



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0131129
(43) 공개일자 2016년11월15일

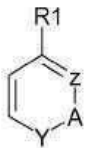
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/36 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
C07D 213/803 (2006.01) *C07D 231/12* (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01) *C07D 235/06* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 239/36 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7031136(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년09월25일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2011-7009786
 원출원일자(국제) 2009년09월25일
 심사청구일자 2014년08월25일
- (85) 번역문제출일자 2016년11월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/062462
- (87) 국제공개번호 WO 2010/037688
 국제공개일자 2010년04월08일
- (30) 우선권주장
 08165547.4 2008년09월30일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 솔베이(소시에떼아노님)
 벨기에왕국 비-1120 브룩셀스 튀 드 랑스비크 310
- (72) 발명자
 브라운, 막스
 독일 베테마르크 30900 바를로호 8
- (74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **할로젠화 환형 화합물의 합성 방법**

(57) 요약

화학식(I):



(I)

(식 중, R₁은 할로젠화 알킬기이고,

Z 및 Y는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원자를 나타내고,

A는 Z와 Y 사이의 연결기이며, 환 내에 0, 1, 2 또는 3개의 원자를 포함함)의 환형 화합물을 제조하는 방법으로, 상기 방법은: (a) 화학식 R₁-C(O)-X(여기서, X = 불소, 염소 또는 브롬이고, R₁은 전술된 의미를 가짐)의 산할로젠화물을 화학식(II)CH₂=CH-OR₂(여기서, R₂는 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기임)의 비닐 에테르에 첨가시켜 부가 생성물을 생성하는 단계와, (b) 상기 부가 생성물을 화학식(III) Y-A-Z(여기서, Z, Y 및 A는 전술된 바와 같음)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

C07D 213/803 (2013.01)

C07D 231/12 (2013.01)

C07D 235/04 (2013.01)

C07D 235/06 (2013.01)

C07D 401/12 (2013.01)

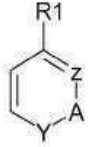
C07D 403/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I):



(식 중, R₁은 할로젠화 알킬기이고,

Z 및 Y는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원자를 나타내고,

A는 Z와 Y 사이의 연결기이며, 환 내에 0, 1, 2 또는 3개의 원자를 포함함)의 환형 화합물을 제조하는 방법으로, 상기 방법은:

(a) 화학식 R₁-C(O)-X(여기서, X = 불소, 염소 또는 브롬이고, R₁은 전술된 의미를 가짐)의 산할로젠화물을 화학식(II)CH₂=CH-OR₂(여기서, R₂는 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기임)의 비닐 에테르에 첨가시켜 부가 생성물을 생성하는 단계와, (b) 상기 부가 생성물을 화학식(III) Y-A-Z(여기서, Z, Y 및 A는 전술된 바와 같음)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식(I)의 환형 화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 할로젠화 환형 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 할로젠화 환형 화합물은 다양한 제초제, 살충제, 진드기 살충제, 농약 등의 제조를 위한 예컨대 중간생성물로 유용하다. 미국 특허출원 US 2006/0128702 A1에는, 4-에톡시-1,1,1-트리플루오로-3-부텐-2-온을 하이드라진 디하이드로클로라이드와 반응시켜 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸(TFPZO)을 합성하는 것에 대해 기재되어 있다. Atherton and Fields, J. Chem. Soc. (C), 1968, p. 1507 - 1513에는 2,2,2-트리플루오로디아조에탄으로부터 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 합성하는 것에 대해 기재되어 있다. TFPZO 화합물은 화학 합성에서 중간생성물로 사용된다. 유럽 특허출원 EP-A-163280에는, TFAH와 EVE의 반응 생성물로부터 2-하이드록시-4-트리플루오로메틸 피리미딘(TFPMO)을 제조하는 것에 대해 개시되어 있다. TFPMO 화합물은 농약으로서의 피리미디닐포스페이트를 생성하기 위한 화학 합성에서 중간생성물로 사용된다.

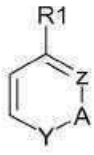
발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명의 목적은 쉽게 입수할 수 있는 출발물질로부터, 할로젠화 환형 화합물, 특히는 양호한 수율과 양호한 생성물 순도를 감안한 할로젠화 질소-함유 헤테로사이클을 제조하는 효율적인 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0004] 따라서 본 발명은 화학식(I):



[0005]

[0006] (식 중, R₁은 할로겐화 알킬기이고,

[0007] Z 및 Y는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원자를 나타내고,

[0008] A는 Z와 Y 사이의 연결기이며, 환(cycle) 내에 0, 1, 2 또는 3개의 원자를 포함함)의 환형 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은:

[0009] (a) 화학식 R₁-C(O)-X(여기서, X = 불소, 염소 또는 브롬이고, R₁은 전술된 의미를 가짐)의 산할로겐화물을 화학식(II)CH₂=CH-OR₂(여기서, R₂는 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기임)의 비닐 에테르에 첨가시켜 부가 생성물(addition product)을 생성하는 단계와, (b) 상기 부가 생성물을 화학식(III) Y-A-Z(여기서, Z, Y 및 A는 전술된 바와 같음)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0010] 놀랍게도, 위에 명시된 바와 같이 산할로겐화물, 특히는 산염화물과 비닐 에테르 간의 부가 생성물이 앞서 상술된 바와 같은 환형 화합물을 생성하기 위한 출발물질로 특히 적합하다는 것이 밝혀졌다. 산할로겐화물과 비닐 에테르를 출발물질로 사용하면 전체 수율이 양호하다. 추가 반응 전에 부가 생성물을 정제시키는 것이 불필요할 수 있다. 특히 할로겐화수소가 존재한다면 부가 생성물은 화학식(III)의 화합물과의 반응에서 반응 속도를 높일 수 있고, 특히 질소-함유 헤테로사이클이 생성된 경우에는 반응 혼합물로부터 생성된 환형 화합물을 더 용이하게 분리하게 할 수 있다.

[0011] 본 발명에 따른 방법에서, R₁은 바람직하게 1개 이상의, 더 바람직하게는 2개 이상의 불소 원자를 함유한다. 바람직한 일 양상에 의하면, R₁은 퍼플루오로알킬기이다. 종종 R₁은 C1 내지 C3 할로겐화 알킬기이고, 바람직하게는 C1 내지 C3 불소화 알킬기이며, 특히는 전술된 바와 같다. 더 바람직하게 R₁은 특히 CF₃, CF₂H 및 CF₂Cl 중에서 선택되는 C1 불소화 알킬기이다. CF₃기가 더 특히 바람직하다.

[0012] 다른 양상에 의하면, R₁은 바람직하게 1개 이상의, 더 바람직하게는 2개의 불소 원자와 1개 이상의 다른 할로겐 원자를 함유한다. 더 바람직하게 R₁은 특히 CF₂Br 및 CF₂Cl 중에서 선택되는 불소화 C1 알킬기이다.

[0013] 본 발명에 따른 방법에서, X는 종종 Cl 및 Br 중에서 선택되며, 더 바람직하게는 Cl이다.

[0014] 본 발명에 사용되는 산할로겐화물은 예를 들어 할로겐화 전구체 알칸의 광산화 반응에 의해 얻을 수 있으며, 구체적으로 이는 본 출원에 참조로써 통합된 US 5,569,782에 기재된 바와 같다. 구체적으로, 본 발명에서 특히 바람직한 출발물질인 염화 트리플루오로아세틸은 1,1,1-트리플루오로-2,2-디클로로에탄(HCFC-123)의 광산화 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0015] 본 발명에 따른 방법에서, R₂는 종종 C1 내지 C4 알킬기 중에서 선택되며, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 n-부틸기이고, 더 바람직하게는 에틸기이다.

[0016] 따라서, 가장 바람직한 양상에 의하면, 산할로겐화물은 염화트리플루오로아세틸이고; 비닐 에테르는 에틸 비닐 에테르이거나 또는 메틸 비닐 에테르이며, 더 바람직하게는 에틸 비닐 에테르이다.

[0017] 본 발명에 따른 방법에서 Z 및 Y는 독립적으로 산소, 황, 질소 및 탄소 중에서 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 방법은 Z 및 Y 중 하나 이상이 질소일 때 특히 유리한 방식으로 적용된다.

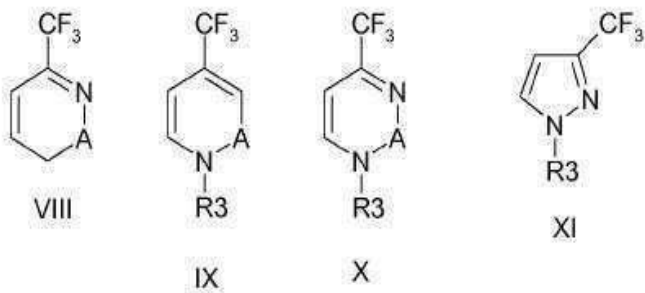
[0018] 화합물 Z-A-Y의 Z 및 Y가 단계(b)의 반응에서 반응가능한 형태로 있는 것이 적절하다고 여겨진다. 예를 들어, 적합하게는, Z 및/또는 Y가 -NH₂, -NHR₃(식 중, R₃은 알킬아릴 또는 아르알킬 잔기이며, 바람직하게는 C1 내지 C6 알킬 또는 그의 할로겐화수소 염), -OH, -SH 및 공여 탄소 원자들, 예를 들어 케토기 또는 에스테르기와 같은 카보닐 관능기에 대해 α-위치에 있는 CH₂기 중에서 선택된다.

[0019] 본 발명에 따른 방법에서, A는 Z 및 Y 사이의 연결기이다. 이러한 연결기는 단순히 공유결합일 수 있으며, A의 경우에는 원자를 함유하지 않는다(0개 원자). 연결기 A는 또한 1, 2 또는 3개의 원자를 함유할 수 있으며, 이들 원자는 A가 화합물(I) 구조의 일부를 형성할 때 고리(환형 원자들)의 일부를 형성하고, A가 화합물(III) 구조의 일부를 형성할 때는 사슬형(즉, Z 및 Y를 연결하는 체인에서) 원자이다. 바람직하게, A는 1 또는 2개의 사슬형/환형 원자, 특히 선택적으로는 치환된 탄소 원자를 포함한다. 후자의 경우에, A가 적합하게는 $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-CH_2-$, $CH_2-C(=O)-$ 및 $-C(=S)-$ 중에서 선택된다.

[0020] 화학식(III)을 갖는 화합물의 특징에는 하이드라진 또는 그의 수화물 또는 염산염(hydrochloride), 우레아, 티오우레아, 말론산 모노아미드(예컨대, 말론산 모노아미드의 메틸- 또는 에틸- 에스테르) 및 말로모노니트릴(2-시아노-아세트산 알킬 에스테르, 예컨대, 메틸- 또는 에틸- 에스테르) 중에서 선택된다.

[0021] 본 발명의 교시는 원하는 환형 화합물과 각 기의 공지된 반응성 및 원자가를 바탕으로 당해 분야의 숙련자가 화학식(I) 및 (III)의 다양한 기들인 R_1 , Z, Y 및 A의 적절한 조합을 선택할 수 있으리라 믿는다.

[0022] 본 발명에 따른 방법은, 더 구체적으로 하기 화학식들:



[0023]

[0024] (식 중, A는 1개의 사슬형/환형 원자, 선택적으로는 치환된 탄소 원자를 포함하며, 후자의 경우에, A가 적합하게는 $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-CH_2-$, $CH_2-C(=O)-$ 및 $-C(=S)-$ 중에서 선택되고; R_3 은 H이거나 또는 C1 내지 C6 알킬임) 중 하나에 대응되는 본 발명에 의한 화학식(I)의 화합물을 제조하는 데 적합하게 사용될 수 있다.

[0025] 본 발명에 따른 방법에서, 단계(b)의 반응은 일반적으로 $-15^\circ C$ 내지 $+80^\circ C$, 바람직하게는 $0^\circ C$ 내지 $+20^\circ C$ 범위에 속하는 온도에서 수행된다.

[0026] 본 발명에 따른 방법에서, 단계(b)의 반응은 비장애(non-hindered) 아민의 존재 하에 수행될 수 있다. 비장애 아민은 비입체 장애기에 결합된 아민 관능기를 함유한 화학 화합물을 가리킨다. 비입체 장애기의 전형적인 예로는, 메틸, 에틸, 프로필 및 n-부틸과 같은 짧은 선형 지방족기가 있다. 비장애 아민의 전형적인 예로는 이룰테면 메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민 및 트리-n-부틸아민이 있다.

[0027] 트리에틸아민이 가장 바람직한 비장애 아민이다.

[0028] 본 발명에 따른 방법에서, 비장애 아민 대 화학식(III)의 화합물의 몰비가 유리하게는 0.5:1 내지 1.7:1이고, 바람직하게 0.6:1 내지 1.5:1이고, 더 바람직하게는 0.8:1 내지 1.2:1이다. 가장 바람직하게, 몰비는 약 1:1이다.

[0029] 본 발명에 따른 방법에서, 단계(b)의 반응은 선택적으로 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다. 이러한 첨가제는 일반적으로 반응매질의 극성을 증가시킨다. 이온성 액체를 첨가제로 적합하게 사용할 수 있다. 첨가제의 전형적인 예는 이룰테면 1,3-디알킬이미다졸리움 염 또는 1,3-디알킬 피리디니움 염이며, 특히는 1-에틸-3-메틸이미다졸리움 트리플루오로메탄설포네이트(EMIMotf)이다. 그 자체로 또는 염 형태로 사용되는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 디아자바이사이클로[5.4.0] 언택-7-엔(DBU) 및 디아자바이사이클로노난(DBN)(예를 들어, 트리플루오로아세트산 염)과 같은 아민 또한 첨가제로 적합하게 사용할 수 있다.

[0030] 본 발명의 목적상, "이온성 액체"이란 용어는 단일염(하나의 양이온 종과 하나의 음이온 종)으로 구성된 균일 조성물을 가리키거나, 또는 둘 이상의 양이온 종 및/또는 둘 이상의 음이온 종을 함유하는 이종 조성물을 가리킬 수 있다.

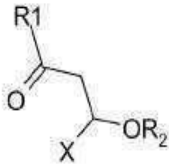
[0031] 본 발명에 따른 방법에서, 단계(b)의 반응은 종종 유기 용매 내에서, 특히는 극성 유기 용매 내에서 수행된다.

메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올이 단계(b)의 반응에서 양호한 결과를 제공한다.

[0032] 메탄올이 특히 바람직하다.

[0033] 적합하게는, 본 발명에 따른 방법이 화학식(I)의 화합물을 단계(b)의 반응매질로부터 고액분리법(예를 들면, 여과법) 또는 증류법에 의해 단리시키는 단계를 더 포함한다.

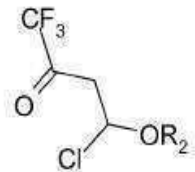
[0034] 본 발명에 따른 방법의 제1 구현예에서, 부가 생성물은 하기 화학식(IV):



[0035]

[0036] (식 중, X, R₁ 및 R₂는 전술된 바와 같음)의 화합물을 포함한다.

[0037] 제1 구현예의 바람직한 일 양상에 의하면, 부가 생성물은 하기 화학식(V):



[0038]

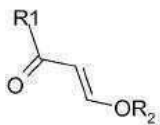
[0039] (식 중, R₂는 전술된 바와 같음)의 화합물을 포함한다.

[0040] 화학식(IV) 및 (V)의 화합물은, 구체적으로는 본 발명에 의한 방법에 따라, 환경 화합물을 형성하기 위한 출발 물질로서 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 환경 화합물을 형성하기 위한 부가 반응에서 화학식(IV) 또는 (V)의 화합물의 시약으로서의 용도에 관한 것이다.

[0041] 부가 생성물이 화학식(IV) 또는 (V)의 화합물을 포함하는 경우, 해당 화합물의 함량은 부가 생성물의 총 중량에 대해 일반적으로 0.1 중량% 이상이다. 종종, 상기 함량은 0.5 중량% 이상이다. 일부 구현예에서는 상기 함량이 10 중량%를 초과하지 않는다.

[0042] 또한 부가 생성물은 본질적으로 화학식(IV) 또는 (V)의 화합물로 이루어질 수 있다. 이 경우에, 해당 화합물의 함량은 부가 생성물의 총 중량에 대해 일반적으로 90 내지 99.9 중량%, 종종 95 내지 99.0 중량%이다.

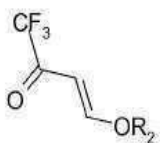
[0043] 본 발명에 따른 방법의 제2 구현예에서, 부가 생성물은 하기 화학식(VI):



[0044]

[0045] (식 중, R₁ 및 R₂는 전술된 바와 같음)의 화합물을 포함한다.

[0046] 제2 구현예의 바람직한 일 양상에 의하면, 부가 생성물은 하기 화학식(VII):



[0047]

[0048] (식 중, R₂는 전술된 바와 같음)의 화합물을 포함한다.

[0049] 바람직하게 화학식(VI) 및 (VII)의 화합물은, (a) 전술한 바와 같이 산할로겐화물을 비닐 에테르에 첨가하여 화학식(IV) 또는 (V)의 화합물을 포함하는 반응 생성물을 얻는 단계와, (b) 할로겐화수소를 제거하여 화학식(VI)

또는 (VII)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 각각 얻을 수 있다. 이러한 반응은 미국 특허 5,708,174에 기재된 바와 같이 염기의 존재 하에서, 또는 미국 특허 7,405,328에 기재된 바와 같이 염기의 부재 하에서(상기 두 미국특허의 전체 내용이 본 출원에 참조로써 통합됨) 수행될 수 있다.

[0050] 부가 생성물이 화학식(VI) 또는 (VII)의 화합물을 포함하는 경우, 해당 화합물의 함량은 부가 생성물의 총 중량에 대해 일반적으로 0.1 중량% 이상이다. 종종, 상기 함량은 0.5 중량% 이상이다. 일부 구현예에서는 상기 함량이 10 중량%를 초과하지 않는다.

[0051] 또한 부가 생성물은 본질적으로 화학식(VI) 또는 (VII)의 화합물로 이루어질 수 있다. 이 경우에, 해당 화합물의 함량은 부가 생성물의 총 중량에 대해 일반적으로 90 내지 99.9 중량%, 종종 95 내지 99.0 중량%이다.

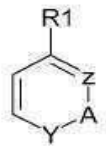
[0052] 본 발명에 따른 방법에서, 부가 생성물은 각각 화학식(IV) 및 (VI)의 화합물의 혼합물이거나, 또는 화학식(VI) 및 (VII)의 화합물의 혼합물일 수 있다. 이러한 경우, 한편으로는 화합물(IV) 및 (V)의 혼합물과 다른 한편으로는 화합물(VI) 및 (VII)의 혼합물 사이의 물비가 일반적으로 0.01 내지 100이며, 바람직하게는 0.1 내지 10이다.

[0053] 특히, 본 발명에 따른 방법에서의 부가 반응이 염기의 부재 하에 수행될 때, 부가 반응(a)로부터의 조 생성물을 반응(b)에 제공하는 것이 가능하다. 전술된 바와 같은 부가 생성물 이외에도, 이러한 조 생성물에는 특히 할로겐화수소, 구체적으로는 염화수소가 함유되어 있을 수 있다.

[0054] 본 발명에 따른 방법의 특징의 일 구현예에서는, HX, 특히 HCl을 단계(b)에 공급한다. 구체적으로는, 단계(a)에서 생성된 이러한 HX, 특히 HCl을 적합하게 단계(b)에 공급할 수 있다.

[0055] 특히 이 구현예에서, 그리고 더 구체적으로는, 추가로 Z 또는 Y 중 하나 이상이 질소인 경우, HX, 특히는 HCl을 첨가시킴으로써 헤테로사이클을 단계(b)의 반응매질로부터 침전시키고, 예를 들면 여과법에 의해 이를 분리시킬 수 있다. HX 첨가는 예를 들어 반응 동안이나 또는 반응후 처리(work-up) 동안에 수행할 수 있다.

[0056] 본 발명은 또한 하기 화학식(I):



[0057]

[0058] (식 중, R₁은 할로겐화 알킬기이고,

[0059] Z 및 Y는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원자를 나타내고,

[0060] A는 Z와 Y 사이의 연결기이며, 환 내에 0, 1, 2 또는 3개의 원자를 포함함)의 환형 화합물을 합성하는 방법에 관한 것으로, 화학식 R₁-C(O)-X(여기서, X = 불소, 염소 또는 브롬이고, R₁은 전술된 의미를 가짐)의 산할로겐화물을 화학식(II)CH₂=CH-OR₂(여기서, R₂는 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기임)의 비닐 에테르에 첨가시킴으로써 얻을 수 있는 부가 생성물을 화학식(III) Y-A-Z(여기서, Z, Y 및 A는 전술된 바와 같음)의 화합물과 할로겐화수소 특히는 염화수소의 존재 하에서 반응시킨다.

[0061] 본 발명에 따른 제조 방법의 기본골격 내에서 전술된 정의들 및 바람직한 예들은 합성 방법에도 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0062] 본 발명의 제조 방법에 따르면 쉽게 입수할 수 있는 출발물질로부터, 할로겐화 환형 화합물, 특히는 양호한 수율과 양호한 생성물 순도를 감안한 할로겐화 질소-함유 헤테로사이클을 효율적으로 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 하기의 실시예들은 본 발명의 범위를 한정하기보다는 본 발명을 더 상세히 설명하고자 함이다.

[0064] 실시예 1

- [0065] 6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온의 제조
- [0066] 기계식 교반기, 환류 응축기 및 적하 깔때기를 구비한 3구 플라스크 내 메탄올 2.2L 중의 우레아 8.74몰 용액에, 몰 동량의 4-에톡시-1,1,1-트리플루오로-3-부텐-2온(ETFBO)을 질소 분위기 하에서 약 3 시간에 걸쳐 적가식으로 첨가하였으며, 이때 ETFBO는 염화트리플루오로아세틸을 에틸 비닐 에테르에 첨가시켜 제조하였다. 반응 혼합물의 온도를 15°C 미만으로 유지하였다. 15분 후, 수득된 냉각 현탁액에 1.35L의 농축 HCl 용액(32%)을 첨가하고, 투명한 용액을 얻었다. 이 용액을 서서히 60°C까지 가열하고 2시간 동안 교반하고 나자, 현탁액이 형성되었다. 밤새 60°C에서 교반하고, 그 후에는 0 내지 5°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과시켰다. 중성 pH에 이를 때까지 잔류물을 물로 세척하고, 그 후에는 헥산(ca. 500 ml)으로 세척하였다. 회전식 증발기 상에서 2L 플라스크 내 감압 하에 밤새 건조한 후, 무색 결정체로서의 6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온을 얻었다. 수율은 1.2 kg(이론적 수율: 85%)이었다.
- [0067] 실시예 2
- [0068] 3-(트리플루오로메틸)1H-피라졸의 제조
- [0069] 기계식 교반기, 환류 응축기 및 적하 깔때기를 구비한 3구 플라스크 내 메탄올 2.2L 중의 하이드라진 하이드로클로라이드 4.4몰 용액에, 몰 동량의 ETFBO를 질소 분위기 하에서 약 4 시간에 걸쳐 적가식으로 첨가하였으며, 이때 ETFBO는 염화트리플루오로아세틸을 에틸 비닐 에테르에 첨가시켜 제조하였다. 반응 혼합물의 온도를 15°C 미만으로 유지하였다. 12 시간 동안 환류시키고 나자, 반응 배치(reaction batch)를 2L 플라스크 내에서 여과하고, 진공 하에 농축시켰다(이상적인 배치를 동일한 조건 하에서 만들었으며, 양쪽 모두의 조 생성물의 수율은 ca. 95%이었음). 그런 후에는, 조합된 조 생성물을 27 mbar에서 쇼트패스(shortpass)-진공 증류법에 의해 정제하였다. 수율은 1105g이었고, 이는 이론적 수율의 92%에 해당한다.
- [0070] 실시예 3
- [0071] CETFBO로부터 6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온의 제조
- [0072] CETFBO의 합성:
- [0073] ca. 2 시간 동안 대략 -30°C에서 냉각된 3구 플라스크 내에서 4.0몰의 염화트리플루오로아세틸을 응축시켰다. 약 2.5 시간 동안 대략 -30°C에서 냉각된 액상의 염화트리플루오로아세틸에 4.0몰의 에틸 비닐 에테르를 적가하였다. HCl을 전혀 제거하지 않고 CETFBO를 양적으로 얻을 수 있었다.
- [0074] 6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온의 합성: 3구 플라스크에 있는 25 mL 메탄올 중의 0.1몰 우레아 교반액에, 0.12몰의 냉각된 CETFBO 용액을 적가하고 온도를 5°C 미만으로 유지하였다. 이렇게 얻은 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 후에는 수득된 갈색 용액을 4, 5 시간 동안 70°C에서 가열하였다. 얼음조에서 용액을 냉각시켜 얼은 베이지색 결정체로서의 6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온을 얻었으며, 이를 물로 여과 및 세척하였다. 감압 하에 회전식 증발기 상에서 건조시킨 후, 82%의 수율로 6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온을 얻었다.
- [0075] 실시예 4
- [0076] 3-피리딘카복실산, 1, 2-디하이드로-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-에틸 에스테르(MTFPMOC)의 제조
- [0077] 얼음냉각된 트리에틸아민(420 mmol)에, 420 mmol의 메틸말론아미드(MMA)를 고속 교반 하에 약 20분에 걸쳐 첨가하였다. 그런 후에는 TFAC를 에틸 비닐 에테르에 첨가시켜 제조된 ETFBO를 약 30분에 걸쳐 얼음냉각 조건 하에 적가함으로써 반응 혼합물의 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 실온에서 더 교반하였다. 이러한 용액의 pH가 3에 이를 때까지, 상기 용액에 HCl 농축 용액(2N)을 첨가하였다. 그 결과로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기 상의 휘발성 화합물들을 제거한 후, 조 생성물을 86% 수율로 얻을 수 있었다. 메탄올/물로부터 결정화시킨 후에 순도가 98%를 초과(GC)하는 MTFPMOC를 얻었다.
- [0078] 실시예 5
- [0079] 3-피리딘카복실산, 1, 2-디하이드로-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-에틸 에스테르(ETFPMOC)의 제조
- [0080] 얼음냉각된 트리에틸아민(420 mmol)에, 420 mmol의 에틸말론아미드(EMA)를 고속 교반 하에 약 20분에 걸쳐 첨가하였다. 그런 후에는 TFAC를 에틸 비닐 에테르에 첨가시켜 제조된 ETFBO를 약 30분에 걸쳐 얼음냉각 조건 하에

적가함으로써 반응 혼합물의 온도를 10℃ 미만으로 유지하였다. 그런 후에는 반응 혼합물을 20 시간 동안 실온에서 더 교반하였다. 이러한 용액의 pH가 3에 이를 때까지, 상기 용액에 HCl 농축 용액(2N)을 첨가하였다. 그 결과로 얻은 용액을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기 상의 휘발성 화합물들을 제거한 후, 조 생성물을 86% 수율로 얻을 수 있었다. 메탄올/물로부터 결정화시킨 후에 순도가 98%를 초과(GC)하는 ETFPMOC를 얻었다.