

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 239/02

(45) 공고일자 1986년 10월 23일
(11) 공고번호 86-001805

(21) 출원번호	특 1984-0003853	(65) 공개번호	특 1985-0004960
(22) 출원일자	1984년 07월 04일	(43) 공개일자	1985년 08월 19일
(30) 우선권주장	3344429.3 1983년 12월 08일 독일(DE)		
(71) 출원인	독일연방공화국 디-8000 원헨 22 프린즈레겐텐 스트라세 22와커-해미 지 엠비에취 원본미기재		

(72) 발명자
 볼프강 다인 함머
 독일연방공화국 디-8263 버그하우센 렌트겐 스트라세 32
 번드 쇼링
 독일연방공화국 디-8263 버그하우센 쇼펜하우 엘베그 10
(74) 대리인
 정우훈, 박태경

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1221호)

(54) 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘의 제조방법

요약

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

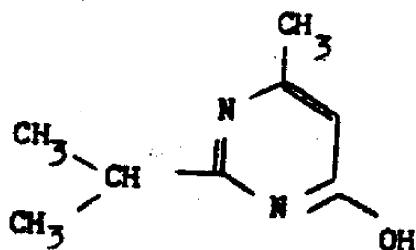
2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘의 제조방법에 관한 것이다.

다음식의 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘(이하 히드록시피리미딘이라함)의 제조방법은 공지되어 있는바,

이 히드록시 피리미딘은 항균작용을 하는 속효성 접촉형 살충제로써, “다이아지논”으로 시판되는 0,0-디에틸-0-(2-이소프로필-4-메틸피리미딘-6-일)티오노포스페이트를 제조하는 중간체로서 필요하다.



4공정합성(“아미딘처리방법”으로 공지되어 있음)에 의해 주로 실시되는 일반적인 공업적 제조방법 이외에 디케텐과 암모니아에서 용이하게 얻을수 있는 3-아미노크로톤산 아미드에서 출발하는 합성방법은 경제적으로 잇점이 있어야 한다.

후자의 합성방법을 사용하는 프로세스(process)가 특허문헌에 기술되어 있으나, 이들의 프로세스는 공업적 규모로 실시된 바 없었다.

예로서, 3-아미노 크로톤산아미드와 이소부티르산 무수물을 화학량론적으로 작용시켜 클로로포름 용액 중에서 환류하여 가열시킴으로써 3-이소부티릴 아미노크로톤산 아미드를 생성분리시켜, 염기성 상태하에서 고리화하여 히드록시피리미딘을 생성하였다(일本国 특허공보 1968-03363호 공보 ; chem. Abs. 69(1968)6263페이지 참조).

그러나, 후자의 프로세스를 사용할 때 얻은 수율은 대단히 낮다.

그 수율은 제1프로세스공정에는 이론치의 62%, 고리화공정을 포함해서 이론치의 46%를 나타낸다. 따

라서, 3-아미노 크로톤산아미드와 이소부티로산 이소부틸에스테르의 반응은 소듐 이소부톡시드의 존재하에서 실시한다.

이 반응은 일조법(one-pot process : 一槽法)으로서 중간체를 분리함이 없이 하나의 프로세스로 실시하여 곧바로 히드록시피리미딘을 생성하였다(서독 공개특허 DE-OS 20 65 698 참조).

이에 또, 그 하나의 프로세스는 공지되어 있으며, 출발물질로서 디케텐과 암모니아를 사용하여 이 프로세스(일조법)에서 히드록시피리미딘을 소듐염의 형태로 얻을때까지 중간체로서 생성된 3-아미노 크로톤산아미드를 톨루엔 또는 이소부탄올 용액중에서 소듐 이소부톡시드의 존재하에 이소부티르산 부틸에스테르와 고리화반응을 시켜 이 반응에서 얻은 화합물을 산첨가에 의해 유리시켜 88%까지의 수율을 얻는 일조법(one-pot process)은 공지되어 있다(미국특허 제4,052,397호 참조).

히드록시 피리미딘을 생성하기 위해 중간체로서 생성한 3-이소부티릴아미노 크로톤산 아미드의 고리화는 물 1몰과 반응하여 분해되기 때문에 이 분해는 알코올 레이트의 분해를 촉진시키고, 이것에 의해 얻어진 소듐 히드록사용액이 그 에스테르성분을 가수분해하여 공업적 규모로 이와같은 프로세스를 실시할때 극히 비경제적인 과잉량으로 그 알칼리금속알코올레이트와 그 에스테르를 사용해야 한다.

따라서, 디메틸케텐과의 아실화반응에 의해 3-이소부티릴 아미노크로톤산 아미드를 제조한 다음(서독 공개특허공보 DE-OS 28 53 887 참조), 그 분리된 화합물을 다이아지논 제조에서 하나의 프로세스(일조법)로 사용하여 왔다.

여기서 그 고리화반응을 과잉량의 수용성 또는 알코올성 소듐 히드록시드 용액과 실시한 다음 소듐 염으로서 형성된 히드록시 피리미딘을 인화합물과 혼탁액중에서 반응시켰다(서독 공개특허 DE-OS 29 07 773 참조).

그러나, 아실화제로서 디메틸케텐을 사용하는 것은 그 제조에 있어서 이소부티르산 무수물을 필요로 하기 때문에 비경제적일 뿐만아니라 공지된 바와같이 알킬케텐은 폭발성 과산화물을 생성하려는 경향을 갖고 있어 위험하다.

또, 3-이소티릴 아미노크로톤산 아미드화합물은 내열성이 없고 산성이나 알칼리성에서 안정성이 불충분하기 때문에 이 화합물의 분리는 항상 문제점이 뒤따랐다.

따라서, 이와같은 문제점을 해결하기 위한 기술적 수단으로서 종래의 공지된 프로세스보다 더 간단하고, 더 경제적인 방법으로 중간체로서 생성된 3-이소부티릴 아미노크로톤산 아미드를 분리시키지 않고 3-아미노 크로톤산 아미드와 아실화제에서 히드록시 피리미딘을 제조할 수 있도록 한 제조방법을 제공하는데 있다.

3-아미노크로톤산 아미드를 이소부틸화합물로 아실화시킨 다음 알칼리성 상태하에서 이 생성물을 고리화시키고 이 화합물을 그 결과 얻어진 알칼리금속염 형태의 히드록시 피리미딘 유도체에서 산에 의해 유리시켜 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘을 제조하는 방법에 있어서, 본 발명에 의해 위와 같은 문제점을 해결하였다.

즉, 제1프로세스 공정에서는 용제없이 50~120°C에서 이소부티트산의 알칼리금속염의 존재하에서 과잉량의 이소부티트르산 무수물과 아실화반응을 실시하고, 제2프로세스 공정에서는 알칼리금속 히드록시드 수용액을 첨가시킴으로써 얻어진 반응혼합물중에서 고리화반응을 80~105°C에서 실시한 다음 그 히드록시피리미딘을 그 자체공지의 방법으로 분리시킴을 특징으로 하는 본 발명에 의해 종래의 결점을 해결하였다.

제1프로세스공정에서의 아실화반응에서는 3-아미노 크로톤산아미드 1몰당 이소부티르산무수물 1.01~1.5몰, 바람직하게는 1.05~1.3몰을 사용할 수 있고, 또 이소부티르산의 알칼리금속염 0.01~0.4몰, 바람직하게는 0.02~0.15몰을 사용할 수 있다.

이소부티르산의 알킬리금속염으로는 특히 포타슘 및 소듐 이소부티레이트가 적당하며, 후자가 더 쉽게 이용되어 바람직하다.

제2프로세스공정에서는 알칼리금속 히드록시수용액, 바람직하게는 소듐 히드록시드용액을 사용하며, 그 농도는 5~60wt%, 바람직하게는 10~50wt%이다.

또, 제2프로세스 공정에서 첨가된 알칼리금속 히드록시드의 총량은 아실화반응시에 생성하는 이소부티르산 및 과잉량의 이소부티르산 무수물의 분해에 의해 얻어지는 이소부티르산의 중화반응과 또 고리화반응을 시키는데 충분하도록하는 것이 유리하다.

고리화반응 그 자체는 최초에 사용된 3-아미노 크로톤산 아미드 1몰당 1몰미만의 알칼리금속 히드록시드가 필요하다.

즉, 이때 제1프로세스공정에서 최초에 사용된 3-아미노크로톤산 아미드 1몰당 알칼리금속 히드록시드 0.3~0.8몰이 필요하다.

본 발명에 의한 프로세스를 실시하기 위하여 제1프로세스공정에서는 이소부티르산 무수물과 알칼리 금속 이소 부티레이트의 혼합물을 가열시키는 것이 유리하며, 그 3-아미노크로톤산 아미드의 그 혼합물에 첨가시킴과 동시에 그 상(phases)을 충분히 혼합시키고 온도를 유지시킨다.

아실화반응은 선택온도에 따라 약 0.25~10시간후에 완료된다.

일반적으로 온도 60~100°C에서는 약 0.5~2시간의 범위가 바람직하다.

아실화반응이 완료된 다음 즉시 냉각시킴이 없이 기계적인 교반을 격렬하게 하면서 제2프로세스공정에서의 알칼리금속 히드록시드 수용액을 이미 반응온도에 있는 반응혼합물중에 첨가시킨다.

이때 여기에 존재한 이소부티르산은 중화되고, 히드록시 피리미딘 유도체를 생성하는 고리화반응이 달성된다.

80-105°C의 온도에서는 고리화반응이 0.5-5시간후에 거의 완전히 진행한다.

그러나, 그 제1프로세스 공정에서 아실화반응을 완료한 다음 생성된 이소부티르산이나 과잉량의 이소부티르산 무수물을 일부를 감압하에 증발시켜 제거하도록하여, 알칼리금속히드록시시용액의 소량 전체가 제2프로세스공정에서 계속되는 일연의 고리화반응과 중화반응에 필요하도록 이 프로세스를 실시할 수 있다.

그 결과, 이것에 의해 공업적 규모로 이 프로세스를 실시할때 상당량의 용액량을 절약할 수 있고, 이것은 공간/시간에서의 수율을 개량시킨다.

유리(free) 히드록시 피리미딘을 얻기 위한 다른 후처리는 공자의 방법으로 실시할 수 있다. 따라서, 냉각된 반응혼합물을 염산 수용액등의 광산으로 중화반응을 시킨다.

그 결과 얻어진 침전고형물을 원심분리에 의해 분리시키고 물로 세척할 수 있다.

모액(mother liquor)에는 알칼리금속이소부피레이트 이외에 소량의 히드록시피리미딘을 포함하고 있으며, 이 히드록시 피리미딘은 메틸렌클로리드, 글로로포름, 1,2-디클로로에탄, 벤젠, 톨루엔 또는 키실렌등 물에 혼합되지 않은 유기용제로 추출시켜 회수할 수 있다.

그러나, 산첨가후 생성된 전현탁액을 위에서 열거한 용제중 어느 하나로 추출시켜 그 추출물액을 증발 농축시킨후 히드록시 피리미딘을 분리시킬수도 있다.

이와같은 방법으로 하여 얻어진 히드록시 피리미딘은 일반적으로 순수하나, 필요할 경우 재결정에 의해 더 정제시킬수도 있다.

산을 더 첨가시킴으로써, 그 이소부티르산은 그 히드록시 피리미딘을 분리시킨 다음 수액상에 존재하는 알칼리금속 이부티레이트에서 유리시킬수 있고, 이것은 층(layers)분리에 의해 분리시킬수 있다.

본 발명의 제조방법에 의해 사용되는 3-아미노 크로톤산 아미드에 대하여 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘의 수율은 적어도 이론치의 90%를 얻을수 있다.

[실시예]

이소부티르산 무수물 173.8g(1.1몰)과 소듐 이소부티레이트 10g(0.09몰)를 1ℓ 용 반응용기중에 넣고 80°C로 가열하였다.

이 혼합물을 교반하고 때때로 냉각하면서 3-아미노 크로톤산 아미드 100g(1.0몰)을 85°C이상으로 온도가 상승되지 않게 천천히 충분하게 가열시켰다.

이 첨가가 끝날때 온도를 유지시키면서 30분간 계속 교반을 하였다.

그 다음 25wt%의 소듐 히드록시용액 230㎖를 첨가하고(HaOH 1.84몰 총량에 해당됨 ; 존재한 이소부티르산을 중화시키는데 쓰이는 사용량으로 함. 사용한 3-아미노크로톤산 아미드 1몰당 NaOH 0.64몰이 고리화반응에 이용됨), 반응혼합액을 1시간동안 환류하에서 가열시켰다.

그 다음 이 반응혼합물을 냉각하여 20wt%의 염산으로 중화시켰다.

그 결과 얻어진 고형체를 흡입방법으로 여과하고 소량의 물로 세척건조하여 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘 116.2g를 얻었다.

모액과 세척액을 메틸렌클로리드로 수회진탕하여 추출시켰다.

그 추출물을 1회 물로 진탕시켜 역추출(Counter-extract)시켰다.

용제를 증발제거시킨 다음 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘 20.8g이 잔류되었다.

이 잔류량은 사용한 3-아미노크로톤산 아미드에 대하여 이론치의 90.1%의 총수율에 상당하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

3-아미노 크로톤산 아미드를 이소부티릴 화합물과 아실화시킨 다음 이 생성물을 알칼리성상태하에서 고리화시키고, 반응결과 얻어진 알칼리 금속염형태의 히드록시 피리미딘유도체에서 산에 의해 이 화합물을 유리시켜 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘을 제조하는 방법에 있어서, 제1프로세스 공정에서 그 아실화반응을 용제없이 50-120°C의 온도에서 이소부티르산의 알칼리 금속염의 존재하에서 과잉량의 이소부티르산무수물을 사용하여 실시하고, 제2프로세스공정에서 그 고리화반응을 80-105°C의 온도에서 알칼리금속 히드록시드 수용액을 첨가시켜 얻어진 반응혼합물중에 실시함을 특징으로 하는 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1프로세스 공정의 아실화반응에서 3-아미노 크로톤산아미드 1몰당 이소부티르산 무수물 1.01-1.5몰, 이소부티르산의 알칼리금속염 0.01-0.4몰을 사용함을 특징으로 한 상기 2-이소프로필-4-메틸-6-히드록시 피리미딘의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제2프로세스공정에서 알칼리금속하드록시드 수용액의 농도 10~50wt%를 사용함을 특징으로 하는 상기 2-이소프로필-4-메틸-6-하드록시 피리미딘의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제2프로세스공정에서 첨가한 전알킬리금속 하드록시드의 양이 아실화반응시에 생성되는 이소부티르산 및 과잉의 이소부티르산 무수물의 분해에 의해 생성한 이소부티르산의 중화 반응 및 고리화반응을 하는데 충분한 양임을 특징으로 하는 상기 2-이소프로필-4-메틸-6-하드록시 피리미딘의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 제2프로세스공정의 고리화반응에서 제1프로세스공정에서 사용된 3-아미노크로톤산 아미드 1몰당 알칼리금속 하드록시드 0.3~0.8몰을 사용함을 특징으로 하는 상기 2-이소프로필-4-메틸-6-하드록시피리미딘의 제조방법.