(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년02월17일
(11) 등록번호 10-1109177
(24) 등록일자 2012년01월17일

(51) Int. Cl.
C07D 499/87 (2006.01) *C07D 499/86* (2006.01)
C07D 499/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7006948
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년10월08일
심사청구일자 2009년09월23일
(85) 번역문제출일자 2006년04월10일
(65) 공개번호 10-2006-0120036
(43) 공개일자 2006년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/015299
(87) 국제공개번호 WO 2005/035538
국제공개일자 2005년04월21일
(30) 우선권주장
JP-P-2003-00352723 2003년10월10일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2002053581 A
JP2002053582 A
JP1996505645 A
WO2002092605 A1
전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
다이호야쿠힌고교 가부시키가이샤
일본국 도쿄토 지요다쿠 간다니시키초 1초메 27반치
오츠카 가가쿠 가부시키가이샤
일본 오사카 오사카시 추오쿠 오테도리 3초메 2-27
(72) 발명자
도쿠마루 요시히사
일본 도쿠시마 7710193 도쿠시마시 가와우치쵸 가가스노 463오츠카 가가쿠 가부시키가이샤 내
시마바야시 아키히로
일본 도쿠시마 7710193 도쿠시마시 가와우치쵸 가가스노 463오츠카 가가쿠 가부시키가이샤 내
(74) 대리인
특허법인 신성

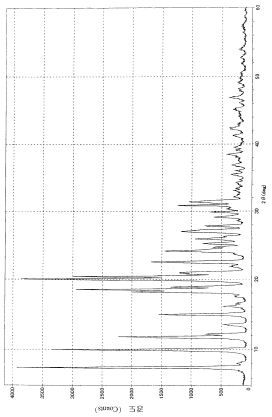
심사관 : 안규정

(54) 페남 결정 및 그 제조법

(57) 요 약

본 발명은, 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 1,1-디옥시드 벤즈히드릴 에스테르(TAZB)을 제조하기 위하여 사용할 수 있는 신규의 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르(TMPB) - 아세톤 결정; (A) TMPB을 함유하는 유기용매 용액을 농축하는 단계; (B) 얻어진 농축물을 아세톤에 용해하는 단계, 및 (C) 얻어진 아세톤 용액으로부터 TMPB-아세톤 결정을 결정 석출시키는 공정을 포함하는 TMPB-아세톤 결정의 제조 방법; 및, TMPB-아세톤 결정을 산화제와 반응시키는 단계를 포함하는 TAZB의 제조 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각 격자면 간격에 피크를 갖는 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르-아세톤 결정.

d (격자면 간격)

11.24~12.44

8.41~9.30

7.11~7.87

5.62~6.22

3.78~5.12

청구항 2

삭제

청구항 3

(A) 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르를 포함하는 유기용매 용액을 농축하는 단계;

(B) 얻어진 농축물을 아세톤에 용해하는 단계; 및

(C) 얻어진 아세톤 용액으로부터 제1항에 정의된 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 - 아세톤 결정을 석출시키는 단계

를 포함하는, 제1항에 정의된 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 - 아세톤 결정의 제조 방법.

청구항 4

제1항에 정의된 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 - 아세톤 결정을, 용매 중에서, 산화제와 반응시키는 단계

를 포함하는, 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 1,1-디옥시드 벤즈히드릴 에스테르의 제조 방법.

청구항 5

제1항에 정의된 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 - 아세톤 결정을 탈아세톤화 처리하는 단계

를 포함하는, 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 결정의 제조 방법.

청구항 6

(A) 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르를 함유하는 유기용매 용액을 농축하는 단계;

(B) 얻어진 농축물을 아세톤에 용해하는 단계;

(C) 얻어진 아세톤 용액으로부터 제1항에 정의된 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르-아세톤 결정을 석출시키는 단계; 및

(D) 제1항에 정의된 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 - 아

세톤 결정을 탈아세톤화 처리하는 단계

를 포함하는, 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 결정의 제조 방법.

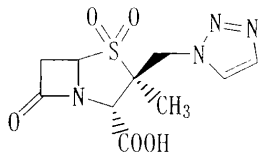
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 페남 결정 및 그 제조법에 관한 것이다.

배 경 기 술

화학식 1

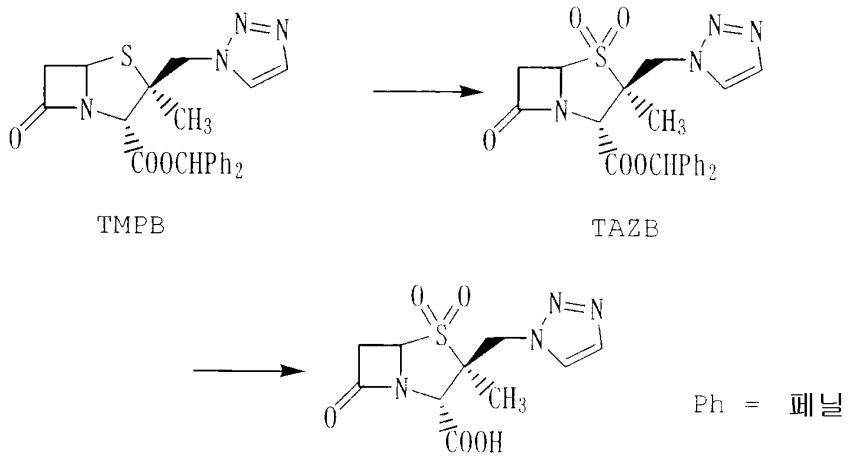


[0002]

[0003] 상기 화학식 1로 표기되는 타조박탐은, 항균 활성이 극히 약하기 때문에, 타조박탐 단독으로는 항균제로서 사용되지 않지만, 세균이 생산하는 β-락타마아제와 비가역적으로 결합하고, β-락타마아제의 활성을 저해하는 작용을 갖고 있다. 이 때문에, 타조박탐은, β-락타마아제에 의해 비활성화되는 기존의 각종항균제와 병용되어, β-락타마아제 생산균에 대하여 상기 각종 항균제 본래의 항균작용을 발휘시킬 수 있다 (사카이 카츠지, 최신항생물질요람, 제10판, 제113페이지).

[0004] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 타조박탐은, 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 (이하 「ＴＭＰＢ」라 할 경우도 있음)을 산화하고, 이어서 얻어지는 2α-메틸-2β-[(1,2,3-트리아졸-1-일)메틸]페남-3α-카르복시산 1,1-디옥시드 벤즈히드릴 에스테르(이하 「ＴＡＺＢ」라 할 경우도 있음)을 탈에스테르화 반응 함으로써 제조된다. 그 때문에, ＴＭＰＢ은 타조박탐의 합성 중간체 및 ＴＡＺＢ의 전구체로서 유용하다.

반응식 1



타조박탐

[0005]

[0006] ＴＭＰＢ은, 그 분자 내에 구핵반응성을 갖는 1,2,3-트리아졸기를 갖기 때문에, 유상(油狀) 또는 아모포스의 ＴＭＰＢ은 불안정하고, ＴＭＰＢ의 분해, 변질 되기 쉽다. 그 때문에, 안정한 ＴＭＰＢ 결정을 제조하려는 시도

가 있어 왔다(WO 제02/14325호 공보).

[0007] WO 제02/14325호 공보에 기재된 방법은, TMPB을 함유하는 용액을 농축하고, 농축 액을 초산 에스테르로 희석하고, 이어서 희석액을 헥산 등의 용매와 혼합함으로써 결정을 제조하는 방법이다.

[0008] 그러나, WO 제02/14325호 공보에 기재되어 있는 방법으로는, 반응에 의해 TMPB과 동시에 생성되는 부생성물로부터 TMPB을 분리하는 효율이 낮다. 따라서 고순도의 TMPB 결정을 얻기 위해서는, 다량의 TMPB이 모액 중에 잔존하는 것이 불가피하고, 그 결과, TMPB 결정의 수율이 저하된다.

발명의 상세한 설명

[0009] 발명의 개시

[0010] 본 발명의 첫번째 목적은, 고순도의 TMPB을 높은 수율로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명자들은, 상기 문제점을 해결하도록 예의 연구를 거듭해 온 결과, TAZB의 전구체가 될 수 있는 신규의 TMPB-아세톤 결정의 개발에 성공하였다. 또한, 본 발명자들은, TMPB을 포함하는 용액을 농축하고, 이것을 아세톤에 용해하여 얻을 수 있는 용액으로부터 TMPB-아세톤 결정을 용이하게 제조할 수 있고, 고효율로 단리할 수 있는 것, 및 당해 TMPB-아세톤 결정을 탈아세톤화 처리 함으로써 TMPB 결정을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있다고 하는 사실을 알게되었다. 본 발명은, 이러한 사실에 근거해 완성되어진 것이다.

[0012] 본 발명은, 하기 1~22의 발명을 제공한다.

[0013] 1. TMPB-아세톤 결정.

[0014] 2. 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 격자면 간격 11.24~12.44Å에 피크를 갖는 상기 1에 기재된 결정.

[0015] 3. 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각 격자면 간격에 피크를 갖는 상기 1에 기재된 결정.

[0016] d (격자면 간격)

[0017] 11.24~12.44

[0018] 8.41~9.30

[0019] 4. 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각 격자면 간격에 피크를 갖는 상기 1에 기재된 결정.

[0020] d (격자면 간격)

[0021] 11.24~12.44

[0022] 8.41~9.30

[0023] 7.11~7.87

[0024] 5.62~6.22

[0025] 3.78~5.12

[0026] 5. 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각 격자면 간격에 피크를 갖는 상기 1에 기재된 결정.

[0027] d (격자면 간격)

[0028] 11.248~12.433

[0029] 8.413~9.298

[0030] 7.119~7.868

[0031] 5.621~6.213

[0032] 4.632~5.119

[0033] 4.548~5.026

[0034] 4.457~4.926

[0035] 4.206~4.648

[0036] 4.132~4.567

[0037] 3.738~4.131

[0038] 3.785~4.183

[0039] 6. TMPB/아세톤의 몰비가 1/1인 상기 1~5의 어느 하나에 기재된 결정.

[0040] 7. (A) TMPB을 포함하는 유기용매용액을 농축하는 단계;

[0041] (B) 얻어진 농축물을 아세톤에 용해하는 단계; 및,

[0042] (C) 얻어진 아세톤 용액으로부터 TMPB-아세톤 결정을 석출시키는 단계;

[0043] 를 포함한, TMPB-아세톤 결정의 제조 방법.

[0044] 8. (A) 단계의 유기용매가, 할로겐화탄화수소 용매인 상기 7에 기재된 제조 방법.

[0045] 9. 상기 할로겐화탄화수소 용매가 디클로로메탄인 상기 8에 기재된 제조 방법.

[0046] 10. (A)단계에 있어서, TMPB 1kg을 기준으로 하여, 유기용매량을 1.5 리터 정도 이하로 감소시키는 상기 7~9의 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0047] 11. (B)단계에 있어서, 농축물 중의 TMPB 1kg을 기준으로 하여, 아세톤을 1.5~5리터 정도 사용하는 상기 7~10의 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0048] 12. 아세톤 용액을 냉각 함으로써 TMPB-아세톤 결정을 석출시키는 상기 7~11의 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0049] 13. 아세톤 용액에 TMPB-아세톤 결정의 빈용매(貧溶媒, poor solvent)를 가하는 것에 의해 당해 결정을 석출시키는 상기 7~11의 어느 하나에 기재된 제조 방법.

[0050] 14. 상기 빈용매가, 탄소수 4~8의 지방족 탄화수소, 탄소수 4~8의 지환식탄화수소 및 탄소수 2~10의 알킬 에테르로 이루어진 군에서 선택된 적어도 1종인 상기 13에 기재된 제조 방법.

[0051] 15. 상기 빈용매가, n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄, 시클로헥산, 디에틸 에테르, 디-n-부틸 에테르, 디이소프로필 에테르 및 디이소부틸 에테르로 이루어진 군에서 선택된 적어도 1종인 상기 14에 기재된 제조 방법.

[0052] 16. 상기 빈용매가 n-헥산인 상기 15에 기재된 제조 방법.

[0053] 17. TMPB-아세톤 결정을, 용매 중, 산화제와 반응시키는 단계를 포함하는, TAZB의 제조 방법.

[0054] 18. 상기 산화제가, 과망간산, 과요오드산, 과초산, 트리플루오로 과초산, 과안식향산, m-클로로 과안식향산 및 이들의 알칼리 금속염 및 과산화수소로 이루어진 군에서 선택된 적어도 1종인 상기 17에 기재된 제조 방법.

[0055] 19. TMPB-아세톤 결정을 탈아세톤화 처리하는 단계를 포함하는, TMPB 결정의 제조 방법.

[0056] 20. TMPB-아세톤 결정은, 감압하에 탈아세톤화 처리되는, 상기 19에 기재된 제조 방법.

[0057] 21. 탈아세톤화 처리를 1~10kPa 정도의 감압 하, 20℃정도 이상에서 행하는, 상기 20에 기재된 제조 방법.

[0058] 22. (A)TMPB을 포함하는 유기용매용액을 농축하는 단계;

[0059] (B) 얻어진 농축물을 아세톤에 용해하는 단계;

[0060] (C) 얻어진 아세톤 용액으로부터 TMPB-아세톤 결정을 석출시키는 단계; 및

[0061] (D) TMPB-아세톤 결정을 탈아세톤화 처리하는 단계;

[0062] 를 포함하는, TMPB 결정의 제조 방법.

[0063] TMPB-아세톤 결정

[0064] 본 발명의 TMPB-아세톤 결정은, 예를 들면 상기 (A)~ (C)단계를 거치는 것에 의해 제조된다.

[0065] A 단계

[0066] 본 단계는, TMPB을 포함하는 유기용매 용액을 농축하는 공정이다.

[0067] 본 공정에서 사용되는 TMPB을 함유하는 유기용매 용액은, 공지의 방법에 따라 얻어지는 TMPB을 함유하는 반응 용액을 포함한다.

[0068] 유기용매로서는, TMPB의 제조 반응에 사용되는 용매 또는 TMPB의 추출에 사용될 수 있는 유기용매이어도 좋다. 바람직한 유기용매는 소수성 유기용매이다. 이러한 소수성 유기용매로서는, 예컨대 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디클로로프로판, 1,1,2-트리클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소등의 할로겐화탄화수소계 용매 등을 들 수 있다. 이들 중에서도 디클로로메탄이 특히 바람직하다.

[0069] TMPB을 포함하는 유기용매 용액의 농축은, 공지의 방법에 의해 행할 수 있다. 농축은, 감압 하에서 행하는 것이 바람직하며, 예를 들면 25~80kPa 정도의 감압 하에서 행하는 것이 좋다.

[0070] 본 발명에 있어서, 유기용매 용액의 농축이라 함은, 유기용매가 완전히 제거될 때 까지의 농축 및 유기용매가 농축물 중에 잔존하고 있는 부분적인 농축의 양쪽을 포함한다. 일반적으로는, TMPB 1kg을 기준으로 하여, 유기용매량이 1.5리터 정도 이하로 농축하는 것으로 충분하다. 결정 석출 효율의 관점으로부터, TMPB 1kg을 기준으로 하여, 바람직하게는 0.15~0.7리터 정도, 더 바람직하게는 0.2~0.5리터 정도로 농축한다.

[0071] B 단계

[0072] 이 단계는, 상기 A 단계에서 얻어지는 농축물을 아세톤에 용해시키는 공정이다.

[0073] 본 공정에 있어서는, 아세톤의 사용량을 농축물 중의 TMPB 1kg을 기준으로 하여, 1.5~5리터, 바람직하게는 2~4리터, 더욱 바람직하게는 2.2~3리터로 하면 좋다. 농축물 중에 유기용매가 잔존할 경우, 유기용매량이 사용하는 아세톤량에 대하여 용적비로 1/3 이하, 바람직하게는 1/4 이하가 되도록 아세톤을 사용하는 것이 바람직하다.

[0074] 본 공정에 있어서 상기 농축물을 아세톤에 용해하는 경우에, 가온하여 용해시킬 경우에는, TMPB의 안정성을 고려해서 40℃정도 까지로 하고, 장시간의 가온을 피하는 것이 바람직하다.

[0075] C 단계

[0076] 이 단계는, 상기 B단계에서 얻어지는 아세톤 용액으로부터 TMPB-아세톤 결정을 석출시키는 공정이다.

[0077] 결정 석출에는, 통상 행하여지고 있는 일반적인 결정 석출 방법을 널리 적용할 수 있다. 결정 석출은, 예를 들면 아세톤 용액을 냉각하거나, 아세톤 용액에 TMPB-아세톤 결정의 빈용매를 첨가하는 것으로 행하여진다.

[0078] 아세톤 용액을 냉각해서 결정을 석출시킬 경우에는, 아세톤 용액을 통상 10℃ 정도 이하, 바람직하게는 0℃ 정도 이하로 냉각하는 것이 좋다.

[0079] TMPB-아세톤 결정의 빈용매로서는, TMPB에 대한 용해능이 약하고, 아세톤과 상용성(compatibility)을 갖는 용매를 널리 사용할 수 있다.

[0080] 이러한 빈용매로서는, 예를 들면 탄소수 4~8의 지방족 탄화수소, 탄소수 4~8의 지환식 탄화수소, 탄소수 2~10의 알킬 에테르 등을 들 수 있다. 이들의 빈용매는, 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합해서 사용할 수 있다.

[0081] 탄소수 4~8의 지방족 탄화수소 및 탄소수 4~8의 지환식 탄화수소의 구체적인 예로서는, n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄, 시클로헥산 등을 들 수 있다.

[0082] 탄소수 2~10의 알킬 에테르의 구체적인 예로서는, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디-n-부틸 에테르, 디이소부틸 에테르등을 들 수 있다.

[0083] 상기 빈용매 중에서도, 탄소수 4~8의 지방족탄화수소가 바람직하고, n-헥산이 보다 바람직하다.

[0084] 빈용매의 사용량은, 특별하게 한정되는 것은 아니지만, 결정 석출 효율 및 작업성을 고려하면, 아세톤 용액 중의 아세톤 1리터당, 통상 0.1~20리터 정도, 바람직하게는 0.5~5리터 정도로 하면 된다.

[0085] 결정 석출 온도는, 보통 56℃ 정도 이하, 바람직하게는 -78~30℃ 정도, 더욱 바람직하게는 -30~10℃ 정도로 하면 좋다.

[0086] 상기에서 결정 석출한 TMPB-아세톤 결정은, 공지의 여과 방법에 의해, 아세톤 용액으로부터 단리될 수 있다.

[0087] 이렇게 하여 얻어진 TMPB-아세톤 결정은, TMPB과 아세톤과의 몰비가 1:1 이며, 특유의 X-선 분말회절 패턴을 갖고 있다.

[0088] 본 발명 TMPB-아세톤 결정은, 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 격자면 간격 11.24~12.44Å에 피크를 갖고 있다.

[0089] 바람직한 본 발명의 TMPB-아세톤 결정은, 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각 격자면 간격에 피크를 갖고 있다.

[0090] d (격자면 간격)

[0091] 11.24~12.44

[0092] 8.41~9.30

[0093] 보다 바람직한 본 발명의 TMPB-아세톤 결정은, 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각 격자면 간격에 피크를 갖고 있다.

[0094] d (격자면 간격)

[0095] 11.24~12.44

[0096] 8.41~9.30

[0097] 7.11~7.87

[0098] 5.62~6.22

[0099] 3.78~5.12

[0100] 특히 바람직한 본 발명의 TMPB-아세톤 결정은, 모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴에 있어서, 하기의 각격자면 간격에 피크를 갖고 있다.

[0101] d (격자면 간격)

[0102] 11.248~12.433

[0103] 8.413~9.298

[0104] 7.119~7.868

[0105] 5.621~6.213

[0106] 4.632~5.119

[0107] 4.548~5.026

[0108] 4.457~4.926

[0109] 4.206~4.648

[0110] 4.132~4.567

[0111] 3.738~4.131

[0112] 3.785~4.183

[0113] X-선 분말회절 데이터는, 본 발명TMPB-아세톤 결정이, 공지의 TMPB결정과는 전혀 다른 결정구조임을 나

타내고 있다. ^{1}H-NMR 스펙트럼 데이터는, TMPB과 아세톤과의 몰비가 1:1로, TMPB이 존재하고 있음을 나타내고 있다. 열중량분석 데이터는, 몰비가 1:1로 TMPB과 아세톤이 존재하고 있음을 뒷받침하고, 아세톤의 탈리가 아세톤의 비점보다도 높은 온도(83.2℃)에서 발생하고 있음을 나타내고 있다. 이러한 것들로 부터, 본 발명의 TMPB-아세톤 결정은, 건조가 불충분하기 때문에 TMPB에 아세톤이 단지 부착되어 있는 것이 아니라, TMPB 결정 격자 중에 아세톤이 존재하고, 그것에 의해 포접체(clathrate)를 형성하고 있는 것으로 추측된다.

[0114] TAZB의 제조

[0115] TAZB은, 본 발명의 TMPB-아세톤 결정을, 용매 중에서 산화제와 반응 시킴으로써 제조된다.

[0116] 산화제로서는, 공지의 산화제를 널리 사용할 수 있고, 예를 들면 과망간산, 과요오드산, 과초산, 트리플루오로과초산, 과안식향산, m-클로로 과안식향산 및 이들의 알칼리 금속염, 과산화 수소 등을 들 수 있다. 여기서 알칼리 금속으로서는, 나트륨, 칼륨 등을 들 수 있다. 이들의 산화제는, 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합해서 사용할 수 있다.

[0117] 상기 산화제는, TMPB-아세톤 결정에 대하여 대과잉량 사용해도 좋지만, 보통은 상기 결정에 대하여 등몰량~5배 몰량 정도로 하면 좋다.

[0118] 사용하는 용매로서는, 예를 들면, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로겐화 탄화수소류; 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류; 초산, 개미산 등의 유기산; 피리딘, 물 등을 들 수 있다. 이것들은, 1종 단독으로 또는 2종 이상 혼합해서 사용할 수 있다.

[0119] 이러한 용매는, TMPB-아세톤 결정 1kg에 대하여, 보통 0.001~100리터 정도, 바람직하게는 0.01~10리터 정도 사용되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0120] 산화제를 반응시킬 때의 온도는, 특별하게 한정되지 않지만, 보통 0~60℃ 정도로 충분하다. 반응 시간은, 일반적으로 0.5~12시간 정도다.

[0121] 이렇게 하여 생성되는 TAZB은, 추출법, 컬럼크로마토그래피, 재결정 등의 통상 행하여지는 정제 방법에 의해 정제 할 수 있다.

[0122] TMPB결정의 제조

[0123] 본 발명의 TMPB-아세톤 결정은, 대기압 하, 실온(20℃)에 있어서, 극히 서서히 TMPB 결정으로 변화되지만, TMPB-아세톤 결정이 검출되지 않을 정도의 고순도 TMPB결정을 제조하기 위해서는, 탈아세톤화 처리를 하는 것이 바람직하다.

[0124] 탈아세톤화 처리는, 예를 들면, TMPB-아세톤 결정을 감압 하로 유지하는 것에 의해 행하여진다. 감압의 정도는, 특별히 제한되지 않지만, 예를 들면, 1~10kPa 정도, 바람직하게는 1.3~5kPa 정도로 충분하다. 또한 TMPB-아세톤 결정의 환경 온도를 통상 20℃정도 이상, 바람직하게는 30℃정도 이상, 더 바람직하게는 30~40℃ 정도로 유지하는 것이 바람직하다. TMPB-아세톤 결정의 환경온도가 극단적으로 높아지면, 생성하는 TMPB 결정의 열화가 생길 우려가 있다.

[0125] 처리 시간으로서는, 감압의 정도, 온도 등에 의해 변화되기 때문에 일률적으로 결정할 수 없지만, 예를 들면, 약 4kPa, 40℃에서 6시간 이상을 요한다.

실 시 예

[0128] 이하에 실시예, 참고예 및 시험예를 들어, 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0129] 실시예 1

[0130] 2β-클로로메틸-2α-메틸페남-3-카르복시산 벤즈히드릴 에스테르 43.5g을 포함하는 디클로로메탄 용액 700ml에 1,2,3-트리아졸 200ml 및 음이온교환수지 (「다이아이온 WA30」, 미쓰비시화학사 제) 약 130ml을 가하고, 40

℃에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후, 음이온 교환수지를 여과 제거하고, 여과액에 물 200ml을 가해서 디클로로메탄 층을 분액하였다. 얻어진 디클로로메탄 층을 물로 2회 세정하고, 디클로로메탄 용액 600ml을 얻었다. 이 디클로로메탄 용액을 이하 「디클로로메탄 용액(1) 」(라)고 한다. 이 용액 중에는 30g의 ＴＭＰＢ이 포함되어 있었다.

[0131] 디클로로메탄 용액(1)을 감압 상태(60~40ｋＰａ), 40℃ 이하에서 농축하고, 제거된 디클로로메탄 량이 약 450ml가 된 시점에서, 디클로로메탄 용액(1)의 농축 액에 아세톤250ml을 가했다. 용액 량이 약 100ml이 될 때까지 농축을 계속했다. 가스 크로마토그래피로 분석한 바, 아세톤은 약 30ml, 디클로로메탄은 약 15ml이었다. 이 용액에 아세톤이 합계 80ml이 되도록 추가했다. 이 아세톤 용액을 이하 「아세톤 용액(1)」라 한다.

[0132] 아세톤 용액(1)을 -20℃로 냉각하고, 교반했다. 충분히 결정석출을 행한 후, 여과하여 결정을 취하여 제거하고, 이것을 아세톤과 n-헥산과의 혼합액(체적비 1:1) 80ml로 세정했다.

[0133] 이 결정은, ^{1}H-ＮＭＲ 스펙트럼에 의하여, ＴＭＰＢ과 아세톤으로 이루어지는 화합물이며, ＴＭＰＢ과 아세톤과의 몰비가 1:1 이었다.

[0134] 성상: 백색 결정

[0135] 수득량: 30g

[0136] 수율: 90% (디클로로메탄 용액(1) 중의 ＴＭＰＢ 기준)

[0137] ^{1}H-ＮＭＲ (300MHz, ＣＤＣｌ$_{3}$, δｐｐｍ):

[0138] 1.20 (3H, s), 2.16 (6H, s), 3.17 (1H, ＡＢｑ, J=16.2Hz), 3.66 (1H, ＡＢｑ, J=16.2Hz), 4.58 (1H, ＡＢｑ, J=14.7Hz), 4.59 (1H, ＡＢｑ, J=14.7Hz), 4.87 (1H, s), 5.41 (1H, ｄｄ, J=4.2Hz, 1.5Hz), 6.90 (1H, s), 7.2-7.4(10H,m), 7.73 (2H, d, J=3.9Hz)

[0139] X-선 분말회절 패턴(모노크로메이터를 통과시킨 λ=1.5418Å의 구리방사선으로 얻어지는 X-선 분말회절 패턴. 이하 동일.)

[0140]

d (격자면 간격)	상대 강도(I/I_0)
[0141] 11.8405	96
[0142] 8.8556	84
[0143] 7.4935	55
[0144] 7.2487	18
[0145] 6.5438	10
[0146] 5.9170	38
[0147] 5.5005	10
[0148] 4.8756	49
[0149] 4.7869	76
[0150] 4.6915	33
[0151] 4.4271	100
[0152] 4.3498	75
[0153] 4.2630	26
[0154] 4.2149	27
[0155] 3.9345	42
[0156] 3.6837	36

[0157] 3.6014 13

[0158] 3.5283 18

[0159] 3.4346 21

[0160] 3.2996 28

[0161] 3.2734 21

[0162] 3.2065 17

[0163] 3.0640 13

[0164] 2.9878 14

[0165] 2.8951 29

[0166] 2.8554 19

[0167] 2.8448 24

[0168] 순도:100% (액체크로마토그래피에 의해 측정)

[0169] 도 1에, 상기결 정의 X-선 분말회절 패턴을 나타낸다.

[0170] 실시예 2

[0171] 실시예 1과 완전히 동일하게 하여 아세톤 용액(1)을 제작했다.

[0172] 이 아세톤 용액(1)을 38℃로 가온하고, n-헥산 80ml을 적하하여 가하니, 결정이 석출되었다. 다시 이 용액을 -20℃로 냉각하고, 교반하였다. 충분히 결정 석출을 행한 후, 여과해서 결정을 제거하고, 아세톤과 n-헥산과의 혼합액(체적비 1:1) 80ml로 세정했다.

[0173] 얻어진 결정의 1H-NMR 스펙트럼은 실시예 1과 일치하여, TMPB-아세톤 결정임을 확인하였다.

[0174] 성상: 백색 결정

[0175] 순도: 100% (액체 크로마토그래피로 측정)

[0176] 수득량: 32g

[0177] 수율: 97% (디클로로메탄 용액(1) 중의 TMPB 기준).

[0178] 실시예 3~7

[0179] n-헥산 대신에 하기 표 1에 나타낸 각종 빈용매를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 2과 동일한 방법으로, TMPB-아세톤 결정을 얻었다.

[0180] 얻어진 TMPB-아세톤 결정의 1H-NMR스펙트엄은 실시예 1의 것과 일치하여, TMPB-아세톤 결정임을 확인하였다.

표 1

[0181]

	빈용매	수율 (디클로로메탄 용액(1) 중의 TMPB기준)
실시예 3	시클로헥산	80.5%
실시예 4	n-펜탄	81.8%
실시예 5	n-옥탄	82.9%
실시예 6	디이소프로필 에테르	75.1%
실시예 7	디-n-부틸 에테르	83.8%

[0182] 실시예 8

[0183] 실시예 1에서 얻어진 TMPB-아세톤 결정(30g)을 40℃, 감압 상태(4kPa)로 8시간 정치시켰다. 수득된 결정은, 1H-NMR스펙트럼에 의하여 TMPB이며, 상기 결정에는 TMPB-아세톤 결정은 포함되어 있지 않았다.

[0184] 성상: 백색 결정

[0185] 수득량: 27g

[0186] 수율: 90% (디클로로메탄 용액(1) 중의 TMPB 기준)

[0187] X-선 분말회절 패턴:

[0188] d (격자면 간격) 상대 강도(I/I_0)

[0189] 9.5016 81

[0190] 7.5574 73

[0191] 6.3658 20

[0192] 5.5623 11

[0193] 5.0578 100

[0194] 4.8545 54

[0195] 4.7412 56

[0196] 4.6866 43

[0197] 4.5577 19

[0198] 4.4140 34

[0199] 4.3330 44

[0200] 4.2308 47

[0201] 3.9974 25

[0202] 3.7857 10

[0203] 3.6777 20

[0204] 3.6014 29

[0205] 3.1907 11

[0206] 3.0995 11

[0207] 2.8483 11

[0208] 순도: 100% (액체 크로마토그래피로 측정)

[0209] 도 2에, 상기 결정의 X-선 분말회절 패턴을 나타낸다.

[0210] 실시예 9

[0211] 실시예 2에서 수득한 TMPB-아세톤 결정(32g)을 사용하고, 실시예 8과 같이 처리하였다. 얻어진 결정은 ^{1}H-NMR 스펙트럼에 의하여 TMPB 이며, ^{1}H-NMR 스펙트럼 및 X-선 분말회절 패턴은 실시예 8의 것들과 일치했다.

[0212] 성상: 백색 결정

[0213] 수득량: 29g

[0214] 수율: 97% (디클로로메탄 용액(1) 중의 ＴＭＰＢ 기준)

[0215] 순도: 100% (액체 크로마토그래피로 측정)

[0216] 실시예 10

[0217] 실시예 1과 동일한 방법으로 수득된 ＴＭＰＢ-아세톤 결정 32g을 디클로로메탄 240ml에 용해한 후, 초산 68ml을 가했다. 다음에 이 혼합물에, 혼합물의 온도가 20℃를 넘지 않도록 과망간산 칼륨 20.4g을 소량씩 가했다. 혼합물의 온도가 40℃를 넘지 않도록 주의하면서, 혼합물을 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 디클로로메탄 300ml을 가했다. 얻어진 혼합물을 5℃로 냉각하고, 35% 과산화수소수를 혼합물의 색이 소실될 때까지 가하였다. 디클로로 메탄층을 분액하고, 2% 아황산수소 나트륨 수용액 및 물로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조했다. 디클로로메탄 층을 농축하고, 얻어진 잔류물에 메탄올을 가하는 것에 의하여 결정화하여, 목적의 ＴＡＺＢ을 얻었다.

[0218] 수득량: 29.7g

[0219] 수율: 96%

[0220] 순도: 100% (액체 크로마토그래피로 측정)

[0221] 비교예 1

[0222] 실시예 1과 완전히 동일하게 하여 디클로로메탄 용액(1)을 제작했다.

[0223] 디클로로메탄 용액(1)을 감압 하(60~40ｋＰａ) 40℃로 농축했다. 제거된 디클로로메탄 량이 약 420ml가 된 시점에서 초산 에틸 86ml을 가했다. 또한 제거된 유기용매 량이 120ml가 될 때 까지 농축을 계속했다. 이 농축액을 가스 크로마토그래피로 분석하고, 디클로로메탄 량이 20ml, 초산 에틸량이 80ml이 되도록 디클로로메탄과 초산 에틸을 가하여 희석했다. 이 희석액에, 그 액 온도를 22℃ 이상으로 유지하면서 n-헥산 48ml을 가하여, ＴＭＰＢ의 결정을 석출시켰다.

[0224] 이 결정을 여과 제거하고, 초산 에틸과 n-헥산의 혼합액(체적비 1:1) 80ml로 세정하고, 약 40℃로 감압 건조하였다.

[0225] 성상: 담황백색 결정

[0226] 수득량: 19g

[0227] 수율: 63.3%

산업상 이용 가능성

[0228] 본 발명의 ＴＭＰＢ-아세톤 결정의 제조 방법의 특징 중 하나는, 결정 석출효율이 대단히 우수하다는 것이다. ＴＭＰＢ이 아세톤 중에서 아세톤과 하나로 되어 ＴＭＰＢ과는 다른 포접체를 형성하고, 그것에 의해 아세톤에 대한 용해도가 저하하여, ＴＭＰＢ-아세톤 결정이 보다 석출하기 쉽게 되는 것으로 생각된다.

[0229] 따라서, 본 발명의 ＴＭＰＢ-아세톤 결정을 제조하는 데에 있어서, 결정 석출 온도는 특별히 제한되지 않으며, 실온 정도에서 충분히 결정 석출이 될 수 있다. 또한 냉각은, 타 성분의 혼입 또는 유상물의 분리를 야기하지 않는다.

[0230] 본 발명의 ＴＭＰＢ-아세톤 결정은, 그대로 ＴＡＺＢ의 제조에 제공될 수 있다.

[0231] 더우기, 본 발명의 ＴＭＰＢ-아세톤 결정을 탈아세톤화 처리함으로써, ＴＭＰＢ 결정을 쉽게 제조할 수 있다. 특히, 매우 높은 효율로 얻을 수 있는 ＴＭＰＢ과 아세톤으로 이루어진 결정을 형성시키고, 이어서 상기 결정을 탈아세톤화 처리 함으로써, ＴＭＰＢ 결정을 고수율 또한 고순도로 얻을 수 있다.

[0232] 본 발명의 ＴＭＰＢ 결정의 제조 방법에 의하면, 결정 석출 효율이 뛰어난 ＴＭＰＢ-아세톤 결정을 경유하는 것에 의하여, 부생성물인 세팜체를 혼입시키지 않고, ＴＭＰＢ-아세톤 결정으로부터 용이하게 ＴＭＰＢ 결정으로

유도할 수 있다.

[0233] 따라서, 본 발명의 방법은, 공업적으로 매우 유리하다.

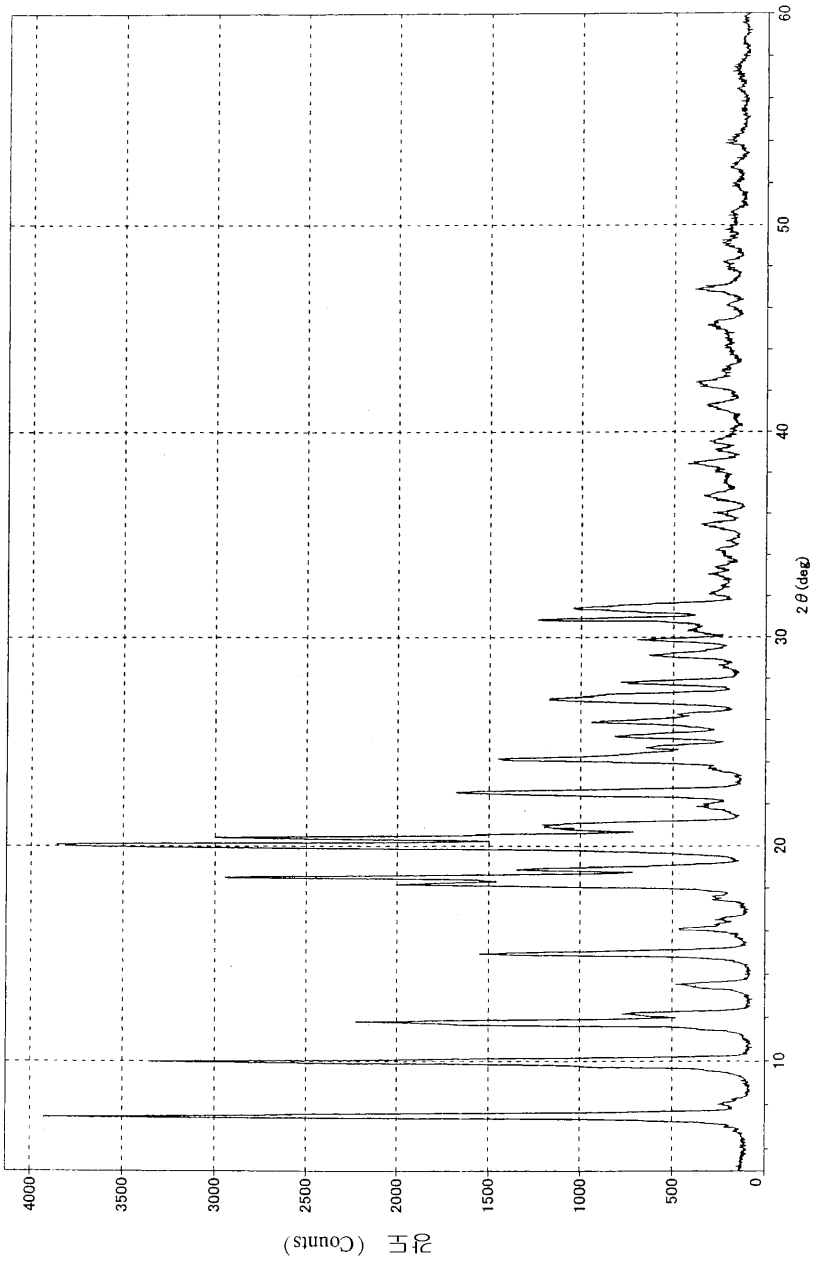
도면의 간단한 설명

[0126] 도 1는, 실시예 1에서 얻어지는 결정의 X-선 분말회절 패턴이다.

[0127] 도 2는, 실시예 8에서 얻어지는 결정의 X-선 분말회절 패턴이다.

도면

도면1



도면2

