

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07C 45/63 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년06월22일 10-0591908 2006년06월14일
---------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-2002-0077008 2002년12월05일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2004-0049158 2004년06월11일
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

(73) 특허권자 동우 화인캠 주식회사
 전북 익산시 신흥동 740-30호

지대윤
서울특별시 용산구 이촌1동(동부이촌동) 한가람아파트 215동 804호

(72) 발명자 지대윤
 서울특별시 용산구 이촌1동(동부이촌동) 한가람아파트 215동 804호

최한영
인천광역시 중구 신흥동3가 현대아파트 109동 502호

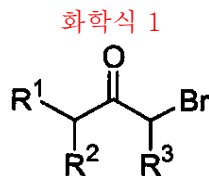
(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 오세주

(54) 비대칭 케톤의 선택적 브롬화 방법

요약

본 발명은 비대칭 케톤 유도체와 브롬화 시약에 의한 반응으로부터 비대칭 케톤 유도체를 비선택적 브롬화시킨 후, 브롬제거제를 사용하여 선택적 탈브롬화시켜 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물을 제조하는 신규방법을 제공한다.



(식중 R¹ 과 R² 는 서로 독립적이며 수소원소, 시아노기, 니트로기, C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기, 치환되어 있지 않거나 할로젠 원자, C₁ ~ C₆ 의 알킬기, C₁ ~ C₈ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기가 동일하거나 상이하게 치환되어 있는 아릴기; 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있는 카르보닐기; 카르복실기; 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있는 카르복실산 에스테르기로 구성된 군이고, R³ 는 할로젠 원자, 수소원자, C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기로 구성된 군으로부터 선택됨)

명세서

발명의 상세한 설명

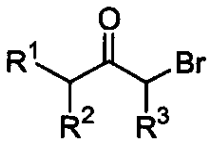
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 비대칭 케톤 유도체의 비활성화된 알파위치에 선택적으로 브롬화시키는 신규 방법에 관한 것이다.

구체적으로, 본 발명은 비대칭 케톤 유도체와 브롬화 시약에 의한 반응으로부터 비대칭 케톤 유도체를 비선택적 브롬화시킨 후, 브롬제거제를 사용하여 선택적 탈브롬화시켜 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다.

[화학식 1]



(식중 R¹ 과 R² 는 서로 독립적이며 수소원소, 시아노기, 니트로기, C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기, 치환되어 있지 않거나 할로젠 원자, C₁ ~ C₆ 의 알킬기, C₁ ~ C₈ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기가 동일하거나 상이하게 치환되어 있는 아릴기; 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있는 카르보닐기; 카르복실기; 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있는 카르복실산 에스테르기로 구성된 군이고, R³ 는 할로젠 원자, 수소원자, C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기로 구성된 군으로부터 선택됨)

알파 브로모케톤들은 다양한 선형 또는 고리 화합물, 특히 헤테로 고리 화합물들의 제조를 위한 중요한 중간체로 사용되는 물질이다. 비대칭 케톤의 브롬치환된 위치에 따라서 생성물에서의 치환기의 위치가 달라지므로, 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 화합물들은 다양한 화합물의 제조에 있어서 매우 중요한 중간체들로 사용되고 있으며, 그 제조방법에 대해서 오랫동안 연구되어 왔다. 이 방법들은 첫째, 브롬이 치환될 위치를 지정해주는 작용기를 가진 반응물로부터 위치선택적 브롬화 반응을 진행시키거나, 둘째, 열역학적 평형 반응을 이용하여 위치선택적 브롬화 반응을 진행시키는, 두가지 방법으로 크게 분류할 수 있다.

첫째, 브롬이 치환될 위치를 지정해주는 작용기를 가진 반응물로부터 위치선택적 브롬화 반응을 진행하는 예로는, Acta Chemica Scandinavica, 1986, B(40), 700 에는 (트리메틸실릴)메틸 케톤으로부터 브롬분자에 의한 브롬치환반응을 이용하여 브롬화하는 방법이 개시되어 있고, Arch. Pharmaz., 1975, 38, 755 및 Liebigs Ann Chem., 1986, 177 에는 디아조 메틸케톤으로부터 브롬산에 의한 브롬치환반응을 이용하여 브롬화하는 방법이 개시되어 있고, Chem. Lett. 1983, 1841 및 J. Org. Chem. 1973, 38, 185 에는 각각 NaBrO₂, CrO₂Cl₂ 에 의한 올레핀의 산화반응을 이용한 방법이 개시되어 있으며, Synthesis. 1990, 595 에는 위치지정 치환기로서 에스테르기로 보호하고 브롬치환 반응후 에스테르 제거반응에 의해, 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 화합물들을 제조하는 방법들이 개시되어 있다.

그러나, 상기의 종래 기술들은 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 케톤들을 매우 순수하게 얻을 수 있는 방법이지만, 그 반응물들이 매우 고가이어서 공업적 규모의 합성에 이용하기 어려운 문제점이 있다.

둘째, 반응 속도론적으로는 덜 활성화되어 있지만, 열역학적으로는 더 안정한 알파위치에의 브롬을 도입하기 위해서 열역학적 평형을 이용하는 방법의 예로는, Helvetica Chimica Acta, 1983, 66, 1475 에는 반응물로서 비대칭 케톤을 디클로로메탄에 용해시키고, 브롬 1 당량을 -10 °C 에서 90 분 동안 가하고 3 시간 동안 상온에서 방치후 감압증류하여 생성물을 얻는 방법이 개시되어 있고, J. Org. Chem., 1947, 12, 342 에는 반응물로서 비대칭 케톤을 에테르에 용해시키고, 브롬 1 당량을 0 °C 에서 90 분 동안 가하고 24 시간 동안 상온에서 방치후, 알칼리용액으로 세척한 후, 감압증류하여 생성물을 얻는 방법이 개시되어 있고, 일본 공개특허공보 제2000-336064호에는 반응물로서 비대칭 케톤을 n-클로로부터에 용해시키고, 브롬 1 당량을 -10 °C 에서 2 시간동안 가하고 16 시간 동안 보온하여 방치후, 감압증류하여 생성물을 얻는 방법들이 제시되어 있다. 그러나 상기의 열역학적 평형을 이용한 종래의 기술들은, 비활성화된 알파위치에의 브롬치환된 케톤들을 매우 경제적으로 얻을 수 있는 방법이 개시되어 있지만, 긴 반응시간에 의한 수득률의 저하와 열역학적 평형의 한계 때문에 발생하는 생성물의 순도가 낮다는 문제점이 있다.

위에서 살펴본 바와 같이 현재까지 알려진 비대칭 케톤 유도체의 선택적 치환반응들은 반응물이 고가이거나, 생성물의 수율이 낮거나, 순도가 낮다는 문제점들을 가지고 있었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 당 기술의 분야에서 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 비대칭 케톤유도체를 경제적이며, 고순도로 제조하기 위한 신규의 공업적 방법들이 요구되고 있다.

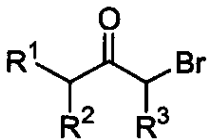
이에 따라, 본 발명의 목적은 디브롬치환 반응 후 선택적 탈브롬화 반응에 의한 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 비대칭 케톤 유도체를 제조하는 방법으로서, 경제적이고, 고순도의 브롬치환된 비대칭 케톤 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 다양한 화합물들의 제조를 위한 중간체로 매우 많이 사용되는, 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 비대칭 케톤 유도체를 경제적이며, 고순도로 제조하는 방법에 관한 것이다.

비대칭 케톤 유도체와 브롬화 시약에 의한 반응으로부터 비대칭 케톤 유도체를 비선택적 브롬화시킨 후, 브롬제거제를 사용하여 선택적 탈브롬화시켜 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이고, 상기 비대칭 케톤에 대한 브롬화 시약의 몰비가 1 내지 2.5 이고, 비대칭 케톤에 대한 브롬제거제의 몰비가 0.5 내지 10 인 것을 특징으로 하는 비대칭 케톤의 선택적 브롬화 방법.

[화학식 1]

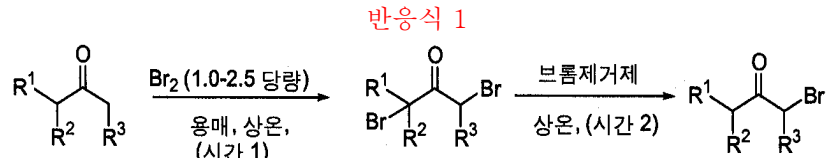


(식중 R¹ 과 R² 는 서로 독립적이며 수소원소, 시아노기, 니트로기, C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기, 치환되어 있지 않거나 할로겐 원자, C₁ ~ C₆ 의 알킬기, C₁ ~ C₈ 의 알콕시기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기가 동일하거나 상이하게 치환되어 있는 아틸기; 알킬기 또는 아틸기로 치환되어 있는 카르보닐기; 카르복실기; 알킬기 또는 아틸기로 치환되어 있는 카르복실산 에스테르기로 구성된 군이고, R³ 는 할로겐 원자, 수소원자, C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기로 구성된 군으로부터 선택됨)

본 발명자들은 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 비대칭 케톤 유도체를 제조하는 방법으로 출발물질을 비대칭 케톤 유도체로 하고, 브롬화 시약으로 브롬분자, 하이포아브롬산, 아브롬산과 브롬화 수소, 브롬산과 브롬화 수소, 및 산화제와 Br⁻ 와 같이 작용 할 수 있는 반응물질로 하며, 브롬 제거제는 무기 환원제로 아황산 또는 황 화합물로 황, 황화수소, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨; 수소를 포함하고 산과 반응하여 수소를 발생할 수 있는 금속류로는 철, 아연, 마그네슘, 알루미늄 또는 주석; 수소화 금속으로 수소화알루미늄, 수소화보론 또는 수소화나트륨; 유기 브롬제거제로는 이차알코올류로 이소프로판올 또는 이소부탄올; 알파수소를 가진 카르보닐류로 아세톤, 포름알데히드 또는 아세트알데히드; 니트로기에 의해 활성화된 니트로 알칸류로 니트로메탄; 활성화된 올레핀류로 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌; 활성화된 방향족 화합물로 페놀, 아닐린, 아니졸, 푸란, 피롤, 티오펜 또는 디히드로벤조퀴논에서 선택하여 사용한 제거반응시,

- i) 적하되는 브롬의 양을 최적화함으로써, 생성되는 브롬화수소의 양과 적하해야 하는 브롬제거제의 양을 최소화 할 수 있고,
- ii) 비대칭 케톤에 따라 용해도를 고려하여, 특정 용매를 선택하여 반응에 필요한 용매의 양을 최소화하며, 적하되는 특정 브롬제거제를 선택하여, 생성된 브로모케톤의 정제공정을 단순화 할 수 있었다.

본원 발명에 따른, 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 비대칭 케톤 유도체의 제조반응식은 하기 반응식 1 과 같다.



즉, 비대칭 케톤을 브롬화 반응과 탈브롬화 반응의 가역적 평형반응에 의해서, 활성화된 알파 위치와 비활성화된 알파 위치 모두 브롬치환시키는, 디브롬화 반응후, 브롬제거제의 도입에 의해 반응계가 비가역 조건으로 변하여, 생성된 브롬화수소 의한 활성화된 알파 위치에 도입된 브롬만 선택적으로 제거함으로써, 비활성화된 알파위치에만 브롬이 치환된 비대칭 케톤 유도체를 제조하게 된다.

본원 발명의 바람직한 구현에는 대기압하에서 특정 용매중 용해된 비대칭 케톤에, 브롬화 시약을 특정용매에 용해하여 적하하며, 일정 시간후 브롬제거제를 적하하는 것을 특징으로 한다.

본 발명의 비활성화된 알파위치에 브롬치환된 비대칭 케톤 유도체를 제조하는 방법을 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

화학식 1 로 표시되는 비대칭 케톤의 브롬화 반응은, 먼저 활성화된 곳에 브롬이 치환되고, 다음에 비활성화된 곳에 브롬이 치환되는데, 그 반응 메커니즘은 하기의 반응식 2 와 같다.



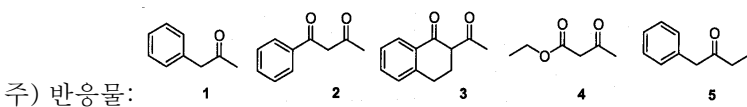
브롬화 반응은 활성화된 곳, 즉 엔올과 같이 안정화되는 곳에서 더욱 진행된다. 그리고 반응식 2 에 나타낸 바와 같이, 그 역반응인 탈브롬화 반응도 브롬화 반응과 똑같은 반응 중간체를 거쳐서 진행되므로, 엔올이 더 안정화되는, 즉 보다 활성화된 곳에서 더욱 진행된다.

결론적으로, 먼저 브롬화된 곳이 먼저 탈브롬화 된다는 사실을 이용하여 비대칭 케톤의 활성화된 곳과 비활성화된 곳, 모두를 브롬으로 치환시킨 후, 활성화된 곳의 브롬을 선택적으로 제거함으로써, 비대칭 케톤의 비활성화된 알파 위치에 브롬이 선택적으로 치환된 화합물을 제조한다는 것이 본 발명의 특징이다.

본 발명의 발명자들은 바람직한 용매의 선택을 위해서, 브롬과의 반응성이 없는 다양한 용매들을 사용하여 시험하였고, 또한 바람직한 브롬제거제를 선택하기 위해서, 다양한 브롬제거제를 시험하였으며, 이 발명의 보편적인 응용을 위해서 다양한 비대칭 케톤 유도체를 반응물으로써 시험하였고 그 결과는 하기의 표 1 에 나타내었다.

[표 1]

용매	반응물/ 브롬화시약 (당량)	시간1/ 시간2	브롬제거제 (당량)	수율 (%)		
				반응물	생성물	부생성물
아세트산	1/ 브롬 (2.2)	6/30	아세톤 (10)	5	85	6
아세트산	2/ 브롬 (1.3)	2/30	디히드로벤조퀴논 (0.6)	11	85	1
아세트산	3/ 브롬 (2.0)	3/0.5	아세톤 (10)	0	95	0
아세트산	4/ 브롬 (1.5)	0.5/1	디히드로벤조퀴논 (1.3)	3	90	3
아세트산	5/ 브롬 (2.2)	6/30	아황산 나트륨 (2.0)	3	85	3
디클로로메탄	1/ 브롬 (2.2)	24/30	아세톤 (10)	4	80	4
아세트산	1/ 브롬산 (0.8) + 브롬화수소산	4/30	아황산 나트륨 (2.0)	3	82	5



상기의 표 1 에서, 상술한 바와 같이 비대칭 케톤의 비활성화된 알파 위치에 브롬을 도입하기 위한 반응에서, 본 발명자들은 용매, 브롬화시약, 브롬제거제 그리고 반응물들에 대한 다양한 연구를 수행하였다.

첫째, 용매로써, 브롬화시약과의 반응성이 없는 유기용매는 할로젠기가 치환된 $C_{1\sim 4}$ 지방족 화합물 또는 $C_{1\sim 4}$ 지방산이 바람직하고, 특히 바람직한 것은 아세트산, 디클로로메탄, 클로로포름, 또는 테트라클로로메탄 등을 들 수 있다. 상기의 표 1 에서 나타나 있는 바와 같이 아세트산이 더 짧은 시간에 더 높은 수율을 나타내는 것을 볼 수 있다. 하지만 공업적인 면에서 생성물이 단순하고 경제적인 정제를 위해서는 디클로로메탄과 같은 끓는점이 낮은 용매가 더 유리하리라고 기대된다.

둘째, 브롬제거제로써, 브롬과의 반응성이 있는 모든 화합물들이 가능하지만, 무기 환원제로써 아황산나트륨이 사용되고, 알파수소를 가진 케톤으로써 아세톤이 사용되고, 활성화된 방향족 화합물으로써 디하이드로퀴논이 사용되고 있으나, 이들은 각각의 장단점을 가지고 있어서, 경우에 따라서 선택하여 사용하여야 한다.

셋째, 브롬화시약으로써, 브롬반응을 위한 다양한 시약들도 가능 하지만, 본 발명에서는, 브롬 그리고 브롬산과 브롬화수소산을 이용하였다.

넷째, 반응물으로써, 비대칭 케톤으로 표시되는 모든 반응물 중에서 화합물 1 ~ 5 가 시험되어졌는데, 각 반응물마다 반응시간과 적하되는 브롬의 양 그리고 그에 따른 브롬제거제의 양이 다르게 결정되어 지는데, 특히 비대칭 케톤으로 표시되는 반응물 중에서, R^1 이 페닐기인 1 과 5 는 R^1 의 작은 활성화 능력 때문에 2.2 당량의 브롬을 적하해야 한다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 반응물의 종류에 따라 브롬의 적하량, 용매의 종류와 양에 따른 pH, 브롬제거제의 종류와 양, 반응시간과 온도 등 여러 가지 조건을 고려하여 수행되어야 하는 것이어서, 각 경우마다 실제로는 HPLC (high pressure liquid chromatography) 를 통해 반응의 진행상황을 확인하여 수행시키는 것이 필요하다.

이하에서, 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하지만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

하기의 실시예에 사용된 모든 용매 및 시약은 시판품이어서 특별한 정제 없이 사용하였다.

실시예 1

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-페닐-2-프로판온 (4.0 g, 29.85 mmol) 과 아세트산 (10 ml) 그리고 48 % 브롬화수소산 (5 ml) 을 넣고, 아세트산 (15 ml) 에 녹인, 브롬 (10.5 g, 65.6 mmol, 2.2 당량) 을 1 분 동안 적하하였다. 그 후, 상온에서 6 시간 동안 방치한 후, 아세톤 (22 ml, 17.34 g, 10 당량) 를 반응혼합물에 적하하였고, 또 다시 상온에서 30 시간 방치한 후, 감압하에서 10 시간 동안 잔여 아세톤과 브로모아세톤을 제거하고, 그 반응혼합물은 물 200 ml 가 들어 있는 500 ml 비이커로 옮긴 뒤 디클로로메탄 (100 ml) 으로 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수 한 후, 짧은 실리카 겔럼을 통과시켜 무기물을 제거하여, 1-페닐-2-프로판온 (1.52 mmol, 5 %), 1-브로모-1-페닐-2-프로판온 (1.01 mmol, 3 %), 1-브로모-3-페닐-2-프로판온 (25.25 mmol, 85 %), 1,3-디브로모-1-페닐-2-프로판온 (1.01 mmol, 3 %) 를 포함하는 혼합물 (6.09 g)을 얻었다.

1-페닐-2-프로판온 (keto form)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 206.1, 134.0, 129.1, 128.4, 126.7, 50.6, 28.9.

1-브로모-1-페닐-2-프로판온 (keto form)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.44 (m, 5H), 5.44 (s, 1H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 199.0, 135.1, 129.1, 129.0, 128.7, 56.2, 26.1.

MS (CI) 215 ($\text{M}^+ + 1$), 213 ($\text{M}^+ + 1$), 175, 173, 163, 161, 135, 133 (100), 117, 105, 91, 57, 43.

1-브로모-3-페닐-2-프로판온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.35 (m, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.91 (s, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 199.2, 133.2, 129.4, 128.9, 127.5, 46.8, 33.3.

MS (CI) 215 ($\text{M}^+ + 1$), 213 ($\text{M}^+ + 1$), 175, 173, 163, 161, 145, 143, 135 (100), 133, 119, 105, 91.

1, 3-디브로모-1-페닐-2-프로판온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.50 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 4.23 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=12.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 134.2, 129.5, 129.1, 128.9, 51.3, 30.8.

MS (CI) 295 ($\text{M}^+ + 1$), 293 ($\text{M}^+ + 1$), 291 ($\text{M}^+ + 1$), 213, 211, 133 (100), 131, 104, 91.

실시예 2

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-페닐-1,3-부탄디온 (2.30 g, 14.13 mmol) 과 아세트산 (10 ml) 을 넣고, 아세트산 (7 ml) 에 녹인, 브롬 (2.94 g, 65.6 mmol, 1.3 당량) 을 1 분 동안 적하하였다. 그 후, 상온에서 2 시간 동안 방치한 후, 디히드로벤조퀴논 (1.0 g, 9.1 mmol, 0.64 당량) 을 반응혼합물에 적하 하였고, 또 다시 상온에서 30 시간 방치 한 후, 물 200 ml 가 들어 있는 500 ml 비이커로 옮긴 뒤 디클로로메탄 (100 ml) 으로 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수 한 후, 짧은 실리카 컬럼을 통과시켜 무기물을 제거하여, 1-페닐-1,3-부탄디온 (2.04 mmol, 11.1 %), 4-브로모-1-페닐-1,3-부탄디온 (15.7 mmol, 85.2 %), 4,4-디브로모-1-페닐-1,3-부탄디온 (0.16 mmol, 1 %) 을 포함하는 혼합물(3.78 g) 을 얻었다.

1-페닐-1, 3-부탄디온 (keto form:enol form = 0.09:1.0) (enol form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 16.19 (bs, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.30-7.60 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 2.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 193.7, 183.3, 134.8, 132.2, 128.5, 126.9, 96.6, 25.7.

(keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 128.7.

2-브로모-1-페닐-1, 3-부탄디온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.90-8.00 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 189.9, 134.5, 133.6, 129.2, 129.0, 52.9, 27.1.

4-브로모-1-페닐-1, 3-부탄디온 (enol form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 15.63 (bs, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.97 (s, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188.4, 184.0, 133.9, 132.9, 128.7, 127.1, 95.4, 31.2.

2, 4-디브로모-1-페닐-1, 3-부탄디온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J=7.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.43 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=13.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 192.0, 189.7, 134.7, 133.2, 129.2, 129.0, 49.4, 32.0.

4, 4-디브로모-1-페닐-1, 3-부탄디온. (enol form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 14.89 (bs, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.64 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.95 (s, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 181.9, 133.1, 132.9, 128.8, 127.1, 92.0, 39.6.

실시예 3

25 ml 둥근 바닥 플라스크에 2-아세틸알파테트라올 (79 mg, 0.422 mmol) 과 아세트산 (2 ml) 을 넣고, 아세트산 (2 ml) 에 녹인, 브롬 (135 mg, 0.84 mmol, 2.0 당량) 을 1 분 동안 적하하였다. 그 후, 상온에서 3 시간 동안 방치한 후, 아세톤 (0.3 ml, 4.22 mmole, 10 당량) 을 반응혼합물에 적하 하였고, 또 다시 상온에서 30 분 방치 한 후, 물 100 ml 가 들어 있는 250 ml 비이커로 옮긴 뒤 디클로로메탄 (50 ml) 으로 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수 한 후, 짧은 실리카 컬럼을 통과 시켜 무기물을 제거하여, 2-브로모아세틸알파테트라올 (107 mg, 0.401 mmol, 95.0 %) 을 얻었다.

2-아세틸알파테트라올 (enol form)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 16.36 (bs, 1H), 7.94 (dd, $J= 7.2, 1.6$ Hz, 1H),

7.27-7.45 (m, 2H), 7.20 (dd, $J= 6.8, 1.0$ Hz, 1H),

2.88 (t, $J= 8.0$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J= 7.8$ Hz, 2H),

2.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 193.8, 176.8, 140.7, 131.8, 131.0, 127.5, 126.7,

125.7, 105.9, 28.1, 23.8, 22.6.

2-브로모아세틸알파테트라올 (enol form)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 15.82 (bs, 1H), 7.91 (d, $J= 7.2$ Hz, 1H), 7.20-7.45

(m, 2H), 7.18 (d, $J= 7.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H),

2.87 (t, $J= 7.8$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J= 7.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 184.0, 181.2, 141.3, 132.6, 130.8, 127.7, 126.8,

126.1, 105.6, 28.5, 27.8, 22.5.

실시예 4

50 ml 둥근 바닥 플라스크에 아세토아세트산에틸에스테르 (894 mg, 14.13 mmol) 과 아세트산 (4 ml) 을 넣고, 아세트산 (2 ml) 에 녹인, 브롬 (1.65 g, 10.3 mmol, 1.5 당량) 을 1 분 동안 적하하였다. 그 후, 상온에서 30 분 동안 방치한 후, 디히드로벤조퀴논 (1.0 g, 9.1 mmol, 1.3 당량) 을 반응혼합물에 적하 하였고, 또 다시 상온에서 1 시간 방치 한 후, 물 100 ml 가 들어 있는 250 ml 비이커로 옮긴 뒤 디클로로메탄 (50 ml) 으로 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수 한 후, 짧은 실리카 컬럼을 통과시켜 무기물을 제거하여, 아세토아세트산에틸에스테르 (0.223 mmol, 3.2 %), 4-브로모아세토아세트산에틸에스테르 (6.204 mmol, 90.2 %), 4,4-디브로모아세토아세트산 에틸에스테르 (0.223 mmol, 3.2 %) 을 포함하는 혼합물 (1.390 g) 을 얻었다.

아세토아세트산에틸에스테르 (keto form:enol form = 1.0:0.1)(keto form)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (q, $J= 7.2$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.28 (s,

3H), 1.29 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 200.4, 166.9, 61.0, 49.8, 29.8, 13.8.

(enol form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (bs, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 89.5, 59.6, 20.8, 14.0.

2-브로모아세트아세트산에틸에스테르 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 196.3, 165.1, 63.1, 49.1, 26.4, 13.8.

MS (CI) 211 ($\text{M}^+ + 1$), 209 ($\text{M}^+ + 1$), 183, 181, 131 (100), 103, 85.

4-브로모아세트아세트산에틸에스테르 (keto form:enol form = 1.0:0.21) (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 194.3, 166.4, 61.6, 46.0, 33.8, 13.9.

(enol form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 11.99 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.23 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

MS (CI) 211 ($\text{M}^+ + 1$), 209 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 165, 163, 131, 129, 101, 85, 47.

2,2-디브로모아세트아세트산에틸에스테르 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 190.9, 163.6, 64.7, 59.8, 23.5, 13.7.

MS (CI) 291 ($\text{M}^+ + 1$), 289 ($\text{M}^+ + 1$), 287 ($\text{M}^+ + 1$), 263, 261, 256, 245, 243, 241, 211, 209, 207, 131 (100), 105, 85, 47.

4,4-디브로모아세트아세트산에틸에스테르 (keto form : enol form = 1.0 : 0.25) (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (s, 1H), 4.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.30 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 188.7, 166.1, 61.9, 42.0, 41.8, 14.0.

(enol form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 12.10 (bs, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.26 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

실시예 5

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-페닐-2-부탄온 (2.0 g, 13.5 mmol) 과 아세트산 (10 ml) 그리고 48 % 브롬화수소산 (2 ml) 을 넣고, 아세트산 (5 ml) 에 녹인, 브롬 (4.32 g, 27.0 mmol, 2.0 당량) 을 1 분 동안 적하하였다. 그 후, 상온에서 6 시간 동안 방치한 후, 아황산 나트륨 (3.4 g, 2 당량) 를 반응혼합물에 적하하였고, 또 다시 상온에서 30 시간 방치 한 후, 그 반응혼합물은 물 200 ml가 들어 있는 500 ml 비이커로 옮긴 뒤 디클로로메탄 (100 ml) 으로 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수 한 후, 짧은 실리카 컬럼을 통과 시켜 무기물을 제거하여, 1-페닐-2-부탄온 (0.41 mmol, 3 %), 3-브로모-1-페닐-2-부탄온 (11.5 mmol, 85 %), 1,3-디브로모-1-페닐-2-부탄온 (0.41 mmol, 3 %) 를 포함하는 혼합물 (2.80 g)을 얻었다.

1-페닐-2-부탄온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 2.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

1-브로모-1-페닐-2-부탄온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.44 (m, 5H), 5.44 (s, 1H), 2.42 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

3-브로모-1-페닐-2-부탄온 (keto form)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.35 (m, 5H), 4.11 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.65 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).

실시예 6

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-페닐-2-프로판온 (4.0 g, 29.85 mmol) 과 디클로로메탄 (20 ml) 그리고 48 % 브롬화수소산 (2 ml) 을 넣고, 디클로로메탄 (15 ml) 에 녹인, 브롬 (9.55 g, 59.7 mmol, 2.0 당량) 을 1 분 동안 적하하였다. 그 후, 상온에서 24 시간 동안 방치한 후, 아세톤 (22 ml, 17.34 g, 10 당량) 을 반응혼합물에 적하하였고, 또 다시 상온에서 30 시간 방치 한 후, 그 반응혼합물은 물 (200 ml) 가 들어 있는 500 ml 비이커로 옮긴 뒤 디클로로메탄 (100 ml) 를 추가로 첨가하여 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수 한 후, 짧은 실리카 컬럼을 통과 시켜 무기물을 제거하여, 1-페닐-2-프로판온 (1.22 mmol, 4 %), 1-브로모-1-페닐-2-프로판온 (1.22 mmol, 4 %), 1-브로모-3-페닐-2-프로판온 (23.76 mmol, 80 %)을 포함하는 혼합물 (5.37 g) 을 얻었다.

실시예 7

100 ml 둥근 바닥 플라스크에 1-페닐-2-프로판온 (4.0 g, 29.85 mmol) 과 아세트산 (20 ml) 그리고 브롬산 (3.60 g, 23.9 mmol, 0.8 당량) 을 넣고, 48 % 브롬화수소산 (5 ml) 을 적하하였다. 그 후, 상온에서 4 시간 동안 방치한 후, 아황산 나트륨 (7.52 g, 59.7 mmol, 2 당량) 을 반응혼합물에 적하하였고, 또 다시 상온에서 30 시간 방치 한 후, 그 반응혼합물은 물 200 ml 가 들어 있는 500 ml 비이커로 옮긴 후 디클로로메탄 (100 ml) 으로 추출하였고, 무수황산나트륨으로 탈수한 후, 짧은 실리카 컬럼을 통과시켜 무기물을 제거하여, 1-페닐-2-프로판온 (0.90 mmol, 3 %), 1-브로모-1-페닐-2-프로판온 (0.60 mmol, 2 %), 1-브로모-3-페닐-2-프로판온 (24.48 mmol, 82 %), 1,3-디브로모-1-페닐-2-프로판온 (0.90 mmol, 3 %) 을 포함하는 혼합물 (5.73 g) 을 얻었다.

발명의 효과

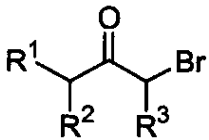
본 발명은 다양한 화합물들의 제조를 위한 중간체로 많이 사용되고 있는, 비대칭 케톤의 비활성화된 알파위치에 선택적으로 브롬치환된 비대칭 케톤들을 경제적이며, 고순도로서 제조할 수 있는 신규의 공업적 방법에 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

비대칭 케톤 유도체와 브롬화 시약을 유기용매에서 반응시켜, 비대칭 케톤 유도체를 비선택적 브롬화시킨 후, 브롬제거제를 사용하여 선택적 탈브롬화시켜 하기 화학식 1 로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이고, 상기 비대칭 케톤에 대한 브롬화 시약의 몰비가 1 내지 2.5 이고, 비대칭 케톤에 대한 브롬제거제의 몰비가 0.5 내지 10 인 것을 특징으로 하는 비대칭 케톤의 선택적 브롬화 방법:

[화학식 1]



[식중 R¹ 및 R² 는 서로 독립적이며, 수소원자, 시아노기, 니트로기, 치환되어 있지 않거나 할로겐 원자 및 C₁ ~ C₆ 의 알킬기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기가 동일하거나 상이하게 치환되어 있는 아릴기; 알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있는 카르보닐기; 카르복실기; 및 알킬기 또는 아릴기로 치환되어져 있는 카르복실산 에스테르기로 구성된 군으로부터 선택되고 (단, R¹과 R²가 동시에 수소원자인 경우를 제외함), R³ 는 할로겐 원자, 수소원자 및 C₁ ~ C₂₄ 의 알킬기로 구성된 군으로부터 선택됨].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 브롬화 시약은 브롬분자, 하이포아브롬산, 아브롬산과 브롬화 수소, 브롬산과 브롬화 수소, 및 산화제와 Br⁻ 로 이루어진 군에서 선택하는 것을 특징으로 하는 비대칭 케톤의 선택적 브롬화 방법

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 브롬 제거제는 무기 환원제로 아황산 또는 황 화합물로 황, 황화수소, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨; 수소를 포함하고 산과 반응하여 수소를 발생할 수 있는 금속류로는 철, 아연, 마그네슘, 알루미늄 또는 주석; 수소화 금속으로 수소화알루미늄, 수소화보론 또는 수소화나트륨; 유기 브롬제거제로는 이차알코올류로 이소프로판올 또는 이소부탄올; 알파수소를 가진 카르보닐류로 아세톤, 포름알데히드 또는 아세트알데히드; 니트로기에 의해 활성화된 니트

로 알칸류로 니트로메탄; 활성화된 올레핀류로 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌; 활성화된 방향족 화합물로 페놀, 아닐린, 아 니졸, 푸란, 피롤, 티오펜 또는 디히드로벤조퀴논인 것에서 선택하는 것을 특징으로 하는 비대칭 케톤의 선택적 브롬화 방 법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 유기용매는 할로젠기가 치환된 $C_1 \sim C_4$ 의 지방족 화합물 또는 $C_1 \sim C_4$ 의 지방산인 것을 특징으 로 하는 비대칭 케톤의 선택적 브롬화 방법.