

⑬ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—130971

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 209/08

識別記号

庁内整理番号
6807—4C

④ 公開 昭和57年(1982)8月13日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ 4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造法

明石市東朝霧丘18-10

⑯ 発明者 西忠昭

加古川市新神野8丁目11-7

⑰ 特願 昭56-17283

⑯ 発明者 畑啓之

⑱ 出願 昭56(1981)2月6日

加古川市上荘町国包189-1

⑲ 発明者 加藤邦興

⑰ 出願人 製鉄化学工業株式会社

明石市魚住町西岡714-1

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地
の1

⑳ 発明者 河村昌男

明 細 書

1. 発明の名称 4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造法

2. 特許請求の範囲

(1) エピクロルヒドリンとフタルイミドを反応させて得られた生成物に4-ヒドロキシインドールをアルカリ(A)の存在下に反応させ生成した4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールをアルカリ(B)で加水分解することを特徴とする4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの製造法。

(2) アルカリ(A)がアルカリ金属の炭酸塩である特許請求の範囲(1)記載の方法。

(3) アルカリ金属の炭酸塩が炭酸カリウムである特許請求の範囲(2)記載の方法。

(4) アルカリ(B)がアルカリ金属の水酸化物である特許請求の範囲(1)記載の方法。

(5) アルカリ金属の水酸化物が水酸化カリウムである特許請求の範囲(4)記載の方法。

(6) 塩基触媒の存在下にエピクロルヒドリンとフタルイミドを反応させる特許請求の範囲(1)記載の方法。

(7) 塩基触媒がトリ-(n-ブチル)アミンである特許請求の範囲(6)記載の方法。

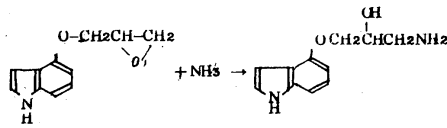
3. 発明の詳細な説明

本発明は4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの新規な製造方法に関する。

4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールは医薬の中間原料として有用である。たとえば頻脈(洞性頻脈、発作性頻脈)、期外収縮、本態性高血圧症などにすぐれた治療効果を示す有用な化合物である4-(3-イソプロピルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール(一般名ピンドロール)の原料となる化合物である。

従来4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールの合成法としては特開昭キ55-151557に示されている次の方法が知られてい

る。



しかしながらこの方法はオートクレーブなどの
高圧装置を使用して加圧下に実施する必要がある
上に副生物が多く生成し、従つて収率が低く工業
的に有利な方法とは云えない。

かかる状況に鑑み、本発明者らは4-(3-ア
ミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール
の合成法について鋭意検討を重ねた結果、エビク
ロルヒドリンとフタルイミドの反応生成物に4-
ヒドロキシインドールをアルカリの存在下に反応
させ生成した4-(2-ヒドロキシ-3-フタル
イミノ-プロポキシ)インドールをアルカリで加水
分解すれば収率よく4-(3-アミノ-2-ヒド
ロキシ-プロポキシ)インドールが得られること
を知り本発明に到つた。

本発明の目的は工業的に有利な4-(3-アミ

ノールとして水およびメタノール、エタノール、イソ
プロパノール等のアルコール類が適している。融
媒の添加は不可欠ではないが、第3級アミン等の
塩基融媒を添加すれば好ましい結果を与える場合
が多い。

このときの反応温度は30～140℃の範囲で
実施し得るが40～100℃の範囲で反応させる
のが好ましい。これ以下の温度では反応速度が遅
く、これ以上では収率が低下する。

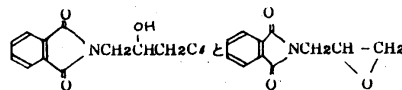
本発明の第2段階のエビクロルヒドリンとフタ
ルイミドの反応生成物と4-ヒドロキシインド
ールの反応は有機溶媒中に行なうのが望ましく、有
機溶媒としては、トルエン、キシレン、p-シメ
ン、デユレン等の炭化水素類やジエチレングリコ
ールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジ
エチルエーテル等のエーテル類が適している。

アルカリ(A)としてはアルカリ金属の炭酸塩
および水酸化物が使用され、Na₂CO₃およびK₂CO₃
等のアルカリ金属の炭酸塩が望ましい。

特開昭57-130971(2)

ノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドールを
製造する方法を提供するにあり、その要旨はエビ
クロルヒドリンとフタルイミドの反応生成物に4
ヒドロキシインドールをアルカリ(A)の存在下に
反応させ生成した4-(2-ヒドロキシ-3-フタ
ルイミノ-プロポキシ)インドールをアルカリ
(B)で加水分解することを特徴とする4-(3-
アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インド
ールの製造方法である。

本発明の第1段階のエビクロルヒドリンとフタ
ルイミドの反応生成物は



の混合物である。これを単離することなくアルカ
リ(A)の存在下に4-ヒドロキシインドールと反
応させて4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミ
ノ-プロポキシ)インドールを製造することがで
きる。

この反応は溶媒中に行なうことが望ましく、溶

このときの反応温度は50～200℃の範囲で実
施し得るが80～160℃の範囲で反応させるの
が好ましい。これ以下では反応速度が遅く、これ
以上では収率が低下する。

第3段階の4-(2-ヒドロキシ-3-フタル
イミノ-プロポキシ)インドールの加水分解に使
用されるアルカリ(B)としては、アルカリ金属、
アルカリ土類金属の水酸化物または炭酸塩が使用
されるが、この中でもアルカリ金属の水酸化物が
好ましい。アルカリ金属水酸化物としてはLiOH、
NaOH、KOHなどがあるが、KOHを使用すると
好ましい結果を与える場合が多い。

加水分解の温度は50～120℃の範囲で実施で
きるが、90～105℃の範囲で実施すると良い
結果を与える。

以下、実施例を示して本発明の方法を更に詳細
に説明する。

実施例1

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-フ

ロボキシ)インドール製造

エピクロルヒドリン 92.5g (1.0モル), フタルイミド 147g (1.0モル), トリ(n-ブチル)アミン 0.925g (0.005モル) およびメタノール 750ml を攪拌装置を備えた 2ℓ の容器に入れ、65.~68℃ に保つて 8時間反応させた。冷却後反応生成物を分別した。この反応生成物を前記 2ℓ の容器に入れ p-シモン 1.5ℓ に懸濁させ窒素気流下に 4-ヒドロキシインドール 133g (1.0モル) および K₂CO₃ 138g (1.0モル) を添加して 150℃ に保つて 10時間反応させた。

冷却後 p-シモンを傾倒して除去し、水を加えて分別し、4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドールの黄色結晶 17.5g (0.520モル) を得た。収率は 4-ヒドロキシ-インドールに対して 5.2%であった。

4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール製造

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロ

4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール製造

KOH のかわりに NaOH を使用した以外は実施例 1 と同様にして 4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール 9.52g (0.0462モル) を得た。収率は 7.7%であった。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 松本 肇

特開昭57-130971(3)

ロボキシ)インドール 20g (0.060モル) および 10% KOH 400g を攪拌装置を備えた 500ml の容器に入れ、窒素気流下 100~102℃ に保つて 10時間反応させた。冷却後酢酸エチル 400ml で生成物を抽出し、抽液を硫酸マグネシウムで脱水した後、酢酸エチルを留去して淡褐色の固体を得た。この乾固物を酢酸エチル-シクロヘキサン混合溶媒で再結晶させ、4-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)インドール 10.3g (0.050モル) を得た。収率は 83%であった。

実施例 2

4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドール製造

K₂CO₃ 138g (1.0モル) のかわりに、Na₂CO₃ 106g (1.0モル) を使用した以外は実施例 1 と同様にして 4-(2-ヒドロキシ-3-フタルイミノ-プロポキシ)インドール 161g (0.480モル) を得た。収率は 48%であった。