



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월30일
(11) 등록번호 10-2608979
(24) 등록일자 2023년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 277/32 (2006.01) C07D 277/36 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 277/32 (2013.01)
C07D 277/36 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7011965
- (22) 출원일자(국제) 2019년09월26일
심사청구일자 2022년08월18일
- (85) 번역문제출일자 2021년04월22일
- (65) 공개번호 10-2021-0072010
- (43) 공개일자 2021년06월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/IL2019/051063
- (87) 국제공개번호 WO 2020/065652
국제공개일자 2020년04월02일
- (30) 우선권주장
62/736,498 2018년09월26일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2003113168 A
KR1020200112816 A

- (73) 특허권자
아다마 마켓심 리미티드
이스라엘, 8410001 비어 세바, 피.오.박스 60
- (72) 발명자
젤, 토마스
이스라엘 비어-세바 8476754 , 7/5 요케 아리브 스트리트
코헨, 솔로미
이스라엘 비어-세바 8424204 16/6 아사프 심초니 스트리트
- (74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 35 항

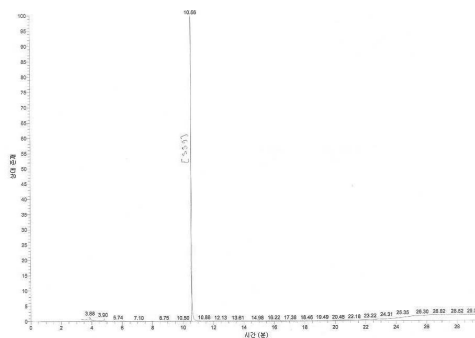
심사관 : 이현준

(54) 발명의 명칭 플루엔셀폰 제조 방법 및 그 중간체

(57) 요약

본 발명은 화학식 C1-R-S(O)_n-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X² (중간체 B) (여기서 X¹ 및 X²는 독립적으로 할로젠 원자이다)의 화합물을 탈할로겐화하여 X¹ 및 X² 원자를 제거하는 단계를 포함하는, 화학식 C1-R-S(O)_n-(CH₂)₂-CF=CF₂ (화학식 I') (여기서, R은 헤테로사이클릭 5 원 방향족 고리이고, n은 0, 1 또는 2이다)의 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 셀폰 및 이의 티오에테르 및 설폭사이드 전구체의 제조 방법을 제공한다. 신규 중간체 화합물도 본 발명에 포함된다.

대표도



명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학식의 중간체 B의 화합물을 탈할로겐화하여 X^1 및 X^2 원자를 제거하는 단계를 포함하는, 다음 화학식 (I')의 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설폰 및 이의 티오에테르 및 설폭사이드 전구체의 제조 방법:



상기 식에서,

X^1 및 X^2 는 독립적으로 할로젠 원자이고,

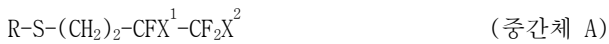
R은 헤테로사이클릭 5 원 방향족 고리이며,

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A) 티올 R-SH (여기서 R은 헤테로사이클릭 5 원 방향족 고리임)를 제1 유기 용매에서 화학식 $L-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 의 불소화 할로알칸 (여기서 L은 티올기에 의해 치환될 수 있는 이탈기이고, X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있는 할로젠 원자임)으로 알킬화하여 다음 화학식의 티오에테르를 형성하는 단계:



B) 중간체 A를 임의적으로 제2 유기 용매 중에서 고리 염소화하여 다음 화학식의 염소 치환된 티오에테르를 생성하고:



임의적으로, 중간체 B를 그의 상응하는 산화 형태 $Cl-R-S(O)_n-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (여기서 n은 1 또는 2임)로 산화시키는 단계;

C) 중간체 B 또는 그의 산화된 형태를 제3 유기 용매 중에서 탈할로겐화하여 상기 X^1 및 X^2 원자를 제거하여 다음 화학식 (I')의 화합물을 생성하고:



임의적으로, n=0 또는 n=1인 경우 화학식 (I')의 화합물을 산화시켜 다음 화학식 (I)의 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설폰을 제공하는 단계:



를 포함하고, 상기 연속 단계에 사용되는 유기 용매들은 동일하거나 상이한, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 탈할로젠화되는 중간체 B가 화학식 $C1-R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 의 염소-치환된 티오에테르이고,

다음 단계를 포함하는 방법:

A) 티올 R-SH를 알킬화하여 중간체 A를 제공하는 단계:



B) 중간체 A를 고리 염소화하여 중간체 B를 생성하는 단계:



C) 중간체 B를 탈할로젠화하여 X^1 및 X^2 할로젠 원자를 제거하고 다음 화학식의 티오에테르 불소화 알켄을 생성하고:

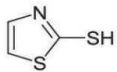


임의적으로 중간체 C를 산화시켜 다음 화학식의 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설펜을 제공하는 단계:



청구항 4

제2항에 있어서, 티올 R-SH가 2-머캅토티아졸인 방법:



청구항 5

제2항에 있어서, 화학식 $L-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 의 불소화 할로알칸이 $Hal-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 이고, 여기서 Hal은 할라이드인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 알킬화 단계가 2-머캅토티아졸을 염기의 존재하에 제1 유기 용매 중에서 불소화 할로알킬 할라이드 $Hal-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 와 가열하에 조합하고, 반응 완료 후, 후처리 유기 용액을 수집하고 후처리 유기 용액으로부터 중간체 A를 분리하고 임의적으로 정제하거나, 중간체 A 함유 유기 용액을 고리-염소화 단계로 이동시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 불소화 할로알킬 할라이드 $Hal-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 가 1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄인 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 고리-염소화 반응이 중간체 A를 제2 유기 용매 중에서 염소화제와 조합하고 반응 혼합물로부터 중간체 B를 회수하는 단계를 포함하는 방법:

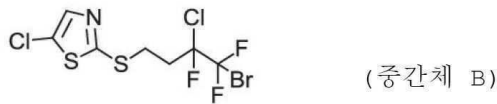
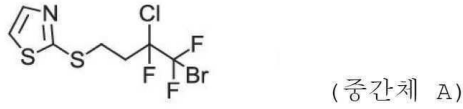


청구항 9

제8항에 있어서, 염소화제가 설퍼릴 클로라이드, 염소 원소, 트리클로로 이소시아누르 산 및 N-클로로숙신이미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 다음 화학식의 중간체 A를 고리-염소화 반응시켜 하기 중간체 B를 제공하는 방법:



청구항 11

제1항에 있어서, 다음 화학식의 중간체 B를 탈할로젠화 반응시켜 X¹ 및 X² 할로겐 원자를 제거하는 단계가 환원제를 사용하는 것을 포함하는 방법:



청구항 12

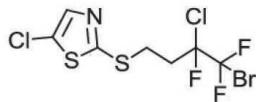
제11항에 있어서, 환원제가 환원 금속인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 환원 금속이 아연인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 탈할로젠화되는 중간체 B가 다음 화학식의 것인 방법:



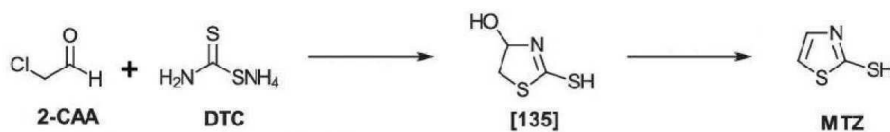
청구항 15

제2항에 있어서,

사용된 티올이 제1 유기 용매에서 용액 형태로 알킬화 단계 (A)에 공급되는 2-머캅토티아졸이고;

상기 용액은,

산성 수성 매질에서 클로로아세트알데하이드와 디티오카바메이트 염을 고리 폐쇄 반응시켜 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온 또는 이의 이성질체를 제공하고, 이를 탈수시켜 상기 2-머캅토티아졸을 획득하고:



이어서 상기 제1 유기 용매 중의 상기 2-머캅토티아졸의 후처리 용액을 수집함에 따라 회수되는 후처리 유기 용액이며;

여기서 상기 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온의 이성질체는 하이드록시로 치환된 2-티아졸리딘티온이고, 여기서 하이드록시는 2-티아졸리딘티온 고리의 위치 5에 있는 탄소에 부착되는,

방법.

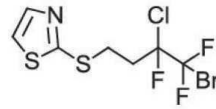
청구항 16

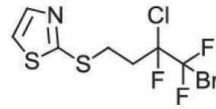
제15항에 있어서, 제1 유기 용매가 다음 요건을 충족하는 수불혼화성 유기 용매인 방법:

- 1) 25 °C에서 제1 용매에서의 2-머캅토티아졸의 용해도가 5 중량% 이상; 및
- 2) 용매는 하나 이상의 염소화 시약에 대해 불활성임.

청구항 17

제16항에 있어서,



알킬화 단계가 완료된 후, 제1 유기 용매 중에 화합물 의 후처리 용액이 수집되어 고리-염소화 단계로 이동되고,

여기서 제1 유기 용매와 제2 유기 용매가 동일하여 2-머캅토티아졸의 합성 및 후속 알킬화 및 염소화 반응이 단축되는,

방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 제1 유기 용매가 지방족 니트릴 및 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 에테르는 화학식 R1-O-R2를 가지며, 여기서 R1은 지방족 고리이고 R2는 직쇄 또는 분지형 알킬인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 제1 유기 용매가 n-부티로니트릴인 지방족 니트릴인 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, 제1 유기 용매가 C4-C5 수불혼화성 알칸올이고, 염소화 반응 전에 알킬화 생성물의 분리 및 제2 유기 용매로의 용매 교환 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

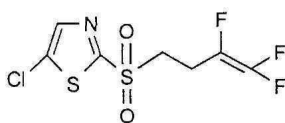
제20항에 있어서, 수불혼화성 알칸올이 1-펜탄올이고, 염소화 전에 할로젠화 방향족 탄화수소로 교환되는 방법.

청구항 22

제3항에 있어서, 중간체 C를 산화시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 플루엔실폰이 제조되는 방법:



청구항 24

제2항에 있어서, 화학식 $C1-R-SO_2-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 의 중간체 B의 산화된 형태가 탈할로겐화되고,

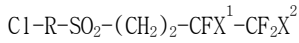
A) 티올 R-SH를 알킬화하여 티오에테르를 생성하는 단계:



B) 중간체 A를 고리 염소화하여 다음 화학식의 염소 치환된 티오에테르 화합물을 생성하는 단계:



C) 중간체 B를 산화시켜 다음 화학식의 설폰인 중간체 B의 상응하는 산화 형태를 생성하는 단계:



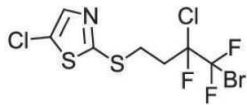
D) 상기 산화된 형태의 중간체 B를 탈할로겐화하여 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설폰을 제공하는 단계를 포함하고:



상기 연속 단계에 사용되는 유기 용매는 동일하거나 상이한, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 산화되는 중간체 B가 다음의 것인 방법:



(중간체 B)

청구항 26

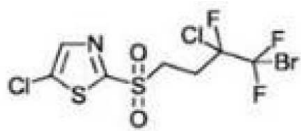
제24항에 있어서, 중간체 B가 혼합물 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ 로 이루어진 산화제로 산화되는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 시약 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ 를 알칸올 및 중간체 B1로 사전에 채워진 반응 용기에 점진적으로 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 탈할로겐화되는 중간체 B의 산화된 형태가 다음의 것인 방법:



(중간체 B2)

청구항 29

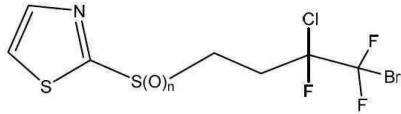
제24항에 있어서, 탈할로겐화 반응이 환원 금속을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 테트라하이드로푸란에서 아연을 사용하고, 상기 아연의 인시투 (in-situ) 활성화를 포함하는 방법.

청구항 31

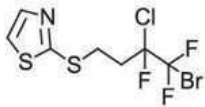
다음 화학식의 화합물 또는 이의 산 부가염:



상기 식에서, n은 0, 1 또는 2이다.

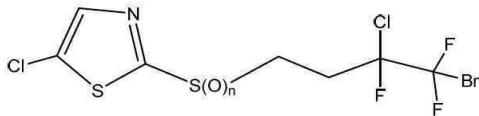
청구항 32

제31항에 있어서, n은 0인 화합물:



청구항 33

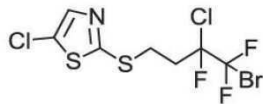
다음 화학식의 화합물 또는 이의 산 부가염:



상기 식에서, n은 0, 1 또는 2이다.

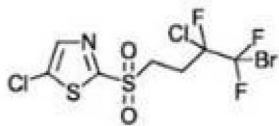
청구항 34

제33항에 있어서, n은 0인 화합물:



청구항 35

제33항에 있어서, n은 2인 화합물:



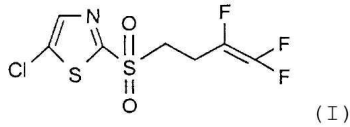
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 플루엔설폰의 제조 방법 및 그 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

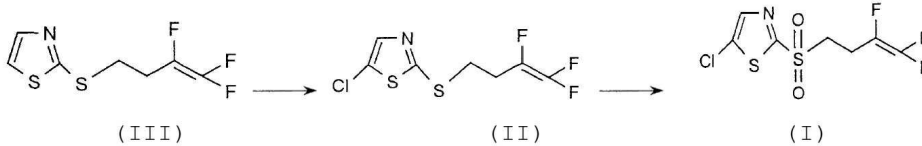
[0002] 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설폰의 부류에 속하는 강력한 살선충제인 플루엔설폰은 다음의 화학 구조를 가지고 있다:



[0003]

[0004]

플루엔셀폰 [화학명: 5-클로로-2-[(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)설포닐]티아졸]은 유화성 농축 제형으로 시판되고 있다. 이 화합물은 EP 1200418호의 실시예 3에서 처음 보고되었으며, 아래에 나타낸 2 단계 합성을 통해 제조되었다:



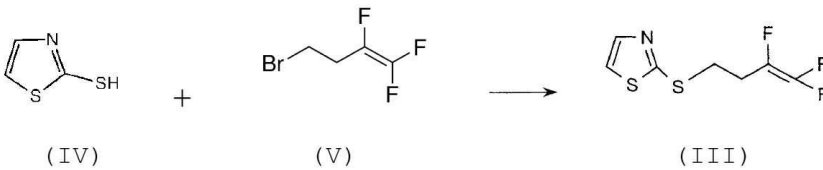
[0005]

[0006]

합성은 화학식 (III)의 화합물 {화학적으로 2-[(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오]티아졸로 명명}의 염소화로 방향족 고리에 염소 원자를 가한 후, 화학식 (II)의 염소 함유 설파이드를 산화시킴으로써 설포닐기를 생성하여 플루엔셀폰에 도달하는 단계인 것을 알 수 있다. 따라서 플루엔셀폰의 직접 전구체는 화학식 (II)의 화합물이다. 그의 화학명은 5-클로로-2-[(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오]티아졸이다. 이 화합물은 이하 "중간체 C1"으로도 지칭된다.

[0007]

EP 1200418에 따라 출발 물질로 사용된 화학식 (III)의 화합물은 이전 공보 WO 86/07590에 공지되었다. WO 86/07590의 실시예 16은 2-[(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오]티아졸이 2-머캅토티아졸과 1,1,2-트리플루오로-4-브로모-1-부텐의 커플링으로 제조됨을 보여준다:



[0008]

[0009]

실제로, WO 86/07590에 제시된 바와 같이, 할로알켄 (V)에 의한 헤테로사이클릭티올 (IV)의 알킬화는 필수적인 플루오로알케닐 작용기를 화합물의 구조에 직접 도입시키기 때문에, 화학식 (V)의 혼합 할로알켄은 활성 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설포의 형성에 중요한 역할을 한다. 이러한 이유로, 선행 기술에서 보고된 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설포의 제조는 종종 화학식 (V)의 혼합 할로알켄을 기반으로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010]

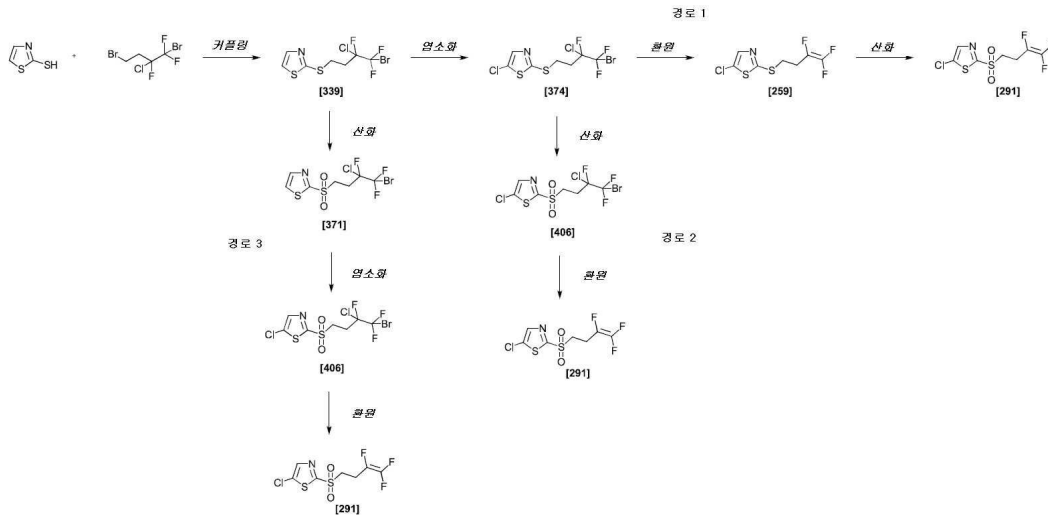
그러나, 상기 발명을 뒷받침하기 위해 수행된 실험 작업에서는 탄소-탄소 이중 결합의 도입이 염소화되기 쉬운 부위를 생성하여 원치 않는 부산물이 따르는 고리 염소화 반응으로 전환되기 때문에, 위에 설명된 반응식에 따른 헤테로사이클릭 티올 (IV)과 할로알켄 (V)의 커플링이 초기에 수행되는 것으로 나타났다. 플루엔셀폰에 대한 선행 기술 기반 합성은 바람직하지 않은 부반응으로 인해 수율 저하가 따른다.

과제의 해결 수단

[0011]

우리는 이제 플루엔셀폰과 같이 헤테로사이클릭 고리에 할로겐 원자를 갖는 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설포가 화학식 (V)의 혼합 할로알켄의 사용을 필요로 하지 않는 합성 경로를 통해 접근할 수 있음을 발견하였다. 헤테로사이클릭 티올 (IV)의 알킬화는 상응하는 황화물 (티오에테르)를 형성하기 위해 혼합 할로알켄 (V) 대신 혼합 할로알칸, 예를 들어 1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄 (BrCH₂-CH₂-CFCl-CF₂Br)을 사용하여 수행된다. 알킬화 반응은 염소화로 이어지며, 경쟁 탄소-탄소 이중 결합이 없는 헤테로사이클릭 고리에만 염소 원자를 부착시킨다. 나중에야 필요한 탄소-탄소 이중 결합이 말단 탄소-탄소 이중 결합을 생성하는 탈할로젠화 (예: 환원) 반응을 통해 분자에 도입된다. 설파이드를 설포닐기로 전환시키는 산화 단계는 염소화 또는 탈할

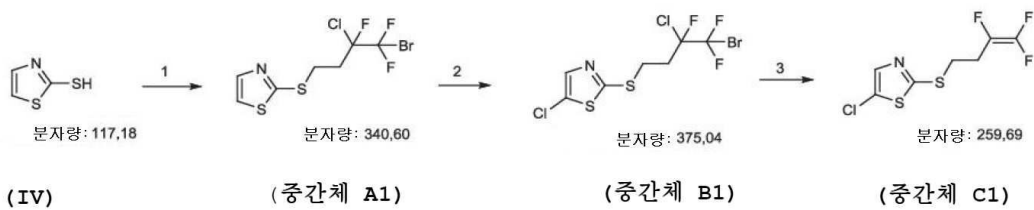
로겐화 단계 후에 일어날 수 있다. 산화된 형태 자체는 염소화에 적합하지 않은 것이 주목된다. 따라서 합성은 단계의 순서가 서로 다른 경로를 통해 수행될 수 있다; 공정에 대한 주요 요구 사항은 염소화 단계가 탈할로겐화 (환원) 단계보다 선행되어야 한다는 것이다. 공정의 대체 경로인 경로 1 및 경로 2가 염소화 단계가 있는 경로 3과 함께 아래에 나타낸 반응식으로 설명된다 (여기서 앞서 언급한 1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄이 2-머캅토티아졸 출발 물질의 알킬화 단계에 사용된다):



[0012]

[0013]

경로 1에 따른 합성 경로가 바람직하다; 화살표 1, 2, 3은 각각 알킬화 (커플링), 염소화 및 탈할로겐화 (환원) 단계에 해당한다. 경로 1의 합성 과정을 통해 가장 바람직한 주요 중간체는 각각 중간체 A1, B1 및 C1로 명명된다:



[0014]

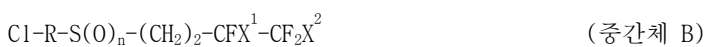
[0015]

단계를 단축함으로써, 즉 중간 생성물의 분리 또는 용매 교환없이 반응 혼합물 또는 후처리 용액을 한 단계에서 다음 단계로 직접 운반함으로써 위에 제시된 공정 효율이 더욱 향상된다. 다단계 반응에서는 한 단계에서 다음 단계로 진행할 때 종종 용매를 교체하는 것이 필요하다. 아래에 보고된 일련의 테스트는 합성 경로가 아래에 설명된 바와 같이 2-머캅토티아졸 (IV)의 합성으로 시작하여 동일한 용매를 사용하여 알킬화 (1) 및 염소화 (2)로 이동하는 텔레스코픽 (telescopic) 설계에 적합함을 나타낸다. 선택한 용매는 두 가지 주요 요구 사항을 충족한다: (i) 2-머캅토티아졸에 대한 우수한 가용화 능력, 예를 들어 10 중량% 이상; 및 (ii) 염소화에 대한 충분한 불활성. 다음은 텔레스코픽 공정에 사용하기 위한 용매 선택을 위해 제공될 수 있는 테스트이다. 그러나, 본 발명의 공정은 텔레스코픽 설계로 제한되지 않는다; 공정은 하나 이상의 중간체의 분리, 그의 정제 및 공정 단계 사이에 용매 교환으로 수행될 수 있다. 예를 들어 2-머캅토티아졸 (IV)의 합성과 알킬화 단계 (1)는 단축될 수 있으며 염소화 단계 (2) 전에 용매 교환이 이어질 수 있다.

[0016]

따라서, 본 발명은 주로 다음 화학식의 화합물을 탈할로겐화하여 X¹ 및 X² 원자를 제거하는 단계를 포함하는:

[0017]



[0018]

(상기 식에서, X¹ 및 X²는 독립적으로 할로젠 원자임),

[0019]

다음 화학식의 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설폰 및 이의 티오에테르 및 설폰사이드 전구체의 제조 방법에 관한 것이다:

- [0020] $C1-R-S(O)_n-(CH_2)_2-CF=CF_2$ (화학식 I')
- [0021] (상기 식에서, R은 헤테로사이클릭, 바람직하게는 5 원 방향족 고리 (특히 티아졸)이고, n은 0, 1 또는 2임).
- [0022] 특히 상기 공정은 다음 단계를 포함한다:
- [0023] 1) 티올 R-SH [여기서 R은 헤테로사이클릭 5 원 방향족 고리, 특히 티오펜, 티아졸 및 티아디아졸, 가장 바람직하게는 티아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 황 함유 고리로서, R-SH는 다음 화학식 (IV)의 티올임:
- (IV)
- [0024]]
- [0025] 를 제1 유기 용매에서 화학식 $L-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ 의 불소화 할로알칸 (여기서 L은 티올기에 의해 치환될 수 있는 이탈기로서, 예를 들어, L은 브로마이드 또는 요오다이드와 같은 할라이드이고; X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있는 할로젠 원자, 예를 들어, 염소, 브롬 또는 요오드임)으로 알킬화하여 다음 화학식의 티오에테르를 형성하는 단계:
- [0026] $R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (중간체 A)
- [0027] 2) 중간체 A를 임의적으로 제2 유기 용매 (즉, 무용매 반응이 가능함) 중에서 고리 염소화하여 다음 화학식의 염소 치환 화합물을 생성하고:
- [0028] $C1-R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (중간체 B)
- [0029] 임의적으로, 중간체 B를 그의 상응하는 산화 형태 $C1-R-S(O)_n-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (여기서 n은 1 또는 2임)로 산화시키는 단계;
- [0030] 3) 중간체 B 또는 그의 산화된 형태를 제3 유기 용매 중에서 탈할로젠화하여 상기 X^1 및 X^2 원자를 제거하고 다음 화학식의 화합물을 생성하고:
- [0031] $C1-R-S(O)_n-(CH_2)_2-CF=CF_2$ (n=0, 1, 2; 화학식 I')
- [0032] 임의적으로, n=0 또는 n=1인 경우 화학식 (I')의 화합물을 산화시켜 살선충 활성을 갖는 다음 화학식 (I)의 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설폰을 제공하는 단계:
- [0033] $C1-R-SO_2-(CH_2)_2-CF=CF_2$ (화학식 I).
- [0034] 화학식 (I')는 설폰 (n=2, 특히 화학식 (I)로 지칭됨) 및 이의 비산화 전구체를 포함한다는 점에 유의한다. 특히, n=0인 경우, 티오에테르 불소화 알켄 화합물이 탈할로젠화 후에 수득되며, 본원에서 중간체 C로 지칭된다:
- [0035] $C1-R-S-(CH_2)_2-CF=CF_2$ (중간체 C)
- [0036] 연속 단계에서 사용되는 용매 (예를 들어, 알킬화 및 염소화에 사용되는 제1 및 제2 용매)는 동일하거나 상이할 수 있음에 또한 주목하기 바란다.
- [0037] 공정의 바람직한 변형은 다음 단계를 포함한다:
- [0038] A) 티올 R-SH를 알킬화하여 하기 티오에테르를 생성하는 단계:
- [0039] $R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (중간체 A);
- [0040] B) 중간체 A를 고리 염소화하여 다음 화학식의 염소 치환된 티오에테르 화합물을 생성하는 단계:
- [0041] $C1-R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$ (중간체 B)
- [0042] C) 중간체 B를 탈할로젠화하여 X^1 및 X^2 할로젠 원자를 제거하고 다음 화학식의 티오에테르 불소화 알켄을 생성

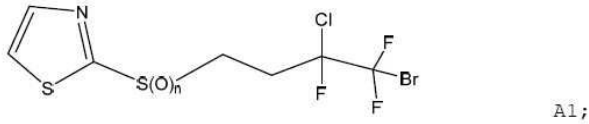
하고:

[0043] $\text{Cl-R-S-(CH}_2)_2\text{-CF=CF}_2$ (중간체 C)

[0044] 임의적으로 중간체 C를 산화시켜 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 설펜 (예를 들어, 플루엔설펜)을 제공하는 단계:

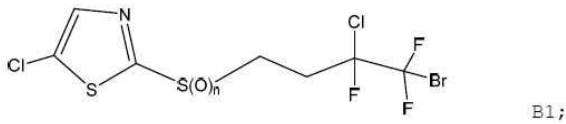
[0045] $\text{Cl-R-SO}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CF=CF}_2$ (화학식 I).

[0046] 바람직하게는, R은 티아졸이고, X^1 은 Cl이며, X^2 는 Br이다. 따라서 중간체 A1 및 B1은 각각 다음 식으로 표시되고:



[0047]

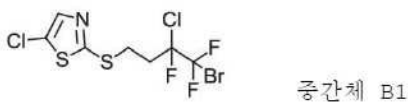
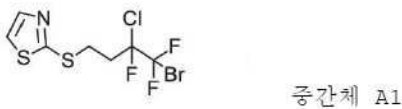
[0048] $n = 0, 1$ 또는 2 ;



[0049]

[0050] $n = 0, 1$ 또는 2 ;

[0051] 본 발명의 추가 측면을 형성한다; 특히 유용한 것은 n 이 0인 중간체 A1 및 B1 및 이의 염 (산 부가염)이다:



[0052]

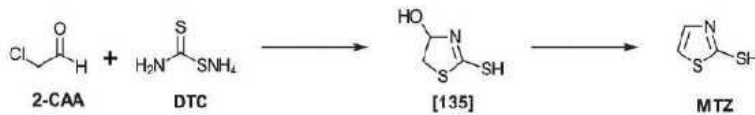
[0053] 알킬화 단계 (1)에 필요한 출발 물질은 상업적으로 입수할 수 있거나 공지된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0054] 이탈기 L이 할라이드 (Hal)인 출발 물질 $\text{L-(CH}_2)_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 는 본원에서 "불소화 할로알킬 할라이드"로 명명되고; X^1 과 X^2 가 서로 다른 경우, 출발 물질은 "혼합 불소화 할로알킬 할라이드", 예컨대 1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄 (Hal은 Br이고, X^1 은 Cl이며, X^2 는 Br임)으로 명명된다. 이들 화합물은 예를 들어, 디클로로메탄 중에서 화학식 $\text{Hal-(CH}_2)_2\text{-CF=CF}_2$ 의 4-할로-1,1,2-트리플루오로부텐의 이중 결합에 할로겐 (Cl_2 , Br_2) 또는 혼합 할로겐 (BrCl , ICl , IBr)을 가하여 화학식 $\text{Hal-(CH}_2)_2\text{-CFX}^1\text{-CF}_2\text{X}^2$ 의 인접 디할라이드, 예를 들어 인접 탄소상에 염소/브롬/요오드 원자를 제공하거나, 또는 문헌 [Shellhamer et al. [Journal of Organic Chemistry 73 (12) p. 4532-4538 (2008) 및 지원 정보]에서 확인할 수 있는 다른 기술로 제조할 수 있다. 또 다른 유용한 기술은 Tarrant et al. [The Journal of Organic Chemistry 34(4), p. 864-869 (1969)]이 기술한 바와 같이 에틸렌을 $\text{CF}_2\text{X}^1\text{-CFX}^2\text{X}^3$ 와 반응시키는 것으로 이루어진다.

[0055] 알킬화 단계에 참여하는 다른 출발 물질인 티올 (IV), 즉 2-머캅토티아졸은 US 2,603,647 및 US 2,603,648에 제시된 고리화 반응에 의해, 즉 티오시아노 아세트알데하이드를 황화수소 또는 티오우레아와 반응시켜 얻을 수 있다.

[0056] 고려되는 텔레스코픽 설계에 적합하고 따라서 본 발명의 또 다른 측면을 이루는 티올 (IV)의 합성에 대한 바람직한 접근법은 티올 (IV)의 합성으로부터 후처리 용액을 회수하는 단계를 포함하며, 여기서 티올 (IV)은 수불혼화성 유기 용매에 용해되어, 후처리 용액은 티올 (IV)의 분리없이 알킬화 단계로 운반될 수 있다.

[0057] 이 접근법은 클로로아세트알데하이드 (2-CAA)와 디티오카바메이트 염 (DTC로 약칭)의 고리 폐쇄 반응으로 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온 (아래 나타낸 반응식에서 135, 또는 하이드록시가 고리의 위치 5에서 탄소에 부착된 이의 이성질체 또는 이의 호변이성질체; 이하 총칭하여 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온으로 지칭됨)을 제공하고, 탈수 후 물 분자를 제거하여 2-머캅토티아졸 (MTZ로 약칭)에 도달하는 단계를 포함하는, US 5,994,553에 제시된 제조 방법으로 실현될 수 있다:



[0058] 따라서, 2-머캅토티아졸은 일반적으로 실온에서 산성 수성 매질에서 수행되는 클로로아세트알데하이드와 디티오카바메이트 염의 고리 폐쇄 반응에 의해 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온, 이의 이성질체 또는 이들의 혼합물을 형성하고, 고온에서 수행되는 탈수 반응으로 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온을 수성 매질에서 탈수시킨 후, 이렇게 형성된 2-머캅토티아졸을 수불혼화성 유기 용매로 추출하고, 수불혼화성 유기 용매에 용해된 2-머캅토티아졸로 이루어진 후처리 유기 용액을 회수하는 단계로 수득된다.

[0060] 바람직하게는, 2-머캅토티아졸은 클로로아세트알데하이드를 디티오카바메이트 염 $[_2\text{HNC}(S)\text{S}^-\text{M}^+]$, 여기서 M^+ 는 바람직하게는 암모늄이고; 암모늄염은 본원에서 ADTC로 약칭됨; 나트륨 및 칼륨 염도 사용될 수 있다]와 산성 수성 환경 (산성 환경은 무기 또는 유기산에 의해 공급됨)에서 반응시켜 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온의 수성 현탁액을 형성하고, 반응 혼합물을 가열하여 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 수불혼화성 유기 용매로 추출하고, 반응 매스를 유기상과 수성상으로 분리하고, 유기상으로부터 2-머캅토티아졸을 분리 (및 임의적으로 정제)하거나, 2-머캅토티아졸 함유 후처리 유기 용액을 알킬화 단계로 이동시키는 단계에 의해 수득된다.

[0061] 예를 들어, 염산과 같은 무기산 또는 유기산을 첨가하여 클로로아세트알데하이드 수용액을 산성화한 후 디티오카바메이트 염의 수용액을 반응 용기에 서서히 공급한다. 염의 첨가는 일정 기간, 예를 들어 수 시간에 걸쳐 수행되며; 첨가는 0 내지 50 °C, 예를 들어 20 내지 35 °C의 온도에서 수행된다.

[0062] ADTC를 첨가하면 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온이 수용액에서 침전되고 현탁액이 형성된다. ADTC 첨가가 완료된 후 현탁액을 추가 시간 동안 교반하여 유지한다.

[0063] 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온을 2-머캅토티아졸로 전환하기 위해, 반응 혼합물을 35 °C 내지 환류 온도 범위의 온도, 예를 들어 50 °C 내지 90 °C로 가열한다.

[0064] 다음으로, 반응 혼합물의 후처리는 2-머캅토티아졸의 추출을 포함한다. 2-머캅토티아졸 추출을 위한 유기 용매의 선택은 공정이 텔레스코픽 설계에 적합한지의 여부를 결정한다. 즉, 2-머캅토티아졸 후처리 단계 및 연속적인 염소화 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다. 용매 선택에 영향을 미치는 요소는 수불혼화성이며 2-머캅토티아졸에 대한 높은 가용화 능력과 염소화 시약에 대한 충분한 불활성으로 하기에 상세히 설명된다.

[0065] 유기 용매에 대한 주요 요구 사항은 낮은 수용해도를 나타내는 것이다. '수불혼화성 유기 용매'는 실온에서 5.0 g/100 ml 미만, 바람직하게는 3.0 g/100 ml 미만, 더욱 바람직하게는 1.0 g/100 ml 미만, 더욱더 바람직하게는 0.1 g/100 ml 미만의 수용해도를 갖는 용매를 의미한다. 특히 바람직한 것은 용해도가 0.05 g/100 ml 미만인 용매이다. 2-머캅토티아졸의 추출에는 다양한 유기 용매, 예컨대 알킬-치환 벤젠 (예: 톨루엔), 할로젠화 지방족 탄화수소 (예: 1,2-디클로로에탄), 지방족 니트릴 (예: n-부티로니트릴, NBN로 약칭 및 이소-부티로니트릴, IBN로 약칭), 화학식 R1-O-R2의 에테르 (여기서 R1은 지방족 고리이고 R2는 직쇄 또는 분지형 알킬임 (예: 사이클로펜틸 메틸 에테르, CPME로 약칭), 분자에 4 개 이상의 탄소 원자를 가지는 고급 알콜 (예: 이소부틸 알콜 및 n-펜탄올) 및 에스테르, 예를 들어 CH3-COO-R3 (여기서 R3은 3 개 이상의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬임 (예: 이소프로필 아세테이트, IPAc로 약칭)가 고려될 수 있다.

[0066] 그러나, 2-머캅토티아졸은 앞서 언급한 일부 용매에서 상당히 낮은 용해도를 나타낸다; 용해도 감소는 불용성 상의 형성으로 이어질 수 있으며, 그 결과 생성된 반응 매스는 자체로는 용이한 후처리에 적합하지 않으며, 예

를 들어 상 분리 달성이 어려울 수 있다 (예를 들면, 추가 용매 등의 첨가 및 추가적인 노력이 필요할 수 있음). 충분한 수준의 2-머캅토티아졸 가용화를 제공하는 적합한 부류의 용매, 특히 지방족 니트릴 (예: NBN 및 IBN), 에테르 R1-O-R2 (예: CPME), 고급 알콜 (예: 분자에 4 개 이상의 탄소 원자를 보유 (예를 들면, 이소부틸 알콜 및 n-펜탄올) 및 에스테르 CH₃-COO-R3 (예: IPAc)가 있다.

[0067] 위에서 언급한 바와 같이, 2-머캅토티아졸의 형성 반응 및 후처리가 완료되면 후처리 유기 용액을 수집한다. 2-머캅토티아졸은 침전/결정화와 같은 통상적인 기술에 의해 유기상으로부터 분리될 수 있고 재결정화 또는 크로마토그래피 정제에 의해 정제될 수 있다. 분리된 2-머캅토티아졸은 이후 알킬화 반응을 거친다. 그러나, 2-머캅토티아졸 형성 반응에 사용된 유기 용매가 염소화에 대해 충분히 불활성인 경우 2-머캅토티아졸 함유 후처리 용액은 다음 단계 (알킬화 단계)로 직접 이동되고 이어서 염소화 단계로 이동될 수 있다.

[0068] 요약하면, 2-머캅토티아졸 후처리에서 시작하여 염소화 반응으로 진행되는 공정에 사용하기 위한 바람직한 수불혼화성 용매는 다음 두 가지 요구 사항을 충족한다:

[0069] 1) 25 °C에서 제1 용매에서의 2-머캅토티아졸의 용해도는 5 중량% 이상, 바람직하게는 10 중량% 이상, 더 바람직하게는 15 중량% 이상, 예를 들어 15 내지 25 중량%이고;

[0070] 2) 용매는 방향족 고리를 염소화하는 적어도 하나의 염소화제 (예를 들어, Cl₂, 설퍼릴 클로라이드, N-클로로숙신이미드 및 트리클로로시아누르산)에 대해 충분히 불활성이다.

[0071] 본 발명의 맥락에서 염소화에 대한 안정성을 결정하기 위해 용매를 테스트할 수 있는 다양한 기술이 있다. 예를 들어, 용매를 허용 가능한 수준의 방향족 염소화를 달성하는 데 필요한 조건 (예: 온도, 시간, 촉매 및 광조사) 하에서 염소화 시약으로 처리하는 경우, 형성되는 상기 용매의 염소화 유도체의 양은 적절한 방법으로 측정했을 때 용매의 초기 양에 대해 5%를 초과하지 않는다 (바람직하게는 <3%, 더 바람직하게는 <1%).

[0072] 용매가 설퍼릴 클로라이드에 대해 충분히 불활성이고 (예를 들어, 8 ml 용매를 2 ml SO₂Cl₂와 함께 40 °C에서 5 시간 동안 교반하였을 때, GC 분석에 의해 측정된 상기 용매의 염소화 유도체의 수준은 5 면적% 미만임); 염소가스에 대해 충분히 불활성인지 (예를 들어, 20 ml 용매를 통해 2 시간 동안 1 mL/분의 속도로 염소를 버블링한 후 반응 용기를 닫고 샘플을 실온에서 8 시간 동안 교반하였을 때, GC 분석에 의해 측정된 상기 용매의 염소화 유도체의 수준은 5 면적% 미만임)를 입증하기 위한 테스트가 아래에 제공된다

[0073] NBN, IBN 및 CPME가 아래에 보고된 실험 작업에서 텔레스코픽 공정에 적합한 용매로 나타났다.

[0074] 이제 알킬화 단계 (1)로 돌아가서, 알킬화 반응은 티올 R-SH, 예를 들어 2-머캅토티아졸을 불소화 할로알킬 할라이드 Hal-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²와 유기 용매 중에서 염기의 존재하에 예를 들어 0 °C 내지 환류 온도로 가열하여 조합함으로써 반응을 완료하고, 후처리 유기 용액을 수집하고, 후처리 유기 용액으로부터 중간체 A를 분리 (및 임의적으로 정제)하거나 중간체 A-함유 유기 용액을 염소화 단계로 운반하는 단계를 포함한다.

[0075] 예를 들어, 반응 용기에 위에서 언급한 용매군에서 선택된 용매 (예: 에테르, 지방족 및 방향족 탄화수소, 염소화 용매, 에스테르 및 케톤; 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 클로로벤젠) 및 정제된 티올을 채운다. 다르게는, 텔레스코픽 설계를 의도한 경우, 조 티올 함유 후처리 용액 (예: 2-머캅토티아졸 함유 NBN 용액 또는 2-머캅토티아졸 함유 CPME 용액)을 알킬화 반응기에 직접 첨가한다.

[0076] 2-머캅토티아졸:염기의 몰비는 바람직하게는 0.01 내지 10이다. 적합한 염기는 알칼리 탄산염, 예를 들어 Na₂CO₃ 및 K₂CO₃ 및 알칼리 수산화물을 포함한다. 염기는 고체 형태, 예를 들어 과립/펠렛, 또는 수용액 형태로 첨가될 수 있으며, 예를 들어 반응 혼합물에 공급되는 용액 중 알칼리 탄산염의 농도는 0.01M에서 포화까지이다. 따라서 반응 혼합물은 고체 염기가 첨가된 단일 유기상 또는 알칼리 시약이 용해된 액체 유기상과 액체 수상상으로 이루어진 액체-액체 2 상 시스템으로 구성될 수 있다. 두 경우 모두 TBAB (테트라부틸암모늄 브로마이드)와 같은 상 전이 촉매를 첨가하는 것이 반응에 유리할 수 있다; 상 이동 촉매의 부하량은 일반적으로 2-머캅토티아졸에 대해 약 0.1 내지 10 몰%이다.

[0077] 다음으로, 불소화 할로알킬 할라이드 Hal-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X², 특히 1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄과 같은 혼합 불소화 할로알킬 할라이드를 바람직하게는 격렬하게 교반된 가열 반응 혼합물에 첨가한다. 2-머캅토티아졸:Hal-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²의 몰비는 광범위하게, 예를 들어 1:10 내지 10:1로 변할 수 있으며, 과잉

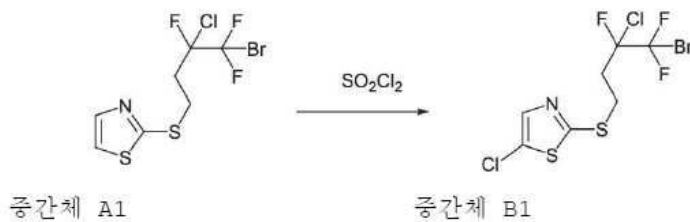
1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄은 증류로 용이하게 회수할 수 있음이 주목된다. 과량의 MTZ는 침전/결정화에 의해 회수할 수 있다.

[0078] Hal-(CH₂)₂-CFX¹-CF₂X²의 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 추가 시간 동안 교반하에 유지한다. 후처리는 중간체 A가 용해된 후처리 유기 용액을 수집하기 위한 물 첨가, 산성화 및 상 분리를 포함한다. 조 중간체 A를 예를 들어 농축에 의해 후처리 유기 용액으로부터 분리하고 정제 (예를 들어, 증류 또는 크로마토그래피 세척에 의해) 할 수 있다. 대안적으로는 후처리 용액은 염소화 단계로 보내진다.

[0079] 이제 염소화 단계 (2)로 돌아가서, 염소화 반응은 중간체 A와 염소화제를 바람직하게는 유기 용매 중에서 조합하여 (예를 들어, 중간체 A 및 유기 용매로 사전에 채워진 반응 용기에 염소화제를 첨가함으로써) 반응을 완료하고 반응 혼합물로부터 중간체 B를 회수하는 단계를 포함한다.

[0080] 몇 가지 주요 할로겐화제 중에서도 방향족 염소화에 효과적인 것으로 알려진 염소화제, 예컨대 Cl₂, 설퍼틸 클로라이드, N-클로로숙신이미드 및 트리클로로시아누르산을 사용할 수 있다. 고려중인 염소화제에 충분히 불활성인 유기 용매를 사용할 수 있다; 이러한 용매에는 사염화탄소, 클로로포름, 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 1,3-디클로로벤젠, 아세토니트릴 및 디메틸포름아미드가 포함된다. 그러나, 바람직하게는, 알킬화 단계에서 회수된 후처리 용액은 건조되고 (예를 들어, 0.1 w/w% 수분 함량에 도달하도록 증류가 수행됨), 건조된 용액은 염소화 반응기에 채워진다 (예: NBN 중 중간체 A1 용액). 그런 다음 염소화제가 반응기에 서서히 공급된다.

[0081] 예를 들어, 중간체 B1을 형성하기 위한 중간체 A1의 염소화는 설퍼틸 클로라이드의 도움으로 달성된다:

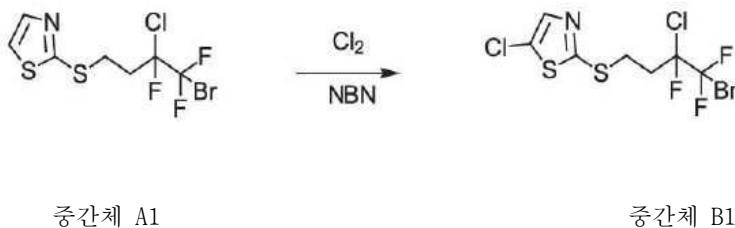


[0082] 설퍼틸 클로라이드는 니트 형태 또는 중간체 A를 용해하는 데 사용되는 동일한 유기 용매, 예를 들어, NBN 중의 용액 형태로 반응 혼합물에 공급된다. SO₂Cl₂ 용액의 첨가는 예를 들어 수 시간까지의 시간에 걸쳐 점진적으로 수행될 수 있다. 염소화 반응은 발열 반응이다.

[0084] SO₂Cl₂ 첨가가 완료되면 반응 혼합물을 주변 온도에서 추가 시간 동안 교반하고, 이 기간 동안 반응 매스를 주기적으로 샘플링하여 적합한 분석 방법으로 반응 진행을 모니터링한다.

[0085] 후처리는 물 첨가, 여과 및 여액을 유기상과 수성상으로 분리하는 작업을 포함한다. 중간체 B1은 휘발성 물질의 제거에 의해 유기상으로부터 분리되고, 임의적으로 다음 (탈할로겐화) 단계로 이동하기 전에 분별 증류 또는 크로마토그래피 세척에 의해 정제된다.

[0086] 본 발명의 다른 구체예에서, 중간체 B1을 형성하기 위한 중간체 A1의 염소화가 원소 염소의 도움으로 달성된다:

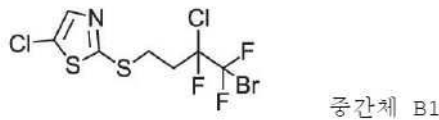


[0087] 염소를 중간체 A1, 유기 용매 (예: 알킬화 단계에서 회수된 후처리 유기 용액; 후처리 유기 용액은 염소화 단계 전에 건조됨) 및 트리에틸아민과 같은 유기 염기가 사전에 채워진 반응 용기에 공급한다. 용액을 통해 버블링되고 중간체 A1과 반응할 수 있는 염소의 양은 바람직하게는 약 1.0 내지 2.5 당량이다. 허용 가능한 수율을 얻기 위해 반응에 공급해야 하는 총 염소의 양은 반응 온도에 따라 달라질 수 있다 (반응은 발열성이므로 반응 혼합물을 냉각하고 실온에서 유지하려면 염소의 양을 증가시키는 것이 필요할 수 있다).

[0090] 후처리는 물로 세척하고 유기상과 수성상으로 분리하는 작업을 포함한다. 중간체 B1은 휘발성 물질의 제거에 의해 유기상으로부터 분리되고, 다음 (탈할로젠화) 단계로 이동하기 전에 분별 증류 또는 크로마토그래피 정제에 의해 임의적으로 정제된다.

[0091] 위에서 언급한 바와 같이, 2-머캅토티아졸 합성, 알킬화 (1) 및 염소화 (2) 단계를 단축하는 대안이 있다. 대안은 2-머캅토티아졸 함유 후처리 용액 (예를 들면 1-펜탄올과 같은 C4-C5 수불혼화성 알칸올 중)을 알킬화 단계로 운반하여 알킬화 생성물 (중간체 A1)을 분리하고 염소화 반응 전에, 예를 들어 클로로벤젠과 같은 할로젠화 방향족 탄화수소 또는 상기 언급된 염소화 용매 목록에서 선택된 다른 용매로 용매 교환하는 것으로 이루어진다.

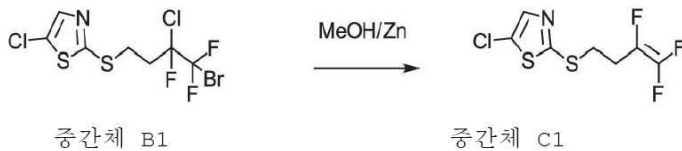
[0092] 이제 탈할로젠화 단계 (3)로 돌아가서 중간체 B [$C1-R-S-(CH_2)_2-CFX^1-CF_2X^2$], 예컨대 중간체 B1의 위치 1과 2에서 인접한 탄소에서 두 개의 할로젠 원자 X^1 및 X^2 의 제거를 바람직하게는 환원제, 예를 들어 강한 환원 금속, 특히 아연을 사용하여 달성한다:



[0093]

[0094] 금속은 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알콜 또는 아세트산과 조합시에 전형적으로 고온에서 잘 작용한다. Zn/메탄올 조합이 바람직하다; 반응 부산물은 상응하는 할로젠화 아연 염(들)이다. 단순 인접 디할라이드의 탈할로젠화에 작용하는 것으로 알려진 Zn/메탄올 조합은 또한 상응하는 티오에테르 불소화 알켄 (중간체 C1)에 도달하기 위한, 할로젠화-불소화 알칸 사슬 (중간체 B1)을 가지는 티오에테르의 선택적 탈할로젠화에 효과적인 것으로 나타났다.

[0095] 바람직한 탈할로젠화 반응은 다음과 같다.



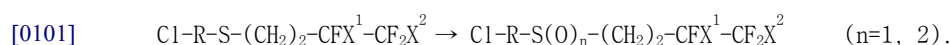
[0096]

[0097] 탈할로젠화 반응은 반응기에 메탄올 및 아연 금속 (바람직하게는 과립 또는 분말 형태이지만 와이어, 시트 및 울과 같은 다른 금속 형태도 사용할 수 있음)을 채우고 반응 혼합물에 중간체 B (예: B1)를 첨가함으로써 수행된다.

[0098] 아연:메탄올의 중량비는 광범위하게 변할 수 있다. 필요한 경우, 중간체 B를 도입하기 전에 금속을 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 소량의 브롬 원소 또는 할로젠화 아연을 첨가하여 활성화시킬 수 있다. 중간체 B의 첨가는 바람직하게는 (임의적으로 활성화된) 아연 함유 매질을 고온으로 가열한 후에 시작되지만, 반응은 또한 속도가 더 느리긴 하지만 주변 온도에서도 진행된다.

[0099] 중간체 B의 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 고온에서 추가 시간 동안 교반하여 유지한다. 반응 생성물인 중간체 C, 특히 중간체 C1 {5-클로로-2-(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오}티아졸}을 통상적인 기술 (냉각, 산성화 및 유기상의 회수)에 의해 분리하고, 분별 증류 또는 크로마토그래피에 의해 정제한다.

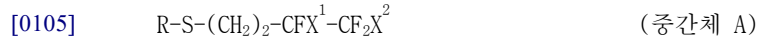
[0100] 마지막으로, 화합물 C1 {5-클로로-2-(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오}티아졸}을 산화시켜 플루엔설폰을 생성할 수 있다. 산화 반응은 EP 1200418 및 US 2006/0004196에 제시된 바와 같이 과산화수소, m-클로로퍼옥시벤조산, 퍼옥시아세트산, 퍼옥시-벤조산, 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트, 칼륨 퍼옥시모노설페이트와 같은 산화제를 사용하여 당 업계에 공지된 방법에 의해 수행된다. 산화제는 또한 설파이드를 설폰으로, 즉 중간체 B를 그의 산화된 형태로 전환하기 위해 본원에 언급된 다른 산화 반응을 수행하는 데 사용할 수 있다:



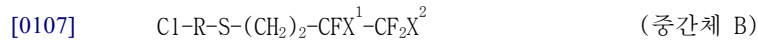
[0102] 살충적 활성 물질, 예를 들어 플루엔실폰은 EP 1200418에 기재된 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0103] 이제 경로 2로 돌아가서, 위의 일반 반응식에서 공정이 염소화 단계 후 경로 2로 전환되는 것을 알 수 있는데, 여기서 합성 경로는 중간체 B의 산화로 진행하여 중간체 B의 상응하는 실폰 형태를 제공하고, 이어 탈할로젠화를 거쳐 활성 화합물인 플루엔실폰을 생성한다. 따라서 경로 2는 다음 단계를 포함하는 공정으로 설명된다:

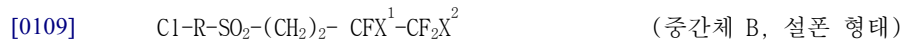
[0104] A) 티올 R-SH를 알킬화하여 티오에테르를 생성하는 단계:



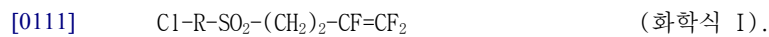
[0106] B) 중간체 A의 고리 염소화로 다음 화학식의 염소 치환된 티오에테르 화합물을 생성하는 단계:



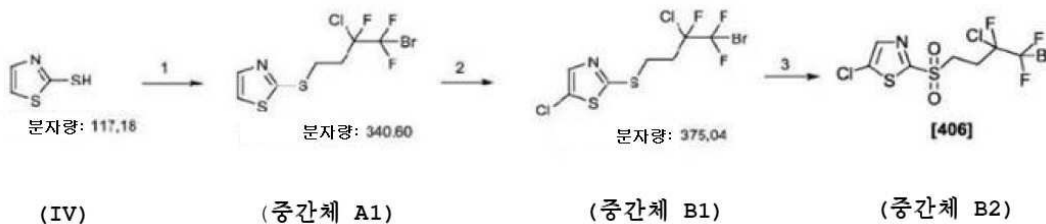
[0108] C) 중간체 B를 산화시켜 다음 화학식의 상응하는 실폰을 생성하는 단계:



[0110] D) 중간체 B의 실폰 형태의 탈할로젠화를 통해 헤테로사이클릭 플루오로알케닐 실폰 (즉, 살충성 활성 물질)을 제공하는 단계:



[0112] 중간체 A1, B1 및 B2를 거치는 경로 2에 따른 바람직한 합성 경로는 아래에 나와 있으며, 여기서 화살표 1, 2, 3은 각각 알킬화 (커플링), 염소화 및 산화 단계에 해당한다:



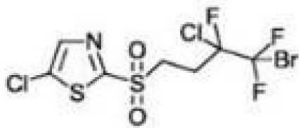
[0113] 경로 1과 2는 알킬화 (1) 및 염소화 (2) 단계를 공유하기 때문에, 다음 설명은 활성 화합물을 제공하기 위한 산화 반응 (3) 및 후속 탈할로젠화에 관한 것이다.

[0115] 산화 시약은, 예를 들어 설파이드를 상응하는 실폰으로 전환하는 데 있어 우수한 수율을 달성할 수 있는 강력한 산화제와 같이 위에 명시된 목록에서 선택된다. 예를 들어, 1 몰의 칼륨 퍼옥시모노설페이트와 0.5 몰의 중황산 칼륨 및 0.5 몰의 황산칼륨 (Oxone[®]로 시판되는 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$)으로 이루어진 혼합물을 사용할 수 있다. 염 혼합물은 유기 용매에 용해되지 않지만, 알칸올-물 (예: 메탄올-물 또는 에탄올-물) 또는 아세트산-물과 같은 수성/유기 용매 시스템에서 바람직하게는 활성 산소의 손실을 방지하기 위해 저온에서 산화 반응을 진행할 수 있으며, 예를 들어 임의적으로 약 알칼리성 pH 범위에서 최대 25 °C의 온도 및 심지어 10 °C 아래의 온도가 사용될 수 있다. 산화 반응이 완료되면 불용성 염을 여과하고 알콜 용매를 제거한 뒤, 수성상의 추출 작업을 통해 생성물을 회수한다.

[0116] 따라서, 산화 반응의 바람직한 변형은 시약 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ 의 수용액을 알칸올 (예: 메탄올) 및 중간체 B1 {즉, 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]-5-클로로-1,3-티아졸}이 사전에 채워진 반응 용기에 점진적으로 첨가하는 단계를 포함한다.

[0117] 시약 $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ 의 총량은 두 연속 단계 (-SO- → -SO₂-에 해당)에서 반응에 공급되는 여러 부분으로 나뉘며, 여기서 각 단계는 10 °C 미만의 온도에서 수용액 형태로 주요 부분 (즉, 약 1.0 내지 1.1 당량의 시약) 첨가 및 10 °C 이상의 온도, 예를 들어 약 실온에서 교반하에 보조 부분 (즉, 0.1 당량 미만의 시약)의 첨가를 포함한다. 제2 단계는 pH 제어하에 실행되며, 이때 반응 혼합물의 pH는 알칼리 수산화물과 같은 염기의 사용으로 약 알칼리성으로 유지된다.

- [0118] 예를 들어, 공정은 다음 단계를 포함한다:
- [0119] - 수성 형태 시약의 제1 주요량 (예: 1.0 내지 1.1 당량)을 2 내지 8 °C, 예를 들어 약 5 °C의 온도에서 반응 혼합물에 서서히 첨가;
- [0120] - 현탁액을 17 내지 23 °C의 온도, 예를 들어 약 20 °C에서 교반하에 유지;
- [0121] - 현탁액에 제1 보조량, 즉 0.1 당량 미만 첨가;
- [0122] - 현탁액을 교반하에 유지;
- [0123] - 현탁액을 2 내지 8 °C, 예를 들어 약 5 °C의 온도로 냉각;
- [0124] - 반응 혼합물의 pH를 약 알칼리성 범위, 예를 들어 8 내지 9로 조정;
- [0125] - 수성 형태 시약의 제2 주요량 (예: 1.0 내지 1.1 당량)을 서서히 첨가;
- [0126] - 현탁액을 17 내지 23 °C, 예를 들어 약 20 °C의 온도에서 상기 pH 범위에서 교반하에 유지;
- [0127] - 현탁액에 제2 보조량, 즉 0.1 당량 미만 첨가; 및
- [0128] 현탁액을 교반하에 유지하여 산화 반응 완료.
- [0129] 반응 혼합물은, 예를 들어 여과에 의해 불용성 염을 분리하고, 임의로 액상을 환원제로 처리하여 잔류 산화제를 제거하고, 예를 들어 증류에 의해 액상의 알칸올 성분을 제거하고, 예를 들어, 적합한 유기 용매로 추출함으로써 수성상으로부터 산화 생성물 B2를 회수하고, 예를 들어, 추출제를 증발시킴으로써 추출제로부터 산화 생성물 B2를 백색 고체 형태로 수집함으로써 후처리된다.
- [0130] 화학적으로 2-(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸설포닐)-5-클로로-1,3-티아졸로 명명되는 생성된 중간체 B2는 본 발명의 또 다른 측면을 이룬다:



중간체 B2

- [0131] ...
- [0132] 다음으로, 중간체 B2를 탈할로겐화하여 살선충 활성 화합물, 예를 들어 플루엔설포를 제공한다. 조건은 경로 1에 대해 위에서 설명한 탈할로겐화 단계에 적용되는 조건과 유사하다. 선택한 환원제는 아연이나 (예: 분말 또는 입상 형태); 이번에 탈할로겐화 반응은 바람직하게는 공지된 방법에 의해 아연의 인-시츄 활성화 후 가열하에 테트라하이드로푸란과 같은 에테르에서, 예를 들어 환류 THF에서 일어나며, 예를 들어 첨가제 및 촉진제에 의한 화학적 활성화는 소량의 할로겐 원소 (요오드 또는 액체 브롬 결정) 첨가, 할로겐화 아연, 제1 구리 또는 제2 구리 염, 예를 들어 브롬화 구리의 첨가로 달성될 수 있다. 탈할로겐화 단계에서 사용할 수 있는 다른 용매는 DMF 및 메탄올이다.
- [0133] 중간체 B2의 첨가는 바람직하게는 (임의적으로 활성화된) 아연 함유 매질이 고온으로 가열된 후에 시작되지만, 반응은 또한 속도가 더 느린긴 하지만 주변 온도에서도 진행된다. 반응의 진행을 추적 (예: 액체 크로마토그래피-질량 분광 분석)하여 중간체 B2의 전환을 결정한다. 필요하다면, 상기 언급된 첨가제 및 촉진제의 보충량을 반응 혼합물에 도입한다. 그 후 반응은 예를 들어 수 시간 동안 환류 및 교반하에 완료될 수 있다.
- [0134] 활성 화합물을 회수하기 위한 후처리는 미반응 금속의 여과, 산성화, 추출 절차 및 예를 들어 컬럼 크로마토그래피 방법 및 기타 방법에 의한 정제를 포함한다
- [0135] 약어
- [0136] 화합물은 분자량 및 다음 약어에 의해 본원에서 상호 교환적으로 식별된다. 호변이성질체가 존재하는 경우, 이는 또한 본원에 사용된 구조 및 명칭으로 포괄된다:
- [0137] 2-CAA: 클로로아세트알데하이드
- [0138] ADTC: 디티오카바메이트 암모늄염
- [0139] 135: 4-하이드록시-2-티아졸리딘티온

- [0140] MTZ, 117: 2-머캅토티아졸
- [0141] 1,4-DiBr: 1,4-디브로모-2-클로로-1,1,2-트리플루오로부탄
- [0142] 339: 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]티아졸
- [0143] 374: 본원에서 상호 교환적으로 지칭되는 5-클로로-2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]티아졸; 및 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]-5-클로로-1,3-티아졸
- [0144] 259: 5-클로로-2-[(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오]티아졸
- [0145] 406: 2-(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸설포닐)-5-클로로-1,3-티아졸

도면의 간단한 설명

[0146] 실시예

분석 방법

1) LC-MS 분석

LC-MS 분석은 탈기 장치가 있는 Accela 600 펌프, Accela PDA 검출기, Accela 오토샘플러 및 Exactive MS 검출기 (Orbitrap)로 구성된 Thermo Scientific LC/MS 시스템을 사용하여 수행하였다. 측정에는 Hypersil Gold Column (250x4.6mm, LOT 7327, #0160665T)을 사용하고 컬럼 오븐의 온도는 40 °C로 설정하였다. 다음 프로그램이 사용되었다: 0 - 2 분: 50:50 MeCN (아세트니트릴)과 포름산 (+ 물 중 0.1M 포름산 용액)의 혼합물. 2 - 8 분: 60:40 비의 MeCN 대 포름산이 선택되었다. 8-15 분: 95:5 비의 MeCN 대 포름산이 사용되었다. 15-18 분부터 30:70 비의 MeCN 대 포름산이 사용되었다. 각 시간 간격에 유량은 1000 µl/분으로 설정되었다. 총 15 런타임을 기록하고 230-360 nm 범위의 파장을 측정하였으며, A 채널은 254 nm로 설정되었다.

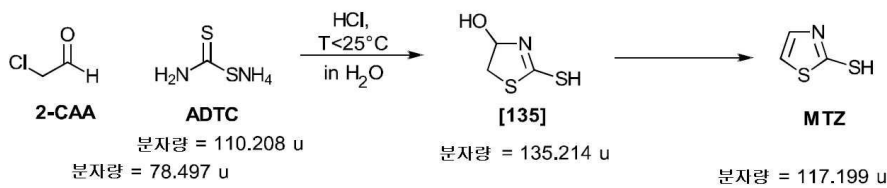
2) GC-MS 분석

GC-MS 분석은 Restek Rxi-5Sil MS 컬럼이 장착된 Thermo Scientific GC/MS 모델 ITQ1100을 사용하여 수행하였다. 다음 오븐 온도 프로그램이 사용되었다: 초기 온도 = 34 °C, 초기 시간 2 분, 40 °C/분에서 125 °C로 가열한 다음 유지 시간없이 10 °C/분으로 330 °C의 최종 온도까지 가열하였다. 이 최종 온도를 5 분 동안 유지하고 이 후 온도 프로그램이 종료되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0147] 제조예 1

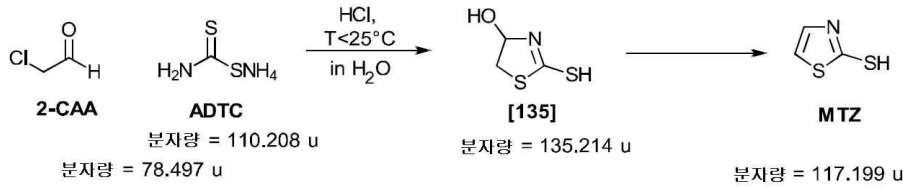
[0148] 2-머캅토티아졸 (화합물 IV)의 제조



- [0149]
- [0150] 2-머캅토티아졸을 US 5,994,553에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 총 50.0 g 양의 2-클로로아세트알데하이드를 사용하여 반응이 완료되면 반응 혼합물을 20 °C로 냉각하고 400 g NBN으로 1 회, 100 g NBN으로 2 회 추출하였다.
- [0151] 유기 추출물을 함께 결합하였다. MTZ를 NBN 용액에서 용액의 정량 분석 대 분석 표준에 의해 약 75-80%의 수율로 수득하였다.

[0152] 제조예 2

[0153] 2-머캅토티아졸 (화합물 IV)의 제조



[0154]

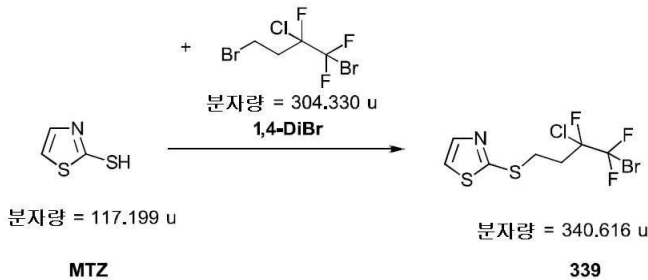
[0155] 2-머캅토티아졸을 US 5,994,553에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 총 110 g 양의 2-클로로아세트알데하이드를 사용하여 반응이 완료되면 1-펜탄올 (200 g)을 첨가하고 온도를 70 °C로 올렸다. 반응이 완료될 때까지 1.5 시간 동안 교반하였다.

[0156] 혼합물을 20 °C로 냉각시키고 여과한 다음, 상을 분리하였다. 수상을 펜탄올로 2 회 (2×50 g) 추출하여 펜탄올 중 MTZ 용액을 수득하였다.

[0157] 실시예 1 (경로 1)

[0158] 화합물 (IV)의 알킬화에 의한 중간체 A1의 제조

[0159] 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]티아졸



[0160]

[0161] 교반기, 환류 응축기, 온도계 및 pH 미터가 장착된 1L 반응기에 제조예 1에서 수득한 NBN 중 MTZ 용액 (16.5 중량% MTZ 용액 350 g, 492.79 mmol, 1.0 당량) 및 물 (25 g)을 첨가하고, 이어서 수성 수산화나트륨 (15 중량%)을 pH 4에 도달할 때까지 교반하에 적가하였다.

[0162] 다음으로, TBAB (7.54 g, 23.41 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 1,4-DiBr (143.5 g, 468.12 mmol, 0.95 당량)을 첨가하였다. 이어서 Na₂CO₃ (11.53 g, 122.7 mmol, 0.23 당량)를 천천히 첨가하였다. 이어 반응 혼합물을 70 °C로 가열하고 수산화나트륨 수용액 (15 중량% 용액 약 100 g)을 pH가 약 8-8.2에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 1 시간 동안 교반하면서 유지하고, 이 기간 동안 반응 혼합물을 주기적으로 샘플링하여 반응 진행을 추적하였다.

[0163] 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. HCl 수용액 (32 중량%)을 사용하여 pH를 4로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 수성상과 유기상으로 분리하였다. 유기상 (440 g)은 NBN에 용해된 표제 생성물 (중간체 A1)의 약 35 중량%로 이루어졌다. 수율: 정량 분석 대 분석 표준에 의한 바 약 95%. 이 용액을 염소화 반응에 추가 정제없이 사용하였다.

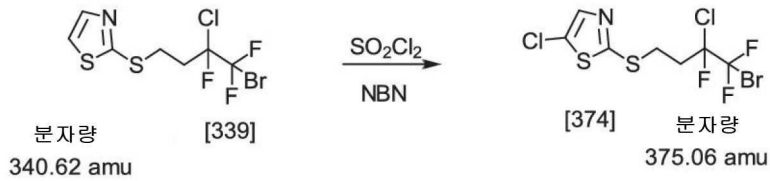
[0164] 중간체 A1의 정체를 위에서 설명한 바와 같이 GC-MS-분석에 의해 확인하였다. 정제된 샘플 (컬럼 분리로 정제된)을 주입하여 체류 시간 10.56 분에 하나의 단일 피크가 생성되었다. 이 피크의 MS 스펙트럼은 대략 m/z 340.6 질량 피크의 예상 분할 패턴을 나타낸다.

[0165] 크로마토그램 및 질량 스펙트럼이 각각 도 1A와 1B에 제시되어 있다. ¹HNMR, ¹³CNMR 및 ¹⁹FNMR 스펙트럼이 각각 도 2A, 2B 및 2C에 첨부되어 있다.

[0166] 실시예 2 (경로 1)

[0167] SO₂Cl₂를 사용한 중간체 A1의 염소화에 의한 중간체 B1의 제조

[0168] 5-클로로-2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]티아졸



[0169]

[0170] 염소화 반응을 실시예 1에서 수득한 NBN 중 중간체 A1의 건조 용액 (NBN 중 28.0 중량% 용액 504.0 g)이 채워진 1000 ml 반응기에서 수행하였다. 설퍼릴 클로라이드 (70 g, NBN 중 50% 용액으로 첨가)를 2.5 시간에 걸쳐 25 °C에서 적가하였다. 적가로 발열이 일어났다; 최대 5 °C의 온도 상승이 관찰되었다.

[0171] SO₂Cl₂ 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 주변 온도에서 추가로 90 분 동안 교반하고, 이 기간 동안 반응 물질을 주기적으로 샘플링하여 반응 진행을 모니터링하였다. 반응이 더 이상 진행되지 않으면 SO₂Cl₂를 추가로 첨가해야 한다. 추가로 60 분 동안 교반한 후 반응을 주기적으로 샘플링하였다.

[0172] 반응이 끝나면 물 (250 g)을 반응 용기에 첨가하고 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과지를 통해 여과하였다. 여과지를 소량의 NBN으로 세척하였다. 여액을 수성상과 유기상으로 분리하였다. 유기상 (~750 g)은 NBN에 용해된 표제 생성물 (중간체 B1) 17.5 중량%로 이루어졌다. 수율: 정량 분석 대 분석 표준에 의한 바 약 84%.

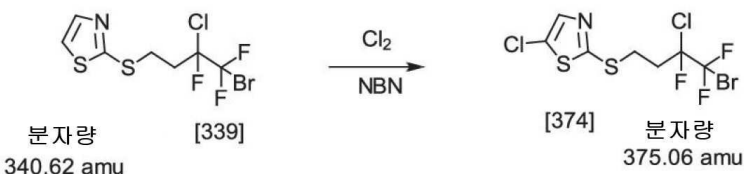
[0173] 중간체 B1의 정체를 위에서 설명한 바와 같이 LC-MS-분석에 의해 확인하였다. 정제된 샘플 (컬럼 분리로 정제된)을 주입하여 체류 시간 11-19 분에서 하나의 단일 피크가 생성되었다. 이 피크의 MS 스펙트럼은 대략 m/z 375.8 질량 피크의 예상 분할 패턴을 나타낸다.

[0174] 크로마토그램 및 질량 스펙트럼이 각각 도 3A와 3B에 제시되어 있다. ¹HNMR, ¹³CNMR 및 ¹⁹FNMR 스펙트럼이 각각 도 4A, 4B 및 4C에 첨부되어 있다.

[0175] 실시예 3 (경로 1)

[0176] 염소 가스를 사용한 중간체 A1의 염소화에 의한 중간체 B1의 제조

[0177] 5-클로로-2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]티아졸



[0178]

[0179] 염소화 반응을 하나의 3 구 플라스크 반응기에서 수행하였다. 실시예 1에서 수득한 NBN 중 중간체 A1의 용액을 회전 증발기에서 증발시킨 다음, 톨루엔과 추가로 공동 증발시켰다. 증류된 NBN (물 함량 0.1 w/w 이하)을 첨가하여 반응기에 채워진 NBN 중 중간체 A1의 약 25 중량% 용액을 얻었다. 트리에틸아민 (0.1 당량)을 용액에 첨가하였다. 염소 가스를 반응기에 공급하였다; 보정된 버블러를 사용하여 가스의 양을 조정하였다. 가스의 유속은 0.6-0.9 mmol/분이었다. 염소의 총 첨가량은 약 1.7 당량이었다.

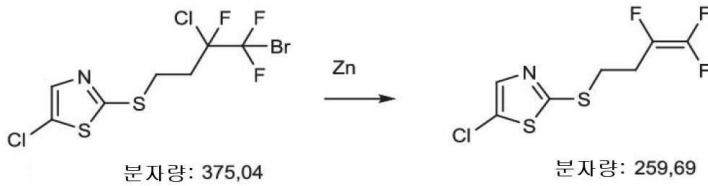
[0180] 반응 혼합물을 소결 Nr. 4를 사용하여 데칼라이트를 통해 여과하였다. 유기 여액을 염화나트륨 수용액 (5 중량%) 30 ml로 2 회 세척하였다. 상 분리 완료 후 NBN 중 표제 생성물 (중간체 B1)의 용액을 수집하였다 (24% 함량, 정량 분석 대 분석 표준에 의해 95%의 수율을 나타냄).

[0181] 이 샘플의 LC-MS 분석은 실시예 2에서 관찰된 것과 동일하였다.

[0182] 실시예 4 (경로 1)

[0183] 금속 아연을 사용한 탈할로겐화에 의해 중간체 B1로부터 중간체 C1의 제조

[0184] 5-클로로-2-[(3,4,4-트리플루오로-3-부텐-1-일)티오]티아졸



[0185]

[0186] 용액을 회전 증발기에서 증발시켜 실시예 2의 NBN 용액으로부터 중간체 B1을 분리하였다. 조 점성 물질 (163 g)을 메탄올 (100 g)에 용해시켰다.

[0187] 1L 반응기에 메탄올 140 ml 및 금속 아연 32.4 g (아연 과립 +60; Numinor에서 입수 가능)을 채우고 교반하면서 50 °C에 도달할 때까지 가열하였다. 다음으로, 메탄올 중의 중간체 B1 용액을 1.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 적가 완료 후, 반응 혼합물을 환류시키고 추가로 2 시간 동안 교반하였고 혼합물을 주기적으로 샘플링하여 반응의 진행을 추적하였다.

[0188] 반응 혼합물을 5 °C로 냉각하였다. 1M HCl 용액을 pH <3이 될 때까지 (냉각하에) 천천히 첨가하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 증발시켰다 (MeOH). 생성된 2 상 시스템을 여과하였다. 유기상을 분리하였다; 표제 생성물의 함량은 약 60 중량%이며, 이는 정량 분석 대 분석 표준에 의한 바 최대 85%의 수율에 해당한다.

[0189] 실시예 5

[0190] 텔레스코픽 공정을 위한 용매 선택

[0191] 2-머캅토티아졸의 용해도를 실온에서 다양한 용매에서 측정하였다. 다량의 2-머캅토티아졸을 시험 용매에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 잔류 고체를 여과로 제거하였다. 그런 다음 용액을 정량 분석 대 분석 표준으로 분석하여 2-머캅토티아졸의 농도를 결정하였다. 결과를 표 1에 기록하였다.

표 1

[0192]

용매	2-머캅토티아졸의 용해도 (중량%)
MCB (모노클로로벤젠)	2.4
톨루엔	2.2
헥산올	19.1
IPAc (이소프로필 아세테이트)	14.8
NBN (n-부티로니트릴)	28.9
IBN (이소-부티로니트릴)	20.2
CPME (사이클로펜틸 메틸 에테르)	6.5
1,2-디클로로벤젠	1.91
1,2-디클로로에탄	8.43

[0193] 2-머캅토티아졸의 상당히 농축된 용액 (>5 중량%)을 생성하는 선택 기준을 충족하는 일부 용매를 염소화 시약으로 설퍼릴 클로라이드 또는 가스 염소를 사용하여 염소화에 대한 불활성을 결정하기 위해 테스트하였다. 염소화 반응 조건 및 결과 (GC 분석에 의해 측정된 염소화 생성물)는 표 2에 표로 작성되었다.

표 2

[0194]

	Cl ₂ 를 사용한 염소화	SO ₂ Cl ₂ 를 사용한 염소화
	해당 용매 20 mL를 통해 2 시간 동안 Cl ₂ 를 버블링 (1 mL/분)한 다음, 반응 용기를 밀봉하고 실온에서 8 시간 동안 교반	SO ₂ Cl ₂ 첨가 (~ 20 중량%) 40 °C에서 5 시간 교반
NBN	일, 이염소화 NBN, 2 면적%	일, 이염소화 NBN, 0.4 면적%
IBN	불순물, 3.7 면적%	불순물, 14 면적%
CPME	분해 (10 개 초과 피크)	불순물 검출되지 않음

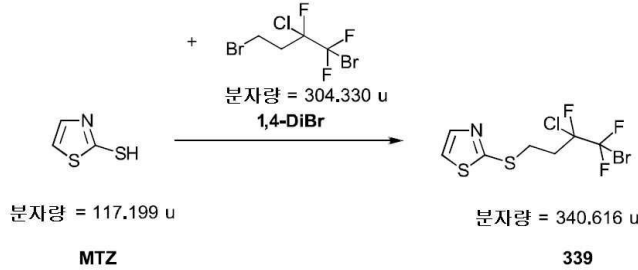
[0195] 결과는 NBN, IBN 및 CPME가 두 테스트 요구 사항 (고농도의 2-머캅토티아졸 용해 및 적어도 하나의 염소화제에

불활성)을 모두 충족하기 때문에 텔레스코픽 공정에 사용하기에 적합한 용매임을 나타낸다.

[0196] 실시예 6 (경로 1)

[0197] 화합물 (IV)의 알킬화에 의한 중간체 A1의 제조

[0198] 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]티아졸



[0199]

[0200] 교반기, 환류 응축기, 온도계 및 pH 미터가 장착된 1L 반응기에 제조예 2에서 수득한 펜탄올 중 MTZ 용액 (14.3 중량% MTZ 용액 350 g) 및 물 (25 g)을 첨가하고, 교반하면서 수성 수산화나트륨 (45 중량%)을 pH 4에 도달할 때까지 적가하였다.

[0201] 다음으로, TBAB (6.6 g)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 1,4-DiBr (124 g)를 첨가하였다. 이어서 Na₂CO₃를 천천히 첨가하였다 (10 g). 이어 반응 혼합물을 35 °C로 가열하고 수산화나트륨 수용액 (45 중량% 용액)을 pH 약 8-8.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 1 시간 동안 교반하면서 유지하고, 이 기간 동안 반응 혼합물을 주기적으로 샘플링하여 반응 진행을 추적하였다.

[0202] 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. HCl 수용액 (32 중량%)을 사용하여 pH를 4로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 수성상과 유기상으로 분리하였다. 표제 생성물 (중간체 A1)을 포함하는 유기상 중의 유기 용매를 증류에 이어 생성물의 상부 증류에 의해 제거하였다. 90% 수율. 중간체 A1을 실시예 1에 기재된 바와 같이 확인하였다.

[0203] 실시예 7 (경로 1)

[0204] SO₂Cl₂를 사용한 중간체 A1의 염소화에 의한 중간체 B1의 제조

[0205] 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]-5-클로로-1,3-티아졸



[0206]

[0207] 중간체 A1 (100 g, 96.6 중량%) 및 건조 MCB 300 g을 채운 1000 ml 반응기에서 염소화 반응을 수행하였다. 셀 퍼틸 클로라이드 (45 g)를 25 °C에서 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 적가로 인한 발열은 일어나지 않았다.

[0208] SO₂Cl₂ 적가 완료 후, 반응 혼합물을 50 °C에서 추가 30 분 동안 교반하고, 이 기간 동안 반응 매스를 주기적으로 샘플링하여 반응 진행을 모니터링하였다. 반응이 더 이상 진행되지 않으면 SO₂Cl₂를 추가로 첨가해야 한다. 추가 60 분 동안 교반하는 동안 반응을 주기적으로 샘플링하였다.

[0209] 반응이 끝나면 물 (200 g)을 반응 용기에 첨가하고 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 상을 수성상과 유기상으로 분리하였다. 유기 용매를 감압하에 유기상으로부터 제거하여 조 생성물 (중간체 B1)을 얻었다. 수율: 정량 분석 대 분석 표준에 의한 바 약 90%. 중간체 B1을 실시예 2에 기재된 바와 같이 확인하였다.

[0210] 실시예 8 (경로 2)

[0211] 중간체 B2를 제공하기 위한 중간체 B1의 산화

[0212] 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)설포닐]-5-클로로-1,3-티아졸

[0213] 메탄올 (190 ml, 20 vol.) 중의 2-[(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸)티오]-5-클로로-1,3-티아졸 (9.5 g, 0.025 mol, 1.0 당량)에 물 (45.6 ml, 4.80 vol.) 중의 Oxone[®] (8.56 g, 0.0278 mol, 1.1 당량) 용액을 5 °C에서 교반하면서 30 분 내에 적가하였다. 이어서 백색 현탁액을 20 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 Oxone[®] (0.43 g, 1.39 mmol, 0.06 당량)을 다시 첨가하고 혼합물을 추가로 60 분 더 교반하였다. 이어서, 혼합물을 다시 5 °C로 냉각하고, 4M NaOH로 pH를 8-9로 조정하고, 물 (45.6 ml, 4.80 vol)에 용해시킨 Oxone[®] (8.56 g, 0.0278 mol, 1.1 당량) 용액을 60 분 내에 적가하고 pH를 계속 8-9로 유지하였다. 그 다음 혼합물을 pH 조절하여 20 °C에서 60 분 동안 교반하였다. 이 시간 후 Oxone[®] (0.26 g, 0.09 mmol, 0.033 당량)을 다시 한 번 첨가하고 혼합물을 추가로 60 분 더 교반하였다.

[0214] 염을 흡입 여과하고, 백색 잔류물을 메탄올로 2 회 세척한 다음, 여액을 중황산나트륨 용액 (9.50 ml, 1.0 vol.)과 함께 교반하였다. 메탄올 분획을 진공에서 여액으로부터 증류시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기상을 수성 2 상 잔류물로부터 분리하고, 수성상을 다시 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켜 백색 고체의 표제 생성물 9.7 g을 94% 수율로 수득하였다. LCMS 및 NMR로 구조를 확인하였다. ¹HNMR, ¹³CNMR 및 ¹⁹FNMR 스펙트럼이 각각 도 5A, 5B 및 5C에 첨부되어 있다.

[0215] 실시예 9 (경로 2)

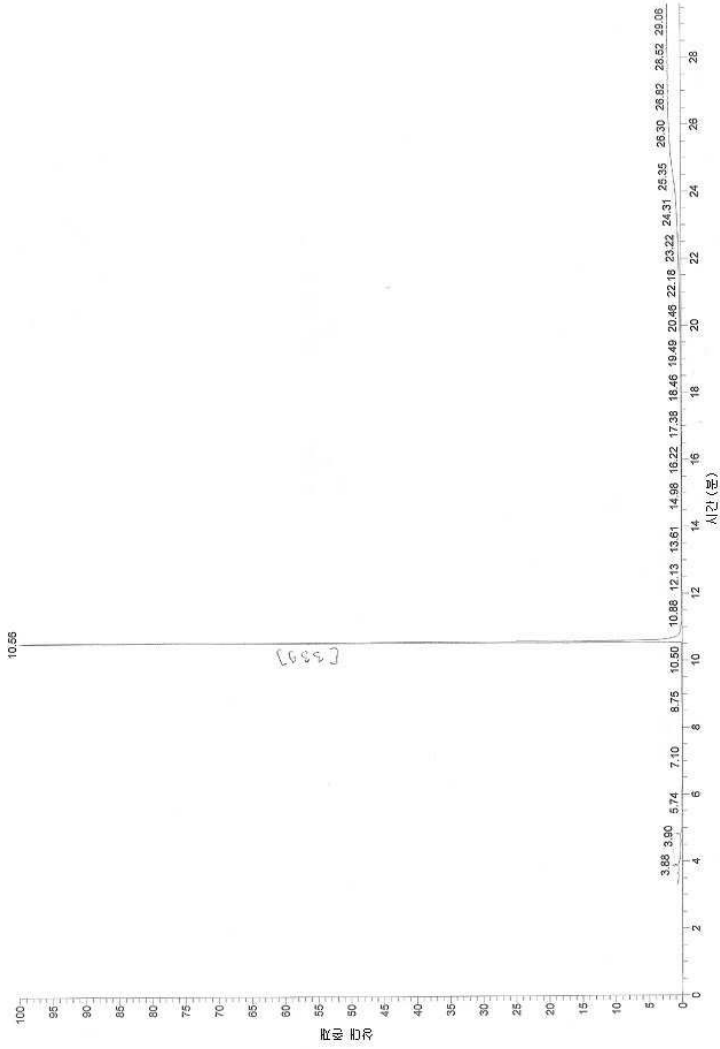
[0216] 금속 아연을 사용한 탈할로겐화에 의해 중간체 B2로부터 플루엔설포닐의 제조

[0217] 반응 플라스크에 아연 (분말, 2.4 g, 36.9 mmol, 3.0 당량) 및 무수 THF (100 ml)를 채웠다. Br₂를 3 방울 첨가하고 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하여 Zn을 활성화시켰다. ZnCl₂ (3.34 g, 24.6 mmol, 2.0 당량)를 첨가하고 온도를 환류시켰다. 이어서 2-(4-브로모-3-클로로-3,4,4-트리플루오로부틸설포닐)-5-클로로-1,3-티아졸 (5.0 g, 12 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고 반응 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 이 시간 후 LCMS 분석에 따라 부분 변환이 달성되었다. 1 당량 (12 mmol)의 ZnCl₂를 첨가하고 7 시간 더 반응을 진행시켰다. 아연 잔류물을 여과하고 여액에 2M HCl을 첨가한 다음, AcOEt를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척한 뒤, 황산마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축하여 3.7 g의 조 물질을 수득하였다. 잔류물에 Et₂O를 첨가하고 석출된 결정을 여과하였다. 여액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (100% DCM)로 정제하여 순수한 목적 생성물을 무색 오일로 47% 수율로 수득하였다.

도면

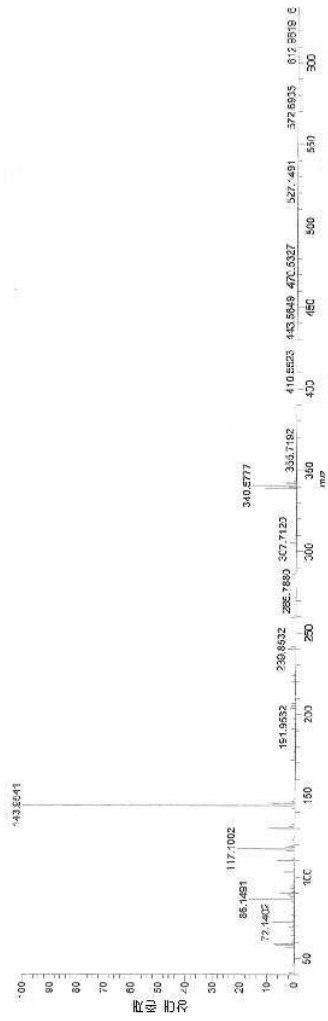
도면1a

1A



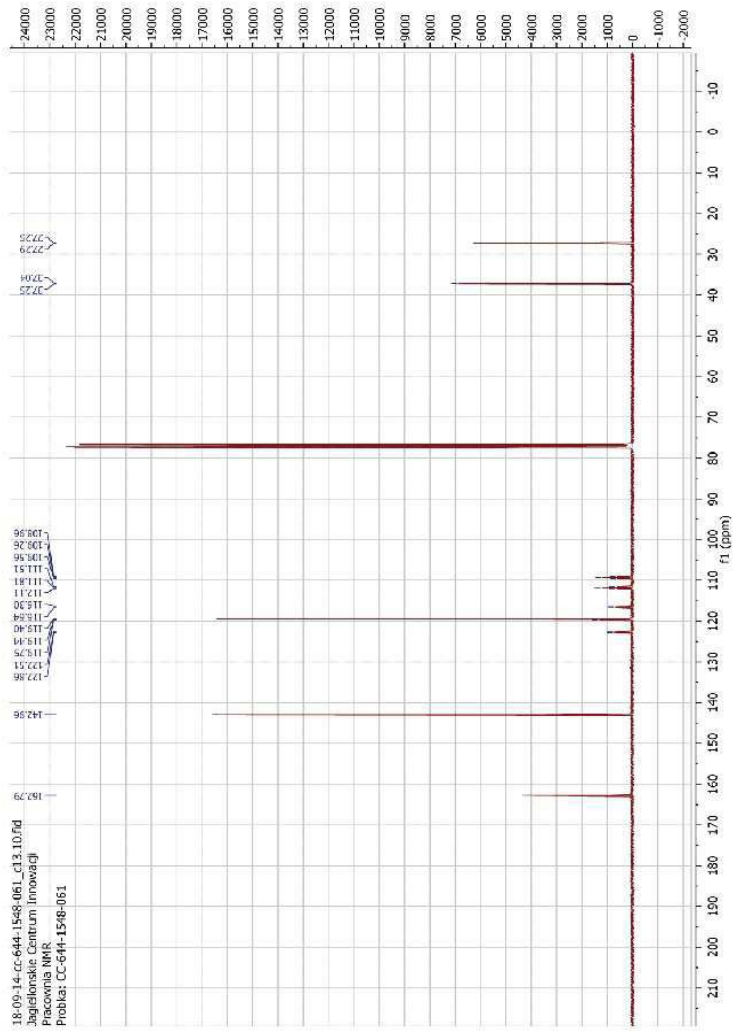
도면1b

1B



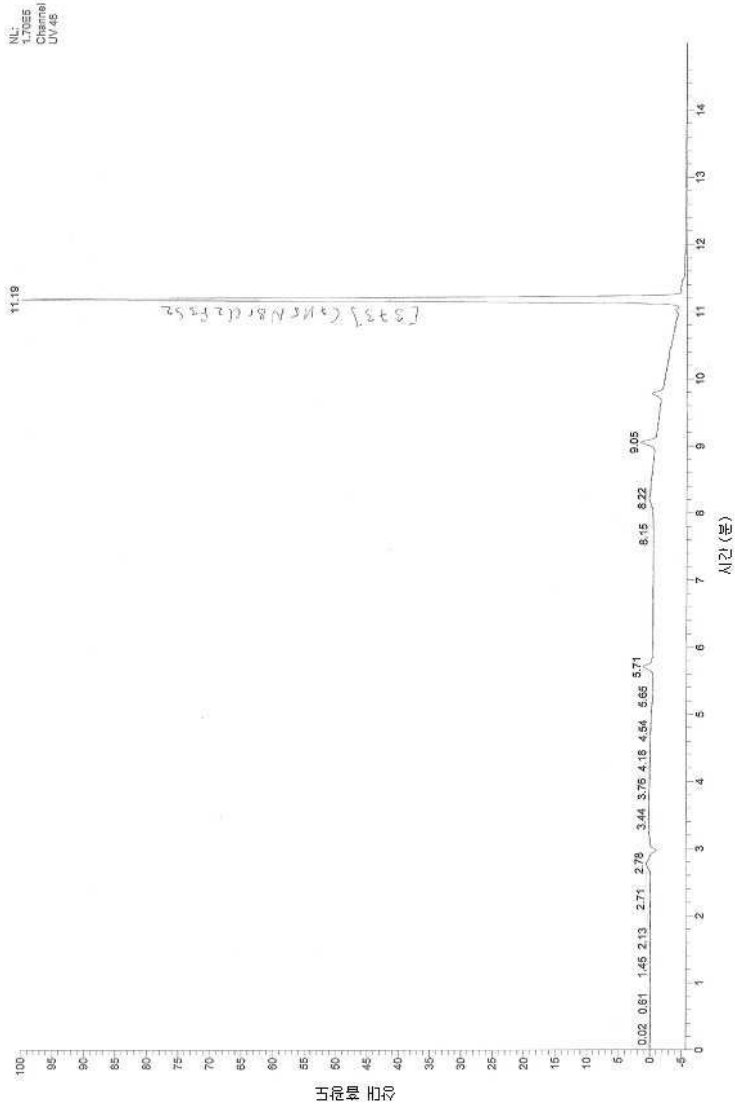
도면2b

2B



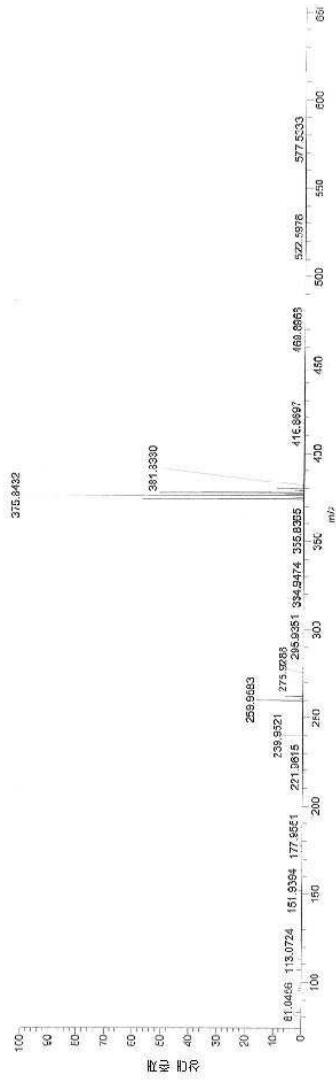
도면3a

3A

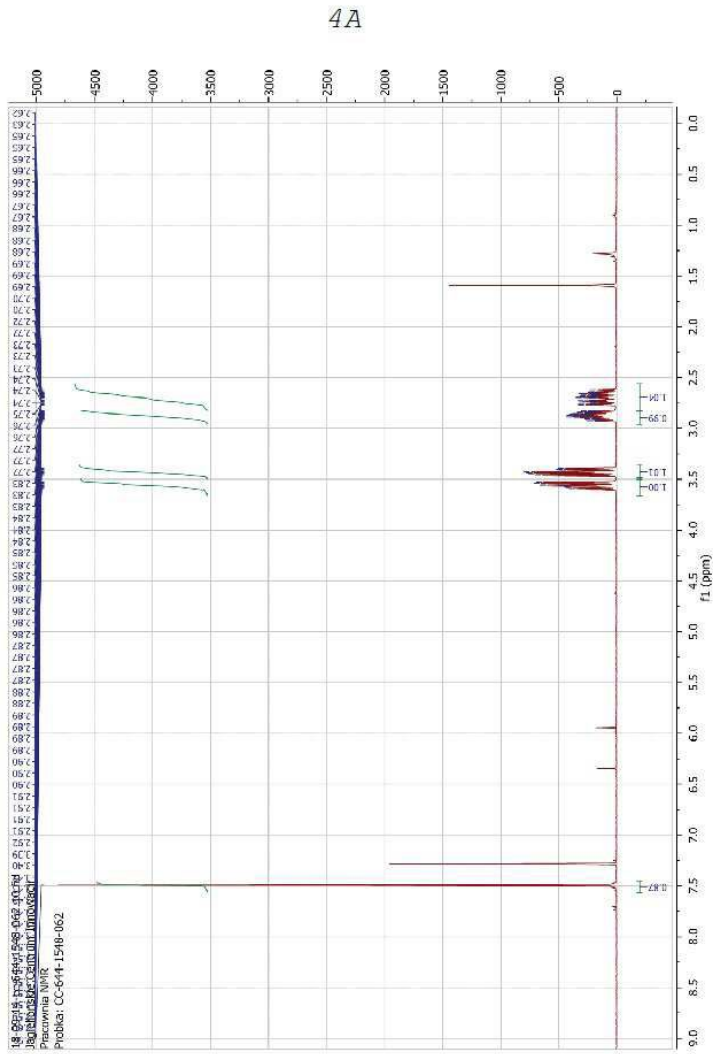


도면3b

3B

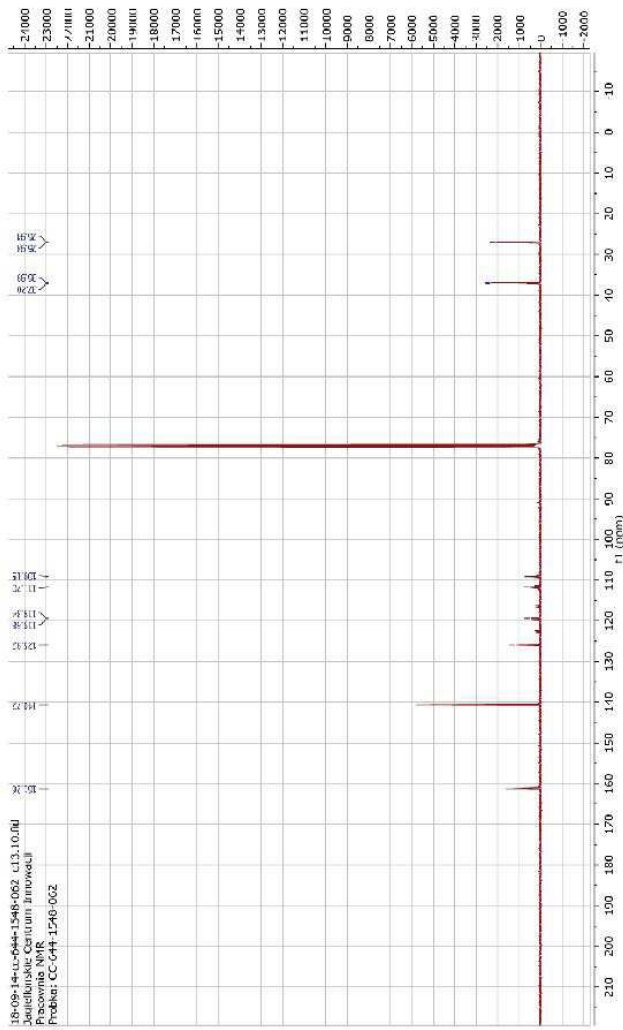


도면4a

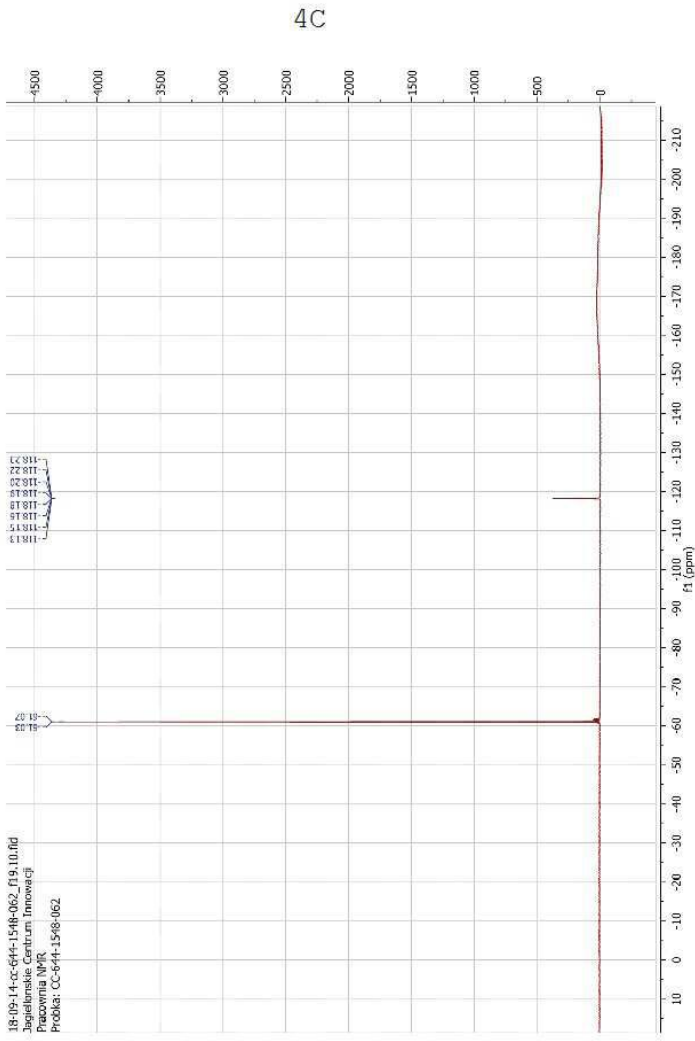


도면4b

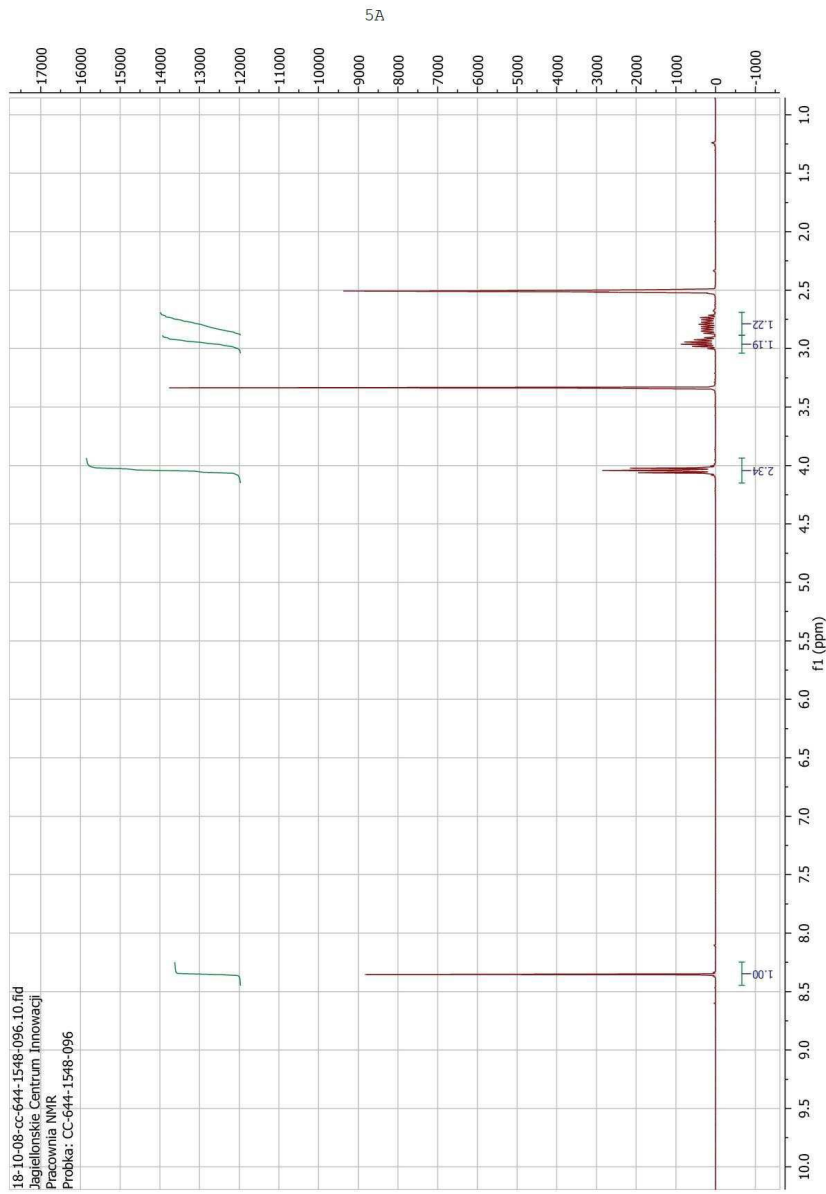
4B



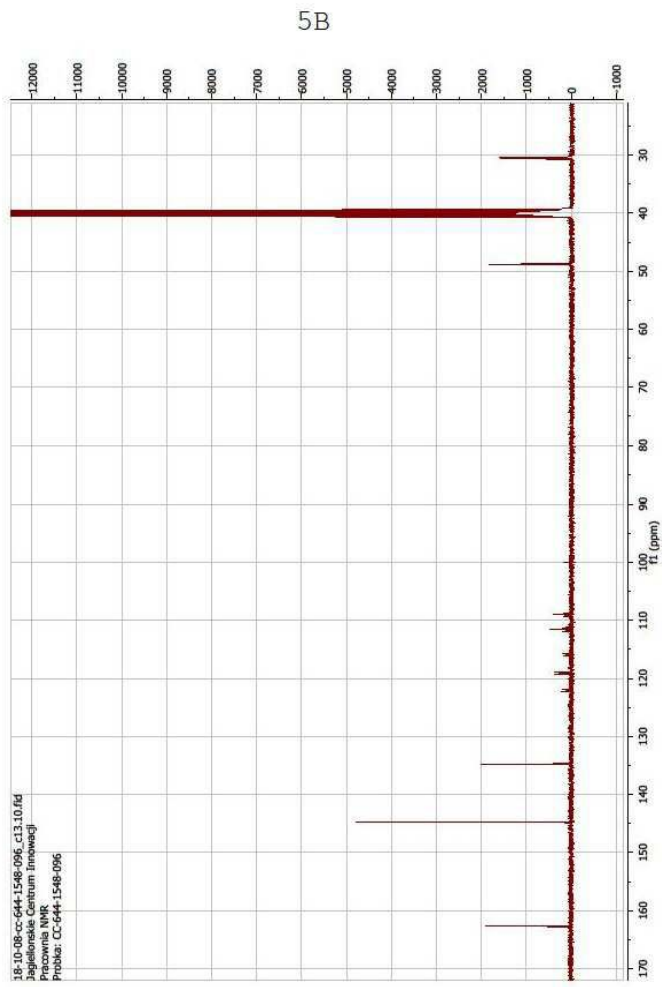
도면4c



도면5a



도면5b



도면5c

