



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0007347
(43) 공개일자 2008년01월18일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
C07C 251/30 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7025559</p> <p>(22) 출원일자 2007년11월02일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년11월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IN2006/000151
국제출원일자 2006년04월28일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/017891
국제공개일자 2007년02월15일</p> <p>(30) 우선권주장
545/MUM/2005 2005년05월04일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인
팜드 메디케어 프리베이트 리미티드
인도, 카르나타카, 방갈로르 560-048, 화이트필드 로드, 팜드가든</p> <p>(72) 발명자
라트남, 라케쉬
인도, 마하라슈트라, 뭄바이 400 018, 윌리 씨 페 이스, 비너스,74/에프</p> <p>오로라, 선디프
인도, 마하라슈트라, 뭄바이 400 018, 윌리 씨 페 이스, 비너스,74/에프</p> <p>모피주딘, 모하메드
인도, 마하라슈트라, 뭄바이 400 018, 윌리 씨 페 이스, 비너스,74/에프</p> <p>(74) 대리인
박영순</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 3 항

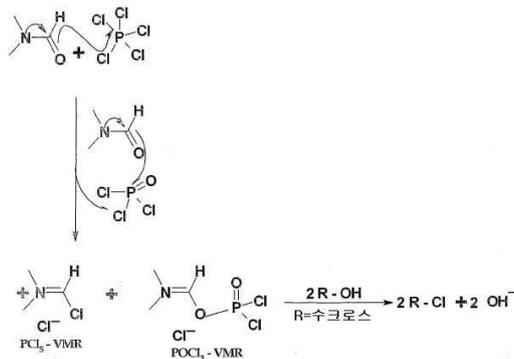
(54) 오염화인과 디엠펜프로부터 부산물로서 옥시염화인의 생성 및 빌스마이어-헥크 시약으로의 변환에 의한 염소화 반응에 사용되는 옥시염화인의 용도

(57) 요약

불용성 결정으로서 빌스마이어 시약의 제1 산물을 제조하기 위해 오염화인과 N,N-디메틸포름아미드를 반응시켜 빌스마이어-헥크 시약의 제1 산물을 형성한 후, 이 반응의 부산물인 옥시염화인을 N,N-디메틸포름아미드와 반응시켜 빌스마이어 시약의 제2 산물을 제공하는 방법이 개시된다. 이러한 빌스마이어 시약의 제2 산물은 DIVIF에 용해성이다. 이 방법은 동일한 함량의 오염화인으로부터 염소화된 기질, 예컨대 수크로스-6-아세테이트 또는 수크로스-6-벤조에이트의 수율을 배가시킬 수 있다.

대표도 - 도1

혼합 빌스마이어 시약의 당 염소화 기작



특허청구의 범위

청구항 1

오염화인(PCl₅)으로부터 빌스마이어-헥크(Vilsmeier-Haack) 시약을 제조하는 방법으로서,

- a. N,N-디알킬포름아미드 또는 N,N-디알킬아세트아미드, 바람직하게는 N,N-디알킬포름아미드, 더욱 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드(DMF)를 오염화인(PCl₅)과 반응시켜, 불용성 결정으로서 빌스마이어 시약의 제1 산물과 부산물로서 옥시염화인(POCl₃)을 제조하는 단계,
- b. 상기 부산물인 POCl₃을 다시 DMF와 반응시켜 동일한 반응 혼합물에서 빌스마이어 시약의 제2 산물을 형성시킴으로써 혼합 빌스마이어 시약을 수득하는 단계, 또는
- c. 상기 부산물인 POCl₃를 증류와 냉각을 포함하는 1회 이상의 분리 공정에 의해 제1 반응 혼합물로부터 분리하고, 이와 같이 분리된 POCl₃을 DMF와 반응시켜 빌스마이어 시약의 제2 산물을 제조한 뒤, 각 산물을
 - i. 독립적으로 분리하여, 또는
 - ii. 빌스마이어 시약의 제1 산물과 혼합한 후, 또는
 - iii. 다른 염소화제 급원과 DMF의 반응으로부터 형성된 빌스마이어 시약과 혼합한 후, 염소화 반응에 사용하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

기질, 특히 수크로스 아실레이트를 교반 및 온도 조절 하에 제1항의 방법에 의해 제조된 빌스마이어 시약과 반응시킨 다음, 반응 혼합물을 원하는 염소화 정도가 발생될 때까지 다양한 시간 기간 동안 다양한 온도까지 가열 및 유지시킴으로써 상기 기질을 염소화하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

- a. 수크로스 아실레이트가 수크로스-6-아세테이트 또는 수크로스-6-벤조에이트이고,
- b. 반응물이 첨가되고, 단계적으로
 - i. 바람직하게는 1차 냉각하고, 더욱 바람직하게는 0℃ 이하, 약 -5℃까지 냉각하는 단계,
 - ii. 냉각을 유지하면서, 바람직하게는 각각 적가하여 서로 혼합하는 단계,
 - iii. 시약을 모두 혼합한 후 상온까지 승온시키고, 다시 약 1시간 동안 교반하는 단계,
 - iv. 온도를 약 65℃까지 승온시키고, 이 온도를 일정 시간 기간 동안, 바람직하게는 약 1.5시간 동안 유지시키는 단계,
 - v. 온도를 약 85℃까지 승온시키고, 이 온도를 일정 시간 기간 동안, 바람직하게는 약 1시간 동안 유지시키는 단계,
 - vi. 온도를 약 115℃까지 승온시키고, 이 온도를 일정 시간 기간 동안, 바람직하게는 약 3.5시간 동안 유지시키는 단계,
 - vii. 이 반응 혼합물을 알칼리, 바람직하게는 수산화칼슘 슬러리를 이용하여 pH 약 7 내지 7.5로 중화시키는 단계로 처리되는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 빌스마이어-헥크 시약 합성 및 이 빌스마이어-헥크 시약을 이용한 수크로스 또는 이의 유도체의 염소화에 의한 수크로스의 염소화된 화합물, 예컨대 1',6'-디클로로-1',6'-디데옥시-β-프럭토포라나실-4-클로로-

4-테옥시-갈락토피라노사이드의 생산에 관한 방법 및 신규 전략에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 4,1',6'-트리클로로갈락토수크로스의 생산에 관한 종래 방법의 전략은 주로 빌스마이어-헥크 시약(Vilsmeier-Haack reagent: 빌스마이어 시약)을 이용하여 수크로스-6-에스테르, 주로 수크로스-6-아세테이트의 염소화로 6-아세틸 4,1',6'-트리클로로갈락토수크로스(TGS-6-아세테이트) 또는 이에 대응하는 염소화된 유도체를 형성하고, 이 생산물은 반응 혼합물에서 스스로 탈아세틸화되어 4,1'6'-트리클로로갈락토수크로스(TGS)를 형성하는 단계를 수반한다.
- <3> 빌스마이어-헥크 시약은 미국 특허 4,380,476에 머프티 등(Mufti et al, 1983)에 의해 기술된 바와 같이, 적당한 3차 아미드와 PCl_5 의 반응 시에 PCl_5 로부터 생산될 때, 이 빌스마이어 시약은 반응 혼합물에 불용성인 결정 형태로 생산되고, 여과에 의해 고체 형태로 분리한 뒤, DMF로 2회 세척하고, 디에틸에테르로 2회 세척한 다음, 염소화제로서 사용된다.
- <4> 하지만, 놀랍게도 반응 과정에서 부산물로서 생성된 $POCl_3$ 이 반응 혼합물로부터 제거되지 않으면, $POCl_3$ 은 그 반응 혼합물에서 이용가능한 3차 아미드, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드와 반응하여, 용해성이고 다른 종류의 빌스마이어-헥크 시약으로서 석출되지 않는 제2 $POCl_3$ 형 빌스마이어-헥크 시약을 생산한다는 것이 발견되었다.
- <5> 이러한 발견은 PCl_5 를 이용하여 생산되는 빌스마이어 시약을 수반한 개선된 염소화 방법의 수단을 제공했고, 이는 본 발명의 주제이다.
- <6> 미국 특허 4,362,869에서 제너(Jenner) 등(1982)은 빌스마이어 시약의 제조에 티오닐클로라이드를 사용했다.
- <7> 머프티 등(1983)은 수크로스 모노에스테르의 염소화에 사용되는 빌스마이어 시약의 용도를 기술하고 권리주장했다. 머프티 등은 빌스마이어 시약을 수크로스 모노에스테르 1몰당 약 7 내지 15몰 당량까지 사용했다. 모노에스테르 1몰당 약 33몰의 함량이 적당한 것으로 간주되었다. 물이 시약에 접촉되지 않게 하는 것이 중요하다고 명시하고 있으며, 이것은 모노에스테르 용액을 건조하고, 반응 용기에 건조 판을 장착하여 달성했다.
- <8> 머프티 등에 의하면, 빌스마이어 시약은 온도를 $50^\circ C$ 이하로 유지시키면서 강력한 교반 하에 PCl_5 와 DMF를 반응시켜 제조했다. 이 반응 혼합물을 $0^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하고, 수득되는 결정을 여과 분리하여 DMF(2회)로 세척한 다음, 디에틸에테르로 세척하고, 하룻밤 동안 진공 건조했다.
- <9> 염소화 반응은 빌스마이어 시약의 결정에 DMF를 첨가하고, 온도를 $20^\circ C$ 이하로 유지시키면서 수크로스 모노아세테이트 용액을 천천히 첨가한 다음, 반응 혼합물을 일정 시간 동안 $60^\circ C$ 까지 가열하면서, 이 반응 혼합물을 통해 질소를 발포시켜 HCl 기체를 제거한 뒤, 일정 시간 동안 $120^\circ C$ 로 유지시켜 수행했다.
- <10> 빌스마이어 염소화는 알콜/염기 혼합물, 예컨대 메탄올성 수산화암모늄(2:1 중량기준)을 이용하여 중화 및 가수분해하여 수행하는 것이 바람직하다.
- <11> 빌스마이어 시약의 화학식은 사용된 염소화 시약의 급원에 관계없이, 머프티 등에 의해 기술된 바와 같은 화학식, 즉 하기 화학식의 N,N-디알킬-(클로로메타니늄) 클로라이드이다:
- <12> $[XCIC=N^+R_2]Cl^-$
- <13> 여기서, R은 알킬 기, 전형적으로 메틸 또는 에틸 기를 나타내고, X는 수소 원자 또는 메틸 기를 나타낸다.
- <14> 머프티 등은 추가로 이러한 종류의 시약이 N,N-디알킬포름아미드 또는 N,N-디알킬아세트아미드와 무기 산 염화물의 반응에 의해 제조된다는 것을 교시했다. 무기 산 염화물은 전형적으로 오염화인, 포스겐 또는 티오닐클로라이드일 수 있다.
- <15> 빌스마이어 시약의 중요성은 이러한 종류의 산성 시약이 더욱 활성적인 1차 하이드록시 화합물의 염소화제로서의 특이성에 대해 알려져 있지만, 놀랍게도 이 시약이 수크로스 분자의 4',1' 및 6' 위치를 안전하게 염소화할 것이라는 사실에 있다.
- <16> 또한, 미국 특허 4,617,269의 라쓰본(Rathbone) 등(1986)과 미국 특허 4,980,463의 워크업(Walkup) 등(1990)도 상기 머프티 등에 의해 기술된 바와 같은 방식으로 오염화인으로부터 형성된 빌스마이어 시약의 사용에 대해 기

술했다.

<17> 즉, 종래 기술의 모든 문헌들은 DMF 불용성 고체 결정 형태로서의 빌스마이어 시약을 생성 및 사용하는데 이용하는 PCl_5 의 용도에만 국한되어 있다.

발명의 상세한 설명

<18> 발명의 개요

<19> 본 발명은 PCl_5 로부터 빌스마이어-헥크 시약의 2가지 산물의 형성에 관한 것이다. 제1 산물은 PCl_5 를 디메틸포름아미드(DMF)에 용해할 때 수득되고, 형성된 빌스마이어 시약의 결정이 시약의 제1 산물로서 석출된다. 이 반응의 1가지 부산물은 $POCl_3$ 이며, 이는 반응 혼합물로부터 제거하지 않으면 과량의 DMF와 반응을 개시하여 빌스마이어 시약의 제2 산물을 형성하고 이와 동시에 오렌지색 내지 적색을 발색시키는 것으로 나타났다. 하지만, 이러한 빌스마이어 시약의 제2 산물은 결정으로서 석출되지 않고, 용해된 상태로 존재하며 PCl_5 또는 다른 염소화 시약으로부터 형성된 다른 모든 빌스마이어 시약만큼 염소화 반응에 매우 효과적이다.

<20> 또 다른 본 발명의 양태에 따르면, PCl_5 로부터 수득할 수 있는 빌스마이어 시약의 2가지 산물을 분리하는 것이 가능하다. 또한, 제1 산물과 관계없이 $POCl_3$ 으로부터 생성된 빌스마이어 시약의 제2 산물을 사용하는 것이 가능하며, 이를 단독으로 또는 PCl_5 외의 다른 염소화 시약으로부터 생성된 빌스마이어 시약과 함께 사용하는 것이 가능하다는 것을 발견했다.

<21> 본 발명의 또 다른 양태로서, 빌스마이어 시약의 두 산물을 동일한 반응 혼합물에서 연속적으로 형성되게 했을 때, 동일한 양의 PCl_5 로부터 얻을 수 있는 염소화된 기질의 수율이, 제1 산물의 고체 결정을 분리하여 염소화에 사용한 종래 기술의 방법보다 2배였다. 이에 관련된 반응의 예상 기작은 도 1에 도시했다.

<22> 본 발명의 또 다른 양태로서, 제2 산물로부터 형성된 빌스마이어 시약 또는 혼합된 빌스마이어 시약은 임의의 다른 산 염화물로부터 형성된 빌스마이어 시약과 혼합될 수 있고, 이러한 혼합물도 역시 염소화 반응의 수행에 마찬가지로 효과적이다.

실시 예

<34> 실시예 1:

<35> 빌스마이어-헥크 시약의 제1 산물 형성 후 PCl_5 로부터 형성된 부산물인 $POCl_3$ 로부터의 빌스마이어-헥크 시약의 제2 산물의 형성

<36> PCl_5 835g을 20℃에서 DMF 0.835L를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 첨가했다. 빌스마이어-헥크 시약의 백색 결정으로 나타났듯이 빌스마이어-헥크 반응이 수행되었다. 약 15분 후, 해리된 $POCl_3$ 역시 빌스마이어-헥크 시약을 형성하기 시작했고, 고체와 함께 오렌지빛 적색 용액을 형성했다. 이 혼합물을 그 다음 실온에서 1.0시간 동안 충분히 교반했다. 이 반응물에 과량의 DMF, 500ml를 첨가했다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 수크로스 등가물(수크로스-6-아세테이트) 263g을 함유하는 기질을 적가했다. 첨가 동안에 온도는 0℃ 이하로 유지했다.

<37> 기질의 첨가 완료 후, 온도는 상온까지 승온시키고 1.0 시간 동안 교반했다. 그 다음, 온도를 65℃까지 승온시키고, 1.5시간 동안 유지시킨 다음, 80℃까지 가열하고 1.0시간 동안 유지시켰다. 다시, 온도를 115℃까지 승온시키고 3½시간 동안 유지시켰다. 그 다음, 반응물을 수산화칼륨 슬러리를 이용하여 pH 7.0 내지 7.5까지 중화시켰다. TGS의 형성은 HPLC로 평가했고, 수크로스 첨가량의 29%인 것으로 관찰되었다.

<38> 실시예 2:

<39> PCl_5 만으로 형성된 빌스마이어-헥크 시약에 의한 염소화

<40> 이 실험은 PCl_5 로부터 생성된 빌스마이어-헥크 시약만을 이용한 염소화 효율을 입증하기 위해 실시되었다. PCl_5 835g을 20℃에서 DMF 0.835L를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 첨가했다. 빌스마이어-헥크 반응이 수행되었고 빌스마이어-헥크 시약의 백색 결정의 형성이 관찰되었다. 이 반응과 함께 $POCl_3$ 의 형성이 동반되었고, 이 $POCl_3$ 은 이용가능한 과량의 DMF와 반응하기 시작하여 제2의 빌스마이어-헥크 시약을 형성했다. 하지만, 형성된 이 빌

스마이어-헥크 시약은 액체 형태로서, PC₁₅의 경우에서와 같이 고체 빌스마이어-헥크 시약이 되지 않는다. 따라서, PC₁₅로부터 형성된 빌스마이어-헥크 시약의 효율을 확인하고 입증하기 위해, 형성된 PC₁₅ 빌스마이어-헥크 시약을 여과하고, POCl₃과 과량의 DMF를 완전하게 분리했다. 고체 형태의 빌스마이어-헥크 시약은 DMF로 세척하고, 다음 반응에 사용했다.

<41> 여과된 빌스마이어-헥크 시약 결정을 반응 플라스크에 투입하고, 이 때 빌스마이어-헥크 시약에 수분 혼입이 없도록 조심했다. 이 빌스마이어-헥크 시약에 과량의 DMF 300ml를 첨가하고 -5℃ 내지 0℃까지 냉각했다. 수크로스 등가물(수크로스-6-아세테이트 132g을 함유하는 기질을 적가했다. 첨가 동안에 온도는 0℃ 이하로 유지시켰다.

<42> 기질의 첨가 완료 후, 온도는 상온까지 승온시키고 1.0 시간 동안 교반했다. 그 다음, 온도를 65℃까지 승온시키고, 1.5시간 동안 유지시킨 다음, 80℃까지 가열하고 1.0시간 동안 유지시켰다. 다시, 온도를 115℃까지 승온시키고 3½시간 동안 유지시켰다. 그 다음, 반응물을 수산화칼륨 슬러리를 이용하여 pH 7.0 내지 7.5까지 중화시켰다. TGS의 형성은 HPLC로 평가했고, 수크로스 첨가량의 45%인 것으로 관찰되었다.

<43> 실시예 3:

<44> POCl₃만으로 형성된 빌스마이어-헥크 시약의 염소화

<45> 이 실험은 POCl₃으로부터 생성된 빌스마이어-헥크 시약만을 이용하여 염소화 효율을 입증하기 위한 것이다. POCl₃ 614.2g을 DMF 1250ml를 함유하는 반응 플라스크에 적가했다. 온도는 0 내지 5℃ 사이로 유지시켰다. 빌스마이어-헥크 시약의 형성은 플라스크에 오렌지색의 형성으로 확인되었다. 이 혼합물을 시약 형성의 완료를 위해 1시간 동안 교반한 뒤, 내용물을 0 내지 -5℃까지 냉각했다. 수크로스 등가물(수크로스-6-아세테이트) 132g을 함유하는 기질을 적가했다. 온도는 첨가 동안 0℃ 이하로 유지시켰다.

<46> 기질의 첨가 완료 후, 온도를 상온까지 승온시키고 1.0 시간 동안 교반했다. 그 다음, 온도를 65℃까지 승온시키고, 1.5시간 동안 유지시킨 다음, 80℃까지 가열하고 1.0시간 동안 유지시켰다. 다시, 온도를 115℃까지 승온시키고 3½시간 동안 유지시켰다. 그 다음, 반응물을 수산화칼륨 슬러리를 이용하여 pH 7.0 내지 7.5까지 중화시켰다. 4,1',6'-트리클로로갈락토수크로스의 형성은 HPLC로 평가했고 수크로스 첨가량의 28%인 것으로 관찰되었다.

<47> 실시예 4:

<48> 제1 빌스마이어 시약으로부터 부산물인 POCl₃의 제거

<49> PC₁₅ 835g을 진공 하에 80℃에서 DMF 0.835L를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 첨가했다. 빌스마이어-헥크 반응이 수행되었고 빌스마이어-헥크 시약의 백색 결정의 형성으로 관찰되었다. 빌스마이어 시약이 반응 동안 형성될 때, 이 반응에서 발생된 POCl₃를 증류 제거했다. POCl₃의 증기는 냉각기에서 응축시킨 뒤, 말단 수용기에서 수거했다. 진공 증류는 반응 플라스크로부터 POCl₃가 완전히 제거될 때까지 계속했다. 플라스크의 내용물이 건조되지 않고 POCl₃를 완전히 제거하기 위해 때때로 반응 플라스크에 DMF를 연속 첨가했다.

<50> 추가량의 DMF를 과량으로 첨가한 다음, 반응 플라스크를 -5 내지 0℃까지 냉각하고, 일정한 교반 하에 DMF 용액 중의 수크로스-6-아세테이트 132g을 적가했다.

<51> 기질을 모두 첨가한 후, 온도를 상온까지 승온시키고 1.0시간 동안 교반했다. 그 다음, 온도를 65℃까지 승온시키고, 1.5시간 동안 유지시킨 다음, 80℃까지 가열하고 1.0시간 동안 유지시켰다. 다시, 온도를 115℃까지 승온시키고 3½시간 동안 유지시켰다. 그 다음, 반응물을 수산화칼륨 슬러리를 이용하여 pH 7.0 내지 7.5까지 중화시켰다. 4,1',6'-트리클로로갈락토수크로스의 형성은 HPLC로 평가했고, 수크로스 첨가량의 20%인 것으로 관찰되었다.

<52> 증류 및 냉각에 의해 분리된 POCl₃에 DMF를 첨가하여 빌스마이어-헥크 시약의 형성을 수행했고, 이는 오렌지색 내지 적색의 형성으로 알 수 있었다. 하지만, 이 시약은 결정으로서 분리되지 않았고, 액체 상태인 채로 사용했다.

<53> 증류 및 냉각에 의해 분리된 POCl₃를 빌스마이어 시약으로 변환시킨 후, 추가량의 DMF 350ml를 첨가하고, 이 반

응 플라스크를 -5 내지 0℃까지 냉각한 뒤, DMF 용액 중의 수크로스-6-아세테이트 400g을 일정한 교반 하에 적 가했다.

<54> 기질을 모두 첨가한 후, 온도를 상온까지 승온시키고 1.0시간 동안 교반했다. 그 다음, 온도를 65℃까지 승온시키고, 1.5시간 동안 유지시킨 다음, 80℃까지 가열하고 1.0시간 동안 유지시켰다. 다시, 온도를 115℃까지 승온시키고 3½시간 동안 유지시켰다. 그 다음, 반응물을 수산화칼륨 슬러리를 이용하여 pH 7.0 내지 7.5까지 중화시켰다. 4,1',6' 트리클로로갈락토수크로스의 형성은 HPLC로 평가했고, 수크로스 첨가량의 --%인 것으로 관찰되었다.

도면의 간단한 설명

<23> 도 1은 PCl_5 로부터 두 빌스마이어 시약의 형성에 관여하는 예상 반응 기작을 도시한 것이다.

<24> 발명의 상세한 설명

<25> 빌스마이어-헥크 반응은 포르밀화에 널리 사용된다. 특히, 활성화된 방향족 화합물에 알데하이드 기를 도입시키는데 사용될 수 있지만, 여타 많은 변환도 이 기술에 의해 달성될 수 있다. 일반적으로, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 및 염소화제, 예컨대 $POCl_3$ 은 빌스마이어-헥크 시약의 생성에 사용된다. 이 시약은 물과 접촉하게 되면 분해되어진다.

<26> 수크로스의 염소화 과정, 특히 TGS의 제조 과정에서, 빌스마이어 시약의 사용에 대해서는 여러 특허 및 특허출원 문헌들에 기술된 바 있다.

<27> 청구의 범위를 비롯한 본 명세서 전체에 사용된 단수 표현은 특별한 언급이 없는 한 복수 표현을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 즉, 예를 들어, "산 염화물"은 공지된 산 염화물 전체 중 1종 이상을 포함한다. 또한, 제시된 실시예들은 본 발명의 작업을 예증하기 위한 것뿐이며, 사용된 실제 화합물, 그 비율 및 사용된 반응 조건은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 언급되어서는 아니 된다. 청구의 범위와 동일하거나 개조가 있고 당업자에게 자명한 모든 것은 본 발명의 범주에 포함된다.

<28> 모든 종래 기술의 방법에서 빌스마이어 시약은 PCl_5 를 DMF와 반응시킴으로써 PCl_5 로부터 제조되고, 여기서 시약은 결정으로서 분리되어 반응혼합물로부터 여과에 의해 회수하고, 건조한 뒤, 염소화 반응에 사용한다.

<29> 매우 뜻밖에도 빌스마이어 시약의 제1 결정 산물은 제거되지 않을 때, 소정 기간 후, 시약이 옅은색 내지 적색빛으로 발색되는 것으로 발견되었는데, 이것은 부산물인 $POCl_3$ 과 과량의 DMF의 반응에 의한 빌스마이어 시약의 제2 산물이 형성되기 때문인 것으로 밝혀졌다. 하지만, 이러한 빌스마이어 시약의 제2 산물은 결정으로서 석출되지 않고, 용해된 상태로 존재하며, PCl_5 또는 다른 염소화 시약으로부터 생성된 임의의 다른 빌스마이어 시약만큼 염소화 반응에 매우 효과적이다. 따라서, 본 발명의 방법에서는 빌스마이어 시약 결정의 제1 산물을 반응혼합물로부터 분리하지 않고, 동일한 반응 혼합물에서 제2 빌스마이어 시약이 형성되게 하며, 이러한 혼합된 빌스마이어 시약이 염소화 반응 용도에 투입될 수 있다. 이와 같이 혼합된 빌스마이어 시약에서 달성된 염소화된 기질의 수율은 종래 기술의 방법에서 달성된 것의 2배였다.

<30> 필요하다면, PCl_5 로부터 수득할 수 있는 빌스마이어 시약의 두 산물을 분리하는 것이 가능하며, $POCl_3$ 로부터 생성된 빌스마이어 시약의 제2 산물은 제1 산물과 별도로 단독물로서 또는 PCl_5 외에 다른 산염화물로부터 생성된 빌스마이어 시약과 함께 사용될 수도 있다.

<31> PCl_5 유래의 혼합 빌스마이어 시약의 형성에 수반되는 반응의 가능한 기작은 도 1에 정리했다.

<32> 이와 같이 동일한 양의 PCl_5 로부터 염소화될 수 있는 6-O-아실수크로스의 총 함량은 부산물인 $POCl_3$ 이 형성된 후 반응 혼합물로부터 제거되는 종래 사용된 방법의 2배였다. 이것은 PCl_5 를 이용하여 동일계에서 생성된 $POCl_3$ 의 제거 없이 빌스마이어-헥크 시약의 합성과 적용을 이용함으로써 수크로스, 이의 유도체의 염소화 및 유사한 염소화 반응을 수행하기에 더욱 효율적인 신규 방법을 제공한다. 이것은 당 또는 이의 유도체의 염소화 반응에 혼합 빌스마이어-헥크 시약을 이용하는 최초의 사례이다. 유사한 다른 유기 분자의 염소화에도 사용될 수 있는 혼합 빌스마이어-헥크 시약, 및 이와 같은 반응 모두 본 발명의 구체예들이다.

<33> 신규 방법은 고체 빌스마이어-헥크 시약을 분리하지 않고 $POCl_3$ 에 의해 형성된 빌스마이어-헥크 시약과 혼합하여

염소화에 사용하는 방법이다. 따라서, 10몰의 PCl_5 가 DMF와 같은 3차 아미드와 반응한 경우, 10몰의 $POCl_3$ 과 함께 빌스마이어-헥크 시약 10몰이 생성된다. $POCl_3$ 10몰은 다시 이용할 수 있는 과량의 DMF와 반응하여 제2 빌스마이어-헥크 시약 10몰을 형성한다. 이와 같이 형성된 두 종류의 빌스마이어-헥크 시약은 염소화를 수행하기 위해 기질(수크로스-6-아세이트) 6.6몰과 접촉한다. 염소화 반응은 상기 반응 혼합물을 승온까지 가열한 뒤, 이 혼합물을 필요한 시간 동안 다양한 온도에서 유지시킨 다음, 반응 마지막에 적당한 염기로 중화시켜 수행한다. 이와 같은 방법에서 형성된 TGS의 함량으로서 평가된 반응 효율은 오로지 PCl_5 만을 이용한 반응 - 빌스마이어-헥크 반응의 경우보다 거의 2배인 것으로 확인되었다. 실제로, 기질 함량에 부산물로서 형성된 $POCl_3$ - 빌스마이어-헥크 시약의 제거하지 않음으로써 반응에 사용된 동일한 함량의 PCl_5 의 경우보다 2배였다. 이러한 결과는 원가에 대한 경제적 관련성이 있어서, 산업적 공정에 높은 수익을 내게 된다. 또한, 고체 빌스마이어-헥크 시약의 여과 공정이 필요 없는 바, 처리비도 줄게 된다.

도면

도면1

혼합 빌스마이어 시약의 당 염소화 기작

