

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 251/48

(45) 공고일자 1999년08월02일

(11) 등록번호 10-0214191

(24) 등록일자 1999년05월18일

(21) 출원번호	10-1991-0025541	(65) 공개번호	특 1992-0012013
(22) 출원일자	1991년 12월 30일	(43) 공개일자	1992년 07월 25일
(30) 우선권주장	P4042271.2 1990년 12월 31일 독일(DE) P4042272.0 1990년 12월 31일 독일(DE) P4042273.9 1990년 12월 31일 독일(DE) P4042280.1 1990년 12월 31일 독일(DE) P4042282.8 1990년 12월 31일 독일(DE) P4042283.6 1990년 12월 31일 독일(DE)		
(73) 특허권자	바스프 악티엔게젤샤프트	스타르크 카르크	
(72) 발명자	독일연방공화국 데-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 호르스트 빙게르트 독일연방공화국 6800 만하임 1 데 3 4 베른트 볼프 독일연방공화국 6701 푸스고엔하임 할베르그스트라쎄 4 레미 베노아 독일연방공화국 6700 루드빅샤펜 룬도너 링그 66 후베르트 사우터 독일연방공화국 6800 만하임 1 네카르프로메나데 20 미하일 헤프 독일연방공화국 6802 라덴부르크 임 스테크 38 바실리오스 그라메노스 독일연방공화국 6700 루드빅샤펜 리드사움스트라쎄 11 토마스 쿠에켄호에흐너 독일연방공화국 6710 프랑켄탈 자이델스트라쎄 2		
(74) 대리인	주성민		

심사관 : 박창희

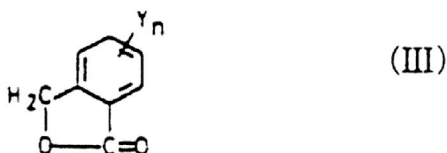
(54) 페닐글리옥실산 에스테르의 이-옥심 에테르의 제조 방법

요약

본 발명은 (a) 하기 일반식(II)의 페놀을 희석제 존재하에 염기를 사용하여 페놀레이트로 전환시키고,
[일반식 II]

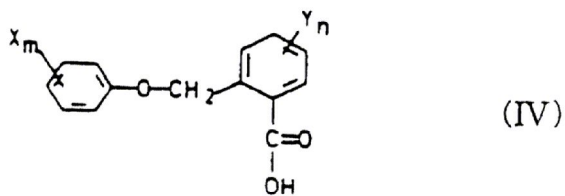


(b) 이 페놀레이트를 하기 일반식(III)의 락톤과 혼합하고,
[일반식 III]



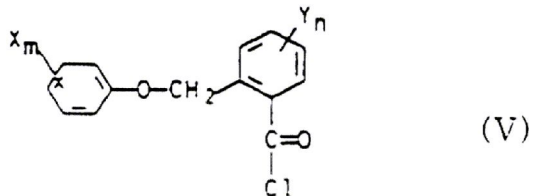
(c) 희석제를 증류에 의하여 제거하고 이 혼합물을 50 내지 250℃에서 용융 상태로 반응시키고, (d) 여전히 액체인 용융물을 물에 용해시키고, 산성화시키고 생성된 하기 일반식(IV)의 2-페녹시메틸벤조산을

[일반식 IV]



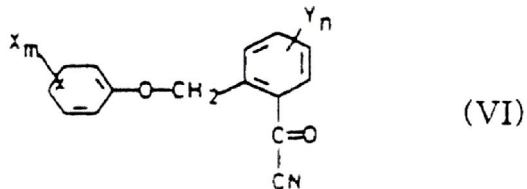
(e) 통상적인 방법으로 포스겐 또는 염화티오닐을 사용하여 대응하는 하기 일반식(V)의 2-페녹시메틸 벤조일 클로라이드로 전환시키고,

[일반식 V]



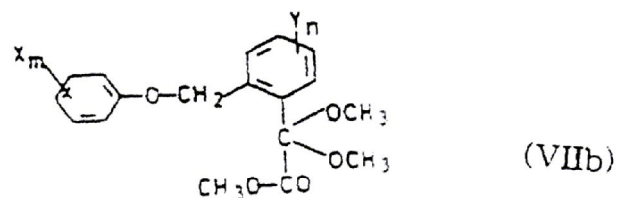
(f) 2-페녹시메틸벤조일 클로라이드(5)를, 필요하다면 시안화수소산 존재하에, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 시안화물과 반응시키고, (g) 생성된 하기 일반식(VI)의 2-페녹시메틸벤조일 시안화물을 산 존재하에 메탄올과 반응시키고,

[일반식 VI]

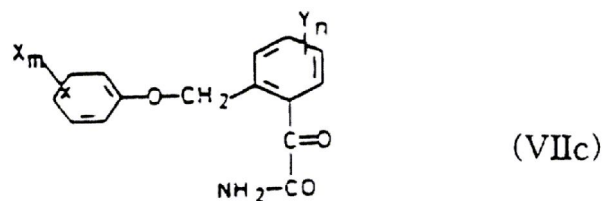


(h) 필요하다면, 하기 일반식(VIIb)의 케토 카르복실산 에스테르 디메틸 아세탈 부산물을 산성 조건 하에서 절단시키고, 필요하다면 부산물인 하기 일반식(VIIc)의 α -케토 카르복스아미드를 다시 단계(g)에서와 같이 반응시키거나,

[일반식 VIIb]

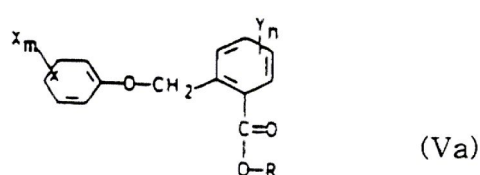


[일반식 VIIc]

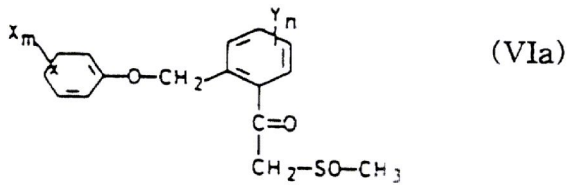


(식 중, R은 수소 또는 아실임), 또는 (i) 하기 일반식(Va)의 o-페녹시메틸벤조산 에스테르를 염기존재하에 디메틸 술폭시드와 반응시키고, 생성된 하기 일반식(VIa)의 β -케토 술폭시드를 할로겐화제와 혼합하고, 이 혼합물을 산 존재 하에서 메탄올과 반응시키고,

[일반식 Va]



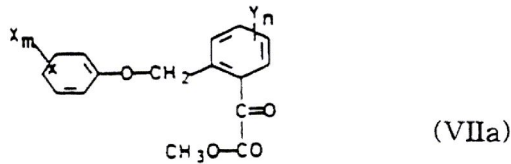
[일반식 VIa]



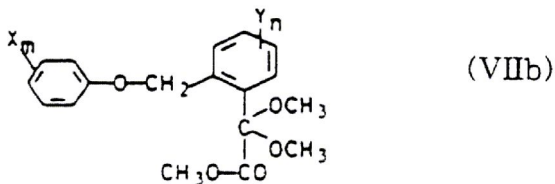
(식 중, R은 C₁-C₄-알킬임)

(k) 생성된 하기 일반식(VIIa)의 메틸 2-페녹시메틸글리옥실 레이트 또는 하기 일반식(VIIb)의 아세트알 또는 화합물(VIIa) 및 (VIIb)의 혼합물을 o-메틸히드록실아민 또는 그의 산 부가염 중 1종과 반응시키고, 동시에 또는 후속하여 산으로 처리하는 것

[일반식 VIIa]

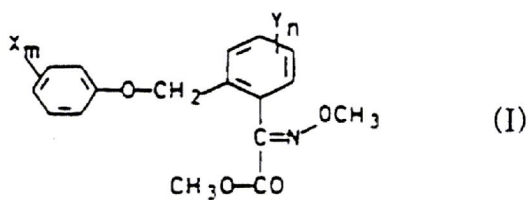


[일반식 VIIb]



으로 이루어진, 페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르(I)의 제조 방법에 관한 것이다.

[일반식 I]



식 중, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고, m은 0 내지 4의 정수이고, n은 0 내지 3의 정수이다.

명세서

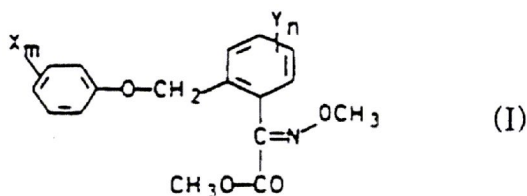
[발명의 명칭]

페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(I)의 페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르의 제조방법에 관한 것이다.

[일반식 I]



상기 식 중, X 및 Y는 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고, m는 0내지 4의 정수이고, n는 0 내지 3의 정수이다.

글리옥살산 에스테르와 o-메틸히드록실아민 염산염의 반응에 의한 화합물(I)유형의 옥심 에테르의 제조 방법에 대해서는 예를 들면, 유럽 특허 공개 제253 213호 및 동 제254 426호에 기재되어 있으며, 여기서 등몰량의 염화수소가 부산물로서 형성된다. 그러나, 이러한 방법의 단점은 옥심 에테르의 E 및 Z이성

질체 혼합물이 생성되고 그 이성질체 혼합물은 비교적 고가의 공업적인 방법으로 만 분리할 수 있다는 것이다. 더구나, 바람직한 E 배열을 갖는 이성질체는 종종 매우 소량만 얻어진다.

본 발명의 목적은 화합물(I)의 제조 방법을 개선하는 것이다.

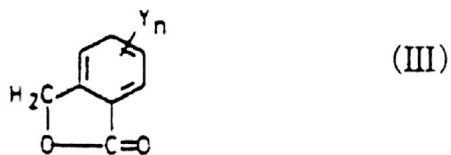
본 발명자들은 이러한 목적이 (a) 하기 일반식(II)의 페놀을 희석제 존재하에 염기를 사용하여 페놀레이트로 전환시키고,

[일반식 II]



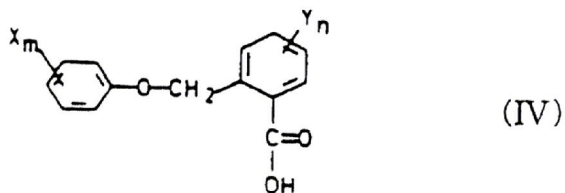
(b) 이 페놀레이트를 하기 일반식(III)의 락톤과 혼합하고,

[일반식 III]



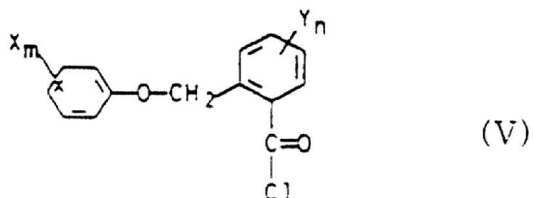
(c) 희석제를 증류에 의하여 제거하고 이 혼합물을 50 내지 250°C에서 용융상태로 반응시키고, (d) 여전히 액체인 용융물을 물에 용해시키고, 산성화시키고, 생성된 하기 일반식(IV)의 2-페녹시메틸벤조산을

[일반식 IV]



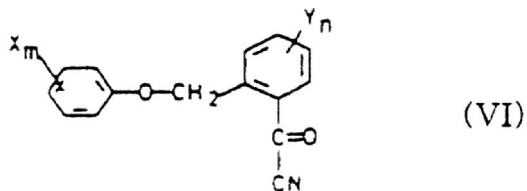
(e) 통상적인 방법으로 포스겐 또는 염화 티오닐을 사용하여 대응하는 하기 일반식(V)의 2-페녹시메틸 벤조일 클로라이드로 전환시키고,

[일반식 V]



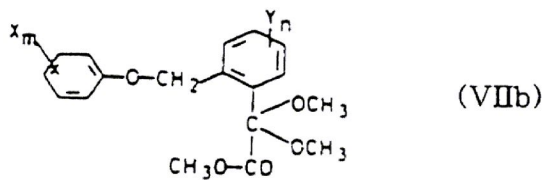
(f) 2-페녹시메틸벤조일 클로라이드(5)를, 필요하다면 시안화수소산 존재 하에, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 시안화물과 반응시키고, (g) 생성된 하기 일반식(VI)의 2-페녹시메틸벤조일 시안화물을 산 존재 하에 메탄올과 반응시키고,

[일반식 VI]

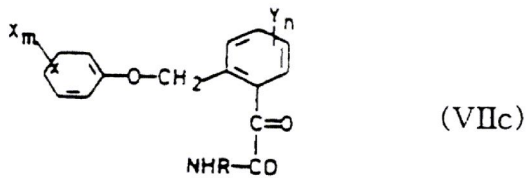


(h) 필요하다면, 부산물인 하기 일반식(VIIb)의 케토 카르복실산 에스테르 디메틸 아세탈을 산성 조건하에서 절단시키고, 필요하다면, 부산물인 하기 일반식(VIIc)의 α-케토 카르복스아미드를 다시 단계(g)에서와 같이 반응시키거나,

[일반식 VIIb]

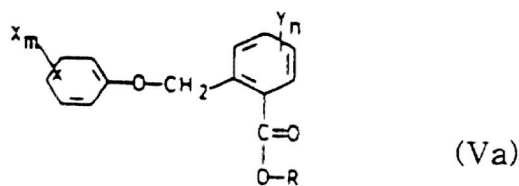


[일반식 VIIc]

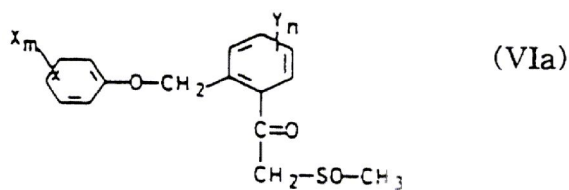


(식 중, R는 수소 또는 아실임), 또는 (1) 하기 일반식(Va)의 o-페녹시메틸벤조산 에스테르를 염기 존재하에 디메틸술폰과 반응시키고, 생성된 하기 일반식(VIa)의 β-케토 술폰시드를 할로겐화제와 혼합하고 이 혼합물을 산 존재하에서 메탄올과 반응시키고,

[일반식 Va]

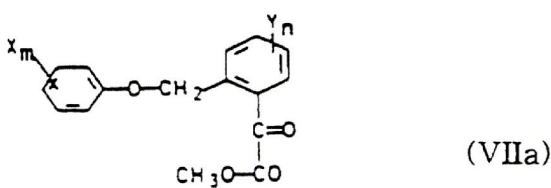


[일반식 VIa]

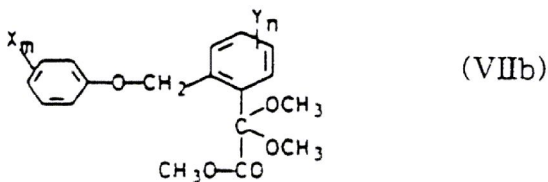


(식 중, R는 C₁-C₄-알킬임) (k) 생성된 하기 일반식(VIIa)의 메틸 2-페녹시메틸글리옥실레이트 또는 하기 일반식(VIIb)의 아세탈 또는 화합물(VIIa) 및 (VIIb)의 혼합물을 0-메틸히드록실아민 또는 그의 산 부가염 중 1종과 반응시키고, 동시에 또는 후속하여 산으로 처리하는 것을 포함하는, 페닐글리옥실산 에스테르의 E-옥심 에테르(I)의 제조 방법에 의해서 달성됨을 알았다.

[일반식 VIIa]

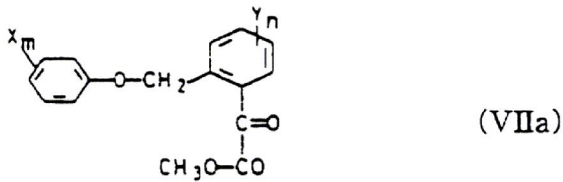


[일반식 VIIb]

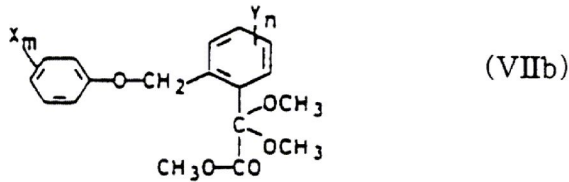


본 발명자들은 또한 이러한 목적은 하기 일반식(VIIa)의 페닐글리옥실산 에스테르 또는 하기 일반식(VIIb)의 페닐글리옥실산 에스테르의 아세탈 또는 (VIIa)와 (VIIb)의 혼합물을 0-메틸 히드록실아민 또는 그의 산 부가염 중 1종과 반응시키고, 동시에 또는 후속하여 산으로 처리하는 것을 포함하는, 페닐글리옥실산 에스테르의 E-옥심 에테르의 제조방법에 의해서 달성됨을 발견하였다.

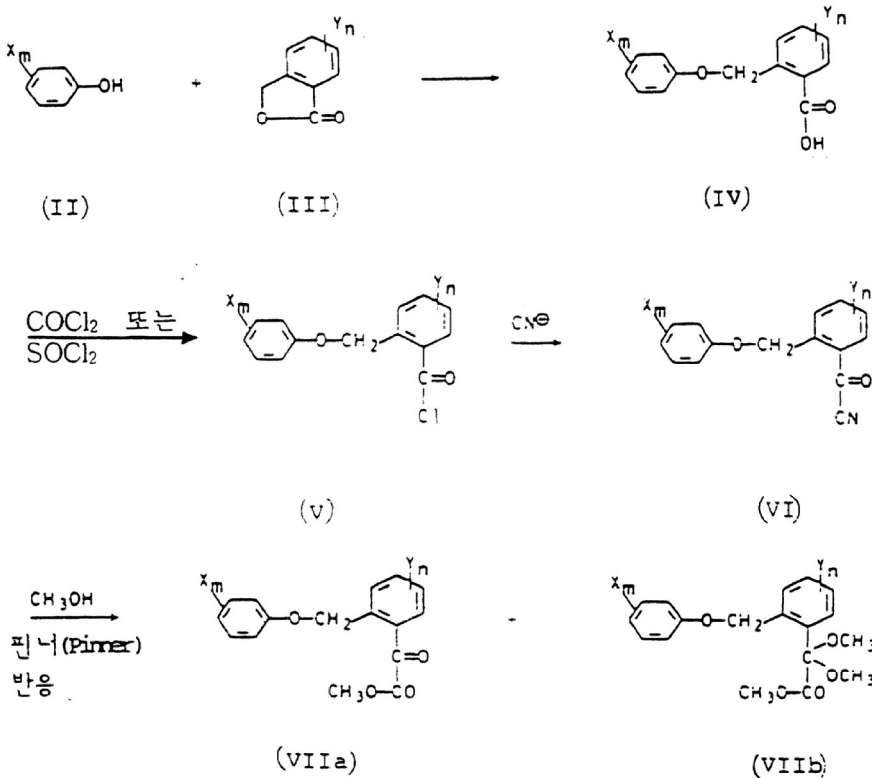
[일반식 VIIa]



[일반식 VIIb]



출발 물질로서 사용된 일반식(VIIa)의 페닐글리옥살산 에스테르는 예를 들면, 하기 방법에 의해서 얻을 수 있다.



제1단계에서, 일반식(II)의 페놀을, 바람직하기로는 염기성 분위기 하에서 일반식(III)의 락톤과 반응시킨다[Coli. Czech. Chem. Commun. 32 (1967) 3448 참조]. 생성된 o-(페녹시메틸)벤조산(4)를 편의상 그 염화물(5)로 전환시키고 (Organikum, 5EB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 제16판, Berlin 1986, 제 423 페이지 이하 참조), 대응하는 벤조일 시안화물(6)로 전환시킨다. 마지막으로 벤조일 시안화물(6)를 핀너 반응(Pinner reaction)[Angew. Chemie 94(1982) 참조]시키면 페닐글리옥살산 에스테르(VIIa)와 부산물로서 페닐 글리옥살산 에스테르의 아세탈(VIIb)이 생성된다. 후자를 통상적인 방법으로 염산과 같은 산으로 처리함으로써 화합물(VIIa)로 전환시킨다.

페닐글리옥살산 에스테르(VIIa) 및 페닐글리옥살산 에스테르의 아세탈(VIIb), 또는 이들의 혼합물은 본 발명에 따른 제조 방법을 위한 출발 물질로서 적당하다. 특히, 핀너 반응의 조생성물인 페닐글리옥살산 에스테르(VIIa) 및 페닐글리옥살산 에스테르의 아세탈(VIIb)의 혼합물은 더 정제하지 않고 이 방법에 의해서 페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르(I)로 전환될 수 있다.

O-메틸히드록실아민을 산 부가염의 형태 또는 유리염기로서 사용하면, 강 염기의 첨가에 의한 염으로부터 비양성자성 화합물을 유리시킬 수 있다. O-메틸히드록실아민의 적당한 염은 1 염기 내지 3염기 산, 특히 염산 및 황산과의 염이다.

반응은 일반적으로 용매 또는 희석제 존재하에서 수행된다.

적당하고 바람직한 용매는 벤젠, 톨루엔 및 o-, m- 및 p-크실렌과 같은 방향족 탄화수소, 염화메틸렌과 같은 염화탄화수소, 메탄올과 같은 알콜, 디에틸에테르와 같은 에테르이다. 메탄올이 특히 바람직하다.

전구체의 양의 비는 중요하지 않다. 성분들 중 1종의 과량, 예를 들면 10몰% 과량이 권장할 만하지 않다

면, 화학양론적 양의 출발 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.

반응은 보통 0내지 100℃, 바람직하기로는 20 내지 80℃에서 수행된다.

방법의 한 가지 변형은 핀너 반응으로부터 얻은 화합물(VIIa) 및 (VIIb)의 혼합물을 반응혼합물로부터 분리시키지 않고 0-메틸 히드록실아민 또는 그의 산 부가염 중 1종과 반응시키는 것으로 이루어진 것이다.

페닐글리옥살산 에스테르의 옥심 에테르는 통상옥심 이중 결합이 부분적으로는 E 배열이고 부분적으로는 Z 배열인 이성질체 혼합물로서 얻어진다. 산으로 처리하면 옥심 에테르가 E배열로 전위된다.

이 목적을 위해서, 조야한 용액을 미리 농축시키거나 더 희석시킬 수 있다. 필요하다면, 전위는 물/산 및 디클로로메탄과 같은 유기 용매로 이루어진 2단계에서 일어날 수 있다. 그러나, 생성되는 옥심 에테르의 조야한 용액을 더 농축시키거나 희석시키지 않고 직접 산으로 처리하는 것이 편리하다.

특히 적당한 산은 과염소산, 황산, 인산 및 염화수소와 같은 할로겐화수소산과 같은 무기산, 트리플루오로메탄술폰산과 같은 지방족 술폰산, p-톨루엔술폰산과 같은 방향족 술폰산 및 트리 플루오로아세트산과 같은 할로겐화 알칸카복실산이다. 염화수소 가스가 특히 바람직하다.

산의 몰량은 통상 (VIIa), 또는 (VIIa) 및 (VIIb) 양의 1 내지 20배, 특히 3 내지 10배이다.

이성질화 반응은 일반적으로 -20 내지 100℃, 특히 20 내지 80℃에서 수행된다.

옥심 에테르의 전위는 온도, 특히 산의 양에 따라 약 1 내지 90시간, 바람직하기로는 4 내지 20 시간동안 일어난다.

일반적으로, 상기 모든 단계는 대기압 또는 약 5bar 이하의 계의 자생 압력하에서 수행될 수 있다. 또한 더 높거나 더 낮은 압력도 가능하지만 일반적으로 이점이 없다.

본 발명에 따른 방법은 배치식으로 또는 연속적으로 수행될 수 있다. 연속적으로 수행될 경우, 예를 들면 반응물을 교반 용기의 관형 반응기 또는 계단조로 통과시킨다.

본 발명에 따른 방법은 정의, 특히 X 및 Y가 상호 독립적으로 불소, 염소 및 브롬과 같은 할로겐 : 메틸, 에틸, 이소프로필 및 n-부틸, 특히 메틸 및 에틸과 같은 분지쇄 또는 직쇄 C₁-C₄-알킬 : 메톡시, 에톡시, 1-메틸에톡시 및 n-프로폭시와 같은 C₁-C₄-알콕시; 트리플루오로메틸인 화합물에 합당한 모든 페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르를 합성하기 위하여 성공적으로 사용될 수 있다.

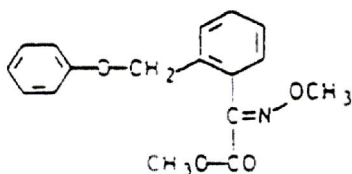
페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르(I)은 본 발명에 따른 방법에 의해 놀라울 정도의 고수율 및 우수한 순도로 얻어진다. 선행 기술로부터의 예상은 반대로 종래에 공개된 제조 방법에서와 동일한 난점이 이 방법에서도 발생한다는 것이었다. 특히, 0-메틸히드록실아민 염산염을 사용하는 공지의 합성 방법에서는 한가지 이성질체가 우세하게 생성되지 않고 등몰량의 염화수소가 생성되기 때문에 E-이성질체가 우세하게 형성되는 이성질체가 산 조건하에서 일어난다는 것은 전혀 예측되지 못하였다. 더구나, 조 생성물을 산으로 처리하면 옥심 에테르가 분해될 것으로 예측되어 왔다.

본 발명에 따른 방법은 공업적 규모로 매우 간단한 방법으로 수행할 수 있고; 0-메틸히드록실아민의 염을 수용액으로서 사용할 수 있고; 페닐글리옥살산 에스테르(VIIa)는 불순물로 존재하는 그의 디메틸 아세탈이 놀랍게도 필요한 옥심 에테르로 전환되기 때문에 전 단계로부터의 조 생성물로서 사용될 수 있는 등 많은 이점이 있다.

페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥심 에테르(I)는 유럽 특허 공개 제253 213호 및 동 제254 426호에 농작물 보호제로 기재되어 있다.

[실시예 1]

메틸 E-2-(페녹시메틸)페닐글리옥살레이트 0-메틸옥심

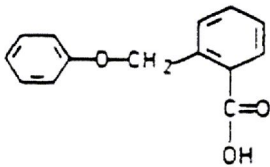


메틸 2-(페녹시메틸)페닐글리옥살레이트 6.1g(22.5 밀리몰), 0-메틸히드록실아민 염산염 2.1g(25 밀리몰) 및 메탄올 40ml의 혼합물을 9시간 동안 환류시켰다. 이어서, 감압하에서 용매를 제거하고 잔류물에 염화메틸렌 100ml를 첨가하고, 염화수소 가스를 포화될 때까지 20℃에서 통과시켰다. 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반시킨 후 물로 세척하고 건조 및 농축시켰다. 갈색의 조 생성물을 냉각 메탄올로 처리하여 빨아 결정화시켰다. 수율 : 6.3g

¹H-NMR(CDCl₃, 내부 표준물 : TMS); 7.55ppm(d, 1H), 7.40ppm(m, 2H), 7.25ppm (m, 3H), 6.90ppm(m, 3H), 4.95ppm(s, 2H) 4.00ppm(s, 3H), 3.85ppm(s, 3H).

전구체 1.1

2-(페녹시메틸) 벤조산

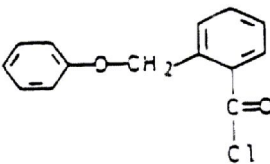


페놀 IV1g(1.6몰), 85 중량%의 수산화칼륨 수용액 106g(KOH 1.6몰에 해당함) 및 크실렌 1.5 리터의 혼합물을 연속적으로 물을 제거하면서 환류시켰다. 물을 제거한 후, 100℃에서 프탈리드 201g (1.5 몰) 및 디메틸포름 아미드 57ml를 반응혼합물에 첨가시키고, 이어서 혼합물을 상기 온도에서 1V시간 동안교반 시켰다. 20 내지 25℃로 냉각시킨 후, 생성 혼합물을 물 2리터로 2회 추출시킨 후 38 중량% 염산 수용액 140ml를 첨가시켰다. 형성된 결정을 분리하여 제거시키고, 물 500ml로 세척하고 건조시켰다. 조생성물을 가온된 아세톤 550ml중에 용해시키고, 물 3리터를 첨가하여 재침전시켰다. 수율 : 296g, 융점 : 125-127℃.

¹H-NMR(CDC1₃, 내부 표준물 : TMS); 5.55ppm(s, 2H), 7.00ppm(m, 3H); 7.30ppm(t, 2H); 7.40ppm(t, 1H); 7.65ppm(t, 1H); 7.85ppm(d, 1H); 8.20ppm(d, 1H).

전구체 1.2

2-페녹시메틸벤조일 염화물

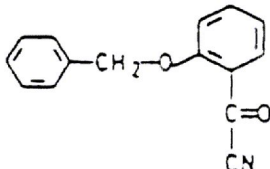


2-페녹시메틸벤조산 72g(0.32몰), 염화 티오닐 56g(0.47몰) 및 1,2-디클로로에탄 300ml의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 감압하에서 휘발성물질을 제거하여 암색 오일을 얻었으며, 이는 서서히 결정화되었다. 수율 : 79g.

¹H-NMR(CDC1₃, 내부 표준물 : TMS); 5.35ppm(s, 2H); 6.95ppm(m, 3H); 7.3ppm(t, 2H); 7.5ppm(t, 1H); 7.85ppm(d, 1H); 8.35ppm(d, 1H).

전구체 1.3

2-페녹시메틸벤조일 시안화물

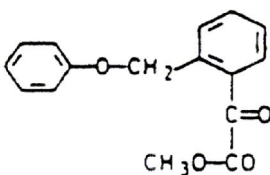


2-페녹시메틸벤조일 염화물 79g(0.32몰), 시안화나트륨 17g (0.347몰), 브롬화테트라부틸암모늄 0.3g (0.93 밀리몰), 물 200ml 및 1,2-디클로로에탄 300ml의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안격렬히 교반시켰다. 이어서, 상 분리시키고, 수용액 상을 1,2-디클로로에탄 100ml로 추출시켰다. 한데 모은 유기상을 물로 세척하고 (100×3회)건조시켰다. 감압하에서 용매를 제거시켜 갈색을 띤 오일 70.8g를 얻고, 이를 메틸tert-부틸 에테르/펜탄(1:1)로 처리하여 뽑아 결정화시켰다.

¹H-NMR(CDC1₃, 내부 표준물 : TMS); 8.40ppm(d, 1H); 8.00ppm(d, 1H); 7.80ppm(t, 1H); 7.60ppm(t, 1H); 7.35ppm(t, 2H); 7.00ppm(m, 3H); 5.45ppm(s, 2H).

전구체 1.4

메틸 2-(페녹시메틸)페닐글리옥실레이트



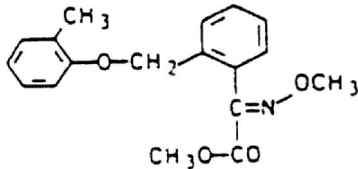
염화수소 가스를 0 내지 -5℃에서 교반시키면서 2-(페녹시메틸) 벤조일 시안화물 10g(42밀리몰), 아세트산 무수물 4.3g(42밀리몰) 및 메틸 tert-부틸 에테르 50ml의 혼합물중에 통과시켜 포화시켰다. 20℃에서 10시간 동안교반시킨 후, 얻은 용액에 메탄올 50ml를 첨가시켰다. 혼합물을 10시간 동안 환류시키고, 이어서 감압하에서 휘발성물질을 제거시킨 후, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르 1V0ml중에 용해시켰다. 유기상을 물로 세척하고 (100ml x 2회) 이어서 건조시키고 농축시켜 목적하는 물질 68% 및 대응하는 디

메틸 아세탈 32%의 유상 혼합물을 얻었다. 디메틸 아세탈을 분할시키기 위해, 혼합물을 디클로로메탄 50ml증에 용해시키고, 진한 염산 10ml와 함께 20 내지 25℃에서 10시간 동안 교반시켰다. 이어서, 유기상을 분리 제거 시키고, 물로 세척하고 (50ml x 3회), 건조시키고 농축시켰다. 수율 : 9.7g(적색 오일).

¹H-NMR(CDCI₃, 내부 표준물 : TMS); 7.75ppm(m,2H),7.60ppm(t,1H),7.45ppm(t,1H),7.30ppm(m,2H), 6.95ppm(m,3H), 5.40ppm(s,2H) 및 3.80ppm(s,3H).

[실시예 2]

메틸 E-2-(2-메틸페녹시메틸) 페닐글리옥살레이트 0-메틸옥심



방법 2.1

메틸 2-(2-메틸페녹시메틸)페닐글리옥살레이트 80 중량% 및 메틸 2-(2-메틸페녹시메틸) 페닐글리옥살레이트 디메틸 아세탈 13 중량%로 구성된 혼합물 129g를 0-메틸히드록실아민 염산염 41.7g(0.5몰) 및 메탄올 450ml와 함께 7시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 20℃로 냉각시킨 후 염화 메틸렌 450ml를 첨가하고, 그 안에 염화수소 가스 219g(6몰)를 통과시켰다. 혼합물을 상기 온도에서 1V시간 교반시킨 후 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 먼저 냉각된 메탄올로 이어서 석유 에테르로 세척하고, 계속해서 건조시켰다. 수율 : 106.8g(무색 고상물).

방법 2.2

메틸 2-(2-메틸페녹시메틸)페닐글리옥살레이트(90% 순도 : 0.18몰) 56.8g, 30% 농도의 0-메틸히드록실아민 염산염 수용액 55.7g(0.20몰) 및 메탄올 200ml의 혼합물을 7시간 동안 환류시켰다. 이어서, 0내지 10℃에서 염화수소 가스 72g(1.97몰)를 상기 혼합물 중으로 통과시키고, 염화 메틸렌 200ml를 첨가하고, 이어서 혼합물을 20내지 25℃에서 3일 동안 교반시켰다. 감압하에서 용매를 제거시킨 후 잔류물을 냉각된 메탄올 및 석유 에테르로 세척하고, 이어서 건조시켰다. 수율 : 50.5g.

방법 2.3

염화수소 가스 1343g(36.8몰)를 -18 내지 -8℃에서 2-(2-메틸 페녹시메틸) 벤조일 시안화물 753g(3몰), 아세트산 무수물 336.6g(3.3몰) 및 메틸 tert-부틸 에테르 2.3리터의 혼합물 중으로 통과시켰다. 이어서, 혼합물을 20내지 25℃에서 36시간 동안 교반시키고, 메탄올 1.8 리터를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 1V시간 동안 환류시켰다. 20 내지 25℃로 냉각시킨 후 용매를 감압하에서 제거시키고, 염화 메틸렌 1리터를 잔류물에 첨가시켰다. 유기상을 먼저 물 800ml로 세척하고, 이어서 진한 염산 수용액 800ml를 첨가하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 1V시간 동안 교반시켰다. 상 분리 후, 수용액 상을 염화 메틸렌 0.5리터로 세척하였다. 한데 합한 유기상을 농축시켰다.

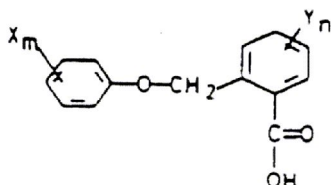
이어서, 메탄올 2리터 및 0-메틸히드록실아민 염산염 250.5g(3몰)를 조생성물(주성분 : 메틸 2-(2-메틸페녹시메틸)페닐글리옥살레이트)에 첨가시키고, 이 혼합물을 1V시간 동안 환류시켰다. 이어서, 염화 메틸렌 2리터를 20내지 25℃에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 그 안에 염화수소 가스 986g(27몰)를 통과시키고, 혼합물을 추가로 48시간 교반시켰다. 감압하에서, 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올, 물 및 석유 에테르로 세척하고, 이어서 건조시켰다. 총 수율 : 814g.

방법 2.4

메틸 2-(2-메틸페녹시메틸) 페닐글리옥살레이트 57.9g(0.2몰), 0-메틸히드록실아민 염산염 18.4g(0.22몰) 및 메탄올 135ml의 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 이어서, 염화수소 가스 36.5g(1.0몰)를 20℃에서 혼합물 중으로 통과시키고, 혼합물을 20℃에서 24시간 교반시켰다. 석출된 고상물을 흡인 여과시켜 제거하고, 냉각된 메탄올 100ml로 세척하고 건조시켰다. 수율 : 57.2g. 융점 : 97-98℃

¹H-NMR(CDCI₃, 내부 표준물 : TMS); 2.22ppm(3H), 3.8ppm(3H) 4.02ppm(3H), 4.94ppm(2H), 6.8ppm(2H), 7.11ppm(2H), 7.2ppm(1H), 7.4ppm(2H), 7.57ppm(1H).

또한, 본 발명은 하기 일반식(IV)의 2-페녹시메틸벤조산의 제조 방법에 관한 것이다.



(IV)

상기 식 중, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로 메틸이고, m는 0 내지 4의 정수이고, n는 0내지 3의 정수이다.

페놀레이트 및 프탈리드의 동반 융합에 의한 2-페녹시메틸 벤조산의 제조는 공지되어 있다. (예를 들면,

문헌[Coll. Czech. Chem. Commun. 32(1967) 3448, J. Chem. Soc. (1964), 4074], 독일연방공화국 특허 제22 08 893호, 동 제24 35 613호 및 미합중국 특허 제4 282 365호 참고). 상기 방법에서는, 먼저 페놀을 염기와 반응시켜 대응하는 페놀레이트로 전환시키고, 이어서 증류시켜 용매를 제거함으로써 고상물로 분리된다. 그러나, 상기 공정은 용매의 양이 감소함에 따라 결정화되는 페놀을 혼합시키는데 어려움이 더 커지기 때문에 공업적으로 어렵게 밖에는 수행될 수 없다. 따라서, 신뢰할만한 온도 조절이 불가능하여 비용이 극히 불균일하다.

또한, 프탈리드를 페놀레이트에 첨가한 후, 고상 혼합물을 용융물로 전환시킬 필요가 있으며, 그렇게 하는데는 비용이 많이 든다. 혼합의 문제 이외에 다른 문제가 있으며, 그것은 프탈리드 용융물 중의 큰 페놀레이트 덩어리가 교반을 방해하고 교반기를 손상시킨다는 것이다.

또 다른 단점은 공지된 방법에서는 용융물을 물로 처리시키기 전에 실온으로 냉각시켜야 한다는 것이다. 이과정은 매우 시간이 많이 소비된다. 이외에, 공업적인 규모로 수행할 경우, 교반기는 냉각전 용융물로부터 제거할 수 있도록 침수 깊이를 변화시킬 수 있는 필요하거나, 또는 용해 과정을 위해 제2의 별도의 교반기를 설치하여야 한다.

상기 공지된 방법의 또 다른 단점은 생성된 산의 순도가 불충분하여 이를 연속 재결정화에 의해 정제시켜야 한다는 것이다. 이외에, 수율이 겨우 60 내지 70% 가 얻어진다는 것도 포함된다.

또한, 독일연방공화국 특허 제2 749 957호(실시예 6) 및 루마니아 특허 공개제78 601호는 승온에서 용매 중에서 2-페녹시메틸 벤조산이 알칼리 금속 페놀레이트를 프탈리드 또는 치환된 프탈리드와 반응시킴으로써 제조될 수 있는 것으로 기재되어 있다.

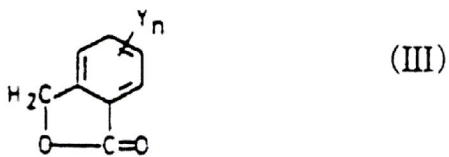
그러나, 상기 방법의 단점은 매우 장시간 및 다량의 용매가 필요하다는 것이다. 또한, 독일연방공화국 특허 제27 49 957호에 기재된 방법은 수소나트륨을 사용하기 때문에 공업적인 규모면에서 비용이 다소 비싸며 반응 중 수소의 형성은 특별한 안전대책이 필요하다는 것을 의미한다.

본 발명의 한 가지 목적은 화합물(VI)의 제조 방법을 개선하는 것이다.

본 발명의 발명자들은 a) 하기 일반식(II)



의 페놀을 희석제 존재하에 염기와 반응시켜 페놀레이트로 전환시키고, b) 상기 페놀레이트를 하기 일반식(III)



의 락톤과 혼합시키고, c) 증류에 의해 희석제를 제거하고, 50 내지 250℃에서 용융 혼합물 반응시키고, d) 여전히 액체 상태인 용융물을 물에 용해시키고, 산성화시키는 것을 포함하는, 일반식(IV)의 2-페녹시메틸벤조산의 제조 방법에 의해 상기 목적이 성취됨을 발견하였다.

구체적으로, 적당한 염기는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면 수산화나트륨 및 수산화칼륨; 및 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 알콜레이트, 예를 들면 나트륨 메탄올레이트, 나트륨 에탄올레이트 및 칼륨 메탄올레이트이며, 특히 알칼리 금속 알콜레이트가 바람직하다.

일반적으로, 단계(a)는 용매 또는 희석제 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하기로는 20 내지 80℃에서 수행된다. 적당한 용매 또는 희석제는 방향족 탄화수소, 예를 들면, 벤젠, 톨루엔 및 o-m- 및 p-크실렌; 알코올, 예를 들면 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올; 에테르, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 상기 용매의 혼합물이다. 특히 메탄올 및 에탄올이 바람직하다.

염기의 양은 중요하지 않다. 페놀(2)를 대응하는 페놀레이트로 완전히 전환시키기 위해서는 적어도 등몰량의 염기가 필요하며, 락톤(3)의 양을 기준으로 하여 염기 1 내지 6몰% 과량을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따르면, 화합물(2)의 페놀레이트는 분리하지 않은 채로 일반식(III)의 락톤과 혼합 및 용해시키고, 용매를 제거한다.

일반적으로, 상기 단계(c)는 50 내지 250℃, 바람직하기로는 160 내지 220℃에서 수행된다. 용매의 양이 감소함에 따라, 락톤(3)은 액체 상태의 용해물로 전환되며, 락톤(3)중의 페놀레이트의 용액이 생성되고, 이는 효과적으로 혼합될 수 있다.

일반적으로, 페놀레이트 및 락톤은 대략적으로 화학양론적 비율로 사용되나, 일부의 경우에는는 성분 중 어느 한 성분을 약 10몰% 까지의 과량으로 사용하는 것이 적합하다.

단계(a) 내지 (c)에 있어서 특별한 압력 조건은 필요하지 않으며, 따라서 이들 단계는 대기압 하에서 편리하게 수행된다.

반응을 정지시키기 위해서는 용융물을 여전히 액체 상태에서 물로 희석시키는 것이 유리하다. 생성 용액은 2-페녹시메틸벤조산 (4)를 유리시키기 위해, 바람직하기로는 무기산, 예를 들면 염산 또는 황산으로

산성화시킨다. 후속 마무리는 통상적인 방법에 의한다.

본 발명에 따른 방법은 배치식으로 또는 연속적으로 수행될 수 있다. 연속적으로 수행할 경우 반응물은 예를 들면 관형 반응기 또는 교반 용기의 계단조를 통해 통과시킨다.

상기 제조 방법은 상기 정의에 따른 모든 2-페녹시메틸벤조산(4), 구체적으로 X 및 Y가 각각

-할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소 및 브롬, 특히 불소 및 염소;

-분지쇄 또는 직쇄 C₁-C₄-알킬, 예를 들면 메틸, 에틸, 이소프로필 및 n-부틸, 특히 메틸 및 에틸;

-C₁-C₄-알콕시, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 1-메틸에톡시 및 n-프로폭시; 및

-트리플루오로메틸인 화합물을 성공적으로 합성시키기 위해 사용할 수 있다.

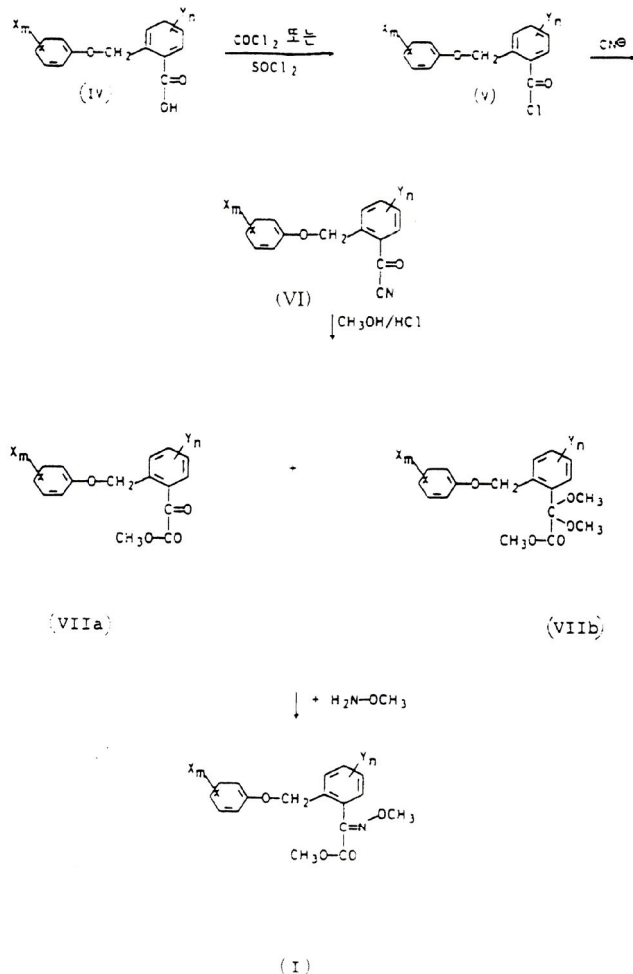
일반식(IV)의 2-페녹시메틸벤조산(4)는 본 발명에 따른 방법에 의해 경이적인 고수율 및 탁월한 순도로 얻을 수 있다. 선행 기술로부터 예상은, 종래에 공지된 방법에서와 같은 동일한 어려움이 이 방법에서도 발생한다는 것이었다. 특히 증류에 의한 회석제 제거 후 락톤 존재하에서 알칼리 금속이 고상물로 석출되지 않으리라는 예상은 완전히 불가능했다. 반대로, 교반이 어려운 점성이 있는, 고상물 함유반응 혼합물이 예상되었다. 또한, 용융물을 응고시키지 않고 최대 반응 온도(약 200℃)에서 어려움 없이 물을 적가할 수 있으리라는 것도 전혀 예상할 수 없었다.

본 발명에 따른 방법은 선행 기술과 비교하여 여러 가지 이점을 갖는다. 본 발명의 방법은 매우 간단한 방법으로 공업적인 규모로 수행될 수 있다. 중요한 점은 중간체 알칼리 금속 페놀레이트를 고상물로서 분리시킬 필요가 없다는 것과, 페놀레이트의 용액 또는 현탁액이 용융물(페놀레이트+락톤(3))로 연속적으로 전이된다는 것이다. 이는 페놀(2)을 회석제 존재하에 염기를 사용하여 페놀레이트로 전환시킨 후 락톤(3)을 첨가하여 성취되며, 회석제는 나중에 증류시켜 제거한다.

본 발명에 따른 방법의 추가로 중요한 이점은, 용융물을 냉각시킬 필요가 없다는 점과 물을 환류 냉각과 함께 액체용융물(약 200℃)에 첨가한다는 것이다. 반응혼합물은 회석하는 동안에도 교반이 여전히 용이하고, 물의 양이 증가함에 따라 온도는 점차 하강한다. 물의 첨가가 완료되면 산 (4)의 알칼리 금속염의 투명한 용액이 생성된다. 산성화 후 침전된 산(4)를 분리하여 소량의 물로 세척한다.

2-페녹시메틸벤조산(4)는 농작물 보호, 특히 살진균제로서 사용되는 페닐글리옥실산 에스테르의 E-옥심 에테르(1)의 합성에 유용한 중간체이다(독일연방공화국특허 공개 제253 213 및 유럽 특허 공개 제254 216호 참고).

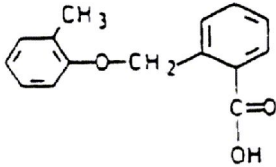
2-페녹시메틸벤조산(4)로부터 화합물(1)을 합성하는데 특히 바람직한 경로를 아래에 기재하였다.



상기 방법에 있어서, 2-페녹시메틸벤조산(4)는 그의 염화물(5)로 유리하게 전환되며 (Organikum, 5EB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 제16판, Berlin 1986, 제423페이지 이하 참조), 이어서 이 염화물로부터 대응하는 벤조일 시안화물(6)가 제조된다. 이어서, 이 벤조일 시안화물(6)를 저급 알코올과 핀너(Pinner)반응시켜[Angew. Chemie 94(1982) 1 참조]페닐 글리옥살산 에스테르(5IIa) 및 부산물인 페닐글리옥살산 에스테르(5IIb)를 생성한다. 이어서, 혼합물(5IIa)또는 (5IIb), 또는 이 두 화합물의 혼합물을 0-메틸히드록실아민 또는 그의 산 부가염 중하나와 반응시키고, 생성되는 E 및 Z이성질체의 혼합물을 Z에서 E이성질체로의 실질적인 전위를 위해 동시 또는 후속하여 산으로 처리한다.

[실시예 3]

2-(2-메틸페녹시메틸)벤조산

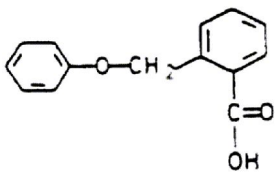


메탄올 중의 30중량% 나트륨 메틸레이트의 용액 382g(나트륨 메틸레이트 2.12몰)를 35℃에서 0-크레졸 224g(2.08몰)에 신속히 적가하였고, 이 기간동안 온도는 50℃로 상승하였다. 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후, 프탈리드 268g(2몰)를 첨가하고, 이후 증류에 의해 메탄올을 제거시켰다. 생성된 용융물을 200℃로 가열시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후, 물 1.6리터를 서서히 첨가하였다. 냉각 후 얻은 용액을 톨루엔으로 추출하고 (0.5 리터씩 x2회), 이어서 물 1리터로 희석시켰다. 수용성 상을 진한 황산으로 pH 2로 산성화시킨 후 침전을 제거하고 물로 세척하고 건조시켰다. 수율 : 89% ; 융점 : 144℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 내부 표준물 : TMS); 2.35ppm(3H), 5.55ppm(2H), 6.88ppm(2H), 7.14ppm(2H), 7.42ppm(1H), 7.63ppm(1H), 7.87ppm(1H), 및 8.18ppm(1H).

[실시예 4]

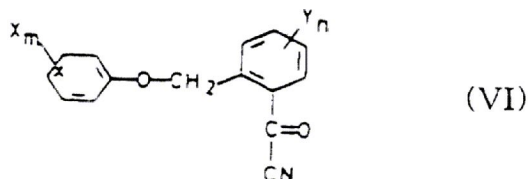
2-페녹시메틸벤조산



메탄올 중의 30중량% 나트륨 메틸레이트 382g(나트륨 메틸레이트 2.12몰)를 45℃에서 페놀 195.8g(2.08몰)에 신속하게 적가하고, 이 기간 동안 온도는 52℃로 상승하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반시킨 후 프탈리드 268g(2몰)를 첨가하고, 이후 메탄올을 증류에 의해 제거하였다. 생성된 용융물을 200℃로 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 실시예1에 기재된 방법으로 마무리하였다. 수율 : 86%, 융점 : 132-133℃

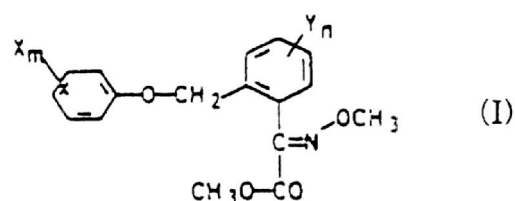
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, 내부 표준물 : TMS); 5.55ppm(2H), 7.00ppm(3H), 7.30ppm(2H), 7.40ppm(1H), 7.65ppm(1H), 7.85ppm(1H) 및 8.20ppm(1H).

또한, 본 발명은 하기 일반식(VI)의 신규 α -치환 벤조일 시안화물에 관한 것이다.

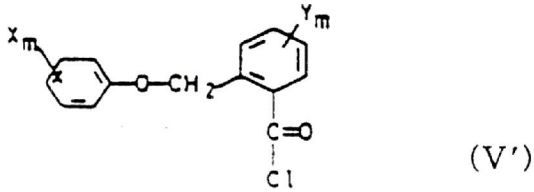


상기 식에서, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로 메틸이고; m는 0 내지 4의 정수이고; n는 0내지 3의 정수이다.

또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법 및 하기 일반식(I)의 2-메톡시이미노아세트산 에스테르 제조를 위한 중간체로서의 그의 용도에 관한 것이다.



또한, 본 발명은 하기 일반식(V')의 신규 *o*-치환 벤조일 염화물에 관한 것이며, 단, 2-페녹시메틸벤조일 염화물, 2-(3-*n*-부틸페녹시메틸)벤조일 염화물, 2-(3-*tert*-부틸페녹시메틸)벤조일 염화물 2-(3,4-디메틸페녹시메틸)벤조일 염화물, 2-(4-*sec*-부틸페녹시메틸)벤조일 염화물 및 2-(4-에틸페녹시메틸)-4-메톡시벤조일 염화물은 제외된다.



상기 식 중, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고; m는 0 내지 4의 정수이고; n는 0 내지 3의 정수이다.

상기 치환체의 더욱 구체적인 정의는 다음과 같다 :

X 및 Y는, 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하기로는 불소 및 염소; 분지쇄 또는 직쇄 C₁-C₄-알킬, 예를 들면 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸 및 *tert*-부틸, 바람직하기로는, 메틸 및 에틸; 분지쇄 또는 직쇄 C₁-C₄-알콕시, 예를 들면 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시 및 *n*-부톡시, 바람직하기로는, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시 및 이소프로폭시; 트리 플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체이고; m는 0, 1, 2, 3, 또는 4, 특히 0, 1, 2 또는 3, 바람직하기로는 0, 1 또는 2이고; n는 0, 1, 2 또는 3, 특히 0, 1 또는 2, 바람직하기로는 0이다.

최종 생성물의 성질에 비추어 볼 때, 하기 *o*-치환 벤조일 시안화물(6)이 특히 바람직하다 :

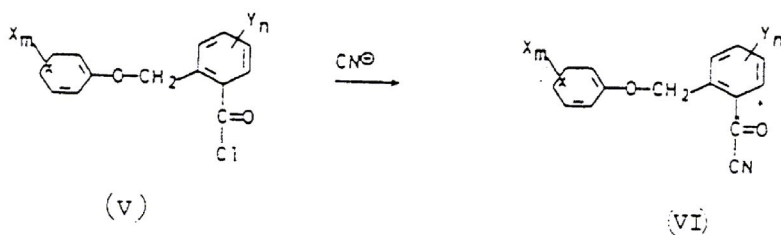
2-페녹시메틸벤조일 시안화물
 2-(2-클로로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(3-클로로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(4-클로로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2,4-디클로로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-플루오로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(3-플루오로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(4-플루오로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(3-메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(4-메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2,4-디메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-메틸-4-클로로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-클로로-4-메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-메틸-4-플루오로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-에틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(3-에틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(4-에틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-에틸-4-클로로페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-클로로-4-에틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-메틸-4-에틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-에틸-4-메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(2-트리플루오로메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 3-(3-트리플루오로메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 2-(4-트리플루오로메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물
 특히 바람직한 벤조일 염화물(5)는 다음과 같다. :

2-(2-클로로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(3-클로로페녹시메틸)벤조일 염화물

2-(4-클로로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2,4-디클로로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-플루오로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(3-플루오로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(4-플루오로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(3-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(4-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2,4-디메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-메틸-4-클로로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-클로로-4-메틸페녹시메틸) 벤조일 염화물
 2-(2-메틸-4-플루오로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-에틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(3-에틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(4-에틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-에틸-4-클로로페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-클로로-4-에틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-메틸-4-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-에틸-4-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(2-트리플루오로메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 3-(3-트리플루오로메틸페녹시메틸)벤조일 염화물
 2-(4-트리플루오로메틸페녹시메틸)벤조일 염화물.

벤조일 시안화물은 일반적으로 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌[Angew. Chemie 94(1982) 1]에 기재되어 있다.

벤조일 시안화물(6)는 여러 가지 방법으로 얻을 수 있다. 일반적으로 이들은 대응하는 산 시안화물 및 시안화물 염, 예를 들면 시안화 수은[Lieb1g's Annalen3(1982) 249], 시안화 구리[Organic Synthesis Coll. 제3권 (1955) 112 : Angew. Chemie 94(1982) 1] 및 특히 시안화 나트륨으로부터 상전이 촉매[Tetrahedron Letters, (1974) 2275]의 존재하에 수성/유성 2상 시스템을 사용하여 제조된다.



일반적으로, 상기 반응은 불활성 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행되며, 각 경우에 있어서 시안화물 염은 물에 용해시키는 것이 바람직하고, 산 염화물(5)는 물과 혼화성 또는 비혼화성인 용매에 용해시킨다.

상기 반응은 상전이 촉매, 예를 들면 4급 암모늄 또는 포스포늄 염(예를 들면, 테트라부틸암모늄 염화물 또는 브롬화물, 메틸트리부틸 암모늄 요오드화물, 테트라부틸암모늄 비스페이트, 트리메틸벤질 암모늄 염화물, 트리에틸벤질암모늄 염화물, 트리페닐벤질암모늄 염화물 및 벤질트리부틸포스포늄 브롬화물)의 존재하에 2상 시스템에서 특히 바람직하게 수행된다.

적당하고 바람직한 산 시안화물염은 알칼리 금속 시안화물, 예를 들면 리튬, 나트륨 및 칼륨 시안화물 또는 알칼리 토금속 시안화물, 예를 들면 마그네슘, 칼슘 또는 바륨 시안화물, 특히 나트륨 및 칼륨 시안화물이다. 그러나, 또한 상기 염과 시안화수소산의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다.

산 염화물(5)의 적당한 불활성 용매 또는 희석제의 예는 지방족 탄화수소, 예를 들면 n-펜탄, n-헥산, 시클로헥산, 석유 에테르, 백색 오일 및 나프타; 방향족 탄화수소, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 및 o-, m- 또는 p-크실렌; 할로히드록아본, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름, 테트라클로로에탄, 1,2-디클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 퍼클로로에탄 및 클로로벤젠; 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라히드로푸란 및 디옥산; 에스테르, 예를 들면 에틸 아세테이트; 아미드, 예를 들면 디메틸 포름아미드; 및 디메틸 술폰산, 술폰산 및 N-메틸피롤리돈이다.

일반적으로, 시안화물 염 또는 시안화수소산 중의 시안화물 염 및 산 염화물(5)의 혼합물은 화학 양론적

양으로 사용되나, 과량의 시안화물 염 및 적당하다면 최대약 100 몰%의 시안화수소산을 사용하는 것도 유리하다.

상전이 촉매의 양은 중요하지 않으며, 보통 산 염화물(5)의 양을 기준으로 0.001 내지 1몰% 특히 0.01 내지 5몰%의 촉매를 사용한다.

반응은 대기압 하에서 편리하게 수행된다. 더 높거나 낮은 압력이 가능하나, 일반적으로 이점은 없다.

일반적으로 반응은 0°C에서부터 용매 또는 용매 혼합물의 비등점 사이, 특히 0내지 40°C에서 수행된다.

반응혼합물은 통상적인 방법(상세한 사항은 생략함)에 의해 마무리시킨다.

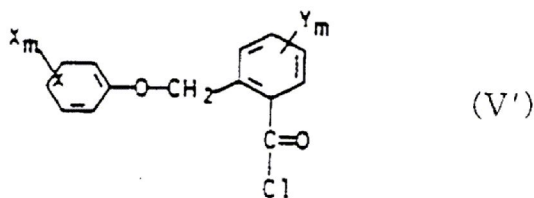
반응은 배치식으로 또는 연속적으로 수행될 수 있다. 연속적으로 수행할 경우, 반응물은 예를 들면 관식 반응기 또는 교반 용기의 계단조를 통해서 통과시킨다.

바람직한 실시태양은 산 염화물의 영역을 시안화물 염 또는 시안화수소산 중의 시안화물 염과 상전이 촉매의 격렬히 교반된 혼합물에 첨가하는 것을 포함한다.

2-페녹시메틸벤조일 염화물(5;m,n=0)는 독일연방공화국 특허 공개 제1 279 682호에 기재되어 있다.

또한, 일본국 특허 공개 80-124 777호는 일부 알킬-치환된 2-페녹시메틸벤조일 염화물을 6,11-디히드로-11-옥소디벤조[b,e]-옥세핀의 중간체로서 기재하였다.

본 발명은 신규한 하기 일반식(V')의 o-치환 벤조일 염화물에 관한 것이며, 단2-페녹시메틸벤조일 염화물, 2-(3-n-부틸페녹시메틸)벤조일 염화물, 2-(3-tert-부틸페녹시메틸)벤조일 염화물, 2-(3,4-디메틸페녹시메틸)벤조일 염화물, 2-(4-sec-부틸페녹시메틸)벤조일 염화물 및 2-(4-에틸페녹시메틸)-4-메톡시벤조일 염화물은 제외한다.



상기 식 중, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고; m는 0 내지 4의 정수이고; n는 0 내지 3의 정수이다.

상기 화합물은 통상적인 방법에 의해 적당한 카르복실산(4)를 포스겐 또는 염화 티오닐로, 편리하게는 불활성 용매 또는 희석제 존재하에서 처리함으로써 얻을 수 있다. (Organikum, 5EB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 제16판, Berlin 1986 제423페이지 이하 참조).

적당한 용매 또는 희석제의 예는 지방족 탄화수소, 예를 들면 n-펜탄, n-헥산, 시클로헥산, 석유 에테르, 백색 오일 및 나프타; 방향족 탄화수소, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 및 o-, m- 및 p-크실렌; 할로탄화수소, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 퍼클로로에탄 및 클로로벤젠; 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 및 디옥산; 에스테르, 예를 들면 에틸 아세테이트; 및 케톤, 예를 들면 아세톤, 메틸에틸케톤 및 시클로헥사논이다.

카르복실산(4) 및 염소화제는 일반적으로 화학양론적 양으로 사용되나, 최대 100몰 %의 염소화제의 과량을 사용하는 것이 바람직하다.

반응은 촉매, 예를 들면 디메틸포름아미드, 디에틸포름아미드 및 디이소부틸포름아미드와 같은 아미드; 디메틸아미노피리딘, 디에틸 아미노피리딘, 모르폴린포르메이트 및 4-피롤리디노피리딘과 같은 3급 아민 또는 트리부틸포스핀 옥시드와 같은 포스핀 옥시드등의 촉매의 존재하에 수행하는 것이 유리하다.

촉매의 양은 넓은 범위내에서 변화될 수 있으며, 일반적으로는 산(4)의 양을 기준으로 0.01 내지 50몰%, 특히 0.1 내지 10 몰%의 촉매를 사용한다.

반응 온도는 중요하지 않으나, 일반적으로 0내지 100°C, 특히 용매의 비등점에서 반응을 수행한다.

산 염화물은 또한 대기압에서 편리하게 제조된다. 더 높거나 더 낮은 압력에도 가능하지만, 일반적으로 이점이 없다.

반응 혼합물은 통상적인 방법으로 마무리 처리한다.

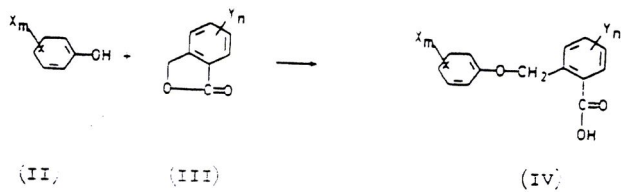
반응은 배치식으로 또는 연속적으로 수행될 수 있다. 연속적으로 수행할 경우, 예를 들면 관식 반응기 또는 교반 용기의 계단조를 통해서 통과시킨다.

벤조일 시안화물(6)의 제조 방법의 한 가지는 염화 벤조일 (5)를 합성하고, 이를 반응혼합물로부터 분리하지 않은 채 또는 조생성물 상태로, 필요할 경우 알칼리금속 또는 시안화수소산의 존재하에, 알칼리도금속 시안화물로 처리하는 것을 포함한다.

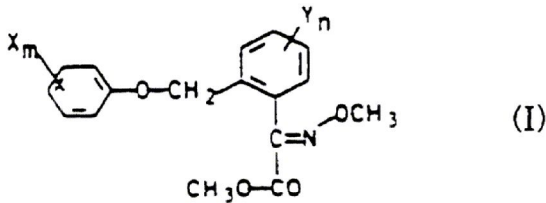
카르복실산(4)는 미합중국 특허 공개 제3 420 851호, 일본국 특허 공개 제80-124 777호 및 문헌[Coll. Czech. Chem. Commun. 32 (1967) 3448]에 기재되어 있으며, 이들 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

상기 카르복실산(4)는 일반식(II)의 페놀을 일반식(III)의 락톤과, 바람직하기로는 염기성 조건하에서 반

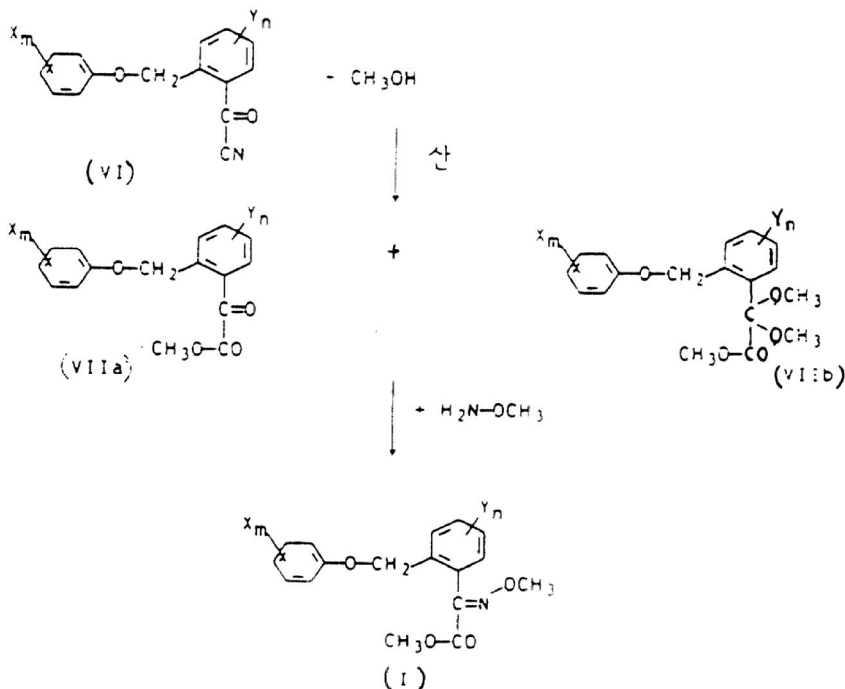
응시킴으로써 제조하는 것이 특히 유리하다.



o-치환 벤조일 시안화물(6)는 농작물 보호에, 바람직하기로는 살진균제로서 사용되는 하기 일반식(I)의 E-옥심 에테르의 합성을 위한 중요한 중간체이다. (유럽 특허 공개 제253 213호 및 동 제254 426호 참조).

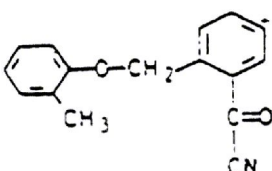


최종 생성물(1)을 제조하기 위해 o- 치환벤조일 시안화물(6)를 조생성물과 같은 단리된 형태로 또는 조생성물로서, 또는 그의 제조를 위해 사용된 용매 중에 여전히 용해된 형태로 메탄올과 같은 저급 알코올과 핀너 반응시킨다. (Angew Chemie 94(1982) 1 참조). 이는 페닐글리옥살산 에스테르(VIIa) 및 페닐글리옥살산 에스테르의 아세탈(VIIb)를 모두 생성한다. 화합물(VIIa) 또는 (VIIb) 또는 이들의 혼합물은 계속해서 o-메틸히드록시아민 또는 그의 산 부가염 중 하나와 반응시키고, 생성된 E/Z 이성질체 혼합물은 동시에 또는 연속해서 Z내지 E 이성질체의 실질적인 전위를 위해 산으로 처리한다.



[실시예 5]

2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 시안화물



방법 A :

테트라-n-부틸암모늄 브롬화물 890mg(2.8밀리몰), 이어서 물 1 리터중의 시안화 나트륨 94.8g(1.93몰)의 용액을 톨루엔 2리터 중의 2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물 458g(1.76몰)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 약 20℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 14시간 동안 방치시켰다. 이어서 유기상을 분리하여 제거하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 갈색 조생성물을 91.7%의 순도로 얻었으며 (GC 분석), 메틸 tert-부틸 에테르 2 리터로부터 재결정시켰다. 수율 : 61%

방법 B :

톨루엔 1.55리터 중의 2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물 231.8g(0.89 몰)의 용액을 22℃에서 1시간에 걸쳐서 시안화 나트륨 48.2g(0.98 몰), 테트라 -n-부틸암모늄염화물 2.5g (7.5 밀리몰) 및 물 640ml의 혼합물에 적가하였다. 이어서, 혼합물을 14시간 동안 교반시키고, 유기상을 분리하여 제거시킨 후, 물 0.5리터로 한번 세척하고 감압하에서 농축시켰다. 조생성물을 시클로헥산 0.4리터로부터 재결정시켰다. 수율 : 67% .

융점 : 74℃ (황갈색 고상물).

방법 C : (시안화수소산 존재하에 반응시킴)

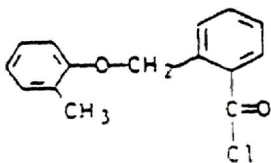
19 중량%의 염산 수용액 39g(염산 0.2몰)를 20℃에서 물 725ml 중의 시안화나트륨 117.4g(2.4몰) 용액에 적가하였다. 테트라부틸 암모늄 브롬화물 1.4g(4.3밀리몰) 및 톨루엔 2.4리터를 첨가하고, 이어서 혼합물을 25℃로 가열하고, 격렬히 교반시키면서 톨루엔 710ml 중의 2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물 521g(2.0 몰)의 용액을 IV분에 걸쳐서 첨가시켰다. 이어서, 혼합물을 90분 동안 교반시키고, 이기간 동안 혼합물을 32℃로 가열시켰다. 이어서, 유기상을 분리하여 제거하고, 물 200ml 및 1 중량% 염산 200ml로 세척하고, 이어서, 감압 하에서 농축시켰다. 담황색 조생성물은 93 몰%를 2-(2-메틸페녹시 메틸)벤조일 시안화물 함유하였다. (HPLC분석결과). 수율 : 92.5% .

¹H-NMR (CDCl₃, 내부 표준물 : TMS); 2.3ppm (s,3H); 5.4ppm(s,2H); 6.7-7.0ppm (m,2H); 7.1-7.3ppm (m,2H); 7.6 ppm (t,1H); 7.8 ppm(t,1H); 8.0 ppm (d,1H); 8.3 ppm (d,1H);

IR 스펙트럼 [cm⁻¹] : 2220, 1665, 1600, 1473, 1496, 1242, 1131, 1060, 746, 724.

전구체 5.1

2-(2-메틸페녹시메틸)벤조일 염화물

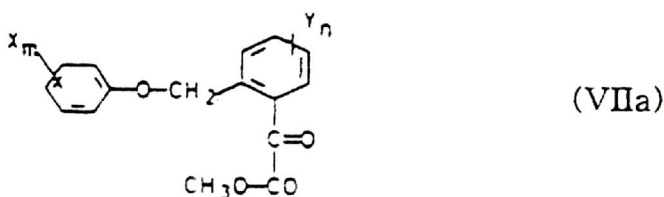


염화 티오닐 235.6g(1.98 몰)을 20 내지 25℃에서 톨루엔 1.8 리터중의 2-(2-메틸페녹시메틸)벤조산 435g(1.80 몰)의 용액을 적가하였다. 70℃에서 생성된 혼합물을 가스 방출이 정지될 때 까지 (약 5시간) 70℃에서 가열시키고 이어서 농축시켰다. 생성된 갈색 유상물(표제 물질의 함량 : 92.5%)을 냉각 후 결정화시켰다. 수율 : 93.5% : 융점 48-51℃

¹H-NMR (CDCl₃, 내부 표준물 TMS : 2.3ppm (s,3H), 5.3ppm (s,2H), 6.7-6.9ppm (m,2H), 7.0-7.2 ppm (m,2H), 7.4 ppm (t,1H), 7.6 ppm (t,1H), 7.9 ppm (d,1H), 8.3 ppm (d,1H);

IR 스펙트럼 [cm⁻¹] : 1737, 1495, 1243, 1026, 1185, 1124, 886, 743, 716, 673.

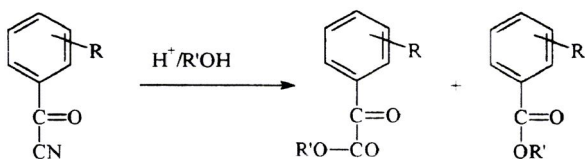
또한, 본 발명은 하기 일반식(VIIa) α-케토 카르복실산 에스테르의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.



상기 식에서, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고; m는 0 내지 4의 정수이고; n는 0 내지 3의 정수이다.

방향족 α-케토 에스테르를 대응하는 시안화 벤조일로부터 제조하는 여러 가지 제조방법이 문헌에 기재되어 있다.

문헌 [Angew. Chemie 68(1956) 430 및 1dem 94(1982) 1, Org. Synth. 24(1944) 16 및 J. Org. Chem. 29(1964) 278]은 시안화 벤조일을 진한 무기산으로 가수분해시키는 방법 및 생성된 케토 카르복실산을 페닐글리옥살산 에스테르로 전환시키는 방법(그러나, 부산물로서 벤조산 에스테르가 형성됨)를 기재하고 있다.

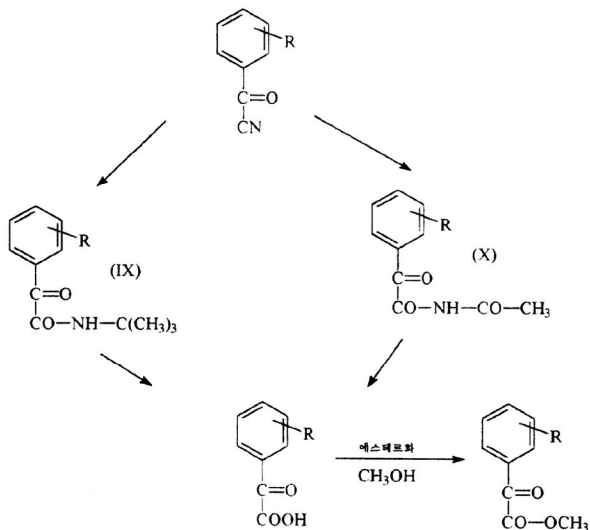


상기 식에서 R는 페닐 고리에 결합된 임의의 치환체로서, 종래 문헌에 따르면 이 페닐-R는 아릴

(Angew. Chem. 94 (1982) 1); 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로 시클릭 라디칼 또는 아릴기 대신 지방족 또는 시클로지방족 라디칼 (미국 특허 제4,234,739호); 또는 임의로 치환된 페닐 또는 페닐 고리 대신 지방족 또는 시클로지방족 라디칼 (유럽 특허공개 제034,240호 및 유럽특허공개 제035,707호)이거나, 또는 R는 수소 (Org. Synth. 24 (1944) 16 및 J. Org. Chem. 29 (1964) 278); 수소, 할로겐, 알칼, 알콕시, 할로겐알킬 또는 니트로 (독일특허공개 제2 708 189호); 또는 수소, 2-CH₃ (Tetrah. Lett. (1980) 3539)일 수 있으나, 본 발명에 있어서는 반드시 이에 한정될 필요가 없음은 명백하며, 문헌 (Angew. Chem. 68 (1956) 430)에서도 어떠한 특정 기로 한정되어 있지 않다.

미합중국 특허 제4 234 739호, 독일연방공화국 특허 제2 708 189호 및 [Tetrah. Lett., (1980) 3539]는 몇몇 경우에 있어서 할로겐화물을 첨가함으로써 벤조산 에스테르의 형성을 실질적으로 억제할 수 있는 방법을 기재하고 있다.

또한, 벤조일 시안화물은 리터(Ritter)반응에 의해 대응하는 케토 tert-부틸아미드로 전환되거나 (유럽 특허 공개 제034 240호 참조) 또는 케토 N-아실아미드 X(유럽 특허 공개 제35 707호 참조)로 전환되는 것으로 공지되어 있다. 계속해서 상기 두 화합물은 모두 케토 카르복실산 및 케토 에스테르로 전환시킬 수 있다.

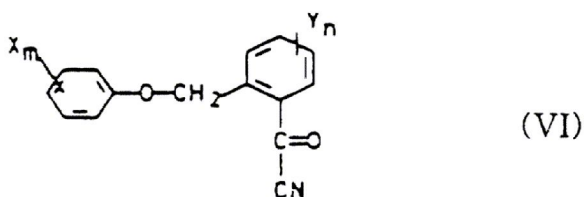


상기 식에서 R는 상기한 의미를 갖는다.

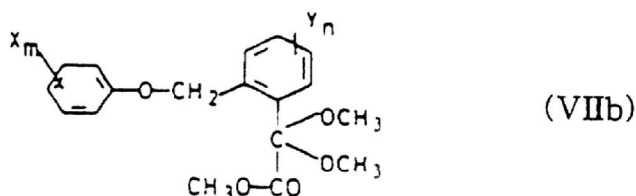
그러나, 상기방법에 의해 시안화 벤조일(6)로부터 α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa)를 제조하는 것은 불가능하다. 이와 관련하여 구체적으로, 문헌[Angew. Chem. 68, (1956) 430 및 Idem 94 (1982) 10]는 실온에서 알코올 존재하에 산성 매질에서 시안화 벤조일을 사용하여 수행된 핀너 반응이 케토 카르복실산 에스테르가 아니라 대응하는 벤조산 에스테르를 생성하는 것으로 기재하고 있다.

본 발명의 목적은 시안화 벤조일(6)로부터 화합물(VIIa)를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 발명자들은 a) 하기 일반식(VI)

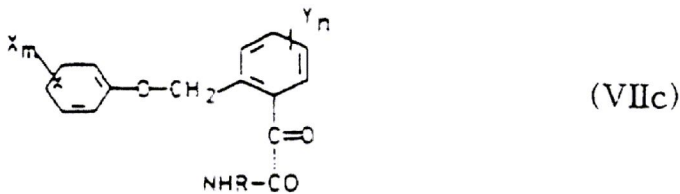


의 o-페녹시메틸벤조일 시안화물을 산 존재하에 메탄올과 반응시키고, b) 필요할 경우, 산성 조건하에서 하기 일반식(VIIb)



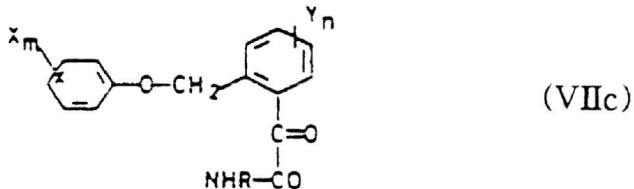
의 케토 카르복실산 에스테르 디메틸 아세탈 부산물을 분할시키고, 필요한 경우 R가 수소 또는 아실인

하기 일반식(VIIc)

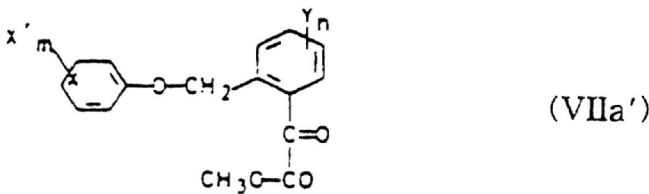


의 α -케토 카르복스아미드 부산물에 다시 단계(a)의 반응을 가하는 것을 포함하는, α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa)의 신규한 제조 방법에 의해 상기 목적이 성취됨을 발견하였다.

또한, 본 발명의 발명자들은 중간체로서 하기 일반식(VIIc)의 신규 α -케토 카르복스아미드 및 하기 일반식(VIIa')의 신규 o-페녹시메틸페닐글리옥실산 에스테르를 발견하였다.

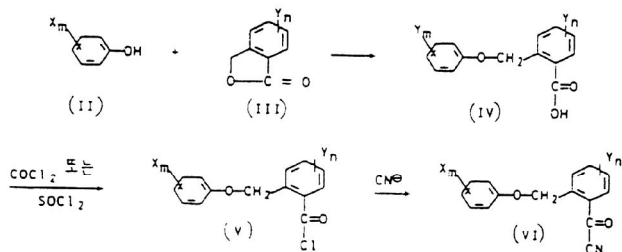


상기 식 중, X 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고, m는 0 내지 4의 정수이고, n는 0 내지 3의 정수이고, R는 수소 또는 아실이다.



상기 식 중, X' 및 Y는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 트리플루오로메틸이고, m는 0 내지 4의 정수이고, n는 0 내지 3의 정수이고, 단 n는 X'가 2-클로로, 2-플루오로, 2-메틸, 4-메틸, 4-tert-부틸, 2-메톡시 또는 2-트리플루오로메틸이고, m이 0 또는 1이거나, 또는 X'가 2,4-디클로로 또는 4-클로로-2-메틸이고, m이 2일 경우에만 n는 0일 수 있다.

출발물질로서 사용된 하기 일반식(VI)의 o-페녹시메틸벤조일 시안화물은 예를 들면 하기 방법에 의해 얻을 수 있다 :



상기 방법의 제1단계에서, 페놀(2)는 바람직하기로는 염기성 조건하에서 프탈리드(3)와 반응시킨다. [예를 들면, 문헌 (Coll. Czech. Commun. 32, (1967) 3448) 참조]. 생성된 o-(페녹시메틸)벤조산 (4)는 그의 염화물(5)로 편리하게 전환되며 (Organikum, 5EB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 제16판, Berlin 1986, 제423페이지 이하 참조), 이어서, 이로부터 o-페녹시메틸벤조일 시안화물(6)이 제조된다.

본 발명에 따른 방법은 일반적으로 불활성 용매 또는 희석제, 예를 들면 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 및 디옥산과 같은 에테르; 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소 및 디클로로에탄과 같은 클로로하이드로카본 : 또는 톨루엔 또는 o-, m-또는 p-크실렌과 같은 방향족 탄화수소 중에서 수행된다. 방향족 탄화수소, 특히 톨루엔 및 크실렌이 바람직하다.

적절한 산으로는 무기산, 특히 가스로서 용매에 유입될 수 있는 염산이 바람직하다.

본 반응은 특히 물 또는 하기 일반식(VIII)의 아실화제의 존재하에 수행되는 것이 유리하다.



상기 식 중, L는 할로겐, 히드록시, 메톡시 또는 아세틸이다.

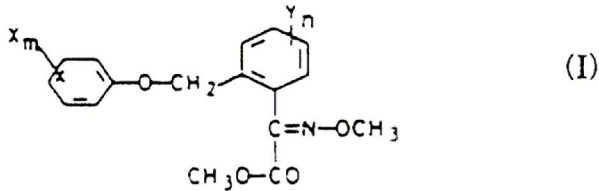
반응성분종의 1종이 약 10몰%에 이르는 과량으로 사용되는 것이 합당한 경우를 제외하고는 일반적으로 모든 반응물들이 적어도 화학양론적 비율로 사용된다. 산의 양은 일반식(VI)의 화합물의 양의 2 내지 20배, 특히 약 3배가 바람직하다. 반응이 물의 존재하에 수행될 때, 물의 몰수는 특히 일반식(VI)의 화

합물의 몰수의 1 내지 2배가 바람직하다.

이 반응은 대기압하에 수행되는 것이 일반적이며, -80°C 내지 80°C , 특히 -20°C 내지 40°C 에서 수행되는 것이 유리하다.

반응혼합물은 통상적인 방식으로 처리된다.

본 발명에 따른 방법의 가능한 부산물로는 중간체(VIIa)의 대응하는 케토 카르복실산 에스테르 디메틸 아세탈(VIIb)을 들 수 있다. 그러나, 이들 부산물은 후속반응 조건하에 분해되고 또한 반응하기 때문에 페닐글리옥살산 에스테르의 E-옥시메테르(1)를 합성하기 위한 α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa)의 계속되는 사용을 방해하지 않는다.



그러나, 필요할 경우, 이 케토 카르복실산 에스테르 디메틸 아세탈(VIIb)가 산성 조건하에, 예를 들면 불활성 용매의 존재하에 염화 수소를 통과시킴으로써 α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa)로 전환될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 반응에서 중간체(VIIa)의 대응하는 α -케토 카르복사미드(VIIc)가 생성될 수도 있다. α -케토 카르복사미드(VIIc)를 원하지 않는 경우, 이 조생성물의 혼합물을 다시 반응시키고, 필요하다면, 수회 반응시키는 것이 적합하다.

그러나, 분리 단계에서, 예를 들면 필요할 경우, 희석제, 예를 들면 톨루엔과 같은 탄화수소, 디클로로메탄, 트리클로로메탄 및 사염화탄소와 같은 할로히드로카본, 또는 디에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 및 디옥산과 같은 에테르의 존재하에 화합물(VIIc)를 산으로 처리함으로써 α -케토 카르복사미드(VIIc)의 메탄올 분해가 일어날 수 도있다.

적절한 산의 예로는 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 아세트산 및 트리플루오로아세트산과 같은 카르복실산 또는 p-톨루엔술폰산과 같은 술폰산을 들 수 있다. 바람직한 산은 특히 진한 수용액으로서의 황산 및 가스 형태로 유입되는 것이 특히 바람직한 염산이다.

본 발명에 따른 반응은 연속적으로 또는 배치식으로 수행될 수 있다. 연속적인 반응에서, 반응물은 예를 들면 관형 반응기 또는 교반 반응기의 계단조를 통해 통과한다.

본 발명에 따른 반응은 매우 만족할 만한 순도의 α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa)를 고수율로 제공한다.

상기 제법은 그 정의에 부합되는 모든 α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa), 특히 X 및 Y가 각각

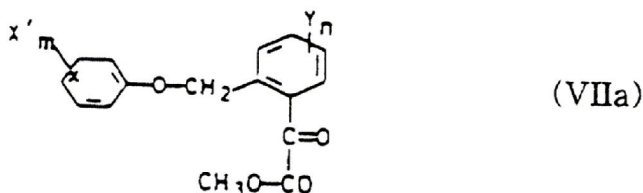
-불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로겐, 특히, 불소 및 염소;

-메틸, 에틸, n-프로필 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 n-부틸과 같은 분지쇄 또는 직쇄 C_1 - C_4 -알킬, 특히 메틸 및 에틸;

-메톡시, 에톡시, 1-메틸에톡시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시 및 n-프로폭시와 같은 분지쇄 또는 직쇄 C_1 - C_4 -알콕시;

-트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, m는 0,1,2,3또는 4, 특히 0, 1 또는 2이고, n는 0, 1, 2, 또는 3, 특히 0 또는 1인 α -케토 카르복실산 에스테르(VIIa)를 합성하는데 성공적으로 사용될 수 있다.

하기 일반식(VIIa')의 o-페녹시메틸페닐글리옥살산 에스테르는 신규하다.



상기 식 중, X' 및 Y는 각각 할로겐, C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -알콕시 또는 트리플루오로메틸이고, m는 0 내지 4의 정수이고, n는 0 내지 3의 정수이고, 단, X'가 2-클로로, 2-플루오로 2-메틸, 4-메틸, 4-tert-부틸, 2-메톡시 또는 2-트리플루오로메틸이고, m이 0 또는 1이거나, 또는 X'가 2,4-디클로로 또는 4-클로로-2-메틸이고 m이 2인 경우에만 n이 0일 수 있다.