(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118525009 A
(43)申请公布日 2024.08.20

(21)申请号 202280087917.2
(22)申请日 2022.12.20
(30)优先权数据
22150571.2 2022.01.07 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/087021 2022.12.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/131521 EN 2023.07.13
(71)申请人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国
(72)发明人 C•施韦德 J•F•豪斯
J•特蕾尔 J•马利斯
H•克罗内迈尔 M•克鲁克
M•施皮特勒
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 马青霞 刘金辉
(51)Int.Cl.
C07D 251/24(2006.01)

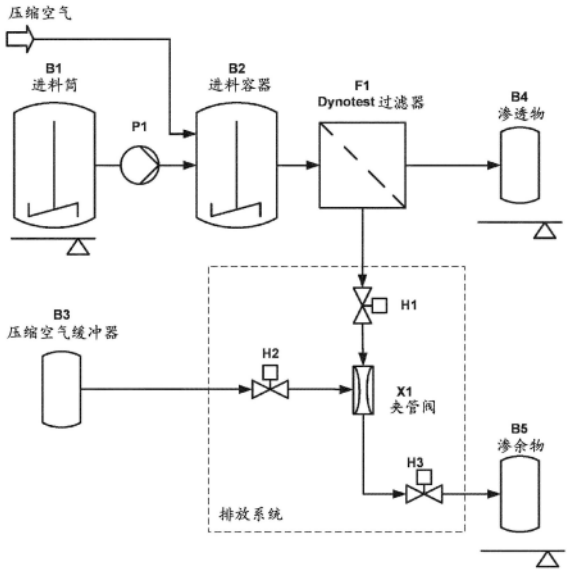
权利要求书2页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

用于分离2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)的方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从含DIOPAT的水性混合物N中分离的改进方法,其中该方法包括以下步骤:使该水性混合物N浓缩以获得具有一定固体含量的含DIOPAT的水性悬浮液S1;使溶剂从该水性悬浮液S1中蒸发;以及使该DIOPAT干燥以获得基于该DIOPAT的总重量大于90wt.-%的固体含量。



CN 118525009 A

1.一种用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从含2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的水性混合物N中分离的方法,该方法包括以下步骤:

a)使该水性混合物N浓缩以获得含2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的水性悬浮液S1,该水性悬浮液S1具有基于该水性悬浮液S1的总重量3至30wt.-%的固体含量;

b)通过搅拌接触式干燥器使溶剂从该水性悬浮液S1中蒸发;以及

c)使该2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪干燥以获得基于该2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的总重量大于90wt.-%的固体含量。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,该水性悬浮液S1具有基于该水性悬浮液S1的总重量4至28wt.-%、优选5至26wt.-%、更优选6至25wt.-%、特别地大于6至20wt.-%或大于6至17wt.-%的固体含量。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中,该水性混合物N具有6至14、优选7至13、更优选8至12、特别地9至11的pH。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,步骤a)中的浓缩通过过滤进行。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,步骤a)中的浓缩通过动态错流过滤进行,其中该水性悬浮液S1是渗余物,优选地其中,步骤a)中的排放流量通过固体的浓度、密度、粘度和/或渗透物与渗余物的比率来控制。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中,该水性混合物N在步骤a)中通过包括膜的动态错流过滤进行浓缩,其中该膜具有0.01至50μm、优选0.01至5.0μm、更优选0.1至1.5μm的孔径,和/或

该膜材料选自由以下组成的组:聚合物膜,其优选地由聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚砜(PSU)、聚醚砜(PES)、聚苯砜(PPSU)、聚四氟乙烯(PTFE)、再生纤维素(RC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)及其混合物制成;陶瓷材料,优选氧化铝;和金属筛,其优选地由不锈钢制成,优选地其中该膜材料是由聚偏二氟乙烯(PVDF)制成的聚合物膜。

7.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,步骤a)中的浓缩通过搅拌接触式干燥器、优选薄膜蒸发器进行。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中,步骤b)中的该搅拌接触式干燥器是薄膜蒸发器。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,步骤b)中的蒸发提供含2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的水性悬浮液S2,该水性悬浮液S2具有基于该水性悬浮液S2的总重量10至90wt.-%、优选20至85wt.-%、更优选30至85wt.-%、特别地40至80wt.-%的固体含量。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中,步骤b)中的平均壁温为70℃至250℃、优选90℃至180℃、特别地100℃至160℃。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中,步骤c)中的该2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪通过搅拌接触式干燥器、优选缓慢旋转线性干燥器来干燥。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中,步骤c)中的该2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪通过盘式干燥器干燥,优选地其中,夹套被加热但盘不被加热。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中,步骤c)中的温度为120℃至200℃、优选130℃至180℃、特别地140℃至170℃。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中,该方法是连续的方法。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其中,来自步骤a)的该水性混合物N具有基于该水性混合物N的总重量0至小于10wt.-%、优选1至8wt.-%、特别地1至6wt.-%的固体含量和/或是通过前述过滤步骤、优选地通过前述超滤步骤或纳滤步骤提供的。

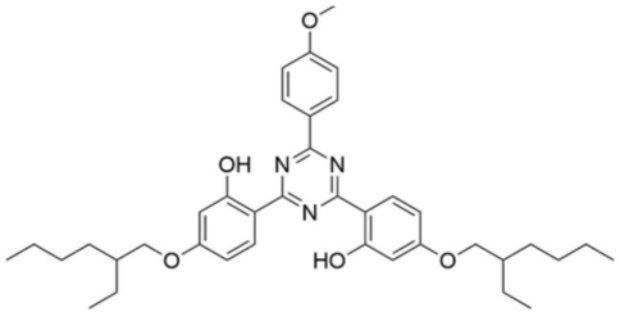
16.一种2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT),其具有通过DIN ISO 697测定的0.40至1.20g/mL的堆积密度。

用于分离2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)的方法

[0001] 本发明提供一种用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从含DIOPAT的水性混合物N中分离的改进方法,其中该方法包括以下步骤:使该水性混合物N浓缩以获得具有一定固体含量的含DIOPAT的水性悬浮液S1;使溶剂从该水性悬浮液S1中蒸发;和使该DIOPAT干燥以获得基于该DIOPAT的总重量大于90wt.-%的固体含量,以及通过该改进方法获得的具有特定堆积密度的DIOPAT。

[0002] 2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)是用于制备UV吸收剂Tinosorb®S(也称为2,2-[6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基]双{5-[(2-乙基己基)氧基]苯酚}、茴香三嗪(anisotriazine)、双-乙基己氧基苯酚甲氧基苯基三嗪、或贝莫三嗪醇(bemotrizinol);CAS号187393-00-6)的起始材料,该UV吸收剂Tinosorb®S具有以下化学式。

[0003]

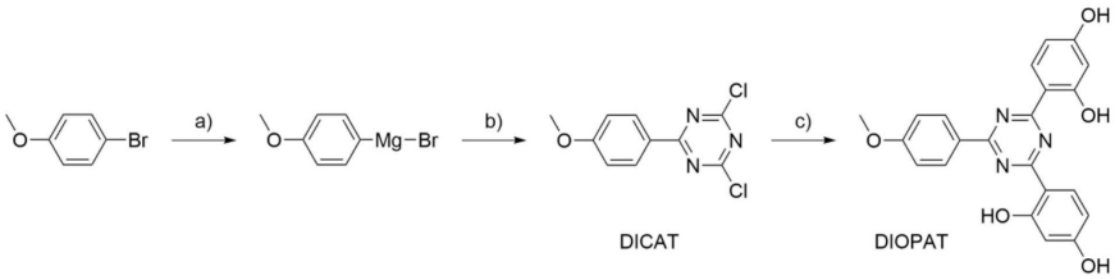


Tinosorb S

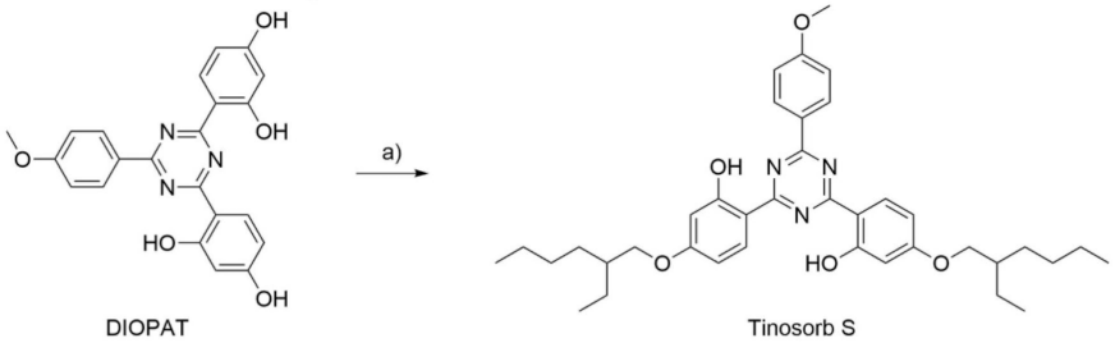
[0004] Tinosorb®S是吸收UVB和UVA射线的宽带UV吸收剂。因此,Tinosorb®S是用于防晒组合物和化妆品应用的重要成分。

[0005] DIOPAT的一种可能的合成路线通过两步进行,在格利雅(Grignard)条件下由4-溴苯甲醚和氰尿酰氯开始形成中间体DICAT。在第二合成步骤中,DICAT与间苯二酚在傅-克(Friedel-Crafts)反应中进行反应以形成DIOPAT。在下文中,绘示了由4-溴苯甲醚和氰尿酰氯开始的DIOPAT的合成路线,其中典型地应用参数a)Mg,THF;b)氰尿酰氯,THF;和c)间苯二酚,甲苯/苄腈,$AlCl_3$。

[0006]



[0007] 为了完成Tinosorb®S的合成,典型地进行第三步骤,用异辛基氯进行DIOPAT的烷基化。在下文中,绘示了得到Tinosorb®S的反应,其中典型地应用参数a)异辛基氯,碱,DMF。

[0008] 

[0009] 关于DIOPAT的制备,DIOPAT的后处理程序和分离造成了困难。

[0010] 典型地,将包含DIOPAT的反应混合物在预装的氢氧化钠溶液上淬灭。然后来自傅-克反应的产物DIOPAT以及铝盐(Al盐)溶解在碱性氢氧化钠水溶液中。通过相分离来分离有机反应溶剂(例如,甲苯和苄腈的混合物)。可以汽提出残余的有机溶剂以确保不含有机溶剂的水相。然后,通过酸化该混合物来使DIOPAT从碱性DIOPAT/Al盐溶液中沉淀。如果建立低pH(pH<1),则Al盐仍溶解在水相中,而DIOPAT沉淀为固体。

[0011] 然而,将沉淀的DIOPAT与Al盐溶液分离的标准过滤方法(如使用压滤机)具有缺点。特别地,该过滤方法是手动、耗时且开放的方法,这在经济上缺乏吸引力并且在技术规模上导致安全问题。此外,DIOPAT会与不期望的有机杂质2,4-二羟基二苯甲酮(2,4-DHBP)(其为DIOPAT制备的副产物)一起获得。DIOPAT(其用于得到Tinosorb®S的最终反应步骤)中不期望的2,4-DHBP副产物杂质增加了昂贵反应物异辛基氯的消耗并产生不期望的副产物,因此增加了生产成本。

[0012] 改进Al盐与DIOPAT的分离具有挑战性。由于DIOPAT在具有在水相与有机相之间的完全混溶性间隙的有机溶剂中的溶解度低,因此通过相分离将Al盐与DIOPAT分离是不合适的。另一方面,由于酸性$AlCl_3$/DIOPAT悬浮液的腐蚀行为,其中金属材料与这些悬浮液接触的大多数过滤设备都是不合适的。然而,在用$AlCl_3$的傅-克反应中获得的Al盐以及有机副产物对于随后得到最终Tinosorb®S的反应不利并且需要将其与DIOPAT分离。

[0013] WO 2020089323和WO 202016366提供了基于超滤的分离技术。获得的悬浮液可以通过喷雾干燥来干燥,然而这是耗能的。

[0014] 因此,本发明的目的是提供一种节能的分离DIOPAT的方法。

[0015] 此外,本发明的目的是提供一种从DIOPAT/Al盐溶液中分离DIOPAT的改进方法,该DIOPAT/Al盐溶液是在淬灭用于制备DIOPAT的傅-克反应的反应混合物并去除有机溶剂之后获得的。

[0016] 本发明的另外的目的是提供一种用于分离DIOPAT的方法,该方法避免了手动、耗时且开放的过滤方法。

[0017] 本发明的另一个目的是提供一种用于分离DIOPAT的改进方法,其中不仅将铝盐而且还将有机副产物同时与DIOPAT分离。

[0018] 本发明的另一个目的是提供一种用于分离DIOPAT的改进方法,其中改进了DIOPAT的堆积密度。

[0019] 出人意料地发现,这些目的中的至少一个可以通过一种用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从含2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-

甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的水性混合物N中分离的方法来实现,该方法包括以下步骤:

[0020] a)使该水性混合物N浓缩以获得含2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的水性悬浮液S1,该水性悬浮液S1具有基于该水性悬浮液S1的总重量3至30wt.-%的固体含量;

[0021] b)通过搅拌接触式干燥器使溶剂从该水性悬浮液S1中蒸发;以及

[0022] c)使该2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪干燥以获得基于该2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪的总重量大于90wt.-%的固体含量。

[0023] 本发明的优选实施例可以在权利要求、说明书和实例中找到。应当理解,本发明主题的以上提及的特征和下面将要说明的那些特征不仅在各自给出的组合中是优选的,而且还在不脱离本发明范围的情况下在其他组合中也是优选的。

[0024] 在详细描述本发明的示例性实施例之前,给出对理解本发明重要的定义。

[0025] 图1表示示意性微滤。

[0026] 如本说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文另外明确规定,否则单数形式的“一个/种(a/an)”也包括相应的复数。在本发明的上下文中,术语“约(about)”或“大约(approx./approximately)”表示本领域技术人员将理解仍然确保论述的特征的技术效果的准确度区间。该术语典型地指示与所指示的数值偏离±20%、优选±15%、更优选±10%、甚至更优选±5%、并且特别地±2%。应当理解,术语“包括/包含”不是限制性的。出于本发明的目的,术语“由…组成”被认为是术语“包括/包含”的优选实施例。

[0027] 如本文所用,术语样品的“固体含量”是指所述样品中的固体。渗余物中固体含量SC(主要是DIOPAT)计算为渗余物中的蒸发残余物(也称为“干质量”)减去渗透物的蒸发残余物的差。蒸发残余物通过红外干燥天平(梅特勒托利多(Mettler Toledo)HX204;110℃;质量恒定140s)测量。

[0028] 如本文所用,术语“水性碱性混合物M”是指包含如本文所定义的组分(i)、(ii)和(iii)的混合物,其典型地在用氢氧化钠水溶液淬灭制备DIOPAT(即组分(i))的傅-克反应混合物并去除有机相之后获得。水性碱性混合物M的pH为10或更大,并且优选在10至15、更优选12至14、特别地12至13.5的范围内。Al盐的量将典型地在基于水性碱性混合物M的总重量按重量计1%至20%、优选按重量计1%至10%的范围内,并且2,4-DHBP的量将典型地在基于水性碱性混合物M的总重量按重量计0.5%至5%、优选按重量计0.5%至2%的范围内。另一方面,DIOPAT的量将典型地在基于水性碱性混合物M的总重量按重量计6%至20%、优选按重量计7%至14%的范围内。

[0029] 如本文所用,“2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪”(DIOPAT)是本发明方法中感兴趣的化合物,因为如上所述它是用于制备Tinosorb®S的前体。2,4-二羟基二苯甲酮是其根据一个可能的合成路线进行制备的副产物。如本文所用,术语“铝盐”(Al盐)是指包括三氯化铝和/或氢氧化铝以及氧化铝钠($NaAlO_2$)或其混合物的铝盐。由于傅-克反应需要三氯化铝,因此这些铝盐在DIOPAT的制备中获得。

[0030] 应当理解,水性碱性混合物M还可以包含另外的组分,例如氯化钠(作为在淬灭时三氯化铝与氢氧化钠反应的结果)以及氢氧化钠。另外,氧化铝钠($NaAlO_2$)可以在淬灭时形成并因此存在于水性碱性混合物M中。此外,如果向DIOPAT的转化不完全或者使用了过量的

DICAT或间苯二酚,则可能存在残余量的起始材料DICAT和间苯二酚。

[0031] 如本文所用,术语“酸化的混合物M”是指包含如本文所定义的组分(i)、(ii)和(iii)的混合物,其由进行酸化后的水性碱性混合物M获得。酸化的混合物M另外地包含一定量的来自中和反应的盐、优选氯化钠。由于中和反应而获得的盐的优选量在基于酸化的混合物M的总重量按重量计5%至15%的范围内。此外,代替碱如氢氧化钠,将存在酸、优选氯化氢。酸化的混合物M的pH优选<1。

[0032] 如本文所用,术语“酸化”是指添加酸。优选的酸包括强无机酸,如硫酸或盐酸。优选地,该方法的步骤i.a)中的“酸化”是用盐酸、特别是氯化氢水溶液进行的。该氯化氢溶液的优选浓度在20%至37%的范围内、优选在36%至37%的范围内。作为酸化步骤i.a)的结果,可以通过氢氧化钠与氯化氢的反应形成氯化钠。

[0033] 如本文所用,术语“pH<1”是指低于1的pH。

[0034] 在通过纳滤进行该方法的分离步骤ii.a)之后,DIOPAT以碱性水溶液S的形式作为渗余物获得。关于这一点,术语“水溶液S”是指步骤ii.a)中获得的包含DIOPAT的溶液。当在步骤ii.a)中获得时,水溶液S典型地具有7或更大或高至14、优选7至14、更优选8至14、特别地9至13.5的pH值,并且因此被称为“碱性水溶液S”。应当理解,碱性水溶液S可能不仅包含DIOPAT,而且还包含残余量的Al盐和2,4-DHBP,以及可选地如以上所提及的其他杂质。然而,铝的残余量将典型地基于碱性水溶液S的总重量按重量计低于1%、优选按重量计低于0.5%或甚至按重量计低于0.2%,并且2,4-DHBP的残余量将典型地基于碱性溶液的总重量按重量计低于2%、优选按重量计低于0.8%或甚至按重量计低于0.7%,而DIOPAT的量将典型地为碱性水溶液S的按重量计至少4%、优选按重量计至少5%、或按重量计至少6%、或按重量计至少7%、或按重量计至少8%。在所述方法的步骤ii.b)中,然后将水溶液S的pH调节至9.5或更低的pH以使DIOPAT沉淀。如本文所用,“将pH调节至9.5或更低的pH”用酸进行。优选的酸包括强无机酸,如硫酸或盐酸。优选地,该方法的步骤ii.b)中的“将pH调节至9.5或更低的pH”是用盐酸、特别是氯化氢水溶液进行的。该氯化氢溶液的优选浓度在20%至37%的范围内、优选在36%至37%的范围内。优选地,将pH调节至8或更低的pH、优选地调节至在6至8的范围内的值。作为pH调节步骤ii.b)的结果,可以通过氢氧化钠与氯化氢的反应形成额外的氯化钠。因此,在步骤ii.b)之后,水溶液S优选地包含额外量的氯化钠。

[0035] 如本文所用,术语“沉淀”是指化合物的固体形成。

[0036] 如本文所用,术语“渗滤”(DF)是错流过滤的子类型并且是指一种方法,其中使包含沉淀化合物的悬浮液与溶解的组分分离,这些溶解的组分鉴于其尺寸而可通过膜渗透。不通过膜的悬浮液被称为“渗余物”,而通过膜的包含溶解组分的溶液被称为“渗透物”。在渗滤期间,优选将悬浮液从进料容器连续地泵送至膜,并从膜返回至进料容器中。渗滤可以作为连续过程进行,其中将额外的溶剂连续地添加到渗余物中,并且将渗透物连续地去除。这导致洗涤了渗余物中的沉淀化合物。优选地,渗滤步骤i.c)包括用水以3至6、优选4至5、更优选4.5的洗涤因子进行洗涤,其中术语“洗涤因子”,也称为“渗滤因子”,是指水(也称为渗滤溶剂)相对于如在步骤i.c)中使用的悬浮液的量。关于这一点,WO 2020016366披露了合适的方法。

[0037] 如本文所用,在如以下概述的方法的步骤i.c)的上下文中的表述“pH从<1增加到至多3”意指,在渗滤步骤期间pH可能由于用额外溶剂(在当前情况下优选为水)去除HCl或

其他酸而增加。相应地选择额外溶剂的量。例如,洗涤因子为4.5导致在2至3、优选2.3至2.8的范围内的pH。由于酸性的pH值,可以避免沉淀的DIOPAT溶解以及由此避免分离的DIOPAT的量减少。当然,应当理解pH不一定增加到如上所指示的值。如果使用较少的渗滤溶剂,则pH也可能较不显著地增加。此外,由于随时间的推移在连续过程中添加了额外的溶剂,pH值将只会随着渗滤溶剂量的增加而缓慢增加。

[0038] 如本文所用,在本发明方法的步骤i.c)的上下文中的表述"温度保持在80℃至95℃的范围内"意指,经受渗滤步骤的混合物的温度、特别是渗余物的温度例如通过使用加热装置或通过添加经预热的洗涤水而保持在80℃至95℃的温度。重要的是温度保持在该高范围内,以便使2,4-二羟基二苯甲酮保持在溶液中,从而可以通过渗滤步骤额外地去除该副产物。应当理解,当进行该方法的步骤i.c)时,温度可以在80℃至95℃的范围内变化。优选地,温度在步骤i.c)的渗滤开始时在85℃至95℃的范围内,并且然后温度随时间的推移降低至80℃至90℃的范围,例如由于用在80℃至90℃的范围内的温度下提供的额外溶剂进行稀释。因此,当在连续添加额外溶剂下进行渗滤步骤时,温度可以在80℃至90℃的范围内。

[0039] 如本文所用,术语"浓缩因子"是指包含沉淀的化合物和溶解组分的悬浮液的起始体积与渗滤过程期间已将溶解组分和部分溶剂(渗透物)去除之后的包含沉淀的化合物的悬浮液(渗余物)的最终体积的比率。应当理解,可以连续地添加到渗余物中的额外溶剂的浓缩因子不影响该浓缩因子,因为连续添加到渗余物中的相同量的额外溶剂将通过去除渗透物而从体系中连续去除。

[0040] 如本文所用,"纳滤"是用具有2nm或更小的孔径的纳滤膜进行的。这样的纳滤膜在本领域中也被称为具有70%的标准NaCl渗余率。由于根据本发明纳滤是用碱性混合物M进行的,因此纳滤膜优选为基于聚合物的纳滤膜,特别是聚醚砜膜过滤器(例如可从日东电工公司(Nitto Denko)获得),其在强碱性溶液中即使在升高的温度下也是稳定的。

[0041] 在纳滤步骤ii.a)中,将DIOPAT由膜保留并因此由于较高的分子尺寸和高阴离子电荷而以纳滤的渗余物获得。在过滤步骤ii.c)中,将DIOPAT由膜保留并因此由于其沉淀状态而以过滤的渗余物获得。如本文所用,术语"渗余物"是指不通过膜的包含组分的溶液或悬浮液,而术语"渗透物"是指通过膜并且包含那些对于其来说膜可渗透的(即通过膜的)组分的溶液。关于这一点,WO 2020089323披露了合适的方法。

[0042] 如本文所用,术语"悬浮液"表示包含溶剂和沉淀物的非均相混合物。对于渗滤过程,沉淀物的颗粒必须大于膜的孔径。

[0043] 如本文所用,术语"溶解"或"溶液"表示包含溶剂和溶解的组分(例如盐的离子)的均相混合物。在渗滤过程中,溶解的组分必须足够小,使得它们可以通过膜。

[0044] 在本发明方法的步骤b)中,溶剂通过搅拌接触式干燥器从水性悬浮液S1中蒸发。在此上下文中,术语"溶剂"涵盖水性悬浮液S1中存在的任何类型的溶剂,特别地还是水。

[0045] 如本文所用,术语"微滤"和"超滤"均是指一种方法,其中使包含沉淀化合物的悬浮液与溶解的组分分离,这些溶解的组分鉴于其尺寸而可通过膜渗透。典型地,用于微滤和/或超滤的膜的孔径范围为约10nm至50μm、优选20至3000nm、并且特别地30至2000nm。进一步优选的孔径可以在100nm至50μm、优选500nm至35μm、并且特别地1至30μm的范围内。进一步优选的孔径可以在10至200nm、优选20至150nm、并且特别地30至80nm的范围内。

[0046] 下文描述关于本发明方法的优选实施例。

[0047] 在本发明的优选实施例中,步骤a)至c)通过不同的装置、即通过不同的设备进行。

[0048] 如以上已经指出的,本发明涉及一种用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从含DIOPAT的水性混合物N中分离的方法。优选地,含DIOPAT的水性混合物N具有6至14、优选7至13、更优选8至12、特别地9至11的pH。

[0049] 如以上所提及的,DIOPAT可以通过DICAT与间苯二酚的傅-克反应和随后的在预装的氢氧化钠溶液上进行淬灭来形成。以上概述的随后的酸化通常提供含Al盐的水相,而DIOPAT沉淀为固体,可以将其过滤并中和至期望的pH。因此,通过上述路线提供水性混合物N可以是一种选择。

[0050] 可替代地,含DIOPAT的水性混合物N可以通过前述过滤、例如如以下进一步描述的步骤i)/ii)来提供。关于这一点,可以提到超滤和纳滤。

[0051] 关于这一点,含DIOPAT的水性混合物N可以通过前述的包括用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从水性碱性混合物M中分离的方法的过滤步骤i)来提供,该水性碱性混合物M包含:

[0052] (i)2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪;

[0053] (ii)2,4-二羟基二苯甲酮;以及

[0054] (iii)铝盐;

[0055] 其中该方法包括以下步骤:

[0056] i.a)通过将混合物M酸化至pH<1来使2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪沉淀;

[0057] i.b)将酸化的混合物M加热至在80℃至95℃范围内的温度;

[0058] i.c)通过用水渗滤来用陶瓷膜将沉淀的2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪与溶解的2,4-二羟基二苯甲酮和溶解的铝盐分离,其中pH从<1增加到至多3并且温度保持在80℃至95℃的范围内,

[0059] 其中分离步骤i.c)提供呈渗余物中水性悬浮液形式的沉淀的2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪,以及呈渗透物中的水溶液形式的溶解的2,4-二羟基二苯甲酮和溶解的铝盐,如WO 2020016366中披露的,其中该方法优选地包括步骤i.d),将步骤i.c)中获得的渗余物的水性悬浮液中和以获得5至11、优选6至10、更优选6至8、特别地约7的pH。还可以将渗余物的水性悬浮液调节至6至14、优选7至13、更优选8至12、特别地9至11的pH。

[0060] 此外,含DIOPAT的水性混合物N可以通过前述的包括用于将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)从水性碱性混合物M中分离的方法的纳滤步骤ii)来提供,该水性碱性混合物M具有10或更大的pH并且包含:

[0061] (i)2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪;

[0062] (ii)2,4-二羟基二苯甲酮;

[0063] (iii)铝盐;

[0064] 其中该方法包括以下步骤:

[0065] ii.a)通过碱性混合物M的纳滤将2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪与铝盐和2,4-二羟基二苯甲酮分离,其中2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪以碱性水溶液S的形式作为渗余物获得;

[0066] ii.b)通过将水溶液S的pH调节至9.5或更低的值来使2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪沉淀;

[0067] ii.c)通过过滤将沉淀的2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪从水溶液S中分离,其中2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪以水性悬浮液SP的形式作为渗余物获得;

[0068] 其中纳滤步骤ii.a)在10至40巴的压力和在20℃至60℃范围内的温度下进行,如WO 2020089323中所披露的。优选地,所述方法提供具有6至14、优选7至13、更优选8至12、特别地9至11的pH的含DIOPAT的水性混合物N。

[0069] 优选地,来自步骤a)的水性混合物N具有基于水性混合物N的总重量0至小于10wt.-%、优选1至8wt.%、特别地1至6wt.-%的固体含量。特别优选的是,来自步骤a)的所述水性混合物N通过前述的过滤步骤、优选通过前述的超滤步骤或纳滤步骤提供。在具体实施例中,来自步骤a)的所述水性混合物N通过如上所描述的前述过滤步骤i)提供。在另一个具体实施例中,来自步骤a)的所述水性混合物N通过如上所描述的前述纳滤步骤ii)提供。

[0070] 在优选的实施例中,水性悬浮液S1具有基于水性悬浮液S1的总重量4至28wt.-%、优选5至26wt.-%、更优选6至25wt.-%、特别地大于6至20wt.-%或大于6至17wt.-%的固体含量。关于这一点,水性悬浮液S1的固体含量优选地包含基于固体含量的总重量90至99.9wt.-%、更优选95至99.7wt.-%、并且特别地97至99.5wt.-%的DIOPAT。

[0071] 优选地,当将水性混合物N以wt.-%计的固体含量与水性悬浮液S1以wt.-%计的固体含量进行比较时,步骤a)中的浓缩提供了1.2至5倍、更优选1.5至4.5倍、甚至更优选1.8至4.0倍、并且特别地2.0至3.5倍的固体含量的增加。

[0072] 在优选的实施例中,步骤a)中的浓缩通过过滤、优选动态错流过滤和/或微滤进行。

[0073] 在另一个优选的实施例中,步骤a)中的浓缩通过动态错流过滤、并且优选通过微滤进行,其中水性悬浮液S1是渗余物,优选地其中,步骤a)中的排放流量通过固体的浓度、密度、粘度和/或渗透物与渗余物的比率来控制。

[0074] 在优选的实施例中,水性混合物N在步骤a)中通过动态错流过滤、并且优选通过微滤进行浓缩,其中膜具有0.01至50μm、优选0.01至5.0μm、更优选0.1至1.5μm的孔径。特别优选的是,膜具有0.01至4.0μm、优选0.05至2.0μm、更优选0.1至0.5μm的孔径。

[0075] 在优选的实施例中,水性混合物N在步骤a)中通过包括膜的动态错流过滤、并且优选通过微滤进行浓缩,其中该膜选自由以下组成的组:聚合物膜,其优选地由聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚砜(PSU)、聚醚砜(PES)、聚苯砜(PPSU)、聚四氟乙烯(PTFE)、再生纤维素(RC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)及其混合物制成;陶瓷材料,优选氧化铝;和金属筛,其优选地由不锈钢制成,优选地其中该膜材料是由聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚醚砜(PES)或聚四氟乙烯(PTFE)制成、特别地由聚偏二氟乙烯(PVDF)制成的聚合物膜。

[0076] 优选地,膜具有在40℃至300℃、更优选50℃至200℃、甚至更优选60℃至150℃、并且特别地80℃至120℃的范围内的热稳定性。关于这一点,聚合物膜的热稳定性优选在40℃至150℃、更优选50℃至130℃、甚至更优选65℃至110℃、并且特别地80℃至100℃的范围内。

[0077] 优选地,步骤a)中的跨膜压力(TMP;确定为渗余物的压力与渗透物的压力的差)在

0.2至5巴的范围内、更优选在0.3至3巴的范围内、甚至更优选在0.4至2巴的范围内、并且特别地在0.5巴至1巴的范围内。

[0078] 平均表面速度优选地在1至20m/s、更优选2至16m/s、并且特别地3至10m/s的范围内。

[0079] 步骤a)中的浓缩优选地通过单个过滤阶段或通过一系列连续的过滤阶段进行。在优选的实施例中,步骤a)中的浓缩通过1至50个阶段、更优选通过8至30个阶段、甚至更优选通过9至21个阶段进行。

[0080] 在另一个优选的实施例中,步骤a)中的浓缩通过搅拌接触式干燥器、优选薄膜蒸发器进行。可以使用任何本领域已知的薄膜蒸发器。优选地,步骤b)中的平均壁温为70℃至250℃、优选90℃至180℃、特别地100℃至160℃。

[0081] 应当理解,在步骤a)中的浓缩通过搅拌接触式干燥器进行的情况下,将获得的水性悬浮液S1转移至附加的搅拌接触式干燥器中以在步骤b)中进行蒸发,优选地其中这些接触式干燥器串联连接。该附加的接触式干燥器的类型可以相同或不同。

[0082] 在优选的实施例中,步骤b)中的蒸发提供了含DIOPAT的水性悬浮液S2,该水性悬浮液S2具有基于水性悬浮液S2的总重量10至90wt.-%、优选20至85wt.-%、更优选30至85wt.-%、特别地40至80wt.-%的固体含量。特别优选的是步骤b)中的蒸发提供了含DIOPAT的水性悬浮液S2,该水性悬浮液S2具有基于水性悬浮液S2的总重量20至90wt.-%、优选40至85wt.-%、更优选60至85wt.-%、特别地65至80wt.-%的固体含量。

[0083] 优选地,当将水性悬浮液S1以wt.-%计的固体含量与水性悬浮液S2以wt.-%计的固体含量进行比较时,步骤b)中的蒸发提供了1.5至20.0倍、更优选2.0至15.0倍、甚至更优选2.5至10.0倍、并且特别地3.0至5.5倍的固体含量的增加。

[0084] 优选地,步骤b)中的平均壁温为70℃至250℃、优选90℃至180℃、特别地100℃至160℃。

[0085] 在优选的实施例中,步骤b)中的搅拌接触式干燥器是薄膜蒸发器。可以使用任何本领域已知的薄膜蒸发器。

[0086] 优选地,步骤b)中平均传热系数在100至1000W/m^2*K、更优选200至800W/m^2*K、并且特别地400至700W/m^2*K的范围内。

[0087] 优选地,步骤b)在大气条件下进行。

[0088] 在步骤b)中使用薄膜蒸发器的情况下,旋转优选地在200至1000rpm、更优选300至900rpm、甚至更优选400至800rpm、并且特别地500至700rpm的范围内。

[0089] 优选地,步骤b)中的含DIOPAT的悬浮液S2中的DIOPAT具有0.5至20mm、更优选0.8至15mm、并且特别地1至10mm的粒度。

[0090] 在优选的实施例中,步骤c)中的DIOPAT通过搅拌接触式干燥器、更优选缓慢旋转线性干燥器来干燥。

[0091] 优选地,步骤c)中的DIOPAT通过盘式干燥器干燥,更优选地其中,夹套被加热但盘不被加热。

[0092] 优选地,步骤c)中的温度为120℃至200℃、更优选130℃至180℃、特别地140℃至170℃。

[0093] 优选地,获得固体含量为基于2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,

3,5-三嗪的总重量大于93wt.-%、更优选大于95wt.-%、并且特别地大于97wt.-%的2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪。

[0094] 在优选的实施例中,该方法是连续方法,即步骤a)至c)的设备串联连接。

[0095] 关于这一点,排气管线优选地包括过滤器以避免携带潜在的灰尘。

[0096] 在优选的实施例中,步骤b)和c)的总传热在300至1600kW、优选400至1300kW、并且特别地450至800kW的范围内。

[0097] 优选地,本发明方法提供具有优选通过DIN ISO 697/EN ISO 60、特别地通过DIN ISO 697、甚至更特别地DIN ISO 697:1984测定的大于0.4g/mL、更优选大于0.5g/mL、甚至更优选大于0.6g/mL并且特别地大于0.7g/mL的堆积密度的DIOPAT。还优选的是,本发明方法提供具有0.4至1.2g/mL、更优选0.6至1.1g/mL、甚至更优选大于0.7至1.0g/mL并且特别地大于0.8至0.9g/mL的堆积密度的DIOPAT。

[0098] 在第二方面,本发明涉及2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT),其具有通过DIN ISO 697、特别地DIN ISO 697:1984测定的0.40至1.20g/mL的堆积密度。优选地,2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪通过DIN ISO 697、特别地DIN ISO 697:1984测定的堆积密度为0.50至1.10、更优选0.6至1.05g/mL、甚至更优选大于0.7至1.0g/mL、并且特别地大于0.8至0.9g/mL。本发明第二方面的2,4-双-(2,4-二羟基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪(DIOPAT)通过根据本发明的方法获得。

[0099] 实例

[0100] 实例1:在91℃下微滤

[0101] 根据WO 2020016366的实例UF1生产具有约5.9wt.-%的固体含量的中和的含DIOPAT的水性混合物。如下进一步处理该中和的悬浮液。

[0102] 微滤实验使用由迈纳德公司(Microdyn-Nadir)提供的微滤膜MV020T进行。

[0103]

供应商	名称	膜材料	背衬材料	孔径 [μm]	最大温度 [°C]	pH值
迈纳德公司	MV020 T	PVDF	聚酯	0.2	95	1-11

[0104] 在进料筒B1中提供新鲜进料并将其通过进料容器B2中液位控制的泵P1进行泵送(参见图1)。用压缩空气对进料容器B2进行加压以在Dynotest过滤器F1中提供恒定的跨膜压力(TMP)。为了即使在低渗余物通量的情况下也能得到明确限定的渗余物(也称为浓缩物)排放,使用由夹管阀X1、压缩空气缓冲器B3和时控阀H1、H2和H3组成的蠕动排放系统。对用于排放的浓缩物B5、产生的渗透物B4和进料材料B1的容器连续称重。通过B2中的液位和校准曲线记录B2的含量。

[0105] 设备以连续操作模式使用。使用蒸发残余物12wt.-%的中和的湿Diopat作为进料材料。该进料材料由压滤机的压滤饼通过与水混合、均化并用NaOH中和来生产。

[0106] 将材料在筒B1中用脱盐水稀释至3.1wt.-%的蒸发残余物。干质量(DM)是如通过红外干燥天平(梅特勒托利多HX204;110℃;质量恒定140s)测量的样品中的总的(可溶性和不溶性)干物质。

[0107] 首先,用经稀释的Diopat悬浮液填充进料容器B2,搅拌并调温至91℃。将B2加压至1巴。Dynotest过滤器F1的转子以35Hz的VFD驱动器输出频率启动。平均表面速度为5.7m/s。

[0108] 一旦生产的渗透物收集在筒B4中,就打开蠕动排放系统并且将浓缩物送至筒B5。使用控制回路,使夹管阀在给定的等待时间之后周期性地致动。通过改变等待时间,可以建立恒定的浓缩物质量流量。为了得到固定的浓缩因子,通过渗透物质量流量和浓缩物质量流量的渗透物与渗余物的比率(P/R)控制等待时间。P/R比设定为10。操作设备两小时。渗余物质量流量为0.27kg/h。渗透物质量流量为2.58kg/h。获取渗余物和渗透物的样品并针对如上所描述的蒸发残余物进行分析。渗余物中的固体含量SC(主要是DIOPAT)计算为渗余物中的干质量减去渗透物中的干质量的差。渗透物的蒸发残余物为0.5wt.-%。渗余物的蒸发残余物为25.0wt.-%。因此,渗余物的固体含量(主要是DIOPAT)为24.5wt.-%。

[0109] 实例2:在46℃下微滤

[0110] 设备如实例1中所描述的操作。将进料材料在筒B1中用脱盐水稀释至1.1wt.-%的蒸发残余物。

[0111] 容器B2中的温度为46℃。P/R比设定为14。操作设备一小时。渗余物质量流量为0.31kg/h。渗透物质量流量为4.31kg/h。渗透物的蒸发残余物为0.2wt.-%。渗余物的蒸发残余物为12.1wt.-%。因此,渗余物的固体含量(主要是DIOPAT)为11.9wt.-%。

[0112] 实例3:干燥

[0113] 使具有11.2wt.-%的固体含量的含DIOPAT的悬浮液在如表1中阐述的条件下经受具有0.025m^2的热交换面积的薄膜蒸发器。该含DIOPAT的悬浮液根据EP 0775698的实例1b可得到,随后在碱性条件下水解、相分离以及随后进行酸性沉淀。然后可以将获得的DIOPAT用相应量的水悬浮。

[0114] 表1:实验参数

[0115]

实验	进料持续时间 [min]	湿进料速率 [g/h]	壁温 [°C]	压力 [毫巴]	产物含水量 [wt.-%]
T4	-	-	200	大气压	-
备注: T4 由于设备问题停止实验					

[0116]

实验	进料持续时间 [min]	湿进料速率 [g/h]	壁温 [°C]	压力 [毫巴]	产物含水量 [wt.-%]
T5	18	500	200	大气压	2.5
备注：由于空进料容器而停止实验					
T6	42	772	200	大气压	2.3
T7	20	1009	200	大气压	6.9
T8	22	912	200	大气压	12.1
备注：与所有其他实验相比，T8 干燥器转数提高					
T9	22	910	180	大气压	3.9
T10	31	631	180	大气压	11.0
T11	30	676	180	大气压	13.1
T12	20	457	180	大气压	3.7
T13	20	872	180	大气压	6.5
T14	16	1080	180	大气压	3.8
T15	32	722	155	大气压	8.6
T16	37	456	155	大气压	0.9
T17	30	320	155	大气压	0.7
T18	20	949	155	大气压	4.0
T19	20	707	155	150	0.8
T20	21	992	155	150	0.3
T21	20	1640	155	150	17.0

[0117] 如可以从以上表1看出的,当以较高的进料速率为目标时,将不太可能实现低于3wt.-%的残余水分含量。

[0118] 使已经根据WO 202016366的实例UF1过滤的具有12.0wt.-%的固体含量的含DIOPAT的悬浮液在如表2中阐述的条件下经受具有0.025m^2的热交换面积的薄膜蒸发器。应当理解,该悬浮液在进行超滤之后具有3.8至5.0wt.-%的固体含量。为了改进比较,在开始实验之前将悬浮液在完全相同的薄膜设备中浓缩至12wt.-%。

[0119] 表2:实验参数

[0120]

实验	进料持续时间 [min]	湿进料速率 [g/h]	壁温 [°C]	压力 [毫巴]	产物含水量 [wt.-%]
T22	产物进料存在问题。超滤 Diopat 在相似含水量下更粘稠				
T23					
进料系统的改变：较粗的管道，搅拌的进料容器。					
T24	20	433	155	大气压	13.6
T25	18	660	155	大气压	21.1
备注：在产物容器处观察到浓缩，与出口含水量相比，残余含水量可能提高。					
T26	15	1013	155	大气压	25
T27	47	984	155	大气压	16.6

[0121] 如可以从以上表2看出的,当以较高的进料速率为目标时,对于具有降低的Al盐含量的含DIOPAT的悬浮液来说,甚至更不可能获得低于3wt.-%的残余水分含量。

[0122] 第二干燥器串联连接。

[0123] 使根据EP 0775698的实例1b(其中在实例1b中获得的产物用相应量的水悬浮)可得到的具有11.2wt.-%的固体含量的含DIOPAT的悬浮液在如表3中阐述的条件下经受具有0.025m^2的热交换面积的薄膜蒸发器。

[0124] 表3:实验参数

[0125]

实验	进料速率 [kg/h]	加热温度 [°C]	旋转 [rpm]	产物含水量 [wt.-%]
P29	65	155	500	36.7
P30	68	155	700	32.4 - 38
P31	71	155	700	33.4 - 34.5

[0126] 在接下来的实例中,添加线性干燥器。以表4中提供的参数建立总共17h的组合操作。在整个组合操作中,残余含水量为0.1-0.6wt.-%。

[0127] 表4实验参数

[0128]

实验	进料速率 [kg/h]	加热温度 [°C]	第1次旋转 [rpm]	第2次旋转 [rpm]
P32	69	155	700	30
P33	68	155	700	30

[0129] 在薄膜蒸发器之后,获得了具有1至8mm的尺寸的DIOPAT颗粒。线性干燥器之后的DIOPAT具有大约1mm的粒度。

[0130] 堆积密度根据DIN ISO 697来测定。

[0131] 与可商购的(喷雾干燥的)样品(其堆积密度为大约0.38g/cm^3)相比,来自薄膜干燥和线性干燥的DIOPAT具有显著更高的堆积密度。在薄膜干燥器之后,湿DIOPAT的堆积密度为大约0.7g/cm^3,并且来自线性干燥器的干燥粉末达到高于0.8g/m^{3}的堆积密度。与喷雾干燥相比,新的干燥途径中的粒度分布广且颗粒相对大,允许好得多的颗粒排列和两倍以上的堆积密度。经喷雾干燥的DIOPAT粉末足够小(d90为大约120μm),颗粒中的内聚力发挥作用,这典型地会阻碍散装粉末的完美排列。细节可以从表5中得到。

[0132] 表5:DIOPAT测量的堆积密度

[0133]

样品编号	来源	重量 [g]	体积 [mL]	密度 [g/cm^3]	密度平均值(3) [g/cm^3]
	商业样品	37.82	100.15	0.3776	0.3776
		37.70	100.15	0.3764	
		37.94	100.15	0.3788	
P31-T1	薄膜干燥器出口	69.09	100.15	0.6899	0.6878
		68.67	100.15	0.6857	
		68.88	100.15	0.6878	
P32-T1	薄膜干燥器出口	72.86	100.15	0.7275	0.7351
		74.23	100.15	0.7412	

[0134]

		73.76	100.15	0.7265	
P32-T2	线性干燥器出口	84.79	100.15	0.8466	0.8531
		85.81	100.15	0.8568	
		85.71	100.15	0.8558	
P33-T2	线性干燥器出口	83.06	100.15	0.8294	0.8291
		82.17	100.15	0.8205	
		83.87	100.15	0.8374	

[0135] 实例4:质量和能量平衡

[0136] 中试规模的薄膜干燥器具有1.5m^{2}的有效热交换面积。在155℃的壁温下,其可以处理70kg/h的具有约12wt.-%的固体浓度的Diopat进料(对比实例3)。薄膜干燥器根据热交换面积而扩大规模。因此,使用适合的热交换面积,可以根据需要使以上所概述的方法扩大规模,以便提供节能的Diopat分离。

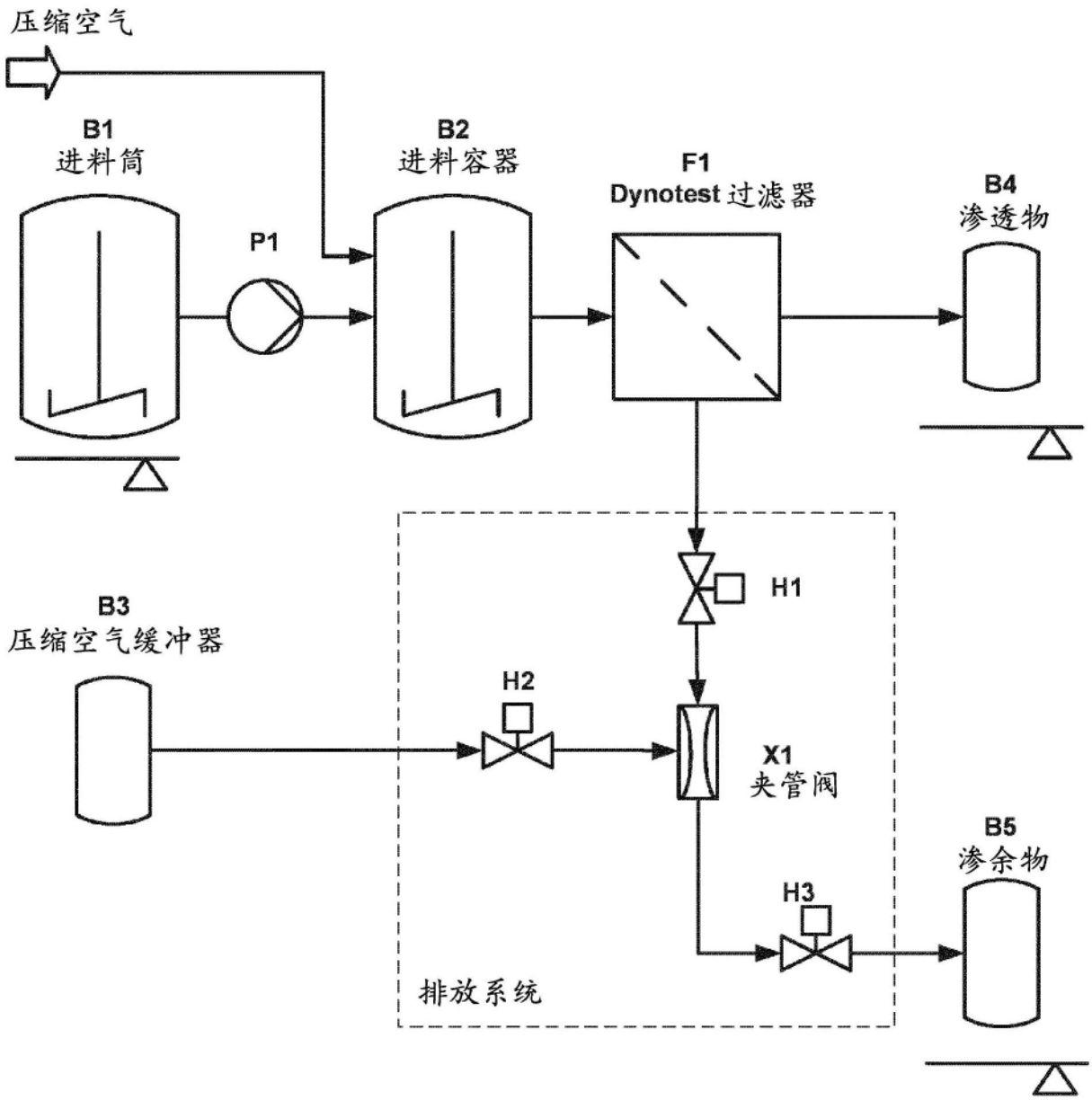

压缩空气
B1
进料筒
P1
B2
进料容器
F1
Dynotest 过滤器
B4
渗透物
H1
B3
压缩空气缓冲器
H2
X1
夹管阀
B5
渗余物
H3
排放系统

图1