

1959

技术革新资料

化学工业

55

(医药工业)

上海科学技术出版社出版



息拉米固相缩合

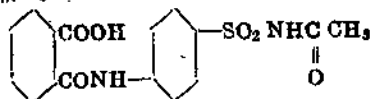
上海中法制药厂编

一、前言

息拉米是一种磺胺类抑菌剂，化学名称为苯二甲酰乙酰磺胺 (Phthalylsulfacetamide)，简称 P.S.A.。本品因为不易被胃肠道吸收，内服后能在肠内积聚较多的量，故适用于肠道传染疾患，如细菌性痢疾、腹泻等症。

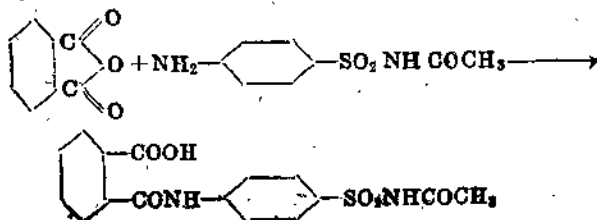
本品由一分子苯二甲酸酐与一分子乙酰磺胺合成。

结构式：



分子量 $C_{15}H_{14}N_2O_6S = 362.37$

化学反应式：



合成路线:

本品有以下几种合成方法:

1. 將乙酰磺胺和苯二甲酸酐在丙酮中加热合成息拉米。

2. 將乙酰磺胺在吡啶中加苯二甲酸酐, 热至 55°C , 加醋酐再热, 至 100°C 后, 用水冲洗, 析出息拉米, 然后进行精制。

3. 將磺胺和苯二甲酸酐在丙酮中加热 $35\sim 40^{\circ}\text{C}$, 搅拌8小时, 放冷至 20°C , 將N-苯二甲酰磺胺过滤, 加醋酐加热迴流半小时, 反应完毕后, 冲入冰水中得苯二甲酰乙酰磺胺, 再加 NaOH 水解成为息拉米。

4. 將乙酰磺胺和苯二甲酸酐在冰醋酸中合成息拉米。

二、改革前的生产方法

我厂革新前的制造方法, 采取了上述第四种方法, 因为不需用丙酮、吡啶、醋酐等供应紧张的物资, 同时可以减少燃烧的危险, 效果也比较好, 制造过程如下:

1. 应用原料:

冰 醋 酸	工业用	1,000公斤
乙 酰 磺 胺	药 用	650公斤
苯二甲酸酐	工业用	520公斤
纯 碱	工业用	720公斤
鹽 酸	工业用	1,500公斤
活 性 炭		

2. 操作过程:

(1) 將冰醋酸34斤7兩加热至 100°C , 加入乙酰磺胺10斤, 繼續加热, 并搅拌; 使溶解, 再加入苯二甲酸酐7斤4兩, 繼

續攪拌，并繼續加熱至反應完全，再用緩火煮10~15分鐘，移至冷卻槽冷卻，不時攪拌，析出沉淀，用布袋濾過。

(2) 濾液倒入缸中，加水洗滌，除去醋酸，再在布袋中加水洗滌，濾過，成粗制息拉米。

(3) 將粗制息拉米24斤加純碱8斤，水40,000毫升，加熱50~60°C使其溶解。

(4) 溶液加活性炭1斤，脫色，濾過。

(5) 濾液加10%鹽酸，中和到pH4，析出息拉米，用布袋濾過。

(6) 濾得息拉米，再加水洗滌，濾過，測定酸度後，用离心机甩干，得精制息拉米。

(7) 精制息拉米放入烘箱中，烘干，即為成品。

每製造1吨息拉米，除了主要原料乙酰磺胺和苯二甲酸酐以外，另外還要消耗冰醋酸1吨，鹽酸1.5吨，純碱0.72吨。

此法最大缺點為冰醋酸加熱的時候，有大量刺激性很重的醋酸氣體逸出，皮膚碰到熱的冰醋酸會發癢。當時我們採取了一些防護措施：(1)反應在毒氣櫃中進行，用排氣風扇，將醋酸氣體排出室外；(2)操作工人戴防毒面具和橡皮手套進行操作，但出料的時候，醋酸氣體还是很重，引起車間中其他工人流淚、咳嗽，鄰近車間的其他部門同志也為了受不了醋酸氣味，有很大意見。

為了改善勞動保護條件，我們做了一些避免用冰醋酸作溶劑的試驗工作，試驗成功了息拉米干接方法。由於當時思想上沒有重視，認為文獻上只提到P.S.T.和S.S.T.有干接方法，沒有提到息拉米的干接，實驗室雖然成功，不一定

能夠適合工場生產。因此把重點放在水溶液中合成方法的試驗上，直到遭受了多次失敗，並參觀了兄弟廠用干接法製造P.S.T.的經驗，受到了啟發以後，才堅定了採用干接法的決心，利用舊煤氣烘箱，進行工場生產的試驗，結果獲得成功。茲將經過改革後的息拉米干接法介紹如下。

三、革新後的干接法生產

1. 原材料規格：

乙酰磺胺	藥用，干燥粉末。
苯二甲酸酐	工業用，白色，干燥粉末。

2. 工具設備：

煤氣烘箱	(利用舊設備，每次進料110公斤，分30盤) 1只
篩粉機	1座
離心機	1座
煤氣烘房	1間
陶器荷花缸	6只
濾架	6只
濾袋	6只

3. 操作過程：

准备工作：

(1) 將苯二甲酸酐磨成細粉，謹慎貯藏，不使受潮，使用前經60目篩過篩。

(2) 乙酰磺胺需要干燥，使用前經60目篩過篩。

操作程序：

(1) 称取预先筛过的乙酰磺胺30公斤，苯二甲酸酐48公斤，放入干燥的缸中，先用人工拌和，然后在筛粉机中充分混和，筛过。

(2) 将已混和的细粉铺在烘盘内，在煤气烘箱内加热至 $80\sim 90^{\circ}\text{C}$ 维持半小时。

(3) 半小时后继续加热至 $130\sim 140^{\circ}\text{C}$ ，维持1小时。

(4) 开启烘箱，迅速将烘箱内上层与下层烘盘互调地位，随即关好，再加热至 $130\sim 140^{\circ}\text{C}$ ，继续维持1小时。

(5) 然后在每盘中取一小样，试验游离乙酰磺胺量。如无乙酰磺胺或很少，则表示接合过程已趋完全，即可出料。

(6) 若试验证明乙酰磺胺尚有存在，必须继续加热到 $130\sim 140^{\circ}\text{C}$ ，1小时后，再行试验至反应完全为止。

(7) 反应完全后，出料，倾入缸内，用热水洗净。在布袋中过滤，再用冷水洗净，直至氯化物与酸度合格为止。热水洗液保留在缸内，以备回收少量息拉米。

(8) 已洗好的粉末用离心机甩干。

(9) 甩干的粉子送烘房，在 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 下烘干，烘时不断翻动，避免变黄。

(10) 烘干的粉子送化验，合格后即得息拉米。

4. 注意要点：

(1) 苯二甲酸酐受潮以后，可生成苯二甲酸，即不能接合，因此不宜久贮或受潮，尤其在磨成细粉后更宜注意。

(2) 在筛粉时必须戴手套，防止苯二甲酸酐对皮肤刺激，而生皮肤炎症。

(3) 先加热至 $80\sim 90^{\circ}\text{C}$ 半小时，用以驱除原来存在的少

量水分来减少結块現象。

(4) 烘箱內下层温度往往比較高，故必須上下互調，否則容易灼焦，或接合作用不完全。

(5) 在接合过程中必要时可以开动烘箱上面的排气風扇使水分跑出，但不可开得太久，使温度降低。

(6) 取小样时要注意每盘內反应程度的不勻，盘的中心部分有时因温度較低发生反应不完全的現象。

(7) 出料时若遇有小部分焦黃現象，应另行分出。以后用純碱液，溶解后加盐酸进行精制，方得成品。

(8) 热水洗液中溶有少量息拉米，冷却放置后漸漸析出，濾出洗淨即得。

5. 分析方法:

(1) 試驗游离乙酰磺胺的方法: 称取烘箱內取出的息拉米小样 1~2 克，加入 20 毫升稀盐酸，充分搖和后，滴入 1.0M 亚硝酸鈉液 0.3 毫升 (約 6 滴) 搖和，蘸一滴液在碘化鉀淀粉指示剂上划過，若即显藍色，即表示游离乙酰磺胺在 0.5% 以下，作为反应已近乎完全。

(2) 試驗氯化物的方法: 可取洗液按照中华人民共和国药典附录 19 頁，氯化物檢查項下的方法与自来水比較，混浊度相近时即为合格。

(3) 試驗酸度的方法: 可取息拉米湿粉少許，烘干后，称取 2.4 克，加蒸餾水 80 毫升，在冰浴中攪拌 5 分鐘，濾過。分取滤液 40 毫升，加酚酞指示剂二滴用 0.1N NaOH 液滴定，消費 0.1N NaOH 液，不得超过 0.8 毫升。

6. 原材料消耗定額:

制造 1 吨息拉米需要主要原料:

乙酰磺胺	650 公斤
苯二甲酸酐	520 公斤

四、革 新 效 果

自从采用了干接法以后,不再需用冰醋酸,车间里没有醋酸气体,对工人的劳动保护有了很大改善;并缩短了工艺过程,大大节约了原材料。在工艺过程中,减少了一道脱色精制的手續,因此,节约了純碱和盐酸。合計起来,用干接法制造息拉米 1 吨,可以节约冰醋酸 1 吨,純碱 0.72 吨,盐酸 1.5 吨。

息拉米生产的改用固相結合,为同类性质的生产技术革新創造了条件。

五、存在問題及今后方向

1. 由于利用旧有烘箱来进行加热反应,烘箱上下层温度不易均匀,底层的息拉米容易烘焦。虽然在工作中已經摸索得一些經驗,也加强了某些措施,如上下勤翻定时迴流热空气等,在正常情况下已能避免燒焦或反应不完全的缺点。但是对人工的控制是要求比較严格的,同时为了补足苯二甲酸酐在昇华过程中一部分的飞揚損失,要达到保証有足够量与乙酰磺胺相接触而起反应,投入量是比較多的。今后拟改用定温的反应鍋,并装置攪拌器在密閉的条件下,进行固气相化合。

这样，由于良好的接触，和一定的温度，非但不致发生焦黄或反应不全的现象，更可以缩短合成时间，也可以减少苯二甲酸酐的用量。若再进一步做到精密控制苯二甲酸酐的投入量比例，使全部苯二甲酸酐和乙酰磺胺化合。做到从固气相化合中出来的料，不须经过洗涤用水和烘干，直接作为成品，而能符合药典要求，那么非但简化了操作手续，而且减少了操作中损失，相应的收得率也可以显著的提高。预料在工人，领导和技术人员三结合共同努力下，很快可以实现的。

2. 苯二甲酸酐接触皮肤从容易引起过敏性皮疹。目前对这现象还没有完全根绝。从经验上看来，这现象对少数过敏性的同志参加操作是很不适宜的。但是对大多数的工人，只要采取简单的防护，如戴手套、口罩等等，已经可以解决问题，因此在安排工作中，使易于产生过敏性的工人，不要参加拌和筛粉的工作，基本上也消除了这问题的严重性。