

前 言

本书根据我校 2024 版人才培养方案和“综合化学实验”课程标准的要求编写，与《普通化学实验》同属一系列教材，适用于药学本科四年制及相关专业学员在完成普通化学实验课程学习之后使用。主要内容分为典型药物的合成实验，天然有效成分的提取、分离和鉴定，以及研究型综合化学实验三大部分。

第一部分为典型药物的合成实验，共选编盐酸苯海索、盐酸普鲁卡因、硝苯地平等 6 个典型药物的合成实验，着重培养学生反合成分析及优化设计合成路线的能力，帮助学生掌握典型单元反应在药物合成中的应用。

第二部分为天然有效成分的提取、分离和鉴定，共选编汉防己、虎杖、槐米、黄芪等 4 种天然中草药中有效成分的提取、分离及鉴定，以及香豆素类、皂苷类、强心苷类成分的鉴识反应，着重锻炼学生运用各种提取、分离方法的能力，尤其是各种柱色谱分离技术的掌握。

第三部分为研究型综合化学实验，主要内容是典型药物合成，天然产物提取、分离的综合设计性实验。选编山楂叶总黄酮的提取、制备及含量检测，以及蒿甲醚的制备等综合性实验项目，着重培养学生综合运用所学知识分析解决问题的能力、动手能力与创新能力。

本书在编写过程中得到了各级领导和相关科室的大力支持，全体编委亦付出了辛勤劳动，在此向他们致以衷心的感谢。

由于编者水平有限，本书难免存在不妥之处，恳请读者批评指正。

主 编
2026 年 1 月

目 录

绪论	1
实验室安全守则	1
实验室“三废”处理	1
实验室意外事故处置	1
药学专业常用的检索网站	3
常用的杂志网站	3
第一部分 典型药物的合成实验	5
实验一 盐酸苯海索的合成	5
实验二 硝酸益康唑的合成	7
实验三 盐酸普鲁卡因的合成	10
实验四 对乙酰氨基酚的合成	13
实验五 硝苯地平的合成	16
实验六 诺氟沙星的合成	19
第二部分 天然有效成分的提取、分离和鉴定	24
实验一 汉防己生物碱提取、分离和鉴定	24
实验二 虎杖中蒽醌类成分提取、分离及鉴定	27
实验三 槐米中芦丁和槲皮素的提取、分离及鉴定	30
实验四 黄芪中黄芪皂苷的提取、分离及鉴定	34
实验五 香豆素类、皂苷类、强心苷类成分的鉴识反应	36
第三部分 研究型综合化学实验	39
科学研究概述	39
实验一 山楂叶总黄酮的提取、制备及含量检测	43
实验二 黄花蒿中青蒿素的提取、分离及含量检测	44
实验三 苯佐卡因的合成	45
实验四 蒿甲醚的制备	46
附录	48
附录一 常用有机溶剂沸点、密度表	48
附录二 常用合成试剂和辅助试剂的制备	48
附录三 常用干燥剂	56
附录四 天然产物提取方法	57
附录五 天然产物分离方法	59
附录六 中药化学成分鉴定方法	66
附录七 各类成分的鉴别反应及试剂配制	70
附录八 中国科学院《关于科研活动原始记录中常见问题或错误的诚信提醒》(科发 监审函字(2020)2号)	75
主要参考书目	76

绪 论

实验室安全守则

1. 进入实验室的实验人员，必须熟悉实验室及周围环境，明确水阀、电闸、洗眼器、淋浴器、灭火器及实验室外消防水源等设施的位置，掌握安全设施使用方法。
2. 进入实验室必须穿工作服。应根据实验情况采取必要的安全防护措施，如佩戴防护口罩、防护手套、防护眼镜等。
3. 禁止在实验室内吸烟、进食和饮水，实验结束要洗净双手。
4. 严格按照操作规程进行实验，发现异常情况立即停止实验并及时报告教师。实验中不得擅自离岗，不得独自一人从事危险性操作。
5. 领取和使用试剂时，应仔细核对容器上标注的名称，确认是否为实验所需，未经许可不得将实验室的物品带出实验室。
6. 使用易燃、易爆化学危险物品时，严禁明火。
7. 使用强酸、强碱等腐蚀性物品时，必须做好个人防护。
8. 如发生创伤、烫伤、腐蚀伤等意外伤害，应利用医药箱采取自救与互救措施，并及时报告教师；如遇突发事故，应按照安全通道示意图，及时、有序地撤离现场。
9. 不得用湿手接触电器或电插座。实验完毕，应将电器的电源切断。
10. 实验结束后，必须将物品整理归位，做好实验室清洁，在完成水、电、煤气、门、窗等安全检查工作后方可离开。

实验室“三废”处理

1. 实验中产生的废气、废液、废渣（简称“三废”），会对环境造成污染和构成危害。因此，实验室“三废”不得随意排放。
2. 实验室应配备储存废液、废渣的容器。实验所产生的对环境有污染的废液和废渣应分类倒入指定容器存储并集中统一处理。
3. 实验室应及时通风，保持室内空气清新。可能产生强烈刺激性或高毒性气体的实验，必须在通风橱中进行。
4. 严禁将实验过程中产生的各种废液直接倒入水槽。应按照分类倒入废液桶，并做好登记。废液桶上应有危险品分类的相应标识。
5. 严禁将实验过程中产生的各种废渣直接倒入水槽。废纸、火柴梗等废弃物应放入指定废物缸内，不得随意丢弃。
6. 实验室管理人员应定期对废液、废渣容器和通风排风设备进行检查，发现问题及时上报并找有关部门解决，以保证“三废”处理工作的实施。
7. 实验室管理人员应定期将废液、固体废弃物交予有资质的环保公司进行无害化处理。
8. 实验教师应加强实验教学研究，改进实验内容、方法和技术，尽可能减少“三废”的排放。
9. 违反上述条款造成环境严重污染者，必须承担相应责任。

实验室意外事故处置

导致实验室发生意外事故的因素有很多，如使用有毒、易燃易爆的化学试剂不当；实验操作

失误引起火灾；使用电器不当造成触电等。但是，98%的事故由人为因素导致。为确保实验室的安全，学生在实验过程中应做好防火、防爆炸、防中毒、防受伤、防触电等防护工作。

一、防火及火灾处理方法

1. 进行加热或燃烧实验时，要严格遵守操作规程，严禁在燃烧的火焰附近使用易燃溶剂。
2. 实验室内严禁吸烟。
3. 一旦发生火灾，迅速移走一切可燃物，切断电源，防止火势蔓延。
4. 如果是泼洒在桌面上的有机溶剂燃烧，用湿抹布、沙子覆盖灭火。如果衣服着火，立即用湿布蒙盖，使之与空气隔绝而熄灭；也可躺在地上滚动，防止火焰向上蔓延到头部，同时也可灭火。
5. 若火势较大时应听从教师指挥，根据火灾类型选用合适的灭火器材灭火。必要时应有计划、有组织地从安全通道疏散人员，防止发生意外人身伤亡事故。
 - (1) 电器燃烧时：先切断电源，再用二氧化碳灭火器、干粉灭火器灭火。
 - (2) 易燃液体、气体和油脂燃烧时：用泡沫灭火器、干粉灭火器或二氧化碳灭火器灭火。
 - (3) 可燃活泼金属，如钾、钠、镁等燃烧：用干沙或干粉灭火器灭火。
 - (4) 木材、纸张、橡胶及塑料等燃烧：用水型灭火器、泡沫灭火器或干粉灭火器灭火。

二、防 爆 炸

1. 常压蒸馏时不可完全密闭。
2. 使用气体时，应严防气体发生器或导气管堵塞。
3. 在减压蒸馏时，不可用平底或薄壁烧瓶，操作完毕后，应待瓶内液体冷却至室温，小心放入空气后，再拆除仪器。
4. 实验过程中佩戴护目镜。

三、防中毒及中毒后处理方法

1. 一切能产生毒性气体的实验，必须在通风橱内进行。
2. 有毒药品应严格按操作规程和规定的限量使用。
3. 禁止在实验室内饮食，水杯不能带进实验室。
4. 如误吸入 Cl_2 、 HCl 等有毒气体，可吸入少量乙醇和乙醚的混合蒸气解毒；误吸入 H_2S 或 CO 而感到不适时，立即到室外呼吸新鲜空气。
5. 如毒物误入口内，可将 5~10 mL 5% 硫酸铜溶液加到一杯温水中，内服后把手指伸入咽喉部，促使毒物呕出，然后立即送医院。

四、防受伤及受伤后处理方法

1. 实验时严防过热的物体与身体任何部分接触。
2. 轻度烫伤可立即用冷水冲洗或浸泡伤处，用卫生纸轻轻吸干水迹，然后在烫伤处搽上苦味酸（1%）或碘伏（0.5%），再涂上烫伤药膏。烫伤较重时，应快速涂上苦味酸或碘伏并立即送医院治疗，不要把水疱挑破。
3. 皮肤接触强酸后，先用大量自来水冲洗伤处，再用 5% 碳酸氢钠溶液（或氯化钠注射液）冲洗。皮肤接触强碱后，先用大量水冲洗，再用 2% 硼酸溶液冲洗，如皮肤受伤可涂凡士林。
4. 溴或苯酚灼伤，立即用乙醇洗去溴或苯酚，最后在受伤处涂抹甘油。
5. 使用玻璃仪器要轻拿轻放。割伤处勿用手抚摸，如伤口较浅、较小，可先将伤口擦净，取出异物，然后涂上碘伏，贴上创可贴。伤口较大、较深或流血不止时，应以无菌纱布压迫包扎后，立即送医院治疗。
6. 如酸性液体溅入眼睛，应立即用洗眼器冲洗，再用 5% 碳酸氢钠溶液或氯化钠注射液冲洗，然后用蒸馏水冲洗，简单处理后，立即送医院治疗。
7. 如碱性液体溅入眼睛，应立即用洗眼器冲洗，再用 2% 硼酸溶液或氯化钠注射液冲洗，然

后用蒸馏水冲洗，简单处理后，立即送医院治疗。

8. 如有机试剂溅入眼睛，则立即用洗眼器冲洗，再用氯化钠注射液冲洗，然后用蒸馏水冲洗，简单处理后，立即送医院治疗。

五、防触电及触电后处理方法

1. 使用电器时必须擦干双手。
2. 电器出现故障，必须立即上报教师，不得私自维修。
3. 一旦有人触电，立即切断电源，或尽快用绝缘物将带电物拨开，电源尚未切断时，切勿直接用手牵拉触电者。必要时采用人工呼吸等急救措施抢救脱离电源的触电者。

药学专业常用的检索网站

1. PubMed-NCBI:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Glgoo 学术搜索:
<https://scholar.glgoo.com>
3. 百度学术:
<http://xueshu.baidu.com>
4. GeenMedical:
<http://www.geenmedical.com>
5. 梅斯医学 MedSci-临床医生发展平台:
<http://www.medsci.cn/sci/>
6. 爱学术 _ 免费学术资源下载:
<http://www.ixueshu.com>
7. 中国专利下载:
https://www.drugfuture.com/cnpat/cn_patent.asp
8. 国际专利下载 Espacenet - Smart search:
https://worldwide.espacenet.com/singleLineSearch?locale=en_EP#opennewwindow
9. SooPAT 专利搜索:
<http://www2.soopat.com/Home/Result?Sort=&View=&Columns=&Valid=&Embed=&Db=&Ids=&FolderIds=&FolderId=&ImportPatentIndex=&Filter=&SearchWord=CN+201510933125.4&FMZL=Y&SYXX=Y&WGZL=Y>
10. 期刊缩写查询 CAS Source Index (CASSI) Search Tool:
<http://cassi.cas.org/search.jsp>
11. 维普:
<https://qikan.cqvip.com/>
12. 知网:
http://elab.cnki.net/sh0788/?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg
13. 谷粉学术:
<https://gfsoso.99lb.net/sci-hub.html>

常用的杂志网站

1. Journal of the American Chemical Society (ACS Publications):
<http://pubs.acs.org/journal/jacsat>
2. Angewandte Chemie International Edition - Wiley Online Library:

<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/> (ISSN) 1521-3773

3. Nature Chemical Biology:

<https://www.nature.com/nchembio/>

4. Journal of Medicinal Chemistry (ACS Publications):

<https://pubs.acs.org/journal/jmcmar>

5. ACS Medicinal Chemistry Letters (ACS Publications):

<http://pubs.acs.org/journal/amclct>

6. European Journal of Medicinal Chemistry-Elsevier:

<https://www.journals.elsevier.com/european-journal-of-medicinal-chemistry>

7. Chemical Communications:

<http://pubs.rsc.org/en/journals/journalissues/cc#!recentarticles&adv>

8. Organic Letters (ACS Publications):

<http://pubs.acs.org/journal/orlef7>

第一部分 典型药物的合成实验

实验一 盐酸苯海索的合成

一、实验目的

1. 掌握曼尼希反应在药物制备中的应用。
2. 掌握无水操作的要求、格氏试剂的制备及应用。

二、实验原理

1. 特性和用途 盐酸苯海索（图 1-1-1）化学名为 α -环己基- α -苯基-1-哌啶丙醇盐酸盐。

盐酸苯海索为中枢抗胆碱抗帕金森病药，选择性作用于纹状体的胆碱能神经通路，而外周抗胆碱作用较弱，从而有利于恢复帕金森病患者脑内多巴胺和乙酰胆碱的平衡，改善患者的帕金森病症状。临床用于帕金森病、帕金森综合征，可用于药物引起的锥体外系疾病。

本品为白色轻质结晶性粉末，无臭，味微苦，在甲醇、乙醇和三氯甲烷中溶解，在水中微溶。熔点为 $250\sim 256\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，熔融时同时分解。

2. 合成原理 盐酸苯海索，以苯乙酮为原料，与多聚甲醛和盐酸哌啶发生曼尼希反应，得到 β -哌啶苯丙酮盐酸盐，后者与环己基氯化镁发生格氏反应，再水解即可得到产品。

（1）曼尼希反应：含活泼氢的化合物（苯乙酮）与甲醛或多聚甲醛和胺（盐酸哌啶）反应，生成乙胺型羰基化合物（ β -哌啶苯丙酮盐酸盐），见图 1-1-2。

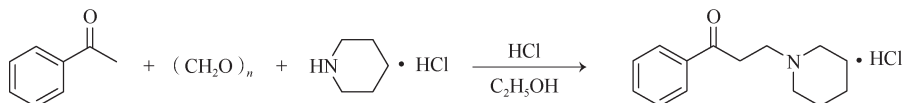


图 1-1-2 β -哌啶苯丙酮盐酸盐的合成路线

（2）格氏反应：干燥的 β -哌啶苯丙酮盐酸盐与格氏试剂环己基氯化镁在无水乙醚中发生加成反应，然后再水解，可得到盐酸苯海索，见图 1-1-3。

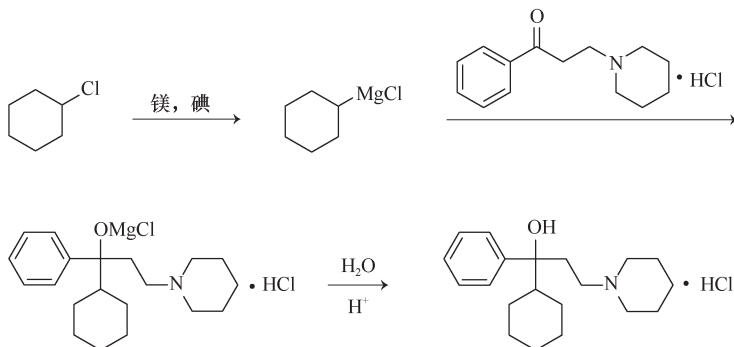


图 1-1-3 盐酸苯海索的合成路线

三、实验步骤

- 1. 哌啶盐酸盐的制备** 在附有搅拌器、恒压式滴液漏斗、球形冷凝管（冷凝管上端附有氯化

氢气体吸收装置^[1]的 250 mL 三颈瓶中加入哌啶 (15 g, 0.177 mol)、95% 乙醇溶液 (30 mL), 搅拌下慢慢滴加浓盐酸 (约 16 mL), 至反应液 pH 为 2 左右。将搅拌反应装置改为蒸馏装置, 减压蒸去乙醇和水至反应物呈糊状, 停止蒸馏, 冷却到室温, 抽滤, 滤饼于 60 °C 干燥, 得白色结晶 (约 10 g), 熔点为 240 °C (融熔时分解)。

2. β -哌啶苯丙酮盐酸盐的制备 在附有温度计、搅拌器、球形冷凝管的 250 mL 三颈瓶中依次加入苯乙酮 (9.05 g, 0.075 mol)、95% 乙醇溶液 (18 mL)、哌啶盐酸盐 (9.1 g, 0.075 mol)、多聚甲醛 (3.8 g, 0.125 mol) 和浓盐酸 (0.25 mL), 搅拌均匀后, 加热至 80~85 °C, 回流搅拌约 3 h (反应结束时, 反应液中不应有多聚甲醛颗粒存在)。反应结束后, 冰水浴冷却, 抽滤, 滤饼用 95% 乙醇溶液洗涤 2~3 次, 每次约 5 mL, 至洗出液近中性。滤饼于 60 °C 干燥至恒重, 得白色鳞片状结晶 12 g。熔点为 195~199 °C。

3. 盐酸苯海索的制备 在附有搅拌器、恒压式滴液漏斗、球形冷凝管 (冷凝管上端装有氯化钙干燥管^[1]) 的 250 mL 干燥三颈瓶中, 依次加入镁屑 (2.05 g)、无水乙醚^[2] (15 mL)、碘 1 小粒, 将氯代环己烷 (11.24 g) 与无水乙醚 (15 mL) 的混合液由滴液漏斗先滴入 20~30 滴, 慢慢搅拌 (避免将反应物搅至瓶壁上), 缓慢加热^[3] 至反应液微沸 (水浴温度不超过 40 °C), 碘的颜色逐渐退去, 反应物呈乳灰色浑浊状, 此时表示反应开始, 慢慢滴加剩余的氯代环己烷与无水乙醚的混合液, 滴加速度以控制正常回流为准。加完后继续搅拌回流 30 min 至镁屑全部消失 (表示反应已达终点)。随后用冷水浴冷却反应瓶, 搅拌下分三次加入 β -哌啶苯丙酮盐酸盐, 再搅拌加热回流 2 h。然后冷却到 15 °C 以下, 将反应物极缓慢地^[4] 加到盛有稀盐酸 (11 mL 浓盐酸和 33 mL 蒸馏水配成) 的烧杯中, 继续冷却到 5 °C 以下, 析出固体, 抽滤, 蒸馏水洗涤至近中性, 抽干得粗品。

4. 精制 粗品以 1.5 倍量的 95% 乙醇溶液加热回流溶解, 加粗品量的 2%~3% 活性炭脱色, 趁热抽滤, 滤液冷却到 10 °C 以下, 析出结晶, 抽滤, 用极少量乙醇洗涤产品, 60 °C 干燥, 得白色结晶。熔点为 250 °C (融熔时分解)。

四、注意事项

1. 进行 β -哌啶苯丙酮盐酸盐的制备反应时, 温度计插在水浴锅上。
2. 注意 0.5 h、1 h、1.5 h 时采用薄层层析 (TLC) 监测反应。
3. β -哌啶苯丙酮盐酸盐中间体须洗至近中性, 注意控制 95% 乙醇溶液总量为 10 mL。
4. 盐酸苯海索的制备与精制步骤中, 严禁使用明火, 所用仪器及试剂需充分干燥。

五、思考题

1. 中间体 β -哌啶苯丙酮盐酸盐不调节至中性对实验结果有何影响?
2. 为什么要将中间体 β -哌啶苯丙酮盐酸盐干燥至恒重?

六、文献阅读

Trihexyphenidyl misuse in delusional disorder

Trihexyphenidyl is an anticholinergic medication that is routinely used for the management of extrapyramidal symptoms in patients who receive antipsychotic medications. Trihexyphenidyl has been reported to be abused by some patients, who start to take it in increasing doses and tend to report a

[1] 于球形冷凝管上端加导气管, 用橡皮管将导气管与玻璃漏斗相连, 将漏斗放入盛有水的烧杯中, 使漏斗在水面上露出一定空隙与空气相通。

[2] 格氏反应所用仪器及试剂需充分干燥。无水乙醚干燥法: 于市售无水乙醚中用压钠机压入少量金属钠, 静置一段时间后, 不再见有气泡产生, 加塞备用。

[3] 本反应中加热装置采用恒温水浴锅或恒温油浴锅, 严禁使用明火。

[4] 有机镁化合物遇水即分解放出大量的热并有氢氧化镁沉淀析出, 故应在冷却下慢慢加入稀酸中, 以免乙醚逸出, 并使氢氧化镁转变为可溶性氯化镁, 便于后处理。

sensation of relaxation or pleasure with this medication. Hence, whether trihexyphenidyl should be considered a psychoactive substance and whether nonprescription misuse of this medication should be considered under the purview of substance use disorders needs further clarity. We present here two cases of trihexyphenidyl misuse which developed in the context of persistent delusional disorders and highlight the challenges in diagnosis in such a situation.

Considering the available literature and case characteristics, it seems more likely that trihexyphenidyl was the main drug that led to increased and nonprescription use of the medication. Based on the above properties, the WHO gave a consensus statement regarding the use of anticholinergics in psychiatry and concluded that the prophylactic use of these drugs is not recommended. It suggested to withdraw anticholinergic drugs after 3 months, as drug-induced Parkinsonism tends to improve spontaneously over this time despite continued antipsychotic medication.

Strictly following the criteria of dependence of International Classification of Diseases 10 (ICD-10), a diagnosis of dependence may be entertained with demonstration of features of craving, loss of control, tolerance to increasing doses, and preoccupation. However, whether a category of F19, *i.e.*, mental and behavioral disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances or F55 *i.e.* abuse of nondependence-producing substances would suit better would be a matter of contention. Although ICD-10 has a category for antidepressants abuse, there is still no place for anticholinergic medications such as trihexyphenidyl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition has recognized the abuse potential of trihexyphenidyl and has kept it under “Other (or Unknown) Substance Use Disorder” category. The subsequent edition of ICD probably needs to take a look at the placement of trihexyphenidyl misuse in appropriate nosological category.

[*Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2018, 9 (3): 428-430]

实验二 硝酸益康唑的合成

一、实验目的

1. 熟悉羰基选择性还原为醇的常用方法。
2. 掌握还原剂硼氢化钠的作用特点及益康唑成盐的原理、实验操作和意义。
3. 掌握威廉逊 (Williamson) 醚合成及相转移 *N*-烃化反应在药物合成中的应用。

二、实验原理

1. 特性和用途 硝酸益康唑 (图 1-2-1) 的化学名为 1-[2-[(4-氯苯基) 甲氧基]-2-(2, 4-二氯苯基) 乙基]-1*H*-咪唑硝酸盐。化学结构式如下:

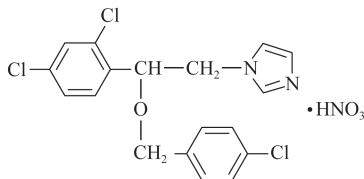


图 1-2-1 硝酸益康唑的化学结构式

硝酸益康唑 (econazole nitrate) 为广谱抗真菌药, 对皮肤癣菌、酵母菌等均有杀菌和抑菌作用, 为临床上治疗股癣、手足癣、花斑癣、念珠菌性皮炎等浅部真菌感染疾病的首选药物。

本品为白色或微黄色的结晶或结晶性粉末, 无臭; 熔点 163~167 °C, 熔融时同时分解, 溶于甲醇, 极微溶于水。

2. 合成路线 硝酸益康唑有多种合成方法，目前工业上常用的生产工艺如下：以三氯苯乙酮为起始原料，经还原、咪唑化，对氯苄基取代制得益康唑，最后与硝酸成盐得到硝酸益康唑，见图 1-2-2。

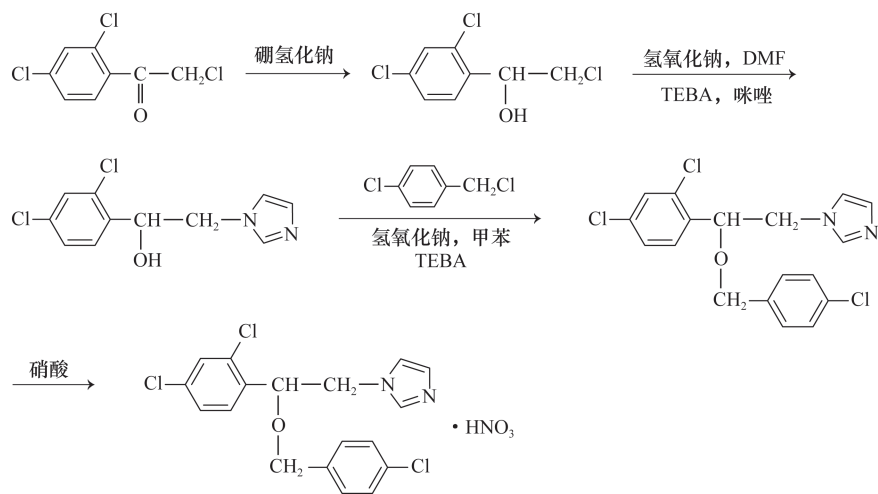


图 1-2-2 硝酸益康唑合成路线

三、实验步骤

1. 2-氯-1-(2, 4-二氯苯基)乙醇（三氯苯乙醇）的合成 于 250 mL 三颈瓶中加入三氯苯乙酮（20 g，0.089 mol）和无水乙醇（50 mL），在 60 °C 搅拌下分次加入硼氢化钠（3.0 g）^[1]，回流反应 1.5 h，反应结束后蒸干溶剂得到油状物，水洗（50 mL），减压条件下蒸干溶剂，得到三氯苯乙醇粗品^[2]，干燥，称重，计算产率。

2. 1-(2, 4-二氯苯基)-2-咪唑-1-基-乙醇（咪唑醇）的合成 于 250 mL 三颈瓶中加入上述三氯苯乙醇（10 g，0.044 mol）、咪唑（3.3 g，0.062 mol）、苄基三乙基氯化铵（TEBA，0.6 g）、氢氧化钠（2.6 g）和 *N,N*-二甲基甲酰胺（DMF，25 mL），于 65 °C 搅拌反应 3 h，反应完毕，将反应液倒入 250 mL 水中，有固体析出，过滤，粗品用少量乙醇洗涤，过滤得到咪唑醇中间体，干燥，称重，计算产率。

3. 硝酸益康唑的合成 于 250 mL 三颈瓶中加入中间体咪唑醇（9 g，0.035 mol）、相转移催化剂（TEBA，1.1 g）、对氯苄基（6.3 g，0.039 mol）、甲苯（toluene，50 mL）和 50% 氢氧化钠溶液（21 mL），于 100 °C 条件下，反应 2 h。反应完毕，分出有机层，水洗三次（每次 100 mL），无水硫酸镁干燥，过滤，加入硝酸（1.2 mL），搅拌 10 min，析出固体，过滤，用少量甲苯洗涤，得硝酸益康唑，干燥，测熔点（163~167 °C），称重，计算收率。

四、注意事项

1. 使用三颈瓶时，注意磨砂接口处的密封。
2. 减压浓缩去除溶剂时，不可完全蒸干。

五、思考题

1. 重结晶法提纯固体有机化合物，有哪些主要步骤？说明每步目的。
2. 重结晶所用的溶剂为什么不能太多，也不能太少？如何控制溶剂量？

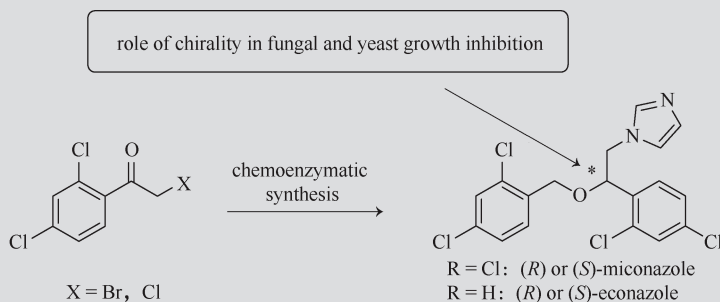
[1] 15 min 内加完。

[2] 无须纯化，可直接用于下一步反应。

六、文献阅读

Asymmetric chemoenzymatic synthesis of miconazole and econazole enantiomers. The importance of chirality in their biological evaluation

Simple and novel chemoenzymatic route has been applied for the first time in the synthesis of miconazole and econazole single enantiomers. Lipases and oxidoreductases have been tested in stereoselective processes; the best results were attained with oxidoreductases for the introduction of chirality in an adequate intermediate. The behaviors of a series of ketones and racemic alcohols in bioreductions and acetylation procedures, respectively, have been investigated; the best results were found with alcohol dehydrogenases A and T, which allowed the production of (*R*)-2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl) ethanol in enantiopure form under very mild reaction conditions. Final chemical modifications have been performed in order to isolate the target fungicides miconazole and econazole both as racemates and as single enantiomers. Biological evaluation of the racemates and single enantiomers has shown remarkable differences against the growth of several microorganisms; while (*R*)-miconazole seemed to account for most of the biological activity of racemic miconazole on all the strains tested, both enantiomers of econazole showed considerable biological activities. In this manner, (*R*)-econazole showed higher values against *Candida krusei*, while higher values were observed for (*S*)-econazole against *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium chrysogenum*, and *Aspergillus niger*.



The preparation of enantiomerically pure compounds is a highly demanding task for the industrial sector because of the different activities of drug enantiomers in pharmaceutical and agrochemical applications. As a result of advances in asymmetric organic synthesis and analytical separation technologies, efficient access to both single enantiomers of a racemate has been possible in many cases, allowing the study of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. In fact, current requirements from regulatory authorities have largely increased the number of enantiomerically pure drugs rather than racemates presented for approval.

Miconazole and econazole are antifungal agents which damage fungal organisms by interfering with ergosterol biosynthesis. These compounds are usually employed in the treatment of vaginal diseases and several fungal infections in the skin of both humans and animals, being well tolerated in clinical practice and showing biological activity shortly after application. These two compounds correspond to the family of imidazole derivatives that also includes isoconazole, ketoconazole, sertaconazole, and sulconazole; all are well-known due to their potent activities against a variety of fungi. The therapeutic properties of their enantiomers and also of azole drugs 4 such as fluconazole, genaconazole, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, and voriconazole usually differ, as occurs with sertaconazole, where the *R* enantiomer is 2 times more active than the racemic form against both fungi and yeasts. This fact allows the administration of (*R*)-sertaconazole at doses half of those used for the racemic drug, suppressing minor risks of side effects and unspecific toxicities derived from the administration of the nonactive *S* enantiomer.

Asymmetric chemical transformations for access to this class of drugs or related chiral building blocks are generally based on stereoselective catalytic Henry reactions, reductions of imidazole ketones or *R*-halo ketones, and also catalytic hydrosilylation reactions. In this manner, the syntheses of miconazole and econazole single enantiomers have been scarcely reported, the synthesis of adequate chiral intermediates being made possible by the copper-catalyzed addition of nitromethane to 2, 4-dichlorobenzaldehyde using a C1-symmetric chiral aminopyridine ligand or the enantioselective reduction of 2-chloro-1-(2, 4-dichlorophenyl) ethanone using a chiral oxazaborolidine. Alternatively, enantiomeric chromatographic separations of the corresponding racemates have been also successfully achieved.

[*The Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76 (7): 2115-2122]

实验三 盐酸普鲁卡因的合成

一、实验目的

1. 通过局部麻醉药盐酸普鲁卡因的合成, 学习酯化、还原等单元反应。
2. 熟悉利用水和二甲苯共沸脱水的原理, 掌握羧酸的酯化操作。
3. 掌握盐酸普鲁卡因的成盐条件、分离操作和精制方法。

二、实验原理

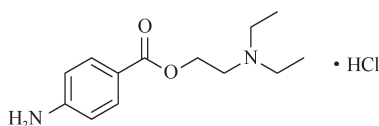


图 1-3-1 盐酸普鲁卡因的化学结构式

1. 特性与用途 盐酸普鲁卡因(图 1-3-1) 化学名为 4-氨基苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐, 又称奴佛卡因。

盐酸普鲁卡因为局部麻醉药, 作用强, 毒性低。临床上主要用于浸润麻醉、阻断麻醉或蛛网膜下腔麻醉。由于普鲁卡因有扩张小血管作用, 故吸收快、麻醉时间短。常酌加肾上腺素于盐酸普鲁卡因中, 可以增强麻醉作用, 能延长作用时间并降低毒性。

本品为白色结晶或结晶性粉末, 无臭、味微苦, 随后有麻醉感。熔点为 154~157 °C。易溶于水 (1 : 1), 略溶于乙醇 (1 : 30), 微溶于三氯甲烷, 几乎不溶于乙醚; 在空气中稳定, 但对光线敏感, 故宜避光储存。其水溶液加氢氧化钠或碳酸钠溶液, 有油状的普鲁卡因析出, 放置后可形成结晶, 熔点为 57~59 °C。

2. 合成原理 盐酸普鲁卡因可由对硝基苯甲酸与二乙氨基乙醇酯化, 经二甲苯共沸蒸馏脱水得硝基普鲁卡因, 然后在稀盐酸中用铁粉还原, 加 20% 氢氧化钠溶液碱化得普鲁卡因, 最后与浓盐酸作用后, 冷却盐析得到盐酸普鲁卡因, 见图 1-3-2。

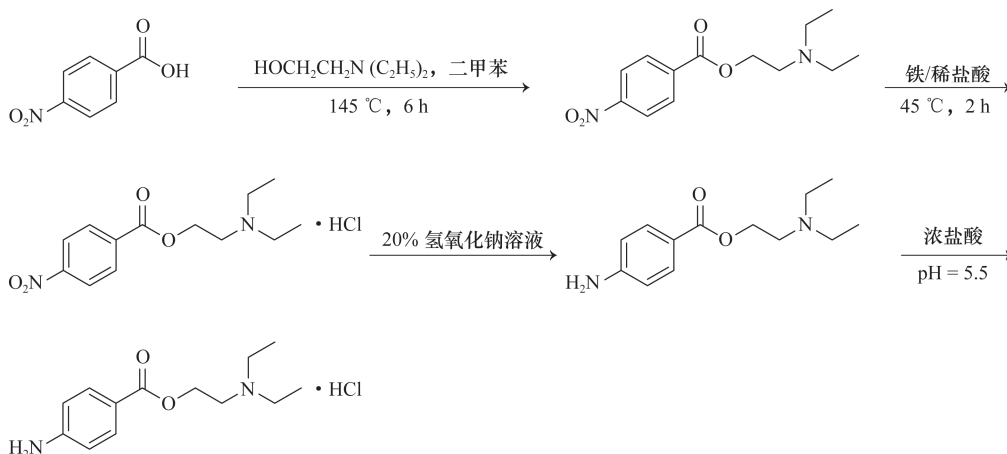


图 1-3-2 盐酸普鲁卡因的合成路线