

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04

G01N 33/18



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00813047.7

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205212C

[22] 申请日 2000.11.1 [21] 申请号 00813047.7

[30] 优先权

[32] 1999.11.8 [33] US [31] 09/436,189

[86] 国际申请 PCT/US2000/041786 2000.11.1

[87] 国际公布 WO2001/035107 英 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.19

[71] 专利权人 纳尔科化学公司

地址 美国伊利诺斯州

[72] 发明人 B·E·莫里亚蒂 J·L·雷丁格

审查员 石剑平

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

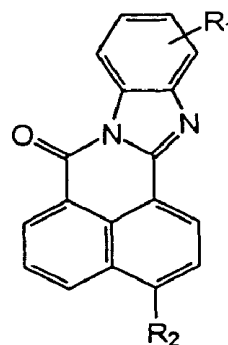
代理人 沙捷

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 荧光化合物,其制备方法及其在工业用水系统中的应用

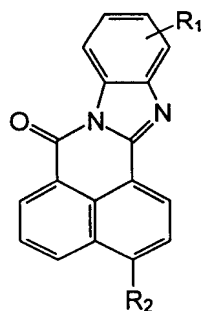
[57] 摘要

本发明涉及具有化学结构式(I)的荧光化合物,其中 R_1 和 R_2 均为 SO_3M , 或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M , 另一个为 $COOM$, M 选自 H、Na、K、Rb、Cs、Li 或铵。已发现这些惰性荧光化合物对氧化生物杀伤剂具有抵抗力。本发明还涉及一种通过具有所需官能团的 1,8-萘二甲酸酐和合适的取代邻-苯二胺之间的缩合反应制备这些化合物的方法。可供选择的另一种方法是在诸如铁粉等合适的还原剂的作用下,邻-氨基-硝基-芳香化合物和各种具有不同取代官能团的 1,8-萘二甲酸酐通过硝基的原位还原而缩合制备该荧光化合物。得到的荧光化合物可以在工业水系统中作为惰性荧光示踪剂使用。



I

1.具有化学结构式 I 的荧光化合物:



I

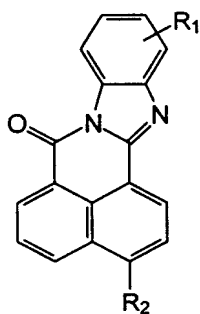
式中, R_1 和 R_2 均为 SO_3M , 或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M , 另一个为 $COOM$, 其中 M 选自 H、Na、K、Rb、Cs、Li 或铵。

2.如权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均为 SO_3M 。

3.如权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 为 SO_3M , R_2 为 $COOM$ 。

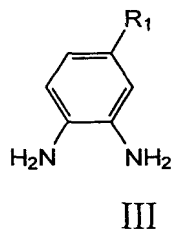
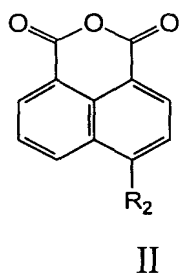
4.如权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 为 $COOM$, R_2 为 SO_3M 。

5.制备具有化学结构式 I 的荧光化合物的方法:



I

式中, R_1 和 R_2 均为 SO_3M , 或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M , 另一个为 $COOM$, 其中 M 选自 H、Na、K、Rb、Cs、Li 或铵; 该方法包括将结构式 II 的 1,8-萘二甲酸酐与结构式 III 的邻-苯二胺缩合的步骤:



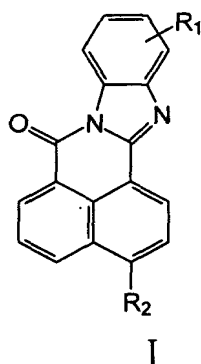
式中的 R_1 和 R_2 如前文定义。

6.如权利要求 5 的方法，其中 R_1 和 R_2 均为 SO_3M 。

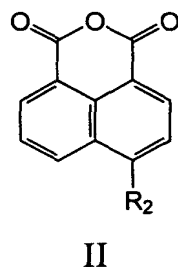
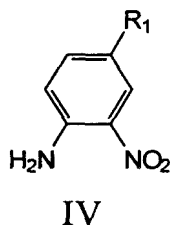
7.如权利要求 5 的方法，其中 R_1 为 SO_3M ， R_2 为 $COOM$ 。

8.如权利要求 5 的方法，其中 R_1 为 $COOM$ ， R_2 为 SO_3M 。

9.制备具有化学结构式 I 的荧光化合物的方法：



式中， R_1 和 R_2 均为 SO_3M ，或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M ，另一个为 $COOM$ ，其中 M 选自 H 、 Na 、 K 、 Rb 、 Cs 、 Li 或铵；该方法包括将结构式 IV 的邻-氨基-硝基-芳香化合物与结构式 II 的合适官能团的 1,8-萘二甲酸酐进行缩合反应的步骤：



式中的 R_1 和 R_2 如前文定义；其中这种缩合反应是采用适宜的还原剂原

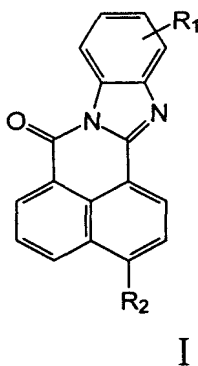
位以还原硝基的方式进行的。

10.如权利要求 9 的方法，其中 R_1 和 R_2 均为 SO_3M 。

11.如权利要求 9 的方法，其中 R_1 为 SO_3M ， R_2 为 $COOM$ 。

12.如权利要求 9 的方法，其中 R_1 为 $COOM$ ， R_2 为 SO_3M 。

13.化学结构式 I 的化合物作为惰性荧光示踪剂在工业用水系统中的应用：



式中， R_1 和 R_2 均为 SO_3M ，或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M ，另一个为 $COOM$ ，其中 M 选自 H、Na、K、Rb、Cs、Li 或铵；且所述荧光示踪剂在所述工业用水系统中的浓度至少为 0.01ppb。

14.如权利要求 13 的应用，其中 R_1 和 R_2 均为 SO_3M 。

15.如权利要求 13 的应用，其中 R_1 为 SO_3M ， R_2 为 $COOM$ 。

16.如权利要求 13 的应用，其中 R_1 为 $COOM$ ， R_2 为 SO_3M 。

17.如权利要求 13 的应用，其特征在于所述工业用水系统是冷却塔。

18.如权利要求 13 的应用，其特征在于在所述工业用水系统中的所述荧光示踪剂的浓度不超过 10ppm。

荧光化合物、其制备方法及其在工业用水系统中的应用

发明领域

本发明涉及荧光化合物。在一方面，本发明涉及的荧光化合物是通过化学合成并经过稳定性检验的在工业用水系统中使用的惰性示踪剂。本发明的另一方面是提供两种可供选择的产生荧光化合物的方法。

发明背景

早在 80 年代末就已知有使用惰性荧光化合物来追踪工业用水系统中水压的升高和下降的方法。

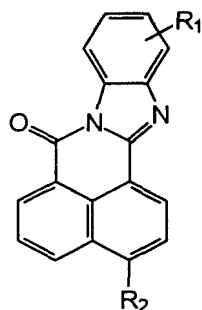
工业用水系统有许多类型。一种典型的工业用水系统是冷却塔，在冷却塔中水起着热交换的作用。为了最有效地在这类系统中使用处理剂和确保合适的水压条件，根据对环境有益的推荐使用量来决定加入该系统的处理剂的量是有利的。如果处理剂用量不够，污垢盐沉积和腐蚀现象就会发生；如果处理剂用量超过所需的量，就会造成处理剂的浪费以及相应的资金损失。

在运转中，通过使用由一种惰性荧光化合物构成的示踪剂对加入到流动水体中的处理剂的量进行连续监控的方法在美国专利 4,783,314 和 4,992,380 中已有记载。这些专利所含背景信息在此无需重复，其内容作为参考文献引用在本说明书中。

为了使这类荧光化合物在工业用水系统中有效，这些荧光化合物必须是对该系统不损耗，或者说是对该系统惰性。尽管确实有些荧光化合物具备作为惰性荧光示踪剂的功能，但是这种化合物并不多，因此，水系统，尤其是含有氧化生物杀伤剂的水系统需要不断开发新的荧光示踪化合物以满足工业的需求。

发明概要

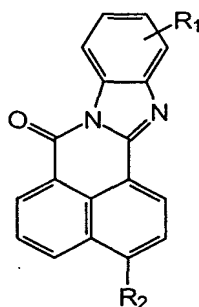
本发明的第一方面是具有以下化学结构式 (I) 的荧光化合物:



I

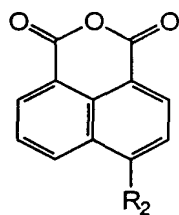
其中, R_1 和 R_2 均为 SO_3M , 或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M , 另一个为 COOM , M 选自 H 、 Na 、 K 、 Rb 、 Cs 、 Li 或铵。

本发明的第二方面是制备具有以下化学结构式 (I) 的荧光化合物的方法:

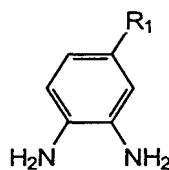


I

其中, R_1 和 R_2 前文已定义, 该方法包括将结构式 (II) 的 1,8-萘二甲酸酐与结构式 (III) 的邻-苯二胺缩合的步骤:



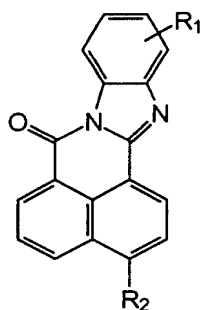
II



III

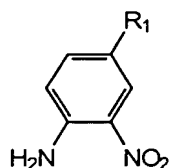
其中, 结构式 (II) 和结构式 (III) 中的 R_1 和 R_2 前文已定义。

本发明的第三方面是制备具有化学结构式 (I) 的荧光化合物的方法:



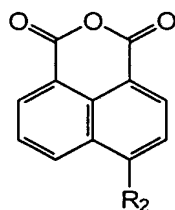
I

其中该荧光化合物是将具有结构式 (IV) 的邻-氨基-硝基-芳香化合物



IV

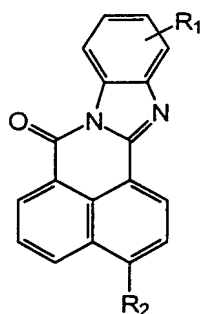
与具有化学结构式 (II) 的 1,8-萘二甲酸酐 (R_1 前文已定义) 通过缩合反应而得到,



II

其中, R_2 如前文定义, 这种缩合反应是通过使用合适的还原剂在硝基上发生原位还原而实现的。

本发明的第四方面是将化学结构式 (I) 的荧光化合物作为惰性荧光示踪剂在工业用水系统中的应用:



I

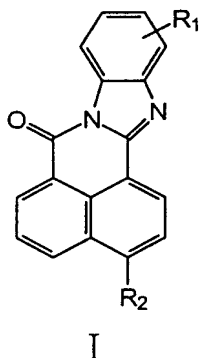
其中, R_1 和 R_2 如前文定义。

发明详细描述

本发明是基于发现了一些以蔡二甲酰亚氨基为基础的特定化合物。这些以苯二甲酰亚氨基为基础的化合物不仅能发出荧光, 而且在氧化生物杀伤剂(如漂白剂、溴、稳态溴、稳态氯)的存在下也稳定。因此, 这些以苯二甲酰亚氨基为基础的特定化合物在含有漂白剂和/或稳态溴的工业用水系统中作为惰性荧光示踪剂特别有用。

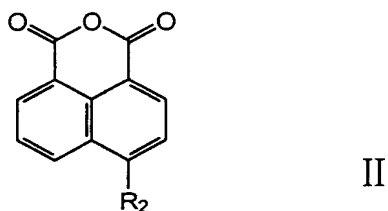
这些以蔡二甲酰亚氨基为基础的化合物可以通过具有合适官能团的 1,8-蔡二甲酸酐与合适的取代邻-苯二胺之间的缩合而方便地制备。这类化合物也可以通过具有特定官能团的 1,8-蔡二甲酸酐和邻-氨基-硝基-芳香化合物在还原剂的作用下缩合而成。

本发明中的荧光化合物是以蔡二甲酰亚氨基为基础的具有以下化学结构式 (I) 的化合物:



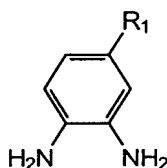
其中, R_1 和 R_2 可以均为 SO_3M , 或者 R_1 和 R_2 中的一个为 SO_3M , 另一个为 COOM , M 选自 H、Na、K、Rb、Cs、Li 或铵。

本发明的荧光化合物可以通过具有所需官能团的 1,8-蔡二甲酸酐和合适取代邻-苯二胺的一步缩合反应方便地制备。根据本发明, 制备荧光化合物所需的合适的 1,8-蔡二甲酸酐选自具有以下化学结构式 (II) 的化合物:



其中, R_2 已如前文定义。当 R_2 为 SO_3K , 则化合物 II 是 4-磺酸-1,8-萘二甲酸酐钾盐, 该化合物 II 可以从 Aldrich 化学公司 (地址: P.O.Box 2060, Milwaukee, WI 53201, USA; 电话号码: (414)273-3850 和 (800)558-9160) 获得。

同理, 适宜制备本发明的荧光化合物的合适的邻-苯二胺化合物具有以下化学结构式 (III) 的化合物:

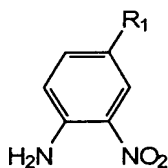


III

其中, 式 (III) 中的 R_1 前文已定义。当 R_1 为 $COOH$, 化合物 III 是 3,4-二氨基苯甲酸时, 该化合物 III 可以从 Aldrich 获得。当 R_1 为 SO_3H , 化合物 III 为 3,4-二氨基苯磺酸时, 该化合物可以从 Bayer AG 的有机化学业务部门获得, 地址: Leverkusen, D-51368, Germany; 电话号码+49 214 30-8514。

在本发明的优选实施方案中, 这类荧光化合物可以通过合适取代的萘二甲酸酐与合适取代的邻-苯二胺之间的一步缩合反应得到。

也可以将具有结构式 (IV) 所示的邻-氨基-硝基-芳香化合物 (其中 R_1 如前文所定义):



IV

与具有合适官能团的 1,8-萘二甲酸酐进行缩合, 这种缩合是在适宜的还原剂 (例如铁粉, 但不限于铁粉) 的存在中通过原位还原硝基的方式进行的。当 R_1 为 SO_3M , 化合物 IV 是邻硝基苯胺对磺酸 (以及其盐) 时, 该化合物可以从 Bayer AG 获得。当 R_1 为 $COOH$, 化合物 IV 为 4-氨基-3-硝基苯甲酸时, 该化合物可以获自 ACROS Organics (其为 Fisher Scientific 的一个部门, 地址: 600 Business Center Drive, Pittsburgh PA 15205, 电话号码: 1-800-227-6701)。当 R_1 为 SO_3M , 则化合物 IV 为

2-硝基苯胺-4-磺酸和它的盐，该化合物IV可以从 TCI America（地址：9211 North Harbortgate Street, Portland OR 97203，电话号码：800-423-8616）获得。

荧光被定义为分子吸收短波长（高频）的光子（光）后，重新发射出的长波长（低频）的光子（能量）的过程。在荧光过程中，能量的吸收和辐射（发射）是特定分子（结构）的独特性质。光被分子吸收后，电子被激发到一个较高的能态。假设所有的过多能量并未因与其他分子碰撞而损耗，那么这些被激发的电子在激发态保留大约 10^{-8} 秒后回到基态。能量在电子回到基态的过程中释放。吸收光和释放光的波长之间的差称为斯托克斯移动。根据能量守恒原理，发射光波长总是大于激发光波长或与之相等，其中的能量差作为热量被物质的原子空间结构吸收。

当这类化合物的荧光特性被检验后，发现本发明的化合物在 380nm 以上有荧光信号激发值。因此，这些化合物就有与 Nalco 化学公司的惰性示踪剂 1,3,6,8-萘四磺酸四钠盐（PTSA）不同的荧光信号。PTSA 可以从 Nalco 化学公司获得，地址：One Nalco Center, Naperville, IL 60563；电话号码：（630）305-1000。本发明的示踪剂的荧光信号与 PTSA 的荧光信号不重合，因此它可以和 PTSA 共同使用，以达到在工业用水系统中的监测和控制目的。

本发明中的惰性荧光化合物显示其最大激发波长和发射波长分别在 385~400nm 和 510~530nm 的范围。本发明中的化合物所提供的宽光谱操作范围可以增强这些作为惰性荧光示踪剂的化合物的效用。另外，最大激发波长和发射波长之间的巨大差异（称为斯托克斯移动）可以使背景烃类物质所造成的干扰降至最低，因为很少有化合物具有这样大的斯托克斯移动。

这项发明中的荧光化合物可以在需要惰性荧光示踪剂的任何工业用水系统中使用。这种系统的例子包括冷却塔系统（包括开放式循环、闭合式循环和单程系统）；石油井，钻孔岩层，地热井和其它油田开采领域；锅炉和锅炉水系统；矿物加工水，包括洗矿，矿物浮选和精选；造纸厂蒸煮器，洗涤器，漂白装置和白水系统；纸浆工业的黑液蒸发器；气体洗涤器和空气洗涤器；冶金工业的连铸加工；空调和制

冷系统；工业和石油加工水；间接接触的冷却和加热水，例如巴氏杀菌水；水回收和净化系统；膜过滤水系统；食品加工流水线（肉，蔬菜，甜菜，甘蔗，谷物，家禽，水果和大豆）；废水处理系统，以及净化器；液-固设备，城市污水处理系统和工业或城市水系统。

当使用本发明中的荧光化合物作为工业用水系统中的惰性示踪剂时，在实际情况允许条件下，一般希望使用最少量的荧光化合物。当然，必须知道加到水系统中的荧光化合物的量至少满足荧光信号能够被检测器检测。一般情况下，这种水系统中取样处的惰性荧光化合物的浓度至少为约 0.01ppb，不能超过约 10ppm。优选的荧光化合物的浓度大约在 50ppb 和 500ppb 之间。最优选的是荧光化合物的浓度在大约 100ppb 和 400ppb 之间。当然，往这个水系统中加入超过 10ppm 的惰性荧光化合物并检测该化合物的荧光信号是可能的，但是任何超过 10ppm 的惰性荧光化合物的使用量都是对这种惰性荧光化合物的不必要的浪费。

在这里使用的术语“惰性”的意思是指惰性荧光示踪剂不受同一系统中的其它化合物，或者其他系统变数如冶金组合物，微生物活性，生物杀伤剂的浓度，热交换或所有的热含量的明显或显著影响。为了定量“不受明显或显著影响”的含义，这种陈述意味着惰性荧光化合物在所接触的工业用水系统的正常情况下，该惰性荧光化合物的荧光信号没有超过 10% 的变化。工业用水系统中接触的正常情况是工业用水系统领域的普通技术人员所知道的。

当然，将荧光化合物置于不正常的工业用水系统中，也有可能使荧光信号产生超过 10% 的变化。例如，如果本发明的化合物中的一种（二磺基萘二甲酰亚胺即 DSN）遇到超过 42000ppm 的焦磷酸盐（作为 PO_4 ）或遇到超过 34000ppm 的钠（作为 Na^+ ），这种化合物的荧光信号变化将超过 10%。本发明的化合物中的另一种（羧基磺基萘二甲酰亚胺即 CSN）假设当它遇到超过 3100ppm 的硅酸盐（作为 SiO_2 ）或者遇到超过 41000ppm 的钠（作为 Na^+ ），它的荧光信号变化将会超过 10%。

已发现本发明的化合物当其接触标准化学组分的工业用水系统，它们能够保持惰性。但是，也发现本发明的化合物的惰性会随着 pH 的

改变而受到威胁。已发现 DSN 化合物在 pH 范围从大约 2 到大约 9 能保持惰性，而 CSN 化合物在 pH 范围从大约 5 到大约 10 能保持惰性。在这些 pH 值范围内操作这种水系统时，DSN 和 CSN 都是有效的惰性示踪剂。

本发明提供的荧光化合物的优点是已发现它们对氧化生物杀伤剂的降解作用呈现惰性。因此，它们在使用氧化生物杀伤剂使微生物的活性最小化的系统中特别有用。

实施例

以下实施例意在说明本发明并教示本领域的普通技术人员理解和应用本发明。这些实施例在任何情况下都不意在限制本发明。

实施例 I

二磺基萘二甲酰亚胺 (DSN) 的制备 (其中 R_1 为 SO_3Na , R_2 为 SO_3K)

往一个 100ml 的圆底长颈烧瓶加入 3.16 份 4-磺基-1,8-萘二甲酸酐钾盐；2.4 份 3-硝基-4-氨基苯磺酸钠盐；1 份铁粉和 30 份冰醋酸。该混合物回流加热并剧烈搅拌 6 小时。冷却后，通过过滤收集橙/黄色固体，用去离子水和异丙醇清洗，然后真空干燥，得到 4.21 份标题化合物。该物质通过在 100 份沸甲醇中搅拌 4 份该粗固体，并过滤热悬浮液，可进一步纯化。真空干燥后可得到 3.65 份黄黑色的化合物。

实施例 II

羧基磺化萘二甲酰亚胺 (CSN) 的制备 (其中 R_1 为 COOH (用碳酸钾转变为 COOK , R_2 为 SO_3K))

往一个 100ml 的圆底长颈烧瓶加入 3.16 份 4-磺基-1,8-萘二甲酸酐钾盐；1.55 份 3,4-二氨基苯甲酸和 30 份冰醋酸。将混合物回流加热并剧烈搅拌 6 小时；由此悬浮液的颜色从棕褐色转变为暗黑色。冷却后，过滤收集黄色固体，并用去离子水清洗，真空干燥后得到 4.10 份标题化合物。

取 1 份标题化合物，将其悬浮在 100 份去离子水中，通过加入碳酸钾改变溶液的 pH 值使之略微偏碱性，即可制得 CSN 的水溶液。

实施例III

结构式 I 的化合物对氧化生物杀伤剂的稳定性

氧化生物杀伤剂的稳定性检验可以通过以下方式进行。在所需 pH 条件下,用所需阳离子和阴离子浓度制备模拟水溶液。为了这些实验,模拟冷却水含有 360ppm 钙(作为 CaCO_3), 200ppm 镁(作为 CaCO_3), 300ppm 碱物质(作为 CaCO_3)和用来防止 CaCO_3 沉淀的 15ppm 的磷酸酯。该冷却水用 HCl 或 NaOH 调节所需的 pH 值。检验在 pH9 的条件下进行。

3 个琥珀色的瓶子根据实验样品的需要分别贴上标签,分别往每个贴标签的瓶中加入 25ml 的模拟水,然后往其中一个瓶子(标签 B)加入 30 μl 的 1200ppm 的漂白储备液;第二个瓶子(标签)加入 30 μl 的 1200ppm 的液体稳态溴储备液,这种液体稳态溴储备液作为 STA-BR-EXTM 可以从 Nalco 化学公司获得;第三个瓶子(标签 N)加入 30 μl 蒸馏水。

游离氯和结合氯的总量可以在样品制备完之后立即测量;24 小时后进行荧光分析。这些瓶子在黑暗中放置 24 小时。24 小时后,标签 N 的样品作为参照样品,进行荧光测量。在氧化生物杀伤剂存在条件下,荧光损耗的百分率可以用以下公式计算得到:

荧光损耗% = $[(N \text{ 样品光强度} - B \text{ 样品或 S 样品的光强度}) / N \text{ 样品光强度}] \times 100\%$

氧化生物杀伤剂的稳定性实验数据在表 I 中列出。作为比较,已知的惰性荧光示踪剂包括:1-甲氧基芘-3,6,8-三磺酸,三钠盐(从 Molecular Probe 获得,地址:4849 Pitchford Avenue, Eugene, Oregon 97402, 电话号码: (541)465-8300) 和芘-1,3,6,8-四磺酸,四钠盐(PTSA)。

表 I： 萘二甲酰亚胺的氧化生物杀伤剂稳定性数据

化 合 物	激发波 长 (nm)	发射波 长 (nm)	在 1ppm 漂白 剂(视为 Cl ₂)存 在下, 24 小时 以上的荧光损 耗 (%)	在 1ppm 稳态 溴(作为 Cl ₂)存 在下, 24 小时 以上的荧光损 耗 (%)
实施例 I 的化合物 二磺基萘二甲酰亚胺	387	510	0%	0%
实施例 II 的化合物 羧基磺基萘二甲酰亚胺	398	519	0%	3%
比较例 1-甲氧基苊-3,6,8-三磺酸, 三钠盐	404	430	12%	2%
比较例 1,3,6,8-苊-四磺酸, 四钠盐	365	400	0%	0%

表中数据表明, 荧光损耗 (%) 越低, 效果越好。

结果显示本发明的化合物在氧化生物杀伤剂以冷却水系统中的典型浓度存在的条件下稳定。因此, 他们作为示踪剂在冷却水系统中具有很大的用途。而且, 除了本发明的惰性荧光化合物, 已知不存在具有 380nm 以上的激发波长并在氧化生物杀伤剂存在的条件下稳定的其它化合物。

本说明书中描述的具体实施例主要意在例示本发明。毫无疑问, 对本领域的技术人员而言会有超出这些描述的种种改变, 这些改变应理解为构成本发明的一部分, 它们将落在附加的权利要求的意图和范围之内。