

## 4-二甲氨基吡啶催化合成磺胺醋酰钠的研究

史海波, 钟晓秋, 吴文博

(宁波职业技术学院 化工学院, 浙江 宁波 315800)

**摘 要:**用 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作催化剂,以磺胺和醋酐为原料在碱性条件下合成磺胺醋酰钠。分别对催化剂、反应时间、投料比和反应温度进行了试验,最佳反应条件为 DMAP 作催化剂(5 mol%催化量),醋酐与磺胺比为 1.84 : 1(物质的量比),反应温度 55 °C,保温反应时间 30 min,用质量分数为 5% NaOH-乙醇溶液与磺胺醋酰成盐,收率 58.3%。

**关键词:**磺胺醋酰钠;4-二甲氨基吡啶;合成

**中图分类号:**O625.53 **文献标志码:**A

**文章编号:**0367-6358(2017)04-0235-04

## Study on Synthesis of Sulphacetamide Sodium by 4-Dimethylaminopyridine Catalyzed

SHI Hai-bo, ZHONG Xiao-qi, WU Wen-bo

(Chemical Engineering College, Ningbo Polytechnic, Zhejiang Ningbo 315800, China)

**Abstract:** Sulphacetamide sodium was prepared from sulfanilamide and acetic anhydride catalyzed by 4-dimethylaminopyridine (DMAP) under alkaline conditions. The effects of catalyst, reaction time, feed ratio and reaction temperature on the reaction were studied. The best conditions were reaction for 30 min under temperature 55 °C by DMAP as catalyst and feed ratio 1.84 : 1 (mole ratio). The optimum yield was 58.3%.

**Key words:** sulphacetamide sodium; 4-dimethylaminopyridine; synthesis

磺胺醋酰钠为短效磺胺类药物,具有广谱抑菌作用,在临床上主要用于沙眼、结膜炎等眼科感染。但按文献<sup>[1-2]</sup>方法进行制备,操作步骤繁琐冗长:用 3 equiv. 的质量分数为 10% 的盐酸溶解→抽滤→活性炭温脱色→抽滤→用质量分数为 40% NaOH 溶液调至 pH 5.0 等步骤,尤其是用质量分数为 20% NaOH 溶液成盐反应很难获取磺胺醋酰钠。

4-二甲氨基吡啶是近年来广泛用于化学合成的新型高效催化剂,其结构上供电子的二甲氨基与母环(吡啶环)的共振,能强烈激活环上的氮原子进行亲核取代,显著地催化高位阻,低反应性的醇和胺的酰化(磷酰化<sup>[3]</sup>、磺酰化<sup>[4]</sup>、碳酰化<sup>[5]</sup>)反应,其活性

约为吡啶的 104~106 倍。我们在文献<sup>[6-8]</sup>报道的基础上,采用 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂,优化了反应条件简化了反应后处理步骤,提高了反应收率,产品结构经红外、质谱和核磁氢谱确证。合成路线如 Scheme 1 所示。

### 1 实验部分

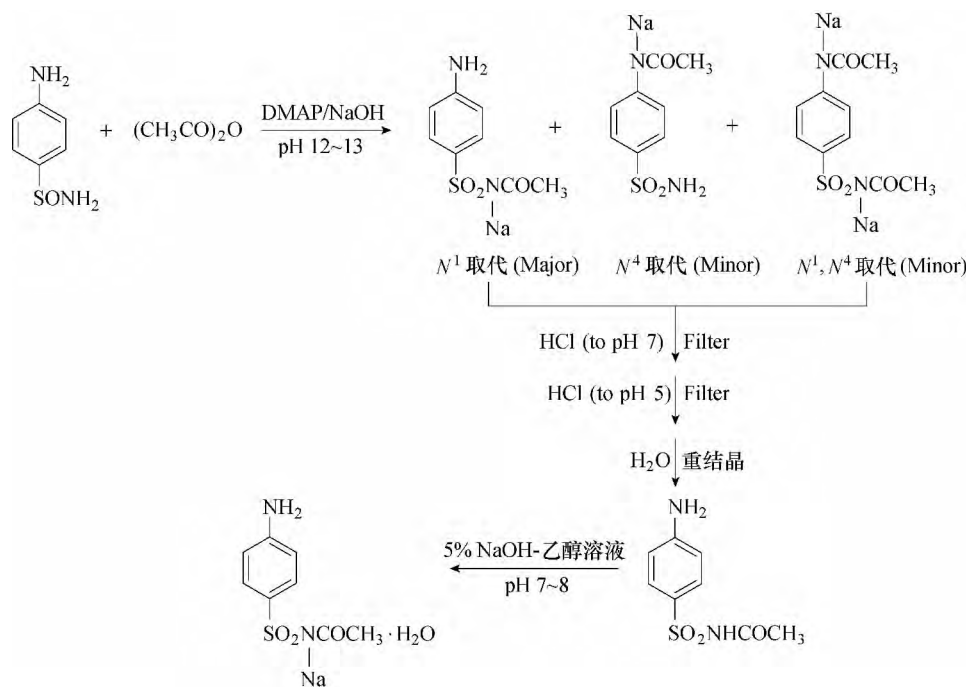
#### 1.1 仪器和试剂

精密增力电动搅拌器(常州国华电器有限公司生产, JJ-1 型)、集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义予华仪器, DF-101S 型)、笔式 pH 计(上海三信,

收稿日期:2016-09-28;修回日期:2016-12-29

基金项目:宁波市自然科学基金(No. 2014A610210)资助项目。

作者简介:史海波(1976-),男,浙江省人,博士,副教授,主要研究为药物合成及构效关系。E-mail: nbbconba\_sbb@sohu.com。



图式 1 磺胺醋酰钠的合成路线

Scheme 1 Synthesis route of Sulphacetamide sodium

SX610 型)、X-4 型数字显示显微熔点仪(温度计未经校正,北京泰克仪器有限公司)、Tensor 27 型傅里叶红外光谱仪(用溴化钾压片,德国布鲁克公司)、Bruker AC400 型(400 MHz)核磁共振仪( $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标,德国布鲁克公司)、HP5989B 型质谱仪(美国安捷伦公司)、岛津液相色谱仪(上海分析仪器厂生产, UV-2201 型, 检测器 SPD-15C 型, 色谱柱: 岛津 shim-pack CLC-ODS(4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ,  $\mu=1$  mL/min,  $\lambda=254$  nm)。

所用试剂均为市售分析纯, 未经处理。NaOH 水溶液(质量分数为 22.5% 和 44%) 和质量分数为 5% NaOH-乙醇溶液, 均为现配现用。

## 1.2 磺胺醋酰的合成

在装有电动搅拌棒及温度计的 100 mL 三颈瓶中, 加入磺胺 8.60 g (0.05 mol), DMAP 0.305 g (0.0025 mol) 以及质量分数为 22.5% NaOH 水溶液 11 mL, 搅拌, 于水浴上加热至 50  $^{\circ}\text{C}$  左右。待磺胺溶解后, 滴加醋酐 1.8 mL, 5 min 后, 滴加质量分数为 44% 氢氧化钠 1.3 mL (随后, 每次间隔 5 min, 将剩余的质量分数为 44% NaOH 和醋酐分 7 次交替加入, 每次 1 mL)。反应温度维持在 50~55  $^{\circ}\text{C}$  及 pH 12~13; 继续保持此温度反应 30 min。反应完毕, 停止搅拌, 将反应液倾入 100 mL 烧杯中, 加 50 mL 水稀释。用浓盐酸调至 pH 7 (用笔式 pH 计滴加控制), 于冰水浴中放置 30 min, 并不断搅拌, 析

出少量固体(未反应的磺胺), 抽滤固体, 用适量冰水洗涤。洗液与滤液合并后在冰水浴用浓盐酸调至 pH 5 (用笔式 pH 计滴加控制), 抽滤, 得白色粉末(磺胺醋酰粗品)。

将所得粗品与 6 倍量(质量)的蒸馏水混合, 沸水浴加热至 90  $^{\circ}\text{C}$  左右溶解, 趁热过滤, 滤液在冰水浴中静置 30 min, 析出针状晶体磺胺醋酰, 抽滤, 压干, 干燥得磺胺醋酰精品 7.25 g, 收率 68.1%。m.p. 178~179  $^{\circ}\text{C}$  (文献值<sup>[3]</sup> m.p. 179.5~181  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 10.29 (s, 1H, NHCO), 7.76~7.75 (m, 4H, ArH), 2.09 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3472 (NH), 3381 (NH), 3258, 3106, 2905, 2884, 1685 (COCH<sub>3</sub>), 1643 (NH<sub>2</sub>), 1597, 1505, 1470 (aromatic ring), 1323 (SO<sub>2</sub>), 1246, 1190, 1156  $\text{cm}^{-1}$ ; EIMS  $m/z$  (%): 214 ( $\text{M}^+$ , 38), 172 (100), 156 (42), 108 (28), 92 (36), 91 (11), 65 (22), 43 (86)。

## 1.3 磺胺醋酰钠的合成

根据磺胺醋酰的质量, 准确计算并配制质量分数为 5% NaOH-乙醇溶液。

将磺胺醋酰移入 100 mL 烧杯中, 将配好的质量分数为 5% NaOH-乙醇溶液慢慢加入烧杯中, 室温搅拌至析出白色固体, 抽滤, 无水乙醇淋洗, 干燥得磺胺醋酰钠 6.89 g, 收率 58.3%, 含量 99.56%。m.p. 256~258  $^{\circ}\text{C}$  (文献值<sup>[3]</sup> m.p. 257  $^{\circ}\text{C}$ ); IR

(KBr)  $\nu$ : 3 379, 1 601, 1 553, 1 499, 1 381, 1 335, 1 269, 1 150, 1 090  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 磺胺醋酰的结构确证

磺胺醋酰的结构均经 IR、MS 和  $^1\text{H}$  NMR 确证。IR 红外光谱图中,在 3 472 和 3 381  $\text{cm}^{-1}$  处有中等强度的吸收峰,为 NH 的伸缩振动;1 685  $\text{cm}^{-1}$  处有中等强度的吸收峰,为  $\text{COCH}_3$  的伸缩振动;1 640  $\text{cm}^{-1}$  处有中等强度的吸收峰,为  $\text{NH}_2$  的伸缩振动;1 597, 1 505 和 1 470  $\text{cm}^{-1}$  处有中等强度的吸收峰,为苯环的骨架振动;1 323  $\text{cm}^{-1}$  处有中等强度的吸收峰,为  $\text{SO}_2$  的伸缩振动。 $^1\text{H}$  NMR 图谱中,在  $\delta$  10.29 处出现的单峰为酰胺氮上的活泼氢 ( $\text{NH-CO}$ ),  $\delta$  7.76~7.75 处的多重峰为苯环上的氢 ( $\text{ArH}$ ),  $\delta$  2.09 处出现的单峰为乙酰基上的甲基活泼氢 ( $\text{COCH}_3$ ), 其中苯环上的胺基 ( $\text{NH}_2$ ) 活泼氢淹没在溶剂峰中。质谱给出分子离子峰,与相应的分子式一致。

### 2.2 催化剂对磺胺醋酰收率的影响

实验步骤同 1.2 节,在其它条件保持不变,醋酐和磺胺投料物质的量比为 1.62 : 1 时,分别考察不加催化剂、加入吡啶 2 滴和加入 0.305 g DMAP 对磺胺醋酰收率等影响,结果如表 1 所示。

表 1 催化剂对磺胺醋酰收率的影响

Table 1 Effect of catalyst on the yield of sulphacetamide

催化剂	收率/%	产品颜色	未反应的磺胺量/g
无催化剂	14.1	白色	3.93
吡啶	26.4	粉红色	2.11
DMAP	49.5	白色	0.63

由表 1 可知,催化剂对磺胺醋酰产率有较大影响,无催化剂下收率为 14.1%; 加入吡啶为催化剂,反应产物的颜色不理想,收率为 26.4%,同时试剂气味非常不友好; DMAP 催化效果好很多,收率为 49.5%,而且酰化反应的选择性较好,  $\text{N}^1$  取代为主,  $\text{N}^4$  取代物较少,从而有利于反应后处理简化,所以本实验中选择 DMAP 为催化剂。

### 2.3 保温反应时间对磺胺醋酰钠收率的影响

实验步骤同 1.2 节,在其它条件保持不变,醋酐和磺胺投料物质的量比为 1.62 : 1 时,分别考察保温反应 10、30、50、70、90 min 时,反应液中磺胺和磺胺醋酰钠的相对含量,使用高效液相跟踪检测(流动相:  $V$ (体积分数为 0.3% 磷酸(用三乙胺调 pH 至

2.8)) :  $V$ (甲醇) = 90 : 10; 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 254 nm), 实验结果见表 2。

表 2 保温反应时间对磺胺醋酰钠收率的影响

Table 2 Effect of reaction time on the yield of Sulphacetamide sodium

序号	反应时间/min	HPLC 相对比值	
		磺胺 %	磺胺醋酰钠 %
1	10	45	55
2	30	34	66
3	50	38	62
4	70	40	60
5	90	43	57

由表 2 可知,保温反应时间越长,未反应的磺胺量越多,收率越低,这是因为磺胺醋酰钠在碱性条件下发生水解反应脱除乙酰基变成原料磺胺,所以反应时间越长对反应越不利。因此本实验中保温反应时间控制在 30 min,能有效减少副反应的发生。

### 2.4 醋酐和磺胺物质的量比对磺胺醋酰收率的影响

实验步骤同 1.2 节,在其它条件保持不变,考察醋酐和磺胺投料物质的量比对反应收率的影响,结果如表 3 所示。

表 3 醋酐和磺胺物质的量比对磺胺醋酰收率的影响

Table 3 Effect of mole ratio of acetic anhydride and sulfonamide

$n$ (醋酐) : $n$ (磺胺)	交替滴加次数/次	收率/%	未反应磺胺/g
1.21 : 1	4	30.5	2.41
1.42 : 1	5	34.7	1.51
1.62 : 1	6	49.5	0.63
1.84 : 1	7	53.8	无
2.08 : 1	8	42.1	无

由表 3 可知,当增加醋酐和磺胺的物质的量比时,可以使反应进行得更加完全,明显提高了产率。但是,当醋酐大大过量时,反应产物的收率反而减少,这是由于过量的醋酐发生  $\text{N}^4$  取代,使副产物增多,因此,本实验中选用  $n$ (醋酐) :  $n$ (磺胺) = 1.84 : 1。

### 2.5 反应温度对磺胺醋酰收率的影响

实验步骤同 1.2 节,在其它条件保持不变,考察不同温度对磺胺醋酰收率的影响,结果如表 4 所示。

由表 4 可知,最佳反应温度为 55  $^{\circ}\text{C}$ , 产率

53.8%, HPCC > 99%。当温度过高时, 磺胺醋酰易于水解, 收率反而下降。

表 4 反应温度对磺胺醋酰收率的影响

Table 4 Effect of reaction temperature on the yield of sulphacetamide

温度/°C	产率/%	HPLC/%
45	41.4	>99
50	46.4	>99
55	53.8	>99
60	40.4	>99

### 3 结论

综上所述, 磺胺醋酰钠的合成中采用 DMAP 作催化剂, 极大地提高了乙酰化反应的选择性, 有效减少了副反应的发生, 从而使  $N^1$  取代产物和  $N^1, N^4$  双取代产物大大减少, 简化了反应后处理, 减少了因操作引起的产品损失, 提高了反应收率。合成磺胺醋酰的最佳反应条件为 DMAP 作催化剂 (5 mol% 催化量),  $n(\text{醋酐}) : n(\text{磺胺}) = 1.84 : 1$  (醋酐和 NaOH 交替滴加 7 次), 反应温度 55 °C, 保温反应时

间 30 min, 用质量分数为 5% NaOH-乙醇溶液与磺胺醋酰成盐, 提高了磺胺醋酰钠的成盐率。

### 参考文献

- [1] 金学平, 武莹滢. 药物化学实验与实训[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 131-135.
- [2] 尤启冬, 王亚楼, 李志裕. 药物化学实验指导[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 111-112.
- [3] 李玉桂, 王国洪, 朱雪峰.  $\alpha$ -芳基- $\beta$ -硝基乙基膦酸酯类化合物的磷酰化反应[J]. 化学工业与工程, 1993, 10(3): 19-23.
- [4] KONINKLIJKE N.  $\beta$ -(Arylceranido) Penicillanic Acids and *N*-phenylphenylactamide: DE 2155152 [P]. 1972.
- [5] 刘鹰翔, 马玉卓, 计志忠. (*E*)-3-[3-烷氧基-4-芳烯酰基(氧基)]苯丙烯酸酯的合成[J]. 广东药学院学报, 1998, 14(2): 81-83.
- [6] 何黎琴, 完茂林. 磺胺醋酰钠合成路线改进[J]. 安徽化工, 2003, (2): 16-17.
- [7] 王淑月, 张二巧, 袁志法. 磺胺醋酰钠合成技术研究[J]. 河北科技大学学报, 2005, 26(2): 124-126.
- [8] 詹长娟, 徐伟, 王华, 等. 磺胺醋酰钠合成工艺的改进[J]. 应用化工, 2015, 44(1): 119-121.