インテン環を有する新しい β -受容体遮断剤の合成

村瀬清志, 新形邦宏, 間瀬年康, 村上増雄

山之内製薬株式会社中央研究所¹⁾

Synthesis of New Indene Derivatives with β -Adrenergic Blocking Properties

KIYOSHI MURASE, KUNIHIRO NIIGATA, TOSHIYASU MASE
and MASUO MURAKAMI

Central Research Laboratory, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received February 15, 1972)

7-Indenol (VI), 1-methyl-4-indenol (XIVa), and 7-chloro-1-methyl-4-indenol (XIVb) were synthesized by deacetylation of their acetates. XIVa XIVb were isomerized to 3-methyl-7-indenol (XVa) and 4-chloro-3-methyl-7-indenol (XVb), respectively, with 5% KOH. The reaction of 7-indenols (VI, XVa,b) and 1-chloro-2,3-epoxypropane afforded 1-(7-indenyloxy)-2,3-epoxypropanes (XVIa—c). 3-Amino-1-(7-indenyloxy)-2-propanols (XVIIa—h) were prepared by the addition of amines to epoxides (XVIa—c). 2-Substituted 5-(7-indenyloxy)methylloxazolidines (XVIIIa—c) were prepared by the condensation of aldehydes and 1-(7-indenyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol (XVIIa). 5-(7-Indenyloxy)-methyl-2-oxazolone (XVIIIId) was obtained by the reaction of phosgene and XVIIa in pyridine. XVIIa was resolved by using (+) and (–)-dibenzoyltartaric acids. New compounds (XVIIa—h, XVIIIa—d) obtained were adrenergic β -receptor antagonists.

アドレナリン- β -遮断剤の研究は, dichloroisoproterenol (DCI)²⁾ を契機として, その後多数の化合物が合成されている。化合物としては [A] 芳香環-CH(OH)CH₂NHR, [B] 芳香環-OCH₂CH(OH)CH₂NHR に大別される。現在は側鎖部分についてよりも芳香環部分を変換する合成研究が多くなされている。今回著者らは芳香環として indene を有する [B] 型化合物の合成研究を行なった。合成原料である 4 および 7-indenol 類の合成例は, Friedman ら³⁾ が 4-indanol をクロム-アルミナ触媒上 650° に加熱脱水素し 4 および 7-indenol の混合物を得て, さらに両化合物をガスクロマトグラフィーで分取しているという報告があるのみである。そこで著者らは hydroxyindanone 類から indenol 類を合成し, 7-indenol 類を原料として 1-(7-indenyloxy)-3-amino-2-propanol 類, 5-(7-indenyloxy)methyl-2-substituted-oxazolidine 類を合成したので報告する。

4-Hydroxyindanone (I) は dihydrocoumarin を塩化アルミニウムと加熱することにより得られる。⁴⁾ I を水素化ホウ素ナトリウムで還元して, 1,4-indandiol (II) となし, II を無水酢酸で選択的にフェノール性水酸基をアセチル化して 85% の収率で 4-acetoxy-1-indanol (III) を得た。III をベンゼン中チオニルクロリドでクロル化して得られる 4-acetoxy-1-chloroindan (IV) を精製することなく, 145°—150° で加熱脱塩化水素して約 70% の収率で 7-acetoxyindene (V) を得た。この場合フェノール性水酸基を保護しない II をチオニルクロリドでクロル化し, 加熱すると重合反応が起り目的物はほとんど得られなかった。V はガスクロマトグラフィーで *t*_R 8.4 min の 1 個のピークが認められた。マススペクトルで M⁺=174 を示す。またその核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CCl₄) は τ 7.76 にメチル基, τ 6.77 にメチレン水素, τ 3.54 に 2 位の水素, τ 3.17 にベンゼン環の水素と重なって 3 位水素が存在する。Indene 類は塩基の存在下プロトトロピーが起ることが知られている,^{3,5)} V はベンゼン中トリエチルアミンの存在下室温で放置するとガスクロマトグラフィーで *t*_R 8.4 min の他, 9.4 min にもう一つ新しいピークが出現し, 約 3 時間で平衡に達し, *t*_R 8.4 min と 9.4 min のピークの面積比は 2.2:1 で

1) Location: Azusawa-cho, Itabashi-ku, Tokyo.

2) C.E. Powell, I.H. Slatar, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **122**, 480 (1958).

3) S. Friedman, M.L. Kaufman, B.D. Blaustein, R. E. Dean, I. Wender, *Tetrahedron*, **21**, 485 (1965).

4) J.D. Loudon, R.K. Razdan, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4299.

5) A.M. Weidler, G. Bergson, *Acta Chem. Scand.*, **18**, 1487 (1964).

あった。 t_R 9.4 min の化合物はマスペクトルで $M^+=174$ を示し、そのマスペクトルが V とよく類似していることから 4-acetoxyindene と認められた。V の脱アセチル化は塩基性条件下容易に行なうことができるが、プロトトロピーによる 4-indenol の副生を避けることは困難である。そこで V を 0.01N 塩化水素メタノール溶液中、低濃度で加熱することにより約 60% の収率で 7-indenol (VI) を得た。高濃度で行なうと重合反応が起り好ましくない。VI は Friedman ら³⁾ の 7-indenol の赤外線吸収 (IR) スペクトルと 10.08μ の吸収が認められなくて 10.55μ に吸収が存在するのを除けばよく一致した。VI を無水酢酸-ピリジンでアセチル化した VI-acetate は V と IR スペクトルが一致した。

1-Methyl-4-indenol (XIVa), 7-chloro-1-methyl-4-indenol (XIVb) も VI の場合とほとんど同様にして得られ、NMR スペクトルにより異性体を含まないことを確認した。XIVa, XIVb を 5% 水酸化ナトリウムに溶解し、1 夜放置すると熱力学的に安定な 3-methyl-7-indenol (XVa), 4-chloro-3-methyl-7-indenol (XVb) に完全に異性化したことは、NMR スペクトルにおいて XIVa, XIVb のメチル基 (doublet) が完全に消失し、XVa, XVb のメチル基 (multiplet) が低磁場に出現することから確認できた。

1-(7-Indenyloxy)-3-amino-2-propanol 類の合成は通常の方法により行なわれた。Indenol 類 (VI, XVa,b) と 1-chloro-2,3-epoxypropane との反応により 1-(7-indenyloxy)-2,3-epoxypropane 類 (XVIa—c) を得た。Epoxy 体 (XVIa—c) に isopropylamine, isobutylamine, *sec*-butylamine, *tert*-butylamine, cyclohexylamine, 1-methyl-2-phenylethylamine をアルコール中反応させ、1-(7-indenyloxy)-3-amino-2-propanol 類 (XVIIa—h) を得た。また XVIIa は 7-indenol (VI) と 3-amino-1-chloro-2-propanol を水酸化ナトリウムの存在下反応させても得られる。XVIIa—h の mp, 収率について Table I に示す。1-(7-Indenyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol (XVIIa) と formaldehyde, butylaldehyde, benzaldehyde を加熱することにより、5-(7-indenyloxy-methyl)oxazolidine 類 XVIIIa—c) を得た。XVIIa とホスゲンをピリジン中反応させて 5-(7-indenyloxy-methyl)oxazolone (XVIIIId) を得た。XVIIIa—d の mp, 収率を Table II に示す。

Chart 1

Compd. No.	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
XVIIa HCl	147—149	72	$C_{15}H_{22}O_2NCl$	63.48	7.82	4.93	63.52	7.86	4.96
XVIIb HCl	136—137	45	$C_{16}H_{24}O_2NCl$	64.53	8.12	4.70	64.50	8.34	5.00
XVIIc HCl	125—126	45	$C_{16}H_{24}O_2NCl$	64.53	8.12	4.70	64.30	8.12	4.83
XVII d	84—85	68	$C_{16}H_{23}O_2N$	73.53	8.87	5.36	73.66	9.13	5.32
XVIIe HCl	175—176	43	$C_{18}H_{26}O_2NCl$	66.76	8.09	4.32	66.97	8.42	4.46
XVII f	203—205	51	$C_{21}H_{26}O_2NCl$	70.08	7.28	3.89	70.19	7.19	4.14
XVIIg HCl	153—154	68	$C_{16}H_{24}O_2NCl$	64.53	8.12		64.68	8.36	
XVII h	189—190	73	$C_{16}H_{23}O_2NCl_2$	57.84	6.98	4.22	57.88	6.82	4.31

Compd. No.	(bp) mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
XVIIIa	(140) (0.3 mmHg)	54	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	74.10	8.16	5.40	73.57	8.19	5.30
XVIIIb	(194—196) (0.5 mmHg)	86	C ₂₂ H ₂₅ O ₂ N	78.77	7.51	4.18	78.50	7.65	4.36
XVIIIc	(140—141) (0.8 mmHg)	63	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N	75.71	9.03	4.65	75.19	9.30	4.75
XVIIId	103—105	27	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	70.31	7.01	5.13	70.18	7.14	5.29

XVIIa—h, XVIIIa—d はすべて新規化合物で β -遮断作用を有し, そのうち特に XVIIa,⁶⁾ c, d, g が強い作用を示した. XVIIa を分割試剤として (−) および (+)-dibenzoyltartaric acid を用い光学分割したところ, 他の β -遮断剤と同様に (−)-XVIIa は (+)-XVIIa に比べて著しく強い作用を示した.

実験の部

1,4-Indandiol (II) I の 35 g を EtOH 200 ml に加え, 攪拌下, NaBH_4 7 g を添加, 1 夜攪拌する. 反応液を 10% HCl で中和, 減圧濃縮, 残留物をエーテル抽出, 水洗, MgSO_4 で乾燥後エーテルを留去して白色結晶を得, ベンゼンから再結晶して 29 g を得. mp 119—120°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 71.98; H, 6.71. Found: C, 71.77; H, 6.82.

4-Acetoxy-1-indanol (III) II 5.0 g を 10% NaOH 14 ml に溶解した溶液に無水酢酸 3.5 g を氷冷攪拌下加え, 析出する油状物をエーテル抽出, 水洗, 乾燥後エーテルを留去, 残留物を減圧蒸留して bp 130—132° (0.4 mmHg) の無色液体 5.4 g を得. 放置すると結晶化する. mp 56—58°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 68.74; H, 6.29. Found: C, 68.57; H, 6.06.

7-Acetoxyindene (V) III の 49.4 g をベンゼン 200 ml に溶解, 攪拌下 SOCl_2 42 g を徐々に滴下後, 1 時間攪拌し, 減圧濃縮し粗 IV の褐色油状物を得, そのまま IV を N_2 気流中, 減圧下 (30—50 mmHg) 145—150° で 45 分間加熱後, 減圧蒸留して bp 100° (0.8 mmHg) の無色液体 33 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.81; H, 5.65. NMR (CCl_4) τ : 7.76 (3H, singlet, CH_3), 3.17, 3.54, 6.77 (4H, ABX₂ type, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.7—3.3 (3H, multiplet, aromatic ring protons). Gas Chromatography (日立 7620 A 型), He: 4.3 ml/min, カラム: silicon UCW-98 (methylvinyl) 2 m, Oven-temp: 140°, inj. temp: 150° で t_R = 8.4 min に one peak を認めた.

7-Indenol (VI) V を 1 g の 0.01N HCl-MeOH 70 ml に溶解, 3 時間加熱還流後冷却し, ピリジン 1 滴を加えて減圧濃縮して微黄色結晶性残査を得. ヘキサンから再結晶し白色結晶 0.5 g を得. mp 78°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 文献³⁾ と 10.08 の吸収がなく, 10.55 に吸収がある以外よく一致した. NMR (CCl_4) の τ 値は文献⁷⁾ と一致した. Gas Chromatography; VI を無水酢酸-ピリジンでアセチル化し, VI-acetate を V と同一条件下で行なうと t_R = 8.4 min と t_R = 9.4 min に 2 個のピークが認められその面積比 (積算計) より, VI は約 95% の純度を有していた.

7-Hydroxy-3-methyl-1-indanone (IX) VII⁸⁾ 9 g を MeOH 30 ml に溶解, $\text{N}(\text{Et})_3$ 4.5 g, 5% Pd-C 1 g を加え, 常圧で接触還元. 15 分で理論量の水素を吸収する. 触媒を汙別, 減圧濃縮し残留物を得. 残留物に水を加え, ベンゼン抽出, 水洗, 乾燥後減圧下ベンゼンを留去, 残留物を減圧蒸留し bp 85° (0.25 mmHg) の無色液体 7 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 74.06; H, 6.21. Found: C, 74.15; H, 6.19.

4-Chloro-3-methyl-1,7-indandiol (VIII) VII 5 g をエーテル 20 ml に溶解した溶液をエーテル 20 ml に LiAlH_4 1 g を加えた溶液に徐々に滴下後, 30 分間攪拌し, 10% HCl 40 ml を加え. エーテル抽出, 水洗, MgSO_4 乾燥後減圧濃縮して結晶を含む油状物を得, エーテルとヘキサン (1:10) 20 ml を加え放置後結晶を汙別, エーテル-ヘキサンから再結晶して白色結晶 1.5 g を得. mp 112°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 60.46; H, 5.58. Found: C, 60.27; H, 5.54; NMR (CDCl_3) τ : 8.79 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 7.70—8.00 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2-$), 6.60 (1H, multiplet, $-\text{CH}_3$ の付け根の H), 4.47 (1H, multiplet, $-\text{OH}$ の付け根の H), 3.46, 2.98 (2H, AB type quartet, aromatic ring protons).

7-Acetoxy-3-methyl-1-indanone (X) IX の 8 g をピリジン 20 ml に溶解, 無水酢酸を加えて 1 時間放置後減圧濃縮, 残留物をクロロホルム抽出, 水洗, MgSO_4 乾燥, クロロホルムを留去して白色結晶を得. EtOH から再結晶して 9.5 g を得. mp 123°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 70.58; H, 5.92. Found: C, 70.61; H, 5.96.

7-Acetoxy-3-methyl-1-indanol (XIa) X 10 g を酢酸エチル 150 ml に溶解, 10% Pd-C 2 g を加えて接触還元. 水素 250 ml 吸収後触媒を汙別, 減圧濃縮して油状残留物を得. シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出し, 白色結晶 4.8 g を得. mp 71°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 69.89; H, 6.84. Found: C, 69.66; H, 6.82. NMR (CDCl_3) τ : 8.64 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 7.70 (3H, singlet, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 4.80 (1H, multiplet, $-\text{OH}$ の付け根の H).

7-Acetoxy-4-chloro-3-methyl-1-indenol (XIb) VIII の 0.74 g を 5 ml のピリジンに溶解, -20° に冷却攪拌下. 無水酢酸 0.38 g を加えた後徐々に室温となし, さらに 1 時間室温に放置する. 減圧濃縮して得られる油状残留物に水を加え, エーテル抽出, 水洗, MgSO_4 乾燥後エーテルを留去して油状物を得. シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルムで溶出し無色油状物 0.45 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$: C, 59.88; H, 5.30. Found: C, 59.42; H, 5.30. NMR (CCl_4) τ : 8.76 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 7.8—8.1 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2$), 7.81 (3H, singlet, $-\text{C COCH}_3$), 7.43 (1H, broad singlet, $-\text{OH}$), 6.59 (1H, multiplet, $-\text{CH}_3$ の付け根の H),

6) 立川四郎, 竹田正明, 竹中登一, 第 44 回日本薬理学会関東部会で発表, 横浜, 1971 年 6 月.

7) H.L. Retcofsky, J. A. Queiser, R.A. Friedel, *Chemistry and Industry*, 1966, 340.

8) N.F. Hayes, R.H. Thomson, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1585.

3.26, 2.84 (2H, AB type quartet, aromatic ring protons).

4-Acetoxy-1-methylindene (XIIIa) XIa 4 g をベンゼン 30 ml に溶解, SOCl_2 4 g を加えて 40—50° で 1 時間攪拌後減圧濃縮して得られる粗 XIIIa の褐色油状物を V の場合と同様にして bp 99° (0.7 mmHg) の無色油状物 2.2 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 76.57; H, 6.43. Found: C, 76.37; H, 6.60. NMR (CDCl_3) τ : 8.73 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 7.71 (3H, singlet, $-\text{COCH}_3$), 6.49 (1H, multiplet, $-\text{CH}_3$ の付け根の H), 3.57 (1H, doublet of doublet, 2 位の H), 3.33 (1H, doublet of doublet, 3 位の H), 2.7—3.3 (3H, multiplet, aromatic ring protons).

4-Acetoxy-7-chloro-1-methylindene (XIIIb) XIb 5 g を XIIIa と同様に操作して, bp 117° (0.4 mmHg) の無色液体 2.5 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 64.73; H, 4.98. Found: C, 64.61; H, 4.88. NMR (CCl_4) τ : 8.57 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 7.75 (3H, singlet, $-\text{COCH}_3$), 6.4 (1H, multiplet, $-\text{CH}_3$ の付け根の H), 3.61 (1H, doublet of doublet, 2 位の H), 3.45 (1H, doublet of doublet, 3 位の H), 2.92, 3.14 (2H, AB type quartet, aromatic ring protons).

1-Methyl-4-indenol (XIVa) XIIIa 1 g を VI の場合と同様に操作して白色結晶 0.5 g を得. mp 72° (ヘキサン). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 82.16; H, 6.90. Found: C, 81.87; H, 6.81. NMR (CDCl_3) τ : 8.74 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 6.53 (1H, multiplet, $-\text{CH}_3$ の付け根の H), 3.65 (1H, doublet of doublet, 2 位の H), 2.8—3.5 (4H, multiplet, 3 位および aromatic ring protons).

7-Chloro-1-methyl-4-indenol (XIVb) XIIIb 1 g を VI の場合と同様に操作して白色結晶 0.55 g を得. mp 77° (ヘキサン). NMR (CDCl_3) τ : 8.62 (3H, doublet, $-\text{CH}_3$), 6.35 (1H, multiplet, $-\text{CH}_3$ の付け根の H), 3.62 (1H, doublet of doublet, 2 位の H), 3.21 (1H, doublet of doublet, 3 位の H), 3.04, 3.39 (2H, AB type quartet, aromatic ring protons).

3-Methyl-7-indenol (XVa) XIVa の 0.2 g を 5% NaOH 3 ml に溶解し, 1 夜放置後希塩酸で中和, ベンゼン抽出, 水洗, 乾燥し減圧濃縮して白色結晶 0.15 g を得. mp 74° (ヘキサン). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$: C, 82.16; H, 6.90. Found: C, 82.31; H, 6.99. NMR (CDCl_3) τ : 7.87 (3H, multiplet, $-\text{CH}_3$), 6.76 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2$), 3.81 (1H, multiplet, 2 位の H), 2.6—3.5 (3H, multiplet, aromatic ring protons).

4-Chloro-3-methyl-7-indenol (XVb) XIVb 0.2 g を XVa の場合と同様に操作して白色結晶 0.16 g を得. mp 127° (ヘキサン). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OCl}$: C, 66.49; H, 5.02; Cl, 19.63. Found: C, 66.47; H, 5.05; Cl, 19.49. NMR (CDCl_3) τ : 7.61 (3H, multiplet, $-\text{CH}_3$), 6.80 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2$), 3.80 (1H, multiplet, 2 位の H), 3.44; 2.91 (2H, AB type quartet, aromatic ring protons).

1-(7-Indenyloxy)-2,3-epoxypropane (XVIa) VI 24 g を 10% NaOH 100 ml に溶解し, 1-chloro-2,3-epoxypropane 20 g を加え, 室温で一晩攪拌すると油状物が析出する. エーテルで抽出, 水洗, MgSO_4 で乾燥. 減圧下にエーテルを留去して得られる残留物を減圧蒸留 bp 112° (0.3 mmHg) の無色液体 32 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 76.57; H, 6.43. Found: C, 76.69; H, 6.51.

1-(3-Methyl-7-indenyloxy)-2,3-epoxypropane (XVIb) XVa 0.43 g を 10% NaOH 2.8 ml に溶解し, 1-chloro-2,3-epoxypropane 0.33 g を加え, XVIa の場合と同様に処理し, エーテルを留去して得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルムで溶出 mp 57° の白色結晶 0.32 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.19; H, 7.11.

1-(4-Chloro-3-methyl-7-indenyloxy)-2,3-epoxypropane (XVIc) XVb 0.54 g と 1-chloro-2,3-epoxypropane 0.33 g を XVIb の場合と同様に処理して無色油状物 0.5 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 65.97; H, 5.54. Found: C, 65.96; H, 5.61.

1-(7-Indenyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol (XVIIa) XVIa 30 g を 150 ml のエタノールに溶解し, isopropylamine 60 ml を加え, 室温で一晩放置後減圧濃縮し結晶性残留物を得. ヘキサンから再結晶 mp 88—89° の白色結晶 30.5 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.67. Found: C, 72.89; H, 8.54; N, 5.61. XVIIa 30.5 g を得をエーテルに溶解し, HCl-ether を攪拌しながら徐々に加えると XVIIa の塩酸塩が析出する. Isopropanol から再結晶 mp 147—148° の白色結晶を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCl}$: C, 63.48; H, 7.81; N, 4.94. Found: C, 63.52; H, 7.86; N, 4.96.

XVIIb—h も XVIIa と同様に合成した. Table I に mp および収率を示す.

5-(7-Indenyloxy)methyl-3-isopropylloxazolidine (XVIIIa) XVIIa 3 g をエタノール 25 ml に溶解し, ホルマリン (37%) 1.5 g を加え, 3 時間加熱還流する. さらにホルマリン (37%) 1.5 g を加え, 3 時間加熱還流した後, 減圧濃縮して油状物を得. エーテルに溶解し, NaHCO_3 水溶液, 水で順次洗い, Na_2CO_3 で乾燥, エーテルを留去. 減圧蒸留 bp 140° (0.3 mmHg) の無色油状物 1.8 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40. Found: C, 73.57; H, 8.19; N, 5.30.

5-(7-Indenyloxy)methyl-3-isopropyl-2-phenyloxazolidine (XVIIIb) XVIIa 2.1 g をトルエン 50 ml に溶解し, benzaldehyde 1.5 g を加え, 1 夜共沸脱水した後減圧濃縮, 残留物を減圧蒸留 bp 194—196° (0.5 mmHg) 2.6 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$: C, 78.77; H, 7.51; N, 4.18. Found: C, 78.50; H, 7.65; N, 4.36.

5-(7-Indenyloxy)methyl-2-propyloxazolidine (XVIIIc) XVIIa 2.1 g, ベンゼン 60 ml, butylaldehyde 4.0 g を XVIIIb と同様に処理して bp 140—141° (0.8 mmHg) 1.9 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$: C, 75.71;

H, 9.03; N, 4.65. Found: C, 75.19; H, 9.30; N, 4.75.

5-(7-Indenyloxy)methyl-3-isopropyl-2-oxazolidinone (XVIIIId) XVIIIa 3.4 g, K_2CO_3 2.5 g, ベンゼン 60 ml の混合物にホスゲン 1.8 g を含むベンゼン溶液 10 ml を徐々に滴下後 1 夜攪拌する. 反応液を水洗, $MgSO_4$ で乾燥. ベンゼンを留去し結晶性残留物を得. 酢酸エチルより再結晶 mp 103—105° の白色結晶 1 g を得. Anal. Calcd. $C_{16}H_{19}O_3N$: C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12. Found: C, 70.18; H, 7.14; N, 5.29.

(-)-1-(7-Indenyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol ((-)-XVIIa) (±)-XVIIa 41 g, (-)-O,O-dibenzoyl-tartaric acid 63 g を MeOH 340 ml, 水 170 ml の混液に溶解し 1 夜放置する. 析出した白色結晶を汈別する. mp 133°, $[\alpha]_D^{25} - 70.5^\circ$ ($c=1$, EtOH), 収量 58 g. 汈液は次の実験に使用する. 白色結晶を 66% (v/v) MeOH から旋光度が一定になるまで再結晶をくり返し, (-)-XVIIa (-)-O,O-dibenzoyltartarate を得る. mp 138—139°. $[\alpha]_D^{25} - 77.5^\circ$ ($c=1$, EtOH). (-)-XVIIa (-)-O,O-dibenzoyltartarate 15 g に 5% HCl 30 ml, エーテル 50 ml を加えよく振とうし, 水層部分を分取, 5% NaOH で中和, エーテルで抽出する. エーテル層を $MgSO_4$ で乾燥. 減圧下に濃縮して (-)-XVIIa の白色結晶を得る. $[\alpha]_D^{25} - 9.2^\circ$ ($c=1$, EtOH). (-)-XVIIa をエーテルに溶解し EtOH-HCl を加えると (-)-XVIIa・塩酸塩の白色結晶が析出する. $[\alpha]_D^{25} - 27.5^\circ$ ($c=1$, EtOH).

(+)-1-(7-Indenyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol ((+)-XVIIa) 前実験の汈液を減圧下濃縮して得られる残留物に 5% HCl 100 ml, エーテル 200 ml を加えよく振とうする. 水層部分を分取し, 5% NaOH で中和, エーテル抽出. 乾燥し濃縮して微黄色結晶を得る. $[\alpha]_D^{25} + 6.2^\circ$ ($c=1$, EtOH) この結晶 10.5 g と (+)-O,O-dibenzoyltartaric acid 16 g を MeOH 150 ml, 水 70 ml の混液に溶解し, 放置すると白色結晶が析出する. 白色結晶 60% MeOH で旋光度が一定になるまで再結晶をくり返し (+)-XVIIa (+)-o,o-dibenzoyltartarate 13 g を得. $[\alpha]_D^{25} + 77.8^\circ$ ($c=1$, EtOH). (-)-XVIIa の場合と同様に処理して (+)-XVIIa $[\alpha]_D^{25} + 9.2^\circ$ ($c=1$, EtOH) および (+)-XVIIa・塩酸塩 $[\alpha]_D^{25} + 27.3^\circ$ ($c=1$, EtOH) を得.

謝辞 本研究にあたり有益な御助言をいただきました副所長 河原茂実博士, 研究第一部長 高橋孝三博士に感謝します. また NMR, IR. マススペクトルを担当された測定室の諸氏に深謝します.