

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 309/10

(45) 공고일자 1997년07월11일
(11) 공고번호 97-011461

(21) 출원번호	특1992-0025150	(65) 공개번호	특1993-0012742
(22) 출원일자	1992년12월23일	(43) 공개일자	1993년07월21일
(30) 우선권 주장	91-344802 1991년12월26일 일본(JP) 가시마 세끼유 가부시끼가이샤 고하다 하지로 일본국 도오교도 치요다구 기오이쵸 3-6		

(72) 발명자	나메가와 마사아끼 일본국 이바라끼겐 가시마군 가미스쵸 도우와다 4 가시마 세끼유 가부시 끼가이샤 내 나유끼 신이찌 일본국 이바라끼겐 가시마군 가미스쵸 도우와다 4 가시마 세끼유 가부시 끼가이샤 내 이또 게이조 일본국 이바라끼겐 가시마군 가미스쵸 도우와다 4 가시마 세끼유 가부시 끼가이샤 내 다께다 미쓰노리 일본국 이바라끼겐 가시마군 가미스쵸 도우와다 4 가시마 세끼유 가부시 끼가이샤 내 무라야마 요시노부 일본국 이바라끼겐 가시마군 가미스쵸 도우와다 4 가시마 세끼유 가부시 끼가이샤 내
(74) 대리인	남계영

심사관 : 정진수 (책자공보 제5115호)

(54) 광학활성의 불소함유 화합물

요약

요약없음

명세서

[발명의 명칭]

광학활성의 불소함유 화합물

[발명의 상세한 설명]

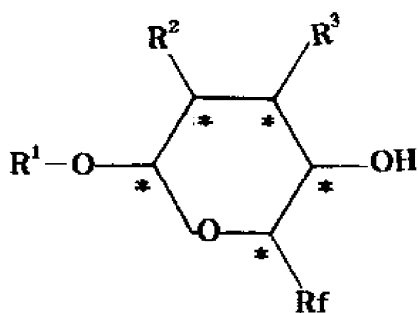
본 발명은 광학활성의 불소함유 화합물에 관한 것이며, 더 상세하게는 각종 화학약품, 공업약품, 강유전성액정의 완료로서 유용한 광학활성의 불소함유 화합물에 관한 것이다.

근년에 액정의 이용이 증대함과 동시에 새로운 구조를 갖는 액정의 개발이 요구되고 있다.

이제까지의 본 발명자들의 연구 그룹은 이들 액정으로서 이용할 수 있는 각종의 광학활성의 불소함유 화합물의 개발에 성공하고 있다.(일본국 특개소 64-83074호 공보, 일본국 특개평 1-163143호 공보, 동 1-233243호 공보, 동 1-233244호 공보, 동 2-49743호 공보, 동 2-16725호 공보, 동 2-232208호 공보, 동 2-232209호 공보등) 이와같은 상황하에서 본 발명자들은 다시 또 새로운 형태의 액정으로서 유망한 테트라 히드로피란 고리를 갖는 신규의 활성 화합물을 개발하는 것을 목적으로 해서 예의 연구를 거듭했다.

이 결과 테트라히드로피란 고리상의 비대칭 탄소원자에 그 자체로 큰 전자흡수성을 갖는, 플루오르 알킬기를 갖는 신규화합물이 상기한 목적에 적합한 것을 발견했다.

본 발명은 그러한 발견에 기초해서 완성한 것이다. 즉, 본 발명은 하기 일반식(I)



[식중, R_f는 탄소수 1또는 2의 플루오르 알킬기를 나타내고, R¹, R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1-15의 곧은 사슬 또는 분지사슬 알킬기, 탄소수 2-15의 알케닐기, 또는 탄소수 7-10의 아랄킬기를 나타내고, *는 비대칭 탄소를 나타낸다.]로 표시되는 광학활성의 불소 함유 화합물을 제공하는 것이다.

일반식(I)에 있어서, 상기와 같이 R_f는 탄소수 1 또는 2의 플루오르 알킬기를 나타내고, 구체적으로는 트리 플루오르 메틸기, 디플루오르 메틸기, 클로로디플루오르 메틸기, 펜타플루오르 메틸기 등이며, 바람직하게는 트리플루오르 메틸기이다.

또, R¹, R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소원자 탄소수 1-15의 곧은 사슬 또는 분지사슬 알킬기, 탄소수 2-15의 알케닐기, 또는 탄소수 7-10의 아랄킬기를 나타낸다.

여기서 탄소수 1-15의 곧은사슬 또는 분지사슬 알킬기로서는 예를들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 1-메틸부틸기, n-헥실기, n-헵틸기, 1-메틸헵틸기, n-옥틸기, 1-메틸헵틸기, 1-메틸옥틸기, n-노닐기, 1-메틸옥틸기, 1-메틸노닐기, n-데실기, n-운데실기, n-도데실기, n-트리데실기, n-테트라데실기, n-펜타데실기 등을 들 수가 있다.

또, 탄소수 1-15의 알케닐기로서는 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 2-메틸알릴기, 1-펜테닐기, 1-헥세닐기, 1-헵테닐기, 1-옥테닐기, 2-옥테닐기, 1-노네닐기, 2-노네닐기, 1-데세닐기, 2-데세닐기, 1-운데세닐기, 2-운데세닐기, 1-도데세닐기, 2-도데세닐기, 1-트리데세닐기, 2-트리데세닐기, 1-테트라데세닐기, 2-테트라세세닐기, 1-펜타데세닐기, 2-펜타데세닐기 등을 들 수 있다.

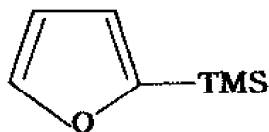
다시 또 탄소수 7-10의 아랄킬기로서는 벤질기, 페네틸기, 페닐프로필기, 페닐부틸기 등을 들 수가 있다.

본 발명에 의한 일반식(I)의 화합물은 각종의 방법으로 제조할 수 있지만 예를들면 다음의 공정으로 제조할 수 있다.

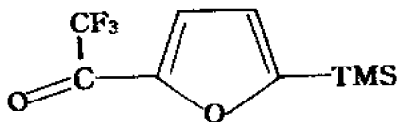
예를들면, (1) R_f=CF₃ R²=R³=수소의 경우 :

반응 A

푸란을 실릴화해서 하기 일반식(II)



[식중, TMS는 트리메틸실릴기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물을 얻고, 이 화합물을 다시 또 트리플루오르 아세틸화해서 하기하는 일반식(III)

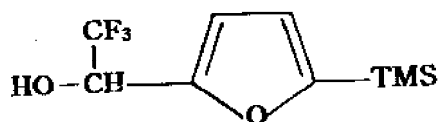


로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르 등의 용매를 사용하고, 유기 리튬 화합물 예를들면 n-부틸리튬과 트리메틸 실릴 클로라이드를 사용해서 실릴화한 후 상기한 부틸리튬과 트리플루오르 초산에틸을 사용해서 트리플루오르 아세틸화 하므로써 -78℃-0℃의 온도에서 행할 수가 있다.

반응 B

얻어진 일반식(III)의 화합물을 통상의 방법으로 환원시켜서 하기하는 일반식(IV).



[식중, TMS는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

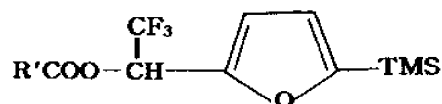
이 반응은 환원제로서 예를들면 수소화 붕소 나트륨, 수소화 알루미늄 리튬, 염화 제2주석등을 사용해서 행할 수 있다.

얻어진 일반식(IV)의 화합물을 산클로라이드와 반응시켜서 아실화한다.

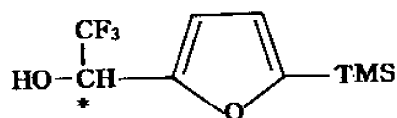
여기서 아실화제로서 사용되는 산클로라이드는 구체적으로는 염화 아세틸, 염화 프로피오닐, 이소부틸로일, 염화 옥타노일, 염화 벤조일 등이다.

반응 C

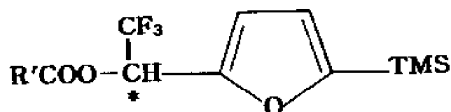
얻어진 하기 일반식(V)



[식중, R'CO는 아실기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물을 효소를 사용해서 비대칭 가수분해 하므로서 하기 일반식(VI)



[식중, TMS 및 *는 상기한 바와 같다.]로 표시되는 광학활성의 알코올 및 일반식(VIa)



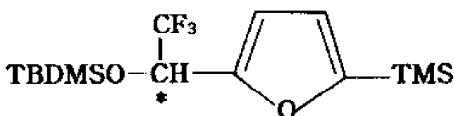
[식중, R'CO, TMS 및 *는 전기한 바와같이.]로 표시되는 광학활성의 에스테르를 얻는다.

이 반응에 사용되는 효소로서는 소위 가수분해 효소이면 각종의 것을 사용할 수가 있고, 예를들면 리파아제 PS, 리파아제 MY, 리파아제 OF 셀룰라아제 등을 들 수 있다.

상기한 일반식(VIa)로 표시되는 에스테르는 화학적 가수분해 및 별도의 효소에 의한 비대칭 가수분해에 의해 일반식(VI)으로 표시되는 알코올과 거울상과의 관계에 있는 광학활성 알코올로 변환시킬 수가 있다.

반응 D

다음에 이와같이 해서 얻어진 일반식(VI)으로 표시되는 알코올을 실릴화해서 하기하는 일반식(VII)

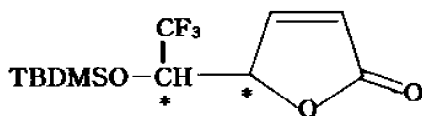


[식중, TBDMS는 t-부틸디메틸 실릴기를 나타낸다. TMS 및 *는 전기한 바와같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 실릴화제로서 t-부틸 디메틸 실릴클로라이드를 사용해서 사용할 수가 있다.

반응 E

얻어진 일반식(VII)로 표시되는 실릴유도체를 산화해서 하기하는 일반식(VIII)



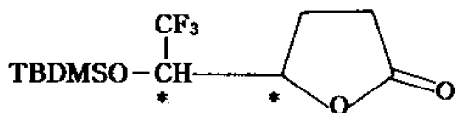
[식중, TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 산화제로서 예를들면 모노퍼옥시 프탈산 마그네슘염 과산화수소를 사용해서 초산 클로로포름드의 용매중에서 행할 수가 있다.

또, 이 반응에서는 디아스테레오머 혼합물을 얻지만 이들 화합물은 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용이하게 분리할 수가 있다.

반응 F

얻어진 일반식(VIII)로 표시되는 화합물을 통상 방법에 의해 수소 첨가해서 하기하는 일반식(IX)

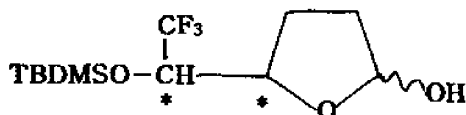


[식중, TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

여기서 수소첨가는 용매로서 예를들면, 에탄올, 메탄올, 헥산, 초산에틸, 벤젠, 톨루엔등을 사용하고 촉매로서 팔라듐 숏을 사용하여 수소분위기하에서 행할 수가 있다.

반응 G

얻어진 일반식(IX)로 표시되는 락톤 유도체를 환원시켜서 하기하는 일반식(X)

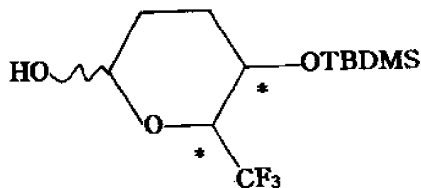


[식중, TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

여기서, 환원제로서는 예를들면 수소화 디이소부틸 알루미늄을 사용해서 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란등의 용매중 20-78℃에서 행할 수가 있다.

반응 H

이어서, 이와같이 해서 얻어진 일반식(X)으로 표시되는 r-락톤을 염기로 처리해서 하기 일반식(IX)

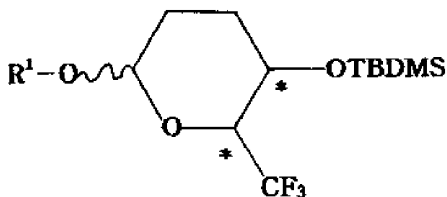


[식중, TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 염기로서 칼륨-t-부톡시드 등을 사용해서 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등의 용매중-20-78℃에서 행할 수가 있다.

반응 I

얻어진 일반식(IX)로 표시되는 δ-락톤을 산촉매하에서 일반식 R¹OH(식중, R¹은 전기한 바와 같다.)로 표시되는 알코올과 반응시켜 하기하는 일반식(XII)

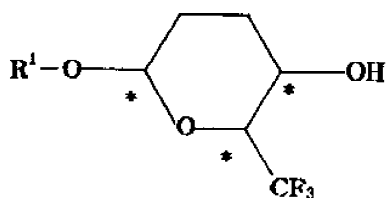


[식중, TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 알코올 용매중 산촉매로서 예를들면 P-톨루엔 술폰산 등을 사용해서 0-50℃에서 행할 수가 있다.

반응 J

다시 또 얻어진 일반식(XII)로 표시되는 화합물의 탈실릴화를 행하면 하기하는 일반식(XIII)



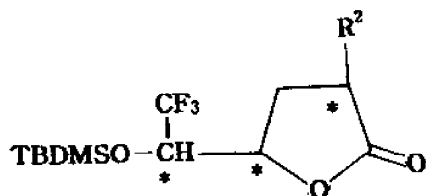
[식중, R^1 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 목적하는 광학활성의 불소함유 화합물을 얻을 수 있다.

이 탈실릴화는 예를들면 히드로푸란 용매중에서 촉매로서 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오르 화물을 사용하여 0-50℃에서 행할 수가 있다.

또, 상기한 일반식(X)을 얻는 반응에서 생성되는 2종류의 디아스테레오머는 이 단계에 있어서 실리카겔칼럼 크로마토그래피에 의해 용이하게 분리할 수가 있다.

(2). $Rf=CF_3R^3$ =수소의 경우 :

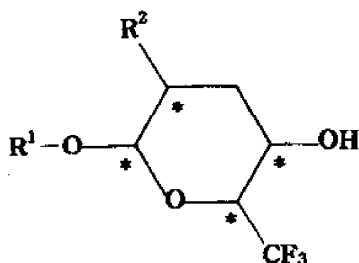
상기한 (1)의 반응 F에서 얻어진 일반식(IX)로 표시되는 화합물을 일반식 R^2X (식중, R^2 는 전기한 바와 같다. X는 할로겐을 나타낸다)로 표시되는 알킬할라이드, 아랄킬 할라이드 또는 알케닐 할라이드 등을 반응시켜서 하기 일반식(XIV)



[식중, R^2TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 테트라히드로푸란 에테르 등의 용매중에서 -78℃로 *n*-부틸리튬과 유기염기(헥사메틸 디실라잔 디이소프로필 아민)등을 사용해서 행할 수가 있다.

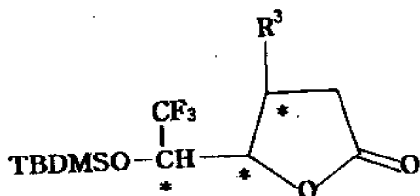
다음에 얻어진 일반식(XIV)로 표시되는 화합물을 상기한 (1)의 반응 G 이후에 투입하므로써 하기하는 일반식(XV)



[식중, R^1 , R^2 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 목적으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물을 얻을 수가 있다.

(3). $Rf=CF_3R^3$ =수소의 경우 :

상기한 (1)의 반응 E에서 얻어진 일반식(VIII)로 표시되는 화합물을 일반식 R^3X (식중, R^3 은 전기한 바와 같다. X는 할로겐을 나타낸다)로 표시되는 알킬할라이드 아랄킬 할라이드 또는 알케닐 할라이드 등과 반응시켜서 하기한 일반식(XVI)

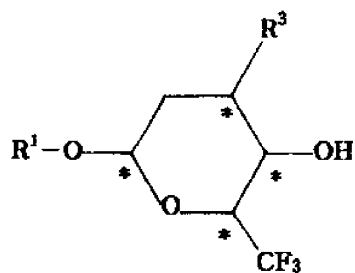


[식중, R^3TBDMS 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 화합물을 얻는다.

이 반응은 유기동시약 예를들면 디-*n*-부틸동 리튬등을 사용하고, -78℃에서 행할 수가 있다.

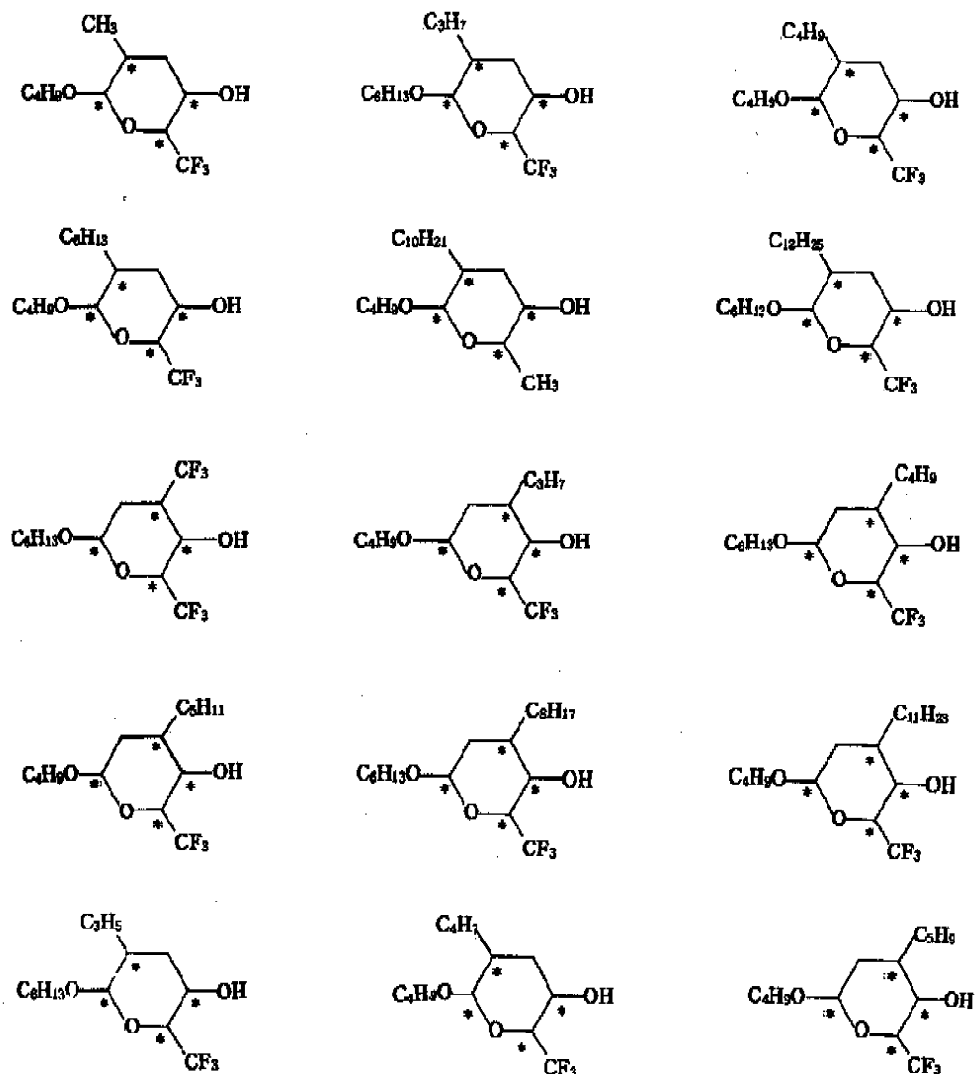
또, 이 반응에서는 디아스테레오머 혼합물은 얻어지지 않고, 안티형 화합물만이 생성된다.

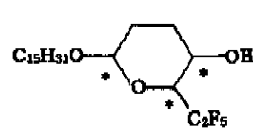
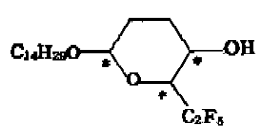
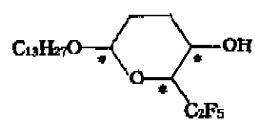
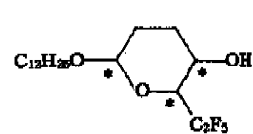
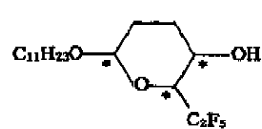
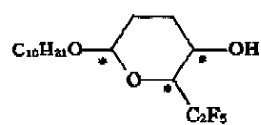
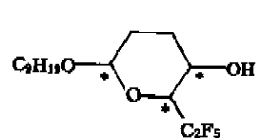
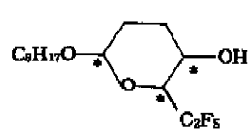
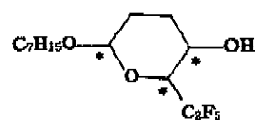
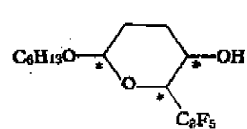
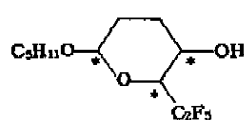
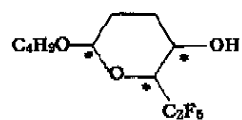
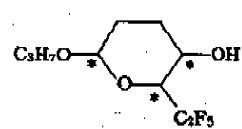
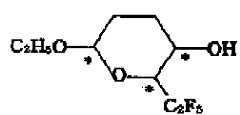
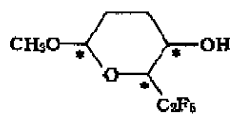
다음에 얻어진 일반식(XVI)으로 표시되는 화합물을 상기한(1)의 반응 G이후로 투입함으로써 하기의 일반식(XVII)

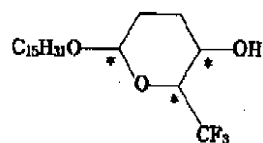
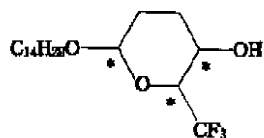
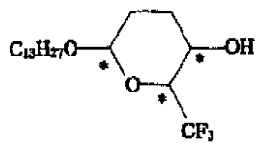
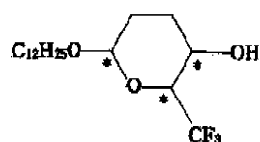
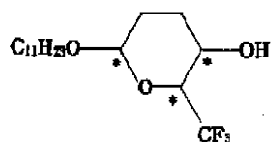
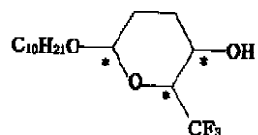
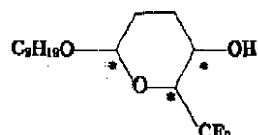
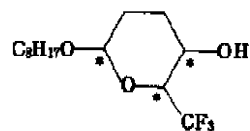
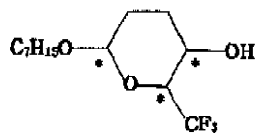
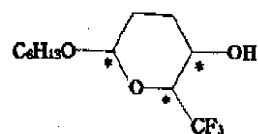
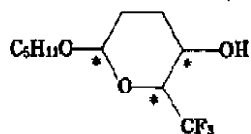
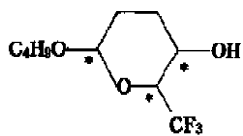
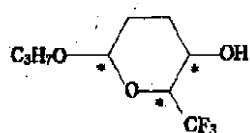
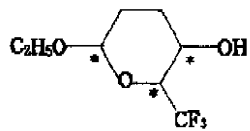
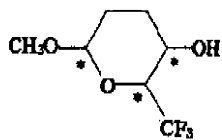


[식중, R^1 , R^3 및 *는 전기한 바와 같다.]로 표시되는 목적하는 광학활성의 불소함유 화합물을 얻을 수가 있다.

이상과 같이해서 얻어지는 본 발명의 일반식(1)로 표시되는 화합물의 대표적인 것으로서는 예를들면,





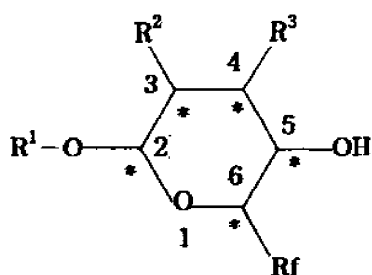


등을 들 수가 있다.

실시에

다음에 실시예에 기초해서 본 발명을 다시 또 구체적으로 설명하지만 본 발명은 여기에 한정되는 것은 아니다.

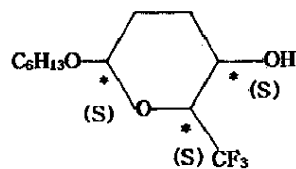
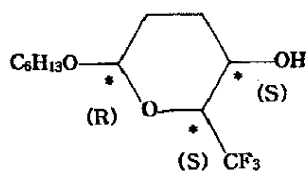
또, 다음의 각 예에 있어서, 본 발명의 일반식(1)로 표시되는 광학활성 화합물의 R,S 표시는 하기의 식



의 위치 번호에 기초해서 행하였다.

실시예 1

(2R,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오로메틸-2-헥실옥시-5-히드록시 피란 및 (2S,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-5-히드록시 피란의 합성.



(a). 질소 분위기하 푸란 13.6g(200m mol)을 테트라히드로푸란 150mℓ에 첨가하고, 1.5몰/ℓ의 n-부틸리튬 헥산용액 133mℓ(200m mol)를 -20℃에서 적하시키고, 1시간 반응시켰다.

다음에 트리메틸 실리 클로라이드 2.17g(200m mol)을 적하시키고, -20℃에서 1시간 교반했다.

1.5몰/ℓ의 n-부틸리튬 헥산 용액 133mℓ(200m mol)을 첨가하여, -20℃에서 1시간 반응시킨 후 -78℃에서 트리플루오로 초산에틸 28.4g(200m mol)을 적하시키고, -78℃에서 1시간 실온에서 다시 또 1시간 반응시켰다. 이 반응 용액에 3N의 염산을 첨가해서 반응을 정지시키고, 초산에틸로 추출했다.

이어서, 포화 탄산수소 나트륨 용액 포화 식염수로 순차로 세정시키고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다.

초산에틸을 감압 제거하고, 푸란 유도체의 조생성물을 얻었다.

(b). 건조 에탄올 100mℓ에 수소화 붕소나트륨 2.3g(60m mol)을 첨가하여 상기한 반응에서 얻은 푸란 유도체의 조생성물을 0℃에서 30분간에 걸쳐서 적하시켰다. 실온에서 2시간 반응시킨 후 에탄올을 감압 제거하고 3N의 염산을 첨가해서 반응을 정지시키고, 초산에틸에 의해 추출했다.

이어서 포화 탄산수소나트륨 포화 식염수로 순차로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다.

초산에틸을 감압 제거한 후 감압 증류를 행하고, 알코올 화합물 40.5g(170m mol)을 얻었다.

(c). 염화메틸렌 200mℓ에 상기한 (b)의 반응에서 얻어진 알코올 화합물 23.8g(100m mol)과 피리딘 8.9mℓ(110m mol)을 첨가하고, 0℃에서 염화 아세틸 8.6g(110m mol)을 적하시키고, 실온에서 12시간 반응시켰다.

이어서 3N의 염산을 첨가해서 반응을 정지시키고 염화 메틸렌으로 추출했다.

그후 포화 탄산수소 나트륨 용액 증류수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다.

염화 메틸렌으로 감압 제거시킨 후 감압 증류를 행하여 에스테르 화합물 27.5g(98m mol)을 얻었다.

(d). 증류수 1000mℓ에 상기한 반응에 의해 상기한 에스테르 화합물 28.0g(110m mol)을 첨가해서 미 니자형 발효기 중에서 40℃에서 교반했다.

리파아제 PS를 20g을 첨가하고, 20시간 반응시켰다.

3N의 염산을 첨가하고 0℃로 냉각시켜서 반응을 정지시키고, 셀라이트에 의해 여과시켰다.

여과액을 초산에틸에 의해, 추출하고, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 초산에틸을 감압 제거했다.

이어서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리 정제해서 광학활성 알코올 화합물 11.7g(49m mol)과 광학활성 에스테르 화합물 13.2g(47m mol)을 얻었다.

또한, 얻어진 알코올 화합물의 광학순도는 97.5% e.e였다.

(e). 상기한 반응에서 얻어진 광학활성 알코올 화합물 11.7g(49m mol)을 염화메틸렌 100mℓ에 용해시켜 이미다졸 4.0g(59m mol)과 t-부틸 디메틸 실릴 클로라이드 8.9g(59m mol)을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하여 실온에서 16시간 반응시켰다.

증류수를 첨가하여 반응을 정지시키고 염화 메틸렌에 의해 추출했다. 이어서 증류수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 염화메틸렌을 감압 제거한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리 정제해서 실릴에테르 화합물 16.6g(47m mol)을 얻었다.

(f). 질소 분위기하에서 초산 120mℓ에 상기한 반응에서 얻어진 실릴에스테르 화합물 14.1g(40m mol) 및 모노퍼옥시 프탈산 마그네슘 23.2g(60m mol)을 첨가하고, 80℃에서 12시간 반응시켰다.

초산을 감압 제거한 후 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고 초산에틸에 의해 추출했다.

이어서, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 초산에틸을 감압 제거한후 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리 정제하여 (4S,1'S)부테놀리드 화합물 4.7g(16m mol) 및 (4R,1'S)부테놀리드 화합물 3.0g(10m mol)을 얻었다. 또한 4.2g(12m mol)의 원료로 회수되었다.

(g). 상기한 반응에서 얻어진 (4S,1'S) 및 (4R,1'S)부테놀리드 화합물 13.6g(46m mol)을 분리하지 않고, 에탄올 40mℓ에 용해시켜 10% Pd/C(Pd 10중량% 함유) 1.4g을 첨가하고 수소 분위기하에서 실온에서 15시간 반응시켰다.

반응용액을 여과시키고, 용매를 감압 제거한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제해서 (4S,1'S)부타놀리드 화합물 8.2g(29m mol) 및 (4R,1'S)부타놀리드 화합물 3.6g(12m mol)을 얻었다.

(h). 질소 분위기하에 디에틸 에테르 40mℓ에 상기한 반응에 의해 얻어진 (4S,1'S)부타놀리드 화합물 7.5g(25m mol)을 첨가하여 -78℃로 수소화 디이소부틸 알루미늄의 0.93mol/ℓ n-헥산용액 32mℓ(30mmol)을 적하시키고, 3시간 반응시켰다.

증류수를 첨가해서 반응을 정지시키고, 1N의 염산을 첨가하여 중화시킨 후 디에틸 에테르로 추출했다.

포화 식염수로 세정후 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 디에틸에테르를 감압 제거했다.

이어서, 실라카겔 크로마토그래피로 정제해서 락툴화합물 7.3g(24m mol)을 얻었다.

(i). 질소분위기하 테트라히드로푸란 50mℓ에 상기한 반응에 의해 얻어진 락툴화합물 7.3g(24m mol)

을 첨가하고, -78°C 로 칼륨-*t*-부톡시드 3.0g(27mmol)의 테트라히드로푸란 10mL 용액을 적하시키고, 3시간 반응시켰다.

중류수를 첨가하여 반응을 정지시키고, 1N의 염산을 첨가해서 중화시킨 후 디에틸 에테르로 추출했다.

포화 식염수로 세정후 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 디에틸 에테르를 감압제거했다.

이어서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제해서 피라노스 화합물 6.4g(21mmol)을 얻었다.

(j). 상기한 반응에서 얻어진 피라노스 화합물 6.4g(21mmol)을 헥산을 40mL에 용해시켜 *p*-톨루엔 술폰산 0.1g을 첨가하고, 실온에서 18시간 반응시켰다.

이 반응 용액을 그대로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제해서 아세탈 화합물 8.0g(21mmol)을 얻었다.

또, 얻어진 화합물은 디아스테레오머 혼합물이지만 분리하지 않고 다음의 반응에 사용했다.

(k). 상기한 반응에 의해 얻어진 아세탈 화합물 8.0g(21mmol)을 테트라히드로푸란 20mL에 용해시켜 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오르 화물의 1.0몰/테트라히드로푸란 용액 10mL를 첨가해서 0°C 에서 1시간 실온에서 40시간 반응시켰다. 중류수를 첨가해서 반응을 정지시키고, 디에틸 에테르로 추출했다. 다음에 포화식염수로 세정해서 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 디에틸 에테르를 감압 제거한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제해서 목적으로 하는 (2R,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-5-히드록시피란 3.0(11mmol) 및 (2S,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-5-히드록시피란 2.3g(8mmol)을 얻었다.

얻어진 화합물의 물리적 성질을 다음에 나타낸다.

① (2R,5S,6S)체

분자식 : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$

$^1\text{H-NMR}$ (양성자 핵자가 공명법) : δ (ppm), 0.88(t, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.39(m, 6H), 1.50-1.71(m, 4H), 1.83-2.04(m, 2H), 2.13-2.22(m, 1H), 3.46(dt $J=9.4, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.66(dq $J=8.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.93(m, 2H), 4.52(dd $J=2.0, 8.7\text{Hz}$, 1H)

$^{19}\text{F-NMR}$ (동위체 불소에 의한 핵자가 공명법 기준 : CFCl_3) : δ (ppm), -75.13(d, $J=6.3\text{Hz}$)

IR(적외선 흡수 : Cm^{-1}) : 3450, 1275, 1170, 1.145, 1090, 940

질량분석 $m/e(\text{M}^+ + \text{H})$

계산치 271, 1521

실측치 271, 1512

$[\alpha]_D^{25} = -36.0^{\circ}$ (C(농도))=1.05. 용매 : 메탄올)

② (2R,5S,6S)체

분자식 : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm), 0.90(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.45(m, 6H), 1.52-1.67(m, 2H), 1.76-2.00(m, 5H), 3.42(dt $J=9.7, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.68(dt $J=9.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.98(m, 2H), 4.86(m, 1H)

$^{19}\text{F-NMR}$ (기준 : CFCl_3) : δ (ppm), -75.17(d, $J=6.2\text{Hz}$)

IR(Cm^{-1}) : 2, 400, 1270, 1175, 1130, 1045, 945

질량분석 $m/e(\text{M}^+ + \text{H})$

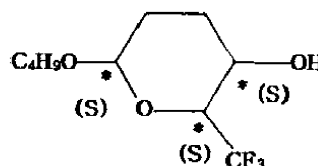
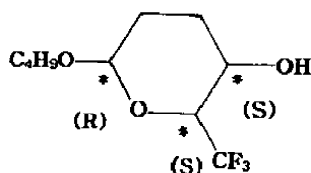
계산치 271, 1521

실측치 271, 1493

$[\alpha]_D^{25} = +86.5^{\circ}$ (C(농도))=1.08 용매 : 메탄올)

실시예 2

(2R,5S,6S)-테트라히드로-2-부톡시-6-트리플루오르메틸-5-히드록시피란 및 (2S,5S,6S)-테트라히드로-2-부톡시-6-트리플루오르메틸-5-히드록시피란의 합성.



(a). 실시예 1의 (i)에서 얻어진 피라노스화합물 1.7g(57m mol)을 부탄올 15mℓ에 용해시켜 실시예 1의 (j)와 같은 조작을 행하여 아세탈 화합물 1.9g(5.3m mol)을 얻었다. 얻어진 화합물은 디아스테레오머 혼합물이지만 분리하지 않고 다음의 반응에 사용했다.

(b). 상기한 반응에서 얻어진 아세탈 화합물 1.9g(5.3m mol)을 사용하여 실시예 1의 (k)와 같은 조작을 행하여 목적으로 하는 (2R,5S,6S)-테트라히드로-2-부톡시-6-트리플루오르메틸-5-히드록시 피란 0.64g(2.6m mol) 및 (2S,5S,6S)-테트라히드로-2-부톡시-6-트리플루오르메틸-5-히드록시피란 0.59g(2.4m mol)을 얻었다. 얻어진 화합물의 물리적 성질을 다음에 나타낸다.

① (2R,5S,6S)체

분자식 : $C_{10}H_{17}F_3O_3$

1H -NMR : δ (ppm), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.45(m, 2H), 1.52-1.65(m, 4H), 1.88-2.22(m, 3H), 3.47(dt J=9.5, 6.8Hz, 1H), 3.67(dt J=9.0, 6.2Hz, 1H), 3.79-3.96(m, 2H), 4.52(dd J=2.0, 8.6Hz, 1H).

^{19}F -NMR(기준 : $CFCl_3$) : δ (ppm), -75.17(d, J=6.3Hz)

IR(Cm^{-1}) : 3, 450, 1270, 1170, 1145, 1090, 940

질량분석 $m/e(M^+H)$

계산치 243, 1208

실측치 243, 1204

$[\alpha]_D^{25} = -40.8^\circ$ (C(농도)=1.07 용매 : 메탄올)

② (2R,5S,6S)체

분자식 : $C_{10}H_{17}F_3O_3$

1H -NMR : δ (ppm), 0.94(t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.47(m, 2H), 1.53-1.66(m, 2H), 2.77-2.03(m, 5H), 3.43(dt J=9.7, 6.3Hz, 1H), 3.69(dt J=9.7, 6.7Hz, 1H), 3.82-3.93(m, 2H), 4.86(m, 1H)

^{19}F -NMR(기준 : $CFCl_3$) : δ (ppm), -75.20(d, J=6.2Hz)

IR(Cm^{-1}) : 3, 400, 1270, 1175, 1135, 1050, 945

질량분석 $m/e(M^+H)$

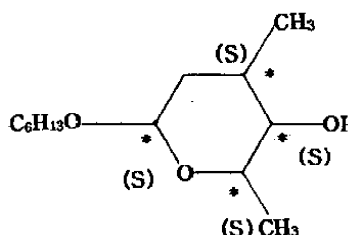
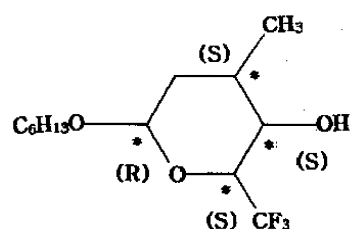
계산치 243, 1208

실측치 243, 1237

$[\alpha]_D^{25} = +101.8^\circ$ (C(농도)=1.06 용매 : 메탄올)

실시예 3

(2S,4S,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-4-메틸-5-히드록시피란 및 (2R,4S,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-4-메틸-5-히드록시 피란의 합성.



(a). 질소분위기에서 테트라히드로푸란 10mℓ에 헥사메틸 디실라진 1.9mℓ(9.3m mol)을 첨가하고, 1.6mol/l의 n-부틸리튬헥산용액 5.2mℓ(8.5m mol)을 -78℃에 적하시키고, 30분간 교반했다.

다음에 실시예 1의 (g)에서 얻어진 (4S,1'S) 부탄올리드 화합물 2.3g(7.7m mol)의 테트라히드로푸란 (10mℓ)용액을 적하시키고, -78℃에서 1시간 반응시킨 후 요오드화 메틸 0.5mℓ(8.5m mol)을 적하시켜서 30분간 반응시켰다.

3N 염산을 첨가하여 반응을 정지시키고, 초산에틸로 추출했다. 포화탄산수소 나트륨 용액 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다.

초산에틸을 감압 제거한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제해서 메틸화합물 1.7g(5.5m mol)을 얻었다. 또한 반응에서는 엔티체 화합물만이 생성되고 신체 혼합물은 확인되지 않았다.

(b). 상기한 반응에 의해 얻어진 메틸화합물을 사용하여 실시예 1의 (h)-(k)와 같은 조작을 행하여 목적으로 하는 (2S,4S,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-4-메틸-5-히드록시피란

0.12g(0.4mmol)과 (2R,4S,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-4-메틸-5-히드록시 메틸 0.12g(0.4mmol)을 얻었다.

얻어진 화합물의 물리적 성질을 다음에 나타낸다.

① (2S,4S,5S,6S)체

분자식 : $C_{13}H_{23}F_3O_3$

1H -NMR : δ (ppm), 0.89(t, J=6.5Hz, 3H), 1.10(d, J=6.9Hz, 3H), 1.20-1.45(m, 6H), 1.48-1.67(m, 3H), 1.85-2.23(m, 3H), 3.42(dt, J=9.6, 6.5Hz, 1H), 3.73(dt, J=9.6, 6.7Hz, 1H), 3.93(dd, J=4.6, 5.7Hz, 1H), 4.07(dg, J=6.0, 7.4Hz, 1H), 4.91(dd, J=4.7, 4.9Hz, 1H)

^{19}F -NMR(기준 : $CFCl_3$) : δ (ppm), -76.01(d, J=7.4Hz)

$[\alpha]_D^{27} = +83.9^\circ$ (C(농도)=0.76 용매 : 메탄올)

② (2R,4S,5S,6S)체

분자식 : $C_{13}H_{23}F_3O_3$

1H -NMR : δ (ppm), 0.88(t, J=6.7Hz, 3H), 0.99(d, J=7.1Hz, 3H), 1.22-1.41(m, 6H), 1.49-1.88(m, 5H), 2.27-2.42(m, 1H), 3.41(dt, J=9.5, 6.9Hz, 1H), 3.84(dt, J=9.5, 6.8Hz, 1H), 3.85-4.05(m, 2H), 4.80(dd, J=3.4, 5.8Hz, 1H)

^{19}F -NMR(기준 : $CFCl_3$) : δ (ppm), -74.69(d, J=7.4Hz)

$[\alpha]_D^{28} = -51.1^\circ$ (C(농도)=0.47 용매 : 메탄올)

실시예 4

(2S,3R,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-3-메틸-5-히드록시피란 및 (2R,3R,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-3-메틸-5-히드록시피란의 합성.



(a). 질소분위기에서 테트라히드로푸란 10ml에 요오드화 제1동 2.7g(14mmol)을 첨가하고, $-78^\circ C$ 에서 1.0mol/l의 메틸리튬에테르 용액 28ml(28mmol)를 천천히 적하시키고, $-78^\circ C$ 에서 30분 실온에서 5분 다시 또 $-78^\circ C$ 에서 30분 반응시켰다. 트리플루오르 보란에테르 착물 3, 5ml(14mmol)을 첨가하고, $-78^\circ C$ 에서 30분간 교반했다.

다음에 실시예 1(f)에서 얻어진(4S,1'S)부테놀리드 화합물 2.1g(7.0mmol)의 테트라히드로푸란(5ml)용액을 적하시키고, $-78^\circ C$ 에서 3시간 반응시켰다.

희석암모니아수를 첨가해서 반응을 정지시키고, 초산에틸로 추출했다. 티오황산 나트륨 용액 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다.

초산에틸을 감압 제거하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리정제하므로써 메틸 화합물 1.7g(5.5mmol)을 얻었다.

(b). 상기 반응에 의해 얻어진 메틸 화합물을 사용하여 실시예 1의 (h)-(k)와 같이 조작을 행하여 목적으로 하는(2S,3R,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-3-메틸-5-히드록시피란 0.19g(0.7mmol)과 (2R,3R,5S,6S)-테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-3-메틸-5-히드록시 피란을 0.19g(0.7mmol)을 얻었다.

얻어진 화합물의 물리적 성질을 다음에 나타낸다.

① (2S,3R,5S,6S)체

분자식 : $C_{13}H_{23}F_3O_3$

1H -NMR : δ (ppm), 0.90(t, J=6.8Hz, 3H), 0.93(d, J=6.6Hz, 3H), 1.18-1.44(m, 6H), 1.52-1.71(m, 3H), 1.82-1.99(m, 3H), 3.39(dt, J=9.7, 6.5Hz, 1H), 3.70(dt, J=9.7, 6.5Hz, 1H), 3.79-3.92(m, 2H), 4.62(d, J=3.0Hz, 1H)

^{19}F -NMR(기준 : $CFCl_3$) : δ (ppm)

IR(cm^{-1}) : 3, 400, 1270, 1.180, 1.130

$[\alpha]_D^{25} = +97.4^\circ$ (C(농도)=0.79 용매 : 메탄올)

② (2R,3R,5S,6S)체

분자식 : $C_{13}H_{23}F_3O_3$

1H -NMR : δ (ppm), 0.89(t, J=6.7Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 3H), 1.19-1.46(m, 6H), 1.52-1.86(m, 3H), 1.90-1.99(m, 1H), 2.08-2.19(m, 1H), 3.44(dt, J=9.6, 6.8Hz, 1H), 3.63(dq, J=9.2, 6.1Hz, 1H), 3.84-3.93(m, 2H), 4.09(d, J=8.4Hz, 1H)

^{19}F -NMR(기준 : $CFCl_3$) : δ (ppm), -75.10(d, J=6.1Hz)

IR(Cm^{-1}) : 3, 400, 1275, 1.170, 1.010

$[\alpha]_D^{27} = -47.9^\circ$ (C(농도)=0.74 용매 : 메탄올)

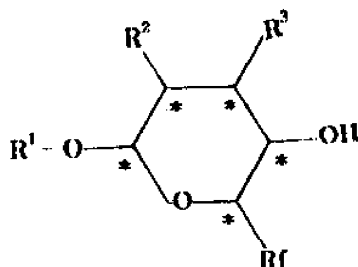
본 발명에 의하면 테트라히드로피란 고리상의 비대칭 탄소원자에 그 자체로 큰 전자흡인성을 갖는 플루오르 알킬기를 갖는 신규의 화합물이 얻어진다.

따라서, 본 발명의 광학활성의 불소함유 화합물은 효소저해제, 생물활성 물질항암제 및 강유전성 액정등의 원료로서 광범한 이용이 기대된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(I)



[식중, Rf는 탄소수 1또는 3의 플루오르 알킬기를 나타내고, R^1 , R^2 , 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1-15의 곧은 사슬 또는 분지사슬 알킬기, 탄소수 2-15의 알케닐기 또는 탄소수 7-10의 아릴킬기를 나타내고, *는 비대칭 탄소원자를 나타낸다.]로 표시되는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, Rf가 트리플루오르메틸기, 디플루오르메틸기, 클로로디플루오르메틸기, 펜타플루오르메틸기 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Rf가 트리플루오르메틸기인 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2, R^3 가 수소원자인 것을 특징으로하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2 가 수소원자인 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^3 이 수소원자인 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 화합물이 테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-5-히드록시 피란으로 구성된 것을 특징으로하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 화합물이 테트라히드로-2-부톡시-6-트리플루오르 메틸-5-히드록시피란으로 구성된 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 화합물이 테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-4-메틸-5-히드록시피란으로 구성된 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 화합물이 테트라히드로-6-트리플루오르메틸-2-헥실옥시-3-메틸-5-히드록시 피란으로 구성된 것을 특징으로 하는 광학활성의 불소함유 화합물.