

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2015.05.027

4-氨基-2-氯苯磺酰胺的合成^①

李元元¹, 王润江¹, 范莉¹, 杨大成^{1,2}

1. 生物有机与药物化学研究所/西南大学 化学化工学院, 重庆 400715;

2. 重庆市药物过程与质量控制工程技术研究中心, 重庆 400715

摘要: 以间氯苯胺为原料, 通过乙酰化、氯磺化、磺酰胺化及碱性水解四步反应, 位置选择性地合成了 4-氨基-2-氯苯磺酰胺, 所得中间体和目标分子的结构经熔点及 ¹H NMR 确定, 某些分子的结构经 ¹³C NMR, HRMS 进一步验证. 添加二氯亚砷既提高了氯磺化反应的收率, 也促成了固体产品的生成; 放大合成每步反应收率中等(高于 60%)至优良(高于 90%), 后处理方法简单, 可以大批量合成, 是可行的工业生产方法.

关键词: 4-氨基-2-氯苯磺酰胺; 间氯苯胺; 乙酰化; 氯磺化; 磺酰胺化

中图分类号: R918

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2015)05-0168-05

许多药物分子含有磺酰胺基团($-\text{SO}_2\text{NH}-$), 至今已有 100 多种含磺酰胺基团的临床药物^[1]. 研究表明, 对氨基苯磺酰胺类化合物具有抗疟、抗病毒、抗菌、利尿、降血糖、抗癌、抑制 HIV-1 蛋白酶等生物活性的功能^[2]; 本实验室发现, 某些含磺酰胺结构的化合物还具有良好的抗糖尿病活性^[3-4].

间氯苯胺是某些偶氮染料及颜料的合成中间体, 是某些杀虫剂、农药化学品及药物的原料, 也是利尿药及抗高血压药氢氯噻嗪、广谱驱虫药芬苯达唑的合成原料. 以间氯苯胺为原料合成的 4-氨基-2-氯苯磺酰胺分子中既包含磺酰胺结构单元也有可以继续衍生的氨基基团, 因而极有可能成为药物研发的重要中间体. 对氨基苯磺酰胺类化合物的合成方法^[5-7]较多, 既可从磺胺出发对其苯环和氨基进行衍生^[6], 也可从合适取代的芳胺进行磺酰化合成^[7]. 虽然有人采用 2-氯-4-硝基苯磺酰胺还原的方法合成 4-氨基-2-氯苯磺酰胺^[8], 但此种方法所用的原料较难获得且操作复杂, 不利于大规模生产. 本研究根据磺胺类药物的常规合成路线并借鉴文献^[9]的合成方法, 选取 3-氯苯胺(a)为原料, 通过乙酰化、氯磺化、磺酰胺化及碱性水解(图 1), 实现了目标分子的位置选择性合成, 并通过对实验条件的探索, 提高了氯磺化收率, 实现了中间体和目标分子的简易合成, 放大实验证实了方法的实用性.

1 实验部分

1.1 检测仪器和主要原料

核磁共振仪(Agilent 600MR DD2, TMS 为内标, DMSO- d_6 为溶剂); HR ESI-FTICR MS(Varian 7.0T, USA); X-6 精密显微熔点测定仪(北京福凯仪器有限公司, X-6 型). 间氯苯胺(AR, 上海阿拉丁试剂有限公司); 其他试剂均为市售分析纯产品.

① 收稿日期: 2014-07-28

基金项目: 重庆市科技攻关项目(CSTC, 2011AB5001).

作者简介: 李元元(1989-), 女, 山东济宁人, 硕士研究生, 主要从事药物设计与合成的研究.

通信作者: 杨大成, 教授.

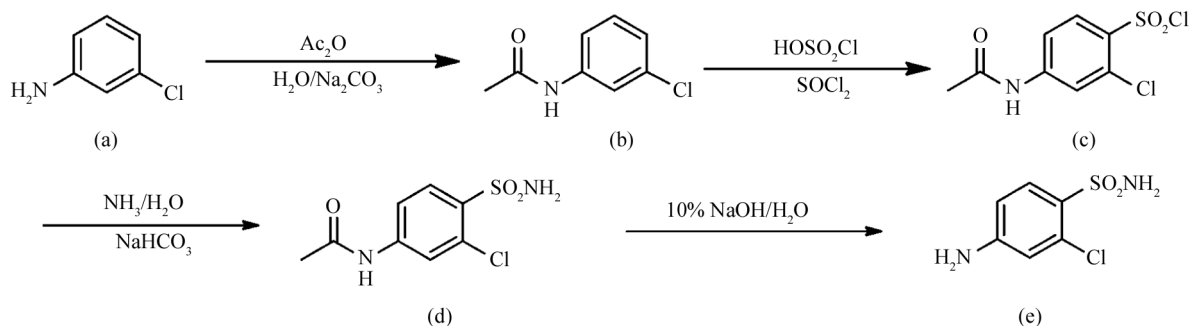


图 1 4-氨基-2-氯苯磺酰胺的合成路线

1.2 实验步骤

1.2.1 N-(3-氯苯基)乙酰胺(b)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入间氯苯胺 1.27 g (10 mmol)、水 10 mL, 磁力搅拌下以 2 滴/s 的速度滴加乙酸酐 2.55 g (25 mmol), 滴毕, 加入 Na_2CO_3 1.17 g (11 mmol), 在 10~20 °C 条件下搅拌, TLC 监测直至反应完成. 抽滤, 水洗 (10 mL×3), 真空干燥, 得米白色固体 1.69 g, 收率为 94%, TLC 检测为纯品, m. p. 76.1~76.5 °C. 放大实验的收率超过 95%.

1.2.2 4-乙酰氨基-2-氯苯磺酰氯(c)的合成

向连接尾气吸收及干燥装置的干燥反应瓶中迅速倒入氯磺酸 1.65 mL (25 mmol), 冰水冷却, 磁力搅拌, 分批投入(b) 0.85 g (5 mmol). 投料完毕, 转移至油浴中, 升温至 70 °C, 搅拌反应, TLC 监测. 反应毕, 降温至 50 °C, 加入 SOCl_2 1.79 g (15 mmol), 继续搅拌反应, 约 2 h 后停止反应. 反应液倒入 30 mL 碎冰中, 剧烈搅拌, 室温静置, 弃去上层清液, 再加入 30 mL 碎冰, 搅拌, 抽滤, 冰水 (20 mL×3) 充分洗涤滤饼, 得米白色粉末状固体, 保存备用.

1.2.3 N-(3-氯-4-氨基磺酰基苯基)乙酰胺(d)的合成

在反应瓶中加入 25%~30% 氨水 15 mL、 NaHCO_3 0.065 g (7.5 mmol), 于 8~14 °C 下搅拌 15 min, 分批加入 1.2.2 中所得(c), TLC 检测反应进程. 反应毕, 反应瓶移入 85 °C 水浴, 敞口搅拌 2~3 h, 取出冷却后, 滴加 3 mol/L 的 HCl 调节 pH 值至 3~4, 冰箱中静置过夜. 抽滤, 滤饼冰水 (10 mL×3) 洗涤. 滤饼倒入 EtOAc (80 mL) 中, 搅拌, 抽滤, EtOAc 洗涤滤饼, 合并滤液, 旋蒸, 得白色固体 1.198 g, m. p. 202.1~203.7 °C. 两步收率 48.4%. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ : 169.27, 143.11, 134.88, 130.82, 129.92, 120.28, 116.54, 24.18.

1.2.4 4-氨基-2-氯苯磺酰胺(e)的合成

将 1.5 mmol (d) 放入反应瓶中, 加入 10% NaOH 8 mL, 回流搅拌, TLC 监测. 反应毕, 静置冷却, 3 N HCl 调节至 pH 5~6, 冰箱中静置过夜, 抽滤, 冰水 (3×10 mL) 洗涤, 干燥, 得米白色固体 266 mg, 收率为 85.8%, m. p. 178.2~180.0 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ : 152.96, 131.43, 130.59, 126.76, 114.37, 110.65. HR MS calcd. For $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 228.981 4, found 228.981 1.

2 结果与讨论

2.1 (b)的氯磺化及磺酰胺化

芳环上的氯磺化为亲电取代反应, 常见的方法为两步法 (浓 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{POCl}_3$ ^[10] 或 PCl_5 法^[11]) 和一步法 (HOSO_2Cl 法^[9, 11]). 浓 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{POCl}_3$ 法是先先将芳环磺化、再与 POCl_3 或 PCl_5 反应而转化为芳基磺酰氯,

此种方法反应温度较高且是两步反应, 不利于大规模生产; 浓 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{PCl}_5$ 法虽然较磺酰氯法温和, 但仍需分步进行; 而 HOSO_2Cl 法在一锅中完成氯磺化, 反应条件温和、操作更为简易, 因而本合成选用氯磺酸作为氯磺化试剂.

实现(b)的氯磺化, 涉及反应发生的程度和反应位置选择性两大关键问题. 芳香环上的氯磺化为芳香亲电取代反应, 可以归类于酰化反应, 理论上可以添加催化剂促使反应完全和快速完成. 但从目前的文献看, 氯磺化反应没有添加催化剂, 反而采用氯磺酸过量的投料方式. 鉴于此, 本研究首先进行了投料比探索以考察反应的发生程度.

由表 1 可以看出, 当(b)与氯磺酸的物质的量比为 1 : 2 及 1 : 3 时, 反应几乎不发生, 而(b)与氯磺酸的物质的量比为 1 : 5 时, 氯磺化及磺酰胺化两步总收率为 14.8%, 将(b)与氯磺酸的物质的量比增加为 1 : 7 时, 反应收率(15.1%)没有显著提高, 因而选定(b)与氯磺酸反应的投料比为 1 : 5.

表 1 HOSO_2Cl 的用量对反应收率的影响

编号	$n_{(\text{b})}/\text{mmol}$	$n_{\text{HOSO}_2\text{Cl}}/\text{mmol}$	温度/ $^{\circ}\text{C}$	$v_{\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}}/\text{mL}$	$m_{(\text{d})}/\text{g}$	收率/%
1	5	10	70	—	—	—
2	5	15	70	30	—	—
3	5	25	70	30	0.183	14.8
4	5	35	70	30	0.188	15.1

(b)的亲电反应位点有 3 个(乙酰氨基的对位及两个邻位), 如何得到高收率的对位产物是本反应的关键. 按照磺胺药物的制备方法, 4-乙酰间氯苯胺的氯磺化反应应该经历了磺酸化和磺酰氯化两个过程; 依据磺酸反应及亲电取代反应的定位规律, 常温反应时磺酸基应进入乙酰氨基的对位, 主要生成 4-乙酰氨基-2-氯苯磺酸; 因此, 控制反应温度较低是位置选择性的关键. 考虑到氯磺酸反应一旦发生, 反应较为剧烈, 容易造成局部过热导致副反应的发生, 因此反应前期宜在低温下进行; 在过量氯磺酸的作用下, 由磺酸生成磺酰氯的过程是吸热的, 因而反应后期要适当升温. 因此, 本研究将反应温度设定为 2 个阶段: 投料阶段的低温过程($0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右)和磺酰氯化阶段的加热反应过程. 实验发现: 反应阶段的温度为 $0, 20, 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 磺酰氯化产物很少; 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时反应, 磺酸型中间产物可以转化为磺酰氯, 但反应时间长且副反应较多; 在 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 3 h, 原料即可完全转化, 但是杂质点较多; 调整温度为 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 磺酸中间体 5 h 内完全消失且无杂质点. 因此最佳反应温度为 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

但是(b)与氯磺酸反应(物质的量比为 1 : 5)结果并不如意, TLC 检测产品点较淡, 且粗产物粘性很大, 后处理困难, 而在实验过程中延长反应时间或者增加氯磺酸的投料比, 均会促使副反应的发生. 考虑到(b)与氯磺酸反应是先生成磺酸中间体而后再转化成磺酰氯的, 于是定在原料消失后加入氯化亚砷以促使磺酰氯的生成. 氯化亚砷广泛应用于酯^[12-13]、酰氯等的合成. 实验证实, 加入氯化亚砷不仅可以促进磺酰氯的生成, 且可以使粗产物的吸水性降低, 后处理简单; 当(b)与氯化亚砷的物质的量比大于 1 : 5 时, 反应产率提高不多、后处理繁琐, 而当其小于 1 : 2 时, 反应收率明显降低. 综合考虑各种因素, 我们认为间(b)与氯化亚砷物质的量比为 1 : 3 时最佳.

表 2 SOCl_2 对反应的影响

编号	$n_{(\text{b})}/\text{mmol}$	$n_{\text{HOSO}_2\text{Cl}}/\text{mmol}$	$n_{\text{SOCl}_2}/\text{mmol}$	$v_{\text{Conc} \cdot \text{NH}_3}/\text{mL}$	$m_{(\text{d})}/\text{g}$	收率/%
1	5	25	5	30	0.403	32.4
2	5	25	10	30	0.522	42.0
3	5	25	15	30	0.578	46.5
4	5	25	30	30	0.601	48.4

注: 反应收率为氯磺化及磺酰胺化两步总收率.

实验发现, 虽然所得(c)为固体但在空气中长时间存放时会分解, 于是未经进一步干燥而直接投入

下一步与氨的反应之中. 实验还发现, 如(c)一次投料, 除了生成(d)外, 始终存在大极性的杂质(MS 确认为双磺胺); 将(c)分批加入到过量的浓氨水中, 此杂质基本消失. 放大量实验(表 3)证实了氯磺化及磺酰胺化的可行性.

表 3 放大量实验结果

编号	$n_{(b)}/\text{mmol}$	$n_{\text{HOSO}_2\text{Cl}}/\text{mmol}$	$n_{\text{SOCl}_2}/\text{mmol}$	$v_{\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}}/\text{mL}$	$m_{(d)}/\text{g}$	收率/%
1	50	250	150	250	6.088	48.9
2	50	250	150	250	6.125	49.2
3	100	500	300	500	12.325	49.5
4	200	1 000	600	1 000	26.940	54.1
5	200	1 000	600	1 000	27.486	55.2

2.2 水解反应

酰胺脱酰基可在酸性或碱性介质中进行. 试验了 $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ 及 $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ 两种条件, 发现 $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ 法所需时间长、后处理相对繁琐, 不适宜大规模生产; 而在 10% NaOH 水溶液中加热回流, 1~2 h 即可完成反应, 反应时间短, 后处理简便, 产品纯度高, 收率在 90% 以上. 放大实验的收率更高, 在 92% 以上.

3 结 论

间氯苯胺通过乙酰化、氯磺化、磺酰胺化及碱性水解 4 步反应, 可以实现 4-氨基-2-氯苯磺酰胺的简易合成, 氯磺化反应具有位置选择性; 常规氯磺化操作后加入适量氯化亚砷并加热, 经简单水洗可得到固态的氯磺化产物, 此操作未见文献报道; 对各步合成方法进行了优化, 得到了较为满意的收率. 实验原料易得, 操作简便, 可用于大规模的生产.

参考文献:

[1] ANDREW K T, FISHER G M, SUMANADASA S D M, et al. Antimalarial Activity of Compounds Comprising a Primary Benzenesulfonamide Fragment [J]. Bioorg Med Chem, 2013, 23(22): 6114—6117.

[2] CARTA F, SCOZZAFAVA A, SUPURAN C T. Sulfonamides: a Patent Review (2008—2012) [J]. Expert Opin Ther Patents, 2012, 22: 747—758.

[3] 唐雪梅, 晏菊芳, 张映霞, 等. 4-[3-(4-溴苯基)-3-氧代-1-芳基丙氨基]-N-(嘧啶-2-基)苯磺酰胺的合成及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性初步研究 [J]. 有机化学, 2009, 29(11): 1790—1798.

[4] 杨 龙, 晏菊芳, 范 莉, 等. 含有对氨基苯甲酸和苯磺酰胺结构单元的新型分子及其抗糖尿病活性 [J]. 有机化学, 2012, 32(10): 1908—1918.

[5] DING L L, ZHU J, ZHENG C H, et al. Synthesis and Acrosin Inhibitory Activity of Substituted 4-Amino-N-(Diaminomethylene) Benzenesulfonamide Derivatives [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21: 6674—6677.

[6] ILES M A, VULLO D, PASTOREK J, et al. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Inhibition of Tumor-Associated Isozyme IX by Halogenosulfanilamide and Halogenophenylaminobenzolamide Derivatives [J]. J Med Chem, 2003, 46(11): 2187—2196.

[7] MOJZYCH M, BIELAWSKA A, BIELAWSKI K, et al. Pyrazolo[4, 3-e][1, 2, 4]triazine Sulfonamides as Carbonic Anhydrase Inhibitors with Antitumor Activity [J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(9): 2643—2647.

[8] CHONG W K M, CHU S S, DUVADIE R K, et al. Antiproliferative 2-(sulfo-phenyl)-aminothiazole Derivatives and Pharmaceutical Compositions, and Methods for Their Use [P]. 美国专利: W020040176431 A1, 2014—02—11.

[9] 田茂奎, 赵 晋, 杨大成, 等. 3-氯-4-氨基-N-(5-甲基异噻唑-3-基)-苯磺酰胺的合成 [J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2008, 30(5): 44—47.

[10] REDDY S V, RAO G M, KUMAR B V, et al. Novel Imidazophenoxazine-4-Sulfonamides: Their Synthesis and Evaluation as Potential Inhibitors of PDE4 [J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(7): 1952—1963.

- [11] SHI L, CHEN L P, CHEN R, et al. Synthesis of Deuterium-Labelled Fosamprenavir Calcium [J]. J Label Compd Radiopharm, 2010, 53: 147–151.
- [12] 熊 阳, 夏科学, 杨 龙, 等. 对氨基苯甲酸烷基酯的简易合成 [J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2013, 35(9): 74–79.
- [13] 梁国娟, 张淑蓉. (S)-脱氢脯氨酸的合成 [J]. 西南师范大学学报: 自然科学版, 2012, 37(9): 115–117.

Synthesis of 4-Amino-2-Chlorobenzenesulfonamide

LI Yuan-yuan, WANG Run-jiang, FAN Li, YANG Da-cheng

1. Institute of Biological and Medicinal Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China;
2. Research Department of Pharmaceutical Process and Quality Control Engineering Technology, Chongqing 400715, China

Abstract: Sulfonamide structure unit is an important functional group widely occurring in diverse dyes, pigments and polymers, especially in different medicinally significant compounds. The synthesis of sulfonamide has always attracted the attention of pharmaceutical researchers. The target molecule, 4-amino-2-chlorobenzenesulfonamide, was synthesized by adopting a four-stage synthetic strategy of acetylation, chlorosulfonation, condensation with ammonia and hydrolysis reaction starting from 3-chloroaniline. The chemical structures of the obtained intermediates and target molecule were detected by melting point and ^1H NMR, and some of them were further confirmed by ^{13}C NMR and HRMS. The addition of thionyl chloride increased the yield of chlorosulfonation, and facilitated the formation of solid product as well. The yield of each step in the large scale preparation was achieved moderately (more than 60%) or superiorly (more than 90%). Thus, a practicable industrial manufacture process was established with simple post-processing in large scale.

Key words: 4-amino-2-chlorobenzenesulfonamide; m-chloroaniline; acetylation; chlorosulfonation; sulfonamidation

责任编辑 潘春燕