

对乙酰氨基苯磺酰氯的合成方法研究

费荣杰 李清洁 王文飞 (南京化学试剂股份有限公司, 江苏 南京 211500)

摘要: 对两步法合成对乙酰氨基苯磺酰氯的工艺进行简述, 并通过实验验证优化两步法合成对乙酰氨基苯磺酰氯的工艺。

关键词: 乙酰氨基苯磺酰氯; 两步法; 合成

0 引言

对乙酰氨基苯磺酰氯是制备磺胺类杀菌抑霉药物的中间体, 广泛应用于涂料、塑料、医药以及农药等领域。对乙酰氨基苯磺酰氯的合成工艺一般以乙酰苯胺为原料, 合成工艺可为:

①一步法;

②分步法。

1 两种合成方法的比较

一步法是以乙酰苯胺为原料, 使用氯磺酸作为磺化试剂, 在 70℃ 条件下反应 3h 左右可得到目标产物。该方法中氯磺酸既为磺化试剂又为氯化试剂, 磺化反应和氯化反应同时进行。使用氯磺酸为磺化试剂一步直接合成对乙酰氨基苯磺酰氯的优点在于操作方便。该工艺的缺点是需要使用危险试剂氯磺酸, 氯磺酸有助燃性, 具强腐蚀性、强刺激性, 容易发生爆炸事故, 要求所用有关物料和设备都必须充分干燥, 该工艺对环境对人体危害较大。两步法合成对乙酰氨基苯磺酰氯的方法不仅避免使用剧毒物质。基于环境和操作人员安全角度考虑, 两步法制备对乙酰氨基苯磺酰氯是一种较好的方法, 本文就两步法合成对乙酰氨基苯磺酰氯的流程进行简述^[1-3]。

2 两步法合成的路线

两步法合成对乙酰氨基苯磺酰氯是以乙酰苯胺为原料, 该方法选取磺化试剂先制备对乙酰氨基苯磺酸, 再选择合适的氯化试剂制备乙酰氨基苯磺酰氯, 如图所示。

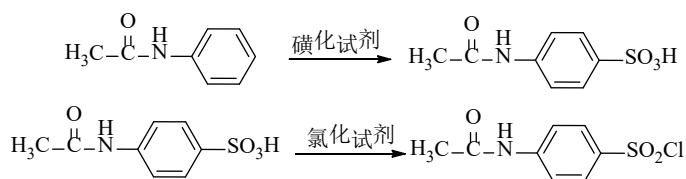


图 1 两步法合成路线图

在乙酰苯胺芳香环上进行磺化反应的主要方法有:

- ①过量硫酸磺化法;
- ②共沸去水磺化法;
- ③芳伯胺的烘焙磺化法;
- ④三氧化硫磺化法。

2.1 过量硫酸磺化法

过量硫酸磺化法应用范围最广, 该法所用的磺化剂是浓硫酸和发烟硫酸, 随着磺化反应的进行, 硫酸的浓度逐渐下降, 磺化后期要保温一定的时间或者提高反应温度至 90℃ 以上。

2.2 共沸去水磺化法

共沸去水磺化法克服了硫酸磺化法硫酸用量多, 废酸生成量多等缺点, 但该方法主要适用于低沸点芳烃的磺化, 该法是将过热到 150-170℃ 的苯蒸气连续的通入到 120℃ 的浓硫酸中, 磺化生成的水可随着未反应的那部分苯蒸气一起蒸出, 该方法的缺点在于会生成部分的磺化异构体。

2.3 芳伯胺的烘焙磺化法

烘焙磺化法是芳伯胺与等摩尔比的硫酸先生成酸性硫酸盐, 然后再 130-300℃ 脱水, 生成氨基芳磺酸。因为脱水反应最初是在再烘焙炉中进行, 所以叫做“烘焙磺化法”。该方法的优点是只用理论量的硫酸, 不产生废酸。现在烘焙磺化的操作方式已由炉式烘焙发展到微波烘焙法, 但该方法只局限于芳香伯胺的磺化。

2.4 三氧化硫磺化法

三氧化硫磺化法是使用固态或液态的三氧化硫为磺化试剂, 磺化反应温度一般为 90-120℃, 三氧化硫磺化法的优点是磺化过程不产生废硫酸, 但是易发生多磺化、氧化和树脂化等副反应。

3 氯化试剂的选择

对乙酰氨基苯磺酰氯的氯化反应, 氯化试剂可选:

- ①氯化亚砷;
- ②五氧化二磷及氯磺酸;
- ③五氯化磷;
- ④三氯乙腈, 其中氯化亚砷和五氧化二磷及氯磺酸是工业上常用的氯化试剂。

3.1 氯化亚砷为氯化试剂

氯化亚砷是工业上常用的氯化试剂, 其氯化能力强且价格低廉, 是一种较经济简便的氯化试剂, 早期使用氯化亚砷进行酰氯化反应经常采用过量多倍及高温回流的方法以达到较好的氯化效果, 后来发现加入 DMF、NaBr 等可在氯化亚砷稍过量的条件下得到相同的氯化效果。

氯化亚砷作为氯化试剂的氯化条件及收率一般取决于反应底物待氯化基团的活性, 收率一般可在 70% 以上, 1974 年, A.Barro 及 S.Benetti 等人发表了使用吡啶及氯化亚砷为氯化试剂, 可得到对乙酰氨基苯磺酰氯的收率为 90% 以上。

3.2 五氧化二磷及氯磺酸为氯化试剂

五氧化二磷及氯磺酸法是日本住友公司发明的方法, 该方法在 60℃ 条件下回流反应 2h, 氯化反应收率即可达到 80% 以上, 但该方法需要使用大量的五氧化二磷, 大幅度增加了工业化生产的成本, 故工业上并没有采用该方法。

3.3 五氯化磷为氯化试剂

五氯化磷是常用的烷基羧酸及磺酸制备酰氯的氯化试剂，其氯化能力较强，在医药合成方面应用较为广泛。一般氯化试剂的氯化反应均需要在高温条件下进行，由于五氯化磷的反应活性很高，在低温条件下即可进行反应，且后处理比较简单，是实验室制备对乙酰氨基苯磺酰氯的良好氯化试剂。

3.4 三氯乙腈为氯化试剂

三氯乙腈是近年来发现的一种更温和的氯化试剂，其氯化能力较强，反应条件温和，一般以丙酮为溶剂，使用三苯基膦为催化剂，40℃回流反应 1h 即可将不同的磺酸转化为磺酰氯，收率一般在 65% 以上。但由于三氯乙腈价格相对较昂贵，毒性较大，一般适用于实验室的氯化产品的合成。

4 实验研究

4.1 磺化反应实验方法

按文献[4]在冰水浴条件下，反应投料比按照乙酰苯胺：浓硫酸：乙酸酐=1:2.5:2.5 进行。氮气保护条件下，冰水浴温度下，将浓硫酸加入到反应瓶中，再缓慢滴加乙酸酐，搅拌 1h 后，分批少量加入乙酰苯胺，加料完毕，体系温度升温至 93℃ 下反应 30min，待反应体系降温后将体系转移至冰水浴条件下，缓慢向体系中加入冰丙酮，过滤，得到对乙酰氨基苯磺酸白色固体产物，真空干燥后，称量收率为 88%。

采用浓硫酸为磺化试剂制备对乙酰氨基苯磺酸的工艺简单，副反应少，收率高。按乙酰苯胺：浓硫酸=1:2.5 的比例进行反应，反应只需 30min 即可完成，是合成对乙酰氨基苯磺酸的较好的实验方法。本实验在实验初期尝试将浓硫酸的投料增大，按乙酰苯胺：浓硫酸=1:3 进行时，反应收率不但没有增加，反而降低。原因是若硫酸的量太大，反应可能会生成多磺酸取代物或者使得生成的磺酸发生重排反应，故而降低反应的收率。

4.2 氯化反应实验方法

4.2.1 使用二氯亚砷为氯化试剂

按文献[5]，将对乙酰氨基苯磺酸 10mmol、溶于 10mL DMF 及 50mL 正己烷混合溶剂中，升温至 70℃，回流条件下，缓慢滴加 20mmol 二氯亚砷，滴加完毕，回流反应 2h。冷却到 40℃，将反应液转移至分液漏斗中，去除下层黑色液体，正己烷层使用饱和碳酸氢钠洗涤两次、蒸馏水洗涤两次，干燥，抽干溶剂得到对乙酰氨基苯磺酰率，文献收率为 80%，试剂收率为低于 10%。

4.2.2 使用五氯化磷为氯化试剂

按照文献[4]，装置连接好后，-5℃ 下，在氮气保护下，将对乙酰氨基苯磺酸：五氯化磷=1:5 的摩尔比加入到反应瓶中，加料完毕后，在反应瓶上方接上一干燥管，干燥管上方接尾气排放装置，目的是为了以防放出的氯化氢气体在反应瓶口雾化，形成盐酸滴倒流至反应体系中，二是由于反应过程中有氯化氢放出，通过该装置即可判断反应是否完成。具体装置如图所示。搅拌反应 1h，反应结束

后，向反应体系中加入冰水搅拌，过滤，使用真空干燥箱干燥，得到对乙酰氨基苯磺酰氯产品。收率为 80.9%。

在对乙酰氨基苯磺酰氯的合成过程中，反应中没有使用溶剂，且反应是在低温条件下进行，本步骤考察了反应温度：-5℃；反应时间：1h，对进料摩尔因素对反应收率（指标）的影响。如表 1 所示。

表 1 五氯化磷的量对反应的影响

n(PCl ₅):n(对乙酰氨基苯磺酸)	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6
收率 %	20	40	77.5	78	80.9	78.6

以上数据结果表明，当五氯化磷的投料量为对乙酰氨基苯磺酸的五倍量时，反应的收率最高。由于反应是固相反应，会因反应接触混合不均匀导致产率降低，过量的五氯化磷使得反应能更有效的进行。需要注意的是五氯化磷极易在空气中潮解，所以在投料的过程中要保证天平室充分干燥，称量过程要以尽快的速度完成。

5 结论

实验结果表明，两步法合成对乙酰氨基苯磺酰氯工艺流程较为简单，产品纯度高，使用浓硫酸及乙酸酐为磺化试剂，反应时间短、收率高。通过实验对比二氯亚砷与五氯化磷的氯化效果，结果表明，五氯化磷的氯化活性高，反应不需任何溶剂即可进行反应，且后处理简单。使用高效液相色谱仪进行定性及纯度分析，将产品的 HPLC 图谱与标准样品进行比较，结果表明，该产品的峰保留时间与标准样品的时间基本一致，理论上可认定为同一物质，以峰面积法进行纯度分析，该产品的纯度可达到 99% 以上。

HPLC 检测条件如下：Kromasil 100-5-C₁₈；

溶剂：丙酮；有机相：水相=乙腈：水=0.5:0.5；

流速：1.0mL/min，紫外检测器波长：190nm；柱温：30℃；进样量 5μL。

参考文献：

- [1] Hochul Song, Jun Hong, Park. Direct competitive enzyme-linked immunosorbent assay for sulfamethazine[J]. J. Vet. Med. Sci, 2000, 62(10): 1121-1123.
- [2] Food and Drug Regulation. [M]. Canada Gazette Part II, Table 3, Division 15, Part B. 1991. 125: 1478-1480.
- [3] van Koten. Vemelen J E M. Report of the 40th Meeting of the JECFA World Health Organisation. Geneva. 1993. 85: 85-90.
- [4] V. A. Yadrovskaya, G. V. Bornovalova, E. P. Savina, L. I. Ispenkova, Sulfadiazine³⁵ Sasapotentia radiopharmaceutical[J]. Khimiko-farmatsevticheskii Zhurnal of medical, 22: 532-535, 1988.
- [5] G. G. Hazen, F. W. Bollinger, F. E. Roberts, W. K. Russ, J. J. Seman, S. Staskiewicz, Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p. 400 (1998); Vol. 73, 144 (1996).

作者简介：

费荣杰（1983-），女，汉族，辽宁盖州人，硕士，工程师，目前从事精细化学品及药用辅料的技术研发与质量控制工作。