



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0039020
(43) 공개일자 2012년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/60 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7003946

(22) 출원일자(국제) 2010년08월04일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2012년02월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/004777

(87) 국제공개번호 WO 2011/018180
국제공개일자 2011년02월17일

(30) 우선권주장
09167593.4 2009년08월11일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
바이엘 크롭사이언스 아게
독일 40789 몬하임 알프레드-노벨-스트라세 50

(72) 발명자
루이 노베트
독일 51519 오덴탈 암 게우스 가르텐 2
하인리히 엔스-디트마
독일 51399 부어샤이트 나겔스바움 52에이
푼케 크리스티안
독일 42799 라이힐링겐 헤르샤이트 7

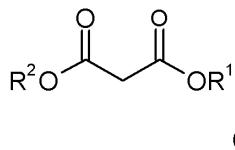
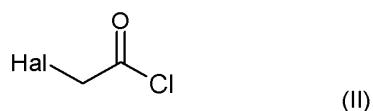
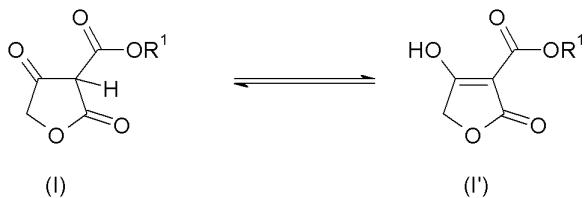
(74) 대리인
최규평

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법

(57) 요약

적합한 염기와 임의로 용매의 존재 하에 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드 화합물과 화학식 (III)의 말론산 에스테르를 반응시키고; 충분한 양의 물을 반응 혼합물에 첨가한 후; 목적하는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 단리를 포함하는 화학식 (I) 및/또는 (I')의 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법.



상기 식에서, Hal , R^1 및 R^2 는 본원에서 정의된 바와 같다.

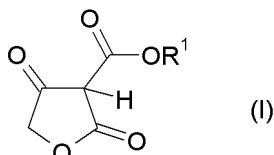
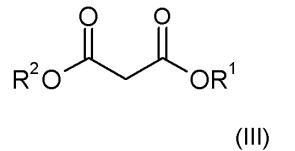
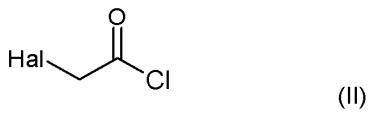
특허청구의 범위

청구항 1

(i) 적합한 염기와 임의로 용매의 존재 하에 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드 화합물을 화학식 (III)의 말론산 에스테르와 반응시키고;

(ii) 충분한 양의 물을 반응 혼합물에 첨가하고;

(iii) 목적하는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법:



상기 식에서, Hal은 브롬, 염소 또는 요오드이고,

R^1 및 R^2 는 각각 서로에 대해 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{1-12} 할로알킬, C_{5-18} 아릴, C_{5-18} 할로아릴, C_{7-19} 알킬아릴 또는 C_{7-19} 아릴알킬이거나, 화학식 $-\text{[A-O]}_m-\text{B}$ 의 알콕시알킬(여기에서 A는 C_{2-4} 알칸디일이고, B는 C_{1-6} 알킬이며 m은 1 또는 2이다)임.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 각각 서로에 대해 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필 및 벤질인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적합한 염기는 화학식 $\text{X}(\text{OR}^3)_y$ (여기에서 X는 알칼리금속 양이온이거나 알칼리 토금속 양이온이고, R^3 는 C_{1-12} 알킬이며, y는 X가 알칼리금속 양이온이면 1이고, 또는 y는 X가 알칼리토금속 양이온이면 2이다)의 알콕사이드 염기로부터 선택되며, 임의로 용매 중의 용액으로 존재하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 적합한 염기가 포타슘 tert-부톡사이드 또는 소듐 메톡사이드인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 (III)의 말론산 에스테르 대 사용된 염기의 비율이 약 1:0.8 내지 약 1:1.5의 범위인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 할로아세틸 클로라이드와 물의 비율이 약 1:0.5 내지 약 1:100

의 범위인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염기가 단계 (i)에서 화합물 (III)에 약 50 °C 내지 약 250 °C 범위의 내부 온도에서 첨가되는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화합물 (II)가 단계 (i)에서 약 0 °C 내지 약 50 °C 범위의 내부 온도에서 첨가되는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트는 활성성분을 제조하는데 있어서 중요한 중간체이다. 이 화합물은 다양한 공지된 방법들에 의해 제조할 수 있다.

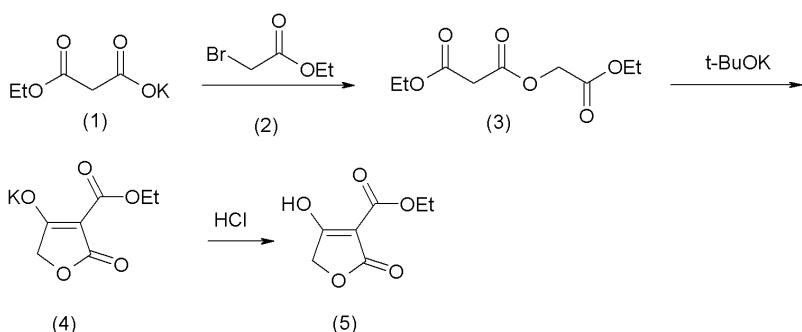
[0003] 예를 들면, Athanasellis 등(Synlett, 2002 (10), 1736-1738)은 3-메톡시카보닐테트론산, 즉 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 하이드록시벤조트리아졸 매개 다단계 합성방법을 기술하고 있으며, O-보호된 α-하이드록시산과 말론산 에스테르를 사용하고 소듐 하이드라이드의 존재 하에서 후속 고리화반응시킨다. 이 반응으로 수소 원소가 생산된다.

[0004] Mitsos 등(Journal of Heterocyclic Chemistry, 39 (6), 1201-1205)은 마찬가지로 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법을 기술하고 있다. O-보호된 α-하이드록시산과 N-하이드록시숙신이미드의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 매개 축합반응에 의해, 먼저 α-아세톡시산의 N-숙신이미딜 에스테르를 제조하고, 다음으로 말론산 에스테르와 무수 벤젠 중의 소듐 하이드라이드의 반응으로 생성된 디알킬 말로네이트 음이온과 반응시킨다. 이 반응으로 수소 원소가 생산된다. 반응 혼합물을 수성으로 종료시키고 산성화시켜서 원하는 생성물을 얻는다.

[0005] Athanasellis와 Mitsos의 방법은 비용면에서 효과적으로 산업적 규모에 사용할 수 없다는 단점이 있다. 사용된 화학물질들이 고가이고, 여러 단계를 포함하고 동시에 소듐 하이드라이드를 사용하는 등 그 공정이 복잡하다. 소듐 하이드라이드는 인화성이 높고 물 배제 하에 취급되어야 하므로 소듐 하이드라이드로의 작업은 일반적으로 바람직하지 않다. 또한, 이 반응으로 생산된 수소 원소는 반응 시스템에서 제거되어야 하므로 추가의 공정단계와 특별한 안전수단을 수반한다.

[0006] 소듐 하이드라이드를 사용하지 않는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-에톡실레이트의 엔올 형태인 3-에톡시카보닐-4-하이드록시퓨란-2(5H)-온의 제조방법이 Campbell 등(J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1985, 1567-1576) (반응식 1)에 기술되어 있다.

[0007] 반응식 1:



[0008]

[0009] 그러나, 여기에서 출발점은 (1) 말론산 에틸 에스테르 모노포타슘 염이고, (2) 제1 단계에서 끓는 에탄올 중에서 에틸 브로모아세테이트와 반응시켜서 (3) 에톡시카보닐메틸 에틸 말로네이트를 형성하고, (4) 이 후, 부가적으로 tert-부탄을 중의 포타슘 tert-부톡사이드와 다시 반응시켜서 3-에톡시카보닐-4-하이드록시퓨란-2(5H)-온의 포타슘 염을 형성한다. (5) 염산의 에탄올 용액을 첨가하여 3-에톡시카보닐-4-하이드록시퓨란-2(5H)-온을 얻는다. 이 방법 또한 사용되는 화학물질이 고가이고 반응공정이 여러 단계를 수반하므로 산업적 규모의 적용에는 비용 효능면에서 적합하지 않다.

[0010] WO 2009/036899에 기술된 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법에 대해서도 비슷한 의견이 적용된다. 이 방법 또한 다단계 공정이 말론산 에틸 에스테르 모노포타슘 염으로부터 출발하여 아실레이션 반응과 후속되는 고리 폐쇄에 의해 3-에톡시카보닐-4-하이드록시퓨란-2(5H)-온의 염을 생산한다. 사용되는 화학물질들이 Campbell 등의 방법에서 사용된 것들 보다 덜 고가이지만, 이 방법의 단계들도 마찬가지로 많고, 따라서 산업적 규모의 적용이 더 어렵고/어렵거나 이점이 없다.

[0011] 상기한 방법들보다 더 적은 수의 단계들을 사용하지만 산업적 규모로 적용할 수 없는 에틸 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조방법이 Benary (Benary, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (1911), 44, 1759 ~ 1765)에 의해 기술되었다. 이 방법에서는 사용된 디메틸 말로네이트를 순수-즉, 무수-디에틸 에테르 중의 소듐과 반응시켜서 수소 원소를 유리하여 산화환원 반응에서 상응하는 소듐 화합물을 형성한다. 빙냉하고, 클로로아세틸 클로라이드의 디에틸 에테르 용액을 첨가한다. 이 후, 반응 혼합물을 24시간 동안 방치한다. 수소 원소의 발생뿐만 아니라, 무수 용매 중의 소듐을 사용하는 것은 산업적 규모의 적용에 불리하며, 너무 복잡하고 고가이다.

[0012] 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트 및/또는 상응하는 엔올 토토머를 제조하는 공지된 방법에 기초하여, 그 자체에 존재하는 문제는 이러한 화합물들을 어떻게 용이하고 저렴하게 제조하여 그 방법을 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 산업적 규모의 제조에 사용할 수 있는가 하는 것이다. 저렴한 방법이란 많은 재정적 지출 없이 수행할 수 있는 방법들을 의미하는 것으로, 예를 들면 출발물질이 저가이거나/이고 무해하며, 그 방법이 소수의 단계로 운용되거나 나아가 "원팟(one-pot)" 반응으로도 실시될 수 있고 및/또는 목적하는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 충분히 고수율과 순도로 얻기 때문이다.

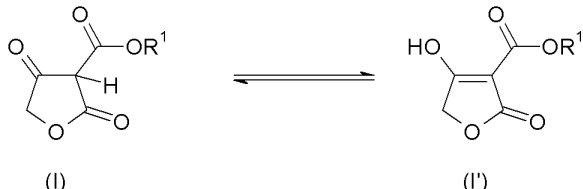
발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트의 제조에 있어서, 상기한 단점을 방지하고, 용이하고 저렴하게 실시할 수 있는 방법을 발견하였으며, 특히 발견된 방법들은 원팟 반응으로 수행할 수 있고 고가이거나/이고 유해한 화학물질 없이 운용할 수 있기 때문이다.

과제의 해결 수단

[0014] 따라서, 본 발명은 다음 화학식 (I)의 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 제조하는 하기한 방법을 제공한다:



[0015]

[0016] 상기 식에서, R¹은 이하에서 정의된 화학 그룹을 나타낸다.

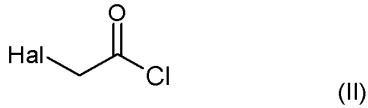
[0017] 케토-엔올 토토머화의 결과, 화학식 (I)의 화합물들은 상이한 토토머 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 내용에, 화학식 (I)의 화합물을 설명하는 방법과는 별도로, 화학식 (I)의 모든 토토머 구조, 특히 화학식 (I')에 대한 것들이 포함된다.

[0018] 화학식 (I)의 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 제조하는 본 발명의 방법은 다음 단계들을 포함

한다:

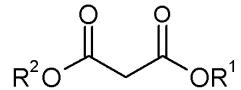
[0019]

(i) 적합한 염기와 임의로 용매의 존재 하에 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드 화합물을 화학식 (III)의 말론산 에스테르와 반응시키고;



[0021]

상기 식에서, Hal은 브롬, 염소 또는 요오드이고, 바람직하게 브롬 또는 염소, 더욱 바람직하게 염소임.



[0022]

[0023] 상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 서로에 대해 독립적으로 C_{1-12} 알킬, C_{1-12} 할로알킬, C_{5-18} 아릴, C_{5-18} 할로아릴, C_{7-19} 알킬아릴 또는 C_{7-19} 아릴알킬이거나, 화학식 $-\text{[A-O]}_m-\text{B}$ 의 알콕시알킬(여기에서 A는 C_{2-4} 알칸디일(알킬렌)이고, B는 C_{1-6} 알킬이며 m은 1 또는 2임)이며; 바람직하게 R^1 및 R^2 는 각각 서로에 대해 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 벤질 또는 2-메톡시에틸이고, 더욱 바람직하게 메틸 또는 에틸임.

[0024]

(ii) 충분한 양의 물을 반응 혼합물에 첨가하고;

[0025]

(iii) 목적하는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 단리하는 단계.

[0026]

본 발명에 따른 적합한 염기는 화학식 (III)의 말론산 에스테르를 탈보호화하는 작용을 가지는 모든 염기이다. 본 발명에 따른 특히 적합한 염기는 알콕사이드 염기이고 화학식 $\text{X}(\text{OR}^3)_y$ 을 가지며, 여기에서 X는 알칼리금속 양이온(예를 들면, Na^+ 또는 K^+)이거나 알칼리 토금속 양이온(예를 들면, Mg^{2+})이고, R^3 는 C_{1-12} 알킬, 바람직하게 메틸 및 에틸이고, X가 알칼리금속 양이온이면 y는 1이고 X가 알칼리 토금속 양이온이면 y는 2이다. 본 발명에 따른 염기는, 예를 들면 포타슘 tert-부톡사이드 및 소듐 메톡사이드이며, 경제적인 면에서 소듐 메톡사이드가 바람직하다.

[0027]

충분한 양의 물이란 화학식 (I)의 목적하는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 얻고 이 화합물을 반응 혼합물로부터 단리하는데 충분한 물의 양을 의미한다. 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드 대 물의 비율은 바람직하게 약 1:0.5 내지 약 1:100, 더욱 바람직하게 약 1:0.8 내지 약 1:50, 특히 약 1:1 내지 약 1:30의 범위이다. 더 높은 비율이 가능하지만 경제적으로 합리적이지 않다.

[0028]

단계 (i)에서, 본 발명에 따르면 화학식 (III)의 말론산 에스테르를 용매 없이, 즉 그 자체만으로, 또는 적합한 용매 중에서 가열하는 것이 바람직하다. 그런 다음, 염기를 임의로 적합한 용매 중의 용액(예를 들면, 소듐 메톡사이드의 메탄올 용액)으로 첨가하고, 바람직하게 형성된 화합물 $\text{H}_y(\text{OR}^3)_y$ 및/또는 용매(예를 들면, 메탄올)를 동시에 증류시킨다. 염기는 통상적으로 고온에서, 바람직하게 약 50 °C 내지 약 250 °C, 더욱 특별하게 약 80°C 내지 약 150°C 범위의 내부 온도에서 첨가한다. 약 90 °C 내지 약 150 °C 범위의 내부 온도가 특히 바람직하다. 화학식 (II)의 화합물과 얻어진 말론산 에스테르 염의 첨가 및/또는 반응은 바람직하게 약 5 °C 내지 약 35 °C 범위, 더욱 특별하게 약 10 °C 내지 약 25 °C 범위의 내부 온도에서 일어난다.

[0029]

화학식 (I)의 목적하는 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 반응 혼합물로부터 단리하는 방법은 제한되지 않는다. 여과 및/또는 상 분리방법이 바람직하다.

[0030]

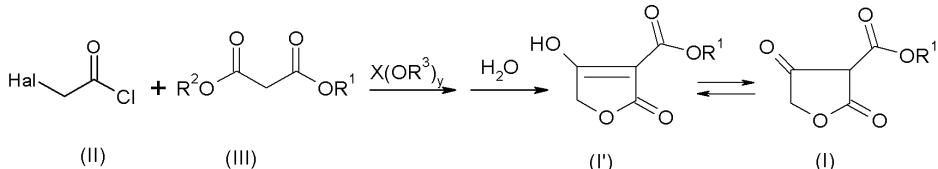
화학식 (II)의 2-할로아세틸 클로라이드와 화학식 (III)의 말론산 에스테르는 상업적으로 입수하거나 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0031] 바람직한 화학식 (III)의 말론산 에스테르는 R¹ 및/또는 R²가 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 알릴, 벤질, 알콕시알킬 또는 C₁₋₁₂ 할로알킬, 보다 특별하게 메틸, 에틸, n-프로필, 부틸인 것들이다.

[0032] 바람직한 화학식 (III)의 말론산 에스테르는 또한 R¹ 및 R²가 동일한 그룹이고, 바람직하게 메틸, 에틸, n-프로필 또는 부틸인 것들이다.

[0033] 본 발명의 방법은 다음 반응식을 사용하여 설명할 수 있다:

[0034] 반응식 2:



[0035]

[0036] 상기 식에서, Hal, R¹, R², X, R³ 및 y는 상기한 바와 같은 정의를 가진다.

[0037] 화학식 (III)의 말론산 에스테르와 염기, 및 이어서 화학식 (II)의 2-할로아세틸 클로라이드와의 반응은 용매 존재 하에서 또는 그 자체만으로 일어날 수 있다. 반응은 바람직하게 용매 중에서 수행된다. 용매는 바람직하게 반응 혼합물이 전체 공정에서 용이하게 교반할 수 있을 정도의 양으로 사용된다. 본 발명의 방법을 수행하기 위해 고려되는 용매는 반응 조건 하에서 불활성인 모든 유기용매이다. 또한, 본 발명에 있어서 용매란 순수한 용매의 혼합물을 의미한다.

[0038] 본 발명에 따른 적합한 용매는, 특히 에테르 (예를 들면, 에틸 프로필 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, n-부틸 에테르, 아니솔, 페네톨, 사이클로헥실 메틸 에테르, 디메틸 에테르, 디에틸 에테르, 디메틸글리콜, 디페닐 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, di-n-부틸 에테르, 디이소부틸 에테르, 디이소아밀 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 이소프로필 에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 및 에틸렌 옥사이드 및/또는 프로필렌 옥사이드의 폴리에테르); 테트라하이드로티오펜 디옥사이드 및 디메틸 살포사이드, 테트라메틸렌 살포사이드, 디프로필 살포사이드, 벤질 메틸 살포사이드, 디이소부틸 살포사이드, 디부틸 살포사이드, 디이소아밀 살포사이드 등의 화합물; 디메틸, 디에틸, 디프로필, 디부틸, 디페닐, 디헥실, 메틸 에틸, 에틸 프로필, 에틸 이소부틸 및 펜타메틸렌 살폰 등의 살폰; 지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소 (예를 들면, 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 끓는점이 예를 들면 40 °C 내지 250 °C 범위인 성분을 가지는 소위 "백유(white spirits)"와 같은 노난, 사이멘, 끓는 범위가 70 °C 내지 190 °C인 석유 분획, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산, 석유 에테르, 리그로인, 옥탄, 벤젠, 툴루엔, 클로로벤젠, 브로모벤젠, 자일렌); 에스테르 (예를 들면, 메틸, 에틸, 부틸, 이소부틸 아세테이트, 디메틸, 디부틸 또는 에틸렌 카보네이트, 프로필렌 카보네이트); 아미드 (예를 들면, 헥사메틸렌포스포아미드, 포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디프로필포름아미드, N,N-디부틸포름아미드, N-메틸파리딘, N-메틸카프로락탐, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-(1H)-파리미딘, 옥틸파롤리돈, 옥틸카프로락탐, 1,3-디메틸-2-이미다졸린디온, N-포밀피페리딘, N,N'-1,4-디포밀피페라진) 또는 이들의 혼합물이다.

[0039] 본 발명에 따른 반응에 사용되는 바람직한 용매는 방향족 및/또는 지방족 탄화수소, 보다 특별하게 자일렌, 디이소프로필벤젠 및 디클로로벤젠이다.

[0040] 용매로서, 단계 (i)의 반응 조건 하에서 종류에 의해 반응 혼합물로부터 제거될 수 있는 본 발명의 용매를 사용할 수 있으며, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올(즉, n-부탄올, tert-부탄올, 2-부탄올) 및 2-(2-에톡시에톡시)에탄올과 같은 알코올이 바람직하다. 용매는 사용된 염기에 따라 선택할 수 있다. 알콕사이드 염기를 사용하면, 바람직하게 상응하는 알코올이 용매로 사용된다.

[0041] 본 발명의 방법은 일반적으로 진공으로, 대기압 또는 초(super)대기압 하에서 수행할 수 있다.

[0042] 사용된 온도는 출발물질의 작용에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 방법은 약 0 °C 내지 약 250 °C 범위의 온도, 바람직하게 약 10 °C 내지 약 180 °C 범위의 내부 온도에서 수행할 수 있다. 본 방법은 바람직하게 대기압 하에서 약 20 °C 내지 약 150 °C 범위의 내부 온도로 수행한다. 염기와의 반응은 더 높은 내부 온도, 보다 특별하게 약 50 °C 내지 250 °C 범위에서 일어날 수 있고, 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드와의 반응은 비

교적 낮은 온도, 보다 특별하게 약 0 °C 내지 약 50 °C 범위의 내부 온도에서 일어날 수 있다.

[0043] 사용된 화학식 (III)의 말론산 에스테르 대 적용되는 염기의 비율은 변화시킬 수 있다. 그러나, 염기가 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드와 반응하기 때문에 초과량의 염기는 반응 수율을 저하시키므로 너무 과량의 염기는 피해야 한다. 화학식 (III)의 말론산 에스테르 대 사용된 염기의 비율은 바람직하게 약 1:0.8 내지 약 1:1.5의 범위, 보다 특별하게 약 1:0.9 내지 약 1:1.2, 특히 약 1:1 내지 약 1:1.1의 범위이다.

[0044] 적용된 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드 대 사용된 화학식 (III)의 말론산 에스테르의 비율은 변화시킬 수 있다. 상당한 과량이 반응에 결정적인 것은 아니나, 비경제적이다. 사용되는 화학식 (II)의 할로아세틸 클로라이드 대 적용된 화학식 (III)의 말론산 에스테르의 비율은 바람직하게 약 1:1.8 내지 약 1:2.5의 범위, 보다 특별하게 약 1:1.9 내지 약 1:2.2의 범위, 특히 약 1:2 내지 약 1:2.1의 범위이다.

[0045] "알킬"이란 그 자체 또는 아릴알킬 처럼 다른 용어와 함께, 예를 들면 12개 이하의 탄소원자를 가지는 직선형 또는 분지형의 포화 탄화수소 사슬, 즉 C₁₋₁₂ 알킬, 바람직하게 6개 이하의 탄소원자를 가지는, 즉 C₁₋₆ 알킬, 더욱 바람직하게 4개 이하의 탄소원자를 가지는, 즉 C₁₋₄ 알킬을 지칭한다. 이러한 알킬의 예는 메틸, 에틸, n- 또는 이소프로필, n-, iso-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 및 n-도데실이다. 알킬은 적합한 치환체로 치환될 수 있다.

[0046] "아릴"이란 그 자체 또는 다른 용어와 함께- 5 내지 18개의 탄소원자를 가지는 환형 방향족 축합 또는 비축합 그룹을 지칭한다. 바람직한 아릴은 6 내지 14개의 탄소원자를 가진다(예를 들면, 페닐 또는 나프틸). 아릴 중에서 페닐이 특히 바람직하다.

[0047] "아릴알킬"이란 독창적으로 정의된 래디컬 "아릴"과 "알킬"의 조합을 의미하며, 아릴알킬은 일반적으로 알킬 그룹을 통해 결합된다. 이들의 예로는 벤질, 페닐에틸 또는 α-메틸벤질이 있다. 아릴알킬 중에서 벤질이 바람직하다.

[0048] "알킬아릴"은 마찬가지로 독창적으로 정의된 래디컬 "아릴"과 "알킬"의 조합을 의미하며, 알킬아릴은 일반적으로, 예를 들면 툴릴과 같은 아릴그룹을 통해 결합된다.

[0049] "알칸디일(alkanediyl)" 또는 "알킬렌"이란 위에서 정의된 바와 같은 알킬을 지칭하나 추가의 자유결합 원자가를 가지는데; 즉, 이들은 2개의 결합부위를 가진다. 이러한 알칸디일의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 사이클로프로필렌이다.

[0050] "할로겐", "할로" 또는 "할(hal)"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이며, 바람직하게 염소 또는 브롬이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본 발명을 다음 실시예를 참조로 설명하였으며, 본 발명이 이를 실시예에 국한되는 것은 아니다.

제조예:

실시예 1

[0054] 0.98 kg의 자일렌에 용해된 디메틸 말로네이트 (200 g, 1.5 mol)를 90 °C로 가열하였다. 1시간에 걸쳐서, 272 g (1.5 mol) 소듐 메톡사이드의 메탄올 용액을 계량하였다. 유리된 메탄올을 중류시켜서 제거하였다. 재킷 온도를 110°C (내부 온도 100°C)로 가열하였다. 25 °C로 냉각한 후, 284 g의 클로로아세틸 클로라이드 (30% strength)의 자일렌 용액을 대량 냉각 (내부 온도 25°C)하면서 적가하였다. 25 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 567 g의 물을 적가하였다. 이 후, 실온, 즉 약 20 °C에서 추가로 3시간 동안 교반을 계속하였다. 유기층을 분리하고 수성 층을 농축하여 건조하였다. 그 결과, 177 g의 메틸 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 얻었으며 수율 74.8% (50.6% 순도, 44.1% 염화나트륨)에 상응하였다.

[0055] ¹H NMR (D₂O, 298K) δ : 3.73 (s, 3H), 4.42 (s, 2H)

실시예 2

[0057] 0.77 kg의 자일렌에 용해된 디메틸 말로네이트 (143 g, 1.05 mol)를 100 °C로 가열하였다. 2시간에 걸쳐서, 180 g (1.00 mol) 소듐 메톡사이드의 메탄올 용액을 계량하였다. 유리된 메탄올을 중류시켜서 제거하였다. 재킷 온도를 140°C (내부 온도 125°C)로 가열하였다. 15 °C로 냉각한 후, 57.6 g의 클로로아세틸 클로라이드를 대량 냉각 (내부 온도 15°C)하면서 적가하였다. 25 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 18 g의 물을 적가하였다. 이어서

40 °C에서 4시간 동안 교반을 계속하고, 배치(batch)를 여과하여 잔류물을 40 °C에서 진공으로 건조하였다. 그 결과, 104 g의 메틸 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트를 얻었으며 수율 74.2% (염화나트륨과의 혼합물로서 순도 56.9%)에 상응하였다.

[0058] 실시예 3

300 mL의 자일렌에 용해된 디에틸 말로네이트 (50 g, 0.31 mol)를 110 °C로 가열하였다. 1시간에 걸쳐서, 56 g (0.3 mol) 소듐 메톡사이드의 메탄을 용액을 계량하였다. 유리된 메탄올을 중류시켜서 제거하였다. 재킷 온도를 140°C (내부 온도 125°C)로 가열하였다. 15 °C로 냉각한 후, 17.6 g의 클로로아세틸 클로라이드를 대량 냉각 (내부 온도 15°C)하면서 적가하였다. 25 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 100 g의 물을 적가하였다. 이어서 40 °C에서 4시간 동안 교반을 계속하고, 배치(batch)를 여과하여 잔류물을 40 °C에서 진공으로 건조하였다. 그 결과, 42.6 g의 메틸 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트와 에틸 2,4-디옥소테트라하이드로퓨란-3-카복실레이트 혼합물을 얻었으며, 수율 73% (염화나트륨과의 혼합물로서 순도 46%)에 상응하였다.

[0060] 에틸 에테르에 대한 ^1H NMR (D_2O , 298K) δ : 1.28 (t, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.42 (s, 2H)