

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D493/10

//C07D93/10,307:

00,307:00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97126123.7

[43]公开日 1999年7月7日

[11]公开号 CN 1221744A

[22]申请日 97.12.30 [21]申请号 97126123.7

[71]申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街159号

[72]发明人 丁孟贤 高连勋 韩福社 杨坚

[74]专利代理机构 中国科学院长春专利事务所

代理人 曹桂珍

权利要求书1页 说明书6页 附图页数0页

[54]发明名称 芳香性螺双内酯的合成方法

[57]摘要

本发明属芳香性螺双内酯的合成方法。

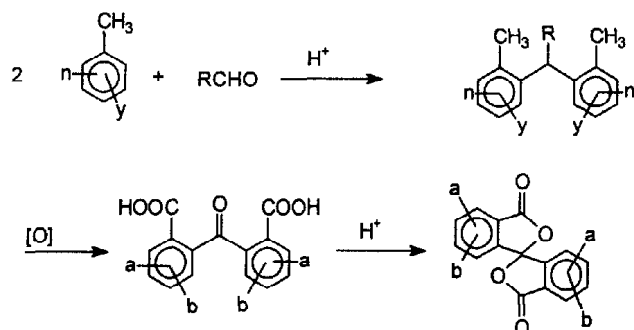
本发明的合成方法是在酸性条件下,以烷基苯的衍生物与甲醛或乙醛反应,生成二芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷,后者经氧化,再在酸性条件下环化生成螺双内酯;或者在获得芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷后,亦即在氧化之前,将芳环上的取代基转变成目标基团,再进行氧化和环化;或者在氧化后,将芳环上的取代基进一步转变成目标基团,再在酸性条件下环化成螺双内酯。

ISSN 1008-4274

专利文献出版社出版

权 利 要 求 书

1. 一种芳香性螺双内酯的合成方法, 其特征在于在酸性条件下, 以烷基苯的衍生物与甲醛或乙醛反应, 生成二芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷, 后者经氧化, 再在酸性条件下环化生成螺双内酯; 或者在获得芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷后, 亦即在氧化之前, 将芳环上的取代基转变成目标基团, 再进行氧化和环化; 或者在氧化后, 将芳环上的取代基进一步转变成目标基团, 再在酸性条件下环化成螺双内酯, 其反应通式如下:



$R = -H, -CH_3;$

$n, y = -CH_3, -H, -F, -Cl, -Br, -NO_2, -SO_3H, -OCH_3;$

$a, b = -COOH$ ($-COCl, -COOR, R = C1-C4$ 的直链烷基),

$-F, -Cl, -Br, -NO_2, -SO_3H, -OCH_3, -NH_2, -H, -OH.$

反应条件为:

(1) 二芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷的合成条件: 酸包括20-98%的硫酸水溶液或乙醇溶液、占反应底物重量比为10-30%的对甲苯磺酸和甲磺酸等质子酸; 反应温度范围为60-100℃; 醛包括多聚甲醛和三聚乙醛, 其用量为与烷基苯衍生物的摩尔比1:2-1:8;

(2) 二芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷的氧化条件: 氧化剂包括浓度为5-10%的高锰酸钾水溶液、10-40%的硝酸、三氧化铬/醋酸、三氧化铬/醋酸/硫酸, 其中醋酸既参与氧化, 又做溶剂;

(3) 螺双内酯的环化条件: 可以用浓盐酸、硫酸、氢溴酸等强质子酸酸化, 直至pH<1, 再加热回流1-4h.

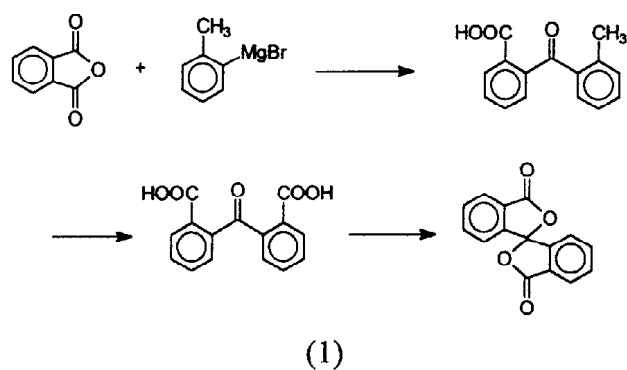
说明书

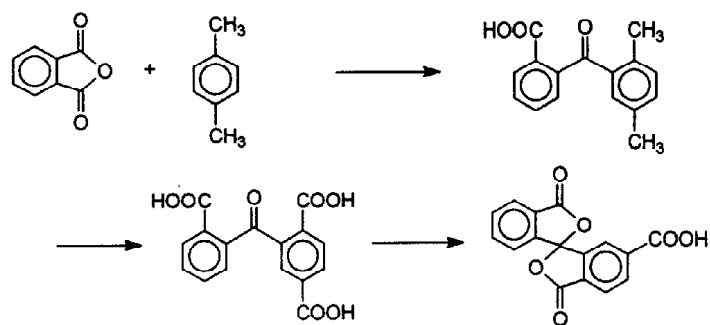
芳香性螺双内酯的合成方法

本发明属芳香性螺双内酯的合成方法。

芳香性螺双内酯是一类结构特殊的螺环化合物，可以进行开环聚合，得到在聚合过程中体积膨胀或收缩较少甚至为零收缩的聚合物，并且由于在聚合物分子链中引入芳环，可以提高其热稳定性、抗氧化性和耐水性；它还可以转化成内酰胺，含有芳香性螺双内酰胺的聚合物，因为在结构上与聚酰亚胺的相似性，可望获得在性能上与其媲美甚至更优的功能材料。另外，螺双内酯及其衍生物是面不对称的手性化合物，研究其旋光性并进一步研究因此而产生的其他性能，具有很高的研究价值。因此，它理应得到化学家更多的重视。然而，至今对这类结构化合物的合成研究则很少，80年代末期至90年代初期，P.C.Wang (*Polym. Eng. Sci.*, 1994, 34(1), 6-11) 在合成非芳香性螺双内酰胺时提到芳香性螺双内酯，但未报道具体的合成方法。

Toshikazu Takata 等 (*Macromolecules*, 1995, 28(5), 1340-1345) 和 A. M. Sike 等 (*Macromolecules*, 1991, 24(3), 688-692) 分别通过路径 (1) 和 (2) 合成两种螺双内酯。



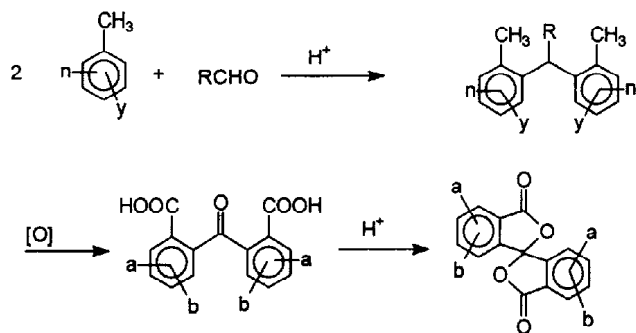


(2)

这两种合成方法由于受原料来源的限制,难以作为一种通用的路线来合成芳环上含各种不同取代基的化合物。对芳环上含强钝化基团或易氧化基团的化合物,也难以合成。

本发明的目的是提供一种芳香性螺双内酯合成方法,该方法可以从各种烷基苯的衍生物出发,合成芳环上含不同位置,不同数目的各种不同取代基的芳香性螺双内酯化合物,并且操作简单,反应条件非常温和。它经过质子酸催化下芳烃的亲电取代反应、以无机氧化剂进行的芳烃的氧化反应和酸性条件下的脱水环化反应过程。

本发明的合成方法是在酸性条件下,以烷基苯的衍生物与甲醛或乙醛反应,生成二芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷,后者经氧化,再在酸性条件下环化生成螺双内酯;或者在获得芳基甲烷或1,1-二芳基乙烷后,亦即在氧化之前,将芳环上的取代基转变成目标基团,再进行氧化和环化;或者在氧化后,将芳环上的取代基进一步转变成目标基团,再在酸性条件下环化成螺双内酯,其反应通式如下:



$R = -H, -CH_3;$

$n, y = -CH_3, -H, -F, -Cl, -Br, -NO_2, -SO_3H, -OCH_3;$

$a, b = -COOH (-COCl, -COOR, R = C1-C4 \text{ 的直链烷基}),$

-F, -Cl, -Br, -NO₂, -SO₃H, -OCH₃, -NH₂, -H, -OH.

反应条件为：

(1) 二芳基甲烷或 1,1-二芳基乙烷的合成条件：酸包括 20-98% 的硫酸水溶液或乙醇溶液、占反应底物重量比为 10-30% 的对甲苯磺酸和甲磺酸等质子酸；反应温度范围为 60-100℃；醛包括多聚甲醛和三聚乙醛，其用量为与烷基苯衍生物的摩尔比 1:2-1:8；

(2) 二芳基甲烷或 1,1-二芳基乙烷的氧化条件：氧化剂包括碱浓度为 5-10% 的高锰酸钾水溶液、10-40% 的硝酸、三氧化铬/醋酸、三氧化铬/醋酸/硫酸，其中醋酸既参与氧化，又做溶剂；

(3) 螺双内酯的环化条件：可以用浓盐酸、硫酸、氢溴酸等强质子酸酸化，直至 pH<1，再加热回流 1-4h。

所得产物为白色或浅黄色粉状或块状固体，易溶于二甲基亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮。有的可溶于二氯甲烷、氯仿、乙醇等溶剂。以甲醛计，产物的总收率一般大于 50%。

实施例 1:

于一 100ml 三颈瓶中加入 30g (0.25 mol) 1,2,4-三甲苯，3.0 g (0.1 mol) 多聚甲醛和 3.0 g 对甲苯磺酸（占三甲苯重量的 10%），电磁搅拌，于 95℃ 下反应 2.5 小时。反应混合物转入一 250ml 分液漏斗，静置，分去水层，有机层转入一 100ml 圆底烧瓶，减压蒸馏，接收 174-176℃ (6mmHg) 的馏份，共 22.5g，收率 89%。产物为二-(2,4,5-三甲基苯基)甲烷，用乙醇和氯仿（体积比 2:1）的混合溶剂重结晶两次，熔程 97-98℃。

取二-(2,4,5-三甲基苯基)甲烷 10.0 g (0.02 mol)，加入一 500ml 三颈瓶中，用 250 ml 35% 硝酸进行氧化，直到无 NO₂ 气体放出。冷却反应体系至室温，抽滤，滤饼溶于 200 ml 5% NaOH 溶液，加入一 500 ml 三颈瓶中，搅拌加热至微沸，分批加入 17.0 g KMnO₄，氧化至 KMnO₄ 溶液的颜色在 4h 内不褪色。冷却反应混合物至室温，滤去 MnO₂，滤液浓缩至 50ml，用浓盐酸 (36%) 酸化至 pH<1，加热回流 2h，冷却至室温，过滤，收集析出的固体，并用水洗至中性，在 100℃ 烘干，得 3,3'-二羰基-[1,1']螺双苯酞-5,5',6,6'-四酸 白色块状固体 7.3 g，收率 86%，熔点 > 360℃。

溶于二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮。

实施例2:

以1,2,3-三甲苯代替1,2,4-三甲苯,甲磺酸9.0 g(占三甲苯重量的30%)代替对甲苯磺酸,操做方法同实施例1,3,3'-二羰基-[1,1']螺双苯酞-4,4',5,5'-四酸的收率为84%,熔点 $>360^{\circ}\text{C}$ 。溶于二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮。

实施例3:

于一100 ml 三颈瓶中,依次加入30.0 g (0.219 mol) 对硝基甲苯,15 ml 浓硫酸,3.0g (0.1 mol) 多聚甲醛,75 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应3h,反应混合物冷却至室温,加50 ml 水稀释浓硫酸。过滤,滤饼用乙醇和二氯甲烷(体积比2:1)的混合溶剂重结晶,得二-(2-甲基-5-硝基苯基)甲烷22.9 g,收率80%,熔程153-154 $^{\circ}\text{C}$ 。

取二-(2-甲基-5-硝基苯基)甲烷10.0 g (0.035 mol),10% NaOH 水溶液100 ml 和200 ml 吡啶,加入一500ml三颈瓶中,搅拌加热至微沸,分批加入32.0 g KMnO_4 氧化4h。以和水的共沸物的形式蒸掉吡啶,蒸馏过程中不断补充水300 ml,至吡啶全部除去后,再在水溶液中加入4.0 g KMnO_4 ,继续氧化4h。反应混合液冷至室温,过滤,滤液浓缩至50 ml,用50%的硫酸酸化至 $\text{pH}<1$,回流2h。冷至室温,抽滤,滤饼用水洗涤至中性,在100 $^{\circ}\text{C}$ 下烘干,得3,3'-二羰基-6,6'-二硝基-[1,1']螺双苯酞浅黄色粉末10.5 g,收率87.8%,熔点 $>360^{\circ}\text{C}$ 。溶于二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮。

实施例4:

将二-(2-甲基-5-硝基苯基)甲烷5.7 g (0.02 mol) 溶于100 ml 醋酸,32.0 g 三氧化铬(0.24 mol)溶于140 ml 醋酸,依次加入一500 ml 三颈瓶中,搅拌回流4h。冷却至室温,反应混合物转移到一1000 ml 烧杯,加入500 ml 水稀释,抽滤,滤饼用水煮沸3次,充分洗掉残余的醋酸和铬的化合物离子,烘干得白色粉末6.6 g,收率97%。最终产物同实施例3。

实施例5:

在实施例4的体系中加入 10 ml 浓硫酸进行氧化，最终产物同实施例3，收率为 96%。

实施例6:

将 40.0 g (0.373 mol) 对二甲苯，2.25 g (0.075 mol) 多聚甲醛，30ml 无水乙醇加入—250ml 三颈瓶中，慢慢加入 15 ml 浓硫酸，在 95℃ 下反应 2h。反应混合液中加入 60 ml 水和 30 ml 苯，充分振荡后分取油层。常压蒸馏除去苯后，减压蒸馏，收集沸程为 136-142℃ (6mmg) 的馏份，共 8.8 g，收率 52%，熔程 60-62℃，产品为二-(2,5-二甲基苯基)甲烷。以 10% 的硝酸和 10% 的 NaOH 水溶液代替实施例 1 中 35% 的硝酸和 5% 的 NaOH 水溶液，其它条件不变进行氧化和环化，3,3'-二羰基-[1,1']螺双苯酐-6,6'-二酸的收率为 66.5%，熔点 >360℃。白色块状固体，溶于二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮。将所得二酸 5.5 g (0.016 mol) 与 50ml 二氯亚砷混合（以过量的二氯亚砷做溶剂），加热回流至二酸全部溶解，常压蒸馏除去二氯亚砷，固体物用二氯甲烷和四氯化碳混合溶剂重结晶，得白色粉末状螺双内酯二酰氯 3.5 g，收率 58.3%，熔程 179-181℃。可溶于二氯甲烷、氯仿等。将二酰氯 2.5g (0.0066 mol) 溶于 45 ml 二氯甲烷，加入 15ml 乙醇和 1.2 ml 吡啶，常温搅拌 24h 后，用水洗涤，分取油层，常压蒸去二氯甲烷，剩余物用乙酸乙酯重结晶，得螺双内酯二酸二乙酯 0.9g，收率 43%，熔程 201-203℃。

实施例7:

以 3.3 g (0.075 mol) 乙醛代替实施例 6 中的多聚甲醛，8.0 g 对甲苯磺酸做催化剂，操做方法同实施例 1。1,1-二-(2,5-二-甲基苯基)乙烷的收率为 64%，熔程为 64-66℃。3,3'-二羰基-[1,1']螺双苯酐-6,6'-二酸的收率为 62%。

实施例8:

于—100 ml 三颈瓶中，加入 31.8 g (0.3 mol) 间二甲苯，3.0 g (0.1 mol) 多聚甲醛，3.0 g 对甲苯磺酸，在 95℃ 下反应 3h，用 50 ml 水洗涤反应混合物，油层减压蒸馏，收集沸程为 144-150℃ (6 mmHg) 的馏份，精馏得二-(2,4-二甲基苯基)甲烷 12.4 g，收率 55%。氧化及环化方法同实施例 1，白色块状固体 3,3'-二羰基-[1,1']螺双苯酐-5,5'-二酸的收率为 77%，熔点

>360℃。溶于二甲基亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮。二酰氯及二酯的合成方法同实施例6,产物可溶于二氯甲烷、氯仿等。

实施例9:

将按实施例3所得的氧化产物的滤液浓缩至50 ml,转移到一100 ml 圆底烧瓶,加入 0.30 g Pd/C 催化剂(占理论氧化产物的5%)。室温搅拌,并于常压下通入H₂直至不再吸收。滤去 Pd/C 催化剂,用浓盐酸化至 pH<1,回流2h,冷却至室温,再用浓氨水调pH=7-8,过滤,收集析出的固体,在100℃下真空烘干,得浅黄色粉状固体3,3'-二羰基-6,6'-二氨基-[1,1']螺双苯酐 7.4 g,收率74.7%。溶于乙醇、丙酮等。

实施例10:

将5.0 g (0.0146 mol) 3,3'-二羰基-6,6'-二硝基-[1,1']螺双苯酐溶于100 ml N-甲基吡咯烷酮(NMP)(或N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)),加入0.25 g(占还原底物重量的5%)Pd/C 催化剂。室温搅拌,并于常压下通入H₂直至不再吸收。滤去Pd/C,减压蒸馏除去溶剂后,加入50 ml水,有大量浅黄色固体析出。过滤,收集固体,60℃下真空干燥过夜,得粗3,3'-二羰基-6,6'-二氨基-[1,1']螺双苯酐 3.9 g,收率95%。溶于乙醇、丙酮等。

实施例11:

于一100 ml 三颈瓶中,加入30.0 g (0.158 mol) 含一分子结晶水的对甲苯磺酸,2.24 g (0.078 mol) 多聚甲醛和60 ml 浓硫酸,在85℃下反应4h。冷却反应混合物至室温,用250 ml 水稀释浓硫酸后,再用碳酸钡中和体系至pH=7,滤去沉淀,滤液浓缩至100 ml,慢慢滴加4.3 ml 浓硫酸,充分搅拌20min,静置30min,滤去白色沉淀。滤液浓缩至15ml,静置过夜,析出白色沉淀。滤出沉淀物,将其溶于100ml 5%的硫酸水溶液中,于200℃下搅拌10h,脱去磺酸基,趁热分取油层,得二-(2-甲基苯基)甲烷6.3 g,收率41%(以多聚甲醛计),熔程31-33℃。将所得产物按实施例1的方法进行氧化和环化,得3,3'-二羰基-[1,1']-螺双苯酐6.9 g,收率85%,熔程210-212℃。