結晶化し、さらに同混液で再結晶し m.p. 296°(decomp.) の白色粒状晶を得。C₉H₁₂N₂•2HCl•½H₂O^{*4} Anal. Calcd.: C, 47.00; H, 6.52; N, 12.17. Found: C, 47.32; H, 6.67; N, 12.54. また picrate は EtOH-H₂O より再結晶し m.p. 214°(decomp.) の黄色針状晶を得。C₉H₁₂N₂•(C₆H₃O₇N₃)₂•2H₂O^{*5} Anal. Calcd.: C, 39.25; H, 3.43; N, 17.45. Found: C, 39.39; H, 3.90; N, 17.16.

終わりにのぞみ、元素分析ならびに IR スペクトルを測定して戴いた東北大学医学部薬学科中央分析センターの皆様へ感謝します。

東北大学医学部薬学科

^{*4} 結晶水の定量: P₂O₅ 中 105°/1 mm., 12 hr. 乾燥, C₉H₁₂N₂•2HCl•½H₂O Anal. Calcd.: H₂O, 3.91. Found: H₂O, 3.66.

^{*5} 本品は P₂O₅ 中 50°/5 mm., 8 hr. 乾燥.

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (5) 402 ~ 404

UDC 547.665.07

57. 気賀沢和雄, 柊木峯治, 早坂鉄太郎,^{*1} 菅原 宏, 亀谷哲治^{*2}: インデン関連化合物の合成研究 (第2報^{*3}) 2-インダナミン誘導体の合成と薬理作用^{*4}

Kazuo Kigasawa, Mineharu Hiiragi, Tetsutaro Hayasaka, Hiroshi Sugahara, and Tetsuji Kametani: Syntheses of Indene Related Compounds. II.

Synthesis of 2-Indanamine Derivatives and their Pharmacological Activity.

(Grelan Pharmaceutical Company^{*1} and Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

2-Indanamine (I) has a strong analgesic action and its various derivatives were synthesized to examine their activity. However, none of the derivatives synthesized, N-(3-dimethylaminopropyl)-2-indanamine (II) and its acetylated compound (III), N-(2-dimethylaminoethyl)- (IV) and N-(2-anilinoethyl)-2-indanamine (VI), and bis(2-indanyl)-amine (VII), showed any better analgesic action than I.

(Received November 26, 1963)

2-indanamine (I) が morphine と同等な鎮痛効果を有するという報告から¹⁾ Chart 1 に示すようないろいろな 2-indanamine 誘導体を合成しその薬理作用を検討したので報告する。

すなわち 2-dimethylaminoethyl および 3-dimethylaminopropyl 基は一般に医薬品の重要な因子となっており、著者等も N-(2-dimethylaminoethyl)aniline が相当の鎮痛効果を有することを認めたので、²⁾ 2-indanamine (I) の効果を強めようとしてつぎのいろいろの誘導体 (II~VII) を合成しその薬理作用を検討する目的で本研究を行なった。

まず II は 2-indanone に N,N-dimethylpropylenediamine を加え白金触媒の存在下接触還元で得られ III は II をアセチル化

^{*1} Shinmachi, Setagayaku, Tokyo.

^{*2} Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-ken.

^{*3} 第1報: 本誌, 84, 399 (1964).

^{*4} 本研究を複素環式化合物の合成研究第97報とする. 第95報: 薬学研究, 35, 256 (1963); 第96報: Tetrahedron Letters, No. 1, p. 25 (1964).

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

2) 気賀沢, 菅原, 柊木, 府川: 本誌, 83, 696 (1963).

Chart 1.

して得た。IV も II と同様に I に N,N-dimethyl-2-chloroethylamine をエタノール中反応させて合成した。V は I に cyclopropanecarbonyl chloride³⁾ を反応させて N-(2-indanyl)cyclopropanecarboxamide (Va) とし、これを LiAlH₄ で還元して製した。つぎに VI の合成は I にクロルアセチルクロリドを作用させて N-(2-indanyl)-2-chloroacetamide (VIa) とし、これに当量のアニリンを加え、ベンゼン中炭酸ナトリウムまたは水酸化ナトリウムの存在下還流させたが原料回収に終わり、またこれらを 120~140° で溶融させても好結果が得られず、さらに VIa とアニリンをナトリウムアミドの存在下トルエン中反応させ、その成績体を真空蒸留に付したが樹脂化した。そこでヨウ化ナトリウムと酢酸ナトリウムの存在下エタノール中アニリンおよび VIa を還流させてはじめて VIb を捕捉し、これをテトラヒドロフラン中 LiAlH₄ で還元して目的物 (VI) を得ることができた。本物質は蒸留後まもなく赤変しきわめて不安定であるがピクラートとして確認した。また VII は 2-indanone oxime を塩酸不含のエタノール中パラジウム炭で還元して得られた。

以上のように製した各種誘導体 (II, III, IV, V, VI および VII) の鎮痛効果に関しては、2-indanamine の鎮痛作用 (ED₅₀ 4.1 mg./kg. s.c.)⁴⁵ 投与量までではこれら誘導体 (II, III, IV, V, VI, および VII) の鎮痛効果は認められなかった。

実験の部

N-(3-Dimethylaminopropyl)-2-indanamine (II) a) 2-indanone 5 g. を EtOH に溶解、これに 3-dimethylaminopropylamine 3.86 g. を加え 10 min. 加温すれば褐色液となる。これを PtO₂ 触媒の存在下 50~60°, 常圧で接触還元を行なう。約 45 hr. で H₂ 675 ml. (計算量 848 ml.) 吸収後、吸収緩慢となり還元を中止、常法処理後減圧蒸留に付し b.p.₁₈ 132~137° の油状物 3.2 g. を得。本品は常温で褐変す。HCl 塩は EtOH より再結晶し m.p. 205~207° の無色針状晶を得。C₁₄H₂₂N₂•2HCl•H₂O Anal. Calcd.: C, 54.36; H, 8.47; N, 9.06. Found: C, 54.56; H, 8.56; N, 9.50.

b) N,N-dimethyl-3-chloropropylamine 3 g. と 2-indanamine (I) 6.7 g. を混和し、水浴上 0.5 hr. 加温すると結晶析出、固化す。さらに MeOH を加え 1 hr. 加熱還流後 MeOH を留去、餾状残留物をさらに 130~140° で 2 hr. 加熱。冷後アルカリ性とし Et₂O 抽出、水洗。乾燥後 Et₂O 留去、残留物を減圧蒸留に付し b.p.₂ 135° の無色液体を得。HCl 塩は EtOH で再結晶し m.p. 205~207° の無色針状晶を得。前記 a) 法により合成した HCl 塩と混融、融点降下を認めず。

N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-2-indanamine (III) 前記 HCl 塩を NaOH アルカリ性となし Et₂O 抽出、K₂CO₃ で乾燥後 Et₂O 留去、残留物に過剰の Ac₂O を加えんと発熱、水浴上で 1 hr. 加温後、過剰の Ac₂O を留去、残留物を Na₂CO₃ 溶液中で中和し、析出した油状物を Et₂O 抽出。水洗後乾燥し、Et₂O 留去、無色粘稠油を得。HCl 塩および picrate は結晶化せず、methiodide は EtOH より再結晶し、m.p. 193~194° の淡黄色柱状晶として得た。C₁₆H₂₄N₂•CH₃I Anal. Calcd.: C, 50.75; H, 6.76; N, 6.96. Found: C, 51.06; H, 6.82; N, 6.63.

N-(2-Dimethylaminoethyl)-2-indanamine (IV) N,N-dimethyl-2-chloroethylamine の HCl 塩 3 g. と 2-indanamine (I) 7.5 g. とを EtOH 中 8 hr. 加熱還流後 EtOH を留去、残留物はアルカリ性とし Et₂O 抽出、

⁴⁵ 熱板法により文献 2) の方法に準じて行なった。

3) L. I. Smith, S. Mckenzie: J. Org. Chem., 15, 74 (1950).

水洗乾燥後 Et_2O 留去, 残留物を減圧蒸留に付し $b.p._{0.9}$ 107° の油状物を得. これより m.p. $208\sim 209^\circ$ の HCl 塩 (EtOH より再結晶) 1.5 g. を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ Anal. Calcd.: C, 56.32; H, 7.94; N, 10.11. Found: C, 56.40; H, 8.05; N, 9.68.

N-(2-Indanyl)cyclopropanecarboxamide (Va) 2-indanamine HCl 塩 22 g. より前記方法で得られた遊離塩基の Et_2O 液に cyclopropanecarbonyl chloride 7 g. の Et_2O 液を冷却攪拌下滴下すると白色結晶析出. 滴下後 0.5 hr. 攪拌, これに H_2O を加え析出する白色結晶 8 g. を濾取, EtOH より再結晶し, m.p. $188.5\sim 189^\circ$ の無色柱状晶を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96. Found: C, 78.16; H, 7.43; N, 6.94. また結晶 (Va) を分離した母液をアルカリ性にして Et_2O 抽出, 乾燥後 HCl ガスを導入すれば I の HCl 塩 9.0 g. を回収した.

N-(Cyclopropylmethyl)-2-indanamine (V) LiAlH_4 2.6 g. をテトラヒドロフラン 50 ml. に溶解し, これに前記 amide (Va) 3 g. のテトラヒドロフラン溶液を加え, 水浴上 4 hr. 攪拌還流し, 冷後含水テトラヒドロフランを加えて過剰の LiAlH_4 を分解し, conc. H_2SO_4 で弱酸性にした後, 溶媒を留去, 微量の原料を濾取後母液を NaOH アルカリ性とし Et_2O 抽出, 乾燥後溶媒を留去, 得られた油を蒸留し, $b.p._2$ 124° の無色透明油 2.25 g. を得. HCl 塩は EtOH より再結晶し, m.p. $179\sim 180^\circ$ の無色鱗片状晶を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}\cdot\text{HCl}$ Anal. Calcd.: C, 69.77; H, 8.11; N, 6.26. Found: C, 70.51; H, 8.14; N, 5.99.

N-(2-Indanyl)-2-chloroacetamide (VIa) I の HCl 塩 20.3 g. より前記と同様の方法で得られた遊離塩基の Et_2O 液に ClCH_2COCl 6.7 g. の Et_2O 溶液を氷冷攪拌下滴下し, 室温で 0.5 hr. 攪拌後 dil. HCl を加え析出した結晶を濾取, EtOH より再結晶し m.p. $126\sim 127^\circ$ の白色柱状晶 6.95 g. を得. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ Anal. Calcd.: C, 63.00; H, 5.72. Found: C, 63.03; H, 5.50. なお結晶 (VIa) 分離後の母液は NaOH アルカリ性とし Et_2O 抽出, 乾燥後 HCl ガスを導入, 原料 HCl 塩 8.9 g. を回収.

N-(2-Indanyl)-2-anilinoacetamide (VIb) aniline 0.67 g., AcONa 0.65 g. および NaI 1.2 g. を無水 EtOH 20 ml. に溶解, これに前記 amide (VIa) 1.65 g. の EtOH 液を加え, 1.5 hr. 還流後 EtOH を留去し, 残留物に水を加え NaOH アルカリ性とし油状物を CHCl_3 抽出, 水洗乾燥後 CHCl_3 留去, 得られた結晶を EtOH より再結晶し m.p. $113\sim 117^\circ$ の白色結晶 1.05 g. を得. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52. Found: C, 76.75; H, 6.93; N, 10.65.

N-(2-Anilinoethyl)-2-indanamine (VI) LiAlH_4 3 g. をテトラヒドロフラン 80 ml. に溶解しこれに前記 amide (VIb) 4.5 g. のテトラヒドロフラン溶液を加え, 水浴上 4 hr. 攪拌下還流後過剰の LiAlH_4 を前記同様分解し, conc. H_2SO_4 を加えて酸性となし溶媒留去, NaOH 塩基性にして Et_2O 抽出, 乾燥後 Et_2O を留去して得られた油状物を減圧蒸留に付し $b.p._{0.5}$ 100° の白色結晶 1.5 g. を得. 本物質はベンゼンより再結晶し m.p. $79\sim 81^\circ$ の白色粉末として得られ, その粗 HCl 塩は m.p. $205\sim 206^\circ$, maleate (EtOH): m.p. $148\sim 149^\circ$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ Anal. Calcd.: N, 7.60. Found: N, 7.17. picrate (EtOH , 黄色柱状晶): m.p. $170\sim 171^\circ$ (decomp.). $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 49.02; H, 3.69; N, 15.77. Found: C, 49.27; H, 3.46; N, 15.87.

Bis(2-indanyl)amine (VII) 2-indanone oxime 13.2 g. を無水 EtOH 200 ml. 中に懸濁させ, これに Pd-C (10%) 3.6 g. と PdCl_2 0.6 g. の存在下加温しつつ接触還元, 約 4 hr. でほぼ計算量の H_2 を吸収, 触媒濾別後 EtOH を留去, 残留物は結晶化す. これを NaOH アルカリ性とし Et_2O 抽出, 水洗乾燥後 HCl ガスを導入すれば結晶析出. これを EtOH より再結晶し m.p. $285\sim 288^\circ$ (decomp.) の無色針状晶を得. I の HCl 塩 (m.p. $240\sim 241^\circ$ (decomp.)) と混融すれば融点の降下を示す, 遊離塩基は iso- PrOH より再結晶し m.p. $98\sim 100^\circ$ の無色針状晶を得. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 86.70; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 86.71; H, 7.76; N, 5.50.

終わりに臨み本研究発表の機会を与えられたグレラン製薬 柳沢保太郎社長に謝意を表し, 元素分析ならびに IR スペクトルの測定の労をとられた東北大学医学部薬学科分析センターならびに東京薬科大学分析室の皆様に感謝いたします.

グレラン製薬研究所, 東北大学医学部薬学科