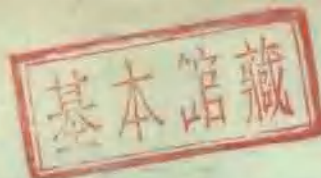


193392



實用有機藥物合成法

夏道承編著



3
中国科学院图书馆
出版

實用有機藥物合成法

夏道承編著

中國科學圖書儀器公司

出版

內容介紹

本書係由編著者根據在國內各大藥廠担任有機藥劑製造與研究工作時所獲的實際經驗與心得編寫而成。所述各個操作方法均極精詳，且將操作過程中應注意之點用附註特別說明。

全書共計二十六個實驗，包括最新的重要有機藥劑十九種。凡各種類型的有機作用均經述及且有若干種均可作為直接生產之用。此外尚有最新的植物生長素二種，係著者經過多次試驗的實際記錄，至可珍貴。

本書不僅可供藥學專科學校的製藥課程及大學有機合成化學課程作為實習之用，亦可備藥廠製藥工作者參攷之需。

實用有機藥物合成法

編著者 夏 道 承

出版者 中國科學圖書儀器公司
上海延安中路537號 電話61545

總經售 中國圖書發行公司

版權所有★不可翻印

C. 34—0.12 32 開 119 面 69 千字 每千冊用紙 3.67 令

1953 年 5 月初版 0001—2000

新定價 ¥ 6,000

導 言

自化學藥劑輸入吾國以後，國人即有自立藥房或自設藥廠，但大部爲販賣外國製品，或用外國原料配製成藥和藥劑。由於外貨的傾銷和國內化工業的不發達，鮮有從事有機合成藥劑的製造和研究。目前吾國正在進行大規模的經濟建設，製藥工業一項，無論在民生上或國防上，都佔着極重要的地位，而國內有關此項專門書籍的出版尙少，用是不揣譾陋，將十年來工作中的實驗記錄和參攷材料，加以整理，擇其較爲實用者三十六個試驗，彙成是書。

本書的編著是仿照“有機合成”的編著方法，將操作中的應加注意之處，用附註來說明。除正式的實驗操作方法外，在附錄中介紹了其他合成方法和參攷文獻，並作簡單歷史和用途的敘述。全書三十六個實驗盡量將各類化學作用包羅，目的希望能適合製藥化學和有機合成化學課程的實驗用書。但僥倖編就，錯誤自所難免，希望讀者和學術界的先進，不吝珠璣，俯賜指示。

再本書在編著中得到黃蘭蓀、田遇霖兩先生的指正，顧毓珍、陳裕光諸先生的鼓勵，尤爲心感，特此附誌謝忱。

夏道承誌於上海

一九五三年一月

目 錄

導言	
實驗 一、溴乙烷	1
實驗 二、乙醯苯胺	3
實驗 三、對乙醯氨苯磺醯氯	5
實驗 四、對氨苯磺醯胺	8
實驗 五、對氨苯磺醯乙醯胺	10
實驗 六、2-氨基噻唑	12
實驗 七、磺胺噻唑	14
實驗 八、氯化乙汞	18
實驗 九、磷苯二甲醯亞胺	22
實驗一〇、磷氨苯甲酸	24
實驗一一、硫代水楊酸	26
實驗一二、乙汞硫代水楊酸鈉	30
實驗一三、縮蘋果酸二乙酯	32
實驗一四、乙基代縮蘋果酸二乙酯	34
二乙基代縮蘋果酸二乙酯	34
實驗一五、5:5-二乙基巴比土酸	37
實驗一六、安息香 (即苯·苯甲醯代甲醇)	40
實驗一七、聯苯甲醯	42

實驗一八、5:5-二苯代乙內酰脲	44
實驗一九、3:4-二對羥苯基己烷(即“己牝酚”)	46
實驗二〇、麝氨酸	50
實驗二一、組織氨基酸鹽酸鹽(即 β -[4]-咪唑基-[α]-氨基丙酸鹽酸鹽)	53
實驗二二、菸鹼酸	56
實驗二三、菸鹼醯胺	59
實驗二四、菸鹼醯二乙胺(即吡啶甲醯二乙胺)	61
實驗二五、氯苯亞砷酸(即對氯苯砷酸)	63
實驗二六、二甲代二硫化二苯基(即2:6-二甲基硫意)	66
實驗二七、紅漠汞	68
實驗二八、硫酸聯氨	71
實驗二九、4-乙基吡啶	73
實驗三〇、異菸鹼醯肼	76
實驗三一、 α -氯甲基萘	78
實驗三二、 α -萘乙酸	81
實驗三三、[2:2]-雙對氯苯基-[1,1,1]-三氯乙烷(即D. D. T.)	84
實驗三四、丙烯醛(即“敗脂醛”)	89
實驗三五、二乙醇縮-[β]-氯丙醛	93
實驗三六、 β -吡嗪乙酸	95
作用分類索引	100
中英文對照索引	102

實 驗 一

溴 乙 烷 (Ethyl Bromide)



濃硫酸 200 克盛於一個 5 公升圓底燒瓶中，在人力搖動下一次加入 1,100 公撮 95% 乙醇。待混合液冷至室溫後，加入冰水 75 克，繼將溴化鈉粉 900 克加入，置瓶於沙浴之上。瓶口連接一長冷凝管，在冷凝管末端連一彎接管通入一承液瓶中，瓶內預放少量冰水及小塊碎冰，使接管末端沒入水面之下。然後在沙浴下加熱蒸餾，直至無油狀物滴出。將承液瓶中之油層分出，用冰水洗滌一次，繼用 50 公撮冷濃硫酸洗滌註一，最後再用 200 公撮 10% 碳酸鈉液洗滌一次。洗後再用少量無水氯化鈣(7-8 克)脫水註二。在水浴上蒸餾。(加些小塊浮石以防過熱)收集在沸點 $38.5^{\circ}-39.5^{\circ}\text{C}$ 間之溴乙烷約 760-810 克，理論產量 80—85% 註三。

註一 製造所得之烷基溴化物中皆有所屬鹼類及醚類。冷硫酸為最適宜用作去雜質之用，但每洗一次產品必有減少。

註二 在一般有機合成製造中，對脫水劑的用量均不注意，事實上時常有因用量太多而吸去一部份產物。在本試驗中，如水份分離精細，氯化鈣之用量以一比一百的烷基溴化物已足夠發生效力。

註三 用溴化鈉法所得之產品一般較用氫溴酸 (HBr) 為貴，尤其在製造高級經

基溴化物時相差更大。

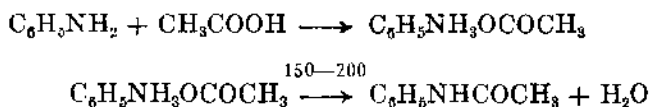
附錄 烴基溴化物可自其所屬醇類與下述各種不同的原料合成之：如三溴化磷⁽¹⁾(PBr_3)，液溴與硫酸⁽²⁾，發烟氫溴酸⁽³⁾或不同濃度之氫溴酸液⁽⁴⁾與其用二氧化硫⁽⁵⁾改進法及溴化鈉法⁽⁶⁾。

參 攷 文 獻

- (1) Serullas, Ann. Chim. Phys. 1826, (2), **34**, 99; Pierre, Ann. **56**, 146 (1845); Wurtz, Ann. (1855) **93**, 114.
- (2) Weston, J.C.S. **107**, 1489 (1915); Holt, ibid, **109**, 1 (1916).
- (3) Linneman, Ann. **136**, 41 (1865); Lieben & Rossi, Ann. **153**, 161 (1871) and **159**, 73 (1916).
- (4) Norris, Am. Chem. J. **38**, 639 (1907); J.A.C.S. **38**, 1075 (1916).
- (5) Organic Syntheses, coll. Vol. I p. 25—41.
- (6) Weston, J.C.S. 1915, **108**, 1489.

實 驗 二

乙醯苯胺 (Acetanilide, Acetylaniline, Phenylacetamide)



在 3 公升圓底燒瓶內放置苯胺 (Aniline) 200 克及冰醋酸 160 克註一，燒瓶口上按裝一空氣冷凝管 (長 70 公分)，冷凝管的上端裝置溫度計及出氣管各一。燒瓶用油浴加熱，油浴溫度保持在 200—205°註二，使混合物繼續沸騰，此時因作用而生成的水份由出氣管逸出註三。經過二小時許，空氣冷凝管上端溫度計的溫度開始自 105°C 下降，表示反應已無水份生出，但仍須繼續加熱，全部加熱時間大約三小時反應可告完成註四。將反應液趁熱徐徐傾入 4—5 公升冷水中，乙醯苯胺當即析出，經過濾、水洗後，用熱水結晶，得 250 克白色結晶，融點為 112—114°C，合理論產量 86.2%。

註一 冰醋酸用量如增加至 200 克，產量可達 93.1%。但二者相比，冰醋酸用量增加 25% 時，產量增高不及 10%，故在製造成本上不合經濟。

註二 反應溫度與產量有直接影響，在反應開始時，溫度為 110°C；反應進行後，

醋酸量減少，而生成之乙醯苯胺量增加，其混合沸點亦增高。當反應溫度保持 150—152°C 時，產量僅為 75.7%，以 200° 時收率最大。過高時 (237°C) 成品色深，在精製時有部份膏狀物不溶於熱水，故產量減低。

註三 水份逸出時不免有少量醋酸氣帶出，故最好在通氣櫥中操作，或將出氣管通出室外。

註四 反應時間太短或超過時，均能減低產量；因時間短反應未完全，過長則色澤加深而生成一部份膏狀物也。

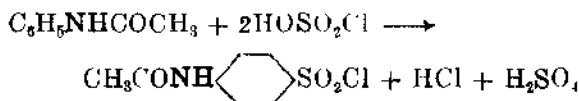
附錄 乙醯苯胺為醫藥及染料製造中的重要中間物，在醫藥上亦直接用作解熱劑。其製造方法可用苯胺與冰醋酸⁽¹⁾，苯胺鹽酸鹽與無水醋酸⁽²⁾及苯胺與醋酸另加 0.5% 無水甘油⁽³⁾。此外更有加入少量乙醯胺 (Acetamide)⁽⁴⁾ 或氯化硼⁽⁵⁾ 作乙醯化劑者。本法係根據石毓濤同志的試驗結果⁽⁶⁾。

參 攷 文 獻

- (1) Cain and Thorpe: The Synthetic Dyestuff, p. 327.
- (2) Fischer L.F.: Experiments in Organic Chemistry, p. 163—6.
- (3) Gasopoulue: Ber. 2157 (1926), cf. C.A. 21 495, (1927).
- (4) Stephen H.J.: J.C.S. 672—3 (1931).
- (5) Sowa F.J. & Nienwland J.A.: J.A.C.S. 59, 1202—3 (1937).
- (6) 石毓濤: 化學工業與工程, 1 卷, 3—4 期, 130, (1950).

實 驗 三

對乙醯氨基苯磺醯氯⁽¹⁾ (p-Acetaminobenzene-sulfonyl Chloride)



在一個 500 公撮之三口燒瓶內放置 180 克 (100 公撮, 1.5 克分子量) 氯磺酸 (Chloro-sulfonic Acid) 註一。燒瓶一口裝一溫度計插入氯磺酸中, 一口裝一出氣管, 中間一口用一橡皮塞, 可隨時開閉, 作為加料之用。將燒瓶浸入冰槽中, 使瓶內氯磺酸溫度降至 10°C 以下, 然後以 67.5 克 (0.5 克分子量) 乙醯苯胺 (實驗二) 徐徐加入, 加入時溫度仍須經常保持在 15°C 以下。並隨時搖動燒瓶使作用均勻, 在一刻鐘內加完 (如大量製造時間須延長)。在作用發生時, 有大量鹽酸氣產生, 應在通氣櫥中操作, 或用水幫浦吸去之。但在使用水幫浦時須連接一安全空瓶, 防制水流倒沖至反應液中, 而發生爆炸的危險。

乙醯苯胺加完後, 將燒瓶移至水浴鍋上加熱至 60°C , 三小時後移出水浴靜置冷卻註二。然後將冷反應液徐徐傾入 1000 克碎冰中, 並隨時用木棒攪拌, 勿使局部發熱過高而引起分解。此時

因過剩的氯磺酸被水分解，有大量鹽酸氣發生，故操作時應在室外空曠之處並須特別小心。生成之白色對乙醯氨基苯磺醯氯沉澱，用布在蒲氏漏斗中抽濾，再用冰水洗滌 3—4 次，盡量吸乾，得粗品 90—95 克（除去水份重），合所用乙醯苯胺的理論產量 77—81%。此粗製品一般不須精製即可供合成磺醯胺類之用，但不可久置須立即使用^{註三}。

如欲得純粹製品⁽²⁾，可將此粗製品塗於素燒板上（porous plate），待水份吸乾後（約二小時）溶於 1 公升乙醚中，分去餘留水份。醚層用冰水洗滌數次，至水中不含游離硫酸根為止（每次用 50 公撮水洗四次已可）。醚液用無水硫酸鈉去水^{註四}。在水浴上蒸回乙醚至母液為 300 公撮止，這時已有一部份結晶析出。再加入 1 公升苯，靜置於冰箱中；待結晶析出用抽濾吸乾，用苯洗滌一次；結晶在真空乾燥器中或通風處待乾，收量 70 克，融點為 149°C 。

註一 氯磺酸以新鮮蒸餾者收量為佳，如不經蒸餾，用量應增部至 2.5 克分子量。

註二 氯磺酸用量採用 1.5 克分子量時，加熱不能少於三小時；如用 2.5 克分子量，加熱可減為二小時。

註三 製成品之精製較為麻煩，因含有大量水份絕對不能受熱，否則即引起分解。故一般均將粗製品立即使用，在實驗室中若因時間關係不能當天使用時，應放置於冰箱中過夜，但在第二天必須用去。

註四 去水時間不可太長，約一小時已足，因成品在乾燥乙醚中溶解度甚小，時間過久，恐有結晶析出而後應去。

附錄 對乙醯氨基苯磺醯氯之製備，可自五氯化磷與對乙醯氨基

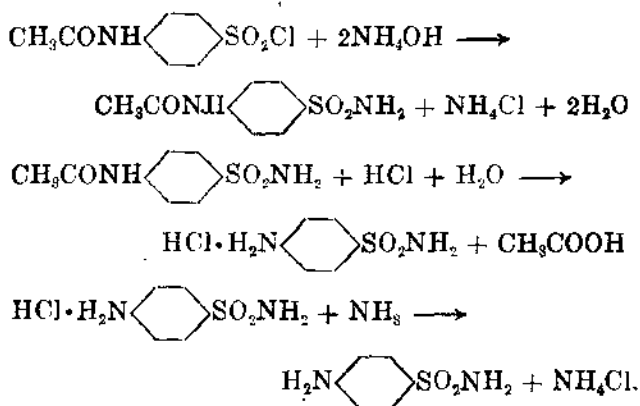
苯磺酰氯化鈉⁽³⁾,或由氯磺酸與乙酸苯胺⁽⁴⁾製得之。

參 攷 文 獻

- (1) Org. Syn. collective Vol. I p. 8.
- (2) Crossley, Northey & Hultquist, J.A.C.S. **61**, 2977 (1939).
- (3) Schroeter, Ber. **39**, 1563 (1906).
- (4) Stewart, J.C.S. **121**, 2558 (1922).

實 驗 四

對氨基磺醯胺⁽¹⁾ (p-Aminobenzene-
sulfonamide, Sulfanilamide)



〔甲〕對乙酰氨基磺醯胺 (p-Acetaminobenzensulfamide)

的製備：將新鮮製成的粗製對乙酰氨基磺醯胺 90 克(實驗三)，混懸於 126 公撮之 15% 氨水中註一，用力攪拌，即起發熱反應而生糊狀反應物，但很快地結成小粒。靜置冷處約二小時後，用吸濾分出結晶物，經水洗後吸乾，得粗製乙酰氨基磺醯胺註二，可以不必精製即可進行下節加水分解。

(乙) 氨苯磺醯胺的製備： 將上列之粗製物，混於 500—600 公撮之 15% 鹽酸液中，在水浴鍋中加熱待至全部溶解後（約三十分鐘），急行冷卻（可能有一部份鹽酸鹽結出），用氨水或碳酸鈉中和至 pH 7—8^{註三}，氨苯磺醯胺全部結出，濾出後用沸水加活性炭脫色重行結晶，收量約 75 克，融點為 165°C。

註一 氨水之用量應超過理論量，因粗製對乙酰氨苯磺醯胺中含有游離酸根，故必須使反應液呈鹼性。

註二 粗製乙酰氨苯磺醯胺之收量約 80%，用 50% 乙醇重行結晶後融點為 214°C。

註三 氨苯磺醯胺能溶於強酸或強鹼液中，故中和時必須注意 pH，不宜過度。

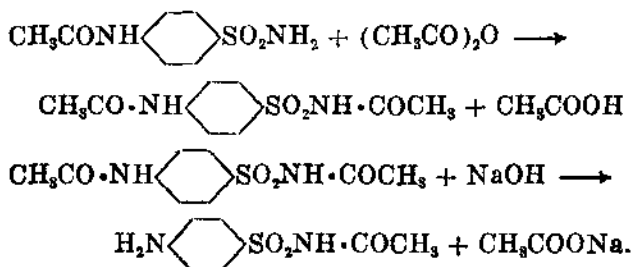
附錄 氨苯磺醯胺遠在 1908 年，德人 Gelmo 最早合成，但當時不詳其有何用途。直至 1935 年，法巴斯德研究院 Nitti 與 Bovet 諸氏證明氨苯磺醯胺具有與百浪多息 (Prontosil) 同樣的醫療效力後，因其構造簡單，製造容易，價格低廉，故在化學治療上，佔相當重要地位，並為一切磺醯胺衍化物的母體。

參 攷 文 獻

- (1) 板井孝信：日本衛生試驗彙報 49, 115。

實 驗 五

對氨基磺醯乙醯胺 (p-Aminobenzene-sulfonacetamide, Sulfonacetamide)



對乙醯氨基磺醯胺(見實驗四) 107 克 ($\frac{1}{2}$ 克分子量)徐徐加入 80 公撮二乙酸酐 (Acetic anhydride) 及 100 公撮冰醋酸中 (加入時應隨時攪拌) 註一。然後迴煮一小時, 即成粉糊狀細結晶體。將其傾入適量之水中, 冷卻後濾出結晶體, 並用水洗滌。然後將結晶體溶於 400 公撮熱水中, 用氫氧化鈉液中和至 pH 8。冷卻後, 將未起作用之對乙醯氨基磺醯胺濾出。濾液用濃鹽酸中和, 使二乙醯氨基磺醯胺 (N^1, N^4 diacetyl-sulfanilamide) 重行析出, 產量約得 75 克 (60%), 融點為 $253-255^\circ\text{C}$ 。

將上得之二乙醯氨基磺醯胺 (約 75 克, 合 0.3 克分子量) 在 300

公撮的 10% 氫氧化鈉 (0.75 克分子量) 液中煮沸一小時，然後加鹽酸中和至 pH 8，隨即加活性炭脫色過濾。濾液冷後有一部份磺醯胺析出，用過濾除去之。濾液再加鹽酸至 pH 4，此時對氮苯磺醯乙醯胺 (I) 及少量未起水解的二乙醯物 (II) 同時結出。此混合結晶物用 10% 鹽酸在溫度 30—40°C 處理之，(I) 溶解而 (II) 不溶解，經過濾分出 (II)。濾液經活性炭脫色後復中和至 pH 4，(I) 即結晶而出，再用沸水結晶註二，收量 32—35%，融點為 183—185.5°C。

註一 原製法用一克分子量乙醯氮苯磺醯胺與 3.7 克分子量的二乙醯酐，經試驗結果二乙醯酐減至 1.7 克分子量而另用冰醋酸補充，亦得相同結果。

註二 在沸水中溶量甚大，在室溫時僅溶 0.9%。

附錄 對氮苯磺醯乙醯胺為 Schering⁽²⁾ 研究所合成，它在化學治療中副作用較其他磺醯胺類為小。

參 攷 文 獻

(1) J.A.C.S. **61**, 2950 (1939).

(2) M. Dohrn, P. Dietrich: *Munch. med. Woch.*, **35**, 2017 (1938).