



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07C 229/56 (2006.01)  
C07C 229/52 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0039948  
(43) 공개일자 2007년04월13일

(21) 출원번호 10-2007-7003255

(22) 출원일자 2007년02월09일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월09일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/014212

(87) 국제공개번호 WO 2006/016510

국제출원일자 2005년08월03일

국제공개일자 2006년02월16일

(30) 우선권주장 JP-P-2004-00233711 2004년08월10일 일본(JP)

(71) 출원인 미츠비시 가스 가가쿠 가부시키키가이샤  
일본 도쿄도 지요다쿠 마루노우치 2쵸메 5반 2고

(72) 발명자 야마다 카즈히로  
일본국 아이치 도요하시시 나가세쵸 아자 고우니시 15  
후시미 노리오  
일본국 오카야마 구라시키키시 미즈시마가이간도리 3쵸메 10미츠비시 가  
스 가가쿠 가부시키키가이샤 미즈시마 공장 내

(74) 대리인 특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법

(57) 요약

2-아미노 안식향산(A)과 분자상 요오드(B)를 산화제의 존재 하에 액상으로 반응시키는 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법을 제공한다. 산화제로는 과산화수소가 매우 적합하게 이용되며, 2-아미노-5-요오도 안식향산의 정제 공정이나 요오드의 회수 공정이 불필요하고, 고수율, 고품질인 2-아미노-5-요오도 안식향산을 경제적으로 유리하게 제조하는 것이 가능해져, 의약 중간체, 농약 이외에 기능 화학품 원료로서 유리하게 이용할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

2-아미노 안식향산(A)과 분자상 요오드(B)를 산화제의 존재 하에 액상으로 반응시키는 것을 특징으로 하는 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.

**청구항 2.**

제1항에 있어서,

산화제가 과산화수소(C)인 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.

**청구항 3.**

제2항에 있어서,

분자상 요오드(B)에 대한 과산화수소(C)의 사용 몰비율( $[C]/[B]$ )이 1~4의 범위인 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.

**청구항 4.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

용매로서 아세트산을 사용하는 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.

**명세서****기술분야**

본 발명은 2-아미노 안식향산의 요오드화 반응에 의한 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법에 관한 것이다. 2-아미노-5-요오도 안식향산은 의약, 농약 이외에 기능화약품 원료로서 유용한 화합물이다.

**배경기술**

2-아미노-5-요오도 안식향산은 2-아미노 안식향산의 요오드화 반응에 의해 제조할 수 있으며, KOH 수용액 중에서 2-아미노 안식향산을 요오드화하는 방법이 알려져 있다(비특허문헌 1). 그러나, 이 방법에서는 목적물인 2-아미노-5-요오도 안식향산의 수율이 72.2%로 낮고, 공급되는 요오드의 절반은 2-아미노 안식향산의 요오드화에 이용되지 않고 KI로서 회수되기 때문에, 요오드의 회수 재사용 공정이 필요하게 되어 공정이 복잡화하여 고비용이 된다.

또, 염화 요오드(ICI)를 요오드화제로 이용한 방법도 개시되어 있지만(비특허문헌 2), 요오드화 반응 후에 얻어진 조(粗)결정은 갈색에서 보라색으로 착색되어 있기 때문에 정제 공정이 필요하다. 이 때문에 비특허문헌 2에서는 얻어진 조결정을 열수 중에서 농축 암모니아수와 반응시켜 암모늄염을 형성한 후, 차아황산나트륨을 이용해 표백하고, 추가로 탈색탄으로 처리한 후, 암모늄염을 염산으로 산석(酸析)하여 목적물인 2-아미노-5-요오도 안식향산을 수율 76~84%로 얻고 있다. 이 방법에서는 정제 도중에 얻어지는 암모늄염도 변색하기 쉽기 때문에, 취급시 세심한 주의를 기울일 필요가 있다. 이와 같이 비특허문헌 2의 방법은 2-아미노-5-요오도 안식향산의 수율도 낮고, 정제에 많은 번잡한 조작을 필요로 한다.

다른 2-아미노-5-요오도 안식향산의 합성 루트로서 2-니트로-5-요오도 안식향산의 니트로기를 환원하여 아미노기로 하는 방법이 보고되어 있다(비특허문헌 3). 그렇지만, 이 방법에서는 원료가 되는 2-니트로-5-요오도 안식향산의 상업적인 입수가 곤란하다.

아울러, 특허문헌 1에는 비페닐과 요오드 또는 요오드화물을 용매, 과산화수소, 황산의 존재하에 반응시켜 요오드화 비페닐을 제조하는 방법이 기재되어 있다.

비특허문헌 1: Carl J. Klemme and James H. Hunter, J. Org. Chem., 5, 227-234, 1940

비특허문헌 2: V.H. Wallingfold, Paul A. Kruege, Org. Syn., Vol.2, 349, 1943

비특허문헌 3: Otto Grothe, J. Prakt. Chem., <2>, 326, 1878

특허문헌 1: 일본 특개소63-91336호 공보

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 개시

본 발명의 목적은 상기 종래 기술에 있어서의 여러 문제를 감안하여 된 것으로, 2-아미노-5-요오도 안식향산의 정제 공정이나 요오드의 회수 공정이 불필요하고, 고수율, 고품질의 2-아미노-5-요오도 안식향산을 경제적으로 유리하게 얻는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명자들은 상기의 목적을 달성하기 위해 열심히 검토를 수행한 결과, 2-아미노 안식향산의 요오드화를 반응계에 과산화수소 등의 산화제의 존재 하에 액상으로 반응을 수행함으로써, 요오드 회수가 필요 없을 정도로 효율적으로 요오드가 소비되어 경제적으로 유리하게 요오드화를 수행할 수 있어, 2-아미노-5-요오도 안식향산을 고수율, 고품질로 얻을 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

즉, 본 발명은 이하의 2-아미노 안식향산의 요오드화에 의한 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법을 제공하는 것이다.

- (1) 2-아미노 안식향산(A)과 분자상 요오드(B)를 산화제의 존재 하에 액상으로 반응시키는 것을 특징으로 하는 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.
- (2) 산화제가 과산화수소(C)인 (1) 기재의 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.
- (3) 분자상 요오드(B)에 대한 과산화수소(C)의 사용 몰비율([C]/[B])이 1~4의 범위인 (2) 기재의 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.
- (4) 용매로서 아세트산을 사용하는, (1)~(3) 중 어느 하나 기재의 2-아미노-5-요오도 안식향산의 제조 방법.

### 발명을 실시하기 위한 바람직한 형태

본 발명은 액상으로 2-아미노 안식향산(A)과 분자상 요오드(B)의 반응을 수행하는 것이며, 이를 위해 이용되는 용매로는 2-아미노 안식향산을 용해하는 것이면 되고, 특히 아세트산을 사용하는 것이 바람직하다. 용매로서 아세트산을 사용하는 경우, 단독으로 사용해도 되고, 또 물을 포함하고 있어도 된다. 그 혼합비는 기질인 2-아미노 안식향산이 충분히 용해하는 비율이면 되며, 그런 의미에서 용매 중에 포함되는 물의 양이 아세트산 1 중량부에 대해 4 중량부 이하인 것이 바람직하다. 한편, 사용하는 아세트산의 양은 2-아미노 안식향산 1 중량부에 대해 5~30중량부의 범위가 적당하다.

또, 산화제로는 과산화수소(C)가 매우 적합하게 이용되며, 통상은 과산화수소수가 이용된다. 농도로는 60%이상 고농도일 필요는 특별히 없고, 공업적으로 통상 취급되고 있는 30~60% 농도이면 된다. 분자상 요오드(B)에 대한 과산화수소(C)의 사용 몰비율([C]/[B])은 바람직하게는 1~4, 보다 바람직하게는 2~3의 범위이다. 몰비율을 1 이상으로 함으로써 충분한 반응속도와 수율을 얻을 수 있고, 4 이하로 함으로써 부반응에 의한 선택율의 저하가 억제된다. 과산화수소의 첨가는 반응 초기부터 전량 반응계에 첨가해도 되고, 반응의 진행과 함께 순서대로 첨가해도 되지만, 반응 효율의 관점에서 순서대로 첨가하는 것이 바람직하다.

아울러, 과염소산이나 과염소산나트륨, 과염소산칼륨 등의 과염소산 염류, 과요오드산이나 과요오드산나트륨, 과요오드산칼륨 등의 과요오드산 염류, 과황산나트륨 등의 과황산 염류 등의 과산화수소 이외의 산화제와 본 발명의 목적을 방해하지 않는 범위에서 적당히 조합해 사용해도 된다.

본 발명에서 사용하는 분자상 요오드(B)의 사용량은 2-아미노 안식향산(A)에 대해 0.3~0.7배 몰 이면 되고, 0.5배 몰 정도가 바람직하다. 분자상 요오드의 사용 몰비율( $[B]/[A]$ )을 0.3 이상으로 함으로써 2-아미노 안식향산의 높은 전화율을 얻을 수 있으므로 생산성이 높아지고, 또 미반응 2-아미노 안식향산이 잔존하지 않기 때문에 얻어지는 2-아미노-5-요오도 안식향산의 정제가 불필요해진다. 또, 분자상 요오드의 사용 몰비율( $[B]/[A]$ )을 0.7 이하로 함으로써 목적물인 2-아미노-5-요오도 안식향산이 더욱 요오드화되어 디요오도화한 고비물(高沸物)이 생길 우려가 없어진다. 분자상 요오드는 반응 초기부터 전량 반응계에 첨가해도 되고, 반응의 진행과 함께 순서대로 첨가해도 된다. 또, 분자상 요오드는 반응 초기부터 완전히 용해되어 있을 필요는 없다.

반응 온도는 실온~용매(아세트산)의 환류 온도의 범위이면 되고, 실온~50℃가 바람직하다. 반응 시간은 반응 규모, 반응 온도에 따라 다르지만, 1~5시간의 범위가 적당하다.

본 발명의 방법에서는 목적물인 2-아미노-5-요오도 안식향산의 선택율을 높게 할 수 있으므로, 요오드화 반응 후의 생성액에 물을 첨가하여 생성물을 석출시키는 것만으로 고순도의 2-아미노-5-요오도 안식향산을 고수율로 얻을 수 있다. 첨가하는 물의 양은 기질의 공급 농도에 따라 다르지만, 통상 반응 생성액 1 중량부에 대해 5 중량부 이하의 범위가 적당하다. 석출한 결정은 여과에 의해 회수할 수 있다. 얻어진 2-아미노-5-요오도 안식향산 결정의 순도를 더욱 높이기 위하여 아세트산 또는 메탄올로 재결정하는 것도 가능하다.

### 실시예

이하, 실시예 및 비교예에 의해 본 발명을 더욱 상세하게 설명하겠으나, 이러한 예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

아울러, 이하에 있어서, 원료 2-아미노-5-요오도 안식향산의 전화율, 2-아미노-5-요오도 안식향산 등의 선택율, 수율 및 결정 중의 2-아미노-5-요오도 안식향산 순도는 회수 결정 및 모액, 또는 생성액의 고속 액체 크로마토그래피 분석에 의해 측정하였다.

실시예 및 비교예의 결과를 나타내는 표 1에 있어서, 선택율의 「5-요오도체」는 2-아미노-5-요오도 안식향산, 「3-요오도체」는 2-아미노-3-요오도 안식향산을 나타낸다.

단리 수율은 원료인 2-아미노 안식향산(A) 및 요오드 원자(분자상 요오드(B)×2)에 대한 회수결정에 있어서의 목적물(2-아미노-5-요오도 안식향산: D)의 수율 $[(D/A), (D/2B)]$ 이다.

#### 실시예 1

2-아미노 안식향 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 4.63 g(18.2 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 2.06 ml(18.2 밀리몰)를 적하하였다. 실온(20℃)에서 5시간 교반한 후에 물 360 ml를 첨가하고, 여과에 의해 결정 6.03 g를 취득하였다. 반응 성적(2-아미노 안식향산 전화율, 2-아미노-5-요오도 안식향산 및 2-아미노-3-요오도 안식향산 선택율, 결정 중의 2-아미노-5-요오도 안식향산 순도, 2-아미노-5-요오도 안식향산의 단리 수율)을 표 1에 나타낸다.

#### 실시예 2

2-아미노 안식향산 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 4.63 g(18.2 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 4.12 ml(36.4 밀리몰)를 적하하였다. 실온에서 5시간 교반한 후에 생성액을 물 260 ml에 첨가하고, 여과에 의해 결정 7.57 g를 취득하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다. 산화제인 과산화수소의 사용량을 증가함으로써 전화율이 높아진다.

#### 실시예 3

2-아미노 안식향산 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 4.63 g(18.2 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 4.12 ml(36.4 밀리몰)를 적하하였다. 50℃로 가온하여 3시간 교반시킨 후에 생성액을 물 400 ml에 첨가하고, 여과에 의해 결정 8.34 g를 취득하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다.

실시예 4

2-아미노 안식향산 20.00 g(145.6 밀리몰), 아세트산 150 ml, 분자상 요오드 18.51 g(72.8 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 16.53 ml(145.6 밀리몰)를 적하하였다. 50℃로 가온하여 1시간 교반한 후에 생성액을 물 200 ml에 첨가하고, 여과에 의해 결정 36.92 g를 취득하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다.

실시예 5

2-아미노 안식향산 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 4.63 g(18.2 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 8.24 ml(72.8 밀리몰)를 적하하였다. 50℃로 가온하여 1시간 교반한 후에 생성액을 물 400 ml에 첨가하고, 여과에 의해 결정 5.57 g를 취득하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다. 전술한 바와 같이 분자상 요오드(B)에 대한 과산화수소(C)의 몰비([C]/[B])가 4를 초과하면 부반응에 의해 단리 수율이 저하한다.

실시예 6

2-아미노 안식향산 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 4.63 g(18.2 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 10.3 ml(91.0 밀리몰)를 적하하였다. 실온에서 5시간 교반한 후, 생성액을 고속 액체 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다. 분자상 요오드(B)에 대한 과산화수소(C)의 몰비([C]/[B])를 5.0으로 하면, 저온에서도 목적물의 선택율이 더욱 저하한다.

실시예 7

2-아미노 안식향산 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 4.63 g(18.2 밀리몰)의 혼합물에 30 중량% 과산화수소수 1.03 ml(9.1 밀리몰)를 적하하였다. 실온에서 5시간 교반한 후, 생성액을 고속 액체 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다. 분자상 요오드(B)에 대한 과산화수소(C)의 몰비([C]/[B])를 반대로 0.5로 하면, 2-아미노 안식향산의 전화율이 현저하게 저하한다.

실시예 8

2-아미노 안식향산 5.00 g(36.4 밀리몰), 아세트산 100 ml, 분자상 요오드 3.56 g(14.0 밀리몰)의 혼합물에 70 중량% 요오드산 수용액 2.12 g(8.4 밀리몰)를 적하하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 생성액을 고속 액체 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다. 생성액의 분석값으로부터의 2-아미노-5-요오도 안식향산의 요오드 원자 기준 수율은 60%였다(단리 수율과는 다르므로 괄호 내에 나타낸다). 요오드화제로 산화제인 요오드산을 이용했을 경우에도 2-아미노 안식향산의 비교적 높은 전화율을 얻을 수 있지만, 과산화수소와 같이 목적물의 고선택율을 얻는 것은 곤란하다.

비교예 1

2-아미노 안식향산 3.13 g(22.8 밀리몰)을 물 63 ml, KOH 2.15 g(38.3 밀리몰)에 용해시켜 분자상 요오드 5.79 g(22.8 밀리몰)의 알칼리 용액(물 32 ml, KOH 3.11 g(55.4 밀리몰))을 10분에 걸쳐 적하하였다. 그 후 아세트산 12.5 ml, 물 63 ml를 첨가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 여과에 의해 결정 4.78 g를 취득하였다. 반응 성적을 표 1에 나타낸다. 요오드화제로 KOH를 이용했을 경우에는 비교적 높은 2-아미노-5-요오도 안식향산의 선택율을 얻을 수 있지만, 배경 기술에 기재된 바와 같이 공급된 요오드의 절반은 2-아미노 안식향산의 요오드화에 이용되지 않고 KI로서 회수되기 때문에, 요오드의 회수 재사용 공정이 필요하여 공정이 복잡화하고 고비용이 된다.

**[표 1]**

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	비교예 1
사용량(밀리몰)									
(원료)									
2-아미노 안식향산(A)	36.4	36.4	36.4	145.6	36.4	36.4	36.4	36.4	22.8
분자상 요오드(B)	18.2	18.2	18.2	72.8	18.2	18.2	18.2	14.0	
(산화제)									

과산화수소(C)	18.2	36.4	36.4	145.6	72.8	91.0	9.1		
요오드산								22.4	
KOH									55.4
(몰비)									
[B]/[A]	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		1.0
[C]/[B]	1.0	2.0	2.0	2.0	4.0	5.0	0.5		
반응 온도(℃)	20	20	50	50	50	20	20	20	20
반응 시간(시)	5	5	3	1	1	5	5	3	1
(반응 성적)									
전화율(%)	74.2	99.1	98.2	99.1	99.6	99.5	35.3	84.8	82.5
선택율(%)									
5-요오도체(D)	98.5	82.7	91.4	98.0	74.2	61.2	98.2	71.6	92.4
3-요오도체	1.5	1.7	2.4	2.0	1.6	1.2	1.2	2.1	2.3
결정 중의 순도(%)	98.9	98.7	98.1	98.4	99.6				95.1
목적물(D)의 단리 수율(%)									
2-아미노 안식향산(A) 기준	62.1	77.9	85.3	94.7	56.5				75.7
요오드 원자 기준	62.1	77.9	85.3	94.7	56.5			[60]	37.9

**산업상 이용 가능성**

본 발명에 의하면, 2-아미노 안식향산과 분자상 요오드를 산화제의 존재하에 반응시킴으로써, 2-아미노-5-요오도 안식향산의 정제 공정이나 요오드의 회수 공정이 불필요하고, 고수율, 고품질인 2-아미노-5-요오도 안식향산을 경제적으로 유리하게 제조하는 것이 가능해져, 의약 중간체, 농약 이외에 기능 화학품 원료로서 유리하게 이용할 수 있다.