(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3772263号
(P3772263)
(45)発行日　平成18年5月10日(2006.5.10)　(24)登録日　平成18年2月24日(2006.2.24)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 209/08 (2006.01)　C07D 209/08
B01J 27/122 (2006.01)　B01J 27/122　X
C07B 61/00 (2006.01)　C07B 61/00　300

請求項の数 2　(全 4 頁)

(21)出願番号　特願平8-114181
(22)出願日　平成8年4月11日(1996.4.11)
(65)公開番号　特開平9-278752
(43)公開日　平成9年10月28日(1997.10.28)
審査請求日　平成14年9月5日(2002.9.5)

(73)特許権者　000102049
イハラケミカル工業株式会社
東京都台東区池之端１丁目４番２６号
(72)発明者　大井　英男
静岡県庵原郡富士川町中之郷２２５６番地
イハラケミカル工業株式会社　研究所内

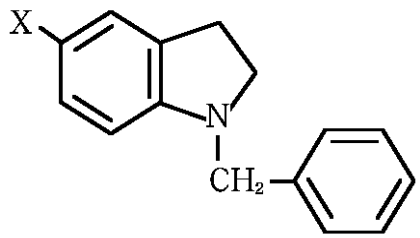
審査官　中木　亜希

(56)参考文献　特開昭５５－１２７３６８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D209/00-209/96
B01J 27/122
REGISTRY (STN)
CAPLUS (STN)

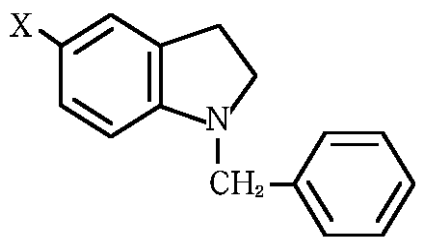
(54)【発明の名称】５－メトキシインドリン誘導体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
非プロトン性極性溶媒の存在下、一般式
【化１】



（式中、Ｘはハロゲン原子を示す。）
で表される１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンとナトリウムメチラート溶液を銅触媒存在下でメタノールを加熱留去しながら反応させることを特徴とする１－ベンジル－５－メトキシインドリンの製造方法。
【請求項２】
反応温度が１００～１３０℃で反応させるものである請求項１記載の５－メトキシインドリンの製造方法。
【発明の詳細な説明】

【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、メラトニンをはじめ種々医薬品の中間体である、１－ベンジル－５－メトキシインドリンの製造方法に関するものである。
【０００２】
【従来の技術】
従来、特公昭６３－２３９９０号公報において、５－ハロゲノインドリンを、ジメチルホルムアミドの存在下で、ヨー化銅（ＣｕＩ）を触媒としてナトリウムメチラートと反応させ、５－メトキシインドリンを得る方法が提案されている。しかしながら、上記の方法では５－メトキシインドリンの収率が５６％と低かった。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】
本発明の課題は、工業的に１－ベンジル－５－メトキシインドリンを、高収率で、しかも簡便な方法で提供することにある。
【０００４】
【課題を解決するための手段】
本発明者らは、従来法の問題点を解決するために鋭意研究を重ねた結果、意外にも、溶媒として非プロトン性極性溶媒の存在下、銅触媒を用いて、１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンとナトリウムメチラートとをメタノールを加熱留去しながら反応させることにより、従来の方法よりも高収率で１－ベンジル－５－メトキシインドリンが製造できることを確認し、本発明を完成した。
【０００５】
すなわち本発明は、非プロトン性極性溶媒の存在下、一般式
【０００６】
【化２】



（式中、Ｘはハロゲン原子を示す。）
【０００７】
で表される１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンとナトリウムメチラート溶液を銅触媒存在下でメタノールを加熱留去しながら反応させることを特徴とする１－ベンジル－５－メトキシインドリンの製造方法、及び当該方法において反応温度が１００～１３０℃で反応させるものである１－ベンジル－５－メトキシインドリンの製造方法を提供するものである。
【０００８】
【発明の実施の形態】
本発明方法において原料として用いる、一般式〔化２〕で表される１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンとしては、５位に、フッ素原子、臭素原子、塩素原子及びヨー素原子を包含するハロゲン原子を有している１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンが用いられる。
【０００９】
このような化合物としては、例えば１－ベンジル－５－クロロインドリン、１－ベンジル－５－ブロモインドリン、１－ベンジル－５－ヨードインドリン、１－ベンジル－５－フルオロインドリンが挙げられる。

【００１０】
本発明方法において用いるナトリウムメチラートはメタノール溶液として用いればよく、その濃度にはさしたる制限はなく飽和量以上のナトリウムメチラートを含有し未溶解のナトリウムメチラートが一部懸濁したものでも使用して差し支えないが、好ましくは５～３５％、より好ましくは１５～３０％であればよい。
【００１１】
本発明方法において用いる銅触媒としては、銅粉末や、例えば塩化第一銅、臭化第一銅、ヨー化第一銅、塩化第二銅、臭化第二銅、ヨー化第二銅等を包含するハロゲン化銅をあげることができる。また、例えば酸化第一銅、酸化第二銅を包含する酸化銅を用いても同様の結果が得られる。
【００１２】
なお、１－ベンジル－５－ハロゲノインドリン、ナトリウムメチラート及び銅触媒のモル比は、１：（１～１０）：（０．０１～０．５）、好ましくは、１：（２～５）：（０．０２～０．２）の範囲で用いることができる。
【００１３】
非プロトン性極性溶媒としては、非プロトン性極性溶媒と通常称しているものなら使用して差し支え無い。例えば、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）、ジメチルプロピレンウレア（ＤＭＰＵ）等を例示でき、１種または２種以上用いることが可能である。また、非プロトン性極性溶媒の使用量としては、１－ベンジル－５－ハロゲノインドリン基準で１００～５０００ｍｌ／モル、好ましくは５００～２０００ｍｌ／モルである。
【００１４】
反応温度は、溶媒の沸点以下の温度範囲で任意に選択できるが、好ましくは７０～１３０℃、更に好ましくは１００～１３０℃の範囲である。
【００１５】
反応時間は、通常１～１５時間程度である。
【００１６】
本発明方法においては、適宜な装置を用いて反応中にメタノールを反応系外へ留出除去する事により反応をより速やかに進行させ、目的物の収率を向上させるが、反応時の圧力は通常は常圧で行う。
【００１７】
目的物である１－ベンジル－５－メトキシインドリンは、反応終了後の反応液から一般的な取り出し方法、例えば反応終了後の反応液を濃縮した後、蒸留する方法等により容易に得ることができる。
【００１８】
なお、本発明方法で原料として用いる１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンは、例えば、ザ　ジャーナル　オブ　オーガニック　ケミストリー（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ），３３巻－（４），１３４８頁（１９６８）に記載の方法により、容易に製造することができる。
【００１９】
【発明の効果】
本発明方法は、非プロトン性極性溶媒の存在下、工業的に入手容易な１－ベンジル－５－ハロゲノインドリンとナトリウムメチラートを、銅触媒存在下でメタノールを加熱留去しながら反応させることにより１－ベンジル－５－メトキシインドリンを高収率で得られるようになったものであり、１－ベンジル－５－メトキシインドリンの工業的な製造法として価値の高い方法である。
【００２０】
【実施例】
以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。
実施例１

温度計、攪拌機、還流冷却器を備えた５００ｍｌの四径フラスコに１－ベンジル－５－ブロモインドリン７１ｇ（０．２５モル）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）２００ｍｌ、２８％ナトリウムメチラート（メタノール溶液）１９４．８ｇ（１モル）、塩化第一銅４．９ｇ（０．１モル）を入れ、攪拌しながら徐々に加熱していった。その間、メタノールをディーンスターク管により濃縮留去し、内温１０５～１１５℃で２時間熟成し、反応終了とした。室温まで冷却し、水、トルエンを入れ、濾過し、トルエン層の水洗を２回行った後、減圧蒸留し、残渣の褐色油状物を更に真空蒸留し、沸点１２２℃／６．０ｍｍＨｇの１－ベンジル－５－メトキシインドリンを５１．０ｇ得た。収率は、８５．３％であった。

【００２１】

（化合物の確認）

ＭＳ（ＣＩ法　ｍ／ｚ）：２３９

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、σ）：２．８－３．３（４Ｈ，ｍ），３．７（３Ｈ，ｓ），４．１（２Ｈ，ｓ），６．４－７．５（８Ｈ，ａｒｏｍ）

【００２２】

実施例２

銅触媒として、塩化第一銅のかわりにヨー化第一銅を１９ｇ（０．１モル）用いた以外は実施例１と同様に行った。その結果、１－ベンジル－５－メトキシインドリンを５２ｇ得た。収率は８７％であった。

【００２３】

実施例３

銅触媒として、塩化第一銅のかわりに酸化第一銅を１４．２ｇ（０．１モル）用い、反応時間は１５時間かけた以外は実施例１と同様に行った。その結果、１－ベンジル－５－メトキシインドリンを４５．４ｇ得た。収率は７６％であった。

【００２４】

実施例４

ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）２００ｍｌのかわりにＮ，Ｎ’－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）２００ｍｌを用いた以外は実施例１と同様に行った。その結果、１－ベンジル－５－メトキシインドリンを５１．５ｇ得た。収率は８６．１％であった。