



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101558090 B

(45) 授权公告日 2011.08.31

(21) 申请号 200780028637.X

(22) 申请日 2007.07.21

(30) 优先权数据

60/834,652 2006.08.01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.02.01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/016505 2007.07.21

(87) PCT申请的公布数据

W02008/016496 EN 2008.02.07

(73) 专利权人 杜邦电子聚合物有限合伙公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 K·J·库尼特斯基 M·T·希罕

J·R·索尼克 M·E·瓦格曼

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 朱黎明

(51) Int. Cl.

C08F 12/24 (2006.01)

C08F 2/06 (2006.01)

C07C 39/20 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005/097719 A1, 2005.10.20, 实施例 1.

WO 2005/097719 A1, 2005.10.20, 实施例 1.

JP 特开平 8-179505 A, 1996.07.12, 实施例 1.

审查员 樊耀峰

权利要求书 2 页 说明书 20 页

(54) 发明名称

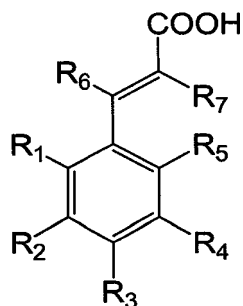
由酚类材料制备聚合物的方法及与之相关的组合物

(57) 摘要

一种制备聚(羟基苯乙烯)之类的稳定的聚合物的方法,该方法包括在非胺的碱性催化剂和极性有机溶剂的存在下使得相应的酚类脱羧,然后使其聚合。

1. 一种制备聚（羟基苯乙烯）的方法，该方法包括以下步骤：

a) 具有以下通式结构的酚类：



式中 R_1 , R_3 和 R_5 是 H、OH 或 OCH_3 ；

R_2 和 R_4 是 H、OH、 OCH_3 或者直链或支链的烷基；

R_6 和 R_7 是 H、卤素或者氰基，

前提是 R_1 , R_3 或 R_5 中的至少一个是 OH，且 R_2 和 R_4 不同时为叔丁基；

b) 提供包含以下组分的第一反应混合物：

i) 非胺的碱性催化剂；

ii) 至少一种极性有机溶剂，它选自 N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺或六甲基磷三酰胺；

c) 在一定的温度下在不存在聚合抑制剂的情况下使得所述 (a) 的酚与 (b) 的反应混合物接触一定的时间，所述温度和时间足以使得所述酚类底物脱羧，形成稳定的脱羧的羟基苯乙烯中间体，和

d) 在一定的温度下使得所述脱羧的羟基苯乙烯中间体与极性有机溶剂和聚合引发剂接触一定的时间，所述温度和时间足以制备聚（羟基苯乙烯）。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述酚类选自 4-羟基肉桂酸、阿魏酸、芥子酸、咖啡酸、2-羟基肉桂酸、3,5-二甲基-4-羟基肉桂酸或 α -氰基-4-羟基肉桂酸。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述非胺的碱性催化剂选自乙酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、乙酸钠、碳酸钠、氢氧化钠或氧化镁。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该方法还包括通过分馏对所述聚（羟基苯乙烯）和有机溶剂混合物进行纯化，其中将第二溶剂加入所述混合物，所述混合物被加热至所述极性有机溶剂的沸点并且 / 或者搅拌至少一分钟，使该混合物沉降，倾泻溶剂，进一步加入溶剂，该分馏至少再重复一次，所述第二溶剂选自甲苯、己烷、庚烷、辛烷、石油醚、挥发油、低级烷基卤代烃或它们的混合物。

5. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所有的步骤在单一的反应容器中进行。

6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (d) 还包括使得所述脱羧的羟基苯乙烯中间体和极性有机溶剂与共聚单体接触以制备聚（羟基苯乙烯）共聚物。

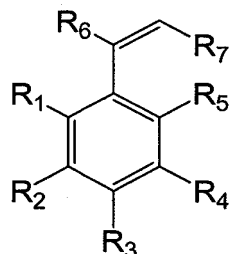
7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述共聚单体选自：苯乙烯或取代的苯乙烯；丙烯酸酯；甲基丙烯酸酯或二甲基丙烯酸酯；可聚合的含氟化合物；丙烯酸；甲基丙烯酸；马来酸；富马酸；马来酸酐；丙烯腈；丙烯酰胺；甲基丙烯酰胺或它们的混合物。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该方法还包括在步骤 (d) 之前，对所述极性有机溶剂中的脱羧的羟基苯乙烯中间体进行浓缩。

9. 一种制备聚(4-羟基苯乙烯)的方法,该方法包括在至少 100℃ 的温度下,在不存在聚合抑制剂的情况下,使得 4-羟基肉桂酸与非胺的催化剂和极性有机溶剂接触一段足以形成 4-羟基苯乙烯的时间,以及在一定的温度下使得所述 4-羟基苯乙烯和极性有机溶剂与聚合引发剂接触一定的时间,所述温度和时间足以制得聚(4-羟基苯乙烯)。

10. 一种用权利要求 1 或 9 所述方法形成的羟基苯乙烯溶液,其包含:

c) 具有以下通式结构的羟基苯乙烯:



式中 R_1 , R_3 和 R_5 是 H、OH 或 OCH_3 ; R_2 和 R_4 是 H、OH、 OCH_3 或者直链或支链的烷基; R_6 和 R_7 是 H、卤素或者氰基,前提是 R_1 , R_3 或 R_5 中的至少一种是 OH,且 R_2 和 R_4 不同时为叔丁基;和

d) 至少一种有机溶剂;所述有机溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺或六甲基磷三酰胺;

所述羟基苯乙烯溶液不含聚合抑制剂。

11. 如权利要求 10 所述的羟基苯乙烯溶液,其特征在于,其包含小于 10 重量%的除了羟基苯乙烯和至少一种有机溶剂以外的组分。

12. 如权利要求 10 所述的羟基苯乙烯溶液,其特征在于,所述羟基苯乙烯的浓度等于或大于 33 重量%。

13. 如权利要求 11 所述的羟基苯乙烯溶液,其特征在于,在室温下保存 28 天之后,保留下来的羟基苯乙烯单体的含量至少是初始羟基苯乙烯单体含量的 90%。

由酚类材料制备聚合物的方法及与之相关的组合物

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明广泛地涉及可以用来合成聚(羟基苯乙烯)或其它含羟基聚合物和共聚物的方法。更具体来说,本发明的方法涉及酚类前体材料的改性和聚合。

[0003] 发明背景

[0004] Munteanu 等人在《热分析学报 (Journal of Thermal Analysis)》,第 37 卷,第 2 期,第 411 页 (1991) 中涉及了通过反-3,5-二叔丁基-4-羟基肉桂酸的热分解来合成单体抗氧化剂 3,5-二叔丁基-4-羟基苯乙烯。固态或水溶液中的脱羧反应伴随着苯乙烯类产品的聚合。

[0005] Kunitsky 等人在共同转让的美国公开专利申请第 2005-0228191 号中涉及酚类材料的碱催化热脱羧反应制备能够进行乙酰化的乙烯基苯酚。

[0006] 制备聚(羟基苯乙烯)的方法是人们已知的。但是,人们需要以较高的产率和高纯度将酚类材料转化成稳定的聚(羟基苯乙烯)。

发明内容

[0007] 本发明涉及一种制备稳定的聚(羟基苯乙烯)的聚合物和共聚物的方法,该方法包括以下步骤:提供酚类底物;提供包含以下组分的反应混合物:非胺的碱性催化剂;至少一种极性有机溶剂;在至少约 100℃ 的温度下使得所述酚类底物与所述反应混合物接触一段时间,所述时间足以使所述酚类底物脱羧生成稳定的脱羧的羟基苯乙烯中间体;在足够的温度使所述脱羧的羟基苯乙烯中间体和极性有机溶剂与聚合引发剂接触足够的时间以制备聚(羟基苯乙烯)或其共聚物。

[0008] 优选实施方式的详细描述

[0009] 本发明提供了一种制备聚(羟基苯乙烯)的多步方法,该方法包括使酚类底物发生非胺的碱催化的热脱羧反应,然后使所述脱羧的羟基苯乙烯中间体聚合。聚(羟基苯乙烯)可用作树脂、高弹体、粘合剂、涂料、汽车罩面漆、油墨和电子材料。

[0010] 在本文中使用以下的定义,用于表示在权利要求书和说明书的含义。

[0011] “p”表示对位,例如对羟基苯乙烯。

[0012] “pAS”是对乙酰氧基苯乙烯的缩写,其也写作 p-乙酰氧基苯乙烯或 4-乙酰氧基苯乙烯。

[0013] “pHCA”是对羟基肉桂酸的缩写,其也写作 p-羟基肉桂酸或 4-羟基肉桂酸。

[0014] “pHS”是对羟基苯乙烯的缩写,其也写作 p-羟基苯乙烯或 4-羟基苯乙烯。或者,用缩写“HSM”表示 4-羟基苯乙烯。

[0015] “CA”表示肉桂酸。

[0016] 在本文中,术语“产率”表示化学反应中制得的产物的量。产率通常表示为占反应的理论产率的百分含量。术语“理论产率”表示基于初始存在的底物的量以及反应的化学

计量关系预期能够得到的产物的量。

[0017] 术语“极性”当用于本发明的溶剂的时候,表示分子具有永久性偶极矩的溶剂。

[0018] 术语“非质子性”用于本发明的溶剂的时候,表示无法作为不稳定质子供体或受体的溶剂。

[0019] 术语“质子性”用于本发明的溶剂的时候,表示能够作为不稳定质子供体或受体的溶剂。

[0020] 术语“极性有机溶剂混合物”表示包含至少一种极性溶剂的有机溶剂的混合物。

[0021] 术语“非质子性极性有机溶剂混合物”表示包含至少一种非质子性极性溶剂的有机溶剂的混合物。

[0022] “TAL”是酪氨酸氨解酶的缩写。

[0023] “PAL”是苯丙氨酸氨解酶的缩写。

[0024] “PAH”是苯丙氨酸羟化酶的缩写。

[0025] 术语“TAL 活性”表示蛋白质催化酪氨酸直接转化为 pHCA 的能力。

[0026] 术语“PAL 活性”表示蛋白质催化苯丙氨酸直接转化为肉桂酸的能力。

[0027] “pal”表示编码具有 PAL 活性的酶的基因。

[0028] “tal”表示编码具有 TAL 活性的酶的基因。

[0029] 术语“PAL/TAL 活性”或“PAL/TAL 酶”表示同时包括 PAL 和 TAL 活性的蛋白质。这种蛋白质至少对作为酶底物的酪氨酸和苯丙氨酸具有一定的特异性。

[0030] 术语“P-450/P-450 还原酶体系”表示可以用来将肉桂酸催化转化为 pHCA 的蛋白质体系。P-450/P-450 还原酶体系是本领域已知的能够行使肉桂酸酯 4- 羟化酶功能的一些酶或酶体系中的一种。在本文中,术语“肉桂酸酯 4- 羟化酶”表示能够将肉桂酸转化为 pHCA 的一般酶活性,术语“P-450/P-450 还原酶体系”表示具有肉桂酸酯 4- 羟基酶 (cinnamate 4-hydroxylase) 活性的特异性二元蛋白质体系。

[0031] **VAZO®** 是 2,2' - 偶氮二 (2,4- 二甲基戊腈) 的商品名。

[0032] **VAZO® 67** 是 2,2' - 偶氮二 (2- 甲基丁腈) 的商品名。

[0033] **VAZO® 88** 是 1,1' - 偶氮二 (环己烷腈) 的商品名。

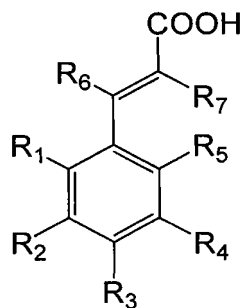
[0034] **LUPEROX® 26** 是过氧化 -2- 乙基己酸叔丁酯的商品名。

[0035] 本文中给出的所有的范围都包括端值和中间范围点。

[0036] 酚类

[0037] 可用于本发明的酚类可具有以下结构:

[0038]



[0039] 适中 R_1 , R_3 和 R_5 是 H, OH 或 OCH_3 ; R_2 和 R_4 是 H, OH, OCH_3 或者直链或支链的烷基; R_6

和 R_7 是 H, 卤素, 或者氰基, 前提是 R_1, R_3 或 R_5 中的至少一种是 OH, 且 R_2 和 R_4 不同时为叔丁基。合适的酚类的例子包括, 但不限于 4- 羟基肉桂酸, 阿魏酸, 芥子酸, 咖啡酸, 2- 羟基肉桂酸, 3, 5- 二甲基 -4- 羟基肉桂酸, 以及 α - 氰基 -4- 羟基肉桂酸。即使用非空间位阻酚材料或底物也可高产率地得到脱羧产物, 所述非空间位阻酚经常比空间位阻酚更容易发生产物分解。在本文中, 空间位阻酚定义为在 R_2 和 R_4 位同时具有大体积基团 (例如叔丁基) 的酚。非空间位阻酚是没有同时在 R_2 和 R_4 位具有大体积基团的酚。非空间位阻酚底物包括但不限于 R_2 或 R_4 中的至少一个是 H、OH、 OCH_3 、甲基、乙基或丙基的酚。即使使用邻位未取代的酚底物通常也可高产率地得到脱羧产物, 所述邻位未取代的酚底物也容易发生产物分解。在本文中, 邻位未取代的酚表示其中 R_2 或 R_4 中的至少一个是 H 的酚。

[0040] 本发明的这些酚前体材料或底物可以通过许多种方法制得。例如, 主要是反式的 4- 羟基肉桂酸 (pHCA) 可以从公司购得, 例如购自艾尔德瑞奇公司 (Aldrich) (美国威斯康辛州, 密尔沃基 (Milwaukee, WI)) 以及 TCI 美国公司 (TCI America) (美国俄勒冈州, 波特兰 (Portland, OR))。另外, pHCA 可使用本领域已知的方法通过化学合成来制备。例如, 如 Pittet 等人在美国专利第 4, 316, 995 号中或者 Alexandratos 在美国专利第 5, 990, 336 号中所述, 可以通过丙二酸与对羟基苯甲醛反应制得 pHCA。或者, pHCA 还可从植物中分离 (R. Benrief 等人, *Phytochemistry* 47 :825-832 (1998) 以及美国专利申请公开第 20020187207 号)。在一个实施方式中, pHCA 的来源是采用制备宿主 (production host) 经生物制备而来。在另一个实施方式中, 所述制备宿主是重组宿主细胞, 其可以使用标准 DNA 技术进行制备。这些重组 DNA 技术在以下文献中进行了描述: Sambrook, J., Fritsch, E. F. 和 Maniatis, T. 《分子克隆: 实验室手册 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual)》, 第二版, 冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press), 美国纽约州冷泉港 (Cold Spring Harbor, NY) (1989), 该文献参考结合入本文中。

[0041] 在一个实施方式中, pHCA 根据 Qi 等人在美国专利申请公开第 20030079255 号中所述进行制备, 该文献参考结合入本文中。根据该文献的描述, pHCA 可以使用一种重组微生物进行制备, 所述微生物经工程改造成表达至少一种编码苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 活性的基因和至少一种编码酪氨酸氨解酶 (TAL) 活性的基因。经转化的微生物将可发酵性碳源 (例如葡萄糖) 代谢成苯丙氨酸, 苯丙氨酸通过 PAH 转化为酪氨酸。制得的酪氨酸通过 TAL 酶转化为 pHCA。可以使用任意合适的具有 TAL 活性的酶。例如, 可以使用同时具有 PAL 和 TAL (PAL/TAL) 活性的酶。如 Gatenby 等人在美国专利第 6, 368, 837 号中所述, 还可以使用通过对野生型酵母菌 PAL 酶进行诱变 (用来提高 TAL 活性) 制得的 TAL 酶。或者, 可以使用源自酵母菌皮状丝孢酵母 (*Trichosporoncutaneum*) 的诱导型 TAL 酶, 如 Breinig 等人在美国专利申请公开第 20040023357 号所述, 或使用细菌 TAL 酶, 例如 Kyndt 等人 (FEBS Lett. 512 :240-244 (2002)) 或 Huang 等人在美国专利申请公开第 20040059103 号所述。

[0042] 在另一个实施方式中, pHCA 通过上面 Gatenby 等人所述的任意一种方法制备, 该文献参考结合入本文中。例如, pHCA 可以使用经工程改造成表达编码酵母菌 PAL 活性的基因以及编码植物 P-450/P-450 还原酶体系的基因的重组微生物进行制备。该经转化的微生物将可发酵的碳源 (例如葡萄糖) 代谢成苯丙氨酸, 苯丙氨酸通过 PAL 酶转化为肉桂酸 (CA)。然后 CA 通过 P-450/P450 还原酶体系的作用转化为 pHCA。或者, 可以使用表达编码 TAL 活性的基因的重组微生物来制备 pHCA。TAL 酶将酪氨酸直接转化为 pHCA。如上所述,

可以使用任意合适的 TAL 酶。

[0043] 在另一个实施方式中, pHCA 是采用 Ben-Bassat 在美国专利公开第 2005-0260724 号中所述的两步发酵制备的, 该文献参考结合入本文中。第一步包括提供具有提高的制备芳族氨基酸酪氨酸的能力的微生物制备宿主(过剩生产者(over-producer))。这些细胞在生理学 pH 值条件下生长至酪氨酸在生长培养基中累积。在第二步发酵期间, 在大约 8.0-11.0 的 pH 值条件下细胞与 TAL 源接触。在此步骤中, 酪氨酸以较高的速率和产率转化为 pHCA。或者, 这两部可以作为两个独立的步骤进行, 从第一步的发酵培养基分离酪氨酸, 然后与 TAL 源接触。

[0044] 对于 pHCA 的生物制备, 所用微生物在发酵罐中、在合适的生长培养基中培养。可使用任何合适的发酵罐, 包括搅拌釜发酵罐、气升式发酵罐、气泡发酵罐或者它们的任意组合。微生物培养物的保存和生长中使用的材料和方法是微生物或发酵科学领域众所周知的(例如参见 Bailey 等人的《生化工程基础(Biochemical Engineering Fundamentals)》, 第二版, McGraw Hill, New York, 1986)。生物方法制得的 pHCA 可通过本领域已知的方法从本发明中使用的发酵培养基分离。例如, 可以通过离心将固体从发酵培养基分离。然后, 可以通过对培养基进行酸化, 使 pHCA 沉淀, 通过离心回收。如果需要, 可以进一步对 pHCA 进行纯化, 例如通过有机溶剂萃取进行进一步纯化。

[0045] 类似地, 阿魏酸, 芥子酸和咖啡酸从公司购得, 例如购自艾尔德瑞奇公司(美国威斯康辛州, 密尔沃基)和 TCI 美国公司(美国俄勒冈州, 波特兰)。或者因为这些底物都是天然植物产品, 包括木质素生物合成途径的元素, 它们可以很容易地从植物组织分离得到(例如参见 Jang 等人的, 《药学研究档案(Archives of Pharmacal Research)》(2003), 26(8), 585-590; Matsufuji 等人的《农业和食品化学学报(Journal of Agricultural and Food Chemistry)》(2003), 51(10), 3157-3161; WO 2003046163; Couteau 等人的, 《生物来源技术(Bioresource Technology)》(1998), 64(1), 17-25; 以及 Bartolome 等人的《食品和农业科学学报(Journal of the Science of Food and Agriculture)》(1999), 79(3), 435-439)。另外, 许多更普遍的酚类底物的化学合成方法是已知的(例如参见 WO 2002083625(“阿魏酸二聚体及其药学上可接受的盐, 及其用于治疗痴呆症的应用(Preparation of ferulic dimers and their pharmaceutically acceptable salts, and use thereof for treating dementia)”)JP 2002155017(“由咖啡酸制备阿魏酸(Preparation of caffeic acid from ferulic acids)”; 以及 Taniguchi 等人的《抗癌研究(Anticancer Research)》(1999), 19(5A), 3757-3761)。Lala 等人在澳大利亚专利申请第 7247129 号中描述了烷基化的 pHCA 衍生物的制备。

[0046] 非胺的碱性催化剂

[0047] 本发明的方法使用非胺的碱性催化剂或者类似种类的材料。非胺的碱性催化剂是能够促进本发明反应的任意不含胺的碱性化合物。(作为比较, 含胺的催化剂的例子是吡啶和乙二胺。)实际上, 可以使用任何能够与本发明的反应条件相容的非胺的碱性催化剂, 优选的是金属盐, 特别是钾盐或乙酸盐。特别适合用于本发明的催化剂包括但不限于乙酸钾、碳酸钾、氢氧化钾、乙酸钠、碳酸钠、氢氧化钠和氧化镁。

[0048] 本发明所有的非胺的催化剂都可以在市场上购得, 例如购自 EM 科学公司(EM Science)(美国新泽西州, 吉布斯镇(Gibbstown, NJ))或者艾尔德瑞奇公司(美国威斯康

辛州,密尔沃基)。

[0049] 非胺的碱性催化剂的最优浓度可以根据底物的浓度、所用溶剂的性质以及反应条件变化。因此可以采用任何能够促进反应的用量。催化剂在反应混合物中相对于底物的优选浓度约为 0.001-30 摩尔% ;最优选约为 1-30%。

[0050] 有机溶剂

[0051] 单就脱羧反应而言,可以使用许多种有机溶剂,包括非质子性极性有机溶剂和质子性极性有机溶剂。可以使用单独的质子性极性溶剂或单独的非质子性极性溶剂。另外,可以使用非质子性极性溶剂的混合物;质子性极性溶剂的混合物;非质子性和质子性极性溶剂的混合物;以及非质子性或质子性溶剂与非极性溶剂的混合物;其中优选的是非质子性极性溶剂或其混合物。合适的非质子性极性溶剂包括但不限于 N,N-二甲基甲酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,N,N-二甲基乙酰胺,二甲亚砜,六甲基磷酰胺以及六甲基磷三酰胺。合适的质子性极性溶剂包括但不限于二(丙二醇)甲基醚(Dowanol™ DPM),二(乙二醇)甲基醚,2-丁氧基乙醇,乙二醇,2-甲氧基乙醇,丙二醇甲基醚,正己醇和正丁醇。

[0052] 对于两步脱羧-聚合过程,有机溶剂优选同时具有最终的非质子性和极性特性。可以使用单独的非质子性极性溶剂,或者可以使用非质子性极性溶剂的混合物。或者,可以将非质子性极性溶剂与非极性溶剂结合使用。特别适合于本发明两步法的溶剂包括但不限于:N,N-二甲基甲酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,N,N-二甲基乙酰胺,二甲亚砜,六甲基磷酰胺和六甲基磷三酰胺。

[0053] 令人吃惊的是,通过脱羧反应制得的羟基苯乙烯中间体当溶解于本发明的溶剂中的时候通常是非常稳定的。一般来说,所述羟基苯乙烯几乎不会发生低聚,或者不会发生低聚;阻聚剂包括但不限于氢醌,氢醌单甲基醚,以及 4-叔丁基儿茶酚,缓聚剂包括但不限于芳族硝基化合物,例如二硝基邻儿茶酚和二硝基丁基苯酚,可以在脱羧反应开始之前与酚类底物混合。在一些情况下,不使用阻聚剂或缓聚剂。所述羟基苯乙烯中间体当溶解于本发明的溶剂中的时候(即使在高浓度下)令人意外的稳定性使得羟基苯乙烯中间体能够具有较高的产率、较高的纯度,使得可以以较低的生产成本制得具有较高分子量的非常稳定的聚合物。

[0054] Kunitsky 等人公开了羟基苯乙烯的乙酰化反应,例如用乙酸酐与对羟基苯乙烯反应,制备对乙酰氧基苯乙烯。本领域技术人员能够理解,pAS 的稳定性显著高于 pHS,市售的聚(羟基苯乙烯)是通过使 pAS 聚合,然后除去保护基团而制备的。本发明的羟基苯乙烯中间体当溶解于本发明所用溶剂中时所具有的意外稳定性使得无需采用乙酰化步骤和随后的去保护步骤,因此降低了成本。

[0055] 参见以下文献可以看到,本发明获得的稳定性是非常令人意外的:美国专利第 4,517,349 号中提到“很难通过对所得对乙烯基苯酚粗产物进行纯化而制得具有高纯度的对乙烯基苯酚”;美国专利第 5,453,483 号提到“该工艺……无法直接使用 4-羟基苯乙烯,因为后者很容易分解而难以分离并且会被皮肤吸收而具有毒性”;美国专利第 5,959,051 号提到“乙烯基苯酚单体很难储存,因为其即使在室温下也会迅速聚合。”因此本发明解决了本领域长期存在的需求。

[0056] 脱羧反应条件

[0057] 一般来说,将酚类材料、非胺的碱性催化剂以及有机溶剂加入反应容器中,形成反

应混合物。可以使用任意合适的反应容器。

[0058] 反应温度可以根据底物的浓度、形成的产物的稳定性、催化剂的选择以及所需的产率而变化。通常至少约 100℃ 的温度是合适的,至少约 100℃ 至约 200℃ 的温度范围适合有效地制备产物。(如果产率和反应速率不是问题的话,在合适的时候温度可以为 30-100℃)。对于使用 4-羟基肉桂酸作为底物的反应,优选的温度范围是大约 120-150℃。对于制得产物的稳定性较低的底物(例如咖啡酸),采用较低的约 100-120℃ 的温度范围。对于制得产物的稳定性较高的底物(例如 3,5-二甲基-4-羟基肉桂酸),可以采用较高的约 150-200℃ 的温度范围。

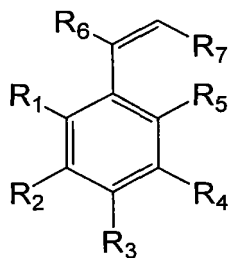
[0059] 所述反应可以在从低于常压到约 1000psig (6895kPa) 的压力范围内进行;另外,可以采用约 500psig (3447kPa) 的压力。可以使用氮气之类的惰性气体调节压力。对于在升高的压力下进行的反应,可以使用任意常规的压力反应容器,包括但不限于振荡容器、摇动容器和搅动的高压釜。在减压条件下操作可有助于从反应混合物除去二氧化碳。

[0060] 对反应时间没有限制;但是,大多数反应时间小于 6 小时,通常反应时间为大约 45 分钟至 240 分钟。

[0061] 此时中间产物是非常稳定的羟基苯乙烯溶液,通常包含:

[0062] a) 具有以下通式结构的羟基苯乙烯:

[0063]



[0064] 式中 R₁, R₃ 和 R₅ 是 H, OH 或 OCH₃; R₂ 和 R₄ 是 H, OH, OCH₃ 或者直链或支链的烷基; R₆ 和 R₇ 是 H, 卤素, 或者氰基, 前提是 R₁, R₃ 或 R₅ 中的至少一种是 OH, 且 R₂ 和 R₄ 不同时为叔丁基; 和

[0065] b) 有机溶剂, 例如极性有机溶剂。

[0066] 任选的对脱羧产物的浓缩或稀释

[0067] 通过脱羧反应制得的反应混合物可以进一步加工而无须调节溶剂中脱羧的羟基苯乙烯中间体的浓度。聚合领域中众所周知, 在进行聚合反应之前改变单体的浓度会对所得聚合物的分子量造成影响。

[0068] 在一个实施方式中, 通过脱羧反应制得的反应混合物在不改变浓度的情况下在聚合反应中进一步加工。

[0069] 在另一个实施方式中, 对脱羧反应制得的反应混合物进行浓缩, 例如使用蒸馏操作进行浓缩, 然后在聚合反应中进一步加工。

[0070] 在另一个实施方式中, 通过加入上文所述的一种或多种另外的溶剂, 对脱羧反应制得的反应混合物进行稀释, 然后在聚合反应中进一步加工。

[0071] 任选的共聚单体

[0072] 由脱羧反应制得的反应混合物可以在聚合反应中进一步加工以提供均聚物。或

者,可以加入一种或多种单体来制备共聚物。另外的单体是本领域已知的,包括但不限于,(1) 苯乙烯和取代的苯乙烯,例如二乙烯基苯,4-甲基苯乙烯,五氟苯乙烯,苯乙烯烷氧基化物,其中烷基部分是 C_1-C_5 直链或支链等;(2) 丙烯酸酯,例如丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯,丙烯酸月桂酯,丙烯酸-2-羟基乙酯,丙烯酸叔丁酯,MAA-丙烯酸甲基金刚烷酯,ETCDA-丙烯酸乙基三环癸烷酯,丙烯酸环己基酯等;(3) 甲基丙烯酸酯和二甲基丙烯酸酯,例如甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸月桂酯,甲基丙烯酸硬脂酯,甲基丙烯酸-2-乙基己酯,MAMA-甲基丙烯酸甲基金刚烷酯,EAA-丙烯酸乙基金刚烷酯,EAMA-甲基丙烯酸乙基金刚烷酯,ETCDMA-甲基丙烯酸乙基三环癸基酯,PAMA-甲基丙烯酸丙基金刚烷酯,MBAMA-甲基丙烯酸甲氧基丁基金刚烷酯,MBAA-丙烯酸甲氧基丁基金刚烷酯,丙烯酸异冰片酯,甲基丙烯酸异冰片酯,甲基丙烯酸环己基酯等;(4) 可聚合的含氟化合物,例如氟代烷基取代的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯,包括购自杜邦公司(DuPont)的商品名为ZONYL®,通式结构为 $CH_2 = CHCO_2CH_2CH_2(CF_2)_nCF_3$ 和 $CH_2 = C(CH_3)CO_2CH_2CH_2(CF_2)_nCF_3$ 等的化合物;(5) 其它共聚单体,例如丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、富马酸、马来酸酐、丙烯腈、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺等。其它可以用于本发明的单体包括例如美国专利第 6,800,419 号和第 6,838,225 号所述的那些单体,这些文献都参考结合入本文中。

[0073] 聚合引发剂

[0074] 所述自由基引发剂可以是任意的能够达成所需最终结果的引发剂。所述引发剂可以选自:2,2'-偶氮二(2,4-二甲基戊腈),2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈),2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈),1,1'-偶氮二(环己烷腈),过氧化-2-乙基己酸叔丁酯,过氧化新戊酸叔丁酯,过氧化新戊酸叔戊酯,过氧化二异壬酰基,过氧化癸酰基,琥珀酸过氧化物,过二碳酸二(正丙基)酯,过二碳酸二(仲丁基)酯,过二碳酸二(2-乙基己酯),过新癸酸叔丁基酯,2,5-二甲基-2,5-二(2-乙基己酰基过氧基)己烷,过新癸酸叔戊基酯,2,2'-偶氮二异丁酸二甲基酯,以及它们的组合。

[0075] 作为一个优选的实施方式,引发剂选自 2,2'-偶氮二(2,4-二甲基戊腈),2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈),1,1'-偶氮二(环己烷腈),以及它们的组合。

[0076] 引发剂的量是任意的能够完成所需最终结果的量,根据以下的因素进行选择:单体浓度、共聚单体的种类和用量、温度、溶剂、和所需分子量。

[0077] 根据美国专利公开第 2004-171777 号和 US2004-024132 所述,硫代羰基硫代化合物之类的链转移剂可以用于被称为可逆加成链段(链)转移(RAFT)聚合工艺中的聚合反应。

[0078] 聚合反应条件

[0079] 聚合反应条件是任意能够得到所需最终结果的温度和压力。一般来说,温度约为 30-100°C,优选约 40-100°C,最优选约 45-90°C。压力可以是常压、低于常压或高于常压。聚合时间并不关键,但是通常为至少 1 分钟至大约 15 小时,以制得具有所需分子量的聚合物。

[0080] 所有的试剂,包括引发剂、任选的一种或多种共聚单体以及任选的另外的溶剂可以在聚合反应开始之前加入所述反应器内的脱羧羟基苯乙烯中间体和溶剂的混合物中,或者可以在反应继续进行的同时加入反应器中,例如计量加入一种或多种共聚单体以达到较高的组成均一性,或者/另外加入另外的引发剂以实现所有单体较高的转化率。

[0081] 在装有回流冷凝器的反应器中进行聚合反应,由此可以提供额外的传热区域以除

去聚合反应放出的热量的优点。可以对溶剂和操作温度进行选择,使得聚合反应混合物的沸点是所需的温度。压力可以根据需要在聚合的过程中变化。可以加入另外的溶剂或其混合物,以影响聚合反应的沸点或其它方面。

[0082] 任选的聚(羟基苯乙烯)任选的分离或纯化

[0083] 在聚合反应之后,可以对聚合物进行纯化步骤,例如美国专利第 6,864,324 号中所述的那些,其中使用相同种类的有机溶剂(第一溶剂),通过多步分馏工艺纯化聚合物。另外,可以将甲苯之类的第二溶剂(如 US6,864,324 所述)加入聚合物混合物中,以类似的方式进行加工。

[0084] 该任选的纯化采用第二溶剂,所述溶剂不能与用于聚合反应的溶剂相混溶。将第二溶剂加入聚(羟基苯乙烯)混合物中,直至形成第二层。然后该混合物剧烈搅拌或加热至沸腾数分钟,然后使其静置直至冷却。形成独立的第二层,然后通过倾泻或类似的方式将其除去,重复该工艺直至证明无需进一步纯化,例如直至少量倾泻出的溶剂样品在蒸发至干的时候不会产生残余物。通过这种方式,除去了副产物和低重均分子量的材料。

[0085] 然后对聚合物溶液进行蒸馏以除去剩余的第二溶剂。经常通过共沸蒸馏来除去第二溶剂;所述共沸混合物在低于第一溶剂或第二溶剂沸点的温度下沸腾。

[0086] 通常可用于方法该步骤的第二溶剂包括甲苯,己烷,庚烷,辛烷,石油醚,挥发油,低级烷基卤代烃,即二氯甲烷等。

[0087] 由单体聚合制得的聚合物粗产物的杂质含量的一个重要量度是多分散性。一般来说,需要具有较低的多分散性,例如约小于 3;较低的多分散性表示聚合反应的链长更均匀。纯化步骤的独特性在于,形成的所需的聚合物一定程度上不溶于所述溶剂,而不需要的低重均分子量的聚合物和不需要的单体可溶于所述溶剂。因此,通过纯化/分馏可以除去这些不需要的材料。一般来说,在纯化/分馏步骤之前、过程中和之后测量聚合物粗产物的多分散性,目的是该步骤之后将多分散性相对于纯化处理之前聚合物粗产物的初始多分散性减小至少约 10%。较佳的是,需要制备一种多分散性低于约 2.0 的产物。应当理解,多分散性表示通过凝胶渗透色谱(GPC)测得的重均分子量(Mw)与数均分子量(Mn)之比。

[0088] 如果需要固体产物,则可通过过滤和干燥之类的技术分离聚(羟基苯乙烯)。如果需要溶液形式,则可以蒸馏除去第一溶剂,代之以第三有机溶剂,该第三溶剂可以是光刻胶相容性溶剂。第三溶剂是选自以下的至少一种:二醇醚、二醇醚乙酸酯、以及不含羟基或酮基的脂族酯。溶剂的例子包括二醇醚乙酸酯,例如乙二醇单乙基醚乙酸酯和丙二醇单甲基醚乙酸酯(PGMEA);以及酯,例如 3-乙氧基丙酸乙基酯,3-甲氧基丙酸甲基酯,其中优选的是 PGMEA。这些溶剂可以单独使用或者以混合物的形式使用。

[0089] 第三溶剂的其它例子包括乙酸丁酯,乙酸戊酯,乙酸环己酯,乙酸-3-甲氧基丁酯,甲基乙基酮,甲基戊基酮,环己酮,环戊酮,丙酸-3-乙氧基乙基酯,丙酸-3-乙氧基甲基酯,丙酸-3-甲氧基甲基酯,乙酰乙酸甲酯,乙酰乙酸乙酯,双丙酮醇,丙酮酸甲酯,丙酮酸乙酯,丙二醇单甲基醚,丙二醇单乙基醚,丙二醇单甲基醚丙酸酯,丙二醇单乙基醚丙酸酯,乙二醇单甲基醚,乙二醇单乙基醚,二乙二醇单甲基醚,二乙二醇单乙基醚,3-甲基-3-甲氧基丁醇,N-甲基吡咯烷酮,二甲亚砜, γ -丁内酯,丙二醇甲基醚乙酸酯,丙二醇乙基醚乙酸酯,丙二醇丙基醚乙酸酯,乳酸甲酯,乳酸乙酯,乳酸丙酯和四亚甲基砜。其中特别优选丙二醇烷基醚乙酸酯和乳酸烷基酯。溶剂可以单独使用,或者两种或更多种混合使用。一种示

例性的有用的溶剂混合物是丙二醇烷基醚乙酸酯和乳酸烷基酯的混合物。注意丙二醇烷基醚乙酸酯的烷基优选包含 1-4 个碳原子,例如甲基、乙基和丙基,特别优选甲基和乙基。因为丙二醇烷基醚乙酸酯包括 1,2-取代的和 1,3-取代的形式,根据取代位置的组合各自包括三种异构体,它们可以单独使用或者混合使用。还要注意乳酸烷基酯的烷基优选包含 1-4 个碳原子,例如甲基、乙基和丙基,特别优选甲基和乙基。

[0090] 以化学放大的正性抗蚀剂组合物中固体的重量为 100 重量份计,溶剂的用量通常约为 300-2000 重量份,优选约为 400-1000 重量份。浓度不限于该范围,只要能够通过现有方法成膜即可。

[0091] 如上所述,聚(羟基苯乙烯)及其共聚物通常具有很宽的应用和使用范围。这包括但不限于光刻胶组合物(US 5,852,128),固化剂,清漆,印刷油墨,用于橡胶的增粘剂,粗油分离剂,焊接掩模,用于刚性或挠性印刷电路板的可光致成像的覆盖层,环氧材料,包含环氧或嵌段异氰酸酯的油漆制剂,高粘度聚合物,微型电动机系统,用于影印的调色树脂,减反射涂层,耐化学性和耐热性保护涂层等。

[0092] 实施例

[0093] 在以下实施例中进一步限定本发明。应当理解尽管这些实施方式描述了本发明的优选实施方式,但是仅仅用来举例说明。通过以上讨论和这些实施例,本领域技术人员可以确知本发明的主要特征,可以在不背离本发明精神和范围的情况下,对本发明进行各种改变和改良以使其适于各种应用和条件。

[0094] 以下是缩写的含义:“min”表示分钟,“h”表示小时,“mL”表示毫升,“L”表示升,“nm”表示纳米,“mol”表示摩尔,“mmol”表示毫摩,“g”表示克,“mg”表示毫克,“M”表示摩尔浓度,“mol%”表示摩尔百分数,“wt%”表示重量百分数,“Pa”表示帕斯卡,“kPa”表示千帕,“psig”表示磅/平方英寸标准规格,“MHz”表示兆赫,“HPLC”表示高效液相色谱,“GPC”表示凝胶渗透色谱,“NMR”表示核磁共振谱,“FTIR”表示傅里叶变换红外光谱,“GC”表示气相色谱,“DMF”表示 N,N-二甲基甲酰胺,“DMAc”表示 N,N-二甲基乙酰胺,“Mw”表示重均分子量,“Mn”表示数均分子量。

[0095] 总体方法:

[0096] 试剂:

[0097] 除非另外说明,4-羟基肉桂酸购自 TCI 美国公司(TCI America)(美国俄勒冈州,波特兰(Portland,OR))。所有的溶剂都是试剂级,购自 EMD 化学有限公司(EMD Chemicals, Inc.)(美国新泽西州,吉布斯镇(Gibbstown,NJ)),无水碳酸钠是 ACS 试剂级。乙酸钾是 ACS 试剂级,无水,购自艾尔德瑞奇公司(美国威斯康辛州,密尔沃基)。**Vazo®** 52,67 和 8 引发剂购自 E. I. 杜邦有限公司(E. I. du Pont de Nemours and Co.)(德国威名顿(Wilmington, DE))。**Luperox®** 26 引发剂购自埃尔富埃托非纳公司(ElfAtofina.)(美国宾夕法尼亚州,费城(Philadelphia,PA))。

[0098] 分析方法:

[0099] HPLC 法:

[0100] 方法 1 使用 Agilent 1100HPLC 系统(德国威名顿的安捷伦技术公司(Agilent Technologies,Wilmington,DE)),其具有反相**Zorbax®** XDB-C18 柱,2.1x50mm(安捷伦技术公司提供)。采用结合两种溶剂的梯度进行 HPLC 分离:溶剂 A, HPLC 级水 +0.05% 的三氟

乙酸,溶剂 B,HPLC 级乙腈 +0.05% 的三氟乙酸。梯度为在 4.5 分钟内从 95% A 变化至 0% A,保持 0.5 分钟,然后返回初始条件。流动相流速为 0.8 毫升 / 分钟。温度为 60°C,样品注入量为 1 微升。

[0101] 方法 2 使用 Agilent 1100HPLC 系统,其具有反相 Zorbax SB-C18 柱 (4.6mm x 150mm, 3.5 μ m, 安捷仑技术公司提供)。采用结合两种溶剂的梯度进行 HPLC 分离:溶剂 A, 0.1% 三氟乙酸溶于 HPLC 级水中,溶剂 B, 0.1% 三氟乙酸溶于乙腈中。梯度为在 10 分钟内从 95% A 变化至 100% A,保持 2 分钟,然后在 2.5 分钟内返回初始条件。流动相流速为 1.0 毫升 / 分钟。温度为 40°C,样品注入量为 1 微升。

[0102] 使用标样 pHCA 和 HSM 溶液得到合适的标定曲线。标样的 HSM 通过与 Leuteritz 等人 (Polymer Preprints 43(2):283-284(2002)) 所述类似的方法由乙酰氧基苯乙烯制备。使用标定曲线,由 HPLC 峰面积确定各个样品中 pHCA 和 HSM 的重量百分数。在各个时间用该信息和反应混合物的总重量 (包括对脱羧时 CO₂ 损失的校正) 计算 pHCA 和 HSM 的重量和摩尔量随时间的变化。

[0103] ¹H NMR:

[0104] 使用 Bruker DRX (马塞诸塞州比尔瑞卡,布鲁克 NMR 公司 (BrukerNMR, Billerica, MA)) 在 500MHz 得到质子 NMR 数据。

[0105] GC 法:

[0106] HP 气相色谱 5890 系列 II (美国加利福尼亚州,帕洛阿尔托,惠普公司 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, CA)), 其具有 J&W Scientific, DB-1 (30m x 0.25mm x 0.25 μ m) 柱,杯式填充注入管线,以及火焰离子化检测器。柱内氦气的流速为 1.2 毫升 / 分钟。进口温度为 200°C,检测器温度为 285°C。注入体积为 1 微升。采用以下升温程序进行 GC 分离,总运行时间 20 分钟:在 60°C 的初始温度保持 1 分钟;以 20°C / 分钟的速率升温至 280°C 的最终温度,在该温度保持 8 分钟。

[0107] 在样品注入之前注入溶剂。在注入之前将标样和样品在 DMF 中稀释,以提供合适的峰强度。注射器在注入之前和之后用溶剂清洗多次。

[0108] GPC:

[0109] 在装有折射率检测器的 Waters 凝胶渗透谱仪上进行 GPC 测试。

[0110] 实施例 1

[0111] 在 N, N- 二甲基甲酰胺中 4- 羟基肉桂酸脱羧然后发生 4- 羟基苯乙烯的原位聚合

[0112] 该实施例的目的是举例说明在单罐式两步法中,由 4- 羟基肉桂酸 (pHCA) 合成聚 (4- 羟基苯乙烯) (PHS)。将 4- 羟基肉桂酸 (5g), 7 毫升 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF, 试剂级), 以及 0.3 克乙酸钾加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气的 25 毫升圆底烧瓶中。该反应溶液在 135°C 的油浴中加热 90 分钟。这段时间之后,取出样品,通过方法 1 进行 HPLC 分析。HPLC 结果显示,在 258 纳米测得,具有 88.7 面积% 的羟基苯乙烯 (HSM) 的峰,未检测到 pHCA,总共检测到 11.3 面积% 的其它产物。在 312 纳米检测到一些 pHCA。将装有黄色反应溶液的烧瓶从油浴中取出。油浴温度降低到 80°C,将装有反应混合物的烧瓶放回到油浴中。然后将溶于 0.5 毫升 DMF 的 0.164 克 Vazo® 67 引发剂 (2.8 摩尔%) 加入该反应中。该反应溶液在 80°C 总共加热 16 小时,包括第一天 4 小时,第二天 7 小时,第三天 5 小时,在这些时间外移去加热装置。在加热期间,反应溶液从黄色变为淡橙色,变得更粘。

[0113] 将反应溶液冷却至室温之后,在剧烈的搅拌下将其滴加入 60 毫升的水中。沉淀的材料是粘性的。剧烈搅拌 20 分钟之后,倾泻出乳状的液体层。将加入 60 毫升水、搅拌 20 分钟然后倾泻的操作再重复两次。通过这些操作,固体变成更细的粉末。固体通过中等孔隙的漏斗过滤,用水洗涤,在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥 15 分钟。粗重量 3.66 克的浅棕色固体储存在冰箱中。

[0114] 将固体重新溶解在 20 毫升甲醇中,所得的深黄色溶液在剧烈的搅拌下滴加入 60 毫升的水中。立刻沉淀出固体。搅拌 5 分钟之后,用中等孔隙的漏斗过滤灰白色固体,用三份水洗涤(每份 50 毫升),在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥 2 小时。固体的粗重量为 2.861 克。

[0115] 固体在真空烘箱中,在 60°C 的温度和 16 英寸汞柱的压力下(54 千帕)干燥过夜,得到灰白色固体的最终重量为 2.664 克(由 pHCA 转化的产率为 72.8%)。¹H NMR 符合聚(4-羟基苯乙烯)。GPC 结果 $M_w = 10,500$, $M_n = 3,700$, $M_w/M_n = 2.84$ (包括约占 4% GPC 面积的较小的低分子量峰)。

[0116] 实施例 2

[0117] 在 N,N-二甲基乙酰胺中 4-羟基肉桂酸脱羧然后发生 4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0118] 该实施例的目的是举例说明在单罐式两步法中,在 N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)中由 4-羟基肉桂酸(pHCA)合成聚(4-羟基苯乙烯)(PHS)。

[0119] 将 4-羟基肉桂酸(5.002g)和 7 毫升 N,N-二甲基乙酰胺(DMAc,试剂级)加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气的 25 毫升圆底烧瓶中,该混合物在室温下搅拌 5-10 分钟,直至 pHCA 溶解,制得淡黄色溶液。然后加入 0.303 克乙酸钾。该反应溶液在 125°C 的油浴中加热 5 小时。这段时间之后,取出样品,通过方法 1 进行 HPLC 分析。HPLC 结果显示,在 258 纳米测得,具有 95.22 面积%的羟基苯乙烯(HSM)的峰,未检测到 pHCA,总共检测到 4.78 面积%的其它产物。将装有金黄色反应溶液的烧瓶从油浴中取出。油浴温度降低到 80°C,将装有反应溶液的烧瓶放回到油浴中,该溶液搅拌 5 分钟。然后将溶于 0.5 毫升 DMAc 的 0.250 克 Vazo® 67 引发剂(4.27 摩尔%)加入反应溶液中,该溶液在 80°C 加热 24 小时。在加热期间,反应溶液从金黄色变为浅橙黄色,变得更粘。

[0120] 将反应溶液冷却至室温之后,在 15 分钟内,在剧烈的搅拌下将其滴加入 125 毫升的水中。沉淀的材料是粘性半固态的。搅拌 10 分钟之后,倾泻出乳状的液体层。将加入 100 毫升水、搅拌 15 分钟然后倾泻的操作再重复两次。通过这些操作,固体变成粉末。固体通过中等孔隙的漏斗过滤,用水洗涤,在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥 10 分钟。

[0121] 将浅棕色固体重新溶解在 15-20 毫升甲醇中,在 10 分钟内,将所得的橙黄色溶液在剧烈的搅拌下滴加入 200 毫升的水中。立刻沉淀出固体。搅拌 10 分钟之后,用中等孔隙的漏斗过滤灰白色固体,用三份水洗涤(每份 50 毫升),在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥过夜。固体的粗重量为 3.145 克。

[0122] 固体在真空烘箱中,在 58°C 的温度和 16 英寸汞柱的压力下(54 千帕)干燥过夜,得到浅褐色固体的最终重量为 3.057 克(由 pHCA 转化的产率为 83.5%)。¹H NMR 和 FTIR 符合聚(4-羟基苯乙烯)。GPC 结果 $M_w = 10,200$, $M_n = 6230$, $M_w/M_n = 1.64$ (不包括约占 0.5% GPC 面积的较小的低分子量峰)。

[0123] 实施例 3

[0124] 4-羟基肉桂酸的脱羧,浓缩,以及4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0125] 该实施例的目的是说明可以通过在单罐式三步工艺中增加浓缩或稀释步骤,独立地选择用于脱羧和聚合步骤的底物浓度。第一步是在一定的条件下进行 pHCA 的脱羧,该步骤几乎以定量产率提供 4-羟基苯乙烯 (HSM)。第二步是通过部分汽提 DMAc 溶剂而对所得的 HSM 溶液进行浓缩,第三步是通过加入自由基引发剂使得 HSM 聚合。

[0126] 将 4-羟基肉桂酸 (9.580 克,58.4 毫摩) 和 30.013 克 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc, 试剂级) 加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器、内部热电偶套管和热电偶、隔膜入口转接器以及氮气装置的 100 毫升三颈圆底烧瓶中,该混合物在室温下搅拌 10 分钟。独立地,将油浴预热至 153°C,将反应烧瓶降低放入油浴中,使其在 150°C 平衡。然后在干燥箱中称取 0.081 克乙酸钾 (1.4 摩尔%),一次性加入该反应混合物中。该反应混合物在 150°C 加热 210 分钟。这段时间之后,取出反应混合物的样品,通过方法 2 进行 HPLC 分析。HPLC 结果表明,存在 0.2 毫摩的 pHCA 和 60.4 毫摩的 HSM。在试验误差范围内,这些数值表示 pHCA 基本定量转化为 HSM。

[0127] 烧瓶升高离开油浴,使得油浴冷却至室温。用简单的真空蒸馏设备代替所述回流冷凝器,并使烧瓶下降返回油浴中。在 300 毫托 (40 帕) 的减压条件下,将溶剂收集在有刻度的收集烧瓶中。为了加快溶剂汽提的速率,油浴温度升高到 40°C,真空调节到 225 毫托 (30 帕)。以缓慢而稳定的速率除去 16.62 克 DMAc 溶剂以浓缩溶液。移去蒸馏设备,代之以回流冷凝器。油浴温度升高到 80°C,将装有反应混合物的烧瓶放回到油浴中。然后将溶于 1.0 毫升 DMAc 的 0.450 克 Vazo® 67 引发剂 (4mol%) 加入该反应中。反应溶液在 80°C 加热 24 小时。

[0128] 将反应溶液冷却至室温之后,在 15 分钟内,在剧烈的搅拌下将其滴加入 200 毫升的水中。沉淀的材料是粘性半固态的。搅拌 10 分钟之后,倾泻出乳状的液体层。将加入 150 毫升水、搅拌 15 分钟然后倾泻的操作再重复两次。通过这些操作,固体变成粉末。固体通过中等孔隙的漏斗过滤,用水洗涤,在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥 10 分钟。

[0129] 将固体重新溶解在 30 毫升甲醇中,在 10 分钟内,将所得的溶液在剧烈的搅拌下滴加入 300 毫升的水中。立刻沉淀出固体。搅拌 10 分钟之后,用中等孔隙的漏斗过滤固体,用四份水洗涤 (每份 50 毫升),在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥过夜。固体的粗重量为 5.284 克。

[0130] 固体在真空烘箱中,在 60°C 的温度和 15-50 英寸汞柱的压力下 (51-68 千帕) 干燥过夜,得到浅褐色固体的最终重量为 5.125 克 (由 pHCA 转化的产率为 73.0%)。¹H NMR 符合聚 (4-羟基苯乙烯)。GPC 结果 $M_w = 11295$, $M_n = 6268$, $M_w/M_n = 1.80$ (不包括约占 3% GPC 面积的三个较小的低分子量峰)。

[0131] 实施例 4

[0132] 较大试验规模的 4-羟基肉桂酸的脱羧,浓缩,以及 4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0133] 该实施例的目的是说明可以通过在实施例 3 所述的单罐式三步工艺中增加浓缩或稀释步骤,独立地选择用于脱羧和聚合步骤的底物的浓度,但是规模几乎增大到二十倍。

[0134] 将 4-羟基肉桂酸 (180.596 克,1.100 摩尔) 和 562.8 克 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc, 试剂级) 加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器、内部热电偶套管和热电偶、隔膜入口转接器以及氮气装置的 1 升三颈圆底烧瓶中,该混合物在室温下搅拌 10 分钟。独立地,将油浴预热至

153°C, 然后使得油浴位置升高, 对反应烧瓶进行加热, 使其在 150°C 平衡。然后在干燥箱中称取 1.508 克乙酸钾 (1.4 摩尔%), 一次性加入该反应混合物中。该反应混合物在 150°C 加热 210 分钟。这段时间之后, 取出反应混合物的样品, 通过方法 2 进行 HPLC 分析。HPLC 结果表明, 存在 0.006 摩尔的 pHCA 和 1.181 摩尔的 HSM。在试验误差范围内, 这些数值表示 pHCA 基本定量转化为 HSM。

[0135] 油浴降低离开烧瓶, 使得油浴和烧瓶冷却至室温。用短程蒸馏头代替回流冷凝器。油浴调节到 40°C, 再次升高到烧瓶。在大约 250 毫托 (33Pa) 的降低的压力下, 收集 282.62 克 DMAc, 留下约 413 克的溶液。使用 HPLC 对该溶液的样品进行分析, 发现 HSM 浓度为 34.46%。该溶液的一部份 (65 克) 留在一旁用于实施例 5, 剩余的大约 348 克的溶液保留在烧瓶中, 用于聚合步骤。

[0136] 移去蒸馏设备, 代之以回流冷凝器。使用顶挂式机械搅拌器代替磁力搅拌。油浴温度升高到 80°C, 油浴上升到达烧瓶。然后将溶于 17 毫升 DMAc 的 8.603 克 Vazo® 67 引发剂 (4.5mol%) 加入该反应中。反应溶液在 80°C 加热 24 小时。在 0、1、2、4、6、19 和 24 小时之后取样进行 GC 分析, 此时剩余的 HSM 浓度分别为初始浓度的 100%, 59.2%, 35.4%, 21.4%, 15.1%, 7.4% 和 7.5%, 证明超过 92% 的 HSM 转化为聚合物。该溶液还会在最初数小时后变粘。

[0137] 反应溶液冷却至室温之后, 对其进行过滤, 除去在聚合反应过程中劣化并落入溶液中的 o 形环。将溶液一分为二, 每一半在大约 3 升的水中沉淀。合并沉淀, 用水洗涤四次, 每次使用三升水。在用氮气吹扫的同时在真空过滤器上部分干燥过夜, 得到 209.5 克颗粒状的半干的聚合物。该聚合物溶解在 630 毫升的甲醇中。将溶液一分为二, 每一半在大约 4 升的水中沉淀。合并沉淀, 用水洗涤三次, 每次使用三升水。再次重复在真空过滤器上干燥过夜, 在甲醇中溶解和在水中沉淀的操作。在 65°C、15-20 英寸汞柱 (2.0-2.7 千帕) 的真空烘箱中干燥整个周末之后, 灰白色聚合物的重量为 107.0 克 (根据用于聚合反应的 HSM 溶液, 产率为 89.2%)。

[0138] 实施例 5

[0139] 4-羟基苯乙烯和苯乙烯的原位共聚

[0140] 该实施例的目的是用来举例说明可以通过在聚合之前将 pHCA 脱羧制得的 HSM 溶液与共聚单体混合来制备共聚物。

[0141] 将实施例 4 中留下的 HSM 溶液 (10.006 克 34.46 重量% 的 HSM 溶液; 28.7 毫摩) 和 0.304 克苯乙烯 (2.92 毫摩) 加入装有机械搅拌器、氮气装置和回流冷凝器的 25 毫升圆底烧瓶中。装有黄色反应溶液的烧瓶降低进入预热到 80°C 的油浴中。10 分钟之后, 将 0.224 克 Vazo® 67 引发剂 (3.7 摩尔%) 加入反应混合物中。该反应溶液在 1 小时内明显变得更粘。反应溶液在 80°C 总共加热 24 小时。

[0142] 将反应溶液冷却至室温之后, 将其加入 150 毫升的水中。沉淀的聚合物略粘, 但是在剧烈搅拌 30 分钟之后成为可加工的固体。对浅黄色固体进行过滤, 用水洗涤三次, 每次用水 100 毫升, 在氮气气氛下, 在漏斗玻璃料上干燥 30 分钟。固体在少量甲醇 (15-20 毫升) 中搅拌 10 分钟而重新溶解。聚合物在剧烈搅拌下在 200 毫升水中重新沉淀, 继续搅拌 15 分钟。用中等孔隙的漏斗过滤灰白色固体, 用三份水洗涤 (每份 100 毫升), 在漏斗玻璃料上, 在氮气气氛下干燥过夜。固体的粗重量为 3.590 克。

[0143] 固体在真空烘箱中,在 65℃的温度和 16 英寸汞柱的压力下(54 千帕)干燥两天,得到灰白色固体的最终重量为 3.471 克(由 HSM 和苯乙烯转化的产率为 92.5%)。DMF-d⁷ 中的 ¹H NMR 符合包含 15.0 摩尔%苯乙烯的 HSM/苯乙烯共聚物。GPC 结果 $M_w = 13200$, $M_n = 7090$, $M_w/M_n = 1.86$ (不包括约占 0.7% GPC 面积的两个较小的低分子量峰)。

[0144] 实施例 6

[0145] 4-羟基肉桂酸脱羧转化为 4-羟基苯乙烯单体

[0146] 该实施例的目的是制备用于随后的浓缩和聚合的 4-羟基苯乙烯单体溶液。

[0147] 将 4-羟基肉桂酸(181.10 克,1.103 摩尔)和 520.3 克 N,N-二甲基乙酰胺(DMAc,试剂级)加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器、内部热电偶套管和热电偶、隔膜入口转接器以及氮气装置的 1 升四颈圆底烧瓶中,该混合物在室温下搅拌 10 分钟。独立地,将油浴预热至 153℃,然后使得油浴位置升高,对反应烧瓶进行加热。在加热过程中,采用氮气吹扫,不用冷凝水,直至内部温度达到 120℃,然后打开冷凝水,将氮气吹扫改为氮气覆盖。反应混合物在 150℃平衡之后,在干燥箱中称取 1.508 克乙酸钾(1.4 摩尔%),一次性加入该反应混合物中。该反应混合物在 150℃加热 180 分钟。使得反应混合物冷却至室温,取样通过方法 2 进行 HPLC 分析。HPLC 结果表明,存在 0.010 摩尔的 pHCA 和 1.059 摩尔的 HSM。溶液的总净重量为 638.2 克。溶液中计算的 HSM 的浓度为 19.94 重量%。

[0148] 实施例 7

[0149] 4-羟基苯乙烯单体溶液的浓缩

[0150] 该实施例的目的是制备浓缩的 4-羟基苯乙烯单体溶液并证明其稳定性。

[0151] 将 200.1 克实施例 6 的 HSM 溶液加入 300 毫升的圆底烧瓶中。将油浴加热至 55℃。使得烧瓶降低至油浴中,将短程蒸馏头、真空装置和收集烧瓶连接于烧瓶。在大约 85 毫托(11 帕)的减压条件下,收集到 128.632 克 DMAc。使用 HPLC 方法 2 对剩余溶液的样品进行分析,发现 HSM 浓度为 52.92 重量%。将 4.15 克新鲜的 DMAc 加回到溶液中,然后通过方法 2 进行 HPLC 测定,测得 HSM 浓度为 51.04 重量%。该溶液的总净重量为 76.0 克。

[0152] 整份的 51.04 重量%的 HSM 溶液在冰箱中 0℃保存。在接下来的 25 天内,用 HPLC 对其浓度进行数次测量。七次测量的平均值为 51.9 重量%,数值范围是 49.2-54.2 重量%。169 天之后,浓度为 50.45%。另一整份在 22℃储存,28 天之后的浓度是 50.2%。因此,该 HSM 溶液在这些条件下具有惊人的优良稳定性。

[0153] 实施例 8

[0154] Vazo® 52 引发的 4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0155] 该实施例的目的是举例说明使用 Vazo® 52 作为引发剂进行的 4-羟基苯乙烯单体的聚合反应。

[0156] 将实施例 7 制备的标称 51.04 重量%的 HSM 溶液(10.009 克,42.5 毫摩)加入装有顶挂式机械搅拌器、氮气装置和回流冷凝器的 25 毫升圆底烧瓶中。该烧瓶下降进入预热至 62℃的油浴。30 分钟之后,将 0.633 克 Vazo® 52 引发剂(6.0 摩尔%)加入反应混合物中。该反应溶液在 30 分钟之内显著变粘,在 4 小时后变得非常粘。加入引发剂之后,反应溶液在 62℃总共加热 22 小时。在 0、1/2、1、2、4、6 和 22 小时之后取样进行 GC 分析,此时剩余的 HSM 浓度分别为初始浓度的 100%,73.4%,55.1%,32.8%,14.3%,9.8%和 3.8%,证明超过 96%的 HSM 转化为聚合物。聚合物溶液的 GPC 分析结果为 $M_w = 15,600$, $M_n = 7,720$,

$M_w/M_n = 2.02$ 。

[0157] 实施例 9

[0158] Vazo® 88 引发的 4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0159] 该实施例的目的是举例说明使用 Vazo® 88 作为引发剂进行的 4-羟基苯乙烯单体的聚合反应。

[0160] 将实施例 7 制备的标称 51.04 重量%的 HSM 溶液 (10.008 克, 42.5 毫摩) 加入装有顶挂式机械搅拌器、氮气装置和回流冷凝器的 25 毫升圆底烧瓶中。该烧瓶下降进入预热至 118°C 的油浴。30 分钟之后, 将 0.626 克 Vazo® 88 引发剂 (6.0 摩尔%) 加入反应混合物中。反应溶液在 30 分钟内显著变粘。加入引发剂之后, 反应溶液在 118°C 总共加热 22 小时。在 0、1/2、1、2、4、6 和 22 小时之后取样进行 GC 分析, 此时剩余的 HSM 浓度分别为初始浓度的 100%, 23.4%, 13.0%, 10.9%, 10.3%, 9.9% 和 4.1%, 证明超过 96% 的 HSM 转化为聚合物。聚合物溶液的 GPC 分析结果为 $M_w = 6,570$, $M_n = 3,870$, $M_w/M_n = 1.70$ 。

[0161] 实施例 10

[0162] 在 N,N-二甲基乙酰胺中进行 4-羟基肉桂酸的脱羧, 然后 4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0163] 该实施例的目的是举例说明在单罐式两步法中, 由 4-羟基肉桂酸 (pHCA) 合成聚 (4-羟基苯乙烯) (PHS)。

[0164] pHCA 原料是使用与 Ben-Bassat 等人在美国专利公开第 2005-0260724 号中所述类似的方法制备的。该方法包括由葡萄糖制备 pHCA 的两步过程。在该实施例所用的方法中, 两步作为两个独立的步骤完成。在第一步中, 通过使用过度生产酪氨酸的菌株, 通过发酵由葡萄糖制备酪氨酸。通过低速离心将酪氨酸从发酵液分离。将所得的沉淀悬浮在水中, 再次通过低速离心分离。通过 HPLC 测得酪氨酸的纯度为 90-98%。然后在第二步, 使用包含具有酪氨酸氨解酶活性的酶的宿主细胞, 在 pH = 10.0 的条件下, 将酪氨酸转化为 pHCA。pHCA 在反应介质中累积。然后使用能够排除粒径 0.1 微米的颗粒的空心纤维显微过滤膜将宿主细胞从反应介质分离。然后使用 10 重量%的 HCl 将 pH 值调节到 3.5, 使得 pHCA 分离, 从而从无细胞的反应介质回收 pHCA。通过真空过滤从溶液分离 pHCA 晶体。湿的滤饼用去离子水洗涤 (洗涤水和 pHCA 的质量比约为 5 : 1), 然后在真空烘箱中 (25 毫米汞柱, 80°C) 干燥约 48 小时。

[0165] 生物制备的 4-羟基肉桂酸 (10.478 克, 通过 HPLC 方法 2 测得为 91.44% 纯度) 和 30.014 克 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc, 试剂级) 剧烈搅拌 2 小时, 然后通过中等孔隙玻璃料布氏漏斗过滤, 以除去深棕色不溶物。通过 HPLC 方法 2, 滤液的样品包含 23.89 重量%的 pHCA。

[0166] 将琥珀色的滤液加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气装置的 100 毫升圆底烧瓶中。在油浴中将溶液加热至 150°C。加入乙酸钾 (0.084 克), 反应混合物加热 6 小时。移出样品, 通过方法 2 进行 HPLC 分析, 发现包含 18.5 重量%的 HSM, 不含 pHCA。

[0167] 装有琥珀色反应溶液的烧瓶降低进入预热到 80°C 的油浴中。然后, 将 0.050 克 Vazo® 67 引发剂 (0.46 摩尔%) 加入反应混合物中。加热 5.5 小时之后, 将另外的 0.480 克 Vazo® 67 引发剂 (4.4 摩尔%) 加入反应混合物中。该反应混合物再加热 22.5 小时 (总共 28 小时)。

[0168] 将红棕色反应溶液冷却至室温之后,在剧烈的搅拌下将其滴加入 300 毫升的水中。沉淀的材料是浅琥珀色的粘性物质。剧烈搅拌 20 分钟之后,倾泻出乳状的液体层。将加入 200 毫升水、搅拌 20 分钟然后倾泻的操作再重复五次。通过这些操作,粘性沉淀物固体变成粉末状固体。

[0169] 将固体重新溶解在 30 毫升甲醇中,所得的溶液在剧烈的搅拌下滴加入 300 毫升的水中。沉淀出浅褐色固体。搅拌 5 分钟之后,用中等孔隙的漏斗过滤固体,用过量的水洗涤,在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥过夜。该固体在 70℃、16 英寸汞柱 (54 千帕) 条件的真空烘箱中进一步干燥。所得的固体大块用研钵和杵研成粉末。细研磨的粉末与 100 毫升甲苯一起加入 200 毫升的圆底烧瓶中。该混合物剧烈搅拌,在回流温度下加热 1.5 小时。固体趁热通过粗玻璃料的布氏漏斗过滤,用热甲苯洗涤 (2×100mL)。固体在氮气气氛下,在漏斗的玻璃料上干燥过夜。固体在真空烘箱中,在 70℃ 的温度和 16 英寸汞柱的压力下 (54 千帕) 干燥过夜,得到褐色固体的最终重量为 4.276 克 (由 pHCA 转化的产率为 60.4%)。¹H NMR 符合聚 (4- 羟基苯乙烯)。GPC 结果为 $M_w = 5,860$, $M_n = 3,500$, $M_w/M_n = 1.67$ 。

[0170] 实施例 11

[0171] 4- 羟基苯乙烯单体溶液的浓缩和过氧化物引发的原位聚合反应。

[0172] 该实施例的目的是证明可以使用过氧化物引发剂使得 HSM 聚合。

[0173] 将 345 克实施例 6 的 HSM 溶液加入 500 毫升的圆底烧瓶中。将油浴加热至 45℃。使得烧瓶降低至油浴中,将短程蒸馏头、真空装置和收集烧瓶连接于烧瓶。在大约 75 毫托 (10 帕) 的减压条件下,收集到 191 克 DMAc。使用 HPLC 对剩余溶液的样品进行分析,发现 HSM 浓度为 45.40 重量%。将 17 毫升新鲜的 DMAc 加回到溶液中,然后通过方法 2 进行 HPLC 测定 (40.49, 40.39),测得平均 HSM 浓度为 40.44 重量%。该溶液的总净重为 156 克。

[0174] 将标称 40.44 重量%的 HSM 溶液 (10.000 克, 33.7 毫摩) 加入装有顶挂式机械搅拌器、氮气装置和回流冷凝器的 25 毫升圆底烧瓶中。该烧瓶下降进入预热至 87℃ 的油浴。30 分钟之后,将 0.289 克 Vazo® 26 引发剂 (4.0 摩尔%) 加入反应混合物中。加入引发剂之后,反应溶液在 87℃ 总共加热 22 小时。在 0、1/2、1、2、4、6 和 22 小时之后取样进行 GC 分析,此时剩余的 HSM 浓度分别为初始浓度的 100%, 92.1%, 82.5%, 68.5%, 51.8%, 44.3% 和 38.6%, 证明超过 61% 的 HSM 转化为聚合物。聚合物溶液的 GPC 分析结果为 $M_w = 14,255$, $M_n = 8,010$, $M_w/M_n = 1.78$ 。

[0175] 实施例 12

[0176] 碳酸钠催化的 4- 羟基肉桂酸的脱羧, 浓缩, 以及 4- 羟基苯乙烯的原位聚合

[0177] 该实施例的目的是举例说明通过碳酸钠催化的 4 羟基肉桂酸的脱羧反应制得的 4- 羟基苯乙烯 (HSM) 可以聚合生成聚羟基苯乙烯。

[0178] 将 4- 羟基肉桂酸 (9.578 克, 58.3 毫摩) 和 30.007 克 N,N- 二甲基乙酰胺 (DMAc, 试剂级) 加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器、内部热电偶套管和热电偶、隔膜入口转接器以及氮气装置的 100 毫升三颈圆底烧瓶中,该混合物在室温下搅拌 10 分钟。独立地,将油浴预热至 153℃,将反应烧瓶降低放入油浴中,使其在 150℃ 平衡。然后在干燥箱中称取 0.086 克碳酸钠 (1.4 摩尔%), 一次性加入该反应混合物中。该反应混合物在 150℃ 加热 90 分钟。这段时间之后,取出反应混合物的样品,通过方法 2 进行 HPLC 分析。HPLC 结果表明,存在 3.1 毫摩的 pHCA 和 56.5 毫摩的 HSM。这些数值表示 pHCA 接近定量地转化为 HSM。测得

HSM 的浓度为 18.18 重量%。

[0179] 将 HSM 溶液 (36.205 克) 加入装有短程蒸馏头、真空装置和收集烧瓶的 100 毫升三颈圆底烧瓶中。使烧瓶下降进入 45℃ 的油浴中, 开始搅拌。在大约 75 毫托 (10 帕) 的减压条件下处理约数小时, 收集到 23.8 克 DMAc。使用 HPLC 方法 2 对剩余溶液的样品进行分析, 发现 HSM 浓度为 53.50 重量%。在搅拌的同时将 3.985 克新鲜的 DMAc 加回溶液中, 最终 HPLC 试验测得为 40.82 重量% 的 HSM。

[0180] 将标称 40.82 重量% 的 HSM 溶液 (16.122 克, 54.8 毫摩) 加入装有顶挂式机械搅拌器、氮气装置和回流冷凝器的 100 毫升三颈圆底烧瓶中。该烧瓶下降进入预热至 85℃ 的油浴。30 分钟之后, 将 0.420 克 Vazo® 67 引发剂 (4.0 摩尔%) 加入反应混合物中。加入引发剂之后, 反应溶液在 85℃ 总共加热 22 小时。在 0、1/2、1、2、4、6 和 22 小时之后取样进行 GC 分析, 此时剩余的 HSM 浓度分别为初始浓度的 100%, 58.2%, 39.8%, 25.2%, 18.8%, 19.5% 和 19.6%, 证明超过 80% 的 HSM 转化为聚合物。

[0181] 将反应溶液 (14.408 克) 冷却至室温之后, 在 30 分钟内, 在剧烈的搅拌下将其滴加入 200 毫升的水中。沉淀的材料是固态非粘性的。搅拌 10 分钟之后, 倾泻出乳状的液体层。将加入 150 毫升水、剧烈搅拌 15 分钟然后倾泻的操作再重复两次。通过这些操作, 固体变成黄色的粉末。固体通过中等孔隙的漏斗过滤, 用水洗涤, 在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥 10 分钟。

[0182] 将固体重新溶解在约 30 毫升甲醇中, 在 10 分钟内, 将所得的溶液在剧烈的搅拌下滴加入 300 毫升的水中。立刻沉淀出固体。搅拌 10 分钟之后, 用中等孔隙的漏斗过滤固体, 用四份水洗涤 (每份 50 毫升), 在漏斗玻璃料上、氮气气氛下干燥 30 分钟。所得湿滤饼的粗重量为 15.309 克。

[0183] 固体在真空烘箱中, 在 68℃ 的温度和 15-20 英寸汞柱的压力下 (51-68 千帕) 干燥过夜, 得到浅褐色固体的最终重量为 3.736 克 (由 pHCA 转化的产率为 53.3%, 包括取样损失在内)。¹H NMR 符合聚 (4-羟基苯乙烯)。GPC 结果为 $M_w = 10890$, $M_n = 6055$, $M_w/M_n = 1.80$ 。

[0184] 实施例 13

[0185] 4-羟基苯乙烯和丙烯酸叔丁酯的原位共聚

[0186] 该实施例的目的是用来举例说明可以通过在聚合之前将 pHCA 脱羧制得的 HSM 溶液与共聚单体混合来制备共聚物。

[0187] 使用与实施例 11 所述相同的 HSM 溶液, 将标称 40.44 重量% 的 HSM 溶液 (10.014 克, 33.705 毫摩) 和 2.304 克丙烯酸叔丁酯 (18.257 毫摩) 加入具有磁力搅拌子、氮气装置和回流冷凝器的 25 毫升圆底烧瓶中。另外, 将 0.265 克 Vazo® 67 引发剂 (2.65 摩尔%) 加入反应溶液中。该烧瓶下降进入预热至 80℃ 的油浴。该反应溶液在 0.5 小时内明显变得较粘。在 80℃ 搅拌 17.5 小时之后, 停止加热。反应溶液变得非常粘, 停止搅拌, 过夜。

[0188] 反应溶液冷却至室温之后, 将另外 10 毫升的 DMAc 加入所述溶液中, 以减小其粘度, 然后在剧烈的搅拌下将聚合物溶液加入 250 毫升的水中。灰白色固体立刻沉淀出来。剧烈搅拌 20 分钟之后, 通过中等孔隙的玻璃料布氏漏斗过滤收集固体。固体重新加入含 250 毫升水的烧杯中, 再剧烈搅拌 20 分钟, 过滤, 用水洗涤三次, 每次用水 100 毫升。固体在氮气气氛下, 在玻璃料上干燥 1 小时, 然后在 70℃、16 英寸汞柱的真空烘箱中、在氮气吹扫的

情况下进一步干燥过夜,制得淡黄色固体。¹H NMR 显示存在残余的 DMAc。

[0189] 通过以下步骤对聚合物进一步纯化:溶解在少量的甲醇中,在剧烈的搅拌下重新沉淀入 300 毫升水中。用中等孔隙的漏斗过滤,用三份水洗涤(每份 100 毫升),在漏斗的玻璃料上、氮气气氛下干燥 15 分钟,收集得到白色固体。

[0190] 白色固体在真空烘箱中,在 70°C 的温度和 16 英寸汞柱的压力下(54 千帕)干燥两天,得到白色固体的最终恒定重量为 5.74 克(由 HSM 和丙烯酸叔丁酯转化的产率为 90.3%)。在 MeOD 和 FTIR 中的 ¹H NMR 符合 HSM/ 丙烯酸叔丁酯共聚物。GPC 结果为 $M_w = 36801$, $M_n = 14540$, $M_w/M_n = 2.531$ 。

[0191] 实施例 14

[0192] 在 1-甲基-2-吡咯烷酮中 4-羟基肉桂酸的脱羧,浓缩,以及 4-羟基苯乙烯的原位聚合

[0193] 该实施例的目的是举例说明在单罐式三步法中,在 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中,由 4-羟基肉桂酸(pHCA)合成聚(4-羟基苯乙烯)(PHS)。

[0194] 将 4-羟基肉桂酸(9.578 克)和 30.012 克 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气装置的 100 毫升圆底烧瓶中,该反应混合物在室温下搅拌 5-10 分钟,直至 pHCA 溶解,制得琥珀色溶液。该烧瓶下降进入预热至 150°C 的油浴。然后将 0.082 克乙酸钾加入烧瓶中。该反应溶液在 150°C 的油浴中加热 4 小时。这段时间之后,取出样品,通过方法 1 进行 HPLC 分析。色谱在 258 纳米显示 96.53 面积%的羟基苯乙烯(HSM)峰,无可测得的 pHCA。将装有深琥珀色反应溶液的烧瓶从油浴中取出。

[0195] 反应溶液通过与实施例 3 相同的步骤在减压的条件下部分浓缩,通过 HPLC 方法 2 测得,制得的是 35.45 重量%的 HSM 溶液。

[0196] 将 16.010 克 HSM 加入 50 毫升的圆底烧瓶中。该烧瓶下降进入预热至 80°C 的油浴。然后将 0.3661 克 Vazo® 67 引发剂(4.03 摩尔%)加入烧瓶中,该溶液在 80°C 加热 22 小时。聚合反应制得粘性的琥珀色溶液。

[0197] 将反应溶液冷却至室温之后,在 1 小时内,在剧烈的搅拌下将其滴加入 250 毫升的水中。所得的固体通过中等孔隙的玻璃料布氏漏斗过滤收集,并用过量的水洗涤。将所述固体重新溶解在 30 毫升的 MeOH 中,在剧烈的搅拌下重新沉淀入 300 毫升水中。通过过滤收集固体,用过量的水洗涤,在过滤器上、氮气气氛下干燥过夜。

[0198] 固体在真空烘箱中,在 70°C 的温度和 16 英寸汞柱的压力下(54 千帕)干燥过夜,得到浅桃红色固体的最终重量为 4.9905 克(由 HSM 转化的产率为 87.9%)。¹H NMR 符合聚(4-羟基苯乙烯)。GPC 结果为 $M_w = 11284$, $M_n = 7962$, $M_w/M_n = 1.417$ 。

[0199] 实施例 15

[0200] 在 N,N-二甲基乙酰胺中 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸脱羧,然后进行 4-羟基-3-甲氧基苯乙烯的原位聚合

[0201] 该实施例的目的是举例说明在单罐式两步法中,在 N,N-二甲基乙酰胺中,由 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸(阿魏酸)合成聚(4-羟基-3-甲氧基苯乙烯)。

[0202] 将反-4-羟基-3-甲氧基肉桂酸(5.047 克)和 7.080 克 DMAc 加入装有回流冷凝器、磁力搅拌器和氮气装置的 50 毫升圆底烧瓶中,该物料在室温下搅拌 15 分钟,直至阿魏酸溶解,制得琥珀色溶液。该烧瓶下降进入预热至 150°C 的油浴。然后加入 0.035 克乙酸

钾。该反应溶液在 150℃ 的油浴中加热 1 小时。这段时间之后,取出样品,通过方法 1 进行 HPLC 分析。色谱在 258 纳米显示 94.89 面积%的 4-羟基-3-甲氧基-苯乙烯峰,无可测得的阿魏酸。通过 LC/MS 鉴别证明 4-羟基-3-甲氧基苯乙烯单体, $(M+H) = 151$ 。将装有橙红色反应溶液的烧瓶从油浴中取出。

[0203] 该烧瓶下降进入预热至 80℃ 的油浴。10 分钟后,将 0.2056 克 **Vazo® 67** 引发剂 (4.38 摩尔%) 加入烧瓶中,该溶液在 80℃ 加热 24 小时。然后使所述溶液冷却至室温。

[0204] 大约一半的反应溶液 (5.016 克) 在剧烈的搅拌下加入 50 毫升甲苯中进行混合。然后倾滗掉金黄色的上清液。向制得的粘性固体另外加入 50 毫升甲苯,该混合物再次剧烈搅拌并倾滗。该过程再重复一次,导致形成浅茶色固体。通过中等孔隙的玻璃料布氏漏斗过滤收集固体。留下一部份收集的固体 (0.1066 克),剩余的固体 (0.7780 克) 从 MeOH/ 甲苯 (1 : 10v/v) 重新沉淀,制得未分离的粘性油状物。

[0205] 0.1066 克收集的固体在真空烘箱中,在 44℃ 的温度和 17 英寸汞柱的压力下 (57 千帕) 干燥过夜,得到褐色固体的最终重量为 0.0883 克。¹H NMR 符合聚 (3-羟基-4-甲氧基苯乙烯)。GPC 结果为 $M_w = 13729$, $M_n = 8479$, $M_w/M_n = 1.619$ 。

[0206] 实施例 16

[0207] 4-羟基肉桂酸的脱羧,多次加入引发剂的情况下进行 4-羟基苯乙烯的原位聚合,通过用水反沉淀、在热甲苯中萃取和从甲醇溶液再次沉淀,对聚羟基苯乙烯进行分离和纯化

[0208] 该实施例的目的使举例说明在 4-羟基苯乙烯聚合反应过程中采用多次加入引发剂的方式,而且在产物聚合物的分离和纯化中采用用水进行反沉淀和在热甲苯中萃取。

[0209] 将 4-羟基肉桂酸 (405.3 克, 2.436 摩尔) 和 881.5 克 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAc, 试剂级) 加入装有回流冷凝器、顶挂式搅拌器、内部热电偶套管和热电偶、隔膜入口转接器以及氮气装置的 3 升四颈圆底烧瓶中,该混合物在室温下搅拌 30 分钟以溶解 pHCA。用粗玻璃料漏斗和 #1Whatman 滤纸过滤,将不溶物从溶液中除去。独立地,将油浴预热至 153℃,将反应烧瓶降低放入油浴中,使其在 150℃ 平衡。然后在干燥箱中称取 4.788 克乙酸钾 (2.0 摩尔%),一次性加入该反应混合物中。该反应混合物在 150℃ 加热 210 分钟。这段时间之后,取出反应混合物的样品,通过方法 2 进行 HPLC 分析。HPLC 结果显示在重 1164.7 克的溶液重不含 pHCA,存在 2.235 摩尔 HSM。

[0210] 将大部分 HSM 溶液 (1137.0 克, 包含 2.181 摩尔 HSM) 加入装有回流冷凝器、顶挂式机械搅拌器和氮气覆盖的 2 升四颈圆底烧瓶中。该烧瓶下降进入预热至 85℃ 的油浴中,平衡 25 分钟。然后,将 25.340 克 **Vazo® 67** 引发剂 (6 摩尔%) 加入反应溶液中。反应溶液在 85℃ 加热 8 小时。2 小时之后,另外加入 6.29 克净相 **Vazo® 67** 引发剂 (1.5 摩尔%)。4 小时之后,另外加入 3.14 克净相 **Vazo® 67** 引发剂 (0.75 摩尔%)。6 小时之后,另外加入 1.57 克净相 **Vazo® 67** 引发剂 (0.375 摩尔%)。在 0、1/2、1、2、4、6 和 8 小时之后取样进行 GC 分析,此时剩余的 HSM 浓度分别为初始浓度的 100%, 68.2%, 56.7%, 42.0%, 23.2%, 16.2% 和 12.0%, 证明超过 88% 的 HSM 转化为聚合物。最终溶液具有油状的粘度,重量为 1160.0 克。

[0211] 反应溶液冷却至室温之后,将其转移到更大的三颈圆底烧瓶中。将 1 升去离子水加入装有溶液的烧瓶中,所述混合物剧烈搅拌 15 分钟。搅拌停止的时候,固体沉降到底部,

然后除去乳白色上清液。将第二份 1 升的去离子水加入所述湿固体,重复该步骤。将大约 1.5 升的甲苯加入包含所得的湿固体的烧瓶中,开始搅拌。该烧瓶下降进入预热至 90°C 的油浴。加热和搅拌 1 小时之后,使得聚合物沉降,用具有玻璃料的管真空抽气除去热甲苯。用第二份 1.5 升的甲苯重复所述萃取过程。除去液体之后,在氮气管道的帮助下蒸发除去大部分残余的溶剂。该聚合物溶解在 1310 克的甲醇中。因为溶液略微混浊,其通过 Whatman#2 滤纸过滤,制得澄清溶液。该溶液分成相等的三份,每一份在剧烈的搅拌下逐滴沉淀入约 12 升的去离子水中。通过中等孔隙玻璃料漏斗过滤分离沉淀的固体,然后在漏斗上进行浆液洗涤。将三份制得的固体合并,用三倍排水量的洗涤液 (3displacement washes) 洗涤,在过滤漏斗上,在氮气覆盖条件下干燥。将聚合物置于 PTFE 膜衬里的玻璃盘内,以防湿的聚合物发生粘着,在真空烘箱中、60-65°C 干燥 5 天。灰白色的干燥的聚合物的最终重量是 211.7 克 (根据用于聚合反应的 HSM 溶液,产率为 80.8%)。¹H NMR 符合聚 (4-羟基苯乙烯),显示残余单体含量为 0.4 摩尔%。GPC 结果为 $M_w = 4960$, $M_w/M_n = 1.50$ 。

[0212] 以上内容完全给出了本发明以及由其制得的独特的产品。应当理解通过这种方式制得的新颖的取代的苯乙烯可以进行进一步处理,包括但不限于以下文献所述的工艺处理:US 6,414,110;US 6,593,437;US 6,759,483;US6,787,611;和 US 6,864,324。本文中提到的所有的专利都全文参考结合入本文中。