



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월19일

(11) 등록번호 10-1748827

(24) 등록일자 2017년06월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 301/36 (2006.01) C07D 303/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 301/36 (2013.01)
C07D 303/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0084797
(22) 출원일자 2016년07월05일
심사청구일자 2016년07월05일
(56) 선행기술조사문헌
학술대회 초록(44th Western Regional Meeting of
the American Chemical Society, 2013.10, pp.
wrm-56)*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
박찬필
대전광역시 서구 도안동로 183, 1506동 304호 (도
안동, 도안아이파크아파트)
임효진
충청남도 논산시 해월로 137, 102동 104호 (반월
동, 한청리츠빌아파트)
김지은
대전광역시 유성구 도안대로 560, 103동 1406호
(봉명동, 도안마을1단지)
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 김동원

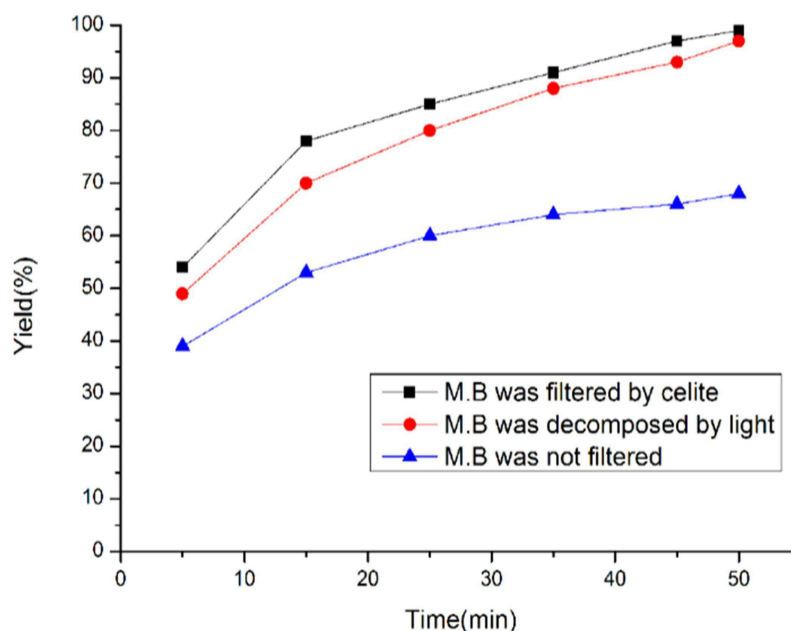
(54) 발명의 명칭 에폭시 알콜의 제조 방법

(57) 요약

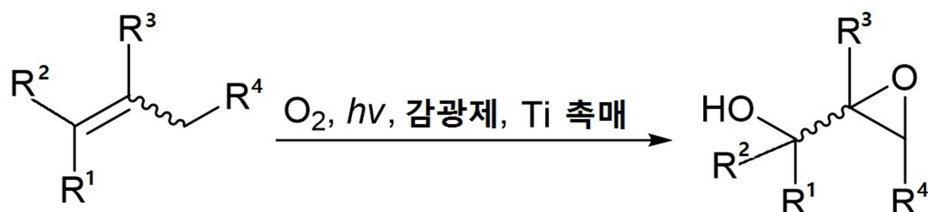
본 발명은 유기합성에서 주요한 빌딩 블록인 에폭시 알콜 화합물을 흔히 구할 수 있고 저렴한 출발물질로부터 간편하게 합성할 수 있는 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 하기 반응식 1의 (A) 올레핀의 광산소화 반응 단계 및 (B) 광산소화 반응의 산물의 에폭시화 반응 단계에 의한 에폭시 알콜의 제조방법에 있어서, 하기 반응식 1의

(뒷면에 계속)

대표도 - 도3

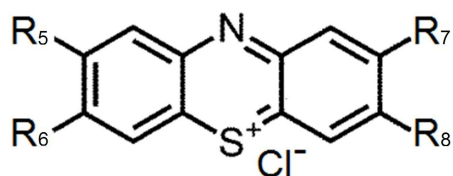


올레핀과 감광제 및 Ti 촉매를 혼합하여 미세반응기의 투명한 미세반응용 유로에 주입하는 한편, 감광제로서 하기 화학식 1의 메틸렌블루 유도체를 사용하여, 미세반응기의 미세반응용 유로에 빛을 조사하는 것에 의해, 올레핀으로부터 텀덤 반응에 의해 에폭시 알콜을 제조하는 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법에 관한 것이다.



[반응식 1]

단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 H, 또는 C1~C12의 알킬기 또는 아릴기이다.



[화학식 1]

단, R_5 와 R_7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C1~C12의 알킬기이고, R_6 와 R_8 은 각각 독립적으로 $-NR_9R_{10}$, $-NR_{11}R_{12}$ 이며, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 는 각각 C1~C6의 알킬기로, R_9 와 R_{10} , R_{11} 와 R_{12} 는 각각 함께 6각형의 고리를 이루거나, O 또는 N 원자를 추가로 포함하는 헤테로 고리를 이루도록 서로 연결될 수 있다.

(56) 선행기술조사문헌

학술대회 초록(44th Western Regional Meeting of the American Chemical Society, 2013.10, pp. wrm-55)*

JP2007230908 A

논문(J. Org. Chem., 2005, 70 (13), pp 5313-5315)

논문(Carbohydrate Research

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 2015-1077-01
 부처명 교육부
 연구관리전문기관 충남대학교 산학협력단
 연구사업명 2015년 충남대학교 자체연구과제 지원 사업
 연구과제명 미세화학반응기를 이용한 광화학 반응 연구
 기 여 율 1/3
 주관기관 충남대학교
 연구기간 2015.09.01 ~ 2016.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 2016M3A9E1918314
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 연구장비 엔지니어 양성 사업
 연구과제명 연구장비전문교육기관지원
 기 여 율 1/3
 주관기관 충남대학교
 연구기간 2016.05.01 ~ 2017.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 2015R1A2A2A01007915
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 개인연구지원사업(중견연구)
 연구과제명 미세화학반응기 기반 신규 에너지원 연구
 기 여 율 1/3
 주관기관 충남대학교
 연구기간 2016.05.01 ~ 2017.04.30

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

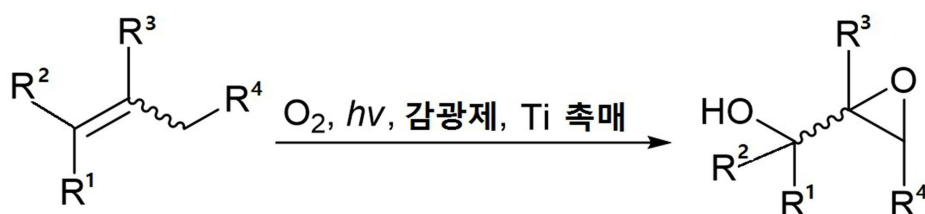
하기 반응식 1의 (A) 올레핀의 광산소화 반응 단계 및 (B) 광산소화 반응의 산물의 에폭시화 반응 단계에 의한 에폭시 알콜의 제조방법에 있어서,

하기 반응식 1의 올레핀과 감광제 및 Ti 촉매를 혼합하여 미세반응기의 투명한 미세반응용 유로에 주입하는 한편,

감광제로서 하기 화학식 1의 메틸렌블루 유도체를 올레핀 화합물에 대해 0.0025~0.01당량을 사용하여,

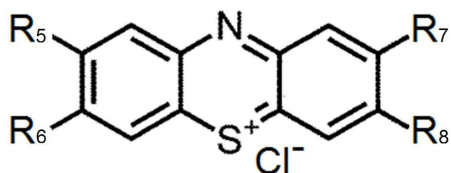
미세반응기의 미세반응용 유로에 빛을 조사하는 것에 의해,

올레핀으로부터 텐덤 반응에 의해 에폭시 알콜을 제조하는 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법.



[반응식 1]

단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 H, 또는 C1~C12의 알킬기 또는 아릴기이다.



[화학식 1]

단, R_5 와 R_7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C1~C12의 알킬기이고, R_6 와 R_8 은 각각 독립적으로 $-NR_9R_{10}$, $-NR_{11}R_{12}$ 이며, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 는 각각 C1~C6의 알킬기로, R_9 와 R_{10} , R_{11} 와 R_{12} 는 각각 함께 6각형의 고리를 이루거나, O 또는 N 원자를 추가로 포함하는 헤테로 고리를 이루도록 서로 연결될 수 있다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 반응을 위해 조사되는 광원은 백색광이거나 590~660nm 사이의 파장을 갖는 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서,

Ti 촉매는 올레핀 화합물에 대해 0.05~0.5 당량을 사용하는 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서,

상기 미세반응기의 반응용 유로는 기체 투과성 재질로 하기 제2튜브의 내부에 삽입되는 제1튜브의 내부 공간에 의해 형성되는 제1채널과, 상기 제1튜브의 외경보다 내경이 큰 광 투과성 재질의 제2튜브와 제2튜브의 내부에 삽입된 제1튜브 사이의 공간에 의해 형성된 제2채널로 이루어지며, 제1채널과 제2채널 중 하나의 채널로는 산소가, 다른 채널로는 산소 이외의 반응물질의 혼합액이 주입되는 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 반응물질의 혼합액이 주입되는 채널의 두께는 0.05~10mm인 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유기합성에서 주요한 빌딩 블록인 에폭시 알콜 화합물을 흔히 구할 수 있고 저렴한 출발물질로부터 간편하게 합성할 수 있는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 에폭시 알콜(epoxy alcohol)은 유기합성에서 매우 중요한 빌딩 블록(building block) 중의 하나로, 다양한 친핵체와의 반응을 통하여 의약품 및 기능화된 천연물의 합성 등에 광범위하게 사용되고 있다.

[0003] 에폭시 알콜의 합성 방법으로는 산화제와 금속 촉매를 이용하여 알릴릭 알콜(allylic alcohols)을 에폭시화 하는 방법이 가장 일반적으로 사용되어 왔다. 그러나 상기 반응의 출발물질인 알릴릭 알콜은 제조 공정 상 여러 가지 부생성물과 이성질체가 함께 생성될 수 있어 수율이 높지 못하고, 정제도 곤란하여 가격이 고가이므로 이를 사용하여 제조한 에폭시 알콜 또한 가격이 높아질 수밖에 없다.

[0004] Adam 등(J. Am. Chem. Soc., 1989, 111(1) 203-212)은 올레핀 유도체의 광산소화 반응(photooxygenation)을 통해 알릴릭 하이드로퍼옥사이드(allylic hydroperoxide)를 합성한 후, 알릴릭 하이드로퍼옥사이드의 에폭시화 반응을 진행함으로써 올레핀 유도체로부터 에폭시 알콜을 합성할 수 있는 방법을 보고하였다. 상기 방법은 별도의 산화제가 필요하지 않고 산소만을 산화제로 이용하여 친환경적으로 에폭시 알콜을 제조할 수 있으며, 더 나아가 중간 산물인 알릴릭 하이드로퍼옥사이드를 정제하지 않고 순차적인 반응(이하에서 설명하는 협의의 원-포트 반응)에 의해 에폭시 알콜을 합성할 수 있다는 점에서 크게 주목을 받았다(도 1 참조).

[0005] 원-포트(one-pot) 반응은 2 단계 이상의 반응을 연속적으로 수행하는 데 있어서, 중간 생성물의 단리·정제 과정을 거치지 않고 동일 반응용기에서 목표 화합물을 얻는 합성 방법이다. 이러한 원-포트 반응은 반응 중간체 분리에 필요한 시간을 절약해 주며 중간 생성물의 단리·정제에 따른 물질의 손실을 피할 수 있으므로 반응 수율을 높일 수 있는 매우 매력적인 합성법이다. 광의의 원-포트 반응은 반응 방법에 따라 두 가지로 나눌 수 있다. 첫번째는 협의의 원-포트 반응으로 각 단계에 필요한 시약들과 반응물들을 순차적으로 첨가해 주면서 각 단계에 적합한 반응 조건들을 제공해 주는 방식이다. 다른 하나는 소위 텐덤 반응으로 불리우는 것으로 각 단계의 반응에 필요한 모든 시약과 반응물을 동시에 단일 용기에 투입한 후 동일 반응 조건하에서 최종 생성물을 얻는 방식이다. 이하에서는 협의의 원-포트 반응을 간단히 원-포트 반응으로, 후자 방식의 원-포트 반응을 텐덤 반응으로 칭한다.

[0006] 텐덤 반응은 반응 조건의 변화가 없어서 공정이 매우 단순하며, 각 단계의 반응 결과를 분석하거나 종결시키는

데 필요한 시간을 계산할 필요가 없고, 특히 중간체가 불안정한 화합물의 경우에 반응이 더욱 효율적으로 진행될 수 있다. 또한 필요한 시약과 용매의 양을 최소화 할 수 있고, 폐기물의 양도 최소화 할 수 있으며 반응시간 또한 단축될 수 있다는 점에서 매우 매력적인 합성 방법이다.

[0007] 하지만 텐덤 반응이 가능하기 위해서는 각 단계 반응의 수율이 높아야 하며, 각 단계에 사용되는 모든 반응 시약과 용매, 촉매, 생성물들 간에 반응을 저해하는 상호작용이 없거나, 다음 반응의 수율 향상에 도움이 되는 방향으로 상호작용하여야 하고, 동일 반응 조건하에서도 모든 단계의 반응이 효율적으로 진행되어야 한다. 만일 동시에 투입된 시약들끼리 반응하여 부산물을 형성하거나, 다음 단계의 반응을 저해하는 등의 문제가 발생한다면, 모든 시약과 반응물들을 동시에 투입하고 동일 반응 조건하에서 반응들을 진행시키기는 어렵게 된다.

[0008] Adam 등이 제안한 에폭시 알콜의 제조방법 역시 단계별로 진행하는 경우, 각각의 반응 전환율이 높다는 이점이 있지만 중간체의 정제 과정으로 인하여 공정 시간이 길어지고 전체 수율이 저하되는 문제가 있다. 이에 반해 원-포트 반응은 정제된 중간체를 사용한 단계별 반응에 비해 두번째 단계인 에폭시화 반응에 필요한 시간이 길어지고, 반응 수율 역시 크게 저하되는 문제점이 있다. Adam 등은 1989년 텐덤 반응에 의해서도 에폭시 알콜 화합물을 제조할 수 있음을 보고하였으나, 고가의 촉매를 당량으로 사용하지 않는 한 반응시간도 너무 오래 걸릴 뿐 아니라 수율 역시 너무 낮은 등의 여러 가지 문제를 해결하지 못하였다. 특히, 메틸렌블루에 비하여 반응시간이 길어지는 단점이 있는 tetraphenylphosphine을 감광제로 사용하였을 경우에만 낮은 수율의 텐덤 반응이 가능하였다. 이에 이후 발표하는 논문들(J. Am. Chem. Soc., 1993, 115 7226-7231., Eur. J. Org. Chem. 1998, 907-912)에서는 텐덤 반응의 장점에도 불구하고, 원-포트 반응 또는 단계별 반응에 의해 에폭시 알콜을 제조한 결과를 보고하였다.

[0009] 또 다른 에폭시 알콜의 제조방법으로서 미국 등록특허 4,182,722호는 IB족 또는 VIII족의 금속과 V족의 이원금속 촉매 시스템을 이용하여 올레핀으로부터 에폭시 알콜을 직접 제조하는 방법을 게시하였다. 그러나 단 하나의 예에서만 변환 효율이 41%일 뿐으로 변환 효율이 너무 낮아 실제의 대량 합성에 이용하는 데에는 적용이 어렵다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 미국 등록특허 4,182,722호

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 203-212.
(비특허문헌 0002) J. Am. Chem. Soc., 1993, 115 7226-7231.
(비특허문헌 0003) Eur. J. Org. Chem. 1998, 907-912.

발명의 내용

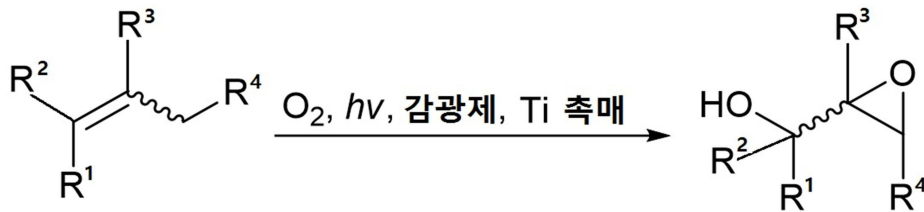
해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 올레핀으로부터 에폭시 알콜을 빠르고 간편하게 합성하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

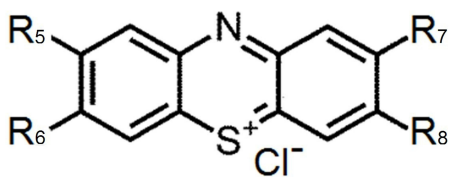
[0013] 하기 반응식 1의 (A) 올레핀의 광산소화 반응 단계 및 (B) 광산소화 반응의 산물의 에폭시화 반응 단계에 의한

에폭시 알콜의 제조방법에 있어서, 하기 반응식 1의 올레핀과 감광제 및 Ti 촉매를 혼합하여 미세반응기의 투명한 미세반응용 유로에 주입하는 한편, 감광제로서 하기 화학식 1의 메틸렌블루 유도체를 사용하여, 미세반응기의 미세반응용 유로에 빛을 조사하는 것에 의해, 올레핀으로부터 텐덤 반응에 의해 에폭시 알콜을 제조하는 것을 특징으로 하는 에폭시 알콜의 제조방법에 관한 것이다.



[반응식 1]

단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 H, 또는 C1~C12의 알킬기 또는 아릴기이다.



[화학식 1]

단, R_5 와 R_7 은 각각 독립적으로 수소 또는 C1~C12의 알킬기이고, R_6 와 R_8 은 각각 독립적으로 $-NR_9R_{10}$, $-NR_{11}R_{12}$ 이며, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 는 각각 C1~C6의 알킬기로, R_9 와 R_{10} , R_{11} 와 R_{12} 는 각각 함께 6각형의 고리를 이루거나, O 또는 N 원자를 추가로 포함하는 헤테로 고리를 이루도록 서로 연결될 수 있다.

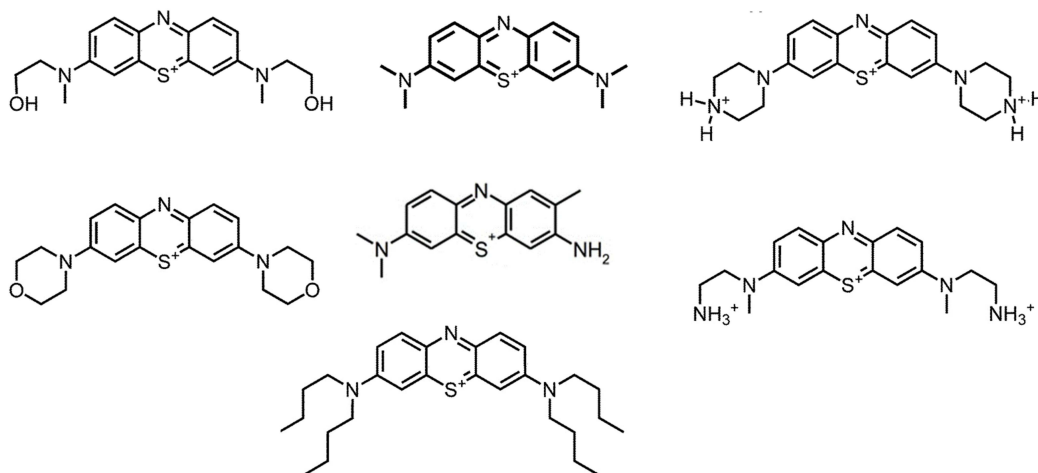
올레핀으로부터 에폭시 알콜을 제조하는 공정은 도 1에 도시된 바와 같이 (A) 광산소화 반응 단계 (B) 에폭시화 반응 단계의 두 단계를 거쳐 진행된다. 사전실험에 의하면, (A) 단계의 반응산물을 셀라이트로 여과하여 과량의 감광제를 제거한 후 에폭시화 반응을 진행하면, 중간 산물의 정제과정 없이 반응물만 순차적으로 투여하는 원-포트 반응에 비해 짧은 반응시간 내에 높은 수율로 반응이 진행됨을 확인할 수 있었다. 또한 감광제를 (A) 단계의 반응액에 추가로 투여한 후 에폭시화 반응을 진행하면 반응속도가 더욱 지연되어 광산소화 반응액 중 남아있는 감광제가 에폭시화 반응의 속도 및 수율 저하의 원인이 됨을 의미하였다.

이에 본 발명자들은 ① 회분식 반응기에서는 산소와 반응액의 접촉 면적이 작고 빛이 조사되는 면적이 작아 광산소화 반응 속도가 느리지만, 미세반응기를 이용하면 기-액 간 광반응 효율이 증가한다는 것, ② 사전실험 결과로부터 광산소화 반응 후 남아있는 감광제가 에폭시화 반응을 저해한다는 것, ③ 따라서, 광산소화 반응에 필요한 최소한의 감광제를 사용하면 에폭시화 반응에 미치는 영향을 최소화할 수 있다는 것, ④ 메틸렌블루 유도체들은 다른 감광제들에 비해 빛에 의한 분해가 빠르게 일어난다는 것과 ⑤ 광산소화 반응 속도가 빛에 의한 메틸렌블루 유도체의 분해속도보다 빠르다면 생성된 하이드로퍼옥사이드의 에폭시화 반응 시 빛의 조사에 의해 메틸렌블루 유도체를 제거할 수 있다는 것을 종합적으로 고려하여 감광제로서 메틸렌블루 유도체를 사용하고, 미세반응기에서 반응시키는 것에 의해 텐덤 반응으로 올레핀으로부터 에폭시 알콜을 효율적으로 제조할 수 있을 것이라는 가능성을 제시하고, 이를 확인하는 것에 의해 본 발명을 완성하였다.

본 발명의 반응은 미세반응기에서 흐름식으로 진행될 수도 있으며, 회분식으로 진행될 수 있다. 즉, 미세반응기의 반응용 유로에 반응액을 채운 채 빛을 조사하여 반응을 시킨 후 반응이 종료된 후 미세반응기로부터 반응액을 회수하는 회분식 방법으로 진행할 수도 있으며, 연속적으로 반응물을 주입하면서 유로를 통과한 반응물을 수득하는 흐름식 방법으로 진행할 수도 있다. 본 반응이 흐름식으로 진행되는 경우에도 반응용 유로를 통과하는 동안에 별도의 반응물을 주입하거나 반응조건을 변화시키지 않아도 한 단계의 소반응 생성물이 다음 반응의 반응물이 되어 연속적으로 진행되는 연속반응(consecutive reaction)에 의해 올레핀으로부터 직접 에폭시 알콜을 수득할 수 있기 때문에 본 발명의 방법은 회분식 반응의 텐덤 반응에 대응된다고 볼 수 있다.

[0022]

메틸렌블루의 유도체는 다른 감광제에 비해 빛에 의해 분해되는 속도가 빠른 것으로 알려져 있어, 에폭시화 반응에 미치는 영향이 최소화될 수 있다. 하기 실시예에서는 메틸렌블루 자체에 대한 결과만을 기재하였으나, 다른 메틸렌블루 유도체 역시 메틸렌블루와 유사한 결과를 보여주었다. 구체적으로는 하기 메틸렌블루 유도체의 염 역시 본 발명에 의한 에폭시 알콜의 제조에 효과적으로 사용할 수 있었다.



[0023]

[0024]

사전실험에서 확인한 바와 같이 감광제는 많은 양을 사용할수록 광산화 반응의 속도는 빨라지는 반면, 에폭시화 반응의 속도는 느려진다. 따라서 적절한 양의 감광제를 사용하면 전체 반응 속도를 제어할 수 있다. 그러나 일반적인 회분식 반응기를 사용하여 반응하는 경우에는 광산화 반응에 많은 시간이 소요되기 때문에 일반적으로는 감광제의 사용량을 증가시켜 반응하게 된다. 본 발명에서는 미세반응기에서 반응을 진행하는 것의 의해 감광제의 사용량을 줄이면서도 광산화 반응이 빠르게 진행되도록 하여 에폭시화 반응에 미치는 영향을 최소화하였다. 출발물질로 사용되는 올레핀 화합물과 감광제의 성질에 따라 감광제의 최적 사용량은 적절하게 조절될 수 있으나, 올레핀 화합물에 대해 메틸렌블루 유도체의 경우에는 올레핀 화합물에 대해 0.0025~0.01 당량을 사용하는 것이 바람직하였다. 상술한 바와 같이 메틸렌블루 유도체의 사용량이 너무 적으면 광산화 반응 속도가 너무 느려 광산화 반응이 완료되기 전에 메틸렌블루 유도체가 분해되어 광산화 반응의 속도 뿐 아니라 수율 역시 저하될 수 있다. 반면, 메틸렌블루 유도체의 양이 너무 많으면, 메틸렌블루 유도체가 비록 광분해가 일어난다고 하여도 광분해에 소요되는 시간이 오래 걸리기 때문에 에폭시화 반응의 속도와 효율이 저하된다.

[0025]

티타늄 촉매는 종래 또는 추후 개발되어 알릴릭 알콜 또는 알릴릭 퍼옥사이드의 에폭시화 반응에 유용한 것이라면 어떤 것이라도 무관하다. 하기 실시예에서는 $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 사용한 예만을 기재하였으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 종래 기술에 의하면 올레핀에 대해 당량의 티타늄 촉매를 사용하지 않으면 텡덤 반응에 의한 에폭시 알콜의 수율이 너무 낮았으나, 본 발명의 방법에 의하면 올레핀에 대하여 0.05당량~0.5당량의 티타늄 촉매를 사용한 경우에도 모두 우수한 수율로 에폭시 알콜을 제조할 수 있었다.

[0026]

본 반응을 위해 조사되는 광원은 백색광이거나, 590~660nm 사이의 파장을 갖는 것이 바람직하다. 상기 범위의 파장은 메틸렌블루 유도체의 최대 파장에 해당하는 것으로서, 상기 파장 범위에서 광산화 반응과 메틸렌블루 유도체의 광분해가 모두 빠르게 일어난다.

[0027]

본 발명에 사용되는 미세반응기로는 하나의 반응용 유로에 산소와 반응액을 동시에 주입하는 형태의 미세반응기를 사용할 수도 있으나, 미세반응기의 장점을 유지하면서도 반응기의 유효부피를 증가시키기 위해서는 본 발명자들이 특허출원 10-2015-0014805호로 출원한 '기체-액체 광반응을 위한 연속식 반응기 및 이를 이용한 광반응 방법'에 기재된 이중 채널 반응기를 사용할 수 있다. 즉, 상기 미세반응기의 반응용 유로는 기체 투과성 재질로 하기 제2튜브의 내부에 삽입되는 제1튜브의 내부 공간에 의해 형성되는 제1채널과, 상기 제1튜브의 외경보다 내경이 큰 광 투과성 재질의 제2튜브와 제2튜브의 내부에 삽입된 제1튜브 사이의 공간에 의해 형성된 제2채널로 이루어지며, 제1채널과 제2채널 중 하나의 채널로는 산소가, 다른 채널로는 산소 이외의 반응물질의 혼합액을 주입하여 연속 반응에 의해 올레핀으로부터 에폭시 알콜을 제조할 수 있다. 실제 튜브-인-튜브 형태의 상기 반

응기를 적용하여 반응한 결과 단일 채널의 미세반응기에서와 거의 유사한 정도의 반응 속도 및 수율로 연속 반응에 의해 에폭시 알콜을 제조할 수 있음을 확인하였다. 도 2는 상기 구조의 미세반응기의 예시를 보여준다.

[0028] 상기 미세반응기에서 상기 반응물질의 혼합액이 주입되는 채널의 두께는 0.05~10mm인 것이 바람직하였다. 채널의 두께가 0.05mm 이하인 경우에는 반응 유효 면적이 작아지므로 단일 채널 반응기와 비교하였을 때 상기과 같은 이중 채널의 미세반응기 사용에 의한 효과가 크지 않다. 반면 채널의 두께가 너무 크다면 미세 반응기의 장점으로 인한 반응속도와 수율 증가의 효과가 감소하였다.

[0029] 이때 미세반응기에서 올레핀과 산소의 접촉 면적 및 빛을 받는 면적의 증가효과를 충분히 나타내기 위해서는 상기 미세반응기의 미세반응용 유로는 직경이 0.05~0.4mm인 것이 바람직하였다. 미세반응용 유로의 직경이 너무 작은 경우에는 반응은 빠르게 진행될 수 있으나 반응기의 유효부피가 크게 감소하기 때문에 생산효율이 낮아지는 문제가 있다. 반면에 직경이 너무 커지면 반응기의 유효부피는 증가하지만 미세반응기가 갖는 장점이 부각되지 않아 연속 반응 역시 효율적이지 못하다.

발명의 효과

[0030] 이상과 같이 본 발명에 의하면 텐덤 반응에 의해 빠르고 높은 수율로 에폭시 알콜을 제조할 수 있으므로, 에폭시 알콜의 효율적인 제조공정으로 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 올레핀으로부터 에폭시 알콜의 제조 방법을 보여주는 설계도.

도 2는 이중채널 미세반응기의 예시도.

도 3은 에폭시화 반응에 감광제가 미치는 영향을 보여주는 그래프.

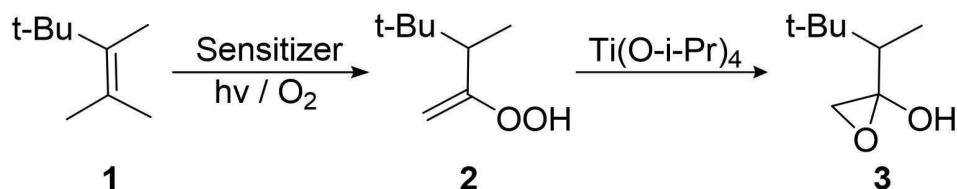
도 4는 회분식 반응기와 미세반응기에서의 텐덤 반응에 의한 올레핀으로부터 에폭시 알콜의 제조 반응에 대한 진행 경과를 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

사전실험

[0034] 사전실험 1 : 메틸렌블루가 에폭시화 반응에 미치는 영향 검정



[0035]

[0036] 올레핀으로부터 에폭시 알콜을 제조하는 상기 반응에 대하여, 광산소화 반응의 반응 시약인 메틸렌블루가 다음 단계의 에폭시화 반응에 미치는 영향 여부를 검정하였다.

[0037] 이를 위하여 상기 반응을 (1) 원-포트 반응으로 진행하거나, (2) 광산소화 반응의 반응 시약인 메틸렌블루를 추가로 투입하고 원-포트 반응을 진행하거나, (3) 광산소화 반응의 반응액을 셀라이트로 여과하여 반응액에 남아 있는 메틸렌블루를 제거하고 에폭시화 반응을 진행하여 동일한 반응시간에서의 반응의 진행 정도를 비교하였다.

- [0038] 먼저 3mmol의 2,4,4,-trimethyl-2-pentene과 0.06mmol의 메틸렌블루를 30mL 이소프로판올에 용해시켰다. 반응액이 담긴 용기를 산소분위기로 치환하고 산소 풍선을 꽂은 상태에서 620nm 파장을 갖는 LED 램프를 조사하면서 상온에서 57시간 교반하였다. 하기 사전실험 및 실시예의 모든 반응에서 중간 생성물인 하이드로퍼옥사이드와 에폭시 알콜은 표준 물질을 사용하여 GC 크로마토그래피로 분석하였다. 이후, 상기 광산소화 반응액을 삼등분 하여 하기 (1), (2), (3)의 각 반응에 사용하였다.
- [0039] (1) 원-포트 반응을 위해서 상기 광산소화 반응의 반응액에 1mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 가하고 상온에서 교반하면서 반응시간 경과에 따라 GC 크로마토그래피로 반응의 진행을 확인하였다.
- [0040] (2) 상기 광산소화 반응의 반응액에 0.02mmol의 메틸렌블루(MB)를 추가로 투여하고, 1mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 가하여 상온에서 교반하면서 반응시간 경과에 따라 GC 크로마토그래피로 반응의 진행을 확인하였다.
- [0041] (3) 상기 광산소화 반응의 반응액을 셀라이트에 여과한 후, 여액에 1mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 가하여 상온에서 교반하면서 반응시간 경과에 따라 GC 크로마토그래피로 반응의 진행을 확인하였다.
- [0042] 하기 표 1은 1시간 후의 GC 크로마토그래피로 확인한 반응 수율을 나타낸 것이다.

표 1

반응	수율(%)
(1) 원-포트 반응	73
(2) MB 추가 후 에폭시화 반응	47
(3) 셀라이트 여과 후 에폭시화 반응	83

[0043]

[0044] 상기 결과는 광산소화 반응에서 감광제로 사용된 메틸렌블루가 에폭시화 반응을 억제함을 나타낸다.

[0045] 사전실험 2 : 감광제 및 미세반응기가 광산소화 반응에 미치는 영향 검토

[0046] 감광제인 메틸렌블루는 에폭시화 반응을 저해하므로, 최소량의 감광제를 사용하는 것이 에폭시화 반응에는 유리하게 작용한다. 이에 전체적인 반응에서의 감광제의 영향을 확인하기 위하여 광산소화 반응에 대한 감광제의 영향을 검토하였다.

[0047] 이를 위하여, 2,3-dimethyl-2-butene 2 mmol과 메틸렌블루 0.01 mmol 또는 0.005 mmol을 메틸렌클로라이드 10 ml에 녹인 후 4℃, 산소분위기에서 620 nm의 파장을 가지는 LED lamp를 이용하여 광산소화 반응을 시켰다. 광산소화 반응을 일반 플라스크를 이용한 회분식 반응기에서 진행하는 경우에는 반응시간이 너무 길기 때문에, 반응이 효율적으로 진행되도록 도 2에 도시된 미세반응기를 이용하여 반응을 진행하였다. 본 발명자들은 도 2에 도시된 기체-액체 광반응을 위한 연속식 반응기 및 이를 이용한 광반응 방법에 대해서는 특허출원 10-2015-0014805호로 출원한 바 있다.

[0048] 도 2에서 내부튜브는 가스 투과성 튜브 (Advanced fiber technology, Biogeneral, TEFLON Tubing, 0.8 mm OD × 0.6 mm, ID × 3 m, Nominal, AF-2400)를 사용하였으며 외부튜브는 투명 튜브(UPCHURCH, USA, 1540 PEA 2.4 mm OD × 2.0 mm, ID × 3 m)를 사용하였다. 내부튜브로는 1bar의 압력으로 산소를 주입하였으며, 외부튜브로는 시린지 펌프를 연결하여 튜브 내에 상기 반응액을 충전하여 반응액에 빛이 조사되도록 하였다.

[0049] 하기 표 2는 반응시간에 따른 각 반응액에서의 반응 수율을 나타낸 것이다. 하기 표 2에서 확인할 수 있듯이 감광제의 양이 많을수록 반응속도는 증가하였으며, 종래의 회분식 반응기에서는 반응에 수십시간이 소요되었으나, 미세반응기에서는 0.005mmol의 메틸렌블루를 사용한 경우에도 5분 이내에 반응이 종결되었다. 이는, 사전 실험 2에서 2mmol의 2,3-dimethyl-2-butene과 0.03mmol의 메틸렌블루를 사용한 배치식 반응에서 반응의 완결에 1시간이 소요된 것과 비교하면, 현저하게 반응속도가 향상되었음을 보여준다.

표 2

0.01mmol MB		0.005mmol MB	
Time(min)	Yield(%)	Time(min)	Yield(%)
1	65	1	39
1.5	72	3	66
2	99	5	99

[0050]

[0051]

상기 결과로부터 미세반응기에서는 소량의 메틸렌블루를 사용하여도 광산화 반응이 빠르게 진행되기 때문에, 에폭시화 반응에 미치는 영향을 감소시킬 수 있어 텐딩 반응에 의해 올레핀으로부터 에폭시 알콜을 제조하는 데 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[0052]

메틸렌블루의 농도를 0.005mmol보다 더 낮은 경우에는 광산화 반응의 속도가 크게 감소하여 0.005mmol이 광산화 반응에 필요한 최소 농도로 결정하였다.

[0053]

사전실험 3 : 에폭시화 반응에서의 빛의 영향 검정

[0054]

사전실험 1로부터 감광제로 사용된 메틸렌블루가 에폭시화 반응을 저해하므로, 효율적인 반응을 위해서는 에폭시화 반응 단계에서 메틸렌블루를 제거해야 함을 알 수 있었다. 이에, 감광제를 빛의 조사에 의해 분해시켜 에폭시화 반응에 미치는 영향을 감소시킬 수 있는지 검정하였다.

[0055]

먼저 2,3-dimethyl-2-butene 6 mmol과 메틸렌블루 0.09 mmol을 메틸렌클로라이드 30 ml에 녹인 후 4℃, 산소분위기에서 620 nm의 파장을 가지는 LED lamp를 이용하여 1시간동안 광산화 반응을 시켰다. 이후 반응액을 삼등분하여 하기 (1), (2), (3)의 각 반응에 사용하였다.

[0056]

(1) 분주된 반응액에 0.2mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 가하여 에폭시화 반응

[0057]

(2) 분주된 반응액을 셀라이트로 여과한 후, 0.2mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 가하여 에폭시화 반응

[0058]

(3) 분주된 반응액에 LED lamp를 이용하여 26시간동안 추가로 빛을 쬔 후, 0.2mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 가하여 에폭시화 반응

[0059]

상기 (1) ~ (3)의 반응액은 반응시간의 경과에 따라 반응액을 채취한 후, GC 크로마토그래피로 반응의 진행을 확인하고 그 결과를 도 3에 도시하였다.

[0060]

도 3에서 확인할 수 있듯이, 셀라이트를 사용하여 잔량의 메틸렌블루를 제거한 후 에폭시화 반응을 한 경우에는 총 50분의 반응시간 동안 99%의 수율로 반응이 진행하였다. 반응전 메틸렌블루를 제거하기 위하여 빛을 조사한 경우에도 50분간 97%의 반응이 진행하여, 셀라이트로 여과한 후 에폭시화 반응을 진행한 것과 유사한 반응 속도를 나타내었다. 이에 비해, 원-포트 반응에 의해 바로 에폭시화 반응을 진행시킨 경우에는 같은 시간동안 68%만이 반응을 진행하였다.

[0061]

이로부터 빛의 조사에 의해 에폭시화 반응에 영향을 미치는 메틸렌블루의 제거가 효과적으로 진행할 수 있음을 확인하였다.

[0062]

사전실험 4 : 빛의 파장에 따른 광산화 반응 효율 및 메틸렌블루 광분해 효율 검정

[0063]

광산화 반응과 메틸렌블루의 광분해(즉, 에폭시화 반응)에 효과적으로 이용될 수 있는 파장을 확인하기 위하여 사전실험 2와 동일한 반응조건에서 광산화 반응 시 조사되는 빛의 파장을 달리하며 반응시간 5분 후의 수율을 확인하였다. 메틸렌블루의 광분해 효율은 반응액의 색이 사라지는 데 소요되는 시간으로 측정하였다.

즉, 미세반응기의 튜브에 상기 광산소화 반응의 반응액에 추가로 0.2mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 를 넣은 후 조사되는 빛의 파장에 따라 메틸렌블루의 색이 사라지는 시간을 측정하였다.

[0064] 하기 표 3은 상기 측정 결과를 기재한 것이다. 메틸렌블루는 246, 292, 664nm의 3개의 흡수 봉우리를 나타낸다. 하기 실험 결과는 광산소화 반응과 메틸렌블루의 광분해 반응 모두 메틸렌블루의 흡수파장과 가까울수록 더 효율적으로 반응이 진행됨을 보여준다.

표 3

파장(nm)	광산소화 반응 수율(%)	메틸렌블루 광분해 시간(분)
405	56	55
445	59	45
470	67	32
525	74	27
590	95	16
620	97	5
850	26	-
백색광	93	6

[0065]

[0066] 실시예

[0067] 사전실험에 의해 미세반응기를 사용하면 텐덤 반응에 의해 에폭시 알콜을 효율적으로 제조할 수 있다는 가능성이 제시됨에 따라, 미세반응기를 사용하여 여러 가지 올레핀으로부터 텐덤 반응에 의해 에폭시 알콜을 제조할 수 있는 지 검정하였다.

[0068] 보다 구체적으로 2,3-dimethyl-2-butene 2 mmol과 메틸렌블루 0.005 mmol, 0.2 mmol $Ti(O-i-Pr)_4$ 을 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 사전실험 2에서 사용한 미세반응기를 사용하여 내부튜브에 산소를 주입하면서 4℃에서 620 nm의 빛을 조사하여 반응시켰다.

[0069] 비교를 위하여 반응액을 플라스크에 넣고 교반하면서 산소분위기에서 마찬가지로 620nm의 빛을 조사하여 4 ℃의 온도에서 반응시켰다.

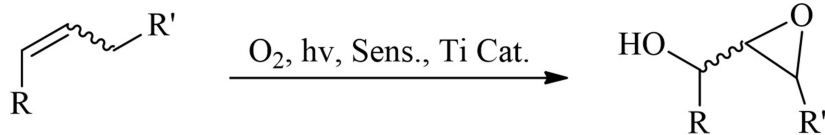
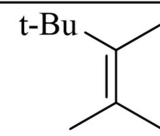
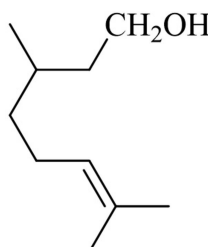
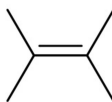
[0070] 도 4는 상기 방법에 의한 반응액을 반응시간의 경과에 따라 GC 크로마토그래피로 분석한 결과이다. 도 4에서 (A)는 비교예에 의한 회분식 반응의 결과이고, (B)는 미세반응기를 이용한 반응의 결과이다. 비교예에서는 텐덤 반응에 의해 에폭시 알콜이 생성되기는 하였으나 약 2시간 30분 이후 반응 수율이 60% 정도에 도달한 후, 에폭시 알콜의 생성이 크게 증가하지 않아 10시간의 긴 반응시간에도 불구하고 67%만이 에폭시 알콜로 변환되었다. 반면, 미세반응기에서는 반응 1.75시간 만에 94%의 수율로 에폭시 알콜이 생성되어 반응시간을 크게 단축시킬 뿐 아니라 반응수율 또한 크게 향상시킬 수 있었다.

[0071] 이는 단순히 미세반응기에서의 기-액 접촉면이 증가하여 기-액 반응인 광산소화 반응이 빠르게 진행되었을 뿐 아니라, 에폭시화 반응에 영향을 미치는 메틸렌블루가 효과적으로 분해되었기 때문이다. 상기 비교예에서는 회분식 반응의 용량이 적기 때문에 텐덤 반응에 의하여 에폭시 알콜이 67%의 수율로 생성되었으나, 반응 용량을 증가시키면 텐덤 반응은 반응속도 뿐 아니라 수율 역시 크게 저하되었다(데이터 미도시). 그러나, 미세반응기에서의 반응은 연속식 반응으로 반응 용량의 증가에 따른 반응시간이나 수율의 변화가 관측되지 않았다.

[0072] 하기 표 4와 표 5는 상기 반응의 결과와 함께, 다른 올레핀을 출발물질로 하는 에폭시 알콜의 제조에 대한 결과를 정리한 것이다. 표 4에서 a는 올레핀 2mmol과 메틸렌블루 0.01mmol, $Ti(O-i-Pr)_4$ 1mmol을 IPA 10mL에 용해시킨 후 백색광을 조사하여 에폭시 알콜을 제조하였음을 의미한다. b는 전술한 조건의 반응으로 올레핀 2mmol, 메틸렌블루 0.005 mmol과 $Ti(O-i-Pr)_4$ 0.2 mmol을 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 620 nm의 빛을 조사하여 반응시

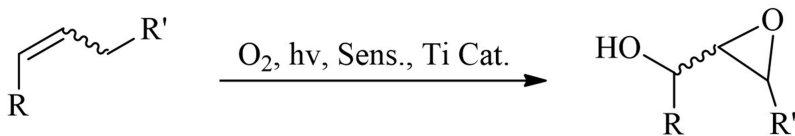
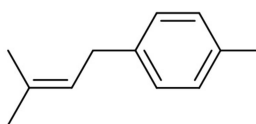
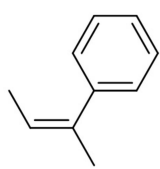
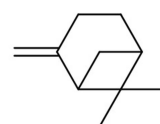
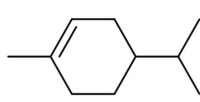
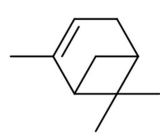
킨 결과이다. 표 5의 반응은 모두 올레핀 2mmol과 메틸렌블루 0.01mmol, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ 0.2mmol을 IPA 10mL에 용해시킨 후 백색광을 조사한 조건에서 진행하였다.

표 4

					
		Batch		Microreactor	
Entry	Substrate	Time(h)	Yield(%)	Time(h)	Yield(%)
1 ^a		10	0.5	3	99
2		10	21	1.5	92
3 ^b		10	67	1.75	94

[0073]

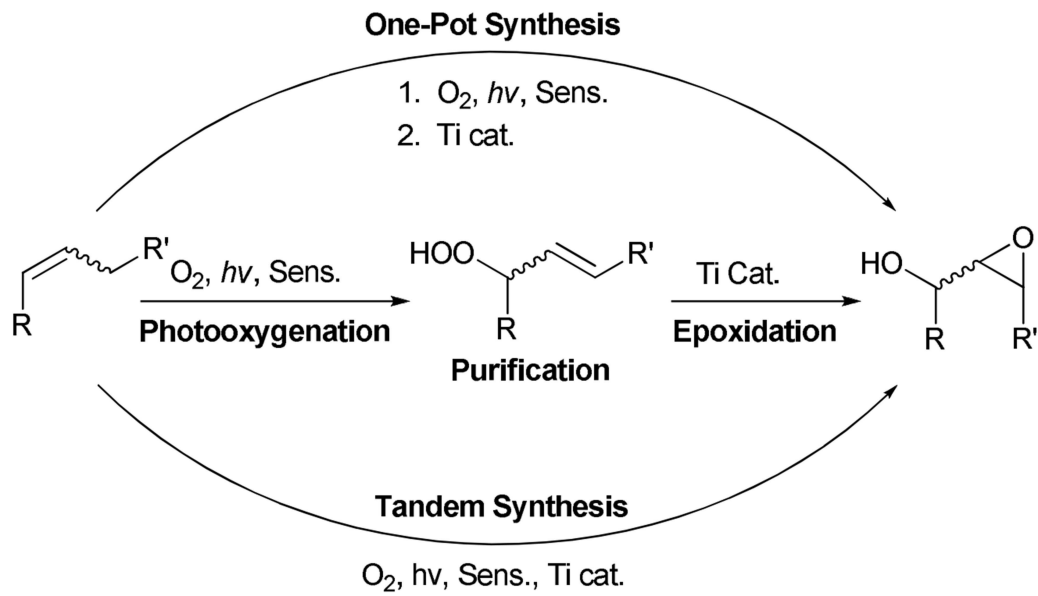
표 5

			
Microreactor			
Entry	Substrate	Time(h)	Yield(%)
1		2	97
2		2.25	98
3		1.75	93
4		1.75	98
5		2.0	95

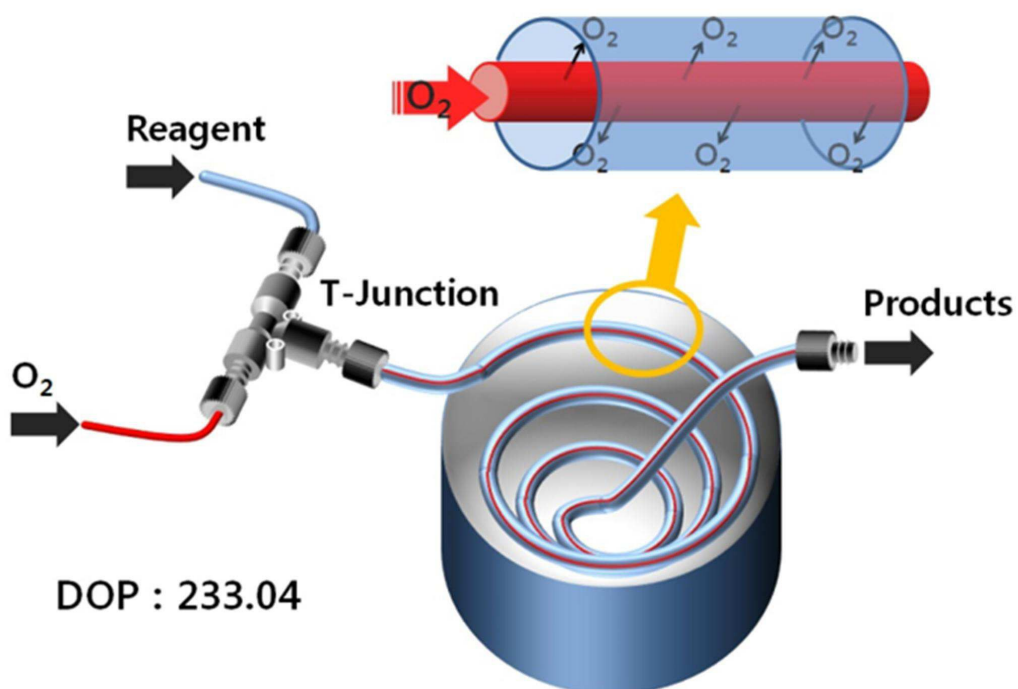
[0074]

도면

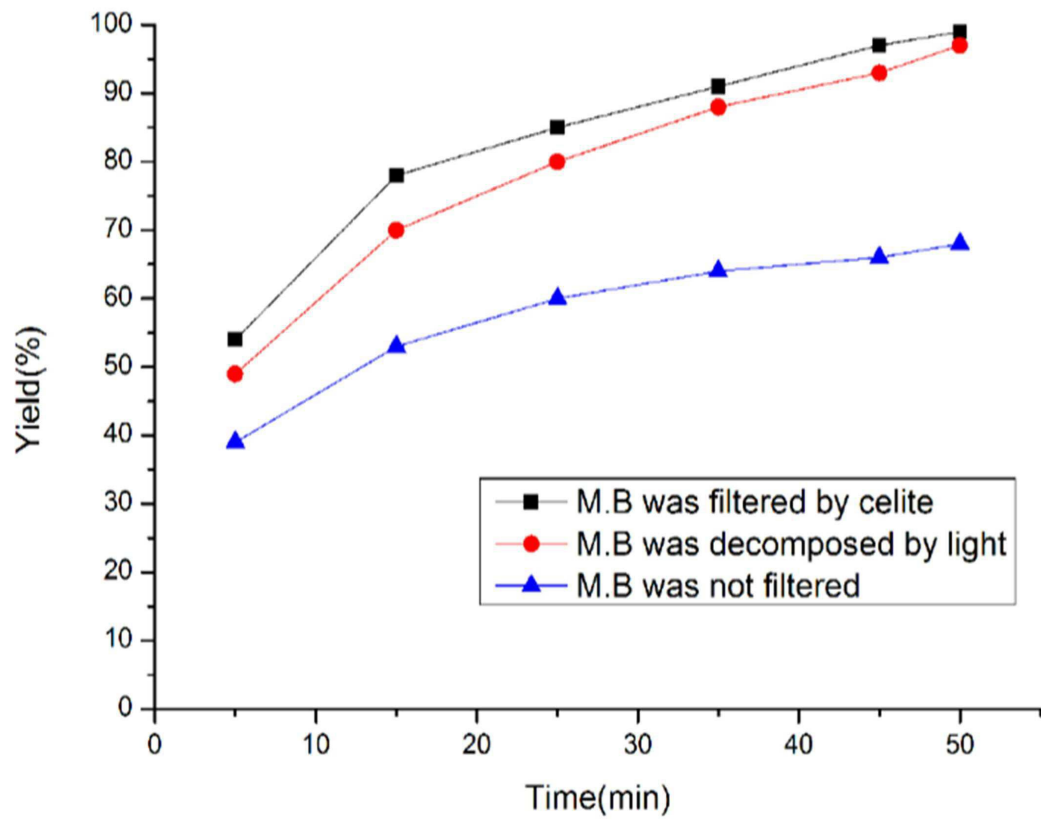
도면1



도면2



도면3



도면4

