

文章编号:1671-6833(2004)03-0029-04

## 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸的合成

李 雯<sup>1,2</sup>, 尤启冬<sup>2</sup>

(1. 郑州大学化工学院, 河南 郑州 450002; 2. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009)

**摘 要:** 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸为一个重要的药物合成中间体, 对其合成方法进行了研究. 以 2-三氟甲基苯胺、水合氯醛、盐酸羟胺为原料, 合成 2-氨基的衍生物, 然后在浓硫酸中转化为邻位二羰基衍生物, 最后在氢氧化钠水溶液中用双氧水氧化得到 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸. 以 2-三氟甲基苯胺计, 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸的总收率为 53.6%. 所得的产物结构经元素分析、红外光谱、核磁共振谱所证实. 该合成方法操作简便, 收率较高, 该方法所有合成步骤均为水相反应, 易于工业化.

**关键词:** 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸; 水合氯醛; 合成

**中图分类号:** O 621.3

**文献标识码:** A

### 0 引言

氟原子与含氟取代基选择性的引入会改变化合物的理化性质与生理活性, 在药物研究中有着重要的作用. 目前, 有机氟化物作为医药中间体, 越来越受到广泛的重视. 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸为一个重要的药物合成中间体, 用于人体磷脂酰肌醇激酶抑制剂<sup>[1]</sup>、拓扑异构酶 I / II 抑制剂<sup>[2]</sup>、抗菌<sup>[3,4]</sup> 药物、抗炎<sup>[5]</sup> 药物、血栓素合成酶抑制剂<sup>[6]</sup>、抗关节炎<sup>[7]</sup> 药物的合成研究中. 我们进行了 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸的合成研究,

得到了一种合成方法操作简便, 收率较高的合成方法, 该方法所有合成步骤均为水相反应, 易于工业化操作.

### 1 合成方法

采用 2-三氟甲基苯胺、水合氯醛、盐酸羟胺合成 2-氨基的衍生物, 然后在浓硫酸中转化为邻位二羰基衍生物, 最后用双氧水氧化得到 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸. 合成路线如图 1 所示.

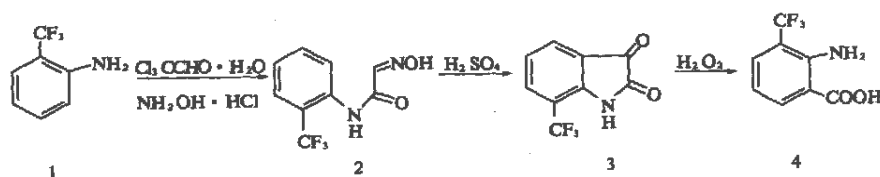


图 1 合成路线

Fig. 1 Synthetic pathway

本合成路线中每一步反应均采用了非常规的反应, 如第一步化合物 2 的生成, 就同时发生了水合氯醛与邻三氟甲基苯胺的加成反应和水合氯醛与盐酸羟胺的加成反应, 因此对反应机理进行了推测, 用来解释反应的现象, 并对优化反应条件提供依据. 推测的反应机理如图 2 所示.

### 2 结构确定

#### 2.1 红外光谱解析

红外谱图 3 中,  $3\,517\text{cm}^{-1}$ ,  $3\,375\text{cm}^{-1}$  的两个尖峰为伯胺的特征吸收峰;  $3\,000\text{cm}^{-1}$  附近出现宽峰, 此为芳环上羧基的吸收峰;  $1\,617\text{cm}^{-1}$  为苯环

收稿日期: 2004-04-10; 修订日期: 2004-06-20

**作者简介:** 李 雯 (1970-), 女, 河南省浚县人, 郑州大学讲师, 中国药科大学博士研究生, 主要从事药物合成与开发方面的研究.

的吸收峰;  $1\,678\text{cm}^{-1}$  为羧酸的羰基的吸收峰;  
 $1\,582\text{cm}^{-1}$ ,  $1\,279\text{cm}^{-1}$ ,  $1\,098\text{cm}^{-1}$ ,  $1\,058\text{cm}^{-1}$  为  
 $\text{—C—O—}$  或  $\text{—C—N—}$  键的吸收峰,  $757\text{cm}^{-1}$ ,  
 $679\text{cm}^{-1}$  为苯环指纹区的吸收峰.

## 2.2 核磁谱解析

图 4 所示核磁谱图中, 8.07, 7.59, 6.66 出现的 3 个氢为苯环上的 3 个氢; 氨基与羧基的氢被溶剂氘代甲醇氘代未出现吸收峰; 3.35, 4.85 为氘代甲醇残留氢的吸收.

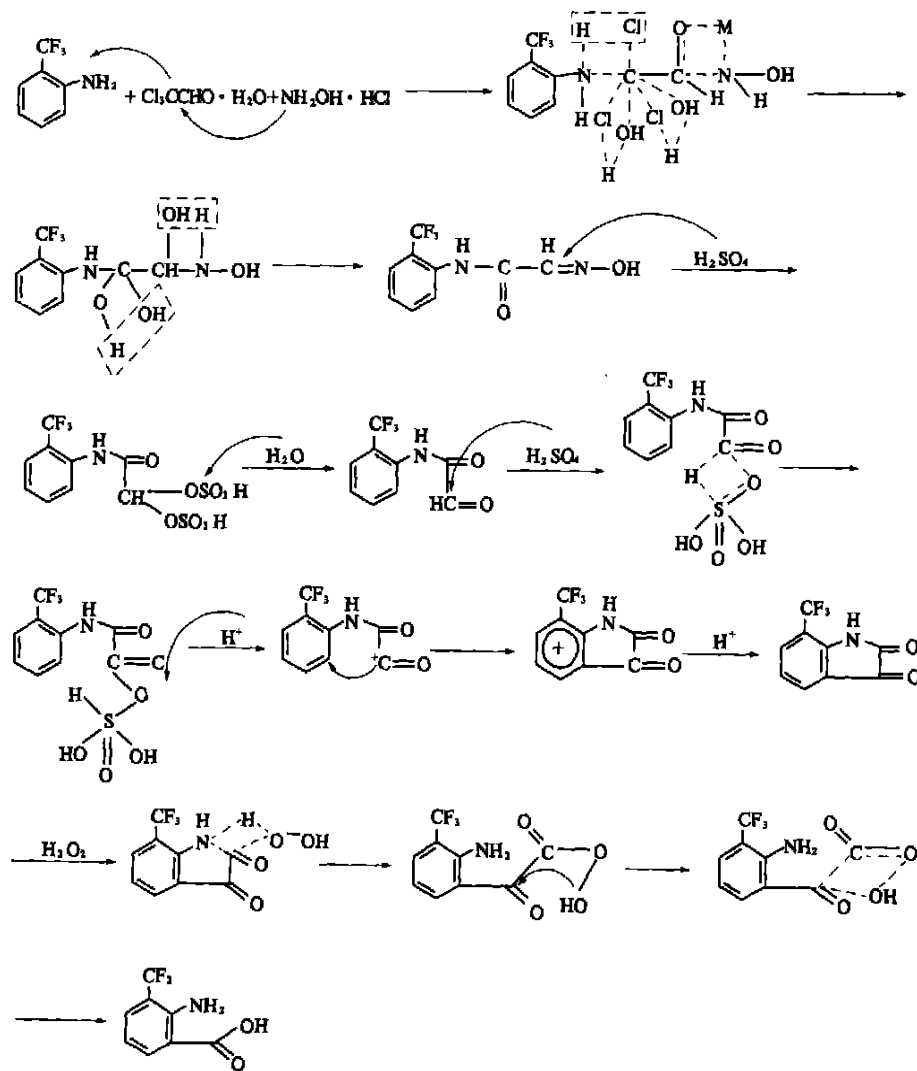


图 2 反应机理

Fig. 2 The mechanism of reaction

## 3 实验

### 3.1 测试仪器与试剂

北京泰克仪器有限公司 X7 型显微熔点测定仪; NCOLET 公司 Impact 410 型红外吸收光谱仪,  $\text{KBr}$  压片; 瑞典 BRUKER 公司 DPX-300 型核磁共振波谱仪,  $\text{CD}_3\text{OD}$  为溶剂,  $\text{TMS}$  为内标.

### 3.2 实验操作

#### 3.2.1 化合物 2 的制备

在 1 000 mL 三口烧瓶中, 加入 10 mL (0.08 mol) 邻三氟甲基苯胺, 然后加入 15.2 mL

(36.5%, 0.18 mol) 浓盐酸, 将 74g (0.52 mol) 无水硫酸钠与 15.9g (0.096 mol) 水合氯醛溶于 250 mL 水溶液后加入反应体系; 随后, 将 18.4g (0.26 mol) 盐酸羟胺溶于 70 mL 水中加入反应体系, 逐渐升温至  $54\text{ }^\circ\text{C}$ , 保持 10 min 后, 再升温至  $100\text{ }^\circ\text{C}$  保持 5 min. 搅拌下冷却后, 分出水层, 得到红棕色晶体.

#### 3.2.2 化合物 3 的制备

在 100 mL 烧瓶中加入 50 mL 浓硫酸, 分批加入化合物 2, 使体系温度低于  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 然后在  $80\text{ }^\circ\text{C}$  保温 20 min, 冷却, 将反应液倾入 400 mL 碎冰中, 析出棕黄色固体 14.6g, 以化合物 1 计收率为 84.88%.

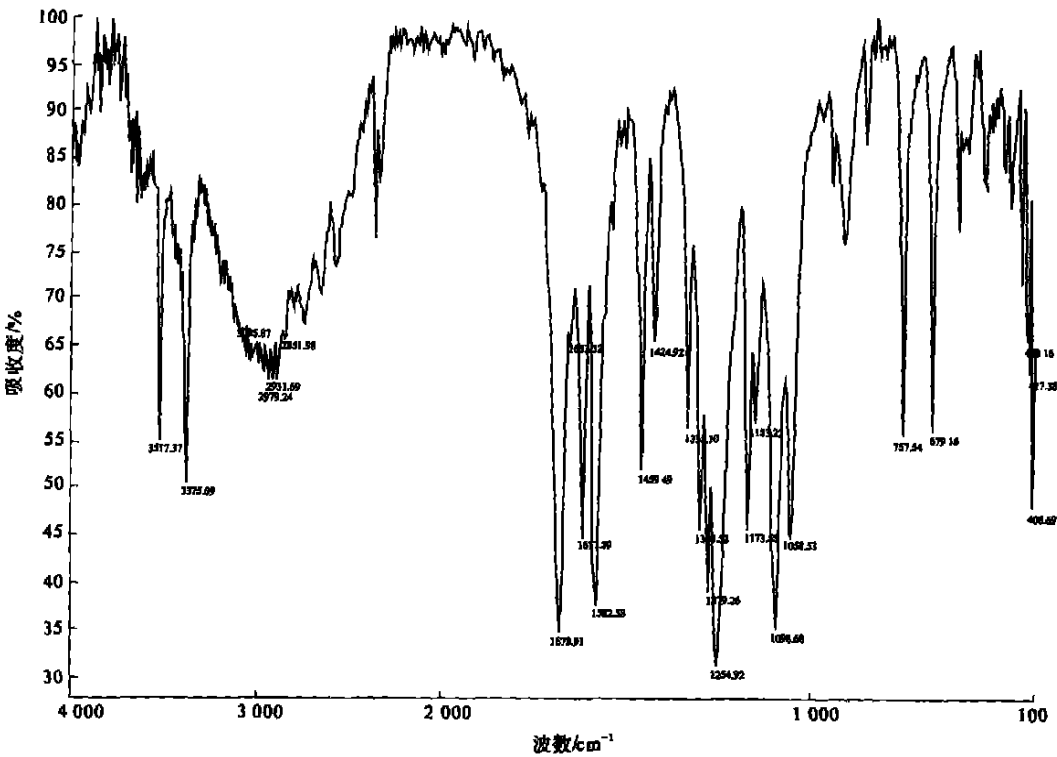


图3 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸的红外谱图  
Fig.3 IR of 2-amino-3-(trifluoromethyl)benzoic acid

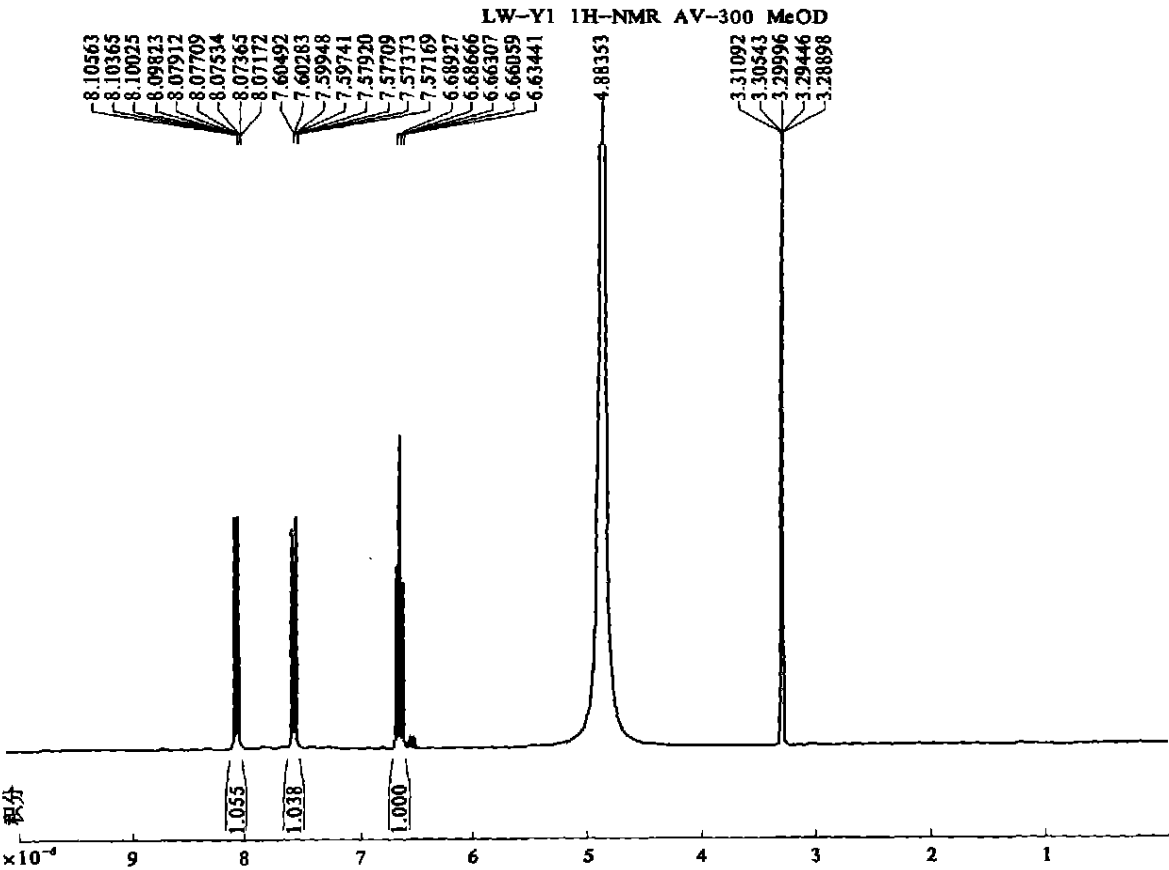


图4 2-氨基-3-三氟甲基苯甲酸的核磁谱图  
Fig.4 NMR of 2-amino-3-(trifluoromethyl)benzoic acid

### 3.2.3 化合物 4 的制备

在 100 mL 烧瓶中,将化合物 32.0 g (0.009 3 mol),与 40 mL 5% NaOH(0.05 mol)水溶液混合后,冷水浴下滴加 30% 的  $H_2O_2$  水溶液,滴加完毕 10 min 后将反应体系升温至 50  $^{\circ}C$ ,1 h 后过滤,滤液用浓硫酸酸化至 pH 值为 4,析出浅黄色沉淀,过滤,得到淡黄色固体 1.2 g,收率 63.2%,熔点 148~150  $^{\circ}C$ (文献值<sup>[3]</sup>为 155~156  $^{\circ}C$ )。ESI 205;元素分析(%):计算值:C, 52.63;H, 5.30;实测值:C, 52.71;H, 5.29;IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>( $cm^{-1}$ ): 1 678, 1 617, 1 582, 1 279, 1 098, 1 058(见图 3);<sup>1</sup>H-NMR( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.07(H, m, ArH), 7.59(H, m, ArH), 6.66(H, m, ArH)。

## 4 结束语

采用以上方法合成 2-氨基-3-(三氟甲基)苯甲酸,以邻三氟甲基苯胺计收率可达到 53.6%。合成该产物仅在参考文献[3]中提到可以采用类似方法,并未提及合成操作与收率。我们对此方法进行了研究和优化,得到现在的反应条件。该方法操作简便,原料易得,所有合成步骤均为水相反应,易于工业化操作。

## 参考文献:

[1] CHANCHAL, S KEN D, JENNFER T. Inhibitors of hu-

man phosphatidyl inositol 3-kinase delta [P]. US: WO0181346, 2001-11-01.

- [2] SPICER J A, GAMAGE S A, ATWELL G J. Structure-activity relationships for acridine substituted analogues of mixed topoisomerase I/II inhibitor N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide [J]. J Med Chem, 1997, 40(12): 1919~1929.
- [3] CARMELINO ML, PAGANI G, PREGNOLATO M. Anti-microbial activity of fluorinated 1,2-benzisothiazol-3-(2H)-ones and 2,2'-dithiolis (benzamides) [J]. Eur J Med Chem, 1994, 29: 743~751.
- [4] OKACHI R, NINO H, KITAURA K. Synthesis and anti-bacterial activity of 2,2'-dithiolis (benzamide) derivatives against mycobacterium species [J]. J Med Chem 1985, 28: 1772~1779.
- [5] CLEMENCE F, LE MARTRET O, DELEVALLEE F. Inhibitor of ribonucleotide reductase [P]. US: US 4845195, 1989-07-04.
- [6] WRIGHT W B, TOMCUFK, A S. N-[omega (3-pyridinyl)alkyl] benzamides, useful as thromboxane synthetase enzyme and/or cardioprotective agents [P]. US: US 4743610, 1988-05-10.
- [7] CLEMENCE F, LE MARTRET O. F. 4-hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities [J]. J Med Chem, 1988, 31(7): 1453~62.

## Synthesis of 2-Amino-3-(Trifluoromethyl)-Benzoic Acid

LI Wen<sup>1,2</sup>, YOU Q-dong<sup>1</sup>

(1. College of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** The synthesis of 2-amino-3-(trifluoromethyl) benzoic acid, an important intermediate for the pharmaceutical synthesis, is reported in this paper. Substituted trifluoromethyl aniline is synthesized from 2-(trifluoromethyl) aniline, chloral hydrate and hydroxylamine hydrochloride. 3-(trifluoromethyl) isatin is prepared from substituted trifluoromethyl aniline in concentrated sulphuric acid. Finally, 2-amino-3-(trifluoromethyl) benzoic acid is derived by reacting 3-(trifluoromethyl) isatin with hydrogen peroxide in the presence of sodium hydroxide. Starting from 2-(trifluoromethyl) aniline, 2-amino-3-(trifluoromethyl) benzoic acid is synthesized with a yield of 53.6%. Structures of the resultants are identified by <sup>1</sup>HNMR, IR and elemental analysis. The preparation is made in water and this method is easily applied in the industry.

**Key words:** 2-amino-3-(trifluoromethyl) benzoic; chloral hydrate; synthesis