



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월28일

(11) 등록번호 10-1983364

(24) 등록일자 2019년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 209/78 (2006.01) C07C 209/86 (2006.01)

C07C 209/90 (2006.01) C07C 211/52 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 209/78 (2013.01)

C07C 209/86 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0176386

(22) 출원일자 2017년12월20일

심사청구일자 2017년12월20일

(56) 선행기술조사문헌

JP2000327636 A

KR1020100025876 A

Jose Barluenga 등, J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN., 1984, pp. 1334 및 1335

(73) 특허권자

주식회사 창발켄텍

대전광역시 유성구 대학로 99, 405호(궁동, 충남대학교자연과학대학기초2호관)

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

염을균

대전광역시 서구 원도안로 100, 103동 304호(도안동, 도안 베르디움)

문경운

대전광역시 유성구 유성대로 1741, 109동 1203호(전민동, 세종아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김지은

(54) 발명의 명칭 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 할로젠이 치환된 아닐린으로부터 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법을 이용하여 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 경우, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨과 같은 화학적 안정성이 우수한 저가의 염기를 사용하므로, 기존의 화학적 안정성이 낮고 값비싼 메톡사이드나트륨을 사용하지 않고도 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 것이 가능하므로, 제조공정에서 비용을 절감시킬 수 있으며 고수율 및 고순도의 N-메틸아닐린을 제조할 수 있어, 제조제 메타미포프 합성을 위한 원료로서 대량생산에 유용하다.

(52) CPC특허분류

C07C 209/90 (2013.01)

C07C 211/52 (2013.01)

(72) 발명자

박아름

전라북도 군산시 미장남로 10, 113동 304호(
미장동, 군산미장아이파크)

박승영

전라북도 군산시 미장남로 10, 112동 702호(
미장동, 군산미장아이파크)

최성민

충청남도 계룡시 두마면 사계로 101, 106동 1001
호(계룡 더샵 아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 C0395199

부처명 중소벤처기업청

연구관리전문기관 중소기업기술정보진흥원

연구사업명 기업부설 연구소 신규설치 사업

연구과제명 작물보호제 메타미포프 중간체인 N-Methyl-2-Fluoroaniline의 제조공정 개발

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교산학협력단

연구기간 2016.05.01 ~ 2018.04.30

명세서

청구범위

청구항 1

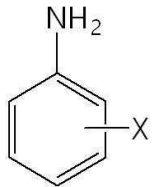
(1공정) 하기 화학식 1로 표시되는 할로젠이 치환된 아닐린과 파라포름알데하이드, 메탄올, 및, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨 중에서 선택되는 염기를 혼합하여, 밀폐된 조건하에서 60~100℃의 온도로 1~24시간 동안 반응하는 단계;

(2공정) 상기 1공정의 반응물을 0~10℃로 냉각한 다음 수소화붕소나트륨을 혼합하여 밀폐된 조건하에서 60~100℃의 온도로 0.5~2시간 동안 반응하는 단계; 및

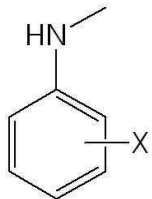
(3공정) 상기 2공정의 반응물에 물 및 유기용매를 혼합한 다음, 유기 층만을 취하여 하기 화학식 2의 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 추출하여 얻는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 제조방법.

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1 및 2에서, X는 할로젠이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 할로젠은 불소, 염소 및 브롬으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 1공정은 할로젠이 치환된 아닐린 1 내지 2 몰당량과 파라포름알데하이드 1.5 내지 3 몰당량, 및, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨 중에서 선택되는 염기 2 내지 4 몰당량인 것을 특징으로 하는 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 제조방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 3공정의 유기용매는 에틸아세테이트인 것을 특징으로 하는 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아닐린(aniline)은 벤젠의 수소 하나가 아민(amine)으로 치환된 화합물이며 아미노벤젠 또는 페닐아민이라고도 한다. 상온에서 특유한 냄새가 나고 무색투명한 액체이며, 물에는 약간 녹고 에탄올, 에테르, 벤젠 등의 유기 용매에는 잘 녹는다.

[0003] 또한, 아닐린은 벤젠과 함께 유기화학 및 화학공업상 가장 중요시되는 화합물로서, 상업적으로 중요한 아진(azine), 아조(azo), 아족시(azoxy) 등의 많은 염료의 제조에 사용되며, 전기전도성을 가지고 있기 때문에 유기 태양전지, 투명 전도막과 같은 전도성고분자의 원료로도 사용된다. 아세틸화된 에톡시아닐린인 페나세틴(phenacetin)은 진통해열제로 알려져 있으며 이외에도 바이오센서, 금속촉매의 중합체, 농약 등의 주원료로 제조되고 있다. 2,3-디플루오로아닐린은 전자 재료, 의약 및 농약의 제조 원료로서 유용하며, N-메틸아닐린은 중간 농약, 염료 중간체 및 의약 중간체로서 유용하고, 2-플루오로-N-메틸아닐린은 사람 및 가축에게 환경독성이 매우 낮고, 각종 환경영향평가에서 위해성이 매우 낮은 친환경 제초제인 메타미포프(metamifop)의 합성을 위한 중간체 및 의약의 중간체로 사용되고 있다.

[0004] N-메틸아닐린을 제조하는 방법으로써, 매우 낮은 온도에서 n-부틸리튬이나 수소화나트륨을 이용한 아민의 수소를 제거하여 합성하는 방법, 유기산인 포름산 및 아세트산을 이용한 저온 환원반응을 통해 메틸기를 치환하는 방법 및 고온 고압 조건에서의 니켈촉매를 통한 합성 방법 등이 보고되었다. 그러나, 상기 N-메틸아닐린을 제조하는 방법 중, n-부틸리튬이나 수소화나트륨을 사용하는 경우, 수율이 낮고 특수한 반응기와 화재의 위험성이 있는 강염기를 사용하기 때문에 효율적이지 못하다. 또한, 유기산인 포름산 및 아세트산을 이용한 저온 환원반응은 반응물질이 수분에 매우 민감하게 작용하여 분해나 수화될 수 있으므로 공정에서 까다로운 조건을 요구하며, 니켈촉매를 통한 반응은 높은 수율을 갖지만 매우 높은 고온 고압조건에서 반응이 진행되어 특수 고압시설을 갖춰야 하기 때문에 비용 측면에서 용이하지 못하므로, 상기와 같은 종래의 문제점이 보완되어 산업적으로 응용 가능성이 높은 제조방법에 대한 연구가 요구된다.

[0005] 한편, 아닐린 유도체를 제조하는 방법과 관련하여, 한국공개특허 제10-2015-0085082호에는 할로젠화 아닐린 및 그 제조 방법이 기재되어 있으며, 한국등록특허 제10-0795712호에는 아닐린 화합물의 제조방법이 기재되어 있고, 한국등록특허 제10-1582955호에는 아닐린 유도체의 제조방법이 기재되어 있다. 그러나, 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조함에 있어, 기존의 값비싼 메톡사이드나트륨을 사용하는 대신 비교적 저렴한 수산화칼륨 또는 수산화나트륨과 같은 염기를 사용함으로써, 제조공정에서의 비용절감 및 안정성을 확보할 수 있는 고수율 및 고순도의 N-메틸아닐린을 제조할 수 있는 제조방법을 개시한 선행문헌은 아직까지 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2015-0085082호(할로젠화 아닐린 및 그 제조 방법, 2015년 07월 22일, 공개)

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-0795712호(아닐린 화합물의 제조방법, 2008년 01월 11일, 등록)

(특허문헌 0003) 한국등록특허 제10-1582955호(아닐린 유도체의 제조방법, 2015년 12월 30일, 등록)

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Baxter, E. W. et al., Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents, Organic Reactions, 59(1), 1-714, 2004.

(비특허문헌 0002) Veronica Ortiz-de-Elguea et al., Two Consecutive Palladium(II)-Promoted C-H Alkenylation Reactions for the Synthesis of 3-Alkenylquinolones, Advanced synthesis & catalysis,

357(2-3), 463-473, 2015.

(비특허문헌 0003) Xiangbo Wang et al., NBS-mediated dinitrogen extrusion of diazoacetamides under catalyst-free condition: practical access to 3-bromooxindole derivatives, RSC Advances, 6, 70221-70225, 2016.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 할로젠이 치환된 아닐린으로부터 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

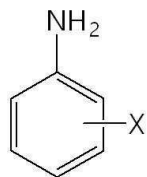
[0009] 본 발명은 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 제조방법에 관한 것으로,

[0010] (1공정) 하기 화학식 1로 표시되는 할로젠이 치환된 아닐린과 파라포름알데하이드, 메탄올, 및, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨 중에서 선택되는 염기를 혼합하여, 밀폐된 조건하에서 60~100℃의 온도로 1~24시간 동안 반응하는 단계;

[0011] (2공정) 상기 1공정의 반응물을 0~10℃로 냉각한 다음 수소화붕소나트륨을 혼합하여 밀폐된 조건하에서 60~100℃의 온도로 0.5~2시간 동안 반응하는 단계; 및

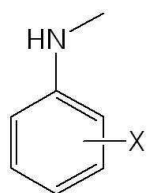
[0012] (3공정) 상기 2공정의 반응물에 물 및 유기용매를 혼합한 다음, 유기 층만을 취하여 하기 화학식 2의 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 추출하여 얻는 단계; 를 포함한다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] [화학식 2]



[0016]

[0017] 상기 화학식 1 및 2에서, X는 할로젠이며, 바람직하게는 불소, 염소 및 브롬으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0018] 또한, 상기 1공정에서 사용되는 염기는 수산화칼륨 또는 수산화나트륨 중에서 선택되는 것을 특징으로 하며, 수산화칼륨을 사용하는 것이 보다 더 바람직하다.

[0019] 상기 1공정은 할로젠이 치환된 아닐린 1 내지 2 몰당량과 파라포름알데하이드 1.5 내지 3 몰당량, 및, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨 중에서 선택되는 염기 2 내지 4 몰당량으로 사용하나, 상기 사용량을 벗어나는 경우, 반응이 충분하게 이루어지지 않거나 부산물이 발생하여, 최종 제조된 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린의 수율 및 순도가 낮아 바람직하지 않다.

[0020] 상기 2공정의 수소화붕소나트륨 사용량은 1 내지 4 몰당량이며, 상기 사용량을 벗어나서 1 몰당량 미만이거나 4 몰당량을 초과하는 경우, 반응이 충분하게 이루어지지 않거나 부산물이 발생하므로 바람직하지 않다.

[0021] 상기 3공정의 유기용매는 특별히 제한되지는 않지만, 에틸아세테이트를 사용하는 것이 바람직하다.

[0022] 또한, 상기 3공정에서 추출하는 방법은 특별히 제한되지는 않으며, 추출에 이용되는 공지의 방법을 단독 또는

적합하게 조합한 방법을 이용하여 분획 또는 정제함으로써 최종 생성물인 할로겐이 치환된 N-메틸아닐린을 얻을 수 있다.

발명의 효과

[0023] 본 발명은 할로겐이 치환된 아닐린으로부터 할로겐이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법을 이용하여 할로겐이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 경우, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨과 같은 화학적 안정성이 우수한 저가의 염기를 사용하므로, 기존의 화학적 안정성이 낮고 값비싼 메톡사이드나트륨을 사용하지 않고도 할로겐이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 것이 가능하므로, 제조공정에서 비용을 절감시킬 수 있으며 고수율 및 고순도의 N-메틸아닐린을 제조할 수 있어, 제조제 메타미포프 합성을 위한 원료로서 대량생산에 유용하다.

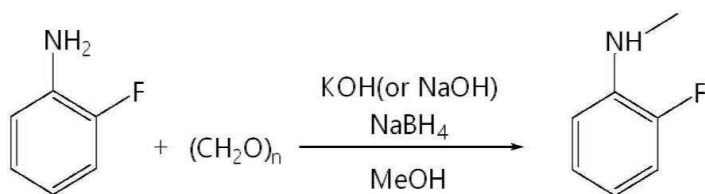
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0025] <실시예 1. 2-플루오로-N-메틸아닐린의 합성①-수산화칼륨 사용>

[0026] 본 발명의 2-플루오로-N-메틸아닐린 화합물은 하기 반응식 1을 참고하여 합성하였다.

[0027] [반응식 1]



[0028]

[0029] 먼저, 상온 및 밀폐된 조건하에서, 메탄올 25ml에 파라포름알데하이드 120mg(4mmol)을 더하고, 파라포름알데하이드가 용해될 때까지 85℃에서 환류하였다. 이후, 상온에서 2-플루오로 아닐린 296mg(2.67mmol)과 수산화칼륨 299mg(5.34mmol)을 3ml의 메탄올에 용해한 다음, 상기 메탄올에 용해된 파라포름알데하이드 반응물과 혼합하고, 85℃에서 2시간 동안 환류하였다. 2시간 후, 0℃로 냉각한 다음 수산화붕소나트륨 202mg(5.34mmol)을 천천히 더하고, 85℃에서 1시간 동안 다시 환류하였다. 반응이 종결되면 진공 농축기로 메탄올을 제거한 다음, 물 25ml과 에틸아세테이트 20ml(3회 반복)를 더하여 유기 층만을 취하였다. 상기 유기 층을 물20ml과 포화소금물 20ml로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조 및 진공 농축기에서 농축하여, 분홍색 오일형태의 2-플루오로-N-메틸아닐린(수율 95%, 순도 99%)인 실시예 1을 얻었다.

[0030] 또한, 상기 실시예 1의 반응 조건과 동일하게 진행하되, 2-플루오로 아닐린 대신 2-클로로 아닐린, 2-브로모 아닐린, 3-플루오로 아닐린 또는 4-플루오로 아닐린을 사용하여, 실시예 3의 2-클로로 N-메틸아닐린, 실시예 4의 2-브로모 N-메틸아닐린, 실시예 5의 3-플루오로 N-메틸아닐린 및 실시예 6의 4-플루오로 N-메틸아닐린을 얻었다.

[0031] <실시예 2. 2-플루오로-N-메틸아닐린의 합성②-수산화나트륨 사용>

[0032] 상온에서 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 245ml와 파라포름알데하이드 1.23g(41mmol)을 더하고, 파라포름알데하이드가 용해될 때까지 85℃에서 환류하였다. 이후, 2-플루오로-아닐린 3g(27mmol)과 수산화나트륨 2.16g(54mmol)을 5ml의 메탄올에 용해한 다음, 상기 메탄올에 용해된 파라포름알데하이드 반응물과 혼합하고, 85℃에서 24시간 동안 환류하였다. 24시간 후, 0℃로 냉각한 다음 수산화붕소나트륨 2.02g(54mmol)을 더하고, 85℃에서 1시간 동안 환류하였다. 반응이 종결되면 진공 농축기로 용매를 제거한 다음, 유기층만을 취하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피(EA:Hx=1:20)로 정제 및 분리하여, 갈색 오일형태의 2-플루오로-N-메틸아닐린(수율 95%, 순도 99%)인 실시예 2를 얻었다.

[0033] <비교예 1. 비교대상 2-플루오로-N-메틸아닐린의 합성-메톡사이드나트륨 사용>

[0034] 상기 실시예 1의 반응 조건과 동일하게 진행하되, 염기로 사용된 수산화칼륨 대신 메톡사이드나트륨을 사용하여

비교예 1의 2-플루오로-N-메틸아닐린을 제조하였다.

<비교예 2. 비교대상 2-브로모-N-메틸아닐린의 합성-메톡사이드나트륨 사용>

상기 실시예 1의 반응 조건과 동일하게 진행하되, 2-플루오로 아닐린 대신 2-브로모 아닐린을 사용하며, 염기로 사용된 수산화칼륨 대신 메톡사이드나트륨을 사용하여 비교예 2의 2-브로모-N-메틸아닐린을 제조하였다.

<비교예 3. 비교대상 N-메틸아닐린의 합성-수산화칼륨 사용>

상기 실시예 1의 반응 조건과 동일하게 진행하되, 2-플루오로 아닐린 대신 아닐린을 사용하여 비교예 3의 N-메틸아닐린을 제조하였다.

<비교예 4. 비교대상 N-메틸아닐린의 합성-메톡사이드나트륨 사용>

상기 실시예 1의 반응 조건과 동일하게 진행하되, 2-플루오로 아닐린 대신 아닐린을 사용하며, 염기로 사용된 수산화칼륨 대신 메톡사이드나트륨을 사용하여 비교예 4의 N-메틸아닐린을 제조하였다.

<실험예 1. 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린 화합물의 수율 및 순도 비교>

상기 실시예 및 비교예로부터 제조된 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린 화합물의 수율 및 순도를 비교하면 하기 표 1과 같다.

표 1

조건	반응 조건			반응 결과	
	반응물	염기	생성물	수율(%)	순도(%)
실시예 1	2-플루오로 아닐린	KOH	2-플루오로 N-메틸아닐린	95	99
실시예 2	2-플루오로 아닐린	NaOH	2-플루오로 N-메틸아닐린	95	99
실시예 3	2-클로로 아닐린	KOH	2-클로로 N-메틸아닐린	90	99
실시예 4	2-브로모 아닐린	KOH	2-브로모 N-메틸아닐린	90	99
실시예 5	3-플루오로 아닐린	KOH	3-플루오로 N-메틸아닐린	90	99
실시예 6	4-플루오로 아닐린	KOH	4-플루오로 N-메틸아닐린	95	99
비교예 1	2-플루오로 아닐린	NaOMe	2-플루오로 N-메틸아닐린	80	99
비교예 2	2-브로모 아닐린	NaOMe	2-브로모 N-메틸아닐린	75	99
비교예 3	아닐린	KOH	N-메틸아닐린	85	99
비교예 4	아닐린	NaOMe	N-메틸아닐린	82	99

상기 표 1을 참고하면, 본 발명의 방법으로 제조한 실시예 1 내지 6의 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린은 본 발명과는 다른 조건으로 제조한 비교예 1 내지 4에 비해 우수한 수율 및 순도를 나타내었다.

특히, 실시예 1 및 2와 같이 수산화칼륨 또는 수산화나트륨을 염기로 사용하는 경우 95% 이상의 수율을 나타낸 반면, 메톡사이드나트륨을 염기로 사용한 비교예 1은 80%의 수율을 나타내어, 본 발명의 방법으로 할로젠이 치환된 N-메틸아닐린을 제조하는 것이 제조공정에서 비용을 절감시킬 수 있으며, 고수율 및 고순도의 N-메틸아닐린을 제조할 수 있음을 확인할 수 있었다.