



(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 I679196 B

(45) 公告日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：106131510 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07D301/12 (2006.01) C07D303/18 (2006.01)

(30) 優先權：2016/11/07 日本 2016-216835

(71) 申請人：日商昭和電工股份有限公司 (日本) SHOWA DENKO K. K. (JP)
日本

(72) 發明人：山下千佳 YAMASHITA, CHIKA (JP)；石橋圭孝 ISHIBASHI, YOSHITAKA (JP)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

EP	260251A1	JP	2014-240376A
JP	2014-240377A		

審查人員：林君燕

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 33 頁

(54) 名稱

多價縮水甘油化合物的製造方法

(57) 摘要

本發明係關於提供一種藉由作為氧化劑使用過氧化氫使多價烯丙基化合物進行氧化，而效率地製造多價縮水甘油基化合物之方法。該多價縮水甘油基化合物之製造方法的特徵為，將過氧化氫水溶液作為氧化劑使用，將具有 3 個以上烯丙基之多價烯丙基化合物的烯丙基之碳-碳雙鍵進行環氧化的多價縮水甘油基化合物之製造方法中，將環氧化反應以 1 階段進行，在所生成的縮水甘油基之水解體的比率（水解率）為 0.5%~10% 的範圍內時停止反應。



I679196

【發明摘要】

【中文發明名稱】

多價縮水甘油化合物的製造方法

【中文】

本發明係關於提供一種藉由作為氧化劑使用過氧化氫使多價烯丙基化合物進行氧化，而效率地製造多價縮水甘油基化合物之方法。

該多價縮水甘油基化合物之製造方法的特徵為，將過氧化氫水溶液作為氧化劑使用，將具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物的烯丙基之碳-碳雙鍵進行環氧化的多價縮水甘油基化合物之製造方法中，將環氧化反應以1階段進行，在所生成的縮水甘油基之水解體的比率（水解率）為0.5%~10%的範圍內時停止反應。

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

多價縮水甘油化合物的製造方法

【技術領域】

[0001] 本發明係關於一種多價縮水甘油基(環氧)化合物的製造方法。更詳細為具有優良的光學特性、硬度、強度、耐熱性，特別成為適用於電子材料領域的硬化性樹脂組成物之原料的多價縮水甘油基化合物之製造方法。

【先前技術】

[0002] 縮水甘油基化合物因具有優良的電氣特性、接著性、耐熱性，故使用於塗料領域、土木領域、電氣領域等多用途上。特別為雙酚A型二縮水甘油基醚、雙酚F型二縮水甘油基醚、酚酚醛清漆型環氧樹脂、甲酚酚醛清漆型環氧樹脂等芳香族縮水甘油基(環氧)化合物因具有優良的耐水性、接著性、機械物性、耐熱性、電氣絕緣性、經濟性等，故廣泛地使用於與種種硬化劑之組合。

[0003] 作為縮水甘油基(環氧)化合物的代表例之縮水甘油基醚化合物的過去已知之製造方法，將對應的醇於觸媒存在下或不在下的鹼性條件下與環氧氯丙烷進行反應，得到縮水甘油基醚化合物之方法。該方法中，有機氯化合物必定殘留於縮水甘油基醚化合物中，對於幾項用途，例如電子產品用途上其具有絕緣特性變低的缺點故不佳。特

別對於脂肪族醇，藉由與環氧氯丙烷之反應所產生的開環加成生成物因具有醇性羥基，會進一步與環氧氯丙烷進行反應，或於開環加成時，引起在非正確位置之反應的情況會產生，有著有機氯化合物之含有量高的問題。且，由上得知對於具有複數個反應點的多元醇，上述問題變的更為顯著，目的物之純度會有顯著降低。

[0004] 因次，作為未使用鹵素化合物之環氧氯丙烷的縮水甘油基醚化合物之合成法，已有檢討將原料的醇經烯丙基化(第一步驟)後，利用過氧化氫等氧化劑，將所得之烯丙基醚化合物的烯丙基之碳-碳雙鍵進行直接縮水甘油基化(第二步驟)者。

[0005] 作為將過氧化氫作為氧化劑使用的使烯丙基醚化合物進行縮水甘油基(環氧)化(第二步驟)的方法之一，已知有於鹼金屬的碳酸鹽、碳酸氫鹽等鹼性鹽化合物的存在下，將過氧化氫與有機腈化合物與烯丙基醚化合物的碳-碳雙鍵進行反應之方法。例如在專利文獻1(日本特開昭59-227872號公報)中揭示將聚烯丙基醚化合物在乙腈的存在下，一邊將反應系統的pH調節至7.5以上，一邊與過氧化氫進行反應的環氧化合物之製造方法。於專利文獻2(日本特開2008-239579號公報)中揭示將具有金剛烷骨架的烯丙氧基化合物、腈化合物與過氧化氫水在鹼性化合物之存在下使其反應的具有金剛烷骨架之環氧化合物的製造方法。於專利文獻3(國際公開第2011/078091號)中揭示使用含有醇之溶劑，一邊將反應系統內控制在所定乙腈濃度

下，一邊使用將過氧化氫作為氧化劑使用使具有碳-碳雙鍵的有機化合物之該碳-碳雙鍵進行環氧化的環氧化合物之製造方法。於專利文獻4(日本特開2013-112649號公報)中揭示含有使環氧化反應在反應途中停止後，除去反應液中之水後，再開始進行環氧化反應的步驟之多價縮水甘油基化合物的製造方法。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0006]

[專利文獻1]日本特開昭59-227872號公報

[專利文獻2]日本特開2008-239579號公報

[專利文獻3]國際公開第2011/078091號

[專利文獻4]日本特開2013-112649號公報

【發明內容】

[發明所解決的問題]

[0007] 專利文獻1~3皆在鹼性條件下所實施的水系反應。然而，於專利文獻1~3中對於抑制所生成的縮水甘油基醚化合物之水解的課題並未提出。另一方面，於專利文獻4中記載，藉由含有將具有3個以上烯丙基的多價烯丙基化合物作為基質使用的環氧化反應中，於反應中若具有反應中間體的縮水甘油基之水解反應進行時，在環氧化反應途中停止反應而將反應液中之水除去，此後再度進行環氧化反應的步驟之方法，可製造多價縮水甘油基化合物。

然而，於專利文獻4所記載的方法為將環氧化反應以多階段形式進行，其製造步驟為繁雜。

[0008] 縮水甘油基的水解體之生成為，使用過氧化氫等水系反應劑，將烯丙基醚化合物進行縮水甘油基化之環氧化化合物的製造方法中，使目的物的產率及純度降低的一個最大要因。且縮水甘油基的水解體於目的物中作為雜質而包含時，因水解體的二醇基與縮水甘油基會產生反應而進行自身聚合，故有著製品安定性並非充分的問題。二醇化合物對於環氧化化合物具有作為硬化劑的功能，故會影響到樹脂硬化時的反應性及樹脂硬化後的物性，於製品管理的層面上來看為不佳。因此，對於上述製造方法欲有效率地製造環氧化化合物時，抑制縮水甘油基的水解體生成係為重要事項。

[0009] 縮水甘油基之水解體的生成為，於將分子內具有3個以上烯丙基之烯丙基化合物作為基質使用時特別顯著。對於分子內具有1個或2個烯丙基之基質的環氧化反應可迅速進行，由於分子內具有3個以上烯丙基之烯丙基化合物製造於分子內具有3個以上縮水甘油基之縮水甘油基化合物時，因反應取代基過多，故要反應到所有烯丙基皆進行環氧化為止需要更長時間。因此，於長時間的反應之間，會同時進行藉由烯丙基的環氧化反應所生成的反應中間體($n(n \geq 3)$ 個烯丙基的一部分(例如1個或2個)成為縮水甘油基者)之縮水甘油基的水解反應。又，極性越強的化合物，於水系中越容易分配，而容易進行水解反應。於

分子內具有縮水甘油基越多的化合物其極性變得越強，對水的溶解度有變高的傾向。因此，難以高產率下得到具有多數縮水甘油基的生成物。

[0010] 本發明係以提供由於分子內具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物，在高產率下有效率地製造多價縮水甘油基化合物之方法為目的。

[解決課題的手段]

[0011] 本發明者們，欲解決前述課題而做詳細研究，重複實驗的結果，發現將過氧化氫水溶液作為氧化劑使用，藉由將分子內具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物進行氧化(環氧化)而製造出於分子內具有3個以上縮水甘油基之多價縮水甘油基化合物的方法中，所生成的縮水甘油基之水解體的比率在0.5~10%的範圍內時會使反應停止，而可得到縮水甘油基之水解體含有量較少，且高效率下的多價縮水甘油基化合物，而完成本發明。

[0012] 即，本發明為以下所示者。

[1]一種多價縮水甘油基化合物之製造方法，其特徵為將過氧化氫水溶液作為氧化劑使用，將具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物的烯丙基之碳-碳雙鍵進行環氧化的多價縮水甘油基化合物之製造方法中，將環氧化反應以1階段進行，在所生成的縮水甘油基之水解體的比率(水解率)為0.5%~10%的範圍內時停止反應者。

[2]如[1]所記載的多價縮水甘油基化合物之製造方

法，其中將前述環氧化反應在乙腈及醇之存在下進行。

[3]如[2]所記載的多價縮水甘油基化合物之製造方法，其中前述醇為碳數1~4的醇。

[4]如[1]~[3]中任一所記載的多價縮水甘油基化合物之製造方法，其中前述烯丙基為鍵結於氧原子而形成烯丙基醚基，或鍵結於胺基而形成烯丙基胺基。

[5]如[1]~[4]中任一所記載的多價縮水甘油基化合物之製造方法，其中前述多價烯丙基化合物為選自由三羥甲基丙烷三烯丙基醚、甘油三烯丙基醚、季戊四醇三烯丙基醚、季戊四醇四烯丙基醚、二三羥甲基丙烷三烯丙基醚、二三羥甲基丙烷四烯丙基醚、二甘油三烯丙基醚、二甘油四烯丙基醚、赤蘚糖醇三烯丙基醚、赤蘚糖醇四烯丙基醚、木糖醇三烯丙基醚、木糖醇四烯丙基醚、木糖醇五烯丙基醚、二季戊四醇三烯丙基醚、二季戊四醇四烯丙基醚、二季戊四醇五烯丙基醚、二季戊四醇六烯丙基醚、山梨醇三烯丙基醚、山梨醇四烯丙基醚、山梨醇五烯丙基醚、山梨醇六烯丙基醚、肌醇三烯丙基醚、肌醇四烯丙基醚、肌醇五烯丙基醚、肌醇六烯丙基醚、酚醛清漆型聚烯丙基醚、甲酚型聚烯丙基醚、萘含有酚醛清漆型聚烯丙基醚、四烯丙基二胺基二苯基甲烷、三烯丙基異氰脲酸酯、二烯丙基胺基酚烯丙基醚所成群中任一者。

[發明之效果]

[0013] 依據本發明之多價縮水甘油基化合物的製造

方法，由於分子內具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物，可在高產率下有效率地製造多價縮水甘油基化合物。

【實施方式】

[實施發明的形態]

[0014] 以下詳細說明本發明。

本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法的特徵為，將過氧化氫水溶液作為氧化劑使用，將具有碳-碳雙鍵的有機化合物之該碳-碳雙鍵進行環氧化的縮水甘油基化合物之製造方法中，作為前述有機化合物將具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物作為基質使用，將環氧化反應以1階段進行，所生成的縮水甘油基之水解體的比率在0.5~10%的範圍內時停止反應。

[0015] 在本發明中，作為氧化劑使用過氧化氫水溶液。過氧化氫水溶液的濃度並無特別限制，但一般為1~80質量%，較佳為選自10~60質量%的範圍。由工業上的生產性之觀點及分離時的能量成本之觀點來看，過氧化氫水溶液以高濃度時較佳，另一方面，不使用過度高濃度及/或過剩量的過氧化氫水溶液時由經濟性及安全性等觀點來看為佳。

[0016] 過氧化氫水溶液的使用量並無特別限制。反應系統內之過氧化氫濃度會隨著反應進行而減少。對於該減少，藉由追添補充可使反應系統內的過氧化氫濃度保持在0.1~30質量%，較佳為0.2~10質量%的範圍內。若在

0.1質量%以上時生產性為良好，另一方面，若在30質量%以下時，作為溶劑使用醇時，在醇與水之混合組成中之爆發性會受到抑制而可安全地進行反應。且，於反應初期在反應系統內裝入多量過氧化氫時，反應有時會急激地進行而有危險情況產生，故如後述，將過氧化氫慢慢地添加於反應系統內者為佳。

[0017] 本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法中之環氧化反應為，若為可將具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物藉由過氧化氫水溶液進行環氧(縮水甘油基)化的反應者即可，並無特別限定，但可舉出於鹼金屬的碳酸鹽、碳酸氫鹽等鹼性鹽化合物的存在下將過氧化氫與腈化合物，例如將乙腈與烯丙基化合物的碳-碳雙鍵進行反應的方法以及在鎢酸、磷酸及第四級銨鹽的存在下將過氧化氫作為氧化劑使用而使烯丙基化合物的碳-碳雙鍵進行環氧化的方法等。將多價烯丙基化合物藉由過氧化氫水溶液進行環氧化的方法可配合基質之性質而做適宜選擇。

[0018] 以下對於使用過氧化氫與乙腈使多價烯丙基化合物進行環氧化的方法做詳細敘述。

[0019] 若考慮到在工業上安定地生產，將乙腈與作為基質之多價烯丙基化合物在最初裝入於反應器中，極力保持反應溫度為一定，一邊對於過氧化氫，確認在反應被消費，一邊徐徐加入為佳。若採用如此方法，在反應器內過氧化氫即使因異常分解而產生氧氣，但過氧化氫的累積量較少，而使壓力上昇保持在最小限度。

[0020] 乙腈的反應系統內之濃度在反應進行中控制在 $5\sim 50\text{mol/L}$ 之範圍內者為佳。在另外實施態樣中，乙腈在反應系統內之濃度在反應進行中控制在 $1\sim 10\text{mol/L}$ 的範圍內者為佳。考慮為在乙腈存在下，作為過氧化氫使用氧化劑，將具有碳-碳雙鍵的有機化合物之該碳-碳雙鍵進行環氧化的縮水甘油基化合物之製造方法中，乙腈與過氧化氫反應而產生氧化活性種(過醯亞胺酸)，藉由該氧化活性種可使碳-碳雙鍵氧化。因此，對於該反應的乙腈之理論必要量與有機化合物之碳-碳雙鍵量為等量(等莫耳)，隨著反應進行，反應系統內之乙腈濃度會降低。配合有機化合物之碳-碳雙鍵量，可適宜地選擇乙腈的反應系統內之濃度。反應系統內之濃度若為 1mol/L 以上或 5mol/L 以上，反應速度為適當，故生產性良好，另一方面，若在 10mol/L 以下、或 50mol/L 以下時，過氧化氫的環氧化選擇率為良好，又對於成本亦為適當。因此，將開始反應時的初期濃度設定在上述濃度範圍，監視反應進行中濃度，於濃度降到上述下限值前，以不超過上限值的範圍下追加添入而控制濃度者為佳。該濃度在 6mol/L 以上者較佳，另一方面在 40mol/L 以下者為較佳。在其他實施態樣中，該濃度為 1.5mol/L 以上者為較佳，在 5mol/L 以上者為更佳，另一方面在 10mol/L 以下者為較佳。

[0021] 如上述使用乙腈實施環氧(縮水甘油基)化反應時，於反應系統內將醇作為溶劑而使其共存者為佳。醇作為基質的溶劑時，進一步在基質的黏度高時，可作為欲提

高對於基質的過氧化氫之移動速度的黏度稀釋劑之功能。又，醇若在基質的親水性較低時，將含有基質及乙腈的有機層與含有過氧化氫的水層成為均勻系統而有提高反應速度之作用。若為不使醇共存或者使用量不足時，於反應系統中有時會引起二層分離，作為結果，過氧化氫的環氧化選擇率會有降低之情況產生。作為醇，以碳數1~4的醇為佳，較佳為碳數1~4的1級醇，更佳為甲醇、乙醇、1-丙醇。使用於反應的醇對於乙腈之使用量，在裝入量之質量比下以0.1倍~5倍的範圍者為佳，以0.2倍~4倍者為較佳，以0.3倍~3倍的範圍為更佳。將對於乙腈使用量的醇之裝入量設定在上述範圍時，在氧化活性種之過醯亞胺酸的反應系統中的安定性會提高且可有效率地進行反應。

[0022] 乙腈的反應開始時之裝入量為將具有碳-碳雙鍵的有機化合物之碳-碳雙鍵數作為基準，以1.2~5莫耳當量的範圍者為佳，以1.5~3莫耳當量者為較佳。若1.2莫耳當量以上時產率為良好，另一方面，若在5莫耳當量以下時，過氧化氫的環氧化選擇率為良好，又成本亦適當。乙腈的反應開始時之裝入量為上述反應進行之反應系統內的濃度範圍之5~50mol/L者為佳，較佳為6~40mol/L。在其他實施態樣中，乙腈的反應開始時之裝入量以1~10mol/L者為佳，以1.5~10mol/L者為較佳，以5~10mol/L者為更佳。且，於反應中追加乙腈時，對於使用於反應的基質總使用量的乙腈之總使用量的比例(乙腈/基質的碳-碳雙鍵(莫耳比))亦在上述範圍，即滿足1.2~5者為佳，較佳

為 1.5 ~ 3。

[0023] 對於乙腈的使用量之過氧化氫的使用量比例(過氧化氫/乙腈(莫耳比))以 0.1 以上者為佳，另一方面以 1.1 以下為佳，未達 1.0 者為較佳。因在上述範圍，可抑制水解的同時，亦可將反應在均勻系統中進行，可有效率地進行反應。

[0024] 反應可在完全溶解基質的狀態下進行。特別不會分離為溶解基質的有機層與溶解過氧化氫的水層之 2 層，在均勻狀態下進行時，可有效率地進行反應。

[0025] 對於本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法，將反應液的 pH 設定在 9 ~ 11 者為佳，較佳為 9.5 ~ 11，更佳為 10 ~ 11 的範圍。pH 若在 9 以上時，反應速度為適當，故生產性良好，另一方面，若在 11 以下時，反應會急激地進行等而產生危險的機率極低故較佳。過氧化氫在高鹼環境下會使分解活躍起來，故即使在反應初期的階段 pH 必須控制在 9 ~ 10 程度，與過氧化氫的添加之同時，視需要徐徐將反應液之 pH 控制在 10 ~ 11 程度為較佳。作為基質使用具有 3 個以上碳-碳雙鍵之多價烯丙基化合物時，藉由反應系統的 pH，多價縮水甘油基化合物的產率與選擇性雖會受到影響，若 pH 在 10 ~ 11 的範圍內時，多價縮水甘油基化合物的產率與選擇性皆可提高故較佳。

[0026] 作為使用於反應系統內之 pH 調整上的鹼性鹽化合物，例如可舉出碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銻等無機鹽基鹽或甲氧化鉀、乙氧化鉀、甲

氧化鈉、乙氧化鈉、氫氧化四甲基銨等有機鹼鹽。碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鉀、氫氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鉀、甲氧化鈉、乙氧化鈉由可容易進行pH的觀點來看為佳。氫氧化鉀及氫氧化鈉對水及醇的溶解性為高，故對於反應性亦有好處，故較佳。

[0027] 鹼性鹽化合物雖可作為水溶液或醇溶液使用。作為醇溶液的溶劑所使用的醇中，可舉出甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，亦以使用與前述反應溶劑的相同者為佳。鹼性鹽化合物之溶液為欲使反應液的pH不會隨著過氧化氫的添加而比9低而追加者為佳，此時的反應液之溫度為20~100℃的範圍，較佳為保持25~60℃之範圍下追加者為佳。

[0028] 對於本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法，反應溫度通常為20~100℃之範圍，較佳在25~60℃的範圍下進行。又，反應時間會因反應溫度而受到左右，無法一概並論，但一般為4~100小時範圍，較佳為8~80小時範圍下進行。

[0029] 環氧化反應後，作為後步驟，實施停止反應的步驟。停止反應的步驟為，將反應液以含有還原劑的水溶液進行淬火(Quench)而停止。反應停止後，可除去反應系統內之水。本發明之反應停止的判斷為藉由在環氧化反應後期所產生的縮水甘油基之水解體的系統內中之比率(水解率)而進行。將具有3個以上烯丙基的多價烯丙基化合物作為基質使用而進行環氧化的反應中，與將具有1個

或2個烯丙基之烯丙基化合物作為基質使用時相比較時，於環氧化反應需要較長時間，且所得之反應中間體的極性為強。因此，可確認反應中隨著反應進行所生成的反應中間體所具有的縮水甘油基之水解反應會進行。縮水甘油基的水解體之生成可藉由氣體層析法(GC)、高速液體層析法(LC)、¹H-NMR等分光學的分析得到確認。水解反應之進行被考慮為藉由作為氧化劑所添加的過氧化氫水溶液使反應液中的水分增加而造成很大影響。欲抑制縮水甘油基的水解體之比率，對於反應後期，在水解體的產生量比率為0.5~10%，較佳為0.5~8%，更佳為0.5~5%之範圍內，進行下個後處理步驟，換言之實施停止反應的步驟。將水解率為10%以內的事項作為下個步驟實施的基準，故可抑制副產物的縮水甘油基之水解體的生成。又，若將水解率設定在0.5%以上時，可在良好產率下得到目的之多價縮水甘油基化合物。

[0030] 縮水甘油基的水解體之系統內中之比率(水解率)，例如可將多價縮水甘油基化合物藉由¹H-NMR分析進行鑑定後，經GC或LC分析決定多價縮水甘油基化合物的檢測時間後，將反應液以GC或LC分析，可由對於全體信號積分強度的合計而言的水解體的信號積分強度之比率求得。對於GC及LC，由標準物質求得保持時間，例如對於逆相管柱，比目的物的保持時間更短時間內所觀測的信號歸屬於水解體之信號。於分析中，例如可使用日本Waters公司製之ACQUITY UPLC(TM)BEH C18，作為溶離溶劑亦

可使用乙腈及水。

[0031] 停止反應的步驟對於基質多價烯丙基化合物的烯丙基消費速度而言，在確認縮水甘油基的水解體生成速度超過的時間點時實施者為佳。因此，多價縮水甘油基化合物的製造方法中進一步可含有對於多價烯丙基化合物之烯丙基消費速度而言，確認縮水甘油基的水解體生成速度超過之步驟。對於多價烯丙基化合物的烯丙基消費速度而言，縮水甘油基的水解體生成速度超過時，例如將反應液藉由氣體層析法以每30分鐘進行分析，藉由比較基質吸收峰面積減少率與水解體吸收峰面積增加率而可確認。

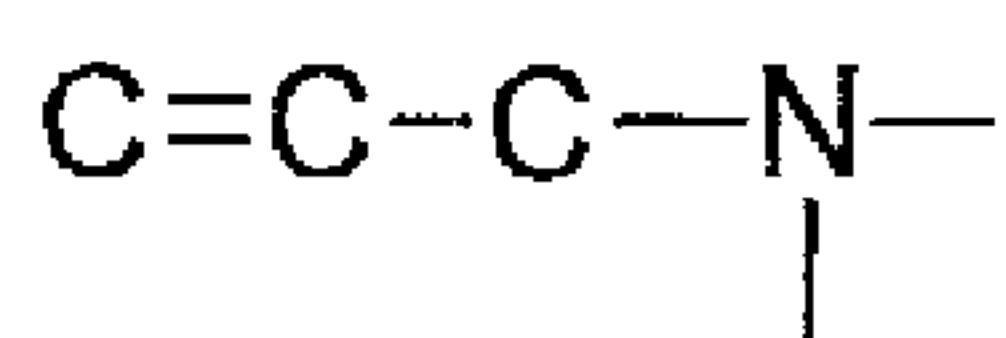
[0032] 因反應液通常含有過氧化氫，故於除去反應液中之水分時，必須還原除去過氧化氫。作為所使用的還原劑，可舉出亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉等，但並未限定於此等還原劑。欲將此時的反應系統內之水分與含有反應中間體之有機層可有效率地的分離並除去，將與水的相溶性較低的適量有機溶劑加入於反應液者為佳。作為使用的有機溶劑，可舉出甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷等，但並未限定於這些有機溶劑。藉由此處理而除去殘留於反應液中的過氧化氫，同時可分離水層與有機層(有機溶劑)，將含於有機層(有機溶劑)中之反應生成物回收及濃縮，視必要以公知方法(蒸餾、色譜分離、再結晶或昇華等)進行純化後，可得到目的之多價縮水甘油基化合物。目的的多價縮水甘油基化合物之產率若為50%以上可適用於工業上。

[0033] 本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法

中，在1階段進行環氧化反應。所謂「1階段」表示停止上述環氧化反應後，不會再開始環氧化反應的意思。因此，藉由上述環氧化反應的停止及除去反應液中之水的步驟，可使反應生成物的損失抑制到最小限而提高產率。

[0034] 在本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法中所使用的基質若為具有3個以上碳-碳雙鍵的有機化合物即可並無特別限制，以烯丙基鍵結於氧原子而形成烯丙基醚基，或鍵結於胺基而形成烯丙基胺基的有機化合物為佳。在另一實施態樣中，對於多價縮水甘油基化合物之製造方法中所使用的基質以具有3個以上的烯丙基醚基之化合物為佳。其中所謂「烯丙基醚基」表示「C=C-C-O-」鍵結，即烯丙基氧基的意思，所謂「烯丙基胺基」表示

【化1】



或「C=C-C-NH-」所示基。含於化合物中的碳-碳雙鍵數可為3個，亦可為4個以上。作為碳-碳雙鍵數為3個化合物，可例示出三羥甲基丙烷三烯丙基醚、甘油三烯丙基醚、季戊四醇三烯丙基醚、二三羥甲基丙烷三烯丙基醚、二甘油三烯丙基醚、赤蘚糖醇三烯丙基醚、木糖醇三烯丙基醚、二季戊四醇三烯丙基醚、山梨醇三烯丙基醚、肌醇三烯丙基醚、三烯丙基異氰脲酸酯、二烯丙基胺基酚烯丙基醚等。又，作為4個以上碳-碳雙鍵數之化合物，可例示出季戊四醇四烯丙基醚、二三羥甲基丙烷四烯丙基醚、二

甘油四烯丙基醚、赤蘚糖醇四烯丙基醚、木糖醇四烯丙基醚、木糖醇五烯丙基醚、二季戊四醇四烯丙基醚、二季戊四醇五烯丙基醚、二季戊四醇六烯丙基醚、山梨醇四烯丙基醚、山梨醇五烯丙基醚、山梨醇六烯丙基醚、肌醇四烯丙基醚、肌醇五烯丙基醚、肌醇六烯丙基醚、酚醛清漆型聚烯丙基醚、甲酚型聚烯丙基醚、萘含有酚醛清漆型聚烯丙基醚、四烯丙基二胺基二苯基甲烷等。

[0035] 具有3個以上碳-碳雙鍵之有機化合物，較佳為鏈式、單環或縮合環化合物。作為具有3個以上碳-碳雙鍵的有機化合物，以脂肪族化合物為佳，以鏈式或單環脂肪族化合物為較佳。其中亦以三羥甲基丙烷三烯丙基醚、甘油三烯丙基醚、季戊四醇三烯丙基醚、季戊四醇四烯丙基醚、二三羥甲基丙烷三烯丙基醚、二三羥甲基丙烷四烯丙基醚、二甘油三烯丙基醚、二甘油四烯丙基醚、赤蘚糖醇三烯丙基醚、赤蘚糖醇四烯丙基醚、木糖醇三烯丙基醚、木糖醇四烯丙基醚、木糖醇五烯丙基醚、二季戊四醇三烯丙基醚、二季戊四醇四烯丙基醚、二季戊四醇五烯丙基醚、二季戊四醇六烯丙基醚、山梨醇三烯丙基醚、山梨醇四烯丙基醚、山梨醇五烯丙基醚、山梨醇六烯丙基醚、肌醇三烯丙基醚、肌醇四烯丙基醚、肌醇五烯丙基醚、肌醇六烯丙基醚、三烯丙基異氰脲酸酯為佳。本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法特別適用於對於容易分解於水系，且容易進行水解反應的化合物，可高產率下得到如此化合物。

[0036] 作為反應槽，並無特別限制，可舉出分批式、連續式等。分批式的情況為，反應槽內之縮水甘油基的水解體為0.5~10%的範圍內時，移至下個槽。又，連續式的情況為，在反應槽的終點縮水甘油基的水解體為0.5~10%之範圍內。

[實施例]

[0037] 以下藉由實施例具體說明本發明，但本發明並未受限於以下實施例。

[0038]

[反應條件]

• 過氧化氫濃度

參考日本特開平6-130051所記載的方法，將碘化鉀、游離碘以硫代硫酸鈉標準液進行滴定而測定過乙酸濃度，再對於過氧化氫中添加大大過剩的碘化鉀水溶液、稀硫酸及鉬酸鉍水溶液，將再次游離的碘以硫代硫酸鈉標準液，將澱粉溶液作為呈色試藥，經滴定後側定過氧化氫濃度。

• 水解率

首先，將反應液中之多價縮水甘油基醚化合物藉由管柱層析法(關東化學股份有限公司製之矽膠60(球狀))進行分離，藉由¹H-NMR分析進行鑑定後，以UHPLC進行分析(日本Waters公司製之ACQUITY UPLC(TM)BEH C18、溶離溶劑：乙腈及水、梯度法)，鑑定多價縮水甘油基醚化

合物之檢測時間。其次將反應液進行UHPLC分析(日本Waters公司製之ACQUITY UPLC(TM)BEH C18、溶離溶劑：乙腈及水、梯度法)，將多價縮水甘油基醚化合物作為基準，積分各以下(甲)~(丙)的3區域之面積而求得。

(甲)比多價縮水甘油基醚化合物的檢測時間還短的時間之區域：目的物之縮水甘油基水解體

(乙)多價縮水甘油基醚化合物之吸收峰

(丙)比多價縮水甘油基醚化合物的檢測時間還長的時間之區域：推定為反應中間體之烯丙基醚體

水解率藉由以下式子求得。

水解率 = { (甲)之面積 } / { (甲)(乙)(丙)之面積合計 }

[0039]

[評估]

・粗產率

藉由以下式子算出。

粗產率 = (於後處理後所得之生成物的取得量) / (由裝入量所算出的理論取得量)

・基質之純度

首先，將基質藉由管柱層析法(關東化學股份有限公司製之矽膠60(球狀))進行分離，經¹H-NMR分析進行鑑定後，進行UHPLC分析(日本Waters公司製之ACQUITY UPLC(TM)BEH C18、溶離溶劑：乙腈及水、梯度法)，決定基質之檢測時間。其次將反應液進行UHPLC分析(日本

Waters公司製之 ACQUITY UPLC(TM)BEH C18、溶離溶劑：乙腈及水、梯度法)，將基質作為基準，積分各以下(甲)~(丙)的3區域之面積後求得。

(甲)比基質的檢測時間還短之時間的區域

(乙)基質之吸收峰

(丙)比基質的檢測時間還長之時間的區域

基質的純度藉由以下式算出。

基質之純度 = { (乙)之面積 } / { (甲)(乙)(丙)之面積合計 }

[0040]

• 多價縮水甘油基醚化合物之純度

首先，將多價縮水甘油基醚化合物藉由管柱層析法(關東化學股份有限公司製之矽膠60(球狀))進行分離，並由¹H-NMR分析進行鑑定後，進行UHPLC分析(日本Waters公司製之 ACQUITY UPLC(TM)BEH C18、溶離溶劑：乙腈及水、梯度法)，決定多價縮水甘油基醚化合物之檢測時間。其次將反應液藉由UHPLC進行分析(日本Waters公司製之 ACQUITY UPLC(TM)BEH C18、溶離溶劑：乙腈及水、梯度法)，將多價縮水甘油基醚化合物作為基準，積分各以下(甲)~(丙)的3區域之面積而求得。

(甲)比多價縮水甘油基醚化合物的檢測時間還短之時間的區域：目的物之縮水甘油基水解體

(乙)多價縮水甘油基醚化合物之吸收峰

(丙)比多價縮水甘油基醚化合物的檢測時間還長的時

間之區域：推定為反應中間體之烯丙基醚體

多價縮水甘油基醚化合物之純度藉由以下式子算出。

$$\text{多價縮水甘油基醚化合物之純度} = \frac{\{(乙)\text{之面積}\}}{\{(甲)(乙)(丙)\text{之面積合計}\}}$$

• 多價縮水甘油基醚化合物之純產率

藉由以下式子算出。

$$\text{純產率} = \text{多價縮水甘油基醚化合物之粗產率} \times \text{多價縮水甘油基醚化合物之純度}$$

[0041]

[基質之合成]

合成例1(季戊四醇四烯丙基醚之合成)

於2.0公升三口圓底燒瓶中放入Neoallyl(註冊商標)P-30M(季戊四醇三烯丙基醚、大創股份有限公司製)400.0g(1.57mol)，將反應裝置系統內以氮氣取代。加入氫氧化鈉水溶液(50質量%，純正化學股份有限公司製)300g(3.8mol)，加熱至80℃，將反應系在約80℃進行1小時攪拌後，將反應系冷卻至約40℃。將反應系統內保持在約40℃下，加入四丁基銨溴化物(東京化成工業股份有限公司製)55.6g(0.2mol)、氯化烯丙基(和光純藥工業股份有限公司製)366g(4.0mol)，進行20小時攪拌。反應終了後，加入乙酸乙酯200g與水100g並分液處理，將有機層以純水50mL/次洗淨至成為中性。將所得之有機層的有機溶劑(乙酸乙酯)餾去，得到純度96%之基質A(季戊四醇四烯

丙基醚)487.8g。

[0042]

合成例2(三羥甲基丙烷三烯丙基醚之合成)

於2.0公升三口圓底燒瓶中放入Neoallyl(註冊商標)T-20(三羥甲基丙烷二烯丙基醚、大創股份有限公司製)2000.0g(9.4mol)，將反應裝置系統內以氮氣取代。加入氫氧化鈉水溶液(50質量%)4500g(56.3mol)，將反應系在約80℃下進行1小時攪拌後，冷卻至約40℃。將反應系統內保持在約40℃下，放入四丁基銨溴化物200.0g(0.6mol)、氯化烯丙基2400g(31.4mol)，進行20小時攪拌。反應終了後，加入乙酸乙酯2000g與水1000g並進行分液處理，將有機層以純水500mL/次洗淨至成為中性。將所得之有機層的有機溶劑(乙酸乙酯)餾去，藉由氣體層析法進行測定後得到純度94%之基質B(三羥甲基丙烷三烯丙基醚)2444.3g。

[0043]

合成例3(甘油三烯丙基醚之合成)

於2.0公升三口圓底燒瓶中放入甘油(東京化成工業股份有限公司製)184.2g(2.0mol)，將反應裝置系統內以氮氣取代。加入氫氧化鈉水溶液(50質量%)711g(9.0mol)，將反應系在約80℃下進行1小時攪拌後，冷卻至約40℃。將反應系統內保持在約40℃下，加入四丁基銨溴化物70.8g(0.26mol)、氯化烯丙基659g(7.2mol)並進行16小時攪拌。反應終了後，加入乙酸乙酯400g與水300g進行分液處

理，將有機層以純水200mL/次洗淨至成為中性。將所得之有機層之有機溶劑(乙酸乙酯)餾去後，藉由氣體層析法進行測定後得到純度97%之基質C(甘油三烯丙基醚)198.2g。

[0044]

合成例4(二季戊四醇六烯丙基醚之合成)

於2.0公升三口圓底燒瓶放入二季戊四醇(東京化成工業股份有限公司製)254.3g(1.0mol)，將反應裝置系統內以氫氣取代。加入氫氧化鈉水溶液(50質量%)632g(8.0mol)，將反應系在約80℃下進行1小時攪拌後，冷卻至約40℃。將反應系統內保持在約40℃下，加入四丁基銨溴化物70.8g(0.26mol)、氯化烯丙基659g(7.2mol)並進行62小時攪拌。反應終了後，加入乙酸乙酯400g與水300g進行分液處理，將有機層以純水200mL/次洗淨至成為中性。將所得之有機層的有機溶劑(乙酸乙酯)餾去，藉由氣體層析法進行測定，得到純度92%之基質D(二季戊四醇六烯丙基醚)396.7g。

[0045]

[多價縮水甘油基醚化合物之合成]

實施例1(季戊四醇四縮水甘油基醚之合成)

將在合成例1所得之季戊四醇四烯丙基醚200g(0.67mol)、乙腈(純正化學股份有限公司製)220g(5.36mol)、甲醇(純正化學股份有限公司製)100g(3.12mol)投入於2公升3口燒瓶中。在該階段的系統內之乙腈濃度為8.84mol/L。繼續加入少量50質量%氫氧

化鉀水溶液(和光純藥工業股份有限公司製)，調整反應系統內之pH至約10.5後，在內溫35°C下將45質量%過氧化氫水溶液(日本過氧化物股份有限公司製)160g(2.12mol)在內溫不超過45°C下經18小時滴入。且，因若加入過氧化氫水溶液會使pH下降，故欲將pH維持在10.5，而又另外滴入50質量%氫氧化鉀水溶液。將反應液以UHPLC進行分析，滴入開始30小時後，在水解率為5%的時間點，於反應液中加入亞硫酸鈉2.11g(和光純藥工業股份有限公司製)與甲苯1000g使反應停止，在室溫進行30分鐘攪拌，分離出水層(含有亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等)與有機層(含有最終目的物、反應中間體)。將被消費的乙腈作為與基質進行100%反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為3.78mol/L。其後將有機層以純水150g洗淨2次，除去殘存之亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等雜質，藉由餾去溶劑而得到純度89%，產量190.14g，粗產率為78.2%之反應生成物(目的物)。

[0046]

實施例2(三羥甲基丙烷三縮水甘油基醚之合成)

將在合成例2所得之三羥甲基丙烷三烯丙基醚75g(0.295mol)、乙腈75g(1.83mol)、甲醇72.5g(2.26mol)投入於2公升3口燒瓶中。在該階段的系統內之乙腈濃度為6.99mol/L。繼續加入50質量%氫氧化鉀水溶液，將反應液之pH調整至約10.5後，在內溫35°C將45質量%過氧化氫水溶液116g(1.54mol)在不使內溫超過45°C下經30小時滴入。

且，因若加入過氧化氫水溶液會使pH下降，故欲將pH維持在10.5，而又另外滴入50質量%氫氧化鉀水溶液。將反應液以UHPLC進行分析，滴入開始48小時後，在水解率為5%的時間點於反應液加入亞硫酸鈉3.06g與甲苯200g使反應停止，在室溫進行30分鐘攪拌，分離水層(含有亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等)與有機層(含有最終目的物、反應中間體)。將被消費的乙腈作為與基質進行100%反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為2.72mol/L。其後將有機層以純水80g洗淨2次並除去殘存之亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等雜質後，藉由餾去溶劑而得到純度89%、產量66.76g、粗產率72.8%之反應生成物(目的物)。

[0047]

實施例3(甘油三縮水甘油基醚之合成)

將在合成例3所得之甘油三烯丙基醚106g(0.50mol)、乙腈380g(3.1mol)、甲醇70.5g(2.2mol)投入於1公升3口燒瓶中。在該階段之系統內的乙腈濃度為4.59mol/L。繼續加入50質量%氫氧化鉀水溶液，將反應液的pH調整至約10.5後，在內溫35℃將45質量%過氧化氫水溶液170g(2.0mol)在內溫不超過45℃下經8小時滴入。且，因若加入過氧化氫水溶液會使pH下降，故欲將pH維持在10.5，而又另外滴入50質量%氫氧化鉀水溶液。將反應液以UHPLC進行分析，滴入開始10小時後，在水解率為5%的時間點，於反應液中加入亞硫酸鈉3.2g與甲苯400g使反應停止，在室溫進行30分鐘攪拌，分離水層(含有亞硫酸

鈉、副產物乙醯胺等)與有機層(含有最終目的物、反應中間體)。將被消費的乙腈作為與基質進行100%反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為1.97mol/L。其後將有機層以純水120g洗淨2次後，除去殘存之亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等雜質後，藉由餾去溶劑，得到純度92%、產量108g、粗產率82.9%之反應生成物(目的物)。

[0048]

實施例4(二季戊四醇六縮水甘油基醚之合成)

將在合成例4所得之二季戊四醇六烯丙基醚102g(0.20mol)、乙腈294g(2.4mol)、甲醇32.1g(1.0mol)投入於1公升3口燒瓶中。在該階段的系統內之乙腈濃度為4.67mol/L。繼續加入50質量%氫氧化鉀水溶液，將反應液的Ph調整至約10.5後，在內溫35℃將45質量%過氧化氫水溶液135g(1.6mol)在內溫不超過45℃下經48小時滴入。且，因若加入過氧化氫水溶液會使pH下降，故欲將pH維持在10.5，而又另外滴入50質量%氫氧化鉀水溶液。將反應液進行UHPLC分析，滴下開始50小時後，在水解率到達5%之時間點於反應液中加入亞硫酸鈉2.5g與甲苯400g並使反應停止，在室溫進行30分鐘攪拌，分離出水層(含有亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等)與有機層(含有最終目的物、反應中間體)。將被消費的乙腈作為與基質進行100%反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為2.00mol/L。此後將有機層以純水120g進行2次洗淨，除去殘存亞硫酸鈉、副產物乙醯胺等雜質後，藉由餾去溶劑，可得到純度

88%、產量86.9g、粗產率71.8%之反應生成物(目的物)。

[0049]

比較例1(季戊四醇四縮水甘油基醚之合成)

將在合成例1所得之季戊四醇四烯丙基醚200g(0.67mol)、乙腈220g(5.36mol)、甲醇100g(3.12mol)投入於2公升3口燒瓶中。在該階段的系統內乙腈濃度為8.86mol/L。繼續加入少量50質量%氫氧化鉀水溶液，將反應系統內之pH調整於約10.5後，在內溫35°C將45質量%過氧化氫水溶液160g(2.12mol)在內溫未超過45°C下經60小時滴入。且，若加入過氧化氫時會使pH下降，故欲將pH維持在10.5，必須又另外滴入50質量%氫氧化鉀水溶液。將反應液進行UHPLC分析，滴下開始68小時後，在水解率到達14%之時間點時，加入亞硫酸鈉16.3g與甲苯800g，進行30分鐘攪拌，停止反應。將被消費的乙腈作為與基質進行100%反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為4.39mol/L。以純水150g進行2次洗淨後，餾去溶劑所得之反應生成物為純度72%、產量93.0g、粗產率38.2%。

[0050]

比較例2(三羥甲基丙烷三縮水甘油基醚之合成)

將在合成例2所得之三羥甲基丙烷三烯丙基醚75g(0.295mol)、乙腈75g(1.83mol)、甲醇73g(2.26mol)投入於1公升3口燒瓶中。在該階段的系統內之乙腈濃度為6.96mol/L。繼續加入50質量%氫氧化鉀水溶液，將反應系統內之pH調整至約10.5後，在內溫35°C將45質量%過氧化

氫水溶液 116g(1.54mol)在內溫不超過 45°C 下滴入 66 小時。且，因加入過氧化氫會使 pH 下降，故欲將 pH 維持在 10.5，而又另外滴入 50 質量%氫氧化鉀水溶液。將反應液進行 UHPLC 分析，滴下開始 72 小時後，在水解率為 22% 之時間點時加入甲苯 50g 與亞硫酸鈉 1g，經 30 分鐘攪拌後停止反應。將被消費的乙腈作為與基質進行 100% 反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為 3.13mol/L。以純水 20g 進行 2 次洗淨，餾去溶劑後得到反應生成物為純度 69%、產量 29.4g、粗產率 32.1%。

[0051]

比較例 3(季戊四醇四縮水甘油基醚之合成)

在與比較例 1 之相同程序及投入比下開始反應。過氧化氫滴下開始 20 小時後將反應液進行 UHPLC 分析，確認水解率為未達 0.5%。加入亞硫酸鈉 16.3g 與甲苯 800g，進行 30 分鐘攪拌使反應停止。將被消費的乙腈作為與基質進行 100% 反應時所算出的反應終了時之系統內乙腈濃度為 5.83mol/L。以純水 150g 進行 2 次洗淨後，餾去溶劑所得之反應生成物為純度 30%、產量 227g、粗產率 93.3%。

[0052] 實施例 1~4、及比較例 1~3 的結果如表 1 所示。

【表 1】

	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3
季戊四醇四烯丙基醚之合成	0.67	-	-	-	0.67	-	0.67
三羥甲基丙烷三烯丙基醚	-	0.295	-	-	-	0.295	-
甘油三烯丙基醚			0.50	-			
二季戊四醇六烯丙基醚				0.20			
乙腈	5.36	1.83	3.1	2.4	5.36	1.83	5.36
甲醇	3.12	2.26	2.2	1.0	3.12	2.26	3.12
過氧化氫	2.12	1.54	2.0	1.6	2.12	1.54	2.12
反應時間 [小時]	30	48	10	50	68	72	20
pH	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5
水解率	5	5	5	5	14	22	未達0.5
多價縮水甘油基醚化合物之純度 [%]	89	89	92	88	72	69	30
多價縮水甘油基醚化合物之粗產率 [%]	78.2	72.8	82.9	71.8	38.2	32.1	93.3
多價縮水甘油基醚化合物之純產率 [%] (純度 × 粗產率)	70	65	76	63	28	22	27

[0053] 在水解率為10%以下的時間點時停止反應的實施例1~4為純產率良好。另一方面，自進行水解反應後停止反應的比較例1與2及水解率未達0.5%之比較例3則目的物之純度及純產率為低。

[產業上可利用性]

[0054] 本發明之多價縮水甘油基化合物的製造方法為自具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物與過氧化氫之反應可簡便地操作且安全下高產率，且低成本地製造出多價縮水甘油基化合物，故在工業上為有用。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種多價縮水甘油基化合物的製造方法，其特徵為將過氧化氫水溶液作為氧化劑使用，將具有3個以上烯丙基之多價烯丙基化合物的烯丙基之碳-碳雙鍵進行環氧化的多價縮水甘油基化合物之製造方法中，將環氧化反應以1階段進行，在所生成的縮水甘油基之水解體的比率(水解率)為0.5%~10%的範圍內時停止反應。

【第2項】

如請求項1之多價縮水甘油基化合物的製造方法，其中使前述環氧化反應在乙腈及醇的存在下進行。

【第3項】

如請求項2之多價縮水甘油基化合物的製造方法，其中前述醇為碳數1~4的醇。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之多價縮水甘油基化合物的製造方法，其中前述烯丙基鍵結於氧原子而形成烯丙基醚基，或鍵結於胺基而形成烯丙基胺基。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之多價縮水甘油基化合物的製造方法，其中前述多價烯丙基化合物為選自由三羥甲基丙烷三烯丙基醚、甘油三烯丙基醚、季戊四醇三烯丙基醚、季戊四醇四烯丙基醚、二三羥甲基丙烷三烯丙基醚、二三羥甲基丙烷四烯丙基醚、二甘油三烯丙基醚、二甘油四烯

丙基醚、赤蘚糖醇三烯丙基醚、赤蘚糖醇四烯丙基醚、木糖醇三烯丙基醚、木糖醇四烯丙基醚、木糖醇五烯丙基醚、二季戊四醇三烯丙基醚、二季戊四醇四烯丙基醚、二季戊四醇五烯丙基醚、二季戊四醇六烯丙基醚、山梨醇三烯丙基醚、山梨醇四烯丙基醚、山梨醇五烯丙基醚、山梨醇六烯丙基醚、肌醇三烯丙基醚、肌醇四烯丙基醚、肌醇五烯丙基醚、肌醇六烯丙基醚、酚醛清漆型聚烯丙基醚、甲酚型聚烯丙基醚、萘含有酚醛清漆型聚烯丙基醚、四烯丙基二胺基二苯基甲烷、三烯丙基異氰脲酸酯、二烯丙基胺基酚烯丙基醚所成群中任一者。