

## 4-cyano-3,5-difluorophenol의 새로운 합성법

송정섭<sup>1\*</sup>

### A facile synthesis of 4-cyano-3,5-difluorophenol

Jeong-Sup Song<sup>1\*</sup>

**요 약** 액정 재료의 중간체로 사용되는 4-cyano-3,5-difluorophenol를 3,5-difluorophenol을 출발물질로 하여 요오드 치환반응 및 시안화반응으로 이루어지는 2 단계로 합성하였다. 생성된 4-cyano-3,5-difluorophenol은 분광학적 방법으로 분석하여 표준 시료와 비교 확인되었다.

**Abstract** 4-Cyano-3,5-difluorophenol, useful as intermediate in the manufacturing of liquid crystals, was prepared by the regioselective iodination of 3,5-difluorophenol to give 4-iodo-3,5-difluorophenol, which was then converted to 4-cyano-3,5-difluorophenol under a mild reaction condition. The reaction products were characterized by spectroscopic methods and confirmed by comparison of these analytical data with reported values in the literatures.

**Key words** : 4-Cyano-3,5-difluorophenol, regioselective iodination, cyanation.

### 1. 서 론

LCD를 포함한 상용화된 디스플레이 기술은 반도체에 이어 많은 발전을 거듭하고 있고, 2000년대 이후 우리나라의 주력 수출 상품의 하나로 부상하였으며, TFT-LCD 산업분야에서는 세계적인 선두 주자로 나서게 되어 차세대 중심 전략기술 산업으로서의 역량이 기대되고 있다. 국내의 TFT-LCD 기술 수준은 LG Philips LCD의 경우 저전력, 경량박형, 고정세화 등을 위한 고 개구율, side mounting, glass etching 기술에서 앞서 있으며, 삼성도 광시야각에서 독보적인 PVA 기술을 보유하고 있는 등, 공정기술 분야에서는 높은 경쟁력을 확보하여 모듈 생산 대수에 있어서 세계1, 2위를 차지하고 있으나, 생산기술을 제외한 기반기술, 응용기술, 부품 및 재료기술 등 대부분의 분야에서 일본이나 미국, 유럽에 의존하고 있는 실정이다. 특히 LCD 제조의 핵심인 액정재료의 경우 전량 수입에 의

존하고 있어 이들 기술개발에 대한 연구와 투자가 시급하고도 절실한 실정이다.

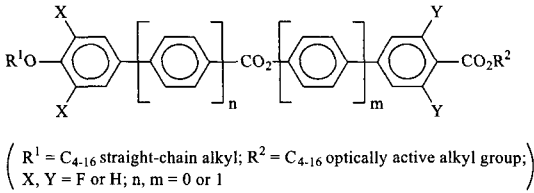
액정은 말 그대로 액체와 고체 결정의 특성을 모두 갖고 있어 '준결정'으로 불리기도 하는 매우 특별한 물질이다. 액정은 긴 막대 모양이나 넓적한 판 모양의 분자로 만들어진다. 그런 분자들이 비교적 규칙적으로 배열되어 고체 결정과 비슷하지만, 분자들 사이에서 잡아당기는 힘이 약해 분자들이 쉽게 움직일 수 있으므로 액체와 같은 성질을 갖게 된다. 액정의 성질은 분자들의 배열 상태에 따라 크게 달라진다. 평행으로 세워진 막대 모양의 분자들이 층상 구조를 이루고 있으면 '스멕틱(smectic) 액정'이라고 부르고, 각층의 막대들이 서로 엇갈려 있어 뚜렷한 층상 구조가 보이지 않으면 '네마틱(nematic) 액정'이라고 한다. 막대 모양의 분자들이 평행으로 눕혀져서 만들어진 층들이 쌓인 것은 '콜레스테릭(cholesteric) 액정'이다.

액정 재료로서 가장 널리 사용되는 화합물은 그림 1과 같이 전자를 잡아당기는 치환체가 달린 방향족성 화합물에 광학 활성을 갖는 알킬기가 결합된 구조를 이루고 있으며, 이들 액정 재료를 제조하는 데 있어 핵심 요소기술은 필요한 전자적 특성을 지니는 방향족성 화합물의 합성방법이다.

이 연구는 중소기업청의 산학연 공동기술개발 컨소시엄사업에 의해 수행되었으며, 연구에 도움을 준 최민호, 장재권, 김형준 군에게 감사를 드립니다.

<sup>1</sup>선문대학교 화학과 / 자연과학연구소

\*교신저자: 송정섭(jssong@sunmoon.ac.kr)



**Example**

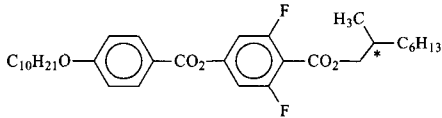


그림 1. 액정 재료의 구조

여러 가지 방향족성 화합물 중에서 4-cyano-3-fluorophenol과 4-cyano-3,5-difluorophenol을 중간체로 하여 만들어진 액정물질이 high speed electro-optical 효과를 나타내며, 특히 4-cyano-3,5-difluorophenol로부터 얻어지는 ester 화합물들이 ferroelectric 액정으로 우수하다.[1]

액정재료의 중간체로 사용량이 증대되고 있는 4-cyano-3,5-difluorophenol은 일반적으로 3,5-difluorophenol을 출발 물질로 하여 그림 2에서와 같은 합성 경로를 통하여 만들어진다. 먼저 3,5-difluorophenol을 3,5-difluoroanisole로 변환시키고 n-BuLi와 이산화탄소를 이용한 카르복시(COOH)기의 도입, 다시 카르복시기를 cyano기로 전환시키고 마지막으로 methyl기를 제거하는 4단계 공정 (1)과 bromination 공정을 통한 4-bromo-3,5-difluorophenol의 제조와 시안화반응을 통한 브롬의 치환, 그리고 마지막으로 hydroxy group을 보호하는 methyl group을 제거하는 3단계 공정 (2)가 알려져 있다.[2]

공정 (1)의 경우에 있어 화학공정에서 다루기가 힘들고 위험한 물질인 alkyl lithium을 -78℃에서 반응을 시키는 단계를 포함하고 있어 실험실적으로 연구하는 것은 무리가 없으나, 현실적으로 상업 공정으로 scale-up하는 데 많은 제약이 따른다. 공정 (2)의 경우에는 첫 번째 bromination 공정에서의 이성질체, 즉 벤젠 고리의 2번 위치에 브롬이 치환된 2-bromo-3,5-difluorophenol이나 2, 4-위치에 치환된 2,4-dibromo-3,5-difluorophenol의 생성에 따른 복잡한 분리 공정의 필요성과 다음 단계에서의 고온 반응에 따른 타르의 생성으로 인하여 전자재료에서 필수적으로 요구되는 고순도의 제품을 생산하는데 어려움이 많다. 또한 시안화과정에서 사용되는 고가의 NMP 용매는 높은 비등점(202℃)때문에 회수에 어려움이 있어 생산비를 가

중시키고, 환경을 오염시키는 요인이 되고 있다.

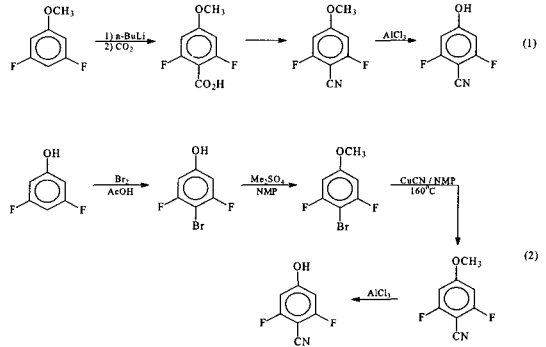


그림 2. 4-cyano-3,5-difluorophenol의 기존 제조 공정

본 연구에서는 요오드 기를 갖는 새로운 반응 중간체를 합성하는 공정 개발을 통하여, 시안화반응에서 고온의 반응조건을 사용하지 않고 두 단계의 공정만으로 고순도의 최종 물질을 제조하는 생산 기술을 개발하고자 하였으며, 반응 Scheme은 그림 3과 같다.

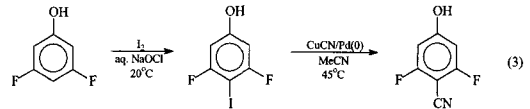


그림 3. 4-Iodo-3,5-difluorophenol을 중간체로 하는 4-cyano-3,5-difluorophenol의 제조 공정

**2. 실험방법**

실험에 사용된 모든 시약들은 Aldrich chemical company를 비롯한 여러 화학회사로부터 구입하였고, 반응용매들은 표준정제방법을 활용하여 정제한 후 사용하였다.[3] 생성물은 1H NMR spectroscopy(Unity-Inova 300MHz; Varian) 및 FT-IR spectroscopy (FT/IR-460 plus; Jasco, 원소분석기(EA 1108 Elmer CHNS-O)를 사용하여 분석한 후 문헌과 비교하여 확인하였다.[2]

**2.1 4-Iodo-3,5-difluorophenol의 합성**

50 mL 플라스크에 3,5-difluorophenol 1.00g (7.7 mmol), I<sub>2</sub> 2.06g (8.1 mmol), NaOH 0.35g (8.8 mmol) 및 methanol 20 mL를 넣고 10분간 교반하여 용해시킨다. 여기에 8.1 mmol의 산화제 수용액(Table 1 참조)을 서서히 가하면서 교반한다. 반응 혼합물을 계속해서 교반하면서 TLC (전개용매: hexane/ethyl acetate

(v/v) = 2/1)로 확인하여 반응이 종결되면, 감압하에 반응용매를 제거하고 dichloromethane(20 mL x 3)으로 추출한다. 추출한 용액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, flash column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate (v/v) = 4/1)로 분리하면 옅은 갈색의 4-iodo-3,5-difluorophenol이 얻어진다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 6.50 (dd, J = 8.7Hz, 2.1Hz, 2H, aryl), 5.32 (s, 1H, OH). IR (KBr); ν 3324 (br, OH) cm<sup>-1</sup>. MS (EI); m/z = 256(M<sup>+</sup>).

Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>O: C, 28.15; H, 1.18.

Found: C, 28.26; H, 1.19.

### 2.2 4-Cyano-3,5-difluorophenol의 합성

질소 분위기하에서 50 mL 플라스크에 4-iodo-3,5-difluorophenol 1.02g (4.0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.57g (4.1 mmol) 및 반응용매(DMF 또는 acetonitrile, Table 2 참조) 20 mL를 넣고 10분간 교반한다. 여기에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 0.35g (0.3 mmol)을 넣고 40°C에서 24시간동안 교반한다. TLC (전개용매: hexane/ethyl acetate(v/v) = 4/1)로 반응이 종결되었음을 확인한 후, alumina pad를 통과시켜 무기화합물을 제거한다. 감압하에 반응용매를 제거하고 남은 반응 혼합물을 ethyl acetate(50 mL)에 용해시킨 후, brine(20mL x 2)으로 세척한다. 다시 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 rotary evaporator로 ethyl acetate 용매를 제거한 후 hexane/ethyl acetate 중에서 재결정하면 옅은 갈색의 4-cyano-3,5-difluorophenol이 얻어진다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); δ 7.26 (s, 1H, OH), 6.38 (dd, J = 12.0Hz, 2.4Hz, 2H, aryl). IR (KBr); ν 3308 (br, OH), 2248 (vs, C≡N) cm<sup>-1</sup>. MS (EI); m/z = 155(M<sup>+</sup>).

Anal. Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>NO: C, 54.20; H, 1.95.

Found: C, 54.19; H, 2.01.

## 3. 결과 및 고찰

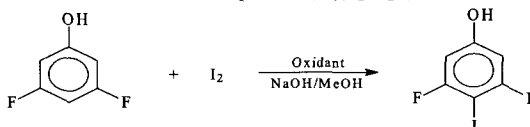
### 3.1 4-Iodo-3,5-difluorophenol의 합성

Carbon-I 결합은 Carbon-Br 결합에 비하여 결합 해리 에너지(BDE)가 약 14 kcal 정도 낮으므로 보다 온화한 반응 조건에서도 치환반응이 가능하다. 따라서 시안화반응에서 4-iodo-3,5-difluorophenol을 반응물로 사용할 경우 4-bromo-3,5-difluorophenol에 비해 온화한 반응조건을 사용할 수 있으므로 고온 반응에 따르는

타르 등의 불순물 생성을 최소화할 수 있어 고순도의 전자재료를 제조하는데 매우 효율적이다.

방향족 화합물의 할로젠 치환반응은 널리 알려져 있으며, 할로젠의 반응성은 F<sub>2</sub>>Cl<sub>2</sub>>Br<sub>2</sub>>I<sub>2</sub>로 나타난다. 특히 요오드는 브롬이나 염소에 비해 가장 반응성이 낮기 때문에, 요오드화 반응을 하기 위해서는 활성이 큰 페놀을 제외하고 일반적으로 산화제를 첨가해야 한다.[4] 첨가된 산화제는 I<sub>2</sub>와 반응하여 보다 반응성이 큰 electrophile을 만든다. 흔히 사용되는 산화제로는 HNO<sub>3</sub>, HIO<sub>3</sub>, SO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 등이 있으나, 본 연구에서는 보다 다루기가 쉬우며 독성이 적은 금속염 산화제(NaOCl, NaIO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, KClO<sub>3</sub>)를 사용하여 반응 조건을 조사하였다 (표 1). 그 결과 반응 온도가 높거나 산화제의 양이 증가할수록 생성된 4-iodo-3,5-difluorophenol이 다시 요오드 치환 반응을 통하여 2,4-diiodo-3,5-difluorophenol로 전환되는 것이 관측되었다. 반응 온도가 낮을 경우에는 반응이 느려지며, 0°C에서 반응을 시킨 경우에 48시간 후 약 28%의 반응물이 전환된 것으로 나타났다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 산화제로 사용하였을 경우에는 염기성 조건에서 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 분해가 격렬하게 일어나며 반응온도가 급격하게 상승하고, 가해진 양에 비하여 실제 반응에 참여한 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 양은 매우 작은 것으로 관측되었다.

표 1. 4-Iodo-3,5-difluorophenol의 합성 실험<sup>a)</sup>



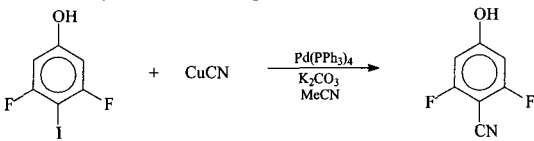
Entry	Oxidant (mmol)	Temp (°C)	Time (h)	Solvent	Conversion Yield(%)	비고
1	NaOCl (8.1)	0	48	MeOH-H <sub>2</sub> O	28	
2	NaOCl (8.3)	20	24	MeOH-H <sub>2</sub> O	95	
3	NaOCl (8.1)	60	18	MeOH-H <sub>2</sub> O	100	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> F <sub>2</sub> O 생성
4	NaIO <sub>4</sub> (8.1)	40	48	MeOH-H <sub>2</sub> O	55	
5	K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> (8.1)	40	24	MeOH-H <sub>2</sub> O	50	
6	KClO <sub>3</sub> (8.1)	22	24	MeOH-H <sub>2</sub> O	37	
7	KClO <sub>3</sub> (16.0)	45	24	MeOH-H <sub>2</sub> O	95	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> F <sub>2</sub> O 생성
8	KClO <sub>3</sub> (8.1)	65	25	MeOH-H <sub>2</sub> O	100	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> F <sub>2</sub> O 생성
9	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (8.1)	60	48	DMF-H <sub>2</sub> O	15	
10	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (31.0)	40	48	MeOH-H <sub>2</sub> O	46	

a) 반응 조건 : 3,5-difluorophenol (7.7mmol), I<sub>2</sub> (8.1mmol), NaOH (8.8mmol)

### 3.2 4-Cyano-3,5-difluorophenol의 합성

앞에서 언급한 것처럼 C-I 결합 에너지는 C-Br 결합 에너지보다 작아 낮은 온도에서 치환반응을 수행할 수 있으므로 고온반응에 따르는 타르의 생성을 억제할 수 있다. 본 연구에서는 시안화반응 후 폐용매의 재활용이 용이하게 하기 위하여 기존의 NMP(N-methyl-2-pyrrolidinone) 대신에 비등점이 낮은 DMF(N,N'-Dimethylformamide; b.p. 153°C)와 MeCN(acetonitrile; b.p. 81-82°C)을 사용하여 시안화반응을 시켰다(표 2). 또한 시안화반응 온도를 낮추기 위하여 촉매로 Pd(0)를 첨가하여 반응의 변화를 조사하였다.

표 2. 4-Cyano-3,5-difluorophenol의 합성 실험<sup>3)</sup>



Entry	CuCN (mmol)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (mmol)	Temp (°C)	Time (h)	Solvent	Conversion Yield(%)	비고
1	8.1	-	50	48	DMF	<5	
2	4.8	0.3	80	24	DMF	95	불순물 생성
3	4.8	-	125	18	DMF	70	불순물 생성
4	8.1	-	40	72	MeCN	-	
5	4.8	0.3	40	24	MeCN	95	
6	4.8	0.3	22	24	MeCN	28	

a) 반응 조건 : 4-Iodo-3,5-difluorophenol (4.0mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.1mmol), solvent (30 mL)

실험 결과 CuCN에 촉매로 Pd(0)를 5% 가량 넣어 주면 반응 온도를 45°C까지 낮출 수 있음을 발견하였다. 반응 메카니즘은 정확하지 않으나 기존의 문헌을 참고로 할 때 Fig. 4와 같이 진행되는 것으로 추측된다.[5] 즉, 먼저 4-Iodo-3,5-difluorophenol이 Pd(0)와 반응하여 arylpalladium iodide(I)를 만들고, 이는 다시 transmetalation을 통하여 반응 중간체인 cyano-aryl-palladium(II)을 형성한다. 마지막으로 reductive elimination 반응이 일어나 4-cyano-3,5-difluorophenol이 생성되고 Pd(II)는 다시 Pd(0)로 환원되어 처음 상태로 되어 catalytic cycle이 만들어진다.

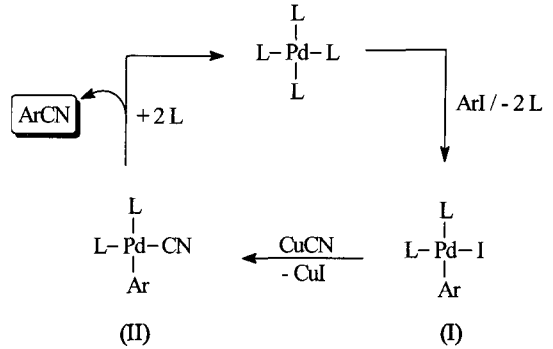


그림 4. 4-Iodo-3,5-difluorophenol의 시안화반응에 대한 메카니즘.

## 4. 결론

본 연구에서는 3,5-difluorophenol을 출발 물질로 하여 electrophilic aromatic substitution 반응과 catalytic cyanation을 통하여 4-cyano-3,5-difluorophenol을 보다 온화한 조건에서 합성하였다. 전체 수율은 66%였으며, 특히 비등점이 높은 N-methyl-2-pyrrolidinone를 용매로 사용하는 기존의 합성법에 비하여 acetonitrile 용매를 이용하여 낮은 온도에서도 cyanation을 할 수 있으므로 용매의 재활용이 매우 용이하고, 최종 생성물의 순도가 매우 높았다.

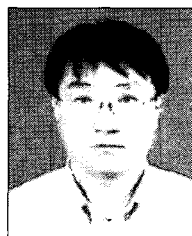
## 참고문헌

[1] Farrand, L. D.; Adlem, K.; Saxton, P. E.; Keckmeier, M.; Patrick, J.; Schott, C., WO 2005/095544; Kimura, M.; Kobayashi, T., JP 2004/115414; Yokokouji, O.; Tachibana, T.; Oiwa, M.; Shimizu, K.; Koike, T., WO 2002/062921; Goulding, M. J.; Coates, D.; Ionescu, D.; GB 2367057, 2002; Shibata, T.; Kawahara, M.; Shinano, H., JP 2002/037768; Koike, T.; Yokokouji, O.; Niiyama, S.; Tahara, S., JP 2001/288158; Reiffenrath, V.; Hirshmann, H.; DE 10102631, 2001; Goulding, M. J.; Adlem, K.; Tanner, R.; Ionescu, D.; Francis, M.; Coates, D.; Reiffenrath, V.; Hirshmann, H., WO 2001/058858; Shibata, T.; Otsuka, T.; Shinano, H., JP 2001/097938; Nagashima, Y.; Takehara, S.; Negishi, M.; Takatsu, H.; Grahe, G. F.; Frings, R. B.; Pithart, C., JP

- 2001/002587; Fujita, A.; Tamura, N.; Takeuchi, H.; Takeshita, F.; Nakamura, N.; Nakagawa, E., WO 2000/031019; Kobayashi, K.; Matsui, S.; Miyazawa, K.; Takeuchi, H., JP 10251186, 1998; Linker, K.; Haas, W.; Schallner, O.; Findeisen, K.; Andree, R.; Drewes, M. W., DE 19620992, 1997; Kondo, T.; Matsui, S.; Miyazawa, K.; Sekiguchi, Y.; Nakagawa, E., WO 9730966, 1997; Kondo, T.; Haseba, Y.; Koizumi, Y.; Miyazawa, K.; Hachiya, N.; Nakagawa, E., WO 9632365, 1996; Kondo, T.; Matsui, S.; Koizumi, Y.; Shibata, K.; Haseba, Y.; Hachiya, N.; Nakagawa, E.; Miyazawa, K., EP 738709, 1996; Tachibana, T.; Inoue, K., JP 04282354, 1992; Tachibana, T.; Inoue, K., JP 04300681, 1992; Tachibana, T.; Inoue, K., JP 04279560, 1992; Gray, G. W.; Hird, M.; Lacey, D.; Jenner, J. A.; Clemitson, R.; Toyne, K. J.; Cates, D.; Sage, I. C., GB 2232156, 1990.
- [2] Nerenz, F.; Kanschik-Conradsen, A., DE 10227809, 2004; Takechi, N.; Fukai, Y., JP 2000/309555; Kondo, H.; Yagi, M.; Mori, K.; Itakura, K.; Mihashi, S.; Yamaguchi, A.; Hagiwara, T., JP 02157248, 1990; Gray, G. W.; Lacey, D.; Toyne, K. J.; Hird, M.; McDonnell, D. G., WO 8908102, 1989; Gray, G. W.; Hird, M.; Lacey, D.; Toyne, K. J., Mol. Cryst. Liq. Syst. 172, 165-189, 1989.
- [3] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd ed.; Pergamon Press: New York, 1994.
- [4] Sugita, N.; Sato, M.; Watanabe, T., JP 06100484, 1994; Butler, A. R., J. Chem. Edu., 48, 508, 1971; Baird, W. C. Jr.; Surridge, J. H., J. Org. Chem., 10, 3436-3442, 1970; March, J., Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., pp 478-479; Wiley-Interscience: New York, 1985.
- [5] Yang, Z-Y.; Burton, D. B., Tetrahedron Lett., 31, 1369, 1990; Crombie, L.; Horsham, M. A.; Blade, R. J., Tetrahedron Lett., 28, 4879, 1987.

송 정 섭(Jeong-Sup Song)

[정회원]



- 1983년 2월 : 서울대학교 화학교육과 (공학사)
- 1984년 8월 : 한국과학기술원 화학과 (이학석사)
- 1990년 12월 : 펜실바니아 주립대학교 화학과 (이학박사)
- 1995년 3월 ~ 현재: 선문대학교 화학과 부교수

<관심분야>  
유기금속화학, 전자재료