

實用有機合成藥品之製造

人民衛生出版社

實用有機合成藥品之製造

瞿 德 浩 編 著



人 民 衛 生 出 版 社

一 九 五 五 年 · 北 京

實用有機合成藥品之製造

書號：1071 開本：787×1092/25 印張：10 2/5 字數：286千字

瞿 德 浩 編 著

人 民 衛 生 出 版 社 出 版

(北京書刊出版業營業許可證出字第〇四六號)

·北京崇文區橫子胡同三十六號·

中 國 科 學 公 司 印 刷 · 新 華 書 店 發 行

1952年10月第1版—第1次印刷
5,001—7,900

印數：~~1—2,500~~

1955年4月第2版—第2次印刷

(上海版)定價(7) 1.20元

再版序言

本書初版以來，雖僅兩年，但國內各方面飛速進步，中華人民共和國藥典亦已出版，故實有重寫之必要。

本書以文獻綜述為主，就有機合成藥品中之適合我國實際醫療情況及製造條件者予以重點介紹，並附該藥及其中間品之操作法，次要藥品則簡敘之。一般而言，老藥以實際工業上應用之方法為主，深入討論；新藥則各法備載，力求全面。

再版除一般增訂外，抗癆藥、防腐藥、退熱藥及抗組織胺藥四章已完全重寫；並增加解痙藥、治高血壓藥、抗血凝藥、抗甲狀腺藥及診斷輔助藥等八章。參考資料收集至 1954 年 12 月，引註文獻七百餘條。

本書初再版，承潘德孚同志詳為校閱，謹此誌謝。

瞿德浩

1955 年 2 月

目 錄

第一章 磺胺類藥	1
磺胺(1) 磺胺噻唑(3) 磺胺嘧啶(12) 磺胺甲噁啉(15) 磺胺二甲噁啉(16) 磺胺脒(20) 羧苯甲噻磺胺噻唑(22)	
第二章 抗生素	26
氯黴素(26)	
第三章 抗癆藥	36
對氨基水楊酸(36) 氨硫脲(39) 異菸肼(41)	
第四章 麻風治療藥	48
二氨基二苯靛(48) 苯丙靛(52)	
第五章 梅毒治療藥	55
鹽酸二巰胺(55) 乙巰氨肼(58) 肼凡納明(59) 新肼凡納明(59) 硫肼凡納明(60) 錐蟲肼胺(61)	
第六章 抗瘡藥	66
鹽酸氯胍(66) 乙氨嘧啶(68) 阿的平(69) 磷酸氯喹(71) 克瘡噻啉(75) 撲瘡噻啉(78) 磷酸五烷噻啉(80) 磷酸氨基噻啉(81)	
第七章 血吸蟲病治療藥	85
酒石酸銻鉀(85) 腓波芬(86) 丁種米來西爾(87)	
第八章 黑熱病治療藥	91
葡萄糖酸銻鈉(91) 脲腓胺(93) 雙 2-羥基乙磺酸戊脒(93)	
第九章 絲蟲病治療藥	95
海羣生(95)	
第十章 阿米巴病治療藥	100
噻碘方(100) 碘羥噻啉(103) 碘氯羥基噻啉(105) 卡巴肼(110)	
第十一章 驅蟲藥	113
己基間苯二酚(113) 四氯乙烯(117)	

第十二章 防腐藥	120
汞溴紅(120) 硫汞撒(122) 甲紫(124) 硫酸普羅黃素(126)	
第十三章 飲水消毒藥	129
海氯宗(129)	
第十四章 殺蟲藥	132
六氯苯(132) 氯苯乙烷(135)	
第十五章 殺鼠藥	140
安妥(140) 氟乙酸鈉(141)	
第十六章 局部麻醉藥	144
鹽酸普魯卡因(144) 鹽酸才魯卡因(147) 鹽酸四卡因(148)	
第十七章 全身麻醉藥	152
麻醉醚(152)	
第十八章 催眠藥	155
巴比妥(157) 二丙烯巴比妥(160) 苯巴比妥(161) 異戊巴比妥(163)	
第十九章 解痙藥	166
梯芬(166) 屈來生丁(169)	
第二十章 退熱止痛藥	171
阿司匹林(171) 非那西汀(172) 安替比林(173) 安乃近(178)	
胺基比林(180) 辛可芬(181)	
第二十一章 蘇甦藥	187
尼可利米(187) 來太唑(188)	
第二十二章 高血壓治療藥	190
酒石酸六甲鉍(190) 胍苯噻嗪(192)	
第二十三章 抗血凝藥	194
敗壞翹搖素(194) 去栓塞(196)	
第二十四章 瀉藥	200
酚酞(200)	
第二十五章 利尿藥	202
汞撒利(202)	

第二十六章 抗組織胺藥	205
鹽酸苯海拉明(205) 屈米通(212) 鹽酸吡苯胺(215)	
枸橼酸氯噻(216)	
第二十七章 維生素	220
菸酸(220) 菸醯胺(225)	
第二十八章 激素	230
己烯雌酚(230) 己雌酚(231)	
第二十九章 抗甲狀腺藥物	233
硫氧嘧啶(233) 甲基硫氧嘧啶(233) 丙基硫氧嘧啶(234)	
第三十章 診斷輔助藥	237
酚磺酞(237) 碘酞鈉(238) 螢光素鈉(239) 磺溴酞鈉(240)	
磷酸組織胺(241)	
索 引	245

第一章 磺胺類藥

[磺胺], [磺胺噻唑], [磺胺嘧啶],
[磺胺甲嘧啶], [磺胺二甲嘧啶], [磺胺
脒] 及 [羧苯甲噻磺胺噻唑]

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爲敏感，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。

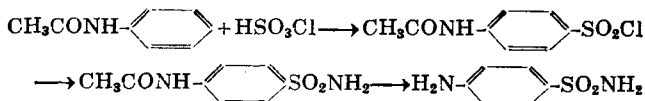
[磺胺] (sulfanilamide), [磺胺噻唑] (sulfathiazole), [磺胺嘧啶] (sulfadiazine), [磺胺甲嘧啶] (sulfamerazine), 及 [磺胺二甲嘧啶] (sulfamezathine) 多用於細菌傳染。[磺胺] 毒性較高，但易製。[磺胺嘧啶] 毒性低，療效佳，應用甚廣，惜製造困難；[磺胺甲嘧啶] 排泄緩慢，作用時間特長；[磺胺二甲嘧啶] 療效與 [磺胺嘧啶] 相仿，但製造較易，應用漸廣；惟前三者均暫難自製。[磺胺噻唑] 作用與 [磺胺嘧啶] 略同，排泄較快，毒性微高；而製造便利，可以自製代用。[磺胺脒] 及 [羧苯甲噻磺胺噻唑] 則用於腸內傳染。

[磺胺]、[磺胺噻唑] 及 [磺胺脒] 已能自製，惟後二者主要原料 [氰氨基化鈣] (calcium cyanamide) 之供給，須另行研究製造。[磺胺嘧啶] 類中以 [磺胺二甲嘧啶]，製造較易，值得注意。

[磺 胺]

[磺胺] 之化學名爲 [對氨基苯磺醯胺] (p-aminobenzenesulfonamide)。其製法有下列二種：

一、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[磺胺]。

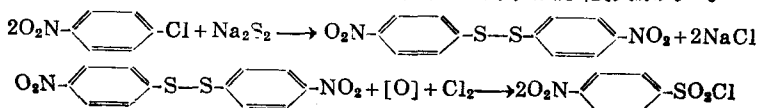


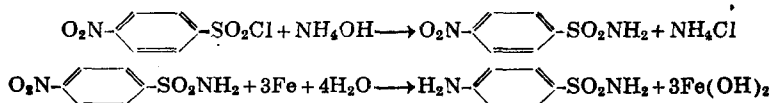
自[乙醯苯胺]與氯磺酸作用製磺醯氯,所用氯磺酸以含量愈高愈佳⁽¹⁾。於冷卻之氯磺酸 290 克中,攪拌逐漸加入[乙醯苯胺] 67.5 克,保持溫度在 15°。加完後,在 60° 加熱 2 小時。將生成之漿狀物攪拌倒入 1 公斤冰中(冰內加水少許以便於攪拌)。濾集析出磺醯氯,以水洗滌,得粗製品 90—95 克(77—81%)。如欲精製,先將其乾燥然後用苯重結晶⁽²⁾。

將純磺醯氯 79 克置燒瓶中,上裝迴流冷凝器,加入 15% 氨水 126 毫升,迅速搖動,即發熱而起反應,溫度昇至 100° 附近。30 分鐘後,近乎無色之晶體析出,吸氣過濾,用水洗滌,以素燒板吸乾,得[乙醯磺胺] 58.5 克(80.6%),熔點 205°。取此樣品 100 克用 50 (容積)% 酒精 500 克重結晶,得無色純品 90 克,熔點 212—214°⁽³⁾。

將精製過之[乙醯磺胺] 100 克置燒瓶中,加入 15% 鹽酸 600 毫升,上裝迴流冷凝器,在沸騰水鍋中加熱 30 分鐘,結晶完全溶解,形成無色透明溶液,趁熱濾去少量不溶物,冷後有鹽酸鹽析出,故加水溶解後以碳酸鈉小心中和之,有光輝之白色鱗片狀結晶析出,過濾,以水洗滌,母液放置可另得一批。收集乾燥,得 80 克(100%),熔點 165°,不須再結晶⁽³⁾。

二、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[對硝基苯磺醯氯](p-nitrobenzenesulfonyl chloride),得量 60%。[對硝基苯磺醯氯]與氨水作用得[對硝基苯磺醯胺](p-nitrobenzenesulfonamide),得量 93—95%。最後用鐵粉,冰醋酸還原得[磺胺],得量 75.5—76%。由[對硝基氯苯]到[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⁽⁴⁾。





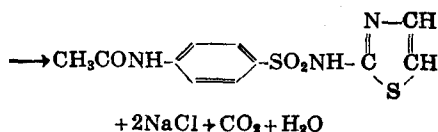
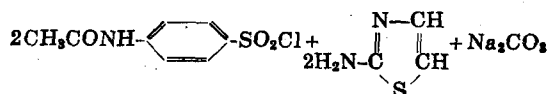
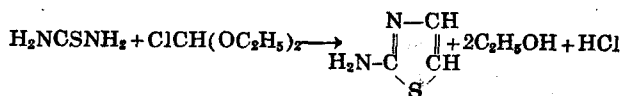
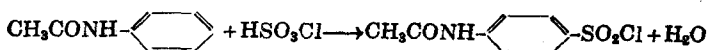
國產[磺胺]有一部份是製造[磺胺噻唑]時副產品。

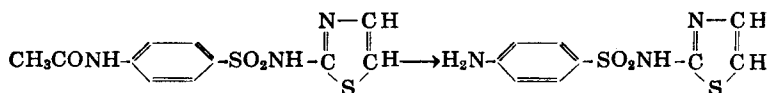
[磺胺]為白色結晶形粉末，無臭。本品 1 克可溶於水 125 毫升，酒精 37 毫升或丙酮約 5 毫升中。亦可溶於鹽酸及氫氧化鈉，氫氧化鉀溶液內。極易溶解於沸水，但不溶於氯仿，醚及苯中。熔點 164.5—166.5°。

[磺胺噻唑]

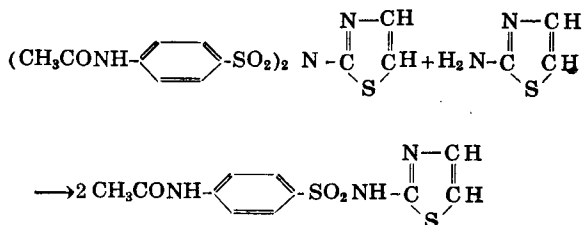
[磺胺噻唑]之化學名為[2-(對氨基苯磺醯胺)噻唑](2-(p-aminobenzenesulfonamido)-thiazole)。本品有下列三種製法：

一、先由[乙醯苯胺]與氯磺酸作用得[對乙醯氨基苯磺醯氯]，另由[硫脲](thiourea)與[α, β-二氯乙醚](α, β-dichloroether)製[2-氨基噻唑]⁽⁶⁾(2-aminothiazole)，後改用[二乙醇縮氯乙醛](chloroacetal)與[硫脲]製取⁽⁶⁾⁽⁷⁾，亦可從醋酸 α, β-二氯乙酯(α, β-dichloroethylacetate)與[硫脲]作用生成⁽⁸⁾。將 1 克分子[對乙醯氨基苯磺醯氯]與 1 克分子[2-氨基噻唑]於吡啶(pyridine)溶液中縮合為[乙醯磺胺噻唑]⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾。後改用 2 克分子[對乙醯氨基苯磺醯氯]與 1 克分子[2-氨基噻唑]，以碳酸氫鈉或碳酸鈣為縮合劑於水中行之⁽¹¹⁾。最後用酸或鹼水解即得本品⁽⁹⁾⁽¹¹⁾。





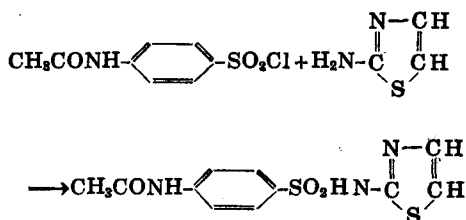
1949年印專利⁽¹²⁾先將2克分子[對乙醯氨基苯磺醯氯]與1克分子[2-氨基噻唑]在水中加碳酸氫鈉作用而得[2-(雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基)噻唑][2-(bis(p-acetaminobenzenesulfanyl) amino)-thiazole],亦可在[吡啶]中結生成⁽¹¹⁾。將[2-(雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基)噻唑]洗淨乾燥後,再與另1克分子[2-氨基噻唑]在[吡啶]中加熱(110—15°)而得[乙醯磺胺噻唑]⁽¹²⁾。



1953年美專利⁽¹³⁾記載純[對乙醯氨基苯磺醯氯]與純[2-氨基噻唑]於丙酮及水混合液中以碳酸氫鈉為縮合劑製取[2-(雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基)噻唑],另一美專利⁽¹⁴⁾稱自[對乙醯氨基苯磺醯氯]240份及[2-氨基噻唑]50份製成之[2-(雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基)噻唑],加氨水110毫升,於65°,攪拌2.5小時,冷卻至20°,過濾,用水洗滌,乾後,得[乙醯磺胺]102克,熔點214—216°。將濾液及洗液合併後,加炭粉,攪拌1小時脫色,加鹽酸(約90克)至pH 5.5,沉澱用水洗滌,乾燥,得[乙醯磺胺噻唑]130.5克,熔點250—4°。[2-(雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基)噻唑]亦可用胍(由[鹽酸胍]與氫氧化鈉作用生成)仿上法水解,得[乙醯磺胺胍]及[乙醯磺胺噻唑]。

1952年國內從事[磺胺噻唑]製造時,將中間物[2-(雙(對乙醯氨基苯磺醯)氨基)噻唑]用氨水處理,製造[磺胺噻唑]100斤可得副產品[磺胺]40—60斤。1953年將該中間物改與[2-氨基噻唑]共熔,[磺胺噻唑]產量增加將近一倍。

二、用[2-氨基噻唑]與[對乙醯氨基苯磺醯氯]熔融生成[乙醯磺胺噻唑]⁽¹⁵⁾,水解後即得[磺胺噻唑]。

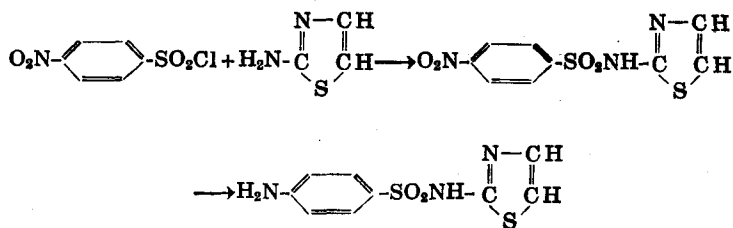


用[2-氨基噻唑](熔點 90°)4克,與[對乙醯氨基苯磺酰氯]4.6克互相混和,在 $120-130^\circ$ 油鍋中熔融25分鐘,冷卻後於混合物中加入2%鹽酸30毫升,充分攪拌,析出黃色之沉澱,吸引濾過後,用蒸餾水洗滌數次,熔點 $246-248^\circ$ 。

濾得粗製品約4.5克,濾液中加以稀碳酸鈉溶液至呈鹼性,用乙醚抽出餘存於濾液內之[2-氨基噻唑],可收回0.4克。

取粗製品4克,加5%氫氧化鈉溶液50毫升,在 100° 水鍋上溫熱30分鐘,次用活性炭脫色,在溫時濾過,濾液放冷後,用稀鹽酸中和,得無色[磺胺噻唑]結晶3.1克,熔點 $185-190^\circ$ 。用50%酒精重結晶,可得適合藥典之製品,熔點 $201-202^\circ$ 。

三、近東北從事[對硝基苯磺酰氯]製造,小量已告成功⁽⁴⁾,可用其與[2-氨基噻唑]作用得[2-(對硝基苯磺酰胺)噻唑]⁽¹⁶⁾(2-(p-nitrobenzenesulfonamido)-thiazole),經還原得[磺胺噻唑]⁽¹⁷⁾。還原劑用氫氧化亞鐵,鐵及鹽酸或錫及鹽酸均可⁽¹⁸⁾。



[磺胺噻唑]及其原料操作法

[磺胺噻唑]合成法以1克分子[2-氨基噻唑]用近2克分子磺酰氯縮合,得[乙醯磺胺噻唑]75—80%,水解得[磺胺噻唑]74.1—89.1%,二步合併

得量爲 55.6—71.3%。

[磺胺噻唑]原料

[乙醯苯胺]之製取

前製[乙醯苯胺]多將冰醋酸與[苯胺]混合，置酸壺中，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，[乙醯苯胺]結出。此法產量不高。可改將[苯胺]加冰醋酸略過量置酸壺中加熱，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[乙醯苯胺]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；再加入另一批冰醋酸，加熱蒸去生成之稀醋酸。至[苯胺]完全乙醯化爲止。倒盤中冷後，[乙醯苯胺]結出，得量 98%⁽¹⁹⁾(20)。

氯磺酸之製取

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氯磺酸，後通入鹽酸氣，二者交互通入。最後蒸餾得氯磺酸。

[二乙醇縮氯乙醛]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[二乙醇縮氯乙醛]。

[乙醛]：在三口瓶中置 90% 乙醇半瓶，一旁孔上裝溫度計；中孔置兩玻璃管，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°，空氣自玻璃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]⁽²¹⁾：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%。

[二乙醇縮氯乙醛]：將氯氣通入[二乙醇縮乙醛]中至液體比重達 1.045

—1.05 爲止。所得產品通稱粗[二乙醇縮氯乙醛]。加碳酸鈣中和後，蒸餾得無色液體，通稱純[二乙醇縮氯乙醛]。

[硫脲]之製取

本品可從[硫氰酸銨] (ammonium thiocyanate) 熔融而得，或由[氰氣基化鈣]製取。

[硫氰酸銨]可自二硫化碳與氨作用生成⁽²²⁾，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⁽²³⁾。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，將硫酸鈉乘熱濾去，冷後粗製[硫氰酸銨]結出。將其於 160° 熔融 3 小時，得[硫脲]與[硫氰酸銨]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[氰氣基化鈣]製[硫脲]，手續簡便，得量亦高。[氰氣基化鈣]爲氯氣肥料之一種，售價低廉，將來自[氰氣基化鈣]製[硫脲]，迨無疑義。[硫脲]可自[氰氣基化鈣]與硫化氫作用而得⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾，並有連續操作法⁽²⁶⁾。蘇聯方法則利用二者作用析出[硫脲]之母液，溶入[氰氣基化鈣]及通入硫化氫並注意加熱攪拌，可供參考⁽²⁷⁾。其他方法亦可用[氰氣基化鈣]與硫酸作用後，加氨水與硫化氫製成⁽²⁸⁾；或由[氰氣基化鈣]與硫化氫鈣 ($\text{Ca}(\text{SH})_2$)⁽²⁹⁾，或硫化銨加碳酸銨⁽³⁰⁾，或用二氧化碳、硫磺、硫化鈣及碳酸銨⁽³¹⁾作用以製造之。德專利⁽³²⁾記載將[氰氣基化鈣]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。但爲研究便利，各中間物仍附精製方法，以供參考。

[對乙噻氨基苯磺噻氣]之製取

將 16.5 公斤 (9,300 毫升, 141 克分子) 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°，[乙噻胺基] (註 4) 4.92 公斤 (36.4 克分子) 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°，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)。磺噻氣 (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)。粗製磺醯氯不再精製乾燥，而直接用於 [乙醯磺胺噻唑] 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] 與氯磺酸克分子數之比為 36.4:141 或 1:3.87。Smiles 及 Stewart 二氏所用 [乙醯苯胺] 與氯磺酸克分子數之比為 0.5:2.49 或 1:4.930 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. 最經濟用酸礮，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，礮口裝機動攪拌器。

註 3. 用一組吸氣瓶，務吸盡磺酸氣，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，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. 純磺醯氯可置數月不壞，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克分子)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 克分子),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。可直接與磺醯氯作用,不必另行沉澱;因所得產量相同也。冬日寒冷,[2-氨基噻唑]鹽酸鹽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]而生氫的。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 克分子。

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%,則不當應用。

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[二乙醇縮氯乙醛]或其雜質而生之不快臭味,當完全予以清除。因少量遺留在最後[乙醯磺胺噻唑]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)及[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 克分子)。按用[2-氨基噻唑] 12.5 克分子計算，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，但縮合操作時仍當注意。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-(對乙醯氨基苯磺醯胺)噻唑] 18—22 公斤用 30% w/v 氫氧化鈉