

에스테르엔올 음이온의 Claisen 자리옮김반응에 의한 Permethrin의 합성

金寅圭[†] · 姜錫久 · 洪壯厚*

성균관대학교 이과대학 화학과

*경기공업개방대학 화학공학과

(1986. 5. 2. 접수)

Synthesis of Permethrin Using Ester Enolate Claisen Rearrangement

In-Kyu Kim[†], Suk-Ku Kang, and Jang-Hoo Hong*

Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Suwon 170, Korea

*Department of Chemical Engineering, National Kyonggi Open University,

Seoul 130-02, Korea

(Received May 2, 1986)

요 약. (±)시스- 및 트랜스-3-(2,2-디클로로비닐)-2,2-디메틸-1-시클로프로판 카르복시산 3-페녹시벤질을 2-메틸-3-부텐-2-올 (2)을 출발 물질로하여 입체 선택적으로 합성하였다. 아세트산과 무수아세트산의 존재하에서 2-메틸-3-부텐-2-올을 알릴자리옮김 반응에 의해 아세트산 3-메틸-2-부텐-일 (3)을 얻은 다음 이 아세트산 알릴 (3)의 [3,3] 시그마 자리옮김 반응에 의해 γ, δ -불포화산 (4)을 얻었다. 3,3-디메틸-4-펜텐산 (4)을 SOCl_2 로 처리하고 3-페녹시벤질알코올로 에스테르화시켜 알코올 부분이 구축된 3,3-디메틸-4-펜텐산 3-페녹시벤질 (6)을 얻어서 사염화탄소의 첨가 후 그리화에 의해 (+)시스- 및 트랜스-3-(2,2-디클로로비닐)-2,2-디메틸-1-시클로프로판 카르복시산 3-페녹시벤질을 합성하였다.

ABSTRACT. A stereoselective synthesis of 3-phenoxybenzyl (±)-*cis* and *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropanecarboxylic acid starting from readily available 2-methyl-3-buten-2-ol (2) is described. Allylic rearrangement of 2-methyl-3-buten-2-ol, in the presence of acetic acid and acetic anhydride gave 3-methyl-2-butenyl acetate (3). The [3,3] sigmatropic rearrangement of the allyl acetate (3), as the silylketene acetal, produced the γ, δ -unsaturated acid (4). Treatment of 3,3-dimethyl-4-pentenoic acid (4) with SOCl_2 followed by esterification with 3-phenoxybenzyl alcohol yielded 3,3-dimethyl-4-pentenoic acid ester (5). Addition of carbon tetrachloride to the olefin ester (6) furnished 4,6,6,6-tetrachloro-3,3-dimethylhexanoic acid ester (7). Cyclization with potassium *t*-butoxide and elimination of hydrogen chloride afforded 3-phenoxybenzyl (±)-*cis*- and *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropanecarboxylic acid.

서 론

Permethrin (NRDC 143) (1)은 (±)-시스- 및 트랜스-3-(2,2-디클로로비닐)-2,2-디메틸-1-시클로프로판 카르복시산 3-페녹시벤질 구조를 가

지고 있으며 (Fig. 1) 1973년 영국의 M. Elliott에 의해 개발된 합성 피레트린계 살충제이다¹. Permethrin은 천연 피레트린 혹은 알레트린의 크리스테릭산 부분의 디메틸기 대신에 염소를 치환 시키고², 알코올 부분을 3-페녹시벤질 알코

올로 치환시켜 얻었다. 이는 빛과 공기에 안정하고 살충력이 뛰어나며 인축에 독성이 적으므로 가정용 살충제 뿐만 아니라 농약으로 쓰인다.

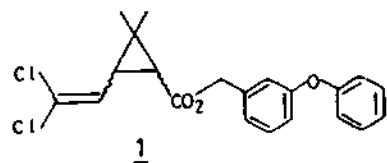


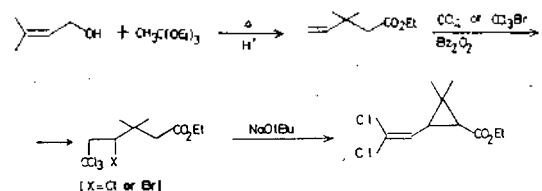
Fig. 1.

일반적으로 시스형이 트랜스형보다 살충력이 크나⁴, 트랜스형이 시스형보다 독성이 적다는 보고가 있다⁵.

많은 합성 방법이 문헌에 알려져 있으며⁶, 일반적으로 페르메트릭산의 에틸에스테르 부분을 3-페녹시-벤질알코올과 축합함에 의해 합성된다⁷.

1976년 Sagami 연구소의 K. Kondo는 3-메틸-2-부텐-1-올과 오르토아세트산트리 에틸을 산 존재하에서 가열하여 *ortho* Claisen 자리옮김 반응에 의해 3,3-디메틸-4-펜텐산 에틸을 얻은 다음 사염화탄소 또는 할로트리클로로메탄의 첨가 후 얻어지는 트리클로로 γ -할로젠화 에스테르를 염기하에서 고리화 시킴과 동시에 염화수소를 제거함에 의해 페르메트릭산(permethric acid)을 합성 하였다⁸.

상기 반응을 요약하면 다음 도표와 같다(Scheme 1).

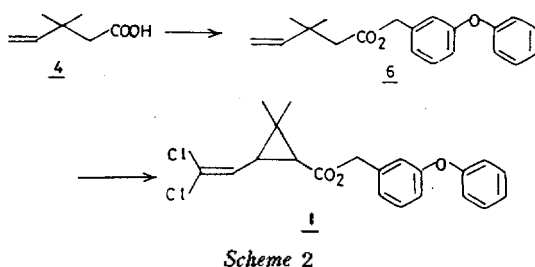


Scheme 1

결과 및 고찰

본 연구에서는 3,3-디메틸-4-펜텐산을 얻어서 SOCl_2 로 산염화물로 전환시킨 다음 3-페녹시벤질알코올로 에스테르화 시켜 알코올부분이 구축된 3,3-디메틸-4-펜텐산 3-페녹시벤질(6)을 얻어서 사염화탄소를 첨가 시킨후 고리화에 의해 페르메트린(1)을 합성하고자 하였다(Scheme 2).

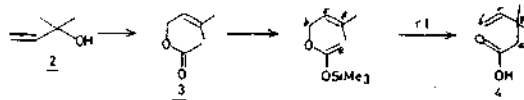
3,3-디메틸-4-펜텐산(4)을 합성하는데는 일



Scheme 2

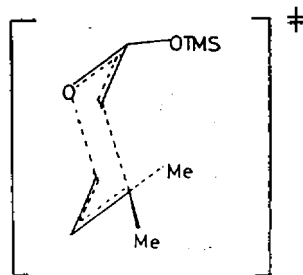
반적인 방법으로 말론산 디에스테르의 알킬화방법을 생각할 수 있으나 β -위치에 3,3-디메틸의 치환기가 있으므로 이는 거의 불가능해진다. 따라서 γ, δ -불포화산을 합성하는 방법으로 에스테르(3)를 염기에 의해 엔올음이온으로 전환시킨후 클로로트리메틸실란으로 포집하여 얻어지는 실릴케텐 아세탈을 실온에서 교반하면 [3,3] 시그마 자리옮김 반응에 의해 γ, δ -불포화산을 얻는 Ireland의 방법을 이용 하였다⁹.

따라서, 이 방법에 의해 아세트산 3-메틸-2-부텐일(3)은 3,3-디메틸-4-펜텐산(4)으로 전환될 수 있을 것이다(Scheme 3).



Scheme 3

이 방법의 장점은 싸고 쉽게 얻을 수 있는 2-메틸-3-부텐-2-올(2)을 초산과 초산무수물로 반응시켜 쉽게 아세트산 3-메틸-2-부텐일¹⁰(3)을 얻을 수 있으며, 에스테르 엔올음이온 Claisen 자리옮김 반응이 실온에서 즉 온화한 조건에서 쉽게 진행된다는 점이다. 문헌에 알려진 Ireland의 연구결과에 의하면⁹ 아세트산 알릴(3)의 알



Transition State

Fig. 2.

릴 알코올부분의 이중결합에 두개의 수소대신 두개의 알킬치환체가 치환된에는 알려져 있지 않다. 그러나 메카니즘상 두개가 메틸기일 경우 장애가 있을 수 있으나 의자형 전이 상태가 가능할 것이라 예상되므로 조건을 좀더 격렬하게 하면 [3, 3] 시그마 자리옮김 반응이 가능하리라 여겨진다 (Fig. 2).

실제로, 아세트산 3-메틸-2-부텐일은 -78°C 에서 LICA (lithium isopropylcyclohexylamide) 로 처리한후 클로로트리메틸실란을 첨가시켜 엔올트리메틸실릴 에테르를 형성시킨후 30°C 에서 장시간(16시간) 교반하여 얻어지는 실릴에스테르를 염기 처리하여 3,3-디메틸-4-펜텐산¹¹(4)을 쉽게 얻을 수 있었다.

이렇게 하여 얻어진 산을 55°C 에서 SOCl_2 의 1.5당량과 5시간 반응시켜 산 염화물(5)로 전환시켰으며 3-페녹시벤질 알코올과 트리에틸아민 존재하에서 올레핀 에스테르 (6)를 얻었다. 이를 과량의 사염화탄소와 촉매량의 과산화벤조일과 밀봉관(sealed tube)에서 가열하여¹⁰ 테트라클로로 부가물(7)을 얻었다. γ -클로로에스테르(7)를 KOtBu, DMF 존재하에서 실온에서 반응시켜¹² 염화수소제거 반응과 삼원자 고리화 반응을 동시에 수행하여 Permethrin(1)을 얻을 수 있었다. 최종 생성물을 핵자기공명 스펙트럼에 의해 고찰해본 결과 비닐수소가 $\delta 5.60$ 과 $\delta 6.26$ 에서 이중선(doublet)으로 나타나는데 그 비가

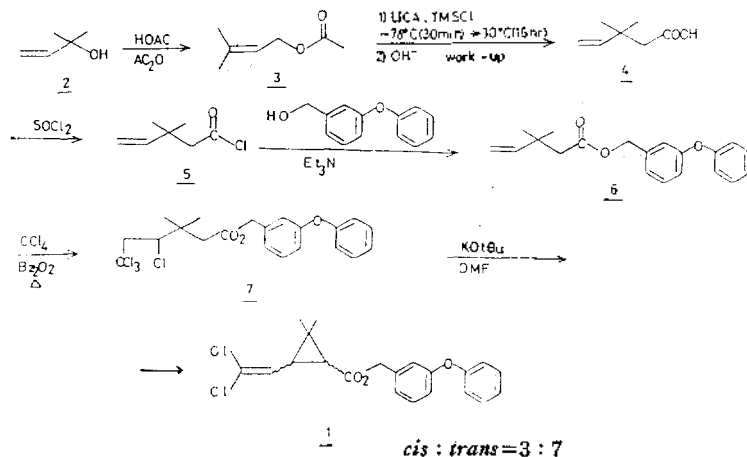
3 : 7이므로 시스 : 트랜스비가 3 : 7임을 알 수 있었다. 아마도 염기하에서 고리화되어 속도지배 생성물인 시스형보다 열역학 지배생성물인 트랜스형이 우세하게 생성 되었음을 알 수 있었다.

본 연구에서 얻어진 페메트린의 전합성을 도표로 표시하면 다음과 같다(Fig. 4).

실 험

적외선 분광스펙트럼은 Shimadzu IR-440 혹은 Perkin Elmer 1330으로 측정하였으며 핵자기공명스펙트럼은 테트라메틸실란을 기준물질로 하여 Bruker Wp 80SY 80MHz FT 분광기를 사용 하였다. 모든 시약은 시약급을 사용 하였으며 용매는 정제하여 사용하였다.

아세트산 3-메틸-2-부텐일 (3)의 합성. 초산 무수물 20ml (200mmol)와 p-톨루엔술포산 2.0g(10mmol)을 50ml의 초산에 녹여 20°C 를 유지한 다음 2-메틸-3-부텐-2-올 8.8g (100mmol)을 10ml 초산에 녹여 가한 다음 실온에서 30분간 교반 시킨다. 얼음물을 붓고 10% 수산화 칼륨으로 중화시킨 다음 에테르로 추출하고 계속해서 5% 수산화칼륨과 염화나트륨용액으로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거하여 불순물이 함유된 화합물 (3)을 얻었다. Kugelrohr 로 증류 ($69\sim 75^{\circ}\text{C}/53\text{mmHg}$)하여 순수한 화합물 (3) (8.2g, 63%)을 얻었다. IR(neat) : 2800, 1720, 1220 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$



Permethrin

Scheme 4.

(CDCl₃) : δ1.61(d, 6H), 2.08(s, 3H), 4.55(d, 1H), 5.33(t, 3H)

3,3-디메틸-4-펜텐산 (4)의 합성. 0.23g (2 mmol)의 시클로헥실이소프로필아민을 10ml의 건조된 테트라히드로푸란에 녹여 0°C로 유지한 다음 0.081g (1 mmol)의 n-부틸리튬을 가한 다음 30분간 교반시키고 다시 -78°C로 온도를 낮추어 건조된 테트라히드로푸란 5 ml에 0.135g의 아세트산 3-메틸-2-부텐일 (3)을 녹여서 가하고 20분후 0.15ml (1 mmol)의 클로르트리메틸실란을 다시 가한 후 온도를 서서히 올려 30°C에서 16시간 교반하였다. 1 ml의 메탄올을 25°C에서 가하고 10분간 교반시킨 다음 10ml의 5% 수산화나트륨을 넣고 에테르로 한번 세척하고 용액을 진한 염산으로 산성화 시켜서 테트라히드로 푸란과 메탄올을 날린 다음 디클로로메탄으로 추출한다. 물로 2~3회 세척하고 무수황산마그네슘으로 건조하여 불순물이 함유된 화합물 (4)을 얻었다. 이를 증류(64°C/0.6mmHg)하여 순수한 화합물 (4) (0.09g, 67%)을 얻었다. IR(neat) : 3650, 1700, 1200, 1100cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ1.12 (s, 6H), 2.34 (s, 2H), 4.89(dd, 1H, J=18Hz, 2Hz), 5.08(dd, 1H, J=12Hz, 2Hz), 5.92(dd, 1H, J=16Hz, 12Hz), 9.40 (ds, 1H)

3,3-디메틸-4-펜텐산 염화물 (5)의 합성. 2 ml의 n-헥산에 0.43g (3 mmol)의 3,3-디메틸-4-펜텐산 (4)을 가하고 0.6ml (8 mmol)의 염화티어닐을 가하여 55°C에서 5시간 교반 시켰다. 남아있는 염화티어닐을 진공에서 날려버리고 에테르로 추출하여 물로 세척한 후 무수황산마그네슘으로 건조시켜 불순물이 함유된 화합물 (5) (0.45g)을 얻었다. 이는 다음 반응에 그대로 사용 하였다. IR(neat) : 2800, 1800, 1690, 760, 700, 660cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ1.22(s, 6H), 2.35(s, 2H), 4.90(d, 1H, J=2Hz), 5.12(dd, 1H, J=10Hz, 2Hz), 5.95(dd, 1H, J=18Hz, 12 Hz)

3,3-디메틸-4-펜텐산 3-페녹시벤질 (6)의 합성. 10ml의 건조된 벤젠에 0.21g (1 mmol)의 3-페녹시-벤질 알코올로 녹여 0.16ml의 트리에틸아

민을 가한 다음 3,3-디메틸-4-펜텐산 염화물^{5b} 0.15g (1 mmol)을 가하여 실온에서 하루동안 교반시키고 70°C에서 하루동안 환류 시켰다. 에테르로 2~3번 추출하고 물로 2~3번 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하여 불순물이 포함된 화합물 (6)을 얻었다. 얇은막 크로마토 그래피판을 이용하여 불순물을 제거하여 순수한 화합물 (6) (0.26g, 81%)을 얻었다. IR(neat) : 2800, 1720, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) : δ1.10(s, 6H), 2.34 (s, 2H), 4.82(d, 1H, J=2Hz), 5.05(dd, 1H, J=12Hz, 2Hz), 5.88(dd, 1H, J=16Hz, 11Hz), δ6.88~7.41(m, 9H)

4,6,6-테트라클로로-3,3-디메틸헥산 3-페녹시벤질 (7)의 합성. 밀봉관 속에 8 ml의 사염화탄소에 0.10g (0.3mmol)의 3,3-디메틸-4-펜텐산 3-페녹시벤질^{5b}을 녹인 후 여기에 0.02g의 과산화벤조일을 가한 후 튜브를 봉하고 120°C에서 이틀동안 환류 시켰다. 물로 여러번 세척한 다음 디클로로 메탄으로 추출하여 물로 2~3번 세척하고 무수황산마그네슘으로 건조하여 디클로로메탄을 제거하면 불순물이 포함된 화합물 (7)을 0.11g 얻을 수 있다. 이것을 얇은막 크로마토 그래피판을 이용해서 불순물을 제거하여 순수한 화합물 (7) (0.09g, 60%)을 얻었다. IR(neat) : 2800, 1720, 1580cm⁻¹. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ1.31(s, 3H), 1.39(s, 3H), 2.60(d, 1H, J=6Hz), 2.95(d, 1H, J=6Hz), 3.63(d, 1H, J=6Hz), 4.24(dd, 1H, J=6Hz, 10Hz), 4.99 (dd, 1H, J=6Hz, 10Hz), 7.80~8.50(m, 9H)

시스-및 트랜스-3-(2,2-디클로로비닐)-2,2-디메틸-1-시클로 프로판카르복시산 3-페녹시벤질 (1)의 합성. 5 ml의 건조된 디메틸포름아미드에 0.04g(0.098mmol)의 4,6,6-테트라클로로-3,3-디메틸헥산 3-페녹시벤질^{5b}을 녹인 다음, 여기에 0.04g(0.35mmol)의 potassium tert-butoxide을 가하여 실온에서 5시간 교반시켰다. 진공을 이용하여 남아 있는 디메틸포름아미드를 제거하고 물로 2~3번 세척하고 무수황산마그네슘으로 건조 시킨 후 용매를 제거한 다음, 전 개용매를 CH₂Cl₂로 하여 얇은막 크로마토그래

피판을 이용해서 불순물을 분리하여 순수한 화합물 (1) (0.03, 89%)을 얻었다.

IR (nujol) : 2950, 1720, 1580 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (C_2DCl_2) : δ 1.16(S, 3H), 1.34(S, 3H), 1.66(d, 0.7H), 1.91(d, 0.3H), 2.04(d, 0.3H), 2.28(dd, 0.7H), 5.08(d, 0.3H), 5.12(S, 0.7H), 5.60(d, 0.7H, $J=11\text{Hz}$), 6.26(d, 0.3H, $J=10\text{Hz}$), 6.80~7.40(m, 9H).

인 용 문 헌

1. M. Elliot, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, and J. H. Stevenson, *Nature (London)* **246**, 169 (1973).
2. J. Farkas, P. Kourim, and F. Sorm, *Coll. Czech, Chem. Comm.*, **24**, 2230 (1959).
3. K. Fujimo, N. Itaya, Y. Okuno, T. Kadota, and T. Yamaguohi, *Agric. Biol. Chem.*, **37**, 2681 (1973).
4. M. Elliot, A. W. Farnham, and N. F. Janes, P. H. Needham, and D. A. Pulman *Pestic. Sci.*, **6**, 537 (1975).
5. (a) M. Alvarez, and M. L. Fishman (FMC), "Synthetic Pyrethroid", ACS Symposim Series, ACS, No. 42 p. 119~127 (1977); (b) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, and Y. Takahatake, *US Patent* 4,214,097 (1980); (c) F. Mori, Y., Ohmura, T. Nishida and K. Itoi, *Japan Kokai* **51**, 141843 (1976); (d) P. D. Klemmensen, H. K. Anderson, H. R. Madsen, and A. Svendsen *J. Org. Chem.*, **44**(3), 416 (1979); (e) H. Greweter, T. Winkler, and D. Bellus, *Helv. Chim. Acta.*, **62**, 1275 (1979); (f) M. Elliot, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needleman, and P. A. Pulman *Nature. London* **244**, 456 (1973).
6. H. Yoshioka, and J. Miyamoto, *Nagaku To Seibutsu*, **14**, 549 (1976).
7. (a) M. Halfon and W. G. Schraf *UK, GB*, 2,005, 269A; (b) S. W. Bland, *Brit* **1**, 572, 669 (1980).
8. K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, and Y. Takahatake, *German Offen* 2,539,895 (1976) (Chem. Abstr., 85, P78225b (1976)).
9. K. E. Ireland, K. H. Mueller, and A. R. Willard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2868 (1976).
10. Y. Nakada, R. Endo, S. Muramatsu, J. Ide, and Y. Yura, *Bull. Chem Soc., Japan*, **52**(5), 1511 (1979).
11. S. Takano, N. Sato, M. Akiyama, and K. Orgazawara, *Heterocycles*, **23**(11), 2859 (1985).
12. M. Elliot, "Synthetic Pyrethroids", ACS Symposium Series No. 42, Amical Chemical Society, P. 129~136. 1977.