



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년12월27일  
(11) 등록번호 10-0788927  
(24) 등록일자 2007년12월18일

(51) Int. Cl.

C07C 29/09 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7005664

(22) 출원일자 2003년04월24일

심사청구일자 2006년09월05일

번역문제출일자 2003년04월24일

(65) 공개번호 10-2003-0044032

(43) 공개일자 2003년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2001/004692

국제출원일자 2001년10월18일

(87) 국제공개번호 WO 2002/34707

국제공개일자 2002년05월02일

(30) 우선권주장

0026348.3 2000년10월27일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

EP0031199

전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자

신젠타 리미티드

영국 지유2 7와이에이치 서리 길드포드 서리 리서  
치 파크 프리스틀리 로드 신젠타 유러피언 리저널  
센터

(72) 발명자

존슨즈레이몬드빈센트헤본

영국스티어링서예프케이38엑스지그레인지마우쓰얼  
스로드그레인지마우쓰매뉴팩처어링센터

브라운스티븐마틴

영국웨스트요크셔에이치디21에프에프허더스필드리  
즈로드프로세스테크놀로지디파트먼트

(74) 대리인

리앤목특허법인, 목선영, 목영동

심사관 : 이준혁

(54) 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 제조 방법

(57) 요약

4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤조니트릴을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민으로 수소화시키는 단계 및 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜로 전환시키는 단계를 포함하는, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 제조 방법. 이 방법은 또한 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜을 cis-Z-3-(2-클로로-1,1,1-트리플루오로-2-프로페닐)-2,2-디메틸사이클로프로판카르보닐클로라이드와 반응시켜 테플루트린을 제조하는 추가 단계도 선택적으로 포함한다. 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민 및 이의 염도 또한 청구된다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 필리핀, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 적도 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- a) 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤조니트릴을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민으로 수소화시키는 단계; 및
- b) 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜로 전환시키는 단계를 포함하는, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 제조 방법.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 단계 b) 가 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민을 디아조화시킨 다음 그 결과 얻어진 디아조늄 염을 현장 가수분해시켜 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜을 *cis*-Z 3-(2-클로로-1,1,1-트리플루오로-2-프로페닐)-2,2-디메틸사이클로프로판 카르보닐 클로라이드와 반응시켜 테플루트린을 제조하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 4

제 2 항에 있어서, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜로 전환시키는 단계 이후에 에스테르 부산물을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜로 전환시키는 가수분해 반응 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 5

제 2 항에 있어서, 카르복실산이 상기 수소화 단계 a)용 용매로 사용되고, 상기 카르복실산 중의 수소화 단계 a)의 반응물에 대하여, 수소화 촉매 제거 후 디아조화 단계(단계 b)를 바로 진행시키는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 6

제 2 항에 있어서, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜을 함유하는 반응물의 pH 를 7 - 10 으로 조절하고, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜을 용매 내로 추출시키는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 7

4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민 또는 그 염.

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 발명은 피레트로이드(pyrethroid) 살충제 합성에 유용한 폴리플루오로화된(polyfluorinated) 벤질 알콜의 제조 방법 및 상기 방법에서 유용한 중간체에 관한 것이다.
- <2> *cis*-3-(할로알케닐)-2,2-디메틸사이클로프로판 카르복실산과 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 에스테르, 특히 테플루트린 [2,3,5,6-테트라플루오로-4-메틸벤질 *cis*-3-((Z)-2-클로로-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔일)-2,2-디메틸사이클로프로판 카르복실레이트]는 탁월한 곤충 및 진드기 제거제이다. 따라서, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜과 같은 필수 불가결한 중간체의 산업적으로 허용가능하면서 효과적인 제조 방법을 얻는 것이 바람직하다.

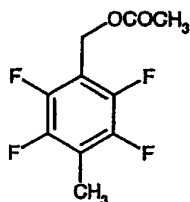
### 배경기술

- <3> 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 공지된 제조 방법은 DE3714602, GB2155464 및 EP31199 에 기재되어 있으나, 그 방법들은 보로하이드라이드와 같은 고가의 시약을 사용하여 모 화합물(parent)인 벤조산 또는 산 할

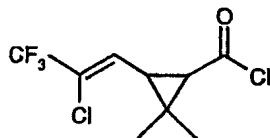
로겐화물을 환원시키거나, 또는 매우 낮은 온도에서 테트라플루오로벤젠을 리튬화 반응(lithiation)시킨 다음 이를 메틸화시키는 것을 포함한다. 이들 방법은 고가의 시약 사용을 수반하거나 특수한 저온 조건을 필요로 하기 때문에 산업적으로 사용하기에 적당하지 못하다.

### 발명의 상세한 설명

- <4> 본 출원인은 2,3,5,6-테트라플루오로-4-메틸벤조니트릴로부터 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜을 제조함으로써 상기와 같은 반응들을 피할 수 있음을 발견하였으며, 이러한 방법을 수행하는 실용적이고도 효과적인 방법을 고안하였다.
- <5> 따라서,
- <6> a) 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤조니트릴을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로-벤질아민으로 수소화시키는 단계; 및
- <7> b) 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민을 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜로 전환시키는 단계를 포함하는, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 제조 방법이 제공된다.
- <9> 단계 a) 의 수소화 단계는 EP99622의 방법 중 어느 하나의 방법에 따라 수행될 수 있다. 특히 적합한 방법은 수소 및 팔라듐과 같은 금속 촉매를 사용한다. 반응은 0 °C 내지 약 60 °C 및 주위 압력 내지 10 bar 의 가압 하에서 수행될 수 있다. 상기 반응에 적합한 용매는 알콜, 포름산, 아세트산과 같은 카르복실산, 또는 물과 이들 중 어느 하나와의 혼합물을 포함한다. 반응에 있어서 바람직한 용매는 아세트산 또는 아세트산 수용액이다. 아세트산의 물비는 적합하게는 2-10:1 이나 바람직하게는 4-6:1이다.
- <10> 단계 b) 는 바람직하게는 디아조화 반응 및 디아조늄 염의 현장(*in situ*) 가수분해에 의한다. 상기 반응은 적합하게는 0 - 100 °C, 바람직하게는 50 - 80 °C 의 온도에서 수성 소듐 니트라이트 및 산을 사용하여 수행된다. 단계 b) 의 산은 예를 들면 여과 등에 의하여 수소화 반응 촉매를 제거한 후, 수소화 단계에서 얻은 벤질아민 아세테이트 염을 아세트산과 같은 카르복실산 중에서 이용하여 편리하게 수행된다.
- <11> 상기 반응에서 아민의 농도(니트라이트 첨가 전)는 적합하게는 5 - 30 %, 바람직하게는 5 - 15 %이다. 니트라이트와 아민의 물비는 적합하게는 1-2:1 이나 1:1 이 바람직하다. 디아조화 반응의 종결 후, 생성물은 얻고자 하는 벤질 알콜 생성물의 몇몇 에스테르(예를 들면, 아세테이트 에스테르)를 함유할 수 있다. 이러한 아세테이트 에스테르의 구조는 다음과 같다.

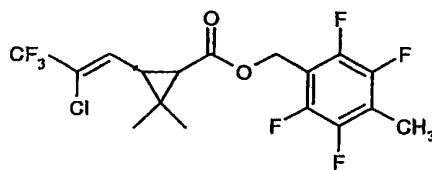


- <12>
- <13> 상기 반응물을 알칼리성이 되게 한 다음 이를 가열하여 상기 에스테르를 얻고자 하는 알콜 화합물로 가수분해시키는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 에스테르가 모두 가수분해되면, 반응물의 pH 를 7 - 10, 바람직하게는 9 - 10 으로 조절한 후, 후속 공정에서 사용하거나 정제하기 위하여 용매 내로 생성물을 추출시킨다.
- <14> 본 발명의 제 2 측면에서, 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜을 *cis*-Z 3-(2-클로로-1,1,1-트리플루오로-2-프로페닐)-2,2-디메틸사이클로프로판 카르보닐 클로라이드와 반응시켜,



<15>

<16> 테플루트린(tefluthrin)을 얻는다.



<17>

<18> 상기 반응을 수행시키기에 적합한 조건은 예를 들어 EP-A-31199에 기술되어 있다.

<19> 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민 화합물 및 그의 염은 신규한 화합물이며, 이는 본 발명의 제 3 측면을 구성한다.

<20> 하기 실시예는 본 발명의 방법 및 화합물을 예시한다.

<21> 표준 물질로서 TMS 를 사용하여, Bruker AS 200 (200 MHz 1H) 분광기 상에서 1H NMR 을 수행되었다. 기체 크로마토그래피 분석 결과를 Hewlett Packard 5890 Series II 를 이용하여 얻었다. 기체-유도 터빈 교반기가 장착된, 1 리터들이 스테인레스 스틸 오토클레이브 내에서, 1000 rpm 및 가압 하에 수소화 반응을 수행하였다. 기체 조절기(Buchi gas controller type 6002)를 거쳐, 딥-파이프(dip-pipe)를 통하여 수소를 공급하고, 가열 및 냉각은 Jelabo FP40 배스에 의하여 조절하였다. 탄소 상 팔라듐 타입 58 촉매(palladium on carbon type 58 catalyst)는 Johnson Matthey Ltd. 에 의하여 공급되는 것이었다.

## 실시예

<22>

### 실시예 1

<23> 본 실시예는 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 제조 방법을 설명한다.

<24> **단계 a. 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민의 제조**

<25> 30.0 g 의 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤조니트릴 (0.1556 mol), 0.3 g 의 습윤제 (Nopco 8050), 탄소 상 팔라듐인 Johnson Matthey 타입 58 촉매 1.40 g, 150 g 의 빙초산 및 217 g 의 물을 포함하는 혼합물을 5 barg 의 수소 압력 하에서 교반하였다. 반응 온도가 3 시간에 걸쳐 초기 5 °C 에서 30 °C 까지 가온되도록 한 후, 반응을 추가로 2 시간 동안 계속시켰는데, 이 때 수소 테이크-업(take-up)은 더 이상 관찰되지 않았다. 촉매를 여과하여 제거하고 고체 잔류물을 디클로로메탄으로 세척하였다. 수성 여과액의 샘플을 증발건조시키고 40 °C 진공 하에서 추가로 건조시켜 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민염 아세테이트를 백색 고체로서 얻었다(녹는 점 113 - 114 °C). NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 1.90 (3H, s), 2.17 (2H, m), 2.24 (3H, t, J=2.2 Hz). 이 고체를 이후 잔류 용액의 농도를 측정하는 기술적인 표준품으로 사용하였다. 상기 용액은 3.84 % 의 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민인 것으로 조사되었다. 이로부터, 분리된 583.1 g 의 여과액에 기초하여, 전체 수율, 73.8 % 의 수율을 얻었다. 유리된 아민 샘플을 반응물의 염기화(basification)에 의하여 분리하였다. NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O); δ 2.08 (2H, m), 2.17 (3H, t, J=2.2 Hz), 3.86 (2H, s)

<26> GC-MS; M<sup>+</sup>=192

<27> **단계 b. 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜의 제조**

<28> 단계 a 에서 얻은 400 g 의 3.84 % 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질아민 용액 (0.0795 moles) 을 1 리터들이 재킷으로 감싼 반응 플라스크에 0.2 g 의 실리콘계 소포제와 함께 첨가하였다. 이 교반된 용액에, 36 중량%의 수성 소듐 니트라이트 용액 28.6 g (0.149 moles) 을 30 분에 걸쳐 첨가하고, 첨가하는 동안 온도를 25 °C 에서 70 °C 로 증가시켰다. 상기 반응을 70 °C 에서 35 분 간 더 유지하였다. 47 중량%의 수산화나트륨 98 g 을 가함으로써 반응물의 pH 를 11 - 12 로 조절하고, 1 시간 동안 90 °C 로 가온하였다. 이후 냉각시켜 온도가 60 °C 가 되게 하고 37 % 의 염산 9 g 을 가하여 pH 를 8 로 조절하였다. 반응 혼합물을 25 °C 까지 냉각시키고 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜 생성물을 150 ml 의 디클로로메탄 내로 추출시켰는데, 이 때 반응 용기가 상기 용매로 철저하게 세척되도록 유의하였다. 용매를 증발시켜 제거함으로써 17.1 g 의 연분홍색 고체가 생성되었는데, 이를 공지된 표준품에 대하여 분석하여 농도가 90.1 중량% 인 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜임을 확인하였다.

<29>

실시예 2

<30>

본 실시예는 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 *cis*-3-((Z)-2-클로로-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔일)-2,2-디메틸사이클로프로판 카르복실레이트(테플루트린)의 제조 방법을 설명한다.

<31>

Cis-Z 3-(2-클로로-1,1,1-트리플루오로-2-프로페닐)-2,2-디메틸사이클로프로판카르보닐 클로라이드 (257 g) 를 교반기, 온도계, 내충면 질소 주입구(sub-surface nitrogen inlet) 및 재킷으로 감싼 적하관이 장착된 반응기에 넣었다. 질소 살포를 산 염화물에 적용하고 이를 후속 공정 전체에서 유지하였다. 용융된 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 알콜 (188.1 g) 을 적하관에 첨가하였다. 상기 적하관의 온도를 80 ℃ 로 유지하였다. 알콜을 산 염화물 혼합물에 3 시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 반응 동안의 최대 반응 온도는 45 ℃ 가 되게 하였다. 첨가 반응이 종결되었을 때 반응물의 온도를 95 ℃ 로 올리고 이를 2 시간 동안 유지하였다. GC 분석기를 사용하여 산 염화물이 모두 전환되었는지 여부와 과량의 잔류물이 남아 있는지를 조사하였다. 혼합물을 60 ℃ 까지 냉각시키고 용융된 반응물을 방출시켜, 중량을 측정하고 분석하였다. 반응 결과 423.3 g 의 용융된 4-메틸-2,3,5,6-테트라플루오로벤질 *cis*-3-((Z)-2-클로로-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔일)-2,2-디메틸사이클로프로판 카르복실레이트가 생성되었고, 공지된 표준품에 대하여 분석한 결과 이 물질은 92.5 중량% 이고 총 반응 수율은 96.5 % 였다.