

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶

C07C 57/30

C07C 57/32

(45) 공고일자

1999년09월 15일

(11) 등록번호

10-0220645

(24) 등록일자

1999년06월23일

(21) 출원번호 10-1997-0031040

(22) 출원일자 1997년07월04일

(65) 공개번호

특 1999-0008866

(43) 공개일자

1999년02월05일

(73) 특허권자 주식회사코오롱 구광시

경기도 과천시 별양동 1-23

(72) 발명자

박상후

경기도 용인시 그늘읍 구갈리 384-1 동부아파트 103-703

김맹섭

서울특별시 강동구 길동 진흥아파트 5-607

조성민

경기도 용인시 구성면 마북리 143번지 신창아파트 101-1003

조은정

서울특별시 서초구 서초 2동 1359-21번지 202호

(74) 대리인

조활래

심사관 : 이승실

(54) 벤젠유도체의 제조방법**요약**

[청구범위에 기재된 발명이 속한 기술 분야]

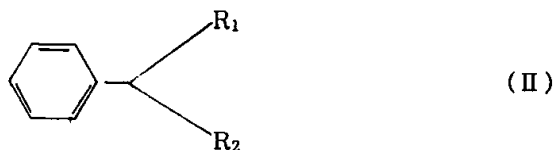
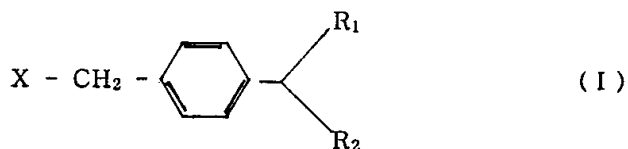
본 발명은 벤젠유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[발명이 해결하려고 하는 기술적 과제]

이온 반응을 이용하여 상업화된 출발 물질로부터 고순도의 벤젠유도체를 제조하는 경제적인 방법을 제공하고자 한다.

[발명의 해결 방법의 요지]

상전이 촉매 및 반응용매하에서, 일반식(Ⅱ)의 화합물을 히드로포밀화제 및 할로겐화제와 반응시켜 고순도의 일반식(Ⅰ)의 벤젠유도체를 제조한다.



상기식 (Ⅰ) 및 (Ⅱ)에 있어서, X는 할로겐원자이고, R₁ 및 R₂는 서로 같거나 다르며, R₁은 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이고, R₂는 수소원자 또는 COOR₃이고, R₃는 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이다.

[발명의 중요한 용도]

본 발명의 벤젠유도체는 소염진통제와 같은 의약품, 농약 또는 정밀화학 제품의 중간체로서 사용된다.

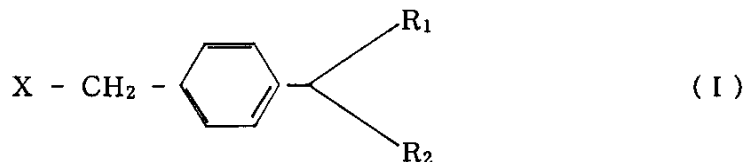
명세서**발명의 상세한 설명**

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 소염진통제 등의 의약품, 농약 또는 정밀화학 제품 등의 중간체로 사용되는 일반식 (I)의 벤젠유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기식 (I)에 있어서, X는 할로겐원자이고, R₁ 및 R₂는 서로 같거나 다르며, R₁은 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이고, R₂는 수소원자 또는 COOR₃이고, R₃는 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이다.

상기 일반식 (I)의 벤젠유도체는 특히 소염진통제인 2-4-(2-옥소펜탄-1-닐메틸)페닐프로피온산의 합성에 이용되는 중요한 중간체이다.

상기 일반식 (I)의 벤젠유도체를 제조하기 위한 종래 기술로서 일본 공개특허공보 소 62-129250에서는 라디칼 발생제 존재하에서 출발물질인 2-(파라-메틸페닐)프로피오닉엑시드와 할로겐화제를 반응시키는 방법을 게재하고 있다.

이와 같은 종래 방법은 라디칼반응으로 인해 많은 부산물이 생성됨에 따라 최종제품의 순도가 저하되는 문제가 있다. 그 결과 최종제품의 순도를 향상시키기 위해서는 까다로운 정제공정이 요구된다.

또한 출발물질로 사용되는 2-(파라-메틸페닐)프로피오닉엑시드의 제조를 위해서는 여러 단계의 화학 반응을 거쳐야되므로 공정이 복잡해짐과 동시에 유기용매도 사용해야 함에 따라 제조원가도 상승하는 문제가 있다.

따라서 상용화된 출발물질로부터 고순도를 갖는 일반식 (I)의 벤젠유도체를 제조할 수 있는 방법이 개발이 요구되고 있다.

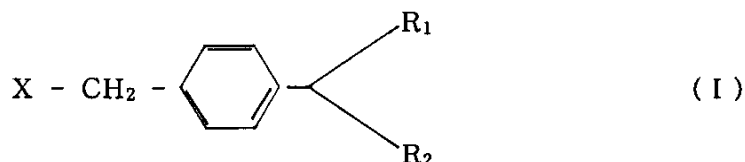
발명이 이루고자하는 기술적 과제

정제공정을 간소화함과 동시에 유기용매 사용을 생략할 수 있도록 이온 반응을 이용하여 상업화된 저가의 출발 물질로부터 고순도의 벤젠유도체를 제조하는 경제적인 방법을 제공하고자 한다.

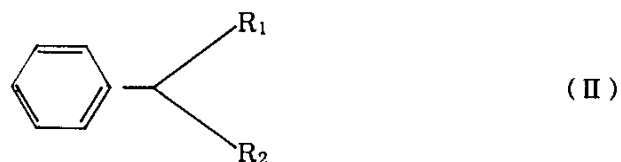
발명의 구성 및 작용

본 발명은 소염진통제 등의 의약품, 농약 또는 정밀화학 제품 등의 중간체로 사용되는 하기 일반식 (I)의 벤젠유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 상전이 촉매 및 반응용매 하에서, 일반식 (II)의 화합물을 히드로포밀화제 및 할로겐화제와 반응시킴을 특징으로 하는 일반식 (I)의 벤젠유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



화학식 2



상기식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)에 있어서, \times 는 할로겐원자이고, R_1 및 R_2 는 서로 같거나 다르며, R_1 은 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이고, R_2 는 수소원자 또는 $COOR_3$ 이고, R_3 는 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이다.

본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

본 발명에 있어서, 히드로포밀화제로는 포르말린이나 포름알데히드를 발생시킬 수 있는 폴리머, 트리머 형태의 파라포름알데히드 또는 트리옥산등이 사용될 수 있다.

한편, 할로겐화제로서는 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산 등이 사용되며, 상전이 촉매로서는 테트라메틸암모늄할라이드, 벤질트리메틸암모늄브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄브로마이드 또는 헥사데실트리메틸암모늄브로마이드 등이 사용된다.

반응용매로서는 초산, 개미산 또는 인산 등의 유기산, 무기산 또는 이들과 유기용매와의 혼합용매를 사용한다.

일반식(Ⅰ) 및 일반식(Ⅱ)에 있어서 저급알킬기라함은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸 및 이소부틸 등을 포함하는 직쇄 또는 분쇄의 알킬기를 의미하고, 할로겐원자는 염소, 브롬, 플루오로 및 요오드 등을 의미한다.

일반식(Ⅰ)의 벤젠유도체는 R_1 과 R_2 가 서로 다를때의 비대칭 탄소에 의한 광학적 이성질체를 포함하며, 모든 광학 이성질체 및 그들의 혼합물을 편리상 단일 구조식으로 표기한 것이다.

본 발명에 있어서 히드로포밀화제는 출발물질인 일반식(Ⅱ)의 화합물 1당량에 대하여 1.0~10당량 사용하며, 할로겐화제는 출발물질인 일반식(Ⅱ)의 화합물 1당량에 대하여 1.2~20당량 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 있어서 반응조건은 40~140℃에서 2~30시간이 바람직하다. 일반식(Ⅱ)의 화합물로서는 벤젠, 톨루엔, 페닐초산, 2-페닐프로피온산, 2-페닐프로피온산메틸에스테르 또는 2-[(4-클로로메틸)페닐]프로피온산 등을 사용한다.

본 발명의 제조방법으로 제조한 일반식(Ⅰ)의 벤젠유도체는 의약품, 농약 또는 정밀화학 제품의 중요한 중간체로 사용되어진다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 상세하게 살펴보기로 한다. 그러나 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

벤젠 16.0g을 초산 25ml의, 브롬화수소산 95ml의 혼합액에 넣은 후 파라포름알데히드 12.0g과 벤질트리메틸암모늄브로마이드 1.0g을 투입한다. 반응액을 70℃에서 24시간 교반 후 상온으로 냉각하고 디클로로메탄으로 추출한 후 농축하고 진공증류로서 브로모메틸벤젠 29.0g을 얻었다. [비점 = 198 - 199℃] NMR($CDCl_3$, ppm) : 4.5(2H, s), 7.3(5H, m).

[실시예 2]

토루엔 18.0g을 초산 25ml의, 브롬화수소산 95ml의 혼합액에 넣은 후 트리옥산 6.6g과 벤질트리메틸암모늄브로마이드 2.0g을 투입한다. 반응액을 70℃에서 20시간 교반 후 상온으로 냉각하고 디클로로메탄으로 추출한 후 농축하고 진공증류로서 4-브로모메틸톨루엔 30.0g을 얻었다. [용점 = 34 - 38℃] NMR($CDCl_3$, ppm): 2.4(3H, s), 4.5(2H, s), 7.3(4H, dd).

[실시예 3]

페닐초산 27.0g을 초산 25ml의, 염산 95ml의 혼합액에 넣은 후 파라포름알데히드 12.0g과 헥사데실트리메틸암모늄브로마이드 3.0g을 투입한다. 반응액을 70℃에서 26시간 교반 후 상온으로 냉각하고 디클로로메탄으로 추출한 후 농축하고 남은 잔사에 메탄올 100ml와 황산 5ml를 투입하고 상온에서 10시간 교반 후 메탄올을 감압하에서 제거하고 초산에칠로 추출한 후 용매를 제거하고 진공증류를 실시하여 4-(클로로메틸)페닐초산메틸에스테르 12.0g을 얻었다. [비점=107-116℃/0.6 mmHg] NMR ($CDCl_3$, ppm) : 3.5(2H, s), 3.6(3H, s), 4.5(2H, s), 7.3(4H, dd).

[실시예 4]

2-페닐프로피온산 7.5g을 개미산 7ml의, 염산 20ml의 혼합액에 넣은 후 트리옥산 4.5g과 벤질트리메틸암모늄브로마이드 0.5g을 투입한다. 반응액을 120℃에서 30시간 교반 후 상온으로 냉각하고 초산에칠로서 추출한 후 농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피의 정제에 의하여 2-[(4-클로로메틸)페닐]프로피온산 2.3g을 얻었다. NMR($CDCl_3$, ppm): 1.5(3H, d), 3.7(1H, q), 4.5(2H, s), 7.3(4H, dd).

[실시예 5]

2-[(4-클로로메틸)페닐]프로피온산 12.0g, 요오드화 나트륨 15.0g을 130ml의 메칠에칠케톤에 넣고 10시간 동안 환류시킨 후 감압하에서 용매를 제거하고 에테르로 추출한 후 에테르층을 소듐치오설파이트용액 및 물로 세척한 후 건조하고 농축하여 2-[(4-요오도메틸)페닐]프로피온산을 13.4g을 얻었다. NMR($CDCl_3$, ppm) : 1.5(3H, d), 3.7(1H, q), 4.5(2H, s), 7.3(4H, dd).

[실시예 6]

2-페닐프로피온산 메칠에스테르 8.2g을 초산 7ml의, 브롬화수소산 40ml의 혼합액에 넣은후 트리옥산 4.5g과 헥사데실트리메틸암모늄브로마이드 0.5g을 투입한다. 반응액을 120℃에서 19시간 교반 후 상온으로 냉각하고 초산에질로서 추출한 후 농축하고 실리카겔 컬러크로마토그래피의 정제에 의하여 2-{(4-브로모메틸)페닐}프로피온산 1.5g을 얻었다. [융점 = 124 ~126℃] NMR(CDCI₃, pm) : 1.5(3H, d), 3.7(1H, q), 4.5(2H, s), 7.3(4H, dd).

발명의 효과

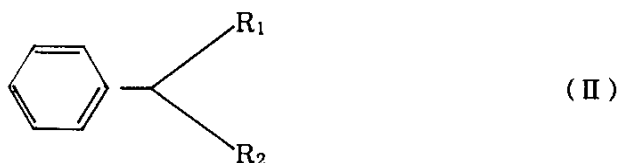
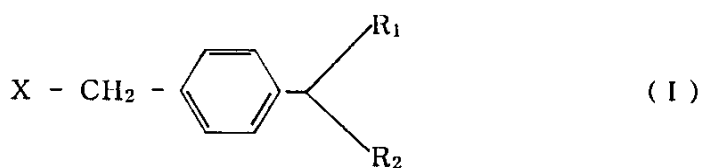
본 발명은 유기용매를 사용하지 않고도 이온 반응을 이용하여 부산물 함유량이 적은 일반식 (I)의 벤젠유도체를 제조할 수 있다. 그결과 까다로운 정제공정이 생략되고, 유기용매를 사용할 필요가 없어서 제조원가가 낮아진다.

또한 제조가 간단하고 상용화된 저가의 출발물질을 사용하므로써 제조공정이 간소화해지고 비용도 저렴해지는 효과가 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

상전이 촉매 및 반응용매하에서, 일반식(II)의 화합물을 히드로포밀화제 및 할로겐화제와 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.



상기식(I) 및 (II)에 있어서, X는 할로겐원자이고, R₁ 및 R₂는 서로 같거나 다르며, R₁은 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이고, R₂는 수소원자 또는 COOR₃이고, R₃는 수소원자 또는 탄소수 1~6의 저급알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 히드로포밀화제가 포르말린이나 포름알데히드를 발생시킬수 있는 폴리머, 트리머형태의 파라포름알데히드 또는 트리옥산인 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 할로겐화제가 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산인 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 반응용매가 유기산, 무기산 또는 이들과 유기용매와의 혼합용매인 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상전이 촉매가 테트라메틸암모늄할라이드, 벤질트리에틸암모늄브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄브로마이드 또는 헥사데실트리메틸암모늄브로마이드인것을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물 1당량에 대하여 히드로포밀화제를 1.0~10.0당량, 할로겐화제를 1.2~20당량 사용함을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 반응도가 40~140℃이고 반응시간이 2~30시간임을 특징으로 하는 일반식(I)의 벤젠유도체의 제조방법.

