

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036021**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.15

(51) Int. Cl. **C07C 41/16 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201792654

(22) Дата подачи заявки
2016.05.30

(54) **СПОСОБ СИНТЕЗА 9,9-БИС(МЕТОКСИМЕТИЛ)ФЛУОРЕНА**

(31) **15170078.8**

(56) EP-A1-0728724

(32) **2015.06.01**

CHEN LEI ET AL.: "Synthesis of 9,9'-Bis(methoxymethyl)fluorene", TRANSACTIONS OF TIANJIN UNIVERSITY, EDITORIAL BOARD OF TRANSACTIONS OF TIANJIN UNIVERSITY, TIANJIN, CN, vol. 9, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 226-227, XP008177044, ISSN: 1006-4982 cited in the application See point 1.3, page 227

(33) **EP**

(43) **2018.04.30**

(86) **PCT/EP2016/062165**

(87) **WO 2016/193212 2016.12.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**САБИК ГЛОУБЛ ТЕКНОЛОДЖИЗ
Б.В. (NL)**

(72) Изобретатель:
Сайнани Джайпракаш Бриджлал (IN)

(74) Представитель:
Воробьева Е.В., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к новому способу синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена. Известен синтез из флуорена с получением промежуточного 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена путем гидроксиметилирования и последующим получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена путем этерификации. 9,9-бис(Метоксиметил)флуорен - это соединение, применяемое в качестве донора электронов в катализаторах Циглера-Натта. Настоящее изобретение относится к усовершенствованию синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена, позволяющему снижать количество используемого растворителя и упрощать последующую обработку и при этом получать высокие выход и степень чистоты.

B1

036021

036021

B1

Изобретение относится к новому способу синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена. Известен синтез 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из флуорена с получением промежуточного 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена. 9,9-бис(Метоксиметил)флуорен - это соединение, применяемое в качестве донора электронов в катализаторах Циглера-Натта. Способ получения этого соединения из флуорена обычно включает в себя две отдельные стадии, каждая из которых обсуждается ниже.

Стадия 1 синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из флуорена относится к гидроксиметилированию флуорена до 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена. Это гидроксиметилирование обычно проводят, используя параформальдегид, где диметилсульфоксид (DMSO) используется в качестве растворителя. Спиртовой раствор алкоголята натрия, такой как метилат натрия в метаноле или этилат натрия в этаноле, используется в качестве основания. Обычно первым готовят раствор или дисперсию параформальдегида, DMSO и алкоголята натрия. Затем в эту смесь добавляют раствор или дисперсию флуорена. Реакцию обычно проводят при очень низкой температуре на ледяной бане. Однако в литературе сообщалось о том, что температуры в интервале, например, от 12 до 15°C также пригодны. Реакцию обычно гасят соляной кислотой, добавляют воду, а затем проводят одну или несколько стадий экстракции, перегонки и/или перекристаллизации.

В EP 0728770 раскрыт способ с использованием больших объемов DMSO и температуры реакции, равной 0°C. В публикации Chen et al. "synthesis of 9,9'-bis(methoxymethyl)fluorene", Transactions of Tianjin University, 2003, volume 9, issue 3, pages 226-227, раскрыто проведение реакции при температуре от 13 до 15°C, при котором требуются большие объемы DMSO. EP 0728774 раскрыт способ с использованием больших объемов DMSO и температуры реакции, равной 0°C.

В способе согласно известному уровню техники в ходе синтеза 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена требуются большие объемы DMSO, а также большие объемы воды и растворителей, таких как толуол и/или этилацетат, в ходе последующей обработки 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, что нежелательно с точки зрения затрат и отрицательного влияния на окружающую среду.

Стадия 2 синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из флуорена относится к этерификации 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена до 9,9-бис(метоксиметил)флуорена. Согласно некоторым литературным источникам, например EP 0728770, применяется комбинация метилиодида и гидрида натрия. В работе Chen et al. раскрыт другой способ с использованием раствора гидроксида натрия и диметилсульфата в качестве алкилирующего агента и тетрабутиламмония бромидом в качестве фазового переносчика.

Способы согласно известному уровню техники, однако, приводят к частичному расщеплению DMS в ходе реакции, что снижает крепость щелочного раствора. Это приводит к более низкому выходу.

Целью настоящего изобретения является устранение этих недостатков в существующем уровне техники в процессе синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

Другой целью настоящего изобретения является предложить способ получения 9,9-бис(метоксиметил)флуорена с высоким выходом.

Другой целью настоящего изобретения является предложить способ получения 9,9-бис(метоксиметил)флуорена, имеющего высокую степень чистоты.

Одна или несколько из этих целей достигаются с помощью способа согласно настоящему изобретению.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится в своем первом аспекте к способу синтеза 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена из флуорена, включающему в себя предоставление смеси параформальдегида, диметилсульфоксида и алкоголята натрия и введение флуорена в указанную смесь для получения 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, где флуорен вводят в виде твердого вещества.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта вводимый флуорен имеет вид порошка.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта диметилсульфоксид присутствует в количестве не более 1250 мл на 1 моль используемого флуорена. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта диметилсульфоксид присутствует в количестве не более 1000 мл на 1 моль используемого флуорена. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта диметилсульфоксид присутствует в количестве не более 700 мл на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта параформальдегид используют в количестве от 1,8 до 2,6 моль на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкогольат натрия выбирают из метилата натрия и этилата натрия. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкогольат натрия представляет собой метилат натрия. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкогольат натрия используют в виде раствора алкогольата натрия в спиртовом растворе. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкогольат натрия используют в виде раствора алкогольата натрия в спиртовом растворе, выбранного из метилата натрия в метаноле или этилата натрия в этаноле. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкогольат натрия используют в виде раствора алкогольата натрия в спиртовом растворе, который представляет собой метилат натрия в метаноле.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта указанный способ включает в себя следующие стадии:

- a) предоставление смеси параформальдегида и диметилсульфоксида;
- b) введение в смесь со стадии a) раствора алкоголята натрия в спиртовом растворителе;
- c) введение флуорена в виде твердого вещества в смесь, полученную на стадии b);
- d) осуществление реакции в смеси, полученной на стадии c);
- e) гашение смеси, полученной на стадии d), введением кислоты;
- f) смешивание смеси, полученной на стадии e), с водой с получением суспензии сырого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;
- g) фильтрование указанной смеси со стадии f) с получением сырого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта сырой 9,9-бис(гидроксиметил)флуорен, полученный на стадии g), перекристаллизовывают с получением 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта кислота, используемая для гашения смеси на стадии e), является неорганической кислотой. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта кислота, используемая для гашения смеси на стадии e), является соляной кислотой. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта кислота, используемая для гашения смеси на стадии e), является концентрированной соляной кислотой.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта воду на стадии f) добавляют в количестве от 1250 до 5000 мл на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта процесс проводят при температуре от 10 до 20°C.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта способ включает в себя следующие стадии:

- a) предоставление смеси от 1,8 до 2,6 моль параформальдегида на 1 моль используемого флуорена и не более 1250 мл диметилсульфоксида на 1 моль используемого флуорена;
- b) введение раствора алкоголята натрия в спиртовом растворителе в смесь со стадии a) таким образом, чтобы количество алкоголята натрия составляло от 0,2 до 0,3 моль на 1 моль используемого флуорена;
- c) введение флуорена в порошкообразной форме за период времени от 5 до 30 мин в смесь, полученную на стадии b), при температуре от 10 до 20°C;
- d) осуществление реакции в смеси, полученной на стадии c), в течение периода продолжительностью от 10 до 50 мин при температуре от 10 до 20°C;
- e) гашение смеси, полученной на стадии d), введением кислоты в количестве от 10 до 20 мл на 1 моль используемого флуорена;
- f) смешивание смеси, полученной на стадии e), с водой в количестве от 1250 до 5000 мл воды на 1 моль используемого флуорена в течение периода продолжительностью от 10 до 50 мин с получением суспензии сырого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;
- g) фильтрование указанной смеси со стадии f) с получением сырого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;
- h) необязательно, перекристаллизация указанного сырого продукта реакции из толуола в количестве от 400 до 1250 мл на 1 моль используемого флуорена путем нагревания указанного сырого продукта реакции и толуола до температуры от 60 до 110°C, охлаждение указанной смеси до температуры от 0 до 20°C, а затем перемешивание указанной смеси при температуре от 0 до 20°C в течение периода продолжительностью от 30 до 240 мин;
- i) необязательно, фильтрование указанной смеси со стадии h) с получением 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

Настоящее изобретение в своем втором аспекте относится к способу синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, включающему в себя предоставление раствора гидроксида щелочного металла, смешивание указанного раствора с галогенидом тетраалкиламмония, 9,9-бис(гидроксиметил)флуореном и растворителем и введение диметилсульфата с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена, где диметилсульфат вводят по меньшей мере тремя порциями и где реакционную смесь перемешивают в течение периода продолжительностью не менее 60 мин перед введением следующей порции. Ключом к настоящему изобретению в этом втором аспекте является то, что общее количество диметилсульфата не добавляется сразу, за один раз, как в предшествующем уровне техники, но добавляется по меньшей мере тремя отдельными порциями, причем между введениями каждой порции есть время для протекания реакции или для выстаивания, продолжительность которого составляет предпочтительно по меньшей мере 60 мин.

Авторы изобретения обнаружили, что это уменьшает разложение диметилсульфата, уменьшает снижение крепости щелочи и, более того, уменьшает гидролиз диметилсульфата.

В варианте осуществления указанного второго аспекта указанный 9,9-бис(гидроксиметил)флуорен готовят согласно способу в первом аспекте настоящего изобретения. Однако 9,9-бис(гидроксиметил)флуорен можно также получать другими способами или его можно также приобретать у поставщиков.

В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве гидроксида щелочного металла используют гидроксид натрия. В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве гидроксида щелочного металла используют гидроксид натрия в виде 40-50%-го раствора в воде.

В варианте осуществления указанного второго аспекта ион галогена в галогениде тетраалкиламмония выбирают из группы, состоящей из хлорида, бромид, фторида, иодида, предпочтительно он представляет собой бромид. Бромид предпочтителен по причине своей доступности.

В варианте осуществления указанного второго аспекта каждую из алкильных групп в галогениде тетраалкиламмония независимо выбирают из группы C₁-C₁₂-алкила, предпочтительно C₂-C₈-алкила, более предпочтительно C₃-C₅-алкила, такого как н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, трет-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, особенно предпочтителен н-алкил, такой как н-бутил. Предпочтительно, чтобы все алкильные группы были одинаковыми.

В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве галогенида тетраалкиламмония используют бромид тетра-н-бутиламмония.

В варианте осуществления указанного второго аспекта диметилсульфат вводят по меньшей мере четырьмя порциями. В варианте осуществления указанного второго аспекта диметилсульфат вводят по меньшей мере пятью порциями. В варианте осуществления указанного второго аспекта общее количество вводимого диметилсульфата составляет от 2 до 6 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве растворителя используют толуол.

В варианте осуществления указанного второго аспекта указанный способ включает в себя стадии:

- i) предоставление раствора гидроксида натрия в воде;
- ii) введение в раствор со стадии i) 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, галогенида тетраалкиламмония и растворителя;
- iii) перемешивание смеси, полученной на стадии ii);
- iv) введение диметилсульфата по меньшей мере тремя порциями, где получаемую реакционную смесь перемешивают в течение определенного периода времени перед введением следующей порции;
- v) продолжение перемешивания реакционной смеси, полученной на стадии iv);
- vi) добавление воды к смеси, полученной на стадии v), и перемешивание;
- vii) разделение смеси, полученной на стадии vi), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и промывание органического слоя водой;
- viii) разделение смеси, полученной на стадии vii), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и удаление растворителя с получением сырого 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта сырой 9,9-бис(метоксиметил)флуорен, полученный на стадии viii), перекристаллизовывают с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта на стадии iv) каждую порцию диметилсульфата вводят в течение периода продолжительностью от 15 до 60 мин.

В варианте осуществления указанного второго аспекта на стадии iv) между введением каждой порции реакционную смесь перемешивают в течение периода продолжительностью от 60 до 120 мин.

В варианте осуществления указанного второго аспекта стадия v) продолжается в течение периода продолжительностью от 16 до 30 ч.

В варианте осуществления указанного второго аспекта стадию iv) и/или стадию v) проводят при температуре от 15 до 35°C.

В варианте осуществления указанного второго аспекта указанный способ включает в себя стадии:

- i) предоставление 40-50%-го по весу раствора гидроксида натрия в воде, чтобы на один моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена приходилось от 2,5 до 7,5 моль гидроксида натрия;
- ii) введение в раствор со стадии i) 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, бромид тетра-н-бутиламмония в количестве от 0,005 до 0,025 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена и добавление толуола в количестве от 800 до 1500 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;
- iii) перемешивание смеси, полученной на стадии ii), в течение периода продолжительностью от 1 до 5 ч при температуре от 15 до 30°C;
- iv) дробное введения диметилсульфата, общее количество которого составляет от 2 до 6 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, за 3-6 порций, каждую порцию вводят в течение периода продолжительностью от 15 до 60 мин, и где получаемую реакционную смесь перемешивают в течение периода продолжительностью от 60 до 120 мин перед введением следующей порции, и где введение осуществляют при температуре от 15 до 35°C;
- v) продолжение перемешивания реакционной смеси, полученной на стадии iv), в течение периода продолжительностью от 16 до 30 ч при температуре от 15 до 35°C;
- vi) добавление воды к смеси, полученной на стадии v), в количестве от 400 до 750 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, и перемешивание в течение периода продолжительностью от 5 до 25 мин при температуре от 15 до 35°C;
- vii) разделение смеси, полученной на стадии vi), на органический слой и водный слой, получение

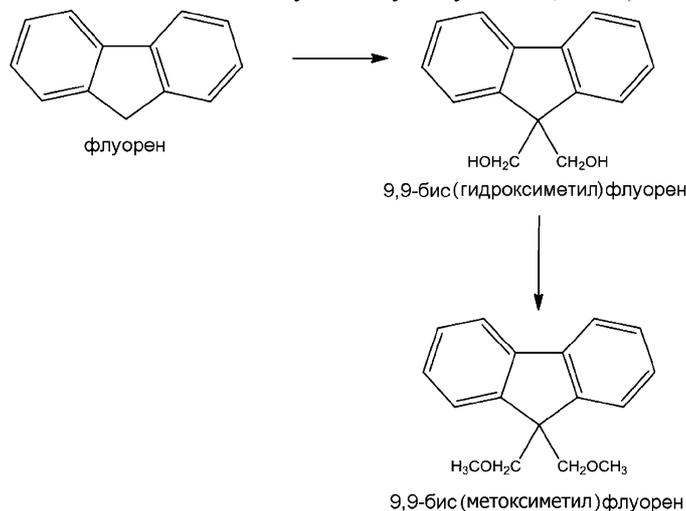
органического слоя и промывание органического слоя водой, используя 100-500 мл воды на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;

viii) разделение смеси, полученной на стадии vii), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и удаление растворителя перегонкой с получением сырого 9,9-бис(метоксиметил)флуорена;

ix) необязательно, перекристаллизация сырого 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из 300-600 мл метанола на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена и сушки под вакуумом с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новому способу получения 9,9-бис(метоксиметил)флуорена



На графических материалах выше схематически показаны две стадии получения 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из флуорена.

Стадия 1: получение 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

Изобретателями было обнаружено, что благодаря введению флуорена в твердом виде вместо раствора в DMSO общее количество растворителя, необходимое в ходе синтеза и в процессе обработки, может быть значительно уменьшено, при этом требуемый 9,9-бис(гидроксиметил)флуорен получают с высоким выходом и высокой степенью чистоты. Процесс обработки в этом способе упрощен. Этот 9,9-бис(гидроксиметил)флуорен можно использовать далее в синтезе 9,9-бис(метоксиметил)флуорена, который можно использовать в качестве донора электронов в каталитических системах Циглера-Натта.

Ключевым признаком первого аспекта настоящего изобретения является применение флуорена в виде твердого вещества.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта вводимый флуорен имеет вид порошка. "Порошок" в контексте настоящего изобретения означает: твердое вещество, состоящее из большого числа легко сыплющихся мелких частиц. Они имеют кристаллическую форму. Под мелкими частицами подразумевается то, что они проходят через сито размером 50-100 меш (а именно, размером от примерно 300 до примерно 150 мкм). Другими словами, частицы имеют диаметр от примерно 150 до примерно 300 мкм, предпочтительно не менее 70%, более предпочтительно 80%, более предпочтительно 90% и еще более предпочтительно 95% частиц имеют диаметр в пределах от примерно 150 до примерно 300 мкм. Использование флуорена в виде порошка оказалось очень эффективным и позволяет получать хорошие скорости реакции и гомогенность. Был получен высокий выход.

Также возможно вводить флуорен в виде гранулята или чешуек. "Гранулят" в контексте настоящего изобретения означает твердое вещество, состоящее из большого числа легко сыплющихся крупных частиц. Они имеют кристаллическую форму. Под крупными частицами подразумевают частицы диаметром от примерно 300 мкм до примерно 4,0 мм, предпочтительно не менее 70%, более предпочтительно 80%, более предпочтительно 90% и еще более предпочтительно 95% частиц имеют диаметр в пределах от примерно 300 мкм до примерно 4,0 мм.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта DMSO присутствует в количестве не более 1250 мл на 1 моль используемого флуорена, предпочтительно в количестве не более 1000 мл на 1 моль используемого флуорена, более предпочтительно в количестве не более 500 мл на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления используют не менее 500 мл DMSO на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления DMSO присутствует в количестве не более 7,5, предпочтительно не более 6, более предпочтительно не более 4 мл на 1 г флуорена, не менее 3 мл на 1 г флуорена.

Изобретателями настоящего изобретения было обнаружено, что при введении флуорена в виде

твердого вещества и при оптимизации количества DMSO можно получать хороший выход продукта с высокой степенью чистоты, при этом уменьшая вредное влияние на окружающую среду и здоровье благодаря уменьшенному объему DMSO.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта молярное отношение флуорена к параформальдегиду составляет от 1 к 1 до 1 к 3, предпочтительно от 1 к 1,8 до 1 к 2,6. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта параформальдегид используют в количестве от 1,8 до 2,6 моль на 1 моль используемого флуорена. Более предпочтительно от 2,2 до 2,4 моль параформальдегида на 1 моль используемого флуорена, как, например, 2,3 моль. Изобретателями было обнаружено, что такое количество приводит к хорошему выходу продукта и низкому количеству побочных продуктов.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкоголят натрия выбирают из метилата натрия и этилата натрия, предпочтителен метилат натрия. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта алкоголят натрия используют в виде раствора алкоголята натрия в спиртовом растворе, предпочтительно выбранного из метилата натрия в метаноле или этилата натрия в этаноле, более предпочтителен метилат натрия в метаноле.

В одном варианте осуществления молярное отношение флуорена к алкогольату натрия составляет от 1 к 0,1 до 1 к 0,5, предпочтительно от 1 к 0,2 до 1 к 0,3. Преимущество этого заключается в получении высоких выходов и значительном уменьшении образования побочного продукта, такого как димерный продукт 9,9'-метилендифлуорен.

В одном варианте осуществления алкоголят натрия представляет собой метилат натрия, предпочтительно в виде раствора в метаноле, более предпочтительно в виде 25-35%-го раствора в метаноле, где проценты представляют собой массовую долю в пересчете на общую массу раствора. Этот раствор является либо свежеприготовленным, либо его приобретают у поставщика. Если концентрацию раствора уменьшать, то выход будет снижаться.

В одном варианте осуществления алкоголят натрия присутствует в виде раствора в спирте предпочтительно в количестве от 10 до 50%, предпочтительно от 20 до 40%, от 25 до 35%, где проценты представляют собой массовую долю в пересчете на общую массу раствора. Этот раствор является либо свежеприготовленным, либо его приобретают у поставщика. Если концентрацию раствора уменьшать, то выход будет снижаться.

В вариантах осуществления указанного первого аспекта указанный способ включает в себя стадии от а) до г) или от а) до и), как обсуждается выше. Изобретателями было обнаружено, что определенная последовательность стадий способа позволяет получать хорошие результаты.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта кислота, используемая для гашения смеси на стадии е), представляет собой неорганическую кислоту, предпочтительно соляную кислоту, более предпочтительно является концентрированной соляной кислотой. Однако можно также использовать кислый 10-20%-й раствор.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта воду на стадии f) добавляют в количестве от 1250 до 5000 мл на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта процесс проводят при температуре от 10 до 20°C. Преимущество от этого заключается в получении оптимальной скорости реакции, а также в том, что образование димерного побочного продукта, а именно 9,9'-метилендифлуорена, значительно уменьшается.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта флуорен вводят в течение периода продолжительностью от 5 до 30 мин, предпочтительно от 10 до 20 мин, более предпочтительно от 13 до 17 мин.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта время реакции после введения флуорена составляет от 10 до 50 мин, более предпочтительно от 20 до 40 мин и еще более предпочтительно от 25 до 35 мин.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта температуру смеси параформальдегида, диметилсульфоксида и алкоголята натрия во время введения флуорена поддерживают в интервале от 10 до 20°C, предпочтительно от 12 до 17°C.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта температуру смеси параформальдегида, диметилсульфоксида, алкоголята натрия и флуорена во время реакции после завершения введения флуорена поддерживают в интервале от 10 до 20°C, предпочтительно от 12 до 17°C.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта реакцию гасят с получением гашеной реакционной смеси путем добавления кислоты, предпочтительно соляной кислоты, более предпочтительно концентрированной соляной кислоты. Количество используемой кислоты предпочтительно составляет от 0,05 до 0,15 мл на 1 г используемого флуорена. В одном варианте осуществления количество используемой кислоты составляет от 10 до 20 мл на 1 моль используемого флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта гашеную реакционную смесь обрабатывают путем добавления воды или путем введения гашеной реакционной смеси в воду с целью получения суспензии сырого продукта реакции в воде; предпочтительно воду используют в количестве не менее 5, предпочтительно не менее 10, предпочтительно не более 20, предпочтительно не более 15, более

предпочтительно не более 12 мл на 1 г используемого флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта суспензию сырого продукта реакции перемешивают в течение периода продолжительностью от 10 до 50 мин, более предпочтительно от 20 до 40 мин, еще более предпочтительно от 25 до 35 мин.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта сырой продукт реакции получают после фильтрования указанной суспензии сырого продукта реакции.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта указанный сырой продукт реакции перекристаллизовывают из толуола предпочтительно в количестве не более 8, предпочтительно не более 6, более предпочтительно не более 4 мл на 1 г используемого флуорена. В одном варианте осуществления толуол используют в количестве не более 1250 мл, более предпочтительно не более 1000 мл, еще более предпочтительно не более 700 мл на 1 моль или даже 667 мл на 1 моль флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта указанную перекристаллизацию из толуола выполняют путем нагревания сырого продукта реакции и толуола до температуры в интервале от 60 до 110°C, предпочтительно от 70 до 100°C, более предпочтительно от 80 до 90°C, дают нагретой смеси охладиться до комнатной температуры, далее охлаждают указанную смесь до температуры в интервале от 0 до 20°C, предпочтительно от 5 до 15°C, более предпочтительно от 8 до 12°C и выдерживают охлажденную смесь при указанной температуре в течение периода времени продолжительностью предпочтительно от 30 до 240 мин, более предпочтительно от 60 до 180 мин и еще более предпочтительно от 90 до 150 мин с получением твердого 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорена.

В одном варианте осуществления указанного первого аспекта твердый 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорен получают фильтрованием. В одном варианте осуществления указанного первого аспекта твердый 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорен дополнительно промывают предпочтительно толуолом и обязательно высушивают под вакуумом с получением 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорена.

Стадия 2: получение 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

Настоящее изобретение в своем втором аспекте относится к новому способу получения 9,9-бис(метоксиметил)флуорена. Способ, известный из уровня техники, заключается в введении полного объема диметилсульфата либо за один раз, либо по каплям за один период времени. Изобретателями данного изобретения было обнаружено, что введение общего количества диметилсульфата по меньшей мере тремя отдельными порциями несет в себе преимущества, причем между введениями каждой порции есть время для реакции или выстаивания, продолжительность которого составляет не менее 60 мин. Преимущество от такого введения обусловлено тем, что при введении диметилсульфата одной порцией он подвергается частичному разложению, а также уменьшает крепость щелочи, не позволяя тем самым протекать дальнейшей реакции. Изобретателями в ходе исследования было найдено, что при слишком медленном или капельном введении DMS он будет гидролизироваться и потребуются большее его количество, что нежелательно. В настоящем изобретении эта проблема решается путем введения большого числа порций. В одном варианте осуществления DMS сначала разбавляют растворителем, таким как толуол, перед введением в реакционную смесь.

Два аспекта настоящего изобретения можно объединять путем получения сначала 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорена, приготовленного согласно способу в первом аспекте настоящего изобретения, а затем получения 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорена. Однако 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорен также можно получать другими способами.

В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве гидроксида щелочного металла используют гидроксид натрия предпочтительно в виде 40-50%-го раствора в воде. Преимущество от этого заключается в получении более высокой скорости реакции, если концентрация раствора гидроксида находится в этих пределах. Если концентрацию снижать, то скорость реакции также будет снижаться.

В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве галогенида тетраалкиламмония используют бромид тетра-н-бутиламмония. Это соединение обеспечивает хороший эффект, и его легко можно приобрести в продаже.

В варианте осуществления указанного второго аспекта диметилсульфат вводят по меньшей мере четырьмя порциями, как, например, по меньшей мере пятью порциями. Преимущество от этого заключается в дальнейшем уменьшении расщепления DMS.

В варианте осуществления указанного второго аспекта общее количество вводимого диметилсульфата составляет от 2 до 6 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидрокси-метил)флуорена. Преимущество от этого заключается в том, что, с одной стороны, получают хороший выход и высокую степень чистоты, а с другой стороны, ограничивается количество, что снижает затраты.

В варианте осуществления указанного второго аспекта в качестве растворителя используют толуол. Преимущество от этого заключается в том, что продукт хорошо растворим в толуоле. Можно использовать другой растворитель, выбранный специалистом в данной области на основании растворимости продукта.

В варианте осуществления указанного второго аспекта указанный способ включает в себя стадии от i) до vii) или от i) до viii), как обсуждается выше. Изобретателями было обнаружено, что такая определенная последовательность стадий способа позволяет получать хорошие результаты.

В варианте осуществления указанного второго аспекта используют раствор гидроксида щелочного металла (предпочтительно натрия) с массовой концентрацией от 40 до 60%, предпочтительно от 45 до 55%.

В варианте осуществления указанного второго аспекта молярное отношение гидроксида щелочного металла (предпочтительно натрия) к 9,9-бис(гидроксиметил)флуорену составляет от 2,5 к 1 до 7,5 к 1, предпочтительно от 4 к 1 до 6 к 1.

В варианте осуществления указанного второго аспекта количество используемого бромида тетра-н-бутиламмония составляет от 0,005 до 0,025 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта количество используемого толуола составляет от 800 до 1500 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта смесь со стадии ii) перемешивают в течение периода продолжительностью от 1 до 5 ч, предпочтительно от 2 до 4 ч.

В варианте осуществления указанного второго аспекта смесь со стадии ii) перемешивают при температуре в интервале от 15 до 30°C, предпочтительно от 20 до 25°C.

В варианте осуществления указанного второго аспекта общее количество вводимого диметилсульфата составляет от 2 до 6 моль, предпочтительно от 3 до 5, более предпочтительно от 3,5 до 4,5 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта диметилсульфат вводят несколькими порциями, предпочтительно существенно равными порциями (а именно, порциями, вес которых отличается не более чем на $\pm 10\%$). Предпочтительно используют от 3 до 6 порций, более предпочтительно от 4 до 5 порций. Изобретателями было найдено, что при использовании двух порций реакция не завершается и требуется большее количество DMS, что нежелательно.

В варианте осуществления указанного второго аспекта каждую порцию диметилсульфата вводят в течение периода продолжительностью от 15 до 60 мин, предпочтительно от 30 до 45 мин.

В варианте осуществления указанного второго аспекта реакционную смесь после введения порции диметилсульфата перемешивают в течение периода продолжительностью от 60 до 120 мин, предпочтительно от 80 до 100 мин перед введением следующей порции диметилсульфата. Конверсию проверяют с помощью ТСХ (EtAc+гептан-20+80). Если реакция не завершена, то перемешивание можно продолжать в течение еще нескольких часов при комнатной температуре.

В варианте осуществления указанного второго аспекта введение порций диметилсульфата проводят при температуре в интервале от 15 до 35°C, предпочтительно от 20 до 25°C.

В варианте осуществления указанного второго аспекта после введения последней порции диметилсульфата смесь перемешивают в течение периода продолжительностью от 16 до 30 ч, предпочтительно от 20 до 25 ч, предпочтительно при температуре в интервале от 15 до 35°C, более предпочтительно от 20 до 25°C.

В варианте осуществления указанного второго аспекта воду для обработки реакционной смеси добавляют в количестве от 400 до 700 мл воды, предпочтительно от 500 до 600 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта обработанную реакционную смесь, содержащую воду, перемешивают в течение периода продолжительностью от 5 до 25 мин, предпочтительно от 10 до 15 мин.

В варианте осуществления указанного второго аспекта обработанную реакционную смесь, содержащую воду, перемешивают при температуре в интервале от 15 до 35°C, предпочтительно от 20 до 25°C.

В варианте осуществления указанного второго аспекта отделяют органический слой от водного слоя и промывают органический слой, используя воду в количестве от 300 до 600 мл воды, предпочтительно от 400 до 500 мл воды на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

В варианте осуществления указанного второго аспекта отделяют органический слой от водного слоя и удаляют растворитель перегонкой, получая сырой 9,9-бис(метоксиметил)флуорен.

В варианте осуществления указанного второго аспекта сырой 9,9-бис(метоксиметил)флуорен обязательно перекристаллизовывают из 400-700 мл метанола, предпочтительно из 500-600 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена и сушат под вакуумом с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

Настоящее изобретение далее подробно раскрыто с помощью следующих нелимитирующих примеров.

Примеры

Материалы и методы.

Все упоминаемые материалы доступны в продаже, и их получали от коммерческих поставщиков.

ВЭЖХ проводили с использованием подвижной фазы А - 0,02% ортофосфорной кислоты, используя в качестве подвижной фазы В ацетонитрил. Колонка для ВЭЖХ представляла собой Hypersil BDS, C18, (250×4,6) мм, 5μ. Измерения производили при длине волны 223 нм; температуре в колоночной печи,

равной 400°C; впрыскиваемый объем составлял 10 μ л; расход 1,0 мл/мин. В качестве разбавителя использовали ацетонитрил.

Способ получения 9,9-бис(гидроксиэтил)флуорена, пригодный для использования в примере 1.

Диметилсульфоксид (DMSO) (400 мл) и параформальдегид (PF) (40 г) загружали в круглодонную колбу, перемешивали и охлаждали до температуры 13-15°C. Затем к смеси добавляли 30%-й раствор метилата натрия (26 г).

Постепенно в вышеуказанную реакционную смесь вводили флуорен в виде порошка (100 г) за период продолжительностью 15 мин, в то время как температуру поддерживали равной 14-16°C. Наблюдали, что основная часть параформальдегида растворялась немедленно после введения флуорена. Полученную смесь перемешивали 30 мин, в то время как температуру поддерживали равной 14-16°C. Полученная смесь представляла собой бледно-желтый раствор.

Затем добавляли концентрированную HCl (8-10 мл) до достижения полученным раствором нейтрального значения pH с целью прекращения реакции. Проводили следующую обработку реакционной смеси: в большую 3-5-литровую круглодонную колбу загружали воду (1200 мл). Реакционную смесь медленно добавляли в воду при перемешивании. Полученную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Твердый сырой продукт реакции получали фильтрованием.

К сырому продукту добавляли толуол (350 мл). Смесь нагревали до 80-90°C. Нагрев прекращали и смеси давали охладиться до комнатной температуры. Затем смесь далее охлаждали до 10°C и выдерживали при этой температуре 2 ч. Твердый продукт отфильтровывали, промывали охлажденным толуолом (дважды по 25 мл). Твердый продукт выдерживали под вакуумом до полного удаления толуола из продукта. Влажный вес твердого продукта составил 150 г.

Продукт затем высушивали при 60-70°C и снова взвешивали. Сухой вес составлял 85-93 г. Выход составлял 69%. Чистоту продукта определяли с помощью ВЭЖХ, она составляла >98%. Температура плавления была равной 139-144°C.

Альтернативный способ получения 9,9-бис(гидроксиэтил)флуорена, пригодный для использования в примере 1.

Диметилсульфоксид (DMSO) (300 мл) и параформальдегид (PF) (25 г) загружали в круглодонную колбу, перемешивали и охлаждали до температуры 13-15°C. Затем к этой смеси добавляли 30%-й раствор метилата натрия (3,5 г).

Раствор флуорена (50 г) в DMSO (300 мл) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси за период продолжительностью 1-2 мин, в то время как температуру поддерживали равной 14-16°C. Полученную смесь перемешивали 15 мин, в то время как температуру поддерживали равной 14-16°C. Полученная смесь представляла собой бледно-желтый раствор.

Затем добавляли концентрированную HCl (5-10 мл) до достижения полученным раствором нейтрального значения pH (pH 6-7) с целью прекращения реакции. Проводили следующую обработку реакционной смеси: в большую 3-5-литровую круглодонную колбу загружали воду (1200 мл). Реакционную смесь медленно добавляли в воду при перемешивании. Полученную смесь перемешивали 15-30 мин при комнатной температуре. Получали сырой продукт реакции путем экстракции этилацетатом.

Органическую фазу сушили и перегоняли под вакуумом. Остаток выкристаллизовывали из 200 мл толуола с получением продукта в виде грязно-белых кристаллов. Сухой вес составлял 25 г. Выход составлял 30%. Чистоту продукта определяли с помощью ВЭЖХ, она составляла >98%.

Пример 1. Получение 9,9-бис(метоксиэтил)флуорена.

Гидроксид натрия (NaOH) (100 г) растворяли в воде (100 мл) в 2-литровой круглодонной колбе при перемешивании. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. К этому добавляли 9,9-бис(гидроксиэтил)флуорен (100 г), тетрабутиламмония бромид (2 г) и толуол (500 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 2-3 ч. На этой стадии реакционная смесь изменилась по своему характеру и превратилась в густую пасту.

Введение метилирующего агента - диметилсульфата (DMS) - проводили четырьмя равными порциями, каждое при температуре в интервале 20-30°C. Каждую порцию вводили по каплям за период продолжительностью 30-40 мин. После каждого введения полученную массу перемешивали в течение 90 мин перед введением следующей порции. После введения всех порций массу перемешивали при той же температуре еще 20-24 ч. Твердую пасту растворяли и слой толуола становился бледно-желтым.

Затем добавляли воду (250 мл) и смесь перемешивали 15 мин. Органический слой отделяли и промывали водой (200 мл). Толуол отгоняли и его следы удаляли под вакуумом. В твердый остаток добавляли метанол (200 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником 15-30 мин. Нагрев прекращали и реакционную смесь охлаждали до 10°C и выдерживали при этой температуре 2 ч. Продукт отфильтровывали и промывали охлажденным метанолом (дважды по 25 мл). Влажный вес составлял 85 г. Продукт затем высушивали под вакуумом при 50-60°C с получением сухого веса, составлявшего 75-80 г. Степень чистоты по данным ВЭЖХ составляла >99%. Выход составлял 80%.

Сравнительный пример 1. Получение 9,9-бис(метоксиэтил)флуорена.

Гидроксид натрия (NaOH) (50 г) растворяли в воде (50 мл) в 1-литровой круглодонной колбе при перемешивании. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. К этому добавляли 9,9-

бис(гидроксиметил)флуорен (50 г), тетрабутиламмония бромид (1 г) и толуол (250 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 2-3 ч. В реакционную массу одной порцией вводили диметилсульфат (DMS) (115 г) при температуре в интервале 20-30°C. Массу перемешивали при той же температуре еще 20-24 ч. Добавляли воду (125 мл) и смесь перемешивали 15 мин. Органический слой отделяли и промывали водой (100 мл). Толуол отгоняли и его следы удаляли под вакуумом. В твердый остаток добавляли метанол (100 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником 15-30 мин. Нагрев прекращали и реакционную смесь охлаждали до 10°C и выдерживали при этой температуре 2 ч. Продукт отфильтровывали и промывали охлажденным метанолом. Продукт затем высушивали с получением сухого веса, составлявшего 25 г. Выход составлял 44%.

Вышеупомянутые результаты однозначно показывают, что благодаря способу согласно настоящему изобретению можно получать хорошие выходы реакции и высокую степень чистоты. Следовательно, одна или несколько вышеуказанных целей достигаются с помощью настоящего изобретения, как раскрыто в прилагаемой формуле изобретения.

Следует отметить, что изобретение относится ко всем возможным сочетаниям признаков, приведенных в формуле изобретения. Признаки, описанные в описании, могут быть дополнительно объединены.

Хотя изобретение было подробно описано в целях иллюстрации, понятно, что эти детали предназначены исключительно для описательной цели, и в них могут быть сделаны изменения специалистами в данной области техники без отклонения от сущности и объема изобретения, как определено в формуле изобретения. Далее следует отметить, что изобретение относится ко всем возможным сочетаниям признаков, описанных здесь, предпочтительными, в частности, являются те комбинации признаков, которые присутствуют в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, включающий в себя предоставление раствора гидроксида щелочного металла, смешивание указанного раствора с галогенидом тетраалкиламмония, 9,9-бис(гидроксиметил)флуореном и растворителем и введение диметилсульфата с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена, где диметилсульфат вводят 3-6 порциями при температуре 15-35°C, при этом после введения каждой порции реакционную смесь перемешивают в течение периода продолжительностью не менее 60 мин перед введением дополнительных порций, при этом общее количество вводимого диметилсульфата составляет от 2 до 6 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена.

2. Способ согласно п.1, где в качестве гидроксида щелочного металла используют гидроксид натрия предпочтительно в виде 40-50%-го по весу раствора в воде.

3. Способ согласно любому одному из предшествующих пунктов, где в качестве галогенида тетраалкиламмония используют бромид тетра-н-бутиламмония.

4. Способ согласно любому одному из предшествующих пунктов, где диметилсульфат вводят 4-6 порциями.

5. Способ согласно любому одному из предшествующих пунктов, где в качестве растворителя используют толуол.

6. Способ согласно любому одному из пп.1-3 и 5, включающий в себя стадии

i) предоставление раствора гидроксида натрия в воде;

ii) введение в раствор со стадии i) 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, галогенида тетраалкиламмония и растворителя;

iii) перемешивание смеси, полученной на стадии ii);

iv) введение диметилсульфата 3-6 порциями, при этом после введения первой порции получаемую реакционную смесь перемешивают в течение периода времени по меньшей мере 60 мин перед введением дополнительных порций;

v) продолжение перемешивания реакционной смеси, полученной на стадии iv), после введения последней порции диметилсульфата;

vi) добавление воды к смеси, полученной на стадии v), и перемешивание;

vii) разделение смеси, полученной на стадии vi), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и промывание органического слоя водой;

viii) разделение смеси, полученной на стадии vii), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и удаление растворителя с получением сырого 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

7. Способ согласно п.6, где сырой 9,9-бис(метоксиметил)флуорен, полученный на стадии viii), перекристаллизовывают с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

8. Способ согласно п.6 или 7, где на стадии iv) каждую порцию диметилсульфата вводят за период продолжительностью от 15 до 60 мин.

9. Способ согласно любому одному из пп.6-8, где на стадии iv) между введением каждой порции реакционную смесь перемешивают в течение периода продолжительностью от 60 до 120 мин.

10. Способ согласно любому одному из пп.6-9, где стадию v) проводят в течение периода продолжительностью от 16 до 30 ч.

11. Способ согласно любому одному из пп.6-10, где стадию iv) и стадию v) проводят при температуре в интервале от 15 до 35°C.

12. Способ согласно любому одному из предшествующих пунктов, включающий в себя стадии

i) предоставление 40-50%-го по весу раствора гидроксида натрия в воде таким образом, чтобы на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена приходилось от 2,5 до 7,5 моль гидроксида натрия;

ii) введение в раствор со стадии i) 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, бромида тетра-н-бутиламмония в количестве от 0,005 до 0,025 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена и добавление толуола в количестве от 800 до 1500 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;

iii) перемешивание смеси, полученной на стадии ii), в течение периода продолжительностью от 1 до 5 ч при температуре от 15 до 30°C;

iv) дробное введение диметилсульфата, общее количество которого составляет от 2 до 6 моль на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, за 3-6 порций, где каждую порцию вводят в течение периода продолжительностью от 15 до 60 мин, и где после введения каждой порции получаемую реакционную смесь перемешивают в течение периода продолжительностью от 60 до 120 мин перед введением дополнительных порций, и где введение осуществляют при температуре от 15 до 35°C;

v) продолжение перемешивания реакционной смеси, полученной на стадии iv), в течение периода продолжительностью от 16 до 30 ч при температуре от 15 до 35°C;

vi) добавление воды к смеси, полученной на стадии v), в количестве от 400 до 750 мл на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена и перемешивание в течение периода продолжительностью от 5 до 25 мин при температуре от 15 до 35°C;

vii) разделение смеси, полученной на стадии vi), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и промывание органического слоя водой, используя 100-500 мл воды на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена;

viii) разделение смеси, полученной на стадии vii), на органический слой и водный слой, получение органического слоя и удаление растворителя перегонкой с получением сырого 9,9-бис(метоксиметил)флуорена;

ix) необязательно, перекристаллизация сырого 9,9-бис(метоксиметил)флуорена из 300-600 мл метанола на 1 моль используемого 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена и сушка под вакуумом с получением 9,9-бис(метоксиметил)флуорена.

13. Способ согласно любому одному из предшествующих пунктов, в котором 9,9-бис(гидроксиметил)флуорен синтезирован из флуорена, указанный способ включает обеспечение смеси параформальдегида, диметилсульфоксида и алкоксида натрия и добавление к указанной смеси флуорена для получения 9,9-бис(гидроксиметил)флуорена, при этом флуорен добавляют в твердом виде.

14. Способ по п.13, в котором флуорен добавляют в форме порошка.

