

實用有机合成藥品之製造

瞿德浩 編著

華東醫藥生活社出版

54
39

版權所有★不准翻印

實用有機合成藥品之製造

編著者	瞿德浩
出版者	華東醫藥生活社 上海淮海中路1670弄12號
總經售	新華書店華東總分店 上海福州路三九〇號
印刷者	藝文書局鑄字印刷廠 上海嘉善路一一三號

1952年10月初版1—5,000
定價每冊人民幣9,000元

卷 首 語

本書以文獻綜述爲主。就目前中國情形在各類用藥中，擇其適於國內實際醫療情況、療效佳良，原料取給便利，製造簡易者（在目錄中各該藥品名上，概加★號，以資區別）；先泛論各種製法，後擇其尤適用者，附詳細操作法。至於同類藥物中之次要者，亦均權其輕重，有所敘述。

本書文獻，並未列入，但對本國資料，都加以引註，並廣採私人通訊，務期達到理論與實際相結合爲目的。參考之材料收集至 1952 年 6 月爲止，唯限於目前條件，最近文獻，難期完全。

本書完成後，承潘德孚同志詳爲校閱，謹此誌謝。

瞿德浩 一九五二年七月

目 錄

第 一 章	磺胺類藥：氨苯磺胺★，磺胺噻唑★，磺胺嘧啶，磺胺甲基嘧啶，磺胺二甲基嘧啶，磺胺胍★及酞磺胺噻唑	1
第 二 章	抗生素：氯黴素★	22
第 三 章	抗癆藥：對氨基水楊酸★，氨硫脲及異菸醯肼	32
第 四 章	麻風治療藥：二氨基二苯砒★及蘇發龍	38
第 五 章	梅毒治療藥：鹽酸二氯苯肼★，鹽酸氧苯肼，阿西他生，肼凡納明，新肼凡納明及硫肼凡鈣明	44
第 六 章	抗瘡藥：鹽酸氯胍★，阿的平，磷酸氯化喹啉，撲瘡喹啉及磷酸五烷喹啉	51
第 七 章	血吸虫病治療藥：酒石酸銻鉀★，腓波芬及丁種米來西爾	62
第 八 章	黑熱病治療藥：葡萄糖酸銻鈉★，脲腓胺及雙 2- 羥基乙磺酸戊脒	67
第 九 章	絲虫病治療藥：海羣生★	71

第 十 章	阿米巴病治療藥：啞碘方★，雙碘啞啉★， 氯碘啞啉及卡巴肅★.....	77
第 十 一 章	除虫藥：已雷瑣辛★及四氯乙烯★.....	85
第 十 二 章	防腐藥：汞溴紅★，硫柳汞，甲紫★及普羅 黃素	91
第 十 三 章	飲水消毒藥：雙氯磺胺苯甲酸★.....	98
第 十 四 章	殺虫藥：六六六★及二二三★.....	101
第 十 五 章	全身麻醉藥：麻醉醚★.....	107
第 十 六 章	局部麻醉藥：鹽酸普魯卡因★及鹽酸邦妥 卡因★.....	110
第 十 七 章	催眠藥：巴比妥★，苯巴比妥，丙烯巴比妥★ 及阿迷他	116
第 十 八 章	蘇酩藥：尼可刹米★及來潑他坐	124
第 十 九 章	退熱藥：阿司匹林★，非那西丁★及氨基比林.....	126
第 二 十 章	抗組織胺藥：鹽酸苯甲利爾★，屈米通，鹽 酸吡苯胺及檸檬酸氯喹	132
第 二 十 一 章	激素：乙萘酚及二氫乙萘酚★.....	138
第 二 十 二 章	維生素：菸酸★及菸醯胺★.....	141

第一章 磺胺類藥

〔氨苯磺胺〕, 〔磺胺噻唑〕, 〔磺胺嘧啶〕, 〔磺胺甲基嘧啶〕, 〔磺胺二甲基嘧啶〕, 〔磺胺胍〕及〔酞磺胺噻唑〕

磺胺類藥能抑制多種致病之微生物, 而收療效。一般而論, 球菌類對此類藥物之作用最為敏感, 桿菌類次之, 至於原蟲類及病毒, 則其作用僅限於少數病例。茲將各種細菌, 依其敏感度之不同而分列於下:

高敏感度之微生物有——溶血鏈球菌, 肺炎球菌, 淋球菌, 腦膜炎球菌及花柳性淋巴肉芽腫病毒。

次敏感度之微生物有——葡萄狀球菌, 軟性下疳菌, 鼠疫桿菌, 痢疾桿菌及大腸桿菌。

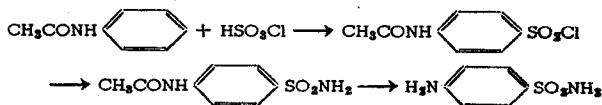
〔氨苯磺胺〕(sulfanilamide), 〔磺胺噻唑〕(sulfathiazole), 〔磺胺嘧啶〕(sulfadiazine), 〔磺胺甲基嘧啶〕(sulfamerazine), 及〔磺胺二甲基嘧啶〕(sulfamezathine) 多用於細菌傳染。〔氨苯磺胺〕毒性較高, 而價低廉。〔磺胺嘧啶〕毒性低, 療效佳, 應用甚廣, 惟售價昂貴; 〔磺胺甲基嘧啶〕排泄緩慢, 作用時間特長; 〔磺胺二甲基嘧啶〕療效與〔磺胺嘧啶〕相仿, 但售價較廉, 應用漸廣; 惟前三者均暫難自製。〔磺胺噻唑〕作用與〔磺胺嘧啶〕略同, 排泄較快, 毒性微高; 而製造便利, 可以自製代用。〔磺胺胍〕及〔酞磺胺噻唑〕則用於腸內傳染。

〔氯苯磺胺〕及〔磺胺嘧啶〕已能自製，〔磺胺胍〕之製造，亦不難解決。維後二者主要原料〔氰氨基化鈣〕(calcum Cyanamide)之供給，須另行研究製造。〔磺胺嘧啶〕類中以〔磺胺二甲基嘧啶〕，製造簡易，原料低廉，值得注意。

氯 苯 磺 胺

〔氯苯磺胺〕之化學名爲〔對氨基苯磺醯胺〕(p-aminobenzene sulfonamide)。其製法有下列二種：

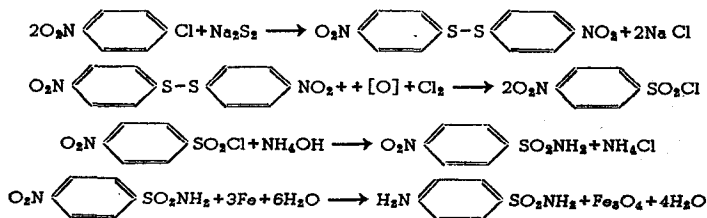
(1.) 將〔乙醯苯胺〕(acetanilide)先與氯磺酸(chlorosulfonic acid)作用製成〔對乙醯氨基苯磺醯氯〕(p-acetaminobenzenesulfonyl chloride)，再與氨水作用得〔對乙醯氨基苯磺醯胺〕(p-acetaminobenzenesulfonamide)，最後水解得〔氯苯磺胺〕。



自〔乙醯苯胺〕與氯磺酸作用製磺醯氯，所用氯磺酸以含量愈高愈佳。將粗製磺醯氯與大批過量強氫氧化鈉於40—50°作用得〔對乙醯氨基苯磺醯胺〕，過濾分離，洗滌之。因〔乙醯苯胺〕用氯磺酸磺化時有少量〔雙(對乙醯氨基苯)磺〕(bis(4-acetamidophenyl) Sulfone)生成，故粗製〔對乙醯氨基苯磺醯胺〕中常含此雜質。多種專科記載精製〔乙醯氨基苯磺胺〕可將粗製品(據云約含磺1%)變成鈉鹽溶解，於25°製成1規定溶液後，用活性碳處理以除去不溶於鹼中之磺，濾液酸化後沉澱出。精製〔乙醯氨基苯磺醯胺〕加酸或鹼煮沸，水解生成〔氯苯磺胺〕。亦可不分離〔乙醯氨基苯磺醯胺〕，於其1分子鈉鹽溶液中加固體氫氧化鈉85克，煮沸1小時。中和，冷卻得粗製〔氯苯磺胺〕。用水或酒精重結晶，加活性碳俾所得純〔氯苯磺胺〕合乎藥典規定。

(2) 自〔對硝基氯苯〕(p-nitrochlorobenzene) 157.5克與二硫化鈉作用得〔二硫化硝基苯〕及〔一硫化硝基苯〕混合物122克。再加

水及苯，通氯氣氧化得 [對硝基苯磺酰氯] (p-nitrobenzenesulfonyl chloride)，得量 60%。[對硝基苯磺酰氯] 與氨水作用得 [對硝基苯磺酰胺] (p-nitrobenzenesulfonamide)，得量 93—95%。最後用鐵粉，冰醋酸還原得 [氨苯磺胺]，得量 75.5—76%。由 [對硝基氯化苯] 到 [氨苯磺胺] 之總產量為 34.5%。東北小量試製已告成功，現在擴大規模製造中。詳細操作法可參考馬承志韓鳳學在 [東北醫學雜誌] 發表原文*。



本品為白色結晶形粉末，無臭。本品 1 克可溶於水 125 毫升，酒精 37 毫升或丙酮約 5 毫升中。亦可溶於鹽酸及氫氧化鈉，氫氧化鉀溶液內。極易溶解於沸水，但不溶於氯仿，醚及苯中。

[磺 胺 噻 唑]

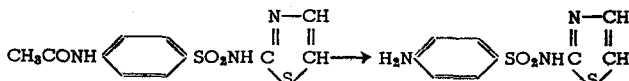
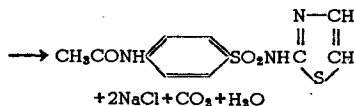
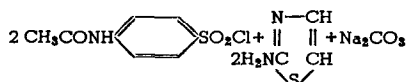
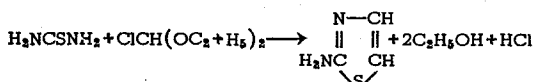
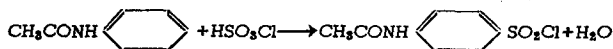
[磺胺噻唑] 之化學名為 [2-(對氨基苯磺酰胺)噻唑] (2-(p-aminobenzenesulfonamido)-thiazole)。本品有下列二種製法：

(1) 先由 [乙醯苯胺] 與氯磺酸作用得 [對乙醯氨基苯磺酰氯]，另由 [硫脲] (thiourea) 與 [α, β-二氯乙醚] (α, β-dichloroether) 製 [2-氨基噻唑]，(2-aminothiazole)，後改用 [二乙醇縮氯乙醚] (chloroacetal) 與 [硫脲] 製取**。將 [對乙醯氨基苯磺酰氯] 與 [2-氨基噻唑] 於 [吡啶] (pyridine) 溶液中縮合為 [乙醯磺胺噻唑]。以碳酸鈉或碳

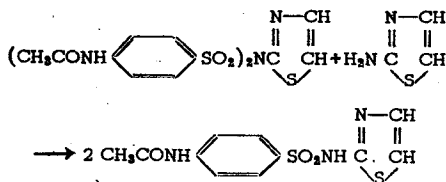
*東北醫學雜誌 15-22 頁 (1952)。

**薩本鐵等：中國化學會會誌，15 卷 1 期，55-67 頁 (1947)。

酸鈣爲縮合劑後於水中行之。最後用酸或鹼水解即得本品。

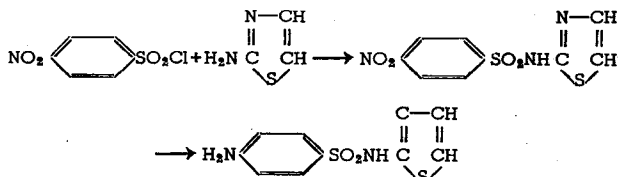


1949 年印專利先將 2 分子 [對乙醯氨基苯磺醯氯] 與 1 分子 [2-氨基噻唑] 在水中加碳酸氫鈉作用而得 [2-〔雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基〕噻唑] (2- [bis (p-acetaminobenzenesulfanilyl) amino] -thiazole), 亦可在 [吡啶] 中結合生成。將 [2-〔雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基〕噻唑] 洗淨乾燥後, 再與另 1 分子 [2-氨基噻唑] 在 [吡啶] 中加熱 (110—15°) 而得 [乙醯磺胺噻唑]。



(2) 近東北從事 [對硝基苯磺醯氯] 製造, 小量已告成功, 可用其與 [2-氨基噻唑] 作用得 [2-(對硝基苯磺醯胺)噻唑] (2- (p-nitroben-

zenesulfonamido)-thiazole), 經還原得 [磺胺噻唑]。還原劑用氫氧化亞鐵、鐵及鹽酸或錫及鹽酸均可。



[磺胺噻唑] 及其原料操作法

下述操作諸法多得諸私人通訊。[磺胺噻唑] 合成法前久經試用。以 1 分子 [2-氨基噻唑] 用近 2 分子磺酰氯縮合，得 [乙醚磺胺噻唑] 75—80%，水解得 [磺胺噻唑] 74.1—89.1%，二步合併得量為 55.6—71.3%。

[磺胺噻唑] 原料

[乙醚苯胺] 之製取：

前製 [乙醚苯胺] 多將冰醋酸與 [苯胺] 混合，置酸罐中，上裝空氣冷凝器，外用氯化鈣鍋加熱數小時。攪拌倒入冷水中，[乙醚苯胺] 結出。此法產量不高。可改將 [苯胺] 加冰醋酸略過量置酸罐中加熱，保持空氣冷凝器上端在 100—105°，加熱數小時後，放冷結出。用離心機甩乾，以稀醋酸洗滌。如所用 [苯胺] 係新鮮蒸餾者，所得 [乙醚苯胺] 顏色潔白，熔點亦在 114° 左右。母液再按前法操作，可得另一小批。合併計算，產量亦高。工業上用 [苯胺] 與過量冰醋酸加熱作用後，蒸去生成稀醋酸；續用另批冰醋酸，再加熱蒸去生成之稀醋酸。至 [苯胺] 完全乙醚化為止。倒盤中冷後，[乙醚苯胺] 結出，得量 98%。

氣磺酸之製取：

有接觸法製硫酸設備即可利用以製本品。將三氧化硫通入濃硫酸或氣磺酸，後通入鹽酸氣，二者交互通入。最後蒸餾得氣磺酸。

〔二乙醇縮氣乙醛〕之製取：

將〔乙醛〕(acetaldehyde)與酒精先製成〔二乙醇縮乙醛〕(acetal)，再通入氯氣得〔二乙醇縮氣乙醛〕。

〔乙醛〕：在三口瓶中置 90% 乙醇半瓶，一旁孔上裝溫度計；中孔置兩玻管，下端封口，而刺很多小孔；另一旁孔裝導管通出。保持酒精溫度在 63-64°，空氣自玻管小孔吸入與酒精蒸氣混和後先熱至 120-130°，然後導入接觸塔，中置沉積銀粉之石棉。接觸塔溫度保持在 170-180°。開始時接觸塔當加熱誘起反應，一旦作用發生，可撤去火焰，調節吸入混合氣體速度以經常保持作用溫度在 170-180° 繼續作用。接觸塔通出氣體先經用水冷却之冷凝器，將未起反應之乙醇凝集，後通過一用冰水冷却之冷凝器將大部分〔乙醛〕凝集，逃逸之〔乙醛〕氣續以冰凍之 50% 酒精吸收之。最後吸收器用導管通至抽氣機。由其吸力使酒精蒸氣與空氣通過全設備，連續操作，自 3,000 毫升酒精得〔乙醛〕1,500-2,000 克，沸點 21-30°。

〔二乙醇縮乙醛〕將新鮮蒸餾〔乙醛〕加酒精及無水氯化鈣，在室溫放置 1-2 日。將上層分出，用水洗滌後，以無水碳酸鉀乾燥之。蒸餾，收集沸點 101-103.5° 部分，得量 61-64%。

〔二乙醇縮氣乙醛〕——將氯氣通入〔二乙醇縮乙醛〕中至液體比重達 1.045-1.05 為止。所得產品通稱粗〔二乙醇縮氣乙醛〕。加碳酸鈣中和後，蒸餾得無色液體，通稱純〔二乙醇縮氣乙醛〕。

〔硫脲〕之製取：

本品可從〔硫氰酸銨〕(ammonium thiocyanate) 熔融而得，或由〔氰基化鈣〕製取。

〔硫氰酸銨〕可自二硫化碳與氨作用生成，原料雖能自給，惜產量不高。另法自氰化鈉(sodium cyanide)與硫磺及硫酸銨熔融，此法目前尚採用，現我國已有蘇聯氰化鈉運到，可資利用。將氰化鈉 5 磅，硫磺 3.3 磅，硫酸銨 6 磅熔融 6 小時，稍冷，加入少量熱水，將硫酸銨

乘熱濾去，冷後粗製 [硫氰酸鉍] 結出。將其於 160° 熔融 3 小時，得 [硫脲] 與 [硫氰酸鉍] 複鹽，用少量水重結晶二次，可得純 [硫脲]。每次熔融僅得 [硫脲] 百分之十幾。餘收回再熔融，可得另批。操作繁複，得量亦差。

自 [氰氨基化鈣] 製 [硫脲]，手續簡便，得量亦高。[氰氨基化鈣] 為氮氣肥料之一種，售價低廉，將來自 [氰氨基化鈣] 製 [硫脲]，迨無疑義。[硫脲] 可自 [氰氨基化鈣] 與硫化氫作用而得，並有連續操作法。蘇聯方法則利用二者作用析出 [硫脲] 之母液，溶入 [氰氨基化鈣] 及通入硫化氫並注意加熱攪拌，可供參考。其他方法亦可用 [氰氨基化鈣] 與硫酸作用後，加氨水與硫化氫製成；或由 [氰氨基化鈣] 與硫化氫鈣 ($\text{Ca}(\text{SH})_2$)，或硫化鉍加碳酸氫鉍，或用二氧化矽、硫磺、硫化鈣及碳酸氫鉍作用以製造之。德專利記載將 [氰氨基化鈣] 與鹼金屬硫酸鹽混和，再通入硫化氫，據稱得量可達 98%。

[磺胺噻唑]

[磺胺噻唑] 製造時，各中間物不加精製。但為研究便利，各中間物仍附精製方法，以供參考。

[對乙醯氨基苯磺噻唑] 之製取：

將 16.5 公斤 (9,300 毫升, 141 分子) 無色氯磺酸 (比重 1.75-1.77)(註 1) 倒入 50 升三口瓶(註 2) 中，機動攪拌同時抽氣，以除去作用發生之鹽酸氣(註 3)。外用冰冷却，當氯磺酸溫度降至約 12° ，[乙醯苯胺] (註 4) 4.92 公斤 (36.4 分子) 分次加入，使溫度不昇達 20° ，共約需 3-6 小時。加畢，作用物緩緩加熱至 $60-65^{\circ}$ ，續在此溫度保持 3 小時，使作用完全(註 5)。

用冰 80 磅，加水少許使容易攪拌，緩緩倒入所得棕色漿狀液體(註 6)。磺噻唑(註 7) 白色粒狀沉澱抽氣過濾，以水洗滌至洗液不再呈酸性反應(註 8)，粗製品產量在 12-12.5 公斤(註 9)。粗製磺噻唑不再精製乾燥，而直接用於 [磺胺噻唑] 之合成。

附純磺醯氯製法：

如必需用純磺醯氯，可按下述簡單操作法製取。前得粗製磺醯氯 1.2 公斤加乙醚 5 公斤（註 10），搖和後，水層分出除去乙醚層以無水硫酸鈉乾燥 1 小時，過濾。蒸去乙醚濃縮至約 2 升。乙醚溶液冷卻，純磺醯氯成無色柱狀結晶析出。濾出在室溫乾燥之。產量 440—460 克熔點 147—148°（註 11）。

註 1. 所用〔乙醯苯胺〕與氯磺酸分子數之比為 36.4:141 或 1:3.87。Smiles 及 Stewart 二氏所用〔乙醯苯胺〕與氯磺酸分子數之比為 0.5:2.49 或 1:4.980 現減少氯磺酸用量，而加熱時間則自 2 小時增至 3 小時。

註 2. 最經濟用酸鹼，在口旁鑿二小孔，一孔裝抽氣管，另孔裝漏斗，〔乙醯苯胺〕由此加入，鹼口裝機動攪拌器。

註 3. 用一組吸氣瓶，務吸盡鹽酸氣，以免腐蝕抽氣機。

註 4. 所用〔乙醯苯胺〕熔點當在 113—115°，稍帶顏色並不影響產量，但必須完全乾燥。

註 5. 最好當日加熱。但亦可分兩日操作，即第一日加〔乙醯苯胺〕，第二日加熱；但加熱前必須先行攪拌抽氣。如製成磺醯氯暫不需用，在棕色漿狀液體可保持數日；但一經加水分解，即當用去。

註 6. 分解過量氯磺酸愈慢愈好，因分解時有大量熱發生，可破壞磺醯氯。分解時間約需 1—2 小時。

註 7. 磺醯氯色澤並不影響下步產量，有時磺醯氯為紅色，大約因為〔乙醯苯胺〕顏色關係。粗粒磺醯氯長時洗滌則變細粒。

註 8. 沉澱磺醯氯稍帶酸性，並不影響下步產量。尤在冬天，最好稍帶酸性；因有少許酸存在，當縮合加碳酸鈉時可昇高溫度，促進縮合作用。

註 9. 粗製磺醯氯可用抽氣機抽去大部分水份，濕磺醯氯重 12—12.5 公斤。其中磺醯氯實在含量可用亞硝酸鈉經重氮作用（diazotisation）測定。粗製品實含磺醯氯 46—50%。故實得磺醯氯 5.52—6.25 公斤，合 23.6—26.7 分子。產量按〔乙醯苯胺〕計算為理論量之 65—74%。磺醯氯產量不高，因氯磺酸在空氣中易於分解，而在使用前未經蒸餾之故。

註 10. 抽出磺醯氯時最好不加熱，因加熱將使磺醯氯分解。

註 11. 純磺噻嗪可置數月不壞，但粗製品極易分解，當即用去。

[2-氨基噻唑]之製取：

在 5 升三口瓶上裝迴流冷凝器，分液漏斗及機動攪拌器，內置 [硫脲] (註 1) 1 公斤 (13.2 分子) 及水 900-1,000 毫升，用水鍋加熱，攪拌，迨 [硫脲] 全部溶解。溶液溫度在 85-90° 時，滴入純 [二乙醇縮氯乙醛] (註 2) 2.14 公斤 (14.5 分子)，保持溶液迴流。加入約需 1½-2 小時。加畢，煮沸 3 小時 (註 3)。將溶液倒入一大蒸發皿，用火直接加熱煮沸 (註 4)，迨不適臭味趕盡 (註 5) 或加熱已 5 小時。最後蒸濃至約 2 升，冷後得一棕紅色液體。

[2-氨基噻唑] 在溶液中成鹽酸鹽存在。可直接與磺噻嗪作用，不必另行沉澱；因所得產量相同也。冬日寒冷，[2-氨基噻唑] 鹽酸成帶有黃色之斜方形結晶析出；應用前當加熱使結晶完全溶解。

附：純 [2-氨基噻唑] 製法：

前製 [2-氨基噻唑] 鹽酸鹽溶液，外用冰冷却至 0°。滴入 30-40% 濃氫氧化鈉溶液，劇烈攪拌，保持溫度不超過 5°。此點最宜注意，因溫度較高可分解 [2-氨基噻唑] 而生氨的。當溶液呈強鹼性，全部 [2-氨基噻唑] 沉澱出。過濾，用水少許洗滌以除出食鹽。粗製品 (用抽氣機抽乾者) 重 4-4.5 公斤 (含大量水及食鹽)。加工業用醚 10-12 磅搖和，將乙醚溶液過濾以除去食鹽及其他雜質。濃縮至容積減半，外用冰冷却，有黃色有閃光片狀結晶析出。過濾，濃縮濾液可得另一小批 [2-氨基噻唑]。置乾燥器中用氯化鈣乾燥之。按 [硫脲] 用量計算，得理論量 94-98% 或 12-13 分子。

註 1. [硫脲] 熔點必須嚴格測定在 170-172° (未校正者)，熔點在 170° 以下者不當應用。

註 2. 商業上純 [二乙醇縮氯乙醛] 使用前當加以測定，比重應在 1.02-1.03 (在 15° 時)。分餾在 150-160° 蒸出者不應少於 80%，否則影響產量殊巨。所用純 [二乙醇縮氯乙醛] 較 [硫脲] 10% 過量，俾得較高產量。如在 150-160° 蒸出部份少於 80%，則所用 [二乙醇縮氯乙醛] 當按下列所示

更改，如低於 65%，則不答應用。

75%

70%

65%

2.2 升 (2,270 克) 2.3 升 (2,370 克) 2.4 升 (2,470 克)

註 3. 水鍋溫度保持在 90—95°，當迴流 3½ 小時。如經常沸騰，3 小時即可。

註 4. 蒸發皿可以用良好搪瓷盆替代。蒸發時，偶亦攪拌。蒸發最好用強熱，因急速蒸發，所得溶液顏色較淡。

註 5. 由於 [二乙醇縮二氯乙醛] 或其雜質而生之不快臭味，當完全予以消除。因少量遺留在最後 [乙醯胺噻唑] 水解時，可生成焦油狀物而減低 [磺胺噻唑] 產量。引起不快臭味之雜質為 [二乙醇縮二氯乙醛] (dichloroacetal)，[二乙醇縮三氯乙醛] (trichloroacetal)，[二乙醇縮乙醛]，[乙醛]，[氯乙醛]，chloroacetaldehyde [二氯乙醛] Dichloroacetaldehyde 等。蒸發時常加水可迅速驅除此等雜質。

[2-(對乙醯氨基苯磺醯胺)噻唑]之製取：

將濕粗製 [對乙醯氨基苯磺醯胺] 12-12.5 公斤與前製 [2-氨基噻唑] 2 升用機動攪拌器完全拌和。加水適量至一定稠度 (註 1)。分批 (註 2) 加入足量無水碳酸鈉 (註 3)，約需 2 小時；最後使作用物對石蕊試紙呈鹼性 (註 4)。室溫放置過夜。作用物時以石蕊紙試之，如變酸性則續加碳酸鈉。次日濾集沉澱，以水洗滌至洗液不再呈鹼性 (註 5，註 6) 得粗製品 18-22 公斤 (註 7)。

附純「2-(對乙醯氨基苯磺醯胺)噻唑」製法：

將前得粗製品加石灰 4.5 公斤，水 500 公斤蒸煮。過濾，濾液以鹽酸中和沉澱之。濾集，以水洗滌之，得灰色濕產品 3.5-4 公斤。在水鍋上乾燥後，重 2.78-2.97 公斤 (9.38-10 分子)。按用 [2-氨基噻唑] 12.5 分子計算，為理論量 75—80%。

註 1. 如作用物成濃糊狀，與碳酸鈉作用極慢，產量低；如作用物過於稀薄，作用雖快，得量亦不佳。故適當稠度，至關重要。

註 2. 最初加入碳酸鈉愈慢愈好，否則形成棕色粗粒，產量即低。

註 3. 粗製磺醯胺酸性洗滌與否，影響無水碳酸鈉用量至巨，通常用量為

4.6—5.2 公斤。

註 4. 當加入碳酸鈉時，作用溫度當密切注意，因其影響產量甚大。溫度最好保持在 18—25°。夏天室溫在 30—38°，作用物當先用冰冷至 15°，然後加入碳酸鈉，保持溫度在 18—25°。不得低於 18°，亦不得超過 25°。冬天室溫在 0—10°，加碳酸鈉前，作用物當先加熱水使溫度昇達 18°。春秋二季，室溫大致適合，但縮合作用時仍當注意。在未加碳酸鈉之前，當調節作用物溫度至 18°，緩緩加入碳酸鈉使溫度逐漸昇至 25°。當溫度已達 25°，碳酸鈉停止加入。迨溫度降落，再行續加。操作過程中，碳酸鈉漸加，稠度亦漸增，當時常加水保持適當稠度。連續加碳酸鈉 1½ 小時後，作用物當使石蕊紙呈微鹼性，前則常為酸性。繼續攪拌半小時後，加碳酸鈉使呈強鹼性。停止攪拌，室溫放置過夜。夏季溫度過高，縮合作用完畢後，用冷水鍋繼續保持適當溫度最少 4—6 小時。在冬天則改用熱水鍋同樣操作。

註 5. 室溫放置過夜後，明日縮合作用物當用石蕊紙試之。如呈酸性，當續加碳酸鈉使呈鹼性，放置 6 小時後過濾。

註 6. 作用正常時，得棕黃色細粒沉澱，不須洗滌。

註 7. 粗製品因含水量不同，重 18—22 公斤。

[磺胺噻唑]之製取：

粗製 [2-(對乙醯氨基苯磺醯脲)噻唑] 18—22 公斤用 30% w/v 氫氧化鈉溶液 36 磅，在 90—95° 加熱 1 小時水解之(註 1)。完全冷卻後(註 2)有棕色閃光片狀結晶析出。放置過夜(註 3)。過濾(註 4)，得 [磺胺噻唑] 鈉鹽 8—10 公斤(註 5)。濾液保留，容後處理。將鈉鹽溶 20 磅 70—80° 熱水中，過濾。濾液以粗製濃鹽酸(約 2.2—2.5 公斤)中和至使石蕊紙呈微酸性(註 6)。冷後過濾(註 7)。粗製 [磺胺噻唑] 重約 3.4—3.7 公斤。將粗製 [磺胺噻唑] 與水 3,000 毫升，固體氫氧化鈉 476—518 克混和；加熱，攪拌使成暗紅色溶液(註 8)，加活性碳(註 9)數克，離火後即刻過濾(註 10)。攪拌(註 11)冷卻至室溫。放置過夜。過濾，濾液容後處置。漏斗中鈉鹽用冰水洗滌數次至洗液無色(註 12)，洗液容後處置，得近乎無色之鈉鹽 3.5—4 公斤。將鈉鹽溶 20 升熱水

中(註 13)。加活性碳少許，乘熱過濾，濾液緩緩攪拌加入足量純鹽酸(註 14)，俾作用後溶液尚使石蕊紙呈微酸性。有閃光片狀結晶迅沉器底。濾集結晶，用水(註 15)洗滌二至三次。於烘箱中在 110—120° 乾燥之(註 16)。得純 [磺胺噻唑] 1.7—1.85 公斤，熔點校正溫度 202—203°(註 17)。前旁置濾液及鈉鹽洗液合併後，用濃鹽酸中和。過濾，粗製 [磺胺噻唑] 使成鈉鹽，照前同樣處理。得另一批 [磺胺噻唑](註 18) 重約 0.13—0.35 公斤。總產量 1.83—2.2 公斤。按用 [2-(對乙醯氨基苯磺醯胺)噻唑] 9.69 分子計算，得理論量 74.1—89.1%。

註 1. 水解時，氫氧化鈉溶液先加熱至 90—95°。不斷攪拌加入 [2-(對乙醯氨基苯磺醯胺)噻唑]。仍保持溫度在 90—95°。迨完全溶解後，繼續加熱 1 小時。

註 2. 完全冷卻前，溶液當時加攪拌以免形成大形結晶；因其中可包含母液，影響最後 [磺胺噻唑] 色澤。

註 3. [磺胺噻唑] 結晶，放置過夜乃得完全析出，尤以夏天為甚。在熱天過濾前最好用冰冷卻 2—3 小時。

註 4. 鈉鹽過濾愈抽乾愈好，否則帶入有色物質，影響最後精製。

註 5. 所述乃指一般得量而言。冬天處置不善，可能包含 [對氨基苯磺酸鈉] (sodium sulfanilate) (針狀結晶)，因而重量超出；有時因不完全冷卻，而重量不足。

註 6. 中和時，當注意所用鹽酸僅稍過量，使藍色石蕊紙微呈紅色。如溶液確為中性，一部分 [磺胺噻唑] 仍留溶液中，為溶液呈強酸性，即使剛果紅紙呈藍色，[磺胺噻唑] 全部溶解。

註 7. 過濾前當完全冷卻，因在熱水 100 毫升中，[磺胺噻唑] 可溶解 0.5 克。

註 8. 加熱時間不宜過久，否則一部份分解。當 [磺胺噻唑] 完全成鈉鹽溶解，即當自火撤離。

註 9. 所加活性碳非用以脫色，而使過濾迅速。

註 10. [磺胺噻唑] 鈉鹽溶液離火即當過濾，因其在熱溶液中亦能結出。

註 11. [磺胺噻唑] 鈉鹽結出前，當經常攪拌至大部份結晶出，因為此操