

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5763313号  
(P5763313)

(45) 発行日 平成27年8月12日(2015.8.12)

(24) 登録日 平成27年6月19日(2015.6.19)

(51) Int.Cl.

C07D 333/56 (2006.01)

F 1

C07D 333/56

請求項の数 4 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2010-196365 (P2010-196365)	(73) 特許権者	000003698
(22) 出願日	平成22年9月2日(2010.9.2)		富山化学工業株式会社
(65) 公開番号	特開2011-74073 (P2011-74073A)		東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
(43) 公開日	平成23年4月14日(2011.4.14)	(72) 発明者	草薙 孝彦
審査請求日	平成25年8月22日(2013.8.22)		富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山
(31) 優先権主張番号	特願2009-203634 (P2009-203634)		化学工業株式会社 富山事業所内
(32) 優先日	平成21年9月3日(2009.9.3)	(72) 発明者	中村 尚徳
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山
前置審査			化学工業株式会社 富山事業所内
		審査官	清水 紀子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの製造法

(57) 【特許請求の範囲】

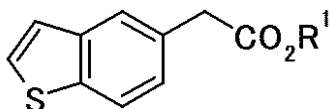
【請求項 1】

(1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) 酢酸またはその塩を、酸触媒またはハロゲン化剤の存在下、一般式

【化 1】

「式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルアルキル基を示す。」で表されるアルコールと反応し、一般式

【化 2】

「式中、 $R^1$  は、前記と同様の意味を有する。」で表される化合物を得た後、水素化ホウ素リチウムによる還元反応に付すことを特徴とする、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの製造法。

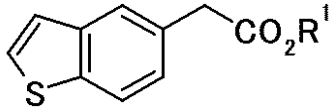
【請求項 2】

一般式

10

20

## 【化 3】



「式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルアルキル基を示す。」で表される化合物を、水素化ホウ素リチウムによる還元反応に付すことを特徴とする、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの製造法。

## 【請求項 3】

還元反応が、ハロゲン化金属塩の存在下、水素化ホウ素リチウムによる還元反応に代り、水素化ホウ素カリウムによる還元反応である請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の製造法。

10

## 【請求項 4】

ハロゲン化金属塩が、塩化リチウムまたは塩化マグネシウムである請求項 3 に記載の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬品の製造中間体として重要な 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの新規製造法に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールは、医薬品の製造中間体として重要な化合物である。たとえば、神経変性疾患治療薬として開発されている 1 - (3 - (2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エトキシ) プロピル) - 3 - アゼチジノール = マレイン酸塩は、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールから製造される (特許文献 1、2)。

2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの工業的な製造法として、たとえば、5 - プロモベンゾチオフェンをパラジウム触媒存在下、マロン酸誘導体とカップリング反応した後、加水分解して (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) 酢酸とし、水素化ホウ素アルカリ金属存在下、プロトン酸を添加して還元する方法 (特許文献 1) が報告されている。

30

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0003】

【特許文献 1】国際公開第 2006 / 104088 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 03 / 035647 号パンフレット

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

さらに優れた 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの工業的な製造法が、強く望まれている。

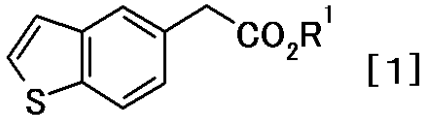
40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

このような状況下において、本発明者らは鋭意検討を行った結果、(1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) 酢酸またはその塩をエステル化し、一般式 [ 1 ]

## 【化1】



「式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルアルキル基を示す。」で表される化合物を得た後、水素化ホウ素錯化合物による還元反応に付すことにより、副生成物が少なく、爆発性の高い水素ガスをほとんど発生させずに、高収率で高純度の 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールを製造できることを見出し、本発明を完成させた。

10

## 【発明の効果】

## 【0006】

本発明の製造法は、(1) 生成率が高い、(2) 副生成物が少ない、(3) 爆発性の高い水素ガスがほとんど発生しない、(4) 収率が高い、(5) 純度が高い、(6) 反応の後処理が簡便である、などの特長を有している。すなわち、本発明の製造法は、人体に対して安全で、環境負荷が少なく、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの製造法として有用である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0007】

以下、本発明を詳細に説明する。

20

本明細書において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味する。

アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシルなどの直鎖状または分枝鎖状の  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。

シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。

アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチルなどの  $ArC_{1-6}$  アルキル基を意味する。

アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびイソペンチルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状の  $C_{1-6}$  アルキルオキシ基を意味する。

30

アリール基とは、たとえば、フェニルおよびナフチル基などの基を意味する。

## 【0008】

$R^1$  のアルキル、シクロアルキルおよびアルアルキル基は、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基およびアリール基などから選ばれる 1 つ以上の基で置換されていてもよい。

## 【0009】

本発明において、好ましい製造法としては、以下の方法が挙げられる。

40

## 【0010】

酸触媒が、硫酸である方法が好ましい。

ハロゲン化剤が、塩化チオニルである方法が好ましい。

$R^1$  が、アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキル基である化合物を用いる方法が好ましく、メチル基、エチル基またはプロピル基である化合物を用いる方法がより好ましい。

水素化ホウ素錯化合物が、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素カルシウムである方法が好ましく、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムである方法がより好ましい。

水素化ホウ素カリウムおよび水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、ハロゲン化金属塩

50

を用いる方法が好ましく、ハロゲン化金属塩として塩化リチウムまたは塩化マグネシウムを用いる方法がより好ましい。

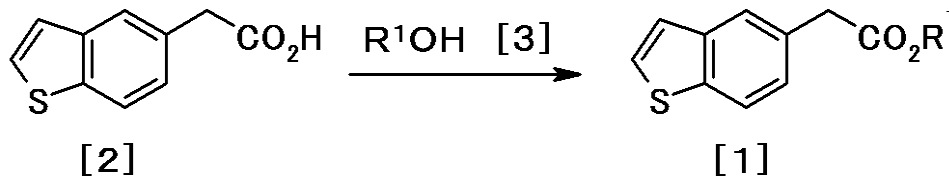
水素化ホウ素錯化合物が、水素化ホウ素リチウムである方法がより好ましい。

【0011】

次に、本発明の製造方法について説明する。

【0012】

[第一工程]



10

「式中、 $R^1$  は、前記と同様の意味を有する。」

【0013】

一般式 [1] の化合物は、式 [2] の化合物またはその塩を、酸触媒またはハロゲン化剤の存在下、一般式 [3] で表されるアルコールと反応することにより製造することができる。

この反応に使用される酸としては、たとえば、塩酸、硫酸、塩化水素および臭化水素などの無機酸；ならびにメタンスルホン酸および *p*-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸などが挙げられる。好ましい酸としては、無機酸が挙げられ、硫酸および塩化水素がより好ましく、硫酸がさらに好ましい。

20

酸の使用量は、式 [2] の化合物またはその塩に対して0.0001倍モル以上用いればよく、好ましくは、0.01~0.1倍モルである。

この反応に使用されるハロゲン化剤としては、たとえば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、臭化チオニルおよび塩化オキサリルなどが挙げられ、塩化チオニルが好ましい。

ハロゲン化剤の使用量は、ハロゲン化剤の種類により異なるが、たとえば、塩化チオニルの場合、式 [2] の化合物またはその塩に対して0.5倍モル以上あればよく、好ましくは、1~2倍モルである。

一般式 [3] で表されるアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールおよびペンタノールなどの直鎖アルキルアルコール類；イソブチルアルコールなどの分枝鎖アルキルアルコール類；メトキシエタノール、クロロエタノールおよびシクロヘキサエタノールなどの置換アルキルアルコール類；シクロプロピルアルコールおよびシクロブチルアルコールなどのシクロアルキルアルコール類；ならびにベンジルアルコールおよびフェネチルアルコールなどのアルキルアルコール類などが挙げられる。好ましいアルコールとしては直鎖アルキルアルコール類が挙げられ、メタノール、エタノール、プロパノールおよびブタノールがより好ましい。

30

アルコールの使用量は、式 [2] の化合物またはその塩に対して1倍モル以上用いればよく、好ましくは、溶媒としての機能をもたせるため0.5~10倍量 (v/w)、より好ましくは、0.5~5倍量 (v/w) である。

40

【0014】

酸触媒を用いる場合、脱水剤の存在下に実施することが好ましい。使用される脱水剤としては、たとえば、オルトギ酸トリメチルおよびオルトギ酸トリエチルなどのオルトギ酸エステル類；オルト酢酸トリメチルおよびオルト酢酸トリエチルなどのオルト酢酸エステル類；炭酸ジメチルおよび炭酸ジエチルなどの炭酸エステル類；モレキュラシーブなどのゼオライト類；酢酸マグネシウムなどの無水無機塩などが挙げられる。

脱水剤の使用量は、脱水剤の種類により異なるが、たとえば、オルトギ酸エステルおよびオルト酢酸エステル類の場合、式 [2] の化合物またはその塩に対して1倍モル以上用いればよく、好ましくは、1~2倍モルである。

【0015】

50

この反応は、溶媒の存在下を実施してもよい。使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタンおよびジオキサンなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

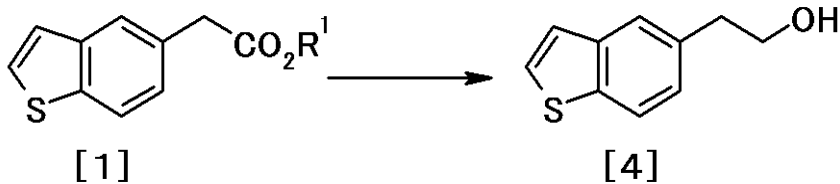
溶媒の使用量は、特に限定されないが、好ましくは、式 [ 2 ] の化合物またはその塩に対して0.5~10倍量 (v/w)、より好ましくは、0.5~3倍量 (v/w) である。

【 0 0 1 6 】

このようにして得られた一般式 [ 1 ] の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

【 0 0 1 7 】

[ 第二工程 ]



「式中、R<sup>1</sup> は、前記と同様の意味を有する。」

【 0 0 1 8 】

式 [ 4 ] の化合物は、一般式 [ 1 ] の化合物を水素化ホウ素錯化合物による還元反応に付すことにより製造することができる。

この反応は、通常、溶媒の存在下を実施され、使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、ビス ( 2 - メトキシエチル ) エーテルおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノールおよびブタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ならびに水などが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類および芳香族炭化水素類の混合溶媒が挙げられ、テトラヒドロフランおよびトルエンの混合溶媒がより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、好ましくは、一般式 [ 1 ] の化合物に対して1~20倍量 (v/w)、より好ましくは、2~10倍量 (v/w) である。

【 0 0 1 9 】

この反応で使用される水素化ホウ素錯化合物としては、たとえば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ホウ素カリウムなどの水素化ホウ素アルカリ金属；ならびに水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素アルカリ土類金属などが挙げられる。

好ましい水素化ホウ素錯化合物としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムおよび水素化ホウ素カルシウムが挙げられ、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ホウ素カリウムがより好ましい。

水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ホウ素カリウムを用いる場合、ハロゲン化金属塩の存在下を実施する方が好ましい。

ハロゲン化金属塩としては、たとえば、塩化リチウムおよび臭化リチウムなどのリチウム塩；塩化マグネシウムおよび臭化マグネシウムなどのマグネシウム塩；塩化カルシウムおよび臭化カルシウムなどのカルシウム塩；ならびに塩化亜鉛および臭化亜鉛などの亜鉛塩などが挙げられる。

好ましいハロゲン化金属塩としては、塩化リチウム、塩化マグネシウムおよび塩化カルシウムが挙げられ、塩化リチウムおよび塩化マグネシウムがより好ましい。

ハロゲン化金属塩を用いない場合、水素化ホウ素錯化合物として水素化ホウ素リチウムを用いることが好ましい。

水素化ホウ素錯化合物およびハロゲン化金属塩の使用量は、一般式 [ 1 ] の化合物に対して0.5倍モル以上用いればよく、好ましくは、0.6~10倍モル、より好ましくは、0.6~1.2倍モルである。

【 0 0 2 0 】

反応温度は、特に限定されないが、-20~150 であればよく、0~80 が好ましい。

反応時間は、特に限定されないが、10分間~50時間であればよく、1~20時間が好ましい

【 0 0 2 1 】

上記で述べた製造法により得られた、一般式 [ 1 ] の化合物および式 [ 4 ] の化合物は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

また、上記で述べた製造法における一般式 [ 1 ] の化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また、金属塩、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

【 0 0 2 2 】

次に、本発明の有用性を説明する。

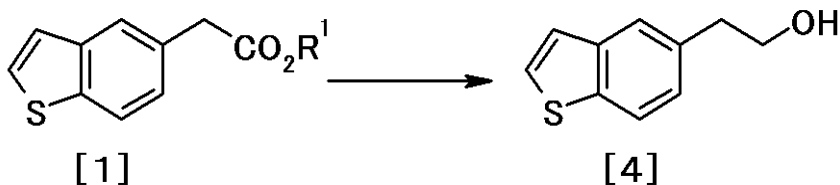
試験例および実施例で用いられる各略号は、次の意味を有する。

Et : エチル、Me : メチル、Pr : プロピル、<sup>i</sup>Pr : i s o - プロピル

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

【 0 0 2 3 】

試験例 1 第二工程の比較



【 0 0 2 4 】

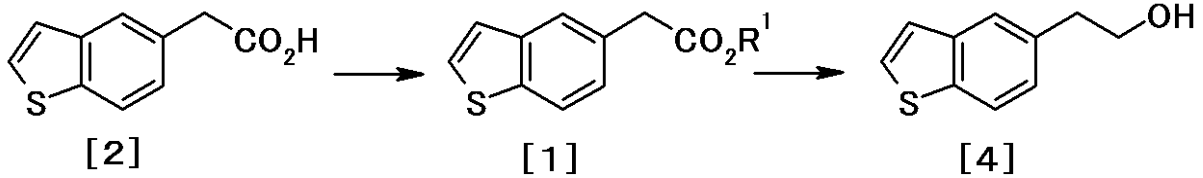
【表 1】

		実施例5	実施例10	比較例1
化合物[1]	R <sup>1</sup>	Et	Et	H
水素化ホウ素 錯化合物	使用量(倍モル)	KBH <sub>4</sub> 0.8	KBH <sub>4</sub> 1.0	NaBH <sub>4</sub> 1.5
ハロゲン化金属塩 または活性化剤	使用量(倍モル)	LiCl 0.8	MgCl <sub>2</sub> 0.5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.75
化合物[4]	収率(%)	90	91	86
	純度(HPLC面積比%)	99.0	99.5	97.2
水素ガス発生量(倍モル)		0.1	0.5	3.2

本発明の製造法を用いることにより、収率および純度が向上し、爆発性の高い水素ガスの発生量が低減した。

【 0 0 2 5 】

## 試験例2 第一工程および第二工程の比較



【0026】

【表2】

		実施例11	比較例1
化合物[1]	R <sup>1</sup>	Me	H
水素化ホウ素 錯化合物	使用量(倍モル)	LiBH <sub>4</sub> 0.6	NaBH <sub>4</sub> 1.5
活性化剤	使用量(倍モル)	—	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.75
化合物[4]	収率(%)	92	86
	純度(HPLC面積比%)	99.7	97.2
水素ガス発生量(倍モル)		0.3	3.2

10

本発明の製造法を用いることにより、収率および純度が向上し、爆発性の高い水素ガスの発生量が低減した。

【実施例】

【0027】

次に、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

30

目的物の純度は、以下の手順で求めた。

目的物を移動相に加えて溶解した。その溶解液の一部をHPLCに付し、以下の計算式で目的物の純度を求めた。

$$\text{目的物の純度(％)} = (\text{目的物のピーク面積}) / (\text{全ピーク面積}) \times 100$$

【0028】

生成率は、以下の手順で求めた。

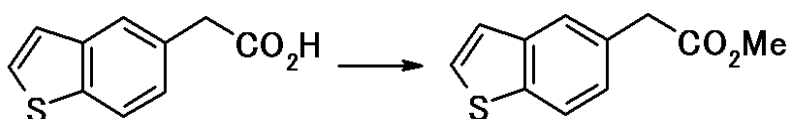
少量の反応混合物を移動相に加えて溶解した。その溶解液の一部をHPLCに付し、以下の計算式で目的物の生成率を求めた。

$$\text{目的物の生成率(％)} = (\text{目的物のピーク面積}) / (\text{全ピーク面積}) \times 100$$

【0029】

40

実施例1



(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸50.0gのトルエン25mLの懸濁液に23~33 で塩化チオニル20.9mLを滴下した後、33~58 で10分間攪拌した。次いで、52~58 でメタノール75mLを滴下し、10分間還流後、常圧下に溶媒15mLを留去した。反応混合物を冷却後、水100mLおよびトルエン100mLを加えた。有機層を分取し、水100mLおよび炭酸水素ナトリウム1.09gを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグ

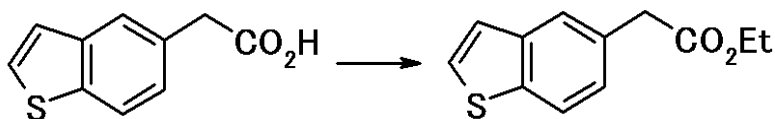
50

ネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を減圧蒸留し、無色油状のメチル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート45.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 3.64(3H, s), 3.69(2H, s), 7.20-7.27(2H, m), 7.36(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

【 0 0 3 0 】

#### 実施例 2



( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) 酢酸20.0gのエタノール60mL懸濁液に硫酸0.51gを加え、1時間還流した。次いで、74~78 でオルトギ酸トリエチル15.4gを滴下し、1.5時間還流した。反応混合物に55 で酢酸ナトリウム0.85gを加え、44~51 で水30mLを滴下した。エタノール20mLを加え、25~35 で30分間攪拌した。25~38 で水70mLを滴下し、4~10 で攪拌後、固形物を濾取し、白色固体のエチル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート22.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 :

1.22-1.28(3H, m), 3.73(2H, s), 4.12-4.19(2H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.30(1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.72-7.77(1H, m), 7.83(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

【 0 0 3 1 】

#### 実施例 3

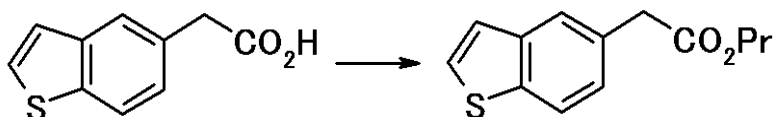


( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) 酢酸50.0gのトルエン75mLおよびエタノール25mLの懸濁液に20~30 で塩化チオニル19.9mLを滴下した後、エタノール25mLを加え、70~77 で40分間攪拌した。常圧下に溶媒46mLを留去した。反応混合物を冷却後、トルエン100mLおよび水100mLを加えた。有機層を分取し、水100mL、炭酸カリウム3.59gおよび飽和塩化ナトリウム水溶液50mLを加えた。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、エタノール30mLおよび水70mLを加えた。固形物を濾取後、減圧蒸留し、白色固体のエチル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート48.4gを得た。

$\text{CDCl}_3$  中における $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、実施例 2 の値と一致した。

【 0 0 3 2 】

#### 実施例 4



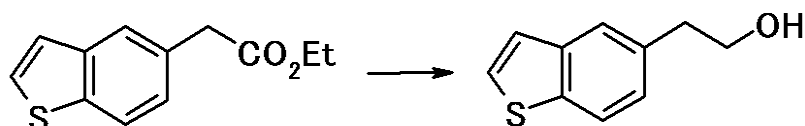
( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) 酢酸50.0gの1 - プロパノール150mL懸濁液に硫酸0.77gを加え、1時間還流した。常圧下に溶媒100mLを留去し、102 で30分間攪拌した。トルエン150mLを加え、常圧下に溶媒100mLを留去した。反応混合物を冷却後、トルエン100mL、水100mL、炭酸水素ナトリウム2.19gおよび塩化ナトリウム5.00gを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を減圧蒸留し、無色油状のプロピル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート51.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 0.91(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.59-1.69(2H, m), 3.73(2H, s), 4.06(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.24-7.32(1H, m), 7.29(1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.72-7.76(1H, m), 7.82(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

【 0 0 3 3 】



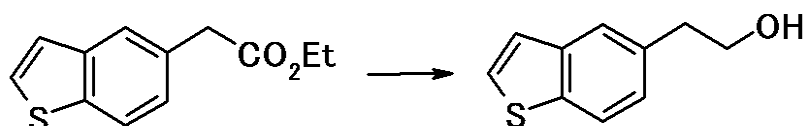
## 実施例 5



水素化ホウ素カリウム9.79gおよび塩化リチウム7.70gのテトラヒドロフラン150mL懸濁液を2時間還流した。67~71 °Cでエチル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート50.0gのトルエン100mL溶液を30分間かけて滴下し、70~71 °Cで5.5時間攪拌した ( 反応液をHPLC分析した結果、2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) エタノールの生成率は96%であった。 )。反応混合物を冷却後、アセトン25mLを滴下し、30分間攪拌した。水50mLを滴下し、1時間攪拌した。ここまでの水素ガス発生量は0.5Lであった。常圧下に溶媒100mLを留去し、水50mLおよび塩酸25mLを加えた。有機層を分取し、20% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液50mLを加え、45分間還流した。反応混合物を冷却後、水50mLを加え、有機層を分取し、水洗後、常圧下に溶媒105mLを留去した。トルエン50mLを加え、常圧下に溶媒50mLを留去した。シクロヘキサン100mLを加え、40 °Cで種晶を加え、29~36 °Cで30分間攪拌した。27~29 °Cでシクロヘキサン100mLを滴下し、5 °Cまで冷却後、固形物を濾取し、白色固体の2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) エタノール36.5gを得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 値 : 1.41(1H, brs), 2.99(2H, t, J=6.6Hz), 3.88-3.96(2H, m), 7.22(1H, dd, J=8.2, 1.7Hz), 7.30(1H, d, J=5.5Hz), 7.44(1H, d, J=5.5Hz), 7.68-7.71(1H, m), 7.83(1H, d, J=8.2 Hz)

【 0 0 3 4 】

## 実施例 6

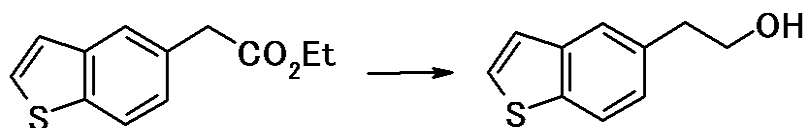


水素化ホウ素カリウム2.45gおよび塩化リチウム1.92gのテトラヒドロフラン15mLおよび1, 2 - ジメトキシエタン15mL懸濁液を1.5時間還流した。73~80 °Cでエチル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート10.0gのトルエン20mL溶液を30分間かけて滴下し、2時間還流した ( 反応液をHPLC分析した結果、2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) エタノールの生成率は98%であった。 )。反応混合物を冷却後、アセトン5mLおよび水30mLを順次滴下し、常圧下に溶媒30mLを留去し、トルエン10mLおよび塩酸5mLを加えた。有機層を分取し、水20mLおよび20% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液1mLを加えた。有機層を分取し、常圧下に溶媒19mLを留去した。シクロヘキサン20mLを加え、40 °Cで種晶を加え、29~38 °Cで30分間攪拌した。29 °Cでシクロヘキサン20mLを滴下し、5 °Cまで冷却後、固形物を濾取し、白色固体の2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) エタノール7.28gを得た。

CDCl<sub>3</sub>中における<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、実施例 5 の値と一致した。

【 0 0 3 5 】

## 実施例 7



エチル = 2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセタート5.00gのビス ( 2 - メトキシエチル ) エーテル35mLおよび水0.20mLの溶液に塩化リチウム0.72gを加え、19~44 °Cで10分間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム0.64gを加え、50~57 °Cで4時間攪拌後、60~68 °Cで3時間攪拌した。反応液をHPLC分析した結果、2 - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル ) エタノールの生成率は96%であった。

【 0 0 3 6 】

10

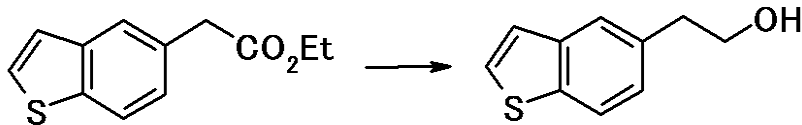
20

30

40

50

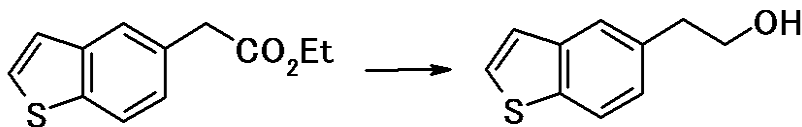
## 実施例 8



水素化ホウ素ナトリウム0.64gおよび塩化リチウム0.72gの1, 2 - ジメトキシエタン15 mLおよび水0.20g懸濁液を23~35 °Cで15分間攪拌した。次いで、35~37 °Cでエチル = 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アセタート5.00gの1, 2 - ジメトキシエタン10mL溶液を滴下し、60~65 °Cで3.5時間攪拌した。反応液をHPLC分析した結果、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの生成率は92%であった。

【0037】

## 実施例 9

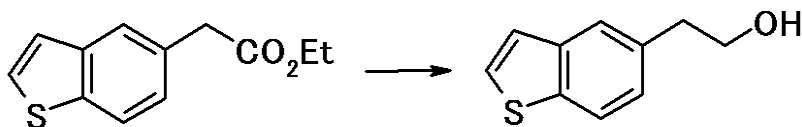


水素化ホウ素カルシウム・テトラヒドロフラン付加体2.91gのテトラヒドロフラン30mL懸濁液に38 °Cでエチル = 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アセタート10.0gのテトラヒドロフラン20mL溶液を20分間かけて滴下し、38~40 °Cで1.5時間攪拌後、1.5時間還流した。冷却後、室温で一晩放置した。水素化ホウ素カルシウム・テトラヒドロフラン付加体1.94gを加え、30~31 °Cで1時間攪拌後、1.5時間還流した(反応液をHPLC分析した結果、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの生成率は98%であった。)。反応混合物を冷却後、実施例 6と同様に処理して、白色固体の2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノール7.38gを得た。

$\text{CDCl}_3$ 中における $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、実施例 5の値と一致した。

【0038】

## 実施例 10

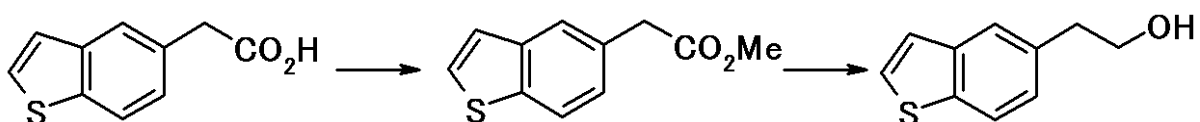


水素化ホウ素カリウム2.45gおよび塩化マグネシウム2.16gのテトラヒドロフラン50mL懸濁液を2時間還流した。次いで、67~72 °Cでエチル = 2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) アセタート10.0gのトルエン20mL溶液を30分間かけて滴下し、1.5時間還流した(反応液をHPLC分析した結果、2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノールの生成率は97%であった。)。反応混合物を冷却後、アセトン5mLを滴下し、20分間攪拌した。水50mLを滴下し、20分間攪拌後、常圧下に溶媒55mLを留去し、塩酸10mLおよびトルエン20mLを加えた。ここまでの水素ガス発生量は0.5Lであった。有機層を分取し、水20mLおよび25% (w/w) アンモニア水溶液1mLを加えた。有機層を分取し、水20mLおよび飽和塩化ナトリウム水溶液1mLを加えた。有機層を分取し、常圧下に溶媒29mLを留去した。シクロヘキササン20mLを加え、40 °Cで種晶を加え、31~38 °Cで20分間攪拌した。30~31 °Cでシクロヘキササン20mLを滴下し、5 °Cまで冷却後、固形物を濾取し、白色固体の2 - (1 - ベンゾチオフェン - 5 - イル) エタノール7.40gを得た。

$\text{CDCl}_3$ 中における $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのケミカルシフト値は、実施例 5の値と一致した。

【0039】

## 実施例 11



10

20

30

40

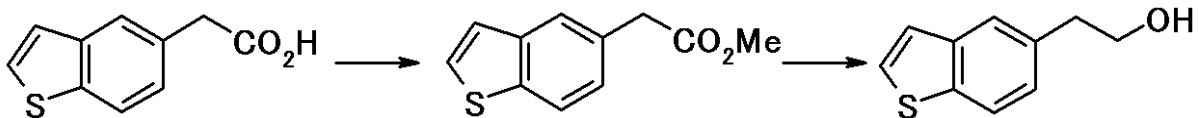
50

(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸10.0gのトルエン30mL懸濁液にオルトギ酸トリメチル5.52g、メタノール5mLおよび硫酸0.15gを加え、1.5時間還流した。常圧下に溶媒20mLを留去した。反応混合物を冷却後、水素化ホウ素リチウム (ca.3.6mol/Lテトラヒドロフラン溶液) 8.67mLおよびテトラヒドロフラン21mLの混液に65~76 で40分間かけて滴下し、トルエン3.5mLを加え、1.5時間還流した(反応液をHPLC分析した結果、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノールの生成率は99%であった。)。常圧下に溶媒20mLを留去した。反応混合物を冷却後、実施例6と同様に処理して、白色固体の2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノール8.55gを得た。水素ガス発生量は0.3Lであった。

CDCl<sub>3</sub>中における<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、実施例5の値と一致した。

【0040】

実施例12

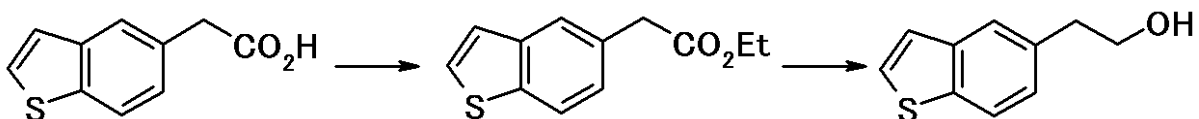


(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸10.0gのトルエン30mL懸濁液にオルトギ酸トリメチル5.52g、メタノール5mLおよび硫酸0.15gを加え、1.5時間還流した。この反応混合物に、58 で酢酸ナトリウム0.26gを加え、常圧下に溶媒25mLを留去した。反応混合物を冷却後、水素化ホウ素カリウム2.24g、塩化リチウム1.76gおよびテトラヒドロフラン30mLの混液を2時間還流した懸濁液に67~76 で30分間かけて滴下し、トルエン9mLを加え、4.5時間還流した(反応液をHPLC分析した結果、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノールの生成率は98%であった。)。反応混合物を冷却後、実施例6と同様に処理して、白色固体の2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノール8.41gを得た。

CDCl<sub>3</sub>中における<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、実施例5の値と一致した。

【0041】

実施例13

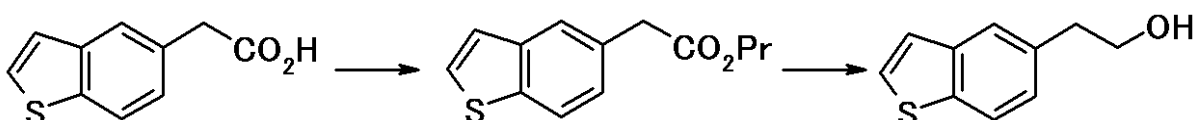


(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸10.0gのエタノール20mL懸濁液に硫酸0.15gを加え、1時間還流した。次いで、オルトギ酸トリエチル7.71gを滴下し、1.5時間還流した。この反応混合物に61 で酢酸ナトリウム0.26gを加え、常圧下に溶媒15mLを留去した。トルエン30mLを加え、常圧下に溶媒25mLを留去した。反応混合物を冷却後、水素化ホウ素カリウム2.24g、塩化リチウム1.76gおよびテトラヒドロフラン30mLの混液を1時間還流した懸濁液に67~75 で30分間かけて滴下し、トルエン5mLを加え、4時間還流した。水素化ホウ素カリウム0.14gおよび塩化リチウム0.11gを加え、4時間還流した(反応液をHPLC分析した結果、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノールの生成率は99%であった。)。反応混合物を冷却後、実施例6と同様に処理して、白色固体の2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノール8.42gを得た。

CDCl<sub>3</sub>中における<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、実施例5の値と一致した。

【0042】

実施例14



(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸10.0gの1-プロパノール20mL懸濁液に硫酸0

10

20

30

40

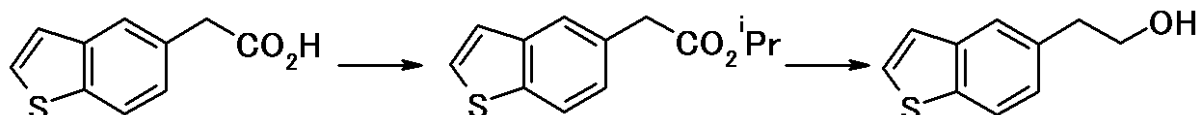
50

.15gを加え、2時間還流した。次いで、常圧下に溶媒8mLを留去し、30分間還流した。1-プロパノール10mLを加え、常圧下に溶媒10mLを留去した。この反応混合物に酢酸ナトリウム0.26gおよびトルエン30mLを加え、常圧下に溶媒21mLを留去した。反応混合物を冷却後、水素化ホウ素カリウム2.24g、塩化リチウム1.76gおよびテトラヒドロフラン30mLの混液を1時間還流した懸濁液に67~75 °Cで40分間かけて滴下し、トルエン3mLを加え、4時間還流した（反応液をHPLC分析した結果、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノールの生成率は100%であった。）。反応混合物を冷却後、実施例6と同様に処理して、白色固体の2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノール8.20gを得た。

CDCl<sub>3</sub>中における<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、実施例5の値と一致した。

【0043】

実施例15

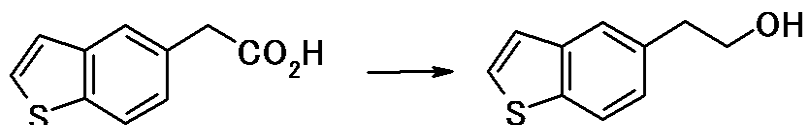


(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸10.0gの2-プロパノール15mLおよびトルエン15mLの懸濁液に塩化チオニル7.43gを滴下し、60 °Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を冷却後、トルエン30mLおよび水30mLを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、トルエン15mLに溶解した。反応混合物を水素化ホウ素カリウム2.24g、塩化リチウム1.76gおよびテトラヒドロフラン50mLの混液を2時間還流した懸濁液に68~78 °Cで30分間かけて滴下し、2時間還流した。テトラヒドロフラン10mLを加え、4.5時間還流した（反応液をHPLC分析した結果、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノールの生成率は95%であった。）。反応混合物を冷却後、実施例6と同様に処理して、淡黄色固体の2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノール8.82gを得た。

CDCl<sub>3</sub>中における<sup>1</sup>H-NMRスペクトルのケミカルシフト値は、実施例5の値と一致した。

【0044】

比較例1 (特許文献1の方法)



水素化ホウ素ナトリウム14.8gをテトラヒドロフラン125mLに懸濁させ、(1-ベンゾチオフェン-5-イル)酢酸50.0gのテトラヒドロフラン120mL溶液および硫酸19.1gを順次滴下し、テトラヒドロフラン5mLを加え、17~30 °Cで30分間攪拌した。常圧下に溶媒を120mL留去した（反応液をHPLC分析した結果、2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノールの生成率は91%であった。）。冷却後、この反応混合物にアセトン25mLを滴下後、15分間攪拌した。水100mLを滴下し、15分間攪拌後、20% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液50mLおよびトルエン125mLを加えた。ここまでの水素ガス発生量は18.8Lであった。有機層を分取し、水洗後、溶媒を留去し、シクロヘキサンを加えた。析出物を濾取し、淡黄色固体の2-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)エタノール40.1gを得た。

## フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第2006/104088(WO, A1)  
国際公開第2007/138994(WO, A1)  
特表2005-534681(JP, A)  
特開平05-294922(JP, A)  
特表2008-506711(JP, A)  
BIANCO, A. et al., Synthetic Communications, 1988年, Vol.18, No.15, p.1765-71  
NARASIMHAN, S. et al., Synthetic Communications, 1995年, Vol.25, No.11, p.1689-97  
BROWN, H.C. et al., J. Am. Chem. Soc., 1955年, Vol.77, p.6209-13  
HOUSE, H.O. et al., Modern Synthetic Reactions, 1972年, p.45-49, 71  
実験化学講座 第4版22 有機合成IV, 1994年, p.43-51, 214-7  
KUKOLJA, S. et al., J. Med. Chem., 1985年, Vol.28, p.1896-903
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 333/56  
CAplus/CASREACT/REGISTRY(STN)