

РАЗРАБОТКА ПРИКЛАДНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА 4,4'-(М-ФЕНИЛЕНДИОКСИ)-N-МЕТИЛФТАЛИМИДА – ПОЛУПРОДУКТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИЭФИРИМИДОВ

¹Мильто В.И., ²Ножнин Н.А.*, ²Тарасов А.В., ²Рыбина Г.В.

¹ООО «ТехХим-Пром»

²Ярославский государственный технический университет

*nozhninna@ystu.ru

Работа имеет прикладное значение: исходные реагенты дешевы и доступны, реакция 4-хлор-N-метилфталимида с резорцином в присутствии карбоната калия в ДМСО проходит в одну стадию, конечный 4,4'-(м-фенилендиокси)-N-метилфталимид получается с высоким выходом и чистотой.

Ключевые слова: хлорфталимид, бисэфиримиды, полиэфиримиды.

DEVELOPMENT OF AN APPLIED METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 4,4'-(M-PHENYLENEDIOXY)-N-METHYLPHthalIMIDE – AN INTERMEDIATE FOR THE PRODUCTION OF POLYETHERIMIDES

¹Milto V.I., ²Nozhnin N.A., ²Tarasov A.V., ²Rybina G.V.

¹LLC «TechChim-Prom»

²Yaroslavl State Technical University

The synthesis of bisetherimide resorcinol by the reaction of 4-chloro-N-methylphthalimide with resorcinol in the presence of potassium carbonate in DMSO was developed. The features of synthesis are discussed, as a result of which the reaction takes place in one stage, the final product is obtained with a high yield and purity.

Keywords: chlorophthalimide, bisetherimides, polyetherimides.

Диангидриды ароматических тетракарбоновых кислот (ТКК) с оксидными мостиковыми звеньями используются как мономеры в синтезе полиэфиримидов (ПЭИ) [1]. Как известно, именно на получение мономеров приходятся основные затраты (до 70–80 %) синтеза ПЭИ. Поэтому разработка эффективных методов получения ароматических ТКК с оксидными мостиками, основанных на доступных и дешевых исходных реагентах, является актуальной задачей.

Разработаны способы [2] получения ТКК замещением активированной нитрогруппы в ароматических нитрилах или имидах на бисфеноксиды с последующим щелочным гидролизом полученного нитрильного или имидного производного до ТКК под названием aromatic nitro displacement reaction. Эффективность этих методов обусловлена тем, что нитрогруппа в орто-динитрилах весьма активирована и замещается на бисфеноксид легко в апротонных диполярных растворителях [3]. При этом нет необходимости проводить реакцию в безводной среде с предварительно полученной солью бисфенола, феноксид-анионы образуются in situ в ходе реакции в присутствии карбоната калия. Вода не только не мешает проведению реакции, но до определенной концентрации ускоряет процесс. Трудность здесь представляет гидролиз четырех нитрильных групп в тетранитрилбисэфире, а также высокая цена исходного экспортного 4-нитрофталонитрила. Замещение нитрогруппы в имиде, активированной двумя карбонильными фрагментами, на феноксид-анион происходит также в мягких условиях в апротонных диполярных растворителях [4]. Кроме того, способ получения ароматических тетракарбоновых кислот (ТКК) щелочным гидролизом замещенных диимидов заслуживает внимания. Исходные реагенты в синтезе диимидов дешевы в отличие от синтеза ТКК через гидролиз тетранитрильных производных. Но реакции с нитрозамещенными имидами также имеют ряд проблем. Исходный 4-нитрофталимид содержит изомерное нитропроизводное, от которого трудно очистить целевой нитрореагент, т.к. нитрование не селективная реакция. Во время проведения реакции замещения нитрогруппы образующийся нитрит-ион дает побочные продукты смолообразного характера [5]. Процесс проводят в безводной среде и реаген-

тами в реакции замещения выступают двухзарядные феноксида, получение которых выделяют в отдельную стадию [6], причем в чистом виде получить бисфеноксида – трудная задача, к тому же они весьма гигроскопичны и долго не хранятся.

В работе [7] представлено исследование реакции 4-нитро-N-метилфталимида с 4-метилфенолом без предварительного получения безводного феноксида. Реакция проводилась при мольном избытке K_2CO_3 в ДМСО при 142 °С. На основании полученных данных C^{13} ЯМР и H^1 ЯМР спектроскопии установлено, что наряду с нуклеофильным замещением нитрогруппы с получением соответствующего замещенного дифенилового эфира, образуются калиевые соли амидокислот. Кинетика образования этих соединений выглядит так, что максимальная скорость расходования исходного имида наблюдается в первые 15 мин, а максимальный выход дифенилового эфира через 30 мин. Авторы пришли к выводу, что на начальной стадии при взаимодействии с карбонатом калия раскрывается имидный цикл фталимида с образованием калиевых солей изомерных амидокислот и выделением углекислого газа. Раскрывшийся имидный цикл дезактивирует нитрогруппу и реакция замещения не происходит. Генерация феноксида – реагента нуклеофильной атаки в реакции замещения нитрогруппы происходит только после восстановления имидного цикла в солях амидокислот при повышенной температуре и депротонирования 4-метилфенола, высвобождающимся в результате этого катионом калия. Отмечено, что лимитирующей стадией является нуклеофильное замещение нитрогруппы, а имидный цикл раскрывается быстро. Следует подчеркнуть, что исследования проводились с мольным избытком карбоната калия, поэтому выход замещенного имидоэфира не превышал 50 %, остальное – калиевые соли амидокислот, которые образуются за счет его гидролиза. В этом исследовании показана возможность проведения замещения нитрогруппы в имиде с получением феноксид-аниона в ходе реакции в присутствии карбоната калия. Недостатком можно считать, что выход продуктов нуклеофильного замещения составляет менее 50 %.

Известно, что карбонат калия практически нерастворим в апротонных диполярных растворителях и реакция нуклеофильного замещения галогена или нитрогруппы в ароматических соединениях на фенокси-анион происходит на поверхности кристалла карбоната калия [9], т.е. реакция гетерофазная и чувствительна к удельной поверхности и скорости перемешивания карбоната калия. Для генерации феноксида калия требуется преодолеть существенный энергетический барьер, чтобы выбить катион калия из кристаллической решетки поташа. Скорость реакции замещения зависит от кислотности фенола и коррелирует с его рКа [10].

Замещение атома хлора в ароматических имидах имеет практические преимущества перед нитроимидами, функционализацию которых проводят реакцией нитрования с большим объемом кислотных стоков. Исходный 4-хлор-N-метилфталиимид гораздо доступнее, его можно получить с высокой степенью чистоты [8] из отечественного сырья хлорированием фталевого ангидрида гипохлоритом натрия с дальнейшей ангидридизацией хлорфталевой кислоты и имидизацией полученного хлорфталевого ангидрида метиламином.

Цель исследования – разработка препаративного синтеза бисэфиримидов из дешевого российского сырья, сокращение стадийности синтеза и экологичность процесса.

В настоящей работе представлены исследования реакции 4-хлор-N-метилфталимида (I) с резорцином (II). Реакцию проводили в среде ДМСО в присутствии карбоната калия по схеме

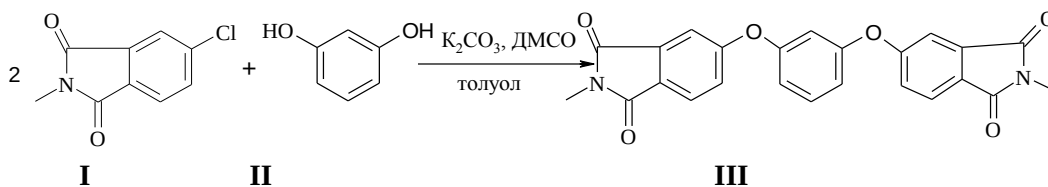


Схема 1

Экспериментальная часть

В качестве исходных реагентов в работе использованы: ДМСО, толуол, калия карбонат, резорцин, 4-хлорфталевый ангидрид, метиламин (водный 38 % раствор) и уксусная кислота – все реактивы квалификации «ч». Поставщик ООО «Русхим».

4-хлор-N-метилфталиимид получали реакцией 4-хлорфталевого ангидрида с раствором метиламина в уксусной кислоте в течение 2 часов с выходом 94 %.

Реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol 254 (элюент бензол: уксусная кислота 6:1) и по выделению воды из зоны реакции. Структуры синтезированных соединений подтверждены данными ЯМР H^1 спектроскопии на спектрометре Varian Unity Plus (частота 400 MHz, внутренний стан-

дарт ДМСО-d6), определением элементного состава на анализаторе CHN-1. Чистота продуктов подтверждена данными ТСХ (Silufol 254) и определением температуры плавления на приборе МРМ-HV2.

Синтез 4,4'-(*m*-фенилендиокси)-*N*-метилфталимида.

В круглодонную четырехгорлую колбу объемом 1000 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, подсоединенным через насадку Дина-Старка, капилляром для ввода азота и термометром загружают (**I**) 110,0 г (0,56 моль), карбонат калия 38,7 г (0,28 моль), ДМСО 270 мл и толуол 50 мл. Включают мешалку и нагревают реакционную массу до кипения. Выдерживают массу до прекращения выделения углекислого газа и воды, при этом карбонат калия полностью растворяется. Затем в колбу загружают раствор резорцина 31,0 г (0,28 моль) в 80 мл ДМСО, и при перемешивании через капилляр подают азот. Доводят реакционную массу до кипения и выдерживают до прекращения выделения воды, собирая ее через насадку Дина – Старка в виде азеотропа с толуолом. Продукт 4,4'-(*m*-фенилендиокси)-*N*-метилфталимид (**VII**) выделяют известными приемами. Получено 104,2 г, выход 87 %. $T_{пл}$. 218–220 °С, R_f 0,72. Спектр ЯМР 1H , (400 МГц), δ , м.д.: 7,86 д (2H, 3J 8,1 Гц); 7,56 т (1H, 3J 8,1 Гц); 7,44–7,38 м (4H); 7,04 д.д (2H 3J 8,1 Гц, 4J 2,1 Гц); 7,01 д (1H, 4J 2,1 Гц); 3,02 м (6H). Найдено, %: С 67,32; Н 3, 68; N 6,61. Вычислено, %: С 67,29; Н 3, 76; N 6,54. $C_{24}H_{16}N_2O_6$.

Обсуждение результатов

Представленные исследования проводились в два этапа. На первом этапе изучалось взаимодействие исходного имида (**I**) с карбонатом калия при эквимольном соотношении реагентов. Наблюдается, что при кипении смеси в течение 1 ч карбонат калия полностью растворяется в ДМСО, при этом происходит интенсивное выделение углекислого газа и воды. Анализ реакционного раствора методом ТСХ показал отсутствие калиевых солей амидокислот – полупродуктов гидролиза исходного имида (**I**), в растворе наблюдался только исходный имид. Сделан вывод, что при взаимодействии имида (**I**) с карбонатом калия, раскрывшийся имидный цикл обладает достаточной основностью, чтобы разрушить кристаллическую решетку карбоната калия с последующим образованием калиевой соли амидокислоты (**IV**) и перевести в раствор катион калия после восстановления имидного цикла при повышенной температуре. Схема 2:

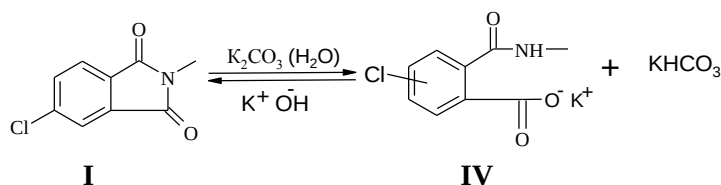


Схема 2

При этом на поверхности кристалла карбоната калия образуется слой бикарбоната калия, в котором, в условиях эксперимента (160–170 °С), протекают реакции с образованием воды, углекислого газа, катиона калия и аниона гидроксидла (схема 3):



Схема 3

Вода выводится из зоны реакции в виде азеотропа с толуолом, а углекислый газ сдувается через обратный холодильник, в этих условиях необратимо вновь замыкается имидный цикл. Таким образом, происходит наблюдаемое растворение карбоната калия и восстановление имидного цикла, при этом катион калия наряду с анионом гидроксидла переходят в раствор.

На втором этапе изучалось собственно нуклеофильное замещение атома хлора в имиде (**I**) на феноксигруппу. Для этого раствор резорцина в ДМСО, взятого в молярном соотношении 1:2 к (**I**), загружали в реакционную смесь после проведения первого этапа, раствор доводили до кипения. По интенсивности выделения воды в ходе проведения исследования можно косвенно судить о скорости и характере реакции нуклеофильного замещения.

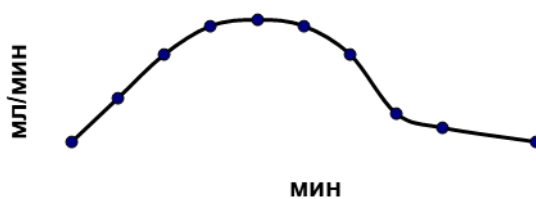
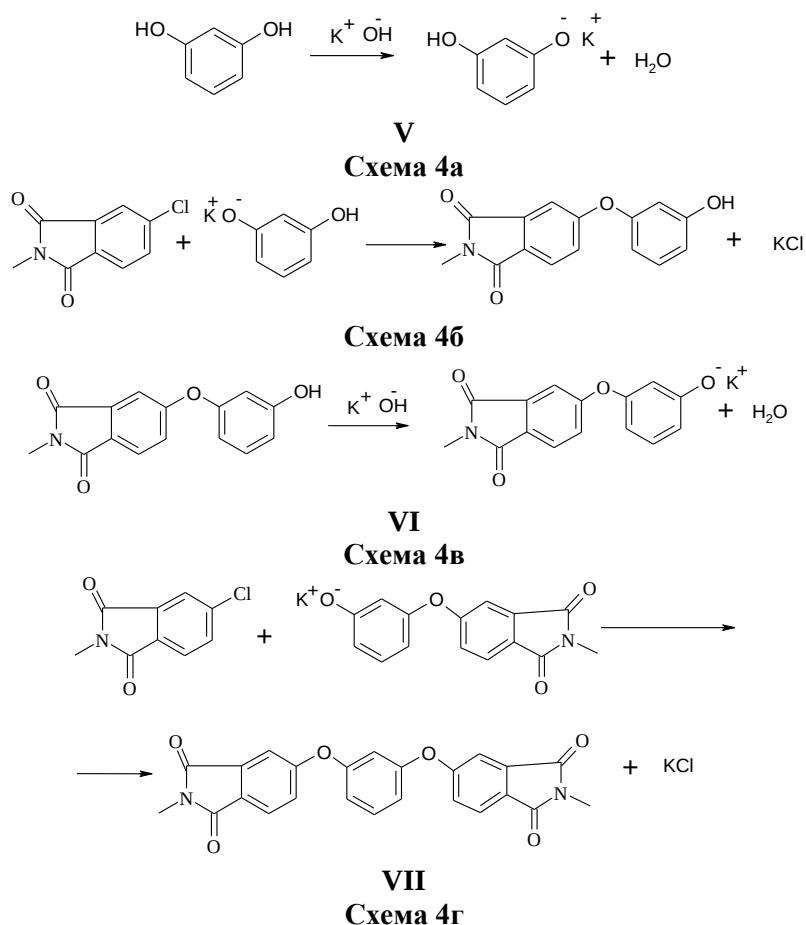


Рис. 1. Средняя скорость выделения воды в реакции (схема 4)

Зависимость скорости выделения воды (рис. 1) в ходе реакции (схема 4) носит экстремальный характер. Наибольшее количество воды выделяется с 60 мин до 180 мин проведения процесса. В связи с этим можно выделить три участка. На начальном отрезке от 0 мин до 60 мин вода выделяется медленно и в небольшом количестве, еще медленнее происходит выделение воды в конце реакции, после 210 мин. Это можно объяснить характером взаимодействия реагентов. В реакционной среде катионы калия сольватированы ДМСО и они в силу стерических препятствий не могут одновременно атаковать оба реакционных центра в резорцине. Вначале депротонизация резорцина (схема 4а) с участием анионов гидроксила и катионов калия приводит к образованию воды и монокалийевой соли резорцина (V) и далее происходит нуклеофильное замещение атома хлора в (I) (схема 4б). На центральном участке (рис. 1) более интенсивное выделение воды отражает взаимодействие уже двух молекул (I) с двумя нуклеофилами: калиевой солью моноэфира резорцина (VI) (схема 4в) и еще не до конца прореагировавшей монокалийевой солью резорцина (V), эти реакции идут параллельно (схемы 4б и 4г). В конце реакции остается только калиевая соль моноэфира резорцина (VI), этот нуклеофил по реакционной способности уступает монокалийевой соли резорцина (V), образующейся на начальном этапе, и вода выделяется менее интенсивно, чем вначале (схема 4г). Об окончании реакции свидетельствует прекращение выделения воды. Взаимодействие (I) с резорцином с получением 4,4'-(*m*-фенилендиокси)-*N*-метилфталимида (VII) может быть представлено общей схемой 4:



Выводы

1. Выполненные исследования синтеза 4,4'-(*m*-фенилендиокси)-*N*-метилфталимида в присутствии карбоната калия в ДМСО позволили предположить, что на первом этапе наблюдаемое разрушение кристаллов поташа происходит за счет последовательного раскрытия и восстановления имидного цикла в исходном 4-хлор-*N*-метилфталимиде с выделением образовавшихся воды и углекислого газа, при этом катион калия и анион гидроксила переходят в раствор.

2. Гомогенные условия проведения реакции хлорзамещенного метилимида с резорцином в ДМСО, содержащим ионы калия и гидроксила, значительно снижают энергетический барьер при депротонизации резорцина с последующей генерацией феноксидов. Эти условия создают возможность проведения нуклеофильного замещения атома хлора в исходном имиде на феноксигруппу с получением конечного 4,4'-(*m*-фенилендиокси)-*N*-метилфталимида с высоким выходом.

3. Анализ характера выделяющейся в результате генерации феноксидов воды говорит о том, что образование дианиона резорцина *in situ* маловероятно. Феноксиды образуются последовательно из двух центров резорцина и реакция осуществляется с участием двух нуклеофилов.

Разработка носит методологический характер и позволяет синтезировать бисэфиримиды замещением атома хлора в исходном имиде реакцией с другими бисфенолами в присутствии карбоната калия в апротонных диполярных растворителях, при этом не нужно предварительно получать бисфеноксиды и проводить реакцию в безводной среде, что значительно упрощает технологию процесса.

Авторы выражают благодарность Сергею Александровичу Ивановскому к.х.н., руководителю отдела аналитической разработки и контроля качества, Ярославский Центр трансфера фармацевтических технологий, ЯГПУ им. К.Д. Ушинского за регистрацию и интерпретацию спектров ЯМР.

Библиография

1. Бессонов М.И., Котон М.М., Кудрявцев В.В. Лайус Л.А. Полиимиды – класс термостойких полимеров. Л.: Наука, 1983. 328 с.
2. Русанов А.Л., Матвелашвили Г.С., Казакова Г.В. Полиэфиримиды (обзор) // Пласт. Массы. 1991. № 11. С. 3–9.
3. Патент РФ № 2459803. Способ получения 4,4'-(мета фенилендиокси)дифталонитрила / В.В. Плахтинский, И.Г. Абрамов, В.И. Мильто, Г.Г. Красовская, О.В. Доброхотов. Оpubл. 27.08.2012 г. Бюл. № 24.
4. Русанов А.Л., Такекоши Т. Реакции синтеза ароматических полимеров с использованием нитросодержащих мономеров // Успехи химии. 1991. Т. 60, № 7. С. 1449–1472.
5. Патент РФ № 2044726. Способ получения 4-нитро-*N*-метилфталимида / Л.В. Радько, В.М. Иванова, С.Н. Таранова, М.В. Дорогов, Е.Л. Вулах, Д.С. Барк. Оpubл. 27.09.1995 г. Бюл. № 27.
6. Патент РФ № 2036906. Способ получения бисимида 2,2-бис [4(3,4-дикарбоксифеноксифенил)]-пропана / З.Н. Сенина, В.М. Иванова, С.Н. Таранова, Е.Л. Вулах, Д.С. Барк. Оpubл. 09.06.1995 г.
7. Relles M., Johnson D.S., Dellacolella B.A. Diaryl Ether Formation via Nitro Displacement with 4-Methylphenol and Potassium Carbonate on 4-Nitro-*N*-methylphthalimide // J. Org. Chem. 1980.V. 45. P. 1374–1379.
8. Патент РФ № 2643359. Способ выделения и очистки 4-хлорфталевой кислоты / Л.А. Якубов, Н.А. Ножнин, В.И. Мильто, Р.М. Шленев. Оpubл. 01.02.2018 г. Бюл. № 4.
9. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Соколов А.В., Миронов Г.С. Взаимодействие фенолов с карбонатом калия в реакции ароматического нуклеофильного замещения // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. 2005. Т. 48, № 1. С. 95–98.
10. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С. Взаимодействие 4-нитрохлорбензола с замещенными фенолами в среде апротонного полярного растворителя. Кинетические закономерности процесса // Кинетика и катализ. 2001. Т. 42, № 4. С. 523–525.