

· 实验研究 ·

4-甲磺酰基苯乙酸的合成工艺研究

李灵君, 梅林雨, 郑志超*

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 对 4-甲磺酰基苯乙酸的合成工艺进行改进, 使其更利于工业化生产。方法 以 4-甲磺酰基苯乙酮为起始原料, 在硅胶固载氟硼酸 ($\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$) 的催化下, 合成 2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-吗啉代乙硫醇, 再经水解得到 4-甲磺酰基苯乙酸。结果 制得的 4-甲磺酰基苯乙酸质量分数为 99.8%, 总收率约 75%。结论 改进后的工艺原料便宜易得, 反应温度低, 时间短, 操作简单, 更适用于 4-甲磺酰基苯乙酸工业化生产。

关键词: 4-甲磺酰基苯乙酸; 4-甲磺酰基苯乙酮; 硅胶固载氟硼酸; 工艺改进

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)01-0001-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.001

Synthesis of 4-methylsulphonylbenzoic acid

LI Ling-jun, MEI Lin-yu, ZHENG Zhi-chao

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the improved method for synthesis of 4-methylsulphonylbenzoic acid, so as to provide more suitable technology for industrial production. **Methods** 4-Methyl sulfonyl acetophenone was used as starting material to synthesize 2-(4-(methylsulfonyl) phenyl)-1-morpholinoethanethione by the catalysis of $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ (fluoroboric acid was supported on SiO_2), and 4-methylsulphonyl-benzoic acid was obtained by hydrolysis reaction. **Results** The target compound was synthesized. The purity of 4-methylsulphonylbenzoic acid was 99.8% and the total yield was 75%. **Conclusion** The improved method of synthesis has the advantages of low material cost, short reaction time, low reaction temperature, and simple operation, and is suitable for industrial production of 4-methylsulphonylbenzoic acid.

Key words: 4-methylsulphonylbenzoic acid; 2-(4-(methylsulfonyl) phenyl)-1-morpholinoethanethione; $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$; improved synthesis method

4-甲磺酰基苯乙酸是多种药物的重要中间体, 其合成主要有 3 条路线。路线 1^[1]: 以 4-巯基苯乙酸乙酯为起始原料, 经甲基化、氧化和水解生成目标产物。该路线的主要缺点是甲基化试剂 (如碘甲烷、硫酸二甲酯等) 毒性较大, 氧化试剂 (如 mCPBA) 在后处理过程中易造成爆炸危险。路线 2^[2]: 以 4-甲磺酰基苯乙酮为起始原料, 经 Willgerdt-Kindler 反应合成 2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-吗啉代乙硫醇, 再经水解反应得到目标产物 4-甲磺酰基苯乙酸。该工艺路线的主要缺点是应用了通常需高温 (130 °C 以

上)、反应时间较长 (10 h 以上) 且产率较低的 Willgerdt-Kindler 反应, 不利于工业化生产。路线 3^[3]: 以 4-甲硫基苯乙酮为起始原料, 经 Willgerdt-Kindler 反应、水解反应、过硫酸氢钾氧化制得 4-甲磺酰基苯乙酸。该路线分 3 步进行, 第 1 步同样存在温度高时间长的问题, 且起始原料 4-甲硫基苯乙酮价格昂贵, 市场短缺 (质量分数 99% 的 4-甲硫基苯乙酮价格为 15.4 万元/kg; 而质量分数 99% 的 4-甲磺酰基苯乙酮价格为 7 600 元/kg), 故路线 3 不但路线长、步骤多, 还大大增加了成本, 不利于工

收稿日期: 2016-08-22

作者简介: 李灵君 (1988—), 男, 研究实习生, 研究方向为心血管药物开发。Tel: (022)23006835 E-mail: lilingjun0330@126.com

*通信作者 郑志超 (1986—), 男, 助理研究员, 研究方向为新药研发。Tel: (022)23006835 E-mail: zhengzhichao@gmail.com

工业化生产。通过以上比较,本着合成工艺过程中毒性小、成本低的原则,本研究选择路线 2 进行合成工艺改进。通过对合成工艺的研究发现,硅胶固载氟硼酸($\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$)作为催化剂在合成 4-甲磺酰基苯乙酸的反应中表现了良好的催化效果。因此本实验以 4-甲磺酰基苯乙酮为起始原料,在催化剂硅

胶固载氟硼酸的作用下,经 Willgerodt-Kindler 反应得到 2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-吗啉代乙硫醇,再经水解反应得到目标产物 4-甲磺酰基苯乙酸。此合成工艺避免了经典 Willgerodt-Kindler 反应所须的长时、高温等要求,且成本较低、收率较高,更适合用于工业化生产。合成路线见图 1。

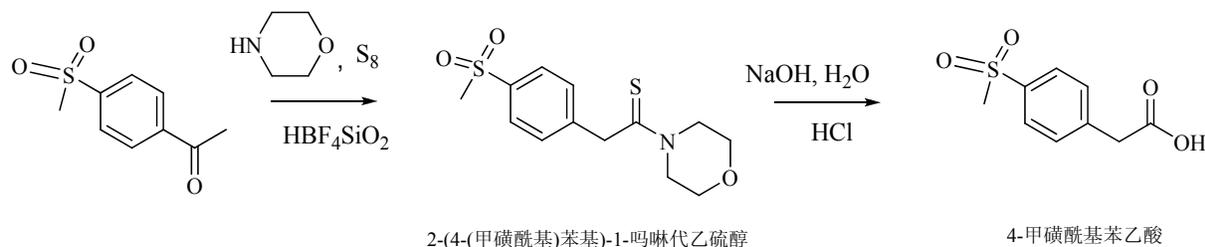


图 1 4-甲磺酰基苯乙酸的合成路线

Fig. 1 Synthetic route for 4-methylsulphonylbenzoic acid

1 仪器与试剂

Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司); YRT-3 熔点仪(天津大学精密仪器厂); Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪(美国 Thermo 公司); 4-甲磺酰基苯乙酮为市售工业原料, HPLC 法测定质量分数 $\geq 98\%$ 。200~300 目硅胶、甲基叔丁基醚、 HBF_4 溶液、升华硫、吗啉、醋酸乙酯、甲醇、乙醇、氢氧化钠等均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 催化剂 $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 的制备

圆底烧瓶中依次加入硅胶 26.7 g、甲基叔丁基醚 100 mL, 搅拌, 再缓慢加入 40% HBF_4 溶液 3.3 g。室温条件下搅拌 3 h, 减压蒸干溶剂。所得产物在 100 °C 真空条件下干燥, 即得 $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 白色粉末。

2.2 2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-吗啉代乙硫醇的合成

向四口瓶中依次加入 4-甲磺酰基苯乙酮(10 g, 50 mmol)、升华硫(1.9 g, 60 mmol)、 $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 粉末(5 g, 2.5 mmol)、吗啉(5.3 mL, 60 mmol), 搅拌, 升温至 80~85 °C 呈熔融状态反应 3 h。后降温至 75 °C, 加入醋酸乙酯 50 mL, 趁热滤过, 除去催化剂。再将滤液减压蒸去溶剂, 加入甲醇 50 mL, 室温条件下搅拌析晶。抽滤, 得到黄色固体粉末 12.6 g, 产率 83.4%, 无需纯化直接用于下步水解反应。

2.3 4-甲磺酰基苯乙酸的合成

向四口瓶中依次加入上步得到的 2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-吗啉代乙硫醇(12.6 g, 42 mmol)、乙醇

65 mL、50% NaOH 溶液 13 mL, 搅拌加热至 80~85 °C 反应 6 h。减压蒸去乙醇, 向剩余物中加入水 50 mL, 室温下静置 1 h, 产生墨绿色絮状沉淀, 滤过, 得淡红色透明溶液。在 0 °C 条件下, 用 2 mol/L 盐酸调 pH 值约 2。滤过, 得到白色固体, 抽滤, 干燥, 称定, 质量为 8.14 g。

mp 134~136 °C, ESI-MS m/z : 427 [2M-H]⁻。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.19 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 7.52~7.54 (m, 2H), 7.85~7.87 (m, 2H), 12.50 (s, 1H)。与文献报道^[4-5]数据基本一致, 鉴定目标化合物为 4-甲磺酰基苯乙酸。

色谱条件: Inertsil ODS-3 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.02 mol/L 磷酸二氢钠溶液-乙腈(65:35); 体积流量为 1 mL/min; 进样量为 5 μL ; 柱温为 40 °C。在上述色谱条件下, 采用面积归一化法测得 4-甲磺酰基苯乙酸的质量分数为 99.8%。

以 4-甲磺酰基苯乙酮计算, 两步反应总收率约 75%。

3 讨论

实验针对 4-甲磺酰基苯乙酸进行了合成工艺改进, 使其更适合工业化生产。以 4-甲磺酰基苯乙酮为起始原料, 采用硅胶固载氟硼酸($\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$)作为催化剂合成了中间体 2-(4-(甲磺酰基)苯基)-1-吗啉代乙硫醇, 后经水解得到产物 4-甲磺酰基苯乙酸。与经典的 Willgerodt-Kindler 方法比较, 降低了反应温度(通常近于 130 °C, 改进后为 80 °C 左右)、缩

短了反应时间(通常需 10 h 以上,改进后仅需 3 h)、催化剂可回收再利用,总收率提高到 75%,且与文献报道的路线 3 比较,原材料价格低廉,产品成本大大降低。

综上所述,改进后的工艺原材料价格低廉易购买,反应条件温和,催化剂制备简单可回收利用,收率较高,操作方便,适合用于 4-甲磺酰基苯乙酸工业化放大生产。

参考文献

[1] 龙亚秋,冯冬志,陈力,等. 1-(3-氨基丙基)哌啶-4-氨基酰胺类化合物、其药物组合物及其制备方法和用途

[P]. 中国: 101412692, 2009-04-22.

- [2] Mao J L, Ran X K, Tian J Z, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-hydroxybenzene acrylic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1549-1553.
- [3] 黄银华,金宁人,陈新志. 4-甲磺酰基苯乙酸的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36(4): 202-203.
- [4] Barbara C J M G, Vera D K, Bernardus N S. ROR gamma (ROR γ) modulators [P]. WO/2016/193452A1, 2016-08-12.
- [5] Bejugam M, Hosahalli S, Mahalingam N. Trisubstituted heterocyclic derivatives as ror gamma modulators [P]. WO/2014/125426A1, 2014-08-21.