

2. 姓 名：(中文/英文)

凱布萊 拜舒 / BAISCH, GABRIELE

住居所地址：(中文/英文)

德國 79589 畢森市 巴塞爾街 20 號

Baselstrasse 20, 79589 Binzen, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國 / Germany

3. 姓 名：(中文/英文)

凱威 史格琳 / SCHÖNING, KAI-UWE

住居所地址：(中文/英文)

瑞士 4104 歐畢維爾市 碑尼街 6 號

Bienenstrasse 6, 4104 Oberwil, Switzerland

國 籍：(中文/英文)

德國 / Germany

4. 姓 名：(中文/英文)

傑米瑪 哈威格 / HARTWIG, JEMIMA

住居所地址：(中文/英文)

德國 79650 史格漢市 格登奧森路 13 號

Güнденhausen 13, 79650 Schopfheim, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國 / Germany

5. 姓 名：(中文/英文)

珊卓拉 弗藍斯卡 梅爾 / MAYER, SANDRA FRANZISKA

住居所地址：(中文/英文)

奧地利 8753 黑森多夫市 寇史達克路 32 號

Kernstockgasse 32, 8753 Hetzendorf, Austria

國 籍：(中文/英文)

奧地利 / Austria

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲專利；2002.10.10；02 405 869.5

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

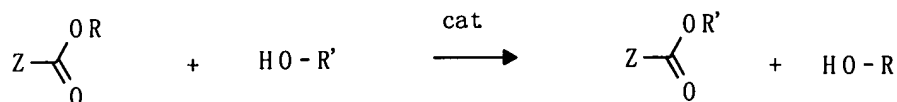
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於利用酵素酯化或醃胺化作用對於所對應之自由酸或碳數較少的烷基酯進行催化以製備酚羧酸衍生物的改進方法。

【先前技術】

所謂立體屏蔽的 3-羥苯基丙酸酯和某些醃胺衍生物對於廣泛的有機基質而言已是詳知的有效抗氧化劑，尤其是對於潤滑劑和聚合物，保護它們免於氧化和熱分解。這些酯類有許多已獲得商業上廣泛接受做為酚的抗氧化劑。在苯環上被三級丁基和苯并三唑基取代之所謂立體屏蔽的 3-羥苯基丙酸酯被認為是有效的 UV-吸收劑分子。

羧酸酯的轉酯化反應一般而言可藉由以下的反應流程圖說明：



其中 Z 是一個有機基團，R 是一個碳數較少的烷基且 R' 是一個鏈長較長的酯基。該反應是一個平衡反應。一般而言，在反應期間將釋出之沸點較低的醇類蒸餾出來。用於這項反應的各種催化劑是已知的 (Junzo Otera, 《化學評論》，第 93 期 (1993 年)，1449-1470 頁)，例如：酸、鹼、胺、金屬的烷氧化物，還有有機錫化合物。這些酯化反應之中有許多是在 80°C 到 200 °C 以上之高溫範圍進行的。

若是反應能在不含溶劑的熔化物中進行，就經濟而言

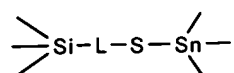
是有利的。而且，吾人希望該產物不必在緊接的蒸餾或萃取步驟中純化。這要排除掉使用所謂用於溶劑相的均相催化劑，如酸或鹼的水溶液。

適當的多相轉酯化反應催化劑包括鋰鹽胺、異丙酸鋁和氧化二丁基錫。美國專利案第 4,594,444 號揭示在一種金屬的氧化物或有機金屬化合物存在下藉由轉酯化反應製備立體屏蔽的三羥苯基丙酸酯之方法，該金屬係屬於週期表的第四主群或是過渡金屬組群，其氧化物或有機金屬化合物係以介於甲酯或乙酯之 0.05 和 1.0 莫耳百分比之間之量做為催化劑。碳數較多二烷基錫氧化物尤其是氧化二丁基錫被認為是此種方法的較佳催化劑。

催化劑殘留物反應造成之脫色或染色產物形成是極度不被希望的。某些吾人希望的產物性質，如穩定性或低的毒性在催化劑殘留物存在下是受到負面影響的。因此，去除催化劑的殘留物被高度地希望。雖然各種參考文獻揭示一種方法：其中降低錫催化劑的用量，但是完全移除錫催化劑的問題仍然未解決。甚至低含量的殘留催化劑會在最後應用期間造成干擾並導致不被希望的產物脫色或降低之對熱或光穩定性。

對此問題之一項可行的解決之道是使用可以較容易被分離出來的固定化錫催化劑。美國專利案第 5,436,357 號揭示結合至聚苯乙烯的催化劑。這些化合物被提出做為從 50-150°C 之低溫範圍進行轉酯化反應之催化劑。它們可被倒出或濾掉並且重新利用。WO 98/28256 號揭示一種將羧

酸酯轉酯化的方法，其中所使用的催化劑是包含下式之基團的錫(IV)化合物：

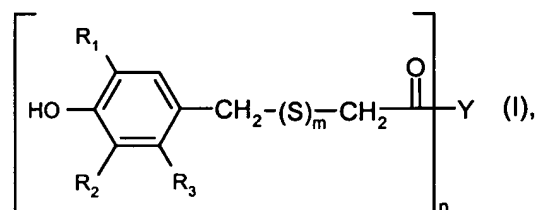


其結合至一種無機擔體，其中 L 是至少為雙價的基團並且在以上部分式中 Si 的至少一個自由價與該無機擔體結合的。

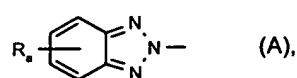
這些先前技藝的方法需要在轉酯化反應之前的一個分開的步驟中將錫催化劑連接到擔體分子。研究已驚奇地發現生物催化劑是可以直接從熔化物或反應混合物中分出而不需先連接到擔體基底上的適當催化劑。

【發明內容】

本發明係關於製備下式中之化合物的方法：



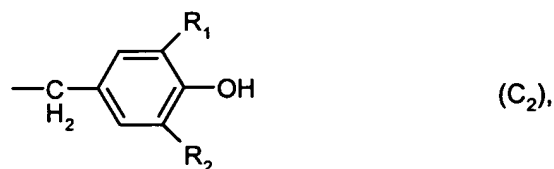
其中， R_1 和 R_2 之一彼此獨立代表氫、一個選自由 C_1 - C_{18} 烷基、苯基、 $(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $_{1-3}$ 苯基、苯基- C_1 - C_3 烷基、 $(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $_{1-3}$ 苯基- C_1 - C_3 烷基、 C_5 - C_{12} 環烷基和 $(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $_{1-3}$ C_5 - C_{12} 環烷基所組成之組群的取代基或部分分子式為 (A) 的基團：



其中

其中

R_d 和 R_e 之一者代表甲基且另一者代表甲基且 R_f 代表氫或 C_1-C_{24} 烷基，



其中 R_1 和 R_2 如以上所定義，並且

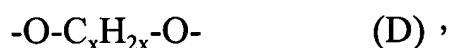


其中 R_f 如以上所定義；並且，

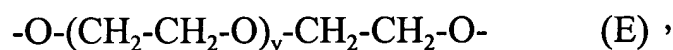
Y_2 代表羥基- C_2-C_4 烷基；

若 n 代表 2，

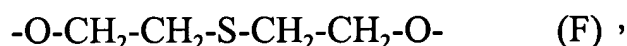
則 m 代表 0， Y 代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 20 的數字，



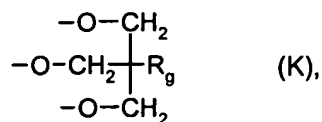
其中 y 是從 1 到 30 的數字，



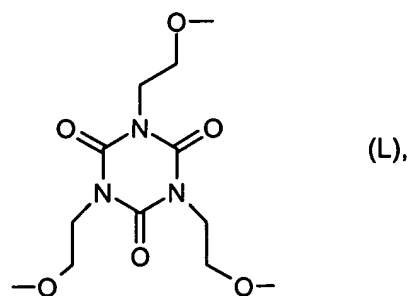
其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且

若 n 代表 3，

則 m 代表 0 且 Y 代表選自由以下基團所組成之組群的三價基團：



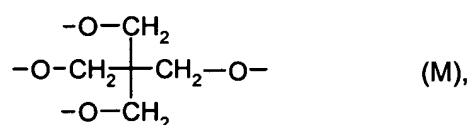
其中 R_g 代表 $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 烷基或苯基，以及



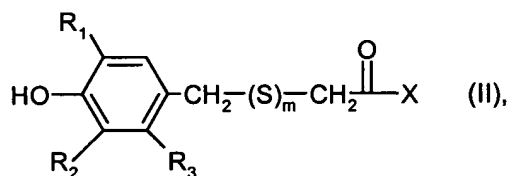
並且，若 n 代表 4，

則 m 代表 0 且 Y 代表具有以下部分分子式的四價基團

:



其特徵在於在下式的化合物：



其中

R_1 、 R_2 、 R_3 及 m 係如以上定義並且 $-\text{X}$ 代表一個具活性的脫離基， $-\text{X}$ 基團被單、二、三或四價的 $-\text{Y}$ 基團以酵素催化作用置換， Y 基團的價數相當於數字 n 的值：

若 n 代表 1，則 Y 為單價基團 $-\text{O}-\text{Y}_1$ ，或 $-\text{N}(-\text{Y}_2)_2$ ；或

若 n 代表 2，則 Y 為二價基團 (D)、(E)、(F)、(G) 或 (H) 之一；或

若 n 代表 3，則 Y 為三價基團 (K) 或 (L) 之一；或

若 n 代表 4，則 Y 為四價基團 (M)。

根據本發明之酵素催化的酯化、轉酯化或醃胺化法是在溫和的條件下操作的，如低溫和在中性的或接近中性的 pH 條件下進行。在反應完成之後，可以很容易的將所使用的生物催化劑與反應產物分開並且完全藉由已知的固體/液體分離操作法，例如過濾、離心和傾析法進行。已被過濾出來的生物催化劑仍具有催化活性並且可以再使用數次，尤其是在連續製程中。

可藉由根據本發明之方法獲得的化合物(I)是例如對抗物質之有機組成被氧化分解、熱分解或光化分解的重要之抗氧化劑。此種組成是例如天然的或人工合成的聚合物、機能性液體，如潤滑劑、水力學的流體或金屬製工的流體等。某些苯環被三級丁基和苯并三唑基取代的化合物(I)被認知為有效的 UV 吸收劑分子。

用於本發明之說明的名詞與定義較好是具有以下意義：

具有不同鏈長之以上定義的各種烷基包含飽和的直鏈狀或可能為分支的烴基，尤其是 C_1-C_9 烷基，例如：甲基、乙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、新戊基、異戊基、正己基、2-乙基丁基、1-甲基戊基、1,3-二甲基丁基、正庚基、3-庚基、1-甲基己基、異庚基、正辛基、2-乙基己基、1,1,3,3-四甲基丁基、1-甲基庚基、正壬基或 1,1,3,3-三甲基己基，以及 $C_{10}-C_{45}$ 烷基，尤其是直鏈的 $C_{10}-C_{45}$ 烷基，例如正癸基、正十二基、正十四基、正十六基、正十八基、二十基、二十一基、二十二基

或二十三基，或分支的 C_{10} - C_{22} 烷基，例如 1,1,3-三甲基己基、1-甲基十一基、2-正丁基正辛基、異十三基、2-正己基正癸基或 2-正辛基正十二基，或其碳數更高的同系物。

$(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基是例如 2-或 4-甲基苯基、2,5-或 2,6-二甲基苯基、1,3,5-三甲基苯基、2-或 4-乙基苯基、2,4-或 2,6-乙基苯基、異丙苯基、2-三級丁基-6-甲基苯基或 2,6-雙-三級丁基。

苯基- C_1-C_3 烷基是例如連接至 C_1-C_3 烷基之 1-, 2-或 3-位置上的苯基，例如 2-苯基乙基、尤其是苯甲基。

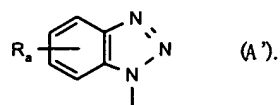
$(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基- C_1-C_3 烷基是以上提到的連接至 C_1-C_3 烷基之 1-, 2-或 3-位置上的 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基之一，例如 2-三級丁基-6-甲基苯甲基或 2,6-雙-三級丁基苯基。

C_5-C_{12} 環烷基是例如環戊基或環己基。

$(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}C_5-C_{12}$ 環烷基是以上提到的被 1-3 C_1-C_4 烷基取代的 C_5-C_{12} 環烷基，例如 2-或 4-甲基環己基、2,6-二甲基環己基、2,4,6-三甲基環己基或 4-三級丁基環己基。

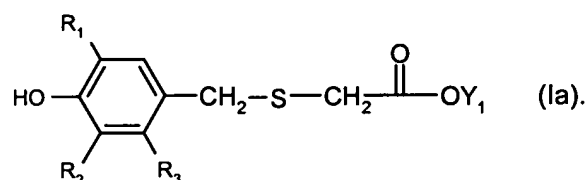
不同鏈長的烯基是例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、甲基烯丙基、2-或 3-己烯基，或 3-或 5-癸烯基。

部分式(A)包含以下異構物在其範疇中：



R_a 定義為鹵素為溴、碘，尤其是氯。

在化合物(I)之中，數字 m 代表 0 或 1。若 m 代表 0，則其定義為直接的鍵結。在另外一項具體實例中，數字 m 和 n 代表 1 且 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ 。這一型的化合物(I)以下式代表之：



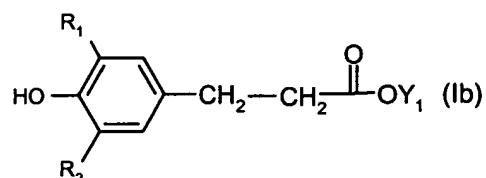
Y_1 定義為被至少一個 $-O-$ 雜原子插入的 C_3-C_{45} 烷基，其包括以上提到的 C_3-C_{45} 烷基，較好是 2-甲氧基乙基、2-或 3-甲氧基丙基、2-、3-或 4-甲氧基丁基、2-乙氧基乙基、2-或 3-乙氧基丙基、2-、3-或 4-乙氧基丁基、2-正丙氧基乙基、2-或 3-正丙氧基丙基、2-、3-或 4-正丙氧基丁基、2-異丙氧基乙基、2-或 3-異丙氧基丙基、2-、3-或 4-異丙氧基丁基、2-正丁氧基乙基、2-或 3-正丁氧基丙基、2-、3-或 4-正丁氧基丁基、2-三級丁氧基乙基、2-或 3-三級丁氧基丙基、2-、3-或 4-三級丁氧基丁基和碳數較多的同系物，尤其是經甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基或三級丁氧基取代之直鏈狀的 C_5-C_{18} 烷基。

在部份式(A)組群中的 R_b 較好是氫、烯丙基、甲基烯丙基或苯甲基。

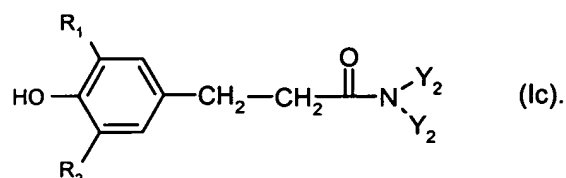
在部份式(C)組群中的 R_c 較好是氫或 C_1-C_4 烷基。

Y_2 定義為羥基- C_2-C_4 烷基，其較好是 2-羥乙基。

在化合物(I)的一個較佳組群中， m 是 0 且代表直接鍵結， n 是 1 且由以下通式代表：

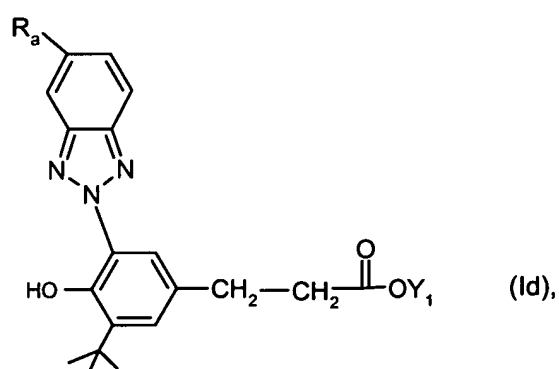


和



在這些化合物中， R_1 和 R_2 之一代表甲基和三級丁基，並且另一者代表三級丁基； Y_1 代表直鏈或分支的 $C_{10}-C_{22}$ 烷基且 Y_2 代表 2-羥乙基。

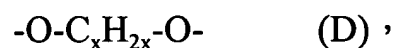
化合物(I)的另一項尤其較佳的組群中， m 是 0 且代表直接鍵結， n 是 1 且由以下通式代表：



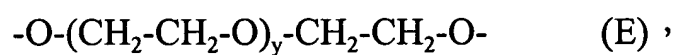
其中 R_a 代表氫或氯基，並且 Y_1 代表直鏈的或分支的 $C_{10}-C_{22}$ 烷基。

另一項較佳的具體實例係關於化合物(I)的製備，其中 n 代表 2，

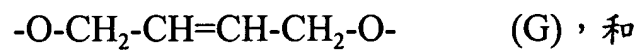
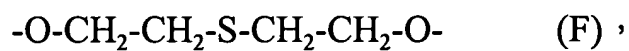
m 代表 0， Y 代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



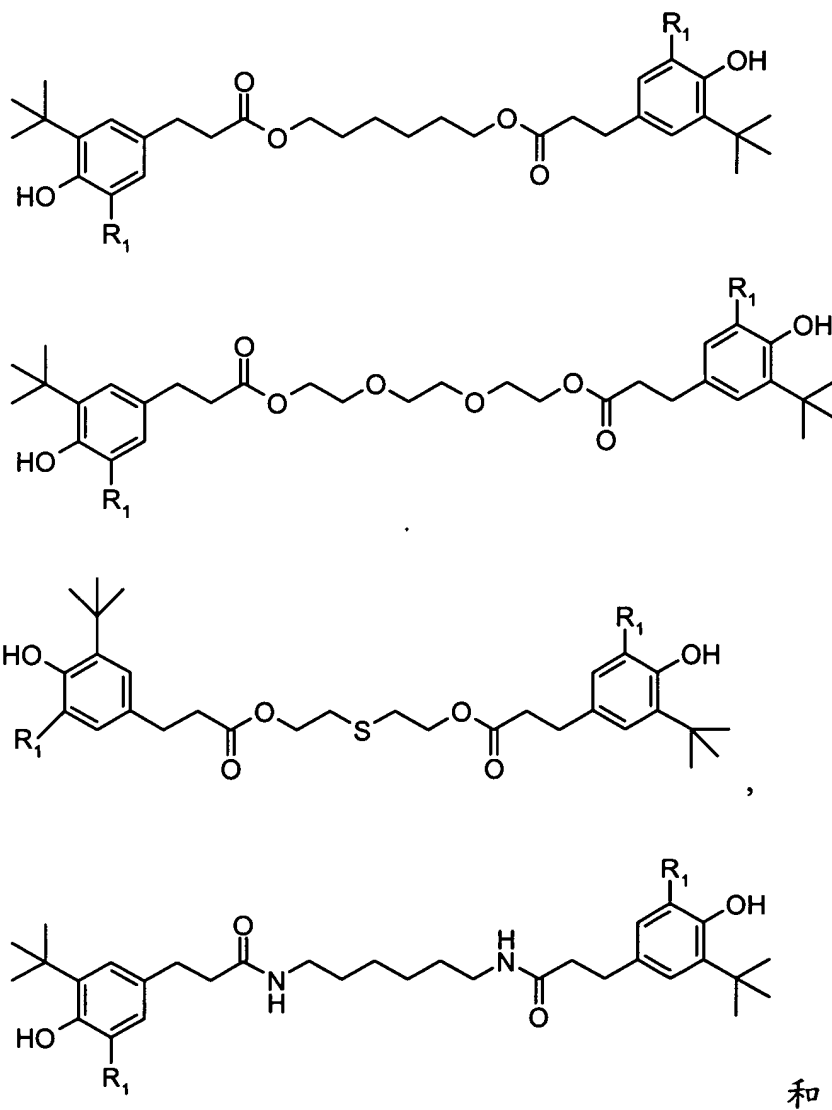
其中 x 是從 2 到 20 的數字，

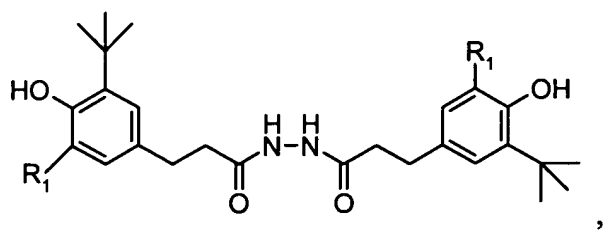


其中 y 是從 1 到 30 的數字，



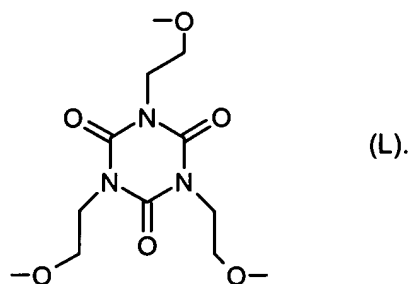
其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字。較佳的化合物由下式代表：



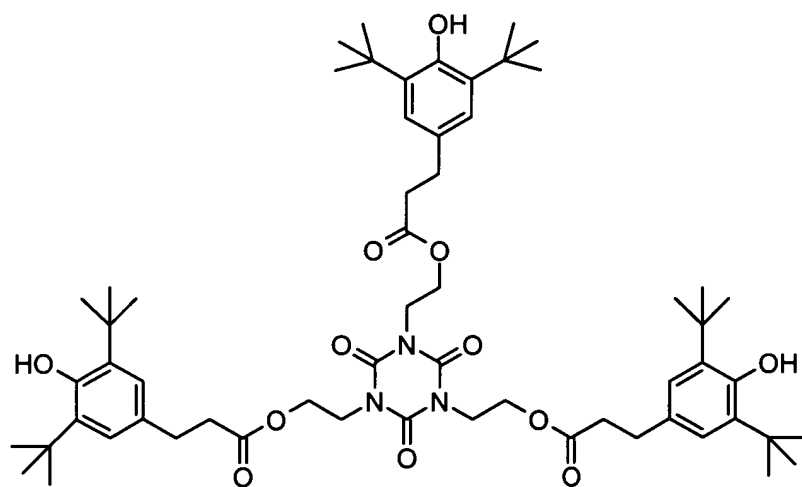


其中 R_1 代表氫或三級丁基。

另一項較佳之具體實例係關於化合物(I)的製備，其中 n 代表 3， m 代表 0 且 Y 代表以下的三價基團：

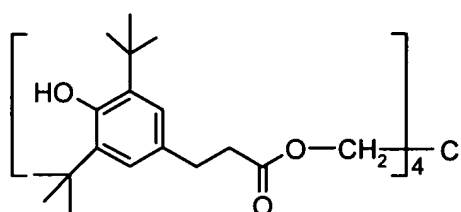


此種化合物由下式表示：



另一項較佳的具體實例係關於化合物(I)的製備，其中 n 代表 4 且 m 代表 0。

此種化合物係由下式表示：



本發明之一項較佳的具體實例係關於製備式(I)化合物的方法，其中

R_1 和 R_2 之一代表甲基、三級丁基或基團(A)，其中 R_a 代表氫或氯基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若 n 代表 1，則 m 代表 0 或 1，且 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ ，或 $-N(-Y_2)_2$ ；或

若 n 代表 2，則 m 代表 0，且 Y 代表二價基團(D)、(E)、(F)、(G)或(H)；或

若 n 代表 3，則 m 代表 0，且 Y 代表具有部分分子式(K)或(L)的三價基團；或

若 n 代表 4，則 m 代表 0，且 Y 代表具有部分分子式(M)的四價基團。

本發明之一項尤佳的具體實例係關於製備式(I)化合物的方法，其中

R_1 和 R_2 之一代表甲基、三級丁基或基團(A)，其中 R_a 代表氫或氯基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

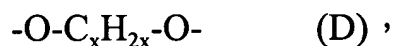
m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

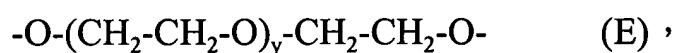
若 n 代表 1，則 m 代表 0 或 1，且 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ ，或 $-N(-Y_2)_2$ ；

其中 Y_1 係選自包含 C_5-C_{45} 烷基和被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{45} 烷基的組群且 Y_2 代表羥基- C_2-C_4 烷基，且若 n 代表 2，

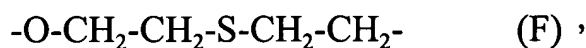
則 m 代表 0，且 Y 代表選自包含以下基團之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 20 的數字，



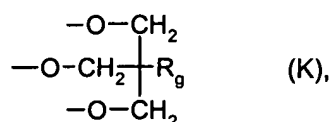
其中 y 是從 1 到 30 的數字，



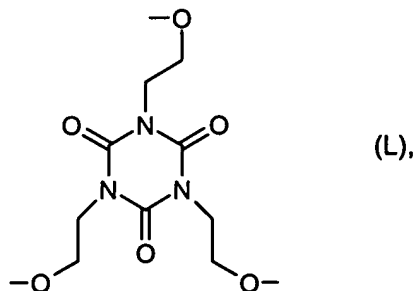
其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且，

若 n 代表 3，

則 m 代表 0，且 Y 代表選自由以下基團所組成之組群的三價基團：

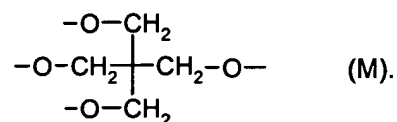


其中 R_g 代表 C_1-C_{24} 烷基，並且



並且，若 n 代表 4，

則 m 代表 0，且 Y 代表具有部分式 (M) 的四價基團：



本發明之一項高度較佳的具體實例係關於製備式(I)化合物的方法，其中

R_1 和 R_2 之一代表甲基、三級丁基或基團(A)，其中 R_a 代表氫或氯基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

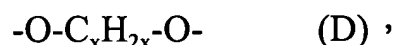
n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若 n 代表 1，則 Y 代表單價基團 $\text{-O-}Y_1$ ，或 $\text{-N(-}Y_2)_2$ ；

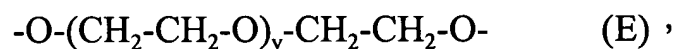
其中 Y_1 係選自包含 $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ 烷基和被插入至少一個 O-雜原子之 $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ 烷基的組群且 Y_2 代表羥基 $\text{-C}_2\text{-C}_4$ 烷基，且

若 n 代表 2，

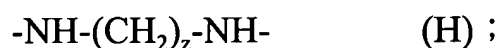
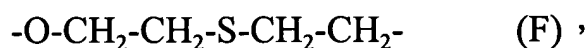
則 m 代表 0，且 Y 代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 10 的數字，



其中 y 是從 1 到 10 的數字，



其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且，

若 n 代表 3，

則 m 代表 0，且 Y 代表三價基團(L)；並且，

若 n 代表 4，則 m 代表 0，且 Y 代表部分式 (M) 的四價基團：

本發明之另一項高度較佳的具體實例係關於製備式 (I) 化合物的方法，其中

R_1 和 R_2 之一代表甲基或三級丁基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

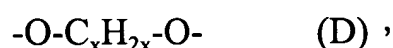
n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若 n 代表 1，則 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ ，或 $-N(-Y_2)_2$ ；

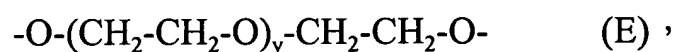
其中 Y_1 係選自由 C_5-C_{20} 烷基和被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{20} 烷基所組成的組群且 Y_2 代表羥基- C_2-C_4 烷基，且

若 n 代表 2，

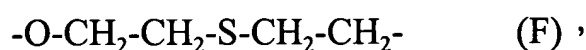
則 m 代表 0，且 Y 代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 10 的數字，



其中 y 是從 1 到 10 的數字，



其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且，

若 n 代表 3，

則 m 代表 0，且 Y 代表三價基團(L)；並且，若 n 代表 4，則 m 代表 0，且 Y 代表四價基團(M)。

本發明之一項最佳的具體實例係關於製備式(I)化合物的方法，其中

R_1 代表三級丁基；

R_2 代表基團(A)，其中 R_a 代表氫；

R_3 代表氫；

m 代表 0；

n 代表 1；並且

Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ ；

其中 Y_1 係選自由 C_5-C_{20} 烷基和被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{20} 烷基所組成的組群。

較佳具體實例的方法步驟說明如下。本發明方法包括以下步驟：

在式(II)的化合物中， R_1 、 R_2 、 R_3 和 m 係如以上所定義，該活性脫離基 $-X$ 被對等於數字 n 值的單價、二價、三價或四價的基團 $-Y$ 以酵素催化方式置換，

若 n 代表 1，則 Y 為以上提到的單價基團 $-O-Y_1$ ，或 $N(-Y_2)_2$ ；或

若 n 代表 2，則 Y 為以上提到的二價基團(D)、(E)、(F)、(G)或(H)之一；或

若 n 代表 3，則 Y 為以上提到的三價基團(K)或(L)之一；或

若 n 代表 4，則 Y 為以上提到的四價基團(M)。

移除活性脫離基-X 並且用不同的基團-Y 置換是所謂酯化、尤其是轉酯化以及轉醯胺化反應之共同特徵。適當的活性脫離基-X 為例如羥基或 C_1-C_4 烷氧基，尤其是甲氧基。

根據本發明之方法的酵素催化作用是在適當的生物催化劑如酵素，例如水解酶，尤其是酯酶、醯胺酶、脂肪酶和蛋白酶，如在《有機化學中的水解酶》；Wiley-VCH 出版(U. T. Bornscheuer, R. T. Kazlauskas)，1999 年，第 65-195 頁，ISBN 3-527-30104-6 之中說明的酵素。酯酶的特定實例是得自溫血動物腸子的酯酶，如馬的肝酯酶、豬的肝酯酶或豬的胰脂肪酶(PPL)、真菌的酯酶或得自微生物如枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*)、畢赤酵母 (*Pichia polymorpha*)、根霉菌 (*Rhizopus sp.*) 或青霉菌 (*Penicillium sp.*) 或酵母菌的酯酶。

適當的脂肪酶包括動物、植物和微生物來源的，尤其是在細菌和真菌的許多菌株中發現者，如得自念珠菌屬 (*Candida*)、產鹼桿菌屬 (*Alcaligene*) 菌種或假單胞菌屬 (*Pseudomonas*) 菌種，如 Amano P 或得自假單胞菌種 DSM 8246 的脂肪酶。特定的實例為黑麴菌 (*Aspergillus niger* ; Amano Ap6)、白地霉 (*G. candidum* ; GCL)、(*H. lanuginosa* ; HLL)、根霉菌 (*Rhizopus sp.* ; RML 、ROL)、念珠菌 (*Candida sp.* ; CCL) 如得自南極洲假絲酵母菌 (*Candida antarctica* ; CAL-A 、 CAL-B)、麴菌 (*Aspergillus sp.* ; ANL)、假單胞菌 (*Pseudomonas sp.* ;

，第 16 期，第 181 頁)，Novo Nordisk 出品，位於丹麥的巴格斯威爾德市)或酵素 QLM、QL(Meito Sangyo，日本)和以詳知並且被說明的酵素，例如 H.-J. Rehm 和 G. Reed 在《生物技術》，第 40-42 頁所說明者)。

尤佳者為固定化之熱穩定的脂肪酶，如 Rhizomucor meihei 固定化脂肪酶(Lipozyme®)或 NOVOZYME 435。

具有酯酶、脂肪酶和/或蛋白酶活性的酵素可藉由本技藝中已知的標準方法得自天然來源和/或得自微生物，例如藉由表現和放大作用從轉殖法獲得。另一項具體實例是關於將酵素的生物催化劑包含在半透膜之中。這樣能增進該生物催化劑的穩定性以及其與試劑、反應物和產物的可分離性。請參考《有機化學中的酵素》(C.H.Wong，G.M.Whitesides 編著)，Pergamon Press 出版，1994 年，ISBN 0-08-035941-8。

另一項優點是根據本發明的方法用於適當反應容器中之連續製程的適當性。此種方法經由 V.M.Balcao 等人在《酵素微生物技術》，1996 年，第 18 期，第 392 頁；L.Giorno 等人，《TIBTECH》，2000 年，第 18 期，第 339 頁之中說明過。

這種立即的酵素酯化、轉酯化或醯胺化法是在低溫下，尤其是 10-80°C 下，較好是 25-60 °C 下進行。該方法可以不添加溶劑進行。視需要可有一種溶劑存在，如己烷、甲苯、苯、THF、乙醚、甲基三丁基醚、二氯甲烷及類似者。

酵素催化劑的量可視所使用的基質和反應條件，如溫度、反應時間、溶劑而定，但是可能為反應物重量的 0.01 到 20%，較好是 1.0 到 10.0%。

進行該方法的反應時間視所使用的反應物量及酵素催化劑的活性而定，並且近於 48 小時，較好是 24 小時。

為了使物質轉變程度達到最大，因此將過程當中所形成的產物 HX，尤其是水或碳數較少的烷醇藉由例行的方法例如真空蒸餾法移除。

該活性脫離基-X 被對等於數字 n 值的單價、二價、三價或四價的基團-Y 在適當的醇(酯化、轉酯化)或適當的胺(醃胺化反應)之中以酵素催化方式置換。

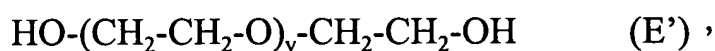
若 n 代表 1，則酯化或轉酯化反應是以對等於單價基團-O-Y₁ 的醇

HO-Y₁ 進行的。醃胺化反應則是以對等於基團-N(-Y₂)₂ 的胺進行的 HN(-Y₂)₂。

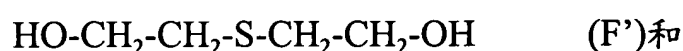
若 n 代表 2，則轉酯化反應是以選自由以下所組成之組群的醇進行的，其包含：



其中 x 是從 2 到 20 的數字，



其中 y 是從 1 到 30 的數字，

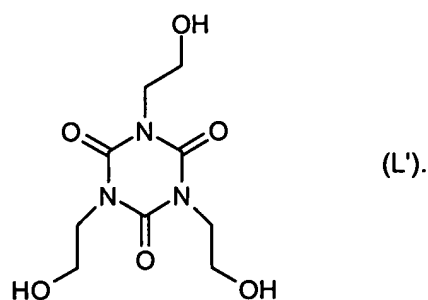
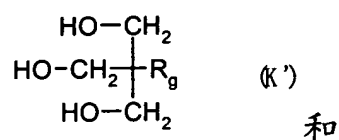


若 z 是 0，則醃胺化反應是以聯胺進行的，或者若 z

是 2-10 的數字則醃胺化反應是用以下的二胺進行的：

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_z-\text{NH}-$ (H')。若 n 代表 3，則酯化或轉酯化反應是用

以下的醇進行的：



若 n 代表 4，則酯化或轉酯化反應是用戊赤蘚糖醇 $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_4$ 進行的。

以上提到的酯化、轉酯化或醃胺化方法一般而言需要一段從 1 小時到 10 小時的時間，以 1 小時到 5 小時為有利，並且較好是從 1 小時到 3 小時以達到最佳的產率。

生物催化劑可存在於例如呈粉末懸浮液的反應混合物中。將該催化劑使用於固定床中是實施本方法的較佳選擇。

本發明亦關於反應之混合物，其包含一種組成物，含有：

a) 化合物 (I)，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 和 Y 如以上定義；以及

b) 能催化化合物 (II) 中之活性脫離基 $-X$ 被單價、二價、三價或四價的 $-Y$ 基團移除之酵素。

該組成物之其他視需要存在於組成物中的成份是以上提到的化合物(II)，例如未反應的反應物，以及以上提到的溶劑。

在該生物催化的反應結束之後，可藉由以之的方法如過濾法或傾析法將酵素催化劑分離出來，並將其使用數次。藉由本發明的方法所得到的產物(I)或反應物(II)為已知或可得自先前已知的方法。

根據本發明所製備的產物為例如能對抗可分解有機基質之氧化分解、熱分解或光化分解的有用之抗氧化劑。適當的基質為例如人工合成的或天然的聚合物或機能性流體如潤滑劑、水力學的流體或金屬製工的流體等。

如以上說明的新穎之發明方法所得到的產物亦為本發明的主要物質。

【實施方式】

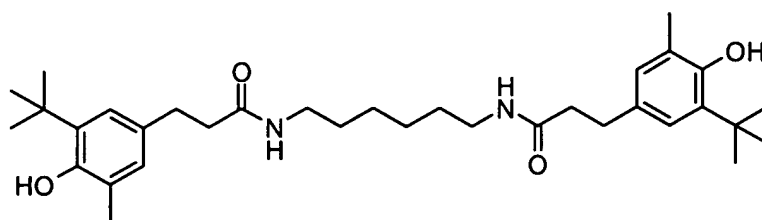
以下的實施例係說明本發明：

縮寫

TLC：薄層色析法

實施例 1

製備

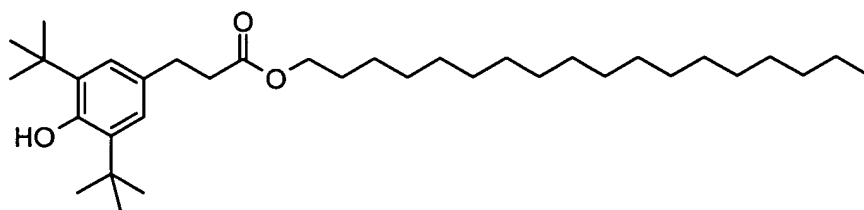


將 1 當量 (0.3 公克) 的 1,6-己二胺 (Acros/www.acros.be)，8 當量 (5.17 公克) 的 3-(3-三級丁

將 0.5 公克 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯在 200 毫巴 3 毫升甲苯中與 0.27 公克異癸醇和 0.3 公克脂肪酶 RM IM(NOVO 出品)劇烈攪拌下加熱至 70°C，直到醇的成份完全消失(大約 48 小時)。將反應混合物冷卻至室溫以後用二氯甲烷沖洗。在 0.1 毫巴/90°C 除去溶劑後得到呈殘留物的產物。

實施例 8

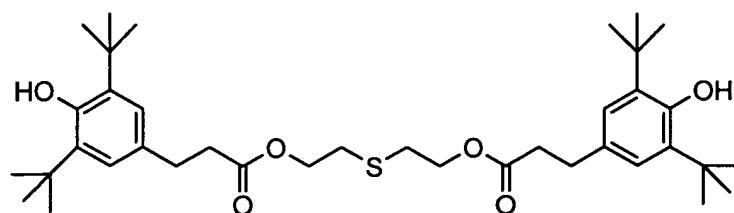
製備



將 0.5 公克 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯在 200 毫巴 3 毫升甲苯中與 0.55 公克硬脂醇和 0.3 公克脂肪酶 RM IM(NOVO 出品)劇烈攪拌下加熱至 70°C，直到醇的成份完全消失(大約 48 小時)。將反應混合物冷卻至室溫以後用二氯甲烷沖洗。除去溶劑以得到呈殘留物的產物。

實施例 9

製備

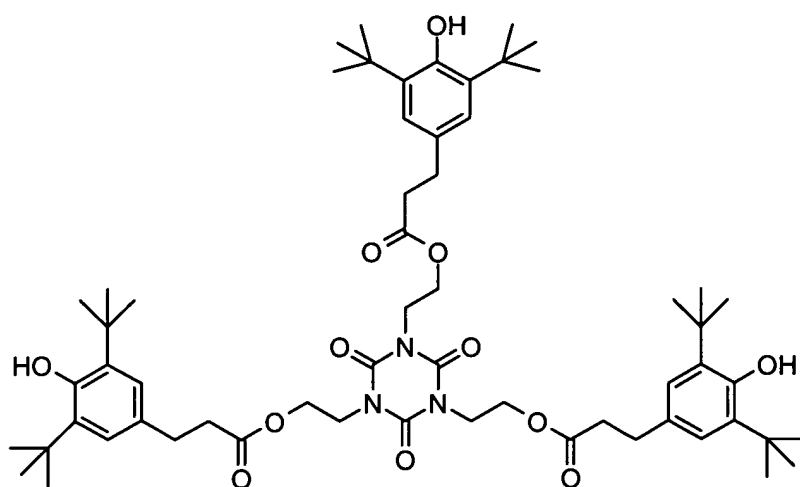


將 5 當量 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯

和 1 當量雙-(2-羥基乙基)硫的混合物與其重量之 5-10% 的 NOVOZYME 435 在 200 毫巴下於 70-80 °C 攪拌 24 小時。將反應混合物溶解在 THF 之中以後，過濾酵素並且蒸餾掉過量的酯成分，得到呈殘留物的產物。

實施例 10

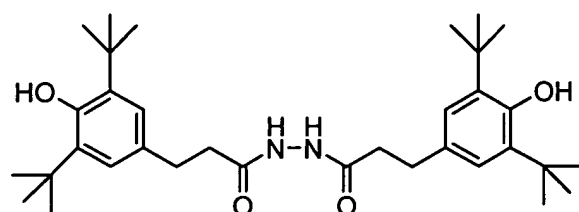
製備



以相似於實施例 9 的方式，從 1 當量 1,3,5-三-(2-羥基乙基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三酮和 10 當量 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯與其重量之 5-10% 的 LIPOZYME RM IM 的混合物除去過量的酯成分以獲得以上化合物。

實施例 11

製備



伍、中文發明摘要：

本發明係關於利用生物催化之酯化、轉酯化或醯胺化作用對於所對應之碳數較少的烷基酯進行催化以製備酚羧酸衍生物的改進方法。生物催化作用是在適當的酵素例如水解酶，尤其酯酶、醯胺酶、脂肪酶和蛋白酶存在下進行的。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to an improved process for the preparation of phenolic carboxylic acid derivatives catalysed by biocatalytic esterification, transesterification or amidation of a corresponding lower alkyl ester. Biocatalysis is performed in the presence of suitable enzymes, e.g. hydrolases, especially esterases, amidases, lipases and proteases.

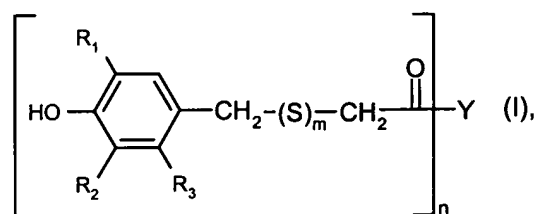
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92127900

C12P 7/42 (2006.01)

※ 申請日期：92.10.8

※ IPC 分類：C12P 7/42 (2006.01)

C12P 13/02 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

藉由酵素催化製備酚羧酸衍生物的方法

Process for the preparation of phenolic carboxylic acid derivatives by enzymatic catalysis

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

汽巴特用化學品控股公司

CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC.

代表人：(中文/英文)(簽章)

1. 漢斯-培特. 威特林 / WITTLIN, HANS-PETER

2. 沛卓 庫菲爾 / QUERFELD, PETRA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士，4057 巴賽爾城，克律貝街 141 號

Klybeckstrasse 141, 4057 Basel, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 / SWITZERLAND

參、發明人：(共 5 人)

1. 姓 名：(中文/英文)

瑞茵侯 荷藍茵 / ÖHRLEIN, REINHOLD

住居所地址：(中文/英文)

德國 79618 瑞茵費典荷頓市 巴荷街 68 A 號

Bahnhofstrasse 68A, 79618 Rheinfelden-Herten, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國 / Germany

98年12月23日修(或)正替換頁

R_a 代表氫或選自由 C_1-C_4 烷基、鹵素和磺基所組成之組群的取代基；

並且 R_1 和 R_2 之另一者代表選自由 C_4-C_{18} 烷基、苯基、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基、苯基- C_1-C_3 烷基、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基- C_1-C_3 烷基、 C_5-C_{12} 環烷基和 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})_{1-3}C_5-C_{12}$ 環烷基所組成之組群的取代基或部分分子式為(A)的基團；

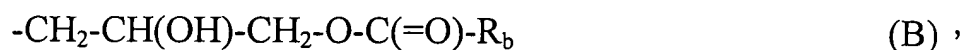
R_3 代表氫或甲基；

m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若是 n 代表 1，

m 代表 0 或 1， Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ 或 $-N(-Y_2)_2$ ，其中 Y_1 係選自由以下基團所組成的組群： C_5-C_{45} 烷基、被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{45} 烷基、 C_5-C_{12} 環烷基、 C_2-C_{12} 烯基、



其中

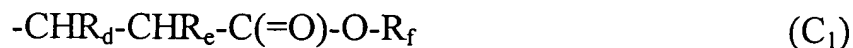
R_b 代表氫或選自由 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_5 烯基和苄基以及



所組成的取代基，

其中

R_c 代表氫或選自由 C_1-C_{24} 烷基、 C_5-C_{12} 環烷基、苯基、



所組成的取代基，

98年12月23日修入三時換頁

PCL、PFL)。適當的酵素也是蛋白質水解酶，如枯草桿菌蛋白酶、耐熱蛋白酶、胃蛋白酶、耐熱溶菌酶、木瓜酵素、醯化胺基酸水解酶、青黴素醯胺酶或胰蛋白酶。對於熟習本技藝者而言適當的酵素是已知的並且並不限於以上所提到的酵素。

該酵素可以粗製的萃取物、純粹的形式或固定化的粗製或純粹形式被採用，尤其是以化學或物理的方式將其連接到擔體或載劑上。適當的擔體為例如矽膠、矽藻土、Celite®、Eupergit®(Röhm & Haas 出品，位於德國Darmstadt 市)以及類似者。此種方法尤 W. Tischer 等人於《TIBTECH》，1999 年，第 17 期，第 326 頁；J. Lalonde，《現代藥膏的發現與研發》，1998 年，1(3)271 頁。

該酵素亦可被採用為交叉連接的酵素(CLEC's)，此種酵素可得自 Altus 公司。適當的酵素為詳知並且說明在例如《有機合成中的水解酶》，Wiley-VCH 出版，第 61-64 頁，《有機化學中的生質轉換》(K.Faber 著)，Springer-Verl. 出版，1977 年，第三版，第 345-357 頁，ISBN 3-540-61688-8；《生物技術》(H.-J. Rehm, G. Reed)，VCH 出版，1998 年，第二版，第 407-411 頁。

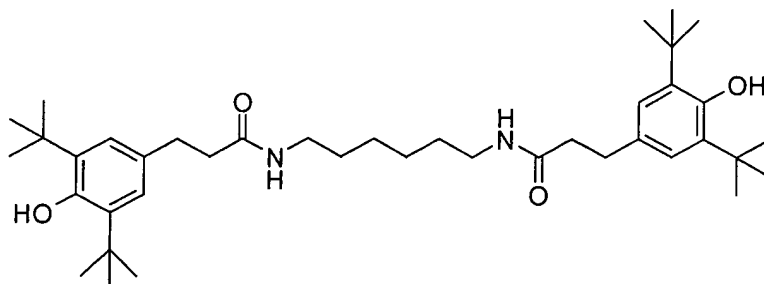
較佳的是市售的酵素，如可購自 Novo Nordisk(酵素工具箱)的水解酶，尤其是脂肪酶 SP523、524、525 和 526 以及 Novozyme®435(重組的南極洲假絲酵母菌脂肪酶 B(E.M. Anderson 等人，《生物催化的生質轉換》，1998 年

98年2月23日修(更)正替換頁

基-4-羥基-5-甲基苯基)-丙酸甲酯和 1.5 公克酵素 (Novozyme®435) 在 70°C 不含溶劑的條件下攪拌。反應完成 (用 TLC 檢查) 和添加 40 毫升 MeOH 之後，將所得到的混合物經由一個 Celite®501 塞子過濾以除去生物催化劑。在溶劑蒸發之後，用瞬間層析法 (己烷/EtOAc, 1:1) 純化殘留物，由此獲得上式的化合物。

實施例 2

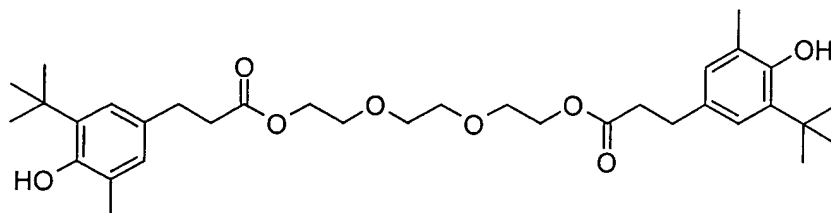
製備



此項化合物係以類似實施例 1 的方式由 8 當量 (6.04 公克) 的 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥苯基)-丙酸甲酯獲得。

實施例 3

製備



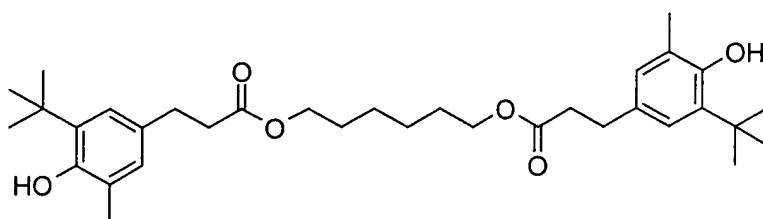
將 5.00 公克 3-(5-三級丁基-4-羥基-3-甲基苯基)丙酸甲酯在 0.1 毫巴與 0.6 公克三甘醇和 0.5 公克 RM

98年12月23日修(八)正替換頁

IM(R. Meihei)-脂肪酶(NOVO 出品)劇烈攪拌下加熱至 70°C，直到完全除去三甘醇。將反應混合物冷卻至室溫以後用二氯甲烷沖洗。除去溶劑之後，藉由在 0.1 毫巴/160 °C 蒸餾得到純度為 99.6%的產物。

實施例 4

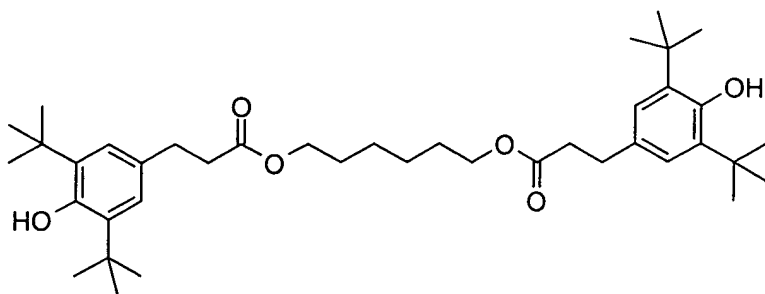
製備



將 25.00 公克 3-(5-三級丁基-4-羥基-3-甲基苯基)丙酸甲酯在 150 毫巴與 6 公克 1,6-己二醇和 10.0 公克 NOVO 435-脂肪酶(NOVO 出品)劇烈攪拌下加熱至 70°C，直到二醇成份完全消失。將反應混合物冷卻至室溫以後用二氯甲烷和丙酮混合物沖洗。除去溶劑之後，從甲醇中再結晶得到產物。

實施例 5

製備

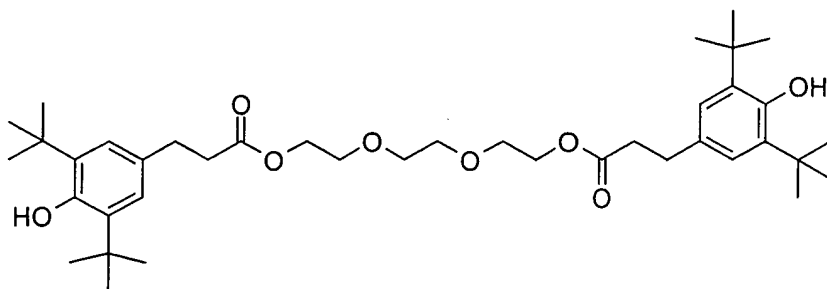


98-12-23

將 3.70 公克 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯在 0.1 毫巴 50 毫升甲苯中與 0.50 公克 1,6-己二醇和 0.8 公克 NOVO 435-脂肪酶(NOVO 出品)劇烈攪拌下加熱至 70°C，直到二醇成份完全消失(大約 24 小時)。將反應混合物冷卻至室溫以後用二氯甲烷沖洗。在 0.1 毫巴/90°C 昇華除去溶劑以得到產物。

實施例 6

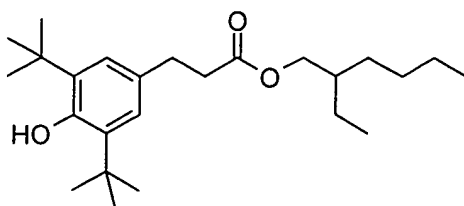
製備



將 2.90 公克 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯在 0.1 毫巴 50 毫升甲苯中與 0.50 公克三甘醇和 0.8 公克 NOVO 435-脂肪酶(NOVO 出品)劇烈攪拌下加熱至 70°C，直到二醇成份完全消失(大約 48 小時)。將反應混合物冷卻至室溫以後用二氯甲烷沖洗。以矽膠純化(己烷/乙酸乙酯 10:4)摒除取溶劑而得到產物。

實施例 7

製備

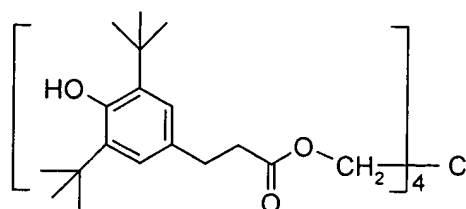


98年12月23日修(正)換頁

以相似於實施例 9 的方式，從 1 當量水合肼溶液(24-26%)和 7-10 當量的 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯與其重量之 5-10%的 LIPOZYME RM IM 之混合物除去過量的酯成分以獲得以上化合物。從二甲苯中再結晶以純化產物。

實施例 12

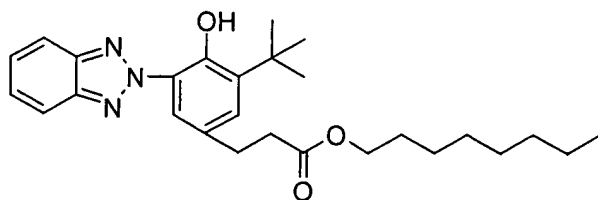
製備



以相似於實施例 9 的方式，從 10 當量 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸乙烯酯和 1 當量戊赤蘚糖醇與其重量之 5-10%的 LIPOZYME TL IM 之混合物除去過量的酯成分以獲得以上化合物。

實施例 13

製備

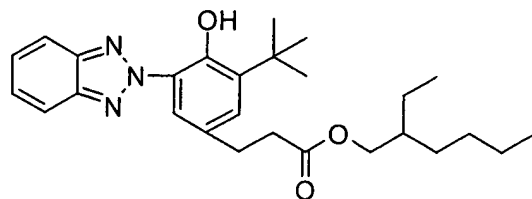


將 3-(3 苯并三唑-2-基-5-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯溶解在 10 當量 1-正辛醇並且在 60°C 和 500 毫巴與重量 5%LIPOZYME RM IM 或 LIPOZYME TL IM 攪拌 2-5 天。除去溶劑與過量的酯成分以獲得純的產物。

98年12月23日修(正)正替換頁

實施例 14

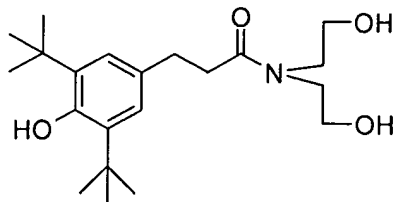
製備



將 3-(3 苯并三唑-2-基-5-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯溶解在 10 當量 2-乙基-1-己醇中，並且在 60°C 和 500 毫巴與重量 5%LIPOZYME RM IM 或 LIPOZYME TL IM 攪拌 2-5 天。除去溶劑與過量的酯成分以獲得純的產物。

實施例 15

製備

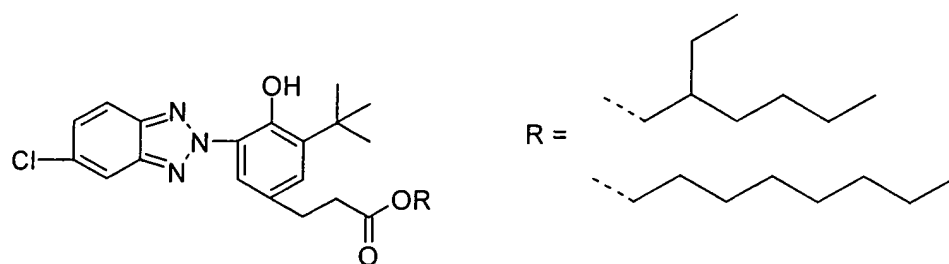


將 8 當量 (5.6 公克) 二乙醇胺 (Aldrich 出品)、1 當量 (1.1 公克) 3-(3,5-二-三級丁基-4-羥基苯基)丙酸甲酯和 1 公克酵素 (Novozyme®435) 在 80°C 攪拌。反應 68 小時以後 (TLC 的結果) 將反應混合物經由 CELITE501 塞子過濾以除去生物催化劑並且將溶劑蒸發掉。用瞬間層析法 (己烷/EtOAc, 1:3) 純化殘留物。

98年12月23日修(更)正替換頁

實施例 16

製備

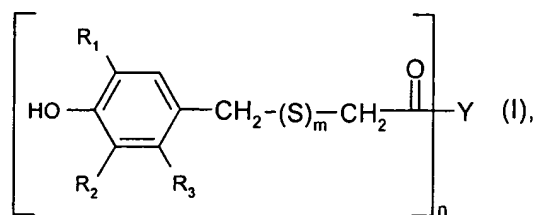


將 1 公克 3-[5-三級丁基-3-(5-氯苯并三唑-2-基)-4-羥基苯基]-丙酸甲酯溶解在 10 毫升由 1-辛醇與 2-乙基己醇組成之 1:1 混合物中。添加 1 公克 LIPOZYME TL IM 並且在 50°C 攪拌該混合物。三天以後除去剩下的溶劑，即獲得 1:1 的產物混合物。

98年12月23日修(訂)正本

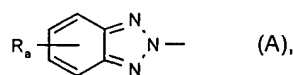
拾、申請專利範圍：

1. 一種製備式(I)化合物的方法：



其中，

R_1 和 R_2 之一彼此獨立代表氫、選自由 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基、苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 環烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})_{1-3}\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 環烷基所組成之組群的取代基或部分分子式為(A)的基團：



其中

R_a 代表氫或選自由 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、鹵素和磺基所組成之組群的取代基；

並且 R_1 和 R_2 之另一者代表選自由 $\text{C}_4\text{-C}_{18}$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基、苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})_{1-3}$ 苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 環烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})_{1-3}\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 環烷基所組成之組群的取代基或部分分子式為(A)的基團；

R_3 代表氫或甲基；

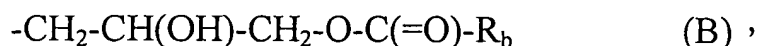
m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若是 n 代表 1，

則 m 代表 0 或 1， Y 代表單價基團 $-\text{O}-\text{Y}_1$ 或 $-\text{N}(-\text{Y}_2)_2$ ，

其中 Y_1 係選自由以下基團的所組成的組群： C_5-C_{45} 烷基、
被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{45} 烷基、 C_5-C_{12} 環烷基、
 C_2-C_{12} 烯基、



其中

R_b 代表氫或選自由 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_5 烯基和苄基以及
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_c$ (C)

所組成之組群的取代基，

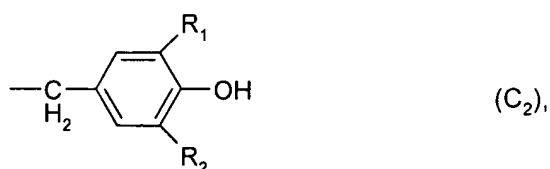
其中

R_c 代表氫或選自由 C_1-C_{24} 烷基、 C_5-C_{12} 環烷基、苄基、
 $-\text{CHR}_d-\text{CHR}_e-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_f$ (C₁)

所組成之組群的取代基，

其中

R_d 和 R_e 之一者代表甲基且另一者代表甲基且 R_f 代表氫
或 C_1-C_{24} 烷基、



其中 R_1 和 R_2 如以上所定義，並且



其中 R_f 如以上所定義；並且，

Y_2 代表羥基- C_2-C_4 烷基；

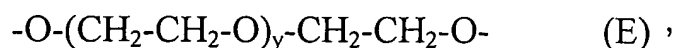
若 n 代表 2，

則 m 代表 0， Y 代表選自由以下基團所組成之組群的

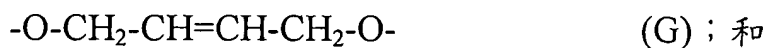
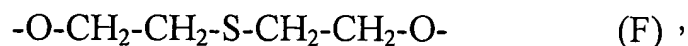
二價基團：



其中 x 是從 2 到 20 的數字，



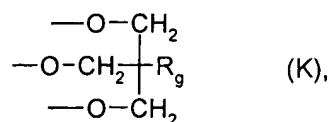
其中 y 是從 1 到 30 的數字，



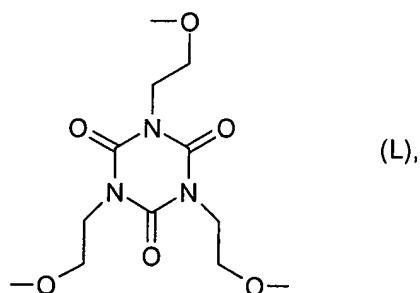
其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且

若 n 代表 3，

則 m 代表 0 且 Y 代表選自由以下基團所組成之組群的
三價基團：



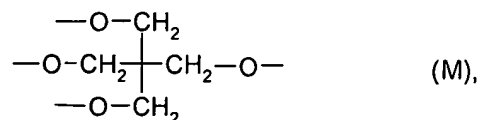
其中 R_g 代表 C_1-C_{24} 烷基或苯基，以及



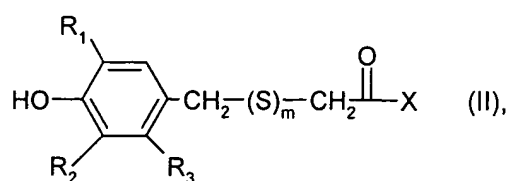
並且，若 n 代表 4，

則 m 代表 0 且 Y 代表具有以下部分分子式的四價基團

:



其特徵在於在下式(II)的化合物之中：



其中，

R_1 、 R_2 、 R_3 及 m 係如以上所定義並且 $-X$ 代表 C_1 - C_4 烷氧基， $-X$ 基團被單、二、三或四價的 $-Y$ 基團以酵素催化作用置換， Y 基團的價數相當於數字 n 的值：

若 n 代表 1，則 Y 為單價基團 $-O-Y_1$ 或 $-N(-Y_2)_2$ ；或

若 n 代表 2，則 Y 為二價基團 (D)、(E)、(F)、(G) 或 (H) 之一；或

若 n 代表 3，則 Y 為具有部分分子式 (K) 或 (L) 的三價基團；或

若 n 代表 4，則 Y 為具有部分分子式 (M) 的四價基團。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之製備化合物 (I) 的方法，其中 R_1 和 R_2 之一代表甲基、三級丁基或基團 (A)，其中 R_a 代表氫或氯基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若是 n 代表 1， m 代表 0 或 1，且 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ 或 $-N(-Y_2)_2$ ；

若是 n 代表 2，則 m 代表 0，且 Y 代表一個二價基團 (D)、(E)、(F)、(G) 或 (H)；或

若是 n 代表 3，則 m 代表 0，且 Y 代表部分分子式為 (K) 或 (L) 的三價基團；或

若是 n 代表 4，則 m 代表 0，且 Y 代表部分分子式為 (M) 的四價基團，其特徵在於實行根據申請專利範圍第 1 項的方法步驟。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之製備化合物 (I) 的方法，其中 R_1 和 R_2 之一代表甲基、三級丁基或基團 (A)，其中 R_a 代表氫或氯基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若是 n 代表 1，則 m 代表 0 或 1，且 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ ，或 $-N(-Y_2)_2$ ；

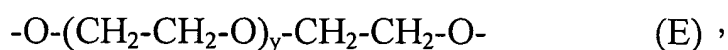
其中 Y_1 係選自由 C_5-C_{45} 烷基、被插入至少一個 O -雜原子之 C_3-C_{45} 烷基所組成的組群且 Y_2 代表羥基- C_2-C_4 烷基；並且

若 n 代表 2，

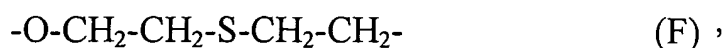
則 m 代表 0， Y 代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 20 的數字，



其中 y 是從 1 到 30 的數字，

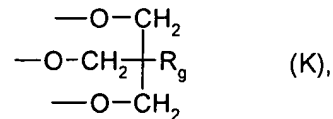




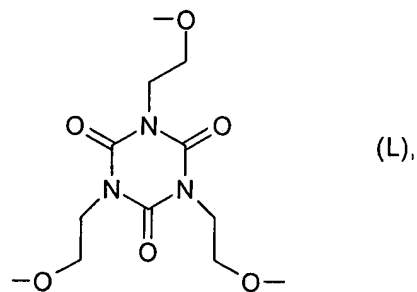
其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且

若 n 代表 3，

則 m 代表 0 且 Y 代表選自由以下基團所組成之組群的三價基團：

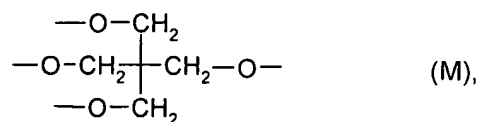


其中 R_g 代表 $\text{C}_1\text{—C}_{24}$ 烷基，以及



並且，若 n 代表 4，

則 m 代表 0 且 Y 代表具有以下部分分子式的四價基團：



其特徵在於實行根據申請專利範圍第 1 項的方法步驟。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之製備化合物(I)的方法，其中 R_1 和 R_2 之一代表甲基、三級丁基或基團(A)，其中 R_a 代表氫或氯，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若是 n 代表 1，則 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ 或 $-N(-Y_2)_2$ ；

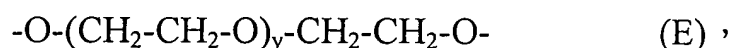
其中 Y_1 係選自由 C_5-C_{20} 烷基、被插入至少一個 O -雜原子之 C_3-C_{20} 烷基所組成的組群且 Y_2 代表羥基- C_2-C_4 烷基；並且

若 n 代表 2，

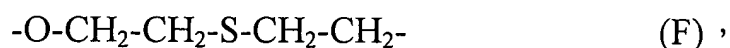
則 m 代表 0， Y 代表代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 10 的數字，



其中 y 是從 1 到 10 的數字，



其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且

若 n 代表 3，

則 m 代表 0，且 Y 代表一個三價基團(L)；並且，若是 n 代表 4，則 m 代表 0 且 Y 代表一個四價基團(M)，

其特徵在於實行根據申請專利範圍第 1 項的方法步驟。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之製備化合物(I)的方法，其中 R_1 和 R_2 之一代表甲基或三級丁基，並且 R_1 和 R_2 之另一者代表三級丁基；

R_3 代表氫；

m 代表 0 或 1；且

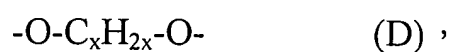
n 代表從 1 到 4 的數字；並且

若是 n 代表 1，則 Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ 或 $-N(-Y_2)_2$ ；

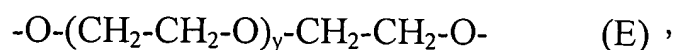
其中 Y_1 係選自由 C_5-C_{20} 烷基、被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{20} 烷基所組成的組群；並且

若 n 代表 2，

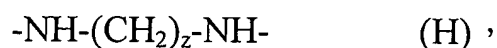
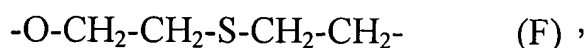
則 m 代表 0， Y 代表選自由以下基團所組成之組群的二價基團：



其中 x 是從 2 到 10 的數字，



其中 y 是從 1 到 10 的數字，



其中 z 代表 0 或是從 2 到 10 的數字；並且

若 n 代表 3，

則 m 代表 0，且 Y 代表一個三價基團 (L)；並且，若是 n 代表 4，則 m 代表 0 且 Y 代表一個四價基團 (M)，

其特徵在於實行根據申請專利範圍第 1 項的方法步驟。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之製備化合物 (I) 的方法，其中

R_1 代表三級丁基；

R_2 代表基團 (A)，其中 R_a 代表氫或氯基；

R_3 代表氫；

m 代表 0；

n 代表 1；並且

Y 代表單價基團 $-O-Y_1$ ；

其中 Y_1 係選自由 C_5-C_{20} 烷基和被插入至少一個 O-雜原子之 C_3-C_{20} 烷基所組成的組群；

其特徵在於實行根據申請專利範圍第 1 項的方法步驟。

7. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其特徵在於化合物 (II) 中的活性脫離基 $-X$ 是甲氧基。

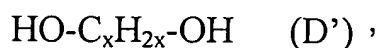
8. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其特徵在於該酵素催化作用是以選自由酯酶、脂肪酶和蛋白酶所組成之組群的酵素進行的。

9. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其特徵在於該酵素催化作用是以化學方式或物理方式固定在擔體材質或載劑上的酵素進行的。

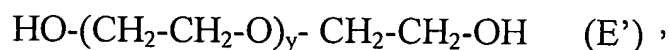
10. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其特徵在於價數等於數字 n 值之單價、二價、三價或四價的 Y 基團：

若 n 代表 1，則 Y 基團得自一種醇 $HO-Y$ ，或一種胺 $HN(-Y_2)_2$ ；

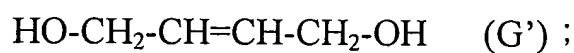
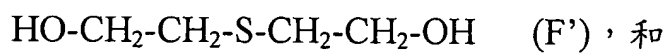
若 n 代表 2，則 Y 基團得自選自由以下所組成之組群的二羥基醇，



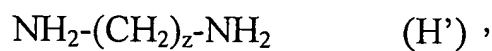
其中 x 是從 2 到 20 的數字，



其中 y 是從 1 到 30 的數字，

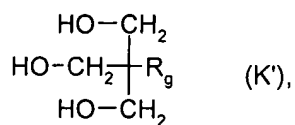


得自聯胺或二胺基化合物

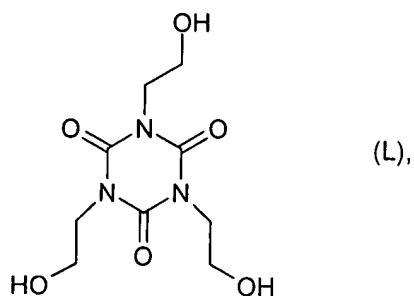


其中 z 代表 0 或從 2 到 10 的數字；並且

若 n 代表 3，則 Y 基團係選自由以下所組成之組群的三羥基醇，



其中 R_g 代表 C_1-C_{24} 烷基或苯基，和



並且，若 n 代表 4，則 Y 基團得自戊赤蘚糖醇。

拾壹、圖式：

無