(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 213/61

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0201803
(24) 등록일자 1999년03월16일

| | | | |
|---|---|---|---|
| (21) 출원번호 | 10-1996-0701074 | (65) 공개번호 | 특1996-0704845 |
| (22) 출원일자 | 1996년03월02일 | (43) 공개일자 | 1996년10월09일 |
| 번역문제출일자 | 1996년03월02일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US1994/10010 | (87) 국제공개번호 | WO 1995/06639 |
| (86) 국제출원일자 | 1994년09월02일 | (87) 국제공개일자 | 1995년03월09일 |
| (81) 지정국 | AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단<br>EA EURASIAN특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄<br>EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴<br>OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고<br>국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체크 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 슬로바키아 | | |
| (30) 우선권주장 | 106901 1993년09월03일 이스라엘(IL) | | |

(73) 특허권자 리마 델타 리미티드 데이비드 룩셈부르크
이스라엘 61000 텔-아비브 피.오.박스 13
(72) 발명자 시보 유발
이스라엘공화국 46910 파르 세마르야후 피. 오. 박스9755
(74) 대리인 주성민

*심사관 : 김희수*

# (54) 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 제조 방법

*요약*

본 발명의 신규하고 간단하고 고수율의 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 제조 방법은 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티르산의 에스테르를 촉매량의 염화수소의 존재하에, 및 임의로는 비양성자성 불활성 용매의 존재하에, 필요시 승압하에, 100 내지 160℃, 바람직하게는 120 내지 140℃의 온도에서 과량의 옥시염화인과 약 5 내지 10시간 동안 반응시키는 것으로 이루어진다.

*명세서*

[발명의 명칭]

2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 심테트(Symtet)라고도 알려진 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 신규하고 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

2,3,5,6-테트라클로로피리딘은 각종 제초제, 살진균제 및 살충제, 예를 들면 중요한 살충제인 0,0-디에틸-0-3,5,6-트리클로로-2-피리딜 포스포로티오에이트의 제조에 있어서 중간체로서 유용하다.

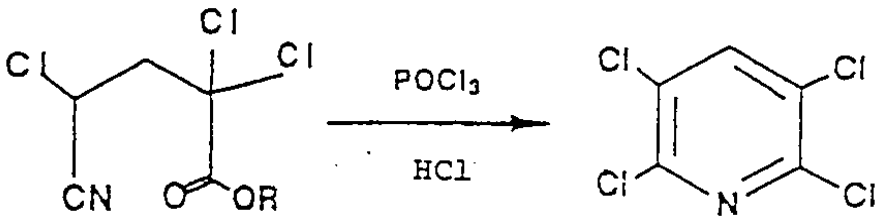
2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 제조를 위한 각종 방법이 공지되어 있다. 예를 들면, 상기 화합물을 β-피콜린(미합중국 특허 제4,483,993호) 또는 피리딘(미합중국 특허 제4,515,953호)의 액체상 염소화에 의해 제조하거나 또는 2-클로로피리딘 또는 2,6-디클로로피리딘(미합중국 특허 제3,251,848호)의 증기상 염소화에 의해 제조할 수 있다.

이스라엘 특허 제61581호에는 트리클로로아세틸 클로라이드 및 아크릴로니트릴을 용매 중에서 약 170℃하에 촉매와 같은 각종 금속을 사용하여 반응시킴으로서 2,3,5,6-테트라클로로피리딘 및 3,5,6-트리클로로피리딘-2-올의 혼합물(수율은 기록되지 않았음)을 제조하는 방법이 기재되어 있다.

유럽 특허 출원 제0 030 215호에는 3,3,5-트리클로로글루타르산 이미드를 제조한 후, $POCl_3$과 같은 탈수제로 전환시켜 2,3,5,6-테트라클로로피리딘을 얻는 방법이 기재되어 있다.

뜻밖에도, 본 발명자들은 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 에스테르, 예를 들면 에틸 에스테르가 하기 반응식에 기재된 바와 같이 2,3,5,6-테트라클로로피리딘으로 일단계 전환됨을 발견하였다.

*반응식 1*




상기 식 중, R은 알킬, 아랄킬 또는 아릴기이다.

본 명세서에 사용된 아릴이라 함은 저급 알킬 및(또는) 할로에 의해 임의 치환될 수 있는 탄소 원자수 6 내지 10의 방향족 탄화수소기를 의미한다. 본 명세서에 사용된 아랄킬이라 함은 상기한 바와 같은 아릴기로 치환된 $C_1$-$C_6$ 알킬기를 의미한다.

이러한 신규하고 놀랄만하게 간단한 변형 반응의 결과 R의 화학 성질에 따라 2,3,5,6-테트라클로로피리딘이 60 내지 90%의 수율로 제조된다. 이 반응은 촉매량의 염화수소의 존재하에, 100 내지 160℃, 바람직하게는 120 내지 140℃의 온도에서 쉽게 이용가능한 화학 물질인 $POCl_3$을 사용하여 수행한다. 이러한 바람직한 온도 범위에서 반응 시간은 5 내지 10시간이다. $POCl_3$ 대 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 에스테르의 몰비는 10:1 내지 1:1의 범위이다. 바람직한 범위는 2:1 내지 3:1이다. 높은 비율로 사용될 경우에는, 반응의 종결시 과량의 $POCl_3$을 증류하여 재순환시키는 것이 추천된다. 반응이 종결된 후, 과량의 $POCl_3$은 증류 제거하고, 잔류물에 물을 첨가하고, 이제 조 2,3,5,6-테트라클로로피리딘을 함유하는 혼합물을 적합한 유기 용매로 추출한다. 순수 생성물을 종래 방법, 예를 들면 승화, 결정화 또는 증기 증류에 의해 단리한다. 이렇게 얻은 생성물은 융점 : 89-90℃; $^1$H-NM($CDCl_3$) : 7.78 ppm(단일선)을 나타내고, 정식 샘플 2,3,5,6-테트라클로로피리딘과 모든 점에서 동일함이 밝혀졌다.

건조 HCl 가스의 양으로는 한데 합한 반응물 및 용매의 0.5 내지 5중량%가 추천된다. 바람직한 범위는 1.5 내지 3%이다. 반응은 HCl이 반응이 진행됨에 따라 발생된다는 의미에서 자동촉매적이다.

이 반응은 또한 방향족 및 지방족 탄화수소 뿐만 아니라 할로겐화 탄화수소와 같은 비양성자성 및 비반응성 용매의 존재하에 반응 효율에 상당한 영향을 미치지 않으면서 수행할 수도 있다.

상기 화학식 (I)의 출발 물질, 즉 에틸 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 및 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티르산의 다른 에스테르는 예르르 들면 화학 문헌[The Jouranl of Organic Chemistry, 제29권, 제 2104-2105 페이지(1964); Tetrahedron, 제29권, 제827-832 페이지(1973); Journal of Oraganic Chemistry, 제41권, 제396-398 페이지(1976); 및 미합중국 특허 제5,017,705호]에 기재된 당업계의 공지 방법에 따라서 쉽게 제조될 수 있다.

본 명세서에 기재된 방법은 간단하므로 대량 스케일의 제조로 수정가능하다. 저급 알킬 에스테르로 얻은 높은 수율 때문에 경제적인 관점에서 매력있는 방법이 된다. 과량의 $POCl_3$이 사용되어야 하지만, 80%가 회수되어 재사용될 수 있다. 이 방법은 또한 고수율 반응에 있어서 주요 부산물이 인산 및 그의 에스테르(후자는 전자로 가수분해시킬 수 있음)이기 때문에 경제적이다.

이하, 본 발명을 다음의 비제한적인 실시예에 의해 상세히 설명할 것이다.

[실시예 1]

에틸 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 12.0g, 옥시염화인 40㎖ 및 건조 HCl 가스 1.5g을 밀봉된 유리 반응기에 넣고, 이를 140℃에서 온도 조절된 오일조에 침지시켰다. 상기한 온도에서 10시간 후, 반응기를 주변 온도로 냉각시키고, 휘발 물질을 106℃에서 증류 제거하여 $POCl_3$ 32㎖를 얻었다. 분쇄시킨 얼음을 증류 잔류물에 첨가하고, 슬러리를 15분 동안 교반시킨 후, 염화메틸렌으로 추출하였다. 염화메틸렌을 증류 제거하고, 잔류물을 30-35℃/0.2 mmHg에서 승화시켰다. 수집된 백색 결정질 고상물 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 중량은 9.6 g(90.6% 수율)이었고, 융점은 88-90℃이었다.

[실시예 2]

140℃에서의 가열 시간을 5시간으로 감소시켰다는 것을 제외하고는 상기한 실시예 1을 반복하였다. 승화 후 얻은 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 중량은 7.2g(68% 수율)이었다.

[실시예 3]

페닐 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 12.0g, 옥시염화인 40㎖ 및 건조 HCl 가스 1.4g을 140℃에서 10시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 마무리 처리하였다. 33㎖ 부피의 $POCl_3$이 회수되었다. 승화시킨 생성물 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 중량은 5.34g(60% 수율)이었다.

[실시예 4]

반응 온도를 110℃로 낮추고 반응 시간은 5시간으로 감소시켰다는 것을 제외하고는, 상기한 실시예 3을

반복하였다. 염화메틸렌 용액을 증발시키고, 중량을 재고, 내표준을 갖는 GLC에 의해 분석하였다. 분석 결과 2,3,5,6-테트라클로로피리딘은 62%의 수율을 나타내었다.

[실시예 5]

부틸 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 12g, 옥시염화인 40㎖ 및 건조 HCl 가스 1.6g을 140℃에서 10시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 마무리 처리하고, 33 ㎖ 부피의 $POCl_3$이 회수되었다. 마무리 처리 후 얻은 염화메틸렌 용액을 내표준을 갖는 GLC에 의해 분석하였다. 분석 결과 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 수율은 62%이었다.

[실시예 6]

p-톨릴 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 12g, 옥시염화인 40㎖ 및 건조 HCl 가스 1.6g을 140℃에서 10시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨후, 얼음을 첨가하고, 수성 슬러리를 증기 증류시켰다. 백색 고상물을 물 증류액으로부터 여과시키고, 진공 중에서 60℃ 하에 일정한 중량으로 건조시켰다. 건조시킨 고상물 2,3,5,6-테트라클로로피리딘은 융점이 87-88℃이고, 중량이 6.03 g(71% 수율)이었다.

[실시예 7]

메틸 4-시아노-2,2,4-트리클로로부티레이트 12g, 옥시염화인 16.5㎖ 및 크실렌 16㎖를 유리 라이닝된(lined) 반응기에 넣고, 이를 건조 HCl을 사용하여 4기압으로 가압한 후, 140℃에서 10시간 동안 가열하였다. 압력을 20기압으로 서서히 증가시켰다. 생성된 냉각 반응 화합물을 빙수에 붓고 증기 증류시켰다. 증류액으로부터 유기상을 분리하고, HPLC로 2,3,5,6-테트라클로로피리딘에 대해 평가분석한 결과 9.4g(83% 수율)이었다.

[실시예 8]

크실렌을 동일한 부피의 시클로헥산으로 교체하여 실시예 7을 반복하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 유기상을 분리하고, 수성상을 고온 시클로헥산 15㎖로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 탄산나트륨 용액 및 물로 세척하고, HPLC로 2,3,5,6-테트라클로로피리딘에 대해 평가분석한 결과 9.06g(80% 수율)이었다.

[실시예 9]

시클로헥산을 동일한 부피의 1,2-디클로로에탄으로 교체하여 실시예 8을 반복하였다. 반응 혼합물을 실시예 8에 기재된 바와 같이 처리한 후, 2,3,5,6-테트라클로로피리딘 8.8g(78%)을 얻었다.

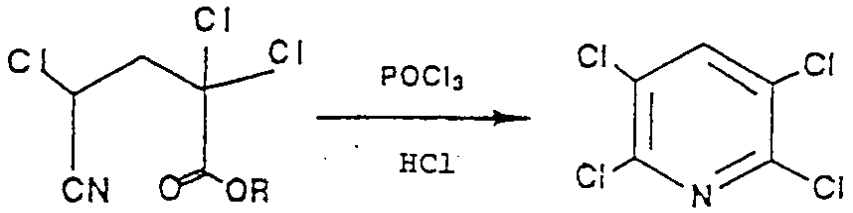
[실시예 10]

메틸 4-시아노-2,2,4-트리클로로부티레이트 12g, 옥시염화인 20g의 혼합물을 실시예 7에 기재된 바와 같이 처리하였다. 70℃로 냉각시킨 후, 진하고 어두운 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 생성된 슬러리를 증기 증류시켜 백색 결정질 2,3,5,6-테트라클로로피리딘을 얻었고, 이를 건조시킨 후, 그 중량은 8.9g(79% 수율)이었다.

## *(57) 청구의 범위*

### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티르산의 에스테르를 촉매량의 염화수소의 존재하에 100℃ 이상의 온도에서 $POCl_3$과 반응시켜 다음 반응식에 따른 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 것으로 이루어진 2,3,5,6-테트라클로로피리딘의 제조 방법.




상기 식 중, R은 알킬, 아릴 또는 아랄킬기이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 염화수소가 건조 염화수소 가스인 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, 에스테르가 $C_1$-$C_6$알카놀로부터 유도되는 것인 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 에스테르가 에틸 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트인 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 에스테르가 메틸 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트인 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, $POCl_3$ 대 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트인 에스테르의 몰비가 1이상인 방법.

**청구항 7**

제6항에 있어서, $POCl_3$ 대 2,2,4-트리클로로-4-시아노부티레이트 에스테르의 몰비가 10:1 내지 1:1의 범위인 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 몰비가 2:1 내지 3:1의 범위인 방법.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 비양성자성 불활성 용매의 존재하에 수행되는 것인 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 용매가 방향족 또는 지방족 탄화수소 및 할로겐화탄화수소로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 반응이 100 내지 160℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 반응이 대기압 또는 그 이상의 압력에서 수행되는 것인 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 압력이 1 기압보다 크고 20 기압 이하인 방법.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 반응이 약 5 내지 10시간 동안 지속되는 것인 방법.