(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 213/67

(45) 공고일자 1999년08월02일
(11) 등록번호 10-0212690
(24) 등록일자 1999년05월11일

(21) 출원번호 10-1991-0017336
(22) 출원일자 1991년10월02일
(65) 공개번호 특1992-0008001
(43) 공개일자 1992년05월27일

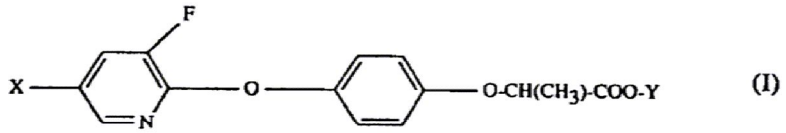
(30) 우선권주장 3379/90-7 1990년10월23일 스위스(CH)
(73) 특허권자 노바티스 아게 더블류. 하링, 지. 보이롤
스위스 4058 바젤 슈바르츠발달레 215
(72) 발명자 로베르트 홰지크
스위스연방 5264 깁프-오베르프릭크 괜작케링 3
우르스 지그리스트
스위스연방 5268 아이켄 레벤베크 32
(74) 대리인 이태희

심사관 : 김희수

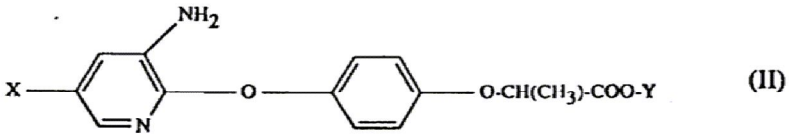
# (54) (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산의 제조방법

## 요약

본 발명에 따라, 무수 매질중에서 하기 일반식(Ⅱ)의 화합물을 플루오르화수소 및 디아조화제와 반응시키고 이렇게 제조한 플루오르화디아조늄을 열분해에 의해 하기 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산으로 전환시킴으로써, 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산을 제조한다:



(I)



(II)

상기 식에서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 나트륨 또는 칼륨이다.

## 명세서

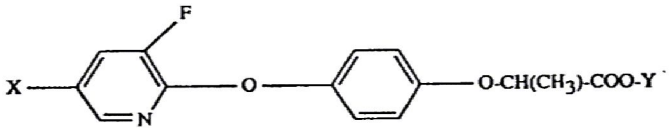
[발명의 명칭]

(3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산의 제조방법에 관한 것이다:

### 화학식 1



(I)

상기 식에서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 나트륨 또는 칼륨이다.

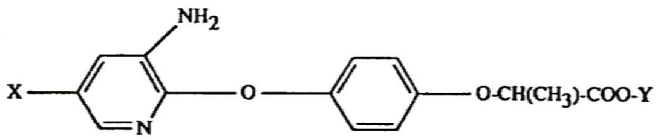
일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산 및 염은 제초 특성을 갖는다. 또한 이들은

유럽 특허 공고 EP-A-0 083 556호 및 EP-A-0 248 968호에 기재되어 있는 제초 활성 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피오네이트의 합성시 유용한 중간체이다.

본 발명의 목적은 용이하게 수득할 수 있는 출발물질로부터 출발하여 간단한 방식으로 또 양호한 수율로 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산을 제조할 수 있으며 공업적 제조방법으로서 특히 적합한 방법을 제공하는데 있다.

최근 무수 매질에서 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물을 플루오르화수소 및 디아조화제와 반응시킨 후 이렇게 제조한 플루오르화디아조늄을 열분해에 의해 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산으로 전환시킴으로써 유리한 방식으로 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산을 제조할 수 있다는 것을 발견하였다:

*화학식 2*

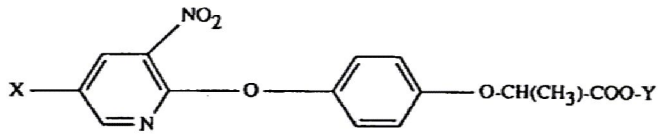



(II)

상기 식에서, X 및 Y는 일반식(Ⅰ)에서 정의한 바와 같다.

본 발명에 따른 방법의 최종 생성물은 공지되어 있다. 일반식(Ⅱ)의 출발물질은 신규한 것이며 본 발명의 목적이기도 하다. 하기 일반식(Ⅲ)의 상응하는 니트로 화합물을 환원시킴으로써 이들을 수득할 수 있다:

*화학식 3*




(III)

상기 식에서, X 및 Y는 일반식(Ⅰ)에서 정의한 바와 같다.

일반식(Ⅲ)의 니트로 화합물을 일반식(Ⅱ)의 아미노 화합물로 환원시키는데는 문헌에 기재되어 있는 모든 표준 방법을 사용할 수 있다. 철, 주석 또는 아연 및 염산의 존재하에 수성 매질에서 유리하게 환원시킬 수 있다. 다른 적합한 방법은 수소화알루미늄리튬 같은 착수소화물을 사용하는 환원방법 또는 백금, 팔라듐 또는 니켈 촉매를 사용하여 수소로 촉매환원시키는 방법이다.

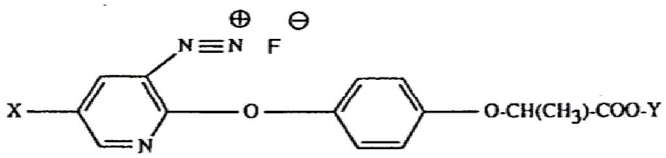
일반식(Ⅱ)의 화합물을 제조하는데 출발물질로서 사용되는 일반식(Ⅲ)의 화합물도 마찬가지로 신규하며 본 발명의 다른 목적이 된다. 공지 방법에 의해, 전형적으로는 염기의 존재하에 상응하는 2-클로로-3-니트로피리딘을 2-(4-히드록시)페녹시프로피온산과 반응시킴으로써 일반식(Ⅲ)의 화합물을 제조할 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어 EP-A-0 248 968호에 기재되어 있다. 일반식(Ⅲ)의 화합물을 제조하는데 필요한 2-클로로-3-니트로피리딘 및 2-(4-히드록시)페녹시프로피온산은 공지되어 있거나 또는 숙련된 기술자에게 공지되어 있는 방법에 의해 수득될 수 있다.

-20 내지 +25℃, 바람직하게는 -10 내지 +10℃에서 디아조화시킬 수 있다.

바람직한 디아조화제는 아질산나트륨, 아질산칼륨, $N_2O_3$, NOF, NOCl, 이소아밀 니트라이트 또는 3차부틸 니트라이트이다. 특히 바람직한 디아조화제는 아질산나트륨이다.

일반적으로 15 내지 100℃, 바람직하게는 30 내지 60℃에서 하기 일반식(Ⅳ)의 플루오르화디아조늄을 열분해시킨다:

*화학식 4*



(IV)

상기 식에서, X 및 Y는 일반식(Ⅰ)에서 정의한 바와 같다.

특히 바람직한 온도범위는 45 내지 60℃이다.

적합한 무수 매질은 플루오르화수소 또는 플루오르화수소와 불활성의 극성 비양자성 용매의 혼합물이다. 바람직한 용매는 디메틸 술폭사이드, 술폴란(테트라히드로티오펜-1,1-디옥사이드), N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리딘온, 디메틸 아닐린, 및 고리형 또는 열린 사슬 에테르(예: 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산)이다. 특히 바람직한 반응 매질은 플루오르화수소와 디메틸 술폭사이드의 혼합물이다. 본 발명에 따른 방법의 무용매 변형법에서는 가압하에 반응시킨다. 바람직한 압력 범위는 1 내지 5MPa, 가장 바람직하게는 2 내지 4MPa이다.

본 발명의 바람직한 실시태양은 무수 매질에서 플루오르화수소 및 일반식(Ⅱ)의 화합물에 디아조화제를 첨가하는 것을 포함한다.

본 발명의 특히 바람직한 실시태양은 1 내지 5MPa, 바람직하게는 2 내지 4MPa의 압력하에 플루오르화수소와 일반식(Ⅱ)의 화합물의 혼합물을 반응기에 넣은 다음 디아조화제 및 플루오르화수소의 혼합물을 첨가하는 것을 포함한다.

2단계 및 1단계로 본 발명에 따른 방법을 실행할 수 있다. 본 방법의 2단계 변형법에서는, 제1단계에서 플루오르화디아조늄을 제조하고 제2단계에서 열분해시킨다. 본 방법의 특히 바람직한 단일단계 변형법에서는, 그 자리에서 형성되고 바로 일반식(Ⅰ)의 화합물로 전환되는 플루오르화디아조늄의 분해온도에서 디아조화시킨다.

본 발명에 다른 방법의 특히 바람직한 변형법은 45 내지 60℃에서 디메틸 술폭사이드의 존재하에 플루오르화수소와 4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산의 혼합물을 아질산나트륨과 반응시키는 것을 포함한다.

본 발명에 따른 방법의 더욱 바람직한 변형법은 45 내지 60℃에서 2 내지 4MPa의 압력하에 4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산과 플루오르화수소의 혼합물을 아질산나트륨과 플루오르화수소의 혼합물과 반응시키는 것을 포함한다.

본 발명의 방법에 의해, 용이하게 수득할 수 있는 출발물질로부터 간단한 방식으로 또 높은 수율로 또한 높은 선택성 및 순도로 일반식(Ⅰ)의 4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산을 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 방법의 특별한 잇점은 불안정하고 폭발성인 디아조늄염 중간체를 반응매질로부터 단리할 필요가 없다는 것이다. 또한, 과량의 플루오르화수소가 간단한 방식으로 재순환될 수 있기 때문에 환경면에서 바람직하지 못한 플루오르화물 또는 트리플루오르화붕소 폐기물이 전혀 생성되지 않는다.

하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

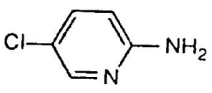
[실시예]

[A) 출발물질의 제조]

[실시예 A1]

[5-클로로-2-아미노피리딘의 제조]

*화학식 5*



10℃에서 30분에 걸쳐 2-아미노피리딘 941g을 진한 염산 4리터에 첨가한다.

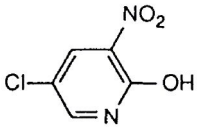
이어 10℃에서 8.5시간에 걸쳐 염소 가스 745g을 도입한다. 반응혼합물을 18시간 동안 교반한 후 10 내지 20℃에서 진한 수산화나트륨 용액 5.9리터로 pH7 내지 8까지 중화시킨다. 침전된 조생성물을 여과하여 단리하고 얼음물로 세척한 다음 40℃에서 건조시킨다. 정제하기 위하여, 조생성물을 물에 현탁시키고

여과하여 모은다. 생성물을 석유 에테르에 현탁시키고 여과하여 단리한 다음 건조시켜 융점이 128 내지 130℃인 5-클로로-2-아미노피리딘 991g(이론치의 77.1%)을 95%의 순도로 수득한다.

[실시예 A2]

[5-클로로-2-히드록시-3-니트로피리딘의 제조]

*화학식 6*

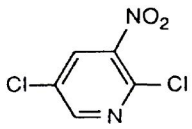



5-클로로-2-아미노피리딘 321g을 진한 황산 1.25리터에 적가한다. 반응물이 완전히 용해될 때까지 반응 혼합물을 교반한다. 이어 40 내지 45℃에서 물 240㎖에 용해시킨 아질산나트륨 172.5g을 첨가하고 반응 혼합물을 15분간 교반한다. 50℃에서 40분에 걸쳐 100% 질산 125㎖를 적가한다. 반응 혼합물을 55℃에서 1시간 동안 유지시킨 다음 얼음물 5kg에 부어넣는다. 황색 침전물 형태의 생성물을 여과하여 단리하고 물로 여러번 세척한 다음 60℃에서 건조시켜 융점이 229 내지 231℃인 5-클로로-2-히드록시-3-니트로피리딘 351g(이론치의 80.5%)을 수득한다.

[실시예 A3]

[2,5-디클로로-3-니트로피리딘의 제조]

*화학식 7*

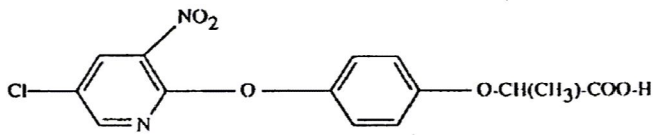



85 내지 95℃에서 1시간에 걸쳐 톨루엔 500㎖중 5-클로로-3-히드록시-3-니트로피리딘 87.5g과 N,N-디메틸포름아미드 3ml의 혼합물에 포스겐 75g을 도입한다. 반응혼합물을 85 내지 95℃에서 환류하에 2시간 동안 유지시킨 다음 18시간에 걸쳐 상온까지 냉각시킨다. 반응 혼합물을 물로 3회 세척하고 유기상을 황산나트륨상에서 건조시킨 후 증발시켜 농축시킨다. 갈색 오일 형태로 수득한 조생성물을 n-헥산 200㎖로부터 결정화시켜 융점이 38 내지 39℃인 2,5-디클로로-3-니트로피리딘 67.5g(이론치의 70%)를 수득한다.

[실시예 A4]

[2-(4-(5-클로로-3-니트로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산의 제조]

*화학식 8*

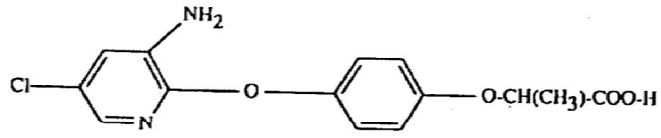



상온에서 물 91g과 2-(4-히드록시)페녹시프로피온산 92.3g의 현탁액에 수산화칼륨의 50%수용액 56.1g을 적가한다. 증류에 의해 물을 제거한 후, 이렇게 수득한 칼륨염을 N,N-디메틸포름아미드 390g에 용해시키고 N,N-디메틸포름아미드 95g중 2,5-디클로로-3-니트로피리딘 108.1g을 85℃에서 적가한다. 반응혼합물을 85℃에서 90분간 교반한 다음 물에 부어 넣고 진한 염산 100㎖을 적가한다. 오일성 조생성물을 톨루엔으로 추출한다. 유기 상을 증발에 의해 농축시켜 2-(4-(5-클로로-3-니트로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 188g(이론치의 92%)을 수득한다.

[실시예 A5]

[2-(4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산의 제조]

*화학식 9*



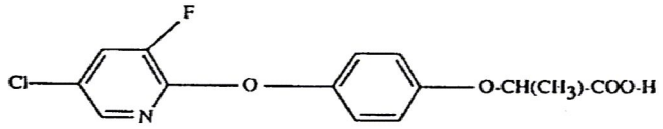

디옥산 615g과 2-(4-(5-클로로-3-니트로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 196g으로 된 용액에 라네이 니켈 촉매 20g을 첨가하고 20 내지 22℃에서 상압하에 수소화시킨다. 촉매를 분리한 후, 용매를 제거하여 융점이 152 내지 154℃이고 톨루엔으로부터 재결정될 수 있는 2-(4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 98g(이론치의 55%)을 조생성물로서 수득한다.

[B) 최종 생성물의 제조]

[실시예 B1]

[2-(4-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산의 제조]

*화학식 10*

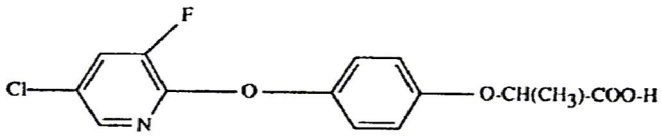



플루오르화수소 150g을 폴리에틸렌 반응기에 넣고 -78℃까지 냉각시킨다. 이어 -20 내지 +10℃에서 1시간에 걸쳐 디메틸 술폭사이드 82.5g과 2-(4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 31.2g으로 된 용액을 적가한다. 반응혼합물을 50℃까지 서서히 가열하고 최고 60℃에서 90분간에 걸쳐 아질산나트륨 7.4g을 소량씩 첨가한다. 이어 반응혼합물을 상온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트를 첨가한 다음 교반하면서 얼음에 부어넣고 진한 암모니아로 pH3 내지 4까지 중화시킨다. 에틸 아세테이트로 반복하여 추출한 후, pH가 8이 될 때까지 유기 상을 물로 추출한다. 수성 상의 pH를 진한 염산으로 2 미만까지 조정한다. 용매를 제거하여 융점이 90 내지 92℃인 2-(4-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 30g(이론치의 88%)을 90 내지 95%의 순도로 수득한다. 생성물을 메탄올/물 또는 톨루엔으로부터 재결정할 수 있다.

[실시예 B2]

[2-(4-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산의 제조]

[화학식]




플루오르화수소 75g을 폴리에틸렌 반응기에 넣고 -78℃까지 냉각시킨다. 이어 -10 내지 0℃에서 아질산나트륨 7.4g을 소량씩 첨가한다. 용액을 탈기된 내압 오토클레이브에 넣는다. 질소를 도입함으로써 압력을 3MPa까지 올리고 온도를 0℃에서 유지시킨다.

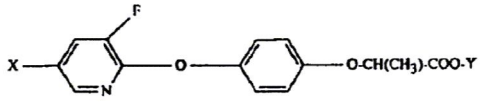
2-(4-(5-클로로-3-아미노피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 31.2g을 내압 오토클레이브에 넣고 배기시킨 다음 -78℃까지 냉각시킨다. 이어 플루오르화수소 50g을 첨가하고 반응혼합물을 50℃까지 가열한다. 이 온도에서 아질산나트륨의 용액 및 액체 형태의 플루오르화수소(3MPa의 압력하에 있음)를 1시간에 걸쳐 넣는다. 반응 혼합물을 50℃에서 2.4MPa의 압력하에 1시간 동안 교반한 다음 상온까지 냉각시킨다. 오토클레이브의 압력을 상압까지 내리고 과량의 플루오르화수소를 흡입 제거하며 오일성 잔류물을 냉수로 세척하고 진한 암모니아로 pH3까지 중화시킨다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 합쳐진 유기 상을 pH가 8로 될 때까지 물로 추출하고 수성 상의 pH를 진한 염산으로 2 미만까지 조정한다. 톨루엔으로 추출하고용매를 제거한 후, 융점 90 내지 92℃ 및 순도 90 내지 95%의 2-(4-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시)프로피온산 26.5g(이론치의 77%)을 수득한다. 생성물

을 메탄올/물 또는 톨루엔으로부터 재결정할 수 있다.

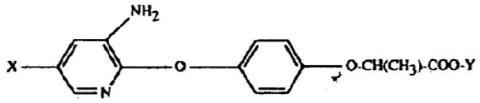
## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

하기 일반식(Ⅱ)의 화합물을 디아조화제와 반응시키고, 이렇게 생성된 플루오로화 디아조늄염을 열분해에 의해 하기 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산 또는 그의 나트륨염 또는 칼륨염으로 전환시키는 것을 포함하며, 이 반응이 상압하의 플루오르화 수소 및 디메틸 술폭사이드의 무수 매질 중에서 일어나는 하기 일반식(Ⅰ)의 (3-플루오로피리딘-2-일옥시)페녹시프로피온산의 제조방법:




(I)




(II)

상기 식에서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 나트륨 또는 칼륨이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 열분해가 30 내지 60℃에서 실시되는 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 열분해가 45 내지 60℃에서 실시되는 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 아질산나트륨, 아질산칼륨, $N_2O_3$, NOF, NOCl , 이소아밀 니트라이트 또는 3차부틸 니트라이트가 디아조화제로서 사용되는 방법.

### 청구항 5

제7항에 있어서, 아질산나트륨이 디아조화제로서 사용되는 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 무수 매질중의 플루오르화 수소, 디메틸 술폭사이드 및 일반식(Ⅱ)의 화합물에 디아조화제를 첨가하는 것을 포함하는 방법.