



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 213/54 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월02일 10-0714146 2007년04월26일
------------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------

(21) 출원번호	10-2002-7001995	(65) 공개번호	10-2002-0021409
(22) 출원일자	2002년02월15일	(43) 공개일자	2002년03월20일
심사청구일자	2005년08월11일		
번역문 제출일자	2002년02월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/009148	(87) 국제공개번호	WO 2001/17970
국제출원일자	2000년08월30일	국제공개일자	2001년03월15일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9920959.5 1999년09월07일 영국(GB)

(73) 특허권자 바이엘 크롭사이언스 게엠베하
독일 테-65929 프랑크푸르트 브뤼닝스트라췌 50

(72) 발명자 리오단피터도미니크
영국췌옴61비엑스에섹스던모우카운팅하우스레인8

아민메힐라식찬드라
영국췌비97와이에이서퍼크헤이버힐베터니위크5

잭슨티모췌해리
영국췌비45에스엘캠스캠브릿지펜드레이튼쿠트스레인36

(74) 대리인 특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문헌
 EP 00034917 A *
 * 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 이민정

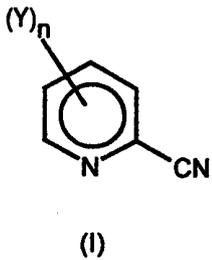
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 2-시아노피리딘의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[화학식 I]



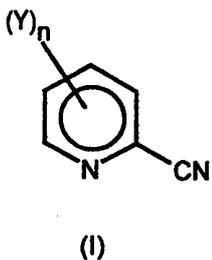
[식중, 각각의 Y는, 동일하거나 상이할 수 있으며, 전자 끄는 기이고; n은 1 내지 4이다].

특허청구의 범위

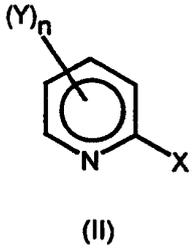
청구항 1.

하기 화학식 II의 화합물을 극성 용매 내에서 활성화제 및 시아나이드 원으로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서, 상기 활성화제는 친핵성 3차 질소 부분을 함유하는 화합물로, 화학식 I 및 II의 화합물과 상이하고, 트리알킬아민, 치환될 수 있는 피리딘, N-알킬이미다졸 및 N-알킬트리아졸로부터 선택되며, 상기 시아나이드 원은 시안화수소, 알칼리 금속 시아나이드, 알칼리 토금속 시아나이드 또는 임의 치환된 시안화암모늄인 방법:

[화학식 I]



[화학식 II]



[식 중

X는 염소 또는 불소 원자이고;

각각의 Y는, 동일하거나 상이할 수 있으며, 전자 끄는 기이며;

n은 1 내지 4이다].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 하기를 포함하는 방법:

- (a) 화학식 II의 화합물, 활성화제 및 극성 용매를 적합한 반응 용기에서 배합하고, 75 내지 100 °C의 온도에서 교반한 후;
- (b) 생성된 반응 혼합물을 수성 금속 시아나이드로 처리하고, 0 내지 90 °C에서 교반함.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 활성화제가 4-디메틸아미노피리딘인 방법.

청구항 5.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 시아나이드 원이 시안화나트륨 또는 시안화칼륨인 방법.

청구항 6.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 극성 용매가 아세트니트릴 또는 프로피오니트릴인 방법.

청구항 7.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 활성화제가 재활용되는 방법.

청구항 8.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, X가 염소인 방법.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 2,3-디클로로-5-트리플루오로메틸피리딘인 방법.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

제 2 항에 있어서, 생성된 반응 혼합물을 수성 금속 시아나이드로 처리하고, 20 내지 30 °C에서 교반하는 방법.

명세서

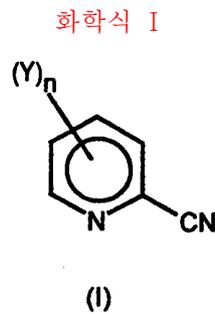
본 발명은 살충제 및 제약의 제조를 위한 중간체로서 유용한 2-시아노피리딘의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

피리딘 부분의 2-위치에 시아노기를 도입하는 다수의 방법들이 공개되어 있다. 이들은 전형적으로 극성 용매, 예를 들어, 디메틸 술폭시드 또는 디메틸포름아미드 내에서의 할로젠, 특히 브롬 또는 불소의 치환을 수반한다. 또한, 활성화된 피리딘 N-옥시드 또는 N-알킬피리딘으로부터 출발하는 많은 방법들이 있다. 다수의 이러한 시안화 경로는 구리 또는 니켈을 함유하는 중금속 시약을 사용한다. 예를 들어, EP0034917에는 120 °C에서 디메틸포름아미드 중의 시안화구리와 반응에 의한 2-브로모 유사체로부터의 2-시아노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘의 제조가 기재되어 있다.

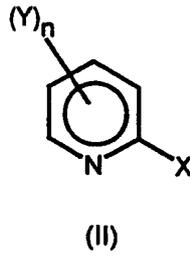
그러나, 다수의 이러한 선행 기술의 방법들은 불량한 수율, 독성 유출물을 생산하는 중금속의 사용, 또는 회수하기 어려운 극성 용매를 포함하는, 하나 이상의 결점들을 겪는다. 또한, 피리딘 N-옥시드 또는 N-알킬피리딘의 형성을 수반하는 방법들은 수 개의 단계를 수반한다. 이러한 결점들은 산업적 규모로 대형화시키는데 대해 더욱 치명적이다.

이제, 산업적 규모의 방법에 적용가능한 2-시아노피리딘의 대안적 제조 방법이 개발되었다.

본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로, 친핵성 3차 질소 부분을 함유하는 화합물이고 화학식 I 및 II의 화합물과 상이한 활성화제, 및 시안화수소, 알칼리 금속 시아나이드, 알칼리 토금속 시아나이드 또는 임의 치환된 시안화암모늄인 시아나이드 원으로, 화학식 II의 화합물을 극성 용매 내에서 처리하는 것을 포함하는 제조 방법이 제공된다:



화학식 II



[식중

X는 할로젠이고;

각각의 Y는, 동일하거나 상이할 수 있으며, 전자 끄는 기이고;

n은 1 내지 4이다].

전자 끄는 기의 예로는 할로젠, 할로알킬, 니트로, 시아노, 알콕시카르보닐 및 알킬술포닐이 포함된다.

본 발명에서, 할로젠은 불소, 염소 또는 브롬 원자를 의미한다. 바람직한 할로젠 원자는 염소이다.

할로알킬은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C1 내지 C6 알킬 부분을 의미한다. 예를 들어 C1 내지 C6 알킬 부분은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 i-프로필, 바람직하게는 메틸일 수 있다. C1 내지 C6 알킬 부분은 바람직하게는 하나 이상의 염소 또는 불소 원자로 치환된다. 더욱 바람직한 할로알킬기는 트리플루오로메틸이다.

Y는 바람직하게는 할로젠 또는 할로알킬 (바람직하게는 트리플루오로메틸)이다. X는 바람직하게는 염소이다.

화합물 II는 바람직하게는 2,3-디클로로-5-트리플루오로메틸피리딘이다.

본 발명의 방법은 다수의 선행 기술 방법의 결점을 겪지 않는, 2-시아노피리딘의 고수율 제조 방법이다. 특히 본 발명의 방법은 산업적 규모로 사용할 때, 독성 유출물 스트림을 생산하고 회수하기 어려운, 화학량론적 양의 중금속 시안화구리 또는 시안화니켈을 필요로 하지 않는다. 본 발명의 방법에서는 쉽게 처리가능한 폐기물 스트림이 생산된다. 또한, 이러한 방법은 높은 전환율을 위하여 다수의 선행 기술 방법에서 필수적인 활성화된 피리딘 N-옥시드 또는 N-알킬피리딘의 제조를 필요로 하지 않는다.

시아나이드 원은 바람직하게는 시안화나트륨 또는 시안화칼륨이고, 특히 시안화나트륨이다. 시아나이드 원의 사용량은 일반적으로 약 1.0 내지 약 2.5 몰당량, 바람직하게는 1.4 내지 1.6 몰당량이다.

극성 용매가 최상의 결과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 사용할 수 있는 전형적인 극성 용매에는 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, n-부틸 아세테이트와 같은 에스테르, 디-n-부틸 에테르와 같은 에테르, 에틸 메틸 케톤과 같은 케톤, 및 아세트니트릴 또는 프로피오니트릴과 같은 니트릴이 포함된다. 아세트니트릴 및 프로피오니트릴이 특히 바람직한 용매이다 (프로피오니트릴이 가장 바람직함). 물과 비혼화성인 극성 용매가 특히 바람직하다. 이러한 바람직한 용매에서는 높은 전환율이 무수 조건을 필요로 하지 않는다는 것을 발견하였다. 수용성 시아나이드를 사용한다면, 물은 공용매로 사용될 수 있다.

"친핵성 3차 질소 부분"이라는 용어는 임의의 수소 원자에 부착되지 않고 친핵성인 질소 원자를 함유하는 부분이다. 다양한 3차 질소 친핵체, 특히 트리알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 3차 아민; 또는 임의 치환된 피리딘, 예를 들어 4-피롤리디노피리딘 및 특히 디알킬아미노피리딘, 특히 4-디메틸아미노피리딘과 같은 디메틸아미노피리딘; 또는 N-알킬이미다졸; 또는 N-알킬트리아졸을 활성화제로 사용할 수 있다. 4-디메틸아미노피리딘이 가장 바람직한 활성화제이다.

활성화제의 사용량은 비록 몇몇 경우에는 더 적은 양 (전형적으로 0.05 내지 0.2 몰당량)이 충분할 수 있으나, 일반적으로는 화학량론적 양 (일반적으로 0.9 내지 1.5 몰당량, 바람직하게는 0.9 내지 1.1. 몰당량)이다. 그러나, X가 염소일 때 (및 특히 대규모인 경우), 촉매량의 활성화제를 사용하는 것은 일반적으로 화학식 I의 화합물의 저수율을 초래한다.

X가 불소인 화합물에 대해서는, 일반적으로 촉매량 (전형적으로 약 0.15 내지 약 0.2 몰당량)의 3차 질소 친핵체가 충분하다.

반응 조건은 전형적으로 모든 반응물을 적합한 반응 용기에서 배합하고 20 내지 150 °C, 바람직하게는 75 내지 100 °C의 온도에서 교반하는 것을 포함한다.

본 발명의 바람직한 구현에는 하기를 포함한다:

(a) 화학식 II의 화합물, 활성화제 및 극성 용매 (바람직하게는 프로피오니트릴)를 적합한 반응 용기에서 배합하고, 약 20 내지 150 °C, 바람직하게는 75 내지 100 °C의 온도에서 교반한 후; (b) 생성된 반응 혼합물을 수성 금속 시아나이드 (바람직하게는 시안화나트륨)로 처리하고, 약 0 내지 90 °C, 바람직하게는 20 내지 30 °C에서 교반함.

본 발명의 추가적 특징은 활성화제가 재활용될 수 있다는 것이다. 이것은 물에 비혼화성인 용매를 사용할 때 특히 편리하며, 일차로 반응 혼합물에서 임의의 미반응 금속 시아나이드를 물로 조심스럽게 세척한 후, 반응 혼합물로부터 활성화제를 회석된 수성 산으로 추출함으로써 수행될 수 있다.

따라서, 본 발명은 2-시아노피리딘의 고수율의 제조 방법을 제공한다. 상기 반응은 낮거나 중간인 반응 온도를 사용하기 때문에, 필요한 것은, 간단한 저비용 반응기 및 하류 가공 장치가 전부이다. 또한, 활성화제가 재활용되고, 반응물을 용이하게 입수할 수 있기 때문에, 상기 방법을 수행하는 것은 비용이 많이 들지 않는다. 또한, 상기 방법으로 용이하게 처리가 능한 폐기물 스트림이 생산된다.

선행 기술 방법들은 일반적으로 브롬 또는 불소를 시아나이드로 치환하는 것을 수반한다. 이러한 기질은 비교적 고가이다. 본 방법은 비교적 비싸지 않은 클로로-화합물을 사용하여 우수한 수율로 진행된다. 따라서, 화학식 II의 화합물은 바람직하게는 2-클로로피리딘, 특히 2,3-디클로로-5-트리플루오로메틸피리딘이다. 그러나, 상기 방법은 X가 브로모 또는 플루오로일 때 역시 작용한다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 실시예 1은 기질로서의 2,3-디클로로-5-트리플루오로메틸피리딘을 3-클로로-2-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘으로 만드는 시안화에 있어서 반응 조건 변화의 효과를 보여준다. 표 1에서 Me는 메틸을 의미하고, Et는 에틸을 의미한다. 실시예 2는 일정한 반응 조건을 유지하면서, 기질을 변화시키는 전환의 효과를 보여준다. 전환율은 FID (불꽃 이온화 검출기)를 사용하여 GC에 의해 계산된다.

실시예

실시예 1

2,3-디클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 (II), 시아나이드 화합물, 활성화제로서의 4-디메틸아미노피리딘 (4-DMAP) ((II)의 10 중량%) 및 용매를 표 1에 주어진 비율로 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 반응 조건 또한 표에 나타나 있다.

[표 1]

실험	용매	촉매	시아나이드 원	II에 대한 시아나이드의 몰비	반응 조건	전환율 %
1	EtCN	4-DMAP	NaCN	1.5	98 °C에서 10.5 시간	92
2	MeCN	4-DMAP	KCN	1.5	84 °C에서 10 시간	84
3	MeCN	4-DMAP	NaCN	1.5	82 °C에서 21 시간	75
4	Glyme	4-DMAP	NaCN	1.5	85 °C에서 4 시간	60
5	EtCN	4-DMAP	Bu ₄ NCN	1.0	98 °C에서 4 시간	40

실시예 2

화학식 II의 화합물, 프로피오니트릴 (프로피오니트릴 100 ml 당 (II) 4.7 mmol), 시안화나트륨 (화학식 (II)에 대하여 1.5의 몰비), 4-디메틸아미노피리딘 (화학식 (II)에 대하여 0.186의 몰비), 물 (프로피오니트릴의 5% v/v)을 플라스크에 충전시키고, 90 - 100 °C에서 10 - 12시간 동안 교반하였다.

[표 2]

실험	기질	반응 시간	전환율 %
6	3-Cl-2-F-5-CF ₃ -피리딘	9 시간	92
7	2-Cl-4,5-ClCF ₃ -피리딘	9 시간	49
8	3-Cl-2-Br-5-CF ₃ -피리딘	10 시간	51

실시예 3

프로피오니트릴 (656 ml), 2,3-디클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 (87.5 g) 및 4-디메틸아미노피리딘 (52 g)을 질소 조건 하에 5시간 동안 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물 (110 ml) 내의 시안화나트륨 (30 g)의 용액을 15 °C에서 첨가하였다. 15 °C에서 5시간 동안 교반한 후, 반응을 완료시키고, 물 (250 ml)를 첨가하여 무기 염을 용해시켰다. 유기 상을 물로 세척한 후, 2N HCl로 추출하여, 4-디메틸아미노피리딘을 제거하였다. 프로피오니트릴을 40 °C에서 진공 증류에 의해 제거하여, 3-클로로-2-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘 생성물을 73 내지 84%의 수율로 수득하였다.

실시예 4

물 (150 ml) 내의 시안화나트륨 (73.5 g)의 용액, 프로피오니트릴 (500 ml), 4-디메틸아미노피리딘 (16 g)을 반응기에 충전하고, 30분에 걸쳐 3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸피리딘 (149.3 g)을 첨가하였다. 20 °C에서 5시간 동안 교반한 후, 상부 유기 상을 분리해 내고, 물로 세척하였다. 하부 수성층을 프로피오니트릴로 추출하고, 두 유기층을 조합하고, 45 °C에서 용매를 진공 하에 증류시켜 3-클로로-2-시아노-5-트리플루오로메틸피리딘을 83%의 수율로 수득하였다.