

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2017년 12월 7일 (07.12.2017) **WIPO | PCT**

WO 2017/209458 A1

(51) 국제특허분류:

C07C 51/50 (2006.01)

C07C 211/63 (2006.01)

C07C 65/05 (2006.01)

SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/005524

(22) 국제출원일:

2017년 5월 26일 (26.05.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0067854 2016년 6월 1일 (01.06.2016) KR

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 출원인: (주)위즈켄 (**WISCHEM CO., LTD**) [KR/KR];
44992 울산시 울주군 온산읍 회화3길 56-17, Ulsan (KR).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(72) 발명자: 이석원 (**LEE, Suk-Won**); 48076 부산시 해운대구 좌동순환로217번길 8, 503동 2006호 (좌동, 롯데4차 아파트), Busan (KR). 오재민 (**OH, Jae-Min**); 46025 부산시 기장군 정관읍 산단2로 60, 504동 1105호 (정관 신도시 엘에이치 5단지), Busan (KR). 정현윤 (**JEONG, Hyeon-Yun**); 44481 울산시 중구 동천1길 31, 102동 313호 (서동, 서동현대아파트), Ulsan (KR). 이원지 (**LEE, Won-Ji**); 44627 울산시 남구 남산로58번길 7-1, Ulsan (KR). 조양래 (**CHO, Yang-Rai**); 44641 울산시 남구 남부순환도로47번길 3-19, Ulsan (KR).

(74) 대리인: 이상필 (**LEE, Sang-Pil**); 44695 울산시 남구 변영로 181, 6층 (성원빌딩), Ulsan (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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,

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING 4'-HYDROXY-4-BIPHENYLCARBOXYLIC ACID

(54) 발명의 명칭: 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 신규 제조 방법

(57) Abstract: The present invention relates to a novel method for preparing 4'-hydroxy-4-biphenylcarboxylic acid, which is prepared through a hydrolysis reaction from a compound of R¹-COO-Ph-Ph-CO-CR-Y. In the formula: R¹ is a C₁₋₆ alkyl, cycloalkyl or aryl group; Ph is phenyl; R is hydrogen or an alkyl group; Y is >N⁺-(X⁻); X is a leaving group selected from chloride, bromide, iodide, methanesulfonate, benzenesulfonate and toluenesulfonate; and >N⁺- is a quaternary amine salt, which is an amine salt comprising three identical or different alkyl groups or aromatic hydrocarbons or a cyclic aromatic amine salt such as pyridine.

(57) 요약서: 본 발명은 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 신규의 제조 방법에 관한 것으로, R¹-COO-Ph-Ph-CO-CR-Y의 화합물로부터 가수분해 반응을 통하여 제조하는 것을 특징으로 한다: 상기에서, R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴기이고, Ph는 페닐이며, R은 수소 또는 알킬기이고, Y는 >N⁺-(X⁻)이고 X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트에서 선택되는 이탈기이고, >N⁺-는 4차 아민 염으로는 세 개의 서로 같거나 다른 알킬기나 방향족 탄화수소로 이루어지는 아민 염, 또는 피리딘과 같이 고리화된 방향족 아민 염이다.



WO 2017/209458 A1

명세서

발명의 명칭: 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 신규 제조 방법 기술분야

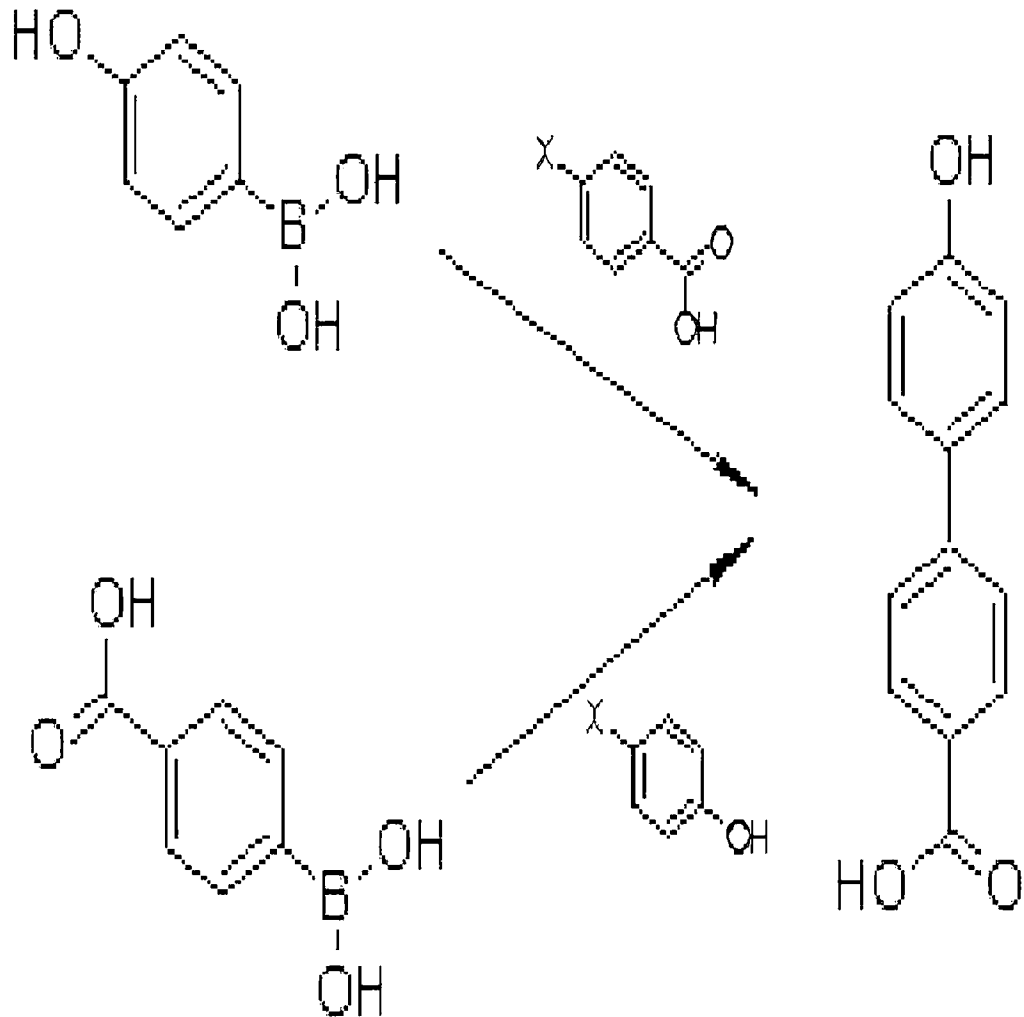
- [1] 본 발명은 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 신규 제조 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 액정, 액정 폴리머, 고 방열 고내열 수지 소재로 유용한 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 4-페닐페놀로부터 제조하는 공업적으로 유용한 제조 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 액정, 액정 폴리머, 고 방열 고내열 수지 소재로 유용한 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산에 관한 기존의 기술들을 분류해 보면,
- [4] 아래 [화학반응식 1]에서와 같이 두 개의 서로 다르게 치환된 벤젠유도체를 스즈키 커플링(Suzuki coupling) 반응으로 커플링하여 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 합성하는 방법이 JP 2009298727, RCS Advances, 2014, 4(6), 2984, Organic & Bimolecular Chemistry 2014, 12(25), 4511 등에 알려져 있다.
- [5] [화학반응식 1]

[6]



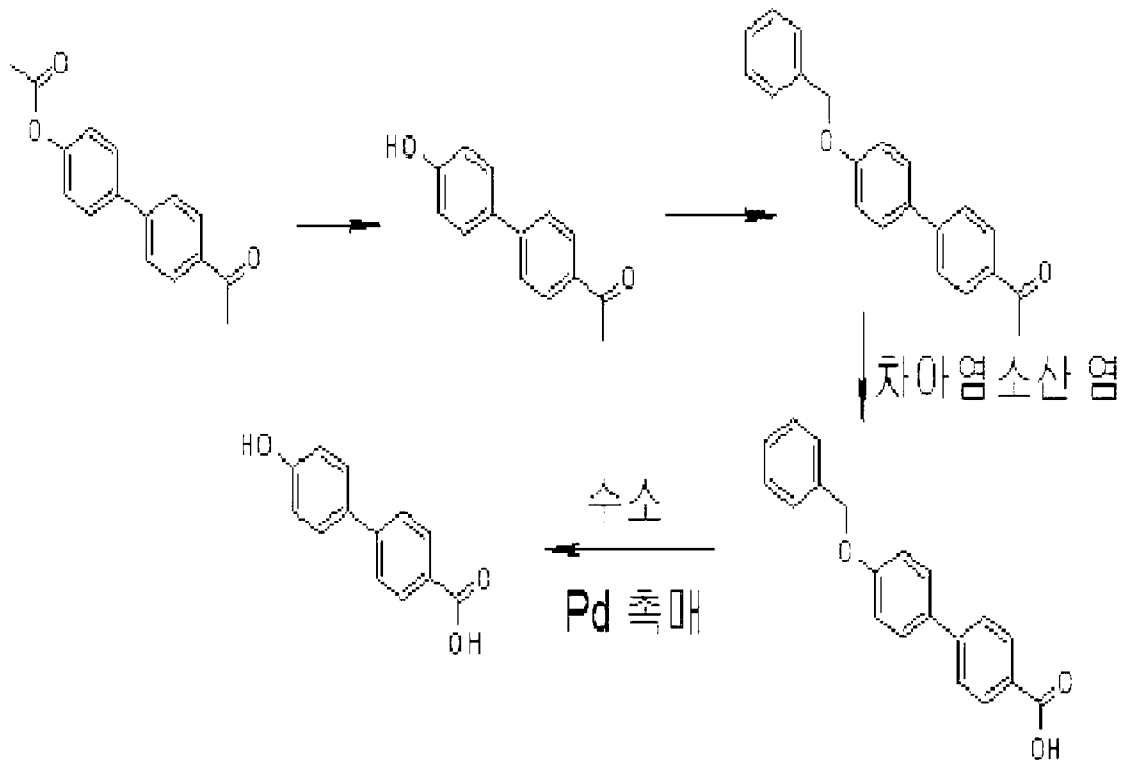
[7] 그러나 이러한 스즈키 커플링 반응에는 고가의 보론산 화합물이나 고가의 팔라듐 촉매를 사용해야 하므로 공업적으로는 현실성이 없다.

[8] 이와는 달리 히드록시기가 보호기로 보호된 4-페닐페놀 유도체로부터 카르복시화 및 탈보호 공정을 거쳐 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 합성하는 방법들이 알려져 있다.

[9] Huaxue Shiji 2007, 29(4), 239 에는 아래 [화학반응식 2]에서와 같이 히드록시기를 벤질기로 보호하고 카르복시화한 후, 탈 벤질화 반응으로 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 합성하는 방법이 알려져 있다.

[10] [화학반응식 2]

[11]



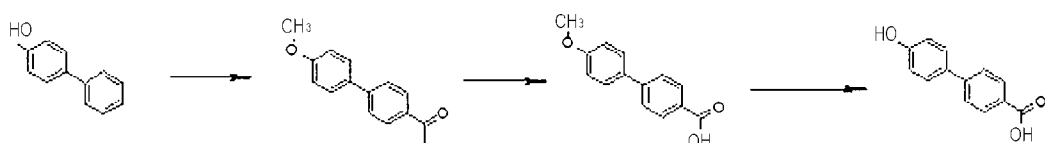
[12] 이 방법에서는 페닐페놀의 히드록시기를 아세틸기로 보호한 후 아세틸화하고 탈 아세틸 후 다시 벤질기로 보호한 후 차아염소산 염을 알칼리 조건에서 반응시켜 카르복시화 한 다음 다시 보호기 벤질기를 팔라듐 촉매 하 수소반응으로 탈 보호하는 방법으로 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐 카르복실산을 합성하였다고 보고되어 있다.

[13] 이 방법은 다단계의 보호-탈보호 등 복잡한 다단계 반응으로 이루어져 있음은 물론, 다량의 차아염소산 염을 사용하고, 벤질 보호기의 탈보호를 위하여 공업적으로 위험성이 높은 수소반응이 필요하는 등 상업화에 있어 경제성이 많이 결여된 공정으로 평가된다.

[14] Huaxue Shiji 2005, 13(6), 614 에는 [화학반응식 2]와 유사한 방법으로서 아래 [화학반응식 3]에서와 같이 페닐페놀의 히드록시기를 먼저 메틸기로 보호한 후 이를 차아염소산 염을 알칼리 조건에서 반응시켜 카르복시화 한 다음 다시 보호기 메틸기를 초산 용매 하에서 브롬산을 가해 가열 반응하는 방법으로 메틸기를 탈보호하는 공정으로 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 얻는다고 발표되어 있다.

[15] [화학반응식 3]

[16]



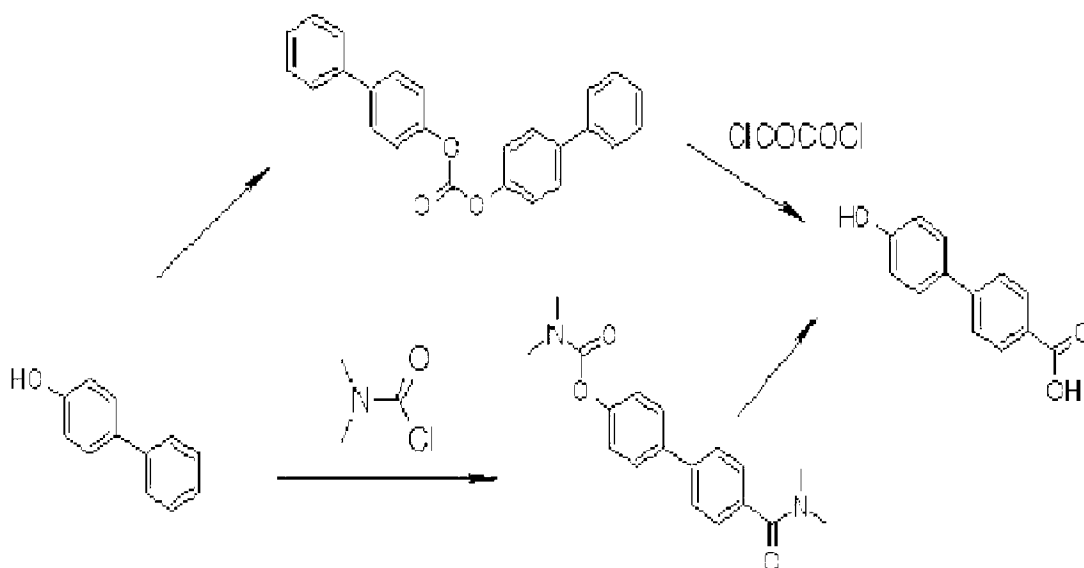
[17] 그러나 이 방법도 다량의 차아염소산 염을 사용하고, 메틸 보호기의 탈보호를

위해서는 초산을 용매로 하여 고가의 브롬산을 사용하여 고온반응을 해야 하는 등 제조비용 면에서 경제성이 많이 결여된 공정으로 평가된다.

- [18] 이들과는 별도로 일본특허 04243851호에서는 포스겐 유도체를 활용하여 두 개의 4-페닐페놀 히드록시기를 보호하고 이로부터 옥살일 클로라이드(oxalyl chloride)를 사용하여 카르복시화하는 방법으로 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐 카르복실산을 합성하는 방법과 일본특허 63119440호에서는 하기의 [화학반응식 4]에서와 같이 포스겐 유도체 N,N-디메틸 클로로포름아미드를 얻어 이를 4-페닐페놀과의 반응과 가수분해를 통하여 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 합성하는 방법들이 알려졌다.

[19] [화학반응식 4]

[20]

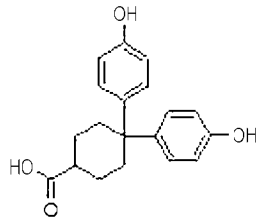


- [21] 그러나 이들 방법은 공업적으로 취급이 까다로운 포스겐 유도체나 고가의 옥살일 클로라이드를 사용해야 하고, 반응성이 높은 원료 사용으로 인하여 생성되는 이성체 등의 불순물들로 인하여 정제 등의 면에서 경제성이 결여되어 있다고 평가된다.

- [22] 이들 외에도 국제특허공개공보 2004/76397호에서는 비페닐에 개미산을, 팔라듐 디(트리플루오로아세테이트)를 촉매로, 48시간 반응하여 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 합성하는 방법을 소개하였으나 고가의 촉매사용과 다양한 부산물 생성에 따른 높은 정제 비용 등이 요구되어 상업화에 어려움이 많고, 유럽특허 240362호에서는 하기의 비스페놀 유도체를 활용하여 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산을 합성할 수 있다고 소개하였으나 원료물질인 하기 화학식 6의 비스페놀 유도체를 제조하는 비용이 목적화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조에서 상업적으로 큰 부담이 된다.

[23] [화학식 6]

[24]



[25] 따라서 전자산업이 발달함에 따라 다양하고 효율적인 물성의 재료가 요구되는 액정, 액정 폴리머, 고 방열 고내열 수지 소재 산업에서는 양산이 용이하고 경제성이 있는 신규의 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산 제조공정의 개발이 요구되고 있다.

[26]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

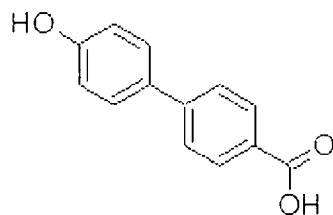
[27] 이에 대하여 본 발명은 공정이 단순하면서 양산성이 높아 경제성이 있는 신규의 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[28] 본 발명의 하기 화학식 1의 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 신규의 제조 방법은, 하기 화학식 2의 화합물로부터 가수분해 반응을 통하여 제조하는 것을 특징으로 한다.

[29] [화학식 1]

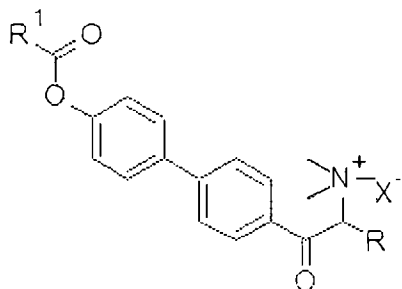
[30]



[31]

[32] [화학식 2]

[33]

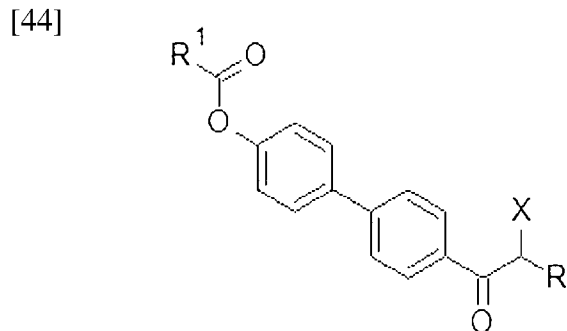


[34] 상기 화학식 2에서,

[35] R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴기이고,

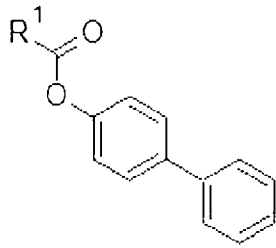
- [36] R은 수소 또는 알킬기이고,
 [37] X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, 톨루엔설폰네이트에서 선택되는 이탈기이고,
 [38] 4차 아민 염은 세 개의 서로 같거나 다른 알킬기나 방향족 탄화수소로 이루어지는 아민 염, 또는 피리딘과 같이 고리화된 방향족 아민 염이다.
 [39] 여기에서, 가수 분해라 함은 알칼리 수용액 또는 알칼리 수용액과 유기 용매의 혼합용액에서 필요 시 가열하는 반응을 말하며, 사용하는 알칼리로는 NaOH, KOH, CsOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃와 같은 알칼리염이다.
 [40] 알칼리는 화학식 2의 화합물에 대하여 2~5당량, 바람직하게는 2~3당량을 사용한다.
 [41] 가수분해반응 온도는 20~100°C, 바람직하게는 60~100°C이다.
 [42] 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 3의 화합물과 3차 아민의 반응을 통하여 제조된다.

[43] [화학식 3]



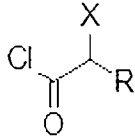
- [45] 상기 화학식 3에서,
 [46] R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬 또는 아릴기이고,
 [47] R은 수소 또는 알킬기,
 [48] X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, 톨루엔설폰네이트와 같은 이탈기이다.
 [49] 상기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 3차 아민으로는 세 개의 서로 같거나 다른 알킬기나 방향족 탄화수소로 이루어지는 3차 아민; 피리딘과 같이 고리화된 방향족 아민이 있다.
 [50] 반응온도는 20~150°C, 특히 80~120°C가 효율적이다.
 [51] 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물과 하기 화학식 5의 화합물과의 축매 축합반응으로 제조된다.
 [52] [화학식 4]

[53]



[54] [화학식 5]

[55]



[56] 상기 화학식에서,

[57] R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬 또는 아릴기이고,

[58] R은 수소 또는 알킬기이고,

[59] X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트로부터 선택되는 이탈기이다.

[60] 상기 축합 반응에 사용하는 촉매로는 AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂; 트리플루오로메탄 술포네이트의 금속염과 같이 유기 설포네이트 금속염과 같은 루이스 산을 들 수 있다.

발명의 효과

[61] 본 발명의 제조공정은 공정의 단순성으로 높은 제조 경제성을 제공하는 장점이 있다.

[62] 특히, 본 발명의 제조공정은 합성공정이 단순하면서 정제공정이 편리하여 고순도 제품을 경제적으로 제조하는 공정을 제공할 수 있는 장점이 있다.

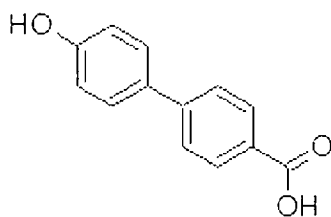
발명의 실시를 위한 형태

[63] 이하 본 명세서를 보다 상세히 설명한다.

[64] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 신규 제조공정을 제공한다.

[65] [화학식 1]

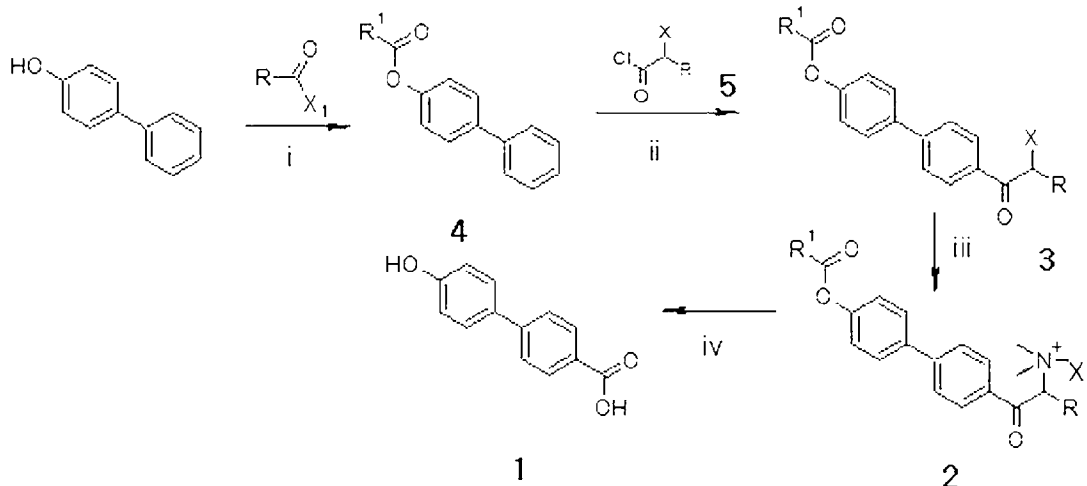
[66]



[67] 본 발명의 제조공정은 하기 화학 반응식 5의 화학반응 경로로 표시될 수 있다.

[68] [화학반응식 5]

[69]



[70]

[71] 반응단계 i

[72] 상기 화학반응식 5에서, 반응단계 i에서는 4-페닐페놀의 알코올기를 보호하기 위하여 아실기를 도입하여 화학식 4의 화합물을 얻는데, 이러한 아실화 화합물로서는 R이 탄소수 1~6의 알킬기 또는, 아릴기; X₁은 염소, 브롬인 화합물, 또는 아실화 화합물로서 무수초산; 무수 프로피온산과 같은 산 무수물을 사용한다.

[73] 반응단계 i에서 사용하는 염기로는 NaOH, Na₂CO₃, KOH, K₂CO₃, 3차 아민을 사용하며, 반응단계 i에서 사용하는 반응 용매로는 에틸 아세테이트와 같은 에스테르류; 디이소프로필 에테르와 같은 에테르류; 아세톤과 같은 케톤류; 디메틸 포름아미드와 같은 아미드류; 아세토니트릴과 같은 니트릴류; 디메틸 설펍사이드와 같은 설펍사이드류를 사용한다.

[74] 반응단계 ii

[75] 반응단계 ii에서는, 반응 단계 i을 통하여 얻은 화학식 4 화합물에 2-위치가 좋은 이탈기로 치환된 화학식 5와 같은 아실 화합물과 루이스 촉매 하에서 반응하여 화학식 3의 화합물을 얻는 데, 화학식 5 화합물에서 R은 수소, 탄소수 1~6의 알킬기; X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트와 같은 좋은 이탈기이고, 화학식 5 화합물은 이러한 이탈기를 가지는 산염화물이다.

[76] 반응단계 ii에서 사용하는 촉매로는 AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂, 유기 설포네이트 금속염 등 루이스산이고, 반응단계 ii에서 사용하는 용매로는 디클로로메탄, 디클로로에탄과 같은 염화 탄화수소류; 니트로메탄과 같은 니트로 알칸류를 사용한다.

[77] 반응단계 iii

[78] 반응단계 iii에서는 화학식 3의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 합성하기 위하여 사용하는 3차 아민으로는 서로 같거나 서로 다른 세 개의 알킬기로

구성되는 3차 아민; 아릴기를 하나 이상 가지는 3차 아민; 피리딘과 같이 환을 구성하는 3차 아민류를 사용한다.

[79] 반응단계 iii에서 사용하는 용매로는 화학식 2의 화합물을 구성하는 데에 사용되는 피리딘과 같은 3차 아민; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르류; 디이소프로필 에테르와 같은 에테르류; 아세톤과 같은 케톤류; 디메틸 포름아미드와 같은 아미드류; 아세토니트릴과 같은 니트릴류; 디메틸 설폭사이드와 같은 설폭사이드류; 물 또는 물과 유기용매의 혼합 용매를 사용한다.

[80] 반응단계 iii에서 반응온도는 20~150°C, 특히 80~120°C가 효율적이다.

[81] 반응단계 iv

[82] 가수분해 단계인 반응단계 iv에서는 알칼리수용액; 알칼리수용액과 유기용매의 혼합용액을 사용하여 가수분해하는 반응으로서, 반응단계 iv에서 사용하는 알칼리로서는 NaOH, Na₂CO₃, KOH, K₂CO₃, CsOH, Cs₂CO₃ 등을 사용하고, 사용하는 알칼리의 당량은 2~5당량, 특히 2~3당량이 좋다.

[83] 반응단계 iv에서 알칼리 수용액과 혼합하여 사용하는 유기 용매로는 메틸알콜과 같은 알코올류; 디메틸포름아마이드와 같은 아미드류; 아세토니트릴과 같은 니트릴류; 디메틸설폭사이드와 같은 설폭사이드류; 2-부타논과 같은 케톤류; 디이소프로필 에테르와 같은 에테르류를 사용한다.

[84] 반응단계 iv에서의 가수분해반응의 반응온도는 20~100°C, 특히 60~100°C가 효율적이다.

[85] 반응단계 iv에서 가수 분해된 반응액으로부터 화학식 1의 화합물을 얻기 위하여 중화제로 사용되는 산은 염산수용액; 브롬산 수용액과 같은 무기산류; 초산과 같은 유기산류를 사용한다.

[86] 본 발명에 따른 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산은 액정, 액정 폴리머, 고 방열 고내열 수지 등 고기능성 소재로 사용할 수 있으며, 하기 실시 예에서 구체적으로 설명한다. 그러나 하기 실시 예는 본 명세서를 예시하기 위한 것이며, 본 명세서의 범위가 이들에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[87]

[88] <실시 예 1> 화학식 4의 화합물 제조법

[89]

[90] (제조 예 1) 4-아세톡시비페닐의 제조

[91] 4-페닐페놀 30g을 디클로로메탄 120ml에 용해하고 트리에틸아민 21.6g을 가한 다음 10로 냉각한 후, 무수초산 18.5g을 30분에 걸쳐 한 방울씩 떨어뜨렸다. 4시간 교반 후 박층 크로마토그래피 분석으로 4-페닐페놀이 다 소모됨을 확인하고, 10% 염산 수용액을 가하여 pH 2로 맞추고 층 분리하였다. 유기층에 물 120ml를 가하여 세척하고 층 분리한 다음 무수 황산나트륨으로 유기층의 수분을 제거하였다. 무수 황산나트륨을 여과한 후 여액을 상압에서 농축하고 이소프로판올로 결정화한 다음 여과하고 건조하여 미백색 4-아세톡시비페닐

35.1g (수율 93.8%)을 얻었다.

[92] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 2.33(s,3H), 7.15~7.18(m,2H),
7.32~7.46(m,3H), 7.55~7.60(m,4H)

[93]

[94] (제조 예 2) 4-벤조일옥시비페닐의 제조

[95] 4-페닐페놀 30g, 트리에틸아민 21.6g, 벤조일 클로라이드 25.5g으로 (제조 예 1)과 같은 방법으로 제조하여 미백색 4-벤조일옥시비페닐 44.5g (수율 92%)을 얻었다.

[96] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 7.31~7.66(m,12H), 8.22~8.24(d,2H)

[97]

[98] <실시 예 2> 화학식 3의 화합물 제조법

[99]

[100] (제조 예 3) 4-아세톡시-4'-(2-클로로아세틸)비페닐의 제조

[101] 제조 예 1에서 제조한 4-아세톡시비페닐 12.5g과 2-클로로아세틸 클로라이드 9.9g을 디클로로메탄 80ml에 용해하고 5°C 이하로 냉각한 다음 무수 알루미늄 클로라이드 17.9g을 10°C 이하를 유지하면서 가했다. 4시간 교반하고 가스크로마토그래피 분석으로 원료가 모두 소모된 것을 확인한 후 5% 염산 수용액 200ml를 가하여 3시간 교반한다. 2시간 정치한 후 유기층을 분리하고, 다시 유기층에 물 200ml를 가하여 1시간 교반한 다음 1시간 정치하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨을 가해 충분히 교반하여 유기층 수분을 제거한 다음 여과하였다. 유기층을 가열 증류하여 대부분의 용매를 농축하고 이소프로판올 100ml를 가해 결정화 후 여과하고 상압 건조하여 가스크로마토그래피 분석 94.2% 순도의 4-아세톡시-4'-(2-클로로아세틸)비페닐 연미색 분말 15.2g (89.2% 수율)을 얻었다.

[102] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 2.26 (s,3H), 5.19(s,2H), 7.21~7.24(d,2H),
7.75~7.78(d,2H), 7.81~7.84(d,2H), 8.0~8.04(d,2H)

[103]

[104] (제조 예 4) 4-벤조일옥시-4'-(2-클로로아세틸)비페닐의 제조

[105] 제조 예 2에서 제조한 4-벤조일옥시비페닐 16.1g과 2-클로로아세틸 클로라이드 9.9g, 무수 알루미늄 클로라이드 17.9g을 사용하여 제조 예 4와 같은 방법으로 제조하여 가스크로마토그래피 분석 88.2% 순도의 4'-벤조일옥시-4-(2-클로로아세틸)비페닐 19.1g (88.6% 수율)의 연황색 분말을 얻었다.

[106] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 4.75 (s,2H), 7.33~7.36(d,2H),
7.51~7.56(t,2H), 7.63~7.74(m,5H), 8.04~8.07(d,2H), 8.22~8.25(d,2H)

[107]

[108] <실시 예 3> 화학식 2의 화합물 제조법

[109]

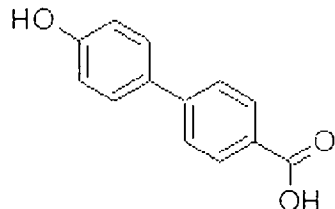
- [110] (제조 예 5) 4-아세톡시-4'-(2-피리디늄아세틸)비페닐 클로라이드의 제조
- [111] 제조 예 3에서 제조한 4-아세톡시-4'-(2-클로로아세틸)비페닐 15.2g을 피리딘 60ml에 가한 후 3시간 환류 반응시켜 박층 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 1 : 헥산 2)분석으로 원료가 다 소모됨을 확인하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 여과한 후 에틸 아세테이트 50ml로 세척한 다음 60에서 8시간 건조하여 갈색 분말 4-아세톡시-4'-(2-피리디늄아세틸)비페닐 클로라이드 15.9g (82.2% 수율)을 얻었다.
- [112] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 2.27 (s,3H), 6.59(s,2H), 7.25~7.28(d,2H), 7.81~7.84(d,2H), 7.94~7.97(d,2H), 8.1~8.13(d,2H), 8.23~8.28(t,3H), 8.68~8.74(t,1H), 9.05~9.07(d,2H)
- [113]
- [114] (제조 예 6) 4-아세톡시-4'-[2-(4-메틸모르폴리늄)아세틸]비페닐 클로라이드의 제조
- [115] 제조 예 4에서 제조한 4-아세톡시-4'-(2-클로로아세틸)비페닐 15.2g을 4-메틸모르폴린 60ml에 가한 후 3시간 환류 반응시켜 박층 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 1 : 헥산 2)분석으로 원료가 다 소모됨을 확인하였다. 반응액을 상온으로 냉각하고 여과한 후 에틸 아세테이트 50ml로 세척한 다음 60에서 8시간 건조하여 갈색 분말 4-아세톡시-4'-[2-(4-메틸모르폴리늄)아세틸]비페닐 클로라이드 17.1g (83.4% 수율)을 얻었다.
- [116] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 2.31 (s,3H), 3.45(s,3H), 3.73~4.1(m,8H), 5.52(s,2H), 7.28~7.31(d,2H), 7.84~7.86(d,2H), 7.94~7.97(d,2H), 8.09~8.12(d,2H)
- [117]
- [118] <실시 예 4> 화학식 1의 화합물 제조법
- [119]
- [120] (제조 예 7) 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조
- [121] 제조 예 5에서 제조한 4-아세톡시-4'-(2-피리디늄아세틸)비페닐 클로라이드 13.6g을 물 300ml에 가하고, 50% 수산화나트륨 수용액 6.5ml를 가한 후 3시간 환류 반응하여 박층 크로마토그래피 분석으로 4-아세톡시-4'-(2-피리디늄아세틸)비페닐 클로라이드가 다 소모되는 것을 확인한 다음 상온으로 냉각하였다. 냉각된 수용액을 강하게 교반하면서 진한 염산 수용액을 한 방울씩 떨어뜨려 pH 2로 조절하였다. 추가 교반 1시간 후 생성된 고체를 여과하고 50% 아세톤 수용액 50ml로 세척한 다음 80에서 8시간 건조하면 가스 크로마토그래피 분석 98.5% 순도의 연갈색의 분말 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산 6.9g (87.1% 수율)을 얻었다.
- [122] ^1H nmr (300MHz, DMSO d_6) δ ppm: 6.86~6.89(d,2H), 7.56~7.59(d,2H), 7.69~7.72(d,2H), 7.95~7.98(d,2H)
- [123]
- [124] (제조 예 8) 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조

- [125] 제조 예 6에서 제조한 4-아세톡시-4'-[2-(4-메틸모르폴리늄)아세틸]비페닐 클로라이드 17.1g으로 제조 예 7의 방법으로 제조하여 연갈색의 분말 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산 6.8g (86.9% 수율)을 얻었다.
- [126] ^1H nmr (300MHz, DMSO d6) δ ppm: 6.86~6.89(d,2H), 7.56~7.59(d,2H), 7.69~7.72(d,2H), 7.95~7.98(d,2H)
- [127]
- [128]

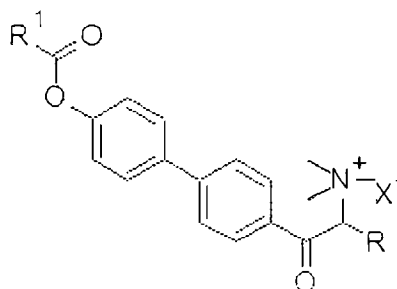
청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 2의 화합물로부터 가수분해 반응을 통하여 제조하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1의 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴기이고,

R은 수소 또는 알킬기이고,

X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트,

톨루엔설포네이트에서 선택되는 이탈기이고,

4차 아민 염은 세 개의 서로 같거나 다른 알킬기나 방향족 탄화수소로 이루어지는 아민 염, 또는 피리딘과 같이 고리화된 방향족 아민 염이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 가수 분해는 알칼리 수용액 또는 알칼리 수용액과 유기 용매의 혼합용액에서 행해지는 것을 특징으로 하는

4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

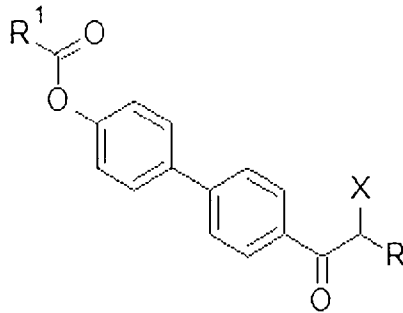
[청구항 3] 제3항에 있어서, 상기 가수분해에 사용되는 알칼리는 NaOH, KOH, CsOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, 및 Cs₂CO₃와로 이루어지는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

[청구항 4] 제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 가수분해에 사용되는 알칼리는 화학식 2의 화합물에 대해 2~5당량으로 사용되는 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 가수분해 반응은 60~100°C에서 행해지는 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 3의 화합물과 3차 아민의 반응에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 4-비페닐카르복실산의 제조 방법:

[화학식 3]



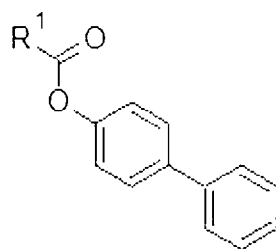
상기 화학식 3에서,
R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬 또는 아릴기,
R은 수소 또는 알킬기이고,
X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트로부터 선택되는 이탈기이다.

[청구항 7] 제6항에 있어서
상기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 3차 아민은, 세 개의 서로 같거나 다른 알킬기나 방향족 탄화수소로 이루어지는 3차 아민; 또는 고리화된 방향족 아민인 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

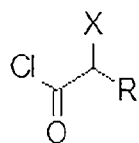
[청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 화학식 3의 화합물과 3차 아민의 반응은 80~120°C에서 행해지는 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

[청구항 9] 제6항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 4의 화합물과 하기 화학식 5의 화합물과의 축매 축합반응으로 제조되는 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법:

[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식에서,

R¹은 탄소수 1~6의 알킬, 시클로알킬 또는 아릴기이고,

R은 수소 또는 알킬기이고,

X는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트로부터 선택되는 이탈기이다.

[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 촉매 축합 반응에 사용하는 촉매는 루이스 산 촉매인 것을 특징으로 하는 4'-히드록시-4-비페닐카르복실산의 제조 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/005524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 51/50(2006.01)i, C07C 65/05(2006.01)i, C07C 211/63(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 51/50; C07C 51/06; C07C 65/105; A61K 31/495; C07C 49/83; C07C 45/46; A61K 31/435; C07C 315/00; C07C 65/05; C07C 211/63

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Casreact), Google & Keywords: 4'-hydroxy-4-biphenylcarboxylic acid, 4-amine, hydrolysis, alkali aqueous solution

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4990660 A (NEUMANN, P. et al.) 05 February 1991 See claim 1; column 4, lines 11-14.	1-5
A		6-10
Y	САРГСЯН, Г. Т. et al., "ПЕРЕГРУППИРОВКА СТИВЕНСА АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ П-ХЛОРИ И П-МЕТОКСИФЕНАЦИЛЬНЫЕ ГРУППЫ", Химический журнал Армении, 2004, vol. 57, no. 3, pages 41-49 See page 43, upper reaction formula.	1-5
A	JP 07-107021 B2 (MITSUI TOATSU CHEM. INC.) 15 November 1995 See claim 1.	1-10
A	JP 03-275641 A (IWAKI SEIYAKU KK.) 06 December 1991 See the entire document.	1-10
A	US 5854245 A (DUGGAN, M. E. et al.) 29 December 1998 See column 93, chemical formula (22-3), (22-4).	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 SEPTEMBER 2017 (08.09.2017)

Date of mailing of the international search report

08 SEPTEMBER 2017 (08.09.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/005524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 4990660 A	05/02/1991	DE 3743517 A1 EP 0321857 A2 EP 0321857 A3 EP 0321857 B1 JP 02-000729 A	06/07/1989 28/06/1989 03/04/1991 30/03/1994 05/01/1990
JP 07-107021 B2	15/11/1995	JP 63-119440 A	24/05/1988
JP 03-275641 A	06/12/1991	NONE	
US 5854245 A	29/12/1998	AU 3579897 A AU 721130 B2 CA 2258093 A1 EP 0912175 A1 EP 0912175 A4 JP 2000-514061 A WO 98-00134 A1	21/01/1998 22/06/2000 08/01/1998 06/05/1999 08/09/1999 24/10/2000 08/01/1998

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07C 51/50(2006.01)i, C07C 65/05(2006.01)i, C07C 211/63(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07C 51/50; C07C 51/06; C07C 65/105; A61K 31/495; C07C 49/83; C07C 45/46; A61K 31/435; C07C 315/00; C07C 65/05; C07C 211/63

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Casreact), Google & 키워드: 4'-하이드록시-4-비페닐카르복실산, 4차아민, 가수분해, 알칼리 수용액

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 4990660 A (NEUMANN, P. 등) 1991.02.05	1-5
A	청구항 1; 컬럼 4, 라인 11-14 참조.	6-10
Y	С А Р Г С Я Н, Г. Т. 등, “П Е Р Е Г Р У П П И Р О В К А С Т И В Е Н С А А М М О Н И Е В Ы Х С О Л Е Й, С О Д Е Р Ж А Щ И Х П - Х Л О Р - И П - М Е Т О К С И Ф Е Н А Ц И Л Ь Н Ы Е Г Р У П П Ы”, Х и м и ч е с к и й ж у р н а л А р м е н и и, 2004, 제57권, 3호, 페이지 41-49	1-5
A	페이지 43, 상단 반응식 참조.	
A	JP 07-107021 B2 (MITSUI TOATSU CHEM. INC.) 1995.11.15	1-10
A	청구항 1 참조.	
A	JP 03-275641 A (IWAKI SEIYAKU KK) 1991.12.06	1-10
A	문서 전체 참조.	
A	US 5854245 A (DUGGAN, M. E. 등) 1998.12.29	1-10
A	컬럼 93, 화학식 (22-3), (22-4) 참조.	

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 09월 08일 (08.09.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 09월 08일 (08.09.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



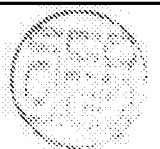
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이동욱

전화번호 +82-42-481-8163



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 4990660 A	1991/02/05	DE 3743517 A1 EP 0321857 A2 EP 0321857 A3 EP 0321857 B1 JP 02-000729 A	1989/07/06 1989/06/28 1991/04/03 1994/03/30 1990/01/05
JP 07-107021 B2	1995/11/15	JP 63-119440 A	1988/05/24
JP 03-275641 A	1991/12/06	없음	
US 5854245 A	1998/12/29	AU 3579897 A AU 721130 B2 CA 2258093 A1 EP 0912175 A1 EP 0912175 A4 JP 2000-514061 A WO 98-00134 A1	1998/01/21 2000/06/22 1998/01/08 1999/05/06 1999/09/08 2000/10/24 1998/01/08