

# 目 录

实验室基本注意事项	3
实验一 分析天平的使用方法与实验操作测验	5
<b>实验二 阿司匹林的制备</b>	<b>6</b>
<b>实验三 贝诺酯的合成</b>	<b>8</b>
实验四 阿司匹林的鉴别、检查和含量测定	10
实验五 葡萄糖的杂质检查	12
实验六 药物中特殊杂质检查（氢化可的松中其他甾体的检查）	14
实验七 醋酸地塞米松片含量均匀度检查	16
实验八 异烟肼（片）的含量测定	17
实验九 氨酚咖匹林片的含量测定	18
实验十 芦丁的提取、鉴别及含量测定	20
实验十一 阿司匹林片的制备	25
实验十二 阿司匹林片的溶出度检查	27
实验十三 栓剂的制备（阿司匹林栓、克霉唑栓）	28
<b>选做实验</b>	
实验十四 柱层析和薄层层析在天然化合物分离中的应用	30
实验十五 气相色谱法测定酞剂中乙醇的含量	31
实验十六 液相色谱法测定氢化可的松的含量	34
实验十七 手性高效液相色谱	35
实验十八 亲和毛细管电泳	36
实验十九 硫酸阿托品片（注射液）的含量测定（比色法）	38
实验二十 间接碘量法测定葡萄糖的含量	40
实验二十一 葡萄糖注射液的检验	41
实验二十二 纯化水的检验	43
实验二十三 药用硼砂的含量测定	45
实验二十四 双波长分光光度法测定复方磺胺甲噁唑片的含量	46
实验二十五 双相滴定法测定苯甲酸钠的含量	47
实验二十六 从茶叶中提取咖啡碱	48
实验二十七 淀粉的定性分析	50

实验二十八 苯佐卡因的合成 .....	52
实验二十九 抗痉挛药-5,5-二苯乙内酰脲的合成 .....	54
实验三十 智能药物释放材料-聚 N-异丙基丙烯酰胺的合成 .....	56
实验三十一 聚 N-异丙基丙烯酰胺的温敏响应及包药释药研究 .....	58
实验三十二 配体交换色谱法分离 $\beta$ -氨基酸对映体 .....	58
附录一 操作测量不规范操作及其扣分标准 .....	61
附录二 实验的有关基本知识和操作 .....	62
第一节 基本知识 .....	62
第二节 基本操作 .....	63
第三节 实验及报告基本要求 .....	67
附录三 各种仪器测定方法 .....	73
F1. 紫外分光光度法 (摘选) .....	73
F2. 色谱法 .....	75
2.1 薄层色谱法 .....	75
2.2 高效液相色谱法 .....	77
2.3 气相色谱法 .....	81
F3 含量均匀度检查法 .....	83
F4 溶出度检查法 .....	84
中英文词汇表 .....	87

## 实验室基本注意事项

### 一、实验室安全

药学化学各门实验实践性很强，因此，在进入实验室工作之前，希望参加实验者必须对实验课程的内容，要有充分的准备，而且要通晓实验室的一些基本规则，遵守实验室安全操作须知，才能避免可能发生的一些危险情况。

#### (一)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，在某些实验中，需戴防护目镜。

倘若有化学药品或酸、碱液溅入眼睛，应赶快用大量的水冲洗眼睛和脸部，并赶快到最近的医院进行治疗。若有固体颗粒或碎玻璃粒进入眼睛内，请切记不要揉眼睛，并赶快到最近的医院进行诊治。

#### (二)预防火灾

有机药物合成实验室中，由于经常使用挥发性的，易燃性的各种有机试剂或溶剂，最容易发生的危险就是火灾。因此在实验中应严格遵守实验室的各项规章制度，从而可以预防火灾的发生。

在实验室内禁止吸烟。实验室中使用明火时应考虑周围的环境，如周围有人使用易燃易爆溶剂时，应禁用明火。

一旦发生火灾，不要惊慌，须迅速切断电源、熄灭火源，并移开易燃物品，就近寻找灭火的器材，扑灭着火。如容器中少量溶剂起火，可用石棉网、湿抹布或玻璃盖住容器口，扑灭着火；其他着火，采用灭火器进行扑灭，并立即报告有关部门或打 119 火警电话报警。

在实验中，万一衣服着火了，切勿奔跑，否则火借风势会越烧越烈，可就近找到灭火喷淋器或自来水龙头，用水冲淋使火熄灭。

#### (三)割伤，烫伤和试剂灼伤处理

##### 1. 割伤

遇到割伤时，如无特定的要求，应用水充分清洗伤口，并取出伤口中碎玻璃或残留固体，用无菌的绷带或创口贴进行包扎、保护。大伤口应注意压紧伤口或主血管，进行止血，并急送医疗部门进行处理。

##### 2. 烫伤

因火焰或因触及灼热物体所致的小范围的轻度烫伤、烧伤，可通过立即将受伤部位浸入冷水或冰水中约 5min 以减轻疼痛。重度的大范围的烫伤或烧伤应立即去医疗部门进行救治。

##### 3. 化学试剂灼伤

对于不同的化学试剂灼伤，处理方法不一样。

(1) 酸 立即用大量水冲洗，再用 3%—5% 碳酸氢钠溶液淋洗，最后水洗 10—15min。严重者将灼伤部位拭干包扎好，到医院治疗。

(2) 碱 立即用大量水冲洗，再用 2% 醋酸溶液 25% 醋酸溶液或 1% 硼酸溶液淋洗，以中和碱，最后再水洗 10—15min。

(3) 有机物 用酒精擦洗可以除去大部分有机物。然后再用肥皂和温水洗涤即可。如果皮肤被酸等有机物灼伤，将灼伤处浸在水中至少 3h，然后请医生处置。

## 二、化学药品使用中注意的事项

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,遇有明火会即发生燃烧爆炸。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,在实验室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,更不能用开口容器盛放易燃溶剂。

## 三、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会引起爆炸。

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水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,或能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少量地加到大量的醇中予以分解(操作时须戴防护目镜)。

## 实验一 分析天平的使用方法与实验操作测验

### 1 实验目的

- 1.1 学会正确使用分析天平，掌握直接称重和减重称量样品的方法。
- 1.2 进行操作测验，以检测与规范实验操作过程。

### 2 实验步骤

#### 2.1 天平检查

在了解天平的性能和使用方法后，观察天平各部件是否处于正常状态。天平零点位置是否正确，重复性是否良好，以及清洁情况。

#### 2.2 直接称量练习

2.2.1 称量“称量瓶”的重量：从干燥器中取出一个称量瓶，放在天平盘上，称其重量并进行记录。重复称量 2~3 次，求出平均值。

2.2.2 称量瓶盖的重量：将瓶盖放在天平盘上(瓶体放回干燥器内)，称其重量并进行记录。重复称量 2~3 次，求出平均值。

2.2.3 称量瓶体的重量：将瓶体放在天平盘上(瓶盖放回干燥器中)，称其重量并进行记录。重复称量 2~3 次，求出平均值。

计算瓶盖加瓶体重量之和，并与称量瓶一次称得的重量比较。

#### 2.3 减重法称量练习

2.3.1 检查天平零点并记录。

2.3.2 取一空称量瓶 A，称重并记录。

2.3.3 取一装有样品的称量瓶 B，称重并记录。

2.3.4 将瓶 B 内的样品粉末轻轻地倒入空瓶 A 内约 0.5g(勿洒落瓶外)，称量瓶 B 的重量并记录。

2.3.5 称量倒入样品粉末后瓶 A 的重量并记录。

2.3.6 按下节注意事项给出的报告格式示例，计算和填入实验结果，按两种方法计算得到的转移粉末的重量相差要小于 0.5mg。再重复以上称重步骤一次。

### 3 注意事项

- 3.1 减重法第二次称量结束后，检查一下天平零点，如零点发生漂移应进行校正。
- 3.2 天平使用后，应认真检查天平的电源，做好卫生，并在“天平使用登记本”上登记。
- 3.3 为防止手心出汗，必要时戴白线手套。
- 3.4 减重法记录数据的报告格式示例：

### 4 操作测量题

取  $\text{NaHCO}_3$  粉末约 0.35g，精密称定，置 50mL 量瓶中，加水溶解并定容，摇匀。精密量取上述溶液 25mL，置三角瓶中，加甲基红—溴甲酚绿混和指示剂 10d，用盐酸滴定液 (0.1mol/L) 滴至溶液由绿色恰变为紫红色为终点。

具体的评分标准参见附录一，要求测量时不允许看书对照进行。

## 粉末称量练习格式

日期:

天平号:

单位: g

实验次数	第一次	第二次
天平零点		
瓶 A 瓶 A+粉末 $W_A$		
瓶 B 瓶 B-粉末 $W_B$		
$ W_A - W_B $		

## 实验二 阿司匹林的制备

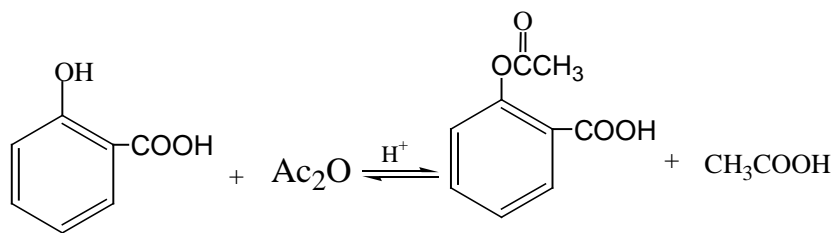
阿司匹林是现代生活中最常用的药物之一。它是一种强效的、副作用较小的止痛、退烧和消炎药。阿司匹林最初发现于 1763 年，当时人们发现柳树皮可减缓疟疾的发烧症状。一个世纪后，化学家们从柳树皮中分离和鉴定了其中的活性成分，称之为水杨酸(Salicylic Acid)，随后，此化合物便能用化学方法大规模生产以供医学上的使用。但是，水杨酸作为药物来说，酸性太强，会严重刺激口腔、食道和胃壁的粘膜。为此，科学家采用酸性较小的钠盐(水杨酸钠)，但水杨酸钠的刺激性虽然小些，对胃内壁仍有刺激性影响，且有令人不悦的甜味，以致大多数病人不愿服用。直至 1893 年，拜耳(Bayer)公司德国分行的化学师发明了一条实际可行的合成乙酰水杨酸的路线。乙酰水杨酸经过胃时不起变化，但可以被肠液中的碱性介质水解生成水杨酸，也没有令人不悦的味道。拜耳公司德国分公司将其产品命名为阿司匹林(Aspirin)，一直沿用至今。阿司匹林还是复方解热镇痛片，A.P.C 的主要成分之一。A.P.C 是由阿司匹林(Aspirin)、非那西汀(Phenacetin)、咖啡因(Caffeine)复合而成。

### 1 实验目的

- 1.1 通过阿司匹林的制备，了解合成实验的一般原理及操作及思维方式。
- 1.2 了解酰化反应的要求及其应用。
- 1.3 进一步巩固重结晶的操作方法，学会混合溶剂重结晶。

### 2 实验原理

阿司匹林的制备，通常用水杨酸 (Salicylic Acid) 与乙酸酐作用，就是水杨酸分子中酚羟基的氢被乙酰基取代。水杨酸既含有羟基，又含有羧基，属于双官能团化合物。它既可以与羧酸及其衍生物作用，又可以与醇作用成酯，它本身分子间也可以形成氢键。为了加速反应的进行，破坏水杨酸分子间的氢键，常加入浓硫酸作催化剂。



### 3 仪器与药品

50mL 圆底烧瓶	1 个	50mL 烧杯	1 个	
球形冷凝管	1 个	100mL 量筒	1 个	
温度计(0~100℃)	1 支	抽滤瓶	1 个	
布氏漏斗	1 个	水浴锅	1 个	
浓 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	水杨酸	醋酸酐	无水乙醇	0.1%FeCl <sub>3</sub> 溶液

### 4 操作步骤



称取 3.0g 水杨酸，加入 50mL 圆底烧瓶中，再加入 5mL 乙酸酐，摇匀后，加入 5 滴浓硫酸，装一球形冷凝管<sup>[2]</sup>，见上图。待水杨酸全部溶解后<sup>[3]</sup>，将圆底烧瓶放入 80~85℃ 水浴中<sup>[4]</sup>，恒温 15~20 分钟，其间不断振摇。反应结束后，稍微冷却，倒入盛有 30mL 冷水的烧杯中，并用 10mL 水洗涤圆底烧瓶，将洗涤液也倒入烧杯中，很快析出白色晶体，将烧杯置于冷水浴中，并不断搅拌，促其结晶完全。抽滤，并用少量水洗涤晶体<sup>[5]</sup>，抽干，得粗品阿司匹林。

取极少量粗品阿司匹林，溶于几滴乙醇中，加入 0.1%FeCl<sub>3</sub> 溶液 1~2 滴，观察颜色变化<sup>[6]</sup>。将粗品阿司匹林，放入 50mL 圆底烧瓶中，加入 4~5mL 无水乙醇，装上球形冷凝管，通入冷凝水，见上图，置于 60~70℃ 水浴中加热片刻<sup>[7]</sup>，若粗品还有少量未溶，可补加少量乙醇，直至其全都溶解<sup>[8]</sup>。用滴管向溶液中滴加水至微浑，再加热溶解，冷却至少半小时，溶液析出白色晶体，抽滤，红外灯烘干，计算收率。

取少量重结晶后的阿司匹林溶解于几滴乙醇中，并加入 0.1%FeCl<sub>3</sub> 溶液 1~2 滴，观察颜色变化。

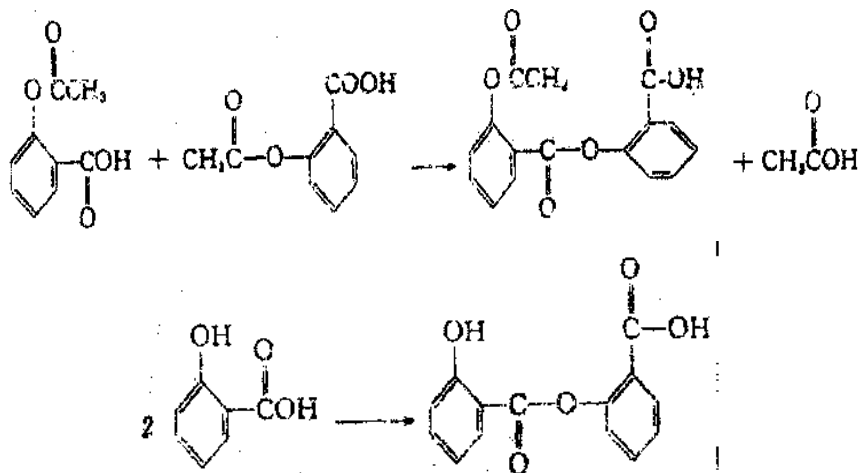
### 5 注意事项

5.1 实验所用仪器必需干燥，否则影响反应的进行。

5.2 装冷凝管的目的是减少醋酸的挥发，见上图，因反应并未沸腾，可以不通冷凝水。

5.3 水杨酸与醋酐的反应比较快，两种反应物混合后，很快会出现白色沉淀，并非水杨酸未溶。

5.4 反应温度不宜超过 90℃，否则将有副产物—水杨酸的聚合物产生。



5.5 洗涤晶体时，要多洗几次，将晶体上附着的酸洗净；否则，重结晶时，会加速阿司匹林的水解。

5.6  $\text{FeCl}_3$  溶液是鉴定酚羟基的特征试剂，当含有酚羟基的化合物加入  $\text{FeCl}_3$  溶液时，会形成紫色的络合物，若晶体中含有未反应的水杨酸，会有颜色变化。

5.7 阿司匹林易水解，重结晶时加热时间不宜过长，不宜用高沸点溶剂。阿司匹林溶解度：1g/300mL 冷水、1g / 5mL 乙醇。

5.8 阿司匹林重结晶为混合溶剂重结晶，请参阅重结晶部分。重结晶时，一定要控制乙醇的量；否则，重结晶样品损失过多，甚至最后得不到重结晶的晶体。

## 6 思考题

6.1 乙酰化反应加入浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  的目的是什么？

6.2 反应仪器为何要求干燥？

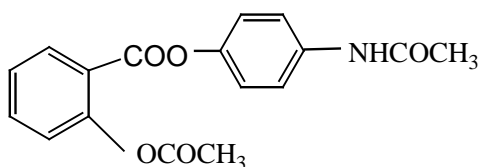
6.3 重结晶前后做  $\text{FeCl}_3$  实验的目的是什么？

6.4 反应收率如何计算？何物过量？为什么？

## 实验三 贝诺酯的合成

贝诺酯 (Benorilate) 又名扑炎痛、解热安，苯乐来，扑炎痛。化学名：2-(乙酰氧基) 苯甲酸 4'-(乙酰氨基) 苯酯 [2-(Acetyloxy) benzoic acid 4'-(acetyl amino)phenyl ester]。





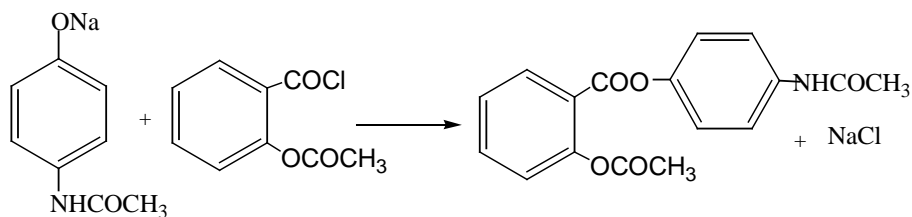
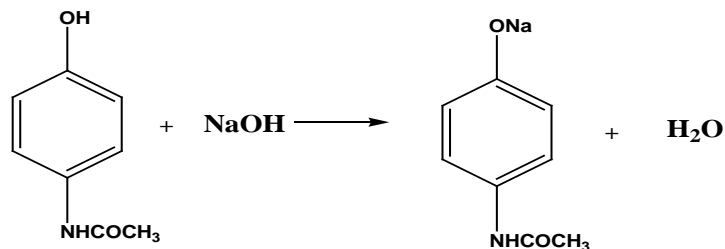
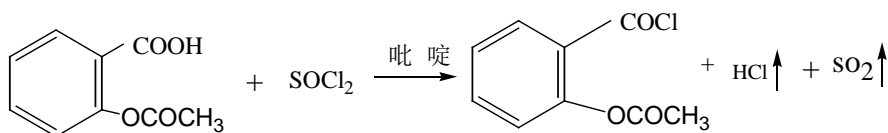
$C_{17}H_{15}NO_5=313.3$

本品为白色结晶性粉末，无味，mp.175-176℃，不溶于水，易溶于热醇中。用于风湿性关节炎及其他发热而引起的中等疼痛的治疗，本品对胃的刺激性较小，毒性低，作用时间长为其特点。

## 1 实验目的

- 1.1 了解拼合原理在药物化学中的应用，了解酯化反应在药物化学结构修饰中的应用。
- 1.2 熟悉酯化反应的方法，掌握无水操作的技能。
- 1.3 掌握反应中有害气体的吸收方法。

## 2 实验原理



## 3 操作方法

将乙酰水杨酸 9g 置于干燥的 100mL 鸡心瓶中，加入新蒸过的 SOCl<sub>2</sub> 6mL，滴入 2 滴吡啶，按上冷凝器、干燥管及气体连续吸入装置。用油浴缓缓加热，不时地振摇鸡心瓶。控制反应液温度 80℃ 进行反应，至无气体放出。用水泵减压蒸除过量的 SOCl<sub>2</sub>，即得乙酰水杨酰氯，将乙酰水杨酰氯倒入恒压分液漏斗，用 5mL 无水丙酮洗涤鸡心瓶，合并于分液漏斗中。

另在装有搅拌、恒压滴液漏斗、温度计的 250mL 三颈瓶中，加入扑热息痛 8.6g，水 50mL，

搅拌下于 10~15℃ 缓缓加入 20% 氢氧化钠溶液 18mL，降温至 8~12℃，缓慢滴加上述制得的溶液（约 20min 滴毕），调节 pH 9~10，搅拌 1.5~2h。反应毕，抽滤并水洗至中性，得粗品。干燥后用乙醇重结晶，得精品并测定熔点。

#### 4 注意事项

4.1 氯化反应为无水反应，操作过程需注意无水条件，所用仪器必须干燥，反应过程中需加干燥管。

4.2 反应液温度必须控制在 80℃。

4.3 本品易溶于乙醇，精制时注意摸索乙醇的用量。否则精制率较低。

#### 5 参考文献

[1] 医药工业, No.8.11 (1974)

[2] US,3.431.293,见于 CA71,3156g (1969)

[3] Ger (East) 48,211,见于 CA65, 1528a (1966)

## 实验四 阿司匹林的鉴别、检查和含量测定

### 1 目的要求

- 1.1 了解阿司匹林鉴别反应原理和操作。
- 1.2 了解本实验中药物的特殊杂质的来源和检查目的。
- 1.3 掌握本实验中药物杂质的检查方法及原理。
- 1.4 掌握本实验中药物含量测定的方法及原理。

### 2 鉴别

2.1 取本品约 0.1g，置 20mL 试管中，加水约 10mL，振摇。置于小火上煮沸（试管口朝外），放冷。加三氯化铁试液（取 FeCl<sub>3</sub> 9g,加水溶至 100mL）1 滴，即呈紫堇色。

2.2 取本品约 0.5g，置 20mL 试管中，加碳酸钠试液 10mL，微火煮沸（试管口朝外）2 分钟后，放冷，加过量的稀硫酸，即析出白色沉淀，并发生醋酸的臭气。

### 3 检查

#### 3.1 溶液的澄清度

取本品 0.5g，至纳氏比色管中，加温热至约 45℃ 的 10% 碳酸钠试液 10mL，溶解后，溶液应澄清。

#### 3.2 游离水杨酸

取本品 0.10g，置 50mL 纳氏比色管中，加乙醇 1mL 溶解后，加冷水适量使成 50mL，立即加新制的稀硫酸铁铵溶液 [取盐酸溶液（9→100）1mL，加硫酸铁铵指示液 2mL 后，再加水适量使成 100mL] 1mL，摇匀；30 秒钟内如显色，与对照液（精密称取水杨酸 0.1g，加水溶解后，加冰醋酸 1mL，摇匀，再加水使成 1000mL，摇匀，精密量取 1mL，加乙醇 1mL、水 48mL 与上述新制的稀硫酸铁铵溶液 1mL，摇匀）比较，不得更深(0.1%)。

### 3.3 易炭化物

取内径一致的 10mL 比色管两支：甲管中加对照液（取比色用氯化钴液 0.25mL、比色用重铬酸钾液 0.25mL、比色用硫酸铜液 0.40mL，加水使成 5mL）5mL，乙管中加硫酸（含 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>94.5%~95.5%（g/g））5mL 后，分次缓缓加入本品 0.5g，振摇使溶解。静置 15 分钟后，将甲乙两管同置白色背景前，平视观察，乙管中所显颜色不得较甲管更深。

### 3.4 重金属

取 25mL 纳氏比色管两支，甲管中加标准铅溶液(10μg Pb<sup>2+</sup>/mL) 1mL，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2mL，加水至 25mL。乙管取本品 1.0g，加乙醇 23mL 溶解后，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2mL。再在甲乙两管分别加硫代乙酰胺试液各 2mL，摇匀，放置 2 分钟。同置白纸上，自上向下透视，供试液显出的颜色与标准管比较，不得更深。（即含重金属不得过百万分之十）。

### 3.5. 炽灼残渣

取本品 1g，依法检查，遗留残渣不得过 0.1%。

## 附：中国药典 2000 年版附录 VIII H（重金属检查法）

重金属系指在实验条件下能与硫代乙酰胺或硫化钠作用显色的金属杂质。

### 标准铅溶液的制备

称取硝酸铅 0.160g，置 1000mL 量瓶中，加硝酸 5mL 与水 50mL 溶解后，用水稀释至刻度，摇匀，作为贮备液。

临用前，精密量取贮备液 10mL，置 100mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，即得（每 1mL 相当于 10μg 的 Pb）。

配制与贮存用的玻璃容器均不得含铅。

### 第一法

除另有规定外，取 25mL 纳氏比色管两支，甲管中加标准铅溶液一定量与醋酸盐缓冲液（pH3.5）2mL 后，加水或各药品项下规定的溶剂稀释成 25mL，乙管中加入按各药品项下规定的方法制成的供试液 25mL；若供试液带颜色，可在甲管中滴加少量的稀焦糖溶液或其他无干扰的有色溶液，使之与乙管一致；再在甲乙两管分别加硫代乙酰胺试液各 2mL，摇匀，放置 2 分钟，同置白纸上，自上向下透视，乙管中显出的颜色与甲管比较，不得更深。

如在甲管中滴加稀焦糖溶液仍不能使颜色一致时，可取该药品项下规定的二倍量的供试品和试液，加水或该药品项下规定的溶剂使成 30mL，将溶液分成甲乙二等份，乙管中加水或该药品项下规定的溶剂稀释成 5mL；甲管中加入硫代乙酰胺试液 2mL，摇匀，放置 2 分钟，经滤膜（孔径 3μm）滤过，然后甲管中加入标准铅溶液一定量，加水或该药品项下规定的溶剂使成 25mL；再分别在乙管中加硫代乙酰胺试液 2mL，甲管中加水 2mL，照上述方法比较，即得。

供试品如含高铁盐影响重金属检查时，可取该药品项下规定方法制成的供试溶液，加抗坏血酸 0.5~1.0g，并在对照液中加入相同量的抗坏血酸，再照上述方法检查。

配制供试品溶液时，如使用的盐酸超过 1.0mL（或与盐酸 1.0mL 相当的稀盐酸），氨试液

超过 2mL，或加入其他试剂进行处理者，除另有规定外，对照液中应取同样同量的试剂置瓷皿中蒸干后，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2mL 与水 15mL，微热溶解后，移至纳氏比色管中，加标准铅溶液一定量，在用水稀释成 25mL。