

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A01W 43/14  
C07D 213/62

(45) 공고일자 1989년03월 18일  
(11) 공고번호 특1989-0000481

(21) 출원번호	특 1984-0004808	(65) 공개번호	특 1985-0001665
(22) 출원일자	1984년08월 10일	(43) 공개일자	1985년04월01일
(30) 우선권주장	522281 1983년08월 10일 미국(US) 602022 1984년04월 24일 미국(US)		
(71) 출원인	몬산토 캄파니 아놀드 하베이 콜 미합중국 미조리주 63167 세인트루이스시 노스린드버그 볼바드 800		
(72) 발명자	텐황리 미합중국 미조리주 63301, 세인트 찰스 트랜톤 스테이션 2561		
(74) 대리인	임석재		

**심사관 : 박병석 (책자공보 제1520호)**

(54) 제초제용 2,6-비스-플루오로메틸-디하이드로피리딘-3,5-디카르복실릭에시드 에스테르의 제조 방법

**요약**

내용 없음.

**명세서**

[발명의 명칭]

제초제용 2,6-비스-플루오로메틸-디하이드로피리딘-3,5-디카르복실릭에시드 에스테르의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 제초제에 관한 것으로 좀더 구체적으로 설명한다면, 2위나 6위가 플루오르화된 메틸-디하이드로피리딘-3,5-디카르복실릭에시드 에스테르의 제조방법에 관한 것이다.

여러종류의 디하이드로피리딘은 공지된 화합물들로 다목적으로 이용되고 있다. 예를들면, 미국특허 제3,969,359호에서 공지된 3,5-디시아노-1,4-디하이드로피리딘은 방사선 검출기와 같은 신틸레이션 어플리케이션에 유용하게 사용되고 있다. 다수의 2,4-디하이드로피리딘에 관한 미국특허 제 3,441,648호 기재된 바와 같이 디하이드로피리딘들은 의료용 목적으로 이용되어 왔다.

특히 흥미로운 것은 2위와 6위가 치환된 3,5-디카르복실레이트 화합물들이다. 이런 화합물들이 내부로 투여되었을때에는 혈압을 감소시키는 역할을 한다. 가장 활성적인 화합물은 제4위가 아릴과(헤테로원자가 질소, 황이나 산소인)헤테로시클릭라디칼로 치환된 것이다. 또한, 제4위가 트리플루오로메틸페닐 라디칼들로 치환된 것들도 동물의 혈압강하에 매우 활성적이다.

이에 관련된 것으로는 제4위가 치환된 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,5-디카르복시-1,4-디하이드로피리딘 유도체의 제조방법에 관한 폴란드특허 제89,493호가 있다. 이 화합물들은 이특허가 발표되기전에는 문헌상에 알려지지 않았던 세포독제거와 세균발육저지 및 혈압강하등 약리학적 특성뿐만 아니라, 새로운 헤테로 시클릭 화합물의 치환체 제조에 중간 생산물로도 이용된다.

이 화합물들은 R이 탄소수 1내지 4인 알킬그룹, 치환되거나 치환되지 않은 아릴그룹이나 헤테로 원자가 질소, 산소 또는 황인 헤테로 시클릭 그룹인 알데히드 R-CHO와 에틸 트리플루오로아세트아세테이트를 진한 암모니아 수용액하에서 반응시켜 제조하는 것이다.

유기용매 존재하에서, 바람직하게는 저급지방족 알콜 존재하에서 알데히드 1분자당량은 수용성 암모니아내에서 3-케토에스테르 2분자당량과 반응한다.

이렇게 얻어진 화합물들은 단지 그들의 용점에 의하여 확인될 수 있다.

그러나, 싱그(Singh)등에 의한 저어닐오브 헤테로 싸이클릭 케미스트

Vol. 17, 1109내지 1110면에 의하면, 폴란드특허 제89,493호에서

조된 화합물들은 디하이드로피리딘이라기보다는 디하이드록시피

싱그등은 진한 암모니아 수용액 존재하에서 에틸트리플루오로아

시켜 형성된 생성물을 디하이드로 피리딘 구조를 갖는 것이 아니라, 치환된 피페리딘의 구조를 갖는

다는 것이 명백하다고 기술하고 있으며 폴란드 특허 제89,493호의 반응생성물을 질산과 몇몇의 다른 시약과 산화 반응시킨 결과, 피리딘과 상응하는 반응생성물을 얻을수 없었다고 기술하였다.

싱그등이 지적한 바와 같이, 산화과정은 대개 1,4-디하이드로피리딘을 이에 상응하는 피리딘으로 전환시키는데 사용되나, 이러한 전환은 일어나지 않아 폴란드특허 제89, 493호의 반응생성물은 1,4-디하이드로 피리딘을 생성시킬 수 없었다.

2,6-비스-트리플루오로메틸-4-(치환)-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카르복실레이트에스테르의 제조에 관한 폴란드특허 제89,493호가 실질적으로 곤란하다는 것을 좀더 구체적으로하기 위하여, 표1에 서와 같은 구조식(I)과 구조식(II)의 대표적인 융점을 측정하여 기재하였다. 본발명자가 제조한 구조식 1과 구조식 2 화합물의 융점을 폴란드특허 제89,493호에 의하여 제조된 융점을 비교하여 그 결과를 표1에 기재하였다.

[표 1]

(I)

(II)

Ra	융 점°C		
	1	2	실험치
CH <sub>3</sub>	1,4394a	133-135	133-134
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,4441a	129-131	131-132
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,4427a	140-142	132-133
2-푸릴	1,4721	129-130	128-129
2-티에닐	1,434a	103-105	-
4-피리딜	172-172	179	177-178
페닐	42-45	99-101	92-93

a = n<sup>25</sup>

표1의 결과는 발리키등에 의하여 폴란드특허 제89,493호에 보고된 화합물들이 사실상 디하이드로 피리딘이 아닌 디하이드록시 피페리딘임을 증명하는 것이다.

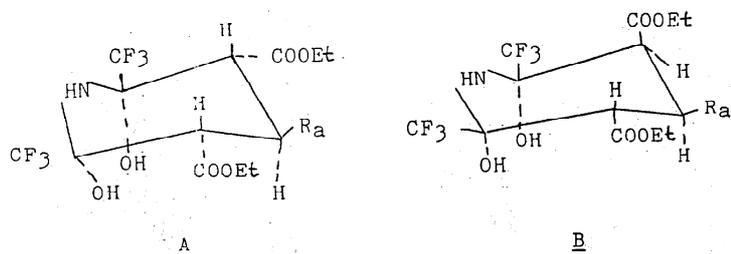
발리키등은 후에 간행된 폴리쉬 저어널 오브 케미스트리(p 2439, 1981)에서 수용성 암모니아 존재하에서 에틸플루오로 아세토아세테이트와 알데히드에 의하여 유도된 생성물의 구조를 구조식(II)와 같은 화합물로 정정하였다.

발리키등에 의한 방법으로 제조된 디하이드록시 피페리딘(II)는 다음과 같은 구조식 A(시스 이성체)와 구조식 B(트렌스 이성체)로 표현되는 시스와 트랜스 이성체의 혼합물로 구성된다.

발리키등에 의한 방법으로 제조된 화합물의 구조는 X-선 크리스탈로그래피에 의하여 디하이드록시 피페리딘이라는 것이 확인되었다.

발리키의 방법으로 제조된 이성질체 혼합물은 재결정에 의하여 좀더 정제함으로서 하나의 이성질체를 얻을수 있다.

일반적으로, 발리키등의 방법에 의하여 얻어진 생성물들은 보고된 것보다 높은 융점을 갖는다. 이것은 구조식(II)의 이성질체 혼합물을 정제하여 단일의 시스 이성체를 만들기 때문이다.



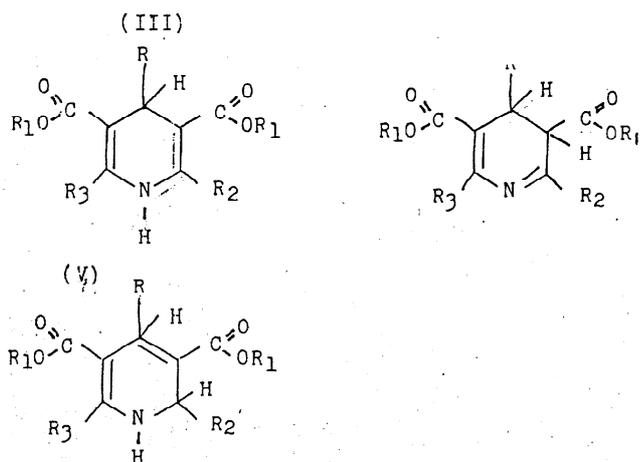
미국특허 제4,145,432호에 의하여 1,4-디하이드로피리딘이 인간의 심장혈관병이나 고혈압 치료에 유용한 약리적 성분임이 밝혀졌다.

활성화합물들은 제4위가 아릴이나 헤테로 시클릭그룹에 의하여 점유된 3,5-디카르복실레이트 에스테르들이다. 이외에 디하이드로피리딘환의 제2위와 제6위가 저급알킬을 포함하는 광범위한 그룹과 치환된 저급알킬 라디칼들로부터 선택될 수 있는 라디칼들에 의하여 점유된 것이다. 알려진 중간화합물들은 2,6-할로(저급)알킬 치환체를 포함한다.

또한, 관상동맥 확장제로서 독일특허 DE 2,659,665호에 기술된 것은 5-시아노, 3-카르복실레이트 치환체 뿐만 아니라, 2,6-디알킬치환체를 포함하는 1,4-디하이드로 피리딘유도체들로서, 이들 화합물들의 제4위는 니트로페닐라디칼에 의하여 점유된 것이다.

유럽특허 제44,262호에서는 아닐리드를 포함하는 1,4-디하이드로피리딘에 대하여 기술하고 있으나, 여기에서는 제4위가 치환된 화합물이나 제2위와 제6위에 플루오로알킬 그룹들이 치환된 화합물들에 관해서는 언급이 없었다.

본 발명은 제조체로서 활성적인 화합물을 제공하는 중간체들 및 이들의 제조방법에 관한 것으로 본 발명의 새로운 화합물들은 구조식(III), (IV)와 구조식(V)의 화합물들로 특징지워진다.



여기에서 R은 페닐, 알킬 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 할로알킬, 저급알콕시알킬, 아르톡시알킬,

아릴옥시알킬, 저급알킬, 티오알킬, 저급알킬카르보닐옥시알킬, 하이드록시알킬, 시클로알카닐알킬과 질소, 황, 산소로부터 선택된 헤테로원자 1내지 3개를 포함하는 고리에 3내지 6개의 원자를 가지는 헤테로시클릭라디칼들로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 각각의 R<sub>1</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬라디칼로부터 독립적으로 선택되고, R<sub>2</sub>는 플루오르화 메틸로부터, R<sub>3</sub>는 알킬과 플루오르화 메틸 라디칼들로부터 독립적으로 선택된다.

"알킬"은 직쇄 및 측쇄 C<sub>1-6</sub> 알킬 라디칼로 예를들면, 에틸, 메틸, 프로필, n-부틸, 펜틸, 헥실, 이소부틸, 이소프로필 1-메틸 프로필, 네오펜틸과 1-에틸프로필 등을 포함한다.

"C<sub>3-6</sub> 시클로 알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸과 시클로 헥실과 같은 시클로알킬라디칼이다.

대표적인 저급 알콕시알킬 라디칼은 페닐메톡시메틸을 포함한다.

대표적인 아릴옥시알킬라디칼은 페녹시알킬을 포함하며, 저급 알킬티오알킬라디칼은 상술한 저급알콕시알킬라디칼의 티오 상대물(Thio counterparts)을 포함한다.

대표적인 헤테로시클릭 라디칼은 푸릴, 피리딜과 티에닐을 포함한다.

"할로알킬"은 하나 또는 그이상의 할로겐 원자에 의하여 치환된 알킬 C<sub>1-6</sub> 라디칼로, 플루오로메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 디클로로메틸, 디클로로메틸가 디브로모메틸, 트리플루오로메틸, 2-(트리플루오로메틸)프로필과 클로로 플루오르화 알킬 라디칼 등을 포함한다.

"시클로알카닐알킬"은 시클로라디칼로 치환된 알킬을 의미하며, "플루오르화메틸"은 불소에 의하여 모든 수소원자가 치환됨으로 해석하나 또는 그 이상의 불소원자를 가지는 메틸라디칼을 의미한다.

또한, "플루오르화 메틸"은 메틸 라디칼로써, 그중의 하나 또는 그 이상의 수소원자가 염소원자에 의해서 대체될수도 있는 것으로 메틸라디칼에 하나 또는 그이상의 불소원자가 붙어있어야 한다.

대표적인 것으로는, 플루오로메틸, 디플루오로메틸과 트리플루오로메틸 라디칼, 클로로디플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸과 이와 유사한 것 등이다.

본발명에서의 "1,2-디하이드로 피리딘"은 고리에 있는 질소나 인접탄소원자에 수소원자들이 부착된 디하이드로 피리딘이나 화학명으로 1,2-디하이드로 피리딘이라 불리우는 디하이드로 피리딘을 포함한다.

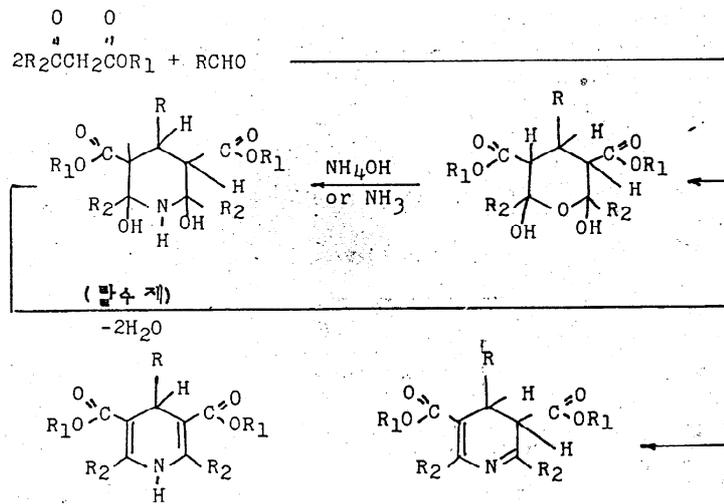
구조식(III) 또는 구조식(IV)와 같은 본 발명의 디하이드로피리딘은 제한하는 것은 아니나 (1)황산, (2)톨루엔 술폰산, (3)트리플루오로아세트 무수물과 같은 적합한 탈수제로 상응하는 디하이드록시피페리딘을 탈수반응시킴으로서 얻을 수 있다.

디하이드록시피페리딘은 수용성이나 기체 암모니아로 상응하는 테트라하이드로피란을 처리함으로써 얻어진다.

목적하는 디하이드록시 피페리딘을 얻기 위해서 적합한 반응매질하에서 적합한 알데히드를 적합한 3-케토에스테르와 피페리딘의 촉매량으로 반응시켰다.

이 반응은 피페리딘으로부터 테트라 하이드로피란을 얻고 상술한 바와같은 탈수반응에 의하여 디하이드로피리딘을 얻는다.

제조법은 다음의 반응식으로 좀더 상세히 기술한다.



제4위가 아릴메틸, 페닐메톡시메틸 또는 헤테로 원자가 산소 또는 황인 헤테로시클릭라디칼로 치환된 디하이드로 피리딘 화합물을 얻기 위해서는 탈수제로써 보통의 무기산 대신에 유기산을 촉매량 사용하는 것이 바람직하다.

예를들면, 반응매질중 톨루엔 술폰산이 이러한 목적을 위해서 가장 적합한 것을 알았다.

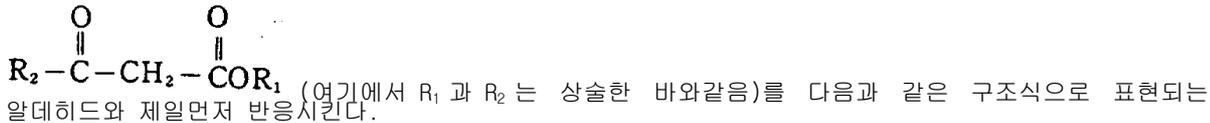
이 반응은 일반적으로 환류온도에서 행한다. 상응하는 피페리딘으로부터 많은 양의 3,4-디하이드로 피리딘 이성체를 얻기 위해서는 트리플루오로아세트 무수물이 바람직한 탈수제이다. 이러한 공정에서의 반응매질은 대표적으로 메틸렌 클로라이드와 같은 염소화 탄화수소이다.

상술한 반응식이 다수의 연속반응을 포함하나, 본 발명의 제조공정에 의하여 단일의 반응혼합물인 디하이드로 피리딘을 용이하게 제조할 수 있다.

이러한 유형의 제조에 있어서, 반응물을 요구하는 생성물이 반응혼합물로부터 최종적으로 분리될 때까지 연속적으로 처리한다.

개선된 한용기에서의 반응(improved one-vessel reaction)은 다단계반응에서 얻어질 수 있는 것보다 높은 수율로 목적 생성물을 얻을 수 있다.

본 발명의 새로운 방법에 의하면, 다음과 같은 구조식으로 표현되는 3-케토에스테르,



이 반응은 대기압하에서 일반적으로 온도 약 40°C 내지 약 100°C 인 범위에서 행한다.

이 반응에서는 메틸렌 클로라이드와 같은 비양성자성 용매나 톨루엔 또는 적합한 용매를 마음대로 사용할 수 있다.

NMR 분석에 의하여 3-케토에스테르와 알데히드와의 반응이 완결되었을때 암모니아가스나 수산화암모늄을 반응혼합물에 가한다. 용매를 먼저 사용하지 않았다면 암모니아가스를 가하기 전에 첨가한다. 테트라하이드로피란을 전환시키는데 필요한 암모니아양의 약 2배 내지 약 10배 가량의 암모니아를 과량첨가하는 것이 일반적이다.

반응혼합물에 암모니아나 수산화암모늄의 첨가를 완료한 후, 반응혼합물로부터 암모니아를 깨끗이 세척하거나 반응혼합물로부터 과잉의 수산화 암모늄을 제거하는 것이 바람직하다.

암모니아를 세척하는 공정은 꼭 필요한 것은 아니라, 암모니아와 탈수제와의 반응가능성을 제거시킬 수 있으므로 행하는 것이다.

공정의 최종단계는 반응혼합물에 적당한 탈수제를 가함으로써 디하이드록시 피페리딘을 상응하는 디하이드로피리딘으로 전환시키는 것이다.

디하이드록시 피페리딘의 제4위가 알킬인 경우 적합한 탈수제로는 어떠한 것을 사용하여도 무방하나 황산이 보다 적합한 탈수제로 사용된다.

황산은 반응속도가 크기때문에 적합한 것이다. 기타 적합한 탈수제들로는 상술한 것들이 있다. 요구하는 디하이드로피리딘을 제조하기 위하여 디하이드록시 피페리딘을 탈수한 후 종래방법에 따라 반응혼합물로부터 생성물을 분리 시킨다. 구조식(V)의 1,2-디하이드로피리딘은 마찬가지로 치환된 피리딘의 환원에 의하여 제조된다.

목적하는 피리딘을 출발물질인 디하이드로 피리딘과 같이 각 R<sub>2</sub> 에 같은 수의 불소원자를 갖도록할 경우 상술한 바와 같은 1,4-디하이드로피리딘과 3,4-디하이드로피리딘을 식초산중의 아질산소다, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논, 식초산중의 크롬 산화물 및 이와 유사한 산화제로 산화시킴으로서 피리딘 화합물을 제조할 수 있다.

플루오르화 메틸 그룹들 중의 하나가 근원이 되는 디하이드로 피리딘내의 R<sub>2</sub> 보다 불소원자가 적은 경우, 피리딘의 전환은 1,8-디아자비시클로-[5.4.0]-옥텟-7엔트리알킬아민, 피리딘, 모노알킬치환 피리딘, 디알킬치환피리딘과 트리알킬치환피리딘과 같은 유기 염기나 적합한 용매로 65내지 160°C의 상승된 온도 범위에서 탈수소 플루오르화함으로써 행한다.

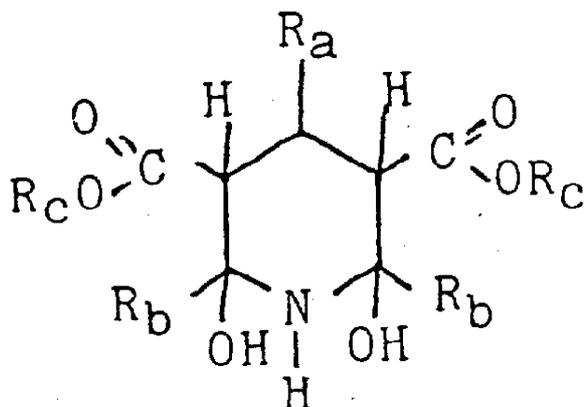
구조식(V)의 1,2-디하이드로피리딘 화합물을 얻기 위해서는 마찬가지로 치환된 피리딘을 환원시킨다. 이 반응에서 바람직한 환원제는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 소듐보로하이드라이드이다.

본발명의 구조식(III)이나 구조식(IV)와 같은 디하이드로피리딘의 제조에 있어서의 출발물질을 디하이드록시피페리딘(2)이다.

디하이드록시 피페리딘(2)을 제조하기 위한 적합한 방법은 암모니아와 적합한 테트라하이드로 피란을 반응시키는 것으로, 여기에서 암모니아기체는 테트라하이드로 피란을 포함하는 반응혼합물에 통과시키는 것이다.

본발명의 화합물을 제조하기 위한 출발물질인 디하이드록시 피페리딘은 상술한 방법에 의하여 제조하거나 종래기술인 폴란드특허 제89,493호에 의한 방법으로 제조할 수 있다.

상술한 방법에 의하여 표2에 표시한 구조식의 화합물들이 제조되었다.



[표 2]

	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	mp°C
A	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85-89
B	n-butyl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	77-80
C	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	69-73
D	benzyl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	137-140
E	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	102-109
F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	122-123
G	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14269a
H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	55-73
I	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	102.5-103.5
J	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	86-89
K	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	102-106
L	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	98-100

a : n<sup>δ</sup>

[실시예 1]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸-메틸)-2,6-디하이드록시-4-에틸-3,5-피페리딘 디카르복실레이트의 제조.

에틸트리플루오로아세트아세테이트 368g(2.0)몰, 프로피온 알데히드 58g(1.0몰), 1ml의 피페리딘과 400ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>혼합물을 20°C에서 1시간, 50°C에서 1시간 저어준 다음 마지막 1시간 동안

환류시켰다. 다음에 16.0g(0.289몰)의 프로피온 알데히드를 이 혼합물에 가하고 2시간 동안 환류시킨 후 히팅멘들을 제거하였다.

반응혼합물에 108g(6.35몰)의 암모니아 가스를 2시간 동안 통과 시켰다. <sup>19</sup>Fnmr 분석결과 반응혼합물에는 시스이성체와 트랜스 이성체의 순수한 혼합물(1:1)이 77% 포함되어 있음을 알았다.

이 방법은 본 발명의 디하이드로피리딘화합물의 제조를 위한 출발물질인 2,6-디하이드록시 3,5-피페리딘디카르복실레이트의 제조에 사용할 수 있다.

[실시예 2]

디메틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-14,-디하이드로-4-이소부틸-3,5-피리딘카르복실레이트와 이것의 3,4-디하이드로 이성체의 제조(a) 실시예 K의 생성물로부터 제조

진한황산 200ml와 메틸렌 클로라이드 200ml를 얼음으로 냉각시킨 혼합물에 48.7g(0.115몰)의 디메틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-이소부틸-3,5-피페리딘디카르복실레이트를 동시에 가하였다.

이 반응혼합물을 20분간 저어준 다음 1리터의 빙수(ice water)에 부었다. 메틸렌 클로라이드층을 분리시키고 100ml의 포화중탄산소다로 1회 세척한 다음 건조하고 농축시켜 28g(64.4%)의 조생성물(단, 1,4-디하이드로 이성체임)을 얻었다.

이 생성물의 일부분(5.0g)을 0.5torr(용기온도 120°C)에서 Kugelrohr 증류시켜  $n_D^{25}$  1.4931인 오일상의 목적 생성물 4.8g을 얻었다.

이 목적생성물은 1,4-디하이드로이성체와 3,4-디하이드로 이성체가 2:1인 혼합물이었다.

원소분석 :  $C_{15}H_{17}F_6N_1O_4$

계산치 ; C ; 46.28 ; H, 4.40 ; N ; 3.60

실험치 ; C, 46.39 ; H, 4.44 ; N ; 3.60

(b) 한용기내에서 메틸트리플루오로 아세토아세테이트로부터의 제조

메틸트리플루오로아세토 아세테이트 340g(2.0몰), 100ml의 톨루엔과 0.86g의 피페리딘 혼합물에 90.5g(1.05몰)의 이소발레르알데히드를 20분간 가하였다.

반응혼합물을 80°C에서 3시간동안 유지시킨 후, 125ml의 톨루엔으로 희석하였다. 암모니아가스(47.3g, 2.78몰)를 1.5시간 통과시키고 혼합물을 100ml의 톨루엔으로 희석시켰다. 과잉의 암모니아와 200ml의 톨루엔을 감압하에서 제거시켰다.

반응혼합물을 100ml의 톨루엔으로 희석하고 5°C로 냉각한 후 548g(5.59몰)의 황산으로 처리하였다.

반응혼합물을 1.5시간 저어준 다음 2리터의 빙수에 부었다. 톨루엔층을 분리하고 수용성층을 500ml의 톨루엔으로 추출하였다.

혼합된 톨루엔 용액을 500ml의 물과 500ml의 중탄산 소오다, 500ml의 소금물로 세척하고 진공 농축시켜 전체수율 83%와 상승하는 59%의 순수생성물 363.6g을 얻었다.

[실시예 3]

디메틸 2,6-비스-(트리플루오로-메틸)-1,4-디하이드로-4-(4-피리딜)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조.

목이 하나인 250ml의 플라스크에 100-150ml의 진한황산을 채웠다. 플라스크를 빙수조에서 교반하고 냉각하였다.

황산에 30g(0.0635몰)의 디메틸 2,6-비스(트리플루오로 메틸)-2,6-디하이드록시-4-(4-피리딜)-3,5-피페리딘 디카르복실레이트를 가하고 1시간동안 계속해서 저어주었다.

산성 혼합물을 깨뜨린 얼음위에 붓고 에테르로 2회 추출하였다.

유기물을 수용성포화 중탄산소다로 세척하고 무수 황산 마그네슘 위에서 건조하여 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물 5g을 40ml의 물에 용해시키고 다시 수용성 포화중탄산소다 용액으로 세척하였다. 유기물은 에테르로 추출하고 무수황산 마그네슘 위에서 건조시켰다.

용매를 제거하고, 3.04g(60.8%)의 백색분말을 얻었다. 융점 171-172°C

원소분석 :  $C_{18}H_{16}F_6N_2O_4$

계산치 ; C ; 49.31 ; H, 3.65 ; N ; 6.39

실험치 ; C, 49.33 ; H, 3.72 ; N ; 6.39

[실시예 4]

디메틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-4-부틸-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조.

500ml의 플라스크에 얼음용기에서 냉각시킨 100ml의 황산을 넣었다. 황산에 4g(0.0088몰)의 디메틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-4-부틸-2,6-디하이드록시-3,5-피페리딘디카르복실레이트를 가하였다.

혼합물을 1시간동안 저어준 다음 깨뜨린 얼음위에 붓고 저어 주었다. 유기물은 에틸에테르로 추출하였다. 에테르추출물을 수용성 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 황산마그네슘 위에서 건조, 농축하여  $n_D$  1.4419인 생성물 2.34(63.9%)을 얻었다.

원소분석 :  $C_{17}H_{21}O_4N_1F_6$

계산치 ; C ; 48.92 ; H ; 5.03 ; N ; 3.35

실험치 ; C ; 48.95 ; H ; 5.09 ; N ; 3.36

[실시예 5(a)]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-이소프로필-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

500ml의 플라스크에 250ml의 진한황산을 넣고 빙수조(icewater bath)에서 냉각시켰다.

여기에 25g(0.0506몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-이소프로필-3,5-피페리딘디카르복실레이트를 가하고 90분간 계속해서 저어주었다.

혼합물을 깨뜨린 얼음위에 붓고 저어주었다. 유기물은 에틸에테르로 2회 추출하였다. 에테르 추출물을 수용성 포화 중탄산소다 용액으로 세척한 후, 황산마그네슘위에서 건조하고 농축시켰다.

조생성물을 크로마토 그래피(10%에틸아세테이트/시클로헥산)한 결과 6.87g(30%)의 생성물을 얻었다.

$n_D^{25}$  1.444

원소분석 :  $C_{16}H_{19}O_4N_1F_6$

계산치 ; C ; 47.64 ; H ; 4.71 ; N ; 3.47

실험치 ; C ; 48.95 ; H ; 5.09 ; N ; 3.36

[실시예 5(b)]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-이소프로필-3,5-피리딘-디카르복실레이트의 제조

500ml의 플라스크에 250ml의 진한황산을 넣고 빙수조(icewater bath)에서 냉각시켰다.

여기에 25g(0.0509몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-이소프로필-3,5-피페리딘 디카르복실레이트를 가하고 90분간 계속해서 저어주었다.

혼합물을 깨뜨린 얼음위에 붓고 저어주었다.

유기물은 에틸에테르로 2회 추출하였다. 에테르 추출물을 수용성 포화 중탄산 소다 용액으로 세척한 후, 황산 마그네슘위에서 건조하고 농축시켰다.

조생성물을 크로마토그래피(10%에틸아세테이트/시클로헥산)한 결과 6.87g(30%)의 생성물을 얻었다.

$n_D^{25}$  1.444

원소분석 :  $C_{16}H_{19}O_4N_1F_6$

계산치 ; C ; 47.64 ; H ; 4.71 ; N ; 3.47

실험치 ; C ; 47.69 ; H ; 4.75 ; N ; 3.46

[실시예 6]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-이소부틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

(a) 실시예 C의 생성물로부터 제조

500ml의 플라스크에 250-300ml의 진한황산을 넣고 플라스크를 빙수조에서 냉각하고 저어주었다.

여기에 28g(0.0168몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-이소부틸-3,5-피페리딘디카르복실레이트를 저어주면서 가하였다.

산성혼합물을 1시간동안 저어준 다음, 깨뜨린 얼음위에 붓고 저어주었다.

유기물은 에틸에테르로 2회 추출한 다음, 수용성 포화 중탄산소다로 세척하고, 황산 마그네슘 위에서 건조시킨 다음 농축하였다.

크로마토 그래피(20%에틸아세테이트/시클로헥산)한 결과 9.28g(36%)의 생성물을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4420

원소분석 :  $C_{17}H_{21}O_4N_1F_6$

계산치 ; C ; 48.92 ; H ; 5.03 ; N ; 3.35

실험치 ; C ; 48.94 ; H ; 5.08 ; N ; 3.30

(b) 한용기내에서 에틸트리플루오로 아세토아세테이트의 제조 36.8g(2.0몰)의 에틸 트리플루오로 아세토아세테이트, 0.9g의 피페리딘과 100ml의 톨루엔 혼합물에 90.5g(1.05몰)의 이소발레르-알데히드를 20분 가하였다.

이 반응혼합물을 80℃에서 1.5시간 유지시킨 후, 4.3g(0.05몰)의 이소발레르알데이드를 가하였다.

반응혼합물을 80℃에서 35분간 유지시키고 50℃로 냉각하였다.

혼합물에 30g(1.76몰)의 암모니아가스를 1시간 통과시킨 다음, 1.5시간 질소가스를 통과시켰다.

반응혼합물을 200ml의 톨루엔으로 희석시킨 다음, 8℃로 냉각하고 566g(5.78몰)의 황산으로 처리하

였다.

반응혼합물을 5-10℃로 45분 저어준 다음 1.5kg의 얼음위에 부었다. 툴루엔층을 분리시키고 500ml의 소금물과 500ml의 수용성포화중탄산소다로 계속해서 세척한후 건조(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 전체수율 85%에 상응하는 순도 90%의 생성물 394g을 얻었다.

[실시에 7]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-프로필-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

500ml의 플라스크에 황산 100-150ml를 넣고 얼음용기(ice bath)에서 약 15분간 저어주었다.

황산에 9g(0.0205몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-프로필-3,5-피페리딘디카르복실레이트를 가하고 40분간 계속해서 저어주었다. 산성 수용액을 깨뜨린 얼음위에 붓고 얻어진 수용성층을 에틸에테르로 두번 추출하였다.

유기물을 수용성 포화중탄산소다용액으로 세척한후, 무수황산 마그네슘위에서 건조하여 여과한후 농축시켜 2.63g(31.78%)의 생성물을 얻었다. n<sub>D</sub> 1.4427

원소분석 : C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub>F<sub>6</sub>

계산치 ; C ; 47.88 ; H ; 4.23 ; N ; 3.49

실험치 ; C ; 47.92 ; H ; 4.28 ; N ; 3.47

[실시에 8]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-페닐-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

1.0g의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-페닐-3,5-피페리딘 디카르복실레이트 0.1g의 툴루엔술폰산과 30ml의 툴루엔혼합물을 4시간 동안 환류시키면 물은 공비증류로 제거된다.

툴루엔용액을 포화중탄산소다로 세척한후 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 진공농축시켰다. 잔류물을 용리액인 에테르-석유에테르(1:9v/v)를 사용하여 실리카겔위에서 크로마토그래프하였다. 첫번째 푸랙손(용출액 500ml)은 0.7g의 오일이었다. 이 물질은 <sup>1</sup>H nmr분석한 결과 1,4와 3,4-디에틸 2,6-비스(트리플루오로메틸)-디하이드로-4-페닐-피리딘-3,5-디카르복실레이트의 혼합물임을 알았다.

이 물질은 실리카겔판(2000 μ, 20mm×20mm)위에서 크로마토그래피하여 0.66g(71%)의 오일, n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4887을 얻었으며, 이를 고체화하여 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-페닐-3,5-피리딘디카르복실레이트를 얻었다. 융점 42-45℃

원소분석 : C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>

계산치 ; C ; 52.18 ; H ; 3.92 ; N ; 3.20

실험치 ; C ; 52.33 , H ; 3.95, N ; 3.20

[실시에 9]

디에틸 2,6-비스(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-(4-피리딜)-3,5-피리딘디카르복실레이트술폰산염의 제조

목이 하나인 250ml의 플라스크에 100-150ml의 진한황산을 넣고 이를 빙수조에서 냉각시켰다. 여기에 30g(0.0636몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-(4-피리딜)-3,5-피페리딘 디카르복실-레이트를 가하고 1시간 동안 계속해서 저어주었다.

산성용액을 깨뜨린 얼음위에 붓고 에테르로 두번 추출하였다. 수용성층에 형성된 결정을 여과하고 아세톤 재결정하여 융점 140-142℃의 화합물을 얻었다.

원소분석 : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S<sub>1</sub>F<sub>6</sub>

계산치 ; C ; 40.29 ; H ; 3.35 ; N ; 5.22 ; S ; 5.97

실험치 ; C ; 40.27 ; H ; 3.38 ; N ; 5.18 ; S ; 5.98

[실시에 10]

디에틸 2,6-비스(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

목이 하나인 200ml의 플라스크에 60ml의 진한황산을 넣고 이를 빙수조에서 냉각시켰다.

여기에서 5g(0.123몰)의 디에틸 2,6-비스(트리플루오로-메틸)-2,6-디하이드록시-4-메틸-3,5-피페리딘디카르복실레이트를 가하였다.

15분간 계속해서 저어준 다음 깨뜨린 얼음위에 부었다. 수용액을 에테르로 두번 추출한 다음 수용성 포화중탄산소다 용액으로 세척하였다.

유기물을 무수황산이나 마그네슘위에서 건조하여 용매를 제거시켰다. 얻어진 반고체를 석유에테르로 연화(triturate)하고 여과하였다.

침전물을 농축하여 0.9g의 생성물을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4377

원소분석 :  $C_{14}H_{15}O_4N_1F_6$

계산치 : C, 44.81 : H, 4.03 : N, 3.73

실험치 : C, 44.98 : H, 4.06 : N, 3.67

[실시에 11]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-(페닐메틸)-3,5-피리딘-디카르복실레이트의 제조. 톨루엔(250ml)을 딘/스타크 트랩(Dean/Stark trap)으로 환류시켜 물을 제거하였다.

냉각시킨 톨루엔에 15g(0.0308 몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-페닐메틸-3,5-피페리딘디카르복실레이트와 2g(0.0105몰)의 톨루엔술폰산을 가하였다.

용액을 환류하면서 가열하고 2시간 동안 환류시켰다. 2g(0.0105몰)의 p-톨루엔술폰산을 가하고 혼합물을 18시간 환류시키면서 딘/스타크 트랩으로 물을 제거하였다.

혼합물을 냉각, 여과한후 농축시켰다. 에틸에테르를 농축물에 가하고 유기물을 수용성 포화중탄산소다로 세척한후, 분리시켜  $MgSO_4$ 위에서 건조하여 농축하였다.

잔류물을 10% 에틸아세테이트/시클로헥산 용액을 사용하여 실리카겔 위에서 크로마토그래피하여 1g(7.2%)의 목적생성물을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4820

원소분석 :  $C_{20}H_{21}O_4N_1F_6$

계산치 : C ; 52.98 : H ; 4.63 : N ; 3.09

실험치 : C ; 53.24 : H ; 4.27 : N ; 3.09

[실시에 12]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-(2-푸릴)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

목이 하나인 250ml의 플라스크에 150ml의 톨루엔을 넣고, 톨루엔의 물을 제거하기 위하여 딘/스타크 트랩을 이용하여 환류시켰다. 냉각된 톨루엔에 10g(0.0217몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-(2-푸릴)-3,5-피페리딘디카르복실레이트와 1g(0.005몰)의 p-톨루엔술폰산을 가하였다.

반응혼합물을 환류하면서 가열하고, 딘/스타크 트랩에 의하여 물을 제거하기 위하여 4시간 동안 환류시켰다.

톨루엔을 증류하여 제거하여 얻어진 조생성물을 20% 에틸아세테이트/시클로헥산을 사용하여 실리카겔 위에서 크로마토그래피하여 2.48g(26.8%)의 생성물을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4720

원소분석 :  $C_{17}H_{15}F_6N_1O_5$

계산치 : C ; 47.77 : H ; 3.51 : N ; 3.27

실험치 : C ; 47.83 : H ; 3.51 : N ; 3.25

[실시에 13]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4(2-티에닐)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조.

약 100ml의 톨루엔을 딘/스타크 트랩을 사용하여 환류시켜 수분을 제거하였다.

냉각된 톨루엔에 20g(0.0418몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-(2-티에닐)-3,5-피페리딘디카르복실레이트와 2.0g(0.0105몰)의 p-톨루엔술폰산을 가하였다.

혼합물을 5<sup>1/2</sup> 시간 가열하면서 환류시켰다.

용액을 냉각하고 여과하였다. 용매를 제거하고 용리액으로 20% 에틸아세테이트/시클로헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 생성물 2.45g(13.23%)을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4937

원소분석 :  $C_{17}H_{15}O_4N_1F_6S_1$

계산치 : C ; 46.04 : H ; 3.38 : N ; 3.16 : S ; 7.22

실험치 : C ; 46.11 : H ; 3.44 : N ; 3.12 : S ; 7.16

[실시에 14]

디에틸 4-메틸티오메틸-2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로피리딘 3,5-디카르복실레이트와  
 디에틸 4-메틸티오메틸-2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로피리딘 3,5-디카르복실레이트의  
 제조.

37.0g(0.41몰)의 메틸티오아세트알데히드와 168g(0.90몰)의 에틸트리플루오로아세트아세테이트 혼합물을 저어준 뒤 1.0ml(0.01몰)의 피페리딘을 가하였다.

반응혼합물을 80℃까지 가열하면 발열반응에 의해 온도는 105℃까지 증가한다.

90℃로 냉각시킨 다음, 반응혼합물을 이 온도에서 2시간 유지시켰다. 냉각된 중간생성물을 제거하여 200ml의 테트라푸란에 용해시킨 후 용액에 과잉의 암모니아가스를 통과시켰다.

발열반응으로 인해 반응온도 40℃로 증가한다.

발열반응이 최대일 때 온도는 60℃가 되며 이 온도에서 4시간 유지시켰다. 중간생성물을 제거하고 180.3g의 오일을 얻었다.

이 중간생성물 20g과 50ml의 메틸렌클로라이드 혼합물을 반응온도 10℃이하에서 냉각되고 저어준 20ml의 진한황산과 100ml의 메틸렌클로라이드 혼합물에 가하였다.

침가가 완료된 후 이 혼합물들을 5분간 계속해서 저어주었다.

반응혼합물을 600ml의 얼음과 물의 혼합물에 부었다.

잘 혼합한 후, 상들을 분리시켜 수용성 상을 50ml의 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 메틸렌클로라이드가 혼합된 상들은 600ml의 1%염화나트륨용액, 600ml의 1%염화나트륨과 5%의 중탄산소오다 용액으로 차례로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과하여 제거하였다.

액상의 잔류물을 Kugelrohr 증류에서 11.8g의 오일을 얻었다. (130-150℃/0.4torr).

용리액으로 10%에틸아세테이트/시클로헥산을 이용하여 실리카겔 위에서 HPLC로 생성물을 정제하면 용매가 제거된 후 노란색의 오일이 얻어진다.

Kugelrohr 증류(비등온도 범위 125-135℃/0.08torr)에 의하여 4.41g(23%)의 노란색 오일을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4686

이 물질은 80%의 1,4-디하이드로피리딘이성체와 11%의 3,4-디하이드로피리딘이성체를 포함한 것이다.

원소분석 : C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>0.4</sub>S

계산치 : C ; 42.76 : H ; 4.07 : N ; 3.32

실험치 : C ; 42.72 : H ; 4.24 : N ; 3.07

[실시예 15]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-페닐메톡시메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조.

8.6g(0.0166몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-페닐-메톡시메틸-3,5-피리딘디카르복실-레이트, 50ml의 톨루엔과 1.5g의 p-톨루엔술폰산모노하이드로-레이트의 혼합물을 공비증류에 의하여 물을 제거하면서 19시간 동안 환류시켰다.

톨루엔용액을 100ml의 물과 100ml의 포화중탄산소다로 차례로 세척한 후 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 농축하였다. 잔류물을 2mm에서 Kugelrohr 증류하였다.

첫번째 푸락손을 버리고(용기온도 100-125℃), 두번째 푸락손(용기온도 130-140℃)을 용리액으로 5% 에틸아세테이트-시클로헥산을 250ml/분의 속도로 워터트랩 500-A실리카겔 컬럼을 사용하여 크로마토그래피하여 3.4g의 오일을 얻었다.

첫번째 푸락손(체류시간 5-9분)이 2.01g(25%)의 목적생성물이었다.  $n_D^{25}$  1.4845

원소분석 : C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>

계산치 : C ; 52.40 : H ; 4.40 : N ; 2.91

실험치 : C ; 52.48 : H ; 4.42 : N ; 2.92

[실시예 16]

(a) 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-에틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

목이 하나인 250ml의 플라스크에 100-120ml의 진한황산을 넣고, 빙수조에서 냉각시킨 후 저어주었다.

여기에 2.5g(0.0058몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-4-에틸-1,4-디하이드록시-3,5-피리딘디카르복실레이트(시스이성체만)를 가하고 15분간 저어주었다.

이 혼합물을 깨뜨린 얼음에 붓고 에틸에테르로 추출하였다. 모든 유기물을 포화중탄산소다로 세척하고 건조, 농축하였다. 조생성물을 20%에틸아세테이트-시클로헥산을 사용하여 실리카겔 위에서 크로마토그래피하여 디하이드록시피페리딘을 기준으로 1g(44.2%)의 생성물을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4441

원소분석 : C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>

계산치 : C ; 46.27 : H ; 4.37 : N ; 3.59

실험치 : C ; 46.41 : H ; 4.19 : N ; 3.62

(b) (개량된 합성법) 200ml의 진한황산과 200ml의 메틸렌클로라이드의 잘 저어진 혼합물에 (a)의 디하이드록시피페리딘디카르복실레이트(시스이성체만) 88.5g(0.208몰)을 가하였다. 반응혼합물을 45분간 저어준 다음, 600g의 깨뜨린 얼음위에 서서히 부었다.

메틸렌클로라이드층을 분리하고 건조(MgSO<sub>4</sub>)한후 농축하여 생성물 76.7g을 얻었다(디하이드록시피페리딘을 기준으로 한 수율은 94.7%).

(c) 상술한 바와 같이, 본 발명의 1,4-디하이드로피리딘은 적당한 3-케토에스테르와 알데히드를 직접 반응시켜 제조할 수 있다. 본 실시에는 이러한 방법을 설명한다.

36.8g(2.0몰)의 에틸트리플루오로아세트아세테이트, 58g(1.0몰)의 프로피온알데하이드와 1ml의 피페리딘, 400ml의 메틸렌클로라이드와의 혼합물을 20℃에서 1시간, 30℃에서 1시간씩 저어준 다음, 1시간 동안 환류한후 냉각하였다.

이 혼합물에 16.8g(0.289몰)의 프로피온알데히드를 가하고 2시간 동안 환류하였다. 다음에 히팅멘틀을 제거하였다. 반응혼합물에 108g(6.35몰)의 암모니아가스를 2시간 통과 시킨후 20℃에서 40시간 반응혼합물을 저어준 뒤 빙수조에서 냉각시켰다.

냉각된 반응혼합물에 100ml의 진한황산을 20분간 조심스럽게 가한 다음 추가로 300ml의 진한황산을 10분간 가하였다.

반응혼합물을 4리터의 비어커에 들어있는 600g의 깨뜨린 얼음위에 부었다.

메틸렌클로라이드층을 분리하고 건조(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 목적생성물과 이것의 3,4-디하이드로이성체를 포함하는 오일 386g을 얻었다.

이 오일에 300ml의 진한황산과 300ml의 메틸렌클로라이드 혼합물을 격렬히 저어주면서 가하였다.

이 혼합물을 30분간 저어준 다음 1kg의 얼음에 부었다. 메틸렌클로라이드층을 분리하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)농축하고 이것을 400ml의 석유에테르로 연화(triturate)하여 9.5g의 불용성고체 9.5g이 제거된 348g의 오일을 얻었다.

석유에테르 여과물을 농축하였다. 잔사를 0.4torr하에서 Kugelrohr증류하여 290g(에틸트리플루오로아세트아세테이트 기준 74.5%)의 오일을 얻었다.

이 오일은 <sup>19</sup>F nmr 분석에 의해 84%의 목적생성물과 16%의 목적생성물의 3,4-디하이드로이성체의 혼합물임을 알았다.

[실시예 17]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-4-하이드로메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

9g(0.0174몰)의 시스디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-벤질옥시메틸-3,5-피페리딘디카르복실레이트와 50g(0.238몰)의 트리플루오로아세트 무수물의 혼합물을 40분간 저어준 다음 농축하였다.

잔사는 50ml의 에테르로 용해시켰다. 에테르용액을 포화중탄산소다로 세척하고 건조(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-4-벤질옥시메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트와 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-벤질옥시메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트가 2.7:1인 혼합물로 구성된 갈색의 오일 8.7g을 얻었다.

상기 오일은 40ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 13.7g의 티타늄테트라클로라이드로 처리하였다.

얻어진 용액을 1시간 동안 저어준 다음 50ml의 냉각시킨 6N HCl에 부었다.

혼합물을 50ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 두번 추출하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>가 혼합된 추출물을 MgSO<sub>4</sub>위에서 건조한후 농축시켰다.

잔류물을 용리액으로 20%에틸아세테이트-시클로헥산을 사용하여 실리카겔 위에서 크로마토그래피하였다.

첫번째 푸랙손을 버리고 두번째 푸랙손에서 오일인 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,4-하이드록시메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트 3.1g(45%)을 얻었다. n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4366

원소분석 : C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>

계산치 : C ; 42.97 : H ; 3.86 : N ; 3.58

실험치 : C ; 42.98 : H ; 3.90 : N ; 3.56

[실시예 18]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-4-에틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

10g(0.0235몰)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-에틸-3,5-피페리딘디카르복실레이트, 29.65g(0.141몰)의 트리플루오로아세트 무수물과 30ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 혼합물을 2일간 저어준 후 농축하였다. 잔류물을 에테르에 용해시키고, 포화중탄산소다 용액으로 세척한후 건조(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 2.72g(30%)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,4-디하이드로-4-에틸-3,5-피리딘-카르복실레이트를 오일로 얻었다. n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4186

원소분석 : C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>

계산치 : C ; 46.28 : H ; 4.40 : N ; 3.50

실험치 : C ; 46.12 : H ; 4.42 : N ; 3.46

표 2에서 상용하는 피페리딘으로부터 제조된 다른 디하이드로피리딘들을 실시예 16(b)와 유사한 방법에 의하여 얻었다.

얻어진 디하이드로 피리딘들은 표 3과 같다. R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 등의 라디칼은 구조식(III)과 구조식(IV)와 같은 것이다.

[표 3]

실시예	R	R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	n <sub>D</sub> <sup>25</sup>	C 계산치	실형치	H 계산치	실형치	N 계산치	실형치	1,4- 디하이드로	3,4- 디하이드로
19	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.4436	44.45	44.26	4.23	4.40	3.46	3.22	92	8
20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.4419	47.12	46.96	4.88	4.69	3.23	3.02	85	15
21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.4688	44.14	44.12	4.40	4.19	3.22	3.05	86	14
22	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.4433	50.11	50.15	5.37	4.99	3.25	3.22	100	
23	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.4716	53.54	53.38	6.08	6.40	3.67	3.25	100	

[실시예 24]

디에틸 2,6-비스-(디플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-프로필-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

50.0g(0.299몰)의 에틸디플루오로아세트아세테이트와 13.2ml(0.150몰)의 부티르알데히드의 저어준 혼합물에 소량의 피페리딘을 가하였다. 반응혼합물의 온도는 자발적으로 100℃까지 증가 하였다. 온도가 떨어진 후에 반응혼합물을 THF(100ml)로 처리하고 1.5시간 환류한후 상온에서 18시간 저어주었다. 다음에 반응혼합물을 농축하여 60.8g의 오일을 얻었다.

상기 오일 55.8g(0.138몰)과 30ml의 THF의 혼합용액에 NH<sub>3</sub>를 통과시켰다. 반응온도가 자발적으로 41℃로 증가하였다.

온도가 떨어진 후에 반응혼합물을 농축하여 오일을 얻었으며 이를 방치시켰더니 고화하였다.

이 고체를 헥산으로 재결정하여 27.6g(49.7%)의 디에틸 2,6-비스-(디플루오로메틸)-2,6-디하이드록시-4-프로필-3,5-피페리딘디카르복실레이트의 시스이성질체로 밝혀진 노란색의 고체를 얻었다.

상기 고체 5.0g(0.012몰)을 20ml의 트리플루오로아세트 무수물과 함께 저어주었다.

반응온도는 36℃로 증가하였다. 온도가 떨어진 후에 반응혼합물을 농축하였다. 잔류물을 에테르에 용해하고 포화중탄산소다로 세척한후, 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 농축하여 3.48g의 오일을 얻고 이를

0.2torr(용기온도 85℃)에서 2회 Kugelrohr 증류하여 노란색 오일의 디에틸 2,6-비스-(디플루오로메틸)-4-프로필-1,4-디하이드로-3,5-피리딘-디카르복실레이트 2.84g(51.5%)을 얻었다. n<sub>D</sub><sup>25</sup> 1.4726

원소분석 : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>

계산치 : C ; 52.32 : H ; 5.76 : N ; 3.81

실험치 : C ; 51.98 : H ; 5.86 : N ; 3.66

[실시예 25]

디에틸 2,6-비스-(디플루오로메틸)-4-시클로헥실-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

표제의 물질을 실시예 24에 기술한 방법에 따라 에틸디플루오로 아세트아세테이트와 시클로헥산카르복시알데히드로 부터 제조하였다.

조성성물을 용리액 1%에틸아세테이트-시클로헥산을 사용하여 HPLC로 정제하였다. 첫번째 푸랙손은 버렸다. 두번째의 푸랙손이 용점 44-44℃인 디에틸 2,6-비스(디플루오로메틸)-4-시클로헥실-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트였다

원소분석 : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>

계산치 : C ; 56.02 : H ; 6.18 : N ; 3.44

실험치 : C ; 56.16 : H ; 6.42 : N ; 3.42

[실시에 26]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-시클로헥살-3,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

조생성물을 증류하지 않은 것을 제외하고는 실시예 16(c)의 방법에 따라 에틸트리플루오로아세트아세테이트와 시클로헥산 카르복시알데히드로부터 표제의 물질을 제조하였다. 단리시켜 오일을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4586

원소분석 :  $C_{19}H_{23}F_6N_1O_4$

계산치 : C ; 51.47 : H ; 5.23 : N ; 3.16

실험치 : C ; 50.15 : H ; 5.38 : N ; 3.24

[실시에 27]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-하이드록시메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

표 2의 실시예 E 화합물 198.5g(0.385몰)과 500ml의  $CH_2Cl_2$  용액에 268g(1.28몰)의 트리플루오로아세트 무수물을 가하였다. 반응혼합물을 18시간 동안 저어준 다음 진공농축하였다.

잔사를 500ml의 에테르에 용해시키고 100g의 중탄산소다를 모든 잔류트리플루오로아세트산이 중화될 때까지 계속해서 가하면서 저어주었다.

에테르층을 건조( $MgSO_4$ )하고 농축하여 178g의 오일을 얻었다.

다음에 상기 오일을 500ml의  $CH_2Cl_2$ 에 넣은 용액을  $-78^\circ C$ 로 냉각하고 즉시 140g(0.740몰)의 티타늄테트라클로라이드로 처리하였다.

$-78^\circ C$ 에서 30분간 저어준 다음 반응혼합물을 실온으로 데워 500ml의 진한염산과 500ml의 빙수혼합물에 부었다. 얻어진 혼합물을 셀라이트로 여과하였다.

$CH_2Cl_2$  층을 제거하고 건조( $MgSO_4$ ), 농축하여 오일과 껌과 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 500ml의 에테르로 처리하고 여과하여 껌을 제거하였다.

에테르 여과물을 농축하여 149g의 오일을 얻고 이것을 용리액 20%에틸아세테이트-시클로헥산을 사용하여 실리카겔 위에서 네부분으로 나누어 크로마토그래피하였다.

유사한 푸랙손은 혼합하였다. 첫번째 푸랙손(체류시간 6-8.5분)은 버렸다. 두번째 푸랙손(체류시간 9.5-23분)을 석유에테르로 결정화하여 백색의 고체인 61g (42%)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-하이드록시메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트를 얻었다. 융점  $65-66^\circ C$

원소분석 :  $C_{14}H_{15}F_6O_5$

계산치 : C ; 42.97 : H ; 3.86 : N ; 3.58

실험치 : C ; 42.97 : H ; 3.87 : N ; 3.58

[실시에 28]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-4-클로로메틸-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

2.84g의 트리페닐포스틴, 3.91g(0.01몰)의 실시예 27 생성물과 30ml의  $CCl_4$  혼합물을 18시간 환류하고 냉각, 여과하였다.

여과물을 농축하고 잔사를 고온의 석유에테르(100ml)와 가열한 후 여과하고 농축하였다. 용리액으로  $CH_2Cl_2$ 를 사용하여 실리카겔 위에서 잔류물(3.0g)을 크로마토그래피하였다.

첫번째 푸랙손(용출액 1.5리터)에서 얻어진 2.0g의 오일을 용출액으로 5%에틸아세테이트-석유에테르를 사용하여 실리카겔 위에서 재크로마토그래피하여 3개의 푸랙손을 얻었다.

첫번째 푸랙손(체류시간 6-8분)이 0.3g (7.3%)의 디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-4-클로로메틸-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트인 오일이었다.  $n_D^{25}$  1.4592

원소분석 :  $C_{14}H_{14}Cl_1F_6N_1O_4$

계산치 : C ; 41.04 : H ; 3.44 : N ; 3.42 ; Cl ; 8.65

실험치 : C ; 41.02 : H ; 3.47 : N ; 3.39 : Cl ; 8.65

[실시에 29]

디에틸-4-아세톡시메틸-2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트의

## 제조

실시에 27의 생성물 3.91g(0.01몰), 20ml의 아세트무수물과 5.0g(0.0637몰)의 아세틸클로라이드 용액을 1시간 동안 저어준 다음 농축하여 오일을 얻고 결정화 하였다.

얻어진 고체를 50ml의 석유에테르(30-75°C)로 재결정시켜 3.84g(88.5%)의 디에틸 4-아세톡시메틸-2,6-비스-(트리플루오로-메틸)-1,4-디하이드로-3,5-피리딘디카르복실레이트를 얻었다. 융점 101-103°C

원소분석 :  $C_{16}H_{17}F_6N_1O_6$

계산치 : C ; 44.35 : H ; 3.96 : N ; 3.23

실험치 : C ; 44.19 : H ; 3.98 : N ; 3.18

## [실시에 30]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4-네오펜탈-3,5-피리딘디카르복실레이트와 이것이 3,4-디하이드로 이성체의 제조

순도 78%의 3,3-디메틸부티르알데히드 62g(0.05몰), 184g(1.0몰)의 에틸트리플루오로아세트아세테이트, 1ml의 피페리딘, 300ml THF혼합물을 32시간 환류하고 50°C로 냉각하였다.

이 용액에 100g(6.47몰)의 암모니아를 10시간 통과시킨후 반응혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 500ml의 에테르에 용해시키고 300ml의 물로 두번 세척한 다음 건조( $MgSO_4$ )하고 농축시켰다. 잔류물(17g)을 얼음으로 15분간 서서히 가하여 냉각시키고 400ml의 진한황산과 400ml  $CH_2Cl_2$  혼합물을 가하여 기계적으로 저어주었다.

혼합물을 2kg의 깨뜨린 얼음에 붓고 잘 저어주었다

$CH_2Cl_2$ 층을 분리하고 건조( $MgSO_4$ ), 농축하였다.

잔사를 0.5torr에서 Kugelrohr 증류하였다. 첫번째 푸랙손은 버렸다.

두번째 푸랙손(용기온도 91-130°C)을 1torr에서 분별증류하여 122g의 액체를 얻었다. 이것의 비등점은 122-130°C이고 1,4-디하이드로와 3,4-디하이드로 이성체 혼합물이 3:1인 노란색 액체의 목적생성물임을 알았다.  $n_D^{25}$  1.4388

원소분석 :  $C_{18}H_{23}F_6N_1O_4$

계산치 : C ; 50.12 : H ; 5.37 : N ; 3.25

실험치 : C ; 49.92 : H ; 5.25 : N ; 3.65

## [실시에 31]

디에틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-1,4-디하이드로-4(1-메틸프로필)-3,5-피리딘디카르복실레이트와 이것의 3,4-하이드로 이성체의 제조

실시에 30에서 비슷한 방법으로 표제의 물질을 2-메틸-부틸알데히드와 트리플루오로아세트아세테이트로 부터 제조하였다.

이 물질은 무색의 기름이었다.  $n_D^{25}$  1.4417

원소분석 :  $C_{17}H_{21}F_6N_1O_4$

계산치 : C ; 48.92 : H ; 5.07 : N ; 3.26

실험치 : C ; 49.05 : H ; 5.10 : N ; 3.34

실시에 17과 실시에 27의 생성물은 예외이나, 상술한 디하이드로피리딘들은 제조제로서 활성이 있는 상응한 피리딘을 제조시에 중간체로서 이용될 수 있다.

상술한 디하이드로피리딘들은 상응하는 피리딘으로의 전환은 디하이드로피리딘과 1,8-디아조비스클로-[5,4,0]-운덱-7-엔(DBU)을 반응시키고 테트라하이드로푸란과 환류시킴으로써 행하여진다.

디하이드로피리딘을 제조제로서 활성있는 피리딘의 제조에 중간체로서 이용할 수 있는 방법은 다음의 실시예에서 명백히 설명된다.

## [실시에 32]

디에틸 2-(디플루오로메틸)-4-프로필-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

실시에 7의 생성물 31.0g(0.0742몰), DBU 11.03g(0.0742몰)과 200ml THF의 혼합물을 18시간 환류하고 농축시켰다.

잔류물을 물과 저어준후 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 건조( $MgSO_4$ )하고 농축하였다. 잔사를 1torr에서 Kugelrohr 증류하였다.

증류물을 용리액으로 3%에틸아세테이트-시클로헥산을 사용하여 실리카겔위에서 크로마토그래피하여 오일상의 디에틸 2-(디플루오로메틸)-4-프로필-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘디카르복실레이트

23.9g(80.9%)을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4436

원소분석 :  $C_{16}H_{18}F_5NO_4$

계산치 : C ; 50.13 : H ; 4.74 : N ; 3.66

실험치 : C ; 49.74 : H ; 4.66 : N ; 3.55

[실시에 33]

디에틸-4-시클로헥실-2-(디플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

실시에 26의 생성물 70.0g(0.152몰), DBU 23.15g(0.152몰)과 THF250ml의 혼합물을 18시간 환류하고 농축하였다. 잔류물을 물에 붓고 에테르로 추출하였다. 에테르추출물을 묽은염산으로 세척하고 건조( $MgSO_4$ ), 농축하였다. 잔류물을 Kugelrotr증류하여 오일상의 디에틸 4-시클로헥실-2-(디플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘-디카르복실레이트 31.9g(49.4%)을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4614

원소분석 :  $C_{19}H_{22}F_5N_1O_4$

계산치 : C ; 53.90 : H ; 5.24 : N ; 3.31

실험치 : C ; 54.19 : H ; 5.33 : N ; 3.51

[실시에 34]

디에틸 2, (디플루오로메틸)-6-(트리플루오로메틸)-4-이소부틸-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

실시에 2의 생성물 23.0g(0.0591몰), 순도 96%의 DBU 12.2g(0.077몰)과 THF 100ml의 혼합물을 3일간 환류시키고 250ml의 3N HCl에 부었다.

오일침전물을 에테르(2×100ml)로 추출하였다.

에테르추출물을 건조( $MgSO_4$ ), 농축하여  $^1H$  NMR분석에 의하여 목적생성물과 산성생성물을 포함하고 14.4g의 오일을 얻었다.

이 오일을 에테르에 용해하고 100ml의 포화중산소다로 추출하였다. 에테르층을 건조( $MgSO_4$ )하고 농축하고  $^{19}F$  NMR에 의한 순도 71%의 목적화합물인 8.9g의 오일을 얻었다.

중탄산소다 추출물을 진한 염산으로 산성화하고 에테르로 추출하여 오일을 얻었다.

에테르층을 건조( $MgSO_4$ )하고 농축하여 목적화합물로 부터 유도된 모노카르복실산과 디카르복실산을 9:1로 포함하는 4.8g의 잔류물을 얻었다.

이 잔류물을 3.0g(0.0217몰)의 포타슘카보네이트, 20ml의 메틸아이오다이드(methyl iodide)와 50ml의 아세톤으로 처리하였다. 이 혼합물을 42시간 동안 환류하고 농축하였다. 잔류물을 물로 처리하고 에테르(2×100ml)로 추출하였다.

에테르층을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 1torr(용기온도 130℃)에서 Kugelrohr증류하여 5.1g(실시에 2로 부터는 23.5%)의 오일상 목적화합물을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4478. 이 생성물을 방치한후 결정화하였다. 융점 36-37℃

원소분석 :  $C_{15}H_{18}F_5N_1O_4$

계산치 : C ; 48.79 : H ; 4.37 : N ; 3.79

실험치 : C ; 48.75 : H ; 4.39 : N ; 3.77

앞서 설명한 순도 71%의 목적생성물을 용리액으로 3%에틸 아세테이트/시클로헥산을 사용하여 HPLC로 크로마토그래피하여 메틸 6-(디플루오로메틸)-4-(이소부틸)-2-(트리플루오로메틸)-3-피리딘디카르복실레이트인 첫번째 푸랙손(0.79g, 체류시간 7-8.5분)을 얻었다. 두번째 푸랙손(체류시간 8.5-18.5분)에서는 순수목적화합물을 추가로 6.4g(29.4%)을 얻었다  $n_D^{25}$  1.4474

이미 설명한 바와 같이, 본 발명의 1,2-디하이드로피리딘은 소등보로하이드라이드와 같은 환원제로 상응하는 치환된 피리딘 화합물을 환원시켜 제조한다.

다음의 실시에 35-37에서 이 방법을 구체적으로 설명한다.

[실시에 35]

디에틸 1,2-디하이드로-2-(디플루오로메틸)-4-이소부틸-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

21.9g(0.06몰)의 실시에 34 생성물과 110ml의 DMF 용액을 4.6g(0.121몰)의 중탄산소다와 30ml의 물을 계속해서 가하였다.

2시간 동안 저어준후, 추가로 4.6g(0.121몰)의 중탄산소다, 물 30ml와 100ml의 DMF를 계속해서 가하고, 반응혼합물을 4시간동안 저어준 다음 농축하였다. 조생성물을 용리액으로 5%에틸아세테이트/시클로헥산을 사용하여 HPLC로 정제하였다.

첫번째 푸락손은 미확인 생성물의 혼합물인 3.9g의 오일이었다. 두번째 푸락손(0.6g)은 특징이 없었고 세번째 푸락손의 오일 6.2g을 헥산으로 결정하여 2.3g(10%)의 황색 고체를 얻었다. 헥산으로 두 번 재결정하여 황색 고체의 목적생성물 1.34g(6%)을 얻었다. 융점 87.5-88.5°C

원소분석 :  $C_{15}H_{18}F_5NO_4$

계산치 : C ; 48.52 : H ; 4.89 : N ; 3.77

실험치 : C ; 48.54 : H ; 4.68 : N ; 3.83

[실시에 36]

디메틸 1,2-디하이드로-6-(디플루오로메틸)-4-이소부틸-2-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘카르복실레이트의 제조

실시에 34의 생성물 53.0g(0.144몰)을 실시에 35에서 기술한 바와 같이 25g(0.661몰)이 소듐보로하이드라이드로 환원시켰다. 조생성물(64.4g)을 용리액으로 5%에틸아세테이트/시클로헥산을 사용하여 HPLC로 정제하였다.

첫번째 푸락손(7.9g)은 미확인 생성물(27%)이었다. 두번째 푸락손(1.4g)은 특징이 없었고 세번째 푸락손은 목적화합물을 포함하는 29.9g의 오일이었다.

이 오일을 헥산으로 결정화하여 융점 76-82°C인 첫번째 결정물 26.9g, 두번째 결정물 5.0g, 세번째 결정물 1.1g을 첫번째 결정물을 실시에 35의 생성물과 목적생성물의 비가 2.7:1인 혼합물이었다.

두번째 결정물과 세번째 결정물을 혼합하고 시클로헥산으로 5번 재결정화하여 황색 고체인 0.7g의 순수목적물을 얻었다. 융점 79-81°C

원소분석 :  $C_{15}H_{18}F_5NO_4$

계산치 : C ; 48.52 : H ; 4.89 : N ; 3.77

실험치 : C ; 48.37 : H ; 4.93 : N ; 3.73

[실시에 37]

디메틸 1,2-디하이드로-4-이소부틸-2,6-비스-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘카르복실레이트의 제조

250ml의 플라스크에 35ml의 빙초산과 13.89g(0.0354몰)의 실시에 6 생성물을 넣고 3g(0.0434몰)의 아질산나트륨을 가한후 혼합물을 질소하에서 72시간 동안 저어주었다.

용액을 얼음/물 위에 붓고 저어주었다. 유기물을 에테르로 추출하고 수용성 포화중탄산소다용액으로 세척하였다. 다음에 유기물을 무수황산 마그네슘위에서 건조하고 여과, 농축하여 4.93g(35.6%)의 디메틸 2,6-비스-(트리플루오로메틸)-4-이소부틸-3,5-피리딘카르복실레이트를 얻었다.

이 피리딘화합물을 가수분해하고 재에스테르화하여 다음과 같이 디메틸에스테르를 형성시킨다.

31.8g(0.076몰)의 디메틸에스테르, 150ml(0.38몰)의 10% 가성소다와 75ml의 에탄올혼합물을 저어준 다음 72시간 동안 가열하면서 환류시켰다.

반응혼합물을 부분적으로 농축하고 물로 희석하여 250ml로 한후 환류시키면서 24시간 동안 가열하였다.

혼합물을 냉각시키고, 과잉의 진한염산으로 산성화하고 에테르로(200ml로 한번, 100ml로 세번)추출하였다. 혼합된 에테르 추출물을  $MgSO_4$ 위에서 건조하고 여과, 농축하여 28.5g의 잔류물을 얻었다.

이 잔류물의 일부분(2.2g)을 200ml의 디메틸포름아미드, 16.5g(0.12몰)의 포타슘카보네이트와 25.5g(0.18몰)의 메틸아이오다이드와 실온에서 24시간 동안 저어주었다. 혼합물을 1리터의 2%염산에 가하고 생성물을 메틸렌클로라이드(200ml로 한번, 100ml로 세번)로 추출하였다. 혼합 추출물을 30ml의 1% 염산과 1% NaCl로 세척하고 건조( $MgSO_4$ ), 여과후 농축하였다. Kugelrohr 증류하여 비등점 100-110°C/0.1torr인 16.2g의 연황색 기름을 얻고 고화시켰다.

헥산/에테르로 재결정하여 12.0g(49%)의 백색 고체를 얻었다. 융점 80.5-82.5°C 상기 고체 8.65g(0.022몰)과 80ml의 디메틸포름아미드의 용액을 저어준후 0.83g(0.022몰)의 소듐보로하이드라이드를 가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 저어준후 50°C로 15분간 가열하여 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 서서히 저어진 600ml의 2%염산과 10ml의 메틸렌클로라이드 혼합물에 가하였다. 상을 분리시키고 수용성상(aqueous phase)을 50ml의 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 혼합된 추출물을 300ml의 1%염산/1%NaCl로 세척하고 건조( $MgSO_4$ ), 여과후 농축하였다. Kugelrohr 증류한 다음 실리카겔 HPLC(4% 에틸아세테이트/시클로헥산)정제하여 비등점이 115-125°C/0.15torr인 황색 오일 6.79(79%)을 얻었다.  $n_D^{25}$  1.4584

원소분석 :  $C_{15}H_{17}NO_4F_6$

계산치 : C ; 46.28 : H ; 4.40 : N ; 3.60

실험치 : C ; 46.40 : H ; 4.42 : N ; 3.36

[실시예 38]

3-에틸 5-메틸 1,4-디하이드로-4-메틸-2-이소프로필-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

JOC 1981, 3749의 아버하트와 리브(Aberhart and liv. JOC 1981, 3749)의 방법을 사용하여 98g의 에틸(2-메틸피리오피오닐)아세테이트로부터 52.7g의 에틸 3-아미노-4-메틸-2-펜텐오에이트를 제조하였다. 아미노에스테르는  $n_D^{25}=1.4914$ , 비등점  $92^\circ\text{C}/6\text{mm}$ 이었다.

상기의 엔아민(20g)을 100ml의 THF와 21.6g의 메틸 2,2,2-트리플루오로아세트아세테이트 및 6g의 아세트알데히드와 혼합하였다. 피페리딘 2방울을 가하자 자발적인 발열로  $60^\circ\text{C}$ 가 되었다. 다음에 혼합물을  $70^\circ\text{C}$ (환류온도 이하)에서 1 1/2시간 동안 저어주면서 가열하였다.  $^{19}\text{F}$  NMR로 측정하면서 혼합물을 5시간 동안 환류시킨 다음 실온에서 하룻밤 방치시켰다. 혼합물에서 THF를 제거하여 46.1g의 조생성물을 얻었다. 조생성물 40g을 트리플루오로아세트 무수물 25ml와 약 100ml의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하여 탈수하였다.

발열에 의해 온도가  $40^\circ\text{C}$ 로된 이 물질을 약 1시간 동안 환류하고 제거하여 Kugelrohr 증류( $100-160^\circ\text{C}/0.15\text{mm}$ )에 의해 4g의 조생성물을 얻었다.  $n_D^{25} 1.4804$

원소분석 :  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$

계산치 : C ; 53.75 ; H ; 6.01 ; N ; 4.18

실험치 : C ; 54.20 ; H ; 6.08 ; N ; 3.95

[실시예 39]

3-에틸 5-메틸 1,2-디하이드로-2-에틸-4-이소부틸-6-(트리플루오로메틸)-3,5-피리딘디카르복실레이트의 제조

18.0g(0.20몰)의 이소발레르알데히드, 30.8g(0.20몰)의 메틸트리플루오로아세트아세테이트, 28.6g(0.20몰)의 에틸-3-아미노-2-펜텐오에이트, 60ml의 테트라하이드로푸란과 3방울의 피페리딘 혼합물을 저어준 다음 가열하고 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하여 잔류물을 실온에서 방치하여 부분적으로 결정화한다. 고체를 8.0g의 시료로부터 여과하고 핵산으로 세척한 다음 테트라하이드로푸란/핵산으로 재결정하여 1.72g(22%)의 백색 고체를 얻었다.

위에서 얻은 조생성물 72g(0.1몰), 30ml(0.21몰)의 트리플루오로아세트 무수물과 150ml의 메틸렌클로라이드의 혼합물을 저어준 다음 가열하고 2시간 동안 환류시켰다. 세척한 반응 혼합물을 농축하여 88.0g의 오일을 얻었다. HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다.  $n_D^{25}=1.4785$

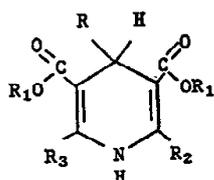
원소분석 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_4$

계산치 : C ; 56.19 ; H ; 6.66 ; N ; 3.85

실험치 : C ; 56.27 ; H ; 6.77 ; N ; 3.60

상기 실시예에서 보여진 바와 같은 유사한 제조기술을 사용하여도, 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 다음의 표 A는 이들 화합물과 각각의 물리적 특성을 나타낸다.

[표 A]



실시예	R	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>1</sub> '	M.P.	BP
40	CH <sub>2</sub> CH CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	Et		100/0.5 torr
41	CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	Et		120/0.5 torr
42	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	CF <sub>3</sub>	60-61	
43	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	68-69	
44	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Et		110-120/0.1 torr
45	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	Et		140-145/0.15 torr
46	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> H	CH <sub>3</sub>	Et	Et		140-150/0.1 torr

상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 제초제로써, 특히 발아전 제초제(pre-emergent herbicide)로써 효과적임을 알았다. 다음의 표 4와 표 5는 본 발명에 의한 혼합물들의 발아전 제초활성을 측정된 실험결과를 요약한 것이다. 발아전 실험은 다음과 같이 행하였다; 양질의 상부 토양을 알루미늄팬에 넣고 팬의 상부로부터 0.95 내지 1.27cm의 깊이가 되게 다졌다. 토양의 상부에 미리 정한 여러가지 식물종의 종자들이나 영양번식물(Vegetative propagules)을 뿌린 다음 필요한 수준으로 측정된 토양을 팬에 넣는다.

용매나 수화제 서스펜션으로 사용되는 활성성분을 기지의 양으로 토양과 고루 혼합한 다음 덮개층으

로 사용하였다.

다음의 표 4에서 활성성분의 양은 1ha당 11.2kg의 비율과 같은 것이다. 이러한 준비를 마친 다음 발아와 성장에 필요한 수분을 흡수하도록 온실내의 벤치로 옮기고 물을 준다. 약 2-3주 경과후 식물들을 관찰하고 그 결과를 기록하였다.

표 4는 이러한 결과를 요약한 것이다.

등급은 각 식물종자에 미치는 영향을 기준으로 한 퍼센트에 의하여 기준을 삼았다. 등급은 다음과 같다.

억제율(%)	등급
0-24	0
25-49	1
50-74	2
75-100	3

한 세트의 실험에 사용되는 식물종과 이들의 데이터는 표 5에 기재하였으며 식물종의 표기는 다음과 같다.

- A - 캐나다 엉겅퀴(Canada Thistle)\*
- B- 콕크레버 (Cocklebur)
- C- 벨베트립 (Velvetleaf)
- D- 모닝글로리 (Morningglory)
- E- 램스쿼터스 (Lambsquarters)
- F- 스마트위드 (Smartweed)
- G- 옐로우 너트시지 (Yellow Nutsedge)\*
- H- 퀘그라스 (Quackgrass)\*
- I- 존슨그라스 (Johnsongrass)\*
- J- 도우니브롬 (Downy Brome)
- K- 번야드 그라스 (Barnyardgrass)

\* 영양번식물로부터 성장

[표 4]

사용한 실시에별 화합물	반아전 (pre-emergent)										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
2	3	2	3	3	3	-	3	3	3	3	3
3	-	0	1	0	2	1	0	0	0	2	3
4	0	0	0	2	3	3	0	0	0	3	3
5	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	-	1	3	3	3	0	0	3	1	3	3
7	3	1	3	3	3	3	0	3	3	3	3
8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
9	-	0	0	0	2	0	0	0	2	0	3
10	-	0	1	3	3	3	0	3	1	3	3
11	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
12	3	0	3	3	3	3	0	1	0	3	3
13	0	-	0	1	3	1	0	0	0	3	3
14	0	0	0	2	3	0	0	0	0	3	3
15	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
16	3	1	3	3	3	-	0	3	3	3	3
18	-	1	3	3	3	3	1	3	3	3	3
19	3	0	0	3	3	1	0	2	0	3	3
20	0	1	1	1	3	-	3	3	0	3	3
21	1	0	0	2	3	-	0	0	0	2	3
22	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	1

23	3	0	3	3	3	-	0	2	0	3	3
24	3	0	1	3	3	-	0	0	0	3	3
28	0	1	0	1	2	0	0	0	0	1	0
29	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
31	0	0	1	1	0	0	0	0	-	1	3
32	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
33	1	0	0	2	3	3	0	0	3	3	3
34	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
35	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
36	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
37	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
40	0	N	0	0	1	1	0	2	N	3	3
41	3	1	3	3	3	3	0	3	-	3	3
42	0	0	0	3	0	0	0	0	0	2	3
43	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
44	3	0	3	3	3	3	1	3	3	3	3
45	3	1	3	3	3	3	1	3	3	3	3
46	3	3	3	3	3	3	0	1	2	3	3

이들 화합물은 다음과 같은 식물종에 대하여도 위와 같은 방법을 이용하여 실험을 실시하였다.

- L- 콩 R- 헬프 세스바니아(Hemp Sesbania)
- M- 당수수 E- 램스쿼터스(Lamsquarters)
- N- 밀 F- 스마트위드(Smart Weed)
- O- 벼 C- 베베트립(Velvet leaf)
- P- 사탕수수 J- 도우니브롬(Downy Brome)
- B- 콕크레버(Cocklebur) S- 파니컴(Panucum)
- Q- 야생메밀(Wild Buckwheat) K- 번야드 그라스
- D- 모닝글로리 T- 크랩 그라스(Crab grass)

[표 5]

발아전 (pre-emergent)

사용한 실시예별 과합물	식물종																
	Kg/ha	L	M	N	O	P	B	Q	D	R	E	F	C	J	S	K	T
4	5.6	0	1	0	0	2	0	0	0	0	3	1	0	3	2	3	3
6	5.6	3	3	3	3	3	1	2	2	2	3	3	2	3	3	3	3
	1.12	1	2	3	2	0	0	0	0	1	3	1	1	3	3	3	3
	0.27	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	2

7	5.6	3	3	3	3	3	0	3	3	2	3	1	1	3	3	3	3
	1.12		1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3
	0.27	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
16	5.6	3	3	3	3	3	0	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	1.12	0	2	3	0	2	0	1	1	2	1	0	0	2	3	3	3
12	5.6	1	3	3	3	3	1	3	2	3	3	3	1	3	3	3	3
	1.12	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
9	5.6	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	3	-
13	5.6	0	2	1	1	1	0	3	0	2	3	3	0	3	1	3	3
	1.12	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	0.27	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
10	11.2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	2	1	3	3	3	-
	5.6	1	3	3	3	3	0	1	3	3	2	2	1	3	3	3	-
	1.12	1	1	0	2	0	0	1	1	3	2	1	0	0	0	2	-
	0.27	0	1	0	0	0	3	1	0	3	0	3	0	0	0	0	-
3	5.6	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	-
	1.12	2	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	-
14	5.6	2	0	2	2	3	0	2	3	2	3	3	1	3	3	3	3
18	5.6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3
	1.12	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3
23	5.6	1	3	1	3	3	1	3	2	3	3	-	2	3	3	3	3
	1.12	1	1	0	3	3	0	1	0	1	2	-	0	2	3	3	3
	0.27	0	2	0	1	1	0	0	1	1	2	-	2	1	1	2	3
24	5.6	0	2	1	2	3	0	3	1	2	3	-	2	3	3	3	3
	1.12	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2	-	1	0	1	3	3
2	5.6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	1.12	2	2	3	3	3	-	3	2	2	3	-	1	3	3	3	3
	0.27	0	1	1	1	3	0	3	1	1	1	-	0	3	3	3	3
	0.056	0	2	0	0	1	0	2	0	0	1	-	0	2	2	3	2
	0.011	0	2	1	2	1	0	0	0	0	2	-	0	1	1	2	2
21	5.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	2	1	3	3
20	5.6	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	-	0	0	0	1	2
30	5.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2	2

사용하기 전에 희석이 필요한 농축물을 포함하는 본 발명의 제초제 조성물들은 적어도 하나의 활성 성분과 보조제를 액상이나 또는 고체상으로 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물들은 활성성분과 희석제, 증진제, 중량제와 조절제(conditioning agent) 등을 포함하는 보조제를 혼합함에 의해 매우 미세한 입자형, 입제, 펠리트, 용액, 분산매, 에멀전을 얻을 수 있도록 제조할 수 있다.

따라서, 활성성분은 잘게 나누어진 입자형 고체나 유기물액체, 물, 수화제(wetting agent), 분산제, 유화제와 같은 보조제와 함께 사용할 수 있으며 이들을 적당히 혼합하여 사용할 수 있다.

본 발명의 조성물, 특히 액체나 수화제(wettable powder)는 조성물이 물이나 기름에 용이하게 분산될 수 있는 충분한 양으로 하나 또는 그 이상의 계면활성제를 조절제로써 사용할 수 있다. 본 발명의 조성물에 계면활성제를 혼합함으로써 조성물의 효능을 매우 증진시킬 수 있다.

본 발명에서의 "계면활성제"라는 용어는 수화제(wetting agent), 분산제, 서스펜션화제 및 유화제 등을 포함한다. 양이온, 음이온 및 비이온제들도 동일하게 사용할 수 있다. 대표적인 수화제(wetting agent)는 알킬벤젠, 알킬나프탈렌 설포네이트, 슬폰화지방알콜, 아민 또는 산아미드, 소듐이소티오네이트, 장쇄산 에스테르, 소듐설포사실테이트의 에스테르, 설페이트나 설포네이트의 지방산에스테르, 석유슬폰산염, 설포네이트식물성유, 디러시아리아세틸렌글리콜, 알킬페놀의 폴리옥시에틸렌유도체(특히 이소옥틸페놀과 노닐페놀)와 핵시톨무수물의 모노고급지방산에스테르의 폴리옥시에틸렌유도체(예를들면, 소르비탄) 등이다.

적합한 분산제로는 메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 소듐리그닌, 소듐리그닌리그닌설포네이트, 소듐나프탈렌설포네이트와 폴리메틸렌비스나프탈렌설포네이트 등이다. 수화제(wettable powder)는 물에 분산될 수 있는 조성물으로써 하나 또는 그 이상의 활성성분과 불활성고체 증진제, 하나 또는 그 이상의 수화제(wetting agent)와 분산제를 포함하는 것이다. 불활성고체 증진제들은 천연점토, 규조토와 같은 광물질과 실리카와 이와 유사한 것들로 만든 합성광물질이다. 이러한 증진제들의 예로는, 고풍토, 에퍼펠자이트점토와 합성 마그네슘실리케이트 등이 있다.

본 발명의 수화제 조성물들은 항상 약 0.5 내지 60%(바람직하게는 5-20%)의 활성성분과 약 0.25내지 25%(바람직하게는 1-15%)의 수화제(wetting agent), 약 0.25내지 25%(바람직하게는 1.0-15%)의 분산제 및 약 5 내지 95%(바람직하게는 5-50%)의 불활성고체 증진제로 구성되며 여기에서의 비율은 전체 조성물의 무게에 대한 것이다. 경우에 따라서는 약 0.1 내지 2.0%의 고체 불활성 증진제를 부식방지제나 소포제 또는 이들 모두로 대치할 수 있다.

또 다른 유형으로는 적합한 증진제에 대하여 0.1 내지 60wt%의 활성성분으로 구성되는 분체(dust) 농축물이 있으며, 이 분체는 농도의 범위를 약 0.1 내지 10wt% 범위내에서 희석하여 사용할 수 있

다. 수용성 서스펜션 또는 에멀션은 물에 용해될 수 있는 활성성분과 유화제를 균일하게 될때까지 잘 저어준 다음, 균일화시켜 매우 미세한 입자로된 안정한 에멀션으로 제조할 수 있다. 얻어진 수용성 서스펜션의 농축물은 굉장히 미세한 입자의 크기가 특징인 것으로 희석하여 분무시 균일하게 적용시킬 수 있다.

이 조성물의 적당한 농도는 0.1 내지 60wt%, 바람직하게는 5 내지 50wt%의 활성성분으로 구성되나, 상한선은 용매내의 활성성분의 용해도 제한에 따라 결정지워진다. 수용성 서스펜션의 다른 형태로는 물과 혼합하지 않는 제조제가 수용성 상에 분산되어 미세한 캡슐화상(microencapsulated phase)으로 캡슐화되는 것이다. 좀더 구체적으로 설명하면, 수용성 상에 다가아민을 첨가한 다음, 물과 용해될 수 없는 상을 분산시킴으로서 리그닌설폰네이트 유화제와 물과 용해될 수 없는 상 및 폴리메틸렌폴리페닐이소시아네이트로 구성된 수용성상을 얻음으로써 미세한 캡슐들을 형성시키는 것이다.

이소시아네이트와 아민 화합물들은 반응하여 물과 용해될 수 없는 화합물 입자들의 주위에 고체형 우레아셸의 벽(Solid urea shell wall)을 만들어 미세한 캡슐들을 형성시킨다. 대표적으로, 미세한 캡슐형의 물질 농도는 전체 조성물중 480 내지 700g/1의 범위나 480 내지 600g/1의 범위가 바람직하다. 농축물들은 계면활성제와 혼합된 물과 혼합되지 않거나 또는 부분적으로 물과 혼합되는 활성성분으로 된 용액이다.

본 발명의 활성성분에 적합한 용매로는 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, N-메틸피리돈, 하이드로카본과 물과 혼합될 수 없는 에테르, 에스테르 또는 케톤류이다.

한편, 기타 고농도의 액체농축물 활성성분을 용매에 용해시킨 다음 케로신등으로 희석해서 분무에 적당한 농도로할 수 있다.

본 발명에서의 농축된 조성물들은 일반적으로 약 0.1 내지 95wt%(바람직하게는 5-60wt%)의 활성성분과 약 0.25 내지 50wt%(바람직하게는 1-25wt%)의 계면활성제로 구성되며 따라서는 약 4 내지 94wt%의 용매를 포함시킬 수 있다. 입체(granules)는 불활성인 미세입자화된 증진제에 활성성분의 분산된 것이거나 흡착된 것으로 물리적으로 매우 안정한 입자 조성물이다. 입자로된 조성물로부터 활성성분이 용해되는 것을 돕기위해서는 조성물내에 진술한 바와 같은 계면활성제가 있어야 한다. 입자로된 광물질 증진제로서는 천연점토, 파이로필라이트, 일라이트와 베타클레이트등이 사용할 수 있는 것들이다.

바람직한 증진제들로는 다공성과 흡수성이 있는 체로친 아터필자이트입자나 열팽창시킨 베타클레이트 입자 및 카오린 점토와 같은 매우 미세한 점토, 수화된 아터필자이트나 벤토나이트 점토등이다. 이러한 증진제들을 활성성분과 함께 분무하거나 혼합하여 제조제입제를 형성한다.

본 발명의 입체조성물은 점토의 무게에 대하여 약 1.1 내지 약 30%의 활성성분과 0 내지 5%의 계면활성제로 구성된다.

본 발명의 조성물들은 비료나 기타의 제조제, 기타 살충제, 완화제와 같은 것들을 보조제로 사용하거나, 이러한 보조제들을 혼합해서 사용할 수 있다.

본 발명의 활성성분과 혼합하여 사용할 수 있는 화합물로는 예를들면, 트리아진, 우레아, 카바메이트, 아세트아미드, 아세트아닐라이드, 우라실, 아세트산 또는 페놀유도체, 티오카르바메이트, 트리아졸, 벤조인산, 니트릴, 비페닐에테르와 다음과 같은 것들이다.

헤테로시클릭니트로겐/황 유도체

2-클로로-4-에틸아미노-6-이소프로필아미노-S-트리아진, 2-클로로-4,6-비스-(이소프로필아미노)-S-트리아진, 2-클로로-4,6-비스-(에틸아미노)-S-트리아진, 3-이소프로필-1H-2,1,3-벤조티아디아진-4-(3H)-온-2,2디옥사이드, 3-아미노-1,2,4-트리아졸, 6,7-디하이드로디피리도(1,2-a:2',1'-c)-피라지디논, 5-브로모-3-이소프로필-6-메틸우라실, 1,1'-디메틸-4,4'-비피리디논.

우레아

N-(4-클로로페톡시)페닐-N,N-디메틸우레아, N,N'-디메틸-N(3-클로로-6-메틸페닐)우레아, 3-(3,4-디클로로페닐)-1,1-디메틸우레아, 1,3-디메틸-3-(2-벤조티아조일)우레아, 3-(p-클로로페닐)-1,1-디메틸우레아, 1-부틸-3-(3,4-디클로로페닐)-1-메틸우레아.

카바메이트/티오카바메이트

2-클로로알릴-디에틸티오카바메이트, S-(4-클로로벤질)-N,N-디에틸티올카바메이트, 이소프로필-N-(3-클로로페닐)카바메이트, S-2,3-디클로로알릴-N,N-디이소프로필티올카바메이트, 에틸 N,N-디프로필티올카바메이트, S-프로필-디프로필티올카바메이트

아세트 아미드/아세트아닐라이드/아닐라이드/아미드

2-클로로-N,N-디알릴아세트아미드, N,N-디메틸-2,2-디페닐아세트아미드, N-(2,4-디메틸-5-[(트리플루오로메틸)설폰닐]아미노)페닐)아세트아미드, N-이소프로필-2-클로로아세트아닐라이드, 2',6'-디메틸-N-메톡시메틸-2-클로로아세트아닐라이드, 2'-메틸-6'-에틸-N-(2-메톡시프로-2-일)-2-클로로아세트아닐라이드,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -트리플루오로-2,6-디니트로-N,N-디프로필-p-톨루이딘, N-(1,1-디메틸프로피닐)-3,5-디클로로벤즈아미드.

산/에스테르/알콜

2,2-디클로로프로피온산, 2-메틸-4-클로로페녹시아세트산, 2,4-디클로로페녹시아세트산, 메틸-2-4-(2,4-디클로로페녹시)페녹시프로피오네이트, 3-아미노-2,5-디클로로벤조산, 2-메톡시-3,6-디클로로벤조산, 2,3,6-트리클로로페닐아세트산, N-1-나프틸프탈아민산, 소듐 5-[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-니트로벤조에이트, 4,6-디니트로-o-sec-부틸페놀, N-(포스포노메xilf)글리신과 이것

의 C<sub>1</sub>-6모노알킬아민 및 알칼리금속염과 이들의 혼합물.

에테르

2,4-디클로로페닐-4-니트로페닐에테르, 2-클로로- $\alpha, \alpha, \alpha$ -트리플루오로-p-토릴-3-에톡시-4-니트로 디페닐에테르

기타

2,6-디클로로벤조니트릴, 모노소듐메탄아르소네이트 디소듐메탄아르소네이트, 활성성분과 혼합해서 사용할 수 있는 비료들로는 질산암모늄, 우레아, 가성카리와 과인산염등이 포함된다. 이외의 첨가제 들로는 식물체가 뿌리를 내리고 성장할 수 있는 배양토, 퇴비, 부식토 및 이와 유사한 물질들이다.

상술한 바와 같은 제조제의 구성에 대하여 몇가지의 예를 구체적으로 설명한다.

1) 유화농축물

	wt%
A. 실시예 5의 화합물	1.0
방향족이나 지방족소수성 염기로된 복합유기인산염의 유리산 (예, GAFAC RE-610 <sup>®</sup> , GAF사 제조)	5.59
부탄올과 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록공중중합체 (예, Tergitol XH <sup>®</sup> , 유니온 카바이드사 제조)	1.11
페놀	5.34
	100.00
3. 실시예 16의 화합물	25.00
방향족이나 지방족소수성 염기로된 복합유기인산염의 유리산 (예, GAFAC RE-610 <sup>®</sup> )	5.00
부탄올과 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌블록상중합체(예, Tergitol XH <sup>®</sup> , 유니온 카바이드사 제조)	1.60
페놀	4.75
모노클로로벤젠	63.65
	100.00

2) 유제

	wt%
A. 실시예 6의 화합물	25.00
세틸셀룰로오즈	0.3
실리카에어로겔	1.5
소듐리그노설포네이트	3.5
소듐 N-메틸-N-오레일라우레이트	2.0

물	67.7
	<hr/> 100.0
B. 실시예 17의 화합물	45.0
메틸셀룰로오즈	0.3
실리카에어로겔	1.5
소듐리그노설포네이트	3.5
소듐 N-메틸-N-오레일라우레이트	2.0
물	47.3
	<hr/> 100.00

3) 수화제

A. 실시예 5의 화합물	25.0
소듐리그설포네이트	3.0
소듐 N-메틸-N-오레일-라우레이트	1.0
무정형 실리카(합성)	71.0
	<hr/> 100.0

B. 실시예 3의 화합물	80.0
소듐디옥틸설포싸시네이트	1.25
칼슘리그노설포네이트	2.75
무정형실리카(합성)	16.00
	<hr/> 100.00

C. 실시예 6의 화합물	10.0
소듐리그노설포네이트	3.0
소듐 N-메틸-N-오레일-라우레이트	1.0
카오티나이트 점토	86.0
	<hr/> 100.0

4) 수용제 (water-soluble powders)

	wt%
실시예 1의 화합물	10.0
소듐디옥틸설포싸시네이트	2.0
실리카에어로겔	5.0
메틸바이올렛	0.1
소듐비카르보네이트	82.9
	<hr/> 100.00

B. 실시예 17의 화합물	90.0
암모늄포스페이트	10.0
	<hr/> 100.0

A. 실시예 2의 화합물	2.0
에피필라이프	98.0
	<hr/>
	100.00
B. 실시예 9의 화합물	60.0
몬모랄로나이트	40.0
	<hr/>
	100.00
C. 실시예 7의 화합물	30.0
에틸렌글리콜	1.0
멘토나이트	69.0
	<hr/>
	100.00
D. 실시예 16의 화합물	1.0
쥬조토	99.0
	<hr/>
	100.0

5) 립제

	wt%
A. 실시예 8의 화합물	15.0
미립자에터필라이프(20/40메쉬)	85.0
	<hr/>
	100.0
B. 실시예 9의 화합물	30.0
쥬조토(20/40메쉬)	70.0
	<hr/>
	100.0
C. 실시예 6의 화합물	1.0
에틸렌글리콜	5.0
메틸렌블루	0.1
파이프라이프	93.9
	<hr/>
	100.0
D. 실시예 13의 화합물	5.0
파이프라이프(20/40)	95.0
	<hr/>
	100.0

본 발명에 관한 사용시에는 본 발명의 화합물을 유효량 편리한 방법으로 토양에 살포할 수 있다. 토양에 액체나 미립자 고체조성물을 분무시에는 전형적인 수단 즉, 동력살포기, 직선기분무기나 수동식분무기 및 분무살포기 등을 사용할 수 있다. 조성물들은 적은 양으로도 효과가 크기 때문에 분제나 스프레이 형태로 비행기를 이용하여 살포할 수 있다.

본 발명의 화합물을 유효량 불필요한 잡초들이 있는 지역에 살포하는 것이 가장 근본적으로 중요하다. 활성성분의 정확한 양은 식물의 종류, 성장과정, 토양의 형태와 조건, 강우량 및 사용된 특정화합물 등 여러가지 요인등에 따른다. 잡초를 발아전에 제거하기 위한 사용량은 1ha당 약 0.1 내지 11.2kg이며, 바람직한 사용량은 1ha당 약 1.12 내지 5.60kg이다.

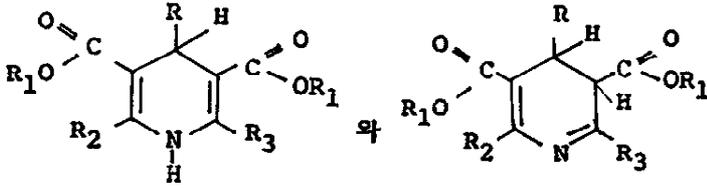
이러한 경우에 있어서는 낮은 비율이나 또는 높은 비율로 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

구조식 
$$R_2-C(=O)CH_2-C(=O)OR_1 \text{과} R_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OR_1$$
 으로 표현되는 저급 알킬 3-케토에스테르(여기에서, R<sub>1</sub> 은 C<sub>1-4</sub> 저급 알킬 라디칼들로부터 선택되며, R<sub>2</sub> 와 R<sub>3</sub> 는 동일한 플루오로화 메틸라디칼이다)와 
$$RCH(=O)$$
 로 표

현되는 알데히드(여기에서 R은 페닐, 알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 저급 할로알킬, 아르알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 저급알콕시알킬, 저급 알킬티오알킬, 하이드록시알킬, 저급 알킬카르보닐옥시알킬, 시클로알카닐알킬과 헤테로 원자가 질소, 황과 산소로부터 선택되는 헤테로시클릭라디칼이다)를 반응시켜 얻어진 반응 생성물에 암모니아하이드록사이드나 암모니아가스를 비량자성 불활성 용매 존재하에 가하여 디하이드록시 피페리딘을 얻고 이를 탈수제로 탈수하여 디하이드로 피리딘을 얻는 공정으로 얻어진 단일반응 혼합물에서 다음 구조식을 갖는 화합물.



로부터 선택된 구조식을 가지는 디하이드로피리딘의 제조방법(여기서 R은 페닐, 알킬, 저급 할로알킬, 저급알콕시알킬, 저급 알킬티오알킬, 저급 알킬카르보닐옥시알킬, 시클로알카닐알킬과, 헤테로 원자가 질소, 황과 산소로부터 선택된 헤테로시클릭라디칼들로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 각각의 R<sub>1</sub>은 C<sub>1-4</sub> 저급 알킬라디칼들로부터, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>는 알킬과 플루오로화 메틸기들로부터 관계없이 선택되며 R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 반드시 플루오로화 메틸이어야 한다).

**청구항 2**

제1항에 있어서, 저급 알킬 3-케토에스테르는 에틸트리 플루오로아세트 아세테이트인 제조방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 저급 알킬3-케토에스테르는 에틸디플루오로아세트 아세테이트와 메틸트리플루오로아세트아세테이트인 제조방법.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 알데히드는 프로피온알데히드인 제조방법.

**청구항 5**

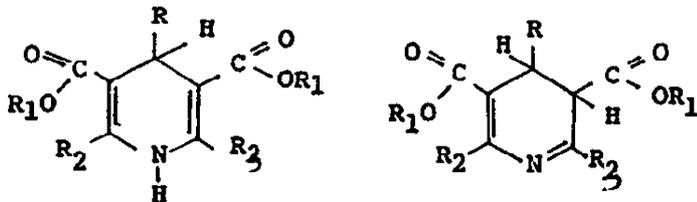
제1항에 있어서, 알데히드는 부티르알데히드인 제조방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 알데히드는 이소발레르알데히드인 제조방법.

**청구항 7**

다음 화합물들로부터 선택된 구조식을 갖는 화합물.



여기에서, R은 페닐, 알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 저급 할로알킬, 아르알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 저급 알콕시알킬, 저급 알킬티오알킬, 하이드록시알킬, 저급 알킬카르보닐옥시알킬, 시클로알카닐알킬과 헤테로 원자가 질소, 황과 산소로부터 선택된 헤테로시클릭라디칼들로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 각각의 R<sub>1</sub>은 C<sub>1-4</sub> 저급 알킬라디칼들로부터 자유로이 선택되며, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>는 알킬과 플루오로화 메틸기들로부터 자유로이 선택되며 R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 반드시 플루오로화 메틸이어야 한다.

**청구항 8**

제7항에 있어서, R은 알킬 C<sub>1-6</sub>이고, R<sub>1</sub>은 메틸인 화합물.

**청구항 9**

제7항에 있어서, R<sub>1</sub>은 알킬 C<sub>1-6</sub>이고, R<sub>1</sub>은 메틸인 화합물.

**청구항 10**

제7항에 있어서, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 트리플루오로메틸 라디칼인 화합물.

**청구항 11**

제7항에 있어서, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 디플루오로메틸 라디칼인 화합물.

**청구항 12**

제7항에 있어서, R은 알킬 C<sub>2-4</sub>과 시클로프로필메틸로부터 선택된 화합물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 트리플루오로메틸 라디칼인 화합물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 디플루오로메틸 라디칼인 화합물.

**청구항 15**

제12항에 있어서, R<sub>2</sub>는 플루오로알킬이고, R<sub>3</sub>는 알킬인 화합물.

**청구항 16**

제7항에 있어서, R은 이소부틸인 화합물.

**청구항 17**

제12항에 있어서, R<sub>1</sub>은 메틸과 에틸로부터 선택된 화합물.

**청구항 18**

제7항에 있어서, R은 헤테로 원자가 산소인 헤테로시클릭라디칼인 화합물.

**청구항 19**

제20항에 있어서, 헤테로시클릭라디칼은 푸릴인 화합물.

**청구항 20**

제7항에 있어서, 헤테로 원자는 질소인 화합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 헤테로시클릭라디칼은 피리딘인 화합물

**청구항 22**

제7항에 있어서, 헤테로 원자는 황인 화합물.

**청구항 23**

제18항에 있어서, 헤테로시클릭라디칼은 티에닐인 화합물.

**청구항 24**

제7항에 있어서, R은 저급 알킬티오알킬라디칼인 화합물.

**청구항 25**

제24항에 있어서, R은 메틸티오메틸라디칼인 화합물.

**청구항 26**

제 24 항에 있어서, R은 메틸티오에틸라디칼인 화합물.

**청구항 27**

제7항에 있어서, R은 할로알킬인 화합물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, R은 클로로메틸, 트리플루오로메틸과 2-(트리플루오로메틸)프로필로부터 선택된 화합물.

**청구항 29**

제7항에 있어서, R은 저급 알킬카르보닐옥시알킬인 화합물.

**청구항 30**

제25항에 있어서, R은 아세톡시메틸인 화합물.

**청구항 31**

제7항에 있어서, R은 저급 알콕시알킬라디칼인 화합물.

**청구항 32**

제27항에 있어서, R은 메톡시메틸인 화합물.

**청구항 33**

제27항에 있어서, R은 에톡시메틸인 화합물.