



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월26일

(11) 등록번호 10-2784858

(24) 등록일자 2025년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 17/14 (2006.01) C07C 22/04 (2006.01)(52) CPC특허분류
C07C 17/14 (2013.01)
C07C 22/04 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7003081

(22) 출원일자(국제) 2021년08월27일

심사청구일자 2023년01월26일

(85) 번역문제출일자 2023년01월26일

(65) 공개번호 10-2023-0028530

(43) 공개일자 2023년02월28일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/031570

(87) 국제공개번호 WO 2022/045304

국제공개일자 2022년03월03일

(30) 우선권주장

JP-P-2020-146244 2020년08월31일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020170090500 A

KR1020140079770 A

KR1020180120685 A

KR1020180131544 A

(73) 특허권자

유비이 가부시카이가이사

일본 야마구치켄 우베시 오아자 고구시 1978 반지
노 96

(72) 발명자

츠지 슌스케

일본국 도쿄도 치요다쿠 우치칸다 1쵸메 13방 4고
가부시카이가이사 에이피아이 코포레이션 나이

나가하마 마사키

일본국 도쿄도 치요다쿠 우치칸다 1쵸메 13방 4고
가부시카이가이사 에이피아이 코포레이션 나이

다나이케 히로츠구

일본국 도쿄도 치요다쿠 우치칸다 1쵸메 13방 4고
가부시카이가이사 에이피아이 코포레이션 나이

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 박종훈

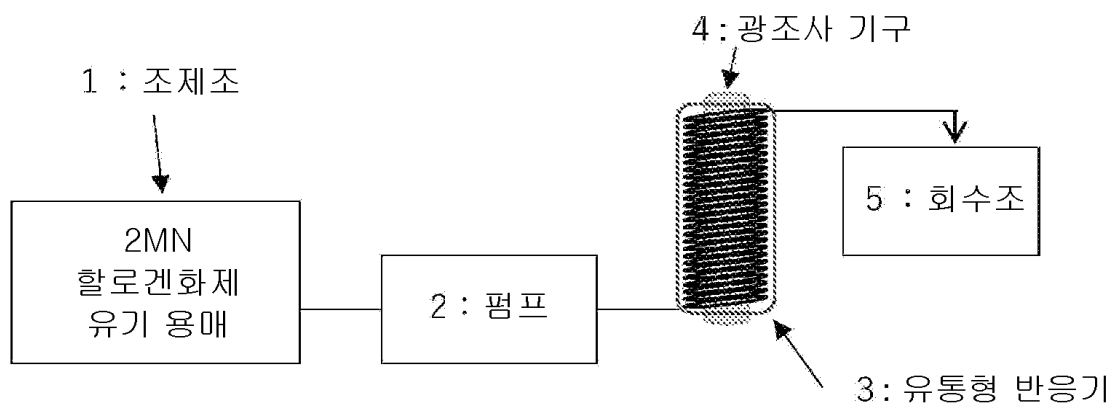
(54) 발명의 명칭 2-(할로겐화메틸)나프탈렌 및 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법

(57) 요약

높은 선택성과 양호한 수율하에서, 안전하고 저렴하게 2-(할로겐화메틸)나프탈렌 및 2-나프틸아세토니트릴을 제조한다.

2-메틸나프탈렌을, 할로겐화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는 용매 중, 광조사하에서 할로겐화제와 반응시킴으로써 할로겐화하여, 2-(할로겐화메틸)나프탈렌을 제조한다. 당해 화합물은, 각종 의약품 또는 그 중간체 (예를 들어, 2-나프틸아세토니트릴) 로 유도된다.

대표도 - 도1

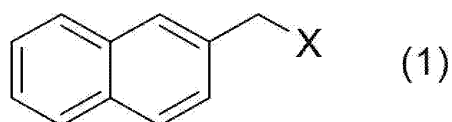


명세서

청구범위

청구항 1

2-메틸나프탈렌을, 할로젠화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는 유기 용매 중, 광조사하에서 할로젠화제와 반응시키는 할로젠화 공정을 포함하는, 일반식 (1) :



(식 중, X 는 할로젠 원자를 나타낸다)

로 나타내는 2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

할로젠화제가 브롬화제인, 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

광조사가, 280 nm ~ 700 nm 의 파장의 광을 사용하여 실시되는, 제조 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응이, -20 °C ~ 100 °C 의 범위 내에서 실시되는, 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응이, 첨가제의 비존재하에서 실시되는, 제조 방법.

청구항 6

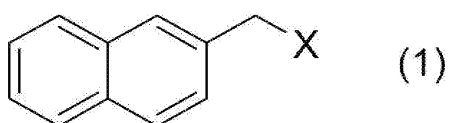
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응이, 플로 합성 반응에 의해 실시되는, 제조 방법.

청구항 7

2-메틸나프탈렌을, 할로젠화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는 유기 용매 중, 광조사하에서 할로젠화제와 반응시키는 할로젠화 공정 ; 및

할로젠화 공정에서 얻어지는 일반식 (1) :



(식 중, X 는 할로젠 원자를 나타낸다)

로 나타내는 2-(할로겐화메틸)나프탈렌을, 시아노화제와 용매 중에서 반응시키는 시아노화 공정 ; 을 포함하는, 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 의약품 등의 합성 중간체로서 유용한 2-(할로겐화메틸)나프탈렌 및 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 2-(할로겐화메틸)나프탈렌은, 여러 가지 의약품, 농약, 화학 제품 등의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 유용하다. 또 2-(할로겐화메틸)나프탈렌과 유사한 화학 구조를 갖는 나프탈렌 화합물도, 여러 가지 의약품, 농약, 화학 제품의 합성 원료 또는 합성 중간체로서의 이용이 기대되고 있다. 예를 들어, 2-(할로겐화메틸)나프탈렌 및 유사한 화학 구조를 갖는 2-나프틸아세토니트릴은 주의 결함·다동성 장애(ADHD) 치료약의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 유용하다. 구체적으로는, 예를 들어, 2-(할로겐화메틸)나프탈렌 및 2-나프틸아세토니트릴은, (1R, 5S)-1-(나프탈렌-2-일)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산(일반명 : 센타나파딘)의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 바람직하게 사용할 수 있다.

[0003] 종래, 2-(할로겐화메틸)나프탈렌의 제조 방법으로는, 배치식의 반응 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 2-메틸나프탈렌, N-브로모숙신이미드, 디클로로메탄, 벤젠 및 플루오로붕산트리틸을, 배치식 반응 용기에 첨가하고, 광조사하, 실온에서 광반응시켜, 2-(브로모메틸)나프탈렌을 제조하는 방법이 알려져 있다(비특허문헌 1). 광반응은, 광조사에 의해 분자에 에너지를 흡수시켜, 분자를 에너지 준위가 높은 여기 상태로 하고, 여기된 분자에 의해 반응을 일으키게 하는 화학 반응 전반을 가리킨다. 광반응은 광화학 반응이라고도 불린다.

[0004] [화학식 1]

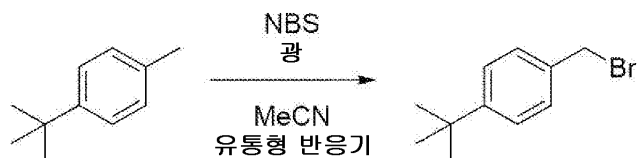


[0005]

[0006] 그러나, 비특허문헌 1의 방법은, 벤젠 용매를 사용한 반응이며, 벤젠 용매를 공업적으로 사용하는 것은 안전상 매우 어렵고, 또, 얻어지는 2-(브로모메틸)나프탈렌의 수율도 공업적으로 만족할 수 있는 것은 아니다. 따라서, 보다 안전하고 생산성이 높은 공업적인 제조 방법이 요망되고 있다.

[0007] 최근에는, 생산성을 높이기 위해서 연속식의 할로겐화 반응 방법이 알려져 있다. 예를 들어, 4-tert부틸톨루엔 및 N-브로모숙신이미드를 아세토니트릴 용매와 혼합한 용액을, 유통형의 광화학 반응기 중에서 광조사함으로써, 4-tert부틸벤질브로마이드를 연속적으로 제조하는 방법이 알려져 있다(비특허문헌 2).

[0008] [화학식 2]



[0009]

[0010] 그러나, 후술하는 비교예 1로부터 명확한 바와 같이, 비특허문헌 2의 기질인 4-tert부틸톨루엔을 2-메틸나프탈렌으로 치환하여 제조해도, 목적 화합물인 2-(브로모메틸)나프탈렌을 높은 선택성으로 얻을 수 없어, 바람직하지 않은 1-브로모-2-메틸나프탈렌이 주생성물로서 생성되는 것을 알 수 있었다.

[0011] 따라서, 2-(할로겐화메틸)나프탈렌을 고수율로 제조하기 위해서, 2-메틸나프탈렌의 2 위치 메틸을 고선택적으로 할로겐화 가능한 제조 방법이 요망되고 있다.

[0012] 또, 비특허문헌 3에는, 2-(할로겐화메틸)나프탈렌을 시아노화함으로써, 2-나프틸아세토니트릴을 제조하는 것이

기재되어 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0013] (비특허문헌 0001) Adv. Synth. Catal. (2018) 4197-4204
(비특허문헌 0002) JOC. (2014) 223-229
(비특허문헌 0003) Tetrahedron Letters 56 (2015) 2054-2058

발명의 내용

해결하려는 과제

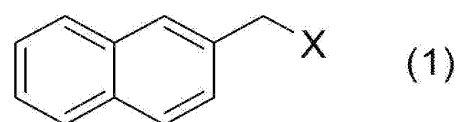
- [0014] 본 발명의 과제는, 높은 선택성과 양호한 수율하에서, 안전하고 저렴하게 2-(할로겐화메틸)나프탈렌을 제조하는 방법 및 2-나프틸아세트니트릴을 제조하는 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

- [0015] 본 발명자들은, 예의 검토한 결과, 2-메틸나프탈렌을, 특정한 유기 용매 중, 광조사하에서 할로겐화제와 반응시킴으로써, 높은 선택성과 양호한 수율로, 안전하고 저렴하게 2-(할로겐화메틸)나프탈렌이 얻어지는 것 및 2-나프틸아세트니트릴이 얻어지는 것을 알아내어, 본 발명을 완성시켰다. 또, 즉 본 발명은, 이하를 특징으로 하는 것이다.

- [0016] [1] 2-메틸나프탈렌을, 할로겐화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는 유기 용매 중, 광조사하에서 할로겐화제와 반응시키는 할로겐화 공정을 포함하는, 일반식 (1) :

- [0017] [화학식 3]



- [0018]

- [0019] (식 중, X 는 할로겐 원자를 나타낸다)

- [0020] 로 나타내는 2-(할로겐화메틸)나프탈렌의 제조 방법.

- [0021] [2] 할로겐화제가 브롬화제인, 상기 [1] 에 기재된 제조 방법.

- [0022] [3] 광조사가, 280 nm ~ 700 nm 의 파장의 광을 사용하여 실시되는, [1] 또는 [2] 에 기재된 제조 방법.

- [0023] [4] 반응이, -20 ℃ ~ 100 ℃ 의 범위 내에서 실시되는, [1] ~ [3] 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.

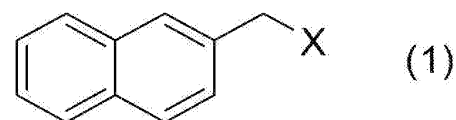
- [0024] [5] 반응이, 첨가제의 비존재하에서 실시되는, [1] ~ [4] 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.

- [0025] [6] 반응이, 플로 합성 반응에 의해 실시되는, [1] ~ [5] 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.

- [0026] [7] 2-메틸나프탈렌을, 할로겐화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는 유기 용매 중, 광조사하에서 할로겐화제와 반응시키는 할로겐화 공정 ; 및

- [0027] 할로겐화 공정에서 얻어지는 일반식 (1) :

- [0028] [화학식 4]



- [0029]

[0030] (식 중, X 는 할로젠 원자를 나타낸다)

[0031] 로 나타내는 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을, 시아노화제와 용매 중에서 반응시키는 시아노화 공정 ; 을 포함하는, 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법.

발명의 효과

[0032] 본 발명의 2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 제조 방법에 의하면, 높은 선택성과 양호한 수율로, 안전하고 저렴하게 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을 제조할 수 있다. 또, 본 발명의 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법에 의하면, 높은 선택성과 양호한 수율로, 안전하고 저렴하게 2-나프틸아세토니트릴을 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1 은, 본 발명의 2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 제조 방법의 실시형태의 일례를 나타내는 플로 합성 반응기의 계통도이다.

도 2 는, 본 발명의 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법의 실시형태의 일례 (시아노화 공정) 를 나타내는 플로 합성 반응기의 계통도이다.

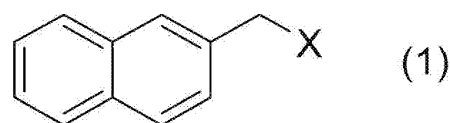
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명에 대해 상세하게 설명한다.

[0035] [2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 제조 방법]

[0036] 본 발명의 2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 제조 방법은, 2-메틸나프탈렌을, 할로젠화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는 유기 용매 중, 광조사하에서 할로젠화제와 반응시킴으로써, 2 위치 메틸을 선택적으로 할로젠화하여, 일반식 (1) :

[0037] [화학식 5]



[0038]

[0039] (식 중, X 는 할로젠 원자를 나타낸다)

[0040] 로 나타내는 2-(할로젠화메틸)나프탈렌 (이하, 할로젠화 나프탈렌으로 칭하는 경우가 있다) 을 제조 (이하, 이 공정을 「본 발명의 할로젠화 공정」 으로 칭하는 경우가 있다) 하는 방법이다.

[0041] 「할로젠 원자」 는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 의미한다. 「할로젠 원자」 는, 바람직하게는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 특히 바람직하게는 반응성의 관점에서 브롬 원자이다.

[0042] <<할로젠화 공정>>

[0043] 본 발명의 할로젠화 공정의 실시 방법으로는, 예를 들어, 배치식 반응기에 있어서, 2-메틸나프탈렌, 할로젠화제 및 유기 용매를 혼합하고, 반응 조건하에서 광조사하여 반응시키는 방법을 들 수 있다. 또, 도 1 에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 광조사 기구 (4) 를 구비하는 투과성의 유통형 반응기 (3) 에 광을 조사하면서, 조제조 (1) 에서 조제한 2-메틸나프탈렌 (2MN) 과 유기 용매와 할로젠화제의 혼합액을 연속적으로 펌프 (2) 에 의해 송액하고, 유통형 반응기 (3) 내에서 2-메틸나프탈렌을 연속적으로 할로젠화 반응시켜, 유통형 반응기 (3) 로부터 유출되는 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을 포함하는 반응액을 회수조 (5) 에서 회수하는 플로 합성 반응기를 사용하는 방법을 들 수 있다.

[0044] 본 발명의 할로젠화 공정은, 반응성 및 선택성의 관점에서, 플로 합성 반응기를 사용한 플로 합성 반응에 의해 실시하는 것이 바람직하다. 이 플로 합성 반응기에 대해서는 후술한다.

[0045] <2-메틸나프탈렌>

[0046] 2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 제조 원료인 2-메틸나프탈렌은, 시판품을 사용해도 되고, 공지된 방법 또는 그것에

준한 방법으로 얻어진 것을 사용해도 된다.

[0047] <유기 용매>

[0048] 본 발명에 사용하는 유기 용매는, 할로겐화 탄화수소, 지방족 에스테르 및 지방족 탄화수소에서 선택되는데, 이들은 단독 또는 2 종 이상을 임의의 비율로 사용해도 된다. 특히 반응성의 관점에서 할로겐화 탄화수소, 지방족 에스테르를 단독으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0049] 할로겐화 탄화수소는, 1 개 이상의 할로겐 원자로 치환된 지방족 탄화수소이며, 통상적으로 탄소수 1 ~ 10, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 8, 특히 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 할로겐화 지방족 탄화수소를 들 수 있다.

[0050] 할로겐화 탄화수소로는, 예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 트리클로로에틸렌, 테트라클로로에틸렌, 디클로로에탄, 및 1,1,2,2-테트라클로로에탄을 들 수 있고, 반응성, 선택성, 안전성 및 입수 용이성의 관점에서, 바람직하게는 디클로로메탄 및 디클로로에탄이고, 특히 바람직하게는 디클로로메탄이다.

[0051] 지방족 에스테르는, 1 개 이상의 에스테르 결합을 가지는 지방족 탄화수소이며, 통상적으로 탄소수 1 ~ 10, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 8, 특히 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 지방족 에스테르를 들 수 있다.

[0052] 지방족 에스테르로는, 예를 들어, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 및 아세트산프로필의 아세트산에스테르를 들 수 있고, 반응성, 선택성 및 입수 용이성의 관점에서, 바람직하게는 아세트산메틸 및 아세트산에틸이고, 안전성의 관점에서 특히 바람직하게는 아세트산메틸이다.

[0053] 지방족 탄화수소는, 고리형 또는 사슬형의 지방족 탄화수소이고, 통상적으로 탄소수 5 ~ 12, 바람직하게는 탄소수 5 ~ 10, 특히 바람직하게는 탄소수 5 ~ 8 의 지방족 탄화수소를 들 수 있다.

[0054] 고리형 지방족 탄화수소로는, 예를 들어, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄, 메틸시클로펜탄, 에틸시클로펜탄, 메틸시클로헥산, 에틸시클로헥산, 1,2-디메틸시클로헥산, 1,3-디메틸시클로헥산, 1,4-디메틸시클로헥산, 이소프로필시클로헥산, n-프로필시클로헥산, t-부틸시클로헥산, n-부틸시클로헥산, 및 이소부틸시클로헥산을 들 수 있고, 반응성의 관점에서 바람직하게는 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 및 시클로옥탄, 특히 바람직하게는 시클로펜탄, 시클로헥산, 및 시클로헵탄이다.

[0055] 사슬형 지방족 탄화수소로는, 예를 들어, n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄 등을 들 수 있고, 반응성의 관점에서 바람직하게는 n-헥산, 및 n-헵탄이다.

[0056] 유기 용매의 사용량은, 생산성 및 반응성의 관점에서, 2-메틸나프탈렌에 대하여, 통상 1 중량배 ~ 200 중량배, 바람직하게는 2 중량배 ~ 150 중량배, 특히 바람직하게는 3 중량배 ~ 100 중량배이다.

[0057] 본 발명에서는, 통상적으로 원료가 되는 2-메틸나프탈렌 및 할로겐화제는 유기 용매 중에 용해하여, 균일 용액이 되어 반응이 진행되는 것이 바람직하지만, 경우에 따라 상기 원료는 완전 용해하지 않고 슬러리상으로 되어 있어도 상관없다.

[0058] <할로겐화제>

[0059] 할로겐화제로는, 2-메틸나프탈렌을 할로겐화할 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 할로겐화제로는, 브롬화제, 요오드화제 및 염소화제를 들 수 있고, 반응성의 관점에서, 브롬화제를 사용하는 것이 바람직하다. 할로겐화제는 2 종 이상을 임의의 비율로 사용해도 되지만, 비용과 반응성의 관점에서, 단독으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0060] 브롬화제로는, 예를 들어, N-브로모숙신이미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인, N,N,N',N'-테트라브로모벤젠-1,3-디술폰아미드, 및 분자상 브롬을 들 수 있고, 반응성의 관점에서 N-브로모숙신이미드, 및 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인이 바람직하고, N-브로모숙신이미드가 특히 바람직하다.

[0061] 염소화제로는, 예를 들어, N-클로로숙신이미드, 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인, 및 분자상 염소를 들 수 있고, 반응성의 관점에서 N-클로로숙신이미드가 바람직하다.

[0062] 요오드화제로는, 예를 들어, N-요오드숙신이미드, 1,3-디요오드-5,5-디메틸히단토인, 및 분자상 요오드를 들 수 있고, 반응성의 관점에서 N-요오드숙신이미드가 바람직하다.

[0063] 할로겐화제의 사용량은, 사용하는 할로겐화제에 따라 상이하며, 2-메틸나프탈렌을 할로겐화할 수 있는 양이면 특별히 한정되지 않지만, 통상적으로 2-메틸나프탈렌 1 mol 에 대하여, 할로겐화제의 할로겐 원자 함유량이, 하한으로는 통상 1 mol 이상이고, 상한으로는 10 mol 이하, 바람직하게는 5 mol 이하, 특히 바람직하게는 2 mol 이하

이다.

[0064] <그 밖의 첨가제>

[0065] 본 발명에서는, 필요에 따라 촉매, 광 증감제 등의 첨가제를 사용해도 된다. 단, 본 발명에 있어서는, 특히 첨가제를 사용하지 않아도 양호하게 반응을 실시할 수 있으므로, 통상적으로 첨가제의 비존재하에서 반응을 실시하는 것이 바람직하다.

[0066] 만약 첨가제로서 광 증감제를 사용하는 경우에는, 예를 들어, 벤조페논, 4,4-비스(디메톡시)티오벤조페논, 4,4-비스(디메틸아미노)벤조페논, 4,4-비스(디메틸아미노)티오벤조페논, 및 4,4-비스(디메톡시)벤조페논의 공지된 광 증감제를 단독 또는 이들 중 2 종 이상을 임의의 비율로 사용할 수 있다.

[0067] 광 증감제의 사용량은, 2-메틸나프탈렌 1 mol 에 대하여, 반응성의 관점에서, 통상 0.01 mol% ~ 10 mol% 이다.

[0068] <반응 조건>

[0069] (반응 온도)

[0070] 본 발명의 할로겐화 공정의 반응 온도는, 반응성 및 생산성 등의 관점에서, 하한으로는 통상 -20 ℃ 이상, 바람직하게는 -10 ℃ 이상, 특히 바람직하게는 0 ℃ 이상이고, 상한으로는 통상 100 ℃ 이하, 바람직하게는 90 ℃ 이하, 특히 바람직하게는 80 ℃ 이하이다. 반응 온도가 지나치게 낮으면 반응성이 저하될 우려가 있고, 반대로 지나치게 높으면 부반응이 일어나 수율 및 선택성이 저하될 우려가 있다.

[0071] (반응 압력)

[0072] 본 발명의 할로겐화 공정은 상압 또는 가압하에서 실시할 수 있고, 예를 들어, 하한은, 통상 0.1 MPa 이상이고, 상한은, 통상 1 MPa 이하, 바람직하게는 0.8 MPa 이하, 특히 바람직하게는 0.6 MPa 이하이다. 본 발명에 있어서는, 사용하는 반응기의 유로에 배압 밸브 등을 사용하여 배압을 가하여 압력 조정함으로써 효율적으로 반응을 실시할 수 있다.

[0073] (반응 시간)

[0074] 본 발명의 할로겐화 공정의 반응 시간은, 본 발명에서 사용하는 광화학 반응기 내에 원료 혼합물 (2-메틸나프탈렌, 할로겐화제 및 유기 용매의 혼합액) 이 체류하는 시간 (체류 시간) 을 의미한다. 반응 시간은, 반응 온도나 반응 압력에 따라서도 상이한데, 통상 0.1 분 ~ 240 분, 바람직하게는 1 분 ~ 120 분이다. 또한, 광화학 반응기로서 플로 합성 반응기 등을 사용한 연속 반응을 실시하는 경우, 반응 시간은 광조사하의 원료 혼합물의 체류 시간을 의미한다.

[0075] (반응 분위기)

[0076] 본 발명의 할로겐화 공정은, 질소 분위기하에서 실시해도 되고, 공기 분위기하 등의 산소를 포함하는 분위기하에서 실시해도 된다. 반응성의 관점에서, 산소를 포함하는 분위기하에서 할로겐화 공정을 실시하는 것이 바람직하다.

[0077] (광의 파장)

[0078] 조사하는 광은, 사용하는 유기 용매에 따라, 그 파장을 적절히 선택할 수 있는데, 반응성 및 선택성의 관점에서, 통상 270 nm ~ 800 nm, 바람직하게는 280 nm ~ 700 nm, 더욱 바람직하게는 290 nm ~ 600 nm, 특히 바람직하게는 300 nm ~ 550 nm 의 파장의 광을 포함하는 것이다. 또한, 본 발명에 있어서, 광의 파장이란, 광원의 발광 파장을 의미한다.

[0079] (광의 방사속)

[0080] 본 발명의 광의 방사속은, 통상 1 J/초 ~ 4000 J/초, 반응성의 관점에서, 바람직하게는 2 J/초 ~ 3000 J/초, 특히 바람직하게는 3 J/초 ~ 2000 J/초이다.

[0081] (반응 방식)

[0082] 본 발명에 있어서는, 상기 서술한 특정한 유기 용매 중, 2-메틸나프탈렌을 광조사하에서 할로겐화제와 반응시키지만, 그 반응 방식은 특별히 한정되지 않는다. 반응성의 관점에서, 공업적으로는 광조사 기구를 구비한 플로 합성 반응기 (유통형 반응기) 를 사용하여 실시하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 도 1 에 나타내는 바와 같이, 조제조 (1) 에서 2-메틸나프탈렌 (2MN), 할로겐화제 및 유기 용매의 혼합액을 조제하고, 이것을 펌프

(2)에 의해 플로 합성 반응기 (유통형 반응기)(3)에 공급하고, 광조사 기구 (4)에 의한 원하는 광조사하에서, 플로 합성 반응기 (3) 내에서 할로젠화 반응을 실시하고, 반응액을 회수조 (5)에서 회수한다.

[0083] (광화학 반응기)

[0084] 본 발명에서 사용하는 광화학 반응기의 재질은, 내약품성이 우수하고, 광원의 광을 투과하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어, 유리 및 내약품성을 갖는 투명 합성 수지 등을 들 수 있다. 또, 광화학 반응기의 크기는 생산 규모에 따라 적절히 선택할 수 있다.

[0085] 광화학 반응기의 종류로는, 특별히 한정되지 않지만, 배치식 반응기 또는 플로 합성 반응기를 사용할 수 있다.

[0086] (배치식 반응기)

[0087] 배치식 반응기는, 기질 등을 도입 및 배출하는 유로, 온도 제어 가능한 재킷, 및 교반기 등을 구비한 것을 사용할 수 있다.

[0088] (플로 합성 반응기)

[0089] 플로 합성 반응기는, 통상적으로 관상인 것을 사용할 수 있다. 관의 크기는 생산 규모에 따라 적절히 선택할 수 있고, 예를 들어, 내경은 통상 1 mm ~ 20 mm 이다. 관의 길이는, 원하는 체류 시간에 맞추어 적절히 선택할 수 있다. 관의 형상으로는, 통상적으로 직상(直狀), 곡상(曲狀) 또는 나선상인 것을 들 수 있고, 반응성의 관점에서, 특히 나선상인 것이 바람직하다.

[0090] 또, 플로 합성 반응기에는 온도 조절 기구를 설치해도 된다.

[0091] 플로 합성 반응기로의 기질 등의 도입 및 배출은, 시린지 펌프, 다이어프램 펌프, 매스 컨트롤러 등을 사용한 송액에 의해 정량적으로 실시할 수 있다. 또, 플로 합성 반응기로부터의 반응액 유출측의 유로에는 배압 밸브나 인라인 분석 장치를 설치해도 된다.

[0092] (광조사 기구)

[0093] 본 발명에 있어서는 광화학 반응기에 대해 광조사를 실시하는 광조사 기구를 갖고 있는 것이 바람직하다.

[0094] 예를 들어, 광화학 반응기가 플로 합성 반응기인 경우에는, 반응을 실시하는 관상부에 소정의 광조사가 가능한 구조로 되어 있는 것이 바람직하고, 예를 들어, 도 1에 나타내는 바와 같이, 나선상 관상 반응기의 내측에 광원을 갖는 광조사 기구를 형성하는 것이 바람직하다.

[0095] <후처리>

[0096] 본 발명의 할로젠화 공정에서 얻어진 반응액으로부터의 목적물인 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을 통상적인 방법에 의해 분리한다. 단리는, 예를 들어, 얻어진 반응액과 물 또는 알칼리 수용액을 혼합하여 중화하고, 이것을 분액하여 얻어진 유기층을 농축하여, 목적물을 석출시키고, 고액 분리함으로써 실시할 수 있다. 필요에 따라, 재결정이나 칼럼 크로마토그래피 등의 공지된 정제 수단을 실시해도 된다.

[0097] <2-(할로젠화메틸)나프탈렌의 용도>

[0098] 본 발명에서 얻어진 2-(할로젠화메틸)나프탈렌은 각종 의약 또는 그 중간체의 원료로서 사용 가능하다. 예를 들어, 본 발명에서 얻어진 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을 시아노화합으로써, 예를 들어, 주의 결함·다동성 장애(ADHD) 치료약인 센타나파딘의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 유용한 2-나프틸아세토니트릴을 고수율로 제조할 수 있다.

[0099] [2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법]

[0100] 2-나프틸아세토니트릴은, 상기 방법으로 얻어진 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을, 시아노화제와 용매 중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다(이하, 이 공정을「본 발명의 시아노화 공정」으로 칭하는 경우가 있다).

[0101] <<시아노화 공정>>

[0102] 본 발명의 시아노화 공정의 실시 방법으로는, 예를 들어, 배치식 반응기 중에서, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌, 시아노화제 및 용매를 혼합하여, 반응 조건하에서 반응시키는 방법을 들 수 있다. 또, 도 2에 나타내는 바와 같이, 유통형 반응기 (8)에, 조제조 (6)에서 조제한 2-(할로젠화메틸)나프탈렌과 용매와 시아노화제의 혼합액을 연속적으로 펌프 (7)에 의해 송액하고, 유통형 반응기 (8)내에서, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을 연속적으로

시아노화 반응시켜, 유통형 반응기 (8) 로부터 유출되는 2-나프틸아세토니트릴을 포함하는 반응액을 회수조 (9) 에서 회수하는 방법을 들 수 있다.

[0103] 또, 시아노화 공정은, 비특허문헌 3 등의 공지된 방법에 따라서 실시해도 된다.

[0104] <용매>

[0105] 용매로는, 물 등의 수성 용매나, 알코올, 니트릴 등의 유기 용매를, 단독 또는 이들 중 2 종 이상을 임의의 비율로 사용할 수 있다. 용매로는, 비용 및 반응성의 관점에서, 바람직하게는 물과 니트릴의 혼합 용매이다.

[0106] 수성 용매로는, 순수, 이온 교환수, 및 공업용수 등의 물이나, 물에 케톤류, 알코올류, 글리콜에테르류 등 적절한 친수성 유기 용매를 혼합한 것을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 비용 및 반응성의 관점에서 물이다.

[0107] 알코올로는, 탄소수 1 ~ 10, 바람직하게는 1 ~ 8, 특히 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 지방족 알코올을 사용할 수 있다. 알코올의 예로는, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올, 및 헥산올을 들 수 있고, 비용 및 반응성의 관점에서, 바람직하게는 메탄올, 및 에탄올이다.

[0108] 니트릴이란, $R-C\equiv N$ (R 은, 탄소수 1 ~ 10, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 8, 특히 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 지방족 탄화수소기) 으로 나타내는 구조를 가지는 유기 화합물로서, 예를 들어, 아세토니트릴, 및 프로피오니트릴을 들 수 있다. 반응성의 관점에서, 바람직하게는 아세토니트릴이다.

[0109] 유기 용매는, 비용 및 반응성의 관점에서, 바람직하게는 니트릴, 특히 바람직하게는 아세토니트릴이다.

[0110] 용매의 사용량은, 생산성 및 반응성의 관점에서, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌에 대하여, 통상 1 중량배 ~ 200 중량배, 바람직하게는 2 중량배 ~ 150 중량배, 특히 바람직하게는 3 중량배 ~ 100 중량배이다.

[0111] <시아노화제>

[0112] 시아노화제로는, 예를 들어, 시안화나트륨, 시안화칼륨, 및 시안화리튬의 무기 시아노화제나 테트라부틸암모늄 시아나이드 등의 유기 시아노화제를 들 수 있고, 반응성의 관점에서, 바람직하게는 무기 시아노화제이다. 무기 시아노화제로는, 바람직하게는 시안화나트륨, 및 시안화칼륨이고, 반응성의 관점에서, 특히 바람직하게는 시안화나트륨이다.

[0113] 시아노화제의 사용량은, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌 1 mol 에 대하여, 반응성의 관점에서, 통상 1 mol ~ 10 mol, 바람직하게는 1 mol ~ 5 mol, 특히 바람직하게는 1 mol ~ 2 mol 이다.

[0114] <반응 조건>

[0115] (반응 온도)

[0116] 본 발명의 시아노화 공정의 반응 온도는, 반응성 및 생산성 등의 관점에서, 하한으로는 통상 0 ℃ 이상, 바람직하게는 20 ℃ 이상, 특히 바람직하게는 40 ℃ 이상이고, 상한으로는 통상 100 ℃ 이하, 바람직하게는 90 ℃ 이하, 특히 바람직하게는 80 ℃ 이하이다.

[0117] (반응 시간)

[0118] 본 발명의 시아노화 공정의 반응 시간은, 통상 0.1 시간 ~ 24 시간, 바람직하게는 1 시간 ~ 12 시간이다.

[0119] (반응 압력)

[0120] 본 발명의 시아노화 공정의 반응 압력의 하한은, 통상 0.1 MPa 이상이고, 상한은, 통상 1 MPa 이하이다.

[0121] (공급 방법)

[0122] 2-(할로젠화메틸)나프탈렌, 시아노화제 및 용매의 공급 순서는 적절히 선택할 수 있다. 배치식 반응기를 사용하는 경우, 예를 들어, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌 및 용매를 혼합한 혼합액을 부액(敷液)으로서, 시아노화제와 용매를 혼합한 혼합액을 공급하여, 반응 조건하에서 반응을 실시할 수 있다.

[0123] 플로 합성 반응기를 사용하는 경우에는, 각 원료를 일괄하여 공급해도 되고, 복수회로 나누어 공급해도 된다. 예를 들어, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌, 시아노화제 및 용매를 혼합한 혼합액을, 반응 조건하, 플로 합성 반응기에 공급하여 반응을 실시할 수 있다. 또, 2-(할로젠화메틸)나프탈렌을 용매와 혼합한 혼합액을 플로 합성 반응기에 순환시키면서, 시아노화제를 용매와 혼합한 혼합액을 플로 합성 반응기에 공급하여 반응을 실시할 수 있다.

[0124] <반응 방식>

[0125] 반응 방식은, 상기 서술한 배치식 반응 또는 플로식 반응으로 실시할 수 있다.

[0126] <반응기>

[0127] 반응기는, 상기 서술한 플로 합성 반응기 또는 배치식 반응기를 사용할 수 있다.

[0128] <후처리>

[0129] 본 발명의 시아노화 공정에서 얻어진 반응액으로부터의 목적물인 2-나프틸아세토니트릴을 통상적인 방법에 의해 분리한다. 단리는, 예를 들어, 얻어진 반응액의 중화, 분액, 농축, 여과 등의 처리에 의해 실시해도 되고, 정석, 칼럼 크로마토그래피 등의 공지된 정제 수단에 의해 실시해도 된다.

[0130] 실시예

[0131] 다음으로, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 그 요지를 넘지 않는 한, 이하의 실시예에 한정되는 것은 아니다. 이하의 실시예 및 비교예에 있어서는, 특별히 언급이 없는 한, 반응 시간은 광조사 시간이다. 또, 전환율, 선택률의 계산은, 이하의 계산식에 따라 계산하였다. 계산식 중의 A(C)는, 화합물 C의 분석 조건 1의 분석 결과의 면적 비율(%)을 나타내고, 예를 들어, A(2MN)는 분석 조건 1의 분석 결과의 총면적치에 대한 2MN의 면적치의 면적 비율(%)을 나타낸다.

수학식 1

[전환율의 계산식]

$$\text{전환율} [\%] = \left(1 - \frac{A(2MN)}{A(2MN) + A(2BMN) + A(2DBMN) + A(1BMN) + A(1B2BMN) + A(\text{기타})} \right) \times 100$$

[0132]

수학식 2

[선택률의 계산식]

$$\text{선택률} [\%] = \frac{A(2BMN)}{A(2BMN) + A(2DBMN) + A(1BMN) + A(1B2BMN)} \times 100$$

[0133]

[약호]

[0135] 본 명세서에 있어서, 각각의 약호는 이하의 화합물을 나타낸다.

[0136] 2MN : 2-메틸나프탈렌

[0137] 2XMN : 2-(할로겐화메틸)나프탈렌

[0138] 2BMN : 2-(브로모메틸)나프탈렌

[0139] 2DBMN : 2-(디브로모메틸)나프탈렌

[0140] 1BMN : 1-브로모-2-메틸나프탈렌

[0141] 1B2BMN : 2-(브로모메틸)-1-브로모나프탈렌

[0142] NpAN : 2-나프틸아세토니트릴

[0143] DCM : 디클로로메탄

[0144] DCE : 디클로로에탄

[0145] MeCN : 아세토니트릴

[0146] c-Hex : 시클로헥산

[0147] AT : 아세톤

- [0148]AcOMe : 아세트산메틸
- [0149]IPA : 이소프로판올
- [0150]NBS : N-브로모숙신이미드
- [0151]DMDBH : 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인
- [0152][플로 합성 반응기]
- [0153]실시에 및 비교예에서는, 도 1 에 나타내는 시판되는 플로 합성 반응기 (주식회사 아사히 랩 무역 제조 「Photo Flow System T-1」, 용량 6 mL) 를 사용하였다.
- [0154][광원]
- [0155]실시에 및 비교예에 있어서, 광조사에 사용한 광원은 표 1 에 나타내는 바와 같다. 또한, 발광 파장의 범위는 ±10 nm 정도의 측정 오차를 포함한다.

표 1

광원	메이커	품번	발광 파장 [nm]	방사속 [J/초]
광원 1	산쿄 덴키 주식회사	FL4BLB	300~400	4
광원 2	산쿄 덴키 주식회사	TL4W/865	380~800	4
광원 3	파나소닉 주식회사	FL4WF	380~750	4

- [0156]
- [0157][분석 방법]
- [0158]이하의 실시에 및 비교예에 있어서, 반응액의 분석에 사용한 장치 및 조건은 표 2 및 표 3 과 같다.
- [0159][분석 방법 1 (HPLC)]

표 2

장치	Agilent사 제조 Agilent 1100	
검출기	자외 흡광 광도계 (측정 파장 : 215nm)	
칼럼	Cadenza CD-C18, 3μm, 150mm×4.6mm	
칼럼 온도	40°C 부근의 일정 온도	
이동상	A	0.1 용량% 트리플루오로아세트산 수용액
	B	아세토니트릴
그래디언트	0분(B:15%)-15분(B:90%)-20분(B:90%)	
희석액	아세토니트릴	
유량	1.0mL/분	
주입량	5μL	
유지 시간	2BMN	: 14.9분
	2MN	: 15.4분
	2DBMN	: 15.9분
	1B2BMN	: 16.6분
	1BMN	: 17.5분

- [0160]
- [0161][분석 방법 2 (HPLC)]

표 3

장치	Agilent사 제조 Agilent 1100	
검출기	자외 흡광 광도계 (측정 파장 : 280nm)	
칼럼	Cadenza CD-C18, 3 μ m, 150mm $\times$ 4.6mm	
칼럼 온도	40°C 부근의 일정 온도	
이동상	A	0.1 용량% 트리플루오로아세트산 수용액
	B	아세토니트릴
그라디언트	0분(B:15%)-15분(B:90%)-20분(B:90%)	
희석액	아세토니트릴	
유량	1.0mL/min	
주입량	5 μ L	
유지 시간	2NPAN	: 11.8분
	2BMN	: 14.9분

[0162]

[0163] [실시예 1]

[0164] 2MN 과 할로겐화제의 NBS 를 DCM 에 용해시킨 혼합 용액 (2MN : 0.1 mol/L, NBS : 0.105 mol/L) 을, 재킷 온도 20 °C 로 유지한 플로 합성 반응기에, 공기 분위기하, 광원 1 의 광조사하에서, 반응 시간이 25 분간이 되도록 공급하고 유통시켜, 반응을 실시하였다. 그 때, 다이어프램 펌프를 사용하여, 혼합 용액의 공급 속도를 240 μ l/분으로 유지하였다.

[0165] 얻어진 반응액을 분석 방법 1 로 분석한 결과를 표 4 에 나타낸다. 얻어진 반응액에는 2BMN (화학 순도 94.2 %, 선택률 100.0 %) 이 포함되어 있었다.

[0166] 2BMN :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.84-7.80(m, 4H), 7.52-7.48(m, 3H), 4.67(s, 2H)

[0167]

[0168] [실시예 2 ~ 4]

[0169] 실시예 1 에 있어서, 유기 용매의 종류, 2MN 농도 및 할로겐화제의 사용량을 표 4 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 1 과 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 1 과 동일하게 하여 분석한 결과를 표 4 에 나타낸다.

[0170] [비교예 1 ~ 3]

[0171] 실시예 1 에 있어서, 유기 용매의 종류, 2MN 농도 및 할로겐화제의 사용량을 표 4 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 1 과 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 1 과 동일하게 하여 분석한 결과를 표 4 에 나타낸다.

표 4

	유기 용매	2MN 농도 [mol/L]	할로겐화 제 [mol당량]	반응액의 HPLC 분석 결과 [면적%]						전환율 [%]	선택률 [%]
				2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 1	DCM	0.1	1.05	5.8	94.2	0.0	0.0	0.0	0.0	94.2	100.0
실시예 2	c-Hex	0.1	1.05	72.9	24.2	0.0	0.0	0.0	2.9	27.1	100.0
실시예 3	c-Hex	0.5	1.50	10.4	86.5	0.1	0.0	0.0	3.0	89.6	99.9
실시예 4	DCE	0.1	1.05	10.8	83.9	3.9	0.2	0.4	0.9	89.2	94.9
비교예 1	MeCN	0.5	1.05	20.8	0.0	0.0	79.2	0.0	0.0	79.2	0.0
비교예 2	AT	0.5	1.05	52.5	34.5	0.0	13.0	0.0	0.0	47.5	72.7
비교예 3	IPA	0.1	1.05	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-

[0172]

[0173] 표 4 의 실시예 1 ~ 4 및 비교예 1 ~ 3 으로부터 명확한 바와 같이, 유기 용매로서 할로겐화 탄화수소 또는 지방족 탄화수소를 사용함으로써, 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0174] 유기 용매로서 비특허문헌 2 에서 2BMN 을 얻기 위해서 사용되고 있던 MeCN 을 사용한 경우, 의외로 목적물인 2BMN 이 얻어지지 않았다 (비교예 1). 유기 용매로서 AT 를 사용한 경우, 나프탈렌 고리가 브로모화된 1 BMN 이 많이 생성되기 때문에 선택성이 좋지 않음을 알 수 있다 (비교예 2). 유기 용매로서 IPA 를 사용한 경우, 반응이 진행되지 않았다 (비교예 3).

[0175] [실시예 5 ~ 6]

[0176] 실시예 1 에 있어서, 할로겐화제의 종류 및 그 사용량을 표 5 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 1 과 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 1 과 동일하게 하여 분석한 결과를 표 5 에 나타낸다.

표 5

실시예	할로겐화제	할로겐화제 [mol당량]	반응액의 HPLC 분석 결과 [면적%]						전환율 [%]	선택률 [%]
			2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 5	DMDBH	0.50	14.9	85.1	0.0	0.0	0.0	0.0	85.1	100.0
실시예 6	DMDBH	0.60	0.0	95.9	4.1	0.0	0.0	0.0	100.0	95.9

[0177]

[0178] 표 5 의 실시예 5 ~ 6 으로부터 명확한 바와 같이, NBS 이외의 브롬화제를 사용해도 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0179] [실시예 7 ~ 8]

[0180] 실시예 1 에 있어서, 광원을 표 6 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 1 과 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 1 과 동일하게 하여 분석한 결과를 표 6 에 나타낸다.

표 6

실시예	광원	발광 파장 [nm]	반응액의 HPLC 분석 결과 [면적%]						전환율 [%]	선택률 [%]
			2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 7	광원 2	380~800	4.6	95.4	0.1	0.0	0.0	0.0	95.4	99.9
실시예 8	광원 3	380~750	7.2	92.7	0.0	0.0	0.0	0.0	92.8	100.0

[0181]

[0182] 표 6 의 실시예 7 ~ 8 로부터 명확한 바와 같이, 광원을 변경하여도 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0183] [실시예 9 ~ 10]

[0184] 실시예 1 에 있어서, 반응 온도 및 체류 시간을 표 7 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 1 과 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 1 과 동일하게 하여 분석한 결과를 표 7 에 나타낸다.

표 7

실시예	반응 온도 [°C]	반응 시간 [분]	반응액의 HPLC 분석 결과 [면적%]						전환율 [%]	선택률 [%]
			2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 9	35	6.3	4.5	95.4	0.1	0.0	0.0	0.0	95.5	99.9
실시예 10	0	75	10.0	89.3	0.7	0.0	0.0	0.0	90.0	99.2

[0185]

[0186] 표 7 의 실시예 9 ~ 10 으로부터 명확한 바와 같이, 반응 온도는 비교적 낮아도 높아도, 반응 시간을 적절히 변경함으로써, 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0187] [실시예 11 ~ 13]

[0188] 실시예 1 에 있어서, 용매의 종류 및 반응 시간을 표 8 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 1 과 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 1 과 동일하게 하여 분석한 결과를 표 8 에 나타낸다.

표 8

실시예	용매	반응 시간 [min]	반응액의 HPLC 분석 결과 [Area%]						전환율 [%]	선택률 [%]
			2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 1 1	AcOMe	25	9.9	85.7	0.8	0.0	0.0	3.7	89.8	99.1
실시예 1 2	AcOMe	15	9.1	87.7	0.6	0.0	0.0	2.6	90.7	99.3
실시예 1 3	AcOMe	10	9.4	87.5	0.6	0.0	0.0	2.5	90.3	99.4

[0189]

[0190] 표 8 의 실시예 11 ~ 13 으로부터 명확한 바와 같이, 아세트산메틸 용매를 사용한 경우에도, 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0191] [실시예 14]

[0192] 실시예 12 에 있어서, 반응 분위기를 표 9 와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 12 와 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 분석 방법 2 로 분석한 결과를 표 9 에 나타낸다.

표 9

실시예	분위기	반응액의 HPLC 분석 결과 [Area%]						전환율 [%]	선택률 [%]
		2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 1 2	공기	9.1	87.7	0.6	0.0	0.0	2.6	90.7	99.3
실시예 1 4	질소	15.3	79.6	1.4	1.2	0.3	2.18	84.4	96.5

[0193]

[0194] 표 9 의 실시예 12 및 14 로부터 명확한 바와 같이, 산소를 포함하는 분위기하에서 반응을 실시함으로써, 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0195] [실시예 15 ~ 21]

[0196] 실시예 12 에 있어서, 2MN 농도, 할로겐화제 사용량, 반응 온도 및 반응 시간을 표 10 에 나타내는 바와 같이 변경한 것 이외에는, 실시예 12 와 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 얻어진 반응액을 실시예 12 와 동일하게 하여 분석한 결과를 표 10 에 나타낸다.

표 10

실시예	용매	2MN 농도 [mol/L]	할로겐화 제 [eq.]	반응 온도 [°C]	반응 시간 [min]	반응액의 HPLC 분석 결과 [Area%]						전환율 [%]	선택률 [%]
						2MN	2BMN	2DBMN	1BMN	1B2BMN	기타		
실시예 1 5	AcOMe	0.25	1.00	10	10	50.3	44.6	0.2	1.6	0.9	2.5	48.5	94.5
실시예 1 6	AcOMe	0.25	1.00	25	10	8.0	82.5	2.9	0.2	1.8	4.5	91.6	94.3
실시예 1 7	AcOMe	0.25	1.00	40	10	8.4	82.3	3.6	0.1	1.8	3.7	91.3	93.7
실시예 1 8	AcOMe	0.25	1.00	40	7	7.7	83.4	3.3	0.1	1.5	3.4	92.0	93.8
실시예 1 9	AcOMe	0.25	1.00	40	5	7.9	83.5	3.7	0.1	1.7	3.1	91.8	93.8
실시예 2 0	AcOMe	0.25	1.00	40	3	14.0	79.0	2.5	0.3	1.5	2.8	85.6	94.8
실시예 2 1	AcOMe	0.25	1.00	55	10	8.8	81.5	4.1	0.1	1.8	3.6	90.9	93.1

[0197]

[0198] 표 10 의 실시예 15 ~ 21 로부터 명확한 바와 같이, 반응 온도 및 반응 시간을 적절히 변경함으로써, 높은 선택성으로 효율적으로 2BMN 을 얻을 수 있다.

[0199] [실시예 22]

[0200] 냉각 응축기, 가열 재킷 및 교반기를 구비한 밀폐형 유리제 반응기에, 아세토니트릴 32 mL/물 8 mL 의 혼합 용매를 주입하고, 이어서 2BMN 8.00 g (36.18 mmol) 및 시안화나트륨 2.12 g (43.42 mmol) 을 첨가하고, 교반하, 재킷 온도를 60 °C 로 가열 승온시킨 후, 동온도에서 4 시간 반응시켰다.

[0201] 얻어진 반응액을 분석 방법 2 로 분석한 결과, 얻어진 반응액에는 주생성물로서 NpAN 이 포함되어 있었다 (전환율 99.1 %).

[0202] NpAN :

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta \ 7.87-7.83(\text{m}, 4\text{H}),$
 $7.54-7.50(\text{m}, 2\text{H}), 7.39(\text{dd}, J=6.5\text{Hz}, 1\text{O.5}$
 $\text{Hz}, 1\text{H}), 3.92(\text{s}, 2\text{H})$

[0203]

[0204] 산업상 이용가능성

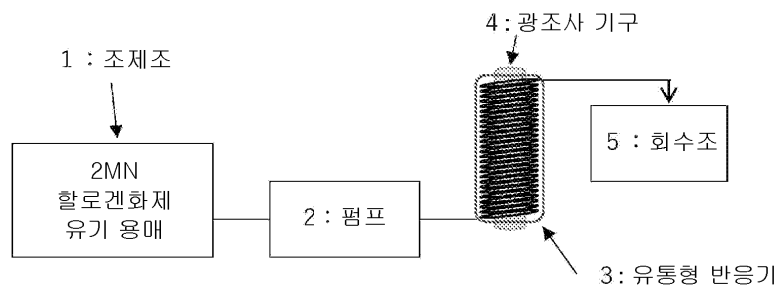
[0205] 본 발명의 2-(할로겐화메틸)나프탈렌의 제조 방법에 의하면, 안전하고 저렴하게, 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 2-메틸나프탈렌으로부터 의약품의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 유용한 2-(할로겐화메틸)나프탈렌을 제조할 수 있다. 또, 본 발명의 2-나프틸아세토니트릴의 제조 방법에 의하면, 안전하고 저렴하게, 높은 전환율 및 선택성으로 효율적으로 의약품의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 유용한 2-나프틸아세토니트릴을 고수율로 제조할 수 있다. 본 발명에서 얻어진 2-(할로겐화메틸)나프탈렌 및 2-나프틸아세토니트릴은, 각종 의약품의 합성 원료 또는 합성 중간체로서 사용할 수 있기 때문에, 산업상 유용하다.

부호의 설명

- [0206] 1 : 조제조
 2 : 펌프
 3 : 유통형 반응기
 4 : 광조사 기구
 5 : 회수조
 6 : 조제조 (시아노화 공정)
 7 : 펌프 (시아노화 공정)
 8 : 유통형 반응기 (시아노화 공정)
 9 : 회수조 (시아노화 공정)

도면

도면1



도면2

