



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102421908 B

(45) 授权公告日 2015.06.24

(21) 申请号 201080021123.3

(22) 申请日 2010.05.05

(30) 优先权数据

102009003035.2 2009.05.12 DE

61/177,291 2009.05.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.11.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/056079 2010.05.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/130608 DE 2010.11.18

(73) 专利权人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

(72) 发明人 R·斯特默 D·德鲁 B·豪尔

J·道威尔 U·麦森堡

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 马慧 钟守期

(51) Int. Cl.

C12P 7/62(2006.01)

C12P 13/02(2006.01)

(56) 对比文件

US 5240835 A, 1993.08.31, 全文.

EP 0999230 A2, 2000.05.10, 全文.

WO 2004/050888 A1, 2004.06.17, 全文.

JP 特開 2004-275064 A, 2004.10.07, 全文.

RU 2259399 C2, 2005.08.27, 全文.

CN 1984997 A, 2007.06.20, 全文.

CN C12P7/62 A, 2008.07.30, 全文.

CN 101268196 A, 2008.09.17, 全文.

CN 101528939 A, 2009.09.09, 全文.

Regina Derange et al. THE

LIPASE-CATALYZED SYNTHESIS OF

CARBAMOYLOXYETHYL METHACRYLATE.

《BIOTECHNOLOGY LETTERS》. 1994, 第 16 卷 (第 3 期), 第 241-246 页.

Adam B. Hajjar et al. PREPARATION

OF MONOMERIC ACRYLIC ESTER

INTERMEDIATES USING LIPASE CATALYSED

TRANSESTERIFICATIONS IN ORGANIC

SOLVENTS. 《Biotechnology Letters》. 1990,

第 12 卷 (第 11 期), 第 825-830 页.

陶子斌. 特种丙烯酸酯生产与应用. 《精细

与专用化学品》. 2004, 第 12 卷 (第 7 期), 第

20-22 页.

审查员 夏文静

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

制备含氨基甲酸酯基团的(甲基)丙烯酸酯的方法

(57) 摘要

一种通过将含氨基甲酸酯基团的醇(A)与饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)在至少一种阻聚剂(P)存在下以酶(E)作为催化剂在反应器中反应来制备含氨基甲酸酯基团的(甲基)丙烯酸酯(U)的方法,其中a)所释放的饱和醇和任选使用的夹带剂与过量的相应(甲基)丙烯酸酯(G)形成一种共沸混合物,该共沸混合物在减压下通过蒸馏移除,并且b)来自反应器底部的至少一个流经过蒸馏塔的顶部进行再循环。

CN 102421908 B

1. 一种通过将含氨基甲酸酯的醇 A 与饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 G 在至少一种阻聚剂 P 存在下以酶 E 作为催化剂在反应器中反应来制备含氨基甲酸酯的 (甲基) 丙烯酸酯 U 的方法, 其中

a) 所释放的饱和醇和所用的任何夹带剂与过量的相应 (甲基) 丙烯酸酯 G 形成一种共沸混合物, 该共沸混合物在减压下通过蒸馏移除, 并且

b) 来自反应器底部的至少一个支流经过蒸馏塔的顶部进行循环,

其中共沸混合物的蒸馏移除中的压力为 20-700mbar,

酶促酯交换反应用饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 G 在 20-80°C 的温度下实现,

饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 G 与含氨基甲酸酯的醇 A 的摩尔比在 50:1 至 1:1 范围内, 经过塔顶部循环的塔底流出物的排出量不超过 50 重量%, 基于底部内容物的总重量计,

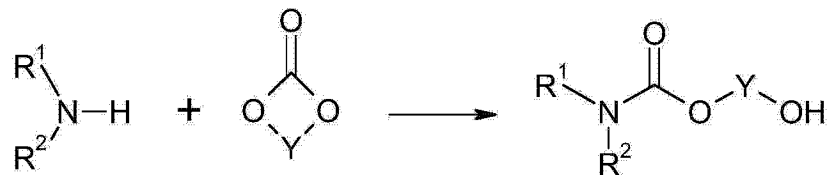
饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 G 为 (甲基) 丙烯酸与饱和的 C_1-C_{10} 醇形成的那些酯,

含氨基甲酸酯的醇 A 为这样的化合物: 其包含 1 至 2 个氨基甲酸酯基团和 1 至 2 个羟基, 并且含氨基甲酸酯的醇 A 所具有的平均摩尔质量为 105 至 4500g/mol。

2. 权利要求 1 的方法, 其中压力为 30-500mbar。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所述塔底流出物的排出量不超过 25 重量%。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的方法, 其中所述含氨基甲酸酯的醇 A 通过以下反应得到:



其中

R^1, R^2 各自独立地为氢、 C_1-C_{18} 烷基、任选地被一个或多个氧和 / 或硫原子以及 / 或者一个或多个亚氨基间断的 C_2-C_{18} 烷基、 C_2-C_{18} 烯基、 C_6-C_{12} 芳基、 C_5-C_{12} 环烷基或者带有氧、氮和 / 或硫原子的五元或六元杂环; 或者为式 $-[X_i]_k-H$ 的基团,

X_i 对于各 $i = 1$ 至 k , 独立地选自 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-C(H_2-CH(NH_2)-)$ 、 $-CH_2-CH(NHCHO)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CHVin-O-$ 、 $-CHVin-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CHPh-O-$ 和 $-CHPh-CH_2-O-$, 其中 Ph 为苯基且 Vin 为乙烯基,

k 来自 1 至 50, 且

Y 为 C_2-C_{20} 亚烷基或被一个或多个氧和 / 或硫以及 / 或者一个或多个亚氨基并且 / 或者一个或多个 $-(CO)-$ 、 $-O(CO)O-$ 、 $-(NH)(CO)O-$ 、 $-O(CO)(NH)-$ 、 $-O(CO)-$ 或 $-(CO)O$ 基团间断的 C_2-C_{20} 亚烷基。

5. 权利要求 1 至 3 中任一项的方法, 其中所述饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯选自 (甲基) 丙烯酸甲酯、(甲基) 丙烯酸乙酯、(甲基) 丙烯酸正丁酯和 (甲基) 丙烯酸 2- 乙基己酯。

6. 权利要求 1 至 3 中任一项的方法, 其中所述酶 E 为一种脂肪酶。

制备含氨基甲酸酯基团的（甲基）丙烯酸酯的方法

[0001] 本发明涉及一种制备含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯的方法。

[0002] （甲基）丙烯酸酯的制备通常由（甲基）丙烯酸或其他（甲基）丙烯酸酯与醇在 40℃ 至显著高于 100℃ 的温度下通过由酸或碱催化的酯化或酯交换反应完成。由于温度高，需要加入大量的阻聚剂以抑制单体的不想要的聚合。这样经常产生复杂的并且有时带有颜色的产物混合物。为除去变色和未转化的反应物，产物混合物通过低效率的碱性洗脱 (scrub) 进行后处理。洗脱过程麻烦且成本高，因为部分酯化的产物特别地只能缓慢地萃取并移除。

[0003] 通过常规的酸催化酯化作用制备含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯又很困难，因为氨基甲酸酯基团对酸敏感。

[0004] JP 2001-40039 A 描述了通过酸催化酯化作用制备的含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯。所述方法的缺点在于所得产物的纯度仅为 75.9%，物料衡算为 95%。

[0005] EP 136 813 A2 描述了通过多羟基烷基化丙烯酸酯与异氰酸酯的反应分两步制备 N-取代的含氨基甲酸酯的丙烯酸酯的方法。所述方法的缺点是对以异氰酸酯形式可获得的那些基底有限制。例如，N, N-二取代的氨基甲酸酯无法通过这种方法制备，同样地带有对异氰酸酯具有反应性的基团的具有 N-取代基的化合物也无法通过这种方法制备。对于与异氰酸酯的反应，另外需要有毒的锡化合物作为催化剂。

[0006] 通过酶促酯化或酯交换作用制备（甲基）丙烯酸酯的方法是已知的。

[0007] Hajjar 等人在 *Biotechnol. Lett.* 1990, 12, 825-830 中描述了环状和开链烷二醇与丙烯酸乙酯在一种来自 *Chromobacterium viscosum* 的脂肪酶的作用下的酶促酯交换反应。反应在无溶剂体系中在丙烯酸烷基酯摩尔量比二醇过量 18 倍的情况下进行。这样得到单-和二-丙烯酸酯的混合物。

[0008] US 5, 240, 835 描述了丙烯酸烷基酯与醇在来自 *Corynebacterium oxydans* 的生物催化剂的催化作用下的酯交换反应。通过实施例，详述了摩尔量过量 96 倍的丙烯酸乙酯与 2,2-二甲基-1,3-丙二醇的反应。在 30℃ 下 3 天后仅得到 21% 的产率。

[0009] Derango 等人在 *Biotechnol. Lett.* 1994, 16, 241-246 中描述了通过氨基甲酸 2-羟乙酯与甲基丙烯酸乙烯酯的酯交换反应而用脂肪酶催化制备甲基丙烯酸氨基甲酰氧乙酯的方法。由于采用了特定的甲基丙烯酸乙烯酯反应物，实现了完全转化，因为释放的乙烯醇是以乙醛的形式从反应平衡中移出。这种方法的一个缺点是甲基丙烯酸乙烯酯无法商购得到。

[0010] WO 2004/05088 A1 公开了另一种含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯的酶催化制备方法。所述方法的一个缺点是：产物纯度相对较低，然而又以未纯化形式进一步加工。

[0011] 因此，本发明的一个目的是提供一种另外的替代的方法，采用这种方法含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯可由单一的、可经济地得到的反应物以高产率和高纯度制备。

[0012] 所述目的由一种制备含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯 (U) 的方法实现：通过将含氨基甲酸酯的醇 (A) 与饱和醇的（甲基）丙烯酸酯 (G) 在至少一种阻聚剂 (P) 存在下以一种酶 (E) 作为催化剂在反应器中反应，其中

[0013] a) 所释放的饱和醇和所用的任何夹带剂与过量的相应(甲基)丙烯酸酯(G)形成一种共沸混合物,该共沸混合物在减压下通过蒸馏移除,并且

[0014] b) 来自反应器底部的至少一个支流(substream)经过蒸馏塔的顶部进行循环。

[0015] 借助于本发明的方法,含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯的制备可以高纯度和高产率并且在温和条件下进行。此外,未发生明显的聚合物形成。

[0016] 在本文中,氨基甲酸酯基团为式 $>N-C(=O)-O-$ 的 $O-$ 取代的且 N 未取代的、 $N-$ 单取代或 $N-$ 二取代的结构元素。

[0017] 在本文中,(甲基)丙烯酸代表甲基丙烯酸和丙烯酸,优选丙烯酸。

[0018] 在本文中,“饱和”意指无 $C-C$ 多重键的化合物(当然,(甲基)丙烯酰基单元中的 $C=C$ 双键除外)。

[0019] 在本发明的方法中,含氨基甲酸酯的醇(A)与饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)在至少一种阻聚剂(P)存在下以酶(E)作为催化剂进行酯交换反应,其中,根据本发明,在酯交换反应中释放的饱和醇和所用的任何夹带剂与过量的相应(甲基)丙烯酸酯(G)形成一种共沸混合物,该共沸混合物在减压下通过连接至反应器的蒸馏塔排出然后冷凝。对于本发明必要的是来自反应器底部的至少一个支流经过蒸馏塔的顶部进行循环。

[0020] 根据本发明,共沸混合物通过连接至反应器的蒸馏塔进行的蒸馏移除在减压下完成。压力为,例如,20-700mbar、优选 30-500mbar、更优选 40-300mbar、尤其是 50-150mbar。

[0021] 将移除的共沸混合物随后冷凝并有利地直接加入到制备饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)的设备中,以使其在与(甲基)丙烯酸的酯化反应中再利用。如果还使用了一种同样以共沸混合物形式被移除的夹带剂,则可将该夹带剂首先自释放的饱和醇和相应的饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)组成的共沸混合物中移除,之后加入相应的饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)与(甲基)丙烯酸进行酯化反应。

[0022] 对于本发明也很重要是来自反应器底部的支流经过蒸馏塔顶部的循环。经过塔预部循环的塔底流出物(bottom stream)的排出量优选不超过 50 重量%,基于底部内容物的总重量计,优选不超过 25 重量%,更优选不超过 20 重量%,尤其是不超过 15 重量%。

[0023] 来自反应器底部的至少一个支流的循环防止了未经稳定的共沸混合物在塔内聚合并阻塞塔的顶部。因此,在本发明的方法中,可有利地省却向蒸馏塔中另外加入阻聚剂。

[0024] 含氨基甲酸酯的醇(A)为这样的化合物:其包含至少一个氨基甲酸酯基团、优选 1 至 10 个氨基甲酸酯基团、更优选 1 至 5 个氨基甲酸酯基团、甚至更优选 1 至 2 个氨基甲酸酯基团且尤其是一个氨基甲酸酯基团,和至少一个羟基(-OH)、优选 1 至 10 个羟基、更优选 1 至 6 个羟基、甚至更优选 1 至 3 个羟基、特别是 1 至 2 个羟基且尤其是一个羟基。

[0025] 优选的含氨基甲酸酯的醇(A)所具有的平均摩尔质量为 105 至 800000g/mol,优选至 25 000g/mol,更优选至 5 000g/mol 且最优选至 4500g/mol。

[0026] 特别优选的含氨基甲酸酯的醇(A)为可通过如下步骤得到的那些:

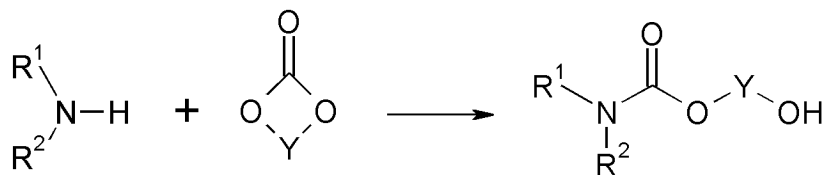
[0027] a) 使一种胺与一种碳酸酯反应,并且

[0028] b) 任选地纯化可由 a) 得到的反应混合物。

[0029] 对于此反应合适的胺为氨、伯胺或仲胺;碳酸酯为带有 $-O-C(=O)-O-$ 结构元素的 $O, O'-$ 二取代的碳酸酯。

[0030] 极特别优选的含氨基甲酸酯的醇(A)为可根据以下反应方程得到的那些:

[0031]



[0032] 其中

[0033] R^1 、 R^2 各自独立地为氢、 C_1 - C_{18} 烷基、任选地被一个或多个氧和 / 或硫原子以及 / 或者一个或多个被取代的或未被取代的亚氨基间断的 C_2 - C_{18} 烷基, C_2 - C_{18} 烯基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_5 - C_{12} 环烷基或者带有氧、氮和 / 或硫原子的五元或六元杂环, 其中所提到的基团可各自被芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、杂原子和 / 或杂环取代; 或者为式 $-[X_i]_k-H$ 的基团,

[0034] X_i 对于各 $i = 1$ 至 k , 可独立地选自 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH(NH_2)-$ 、 $-CH_2-CH(NHCHO)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CHVin-O-$ 、 $-CHVin-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CHPh-O-$ 和 $-CHPh-CH_2-O-$, 其中 Ph 为苯基且 Vin 为乙烯基,

[0035] k 来自 1 至 50, 且

[0036] Y 为 C_2 - C_{20} 亚烷基, 或者被一个或多个氧和 / 或硫原子以及 / 或者一个或多个被取代的或未被取代的亚氨基并且 / 或者被一个或多个 $-(CO)-$ 、 $-O(CO)O-$ 、 $-(NH)(CO)O-$ 、 $-O(CO)(NH)-$ 、 $-O(CO)-$ 或 $-(CO)O$ 基团间断的 C_2 - C_{20} 亚烷基, 其中所提到的基团可各自被芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、杂原子和 / 或杂环取代,

[0037] R^1 和 R^2 也可一起形成一个环。

[0038] R^1 和 R^2 优选各自独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_5 - C_6 环烷基或式 $-[X_i]_k-H$ 的基团; R^1 和 R^2 更优选各自独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_5 - C_6 环烷基或式 $-[X_i]_k-H$ 的基团, 且甚至更优选为氢、 C_1 - C_4 烷基或式 $-[X_i]_k-H$ 的基团。特别地, R^1 和 R^2 基团中的一个为氢, 另一个为 C_1 - C_4 烷基或式 $-[X_i]_k-H$ 的基团。

[0039] 优选地 X_i 为 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH(NH_2)-$ 、 $-CH_2-CH(NHCHO)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ 和 $-CH(CH_3)-CH_2-O-$, 特别优选为 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(H)-$ 和 $-CH_2-CH(NH_2)-$, 极特别优选为 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 和 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(H)-$ 。

[0040] k 优选为 1 至 30、更优选 1 至 20、甚至更优选 1 至 10 且尤其是 1 至 5。

[0041] R^1 和 / 或 R^2 的实例为氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基、2-乙基己基、环戊基、环己基、环辛基、环十二烷基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、1-羟基丙基、5-羟基-3-氧杂戊基、8-羟基-3,6-二氧杂辛基或 11-羟基-3,6,9-三氧杂十一烷基。

[0042] Y 优选为 C_2 - C_{10} 亚烷基、更优选为 C_2 - C_6 亚烷基、甚至更优选为 C_2 - C_4 亚烷基、特别是 C_2 - C_3 亚烷基并且尤其是 C_2 亚烷基, 其中所提到的基团可各自被芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、杂原子和 / 或杂环取代。

[0043] Y 的实例为 1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、1,1-二甲基-1,2-亚乙基、1-羟基甲基-1,2-亚乙基、2-羟基-1,3-亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,6-亚己基、2-甲基-1,3-亚

丙基、2-乙基-1,3-亚丙基、2,2-二甲基-1,3-亚丙基和2,2-二甲基-1,4-亚丁基,优选为1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基,特别优选为1,2-亚乙基和1,2-亚丙基且极特别优选为1,2-亚乙基。

[0044] 胺的实例包括氨、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、异丙胺、二异丙胺、正丁胺、二正丁胺、叔丁胺、单乙醇胺、二乙醇胺、丙醇胺、二丙醇胺、哌啶、哌嗪、吡咯烷、环戊胺、环己胺、苯胺、乙二胺、二亚乙基三胺、三亚乙基四胺、四亚乙基五胺和具有胺官能团的聚合物,如WO 04/050888 A1 的第5页28行至第6页33行中所述的。

[0045] 碳酸酯的实例包括碳酸亚乙酯、碳酸1,3-亚丙酯和碳酸1,2-亚丙酯。

[0046] 优选的含氨基甲酸酯的醇(A)为德国公布的专利说明书DE 10 2005 016 225 A1中所公开的那些化合物。在其中具体指明的结构上异构的氨基甲酸β-羟烷基酯的二元混合物中,氨基甲酸羟丙酯的异构体混合物特别地为本发明方法所优选的。按照DE 10 2005 016 255 A1,氨基甲酸羟丙酯通过碳酸1,2-亚丙酯与氨反应得到。

[0047] 胺与碳酸酯的反应为本身已知的,例如,已知于US 4,820,830 B,第4栏44行至第5栏9行,但不是限制性的。

[0048] 通常,胺与碳酸酯以0.7至1.2mol胺:1mol碳酸酯、优选0.8-1.2:1、更优选0.9-1.1:1、甚至更优选0.95-1.1:1且尤其是1:1mol/mol的化学计量比互相反应。反应通常在0至120°C、特别是20至100°C、更优选30至80°C且甚至更优选40至80°C的温度进行。反应通常在12小时内、优选15分钟至10小时内、更优选30分钟至8小时内、甚至更优选45分钟至6小时内且尤其是1至4小时内结束。

[0049] 根据DIN 53176,含氨基甲酸酯的醇(A)的总胺值应不超过200mgKOH/g、优选不超过100且最优选不超过80mg KOH/g。

[0050] 胺与碳酸酯的反应可在无溶剂条件下或在溶剂(例如醇、醚、酮、烃或水)存在下进行,优选为无溶剂。

[0051] 如需要,含氨基甲酸酯的醇(A)可在另一步骤中纯化,例如通过过滤、蒸馏、精馏、色谱法、用离子交换剂处理、吸附剂,中性和酸性和/或碱性洗脱、汽提或结晶进行纯化。

[0052] 饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)优选为(甲基)丙烯酸与饱和的C₁-C₁₀醇形成的那些酯。

[0053] 化合物(G)的实例为(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸正辛酯、(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、1,2-乙二醇二-和单(甲基)丙烯酸酯、1,4-丁二醇二-和单(甲基)丙烯酸酯、1,6-己二醇二-和单(甲基)丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯和季戊四醇四(甲基)丙烯酸酯。

[0054] 特别优选为(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯和(甲基)丙烯酸2-乙基己酯,且极特别优选(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯和(甲基)丙烯酸正丁酯。

[0055] 可根据本发明使用的酶(E)选自,例如,游离形式或者在载体上化学或物理固定化形式的水解酶、酯酶(E. C. 3. 1. -.-)、脂肪酶(E. C. 3. 1. 1. 3)、糖基化酶(E. C. 3. 2. -.-)和蛋白酶(E. C. 3. 4. -.-),优选为脂肪酶、酯酶或蛋白酶。特别优选为Novozym 435(来自南极假丝酵母B(*Candida antarctica* B)的脂肪酶)或者来自曲霉属(*Aspergillus* sp.)、黑曲

霉属 (*Aspergillus niger* sp.)、毛霉属 (*Mucor* sp.)、圆弧青霉属 (*Penicilium cyclopium* sp.)、白地霉属 (*Geotrichum candidum* sp.)、爪哇根霉 (*Rhizopus javanicus*)、伯克氏菌属 (*Burkholderia* sp.)、念珠菌属 (*Candida* sp.)、假单胞菌属 (*Pseudomonas* sp.) 或猪胰脏的脂肪酶, 极特别优选为来自南极假丝酵母 B 或伯克氏菌属的脂肪酶。

[0056] 反应介质中的酶含量通常在约 0.1 至 10 重量% 范围内, 基于所用组分 (A) 和 (G) 的总和计。反应时间取决于多种因素, 包括温度、用量和酶催化剂的活性, 以及要求的转化率, 还有含氨基甲酸酯的醇 (A)。反应时间优选经调整以使得最初存在于醇 (A) 中的所有羟基官能团的转化率为至少 70%, 优选至少 80%, 更优选至少 90%, 甚至更优选至少 95% 且尤其是至少 97%。通常, 对于该目的, 1 至 48 小时、优选地 1 至 12 小时且更优选地 1 至 6 小时是足够的。

[0057] 饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 (G) 的酶促酯交换反应通常在 0 至 100°C、优选 20 至 80°C、更优选 20 至 70°C、最优选 20 至 60°C 下进行。

[0058] 饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 (G) (基于 (甲基) 丙烯酰基单元计) 与含氨基甲酸酯的醇 (A) (基于羟基计) 的摩尔比可在很宽范围内变化, 例如比例为 100 : 1 至 1 : 1、优选为 50 : 1 至 1 : 1、更优选为 20 : 1 至 1 : 1 且最优选为 10 : 1 至 1 : 1。饱和醇的 (甲基) 丙烯酸酯 (G) 优选地稍微过量存在, 其可与所释放的醇一起作为共沸混合物在减压下被蒸馏出来。这样, 反应平衡向有利于含氨基甲酸酯的 (甲基) 丙烯酸酯 (U) 的方向移动。

[0059] 任选地, 额外使用与释放的饱和醇和过量的相应的 (甲基) 丙烯酸酯 (G) 形成共沸混合物的夹带剂。夹带剂优选为其与释放的饱和醇和过量的相应的 (甲基) 丙烯酸酯 (G) 形成的共沸混合物显示出相分离或其可通过加水而被破坏的那种。合适的这种夹带剂为, 例如, 正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯以及其任何所需的混合物。

[0060] 反应可在有机溶剂或其混合物中进行或者不加溶剂进行。混合物通常基本无水 (即, 加水量少于 10 体积%、优选少于 5 体积%、更优选少于 1 体积%)。

[0061] 有机溶剂的比例为, 例如, 0.01-30 重量%、优选 0.1-5 重量%。合适的有机溶剂为已知的用于此目的的那些溶剂, 例如: 一元叔醇如 C₃-C₆醇, 优选叔丁醇、叔戊醇; 吡啶, 聚 -C₁-C₄亚烷基二醇二 -C₁-C₄烷基醚, 优选聚乙二醇二 -C₁-C₄烷基醚, 例如 1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚、聚乙二醇二甲基醚 500; 碳酸 C₁-C₄亚烷基酯, 尤其是碳酸亚丙酯; 乙酸 C₃-C₆烷基酯, 尤其是乙酸叔丁酯; THF、甲苯、1,3-二氧戊环、丙酮、异丁基甲基酮、乙基甲基酮、1,4-二氧杂环己烷、叔丁基甲基醚、环己烷、甲基环己烷、甲苯、己烷、二甲氧基甲烷、1,1-二甲氧基乙烷、乙腈以及其单相或多相混合物。

[0062] 任选地, 含水溶剂可加入到有机溶剂中, 从而形成——取决于有机溶剂——单相或多相反应溶液。含水溶剂的实例为水和含水的经稀释的 (例如 10 至 100mM) 缓冲液, 例如 pH 在 6 至 8 范围内的, 例如磷酸钾或 TRIS-HCl 缓冲液。

[0063] 反应混合物中的水含量通常为 1-10 体积%。优选使用未预处理 (干燥、水掺杂) 的反应物。

[0064] 底物在反应介质中以溶解形式、以固体悬浮或以乳剂存在。反应物的最初浓度优选在约 0.1 至 20mol/l, 尤其是 0.15 至 10mol/l 或 0.2 至 5mol/l 范围内。

[0065] 根据本发明,反应分批进行。反应可在所有适于这种反应的反应器中进行。这种反应器为本领域技术人员所已知。优选在一个搅拌釜反应器或固定床反应器中进行该反应。

[0066] 连接于反应器上的蒸馏塔具有本身已知的设计且具有常规的内件。可用的塔内件原则上包括所有常见的内件,例如塔板、规整填料和 / 或无规填料。在塔板中,优选泡罩塔板、筛板塔板、浮阀塔板、索尔曼塔板 (Thormann tray) 和 / 或双流塔板;在无规填料中,优选为包含环形、螺旋形、鞍形或者编织型填料的那些。通常,5 至 20 个理论塔板是足够的。

[0067] 将蒸馏出的共沸混合物随后在一个常规设计的冷凝器中冷凝。

[0068] 为混合反应混合物,可使用任何方法。不要求特定的搅拌装置。反应介质可为单相或多相,并且反应物溶解、悬浮或乳化于其中,任选地与分子筛一起首先加入,并且在反应开始时并任选地在反应过程中一次或多于一次地与酶制品混合。温度在反应过程中设定为所需值,并且可以(如需要的话)在反应过程中升高或降低。

[0069] 当反应在固定床反应器中进行时,固定床反应器优选装备有固定化酶,在这种情况下反应混合物通过泵穿过一个填充有酶的柱子。也可以在一个流化床中进行反应,在这种情况下酶固定于载体上使用。反应混合物可被连续地通过泵穿过该塔,在这种情况下停留时间以及因此的所需的转化率可用流速控制。也可将循环中的反应混合物通过泵穿过柱子,在这种情况下释放的醇或释放的醇与过量的相应的(甲基)丙烯酸酯(G)和与所用的任何夹带剂的共沸混合物也可在减压下同时蒸馏出来。

[0070] 在反应结束后,可获得的反应混合物可无需进一步的纯化而进一步使用,或者如需要的话所述混合物可在另一步骤中纯化。

[0071] 如果所用的酶(E)在固定床反应器或流化床反应器中不是固定化存在的话,则所用的酶通常仅从反应混合物中移除,并且反应产物是自所用的任何有机溶剂中移除。

[0072] 在这种情况下,从酶中的移除例如通过过滤、吸收、离心或倾析实现。移除的酶可随后用于其他反应中。

[0073] 从有机溶剂中的移除通常通过蒸馏、精馏或在固体反应产物情况下通过过滤实现。

[0074] 为进一步纯化反应产物,也可实施色谱法或蒸馏纯化。

[0075] 如果实施蒸馏纯化来提纯反应产物,则含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)在另一个蒸馏步骤中作为顶部产物从在任选的溶剂蒸馏中得到的底物(bottom)中分离出来,并用至少一种下文具体指出的阻聚剂进行稳定。在本文提到的稳定剂中,对苯二酚单甲醚和吩噻嗪尤其适合用于蒸馏纯化。

[0076] 可用于该蒸馏步骤的精馏塔为已知设计(例如带有无规填料的塔、带有规整填料的塔或板式塔)并且具有分离的内件(例如泡罩塔板、筛板塔板或双流塔板)或者包含床或规整填料。这些常规内件优选具有 10 至 20 个理论塔板。也可选薄膜蒸发器。蒸发器和冷凝器同样是常规设计。

[0077] 含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)优选在底部温度(bottom temperature)为 100-140 °C、优选 110-130 °C 以及顶部压力(top pressure)为 1 至 100mbar、优选 1 至 50mbar、更优选 1 至 10mbar 且尤其是 1 至 5mbar 下得到。

[0078] 为了稳定,可将 0.05-0.5% 对苯二酚单甲醚的溶液或另一种类似有效的储存稳定剂喷入冷凝器中,所选择的加入量使得冷凝物的储存稳定剂浓度为 10-20ppm。可将冷凝物

的一部分（优选 10-20%）作为回流而加回到蒸馏塔内。

[0079] 根据气相色谱分析,所得到的含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯 (U) 具有至少 98.5%、优选至少 99.0% 且更优选至少 99.5% 的纯度。

[0080] 蒸馏纯化的底部产物（主要由剩余的含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯 (U)、迈克尔加成 (Michael addition) 产物、稳定剂和聚合物组成）可进入残液蒸馏和 / 或残液裂解步骤。

[0081] 应认识到还可以将任选的溶剂蒸馏和蒸馏纯化的蒸馏单元相结合。在这种情况下,纯的含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯 (U) 通过侧线抽口 (side draw) 排出,优选以气态形式,在塔的下部区域,优选在下半区,更优选在下三分之一区;如上所述进行冷凝和稳定。

[0082] 但是,在纯化步骤中,优选仅移除所用的酶和所用的任何溶剂。

[0083] 酶促酯交换反应中的反应条件是温和的。低温和其它温和的条件防止了在酯交换反应中生成副产物,而这些副产物原本可由,例如,化学催化剂产生或由所用（甲基）丙烯酸酯 (G) 的不需要的自由基聚合产生,这些原本只能通过加入稳定剂来防止。

[0084] 由于本发明方法中所用的饱和醇的（甲基）丙烯酸酯 (G) 和含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯 (U) 均为可聚合化合物,在所有方法步骤中必须保证充分抑制聚合。因此,根据本发明,酯交换反应在至少一种阻聚剂 (P) 存在下进行。阻聚剂可为在任何情况下均存在于（甲基）丙烯酸酯 (G) 中的储存稳定剂,但也可以加入另一种阻聚剂。

[0085] 通常,基于不饱和单体,每单个物质,使用 1 至 10 000ppm、优选 10 至 5000ppm、更优选 30 至 2500ppm 且尤其是 50 至 1500ppm 的合适的阻聚剂 (P)。

[0086] 合适的阻聚剂 (P) 可为,例如: N-氧化物（硝酰基或 N-氧基 (N-oxy1) 基团,即具有至少一个 $>N-O\cdot$ 基团的化合物),例如 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶 N-氧基、4-氧-2,2,6,6-四甲基哌啶 N-氧基、4-乙酰氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶 N-氧基、2,2,6,6-四甲基哌啶 N-氧基、4,4',4''-三(2,2,6,6-四甲基哌啶 N-氧基)亚磷酸盐或 3-氧-2,2,5,5-四甲基吡咯烷 N-氧基;可具有一个或多个烷基的一元酚或多元酚,例如烷基酚,如邻、间或对甲酚（甲基苯酚）、2-叔丁基苯酚、4-叔丁基苯酚、2,4-二叔丁基苯酚、2-甲基-4-叔丁基苯酚、2-叔丁基-4-甲基苯酚、2,6-叔丁基-4-甲基苯酚、4-叔丁基-2,6-二甲基苯酚或 6-叔丁基-2,4-二甲基苯酚;醌,例如对苯二酚、对苯二酚单甲醚、2-甲基对苯二酚或 2,5-二叔丁基对苯二酚;羟基苯酚,例如邻苯二酚(1,2-二羟基苯)或苯醌;氨基苯酚,例如对氨基苯酚;亚硝基苯酚,例如对亚硝基苯酚;烷氧基苯酚,例如 2-甲氧基苯酚(愈创木酚、邻苯二酚单甲醚)、2-乙氧基苯酚、2-异丙氧基苯酚、4-甲氧基苯酚(对苯二酚单甲醚)、单或二叔丁基-4-甲氧基苯酚;生育酚,例如 α -生育酚和 2,3-二氢-2,2-二甲基-7-羟基苯并呋喃(2,2-二甲基-7-羟基苯并二氢呋喃);芳香族胺,例如 N,N-二苯胺或 N-亚硝基二苯胺;苯二胺,例如 N,N'-二烷基对苯二胺,其中烷基可相同或不同且各自独立地由 1 至 4 个碳原子组成且可为直链或支化的,例如 N,N'-二甲基对苯二胺或 N,N'-二乙基对苯二胺;羟基胺,例如 N,N-二乙基羟胺;亚胺,例如甲基乙基亚胺或亚甲紫;磺酰胺,例如 N-甲基-4-甲苯磺酰胺或 N-叔丁基-4-甲苯磺酰胺;脞,例如醛脞、酮脞或酰胺脞,例如二乙基酮脞、甲基乙基酮脞或水杨醛脞;磷化合物,例如三苯膦、亚磷酸三苯酯、亚磷酸三乙酯、次磷酸或亚磷酸的烷基酯;硫化物,例如二苯硫或吩噻嗪;金属盐,如铜或锰、铈、镍、铬盐,

例如氯化物、硫酸盐、水杨酸盐、甲苯磺酸盐、丙烯酸盐或乙酸盐,例如乙酸铜、氯化铜(II)、水杨酸铜、乙酸铈(III)或乙基己酸铈(III);或其混合物。

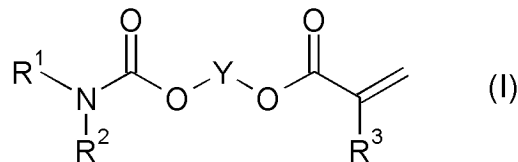
[0087] 所用阻聚剂(混合物)优选为至少一种选自对苯二酚、对苯二酚单甲醚、吩噻嗪、4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶N-氧基、4-氧-2,2,6,6-四甲基哌啶N-氧基、2-叔丁基苯酚、4-叔丁基苯酚、2,4-二叔丁基苯酚、2-叔丁基-4-甲基苯酚、6-叔丁基-2,4-二甲基苯酚、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚、2-甲基-4-叔丁基苯酚、次磷酸、乙酸铜、氯化铜(II)、水杨酸铜和乙酸铈(III)的化合物。

[0088] 极特别优选使用吩噻嗪和/或对苯二酚单甲醚(MEHQ)作为阻聚剂(P)。

[0089] 为进一步促进稳定,优选存在一种含氧气体,优选为空气或空气和氮气的混合物(稀薄空气(lean air))。

[0090] 在一个种优选实施方案中,本发明的方法可以得到式(I)的含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U):

[0091]



[0092] 其中

[0093] R^1 和 R^2 各自如上定义,

[0094] Y选自1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、1,1-二甲基-1,2-亚乙基、1-羟甲基-1,2-亚乙基、2-羟基-1,3-亚丙基、2-羟基-1,3-亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,6-亚己基、2-甲基-1,3-亚丙基、2-乙基-1,3-亚丙基、2,2-二甲基-1,3-亚丙基和2,2-二甲基-1,4-亚丁基,

[0095] R^3 为氢或甲基,优选为氢,

[0096] 条件为 R^1 和 R^2 基团中的至少一个不为氢。

[0097] 本发明方法的一个优点是:用简单的饱和醇的(甲基)丙烯酸酯(G)可达到几乎完全的转化,因为反应平衡可通过共沸混合物的蒸馏移除而移动。

[0098] 可得到的含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)可有利地用作聚(甲基)丙烯酸酯中的共聚单体或者用作可辐射固化和/或双重固化的聚(甲基)丙烯酸酯中的反应性稀释剂。这种聚(甲基)丙烯酸酯适合作为可辐射固化或可双重固化的涂料中的粘合剂。可由此得到的涂料在亲水和疏水基底上均具有很高的耐划伤性、硬度、化学稳定性、弹性和粘附性。

[0099] 由本发明方法制备的含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)的另一用途是用作涂料制剂中的添加剂。含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)可用于底层涂料或顶层涂料中。由于其优异的特性,如耐划伤性和弹性增加以及粘度降低,尤其在支化的聚丙烯酸酯情况下,在辐射固化的透明涂层中,优选其用于顶部涂料中的用途。

[0100] 对于这种用途,可将含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)适宜地在添加溶剂下混合以防止固态并使含氨基甲酸酯的(甲基)丙烯酸酯(U)保持在液态。为此目的合适的溶剂为可与其混溶的低级烃,如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、己醇以及其任何所需的混合物。通常使用0至40重量%、优选5至30重量%且更优选10至20重量%的合适溶剂,

各自均基于溶剂和含氨基甲酸酯的（甲基）丙烯酸酯（U）的总重量计。

[0101] 以下实施例意在举例说明本发明的特性，而不对其进行限制。

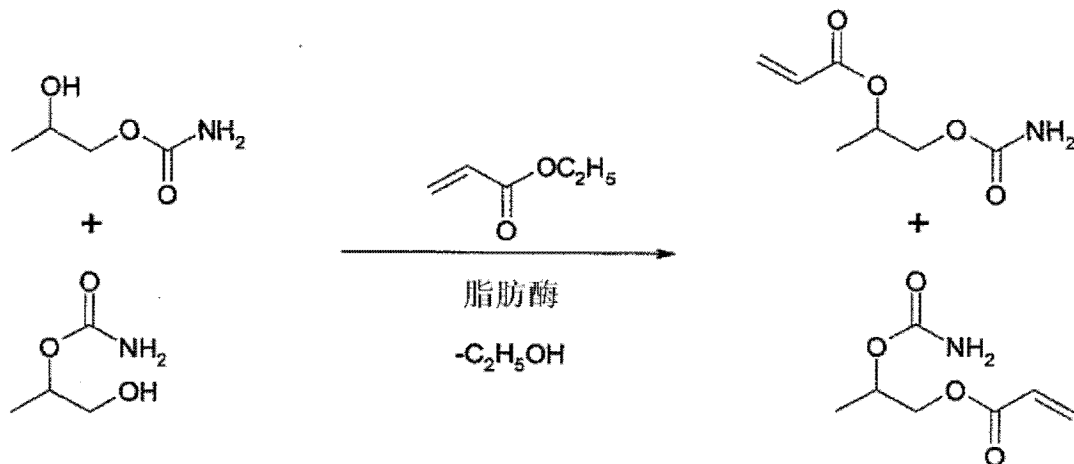
[0102] 除非另有指明，百分比总是指重量百分比并且份总是指重量份。

实施例

[0103] 实施例 1

[0104] 丙烯酸氨基甲酸羟丙酯的制备

[0105]



[0106] 丙烯酸乙酯与氨基甲酸羟丙酯的酯交换反应在一个 4001 槽中进行。该反应包含最初加入的 17.8kg 氨基甲酸羟丙酯（异构体混合物）和 145.5kg 丙烯酸乙酯，以及 12g 对苯二酚单甲醚。整个体系用稀薄空气（氮气 / 氧气混合物，氧气含量 6%）钝化。连接在外部泵循环系统中的酶反应器包含 1.3kg 的脂肪酶（Novozym®435）。反应在 40℃ 和 90mbar 下进行。将生成的乙醇与丙烯酸乙酯一起作为共沸混合物通过一个蒸馏塔（长度 $l = 150\text{cm}$ ，直径 $d = 20\text{cm}$ ，带有 Sulzer BX 填料）连续地蒸馏出来。在 24 小时的整个反应时间里，将来自槽底部的一个 5kg/h 的流经过蒸馏塔的顶部导出以防止聚合反应。

[0107] 在 24 小时的反应时间后转化率为 90%。随后，将存在于丙烯酸乙酯中的粗产物用每次总体积 1/10 的水洗涤两次，除去未转化的反应物。得到的纯产物为纯度 > 95% 的丙烯酸氨基甲酸羟丙酯（GC 分析）。

[0108] 对比实施例 1

[0109] 在一个 41 实验室反应器中，以 1 : 100 比例复制了一个与实施例 1 类似的装置。使用了各自在实施例 1 中指明用量的 1/100 的氨基甲酸羟丙酯和丙烯酸乙酯反应物以及对苯二酚单甲醚阻聚剂以及作为催化剂的脂肪酶（Novozym®435）。但是，省去了塔底流出物经过蒸馏塔顶部排出的过程。

[0110] 早在 6 小时后，在蒸馏塔的顶部和塔的填料上可检测到以固体沉积形式的第一种聚合物颗粒。

[0111] 在 12 小时后，反应不得不停止，因为填料的上部由于聚合物的原因而变得基本上无法穿透了。