

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4782340号

(P4782340)

(45) 発行日 平成23年9月28日(2011.9.28)

(24) 登録日 平成23年7月15日(2011.7.15)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 333/16

(2006.01)

C O 7 D 333/16

請求項の数 13 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2001-531824 (P2001-531824)	(73) 特許権者	399050909
(86) (22) 出願日	平成12年10月19日(2000.10.19)		サノフィーアベンティス
(65) 公表番号	特表2003-512368 (P2003-512368A)		フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ
(43) 公表日	平成15年4月2日(2003.4.2)		・フランス 174番
(86) 国際出願番号	PCT/FR2000/002909	(74) 代理人	100065248
(87) 国際公開番号	W02001/029024		弁理士 野河 信太郎
(87) 国際公開日	平成13年4月26日(2001.4.26)	(72) 発明者	ビアード, ミシェル
審査請求日	平成19年10月18日(2007.10.18)		フランス、エフ-04200 シストロン
(31) 優先権主張番号	99/13205		、アヴェニュー デュ 8 メ 1945、
(32) 優先日	平成11年10月22日(1999.10.22)		20
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(72) 発明者	ブスケ, アンドレ
			フランス、エフ-04200 シストロン
			、アヴェニュー デュ ラック (番地なし)
		審査官	三上 晶子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオフェン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) チオフェンを、電子移動剤の存在下で求核的でない媒体中の微細に分割されたアルカリ金属の分散液を用いて金属化し、

b) 得られた化合物を酸化エチレンで処理し、

c) こうして形成されたチエニル誘導体を加水分解し、
 所望の化合物を得ることを特徴とする、2-チエニル-2-エタノールの製造方法。

【請求項 2】

アルカリ金属がナトリウムであることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

分割されたナトリウムが、1～100ミクロンの範囲の粒子形態であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

分割されたナトリウムが、1～30ミクロンの範囲の粒子形態であることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

分割されたナトリウムが、1～10ミクロンの範囲の粒子形態であることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

求核的でない媒体が、芳香族又は飽和の液体炭化水素であることを特徴とする請求項 1

10

20

～5の1つに記載の方法。

【請求項7】

求核的でない媒体が、1以上の分散剤を含むことを特徴とする請求項1～6の1つに記載の方法。

【請求項8】

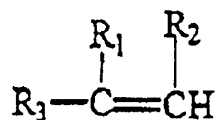
分散剤が、0.5～1重量%のナトリウムの比率で使用されることを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項9】

金属化が、一般式：

【化1】

10



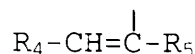
[R₁は水素又はメチル、エチル又はフェニル基を示し、

R₂は水素又はメチル又はエチル基を示し、

R₃は基

【化2】

20



を示し、ここでR₄とR₅は、同一か異なってもよく、水素又はメチル又はエチル基を示し、あるいはR₃はフェニル、ベンジル又は1-フェニル-1-エチル基を示す]

の共役ジエンの存在下で行なわれることを特徴とする請求項1～8の1つに記載の方法。

【請求項10】

共役ジエンが、1,3-ブタジエン、2-メチル-1,3-ブタジエン、1-フェニルエチレン、1-メチル-1-フェニルエチレン、1,1-フェニルエチレン、1,3-ペンタジエン又は2,4-ヘキサジエンであることを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項11】

30

共役ジエンが、2-メチル-1,3-ブタジエン又は1-メチル-1-フェニルエチレンであることを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項12】

金属化が、0～40℃の温度で行われることを特徴とする請求項1～11の1つに記載の方法。

【請求項13】

酸化エチレンでの処理及び加水分解が、0℃～室温で行われることを特徴とする請求項1～12の1つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

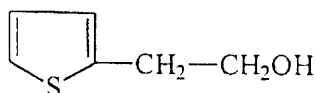
【0001】

40

この発明は、一般にチオフェン誘導体の製造方法に関する。

より詳細には、この発明は、式：

【化3】



の2-チエニル-2-エタノールの製造方法に関する。

この化合物は、種々の化学品、特に血小板凝集阻害剤及び抗血栓剤として有用な [3,2-c] チエノピリジン由来の医薬品を製造するための合成中間体として有利であることが分かっ

50

ている。

【0002】

このような性質を付与された[3,2-c]チエノピリジン誘導体のうち、特に 5-(2-クロロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ[3,2-c]チエノピリジン又はチクロピジン(DCI)、またメチル α -(4,5,6,7-テトラヒドロ[3,2-c]チエノ-5-ピリジル)(2-クロロフェニル)アセテート、より詳細には、その右旋エナンチオマー形態、つまりクロピドグレルが挙げられる。2-チエニル-2-エタノールの工業的な製造のための種々の方法が知られている。もっとも広く用いられている方法の1つが、ブチルリチウムを用いるチオフエンの金属化、こうして得られた2-リチオ化誘導体の酸化エチレンでの処理及び形成された化合物を加水分解し、所望の化合物を得ることを含む米国特許4127580号に記載される方法であることは、疑いがない。

10

【0003】

しかし、この方法は、まず、ブチルリチウムの使用に固有のブタンが生産され、次にこの金属化剤(これは、最終的に得られる[3,2-c]チエノピリジン誘導体の原価の大部分を比例して占める)の費用が比較的高いため、欠点を免れない。

上記の従来法の欠点を回避できる工業的に実行可能な方法での 2-チエニル-2-エタノールの製造は、依然として確かに重要である。

アルカリ金属を原料とするチオフエンの金属化の種々の例が、化学文献に報告されている。

例えば、問題の酸を得るために、ナフタレン-ナトリウム錯体を用いてチオフエンを過渡的に金属化し、次いでナトリウム誘導体を炭酸塩化することによる2-チエニルカルボン酸の製造が、開示されている。

20

【0004】

しかし、こうして形成される酸の収率は、わずか40%であった。完全に同様の反応が、J. Chem. Soc. Perkin II (1974), 745-748で報告された。しかし、記載されている方法では、ナトリウムがリチウムで置換され、炭酸塩化後に、41%の2-チオフエンカルボン酸を生じた。

しかし、この論説は記載されたりチオ化方法の改良を挙げ、1,1-ジフェニルエチレン又は α -メチルスチレンの存在下で、リチウム-ナフタレン錯体を用いてチオフエンを金属化し、炭酸塩化後に、少なくとも77% 又は90%より高くすらある収率で2-チオフエンカルボン酸を得ている。

30

【0005】

ここで驚くべきことに、2-チエニル-2-エタノールが、ナトリウムと、ナフタレンを除く α -メチルスチレンとを用いるチオフエンの中間的なソーダ化により80%オーダーの極めて高い収率で得られることが見出された。

したがって、この発明によれば、2-チエニル-2-エタノールは、以下の工程を含む方法にしたがって製造される：

- 電子移動剤の存在下におけるアルカリ金属を用いるチオフエンの金属化、
- こうして得た化合物の酸化エチレンでの処理、
- 所望の2-チエニル-2-エタノールを得るための、こうして形成されたチエニル誘導体の加水分解。

40

【0006】

この発明の方法で用いられるアルカリ金属は、リチウム、ナトリウム又はカリウムであってもよい。しかし、ナトリウムが特に好ましいアルカリ金属である。このアルカリ金属は、通常かつ好ましくは、求核的でない媒体中で微細に分割された金属(finely divided metal)の分散液の形態で用いられる。したがって、分割されたナトリウム粒子の大きさは、1~100ミクロン、より一般的には1~30ミクロン、好ましくは1~10ミクロンの範囲である。

このようなナトリウム分散液は、適当な媒体中のナトリウム混合物を97.5℃より高温に加熱して得られ、水や油と同様に乳化し得る非混和性液体の二成分系を生じる。その後、こ

50

のエマルジョンが97.5℃より低温に冷却されると、ナトリウムは、考えられている媒体の懸濁液中で微小な長球形態で凝固する。

【0007】

この結果、ナトリウム分散液は、適当な媒体中のナトリウム金属混合物をナトリウムの融点以上に加熱し、極めて迅速な攪拌で全体を乳化させることにより、製造することができる。分散液が大気圧以上の圧で製造されなければ、媒体は、金属の融点より高い沸点を有しているにちがいない。この場合、試材として、またナトリウムを分散させる媒体として、チオフェンを使用することが考えられる。

一般に、考えられている分散媒体は、例えばトルエン、キシレン又はn-オクタンのような1以上の芳香族又は飽和液体炭化水素からなる。

10

トルエンは、特に有用な分散媒体である。特に金属の凝集を避けるために、また表面張力を減少するように、金属がその融点より高温にある時の攪拌段階中に、必要であれば、1以上の分散剤を加えてもよい。

【0008】

あるいは、これらの分散剤は、金属の添加前又はそれと同時に分散媒体に導入することができる。

一般的に用いられる分散剤には、例えばオレイン酸のような好ましくは少なくとも15個の炭素原子を含む高度脂肪酸、高度脂肪アルコール又は高分子量エステル(これらの化合物は好ましくは少なくとも15個の炭素原子を含む)が含まれる。

また、ポリエチレンのようなポリマーは、特に分散媒体の安定性を非常に大きくする作用を有すると思われ、使用することができる。

20

【0009】

これらの分散剤は、使用される金属重量の0.5~1%の比率で通常用いられるであろう。

さらに、金属化反応は、水不在の不活性雰囲気下で、一般に0~+40℃の範囲であってもよい温度、例えば0~+30℃の温度、好ましくは約0~+10℃の温度で行われる。

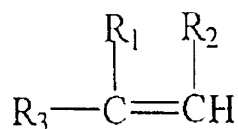
この反応は、有利には、好ましくはエーテル、例えばテトラヒドロフラン又はジメトキシエタンのような溶媒中で、好ましくは1.2~1.5mol/金属molのようなわずかに過剰なチオフェンの存在下で生じる。

【0010】

さらに、この金属化反応は、金属とチオフェン間で1つの電子を移動しうる剤の存在下で行なわれる。これらは、一般に、式：

30

【化4】



I

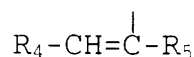
[R₁は水素又はメチル、エチル又はフェニル基を示し、

R₂は水素又はメチル又はエチル基を示し、

40

R₃は基

【化5】



を示し、ここでR₄とR₅は、同一か異なってもよく、水素又はメチル又はエチル基を示し、あるいはR₃はフェニル、ベンジル又は1-フェニル-1-エチル基を示す]

の化合物から選択され得る脂肪族又は芳香族の共役ジエン化合物である。

【0011】

上記式Iの化合物には、1,3-ブタジエン、2-メチル-1,3-ブタジエン又はイソプレン、1-フ

50

ェニルエチレン又はスチレン、1-メチル-1-フェニルエチレン又は α -メチルスチレン、1,1-フェニルエチレン、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン、1,3-ペンタジエン及び2,4-ヘキサジエンが挙げられる。

イソプレン、 α -メチルスチレン及び2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンは、この発明の関連において特に有利な単一電子移動剤を示す。しかし、イソプレン及びさらに良い α -メチルスチレンは、好ましい共役ジエンである。

酸化エチレンとの反応に関して、これは、好ましくはチオフェン金属化媒体中で、0℃～室温の範囲の温度、特に約20℃の温度で生じる。

また、同様の操作条件は、加水分解反応に維持してもよい。

後述の非限定的な実施例により、この発明の方法を例示する。

10

【0012】

実施例1

2-エチル-2-エタノール

a) ナトリウム懸濁液の製造

53 g (61 ml)のトルエン、0.0265 gのポリエチレン及び26.5 g (1.15 mol)の断片に切断したナトリウムを、攪拌機とコンデンサーを備えた窒素下の250 mlの丸底フラスコに入れる。混合物を102℃に加熱し、次いで0.5時間攪拌する。懸濁液を次いで、20～25℃の温度に冷却する。

b) チオフェンの金属化

145.4 g (133.7 ml; 1.731 mol)のチオフェンを、滴下ろうとを備えた窒素下の1 lジャケット付き反応器に入れ、冷ジクロロメタンで冷却する。混合物を、攪拌しながら0℃±1℃に冷却する。

20

ナトリウム懸濁液を、チオフェンに加えて希釈する。温度を0℃±1℃に維持しながら、このチオフェン/ナトリウム懸濁液を、0℃±1℃に維持された166 g (187 ml; 2.3 mol)のテトラヒドロフラン中51.8 g (76 ml; 0.762 mol)のイソプレン混合物に加える。これらの条件下、導入時間は約1.5 hである。次いで、反応を、0℃±1℃に2時間維持する。

【0013】

c) オキシエチレン化

55.8 g (1.270 mol)の酸化エチレンを、温度を20℃±1℃に維持しながら、浸液チューブを介して上記段落b)で得た混合物に加える。この添加持続期間は、約1.5 hである。懸濁液を次いで20℃±1℃で0.5 h攪拌する。

30

d) 加水分解

300 mlの水と74 gの塩化アンモニウムを、冷却及び攪拌系を備えた2 lの反応器に入れる。

この溶液を-5～0℃の温度に冷却し、段落c)で得た反応混合物を、10～15分かけて窒素圧により塩化アンモニウム溶液に移す。

これらの条件下、氷とメタノールを含有する冷却槽を用いると、加水分解の最後の温度は20℃である。

混合物を20℃±2℃で15分攪拌し、15分沈降させて相を分離し、(上方の)有機相を水200mlで20℃±2℃で3回洗浄する。合わせた水相をトルエン100ml(86g)を用いて20℃±2℃で3回抽出する。

40

有機相を貯留し、トルエン溶液を真空下濃縮する(50℃; 15 mmHg)。

こうして、133 gの粗2-チエニル-2-エタノールが得られる。

収率: 83%

【0014】

実施例2

2-エチル-2-エタノール

a) ナトリウム懸濁液の製造

69 g (80 ml)のトルエン、0.0230 gのオレイン酸及び23 g (1 mol)の断片に切断したナト

50

リウムを、攪拌機とコンデンサーを備えた窒素下の250 mlの丸底フラスコに入れる。混合物を102℃に加熱し、次いで0.5時間攪拌する。懸濁液を次いで20～25℃の温度に冷却する。

b) チオフェンの金属化

126 g (1.5 mol)のチオフェンを、滴下ろうとを備えた窒素下の1 lのジャケット付き反応器に入れ、冷イソプロパノールで冷却する。混合物を攪拌しながら0℃±1℃に冷却する。ナトリウム懸濁液を、チオフェンに添加して希釈する。温度を0℃±1℃に維持しながら、このチオフェン/ナトリウム懸濁液(76 ml; 0.762 mol)を、0℃±1℃に維持したテトラヒドロフラン144 g (2 mol)中79 g (0.670 mol)のα-メチルスチレンの混合物に加える。これらの条件下、導入時間は約1.5 hである。反応媒体を、次いで2時間 0℃±1℃で維持する。

10

【0015】

c) オキシエチレン化

48 g (1.1 mol)の酸化エチレンを、20℃±1℃に温度を維持しながら、浸液チューブを介して上記段落 b)で得た混合物に加える。この添加持続期間は、約1.5 hである。懸濁液を次いで20℃±1℃で0.5 h攪拌する。

d) 加水分解

230 mlの水を、冷却及び攪拌系を備えた2 lの反応器に入れる。この溶液を0～+5℃の温度に冷却し、次いで段落c)で得た反応媒体を10～15分かけて水に移す。これらの条件下、氷とメタノールを含む冷却槽を用いると、加水分解の最後の温度は20℃の領域である。相を沈降により分離し、上方の有機相を真空下で濃縮する(50℃; 15 mmHg)。

20

こうして、239 gの粗2-チエニル-2-エタノールが得られる。

収率: 83%

【0016】

実施例3

2-チエニル-2-エタノールの製造

a) ナトリウム懸濁液の製造

84.3 gの乾燥トルエン、0.32 mlのオレイン酸及び28.1 g (1.2217 mol)の断片に切断したナトリウムを、攪拌機及びコンデンサーを備えた窒素下の250 mlの丸底フラスコに入れる。

30

混合物を102℃に加熱し、次いで0.5 h攪拌する。

懸濁液を次いで25℃の領域温度に冷却する。

b) チオフェンの金属化

154.2 g (1.5当量)のチオフェンを、滴下ろうとを備えた窒素雰囲気下のジャケット付き1 l反応器に入れ、冷却する。フラスコを攪拌しながら0℃に冷却し、ナトリウム懸濁液をチオフェンに加える。67.2 g (0.67当量)の 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを、温度を0℃±1℃に維持しながら、176 g (2当量)のテトラヒドロフランに加える。反応媒体は、次いで0℃に2時間維持する。

【0017】

c) オキシエチレン化

59.2 gの酸化エチレンを、温度を20℃より低い温度か同等の温度に維持しながら、上記段落b)で得た混合物に、浸液チューブを介して加える。反応媒体を、次いで攪拌しながら20℃で20分置く。

40

d) 加水分解

段落c)で得た懸濁液を、5分かけて窒素圧の下で、窒素下で氷281gを含む2 lの反応器に移す。導入の終わりの媒体温度は、13℃である。混合物を30分攪拌し、相を沈降により分離する。有機相をトルエン100mlで抽出し、30分攪拌し、相を沈降により分離する。有機相を、次いで真空下で濃縮する。

こうして、145.6 gの2-チエニル-2-エタノールが得られる。

収率: 83%

50

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭51-101996 (JP, A)

国際公開第98/057974 (WO, A1)

GSCHWEND, H.W. et al, Heteroatom-facilitated lithiations, Organic Reactions (Hoboken, NJ, United States), 1979年, Vol.26, pp.11-12

C G SCRETTAS, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2, 英国, CHEMICAL SOCIETY, 1974年, P745-748

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D327/00-347/00

CAplus/REGISTRY(STN)