(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 307/00

(45) 공고일자 1988년08월08일
(11) 공고번호 특1988-0001427

(21) 출원번호	특1982-0005589	(65) 공개번호	특1984-0002822
(22) 출원일자	1982년12월14일	(43) 공개일자	1984년07월21일
(30) 우선권주장	331,095 1981년12월16일 미국(US)		
(71) 출원인	셀 인터나쵸나아레 레사아치 마아츠샤피 비이부이 푸이슈텔 네델란드왕국 헤이그시 카레르 반 부란트칸 30	안토니우스 토니스	
(72) 발명자	죠오지 비이 페인 미합중국 캘리포오니아주 95350 모디스토우시 해로우 코오트 308		
(74) 대리인	차윤근, 차순영		

심사관 : 정진수 (책자공보 제1429호)

(54) 비시클로헵탄 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

비시클로헵탄 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

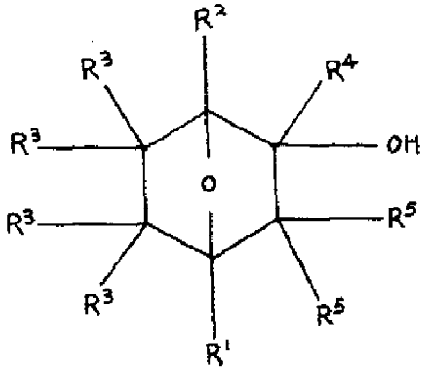
본 발명은 신규 비시클로헵탄 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

동시출원중인 미국특허원 제331,094호에서는 제초제로서 유용한 신규 화합물에 대해서 기술하고 있다. 2-하이드록시-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄 유도체의 엑소 이성체로부터 유도된 특정 에테르는 특히 유용한데, 상기 하이드록시 화합물로부터 제조될 수 있다.

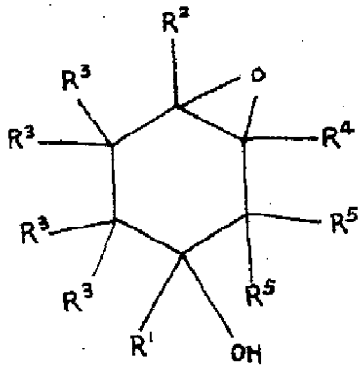
"J.Chem.Soc.(C), 1969, 716-721 면"에서는 2-엔도-하이드록시-1-메틸-4-이소프로필-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄의 제조방법을 기술하고 있다. 그러나, 상응하는 엑소 화합물과 관련 화합물을 제조하는 방법은 기술되어 있지 않다.

그러므로, 본 발명은 2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄의 제조방법을 제공하며, 이 방법은 산으로 처리하므로써 상응하는 시스 3,4-에폭시시클로헥산올을 환화하는 것으로 구성되어 있다.

일반 구조식 I 화합물의 엑소 이성체는 하기 일반 구조식 II 화합물의 시스 이성체를 환화하므로써 제조된다 :



(I)



(II)

상기식에서,

R^1은 수소원자 ; 1-3개의 불소, 염소 및 브롬원자, 또는 하이드록시기, 시아노기, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-6} 알킬설포닐기, C_{6-10} 아릴설포닐기, C_{7-11} 아랄킬설포닐기, 아지도기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, 하이드록시카르보닐기, 포스포릴기, 포스포릴옥시기, 또는 아민 산화물, 카르바모일 또는 티오카르바모일기(여기서 질소원자는 수소 또는 1 또는 2 C_{1-4} 알킬기에 의해 치환됨)에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-10}알킬기 ; 아릴 또는 아랄킬기(각각 탄소수 6-11을 갖고 알킬부분에는 1-4개의 탄소를 갖고, 각각은 1이상의 불소 및 염소원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬 또는 알콕시기 또는 1이상의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 환치환됨) ; R^6가 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 CO_2R^6 또는 $CON(R^6)_2$기이고 ; R^2는 수소원자 또는 직쇄C_{1-6} 알킬기이고 ; R^3는 수소원자 ; 염소원자 ; 브롬원자 ; 또는 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬기이거나, 또는 2개의 R^3가 인접 탄소원자에 있을 때 에폭사이드환 또는 탄소-탄소 결합을 형성하고 ; R^4는 수소원자 ; 또는 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬기이고 ; R^5는는 수소원자 ; 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬기 ; 하이드록시기 ; 또는 C_{1-4}알콕시기이다.

양호한 R^1은 수소원자 : 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자 또는 OH,CN, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-6} 알킬설포닐기, 페닐설포닐기, 또는 벤질설포닐기에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬기 ; 1이상의 불소 및 염소 원자에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-2} 알킬 또는 알콕시기에 의해 또는 1이상의 염소, 불소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환되는 알킬 부분에 탄소수 1 또는 2와 6-10의 탄소원자를 갖는 아릴 또는 아랄킬기이다.

더욱 양호한 R^1은 수소원자 또는 염소원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬기, 예를들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 1-클로로-1-메틸에틸기이다.

양호한 R^2는 직쇄 C_{1-4}알킬기, 특히 메틸 또는 에틸기이다.

본발명의 공정에서 사용하기에 양호한 화합물은 R^1이 이소프로필기이고 R^2가 메틸기이며 ; R^1 및 R^2가 모두 에틸기이며 ; 또는 R^1이 1-클로로-1-메틸에틸기이고 R^2가 메틸기인 화합물이다.

R^3는 수소원자 ; 염소원자 ; 브롬원자 ; 또는 메틸 또는 에틸기이다. 가장 양호한 R^3는 수소원자이다.

양호한 R^4는 수소원자이다.

양호한 R^5는 메틸 또는 에틸기 또는 특히 수소원자이다. 대부분의 일반 구조식 I 및 II의 화합물은 신규이다. 그러므로 본 발명은 R^1,R^2,R^3,R^4 및 R^5가 상기 규정한 바와 같은 일반구조식 I 또는 II의 화합물을 제공한다. 단, R^2가 메틸기이고, R^3,R^4, R^5가 수소원자일때 R^1은 이소프로필기가 아니다.

환화 반응에서 2-하이드록시-7-옥사비시클로 [2,2,1] 헵탄의 엑소-하이드록시 구조가 비교적 수율이 높다. 수많은 산들은 이 반응을 촉진시키지만, 염산, 황산 또는 설폰산 같은 강산 또는 산성 이온 교환 수지(예, 앰버리스트(상표)설폰산)이 특히 적당하다. 양호하게 산은 1이하의 pKA를 갖는다. 가장 양호하기로서, 산은 유기 설폰산(예, 알킬, 알카릴 또는 아릴 설폰산), 메탄설폰, 에탄설폰, P-톨루엔설폰,m-니트로벤젠설폰, 2,4-디메틸벤젠설폰, 또는 벤젠설폰산이다. 이들 중에서, P-톨루엔설폰산이 양호하다.

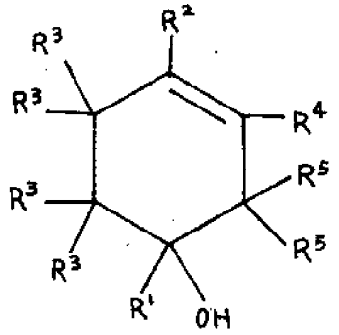
사용된 산의 양은 중요하지 않으나, 시스-에폭시시클로헥산을 1몰당 0.001-0.5몰(양호하기로는 0.01-0.1, 특히 양호하기로는 0.02-0.04몰)의 양으로 사용된다.

이 반응은 불활성 용매 존재하에서 양호하게 실시된다. 적당한 용매는 염소화된 탄화수소, 에테르, 탄화수소 및 케톤이 있다. 전형적인 염소화 탄화수소는 탄소원자 1-4를 갖는 알칸고리 또는 벤젠고리와 함께 염소원자 1-4를 갖는다. 예를들면, 사염화탄소, 클로로포름, 디클로로메탄, 클로로벤젠과 1,2-또는 1,3-디클로로벤젠이 있다. 양호한 에테르는 탄소원자 4-6을 갖는 것, 예를들면, 디에틸 에테르, 메틸 3차-부틸 에테르와 디이소프로필 에테르가 있다. 테트라하이드로푸란과 디옥산이 또한 유용하다. 적당히 알칸은 탄소수1-10을 가지며, 석유부분이 풍부한 알칸이 적당하다. 또한 석유 에테르가 적당하다. 시클로헥산과 메틸시클로헥산은 6-8의 탄소원자를 갖는 유용한 시클로알칸 용매이다. 적당한 방향족 탄화수소 용매는 6-10의 탄소원자를 가지며, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 0-, m-및 P-크실렌, 트리메틸벤젠과 P-에틸톨루엔이 있다. 적당한 케톤은 아세톤과 메틸에틸케톤이있다. 과잉의 에폭시시클로헥산올이 존재할때, 이는 용매로서 작용할 수 있어 별도의 용매가 필요없게 된다. 반응은 물이 존재하지 않는 상태에서 양호하게 실시된다.

반응 온도는 0-75℃(0°-50℃가 양호함)에서 편리하게 실시된다. 적당한 온도는 5℃-40℃(10℃-30℃가 양호함)이다.

그 결과 생성된 2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로 [2,2,1] 헵탄 유도체는 종래 기술에 의해 정제되거나, 또는 분리하지 않고 유용한 에테르 유도체로 전환될 수 있다.

본 발명에서 출발물질로서 사용된 시스 3,4-에폭시시클로헥산올은 적당한 산화제를 사용하여 상응하는 시클로헥센올을 에폭시화하므로써 제조될 수 있다. 양호한 시클로헥센올은 하기 일반구조식(III)의 화합물이다 :



(III)

상기식에서, R^1,R^2,R^3,R^4 및 R^5는 상기에서와 같다.

에폭시알콜을 생성하는 산화제를 사용할 수 있다. 양호한 산화제는 퍼록시산, 과산화수소 및 유기과산화물(예, m-, 클로로퍼벤조산, 퍼아세트산, 퍼노나논산, 알킬 하이드로퍼록사이드(예, 3차-부틸 하이드로퍼록사이드), 과황산과 과산화수소)이 있다.

산화반응은 알킬과산화수소 또는 과산화수소를 사용하여 양호하게 실시되며, 적당한 전이금속 촉매 존재하에서 실시된다. 이러한 촉매는 과산화물 1몰당 약 0.005-0.10몰(양호하기로는 약 0.01-0.03몰)로 존재한다. 적당한 전이금속 촉매는 원자번호 22-31-,40-49와 72-81의 금속 복합체이다. 양호한 복합체는 베타-디케톤, 0-하이드록시벤즈알데히드 또는 0-하이드록시벤조페논, 특히 아세틸아세톤과의 유기 복합체이다. 몰리브덴 또는 바나듐을 함유하는 촉매가 양호하다. 예를들면, 바나듐(IV) 비스(2,4-펜탄디오네이트)옥사이드가 특히 유용하다.

산화제는 시클로헥센을 1몰당 0.5-3몰(양호하기로는 1.0-1.2몰, 특히 양호하기로는 1.0-1.1몰)의 양으로 사용될 수 있다.

산화제와의 처리는 상기 환화반응에 유용한 형태의 용매중에서 양호하게 실시된다.

반응온도는 약 -10℃ 내지 75℃(특히 -10 내지 50℃)이다. 일반적으로 양호한 온도범위는 -5℃ 내지 40℃(더 양호하기로는 10℃ 내지 30℃)이다.

그결과 형성된 에폭시-알콜은 종래의 기술에 의해 정제되거나, 분리하지 않고 환화반응에 의해 2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로 [2,2,1] 헵탄으로 전환될 수 있다.

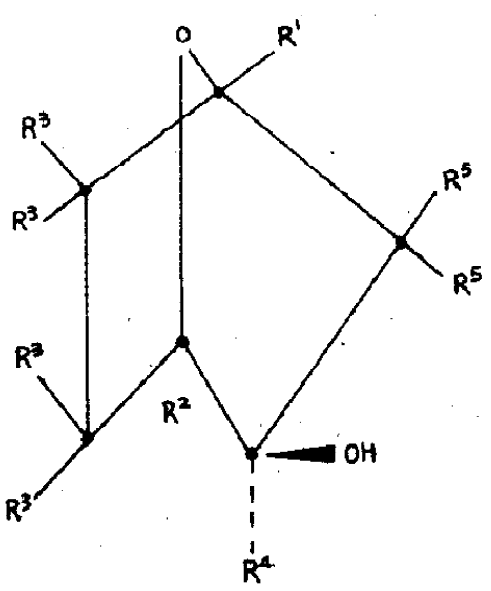
2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로 [2,2,1] 헵탄을 얻는데 특히 유용한 것은 적당한 시클로헥산올을 용매중에서 촉매로서 3차-부틸 과산화수소와 바나듐(IV) 비스(2,4-펜탄디오네이트)옥사이드와 처리하는 것인데, 용매로서는 염화 메틸렌, 또는 과산화 수소가 있다. 그리고 아세톤 같은 용매중에서 바나듐 촉매중에서 처리된 다음, 중간체 에폭사이드를 설폰산, 특히 p-톨루엔설폰산으로 처리함으로써 처리된다. 어떤 경우에, 퍼록시산(예, m-클로로퍼벤조산)으로부터 에폭시화 단계동안 발생된 산은 원하는 환화 생성물을 직접 생성한다.

에폭시화 및 환 폐쇄단계는 연속적으론 실시될 수 있다 ; 한편, 3-시클로헥센-1-올은 산화제와 산으로 편리하게 처리되어 에폭사이드를 환화시킬 수 있다.

대부분의 일반 구조식 III의 화합물들은 신규이며, 본 발명은 R^1,R^2,R^3,R^4 및 R^5가 상기와 똑같은 일반 구조식 III의 화합물을 제공하며, 단, R^1 및 R^2는 모두 수소원자가 아니고, R^2가 메틸기이고 R^3,R^4 및

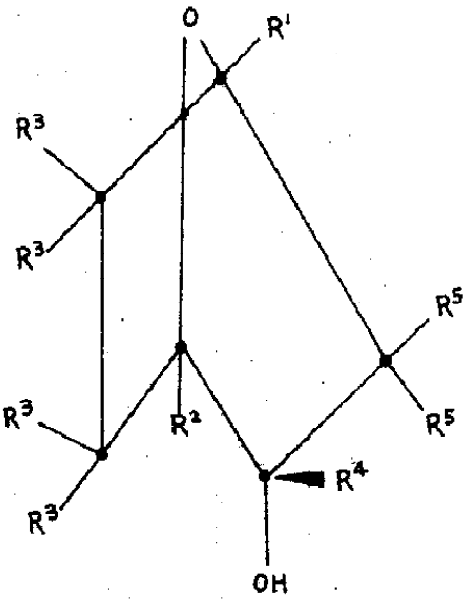
R^5 모두가 수소원자일때, R^1은 이소프로필기 이외의 것이다.

2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄은 기하학적 및 광학적 이성체를 갖는다. 본 발명의 물질의 여러 광학적 및 기하학적 형태로부터, 제초작용이 서로 다른 에테르를 제조할 수 있다. 산소-함유 결합과 관련하여 OH기 엑소(구조식 Ⅰa)를 갖는 구조식 Ⅰ의 물질들은 엔도 하이드록시 형태(구조식 Ⅰb) 또는 엑소-엔도 화합물의 에테르보다 엑소 에테르가 제초작용이 더 크다.



1S — 엑소 — 형

구조식 Ia



1S — 엔도 — 형

구조식 Ib

R^2가 수소일 때 구조식 Ⅰa 및 Ⅰb의 화합물은 상기한 1S 절대구조를 갖는다.

본 발명의 Ⅰa 화합물들이 양호하다. 엔도형이 필요한 경우에 그 엔도형은 2-엑소-하이드록시 화합물을 상응하는 케톤으로 산화한 다음 케톤을 수소화 붕소 나트륨으로 환원하여 얻어질 수 있다.

일반구조식 Ⅰ의 화합물들은 제초작용을 갖는 신규 에테르의 제조에 유용한 중간체이다. 여기서 이 하이드록시기의 수소는 WCQ_2-기에 의해 치환된다.

상기식에서 W는 탄소수 1-4를 갖는 선택적으로 치환된 불포화기 ; 탄소수 1-14를 갖고 선택적으로 치환된 방향족 또는 헤테르사이클기, C_{1-3} 알킬에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로지방족기, 또는 C_{3-10} 2차 알킬기이고 ; 그리고 Q는 수소원자 또는 불소원자이다. 이들 에테르와 불필요한 식물의 성장을 억제하는데 사용하는 것은 미국특허원 제331,094호에 기술되어 있다. 이러한 에테르는 구조식 Ⅰ의 2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄을 구조식 WCQ_2 L의 화합물과 반응시키므로써 제조될 수 있다. 상기식에서 L은 적당한 이탈기, 예를들면, 브롬, 염소 및 요오드 같은 할로겐 원자, 또는 유기 설포닐옥시기(예, 메실옥시 또는 토실옥시기)이다. 이 반응은 강염기, 불활성 희석제 및 촉매 존재하에서 양호하게 실시된다. 강염기는 수소화 나트륨, 나트륨 아마이드, 수산화 나트륨과 탄산칼륨을 포함하여 알카리 금속 수소화물, 아마이드, 수산화물 또는 탄산염이다. 불활성 희석제는 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸fks, 톨루엔, 염화 메틸렌 등을 포함하여 에테르, 설폭사이드, 방향족 탄화수소와 염소화 탄화수소 같은 유기용매이다. 적당한 촉매는 3급 아민 및 암모늄 같은 유기염기이고, 예를들면 트리에틸아민 또는 벤질 트리에틸암모늄 클로라이드이다. 반응은 보통 압력 및 주위온도에서 편리하게 실시된다. 반응에 적당한 온도는 약 0°-120℃ (20°-100℃가 양호함)이다.

3-시클로헥센-1올은 하기와 같이 합성되거나 또는 천연 원료로부터 얻어질 수 있다.

(a) R^2가 메틸이고 R^1이 이소프로필이며, 나머지 R^1가 수소인 경우에, 광학적으로 활성이고 라세믹 형태인 테르피넨-4-올은 테르피놀렌을 에폭시화한 다음 에폭사이드를 환원하므로써 제조될 수 있다.

(b) 치환된-1-옥사스피로(2,5)옥트-5-엔은 R^1가 OH, OR, SR, NR_2, N_3, $P(O)(OR)_2$에 의해 치환된 3-시클로헥센-1-올을 제조하는데 유용하다. 강산 존재하에서 1-옥사스피로(2,5-)옥트-5-엔을 물 또는 알콜로 처리하면 1-위치에 하이드록시메틸 또는 알콜시메틸기에 의해 치환된 상응하는 3-시클로헥센-1-올을 제조한다. 수소화나트륨 같은 촉매와 적당한 용매 존재하에서 티오페놀, 알킬, C_{6-11} 아릴 또는 C_{7-11} 아랄킬 메르캅탄으로 1-옥사스피로(2,5)옥트-5-엔을 처리하면 티오-치환된 3-시클로헥센-1-올을 제조하며, 이는 상기 산화 공정에 의해 상응하는 설포닐 유도체로 전환될 수 있다. R^1이 할로 치환된 경우에, 할로알킬-치환된-3-시클로헥센-1-올은 스피로 화합물을 에테르 하이드로 할로겐산(예, 염산)으로 처리하므로써 제조될 수 있다. 이와 같이해서 얻어진(할로알킬)치환된 화합물로부터, (할

로알킬)-치환된 에테르를 제조할 수 있으며, 이는 탈염소화되어 상응하는 4-알케닐-치환된 에테르(R^1은 알케닐)를 얻는다. R^1이 알케닐인 화합물들은 양성자 또는 루이스산으로 처리하므로써 스피로 화합물을 재배열하므로써 제조될 수 있다. R^1이 아민 산화물기에 의해 치환되는 경우에, 상기 스피로 화합물은 티리에틸알루미늄 같은 촉매 존재하에서 적당한 디알킬아민으로 처리된 다음, 에폭시화 단계를 거쳐 아민 산화물을 형성한다. R^1이 디알콕시포스포릴인 경우에, 그 화합물들은 1-옥사스피롤-[2,5] 옥트-5-엔을 적당한 포스파이트 에스테르로 처리하므로써 제조될 수 있다.

(c) 3-시클로헥센-1-올은 비치(Birch)-형 환원에 의해 적당히 치환된 페놀로부터 제조될 수 있다(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 제2판, II권, 파트 B, 1-4-면 (1968) 참조).

(d) R^1이 CO_2R^6, $CON(R^6)_2$, CN, 또는 알칼인 경우에, 3-시클로헥센-1-올은 적당한 디엘스-알더(Diels-Alder)부가 생성물을 출발물질로하고, R^1을 변형하므로써 제조될 수 있다.

[실시예 1-10]

이들 실시예에서는 일반구조식 III의 화합물의 제조방법을 기술하고 있다.

[실시예 1]

1,4-디에틸-3-시클로헥센-1-올

무수 디에틸 에테르 600ml와 액체 암모니아 1600ml의 교반 환류 화합물에 136g의 P-에틸아니솔을 첨가하였다.

15분 후, 26.4g의 리튬 리본을 1시간동안 -35° 내지 32℃에서 첨가하였다. 15분 더 지난 후, 193g의 무수 에탄올을 -35° 내지 -32℃에서 적가하였다. 청색이 없어질 때까지 계속 교반한 다음, 철야정치시켜 암모니아를 증발시켰다. 잔류물을 1ℓ의 얼음물에 첨가한 다음 디에틸 에테르로2번추출하였다. 약 300ml까지 농축된 혼합된 에테르 추출물은 옥살산 46g을 함유하는 물 250ml와 함께 주위온도에서 철야 교반하였다. 이 혼합물을 물 1ℓ로 희석한 다음, 디에틸 에테르로 2번 추출하였다. 혼합된 에테르 추출물을 5% 중탄산나트륨과 물로 세척하였다. 건조후, 에테르 용액을 진공-농축하여 104.4g의 4-에틸-3-시클로헥센-1-온을 얻었다 ; 이는GLC분석에 의해 순도 94%이었다. 이 생성물 10.0g을 25ml의 디에틸 에테르에 용해한 다음, 3.2M의 에테르 에틸 마그네슘 브로마이드 35ml와 무수 디에틸 에테르 75ml의 교반 용액에 환류하에 서서히 적가하였다. 환류하에 1시간 더 지난 후, 혼합물을 냉각한 다음, 물 80ml로 처리하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출한 다음, 혼합된 에테르층을 건조, 농축 및 클라이센 증류하여 비점이 82-86℃(5㎜)인 원하는 생성물 7.3g을 얻었다.

[실시예 2]

4-메틸-1-(1-메틸-1-(페닐티오)에틸)-3-시클로헥센-1-올

76g의 2,2,6-트리메틸-1-옥사스피로(2,5)옥트-5-엔과 300ml의 n-펜탄올로 구성된 교반용액에 2.0g의 60% 수소화나트륨과 60g의 티오펜올을 첨가하였다. 18시간 동안 환류한 후 혼합물을 90-95℃에서 진공농축 하였다. 잔류물을 염화 메틸렌에 용해한 다음, 2N 수산화나트륨으로 2번 세척하였다. 건조된 용액을 클라이센 증류하여 비점이 120-125℃인 조생성물 106g을 얻었다. 헥산 250ml로 재결정화하여 융점이 73-74℃인 원하는 생성물 69.1g을 얻었다.

[실시예 3]

(±)-4-메틸-(1-(1-클로로-1-메틸에틸))-3-시클로헥센-1-올

15.2g의 2,2,6-트리메틸-1-옥사스피로(2,5)옥트-5-엔과 -10℃에서 유지되는 200ml의 디에틸에테르로 구성된 교반 용액에 32ml의 3.8N 에테르성 염산을 적가하였다. 0-5℃에서 1시간 지난 후, 혼합물을 물50ml로 3번 세척한 후, 건조 및 증류하여 비점이 70-75℃(0.4㎜)인 원하는 생성물 14.5g을 얻었다.

[실시예 4]

(±)-1-하이드록시-알파, 알파, 4-트리메틸-3-시클로헥센-1-아세토니트릴

아연분진 7.0g, 염화수은 0.45g과 테트라하이드로푸란 4ml의 교반 혼합물에 9.7g의 4-메틸-3-시클로헥센-1-온, 13.7g의 알파-브로모이소부티로니트릴과 25ml의 테트라 하이드로푸란을 20-25℃에서 45분 동안 적가하였다. 25℃에서 1시간 더 지난 후, 반응 혼합물을 5-10℃까지 냉각한 다음 차가운 10% 황산 50ml로 처리하였다. 이 혼합물에 100ml을 염화메틸렌을 첨가한 다음 여과하였다. 여액을 물 100ml로 희석한 후 염화 메틸렌 100ml로 2번 추출하였다. 혼합된 염화메틸렌 추출물을 중탄산나트륨 수용액으로 세척한 후, 건조 및 클라이센 증류하여 비점이 92-102℃(0.25㎜)인 원하는 생성물 11.3g을 얻었다.

[실시예 5]

(±)-1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-4-메틸-3-시클로헥센-1-올

26.0g의 2,2,6-트리메틸-1-1옥사스피로(2,5)옥트-5-엔과 250ml의 1% 황산으로 구성된 혼합물을 20시간 동안 자력으로 교반한 다음 염화 메틸렌 100ml로 4번 추출하였다. 혼합된 염화 메틸렌 추출물을 세척, 건조, 농축 및 클라이센 증류하여 비점이 78-81℃(0.15㎜)인 원하는 생성물 22.4g을 얻었다.

[실시예 6]

(±)-4-메틸-1-(1-메톡시-1-메틸에틸)-3-시클로헥센-1-올

0.8g의 P-톨루엔 설폰산과 3-5℃에서 유지되는 메탄올 125ml로 구성된 교반 용액에 15.2g의 2,2,6-트리메틸-1-옥사스피로(2,5)옥트-5-엔과 25ml의 메탄올을 0.5시간 동안 적가하였다. 5℃에서 2시간, 5-20℃에서 2시간 동안 더 지난 후, 혼합물을 15% 수산화나트륨 2ml로 처리한 후 60℃이하에서 물펌프로 농축하였다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해한 후, 세척, 건조 및 클라이센 증류하여 비점이 70℃(0.2㎜)인 원하는 생성물 15.6g을 얻었다.

[실시예 7]

2,2,4-트리메틸-3-시클로헥센-1-올

352g의 P-메틸디하이드로아니솔(순도 85%), 1350ml의 디에틸 에테르, 38g의 옥살산과 900ml의 물로 구성된 혼합물을 25℃에서 21시간 동안 기계적으로 교반하였다. 수성층을 분리한 수 디에틸에테르로 2번 추출하였다. 혼합된 에테르 용액을 중탄산나트륨으로 세척한 후, 건조, 농축 및 클라이센 증류하여 비점이 63-65℃(13㎜)인 4-메틸-3-시클로헥센-1-온 250g을 얻었다.

가지가 3개 달리고 용량이 500ml인 둥근 바닥 플라스크에 상기 생성물 37.5g, 디에틸 에테르 100ml, 요오드화 메틸 89.5g과 염화 메틸트리옥틸암모늄 0.3g을 도입하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 기계적으로 교반한 다음, 과립상의 수산화나트륨 30g으로 처리하였다. 온화한 환류하에 20분 지난 후, 환류를 유지하기 위해 2시간 동안 더 가열하였다. 냉각된 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 혼합된 에테르 추출물을 세척, 건조, 농축 및 클라이센 증류하여 비점이 60℃(10㎜)인 2,2,4-트리메틸-3-시클로헥센-1-온 36.5g을 얻었다.

이 생성물 27.6g과 에탄올 250ml의 교반 용액에 수소화붕소나트륨 7.6g을 소량씩 첨가하였다. 냉각 욕조를 사용하여 온도를 25-30℃로 유지하였다. 2시간 후 혼합물을 물에 첨가한 후 염화메틸렌으로 3번 추출하였다. 혼합된 염화 메틸렌 추출물을 세척, 건조, 농축 및 증류하여 원하는 생성물 27.7g을 얻었다.

[실시예 8]

1,2,2,4-테트라메틸-3-시클로헥센-1-올

2.9M 염화마그네슘 메틸 80ml(테트라하이드로푸란중)와 무수 테트라하이드라푸란 200ml의 교반 용액에 25-30℃에서 27.6g의 2,2,4-트리메틸-3-시클로헥센-1-온과 30ml의 테트라하이드로푸란 용액을 적가하였다. 25℃에서 1시간, 45-50℃에서 1시간 더 지난후, 혼합물을 냉각한 후 포화 황산 암모늄 50ml로 주의깊게 처리하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 2번 추출하고, 혼합된 에테르 추출물을 건조, 농출 및 증류하여 비점이 115-125℃인 12.5g의 (A)(주로 변화되지 않은 케톤 출발물질), 비점이 125-115℃(100-50㎜Hg)인 11.1g의 (B)(순도 81%의 원하는 생성물)를 얻었다. 최종 생성물은 순도 87%의 원하는 생성물로서 비점이 115-120℃(50-20㎜)인 2.0g(C)이었다.

[실시예 9]

1-에톡시카르보닐메틸-4-메틸-3-시클로헥센-1-올

아연분진 26.0g, 요오드 2.0g과 벤젠 40ml의 교반 혼합물에 22.0g의 4-메틸-3-시클로헥센-1-온, 62.6g의 에틸 브로모아 세테이트와 400ml의 벤젠으로 구성된 용액을 65.-75℃에서 급속히 첨가하였다. 환류하에 5시간 지난 후, 혼합물을 10℃이하까지 냉각한 다음 10%초산 300ml로 적가하였다. 15분후, 층분리하여 수성층은 벤젠 150ml로 2번 추출하였다. 혼합된 유기층을 물, 충탄산나트륨 용액과 물로 연속 세척하였다. 건조 및 농축후, 클라이센 증류하여 비점이 82-84℃(0.5㎜)인 원하는 생성물 33.9g을 얻었다.

[실시예 9]

1,2,2,4,6,6-헥사메틸-3-시클로헥센-1-올

2,2,4-트리메틸-3-시클로헥센-1-온 27.6g, 요오드화메틸 62.5g과 테트라하이드로푸란 350ml의 교반 용액에 50% 수소화나트륨 20.2g을 25-30℃에서 냉각과 동시에 소량씩 첨가하였다. 1시간 동안 환류하여 반응을 종결시켰다.

냉각된 혼합물을 여과하고 여과 케이크는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 여액을 농축한 다음 물에 첨가하였다. 염화 메틸렌으로 3번 추출한 후, 세척, 건조, 농축 및 클라이센 증류하여 25.6g의 2,2,4,6,6-펜라메틸-3-시클로헥센-1-온을 얻었다. 이 생성물을 브롬화 마그네슘 메틸과 반응한 후, 실시예 7에서와 같이 환원하여 원하는 생성물을 얻었다.

[실시예 11-13]

이들 실시예에서는 일반구조식 II의 화합물을 제조하는 것에 대해서 기술하고 있다.

[실시예 11]

3,4-시스-에폭시-1-이소프로필-4-메틸시클로헥산올

45℃에서 유지도는 1.0g이 바나듐(IV) 비스(2,4-펜탄디오에이트)옥사이드를 함유하는 톨루엔 250ml와 (+)-테르피넨-4-올의 용액에 90% 3차-부틸 과산화수소 22.0g을 첨가하였다. 반응온도를 수분동안 45-50℃로 유지하였다. 똑같은 온도에서 2시간 더 지난 후, 혼합물을 냉각하고, 1N 수산화나트륨으로 세척한 다음 건조 및 클라이센 증류하여 비점이 75℃(2㎜)인 원하는 생성물 30.6g을 얻었다.

[실시예 12]

시스-3,4-에폭시-2,2,4-트리메틸시클로헥산올

실시예 7의 알콜 27.7g과 염화메틸렌 250ml의 용액을 1.0g의 바나듐(IV) 비스(2,4-펜탄디오에이트)

산화물과 22.0g의 90% 3차-부틸하이드로퍼록사이드로 처리하였다. 25℃에서 철야 교반한 후, 혼합물을 1N 수산화나트륨으로 세척한 후, 건조 및 클라이센 증류하여 비점이 58-61℃(1㎜)인 원하는 생성물 23.7g을 얻었다.

[실시예 13]

3,4-시스-에폭시-1-이소프로필-4-메틸시클로헥산올

15.4g의 테르피넨-4-올, 150ml의 산화 프로필렌과 0.3g의 바나듐(IV) 비스(2,4-펜탄디오에이트)옥사이드의 교반된 환류 혼합물에 70% 과산화수소 5.4g을 15분 동안 적가하였다. 45분 더 지난 후, 혼합물을 60℃에서 진공 농축하였다. 잔류물을 페탄과 물의 혼합물과 함께 흔든 다음, 건조된 펜탄 층을 진공 농축하여 잔류물 11.2g을 얻었다. 이 생성물은 GLC 및 적외선 분석에 의해 3,4-시스-에폭시-1-이소프로필-4-메틸시클로헥산올로 확인되었다.

[실시예 14-17]

이들 실시예에서는 일반 구조식 Ⅰ의 화합물의 제조에 대하여 기술하고 있다.

[실시예 14]

(±)-2-엑소-하이드록시-1-메틸-4-이소프로필-7-옥사비시클로[2,2,1]헵탄

30.8g의 (±)-테르피넨-4-올, 0.8g의 바나듐(IV) 비스 (2,4-펜탄디오에트)옥사이드와 300ml의 염화 메틸렌으로 구성된 용액에 90% 3차-부틸 하이드로퍼록사이드 22.0g을 첨가하였다. 그 결과 형성된 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 유지한 후 0.8g의 P-톨루엔 설폰산과 10ml의 글라임을 첨가하였다. 이 혼합눌을 1.5시간 동안 더 환류한 다음, 냉각하고 0.8g의 초산나트륨 무수물을 교반과 동시에 첨가하였다. 여과후 여액을 농축 및 클라이센 증류하여 비점이 80-95℃(2㎜)인 원하는 생성물 28.4g을 얻었다.

[실시예 15]

(-)-2-엑소-하이드록시-1-메틸-4-이소프로필-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄

(-)-테르피넨-4-올(〔α〕$_D$-28° ($CHCL_3$))을 이용하여 실시예 14의 과정을 반복하였다. 증류된 생성물을 헥산으로 재결정화하여 융점이 83-85℃이고 〔α〕$_D$+0.4° ($CHCL_3$)를 갖는 원하는 생성물을 얻었다.

[실시예 16]

(±)-2-엑소-하이드록시-1-메틸-4-(1-메틸-1-(페닐설포닐)-에틸)-7-옥사비시클로〔2,2,1〕헵탄

13.1g의 (±)-4-메틸-1-(1-메틸-1-(페닐티오)에틸)-3-시클로헥센-1-올, 0.27g의 바나듐(IV) 비스(2,4-펜탄디오에이트)옥사이드와 130ml의 염화 메틸렌으로 구성된 교반 환류 용액에 96% 3차-부틸 하이드로퍼록사이드 10.0g을 10분동안 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 더 환류한 후, 냉각, 세척, 건조한 다음 50-55℃에서 진공 농축하였다. 그 결과 형성된 18g의 환류물에 0.4g의 P-톨루엔설폰산을 함유하는 글라임 5ml를 첨가하였다. 혼합물을 5-25℃에서 철야 교반하였다. 불용성 기름이 형성되기 때문에, 클로로포름 100ml를 첨가한 다음 에테르와 펜탄을 진공농축에 의해 제거하였다. 잔류 클로로포름 용액을 탄산 칼슘으로 세척한 후, 건조 및 농축하여 잔류물을 14.9g을 얻었다. 이 잔류물은 용출제로서 테트라하이드로푸란 : 에틸 아세테이트 : 헥산의 혼합물(30 : 220 : 550)을 사용한 건조 컬럼 크로마토그라피에 의해 정제되었다. 이 컬럼은 12부분으로 똑같이 분리되었으며, 분리 10에서는 5g의 생성물을 얻었다. 부분 10을 디에틸 에테르로 재결정화하여 융점이 108-110℃인 원하는 생성물 3.0g을 얻었다.

[실시예 17]

2-엑소-하이드록시-1,3,3-트리메틸-7-옥사비시클로[2,2,1]헵탄

25℃에서 유지되는 염화 메틸렌 200ml와 실시예 12의 에폭시-알콜 20.0g의 교반용액에 0.4g의 p-톨루엔 설폰산과 5ml의 글라임으로 구성된 용액을 20분 동안 적가하였다. 1시간 더 지난 후, 용액을 묽은 탄산칼륨으로 세척한 다음, 건조, 농축 및 클라이센 증류하여 비점이 55-77℃(1.0-0.1㎜)인 생성물 11.1g을 얻었다. 이 생성물을 재증류하여 비점이 77-80℃(3.0㎜)인 원하는 생성물 2.8g을 얻었다.

[실시예 18-26]

실시예 4-17과 유사한 방법에 의해서, 일반구조식 Ⅰ의 화합물들이 더 제조되었다. 상세한 것은 표Ⅰ에 나타냈다. 제조된 모든 화합물은 라세미 혼합물이다.

[표 I]

실시예 번호	일반 구조식 I					비 점
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	(℃(mmHg))
18	CH_3	CH_2H_5	H	H	H	72— 74(1.5)
19	C_2H_5	CH_3	H	H	H	84—105(2)
20	CH_3	CH_3	H	H	H	80— 87(5)
21	n—C_4H_9	CH_3	H	H	H	95- 100(1.5)
22	CH_3	n—C_3H_7	H	H	H	74— 76(1)
23	페닐	CH_3	H	H	H	112-118(0.15)
24	C_2H_5	C_2H_5	H	H	H	65— 78(1)
25	CH_3	CH_3	H	H	both	60- 80(0.1)
26	$C_2H_5O.CO.CH_2$	CH_3	H	H	CH_3 H	측정되지 않음

[실시예 27-34]

실시예 14-17과 유사한 방법에 의해 일반 구조식 I의 화합물들이 더 제조되었다. 그러나, 그 화합물들은 분리되는 대신에 염화벤질과의 반응에 의해 에테르로 전환되었으며, 그 결과 형성된 벤질 에테르는 특징이 있다.

일반적인 방법은 하기에 설명된다.

(±)-2엑소-하이드록시-1-메틸-4-이소프로필-7-옥사비시클로 [2,2,1] 헵탄 1.7g과 디메틸포름아마이드 15ml의 용액 50% 수소화나트륨 0.5g을 실온에서 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 철야 교반한 후, 50℃에서 1시간 동안 가열한 다음 실온까지 냉각하고, 염화벤질 1.5g을 한번에 첨가한 후, 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 50℃까지 1시간 동안 가열하고, 냉각한 후 50ml물에 첨가한 다음, 염화 메틸렌 50ml로 한번 그리고 25ml로 2번 추출하였다. 혼합된 염화 메틸렌 추출물을 물 100ml로 세척한 후, 건조 및 증발하여 오렌지색 기름을 얻었다. 클라이센 증류하여 비점이 103℃(0.08㎜)인 (±)-2-엑소-벤질옥시-1-메틸-4-이소프로필-7-옥사비시클로 [2,2,1] 헵탄 1.5g을 얻었다.

일반 구조식 I의 화합물 및 이들의 에테르는 표 II에 나타나 있다. 모든 경우에, 제조된 모든 화합물들은 라세미 혼합물이었으나, 실시예 34에서, R^3, R^4 및 R^5는 모두 일반 구조식 I에서 수소원자이었고 R^2는 메틸기이었다.

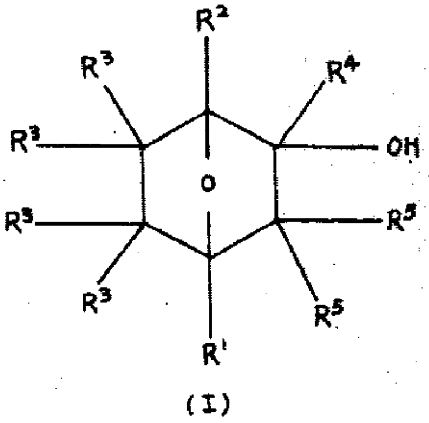
[표 II]

실시예 번호	일반 구조식 I R^1	에테르화후 벤질 에테르의 비점 (℃(mmHg))
27	1—메틸—1—메틸설포닐에틸	측정되지 않음
28	1—클로로—1—메틸에틸	120—122(0.15)
29	1—시아노—1—메틸에틸	139—140(0.1)
30	1—하이드록시—1—메틸에틸	114—115(0.1)
31	1—메톡시—1—메틸에틸	110—115(0.1)
32	1—에톡시—1—메틸에틸	120—125(0.2)
33	1—이소프로필—1—메틸에틸	120—130(0.2)
34	화합물 : 2—엑소—하이드록시—1, 3, 3, 4, 5, 5—헥사메틸—7—옥사비시클로—〔2, 2, 1〕헵탄	110—115(0.1)

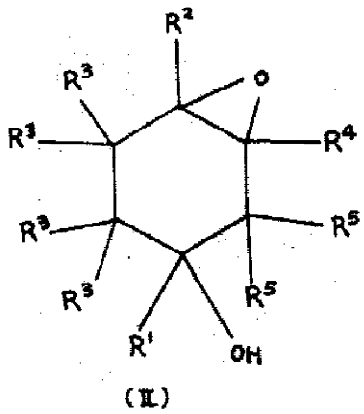
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반 구조식 II의 시스 3,4-에폭시 시클로헥산올을 산으로 처리하여 환화하는 것을 특징으로 하는 하기 일반 구조식 I의 화합물을 제조하는 방법.



(I)



(II)

상기식에서,

R^1은 수소원자 ; 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자, 또는 하이드록시기, 시아노기, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-6}알킬설포닐기, C_{6-10} 아랄설포닐기, C_{7-11} 아랄킬설포닐기, 아지도기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, 하이드록 시카르보닐기, 포스포릴기, 포스포릴옥시기, 아민 옥사이드, 카르바모일 또는 티오카르바모일기(질소원자는 수소 또는 1 또는 2의 C_{1-4} 알킬기에 의해 치환됨)에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬기 ; 탄소수 6-11(알킬부분에서는 1-4)을 갖고 1이상의 불소 및 염소원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬 또는 알콕시 또는 1이상의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 환에서 치환된 아릴 또는 아랄킬기 ; R^6가 수소원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 CO_2R^6 또는 $CON(R^6)_2$ 기이고 ; R^2는 수소원자 또는 직쇄 C_{1-6}알킬기이고 ; R^3는 수소원자 ; 염소원자 ; 브롬원자 ; 또는 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬기이거나 ; 또는 2개의 R^3는 인접 탄소원자에 위치할 때 에폭사이드 고리 또는 탄소-탄소 결합을 형성하고 ; R^4는 수소원자 ; 또는 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬기이고 ; R^5는 각각 수소원자 ; 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬기 ; 하이드록시기, 또는 C_{1-4}알콕시기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 수소원자 ; 1-3의 불소, 염소 및 브롬원자 또는 OH, CN, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-6}알킬설포닐기, 페닐설포닐기 또는 벤질설포닐기에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬기 ; 또는 탄소수 6-10(알킬부분에는 1 또는 2)을 갖고 1이상의 불소 및 염소원자에 의해 각각 선택적으로 치환된 C_{1-2}알킬 또는 알콕시기, 또는 1이상의 불소, 염소 및 브롬원자에 의해 선택적으로 치환된 아릴 또는 아르알킬기인 일반구조식 II의 화합물이 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1이 수소원자이거나 또는 염소원자에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-3}알킬기인 구조식 II의 화합물이 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2가 직쇄 C_{1-4} 알킬기이고, R^3가 수소, 염소 또는 브롬원자, 또는 메틸기 또는 에틸기이며, R^4가 수소원자이며, R^5가 수소원자 또는 메틸 또는 에틸기인 구조식 II의 화합물을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1이 이소프로필기이고, R^2가 메틸기이며, R^1 및 R^2가 모두 에틸기이거나 R^1이 1-클로로-1-메틸에틸기이고 R^2가 메틸기인 구조식 II의 화합물이 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 시스 3,4-에폭시 시클로헥산올이 1이하의 pK_A를 갖는 산으로 처리되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 산이 유기 설폰산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 산이 P-톨루엔 설폰산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 사용되는 산의 양이 시스-에폭시 시클로헥산을 1몰당 0.02-0.04몰인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 반응이 불활성 용매중에서 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 반응이 5-40℃에서 실시되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 형성된 구조식 Ⅰ의 화합물이 반응 혼합물로부터 미리 회수되지 않고 더 처리되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

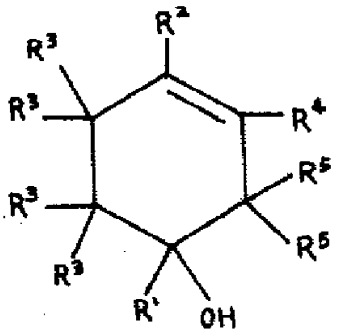
제1항에 있어서, W가 1-4의 탄소원자를 갖는 선택적으로 치환된 불포화기 ; 탄소원자 1-14를 갖고 선택적으로 치환된 방향족 또는 헤테로싸이클기 ; C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-10} 2차 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로지방족기이고 ; Q가 수소원자 또는 불소원자이며 L이 이탈기인 WQ_2L 화합물과의 반응에 의하여 에테르 유도체로 후속 전환되는 구조식 Ⅰ의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 이탈기 L이 할로겐 원자 또는 유기 설포닐옥시기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기 일반식 Ⅲ의 시클로헥센올을 산화제로 에폭시화하므로써 제조된 시스 3,4-에폭시시클로헥산올이 출발물질로 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.



(Ⅲ)

상기식에서, R^1,R^2,R^3,R^4 및 R^5는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 16

제15항에 있어서, 시스 3,4-에폭시시클로헥산올이 전이금속 촉매 존재하에 알킬하이드로퍼록사이드에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 시스-3,4-에폭시시클로헥산올이 분리되지 않고 2-엑소-하이드록시-7-옥사비시클로[2,2,1]헵탄으로 전환되는 것을 특징으로 하는 방법.