



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월12일
 (11) 등록번호 10-1461259
 (24) 등록일자 2014년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 213/72 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7002325
 (22) 출원일자(국제) 2008년07월29일
 심사청구일자 2013년02월20일
 (85) 번역문제출일자 2010년02월01일
 (65) 공개번호 10-2010-0045985
 (43) 공개일자 2010년05월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2008/063933
 (87) 국제공개번호 WO 2009/017241
 국제공개일자 2009년02월05일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2007-202210 2007년08월02일 일본(JP)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2007060662 A2*
 US04331670 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 이시하라 산교 가부시끼가이샤
 일본 오오사카시 니시꾸에 도보리1쵸메3방15고
 (72) 발명자
 무라이, 시게오
 일본 5250025 시가켄 구사츠시 니시시부카와 2쵸
 메 3-1 이시하라 산교 가부시끼가이샤 추오 겐큐
 쇼 내
 요시자와, 히로시
 일본 5100842 미에켄 요카이치시 이시하라초 1 이
 시하라 산교 가부시끼가이샤 요카이치 고조 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 장수길, 김성완, 이석재

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **플루이딘 화합물의 제조 방법**

(57) 요약

플루아지남은 농약의 활성 성분으로서 우수하고, 유용성이 높기 때문에, 친환경적인 방식으로 간단한 처리 조작, 저비용으로, 적절한 형태로 그것을 효율적으로 제조할 것이 요구된다.

(1) 알칼리 성분, 케톤류, 니트릴류, 에테르류 및 에스테르류로 이루어지는 군으로부터 선택된 용매, 및 상기 알칼리 성분을 실질적으로 용해시키기에 충분한 양의 물의 존재 하에서, ACTF와 DCDNBTF를 반응시키는 공정, (2) 반응 혼합물을 산으로 중화 또는 산성화하는 공정, (3) 반응 생성물인 플루아지남과 반응 용매를 함유하는 혼합물로부터 용매를 증류 제거하여 생성물의 결정을 석출시키는 공정을 포함하는 방법에 의해, 공업적으로 유리한 반응계를 이용하여 간단한 조작으로 목적 생성물을 우수한 수율로 얻는다.

(72) 발명자

오시마, 다케시

일본 5250025 시가켄 구사츠시 니시시부카와 2쵸메
3-1 이시하라 산교 가부시끼가이샤 츄오 켄큐쇼 내

무라카미, 가츠요시

일본 5100842 미에켄 요카이치시 이시하라초 1 이
시하라 산교 가부시끼가이샤 요카이치 고조 내

안도, 다카요시

일본 5100842 미에켄 요카이치시 이시하라초 1 이
시하라 산교 가부시끼가이샤 요카이치 고조 내

나카무라, 타다시

일본 5100842 미에켄 요카이치시 이시하라초 1 이
시하라 산교 가부시끼가이샤 요카이치 고조 내

아다치, 노리오

일본 5250025 시가켄 구사츠시 니시시부카와 2쵸메
3-1 이시하라 산교 가부시끼가이샤 츄오 켄큐쇼 내

이소가이, 아키히코

일본 5250025 시가켄 구사츠시 니시시부카와 2쵸메
3-1 이시하라 산교 가부시끼가이샤 츄오 켄큐쇼 내

(30) 우선권주장

JP-P-2007-202220 2007년08월02일 일본(JP)

JP-P-2007-266000 2007년10월12일 일본(JP)

JP-P-2008-037841 2008년02월19일 일본(JP)

특허청구의 범위

청구항 1

(1) 염기 물질로서 알칼리 금속의 수산화물 및 탄산화물, 및 알칼리 토금속의 수산화물 및 탄산화물로 이루어지는 군으로부터 선택된 알칼리 성분, 케톤류, 니트릴류, 에테르류 및 에스테르류로 이루어지는 군으로부터 선택된 용매, 및 상기 알칼리 성분을 실질적으로 용해시키기에 충분한 양의 물의 존재 하에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 반응시키는 공정,

(2) 반응 혼합물을 산으로 중화 또는 산성화하는 공정, 및

(3) 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-a, a, a-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘과 반응 용매를 함유하는 혼합물로부터 용매를 증류 제거하여 생성물의 결정을 석출시키는 공정을 포함하고, 상기 (1)의 공정에서 물은 물과 용매의 총량에 대하여 20 내지 40%의 양으로 존재하는 것인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-a, a, a-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염기 물질이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이고, 용매가 케톤류, 니트릴류, 에테르류 또는 에스테르류인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 용매가 디옥산인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용매가 아세트산에틸인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 용매가 아세트산부틸인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 용매가 메틸이소부틸케톤인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 용매가 테트라히드로푸란인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 산이 염산인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 산이 황산인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, (1)의 공정에서, 35 내지 50% 농도의 수산화나트륨 수용액 또는 그에 상당하는 양의 수산화나트륨 수용액, 고체 수산화나트륨 및 물의 혼합물이 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 2몰 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, (1)의 공정에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 0.8 내지 1.2몰의 양으로 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 사용하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 100 g에 대하여 50 내지 1000 g의 양으로 용매를 사용하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, (2)의 공정에서, 반응 혼합물을 분리하고, 유기상을 산으로 중화 또는 산성화하는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 산을 사용하여 pH를 2 내지 7로 조정하는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, (3)의 공정에서, 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘과 반응 용매를 함유하는 혼합물을 물과 혼합한 후, 이어서 용매를 증류 제거하여 생성물의 결정을 석출시키는 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, (3)의 공정에서, 시드로서 반응 생성물의 α 형 결정의 존재 하에서 결정을 석출시키는 방법.

청구항 17

수산화나트륨 및 수산화칼륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 알칼리 성분, 케톤류, 니트릴류, 에테르류 및 에스테르류로 이루어지는 군으로부터 선택된 용매, 및 상기 알칼리 성분을 실질적으로 용해시키기에 충분한 양의 물의 존재 하에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 반응시키는 것을 포함하고, 상기 물은 물과 용매의 총량에 대하여 20 내지 40%의 양으로 존재하는 것인, 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 제조 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 농약의 활성 성분인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘(일반명: 플루아지남, fluazinam)을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 미국 특허 제4,331,670호 명세서(특허 문헌 1)에는, 염기 및 용매의 존재 하에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 반응시키는 것을 포함하는 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 제조하는 방법이 기재되어 있고, 염기의 예로서 알칼리 금속의 수산화물, 탄산화물 및 수소화물 또는 알칼리 토금속의 수산화물 및 탄산화물, 및 용매의 예로서 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 테트라히드로푸란(THF), 술폴란 및 디옥산과 같은 비양성자성 극성 용매가 기재되어 있다.

[0003] 국제 공개 제2007/060662호 공보(특허 문헌 2)에는 상기 미국 특허 제4,331,670호 명세서(특허 문헌 1)에 기재된 방법에 있어서, 용매로서 메틸이소부틸케톤(MIBK)을 이용하는 방법이 기재되어 있다. 특허 문헌 2는 MIBK가 물에 잘 용해되지 않기 때문에, 해당 반응 동안에 존재하는 물의 양을 최소화하여, 가수분해 부산물의 양을 감소시켜서, 고수율을 얻고, 해당 반응에서 생성되는 물 또는 시약에 존재하는 물이 고농도로 존재하는 것이 가수분해 부산물의 양을 증가시키고, 그에 따라 수율이 저하된다고 기재되어 있다. 또한, 특허 문헌 2에서는, 반응물에 대한 용매의 비율이 약 10% w/v보다 크고, 바람직한 용매는 순수한 MIBK(예를 들면, 약 98%의 순도의 것) 또는 2% 미만의 물을 함유하는 재순환된 MIBK이고, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드와 1.6%의 물을 함유하는 MIBK 공비물의 혼합물에 고체의 KOH(3.5 몰당량)를 첨가하여 수행되는 반응에 의해, 실시예 2에 기재된 목적 생성물인 플루아지남을 제조하는 것이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) USP4,331,670
 (특허문헌 0002) WO2007/060662

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 플루아지남은 농약의 활성 성분으로서 우수하고, 유용성이 높기 때문에, 친환경적인 방식으로 간단한 처리 조작, 저비용으로, 적절한 형태로 그것을 효율적으로 제조할 것이 요구된다. 특히, 공업적인 제조에 있어서의 비용, 반응 조작의 간단성, 및 안전의 측면에서 바람직한 방법에 대한 수요가 있다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자들은 보다 효율적이고 공업적으로 이점이 많은, 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 제조를 위한 반응 조건 및 반응 조작에 대해서 광범위한 검토를 행한바, 실질적인 양의 물을 적극적으로 사용함으로써 다양한 이점이 얻어지고, 목적 생성물을 높은 수율로 제조할 수가 있고, 특정 용매의 사용 또는 실질적인 양의 물의 존재 하에 특정 용매 사용으로 반응 수율이 우수하고, 더구나, 반응 후의 조작, 예를 들면, 생성물의 단리, 정제 및 회수에 적합한 것을 발견하고, 이들 발견에 기초하여 본 발명을 완성하였다.

[0007] 즉, 본 발명은 다음을 제공한다.

[0008] [1] (1) 염기성 물질로서 알칼리 금속의 수산화물 및 탄산화물, 및 알칼리 토금속의 수산화물 및 탄산화물로 이루어지는 군으로부터 선택된 알칼리 성분, 케톤류, 니트릴류, 에테르류 및 에스테르류로 이루어지는 군으로부터

터 선택된 용매, 및 상기 알칼리 성분을 실질적으로 용해시키기에 충분한 양의 물의 존재 하에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 반응시키는 공정,

- [0009] (2) 반응 혼합물을 산으로 중화 또는 산성화하는 공정, 및
- [0010] (3) 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘과 반응 용매를 함유하는 혼합물로부터 용매를 증류 제거하여 생성물의 결정을 석출시키는 공정
- [0011] 을 포함하는 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 제조 방법.
- [0012] [2] 상기 염기 물질이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이고, 용매가 케톤류, 니트릴류, 에테르류 또는 에스테르류인, [1] 에 기재된 방법.
- [0013] [3] 상기 용매가 디옥산인, [1] 또는 [2] 에 기재된 방법.
- [0014] [4] 상기 용매가 아세트산에틸인, [1] 또는 [2] 에 기재된 방법.
- [0015] [5] 상기 용매가 아세트산부틸인, [1] 또는 [2] 에 기재된 방법.
- [0016] [6] 상기 용매가 메틸이소부틸케톤(MIBK)인, [1] 또는 [2] 에 기재된 방법.
- [0017] [7] 상기 용매가 테트라히드로푸란인, [1] 또는 [2] 에 기재된 방법.
- [0018] [8] 상기 산이 염산인, [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0019] [9] 상기 산이 황산인, [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0020] [10] (1)의 공정에서, 35 내지 50% 농도의 수산화나트륨 수용액 또는 그에 상당하는 양의 수산화나트륨 수용액, 고체 수산화나트륨 및 물의 혼합물이 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 2몰 이상, 바람직하게는 6 내지 10몰의 양으로 존재하는, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0021] [11] (1)의 공정에서, 물과 용매의 총량에 대하여 7% 이상의 물, 바람직하게는 14.8 내지 79%의 물, 특히 바람직하게는 20 내지 40%의 양의 물이 존재하는, [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0022] [12] (1)의 공정에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 0.8 내지 1.2몰, 바람직하게는 1 내지 1.05몰의 양으로 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 사용하는, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0023] [13] 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 100 g에 대하여 50 내지 1000 g의 용매, 바람직하게는 100 내지 700 g의 양으로 용매를 사용하는, [1] 내지 [12] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0024] [14] (2)의 공정에서, 반응 혼합물을 분리하고, 유기상을 산으로 중화 또는 산성화하는, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0025] [15] 산을 사용하여 pH를 2 내지 7, 바람직하게는 5 내지 6으로 조정하는, [1] 내지 [9] 및 [14] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0026] [16] (3)의 공정에서, 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘과 반응 용매를 함유하는 혼합물을 물과 혼합한 후, 이어서 용매를 증류 제거하여 생성물의 결정을 석출시키는, [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0027] [17] (3)의 공정에서, 시드(seed)로서 반응 생성물의 α 형 결정의 존재 하에서 결정을 석출시키는, [1] 내지 [9] 및 [16] 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0028] [18] 석출한 결정을 함수 이소프로판올로 세정하여, 오염물이 덜 있는 보다 정제된 형태의 생성물을 얻는 것을 포함하는, 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 정제 방법.
- [0029] [19] 석출한 결정을 함수 이소프로판올로 세정하기 전에 물로 세정하는, [18] 에 기재된 정제 방법.
- [0030] [20] 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 감압 하에서 건조하는 것을 포함하는 생성물의 건조 방법.

- [0031] [21] 300 mmHg 이하의 감압 하에서 건조하는, [20] 에 기재된 생성물의 건조 방법.
- [0032] [22] 200 mmHg 이하의 감압 하에서 건조하는, [20] 에 기재된 생성물의 건조 방법.
- [0033] [23] 115℃ 이하의 온도에서 건조하는, [20] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 생성물의 건조 방법.
- [0034] [24] 70℃ 이하의 온도에서 건조하는, [20] 내지 [22] 중 어느 하나에 기재된 생성물의 건조 방법.
- [0035] [25] 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 알칼리 성분, 케톤류, 니트릴류, 에테르류 및 에스테르류로 이루어지는 군으로부터 선택된 용매, 및 상기 알칼리 성분을 실질적으로 용해시키기에 충분한 양의 물의 존재 하에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 반응시키는 것을 포함하는, 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 제조 방법.

발명의 효과

- [0036] 본 발명에 따르면, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 반응시켜 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 제조하는 방법에 있어서, 간단한 조작으로 공업적으로 유리한 반응계를 이용하여 목적 생성물을 우수한 수율로 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 효율적 및 공업적으로 유리하게 단리 및 정제 처리를 행할 수 있다. 본 발명의 방법은 목적 생성물을 높은 수율로 제조할 수가 있기 때문에, 공업적인 실시면에서 종래 방법에 비하여 유리하다. 또한, 비용, 조작, 안전의 측면에서, 매우 우수한 공업적 방법이다.
- [0037] 본 발명의 그 밖의 목적, 특징, 이점 및 그것이 갖는 관점은, 이하의 기재로부터 당업자에 있어서는 명백할 것이다. 그러나, 이하의 본 명세서 내 기재 및 구체적인 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 나타내는 것으로서, 설명을 위해서만 기술되어 있는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에 개시된 본 발명의 의도 및 범위 내에서 다양한 가능한 변화 및/또는 변경(또는 변형)은 이하의 기재 및 본 명세서의 그 밖의 부분으로부터의 지식에 의해, 당업자는 쉽게 이해할 것이다. 본 명세서에서 인용되고 있는 모든 특허 문헌 및 참고 문헌은 설명의 목적으로 인용되고 있는 것으로서, 이들의 내용은 본 명세서의 일부로서 본 명세서에 포함시켜서 해석되어야 하는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 상기 (1)의 공정은 충분한 알칼리 농도 하에서, 바람직하게는 가능한 한 고농도 또는 고알칼리의 조건 하에서 행하는 것이 필요하다. 그러나, 알칼리의 결정이 존재하면, 반응 혼합물을 여과하거나, 알칼리 결정을 용해시키기 위해서 다량의 물이 필요해져서 조작이 번잡해지기 때문에 바람직하지 않다. 염기 물질로서는 알칼리 금속의 수산화물 및 탄산화물, 알칼리 토금속의 수산화물 및 탄산화물과 같은 알칼리 성분을 들 수 있고, 구체적으로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 탄산칼슘 및 탄산마그네슘을 들 수 있다. 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘을 들 수 있다. 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 알칼리가 공업적 용도에 바람직하다. 수산화나트륨은, 공업적으로 저렴하기 때문에 특히 바람직하다. 알칼리는 바람직하게는 수용액의 형태로 계 내에 존재한다. 알칼리 농도의 조절을 위해 고체 수산화나트륨 등의 알칼리를 반응계에 첨가할 수 있다. 편의를 위해 염기 물질의 대표예로서 수산화나트륨을 사용한 경우를 이하에 설명하는데, 수산화나트륨 대신 기타 염기 물질을 사용할 수도 있다.
- [0039] 상기 (1)의 공정에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 알칼리 성분을 2몰 이상, 바람직하게는 6 내지 10몰, 예를 들면 30 내지 50%의 수산화나트륨 수용액 2몰 이상, 바람직하게는 6 내지 10몰, 또는 그에 상당하는 양의 알칼리, 예를 들면 수산화나트륨 및 물이 반응계 내에 존재할 수 있다. 상기한 반응용액 내의 수산화나트륨 수용액과 같은 알칼리 수용액의 농도는, 바람직하게는 35 내지 50%이고, 특히 바람직하게는 37 내지 48%이다. 미리 소정의 농도로 제조한 수산화나트륨 수용액과 같은 알칼리 수용액을 사용하여 물론 상기 수용액 또는 그에 상당하는 양의 수산화나트륨과 같은 알칼리 및 물을 반응계 내에 존재시킬 수 있다. 건조되지 않은 습한 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘이나 재순환된 용매와 같은 물을 포함하는 원료를 반응에 사용하는 경우에는, 물질 내의 물을 고려하여, 고체 수산화나트륨과 같은 알칼리 및 물을 사용하여, 반응기 내에서 상기 언급한 수용액이 얻어지도록 할 수 있고, 본 발명에는 그와 같은 양태도 포함된다. 예를 들면, 수산화나트륨 수용액과 같은 알칼리 수용액의 반응계 내에서의 농도는 목적 생성물의 단리시에

반응계 내에 수산화나트륨과 같은 알칼리가 결정형 또는 고체 형태로 존재하지 않는 한, 증가시킬 수 있다.

[0040] 상기 (1)의 공정에서, 반응은 실질적인 양의 물을 함유하는 반응계 내에서 행하여진다. 상기 반응계 내에 함유되는 실질적인 양의 물이란 수산화나트륨과 같은 알칼리가 반응 종료 후 목적 생성물의 단리시에, 결정형 또는 고체 형태로 존재하지 않아, 여과 등의 고-액 분리 처리나 물을 가하여 용해시키는 등의 처리가 필요해지지 않도록 하기에 충분한 양을 가리킬 수 있다. 예를 들면, 물과 용매의 총량에 대하여, 7% 이상, 바람직하게는 14.8 내지 79%의 물이 존재할 수 있고, 전형적으로, 20 내지 40%의 물이 존재한다.

[0041] 상기 (1)의 공정에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 0.8 내지 1.2몰의 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 사용할 수 있다. 바람직한 경우로서는, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 1몰에 대하여 1 내지 1.05몰의 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 사용할 수 있다. (1)의 반응은 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드의 축합 반응이고, 두개의 출발 물질은 이론적으로는 등몰량 사용되지만, 후자의 약간의 손실을 고려하여 상기한 범위 내의 비율로 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 그 비율이 상기한 범위를 벗어날 수는 있다.

[0042] 상기 (1)의 공정에서, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘 100 g에 대하여 50 내지 1000 g의 용매, 바람직하게는 100 내지 700 g의 용매를 사용할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 용매는 실질적인 양의 물에 추가로, 케톤류, 니트릴류, 에테르류 및 에스테르류로 이루어지는 군으로부터 선택된 것이다. 용매로서의 케톤류, 예를 들면 아세톤, 메틸이소부틸케톤(MIBK), 메틸에틸케톤, 니트릴류, 예를 들면 아세트니트릴, 에테르류, 예를 들면 디메틸에테르, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 메틸tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 디옥산, 시클로헥실메틸에테르, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란, 에스테르류, 예를 들면 아세트산 등의 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸 등의 에스테르를 들 수 있다. 용매로서, 메틸이소부틸케톤(MIBK), 메틸에틸케톤, 아세트니트릴, 메틸tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄(DME), 1,2-디에톡시에탄(DEE), 디옥산, 시클로헥실메틸에테르, 테트라히드로피란(THP), 테트라히드로푸란(THF), 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산n-프로필, 아세트산이소프로필, 아세트산n-부틸, 아세트산이소부틸, 아세트산tert-부틸 등이 바람직하다. 이러한 용매의 사용은 (1)의 반응에 있어서, 높은 수율을 얻기에 적합할 뿐만아니라, 본 발명의 방법에 있어서 목적 생성물 회수까지의 조작을 크게 간단하게 한다. 이러한 용매는 물과의 혼화성을 갖거나, 물과 낮은 비점의 공비 혼합물을 형성한다.

[0043] 상기 (1)의 공정에서, 출발 물질 및 용매를 반응기에 투입하는 순서와 같은 반응 조작은, 이 반응이 발열 반응이고, 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드가 가수분해되기 쉬운 것을 고려하여 결정된다. 최선의 절차는 반응기에 우선 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 일정량의 용매를 투입하여 이들을 혼합하고, 다음으로 수산화나트륨 수용액과 같은 알칼리 수용액 및/또는 고체 수산화나트륨과 같은 알칼리를 투입하고, 필요한 경우 추가로 얻어진 용액 내의 염기 농도를 조정하기 위해 물을 첨가하고, 얻어진 용액을 혼합하고, 얻어진 혼합물을 잠시 동안 5 내지 30℃로 냉각하고, 용매에 용해된 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드를 투입하는 것이다. 이 절차는 사용하는 출발 반응 물질의 가격 및 반응 조건의 관점에 따라서 적절하게 변경될 수 있다.

[0044] 이 반응의 반응 온도는 10 내지 40℃, 바람직하게는 15 내지 35℃이다. 반응 시간은 약 0.5 내지 5시간, 바람직하게는 약 1.0 내지 3.5시간이다. 반응은 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 가스의 분위기 하에서 반응을 행할 수 있다. 반응의 진행 및 종료는 HPLC와 같은 측정 기기 분석에 의해서 확인할 수 있다. 반응 종료 후, 반응 혼합물 중의 과잉의 염기를 실활시키고, 반응 생성물에 나트륨염과 같은 알칼리염이 없도록 하기 위해서, 반응 혼합물을 산으로 중화 또는 산성화한다.

[0045] 상기 (2)의 공정에서, (1)의 반응의 종료 후의 반응 혼합물을 중화 또는 산성화하기 위해서 산을 사용한다. (1)의 반응의 종료 후에 반응 혼합물을 중화 또는 산성화할 수 있는 것이면 임의의 농도의 임의의 산을 사용할 수 있지만, 공업적 사용의 관점에서 염산 또는 황산이 바람직하다. 반응 혼합물을 중화 또는 산성화할 수 있는 양의 산이 사용된다. 고농도의 산을 사용하는 경우에는, 반응기에 미리 물을 첨가할 수도 있다. 예를 들면, 상기 (2)의 공정에서는, (1)의 공정의 종료 후 얻어진 반응 혼합물을 pH 2 내지 7, 바람직하게는 pH 5 내지 6으로 조정할 수 있다.

[0046] 또한, (2)의 공정에서는, (1)의 공정의 종료 후 얻어진 반응 혼합물을 바로 중화 또는 산성화할 수도 있고, 또는 상기 반응 혼합물로부터 분리한 유기상을 중화 또는 산성화할 수도 있다. 본 발명의 방법에서는, 반응 생성물이 나트륨염과 같은 알칼리염으로서 생성되어 유기층에 포함되기 때문에, 반응 후에 반응 혼합물의 분리시에 생성물의 손실이 없다. 분리 전에 물을 반응기에 가하여 과잉의 수산화나트륨 또는 반응에 의해서 생긴 염화나

트립 등의 염을 제거할 수 있고, 그 후에 유기상을 중화 또는 산성화할 때, 반응계의 부피를 감소시켜 적합하다.

- [0047] (3)의 공정에서는, 상기 (2)의 공정에 의해 중화 또는 산성화한 유기상, 즉, 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘 및 용매를 함유하고 있는 혼합물로부터 용매를 증류 제거함으로써, 상기 생성물을 물중에 결정화하거나, 또는 상기 혼합물(반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘 및 용매를 함유하고 있음)에 물을 가하고, 용매를 증류 제거함으로써, 상기 생성물을 물중에 결정화한다.
- [0048] 상기 (3)의 공정에서 물을 첨가하는 경우, 물의 양은 엄밀한 의미로 (3)의 공정의 조작에 영향을 주는 것이 아니다. 그러나, 극단적으로 소량 혹은 다량의 물을 사용한 경우에는, 석출한 결정의 여과에 의한 회수가 비효율적이게 된다. 유기상에 일정량의 물을 가한 후, 상기 생성물은 용매에 용해되어 있고, 용매를 증류 제거함에 따라서, 생성물이 물중에 결정화된다.
- [0049] (3)의 공정에서의 용매는 상기 (1)의 반응에 사용된 것과 동일한 용매이다. 용매의 증류 제거는, 10 내지 65°C의 온도에서, 선택적으로 감압 하에서 행할 수 있다. 제거된 용매는 전형적인 경우 물과의 공비 혼합물로서 회수되고, 본 발명의 방법에 있어서, 재순환될 수 있다.
- [0050] 본 발명에서 얻어지는 목적 생성물의 결정, 예를 들면, 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘(일반명: 플루아지남)의 결정은, 문헌 [The Pesticide Manual Thirteenth Edition] 등에 게재되어 있는 공지된 화합물이고, α 형 결정이라고 부르는 융점 115-117°C의 담황색 결정이다. α 형 결정과 달리, 보다 낮은 융점을 갖는 결정 형태의 것을 β 형 결정이라고 부른다. 제조 관리 측면에서, α 형 결정의 안정적 제조가 요구된다.
- [0051] 상기 (3)의 공정에서, 시드로서 생성물의 α 형 결정의 존재 하에서 결정을 석출시킬 수 있다. 그와 같은 조작을 행한 경우, 결정은 α 형 결정 형태로 석출된다. 이 경우, 용매의 증류 제거는 약 50 내지 95%의 용매를 제거하고, 시드를 투입한 후 나머지 용매를 증류 제거함으로써 2단계로 나눠 행할 수 있다. 이 조작은 α 형 결정의 석출 및 회수를 확실히 한다.
- [0052] 상기 (3)의 공정에서 물중에 석출된 결정은 통상 행해지는 여과 조작에 의해서 용이하게 회수할 수 있다.
- [0053] (3)의 공정에서 석출되는 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 결정은 함수 이소프로판올로 세정하여 정제할 수 있다. 본 세정에 의한 정제 방법에 있어서는, 출발 물질을 일단 물로 세정한 후에, 함수 이소프로판올로 세정 처리할 수 있다. 본 세정 처리에서 사용되는 함수 이소프로판올의 물의 함량은 목적 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 결정을 실질적으로 용해하지 않는 범위에서 적절하게 선택할 수 있다. 이소프로판올(IPA) 중의 물의 함량이 적으면 목적 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 결정이 용해되어 바람직하지 않다. 대표적인 경우, 90% 이하의 이소프로판올수, 바람직하게는 85% 이하의 이소프로판올수가 사용된다. 함수 이소프로판올은 예를 들면 출발 물질로서 목적 생성물의 결정 100 g에 대하여 50 내지 500 g, 바람직하게는 100 내지 200 g이 사용된다.
- [0054] (3)의 공정에서 석출되는 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 결정을 함수 이소프로판올로 세정한 결과를 이하에 나타낸다. 출발 결정(PhOH 유도체, 0.25; 불순물 1, 0.63; 불순물 2, 0.80; 그 밖의 불순물, 2.27; 목적 생성물, 96.05)을 85% 이소프로판올수로 세정하면, 세정 후에 결정(PhOH 유도체, 0; 불순물 1, 0; 불순물 2, 0; 그 밖의 불순물, 0.74; 목적 생성물, 99.26)이 얻어진다. 여기서, PhOH 유도체는 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드(DCDNBTF)의 분해 생성물을 의미하고, 불순물 1은 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘(ACTF), 불순물 2는 DCDNBTF이고, 목적 생성물은 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘이다.
- [0055] 얻어진 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘인 생성물은 바람직하게 감압 하에서 건조되어, 고순도의 건조된 생성물을 제공한다. 본 생성물의 건조 방법에서는, 목적 생성물의 분해를 야기하지 않는 조건으로부터 적절하게 최적의 조건을 선택할 수 있고, 예를 들면, 300 mmHg 이하의 감압 하에서, 또는 200 mmHg 이하의 감압 하에서 건조할 수 있다. 본 건조 방법에서는, 생성물을 예를 들면 115°C 이하의 온도, 또는 70°C 이하의 온도 하에서 건조할 수 있다. 본 건조 방법에 의해, 농

약 활성 성분의 안정적인 제제를 양호한 순도로 효율적으로 제조할 수 있다.

- [0056] 이렇게 해서 얻어진 결정은 각종 보조제와 함께 분말제, 수화제, 현탁제 등의 형태로 제제화된다.
- [0057] 이제, 실시예를 들어 본 발명을 구체적으로 설명한다. 그러나, 이 실시예는 단순히 본 발명의 설명을 위한 그 구체적인 양태이고, 본 발명의 범위를 한정하거나 제한하는 것을 나타내는 것이 아니다. 본 발명에서는, 본 명세서의 사상에 기초하여 다양한 형태가 가능한 것이 이해되어야 한다.
- [0058] 모든 실시예는 표준 기술을 이용하여 수행되거나, 또는 수행될 수 있고, 이것은 당업자에게 관용적인 것이다.
- [0059] [실시예 1]
- [0060] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘(ACTF) 33.7 g(순도 99%, 0.170 mol) 및 MIBK 130.3 g 및 물을 14.5 g 투입하고, 계속해서, 교반 하에 48% NaOH 수용액 109.61 g 및 NaOH 플레이크(flake) 3.59 g(순도 99%)과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 약 15℃까지 냉각하고, 55% 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드(DCDNBTF)/MIBK 용액 97.10 g(0.175 mol)을 30℃ 이하로 유지하면서 적하하고, 그 후 약 1시간동안 20 내지 30℃에서 반응시켰다.
- [0061] 반응 혼합물에 물 33.4 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. MIBK층에 물 73.5 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여, pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 MIBK 용액을 얻었다. 상기 MIBK 용액에 물 68.2 g을 첨가한 후, 내부온도가 57℃가 될 때까지, 감압 하(150 mmHg)에서 MIBK를 증류 제거하였다. 이어서, 시드로서 0.07 g의 α 형 결정과 물 111 g을 첨가하고, 감압 하(140 mmHg)에서 내부온도가 59℃가 될 때까지 MIBK를 증류 제거하였다.
- [0062] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 138 g 및 85% 이소프로판올수(IPA aq.) 90.5 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 69.0 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.
- [0063] [실시예 2]
- [0064] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 24.8 g(순도 99%, 0.125 mol) 및 아세트산에틸 96 g을 투입하고, 계속해서, 44% NaOH 수용액 93.9 g과 혼합하였다. 상기 혼합물을 약 10℃까지 냉각하고, DCDNBTF 분말 40.48 g(순도 98.3%, 0.131 mol)을 30℃ 이하로 유지하면서 첨가하였다. 그 후 약 3시간동안 실온에서 반응시켰다.
- [0065] 반응 혼합물에 물 64 g을 가한 후, 70% 황산 63.4 g으로 pH가 5 내지 6이 될 때까지 중화하였다. 하층의 수상을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 아세트산에틸 용액을 얻었다.
- [0066] 상기 아세트산에틸 용액에 물 50 g을 첨가하고, 감압(250 mmHg)에서 아세트산에틸을 증류 제거하였다. 내부온도가 약 20℃가 될 때까지 잔사를 천천히 냉각하여, 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하였다. 케이크를 물 100 g 및 85% IPA aq. 80 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 47.0 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.
- [0067] [실시예 3]
- [0068] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 49.6 g(순도 99%, 0.25 mol) 및 아세트산부틸 192 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 44% NaOH 수용액 187.8 g과 혼합하였다.
- [0069] 상기 혼합물을 약 10℃까지 냉각하고, DCDNBTF 분말 80.96 g(순도 98.3%, 0.262 mol)을 30℃ 이하로 유지하면서 첨가하였다. 그 후 약 1.5시간동안 실온에서 반응시켰다.
- [0070] 반응 혼합물에 물 128 g을 가하고, 70% 황산 126.8 g으로 pH가 5 내지 6이 될 때까지 중화하였다. 하층의 수상을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 아세트산부틸 용액을 얻었다.
- [0071] 상기 아세트산부틸 용액에 물 100 g을 첨가하고, 내부온도가 50℃가 될 때까지, 감압 하(130 mmHg)에서 아세트산부틸을 증류 제거하였다. 용액을 상온으로 복귀시키고, 시드로서 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-

2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 α 형 결정 0.1 g을 첨가한 후, 물 163 g을 추가로 첨가하였다. 내부온도가 45°C가 될 때까지, 감압 하(120 mmHg)에서 아세트산부틸을 증류 제거하였다. 내부온도 약 20°C까지 잔사를 천천히 냉각하여, 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하였다. 케이크를 물 200 g 및 85% IPA aq. 160 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60°C에서 건조하여 100.44 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘(mp. 117 내지 119.5°C)을 얻었다.

[0072] [실시예 4]

[0073] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 33.7 g(순도 99%, 0.170 mol) 및 10% 함수디옥산 144.8 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 48% NaOH 수용액 109.61 g 및 NaOH 플레이크 3.59 g(순도 99%)과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 약 15°C까지 냉각하고, 55% DCDNBTF/디옥산 용액 97.10 g(0.175 mol)을 30°C 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 2시간동안 20 내지 30°C에서 반응시켰다.

[0074] 반응 혼합물에 물 33.4 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. 디옥산층에 재차 물 73.5 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여 pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 디옥산 용액을 얻었다. 상기 디옥산 용액에 물 68.2 g을 첨가하고, 내부온도가 56°C가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 디옥산을 증류 제거하였다. 0.07 g의 α 형 결정을 시드로서 첨가한 후, 물 111 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 다시 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 60°C가 될 때까지 디옥산을 증류 제거하였다.

[0075] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 138 g 및 85% IPA aq. 90.5 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60°C에서 건조하여 74.0 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.

[0076] [실시예 5]

[0077] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 20.34 g(순도 96.6%, 0.1 mol) 및 아세트니트릴 76.4 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 44% NaOH 수용액 70.3 g과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 약 15°C까지 냉각하고, 55% DCDNBTF/아세트니트릴 용액 58.2 g(순도 97.6%)을 30°C 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 3시간동안 20 내지 25°C에서 반응시켰다.

[0078] 물 19.7 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. 아세트니트릴층에 물 43.2 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여 pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 아세트니트릴 용액을 얻었다. 상기 아세트니트릴 용액에 물 40.1 g을 가하고, 감압 하(150 mmHg)에서 아세트니트릴을 약 90 g 제거하였다. α 형 결정을 시드로서 첨가한 후, 물 65.2 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 또한 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 60°C가 될 때까지 아세트니트릴을 증류 제거하였다.

[0079] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 81.4 g 및 85% IPA aq. 62.3 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 50°C에서 건조하여 40.1 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.

[0080] [실시예 6]

[0081] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 20.34 g(순도 96.6%, 0.1 mol) 및 DME 76.4 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 44% NaOH 수용액 70.3 g과 혼합하였다. 55% DCDNBTF/DME 용액 58.2 g(순도 97.6%)을 30°C 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 1시간동안 25 내지 30°C에서 반응시켰다.

[0082] 반응 혼합물에 물 19.7 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. DME층에 물 43.2 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여 pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 상층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α , α , α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 DME 용액을 얻었다.

[0083] 상기 DME 용액에 물 40.1 g을 가하고, 내부온도가 55°C가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 DME를 증류 제거하였다. α 형 결정을 시드로서 첨가한 후, 물 65.2 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 또한 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 56°C가 될 때까지 DME를 증류 제거하였다.

[0084] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 81.4 g 및 85% IPA aq. 62.3 g으로 세정하였다. 얻어진

황색 결정을 50℃에서 건조하여 43.5 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.

- [0085] [실시에 7]
- [0086] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 20.34 g(순도 96.6%, 0.1 mol) 및 DEE 76.4 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 44% NaOH 수용액 70.3 g과 혼합하였다. 55% DCDNBTF/DEE 용액 58.2 g(순도 97.6%)을 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 5시간동안 25 내지 30℃에서 반응시켰다.
- [0087] 반응 혼합물에 물 19.7 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. DEE층에 물 43.2 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여, pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 DEE 용액을 얻었다.
- [0088] 상기 DEE 용액에 물 40.1 g을 가하고, 내부온도가 58℃가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 DEE를 증류 제거하였다. 물 60 g을 첨가한 후, 감압 하(80 mmHg)에서 내부온도가 50℃가 될 때까지 DEE를 증류 제거하였다. α형 결정을 시드로서 첨가한 후, 물 60 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 또한 감압 하(80 mmHg)에서 내부온도가 45℃가 될 때까지 DEE를 증류 제거하였다.
- [0089] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 81.4 g 및 85% IPA aq. 62.3 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 50℃에서 건조하여 44.7 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.
- [0090] [실시에 8]
- [0091] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 20.34 g(순도 96.6%, 0.1 mol) 및 THP 76.4 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 44% NaOH 수용액 70.3 g과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 약 15℃까지 냉각하고, 55% DCDNBTF/THP 용액 58.0 g(순도 97.2%)을 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 6시간동안 20 내지 25℃에서 반응시켰다.
- [0092] 반응 혼합물에 물 19.7 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. THP층에 물 43.2 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여, pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 THP 용액을 얻었다.
- [0093] 상기 THP 용액에 물 40.1 g을 가하고, 감압 하(150 mmHg)에서 THP를 약 70 g 증류 제거하였다. α형 결정을 시드로서 첨가한 후, 물 65.2 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 또한 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 60℃가 될 때까지 THP를 증류 제거하였다.
- [0094] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 81.4 g 및 85% IPA aq. 62.3 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 50℃에서 건조하여 42.7 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.
- [0095] [실시에 9]
- [0096] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘(ACTF) 24.8 g(순도 99%, 0.125 mol) 및 THF를 95.8 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 44% NaOH 93.9 g과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 약 15℃까지 냉각하고, 55% 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드(DCDNBTF)/THF 용액 71.7 g(0.129 mol)을 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 3시간동안 20 내지 30℃에서 반응시켰다.
- [0097] 반응 혼합물에 물 126.6 g을 첨가하고, 70% 황산으로 pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 THF 용액을 얻었다. 상기 THF 용액에 물 50 g을 첨가하고, 내부온도가 57℃가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 THF를 증류 제거하였다. 내부온도 약 55℃까지 잔사를 천천히 냉각하여, 물 91.2 g을 가하여 결정을 석출시켰다. 다시 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 63℃가 될 때까지 THF를 증류 제거하였다.
- [0098] 얻어진 슬러리를 여과하여, 케이크를 물 136 g 및 85% 이소프로판올수(IPA aq.) 78.9 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 55.2 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-α, α, α-트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.

- [0099] [실시예 10]
- [0100] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 ACTF 33.7 g(순도 99%, 0.170 mol) 및 10% 함수 THF 144.8 g을 투입하고, 계속해서, 교반 하에 48% NaOH 109.61 g 및 NaOH 플레이크 3.59 g(순도 99%)과 혼합하였다. 상기 혼합물을 약 15℃까지 냉각하고, 55% DCDNBTF/THF 용액 97.10 g(0.175 mol)을 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 2시간동안 20 내지 30℃에서 반응시켰다. 반응 혼합물에 물 33.4 g을 가하고, 하층의 수층을 분리 제거하였다. THF층에 물 73.5 g을 가한 후, 70% 황산을 적하하여, pH를 5 내지 6으로 중화하였다. 하층의 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 THF 용액을 얻었다. 상기 THF 용액에 물 68.2 g을 첨가하고, 내부온도가 56℃가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 THF를 증류 제거하였다. 0.07 g의 α 형 결정을 시드로서 첨가한 후, 물 111 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 다시 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 60℃가 될 때까지 THF를 증류 제거하였다.
- [0101] 얻어진 슬러리를 감압 하에서 여과하여, 케이크를 물 138 g 및 85% IPA aq. 90.5 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 74.7 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘(mp. 117.5 내지 120℃)을 얻었다.
- [0102] [실시예 11]
- [0103] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 KOH(순도 85%) 54.5 g 및 물 50.8 g을 투입하고, 계속해서 교반 하에 20 내지 30℃로 냉각하고, 2-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘(ACTF) 19.8 g(순도 99%, 0.100 mol) 및 THF 76.6 g과 혼합하였다.
- [0104] 얻어진 혼합물을 약 20℃까지 냉각하고, 55%의 2,4-디클로로-3,5-디니트로벤조트리플루오라이드(DCDNBTF)/THF 용액 57.5 g(0.103 mol)을, 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 2시간동안 20 내지 30℃에서 반응시켰다.
- [0105] 반응 혼합물에 물 19.9 g을 가하고, 수층을 분리 제거하였다. 유기층에 물 39.3 g을 가한 후, 35% 진한염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정하였다. 수층을 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 THF 용액을 얻었다.
- [0106] 상기 THF 용액에 물 40.1 g을 첨가하고, 내부온도가 52℃가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 THF를 증류 제거하였다. 동일한 내부온도에서 시드로서 α 형 결정을 0.04 g 첨가한 후, 물 65.3 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 다시 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 62℃가 될 때까지 THF를 증류 제거하였다. THF의 제거 완료 후, 물 37.4 g을 추가하여 분산성을 높이고, 슬러리를 25℃ 이하까지 냉각하였다.
- [0107] 얻어진 슬러리를 감압에서 여과하여, 케이크를 물 81.4 g 및 85% 이소프로판올수(IPA aq) 53.25 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 43.2 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.
- [0108] [실시예 12]
- [0109] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 KOH(순도 85%) 16.5 g 및 물 9.00 g을 투입하고, 계속해서 교반 하에 20 내지 30℃로 냉각하고, ACTF 19.8 g(순도 99%, 0.100 mol) 및 THF 76.6 g과 혼합하였다.
- [0110] 얻어진 혼합물을 약 20℃까지 냉각하고, 55%의 DCDNBTF/THF 용액 57.5 g(0.103 mol)을 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 22시간동안 20 내지 30℃에서 반응시켰다.
- [0111] 반응 혼합물에 물 49.9 g을 가하고, 수층을 분리 제거하였다. 유기층에 물 39.3 g을 가한 후, 35% 진한염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정하였다. 재차 수층을 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 THF 용액을 얻었다.
- [0112] 상기 THF 용액에 물 40.1 g을 첨가하고, 내부온도가 60℃가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 THF를 증류 제거하였다. 동일한 내부온도에서 시드로서 α 형 결정을 0.04 g 첨가한 후, 물 65.3 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 다시 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 60 내지 62℃가 될 때까지 THF를 증류 제거하였다. THF의 제거 완료 후, 물 37.4 g을 추가하여 분산성을 높이고, 슬러리를 25℃ 이하까지 냉각하였다.
- [0113] 얻어진 슬러리를 감압에서 여과하여, 케이크를 물 81.4 g 및 85% 이소프로판올수(IPA aq) 53.25 g으로 세정하

였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 40.2 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.

[0114] [실시예 13]

[0115] 교반기, 온도계 및 적하 깔때기를 구비한 4구 플라스크에 KOH(순도 85%) 59.4 g 및 물 84.9 g을 투입하고, 계속해서 교반 하에 20 내지 30℃로 냉각하고, ACTF 19.8 g(순도 99%, 0.100 mol) 및 THF 76.6 g과 혼합하였다.

[0116] 얻어진 혼합물을 약 20℃까지 냉각하고, 55%의 DCDNBTF/THF 용액 57.5 g(0.103 mol)을, 30℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 그 후 약 6시간동안 20 내지 30℃에서 반응시켰다.

[0117] 반응 혼합물에 물 19.6 g을 가하고, 수층을 분리 제거하였다. 유기층에 물 39.3 g을 가한 후, 35% 진한염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정하였다. 재차 수층을 분리 제거하여 반응 생성물인 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘의 THF 용액을 얻었다.

[0118] 상기 THF 용액에 물 40.1 g을 첨가하고, 내부온도가 56℃가 될 때까지, 감압 하(250 mmHg)에서 THF를 증류 제거하였다. 동일한 내부 온도에서 시드로서 α 형 결정을 0.04 g 첨가한 후, 물 65.3 g을 적하하여 결정을 석출시켰다. 다시 감압 하(150 mmHg)에서 내부온도가 60℃가 될 때까지 THF를 증류 제거하였다. THF의 제거 완료 후, 물 37.4 g을 추가하여 분산성을 높이고, 슬러리를 25℃ 이하까지 냉각하였다.

[0119] 얻어진 슬러리를 감압에서 여과하고, 케이크를 물 81.4 g 및 85% 이소프로판올수(IPA aq) 53.25 g으로 세정하였다. 얻어진 황색 결정을 60℃에서 건조하여 41.9 g의 3-클로로-N-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)- α, α, α -트리플루오로-2,6-디니트로-p-톨루이딘을 얻었다.

산업상 이용가능성

[0120] 본 발명에 의해, 고순도의 농약 활성 성분인 플루아지남을 좋은 수율로, 공업적으로 우수한 방법으로 효율적으로 얻을 수 있고, 또한 합성 반응계에서의 목적 생성물의 단리 및 정제 처리가 가능하고, 저비용의 간단한 조작으로 목적 생성물의 건조 제품의 제조가 효율적으로 가능하다. 따라서, 본 발명의 방법은 공업적으로 우수한 방법이다.

[0121] 본 발명은 본원에 기재된 방식 또는 실시예의 방식 이외의 다른 방식으로 실행할 수 있는 것은 분명하다. 본원의 교시를 감안하여, 본 발명의 많은 변경 및/또는 변형이 가능하고, 이들은 본원에 첨부된 청구의 범위의 범위 내이다.

[0122] 2007년 8월 2일에 출원된 일본 특허 출원 제2007-202210호, 2007년 8월 2일에 출원된 일본 특허 출원 제2007-202220호, 2007년 10월 12일에 출원된 일본 특허 출원 제2007-266000호, 및 2008년 2월 19일에 출원된 일본 특허 출원 제2008-037841호의 상세한 설명, 청구항 및 요약물 비롯한 전체 개시 내용이 본원에 전체로서 참고로 도입되어 있다.