥英锌为白色粉末，mp. 222~227°C (分解)，微溶于水，不溶于乙醇、氯仿、乙醚。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 联苯甲酰的制备

在装有球形冷凝器的250 mL圆底烧瓶中，依次加入 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

14 g,冰醋酸15mL,水6 mL及沸石一粒，在石棉网上直火加热沸腾

5 min。稍冷，加入安息香2.5g及沸石一粒，加热回流50 min。稍冷，加

水50 mL及沸石一粒，再加热至沸腾后，将反应液倾入250 mL烧杯中，搅拌，放冷，析出黄色固体，抽滤。结晶用少量水洗，干燥，得粗品，测熔点，mp.88~90°C,计算收率。

(二) 苯妥英的制备

在装有球形冷凝器的100 mL圆底烧瓶中，依次加入联苯甲酰2 g,尿素0.7g,20%氢氧化钠6 mL,50%乙醇10 mL及沸石一粒，直火加热，回流反应30 min,然后加入沸水60 mL,活性炭0.3 g,煮沸脱色10 min,放冷过滤。滤液用10%盐酸调pH 6,析出结晶，抽滤。结晶用少量水洗，干燥，得粗品，计算收率。

(三) 苯妥英锌的制备

将苯妥英0.5g 置于50 mL 烧杯中，加入氨水(15 mL $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10mL H_2O)，尽量使苯妥英溶解，如有不溶物抽滤除去。另取0.3 g $\text{ZnSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 加3 mL 水溶解，然后加到苯妥英铵水溶液中，析出白色沉淀，抽滤，结晶用少量水洗，干燥，得苯妥英锌，称重，测分解点，计算收率。

(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。

注释:

1. 制备联苯甲酰时，直火加热至中沸，通过测其熔点控制质量。
2. 苯妥英锌的分解点较高，测时应注意观察。

思考题:

1. 试述二苯羟乙酸重排的反应机理。
2. 为何不利用第二步反应中已生成的苯妥英钠，直接同硫酸锌反应制备苯妥英锌，而是把已生成的苯妥英钠制成苯妥英后，再与氨水和硫酸锌作用制备苯妥英锌？

实验六苯妥英钠 (Phenytoin Sodium) 的合成

一、目的要求

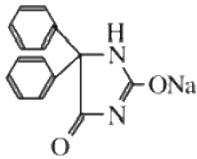
1. 学习安息香缩合反应的原理和应用氰化钠及维生素B1 为催化剂进行反应的实验方法。

2. 了解剧毒药氰化钠的使用规则。

二、实验原理

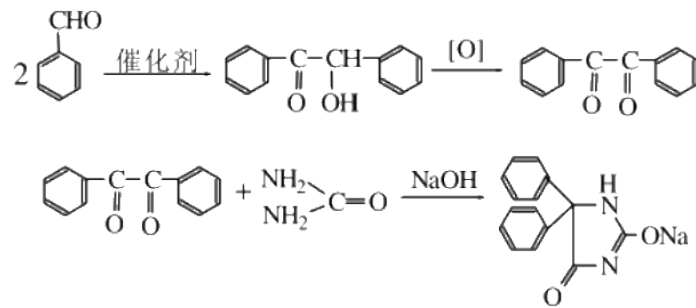
苯妥英钠为抗癫痫药，适于治疗癫痫大发作，也可用于三叉神经痛，及某些类型的心律不齐。苯妥英钠化学名为5, 5-二苯基乙内酰脲，化学结

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、实验方法

(一) 安息香的制备

A法：在装有搅拌、温度计、球型冷凝器的100 mL 三颈瓶中，依次投入苯甲醛12 mL,乙醇20 mL。用20%NaOH调至pH 8,小心加入氰化钠0.3 g, 开动搅拌，在水浴上加热回流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VB12.7 g、水10 mL、95% 乙醇20 mL。不时摇动，待VB1溶解，加入2N NaOH 7.5 mL,充分摇动，加入新蒸馏的苯甲醛7.5 mL,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、温度计、球型冷凝器的100 mL 三颈瓶中，投入安息香6 g, 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 $110^\circ\text{C}\sim 120^\circ\text{C}$ ，反应2h(反应中产生的氧化氮气体，可从冷凝器顶端装一导管，将其通入水池中排出)。反应毕，在搅拌下，将反应液倾入40 mL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、温度计、球型冷凝器的100 mL 三颈瓶中，投入联苯甲醛4 g, 脲素1.4 g,20%NaOH 12 mL,50% 乙醇20 mL, 开动搅拌，直火加热，回流反应30 min。反应完毕，反应液倾入到120 mL沸水中，加入活性炭，煮沸10 min, 放冷，抽滤。滤液用10%盐酸调至pH 6,放置析出结晶，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100 mL烧杯中，按粗品与水为1:4之比例加入水，水浴加热至 40°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。

注释；

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调至pH 8,pH低，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 ppm)。

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。

思考题：

1. 试述NaCN及 VB1 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?

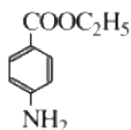
实验七 苯佐卡因 (Benzocaine) 的合成

一、目的要求

1. 通过苯佐卡因的合成，了解药物合成的基本过程。
2. 掌握氧化、酯化和还原反应的原理及基本操作。

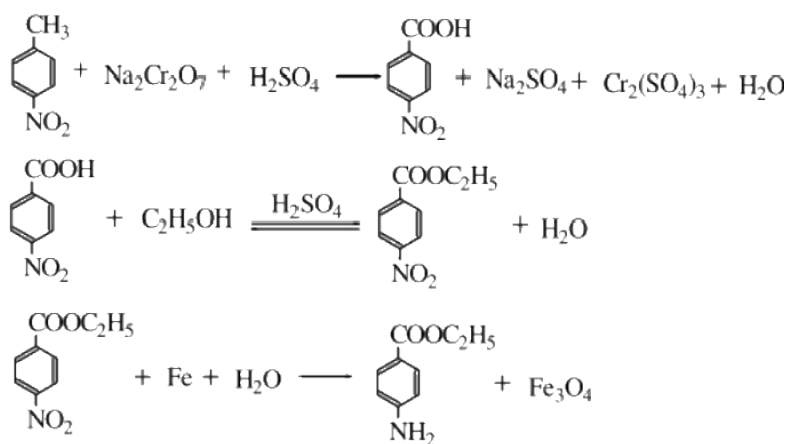
二、实验原理

苯佐卡因为局部麻醉药，外用为撒布剂，用于手术后创伤止痛，溃疡痛，一般性痒等。苯佐卡因化学名为对氨基苯甲酸乙酯，化学结构式为：



苯佐卡因为白色结晶性粉末，味微苦而麻；mp. 88~90℃；易溶于乙醇，极微溶于水。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 对硝基苯甲酸的制备(氧化)

在装有搅拌棒和球型冷凝器的250 mL 三颈瓶中，加入重铬酸钠(含两个结晶水)23.6 g，水50 mL，开动搅拌，待重铬酸钠溶解后，加入对硝基甲苯8g，用滴液漏斗滴加32 mL 浓硫酸。滴加完毕，直火加热，保持反应液微沸60-90 min(反应中，球型冷凝器中可能有白色针状的对硝基甲苯析出，可适当关小冷凝水，使其熔融)。冷却后，将反应液倾入80 mL冷水中，抽滤。残渣用45 mL 水分三次洗涤。将滤渣转移到烧杯中，加入5%硫酸35 mL，在沸水浴上加热10 min，并不时搅拌，冷却后抽

滤，滤渣溶于温热的5%氢氧化钠溶液70 mL中，在50℃左右抽滤，滤液加入活性炭0.5g脱色(5~10 min)，趁热抽滤。冷却，在充分搅拌下，将滤液慢慢倒入15%硫酸50 mL中，抽滤，洗涤，干燥得本品，计算收率。

(二) 对硝基苯甲酸乙酯的制备(酯化)

在干燥的100 mL圆底瓶中加入对硝基苯甲酸6g，无水乙醇24 mL，逐渐加入浓硫酸2 mL，振摇使混合均匀，装上附有氯化钙干燥管的球形冷凝器，油浴加热回流80 min(油浴温度控制在100~120℃)；稍冷，将反应液倾入到100 mL水中，抽滤；滤渣移至乳钵中，研细，加入5%碳酸钠溶液10 mL(由0.5g碳酸钠和10 mL水配成)，研磨5 min，测pH值(检查反应物是否呈碱性)，抽滤，用少量水洗涤，干燥，计算收率。

(三) 对氨基苯甲酸乙酯的制备(还原)

A法：在装有搅拌棒及球形冷凝器的250mL三颈瓶中，加入35mL水，2.5 mL冰醋酸和已经处理过的铁粉8.6 g，开动搅拌，加热至95~98℃反应5 min，稍冷，加入对硝基苯甲酸乙酯6g和95%乙醇35 mL，在激烈搅拌下，回流反应90 min。稍冷，在搅拌下，分次加入温热的碳酸钠饱和溶液(由碳酸钠3 g和水30 mL配成)，搅拌片刻，立即抽滤(布氏漏斗需预热)，滤液冷却后析出结晶，抽滤，产品用稀乙醇洗涤，干燥得粗品。

B法：在装有搅拌棒及球形冷凝器的100 mL三颈瓶中，加入水25 mL，氯化铵0.7 g，铁粉4.3 g，直火加热至微沸，活化5 min。稍冷，慢慢加入对硝基苯甲酸乙酯5g，充分激烈搅拌，回流反应90 min。待反应液冷至40℃左右，加入少量碳酸钠饱和溶液调至pH7~8，加入30mL氯仿，搅拌3~5 min，抽滤；用10 mL氯仿洗三颈瓶及滤渣，抽滤，合并滤液，倾入100 mL分液漏斗中，静置分层，弃去水层，氯仿层用5%盐酸90 mL分三次萃取，合并萃取液(氯仿回收)，用40%氢氧化钠调至pH 8，析出结晶，抽滤，得苯佐卡因粗品，计算收率。

(四) 精制

将粗品置于装有球形冷凝器的100 mL 圆底瓶中，加入10~15倍(mL/g) 50%乙醇，在水浴上加热溶解。稍冷，加活性炭脱色(活性炭用量视粗品颜色而定)，加热回流20 min，趁热抽滤(布氏漏斗、抽滤瓶应预热)。将滤液趁热转移至烧杯中，自然冷却，待结晶完全析出后，抽滤，用少量50%乙醇洗涤两次，压干，干燥，测熔点，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。

注释:

1. 氧化反应一步在用5%氢氧化钠处理滤渣时，温度应保持在50℃左右，若温度过低，对硝基苯甲酸钠会析出而被滤去。
2. 酯化反应须在无水条件下进行，如有水进入反应系统中，收率将降低。无水操作的要点是：原料干燥无水；所用仪器、量具干燥无水；反应期间避免水进入反应瓶。
3. 对硝基苯甲酸乙酯及少量未反应的对硝基苯甲酸均溶于乙醇，但均不溶于水。反应完毕，将反应液倾入水中，乙醇的浓度降低，对硝基苯甲酸乙酯及对硝基苯甲酸便会析出。这种分离产物的方法称为稀释法。
4. 还原反应中，因铁粉比重大，沉于瓶底，必须将其搅拌起来，才能使反应顺利进行，故充分激烈搅拌是铁酸还原反应的重要因素。A 法中所用的铁粉需预处理，方法为：称取铁粉10 g 置于烧杯中，加入2%盐酸25 mL，在石棉网上加热至微沸，抽滤，水洗至pH 5~6，烘干，备用。

思考题:

1. 氧化反应完毕，将对硝基苯甲酸从混合物中分离出来的原理是什么？
2. 酯化反应为什么需要无水操作？

3. 铁酸还原反应的机理是什么？

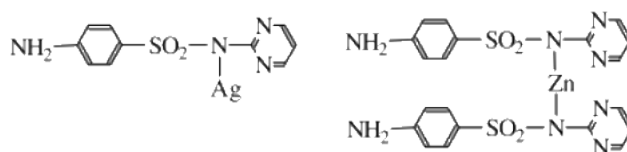
实验八 磺胺嘧啶锌(Sulfadiazine-Zn) 与磺胺嘧啶银 (Sulfadiazine-Ag) 的合成

一、目的要求：

了解拼合原理在药物结构修饰中的应用。

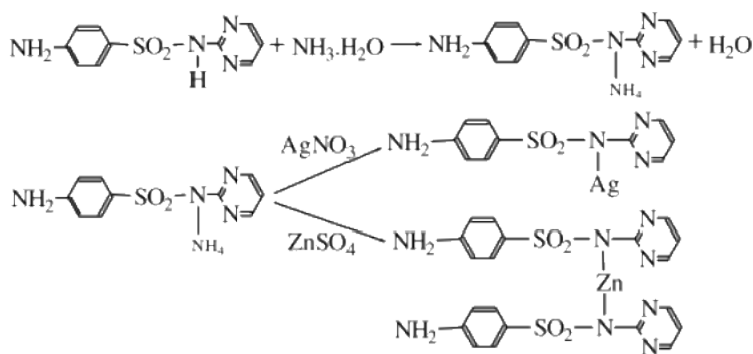
二、实验原理

磺胺嘧啶银为应用烧伤创面的磺胺药，对绿脓杆菌有强的抑制作用，其特点是保持了磺胺嘧啶与硝酸银二者的抗菌作用。出用于治疗烧伤创面感染和控制感染外，还可使创面干燥，结痂，促进愈合。但磺胺嘧啶银成本较高，且易氧化变质，故制成磺胺嘧啶锌，以代替磺胺嘧啶银。其化学名分别为2-(对氨基苯磺酰胺基)嘧啶银 (SD-Ag)、2-(对氨基苯磺酰胺基)嘧啶锌 (SD-Zn)，化学结构式分别为：



磺胺嘧啶银为白色或类白色结晶性粉末，遇光或遇热易变质。在水、乙醇、氯仿或乙醚中均不溶。磺胺嘧啶锌为白色或类白色粉末，在水、乙醇、氯仿、或乙醚中均不溶。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 磺胺嘧啶银的制备

取磺胺嘧啶5g，置50 mL 烧杯中，加入10%氨水20 mL 溶解。再称取AgNO₃3.4 g置50 mL 烧杯中，加10 mL 氨水溶解，搅拌下，将AgNO₃-氨水溶液倾入磺胺嘧啶-氨水溶液中，片刻析出白色沉淀，抽滤，用蒸馏水洗至无Ag⁺ 反应，得本品。干燥，计算收率。

(二) 磺胺嘧啶锌的制备

取磺胺嘧啶5g，置100 mL 烧杯中，加入稀氨水(4 mL 浓氨水加入25 mL 水)，如有不溶的磺胺嘧啶，在补加少量浓氨水(约1 mL 左右)使磺胺嘧啶全溶。另称取硫酸锌3g，溶于25 mL 水中，在搅拌下倾入上述磺胺嘧啶氨水溶液中，搅拌片刻析出沉淀，继续搅拌5min，过滤，用蒸

馏水洗至无硫酸根离子反应(用0.1 M 氯化钡溶液检查),干燥,称重,计算收率。

(三) 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。

注释:

合成磺胺嘧啶银时,所有仪器均需用蒸馏水洗净。

思考题:

1. SD-Ag 及 SD-Zn 的合成为什么都要先作成铵盐?
2. 比较SD-Ag 及 SD-Zn 的合成及临床应用方面的优缺点。

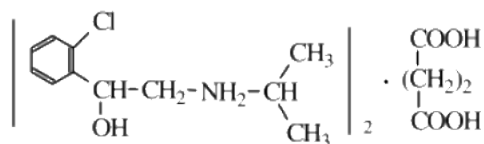
实验九琥珀酸喘通 (Clorprenaline Succinate) 的合成

一、目的要求

了解拼合原理在药物结构修饰中的应用。

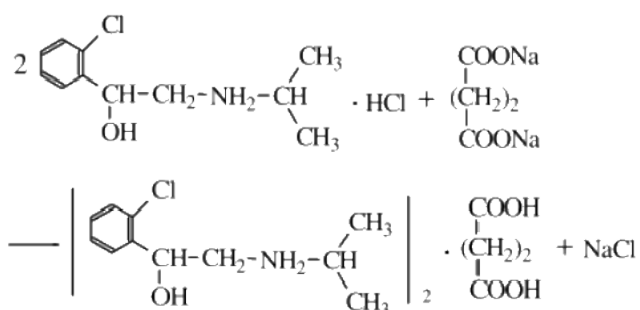
二、实验原理

止喘药喘通为 β_2 -受体兴奋剂,对游离组织胺、乙酰胆碱等神经化学介质引起的支气管痉挛有良好的缓解作用,但能使一些患者出现心悸、手颤等症状。盐酸喘通体内代谢快,12小时即从尿排除80-90%。为了克服以上副作用并使药效缓和而持久,依据文献关于琥珀酸有平喘作用的报导,将盐酸喘通制成琥珀酸喘通。琥珀酸喘通的化学名为1-(邻氯苯基)-2-异丙胺基乙醇丁二酸盐,化学结构式为:



琥珀酸喘通为无色透明的菱形结晶。无臭，味微苦。极易溶于水，易溶于乙醇，难溶于乙醚、丙酮。mp. 171.5°C~173°C。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 琥珀酸喘通的制备

称取盐酸喘通4.5 g，溶于5~7 mL水中，置水浴中温热，制成饱和溶液。另称取琥珀酸钠4.9g溶于5 mL水中，制成饱和溶液。然后，在不断搅拌下，将盐酸喘通溶液加入琥珀酸钠溶液中，慢慢析出琥珀酸喘通盐结晶，抽滤，结晶用10 mL水分两次迅速洗涤，干燥，测熔点，计算收率。

(二) 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。

注释:

盐酸喘通、琥珀酸喘通极易溶于水，故反应中要严格控制用水量。

思考题:

琥珀酸喘通结晶为什么要用水迅速洗涤?不洗是否可以?

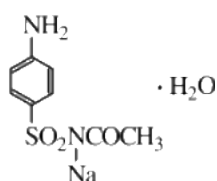
实验十磺胺醋酰钠 (Sulfacetamide Sodium) 的合成

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。

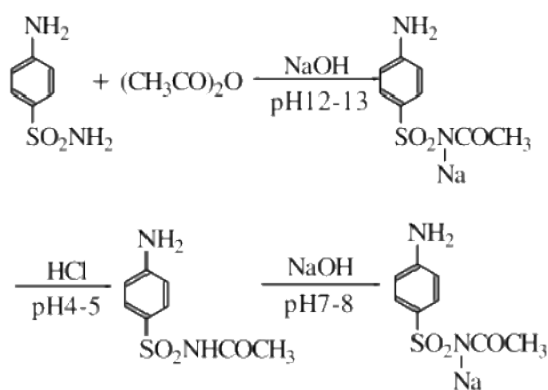
二、实验原理

磺胺醋酰钠用于治疗结膜炎、沙眼及其它眼部感染。磺胺醋酰钠化学名为N-[4-氨基苯基]-磺酰基]-乙酰胺钠-水合物，化学结构式为：



磺胺醋酰钠为白色结晶性粉末；无臭味，微苦。易溶于水，微溶于乙醇、丙酮。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 磺胺醋酰的制备

在装有搅拌棒及温度计的100 mL 三颈瓶中，加入磺胺17.2 g, 22.5%氢氧化钠22 mL, 开动搅拌，于水浴上加热至50℃左右。待磺胺溶解后，分次加入醋酐13.6 mL, 77% 氢氧化钠12.5 mL（首先，加入醋酐3.6 mL, 77% 氢氧化钠2.5 mL; 随后，每次间隔5 min, 将剩余的77% 氢氧化钠和醋酐分5次交替加入）。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30 min。反应完毕，停止搅拌，将反应液倾入250 mL烧杯中，加水20 mL稀释，于冷水浴中用36%盐酸调至pH 7, 放置30 min, 并不时搅拌析出固体，抽滤除去。滤液用36%盐酸调

至pH 4~5, 抽滤, 得白色粉末。

用3倍量(3 mL/g)10% 盐酸溶解得到的白色粉末, 不时搅拌, 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10 min, 抽滤。滤液用40%氢氧化钠调至pH 5, 析出磺胺醋酰, 抽滤, 压干。干燥, 测熔点(m.p. 179~184°C)。若产品不和格, 可用热水(1:5)精制。

(二) 磺胺醋酰钠的制备

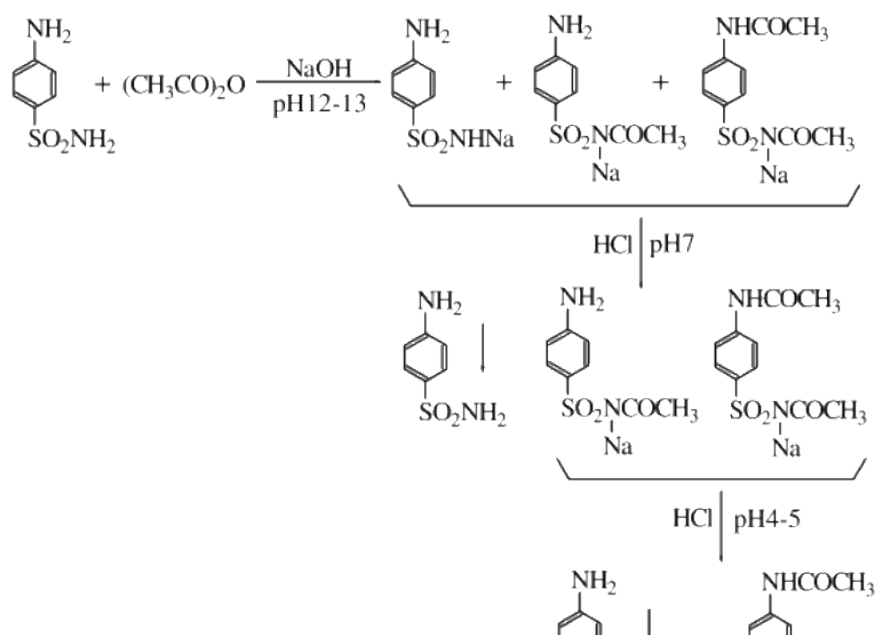
将磺胺醋酰置于50 mL烧杯中, 于90°C热水浴上滴加计算量的20%氢氧化钠至固体恰好溶解, 放冷, 析出结晶, 抽滤(用丙酮转移), 压干, 干燥, 计算收率。

(三) 结构确证

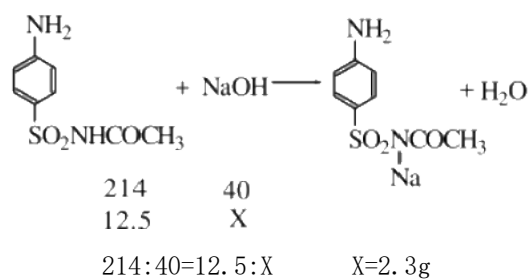
1. 红外吸收光谱法、标准物TLC对照法。
2. 核磁共振光谱法。

注释:

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20%NaOH 溶液的用量，按计算量滴加。



由计算可知需2.3 g NaOH, 即滴加20% NaOH 11.5 mL便可。因磺胺醋酰钠水溶性大，由磺胺醋酰制备其钠盐时若20%NaOH 的量多于计算量，

则损失很大。必要时可加少量丙酮，以使磺胺醋酰钠析出。

思考题：

1. 酰化液处理的过程中，pH 7时析出的固体是什么？pH 5时析出的固体是什么？10%盐酸中的不溶物是什么？
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？

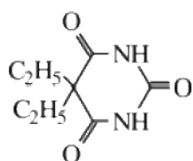
实验十一 巴比妥 (Barbital) 的合成

一、目的要求

1. 通过巴比妥的合成了解药物合成的基本过程。
2. 掌握无水操作技术。

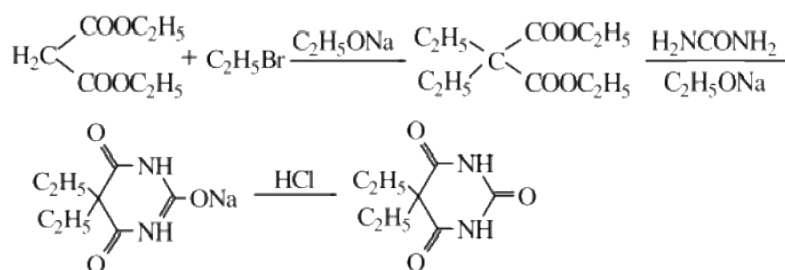
二、实验原理

巴比妥为长时间作用的催眠药。主要用于神经过度兴奋、狂躁或忧虑引起的失眠。巴比妥化学名为5,5-二乙基巴比妥酸，化学结构式为：



巴比妥为白色结晶或结晶性粉末，无臭，味微苦。mp.189~192°C。
难溶于水，易溶于沸水及乙醇，溶于乙醚、氯仿及丙酮。

合成路线如下：



三、实验方法

(一) 绝对乙醇的制备

在装有球形冷凝器(顶端附氯化钙干燥管)的250 mL 圆底烧瓶中加入无水乙醇180 mL, 金属钠2g, 加几粒沸石, 加热回流30 min, 加入邻苯二甲酸二乙酯6 mL, 再回流10 min。将回流装置改为蒸馏装置, 蒸去前馏份。用干燥圆底烧瓶做接受器, 蒸馏至几乎无液滴流出为止。量其体积, 计算回收率, 密封贮存。

检验乙醇是否有水分, 常用的方法是: 取一支干燥试管, 加入制得的绝对乙醇1 mL, 随即加入少量无水硫酸铜粉末。如乙醇中含水分, 则无水硫酸铜变为蓝色硫酸铜。

(二) 二乙基丙二酸二乙酯的制备

在装有搅拌器、滴液漏斗及球形冷凝器(顶端附有氯化钙干燥管)的250 mL三颈瓶中, 加入制备的绝对乙醇75 mL, 分次加入金属钠6 g。

待反应缓慢时，开始搅拌，用油浴加热（油浴温度不超过90℃），金属钠消失后，由滴液漏斗加入丙二酸二乙酯18 mL，10~15 min内加完，然后回流15 min，当油浴温度降到50℃以下时，慢慢滴加溴乙烷20 mL，约15 min加完，然后继续回流2.5 h。将回流装置改为蒸馏装置，蒸去乙醇（但不要蒸干），放冷，药渣用40~45 mL水溶解，转到分液漏斗中，分取酯层，水层以乙醚提取3次（每次用乙醚20 mL），合并酯与醚提取液，再用20 mL水洗涤一次，醚液倾入125 mL锥形瓶内，加无水硫酸钠5g，放置。

（三）二乙基丙二酸二乙酯的蒸馏

将上一步制得的二乙基丙二酸二乙酯乙醚液，过滤，滤液蒸去乙醚。瓶内剩余液，用装有空气冷凝管的蒸馏装置于砂浴上蒸馏，收集218~222℃馏分（用预先称量的50 mL锥形瓶接受），称重，计算收率，密封贮存。

（四）巴比妥的制备

在装有搅拌、球型冷凝器（顶端附有氯化钙干燥管），及温度计的250 mL三颈瓶中加入绝对乙醇50 mL，分次加入金属钠2.6 g，待反应缓慢时，开始搅拌。金属钠消失后，加入二乙基丙二酸二乙酯10 g，尿素4.4 g，加完后，随即使内温升至80~82℃。停止搅拌，保温反应80 min（反应正常时，停止搅拌5~10 min后，料液中有小气泡逸出，并逐渐呈微沸状态，有时较激烈）。反应毕，将回流装置改为蒸馏装置。在搅拌下慢慢蒸去乙醇，至常压不易蒸出时，再减压蒸馏尽。残渣用80 mL水溶解，倾入盛有18 mL稀盐酸（盐酸：水=1:1）的250 mL烧杯中，调pH 3~4之间，析出结晶，抽滤，得粗品。

（五）精制

粗品称重，置于150 mL锥形瓶中，用水（16 mL/g）加热使溶，加入活性炭少许，脱色15 min趁热抽滤，滤液冷至室温，析出白色结晶，抽滤，

水洗，烘干，测熔点，计算收率。

(六) 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。

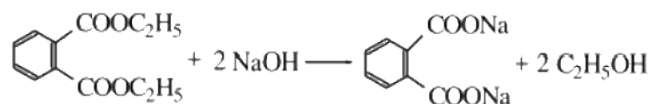
注释：

1. 本实验中所用仪器均需彻底干燥。由于无水乙醇有很强的吸水性，故操作及存放时，必须防止水分侵入。

2. 制备绝对乙醇所用的无水乙醇，水分不能超过0.5%，否则反应相当困难。

3. 取用金属钠时需用镊子，先用滤纸吸去沾附的油后，用小刀切去表面的氧化层，再切成小条。切下来的钠屑应放回原瓶中，切勿与滤纸一起投入废物缸内，并严禁金属钠与水接触，以免引起燃烧爆炸事故。

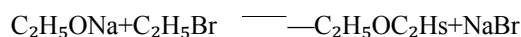
4. 加入邻苯二甲酸二乙酯的目的是利用它和氢氧化钠进行如下反应：



因此避免了乙醇和氢氧化钠生成的乙醇钠再和水作用，这样制得的乙醇可达到极高的纯度。

5. 溴乙烷的用量，也要随室温而变。当室温30℃左右时，应加28 mL 溴乙烷，滴加溴乙烷的时间应当适当延长，若室温在30℃以下，可按本实验投料。

6. 内温降到50℃，再慢慢滴加溴乙烷，以避免溴乙烷的挥发及生成乙醚的副反应。



7. 砂浴传热慢，因此砂要铺得薄，也可用减压蒸馏的方法。

8. 尿素需在60℃干燥4 h。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。
。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/975312010242011303>