



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104093729 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201280053359.4

(22)申请日 2012.10.25

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104093729 A

(43)申请公布日 2014.10.08

(30)优先权数据

3721/CHE/2011 2011.10.31 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/061874 2012.10.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/066712 EN 2013.05.10

(73)专利权人 陶氏技术投资有限责任公司

地址 美国密歇根州

(72)发明人 G·A·米勒 P·达尔维

R·N·拉瓦尔

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 吴亦华

(51)Int.Cl.

C07F 9/6574(2006.01)

(56)对比文件

US 5334739 ,1994.08.02,

US 4318845 ,1982.03.09,

Annemiekvan Rooy 等.Bulky

Diphosphite-Modified Rhodium Catalysts:

Hydroformylation and Characterization.

《Organometallics》.1996,第15卷(第2期),第

836页左栏,第846页.

审查员 夏家栋

权利要求书2页 说明书18页

(54)发明名称

防止多亚磷酸酯配体生产中的溶剂结晶

(57)摘要

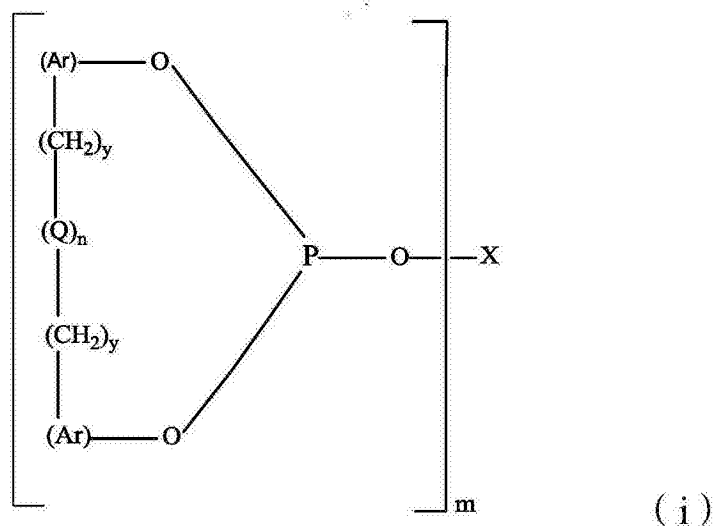
通过包括以下步骤的方法从多亚磷酸酯(例如,双亚磷酸酯)晶体中除去残余洗涤溶剂(例如,乙酸乙酯):A.将多亚磷酸酯晶体和残余洗涤溶剂与仲醇(例如,异丙醇(IPA))混合,以形成多亚磷酸酯晶体、残余洗涤溶剂和仲醇的混合物,和B.将混合物干燥,以除去残余洗涤溶剂和仲醇至低于0.5重量%的含量,基于多亚磷酸酯晶体的重量。

1. 一种用于从多亚磷酸酯晶体除去残余洗涤溶剂的方法, 所述残余洗涤溶剂选自烷基酯、乙腈和氯代烃, 该方法包括以下步骤:

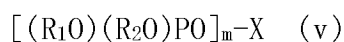
A. 将所述多亚磷酸酯晶体和残余洗涤溶剂与C₃-C₆仲醇混合, 以形成多亚磷酸酯晶体、残余洗涤溶剂和C₃-C₆仲醇的混合物, 和

B. 将所述混合物干燥, 以除去所述残余洗涤溶剂和C₃-C₆仲醇至低于0.5重量%的含量, 其基于所述多亚磷酸酯晶体的重量,

所述多亚磷酸酯配体具有通式(i)



或者, 通式:



其中每个Ar基团表示相同或不同的取代或未取代的芳基基团;

其中X表示选自亚烷基、亚烷基-氧-亚烷基、亚芳基和亚芳基-(CH₂)_y-(Q)_n-(CH₂)_y-亚芳基-的m价基, 其中每个亚芳基基团表示相同或不同的取代或未取代的亚芳基基团;

其中每个y独立地具有0或1的值;

其中每个Q独立地表示选自--CR₁R₂--、--O--、--S--、--NR₃--、--SiR₄R₅--和--CO--的二价桥连基团, 其中每个R₁和R₂基团独立地表示选自氢、1至12个碳原子的烷基、苯基、甲基和茴香基的基团, 其中每个R₃、R₄和R₅基团独立地表示--H或--CH₃;

其中每个n独立地具有0或1的值; 并且

其中m具有2至6的值。

2. 权利要求1的方法, 包括进一步的步骤: 在将所述晶体干燥至低于0.5重量%的含量之前, 所述含量基于所述多亚磷酸酯晶体的重量, 将所述多亚磷酸酯晶体与所述残余洗涤溶剂和C₃-C₆仲醇分离。

3. 权利要求2的方法, 其中通过离心或过滤将所述晶体与所述残余洗涤溶剂和C₃-C₆仲醇分离。

4. 权利要求1-3任一项的方法, 其中所述残余洗涤溶剂是烷基酯并且所述烷基酯是乙酸乙酯或乙酸丙酯。

5. 权利要求4的方法, 其中所述多亚磷酸酯是双亚磷酸酯。

6. 权利要求1-3任一项的方法, 其中所述仲醇是异丙醇。

7. 权利要求1-3任一项的方法, 其中所述晶体在20℃至100℃的温度和低于大气(760mmHg或101.325kPa)的压力下干燥。

防止多亚磷酸酯配体生产中的溶剂结晶

[0001] 发明背景

[0002] 1.发明领域

[0003] 本发明涉及多亚磷酸酯配体。在一个方面中,本发明涉及多亚磷酸酯配体的制造,而在另一个方面中,本发明涉及从制成的多亚磷酸酯配体产物中除去残余的溶剂。

[0004] 2.相关技术描述

[0005] 多亚磷酸酯配体的制备是公知的,并且描述于例如USP4,769,498和5,688,986、US2007/0112219和W093/03839的参考文献中。这些方法的缩合反应通常在惰性溶剂(例如,甲苯)中进行,并产生多亚磷酸酯晶体。通过任何便利的方式(例如,蒸馏)从晶体除去溶剂,然后将晶体溶解于第二种或洗涤溶剂(例如,乙酸乙酯)中,以除去杂质。多亚磷酸酯随后从所述第二种溶剂中重结晶,并且通过常规方式例如离心来回收,使杂质留在溶剂中。

[0006] 在过去的大约20年中,不同的制造机构在多亚磷酸酯生产的最后一步中遇到了困难,即,除去多亚磷酸酯重结晶的洗涤溶剂。该步骤通常需要将产物干燥至低于(<)0.5重量百分比(重量%)的残余洗涤溶剂。在一些情况下,需要极端的真空和升高的温度来干燥材料,并且有时甚至300小时的干燥也不足以符合规格。甚至在这些相对低水平下的残余洗涤溶剂也可以使得多亚磷酸酯在存储过程中更容易降解并且在最终产品中引入不期望的可变性。如果溶剂是乙酸乙酯,在一些应用中,其可以被认为是污染物,特别是在药物应用中。

[0007] 不希望受到理论的束缚,离心或高压过滤可以压缩粗制多亚磷酸酯晶体,并且引起典型的溶剂结晶的形成。传统上,在真空下加热是破坏溶剂结晶的常规方式。然而,在本领域中并没有讨论这一细节,因为在多亚磷酸酯制造中使用的条件和设备的实验室测试没有呈现出溶剂结晶。奇怪地,这一现象似乎仅限于商业操作,并且除非研究者参与到将多亚磷酸酯生产的实验室制造过程扩大至商业过程,否则他们不可能注意到这个问题。

[0008] 发明概述

[0009] 在一个实施方案中,本发明是用于从多亚磷酸酯晶体中除去残余洗涤溶剂的方法。

[0010] 在一个实施方案中,本发明是用于从多亚磷酸酯(例如,双亚磷酸酯)晶体中除去残余洗涤溶剂(例如,乙酸乙酯)的方法,该方法包括以下步骤:

[0011] A.将多亚磷酸酯晶体和残余洗涤溶剂与仲醇(例如,异丙醇(IPA))混合,以形成多亚磷酸酯晶体、残余洗涤溶剂和仲醇的混合物,和

[0012] B.将所述混合物干燥,以除去残余洗涤溶剂和仲醇至低于0.5重量%的含量,基于所述多亚磷酸酯晶体的重量。

[0013] 在一个实施方案中,晶体首先从所述混合物中取出,然后干燥。

[0014] 优选实施方案的详述

[0015] 定义

[0016] 本公开中的数值范围是近似值,并且因此可以包括范围外的值,除非另外指出。数值范围包括从下限值到上限值的以一个单位为增量的所有值,并且包括下限值和上限值,只要在任何下限值和任何上限值之间存在至少两个单位的间隔即可。作为实例,如果组成、

物理或其他性质,例如,分子量等,从100至1,000,那么明确列举了所有单个值(如100、101、102等)以及子范围(如100至144、155至170、197至200等)。对于含有小于一的值的范围或含有大于一的分数(例如,1.1、1.5等)的范围,视情况认为一个单位是0.0001、0.001、0.01或0.1。对于含有小于十的个位数的范围(例如,1至5),通常认为一个单位是0.1。这些只是具体打算的实例,并且认为在本公开中明确陈述了所列举的最低值和最高值之间的所有可能的数值组合。在本公开内提供了例如用于与残余溶剂和多亚磷酸酯晶体混合的仲醇的相对量的数值范围。

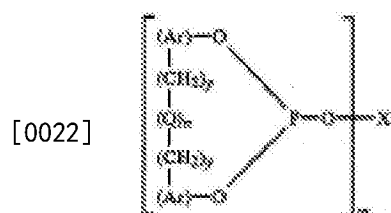
[0017] “洗涤溶剂”、“第二种溶剂”和类似术语意指用于从多亚磷酸酯晶体中除去杂质和制造多亚磷酸酯晶体的缩合反应的其他材料的溶剂。缩合反应在第一种溶剂(例如,甲苯)中进行,在反应完成时,通过任何常规方式(例如,蒸馏)除去第一种溶剂,而这留下了和产物晶体一起的副产物、未反应的试剂以及反应物料的其他组分。洗涤溶剂的目的是从制成的晶体产物中除去这些其他材料,或至少降低与制成的晶体产物相结合的这些其他材料的量。

[0018] “残余洗涤溶剂”和类似术语意指多亚磷酸酯晶体与溶剂分离(通常是通过离心)后,与多亚磷酸酯晶体一起保留的洗涤溶剂的量。即使在非常努力地在真空下蒸发溶剂后,剩余的溶剂的量也通常高于(>)0.5重量%(基于晶体的重量)。尽管本发明的典型实践是使用常规的旋转干燥设备和实验方案将残余洗涤溶剂的量降至实际尽可能少的量,但残余洗涤溶剂的量还是可能使晶体成为浆状。

[0019] “多亚磷酸酯晶体”和类似术语意指用于制备多亚磷酸酯的缩合反应的产物。尽管晶体的形态和大小将随着多亚磷酸酯的组成及其制备条件而变化,但典型的双亚磷酸酯晶体为无定形晶态粉末(平均颗粒大小25微米)至180微米或更大的良好形成的片晶。经验表明晶体越大,残余洗涤溶剂的问题越大。

[0020] 多亚磷酸酯配体

[0021] 本发明实践中所用的多亚磷酸酯配体是已知化合物,并且具有通式。



(i)

[0023] 其中每个Ar基团表示相同或不同的取代或未取代的芳基基团;其中X表示选自亚烷基、亚烷基-氧-亚烷基、亚芳基和亚芳基-(CH₂)_y-(Q--)_n-(CH₂)_y-亚芳基-的m价基,其中每个亚芳基基团与以上限定的Ar相同(即,每个亚芳基可以表示相同或不同的、取代或未取代的亚芳基基团);其中每个y独立地具有0或1的值;其中每个Q独立地表示选自--CR₁R₂--、--O--、--S--、--NR₃--、--SiR₄R₅--和--CO--的二价桥连基团,其中每个R₁和R₂基团独立地表示选自氢、1至12个碳原子的烷基、苯基、甲苯基和茴香基,其中每个R₃、R₄和R₅基团独立地表示--H或--CH₃;其中每个n独立地具有0或1的值;并且其中m具有2至6、优选2至4的值。优选每个y和每个n具有0的值。此外,当任一n是1时,其相应的Q优选是如上限定的--CR₁R₂--桥接基团,并且更优选亚甲基(--CH₂--)或烷叉(--CHR₂--),其中R₂是1至12个碳原子的烷基基团,(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异癸基、十二烷基等,尤其是甲基)。

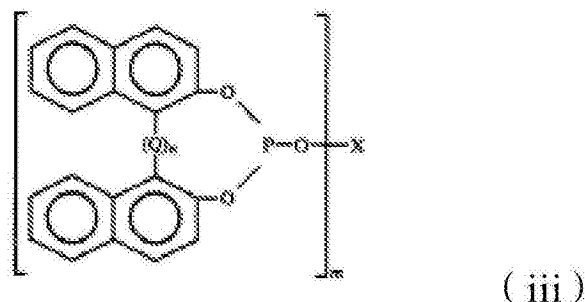
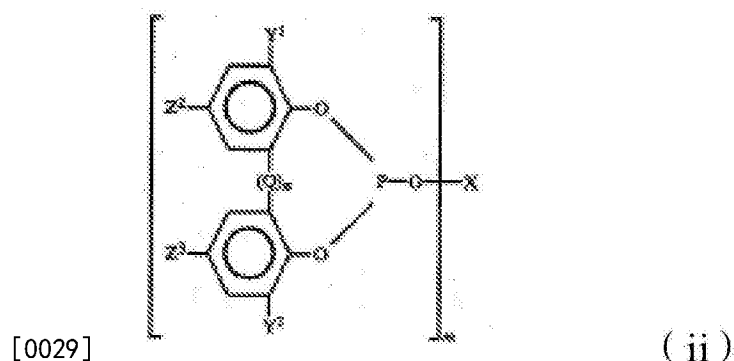
[0024] 以上多亚磷酸酯通式中的X表示的说明性m价基包括选自亚烷基、亚烷基-氧-亚烷基、亚苯基、亚萘基、亚苯基-- $(\text{CH}_2)_y(\text{Q})_n$ -- $(\text{CH}_2)_y$ -亚苯基和亚萘基-- $(\text{CH}_2)_y(\text{Q})_m(\text{CH}_2)_y$ -亚萘基基团的取代和未取代的基团，Q、n和y与以上限定的相同。X表示的更具体的说明性m价基包括，例如，直链或支链亚烷基基团，如-- $(\text{CH}_2)_x$ ，其中x具有2至18(优选2至12)的值、季戊四醇、1,2,6-亚己基等；-- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ --、1,4-亚苯基、2,3-亚苯基、1,3,5-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚萘基、1,5-亚萘基、1,8-亚萘基、2,3-亚萘基、1,1'-联苯-2,2'-二基、2,2'-联苯-1,1'-二基、1,1'-联苯-4,4'-二基、1,1'-联萘-2,2'-二基、2,2'-联萘-1,1'-二基、亚苯基- CH_2 -亚苯基、亚苯基-S-亚苯基、 CH_2 -亚苯基- CH_2 -亚苯基-- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -亚苯基基团等。

[0025] 因此，X是m价基，其可以含有2至30个碳原子，其中亚烷基和亚烷基-氧-亚烷基基团优选含有2至18个碳原子，并且更优选2至12个碳原子，而亚芳基型基团可以含有6至18个碳原子。优选X是亚乙基或亚芳基型基团，并且更优选亚萘基，或取代或未取代的亚苯基-- $(\text{Q})_n$ -亚苯基基团。

[0026] 以上多亚磷酸酯通式中的Ar基团和X的亚芳基基团表示的说明性芳基基团包括取代和未取代的芳基基团二者。这样的芳基基团可以含有6至18个碳原子，如亚苯基(C_6H_4)、亚萘基(C_{10}H_6)、亚蒽基(C_{14}H_8)等。

[0027] 更优选的多亚磷酸酯配体是其中以上通式I中通过由-- $(\text{CH}_2)_y$ -- $(\text{Q})_n$ -- $(\text{CH}_2)_y$ --表示的桥连基团连接的两个Ar基团通过其相对于将Ar基团连接到磷原子的氧原子的邻位键合的那些。还优选任何取代基基团(当其存在于这样的Ar基团上时)在相对于将给定的取代的Ar基团键合到其磷原子的氧原子的芳基的对位和/或邻位键合。

[0028] 因此，本发明中可以使用的优选的一类多亚磷酸酯配体是以下通式的那些



[0030] 其中，在通式(II)和(III)中，Q是-- CR_1R_2 --，其中每个 R_1 和 R_2 基团独立地表示选自氢、1至12个碳原子的烷基(例如，甲基、丙基、异丙基、丁基、异癸基、十二烷基等)、苯基、甲苯基、茴香基的基团，并且n具有0至1的值；其中每个 Y_1 、 Y_2 、 Z_2 和 Z_3 基团独立地表示选自以下的基团：氢、具有1至18个碳原子的烷基基团、如本文中限定和举例说明的取代或未取代

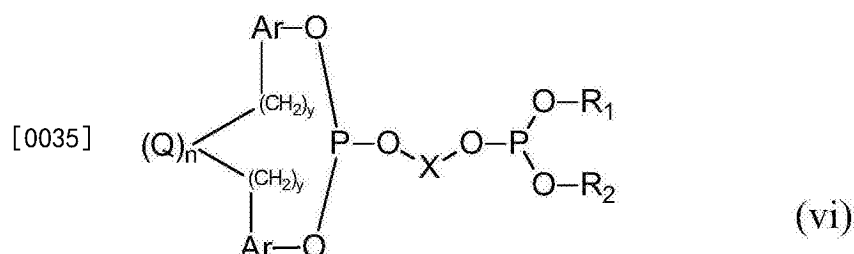
的芳基、烷芳基、芳烷基和脂环族基团(例如,苯基、苄基、环己基、1-甲基环己基等)、氰基、卤素、硝基、三氟甲基、羟基,以及如本文中限定和举例说明的羰氧基、氨基、酰基、膦酰基、氧羰基、酰胺基、亚磺酰基、磺酰基、甲硅烷基、烷氧基和亚磺酰基,并且其中m具有2至6、更优选2至4、并且最优选2的值,并且其中X是如本文中一般和优选限定的m价基。优选Y₁和Y₂都是具有异丙基、或更优选叔丁基、或更高级的位阻的基团。优选Q表示亚甲基(—CH₂—)桥连基团或烷叉(—CHR₂—)桥连基团,其中R₂是如上限定的1至12个碳原子的烷基基团,尤其甲基(例如,—CHCH₃—)。更优选的配体是以上通式(II)的那些,其中Y和Y₂都是具有三至五个碳原子的支链烷基基团,尤其叔丁基,并且Z₂和Z₃是氢、烷基基团,尤其叔丁基、羟基基团或烷氧基基团,尤其甲氧基。

[0031] 进一步地,更优选的多亚磷酸酯配体包括其中以上多亚磷酸酯通式中的X是选自以下的二价基的那些:亚烷基,尤其亚乙基,亚烷基-氧-亚烷基,尤其CH₂CH₂OCH₂CH₂,以及取代或未取代的亚苯基、亚萘基、亚萘基—(Q)_n—亚萘基和亚苯基—(Q)_n—亚苯基基团,其中Q和n与以上一般和优选限定的相同。当m是2时更优选的双亚磷酸酯型配体是其中X是选自以下的二价基的那些:1,2-亚乙基、亚萘基、取代的亚苯基和取代的亚苯基—(Q)_n—亚苯基基团,尤其1,4-亚萘基和1,5-亚萘基。此外,在这样的亚苯基和/或亚苯基—(Q)_n—亚苯基基团上的优选取代基是优选选自烷基和烷氧基基团的基团,其最优选对应于本文中限定的Y₁、Y₂、Z₂和Z₃的取代基基团。

[0032] 另一类优选的可以用于本发明实践中的双亚磷酸酯配体描述于USP4,769,498和5,741,942中。

[0033] 另一类可用于本发明实践中的多亚磷酸酯配体是USP5,235,113和6,031,120中描述的已知化合物,并且具有通式。

[0034] $[(R_1O)(R_2O)PO]_m-X$ (v)



[0036] 其中m、n、X、y、Ar、R₁和R₂如上限定。优选R₁和R₂是取代或未取代的芳基、取代或未取代的亚苯基,和/或取代或未取代的亚萘基部分。

[0037] 用于制备以上描述的并且本发明中可以使用多亚磷酸酯配体的方法是已知的。例如,可以经由一系列常规的卤化磷-醇缩合反应来方便且容易地制备这些多亚磷酸酯配体。这种类型的缩合反应及实施它们的方式是本领域公知的。例如,用于制备这样的配体的简单方法包括(a)将相应的有机联苯二酚化合物与三氯化磷反应,以形成相应的有机氯亚磷酸酯(phosphorochloridite)中间体,(b)将该中间体与二醇(对应于以上通式中的X)反应,以形成相应的羟基取代的二有机亚磷酸酯中间体,(c)将该二有机亚磷酸酯中间体与三氯化磷反应,以形成相应的二氯亚磷酸酯(phosphorodichloridite)中间体,和(d)将该二氯化物与相应的二醇反应,以获得相应的期望的多亚磷酸酯配体。缩合反应优选在溶剂(例如甲苯)和HCl受体(例如胺)的存在下进行,并且如果需要,可以在单锅合成中进行。例如,

可以通过将两摩尔当量的以上步骤(a)的氯亚磷酸酯中间体与一摩尔当量的二醇反应来直接产生所期望的对称亚磷酸酯型配体。

[0038] 残余洗涤溶剂

[0039] 将(i)溶解除去缩合反应中使用的溶剂(第一种或主要溶剂)后剩余的粗制多亚磷酸酯晶体和(ii)从反应中除去或降低保持与晶体结合的材料(例如,未反应的试剂、加工助剂、副产物等)的量的任何溶剂可以用作洗涤溶剂。第一种或主要溶剂通常是惰性烃,如甲苯。在缩合反应完成并且形成多亚磷酸酯晶体时,通过任何合适的方式(例如,蒸馏),以处理效率和经济上实际可能的最大程度除去第一种溶剂。与在缩合反应终止时的反应物料中的任何其他材料相组合的潮湿的多亚磷酸酯晶体归于多亚磷酸酯晶体。

[0040] 然后将这些潮湿的晶体与其他剩余的反应物料材料一起溶解于洗涤溶剂中。这种溶剂通常是酯,如乙酸烷基酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙腈)、氯代烃,并且其被选则从而使得(i)溶解除去第一种溶剂后剩余的所有剩余物,和(ii)选择性地重结晶多亚磷酸酯配体,同时将所有其他物质,或大部分其他所有物质,留在溶液中。可以使用已知的技术和设备来重结晶多亚磷酸酯配体。通常,该潮湿的晶体在升高的温度下(通常 $>70^{\circ}\text{C}$)用最少量的洗涤溶剂溶解,然后缓慢冷却($<20^{\circ}\text{C}$),以实现重结晶。可替代地,可以加入对多亚磷酸酯的溶解度显著较低的另一种溶剂(如饱和链烷,例如,己烷,或过饱和的 CO_2),以实现沉淀。然后通过过滤或离心收集沉淀的晶体。

[0041] 然后使用常规干燥设备和技术来干燥重结晶的多亚磷酸酯配体,但由于溶剂的结晶,几乎总是将残留超过0.5重量%洗涤溶剂。例如,产物浆液通过过滤(或离心)与母液分离,固体或在滤器中在真空下干燥,或可以转移至常规转筒式干燥器中。选择干燥条件,以实现溶剂的去除而不分解,因此典型的条件为 20°C 至 100°C 的温度和低于大气(760mmHg; 101.325kPa)的压力,优选在设备可能的最低绝对压力下。可以使用少量惰性气体吹扫(例如 N_2),以促进干燥过程。小心加热潮湿的晶体,直到大部分游离液体已经蒸发,以避免晶体熔融。通常游离溶剂(即,简单地被捕集在晶体之间的溶剂)被快速除去,但去除残余的洗涤溶剂要困难得多。尽管不受理论束缚,但难以去除的残余洗涤溶剂可以是典型的“结晶的溶剂”或物理上被捕集在晶体内部或晶体缺陷中的溶剂。为了除去这种残余洗涤溶剂至 <0.5 重量%,优选小于0.3重量%,并且更优选至小于0.1重量%,将晶体和残余溶剂与仲醇混合。

[0042] 令人惊讶地,发现了仲醇能实现残余洗涤溶剂的去除,而不(1)降解产物,或(2)形成新的溶剂结晶。由于粗制产物通常具有来自三氯化磷(PCl_3)和类似中间体水解的酸性杂质,所以必须小心避免产物的酸催化分解,如US2010/0267991和USP5,741,942和5,288,918中所描述的。如'918专利24栏中所示,伯醇易于导致配体的酸催化分解,因此使用仲醇。推测仲醇的位阻抑制了不期望的醇解反应。尽管叔醇将甚至更好,但它们倾向于具有高沸点或是固体,并且因此难以从最终产物中去除。仲醇不能用作缩合溶剂,因为它们将与 PCl_3 和/或氯亚磷酸酯中间体反应,但已经发现在洗涤溶剂之后可用于去除洗涤溶剂。仲醇应当是足够挥发的,以在可利用的干燥器中容易去除,因此 C_3 - C_6 仲醇如异丙醇(IPA)、环己醇、2-丁醇、2-或3-戊醇等(包括其混合物)是优选的。最优选的是异丙醇,因为其是最廉价并且是最容易蒸发的溶剂。

[0043] 已经令人惊讶地发现在洗涤溶剂步骤后简单地将潮湿的晶体制成浆液能有效地

除去残余洗涤溶剂。用于使晶体制成浆液的仲醇的量可以大范围变化并以方便起见,但通常只使用允许醇使晶体完全成为浆液(悬浮但不必溶解)的量。在一个实施方案中,使用的醇的量为使用的洗涤溶剂的量的约一半。取决于溶剂结晶形成的程度,浆液的温和($<70^{\circ}\text{C}$)和短期加热(<2 小时)而不必重新溶解晶体足以实现残余洗涤溶剂的去除。由于多亚磷酸酯在溶液中更易于降解,在升高温度下的时间应当最小化,因为延长的处理是不利的。搅拌的强度不认为是重要的(即,晶体没有破碎至任何显著的程度),而只需要与醇溶剂良好的接触。冷却混合物以实现尽可能多的沉淀是优选的,以最小化产物损失。所得到的洗涤过的沉淀物在滤器或离心机上收集,并且如前干燥。通常,只需要单次处理(取出潮湿固体的样品,并且通过GC或 ^1H NMR分析残余洗涤溶剂,可以用于证实单次处理是有效的)。取决于设备设计,该操作可以在一些滤器以及离心装置内进行,由此最小化固体转移问题。

[0044] 在洗涤溶剂处理过程中,可能存在之前偶联步骤中残余的胺碱。残余的碱通常是 3° -胺(例如,三乙胺或吡啶)。如果认为痕量的残余酸存在于粗制产物晶体中,可以任选将少量这样的胺加入仲醇洗涤溶剂中,以防止醇解。通常,这是 <0.5 重量%,基于仲醇,优选 <0.1 重量%。这不是通常需要的。

[0045] 通过以下实施例进一步描述本发明。除非另有说明,所有份数和百分比以重量计。温度以 $^{\circ}\text{C}$ 计,并且通过将固体溶解于含有内标的四氢呋喃(THF)中来运行晶体的气相色谱(GC)分析。在严格无空气和无过氧化物的THF或甲苯(通常氙化)中类似地运行 ^{31}P NMR分析。通过用去离子水提取固体并分析水提物来运行离子色谱。干燥损失(例如,ASTM E1868-10)和颜色(APHA;甲苯中的ASTMD1209-05(2011))是标准工业方法。

[0046] 特定的实施方案

[0047] 实施例1

[0048] 6,6'-(3,3',5,5'-四叔丁基联苯-2,2'-二基)双(氧)二联苯并-[d,f][1,3,2]-二氧杂磷杂环庚二烯(dioxaphosphepine)的制备:

[0049] 按照W02010/042313A1中的描述制备了粗制双亚磷酸酯。使用2,525kg甲苯(含有4kg吡啶)中的250kg2,2'-联苯二酚、289kg PCl_3 ,制得了单氯化物(monochloridite)。除去过量 PCl_3 后,加入315kg吡啶和274kg3,3',5,5'-四叔丁基-2,2'-联苯二酚(ISO-BHT,1550kg甲苯中的桥连二醇),并且用水提取所得到的混合物,以除去吡啶盐酸盐。然后从乙酸乙酯或乙酸丙酯中重结晶所得到的产物。将一部分湿饼(73kg)与144.0升(L)异丙醇(IPA,脱气的)在250L玻璃容器中混合。将内容物加热至 $70-75^{\circ}\text{C}$ 。进一步加入脱气的IPA(73L),以获得更稀的溶液,并且加热至 75°C 。随后,在2小时内冷却至环境温度(23°C)。将所得到的浆液在离心机中过滤,用73L(每次洗涤)IPA洗涤两次,接着离心干燥45分钟。然后将湿饼转移至2千升(kL)旋转真空锥形干燥机(RVD)中。干燥的结果如下:

[0050] 在处理前获取的材料分析:

[0051] ^{31}P -NMR=97.13%

[0052] 其他(水解+氧化产物)=2.90%

[0053] GC杂质(ND=未检测到;估算检测极限=0.01重量%):

[0054] 甲苯=ND;

[0055] 乙酸乙酯(EAc)=0.09%;

[0056] 乙酸正丙酯(NPA)=3.10%

- [0057] 吡啶=ND;
- [0058] 2,2'-联苯二酚=0.35% ,
- [0059] SO BHT=0.03%
- [0060] 用于处理的潮湿材料的重量=73Kg
- [0061] 处理后的潮湿材料的重量=72Kg
- [0062] IPA处理后潮湿材料的分析:
- [0063] ^{31}P -NMR=99.46%
- [0064] 其他(水解+氧化产物)=0.55%
- [0065] GC杂质:
- [0066] 甲苯=ND;
- [0067] EAc=ND;
- [0068] NPA=ND;
- [0069] IPA=11.63% ,
- [0070] 吡啶=ND;
- [0071] 2,2'-联苯二酚=ND;
- [0072] ISO BHT=ND

[0073]

表实施例 1
干燥条件和结果

时间 (Hr)	干燥夹 套温度	内温 RVD (°C)	真空 mbara	GC 检测的杂质					³¹ P-NMR			
				甲苯	EAc	IPA	NP-乙 酸酯	吡啶	ISO BHT	2'2 联苯二 酚	产物	其他
24	75	68.5	2	ND	ND	0.16	ND	ND	0.01	ND	99.52	0.48
从 RVD 卸载后的干材料的 Wt. – 62.5Kg												

[0074] 干材料的分析

[0075] LOD=0.10%

- [0076] 描述=白色粉末
- [0077] ^{31}P -NMR产物=99.46%
- [0078] 其他=0.54%
- [0079] GC检测的杂质
- [0080] 二醇=ND,
- [0081] EAc+IPA+NPAc+甲苯=0.13%,
- [0082] 吡啶=ND
- [0083] 氯化物含量IC=3ppm
- [0084] IC检测的 H_3PO_3 =11ppm
- [0085] (颜色)APHA=<70
- [0086] 湿饼含有超过11%的残余溶剂,但在24小时内干燥至远远低于0.5%的残余溶剂。
- [0087] 比较实施例1(生产规模)
- [0088] 将来自商业生产的湿饼(280kg)重新溶解于热的、脱气的乙酸正丙酯中,冷却至10-15℃,并且在离心机上收集。然后将潮湿的晶体转移至旋转锥形干燥机中。以下和表比较实施例1中报道了干燥结果。
- [0089] 重新处理之前获取的材料分析:
- [0090] ^{31}P -NMR=99.45
- [0091] 其他=0.55%
- [0092] GC杂质:
- [0093] 甲苯=0.62,
- [0094] 乙酸乙酯=8.68,
- [0095] 吡啶=0.03,
- [0096] 2,2'-联苯二酚=ND,
- [0097] ISO BHT=ND
- [0098] 重新处理后潮湿材料的重量=272.8Kg
- [0099] ^{31}P -NMR=99.45
- [0100] 其他=0.55%
- [0101] GC杂质:
- [0102] 甲苯=0.02,
- [0103] 乙酸乙酯=0.96,
- [0104] 吡啶=ND,
- [0105] 2,2'-联苯二酚=ND,
- [0106] ISO BHT=ND
- [0107] NP-乙酸酯=10.38

[0108]

表比较实施例 1
干燥条件和结果

时间 (Hr)	干燥夹套 温度	内温 RVD	真空 (mbar)	GC 检测的杂质						³¹ P-NMR		
				甲苯	EAc	吡啶	NP-乙酸酯	ISO BHT	2'2 - 聚苯 二酚	产物	其他	
12	75	67.2	5	0.02	0.84	ND	8.76	ND	ND	99.36	0.64	
36	75	67.2	5	0.02	0.78	ND	8.46	0.015	ND	99.48	0.53	
48	75	68.0	4	0.02	0.94	ND	8.79	0.01	ND	99.42	0.59	
60	75	68.1	4	0.01	0.84	ND	8.18	ND	ND	99.42	0.59	
72	75	68.5	3	0.01	0.73	ND	7.71	ND	ND	99.43	0.58	
84	75	68.5	3	0.31	0.55	ND	5.90	ND	ND	99.49	0.51	
99	75	68.8	2	0.18	0.35	ND	3.71	ND	ND	99.35	0.65	
115	75	69.0	2	0.48	0.30	ND	3.17	ND	ND	99.42	0.58	
133	75	69.5	1	0.17	0.19	ND	1.90	ND	ND	99.43	0.57	
155	75	69.5	1	0.17	0.14	ND	1.32	ND	ND	99.44	0.57	
174	75	69.6	1	0.24	0.12	ND	1.10	ND	ND	99.45	0.55	
186	78	72	1	0.16	0.12	ND	1.09	0.01	ND	99.45	0.56	
198	78	72	1	0.09	0.11	ND	0.88	ND	ND	--	--	
220	78.5	73	1	0.34	0.10	ND	0.81	ND	ND	99.51	0.49	
244	78	72.1	1	0.31	0.09	ND	0.67	ND	ND	99.51	0.49	
268	78	72.1	1	0.31	0.10	ND	0.74	ND	ND	--	--	
274	78	72.1	1	0.23	0.10	ND	0.65	ND	0.01	99.39	0.62	
288	82	75.2	1	0.17	ND	ND	0.63	ND	ND	99.45	0.55	

[0109]

310	83	75.4	1	0.17	ND	ND	0.58	ND	0.01	99.51	0.49
334	83	75.5	1	0.12	ND	ND	0.54	0.01	0.02	99.53	0.47
346	83	75.5	1	0.11	ND	ND	0.51	0.02	0.05	99.39	0.62
从 RVD 卸载后的干材料的 Wt. = 115.0Kg (346 hr 后, 2,2 联苯二酚和 ISOBHT 提高, 因此卸载材料)				0.12	ND	ND	0.54	0.04	0.12	99.38	0.63

[0110] 对于72小时的干燥,乙酸正丙酯的百分比降低的速率非常低。从RVD卸载材料(130kg)并继续RVD干燥中的剩余142.8kg材料的干燥。

[0111] 尽管有非常高的真空以及比实施例1更高的温度,但该系统仍然不能将溶剂除去

至低于总的0.5%，并且在这些苛刻条件下，材料开始降解(二醇含量递增)。

[0112] 比较实施例2

[0113] 在乙酸乙酯中纯化的材料的干燥数据。将商业生产运行的材料在初始乙酸乙酯纯化后重新溶解于热的乙酸乙酯中，冷却，以重新沉淀晶体，在离心机中分离，并且转移至1.5kL旋转干燥机中。获取的潮湿材料的重量=98.20kg。

[0114] 干燥前获取的材料分析：

[0115] $^{31}\text{P-NMR}$ = 98.33%

[0116] 其他 = 1.69%

[0117] 质子NMR测定的乙酸乙酯 = 6.90%

[0118] 水 = 0.08%

[0119] LOD = 9.08%

[0120] GC杂质：

[0121] 甲苯 = 0.01%

[0122] EAc = 8.81%

[0123] 吡啶 = ND，

[0124] 2,2'-联苯二酚 = ND，

[0125] ISO BHT = ND

[0126]

表：比较实施例 2
干燥条件和结果

时间 (Hr)	干燥夹 套温度	内温 RVD	真空	GC 测定的杂质					LOD % w/w	³¹ P- NMR	
				甲苯	EAc	吡啶	ISOBHT	2'2 - 联 苯二酚		产物	其他
14	80	72	2 mbar	ND	5.39	ND	ND	ND	3.12	97.99	2.05
26	80	72	2 mbar	ND	3.03	ND	0.02	ND		98.02	2.02
38	80	72	2 mbar	ND	2.27	ND	ND	ND	1.16	98.16	1.88
62	80	73.1	1 mbar	0.27	2.10	ND	ND	ND	1.50	-	-
78	80	73.2	1 mbar	0.18	1.12	ND	ND	ND	0.41	98.11	1.93
90	80	73.2	1 mbar	0.26	1.32	ND	0.03	ND	0.61	98.07	1.97
102	80	73.4	1 mbar	0.16	1.30	ND	ND	ND	0.10	98.17	1.87
114	80	73.2	1 mbar	0.17	1.20	ND	ND	ND	0.09	97.89	2.16
126	80	73.5	1 mbar	0.18	1.10	ND	ND	ND	0.21	98.03	2.01
138	80	73.2	1 mbar	0.12	0.96	ND	0.03	0.02	0.20	98.05	1.99

[0127] 经乙酸乙酯的二次重结晶给出了与初始重结晶相同的结果，因为在138小时后，材料仍然具有远超过0.5%的残余溶剂。

[0128] 比较实施例3:小规模乙酸丙酯重结晶。

[0129] 与以上相似,将小批粗制双亚磷酸酯产物在实验室规模设备中重新纯化。用4L乙酸正丙酯(脱气的)处理商业规模设备中生产的潮湿材料(2kg),并且加热至72-75℃,搅拌15分钟,并且在3小时内冷却至10-15℃。在离心机上收集所得到的晶体并且用2L冷乙酸正丙酯洗涤两次,离心甩干,然后转移至15L旋转干燥机。

[0130] 试验前获取的湿饼的分析:

[0131] ^{31}P -NMR=99.45

[0132] 其他=0.55%

[0133] GC杂质:

[0134] 甲苯=0.62%,

[0135] 乙酸乙酯=8.68%,

[0136] 吡啶=0.03%,

[0137] 2,2'-联苯二酚=ND,

[0138] ISO BHT=ND

[0139] 回收的湿饼重量=1.86kg

[0140] 纯化后湿饼的分析:

[0141] LOD=10.90%

[0142] ^{31}P -NMR=99.46

[0143] 其他=0.55%

[0144] 干燥后材料的重量=1.60Kg

[0145] 该实施例表明与商业设备相比,在小的实验室或中试工厂设备中,溶剂容易去除(超过约34小时),商业设备在更剧烈的条件下干燥300+小时后,不能获得可接受的溶剂水平。

[0146]

表：比较实施例 3
干燥条件和结果

时间 (Hr)	干燥夹 套温度	内温 RVD	真空 kPa (mmHg)	GC 测定的杂质						LOD % w/w	³¹ P- NMR	
				甲苯	EAc	吡啶	NP-乙 酸酯	ISOBHT	2'2 - 联 苯二酚		产物	其他
12	80	70	95.99 (720)	ND	0.08	ND	0.96	ND	ND	0.53	99.42	0.58
20	80	70	95.99 (720)	0.01	0.06	ND	0.61	0.02	ND	0.28	--	--
28	80	70	95.99 (720)	ND	0.05	ND	0.50	ND	ND	0.12	99.40	0.61
34	80	70	95.99 (720)	ND	0.05	ND	0.43	ND	ND	0.10	99.46	0.54

- [0147] 比较实施例4:甲苯重结晶
- [0148] 用甲苯替代乙酸丙酯按照比较实施例3中所述对材料进行重结晶。将湿饼(2kg)与

4L甲苯(脱气的)混合,并且加热至60-65℃。观察到澄清溶液。搅拌15分钟后,在3小时内将溶液冷却至0-5℃。使用离心机来收集晶体(不使用洗涤)。然后将材料转移至15L旋转干燥器中,干燥结果如下所示。

[0149] 重结晶前获取的材料分析:

[0150] LOD=9.08%

[0151] ^{31}P -NMR=98.21%

[0152] 其他=1.81%

[0153] 通过质子NMR检测的EAc=6.90%

[0154] GC杂质:

[0155] 甲苯=0.01%,

[0156] 乙酸乙酯=8.81%,

[0157] 吡啶=ND,

[0158] 2,2'-联苯二酚=ND,

[0159] ISO BHT=ND

[0160] 回收的潮湿材料的重量=1.66kg

[0161] 纯化后湿饼的分析:

[0162] LOD=9.60%

[0163] ^{31}P -NMR=97.68%

[0164] 其他=2.19%

[0165] 通过质子NMR检测的EAc=0.80

[0166] GC杂质:

[0167] 甲苯=8.89%,

[0168] 乙酸乙酯=0.94%,

[0169] 吡啶=ND,

[0170] 2,2'-联苯二酚=ND,

[0171] ISO BHT=ND

[0172] 干燥后的材料重量=1.55Kg

[0173]

表：比较实施例 4
干燥条件和结果

时间 (Hr)	干燥夹套 温度	内温 RVD	真空 kPa (mmHg)	GC 测定的杂质						LOD % w/w	³¹ P- NMR	
				甲苯	EAc	吡啶	NP-乙 酸酯	ISOBHT	2'2 - 联 苯二酚		产物	其他
12	80	70	95.99 (720)	7.50	0.67	ND	0.39	0.01	ND	8.24	97.89	2.16
24	80	70	95.99 (720)	6.46	0.50	ND	0.51	ND	ND	7.50	97.90	2.15
36	80	70	95.99 (720)	5.77	0.48	ND	0.55	ND	0.02	6.39	97.91	2.13
48	80	70	95.99 (720)	4.90	0.40	ND	0.56	ND	ND	6.80	97.86	2.19
60	80	70	95.99 (720)	5.10	0.36	ND	0.64	ND	ND	--	97.90	2.14

[0174] 甲苯含量非常高,并且没有以可接受的速率下降。

[0175] 60小时干燥后,清楚地已经形成了不同的溶剂结晶,这次用甲苯。乙酸乙酯和乙酸

丙酯也仍然大量存在并且没有以可接受的速率下降。

[0176] 比较实施例5

[0177] 中试工厂运行使用W02010/042313A1中描述的方法,基于第一步中的20kg 2,2'联苯二酚、23.2kg PCl_3 、0.3kg吡啶和160kg甲苯和第二步中的25kg吡啶和21.9kg ISO BHT二醇(在110kg甲苯中)。通过装入170.0L乙酸乙酯并加热至72-75℃来纯化所得到的粗制产物。溶液没有完全澄清。将混合物在2小时内冷却至25-27℃,然后在1小时内进一步冷却至0-5℃。在离心机上收集材料,并且用170.0L冷却的乙酸乙酯洗涤。将所得到的湿饼转移至15L旋转干燥机中。将潮湿材料在环境温度(23℃)下干燥2小时,然后在60-65℃下干燥24小时,其中干燥损失(LOD)小于0.5%。产量为32.70kg初始湿饼,29.60kg干燥材料。

[0178] 这证明了小规模设备没有呈现使用乙酸乙酯的现象(与比较实施例2相比)。