(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 47/06

(45) 공고일자 1999년12월15일
(11) 등록번호 10-0235791
(24) 등록일자 1999년09월28일

(21) 출원번호 10-1992-0008114
(22) 출원일자 1992년05월14일
(65) 공개번호 특1992-0021480
(43) 공개일자 1992년12월18일

(30) 우선권주장 9110962.9 1991년05월21일 영국(GB)
(73) 특허권자 임페리알 케미칼 인더스트리즈 피엘씨 앤쥼 쉐이크 바쉬어
영국 런던 에스떠블유 1피 3제이에프 밀뱅크 임페리알 케미칼 하우스임페리알 케미칼 인더스트리즈 피엘씨 마틴 험프리스
(72) 발명자 영국 런던 에스떠블유 1피 3제이에프 밀뱅크 임페리알 케미칼 하우스 스텐리아놀드리
(74) 대리인 영국 에스케이10 4티지 체셔 마클레스필드 알더레이 파크
나영환, 도두형

심사관 : 이숭실

(54) 트리플루오로아세트알데히드 화합물류의 제조방법

요약

본 발명은 히드록실 용매에 용해된 보로하이드리드 환원제를 사용하여 트리플루오로아세트산의 에스테르를 환원시켜 트리플루오로아세트알데히드 수화물 또는 트리플루오로아세트알데히드 헤미아세탈을 형성시키고; 그후, 유리 알데히드를 필요로 할 경우, 통상적인 절차를 사용하여 각각 상기의 수화물 또는 헤미아세탈로부터 물 또는 알콜을 제거하는 것을 포함하는 트리플루오로 아세트 알데히드, 이의 수화물 또는 이의 헤미아세탈을 제조하는 방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

트리플루오로아세트알데히드 화합물류의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 화학적 방법, 특히 트리플루오로아세트알데히드, 이것의 수화물 또는 이것의 헤미아세탈의 화학적 제조 방법에 관한 것이다.

트리플루오로아세트알데히드는 상온(常溫)에서 기체이다. 그러나, 이것은 예를 들어 물에 의한 수화물 또는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜에 의한 헤미아세탈과 같이 히드록실 용매에 의해 첨가 생성물을 쉽게 형성하며, 플루오랄 수화물로서 알려져 있는 수용액의 형태로 일반적으로 저장되고 판매된다. 유럽 특허 출원공고 제189305호에는 사람 백혈구 일라스테이스 억제제의 제조에서와 같이 다수의 약학적 활성 화합물의 제조시 트리플루오로아세트알데히드가 유용하다는 것이 설명되어 있다.

히드록실 용매에 의한 트리플루오로아세트알데히드 또는 그의 부가물의 제조에 대한 다수의 방법들이 알려져 있다. 그러나, 이들 방법은 증기상 내에서 독성시약의 존재하에 또는 무수 조건하의 매우 낮은 온도에서 수행되는 것과 같은 극한 온도 및/또는 특수 조건을 필요로 하는 반응을 포함한다.

유럽 특허 출원 공고 EP 제156470호에 기재된 바와 같이, 불화수소를 사용한 클로랄의 증기상 플루오르화를 포함하는 방법이 있다. 상기 방법은 생산 규모로 수행될 수 있지만, 반응 생성물과 함께 생기는 부분적으로 불소화를 일으킨 알데히드 불순물은 약제의 제조시 사용하고자 하는 물질로는 바람직하지 못하다.

예컨대, 화학 초록, 초록 번호 CA 94 156316j(체코슬로바키아 특허 출원 공고 CS 제183467호의 초록)에 설명된 바와 같이, 진한 황산 및 산화제이수은의 존재하에 $F_3CCHBrCL$를 가수 분해시키는 또 하나의 방법이 있다. 상기 방법은 사용된 시약들이 환경에 유해하기 때문에 상업적 규모로 수행하는 데는 이롭지 않다.

기타 다수의 트리플루오로아세트알데히드의 제법은 문헌에 설명되어 왔다. 예를 들어, 피어스(Pierce)와 케인(Kane)[J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 300]은 무수 조건하 70℃에서 리튬 알루미늄 하이드리드를 사용하여 트리플루오로아세트산의 에스테르를 환원시키는 제법을 설명하고 있다. 최근에, 테나판(Thenappan) 및 부르통(Burton)[J. Org. Chem., 1990, 55, 4639]은 무수 조건하 -78℃에서 디이소부틸알루미늄 하이드리드(DIBAL)를 사용하여 에틸 트리플루오로아세테이트를 환원시키는 상기 방법의 변형법에 대하여 설명하고 있다. 불행하게도, 필요한 극한 반응 조건과 환원제의 잠재적 독성은 상기 제법을 생산 규모로 수행하기 힘들게 하고 있다.

놀랍게도, 이제 물의 존재하에서 에틸 트리플루오로아세테이트와 나트륨 보로하이드리드를 반응시켜 플루오랄 수화물을 쉽게 얻을 수 있는 사실이 발견되기에 이르렀다.

본 발명에 의하면, 히드록실 용매에 용해된 보로하이드리드 환원제를 사용하여 트리플루오로아세트산의 에스테르를 환원시켜서 트리플루오로아세트알데히드 수화물 또는 헤미아세탈을 형성시키고, 이어서 유리 알데히드가 필요할 경우, 공지의 방법을 사용하여 상기 수화물 또는 헤미아세탈로부터 물 또는 알코올을 각각 제거하는 것을 포함하는 트리플루오로아세트알데히드, 이것의 수화물 또는 이것의 헤미아세탈의 제조 방법이 제공된다.

본 발명에 따른 방법에는 여러 가지 잇점이 있다. 즉, 수득이 용이한 출발 물질을 사용하고, 대규모로 쉽게 수행할 수 있으며, 약학적 생성물을 제조하는 데 사용하고자 하는 물질에 특히 중요한 기타의 할로아세트알데히드가 함유되지 않은 생성물을 제공한다.

트리플루오로아세트산의 에스테르의 예로서는 알킬 에스테르, 특히 (1~6C)알킬 에스테르, 예를 들어 메틸 에스테르, 에틸 에스테르 또는 프로필 에스테르와 같은 (1~4C)알킬 에스테르가 있다. 특히, 에틸 에스테르가 좋다.

보로하이드리드 환원제의 예로서는 나트륨 보로하이드리드, 칼륨 보로하이드리드 또는 리튬 보로하이드리드와 같은 알칼리 금속 보로하이드리드가 있는데, 나트륨 보로하이드리드가 좋다.

구체적인 히드록실 용매는 물, 저급 알콜(예컨대, 메탄올 또는 에탄올) 또는 이들의 혼합물이며, 선택적으로 에테르[예컨대, 테트라히드로푸란, 디옥산, 메틸 t-부틸에테르, 2-메톡시에틸 에테르(디글림 및 디에틸 글리콜 디메틸 에테르라고도 부르고 있음) 또는 디메톡시 에탄]와 같은 불활성 유기 용매 또는 희석제와 혼합하여 사용할 수 있다. 물, 또는 물과 불활성 유기 용매의 혼합물을 용매로서 사용할 경우, 그 결과 얻은 생성물은 트리플루오로아세트알데히드의 수화물이다. 이와 유사하게, 알콜(또는 불활성 유기 용매와 혼합된 알콜)을 용매로서 사용할 경우, 생성물은 주로 트리플루오로아세트알데히드의 헤미아세탈의 형태로 된다. 물과 알콜의 혼합물이 불활성 유기 용매의 존재 또는 부재하의 용매로서 사용될 경우, 생성물은 수화물 및 헤미아세탈의 양자로서 존재할 수 있다. 히드록실 용매와 에테르의 특히 양호한 예는 물과 에테르, 특히 테트라히드로푸란 또는 2-메톡시에틸 에테르의 혼합물이다.

일반적으로, 상기 반응은 -10℃ 내지 50℃의 온도에서 수행되며, -10℃ 내지 40℃(예컨대, 0℃ 내지 40℃)가 바람직하며, -10℃ 내지 30℃(예컨대, 10℃ 내지 30℃), 특히 -10℃ 내지 20℃(예컨대 -10℃ 내지 10℃)가 더욱 바람직하다. 생성된 트리플루오로아세트알데히드 수화물 또는 헤미아세탈은 표준 처리법을 사용하여 편리하게 분리되며, 분별 증류와 같이 당분야에서 잘 알려진 방법에 의해, 예컨대 분별 증류법에 의하여 정제될 수 있다.

상기 반응에서 사용된 용매 또는 용매류에 따라, 분별 증류에 의한 정제는 상기 반응의 생성물과 함께 동시에 증류되는 약간의 용매 또는 용매류를 생성하는 수가 있다는 것을 이해하게 될 것이다. 따라서, 분별 증류 공정은 반복되어야할 필요가 있을 수 있으며, 용매가 없는 순수한 생성물이 필요할 경우, 별도의 정제법이 사용될 수도 있다. 예를 들어, 순수한 트리플루오로아세트알데히드 수화물이 필요할 경우, 허스테드(Husted) 및 알브레츠(Ahlbrecht)[J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5422~5426]에 의해 설명된 정제법을 수행할 수도 있다.

예컨대, 약 2 또는 3당량의 과량의 보로하이드리드 환원제를 본 발명의 방법에 사용할 수 있지만, 일반적으로는 약1당량의 보로하이드리드 환원제, 예를 들어 약1당량의 나트륨 보로하이드리드를 사용하는 것이 좋다. 따라서, 1 내지 3당량의 보로하이드리드 환원제를 사용하는 것이 좋다. 나트륨 보로하이드리드 1당량은 에스테르 1몰당 1/4몰의 나트륨 보로하이드리드에 상응한다는 것을 알게 될 것이다.

보로하이드리드 환원제는 트리플루오로아세트산의 에스테르에 단계적으로 첨가시키는 것이 좋다. 용액으로서 1종 이상의 히드록실 용매 성분 내에 첨가되는 것이 편리하다. 예를 들어, 트리플루오로아세트알데히드 수화물이 필요할 경우, 알칼리 금속 보로하이드리드(예컨대, 나트륨 보로하이드리드)는 물 중에 용해된 용액 상태하에 그 에스테르에 첨가하는 것이 바람직하다.

상기 트리플루오로아세트산의 에스테르는 상업적으로 수득 가능하거나 알려져 있으며, 또는 공지의 유기 화학 방법을 사용하여 유사하게 제조될 수 있다.

본 발명의 방법은 트리플루오로아세트알데히드 수화물을 얻는 데 특히 적합하다.

보로하이드리드에 의하여 에스테르를 환원시켜 알데히드를 얻는 것은 놀라운 일이다. 예컨대, 문헌[보겔{Vogel) 편저의 Practical Organic Chemistry, 제341페이지]와 같은 유기 화학의 표준 교과서에 기재되어 있는 바와 같이, 당기술 분야에서는 일반적으로 카르복시알킬기는 칼륨 보로하이드리드 또는 나트륨 보로하이드리드에 의하여 환원되지 않는다고 알려져 있다. 이와 반대로, 알데히드 및 이것의 수화물은 알칼리 금속 보로하이드리드에 의해 환원되어 이에 상응하는 알콜로 된다. 특히, 온화한 조건하, 예를 들어 물 중에서 20~30℃하에 트리클로로아세트알데히드(클로랄)는 칼륨 보로하이드리드에 의하여 환원되어 그의 수화물인 2, 2, 2-트리클로로에탄올로 변화되는 것으로 알려져 있다.

본 발명을 하기의 실시예에 따라 설명하겠다.

[실시예 1]

테트라히드로푸란(THF)(500ml)중에 용해된 에틸 트리플루오로아세테이트 (142g)의 용액에 물(100ml) 중에 용해된 나트륨 보로하이드리드(11.5g)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 1시간 동안 15℃ 내지 18℃로 유지하였다. 상기 첨가가 완결되었을 때, 물(10ml)을 첨가하고, 30분 동안 그 혼합물을 교반하였다. 이어서, 교반하에 진한 염산(10ml)을 적가하여 혼합물의 pH를 2 내지 3으로 조정한 다음, 고체 염화나트륨(16g)을 가하였다. 유기상을 분리하고, 대기압하에서 분별 증류하여, 60% W/W 수용액인 트리플루오로아세트알데히드 수화물(36g)을 얻었다. b. p. 104~105℃.

이어서, 문헌[J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5422-5426]에서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 순수한 트리플루오로아세트알데히드 또는 그의 수화물을 얻을 수 있다.

[실시예 2]

교반하면서, 물(37.5ml)중에 용해된 나트륨 보로하이드리드(15.05g)의 용액을 2-메톡시에틸 에테르(500ml)중에 용해된 에틸 트리플루오로아세테이트(250g)의 용액에 천천히 첨가하고, 온도를 0℃로 유지하였다. 나트륨 보로하이드리드 용액을 전부 첨가한 후, 30분 동안 상기 반응 혼합물을 교반하고, 이어서 기체-액체 크로마토그래피에 의해 상기 혼합물을 분석하였다. 분석 결과는 반응이 완결되지 않는 것으로 나타났다. 온도를 -5℃ 내지 0℃로 유지하면서 교반하여 물(4ml)중에 용해된 나트륨 보로하이드리드를 더 첨가한 후, 30분 동안 교반을 유지하였다. 다시 기체-액체 크로마토그래피에 의해 반응 혼합물을 분석한 후, 나트륨 보로하이드리드(1.51g)의 첨가를 반복하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 물(12ml)중에 용해된 진한 황산(2.4ml)의 용액을 첨가하고, 고체 잔류물을 여과시켰다. 이어서, 나머지 용액을 대기압하에서 분별 증류하였다. 100 내지 105℃의 비점 이상에서 취한 분획은 물에 용해된 155.6g의 플로랄 수화물을 함유하였다. 상기 분획의 NMR 분석 결과는 에틸 트리플루오로 아세테이트에 준하여 58%의 수율을 나타내었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

물, 저급 알콜 또는 이의 혼합물을 포함하며, 불활성 유기 용매 또는 희석제와도 혼합하여 사용할 수 있는 용매 내에서 30℃이하의 온도하에 트리플루오로아세트산의 C_1-C_6 알킬 에스테르를 최대 3당량의 알칼리 금속 보로하이드리드에 의하여 환원시키는 것을 특징으로 하는 트리플루오로아세트알데히드 수화물 또는 트리플루오로아세트알데히드 헤미아세탈의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 알칼리 금속 보로하이드리드는 나트륨 보로하이드리드인 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 C_1-C_6 알킬 에스테르는 메틸, 에틸 또는 프로필 에스테르인 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 저급 알콜은 메탄올 또는 에탄올인 것인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 사용된 용매가 물 및 에테르의 혼합물인 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 에테르는 테트라히드로푸란 또는 2-메톡시에틸에테르인 것인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 반응 온도는 -10℃ 내지 10℃ 범위 내인 것인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 알칼리 금속 보로하이드리드를 물 중에 용해된 용액상태로 하여 트리플루오로아세트산의 에스테르에 서서히 첨가하는 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 1 내지 2당량의 보로하이드리드가 사용되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 약1당량의 보로하이드리드가 사용되는 것인 방법.

청구항 11

-10℃ 내지 10℃ 범위 내의 온도하에 물과 임의 혼합된 불활성 유기 용매 또는 희석제를 포함하는 용매 내에서 트리플루오로아세트산의 C_1-C_4 알킬 에스테르를 약1당량의 나트륨 보로하이드리드에 의하여 환원시키는 것을 특징으로 하는 트리플루오로아세트알데히드 수화물의 제조 방법.