

# 苄胺的磺化及其合成工艺优化

孙杨杨

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2026年1月20日; 录用日期: 2026年2月27日; 发布日期: 2026年5月12日

## 摘要

苄胺的磺化反应是合成4-(氨基甲基)苯-1-磺酸的关键路径, 该产物作为一类典型的双官能团中间体, 因同时具备反应活性强的氨基与亲水性能优异的磺酸基, 在医药、染料、表面活性剂及水处理等多个领域具有不可替代的应用价值。磺化是合成氨基磺酸化合物重要的化学工艺, 目前主要的合成方法是利用磺化剂将芳基氨直接磺化, 常用的磺化试剂主要有发烟硫酸、氯磺酸、硫酸、三氟乙酸-硫酸、格式锂试剂进行格氏磺化、用亚硫酸钠进行亲核芳香族取代、用三氧化硫-二氧六环络合物磺化、使用二氧化硅负载的硫酸以及通过超声波辐射辅助硫酸磺化等方法。本文系统阐述了用氯磺酸直接磺化法磺化苄胺合成4-(氨基甲基)苯-1-磺酸, 从反应溶剂、淬灭试剂、投料比例等方面进行全面对比分析。针对苄胺磺化反应中存在的选择性不足、试剂腐蚀性强、环保压力大等问题, 深入探讨了工艺优化策略, 通过调控反应温度、原料摩尔比、溶剂体系、加料方式等关键参数, 可有效提升对位磺化选择性, 研究表明, 氯磺酸直接磺化法经工艺优化后, 产物收率可达83%, 适合工业化大规模生产; 制备出HPLC纯度>99%的产物, 满足医药级中间体的高纯度需求。

## 关键词

苄胺, 磺化反应, 4-(氨基甲基)苯-1-磺酸, 工艺优化, 选择性, 绿色化工

# Sulfonation of Benzylamine and Optimization of Its Synthesis Process

Yangyang Sun

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: January 20, 2026; accepted: February 27, 2026; published: May 12, 2026

## Abstract

As a typical bifunctional group intermediate, this product has irreplaceable application value in many fields such as medicine, dyes, surfactants and water treatment because it has both strong reactive amino groups and sulfonic acid groups with excellent hydrophilic properties. Sulfonation is

an important chemical process for the synthesis of sulfamic acid compounds, and the main synthesis method is to use sulfonating agents to directly sulfonate aryl ammonia, and the commonly used sulfonation reagents are mainly fuming sulfuric acid, chlorosulfonic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid-sulfuric acid, format lithium reagent for Grigeli sulfonation, sodium sulfite for nucleophilic aromatic substitution, sulfur trioxide-dioxane complex sulfonation, silica-loaded sulfuric acid, and ultrasonic radiation assisted sulfuric acid sulfonation and other methods. In this paper, the synthesis of 4-(aminomethyl)benzene sulfonic acid by chlorosulfonic acid direct sulfonation method is systematically described, and a comprehensive comparative analysis is carried out from the aspects of reaction solvent, quenching reagent and feeding ratio. In view of the problems of insufficient selectivity, strong corrosiveness of reagents, and high environmental pressure in the benzylamine sulfonation reaction, the process optimization strategy was deeply discussed, and the selectivity of parasulfonation could be effectively improved by regulating key parameters such as reaction temperature, raw material molar ratio, solvent system, and feeding method. HPLC products with a purity > 99% were prepared to meet the high purity requirements of pharmaceutical-grade intermediates.

## Keywords

Benzylamine, Sulfonation reaction, 4-(Aminomethyl)Benzenesulfonic Acid, Process Optimization, Selectivity, Green Chemistry

Copyright © 2026 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. 引言

对氨基磺酸化合物是指芳氨类化合物的对位通过磺化反应生成的对氨基磺酸化合物[1]，以氨基磺酸为骨架合成的氨基磺酸衍生物广泛应用于医药、染料等重要领域[2]-[5]。4-(氨基甲基)苯-1-磺酸作为苯胺磺化反应的核心产物，是一种重要的精细化工中间体，其分子结构中同时含有氨基(-NH<sub>2</sub>)和磺酸基(-SO<sub>3</sub>H)双官能团，兼具碱性与酸性特征，可通过氨基的取代、缩合反应及磺酸基的亲水、螯合作用，衍生出一系列功能性化合物。苯胺在苯环引入磺酸基发生磺化反应得到的 4-(氨基甲基)苯-1-磺酸。磺酸基的强水溶性可提升药物的生物利用度[6]。在农药活性成分中磺化苯胺衍生物可用于制备除草剂和杀菌剂，磺酸基能增强药剂在植物表面的附着力和雨水冲刷抗性，同时氨基可与靶标酶结合，提升除草杀菌活性。在作为酸性染料中间体方面 4-(氨基甲基)苯-1-磺酸的磺酸基可与纤维上的羟基/氨基结合，氨基则用于偶合反应生成偶氮染料，这类染料色泽鲜艳、耐洗牢度高，广泛用于羊毛、丝绸等蛋白质纤维的染色[7]。

磺化的方法目前有以下几种：2003 年 Li-Wei Xiao 等[8]报道了在微波辐照条件下以 30%~40%的硫酸作为芳氨磺化的磺化剂合成了相应的氨基芳基磺酸。该方法中，极性分子在微波照射下对微波能量的选择性吸收加快了化学反应。但是该方法存在的缺点不可忽视：硫酸浓度需严格控制——硫酸浓度过高容易将胺类物质氧化，甚至碳化，硫酸浓度过低则需要大量的硫酸，导致废水中含酸量增加，从而提高处理难度与环境污染风险。2012 年 Kamatala Chinna Rajanna 等[3]利用 Vilsmeier Haack (VH)试剂(DMF/POCl<sub>3</sub>)或(DMF/SOCl<sub>2</sub>)在 NaHSO<sub>3</sub> 的反应条件下，在室温下超声处理反应使得芳香族化合物发生磺化反应。该方法具有速率快、产量高和简单的后处理等优点。2020 年 Touheeth Fatima 等[9]将 PDC 和 PCC 试剂作为高效催化剂，在无溶剂和微波反应条件下，使用 NaHSO<sub>3</sub> 对芳基和杂芳基化合物进行磺化反应。微波反应

利用其快速、均匀的整体加热特性,有效活化反应物分子,显著提升磺酸衍生物的合成效率与收率。PDC 和 PCC 可以作为安全的催化剂用于芳烃、多环芳烃和杂环化合物的磺化反应。2022 年 Mickael R. R. C. Pereira 等[10]首次使用欧姆加热反应器以硫酸为磺化试剂将苯胺磺化形成苯胺的氨基磺酸盐。该方法有助于提高反应动力学、选择性和产率。中试规模甚至工业规模的欧姆加热缩放规避了微波加热在工业上难以放大的问题。在 181℃下,反应 3.48 h 产率为 92.3%。过量的酸在磺化结束时,可以回收和重复使用。与常规加热方法相比,欧姆加热反应器在热传递到反应系统时的加热速率高且热惯性低,有望应用于开发更可持续的工业流程。

传统磺化工艺多采用氯磺酸、发烟硫酸等强腐蚀性、高毒性试剂,存在操作风险高、环保处理成本大等问题,难以满足现代绿色化工的发展需求[11]。因此,系统研究苯胺磺化反应的制备方法,通过工艺优化提升反应选择性与收率,开发低毒、高效的磺化工艺,对推动 4-(氨基甲基)苯-1-磺酸的工业化应用及精细化工行业的可持续发展具有重要意义。本文结合现有研究成果,对苯胺磺化的制备方法、工艺优化策略及应用前景进行全面综述与探讨,为相关研究与生产提供参考。

## 2. 实验部分

本文主要使用以下两种制备方法。

方法一、95% EtOH 淬灭:在三颈烧瓶中加入苯胺和四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)用机械搅拌搅拌均匀,在冰水浴下缓慢滴加氯磺酸,氯磺酸与四氯化碳置于恒压滴液漏斗中缓慢滴加,瓶中会有白色固体生成,滴加完成后撤掉冰水浴,反应 24 h。反应用薄层色谱法跟踪。反应完毕后向反应体系中逐滴加入冰的 95%乙醇淬灭反应,然后用常压蒸馏的方法将一部分乙醇蒸出,观察到有大量固体析出后,降温,过滤,得到白色固体。

方法二、NaOH 淬灭:在三颈烧瓶中加入苯胺,加入 1,2-二氯乙烷,在冰水浴中,用机械搅拌搅拌均匀,逐滴滴加氯磺酸,滴加过程中反应剧烈放热生成白色固体,滴加完毕后撤掉冰水浴将反应体系升温至回流温度,反应 7 h,点板确认反应已完成(加入氢氧化钠溶液,用乙酸乙酯萃取,分别点板有机相和水相),将反应体系逐滴加入到冰的 15%的氢氧化钠溶液中,反应体系会析出白色固体,过滤,有机相和水相萃取分离,浓缩有机相和水相,再将过滤出的固体与水相浓缩的固体用无水乙醇重结晶,过滤得到产品。

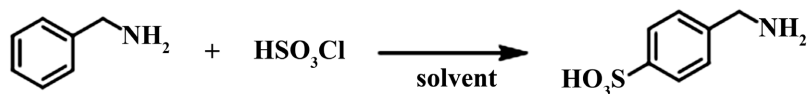
接下去我们基于以上两种方法进行了条件优化及对比。

## 3. 实验结果与讨论

基于本研究的单因素优化实验数据(表 1),我们从原料摩尔比、溶剂体系及淬灭剂选择三个关键维度,系统探讨了各工艺参数对苯胺磺化反应收率的影响,为工业化放大提供了量化依据。

### 3.1. 原料摩尔比的影响

在以四氯化碳为溶剂、95%乙醇为淬灭剂的体系中(实验 1~4),苯胺与氯磺酸的摩尔比从 1:2 提升至 1:3 时,反应收率从 36%显著提升至 73%;继续增加氯磺酸用量至 1:3.5,收率反而下降至 71%。这一趋势表明,适量过量的氯磺酸可保证苯胺完全转化,但过量的磺化试剂会引发多磺化、氨基磺化等副反应,同时增加后续废水处理负荷。在 1,2-二氯乙烷(DCE)溶剂、10% NaOH 为淬灭剂的体系中(实验 6~9),摩尔比从 1:1.5 提升至 1:2.5 时收率从 72%升至 83%,进一步增加至 1:3 时收率略有回落至 81%,验证了摩尔比的最优区间具有普适性。综合来看,苯胺与氯磺酸的摩尔比以 1:2.5~1:3 为宜,可在保证转化率的同时抑制副反应。

**Table 1.** Standard test system result data**表 1.** 标准试验系统结果数据

实验	摩尔比(苄胺:氯磺酸)	溶剂	淬灭剂	产率(%)
1	1:2	CCl <sub>4</sub>	95% EtOH	36
2	1:2.5	CCl <sub>4</sub>	95% EtOH	70
3	1:3	CCl <sub>4</sub>	95% EtOH	73
4	1:3.5	CCl <sub>4</sub>	95% EtOH	71
5	1:3	DCE	95% EtOH	75
6	1:1.5	DCE	95% EtOH	72
7	1:2	DCE	95% EtOH	76
8	1:2.5	DCE	95% EtOH	83
9	1:3	DCE	95% EtOH	81

### 3.2. 溶剂体系的影响

对比实验 3 (CCl<sub>4</sub> 溶剂, 收率 73%)与实验 5 (DCE 溶剂, 收率 75%), 在相同摩尔比(1:3)和淬灭剂(95% EtOH)条件下, DCE 作为溶剂时收率更高。这主要归因于 DCE 的极性显著高于 CCl<sub>4</sub>, 能更好地溶解苄胺与氯磺酸, 提升反应体系的均一性, 减少局部浓度过高引发的多磺化、氨基磺化等副反应; 相较于 CCl<sub>4</sub>, DCE 具有可回收率高、成本较低、毒性低等优点; 同时, 更高的沸点(83°C, CCl<sub>4</sub> 为 77°C)使反应温度更易控制, 避免了溶剂挥发导致的磺化试剂浓度波动。因此, DCE 是更优的溶剂选择, 可显著提升反应收率与稳定性。同时其可回收率高、成本较低、毒性更低、沸点更易控制, 提升了工艺安全性与稳定性。

### 3.3. 淬灭剂的影响

对比实验 5 (95% EtOH 淬灭, 收率 75%)与实验 9 (10% NaOH 淬灭, 收率 81%), 在相同摩尔比(1:3)和溶剂 DCE 条件下, 10% NaOH 作为淬灭剂时收率更高。氯磺酸与苄胺反应生成的氯化氢(HCl)在乙醇中仅能部分中和, 残留的酸性环境可能导致产物磺酸基水解或氨基质子化; 而 NaOH 作为强碱可完全中和氯化氢, 快速终止反应, 减少产物降解风险, 同时还能促使产物以钠盐形式析出, 简化后处理流程, 提升分离效率。因此, 10% NaOH 溶液是更优的淬灭剂选择, 可有效提升收率并简化后处理。

### 3.4. 最优工艺条件确定

综合所有实验数据, 实验 8 (苄胺:氯磺酸 = 1:2.5, DCE 为溶剂, 10% NaOH 为淬灭剂)的收率最高(83%), 为苄胺磺化反应的最优工艺条件。该条件下, 反应体系均一性好, 副反应少, 后处理简便, 且有有机相溶剂可以处理并循环利用, 适合工业化放大生产。

基于实验数据的系统分析, 苄胺磺化反应的工艺优化需聚焦三个核心维度: 一是原料摩尔比调控, 苄胺与氯磺酸的摩尔比控制在 1:2.5~1:3 为宜, 适量过量的氯磺酸可保证原料完全转化, 过量则易引发副反应, 降低收率并增加环保成本; 二是溶剂体系优化, 优先选择 DCE 等低毒、中极性卤代烃替代高毒性

四氯化碳，提升反应均一性与温度可控性，为反应高效进行提供环境；三是淬灭剂选择，强碱型淬灭剂（如 10% NaOH 溶液）优于醇类淬灭剂，可通过完全中和酸性产物、调控体系酸碱度，减少产物降解并提升分离效率。三者协同优化，可实现反应收率与工艺性能的显著提升。

#### 4. 苜胺磺化机理

氯磺酸在滴入苜胺后，氨基瞬间质子化，生成苜甲铵盐阳离子。这是决定整个反应电子环境的关键一步，苯环从强活化态变为强钝化态。此时的芳香体系是一个被强吸电子基(-CH-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)钝化的苯环。

虽然铵盐是间位定位基，但在苜胺的特例中，且对位产物是主要产物，尽管铵盐带正电，但-CH<sub>2</sub>-的间隔，一定程度上减弱了其强烈的吸电子效应对位点的直接“钝化”程度。相比一个直接连在苯环上的-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>（如苜胺的硫酸盐），苜基铵盐的钝化作用有所缓解，磺化试剂在接近苯环时，空间位阻效应使得对位成为动力学上最有利的进攻位点。上一步的  $\sigma$  络合物在酸性介质中迅速脱去一个质子，恢复苯环的芳香性，形成最终的磺化产物。

#### 5. 总结

基于本研究开发的两组实验方案，可以清晰看到不同工艺路径在收率和适用场景上的显著差异：方法一以四氯化碳为溶剂、乙醇为淬灭剂，操作简便但收率仅 75%，且高毒性溶剂与绿色化工理念相悖，仅适用于实验室初期探索；方法二通过工艺优化，以 1,2-二氯乙烷替代四氯化碳作为溶剂，采用 10% NaOH 溶液淬灭，在苜胺与氯磺酸摩尔比为 1:2.5 的最优条件下收率达 83%，在收率、经济性与可操作性之间实现最佳平衡，成为苜胺磺化工业化放大的优选工艺。该工艺收率高、操作简便、安全性好，为 4-(氨基甲基)苜-1-磺酸的高效生产提供了关键技术支撑，同时通过溶剂替换、淬灭剂优化与参数调控，在保留成本优势的基础上降低了安全与环保风险，不仅为苜胺磺化的工业化应用提供了多元化技术路径，也为芳香族化合物磺化工艺的优化提供了参考思路。

未来，苜胺磺化工艺的发展需进一步向智能化、高效化方向推进。一方面，应聚焦低毒高效磺化试剂的开发，从源头替代氯磺酸、发烟硫酸等强腐蚀性试剂，彻底解决环保与安全痛点；另一方面，推广连续流反应技术的工业化应用，利用其传质效率高、温度控制精准、物料停留时间可控的优势，进一步提升产物收率与纯度稳定性，实现反应过程的封闭化、安全化管控。同时，加强溶剂回收循环利用与副产物资源化技术研发，构建“反应-回收-循环”的闭环生产体系，降低生产成本与污染物排放，推动精细化工行业的可持续发展，进一步拓展 4-(氨基甲基)苜-1-磺酸在医药、染料、水处理等领域的应用潜力。

#### 参考文献

- [1] Smith, M. and March, J. (2001) *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 5th Edition, John Wiley & Sons.
- [2] Mathur, P., Sheikh, J.N. and Sen, K. (2020) Durable Flame-Retardant Wool Using Sulphamic Acid. *Polymer Degradation and Stability*, **174**, Article ID: 109101. <https://doi.org/10.1016/j.polydegradstab.2020.109101>
- [3] Rajanna, K.C., Venkanna, P., Kumar, M.S. and Gopal, S.R. (2012) Ultrasonically Assisted Synthesis of Aromatic Sulfonic Acids under Vilsmeier Haack Conditions in Acetonitrile Medium. *International Journal of Organic Chemistry*, **2**, 336-340. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2012.24046>
- [4] Akhmedov, O.R., Shomurotov, S.A., Rakhmanova, G.G. and Turaev, A.S. (2017) Synthesis and Study of Biological Activity of Sulfamic Polysaccharide Derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **43**, 716-721. <https://doi.org/10.1134/s1068162017070020>
- [5] Karaca, E., Çekiç, M.G., Özçiçek Pekmez, N. and Pekmez, K. (2025) Enhancement of AA5754 Corrosion Resistance with P-, M-, O-Aminobenzenesulfonic Acids. *Materials Today Chemistry*, **44**, Article ID: 102592. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2025.102592>
- [6] Hunter, W.H. and Sprung, M.M. (1931) THE Piria Reaction. I. The Overall Reaction. *Journal of the American Chemical*

- 
- Society*, **53**, 1432-1443. <https://doi.org/10.1021/ja01355a037>
- [7] Benkhaya, S., M'rabet, S. and El Harfi, A. (2020) Classifications, Properties, Recent Synthesis and Applications of Azo Dyes. *Heliyon*, **6**, e03271. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03271>
- [8] Li, H., Xiao, L.-W., Li, H.-Y., Wang, K.-F. and Li, X. (2004) A Study on the Sulfonation of Aromatic Amines with Sulfuric Acid under Microwave Irradiation. *ChemInform*, **35**, 493-494. <https://doi.org/10.1002/chin.200412103>
- [9] Fatima, T., Duguta, G., Purugula, V., Yelike, H.S. and Kamatala, C.R. (2020) Cornforth and Corey-Suggs Reagents as Efficient Catalysts for Sulfonation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds Using NaHSO<sub>3</sub> under Solvent Free and Microwave Conditions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **195**, 1001-1006. <https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1782909>
- [10] Pereira, M.R.R.C., Ribeiro, A.F.G., Silva, A.M.S. and Silva, V.L.M. (2022) Ohmic Heating-Assisted Regioselective Sulfonation of Aniline: Synthesis of Sulfanilic Acid. *New Journal of Chemistry*, **46**, 20481-20489. <https://doi.org/10.1039/d2nj02990a>
- [11] Aleboye, H., Walter, S., Aleboye, A. and Ladhari, N. (1997) Naphthalenedisulphonic Acid Formation with 20 Oleum. *Organic Process Research & Development*, **1**, 411-414. <https://doi.org/10.1021/op9700237>