

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-502932  
(P2017-502932A)

(43) 公表日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 493/04 (2006.01)	C07D 493/04	1 O 1 D	4 C 07 1
C08G 63/12 (2006.01)	C08G 63/12		4 H 03 9
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00	3 0 0	4 J 02 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2016-535204 (P2016-535204)	(71) 出願人	507303309 アーチャー・ダニエルズ・ミッドランド カンパニー
(86) (22) 出願日	平成26年11月19日 (2014.11.19)		アメリカ合衆国, イリノイ州 62526 , ディケーター, フェアリーズ パークウ エイ 4666
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月25日 (2016.7.25)	(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/066301	(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(87) 國際公開番号	W02015/094548	(74) 代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(87) 國際公開日	平成27年6月25日 (2015.6.25)	(74) 代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦
(31) 優先権主張番号	61/917,390		
(32) 優先日	平成25年12月18日 (2013.12.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/918,810		
(32) 優先日	平成25年12月20日 (2013.12.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

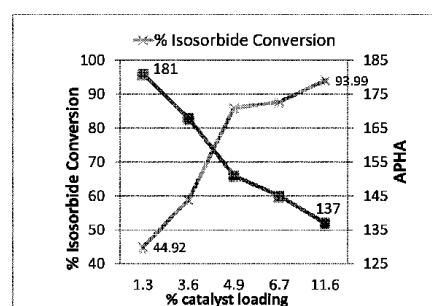
(54) 【発明の名称】イソヘキシドのエステル化における着色体形成の制御

## (57) 【要約】

イソヘキシド化合物からエステルを調製するための方法および結果として生じる生成混合物において、イソヘキシド化合物のエステル化の過程においてその場で作られることがある着色体の形成が妨げられるか、またはその量が最小限にされる手段が記載される。

【選択図】図3

FIG. 3



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

イソヘキシドエステルを調製するための方法であって、生成混合物中の着色体の形成を 185 の A P H A 値に制限しながら、還元ブレンステッド酸触媒の存在下において最大約 250 の温度で、前記イソヘキシドエステルを生成するのに十分な時間イソヘキシドと有機酸を反応させる工程を含む、方法。

**【請求項 2】**

前記イソヘキシドまたは有機酸の調製において、前記還元ブレンステッド酸を用いた反応に先立って、着色体または色形成前駆体化合物を低減させる工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

クロマトグラフィー、結晶化または蒸留の少なくとも 1 つにより前記有機酸を精製することによって着色体または前駆体化合物を低減させる工程が行われる、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

イソヘキシドエステルを調製するための方法であって、イソヘキシドおよび酸を、還元ブレンステッド酸触媒と、230 未満の A P H A 値を呈する生成混合物を得るために十分な時間接触させる工程を含み、前記イソヘキシドは、前記イソヘキシドエステルに少なくとも 40 % の変換率で変えられる、方法。

**【請求項 5】**

前記イソヘキシドは、イソソルビド、イソマンニドおよびイソイオジドの少なくとも 1 つである、請求項 1 または 4 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

前記酸は、C<sub>2</sub> ~ C<sub>26</sub> を有するアルカン酸、アルケン酸および芳香族酸の少なくとも 1 つである、請求項 1 または 4 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7】**

前記酸は 2 - エチルヘキサン酸である、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記還元ブレンステッド酸触媒はホスホン酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) である、請求項 1 または 4 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 9】**

前記生成混合物は 150 の A P H A 値を呈する、請求項 1 または 4 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記変換率は約 50 % 以上である、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記変換率は約 70 % 以上である、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記還元ブレンステッド酸触媒は、前記イソヘキシドおよび有機酸の反応混合物の > 5 . 0 重量 % の量で存在する、請求項 1 または 4 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記還元ブレンステッド酸触媒は、前記イソヘキシドおよび有機酸の反応混合物の約 2 . 5 重量 % ~ 約 5 . 0 重量 % の量で存在する、請求項 1 または 4 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記還元ブレンステッド酸触媒は、前記イソヘキシドおよび有機酸の反応混合物の < 2 . 5 重量 % の量で存在する、請求項 1 または 4 に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記生成混合物は、主にジエステル含む、請求項 12 に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記生成混合物は、約 1 : 1 の比率のモノエステルおよびジエステルを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 17】**

前記生成混合物は主にモノエステルを含む、請求項 14 に記載の方法。

**【請求項 18】**

イソヘキシドエステルおよび還元ブレンステッド酸を含むエステル生成混合物であって、前記エステル生成混合物は、前記還元ブレンステッド酸触媒を使用して約 150 ~ 約 250 の範囲の温度でイソヘキシドと酸から形成され、前記生成混合物は 230 未満の A P H A 値を呈する、エステル生成混合物。

**【請求項 19】**

前記 A P H A 値は 180 である、請求項 18 に記載の形成されたエステル生成混合物。

10

**【請求項 20】**

前記還元ブレンステッド酸触媒はホスホン酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) である、請求項 18 に記載の形成されたエステル生成混合物。

**【請求項 21】**

請求項 1 または 4 に記載の方法に従って作製されたイソヘキシドエステルモノマーを得る工程と、前記イソヘキシドエステルモノマーを単独でまたは追加のモノマーとともに重合させる工程を含む、ポリエステルを作製する方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】****優先権の利益**

本出願は、2013年12月18日に出願された米国仮特許出願第 61/917,390 号および 2013 年 12 月 20 日に出願された同第 61/918,810 号の優先権の利益を主張するものであり、その内容を参照によって本明細書に組み込む。

20

**【0002】****発明の分野**

本開示は、ポリマー合成においてモノマーとして有用な特定の環式二官能性材料ならびに可塑剤、界面活性剤および中間体化学的化合物に関する。特に、本発明は、1,4:3,6-ジアンヒドロヘキシトールのエステルおよびその調製のための方法に関する。

30

**【背景技術】****【0003】**

従来、ポリマーおよびコモディティケミカルは、石油由来の原材料から調製されてきた。石油供給には、ますます費用がかかり、入手が難しくなってきていたため、生物学的に誘導された原料由来の再生可能な、または「環境に優しい」代替材料を開発するために関心および研究が増加してきている。この代替材料は、従来の石油ベースもしくは石油由来の同等物に対して商業的に許容される代替物としての役目を果たすことになる化学物質のため、または再生不能な化石原料から生成されるのと同じ材料を生成するためのものである。

**【0004】**

そのような材料に対する生物学的に誘導されたまたは再生可能な代替原材料の最も豊富な種類の 1 つが炭水化物である。しかしながら、炭水化物は、一般に現在の高温工業的プロセスには適さない。官能基化の程度が低い石油ベースの疎水性脂肪族または芳香族原材料と比較して、砂糖などの炭水化物は、複雑な多官能化親水性材料である。その結果、研究者らは、炭水化物から誘導することができるが、2,5-フランジカルボン酸 (F D C A)、レブリン酸および 1,4:3,6-ジアンヒドロヘキシトールなどのさらに安定な二官能性化合物を含む、そこまで高度に官能化されていない生物学に基づく化学物質を生成しようと努めてきた。

40

**【0005】**

1,4:3,6-ジアンヒドロヘキシトール (本明細書においてイソヘキシドとも呼ぶ) は、穀類ベースのポリサッカライド由来の再生可能資源から誘導される。イソヘキシド

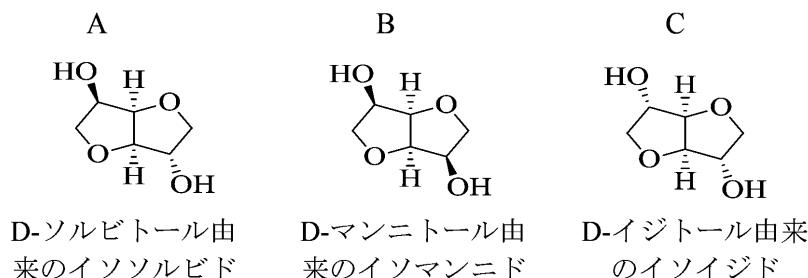
50

は、対応する還元糖アルコールに由来する二環式フラノジオールのクラスを包含し、例えば、キラリティーに応じて、D-ソルビトール、D-マンニトールおよびD-イジトールが脱水され環化されて、それぞれA)イソソルビド、B)イソマンニドおよびC)イソイジドになる。それらの構造をスキームAに示す。

## 【0006】

## 【化1】

スキームA:



10

## 【0007】

これらの分子実体は、さまざまな理由で相当関心を得ており、有益な有機化学の足場として認識されている。いくつかの有益な特質としては、これらの調製および精製の比較的容易さ、使用される親原材料の固有の経済性が挙げられ、これは、それらが再生可能なバイオマス起源であり、再生不能な石油化学製品の代用品として大きな可能性をもたらすことによるだけでなく、おそらく最も重大には設計および合成される誘導体を実質的に無制限に拡大することを可能にする固有のキラル二官能基にもよる。

20

## 【0008】

イソヘキシドは、シス縮合した2つのテトラヒドロフラン環からなり、ほぼ平面で、環間が120°の角度のV字形をしている。ヒドロキシリル基は炭素2および5に位置しており、V字形の分子の内側または外側のいずれかの位置にある。それらのヒドロキシリル基は、それぞれ、エンドまたはエキソと呼ばれる。イソイジドは2つのエキソヒドロキシリル基を有する一方、イソマンニドではヒドロキシリル基は共にエンドであり、イソソルビドでは1つがエキソで1つがエンドヒドロキシリル基である。エキソ置換基の存在は、エキソ置換基が結合している環の安定性を高める。また、エキソおよびエンド基は異なる反応性を呈する、それは誘導体化反応の立体的要件により多かれ少なかれ接触可能であるためである。

30

## 【0009】

天然資源から誘導される化学物質への関心が増しているため、可能性のある工業的用途により、イソヘキシドの生成および使用に対して関心が生まれてきている。例えば、高分子材料の分野において、工業的用途には、重縮合物を合成または修飾するためのこうしたジオールの使用が含まれてきた。モノマーとしてのジオールの魅力的な特徴は、剛性、キラリティー、非毒性および石油から誘導されたのではないという事実に関連する。このような理由で、良好な熱機械的耐久性および/または特別な光学的性質があるガラス転移温度が高いポリマーの合成が可能である。分子の無害な特性も、包装材料または医療機器への利用の可能性を開く。例えば、大きな工業規模でポリマー製造業の要求を満たす純度のイソソルビドを生成することは、イソソルビドが工業的ポリマー用途に重要な化合物として台頭する基礎となるであろう。(例えば、F. Fenouillotら、「Polymers From Renewable 1,4:3,6-Dianhydrohexitols (Isosorbide, Isomannide and Isoidide): A Review」、Progress in Polymer Science、35巻、578~622ページ(2010年); またはX. Fengら、「Sugar-based Chemicals for Environmentally sustainable Applications」、Contemporary Science of Polymeric Materials、Am. Chem. Society、2010年12月; あるいはイソソルビドベースの可塑剤、例えば、米国特許第6,395,810号を参照。それらの内容は参照によって本明細書に組み込まれる。)

40

## 【0010】

50

エステル誘導体を作製するためにイソヘキシドを使用することに対する通常の欠点の1つは、副生成物として、またはイソヘキシドの反応に由来する副産物化合物の分解物として着色体を生じる合成反応の傾向である。一般に、着色体は、高温で酸素の存在下において形成される。エステルが可塑剤、分散剤、潤滑剤、香味料、溶媒などとして多くの有用性を示し、イソヘキシドエステルが可塑剤およびポリマーとして一般的に使用され、それらの変形が現行の材料と比較してこれらの分野における性能を向上させるために積極的に合成および研究されているなら、着色体が少なく純度の高い生成物を合成するためのさらに良好なプロセスが望まれる。着色体の形成を低減するための方法は、製造業者がさらに高品質で純粋な最終生成物を生成するのに役立つであろう。

## 【発明の概要】

10

## 【0011】

本開示は、イソヘキシドエステルからエステルを調製するための方法に部分的に関する。一般に、本方法は、生成混合物中における着色体の形成を230未満のA P H A値に制限しながら、還元ブレンステッド酸触媒の存在下において最大約250の温度で、イソヘキシドエステルを生成するのに十分な時間イソヘキシドと有機酸を反応させる工程を含む。本方法は、イソヘキシドまたは有機酸の調製において、還元ブレンステッド酸を用いた反応に先立って、現存の着色体または色形成前駆体化合物を低減させる工程をさらに含む。

## 【0012】

20

本精製プロセスの付加的な特徴および利点を以下の詳細な説明において開示する。当然のことながら、前述の概要ならびに以下の詳細な説明および例の両方は単に本発明を代表するものであり、特許請求される本発明を理解するために概要を示すことを意図する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0013】

【図1】本方法の実施形態によるイソソルビドエステルの例となる合成の図である。

【図2】本発明の実施形態に従って合成された異性体のガスクロマトグラフィー(G C)によって行われた定量分析から得られた結果のクロマトグラムである。

【図3】175において7時間、反応させた場合の、ホスホン酸(H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>)のパーセント触媒添加と、そのA P H A値およびイソソルビドのパーセント変換への影響との関係を示すグラフである。

【図4】2-エチル-ヘキサン酸(2 E H)の原料溶液と比較した場合のイソヘキシドエステル生成混合物のそれぞれの色の希薄化の程度の一連の写真であり、この混合物は、H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>触媒とともに反応させた(175、7時間)ものである。

【図5】それぞれ1重量%および5重量%のホスホン酸触媒添加を使用して、2 E Hの予め蒸留された溶液(A P H A 6)から205で7時間、調製されたイソヘキシド生成混合物のA P H A色の希薄化の写真である。

【図6】空気中で200に1時間供された約10gのイソソルビド生成混合物に関する高温熱ストレス試験の結果の写真である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0014】

40

## セクションI - 説明

再生不能な石油化学製品の代用品として大きな可能性をもたらすバイオマス由来の化合物として、1,4:3,6-ジアンヒドロヘキシトールは再生可能な分子実体として高く評価される二環式フラノジオールのクラスである。(便宜上、1,4:3,6-ジアンヒドロヘキシトールは、本明細書において以下「イソヘキシド」と呼ぶ。) 上述のとおり、イソヘキシドは、固有のキラル二官能基のため、最近、関心を得ている優れた化学的プラットフォームであり、合成できる既存および新規の両方の誘導体化合物の大幅な拡大を可能にする可能性がある。

## 【0015】

イソヘキシド出発材料は、それぞれイソソルビド、イソマンニドまたはイソイジドを作

50

製する既知の方法によって得られる。イソソルビドおよびイソマンニドは、対応する糖アルコールであるD-ソルビトールおよびDマンニトールの脱水から誘導することができる。イソソルビドはまた、市販の製品として製造業者から容易に入手することができる。第3の異性体であるイソイジドは、L-イドースから生成することができ、これは、まれに天然に存在するが、植物バイオマスから抽出することはできない。このため、研究者らは、イソイジドに対するさまざまな合成手法を精力的に探求している。例えば、イソイジド出発材料は、イソソルビドからのエピマー化によって調製することができる。L. W.

Wright, J. D. Brandner, J. Org. Chem., 1964年、29(10)、2979~2982ページにおいて、エピマー化は、珪藻土に担持されたニッケルを使用したNi触媒反応によって引き起こされる。この反応は、150気圧の圧力で220~240の温度などの比較的過酷な条件下において行われる。この反応は、約2時間後に安定な状態に達し、平衡混合物はイソイジド(57~60%)、イソソルビド(30~36%)およびイソマンニド(5~7~8%)を含む。イソイジドまたはイソマンニドから開始した場合、類似の結果が得られた。pHを10~11に上げると、ならびに温度およびニッケル触媒濃度を上げると、促進効果があることがわかった。同様の開示は、イソソルビドまたはイソマンニドを異性化することを提示している米国特許第3,023,223号において見出すことができる。さらに最近、P. Fuertesが、L-イジトールおよびL-ソルボースの混合物のクロマトグラフ分別によってL-イジトール(イソイジドの前駆体)を得るための方法を提示した(米国特許出願公開第2006/0096588号;米国特許第7,674,381B2号)。L-イジトールは、ソルビトールから開始して調製される。第1の工程において、ソルビトールは、発酵によってL-ソルボースに変換され、その後、それが水素化されてD-ソルビトールおよびL-イジトールの混合物になる。この混合物は、その後、L-イジトールおよびL-ソルボースの混合物に変換される。L-ソルボースからの分離後、L-イジトールは、イソイジドに変換することができる。このように、ソルビトールは、4工程反応において約50%の収率でイソイジドに変換される。(例えば、国際特許出願WO13125950号を参照)引用文献の内容は参考によって本明細書に組み込まれる。

#### 【0016】

##### A. イソヘキシドエステルの調製

フィッシャー-スペイアエステル化は、エステルの工業的調製に対する現在の標準的なプロトコールである。フィッシャー-スペイアエステル化は、ブレンステッドまたはルイス酸触媒を使用したカルボン酸による直接的なアルコールのアシル化に関する簡単なプロセスを包含する。ただし、強酸触媒の存在下においてイソヘキシドなどの熱の影響を受けやすい基質を変換する場合、色が問題になる。着色体の形成または増加を最小限に抑えながら目的のエステルの収率を比較的高く(例えば、55%~60%)することができる触媒を開発することによって下流処理ユニットの操作を最小限にすることが望ましい。

#### 【0017】

合成反応とその後の生成物の精製または脱色(例えば、結晶化、蒸留および/またはクロマトグラフィー)という少なくとも2つの操作工程を一般に含む従来の商業的エステル化プロトコールとは対照的に、本発明によるエステル化法はさらに単純である。本方法は、单一工程操作を含む。商業分野において、下流の処理を完全に省くことが望まれている。よって、無色(いわゆる、「無色透明」)であるか、もしくはそれに近い生成物または許容できる色規定内の生成物のいずれかを、後に精製をさらに必要としない単一の反応において作製することができるプロセスは、コストおよび効率の面で非常に有利であろう。

#### 【0018】

生成混合物の色の許容できるレベルを確認するために、参考によって本明細書に組み込まれる、American Public Health Associationに由来し、ASTM D1209によって定義されているAPHA色標準を用いる。(もともとは、廃水の色を示すことが意図されていたが、その使用は、他の工業的用途を含むよう拡大してきた。) APHAは、ハーゼンカラースケール試験と類似しており、プラ

10

20

30

40

50

チナ - コバルト ( Pt / Co ) 溶液を使用し、水の色は溶解した材料および粒子状材料の濃度の指標として使用できるであろう。不純物は濃く色づく場合があり、例えば、溶解したタンニンなどの有機化合物は色の濃い褐色になる場合がある。A P H A カラースケールは 0 ~ 5 0 0 であり、0 が無色であり、5 0 0 が最も色がついている。

【 0 0 1 9 】

本発明の特徴は、イソヘキシド化合物のエステル化の過程においてその場で作られることがある着色体を低減または除去する能力である。結果として生じる生成混合物中における着色体は、形成が妨げられるか、またはその量が最小限にされるかのいずれかである。本方法は、還元ブレンステッド酸触媒の存在下において、2 3 0 未満の A P H A 値を呈する生成混合物を得るのに十分な時間イソヘキシドとカルボン酸を反応させる工程を含む。一般に、生成混合物は、1 8 5 の A P H A 値を呈し、望ましくは、A P H A 値は 1 5 0 である。

【 0 0 2 0 】

イソヘキシドは、イソソルビド、イソマンニドおよびイソイオジドの少なくとも 1 つであってもよい。有機酸は、少なくとも、C<sub>2</sub> ~ C<sub>2</sub>6 を有するアルカン酸、アルケン酸、アルキン酸および芳香族酸であってもよい。イソヘキシドは、対応するエステルに少なくとも 4 0 % の変換率で変換され、変換率は約 5 0 % 以上が望ましい。

【 0 0 2 1 】

エステル化は、約 1 5 0 または 1 6 0 ~ 約 2 4 0 または 2 5 0 の範囲の温度で行われる。一般に、反応温度は、約 1 7 0 または 1 7 5 ~ 約 2 0 5 または 2 2 0 の範囲である。

【 0 0 2 2 】

還元ブレンステッド酸触媒は、イソヘキシドの量に対して少なくとも 0 . 5 重量 % の量で存在する。特定の実施形態において、還元ブレンステッド酸触媒の量が > 5 . 0 重量 % である場合、生成混合物は、主にジエステルを含む。他の実施形態において、還元ブレンステッド酸触媒が約 2 . 5 重量 % ~ 約 5 . 0 重量 % の量で存在する場合、生成混合物は、約 1 : 1 の比率のモノエステルおよびジエステルを含む。さらに別の実施形態において、還元ブレンステッド酸触媒の量が < 2 . 5 重量 % の量で存在する場合、生成混合物は主にモノエステルを含む。

【 0 0 2 3 】

表 1 は、比較例として商業的または潜在的価値のあるいくつかの従来の酸触媒種を生成物の色、触媒添加および変換率について還元ブレンステッド酸と比較して列記する。本明細書に記載される方法は、還元ブレンステッド酸として亜リン酸としても知られるホスホン酸 ( H<sub>3</sub> P O<sub>3</sub> ) の使用によって例示されている。表 1 において、比較例は、2 5 0 を超える A P H A 値を有する濃い色のついた生成物を生じる傾向があった。

【 0 0 2 4 】

10

20

30

## 【表1】

表1.触媒、触媒添加、パーセント(%)イソソルビド変換、APHA 色値

触媒	添加 (イソソルビド に対する重 量%)	APHA	% イソソルビド 変換
自触媒	0.0	500	23.39
Sn(II)2EH	9.9	500	66.23
Sn(II)2EH	5.1	500	42.11
(ブチル) <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	5.2	500	38.66
HaCl <sub>4</sub>	5.4	500	52.83
(ブチル) <sub>2</sub> Sn(ラウラート) <sub>2</sub>	5.1	306	35.28
ZrCl <sub>4</sub>	5.4	500	42.16
ZrCl <sub>4</sub>	5.1	500	47.98
(ブチル) <sub>2</sub> Sn(マレアート)	5.3	319	38.48
SnCl <sub>4</sub>	5.7	500	88.55
SnCl <sub>2</sub>	5.7	277	87.99
BiCl <sub>3</sub>	5.7	500	36.33
La(OTf) <sub>3</sub>	1.0	500	82.49
酸化ジブチルスズ(IV)	5.7	281	31.88
Fe(OTf) <sub>3</sub>	1.0	500	69.91
反応前混合物		96	
亜リン酸	11.6	131	93.99
亜リン酸	6.7	145	83.73
亜リン酸	4.9	153	74.08
亜リン酸	3.6	168	58.79
亜リン酸	1.3	180	40.92
亜リン酸	0.6	196	28.43

## 【0025】

特定の強いブレンステッドまたはルイス酸触媒（例えば、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）は着色体を生成することになる。本発明者らは、2-エチルヘキサン酸の対応するモノおよびジエステルへのイソソルビドの高変換をもたらす還元ブレンステッド酸ならびに1つまたは複数のブレンステッドおよび/またはルイス酸を含めると、生成物中の着色物体の蓄積を同時に軽減することもできることを発見した。エステル化の生成混合物の色合いは、還元ブレンステッド酸触媒の濃度が高くなる程薄くなる。

## 【0026】

特定の還元ブレンステッド酸種は、結晶性固体で、商業的に入手可能で安価な、強酸性度（pKaが約1）をもつ亜リン酸としても知られるホスホン酸（H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>）である。この材料は、フィッシャーエステル化の状況における高い触媒活性と、生成混合物の際立った色の希薄化との両方を引き出す。今まで、本発明者らは、ホスホン酸はこの点について、カルボン酸を用いたイソヘキシドのアシル化の触媒反応におけるブレンステッド酸として、生成物の色の軽減、または高イソヘキシド変換のいずれに関しても、大きな注目を

10

20

30

40

50

集めてはこなかったと考えている。さらに、今回、ホスホン酸は、高い反応性および付隨する色の軽減の両方を示すものである。

#### 【0027】

よって、驚くべきことに、ブレンステッド酸であるホスホン酸は、イソヘキシドからのエステルの作製を触媒しその変換率を増加させるのを助けるが、それだけでなく、十分な量（例えば、1.0重量%；好ましくは、1.5重量%または2.0重量%）で使用されると生成混合物中の望ましくない着色体の発生を著しく低減するのにも役立つことを発見した。特定の実施形態によると、ホスホン酸は、イソソルビドの2-エチルヘキサン酸のモノおよびジエステルへのエステル化において、極めて効果的な触媒活性（約80%～95%）（すなわち、塩化スズに関して示されるのと同様の効果、約87%～89%）を示す。10

#### 【0028】

ホスホン酸は、生成混合物中における着色体の形成または蓄積を効果的に制御および妨害する顕著な抗酸化性も示しながら、対応するモノおよびジエステルへの高イソソルビド変換をもたらすことを証明した。

#### 【0029】

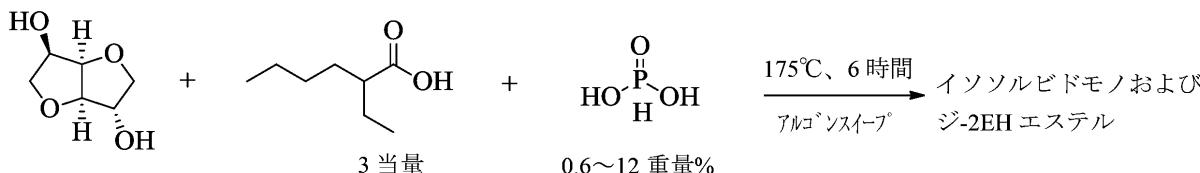
ホスホン酸は、アシル化反応に対する触媒として働くだけでなく、溶液中の着色体の形成を軽減するのを助ける強力な還元剤ももたらす。理論に縛られるべきではないが、ホスホン酸は、着色体前駆体と相互に作用して前駆体が着色実体への変化するのを防ぐことができると考えられる。スキーム1は、この反応の一実施形態を示す。反応は、無溶媒で実施される。20

#### 【0030】

スキーム1. イソソルビドの2-エチルヘキサン酸(2EH)のモノおよびジエステルへのホスホン酸(H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>)触媒フィッシャーエステル化。

#### 【0031】

#### 【化2】



30

#### 【0032】

本方法によると、イソヘキシドの対応するエステルへの変換率は最低約40%～50%である。典型的には、イソヘキシド変換率は、約55%以上、さらに典型的には、約65%または70%以上（例えば、約75%、80%、84%、87%、90%、92%、95%またはそれ以上）である。

#### 【0033】

本明細書に記載の方法は2-エチルヘキサン酸を用いて例示されるが、本方法は、有機酸が反応混合物に対して可溶性でありさえすれば、イソヘキシドを用いたエステル化に望ましい、大きさがC<sub>2</sub>～C<sub>2</sub>6のアルカン酸、アルケン酸および芳香族酸を含むあらゆる有機酸との使用に適している。40

#### 【0034】

ホスホン酸は、200でリン酸とホスフィンに分解することが報告されているが、表2の結果によって証明されるとおり、この温度におけるエステル化プロセス/着色体の軽減に有害な影響を及ぼしてはいないようであり、ここでは、イソソルビドは、205で7時間行われた反応から最小限の色の増加で、対応するエステル、主にジエステルへの完全な変換を示した。

#### 【0035】

## 【表2】

表2.蒸留2-エチル-ヘキサン酸(2EH)との  
 $H_3PO_3$ 触媒イソソルビドエステル化、205°C、7時間。

サン プル	比較	添加(イソソルビド に対する重量%)	APHA(色)	%イソソルビド 変換
1.	反応前混合物 未蒸留2EH		96	
2.	反応前混合物 蒸留2EH		6	
3.	自触媒作用	0	263	5時間で57
4.	ホスホン酸	1.20	136~138	5時間で85
5.	ホスホン酸	5.48	98	5時間で100

## 【0036】

色を最小限にするためのプロセスの一部として、例えば、エステル化の前にアルカン酸（アルケン酸もしくはアルキン酸を使用してもよい）を蒸留することによって出発試薬を予め精製するか、またはその他の精製技術のうち、後に続くクロマトグラフィーを実施するかのいずれかをすることができる。それぞれ約1重量% (APHA 136~138) および5重量% (APHA 98) の濃度で生成混合物中にホスホン酸を使用した結果は、自触媒作用の値 (APHA 263) と比較して相対的に良好な色の希薄化を示し、色は、蒸留された透明な2EH溶液 (APHA 6) のものとさらに一層近かった。

## 【0037】

ホスホン酸の特有の特徴は、反応を触媒するだけでなく、好都合な還元剤の潜在能力も有し、それにより、リン酸をさらに酸化することができる。イソヘキシドのエステル化の分野において、ホスホン酸は、今まで選別されたもののうち高イソソルビド変換および色の軽減の両方を認識する唯一の触媒である。さらに、そのような挙動（積極的な触媒作用、色への関与）に関する先行文献は認められていない。

## 【0038】

次亜リン酸 ( $H_3PO_2$ ) の水溶液も使用してきた。反応の速度論は、それぞれが1に近い $pK_a$ を有するので、次亜リン酸およびホスホン酸のものと類似している可能性がある。しかしながら、これらの酸に関して比較した触媒作用は、それぞれの酸が色を軽減する際に示す化学的性質が異なる可能性が高いことを示唆している。次亜リン酸は130で分解し、50%水溶液としてのみしか得ることができない。次亜リン酸は、水の存在のため本反応系におけるホスホン酸と同様の様式では機能しないであろう。

## 【0039】

例となる方法として、イソヘキシド（例えば、イソソルビド）のカルボン酸（例えば、2-エチルヘキサン酸）との酸触媒エステル化に関する本合成プロトコールは、以下を含む：PTFEコーティングされた先が細い磁気攪拌子を備えた500mLの3つ口丸底フラスコにイソソルビド50g (0.342mol)、2-エチルヘキサン酸148g (1.026mol) および（イソソルビドに対して）5重量%の酸触媒を仕込む。フラスコの首にはディーン-スタークトラップ、アルゴンラインおよび中心をステンレス鋼熱電温度計が貫通したゴムセプタムが装着されている。そのフラスコは油浴に浸され、同時の勢いのあるアルゴンスイープを伴って175℃に加熱される。毎時間アリコートが抜かれ、ガスクロマトグラフィーによって分析される。反応は、7時間の時点で停止される。図1は、イソソルビド2EHモノエステルを合成するための本方法の実施形態について説明している。

## 【0040】

10

20

30

40

50

図2は、上記反応により合成された2セットの4つの異性体のガスクロマトグラフィー(GC)によって行われた定量分析から得られた結果の代表的なクロマトグラムである。  
【0041】

触媒添加、温度および時間の3つ要素の相互作用により、少量の着色体をもたらすエステル化反応の操作が容易になるようであり、これは、より透明な生成物につながり、下流の精製の必要性を最小限にする。酸触媒が大量な程、多くの着色体を生じる傾向があるという従来の見解の直観に反して、ホスホン酸を使用することの利点および予想外の結果の1つは、酸の触媒添加を増加させるにつれ着色体の出現が減少する傾向があることである。図3は、175において7時間、反応させた場合のホスホン酸( $H_3PO_3$ )のパーセント触媒添加と、そのAPHA値およびイソソルビドのパーセント変換への影響との関係を示すグラフである。酸触媒濃度が1.3重量%から11.6重量%まで増加するにつれ、生成混合物のAPHA色値が181から137まで低下し、変換率が約45%から約94%まで増加している。

## 【0042】

図4は、本プロセスに従ってアシル化されたイソソルビド生成物のいくつかの写真を示している。添付の写真は、ホスホン酸の二重の役割である触媒効果および酸素捕捉効果を強調している。それぞれ1重量%、B、2.5重量%、C、5重量%、Dおよび10重量%、Eの触媒添加でホスホン酸とともに反応させた(175で7時間)生成混合物サンプルは、APHA色度計値が96の原料2-エチルヘキサン酸Aと比較して、色が薄くなり(それぞれAPHA値が192、175、145および137)、同時にイソソルビドの変換率が、それぞれ43.56%、55.22%、86.52%から99.39%まで増加した。言い換えると、より大量の触媒を用いると、高いイソヘキシドの収率または変換を達成すると同時に、なおもAPHA値が約200未満の良好な色品質の透明な溶液を維持することができる。表1および3に、それぞれ205および175で7時間反応させたこの現象に関する試験結果の概要を示す。

## 【0043】

## 【表3】

表3. $H_3PO_3$ 触媒作用の結果:イソソルビドとの2-エチル-ヘキサン酸のエステル化、175°C、7時間。

サンプル	添加(イソソルビドに対する重量%)	APHA(色)	%イソソルビド変換	エキソ/エンド(平均値)	エキソ/エンド(標準偏差)	%CV
1. 比較	0	96				
2.	11.6	137	93.99	4.05	0.07	1.59
3.	6.7	145	87.73	3.95	0.08	2.02
4.	4.9	151	85.92	4.09	0.08	2.02
5.	3.6	168	58.79	4.02	0.10	2.37
6.	1.3	181	44.92	3.96	0.08	2.00

注:一般に使用される触媒のサンプルからの生成混合物は>275のAPHAを示す。

## 【0044】

さらに、表3の結果のとおり、ホスホン酸は、イソヘキシド分子のエキソ-OHに対してエンド-OHよりも約4:1の比率で高い位置選択性を示すことを示唆する。

## 【0045】

図5は、205で7時間の2EHの予め蒸留された溶液(APHA 6)と比較した場合の、それぞれ1重量%および5重量%のホスホン酸触媒添加の増加に関連したイソヘキシド生成混合物のAPHA色値(APHA 136、98)の低下を示す写真である。

## 【0046】

10

20

30

40

50

図6は、色を軽減するための酸触媒の酸素を捕捉する潜在力を調査するための高温熱ストレス試験の結果の写真を示している。試験サンプルは、イソソルビド生成混合物約10gを含み、これは、空气中で200に1時間供された。この結果は、イソソルビドの熱による酸化分解から生じた着色物体前駆体を無力にする良好な酸素捕捉性能および／または能力の、イソソルビド混合物に付加されたホスホン酸の量に関する領域を示唆している。ホスホン酸を含まないイソソルビド生成物サンプルは非常に薄い透明な色(APHA約76)を示す一方で、ホスホン酸量が約90,000ppm(900mg)の溶液は深い濃い色(APHA500)を示す。それぞれ約100ppm、300ppm、1000ppmのホスホン酸添加において、濃度が高くなる程、溶液の色が薄くなる(それぞれ、APHA>500、278、191、158)。しかしながら、約40,000ppm(400mg)の濃度では、溶液の色が再び濃くなる(APHA465)。これは、ホスホン酸の量に関するこの領域には約2,000ppm(0.2重量%) (APHA98)～約5,000ppm(0.5重量%)または約10,000ppm(1.0重量%)の間に下限および上限があり、これが着色体発生を比較的に低いレベル、約76～約105の間のAPHA値に制御することを維持するのに効果的である。

【0047】

【表4】

表4、イソヘキシドの2-エチル-ヘキサン酸とのホスホン酸触媒エステル化

イソヘキシド	触媒添加 (イソヘキシドに対する重量%)	APHA (無溶媒、色度計)	パーセント(%) イソヘキシド変換
イソソルビド	4.9	151	85.92
イソマンニド	5.3	210	75.27
イソイオジド*	5.2	187	99.69

\*純度約80%、THF飽和

【0048】

表4に示す3つの特定のイソヘキシドに関して、ホスホン酸触媒を使用して反応させた場合、イソソルビド(APHA151)がイソイオジド(APHA187)またはイソマンニド(APHA210)のいずれかと比較してもより良好な色の希薄化を伴い最高の性能を示している。これは、イソマンニドおよびイソイオジドの性質による可能性がある。イソマンニドは、イソソルビドよりもはるかに熱酸化的に不安定である。それにもかかわらず、イソマンニドに関する210のAPHA値は、一般よりはるかに低い色生成である。通常、イソマンニドは従来の触媒を用いてエステル化されると、生成物は500をはるかに上回るAPHA色値を示すことになる。別の例において、イソマンニドは、7時間にわたり175において(イソマンニドに対して)7.6重量%のホスホン酸とともに反応し、89.44%のイソマンニド変換をもたらす(APHA210)。表に示される特定のイソイオジドサンプルは相当量のTHFを含み約80%純粋であり、これは、熱酸化分解、よって着色体形成が容易にされやすい化学種である。本発明者らは、さらに高い純度のイソイオジドサンプル(例えば、100%に近い純度)について、示されたものよりも大きな色の低下を見ることになるとを考えている。イソイオジド生成物は、イソソルビドサンプルと同等の色合い、またはそれよりも良好な色合いを有することになる。

【0049】

本方法に従って調製された150のAPHA値を有するイソヘキシドエステル(例えば、イソソルビドエステル)からポリエステルを作製することができる。よって、本明細書に記載される方法に従って作製されたイソヘキシドエステルモノマーを得て、そのイソヘキシドエステルモノマーを単独または追加のモノマーとともに重合させることによってポリエステルを作製する方法を利用することができる。

10

20

30

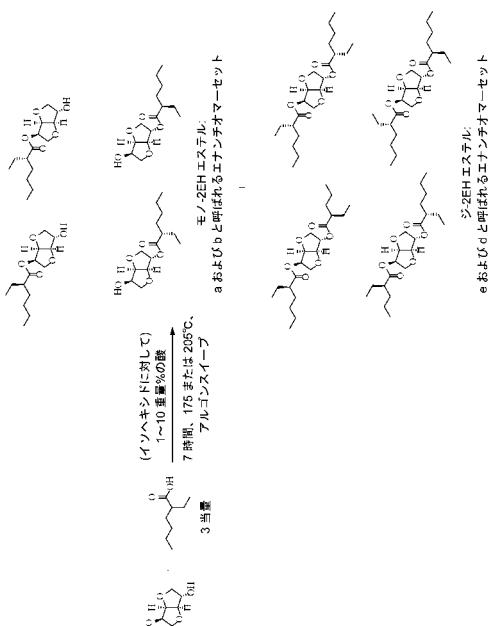
40

50

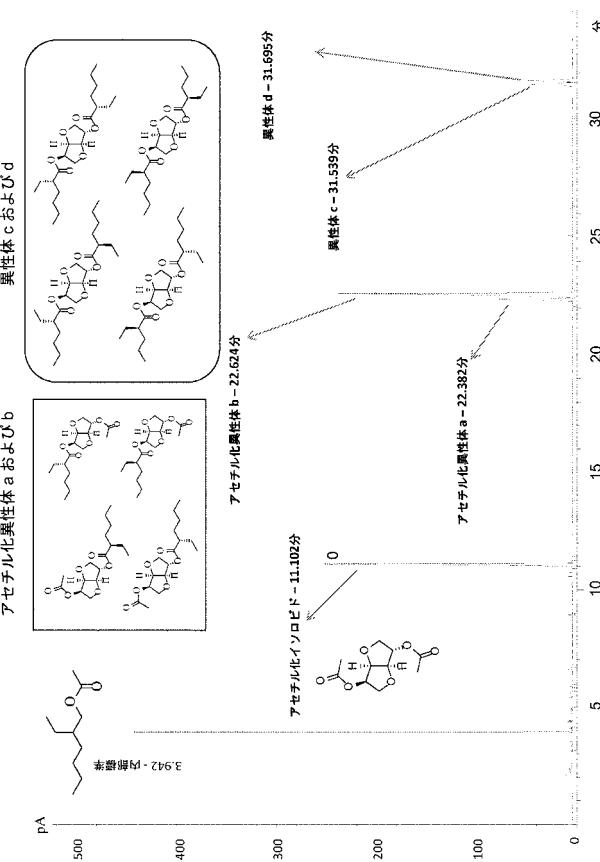
## 【0050】

本発明を例として概説的および詳細に記載してきた。当業者は、本発明は、必ずしも具体的に開示された実施形態に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲またはその均等物によって規定される本発明の範囲から逸脱することなく改変および変形が行われてもよく、本発明の範囲内で使用され得る現在知られている、もしくは開発されることになるその他の等価の構成要素を含むことを理解する。したがって、変更が別段、本発明の範囲から逸脱しない限り、その変更は本発明に含まれるものと解釈されるべきである。

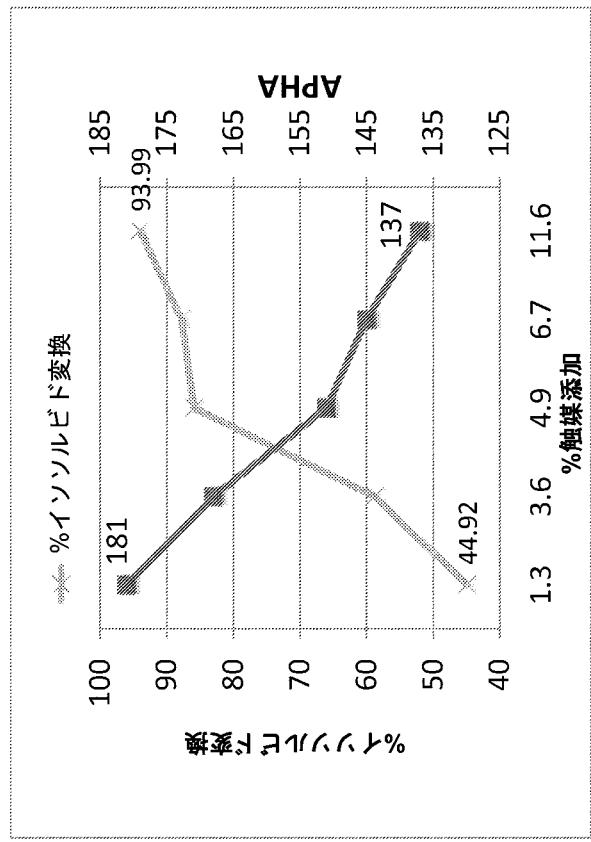
【図1】



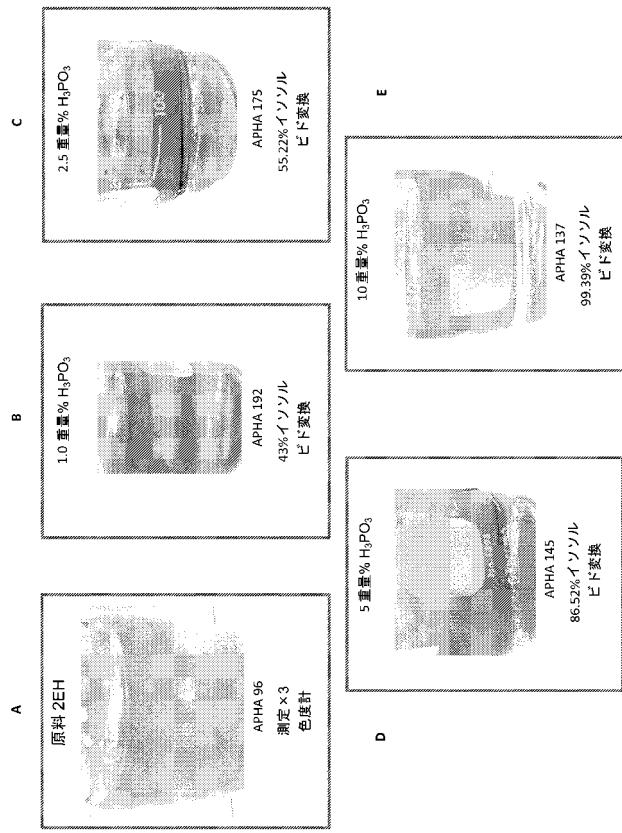
【図2】



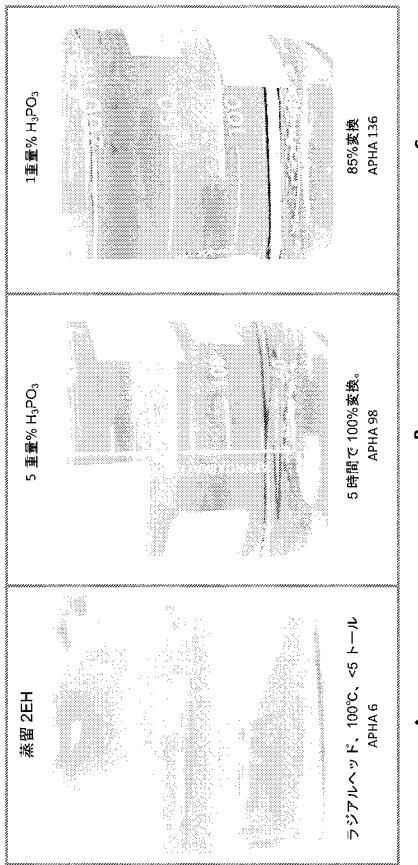
【図3】



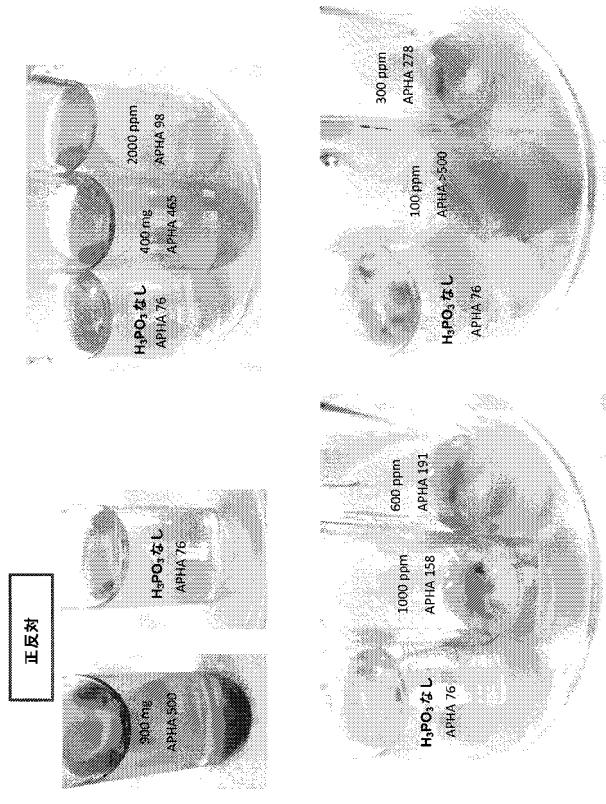
【図4】



【図5】



【図6】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/066301
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D 493/04 (2015.01) CPC - C07D 493/04 (2014.11) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C07D 493/04; C08K 5/1535; C09F 1/04; C11D 3/20 (2015.01) CPC - C07D 493/04; C08K 5/1535; C09F 1/04; C11D 3/20 (2014.11) (keyword delimited)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 510/220; 524/109; 530/213; 549/464 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google. Search terms used: Isohexide, isosorbide, dianhydrohexitol, ester, APHA.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/175237 A1 (EVONIK OXENO GMBH) 27 December 2012 (27.12.2012) See machine translation	1-6, 9-11, 14, 18, 19
Y	US 8,609,872 B2 (FUERTES et al) 17 December 2013 (17.12.2013) entire document	7, 8, 12, 13, 15-17, 20, 21
Y	4,690,783 A (JOHNSON JR) 01 September 1987 (01.09.1987) entire document	7, 12, 13, 15-17
Y	US 2012/0035090 A1 (BREFFA et al) 09 February 2012 (09.02.2012) entire document	8, 20
Y	BERSOT et al. Efficiency Increase of Poly(ethylene terephthalate-co-isosorbide terephthalate) Synthesis using Bimetallic Catalytic Systems. Macromol. Chem. Phys. 212: 2114-2120, 2011. [retrieved on 08.01.2015] Retrieved from the Internet. <URL: http://www.readcube.com/articles/10.1002%2Fmacp.201100146?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1>. page 2114	16, 17 21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 09 January 2015	Date of mailing of the international search report <b>23 FEB 2015</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ステンスラッド , ケネス

アメリカ合衆国 , イリノイ州 62522 , ディケーター , ウエスト ウィリアム 2017

(72)発明者 ハグバーグ , エリック

アメリカ合衆国 , イリノイ州 62522 , ディケーター , ウエスト リバービュー アベニュー  
1855

(72)発明者 ロッカフェロー , エリン

アメリカ合衆国 , イリノイ州 62521 , ディケーター , ノース レイク ショア ドライブ  
345

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC12 DD04 EE05 FF15 HH05 KK11 LL03 LL07

LL10

4H039 CA66 CD30

4J029 AA03 AB07 BF30 HB02