

N-取代马来海松酸酰亚胺的合成及抗菌活性研究

李 慧^{1,2}, 王 殷¹, 代 立¹, 廖本仁¹, 杨旭石¹, 吴 劼², 揭元萍¹

(1. 上海华谊集团技术研究院 精细化工研究所, 上海 200241; 2. 复旦大学 化学系, 上海 200433)

摘 要: 以马来海松酸与苯胺或其衍生物为原料, 在聚乙二醇 600(PEG-600)作为溶剂、甲苯作为带水剂的条件下, 采用一步法合成了 8 个 *N*-取代马来海松酸酰亚胺化合物; 对化合物的结构进行了确认, 并进行了初步的抗菌活性研究.

关键词: 马来海松酸; 苯胺或其衍生物; 有机合成; 抗菌活性

中图分类号: Q 643.32 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5137(2016)01-0058-06

松香是我国的天然丰产资源, 利用丰富资源的优势, 开发与应用其深加工产品是松香化学研究的主要方向. *N*-取代马来海松酸酰亚胺是一类重要的化工、医药产品, 主要应用于防污剂、耐热改性剂、合成药物中间体、杀菌剂、杀虫剂等^[1-6]方面. 目前文献中主要报道的是与马来酸酐直接合成的酰亚胺类化合物杀菌活性研究, 而以天然产物松香为原料合成具有生物活性的酰亚胺类化合物鲜有报道^[7].

本实验报道了一种简便、高效、环境友好的新方法: 以松香为原料, 首先进行异构化, 再与马来酸酐经 Diels-Alder 反应得到中间体马来海松酸, 继而与苯胺或其衍生物采用一步法合成 *N*-取代马来海松酸酰亚胺. 然后对其产物的结构进行了表征, 并进行了初步的抗菌活性研究. 合成路线如图 1 所示.

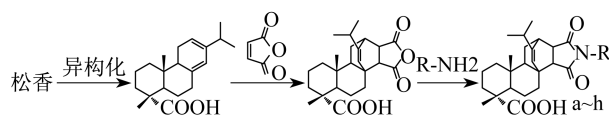


图 1 *N*-取代马来海松酸酰亚胺的合成

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

主要仪器: Bruker AV-400 核磁共振波谱仪(以 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标, Bruker 公司); 自动毛细管熔点测定仪(FP-62, 梅特勒); 84-1 型磁力加热搅拌电热套等.

试剂: 松香(纯度为 75%); 其他所有试剂均为市售化学纯或分析纯, 除特别注明外, 未经进一步处理.

1.2 合成方法

1.2.1 松香的异构化及马来海松酸的合成^[8-14]

马来海松酸为白色的固体化合物, 收率: 91%. m. p. 223 ~ 224. 5°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

收稿日期: 2015-05-27

基金项目: 上海市科技人才计划项目(14R21421700)

通信简介: 廖本仁, 中国上海市闵行区龙吴路 4600 号, 上海华谊集团技术研究院精细化工研究所, 邮编: 200241, E-mail: liaobenren@shhuayi.com

5.54 (s, 1H), 3.07 ~ 3.16 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.51 ~ 2.56 (m, 1H), 2.23 ~ 2.30 (m, 1H), 1.62 ~ 1.80 (m, 6H), 1.45 ~ 1.58 (m, 4H), 1.37 ~ 1.41 (m, 2H), 1.23 ~ 1.29 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 0.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.21, 172.74, 170.96, 148.17, 125.15, 53.33, 53.08, 49.10, 46.86, 45.65, 40.45, 37.98, 37.58, 36.74, 35.68, 34.79, 32.77, 27.23, 21.67, 20.57, 19.95, 16.93, 16.44, 15.51.

1.2.2 *N*-取代马来海松酸酰亚胺的合成^[15-16]

向 1000 mL 的三颈瓶中加入 0.5 mol 的马来海松酸, 将其溶于 300 mL PEG-600 和 400 mL 甲苯中, 再向反应体系中缓慢滴加 0.55 mol 的苯胺或其衍生物, 滴加完毕后升温至回流状态 4h. TLC 检测反应完全后, 冷却至室温, 将反应体系再用 100 mL 甲苯稀释后, 经过 H_2O 洗涤、饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压蒸馏得到粗品. 将粗品进行重结晶得到白色的目标化合物 a ~ h.

化合物 a 为白色固体, 收率: 92%. m. p. 289.6 ~ 290.5°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.20 (brs, 1H, -COOH), 7.44 ~ 7.47 (m, 2H), 7.36 ~ 7.40 (m, 1H), 7.01 ~ 7.06 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.49 ~ 3.51 (m, 4H), 3.04 (dd, $J = 2.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.91 ~ 2.96 (m, 1H), 2.71 ~ 2.73 (m, 1H), 2.41 ~ 2.44 (m, 1H), 2.15 ~ 2.18 (m, 1H), 1.36 ~ 1.71 (m, 7H), 1.15 ~ 1.18 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.70, 177.39, 176.39, 146.50, 132.38, 128.91 ($\times 2$), 128.22, 126.80 ($\times 2$), 124.34, 53.27, 51.84, 48.90, 45.93, 44.62, 40.45, 37.78, 37.16, 36.36, 35.60, 35.01, 32.30, 27.08, 26.27, 21.35, 20.67, 20.10, 16.72, 15.36. ESI-HRMS (m/z) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4$ 498.2615; found 498.2645.

化合物 b 为白色固体, 收率 93%. m. p. 182.9 ~ 184.0°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (brs, 1H), 7.30 ~ 7.20 (m, 3H), 7.18 ~ 7.11 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.48 ~ 4.33 (m, 2H), 2.96 ~ 2.84 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.02 ~ 1.90 (m, 1H), 1.75 ~ 1.29 (m, 13H), 1.04 (s, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.51 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.68, 177.97, 177.06, 146.11, 136.27, 128.30 ($\times 2$), 127.62 ($\times 2$), 127.30, 124.18, 69.80, 53.41, 51.69, 48.90, 45.92, 44.43, 41.13, 40.23, 37.78, 37.10, 36.35, 34.99, 31.94, 27.06, 21.31, 20.20 ($\times 2$), 19.48, 16.68, 15.31. ESI-HRMS (m/z) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NNaO}_4$ 512.2771; found 512.2799.

化合物 c 为白色固体, 收率 94%. m. p. 249.6 ~ 251.0°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (brs, 1H), 7.32 ~ 7.25 (m, 2H), 7.23 ~ 7.13 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 3.45 ~ 3.36 (m, 2H), 2.93 ~ 2.81 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.44 ~ 2.37 (m, 1H), 2.16 ~ 2.02 (m, 1H), 1.75 ~ 1.26 (m, 13H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.53 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.68, 177.99, 176.90, 146.15, 137.99, 128.49 ($\times 2$), 128.44 ($\times 2$), 126.47, 124.24, 53.31, 51.54, 48.90, 45.92, 44.30, 40.16, 38.83, 37.79, 37.09, 36.33, 35.12, 34.95, 33.22, 32.16, 27.06, 21.32, 20.53, 19.91, 16.71, 16.68, 15.32. ESI-HRMS (m/z) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NNaO}_4$ 526.2928; found 526.2936.

化合物 d 为白色固体, 收率 83%. m. p. 250.5 ~ 252.0°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (brs, 1H, -COOH), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 2.68 ~ 3.02 (m, 2H), 2.68 ~ 2.70 (m, 1H), 2.32 ~ 2.49 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.11 ~ 2.23 (m, 1H), 2.15 ~ 2.18 (m, 1H), 1.36 ~ 1.71 (m, 9H), 1.15 ~ 1.19 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.69, 177.45, 176.47, 146.50, 137.71, 131.67, 129.35 ($\times 2$), 126.55 ($\times 2$), 124.37, 53.28, 51.81, 48.91, 45.94, 44.58, 40.44, 38.64, 37.80, 37.17, 36.36, 35.59, 35.04, 32.30, 27.11, 21.36, 20.69 ($\times 2$), 20.10, 16.70, 15.35. ESI-HRMS (m/z) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$:

calcd for $C_{31}H_{39}NNaO_4$ 512.2771; found 512.2798.

化合物 e 为白色粉末状固体, 收率 78%. m. p. 289.1 ~ 289.9°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (brs, 1H, -COOH), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.03 ~ 3.05 (m, 1H), 2.90 ~ 3.10 (m, 2H), 2.95 ~ 3.00 (m, 1H), 2.71 ~ 2.73 (m, 1H), 2.40 ~ 2.44 (m, 1H), 2.14 ~ 2.17 (m, 1H), 1.47 ~ 1.73 (m, 9H), 1.15 ~ 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 180.72, 178.23, 177.22, 147.57, 133.68, 132.17, 130.04 ($\times 2$), 129.50 ($\times 2$), 125.43, 54.21, 52.90, 49.88, 46.94, 45.69, 41.47, 38.78, 38.17, 37.36, 36.60, 35.99, 33.31, 28.08, 22.36, 21.69, 21.16, 17.72, 16.36. ESI-HRMS (m/z) $[M + Na]^+$: calcd for $C_{30}H_{36}ClNNaO_4$ 532.2225; found 532.2260.

化合物 f 为白色粉末状固体, 收率 89%. m. p. 281.5 ~ 282.2°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (brs, 1H, -COOH), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 2.90 ~ 3.10 (m, 2H), 2.65 ~ 2.80 (m, 1H), 2.40 ~ 2.43 (m, 1H), 2.13 ~ 2.16 (m, 1H), 1.40 ~ 1.80 (m, 11H), 1.15 ~ 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 179.68, 177.13, 176.13, 146.50, 137.80 ($\times 2$), 132.02, 128.79 ($\times 2$), 124.39, 94.23, 53.18, 51.87, 48.85, 45.91, 44.67, 40.43, 37.75, 37.14, 36.51, 36.34, 35.56, 34.96, 32.29, 27.06, 21.33, 20.67, 20.13, 19.45, 16.69. ESI-HRMS (m/z) $[M + Na]^+$: calcd for $C_{30}H_{36}INNaO_4$ 624.1581; found 624.1587.

化合物 g 为白色固体, 收率 76%. m. p. 285.0 ~ 285.5°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (brs, 1H, -COOH), 7.00 ~ 7.07 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.02 ~ 3.08 (m, 2H), 2.74 ~ 2.76 (m, 1H), 2.40 ~ 2.50 (m, 1H), 2.15 ~ 2.30 (m, 1H), 1.55 ~ 1.80 (m, 11H), 1.15 ~ 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 179.71, 177.57, 176.57, 158.83, 146.51, 127.95 ($\times 2$), 124.97, 124.38, 114.29, 114.17, 55.37, 53.32, 51.79, 50.96, 48.93, 45.95, 44.54, 38.94, 37.83, 37.18, 36.39, 35.60, 35.07, 32.30, 27.12, 21.37, 20.68, 20.12, 16.73, 15.36. ESI-HRMS (m/z) $[M + Na]^+$: calcd for $C_{31}H_{39}NNaO_5$ 528.2720; found 528.2753.

化合物 h 为白色粉末状固体, 收率 84%. m. p. 244.1 ~ 244.8°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H, -COOH), 8.92 (s, 1H, -OH), 6.76 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.22 ~ 4.31 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.86 ~ 2.88 (m, 2H), 2.57 ~ 2.59 (m, 1H), 2.37 ~ 2.41 (m, 1H), 1.93 ~ 1.96 (m, 1H), 1.38 ~ 1.70 (m, 9H), 1.15 ~ 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.75 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 0.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 179.75, 178.00, 177.00, 147.28, 146.09, 145.94, 127.23, 124.00, 120.45, 115.06, 112.35, 55.50, 53.41, 51.66, 48.93, 45.95, 44.39, 41.01, 39.50, 38.88, 37.80, 37.11, 36.35, 35.01 ($\times 2$), 32.07, 27.11, 21.35, 20.28, 19.49, 16.71, 15.34. ESI-HRMS (m/z) $[M + Na]^+$: calcd for $C_{32}H_{41}NNaO_6$ 558.2826; found 558.2840.

2 实验结果与讨论

2.1 实验结果

松香是一种混合物, 它的主要成分枞酸、长叶松酸和新枞酸在加热的条件下易发生异构化生成左旋海松酸, 而左旋海松酸与马来酸酐容易发生 Diels-Alder 反应得到马来海松酸. 一般 *N*-取代马来海松酸酰亚胺由马来海松酸与苯胺或其衍生物经酰胺化、催化脱水环合两步反应合成. 本文作者以马来海松酸和苯胺或其衍生物作为原料, 以聚乙二醇 600 (PEG-600) 作为溶剂, 以甲苯作为带水剂, 在溶剂和带水剂同时存在时, 回流反应 4 h, 合成了 *N*-取代马来海松酸酰亚胺. 酰胺化、脱水环合只需一步反应, 无需催化剂, 溶剂低

毒环保,反应温度较低,带水剂可回收,操作简单、方便,且原料松香价廉易得,利于工业化生产。

2.2 讨论

酰亚胺化反应包括酰胺化和脱水两步反应。最初,采用上海华谊(集团)技术中心 *N*-苯基马来酰亚胺(NPMI)成熟的工艺方法^[17]来尝试合成此类化合物,即使用混合酸作为催化剂,甲苯作为溶剂,采用马来海松酸和苯胺(以苯胺为例,下同)通过一锅法进行反应,结果没有拿到所需要的目标化合物 *N*-苯基马来海松酸酰亚胺。分析原因,可能是马来海松酸与马来酸酐相比,化合物的活性较低,很难与苯胺进行酰亚胺化反应。后来,考虑到马来海松酸反应活性较低,采用沸点较高的二甲苯等作为溶剂,其他反应条件不变,仍没有得到 *N*-苯基马来海松酸酰亚胺。说明采用 *N*-苯基马来酰亚胺(NPMI)成熟的工艺方法不适合 *N*-苯基马来海松酸酰亚胺的合成。

接下来,尝试采用分步反应的方法来合成 *N*-苯基马来海松酸酰亚胺,方法如下:(1)醋酸酐法^[18-19]:在溶剂(丙酮,乙酸乙酯或乙酸)存在下,将马来海松酸与苯胺在常温下反应生成中间体 *N*-苯基马来酰胺酸,然后以醋酸酐作脱水剂,醋酸钠为催化剂,在一定的温度下进行脱水闭环反应希望生成目标化合物。实验结果发现,此方法在该类化合物的合成上行不通;(2)共沸法^[20-23]:该方法是由马来海松酸和苯胺为原料,使用一种或两种惰性有机溶剂(甲苯类、*N,N*-二甲基甲酰胺、氯烷类、四氢呋喃类等)和酸催化剂(如:磷酸、浓硫酸、对甲基苯磺酸、五氧化二磷等)在溶剂的沸点下进行酰亚胺化反应,通过合适的分水设备将反应生成的水不断从反应体系中分离除去。令人遗憾的是,此方法也没有得到目标化合物。

然后,尝试采用2009年伍勇等人^[7]报道的方法:以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,155℃左右的条件下,将马来海松酸与苯胺采用一步法反应直接得到目标化合物。按照文献报道的方法进行尝试,结果仍没有得到目标化合物。

后来,又尝试了Kumar等人^[24]报道的方法:以马来海松酸与苯胺为原料,以PEG-600作溶剂,60℃左右与苯胺反应。实验结果发现:仍然没有目标化合物生成。分析原因可能是马来松香的位阻较大、反应活性较低使反应根本无法进行。

最后,在上述反应的基础上,通过对溶剂和温度的筛查,并经过大量的实验探索,最终发现了在以聚乙二醇600(PEG-600)作为溶剂,以甲苯作为带水剂,在溶剂和带水剂同时存在时,回流状态下就可以顺利得到 *N*-苯基马来海松酸酰亚胺化合物,并且此方法也适用于其他苯胺衍生物。

2.3 目标化合物的抑菌活性

参照美国临床实验室标准化委员会最小抑菌浓度(MIC)的测定方法,实验方法如下:首先,单克隆挑起摇过夜后,OD600稀释至0.01,继续摇5~8h;然后,菌液稀释至OD 0.6,再稀释400倍后,等比例加入含化合物的培养液中,37℃生长12h左右观察菌的生长状况;最后,引入更多化合物浓度,经倍半稀释后缩小区间。

以 *N*-2,4,6-三氯苯基马来酰亚胺(TCPM)作为参照活性,因为TCPM作为海洋防污剂目前已在日本涂料制造商协会(JPMA)登记,符合国际环保要求,并被开发成多种配方进行使用,说明其抑菌效果较好,已经得到公认,对其修饰,希望进一步提高其抑菌活性,所以选择TCPM作为活性参照。对所有目标化合物进行了初步的抑菌活性测试,受试菌株为金黄色葡萄球菌Newman,测定结果如表1所示。

表1 化合物a~h的体外最低抑菌浓度

化合物	MIC/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	化合物	MIC/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
TCPM	25 ~ 30	e	>50
a	>50	f	>50
b	12.5 ~ 15	g	>50
c	7.5 ~ 10	h	>50
d	>50		

结果表明,化合物 b(MIC = 12.5 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和化合物 c(MIC = 7.5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对金黄色葡萄球菌 Newman 有一定的抑制作用,并且这两个化合物的抑菌活性都高于参照化合物 TCPM 的抑菌活性.

通过分析目标化合物的结构和抑菌活性,在顺酐双键上引入松香后,可初步得到如下结果:(1)苯环上有取代基的化合物不利于抑菌活性的增强;(2)两环之间碳链的长度有利于化合物活性的增加,并且随着两环之间碳链的增长,化合物的抑菌活性增强.

3 结 论

以商业化的天然产物松香为原料,经过异构化、Diels-Alder 反应和与苯胺或其衍生物采用一步法合成了 *N*-取代马来海松酸酐亚胺,开发了一种无需催化剂,溶剂低毒环保,操作简单、方便的合成方法,且原料松香价廉易得,利于工业化生产.经初步的抑菌活性测试结果显示,有两个化合物对金黄色葡萄球菌表现出一定的抑菌活性,并且高于参照化合物 TCPM.总之,在顺酐双键上引入松香后,进一步的增长两环之间碳链的长度有可能获得更高杀菌活性的化合物,这对将来设计、合成出抑菌活性更好的化合物具有一定的借鉴意义.

参考文献:

- [1] Randell C C, Kenneth D T. Synthesis on *N*-alkylatedmaleimides [J]. Synthetic Communications, 2000, 30(8): 1379 - 1388.
- [2] Frederic Z, Alain V, Regis L G, et al. Synthesis and antimicrobial activities of *N*-substituted imides [J]. Farmaco, 2002, 57(5): 421 - 426.
- [3] Hong Z C. Deep processing of chemical organic raw materials [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 1997: 598.
- [4] Wang X J, Huan L H. Application and synthesis of *N*-phenyl maleimide [J]. Journal of Chemical Industry & Engineering, 2001, 22(1): 19 - 22.
- [5] Li H Y, Pan J. ABS resin modified agent—*N*-phenylmaleinimide [J]. Fine and Specialty Chemicals, 2001(10): 25 - 28.
- [6] Feng B C, He J D. The development and marker analysis of *N*-phenyl maleimide [J]. Speciality Petrochemicals, 1999(2): 25 - 54.
- [7] Wu Y, Rao X P, Wang Z D, et al. Synthesis and characterization of *N*-(substituted phenyl) maleopimarimide [J]. Fine Chemicals, 2009, 26(1): 98 - 101.
- [8] Liu X Q, Xin W B, Zhang J W. Rosin-based acid anhydrides as alternatives to petrochemical curing agents [J]. Green Chemistry, 2009, 11: 1018 - 1025.
- [9] Wang J F, Chen Y P, Yao K J, et al. Robust antimicrobial compounds and polymers derived from natural resin acids [J]. Chemical Communications (Cambridge, England), 2012, 48(6): 916 - 918.
- [10] Meng F J, Zhang J H, Wang M G, et al. New method for the synthesis of maleopimaric acid anhydride [J]. Journal of Shandong University (Natural Science), 2007, 42(3): 55 - 59.
- [11] Lee J S, Hong S I. Synthesis of acrylic rosin derivatives and application as negative photoresist [J]. European Polymer Journal, 2002, 38: 387 - 392.
- [12] Carraher JR C E, Sperling L H. Polymer applications of renewable-resource materials [M]. New York: Plenum Press, 1983: 127.
- [13] Li Q H, Li J, Zhang H S, et al. Synthesis of novel aliphatic dianhydride with three-membered phenanthrene ring and its application and properth [J]. New Chemical Materials, 2010, 38(12): 54 - 56.
- [14] Selbe R L, Jacobson R E. Gypsum composition; US, 2957774 [P]. 1960 - 10 - 25.

- [15] Li H, Gong L, Yang X S, et al. The preparation methods of *N*-Substituted maleopimarimide; CN, 201510005787. 5 [P]. 2015-01-06.
- [16] Liang J. Study on the organic reactions using PEG as green medium [D]. Zhejiang: Department of Chemistry, Zhejiang University, 2012.
- [17] Jie Y P, Yuan Z W, Liao B R. Study on synthesis of *N*-phenyl maleimide [J]. Chemical World, 2010, 7: 415-417, 420.
- [18] Yang X L. Optimize the synthesis craft of *N*-phenylmaleimide by orthogonal experiment [J]. Guang Dong Chemical Industry, 2008, 35(9): 58-61.
- [19] Li Z F, Meng Q J, Meng L, et al. Improvement on the synthesis of *N*-phenyl maleimide [J]. Chemical World, 2005, 46(4): 238-240.
- [20] He C, He Z M, Wang F S, et al. Industrial experiment of *N*-phenylmaleimide [J]. Petrochemical Technology&Application, 2006, 24(6): 462-463.
- [21] Shi F S. Synthesis research of *N*-phenyl maleimide [J]. Shandong Chemical Industry, 2008, 37(4): 16-20.
- [22] Liu J M, Chen W, Shao K, et al. Synthesis of *N*-phenyl maleimide by using toluene as azeotropic solvent [J]. Insulating Materials, 2006, 39(5): 23-24.
- [23] Wang D H. Synthesis research of *N*-phenyl maleimide [D]. TianJin: School of Chemical Engineering and Technology, 2005.
- [24] Kumar P P, Devi B R, Dubey P K, et al. PEG-600 mediated simple, efficient and eco-friendly synthesis of *N*-substituted imides and chemo selective C=C reduction [J]. Green Chemistry Letters and Reviews, 2011, 4(4): 341-348.

Synthesis and antibacterial activities of *N*-substituted maleopimarimide

LI Hui^{1,2}, WANG Yin¹, DAI Li, LIAO Benren¹, YANG Xushi¹, WU Jie², JIE Yuanping¹

(1. Fine Chemistry R&D Institute, Technology Research Institute of Shanghai Huayi Group, Shanghai 200241, China;

2. Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: With Macrogol 600 (PEG-600) as solvent and toluene as dehydrant, eight *N*-Substituted maleopimarimide compounds were synthesized from maleopimaric acid and aniline or its derivatives by one-step reaction; Their structures were confirmed and the antimicrobial activities of these compounds were also preliminarily investigated.

Key words: maleopimaric acid; aniline or its derivatives; organic synthesis; antimicrobial activity

(责任编辑:郁慧)