



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I660940 B

(45) 公告日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：104118810

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 10 日

(51) Int. Cl. : C07C49/83 (2006.01)

C07C45/68 (2006.01)

C07C45/72 (2006.01)

(30) 優先權：2014/06/10 義大利

VA2014A000018

(71) 申請人：義大利商 IGM 樹脂義大利有限責任公司 (義大利) IGM RESINS ITALIA S. R. L.

(IT)

義大利

(72) 發明人：加夫列萊諾爾奇尼 GABRIELE, NORCINI (IT)；安傑洛卡西拉奇 ANGELO, CASIRAGHI (IT)；恩佐梅內古佐 ENZO, MENEGUZZO (IT)；喬瓦尼佛洛里迪 GIOVANNI, FLORIDI (IT)；朱塞佩巴希 GIUSEPPE, LI BASSI (IT)

(74) 代理人：李世章；彭國洋

(56) 參考文獻：

CN 102015603A

EP 1620382B1

審查人員：王嘉薇

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54) 名稱

用於製備苯基二氫化茛光起始劑之製程

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PHENYLINDAN PHOTOINITIATOR

(57) 摘要

本發明係關於製造 5-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基]-3-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基-苯基]-2,3-二氫-1,1,3-三甲基-1H-茛(二聚物異構物 5) 的製程，製程包含用異丁醯基鹵化物於 4-位置醯化異丙苯，然後苯基鹵化及二聚合(環化)所得產物。

The present invention refers to a process for producing 5-[4-(2-hydroxy-2-methyl)-1-oxo-prop-1-yl]-3-[4-(2-hydroxy-2-methyl)-1-oxo-prop-1-yl-phenyl]-2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1H-indene (dimer isomer 5) that comprises the acylation of cumene in the 4-position with an isobutyryl halide, followed by benzylic halogenation and dimerization (cyclization) of the resulting product.

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於製備苯基二氫化茛光起始劑之製程

【英文發明名稱】PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PHENYLINDAN
PHOTOINITIATOR

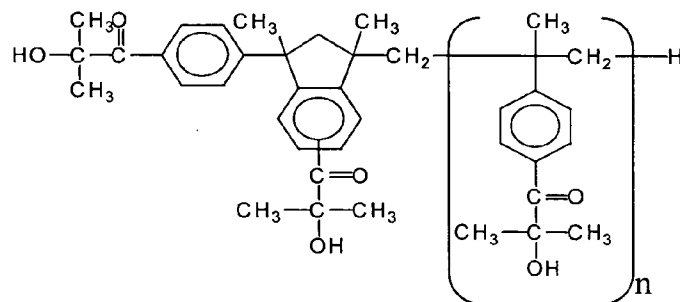
【技術領域】

【0001】 本發明係關於製造固體與純形態之苯基二氫茛光起始劑(5-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基]-3-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基-苯基]-2,3-二氫-1,1,3-三甲基-1H-茛, 二聚物異構物5)的位向異構物的製程。

【先前技術】

【0002】 相較於使用單體光起始劑，光聚合使用寡聚光起始劑有數個優點，例如較低光起始劑遷移性及光分解衍生較少揮發性化合物。該等特性就光起始劑的工業用途而言很重要，因為此可降低污染成品的風險。

【0003】 在已知寡聚光起始劑中，此領域最賞識式A之 α -甲基苯乙烯寡聚物的 α -羥羰基衍生物，其中n係等於或大於0的數值。



A

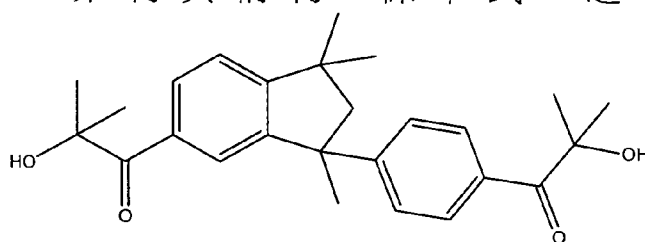
【0004】 該等光起始劑描述於美國專利案第 4,987,159 號，且主要由二聚物和三聚物異構物的混合物構成。在室溫下，二聚物與三聚物異構物混合物係高黏性產物，此產物通常需預熱以便於處理。

【0005】 因而開發出粉末形態的 α -甲基苯乙烯寡聚物的 α -羥羰基衍生物固體混合物，現為光聚合壓克力系統的常用光起始劑。

【0006】 上述光起始劑組成和合成描述於 EP 1389177。

【0007】 EP 1389177 的 α -甲基苯乙烯寡聚物的 α -羥羰基衍生物固體混合物含有約 90% - 98% 的兩種二聚物異構物：5-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基]-3-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基-苯基]-2,3-二氫-1,1,3-三甲基-1H-茚（二聚物異構物 5）和 6-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基]-3-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基-苯基]-2,3-二氫-1,1,3-三甲基-1H-茚（二聚物異構物 6）。

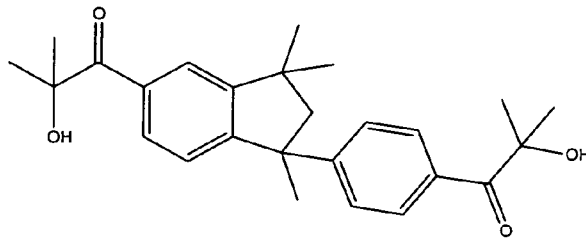
【0008】 二聚物異構物 5 係下式 V 之化合物。



V

【0009】 二聚物異構物 6 係下式 VI 之化合物。

5



V I

【0010】 EP 1389177 的製程藉由使 α -甲基苯乙烯寡聚物的 α -羥羰基衍生物高黏性混合物控制結晶而提供該等固體混合物，合成則描述於如美國專利案第 4,987,159 號。

【0011】 兩種二聚物異構物均可有效做為光起始劑，但在光聚合中，二聚物異構物 5 比二聚物異構物 6 更具反應性，此亦如描述於 EP 1389177。

【0012】 EP 1389177 的控制結晶的優點在於提供富含二聚物異構物 5 的 α -甲基苯乙烯寡聚物的 α -羥羰基衍生物固體混合物。

【0013】 製備二聚物異構物 V 與 VI 之結晶混合物的製程亦描述於 EP 1620382。該製程使用 1,1,3-三甲基-1-苯基二氫茛做為起始產物，且適於透過分離中間物而製備個別二聚物異構物 V。

【0014】 EP 1389177 的製程和 EP 1620382 的製程皆藉由醯化 α -甲基苯乙烯寡聚物或二聚物來製備 α -甲基苯乙烯二聚物的 α -羥羰基衍生物。由於醯化將在 5-和 6-位置進行，故一直會得到 5-與 6-二聚物混合物，製備富含或隔離形態的二聚物異構物 5

暗指必須排出或分離使用較低反應性的二聚物異構物 6。

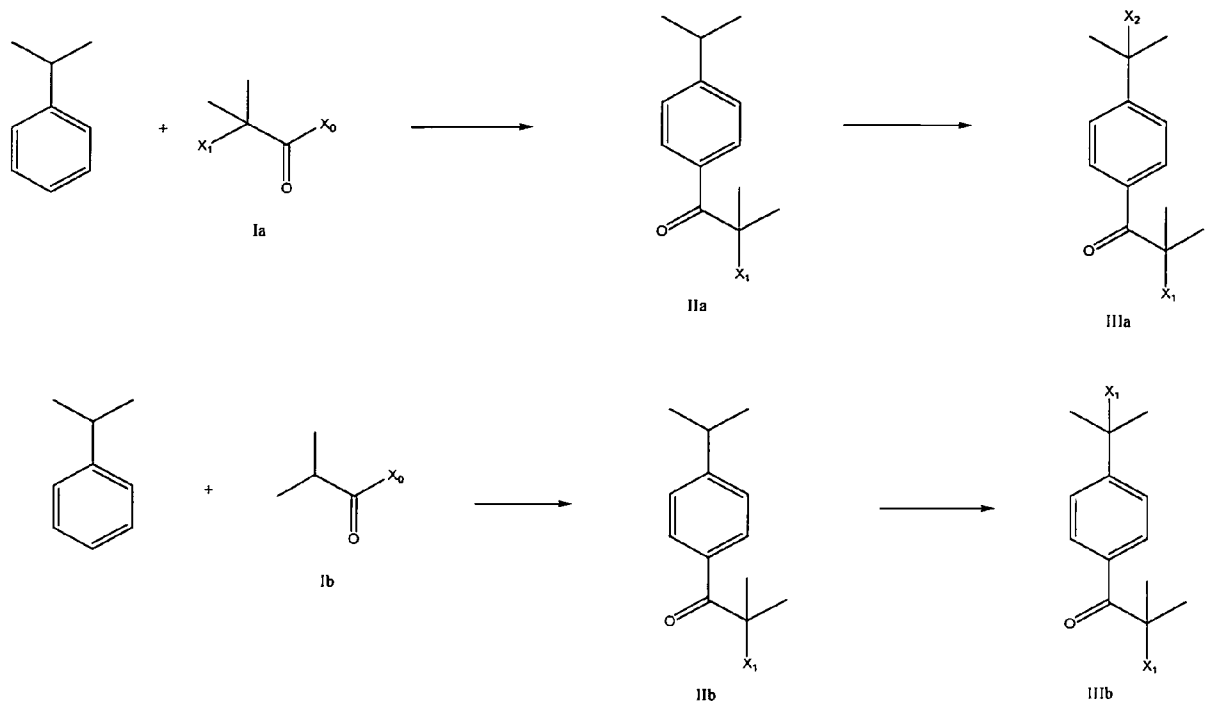
【0015】 因此，非常期望設計簡短、有效又無異構物 6 的二聚物異構物 5 合成方式，且亦得省去昂貴、不便的純化步驟，並提供固體與純形態的產物。

【0016】 現已發現此目的可由包含用異丁醯基鹵化物於 4 - 位置醯化異丙苯，然後苄基鹵化及二聚合（環化）所得產物的製程達成。

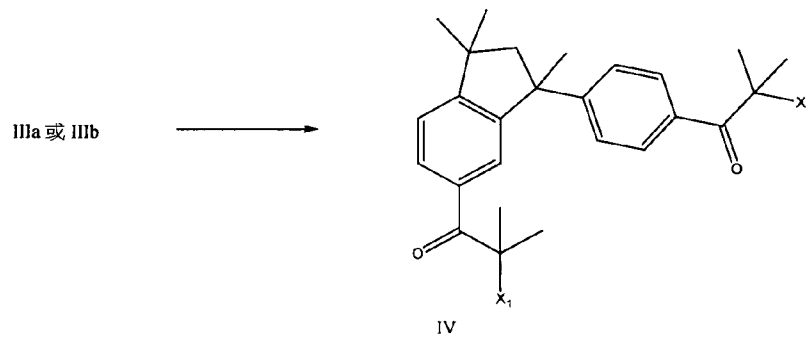
【發明內容】

【0017】 因此，本發明的主要目的為提供製備 5 - [4 - (2 - 羥基 - 2 - 甲基) - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基] - 3 - [4 - (2 - 羥基 - 2 - 甲基) - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基 - 苯基] - 2, 3 - 二氫 - 1, 1, 3 - 三甲基 - 1 H - 茚（二聚物異構物 5）的製程，包含下列步驟：

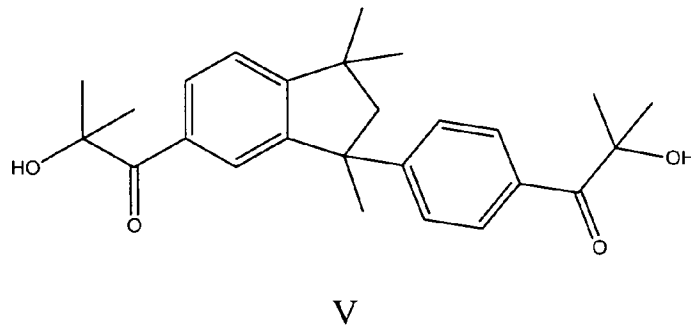
【0018】 i. 依據下圖，用式 I a 之化合物醯化異丙苯，其中 X_0 係 Cl 或 Br， X_1 係 Cl 或 Br，以得式 II a 之化合物，及鹵化式 II a 之化合物，以得式 III a 之化合物，其中 X_1 和 X_2 個別為 Cl 或 Br；或者用式 I b 之化合物醯化異丙苯，其中 X_0 係 Cl 或 Br，以得式 II b 之化合物，及鹵化式 II b 之化合物，以得式 III b 之化合物，其中 X_1 係 Cl 或 Br；



【0019】 ii. 依據下圖，用酸催化劑環化式 IIIa 或 IIIb 之化合物，以得式 IV 之化合物，其中 X₁ 係 Cl 或 Br ；



【0020】 iii. 使式 IV 之化合物水解，以得式 V 之化合物（二聚物異構物 5）。



【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0021】 用式 Ia 或 Ib 之化合物醴化異丙苯係夫里得 - 夸夫特 (Friedel Craft) 醴化反應。特定基材 (異丙苯) 致使醴化反應極具位置選擇性，並且提供幾乎完全對位取代的異丙苯衍生物 (H - NMR 測定選擇性為約 98%) 。

【0022】 故式 IIIa 和 IIIb 之化合物很容易以幾個極高選擇性的步驟由異丙苯獲得。

【0023】 式 Ia 和 Ib 之化合物可為市售醴基鹵化物。式 Ia 之化合物較佳為 α - 氯異丁醴基氯化物和 α - 溴異丁醴基溴化物；式 Ib 之化合物較佳為異丁醴基氯化物。

【0024】 在步驟 i 中，異丙苯和醴基鹵化物較佳係在無溶劑下或溶於有機溶劑中混合及反應。在醴化條件下呈惰性的任何溶劑皆可使用。可用溶劑實例為二氯甲烷、氯苯、氯化乙烯、1,2 - 二氯苯、硝基甲烷、四氯乙烷；較佳溶劑為二氯甲烷和氯苯。

【0025】 在步驟 i 中，每莫耳異丙苯使用 1.50 至 1.10 莫耳的醴基鹵化物，較佳為 1.10 至 1.05。

【0026】 步驟 i 的醴化反應通常係按每莫耳異丙苯加入 1.5 至 0.1 莫耳的路易士酸進行，例如 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $TiCl_4$ 、 BF_3 或 $SnCl_4$ ，較佳為

5

$AlCl_3$ ，且較佳係在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $+20\text{ }^\circ\text{C}$ 下，更佳為 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $10\text{ }^\circ\text{C}$ 。反應後處理 (work-up) 如此領域習知為用水使反應混合物水解及分離可能溶於溶劑的所得產物。

【0027】 取得醯化反應的定量產率。

【0028】 鹵化式 I Ia 之化合物係苄基鹵化反應，此可依 US 2007/0161814 所述進行：利用太陽光燈或紫外光 (UV) 燈照射、或在存有催化量的過氧化二苯甲醯或 2,2'-偶氮異丁醯腈 (AIBN) 下，使式 I Ia 之化合物與 N-溴琥珀醯亞胺反應，或在自由基條件 (照射或存有催化量的過氧化二苯甲醯或 AIBN) 下，與硫醯氯、氯或溴或與叔丁基次氯酸鹽反應。鹵化可在和步驟 i 用於醯化一樣的鹵化溶劑 (若有) 或在另一相容溶劑中進行，例如二氯甲烷、氯苯、1,2-二氯苯或其他鹵化溶劑。

【0029】 或者，當步驟 i 係用式 I b 之化合物進行醯化時，可在一個步驟中，使用氯、溴或硫醯氯，同時於苄基和 α -酮位置 (烯醇鹵化) 鹵化所得式 I Ib 之化合物，此如 EP 161463 的階段 (C) 所述。

【0030】 在步驟 ii 中，用酸催化劑環化 (二聚合) 式 III a 或 III b 之化合物，以得式 IV 之化合物，其中 X_1 係 Cl 或 Br。

【0031】 酸催化劑可為無機或有機強酸，例如磺化磷酸或路易士酸。較佳酸催化劑為酸性黏土、具磺

S

基之酸性離子交換樹脂、C₆-C₁₈-芳基磺酸和三氟甲磺酸。更佳地，酸催化劑係具磺基之酸性離子交換樹脂或無機酸。反應可在40℃至140℃下，在溶劑中或無溶劑時進行。

【0032】 在步驟iii中，使式IV之化合物水解。式IV之化合物可與鹼金屬醇氧化物反應，較佳為在甲醇中與甲醇鈉反應，及用酸性水溶液水解，以得式V之化合物（二聚物5），此例如描述於EP 0 161 463（階段(D)與階段(E)）和US 4,987,159（實例4）；或者，可用鹼金屬氫氧化物使式IV之化合物直接水解，例如用NaOH 30重量%備於甲醇（此描述於WO 2004/099111（實例1.3））或用NaOH 30重量%備於水，以得式V之化合物。

【0033】 藉由從甲苯、異丙醇、乙酸乙酯或其他溶劑結晶，可獲得固體與純形態的式V化合物，此例如描述於EP 1 389 177。

實例

實例 1

合成 2-氯-1-(4-異丙基苯基)-2-甲基丙-1-酮（式IIa之化合物）

【0034】 在氮中、5℃下攪拌備於二氯甲烷（250克）的異丙苯（20.0克、0.165莫耳）與α-氯異丁醯基氯化物（24.7克、0.173莫耳）溶液。在相同溫度下，在90分鐘內將氯化鋁（24.2克、0.182莫耳）

耳) 分批加至溶液。再攪拌1小時後，邊攪拌，邊把溶液倒入冰水中。用水洗滌有機相，在真空中蒸餾掉二氯甲烷，以得38.0克的澄清油。產率：定量。

【0035】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.26 (d, 6H)、1.85 (s, 6H)、2.95 (m, 1H)、7.29 (d, 2H)、8.13 (d, 2H)。

實例 2

合成 2 - 氯 - 1 - (4 - (2 - 氯丙 - 2 - 基) 苯基) - 2 - 甲基丙 - 1 - 酮 (式 III a 之化合物)

【0036】 使 2 - 氯 - 1 - (4 - 異丙基苯基) - 2 - 甲基丙 - 1 - 酮 (10.0 克、0.045 莫耳) 溶於氯苯 (73 克) ，在室溫下攪拌，並利用氮去氧。接著在 -10°C 下冷卻溶液，及一次加入叔丁基次氯酸鹽 (7.24 克、0.067 莫耳，依「Organic Syntheses, Coll. Vol. 5, 184 (1973)」所述製備)，以得黃色溶液。用300瓦的 Osram Ultra Vitalux 燈照射攪拌溶液，直到溶液褪色且溫度上升至 20°C 。冷卻至室溫後，在真空中蒸餾掉溶劑，以得11克的澄清油。產率：定量。

【0037】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.86 (s, 6H)、1.95 (s, 6H)、7.15 (d, 2H)、8.13 (d, 2H)。

實例 3

合成 5 - (2 - 氯 - 2 - 甲基 - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基) - 3 - (4 - (2 - 氯 - 2 - 甲基 - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基) 苯基) - 2, 3 - 二氫 - 1, 1, 3 - 三甲基 - 1 H - 茛 (式 IV 之化合物)

【 0 0 3 8 】 在存有 1.50 克催化劑 Amberlyst 15 下，以 135 °C 加熱 2 - 氯 - 1 - (4 -) 2 - 氯丙 - 2 - 基) 苯基) - 2 - 甲基丙 - 1 - 酮 (8.30 克、0.032 莫耳) 並攪拌。經過 5 小時後，反應完成 (TLC SiO₂、甲苯)。冷卻後，使固體物質溶於二氯甲烷及濾掉催化劑。在真空中使溶劑蒸發後可得 5.89 克 (產率為 82.5%) 的油，油靜置後將凝固。在甲苯中使樣品結晶而得白色固體，熔點為 139 °C - 140 °C。產率：定量。

【 0 0 3 9 】 H, NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.03 (s, 3 H)、1.38 (s, 3 H)、1.73 (s, 3 H)、1.86 (m, 12 H)、2.26 (d, 1 H)、2.47 (d, 1 H)、7.25 (m, 3 H)、7.92 (s, 1 H)、8.07 (d, 2 H)、8.18 (d, 1 H)。

實例 4

合成 5 - [4 - (2 - 羥基 - 2 - 甲基) - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基] - 3 - [4 - (2 - 羥基 - 2 - 甲基) - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基 - 苯基] - 2, 3 - 二氫 - 1, 1, 3 - 三甲基 - 1 H - 茛 (二聚物異構物 5, 式 V 之化合物)

【 0 0 4 0 】 使 5 - (2 - 氯 - 2 - 甲基 - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基) - 3 - (4 - (2 - 氯 - 2 - 甲基 - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基) 苯基) - 2, 3 - 二氫 - 1, 1, 3 - 三甲基 - 1 H - 茛 (5.2 克、

0.011 莫耳) 溶於二氯甲烷 (30 克), 及加入 30% 的 NaOH 水溶液 (7.30 克、0.055 莫耳)。在存有四丁基溴化銨 (0.10 克) 下, 迴流加熱混合物。經過 8 小時後, 反應完成 (TLC SiO₂、甲苯: 乙酸乙酯 = 8:2)。用水洗滌有機相並用硫酸鈉乾燥, 使溶劑蒸發後可得 4.5 克、如同油般的化合物 I, 油靜置後將凝固。在甲苯中使樣品結晶而得白色粉末, 熔點為 117 °C - 118 °C。產率: 幾乎定量。

【0041】 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.04 (s, 3H)、1.37 (s, 3H)、1.61 (m, 12H)、1.73 (s, 3H)、2.25 (d, 1H)、2.46 (d, 1H)、3.90 - 4.10 (bs, 2OH)、7.25 (m, 3H)、7.80 (s, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.00 (d, 1H)。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

【0042】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0043】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於製備苯基二氫化茛光起始劑之製程

【英文發明名稱】PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PHENYLINDAN

PHOTOINITIATOR

【中文】

本發明係關於製造5-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基]-3-[4-(2-羥基-2-甲基)-1-側氧-丙-1-基-苯基]-2,3-二氫-1,1,3-三甲基-1H-茛(二聚物異構物5)的製程，製程包含用異丁醯基鹵化物於4-位置醯化異丙苯，然後苄基鹵化及二聚合(環化)所得產物。

【英文】

The present invention refers to a process for producing 5-[4-(2-hydroxy-2-methyl)-1-oxo-prop-1-yl]-3-[4-(2-hydroxy-2-methyl)-1-oxo-prop-1-yl-phenyl]-2,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-1H-indene (dimer isomer 5) that comprises the acylation of cumene in the 4-position with an isobutyryl halide, followed by benzylic halogenation and dimerization (cyclization) of the resulting product.

【指定代表圖】第(無)圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

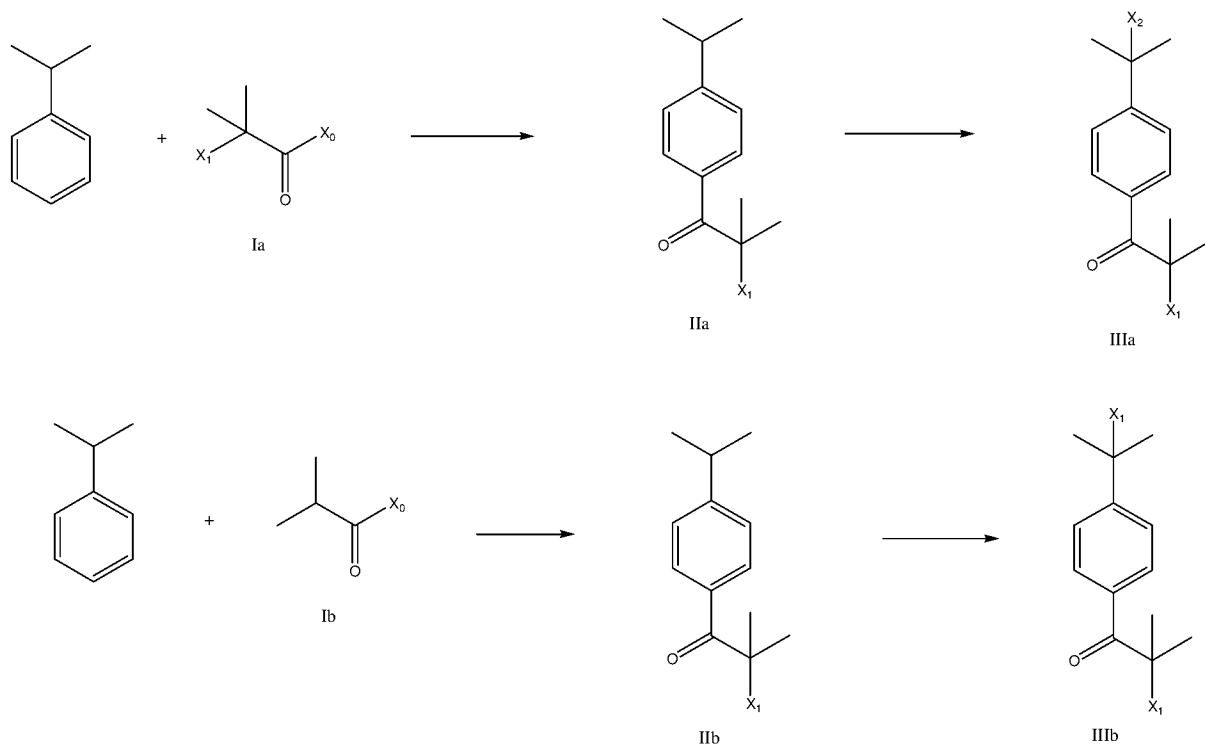
【特徵化學式】

無

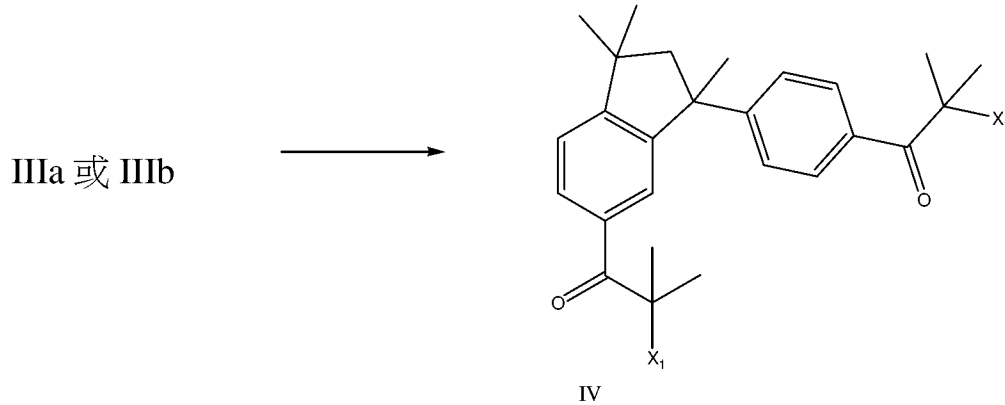
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種製備 5 - [4 - (2 - 經基 - 2 - 甲基) - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基] - 3 - [4 - (2 - 經基 - 2 - 甲基) - 1 - 側氧 - 丙 - 1 - 基 - 苯基] - 2, 3 - 二氫 - 1, 1, 3 - 三甲基 - 1 H - 茚 (二聚物異構物 5) 的製程，該製程包含下列步驟：

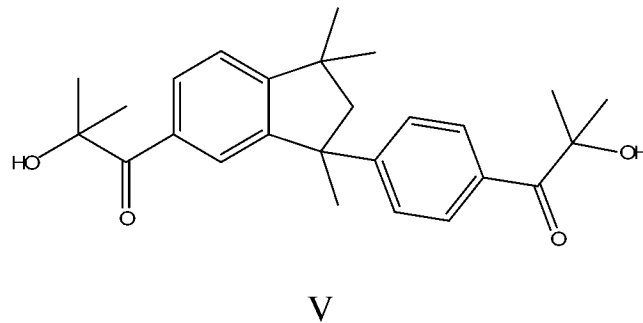
i. 依據下圖，用一式 I a 之化合物醯化異丙苯，其中 X_0 係 Cl 或 Br， X_1 係 Cl 或 Br，以得一式 II a 之化合物，並鹵化該式 II a 之化合物，以得一式 III a 之化合物，其中 X_1 和 X_2 個別為 Cl 或 Br；或者用一式 I b 之化合物醯化異丙苯，其中 X_0 係 Cl 或 Br，以得一式 II b 之化合物，並鹵化該式 II b 之化合物，以得一式 III b 之化合物，其中 X_1 係 Cl 或 Br；



ii. 依據下圖，用一酸催化劑環化該式 IIIa 或 IIIb 之化合物，以得一式 IV 之化合物，其中 X_1 係 Cl 或 Br；



iii. 使該式 IV 之化合物水解，以得一式 V 之化合物（二聚物異構物 5）。



【第 2 項】 如請求項 1 所述之製備二聚物異構物 5 的製程，其中該式 Ia 之化合物係 α -氯異丁醯基氯化物或 α -溴異丁醯基溴化物。

【第 3 項】 如請求項 1 所述之製備二聚物異構物 5 的製程，其中該式 Ib 之化合物係異丁醯基氯化物。

【第 4 項】 如請求項 1 所述之製備二聚物異構物 5 的製程，其中在步驟 i 中，就每莫耳異丙苯使用 1.50 至 1.10 莫耳的該式 Ia 或 Ib 之化合物和 1.5 至 0.1 莫耳的一路易士酸。

- 【第5項】 如請求項1所述之製備二聚物異構物5的製程，其中在步驟ii中，該酸催化劑係具磺基之一酸性離子交換樹脂或係一無機酸。
- 【第6項】 如請求項1所述之製備二聚物異構物5的製程，其中在步驟iii中，使該式IV之化合物與一鹼金屬醇氧化物反應水解，然後用一酸性水溶液水解。
- 【第7項】 如請求項6所述之製備二聚物異構物5的製程，其中該鹼金屬醇氧化物係甲醇鈉。
- 【第8項】 如請求項1所述之製備二聚物異構物5的製程，其中在步驟iii中，使該式IV之化合物與一鹼金屬氫氧化物反應水解。
- 【第9項】 如請求項8所述之製備二聚物異構物5的製程，其中該鹼金屬氫氧化物係於甲醇或於水中之30重量%的NaOH。
- 【第10項】 如請求項1至9中任一項所述之製備二聚物異構物5的製程，其中在完成步驟iii後，藉由結晶獲得固體且無異構物6之該式V之化合物。