

4-氨基磺酰基苯磺酰氯的合成

张 娅¹, 罗 成², 周志旭³, 岳朝晨¹, 鹿 田¹, 柴慧芳^{1*}

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²中国科学院上海药物研究所, 上海

³贵州大学药学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年2月23日; 录用日期: 2024年3月6日; 发布日期: 2024年5月10日

摘 要

4-氨基磺酰基苯磺酰氯是一种重要的医药化工中间体。本文以4-氨基苯磺酰胺为原料, 进一步反应得到目标化合物。该合成方法操作简便、后处理操作简便, 花费时间少且产物纯度高, 产品收率为40.21%; 此方法为4-氨基磺酰基苯磺酰氯的合成提供了合成路线, 也为进一步相关类似的合成研究奠定基础。

关键词

4-氨基苯磺酰胺, 4-氨基磺酰基苯磺酰氯, 合成, 工艺, 医药

Synthesis of 4-Aminosulfonylbenzenesulfonyl Chloride

Ya Zhang¹, Cheng Luo², Zhixu Zhou³, Chaochen Yue¹, Tian Lu¹, Huifang Chai^{1*}

¹School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Shanghai Institute of Pharmaceutical Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai

³School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou University, Guiyang Guizhou

Received: Feb. 23rd, 2024; accepted: Mar. 6th, 2024; published: May 10th, 2024

Abstract

4-Aminosulfonylbenzenesulfonyl chloride is an important pharmaceutical and chemical intermediate. In this paper, the target compound was obtained by one step reaction using 4-aminobenzenesulfonamide as raw material. The synthesis method is simple, the post-processing operation

*通讯作者。

is simple, the time is less, the product purity is high, and the product yield is 50.21%; this method provides a synthetic route for the synthesis of 4-aminosulfonylbenzenesulfonyl chloride, and also lays a foundation for further similar synthesis research.

Keywords

4-Aminobenzenesulfonamide, 4-Aminosulfonylbenzenesulfonyl Chloride, Synthesis, Craft, Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

磺酰基是重要的亲电基团，在一定条件下，与氯原子相连可与碱、酚、醇、氨等反应得到多种衍生物，苯磺酰氯类化合物是一种常用的磺化试剂，多用来制备磺酰胺、磺化酯和砒，它们常在杀虫剂、染料和制药工业被应用[1]。

苯磺酰基衍生物在农药中具有广泛的应用。黄成美等[2]研究出了五氟磺草胺的关键中间体 2-(2,2-二氟乙氧基)-6-三氟甲基苯磺酰氯的合成新路线，该研究以邻溴三氟甲苯为原料，经混酸硝化、溴化、硝基还原、重氮化脱氨基、格氏交换甲磺基化、乌尔曼醚化、氯气氧化等步骤合成，该方法的优点在于反应条件避免了丁基锂的使用，使其工业化生产更加安全、经济；同样，吴昌梓[3]合成了五氟磺草胺的关键中间体 2-氟-6-三氟甲基苯磺酰氯，反应以 2-氟-6-三氟甲基苯胺为基础原料，通过重氮化反应生成重氮盐，然后与亚硫酸氯的二氧化硫溶液进行反应直接生成目标产物，该反应具有原料价廉易得，反应条件温和，收率高，反应可控等优点，工艺相对简单，对设备要求不高，污染较小，且溶剂可回收等优点。2018 年，Yang 等[4]通过虚拟筛选发现了两个苯磺酰胺先导化合物。合成了 74 个苯磺酰基衍生物并对其杀虫活性进行了评价。研究指出具有炔丙基取代基的衍生物对粘虫表现出优异的杀虫活性。化合物 A5.7 的 LD₅₀ 值(28.0 μg G1)和 B 5.7 (36.4 μg G1)显著低于苦皮藤素 V (344.0 μg G1)。此外，等温滴定量热法(ITC)数据表明 A5.7 和 V-ATPase H 亚基之间有很强的结合亲和力。这些结果表明，这是开发针对 V-ATPase H 亚基的农药的一种实用方法。另外，为寻找新型抗菌剂，陈艺方等[5]采用活性亚结构拼接，设计合成了 23 个含磺酰胺结构衍生物，并对其抗菌活性进行了测试；在 100 μg/mL 浓度下，大多数化合物对水稻细菌性条斑病菌和水稻白叶枯病菌表现出优异的离体抗菌活性，所有化合物对水稻细菌性条斑病菌的半数有效浓度(EC₅₀)值为 1.3~22.5 μg/mL，所有化合物对水稻白叶枯病菌的 EC₅₀ 为 1.1~32.7 μg/mL，均优于对照药剂叶枯唑(84.1 和 71.4 μg/mL)和噻菌酮(122.1 和 84.0 μg/mL)。

苯磺酰基衍生物在杀虫、除草中具有广泛的应用。朱训真[6]以 V-ATP 酶 H 亚基为模板，经同源建模、计算机辅助药物筛选，得到两个具有杀虫活性的苯磺酰胺类化合物：2-(4-氯-2-甲基-5-(N-(对甲苯基)氨磺酰基)苯氧基)乙酰胺和 2-(4-氯-5-(N-(4-乙氧基苯基)氨磺酰基)-2 甲基苯氧基)乙酰胺，将两类化合物作用于东方粘虫研究发现，4-炔丙氧基苯磺酰胺对粘虫有较好的毒杀作用，尤其是 4-炔丙氧基苯磺酰丁胺具有良好的杀虫活性，其 LC₅₀ 值为 1.32 mg/mL。周波[7]以 4-羟基苯磺酸钠、2-氟苯酚、2-氯苯酚、2-溴苯酚、3-氨基-4-羟基苯磺酸、2-甲基苯酚和 3-甲基苯酚为主要原料合成了共 7 个系列的 141 个含有炔丙氧基的苯磺酰胺类化合物，并测试了对东方粘虫三龄幼虫的杀虫作用，活性测定结果表明：其中化合

物 B2.5 活性最高, 其 LC_{50} 值为 0.23 mg/mL, 杀虫活性远高于苦皮藤素 V (21.58 mg/mL)。吴峤等[8]利用中间体衍生化方法合成了 11 个结构新颖的磺酰胺类化合物, 所合成化合物 I 均对小麦白粉病、水稻稻瘟病表现出一定的活性。郑占英等[9]以单噻磺隆和单噻磺酯为先导化合物, 在噻啉环上引入取代苯基, 设计合成了 16 个新型磺酰胺衍生物, 测试结果表明大部分目标化合物对供试杂草具有一定的除草活性, 其中对双子叶植物(油菜、反枝苋)比对单子叶植物(稗草、马唐)的抑制效果好, 但均不及先导化合物的活性。

苯磺酰基在其他领域的应用。① 对乙酰氨基苯磺酰氯(ASC)是制备磺胺类药物以及活性染料的重要中间体, 如张天永等[10]以乙酰苯胺为原料, 在四氯乙烯溶剂中通过 $SOCl_2$ 促进氯磺酸氯磺化合成对乙酰氨基苯磺酰氯(ASC), 考察了不同条件对终产物的影响。郭理云等[11] 4-硝基苯胺作为起始原料, 经取代、重氮化、还原和磺化 4 步反应合成目标化合物, 该反应优化后的工艺原料廉价易得、反应条件温和、易于处理并且收率较高, 适合工业化生产。② 3-甲基-5-甲氧基苯磺酰氯在染料和化工领域应用广泛, 是多种具有活性药物分子的重要骨架, 吴明圆等[12]以 3, 5-二溴甲苯为起始原料, 经过取代、氧化、成醚和氯磺酰化首次合成了该化合物, 且该方法原料廉价易得, 操作简便易控且收率较高。③ 在抗肿瘤方面的应用。吴茱萸碱(Evo)是一种喹啉咪唑生物碱, Wei 等[13]通过 3-NH-EVO 的氨基和 30 个苯磺酰氯取代基的磺酰化合成了 30 个具有各种苯磺酰基的 EVO 衍生物(9-38)。MTT 结果表明, 大多数化合物对 H460、PC9、PC9/GR、H1299 和 SW620 癌细胞以及正常 LO2 细胞具有良好的抗肿瘤活性, 有望作为抗癌剂。④ 5-溴-2-氟苯磺酰氯是一个高活性的磺酰化试剂; 张蕊等[14]以 5-溴-2-氟苯胺为原料, 便合成了 5-溴-2-氟苯磺酰氯, 收率达到 86.5%。张丹等[15]以 3, 5-二硝基苯甲酸为起始原料, 首次合成了 3-氟基-5-甲氧基苯磺酰氯, 简化了操作步骤, 后处理简单, 收率较高, 是一条适合工业化生产的合成路线。⑤ 为应对耐药菌的挑战, Zhou 等[16]发现苯磺酰噻唑酰胺(BSTIs)可有效抵抗耐药菌, 其中 2-吡啶基 BSTI 14d 表现出良好的抗菌活性, 粪肠杆 MIC 值为 $1 \mu\text{g/mL}$, 优于磺胺噻唑和诺氟沙星。最活跃的化合物 14 d 不仅显示出快速杀菌特性, 而且阻碍了粪肠球生物膜的形成, 有效缓解了耐药性的发展, 同时对人红细胞、人正常鳞状上皮细胞和人非肿瘤性结肠上皮细胞也表现出低毒性。Wang 等[17]设计、合成和评估了一系列新型的 N-苯磺酰基胺/酰胺和基质甲醚类似物的体外抗柯萨奇病毒 B3 (CVB3)活性。⑥ 在药物化学领域, 含硫分子可以在许多药物和天然产物中找到; 其中, 硫脲(-NHCSNH-)和磺胺(- SO_2NH_2 -)已被认为是具有抗癌活性和其他活性(即抗菌、抗疟和抗病毒活性)的重要基序, Pingaew 等[18]对合成的 38 种含硫化合物进行了抗癌研究, 体外结果表明, II 型间二硫脲(10、13 和 14)和 III 型间二硫脲(对二硫脲 22)中的含氟化合物是有可能进一步开发的先导化合物。何光超等[19]设计合成了 20 个苯基磺酰基类化合物, 通过皮下注射组胺的方法测试了该类化合物对大鼠胃酸分泌的抑制情况, 还对合成的该化合物的构效关系进行了初步探讨, 发现合成的 20 个目标化合物均具有抑制大鼠胃酸分泌作用, 其中, 8 个化合物(I₂、I₃、I₇、I₁₀、I₁₂、I₁₃、I₁₄、I₁₅)的抑酸率大于 80%, 优于阳性对照药 Vonoprazan (抑酸率为 73.4%)。陈根强等[20]通过对抗 HIV-I 抑制剂研究, 设计合成了 26 个苯磺酰基衍生物(3a~3z); 通过体外均测定其对 HIV-1 抑制活性。发现化合物 3a、3g、3t 和 3w~3y 表现出较好的抗 HIV-1 活性, 特别是 N-苯磺酰基-3-乙酰基咪唑-3-甲基苯甲酰胺(3a)和 N-(3-硝基)-苯磺酰基-3~乙酰基-6-甲基咪唑-2-噻吩甲酰胺(3t)表现出显著的抗 HIV-I 活性, 其对应 EC_{50} 值分别为 0.77 和 0.74 $\mu\text{g/mL}$, TI 值分别为 >259.74 和 >270.27。

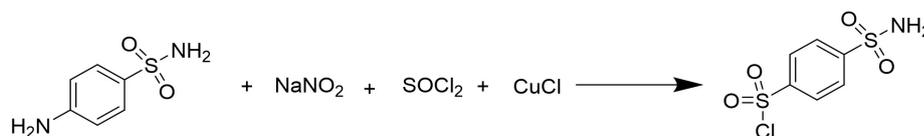


Figure 1. The synthetic route of 4-aminosulfonylbenzenesulfonyl chloride

图 1. 4-氨基磺酰基苯磺酰氯的合成路线图

因此,对苯磺酰类化合物的研究具有广泛的应用前景。本文设计了一条目标化合物的合成路线,以4-氨基苯磺酰胺为原料,与二氯亚砷、亚硝酸钠和氯化亚铜催化反应得到目标化合物4-氨基磺酰基苯磺酰氯。合成路线如下图1所示。

2. 实验

2.1. 实验仪器与试剂

仪器:DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司);SHB-III A 循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);OSB-2200 油浴锅(上海爱郎仪器有限公司);FA22204B 电子天平(上海天美天平仪器有限公司);Bruker 400MHz 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);N1300 旋转蒸发仪(东京理化器械株式会社)。

实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯,并按要求进行纯化处理。

2.2. 实验方法

① 在500 ml 三口瓶中加入50 ml 水,在0℃以下慢慢滴加SOCl₂ (9.04 m, 4.29 eq),滴加完后0℃~3℃下搅拌18 h (冰浴过夜),慢慢升至室温后加入CuCl (0.03 g, 0.01 eq),加完后0℃~5℃保存使用。

② 在250 ml 三口瓶中加入25 ml 盐酸,随后0℃下加入4-氨基苯磺酰胺,0℃~5℃慢慢滴加NaNO₂ (2 g, 1.08 eq)的水溶液,在0℃以下搅拌0.5 h。

③ 将步骤②所得溶液慢慢滴入步骤①所得,0.5 h 滴加完毕,0℃以下搅拌75 min, TLC 点板监测(PE:EA = 1:1)。

④ 后处理:抽滤,滤饼用水洗涤,再用石油醚打浆得到纯品,氢谱确定结构正确。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.25~8.18 (m, 4H), 5.02 (s, 2H)。

2.3. 实验结果

用该方法合成的4-氨基磺酰基苯磺酰氯,纯度高,成本低,操作简易,后处理简便,最后产物的收率为40.21%。

3. 结论

本文设计了一条制备4-氨基磺酰基苯磺酰氯的合成路线,以4-氨基苯磺酰胺为原料,与二氯亚砷、亚硝酸钠和氯化亚铜催化反应得到目标化合物,目前合成路线未见文献报道。目前在医药行业、农业、轻工业中的重要性已经前文的论述得到了很好的证明,所以该合成路线的发现具有重要的意义。该路线还具有原料廉价易得、反应时间短、反应条件温和,操作简便高效的特点,产品纯度较好,产物的收率也有40.21%,适合工业化生产。

4. 讨论

目标化合物的合成方法未见文献报道,本研究设计了一条合理的合成路线并对工艺条件进行了优化,并通过核磁确证了目标产物的结构。在对化合物的后处理及纯化过程中,可直接抽滤后将滤饼打浆,减少了后处理时间及难度,无需柱层析纯化,可直接得到化合物固体,且收率和纯度均较好,简化了操作,并提高效率。

参考文献

- [1] Jeelani, A., Muthu, S., Ramesh, P., *et al.* (2022) Experimental Spectroscopic, Molecular Structure, Electronic Solva-

- tion, Biological Prediction and Topological Analysis of 2,4,6-Tri(propan-2-yl) Benzenesulfonyl Chloride: An Antidepressant Agent. *Journal of Molecular Liquids*, **358**, Article ID: 119166. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119166>
- [2] 黄成美, 徐海鹏, 徐小雨, 等. 2-(2,2-二氟乙氧基)-6-三氟甲基苯磺酰氯的合成新路线[J]. 广东化工, 2020, 47(6): 15-16.
- [3] 吴昌梓. 2-氟-6-三氟甲基苯磺酰氯的合成[J]. 江西化工, 2018(6): 97-98.
- [4] Yang, C.F., Li, X.T., Wei, J.L., *et al.* (2018) Synthesis and Insecticidal Activity *in Vitro* and *Vivo* of Novel Benzenesulfonyl Derivatives Based on Potent Target Subunit H of V-ATPase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 3164-3167. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.08.030>
- [5] 陈艺方, 罗鑫, 王余, 等. 含磺酰胺结构的 1,3,4-噁二唑类化合物的设计、合成及抗菌活性研究[J]. 有机化学, 2023, 43(1): 274-284.
- [6] 朱训真. 4-乙腈氧基苯磺酰胺和氨基酸取代 4-炔丙氧基苯磺酰胺衍生物的设计、合成及杀虫活性[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2022.
- [7] 周波. 4-炔丙氧基苯磺酰胺类衍生物的设计、合成及杀虫活性[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2022.
- [8] 吴岍, 张静静, 杨吉春. 三唑啉酮磺酰胺类化合物的设计合成与生物活性[J]. 农药, 2019, 58(10): 708-710.
- [9] 郑占英, 陈建宇, 刘桂龙, 等. 4-取代嘧啶基苯磺酰胺类化合物的合成与除草活性[J]. 农药学报, 2012, 14(6): 607-611.
- [10] 张天永, 李小康, 姜爽, 等. 溶剂法合成对乙酰氨基苯磺酰氯的研究[J]. 应用化工, 2020, 49(3): 611-614.
- [11] 郭理云, 赵庆平, 赵春深, 等. 3,5-二碘苯磺酰氯的合成研究[J]. 化学试剂, 2018, 40(4): 389-392.
- [12] 吴明圆, 杨烁, 季春, 等. 3-甲基-5-甲氧基苯磺酰氯的合成[J]. 化学研究与应用, 2017, 29(10): 1602-1604.
- [13] Wei, B.B., Ma, J.J., Guo, H., *et al.* (2023) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Benzenesulfonyl Chloride-Substituted Evodiamine Derivatives as Potential PGAM1 Inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry*, **16**, Article ID: 105295. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.105295>
- [14] 张蕊, 赵春深, 王明扬, 等. 5-溴-2-氟苯磺酰氯的合成研究[J]. 广东化工, 2016, 43(1): 18.
- [15] 张丹, 李飞, 季春, 等. 3-氰基-5-甲氧基苯磺酰氯的合成[J]. 化学研究与应用, 2018, 30(2): 281-284.
- [16] Zhou, X.-M., Hu, Y.-Y., Fang, B., *et al.* (2023) Benzenesulfonyl Thiazoloimines as Unique Multitargeting Antibacterial Agents towards *Enterococcus faecalis*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **248**, Article ID: 115088. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115088>
- [17] Wang, S.-G., Kong, L.-Y., Li, Y.-H., *et al.* (2015) Structure-Activity Relationship of N-Benzenesulfonyl Matricin Acid Derivatives as a Novel Class of Coxsackievirus B3 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **25**, 3690-3693. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.06.043>
- [18] Pingaew, R., Prachayasittikul, V., Worachartcheewan, A., *et al.* (2022) Anticancer Activity and QSAR Study of Sulfur-Containing Thiourea and Sulfonamide Derivatives. *Heliyon*, **8**, e10067. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10067>
- [19] 何光超, 黄群刚, 储昭兴, 等. 1-(取代)苯磺酰基-3-烷胺基甲基咪唑衍生物的设计合成及其抑酸活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(1): 18-25.
- [20] 陈根强, 朱丽娜, 张嵩, 等. N-苯磺酰基-3-乙酰基咪唑羧基酰胺类衍生物合成及其体外抗 HIV-1 活性研究[J]. 化学通报, 2021, 84(5): 467-473.