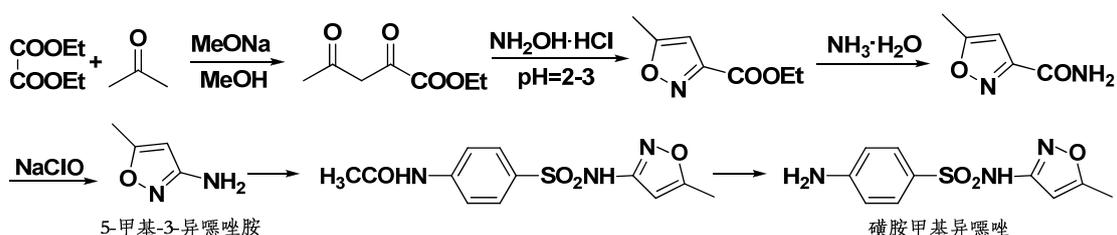


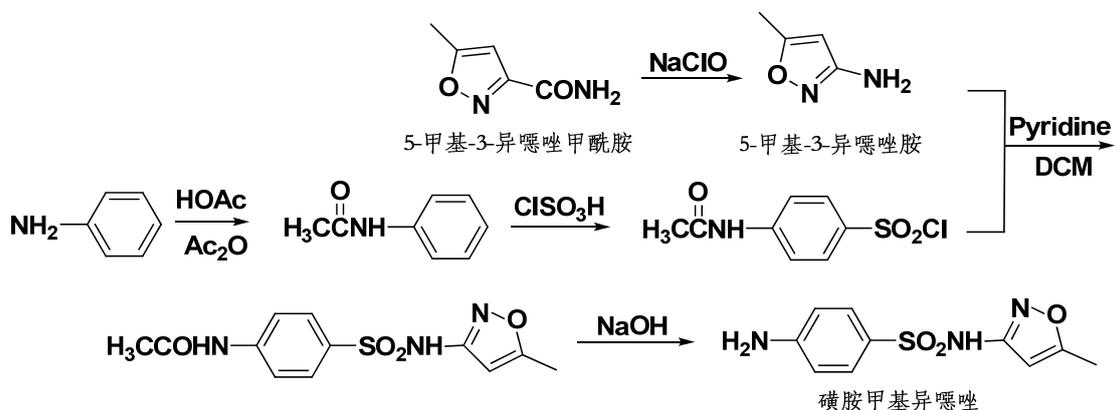
有机综合实验二讲义-----磺胺甲基异噁唑的合成

磺胺甲基异噁唑（Sulfamethoxazole）又名新诺明（Sinomin），化学名为 5-甲基-3-对氨基苯磺酰氨基异噁唑，简称为 SMZ，或者 4-氨基-N-(5-甲基-3-异噁唑基)苯磺酰胺 4-amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)benzenesulfonamide，是一种高效磺胺药物，用于肺炎、肠道、泌尿道等各种感染症。副作用有恶心、荨麻疹等，但很少发生。

新诺明首见于 1957 年的报道，到目前为止，其合成路线主要有：草酸二酯法，丁炔腈法，丁烯腈法，乙酰乙腈法及聚甲醛法等。目前普遍采用的方法是草酸二酯法，合成路线如下所示：



在综合实验一中，我们已经合成了磺胺甲基异噁唑的一种关键中间体-----5-甲基-3-异噁唑甲酰胺，本实验中我们通过下述步骤合成最终目标产物----磺胺甲基异噁唑。



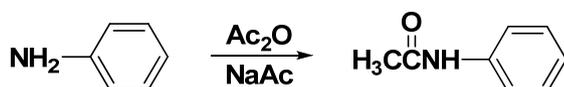
实验步骤：

1. 试剂

苯胺，8mL(8.18g, 87.8mmol)，冰醋酸 8mL(8.4g, 139.9mmol)，无水醋酸钠 2.1g(25.6mmol)，醋酸酐 8.5 mL (9.2 g, 90.1 mmol)，氯磺酸 13mL (23.3g, 0.2mol)，30mL 含量约为 10%的 NaClO，40% NaOH， 10% NaOH，二氯甲烷，无水 Na₂SO₄，石油醚，吡啶

2. 操作步骤：

2.1 乙酰苯胺(N-Phenyl-acetamide)的制备：

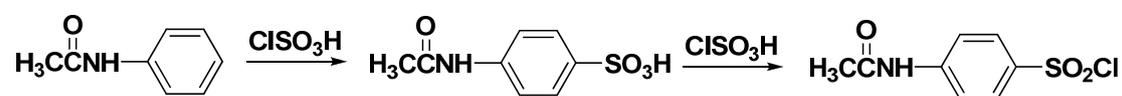


Eur. J. Med. Chem.,2009, 3612

100mL 锥形瓶中,加入 8mL(8.4g, 139.9mmol)冰醋酸,搅拌下分批加入 2.1g(25.6mmol)无水醋酸钠,充分搅拌制得醋酸钠的冰醋酸悬浊溶液。往上述悬浊溶液中加入 8mL(8.18g, 87.8mmol)苯胺,然后再滴加 8.5 mL(9.2 g, 90.1 mmol) 醋酸酐,温度急剧上升到 70°C,固体全部溶解,滴加完毕,搅拌 30min,温度降至 45°C 时,有固体析出,继续搅拌 30min 后,用冰浴冷却,向锥形瓶中加入 50mL 冰水,将固体抽滤,再用 50mL 冰水洗涤,干燥的白色晶体, 10.4g, 收率 88%, m.p.112-115°C。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ/ppm: 2.03 (s, 3H,COCH₃); 7.01 (t,1H, J =7.5 Hz, H4); 7.28 (t, 2H, J= 8.0, 7.5 Hz, H3 and H5); 7.57 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H2 and H6); 9.93 (s, 1H, CONH).

2.2 4-乙酰氨基苯磺酰氯 (4-(Acetylamino)-benzenesulfonyl chloride) 的制备:



Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.8 (1941); Vol. 5, p.3 (1925).

100mL 三口瓶中,加入磁子,装上 HCl 接收装置,然后加入 13mL(23.3g, 0.2mol, 5.0eq) 氯磺酸,冰浴冷却至 10°C,分批加入 5.4g (0.04mol, 1.0 eq) 上述制备的乙酰苯胺,控制温度在 10-15°C,加毕,撤去冰浴,升温到 60-70°C 反应 2 小时,至基本无盐酸气体冒出,冷却至室温,得粘稠液体,搅拌下慢慢倒入到 100mL 冰水中,有大量固体释出,同时有大量盐酸气体冒出,并放出大量热,用 10mL 冰水洗涤三口瓶,也倾入冰水中,用玻璃棒将大块固体捣碎,静置 10min,然后抽滤,冰水洗涤固体,干燥后得白色固体, 6.8g, 收率 72%, m.p. 146-148°C。

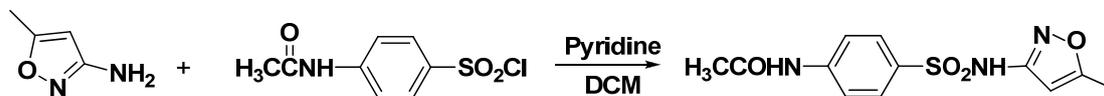
2.3 5-甲基-3-异噁唑胺的制备:



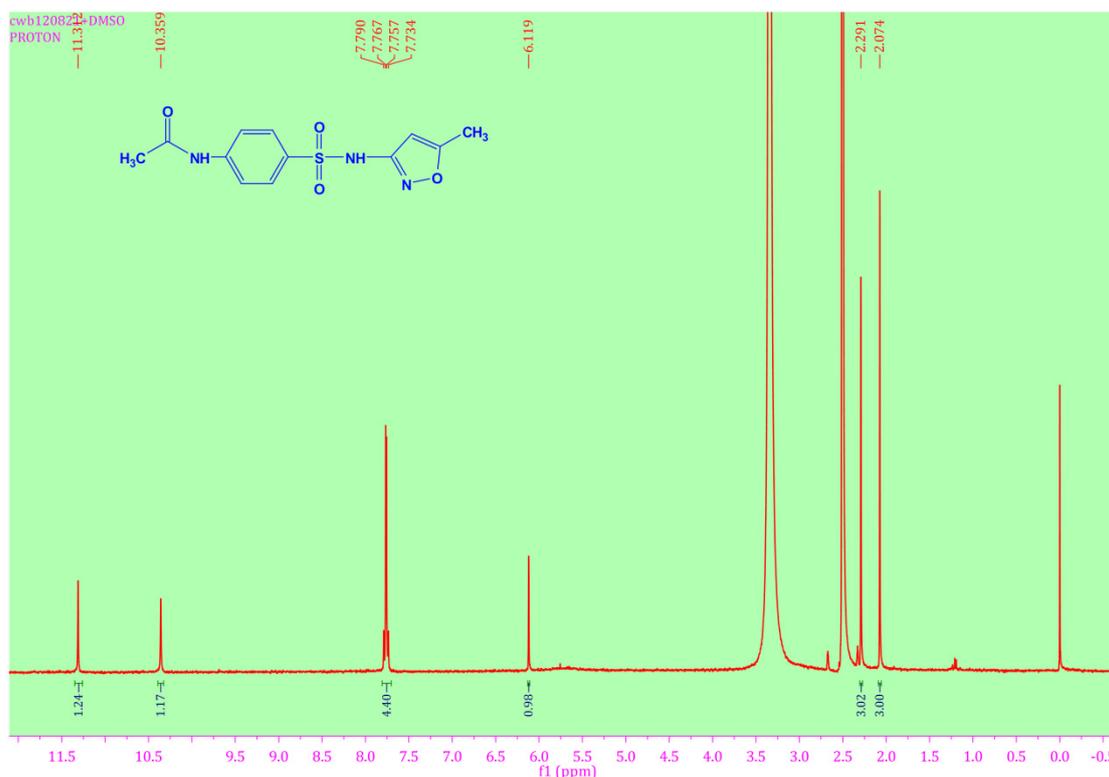
100mL 三口瓶中,加入 30mL 含量约为 10%的 NaClO 溶液,水浴冷却下分批加入 3.2g (25mmol) 自制的 5-甲基-3-异噁唑甲酰胺,控制温度不超过 30°C,然后将反应液在室温搅拌 2hr,放置 8hr,固体基本消失,得无色溶液,加入 1.58g40%NaOH 和 6mLH₂O 的混合溶液。将此溶液用滴液漏斗加入到 10mL 沸腾的水中(油浴或电热套的温度控制到 160 °C),约 2min 加完,继续在此温度下回流 2hr,冷却到 40 °C,加入 3.5g 40%的 NaOH 溶液,继续冷却到室温,分别用 20mL, 10mL, 10mL 二氯甲烷萃取反应液,合并萃取液,无水 Na₂SO₄ 干燥,蒸除二氯甲烷后,得白色固体,加入 10mL 石油醚,抽滤,得白色易吸潮的固体, 1.4g, 收率 57%, m.p.56-59 °C。

2.4 5-甲基-3-异噁唑基-4-乙酰氨基苯磺酰胺 (N-(5-methylisoxazol-3-yl)-4-acetamidobenzenesulphonamide) 的制备:

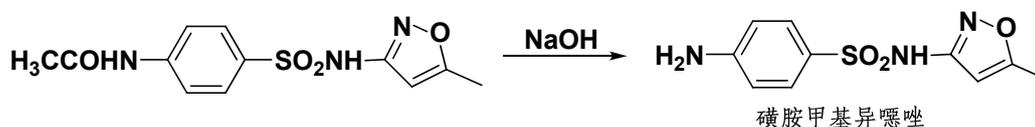
WO2005042513



100mL 三口瓶中加入 0.8g (8.0mmol) 5-甲基-3-异噁唑胺, 加入 15mL 二氯甲烷溶解后, 再加入 0.76g (0.77ml, 9.6mmol, 1.2eq) 吡啶, 室温下加入 1.8g (8.0mmol) 对乙酰氨基苯磺酰氯, 反应液中逐渐有吡啶盐酸盐固体生成, 反应液继续在室温下搅拌 2hr, 过滤, 用少量二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩蒸除二氯甲烷溶剂, 取少量进行纯化, 得白色固体, m.p.221-224 °C, ¹HMR 鉴定其结构, 剩余物不用分离, 直接进行下一步反应。



2.5 4-氨基-N-(5-甲基-3-异噁唑基)苯磺酰胺 (4-Amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)-benzenesulphonamide) 的制备



向上述反应产物中加入 15mL10%的 NaOH 溶液，升温至回流，在回流状态下反应 1hr，冷却到室温，用冰醋酸中和反应液到 pH 为 6，析出固体，将固体进行过滤，并用水洗涤，干燥后得白色晶体，m.p.163-166 °C，¹H NMR 验证其结构。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.08 (ds, 3H, isoxazole-H, NH₂), 2.29 (s, 3H).

