

明 細 書

発明の名称：

2-ブロモ-4, 5-ジアロコキシ安息香酸の製造法

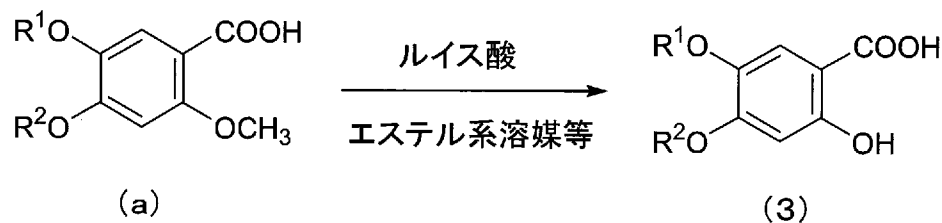
技術分野

[0001] 本発明は、医薬品等の合成中間体として有用な2-ブロモ-4, 5-ジアロコキシ安息香酸の製造法に関する。

背景技術

[0002] 4, 5-ジアロコキシ-2-ヒドロキシ安息香酸(3)は、種々の医薬品や農薬の原料や合成中間体として知られており、その製造法としては、下記反応式

[0003] [化1]



[0004] (式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して低級アルキル基を示す)

で表されるように、2, 4, 5-トリアルコキシ安息香酸(a)にエステル系、ケトン系又はアミド系溶媒中、ルイス酸を反応させることにより、2位のメトキシ基を選択的に脱メチル化する方法が知られている(特許文献1)。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開WO 2006/022252号パンフレット

特許文献2：特開2003-252826号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、前記方法においては、原料として用いる 2, 4, 5-トリアルコキシ安息香酸の製造が煩雑であり、価格が高くなると問題があるとともに、四塩化チタンや塩化アルミニウムのような金属試薬を化学量論以上用いる必要があり、このような金属試薬は水に弱く、非水系で実施する必要があり管理が繁雑であった。また、有機溶媒を大量に使用しなければならないという問題がある。

従って本発明の課題は、安価な原料から効率良く 4, 5-ジアルコキシ-2-ヒドロキシ安息香酸を製造する方法を提供することにある。

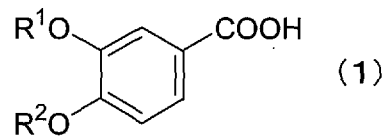
課題を解決するための手段

[0007] そこで本発明者は、安価な原料として 3, 4-ジアルコキシ安息香酸に着目し、当該化合物の 6 位に選択的にヒドロキシ基を導入する手段について検討した。まず、原料として安価な 3, 4-ジアルコキシ安息香酸を用い、当該安息香酸の 6 位をハロゲン化し、次いでそのハロゲンを加水分解する反応を検討した。当該 3, 4-ジアルコキシ安息香酸の 6 位のハロゲン化反応は、ハロゲン化炭化水素、エーテル、カルボン酸、エステル等の有機溶媒中で行う方法が知られている（特許文献 2）が、この方法では、安息香酸の 6 位以外の位置にもハロゲン化が進行してしまい、それらの副生成分は分離が困難であり、また収率も 78% 程度であり、十分満足できるものではなかった。そこでさらに検討したところ、全く意外にも、この反応を、濃塩酸中で臭素を用いて行えば高収率、かつ選択的に 3, 4-ジアルコキシ安息香酸の 6 位が高選択的にブロム化されることを見出した。さらに、得られた 2-ブromo-4, 5-ジアルコキシ安息香酸を銅化合物とアミン化合物の存在下に加水分解すれば、高収率かつ高純度の 4, 5-ジアルコキシ-2-ヒドロキシ安息香酸が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち、本発明は、一般式（1）

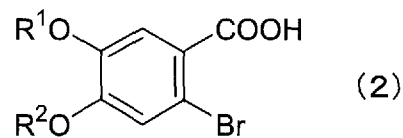
[0009]

[化2]

[0010] (式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して低級アルキル基を示す)

で表される3, 4-ジアルコキシ安息香酸に、濃塩酸中で臭素を反応させることを特徴とする一般式(2)

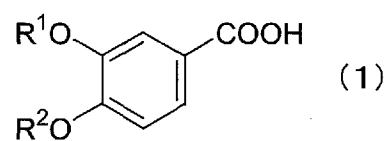
[0011] [化3]

[0012] (式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

で表される2-ブロモ-4, 5-ジアルコキシ安息香酸の製造法を提供するものである。

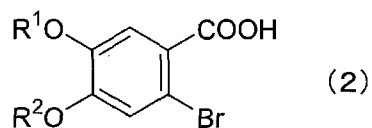
[0013] また、本発明は、一般式(1)

[0014] [化4]

[0015] (式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同じ)

で表される3, 4-ジアルコキシ安息香酸に、濃塩酸中で臭素を反応させ、次いで得られる一般式(2)

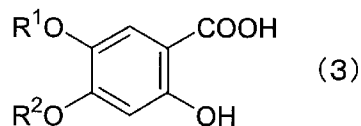
[0016] [化5]



[0017] (式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

で表される2-ブロモ-4,5-ジアロキシ安息香酸を、銅化合物及びアミン化合物の存在下に加水分解することを特徴とする一般式(3)

[0018] [化6]



[0019] (式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

で表される4,5-ジアロキシ-2-ヒドロキシ安息香酸の製造法を提供するものである。

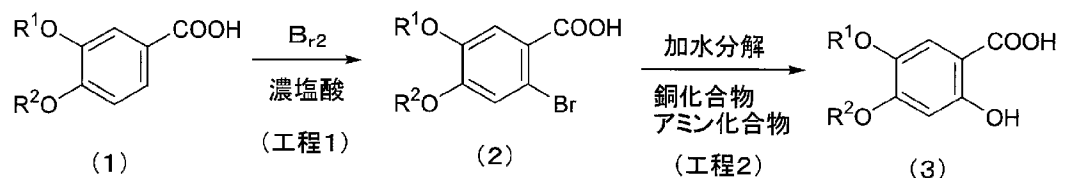
発明の効果

[0020] 本発明方法によれば、工業的に有利な反応条件により、安価な3,4-ジメトキシ安息香酸から高収率かつ高純度の2-ブロモ-4,5-ジメトキシ安息香酸が得られ、かつ高純度の4,5-ジメトキシ-2-ヒドロキシ安息香酸が工業的に有利に得られる。

発明を実施するための形態

[0021] 本発明方法を反応式で示せば、次の通りである。

[0022] [化7]



[0023] (式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

[0024] [工程1]

工程1は、一般式(1)で表される3,4-ジアロキシ安息香酸(以下、化合物(1)ともいう)に、濃塩酸中で臭素を反応させて、一般式(2)で表される2-ブロモ-4,5-ジアロキシ安息香酸(以下、化合物(2

）ともいう）を得る工程である。

[0025] 一般式（１）～（３）中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して低級アルキル基を示す。低級アルキル基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖アルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基等が挙げられる。このうち、 R^1 及び R^2 がメチル基であるのが特に好ましい。

[0026] 原料化合物（１）は、容易に入手可能であり、特に R^1 及び R^2 がともにメチル基である３，４-ジメトキシ安息香酸は安価に入手可能である。

[0027] 本発明の工程１の反応は、濃塩酸中で行われる。従来、この反応は酢酸エチル等の有機溶媒中で行われており（特許文献２参照）、濃塩酸のような無機溶媒中で行うことは全く知られていない。用いる濃塩酸中の塩化水素濃度は、３０％以上が好ましく、３３％以上がより好ましく、３３～４０％がさらに好ましい。

[0028] 臭素の使用量は、化合物（１）に対して１．０～２．０当量が好ましく、１．０～１．５当量がより好ましく、１．０～１．１当量が特に好ましい。本反応では、臭素の使用量が１．０～１．１当量という少量で十分に反応が進行し、副生成物の生成が少ない。

[0029] 反応は、１０～４５℃が好ましく、特に１０～３５℃が好ましい。これらの温度は、常温であり、何らエネルギーを必要としないで反応が進行する。反応時間は、スケール等によって異なるが、２～１０時間、４～８時間で十分である。

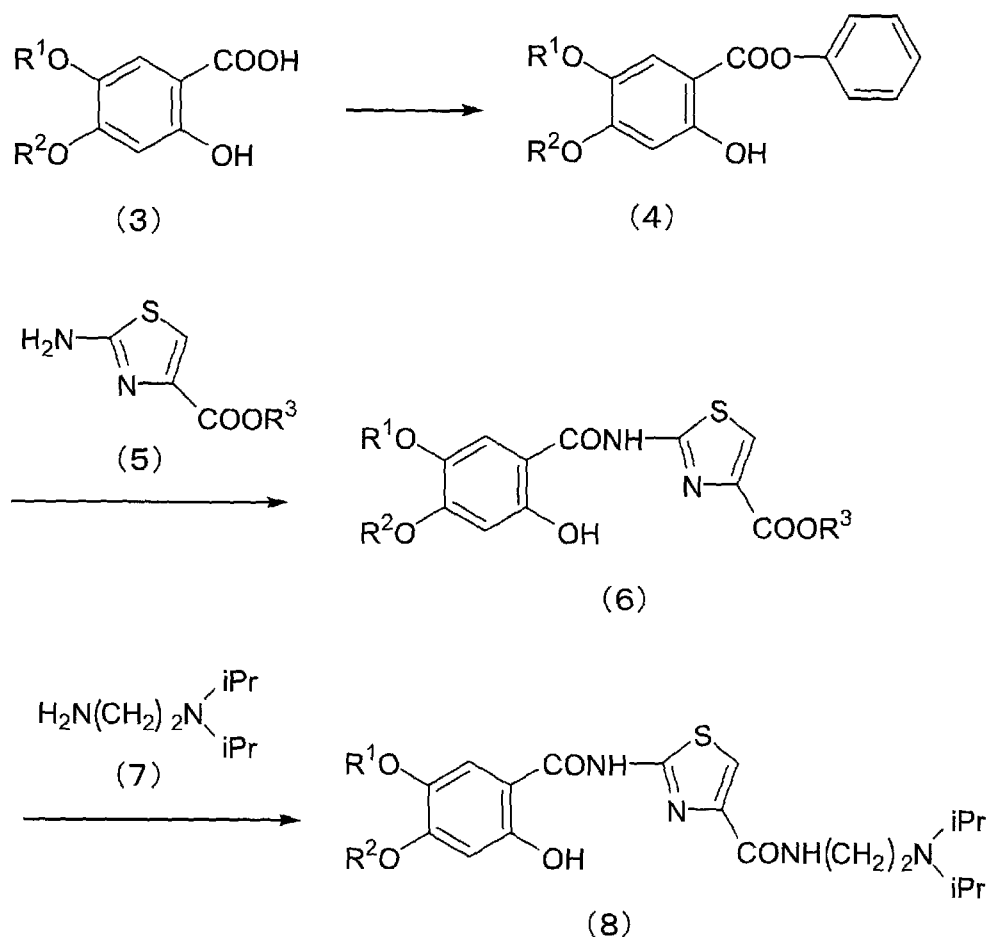
[0030] これらの反応によって、２-ブロモ-４，５-ジアルコキシ安息香酸が選択的かつ高純度で得られる。本反応によれば、ブロム化が６位高選択的に進行するので、副生成物が少なく高純度の目的物が高収率で得られる。

[0031] [工程２]

工程２は、化合物（２）を、銅化合物及びアミン化合物の存在下に加水分解して一般式（３）で表される４，５-ジアルコキシ-２-ヒドロキシ安息香酸（以下、化合物（３）ともいう）を得る工程である。

- [0032] 用いられる銅化合物としては、硫酸銅、塩化第一銅、塩化第二銅、臭化第一銅、臭化第二銅、酸化第一銅、酸化第二銅、酢酸銅、銅粉末等が挙げられ、このうち硫酸銅が特に好ましい。アミン化合物としては第2級アミン、第3級アミン、芳香族アミンが挙げられる。より具体的には、ピリジン、ジアルキルアミン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、トリアルキルアミン等が挙げられる。これらのアミン化合物のうちピリジンが特に好ましい。
- [0033] 銅化合物の使用量は、化合物(2)に対して0.01～1.0当量が好ましく、特に0.05～0.1当量が好ましい。アミン化合物の使用量は化合物(2)に対して0.1～5.0当量が好ましく、特に0.5～1当量が好ましい。
- [0034] 加水分解反応は、アルカリの存在下に行うのが好ましい。用いられるアルカリとしては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。これらのアルカリの使用量は、化合物(2)に対して、1.0～3.0倍モルが好ましく、1.25～1.5倍モルが特に好ましい。
- [0035] 反応は、水溶液中で50～100℃、特に90～100℃で行うのが好ましい。反応時間は、1～8時間が好ましく、特に1～3時間が好ましい。
- [0036] 反応終了後は、目的物を洗浄、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の手段により精製することができる。
- [0037] 本発明方法によれば、安価な原料から簡便な操作により、高純度の4,5-ジアルコキシ-2-ヒドロキシ安息香酸(化合物(3))が高収率で得られる。当該化合物(3)を用いれば、例えばWO 2006/022252記載の方法により、消化管運動改善薬等の医薬として有用な化合物(8)が得られる。
- [0038]

[化8]



[0039] (式中、 R^3 は低級アルキル基を示し、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

[0040] すなわち、化合物(3)にフェノール又はトリフェニルホスファイトを反応させて化合物(4)を得、これに化合物(5)を反応させて化合物(6)を得、次いでこれに化合物(7)を反応させることにより、化合物(8)又はその塩が得られる。ここで R^3 としては炭素数1～6のアルキル基が好ましい。

実施例

[0041] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。本発明は、これら実施例に何ら限定されない。

[0042] 実施例1

(化合物(1)→化合物(2))

3, 4-ジメトキシ安息香酸 25.0 g を濃塩酸 (35%) 500 mL に懸濁し、25℃で臭素 23.0 g (1.05 当量) を滴下した。その後、7 時間攪拌した。水 500 mL を加え、1 時間攪拌後、析出晶を濾取した。減圧乾燥し、2-ブロモ-4, 5-ジメトキシ安息香酸粗結晶 34.47 g を収率 96.2% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 13.08 (bs, 1H) .

[0043] 上記反応において、臭素量、反応温度、反応時間を変化させて同様に反応を行った。これらの反応条件と収率との関係を表 1 に示す。表 1 中、A は 3-ブロモ-4, 5-ジメトキシ安息香酸、B は 3, 4-ジメトキシ安息香酸、C は 1, 2-ジブロモ-4, 5-ジメトキシベンゼン、E 及び F は、2, 3-ジブロモ-4, 5-ジメトキシ安息香酸及び 2, 6-ジブロモ-4, 5-ジメトキシ安息香酸を示す。

[0044] [表1]

(eq) 臭素量	温度	(hr) 時間	(%) A	B	C	化合物(2) 収率(%)	E	F
2.0	室温	3	1.8	0.6	1.3	85.5	4.3	6.5
1.1	室温	7	1.8	1.4	3.2	90.3	2.0	1.3
1.05	室温	7	0.8	1.0	1.9	92.5	2.3	1.4
1.05	20-30℃	5	-	1.4	-	92.1	-	-
1.05	40-45℃	5	-	4.6	-	82.6	-	-

[0045] 表 1 より、化合物 (1) に濃塩酸中で臭素を反応させることにより、穏和な条件で高収率で高純度の化合物 (2) が得られることがわかる。また、臭素の使用量は 1.0 ~ 1.1 当量で十分であることがわかる。

特許文献 2 の実施例によれば、化合物 (1) に酢酸エチル中で臭素 1.8 当量添加し、65℃で 7 時間反応させて、化合物 (2) を収率 78% で得ている。特許文献 2 記載の方法に比べて、本発明方法が工業的に有利であるこ

とがわかる。

[0046] 上記反応において、臭素量を 1.1 当量、反応温度 20～30℃、反応時間を 3 時間とし、用いる濃塩酸濃度を変化させて、濃塩酸濃度の影響を検討した。その結果を表 2 に示す。

[0047] [表2]

(収率%)

生成物	濃塩酸濃度					
	30%	31%	32%	33%	34%	35%
A	1.13	1.24	1.37	1.25	1.09	1.05
B	8.65	4.6	4.17	4.04	2.16	0.47
C	10.83	6.12	4.4	3.13	2.79	1.84
化合物(2)	75.55	82.37	85.39	89.14	91.11	95.64
E	1.77	2.47	1.78	1.16	1.19	0.75
F	2.07	3.22	2.89	1.28	1.66	0.25

[0048] 表 2 から明らかなように、濃塩酸濃度が高くなると化合物 (2) の収率が向上した。なお、30%濃塩酸でも反応時間を長くすれば収率はもっと向上する。好ましい濃塩酸濃度は 33%以上であった。

[0049] 実施例 2

(化合物 (2) → 化合物 (3))

実施例 1 で得られた、2-ブロモ-4,5-ジメトキシ安息香酸粗結晶 20.0 g と炭酸ナトリウム 10.1 g に水 80 mL を加えた。80℃に加熱攪拌し、硫酸銅五水和物 1.91 g、水 20 mL、ピリジン 3.1 mL から別途調製した硫酸銅溶液を添加した。さらに加熱し、90～100℃で 1 時間攪拌した。50℃に冷却し、濃塩酸 16.0 g を滴下した。冷却後、析出晶を濾取、減圧乾燥し、2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ安息香酸粗結晶 15.08 g を収率 99.3% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 11.22 (bs, 1H), 13.58 (bs, 1H) .

[0050] 硫酸銅に代えて種々の硫酸銅と同じ当量の銅化合物を用いて実施例 2 と同

様の反応を行った。なお、反応条件は用いたピリジン量が5当量であること以外は、上記と同様とした。化合物(2)の収率を表3に示す。

[0051] [表3]

銅触媒	化合物(2)の収率
硫酸銅	96.80%
銅粉末	92.20%
臭化第一銅	98.80%
臭化第二銅	93.40%
塩化第一銅	98.30%
酸化第一銅	97.20%
酸化第二銅	98.60%
酢酸銅	97.10%

[0052] ピリジンの使用量を0.1当量(0.62 mL)として実施例2と同様に反応を行ったところ、化合物(2)の収率は8時間で83.4%であった。またピリジンの使用量を1.0当量(6.2 mL)として実施例2と同様に反応を行ったところ、化合物(2)の収率は3時間で91.5%であった。

[0053] 参考例

(1) アルゴン気流下、トルエン1.5 gにP(OPh)₃ 2.35 g、2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ安息香酸1.5 g、及びH₂SO₄ 40.3 μLを混合し、反応液を加熱還流させ、2.5時間攪拌した。反応液を放冷し、メタノール5 gを加え、30分間攪拌、次いで水2.5 gを加え、30分間攪拌した。析出結晶をろ取、減圧乾燥させ、2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ安息香酸フェニル2.0 gを収率96%で得た。

[0054] (2) アルゴン気流下、トルエン25 gに2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシ安息香酸フェニル5.0 g、2-アミノ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル3.75 g (PhO)₃B 5.49 gを懸濁させ、100℃で3時間加熱攪拌した。70℃でメタノール25 gを滴下した後に、1時間加熱還流した。放冷し30℃以下で1時間攪拌後、析出結晶をろ取した。60℃で減圧乾燥を行い、2-[(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを

1メタノール和物として6.49gを収率96%で得た。2-〔(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルの1メタノール和物のHPLCによる純度は99.78%であり、極めて高純度であった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.19 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.05~4.15 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).

さらに100℃で減圧乾燥を行い、2-〔(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) : 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).

[0055] (3) トルエン30mLに2-〔(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル10.81gを懸濁させ、アルゴン気流下、70℃でジイソプロピルエチレンジアミンを滴下した後、100℃で5時間加熱攪拌した。反応液を放冷し、75℃で10% (w/w) 塩化ナトリウム水溶液20mLを加え、抽出操作を行った。この操作をもう一度繰り返した。水層を除いた後、トルエンを減圧留去し、残渣を80% (v/v) 2-プロパノール水38mLで希釈した。35%塩酸9.22gを滴下し、N-〔2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-2-〔(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド塩酸塩を析出させた。析出結晶をろ取、2-プロパノールで洗浄後、50℃で減圧乾燥を行い、N-〔2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-2-〔(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボキサ

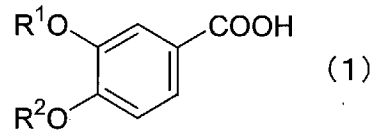
ミドの塩酸塩 14.45 g を収率 97% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.32 (d, 6H, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.35 (d, 6H, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.16–3.19 (m, 2H), 3.59–3.67 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.74 (t, 1H, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.70 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 12.05–12.15 (bs, 1H).

請求の範囲

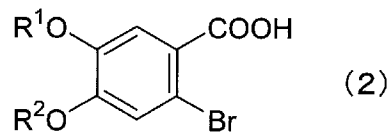
[請求項1] 一般式 (1)

[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して低級アルキル基を示す)
で表される 3, 4 - ジアルコキシ安息香酸に、濃塩酸中で臭素を反応
させることを特徴とする一般式 (2)

[化2]



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)
で表される 2 - ブロモ - 4, 5 - ジアルコキシ安息香酸の製造法。

[請求項2] 濃塩酸が塩化水素濃度 33% 以上である請求項 1 記載の製造法。

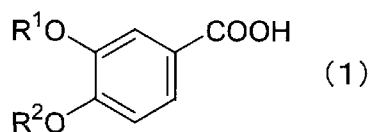
[請求項3] 臭素の使用量が 1.0 ~ 1.1 当量である請求項 1 又は 2 記載の製造法。

[請求項4] 反応温度が 10 ~ 45 °C である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の製造法。

[請求項5] 式 (1) 及び (2) 中、 R^1 及び R^2 がメチル基である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の製造法。

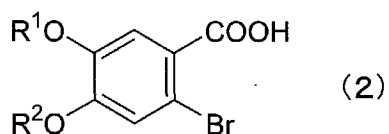
[請求項6] 一般式 (1)

[化3]



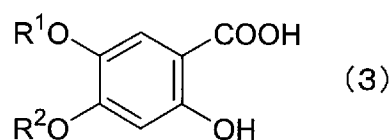
(式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して低級アルキル基を示す)
 で表される 3, 4-ジアルコキシ安息香酸に、濃塩酸中で臭素を反応
 させ、次いで得られる一般式 (2)

[化4]



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)
 で表される 2-ブロモ-4, 5-ジアルコキシ安息香酸を、銅化合物
 及びアミン化合物の存在下に加水分解することを特徴とする一般式 (3)

[化5]



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)
 で表される 4, 5-ジアルコキシ-2-ヒドロキシ安息香酸の製造法
 。

[請求項7] 銅化合物が、硫酸銅、塩化第一銅、塩化第二銅、臭化第一銅、臭化第二銅、酸化第一銅、酸化第二銅、酢酸銅及び銅粉末から選ばれる化合物である請求項6記載の製造法。

[請求項8] アミン化合物がピリジン、ジアルキルアミン、モルホリン、ピペリ

ジン、ピロリジン、ピペラジン及びトリアルキルアミンから選ばれる化合物である請求項 6 又は 7 記載の製造法。

[請求項9] 加水分解反応が、アルカリ条件下で行われる請求項 6～8 のいずれか 1 項記載の製造法。

[請求項10] 濃塩酸が塩化水素濃度 30%以上である請求項 6～9 のいずれか 1 項記載の製造法。

[請求項11] 臭素の使用量が 1.0～1.1 当量である請求項 6～10 のいずれか 1 項記載の製造法。

[請求項12] 臭素を反応させる反応温度が 10～45℃である請求項 6～11 のいずれか 1 項記載の製造法。

[請求項13] 式 (1)、(2) 及び (3) 中、 R^1 及び R^2 がメチル基である請求項 6～12 のいずれか 1 項記載の製造法。