

从邻苯二甲酰亚胺合成依托酸酐

张士英^{1,2}, 卢冠忠¹ (1. 华东理工大学工业催化研究所, 上海 200237; 2. 上海商学院, 上海 201400)

摘要:目的 合成标题化合物, 并进行工艺改进。方法 以邻苯二甲酰亚胺为原料经次氯酸钠氧化合成目标化合物。结果 收率达 90% 以上, 产物经红外和核磁共振谱确证。结论 改进的路线原子经济、环境友好, 易操作。

关键词: 依托酸酐; 邻苯二甲酰亚胺; 合成

中图分类号: R916.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)06-0473-02

Synthesis of Isatoic Anhydride from Phthalimide

ZHANG Shi-ying^{1,2}, LU Guan-zhong² (1. Institute of Industrial Catalysis, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Shanghai business school, Shanghai 201400, China)

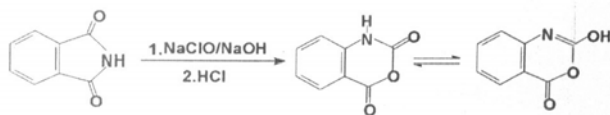
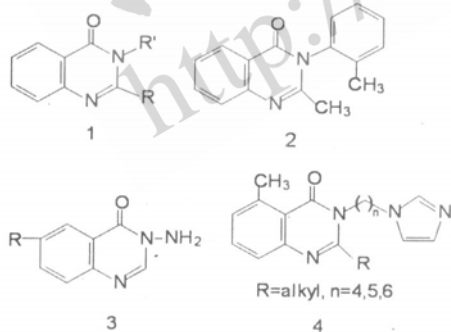
ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize the title compound and improve the process. **METHODS** The title compound was synthesized from phthalimide by oxidation with sodium hypochlorite. **RESULTS** The yield was up to 90%, the title compound was characterized by IR and ¹H NMR. **CONCLUSION** The process has many advantages from economical and environmental point of view and it is easy to handle.

KEY WORDS: isatoic anhydride; phthalimide; synthesis

一取代或二取代的喹唑啉酮衍生物 (1) 具有广谱的生物活性和药理作用, 可作为消炎药^[1]、抗凝血药 (2)^[2]、抗肿瘤药 (3)^[3]、抗高血压药 (4) 等^[4]。最近 Salchi 等^[5]首次报道了这类化合物的合成可通过依托酸酐与不同的原酸酯、醋酸铵或有机胺一锅合成, 反应具有不需溶剂、时间短、收率高等优点。该路线涉及的依托酸酐原料, 不仅可用作药物中间体, 还广泛用于香精、香料、染料等工业, 目前国内未见生产, 主要依赖进口, 价格昂贵。鉴于此, 笔者试图寻找简捷的工业化生产路线和工艺条件合成依托酸酐。

一步的应用。Scherer 等^[6]以邻氨基苯甲酸与氯甲酸酯或光气为原料经二步反应制得, 第一步需三乙胺作缚酸剂, 第二步需用乙酰氯作闭环催化剂, 反应步骤长, 操作不便。Donald 等^[7]采用邻苯二甲酰亚胺为原料, 经次氯酸钠氧化一步反应制得, 但操作烦琐, 条件难于控制。孙秀玲等^[8]对这条路线进行了工艺摸索, 但存在收率低的缺点。虽然合成依托酸酐已有近百年的历史, 合成路线也有多种, 但在合成过程中都存在一定的困难之处, 目前国外主要采用邻氨基苯甲酸与光气为原料进行工业化生产。笔者以邻苯二甲酰亚胺为原料, 对反应条件进行了摸索, 结果表明得到了较为理想的工艺条件, 收率可达 90% 以上, 根据实验现象和确证的副产物, 提出了相关的反应历程。

反应如下:



1 仪器

美国 The mo Nicolet 公司的 NEXUS 型红外光谱仪, 德国 Bruker Am500 核磁共振仪。

2 实验步骤

将 8.0 g (0.20 mol) 氢氧化钠溶解于 200 mL 水中, 于 10

文献报道的路线有: 最早采用靛红经铬酸氧化制得, 因此依托酸酐也称靛红酸酐, 收率 65%, 缺点是环境污染严重。后来利用靛蓝在醋酸中用三氧化铬氧化, 此法收率低于 40%, 同样存在环境污染问题, 因此这两种方法没有得到进

℃以下加入邻苯二甲酰亚胺 14.7 g(0.10 mol),搅拌溶解后,分批加入次氯酸钠水溶液 92 mL(0.13 mol),温度升至 40 ℃左右时,滴加浓盐酸至中性,析出沉淀,过滤,用乙酸乙酯-正己烷(1:1)重结晶得白色固体 14.6 g,收率 90%。m. p. 235 ℃(分解)(文献^[7]: m. p. 235 ~ 240 ℃,文献^[8]: m. p. 231 ~ 233 ℃)。

IR (film) ν : 3 420, 3 250, 3 200, 3 100, 2 900, 1 760, 1 710, 1 600, 1 360, 1 250, 1 010 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 10.50, 2.88(1H, s, NH, OH), 8.15(1H, d, C₆H₄), 7.71(1H, t, C₆H₄), 7.32(2H, m, C₆H₄)

3 结果与讨论

3.1 反应时间的影响

虽然该反应从反应物至产物的结构变化大,但反应只需几分钟,而且几乎定量地生成产物。实验发现,一次性加入次氯酸钠后,反应温度迅速上升,如果马上加入盐酸中和,析出的沉淀经分析确定大部分是原料、部分是产物以及极少量的副产物。如果 10 min 后加入盐酸,析出的沉淀经分析确定为副产物邻氨基苯甲酸,因此,反应时间难于控制。经摸索发现,次氯酸钠分批加入,这样有利于原料充分反应,同时不会因为温度上升过高,而导致副产物的生成,当温度上升至 40 ℃左右时,滴加盐酸中和,析出沉淀,分析确定为所需的产物,从产物的核磁共振谱判断,它是酮式结构和烯醇式结构的混合物,而且两者的比例几乎相等。

3.2 活性氯含量及原料配比的影响

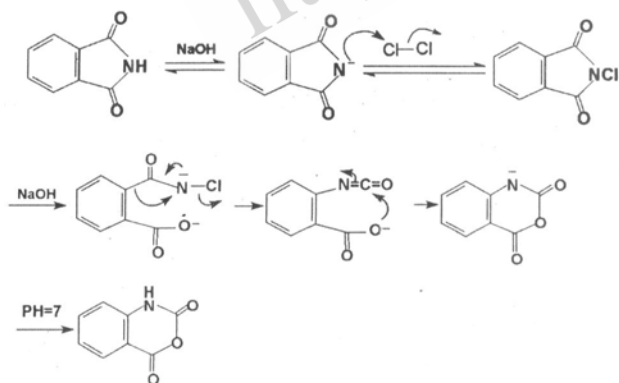
次氯酸钠水溶液中活性氯的含量对反应收率有很大的影响,当活性氯的含量为 7% 时,反应收率很难达到 40%,改用活性氯含量为 10% 的次氯酸钠水溶液,反应收率一般都能达 80% 以上,经摸索邻苯二甲酰亚胺与次氯酸钠(10% 活性氯)的配比为 1:1.3 时,收率最高。

3.3 反应温度的影响

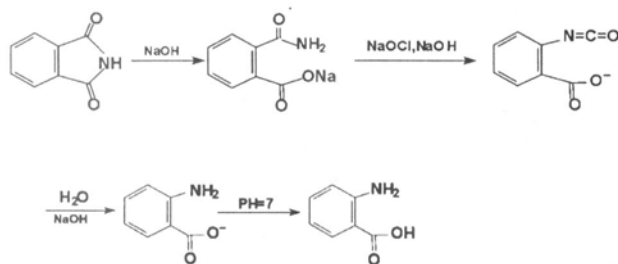
摸索发现,加入氧化剂次氯酸钠前的体系温度应低于 10 ℃,加入次氯酸钠后的反应温度应在 40 ℃左右,不易超过 50 ℃,否则易生成邻氨基苯甲酸副产物。

4 反应历程

通过反应过程中发现的现象和生成的产物和副产物,推出如下的反应历程:



反应温度高、氢氧化钠用量大或反应时间长都会导致下列不良反应的发生:



虽然影响反应的因素较多,但经一段时间摸索后,找到了反应规律,确定了最佳工艺条件后,反应操作简便、时间短、收率高,适合工业化生产。

REFERENCES

- [1] CHAO Q, DENG L, SHIH H. *et al.* Substituted isoquinoline and quinazoline as potential anti-inflammatory agents. Synthesis and biological evaluation of inhibitor of tumor Necrosis factor[J]. J Med Chem, 1999, 42: 3860.
- [2] WOLF J F, RATHMAN T L, SLEEVIM C, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of some new 2-substituted 3-ary-4(3H) quinazolinone [J]. J Med Chem, 1990, 33: 161.
- [3] WEBBER S E, BLECKMAN T M, ATTARD J, *et al.* Design of thymidylates synthase inhibitors using protein crystal structures: the synthesis and biological evaluation of a novel class of 5-substituted [J]. J Med Chem, 1993, 36: 733.
- [4] WILLIAM B W, ANDREW S T, PETER S C, *et al.* Thromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents N-[1H-imidazol-1-yl] alkyl derivatives quinazline-2, 4(1H, 3H)-diones, quinazolin-4(3H)-ones and 1, 2, 3-benzotriazin-4(3H)-one [J]. J Med Chem, 1987, 30: 2277.
- [5] SALEHI P, DABIRIM, ZOLFIGOL M A, *et al.* A new approach to the facile synthesis of mono- and disubstituted quinazolin-4(3H)-ones under solvent-free condition[J]. Tetrahedron Lett, 2005, 46: 7051.
- [6] SCHERRER R A. N-Arylisoatoic anhydride: US, 3238201 [P]. 1966(CA: 64, 17614, 1966).
- [7] DONALD R H, WILLIAM A S, CINCINNATI O. Production of isoatoic anhydride and certain halo derivatives thereof: US, 3324119 [P]. 1967(CA: 68, 2904, 1968).
- [8] SUN X L, WANG F J, TONG G, *et al.* Preparation of isoatoic anhydride[J]. Liaoning Chemical Industry(辽宁化工), 1993, 5: 43.

收稿日期: 2006-06-12