



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105693482 B

(45)授权公告日 2020.05.15

(21)申请号 201510915419.4

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.12.10

C07C 43/23(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07C 41/44(2006.01)

申请公布号 CN 105693482 A

C07C 69/14(2006.01)

(43)申请公布日 2016.06.22

C07C 67/08(2006.01)

(30)优先权数据

(56)对比文件

14/569813 2014.12.15 US

US 2923733 ,1960.02.02,

(73)专利权人 罗门哈斯电子材料有限责任公司

CN 101250094 A,2008.08.27,

地址 美国马萨诸塞州

US 2003/0166975 A1,2003.09.04,

(72)发明人 C·D·吉尔摩 C-W·李

CN 101250094 A,2008.08.27,

P·特雷福纳斯三世

CN 101985418 A,2011.03.16,

W·威廉姆斯三世 Q·谢

审查员 承倩怡

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 樊云飞 陈哲锋

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

纯化方法

(57)摘要

本发明大体上涉及有机化合物的分离领域，
并且更具体地说涉及醇化合物的分离。基于本领域
仍然需要一种用于分离沸点实质上类似的醇
化合物的有效程序的现状，本发明提供一种使用
选择性酰化来分离仲醇化合物与伯醇化合物的
方法。

1.一种分离仲醇化合物与伯醇化合物的方法,包含:提供仲醇化合物和伯醇化合物的混合物;使所述混合物与一定量的式1酰化剂反应,所述量足以在酸催化剂存在下酰化所述伯醇化合物,形成包含所述仲醇化合物和酰化伯醇化合物的部分酰化混合物,



其中R¹是庞大基团,所述庞大基团选自支链C₄₋₂₀烷基、C₅₋₂₀环烷基、经取代的C₅₋₂₀环烷基、C₆₋₂₀芳基以及其中一个或多个氢经一个或多个选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、CN、OH和卤素的取代基置换的C₆₋₂₀芳基;Y选自卤素、OH和-O-C(O)-R¹;并且,使所述仲醇化合物与所述酰化伯醇化合物分离,该经分离的仲醇化合物实质上不含伯醇化合物;其中所述酰化步骤不含金属催化剂和酶催化剂;并且其中,所述仲醇化合物通过蒸馏、柱色谱或结晶中的一种或多种与所述酰化伯醇化合物分离。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述混合物包含多数所述仲醇化合物和少数所述伯醇化合物。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述酰化剂以大于或等于所述伯醇化合物的摩尔量的2倍存在。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述酸催化剂以所述酰化剂的0.05到10摩尔当量的量存在。

5.根据权利要求1所述的方法,其中所述仲醇化合物通过分馏与所述酰化伯醇化合物分离。

6.根据权利要求1所述的方法,其中所述仲醇和伯醇化合物是C₃₋₃₀烃基醇的异构体。

7.根据权利要求1所述的方法,其中所述仲醇和伯醇化合物是异构体。

8.根据权利要求1所述的方法,其中所述部分酰化混合物进一步包含酰化仲醇化合物。

9.根据权利要求1所述的方法,其中,所述仲醇化合物和所述伯醇化合物的混合物是2-甲氧基丙-1-醇和1-甲氧基丙-2-醇的混合物。

10.根据权利要求1所述的方法,其中,R¹选自下组:环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、甲基金刚烷基、叔丁基、新戊基、2-甲基-丁-2-基、2,4-二甲基戊-3-基、苯基、甲基苯基、二甲基苯基、三甲基苯基、硝基苯基、二苯甲基、萘基和芘基。

纯化方法

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及有机化合物的分离领域，并且更具体地说涉及醇化合物的分离。

背景技术

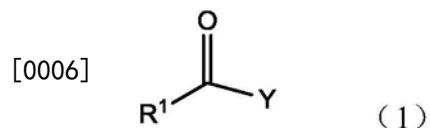
[0002] 蒸馏是用于分离有机化合物的常见技术，其依赖于待分离化合物的沸点差异。随着待分离化合物的沸点差异变得越来越小，使用强化蒸馏技术来实现所述化合物的较佳分离，所述强化蒸馏技术如填充蒸馏塔、韦氏分馏柱 (Vigreux column) 等。在沸点非常类似的情况下，如一种异构体与另一种异构体的分离，所述蒸馏技术可有效地去除大部分不合需要的化合物，但常常与所要化合物一起留下大量不合需要的化合物。

[0003] 丙二醇甲醚乙酸酯 (PGMEA) 是电子行业中所用的常见溶剂。PGMEA以 α 和 β 两种异构形式存在。 β -异构体已报告具有致畸活性，并且某些规定需要存在 $\leq 3000\text{ppm}$ (0.3重量%) 的此异构体。在电子行业中需要尽可能多的去除PGMEA的 β -异构体。PGMEA通过对应醇丙二醇甲醚 (PGME) 的酰化制备，所述醇也以 α -和 β -异构体形式存在。PGME的 α -和 β -异构体的沸点差异是约10°C，这对通过单独的商业规模的蒸馏、甚至通过强化蒸馏技术去除实质上所有不合需要的 β -异构体提出巨大挑战。

[0004] 美国专利第5,723,024号公开一种使用尤其如乙苯和乙酸戊酯的萃取剂，通过萃取蒸馏来分离2-甲基-1-丙醇与其异构体1-丁醇的方法。2-甲基-1-丙醇与1-丁醇之间的沸点差异是10°C。这种方法增强2-甲基-1-丙醇的挥发性，其中2-甲基-1-丙醇与1-丁醇的气相组成比率为约2:1，并且液相组成比率为约1:1。这种方法不仅向所要物质中引入了另一种可能性杂质(萃取剂)，而且气相组成中不合需要的1-丁醇异构体仍然非常多。所述行业仍然需要一种用于分离沸点实质上类似的醇化合物的有效程序，沸点实质上类似为在大气压下，沸点差异 $\leq 15^\circ\text{C}$ 。

发明内容

[0005] 本发明提供一种分离仲醇化合物与伯醇化合物的方法，所述方法包含：提供仲醇化合物和伯醇化合物的混合物；使所述混合物与一定量的式1酰化剂反应，所述量足以在酸催化剂存在下酰化所述伯醇化合物，形成包含仲醇化合物和酰化伯醇化合物的部分酰化混合物，

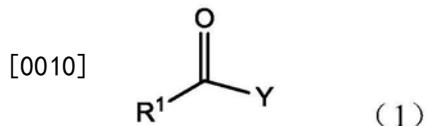


[0007] 其中R¹是庞大基团；Y选自卤素、OH和-O-C(O)-R¹；使所述仲醇化合物与所述酰化伯醇化合物分离；其中所述酰化步骤不含无机催化剂和酶催化剂。

[0008] 如在本说明书通篇中所使用，除非上下文另作明确指示，否则以下缩写应该具有以下含义： $^\circ\text{C}$ =摄氏度；g=克；L=升；mL=毫升；mm=毫米；以及DI=去离子。除非另外指

出,否则所有量都是重量百分比(“重量%”)并且所有比率都是摩尔比。所有数值范围都是包括性的并且可按任何次序组合,除非很明显此类数值范围限于总计为100%。冠词“一(a)”、“一个(an)”以及“所述(the)”是指单数和复数。除非另外规定,否则“烷基”是指直链、支链以及环状烷基。“芳基”是指芳香族碳环和芳香族杂环。

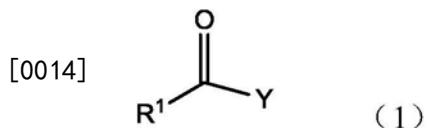
[0009] 在本发明中,通过首先使伯醇化合物酰化并且随后分离仲醇化合物与酰化伯醇化合物来分离仲醇化合物与伯醇化合物,其中酰化步骤不含无机催化剂、酶催化剂以及其混合物。在本发明方法中,提供仲醇化合物和伯醇化合物的混合物;使所述混合物与一定量的式1酰化剂反应,所述量足以在酸催化剂存在下酰化所述伯醇化合物,形成包含仲醇化合物和酰化伯醇化合物的部分酰化混合物,



[0011] 其中R¹是庞大基团;Y选自卤素、OH和-O-C(0)-R¹;并且使所述仲醇化合物与所述酰化伯醇化合物分离;其中所述酰化步骤不含无机催化剂和酶催化剂。

[0012] 本发明方法适用于分离任何仲醇化合物与伯醇化合物,并且可以使用伯醇化合物和仲醇化合物的任何合适混合物。优选地,伯醇化合物和仲醇化合物的沸点实质上类似,也就是说,沸点差异≤15℃(在大气压下),更优选地沸点差异≤12℃,并且甚至更优选地差异≤10℃。伯醇化合物和仲醇化合物为异构体是优选的。优选地,伯醇化合物和仲醇化合物的混合物包含多数仲醇化合物和少数伯醇化合物。更优选地,所述混合物包含≥95重量%仲醇化合物,再更优选地≥98重量%仲醇化合物,并且又更优选地≥99重量%仲醇化合物。优选地,仲醇和伯醇化合物是C₃₋₃₀烃基醇的异构体,并且更优选地,C₃₋₃₀烃基醇具有C₁₋₁₀烃基醚部分。最优选地,醇化合物的混合物是2-甲氧基丙-1-醇和1-甲氧基丙-2-醇的混合物。

[0013] 适用于本发明方法中的酰化剂是羧酸、羧酸酐和酰基卤。所述酰化剂具有式(1)



[0015] 其中R¹是庞大基团;Y选自卤素、OH和-O-C(0)-R¹。优选地,Y是OH或-O-C(0)-R¹,并且更优选地,Y是-O-C(0)-R¹。当Y是卤素时,Y为氯是优选的。如本文中所使用,“庞大基团(bulky group)”是指任何支链C₄₋₂₀烷基、C₅₋₂₀环烷基、经取代的C₅₋₂₀环烷基、C₆₋₂₀芳基和经取代的C₆₋₂₀芳基。“经取代的(substituted)”意指一个或多个氢经一个或多个选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基、CN、OH和卤素的取代基置换。优选地,R¹选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、甲基金刚烷基、叔丁基、新戊基、2-甲基-丁-2-基、2,4-二甲基戊-3-基、苯基、甲基苯基、二甲基苯基、三甲基苯基、硝基苯基、二苯甲基、萘基和芘基。所述酰化剂一般可商购或可以通过本领域中众所周知的程序制备。所述酰化剂可以按原样使用或可以进一步纯化。所述酰化剂以足以酰化伯醇化合物的量使用,并且优选地,以足以酰化实质上所有(≥99%)伯醇化合物的量使用。酰化剂以伯醇化合物的摩尔量的1.5倍的量存在为优选的,并且更优选地,大于或等于伯醇化合物的摩尔量的2倍,如伯醇化合物的摩尔量的2.5、3、3.5、5、10倍或10倍以上。当相对较少量(如0.001重量%到5重量%)的伯醇化合物存在于醇化合物的混合物中时,按伯醇和仲醇化合物的总摩尔数计,酰化剂以0.01摩尔%到20摩

尔%的量存在为优选的，并且更优选地，0.01摩尔%到10摩尔%。

[0016] 在本发明方法中可以使用催化伯醇的酰化的任何酸。优选地，酸催化剂选自无机酸、烷磺酸、芳基磺酸和羧酸。可以使用酸的混合物。合适的烷磺酸包括(但不限于)甲磺酸、乙磺酸和丙磺酸。合适的芳基磺酸包括(但不限于)苯磺酸、甲苯基磺酸和酚磺酸。例示性羧酸包括(但不限于)三氟乙酸、三甲基乙酸等。无机酸为优选的。例示性无机酸包括(但不限于)硫酸、硝酸、氢卤酸(如盐酸)、高碘酸、高氯酸等。优选无机酸是硫酸和盐酸。优选地，酸催化剂以酰化剂的0.05到10摩尔当量、更优选地0.1到10摩尔当量并且又更优选地0.1到5摩尔当量的量存在。

[0017] 在酸催化剂存在下，伯醇化合物和仲醇化合物的混合物与酰化剂反应，形成部分酰化混合物。如果伯醇和仲醇化合物的混合物是液体，那么可以在合适容器中，将酰化剂和酸催化剂简单地添加到醇化合物混合物中并且使内容物反应。或者，但次优选地，可以使用有机溶剂来促进伯醇化合物的酰化。如果使用所述任选的有机溶剂，那么所述溶剂应该不与酰化剂反应并且应该不干扰仲醇化合物的分离。优选地，加热反应混合物，形成酰化伯醇化合物。反应混合物可以在任何合适温度下加热至回流，并且优选地，其在回流下加热。虽然不希望受理论限制，但我们认为，伯醇化合物优先于仲醇化合物酰化。因此，部分酰化混合物包含酰化伯醇化合物，并且可以进一步包含酰化仲醇化合物。优选地，实质上所有($\geq 98\%$)伯醇化合物被酰化，并且更优选地， $\geq 99\%$ 伯醇化合物被酰化。在本发明方法中，伯醇化合物酰化，一部分仲醇化合物可以酰化，并且至少一部分仲醇不酰化。本发明方法的酰化步骤在不使用无机催化剂、酶催化剂或其任何组合的情况下执行。如本文中所使用，“无机催化剂”是指金属催化剂，如金属氧化物、金属合金等，并且不包括无机酸。

[0018] 在伯醇化合物的酰化之后，使仲醇化合物与酰化伯醇化合物分离。也使仲醇化合物与任何酰化仲醇化合物分离。可以使用任何合适的分离技术，如蒸馏、柱色谱或结晶中的一种或多种。所述分离技术是本领域的普通技术人员众所周知的。酰化伯醇化合物的沸点高于伯醇化合物，因此提供较大的沸点差异，并且使仲醇化合物的分离较容易。对于酰化伯醇化合物与非酰化仲醇化合物之间的具体沸点差异无要求，只要所述差异足以使仲醇化合物与酰化伯醇化合物分离即可。酰化伯醇化合物与非酰化仲醇化合物之间的合适沸点差异 $\geq 1^{\circ}\text{C}$ 、优选地 $\geq 5^{\circ}\text{C}$ 、更优选地 $\geq 10^{\circ}\text{C}$ 、再更优选地 $\geq 25^{\circ}\text{C}$ 并且甚至更优选地 $\geq 50^{\circ}\text{C}$ 。虽然不存在所述沸点差异的具体上限，但例示性上限是 250°C 。因此，酰化伯醇化合物与非酰化仲醇化合物之间的沸点差异可以适当地为 1°C 到 250°C 、优选地 5°C 到 250°C 、更优选地 10°C 到 250°C 并且又更优选地 25°C 到 250°C 。或者，酰化伯醇对柱填充材料的亲和力可以不同于伯醇化合物，使得有可能通过柱色谱分离仲醇化合物与酰化伯醇化合物。优选地，通过分馏分离仲醇化合物与酰化伯醇化合物。

[0019] 如由气相色谱分析测定，经分离仲醇化合物实质上不含伯醇化合物，也就是说，其含有 ≤ 0.5 重量%伯醇、优选地 ≤ 0.3 重量%、更优选地 ≤ 0.1 重量%、甚至更优选地 $\leq 100\text{ppm}$ (按重量计)并且又更优选地 $\leq 10\text{ppm}$ 伯醇，如0到10ppm。合适的气相色谱是配备有火焰离子化检测器和安捷伦(Agilent) 122-1334或安捷伦HP-INNOWax柱的安捷伦6890气相色谱。更优选地，仲醇实质上不含酰化伯醇，并且甚至更优选地实质上不含酰化伯醇和酰化仲醇。根据本发明方法，从2-甲氧基丙-1-醇和1-甲氧基丙-2-醇的混合物获得具有 $\leq 10\text{ppm}$ 、如0到10ppm的2-甲氧基丙-1-醇的1-甲氧基丙-2-醇。PGMEA是合成PGMEA的起始物质。通过在

80°C到150°C的温度下加热,用1到2摩尔当量的乙酸或乙酸酐酰化PGME。优选地,所述酰化步骤使用0.05重量%到1重量%酸催化剂。可以使用任何合适的酸作为酸催化剂,所述酸包括无机酸,如氢卤酸(如盐酸)、磷酸、多磷酸、硫酸、硝酸、氯磺酸等;和有机酸,如草酸、柠檬酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、苯磺酸、酚磺酸等。因此,当用于制备PGMEA的PGME具有极低水平的不合需要的 β -异构体(2-甲氧基丙-1-醇)时,所得PGMEA具有同样低水平的所述异构体。因此,根据本发明方法,从经分离的2-甲氧基丙-1-醇获得具有≤10ppm、如0到10ppm的不合需要的 β -异构体乙酸2-甲氧基丙酯的PGMEA。

具体实施方式

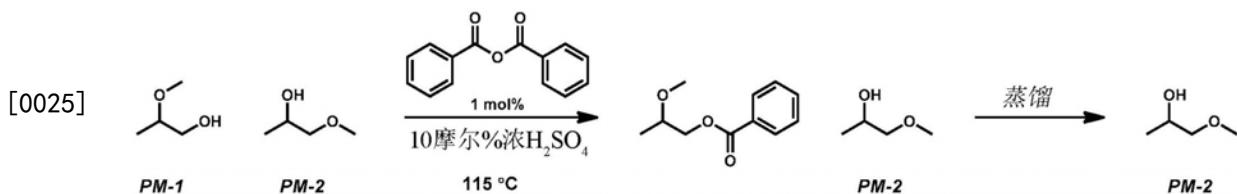
[0020] 实例1:向烧瓶中添加含有2-甲氧基丙-1-醇和1-甲氧基丙-2-醇的可商购的PGME,紧接着添加1摩尔%三甲基乙酸酐和酸催化剂。将反应物加热到120°C并且在温和回流条件下搅拌72小时,然后通过填充有玻璃珠的韦氏分馏柱分馏试剂。丢弃在蒸馏头中稳定读取119-121°C之前收集的所有馏出物,并且收集后续馏份用于分析,直到注意到温度骤变为止。随后,以>99%纯2-甲氧基丙-1-醇为标准品,使用安捷伦6890气相色谱,通过气相色谱分析馏出物,所述气相色谱配备有火焰离子化检测器、安捷伦122-1334DB-624 60m×0.53mm管柱,并且以氦气为载气(1.5mL/min),注射体积为1.0μL,注射分流比为10:1,并且初始烘箱温度为40°C,以2°C/min温度缓升到80°C,8分钟维持时间,紧接着以20°C/分钟温度缓升到200°C,5分钟维持时间。结果报告于表1中。对照样品为可商购的PGME本身。

[0021] 表1

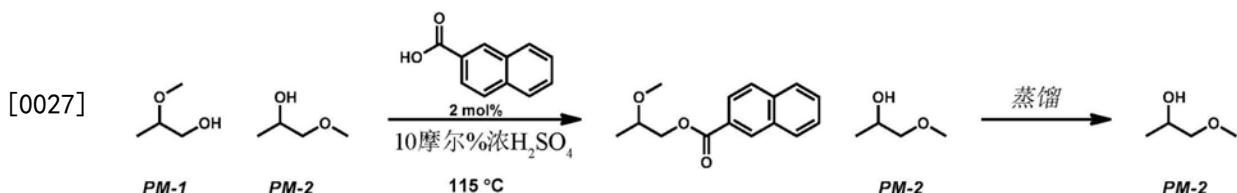
样品	酸催化剂	β -异构体(ppm)	β -异构体减少率(%)
对照	-	1178	-
1	0.5摩尔%三甲基乙酸	137	88
2	10摩尔%硫酸	11	99
3	10摩尔%盐酸	9	99.2

[0023] 根据表1中的数据,显然,本发明方法的馏出物中的伯醇(β -异构体)的水平显著下降。

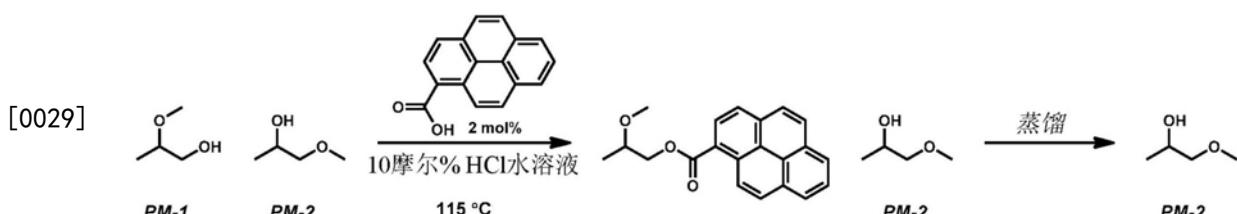
[0024] 实例2:向含有搅拌棒的250mL圆底烧瓶中添加100g PGME(1.11mol,1.0当量)作为约99.88%1-甲氧基丙-2-醇(PM-2)和0.12%2-甲氧基丙-1-醇(β -异构体,PM-1)的混合物。接着向烧瓶中添加苯甲酸酐(2.5g,11.1mmol,0.01当量),紧接着添加浓硫酸(10.9g,111.0mmol,0.1当量)。给所述反应附接回流冷凝器,并且在设定成115°C的油浴中搅拌36小时。在这个间隔时间结束时,去除回流冷凝器并且连接上填充有直径1mm的玻璃珠的真空夹套式韦氏分馏柱。在所述韦氏分馏柱的顶端,放置短程蒸馏头与100mL接收烧瓶。将油浴温度增加到130°C,并且收集第一馏份为主要产物,在118-120°C的温度范围内。此物质的分析表明,其由起始物质异构体PM-2组成并且实质上不含异构体PM-1。这个过程由以下反应流程示出。



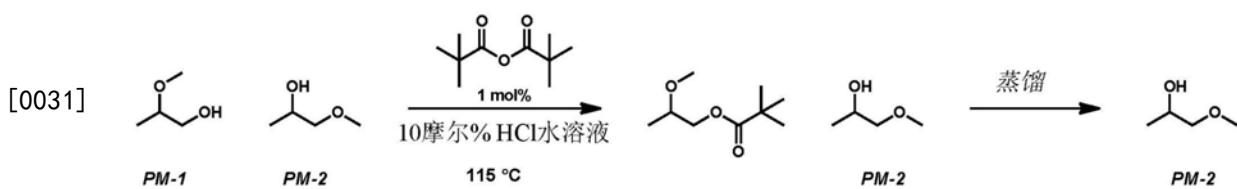
[0026] 实例3:除了用2-萘甲酸(3.8g,22.2mmol,0.02当量)替换苯甲酸酐之外,重复实例2的程序。馏出物的分析表明,其为异构体PM-2并且实质上不含异构体PM-1。这个过程由以下反应流程示出。



[0028] 实例4:除了用1-芘甲酸(5.4g,22.2mmol,0.02当量)替换苯甲酸酐,并且用12.1N盐酸水溶液(9.2mL,111.0mmol,0.1当量)替换硫酸催化剂之外,重复实例2的程序。馏出物的分析表明,其为异构体PM-2并且实质上不含异构体PM-1。这个过程由以下反应流程示出。



[0030] 实例5:除了用三甲基乙酸酐(2.1g,11.1mmol,0.01当量)替换1-芘甲酸之外,重复实例4的程序。馏出物的分析表明,其为异构体PM-2并且实质上不含异构体PM-1。这个过程由以下反应流程示出。



[0032] 实例6:在80°C到150°C的温度下,在如盐酸的酸催化剂(0.05重量%到1重量%)存在下,用乙酸(1.2摩尔当量)酰化来自实例1的含有9ppmβ-异构体(2-甲氧基丙-1-醇)的经纯化PGMEA样品3,得到具有≤9ppm的β-异构体(乙酸2-甲氧基丙-1-酯)的PGMEA。

[0033] 实例7:除了用乙酸酐(0.65摩尔当量)替换乙酸并且酸催化剂是磷酸之外,重复实例6的程序。