(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 233/90

(45) 공고일자 2003년04월23일
(11) 등록번호 10-0368510
(24) 등록일자 2003년01월06일

(21) 출원번호 10-1995-0029085
(22) 출원일자 1995년09월06일

(65) 공개번호 특1996-0010630
(43) 공개일자 1996년04월20일

(30) 우선권주장 94-242164 1994년09월08일 일본(JP)
94-270321 1994년10월07일 일본(JP)
94-289267 1994년10월28일 일본(JP)
95-053629 1995년02월16일 일본(JP)

(73) 특허권자 이시하라 산교 가부시끼가이샤
일본 오오사까시 니시꾸에 도보리1쪼메3방15고

(72) 발명자 조니시히사요시
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
기무라도키야
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
가나모리후미오
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
간바야시시게히사
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
와카바야시도오루
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
후쿠이후미히로
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
다케나카아키마사
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고
호리우치노리유키
일본국시가켄구사쓰시니시시부카와2초메3반1고

(74) 대리인 이병호

심사관 : 백경업

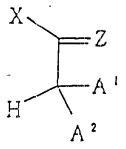
(54) 1-치환된-2-시아노이미다졸화합물의제조방법

요약

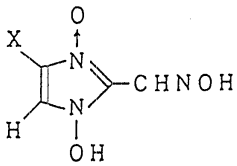
본 발명은, (1) 일반식(IV)의 화합물 및 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염을 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 생성시키고;

(2) 일반식(III)의 화합물을 N,N-디알킬아미드의 존재하에 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응시켜 반응 혼합물을 생성시킨 다음, 생성된 반응 혼합물을 염화황과 반응시켜 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 생성시키고;

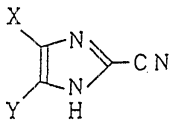
(3) 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물과 하기 일반식(v)의 화합물을 알칼리 금속의 탄산염 및 알칼리 금속의 중탄산염으로부터 선택된 하나 이상의 염기와 극성 용매의 존재하에 설파모일화 및 이성체화시켜 일반식(1-b)의 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 생성시킴을 포함하는, 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



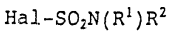
(IV)



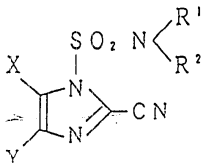
(III)



(II)



(V)



(I-b)

상기식들 중의 치환체들은 명세서에 구체적으로 한정되어 있다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 농업용 및 원용 살균제로서 유용한 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물은 EP-A 제298196호에 기재되어 있다. 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 제조하기 위한 몇가지 방법들이 상기 문헌에 제안되어 있다. 그러나, 이러한 제안들중 어느 것도 본 발명의 방법을 포함하고 있지 않다.

JP-A 제4-59766호(여기서 사용된 용어 "JP-A"는 "미심사 일본 공개특허 공보"를 의미한다)에는 중간체로서 1-하이드록시-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드화합물의 제조방법이 기재되어 있다. 그러나, 이러한 방법은 치환된 글리옥살 화합물이 출발 물질로서 사용된다는 점에서 후술하는 본 발명의 방법 A와 상이하다.

JP-A 제4-59766호에는 1-하이드록시-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 화합물을 인 또는 황의 염화물 또는 옥시염화물과 반응시킴을 포함하는 2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법이 기재되어 있다. 그러나, JP-A 제4-59766호에는 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 선택적으로 고수율로 제조하는, 후술하는 본 발명의 방법 B가 기재되어 있지 않다.

EP-A 제298196호는, (a) 본 발명의 일반식(I-a) 및 (I-b)의 화합물을 포함하는 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 이성체 혼합물들이 본 발명의 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 설파모일화 반응시킴으로써 제조될 수 있으며, (b) 당해 이성체 혼합물들이 선택적인 가수분해에 의해 분리될 수 있음을 기재하고 있다. 또한, JP-A 제4-120063호에는 본 발명의 일반식(I-b)의 이미다졸 화합물만이 용매 및 산 촉매를 사용하여 이성체 혼합물들로부터 선택적으로 분리될 수 있음이 기재되어 있다. 그러나, EP-A 제298196호 및 JP-A 제4-120063호에는 일반식(II)의 화합물을 설파모일화 반응 및 이성체화 반응시켜 선택적으로 일반식(I-b)의 이미다졸 화합물만을 제조하는, 하기 기술되는 본 발명의 방법 C가 기재되어 있지 않다.

EP-A 제298196호에는 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 제조하기 위한 몇가지 방법들이 제시되어 있다. 그러나, 이러한 방법들은 공업적으로 적용하기에는 만족스럽지 않다. 더욱이, 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 보다 경제적으로 제조하는 것이 요구되고 있다.

본 발명의 방법 A와 관련하여, 1-하이드록시-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 화합물의 제조방법에는 출발 물질로서 사용된 치환된 글리옥살 화합물이 JP-A 제4-59766호에 기재되어 있으나, 치환된 글리옥살 화합물은 공업적으로 제조하는 것이 어렵다. JP-B 제52-19호(여기서 사용된 용어 "JP-B"는 "심사된 일본 특허공보"를 의미한다)에는, 할로겐화 수소의 존재하에 출발 물질로서 케톤과 알킬니트라이트 가스를 반응시킴을 포함하는, 치환된 글리옥살 화합물의 제조방법이 기재되어 있다. 그러나, 이러한 방법은 생성된 α-옥시이미노 케톤을 추출하고 회수하는 연속 반응을 포함하고 있어서 생산성이 낮으며 특수 장치를 필요로 한다.

본 발명의 방법 B와 관련하여, JP-A 제4-59766호에 기재된 2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법에서, 당해 방법의 반응에 사용되는 인 또는 황의 염화물 또는 옥시염화물은 바람직하게 삼염화인이다. 옥시염화인, 일염화인, 일염화황, 이염화황, 염화티오닐 또는 염화설푸릴을 사용하는 경우, 환원 반응이 몇가지 조건하에서 불완전해질 수 있다. 이러한 제조방법은 또한 반응후 폐수를 처리하는 경우, 삼염화인의 사용으로 인해 더 많은 노동력 및 설비가 요구된다는 점에서 불리하다. 추가로, 삼염화인의 반응은 유도 시간을 가지므로써 반응 온도를 조절하기가 어렵다는 점에서도 불리하다. 더욱이, 이러한 제조방법은 생성되는 화합물이 이미다졸환상의 4-또는 5-위치에 염소화되지 않은 화합물을 함유한다는 점에서 불리하다. 따라서, 이미다졸 환상의 4- 또는 5-위치가 염소화된 화합물을 수득하기 위해 별도의 염소화 단

계가 요구된다.

본 발명의 방법 C와 관련하여, EP-A 제298196호 및 JP-A 제4-120063호에 기재된 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 이성체 혼합물로부터 일반식(I-b)의 화합물을 선택적으로 분리 및 수집하는 방법에서는 일반식(I-a)의 화합물이 가수분해되므로 당해 방법은 수율이 일반식(I-b)의 화합물의 이성체들의 비율을 초과하지 않으며 후처리가 복잡해진다는 점에서 불리하다.

본 발명의 목적은 출발 물질로서 어떠한 치환된 글리옥살 화합물도 사용하지않고 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 인 함유 폐수의 처리 및 반응 온도 조절의 문제점들을 갖지 않는 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 선택적인 가수분해를 사용하지 않고 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가의 목적은 후술하는 일반식(I-b)의 목적 화합물의 이성체 비율을 향상시키는 것이다.

본 발명자들은 상기 목적에 대해 예의검토한 결과, 하기와 같은 사실들을 밝혀내었다:

1) 후술하는 일반식(IV)의 화합물을 출발 물질로서 사용할 수 있다;

2) 2-시아노이미다졸 화합물을 선택적으로 고수율로 제조하기 위해 삼염화인 대신에 염화티오닐과 염화황을 2단계 반응으로 사용할 수 있다;

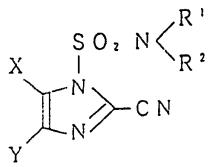
3) 이성체화 반응은 목적 화합물로서 일반식(I-b)의 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 선택적으로 고수율로 제공할 수 있다. 이로써, 본 발명이 완성되었다.

본 발명의 상기 및 기타 목적들은,

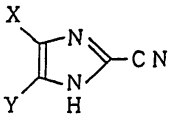
(1) 하기 일반식(IV)의 화합물 및 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염을 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시켜 하기 일반식(III)의 화합물을 생성시키고,

(2) N,N-디알킬아미드의 존재하에, 일반식(III)의 화합물을 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응시켜 반응 혼합물을 생성시킨 다음, 반응 혼합물을 염화황과 반응시켜 하기 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 생성시키고,

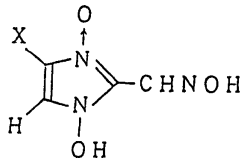
(3) 알칼리금속의 탄산염 및 알칼리 금속의 중탄산염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 염기 및 극성 용매의 존재하에, 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 하기 일반식(V)의 화합물과 설파모일화 반응 및 이성체화 반응시켜 하기 일반식(I-b)의 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 생성시킴을 포함하는, 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법(본 발명의 " 방법 D" 로서 지칭됨)에 의해 성취된다.



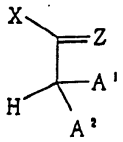
(I-b)



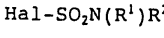
(II)



(III)



(IV)



(V)

상기식에서 ,

A^1 은 수소원자, 염소원자 또는 브롬원자이고,

A^2 는 염소원자 또는 브롬원자이며,

X는 치환될 수 있는 페닐 그룹 또는 치환될 수 있는 알킬 그룹이고,

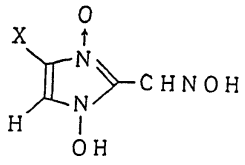
Z는 산소원자 또는 하이드록시이미노 그룹이며,

Y는 염소원자 또는 브롬원자이고,

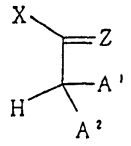
Hal은 할로겐 원자이며,

R^1 및 R^2 는 각각 알킬 그룹이다.

추가로, 본 발명의 상기 및 기타 목적들은 하기 일반식(IV)의 화합물 및 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염을 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시킴을 포함하는, 하기 일반식(III)의 화합물의 제조방법(본 발명의 " 방법 A" 로서 지칭됨)에 의해 성취된다.



(III)



(IV)

상기식에서,

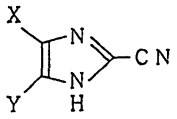
X는 치환될 수 있는 페닐 그룹 또는 치환될 수 있는 알킬 그룹이고,

A^1 은 수소원자, 염소원자 또는 브롬원자이며,

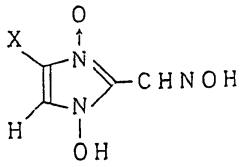
A^2 는 염소원자 또는 브롬원자이고,

Z는 산소원자 또는 하이드록시이미노 그룹이다.

또한, 본 발명의 상기 및 기타 목적들은 N,N-디알킬아미드의 존재하에, 하기 일반식(III)의 화합물을 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응시켜 반응 혼합물을 생성시킨 다음, 반응 혼합물을 염화황과 반응시킴을 포함하는, 하기 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법(본 발명의 " 방법 B" 로서 지칭됨)에 의해 성취된다.



(II)



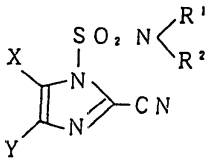
(III)

상기식에서,

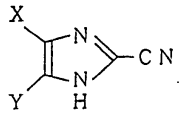
X는 치환될 수 있는 페닐 그룹 또는 치환될 수 있는 알킬 그룹이고,

Y는 염소원자 또는 브롬원자이다.

추가로, 본 발명의 상기 및 기타 목적들은 알칼리 금속의 탄산염 및 알칼리금속의 중탄산염으로부터 선택되는 하나 이상의 염기 및 극성 용매의 존재하에, 하기 일반식(II)의 화합물과 하기 일반식(V)의 화합물을 설파모일화 반응 및 이성체화 반응시킴을 포함하는, 하기 일반식(I-b)의 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법(본 발명의 " 방법 C" 로서 지칭됨)에 의해 성취된다.



(I-b)



(II)

$Hal-SO_2N(R^1)R^2$ (V)

상기식에서,

R^1 및 R^2는 각각 알킬 그룹이고,

X는 치환될 수 있는 페닐 그룹 또는 치환될 수 있는 알킬 그룹이며,

Y는 염소원자 또는 브롬원자이고,

Hal은 할로겐 원자이다.

치환될 수 있는 페닐 그룹 X의 치환체의 예에는 할로겐 원자(예: 불소, 염소, 브롬, 요오드), C_{1-3} 알킬 그룹(예: 메틸, 에틸, 프로필) 및 C_{1-3} 알콕시 그룹(예: 메톡시, 에톡시, 프로폭시)이 포함된다. 페닐 그룹상의 치환체들의 수는 1내지 5개이다. 2개 이상의 치환체들이 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 치환될 수 있는 알킬 그룹 X의 치환체의 예에는 할로겐 원자(예: 불소, 염소), 페닐 그룹 및 C_{1-3} 알콕시 그룹이 포함된다. 알킬 그룹상의 치환체들의 수는 1개 이상이다. 2개 이상의 치환체들이 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 치환될 수 있는 알킬 그룹 X의 알킬 잔기에는 C_{1-8} 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹이 포함된다. 이의 예에는 메틸 그룹, 에틸 그룹, 프로필 그룹, 부틸 그룹, 펜틸 그룹, 헥실 그룹, 헵틸 그룹 및 옥틸 그룹이 포함된다.

X로 나타내는 그룹의 특정 예에는 페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-플루오로페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-클로로페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-브로모페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-메틸페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-에틸페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-프로필페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-메톡시페닐 그룹; 2-, 3- 또는 4-에톡시페닐 그룹; 3,4-디클로로페닐 그룹; 3,4-디메틸페닐 그룹; 3,4-디메톡시페닐 그룹; 3-메틸-4-메톡시페닐 그룹; 3-클로로-4-메틸페닐 그룹; 3-클로로-4-메톡시페닐 그룹; 3급-부틸 그룹 및 1,1-디메틸프로필 그룹이 포함된다.

R^1 또는 R^2로 나타내는 알킬 그룹은 C_{1-12} 알킬 그룹을 포함한다. C_{1-12} 알킬 그룹의 예에는 메틸 그룹, 에틸 그룹, 프로필 그룹, 이소프로필 그룹, 부틸 그룹, 2급-부틸 그룹, 이소부틸 그룹, 3급-부틸그룹, 펜틸 그룹, 헥실 그룹, 헵틸 그룹, 옥틸 그룹, 노닐 그룹 및 데실 그룹이 포함된다. 이들 중에서, R^1 및 R^2는 각각 바람직하게는 메틸 그룹이다. Hal로 나타내는 할로겐 원자의 예에는 염소원자, 브롬원자 및 요오드 원자가 포함된다. 이들 중에서, Hal은 바람직하게 염소원자이다.

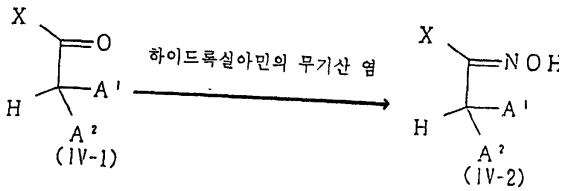
본 발명의 방법 D의 제1 단계(1) 또는 본 발명의 방법 A에서는, 일반식(IV)의 화합물을 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염, 및 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시켜 본 발명의 방법 D의 제2 단계(2) 또는 본 발명의 방법 B에서 출발 물질로 사용되는 일반식(III)의 화합물을 생성시킨다.

일반식(IV)의 화합물의 특정 예에는 2,2-디클로로아세토페논, 2,2,4'-트리클로로아세토페논, 4'-브로모-2,2-디클로로아세토페논, 2-클로로-4'-메틸아세토페논, 2-클로로-4'-메틸아세토페논 옥심, 2-브로모-4'-메틸아세토페논, 2-브로모-4'-메틸아세토페논 옥심, 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논, 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 옥심,

2-브로모-2-클로로-4'-메틸아세토페논, 2-브로모-2-클로로-4'-메틸아세토페논 옥심, 2,2-디브로모-4'-메틸아세토페논, 2,2-디브로모-4'-메틸아세토페논 옥심 , 2,2-디클로로-4'-에틸아세토페논, 2,2-디클로로-4'-메톡시아세토페논, 1,1-디클로로-3,3-디메틸-2-부타논, 1,1-디브로모-3,3-디메틸-2-부타논, 1,1-디클로로-3,3-디메틸-2-펜타논 및 1,1-디브로모-3,3-디메틸-2-펜타논이 포함된다. 이들 중에서, 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 옥심, 2-브로모-2-클로로-4'-메틸아세토페논 옥심 및 2,2-디브로모-4'-메틸아세토페논 옥심이 신규 화합물이다.

하이드록실아민의 무기산 염의 예에는 하이드록실아민 하이드로클로라이드, 하이드록실아민 하이드로브로마이드 및 하이드록실아민 설페이트가 포함된다.

일반식(IV)의 화합물들 중에서, Z가 산소원자인 일반식 (IV-1)의 화합물은 하이드록실 아민의 무기산 염과 반응하여 Z가 하이드록실이미노 그룹인 일반식(IV-2)의 화합물을 생성시킨다.



Z가 하이드록실이미노 그룹인 화합물은 이의 이중결합 때문에 기하이성체를 갖는다.

추가로, 글리옥살은 하이드로실아민의 무기산 염과 반응하여 글리옥심을 생성시킨다.

일반식(IV)의 화합물로부터 일반식(III)의 화합물을 제조하는 방법에서, 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염의 첨가량은 일반적으로 일반식(IV)의 화합물 1mol당 1 내지 8 당량이다. 글리옥살을 혼합 사용하는 경우, 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염의 첨가량은 일반식(IV)의 화합물 1mol당 3 내지 8당량, 바람직하게는 3.5 내지 6.0당량이다. 글리옥심을 혼합하여 사용하는 경우, 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염의 첨가량은 일반식(IV)의 화합물 1mol당 1 내지 6당량, 바람직하게는 1.5 내지 4.0당량이다.

글리옥살 또는 글리옥심의 첨가량은 일반적으로 일반식(IV)의 화합물 1mol당 0.5 내지 2.0mol, 바람직하게는 0.8 내지 1.6mol이다.

본 발명의 방법에서, 용매가 바람직하게 사용된다. 반응에 역효과를 주지않는한, 어떠한 용매도 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용매의 예에는 물, 알콜(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올) 및 유기산(예: 포름산, 아세트산)이 포함된다. 이들 용매는 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있다. 특히, 물 또는 알콜이 바람직하게 사용된다. 용매의 첨가량은 일반식(IV)의 화합물 1중량부를 기준으로 하여. 1 내지 20중량부, 바람직하게는 2 내지 6중량부이다.

상기 반응에서, 반응 온도는 30℃ 내지 120℃, 바람직하게는 60℃ 내지 100℃이며, 반응 시간은 1 내지 40시간이다.

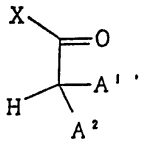
본 발명의 방법에서, 일반식(III)의 화합물은, 제1반응으로서 일반식(IV-1)의 화합물을 하이드록실아민의 무기산 염과 반응시켜 일반식(IV-2)의 화합물을 생성시킨 다음, 제2반응으로서 일반식(IV-2)의 화합물을 하이드록실아민의 무기산 염의 존재 또는 부재하에 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

제1반응은 옥심화 반응이다. 옥심화 반응에서 하이드록실아민의 무기산 염의 양은 일반적으로 일반식(IV-1)의 화합물 1mol당 1 내지 4당량, 바람직하게는 2 내지 3.5당량이다. 반응 온도는 30℃ 내지 100℃, 바람직하게는 60℃ 내지 90℃이다. 반응 시간은 0.2 내지 10시간이다.

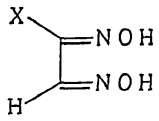
제2반응은 폐환 반응이다. 폐환 반응에서 하이드록실아민의 무기산 염의 첨가량은 일반적으로 일반식 (IV-2)의 화합물 mol당 0 내지 6당량이다. 글리옥살을 혼합 사용하는 경우, 하이드록실아민의 무기산 염의 첨가량은 일반식(IV-2)의 화합물 1mol당 2 내지 6당량, 바람직하게는 3 내지 4당량이다. 글리옥심을 혼합하여 사용하는 경우, 하이드록실아민의 무기산 염의 첨가량은 일반식(IV-2)의 화합물 1mol당 0 내지 4당량, 바람직하게는 1 내지 2당량이다. 하이드록실아민의 무기산 염을 사용하지 않는 경우, 무기산을 반응 시스템에 첨가하므로써 폐환 반응을 수행할 수 있다. 폐환 반응에서 글리옥살 또는 글리옥심의 첨가량은 일반적으로 일반식(IV-2)의 화합물 1mol당 0.5 내지 2.0mol, 바람직하게는 0.8 내지 1.6mol이다. 반응 온도는 50℃ 내지 120℃, 바람직하게는 60℃ 내지 100℃이다. 반응 시간은 0.8 내지 30시간이다.

옥심화 반응에서, 후술하는 일반식(VI)의 화합물은 몇몇 조건하에 일반식(IV-2)의 화합물 이외의 부산물로서 생성될 수 있다.

다르게는, 본 발명의 방법에서 일반식(III)의 화합물은, 제1반응으로서 일반식(IV-1')의 화합물을 하이드록실아민과 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 생성시킨 다음, 제2반응으로서 하이드록실아민의 무기산 염의 존재 또는 부재하에 일반식(VI)의 화합물을 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(IV-1')



(VI)

상기식에서,

X 및 A^2는 각각 상기 정의한 의미를 가지며,

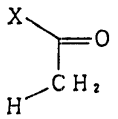
$A^{1'}$는 염소원자 또는 브롬원자이다.

제1반응은 옥심화 반응이다. 옥심화 반응에서 하이드록실아민의 첨가량은 일반적으로 일반식(IV-1')의 화합물 1mol당 2 내지 6당량, 바람직하게는 3 내지 5 당량이다. 과량의 하이드록실아민은 부산물로서 생성된 HCl 또는 HBr과 함께 하이드록실아민 하이드로클로라이드 또는 하이드록실아민 하이드로브로마이드를 형성할 수 있다. 이와 같이 생성된 하이드록실아민 하이드로클로라이드 또는 하이드록실아민 하이드로브로마이드는 제2반응에서 하이드록실아민의 무기산 염으로서 사용될 수 있다. 하이드록실아민을 과량으로 사용하지 않는 경우, 염기가 반응 시스템에 첨가될 수 있다. 반응 온도는 30℃ 내지 100℃, 바람직하게는 60℃ 내지 90℃이다. 반응 시간은 0.2 내지 10시간이다.

옥심화 반응에 의해 생성된 일반식(VI)의 화합물의 구체적인 예에는 페닐글리옥심, 4-클로로페닐글리옥심, 4-브로모페닐글리옥심, 4-메틸페닐글리옥심, 4-에틸페닐글리옥심, 4-메톡시페닐글리옥심, 3,3-디메틸-1,2-부탄디온 디옥심 및 3,3-디메틸-1,2-펜탄디온 디옥심이 포함된다.

제2반응은 폐환 반응이다. 폐환 반응에서 하이드록실아민의 무기산 염의 첨가량은 일반적으로 일반식(VI)의 화합물 1mol당 0 내지 4당량이다. 글리옥살을 혼합하여 사용하는 경우, 하이드록실 아민의 무기산 염의 첨가량은 1 내지 4당량, 바람직하게는 2 내지 3당량이다. 글리옥심을 혼합하여 사용하는 경우, 하이드록실아민의 무기산 염의 첨가량은 0 내지 2당량, 바람직하게는 0.5 내지 1당량이다. 하이드록실아민의 무기산 염을 사용하지 않는 경우, 폐환 반응은 무기산을 반응 시스템에 첨가하므로써 수행될 수 있다. 무기산의 예에는 염산, 황산 및 브롬산이 포함된다. 반응에서 글리옥살 또는 글리옥심의 첨가량은 일반적으로 일반식(VI)의 화합물 1mol당 0.5 내지 2.0mol, 바람직하게는 0.8 내지 1.6mol이다. 반응 온도는 50℃ 내지 120℃, 바람직하게는 60℃ 내지 100℃이다. 반응 시간은 0.8 내지 30시간이다.

일반식(IV)에 속하는 일반식(IV-1) 또는 (IV-1')의 화합물은 하기 일반식 (VII)의 화합물을 염소 또는 브롬과 반응시켜 제조할 수 있다.



(VII)

상기식에서,

X는 상기 정의한 의미를 갖는다.

일반식(IV-1) 또는 (IV-1')의 화합물을 제조한 후, 분리 및 정제 공정없이 일반식(III)의 화합물을 제조할 수 있다.

일반식(VII)의 화합물의 구체적인 예에는 아세토페논, 4'-클로로아세토페논, 4'-브로모아세토페논, 4'-메틸아세토페논, 4'-에틸아세토페논, 4'-메톡시아세토페논, 3,3-디메틸-2-부타논 및 3,3-디메틸-2-펜타논이 포함된다. 반응에서 염소 또는 브롬의 첨가량은 일반적으로 일반식(VII)의 화합물 1mol당 0.8 내지 4mol이다. 반응 온도는 일반적으로 0℃ 내지 100℃이다. 염소를 사용하는 경우, 반응 온도는 20℃ 내지 100℃이다. 브롬을 사용하는 경우, 반응 온도는 0℃ 내지 80℃이다. 반응 시간은 염소 또는 브롬의 혼입 속도에 좌우되며, 따라서 무조건적으로 한정될 수 없다. 그러나,반응 시간은 일반적으로 0.5내지 30시간이다. 이 반응은 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 용매의 예에는 알콜(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올) 및 유기산(예: 포름산, 아세트산)이 포함된다. 출발 물질과 반응 생성물의 융점이 80℃ 이하인 경우, 반응은 용매없이 수행될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 일반식(IV)에 속하는 일반식(IV-1) 또는 (IV-1')의 화합물은 하이드록실아민 또는 이의 무기산 염, 및 글리옥살 또는 글리옥심과 반응한다. 2개의 반응의 연속성을 위해, 제1반응, 즉 일반식(VII)의 화합물과 염소 또는 브롬의 반응은 용매의 부재하에 또는 후속 반응에서 사용되는 것과 동일한 용매의 존재하에, 보다 바람직하게는 용매의 부재하에 수행한다.

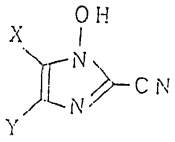
본 발명의 방법 D의 제2단계(2) 및 본 발명의 방법 B는 2개의 반응, 즉 일반식(III)의 화합물이 N,N-디알킬아미드의 존재하에 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응하는 제1반응, 및 제1반응의 반응 생성물이 염화황과 반응하는 제2반응으로 이루어진다.

제1반응에서 염화티오닐 또는 브롬화티오닐의 첨가량은 일반식(III)의 화합물 1mol당 1 내지 5mol, 바람직하게는 1.5 내지 3mol이다.

제1반응은 용매로서 N,N-디알킬아미드의 존재하에 수행된다. N,N-디알킬아미드의 예에는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리돈이 포함된다. N,N-디알킬아미드의 첨가량은 일반식(III)의 화합물 1kg당 0.5 내지 10ℓ, 바람직하게는 1.5 내지 5ℓ이다. N,N-디알킬아미드는 비양자성 용매와 혼합하여 사용할 수 있다. 비양자성 용매의 예에는 할로겐화 탄화수소(예: 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄), 에테르(예: 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산), 케톤(예: 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤), 니트릴(예: 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 벤조니트릴), 에스테르(예: 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트) 및 방향족 탄화수소(예: 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠)가 포함된다.

이러한 제1반응에서, 반응 온도는 -10℃ 내지 +80℃, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이고, 반응 시간은 0.1 내지 10시간이다.

반응의 주 생성물은 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물 및 일반식(II')의 화합물을 포함한다.

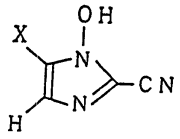


(II')

상기식에서,

X는 상기 정의한 의미를 갖는다.

상기 반응은 소량의 하기 일반식(VIII)의 화합물을 생성시킬 수 있다.



(VIII)

상기식에서,

X는 상기 정의한 의미를 갖는다.

제1반응에 이어서 통상적인 후처리, 예를 들면 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매로 추출하며, 추출물을 증류시킨 다음, 추출물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리시켜 생성물을 수득함을 포함하는 방법을 실시한다. 그러나, 목적하는 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 선택적으로 고수율로 제조하기 위해, 제1반응에 이어서 후처리 없이 직접적으로 제2반응을 실시하는 것이 바람직하다. 한편, 염화티오닐 또는 브롬화티오닐을 제1반응에서 일반식(III)의 화합물당 과량으로 사용하는 경우, 몇몇 반응 조건하에 부산물이 쉽게 생성될 수 있다. 이 경우, 이들 부산물의 형성은 반응후 반응혼합물에 저급 알콜을 가함으로써 억제시킬 수 있다. C_{1-3} 알콜(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올)이 저급 알콜로서 바람직하게 사용된다. 저급 알콜의 첨가량은 염화티오닐 또는 브롬화티오닐의 첨가량 및 기타 반응 조건에 좌우되지만, 일반적으로 일반식(III)의 화합물 1mol당 0.5 내지 2mol이다.

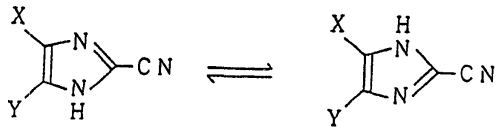
제2반응에서 사용되는 염화황의 예에는 일염화황 및 이염화황이 포함된다. 이들 염화황은 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있다. 염화황의 첨가량은 일반식(III)의 화합물 1mol당 0.5 내지 5mol 바람직하게는 0.7 내지 3mol이다.

반응은 용매의 존재하에 수행된다. 반응에 사용되는 용매의 예에는 상술한 N,N-디알킬아미드 및 비양자성 용매가 포함된다. 제1반응에 이어서 후처리없이 직접적으로 제2반응이 수행되는 경우, 제1반응에서 사용된 용매는 제2반응에서 그대로 사용될 수 있다.

이러한 제2반응에서, 반응 온도는 -10℃ 내지 +80℃, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃이고, 반응 시간은 0.1 내지 10시간이다.

상기 반응에 이어서 통상적인 후처리, 예를 들면 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 생성되는 결정을 여과에 의해 회수하며, 회수된 결정을 세척한 다음, 결정을 건조시켜 목적하는 생성물을 수득함을 포함하는 방법을 실시한다.

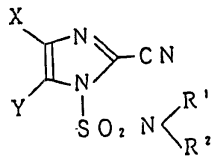
일반식(II)의 화합물은 하기 호변이성체(tautomer)를 갖는다.



일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물은 통상적인 설파모일화 반응, 또는 본 발명의 방법 D의 제3단계(3) 또는 본 발명의 방법 C에 따른 설파모일화 또는 이성체화에 의해 EP-A 제298196호에 기재된 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물로 전환시킬 수 있다. 이와 같이 제조된 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물은 농업용 및 원예용 살균제로서 사용될 수 있다.

본 발명의 방법 D의 제3단계(3) 또는 본 발명의 방법 C에 따라, 특정 염기 및 극성 용매의 존재하에서 일반식(II)의 화합물과 일반식(V)의 화합물간에 설파모일화 반응 및 이성체화 반응을 실시한다.

일반식(II)의 화합물이 호변이성체를 갖기 때문에, 일반식(II)의 화합물의 설파모일화 반응의 진행에 따라, 진행되는 반응 시스템에서 일반식(I-b)의 화합물 이외에 하기 일반식(I-a)의 화합물이 생성된다.



(I-a)

상기식에서,

R^1, R^2, X 및 Y는 각각 상기 정의한 의미를 갖는다.

따라서, 본 발명의 방법 D의 제3단계(3) 및 본 발명의 방법 C는 일반식(II)의 화합물의 설파모일화 반응과, 이와 동시에, 생성된 일반식(I-a)의 화합물을, 알칼리 금속의 탄산염 및 알칼리 금속의 중탄산염으로부터 선택되는 하나 이상의 염기 및 극성 용매의 존재하에, 일반식(I-b)의 화합물로 이성체화하는 이성체화 반응을 포함한다.

설파모일화 반응 및 이성체화 반응의 진행을 위해, 일반식(V)의 화합물은 일반식(II)의 화합물 1mol당 1.1 내지 2.1 mol의 양으로 바람직하게 사용된다. 일반식(I-b)의 화합물만을 고수율로 제조하기 위해, 일반식(V)의 화합물을 반응 동안 뱃치식으로 2회 이상 첨가한다. 뱃치식 첨가방법의 예에는 적가 첨가와 같은 다양한 방법이 포함된다. 본 발명의

바람직한 양태에서, 일반식(V)의 화합물을 먼저 일반식(II)의 화합물 1mol당 1.0 내지 1.6mol의 양으로 첨가한다. 반응이 종결되거나 반응이 종결되어 가는 경우, 일반식(V)의 화합물의 나머지 양(0.1 내지 0.5mol)을 반응 시스템에 첨가할 수 있다.

당해 반응에서 사용되는 염기는 알칼리 금속의 탄산염 및 알칼리 금속의 중탄산염으로부터 선택되는 하나 이상의 것이다. 이의 예에는 알칼리 금속의 탄산염(예: 탄산칼륨, 탄산나트륨) 및 알칼리 금속의 중탄산염(예: 중탄산칼륨, 중탄산나트륨)이 포함된다. 이들중에서, 알칼리 금속의 탄산염이 바람직하고, 탄산칼륨이 특히 바람직하다.

본 발명의 방법에서 설파모일화 반응 및 이성체화 반응의 진행을 위해, 염기는 바람직하게 일반식(II)의 화합물 1mol당 0.75 내지 2.1당량의 양으로 사용된다. 일반식(I-b)의 화합물 만을 고수율로 제조하기 위해, 염기는 바람직하게 반응 동안 뱃치식으로 2회 이상 첨가한다. 뱃치식 첨가 방법의 예에는 다양한 방법들이 포함된다. 바람직한 양태에서, 염기는 먼저 일반식(II)의 화합물 1mol당 0.65 내지 1.6당량의 양으로 첨가한다. 반응이 종결되거나 반응이 종결되어 가는 경우, 염기의 나머지 양(0.1 내지 0.5당량)을 첨가할 수 있다.

본 발명에 사용되는 극성 용매의 예에는 일반식(I-a) 또는 (I-b)의 화합물을 용해시킬 수 있는 극성 용매가 모두 포함될 수 있다. 극성 용매의 예에는 케톤(예: 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤), 니트릴(예: 아세토니트릴, 프로피오니트릴), 비양자성 극성용매(예: 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 설폴란), 알콜(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올) 및 에스테르(예: 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트)가 포함된다. 이들 중에서, 메틸 에틸 케톤 및 에틸 아세테이트가 바람직하다. 이 방법에서 극성 용매의 첨가량은 일반적으로 일반식(II)의 화합물 1Kg당 1 내지 3ℓ , 바람직하게는 1.5 내지 2ℓ 이다.

이 방법에서, 설파모일화 반응 및 이성체화 반응이 바람직하게 수행되지만, 극성 용매는 점차적으로 증류 제거된다. 염기 및/또는 일반식(V)의 화합물이 반응을 위해 뱃치식으로 첨가되는 경우, 극성 용매는 뱃치식 첨가후에 바람직하게 증류제거된다.

이 방법에서, 설파모일화 반응 및 이성체화 반응의 반응 온도는 바람직하게 20℃ 내지 110℃이다. 염기 및/또는 일반식(V)의 화합물이 반응을 위해 뱃치식으로 첨가되는 경우, 이들 성분의 뱃치식 첨가 이전의 반응 온도는 20℃ 내지 110℃, 바람직하게는 60℃ 내지 100℃이고, 이들 성분의 뱃치식 첨가 이후의 반응 온도는 20℃ 내지 110℃, 바람직하게는 60℃ 내지 100℃이다. 보다 바람직하게는, 뱃치식 첨가 이전 및 이후의 반응 온도는 각각 65℃ 내지 85℃이다.

본 발명을 하기 실시예들에서 추가로 설명되나, 이들에 제한되는 것으로 여겨서는 안된다.

실시예 1

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 200ml 4구 플라스크에 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 10.15g, 글리옥살의 40% 수용액 7.98g, 하이드록실아민 설페이트 16.4g 및 메탄올 30ml를 충전시킨다. 그 다음, 반응 혼합물을 환류하에 24시간 동안 교반시킨다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 그후, 물 60ml 반응혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 10.48g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 20ml에 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 9.49g(융점 : 225 내지 228℃(분해))을 수득한다.

실시예 2

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 200ml들이 4구 플라스크에 4'-브로모-2,2-디클로로아세토페논 15.0g, 글리옥살의 40% 수용액 8.9g, 하이드록실아민 설페이트 27.6g 및 메탄올 45ml 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 13시간 동안 교반한다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 이어서, 물 90ml를 반응혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 4(5)-(4-브로모페닐)-1-하이드록시-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 15.3g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 30ml에 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 12.18g(융점 : 231 내지 238℃(분해))을 수득한다.

실시예 3

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 5.08g, 글리옥심 2.48g, 하이드록실아민 설페이트 4.5g 및 메탄올 25ml를 충전시킨다. 그 다음, 반응 혼합물을 환류하에 28시간 동안 교반시킨다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 그후, 물 50ml를 반응혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 5.23g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 15ml에 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 4.50g을 수득한다.

실시예 4

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 2-브로모-4'-메틸아세토페논 5.33g, 글리옥심 2.4g, 하이드록실아민 설페이트 4.5g 및 메탄올 15ml를 충전시킨다. 그 다음, 반응 혼합물을 환류하에 15시간 동안 교반시킨다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 그후, 물 30ml를 반응혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 5.29g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 15ml에 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 4.56g을 수득한다.

실시예 5

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 2,2-디브로모-4'-메틸아세토페논 5.0g, 글리옥심 2.7g, 하이드록실아민 설페이트 7.0g 및 메탄올 25ml를 충전시킨다. 그 다음, 반응 혼합물을 환류하에 10시간 동안 교반시킨다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 그후, 물 50ml를 반응혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 3.65g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 10ml에 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 2.74g을 수득한다.

실시예 6

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 300ml들이 4구 플라스크에 4'-메틸아세토페논 13.4g을 충전시킨다. 이어서, 염소 가스를 50℃ 내지 60℃의 온도에서 반응 혼합물에 도입한다. 가스 크로마토그래피에 의해 4'-메틸아세토페논의 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논으로의 전환을 확인한 후, 글리옥살의 40% 수용액 17.4g, 하이드록실아민 설페이트 36.1g, 및 메탄올 70ml를 반응 시스템에 가한다. 반응혼합물을 환류하에 18시간 동안 교반한다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 그후, 물 140ml를 반응혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 20.1g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 50ml에 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 17.83g을 수득한다.

실시예 7

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 300ml들이 4구 플라스크에 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 20.3g, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 20.9g 및 메탄올 200ml를 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 3일간 교반시킨다.

반응 혼합물을 물 600ml에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 그 다음, 용매를 증류 제거하여 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 옥심의 이성체 혼합물 (syn/anti=1/1) 20.8g을 수득한다. 혼합물을 부분적으로 샘플링하여 헥산으로 세척한 다음, 이성체들증 하나의 융점을 측정한다. 결과는 100℃ 내지 104℃이다.

실시예 8

온도계, 응축기 및 교반기가 장착된 200ml들이 4구 플라스크에 실시예 7에서 수득된 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 옥심의 이성체 혼합물 10.0g, 글리옥살의 40% 수용씩 7.14g, 하이드록실아민 설페이트 13.3g 및 메탄올 30ml를 충전시킨다. 그 다음, 반응 혼합물을 환류하에 16시간 동안 교반시킨다.

반응 종결후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 그후, 물 60ml를 반응 혼합물에 붓는다. 반응 혼합물을 20분간 교반한다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드의 조 결정 9.62g을 수득한다. 이와 같이 수득된 조 결정을 메탄올 30ml 분산시키고, 여과에 의해 회수하며, 메탄올로 세척한 다음, 건조시켜 정제된 결정 8.43g을 수득한다.

실시예 9

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔때기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 4.06g 및 하이드록실아민의 50% 수용액 6.6g을 충전시킨다. 반응 혼합물을 90℃의 온도에서 약 1시간 동안 교반하여 4-메틸페닐글리옥심(융점 : 170 내지 176℃)을 생성시킨다. 생성물에 글리옥살의 40% 수용액 3.19g을 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃의 온도에서 약 1시간 동안 유지시킨다.

반응 종결후, 생성되는 결정을 여과에 의해 회수하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 3.96g을 수득한다.

실시예 10

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔대기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 4.06g, 하이드록실아민의 50% 수용액 5.28g 및 메탄올 8ml를 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 약 1시간 동안 유지시켜 4-메틸페닐글리옥심을 생성시킨다. 메탄올을 반응 시스템으로부터 증류 제거한다. 반응 시스템에 글리옥살의 40% 수용액 2.9g을 가한다. 반응 혼합물을 90℃의 온도에서 약 2.5시간 동안 유지시킨다.

반응 종결후, 생성되는 결정을 여과에 의해 회수하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 4.16g을 수득한다.

실시예 11

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔대기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 수산화나트륨의 44.4% 수용액 10.8g, 하이드록실아민 설페이트 9.84g, 2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 6.09g 및 메탄올 6ml를 차례대로 충전시킨다. 반응 혼합물을 환류하에 약 3시간 동안 유지시켜 4-메틸페닐글리옥심을 생성시킨다. 생성물에 글리옥살의 40% 수용액 4.35g, 물 6ml 및 황산 2.94g을 가한다. 반응 혼합물을 80℃의 온도에서 약 5시간 동안 유지시킨다.

반응 종결후, 생성되는 결정을 여과에 의해 회수하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 5.94g을 수득한다.

실시예 12

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔때기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 11.65g 및 디메틸포름아미드 35ml를 충전시킨다. 반응 혼합물에, 교반하면서 염화티오닐 11.9g을 적가하는 동시에 반응 시스템을 25℃ 이하로 냉각시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 추가로 교반시킨다. 반응 시스템을 다시 약 10℃로 냉각시킨 후, 이염화황 7.73g을 반응 혼합물에 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반한다.

반응 혼합물을 빙수 200ml에 점차적으로 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 밤새 교반하여 결정화시킨다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐)이미다졸의 조 결정 10.39g을 수득한다. 이어서, 결정을 액체 크로마토그래피(내부 표준 분석)에 의해 분석한다. 그 결과, 생성물의 순도는 74.7%이었다.

실시예 13

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔대기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 5.83g, 디메틸포름아미드 35ml 및 에틸 아세테이트 30ml를 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물에, 교반하면서 염화티오닐 6.0g을 적가하는 동시에 반응 시스템을 20 내지 30℃로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 추가로 교반시킨다. 반응 시스템을 약 10℃로 다시 냉각시킨 후, 이염화황 2.7g을 반응 혼합물에 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반한다.

반응 혼합물을 빙수 200ml에 점차적으로 적가한다. 생성되는 유기상을 물 200ml로 2회 세척한다. 이어서, 용매를 증류 제거하여 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐) 이미다졸의 조 결정(순도 : 68.6%) 5.96g을 수득한다.

실시예 14

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔때기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 11.65g 및 디메틸포름아미드 35ml를 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물에 교반하면서 염화티오닐 14.87g을 적가하는 동시에 반응 시스템을 25℃ 이하로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 추가로 교반시킨다. 반응 혼합물에 실온에서 일염화항 13.5g을 적가한다. 반응 혼합물을 약 4시간 동안 교반한다.

이어서, 반응 혼합물에 메탄올 4ml를 가한다. 반응 혼합물을 빙수 200ml에 붓는다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수하고 에틸 아세테이트 200ml에 용해시킨 다음, 여과하여 불용성 물질을 제거한다. 용매를 증류 제거하여 4(5)-디클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐) 이미다졸의 조 결정(순도: 64.1%) 9.97g을 수득한다.

실시예 15

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔때기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 11.65g 및 디메틸포름아미드 35ml를 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물에 교반하면서 염화티오닐 14.87g을 적가하는 동시에 반응 시스템을 25℃ 이하로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 추가로 교반한다. 반응 시스템을 냉각하면서 메탄올 0.8g을 반응 시스템에 가한다. 이어서, 일염화황 6.75

g을 반응 시스템에 적가한다. 반응 혼합물을 40℃ 내지 50℃의 온도에서 약 3시간 동안 유지시킨다.

반응 혼합물에 메탄을 1.6g을 가한다. 생성되는 불용성 물질을 여과 제거한다. 수득된 불용성 물질을 에틸 아세테이트 20ml로 세척한다. 여액과 세척액의 혼합물을 빙수 200ml에 점차적으로 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 약 4시간 동안 교반시켜 결정화시킨다. 생성되는 결정을 여과에 의해 회수하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸 페닐) 이미다졸의 조 결정(순도: 67.4%) 10.74g을 수득한다.

실시예 16

온도계, 응축기, 교반기 및 적가 깔대기가 장착된 100ml들이 4구 플라스크에 1-하이드록시-4(5)-(4-메틸페닐)-2-옥시이미노메틸이미다졸 3-옥사이드 11.65g 및 디메틸포름아미드 35ml를 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물에 교반하면서 염화티오닐 14.87g을 적가하는 동시에 반응 시스템을 25℃ 이하로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 추가로 교반시킨다.

이어서, 반응 혼합물에 메탄올 1.6g을 가한다. 반응 혼합물을 빙수 200ml에 부은 다음, 메틸렌 클로라이드 200ml로 추출한다. 이와 같이 추출된 용액을 물 200ml로 2회 세척한다. 용매를 증류 제거하여 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐)이미다졸(순도: 37.0%), 4-클로로-2-시아노-1-하이드록시-5-(4-메틸페닐)이미다졸 및 2-시아노-1-하이드록시-5-(4-메틸페닐)이미다졸의 혼합물 12.54g을 수득한다. 이어서 혼합물 3.0g을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하여 4-클로로-2-시아노-1-하이드록시-5-(4-메틸페닐)이미다졸(융점 : 212 내지 215℃) 0.94g 및 소량의 2-시아노-1-하이드록시-5-(4-메틸페닐)이미다졸(융점 : 224 내지 228℃)을 수득한다.

상기 혼합물은 실시예 12 내지 15의 후속 단계 반응과 동일하게 반응시키면 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐)이미다졸을 생성시킬 수 있다.

실시예 17

교반기, 공비 탈수기 및 온도계가 장착된 4구 플라스크에 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐)이미다졸 8.7g, 에틸 아세테이트 20ml, 탄산칼륨 6.6g 및 디메틸설파모일 클로라이드 6.3g을 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 반응 시스템에 탄산칼륨 0.6g 및 디메틸설파모일 클로라이드 0,6g을 가한다. 반응 혼합물을 유지하면서 1시간 동안 반응 시스템으로부터 에틸 아세테이트를 증류 제거한다(목적 화합물의 수율: 93mol%). 반응 종결후, 물 20ml 및 에틸 아세테이트 20ml를 반응 시스템에 붓는다. 이어서, 반응 혼합물을 60℃ 내지 70℃의 온도에서 20분 동안 교반시켜 목적 화합물의 슬러리를 수득한다. 슬러리를 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 4-클로로-2-시아노-1-디메틸설파모일-5-(4-메틸페닐)이미다졸 11.7g(순도: 98.2%; 수율: 90.5%)을 수득한다.

실시예 18

교반기, 공비 탈수기 및 온도계가 장착된 4구 플라스크에 4(5)-클로로-2-시아노-5(4)-(4-메틸페닐)이미다졸 40.0g, 에틸 아세테이트 80.3ml, 탄산칼륨 30.6g 및 디메틸설파모일 클로라이드 29.2g을 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 반응 시스템에 탄산칼륨 5.1g 및 디메틸설파모일 클로라이드 5.3g을 가한다. 첨가후, 반응 시스템에 탄산칼륨 2.6g 및 디메틸설파모일 클로라이드 2.7g을 추가로 가한다. 즉, 탄산칼륨 및 디메틸설파모일 클로라이드를 각각 7.7g 및 8.0g의 총량으로 뱃치식으로 2회 가한다. 뱃치식 첨가후, 혼합물을 반응시키면서 에틸 아세테이트를 반응 시스템으로부터 1.5시간 동안 증류 제거시킨다(목적 화합물의 수율: 90mol%). 반응 종결후, 물 80ml 및 에틸 아세테이트 80ml를 반응 시스템에 붓고 슬러리를 수득한다. 슬러리를 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 4-클로로-2-시아노-1-디메틸설파모일-5-(4-메틸페닐)이미다졸 55.8g(순도: 99.0%; 수율: 92.5%)를 수

득한다.

실시예 19

교반기, 공비 탈수기 및 온도계가 장착된 4구 플라스크에 4(5)-클로로-2-시아노-4-(메틸페닐) 이미다졸 5.0g, 메틸 에틸 케톤 10ml 탄산칼륨 3.6g 및 디메틸설파모일 클로라이드 3.4g을 충전시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 반응 시스템에 탄산칼륨 0.3g 및 디메틸설파모일 클로라이드 0.3g을 가한다. 첨가후, 반응 시스템에 탄산칼륨 0.1g 및 디메틸설파모일 클로라이드 0.1g을 추가로 가한다. 즉, 탄산칼륨 및 디메틸설파모일 클로라이드를 각각 0.4g 및 0.4g의 총량으로 뱃치식으로 2회 가한다. 뱃치식 첨가후, 반응 혼합물을 유지하면서 메틸 에틸 케톤을 반응 시스템으로부터 1.5시간 동안 증류 제거시킨다(목적화합물의 수율: 95mol%). 반응 종결후, 물 30ml를 반응 시스템에 부어 슬러리를 수득한다. 슬러리를 여과에 의해 회수한 다음, 건조시켜 4-클로로-2-시아노-1-디메틸설파모일-5-(4-메틸 페닐)이미다졸 6.8g(순도: 99.0%; 수율: 95.0%)을 수득한다.

본 발명은 이의 구체적인 양태들과 관련하여 상세히 기재되었으나, 당해 분야의 숙련가라면 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어나지 않고서도 각종 변화 및 수정이 이루어질 수 있음을 알 수 있을 것이다.

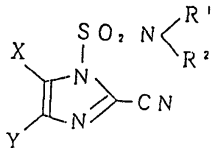
(57) 청구의 범위

청구항 1.

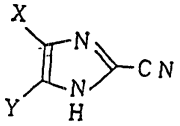
(1) 일반식(IV)의 화합물 및 하이드록실아민 또는 이의 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 또는 셀페이트를 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 생성시키고,

(2) 디테틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 N,N-디알킬아미드의 존재하에 일반식(III)의 화합물을 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응시켜 반응 혼합물을 생성시킨 다음, 생성된 반응 혼합물을 염화황과 반응시켜 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 생성시키고,

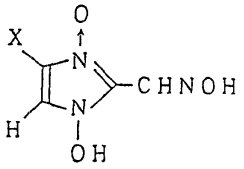
(3) 탄산칼륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 염기와 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸 설폭사이드, 설폴란, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 에틸 아세테이트 및 메틸 아세테이트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 극성 용매의 존재하에, 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물을 일반식(V)의 화합물과 설파모일화 반응 및 이성체화 반응시켜 일반식(1-b)의 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물을 생성시킴을 포함하는, 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법.



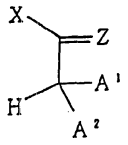
(I-b)



(II)



(III)



(IV)

$Hal-SO_2N(R^1)R^2$ (V)

상기식에서,

A^1 은 수소원자, 염소원자 또는 브롬원자이고,

A^2 는 염소원자 또는 브롬원자이며,

X는 치환되지 않거나 할로겐 원자, C_{1-3} 알킬 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹 또는 치환되지 않거나 할로겐 원자, 페닐 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 C_{1-8} 알킬 그룹이고,

Z는 산소원자 또는 하이드록시이미노 그룹이며,

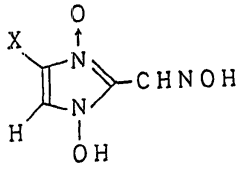
Y는 염소원자 또는 브롬원자이고,

Hal은 할로겐 원자이며,

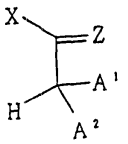
R^1 및 R^2 는 각각 C_{1-12} 알킬 그룹이다.

청구항 2.

일반식(IV)의 화합물 및 하이드록실아민 또는 이의 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 또는 설페이트를 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시킴을 포함하는, 일반식(III)의 화합물의 제조방법.



(III)



(IV)

상기식에서,

X는 치환되지 않거나 할로겐 원자, C_{1-3} 알킬 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹 또는 치환되지 않거나 할로겐 원자, 페닐 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 C_{1-8} 알킬 그룹이고,

A^1 은 수소원자, 염소원자 또는 브롬원자이며,

A^2 는 염소원자 또는 브롬원자이고,

Z는 산소원자 또는 하이드록시이미노 그룹이다.

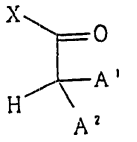
청구항 3.

제2항에 있어서, 반응이 30℃ 내지 120℃의 온도에서 수행되는 방법.

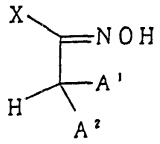
청구항 4.

제2항에 있어서, (1) 일반식(IV-1)의 화합물을 하이드록실아민의 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 또는 설페이트와 반응시켜 일반식(IV-2)의 화합물을 생성시킨 다음,

(2) 하이드록실아민의 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 또는 설페이트의 존재 또는 부재하에, 일반식(IV-2)의 화합물을 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 생성시킴을 포함하는 방법.



(IV-1)



(IV-2)

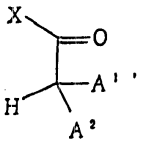
상기식에서,

A^1, A^2 및 X는 각각 제2항에서 정의한 의미를 갖는다.

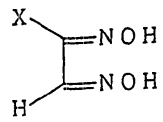
청구항 5.

제2항에 있어서, (1) 일반식(IV-1')의 화합물을 하이드록실아민과 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 생성시킨 다음,

(2) 하이드록실아민의 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 또는 설페이트의 존재 또는 부재하에, 일반식(VI)의 화합물을 글리옥살 또는 글리옥심과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 생성시킴을 포함하는 방법.



(IV-1')



(VI)

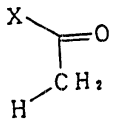
상기식에서,

A^2 및 X는 각각 제2항에서 정의한 의미를 가지며,

$A^{1'}$ 는 염소원자 또는 브롬원자이다.

청구항 6.

제4항에 있어서, 일반식(IV-1)의 화합물이, 일반식(VII)의 화합물을 염소 또는 브롬과 반응시킴으로써 생성되는 방법.



(VII)

상기식에서,

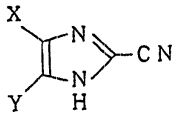
X는 제4항에서 정의한 의미를 갖는다.

청구항 7.

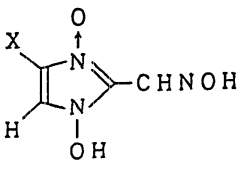
2,2-디클로로-4'-메틸아세토페논 옥심, 2-브로모-2-클로로-4'-메틸아세토페논 옥심 또는 2,2-디브로모-4'-메틸아세토페논 옥심.

청구항 8.

디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 N,N-디알킬아미드의 존재하에, 일반식(III)의 화합물을 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응시켜 반응 혼합물을 생성시킨 다음, 생성된 반응 혼합물을 염화황과 반응시킴을 포함하는, 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법.



(II)



(III)

상기식에서,

X는 치환되지 않거나 할로겐 원자, C_{1-3} 알킬 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹 또는 치환되지 않거나 할로겐 원자, 페닐 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 C_{1-8} 알킬 그룹이고,

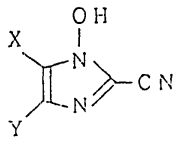
Y는 염소원자 또는 브롬원자이다.

청구항 9.

제8항에 있어서, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 N,N-디알킬아미드 존재하의 일반식(III)의 화합물과 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과의 반응이 -10℃ 내지 +80℃의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 10.

제8항에 있어서, 생성되는 반응 혼합물이 일반식(II)의 2-시아노이미다졸 화합물과 일반식(II')의 화합물을 함유하는 방법.



(II')

상기식에서,

X 및 Y는 각각 제8항에서 정의한 의미를 갖는다.

청구항 11.

제8항에 있어서, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 N,N-디알킬아미드 존재하에 일반식(III)이 화합물을 염화티오닐 또는 브롬화티오닐과 반응시킨 후, 생성된 반응 혼합물에 일반식(III)의 화합물 mol당 0.5 내지 2mol의 양으로 C_{1-3} 알콜이 첨가되는 방법.

청구항 12.

제8항에 있어서, 염화황이 일염화황, 이염화황 또는 이들의 혼합물인 방법.

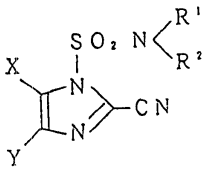
청구항 13.

제8항에 있어서, 생성된 반응 혼합물과 염화황과의 반응이 -10℃ 내지 +80℃의 온도에서 수행되는 방법.

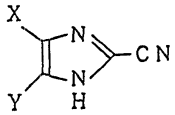
청구항 14.

탄산칼륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 염기와 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸 설폭사이드, 설폴란, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 에틸 아세테이트 및 메틸 아세테이트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 극성 용매의 존재하에, 일반식(II)의 화합물을 일반식(V)의 화합물과 설파모일화 반응 및 이성체화 반응시킴을 포함하는, 일반식(

1-b)의 1-치환된-2-시아노이미다졸 화합물의 제조방법.



(I-b)



(II)

$Hal-SO_2N(R^1)R^2$ (V)

상기식에서,

R^1 및 R^2는 각각 C_{1-12} 알킬 그룹이고,

X는 치환되지 않거나 할로겐 원자, C_{1-3} 알킬 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹 또는 치환되지 않거나 할로겐 원자, 페닐 그룹 또는 C_{1-3} 알콕시 그룹에 의해 치환된 C_{1-8} 알킬 그룹이며,

Y는 염소원자 또는 브롬원자이고,

Hal은 할로겐 원자이다.

청구항 15.

제14항에 있어서, 극성 용매가 메틸 에틸 케톤 또는 에틸 아세테이트인 방법.

청구항 16.

제14항에 있어서, 용매가 일반식(II)의 화합물 1kg당 1 내지 3ℓ의 양으로 첨가되는 방법.

청구항 17.

제14항에 있어서, 용매가 설파모일화 반응 및 이성체화 반응 동안에 점차적으로 증류 제거되는 방법.

청구항 18.

제14항에 있어서, 반응이 20℃ 내지 110℃의 온도에서 수행되는 방법.