

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—103160

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 209/08  
209/30  
209/40  
209/42

識別記号

庁内整理番号  
7242—4C  
7242—4C  
7242—4C  
7242—4C

④ 公開 昭和56年(1981)8月18日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 4-ヒドロキシインドール類の製法

加古川市新神野8丁目11-7

⑯ 特 願 昭55—5146

⑰ 発 明 者 畑啓之

⑱ 出 願 昭55(1980)1月18日

加古川市上荘町国包189-1

⑲ 発 明 者 加藤邦興

⑲ 発 明 者 金沢正

明石市魚住町西岡714-1

加古川市志方町細工所497-2

⑳ 発 明 者 河村昌男

⑳ 出 願 人 製鉄化学工業株式会社

明石市東朝霧丘18-10

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地  
の1

㉑ 発 明 者 西忠昭

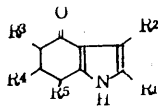
明 細 書

1. 発明の名称

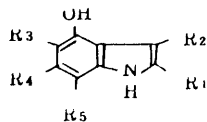
4-ヒドロキシインドール類の製法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

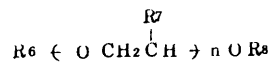


(ただし、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のアルキル基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のアルキル基を示す。) で表わされる4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール類を貴金属触媒の存在下に反応させ、一般式



(ただし、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> の意味は上記と同じ。) で表わされる4-ヒドロキシイン

ドール類を合成するに際し、一般式



(ただし、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> はC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のアルキル基を示し、nは1～5の整数を示す。) で表わされるアルキレングリコールジアルキルエーテルまたはポリアルキレングリコールジアルキルエーテル類を反応溶媒として用いることを特徴とする4-ヒドロキシインドール類の製法。

(2) 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール類が4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドールである特許請求の範囲(1)記載の方法。

(3) ホリアルキレングリコールジアルキルエーテルがジエテングリコールジエチルエーテルである特許請求の範囲(1)記載の方法。

(4) 貴金属触媒がパラジウムを含有する触媒である特許請求の範囲(1)記載の方法。

(5) 貴金属触媒がパラジウム-カーボン粉末で

ある特許請求の範囲または(4)記載の方法。

(6) 貴金属触媒を4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール類に対し、0.1~50重量%添加する特許請求の範囲(1), (4)または(5)記載の方法。

(7) 貴金属触媒を2回以上に分割して添加する特許請求の範囲(1), (4), (5)または(6)記載の方法。

(8) 反応温度を100℃~250℃の温度に保つて反応させる特許請求の範囲(1)記載の方法。

(9) 不活性ガス雰囲気または不活性ガス気流下で反応させる特許請求の範囲(1)記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は4-ヒドロキシインドール類を短い反応時間で高い収率で製造する方法に関するものである。

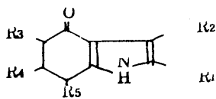
4-ヒドロキシインドール類は医薬の中間原料として有用な物質である。

従来4-ヒドロキシインドール類を製造する技術としては、

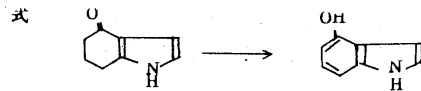
(4) 反応の進行が遅く、反応時間が長くなる。すなわち、20時間反応させても原料の転化率が約80%にとどまり、しかも原料が多量に残る。

本発明者らは上記従来法の欠点を改良し、収率の向上する4-ヒドロキシインドール類の製法について鋭意研究を重ねた結果、反応溶媒としてアルキレングリコールジアルキルエーテルまたはポリアルキレングリコールジアルキルエーテルを用いると原料および反応生成物の溶解性が良く、その結果、収率も上昇し、反応時間も短縮されることを知って本発明に到達した。

すなわち、本発明の要旨は、一般式



(ただし、R1およびR2は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基またはC1~C20のアルキル基を示し、R3, R4およびR5は水素原子またはC1~C20のアルキル基を示す。)

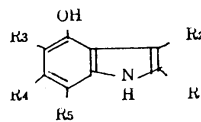


で示されるごとく、原料に4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドールを用い、触媒にハフジウム-カーボン粉末、反応溶媒にp-シモン、メシチレン等の芳香族炭化水素を使用して反応させる方法〔Ber., 1968, 101 (7) 2605~2607あるいはJ. Heterocyclic chem 14; 71(1971)〕があるが、4-ヒドロキシインドール類の収率は57%~77%であるばかりか、この芳香族炭化水素を溶媒とする方法には次に挙げるような欠点がある。

- (1) 原料および反応生成物に対する溶解性が悪く、仕込濃度が約4%と著しく低い。
- (2) 冷却すると反応生成物と触媒の両方が共に沈殿するので、反応生成物からの触媒の分離が困難である。
- (3) 収率が最高77%と低い。

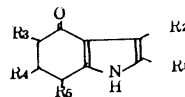
扱われる4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール類を反応溶媒として、一般式

$$R_6 \left( \begin{array}{c} R_7 \\ | \\ OCH_2CH \end{array} \right)_n OR_8$$
 (ただし、R6, R7およびR8はC1~C20のアルキル基を示し、nは1~5の整数を示す。)で表わされるアルキレングリコールジアルキルエーテルまたはポリアルキレングリコールジアルキルエーテル類を使用し、貴金属触媒の存在下に反応させて、一般式



(ただし、R1, R2, R3, R4およびR5の意味は上記と同じ)で表わされる4-ヒドロキシインドール類を合成することにある。

本発明で使用する一般式



(ただし、R1 および R2 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基または C1 ~ C20 のアルキル基を示し、R3, R4 および R5 は水素原子または C1 ~ C20 のアルキル基を示す。) で表わされる 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール類としては、4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール、4-オキソ-2-カルボキシル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール、4-オキソ-3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール、4-オキソ-3-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール、4-オキソ-3-クロロ-5-メチル-4, 6, 7-トリヒドロインドール、4-オキソ-5, 6, 7-トリメチル-4-ヒドロインドール等をあげることができる。

本発明で反応溶媒として使用する、一般式

$$R_6 \left( OCH_2CH \right)_n OR_8 \quad (1)$$

(ただし、R6, R7 および R8 は C1 ~ C20 のアルキル基を示し、n は 1 ~ 5

あるが、上に例を挙げたその他の溶媒を使用しても十分本発明の効果はあがる。

また触媒としては一般に水浴に使用される貴金属触媒が有効であり、その具体例としてはパラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム等の貴金属を含む触媒があげられる。中でも有効な触媒はパラジウムを含有する触媒であり、特にパラジウムの含有量が 5 ~ 20% のパラジウム-カーボン粉末がすぐれている。

触媒の添加量は原料 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール類に対して 0.1 ~ 50 重量% の範囲が好ましく、さらに好ましくは 1 ~ 25 重量% の範囲である。0.1 重量% 以下の添加量では殆んど反応が進まず、50 重量% 以上添加してもさしたる効果は見られないので経済的に不利である。触媒の添加方法として、触媒を所定量一括して初めに供給してもかまわないが、2 回以上に分割して供給する方が原料の転化率も目的とする製品の収率も向上し、副生物の生成を抑制す

の調整を示す。) で表わされるアルキレングリコールジアルキルエーテルまたはポリアルキレングリコールジアルキルエーテル類としては、エタレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、プロピレングリコールジメチルエーテル、プロピレングリコールジエチルエーテル、プロピレングリコールジブチルエーテル、シエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、ジプロピレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジエチルエーテル、トリプロピレングリコールシエチルエーテル等がある。

これら溶媒の中では、沸点および経済性観点からみて、ジエチレングリコールジアルキルエーテル、その中でもジエチレングリコールジエチルエーテル (B, P 188.4°C) を使用するのが有利で

る利点があるので有利である。

反応温度は通常 100°C ~ 250°C で行なうのがよいが、条件によつてはこれ以下あるいはこれ以上の温度でも反応させることができる。

反応時間および副生物の抑制を考慮すると 170°C ~ 200°C が好ましい。

反応を開始するに先立ち、反応器内を窒素またはヘリウム等の不活性ガスの雰囲気にするか、または前記不活性ガスの気流下で反応させると副生物の生成が抑制されてさらに好結果が得られる。不活性ガスとしては経済性を考慮すれば窒素の使用が好ましい。

本発明によつてもたらされる効果は以下のとおりである。

- (1) 原料および反応生成物の溶解性が長く、仕込濃度が従来法に比して約 1.0% 高<sup>2.5倍</sup>め<sup>2倍</sup>る。
- (2) 反応生成物を常温に冷却しても均一に溶解しているので反応生成物と触媒の分離が容易である。

(3) 収率が85～95%と高い。

(4) 反応速度が速く、反応は短時間で終了する。特に触媒を分割供給すると、8～10時間で原料の転化率が95%以上となり、殆んど未反応原料を残さない。

以下実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

遠流冷却器と攪拌装置を備えた300mlの四つ口フラスコに4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール20.0g(0.148モル)、10%パラジウム-カーボン粉末(日本エンゲルハルト社製)2.0gおよびジエチレングリコールジエチルエーテル200mlを入れ、導入口よりN<sub>2</sub>ガスを少量反応器内に流しながら190℃まで外温し、8時間同温度で反応させた。反応終了後冷却してパラジウム-カーボン粉末を分別した後、ガスクロマトグラフで分析したところ、4-ヒドロキシインドール17.03g(0.128モル)および未反応原料

0.66g(0.005モル)を抽出した。4-ヒドロキシインドールの収率は95.3%であつた。

実施例 4

10%パラジウム-カーボン粉末5.0gを使用する以外は実施例1と同様にして4-ヒドロキシインドール16.7g(0.126モル)および未反応原料1.30g(0.010モル)を抽出した。4-ヒドロキシインドールの収率は85.1%であつた。

実施例 5

ジエチレングリコールジエチルエーテルのかわりにジプロピレングリコールジエチルエーテルを使用し、反応温度200℃、反応時間6時間とする以外は、実施例1と同様にして、4-ヒドロキシインドール17.13g(0.129モル)および未反応原料0.92g(0.007モル)を抽出した。

4-ヒドロキシインドールの収率は87.2%であつた。

実施例 6～8

以下実施例3と同様にして原料を変えて反応し

料1.65g(0.012モル)を抽出した。4-ヒドロキシインドールの収率は86.5%であつた。

実施例 2

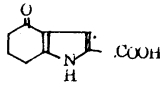
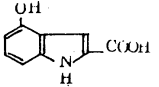
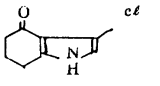
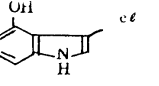
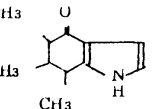
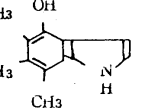
ジエチレングリコールジエチルエーテルのかわりに、ジエチレングリコールジメチルエーテルを使用し、反応温度165℃、反応時間12時間以外は実施例1と同様にして4-ヒドロキシインドール16.36g(0.123モル)および未反応原料2.40g(0.018モル)を抽出した。

4-ヒドロキシインドールの収率は86.0%であつた。

実施例 3

10%パラジウム-カーボン粉末を反応開始前に0.4g加えて反応を開始し、その後2時間毎に0.2gの10%パラジウム-カーボン粉末を分別添加して、12時間反応させる(10%パラジウム-カーボン粉末の添加総量は1.4gである。)以外は実施例1と同様にして4-ヒドロキシインドール18.70g(0.141モル)および未反応原料

た例を次表に示す。

実施例	原 料	反応時間(nr)	生 成 物	収率(%)
6		12		88
7		20		85
8		16		86

実施例 9

5%白金-カーボン粉末を使用し、反応時間を12時間とする以外は実施例1と同様にして、4-ヒドロキシインドール16.93g(0.127モル)および未反応原料1.30g(0.010モル)を抽出した。4-ヒドロキシインドールの収率は85.8%であつた。

## 比較例 1

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール10g(0.074モル), 10%パラジウム-カーボン粉末2.5gおよびP-シメン250mlを四つ口フラスコに入れ、N<sub>2</sub>ガスを導入しながらN<sub>2</sub>雰囲気中で、24時間還流して(177℃)反応させ、冷却して沈澱物を加別し、さらに加別した沈澱物をメタノールで洗浄して、沈澱を母液と一緒にして、ガスクロマトグラフで分析したところ、4-ヒドロキシインドール7.09g(0.053モル)および未反応原料1.60g(0.012モル)を抽出した。

4-ヒドロキシインドールの収率は71.6%であり、原料の転化率は85%といずれも低かつた。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 松本 賢