〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (5) 395 ~ 399

UDC 547.822.3.07 : 615.786

55. 堀井善一, 森川浩一, 田村恭光,^{*1} 人見正博^{*2}: 2-Piperidinomethyl-1-tetralone 類似化合物の合成とその中枢抑制作用

Zen-ichi Horii, Koichi Morikawa, Yasumitsu Tamura, and Masahiro Hitomi :
Syntheses of 2-Piperidinomethyl-1-tetralone Analogues and their
Central Nervous System Depressant Effects.

(School of Pharmacy, Osaka University,^{*1} and Research Laboratories
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

A number of piperidinoalkyl derivatives were prepared and their acute toxicity, potentiation of methylhexital narcosis, and protection against electroshock convulsion were examined to clarify the relationship between chemical structure and central nervous system depressant effect of 2-piperidinomethyl-1-tetralone analogs. Among the compounds tested, 2-piperidinomethyl-3-methyl-1-tetralone (Ⅲ) possessed an activity comparable to that of 2-piperidinomethyl-1-tetralone (Ⅰ), but others had lesser activities.

(Received October 7, 1963)

1-Tetralone の 2-aminomethyl 誘導体の中枢神経系への作用についてこれまでいくつか報告¹⁾ されてきており, 動物実験においてかなりの抗痙攣, 静穏および麻酔延長作用が認められ, また弱いながらもモルフィン様鎮痛作用を有することが認められている. Knoll 等²⁾ は 2-piperidinomethyl-1-tetralone (Ⅰ) の 4, 6 および 7 位にメチル基などの置換基を導入し, また piperidino 基を dimethylamino, pyrrolidino, morpholino および piperazino 基にかえた化合物 18 種を合成し, それらの化合物の毒性, 静穏, 抗痙攣および Barbiturate 麻酔延長作用の比較を行なっている. この結果, 化合物 (Ⅰ) において i) 4 位への置換基の導入は毒性, 抗痙攣作用を増加させ, ii) 6 および 7 位における置換は毒性, 抗痙攣作用を弱くして静穏作用を増加させ, iii) amino 基としては piperidino 基が最も優れていることなどを明らかにしている.

そこで著者等は i) 化合物 (Ⅰ) の 2, 3 および 4 位にメチル基を導入した場合, ii) テトラロン環をインダノンまたはベンゾズベロン環にかえた場合, iii) piperidinomethyl 基を 2-piperidinoethyl または 3-piperidinopropyl 基にかえた場合などの構造の変化が中枢作用にどのような影響をおよぼすか調べるために, 2-methyl-2-piperidinomethyl-1-tetralone (Ⅱ), 2-piperidinomethyl-3-methyl-1-tetralone (Ⅲ), 2-piperidinomethyl-4-methyl-1-tetralone⁴⁾ (Ⅳ), 2-piperidinomethyl-1-indanone⁵⁾ (Ⅴ), 2-piperidinomethyl-1-benzosuberone⁶⁾ (Ⅵ), 2-(2-piperidinoethyl)-1-indanone⁷⁾ (Ⅶ) 2-(2-piperidinoethyl)-1-tetralone⁷⁾ (Ⅷ) および 2-(3-piperidinopropyl)-1-tetralone (Ⅸ) を合成した.

化合物 (Ⅰ~Ⅵ) の合成は, 対応する indanone, benzosuberone あるいはテトラロン類に piperidine 塩酸塩と paraformaldehyde あるいは formaline を用いる Mannich 反応を行なって合成し, Ⅶ および Ⅷ は Schmid

^{*1} Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

^{*2} Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

- 1) J. Lee, *et al.*: Jubilee Vol. Emil Barell, 1946, 264; R. H. K. Foster, A. J. Carman: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **91**, 195 (1947); S. Ellie: *Ibid.*, **96**, 365 (1949); J. Pórszász, *et al.*: Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung., **7**, 139 (1954) [C.A., **50**, 8888a (1956)]; *Ibid.*, **11**, 96, 211 (1957) [C.A., **51**, 9909d, 13187b (1957)]; K. Nádor, J. Pórszász: Arzneimittel-Forsch., **8**, 313 (1958); L. Decsi, K. Nádor: *Ibid.*, **8**, 346 (1958); J. Knoll: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., **236**, 92 (1959); *Ibid.*, **238**, 114 (1960); Arch. interu. pharmacodyn., **130**, 141 (1961).
- 2) J. Knoll, *et al.*: Arch. interu. pharmacodyn., **130**, 155 (1961).
- 3) C. Mannich, *et al.*: Arch. Pharm., **275**, 59 (1937).
- 4) J. Heidt, *et al.*: Austrian, **218**, 518 [C.A. **56**, 5908a (1962)].
- 5) K. Hoffmann, H. Schellenberg: Helv. Chim. Acta, **27**, 1789 (1944).
- 6) D. S. Tarbell, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **74**, 6263 (1952).
- 7) H. J. Schmid, *et al.*: Helv. Chim. Acta, **39**, 614 (1956).

等⁷⁾の方法にしたがい合成した. また化合物 (IX) は diethyl phenethylmalonate と 3-piperidinopropylchlorid⁸⁾の縮合によって得た diethyl phenethyl(3-piperidinopropyl)malonate (X) を加水分解, 脱炭酸後 polyphosphoric acid で閉環して合成した.

なお化合物 (II) の別途合成法としてつぎのような反応を試みた. すなわち 2-hydroxymethylene-1-tetralone⁹⁾と piperidine とを無水アルコール中加熱還流して得られる vinylogous amide (XI) を沃度メチルと封管中加熱して immonium iodide (XII) となし, これを粗成績体のまま無水メタノール中 NaBH_4 を用いて還元を行なったが成績体は主として XIV で II は少量得るにとどまった. XIV の構造については II を NaBH_4 で還元すると XIV を与えることより, また XII の構造は XII が NaBH_4 の還元で II, XIV を与えることおよび加水分解でアルデヒド (XIII) を与えることより確認された. なお, XII を過剰の NaBH_4 で還元を行なった場合 II は得られず XIV と XV を得た.

化合物 (I~K) ならびに 2-piperidinomethyl-3-menthone (XVI), 3-piperidinomethyl-4-chromanone,¹⁰⁾ 3-piperidinomethylindole,¹¹⁾ 2-(2-piperidinoethyl)pyridine¹²⁾ および antipyrinomethylpiperidine¹³⁾ のハツカネズミに対する急性毒性, バルビツレイト麻酔延長作用および抗電気ショック痙攣作用を調べ, Table I の結果を得た. 今回の著者等の実験ではこれらの作用の強さに関する正確な定量的検討を行っていないので, 構造作用相関についてははっきりしたことはいえないが, i) テトラロン環をインダノンまたはベンゾペロン環にかえると中枢抑制作用は弱くなる. ii) テトラロン環の 3 位にメチル基を導入しても作用はあまり変わらないが 2 または 4 位に導入すると作用は弱くなる. iii) piperidinomethyl 基を 2-piperidinoethyl または 3-piperidinopropyl 基

8) P. Ofner, *et al.* : J. Chem. Soc., 1950, 2158.

9) E. Ott, D.S. Tarbell : J. Am. Chem. Soc., 74, 6269 (1952).

10) R.H. Harradence, *et al.* : J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales, 72, 273 (1939) [C.A., 33, 3842² (1939)].

11) H. Kühn, O. Stein : Ber., 70, 569 (1937).

12) W.E. Doering, R.A.N. Weil : J. Am. Chem. Soc., 69, 2465 (1947).

13) K. Bodendorf, G. Koralewski : Arch. Pharm., 271, 101 (1933).

にかえると作用は弱くなる. すなわち前述のような構造上の変化によっては I よりも興味ある中枢抑制作用を有するものは得られなかった. ただ III の化合物は I とほぼ同等の作用を有するものと思われる.

TABLE I. CNS Depressant Effects of Piperidinoalkyl Derivatives, Injected intraperitoneally on Mice

Compd.	Acute toxicity MLD (mg./kg., i.p.)	Potential ^{a)} of methyl- hexabital narcosis	Protection against electroshock convulsion
2-Piperidinomethyl-1-tetralone ³⁾ (I)	50~100	+	+
2-Methyl-2-piperidinomethyl-1-tetralone (II)	50~100	+	±
2-Piperidinomethyl-3-methyl-1-tetralone (III)	50~100	+	+
2-Piperidinomethyl-4-methyl-1-tetralone ⁴⁾ (IV)	ca. 50	—	+
2-Piperidinomethyl-1-indanone ⁵⁾ (V)	<25	—	—
2-Piperidinomethyl-1-benzosuberone ⁶⁾ (VI)	100~200	—	±
2-(2-Piperidinoethyl)-1-indanone ⁷⁾ (VII)	50~100	+	+
2-(2-Piperidinoethyl)-1-tetralone ⁷⁾ (VIII)	ca. 100	+	+
2-(3-Piperidinopropyl)-1-tetralone (IX)	50~100	—	+
2-Piperidinomethyl-3-menthone (XVI)	50~100	+	±
3-Piperidinomethyl-4-chromanone ¹⁰⁾	ca. 100	—	—
3-Piperidinomethyl-indole ¹¹⁾	50~100	+	—
3-(2-Piperidinoethyl)-pyridine ¹²⁾	<25	—	—
Antipyrinomethyl piperidine ¹³⁾	>200	+	—

a) + Markedly effective at 50 mg./kg. or moderately effective at 25 mg./kg.

± Markedly effective at 100 mg./kg., moderately effective at 50 mg./kg., or slightly effective at 25 mg./kg.

± Moderately effective at 100 mg./kg. or slightly effective at 50 mg./kg.

— Slightly effective at 100 mg./kg. or not effective at 50 mg./kg.

実験の部

2-Methyl-2-piperidinomethyl-1-tetralone (II) 2-methyl-1-tetralone¹⁴⁾ 1.0 g. (6.3 mmole), piperidine-HCl 塩 2.0 g. (8.3 mmole), paraformaldehyde 0.2 g. (6.7 mmole) および abs. EtOH 6 ml. の混合物を水浴上 3 hr. 加熱還流, paraformaldehyde 0.1 g. を追加, さらに 1.5 hr. 加熱還流を続ける. EtOH 留去. 残渣に水 30 ml. と conc. HCl 3 滴を加え, Et₂O (8 ml. × 3) と振とう. 水層を氷冷下 10% NaOH 水溶液でアルカリ性とし析出する油状物質を Et₂O (10 ml. × 4) 抽出. Et₂O 抽出液を水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥, Et₂O 留去すると 0.4 g. (22%) の II (b.p._{0.05} 130~135°) を得. C₁₇H₂₃ON Anal. Calcd.: C, 79.33; H, 9.01. Found: C, 79.00; H, 8.98. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1675 (C=O). picrate は m.p. 130~132: C₂₃H₂₆O₈N₄ Anal. Calcd.: C, 56.78; H, 5.39; N, 11.52. Found: C, 56.82; H, 5.51; N, 11.59. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1675 (C=O).

2-Piperidinomethyl-3-methyl-1-tetralone (III) 3-methyl-1-tetralone¹⁵⁾ 1.0 g. を II と同様に操作処理して 0.5 g. (31%) の III を得. HCl 塩は m.p. 220~224°. C₁₇H₂₄ONCl Anal. Calcd.: C, 69.49; H, 8.23; N, 4.77. Found: C, 69.53; H, 8.25; N, 4.88. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1680 (C=O).

2-Piperidinomethyl-4-methyl-1-tetralone (IV) 4-methyl-1-tetralone¹⁶⁾ 1.0 g. を II と同様操作, 処理して 0.9 g. (56%) の IV を得. HCl 塩は m.p. 140~143° (文献⁴⁾ m.p. 216~221°). C₁₇H₂₄ONCl Anal. Calcd.: C, 69.49; H, 8.23; N, 4.77. Found: C, 69.17; H, 8.23; N, 4.73. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1680 (C=O).

Ethyl phenethyl(3-piperidinopropyl)malonate (X) 粉末 Na 2.3 g. (0.1 mole) を無水ジオキサン 100 ml. 中に懸濁, 攪拌下 diethyl phenethylmalonate¹⁷⁾ 26.5 g. (0.1 mole) を室温で滴下, ついで油浴中 Na がほとんど溶失するまで加熱する. ついで 3-piperidinopropyl chloride⁸⁾ 16.0 g. (0.1 mole) を約 1.5 hr. で滴下, 後 2 hr. 加熱還流する. 大部分のジオキサンを減圧留去後水 60 ml. を加えて Et₂O (40 ml. × 3) で抽出. Et₂O 抽出液を 4N HCl (40 ml. × 3) で抽出, HCl 抽出液を NaOH でアルカリ性とし析出する油状物質を再び Et₂O (40 ml. × 3) で抽出. Et₂O 抽出液を水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥, Et₂O 留去, 減圧蒸留すると b.p._{0.15} 165~168° の X

14) H. Adkins, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **71**, 2957 (1949).

15) S. Horwood, *et al.*: J. Chem. Soc., **1949**, 3198.

16) S. M. Mukherji, *et al.*: J. Org. Chem., **18**, 1499 (1953).

17) H. Rupe: Ann., **395**, 114 (1913).

26.6 g. (71%) を得。 $C_{23}H_{35}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 70.92; H, 9.06; N, 3.60. Found: C, 70.59; H, 8.99; N, 3.41. IR $\nu_{\max}^{Cl_4}$ cm^{-1} : 1728 (COOEt).

2-(3-Piperidinopropyl)-1-tetralone (IX) X 6.0 g., KOH 4.0 g., 水 10 ml. および EtOH 18 ml. の混合物を 3 hr. 加熱還流する。EtOH を留去, 水 60 ml. を加えて不溶物を汙別, 汙液を少量の Et_2O で洗浄後 conc. HCl 7 ml. を加えて油浴中乾固, ついで $140\sim 150^\circ$ で 2 hr. 加熱する。残留物に水 60 ml. を加えて溶解, 不溶物を除くため AcOEt と振とう後, 水溶液を 10% NaOH 水溶液で中和 (pH 9.2~9.4 が中和点), 析出するアミノ酸を $CHCl_3$ (20 ml. $\times 4$) 抽出する。 $MgSO_4$ で乾燥, $CHCl_3$ を留去, 得られた淡褐色アメ状残渣をしばらく放置すると結晶化する。EtOH- Et_2O より再結晶すると m.p. $142\sim 144^\circ$ の結晶 2.8 g. を得。

上記結晶 2.0 g. を少量の abs. EtOH に溶解, 過剰の HCl gas 飽和エーテル溶液を加え HCl 塩とし, 溶媒を留去後乾燥, これを少量ずつ PPA (リン酸 8.0 g. および P_2O_5 12.0 g.) に加え, 1 hr. 約 119° で加熱, ついで 140° で 1 hr. 加熱する。反応後氷水 50 ml. にて分解, 氷冷下 NaOH でアルカリ性とした後 Et_2O (30 ml. $\times 3$) で抽出する。 Et_2O 抽出液を 10% HCl (15 ml. $\times 4$) で抽出, HCl 抽出液を 10% NaOH でアルカリ性とし再び Et_2O (15 ml. $\times 4$) で抽出, 水洗, 乾燥後 Et_2O 留去, 減圧蒸留す。1.0 g. (33% from X), b.p._{0.02} $120\sim 130^\circ$. $C_{15}H_{25}ON$ Anal. Calcd.: C, 79.66; H, 9.29; N, 5.16. Found: C, 79.14; H, 9.18; N, 5.13. picrate は m.p. $173\sim 175^\circ$. $C_{24}H_{26}O_8N_4$ Anal. Calcd.: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.20. Found: C, 57.53; H, 5.84; N, 10.92. IR $\nu_{\max}^{Cl_4}$ cm^{-1} : 1682 (C=O).

2-Piperidinomethylene-1-tetralone (XI) 2-hydroxymethylene-1-tetralone⁸⁾ 4.0 g. (23.0 mmole) を abs. EtOH 24 ml. に溶解, piperidine 2.0 g. (24 mmole) を加え水浴上 30 min. 加熱還流す。EtOH 留去後得られる橙色の結晶をベンゼン-石油エーテルより再結す。m.p. $84\sim 86^\circ$, 黄色板状結晶 4.3 g. (78%) を得。 $C_{16}H_{19}ON$ Anal. Calcd.: C, 79.63; H, 7.94; N, 5.80. Found: C, 79.57; H, 7.97; N, 5.70. IR $\nu_{\max}^{Cl_4}$ cm^{-1} : 1650 (C=O). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ m μ (log ϵ): 255 (4.14), 299 (3.49), 381 (4.34). なお加熱時間 1 hr. あるいは 2 hr. の際の XI の収率はそれぞれ 47 あるいは 39% であった。

2-Formyl-2-methyl-1-tetralone (XIII) XI 0.4 g. および CH_3I 2.0 g. を封管中 $100\sim 120^\circ$ で 2.5 hr. 加熱する。得られた粗反応成績体 (XII) に水 40 ml. を加えて水浴上数分間加温, 冷後 Et_2O (12 ml. $\times 4$) で抽出する。 Et_2O 抽出液を水洗, 乾燥, Et_2O 留去後減圧蒸留する。b.p.₇ $145\sim 150^\circ$, 0.2 g. (67%). $C_{12}H_{12}O_2$ Anal. Calcd.: C, 76.57; H, 6.43. Found: C, 76.42; H, 6.55. IR $\nu_{\max}^{Cl_4}$ cm^{-1} : 1728 (CHO), 1672 (C=O).

化合物 (XII) の $NaBH_4$ 還元 XII 2.0 g. (8.4 mmole). CH_3I 10.0 g. を前項同様操作し得られる XII の粗成績体を abs. MeOH 35 ml. に溶解, 氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 240 mg. (7.0 mmole) を少量ずつ加え, 約 40 min. 攪拌を続ける。MeOH 留去, 2% HCl 30 ml. を加えベンゼン (10 ml. $\times 4$) 洗浄後 10% NaOH アルカリ性とし Et_2O (10 ml. $\times 4$) 抽出し水洗, 乾燥後 Et_2O 留去す。残渣 (0.6 g.) を少量のベンゼンに溶解し Al_2O_3 カラムクロマト (10.0 g.) にかける。hexane (200 ml.) の溶出液より 0.12 g. (6%) の II を得。picrate は m.p. $130\sim 132.5^\circ$ (前記合成の II の picrate と混融試験および IR より同定す)。ついでベンゼン (300 ml.) で溶出すると 0.35 g. (18%) の 2-methyl-2-piperidinomethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol (XIV) を得。picrate は m.p. $154\sim 156^\circ$. $C_{25}H_{28}O_7N_4$ Anal. Calcd.: C, 56.55; H, 5.75; N, 11.47. Found: C, 56.22; H, 5.76; N, 11.46.

先のベンゼン洗液のベンゼンを留去すると中性物質として 0.76 g. (49%) の XIII の粗成績体を得。(IR にて前記合成の XIII と同定)。なお XI 1.0 g. (4.2 mmole) から得られる XII を $NaBH_4$ 500 mg. (14.2 mmole) で同様還元を行なったところ, 塩基性物質としては 0.30 g. (28%) の XIV のみが得られた。中性物質としては 2-hydroxy-methyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthol (XV) 0.20 g. (35%) を得。b.p.₅ ca. 170° , m.p. $112\sim 115^\circ$ (from CCl_4). $C_{12}H_{16}O_2$ Anal. Calcd.: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.87; H, 8.39. IR $\nu_{\max}^{Cl_4}$ cm^{-1} : 3180 (OH).

化合物 (II) の $NaBH_4$ 還元 II 800 mg. (3.1 mmole) を abs. MeOH 18 ml. に溶解, 氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 150 mg. を少量ずつ加え, ついで室温にて 8 hr. 攪拌を続ける。MeOH 留去, 2% HCl 25 ml. を加え Et_2O (8 ml. $\times 4$) と振とう。水層を 10% NaOH アルカリ性とし Et_2O (10 ml. $\times 4$) 抽出, 水洗, 乾燥, Et_2O 留去。残留する油状物質 570 mg. を Al_2O_3 (10.0 g.) を用いカラムクロマトにかける。hexane (130 ml.) 溶出分より原料の II 150 mg. (19%) 回収 (IR により同定)。ベンゼン溶出分 (300 ml.) より 380 mg. (48%) の XIV を得。本品の picrate (m.p. $148\sim 152^\circ$) は XII の $NaBH_4$ による還元で得られた XIV の picrate の標品と混融試験, IR の比較で同一物であることを確認した。

2-Piperidinomethyl-3-menthone (XVI) menthone 4.2 g. (27.0 mmole), piperidine-HCl 塩 3.4 g. (27.0 mmole), paraformaldehyde 0.7 g. (23.4 mmole), abs. EtOH 5.0 ml. および conc. HCl 1 滴からなる混合物を水浴上 2 hr. 加熱還流, paraformaldehyde 0.4 g. を追加しさらに 5.5 hr. 加熱還流続ける。II と同様処理, 4.3 g. (63%) の XVI を得。HCl 塩は m.p. $167\sim 168^\circ$. $C_{16}H_{30}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 66.58; H, 10.50; N, 4.87. Found: C, 66.01; H, 10.10; N, 5.01. IR $\nu_{\max}^{Cl_4}$ cm^{-1} : 1700 (C=O). methiodide は m.p. $159\sim 160^\circ$. $C_{17}H_{32}ONI$ Anal. Calcd.: C, 51.59; H, 8.20; N, 3.56. Found: C, 51.65; H, 8.09; N, 3.80.

薬理試験 実験動物は体重 $15\sim 20$ g. の dd 系雄性ハツカネズミを一群 10 匹として用い, 実験試料としては各化合物ともその塩酸塩を投与容量が 0.1 ml./10 g. 体重になるように蒸留水に溶解して用いた。また投与量はすべて塩基性重量に換算した。

i) 急性毒性: 各試料の 200, 100, 50 または 25 mg./kg. を各一群のハツカネズミの腹腔内に投与し, 48 hr.

内の死亡の有無より極く大ざっぱな最少致死量を推定した. ii) barbiturate 麻酔延長作用: 主として Janssen ら¹⁸⁾の方法にしたがって行なった. すなわち i) の実験でハツカネズミの死亡した最少投与量の $\frac{1}{2}$ または $\frac{1}{4}$ 量の試料を各一群のハツカネズミの腹腔内に投与し, 30 min. 後に methyl hexabital-Na 70 mg./kg. を腹腔内に投与した際の麻酔時間を正向反射を指標として測定した. 試料投与群の平均麻酔時間を対照群のそれと比較して延長率を求めた. iii) 抗電気ショック痙攣作用: 主として Swinyard ら¹⁹⁾の方法に準じて行なった. すなわち ii) の実験と同量の各試料で前処置したハツカネズミの両側眼球角膜に白金電極を密着せしめ, 管の装置²⁰⁾で 250 v., 10~20 mA. の交流を 0.2 min. 通電し, この際の明確な強直性伸展を指標として抗痙攣作用を検べた.

大阪大学薬学部, 藤沢薬工研究所

18) P. A. J. Janssen, *et al.*: J. Med. Pharm. Chem., 1, 281 (1959).

19) E. A. Swinyard, W. E. Brown, L. S. Goodman: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 106, 319 (1952).

20) 管: 日薬理誌, 53, 93 (1956).

「薬 学 雑 誌」
YAKUGAKU ZASSHI
34(5) 399 ~ 402

UDC 547.665.07

56. 亀谷哲治, 菅原 宏: インデン関連化合物の合成研究 (第1報)

2-インダナミンの一新合成法^{*1}

Tetsuji Kametani^{*2} and Hiroshi Sugahara^{*2}: Syntheses of Indene Related Compounds. I. A New Synthesis of 2-Indanamine.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine)

A new method for synthesis of 2-indanamine (I) was found to give I in a comparatively good yield by derivation. As a new method for the synthesis of 2-indanamine, 2-nitroindene (V) was found to be obtained in a comparatively good yield by acetylation of indene nitrosite (II) to 1-acetoxy-2-nitroindane (IV) and its hydrolysis. Examination was made on the method reported by Denstedt and others, and it was assumed that the β -compound of indene nitrosite reported by him might be 2-nitro-1-indanone oxime (III).

(Received October 8, 1963)

1961 年, 2-indanamine はその優れた鎮痛剤としての薬理効果が発表¹⁾されて注目を集め, 以来これに関連ある indene 誘導体の合成研究が再び開発されてきた.^{2,3)} この indene 関連化合物合成の歴史は古く, すでに 1890 年代において行なわれている.⁴⁾

2-indanamine 自体の合成法としては最も常法と思われる phenylpropionic acid を閉環して得られる 1-indanone をイソニトロゾ化⁵⁾してこれを一挙に還元する方法,³⁾あるいは 2-indanone oxime を経て還元する方法⁵⁾などあるがわれわれは indene を 2-nitroindene となしこれを還元して 2-indanamine を得る方法に着目するとともに, この indene 関連化合物の合成が古い文献によるためそれらの追試をも兼ねて本研究を行ない, 2, 3¹⁾の知見を得たので報告する.

*1 複素環式化合物の合成研究 第94報.

*2 Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-ken.

1) L. Witkin, *et al.*: J. Am. Pharm. Soc., 133, 400 (1961).

2) 高橋, 藤村, 岡村: 本誌, 82, 1597 (1962).

3) C. F. Huebner, *et al.*: J. Org. Chem., 27, 4465 (1962).

4) O. Kühring: Ber., 27, R 568 (1894); M. Denstedt, C. Ahrens: *Ibid.*, 28, 1331 (1895).

5) N. Levin, *et al.*: J. Org. Chem., 9, 380 (1944).