



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102633925 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 27

(21) 申请号 201210154910. 6

C08F 4/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 05. 16

(56) 对比文件

(73) 专利权人 上海宇昂水性新材料科技股份有
限公司

US 6187884 B1, 2001. 02. 13, 说明书全文.
CN 101585893 A, 2009. 11. 25, 说明书全文.
CN 1073949 A, 1993. 07. 07, 说明书全文.

地址 201306 上海市浦东新区临港泥城新元
南路 600 号 13B402 室

审查员 唐勇

(72) 发明人 王宇 刘薇 陈占 吴美玲

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
31002

代理人 王洁

(51) Int. Cl.

C08F 126/06 (2006. 01)

C08F 4/30 (2006. 01)

C08F 4/32 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的
合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法, 采用质量比为 4: 16~8: 12 的 N- 乙烯基丁内酰胺单体与水, 再以 N- 乙烯基丁内酰胺单体为基准, 采用 0. 5%~5. 0% 重量的复合多元引发剂、0. 1%~5. 0% 重量的催化剂和 0. 1%~10% 重量的链转移剂, 在惰性气体存在条件下, 分批加入上述原料, 用活化剂调节反应体系 pH 至 7. 0-8. 0, 在聚合温度 60-85℃ 进行反应; 最后再加入过氧化物保温 2 小时后用酸调节体系 pH 至酸性保持 1-3h, 得到无色透明的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液, 经干燥即得 K 值在 24-31, 残单低于 10ppm 的粉末状低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺。本发明设计巧妙, 制备简单, 制备出的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的残单在 10ppm 以下、K 值 24-31, 适于大规模推广应用。

CN 102633925 B

1. 一种低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,
采用质量比为 4:16 ~ 8:12 的 N- 乙烯基丁内酰胺单体与水,再以 N- 乙烯基丁内酰胺单体为基准,采用 0.5% ~ 5.0% 重量的复合多元引发剂、0.1% ~ 5.0% 重量的催化剂和 0.1% ~ 10% 重量的链转移剂,其中复合多元引发剂中以无机过氧化物为主的复合多元引发剂占 35% 重量,以有机过氧化物为主的复合多元引发剂占 35% 重量,以偶氮类为主的复合多元引发剂占 30% 重量;惰性气体存在条件下,首先加入水总重量的 45%、N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 30%、以无机过氧化物为主的复合多元引发剂、催化剂总重量的 70% 和链转移剂总重量的至少 70%,用活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0,在聚合温度 60-85℃ 进行反应,反应开始 4-9 小时内分批次加入剩余水、剩余 N- 乙烯基丁内酰胺单体、以有机过氧化物为主的复合多元引发剂、剩余催化剂和剩余链转移剂,期间用活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0,然后 80-100℃ 保温 30 分钟后加入以偶氮类为主的复合多元引发剂,继续保温 1-3 小时后加入 N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 0.01% ~ 1% 的过氧化物再保温 2 小时,然后在温度 90-120℃ 加酸调节 pH 至酸性,回流反应 1-3 小时得到无色透明低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液,干燥即得粉末状低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺, K 值在 24-31,分子量在 30000-50000,残单在 10ppm 以下。
2. 根据权利要求 1 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述复合多元引发剂选自过氧化氢、叔丁基过氧化氢、叔戊基过氧化氢、过二硫酸、过二硫酸钾、偶氮二异丁腈和偶氮二异庚腈中的两种以上。
3. 根据权利要求 2 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述的以无机过氧化物为主的复合多元引发剂是以过氧化氢为主的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液;所述的以有机过氧化物为主的复合多元引发剂是以叔丁基过氧化氢为主的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液;所述的以偶氮类为主的复合多元引发剂是以偶氮二异庚腈为主的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液。
4. 根据权利要求 1 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述催化剂选自硫酸亚铁水溶液、氯化亚铁水溶液和硫酸铜水溶液中的一种或几种。
5. 根据权利要求 1 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述链转移剂选自乙醇、正丙醇、异丙醇、十二烷基硫醇和亚硫酸盐中的一种或几种。
6. 根据权利要求 1 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述活化剂是氨水、氢氧化钠、三乙醇胺、羟铵盐或碳酸钠。
7. 根据权利要求 1 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述加入 N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 0.01% ~ 1% 的过氧化物是过氧化氢或叔丁基过氧化氢。
8. 根据权利要求 1 所述的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特征在于,所述酸是醋酸或柠檬酸。

低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物合成技术领域,特别涉及均聚 N- 乙烯基丁内酰胺合成技术领域,具体是指一种低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法。

背景技术

[0002] 低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺是指分子量在 30000-50000 之间的 N- 乙烯基丁内酰胺均聚物。该分子量范围的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺是 N- 乙烯基丁内酰胺一系列均聚物中应用最广泛的,其广泛用作片剂、颗粒剂等药物的粘合剂。

[0003] 均聚 N- 乙烯基丁内酰胺由于其独特的性能而得到日益广泛的应用,它不仅具有优异的溶解性、化学稳定性、成膜性、生理惰性、粘接能力和保护胶作用,还可与许多无机、有机化合物结合,因此,均聚 N- 乙烯基丁内酰胺自面世至今,已被广泛用于医药、化妆品、食品、酿造、涂料、粘接剂、印染助剂、分离膜、感光材料等领域(严瑞瑄. 水溶性高分子第 2 版 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010, 215-220)。特别是作为医药辅料的应用,均聚 N- 乙烯基丁内酰胺除了在固体药物中有诸多应用外,低分子量的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺还在注射液及眼药中也有重要的作用。

[0004] 目前工业上合成均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的方法一般采用溶液聚合法,而用于其溶液聚合的溶剂主要有水、乙醇、异丙醇、甲醇等。通过张光华等人的研究成果发现:在溶液聚合法中不同溶剂对聚合产物均聚 N- 乙烯基丁内酰胺分子量的影响不同,而且在一般溶剂中较容易聚合出高分子量的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺产品,而较低分子量的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺产品如分子量在 2000-50000 之间的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺则较难制备出。这主要是因为 N- 乙烯基丁内酰胺的聚合属于链式反应,反应一旦开始就难以终止,分子量难以控制;与此同时,即便是做出较低分子量的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺产品,其浆料中的残余单体含量也很高,难以满足其在医药以及日用化妆等领域的应用要求。

[0005] 根据美国药典 USP32 的规定,医药或者食品级的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺残留单体 N- 乙烯基丁内酰胺含量要求低于 10ppm,目前,均聚 N- 乙烯基丁内酰胺工业化生产多采用聚合物料后处理工艺如活性炭吸附、溶剂萃取或者超滤、辐射等方式(Nuber, Dr. Adolf, Sanner, Dr. Axel, Urban, Dr. Dieter. Use of an adsorbent for the removal of vinylpyrrolidone from vinylpyrrolidone polymer solutions[P]. EP 0258854, 1991-3-13; Juergen Detering, Limburgerhof, Hartwig Voss, Frankenthal. Preparation of ultrapure N-vinylpyrrolidone polymers[P]. US 5354945, 1994-10-11; 黎新明. 一种消除聚合物中残留单体 N- 乙烯基吡咯烷酮的方法 [P]. CN 1712432, 2005-12-28)。这些消残方式都大大增加了原料和设备投入成本,

[0006] 因此,如果能够通过对均聚 N- 乙烯基丁内酰胺合成过程中的引发体系、引发剂用量、时间以及聚合工艺等对最终产品的影响研究,研发出一种可以制备出低分子量低残单均聚 N- 乙烯基丁内酰胺(分子量在 30000-50000)的方法,该方法做出的产品质量完全可以满足国际上最新药典标准,则具有非常重要的意义。

发明内容

[0007] 本发明的目的是克服了上述现有技术中的缺点,提供一种低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,该低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法设计巧妙,制备简单,制备出的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的残单在 10ppm 以下、K 值 24-31,适于大规模推广应用。

[0008] 为了实现上述目的,本发明的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法,其特点是,

[0009] 采用质量比为 4:16~8:12 的 N- 乙烯基丁内酰胺单体与水,再以 N- 乙烯基丁内酰胺单体为基准,采用 0.5%~5.0% 重量的复合多元引发剂、0.1%~5.0% 重量的催化剂和 0.1%~10% 重量的链转移剂,其中复合多元引发剂中以无机过氧化物为主的复合多元引发剂占 35% 重量,以有机过氧化物为主的复合多元引发剂占 35% 重量,以偶氮类为主的复合多元引发剂占 30% 重量;

[0010] 在惰性气体存在条件下,首先加入水总重量的 45%、N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 30%、以无机过氧化物为主的复合多元引发剂、催化剂总重量的 70% 和链转移剂总重量的至少 70%,用活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0,在聚合温度 60-85℃ 进行反应,反应开始 4-9 小时内分批次加入剩余水、剩余 N- 乙烯基丁内酰胺单体、以有机过氧化物为主的复合多元引发剂、剩余催化剂和剩余链转移剂,期间用活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0,然后 80-100℃ 保温 30 分钟后加入以偶氮类为主的复合多元引发剂,继续保温 1-3 小时后加入 N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 0.01%~1% 的过氧化物再保温 2 小时,然后在温度 90-120℃ 加酸调节 pH 至酸性,回流反应 1-3 小时得到无色透明低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液,干燥即得粉末状低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺,K 值在 24-31,分子量在 30000-50000,残单在 10ppm 以下。

[0011] 所述复合多元引发剂可以由任何合适的物质组成,更佳地,所述复合多元引发剂选自过氧化氢、叔丁基过氧化氢、叔戊基过氧化氢、过二硫酸、过二硫酸钾、过硫酸钾、偶氮二异丁腈和偶氮二异庚腈中的两种以上。

[0012] 所述的以无机过氧化物为主的复合多元引发剂、所述的以有机过氧化物为主的复合多元引发剂、所述的以偶氮类为主的复合多元引发剂可以是任何合适的复合引发剂,更佳地,所述的以无机过氧化物为主的复合多元引发剂是以过氧化氢为主的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液;所述的以有机过氧化物为主的复合多元引发剂是以叔丁基过氧化氢为主的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液;所述的以偶氮类为主的复合多元引发剂是以偶氮二异庚腈为主的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液。

[0013] 所述催化剂可以是任何合适的催化剂,更佳地,所述催化剂选自硫酸亚铁水溶液、氯化亚铁水溶液和硫酸铜水溶液中的一种或几种。

[0014] 所述链转移剂可以是任何合适的链转移剂,更佳地,所述链转移剂选自乙醇、正丙醇、异丙醇、十二烷基硫醇和亚硫酸盐中的一种或几种。

[0015] 所述活化剂可以是任何合适的活化剂,更佳地,所述活化剂是氨水、氢氧化钠、三乙醇胺、羟铵盐或碳酸钠。

[0016] 所述过氧化物可以是任何合适的过氧化物,更佳地,所述过氧化物是过氧化氢或

叔丁基过氧化氢。

[0017] 所述酸可以是任何合适的酸, 较佳地, 所述酸是醋酸或柠檬酸。

[0018] 本发明的有益效果具体在于: 本发明的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法, 采用质量比为 4:16~8:12 的 N- 乙烯基丁内酰胺单体与水, 再以 N- 乙烯基丁内酰胺单体为基准, 采用 0.5%~5.0% 重量的复合多元引发剂、0.1%~5.0% 重量的催化剂和 0.1%~10% 重量的链转移剂, 其中复合多元引发剂中以无机过氧化物为主的复合多元引发剂占 35% 重量, 以有机过氧化物为主的复合多元引发剂占 35% 重量, 以偶氮类为主的复合多元引发剂占 30% 重量; 在惰性气体存在条件下, 首先加入水总重量的 45%、N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 30%、以无机过氧化物为主的复合多元引发剂、催化剂总重量的 70% 和链转移剂总重量的至少 70%, 用活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0, 在聚合温度 60-85°C 进行反应, 反应开始 4-9 小时内分批次加入剩余水、剩余 N- 乙烯基丁内酰胺单体、以有机过氧化物为主的复合多元引发剂、剩余催化剂和剩余链转移剂, 期间用活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0, 然后 80-100°C 保温 30 分钟后加入以偶氮类为主的复合多元引发剂, 继续保温 1-3 小时后加入 N- 乙烯基丁内酰胺单体总重量的 0.01%~1% 的过氧化物再保温 2 小时, 然后在温度 90-120°C 加酸调节 pH 至酸性, 回流反应 1-3 小时得到无色透明低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液, 干燥即得粉末状低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺, K 值在 24-31, 分子量在 30000-50000, 残单在 10ppm 以下, 设计巧妙, 制备简单, 制备出的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的残单在 10ppm 以下、K 值 24-31, 适于大规模推广应用。

具体实施方式

[0019] 为了能够更清楚地理解本发明的技术内容, 特举以下实施例详细说明。

[0020] 1.1 实验原料

[0021] 表 1 主要原料

[0022]

名称	规格	生产厂家
N-乙烯基丁内酰胺	工业级 (减压蒸馏)	上海宇昂化工科技发展有限公司
偶氮二异丁腈(AIBN)	化学纯	上海试四赫维化工有限公司
偶氮二异庚腈 (ABVN)	化学纯	上海试四赫维化工有限公司
过氧化苯甲酰 (BPO)	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
亚硫酸钠	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
双氧水	(30%) 化学纯	国药集团化学试剂有限公司
氨水	(25%) 化学纯	国药集团化学试剂有限公司
叔丁基过氧化氢	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
蒸馏水	自制	
异丙醇	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
十二烷基硫醇	化学纯	梯希爱化成工业发展有限公司
三乙醇胺	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
过硫酸铵	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
亚硫酸氢钠	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
氮气	99%	上海沪康气体

[0023] 1.2 实验仪器

[0024] 2XZ-2 型旋片式真空泵、RE52CS 旋转蒸发器、250ml 三口烧瓶、HH-WO 恒温油浴锅、乌式粘度计 ($\Phi=0.5\text{mm}$)、100℃ 温度计、S312 电动搅拌器、注射器、FA2004 分析天平、滴液漏斗、冷凝管、锥形瓶、10mL 移液管、碱式滴定管。

[0025] 1.3 聚合

[0026] 注：在下面的内容中，除非特殊说明，将“重量份”仅表示为“份”，“重量 %”仅表示为“%”。

[0027] 物料准备：N- 乙烯基丁内酰胺单体与水之比为 4:16~8:12、复合多元引发剂 0.5%~5.0% (以 N- 乙烯基丁内酰胺为基准)、催化剂 0.1%~5.0% (以 N- 乙烯基丁内酰胺为基准)、少量活化剂用以调节反应体系 pH、链转移剂 0.1%~10% (以 N- 乙烯基丁内酰胺为基准)；其中引发剂可以是过氧化氢、叔丁基过氧化氢、叔戊基过氧化氢、过二硫酸、过二硫酸钾、过硫酸钾、偶氮二异丁腈、偶氮二异庚腈中的几种；活化剂可以是氨水、氢氧化钠、三乙醇胺、羟铵盐、碳酸钠等；催化剂可以是硫酸亚铁、氯化亚铁、硫酸铜等中的一种或几种金属硫酸盐的低浓度水溶液；链转移剂可以是乙醇、正丙醇、异丙醇、十二烷基硫醇、亚硫酸盐等中的一种或几种。

[0028] 操作步骤：在带有回流冷凝管和搅拌器的三口烧瓶中先加入水的总量的 45%，通 N_2 搅拌下加入 N- 乙烯基丁内酰胺单体总量的 30%、复合多元引发剂 A 即以无机过氧化物为主的复合多元引发 (占引发剂总量的 35%)、催化剂总量的 70% 以及至少加入链转移剂总量的

70%，再用适量活化剂调节溶液 pH 至 7.0-8.0，油浴加热升温至 60-85℃，反应开始 4-9 小时内分数次加入剩余全部单体、复合多元引发剂 B 即以有机过氧化物为主的复合多元引发剂（占引发剂总量的 35%）、剩余所有催化剂、链转移剂以及剩余水，在此过程中用氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.0，之后 80-100℃ 保温 30min 后加入复合多元引发剂 C 即以偶氮类为主的复合多元引发剂（占引发剂总量的 30%），继续保温 1-3 小时后加入 0.01%~1%（以 N-乙炔基丁内酰胺为基准）过氧化物再保温 2 小时，之后温度升至 90-120℃ 加少量酸调节 pH 至酸性，回流反应 1-3 小时既可以得到无色透明低分子量均聚 N-乙炔基丁内酰胺水溶液，K 值在 24-31，分子量在 30000-50000，干燥即得粉末状低分子量均聚 N-乙炔基丁内酰胺。

[0029] 1.4 分子量与残单测定

[0030] 1.4.1 分子量的测定

[0031] 重均分子量测定选用 Waters 515 型凝胶色谱仪，Waters2410 示差折光检测器；柱子：Waters Ultrahydrogel 500he Ultrahydrogel 120 两柱串联（7.8×300mm）；流动相：0.1M 硝酸钠水溶液；流速：0.8ml/min；进样量：50 微升；柱温：40℃；

[0032] 通常我们用 Fikentscher 公式的 K 值来表征均聚 N-乙炔基丁内酰胺的分子量，K 值是只与分子量有关，不随均聚 N-乙炔基丁内酰胺的浓度而改变的参数。测定 K 值常用的方法是粘度法，乌式粘度计在水浴温度 25±0.2℃ 下，测定该溶液对水的相对粘度 η_r 。

[0033] 根据 Fikentscher 公式计算 K 值如下（H. Fikentscher, Die Messung der Viskosität solvatisierter Sole. Morden Plastics[J], 1945, 23 (3):157）：

$$[0034] \quad K = \frac{\sqrt{300c \lg \eta_r + (c + 1.5c \lg \eta_r)^2} + 1.5c \lg \eta_r - c}{0.15c + 0.003c^2}$$

[0035] 式中：K 为 Fikentscher 常数；

[0036] c 为 0.1L 溶液中溶解均聚 N-乙炔基丁内酰胺的克数

[0037] η_r 为相对黏度（溶液流出时间与纯溶剂流出时间的比值 T/T₀）

[0038] 1.4.2 残留单体的含量

[0039] 1) 碘量法

[0040] 均聚 N-乙炔基丁内酰胺中残留单体含量的测定是参照美国药典第 21 版规定的方法。取 10g 均聚 N-乙炔基丁内酰胺（准确至 0.002g，以无水物计），溶于 80ml 蒸馏水中，加入 1g 醋酸钠，用 0.1mol/L 碘溶液滴定至溶液不再褪色，再另加入 3ml 0.1 mol/L 的碘溶液，放置 10 分钟，然后用 0.1 mol/L 的硫代硫酸钠滴定过量的碘，当接近终点时加 3ml 的淀粉指示剂，继续滴定至溶液颜色消失，同时与空白实验对照。

[0041] 结果计算：

$$[0042] \quad NVP (\%) = \frac{(V_1 - V_2) \times c \times 0.106}{m} \times 100$$

[0043] 式中：V₁——滴定空白样品所消耗的碘标准溶液体积（mL）；

[0044] V₂——滴定样品所消耗的碘标准溶液体积（mL）；

[0045] c——碘标准液的浓度（mol/L）；

[0046] 0.106——1 mmol/LN-乙炔基丁内酰胺（NVP）的质量（g）；

[0047] m——样品的质量（g）。

[0048] 2) 气相色谱法（廖列文，康正，崔英德．气相色谱法测定 PVP 中残余单体的研究，现

代化工,1997(增刊):97)(略)

[0049] 2.1 温度的影响

[0050] 引发剂在引发反应聚合时,只有当热能达到引发剂的分解活化能,引发剂才能引发反应聚合。因此,在引发反应时需要将反应体系放置于一定温度下。以过氧化氢为引发剂,通过不同温度下对反应产品质量影响分析,结果如下表 2:

[0051] 表 2:温度的影响

	温度/°C	残单/%	K 值
	55	1.57	22.2
	60	0.86	24.7
[0052]	65	0.43	27.1
	70	0.21	28.3
	75	0.09	31.7
	80	0.08	31.5
	95	0.15	34.5

[0053] 由表 2 可看出,随着温度的升高,K 值逐渐增大,残单逐渐降低。这是因为温度升高时,引发剂分解速率加快,自由基浓度迅速升高;链的增长速率的反应速率常数升高,链的传递速率高于链的终止速率,反应速度大大升高,充分反应程度也提高。但是实验亦发现,温度的大幅提高,导致做出的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺外观发黄。所以温度的选择应该以引发剂的活化能和平缓的聚合速率为依据,本实验优先选择 65-80°C。

[0054] 同时,在聚合反应过程中会放出大量的反应热(崔英德,易国斌,廖列文. 聚乙烯吡咯烷酮的合成与应用 [M]. 科学出版社,2001,2:130),需要及时释放反应产生的热量保持聚合温度恒定,否则温度过高副反应增加,均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的分子量不能控制,并可能会导致均聚 N- 乙烯基丁内酰胺变色。

[0055] 2.2 不同引发剂的影响

[0056] 均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的溶液聚合可以采用三种不同类型的引发剂进行聚合(Haaf F, Sanner A, Straub F. Polymer of N-vinyl pyrrolidone: Synthesis, characterization and uses[J], Polym J, 1985, 17(1):143-152; Wolfgang L, Friedrich G M. Polyvinyl pyrrolidone versatile specialty polymer[J], PolymNews, 1987, 12(8):232-237),公知的有过氧化物体系,如:双氧水(H_2O_2),叔丁基过氧化氢,过氧化苯甲酰;氧化还原体系,如:过硫酸铵-亚硫酸氢钠;偶氮类,如:偶氮二异丁腈,偶氮二异庚腈。本实验分别测试这些体系对做出产品的影响。如表 3:

[0057] 表 3:不同引发剂的影响

	编号	引发剂种类	残单	K 值
[0058]	1	过氧化氢-氨水	0.12%	33.1
	2	叔丁基过氧化氢	0.05%	21.5
	3	过氧化氢+叔丁基过氧化氢	0.01%	26.3

	4	过硫酸铵+亚硫酸氢钠	0.07%	39.2
	5	过氧化苯甲酰	0.09%	28.7
[0059]	6	偶氮二异丁腈	0.03%	35.5
	7	偶氮二异庚腈	0.07%	34.7
	8	偶氮二异丁腈+过氧化氢	0.05%	29.1

[0060] 由表 3 可知：用过氧化氢等无机过氧类引发剂制备出的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺残单与其他引发体系相比较，这主要是因为采用过氧类引发剂时，聚合机理中链的种植反应中发生吡咯烷酮环的裂解，导致均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的第二个端基是醛基，产物中会残留一部分吡咯烷酮，致使产品中残单较高；用氧化还原引发体系或偶氮类引发剂制备出均聚 N- 乙烯基丁内酰胺时，由于偶氮类引发剂很容易引发聚合，引发体系在整个聚合过程中分解出较多的自由基，导致反应速度较快聚合难以控制；同时，过硫酸盐引发剂在聚合过程中引入了硫酸盐杂质，这很有可能导致灰分超标。我们发现只有当过氧化氢和叔丁基过氧化氢结合使用时，做出的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺 K 值稳定在 24-31，重均分子量在 30000-50000，残单低满足医药等应用领域要求。

[0061] 2.3 体系 pH 的影响

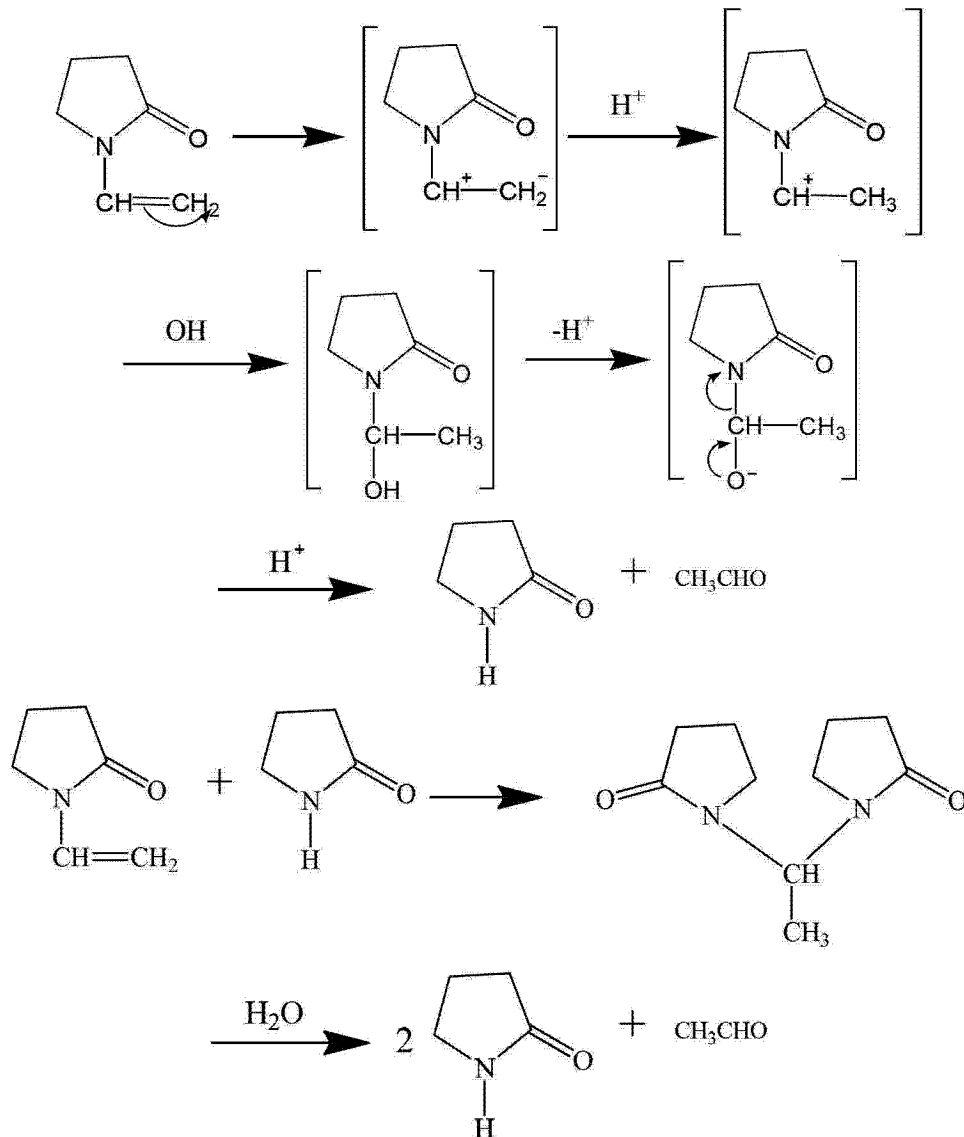
[0062] N- 乙烯基丁内酰胺，在酸性或某些盐类存在的条件下很容易发生水解反应，生成吡咯烷酮和乙醛(崔英德, 易国斌, 廖列文. 聚乙烯吡咯烷酮的合成与应用 [M]. 科学出版社, 2001, 2:8)。其中, J. Ferguson 等人 (J. Ferguson and V. Sunder Rajan, Polymer Journal., (15), 627 (1979)) 对 N- 乙烯基丁内酰胺的水解进行了比较全面的研究。因此, 为了确保聚合反应的顺利进行, 必须调节反应体系的 pH 至中性或偏碱性。同时, 公知的是溶液的 pH 对反应的诱导期和反应速度也有一定的影响反而不会影响到产品的分子量和残单。本实验通过用 5% 氨水调节体系的 pH, 考察 pH 的影响, 如表 4:

[0063] 表 4: 体系 pH 的影响

	体系 pH 值	诱导期 (min)	残单	K 值
	5	3h 未引发	—	—
	6	75	0.04%	29.3
[0064]	7	10	0.03%	27.1
	8	0	0.05%	25.9
	9	0	0.02%	30.5
	10	0	0.03%	28.1
[0065]	13	3h 未引发	—	—

[0066] 由表 4 数据可知, 当体系 pH 偏酸时, 较长时间内引发剂都未能引发聚合; 当 pH 在 6-10 时, 引发剂才顺利引发, 为了降低工业化大生产成本, 可缩短诱导期优选 pH 在 7-9 之间。因为当体系 pH 偏酸性时, 某些引发剂和 N- 乙烯基丁内酰胺单体都会发生分解, NVP 分解机理如下:

[0067]



[0068] 当 pH 过高时,实验发现诱导期非常长,同时聚合速率很低。

[0069] 2.4 独特的复合多元引发工艺与传统引发工艺对比

[0070] 公知的引发工艺大致有:一次性加入引发聚合、分段多次引发聚合、反应后期增补引发聚合等。虽然分段多次引发聚合和反应后期增补引发聚合与一次性直接加入引发聚合相比,做出的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的残单较低、分子量亦有一定的选择性,但是这两种工艺仍存在一定的缺陷:一是步骤复杂难以实现真正的工业化生产;二是条件要求苛刻,需要严格控制每次加料时的温度、转速、加入量等诸多因素,稍有差错就有可能造成均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的分子量过高或是残单超标。在此条件下,结合多次实验验证找到一套独特的复合多元引发工艺。该引发工艺与以上传统工艺相比比较稳定,可以很简单的做出符合当前最新药典要求的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺 K25。该工艺简单叙述如下:

[0071] 在整个聚合过程中,引发剂分三个时间段加入:从加入原料开始的前 30-50min 为第一时间段,在该时间选择加入以无机过氧化物为主的复合多元引发剂;从第二次加入 N- 乙烯基丁内酰胺单体到所有单体投料完毕为第二时间段,这个过程中选择以有机过氧化物为主的复合多元引发剂分次加入;从 N- 乙烯基丁内酰胺单体加完开始的 30min-50min 为第三时间段,在这一时间段加入少量的以偶氮类为主的复合多元引发剂。以 K25 为例,实验

结果对比如下表 5：

[0072] 表 5：两种工艺效果对比

	编号	残单	K 值
	1	55ppm	27
传统工艺	2	79ppm	24
[0073]	3	67ppm	28
	1	7ppm	25
独特工艺	2	3ppm	26
	3	4ppm	25

[0074] 由此可看出，独特的复合多元引发工艺与传统工艺相比，做出的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺残单低，分子量波动小，重现性高。

[0075] 2.5 独特的消残处理工艺的效果考察

[0076] N- 乙烯基丁内酰胺在聚合过程中，由于大量自由基碰撞几率不同以及其他多方面原因，导致反应终止时体系残留 N- 乙烯基丁内酰胺含量较高。为了降低残留单体含量，一方面可以选用更好的引链剂；另一方面可以通过加酸消除残余 N- 乙烯基丁内酰胺单体，已有专利（第一工业株式会社．乙烯基吡咯烷酮聚合物的制造方法：中国，200710105080.7. [P]2007-11-28.）对此进行过描述。但是，实验发现以上两种方法得到的效果都不是很好。为了有效的降低产品中残留单体含量，本实验找到一种独特的消残处理工艺：在反应后期先加少量的过氧化物，然后保温反应一段时间后，升高温度到 90-120℃ 加少量酸调节 pH 至酸性保持 1-3h。

[0077] 表 6：两种消残工艺效果对比

	残余单体含量		
	未消残处理	独特消残工艺	简单加酸消残
	112ppm	9ppm	83ppm
[0078]	56ppm	2ppm	50ppm
	74ppm	4ppm	67ppm
	97ppm	5ppm	78ppm
	126ppm	2ppm	83ppm

[0079] 由表 6 可看出，该消残工艺效果相对比较明显。而且，实验发现通过该消残工艺处理之后的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺 K25 的稳定性与未处理之前相比大幅提高。

[0080] 3 结论

[0081] 水为溶剂，加入 20%~40% 的 N- 乙烯基丁内酰胺单体，再以 N- 乙烯基丁内酰胺为基准，加入 0.5%~5.0% 复合多元引发剂、0.1%~5.0% 催化剂、0.1%~10% 链转移剂并用适量活化剂调节反应体系 pH 至 7.0-8.0，在一定温度下反应 6-12h，其中在不同时间段选用不同复合多元引发剂；最后再加入少量过氧化物一段时间后用酸调节体系 pH 至酸性保持 1-3h，得到无色透明的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液，经喷雾干燥即得 K 值在 24-31，残单低于 10ppm

的粉末状低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺。

[0082] 下面列举几个实施例更具体地说明本发明,但本发明不受这些实施例的限制。在下面的内容中,除非特殊说明,将“重量份”仅表示为“份”,将“重量%”仅表示为“%”。

[0083] 实施例 1

[0084] 在带有回流冷凝管和搅拌器的三口烧瓶中加入 135 份水,通 N₂ 搅拌下加入 36 份 N- 乙烯基丁内酰胺单体、2.1 份重量比为 6:4 的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液、1.7 份 0.001% 的硫酸铜溶液和 0.1 份十二烷基硫醇,稀氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.0,放置于 60℃ 油浴中,反应开始 4 小时内分 4 次加入 84 份 N- 乙烯基丁内酰胺单体、2.1 份重量比为 8:2 的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液、0.7 份 0.001% 的硫酸铜溶液、0.02 份十二烷基硫醇和 165 份水,在此段时间中用稀氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.00,之后温度升至 90℃ 保温 30min 加入 1.8 份重量比为 7:3 的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液,继续保温 1 小时后加入 1.2 份过氧化氢再保温 2 小时,之后温度升至 110℃ 加少量醋酸调节 pH 至酸性,回流反应 3 小时冷却得到无色透明的低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺溶液,经喷雾干燥得白色粉末状均聚 N- 乙烯基丁内酰胺。结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的 K 值为 25.5,重均分子量为 33000,残单为 7ppm。

[0085] 实施例 2

[0086] 在带有回流冷凝管和搅拌器的三口烧瓶中加入 144 份水,通 N₂ 搅拌下加入 24 份 N- 乙烯基丁内酰胺单体、0.14 份重量比为 8:2 的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液、0.06 份 0.001% 的硫酸铜溶液和 6 份十二烷基硫醇,稀氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.0,放置于 75℃ 油浴中,反应开始 9 小时内分 4 次加入 56 份 N- 乙烯基丁内酰胺单体、0.14 份重量比为 7:3 的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液、0.02 份 0.001% 的硫酸铜溶液、2 份十二烷基硫醇和 176 份水,在此段时间中用稀氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.00,之后温度升至 80℃ 保温 30min 加入 0.12 份重量比为 7:3 的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液,继续保温 1.5 小时后加入 0.4 份过氧化氢再保温 2 小时,之后温度升至 90℃ 加少量柠檬酸调节 pH 至酸性,回流反应 1.5 小时冷却得到无色透明的低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺溶液,经喷雾干燥得白色粉末状均聚 N- 乙烯基丁内酰胺。结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的 K 值为 30.6,重均分子量为 50000,残单为 5ppm。

[0087] 实施例 3

[0088] 在带有回流冷凝管和搅拌器的三口烧瓶中加入 108 份水,通 N₂ 搅拌下加入 48 份 N- 乙烯基丁内酰胺单体、1.12 份重量比为 8:2 的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液、5.6 份 0.001% 的硫酸铜溶液和 5.6 份十二烷基硫醇,稀氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.0,放置于 85℃ 油浴中,反应开始 6 小时内分 4 次加入 112 份 N- 乙烯基丁内酰胺单体、1.12 份重量比为 7:3 的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液、2.4 份 0.001% 的硫酸铜溶液、2.4 份十二烷基硫醇和 132 份水,在此段时间中用稀氨水调节溶液 pH 为 7.0-8.00,之后温度升至 120℃ 保温 30min 加入 0.96 份重量比为 7:3 的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液,继续保温 3 小时后加入 0.016 份过氧化氢再保温 2 小时,之后温度升至 120℃ 加少量柠檬酸调节 pH 至酸性,回流反应 1 小时冷却得到无色透明的低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺溶液,经喷雾干燥得白色粉末状均聚 N- 乙烯基丁内酰胺。结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的 K 值为 30.6,重均分子量为 50000,残单为 5ppm。

[0089] 实施例 4

[0090] 除了将反应后期的“0.5 份过氧化氢”替换为“0.5 份叔丁基过氧化氢”以外,进行和实施例 1 同样的操作,得到无色透明的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液,喷雾干燥得粉末状产品,结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺 K 值为 24.8,重均分子量为 31860,残单为 3ppm。

[0091] 对比例 1:

[0092] 除了将整个反应过程中的“重量比为 6:4 的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液”替换为过氧化氢、“重量比为 8:2 的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液”替换为叔丁基过氧化氢、“重量比为 7:3 的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液”替换为叔丁基过氧化氢以外,进行和实施例 1 同样的操作,得到微黄色透明的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液,喷雾干燥得粉末状产品,结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的 K 值为 29.2,分子量 49850,残单为 147ppm。

[0093] 对比例 2

[0094] 除了将整个反应过程中的“重量比为 8:2 的过氧化氢与叔丁基过氧化氢混合液”替换为过氧化氢、“重量比为 7:3 的叔丁基过氧化氢与过氧化氢混合液”替换为叔丁基过氧化氢、“重量比为 7:3 的偶氮二异庚腈与叔丁基过氧化氢混合液”替换为叔丁基过氧化氢以外,进行和实施例 2 同样的操作,得到微黄色透明的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液,喷雾干燥得粉末状产品,结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的 K 值为 35.2,分子量为 70500,残单为 78ppm。

[0095] 对比例 3:

[0096] 除了将反应最后加入的“0.5 份过氧化氢”取消之外,进行和实施例 2 同样的操作,得到微黄色透明的均聚 N- 乙烯基丁内酰胺水溶液,喷雾干燥得粉末状产品,结果检测该均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的 K 值为 31.2,分子量为 51100,残单为 113ppm。

[0097] 因此,本发明通过对均聚 N- 乙烯基丁内酰胺合成过程中的引发体系、引发剂用量、时间以及聚合工艺等对最终产品的影响研究,研发出一种可以制备出低分子量低残单均聚 N- 乙烯基丁内酰胺(分子量在 30000-50000)的方法,该方法做出的产品质量完全可以满足国际上最新药典标准。

[0098] 综上,本发明的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的合成方法设计巧妙,制备简单,制备出的低残单低分子量均聚 N- 乙烯基丁内酰胺的残单在 10ppm 以下、K 值 24-31,适于大规模推广应用。

[0099] 在此说明书中,本发明已参照其特定的实施例作了描述。但是,很显然仍可以作出各种修改和变换而不背离本发明的精神和范围。因此,说明书应被认为是说明性的而非限制性的。