(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 213/89

(45) 공고일자 2003년03월06일
(11) 등록번호 10-0358823
(24) 등록일자 2002년10월16일

(21) 출원번호 10-1995-0039139
(22) 출원일자 1995년11월01일

(65) 공개번호 특1996-0017642
(43) 공개일자 1996년06월17일

(30) 우선권주장 P4439029.7 1994년11월02일 독일(DE)
19517891.2 1995년05월16일 독일(DE)

(73) 특허권자 훽스트 악티엔게젤샤프트
독일 데-65926 프랑크프루트 암 마인

(72) 발명자 아누쉬르반파이만
독일연방공화국데-65779켈크하임자일스하이머슈트라세46
디터베른트로이슐링
독일연방공화국데-35510부츠바흐베토벤슈트라쎄27
아돌프하인츠링키즈
독일연방공화국데-65929프랑크푸르트로렐라이슈트라쎄12

(74) 대리인 이병호

심사관 : 강춘원

(54) 1-하이드록시-2-피리돈의제조방법

요약

본 발명은 염기성 화합물, 용매 및 유기산 또는 이의 염의 존재하에 피론을 하이드록실암모늄 염과 반응시키는 1-하이드록시-2-피리돈의 제조방법에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

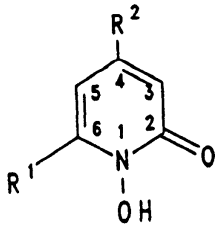
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

1-하이드록시-2-피리돈은 치환되거나 치환되지 않은 아미노피리딘 또는 이미다졸의 존재하에서 상응하는 2-피론(일반식 II)과 하이드록실아민 또는 이의 염중 하나를 반응시키는 DE 2 214 608에서 서술된 방법으로 제조된다. 아미노피리딘 또는 이미다졸은 하이드록실암모늄 염에 대하여 동일 몰량 이상으로 사용되는 것이 유익하다, 50℃ 내지 120℃의 온도가 온도 범위로 지정된다. 반응하는 동안, 2-피론의 환 산소 원자가 N-OH 그룹으로 대체된다. 수율은 사용된 2-피론을 기준으로 하여, 이론치의 60% 내지 70%이다. 상기 방법은 상당한 양의 상대적으로 비싼 아미노피리딘 및/또는 이미다졸을 사용하고, 이는 그의 상당한 가격 및 환경 보호상의 이유 때문에, 다시 회수해야만 하는 단점이 있다. 또 상기 방법은 시간이 많이 소비된다.

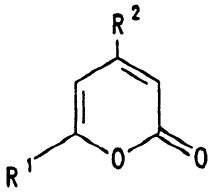
1-하이드록시-2-피리돈은 50℃ 내지 120℃ 온도에서 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 염기성 화합물의 존재하에서 상응하는 2-피론과 하이드록실아민 또는 하이드록실 암모늄 염과 반응시키는 DE 3 626 210에서 서술된 방법으로 제조되고, 이때 알칼리 금속 탄산염은 하이드록실암모늄염에 대해 동일 몰량 이상으로 사용되는 것이 유익하다. DE 2 214 608에서 서술된 방법과 비교하여 상기 방법의 장점은 수익성이 증가하고 환경 오염이 낮다는 것이다. DE 3 626 210에서 서술된 방법의 단점은 사용된 2-피론을 기준으로, 수율이 이론치의 50% 내지 60%로, DE 2 214 608과 비교하여 더 낮은 수율을 보인다는 것이다.

DE 36 26 210 에서 서술된 방법에서의 1-하이드록시-2-피리돈의 수율은 유기 산 또는 이의 염을 첨가함으로써 증가시킬 수 있다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다.

본 발명은 염기성 화합물 및 용매 존재하에서의 일반식(II)의 피론과 하이드록시암모늄 염과의 반응을 유기산 또는 이의 염의 존재하에서 수행하고 염기성 화합물로서 하이드록시암모늄 염에 대해 0.8 내지 5당량의 알칼리 금속 탄산염 및/또는 알칼리 금속 중탄산염을 사용하는 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 1-하이드록시-2-피리돈의 제조방법에 관한 것이다.



(I)



(II)

상기식에서,

R^1은 탄소수 1 내지 17, 바람직하게는 탄소수 1 내지 12, 특히 바람직하게 탄소수 1 내지 10의 측쇄 또는 직쇄 알킬; 탄소수 2 내지 17의 측쇄 또는 직쇄 알케닐; 환중 탄소수가 3 내지 8, 바람직하게는 탄소수가 6이고, 각각 탄소수 1 내지 3의 알킬라디칼 1개 내지 3개에 의해 치환되거나 치환되지 않는 사이클로알킬; 또는 방향족 핵이 (C_1 내지 C_6) 알킬, 벤질, (C_1 내지 C_6) 알콕시, 페녹시 또는 할로겐 라디칼 1개 내지 3개에 의해 치환되거나 치환되지 않는 페닐, 페닐옥시-(C_1 내지 C_4) 알킬 또는 페닐-(C_1 내지 C_4) 알킬 라디칼(이때 치환체로서 존재하는 벤질 또는 페녹시 그룹은 동일한 방식으로 치환될 수도 있다)이며, 이때 상기 언급된 사이클로알킬, 페닐, 페닐옥시-(C_1 내지 C_4) 알킬 또는 페닐-(C_1 내지 C_4) 알킬라디칼은 직접적으로 또는 메틸렌 또는 에틸렌 그룹을 통해 피리돈 환에 결합되고,

R^2는 수소 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 또는 벤질 라디칼인데, 이때 알킬, 알케닐 또는 벤질라디칼은 R1에 대하여 서술된 방식으로 치환되거나 치환되지 않는다.

페닐 라디칼을 함유하는 라디칼 R^1 및 R^2 중에서, 상기 페닐 핵이 치환되지 않거나 단지 일치환 또는 이치환된 것들이 바람직하다. R^2에 대하여 언급한 것들 중 바람직한 라디칼은 탄소수 1 내지 4, 특히 1 내지 2의 알킬 라디칼이고, 알케닐 라디칼중 바람직한 라디칼은 탄소수 2, 3 또는 4의 알케닐라디칼이다.

R^1이 2,4,4-트리메틸펜틸, 사이클로헥실 또는 4-(4-클로로페녹시)-페녹시메틸이고 R^2가 메틸인 일반식(I)의 화합물이 특히 바람직하다.

용어 할로겐 라디칼은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 알킬은 예를 들어 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산 또는 헵탄으로 부터 유도된 라디칼을 의미한다. 용어 알케닐은 예를 들어 에텐, 프로펜, 부텐, 펜텐, 헥센 또는 헵텐으로 부터 유도된 라디칼을 의미한다.

본 발명의 방법에 사용된 유기산 또는 이의 염의 예는 발레르산, 페녹시아세트산, 디페닐아세트산, 4-n-펜틸벤조산, 2-메톡시벤조산, 아세트산, 테레프탈산, 4-디메틸아미노벤조산, 3-톨루산, 3,4-디메톡시벤조산, 3-부톡시벤조산, 2-클로로벤조산, 4-n-헵틸벤조산, 4-톨루산, 2,3-디메틸벤조산, 벤조산, 살리실산, 나프토산, 2-톨루산, 2,4,6-트리메틸벤조산, 3-메톡시벤조산, 4-3급-부틸벤조산, 2,5-디메틸벤조산, 4-n-부틸벤조산, 트리플루오로아세트산 또는 이온 교환체이다. 바람직한 유기산은 예를 들어, 벤조산, 4-3급-부틸벤조산 및/또는 트리플루오로아세트 산이다. 나트륨 염 또는 칼륨 염이 염으로 유익하게 사용된다. 일반식(II)의 피론에 대하여 0.1 내지 40중량%, 바람직하게 5 내지 20중량%, 특히 8 내지 12중량%의 유기산이 사용된다.

하이드록실암모늄 염은 일반식(II)의 피론에 대하여 동일 몰량으로 사용된다; 그러나, 반응을 가속화하고 수득된 것보다 더 수율을 높이기 위해 과량으로 사용될 수도 있다. 반응과정중 몇몇 부분에서 하이드록실암모늄 염을 첨가하는 것이 유리할 수 있다. 하이드록실아민의 모든 염, 예를 들어 클로라이드, 설페이트 또는 아세테이트가 하이드록실암모늄 염으로 사용될 수 있다. 그러나, 쉽게 입수하기 쉬운 하이드록실암모늄 설페이트 또는 클로라이드와 반응시키는 것이 바람직하다.

하이드록실암모늄 염에 대하여 0.8 내지 5당량, 특히 0.9 내지 1.1당량의 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 중탄산염이 본 발명의 방법에서 염기성 화합물로서 사용되는 것이 바람직하다.

가능한 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 중탄산염은 예를 들어 Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$ 및 $KHCO_3$와 같은 실질적으로 알칼리 금속의 모든 탄산염 및 중탄산염이다. 나트륨 및 칼륨의 탄산염 및 중탄산염이 바람직하고, Na_2CO_3가 특히 바람직하다. 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 금속 중탄산염은 개개로 또는 실질적으로 임의의 혼합물로 사용될 수 있다. 그 양은 사용된 하이드록실암모늄 염의 양과 동일 당량 이상이고 만약 과량의 하이드록실암모늄 염의 사용되면, 더욱 소량의 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 중탄산염이 사용될 수도 있다. 하이드록실 암모늄 클로라이드 몰당 0.5몰의 Na_2CO_3 또는 1몰의 $NaHCO_3$가 사용된다.

본 발명의 방법을 수행하기 위해, 일반식(II)의 피론을 하이드록실암모늄 염, 알칼리 금속 탄산염 및 유기산과 혼합하고 생성되는 결정 슬러리를 일반식(II)의 피론이 검출되지 않을 때까지 가열한다; 무기 염 및 유기산이 제거된 후, 형성된 일반식(I)의 피리돈을 직접 또는 바람직하게 에탄올아민 염과 같은 유기 염기의 염으로 분리한다. 본 발명의 방법을 50℃ 내지 120℃, 바람직하게는 60℃ 내지 105℃의 온도에서 수행한다.

유기산을 증류 또는 중화, 후속적인 여과 또는 추출로 반응 배치에서 제거한다. 예를 들어, 벤조산의 경우에 에틸 아세테이트를 배치에서 용해시키고 중탄산염 또는 수산화나트륨 용액으로 용액을 세척함으로써 후처리를 작업을 수행한다. 만일 수산화나트륨 용액으로 세척한다면 수성상을 충분히 희석하고 pH가 약 8.0을 초과하지 않도록 해야하고 그렇지 않으면 유화 효과가 생겨 상 분리가 어렵게 된다. 반응이 종료되고 후속적으로 배치를 교반한 후 소량 이상의 고형 Na_2CO_3를 배치에 첨가함으로써 염기로 처리할 수 있다. 벤조산 및 산 불순물은 상기 과정에 의해 나트륨 염을 형성한다. 수득된 대부분의 염은 흡인여과에 의해 제거될 수 있고 잔류물은 유기 상을 물로 세척함으로써 제거될 수 있다.

트리플루오로아세트산은 또한 감압하에서 증류하여 반응 배치로부터 부분적으로 제거될 수도 있다.

용매를 소량 또는 총 반응 배치의 50중량% 이하의 양으로 첨가한다. 상기 양은 바람직하게 3 내지 15중량%이다. 용매는 극성 또는 비-극성 및 수혼화성 또는 수비혼화성일 수 있다. 예를 들어,하기 물질이 사용될 수 있다: 물,메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올 같은 저분자량 알콜, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르, 프로필렌 글리콜, 디메틸포름아미드와 같은 산아미드, 에틸 아세테이트 같은 에스테르, 디이소프로필 에테르 같은 에테르, 클로로벤젠같은 염소화된 탄화수소, 아세토니트릴 같은 니트릴, 헵탄 또는 톨루엔 같은 지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소이다.

수득된 일반식(I)의 화합물의 수율은 사용된 유기산에 따라, 일반식(II)의 피론을 기준으로 하여, 통상적으로 60% 내지 77%이다.

DE 36 26 210에서의 방법과 비교하여, 본 발명에 방법은 고수율 및 고수익성에서 구별된다.

실시예 1 내지 26

4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피론, 하이드록실암모늄 클로라이드, 탄산나트륨 및 각각의 경우에 표 1에서 언급된 5중량%의 유기산을 헵탄 200ml 및 물 2ml 중에 현탁시킨다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류조건하 95℃에서 가열한다. 유기산을 첨가하였을때 및 첨가하지 않았을때의 수율을 표 1에 나타내었다. 1-하이드록시-4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피리돈의 수율을 반응 배치로부터 샘플링하고 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)하여 측정한다. 수율은 사용된 피론을 기준으로 근거한다.

[표 1]

실시예 번호	첨가물	수율(%)
0	첨가안함	58
1	발레르산	61
2	페녹시아세트산	61
3	디페닐아세트산	62
4	4-n-펜틸벤조산	63
5	2-메톡시벤조산	63
6	아세트산	64
7	테레프탈산	64
8	4-디메틸아미노-벤조산	64
9	3-톨루산	64
10	3,4-디메톡시벤조산	64
11	3-부톡시벤조산	65
12	2-클로로벤조산	66
13	4-n-헵틸벤조산	66
14	4-톨루산	67
15	2,3-디메틸벤조산	67
16	벤조산	68
17	살리실산	68
18	나프토산	68
19	2-톨루산	68
20	2,4,6-트리메틸벤조산	68
21	3-메톡시벤조산	68
22	트리플루오로아세트산	68
23	2,5-디메틸벤조산	70
24	4-n-부틸벤조산	70
25	4-3급-부틸벤조산	70
26	벤조산 나트륨염	66

HPLC 측정은 하기 조건하에서 수행한다:

컬럼 : 디올 컬럼(E, Merck, Darmstadt, FRG) 7㎛ 250mm/4mm

성분 : ℓ 당 85% H_3PO_4 6ml를 가진 아세토니트릴

유속 : 2ml/분

측정기 : UV 198mm(10mm 밴드 폭)

284mm(4mm 밴드 폭)

실시예 27

4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피론을 각각의 경우에 출발 물질에 대하여 다른 양의 벤조산과 실시예 1과 같이 반응시킨다. 결과를 표 2에 나타낸다.

[표 2]

벤조산의 중량%	수율[%]
3	68.4
5	68
7	69.4
9	70
13	71
20	72.3
30	71.8
40	70.8

반응 용액으로 부터 HPLC하여 측정한다.

실시예 28

각각의 경우에 출발 물질에 대하여 다른양의 4-3급-부틸 벤조산으로 실시예 1에서와 같이 반응을 수행한다. 결과를 표 3에 나타낸다.

[표 3]

4-3급-부틸벤조산의 중량%	수율[%]
5	70
10	73.1
20	76.9
30	71.8

반응 용액으로 부터 HPLC하여 측정한다.

실시예 29

4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피론 222.3g(1몰) , 하이드록실암모늄 클로라이드 195.8g(2.84몰), Na_2CO_3 49.2g(1.41몰), 벤조산 21.9g(0.18몰), H_2O 2ml 및 헵탄 200ml를 합치고 12시간 동안 환류하에서 끓인다. 이어서, Na_2CO_3 1.9g(0.207 몰)을 분획으로 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 환류하에서 한시간 더 끓인다. 혼합물을 뜨거울때 여과하고 염을 에틸 아세테이트(EtOAc)로 세척한다. 유기상을 증발시키고 잔류물을 EtOAc 1000ml에 녹이고 혼합물을 물 1000ml로 각각 3번 세척하고 수성 상을 EtOAc 300ml로 한번 추출한다. 합친 유기상을 Na_2SO_4로 건조시킨후 약 600ml가 될 때까지 증발시키고 1-하이드록시-4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피리돈을 에탄올아민 49ml를 첨가하여 침전시킨다. 흡인 여과하기 전에, 침전물은 냉장고에서 밤새 5 내지 10℃로 냉각시킨다.

수율 : 175-178g(65.2 내지 66.3%)

융점 : 124℃.

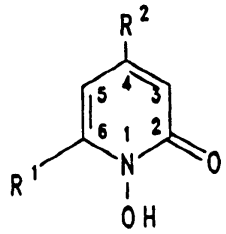
실시예 30

4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피론(98%) 204.2g(0.9몰) , 하이드록실암모늄 클로라이드(99%) 179.4g(2.56몰) 및 나트륨 탄산염(99%) 135.9g(1.27몰)-구 n-헵탄 200ml 및 물 2ml중에 현탁시키고 트리플루오로아세트산 12.6ml(0.16몰)을 첨가한다. 상기 첨가하는 동안 심한 CO_2 방출이 일어난다. 반응 혼합물을 교반하면서 95℃에서 15시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고 0.1N NaOH 300ml로 추출한다. 잔류하는 헵탄 및 트리플루오로아세트산을 감압하에서 증류하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 400ml중 용해시키고 에탄올아민 48.6g(0.79몰)은 약 50℃에서 생성되는 용액에 첨가한다. 시딩 후 용액을 냉각시킨다. 형성된 결정을 흡인여과하고 조금 차가운 에틸 아세테이트로 세척하고 건조시킨다. 1-하이드록시-4-메틸-6-(2,4,4-트리메틸펜틸)-2-피리돈(에탄올아민 염)의 수율은 169.3g(63%)이다.

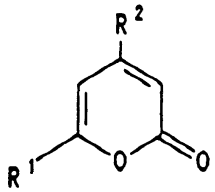
(57) 청구의 범위

청구항 1.

염기성 화합물 및 용매 존재하에서의 일반식(II)의 피론과 하이드록실암모늄 염과의 반응을 유기산 또는 이의 염의 존재하에서 수행하고, 염기성 화합물로서, 하이드록실 암모늄 염에 대해, 0.8 내지 5당량의 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 중탄산염 또는 이들 모두를 사용함을 특징으로 하여, 일반식(I)의 1-하이드록시-2-피리돈을 제조하는 방법.



(I)



(II)

상기식에서,

R^1은 탄소수 1 내지 17의 측쇄 또는 직쇄 알킬; 탄소수 2 내지 17의 측쇄 또는 직쇄 알케닐; 환중 탄소수가 3 내지 8개이고 각각 탄소수 1 내지 3의 알킬 라디칼 1 내지 3개에 의해 치환되거나 치환되지 않는 사이클로알킬; 또는 방향족 핵이 (C_1 내지 C_6) 알킬, 벤질, (C_1 내지 C_6) 알콕시, 페녹시 또는 할로겐 라디칼 1개 내지 3개에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 페닐, 페닐옥시-(C_1 내지 C_4) 알킬 또는 페닐-(C_1 내지 C_4) 알킬 라디칼(이때 치환체로서 존재하는 벤질 또는 페녹시 그룹은 동일한 방식으로 치환될 수 있다)이며, 이때 상기 언급된 사이클로알킬, 페닐, 페닐옥시-(C_1 내지 C_4) 알킬 또는 페닐-(C_1 내지 C_4) 알킬 라디칼은 직접적으로 또는 메틸렌 또는 에틸렌 그룹을 통해 피리돈 환에 결합되고,

R^2는 수소 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 6의 알케닐, 또는 벤질 라디칼이며, 이때 알킬, 알케닐 또는 벤질 라디칼은 R^1에 대하여 서술된 방식으로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^1이 탄소수 1 내지 10의 알킬, 사이클로헥실 또는 페녹시메틸이고 R^2가 (C_1 내지 C_4) 알킬이거나, 또는 페닐 핵을 함유하는 라디칼 R^1 또는 R^2가 치환되지 않거나 2개 이하의 치환체를 수반하는 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, R^1이 2,4,4-트리메틸펜틸, 사이클로헥실 또는 4-(4-클로로페녹시)-페녹시메틸이고 R^2가 메틸인 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 일반식(II)의 피론에 대해 0.1 내지 40중량%의 벤조산 또는 트리플루오로아세트산이 유기산으로서 사용되고 하이드록실암모늄 염에 대해 0.9 내지 1.1당량의 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 중탄산염 또는 이들 모두가 염기성 화합물로서 사용되는 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 또는 중탄산칼륨이 염기성 화합물로서 사용되고 하이드록실암모늄 클로라이드가 하이드록실암모늄 염으로서 사용되는 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 50 내지 120℃의 온도에서 수행되는 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매가 총 반응 배치의 50중량% 이하의 양으로 사용되는 방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, 헵탄 또는 톨루엔이 용매로서 사용되는 방법.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 반응 배치를 탄산나트륨 또는 수산화나트륨 용액으로 세척함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매 또는 유기산, 또는 용매와 유기산을 증류시켜 제거함을 추가로 포함하는 방법.