(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
C07C 255/49
C07C 253/14
C07C 255/50

(45) 공고일자 2000년09월15일
(11) 등록번호 10-0266926
(24) 등록일자 2000년06월29일

(21) 출원번호 10-1992-0002510
(22) 출원일자 1992년02월19일
(65) 공개번호 특1992-0016411
(43) 공개일자 1992년09월24일

(30) 우선권주장 P4105187.4 1991년02월20일 독일(DE)
(73) 특허권자 클라리안트 게엠베하 카흐홀즈 트라우델, 귀틀라인 파울
독일 디-65929 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트라쎄 50
(72) 발명자 토마스샤흐
독일연방공화국 데-6238 호프하임 암 타우누스 노이가세 17
테오도르파펜퓨스
독일연방공화국 데-6 프랑크푸르트암 마인 50 하인리히-블라이헤르-스트라세 40
(74) 대리인 김창세, 장성구

심사관 : 박창희

(54) 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제조방법

요약

2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제조방법

본 발명은, 약 100 내지 약 250℃ 의 온도에서, 약 10 내지 약 2,000 몰% 의 극성 비양자성 용매의 존재하에 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠을 약 10 내지 약 300 몰% 의 시안화 구리(Ⅰ)와 반응시켜 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 수득함을 포함하는, 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제조방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠의 브롬원자를 시아나미드 그룹으로 교환시킴으로써 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 제조하는 개선된 방법에 관한 것이다. 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴 및 이 화합물의 니트릴 그룹을 가수분해하여 수득할 수 있는 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산은 항균성 플루오로퀴놀론 제조에 중요한 중간체이다.

2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제법은 CN1,031,074 에 개시되어 있다. 상기에 기술된 합성법에서는, 2,4-디클로로-5-플루오로니트로벤젠을 철로 환원시켜 상응하는 아민으로 전환시킨다(85% 수율). 디아조화 및 후속의 시아노 샌드메이어(Sandmeyer) 반응에 의해 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 아민으로부터 합성할 수 있으며, 상기 니트릴을 가수분해시켜 상응하는 카복실산으로 전환시킨다(70% 수율).

상기 공지된 방법의 단점은 한편으로는 사용된 출발화합물, 2,4-디클로로-5-플루오로니트로벤젠의 빈약한 합성가능성이고, 다른 한편으로는 사용된 2,4-디클로로-5-플루오로니트로벤젠에 비해, 단리된 최종 생성물의 중간정도의 수율(60% 미만)이다.

그러므로, 쉽게 합성할 수 있는 출발 화합물로부터 출발하여, 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴, 및 이로부터 니트릴 그룹의 가수분해에 의해 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산을 고 수율로 제조할 수 있는 개선된 방법이 요구되었다.

본 발명에 이르러, 놀랍게도, 약 100 내지 약 250℃ 의 온도에서, 약 10 내지 약 2,000 몰% 의 극성 비양자성 용매의 존재하에 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠을 약 10 내지 약 300 몰% 의 시안화 구리(Ⅰ)와 반응시켜 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 수득함으로써 유리한 방법으로 및 우수한 수율로 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 제조할 수 있음이 밝혀졌다. 극성 비양자성 용매를 제거한 후 생성된 니트릴을 금속 수산화물 수용액을 사용하여 가수분해시켜 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산을 수득할 수 있다.

본 발명에 출발 화합물로 사용된 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠은 2,4-디클로로플루오로벤젠을 브

롬화시켜 85 내지 90% 수율로 쉽게 합성할 수 있다.

상기 공정의 상세한 부분에 관해서는, 다음과 같이 언급할 수 있다:

브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠을 시안화구리(Ⅰ) 및 극성 비양자성 용매와 함께 반응 용기에 초기에 도입시키고, 가열에 의해 상기 화합물을 용해시킨 후, 현탁액을 반응 온도로 만드는 것이 편리하다.

브롬 교환 반응 말기에 많이 일어나는 부반응을 가능한한 최소화 하기 위해, 시안화 구리(Ⅰ)를 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠에 비해 약 80 내지 약 100 몰% 의 양으로 사용하는 것이 특히 바람직하며, 75 내지 90% 의 전환율에서 반응을 종결시키는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 방법은 대기 산소의 존재하에서 수행할 수 있다. 예를들어, 아르곤 또는 질소와 같은 보호 가스를 사용하는 것도 가능하지만, 보호 가스 없이 공정을 수행한 경우에 비해 단지 약간 차이가 날 뿐이다.

생성된 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 단리시킬 경우, 바람직한 후처리 작업은 분별 증류에 의해 수행하며, 미반응 출발 화합물은 또한 재순환시킬 수 있다.

경우에 따라, 본 발명에 따라 수득된 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 금속 수산화물을 사용하여 염기성 가수분해시켜 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산으로 전환시킬 수 있다. 상기 가수분해 시간은 약 80 내지 약 100℃ 의 온도에서 약 0.5 내지 약 3시간이다. 이 경우, 용매를 제거한 조 생성물(2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴)을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물과 함께 가열하고, 구리 염을 제거한 후에, 무기산을 사용하여 산성화시킴으로써 생성물을 수성상으로부터 침전시킨다.

본 발명에 따른 방법은 하기 실시예로 제한되지 않고 이에 의해 더욱 상세히 예시된다.

[실시예]

환류 응축기 및 베인(vane) 교반기가 장착된 500㎖ 3목 플라스크에, 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠 243.89g(1 몰), 시안화 구리(Ⅰ) 80.61g(0.9 몰) 및 디메틸아세트아미드 70g(0.81몰)을 반응 용기에 초기에 도입시키고, 150℃ 로 가열한다. 반응 현탁액을 격렬히 교반시키면서 상기 온도에서 4 내지 5시간 동안 더 유지한다. 연속하여, 상기 현탁액을 40 내지 50℃ 로 냉각시키고, 침전된 염을 감압 여과시킨다. 여과 케익을 매회 50㎖ 의 염화메틸렌으로 3회 세척하고, 유기상을 합하여 모액과 함께 분별 증류시킨다. 39.0g 의 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠 이외에, 반응한 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠에 비해, 98% 보다 큰 순도(GC)를 갖는 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴 127.6g(80.1%)이 수득된다.

생성된 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산으로 전환시킬 경우, 전술한 바와 같이 수득된 조 용액으로부터 진공중에서 용매 및 미반응 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠을 제거하고, 가스 생성이 완료될 때까지, 100℃ 에서 약 2시간동안 물 1000g 중의 수산화 나트륨 112g(2.8 몰)과 함께 가열시킨다. 연속하여 농 염산을 사용해 조 용액을 pH 4.5 로 조절하고, 분리시킨 침전물을 여과시킨다. pH 2.0 까지 HCl 을 더 첨가하여, 생성된 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산을 침전시키고, 연속하여 침전물을 감압 여과시킨 후, 매회 50㎖ 의 물로 3회 세척한다. 건조시킨 후에, 99% 보다 큰 순도(GC)를 갖는 2,4-디클로로-5-플루오로벤조산 126.4g(72%)을 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

100 내지 250℃ 의 온도에서, 10 내지 2,000 몰% 의 극성 비양자성 용매의 존재하에 5-브로모-2,4-디클로로플루오로벤젠을 10 내지 300 몰% 의 시안화 구리(Ⅰ)와 반응시켜 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴을 수득함을 포함하는, 2,4-디클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 시안화 구리(Ⅰ)와의 반응을 130 내지 190℃ 의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시안화 구리(Ⅰ)와의 반응을 극성 비양자성 용매로서 테트라메틸렌 설폰, 디메틸 설폭사이드, 테트라메틸렌 설폭사이드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 또는 N-메틸-2-피롤리돈의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 50 내지 110 몰% 의 시안화 구리(Ⅰ)를 반응에 사용하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 시안화 구리(Ⅰ)와의 반응을 50 내지 200 몰% 의 극성 비양자성 용매의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 공정을 보호 가스의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 공정을 질소 또는 아르곤의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 공정을 대기압하에서 수행하는 방법.