



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월23일  
(11) 등록번호 10-1148471  
(24) 등록일자 2012년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07C 51/06 (2006.01) C07C 51/347 (2006.01)  
C07C 51/377 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2006-7016118  
(22) 출원일자(국제) 2005년01월21일  
심사청구일자 2010년01월21일  
(85) 번역문제출일자 2006년08월10일  
(65) 공개번호 10-2006-0126768  
(43) 공개일자 2006년12월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/000578  
(87) 국제공개번호 WO 2005/077878  
국제공개일자 2005년08월25일  
(30) 우선권주장  
10 2004 006 826.7 2004년02월11일 독일(DE)  
(56) 선행기술조사문헌  
EP0487853 A  
JP1982131736 A  
US19412229897 A1

(73) 특허권자  
에보닉 웹 게엠베하  
독일 데-64293 다름슈타트 키르헨알레  
(72) 발명자  
크릴, 스테펜  
독일 67346 스페이어 프리드리히-헬데를린-베그 23  
술테이스, 프리델  
독일 63594 하셀로트 하셀바흐스트라쎄 29  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김영, 주성민

전체 청구항 수 : 총 18 항

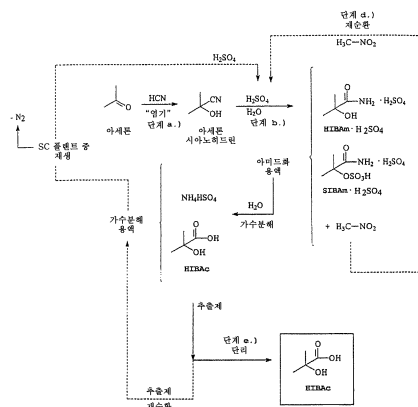
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 알파-히드록시카르복실산 및 이의 에스테르 제조방법

(57) 요약

본 발명은 아세톤 시아노히드린으로부터 시작하는, 선택적이고 경제적으로 가능한 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 제조방법에 관한 것이며, 여기서 제1 단계에서 2-히드록시-2-메틸프로피온산이 물 및 적합한 극성 용매의 존재 하에서 황산과 아세톤 시아노히드린의 반응에 의해 제조되고 단리되며, 후속으로 메타크릴산은 2-히드록시-2-메틸프로피온산으로부터 시작하는 물의 β-제거에 의해 제조된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**그로프, 우도**

독일 64646 헤켄하임 브람스베그 14

**그로엠펙, 마티아스**

독일 60389 프랑크푸르트 세크바케르 란트스트라  
췌 74

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

- a) 불활성인 극성 용매의 존재하에서 0.05 내지 1.0 당량의 물의 존재 하에 80 ℃ 이하의 온도에서 최대 1.2 당량의 황산과 아세트산 시아노히드린을, 불활성 용매 중 상응하는 아마이드 술페이트의 효과적으로 교반가능한 용액을 형성하는 반응 조건 하에서 반응시키는 단계,
  - b) 물 첨가 후, 불활성 용매의 존재 하에 또는 불활성 용매를 미리 제거한 후에 상기 용액을 실질적으로 물, 암모늄 히드로겐술페이트 및 알파-히드록시이소부티르산으로 구성된 용액으로 전환하는 단계,
  - c) 추출제에 의한 추출로 암모늄 히드로겐술페이트 수용액으로부터 히드록시이소부티르산을 제거하는 단계,
  - d) 추출제를 제거한 후, 알파-히드록시이소부티르산의 금속염의 존재 하에서 고 농도로 획득된 알파-히드록시이소부티르산을 액상에서 160 내지 300 ℃의 온도에서 증류물로서 획득되며 실질적으로 메타크릴산 및 물로 구성된 혼합물로 전환하는 단계,
  - e) 증류에 의해 상기 혼합물로부터 고도로 순수한 형태로 메타크릴산을 획득하거나 d) 하에서 수득된 생성물 혼합물(MAA 물)을 단계 c)에서 알파-히드록시이소부티르산의 단리를 위한 추출제로서 사용하고 후속으로 가지 있는 물질을 증류에 의해 서로 분리하는 단계
- 를 특징으로 하는, 메타크릴산 제조방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 공정 단계 a)가 70 ℃ 미만의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제 2항에 있어서, 사용된 용매가 불활성 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 카르복실산, 불활성 니트로 화합물 또는 지방족 술폰산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 불활성 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 카르복실산이 아세트산, 프로피온산, 메틸프로판산, 부티르산, 이소부티르산 및 상응하는 동족의 장쇄 지방족 분지형 및 비분지형 카르복실산의 군으로부터 선택되는 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 불활성 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 카르복실산이 아세트산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 6**

제3항에 있어서, 불활성 니트로 화합물이 니트로메탄인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 7**

제3항에 있어서, 지방족 술폰산이 메탄술폰산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 단계 c)에서, 히드록시이소부티르산이 추출제에 의한 추출로 암모늄 히드로겐술페이트 수용액으로부터 분리되고 상기 암모늄 히드로겐술페이트 수용액이 황산 접촉 플랜트에서 질소가 형성되면서 단계 a)의 아마이드화 공정으로 재순환될 수 있는 황산으로 전환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 사용된 추출제가 니트로 화합물, 술폰산 및 이로부터 유도된 에스테르, 카르복실산 및 이로부터 유도된 에스테르, 메틸 히드록시이소부티레이트, 및 화학식 R-C=O-R'(여기서 R = Me-이고 R' = 분지형 또는 비분지형인 C-1 내지 C-12 탄화수소임)의 난수용성 케톤, 에테르 또는 방향족 용매인 것을 특징으로 하

는 제조방법.

**청구항 10**

제8항 또는 제9항에 있어서, 사용된 추출제가 메틸 에틸 케톤 또는 메틸 이소부틸 케톤인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 11**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 d) 하에서 획득된 메타크릴산/물의 혼합물 또는 순수한 메타크릴산 그 자체를 알코올과 반응시켜 생성물로서 목적하는 에스테르(메타크릴산 에스테르)를 획득하는 단계 f)가 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 알코올이 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 C<sub>12</sub> 이하 탄화수소의 상응하는 동족체 및 유사체 화합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 13**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아미드화의 경우 60 분 이하의 반응 시간 및 가수분해의 경우 120 분 이하의 반응 시간으로 99 % 초과 완전 전환이 달성되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 14**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아미드화의 경우 30 분 이하의 반응 시간 및 가수분해의 경우 100 분 이하의 반응 시간으로 99 % 초과 완전 전환이 달성되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 15**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아미드화의 경우 20 분 이하의 반응 시간 및 가수분해의 경우 75 분 이하의 반응 시간으로 99 % 초과 완전 전환이 달성되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 16**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 메타크릴산의 수율이 95 % 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 17**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 메타크릴산의 수율이 98 % 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 18**

제1항, 제2항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 메타크릴산의 수율이 99.5 % 이하인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 시아노히드린으로부터 시작하는, 알파-히드록시카르복실산 및 이의 에스테르 및 이로부터, 특히 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르로부터 유도된 탈수 생성물의 선택적이고 경제적으로 가능한 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르는 다른 중합가능한 화합물과 중합체 및 공중합체를 제조하는 것이 주된 이용분야이다. 메타크릴산 에스테르, 예를 들어 메틸 메타크릴레이트는 또한 적합한 알코올과 에스테르교환

반응에 의해 제조되는 다양한 메타크릴산 기재 에스테르의 중요한 구축 블록(building block)이다.

- [0003] 메틸 메타크릴레이트(MMA) 및 메타크릴산은 현재 주로 시안화수소 및 아세톤으로부터 시작하여 주요한 중간체로서 형성되는 아세톤 시아노히드린(ACH)을 경유하여 제조된다.
- [0004] ACH 이외의 원료를 사용하는 추가 공정은 관련된 특허 문헌에 기재되는 한편 생산 스케일로 실현되어 왔다. 이와 관련하여, 현재 이소부틸렌 또는 tert-부탄올과 같은 C-4 기재 원료가 다수의 공정 단계를 거쳐 바람직한 메타크릴산 유도체로 전환되는 반응물로서 사용된다.
- [0005] 추가 집중 연구 대상은 베이스 원료로서 프로펜을 사용하는 것이며, 이 경우에 메타크릴산이 (이소부티르산으로의) 히드록시카르보닐화 및 탈수소화 산화 단계를 통해 적당한 수율로 획득된다.
- [0006] 산업 공정에서 에틸렌 및 일산화탄소와 같은 C-1 구축 블록으로부터 시작하여 획득가능한 프로판알 또는 프로피온산이 베이스 원료로서 사용될 수 있다는 것은 공지된다. 상기 공정에서, 포름알데히드와의 알돌 반응은 동일 반응계에서 형성된 β-히드록시카르보닐 화합물을 탈수 하에서 상응하는 α,β-불포화 화합물로 전환시킨다. 메타크릴산 및 이의 에스테르를 제조하는 통상적인 방법의 개관은 문헌[Wissermel, Arpe "Industrielle organische Chemie" [Industrial organic chemistry], VCH, Weinheim 1994, 4th edition, p. 305 ff] 또는 문헌[Kirk Othmer "Encyclopedia of Chemical Technology", 3rd edition, Vol. 15, p. 357]과 같은 문헌에서 확인될 수 있다.
- [0007] 아마이드화로 공지된 반응의 제1 단계에서 ACH를 기반으로 하고 고농축 황산(약 100 중량% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)을 사용하는 산업 공정은 80 °C 내지 약 110 °C의 온도에서 수행된다는 것은 통상적으로 알려져 있다.
- [0008] 상기의 대표적인 방법은, 예를 들어 ACH 아마이드화가 약 1:1.5 내지 1:1.8의 ACH:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 몰비로 약 100 °C 온도에서 수행되는 미국 특허 제 4,529,816호이다. 이 방법의 관련 공정 단계는 a) 아마이드화; b) 전환; 및 c) 에스테르화이다.
- [0009] 아마이드화에서, 획득된 반응의 주 생성물은 과량의 황산 중 용액으로서 SIBAm = 술폭시-알파-히드록시-이소부티르아미드 히드록시술포이트 및 MAA·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 메타크릴아미드-히드록시술포이트이다. 게다가, 통상적인 아마이드화 용액에서 ACH를 기준으로 5 % 미만의 수율로 HIBAm·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 알파-히드록시이소부티르아미드 히드록시술포이트가 또한 획득된다. 더 완전한 또는 덜 완전한 ACH 전환에서, 그 자체로 매우 선택적인 아마이드화가 약 96 % 내지 97 %의 수율(기재된 중간체의 총합)로 진행된다.
- [0010] 그러나, 상기 단계에서 다량으로 형성된 부산물은 일산화탄소, 아세톤, 아세톤의 술폰화 생성물, 및 다양한 중간체와 아세톤의 고리축합반응 생성물이다.
- [0011] 전환의 목적은 MAA를 생성하기 위해서 황산(용매로서 과량의 황산)의 β-제거 하에서 진행하는 SIBAm 및 HIBAm의 실질적으로 완전한 반응이다.
- [0012] 전환 공정 단계에서, HIBAm, SIBAm 및 MAA(각각 히드록시술포이트로 존재함)의 황산(무수) 용액은 140 °C 내지 160 °C의 고온 및 약 10 분 이하의 짧은 체류 시간으로 반응된다.
- [0013] 상기 절차의 전환 혼합물은 과량의 황산 및 (사용된 과량의 황산에 따라) 용액 중 약 30 내지 35 중량% 농도로 주 생성물 MAA·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>의 존재를 특징으로 한다.
- [0014] 사용된 황산 중 물 함량에 따라서, 아마이드화 혼합물 중 SIBAm뿐만 아니라 HIBAm의 비율이 또한 결정된다. 예를 들어 97 중량% 황산(ACH를 기준으로 1.5 당량 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)이 사용된 경우, 약 25 중량%의 HIBAm이 형성되지만 MAA를 생성하는 전환 단계에서 더이상 선택적으로 및 완전히 반응하지 않는다. 따라서 90 °C 내지 110 °C의 온도 하 아마이드화에서 비교적 높은 물 함량은 통상적인 전환에 의해 목표 중간체 MAA·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 단지 비교적 비선택적으로 전환될 수 있는 비교적 높은 비율의 HIBAm을 생성한다.
- [0015] 더 완전한 또는 덜 완전한 SIBAm·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 반응의 경우에, 전환 단계는 약 94 % 내지 95 %의 MAA·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 수율로 진행된다. 상기 기재된 부반응의 결과로서 아마이드화에서의 손실에 추가하여, 단지 90 % 내지 92 % MAA(ACH 기준)가 생성물로서 목적하는 메틸 메타크릴레이트(MMA)로의 후속 에스테르화에 이용가능하다.
- [0016] 강렬한 반응 조건의 결과로서, 이 공정 단계에서 형성된 부산물은 상당량의 응축 및 중간체 간의 부가 반응 생성물이다.

- [0017] 에스테르화의 목적은 전환 단계에서  $MAA/H_2SO_4$ 의 MAA로의 실질적으로 완전한 반응이다. 에스테르화는 MAA-황산 용액으로 물 및 메탄올로 구성된 혼합물을 첨가함으로써 진행되고 적어도 부분적으로 중간체로서 메타크릴산(MA)을 경유하여 진행된다. 가압 또는 주변 압력 하에서 상기 반응이 수행될 수 있다.
- [0018] 통상적으로, 90 °C 내지 140 °C의 온도에서 1 시간 이상의 반응 시간으로 전환 용액의 가수분해/에스테르화는 형성된 MAA, MA, 및 암모늄 히드로겐설페이트의 황산 용액을 제공한다.
- [0019] 유리 황산이 존재하는 반응 조건은 이 단계에서 단지 약 90 % 이하인 메탄올 선택도를 초래하고 디메틸 에테르가 메탄올의 축합에 의한 부산물로서 형성된다.
- [0020] 더 완전한 또는 덜 완전한  $MAA/H_2SO_4$ 의 반응의 경우, 에스테르화는 사용된 MAA를 기준으로 약 98 % 내지 99 % MMA 수율(MA + MMA의 총 선택도)로 진행된다. 따라서 상기 기재된 부반응의 결과로서 아미드화 및 전환에서 손실을 고려하면 모든 단계에 걸친 전체 공정에서 최적의 반응으로 ACH를 기준으로 90 %의 최대 MMA 수율을 달성하는 것이 가능하다.
- [0021] 특히 생산 스케일에서 상당량의 폐기물 및 오프가스의 발생과 관련된 상기 기재된 공정의 불량한 전체 수율 이외에, 이 공정은 황산의 대량 초화학양론적 양이 사용되어야 하는 단점을 갖는다. 황산 접촉 플랜트에서 재생되는 암모늄 수소- 및 황산-함유 공정(process) 산으로부터 타르와 유사한 고체 축합 생성물이 추가로 분리되어 공정 산의 용이한 전달을 방해하므로 상당한 비용 및 불편함으로 제거해야만 한다.
- [0022] 미국 특허 제 4,529,816호의 상기 기재된 방법에서 큰 수율 손실의 결과로서, 물의 존재 하에서 ACH를 아미드화하고 가수분해하기 위한 일부 제안이 있는데, 이 경우에 적어도 반응의 제1 단계에서 분자 단위 중 히드록실 관능기가 유지된다.
- [0023] 물의 존재 하에서 상기 별법의 아미드화는 메탄올의 존재 하에서 또는 부재 하에서 수행되는 여부에 따라 메틸 히드록시이소부티레이트(MHIB)의 형성 또는 2-히드록시이소부티르산(HIBAc)의 형성을 초래한다.
- [0024] 히드록시이소부티르산은 다양한 중합체의 제조를 위한 단량체로서 이의 용도로 인해 큰 산업적 중요성을 획득한 메타크릴산 및 이로부터 유도된 메타크릴산 에스테르, 특히 메틸 메타크릴레이트 제조를 위한 주요한 중간체이다.
- [0025] ACH로부터 시작하는, 알파-히드록시이소부티르산의 에스테르, 특히 메틸 알파-히드록시이소부티레이트의 제조를 위한 추가 별법은 JP Hei- 4-193845에 기재된다. JP Hei- 4-193845에서, ACH는 초기에 60 °C 이하에서 0.8 당량 미만의 물의 존재 하에 0.8 당량 내지 1.25 당량의 황산에 의해 아미드화되고 후속으로 55 °C 초과 온도에서 1.2 당량 이상의 알코올, 특히 메탄올과 반응하여 MHIB 또는 상응하는 에스테르를 생성한다. 여기에 반응 매트릭스에 대해 안정적인 점도-감소 매체의 존재에 대한 언급은 없다.
- [0026] 상기 공정의 단점 및 문제점은 반응의 종료시 극단의 점도 형성의 결과로서 산업적 실시에 관한 것이다.
- [0027] 탈수소화하여 메틸 메타크릴레이트를 생성하기 위한 MHIB(메틸 알파-히드록시이소부티레이트)의 활용 및 전환에 대한 일부 접근법은 특허 문헌에 기재된다.
- [0028] 예를 들어, EP 0 429 800에서, MHIB 또는 MHIB와 상응하는 알파 또는 베타-알콕시 에스테르의 혼합물은 결정성 알루미늄실리케이트 및 첫째로 알칼리 금속 원소와 둘째로 귀금속으로 구성된 혼성 도핑제로 이루어진 불균질 촉매 상에서 공공급물(cofeed)로서 메탄올의 존재 하의 기상에서 반응된다. 적어도 반응의 초기에는 촉매의 전환율 및 선택도가 꽤 양호하지만, 반응 시간이 증가함에 따라 수율 저하와 연관된 촉매 실활화가 꽤 급격히 진행된다.
- [0029] 유사한 접근법은  $SiO_2$  상의 인산의 알칼리금속염으로 구성된 불균질 촉매의 존재 하에서 MMA 합성의 부단계로서 MHIB의 기상 탈수소화가 기재된 EP 0 941 984에 따른 것이다. 그러나, 상기 다단계 방법은 전반적으로 복잡하고, 부단계에서 상승된 압력 및 고가의 장비를 필요로 하며 불만족스러운 수율만을 제공한다.
- [0030] 기상에서 MHIB 및 관련 에스테르의 상응하는 알파-베타-불포화 메타크릴산 화합물로의 탈수소화에 대한 상기 기재된 문헌 이외에, 예를 들어 미국 특허 제 3,487,101호에 또한 액상에서 반응을 수행하는 제안이 존재한다.
- [0031] JP 184047/1985는 또한 고농축 황산(90 내지 100 중량%)의 존재 하에서 MHIB의 탈수화에 관한 것이다. 상기 경우의 단점은 황산의 높은 투입량 및 MHIB로부터 물의 방출에 의해 반응 과정에서 형성된 다량의 수성 황산

의 불가피한 발생이다. 다량의 폐(waste) 산으로 인해, 이 공정은 어떤 경제적 가치도 얻을 수 없다.

- [0032] 히드록시이소부티르산으로부터 시작하는 MA의 제조는 예를 들어 미국 특허 제 3,487,101호에 기재되며, 여기서, 액상에서 히드록시이소부티르산으로부터 시작하여 다양한 메타크릴산 유도체, 특히 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 제조는 메타크릴산을 생성하기 위한 HIBAc의 반응이 고비점 에스테르(예를 들어, 디메틸 프탈레이트) 및 내부 무수물(예를 들어, 프탈산 무수물)의 존재 하에서 180 °C 내지 320 °C의 고온에서 용해된 염기성 촉매의 존재 하에 수행되는 것을 특징으로 한다. 상기 특허에 따르면, 90 % 초과 HIBAc 전환율에서 약 98 %의 MA 선택도가 달성된다. 액체 촉매 용액의 장기간 안정성, 특히 사용된 무수물의 고갈에 대해 어떠한 정보도 제공되지 않는다.
- [0033] DE-A 1 191367은 메타크릴산을 생성하기 위한 HIBAc의 반응은 180 내지 220 °C의 고온에서 금속 할라이드 및 알칼리 금속 할라이드로 구성된 촉매 혼합물의 존재 하에서 중합 억제제(예를 들어, 구리 분말)의 존재 하에 수행되는 것을 특징으로 하는, 액상에서 히드록시이소부티르산으로부터 시작하는 메타크릴산의 제조에 관한 것이다. 상기 특허에 따르면, 90 % 초과 HIBAc 전환율에서 99 % 초과 MA 선택도가 달성된다. 최상의 결과는 브롬화아연과 브롬화리튬의 촉매 혼합물에 의해 달성된다. 고온에서 할라이드 함유 촉매의 사용은 사용될 물질에 대한 철저한 요건을 부과하고, 증류액 중 할로겐화된 비말동반(entrained) 부산물에 관련된 문제가 또한 플랜트의 하류 부분에서 발생한다는 것이 통상적으로 알려져 있다.
- [0034] EP 0 487 853은 제1 단계에서 ACH가 불균질 가수분해 촉매의 존재 하에서 적당한 온도로 물과 반응하고, 제2 단계에서 히드록시이소부티르아미드가 메틸 포르메이트 또는 메탄올/일산화탄소와 반응하여 폼아미드 및 메틸 히드록시이소부티레이트를 형성하고, 제3 단계에서 MHIB가 불균질 이온 교환제의 존재 하에서 물에 의해 가수분해되어 히드록시이소부티르산을 생성하고, 제4 단계에서 HIBAc가 가용성 알칼리 금속염의 존재 하에서 고온으로 액상에서 반응시킴으로써 탈수되는 것을 특징으로 하는, 아세톤 시아노히드린으로부터 시작하는 메타크릴산의 제조를 기재한다. 약 99 %의 고 전환율에서 더 정량적 또는 덜 정량적인 수율로 HIBAc로부터 메타크릴산의 제조가 기재된다. 다수의 반응 단계가 필요하고 중간에 개별 중간체를 분리할 필요성, 특히 또한 상승된 압력에서 개별 공정 단계의 수행은 공정을 복잡하고 궁극적으로 비경제적이 되게 한다.
- [0035] DE-A 1 768 253은 HIBAc가 금속염 및 알파-히드록시이소부티르산으로 구성된 탈수 촉매의 존재 하에서 160 °C 이상의 온도로 액상에서 반응하는 것을 특징으로 하는, 알파-히드록시이소부티르산의 탈수에 의한 메타크릴산의 제조방법을 기재한다. 이 경우에 특히 적합한 것은 동일 반응계에서 적합한 금속염을 반응시킴으로써 HIBAc 용융물 중에서 제조되는 HIBAc의 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속 염이다. 상기 특허에 따르면, HIBAc로부터 95 % 이하의 MA 수율이 기재되고, 연속 절차의 공급물은 HIBAc 및 약 1.5 중량%의 HIBAc의 알칼리 금속염으로 구성된다.
- [0036] RU 89631은 압력 하에서 200 °C 내지 240 °C의 고온으로 촉매의 부재 하에서 HIBAc의 수용액(물 중 62 중량% 이하 HIBAc)에 의해 반응을 수행하는 것을 특징으로 하는, 액상에서 물의 제거에 의해 히드록시이소부티르산으로부터 시작하는 메타크릴산의 제조방법에 관한 것이다.
- [0037] 히드록시이소부티르산이 아세톤 시아노히드린(ACH)으로부터 시작하여 무기산의 존재 하에서 질소 관능기를 가수분해함으로써 제조될 수 있다는 것이 또한 공지된다 (문헌[US 222989; J. Brit. Chern. Soc. (1930); Chem. Ber. 72 (1939), 800] 참조).
- [0038] 대표적인 방법은 예를 들어 ACH가 2-단계 방법으로 히드록시이소부티르산으로 가수분해되는 JP 특허 공개 Sho 63-61932이다. 이 방법에서, ACH는 초기에 물 0.2 내지 1.0 몰 및 황산 0.5 내지 2 당량의 존재 하에서 반응하여 상응하는 아미드 염을 형성한다. 이 단계에서조차, 우수한 수율을 획득하기 위해서는 저농도의 물과 황산의 사용, 및 짧은 반응 시간 및 소량의 폐 공정 산이 요구되며, 특히 반응 종료에 다가갈수록 반응 배치의 고 점도의 결과로서 아미드화 혼합물의 교반과 관련된 문제가 발생한다.
- [0039] 저 점도를 위해서 물의 물량이 증가되는 경우, 반응은 급속하게 느려지고 부반응, 특히 반응 조건 하에서 추가로 반응하여 후속 생성물을 생성하는 아세톤 및 시안화수소산 반응물로의 ACH의 분열이 일어난다. JP 공개 SHO 63-61932의 예비 의견에 따르면, 온도의 증가로 인해 반응 혼합물의 점도가 조절되고 상응하는 반응 배치가 점도 저하의 결과로 교반가능하게 되지만, 여기서도 심지어 적당한 온도에서조차 부반응이 너무 급격하게 증가하여 궁극적으로 단지 적당한 수율만이 나타난다 (비교예를 참고하십시오).
- [0040] 선택적 반응을 보장할 50 °C 미만의 저온이 적용되는 경우, 반응 종료에 다가갈수록 반응 조건 하에서 난용성인 아미드 염의 농도의 증가로 초기에 교반하기 곤란한 현탁액 형성을 초래하고 최종적으로 반응 배치의 완전

고형화를 초래한다.

- [0041] JP 공개 SHO 63-61932의 제2 단계에서, 물이 아미드화 용액에 첨가되고 가수분해가 아미드화 온도보다 더 높은 온도에서 이루어지고, 이 과정에서 아미드화에 의해 형성된 아미드염으로부터 히드록시부티르산이 형성되어 암모늄 히드로겐술페이트가 방출된다.
- [0042] 산업 공정의 경제적 가능성을 위한 필수요소는 상기 반응에서 HIBAc 목표 생성물의 선택적 제조뿐만 아니라, 반응 매트릭스로부터의 단리 또는 잔여 공정 산으로부터의 HIBAc의 제거이다.
- [0043] JP Sho 57-131736, 알파-옥시-이소부티르산(HIBAc)을 단리하는 방법에서, 이 문제점은 가수분해에 의한 분열로 아세트 시아노히드린, 황산 및 물 사이의 반응 후 획득되고 알파-히드록시이소부티르산 및 산성 암모늄 히드로겐술페이트를 포함하는 반응 용액을 추출제로 처리하여, 히드록시이소부티르산을 추출제에 전달하고 산성 암모늄 술페이트를 수상에 잔류시킴으로써 해결된다.
- [0044] 이 방법에서, 반응 매체 중 잔존하는 유리 황산은 유기 추출상으로 HIBAc의 추출 정도를 증가시키기 위해 추출 전에 알칼리성 매체로 처리하여 중화된다. 필요한 중화는 아민 또는 무기 염기의 다량의 추가 투입 및 생태학적으로 및 경제적으로 가능한 방식으로 처분될 수 없는 상응하는 염의 다량의 폐기물 양에 관련된다.
- [0045] JP Sho 57-131736, 메타크릴아미드-히드로겐술페이트를 경유하여 MMA를 제조하는 방법(반응 순서: 아미드화 - 전환 - 가수분해 에스테르화)의 단점은 하기와 같이 요약될 수 있다:
- [0046] a) ACH를 기준으로 높은 물 과다량의 황산 사용(산업 공정에서, ACH 1 당량 당 약 1.5 내지 2 당량의 황산).
- [0047] b) 궁극적으로 약 91 %의 최대 메타크릴아미드 술페이트 수율로 나타나는, 아미드화 단계(약 3 % 내지 4 %) 및 전환 단계(약 5 % 내지 6 %)에서 높은 수율의 손실.
- [0048] c) 암모늄 히드로겐술페이트 및 유기 부산물이 용해된 수성 황산의 형태의 큰 페 스트림. 후처리 또는 고가이고 불편한 처분이 요구되는, 상기 공정 폐 공정 산으로부터 정의되지 않은 타르 잔류물의 분리.
- [0049] 중요한 중간체로서 히드록시이소부티르산을 경유하여 MMA를 제조하기 위한 JP Sho 57-131736의 방법(반응 순서: 아미드화-가수분해; HIBAc 합성-MA 합성-가수 에스테르화)의 단점이 하기에 요약될 수 있다:
- [0050] a) ACH를 기준으로 낮은 물 과다량의 황산(ACH 1 당량 당 단지 약 1.0 당량의 황산)이 사용되지만, 반응 배치의 완전 고형화까지 아미드화 매체의 점도 및 교반성과 관련된 주요한 문제점이 존재하고; 알코올(메탄올) 또는 다양한 에스테르에 의한 아미드화의 희석은 반응 조건 하에서 ACH의 불완전한 전환, 부반응의 급격한 증가 또는 희석제의 화학적 분해를 초래하고;
- [0051] b) 아미드화 단계에서 높은 수율 손실(약 5 % 내지 6 %) 및 HIBAc를 단리하기 위해 증류에 의해 고 에너지 소모로 후처리되어야만 하는 물- 및 HIBAc-함유 추출제 상을 형성하기 위한 유기 용매에 의한 복잡한 추출. 약 2 kg의 공정 산 폐기물이 HIBAc의 kg당 발생되고, 약 34 중량%의 물 및 66 중량%의 암모늄 히드로겐술페이트를 함유한다 (JP 공개 SHO-57-131736, 실시예 4를 참고하십시오). 황산 접촉 플랜트(SC 플랜트)에서 고 함량의 물을 포함한 폐 염 용액의 재생에는 이와 같은 SC 플랜트의 성능을 크게 제한하는 다량의 에너지 소모가 연관된다.
- [0052] 암모늄 히드로겐술페이트-함유 수성 반응 매트릭스로부터 HIBAc의 단리가 매우 고가이고 불편하다는 것은 상기 모든 공정에 공통이다. HIBAc-함유 추출제 상 중 과도하게 높은 물 함량은 또한 허용되는 기간에 걸쳐 산업 스케일로 더이상 연속 수행될 수 없는 후속 MA 단계로 암모늄 히드로겐술페이트의 비말동반을 초래한다. 추가로 매우 농축된 수성 공정 산 및 또한 추출 스트림의 재생에서 고에너지 소모로 인해 제안된 절차는 비경제적이므로 이는 비선택적이지만 소수의 단순한 공정 단계 때문에 목적에 적합한 확립된 절차에 대한 실질적인 대안을 제공하지 못한다.

**발명의 상세한 설명**

- [0053] 따라서 본 발명의 목적은
- [0054] a) 산업적 수행에 적합한 점도가 신속하고 고도로 선택적인 생성물 형성을 보장하는 동시에 적합한 불활성, 쉽게 제거가능한 용매의 선택에 의해 아미드화 혼합물에서 보장되고,
- [0055] b) ACH(>95 %)로부터 시작하여 히드록시이소부티르산 및 MA의 고수율이 달성되고,
- [0056] c) 아미드 술페이트 중간체의 제조(아미드화)의 경우 60 분 이하의 반응 시간 및 가수분해(아미드 술페이트로



부터 HIBAc 제조)의 경우 120 분 이하의 반응 시간이 달성되고,

[0057] d) 폐 공정 산의 양의 감소가 더 화학량론적 또는 덜 화학양론적 양의 황산과 ACH를 반응시켜 달성되고,

[0058] e) HIBAc 및 MA의 반응 단계를 연결시켜 필요한 공정의 감소 및 단순화가 달성되는,

[0059] 시아노히드린으로부터 시작하는 메타크릴산 및 상응하는 에스테르의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0060] 본 발명의 추가 목적은 아세톤 시아노히드린으로 시작하여, amid화 단계 중 소모되는 최소한의 황산에 의해서 선택도 및 수율로 히드록시-이소부티르산(HIBAc) 및 메타크릴산(MA)을 제조하고 추가 보조제를 첨가하지 않고도 복잡한 공정 없이 HIBAc와 MA 모두의 단순한 단리 방법을 보장하는 것이다.

[0061] 본 발명의 한 측면은 제1 단계에서 물 및 적합한 극성 용매의 존재 하에서 황산과 ACH를 반응시켜 2-히드록시-2-메틸프로피온산(2-히드록시이소부티르산)이 제조되고 단리되며, 후속으로 2-히드록시-2-메틸프로피온산으로부터 시작하여 물의 β-제거에 의해 메타크릴산이 제조되는, 아세톤 시아노히드린(ACH)으로 시작하는 메타크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 선택적이고 경제적으로 가능한 제조방법이다. 임의적 단계인 제3 단계에서, 획득된 메타크릴산은 그 자체로 공지된 방법에 의해 다양한 알코올과 반응하여 상응하는 메타크릴산 에스테르를 생성할 수 있다.

[0062] 본 발명의 추가 측면은 특히 아세톤 시아노히드린으로부터 시작하여 2-히드록시이소부티르아미드가 중간체로서 목적하는 생성물 2-히드록시이소부티르산으로 단리 없이 가수분해되는 황산염의 형태를 거치는, amid화 및 가수분해의 반응을 경유하여 아세톤 시아노히드린으로부터 시작하여 히드록시이소부티르산의 매우 선택적인 제조방법에 관한 것이다.

[0063] 2-히드록시이소부티르산으로부터 시작하여 적합한 금속 촉매의 존재 하에서 액상에서 물 제거(β-제거)에 의해서 고 수율 및 고 정제로 메타크릴산이 제조될 수 있다.

[0064] 본 발명은 97 % 초과 ACH를 기준으로 지금까지 달성할 수 없었던 수율로 메타크릴산의 고도로 선택적인 제조를 허용하면서, 동시에 반응에 필요한 황산의 양을 크게 감소시킨다.

[0065] 본 발명은

[0066] a) 반응 조건 하에서 불활성인 극성 용매의 존재하에서 0.05 내지 1.0 당량의 물의 존재 하에 80 °C 이하의 온도에서 최대 1.5 당량의 황산과 아세톤 시아노히드린을 반응시켜 불활성 용매 중 상응하는 amid 술페이트의 효과적으로 교환가능한 용액을 형성하고,

[0067] b) 물 첨가 후, 불활성 극성 용매의 존재 하에 또는 불활성 극성 용매를 미리 제거한 후에 상기 용액을 실질적으로 물, 암모늄 히드로겐술페이트 및 알파-히드록시이소부티르산으로 구성된 용액으로 전환하고,

[0068] c) 적합한 추출제에 의한 추출로 암모늄 히드로겐술페이트 수용액으로부터 히드록시이소부티르산을 제거하고,

[0069] d) 추출제를 제거한 후, 알파-히드록시이소부티르산의 금속염의 존재 하에서 고 농도로 획득된 알파-히드록시이소부티르산을 액상에서 160 내지 300 °C의 온도에서 증류물로서 획득되며 실질적으로 메타크릴산 및 물로 구성된 혼합물로 전환하고,

[0070] e) 증류에 의해 상기 혼합물로부터 고도로 순수한 형태로 메타크릴산을 획득하거나 d) 하에서 수득된 생성물 혼합물(MAA 물)을 단계 c)에서 알파-히드록시이소부티르산의 단리를 위한 추출제로서 사용하고 후속으로 가지는 물질을 증류에 의해 서로 분리하는 것을 특징으로 하는, 메타크릴산 제조방법이다.

[0071] 본 발명의 한 측면에서, 상기 단계 a) 내지 e)에 추가하여

[0072] f) 단계 c) 하에서 획득된 메타크릴산/물의 혼합물 또는 순수한 메타크릴산 그 자체를 알코올과 반응시켜 공지된 방법에 의해 적용하기에 바람직한 형태로 생성물로서 목적하는 에스테르(메타크릴산 에스테르)를 획득하는 단계가 수행될 수 있다.

[0073] 상기 방법은 물 및 적합한 불활성 용매의 존재 하에서 황산과 아세톤 시아노히드린의 반응에 의해 히드록시이소부티르아미드를 제조하는 제1 단계 a) 및 물과 반응에 의해 동일 반응계에서 형성된 amid를 가수분해시키는 제2 단계 b)를 특징으로 한다.

[0074] 본 발명에 따른 방법은 추가로 amid화의 경우 60 분 이하, 바람직하게는 45 분 이하, 더 바람직하게는 30 분 이하, 가장 바람직하게는 20 분 이하의 반응 시간으로, 가수분해의 경우 120 분 이하, 바람직하게는 100 분 이하, 더 바람직하게는 75 분 이하의 반응 시간으로 99 % 초과 완전 전환이 달성되는 것을 특징으로 한

다.

- [0075] 본 발명에 따르면 단계 a)에서 80 °C 이하, 바람직하게는 20 °C 내지 80 °C, 더 바람직하게는 70 °C 이하, 가장 바람직하게는 60 °C 이하의 온도가 적용된다.
- [0076] 본 발명에 따르면, 황산은 최대 1.5 당량(ACH 기준), 바람직하게는 0.5 내지 1.5 당량, 더 바람직하게는 0.8 내지 1.5 당량, 및 가장 바람직하게는 0.9 내지 1.1 당량으로 사용된다.
- [0077] 본 발명에 따르면, 단계 a)에서 물은 ACH를 기준으로 0.05 내지 1.0 당량, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 당량의 양으로 사용된다.
- [0078] 본 발명에 따르면, 공정 단계 b)인 가수분해 단계에서, 물은 ACH를 기준으로 0.5 내지 10 당량, 바람직하게는 1.0 내지 6.5 당량, 더 바람직하게는 1.0 내지 4 당량의 양으로 사용된다.
- [0079] 본 발명에 따른 방법의 추가 본질적인 특성은 불활성 용매의 유리한 재순환 또는 순환이다. 본 발명에 따른 방법은 추가로 공정 부산물 발생을 최소로 감소시키는 고도로 선택적인 반응을 특징으로 하며, 이로부터 뚜렷한 경제적 이점이 유도된다.
- [0080] 본 발명에 기재된 반응 단계의 절차는 단순한 방식으로 반응물로서 사용된 아세트 시아노히드린을 기준으로 고도로 선택적으로 95 % 이상, 바람직하게는 95 % 초과, 더 바람직하게는 98 % 초과, 및 가장 바람직하게는 99.5 % 이하의 수율로 히드록시이소부티르산(HIBAc)을 제조하는데 성공하면서, 동시에 선행 기술의 공정에 비해서 황산의 양을 현저하게 감소시킨다.
- [0081] 선행 기술에서 설명되는 지금까지 실행된 방법에 비해 추가로 명백한 이점은 95 % 초과와 공간-시간 수율을 보장하는 개별 공정 단계의 짧은 반응 시간이다.
- [0082] 기존의 공정에 비교하여 실질적으로 더 소량의 황산은 명백하게 암모늄 술페이트-함유 수성 페 스트림이 처리되어 황산을 재생하는 하류 황산 접촉 플랜트를 제거한다. 주어진 용량의 황산 접촉 플랜트에서, 결과는 가치있는 물질(메타크릴산 및 메타크릴산 유도체, 실질적으로 메틸 메타크릴레이트)의 생성의 명백한 증가이다.
- [0083] 본 발명에 따른 방법에 의해 형성된 공정 산은 황산 접촉 장치에서 단순한 방식으로 재생되어 공정으로 재순환될 수 있다.
- [0084] 동일 반응계에서 형성된 히드록시카르복시아미드 및 히드록시카르복실산에 대한 점도 조절제로서 사용될 수 있는 불활성, 극성 용매의 예는 불활성 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 카르복실산, 지방족 술폰산 및 이로부터 유도된 에스테르 또는 불활성 니트로 화합물이다.
- [0085] 본 발명의 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 카르복실산은 아세트산, 프로피온산, 메틸프로판산, 부티르산, 이소부티르산 및 상응하는 동족의 장쇄 지방족 분지형 및 비분지형 카르복실산의 군으로부터 선택되는 카르복실산이고 특히 바람직하게는 아세트산이다. 본원에 기재된 카르복실산 이외에, 이로부터 유도된 에스테르, 예를 들어 상응하는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 C-4 내지 C-10 탄소원자를 갖는 고급 에스테르를 사용하는 것이 또한 가능하다.
- [0086] 상기 방법에서 중간체로서 또한 형성되므로 부분적으로 제1 단계(아미드화)로 재순환될 수 있기 때문에, 상기 에스테르 군에서 아미드화에서 사용될 수 있는 바람직한 용매 또는 점도 조절제는 알파-히드록시이소부티르산의 에스테르이고 아미드화의 용매로서 메틸 알파-히드록시이소부티르산을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0087] 메타크릴산 그 자체 또는 상응하는 유사물 및 동족 화합물이 또한 카르복실산의 군으로부터의 불활성 극성 용매 또는 점도 조절제로서 사용될 수 있다.
- [0088] 본 발명의 지방족 술폰산은 메탄술폰산, 에탄술폰산, 프로판술폰산 및 임의로 치환되거나 분지화될 수 있는 C-3 내지 C-12 탄소원자를 갖는 탄화수소 라디칼을 갖는 상응하는 동족 화합물이다. 본 발명의 치환된 지방족 술폰산은 할로알칸술폰산, 예를 들어 트리플루오로메탄술폰산 및 이의 고급 동족 화합물의 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 기재된 카르복실산 이외에, 또한 이로부터 유도된 에스테르, 예를 들어 상응하는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 C-4 내지 C-10 탄소원자를 갖는 고급 에스테르를 사용하는 것이 가능하다. 본원에 기재된 예는 본원에 열거된 술폰산의 메틸 에스테르, 특히 메틸 메탄술폰네이트를 포함한다.
- [0089] 본 발명의 불활성 니트로 화합물은 니트로메탄, 니트로에탄, 니트로프로판 및 상응하는 구조 이성질체 화합물 및 상기 니트로 화합물의 혼합물이다.
- [0090] 본 발명의 공정에 적합한 추출제는 원칙적으로 점도 조절제/용매로서 열거된 모든 물질 종류, 예를 들어 니트

로 화합물, 술폰산 및 이로부터 유도된 에스테르, 카르복실산 및 이로부터 유도된 에스테르, 메틸 히드록시이소부티레이트, 및 또한 난수용성 케톤, 에테르 및 방향족 용매, 특히 분지형 또는 비분지형일 수 있는 화학식  $R-C=O-R'$  (여기서  $R = Me-$ 이고  $R' = C-1$  내지  $C-12$  탄화수소)의 메틸 케톤이다. 메틸 에틸 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤이 특히 바람직하다. 본 발명에 따라서 대칭 및 비대칭 케톤, 예를 들어 디에틸 케톤이 또한 용매로서 사용될 수 있다. 본 발명의 방향족 추출제는 예를 들어 벤젠, 톨루엔 및 크실렌이다.

[0091] MA로의 HIBAc의 탈수소화의 촉매로서 사용될 수 있는 금속염은 HIBAc 반응물에 의해 용액 중 상응하는 금속-히드록시이소부티레이트 염을 생성하는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 금속염이다. 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 수산화물 또는 산화물, 탄산염 및 탄화수소염이 바람직하다. 리튬, 나트륨, 칼륨 및 마그네슘, 칼슘 및 바륨의 수산화물, 산화물 및 상응하는 탄산염 및 탄화수소염이 특히 바람직하다.

[0092] 본 발명의 공정 단계 f)에서 사용될 수 있는 알코올의 예는  $C_1$  내지  $C_{12}$  알코올, 특히 메탄올, 에탄올, 프로판올 및  $C_{12}$  이하 탄화수소의 상응하는 동족체 및 유사체 화합물이다.

[0093] 전반적으로, 본 발명에 따른 방법은 하기 공정 단계를 거쳐 진행된다.

[0094] a) 아미드화:

[0095] 물 및 점도 조절제/용매의 존재 하에서 황산과 아세트 시아노히드린을 반응시킴으로써 실질적으로 알파-히드록시이소부티르아미드의 히드로겐 술페이트 염, 알파-히드록시이소부티르아미드의 모노술포릭 에스테르 및 점도 조절제/용매로 구성된 용액의 제조;

[0096] b) 가수분해:

[0097] 임의로 a)에 기재된 용매의 존재 하에서 물과 a)에서 제조된 아미드 용액을 반응시켜 알파-히드록시이소부티르산 및 암모늄 히드로겐술페이트의 수용액의 제조;

[0098] c) 용매의 순환:

[0099] 가수분해(단계 b) 이전 또는 이후, a)에서 사용된 불활성 용매의 제거 및 공정 단계 a)로 용매/점도 조절제의 재순환;

[0100] d) HIBAc의 단리:

[0101] 적합한 유기 용매에 의해 공정 단계 b) 및 c) 이후 획득된 암모늄 히드로겐술페이트-함유 HIBAc 수용액으로부터 추출하여 공정 산으로부터 생성물로서 바람직한 HIBAc의 제거 및 추출제의 제거 또는 결정화에 의한 HIBAc의 후속 단리; 및

[0102] e)  $\beta$ -제거:

[0103] 물의 제거(물의  $\beta$ -제거)에 의해 알파-히드록시이소부티르산의 금속염의 존재 하에서 액상에서 e) 하에 획득된 알파-히드록시이소부티르산메타크릴산을 반응시켜 메타크릴산 제조.

### 실시예

[0105] 본 발명의 실시예를 참조로 하기에 상술된다.

[0106] 비교예 A

[0107] JP Hei-4-193845의 일부 실시예를 재연하였다. 실질적으로 화학량론적 황산의 양 및 약 0.1 당량의 물 함량을 기재된 바와 같이 사용하는 경우 (상기 특허의 실시예 1-8을 참조하시오), 점도는 반응 종료 무렵에 최대 반응 온도에서조차 더 이상 조절될 수 없고, 전체 배치는 고형화되고 사용된 기계식 교반기가 파괴되는 것이 밝혀졌다. 개선책으로서, 반응 과정에서 또는 심지어 ACH 계량투입의 착수 시, 메탄올 또는 메틸 히드록시이소부티레이트의 존재 하에서 공정이 수행되어 아미드화 혼합물의 충분한 점도를 확보하였다.

[0108] 특정 한계 내의 파라미터의 변경에 의해, 이 조건 하에서 아미드화 혼합물의 점도가 충분히 낮지만 (즉, 반응 배치의 교반성이 확보될 수 있지만), (메탄올을 사용하는 경우) ACH 전환은 더 이상 완료되지 않고, (용매로서 MHIB를 사용하는 경우) 반응 조건 하에서 용매로서 첨가된 에스테르는 분해된다.

[0109] 달성가능한 에스테르 수율에 있어서 상기 방법이 우수하더라도, 필요한 반응 시간(우수한 수율을 획득하기 위해서는 2 시간의 아미드화 시간 및 6 시간의 에스테르화 시간)으로 인해 공정은 매우 비경제적이다.

- [0110] 실시예 1
- [0111] 니트로메탄의 존재 하에서 히드록시이소부티르산의 제조
- [0112] 안정화제 없이 교반하면서 30 g의 니트로메탄(공업용)과 58.9 g의 91.6 중량% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 중량%는 황산 550 mmol 또는 53.95 g을 함유함)을 혼합하였다. 따라서 무색의 용액은 물 4.95 g(0.275 몰)을 함유한다. 초기에 40 °C에서 250 ml 3-구 플라스크에 상기 용액을 충전하였다. 기계적 교반하면서 HPLC 펌프에 의해 2.3 ml/분의 전달 속도로 상기 "수성" 황산에 ACH 0.5 몰(42.6 g)을 첨가하고, 이 과정에서 반응 동안의 발열이 수조에 의해 저지되었다 (즉 반응 온도: 40 °C). ACH 첨가의 제1 부분(ACH 첨가의 0-15 분) 동안, 공정 온도는 40 °C이고; 이 과정에서 반응 용액은 투명하고 매우 낮은 점도를 가졌다.
- [0113] ACH 첨가의 제2 부분(ACH 첨가의 15-20 분) 동안, 공정 온도는 45 °C이고; 이 과정에서 반응 용액은 투명하고 다소 더 점성이지만 매우 효율적으로 교반가능하였다. 모든 다른 절차와 비교하여 기체 발생은 최소이고; 전체 아미드화 시간에 걸쳐 교반성은 매우 우수하였다.
- [0114] 전체 계량투입 시간은 정확히 20 분이고; 이어서 55 °C에서 10 분의 후-반응을 수행하였다. 따라서 ACH/황산/물의 몰비는 1:1.1:0.55이다.
- [0115] 정량적 회수에 상응하는 수율 131.3 g(이론값-131.5 g)을 획득하였다. 최소의 기체 방출만이 관찰되었다. 아미드화가 종결된 후, 냉각(온도 약 50 °C 내지 60 °C)하면서 점성 반응 용액에 85.05 g의 물을 신속하게 첨가하였다. 이는 1:1.1:10의 HIBAm/황산/물 화학량론에 상응한다.
- [0116] 스코트(Schott) 병(약 2.5 바<sup>절대</sup>인 적당한 압력 하)에서 오일조에서 1 시간 동안 120 °C로 상기 용액을 가열하고, 이 과정에서 HIBAm이 HIBAc로 완전 전환되었다. 반응의 종료시, 쉽게 교반될 수 있고 HPLC에 따라 히드록시이소부티르산 23.7 중량%(HIBAc 50.7 g = 0.487 몰 = ACH를 기준으로 한 이론값의 98.0 %)를 함유하는 무색의 용액(매우 낮은 점도의 투명한 수용액) 213.9 g을 획득하였다. HPLC에 의해 결정될 추가 부산물로서, 아세트산(0.16 중량%, 즉 ACH를 기준으로 한 이론값의 약 1.0 %)을 확인하였다.
- [0117] 가장 간단한 경우, 초기에 (아미드화의 점도 조절제로서 니트로메탄의 존재 하에서) 적당한 온도(40 °C 내지 55 °C)에서 약간 과량의 수성 황산과 ACH를 반응시켜 제2 단계에서 물과의 반응에 의해 HIBAc로 선택적으로 가수분해되는 HIBAm?H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 혼합물을 생성할 수 있다.
- [0118] 가수분해한 후 니트로메탄을 물과 공비증류로 제거하여 아미드화 공정에 재순환시킬 수 있다.
- [0119] 실시예 2
- [0120] 아세트산의 존재 하에서 히드록시이소부티르산의 제조
- [0121] 교반하면서 56.5 g의 95.55 중량% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 중량%는 53.95 g 또는 550 mmol을 함유함)를 용액에 서서히 가해지는 100 mg의 히드로퀴논과 혼합하였다. 따라서 무색의 용액은 물 2.55 g(0.142 몰)을 함유한다. 초기에 40 °C에서 250 ml 3-구 플라스크에 상기 용액을 충전하였다. 기계적 교반하면서 HPLC 펌프에 의해 2.3 ml/분의 전달 속도로 상기 "수성" 황산에 ACH 0.5 몰(42.6 g)을 첨가하고, 이 과정에서 반응 동안의 발열은 수조에 의해 저지되었다 (즉 반응 온도: 40 °C 내지 45 °C). ACH 첨가의 전반(즉 ACH 첨가의 0-10 분) 동안, 반응 용액은 투명하고 꿀과 유사한 점도를 갖고; 약 10 분 후, 처음으로, CO로의 ACH의 분해에 기인할 수 있는 미세 분포 기포가 발생하였다.
- [0122] 10 분 후, 4 내지 8 분에 걸쳐 별도의 적하 깔때기를 통해 반응 용액에 아세트산 30 g을 첨가하고, 이 과정에서 ACH 계량투입을 계속하였다.
- [0123] 전체 계량투입 시간은 정확히 20 분이고, 이어서 55 °C에서 40 분의 후-반응을 수행하였다. 따라서 ACH/황산/물의 몰비는 1:1.1:0.28이었다.
- [0124] 정량적인 회수에 상응하는 수율 129.1 g(이론값 = 129.1 g)을 획득하였다. 최소의 기체 방출만이 관찰되었다. 아미드화가 종결된 후, 냉각(온도 약 50 °C 내지 60 °C)하면서 점성 반응 용액에 87.5 g의 물을 신속하게 첨가하였다. 이는 1:1.1:10의 HIBAm/황산/물 화학량론에 상응한다.
- [0125] 스코트 병(적당한 압력 하)에서 오일조에서 1 시간 동안 130 °C로 상기 용액을 가열하고, 이 과정에서 HIBAm이 HIBAc로 완전 전환되었다. 30 분 및 60 분 후, 반응의 진행을 모니터링하기 위해 각 경우에서 샘플을 채

집하였다.

- [0126] 반응의 종료시, 쉽게 교반될 수 있고, 30 분 후 HPLC에 따라서 이미 히드록시이소부티르산 23.95 중량% (HIBAc 51.42 g = 0.493 몰 = ACH를 기준으로 한 이론값의 98.8 %)를 함유하는 무색의 용액(매우 낮은 점도의 투명한 수용액) 214.7 g을 획득하였다. 1 시간 후, HIBAc 23.90 중량%를 더 검출하였다. 검출된 유일한 부산물로서 아세톤을 확인하였다 (0.15 중량%, 즉 ACH를 기준으로 한 이론값의 약 1 %).
- [0127] 가장 간단한 경우, 초기에 (아미드화의 점도 조절제로서 아세트산의 존재 하에서) 적당한 온도(40 °C 내지 60 °C)에서 약간 과량의 수성 황산과 ACH를 반응시켜 제2 단계에서 물과의 반응에 의해 HIBAc로 선택적으로 가수분해되는 HIBAm?H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 혼합물을 생성할 수 있다.
- [0128] 실시예 3
- [0129] 아세트산의 존재 하에서 메틸 히드록시이소부티레이트의 제조
- [0130] 히드로퀴논 부재 하에서 초기에 53.5 g의 96.2 중량% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 중량% 51.5 g 또는 525 mmol을 함유함)을 충전하였다. 따라서 무색의 용액은 물 2.0 g(0.11 몰 또는 ACH를 기준으로 22 몰%)을 함유한다. 교반하고 약간의 발열을 저지하면서 30 g의 아세트산을 상기(0.5 몰)에 첨가하였다. 초기에 40 °C에서 250 ml 3-구 플라스크에 상기 용액을 충전하였다. 적하 깔때기에 의해 약 2.3 ml/분의 전달 속도로 ACH 0.5 몰(42.6 g)을 상기 "수성" 황산-AcOH 용액에 첨가하고, 이 과정에서 반응 동안의 발열이 수조에 의해 저지된다 (즉 반응 온도: 45 °C 내지 50 °C). ACH 첨가의 전반(즉 ACH 첨가의 0-10 분) 동안, 반응 용액은 투명하고 쉽게 교반 가능하고; 약 10 분 후, 처음으로, CO로의 ACH의 분해에 기인할 수 있는 미세 분포 기포가 발생하였다.
- [0131] 전체 계량투입 시간은 정확히 20 분이고, 이어서 55 °C에서 40 분의 후-반응을 수행하였다. 따라서 ACH/황산/물의 몰비는 1:1.05:0.22이었다.
- [0132] 정량적인 회수에 상응하는 수율 126.2 g(이론값 = 126.1 g)을 획득하였다. 최소의 기체 방출만이 관찰되었다. 아미드화가 종결된 후, 냉각(온도 약 50 °C)하면서 점성 반응 용액에 물 11.5 g 및 4 당량의 메탄올(64 g MeOH)을 신속하게 첨가하였다. 이는 1:1.05:1.5:4의 HIBAm/황산/물/MeOH 화학량론에 상응한다.
- [0133] 스코트 병(적당한 압력 하)에서 오일조에서 1 시간 동안 115 °C로 상기 용액을 가열하고, 이 과정에서 HIBAm이 HIBAc-MHIB로 완전 전환되었다. 60 분 후, 반응의 진행을 모니터링하기 위해 각 경우에서 샘플을 채집하였다.
- [0134] 반응의 종료시, 쉽게 교반될 수 있는 무색의 2상 용액(매우 낮은 점도의 투명한 수용액) 201.8 g을 획득하고 물로 총 400 g 이하가 되게하고, HPLC에 따라 60 분 후 히드록시이소부티르산 2.5 중량%(HIBAc 10.0 g = 0.0962 몰 = ACH를 기준으로 한 이론값의 19.2 %)를 함유하는 단일상 용액을 획득하고; 추가로, 또한 MHIB 12.0 중량%(48.0 g = 0.40 몰 = 81.5 %)을 검출하였다. HPLC 방법에 따라서, 단일 생성물로서 메틸 아세테이트를 검출하였다 (7.4 중량%, 즉 MeAc 29.6 g = 0.40 몰, 즉 아세트산을 기준으로 80 %).
- [0135] 따라서 이 반응에서 HIBAc + MHIB의 총 수율은 ACH를 기준으로 100.7 %이다 (따라서 정량적이다).
- [0136] 가장 간단한 경우, 초기에 (아미드화의 점도 조절제로서 아세트산의 존재 하에서) 적당한 온도(40 °C 내지 60 °C)에서 약간 과량의 수성 황산과 ACH를 반응시켜 제2 단계에서 물과의 반응에 의해 선택적으로 가수분해/에스테르화되어 HIBAc와 MHIB(비 약 1:4)의 혼합물을 생성하는 HIBAm?H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 혼합물을 생성하였다.
- [0137] 반응 후 획득된 상기 용액의 이상성은 염 용액으로부터 완전 분리되고 동시에 MHIB를 추출하는 메틸 아세테이트의 존재에 기인한다.
- [0138] 실시예 4
- [0139] 메탄술폰산의 존재 하에서 히드록시이소부티르산의 제조
- [0140] 히드로퀴논의 부재 하에서 교반하면서 초기에 56.5 g의 95.55 중량% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100 중량%는 53.95 g 또는 550 mmol을 함유함)을 충전하였다. 따라서 무색의 용액은 물 2.55 g(0.142 몰)을 함유한다. 40 °C에서 250 ml 3-구 플라스크에 상기 용액을 넣었다. 점도 조절제로서 메탄술폰산 30 g을 상기 용액에 첨가하고 큰 발열 없이 적가할 수 있다.
- [0141] 기계적 교반하면서 HPLC 펌프에 의해 2.3 ml/분의 전달 속도로 상기 "수성" 황산/메탄술폰산 용액에 ACH 0.5

물(42.6 g)을 첨가하고, 이 과정에서 반응 동안의 발열이 수조에 의해 저지되었다 (즉 반응 온도: 40 °C 내지 45 °C). ACH 첨가의 전반(ACH 첨가의 0-10 분) 동안, 반응 용액은 투명하고 꿀과 유사한 점도이고; 약 10 분 후, 처음으로, CO로의 사소한 ACH의 분해에 기인할 수 있는 미세 분포 기포가 발생하였다.

[0142] 전체 계량투입 시간은 정확히 20 분이고; 이어서 55 °C에서 40 분의 후-반응 을 수행하였다. 따라서 ACH/황산/물의 몰비는 1:1.1:0.28이었다.

[0143] 정량적 회수에 상응하는 129.1 g(이론값 = 129.1 g)의 수율을 획득하였다. 최소의 기체 발생만이 관찰되었다. 아미드화가 종결된 후, 냉각(온도 약 50 °C 내지 60 °C)하면서 점성 반응 용액에 신속하게 87.5 g의 물을 첨가하였다. 이는 1:1.1:10의 HIBAm/황산/물 화학양론에 상응한다.

[0144] 스코트 병(적당한 압력 하)에서 오일조에서 1 시간 동안 130 °C로 상기 용액을 가열하고, 이 과정에서 HIBAm 이 HIBAc로 완전 전환되었다.

[0145] 30 분 및 60 분 후, 반응의 진행을 모니터링하기 위해 각 경우에서 샘플을 채집하였다.

[0146] 반응의 종료시, 쉽게 교반될 수 있고 HPLC에 따라서 60 분 후 이미 24.0 중량%의 히드록시이소부티르산 (HIBAc 51.7 g = 0.497 몰 = ACH를 기준으로 한 이론값의 99.3 %)을 함유하는 무색의 용액(매우 낮은 점도의 투명한 수용액) 215.2 g을 획득하였다. 검출된 유일한 부산물로서, 아세톤을 확인하였다 (0.3 중량%, 즉 0.65 g 또는 1.1 mmol 또는 ACH를 기준으로 이론값의 0.3 %).

[0147] 가장 간단한 경우, 초기에 (아미드화의 점도 조절제로서 메탄술폰산(MS)의 존재 하에서) 적당한 온도(40 °C 내지 60 °C)로 약간 과량의 수성 황산과 ACH를 반응시켜 제2 단계에서 물과의 반응에 의해 HIBAc로 선택적으로 가수분해되는 HIBAm?H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 혼합물을 생성하였다.

[0148] 표 1에 실시예 1 및 2의 결과가 열거된다.

**표 1**

실시예 번호	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 농도 (중량%)	아미드화 중 ACH-H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 의 몰비	아미드화 반응 온도/시간 (°C/분)	가수분해 중 ACH-H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -Sol*의 몰비	가수분해 반응 온도/시간 (°C/분)	ACH 전환율	HIBAc/MHIB 수율
1	91.6	1/0.55/1.1+ 니트로메탄 60 g	40-55°C/30분(40 °C로 15분, 55°C로 5분, 55°C로 후-반응 시간 10분)	1/10/1.1+니트로메탄 60 g	120°C/60 분	>99%	98.0% HIBAc 1.2% 아세톤
2	95.6	1/0.3/1.1 + 아세트산 1.0 몰	단계 1: 40°C로 10분 단계 2: 55°C로 10분 후-반응: 55°C로 40분	1/10/1.1/아세트산 1.0	130°C/30 분	>99%	98.8% HIBAc 1.0% 아세톤 MMA 없음

[0150] \* Sol = 용매

[0151] 실시예 5-10

[0152] 니트로메탄의 존재 하에서 상이한 물 함량 및 가수분해 파라미터에 의한 ACH로부터 히드록시이소부티르산의 제조

[0153] 수성 황산 및 니트로메탄으로 이루어진 표준 혼합물을 혼합하고 초기에 약 35 °C에서 3-구 플라스크에 충전하고, 여기에 냉각하면서 HPLC 펌프(다르게 기재되지 않는다면)에 의해 2.3 ml/분으로 ACH 0.5 몰을 계량투입하고, 후속으로 표에 수록된 바에 따라 혼합물을 후-반응시켰다. 후속으로, 물을 첨가하고 교반 없이 스코트 병에서 가수분해를 달성하였다. 물에 의한 가수분해 후 조 용액 중 HIBAc 및 아세톤의 (외부 표준에 대한) HPLC 정량화에 의해 수율을 결정하였다. 표 2에 실시예 5-10의 결과가 제시된다.

표 2

[0154]

실시예 번호	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 농도 (중량%)	아미드화 중 ACH-H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 의 몰비	아미드화 반응 온도/시간 (°C/분)	가수분해 중 ACH-H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -Sol*의 몰비	가수분해 반응 온도/시간 (°C/분)	ACH 전환율	HIBAc 수율
5	91.6%	1/0.6/1.1 +니트로메탄 60 g	40-55°C/30분(40°C로 15분, 55°C로 5분, 55°C로 후-반응 시간 10분)	1/10/1.1 +니트로메탄 60 g	120°C/60분	>99%	98.0% HIBAc 1.2% 아세톤
6	93.0%	1/0.45/1.1 + 니트로메탄 100 g	40-55°C/30분(40°C로 15분, 55°C로 5분, 55°C로 10분)	1/10/1.1 +니트로메탄 60 g	120°C/60분	>99%	99.2% HIBAc 0.8% 아세톤
7	91.5%	1/0.53/1.05 +니트로메탄 60 g	40-50°C/30분(45°C로 15분, 50°C로 5분, 60°C로 10분)	1/6/1.05 +니트로메탄 60 g	120°C/60분	>99%	98.4% HIBAc n.d.** % 아세톤
8	92.9%	1/0.42/1.0 +니트로메탄 60 g	40-55°C/30분(40°C로 15분, 55°C로 5분, 55°C로 10분)	1/6/1.0 +니트로메탄 60 g	120°C/60분	>99%	98.7% HIBAc 1.2% 아세톤
9	92.9%	1/0.42/1.0 +니트로메탄 60 g	40-55°C/30분(40°C로 15분, 55°C로 5분, 55°C로 10분)	1/10/1.0 +니트로메탄 60 g	120°C/60분	>99%	98.8% HIBAc 1.2% 아세톤
10	92.9%	1/0.43/1.05 +니트로메탄 60 g	40-55°C/15분(43°C로 7.5분, 55°C로 2.5분, 55°C로 5분)	1/5/1.05 +니트로메탄 60 g	130°C/30분	>99%	98.6% HIBAc 1.3% 아세톤

[0155]

\* Sol = 용매

[0156]

\*\* n.d. = 측정되지 않음

[0157]

실시예 11-18

[0158]

다양한 점도 조절제의 존재 하에서 ACH로부터 히드록시이소부티르산의 제조

[0159]

수성 황산 및 니트로메탄으로 이루어진 표준 배치를 혼합하고 초기에 약 35 °C에서 3-구 플라스크에 충전하고, 여기에 냉각하면서 HPLC 펌프(다르게 기재되지 않는다면)에 의해 2.3 ml/분으로 ACH 0.5 물을 계량 투입하고, 후속으로 표에 수록된 바에 따라서 후-반응시킨다. 후속으로, 물을 첨가하고 스크트 병에서 교반 없이 가수분해를 달성하고; 물에 의한 가수분해 후 조 용액 중 HIBAc 및 아세톤의 (외부 표준에 대한) HPLC 정량화에 의해 수율을 결정하였다. 니트로알칸, 술폰산 에스테르, 메틸 히드록시이소부티레이트 및 카르복실산(일례로서 이소부티르산)의 군으로부터 점도 조절제를 선택하였다.

[0160]

표 3에 실시예 11-18의 결과가 요약된다.

표 3

[0161]

실시예 번호	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 농도 (중량%)	아미드화 중 ACH-H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 의 몰비	아미드화 반응 온도/시간 (°C/분)	가수분해 중 ACH-H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> -Sol*의 몰비	가수분해 반응 온도/시간 (°C/분)	ACH 전환율	HIBAc 수율
11	91.6%	1/0.6/1.1 +니트로메탄 60 g	40-55°C/20분(40°C로 10분, 55°C로 5분, 55°C로 후-반응 시간 5분)	1/10/1.1 (니트로메탄 60 g 함유)	120°C/45분	>99%	99.0% HIBAc 0.8% 아세톤
12	93.0%	1/0.45/1.1 + 니트로프로판 100 g	40-55°C/30분(40°C로 15분, 55°C로 5분, 55°C로 10분)	1/10/1.1 (니트로프로판 100 g 함유)	130°C/60분	>99%	99.2% HIBAc 0.8% 아세톤

13	91.5%	1/0.53/1.05+ 니트로에탄 60 g	40-50℃/20분(45 ℃로 10분, 50℃로 5분, 60℃로 10분)	1/6/1.05 +니트로에탄 60 g	130℃/60 분	>99%	98.0% HIBAc 1.4% 아세톤
14	92.9%	1.0/0.42/1.0 +니트로메탄 30 g	40-55℃/30분(40 ℃로 15분, 55℃로 5분, 55℃로 10분)	1/6/1.0 +니트로메탄 60 g	120℃/60 분	>99%	98.9% HIBAc 1.0% 아세톤
15	92.9%	1/0.38/0.9+ 니트로메탄 30 g	40-55℃/30분(40 ℃로 15분, 55℃로 5분, 55℃로 10분)	1/10/0.9 (니트로메탄 30 g 함유)	120℃/60 분	>99%	97.9% HIBAc 1.9% 아세톤
16	92.9%	1/0.38/0.9 +니트로메탄 30 g	40-55℃/15분(40 ℃로 10분, 55℃로 10분, 55℃로 5분)	1/6/0.9 (니트로메탄 30 g 함유)	130℃/60 분	>99%	98.0% HIBAc 1.7% 아세톤
17	93.1%	1/0.41/1.0 +니트로메탄 30 g	40-55℃/20분(40 ℃로 10분, 55℃로 5분)	1/7.1/1.0 (니트로메탄 30 g 함유)	130℃/30 분	>99%	99.0% HIBAc 0.5% 아세톤
18	93.1%	1/0.41/1.0 +메틸 메탄숴 포네이트 50 g	40-55℃/20분(40 ℃로 10분, 55℃로 5분)	1/6.0/1.0 (숴폰산 에스 테르 50 g 함 유)	130℃/60 분	>99%	98.0% HIBAc 1.1% 아세톤

[0162] \* Sol = 용매

**도면의 간단한 설명**

[0104] 도 1은 아미드화의 예시적인 용매로서 니트로메탄에 의한 본 발명에 따른 방법의 본질적인 화학 반응의 개략도를 나타낸다.

**도면**

**도면1**

