

文章编号:1674-2869(2009)12-0005-03

4-氯-2-(N-甲基-N-苯基胺磺酰基)苯甲酸甲酯的合成

林润锋, 张 珩*, 杨艺虹, 张春雷, 杨建设

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074)

摘 要:以4-氯基甲苯-2-磺酸(II)为起始原料,经重氮化—Sandmeyer反应,氧化,酯化,氯磺化,缩合和甲基化六步反应合成4-氯-2-(N-甲基-N-苯基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(I),总收率高达44.2%。本合成工艺能有效提高反应收率,降低生产成本,适合工业化生产。I的结构经¹H-NMR、IR和MS确证。

关键词:噻替普汀; Sandmeyer反应; 缩合; 合成

中图分类号: O625.52¹3 **文献标识码:** A

4-氯-2-(N-甲基-N-苯基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(I)是抗抑郁药物噻替普汀重要中间体之一。噻替普汀(Tianeptine)是由法国施维雅药厂研制,商品名为达体朗(Tatinol),为5-羟色胺(5-HT)再摄取促进剂,适用于各种抑郁症及与抑郁有关的焦虑症状,且不良反应少,几乎无心血管系统的不良作用,对血液、肝、肾功能均无损害,亦没有镇静作用^[1-2]。

I和4-氯-2-磺酰氯苯甲酸甲酯(VI)是合成噻替普汀的关键中间体,对两者的合成研究并不多,文献报道的合成方法^[3]:以4-氯苯甲酸甲酯为原料与氯磺酸反应制备VI,再与氯烷基取代苯胺缩合制备I。该法存在选择性差、收率低、反应条件苛刻、杂质分离困难、操作复杂等问题而难以工业化。笔者参考相关文献^[4-10]重新设计其合成方法:以4-氯基甲苯-2-磺酸(II)为起始原料,经重氮化—Sandmeyer反应制得4-氯甲苯-2-磺酸(III);

用高锰酸钾氧化得4-氯-2-磺酰基苯甲酸(IV);经对甲苯磺酸催化甲酯化得4-氯-2-磺酰基苯甲酸甲酯(V);用五氯化磷氯化得4-氯-2-磺酰氯基苯甲酸甲酯(VI);最后经硫酸二甲酯甲基化制得I。该法总收率高达44.2%。这一新合成方法具有原料价廉易得,反应条件温和,操作简单,适合大规模工业化生产等优点,其合成路线图1所示。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

4-氯基甲苯-2-磺酸为工业品(质量分数>99%),其它试剂均为化学纯。

Impact420 傅立叶红外分光光度计, MERCURY Plus-400 超导核磁共振波谱仪, API2000LC/MS/MS 液相色谱—质谱联用仪, RY-1 熔点仪。

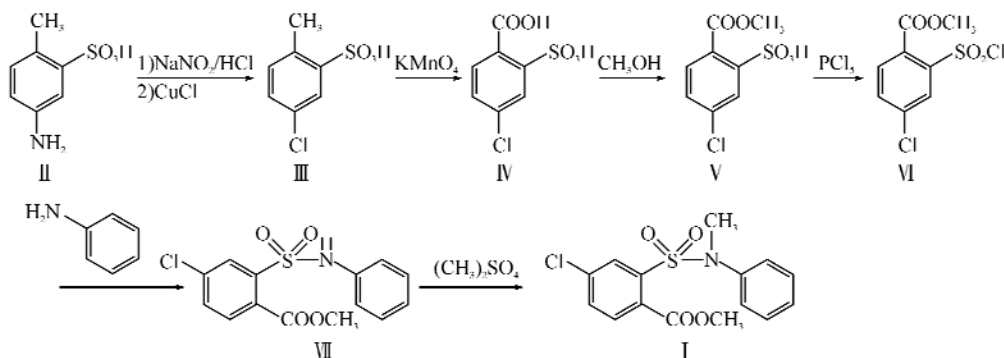


图1 I的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of I

收稿日期:2009-04-02

基金项目:2008年度湖北省教育厅科研项目(B20081504)

作者简介:林润锋(1982-),男,广东海丰人,硕士研究生,研究方向:药物合成。

指导老师:张 珩,男,教授,硕士研究生导师,研究方向:制药工程。*通信联系人

1.2 合成步骤

1.2.1 4-氯-2-磺氨基苯甲酸(IV)的制备 II 18.72 g(0.10 mol)与亚硝酸钠 11.04 g(0.12 mol)溶于 50 mL 蒸馏水中,用质量分数为 20%碳酸钠水溶液调 pH8~9;将上述溶液滴加到预先冷却至 0℃的质量分数为 20%盐酸 55 mL(0.30 mol)中,滴料温度不超过 5℃.滴毕,反应片刻,分批加入氯化亚铜 4 g(0.04 mol),加毕,温度控制在 0~5℃继续反应 0.5 h.缓慢碱化反应液,收集 pH1.5~3.0 析出Ⅲ的固体.

将上步制得的Ⅲ和蒸馏水 150 mL 投入反应瓶中,在搅拌下加入氢氧化钾 14 g,加热溶解,分批加入高锰酸钾 31.60 g(0.20 mol),加毕,继续加热至回流反应 6 h.抽滤去除不溶物,滤液用质量分数为 20%盐酸酸化至 pH3~6 析出固体,抽滤收集固体,甲醇重结晶,得Ⅳ的白色针状晶体 22.12 g,收率 76.0%(以Ⅱ计).

IR(KBr, cm^{-1}): 3 434, 1 717, 1 588, 1 394, 1 152.

1.2.2 4-氯-2-磺氨基苯甲酸甲酯(V)的合成 向反应瓶中依次投入Ⅳ 23.66 g(0.10 mol),甲醇 21 mL(0.50 mol)和对甲苯磺酸 0.91 g(为反应物总质量的 2.3%),回流反应 4 h.反应毕,浓缩反应液,边搅拌边加入冰水,抽滤收集固体,甲醇重结晶后得Ⅴ的白色结晶 21.86 g,收率 87.2%.

IR(KBr, cm^{-1}): 3 095, 2 948, 1 734, 1 352, 1 172, 1 055.

1.2.3 4-氯-2-磺酰氯苯甲酸甲酯(VI)的合成 向反应瓶中投入Ⅴ 25.07 g(0.10 mol)和二氯甲烷 100 mL,在冰浴冷却下分批加入五氯化磷 25.02 g(0.12 mol),于室温下搅拌反应 2 h.反应毕,加入冰水,分出有机层,无水硫酸镁干燥,抽滤,滤液浓缩后得Ⅵ的粗品.用氯仿重结晶,得Ⅵ的类白色粉末 21.02 g,收率 78.1%,熔点 66~68.5℃.

IR(KBr, cm^{-1}): 3 096, 2 955, 2 848, 1 742, 1 587, 1 473, 1 434, 1 297, 1 254, 1 180, 954, 838. MS(m/z , %): 267.6(35.31), 237.1(100), 168.8(33.42), 153.7(22.15), 144.7(33.78), 137.9(27.29), 125.6(29.50), 109.5(59.64), 74.2(87.88), 63.0(30.40), 50.2(20.13).

1.2.4 4-氯-2-(N-苯基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(VII)的合成 向反应瓶瓶中投入Ⅵ 26.91 g(0.10 mol)和苯胺 10.02 mL(0.11 mol),在搅拌下加入吡啶 10 mL,回流反应 1 h.反应毕,加入冰水 30 mL,剧烈搅拌,油状物固化并成粉末,抽滤收集固体,用甲醇重结晶,得Ⅶ的白色结晶

31.18 g,收率 95.7%,熔点 166~168℃.

IR(KBr, cm^{-1}): 3 468, 2 923, 2 848, 1 739, 1 591, 1 324, 1 298, 1 186, 1 099. MS(m/z , %): 325.0(3.38), 293.0(100), 232.9(16.86), 229.2(26.89), 213.0(38.81), 200.9(20.68), 139.2(17.15), 137.8(27.62), 109.7(55.86), 92.2(18.03), 90.8(59.43), 77.0(40.11), 75.1(40.70), 64.1(39.64).

1.2.5 4-氯-2-(N-甲基-N-苯基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(I)的合成 向反应瓶瓶中投入Ⅶ 32.58 g(0.10 mol)和二氯甲烷 100 mL,冰浴冷却下边搅拌边缓慢滴加硫酸二甲酯 9.5 mL(0.10 mol),滴加过程中温度保持在 0℃以下.滴加毕,保温反应 5 h.反应毕,加入冰水 70 mL,分出有机层,用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩滤液至干得Ⅰ的粗品,用氯仿重结晶,得Ⅰ的白色粉末状固体 30.34 g,收率 89.3%,熔点 89.5~92℃.

IR(KBr, cm^{-1}): 3 073, 2 951, 1 738, 1 587, 1 493, 1 452, 1 432, 1 356, 1 291, 879, 834, 768, 697. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7.18-7.55(7H, m), 3.82(3H, s), 3.31(3H, s). MS(m/z , %): 339.1(14.88), 308.1(12.81), 233.0(100), 169.1(15.02), 106.0(45.21), 77.1(30.32).

2 结果与讨论

a. 在制备Ⅲ的重氮化反应中,采用倒加料操作以提高收率.由于原料及所制得重氮盐均难溶于水,于是先将原料溶于碳酸钠溶液中,再与亚硝酸钠混合.然后滴加到预先冷却的盐酸溶液中,析出游离胺立即与亚硝酸起重氮化反应,生成不溶于水的重氮盐.

b. 采用对甲苯磺酸作为酯化催化剂,避免使用强腐蚀性催化剂硫酸,减少反应液对设备的腐蚀.Ⅳ酯化时,强吸电子基团磺酸基的存在,使得羧基的电子云密度降低,不利于酯化反应,因此反应时间较长.催化剂用量为总反应液质量的 2.3%时收率较佳.

c. 本法用五氯化磷进行氯化反应,较用氯化亚砷易于反应,提高收率.而相关文献^[11-12]报道的方法,先制备磺酸钠,再用二氯亚砷氯代生成Ⅴ的结果并不理想,条件苛刻,产率低,本法反应不但收率有提高,且依然有进一步提高收率的空间.

3 结 语

a. 以 5-氨基-2-甲基苯磺酸(Ⅱ)为起始原料,经六步反应,合成了噻茶普汀重要中间体 4-氯-2-

(N-甲基-N-苯基胺磺酰基)苯甲酸甲酯(I),目前国内极少见有关这一中间体的合成报道,中间体4-氯-2-磺酰氯苯甲酸甲酯(Ⅵ)国内亦鲜见其合成报道。

b. 合成过程操作简单,后处理方便,易于工业化,六步反应总收率高达44.2%。

参考文献:

- [1] 孙祺章,陆小兵,冯容妹,等. 噻茶普汀治疗抑郁症对照研究[J]. 临床精神医学杂志,2002,12(1):26-27.
- [2] 李华芳,顾牛范. 抗抑郁新药:达体朗[J]. 上海精神医学,1997,9(4):314-316,279.
- [3] Charles M, Michel L. New 5-Chloro-10-Dioxo-11-Alkyl-Dibenzo(c,f)Thiazepine(1,2) Derivatives and process for preparing them: GB, 1179109[P]. 1970-1-28.
- [4] 赵汝琪,林进. 对甲苯磺酸催化合成丁酸丁酯的研究[J]. 化学研究与应用,2000,12(1):65-66.
- [5] Klyuev V N, Korzhenevskii A B, Saikina L, et al. Chloro-substituted derivatives of dibenzotetrahydro-2-thiafulvalene[J]. Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya, 1982,25(10):1176-1178.
- [6] 孙晋瑞,国大亮. N-[(4-特戊酰氧基苯磺酰胺基)苯甲酰基]甘氨酸苄酯的合成[J]. 中国药物化学杂志,2006,16(2):79-81,111.
- [7] 刘安昌,刘芳,谭珍友,等. 4-氨基-1,2,4-三氮唑的合成[J]. 武汉工程大学学报,2008,30(4):28-30.
- [8] 王凯,符兆林,王林元,等. 盐酸利托君合成新工艺[J]. 武汉工程大学学报,2008,30(4):31-32.
- [9] 肖庆,刘安昌,谭珍友,等. 2-氯-3-氨基-4-甲基吡啶的合成[J]. 武汉工程大学学报,2008,30(4):33-35.
- [10] 张立娟,张珩,杨艺红,等. 瑞巴匹特羧乙酯的合成[J]. 武汉工程大学学报,2009,31(3):23-25.
- [11] Woo L W L, Jackson T, Bubert C. Preparation of phenyl-sulfamates as aromatase inhibitors: WO, 2005118560[P]. 2005-12-15.
- [12] Sekiguchi K. Isochroman Derivative Mixture, Its Production and Perfumery Composition Containing said Mixture: JP, 1160977[P]. 1997-8-20.

Synthesis of Methyl 4-Chloro-2-(N-methyl-N-phenylsulphonamide) benzoate

LIN Run-feng, ZHANG Heng, YANG Yi-hong, ZHANG Chun-lei, YANG Jian-she

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,
Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Methyl 4-chloro-2-(N-methyl-N-phenylsulphonamide) benzoate (I) was an important intermediate of Tianeptine. Starting with 4-Amino-methylbenzene-2-sulfonic acid (II), the title compound was prepared through diazotization and Sandmeyer reaction, oxidation, esterification, chlorination, condensation and methylation. The total yield was 44.2%. The improved process was more suitable for industrial production because of higher yield and lower cost. Structure of product was confirmed by IR, MS and $^1\text{H-NMR}$.

Key words: tianeptine; sandmeyer reaction; condensation; synthesis

本文编辑:张 瑞