

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 239/34

(45) 공고일자 2000년03월 15일
(11) 등록번호 10-0242581
(24) 등록일자 1999년11월 11일

(21) 출원번호	10-1999-7004772(분할)	(65) 공개번호	특0000-0000000
(22) 출원일자	1999년05월31일	(43) 공개일자	0000년00월00일
(62) 원출원	특허 특1993-0701458 원출원일자 : 1993년05월 15일	심사청구일자	1996년10월21일
(30) 우선권주장	9024960.8 1990년11월 16일 영국(GB) 9024992.1 1990년11월 16일 영국(GB) 9110592.4 1991년05월 16일 영국(GB) 9112832.2 1991년06월 14일 영국(GB) 9112833.0 1991년06월 14일 영국(GB) 9113914.7 1991년06월 27일 영국(GB) 9113911.3 1991년06월 27일 영국(GB)		
(73) 특허권자	제네카 리미티드	사라 엔 람베쓰	
(72) 발명자	영국 런던 에스더블유1피 3제이에프 밀뱅크 9 임페리알 케미칼 하우스 존즈, 존, 데이비드 영국 랭카셔비엘84이피 뷰리 그린마운트 57킷츠로드 드부스, 가레스, 앤드류 영국 랭카셔비엘09제이이 램스보텀 188볼턴스트리트 헤스트뱅크 윌킨슨, 폴 영국 맨체스터엠93큐큐 블랙클리 히튼파크로드 콕스, 브라이언, 제프리 영국 체셔에스케이121엔퍼블유 포인턴 72클럼버로드 필든, 잔, 마이클 영국 뉴리비엘82티에스 로워크로프트 19아싱턴드라이브 목영동, 목선영		
(74) 대리인	목영동, 목선영		

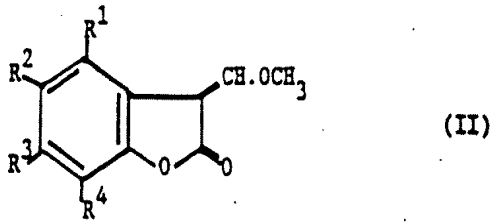
심사관 : 이수형

(54) 피리미딘 화합물의 제조방법

요약

본 발명은

(a) 하기 식 (II) 의 화합물과 식 ROCH₃ (식중, R 은 금속임) 의 화합물을 반응시키는 단계,

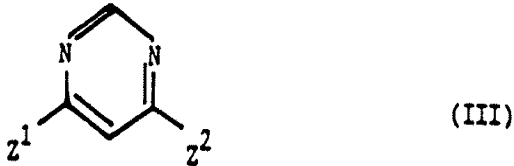


식중, W 는 (CH₃O)₂CH.CHCO₂CH₃ 또는 CH₃O.CH = CCO₂CH₃

Z¹ 은 할로겐 원자이고

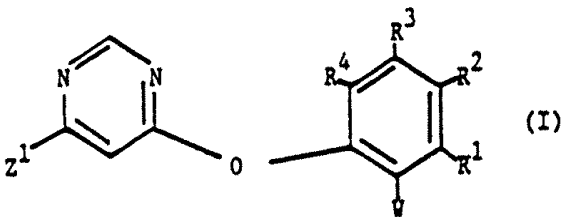
R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, C₁-4 알킬, C₁-4 알
콕시, 아세톡시 또는 아실임.

(b) (a) 의 생성물과 하기 식 (III) 의 화합물을 반응시키는 단계



식중, Z¹ 및 Z² 는 할로겐 원자임.

로 구성된, 하기 식 (I) 의 농약 중간체 제조방법,



식 (II) 의 화합물을 제조하는 방법 및 식 (II) 의 화합물, 식 (II) 의 화합물을 거의 순수한 형태로 수득하는 방법, R¹, R², R³ 및 R⁴ 가 모두 수소인 경우에, 거의 순수한 형태의 식 (II) 화합물을 수득하는 방법에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 살균제 제조시 중간체 (intermediate) 로 사용될 수 있는 페녹시피리미딘의 제조방법, 상기 방법에서 중간체인 3 - (α - 메톡시) 메틸렌벤조퓨라논의 제조방법, 특정의 3 - (α - 메톡시) 메틸렌벤조퓨라논의 제조방법, 이 방법에서 중간체 및 다른 화합물과 3 - (α - 메톡시) 메틸렌 벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 혼합물로부터 거의 순수한 3 - (α - 메톡시) 메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 수득하는 방법, 그리고 3 - 포르말벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조에 관한 것이다.

디아조메탄이나 메탄올성 황산 둘중의 하나로 3 - 포르말벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 메틸화하여 3 -

(α - 메톡시) 메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 만들 수 있음은 알려져 있다 [J. A. Elix and B. A. Ferguson in Australian Journal of Chemistry 26 (5) 1079 - 91 (1973)].

벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 포르밀화하려는 시도는 성공하지 못했던 것으로 알려져 있다 [A. D. Harmon and C. R. Hutchinson in Journal of Organic Chemistry 40 (24) 3474 - 3480 (1975)].

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 첫번째 특징은 하기 단계로 구성된, 식 (I) 의 화합물 (식중 W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}\cdot\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ 또는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH} = \text{CCO}_2\text{CH}_3$, Z^1 은 할로겐 원자, 그리고 R^1, R^2, R^3 및 R^4 는 각기 독립하여 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알콕시임) 제조 방법을 제공함에 있다.

- a) 식 (II) (식중, R^1, R^2, R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물과 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물을 반응시키는 단계 ; 및
- b) (a) 의 생성물과 식 (III) (식중, Z^1 과 Z^2 는 할로겐 원자임) 의 화합물을 반응시키는 단계.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 두번째 특징은 식 (X) 의 화합물과 일반식 (III) (식중, Z^1 은 상기에 정의된 바와 같고 Z^2 는 할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물을 메톡사이드 음이온과 임의의 다른 적절한 염기의 존재하에서 반응시키는 것으로 구성된 일반식 (IV) (식중 Z^1 은 할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물 제조방법을 제공함에 있다.

본 발명의 세번째 특징은 메탄올 존재하에 수행되고, 하기 단계로 구성되는 일반식 (IV) (식중 Z^1 은 할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물 제조방법을 제공함에 있다.

- a) 식 (X) 의 화합물과 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기를 반응시키는 단계 ; 및
- b) (a) 의 생성물과 일반식 (III) (식중, Z^1 은 상기에 정의된 바와 같고 Z^2 는 할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물을 반응시키는 단계.

본 발명의 네번째 특징은 하기 단계로 구성된 일반식 (V) (식중, Z^1 은 할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물 제조 방법을 제공함에 있다.

- a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 반응시키는 단계 ; 및
- b) (a) 의 생성물과 식 (III) (식중, Z^1 은 상기에 정의된 바와 같고 Z^2 는 할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물을 반응시키는 단계.

본 발명의 다섯번째 특징은 하기 단계로 구성되는 식 (I) (식중, W, Z^1, R^1, R^2, R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물 제조방법을 제공함에 있다.

- a) 식 (II) (식중, R^1, R^2, R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물과 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물을 반응시키는 단계 ; 및
- b) (a) 의 생성물과 식 (III) (식중, Z^1 과 Z^2 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계.

본 발명의 여섯번째 특징은, 식 (II) 의 화합물을 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물과 반응시켜 수득한 화합물을 식 (III) 의 화합물과 반응시키는 것으로 구성되는 식 (V) 의 화합물 제조 방법을 제공함에 있다.

본 발명의 일곱번째 특징은 식 (II) 의 화합물과 메톡사이드 음이온 (바람직하게는 식 ROCH_3 의 화합물로부터 발생하는, 식중, R 은 금속임) 을 메탄올 존재하에서 반응시켜서 수득한 화합물을 식 (III) 의 화합물과 반응시키는 것으로 구성되고, 메탄올 존재하에서 행해지는 식 (IV) 의 화합물 제조 방법을 제공함에 있다.

본 발명의 방법은, 일반적으로 아세탈 (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 및 아크릴레이트 (식중, W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{HC} = \text{CCO}_2\text{CH}_3$) 의 혼합물인 식 (I) 의 화합물을 생성시킨다 (아세탈 대 아크릴레이트 비율은 사용된 용매의 성질을 포함한 다수의 요인에 따라 달라진다. 용매의 예는 표 1 에 나타나 있다). 따라서 본 발명의 여덟번째 특징은, 임의로 메탄올 존재하에서 행해지며,

하기 단계로 구성되는 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ 및 $\text{CH}_3\text{O.HC} = \text{CCO}_2\text{CH}_3$, 그리고 식중, Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같음) 화합물의 혼합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (II) 의 화합물과 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물을 반응시키는

단계 ; 및

b) (a) 의 생성물과 식 (III) (식중, Z^1 은 상기에 정의된 바와 같고 Z^2 는

할로겐 원자, 바람직하게는 염소임) 의 화합물을 반응시키는 단계.

본 발명 방법의 아홉번째 특징은 식 (IV) 와 (V) 화합물의 혼합물 [(IV) : (V) 의 비가 100 : 0 내지 2 : 98, 특별히 (IV) : (V) 의 비가 99 : 1 내지 25 : 75, 더욱 특별히는 (IV) : (V) 의 비가 97 : 3 내지 32 : 68 (예들들어, (IV) : (V) 의 비가 90 : 10 내지 70 : 30) 인] 을 생산한다.

본 발명의 열번째 특징은 메탄올 존재하에서 행해지고, 하기 단계로 구성되는 (IV) : (V) 의 비가 100 : 0 내지 2 : 98 인, 식 (IV) 와 (V) (식중, Z^1 은 상기에 정의된 바와 같음) 화합물들의 혼합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH_3 (식중 R 은 금속임) 의 화합물 및 선택적

으로 다른 적절한 염기와 반응시키는 단계 ; 및

b) (a) 의 생성물과 일반식 (III) (식중 Z^1 과 Z^2 는 상기에 정의된 바와 같

음) 의 화합물을 반응시키는 단계.

본 발명의 열한번째 특징은 하기 단계로 구성되는 식 (V) 의 화합물 제조 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH_3 (식중 R 은 금속임) 의 화합물 및 임의의

다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시켜 식

(IV) 화합물을 생산하는 단계 ; 및

c) 적절한 방법을 사용해 식 (IV) 의 화합물에서 메탄올을 제거하는 단계.

본 발명의 열두번째 특징은, 하기 단계로 구성되는 식 (V) (식중, Z^1 은 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물 제조 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH_3 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시켜, (

IV) : (V) 의 비가 100 : 0 내지 2 : 98 인 식 (IV) 와 (V) 화합물의

혼합물을 생성시키는 단계 ; 및

c) 적절한 방법을 사용해 상기 혼합물중의 식 (IV) 화합물로부터 메탄올을

제거, 상기 혼합물로부터 거의 순수한 (V) 를 생성시키는 단계.

본 발명의 열세번째 특징은 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물과 반응시키는 것으로 구성된 방법의 생성물을 또한 제공함에 있다.

본 발명의 열네번째 특징은 메탄올 존재하에서, 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH_3 (식중, R 은 금속임) 의 화합물과 반응시키는 것으로 구성된 방법의 생성물을 추가로 제공함에 있다.

본 발명의 열다섯번째 특징은 하기의 단계로 구성된 식 (VI) 의 화합물과 그의 입체이성질체 (stereoisomers) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와 같고 Y 와 Z 은 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, CSNH_2 , CONH_2 또는 니트로) 제조 방법을 제공함에 있다.

(a) 식 (II) 의 화합물과 식 ROCH_3 의 화합물을 반응시키는 단계 ;

(b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 반응시키는 단계 ; 와

1) (c) (b) 의 생성물의 혼합물중의 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$)

의 화합물에서 메탄올을 제거하는 단계 ; 및

(d) (c) 의 생성물과 식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와

같음) 의 화합물을 반응시키는 단계 ; 또는

2) (c) (b) 의 생성물과 식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물을 반응시키는 단계 ; 및

(d) (i) 식 (VI) 의 화합물을 분리하는 단계 ; 또는

(ii) (c) 로부터 얻은 생성물의 혼합물중의 식 (VIII) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 , Y 및 Z 은 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물에서 메탄올을 제거하는 단계 ; 또는

(iii) (c) 로부터 얻은 생성물의 혼합물로부터 식 (VIII) 의 화합물을 분리한뒤 이 화합물로부터 메탄올을 제거하는 단계 ; 또는

3) (c) (b) 로부터 얻은 생성물의 혼합물중의 식 (I) (식중, W 는 $(CH_3O)_2CHCHCO_2CH_3$ 와 $CH_3O.CH = CCO_2CH_3$) 의 화합물을 분리하는 단계 ; 및

(d) (i) 식 (I) (식중, W 는 $CH_3O.CH = CCO_2CH_3$) 의 화합물과 식 (VII) (식중, Y 와 Z 은 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물을 반응시키는 단계 ; 또는

(ii) 식 (I) (식중, W 는 $(CH_3O)_2CHCHCO_2CH_3$) 의 화합물과 식 (VII) 의 화합물을 반응시킨뒤, 이때 얻어진 생성물에서 메탄올을 제거하는 단계 ; 또는

(iii) 식 (I) (식중, W 는 $(CH_3O)_2CHCHCO_2CH_3$) 의 화합물에서 메탄올을 제거한뒤, 여기서 얻은 생성물과 식 (VII) (식중, Y 와 Z 은 상기에 정의된 바와 같음) 의 화합물을 반응시키는 단계.

본 발명의 열여섯번째 특징은, 하기 단계로 구성된 식 (VI) (식중, Z 과 Y 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, $CSNH_2$, $CONH_2$ 또는 니트로 그리고 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소) 의 화합물 제조방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 $ROCH_3$ (식중, R 은 금속임) 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 반응시켜 식 (V) 의 화합물을 생성시키는 단계 ; 및

c) 식 (V) 의 화합물과 식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 페놀을 염기의 존재하에서 반응시키는 단계.

본 발명의 열일곱번째 특징은 하기 단계로 구성된 식 (VI) (식중, Z 과 Y 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, $CSNH_2$, $CONH_2$ 또는 니트로이고 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소임) 의 화합물 제조방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 $ROCH_3$ 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시켜 식 (IV) 의 화합물을 생성시키는 단계 ; 및

c) 식 (IV) 의 화합물과 식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 페놀을 염기 존재하에서 반응시키는 단계.

본 발명의 열여덟번째 특징은 하기 단계로 구성되는 식 (VI) (식중, Z 과 Y 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, $CSNH_2$, $CONH_2$ 또는 니트로, 그리고 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소임) 의 화합물 제조 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 $ROCH_3$ 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에

서 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물과 메탄올 존재하에서 반응시켜, (IV) : (V) 의 비가 100 : 0 내지 2 : 98 인 식 (IV) 및 (V) 화합물 의 혼합물을 생성시키는 단계 ; 및

c) 염기의 존재하에서 상기 혼합물과 식 (VII) 페놀을 반응시키는 단계.

본 발명의 열아홉번째 특징은 하기단계로 구성되는 식 (VI) (식중, Z 과 Y 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, CSNH₂, CONH₂ 또는 니트로, 그리고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 수소) 의 화합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH₃ 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시켜 식 (IV) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

c) 적절한 방법을 사용해 식 (IV) 의 화합물에서 메탄올을 제거하여 식 (V) 의 화합물을 생성시키는 단계 ; 및

d) 식 (V) 의 화합물과 식 (VII) 의 페놀을 염기 존재하에서 반응시키는 단계.

본 발명의 스무번째 특징은 하기단계로 구성된 식 (VI) (식중, Z 과 Y 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, CSNH₂, CONH₂ 또는 니트로, 그리고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 수소) 의 화합물을 제공함에 있다.

a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH₃ 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계 ;

b) (a) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시켜, (IV) : (V) 의 비가 100 : 0 내지 2 : 98 인, 식 (IV) 및 (V) 화합물 의 혼합물을 생성시키는 단계 ;

c) 적절한 방법을 사용해, 상기 혼합물중의 식 (IV) 의 화합물로 부터 메탄올을 제거하여, 상기 혼합물로 부터 거의 순수한 식 (V) 화합물 을 생성시키는 단계 ; 및

d) 식 (V) 의 화합물과 식 (VII) 의 페놀을 염기 존재하에서 반응시키는 단계.

본 발명의 스물한번째 특징은 하기단계로 구성된 식 (I) 의 화합물의 제조방법을 제공함에 있다.

i) (a) 식 (XIV) (식중, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키는 단계 ;

(b) (a) 의 생성물과 식 ROCH₃ (식중, R 은 금속임) 화합물을 반응시키는 단계 ; 및

(c) (b) 의 생성물과 식 (III) 화합물을 반응시키는 단계 ; 또는

ii) (a) 식 (XIV) (식중, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물과 디메톡시메틸 카르복실레이트를 반응시키는 단계 ;

(b) (a) 의 생성물과 식 ROCH₃ (식중, R 은 금속임) 화합물을 반응시키는 단계 ; 및

(c) (b) 의 생성물과 식 (III) 화합물을 반응시키는 단계 ; 또는

iii) (a) 식 (IX) 의 화합물을 고리화시켜 만들어진 생성물을 트리메틸 오르토포르메이트나 디메톡시메틸 카르복실레이트와 반응시키는 단계 ;

(b) (a) 의 생성물과 식 ROCH₃ (식중, R 은 금속임) 화합물을 반응시키는 단계 ; 및

(c) (b) 의 생성물과 식 (III) 의 화합물을 반응시키는 단계.

본 발명의 스물두번째 특징은 하기단계로 구성된 식 (VI) 의 화합물과 그의 입체이성질체 (식중, Z 과 Y 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, CSNH₂, CONH₂ 또는 니트로, 그리고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기에 정의된 바와같음) 를 제조하는 방법을 제공함에 있다.

1) i) 식 (XIII) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응 (바람직하게는 산무수물 같은 활성화제의 존재하에서) 시키거나 또는

ii) 적당한 온도에서 식 (XVII) 의 화합물과 산무수물 및 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키거나, 또는

iii) 식 (XVII) 의 화합물을 고리화시켜 만들어진 생성물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응 (바람직하게는 산무수물 같은 활성화제의 존재하에서) 시키거나 또는

iv) 식 (XIII) 및 (XVII) 화합물의 혼합물과 산무수물 및 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키거나 또는

v) 식 (XIII) 의 화합물과 디메톡시메틸 카복실레이트 (디메톡시메틸 아세테이트같은)를 반응시켜 식 (X) 의 화합물 및 그의 입체이성질체를 만드는 단계;

2) a) 식 (X) 의 화합물을 식 ROCH₃ 의 화합물 및 임의의 다른 적절한 염기와 메탄올 존재하에서 반응시키는 단계 ; 및

b) (a) 의 생성물과 일반식 (III) (식중, Z¹ 과 Z² 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물을 메탄올 존재하에서 반응시켜, (IV) : (V) 의 비가 100 : 0 내지 2 : 98 인 (IV) 및 (V) 화합물의 혼합물을 생산하는 단계 ; 그리고

3) a) 적절한 방법을 사용해서 (IV) 및 (V) 화합물의 혼합물을 처리하여 식 (IV) 의 화합물로 부터 메탄올을 제거시켜 상기 혼합물에서 거의 순수한 (V) 를 생성시키는 단계 ; 및

b) 거의 순수한 (V) 와 식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와같음) 의 페놀을 염기의 존재하에서 반응시켜, 상기 정의된 바와같은 식 (VI) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

4) (IV) 및 (V) 화합물의 혼합물이나 식 (IV) 의 화합물과 식 (III) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와같음) 의 페놀을 염기의 존재하에 반응시켜 상기 정의된 바와같은 식 (VI) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

본 발명의 스물세번째 특징은, 하기단계로 구성된 식 (VI) 의 화합물과 그의 입체이성질체 (식중, Z, Y, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기에 정의된 바와같음) 를 제조하는 방법을 제공함에 있다.

1) i) 식 (XIII) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키거나 (바람직하게는 산무수물같은 활성화제의 존재하에서), 또는

ii) 적당한 온도에서 식 (XVII) 의 화합물과 산무수물 및 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키거나, 또는

iii) 식 (XVII) 의 화합물을 고리화시켜 (만들어진 생성물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키거나 (바람직하게는 산무수물같은 활성화제의 존재하에서), 또는

iv) 식 (XIII) 및 (XVII) 화합물의 혼합물을 산무수물 및 트리메틸 오르토포르메이트와 반응시키거나, 또는

v) 식 (XIII) 의 화합물과 디메톡시메틸 카복실레이트 (디메톡시메틸 아세테이트같은) 를 반응시켜 식 (X) 의 화합물과 그의 입체이성

질체를 만드는 단계 ;

2) a) 식 (X) 의 화합물을 식 $ROCH_3$ (식중, R 은 금속임) 의 화합물 및

임의의 다른 적절한 염기와 반응시키는 단계 ; 및

b) (2) (a) 의 생성물과 일반식 (III) (식중, Z^1 과 Z^2 는 상기 정의된

바와같음) 의 화합물을 반응시켜 식 (V) 의 화합물을 수득하는 단

계 ; 그리고

3) (V) 와 식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와같음) 의 페놀

을 염기의 존재하에서 반응시키는 단계.

전술한 모든 방법들에 있어서, 식 (II) 또는 (X) 화합물 대 식 (III) 화합물의 몰비가 2 : 1 내지 1 : 1 인 것이 바람직하고, 1.5 : 1 내지 1 : 1 인 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 스물네번째 특징은 하기단계로 구성된 식 (II) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아세톡시 또는 아실) 의 화합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

i) 식 (XIV) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키거나 또는

ii) (a) 식 (IX) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와같음) 화합물을 고리화시킨뒤,

(b) (a) 에서 얻어진 생성물을 트리메틸 오르토포르메이트나 디메톡시메틸 카복실레이트 중의 하나와 반응시키거나 또는

iii) 적당한 온도에서 식 (IX) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물을 산무수물 및 트리메틸 오르토포르메이트와 반응시키거나, 또는

iv) 식 (XIV) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물과 디메톡시메틸 카복실레이트를 반응시키는 단계.

본 발명의 스물다섯번째 특징은, 식 (XIV) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키는 것으로 구성된 일반식 (II) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 아실임) 를 가지는 3 - (α - 메톡시) 메틸렌벤조퓨라논과 그의 입체이성질체의 제조방법을 제공함에 있다.

이 반응은 산무수물같은 활성화제의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 스물여섯번째 특징은 하기단계로 구성된 일반식 (II) 의 화합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

a) 식 (IX) 화합물을 고리화시키는 단계 ; 및

b) (a) 에서 얻어진 생성물과 트리메틸 오르토포르메이트를 산무수물 같은

활성화제의 존재하에서 반응시키는 단계.

본 발명은 (a) 와 (b) 단계를 단독으로 또는 콤비네이션으로 포함한다.

본 발명의 스물일곱번째 특징은, 적당한 온도에서, 식 (IX) 및 (XIV) 화합물의 혼합물을 트리메틸 오르토포르메이트 및 산무수물과 반응시키는 것으로 구성된 일반식 (II) 의 화합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

본 발명의 스물여덟번째 특징은, 적당한 온도에서 식 (IX) 의 화합물을 산무수물 및 트리메틸 오르토포르메이트와 반응시키는 것으로 구성된 일반식 (II) 의 화합물을 제조하는 방법을 제공함에 있다.

식 $ROCH_3$ (식중, R 은 금속이고, 바람직하게는 소듐이나 포타슘 같은 알칼리 금속임) 의 화합물에서 메톡사이드 음이온이 발생한다. 식 $ROCH_3$ 화합물은 예를들면, 소듐 메톡사이드이다.

메톡사이드 음이온은 CH_3O^- 음이온이며 알칼리 금속 (예를들면 소듐) 메톡사이드 형태로 존재하는 것이 바람직하다.

식 (VI) 의 화합물은 변수 (variables) Z 과 Y 를 수소, 플루오르, 시아노, $CSNH_2$, $CONH_2$ 및 니

트로로 구성된 그룹가운데서 선택하는 것이 바람직하다.

알킬부분과 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시의 알킬부분은 직쇄거나 분지쇄이며 예를들면, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸 또는 *tert*-부틸이다. 할로겐에는 플루오르, 브롬 및 요오드가 포함되지만 바람직한 것은 염소이다. 아실에는 C₁₋₆ 알카노일 (예를들면 아세틸) 과 벤조일 (여기서 페닐부분은 할로겐, C₁₋₄ 알콕시, 또는 C₁₋₄ 알킬로 임의로 지칭된다) 을 포함하는 카바실이 포함된다.

일반식 (I) (W 가 CH₃O.HC = CCO₂CH₃ 인 경우) (II), (V), (VI), (X), (XI) 및 (XII) 는 (E) - 와 (Z) - 이성질체로 언급되는 두개의 기하이성질체 (geometric isomers) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 방법은 주로 (E) - 이성질체를 생성한다.

메탄올 존재하에 반응이 수행되는 곳에서 메탄올은 0.5 내지 8 당량의 범위로 존재하는 것이 좋고, 바람직하게는 0.5 내지 6 당량 (예를들면 1 내지 4 당량) 의 범위가 좋다.

전술한 모든 방법들에 있어서 R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 모두 수소인 것이 바람직하다.

본 발명의 스물아홉번째 특징은, 식 (II) (식중, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 아세톡시 또는 아실이지만 모두 수소는 아님) 의 화합물을 제공함에 있다.

본 발명의 전술한 방법들은 도식 (scheme) I 에 도식적으로 나타나 있다. 도식 (I) 전체에서 변수 Z, Z¹, Z², Y, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기에 정의된 바와같다.

식 (II) 의 화합물은, 적절한 용매내 (예를들면 트리메틸 오르토포르메이트 또는 탄화수소 용매 (예를들면, 톨루엔) 같은 불활성 용매) 에서, 적절한 압력 (바람직하게는 1 - 5 기압 범위, 일반적으로 대기압) 및 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 180°C 범위, 적합하게는 90 - 130°C (예를들면 95 - 110°C)) 에서, 식 (XIV) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이 반응에서 산무수물 (바람직하게는 알킬산무수물 (예를들면, 아세트산 무수물 또는 *iso*-낙산무수물)) 이 트리메틸 오르토포르메이트와 함께 사용되는 것이 바람직하고, 이러한 경우에 적합한 용매는 산무수물, 트리메틸 오르토포르메이트, 또는 이 둘의 혼합물 및/또는 탄화수소용매 (예를들면, 톨루엔) 같은 불활성 용매가 될 수 있다.

하기의 2 단계 방법으로 식 (II) 의 화합물을 또다르게 제조할 수 있다. 첫번째 단계는, 바람직하게는 다른 적절한 산 (예를들면 빙초산) 의 존재하에서 (바람직하게는 촉매로 작용할수 있는 양 (catalytic amount) 으로 존재하는), 임의로 적절한 고비점이면서 불활성인 용매 (탄화수소용매 같은 (예를들면 톨루엔이나 크실렌)) 내에서, 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 250°C, 적절하게는 50 - 200°C (예를들면, 90 - 150°C)) 및 적당한 압력 (0.1 - 10 기압의 범위, 바람직하게는 대기압 또는 자연압 (autogenic pressures)) 에서 식 (IX) 의 화합물을 적절하게 가열하여 고리화시키는 것으로 구성된다. 용매가 사용될때 환화 (cyclisation) 가 수행되는 온도는 상기 용매의 비점이나 물과의 공비혼합물 (azeotrope) 인 것이 바람직하다. 환화에 의해 형성된 물을 반응진행중에 제거하는 것이 더 바람직하다.

두번째 단계는 적절한 용매 (예를들면 트리메틸 오르토포르메이트 및/또는 탄화수소 용매 (예를들면 톨루엔) 같은 불활성 용매) 내에서 그리고 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 180°C, 적절하게는 90 - 130°C (예를들면 95 - 110°C)) 에서, 식 (IX) 의 화합물을 고리화시켜 만들어진 생성물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시켜 식 (II) 의 화합물을 수득하는 것으로 구성된다. 이 반응에서 산무수물 (바람직하게는 알킬산무수물 (예를들면 아세트산 무수물이나 *iso*-낙산 무수물) 을 트리메틸 오르토포르메이트와 같이 사용하는 것이 더 바람직하다. 이러한 경우에 산무수물이나, 트리메틸 오르토포르메이트와 산무수물의 혼합물이 적절한 용매가 될 수 있다.

식 (IX) 의 화합물을 고리화시킨 생성물이 식 (XIV) 의 화합물일 수도 있다. 이 2 - 단계방법의 두 단계는 '원팟 (one - pot)' 방법으로 합해질 수 있다.

또다른 방법은, 식 (II) 의 화합물을, 임의로 적절한 용매 (예를들면, 무수 아세트산 또는 트리메틸 오르토포르메이트 또는 그 둘의 혼합물 및/또는 임의로 탄화수소 용매 (예를들면 톨루엔이나 크실렌) 같은 불활성 용매) 내에서, 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 250°C, 적절하게는 50 - 200°C (예를들면 90 - 150°C)) 및 적당한 압력 (0.1 - 10 기압 범위, 바람직하게는 대기압이나 자연압) 에서, 식 (IX) 의 화합물을 산 무수물 (바람직하게는 알킬 산 무수물 (예를들면, 아세트산 무수물이나 *iso*-낙산 무수물)) 및 트리메틸 오르토포르메이트와 반응시켜 제조할 수 있다.

또다른, 일반식 (II) 의 화합물을, 임의로 적절한 용매 (예를들면, 아세트산 무수물이나 트리메틸 오르토포르메이트 또는 그 둘의 혼합물, 또는 아세트산 무수물, 트리메틸 오르토포르메이트 둘중의 하나 또는 둘 모두와 탄화수소 용매 (예를들면 톨루엔이나 크실렌) 같은 비활성 용매의 혼합물) 내에서, 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 250°C, 적절하게는, 50 - 200°C (예를들면 90 - 150°C)) 및 적당한 압력 (바람직하게는 0.1 - 10 기압 범위, 대개는 대기압이나 자연압) 에서, 식 (XIV) 및 (IX) 화합물의 혼합물과 트리메틸 오르토포르메이트 및 산 무수물 (바람직하게는 알킬 산 무수물 (예를들면, 아세트산 무수물이나 *iso*-낙산 무수물)) 을 반응시켜 제조할 수 있다.

적절한 조건하에서, 산 무수물 (예를들면, 아세트산 무수물) 을 트리메틸 오르토포르메이트와 반

응시켜 디메톡시메틸 카복실레이트 (예를들면, 디메톡시메틸 아세테이트) 를 만들수 있다. 따라서, 또다른 대안으로, 식 (II) 의 화합물을, 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 180°C 범위, 적절하게는 90 - 130°C (예를들면 95 - 100°C)) 에서, 식 (XIV) 의 화합물과 디메톡시메틸 카복실레이트(바람직하게는 디메톡시메틸 아세테이트)를 반응시켜 제조할 수 있다.

본 발명의 서른번째 특징은 식 (II) 의 화합물과 그의 입체이성질체를 제조하는 방법을 제공하는데, 그 발명은 적당한 온도 (바람직하게는 20 - 180°C 범위, 적절하게는 90 - 130°C (예를들면, 95 - 110°C)) 에서, 식 (XIV) 의 화합물과 디메톡시메틸 카복실레이트를 반응시키는 것으로 구성된다.

식 (II) 의 화합물을 제조하는 모든 방법들에 있어, 그 방법이 수행되는 장치내에서, 휘발성 부산물을 제거할 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

식 (X) 의 화합물은 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온이다.

식 (IX) 의 화합물을 표준 문헌적인 방법에 의해 만들수 있다. 화합물 (IX) 로부터 화합물 (XIV) 을 제조하기 위해서 상기에 기술된 방법외에도, 화합물 (XIV) 은 문헌에 기술된 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명의 서른한번째 특징은 일반식 (VI) 의 화합물을, 적절한 염기 (바람직하게는 알칼리 금속 (예를들면 소듐이나 포타슘) 카보네이트) 존재하에서 임의로 적절한 구리 촉매 (예를들면, 할로겐화 구리 (바람직하게는 염화 제 1 구리)) 에서, 적절한 용매 (바람직하게는 극성, 예를들면 N, N - 디메틸포름아미드) 내에서, 그리고 적당한 온도 (바람직하게는 0 - 150°C, 예를들면 40 - 130°C) 에서, 식 (I) 의 화합물 (식중, W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 과 일반식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 페놀을 반응시켜 제조할 수 있음에 있다.

식 (I) (식중, W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물을, 적절한 방법을 사용해서 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물로부터 메탄올을 제거하여 제조할 수 있다.

본 발명의 서른두번째 특징은 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물 및 그것과 식 (I) (식중, W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 화합물의 혼합물로부터 메탄올을 제거하기 위해서는 임의로 적절한 촉매 [바람직하게는 산 촉매, 예를들면 포타슘 바이설피이트 (이경우의 온도는 100 - 300°C, 바람직하게는 140 - 300°C), (예를들면 160 - 250°C) 더욱 바람직하게는 140 - 160°C 가 더욱 적절하다] 나 p - 톨루엔 설펡산 (이경우의 온도는 80 - 300°C, 바람직하게는 80 - 160°C 가 더욱 적절하다)] 하에서, 임의로 감압 (적절하게 1 - 50 mmHg, 예를들면 5 - 30 mmHg) 하에서, 그리고 임의로 적절한 용매존재하에서, 60 - 300°C 까지, 상기 화합물이나 혼합물을 가열시키는 단계를 포함하는 것이 바람직하다.

또다른 방법은, 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물이 단독으로 또는, 식 (I) (식중, W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물과의 혼합물내에 존재할때, 그 화합물이나 혼합물 제조시 산성 워크 - 업 (work - up) 을 하고나서, 임의로 감압하에서 (적절하게는 1 - 50 mmHg, 예를들면 5 - 30 mmHg), 100 - 300°C 의 온도, (바람직하게는 140 - 300°C (예를들면 160 - 250°C), 더욱 바람직하게는 140 - 160°C 로 화합물이나 혼합물을 가열하므로써, 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물로부터 메탄올을 제거할 수 있다.

식 (II) 의 화합물을 식 ROCH_3 (바람직하게는, 소듐 메톡사이드) 의 화합물 및 임의로 다른 적절한 염기와 반응시키고 그렇게 만들어진 생성물을 일반식 (III) (식중, Z^1 과 Z^2 는 상기에 정의된 바와같음) 의 화합물과 반응시키므로써 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ 및 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 화합물의 혼합물을 제조할 수 있다. 상술한 두 단계 모두, 메탄올 존재하에서, 적절한 용매 (바람직하게는 에테르 (예를들면, 테트라하이드로퓨란, tert - 부틸 에테르 또는 디에틸에테르), 메틸 에스테르 (예를들면, $(\text{C}_{1-4}$ 알킬) CO_2CH_3), 방향족 탄화수소 (예를들면, 사염화탄소), 방향족 탄화수소 (예를들어 크실렌 또는 톨루엔), 아세토니트릴, 피리딘, 염소화된 탄화수소 (예를들어 사염화탄소), 디메톡시메탄이나 메틸이소부틸 케톤) 내에서, 그리고 적당한 온도 (바람직하게는 -10 - 100°C 범위, 예를들면, 0 - 50°C) 에서 임의로 수행한다. 표준 기술 (예를들면, 크로마토그래피) 을 사용해 이 두 화합물의 혼합물로부터 식 (I) 의 화합물을 분리할 수 있다.

또다른 방법은, 적절한 염기 (바람직하게는 알칼리금속 (예를들면, 소듐이나 포타슘)카보네이트) 의 존재하에서, 임의로 적절한 구리 촉매 (예를들어 할로겐화 구리, 바람직하게는 염화 제 1 구리) 의 존재하에서, 적절한 용매 (바람직하게는 극성, 예를들면, N,N - 디메틸포름아미드) 내에서, 그리고 적당한 온도 (바람직하게는 0 - 150°C 범위, 예를들면 40 - 130°C) 에서, 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ 및 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 화합물의 혼합물이나 식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 의 화합물을 일반식 (VII) (식중, Z 과 Y 는 상기에 정의된 바와 같음) 의 페놀과 반응시키므로써, 일반식 (I) 의 화합물을 제조할 수 있다.

식 (IV) 및 (V) 의 화합물을 제조하는 방법에서 식 (X) 의 화합물을 사용한다. 이 방법이 완결되었을때 식 (X) 화합물의 일부가 반응 혼합물내에 잔류할 수 있는데 다른 반응에서 사용하기 위해 이를 분리할 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

본 발명은 하기 단계로 구성된 식 (X) 의 화합물, 아세탈 및 아크릴레이트로 이루어진 혼합물로부터 거의 순수한 형태의 식 (X) 의 화합물을 수득하는 방법을 제공한다.

α) 수성 염기 용액과 상기 혼합물을 접촉시켜 식 (XI) (식중, M 은 알칼리 금속이나 알칼리 토금속이고 n 은 1 또는 2 임) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

β) 단계 (α) 의 생성물과 산을 접촉시켜 식 (XII) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

γ) 강산의 존재하에, 단계 (β) 의 생성물과 메탄올을 반응시키는 단계 ;
그리고 단계 (α) 또는 (β) 에서 식 (XI) 또는 (XII) 의 화합물을 분리하는 단계.

본 발명의 서른세번째 특징은 일반식 (XI) (식중, M 은 알칼리금속 (특히 소듐이나 포타슘) 이나 알칼리 토금속 (특히 칼슘이나 마그네슘) 이고 n 은 1 또는 2 임 (원자가 요건에 따라)) 의 화합물을 제공함에 있다.

본 발명의 서른네번째 특징은 하기 단계로 구성된 식 (X) 의 화합물, 아세탈 및 아크릴레이트로 이루어진 혼합물로부터 거의 순수한 형태의 식 (X) 의 화합물을 수득하는 방법을 제공함에 있다.

α) 수성 알칼리 금속 하이드록사이드의 용액과 상기 혼합물을 접촉시켜 식 (XI) (식중, M 은 알칼리 금속 (예를들어 소듐이나 포타슘, 그러나 바람직하게는 소듐) 이나 알칼리 토금속 (예를들면 칼슘) 이고 n 은 1 또는 2 임) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

β) 단계 (α) 의 생성물과 산을 접촉시켜 식 (XII) 의 화합물을 생성시키는 단계 ;

γ) 강 무기산 (strong mineral acid) 의 존재하에, 단계 (β) 의 생성물과 메탄올을 반응시키는 단계 ;

그리고 단계 (α) 또는 (β) 에서 식 (XI) 또는 (XII) 의 화합물을 분리하는 단계.

(α) 단계에서 염기는 알칼리 토금속 (예를들면 칼슘) 카보네이트나 하이드록사이드가 될수있으나 바람직하게는 알칼리 금속 카보네이트나 하이드록사이드 (예를들면, 소듐 하이드록사이드나 포타슘 하이드록사이드) 이다.

(β) 단계에서 산은 유기산 (예를들면, 아세트산) 이 될수있으나 바람직하게는 무기산 (예를들면, 염산이나 황산) 이다.

(γ) 단계에서 강산은 강무기산 (예를들면, 황산이나 염산) 이 바람직하다.

핵 자기 공명 스펙트럼 (NMR) 에서는, 식 (XI) 및 (XII) 의 화합물이

주로 엔올 형태 (enolic form) 로 존재하는 것으로 나타난다.

거의 순수한 형태로 식 (X) 의 화합물을 수득하는 방법은, 아세탈 (특별히 식 (XVI) 의 아세탈, 더욱 특별히는 식 (IV) 의 아세탈) 이나 아크릴레이트 (특별히, 식 (XV) 의 아크릴레이트, 더욱 특별히는 식 (V) 의 아크릴레이트) 를 포함하여 구성된 혼합물, 또는 아세탈과 아크릴레이트 둘 다를 포함하여 구성된 혼합물로부터 식 (X) 의 화합물을 수득하는 경우에 특히 유용하다.

식 (XVI) 의 아세탈과 식 (XV) 의 아크릴레이트에서, R⁵ 부분은 아릴 (바람직하게는 페닐), 벤질 또는 헤테로아릴 (바람직하게는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 트리아지닐 헤테로사이클) 부분 [이것은 할로겐 (특별히 염소, 플루오르, 또는 브롬), 하이드록시, S(O)_nR⁶ (식중, n 은 0, 1 또는 2, 그리고 C₁₋₄ 알킬 (특히 메틸)), 벤질, 페녹시 또는 피리디닐옥시 (여기서 마지막 세가지는 할로겐 (특히 염소나 플루오르), 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, CSN₂, CONH₂ 또는 니트로에 의해 선택적으로 치환됨] 의 하나에 의해 치환된다.

거의 순수한 형태의 식 (X) 화합물은 순도 85 % 이상이다.

직접적으로 전술한 방법들은 도식 II 에 나타나있다. 도식 II 에서, M 과 n 은 상기에 정의된 바와 같다.

적당한 온도에서 (바람직하게는 주위 온도에서), 용매 (예를들면 물이나 크실렌같은 불활성 탄화수소용매) 내의 식 (X) 화합물로 구성된 혼합물과 수성 염기 용액 (바람직하게는 소듐 하이드록사이드) 를 접촉시킴으로써 식 (XI) 의 화합물을 제조한다.

적당한 온도 (바람직하게는 주위온도) 및 적절한 용매 (예를들면 물) 내에서 식 (XI) 의 화합물

을 산 (유기산 (예를들면 아세트산) 또는 바람직하게는 무기산 (예를들면 염산)) 과 접촉시킴으로써 식 (XII) 의 화합물을 제조한다.

적절한 용매 (예를들면 메탄올) 내에서 산 (바람직하게는 강무기산, 예를들면 황산이나 염산) 존재하에 식 (XII) 의 화합물과 메탄올을 반응시킴으로써 식 (X) 의 화합물을 제조한다.

거의 순수한 형태로 식 (X) 의 화합물을 제조하기 위해서 수성용액 (바람직하게는 소듐 하이드록사이드) 를, 물내에 현탁된 식 (X) 의 화합물로 구성된 혼합물에 부가하고 그 결과인 혼합물을 교반하고나서 여과한다. 여과액에 산 (바람직하게는 염산) 을 부가하고나서 그 고체 생성물을 여과하여 수거하고 건조한다. 메탄올내에서 강산 (예를들면 황산) 존재하에, 환류하면서 그 고체 생성물을 가열한다. 용매를 증발시켜 실질적으로 순수한 형태의 식 (X) 화합물을 수득한다. 순도는 결정화 (예를들면, 메탄올로부터) 에 의해 증가될 수도 있다.

본 발명의 서른다섯번째 특징은 일반식 (XI) (식중, M 은 알칼리 금속이고 n 은 1 임) 의 화합물과 그의 입체이성질체를 제조하는 방법을 제공하는데 상술한 방법은 적당한 온도 (바람직하게는 -20 내지 100°C 범위, 더욱 바람직하게는 -10 내지 50°C 범위, 예를들면 0 - 30°C) 에서 식 (XIII) 의 화합물과 테트라하이드로퓨란내 알칼리금속 알콕사이드 및 알킬 포르메이트를 반응시키는 것을 포함하여 구성된다.

본 발명의 서른여섯번째 특징은 하기의 단계로 구성된 식 (XII) 의 화합물과 그의 입체이성질체를 제조하는 방법을 제공함에 있다.

a) 적절한 온도 (바람직하게는 -20 내지 100°C 범위, 더욱 바람직하게는

-10 내지 50°C 범위, 예를들면 0 내지 30°C) 에서, 식 (XIII) 의 화합

물과 테트라하이드로퓨란내 알칼리금속 알콕사이드 및 알킬 포르메이트

를 반응시키는 단계 ;

b) (a) 에서 얻은 생성물을 적절한 산과 접촉시키는 단계.

알칼리금속 알콕사이드의 알칼리금속은 예를들어 포타슘일수도 있으나 소듐이 바람직하다.

알킬 포르메이트 및 알칼리금속 알콕사이드의 알킬 부분은 탄소원자가 1 내지 4 인 직쇄나 측쇄가 바람직하다. 예를들면, 그것들은 각기 독립하여 메틸, 에틸, n - 프로필, iso - 프로필, n - 부틸 또는 tert - 부틸이 바람직하다.

일반식 (XII) 의 화합물을 제조하기 위해서 본 발명의 방법은, 테트라하이드로퓨란내 알칼리금속 알콕사이드 (바람직하게는 소듐 메톡사이드) 의 혼합물에 벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 부가하고 나서, 테트라하이드로퓨란내 알킬 포르메이트 (바람직하게는 메틸 포르메이트) 의 용액을 부가함으로써 편리하게 수행된다. 적절한 시간이 경과한후 그 반응 혼합물을 물에 부가하고 그 용액을 산성화한후 유기용매 (예를들면, 디클로로메탄) 로 추출한다. 그 추출물들을 합하고 물로 세척한후 증류시켜 유기용매를 제거하여 조 생성물을 수득한다.

실 시 예

실시에 15 를 제외하고 하기의 실시예들은 본 발명에 관해 예시하고 있다. 실시에 15 는 본 발명의 방법에 의한 유사 화합물의 제조를 예시하기 위해 기재되었다.

모든 반응들은 질소대기하에서 수행된다. 여기서 나타난대로 NMR 자료는 선택적이다. 모든 시그널 (signal) 을 목록화하려는 시도는 하지않았다. 하기의 약자는 전체적으로 사용된다.

mpt = 융점 (melting point) brs = 브로드 싱글릿 (broad singlet)

s = 싱글릿 (singlet) gc = 기체 크로마토그래피

d = 더블릿 (doublet) m = 멀티플릿 (multiplet)

t = 트리플릿 (triplet) MS = 매스 스펙트럼 (mass spectrum)

실시예 1

본 실시예에서는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (10.2 g), 아세트산 무수물 (30 cm³) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (12.1 g) 를 100 - 105°C 에서 12 시간동안 교반하였다. 이 시간동안, Dean and Stark 장치를 사용해 저비점 액체를 모았다.

반응 혼합물을 냉각시키고 감압하에서 농축하여 (60°C 수조 사용) 갈색 고체를 얻었다.

이 갈색 고체를 디클로로메탄 (100 cm³) 내 용해시켜 이 용액을 물 (2 x 50 cm³) 로 세척한 뒤 감압하에서 농축하여 (60°C 수조 사용) 조생성물 (13.5 g) 을 얻었다. 유사한 실험의 조생성물에 이 조생성물의 일부를 부가한후, 총 조생성물을 메탄올에 녹여 (take up) 활성탄소로 처리하였다. 이렇게 한후 이 메탄올성 용액을 30 분간 환류시키고, 10°C 이하로 냉각하여 여과한뒤 그 잔류물을 냉각된 메탄올로 세척하였다. 그 잔류물을 진공하, 50°C 에서 건조하여 융점이 102 - 103°C 인 회색을 띤 흰색 (off - white) 의 고체를 수득하였다.

유사한 실험으로부터 수득한 생성물에서 다음과 같은 물리적 자료를 얻을 수 있었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.6 (1H, s); 7.6 - 7.1 (4H, m); 4.15 (3H, s) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 169.9, 160.1, 152.0, 128.3, 123.9, 123.0, 122.8, 110.4, 103.9, 63.9 ppm. MS : 분자 이온 m/z 176.

실시에 2

본 실시예에서는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 또다른 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

o - 하이드록시페닐아세트산 (15.2 g), 톨루엔 (95 cm^3) 및 빙초산 (5 cm^3)을 혼합하고 나서 가열하여 4 시간동안 환류하였다. 이 이후에는 용해되지 않은 출발물질은 남아있지 않았다. 이 시간동안 Dean and Stark 장치로 물 (2.2 ml) 을 모았다. 그리고 나서 반응 혼합물을 냉각시키고 하룻밤동안 방치하였다.

그리고 나서 아세트산 무수물 (40 cm^3) 을 그 반응 혼합물에 부가하고 저비점 용매 (대부분 톨루엔) (100 cm^3) 를 증류하여 제거하였다.

50 $^\circ\text{C}$ 이하로 냉각하고 난 후, 반응 혼합물에 트리메틸 오르토포르메이트 (15.9 g) 를 부가하고 나서 20 시간동안 100 - 105 $^\circ\text{C}$ 까지 가열하였다. 가스 크로마토그래피에 의한 분석에서는 약 5 %의 출발물질이 남아있음이 나타났다.

반응 혼합물을 워크 - 업 (work - up) 시키고 실시예 1 에서 처럼 정제하였다.

실시에 3

본 실시예에서는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 또다른 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (10 g), *o* - 하이드록시페닐 아세트산 (11.3 g), 아세트산 무수물 (60 cm^3) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (23.7 g) 를 14 시간동안 100 - 105 $^\circ\text{C}$ 까지 가열하였다. 이 시간동안, Dean and Stark 장치로 휘발성 생성물의 일부를 수거하였다. 반응 혼합물의 분석에서 약 5 %의 출발 물질이 아직도 남아있음이 나타났다.

그 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 (70 $^\circ\text{C}$ 수조) 조생성물 (28.24 g) 을 수득하였다. 이것을 유사한 실험으로부터 수득한 조생성물과 합하여 메탄올에서 재결정하여 표제 생성물을 수득하였다.

실시에 4

본 실시예에서는 화합물 (I) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소, Z^1 은 염소 및 W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$) 의 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

(α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (8.8 g) 을 테트라하이드로퓨란 (100 ml) 내에 용해하였다. 여기에 소듐 메톡사이드 (2.78 g) 및 메탄올 (1.6 g) 을 부가하였다. 부가하자마자 반응 혼합물은 적색으로 변하였고 열을 발생하였다 (반응 혼합물이 20 $^\circ\text{C}$ 에서 45 $^\circ\text{C}$ 가 되었다). 그 반응 혼합물을 20 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 나서 15 분간 교반한 후, 4,6 - 디클로로피리미딘 (7.45 g) 을 부가하고 그것을 22 시간동안 교반하였다. 그리고 나서 그 반응 혼합물을 여과하여 그 잔류물을 디클로로메탄 (50 ml) 으로 세척하였다. 그 여과액과 세척액을 합한 후, 30 $^\circ\text{C}$ 수조를 사용해 감압하에서 증발시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 오렌지색 오일을 디클로로메탄 (200 ml) 내 용해시키고, 여기에 물 (100 ml) 를 부가하였다. 그 혼합물을 흔들어 섞고 난 후 물층은 진한 염산으로 중화하였고, 유기층은 분리하여 감압하에서 (50 $^\circ\text{C}$ 수조 사용) 증발시켜서 점성이 있는 탁한 오렌지색 오일 (15.66 g) 을 수득하였다. 이것은 주로 식 (I) (식중, Z^1 은 염소, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$, X 는 산소 그리고 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소) 의 화합물로 구성되어 있음이, 프로톤 NMR 에서 나타났다.

유사한 실험으로부터 수득한 생성물에서 다음과 같은 물리적 자료를 얻을 수 있었다. ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.6 (1H, s); 7.7 - 7.1 (4H, m); 6.9 (1H, s); 5.0 (1H, d); 4.2 (1H, d); 3.55 (3H, s); 3.4 (3H, s); 3.2 (3H, s) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 170.8, 170.4, 162.0, 158.4, 150.2, 130.0, 129.1, 127.3, 126.7, 122.4, 107.9, 104.8, 55.5, 53.6, 52.2, 48.0 ppm.

실시에 5

본 실시예에서는 식 (I) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 수소, Z^1 은 염소이고 W 는 $\text{CH}_3\text{O.CH=CCO}_2\text{CH}_3$) 화합물의 (E) - 이성질체의 제조방법에 대해서 예시하고 있다.

소량의 점성있는 탁한 오렌지색 오일 (실시에 4 에서 제조된) 을 촉매작용을 할수있는 양의 포타슘 비설페이트와 30 분동안 250 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고 나서 바로 디클로로메탄 (50 ml) 내에 녹이고, 이것을 물 (50 ml) 로 세척하였다. 유기층을 분리하고 감압하에서 증발하여 (60 $^\circ\text{C}$ 의 수조를 사용) 잔류물을 남겼다.

유사한 실험으로부터 수득한 생성물에서 다음과 같은 물리적 자료를 얻을 수 있다. ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.6 (1H, s); 7.5 (1H, s); 7.5 - 7.1 (4H, m); 6.8 (1H, s); 3.7 (3H, s); 3.6 (3H, s) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 170.6, 167.5, 162.1, 160.9, 155.8, 150.2, 133.1, 129.6, 126.5, 126.3, 122.2, 107.6, 107.3, 62.3, 51.9 ppm.

실시예 6

본 실시예에서는 식 (I) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소, Z^1 은 염소이고 W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 화합물의 (E) - 이성질체의 또다른 제조방법에 대해서 예시하고 있다.

소듐 메톡사이드 (2.84 g) 을 메틸 아세테이트 (30 ml) 및 메탄올 (1.6 g) 내에 현탁시키고 그 현탁액을 0 - 5°C 까지 냉각하였다. 이 현탁액에 (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (8.8 g) 을, 1 분에 걸쳐, 온도를 20°C 이하로 유지하면서 일부씩 추가하였다. 그 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 나서 4,6 - 디클로로피리미딘 (7.45 g) 을 추가하였다. 그 반응 혼합물을 20 - 25°C 에서 19 시간동안 (대략) 교반하였다. 그 반응 혼합물을 0 - 5°C 로 냉각시키고 나서, 거기에 소듐 메톡사이드의 추가량 (1.0 g), 메탄올 (0.56 g) 및 4,6 - 디클로로피리미딘 (2.61 g) 을 추가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 23 시간동안 교반하였다.

그리고 나서 반응 혼합물을 여과하여 그 잔류물을 메틸 아세테이트 (2 x 20 ml) 으로 세척하였다. 여과액과 세척액을 합하여 감압하에서 (60°C 수조를 사용하여, 휘발성 피리미딘 잔류물을 제거하기에 충분한 장기간동안) 증발시켜 점성있는 탁한 적색 오일 (17.02 g) 을 수득하였다.

그리고 나서, Kugelrohr 장치를 사용해, 160°C, 20 mmHg 에서 1 시간동안 이 오일을 가열하였다. 이 시간 경과후 포타슘 비설페이트 (0.16 g) 을 그 오일에 추가하고 나서, 160°C, 20 mmHg 를 유지하면서 2 시간동안 방치하였다. 그 오일을 냉각시키고 디클로로메탄 (100 ml) 내에 용해시켜, 이 용액을 36 % 염산 (1 cm^3) 를 함유한 물 (100 ml) 로 세척하였다. 유기층을 분리하여 감압하에서 (30°C 수조 사용) 증발시켜 오일을 수득하였다. 이 오일을 180°C, 20 mmHg 에서 3 시간동안 가열하였다. 분석결과, 잔존하는 그 점성있는 적색 타르 (12.11 g) 가 조화합물 (VII) 임이 나타났고 이것을 다음 단계 (실시예 7) 에서 직접 사용하였다.

실시예 7

본 실시예에서는 식 (VI) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소, Z 은 수소, Y 는 2 - 시아노 및 그의 (E) - 이성질체) 화합물의 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

실시예 6 에서 제조된 화합물 (12.11 g), 2 - 시아노페놀 (4.15 g), 포타슘카보네이트 (6.9 g), 염화 제 1 구리 (0.11 g) 및 N,N - 디메틸포름아미드 (83 cm^3) 를 함께 혼합하여 120°C 에서 90 분간 가열하였다. 그리고 나서 그 반응 혼합물을 여과한뒤, 그 잔류물을 N,N - 디메틸포름아미드 (20 ml) 로 세척하였다. 여과액과 세척액을 합하여 감압하에서 증발시켜 (70°C 수조 사용) 조 생성물 (15.87 g) 을 수득하였다.

조 생성물을 환류하면서 메탄올 (16 ml) 내에 용해시키고 나서 0 - 5°C 로 냉각하였다. 형성된 결정을 여과로 분리하여 60 - 80 석유 에테르 (2 x 10 ml) 로 세척한후 50°C 의 진공 오븐에서 건조하여 암갈색 고체 (8.71 g) 을 수득하였다.

유사한 실험으로부터 수득한 생성물에서 다음과 같은 물리적 자료를 얻을 수 있었다. ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.4 (1H, s); 7.6 - 7.8 (2H, m); 7.5 (1H, s); 7.2 - 7.5 (6H, m); 6.4 (1H, s); 3.7 (3H, s); 3.6 (3H, s) ppm.

실시예 8

본 실시예에서는 식 (I) (식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소, Z^1 은 염소이고 W 는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$) 화합물의 (E) - 이성질체의 또다른 제조방법에 대해서 예시하고 있다.

조 화합물 (I) (식중, Z^1 은 염소, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$, X 는 산소, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소) (18.03 g) (산성 워크 - 업을 포함하는 방법으로 제조된) 을 Kugelrohr 장치를 사용해 4 시간동안 160°C, 10 mmHg 에서 가열하였다. 매우 점성이 있는 적색 오일 (13.82 g) 인 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 9

본 실시예에서는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 또다른 제조 방법에 대하여 예시하고 있다.

트리메틸 오르토포르메이트 (7.95 g), iso - 낙산 무수물 및 o - 하이드록시페닐아세트산 (7.6 g) 을 혼합하여 19 시간동안 100°C 까지 가열하였다. 이 시간동안 저비점의 액체를 Dean and Stark 장치를 사용해 모았다.

그리고 나서 이 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 (85°C 의 수조 사용) 흑색 오일 (8.64 g) 을 수득하였다. 이 흑색 오일을 뜨거운 메탄올 (20 ml) 내에 녹이고 나서 이 용액을 냉각시켜, 바로 결정상태의 생성물 (4.16 g) 로서 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 10

본 실시예에서는 식 (VI) (식중, Z는 수소, Y는 2-시아노, R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소이고 이성질체는 (E)-이성질체인) 화합물의 또다른 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

조 화합물 (I) (식중, X는 산소, R¹, R², R³ 및 R⁴는 모두 수소, Z¹은 염소이고 W는 (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃) (14.47 g) (실시예 4의 방법과 유사한 방법으로 제조된), 2-시아노페놀 (4.26 g), 포타슘 카보네이트 (7.05 g), 염화 제 1 구리 (0.12 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 (85 ml)를 함께 혼합하여 90 분동안 120°C 까지 가열하였다. 반응 혼합물을 30°C 이하로 냉각시키고 여과하여 그 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (20 ml)로 세척하였다. 그 여과액과 세척액을 합하여 감압하에서 농축하여 (80°C 수조 사용) N,N-디메틸포름아미드를 제거하였다.

그 결과로 생성된 흑색 오일을 뜨거운 메탄올 (15 ml)에 용해시켰다. 그 용액을 3 주일 동안 실온에서 방치하여 생성물의 일부 결정을 얻었다. 이 생성물의 ¹H NMR은 실시예 7에서 나타난 것과 같다.

실시예 11

본 실시예에서는 식 (I) (식중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 모두 수소, Z¹은 염소이고 W는 CH₃O.CH=CCO₂CH₃) 화합물의 (E)-이성질체의 또다른 제조방법에 대해서 예시하고 있다.

소듐 메톡사이드 (6.25 g, 0.11 몰), 메틸 아세테이트 (100 ml) 및 메탄올 (3.52 g, 0.11 몰)을 질소하에서 250 ml 플라스크에 채우고 0 - 5°C로 냉각하였다. 온도를 10°C 이하로 유지하면서 3-(α-메톡시)메틸렌벤조퓨란-2(3H)-온 (21.12 g, 0.12 몰)을 이 혼합물에 부가하고, 일단 완전히 부가하고난 후에는 이 반응 혼합물을 실온까지 가온하였다.

그리고나서 이 반응 혼합물에 4,6-디클로로피리미딘 (15.05 g, 0.10 몰)을 부가하여 20 - 25°C에서 하룻밤동안 (대략 20 시간) 교반한 후 1 주일간 방치하였다.

40°C에서, 이 반응 혼합물을 회전식 증발기로 증발시켜 적색 오일을 수득하였다. 그 적색 오일을 톨루엔 (200 ml)내에 용해시키고 차콜을 통해 여과한후 그 차콜을 톨루엔 (50 ml)으로 추가로 세척하였다. 톨루엔 용액과 세척액을 합하고 물 (200 ml)로 세척한 후, 60°C에서 회전식 증발기로 증발하여 점성있는 적색 오일 (33.15 g)을 수득하였다.

점성있는 적색 오일 (23.15 g)을 포타슘 비설페이트 (0.14 g)와 120 - 130°C, 12 mmHg에서 한 시간동안 가열하였다. 이 혼합물을 80°C로 냉각시키고나서 톨루엔 (150 ml)내에 용해시켰다. 이 톨루엔 용액을 물 (150 ml)로 세척하고나서 75°C에서 회전식 증발기로 증발시켜 조생성물 (20.51 g)을 수득하였다.

iso-프로필 아세테이트 (25 ml)로부터 조 생성물을 결정화하여 표제 화합물 (10.6 g, 융점 104 - 6°C)을 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 8.6 (1H, s); 7.5 (1H, s); 7.5 - 7.1 (4H, m); 6.8 (1H, s); 3.7 (3H, s); 3.6 (3H, s) ppm.

실시예 12

본 실시예에서는 식 (I) (식중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 모두 수소, Z¹은 염소이고 W는 CH₃O.CH=CCO₂CH₃) 화합물의 제조방법에 대해서 예시하고 있다.

주위 온도 (ambient temperature)에서 소듐 메톡사이드 (2.97 g, 0.055 몰)와 아세토니트릴 (19.60 g)을 플라스크에 넣어, 여기에 (α-메톡시)-메틸렌벤조퓨란-2(3H)-온 (11.40 g, 0.065 몰)을 2분에 걸쳐 부가하였더니 반응 혼합물의 온도가 약 40°C로 증가하였다. 그 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각한후, 4,6-디클로로피리미딘 (7.45 g, 0.05 몰)을 부가해서 적-갈색 용액을 수득하여 이것을 60°C에서 6시간 15분동안 가열하였다. 60°C/15 mmHg 압력에서, 증류하여 용매를 제거시켰더니 적색의 반-고체 생성물 (21.85 g)이 남았다. 가스 크로마토그래피로 생성물을 분석하였더니 약 55% 강도에서 표제 화합물이, 약 2.5% 강도에서 식 (I)의 화합물이 나타났다. 표제 화합물은 55%의 역가를, 식 (I) (식중, X는 산소, R¹, R², R³ 및 R⁴는 모두 수소, Z¹은 염소이고 W는 (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃)의 화합물은 2.5%의 역가를 나타냈다.

iso-프로필 아세테이트를 사용해서, 조 생성물을 결정화하여, 가스 크로마토그래피의 분석에 의하여 순수하다는 결론이 얻어지는 고체 생성물인 표제 화합물 (융점 103 - 105°C)을 수득하였다.

고체 생성물은 다음과 같은 물리적 자료를 나타낸다.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 8.6 (1H, s); 7.5 (1H, s); 7.2 - 7.5 (4H, m); 6.8 (1H, s); 3.7 (3H, s); 3.6 (3H, s) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz): δ 170.3, 167.2, 161.8, 160.6, 158.5, 149.9, 132.8, 129.2, 126.1, 125.9, 121.9, 107.2, 106.9, 61.9, 51.5 ppm.

MS: 분자 이온 m/z 320.

실시예 13

본 실시예에서는 3 - ((α - 메톡시)메틸렌) - 5- 클로로 - 벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

5 - 클로로 - 벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (4 g, 0.02M), 아세트산 무수물 (16.7 g, 0.16M) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (4.24 g, 0.04M) 을 2 시간동안 100°C 까지 가열하고 난후 이 반응 혼합물을 20°C 로 냉각하고 나서 감압하에서 농축하여 (70°C 수조) 암적색 타르인 조 생성물 (3.7 g) 을 수득하였다.

그 타르를 뜨거운 메탄올 (5 ml) 에 용해시키고 그 결과인 용액을 냉각시켰다. 이 용액으로부터 고체가 결정화되었다. 조 생성물을 뜨거운 메탄올에 용해시키고나서 결정상태의 고체를 수득하는 것을 2 회 반복하여 융점이 128 - 130°C 인 담황색 (fawn) 고체 (0.3 g) 인 표제 화합물을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.6 (1H, s); 7.6 - 7.0 (3H, m); 4.2 (3H, s) ppm.

실시예 14

본 실시예에서는 3 - ((α - 메톡시)메틸렌) - 5- 아세톡시 - 벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

아세트산 무수물 (25 ml) 과 5 - 하이드록시 - 벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (1 g, 0.0067 M) 을 질소대기 하에서 10 분동안 실온에서 교반하였다. 그리고나서 트리메틸 오르토포르메이트 (1.06 g, 0.01M) 을 추가하고 그 결과로 나온 반응 혼합물을 12 시간동안 100°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) 에서 가열하였다. 그 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켜 분홍색 고체를 분리하였다.

그 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 (70°C 수조) 분홍색 고체를 함유한 잔류물을 수득하였다. 그 분홍색 고체를 디클로로메탄 (50 ml) 내에 용해시켜 그 결과인 용액을 냉각수 (50 ml) 로 세척하였다. 그리고나서 유기층을 감압하에서 농축하여 (70°C 수조) 융점이 206 - 210°C 인 분홍색 침상 결정체 형태인 표제 화합물 (1.15 g) 을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) : δ 7.6 (1H, s); 7.4 - 6.9 (3H, m); 4.2 (3H, s); 2.3 (3H, s) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) : δ 169.8, 169.5, 160.7, 149.0, 146.6, 123.2, 121.0, 116.3, 110.6, 103.4, 63.8, 21.1 ppm.

실시예 15

본 실시예에서는 3 - (α - 에톡시) - 메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 또다른 제조방법에 대하여 예시하고 있다.

20 - 25°C 에서 질소 블랭킷하에, 벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (6.7 g, 0.05M) 을 톨루엔 (40 g) 내에 용해시켰다. 디에톡시메틸 아세테이트 (12.15 g, 0.075 M) 을 추가하고 그 반응 용액을 100 - 105°C 에서 28 시간동안 가열하면서 저비점의 부산물을 증류로 제거하였다. 톨루엔과 반응하지않은 디에톡시메틸 아세테이트를 증류하였더니 황색 고체 생성물 (9.53 g) 이 남았다. 이것을 메탄올로부터 결정화하고 50°C 에서 건조하여 융점 101 - 102°C 인 고체로서 표제 생성물을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) : δ 1.5 (3H, t); 4.4 (2H, q); 7.1 - 7.6 (4H, m); 7.7 (1H, s) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CHCl_3 , 62.9 MHz) : δ 169.8, 158.9, 151.5, 127.8, 123.6, 122.7, 122.7, 110.0, 103.2, 72.8, 15.4 ppm. MS : 분자이온 m/z 190.

실시예 16

본 실시예에서는 3 - 포르밀벤조퓨란 - 2(3H) - 온에 대하여 예시하고 있다. 테트라하이드로퓨란 (20 g) 과 소듐 메톡사이드 (4.05 g, 0.075 M) 의 혼합물을 질소 블랭킷하에서, 15°C 로 냉각하였다.

반응 온도를 30°C 이하로 유지하면서, 벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (6.7 g, 0.05 M) 을 5 분에 걸쳐 추가하였다. 혼합물을 15 - 20°C 로 냉각하고나서, 2 시간에 걸쳐 테트라하이드로퓨란 (5 g) 내 메틸 포르메이트 (3.9 g, 0.065 M) 용액을 추가하여 그 반응 혼합물을 16 시간동안 교반하였다. 그 결과인 황색 현탁액을 물 (50 g) 에 추가하고나서, 그 용액을 36 % 염산을 사용해 약 pH 4 로 산성화하였다. 디클로로메탄 (2 x 65 g) 으로 표제 화합물을 추출하였다. 그 추출물들을 합하여 물 (50 g) 로 세척하였다. 디클로로메탄을 증류하여 왁스 (waxy) 고체 (7.41 g) 로서 조 상태인 생성물을 수득하였다.

본 실시예의 생성물과 먼저 제조하여 분석한 3 - 포르밀벤조퓨란 - 2(3H) - 온 샘플의 액체 크로마토그래피로 비교한 결과, 본 실시예의 생성물이 3 - 포르밀벤조퓨란 - 2(3H) - 온임을 확인하였다.

실시예 17

본 실시예는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온으로부터 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조방법에 관한 것이다.

47 % 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (4.5 g, 0.05 몰) 을 물 (50 g) 내의 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (8.8 g, 0.05 몰) 의 현탁액에 추가하였다. 주위온도에서, 2 시간동안 반응 혼합물을 교반하고나서 36 % 염산으로 약 pH 4 로 산성화하였다. 여과하여 고체를 모으고, 물로 세척하고나서 50°C 에서 건조하여 표제화합물을 수득하였다 (7.8 g, 융점 168 -

170°C). ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) : δ 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.1 - 7.3 (3H, m) ppm.

실시예 18

본 실시예는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온으로부터 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 소듐 염의 제조방법에 관한 것이다.

47 % 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (4.5 g, 0.05 몰) 을 물 (50 g) 내의 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (8.8 g, 0.05 몰) 의 현탁액에 부가하였다. 주위온도에서, 2 시간동안 반응 혼합물을 교반하고나서 여과하여 고체를 모았다. 그 고체를 테트라하이드로퓨란 (10 g) 으로 세척하고 50°C 에서 건조시켜 표제화합물 (7.1 g, 용점 = >300°C). ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) : δ 9.4 (1H, s), 7.5 (1H, d), 6.7 - 7.0 (3H, m) ppm. ^{13}C NMR (DMSO, 62.9 MHz) : δ 178.3, 172.7, 147.6, 129.8, 121.7, 119.6, 117.3, 107.6, 91.2 ppm.

실시예 19

본 실시예는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온으로부터 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 칼륨 염의 제조방법에 관한 것이다.

85 % 포타슘 하이드록사이드 (1.73 g, 0.026 몰) 을 물 (100 g) 내의 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (4.4 g, 0.025 몰) 의 현탁액에 부가하였다. 주위온도에서, 2 시간동안 반응 혼합물을 교반하였다. 감압하에, 60°C 에서 물을 증류하여 고체 (60°C 에서 건조시킨) 인 표제 생성물을 수득하였다 (4.7 g, 용점 = >300°C). ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) : δ 9.3 (1H, s), 7.5 (1H, s), 6.6 - 6.9 (3H, m) ppm. ^{13}C NMR (DMSO, 62.9 MHz) : δ 178.3, 172.7, 147.6, 129.8, 121.7, 119.5, 117.3, 107.6, 91.1 ppm.

실시예 20

본 실시예는 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 소듐 염으로부터 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조방법에 관한 것이다.

36 % 염산 (4.0 g, 0.04 몰) 을 물 (50 g) 내의 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (6.4 g, 0.035 몰) 의 소듐 염의 현탁액에 부가하였다. 주위온도에서, 1 시간동안 반응 혼합물을 교반하고나서 여과하여 고체를 수거하였다. 그 고체를 물 (10 g) 로 세척하고 50°C 에서 건조하여 표제화합물 (용점은 168 - 170°C) 을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO, 250 MHz) : δ 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.1 - 7.3 (3H, m) ppm. ^{13}C NMR (DMSO, 62.9 MHz) : δ 169.7, 160.0, 150.5, 127.0, 123.8, 123.5, 122.0, 109.9, 100.4 ppm.

실시예 21

본 실시예는 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온으로부터 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조방법에 관한 것이다.

3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (4.9 g, 0.03 몰) 을 98 % 황산을 한방울 함유하는 메탄올내에서 환류하며 5 시간동안 가열하였다. 용매를 감압하, 60°C 에서 증류하여, 잔류물 (5.3 g) 을 수득하였는데 이 잔류물과 미리 제조한 표제화합물 샘플의 가스 크로마토그래피를 비교함으로써, 이 잔류물이 표제화합물 (용점 (메탄올로부터의 결정체) = 102 - 103°C) 임을 확인하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.6 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.1 - 7.3 (3H, m), 4.2 (3H, s) ppm.

실시예 22

본 실시예는 분리된 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 통하여 화학적 화합물의 혼합물로부터 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 회수하는 것에 관한 것이다.

화학적 화합물의 혼합물내에 포함되어, 물 (200 g) 내에 현탁된 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (1.1 g, 0.007 몰) 에 47 % 수성 소듐 하이드록사이드 (0.56 g, 0.007 몰) 를 부가하였다. 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 시간동안 교반하고나서 여과하였다. 36 % 염산으로, 여과액을 약 pH 4 로 산성화하고 그 고체 생성물을 여과하여 60°C 에서 건조하였다. 한방울의 98 % 황산을 함유하는, 메탄올내에서 고체 생성물 (0.8 g) 을 환류하며 4 시간동안 가열하였다. 40°C, 감압하에서 용매를 증류하여 고체로서 표제 화합물 (0.9 g) 을 수득하였다 (용점 (메탄올로부터의 결정체) = 102 - 103°C). ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.6 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.1 - 7.3 (3H, m), 4.2 (3H, s) ppm.

실시예 23

본 실시예는 분리된 3 - (α - 하이드록시) 메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 소듐염을 통하여 화학적 화합물의 혼합물로부터 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온을 회수하는 것에 관한 것이다.

화학적 화합물의 혼합물내에 포함된, 크실렌 (20 g) 내의 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온에 47 % 수성 소듐 하이드록사이드 (8.5 g, 0.1 몰) 을 부가하였다. 반응 혼합물을 주위온도에서 24 시간동안 교반하고나서 여과하여 그 생성물을 수거하였다. 물 (10 g) 과 크실렌 (8 g) 으로 그 고체 생성물을 세척하여 건조하였다. 생성물 (10 g) 을 물 (50 g) 내에 슬러리화

하고 36 % 염산으로 약 pH 1 로 산성화하였다. 여과하여 생성물을 모으고 건조하였다. 98 % 황산 한방울을 함유하는, 메탄올내 (40 g) 에서 환류하여 8 시간동안 생성물 (7.5 g) 을 가열하였다. 감압하에서 용매를 증류하여 표제 생성물을 분리하였다 (융점 (메탄올로부터의 결정체) = 102 - 103°C).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.6 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.1 - 7.3 (3H, m), 4.2 (3H, s) ppm.

실시에 24

본 실시예는 3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온으로부터 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 칼슘 염의 제조에 관한 것이다.

3 - (α - 메톡시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (3.5 g, 0.02 몰) 을 물 (750 g) 내의 산화 칼슘 (1.12 g, 0.02 몰) 에 추가하였다. 주위온도에서 3 시간동안 그 반응 혼합물을 교반하고 나서 여과하여 고체를 모았다. 물 (25 g) 으로 고체를 세척하고 50°C 에서 건조하여 표제 화합물 (3.3 g, 융점은 270°C (dec.)) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO , 250 MHz) : δ 9.2 (1H, s), 7.5 (1H, d), 6.7 - 7.0 (3H, m) ppm.

실시에 25

본 실시예는 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 칼슘염으로부터 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온의 제조에 관한 것이다.

36 % 염산 (2.0 g) 을 물 (25 g) 내의 3 - (α - 하이드록시)메틸렌벤조퓨란 - 2(3H) - 온 (3 g, 0.015 몰) 의 칼슘염의 현탁액에 추가하였다. 주위온도에서 2 시간동안 반응 혼합물을 교반하고 나서 여과하여 고체를 모았다. 고체를 물 (10 g) 로 세척하고 50°C 에서 건조하여 표제 화합물 (2.3 g, 융점은 169 - 171°C) 을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO , 250 MHz) : δ 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, d), 7.1 - 7.3 (3H, m) ppm.

실시에 26

본 실시예에서는 식 (V) (식중, Z^1 은 염소) 화합물의 제조에 대하여 예시하고 있다.

식 (V) (식중, Z^1 은 염소, 1.08 g) 및 식 (IV) (식중, Z^1 은 염소, 5.68 g) 화합물을 함유한 톨루엔 용액을 para - 톨루엔 설펡산 (0.285 g) 으로 처리하였다. 그 혼합물을 85 - 90°C 에서 5 시간동안, 130 - 220 mmHg 진공하에서 가열하여 반응에서 만들어진 메탄올을 증류하였다. 그리고 나서 15 mmHg 진공하, 80°C 에서 톨루엔을 증류하여 생성물을 수득하였다. 이 생성물을 공지된 표준 샘플에 대해 액체 크로마토그래피로 분석하여 표제 생성물 (6.23 g) 을 함유하고 있음을 밝혔다.

식 (I) (식중, W 는 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ (A) 또는 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$ (B), X 는 산소, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소, 그리고 Z^1 은 염소임) 화합물의 제조는 표 1 에 목록화되어 있다. 제조가 수행되는 조건과 그 결과가 또한 표 1 에 나타나있다.

표 1 에서는 하기의 약자를 사용한다.

gc = 가스 크로마토그래피

NaOMe = 소듐 메톡사이드

DCP = 4, 6 - 디클로로피리미딘

FUR = 3 - (α - 메톡시) 메틸렌벤조퓨란 - 2 (3H) - 온

MeOH = 메탄올

MeAc = 메틸 아세테이트

Xyl = 크실렌

Tol = 톨루엔

MeBut = 메틸 부티레이트

TButE = tert - 부틸 에테르

CCl_4 = 사염화 탄소

DEM = 디에톡시메탄

MIBK = 메틸이소부틸 케톤

THF = 테트라하이드로퓨란

DEE = 디에틸 에테르

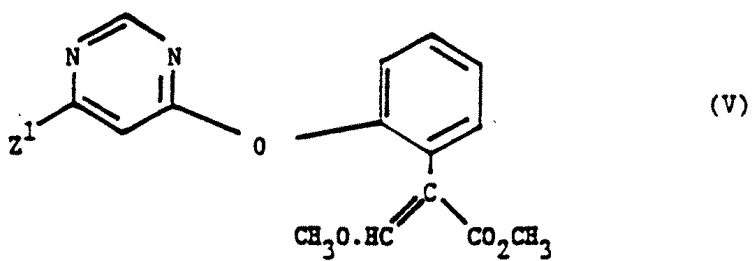
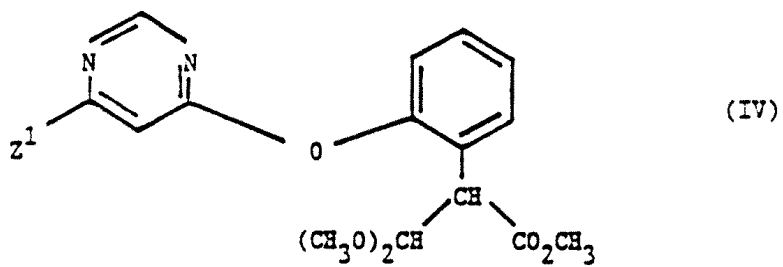
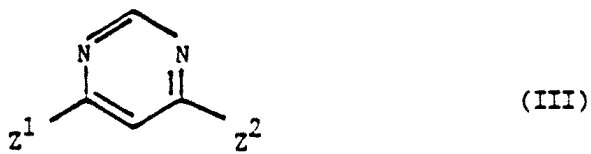
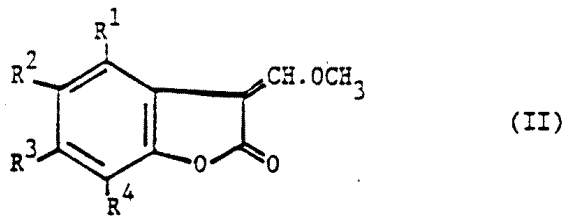
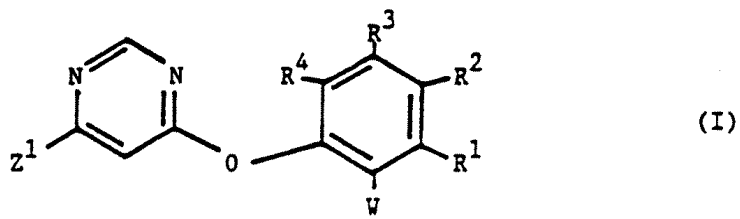
ACN = 아세토니트릴

Pyr = 피리딘

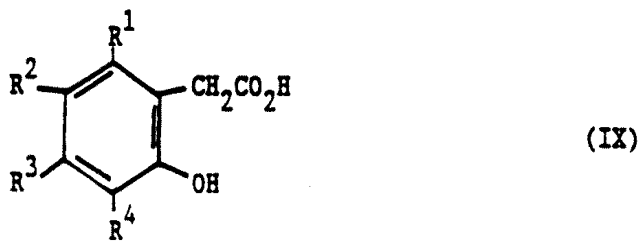
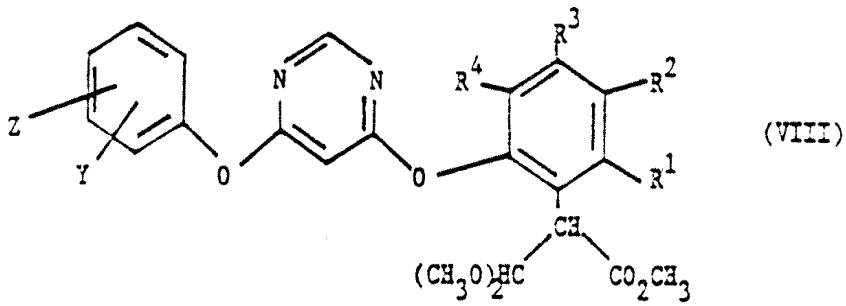
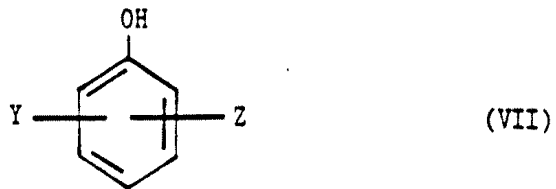
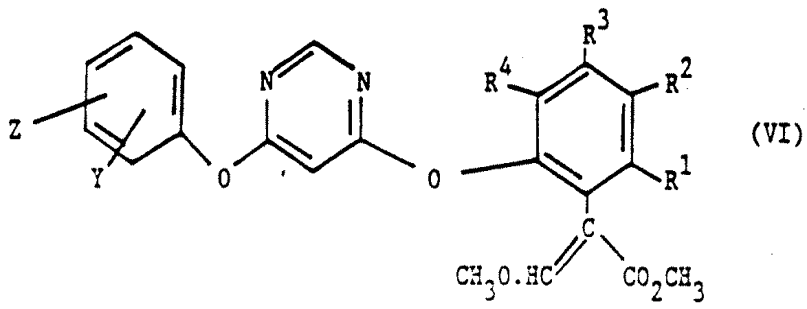
표 1

용매	용매 (Molar Ratio)		생성물			GC 영역에 의한 비 (A) : (B)
	MeOH	FUR	NaOMe	DCP	T°C	
MeOH	>10	1	2	2	20	97.0 : 3.0
MeOH	>10	1	6	6	20	96.0 : 4.0
MeAc	4.4	1.3	1.2	1	20	92.3 : 7.7
Xyl	4.4	2	1.1	1	5	91.9 : 8.1
Xyl	4.4	2	1.1	1	20	91.8 : 8.2
MeAc	4.4	1.3	1.1	1	20	87.5 : 12.5
Tol	1	1	1	1	20	84.8 : 15.2
McBut	1	1	1	1	20	84.5 : 15.5
TbutE	1	1	1	1	20	82.5 : 17.5
MeAc	1.45	1	1.5	1.6	20	82.1 : 17.9
MeOH	>10	1.3	1	1	20	81.8 : 18.2
Xyl	2	1.3	1.1	1	20	81.4 : 18.6
MeAc	1.1	1.3	1.1	1	20	81.1 : 18.9
MeAc	1.45	1	1.5	1.6	20	80.5 : 19.5
MeAc	1.45	1	1.5	1.6	20	80.4 : 19.6
CCl ₄	1	1	1	1	20	80.4 : 19.7
DEM	1	1	1	1	20	80.0 : 20.0
MIBK	1	1	1	1	20	79.5 : 20.5
MeAc	1	1	1	1	20	79.4 : 20.6
THF	8	1	2	2	20	79.0 : 21.0
DEE	1	1	1	1	20	78.2 : 21.8
THF	8	1	2	2	20	78.1 : 21.9
THF	1.3	1	1.3	1.3	20	77.5 : 22.5
MeAc	1	1	1	1	20	77.5 : 22.5
MeAc	1	1	1	1	20	75.5 : 22.5
Tol	2	1.3	1.1	1	45	75.7 : 24.3
THF	1	1	1	1	20	75.6 : 24.4
THF	12	1	3	3	20	75.5 : 24.5
MeAc	1	1	1	1	20	75.5 : 24.5
MeAc	1.35	1	1.35	1.35	20	75.4 : 24.6
THF	1	1	1	1	20	75.2 : 24.8
MeOH	>10	1	1	1	20	74.5 : 25.8
ACN	1	1	1	1	20	74.1 : 25.9
THF	0.9	1	0.9	0.9	20	72.1 : 27.9
MeAc	1.1	1.3	1.1	1	20	69.1 : 30.9
THF	1	1	1	1	50	61.5 : 38.5
MeAc	1	1.3	1.1	1	65	60.1 : 39.9
Pyr	1	1	1	1	20	45.2 : 54.8
ACN	1	1.3	1.1	1	65	43.1 : 56.9
Tol	1	1.3	1.1	1	60	41.9 : 58.1
ACN	1	1.3	1.1	1	45	32.7 : 67.3

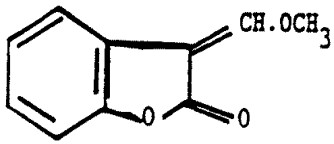
화학식 (명세서중)



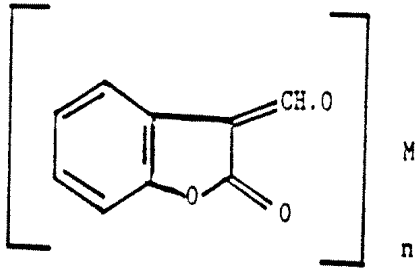
화학식 (명세서중)



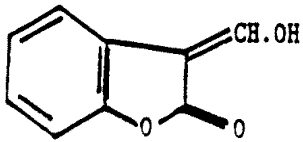
화학식 (명세서중)



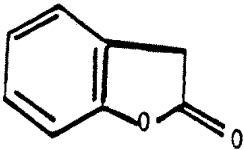
(X)



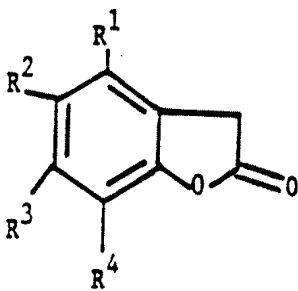
(XI)



(XII)

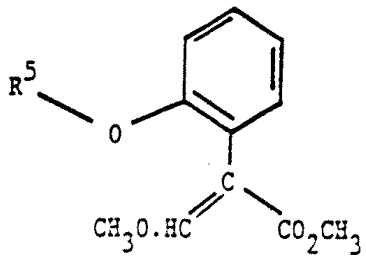


(XIII)

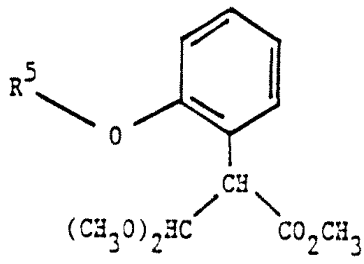


(XIV)

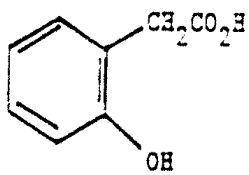
화학식 (명세서중)



(XV)

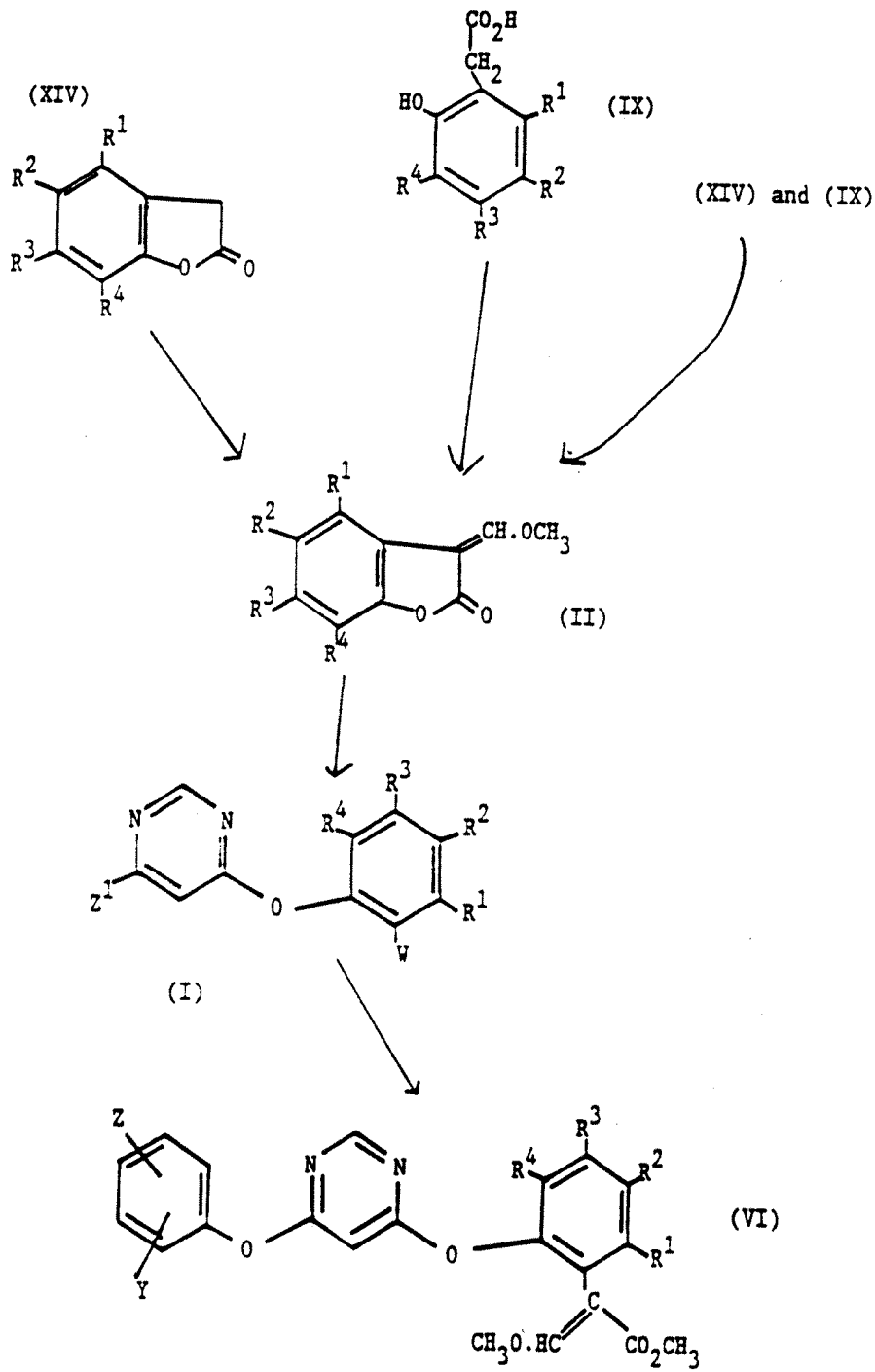


(XVI)

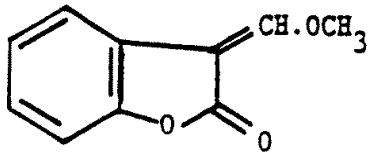


(XVII)

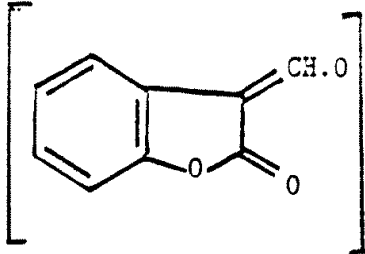
도 식 1



도식 II

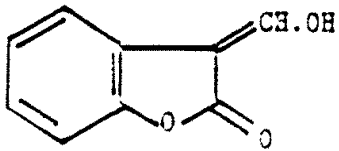


(X), 혼합물 내

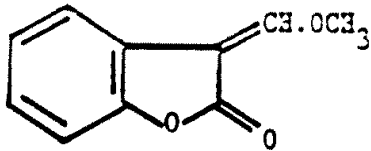


M (XI)

n



(XII)

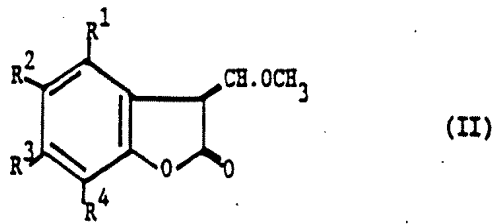


(X), 거의 순수한 형태

발명의 효과

본 발명은

(a) 하기 식 (II) 의 화합물과 식 ROCH₃ (식중, R 은 금속임) 의 화합물을 반응시키는 단계,

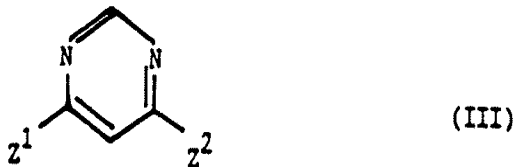


식중, W 는 (CH₃O)₂CH.CHCO₂CH₃ 또는 CH₃O.CH = CCO₂CH₃

Z¹ 은 할로겐 원자이고

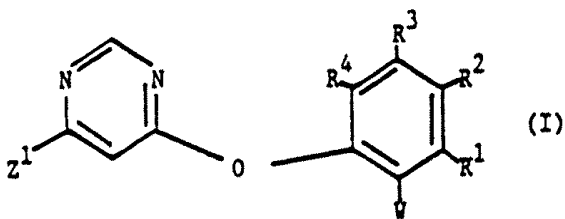
R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 각기 독립하여 수소, 할로겐, C₁-4 알킬, C₁-4 알콕시, 아세톡시 또는 아실임.

(b) (a) 의 생성물과 하기 식 (III) 의 화합물을 반응시키는 단계



식중, Z¹ 및 Z² 는 할로겐 원자임.

로 구성된, 하기 식 (I) 의 농약 중간체 제조방법,

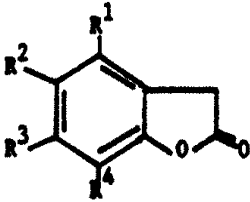


식 (II) 의 화합물을 제조하는 방법 및 식 (II) 의 화합물, 식 (II) 의 화합물을 거의 순수한 형태로 수득하는 방법, R¹, R², R³ 및 R⁴ 가 모두 수소인 경우에, 거의 순수한 형태의 식 (II) 화합물을 수득하는 방법에 관한 것이다

(57) 청구의 범위

청구항 1

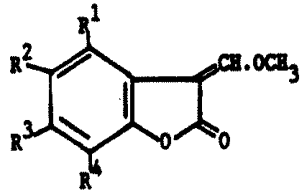
하기 식 (XIV) 의 화합물과 트리메틸 오르토포르메이트를 반응시키는 단계



(XIV)

식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 하기 식 (II) 에 정의된 바와 같음.

로 이루어지는, 하기 식 (II) 의 화합물 제조방법.



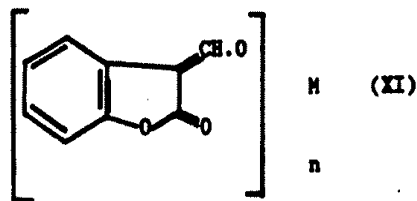
(II)

식중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각기 독립하여 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬,

C_{1-4} 알콕시, 아세톡시 또는 아실임.

청구항 2

α) 식 (X) 의 화합물, 아세틸 및 아크릴레이트를 포함하는 혼합물과 수성 알칼리금속 히드록사이드 용액을 접촉시켜 하기 식 (XI) 의 화합물을 제조하는 단계 ;



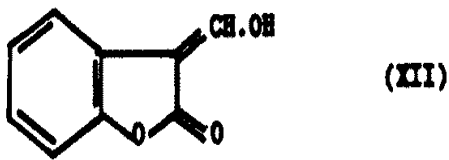
M (XI)

n

식중, M 은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속이고

n 은 1 또는 2 임.

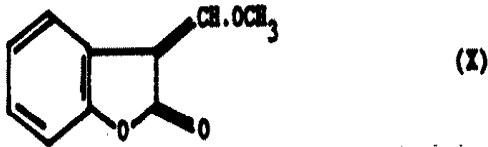
β) 단계 (α) 의 생성물을 산과 접촉시켜 하기 식 (XII) 의 화합물을 제조하는 단계 ; 및



γ) 강산의 존재하에, 단계 (β) 의 생성물과 메탄올을 반응시키는 단계 ;

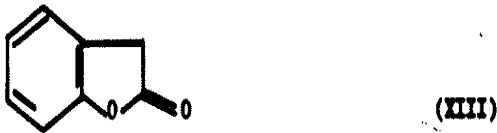
및 (α) 또는 (β) 단계에서 식 (XI) 또는 식 (XII) 의 화합물을 분리시키는 단계

로 이루어지는 하기 식 (X) 의 화합물, 아세탈 및 아크릴레이트를 포함하는 혼합물에서 식 (X) 의 화합물을 거의 순수한 형태로 수득하는 방법.

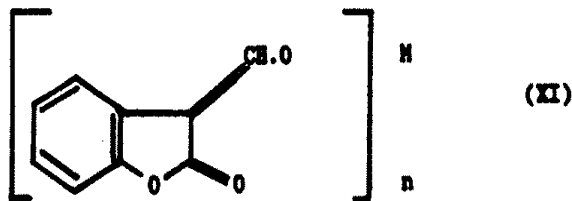


청구항 3

-20 - 100°C 에서 식 (XIII) 의 화합물과,



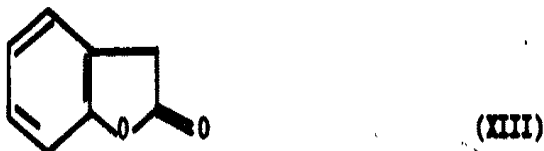
테트라하이드로퓨란내 알칼리 금속 알콕사이드 및 알킬 포르메이트를 반응시키는 것으로 이루어지는 일반식 (XI) 의 화합물 및 그의 입체 이성질체 제조방법.



식중, M 은 알칼리 금속이고 n 은 1 임.

청구항 4

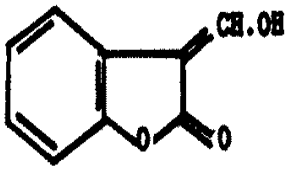
a) -20 - 100°C에서 하기 식 (XIII) 의 화합물과



테트라하이드로퓨란내 알칼리 금속 알콕사이드 및 알킬 포르메이트를 결합시키는 단계 ;

b) 그렇게 얻어진 생성물과 적절한 산을 접촉시키는 단계

로 이루어지는 하기 일반식 (XII) 와 그의 입체 이성질체 제조방법 .



(XII)