

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4896735号
(P4896735)

(45) 発行日 平成24年3月14日 (2012. 3. 14)

(24) 登録日 平成24年1月6日 (2012. 1. 6)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 307/80 (2006. 01)

C O 7 D 307/80

C O 7 D 307/83 (2006. 01)

C O 7 D 307/83

請求項の数 3 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2006-546365 (P2006-546365)
 (86) (22) 出願日 平成16年12月15日 (2004. 12. 15)
 (65) 公表番号 特表2007-517012 (P2007-517012A)
 (43) 公表日 平成19年6月28日 (2007. 6. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2004/004158
 (87) 国際公開番号 W02005/066149
 (87) 国際公開日 平成17年7月21日 (2005. 7. 21)
 審査請求日 平成19年11月20日 (2007. 11. 20)
 (31) 優先権主張番号 0315398
 (32) 優先日 平成15年12月24日 (2003. 12. 24)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 508346594
 クラリアント スペシャルティアー ファイ
 ン ケミカルズ (フランス)
 フランス国、エフ-92800 ピュトー
 , アブニュ デュ ジェネラル ドゥ ゴ
 ール, 70
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 シウトウエタン, アラン
 フランス国、エフ-95460・エザンビ
 ル、リュ・ドウ・ノルマンディー、17
 (72) 発明者 プレジエール, フランソワ
 フランス国、エフ-60350・トロスリ
 ーブルイーユ、リュ・ドウ・ラ・ピエー
 ル・ソテ、3

最終頁に続く

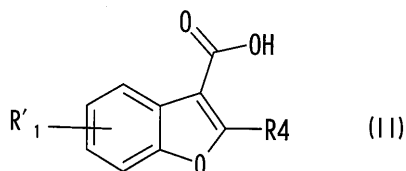
(54) 【発明の名称】 N-アルキル-2 (ヒドロキシ-4ベンゾイル) -3ベンゾフラン及びその中間体の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I)

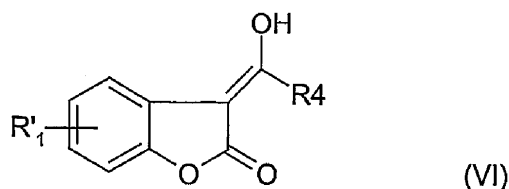
【化 1】



[式中、R 4 および R ' 1 は後述する] の 2 - アルキル - 3 - カルボキシベンゾフランの
 調製方法であって、

式 (V I) :

【化 2】

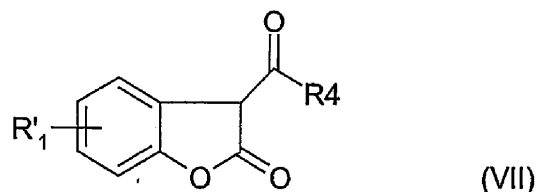


の 3 - (1 - ヒドロキシアルキリデン) - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オン、

又は式 (V I I) :

10

【化 3】



[式中、R 4 が炭素原子 2 個から 5 個からなる直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を表し、R ' 1 がニトロ基を表す]

のその 3 - アルカノイル - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オンケトン型互変異性体を、加熱により及び少なくとも 8 0 重量 % の濃縮水溶液中の酸触媒により処理し、次に式 (I I) の予測される生成物を単離することを特徴とする、前記調製方法。

20

【請求項 2】

式 (V I) 又は式 (V I I) の化合物の加熱による前記処理を、カルボン酸中で実施することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

濃縮された水溶液中の酸触媒が、8 0 重量 % と 9 5 重量 % との間の濃硫酸であることを特徴とする、請求項 1 及び 2 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本発明は、2 - (n - アルキル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ベンゾフランの新規調製方法及びその実施のための中間体に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

抗不整脈ドロナダロンの中間体、2 - (n - アルキル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ベンゾフラン、特に 2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフランを調製するための他の経路が常に追究されている。

【0 0 0 3】

FR - A - 2 6 6 5 4 4 4 では、2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフランは、ジクロロエタン中において 4 塩化スズの存在下で 2 - (n - ブチル) - 5 - ニトロベンゾフラン (N B B F) とアニソイルクロリドとを反応させ、次いでジクロロエタン中で塩化アルミニウムと反応させることによって調製される。

40

【0 0 0 4】

この合成法の重大な問題点は、p - アニス酸又はその酸塩化物を使用することで、これらは高価な反応物である。

【0 0 0 5】

さらに、N B B F は、FR - A - 2 8 0 3 8 4 6 で開示された技術によれば、2 - クマロン、又は 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドから調製することができる。

50

【 0 0 0 6 】

FR - A - 2 8 0 3 8 4 6 によれば、NBFFは、2 - クマラノンと無水ペンタン酸及びペンタン酸塩とを反応させ、互変異性体（3 - （1 - ヒドロキシペンチリデン） - 5 - ニトロ - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オン及び3 - ペンタノイル - 5 - ニトロ - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オン）の混合物を生成し、酢酸中において硫酸40%を作用させ、求めるNBFFを生成することによって得ることができる。

【 0 0 0 7 】

したがって、2 - （n - アルキル） - 3 - （4 - ヒドロキシベンゾイル）ベンゾフラン、特に2 - （n - プチル） - 3 - （4 - ヒドロキシベンゾイル） - 5 - ニトロベンゾフランの高収率で、実施が簡単で、高純度の生成物を生成する調製方法を利用できることが望ましいだろう。

10

【 0 0 0 8 】

実際には、長年の研究の末、当出願人の会社は驚くべきことに、3 - （1 - ヒドロキシアルキリデン） - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オン化合物又はその3 - アルカノイル - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オンケトン互変異性体を濃酸触媒存在下で反応させると2 - （n - アルキル） - 3 - カルボキシベンゾフランの形成を促進することを発見した。

【 0 0 0 9 】

この合成経路の他の驚くべき要素は、本質的に4 - アルコキシ誘導体及びごくわずかの2 - アルコキシ誘導体を得ることを可能にする、フリーデル - クラフツ反応における2位及び6位が未置換のフェノールエーテルのパラ位における選択的反応である。

20

【 0 0 1 0 】

この独特の特徴は、予備分離を実施する必要なしに、4 - アルコキシ誘導体及び2 - アルコキシ誘導体の混合物の脱アルキル化段階を実施することを可能にし、高収率及び高純度で所望する生成物を得ることを可能にする。

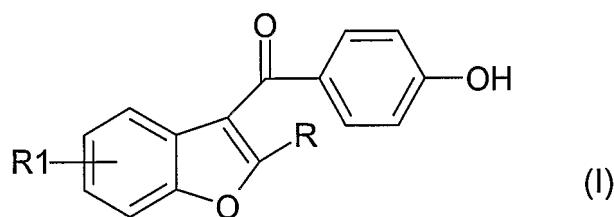
【 0 0 1 1 】

この理由のため、本出願の主題は、
Rは炭素原子1個から5個を含む直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を表し、R1は炭素原子1個から3個を含む直鎖若しくは分枝鎖アルキル基、炭素原子1個から3個を含む直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基を表す式（I）の2 - （n - アルキル） - 3 - （4 - ヒドロキシベンゾイル）ベンゾフラン

30

【 0 0 1 2 】

【 化 9 】



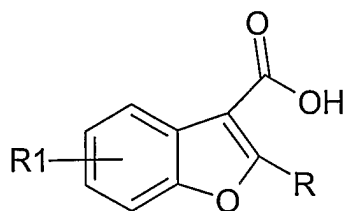
を、

40

（a）R及びR1が既に示された意味を有する式（II）の2 - アルキル - 3 - カルボキシベンゾフラン

【 0 0 1 3 】

【化 10】



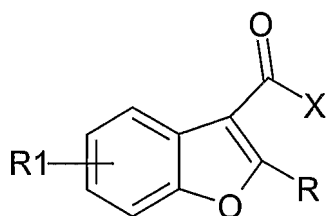
(II)

とハロゲン化剤とを反応させて、X がハロゲン原子を表し、R 及び R 1 が既に示された意味を有する式 (I I I) の化合物

10

【 0 0 1 4 】

【化 11】



(III)

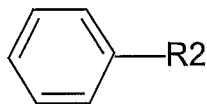
を生成し、

20

(b) 次に、式 I I I の化合物を R 2 が炭素原子 1 個から 5 個を含む直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基を表す式

【 0 0 1 5 】

【化 12】



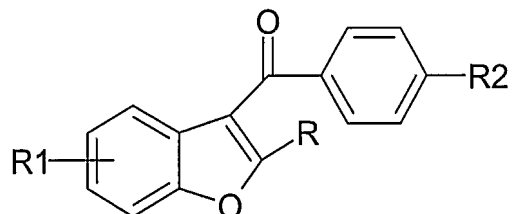
のアルキルフェニルエーテルと、ルイス酸の存在下で反応させ、

30

R、R 1 及び R 2 が既に示された意味を有する式 (I V) の 2 - (アルキル) - 3 - (4 - アルコキシベンゾイル) ベンゾフラン及び式 (I V a) の 2 - アルキル - 3 - (2 - アルコキシベンゾイル) ベンゾフランの混合物を生成し、

【 0 0 1 6 】

【化 13】

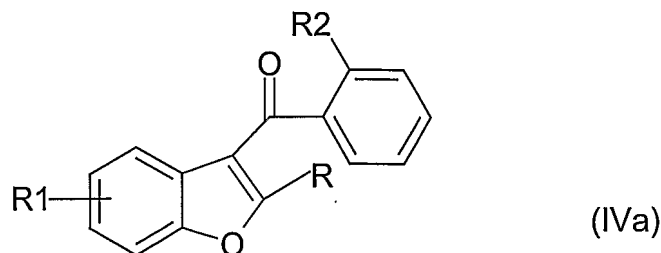


(IV)

40

【 0 0 1 7 】

【化 1 4】



c) 該混合物に脱アルキル化反応を行って式 (I) の生成物を生成し、所望するならば該生成物が単離される調製方法である。

10

【0018】

式 (I) 及び以下において、「炭素原子 1 個から 3 個を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基」という用語は、たとえば、プロピル、エチル又はメチル基を表す。「炭素原子 1 個から 5 個を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基」という用語は、たとえば、n - ペンチル、n - プロピル又はエチル基、好ましくは n - ブチル基を表す。「炭素原子 1 個から 5 個を含む直鎖又は分枝鎖アルコキシ基」という用語は、たとえば、プロポキシ又はエトキシ基、好ましくはメトキシ基を表す。「ハロゲン原子」又は「X 置換基」という用語は、たとえば、ヨウ素又は臭素原子、好ましくは塩素原子を表す。

【0019】

20

ベンゾフラン環系は、R 1 基 4 個、好ましくは R 1 基 2 個、特に R 1 基ちょうど 1 個を含むことができる。

【0020】

該 R 1 基は、5 位又は 7 位、特に 5 位に位置する。

【0021】

ハロゲン化剤として、たとえば、3 塩化リン PCl_3 、5 塩化リン PCl_5 、オキシ塩化リン POCl_3 、塩化オキサリル $(\text{COCl})_2$ 、ホスゲン COCl_2 、特に塩化チオニル SOCl_2 を使用することが可能である。

【0022】

本発明を実施するために好ましい条件下で、使用するハロゲン化剤の量はハロゲン化剤 / 式 (II) の化合物のモル比が 1 から 5 の値、好ましくは 1 . 1 から 2 の値であるようにする。

30

【0023】

本発明を実施するためのその他の好ましい条件下で、ハロゲン化反応は、周囲温度と反応媒体の還流温度との間の温度で行う。

【0024】

本発明を実施するために好ましいさらにその他の条件下で、式 (II) の 2 - アルキル - 3 - カルボキシベンゾフランとハロゲン化剤との反応は、ハロゲン化脂肪族及び / 又は芳香族炭化水素、特にクロロベンゼン、又はアルキルフェニルエーテル、特にアニソールであることが有利な有機溶媒の存在下で実施する。

40

【0025】

本発明を実施するために好ましい条件下で、使用するアルキルフェニルエーテルの量はアルキルフェニルエーテル / 式 (III) の化合物のモル比が 1 から 10 の範囲、好ましくは 1 から 2 の範囲、特に約 1 . 2 と等しくなるようにする。

【0026】

本発明を実施するためのその他の好ましい条件下で、式 (III) の化合物とアルキルフェニルエーテルとの反応の温度は、5 と周囲温度との間、好ましくは 0 と 5 との間である。

【0027】

該反応は、ハロゲン化脂肪族及び / 又は芳香族炭化水素、特にクロロベンゼン、又はア

50

ルキルフェニルエーテル、特にアニソールであることが好ましい有機溶媒の存在下で実施すると有利である。

【 0 0 2 8 】

式 (I I I) の化合物とアルキルフェニルエーテルとの間の反応で使用するルイス酸は、たとえば、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ホウ素、ハロゲン化チタン、ハロゲン化スズ、ハロゲン化ビスマス又はハロゲン化鉄、好ましくは塩化アルミニウムであることができる。

【 0 0 2 9 】

本発明を実施するために好ましい条件下で、使用するルイス酸の量はルイス酸 / 式 (I I I) の化合物のモル比が 1 から 1 0 の範囲、好ましくは 1 から 1 . 5 の範囲、特に約 1 . 2 と等しくなるようにする。

10

【 0 0 3 0 】

脱アルキル化の実施において、たとえば、Greene、T. W.、Protective Groups in Organic Synthesis、3 章、John Wiley and Sons、New York、3 版、1 9 9 9、2 5 0 ~ 2 5 4 ページに記載されている技術を使用することができる。

【 0 0 3 1 】

好ましくは、脱アルキル化剤として、ピリジン塩酸塩、ヨウ化水素酸又は臭化水素酸を使用し、特にルイス酸の存在下で加熱を実施する。

【 0 0 3 2 】

20

脱アルキル化反応で使用したルイス酸は、たとえば、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ホウ素、ハロゲン化チタン、ハロゲン化スズ、ハロゲン化ビスマス又はハロゲン化鉄、好ましくは塩化アルミニウムであることができる。

【 0 0 3 3 】

本発明を実施するために好ましい条件下で、使用するルイス酸の量はルイス酸 / 式 (I V) 及び (I V a) の化合物のモル比が 1 から 1 0 の範囲、好ましくは 2 から 5 の範囲、特に約 3 と等しい値であるようにする。

【 0 0 3 4 】

脱アルキル化段階の加熱温度は、4 0 から 1 0 0 の範囲、好ましくは 5 0 から 6 5 の範囲であることができる。

30

【 0 0 3 5 】

該脱アルキル化は、特に好ましくはハロゲン化脂肪族及び / 又は芳香族炭化水素、より好ましくはクロロベンゼンである有機溶媒の存在下で実施する。

【 0 0 3 6 】

式 (I I) の化合物は、3 - (1 - ヒドロキシアルキリデン) - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オン化合物若しくはそれらの 3 - アルカノイル - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オンケトン互変異性体型を酸触媒の 8 0 から 9 5 % 濃縮水性溶液、たとえば、好ましくはカルボン酸、特に酢酸に溶かした 9 0 % 濃硫酸を使用して処理することによって調製することができる。

【 0 0 3 7 】

40

式 (I I) 及び (I I I) の中間化合物は、非常に有利な特性を備えている。フリーデルクラフツ反応によって、それらから本質的に 4 - アルコキシ誘導体及びごくわずかの 2 - アルコキシ誘導体が一般的に 9 5 / 5 から 9 7 / 3 の比で容易に生じる。

【 0 0 3 8 】

この予期せぬ特性によって、予め分離を実施することなく 4 - アルコキシ誘導体及び 2 - アルコキシ誘導体の混合物の脱アルキル化段階を実施し、したがって所望する生成物を高収率及び高純度で得ることが可能である。

【 0 0 3 9 】

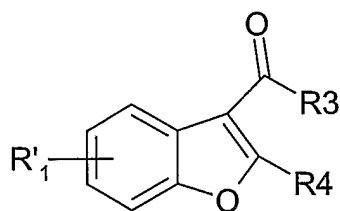
この理由のため、本発明の他の主題は、R 3 がヒドロキシル基を表し、又は、好ましくは X、R 4 の意味が炭素原子 2 個から 5 個を含む直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を表し、

50

R' ₁ がニトロ基を表す式 (V) の化合物、

【 0 0 4 0 】

【 化 1 5 】



(V)

10

である。

【 0 0 4 1 】

「炭素原子 2 個から 5 個を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基」という用語は、たとえば、エチル、n - プロピル又はペンチル遊離基、好ましくは n - ブチル基を表す。

【 0 0 4 2 】

ベンゾフラン環系は、R' ₁ 基 2 個、好ましくは R' ₁ 基 1 個を含むことができる。

【 0 0 4 3 】

該 R' ₁ 基は、5 位又は 7 位、特に 5 位に位置する。

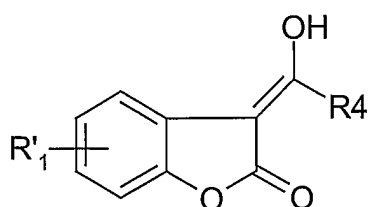
【 0 0 4 4 】

最後に、本出願の主題は、

R 4 は既に示した意味を有し、R' ₁ は既に示した意味を有する式 (V I) の 3 - (1 - ヒドロキシアルキリデン) - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オン

【 0 0 4 5 】

【 化 1 6 】



(VI)

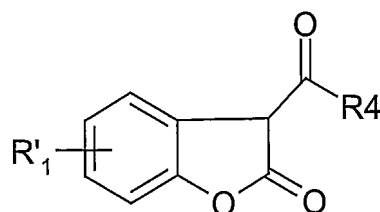
30

【 0 0 4 6 】

又は式 (V I I) のその 3 - アルカノイル - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オンケトン型互変異性体

【 0 0 4 7 】

【 化 1 7 】



(VII)

40

を好ましくはカルボン酸、特に酢酸中で加熱することによって、及び少なくとも 8 0 重量 %、好ましくは 8 0 重量 % と 9 5 重量 % との間の酸触媒濃縮水溶液、たとえば、8 0 重量 % と 9 5 重量 % との間、特に 9 0 % 濃度の塩酸、特に硫酸などのプレーンステッド酸によって処理し、次に式 (I I) の求める生成物を単離することを特徴とする、式 (I I) の 2 - (n - アルキル) - 3 - カルボキシベンゾフランの調製方法である。

【 0 0 4 8 】

該反応は、大気圧若しくは圧力下で実施することができる。

50

【 0 0 4 9 】

前記の方法を実施するために好ましい条件はまた、前記に標的とした本発明のその他の主題、特に式 (V) の化合物に適用する。

【 0 0 5 0 】

以下の実施例は、本特許出願を例示する。

【実施例 1】

【 0 0 5 1 】

2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフランの調製

段階 A

10

2 - (n - ブチル) - 3 - カルボキシ - 5 - ニトロベンゾフラン 1 3 3 g を、攪拌しながら無水雰囲気下でクロロベンゼン 4 0 0 g を含む反応容器に入れる。

【 0 0 5 2 】

該混合物の温度を約 8 0 温度にした後、塩化チオニル 1 0 8 g を約 2 0 分かけて添加し、次に該反応媒体の温度を攪拌しながら約 8 0 に 9 時間維持する。

【 0 0 5 3 】

余分の塩化チオニル及びクロロベンゼンの一部は、蒸留容器の温度を 8 0 より高くしないで真空下で蒸留される。

【 0 0 5 4 】

混合物 1 5 0 g を蒸留した後、酸塩化物の溶液 (約 3 6 0 g) を冷却して、以下の段階で使用する。

20

【 0 0 5 5 】

段階 B

クロロベンゼン 3 5 0 g 及び塩化アルミニウム 8 0 g を他の反応容器に導入し、次に約 0 の温度に冷却する。

【 0 0 5 6 】

アニソール 6 1 g をこの温度で 1 5 分間かけて添加し、次に段階 A の酸塩化物溶液を、反応媒体の温度を 5 未満に維持しながら約 1 時間かけて添加する。

【 0 0 5 7 】

該温度は、約 1 時間かけて約 2 0 まで上昇させる。

30

【 0 0 5 8 】

周囲温度で 3 時間攪拌した後、2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 1 7 1 g 及び 2 - (n - ブチル) - 3 - (2 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 4 g の形成を、外部校正を装備した H P L C (高速液体クロマトグラフィー) によって定量的に測定する。

【 0 0 5 9 】

段階 C

クロロベンゼン 6 8 0 g 及び塩化アルミニウム 1 2 0 g を添加し、反応媒体を 6 0 で 7 時間加熱する。

【 0 0 6 0 】

40

該媒体をその後水 4 0 0 g で加水分解する。沈降による分離は、約 6 0 の温度で行われ、有機相は 6 0 で水 6 0 0 g で 3 回抽出する。

【 0 0 6 1 】

得られた有機相は減圧下において 6 0 で共沸蒸留することによって乾燥させる。

【 0 0 6 2 】

該媒体を周囲温度まで冷却し、次に 3 で 2 時間維持する。

【 0 0 6 3 】

固形生成物を濾過し、次にクロロベンゼン 3 6 0 g で洗浄する。

【 0 0 6 4 】

減圧下で一定の重量になるまで乾燥した後、2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキ

50

シベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 138.5 g が灰色味を帯びたベージュ色の固形物の形態で得られ、酸滴定によって99.5%と測定された。

^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.8 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、3H) ; δ 1.3 (s、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2H) ; δ 1.7 (q、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2H) ; δ 2.8 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2H) ; δ 5.5 (s、1H) ; δ 7.7 及び 6.9 (AB系、 $J_{AB} = 7 \text{ Hz}$ 、4H) ; δ 7.5 (d、 $J = 9 \text{ Hz}$ 、1H) ; δ 8.15 (dd、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、 $J = 9 \text{ Hz}$ 、1H) ; δ 8.26 (d、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、1H)

2 - (n - ブチル) - 3 - カルボキシ - 5 - ニトロベンゾフランの調製

開始物質 2 - (n - ブチル) - 3 - カルボキシ - 5 - ニトロベンゾフランは、以下の方法で調製することができる。

【0065】

3 - (1 - ヒドロキシベンチリデン) - 5 - ニトロ - 3H - ベンゾフラン - 2 - オン 263 g、酢酸 480 g 及び 90% 濃硫酸 190 g を 3 首丸底フラスコに入れる。

【0066】

該混合物は、攪拌しながら、内部温度約 127 ~ 128 で 2 時間還流させる。

【0067】

該反応媒体は、約 10 まで冷却し、次に沈殿を濾過する。

【0068】

得られた固形物を酢酸 10 g、次いで水 300 g で洗浄する。

【0069】

乾燥後、ベージュ色の生成物 202.5 g が得られ、酸滴定によってその生成物は 99% であると測定された。

融点 : 207 (DSC、Mettler 2673、3 / 分)

^1H NMR (d_6 - DMSO) : δ 0.90 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、3H) ; δ 1.30 (m、2H) ; δ 1.70 (m、2H) ; δ 3.19 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2H) ; δ 7.83 (d、 $J = 9 \text{ Hz}$ 、1H) ; δ 8.20 (dd、 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 、 $J = 9 \text{ Hz}$ 、1H) ; δ 8.66 (d、 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 、1H)。

【実施例 2】

【0070】

2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフランの調製

段階 A

2 - (n - ブチル) - 3 - カルボキシ - 5 - ニトロベンゾフラン 56 g を、攪拌しながら無水雰囲気下でアニソール 116 g を含む反応容器に入れる。

【0071】

該混合物を約 80 の温度にした後、塩化チオニル 28 g を約 20 分かけて添加し、次に攪拌しながら該反応媒体の温度を約 80 に 3 時間維持する。

【0072】

余分の塩化チオニル及びアニソールの一部は、蒸留容器の温度を 80 より高くすることなく減圧下で蒸留される。

【0073】

混合物 6 g を蒸留した後、酸塩化物の溶液 (約 170 g) を冷却する。

【0074】

段階 B

アニソール 80 g を他の反応容器に導入し、約 0 で冷却を実施し、次に塩化アルミニウム 34 g を添加し、0 に冷却した前記酸塩化物を攪拌しながら、反応媒体の温度が 5 を超えないように約 1 時間かけて添加し、次に該反応媒体を周囲温度まで戻す。

【0075】

この温度で 1 時間攪拌した後、2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 71 g 及び 2 - (n - ブチル) - 3 - (2 - メトキシベンゾイ

10

20

30

40

50

ル) - 5 - ニトロベンゾフラン 2.4 g の形成を、外部較正を装備した H P L C (高速液体クロマトグラフィー) によって定量的に測定する。

【 0 0 7 6 】

段階 C

該反応媒体の温度を 6 5 未満に維持するために、該懸濁液を水銀柱 4 0 m m で蒸留する。アニソール 1 3 0 g を蒸留した後、残渣をクロロベンゼン 5 5 0 g に溶解し、次に塩化アルミニウム 6 9 g を添加し、攪拌しながら該反応媒体の温度を約 6 0 にする。

【 0 0 7 7 】

7 時間この温度にした後、温度を約 6 0 に維持しながら該媒体を水 1 7 0 g で加水分解し、次に沈降によって分離した後、有機相を約 6 0 の温度で水 2 5 0 g によって 3 回洗淨する。

10

【 0 0 7 8 】

得られた有機相の H P L C 分析は、2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 6 6 . 4 g 及び 2 - (n - ブチル) - 3 - (2 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 2 . 3 g の形成を示唆する。

【 0 0 7 9 】

実施例 2 と同様の方法で処理することによって、2 - (n - ブチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン 5 3 . 8 g が回収され、その生成物は酸滴定によって 9 9 . 4 % と測定された。

【 実施例 3 】

20

【 0 0 8 0 】

2 - (n - ブチル) - 3 - クロロカルボニル - 5 - ニトロベンゾフランの調製

2 - (n - ブチル) - 3 - カルボキシ - 5 - ニトロベンゾフラン 1 3 3 g を攪拌しながら、無水雰囲気下で、クロロベンゼン 4 0 0 g を含む反応容器に入れる。

【 0 0 8 1 】

該混合物の温度を約 8 0 にした後、塩化チオニル 1 0 8 g を約 2 0 分かけて添加し、次に攪拌しながら該反応媒体の温度を約 8 0 に 9 時間維持する。

【 0 0 8 2 】

余分な塩化チオニル及びクロロベンゼンの一部は、蒸留容器の温度が 8 0 を超えないように真空下で蒸留される。

30

【 0 0 8 3 】

混合物 1 5 0 g を蒸留した後、酸塩化物の溶液 (約 3 6 0 g) を冷却する。

【 0 0 8 4 】

n - ヘプタン 8 5 0 g を攪拌しながら添加し、該反応混合物を 0 で 1 時間冷却する。得られた沈殿物を濾過し、n - ヘプタン 1 リットルで洗淨し、次に水分を除去した真空下で乾燥させる。

【 0 0 8 5 】

予定した酸塩化物 8 5 g が得られる。

融点 : 6 6 . 2 (D S C 、 M e t t l e r 2 6 7 3 , 5 / 分) 。

¹ H N M R (C D C l ₃) : δ 0 . 9 5 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 3 H) ; δ 1 . 4 5 (m 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) ; δ 1 . 8 (m 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) ; δ 3 . 2 3 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 2 H) ; δ 7 . 6 (d 、 J = 9 . 1 H z 、 1 H) ; δ 8 . 3 (d d 、 J 1 = 9 . 1 H z 、 J 2 = 2 . 3 H z 、 1 H) ; δ 9 . 0 (d 、 J = 2 . 3 H z 、 1 H) 。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 モルダク, フランソワーズ
フランス国、エフ - 6 0 3 5 0 ・ トロスリー - ブルイーユ、リュ・アンリ・マサン、17
- (72)発明者 ピロン, ジエローム
フランス国、エフ - 6 0 1 5 0 ・ ジャンビル、リュ・デ・ビュット、13

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特開平03 - 169874 (JP, A)
特開平02 - 042073 (JP, A)
特開平06 - 184132 (JP, A)
特開平04 - 316554 (JP, A)
特開2001 - 233870 (JP, A)
特表2002 - 514636 (JP, A)
特表平10 - 504297 (JP, A)
米国特許第03983245 (US, A)
特開昭52 - 053851 (JP, A)
特開昭49 - 069658 (JP, A)
特開昭51 - 006958 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D307/00-307/94
CAplus/REGISTRY(STN)