



(10) 授权公告号 CN 110621718 B

(45) 授权公告日 2022.06.17

(21) 申请号 201880032567.3

(22) 申请日 2018.05.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110621718 A

(43) 申请公布日 2019.12.27

(30) 优先权数据
62/516,298 2017.06.07 US
15/972,855 2018.05.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/031581 2018.05.08

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/226342 EN 2018.12.13

(73) 专利权人 美敦力公司
地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 S·普拉普拉 D·T·乐 陈祥纪
S·刘 F·布维奇

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
专利代理师 杨昀 陶家蓉

(51) Int.Cl.
C08G 63/685 (2006.01)
C08G 63/91 (2006.01)

(56) 对比文件
US 5317077 A, 1994.05.31
US 2010130478 A1, 2010.05.27
WO 2010141475 A1, 2010.12.09
US 2008152690 A1, 2008.06.26

审查员 祝杰

权利要求书2页 说明书7页

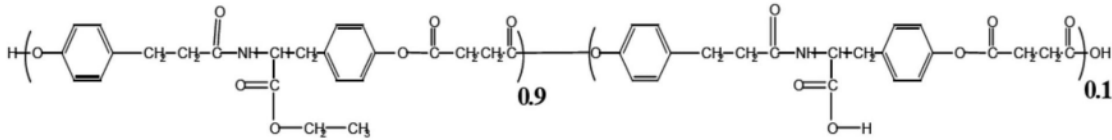
(54) 发明名称

酪氨酸衍生的聚芳酯的氢化

(57) 摘要

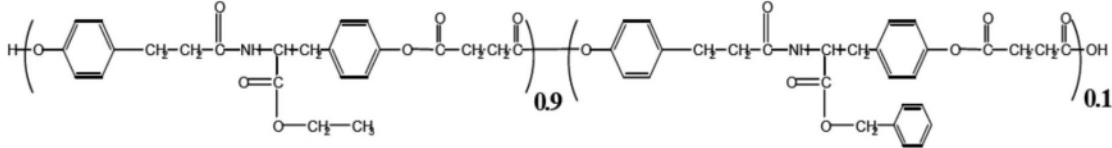
一种用于使酪氨酸衍生的聚芳酯氢化的方法,该方法包括用DMF在烧瓶中溶解第二聚芳酯,以生成第一溶液。添加催化剂到所述第一溶液中,以生成聚合物溶液。将所述聚合物溶液过滤通过硅藻土床,以生成滤液。将所述滤液加入水中,并搅拌以沉淀出所述聚芳酯。

1. 一种用于合成具有下式的聚芳酯的方法，



该方法包括如下步骤：

用DMF在烧瓶中溶解具有下式的第二聚芳酯，以生成第一溶液；



开始提供氮气流；

添加催化剂到所述第一溶液中，以生成聚合物溶液；

开始提供氢气流；

将所述聚合物溶液过滤通过硅藻土床，以生成滤液；

将所述滤液加入水中，并搅拌以沉淀出所述聚芳酯，其中，

将第一量的所述催化剂添加到所述第一溶液中，以生成第一催化剂悬浮液；

将第二量的所述催化剂添加到所述第一催化剂悬浮液中，以生成第二催化剂悬浮液；

和

将第三量的所述催化剂添加到所述第二催化剂悬浮液中，以生成第三催化剂悬浮液。

2. 如权利要求1所述的方法，其中，所述第一量大于所述第二量，并且所述第二量大于所述第三量。

3. 如权利要求1所述的方法，其中，

在将所述第二量的催化剂添加到所述第一催化剂悬浮液之前，将所述第一催化剂悬浮液搅拌5.5小时；

在将所述第三量的催化剂添加到所述第二催化剂悬浮液之前，将所述第二催化剂悬浮液搅拌过夜；和

将所述第三催化剂悬浮液悬浮1.75小时。

4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，还包括在空气流中干燥聚合物碎片24小时，然后在真空中干燥。

5. 如权利要求2所述的方法，其特征在于，还包括在空气流中干燥聚合物碎片24小时，然后在真空中干燥。

6. 如权利要求1所述的方法，其中，所述第一溶液包括溶剂。

7. 如权利要求6所述的方法，其中，所述溶剂包括甲醇或乙酸。

8. 如权利要求6所述的方法，其中，按体积计，所述溶剂占所述第一溶液的20%。

9. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，还包括使用粘度测量来监测所述方法。

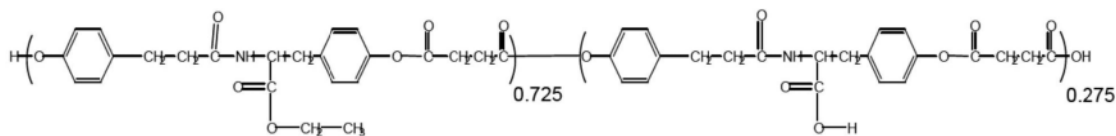
10. 如权利要求9所述的方法，其特征在于，进一步包括基于所述粘度测量添加更多的所述催化剂。

11. 如权利要求9所述的方法，其中，使用在线粘度计来获得所述粘度测量。

12. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，还包括使用红外光谱来监测所述方法。

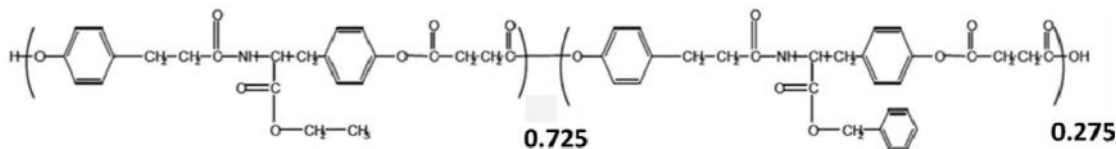
13. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,还包括通过测量甲苯来监测所述方法。

14. 一种用于合成具有下式的聚芳酯的方法,



该方法包括如下步骤:

用DMF在烧瓶中溶解具有下式的第二聚芳酯,以生成第一溶液;



开始提供氮气流;

添加催化剂到所述第一溶液中,以生成聚合物溶液;

开始提供氢气流;

将所述聚合物溶液过滤通过硅藻土床,以生成滤液;

将所述滤液加入水中,并搅拌以沉淀出所述聚芳酯,其中,

将所述催化剂增量添加到所述第一溶液中。

酪氨酸衍生的聚芳酯的氢化

技术领域

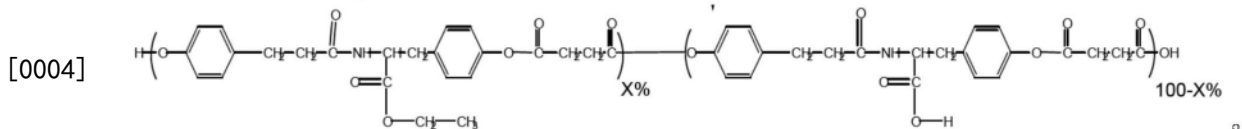
[0001] 本公开一般涉及以显著提高的产率和纯度来将酪氨酸衍生的聚芳酯氢化的方法。

背景技术

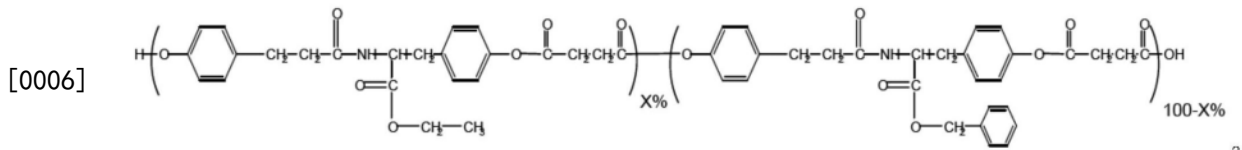
[0002] 将酪氨酸衍生的聚芳酯氢化的常规方法通常非常耗时并且经常导致低产率和/或低纯度。本公开描述了对这些现有技术的改进。

发明内容

[0003] 在一实施方式中,根据本公开的原理,提供一种用于氢化具有下式(其中,X可为0~100的任何数值)的聚芳酯的方法:



[0005] 所述方法包括用二甲基甲酰胺(DMF)在烧瓶中溶解具有下式(其中,X可为0~100的任何数值)的第二聚芳酯溶解,以生成第一溶液,并开始提供氮气流,



[0007] 添加催化剂到所述第一溶液中,以生成聚合物溶液。将所述聚合物溶液过滤通过硅藻土床(Celite bed),以生成滤液。将所述滤液加入水中,并搅拌以沉淀出所述聚芳酯。在一些实施方式中,使用下表中所示的试剂将聚芳酯氢化。

	试剂	量(摩尔)
[0008]	聚(DTE 共 27.5%DT 琥珀酸苄酯)	1015 g
	5%Pd/BaSO ₄	351.5 g
	N,N-二甲基甲酰胺	20263 ml
[0009]	聚(DTE 共 27.5%DT 琥珀酸苄酯)	14 g
	5%Pd/BaSO ₄	6.3 g
	N,N-二甲基甲酰胺	280 ml

具体实施方式

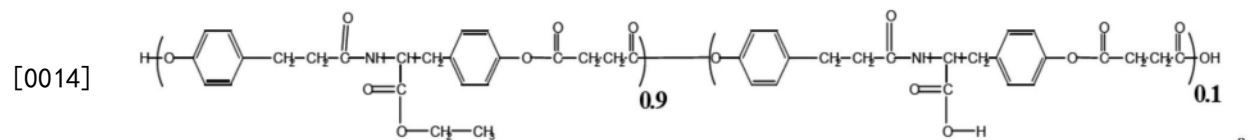
[0010] 为了本说明书和所附权利要求书的目的,除非另有说明,表示成分的量、材料的百

分比或比例和本说明书和权利要求书中使用的其它数值的所有数字应被理解为全部被术语“约”所修饰。因此，除非有相反的说明，否则，在本说明书和所附权利要求书中所述的数值参数是近似值，可根据本发明试图获得的所需性质而变化。丝毫不是为了将等同原则的应用限制在权利要求的范围，每个数值参数至少应根据所记录的有效数字的位数并考虑到运用了常用的舍入规则进行解释。

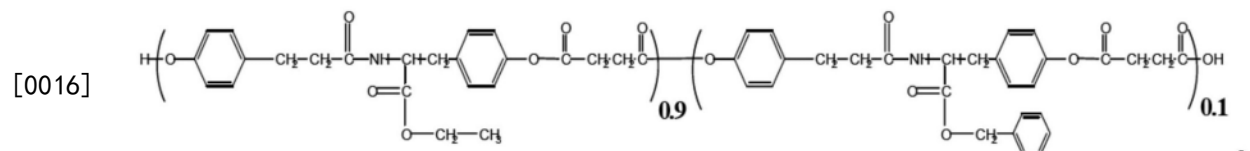
[0011] 虽然限定本发明宽泛范围的数值范围和参数是近似值，但是具体实施例中列出的数值是尽可能准确记录的。然而，任何数值不可避免地包含由其各自的测量过程中存在的标准偏差所必然造成的某些误差。此外，本文公开的所有范围应理解为涵盖其中包含的任何和全部子范围。例如，“1至10”的范围包括在最小值1和最大值10之间（包括本数）的任何和全部子范围，也就是具有等于或大于1的最小值和等于或小于10的最大值的任何和全部子范围，例如，5.5至10。

[0012] 下面详细参考本发明的某些实施方式。虽然本发明将结合这些本文所讨论的实施方式进行描述，但是应该理解的是，这些本文所讨论的实施方式并不旨在将本发明限制于这些实施方式。相反，本发明旨在涵盖由所附权利要求所限定的可包括在本发明内的所有替代、修改和等同物。

[0013] 在一实施方式中，根据本公开的原理，提供一种用于氢化具有下式的聚芳酯的方法：



[0015] 所述方法包括用DMF在烧瓶中溶解具有下式的第二聚芳酯，以生成第一溶液，并开始提供氮气流，



[0017] 添加催化剂到所述第一溶液中，以生成聚合物溶液。将所述聚合物溶液过滤通过硅藻土床，以生成滤液。将所述滤液加入水中，并搅拌以沉淀出所述聚芳酯。

[0018] 在一些实施方式中，该方法进一步包括搅拌所述聚芳酯和所述DMF，以生成第一溶液。在一些实施方式中，在添加催化剂之前，添加一种或多种吸收剂（例如活性炭、活性氧化铝或碱性树脂）以吸收所述第一溶液中的杂质。在一些实施方式中，在添加催化剂之前将所述吸收剂从第一溶液中滤出。在一些实施方式中，在加入所述聚芳酯以制备溶液1之前，用树脂干燥该DMF或用一种或多种吸收剂处理该DMF，所述树脂和所述吸收剂随后通过过滤除去。

[0019] 增加催化剂的量将加速所述反应。因此在一些实施方式中，该方法使用常规方法中所用催化剂量约三倍。在一些实施方式中，所述催化剂包含钯（Pd）。在一些实施方式中，所述催化剂包含约5%的Pd/BaSO₄。

[0020] 已经发现，由于催化剂化学（例如由于硫化化合物的存在）或物理（例如通过某些材料不可逆沉积在所述催化剂上而限制了进入这些活性催化位点）中毒，氢化反应会失速。但

是,可通过添加增量的催化剂直至反应完成来重启所述氢化反应。因此可将用过的催化剂从聚合物溶液中滤出,并用新鲜催化剂进行再填充。

[0021] 在一些实施方式中,将所述催化剂增量 (incrementally) 添加至第一溶液。这使存在于聚合物溶液中的任何灭活剂在添加额外等分量催化剂之前被用完。在一些实施方式中,将第一量的所述催化剂添加到所述第一溶液中,以生成第一催化剂溶液;将第二量的所述催化剂添加到所述第一催化剂溶液中,以生成第二催化剂溶液;并将第三量的所述催化剂加入到所述第二催化剂溶液中,以生成第三催化剂溶液。在一些实施方式中,所述第一量大于所述第二量,并且所述第二量大于所述第三量。在一些实施方式中,在将第二量的催化剂添加到第一催化剂溶液之前,将第一催化剂溶液搅拌约5.5小时;在将第三量的催化剂添加到第二催化剂溶液之前,将第二催化剂溶液搅拌过夜;并将第三催化剂溶液搅拌约1.75小时。已经发现,具有较小粒度的催化剂增加了催化剂位点的可用表面积以更快地完成氢化反应。在一些实施方式中,催化剂具有小粒度。在一些实施方式中,聚合物溶液包含约300g至约400g的聚芳酯以及约80g至约100g的催化剂。在一些实施方式中,催化剂具有小粒度。在一些实施方式中,聚合物溶液包含约353.9g的聚芳酯以及约89.2g的催化剂。

[0022] 在一些实施方式中,该方法进一步包括向第一溶液提供氢气流,并在将催化剂添加到第一溶液之后停止该氢气流。在一些实施方式中,该方法进一步包括过滤聚合物溶液以除去催化剂。在一些实施方式中,将聚合物溶液分为两部分过滤,在过滤之后再将这两部分滤液合并。在一些实施方式中,使用约15cm直径的滤纸过滤聚合物溶液。在一些实施方式中,添加试剂(例如,甲醇(例如20%甲醇)、质子溶剂(例如乙酸)和/或盐(NaCl))以提高过滤速率。

[0023] 在一些实施方式中,该方法还包括使用硅藻土于DMF中的浆液在粗糙烧结的玻璃漏斗上制成硅藻土床。在一些实施方式中,使DMF中的硅藻土通过重力沉降,并通过真空填充该硅藻土床。在一些实施方式中,该方法进一步包括丢弃滤液。在一些实施方式中,该方法进一步包括用3×约250ml至约350ml份的DMF洗涤所述硅藻土床。在一些实施方式中,该方法进一步包括用3×300ml份的DMF洗涤所述硅藻土床。在一些实施方式中,将聚合物溶液过滤通过所述硅藻土床。在一些实施方式中,将聚合物溶液过滤约1.5小时。在一些实施方式中,用粗滤器对聚合物溶液进行预过滤,然后将其离心以除去大部分催化剂,并提高过滤速率。

[0024] 在一些实施方式中,该方法进一步包括将所述聚芳酯切成大块,沉淀该聚芳酯并干燥该聚芳酯。在一些实施方式中,将所述聚芳酯在环境条件下干燥约48小时。在一些实施方式中,该方法进一步包括将冰和水的浆液添加到该聚芳酯中,并将其共混以生成切碎的聚合物。在一些实施方式中,该方法进一步包括通过过滤收集切碎的聚合物。在一些实施方式中,该方法进一步包括将切碎的聚合物在空气流中干燥约16小时并在真空中干燥约24小时。在一些实施方式中,该方法进一步包括将干燥后的切碎的聚合物添加到二氯甲烷中,搅拌以生成第二聚合物溶液。在一些实施方式中,该方法进一步包括将所述第二聚合物溶液添加至2-丙醇和干冰的浆液中,共混以生成聚合物碎片。在一些实施方式中,该方法进一步包括过滤所述聚合物碎片,将该聚合物碎片添加到异丙醇(2-丙醇)中,将该聚合物碎片和异丙醇混合,并通过过滤收集所述聚合物碎片。在一些实施方式中,该方法进一步包括将所述聚合物碎片添加到冷水中,将该聚合物碎片和冷水共混,并通过过滤收集所述聚合物碎

片。在一些实施方式中,该方法还包括干燥所述聚合物碎片。在一些实施方式中,将所述聚合物碎片在空气流中干燥约24小时,然后在真空中干燥。

[0025] 已经发现,与在纯DMF中进行氢化的方法相比,添加溶剂可以帮助氢化反应更有效地进行。因此,在一些实施方式中,第一溶液包含溶剂。在一些实施方式中,所述溶剂包括甲醇和/或乙酸。在一些实施方式中,按体积计,所述溶剂占所述第一溶液的20%。

[0026] 可以使用其他催化剂。这些催化剂包括碳上的钯、硫酸钡上的5%钯。

[0027] 反应完成后,可以通过离心除去催化剂。大规模的情况下,使用Ertel Alsop Model-8S-6制药级实验室压滤机(Ertel Alsop Model-8S-6 Pharma Scale Laboratory Filter Press)进行过滤。有时候先离心然后再过滤是有利的。

[0028] 如果被过滤的聚合物溶液非常粘,则添加甲醇将使过滤更快。

[0029] 在某些情况下,过滤变得非常慢。据信这是由于羧酸基团之间的一些物理交联所引起。这些交联可通过添加可破坏这些物理交联的溶剂和化学物质来破坏。例如,甲醇、三氟乙酸、无机盐。

[0030] 在一些实施方式中,该方法进一步包括在大气压下将氢气鼓泡到反应器中,以将Pd离子还原到Pd金属并沉淀出细小Pd颗粒。可通过略低于表面的管或仅部分浸没或完全浸没的起泡器引入氢气。可以预见的是,可使用该起泡器使得氢气以细小气泡的形式引入,与较大气泡相比,细小气泡接触催化剂并使活性催化剂位点饱和的可能性更高。氮气的覆盖流通过反应顶部上方以稀释被排放到大气中的氢气。在一些实施方式中,该方法进一步包括在接近反应器排气口的氢气出口处引入氮气以避免氢气溶解度的降低。在一些实施方式中,使用鼓泡装置来控制氢气的进料速率和气泡尺寸以增强氢气的催化特性。在一些实施方式中,该方法进一步包括通过离心或过滤除去沉淀的细小Pd颗粒。在一些实施方式中,该方法进一步包括将不溶的高表面积颗粒添加到聚合物溶液中以帮助分离。在一些实施方式中,不溶的高表面积颗粒包括BaSO₄、硅胶、离子交换树脂或其组合。

[0031] 在一些实施方式中,该方法进一步包括使用核磁共振来监测该方法。已经发现,溶液粘度与反应进程密切相关。粘度随时间降低。因此,在一些实施方式中,该方法还包括使用粘度测量来监测该方法。在一些实施方式中,该方法进一步包括基于粘度测量添加更多的催化剂。在一些实施方式中,使用在线粘度计来获得粘度测量。使用粘度测量来监测该方法避免了在例如使用核磁共振来监测该方法时分离和干燥反应产物所需的过度劳作或过长时间。在一些实施方式中,该方法还包括使用红外光谱来监测该方法。

[0032] 甲苯是氢化的副产物。每摩尔苄基释放1摩尔的甲苯。因此,在一些实施方式中,该方法进一步包括通过测量甲苯来监测该方法。在一些实施方式中,通过气相色谱法或液相色谱法测量所述甲苯。

[0033] 已经发现,当暴露于大气中时,催化剂(例如Pd)会渗入第一溶液中。该溶解的催化剂不能被过滤除去并污染了产物。因此,在一些实施方式中,该方法进一步包括添加清除剂以从催化剂中吸收已渗入溶液中的Pd。在一些实施方式中,在过滤聚合物溶液之前添加所述清除剂。在一些实施方式中,在聚合物溶液通过过滤器过滤之前,用所述清除剂浸渍该过滤器。在一些实施方式中,所述清除剂包含重金属。在一些实施方式中,所述清除剂包括巯苯基氨基丁-2-烯酸酯(Quadrapure)。

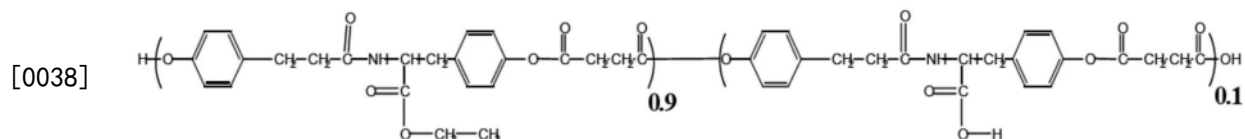
[0034] 已经发现,简单的无机碘化物与Pd反应并产生紫色,推测是由于在除去苄基后存

在游离的羧酸根所致。该反应可定量且非常灵敏,可在几分钟内进行。因此在一些实施方式中,该方法进一步包括使用碘化合物监测监测Pd渗入DMF溶液中的情况以监测溶解的催化剂的量。在一些实施方式中,所述碘化合物是无机碘化物。在一些实施方式中,无机碘化物是KI和/或NaI。

[0035] 在一些实施方式中,该方法进一步包括在催化剂溶解后添加金属清除剂以除去所述催化剂。在一些实施方式中,所述金属清除剂包含聚苯乙烯微珠。

[0036] 实施例1

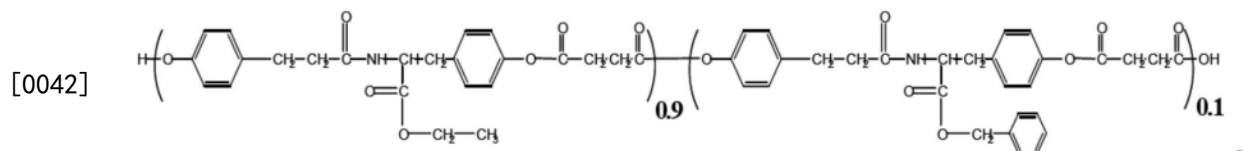
[0037] 使聚芳酯氢化,使用表1的材料将具有下式的聚芳酯氢化:



[0039] 表1

试剂	量(摩尔)
聚(DTE共10%DT琥珀酸苄酯)	353.9g
5%Pd/BaSO ₄	89.2g
N,N-二甲基甲酰胺	8升
二氯甲烷	
2-丙醇	
硅藻土	92g

[0041] 聚(DTE共10%DT琥珀酸苄酯)具有下式:



[0043] 将聚(DTE共10%DT琥珀酸苄酯)和8升的DMF加入装有顶置式搅拌器、温度计和冷凝器的5L的三颈圆底烧瓶中。将所述烧瓶的内容物搅拌约30分钟,直到聚合物溶解。开始提供氢气流。控制氢气流直到观察到快速但离散的气泡流。添加79.4g的催化剂(5%Pd/BaSO₄)并搅拌5.5小时。加入另外的8.9g催化剂,并搅拌过夜。加入另外的0.9g催化剂,并搅拌1小时45分钟。将氢气流停止。停止搅拌。使用15cm直径的VWR410滤纸分两部分对反应物进行真空过滤。然后将这两部分滤液合并。使用92g的硅藻土在300ml的DMF中的浆液,在3L的粗烧结玻璃漏斗上制成硅藻土床。所述硅藻土通过重力沉降,并通过真空吸力填充硅藻土床。丢弃其滤液。将VWR410滤纸放在所述硅藻土床上,并用3×300ml份的DMF洗涤该硅藻土床。丢弃其滤液。将前述聚合物溶液过滤通过硅藻土床,得到澄清的浅黄色滤液。过滤的总时间为1.5小时。在搅拌下将该滤液添加至44L水中。聚合物在搅拌器轴上沉淀为大的干酪样团块。手工取出该团块,将该团块剪切成小块,沉淀并在环境条件下干燥48小时。定期取出沉淀的聚合物。将约2.5L的冰/水浆加入到4L的不锈钢混合器桶内。将所述沉淀的聚合物转移到4L的装有2.5L的水(主要是水)中有冰的浆液的混合器桶内,高速混合2分钟。通过过滤收集切碎的聚合物,并在空气流中干燥16小时,然后在真空中干燥24小时。将357g干燥的聚合物加入到4L的具有1750ml二氯甲烷的锥形瓶(Erlenmeyer flask)中,并搅拌30分钟

以完全溶解。将500ml聚合物溶液加入到高速的4L的瓦氏 (Waring) 混合器中,该混合器包含2000ml的2-丙醇和干冰的浆液。用剩余的聚合物溶液重复该过程。通过过滤收集聚合物碎片,并将其转移到装有2000ml的IPA的4L混合器桶内。将聚合物碎片高速混合2分钟。通过过滤收集所述聚合物碎片,并将其转移到装有2000ml冷水的4L混合罐中。将聚合物碎片高速混合2分钟。通过过滤收集聚合物碎片,并将其转移到装有2000ml冷水的4L混合器桶中。将聚合物碎片高速混合2分钟。通过过滤收集聚合物碎片,并在空气流中干燥24小时,然后在真空中干燥以减少挥发物。得到约300g (90%) 的氢化的聚芳酯。对该氢化的聚芳酯的详述见表2。

[0044] 表2

[0045]

QC-测试	详述
外观	白色固体
MW	30,000-40,000道尔顿 (相对于THF中的聚苯乙烯)
¹ H NMR	与标准物等同,完全不含苜型质子
残留Pd	少于10ppm
残留挥发物	少于1%
Tg	87-89°C

[0046] 实施例1中所用的DMF通过活化分子筛3A在<0.5mmHg的真空下加热至85°C进行过夜处理。将200g活化分子筛和50g的Amberlyst-15强酸 (Amberlyst-15 Strongly Acidic) 添加到10L的DMF中,并在160rpm下搅拌5分钟。将烧瓶加盖并保持过夜。倾析出透明的顶部部分,将其用于氢化反应。

[0047] 在一些情况下,可以通过对聚合物颗粒施加压力以将水挤出,来干燥聚合物碎片。例如,可以将聚合物碎片放在高吸收性材料片之间,并在Carver压机中压制。

[0048] 当所述聚合物在真空中干燥时,可将诸如分子筛之类的干燥剂与聚合物一起放入烘箱中,更快地将聚合物干燥。

[0049] 用作前体的苜基聚合物经过严格的清洁程序,以除去未反应的材料、残留溶剂、催化剂和副反应产物。

[0050] 出乎意料的是,已经发现此处所描述的氢化反应非常稳健 (robust),少量的这些残留材料不会影响该反应。在过滤步骤、沉淀步骤和洗涤步骤中可有效去除这些残留材料。

[0051] 此外,该反应可以进行更多稀释 (即,对于每单位重量聚合物,添加更多的DMF)。当前体聚合物的MW非常高时或者如果反应容器太大以致于没有足够的材料进行有效搅拌或者使起泡器浸没时,更多稀释特别有用。该反应也可以在较高的聚合物浓度下进行 (即,每单位重量的聚合物添加较少的DMF)。当前体聚合物的重量较低或必须提高分批产率时,这是有用的。

[0052] 当批料较大且其过滤需要很长时间 (数天) 时,可收集已过滤的溶液并将其间歇地存储在冰箱中,直到所有聚合物都已过滤为止。类似地,如果沉淀步骤花费很长时间,则优选将批料储存在冰箱中并取出所需部分。

[0053] 最好将所述碎片存放在冷的地方,直到工艺完成。或者,可以分批处理反应混合物。将滤液的批料存储在冰箱中。取出一份批料,进行处理直到准备干燥。然后将这些碎片储存在冷的地方,对另一份批料进行处理,然后将碎片储存在冷的地方。继续进行直到所有

反应都已完成。然后将所有子批次合并,充分混合以确保均匀,然后干燥。

[0054] 可以使用冷冻干燥机来干燥所述碎片,而不是使用真空烘箱。

[0055] 该反应是可扩大规模的反应。例如,这可以用20升反应溶剂完成。

[0056] 发现该反应对氢气的引入速率非常不灵敏。在100ml的反应规模上,氢气流的速度可以降低10倍(从10至1)。

[0057] 为了在干燥后维持分离的聚合物的MW,优选将所述聚合物密封在氮气下的箔衬袋中,优选使用干燥剂(例如分子筛)。

[0058] 有时希望生成恒定分子量的聚合物。确保这一点的一种方法是始终使用具有相同分子量的起始前体苜基聚合物。这可以通过共混一批或多批不同分子量的苜基聚合物来实现。这可以在反应开始时通过添加一定比例不同分子量的苜基聚合物来完成,而该比例可得到目标MW,加入DMF以溶解所述聚合物,然后如上所述进行处理。

[0059] 应当理解的是,可以对本文所公开的实施方式各种改进/修改。因此,上述内容不应被理解为限制,而仅作为各种实施方式的范例。本领域技术人员在将会在所附权利要求书的范围和精神内预见其它改进/修改。