



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월14일

(11) 등록번호 10-2100521

(24) 등록일자 2020년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 67/29 (2006.01) **C07C 51/245** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7034114
 (22) 출원일자(국제) 2013년06월05일
 심사청구일자 2018년06월05일
 (85) 번역문제출일자 2014년12월04일
 (65) 공개번호 10-2015-0016544
 (43) 공개일자 2015년02월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/061605
 (87) 국제공개번호 WO 2013/182607
 국제공개일자 2013년12월12일
 (30) 우선권주장
 12170781.4 2012년06월05일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (56) 선행기술조사문헌
 US04500727 A*
 US04665091 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 디에스엠 아이피 어셋츠 비.브이.
 네덜란드 엔엘-6411 티이 헤르렌 헤트 오버룬 1
 (72) 발명자
 본라쓰 베르너
 스위스 체하-4002 바젤 피오 박스 2676 디에스엠
 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드
 슈츠 안
 스위스 체하-4002 바젤 피오 박스 2676 디에스엠
 뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 4-알칸오일옥시-2-메틸부탄산의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 4-알킬옥시-2-메틸부탄산의 개선된 제조 방법, 및 이런 화합물의 유기 합성, 특히 이소프렌(=이소터펜) 단위를 포함하는 유기 화합물, 예컨대 β-카로텐 또는 다른 카로테노이드(예를 들면, 칸타잔틴, 제아잔틴 또는 아스타잔틴), 또는 비타민 E 또는 비타민 A 및 다른 구조적으로 유사한 화합물의 합성을 위한 중간체(빌딩 블록) 제조 공정에서의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

뷔스텐베르크 베티나

스위스 체하-4002 바젤 피오 박스 2676 디에스엠
뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드

넛처 토마스

스위스 체하-4002 바젤 피오 박스 2676 디에스엠
뉴트리셔널 프로덕츠 리미티드

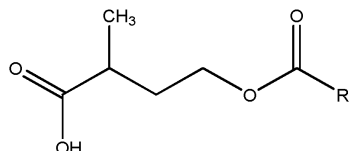
명세서

청구범위

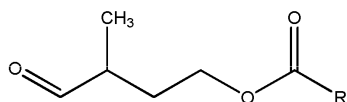
청구항 1

산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 II의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, Cu, Co, Fe 및 Cr으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 전이 금속의 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서, 상기 제조 방법이 극성 비양성자성 또는 극성 양성자성 용매 중에서 수행되는 것인, 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

[화학식 I]



[화학식 II]



상기 식에서,

R은 C₁-C₁₅ 알킬 잔기 또는 C₂-C₁₈ 알켄일 잔기를 의미한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 전이 금속 염의 음이온이 할라이드, PO₄³⁻, SO₄²⁻ 또는 ⁻O(CO)CH₃로 구성된 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 전이 금속 염이 Co(O(CO)CH₃)₂, Cu(O(CO)CH₃)₂, CoSO₄, CuSO₄, Fe₂(SO₄)₃, CoCl₂, CuCl₂ 및 FeCl₃로 구성된 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

화학식 I 및 II에서 R이 선형 알킬 잔기인, 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 산소-함유 가스가 O₂ 가스 또는 공기인, 제조 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 전이 금속 염 촉매가 1 mol의 화학식 II의 화합물에 대해 0.0005 내지 0.1 mol 당량의 양으로 사용되는, 제조 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제조 방법이 -10°C 내지 150°C 의 온도에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제조 방법이 에스터, 카보네이트, 카복실산, 알코올, DMSO, DMF, 아세톤, 다이클로로에탄, 다이클로로메탄 및/또는 클로로포름 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

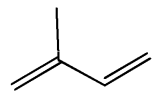
[0001]

본 발명은 4-알킬옥시-2-메틸부탄산의 개선된 제조 방법, 및 이런 화합물의 유기 합성, 특히 이소프렌(=이소터펜) 단위를 포함하는 유기 화합물, 예컨대 β -카로텐 또는 다른 카로테노이드(예를 들면, 칸타잔틴, 제아잔틴 또는 아스타잔틴), 또는 비타민 E 또는 비타민 A 및 다른 구조적으로 유사한 화합물의 합성을 위한 중간체(빌딩 블록) 제조 공정에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

하기 화학 구조를 갖는 이소프렌은 이소프레노이드로서 공지된 화학 화합물 군을 위한 중요한 화학적 단위이다:



[0003]

상기 언급된 카로테노이드 뿐만 아니라 비타민 E는 즉 이런 이소프레노이드이다.

[0004]

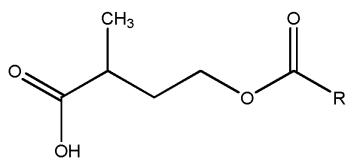
[0005]

이들 화합물의 중요성 및 이들의 합성의 복잡성 때문에, 개선된 이들의 제조 방법에 대한 필요성이 항상 존재한다.

[0006]

하기 화학식 I의 화합물인 4-알칸오일옥시-2-메틸부탄산은 (이소프레노이드의 제조를 위한) 이러한 유기 합성에서 중요한 화합물(빌딩 블록, 출발 화합물)이다:

[0007] [화학식 I]



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R은 C₁-C₁₅ 알킬 잔기 또는 C₂-C₁₈ 알켄일 잔기를 의미한다.

[0011] R이 C₁-C₁₅ 알킬 잔기인 경우, 바람직하게는 상기 알킬 잔기는 선형이다. 특히 바람직한 알킬 잔기는 메틸, 에틸 및 펜타데실이다.

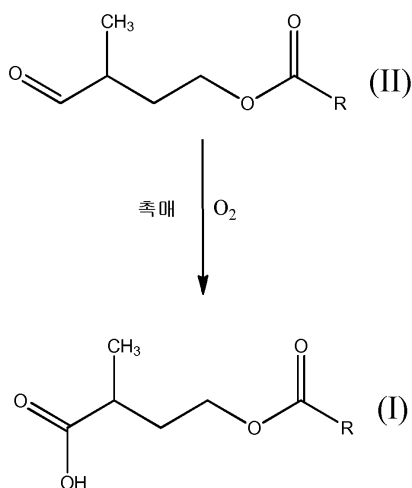
[0012] R이 C₂-C₁₈ 알켄일 잔기인 경우, 하나 이상의 C-C 이중 결합이 존재한다. 바람직하게는 상기 알켄일 잔기는 비분지형이다.

[0013] 화학식 I의 화합물은 종래 기술, 즉 문헌[Ali and Alper, J. Mol. Catal. 77 (1992), 7 - 13]으로부터 공지되어 있다. 화학식 I의 화합물이 수득되는 제조 방법이 상기 문헌에 기재되어 있다. 그러나, 상기 문헌에 개시 및 기재된 제조 방법은 단지 낮은 수율(12%)로 다른 (주요) 생성물과의 혼합물로 화학식 I의 화합물의 수득을 허용할 뿐이어서, 상기 화학식 I의 화합물은 분리되어야 한다.

발명의 내용

[0014] 본 발명의 목적은 개선된 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0015] 놀랍게도, 하기 반응식으로 표시되는 산화 공정에서 촉매로서 하나 이상의 전이 금속 염이 사용될 때, 화학식 I의 화합물이 우수한 수율로 수득될 수 있음이 확인되었다:



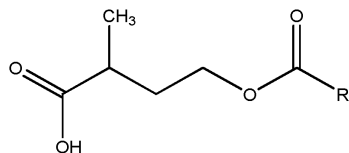
[0016]

[0017] 상기 식에서,

[0018] R은 C₁-C₁₅ 알킬 잔기 또는 C₂-C₁₈ 알켄일 잔기를 의미한다.

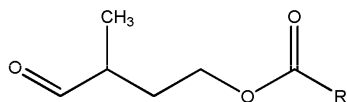
[0019] 그러므로, 본 발명은, 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 II의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0020] [화학식 I]



[0021]

[0022] [화학식 II]



[0023]

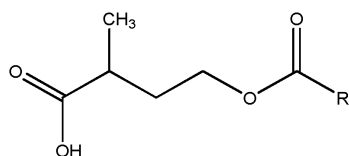
[0024] 상기 식에서,

[0025] R은 C₁-C₁₅ 알킬 잔기 또는 C₂-C₁₈ 알켄일 잔기를 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

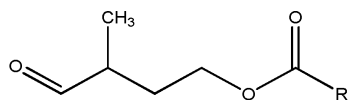
[0026] 바람직하게는, 본 발명은, 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 II의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0027] [화학식 I]



[0028]

[0029] [화학식 II]



[0030]

[0031] 상기 식에서,

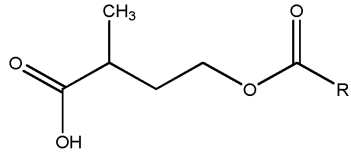
[0032] R은 C₁-C₁₅ 알킬 잔기(바람직하게는 메틸, 에틸 및 펜타데실)를 의미한다.

[0033] 본원의 문맥에서, 용어 "전이 금속"은 3족 내지 12족을 포함하는, 주기율표의 d-블록에 있는 임의의 원소로서 정의된다. 또한, (란타나이드 및 악티나이드 계열 형태의) f-블록도 상기 정의의 일부이다. 상기 전이 금속은 염의 양이온이고, 음이온은 유기성 및 무기성일 수 있다. 바람직한 전이 금속은 Cu, Co, Fe 및 Cr이다. 전이 금속 염의 음이온은 본 발명에서는 중요하지 않다. 일반적으로 사용되는 임의의 음이온이 대이온(counterion)이 될 수 있다. 바람직한 음이온은 할라이드(예컨대, Cl⁻, Br⁻ 또는 I⁻), PO₄³⁻, SO₄²⁻ 또는 O(CO)CH₃이다. 단일 전이 금속 염 및 이의 혼합물의 사용이 가능하다.

[0034] 바람직한 염은 Co(O(CO)CH₃)₂, Cu(O(CO)CH₃)₂, CoSO₄, CuSO₄, Fe₂(SO₄)₃, CoCl₂, CuCl₂ 및 FeCl₃이다.

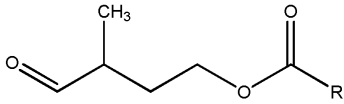
[0035] 그러므로, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 II의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, Co(O(CO)CH₃)₂, Cu(O(CO)CH₃)₂, CoSO₄, CuSO₄, Fe₂(SO₄)₃, CoCl₂, CuCl₂ 및 FeCl₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0036] [화학식 I]



[0037]

[0038] [화학식 II]



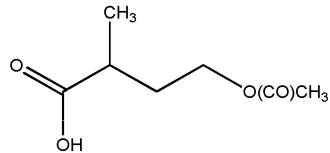
[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] R은 C₁-C₁₅ 알킬 잔기 또는 C₂-C₁₈ 알켄일 잔기를 의미한다.

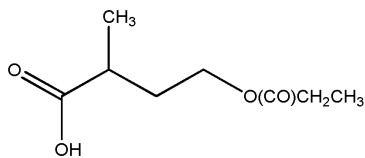
[0042] 바람직한 화학식 I의 화합물은 하기와 같다:

[0043] [화학식 Ia]



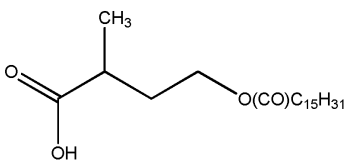
[0044]

[0045] [화학식 Ib]



[0046]

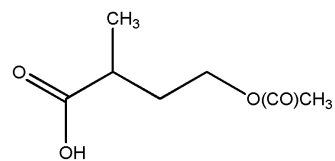
[0047] [화학식 Ic]



[0048]

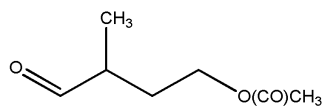
[0049] 따라서, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 IIa의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, Co(O(CO)CH₃)₂, Cu(O(CO)CH₃)₂, CoSO₄, CuSO₄, Fe₂(SO₄)₃, CoCl₂, CuCl₂ 및 FeCl₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 Ia의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0050] [화학식 Ia]



[0051]

[0052] [화학식 IIa]



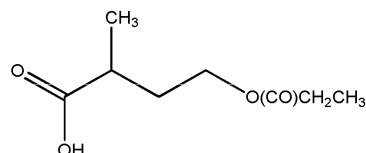
[0053]

[0054]

따라서, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 IIb의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, CoSO_4 , CuSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, CoCl_2 , CuCl_2 및 FeCl_3 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 Ib의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0055]

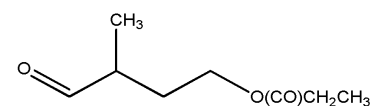
[화학식 Ib]



[0056]

[0057]

[화학식 IIb]



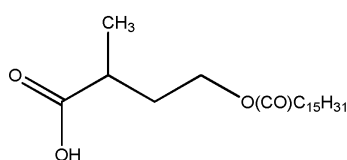
[0058]

[0059]

따라서, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 IIc의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, CoSO_4 , CuSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, CoCl_2 , CuCl_2 및 FeCl_3 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 Ic의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0060]

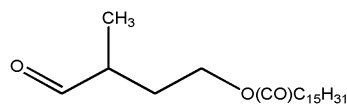
[화학식 Ic]



[0061]

[0062]

[화학식 IIc]



[0063]

[0064]

본 발명의 제조 방법은 촉매적 산화이다. 상기 제조 방법에서 사용되는 산화제는 O_2 를 포함하는 가스이다. 이는 순수 O_2 가스 및 O_2 를 포함하는 혼합물(예컨대, 공기)일 수 있다.

[0065]

바람직하게는, 본 발명에 따른 제조 방법은 산화제로서 공기를 사용함으로써 수행된다.

[0066]

본 발명에 따른 제조 방법은 가압(20 bar 이하) 하에 및 주변 압력에서 수행될 수 있다.

[0067]

바람직하게는 본 발명에 따른 제조 방법은 주변 압력에서 수행된다.

[0068]

전이 금속 염 촉매(및 이런 염들의 혼합물)은 촉매적 양으로 사용된다.

[0069]

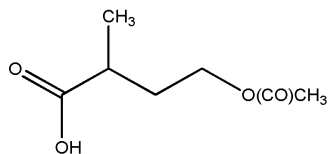
일반적으로, 전이 금속 염 촉매(및 이런 염들의 혼합물)는 (1 mol의 화학식 II의 화합물에 대해) 0.0005 내지 0.1 mol 당량의 양으로 사용된다.

[0070]

따라서, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 IIa의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, CoSO_4 , CuSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, CoCl_2 , CuCl_2 및 FeCl_3 로 이루어진 군으로부터

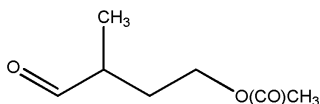
선택되는, (1 mol의 화학식 IIa의 화합물에 대해) 0.0005 내지 0.1 mol 당량의 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 Ia의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0071] [화학식 Ia]



[0072]

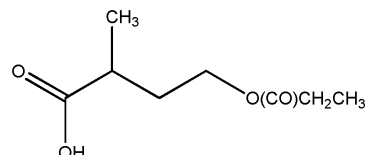
[0073] [화학식 IIa]



[0074]

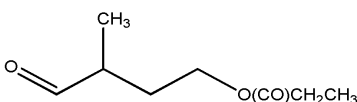
따라서, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 IIb의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, CoSO_4 , CuSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, CoCl_2 , CuCl_2 및 FeCl_3 로 이루어진 군으로부터 선택되는, (1 mol의 화학식 IIb의 화합물에 대해) 0.0005 내지 0.1 mol 당량의 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 Ib의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0076] [화학식 Ib]



[0077]

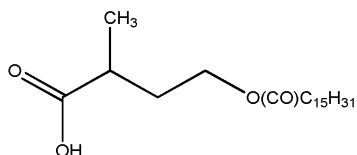
[0078] [화학식 IIb]



[0079]

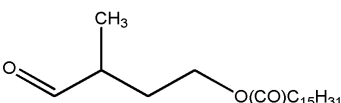
따라서, 본 발명은 산소-함유 가스를 사용하여 하기 화학식 IIc의 화합물을 산화시키는 것을 포함하되, $\text{Co}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_2$, CoSO_4 , CuSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, CoCl_2 , CuCl_2 및 FeCl_3 로 이루어진 군으로부터 선택되는, (1 mol의 화학식 IIc의 화합물에 대해) 0.0005 내지 0.1 mol 당량의 하나 이상의 전이 금속 염이 촉매로서 사용되는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 Ic의 화합물의 바람직한 제조 방법에 관한 것이다:

[0081] [화학식 Ic]



[0082]

[0083] [화학식 IIc]



[0084]

본 발명에 따른 제조 방법은 일반적으로 -10°C 내지 150°C , 바람직하게는 0°C 내지 80°C , 더욱 바람직하게는 15°C 내지 70°C 의 온도에서 수행된다.

본 발명에 따른 제조 방법은 일반적으로 극성 비양성자성 또는 극성 양성자성 용매, 및 이런 용매들의 혼합물에

서 수행된다. 적합한 용매는 에스터(예컨대, 에틸 아세테이트), 카보네이트(예컨대, 에틸렌 카보네이트), 카복실산(예컨대, 아세트산, 폼산), 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올), DMSO, DMF, 아세톤, 다이클로로에탄, 다이클로로메탄 및 클로로포름이다.

[0087] 또한, 상기 제조 방법은 어떠한 용매도 없이 수행될 수 있다.

[0088] 본 발명에 따른 제조 방법의 생성물(화학식 I의 화합물)은 유기 합성에서 사용될 수 있다.

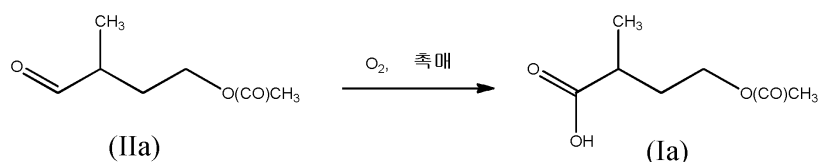
[0089] 일반적으로, 화학식 I의 화합물은, 이후 비타민 E, 비타민 A 또는 β-카로텐, 칸타잔틴, 제아잔틴 또는 아스타잔틴의 합성에서 사용되는 중간체의 합성에 사용된다. 이런 공정은 종래 기술로부터 공지되어 있다.

[0090] 본 실시예들은 본 발명을 예시하는 역할을 한다.

[0091] 달리 언급되지 않는 한, 실시예에서의 모든 부는 중량에 대한 것이고, 온도는 °C로 주어진다.

[0092] 실시예

[0093] 실시예 1



[0094]

[0095] 500 mg(3.34 mmol)의 화학식 IIa의 화합물을 10 ml의 에틸 아세테이트(플루카(Fluka)에서 공급)에 용해시켰다.

[0096] 8.0 mg(0.03 mmol = 0.01 몰 당량)의 촉매 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$ (플루카에서 공급)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가열시키고, 공기를 20 시간 동안 용액에 버블링시켰다. 반응 혼합물을 물(2 x 15 ml)로 세척하고, 합친 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 25 ml)로 추출하였다. 합친 유기 상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공(45°C, 200 내지 20 mbar)에서 농축시켰다. 화학식 Ia의 화합물을 포함한 액체를 87.3% 수율로 수득하였다.

[0097] 실시예 2

[0098] 500 mg(3.34 mmol)의 화학식 IIa의 화합물을 10 ml의 에틸 아세테이트(플루카에서 공급)에 용해시켰다.

[0099] 9.0 mg(0.03 mmol = 0.01 몰 당량)의 촉매 $\text{Co}(\text{SO}_4)_2 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ (시그마에서 공급)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가열시키고, 공기를 20 시간 동안 용액에 버블링시켰다. 반응 혼합물을 물(1 x 20 ml, 1 x 10 ml) 및 포화 NaCl 용액(10 ml)으로 세척하였다. 합친 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기 상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공(45°C, 300 내지 10 mbar)에서 농축시켰다. 생성물을 59% 수율로 액체로서 수득하였다.

[0100] 실시예 3

[0101] 500 mg(3.34 mmol)의 화학식 IIa의 화합물을 10 ml의 에틸 아세테이트(플루카에서 공급)에 용해시켰다.

[0102] 0.6 mg(0.003 mmol)의 촉매 $\text{CuCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ (아크로스(Acros)에서 공급)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가열시키고, 공기를 3 시간 동안 용액에 버블링시켰다. 모든 휘발물질을 진공(45°C, 180 내지 20 mbar)에서 제거하였다. 생성물을 83% 수율로 액체로서 수득하였다.

[0103] 실시예 4 (비교예)

[0104] 500 mg(3.34 mmol)의 화학식 IIa의 화합물을 10 ml의 에틸 아세테이트(플루카에서 공급)에 용해시켰다.

[0105] 36 mg(0.03 mmol = 0.01 몰 당량)의 촉매 Pd/C(10%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가열시키고, 공기를 17 시간 동안 용액에 버블링시켰다. 모든 휘발물질을 진공(45°C, 180 내지 20 mbar)에서 제거하였다. 생성물을 45% 수율로 액체로서 수득하였다.

[0106] 실시예 4로부터, (통상적으로 사용되는) 다른 촉매는 본 특허 출원에 기재 및 청구된 제조 방법에 의해 성취된

수율을 제공하지 않음을 알 수 있다.