

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4209137号
(P4209137)

(45) 発行日 平成21年1月14日 (2009. 1. 14)

(24) 登録日 平成20年10月31日 (2008. 10. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/54 (2006. 01)

C O 7 D 333/54

C O 7 D 333/62 (2006. 01)

C O 7 D 333/62

C O 7 D 333/64 (2006. 01)

C O 7 D 333/64

C O 7 D 333/68 (2006. 01)

C O 7 D 333/68

請求項の数 3 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2002-167355 (P2002-167355)
(22) 出願日 平成14年6月7日 (2002. 6. 7)
(65) 公開番号 特開2003-55371 (P2003-55371A)
(43) 公開日 平成15年2月26日 (2003. 2. 26)
審査請求日 平成16年11月17日 (2004. 11. 17)
(31) 優先権主張番号 特願2001-174230 (P2001-174230)
(32) 優先日 平成13年6月8日 (2001. 6. 8)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地
(72) 発明者 松田 英樹
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 - 2 8 株
式会社クラレ内
(72) 発明者 鳥原 正浩
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 - 2 8 株
式会社クラレ内
(72) 発明者 玉井 洋進
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 - 2 8 株
式会社クラレ内

審査官 安藤 倫世

最終頁に続く

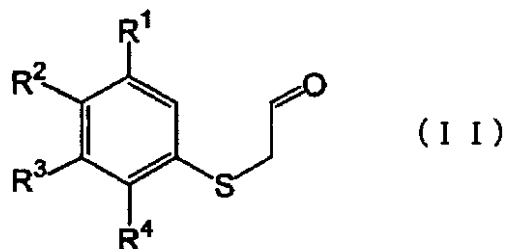
(54) 【発明の名称】 ベンゾチオフェン類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I I)

【化 1】

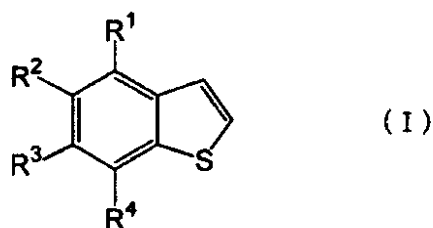


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 8 の鎖状アルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、アルキル部分として炭素数 1 から 6 のアルキル基を有しかつアリール部分として炭素数 6 から 10 のアリール基を有するアラルキル基、炭素数 1 から 8 の鎖状アルコキシル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 6 から 10 のアリールオキシ基、またはアルキル部分として炭素数 1 から 6 のアルキル基を有しかつアリール部分として炭素数 6 から 10 のアリール基を有するアラルキルオキシ基を表す。]

で示されるアリールチオアセトアルデヒドを該アリールチオアセトアルデヒドに対して 0

． 0 1 から 0 . 3 倍モルのリン酸系化合物の存在下に環化させ、一般式 (I)

【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりである。)

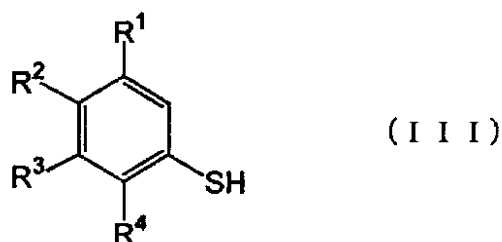
10

で示されるベンゾチオフェン類を製造する製造方法において、反応に伴い生成する水を反応系外に除去しながら環化させることを特徴とする該製造方法。

【請求項 2】

一般式 (I I I)

【化 3】



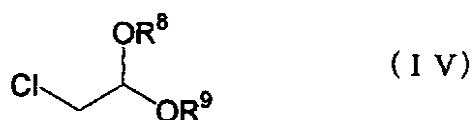
20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 8 の鎖状アルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 6 から 10 のアリール基、アルキル部分として炭素数 1 から 6 のアルキル基を有しかつアリール部分として炭素数 6 から 10 のアリール基を有するアラルキル基、炭素数 1 から 8 の鎖状アルコキシ基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 6 から 10 のアリールオキシ基、またはアルキル部分として炭素数 1 から 6 のアルキル基を有しかつアリール部分として炭素数 6 から 10 のアリール基を有するアラルキルオキシ基を表す。]

で示されるアリールチオールを、塩基の存在下、一般式 (I V)

30

【化 4】

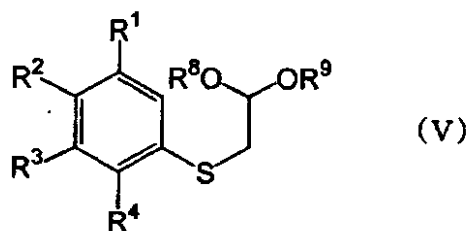


(式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ炭素数 1 から 8 の鎖状アルキル基または炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基を表すか、または一緒になって炭素数 2 ~ 6 の鎖状アルキレン基を表す。)

で示されるクロロアセトアルデヒドアセタールと反応させることにより一般式 (V)

40

【化 5】



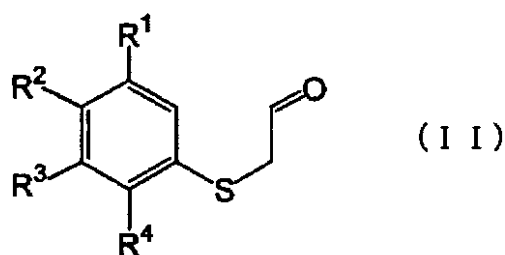
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 および R^9 は前記定義のとおりである。)

で示されるアリールチオアセトアルデヒドアセタールを得、得られたアリールチオアセト

50

アルデヒドアセタールを酸性条件下で加水分解して一般式 (I I)

【化 6】

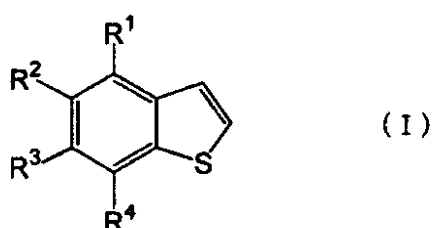


10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりである。)

で示されるアリールチオアセトアルデヒドを得、得られたアリールチオアセトアルデヒドを該アリールチオアセトアルデヒドに対して 0.01 から 0.3 倍モルのリン酸系化合物の存在下に環化させ、一般式 (I)

【化 7】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりである。)

で示されるベンゾチオフエン類を製造する製造方法において、反応に伴い生成する水を反応系外に除去しながら環化させることを特徴とする該製造方法。

【請求項 3】

リン酸系化合物が、オルトリン酸、ピロリン酸、メタリン酸、ホスホン酸およびホスフィン酸からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 または請求項 2 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はベンゾチオフエン類の製造方法に関する。本発明により得られるベンゾチオフエン類は、例えばアルツハイマー病薬として有用な 5 - 置換ベンゾチオフエン類の合成中間体として有用である (ヨーロッパ特許第 3 8 3 2 8 1 号明細書参照)。

【0002】

【従来の技術】

従来、ベンゾチオフエン類の製造方法として、▲1▼アリールチオアセトアルデヒドジエチルアセタールを、塩化亜鉛で修飾されたモンモリロナイトの存在下に環化させる方法 [ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、60 巻、1936 頁 (1995 年) 参照]、▲2▼3 - メトキシフェニルチオアセトアルデヒドジエチルアセタールを、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の存在下に環化させる方法 [ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、32 巻、2548 頁 (1989 年) 参照]、▲3▼アリールチオアセトアルデヒドジメチルアセタールを、約 2 質量倍のポリリン酸の存在下に環化させる方法 [ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、25 巻、1271 頁 (1988 年) 参照]、▲4▼減圧条件下で、ポリリン酸中またはオルトリン酸と五酸化リンの混合物中にアリールチオアセトアルデヒドを滴下し、生成したベンゾチオフエン類を留出させる方法 (ヨーロッパ特許第 5 5 6 6 8 0 号明細書参照) などが知られている。

40

50

【 0 0 0 3 】

【 発明が解決しようとする課題 】

上記 ▲ 1 ▼ の方法は、ベンゾチオフェン類を高収率（ 8 0 % 以上 ）で得るには高温条件下（ 2 0 0 以上 ）で反応を行なわなければならないという問題点を有する。上記 ▲ 2 ▼ の方法は、腐蝕性が強い三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を使用するという問題点を有する。上記 ▲ 3 ▼ の方法は、粘性が高く、取扱いが困難なポリリン酸を原料に対して約 2 質量倍使用しているため、処理工程が煩雑なリン化合物を含有する廃液が大量に発生するという問題点を有する。上記 ▲ 4 ▼ の方法は、原料として用いるアリールチオアセトアルデヒドが反応条件下で分解して対応するアリールチオールが生成し、選択性が低下するため収率が低いという問題点を有する。したがって、これらの方法は、いずれもベンゾチオフェン類の工業的に有利な製造方法とは言い難い。

10

【 0 0 0 4 】

しかして、本発明の目的は、ベンゾチオフェン類を、温和な条件下で、収率よく、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

【 0 0 0 5 】

【 課題を解決するための手段 】

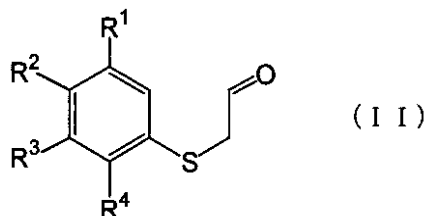
本発明によれば、上記の目的は、

（ 1 ）一般式（ I I ）

【 0 0 0 6 】

【 化 1 2 】

20



【 0 0 0 7 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、一般式 $R^5 R^6 N -$ （式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を表す。）で示される基または一般式 $R^7 CONH -$ （式中、 R^7 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。）で示される基を表す。]

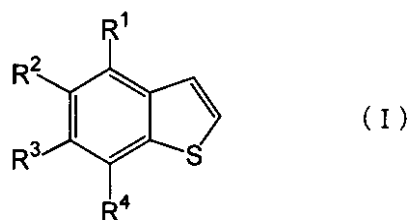
30

で示されるアリールチオアセトアルデヒド [以下、アリールチオアセトアルデヒド（ I I ）と称する] を該アリールチオアセトアルデヒド（ I I ）に対して等モル未満のリン酸系化合物の存在下に環化させることを特徴とする一般式（ I ）

40

【 0 0 0 8 】

【 化 1 3 】



【 0 0 0 9 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりである。)

で示されるベンゾチオフエン類〔以下、ベンゾチオフエン類(I)と称する〕の製造方法

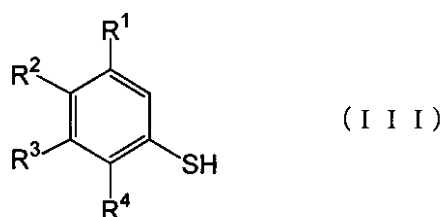
10

【 0 0 1 0 】

(2)一般式(III)

【 0 0 1 1 】

【化14】



20

【 0 0 1 2 】

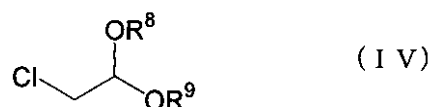
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりである。)

で示されるアリールチオール〔以下、アリールチオール(III)と称する〕を、塩基の存在下、一般式(IV)

【 0 0 1 3 】

【化15】

30



【 0 0 1 4 】

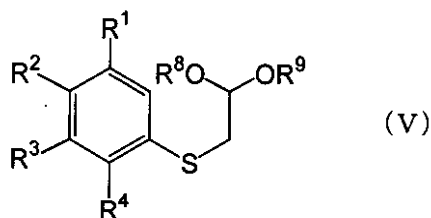
(式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表すか、または一緒になって置換基を有していてもよいアルキレン基を表す。)

で示されるクロロアセトアルデヒドアセタール〔以下、クロロアセトアルデヒドアセタール(IV)と称する〕と反応させることにより一般式(V)

40

【 0 0 1 5 】

【化16】



10

【 0 0 1 6 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 および R^9 は前記定義のとおりである。)
 で示されるアリールチオアセトアルデヒドアセタール〔以下、アリールチオアセトアルデヒドアセタール(V)と称する〕を得、得られたアリールチオアセトアルデヒドアセタール(V)を酸性条件下で加水分解してアリールチオアセトアルデヒド(II)を得、得られたアリールチオアセトアルデヒド(II)を該アリールチオアセトアルデヒド(II)に対して等モル未満のリン酸系化合物の存在下に環化させることを特徴とするベンゾチオフェン類(I)の製造方法；および

【 0 0 1 7 】

(3)アリールチオール(III)を、塩基の存在下、クロロアセトアルデヒドアセタール(IV)と反応させることによりアリールチオアセトアルデヒドアセタール(V)を得、得られたアリールチオアセトアルデヒドアセタール(V)を酸性条件下に加水分解することを特徴とするアリールチオアセトアルデヒド(II)の製造方法を提供することにより達成される。

20

【 0 0 1 8 】

【発明の実施の形態】

上記一般式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 がそれぞれ表すアルキル基としては、炭素数1～8の鎖状のアルキル基または炭素数3～6のシクロアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

30

【 0 0 2 0 】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 がそれぞれ表すアルケニル基としては、炭素数2～8のアルケニル基が好ましく、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、オクテニル基などが挙げられる。これらのアルケニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

40

【 0 0 2 1 】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 がそれぞれ表すアリール基としては、炭素数6～10のアリール基が好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、アルキル基としては、アルキル部分として炭素数1～6のアルキル基を有し、かつアリール部分として炭素数6～10のアリール基を有するものが好ましく、例えばベンジル基

50

、ナフチルメチル基などが挙げられる。これらのアリール基およびアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基などの好ましくは炭素数 1 ~ 8 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基；ニトロ基などが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ表すアルコキシル基としては、炭素数 1 ~ 8 の鎖状のアルコキシル基または炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキルオキシ基が好ましく、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。これらのアルコキシル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基；ニトロ基などが挙げられる。

【 0 0 2 3 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ表すアリールオキシ基としては、アリール部分として炭素数 6 ~ 10 のアリール基を有するものが好ましく、例えばフェニルオキシ基、ナフチルオキシ基などが挙げられ、アラルキルオキシ基としては、アルキル部分として炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有し、かつアリール部分として炭素数 6 ~ 10 のアリール基を有するものが好ましく、例えばベンジルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基などが挙げられる。これらのアリールオキシ基およびアラルキルオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基などの好ましくは炭素数 1 ~ 8 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基；ニトロ基などが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ表すアルキルカルボニル基としては、アルキル部分として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を有するものが好ましく、例えばアセチル基、プロピオニル基などが挙げられる。これらのアルキルカルボニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基；ニトロ基などが挙げられる。

【 0 0 2 5 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ表すアリールカルボニル基としては、アリール部分として炭素数 6 ~ 10 のアリール基を有するものが好ましく、例えばベンゾイル基などが挙げられ、アラルキルカルボニル基としては、アルキル部分として炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有し、かつアリール部分として炭素数 6 ~ 10 のアリール基を有するものが好ましく、例えばベンジルカルボニル基などが挙げられる。これらのアリールカルボニル基およびアラルキルカルボニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基などの好ましくは炭素数 1 ~ 8 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基；ニトロ基などが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ表すアルコキシカルボニル基としては、アルキル部分として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を有するものが好ましく、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基などが挙げられる。これらのアルコキシカルボニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

【0027】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ表すアリールオキシカルボニル基としては、アリール部分として炭素数 6 ~ 10 のアリール基を有するものが好ましく、例えばフェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基などが挙げられ、アラルキルオキシカルボニル基としては、アルキル部分として炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を有し、かつアリール部分として炭素数 6 ~ 10 のアリール基を有するものが好ましく、例えばベンジルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基などが挙げられる。これらのアリールオキシカルボニル基およびアラルキルオキシカルボニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基などの好ましくは炭素数 1 ~ 8 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

【0028】

R^8 および R^9 が一緒になって表すアルキレン基としては、炭素数 2 ~ 6 の鎖状のアルキレン基が好ましく、例えばエチレン基、トリメチレン基、2-メチルプロピレン基、2-エチルプロピレン基などが挙げられる。これらのアルキレン基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフェニル基などの好ましくは炭素数 6 ~ 10 のアリール基などが挙げられる。

【0029】

まず、アリールチオール(III)を、塩基の存在下、クロロアセトアルデヒドアセタール(IV)と反応させることによりアリールチオアセトアルデヒドアセタール(V)を得る工程(以下、これを工程aと称する)について説明する。

【0030】

クロロアセトアルデヒドアセタール(IV)の使用量は、アリールチオール(III) 1 モルに対して、0.1 ~ 10 モルの範囲が好ましく、0.8 ~ 5 モルの範囲がより好ましい。

【0031】

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミンなどの3級アミン；ピリジン、ピコリン、ルチジンなどのピリジン類などが挙げられる。これらの中でも水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドが好ましい。塩基の使用量は、アリールチオール(III) 1 モルに対して、0.1 ~ 10 モルの範囲が好ましく、0.8 ~ 5 モルの範囲がより好ましい。

【0032】

工程aは、必要に応じて、反応時間を短縮する観点から、例えば臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどの4級アンモニウム塩；ヨウ化ナトリウム

10

20

30

40

50

などの存在下に行なってもよい。これらの化合物を存在させる場合、その使用量は、アリアルチオール（ⅠⅠⅠ）１モルに対して、０．００１～１モルの範囲が好ましく、０．００５～０．３モルの範囲がより好ましい。

【００３３】

工程 a は溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素；N，N - ジメチルアセトアミド、N，N - ジエチルアセトアミド、N，N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、１，３ - ジメチルイミダゾリジン - ２ - オンなどの非プロトン性極性溶媒；ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム、トリグライムなどのエーテルなどが挙げられる。溶媒は１種類を単独で用いても２種類以上を混合して用いてもよく、これらの中でも芳香族炭化水素が好ましい。溶媒の使用量は特に制限されないが、アリアルチオール（ⅠⅠⅠ）に対して、１～１００質量倍の範囲が好ましく、３～２０質量倍の範囲がより好ましい。

10

【００３４】

工程 a における反応温度は、使用する溶媒の種類によっても異なるが、０ から反応系の還流温度の範囲が好ましい。反応は加圧状態または減圧状態で行うこともできる。また、反応時間は、反応温度によっても異なるが、３０分～２４時間の範囲内が好ましい。

20

【００３５】

工程 a の操作方法には特に制限はなく、例えばアリアルチオール（ⅠⅠⅠ）を溶媒に溶解させた溶液に、所定温度で塩基を添加し、次いでクロロアセトアルデヒドアセタール（ⅠⅤ）を加えて所定温度で攪拌することにより行うことができる。

【００３６】

工程 a で得られたアリアルチオアセトアルデヒドアセタール（Ⅴ）の反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において通常用いられている方法と同様にして行うことができる。例えば、反応混合物を室温まで冷却し、水、食塩水などで洗浄した後、濃縮し、得られた残留物を蒸留、カラムクロマトグラフィーなどにより精製する。また、得られた残留物を精製せずにそのまま後述する次工程（工程 b）の反応に供してもよい。

30

【００３７】

次に、工程 a で得られたアリアルチオアセトアルデヒドアセタール（Ⅴ）を酸性条件下で加水分解してアリアルチオアセトアルデヒド（ⅠⅠ）を得る工程（以下、これを工程 b と称する）について説明する。

【００３８】

工程 b において、酸性条件にするために用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、リン酸、p - トルエンスルホン酸、ピリジニウム - p - トルエンスルホネート、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。酸の使用量は、アリアルチオアセトアルデヒドアセタール（Ⅴ）１モルに対して、０．００１～１モルの範囲が好ましく、０．０１～０．５モルの範囲がより好ましい。

40

【００３９】

水の使用量は、特に制限されないが、アリアルチオアセトアルデヒドアセタール（Ⅴ）に対して、０．１～１００質量倍の範囲が好ましく、０．３～１０質量倍の範囲がより好ましい。

【００４０】

工程 b は溶媒の存在下に行なってもよい。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素；N，N - ジメチルアセトアミド、N，N - ジエチルアセトアミド、N，N - ジメチルホルムアミド、N - メ

50

チルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2 - オンなどの非プロトン性極性溶媒；ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム、トリグライムなどのエーテルなどが挙げられる。溶媒は1種類を単独で用いても2種類以上を混合して用いてもよく、これらの中でも芳香族炭化水素が好ましい。溶媒の使用量は特に制限されないが、アリアルチオアセトアルデヒドアセタール(V)に対して0.1 ~ 100質量倍の範囲が好ましく、0.3 ~ 10質量倍の範囲がより好ましい。

【0041】

工程bにおける反応温度は、使用する溶媒の種類によっても異なるが、0 から反応系の還流温度の範囲が好ましい。反応は加圧状態または減圧状態で行うこともできる。また、反応時間は、反応温度によっても異なるが、30分 ~ 24時間の範囲内が好ましい。

10

【0042】

工程bの操作方法には特に制限はなく、例えばアリアルチオアセトアルデヒドアセタール(V)、水、酸および必要に応じて溶媒を混合し、所定温度で攪拌することにより行うことができる。

【0043】

工程bで得られたアリアルチオアセトアルデヒド(II)の反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において通常用いられている方法と同様にして行うことができる。例えば、反応混合物を室温まで冷却し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水などで洗浄した後、濃縮し、得られた残留物を蒸留、カラムクロマトグラフィーなどにより精製する。また、得られた残留物を精製せずにそのまま後述する次工程(工程c)の反応に供してもよい。

20

【0044】

次に、工程bで得られたアリアルチオアセトアルデヒド(II)を、該アリアルチオアセトアルデヒド(II)に対して等モル未満のリン酸系化合物の存在下に環化させてベンゾチオフェン類(I)を得る工程(以下、これを工程cと称する)について説明する。

【0045】

リン酸系化合物としては、例えばオルトリン酸、ピロリン酸、メタリン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸などが挙げられ、これらの中でもオルトリン酸が好ましい。リン酸系化合物の使用量は、アリアルチオアセトアルデヒド(II)に対して等モル未満の量である。特に、その使用量が多くなれば、リン化合物を含有する廃液が有意の量で生成ようになる観点から、アリアルチオアセトアルデヒド(II)に対して0.01 ~ 0.3倍モルの範囲が好ましい。

30

【0046】

工程cは溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素などが挙げられる。溶媒は1種類を単独で用いても2種類以上を混合して用いてもよく、これらの中でも芳香族炭化水素が好ましい。溶媒の使用量は特に制限されないが、アリアルチオアセトアルデヒド(II)に対して、1 ~ 100質量倍の範囲が好ましく、2 ~ 20質量倍の範囲がより好ましい。

40

【0047】

工程cにおける反応温度は、使用する溶媒の種類によっても異なるが、0 から反応系の還流温度の範囲が好ましい。反応は加圧状態または減圧状態で行うこともできる。また、反応時間は、反応温度によっても異なるが、30分 ~ 24時間の範囲内が好ましい。

【0048】

工程cは、例えば、アリアルチオアセトアルデヒド(II)、リン酸系化合物および必要に応じて溶媒を混合し、所定温度で攪拌することにより行うことができる。反応の進行に伴い水が生成するが、好ましくは該水を反応系外に除去しながら反応を行うことにより、

50

収率よくベンゾチオフエン類 (I) を得ることができる。水を除去する方法は特に制限されないが、例えば、工程 c において、水と共沸する溶媒を使用し、反応に伴い生成する水を該溶媒との共沸により留去しながら反応を行う方法などが挙げられる。また、工程 c の反応系内にモレキュラーシーブスなどの反応に悪影響を及ぼさない脱水剤を共存させておいてもよい。

【0049】

工程 c で得られたベンゾチオフエン類 (I) の反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において通常用いられている方法と同様にして行うことができる。例えば、反応混合物を室温まで冷却し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水などで洗浄した後、濃縮し、得られた残留物を蒸留、カラムクロマトグラフィーなどにより精製する。

10

【0050】

本発明の方法で原料として用いるアリールチオール (III)、例えば p - トルエンチオールは、工業的に生産され、市販されており、容易に入手することができる。

【0051】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

【0052】

実施例 1

(a) 蒸留装置、滴下ロート、温度計およびマグネチックスターラを備えた内容積 200 ml の 3 口フラスコに、p - トルエンチオール 8.68 g (70.0 mmol) およびキシレン 40 ml を入れ、28 質量% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 14.85 g (77.0 mmol) を内温 30 以下に保ちながらゆっくり滴下した。得られた混合液にクロロアセトアルデヒドジメチルアセタール 10.46 g (84.0 mmol) を加えた後、反応混合物を 110 に昇温して攪拌し、メタノールを反応系から留去しながら 6 時間加熱した。得られた反応混合物を 20 まで冷却し、水 20 ml を添加して有機層と水層を分液した。得られた有機層を食塩水 20 ml で洗浄し、濃縮して 16.01 g の粗生成物を得た。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタールが 14.31 g (p - トルエンチオール基準で収率 96%) 生成していた。すなわち、粗生成物中の 4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタールの純度は 89.4% である。

20

30

【0053】

(b) 冷却管、温度計およびマグネチックスターラを備えた内容積 200 ml の 3 口フラスコに、上記 (a) で得られた純度 89.4% の 4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタール 16.01 g (67.5 mmol)、水 65.34 g および濃硫酸 0.66 g (6.8 mmol) を入れ、70 で 8 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物を 20 まで冷却し、キシレン 25 ml で抽出した。抽出液を 2 質量% 炭酸水素ナトリウム水溶液 25 ml で洗浄し、濃縮して 12.17 g の粗生成物を得た。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドが 10.38 g (4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタール基準で収率 93%) 生成していた。この粗生成物を減圧蒸留することにより、純度 95.0% の 4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒド 9.98 g (4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタール基準で収率 85%) を得た。

40

【0054】

(c) 滴下ロート、温度計、ディーンシュターク型水分定量受器、冷却管およびマグネチックスターラを備えた内容積 100 ml の 3 口フラスコに、85 質量% オルトリン酸 0.23 g (2.0 mmol) およびキシレン 30 ml を入れ、130 に加熱して還流させた。この混合液に、上記 (b) で得られた純度 95.0% の 4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒド 3.49 g (20.0 mmol) をキシレン 10 ml に溶解させた溶液を 5 時間かけて滴下し、生成する水を反応系から留去しながら、滴下終了後、さらに 2 時間加

50

熱還流したところ、4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドは完全に消費された。得られた反応混合物を20℃まで冷却し、水10mlを添加した後、キシレンで抽出した(10ml×2)。得られた抽出液を2質量%炭酸水素ナトリウム水溶液10mlで洗浄し、濃縮して3.34gの粗生成物を得た。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、5 - メチルベンゾチオフエンが2.74g(4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒド基準で収率93%)生成していた。

【0055】

実施例2

(a) 蒸留装置、滴下ロート、温度計およびマグネチックスターラを備えた内容積200mlの3口フラスコに、p - トルエンチオール8.68g(70.0mmol)およびトルエン40mlを入れ、28質量%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液14.85g(77.0mmol)を内温30℃以下に保ちながらゆっくり滴下した。得られた混合液にクロロアセトアルデヒドジメチルアセタール10.46g(84.0mmol)を加え、続いてヨウ化テトラブチルアンモニウム0.26g(0.7mmol)を添加した後、反応混合物を110℃に昇温して攪拌し、メタノールを反応系外に留去しながら1時間加熱還流した。得られた反応混合物を20℃まで冷却し、水20mlを添加して有機層と水層を分液した。得られた有機層を食塩水20mlで洗浄し、濃縮して16.12gの粗生成物を得た。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタールが14.41g(p - トルエンチオール基準で収率97%)生成していた。すなわち、粗生成物中の4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタールの純度は89.4%である。

【0056】

(b) 冷却管、温度計およびマグネチックスターラを備えた内容積200mlの3口フラスコに、上記(a)で得られた純度89.4%の4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタール16.12g(68.0mmol)、水67.33gおよび濃硫酸0.67g(6.8mmol)を入れ、70℃で8時間加熱攪拌した。得られた反応混合物を20℃まで冷却し、トルエン25mlで抽出した。抽出液を2質量%炭酸水素ナトリウム水溶液25mlで洗浄し、濃縮して12.17gの粗生成物を得た。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドが10.38g(4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドジメチルアセタール基準で収率92%)生成していた。すなわち、粗生成物中の4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドの純度は85.3%である。

【0057】

(c) 滴下ロート、温度計、ディーンシュターク型水分定量受器、冷却管およびマグネチックスターラを備えた内容積100mlの3口フラスコに、85質量%オルトリン酸0.23g(2.0mmol)およびキシレン35mlを入れ、130℃に加熱して還流させた。この混合液に、上記(b)で得られた純度85.3%の4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒド3.89g(20.0mmol)をキシレン5mlに溶解させた溶液を添加し、生成する水を反応系から除去しながら4時間加熱還流したところ、4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒドは完全に消費された。得られた反応混合物を20℃まで冷却し、水10mlを添加した後、キシレンで抽出した(10ml×2)。得られた抽出液を2質量%炭酸水素ナトリウム水溶液10mlで洗浄し、濃縮して3.53gの粗生成物を得た。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、5 - メチルベンゾチオフエンが2.39g(4 - メチルフェニルチオアセトアルデヒド基準で収率81%)生成していた。

【0058】

実施例3～6

実施例2において、p - トルエンチオールに代えて、ベンゼン環上の置換基の異なるアリールチオール(III)を用いた以外は実施例2と同様にして対応するベンゾチオフエン類(I)を合成した。その結果を表1に示す。実施例5の工程cでは、6 - メトキシベン

ゾチオフエンと4-メトキシベンゾチオフエンの3対1(質量比)の混合物が得られた(収率52%は両者の合計収率を表す)。

【0059】

【表1】

実施例	アリールチオール (III)				工程 a 収率(%)	工程 b 収率(%)	工程 c 収率(%)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
3	H	Cl	H	H	97	93	85
4	H	COOCH ₃	H	H	84	85	42
5	H	H	OCH ₃	H	86	87	52
6	H	H	H	CH ₃	98	98	85

10

【0060】

【発明の効果】

本発明によれば、ベンゾチオフエン類(I)を、温和な条件下で、収率よく、工業的に有利に製造することができる。

フロントページの続き

(56)参考文献 フィンランド国特許発明第00059599(FI, B)

国際公開第98/003501(WO, A1)

特表2000-505815(JP, A)

特開昭55-143935(JP, A)

国際公開第01/021606(WO, A1)

Jan Larsen, Thiaheterohelices 2. Synthesis of Alkylated Thiaheterohelices, Acta Chem. Scand., 1996年, 50/1, 77-82

M. Marcel Delepine, Method for the preparation of 2-alkyl- or 2-arylbenzothiophenes, Compt. Rend., 1963年, 257, 459-460

Patrick A. Ple, Synthesis of substituted Benzo[b]thiophenes by Acid-Catalization of Thiophenylacetals and Ketones, J. Heterocycl. Chem., 1988年, 25, 1271-1272

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 333/00

CA(STN)

REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)

WPIDS(STN)