

독일67157바헨하임페가어스트라쎄51

라크,미하엘

독일69123하이델베르그잔트빈게르트67

본데안,볼프강

독일67435노이스타트안데르플라이헤24

(74) 대리인

김영

장수길

(56) 선행기술조사문헌

WO9958509A

EP1077955A

WO0029394A

심사관 : 신진일

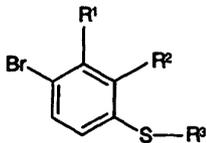
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 4-티오알킬브로모벤젠 유도체의 제조 방법

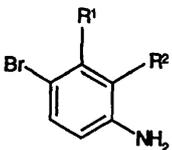
(57) 요약

본 발명은 적절한 용매 중의 니트라이트 및 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 디알킬 디설파이드와 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 I의 4-티오알킬브로모벤젠 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



식 중,

R¹은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₃-C₈-시클로알킬 또는 할로겐이고,

R²는 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₃-C₈-시클로알킬, C₂-C₆-알케닐, 시아노 또는 헤테로환식 라디칼이고,

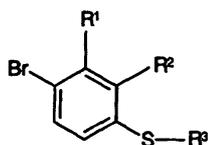
R³은 C₁-C₆-알킬이다.

특허청구의 범위

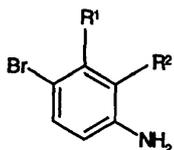
청구항 1.

적절한 용매 중의 니트라이트 및 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 디알킬 디설파이드와 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 촉매 및 화학식 II의 화합물의 몰비가 0.005:1 내지 0.05:1인 하기 화학식 I의 4-티오알킬브로모벤젠 유도체의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



식 중,

R¹은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₃-C₈-시클로알킬 또는 할로젠이고,

R²는 시아노 또는 헤테로환식 라디칼이고,

R³은 C₁-C₆-알킬이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 사용되는 촉매가 구리 분말인 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 산을 첨가하여 반응 용액으로부터 구리 분말을 제거하는 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 사용되는 용매가 화학식 III의 디알킬 디설파이드인 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 반응이 30 내지 100 °C의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 반응이 아질산나트륨 및 황산의 존재하에 수행되는 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 반응이 C₁-C₆-알킬 니트라이트의 존재하에 수행되는 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 C₁-C₆-알킬인 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, R¹이 메틸 또는 에틸인 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 헤테로환식 고리인 방법.

청구항 11.

제10항에 있어서, R²가 이속사졸, 이속사졸린 또는 이속사졸리딘 고리인 방법.

청구항 12.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-에틸브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-에톡시브로모벤젠,

- 4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-메틸-브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-에틸-브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-메톡시-브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-에톡시-브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-에틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-메톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-에톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-에틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-메톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-에톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-시아노브로모벤젠 또는
- 4-메틸티오-3-시아노-2-메틸브로모벤젠의 화합물의 제조 방법.

청구항 13.

제12항에 있어서, 4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠의 제조 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 4-티오알킬브로모벤젠 유도체의 제조 방법을 제공한다.

배경기술

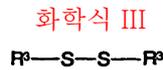
4-티오알킬브로모벤젠 유도체는 화학 산업에서 중간체로서 사용되는 유용한 화합물이다. 4-티오알킬브로모벤젠 유도체는, 예를 들면 작물 보호 분야에 사용되는 활성 화합물, 또는 약제상 활성 화합물 또는 다른 화학적인 최종 산물의 제조에 적합하다. 예를 들면, WO 제99/58509호에는 식물 활성 화합물의 경우에 대해 4-티오알킬브로모벤젠 유도체가 식물 활성 화합물 제조용 중간체로서 사용되는 이속사졸린-3-일-아실벤젠의 제조 방법이 기재되어 있다. 이들 활성 화합물 (2-알킬-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)아실벤젠)은 제초제 활성 화합물로서 WO 제98/31681호에 기재되어 있다.

WO 제99/58509호에 기재된 방법과 같은 4-티오알킬브로모벤젠 유도체의 선행 제조 방법은, 특히 반응 방법 및 반응 용액의 정제 또는 마무리 처리 방법에 대해 기술적으로 복잡하다. 따라서, 이들 방법은 비교적 대용량으로 4-티오알킬브로모벤젠 유도체를 산업적으로 제조하기에 제한적으로 적합하다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 이들 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

본 발명자들은 이 목적이 적절한 용매 중의 니트라이트 및 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 디알킬 디설파이드와 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 I의 4-티오알킬브로모벤젠 유도체의 제조 방법에 의해 달성됨을 밝혀냈다.



식 중,

R¹은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알콕시, C₃-C₈-시클로알킬 또는 할로겐이고,

R²는 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₃-C₈-시클로알킬, C₂-C₆-알케닐, 시아노 또는 헤테로환식 라디칼이고,

R³은 C₁-C₆-알킬이다.

놀랍게도, 4-티오알킬브로모벤젠 유도체를 제조하기 위한 본 발명에 따른 방법은 선행 기술과 비교하여 하기의 이점을 가진다: 선행 제조 방법을 사용하는 것보다 고수율 및 고순도 모두로 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 따라서, 예를 들면 화합물 2-메틸-3,4-디메틸티오브로모벤젠은 WO 제99/58509호 (그 중의 실시예 25와 비교)에 기재된 방법이 사용되어 단지 수율 41%로 수득되지만, 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 방법의 수율은 50% 또는 60% 이상, 바람직하게는 70% 또는 80% 이상, 특히 85% 이상이다. 또한, 촉매의 여과에 의한 반응 용액의 복잡한 정제가 본 발명에 따른 방법으로 극복될 수 있는 것이 유리한 점이다. 따라서, 선행 기술의 방법과 비교하여, 양호한 시간 및 비용 효율이 화학식 I의 화합물의 제조로 성취된다. 반응 용액의 마무리 처리에서의 추가 이점은 추출에 의한 반응 용액의 정제 동안 물을 유기상에 첨가함으로써 상 분리가 상당히 양호하게 달성된다는 사실에 있다. 상 분리는 보다 순간적으로 발생되고, 상 경계는 선행 기술의 방법보다 매우 양호하게 뚜렷하다. 이는 마찬가지로 화학식 I의 화합물의 제조에서 보다 높은 시간 및 비용 효율의 결과를 가진다.

화학식 I의 화합물은 더욱이 고순도로 수득된다. 이는, 특히 본 발명에 따른 방법에서, 화학식 II의 화합물을 적절한 용매 중의 촉매와 함께 초기에 충전하고, 이어서 지속적으로 또는 배치방식으로 니트라이트를 첨가하는 경우이다. 이 방법은 추가적인 기술적 이점을 가진다. 더욱이, 생성물의 추가 마무리 처리에서의 추출을 초기에 단지 상 분리만을 위해 물로 희석된 진한 염산을 사용하여 수행함으로써 생성물 순도를 추가적으로 향상시킬 수 있다. 수득되는 조 생성물의 고순도 때문에, 본 발명에 따른 방법으로 제조된 화학식 I의 화합물의 단리 및 마무리 처리를 위한 추가 정제 단계의 총 횟수가 감소될 수 있다. 이는 전체적으로 효율적이고, 비용 효율적인 방법을 제공하며 화학식 I의 화합물의 대용량적 산업적인 제조에 특히 유리하다.

R¹ 내지 R³의 정의에서 상술된 라디칼은 특히 하기의 의미를 가진다:

C₁-C₆-알킬에는 탄소수 1 내지 6개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실; 바람직하게는 C₁-C₄-알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸이 있다.

C₁-C₆-할로알킬에는 불소, 염소, 브롬 및(또는) 요오드로 부분 또는 전체적으로 치환된, 상술된 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알킬기, 예를 들면 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-클로로-2-플루오로에틸, 2-클로로-2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 3-플루오로프로필, 2,2-디플루오로프로필, 2,3-디플루오로프로필, 2-클로로프로필, 3-클로로프로필, 2,3-디클로로프로필, 2-브로모프로필, 3-브로모프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 3,3,3-트리클로로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에틸, 1-(클로로메틸)-2-클로로에틸, 1-(브로모메틸)-2-브로모에틸, 4-플루오로부틸, 4-클로로부틸, 4-브로모부틸, 노나플루오로부틸, 5-플루오로펜틸, 5-클로로펜틸, 5-브로모펜틸, 5-요오도펜틸, 운데카플루오로펜틸, 6-플루오로헥실, 6-클로로헥실, 6-브로모헥실, 6-요오도헥실 및 도데카플루오로헥실; 바람직하게는 C₁-C₄-할로알킬, 예컨대 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-클로로-2-플루오로에틸, 2-클로로-2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 3-플루오로프로필, 2,2-디플루오로프로필, 2,3-디플루오로프로필, 2-클로로프로필, 3-클로로프로필, 2,3-디클로로프로필, 2-브로모프로필, 3-브로모프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 3,3,3-트리클로로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에틸, 1-(클로로메틸)-2-클로로에틸, 1-(브로모메틸)-2-브로모에틸, 4-플루오로부틸, 4-클로로부틸, 4-브로모부틸, 또는 노나플루오로부틸이 있다.

C₁-C₆-알콕시에는 탄소수 1 내지 6개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, n-부틸옥시, 이소부틸옥시, tert-부틸옥시, n-펜틸옥시 또는 n-헥실옥시; 바람직하게는 C₁-C₄-알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, n-부틸옥시, 이소부틸옥시 또는 tert-부틸옥시가 있다.

C₁-C₆-할로알콕시에는 불소, 염소, 브롬 및(또는) 요오드로 부분 또는 전체적으로 치환된, 상술된 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆-알콕시기, 예를 들면 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로디플루오로메톡시, 브로모디플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 2-브로모메톡시, 2-요오도메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2-클로로-2-플루오로에톡시, 2-클로로-2,2-디플루오로에톡시, 2,2-디클로로-2-플루오로에톡시, 2,2,2-트리클로로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 2-플루오로프로폭시, 3-플루오로프로폭시, 2-클로로프로폭시, 3-클로로프로폭시, 2-브로모프로폭시, 3-브로모프로폭시, 2,2-디플루오로프로폭시, 2,3-디플루오로프로폭시, 2,3-디클로로프로폭시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 3,3,3-트리클로로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에톡시, 1-(클로로메틸)-2-클로로에톡시, 1-(브로모메틸)-2-브로모에톡시, 4-플루오로부톡시, 4-클로로부톡시, 4-브로모부톡시, 노나플루오로부톡시, 5-플루오로펜톡시, 5-클로로펜톡시, 5-브로모펜톡시, 5-요오도펜톡시, 운데카플루오로펜톡시, 6-플루오로헥속시, 6-클로로헥속시, 6-브로모헥속시, 6-요오도헥속시 또는 도데카플루오로헥속시; 바람직하게는 C₁-C₄-할로알콕시, 예컨대 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로디플루오로메톡시, 브로모디플루오로메톡시, 2-플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 2-브로모메톡시, 2-요오도메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2-클로로-2-플루오로에톡시, 2-클로로-2,2-디플루오로에톡시, 2,2-디클로로-2-플루오로에톡시, 2,2,2-트리클로로에톡시, 펜타플루오로에톡시, 2-플루오로프로폭시, 3-플루오로프로폭시, 2-클로로프로폭시, 3-클로로프로폭시, 2-브로모프로폭시, 3-브로모프로폭시, 2,2-디플루오로프로폭시, 2,3-디플루오로프로폭시, 2,3-디클로로프로폭시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 3,3,3-트리클로로프로폭시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 헵타플루오로프로폭시, 1-(플루오로메틸)-2-플루오로에톡시, 1-(클로로메틸)-2-클로로에톡시, 1-(브로모메틸)-2-브로모에톡시, 4-플루오로부톡시, 4-클로로부톡시, 4-브로모부톡시 또는 노나플루오로부톡시가 있다.

C₃-C₈-시클로알킬에는 탄소수 3 내지 8개의 비치환되거나 또는 치환된 시클로알킬 고리, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸이 있다. 적절한 치환체에는, 예를 들면 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시 또는 할로겐, 바람직하게는 비치환된 C₃-C₆-시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이 있다.

C₂-C₆-알케닐에는 이중 결합이 접합 부위에 위치하는, 탄소 원자수 2 내지 6개의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기, 예컨대 에테닐, 프로프-1-엔-1-일, 1-메틸에테닐, 부텐-1-일, 1-메틸프로프-1-엔-1-일, 2-메틸프로프-1-엔-1-일, 펜텐-1-일, 1-메틸-부트-1-엔-1-일, 2-메틸-부트-1-엔-1-일, 3-메틸-부트-1-엔-1-일, 1,2-디메틸프로프-1-엔-1-일, 헥스-1-엔-1-일, 1-메틸펜트-1-엔-1-일, 2-메틸펜트-1-엔-1-일, 3-메틸펜트-1-엔-1-일, 4-메틸펜트-1-엔-1-일, 1,2-디메틸부트-1-엔-1-일, 1,3-디메틸부트-1-엔-1-일, 2,3-디메틸부트-1-엔-1-일, 3,3-디메틸부트-1-엔-1-일, 1-에틸부트-1-엔-1-일, 2-에틸부트-1-엔-1-일 또는 1-에틸-2-메틸프로프-1-엔-1-일이 있다.

할로겐에는 불소, 염소, 브롬, 특히 염소 또는 브롬이 있다.

"헤테로환식 고리"는 3 내지 8개의 고리 원자 및 1, 2 또는 3개의 산소, 황 또는 질소 원자를 갖는, 치환, 비치환 또는 부분 비치환된 헤테로환이다. 1개 이상의 산소 및(또는) 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로환이 바람직하다. 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로환이 더욱 바람직하다. 헤테로환은 헤테로환의 임의의 위치, 예를 들면 헤테로환식 질소 고리 원자 또는 탄소 고리 원자를 통해 폐닐 고리에 결합될 수 있다. 헤테로환은 비치환되거나, 또는 일-, 이- 또는 삼치환된다. 적절한 치환체는 선택된 반응 조건 하에서 화학적으로 불활성인 라디칼, 예컨대 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시 또는 할로겐이다. 본 발명의 목적에 적절한 헤테로환식 고리에는, 예를 들면 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 피페리디닐, 모르폴리닐, 옥사지닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐 등의 헤테로환이 있다. 이속사졸릴, 이속사졸리닐 또는 이속사졸리디닐, 특히 4,5-디히드로이속사졸-3-일 또는 4,5-디히드로이속사졸-5-일의 헤테로환이 바람직하다.

본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 치환체의 의미가 하기와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하기에 적절하다:

R¹은 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₃-C₈-시클로알킬 또는 할로겐이고;

R²는 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, C₃-C₈-시클로알킬, 시아노 또는 헤테로환식 라디칼이고;

R³은 C₁-C₆-알킬이다.

본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 치환체 R³이 C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 C₁-C₂-알킬, 특히 메틸인 화학식 I의 화합물을 제조하기에 적절하다.

본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 화학식 I의 하기 화합물을 제조하기에 적절하다:

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-에틸브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-메톡시브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-2-에톡시브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-메틸브로모벤젠,

4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-에틸브로모벤젠,

- 4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-메톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(3-메틸-4,5-디히드로이속사졸-5-일)-2-에톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-에틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-메톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(이속사졸-3-일)-2-에톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-메틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-에틸브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-메톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-(5-메틸이속사졸-3-일)-2-에톡시브로모벤젠,
- 4-메틸티오-3-시아노브로모벤젠 또는
- 4-메틸티오-3-시아노-2-메틸브로모벤젠.

화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물과의 반응은, 예를 들면 하기 제조 단계를 사용하여 수행한다:

화학식 II의 화합물을, 적절하다면 화학식 III의 디설파이드 및 촉매와 함께 적절한 용매 또는 용매 혼합물 중의 용액 또는 현탁액으로서 초기에 충전하고, 이어서 니트라이트를 배치방식 또는 지속적으로 첨가한다. 바람직한 실시양태에서, 용매로서 동시에 제공되는 디설파이드 및 화학식 II의 화합물을 초기에 충전한다. 반응이 종료된 후에, 촉매를 제거함으로써 반응 용액을 마무리 처리하였다. 바람직하게는 무기산, 예를 들면 염산 또는 황산으로 추출함으로써 촉매를 제거한다.

특히, 적절한 촉매는 구리 분말, 및 무기 또는 유기 일- 또는 이가 구리 염, 예컨대 염화구리, 브롬화구리 또는 황산구리이다. 구리 분말을 사용하는 것이 바람직하다.

적절한 니트라이트에는 유기 C₁-C₆-알킬 니트라이트, 예를 들면 n-부틸 니트라이트, (이소)아밀 니트라이트 또는 tert-부틸 니트라이트, 또는 C₁-C₆-알킬 디니트라이트, 예를 들면 에틸렌 글리콜 디니트라이트, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 균으로부터의 니트라이트 염, 예컨대 아질산나트륨 또는 아질산칼륨이 있다. 유기 C₁-C₆-알킬 니트라이트, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 균으로부터의 니트라이트 염이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 사용되는 니트라이트는 C₁-C₆-알킬 니트라이트, 예를 들면 n-부틸 니트라이트, (이소)아밀 니트라이트 또는 tert-부틸 니트라이트이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 사용되는 니트라이트는 알칼리 금속 니트라이트, 예를 들면 아질산나트륨이다.

니트라이트의 존재하에 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 디설파이드와의 반응은 적절한 불활성 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 디메틸 디설파이드, 아세트산의 에스테르, 예를 들면 에틸 아세테이트; 방향족 화합물, 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠 또는 니트로벤젠; 할로겐화된 알칸, 예를 들면 메틸렌 클로리드 또는 1,2-디클로로에탄 중에서 수행된다. 디메틸 디설파이드가 특히 바람직하다.

반응은 실온 내지 용매의 비점, 특히 30 내지 100 °C, 바람직하게는 50 내지 80 °C, 특히 55 내지 75 °C의 온도에서 수행된다.

특정 실시양태에서, 사용되는 촉매는 원소 구리이다. 이 경우에, 무기산 또는 유기산, 예를 들면 염산 또는 황산을 첨가함으로써 반응 용액으로부터 구리를 제거하는 것이 유리하다. 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 디알킬디설파이드와 반응시킨 후에, 필요량의 산을 첨가하고, 촉매가 충분히 용해될 때까지 혼합물을 교반한다. 이 방법으로, 여과를 통해 반응 용액으로부터 촉매를 복잡하게 제거하는 것을 피할 수 있다.

화학식 II의 화합물과 화학식 III의 디설파이드와의 반응에 대한 반응 시간은 1 내지 12 시간, 바람직하게는 2 내지 8 시간이다.

촉매를 제거한 후에, 감압하에 증류 또는 농축으로 용매 및 저비점 성분을 제거함으로써 생성물을 분리할 수 있다. 용매의 제거를 증류로 완료하는 것이 바람직하다. 활성 화합물 또는 대응하는 중간체를 제조하기 위한 추가 반응의 추가 단계에서 용융물로서 조 생성물을 사용하는 것, 또는 적절한 방식으로 생성물을 정제하는 것이 가능하다.

바람직한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물과 디알킬 디설파이드와의 반응에 사용되는 시약은 무기산 존재하의 알칼리 금속 니트라이트 또는 알칼리 토금속 니트라이트이다. 이 때문에, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 디설파이드, 촉매 및, 적절하다면 용매와 함께 초기에 충전하고, 혼합물을 15 분 내지 4 시간, 바람직하게는 15 분 내지 2 시간 동안 교반한다. 화학식 III의 디설파이드를 용매로서 동시에 제공하고, 다른 용매를 사용하지 않는 방법이 특히 바람직하다. 이어서, 니트라이트 수용액을 20 °C 내지 80 °C, 바람직하게는 40 °C 내지 60 °C에서 첨가한다. 아질산나트륨 또는 아질산칼륨의 용액을 사용하는 것이 바람직하다. 이어서, 무기산, 바람직하게는 진한 염산 또는 황산을 20 °C 내지 80 °C, 바람직하게는 50 °C 내지 75 °C에서 첨가한다. 반응 시간은 1 내지 12 시간, 바람직하게는 2 내지 8 시간이다. 예를 들면, 진한 또는 묽은 무기산, 예컨대 염산 또는 황산, 바람직하게는 진한 염산으로 추출함으로써 마무리 처리한다.

또다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물과 디알킬 디설파이드와의 반응을 위해 사용되는 시약은 유기 C₁-C₆-알킬니트라이트, 예를 들면 n-부틸 니트라이트, (이소)아밀니트라이트 또는 tert-부틸니트라이트이다. 이 때문에, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 디설파이드, 촉매 및, 적절하다면 용매와 함께 초기에 충전하고, 혼합물을 4 시간 이하, 바람직하게는 2 시간 이하까지 교반하였다. 화학식 III의 디설파이드를 용매로서 동시에 제공하고, 다른 용매를 사용하지 않는 방법이 특히 바람직하다. 이어서, C₁-C₆-알킬 니트라이트 및, 적절하다면 용매, 예를 들면 화학식 III의 디설파이드를 20 °C 내지 80 °C, 바람직하게는 40 °C 내지 70 °C, 특히 55 °C 내지 70 °C에서 첨가하였다. 용매 없이 C₁-C₆-알킬 니트라이트를 첨가하는 것이 바람직하다. 반응 시간은 0.5 내지 12 시간, 바람직하게는 1 내지 8 시간, 특히 1 내지 6 시간이다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 예를 들면, 진한 또는 묽은 무기산, 예컨대 염산 또는 황산, 바람직하게는 진한 염산으로 추출함으로써 마무리 처리한다.

수득된 잔사를 세척하거나 또는 결정화시킴으로써 조 생성물을 추가로 정제한다. 예를 들면, 물 또는 물-혼화가능 용매, 또는 수산화나트륨과 같은 수산화물 용액이 세척하기에 적절하다. 예를 들면, 톨루엔 또는 벤젠이 재결정화에 적절하다.

대체로, 생성된 조 생성물은 활성 화합물을 제조하기 위한 추가 전환에서의 차후 반응 단계용 반응 용액의 추가 정제 없이 사용할 수도 있다. 이 때문에, 화학식 I의 화합물을 함유하는 반응 용액을 추가 용매로 희석하고, 이 방식으로 공정의 차후 단계에 대한 조 용액으로서 사용할 수 있다. 또는, 반응 용액을 농축하고, 생성된 잔사를 바로 또는 용융물로서 공정의 차후 단계로 옮길 수도 있다.

공정의 바람직한 실시양태에서, 화학식 II의 화합물 및 니트라이트를 1:0.8 내지 1:1.5의 몰비로 사용한다. 니트라이트를 대략 등몰량, 또는 약간 과량 (약 5 mol% 이하)으로 사용하는 것이 바람직하다.

공정의 바람직한 실시양태에서, 화학식 III의 디알킬 디설파이드를 화학식 II의 화합물에 대해 과량으로 사용한다. 특히, 화학식 II의 디알킬 디설파이드를 용매로서 사용한다.

공정의 바람직한 실시양태에서, 촉매 및 화학식 II의 화합물을 0.005:1 내지 0.05:1, 특히 0.01:1 내지 0.02:1의 몰비로 사용한다.

출발 물질로서 사용되는 화학식 II의 화합물은 문헌에 공지되어 있고(거나) 시판 입수가능하다. 이 화학식 II의 화합물은, 예를 들면 WO 제98/31681호 또는 동 제99/58509호에 보다 상세히 기재된 바와 같이 그 자체로서 공지된 방법으로 제조될 수도 있다.

본 발명을 하기 실시양태에서 더 상세히 설명한다.

실시예

실시예 1

3-(3-브로모-2-메틸-6-메틸티오펜)-4,5-디히드로이속사졸

4-브로모-2-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-3-메틸아닐린 114.7 g (0.45 mol), 구리 분말 857 mg 및 디메틸 디설파이드 1000 ml를 초기에 충전하였다. 1 시간에 걸쳐, n-부틸 니트라이트 49.2 g을 58 내지 65 °C에서 계량하여 첨가하고, 혼합물을 반응이 완료될 때까지 (약 1 내지 3 시간) 교반하였다. 20 내지 25 °C에서, 진한 염산 130 ml를 첨가하고, 혼합물을 20 내지 30 분 동안 교반하였다. 물 130 ml를 첨가하고, 이어서 상을 분리하였다. 세척을 2회 반복하였다. 유기 상을 농축하여 생성물 114.4 g (수율 89%)을 수득하였다.

실시예 2

3-(3-브로모-2-메틸-6-메틸티오펜)-4,5-디히드로이속사졸

4-브로모-2-(4,5-디히드로이속사졸-3-일)-3-메틸아닐린 10 g (35.3 mmol), 구리 분말 67.3 mg 및 디메틸 디설파이드 58.5 ml를 초기에 충전하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 50 °C에서, 농도 40.4%의 아질산나트륨 수용액 9.05 g을 첨가하였다. 63 내지 65 °C에서, 농도 25%의 황산 6.96 g을 이어서 계량하여 첨가하고, 혼합물을 65 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 20 내지 25 °C에서, 진한 염산 15 ml를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 물 15 ml를 첨가하고, 이어서 상을 분리하였다. 세척을 2회 반복하였다. 유기 상을 농축하여 갈색 고상물 6.7 g (수율 58%)을 수득하였다.