



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 319/20 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년02월12일
(11) 등록번호 10-0682160
(24) 등록일자 2007년02월06일

(21) 출원번호	10-2001-7007081	(65) 공개번호	10-2001-0083955
(22) 출원일자	2001년06월07일	(43) 공개일자	2001년09월03일
심사청구일자	2004년08월17일		
번역문 제출일자	2001년06월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/007743	(87) 국제공개번호	WO 2000/40575
국제출원일자	1999년10월14일	국제공개일자	2000년07월13일

(81) 지정국

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

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

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

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

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

(30) 우선권주장 MI98A002857 1998년12월30일 이탈리아(IT)

(73) 특허권자 엔듀라 에스.피.에이
이탈리아공화국 40121 볼로나 비알레 피에트라멜라라 5

(72) 발명자 보르자타발레리오
이탈리아공화국40127볼로나비아노벨리2

브랑카레오니다리오
이탈리아공화국40044싸쏘마르코니비아제이.가가린40

(74) 대리인 박영순

심사관 : 퇴- 정연웅

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔의 합성방법

(57) 요약

본 발명은 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 합성하는 3단계 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 (i) 피로카테킨 (1,2-디하이드록시벤젠)을 디할로 또는 디알콕시알칸과 반응시켜 벤조[1,3]디옥솔 유도체를 형성시키고, (ii) 벤조[1,3]디옥솔 유도체를 5-선택적 축매적 아실화시켜 5-알카노일벤조[1,3]디옥솔을 형성시키고, 이어서 (iii) 생성물을 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔로 환원시키는 단계를 포함한다. 본 발명에는 또한 상기 언급한 방법을 사용하여 수득할 수 있는 신규한 벤조디옥솔이 기술되어 있다. 본 발명의 방법은 산업적으로 간단하며 낮은 환경적 영향을 가지고, 특히 향료산업 및 살충제 분야에서 상당히 중요한 유도체를 고수율로 수득할 수 있도록 한다.

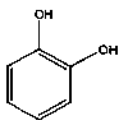
특허청구의 범위

청구항 1.

- 화학식 I의 1,2-디하이드록시벤젠 (피로카테킨)을 70℃ 내지 190℃의 온도에서 쌍극성 비양자성 용매중에서 화학식 II의 화합물과 반응시켜 화학식 III의 생성물을 수득하고,
- 화학식 III의 화합물을 아실화 축매의 존재하에서 화학식 IV의 지방족 무수물 또는 화학식 V의 지방족 산과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 수득하고,
- 화학식 VI의 화합물을 환원시켜 화학식 VII의 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 수득하는 단계를 포함함을 특징으로하여, 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 합성하는 방법:

상기 반응 a)에서 사용된 쌍극성 비양성자성 용매가 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸설폭사이드 중에서 선택되는 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 합성하는 방법.

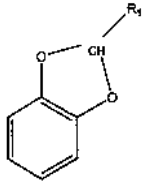
[화학식 I]



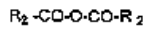
[화학식 II]



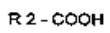
[화학식 III]



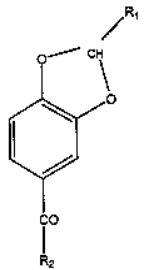
[화학식 IV]



[화학식 V]

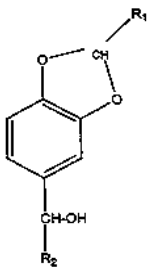


[화학식 VI]



[화학식 VII]

..



상기식에서,

R₁은 H 및 C₁-C₃ 직쇄 또는 측쇄 알킬 중에서 선택되며;

X는 염소, 불소, 브롬, 요오드 및 C₁-C₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시 중에서 선택되고;

R₂는 C₁-C₁₉ 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 반응 a)를 요오드염의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 반응 b)가 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산, 데칼린, 디클로로에탄 및 테트라클로로에탄 중에서 선택되는 불활성 용매의 존재하에서 수행되는 방법.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 반응 b)에서 벤조디옥솔/산 (V) 몰비가 2:1인 방법.

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 상기 반응 b)로부터 생성된 반응혼합물을 재순환시키는 방법.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 화학식 VII의 유도체를 추가의 환원반응에 적용시켜 5-알킬벤조[1,3]디옥솔을 형성시키는 방법.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 화학식 VII의 유도체가 5-(α -하이드록시프로필)벤조[1,3]디옥솔이고, 상기 5-알킬벤조[1,3]디옥솔이 5-프로필벤조[1,3]디옥솔 (디하이드로사프롤)인 방법.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 화학식 VII의 유도체를 추가의 탈수반응에 적용시켜 5-(1-알케닐)벤조[1,3]디옥솔을 형성시키는 방법.

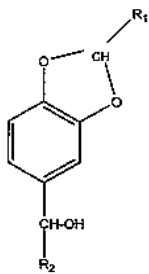
청구항 12.

제 11 항에 있어서, 화학식 VII의 유도체가 5-(α -하이드록시프로필)벤조[1,3]디옥솔이고, 상기 5-(1-알케닐)벤조[1,3]디옥솔이 5-(1-프로페닐)벤조[1,3]디옥솔 (이소사프롤)인 방법.

청구항 13.

화학식 VIII의 화합물:

[화학식 VIII]



상기식에서,

R_1 은 C_1-C_3 직쇄 또는 측쇄 알킬 중에서 선택되며,

R_2 는 C_1-C_{19} 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, R_1 이 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필인 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 향료산업 및 살충제 분야에서 특징을 갖는 벤조디옥솔의 합성에 관한 것이다.

배경기술

플라본 및 알칼로이드와 같은 다양한 생물학적 활성 천연물질은 메틸렌디옥시-1,2-벤젠 (벤조[1,3]디옥솔로도 알려져 있음) 그룹을 함유한다. 예를들어, 벤조[1,3]디옥솔의 유도체는 간질환의 치료에 사용된다 (Chem. Abstracts, 1990, 452534).

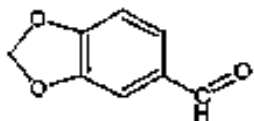
그러나, 이들 유도체의 가장 광범한 적용분야는 향료, 방향제 및 살충제의 분야이다. 벤조[1,3]디옥솔 그룹을 함유하는 살충작용을 갖는 화합물은 다양한 문헌에 기술되어 있다 (예를들어, Bull. Soc. Chim. France, 1964, 1892-1895).

5-(2-프로페닐)-벤조[1,3]디옥솔 (사프롤)은 다수의 정유의 구성성분이며, 이들 정유중에는 이 성분이 약 75%를 차지하는 사사프라스 (sassafras) 오일이 있다 (Oswald *et al.*, Biochim. Biophys. Acta 230, 237 (1971)).

5-(1-프로페닐)-벤조[1,3]디옥솔 (이소사프롤)은 향료에 사용되고 비누의 방취제로서 사용되는 에센스이며, 이소사프롤은 또한 향료 및 아로마 (aroma)를 제조하는데 산업적으로 사용되는 또 다른 에센스인 피페로날 (헬리오트로핀, 벤조[1,3]디옥솔-5-카복시알데히드)의 합성에 사용된다.

마찬가지로, 5-하이드록시메틸-벤조[1,3]디옥솔 (피페로닐알콜) 및 그의 유도체도 또한 상기 언급한 분야에서 상당한 산업상 관심의 대상이 되고 있다. 본 발명은 피페로닐알콜 및 그의 유도체를 합성하는 효과적인 방법을 확인하고자하는 필요성과 부합되는 것이다.

선행기술에는 이러한 목적을 갖는 다수의 방법이 기술되어 있다. 가장 널리 사용되는 방법은 하기 화학식의 알데히드를 그리나드 시약 (알킬마그네슘브로마이드)와 반응시켜 5 위치에서 α -하이드록시알킬 그룹에 의해서 치환된 벤조디옥솔 유도체를 수득하는 것으로 이루어진다 (참조예: US-A-3946040):



동일한 화합물은 벤조[1,3]디옥솔의 5-케토-치환된 유도체를 출발물질로하여 수득할 수도 있다 (DE-A-2210374).

상기의 합성방법들은 분석적인 관점에서 유용하지만, 그들의 산업적 적용가능성의 관점에서는 상당한 한계를 나타낸다. 이들 반응은 실제로 이미 벤조디옥솔 사이클을 함유하는 생성물의 이용을 필요로 하는데, 이러한 생성물은 용이하게 이용할 수 없으며 매우 고가이다. 또한, 그리나드 반응은 매우 불안정하며 취급하기가 어려운 시약 및 무수 용매 (예를들어, 마그네슘, 에틸에테르, 테트라하이드로푸란)를 사용하여 수행하기 때문에 생산플랜트에 대한 고가의 안전예방책의 채택을 필요로 한다.

벤조디옥솔 사이클 상에 치환체를 도입시키기 위한 수단으로서 선택적 아실화반응은 지금까지 낮은 수율 및 아실화 생성물을 정제하는데 있어서의 어려움으로 인하여 산업적으로 적용하기에 힘든 것으로 입증되어 왔으며, 예를들어 WOA-9639133에서 아실화된 벤조디옥솔은 정제하기 어려웠으며 탈색을 위한 반복 처리를포함하였다. 다른 저자들도 제올라이트 촉매의 상에 생성물을 통과시키는 것과 같이 비용이 많이 드는 해결책을 사용하여 벤조디옥솔의 선택적 아실화를 수행하였다 (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1994, 717).

지적된 단점들로 인하여, 5-하이드록시알킬벤조디옥솔을 제조하는 효과적인 방법에 대한 필요성이 절실하였다. 특히, 대규모로 산업적으로 적용할 수 있으며, 적용하기 용이하며 환경에 대한 영향이 작은 반응으로 수행할 수 있는 방법이 요구되었다. 마지막으로, 용이하게 이용할 수 있으며 가격이 저렴한 생성물을 시약으로 사용하는 합성방법에 대한 필요성이 제기되었다.

발명의 상세한 설명

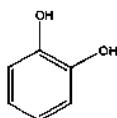
발명의 요약

본 발명은 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 합성하는 3단계 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 (i) 피로카테킨 (1,2-디하이드록시벤젠)을 디할로 또는 디알콕시알칸과 반응시켜 벤조[1,3]디옥솔 유도체를 형성시키고, (ii) 벤조[1,3]디옥솔 유도체를 5-선택적 촉매적 아실화시켜 5-알카노일벤조[1,3]디옥솔을 형성시키고, 이어서 (iii) 생성물을 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔로 환원시키는 단계를 포함한다. 본 발명에는 또한 상기 언급한 방법을 사용하여 수득할 수 있는 신규한 벤조디옥솔이 기술되어 있다. 본 발명의 방법은 산업적으로 간단하며 낮은 환경적 영향을 가지고, 특히 향료산업 및 살충제 분야에서 상당히 중요한 유도체를 고수율로 수득할 수 있도록 한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 합성하는 신규한 방법이다. 이 방법은 a) 화학식 I의 1,2-디하이드록시벤젠 (피로카테킨)을 70°C 내지 190°C의 온도에서 쌍극성 비양자성 용매중에서 화학식 II의 화합물과 반응시켜 화학식 III의 생성물을 수득하고, b) 화학식 III의 화합물을 아실화 촉매의 존재하에서 화학식 IV의 지방족 무수물 또는 화학식 V의 지방족 산과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 수득하고, c) 화학식 VI의 화합물을 환원시켜 화학식 VII의 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔을 수득하는 단계를 포함한다:

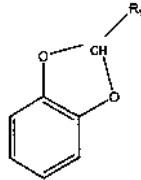
화학식 I



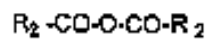
화학식 II



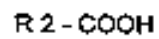
화학식 III



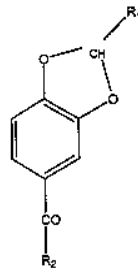
화학식 IV



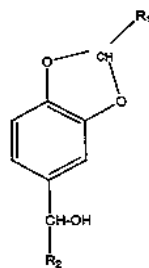
화학식 V



화학식 VI



화학식 VII



상기식에서,

R₁은 H 및 C₁-C₃ 직쇄 또는 측쇄 알킬 중에서 선택되며;

X는 염소, 불소, 브롬, 요오드 및 C₁-C₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시 중에서 선택되고;

R₂는 C₁-C₁₉ 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

반응 a)는 쌍극성 비양자성 용매중에서 수행한다. 이러한 형태의 바람직한 용매는 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸설폭사이드이다. 반응의 온도는 반응혼합물의 환류온도이며, 일반적으로는 70℃ 내지 190℃이다. N,N-디메틸포름아미드가 반응용매로서 사용되는 경우에, 이 온도는 일반적으로 110℃ 내지 150℃이며, 더욱 바람직하게는 110℃ 내지 130℃이다.

반응 a)는 요오드염의 존재하에서 수행할 수도 있다. 이 경우에, 염은 바람직하게는 LiI, NaI, KI, CaI₂ 중에서 선택된다.

반응 a)에서 사용되는 화학식 II의 시약의 선택은 합성하고자하는 화학식 VII의 최종생성물의 성질에 따라 좌우되며, 2 위치에서 치환되지 않은 벤조[1,3]디옥솔을 수득하는 것이 목적인 경우에는 R₁ = H인 화학식 II의 시약을 선택한다. 이러한 생성물의 예는 메틸렌클로라이드 및 디메톡시메탄이다. 2 위치에서 알킬-치환된 벤조[1,3]디옥솔을 수득하는 것이 목적인 경우에는, R₁이 벤조디옥솔환 상에 도입시키고자 목적하는 알킬 래디칼과 동일한 화학식 II의 시약이 선택된다. 적절한 R₁ 래디칼은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필이다.

상기에서 보는 바와 같이, 화학식 II의 시약은 두개의 X로 할로젠 그룹을 함유하거나, 그렇지 않으면 두개의 X로 직쇄이거나 측쇄인 C₁-C₅ 알콕시 그룹을 함유한다.

X가 할로젠인 화학식 II의 유도체가 사용된다면, 반응 a)는 바람직하게는 NaOH, KOH, Na₂CO₃ 및 K₂CO₃ 중에서 선택된 무기염기의 존재하에서 수행한다. 고체성질의 무기염기 (예를들어, 카보네이트)는 바람직하게는 미세하게 분쇄된 형태로 반응혼합물에 첨가한다.

X가 C₁-C₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시인 화학식 II의 유도체가 사용되는 경우에, 반응 a)는 바람직하게는 CH₃ONa, C₂H₅ONa, (C₄H₉)₂SnO 및 Ti(OC₄H₉)₄ 중에서 선택되는 트랜스에스테르화 촉매의 존재하에서 수행한다.

전술한 시약들의 혼합은 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 바람직한 구체예에서, 반응 a)는 다음과 같이 수행된다: 화학식 II의 화합물을 쌍극성 비양자성 용매와 혼합시키고 무기염기 (또는 트랜스에스테르화 촉매)와 혼합시킨다. 그후, 환류온도 까지 가열된 생성된 혼합물에 피로카테킨을 첨가한다. 이 첨가는 바람직하게는 피로카테킨, 화학식 II의 유도체 및 쌍극성 비양자성 용매를 혼합시킴으로써 수득된 액체혼합물을 적하함으로써 이루어진다. 이렇게하여 수득된 혼합물을 1 내지 3시간의 기간 동안 환류하도록 가열함으로써 반응을 종결시킨다. 화학식 III의 최종생성물을 분별증류 또는 증기류 중에서의 증류를 이용하여 반응용매로부터 및 화학식 II의 미반응 유도체로부터 분리시킨다.

시약들은 바람직하게는 피로카테킨:무기염기:화학식 II의 화합물 = 1:1:2의 몰비로 사용하며, 여기에서 화학식 II의 비율은 바람직하게는 최초의 혼합물과 피로카테킨을 함유하는 적하된 혼합물에 분배된다.

상술한 반응으로 화학식 III의 생성물이 90% 이상, 일반적으로는 약 95% 정도의 수율로 생성된다.

아실화반응 b)는 화학식 VI의 5-알카노일벤조[1,3]디옥솔의 형성을 유도한다. 이 반응은 아실화제로서 적절한 산 또는 무수물의 선택을 포함하며, 바람직하게는 ZnO, ZnCl₂, FeCl₂, FeCl₃, FeSO₄, Fe₂(SO₄)₃, FeO, Fe₂O₃, H₃PO₄, HClO₄ 및 폴리인산 중에서 선택된 화합물에 의해 촉진된다. 이 반응에 특히 바람직한 촉매는 과염소산 (HClO₄)이다. 임의로 반응은 불활성 용매의 존재하에서 일어나는데, 이러한 용매의 예로는 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산, 테칼린, 디클로로에탄 및 테트라클로로에탄이 있다.

아실화제로서 화학식 V의 산이 사용되는 경우에, 사용된 벤조디옥솔/산 (V)의 몰비는 5:1 내지 0.5:1의 범위이며, 바람직하게는 1:1이다. 화학식 IV의 무수물이 아실화제로서 사용되는 경우에는 벤조디옥솔/무수물 (IV)의 몰비가 3:1 내지 1:1의 범위이고, 바람직하게는 2:1이다.

반응온도는 0℃ 내지 반응혼합물 중의 가장 저비점 성분의 비점이다.

전술한 시약들의 혼합은 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 바람직한 구체예에서는, 화학식 III의 벤조[1,3]디옥솔을 아실화 촉매와 혼합시키고, 그후에 이 혼합물에 반응을 위해서 선택된 산 또는 무수물을 서서히 첨가한다. 반응은 1 내지 7시간의 기간 내에 완료된다. 화학식 VI의 5-알카노일벤조[1,3]디옥솔은 반응혼합물을 유기용매, 바람직하게는 메틸렌클로라이드로 추출하고, 이어서 유기상을 분별증류시킴으로써 수득된다.

바람직한 구체예에서는, 단계 b)의 종료시에 수득되는 반응혼합물을 재순환시킨다: 이 방법은 배출된 혼합물에 이전에 사용된 아실화 촉매의 추가량 및 화학식 IV 또는 V의 아실화제의 추가량을 가함으로써 수행되며; 필수적인 것은 아니지만 가능하다면 화학식 III의 벤조[1,3]디옥솔의 추가량을 첨가할 수도 있는데, 이러한 첨가는 바람직하게는 벤조디옥솔과 아실화제의 몰비가 상기 언급된 값의 범위내에서 유지되도록 하여 이루어진다.

이렇게하여 풍부하게된 혼합물은 그후에 첫번째 사이클에서의 반응조건과 동일한 반응조건 (시간 및 온도)에서 반응시킨다. 이러한 재순환 공정은 1회 또는 수회 수행할 수 있다.

단계 c)에서는 화학식 VI의 5-알카노일벤조[1,3]디옥솔을 화학식 VII의 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔로 환원시킨다. 일반적으로, 이 단계에서는 어떠한 환원반응이라도 사용될 수 있다. 예를들어, 팔라듐, 백금 또는 루테튬과 같은 촉매의 존재하에서 수소를 사용할 수 있다. 촉매는 불활성 매트릭스 기질 상에 존재할 수 있으며, 이러한 시스템의 예로는 탄소상 Pd, 탄소상 Pt, 탄소상 Ru, 알루미늄상 Pd 및 황산바륨상 Pd가 있다. 그밖의 다른 환원제 중에서는 PtO_2 , PtO, Ni-라니, NaBH_4 및 LiAlH_4 가 언급될 수 있다.

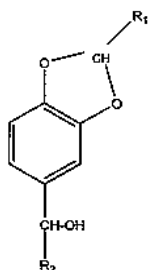
반응조건 (시간, 온도, 압력) 및 시약들의 비율은 이러한 형태의 반응에 대하여 본 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것이다. 예를들어, 촉매상에서 가스상 수소가 사용되는 경우에는, 공정온도는 바람직하게는 1 바아 내지 60 바아의 압력하에 가능하다면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 부탄올과 같은 적절한 용매의 존재하에서 20°C 내지 100°C이다.

본 발명에 기술된 방법은 용이하게 이용할 수 있는 저가의 비-헤테로사이클릭 시약 (피로카테킨)을 출발물질로 하는 5-(α -하이드록시알킬)벤조[1,3]디옥솔의 합성의 첫번째 예를 나타낸 것이다. 상술한 반응의 3단계에서 수득할 수 있는 고수율로 인하여 최종생성물을 대량으로 수득할 수 있다.

반응단계 a)는 또한 2 위치에서 별도의 알킬화 단계를 수행할 필요없이 2-알킬-치환된 벤조[1,3]디옥솔을 수득할 수 있도록 한다.

상술한 방법을 이용하여 수득할 수 있는 2-알킬-치환된 생성물은 신규하며, 그 자체가 본 발명의 추가의 목적을 구성한다. 이들 화합물은 하기 화학식 VIII의 구조를 갖는다:

화학식 VIII



상기식에서,

R_1 은 C_1 - C_3 직쇄 또는 측쇄 알킬 중에서 선택되며,

R_2 는 C_1 - C_{19} 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

화학식 VIII의 생성물의 바람직한 그룹은 R_1 이 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 나타내는 화합물이다.

화학식 VII의 유도체는 이들이 벤조[1,3]디옥솔 환 상의 2 위치에서 치환되었든지 비치환되었든지와는 무관하게, 에센스 및 아로마로서의 그들 자체의 중요성 이외에 또한 유사한 유도체의 제조시에 시약으로서 이용할 수 있으며, 향료산업 및 살충제 제조분야에서 특히 중요성을 갖는다. 이들 화합물의 바람직한 예는 5-알킬벤조[1,3]디옥솔로 표현되며, 특히 5-프로필벤조[1,3]디옥솔 (디하이드로사프롤)이다. 따라서, 본 발명은 또한 단계 c)를 이용하여 이미 수득된 화학식 VII의 유도체를 추가의 환원반응에 적용시킴으로써 수득되는 이들 생성물의 제조방법을 포함한다. 5-알킬벤조[1,3]디옥솔은 또한 화학식 VI의 화합물을 출발물질로하여 단일 환원반응에 의해서 직접 수득할 수도 있다. 이 방법을 수행하면, 화학식 VII의 유도체가 중간체로 형성되지만, 분리하지는 않는다: 이 경우에는 환원촉매로서 Pd/C, Pt/C 및 Pd/BaSO₄와 같은 불활성 기질상의 금속을 사용하는 것이 바람직하다.

5-(1-프로페닐)-벤조[1,3]디옥솔 (이소사프롤)은 본 발명의 목적을 구성하는 방법을 통해서 수득할 수 있는 유도체의 또 다른 예이다. 이 경우에는, 단계 c)에서 수득된 화학식 VII의 5-하이드록시알킬벤조[1,3]디옥솔에 대해 탈수반응을 수행한다. 이러한 탈수반응은 그 자체가 문헌에 공지되어 있으며, 용매의 비점에서 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 디클로로에탄 및 테트라클로로에탄과 같은 적합한 용매의 존재하에, 예를들어 질산, 황산, 염산, 과염소산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 또는 무기산의 존재하에서 반응수를 공비시켜 제거함으로써 수행될 수 있다.

5-(1-프로페닐)-벤조[1,3]디옥솔은 또한 피레로날로, 또는 그외에 추가의 환원반응을 이용하여 5-프로필벤조[1,3]디옥솔 (디하이드로사프롤)로 전환시킬 수 있다.

본 발명은 이하의 비제한적 실시예에 의해서 더 설명된다.

실시예

1. 벤조[1,3]디옥솔의 제조

N,N-디메틸포름아미드 440 ml 중의 미세하게 분쇄된 탄산칼륨 104 g (0.75 mol)의 혼합물에 메틸렌클로라이드 45 ml (0.7 mol)를 가하고, 이렇게하여 수득된 혼합물을 환류온도 (128-130°C) 까지 가열하였다. 그후, N,N-디메틸포름아미드 110 ml 및 메틸렌클로라이드 45 ml (0.7 mol)에 용해된 피로카테킨 75 g (0.68 mol)의 용액을 적가하였다. 적가가 끝나면, 혼합물을 추가로 2시간 동안 환류하도록 가열하고, 냉각시킨 다음 여과하였다. 이렇게하여 수득된 용액을 상압 (room pressure)에서 증류시키고, 디클로로메탄 42 ml를 수집하였다 (40-41°C). 여기에 계속해서 물 400 ml를 50 ml 씩 나누어 가하고, 벤조[1,3]디옥솔 및 물로 구성된 공비혼합물을 98-100°C에서 증류시키고, 마지막으로 152-153°C에서 N,N-디메틸포름아미드를 증류시켰다. 벤조[1,3]디옥솔과 물의 혼합물로부터 생성물을 분리시키고, 수성상에 염화나트륨의 포화 용액을 가하여 디클로로메탄 60 ml로 2회 추출하였다. 생성물과 유기용액을 다시 합하여 25°C/20 밀리바아에서 증발시켜 벤조[1,3]디옥솔 78 g을 수득하였다.

2. 5-프로파노일벤조[1,3]디옥솔의 제조

벤조[1,3]디옥솔 73.2 g (0.6 mol)과 70% 과염소산 1 ml의 0-5°C로 냉각된 혼합물에 프로피온산 무수물 38.1 ml (0.3 mol)를 서서히 가하였으며, 이 첨가중에 온도는 0-5°C로 유지시켰다. 일단 첨가가 완료되면, 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하여 온도를 실온으로 상승시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 50 ml 및 물 50 ml로 희석하고 30분 동안 교반한 다음, 유기상을 분리시켰다. 유기상을 2M 수산화나트륨 수용액 30 ml로 세척하고, 물로 세척한 다음, 마지막으로 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기상을 실온에서 증류시켜 40-41°C에서 디클로로메탄을 수집하고, 55°C/1.3 밀리바아에서 미반응한 벤조[1,3]디옥솔 (44 g)을 증류시키고, 마지막으로 125-130°C/1.3 밀리바아에서 생성물 (34.5 g)을 증류시켰다. 미반응 벤조[1,3]디옥솔 44 g을 함유하는 반응혼합물에 벤조[1,3]디옥솔 29.2 g (0.24 mol) 및 70% 과염소산 1 ml를 가하였다. 0-5°C로 냉각된 생성된 혼합물에 프로피온산 무수물 38.1 ml (0.3 mol)를 가하였다. 상술한 방법을 사용하여 미반응 벤조[1,3]디옥솔 44 g 및 목적생성물 34.5 g을 분리시켰다.

3. 5-(α -하이드록시프로필)벤조[1,3]디옥솔의 제조

250 ml 다구플라스크에 질소유동 하에서 메탄올 100 ml에 용해된 5-프로파노일벤조[1,3]디옥솔 30 g (0.268 mol)을 도입시켰다. 25°C에서, 메탄올 50 ml에 용해된 NaBH₄ 7 g (0.185 mol)을 20분에 걸쳐 적가한 다음, 반응혼합물을 환류시켰

다. 2시간 후에, 혼합물을 냉각시키고 메탄올을 감압하에서 제거하고, 혼합물을 2 M HCl 100 ml로 희석하고 CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 유기상을 다시 합하여 H_2O 100 ml로 세척하고 감압하에서 농축시켜 고밀도의 투명한 오일 30.07 g을 수득하였으며, 이 생성물의 GC, MS, NMR (^1H , ^{13}C , DEPT) 분석은 목적생성물과 일치하였다.

또 다른 방법으로, 5-(α -하이드록시프로필)벤조[1,3]디옥솔은 다음과 같이 제조하였다: 1-ℓ오토클레이브 내에 이소프로판올 150 ml에 용해된 5-프로파노일벤조[1,3]디옥솔 30 g (0.168 mol) 및 Ru/C 5% 1 g을 부었다. 오토클레이브를 밀폐하고, 질소로 불활성화시키고, 교반하에서 H_2 로 압력을 1 바아가 되도록 하였다. 혼합물을 1시간 동안 1 바아로 일정한 H_2 압력하에서 교반하에 유지시킨 다음, N_2 로 세척하고 여과하였다. 감압하에서 용매를 증발시켜 고밀도 오일 30 g을 수득하였으며, 이 생성물의 GC, MS, NMR (^1H , ^{13}C , DEPT) 분석은 목적생성물과 일치하였다.

4. 5-프로필벤조[1,3]디옥솔 (디하이드로사프롤)의 제조

5-프로파노일벤조[1,3]디옥솔 34.5 g (0.19 mol)을 이소프로판올 100 ml에 용해시키고, 50% 습윤 Pd/C 5% 2 g을 가하였다. 혼합물을 오토클레이브에 넣고 4 바아의 압력 및 40°C의 온도에서 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고 40°C/20 밀리바아에서 증발시켜 오일 (31 g)을 수득하고 108-109°C/18 밀리바아에서 증류시켰으며, 이 생성물의 GC, MS, NMR (^1H , ^{13}C , DEPT) 분석은 목적생성물과 일치하였다.

5. 5-[(E) 1-프로페닐]-1,3-벤조디옥솔의 제조

100 ml 다구플라스크에 톨루엔 50 ml에 용해된 5-(α -하이드록시에틸)벤조[1,3]디옥솔 5 g (27 mmol) 및 p-톨루엔설폰산의 결정을 도입시켰다. 반응혼합물을 환류시키고, 반응에 의해서 형성된 물을 공비시켜 수집하였다. 2시간 후에, 냉각된 혼합물에 2 M NaOH 10 ml을 가하고 혼합물을 15분 동안 교반하에 유지시켰다. 일단 두개의 상이 분리되면, 유기상을 감압하에서 농축시켜 황색오일을 수득하고, 이것을 증류 (90°C, 1 mmHg)시켜 정제하였다. 투명한 황색오일 4.1 g이 수득되었으며, 이 생성물의 GC, MS, NMR (^1H , ^{13}C , DEPT) 분석은 목적생성물과 일치하였다.