(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07C 251/36

(45) 공고일자 2003년11월20일
(11) 등록번호 10-0374953
(24) 등록일자 2003년02월21일

(21) 출원번호 10-1995-0036526
(22) 출원일자 1995년10월21일

(65) 공개번호 특1996-0014095
(43) 공개일자 1996년05월22일

(30) 우선권주장 P4437905.6 1994년10월22일 독일(DE)

(73) 특허권자 바스프 악티엔게젤샤프트
독일 데-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 38

(72) 발명자 미하엘카일
독일연방공화국데-67251프라인샤임폰타네스트라쎄4

죠세프바알
독일연방공화국데-67105쉬퍼스타트비츠스트라쎄25

울리히클라인
독일연방공화국데-67117림브르거호프마인스트라쎄12

볼프강빌
독일연방공화국데-67281키르흐하임임뷔겐12

(74) 대리인 장수길

심사관 : 고태욱

(54) O-치환된히드록실암모늄염의제조방법

요약

본 발명은 중간체를 분리함이 없이
a) 아세톤을 히드록실암모늄 황산염 및 수산화나트륨 용액과 반응시켜 아세톤 옥심을 얻고;
b) 상기와 같이 얻어진 아세톤 옥심 용액을 수산화나트륨 용액과 반응시키고 물을 완전히 제거한 다음,
c) 상기와 같이 얻어진 아세톤 옥심 나트륨염 현탁액을 0.5 내지 15 bar, 140℃ 이하에서 알킬화제와 반응시켜 아세톤 옥심 에테르를 생성시키고;
d) 산 HX로 아세톤 옥심 에테르를 분해하여 일반식 (Ⅰ)의 생성물을 얻는 것 (상기 a) 내지 d)의 모든 단계에서 균질한 비극성 비양성자성 용매가 사용된다)으로 이루어진, 통합된 방식의 하기 일반식 (Ⅰ)의 O-치환된 히드록실암모늄염의 제조 방법이다.

$H_2NOR \times HX$ (Ⅰ)

상기 식에서,
R은 C_1-C_6-알킬 또는 C_2-C_6-알케닐 라디칼이며, 각 라디칼은 할로겐-치환될 수 있고;
X는 염소 또는 브롬이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 하기 일반식 (Ⅰ)의 0-치환된 히드록실암모늄염의 제조 방법에 관한 것이다.

$H_2NOR \times HX$ (Ⅰ)

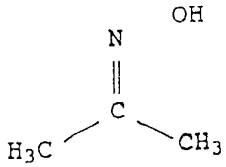
상기 식에서,
R은 C_1-C_6-알킬 또는 C_2-C_6-알케닐 라디칼이며, 각 라디칼은 할로겐-치환될 수 있고; X는 염소 또는 브롬이다.
화합물 (Ⅰ)은 약제 및 작물 보호 활성 화합물의 제조에 유용하게 이용되는 중간체이다. 이와 같은 활성 화합물은, 예를 들어, 유럽 특허 공개 제 A 253,213 호에 개시되어 있다.
개별적인 단계에 의한 히드록실암모늄염의 제조 방법이 일반적으로 공지되어 있다. 히드록실아민을 보호기 A에 연결시키면, 질소 원자 상에 이중결합으로 치환된 히드록실아민이 생성된다. 이어서 이중결합으로 치환된 히드록실아민의 산소원 자상에서 친전자성 치환을 하고, 3 번째 단계로 무기산을 이용하여 보호기를 제거하면 화합물 (Ⅰ)이 생성된다:

$H_2NOH \rightarrow A{=}NOH$

$A{=}NOH + RY \rightarrow A{=}NOR'$

$A{=}NOH + HX \rightarrow H_2NOr' \times HX$

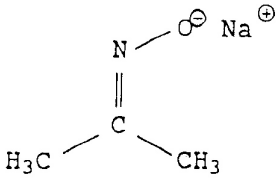
(예를 들어, R'= 알킬 , X 및 Y = Cl 또는 Br 이다)
개별적인 단계들은 대표적으로 문헌 [Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chem.(Methods of Organic Chem.), Vol. 10/1, 4th Edition, 1971, page 1181 ff 및 Vol. 10/4, 4th Edition, 1968, page 55 ff] 에 예를 들어 설명하고 있다. 상기에서, 보호기 A는 예를 들어 프탈로일 라디칼, 2 개의 술포네이트 라디칼 또는 2-프로필리덴 라디칼일 수 있다. 제 1 단계에 따른 아세톤 옥심의 제법은 문헌[Houben-Weyl, Vol. 10/4, p. 58]에 언급되어 있으며, 수성 매질 중에서 수행된다. 아세톤 옥심의 알킬화 반응은 문헌 [Houben-Weyl, Vol. 10/4, p. 220 ff] 및 유럽 특허 공개 제 A 23,460; 121,701 및 158,150 호에 개시되어 있다.
이러한 경우에 상기와 같은 반응 조건 하에서의 불리한 2차 반응은 니트론을 형성시키는 N-메틸화반응이며, 이 반응은 0-치환된 생성물의 수율을 현저하게 감소시킨다 (Houben-Weyl, Vol. 10/4, p. 220 참조).
무기산을 이용한 아세톤 옥심 메틸 에테르의 분해는 문헌 [Houben-Weyl, Vol.10/l, p. 1186 ff]에 개시되어 있다. 그러나 이러한 반응은 아세톤을 증류에 의해 평형 상태로부터 제거하는 경우에나 만족할 만한 수율로 일어난다 (유럽 특허 공개 제 A 259,850 및 591,798 호 참조).
그러나 개시된 3 개의 개별적 단계를 다량의 알콕시아민을 생성시키기 위한 경제적인 방법으로 전환시키는데는 하기의 난점들이 있다:
1. 여과나 증류에 의한 중간체의 분리 및 정제는 노동력과 비용이 많이 드는 과정이다. 전체 반응의 총 수율은 만족스럽지 못한 정도이다.
2. 알킬화 반응에 일반적으로 이용되는 극성 또는 양성자성 용매 (유럽 특허 공개 제 A 23,560 및 121,701 호 참조)는 이어지는 가수분해 반응에 간섭을 일으키기 때문에 0-치환된 옥심으로부터 완전히 제거되고 재순환되어야한다. 유럽 특허 공개 제 A 158,159 호에서와 같이, 제 2 단계에서 톨루엔, 크실렌 또는 시클로헥산과 같은 비극성 비양성자성 용매를 이용할 경우 옥심을 과량으로 공급하고 다시 번거로운 절차에 의해 분리하여야 한다.
따라서, 상기와 같은 단점을 피할 수 있는 간편한 방법이 필요하다. 이러한 요구에 관련된 사항은 낮은 비용의 장치, 보다 바람직한 총수율 및 이에 따른 높은 경제성 등이다.
중간체를 분리함이 없이
a) 아세톤을 히드록실암모늄 황산염 및 수산화나트륨 용액과 반응시켜 구조 식 (II)의 아세톤 옥심을 얻고;



(II)

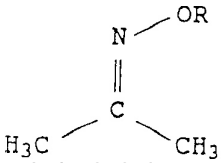
b) 상기와 같이 얻어진 아세톤 옥심 용액을 수산화나트륨 용액과 반응시키고 물을 완전히 제거한 다음,

c) 상기와 같이 얻어진 아세톤 옥심 나트륨염 (III)의 현탁액을 0.5 내지 15 bar, 140℃ 이하에서 일반식 (IV)의 알킬화제와 반응시켜 일반석 (V)의 아세톤 옥심 에테르를 생성시키고;



(III)

RY (IV)



(V)

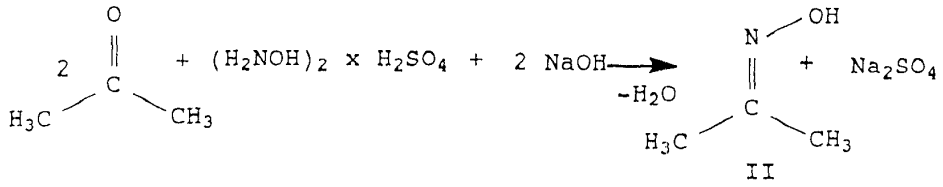
(상기 식에서,
R은 일반식 (Ⅰ)에서와 같은 의미를 가지며; Y는 탈핵성 이탈기이다.)

d) 산 HX로 아세톤 옥심 에테르를 분해하여 일반식 (Ⅰ)의 생성물을 얻는 것 (상기 a) 내지 d)의 모든 단계에서 균질한 비극성 비양성자성 용매가 사용된다)으로 이루어진, 통합된 방식의 일반식 (Ⅰ)의 0-치환된 히드록실암모늄염의 제조 방법이 본 발명자에 의해 고안되었다.

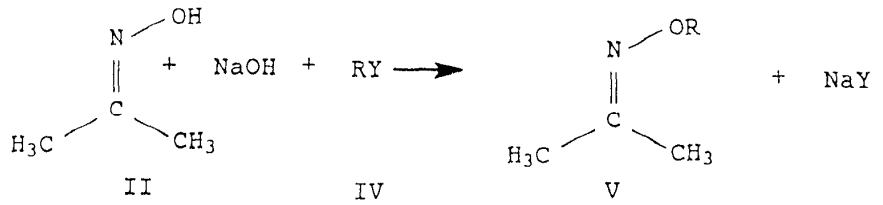
본 발명에 따른 방법에 있어서, 모든 반응 단계는 반응수를 제거하기 위한 흡인제 (entraining agent)로써 특히 유용한 유기 비양성자성 용매의 존재하에 단일 반응기 반응으로 수행된다.

특히, 적당한 탄화수소로는 방향족, 지방족 및 시클로지방족 탄화수소, 예를들어, 벤젠, 톨루엔, o-, m-또는 p-크실렌, 헥산 또는 시클로헥산이 있으며, 특히 바람직하게는 톨루엔이 이용된다.

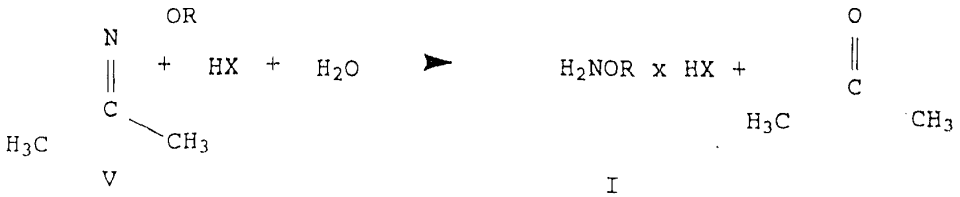
전체 반응의 개별적인 단계를 하기 반응 도식으로 요약하였다:



II



II IV V



V I

우선, 히드록실암모늄 황산염을 아세톤 및 수산화나트륨 용액과 반응시켜 구조식 (II)의 아세톤 옥심을 얻고, 이 아세톤 옥심을 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 반응에서 생성된 물을 공비적으로 제거한 후, 혼합물을 알킬화하여 일반식 (V)의 아세톤 옥심 에테르를 얻는다. 상기와 같은 방법으로 얻어진 아세톤 옥심 에테르를 추가의 정제 과정 없이 산 HX로 분해시켜, 본 발명에서 목적으로 하는 암모늄염 (Ⅰ)을 얻는다.

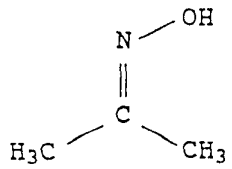
반응의 제 1 단계는 수성 매질 하에서 그 자체로 공지된 방법으로 수행하며, 이어서 용매를 사용하여 옥심 (II)를 추출한다. 추가의 정제 과정 없이, 생성물 용액을 옥심 (II)에 대해 대략 동 몰량의 수산화나트륨 용액, 예를 들어, 0.8 내지 1.2 몰, 특히 1.0 몰로 처리하여 나트륨염 (III)을 형성시키고, 톨루엔/물을 공비적으로 제거하고, 아세톤 옥심 나트륨염의 톨루엔 현탁액을 알킬화제 RY와 반응시킨다. 반응에 사용된 알킬화제는 C_1-C_6-알킬 또는 C_2-C_6-알케닐 할라이드가 유리하며, 할라이드로는 특히 클로라이드 또는 브로마이드가 유리하다. 추가로, 디메틸술페이트와 같은 디알킬 술페이트도 적당하다. R이 메틸인 암모늄염의 제조에 있어서 바람직한 알킬화제는 메틸 클로라이드이다.

알킬화제의 양은 선행 기술에 알려진 데로 사용할 수 있다. 그러나 본 발명에 따른 방법에 있어서는, 알킬화제에 비해 상대적으로 과량의 옥심염을 이용할 필요는 없다.
아세톤 옥심 에테르 (V)를 생성시키는 알킬화 반응은 140 ℃까지, 예를 들어 20 내지 140℃, 특히 30 내지 80℃; 및 0.5 내지 15 bar, 특히 1 내지 4 bar에서 수행된다.
적절한 경우, 알킬화 반응을 수행하는데 있어서 반응 촉진 효과가 있는 테트라알킬암모늄 할라이드 또는 4급 포스포늄염과 같은 상-전환 촉매를 촉매량 첨가할 수 있다. 이러한 염의 예로는 테트라부틸암모늄 브로마이드, 벤질트리메틸암모늄 클로라이드 또는 테트라부틸포스포늄 브로마이드 등이 있다.
수성 추출 후에, 옥심 에테르 (V)를 톨루엔과 같은 유기 용매 중에서 HBr, 특히 염산의 진한 수성산을 사용하여 직접 분해시키고, 아세톤, 용매 및 묽은 HX를 증류에 의해 동시에 제거한다. 반응의 말기에, 생성물 $H_2NOR \times HX$은 물에 용해된 상태로 유지되며, 이어지는 반응에 직접적으로 사용되거나 통상의 방법으로 분리시킬 수 있다.
별법으로, 옥심 에테르 (V)는 진한 산 (진한 염산)을 사용하여 톨루엔 용액으로부터 추출할 수 있으며, 이어서 증류에 의해 아세톤을 제거하면서 가열시켜 분해할 수 있다.
본 발명의 방법에 따라, R이 C_1-C_6-알킬 또는 C_2-C_6-알케닐 라디칼이며, 각 라디칼이 할로겐-치환될 수 있는 암모늄염 (I)을 제조한다. 생물학적 활성 화합물의 생성을 위한 추가의 과정으로써, C_1-C_4-알킬 및 C_2-C_4-알케닐 라디칼은 특히 할로겐치환, 예를 들어, 불소, 염소 또는 브롬에 의해 1 내지 3회 치환될 수 있으며, R이 메틸인 경우가 특히 바람직하다.
하기 실시예는 특허 청구된 방법을 설명해준다. 얻어진 총 수율은 놀랄 만큼 높으며, 실험 과정은 중간체의 단계적 제조의 단계들 보다 더 단순하다.
실시예
중간체의 분리 없이 메톡시아민 염산염을 제조하는 방법.
실시예 1
물 980 ㎖, 톨루엔 390 g, 히드록실암모늄 황산염 328 g, 50% 강도 수산화나트륨 용액 320 g 및 아세톤 232 g을 pH 5에서 약 1 시간동안 교반한다. 460 ㎖의 톨루엔을 사용하여 수상을 2회 더 추출하고, 톨루엔 추출물을 톨루엔 상에 가한다. 진한 수산화나트륨 320 g을 가한 후, 250 g의 물을 제거한다. 생성된 결정 매쉬(mash)를 210 g의 메틸 클로라이드로 50 ℃, 2 bar에서 처리하고, 혼합물을 50 ℃에서 5 시간동안 격렬하게 교반한다. 800 g의 물로 추출한 후, 톨루엔 상을 592 g의 진한 염산으로 처리하고, 톨루엔/아세톤/염산을 환류 하에 증류 제거한다. 8 시간후에, 혼합물을 냉각시키고 톨루엔 상을 분리해낸다. 수상은 전체 반응을 통해 238 g의 메톡시아민 염산염 (아세톤 기준으로 71% 수율)을 함유한다.
실시예 2
물 980 ㎖, 톨루엔 390 g, 히드록실암모늄 황산염 328 g, 50% 강도 수산화나트륨 용액 320 g 및 아세톤 232 g을 pH 5에서 약 1 시간동안 교반한다. 매회 460 ㎖의 톨루엔을 이용하여 수상을 2회 더 추출하고, 톨루엔 추출물을 톨루엔 상에 가한다. 진한 수산화나트륨 320 g을 가한 후, 250 g의 물을 제거한다. 생성된 결정 매쉬 (mash)를 1.5 g의 테트라부틸암모늄 브로마이드 및 210 g의 메틸 클로라이드 로 50 ℃, 최대 압력 2 bar에서 5시간 동안 처리하고, 혼합물을 50 ℃에서 5 시간동안 격렬하게 교반한다. 800 g의 물로 추출한 후, 톨루엔 상을 750 g의 진한 염산으로 추출하고, 생성된 산성 추출물을 최대 증류 온도 100 ℃에서 증류한다. 증류에 의해 아세톤을 완전히 제거한 후에, 잔류물을 400 g의 물로 희석한다. 생성된 30% 강도 용액은 230 g의 메톡시아민 염산염 (아세톤을 기준으로 69% 수율)을 함유한다.
문헌에 기재된 수율과의 비교
아세톤 옥심의 제법은 약 90 %의 수율을 보인다. 유럽 특허 공개 제 A 23,560 호에 따라 최적화시키면, 아세톡심 O-메틸 에테르는 62 %의 수율로 얻어진다. 유럽 특허 공개 제 A 591,798 호에 의하면, 메톡시아민 염산염을 생성시키는 분해 반응은 90 %의 수율로 일어난다. 개별 단계의 수율을 합하여 계산하면 전체 수율은 단지 50 %이다.

(57) 청구의 범위

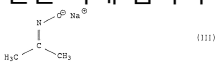
청구항 1.

중간체를 분리함이 없이
a) 아세톤을 히드록실암모늄 황산염 및 수산화나트륨 용액과 반응시켜 구조식 (II)의 아세톤 옥심을 얻고;



(II)

b) 상기와 같이 얻어진 아세톤 옥심 용액을 수산화나트륨 용액으로 처리하고 물을 완전히 제거한 다음,
c) 상기와 같이 얻어진 아세톤 옥심 나트륨염 (III)의 현탁액을 0.5 내지 15 bar 및 140℃ 이하에서, 필요에 따라 상전환 촉매 첨가하에, 일반식 (IV)의 알킬화제와 반응시켜 일반식 (V)의 아세톤 옥심 에테르를 생성시키고:



(III)

(IV)

(상기 식에서,
R은 일반식 (Ⅰ)에서와 같은 의미를 가지며; Y는 탈핵성 이탈기이다.)
d) 산 HX로 아세톤 옥심 에테르를 분해하여 일반식 (Ⅰ)의 생성물을 얻는 것 (상기 a) 내지 d)의 모든 단계에서 균질한 비극성 비양성자성 용매가 사용된다)으로 이루어진, 통합된 방식의 하기 일반식 (Ⅰ)의 0-치환된 히드록실암모늄 염의 제조 방법.

$H_2NOR \times HX$ (Ⅰ)

상기 식에서,
R은 C_1-C_6-알킬 또는 C_2-C_6-알케닐 라디칼이며, 각 라디칼은 할로겐-치환될 수 있고;
X는 염소 또는 브롬이다.

청구항 2.
제1항에 있어서, 사용되는 용매가 톨루엔, 크실렌, 헥산 또는 시클로헥산인 방법.

청구항 3.
제1항에 있어서, 사용되는 용매가 톨루엔인 방법.

청구항 4.
제1항에 있어서, 사용되는 알킬화제가 메틸 클로라이드인 방법.

청구항 5.
제1항에 있어서, 사용되는 상-전환 촉매가 테트라부틸암모늄 브로마이드인 방법.

청구항 6.
제1항에 있어서, 사용되는 산 HX가 진한 염산인 방법.

청구항 7.
제1항에 있어서, 아세톤 옥심 (II)를 거의 등 몰량의 수산화나트륨 용액과 반응시켜 나트륨염 (III)을 얻는 방법.