

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

C07C 69/753

C07C 69/74

C07C 67/333

(45) 공고일자 1999년01월 15일

(11) 등록번호 특0161237

(24) 등록일자 1998년08월 22일

(21) 출원번호	특 1989-013556	(65) 공개번호	특 1990-004672
(22) 출원일자	1989년09월 20일	(43) 공개일자	1990년04월 12일
(30) 우선권주장	8822383.9 1988년09월 23일 네덜란드(NL)		
(73) 특허권자	셀 인터나초 나아레 레사아치 마아츠 샤프 비이부이 오노 알버어스		
(72) 발명자	네덜란드왕국 헤이그시 엔엘-2596 에이취아아르 카레르 반 부란트란 30 폴 하워드 브리너		
(74) 대리인	영국 켄트주 시이티이 48 이이와이 켄터베리시 몰레쉬 쇼튼던 로오드 비커리지 카티지 1 차윤근, 차순영		

심사관 : 이충실

(54) 시클로펜텐, 시클로펜탄 및 시클로헥산 유도체의 제조 방법

요약

내용없음.

명세서

[발명의 명칭]

시클로펜텐 및 시클로펜탄 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

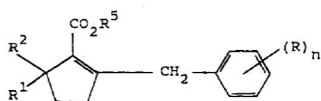
본 발명은 살진균 활성을 갖는 특성의 시클로펜텐 유도체 및 특성의 시클로펜탄 및 시클로헥산 유도체의 제조방법에 관한 것으로서, 이들 전부는 살진균 활성을 갖는 기타의 시클로펜탄 유도체의 제조에서 유용하다.

Bull. Chem. Soc. Jap., 43(7), (1970), pp. 2204-8 에서는 1-벤질-2-카르복실시클로펜텐-1-엔을 기술하고, Bull. Chem. Soc. Jap., 60(2), (1987), pp. 836-8 에서는 1-벤질-2-메톡시카르보닐시클로펜텐-1-엔을 개시한다. 그러나, 이들 문헌에는 이들 화합물 중 어느 하나도 살진균 활성을 나타낸다고 지적된 바 없다.

또한, 미합중국 특허 제 4067823호에서는 1-벤질리덴-2-메톡시카르보닐시클로펜탄을 기술하고 있고, Liebigs Ann. Chem., (8), (1980), pp. 1283-95에서는 1-(4-메톡시벤질리덴)-2-메톡시카르보닐시클로펜탄을 기술하고 있다.

따라서, 동시 계류중인 특허 출원 T616은 살진균 활성을 갖는 하기 일반식 (I)의 화합물을 기술한다.

화학식 1



(I)

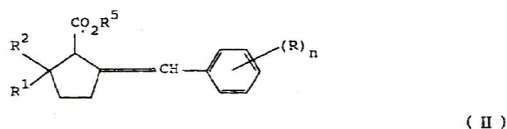
상기 식에서, n은 0-5의 정수를 나타내고, 각각의 R은 할로겐 원자, 니트로, 시아노, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 카르복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르바모일, 알킬아미도, 시클로알킬 또는 페닐기를 나타내고, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기를 나타내고, R⁵는 수소 원자 또는 알킬기 또는 시클로알킬기를 나타내며, 단 n이 0이고 R¹ 및 R² 모두가 수소 원자를 나타낼 때, R⁵는 수소 원자 또는 메틸기를 나타내지 않는다.

상업적으로 구입가능한 출발물질로부터 출발한 T616에 기술된 일반식 (I)의 화합물의 제조방법은 최소한 다섯 개의 합성 단계를 요한다. 각 단계에서 얻어진 수율은 100%가 아니기 때문에, 일반식 (I)의 화

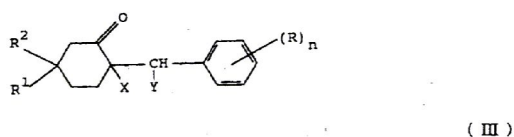
합물의 잠재적인 수율은 각 연속적인 합성에서 감소된다. 그러나, 이제 신규한 방법은 두 개 더 적은 합성단계로 이루어진 상기 화합물의 제조방법을 발견하여 일반식(Ⅰ)의 화합물의 더 높은 전체 수율을 제공하게 된다.

본 발명에 따르면 극성 용매의 존재하에서, 하기 일반식(Ⅱ) 또는 (Ⅲ)의 화합물을

화학식 2



화학식 3



(여기서, n, R, R^1, R^2 및 R^5 는 상기에서 정의한 바와 같고, X 및 Y는 독립적으로 할로겐 원자, 바람직하게는 염소 또는 브롬원자를 나타낸다) 하기 일반식(Ⅳ)의 화합물

화학식 4



(여기서, R^5 는 상기에서 정의한 바와 같고, M은 알칼리 금속원자, 바람직하게는 나트륨 원자를 나타낸다) 과 함께 가열시키는 것으로 구성되는, 상기 정의된 일반식(Ⅰ)의 화합물 제조방법이 제공된다.

바람직하게, 극성 용매는 하기 일반식(Ⅴ)의 화합물이다.

화학식 5



(여기서, R^5 는 상기에서 정의한 바와 같고, 디메틸포름아미드 또는 디메틸술폭시드이다.)

만일 일반식(Ⅴ)의 화합물이 용매로서 사용된다면, 바람직하게 R^5 는 일반식(Ⅳ) 및 (Ⅴ)에서 같은 의미를 가진다. 예컨대, 일반식(Ⅳ)의 화합물이 나트륨 메톡시드라면, 일반식(Ⅴ)의 용매는 메탄올인 것이 바람직하다.

반응은 80℃ 내지 용매의 환류 온도에서 편리하게 수행된다. 바람직하게 과량의 일반식(Ⅳ) 화합물이 사용된다.

치환체 R, R^1, R^2 및 R^5 중 어느 하나가 알킬 치환기를 나타내거나 함유하는 경우, 이는 선형이거나 가지형일 수 있고, 12개 이하, 바람직하게는 6개이하, 특히 4개 이하의 탄소원자를 함유할 수 있다. 시클로알킬 치환기는 3-8개, 바람직하게는 3-6개의 탄소원자를 함유할 수 있다.

R^1 및 R^2 가 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기, 특히 메틸기를 나타내는 것이 바람직하다.

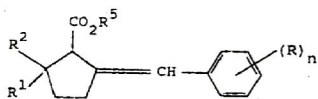
바람직하게, R은 할로겐, 특히 염소 원자를 나타낸다.

R^5 가 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내는 것이 또한 바람직하다.

n이 1이고 R이 바람직하게는 페닐고리의 4-위치에 치환된 염소원자를 나타내며, R^1 및 R^2 모두가 수소원자 또는 메틸기를 나타내고, R가 메틸기를 나타내는 것이 특히 바람직하다.

본 발명에 따라서, 하기 일반식(Ⅱ)의 화합물이 제공된다.

화학식 6



(II)

상기 식에서, n은 0-5인 정수를 나타내고, 각각의 R은 할로겐 원자, 니트로, 시아노, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 카르복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르바모일, 알킬아미도, 시클로알킬 또는 페닐기를 나타내고, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기를 나타내고, R⁵는 수소 원자 또는 알킬기 또는 시클로알킬기를 나타내며, 단 R¹ 및 R² 모두가 수소원자를 나타내고, R⁵가 메틸기를 나타낼 때, n은 0이 아니고, n이 1일 때 R은 메톡시기를 나타내지 않는다.

임의의 앞의 치환체가 알킬 치환기를 나타내거나 함유할 때, 이는 선형이거나 가지형일 수 있고, 12개 이하, 바람직하게는 6개 이하, 특히 4개 이하의 탄소원자를 함유할 수 있다.

R¹ 및 R²가 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₄ 알킬, 특히 메틸기를 나타내는 것이 바람직하다.

바람직하게, R은 할로겐, 특히 염소원자를 나타낸다.

R⁵가 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 것이 또한 바람직하다.

일반식(II)의 화합물의 특히 바람직한 하부군(sub-group)은 n이 1이고, R이 바람직하게는 페닐고리의 4-위치에 치환된 염소원자를 나타내고, R¹ 및 R² 모두가 수소 원자를 나타내거나 메틸기를 나타내고, R⁵가 메틸기를 나타내는 것이다.

본 발명은 또한 하기 일반식(V)의 용매의 존재하에서

화학식 7



(여기서, R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다)

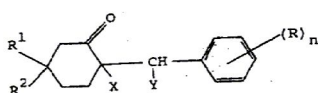
일반식(IV)의 화합물

화학식 8



(여기서, R⁵는 상기에서 정의한 바와 같고, M은 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨 원자를 나타낸다)과 일반식(III)의 화합물

화학식 9



(III)

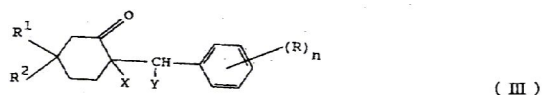
(여기서, n, R, R¹, R²는 상기에서 정의한 바와 같고, X 및 Y는 독립적으로 할로겐 원자, 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자를 나타낸다)을 반응시키는 것으로 구성되는 상기 정의된 일반식(II)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

바람직하게, R⁵는 일반식(IV) 및 (V)에서 같은 의미를 가진다. 예컨대, 일반식(IV)의 화합물이나 나트륨 메톡시드이면, 일반식(V)의 용매가 메탄올인 것이 바람직하다.

반응은 일반식(IV)의 화합물의 약간 과량을 사용하여 0℃ 내지 실온에서 편리하게 수행된다.

본 발명의 또 다른 양상에 따르면 일반식(III)의 화합물이 제공된다.

화학식 10



상기 식에서, n은 0-5의 정수를 나타내고, 각각의 R은 할로겐 원자, 니트로, 시아노, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 카르복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르바모일, 알킬아미노, 시클로알킬 또는 페닐기를 나타내고, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소원자 또는 알킬기를 나타내고, X 및 Y는 독립적으로 할로겐 원자를 나타낸다.

임의의 상기 치환체가 알킬 치환기를 나타내거나 함유할 때, 이는 선형이거나 가지형일 수 있고, 12개 이하, 바람직하게 6개 이하, 특히 4개 이하의 탄소원자를 함유할 수 있다. 시클로알킬 치환기는 3 내지 8, 바람직하게 3 내지 6개의 탄소원자를 함유할 수 있다.

R¹ 및 R²가 독립적으로 수소원자 또는 C₁₋₄ 알킬, 특히 메틸기를 나타내는 것이 바람직하다.

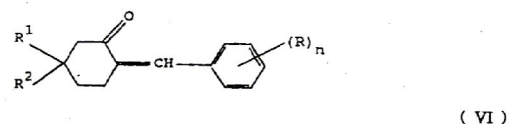
바람직하게, R은 할로겐, 특히 염소 원자를 나타낸다.

X 및 Y는 독립적으로 염소 또는 브롬원자를 나타내는 것이 또한 바람직하다.

일반식(III)의 화합물이 특히 바람직한 하부군은 n이 1이고, R이 바람직하게는 페닐고리의 4-위치에 치환된 염소원자를 나타내고, R¹ 및 R² 모두가 수소원자를 나타내거나 메틸기를 나타내고, X 및 Y 모두가 브롬 원자를 나타내는 것이다.

본 발명은 또한 화합물 XY(여기서, X 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같다)와 하기 일반식(IV)의 화합물을 반응시키는 것으로 구성되는 상기 정의된 일반식(III)의 화합물의 제조방법을 제공한다.

화학식 11



상기 식에서, n, R, R¹ 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같다.

본 방법은 용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 적절한 용매는 석유, 저급 알코올, 에탄대 메탄올, 염소화된 탄화수소, 에탄대 사염화탄소, 에테르 및 아세트산을 포함한다.

반응은 만일 용매가 존재한다면 용매의 성질에 따라, -10℃~실온에서 적절하게 수행된다. 바람직한 온도는 0℃~실온이다.

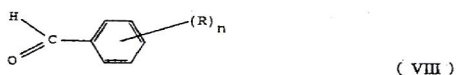
일반식(VI)의 화합물은 염기의 존재하에서, 하기 일반식(VII)의 화합물과 하기 일반식(VIII)의 화합물의 반응에 의해 편리하게 제조될 수 있다.

화학식 12



상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같다.

화학식 13



상기 식에서, n 및 R은 상기에서 정의한 바와 같다.

적절한 염기는 금속 수산화물 또는 탄산염, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨을 포함한다.

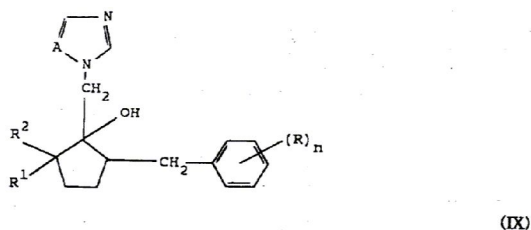
본 방법은 용매의 존재하에서 편리하게 수행된다. 적절한 용매는 물 및 저급 알코올을 포함한다.

반응은 만일 용매가 존재한다면, 용매의 성질에 따라 20℃-100℃에서 적절하게 수행된다.

일반식(Ⅳ), (Ⅴ), (Ⅶ) 및 (Ⅷ)의 화합물 및 화합물 XY는 공지된 화합물이거나 공지된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

일반식(Ⅰ), (Ⅱ) 및 (Ⅲ)의 화합물을 하기 일반식(Ⅸ)의 살진균 활성을 갖는 시클로펜탄 유도체의 제조에서 중간체로서 유용하다.

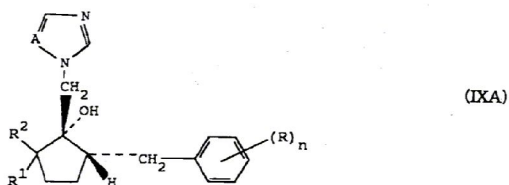
화학식 14



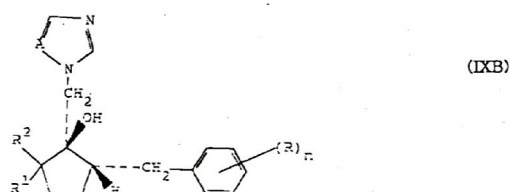
상기 식에서, n, R, R¹ 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같고, A는 질소원자 또는 CH기를 나타낸다. 일반식(Ⅸ)의 특정 화합물은 동시 계류중인 특허 출원 GB-A1-2180236 및 EP-A2-0267778의 주제이다.

EP-A2-0267778 및 GB-A1-2180236에 기술된 화합물은 하기의 구조를 가지는 두 개의 입체 이성질체 형태로 존재한다.

화학식 15



화학식 16

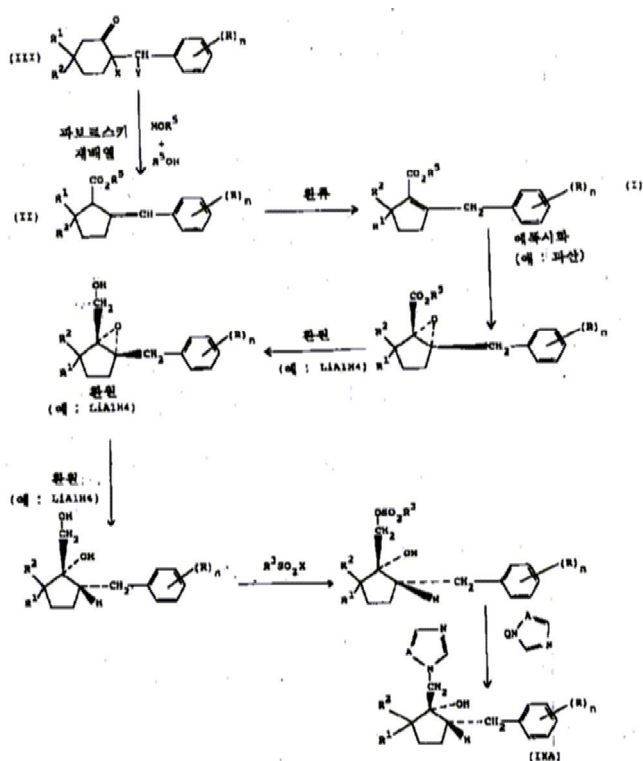


문자 A 및 B는 상기의 이성질체 A 및 B와 동일한 입체화학적 배열을 가지는 화합물을 나타내기 위해 이후 사용될 것이다.

이성질체 A 및 B는 예를 들면 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있으며, 상이한 살진균 활성을 나타낸다. 일반적으로, 일반식(ⅨA)의 이성질체는 일반식(ⅨB)의 이성질체보다 더 큰 살진균 활성을 나타낸다.

일반식 (I), (II) 및 (III)의 화합물로부터 일반식 (IXA)의 화합물을 합성하기 위해 사용되는 방법은 하기 반응도에 나타난다.

반응식 1



상기 반응도에서, n , R , R^1 , R^2 , R^3 , X , Y 및 A 는 상기에서 정의한 바와 같고, R^3 는 선택적으로 치환된 알킬기 또는 아릴기, 바람직하게는 C_{1-4} 알킬 또는 페닐기를 나타내는데, 각각은 선택적으로 할로겐원자, 니트로, 시아노, 히드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, $1-4$ 알킬아미노, 디- $1-4$ 알킬아미노, $1-4$ 알콕시카르보닐, 카르복실, $1-4$ 알카노일, $1-4$ 알킬티오, $1-4$ 알킬술피닐, 카르바모일, $1-4$ 알킬아미도, C_{3-8} 시클로알킬 및 페닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환되고, Q 는 수소 또는 알칼리 금속, 바람직하게는 나트륨 원자를 나타낸다. 본 발명의 부분이 아닌 상기 반응도에서의 중간체 화합물 및 방법 단계는 동시 계류중인 특허 출원 T616, T622, T623 및 T626의 주제이다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 더 예증된다.

[실시예 1]

2-브로모-2-(α -브로모-4-클로로벤질)-5,5-디메틸시클로헥사논의 제조

(일반식 III ; $n=1$, $R=4-Cl$, $R^1=R^2=CH_3$, $X=Y=Br$)

(a) 2-(4-클로로벤질리덴)-5,5-디메틸시클로헥사논의 제조

수산화나트륨(5.4g, 0.27몰)을 함유하는 물(100ml)내 3,3-디메틸시클로헥사논(34g, 0.27몰) 및 4-클로로벤즈알데히드(38g, 0.27몰)의 혼합물을 24시간동안 환류시켰다. 냉각시, 혼합물을 톨루엔으로 추출하고, 플래싱시켜 메탄올로부터 결정화시킨후에 2-(4-클로로벤질리덴)-5,5-디메틸시클로헥사논(48g)을 얻었다.

융점 : 85-86°C, 수율 ; 75%

(b) 2-브로모-2-(α -브로모-4-클로로벤질)-5,5-디메틸시클로헥사논의 제조

(a)에서 얻어진 5g(0.02몰)의 2-(4-클로로벤질리덴)-5,5-디메틸시클로헥사논을 디클로로메탄(25ml)에 용해시키고 5-10°C로 냉각시켰다. 브롬(3.2g, 0.02몰)을 5분 동안 첨가시키고, 결과 얻어진 용액을 플래싱시켜 메탄올과 함께 분쇄(trituration)한 후 흰색 고체로서 5.5g의 2-브로모-2-(α -브로모-4-클로로벤질)-5,5-디메틸시클로헥사논을 얻었다.

융점 ; 114-5°C, 수율 ; 67%

[실시예 2]

1-(4-클로로벤질리덴)-3,3-디메틸-2-메톡시카르보닐시클로펜탄의 제조

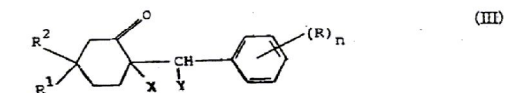
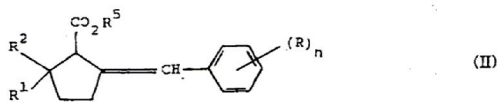
제1항에 있어서, 상기 극성 용매가 하기 일반식(V)의 화합물인 일반식(I)의 화합물의 제조방법



(여기서, R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같음).

청구항 3

하기 일반식(V)의 용매의 존재하에서, 하기 일반식(III)의 화합물과 하기 일반식(IV)의 화합물을 반응시키는 것으로 구성되는 하기 일반식(II)의 화합물의 제조방법.



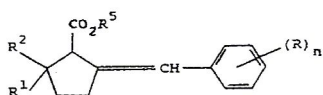
(상기식에서, n 은 0-5의 정수를 나타내고, 각각의 R 은 할로겐원자, 니트로, 시아노, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 카르복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르바모일, 알킬아미도, 시클로알킬 또는 페닐기를 나타내고, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소원자 또는 알킬기를 나타내고, R^5 는 수소원자 또는 알킬기 또는 시클로알킬기를 나타내고, 단 R^1 및 R^2 모두가 수소원자를 나타내고 R^5 가 메틸기를 나타낼 때, n 은 0이 아니고, n 이 1일 때 R 은 메톡시기를 나타내지 않으며, X , Y 및 M 은 제1항에서 정의한 바와 같음).

청구항 4

제3항에서, R^5 가 일반식(IV) 및 일반식(V)에서 같은 의미를 가지는 일반식(II)의 화합물의 제조방법.

청구항 5

하기 일반식(III)의 화합물:



(상기 식에서, n 은 0-5의 정수를 나타내고, 각각의 R 은 할로겐원자, 니트로, 시아노, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, 카르복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 카르바모일, 알킬아미도, 시클로알킬 또는 페닐기를 나타내고, R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소원자 또는 알킬기 또는 시클로알킬기를 나타내고, 단 R^1 및 R^2 모두가 수소원자를 나타내고 R^5 가 C_{1-4} 의 알킬기를 나타낼 때 n 은 0이 아니고, n 이 1일 때 R 은 메톡시기를 나타내지 않으며, X , Y 및 M 은 제1항에서 정의한 바와 같음).

청구항 6

제2항에 있어서, R^5 가 일반식(IV) 및 일반식(V)에서 같은 의미를 가지는 일반식(I)의 화합물의 제조방법.