



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0113268
(43) 공개일자 2007년11월28일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07C 205/12 (2006.01) C07C 205/11 (2006.01)
C07C 201/12 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7022402</p> <p>(22) 출원일자 2007년10월01일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년10월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/060400
국제출원일자 2006년03월02일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/092429
국제공개일자 2006년09월08일</p> <p>(30) 우선권주장
10 2005 010 107.0 2005년03월02일 독일(DE)</p> | <p>(71) 출원인
바스프 악티엔게젤샤프트
독일 데-67056 루트빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 38</p> <p>(72) 발명자
앵겔, 스테판
독일 55268 니더-올름 피니그스베르케르스트라쎄 103아
오베르딩, 탄자
브라질 피쿠에테-에스피-브라질 12620-000 77 엠. 마짜렐로</p> <p>(74) 대리인
양영준, 위혜숙</p> |
|--|---|

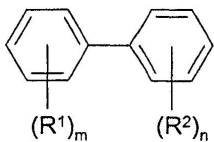
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 치환된 비페닐의 제조 방법

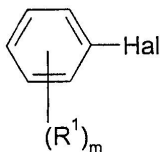
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 비페닐의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 a) 산화수 0의 팔라듐을 함유한 팔라듐-트리아릴포스핀 또는 팔라듐-트리알킬포스핀 착물, b) 착물 리간드로서의 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀 존재 하의 팔라듐의 염 또는 c) 임의로는 용매 중에서 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀의 존재 하에 기재 상에 적용된 금속성 팔라듐으로 이루어진 균 중에서 선택된 팔라듐 촉매, 및 염기의 존재 하에서 하기 화합물 (II)를 하기 디페닐붕소산 (III)과 반응시키는 것을 특징으로 한다.

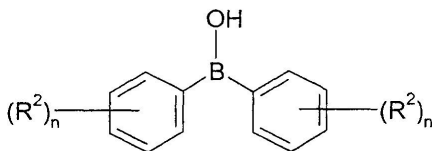
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서, R¹은 니트로, 아미노 또는 NHR³이고; R²는 CN, NO₂, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬 할라이드, C₁-C₆ 알킬카르보닐 또는 페닐이고; R³은 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐 또는 C₂-C₄ 알키닐이고; m은 1 또는 2이고; n은 0 내지 3이다.

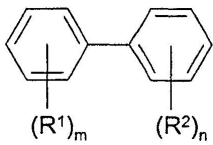
특허청구의 범위

청구항 1

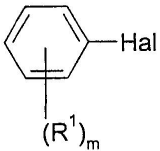
a) 산화수 0의 팔라듐을 함유한 팔라듐-트리아릴포스핀 또는 팔라듐-트리알킬포스핀 착물, b) 착물 리간드로서의 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀 존재 하의 팔라듐의 염 또는 c) 적절한 경우 용매 중에서 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀 존재 하에 지지체에 적용된 금속성 팔라듐

의 군으로부터 선택된 팔라듐 촉매(여기서, 사용되는 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀은 치환될 수 있음), 및 염기의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 디페닐붕소산과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 치환된 비페닐의 제조 방법.

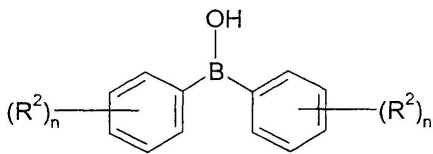
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

R^1 은 니트로, 아미노 또는 NHR^3 이고,

R^2 는 시아노, 니트로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐, C_2-C_6 -알키닐, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -할로알킬, (C_1-C_6 -알킬)카르보닐 또는 페닐이고,

R^3 은 C_1-C_4 -알킬, C_2-C_4 -알케닐 또는 C_2-C_4 -알키닐이고,

m은 1 또는 2이며, 여기서 m이 2인 경우, 두 개의 R^1 라디칼은 상이한 정의를 가질 수 있고,

n은 0, 1, 2 또는 3이며, 여기서 n이 2 또는 3인 경우, 두 개의 R^2 라디칼은 상이한 정의를 가질 수 있고,

Hal은 할로젠이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 사용되는 화합물 (II)가 2-니트로클로로벤젠인 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 출발 화합물 (III)이, 4-위치에서만 치환된 디페닐붕소산인 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 4-위치의 유일한 치환기로서 불소, 염소 또는 메틸기를 함유하는 디페닐붕소산(III)을 사용하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 출발 화합물(III)이 디(4-클로로페닐)붕소산인 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 사용되는 제1항에 따른 팔라듐 촉매 a)가 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 테트라키스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐인 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항에 따른 팔라듐 촉매 b)를 사용하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 사용되는 제1항에 따른 팔라듐 촉매 c)가, 페닐기가 총 1 내지 3개의 술포네이트기에 의해 치환된 트리페닐포스핀 존재 하의 활성탄소 상의 금속성 팔라듐인 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 사용되는 팔라듐 촉매 b)의 염이 팔라듐 클로라이드, 팔라듐 아세테이트 또는 비스아세토니트릴팔라듐 클로라이드인 것인 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 팔라듐염 1 당량 당 6 내지 60 당량의 트리페닐포스핀이 사용되는 팔라듐 촉매 b)를 사용하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 화합물(II)를 기준으로 0.001 내지 1.0 몰%의 팔라듐 촉매를 사용하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 반응을 50 내지 120 °C의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 반응을 물과 유기 용매의 혼합물 중에서 수행하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 사용되는 유기 용매가 에테르인 것인 방법.

청구항 15

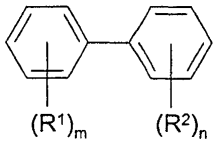
제1항에 있어서, 반응을 1 내지 6 bar의 압력에서 수행하는 방법.

명세서

기술분야

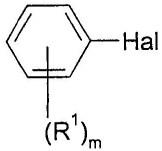
- <1> 본 발명은 a) 산화수 0의 팔라듐을 함유한 팔라듐-트리아릴포스핀 또는 팔라듐-트리알킬포스핀 착물, b) 착물 리간드로서의 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀 존재 하의 팔라듐의 염 또는 c) 적절한 경우 용매 중에서 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀 존재 하에 지지체에 적용된 금속성 팔라듐
- <2> 의 군으로부터 선택된 팔라듐 촉매, 및 염기의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 디페닐붕소산과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 치환된 비페닐의 제조 방법에 관한 것으로, 여기서 사용되는 트리아릴포스핀 또는 트리알킬포스핀은 치환될 수 있다.

화학식 I



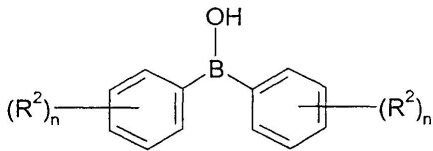
<3>

화학식 II



<4>

화학식 III



<5>

<6>

상기 식에서,

<7>

R¹은 니트로, 아미노 또는 NHR³이고,

<8>

R²는 시아노, 니트로, 할로젠, C₁-C₆-알킬, C₂-C₆-알케닐, C₂-C₆-알키닐, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-할로알킬, (C₁-C₆-알킬)카르보닐 또는 페닐이고,

<9>

R³은 C₁-C₄-알킬, C₂-C₄-알케닐 또는 C₂-C₄-알키닐이고,

<10>

m은 1 또는 2이며, 여기서 m이 2인 경우, 두 개의 R¹ 라디칼은 상이한 정의를 가질 수 있고,

<11>

n은 0, 1, 2 또는 3이며, 여기서 n이 2 또는 3인 경우, 두 개의 R² 라디칼은 상이한 정의를 가질 수 있고,

<12>

Hal은 할로젠이다.

배경 기술

<13>

문헌 [Tetrahedron Lett. 32, page 2277 (1991)]에는, [1,4-비스(디페닐포스핀)-부탄]팔라듐(II) 디클로라이드 촉매를 사용한 페닐붕소산과 클로로벤젠간의 커플링 반응이 단지 28%의 수율로 진행된다고 기술되어 있다.

<14>

EP-A 0 888 261에는, 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 클로로니트로벤젠을 페닐붕소산과 반응시킴으로써 니트로비페닐을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 이 방법에서는 매우 높은 촉매 농도가 필요하다.

발명의 상세한 설명

<15>

따라서, 본 발명의 목적은 감소된 팔라듐 촉매 농도로 작동하고, 산업적 규모로 이행될 수 있으며, 치환된 비페닐을 위치선택적으로 제조하기 위한 경제적으로 유효한 방법을 제공하는 것이다.

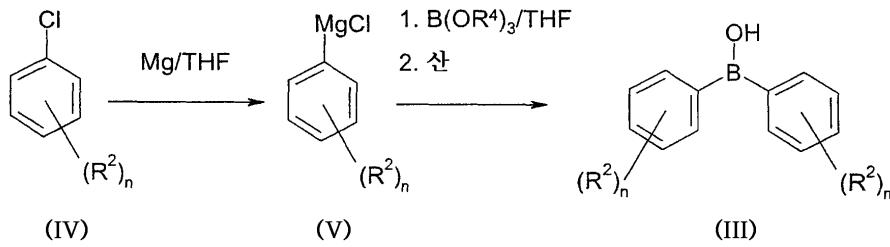
<16>

이에, 본 발명자들은 서두에 정의한 방법을 발견하였다.

<17>

하기 반응식 1에 따라 용매로서 테트라히드로푸란 중에서 임의로 치환된 페닐마그네슘 클로라이드 (V)와 트리알킬 보레이트, 바람직하게는 트리메틸 보레이트와의 반응에 의해 디페닐붕소산 (III)을 얻는다.

반응식 1



<18>

<19> 상기 식에서, R⁴는 C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 메틸이다.

<20> 사용된 클로로벤젠 (IV)을 기준으로 단지 0.7 당량의 트리알킬 보레이트를 사용하는 것이 디페닐붕소산 (III)의 고수율을 위해 필수적이다. 약 1.1 당량의 트리알킬 보레이트의 사용은 EP-A 0 888 261에 기술된 바와 같이 페닐붕소산을 생성한다.

<21> 상기 트리알킬 보레이트 사용량의 감소는 니트로비페닐 (I)의 제조와 관련하여 몇 가지 놀라운 이점을 가진다. 시공간 수율이 증가한다. 고가의 트리메틸 보레이트 양의 감소의 결과로서 공급원료 비용이 줄어든다. EP-A 0 888 261에서 사용된 페닐붕소산과 달리, 디페닐붕소산 (III)은 테트라히드로푸란에 가용성이어서, 반응 동안에 열 제거가 개선되고, 냉각 용량의 소비가 줄어든다. 또한, 이는 더 높은 공정 안정성을 초래한다.

<22> 상기 공정 단계에서 반응 온도는 10 내지 30 °C, 바람직하게는 15 내지 25 °C이다.

<23> 본 발명에 따른 방법에 의해 제조된 치환된 비페닐은 바람직하게는,

<24> R¹이 니트로, 아미노, 메틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 알릴아미노 또는 프로파르길아미노이고, 보다 바람직하게는 니트로, 아미노 또는 메틸아미노, 가장 바람직하게는 니트로 또는 아미노이고;

<25> R²가 시아노, 니트로, 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 알릴, 프로파르길, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸 또는 페닐, 보다 바람직하게는 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시, 가장 바람직하게는 불소 또는 염소 이고;

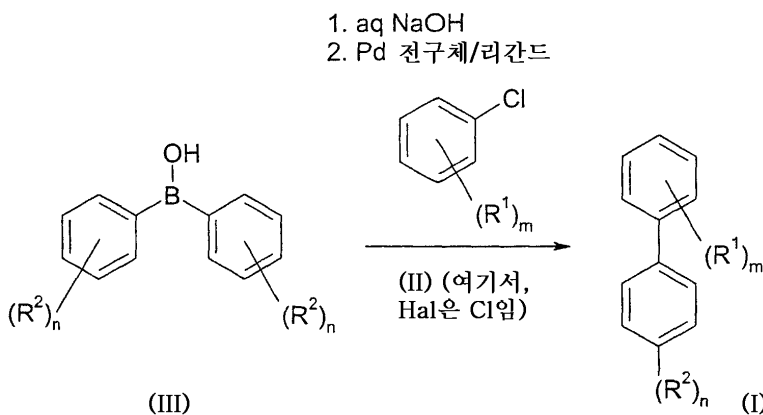
<26> R³이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 알릴 또는 프로파르길, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 알릴, 가장 바람직하게는 메틸이고;

<27> m이 1이고;

<28> n이 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0 또는 1, 가장 바람직하게는 1이다.

<29> 후속 균질 촉매적 스즈키(Suzuki) 비아릴 크로스-커플링은 하기 반응식 2에 따라 수행한다.

반응식 2



<30>

- <31> R^2 및 n 이 각각 상기 정의한 바와 같은 화학식 III의 디페닐붕소산으로부터 출발하는 것이 바람직하다.
- <32> 추가의 바람직한 출발 물질은, n 이 0 또는 1, 특히 1인 디페닐붕소산 (III)이다.
- <33> 출발 화합물 (III)으로서 디(4-메틸페닐)붕소산, 디(4-플루오로페닐)붕소산, 특히 디(4-클로로페닐)붕소산이 매우 특히 바람직하다.
- <34> 니트로기 또는 아미노기 하나($m=1$)를 함유하는 화합물 (II), 특히 4-니트로클로로벤젠 또는 4-아미노클로로벤젠, 특별히 2-니트로클로로벤젠 또는 2-아미노클로로벤젠로부터 출발하는 것이 바람직하다.
- <35> 화합물 (II)는 디페닐붕소산 (III) (디페닐붕소산 당량)을 기준으로 보통은 등몰량으로, 바람직하게는 최대 20% 과량으로, 바람직하게는 최대 50% 과량으로 사용한다.
- <36> 사용되는 염기는 유기 염기, 예를 들어 3차 아민일 수 있다. 예를 들어, 트리에틸아민 또는 디메틸시클로헥실아민을 사용하는 것이 바람직하다.
- <37> 사용되는 염기는 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 토금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 토금속 탄산염, 알칼리 금속 중탄산염, 알칼리 금속 아세테이트, 알칼리 토금속 아세테이트, 알칼리 금속 알콕시드 및 알칼리 토금속 알콕시드이다(혼합물로, 특히 개별적으로 사용함).
- <38> 특히 바람직한 염기는 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 토금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 토금속 탄산염 및 알칼리 금속 중탄산염이다.
- <39> 특히 바람직한 염기는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화나트륨 및 수산화칼륨, 및 또한 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 금속 중탄산염, 예를 들어 탄산리튬, 탄산나트륨 및 탄산칼륨이다.
- <40> 본 발명에 따른 방법에서 염기는 바람직하게는, 디페닐붕소산 (III)을 기준으로 100 내지 500 몰%, 보다 바람직하게는 150 내지 400 몰%의 분율로 사용한다.
- <41> 적합한 팔라듐 촉매는, 산화수 0의 팔라듐을 함유한 팔라듐-리간드 착물; 착물 리간드 존재 하의 팔라듐의 염; 또는 적절한 경우 바람직하게는 착물 리간드의 존재 하에 지지체에 적용된 금속성 팔라듐이다.
- <42> 적합한 착물 리간드는, 아릴 고리가 임의로 치환될 수 있는 트리아릴포스핀 및 트리알킬포스핀과 같은 비하전된 리간드, 예컨대 트리페닐포스핀 (TPP), 디-1-아다만틸- n -부틸포스핀, 트리-*tert*-부틸포스핀 (TtBP) 또는 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐이다.
- <43> 아울러, 문헌에는 또한 특히 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)-4,5- H_2 -이미다졸리움 클로라이드 (예를 들어, 문헌 [G. A. Grasa et al., Organometallics 2002, 21, 2866] 참조) 및 트리스(2,4-디-*tert*-부틸페닐) 포스파이트 (문헌 [A. Zapf et al., Chem. Eur. J. 2000, 6, 1830] 참조)를 포함하는 기타 구조적 부류로부터의 반응성 착물 리간드가 더 기술되어 있다.
- <44> 테트라- n -부틸암모늄 브로마이드 (TBAB)와 같은 4차 암모늄염을 첨가함으로써 착물 리간드의 반응성을 증진시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [D. Zim et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8199] 참조).
- <45> 필요한 경우, 술폰산 또는 술폰산염 기, 카르복시산 또는 카르복시산염 기, 포스폰산, 포스포늄 또는 포스폰산염 기, 피알킬암모늄, 히드록시 및 폴리에테르 기와 같은 다양한 치환기에 의해 팔라듐 착물의 수용해도를 개선시킬 수 있다.
- <46> 산화수 0의 팔라듐을 함유한 팔라듐-리간드 착물 중에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 추가의 테트라키스[트리(*o*-톨릴)포스핀]팔라듐을 사용하는 것이 바람직하다.
- <47> 착물 리간드의 존재 하에 사용되는 팔라듐의 염에서, 팔라듐은 보통 두 가지의 양의 산화수로 존재한다. 팔라듐 클로라이드, 팔라듐 아세테이트 또는 비스아세트니트릴팔라듐 클로라이드를 사용하는 것이 바람직하다. 팔라듐 클로라이드를 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- <48> 일반적으로, 6 내지 60, 바람직하게는 15 내지 25 당량의 상기 언급된 착물 리간드, 특히 트리페닐포스핀 및 트리-*tert*-부틸포스핀을 1 당량의 팔라듐염과 화합시킨다.
- <49> EP-A 0 888 261에는, 팔라듐 촉매 1 당량 당 2 내지 6 당량의 트리페닐포스핀을 사용하는 것이 기술되어 있다. 리간드의 지나친 과잉 사용은 일반적으로 촉매 활성 착물의 비활성화를 초래할 것으로 예상되므로 상기 문헌의

단점으로 보인다(예를 들어, 문헌 [J. Hassan et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359] 참조).

- <50> 따라서, 적은 촉매 사용량과 함께 착물 리간드를 상당한 과량으로 사용하면 본 발명의 공정의 전체 수율이 증가하고 이에 따라 경제적 유효성이 개선된다는 것은 놀라운 사실이다.
- <51> 금속성 팔라듐은 바람직하게는 미분 형태로 또는 지지체 물질 상에서, 예를 들어 활성탄소 상의 팔라듐, 알루미늄 상의 팔라듐, 탄산바륨 상의 팔라듐, 황산바륨 상의 팔라듐, 탄산칼슘 상의 팔라듐, 몬모릴로나이트와 같은 알루미늄실리케이트 상의 팔라듐, SiO₂ 상의 팔라듐, 및 탄산칼슘 상의 팔라듐의 형태로 사용하고, 각 경우에서 팔라듐 함량은 0.5 내지 12 중량%이다. 팔라듐 및 지지체 물질 이외에, 이들 촉매는 추가의 도판트, 예를 들어 납을 포함할 수 있다.
- <52> 지지체에 적용된 금속성 팔라듐을 적절한 경우 사용할 때, 상기 언급된 착물 리간드를 사용하는 것이 또한 특히 바람직하고, 착물 리간드로서, 트리페닐포스핀의 페닐기가 바람직하게는 총 1 내지 3개의 술포네이트기에 의해 치환된 트리페닐포스핀 존재 하의 활성탄소 상의 팔라듐을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- <53> 본 발명에 따른 방법에서, 팔라듐 촉매는 화합물 (II)를 기준으로 0.001 내지 1.0 몰%, 바람직하게는 0.005 내지 0.5 몰%, 또는 0.01 내지 0.5 몰%, 특히 0.005 내지 0.05 몰%의 저분율로 사용한다.
- <54> 착물 리간드의 많은 사용량과 함께 팔라듐염의 적은 사용량으로, 본 방법은 종래 문헌 방법들에 비해 상당한 비용상 이점을 갖게 된다.
- <55> 본 발명에 따른 방법은 수성 상 및 고체 상(즉, 촉매)으로 이루어진 2상(biphasic) 계에서 수행할 수 있다. 그 경우, 수성 상은 물 이외에 수용성 유기 용매를 또한 포함할 수 있다.
- <56> 본 발명에 따른 방법에 적합한 유기 용매는 에테르, 예컨대 디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 및 *tert*-부틸 메틸 에테르, 탄화수소, 예컨대 *n*-헥산, *n*-헵탄, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔 및 크실렌, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 에틸렌 글리콜, 1-부탄올, 2-부탄올 및 *tert*-부탄올, 케톤, 예컨대 아세톤, 에틸 메틸 케톤 및 이소부틸 메틸 케톤, 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 *N*-메틸피롤리돈이다(각 경우에서, 개별적으로 또는 혼합물로 사용가능함).
- <57> 바람직한 용매는 에테르, 예컨대 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 및 디옥산, 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 톨루엔 및 크실렌, 알콜, 예컨대 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올 및 *tert*-부탄올이다(각 경우에서, 개별적으로 또는 혼합물로 사용가능함).
- <58> 본 발명에 따른 방법의 특히 바람직한 변형에서, 물, 1종 이상의 비수용성 용매 및 1종 이상의 수용성 용매, 예를 들어, 물 및 디옥산의 혼합물, 또는 물 및 테트라히드로푸란의 혼합물, 또는 물, 디옥산 및 에탄올의 혼합물, 또는 물, 테트라히드로푸란 및 메탄올의 혼합물, 또는 물, 톨루엔 및 테트라히드로푸란의 혼합물, 바람직하게는 물 및 테트라히드로푸란의 혼합물, 또는 물, 테트라히드로푸란 및 메탄올의 혼합물을 사용한다.
- <59> 용매의 총량은 보통 화합물 (II)의 1몰 당 3000 내지 500 g, 바람직하게는 2000 내지 700 g이다.
- <60> 적절하게는, 화합물 (II), 디페닐붕소산 (III), 염기 및 촉매량의 팔라듐 촉매를, 물 및 1종 이상의 불활성 유기 용매의 혼합물에 첨가하고, 50 °C 내지 120 °C, 바람직하게는 70 °C 내지 110 °C, 보다 바람직하게는 90 °C 내지 100 °C의 온도에서 1 내지 50시간, 바람직하게는 2 내지 24시간 동안 교반함으로써 공정을 수행한다.
- <61> 사용된 용매 및 온도에 따라, 압력은 1 bar 내지 6 bar, 바람직하게는 1 bar 내지 4 bar로 한다.
- <62> 물 및 테트라히드로푸란 중에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다.
- <63> 이러한 공정에 적합한 통상의 장치에서 반응을 수행할 수 있다.
- <64> 반응의 완결 시, 고체로서 얻어진 팔라듐 촉매는 예를 들어 여과에 의해 제거하고, 용매 또는 용매들로부터 조 생성물을 분리한다.
- <65> 완전 수용성은 아닌 생성물의 경우에는, 수성 상의 분리 중에 수용성 팔라듐 촉매 또는 착물 리간드를 조 생성물로부터 완전히 제거한다.
- <66> 이어서, 당업자에게 공지되고 특정 생성물에 대해 적절한 방법, 예를 들어 재결정, 증류, 승화, 대역 용융, 용융 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 추가의 정제를 시행할 수 있다.
- <67> 본 발명에 따른 방법에 의해, 예를 들어

- <68> 4-클로로-2-니트로비페닐,
- <69> 4'-클로로-2-아미노비페닐,
- <70> 4'-플루오로-2-니트로비페닐,
- <71> 4'-플루오로-2-아미노비페닐,
- <72> 4'-메틸-2-니트로비페닐,
- <73> 4'-메틸-2-아미노비페닐,
- <74> 4'-메톡시-2-니트로비페닐,
- <75> 4'-메톡시-2-아미노비페닐,
- <76> 4'-브로모-2-니트로비페닐,
- <77> 4'-브로모-2-아미노비페닐,
- <78> 3'-플루오로-2-니트로비페닐,
- <79> 3'-플루오로-2-아미노비페닐,
- <80> 3'-클로로-2-니트로비페닐,
- <81> 3'-클로로-2-아미노비페닐,
- <82> 3'-브로모-2-니트로비페닐,
- <83> 3'-브로모-2-아미노비페닐,
- <84> 3'-메틸-2-니트로비페닐,
- <85> 3'-메틸-2-아미노비페닐,
- <86> 3'-메톡시-2-니트로비페닐,
- <87> 3'-메톡시-2-아미노비페닐,
- <88> 4'-페닐-2-니트로비페닐,
- <89> 4'-페닐-2-아미노비페닐,
- <90> 4'-트리플루오로메틸-2-니트로비페닐,
- <91> 4'-트리플루오로메틸-2-아미노비페닐,
- <92> 4'-플루오로-4-니트로비페닐,
- <93> 4'-플루오로-4-아미노비페닐,
- <94> 4'-클로로-4-니트로비페닐,
- <95> 4'-클로로-4-아미노비페닐,
- <96> 4'-브로모-4-니트로비페닐,
- <97> 4'-브로모-4-아미노비페닐,
- <98> 4'-메틸-4-니트로비페닐,
- <99> 4'-메틸-4-아미노비페닐,
- <100> 4'-시아노-4-니트로비페닐,
- <101> 4'-시아노-4-아미노비페닐,
- <102> 2-니트로비페닐,
- <103> 2-아미노비페닐,

- <104> 4-니트로비페닐,
- <105> 4-아미노비페닐을 제조할 수 있다.
- <106> 본 발명에 따른 방법은 화합물 I을 매우 양호한 순도 및 매우 높은 양적 수율로 제공한다.
- <107> 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 비페닐은, 살진균성 곡물 보호 활성 성분의 중간체이기도 한 치환된 비페닐아민의 전구체로서 적합하다(예를 들어, EP-A 545 099 참조).

실시예

- <108> 4'-클로로-2-니트로비페닐의 합성
- <109> 실시예 1: 디-(4-클로로페닐)붕소산
- <110> 120 g의 트리메틸 보레이트와 590 g의 테트라히드로푸란의 용액을 11 °C로 냉각시켰다. 여기에, 테트라히드로푸란 중의 4-클로로페닐마그네슘 클로라이드의 용액(20 중량%) 1000 g을 계량하여 2시간 이내에 넣었다. 그 동안에 온도는 20 내지 21 °C이었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 20 °C에서 1시간 동안 더 교반하였다.
- <111> 이어서, 반응 혼합물을 염산 수용액(10%) 621 g으로 처리하고, 40 °C에서 30분 동안 교반하였다. 상 분리 후, 테트라히드로푸란 중의 디(4-클로로페닐)붕소산의 용액 1500 g을 얻었다 (전환율 87%). 유기 상을 조생성물로서 더 가공할 수 있거나, 또는 디(4-클로로페닐)붕소산을 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다.
- <112> 실시예 2: 디(4-클로로페닐)붕소산과 1-클로로-2-니트로벤젠의 반응
- <113> 먼저, 오토클레이브를 15 내지 20 °C에서 수산화나트륨 수용액(20 중량%) 240 g으로 충전시켰다. 여기에, 디옥산 중의 디(4-클로로페닐)붕소산의 용액(9 내지 10 중량%) 539 g을 계량하여 18 내지 22 °C에서 26분 이내에 넣었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 18 내지 22 °C에서 40분 동안 교반하였다. 디옥산 중의 트리페닐포스핀의 용액(50 중량%) 2.4 g을 반응 용액에 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 18 내지 22 °C에서 30분 동안 교반하였다. 마지막으로, 117 mg의 (비스아세토니트릴)팔라듐(II) 클로라이드 및 84 g의 1-클로로-2-니트로벤젠을 반응 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 11.5시간 동안 100 °C로 가열하였다. 그 동안에 압력은 3.7 bar로 상승하였다.
- <114> 디(4-클로로페닐)붕소산의 완전한 반응 후, 반응 용액을 40 내지 45 °C로 냉각시키고, 압력용기를 표준압력으로 감압시켰다. 반응 용액을 염산 수용액(10 중량%) 250 g으로 추출하였다. 상 분리 후, 디옥산 중의 4-클로로-2'-니트로비페닐의 용액을 얻었다 (전환율 99%). 감압 하에서 증류에 의해 디옥산을 제거하고, 용융 결정화에 의해 4-클로로-2'-니트로비페닐을 분리할 수 있었다.
- <115> 실시예 3: 디(4-클로로페닐)붕소산과 1-클로로-2-니트로벤젠의 반응
- <116> 먼저, 오토클레이브를 15 내지 20 °C에서 수산화나트륨 수용액(20 중량%) 495 g으로 충전시켰다. 여기에, 테트라히드로푸란 중의 디(4-클로로페닐)붕소산의 용액(11 중량%) 1000 g을 계량하여 18 내지 22 °C에서 30분 이내에 넣었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 18 내지 22 °C에서 30분 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 중의 트리페닐포스핀의 용액(50 중량%) 3.5 g을 반응 용액에 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 20 내지 21 °C에서 30분 동안 교반하였다. 마지막으로, 용융된 1-클로로-2-니트로벤젠 (227 g) 중의 팔라듐(II) 클로라이드 0.9 g을 반응 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 6 내지 8시간 동안 100 °C로 가열하였다. 그 동안에 오토클레이브 내의 압력은 3.0 bar로 상승하였다.
- <117> 디(4-클로로페닐)붕소산의 완전한 반응 후, 오토클레이브를 표준압력으로 감압시키고, 반응 용액을 40 내지 50 °C로 냉각시켰다. 반응 용액을 염산 수용액(10 중량%) 450 g으로 추출하였다. 상 분리 후, 테트라히드로푸란 중의 4-클로로-2'-니트로비페닐의 용액을 얻었다 (전환율 99%).
- <118> 실시예 4: 디-(4-클로로페닐)붕소산과 1-클로로-2-니트로벤젠의 반응
- <119> 먼저, 4구 플라스크(4 l)를 20 °C에서 수산화나트륨 수용액(22 중량%) 770 g으로 충전시켰다. 여기에 테트라히드로푸란 중의 디(4-클로로페닐)붕소산의 용액(13 중량%) 2045 g을 계량하여 20 °C에서 30분 이내에 넣었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 20 °C에서 30분 동안 교반하였다. 9.8 g의 트리페닐포스핀, 1.7 g의 팔라듐(II) 클로라이드 및 273 g의 용융된 1-클로로-2-니트로벤젠을 반응 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 20시간 동

안 환류 온도로 가열하였다.

<120> 4-클로로페닐붕소산의 완전한 반응 후, 반응 용액을 40 °C로 냉각시키고 나서, 염산 수용액(35 중량%) 255 g으로 추출하였다. 상 분리 후, 테트라히드로푸란 중의 4-클로로-2'-니트로비페닐의 용액을 얻었다 (전환율 99%).

<121> 실시예 5: 4-클로로페닐붕소산과 1-클로로-2-니트로벤젠의 반응

<122> 먼저, 반응기(4 m³)를 18 내지 22 °C에서 테트라히드로푸란 중의 4-클로로페닐붕소산의 용액(13 중량%) 1773 kg으로 충전시켰다. 수산화나트륨 수용액(25 중량%) 538 kg 및 물 140 kg을 계량하여 22 내지 30 °C에서 교반하면서 20분 이내에 넣었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 22 내지 25 °C에서 30분 동안 교반하였다. 2.28 kg의 트리페닐포스핀, 372 g의 팔라듐(II) 클로라이드 및 252 kg의 용융된 1-클로로-2-니트로벤젠을 반응 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 18시간 동안 66 °C로 가열하였다. 4-클로로페닐붕소산의 완전한 반응 후, 반응 용액을 45 °C로 냉각시키고, 염산 수용액(10 중량%) 794 kg으로 추출하였다. 상 분리 후, 테트라히드로푸란 중의 4-클로로-2'-니트로비페닐의 용액을 얻었다 (전환율 99%).

<123> 실시예 6: 디(4-클로로페닐)붕소산과 1-클로로-2-니트로벤젠의 반응

<124> 먼저, 오토클레이브를 15 °C에서 수산화나트륨 수용액(20 중량%) 177 g으로 충전시켰다. 여기에, 테트라히드로푸란 중의 디(4-클로로페닐)붕소산의 용액(9 내지 10 중량%) 415 g을 계량하여 18 내지 20 °C에서 30분 이내에 넣었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 18 내지 20 °C에서 30분 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 중의 트리-tert-부틸포스핀의 용액(50 중량%) 0.24 g을 반응 용액에 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 18 내지 20 °C에서 30분 동안 교반하였다. 마지막으로, 염산 수용액 (10 중량%) 중의 팔라듐(II) 클로라이드의 용액 (10 중량%) 104 mg, 및 테트라히드로푸란 중의 1-클로로-2-니트로벤젠의 용액 (85 중량%) 91 g을 반응 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 12시간 동안 100 °C로 가열하였다. 그 동안에 압력은 3.5 bar로 상승하였다.

<125> 디(4-클로로페닐)붕소산의 완전한 반응 후, 반응 용액을 40 내지 50 °C로 냉각시키고, 압력용기를 표준압력으로 감압시켰다. 반응 용액을 염산 수용액(10 중량%) 125 g으로 추출하였다. 상 분리 후, 테트라히드로푸란 중의 4-클로로-2'-니트로비페닐의 용액을 얻었다 (전환율 85%).

<126> 실시예 7: 디(4-클로로페닐)붕소산과 1-브로모-2-아닐린의 반응

<127> 먼저, 오토클레이브를 20 °C에서 수산화나트륨 수용액(20 중량%) 240 g으로 충전시켰다. 여기에, 테트라히드로푸란 중의 디(4-클로로페닐)붕소산의 용액(9 내지 10 중량%) 539 g을 계량하여 20 °C에서 30분 이내에 넣었다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 20 °C에서 30분 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 중의 트리페닐포스핀의 용액(50 중량%) 1.3 g을 반응 용액에 첨가하였다. 완전히 첨가한 후, 반응 용액을 20 °C에서 30분 동안 교반하였다. 마지막으로, 염산 수용액 (10 중량%) 중의 팔라듐(II) 클로라이드의 용액 (10 중량%) 320 mg, 및 테트라히드로푸란 중의 1-브로모-2-아닐린의 용액(85 중량%) 108 g을 반응 용액에 첨가하였다. 반응 용액을 12시간 동안 100 °C로 가열하였다. 그 동안에 압력은 3.5 bar로 상승하였다.

<128> 디(4-클로로페닐)붕소산의 완전한 반응 후, 반응 용액을 40 내지 50 °C로 냉각시키고, 압력용기를 표준압력으로 감압시켰다. 상 분리 후, 유기 상을 수산화나트륨 수용액 (20 중량%) 100 g으로 추출하였다. 테트라히드로푸란 중의 4-클로로-2'-니트로비페닐의 용액을 얻었다 (전환율 85%). 감압 하에서 증류에 의해 테트라히드로푸란을 제거하고, 결정화에 의해 4-클로로-2'-니트로비페닐을 단리할 수 있었다.