



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0120009
(43) 공개일자 2016년10월17일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 67/343 (2006.01) C07C 69/716 (2006.01)
C07C 69/72 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07C 67/343 (2013.01)
C07C 69/716 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-0048931
(22) 출원일자 2015년04월07일
심사청구일자 2015년04월07일</p> | <p>(71) 출원인
(주)부흥산업사
경기 안산시 단원구 산단로68번길 11, (원시동)</p> <p>(72) 발명자
안경옥
경기도 안양시 동안구 귀인로 258, 108동 701호(평촌동, 꿈마을라이프아파트)
김종남
경기도 과천시 별양로 110, 606동 304호(별양동, 주공아파트)
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인아주</p> |
|---|---|

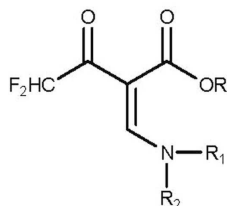
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 4,4-디플루오로-((2-디알킬아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 새로운 제조방법

(57) 요약

본 발명은 살균제(Fungicide)인 이소피라잠(Isopyrazam), 세탁산(Sedaxane), 비사펜(Bixafen) 등의 제조 중간체로 유용한 다음 화학식(I)로 표시되는 4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 새로운 제조방법에 관한 것이다.

[화학식(I)]



상기 화학식(I)에서, R₁, R₂ 은 각각 C₁ ~ C₄ 의 알킬기이고, R은 메틸기 혹은 에틸기이다.

상기 화학식(I) 화합물은 디알킬포름아미드 디알킬아세탈과 디플루오로 케토에스테르를 반응시켜서 제조되는 것을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류

C07C 69/72 (2013.01)

(72) 발명자

왕규정

경기도 용인시 수지구 정평로 73, 302동 1104호(풍
덕천동, 임광아파트)

노동원

경기도 수원시 권선구 상탑로39번길 27, 2차 302
호(탑동, 용성주택)

서난영

경기도 수원시 권선구 금곡로140번길 29, 809동
1208호(금곡동, 수원호매휴먼시아8단지)

김신애

경기도 안산시 상록구 광덕산로 10, 예술그린빌
201호

위승한

경기도 안양시 만안구 삼성산길 8, 106동 604호(석
수동, 푸르지오아파트)

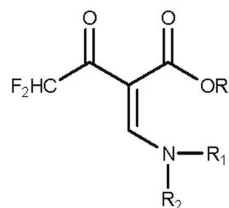
명세서

청구범위

청구항 1

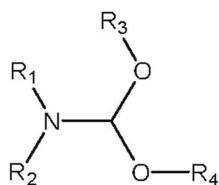
다음 화학식(Ⅱ)의 디알킬포름아미드 디알킬아세탈을 화학식(Ⅲ)의 디플루오로 케토에스테르와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 다음 화학식(I)로 표시되는 4,4-디플루오로-((2-디알킬아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 제조방법.

[화학식(I)]



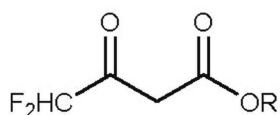
상기 화학식(I)에서, R₁, R₂ 은 각각 C₁ ~ C₄ 의 알킬기이고, R은 메틸기 혹은 에틸기이다.

[화학식(Ⅱ)]



상기 화학식(Ⅱ)에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 는 각각 C₁ ~ C₄ 의 알킬기이다.

[화학식(Ⅲ)]



상기 화학식(Ⅲ)에서, R 은 메틸기 혹은 에틸기이다.

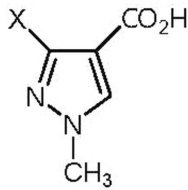
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식(Ⅱ)의 디알킬포름아미드 디알킬아세탈과 상기 화학식(Ⅲ)의 디플루오로 케토에스테르는 -25℃ 내지 -10℃의 온도에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 4,4-디플루오로-((2-디알킬아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식(Ⅱ)의 디알킬포름아미드 디알킬아세탈은, 다음 화학식(II-1)의 N,N-디알킬 포름아미드와 다음 화학식(II-2)의 디알킬 황산을 반응시켜서 이민 콤플렉스(imine complex)를 얻는 단계와, 상기 이민 콤플렉스를 나트륨 알킬레이트와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 4,4-디플루오로-((2-디알킬아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 제조방법.

[0006] [화학식(A)]



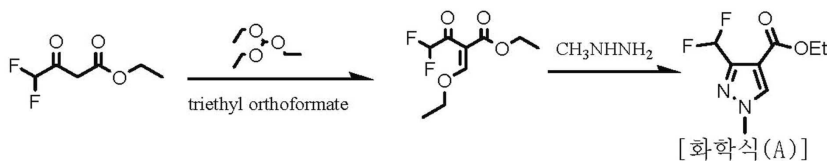
[0007]

[0008] 상기 화학식(A)에서, X는 CF_3 , CHF_2 , CFH_2 이다.

[0009] 종래에도 PCT/EP 2007/007377(2007년 8월 22일), PCT/EP 2007/007377(2007년 8월 22일), PCT/EP 2011/053786(2011년 3월 14일) 등에는 상기 화학식(A) 화합물의 제조방법이 소개되어 있다.

[0010] 이중에서 상기 PCT/EP 2011/053786에 소개된 방법을 살펴보면, 다음 반응식(A)와 같이, 에틸 4,4-디플루오로아세토아세테이트와 트리에틸오르소포메이트를 반응시켜 에틸 2-에톡시메틸렌-4,4-디플루오로-3-옥소부틸레이트를 거쳐서 상기 화학식(A)의 1-메틸-3-디플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 제조하고 있다.

[0011] [반응식(A)]

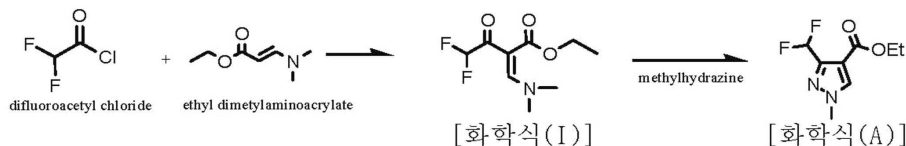


[0012]

[0013] 그러나, 상기 반응식(A)의 방법에서는, 반응물 겸 용매로서 과량의 트리에틸오르소포메이트를 사용해야 하기 때문에 제조원가가 매우 높은 문제가 있다.

[0014] 한편, PCT/EP 2004/011376(2004년 10월 12일)에는 상기 화학식(I) 화합물을 중간체로 사용하는 방법이 개시되어 있다. 이러한 방법은 다음 반응식(B)에서 보는 바와 같이, 톨루엔 용매 하에서 디클로로아세틸클로라이드 혹은 디플루오로아세틸클로라이드와 에틸 디메틸아미노아크릴레이트를 사용하여 상기 화학식(I) 화합물을 제조한 다음, 이를 메틸히드라진과 반응시켜서 상기 화학식(A) 화합물을 제조하고 있다.

[0015] [반응식(B)]



[0016]

[0017] 상기 반응식(B)의 방법에서는, 상기 화학식(I) 화합물에서 화학식(A) 화합물을 제조하는 단계는 반응이 용이하고 수율이 높지만, 그 이전 단계에서 출발물질로 사용되는 에틸 디메틸아미노아크릴레이트의 제조가 매우 까다롭고, 원가도 높기 때문에 목적 화합물의 제조비용을 상승시키는 원인이 되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0018] (특허문헌 0001) PCT/EP 2004/011376(2004년 10월 12일)
(특허문헌 0002) PCT/EP 2011/053786(2011년 3월 14일)

발명의 내용

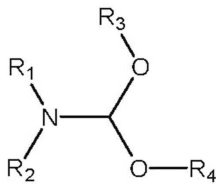
해결하려는 과제

- [0019] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 상기 화학식(A)로 표시되는 1-알킬-3-할로알킬피라졸-4-카르복실산 유도체를 제조하는데 매우 유용한 상기 화학식 (I)로 표시되는 4,4-디플루오로-((2-디알킬아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 새로운 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명에 따른 상기 화학식(I)의 4,4-디플루오로-((2-디알킬아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 알킬에스테르의 제조 방법은, 다음 화학식(II)의 디알킬포름아미드 디알킬아세탈을 화학식(III)의 디플루오로 케토에스테르와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

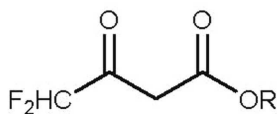
- [0021] [화학식 (II)]



- [0022]

- [0023] 상기 화학식(II)에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 는 각각 C₁ ~ C₄ 의 알킬기이다.

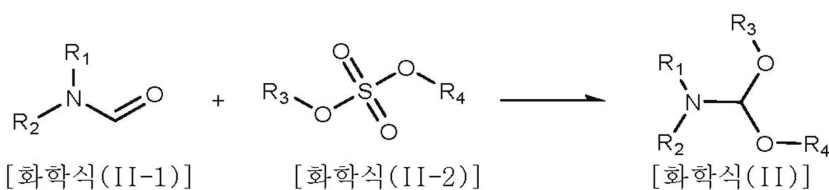
- [0024] [화학식 (III)]



- [0025]

- [0026] 상기 화학식(III)에서, R 은 메틸기 혹은 에틸기이다.

- [0027] 또한, 상기 화학식(II)의 디알킬포름아미드 디알킬아세탈은 다음 화학식(II-1)의 N,N-디알킬 포름아미드와 다음 화학식(II-2)의 디알킬 황산을 반응시켜서 이민 콤플렉스(imine complex)를 얻는 단계와, 상기 이민 콤플렉스를 나트륨 알킬레이트와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.



- [0028]

[0029] 상기 화학식(II), (II-1) 및 (II-2)에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 는 각각 C₁ ~ C₄ 의 알킬기이다.

발명의 효과

[0030] 본 발명에 따르면, 출발물질로 사용되는 상기 화학식(II)의 디알킬포름아미드 디알킬아세탈과 상기 화학식(III)의 디플루오로 케토에스테르는 제조가 용이하고 공업용으로 쉽게 구입할 수 있으며, 반응성도 우수하기 때문에 상기 화학식(I) 화합물을 저렴하게 고수율로 제조할 수 있다.

[0031] 또한 본 발명에 따라 제조되는 상기 화학식(I) 화합물은 상기 화학식(A)의 1-알킬-3-할로알킬피라졸-4-카르복실산 유도체를 제조하는데 유용하고, 상기 화학식(A) 화합물은 각종 살균제의 제조 중간체로 유용하다.

[0032] 결과적으로 본 발명은 이소피라잠(Isopyrazam), 세닥산(Sedaxane), 비사펜(Bixafen) 등과 같은 살균제의 제조원가를 절감할 수 있는 효과가 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

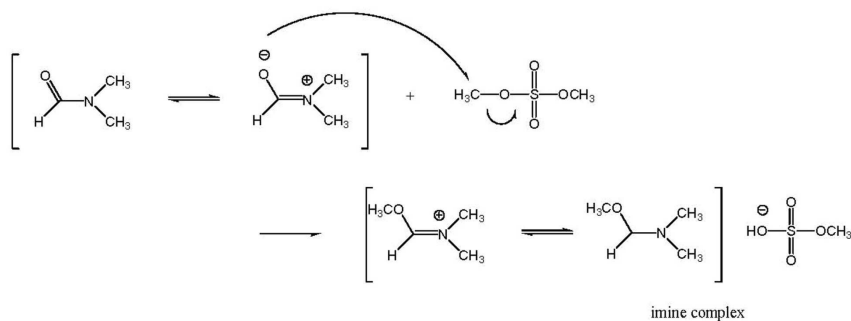
[0033] 본 발명에서 상기 화학식(I) 화합물의 구체적인 예를 들어보면 다음 [표 1]과 같다.

표 1

R	R1	R2	화합물 명칭
메틸	메틸	메틸	4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 메틸 에스테르
에틸	에틸	에틸	4,4-디플루오로-((2-디에틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
메틸	에틸	에틸	4,4-디플루오로-((2-디에틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 메틸 에스테르
에틸	메틸	메틸	4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
메틸	이소프로필	이소프로필	4,4-디플루오로-((2-디이소프로필아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 메틸 에스테르
에틸	이소프로필	이소프로필	4,4-디플루오로-((2-디이소프로필아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸 에스테르
메틸	부틸	부틸	4,4-디플루오로-((2-디부틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 메틸 에스테르
에틸	부틸	부틸	4,4-디플루오로-((2-디부틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸 에스테르

[0035] 이하, 본 발명에 대한 이해를 돕기 위하여, 상기 화학식(I) 화합물 중에서, ‘4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸에스테르’의 제조방법을 예로 들어 설명한다. 이때, 출발물질로 사용되는 상기 화학식(II) 화합물은 ‘디메틸포름아미드 디메틸아세탈’이고, 상기 화학식(III)화합물은 ‘에틸 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트’이다.

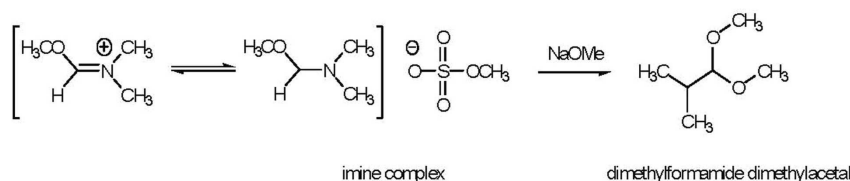
[0036] 먼저 상기 화학식(II)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈을 제조하기 위해서는 N,N-디메틸 포름아미드와 디메틸 황산을 동일한 몰량으로 반응시켜서 이민-복합체(imine complex)를 얻는다.



[0037]

[0038]

이어서 상기 이민-복합체를 나트륨 메틸레이트와 반응시켜서 상기 화학식(II)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈을 제조한다.



[0039]

[0040]

상기 화학식(II) 화합물의 제조공정은 수분에 매우 민감하기 때문에 반응 전에 무수 황산마그네슘이나 무수 황산나트륨 등을 사용하여 모든 원료에 포함되어 있는 수분을 완전히 제거해야 한다. 그리고, 반응 도중에도 수분을 차단할 수 있는 칼슘관을 장착하여 반응을 수행하는 것이 좋다.

[0041]

또한 상기 제조공정은 용매 없이 수행할 수도 있으나, 용매를 사용할 경우에는 벤젠이나 톨루엔 등을 사용하는 것이 좋다. 염기는 어떠한 염기라도 사용 가능하나, 바람직하기로는 알칼리 금속 알콕사이드 염기, 예컨대 나트륨 메톡사이드나 나트륨 에톡사이드를 사용한다.

[0042]

상기 화학식(II)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈은 반응이 종료된 이후에 별도의 분리 및 정제공정을 거치지 않고 그대로 다음 공정에 사용된다. 따라서 본 발명에서는 상기 디메틸포름아미드 디메틸아세탈의 분리 및 정제공정에 필요한 시간과 비용을 절감할 수 있다.

[0043]

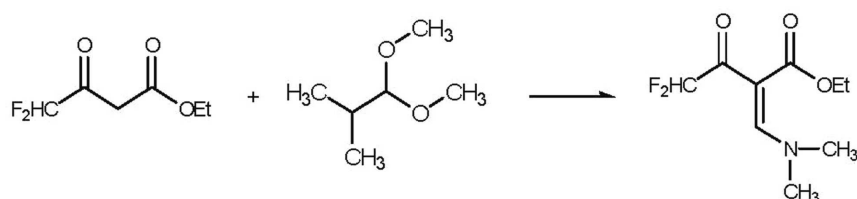
참고로 포름아미드 아세탈 화합물은, 각종 유기화합물의 합성에 매우 유용한 화합물로서, 작용기(functional group)의 전환(transformation)에 특히 유용하다. 상기 화학식(II)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈은 1,3-디카보닐 화합물과 반응시켜서 엔아민(enamine)을 제조할 수 있고, 상기 엔아민은 피라졸, 피리딘, 피라진 등 헤테로 고리 화합물(Heterocyclic compounds)을 합성하는데 매우 유용하다(Journal of Organic Chemistry, 2011, 1, 207-214 / Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, 3659-3660)

[0044]

한편, 상기 화학식(III)의 에틸 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트는 메틸 2,2-디플루오로아세테이트를 적절한 염기 존재 하에 초산에틸과 반응시켜서 용이하게 제조할 수 있다.

[0045]

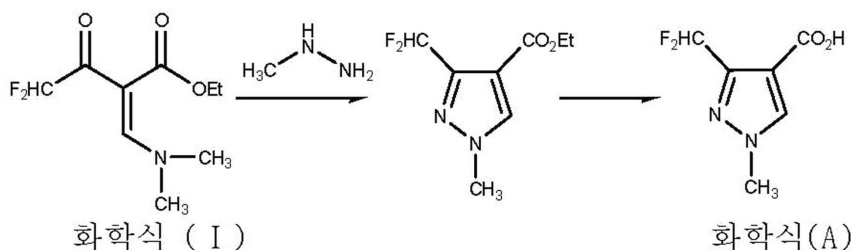
상기 화학식(II)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈과 상기 화학식(III)의 에틸 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트는 서로 쉽게 반응하여 높은 수율로 상기 화학식(I)의 4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸에스테르를 생성한다.



[0046]

[0047] 상기 화학식(II) 화합물과 상기 화학식(III) 화합물의 반응공정은 -25°C 내지 -10°C 온도에서 진행되는 것이 바람직하다. 만일 상기 반응온도가 -25°C 미만이면 반응에 아무런 이익이 없고, -10°C 를 초과하면 고량의 부반응 물질이 생성하여 수율의 감소가 초래된다.

[0048] 본 발명의 목적물질은 상기 화학식(I)의 4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸 에스테르는 다음 반응식에서 보는 바와 같이, 메틸히드라진과의 반응으로 피라졸 링을 형성한 다음, 간단한 공정과 높은 수율로 상기 화학식(A)의 3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산을 생성한다.



[0049]

[0050] 이하, 본 발명의 제조방법에 대하여 구체적인 실시예를 기술한다.

[0051] [실시예 1] 디메틸포름아미드 디메틸아세트알의 제조

[0052] 3구 1L 플라스크에다 질소 분위기 하에서 정제된 N,N-디메틸포름아미드 149.7g(2.05mol)과 정제된 디메틸 황산 258.3g(2.05mol)을 넣고, 발열에 주의하면서 내부온도를 $70\sim 80^{\circ}\text{C}$ 로 승온 한 후 3시간 동안 반응시킨다. 반응물을 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고 질소 분위기 하에서 벤젠 144ml와 디에틸에테르 103ml로 세척한다. 진공을 사용하여 잔류 용매를 제거하고, 연한 노랑색의 오일상 이민 콤플렉스 400.4g(수율 98%)을 얻는다.

[0053] 별도로 3구 1L 플라스크에다 질소 분위기 하에서 무수 메탄올 440g과 나트륨 메톡사이드 111g(2.05mol)를 넣고 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한다. 5°C 이하의 온도를 유지하면서 상기 이민 콤플렉스 400.4g(2.01mol)을 3시간 동안 적하하고, 실온에서 20시간 동안 교반한다. 상압 하에서 메탄올을 증류하여 제거하고, 진공 하에 증류하여 무색의 액상 디메틸포름아미드 디메틸아세트알 141.3g(수율 59%)을 얻는다.

[0054] [실시예 2] 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트의 제조

[0055] 3구 1L 플라스크에 초산에틸 581.4g(6.60mol)과 나트륨메톡사이드 78.4g(1.45 mol)을 넣고 5°C 로 냉각한 다음, 15°C 이하의 온도를 유지하면서 메틸 2,2-디플루오로아세테이트 145.3g(1.32mole)을 30분 동안 적하한다. 적하 완료 후에 내부 온도를 65°C 로 유지하면서 1시간 이상 반응한다.

[0056] 반응 완료 후 반응액을 10°C 로 냉각하고, 20°C 이하의 온도에서 염산 가스 60.7g(1.66mole)을 1시간 동안 투입한다. 반응액을 실온에서 추가로 30분간 교반 하고, 물 11.9g(0.66mol)을 투입한다. 생성된 염을 여과하여 제거하고, 초산에틸 310g으로 3회 세척한다. 진공 하에서 증류하여 초산에틸을 제거하고, 무색의 액상 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트 197.4g(수율 90%)를 얻는다.

[0057] [실시예 3] 4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸에스테르의 제조

[0058] 3구 2L 플라스크에 4-디플루오로-3-옥소부타노에이트 197.4g(1.19mole)과 톨루엔 592.2g을 넣고 -10°C 이하로 냉각한다. 여기에 디메틸포름아미드 디메틸아세트알 141.3g(1.19mole)을 1시간 이상 적하 후 실온에서 30분 교반하여 4,4-디플루오로-((2-디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소부탄산 에틸에스테르가 포함된 톨루엔층 930.9g(G,C 정량분석 210.3g, 수율 80%)을 얻는다. 상기 톨루엔층은 분리 공정 없이 그대로 다음 반응 공정에 사용된다.

[0059] [실시예 4] 3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 의 제조

[0060] 3구 2L 플라스크에 톨루엔 164g과 40%-모노메틸히드라진 109.5g(0.95mole)을 넣고 5℃로 냉각한다. 상기 실시예 3에서 수득한 톨루엔층 930.9g(210.3g, 0.95mol)을 15℃ 이하의 온도에서 적하한다. 실온에서 45분 동안 교반하고 층 분리한 후 수층을 제거하여 에틸 3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트가 포함된 톨루엔층(G,C 정량분석 184.4g, 수율 95%)을 얻는다.

[0061] 상기 톨루엔층에 25% 가성소다 용액 159g(0.994mole)을 투입하고, 65℃로 승온 한 후 45분 동안 교반한다. 층 분리하여 수층을 제거하고, 톨루엔 층에 물 54g과 35% 염산160.2g(1.54mole)을 가한 후 85℃에서 15분간 교반한다. 실온으로 냉각 하고 생성된 결정을 여과한 후 물 180g으로 세척하고 60℃에서 진공건조 하여 3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 155.8g(수율 98%)을 수득한다.