アミノ酸誘導体と生物活性 (第 2 報¹⁾) フェニルアラニンから
2-アミノ-1-インダノール誘導体の合成²⁾

竹村庄司, 松本米司, 寺内弘実, 三木康義
近畿大学薬学部³⁾

Synthesis and Bioactivity of Amino Acid Derivatives. II.¹⁾ Synthesis of
2-Amino-1-indanol Derivatives from Phenylalanine²⁾

SHOJI TAKEMURA, YOSHIJI MATSUMOTO, HIROMI TERAUCHI and YASUYOSHI MIKI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University³⁾

(Received May 18, 1979)

N-Phthaloyl-D,L-phenylalanine was converted to 2-phthalimido-1-indanone (3). Reduction of 3 with sodiumborohydride gave undesired compounds, 5 and 6. Compound 3 was hydrolyzed to give an aminoketone (4) which was reduced to *cis*- and *trans*-amino-indanols (7a and 7b). The reduction condition was examined to obtain *cis*-isomer (7a). The reductive N-alkylation of 7a with carbonyl compounds by sodium cyanoborohydride gave 2-alkylamino- or aralkylamino-1-indanols (8—12) which were shown to be inactive for antibacterial and β -adrenergic blocking effects.

The phthaloylphenylalanyl chloride (2) was treated with aluminum chloride in benzene to give 14, which was reduced to the corresponding alcohol (15).

Keywords—amino acid; phenylalanine; 2-amino-1-indanol; antibacterial activity; β -adrenergic blocking effect; reductive N-alkylation; Friedel-Crafts reaction

天然物の生体内合成において、アミノ酸は重要な素材であり、またアミノ酸の各種の合成誘導体のなかにも興味ある生理活性を示す化合物が多数知られている。著者らはさきに、主としてフェニルアラニンの N-アシル、N-アルキル、N-アラルキル誘導体、およびこれらのアミド、また *p*-ニトロ、および *p*-アミノフェニルアラニン、*p*-ジメチルアミノフェニルアゾフェニルアラニン誘導体、グリシン、アラニンのヒドラゾベンゼン誘導体など 48 種の化合物を合成し、生物活性を検討し、報告した。

今回、著者らはフェニルアラニンを出発物質とし、その側鎖を閉環させ、2-アミノインダン型の化合物に導き、数種の化合物を合成し、生物活性をも検討したので報告する。

1-ヒドロキシ-2-アミノインダン型化合物には、気管支拡張や血圧上昇作用、すなわちエフェドリン様作用をもつものが知られており、⁴⁻⁶⁾ これらの合成法もかなり詳細に検討されている。しかしフェニルアラニンからの合成については Dornhege⁷⁾ が 7 (Chart 1) の絶対配置を決定する目的で、(S)- および (R)- フェニルアラニンから出発して合成を行なった他には検討されていない。

著者らは DL-phenylalanine から、Chart 1 に示す経路で DL-2-phthalimido-1-indanone (3) を合成し、ハイドライド試薬による還元を試みた。Dornhege⁷⁾ は光学活性の 3 を水素化リチウムアルミニウムで還元すると、phthaloyl 基もケトン基と同時に還元され、isoindoline 環を与えることを認めている。著者らは 3 を水素化ホウ素ナトリウムで還元しようと試みたが、目的物 (13) を与えず、強い条件下では 13 とは異なる 2 種の化合物

1) 第 1 報: 竹村庄司, 寺内弘実, 小線恵子, 中野恵子, 奥村祐市, 季 桂煥, 稲森善彦, 薬誌, 98, 869 (1978).

2) 本報告の一部は日本薬学会近畿支部第 26 回大会で発表, 大阪, 1976 年 10 月.

3) Location: 3-4-1, Kowakae, Higashi-Osaka.

4) F. Zymalkowski, "Relations between chemical structure and biological activity of ephedrine like substances," at Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, 1968.

5) W. Augstein, *Arch. expil. path. Pharmacol.*, 169, 114 (1933).

6) E.E Swenson, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 22, 1125 (1932).

7) E. Dornhege, *Liebigs Ann. Chem.*, 743, 42 (1971).

Chart 1

を少量得た。その一つは mp 129—130° の結晶で、スペクトルデータと元素分析値から構造 **5** を推定した。他の一つは m/e 134, mp 75° の昇華性結晶で、スペクトルデータから phthalide **6** が予想されたので標品と同定した。Dornhege⁷⁾ は **3** を Meerwein-Ponndorf 還元して **13** を得ているが、以後の段階の収率は良好ではない。著者らは **3** の加水分解でアミノケトン **4** を得る目的で反応条件を検討し、酢酸—塩酸中で還流して良好な収率で目的を達した。**4** を常圧下、酸化白金を触媒として接触還元すると好収率でアミノアルコール **7** が得られた。Levin ら⁸⁾ は化合物 **7**, mp 171—172° を記載しているが、その立体化学にはふれていない。Zymalkowski ら⁹⁾ は、**7** の立体配置を核磁気共鳴スペクトル (NMR) で区別することは困難であると述べている。しかし、Huebner, Wenkert ら¹⁰⁾ は **7** の NMR を詳細に検討し、異性体を区別できることを示している。著者らの得た **7** の遊離塩基を重クロロホルム中で NMR を測定し、Huebner らのデータと比較することにより、シス—およびトランス異性体の混合比を推定することができた (Table I)。メタノール中で還元すると、シス、トランス異性体の生成比はほぼ 2:1 となり、メタノールに濃塩酸を 19:1 容量比に混合した溶媒中ではほとんどトランス体の生成は認められなかった。これより塩酸の濃度を高めると水素の吸収速度は低下し、実用的ではなかった。

8) N. Levin, B.E. Graham, H.G. Kolloff, *J. Org. Chem.*, **9**, 380 (1944).

9) H.J. Rimek, F. Zymalkowski, T. Yupraphat, *Liebigs Ann. Chem.*, **725**, 116 (1969); *ibid.*, **726**, 25 (1969).

10) C.F. Huebner, E.M. Bonoghue, C.J. Novak, L. Dorfman, E. Wenkert, *J. Org. Chem.*, **35**, 1149 (1970).

TABLE I. The Ratio of *cis* and *trans* Isomers (**7a** and **7b**) formed by Hydrogenation of **4**

Chemical shifts ^{a)} used (δ)
<i>cis</i> (7a)	$\overbrace{4.78}^{\text{Ha}}$ (d, $J=5.4$ Hz)	$\overbrace{3.58}^{\text{Hb}}$ (m)	
<i>trans</i> (7b)	$\overbrace{4.65}^{\text{Ha}}$ (d, $J=6.1$ Hz)	$\overbrace{3.36}^{\text{Hb}}$ (m)	
Chemical shift (δ)	4.78	4.65	3.58
Solvent for hydrogenation	MeOH	10	: 5 ^{c)}
	MeOH-conc.HCl	10	: 3 ^{c)}
	MeOH-conc.HCl (19:1) ^{b)}	10	: 0 ^{c)}

a) The chemical shifts are identical with those presented by Wenkert, *et al.*¹⁰⁾

b) The volume ratios.

c) Ratios of integral values.

ここに得られたシス-アミノアルコール **7a** を数種のカルボニル化合物と、ナトリウムシアノボロヒドリドを用いて還元的縮合を行ない、化合物 **8**, **9**, **10**, **11**, **12** に導いた。

一方化合物 **2** の Friedel-Crafts 反応をベンゼン中で行なうと、分子内閉環した **3** のほか、ベンゼンにアシル化された **14** が少量得られた。**14** は水素化ホウ素ナトリウムで容易にアルコールに還元され、化合物 **15** を与えた。**15** の立体化学、脱フタロイル化は行っていない。

生物活性

得られた化合物について、以下のように生物活性を検討した。

抗菌活性 以下の各菌株について抗菌活性を検討したが、**7a**, **8**, **9**, **10**, **11**, **12** はいずれも不活性であった。*Bacillus subtilis* PCI-219, *Sarcina lutea* PCI-1001, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Aschericia Coli* NIHJ, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* OX-19

β -アドレナリン受容体遮断作用 上記化合物, **7a**, **8**, **9**, **10**, **11**, **12** の β -アドレナリン受容体遮断作用についてスクリーニングを実施したが、いずれも著しい活性を認めなかった。

実験の部

2-Phthalimido-1-indanone (3) DL-Phthaloylphenylalanine (1.5 g) に SOCl_2 (1.5 ml) を加え、dimethylformamide (0.1 ml) を滴加し、ガスの発生が終ってから水浴上で 15 min 還流させた後、過剰の SOCl_2 , SO_2 , HCl を減圧下で留去すると結晶が残る。ベンゼンから再結晶して mp 127–129° の無色結晶を 68.3% の収率で得た。(1.85 g). IR Nujol cm^{-1} : 1785 ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR (CDCl_3) δ : 3.75 (2H, d, $J=8.5$ Hz, CH_2), 5.20 (1H, t, $J=8.5$ Hz; CH), 7.10 (5H, s, arom), 7.65 (4H, q, $J=2$ Hz, arom), 11.0 (1H, s, COOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$: C, 65.05; H, 3.85; N, 4.47. Found: C, 64.85; H, 3.81; N, 4.45. この塩化物 (**2**) (1.5 g) を nitrobenzene (10 ml) に溶解させ、氷冷攪拌しながら AlCl_3 (1.5 g) を少量ずつ加えた後、水浴上で 30 min 加熱し、反応混合物を氷水に注ぎ、水蒸気蒸留して nitrobenzene を除いた後、 CHCl_3 で抽出し、 CHCl_3 層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去して残留物を benzene から再結晶した。mp 191–193°. 収率 83.3% (1.1 g). IR Nujol cm^{-1} : 1765, 1705 (br) ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR (CDCl_3) δ : 3.50 (2H, 2d, $J_{\text{AX}}=7$ Hz, $J_{\text{BX}}=8$ Hz, CH_2), 5.05 (1H, q, $J_{\text{AX}}=7$ Hz, $J_{\text{BX}}=8$ Hz, arom), 7.74 (4H, q, $J=2$ Hz, arom). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 73.64; H, 3.97; N, 5.05. Found: C, 73.69; H, 3.74; N, 5.09.

2-Amino-1-indanone Hydrochloride (4) 2-Phthalimido-1-indanone (**3**) (5 g), conc. HCl (12.5 ml), AcOH (25 ml) を混合し、10 hr 還流させた後、 H_2O (150 ml) を加え、析出物を濾去し、濾液を AcOEt で抽出した。水層を減圧下濃縮すると結晶が析出する。tetrahydrofuran で結晶を洗い、粗製品を次の合成に用いた。粗収率

51% (1.75 g). 一部は tetrahydrofuran から再結晶し, mp 217—219° の無色結晶を得た.

本品は空气中に放置すると赤紫色となり, 遊離塩基はさらに不安定で変色が速やかである. 塩酸塩: IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 1710 (br) ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR (DMSO- d_6) δ : 3.80 (1H, m, COCHNH_3^+), 7.10—7.80 (4H, m, arom), 8.5—9.2 (3H, m, N^+H_3). Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}$: C, 58.85; H, 5.45; N, 7.63. Found: C, 58.65; H, 5.63; N, 7.83.

cis-2-(1,3-Dihydroxy-2-isoindoliny)-1-indanol (5) 3 の水素化ホウ素ナトリウムによる還元: 2-Phthalimido-1-indanone (3) (2 g) を EtOH (10 ml) に溶解させ NaBH_4 (2 g) を加え, 水浴上で 2 hr 還流させた. 放冷後 H_2O (30 ml) を加え, AcOEt で抽出し, AcOEt 層を Na_2SO_4 で乾燥した後, 溶媒を留去し, 残留物を CHCl_3 に溶解させ, シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない (CHCl_3), 主生成物を分取した, 10% (0.2 g), mp 129—130°. IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3350 (ν_{OH}). NMR (DMSO- d_6) δ : 4.5 (1H, q, $J_{\text{C1-H/C2-H}}=6$ Hz, $J_{\text{C1-H/OH}}=8$ Hz, C1-H), 5.0 (1H, m, $J_{\text{C2-H/C1-H}}=6$ Hz, $J_{\text{C2-H/C3-H}}=7$ Hz, C2-H), 3.1 (2H, q, $J_{\text{C3-H/C2-H}}=7$ Hz, $J_{\text{C3-H/C3-H}}=1$ Hz, C3-H), 4.6 (2H, d, $J_{\text{C2-H/OH}}=5$ Hz, C1'-H and C2'-H), 6.2 (1H, d, $J=8$ Hz, C1-OH), 5.25 (2H, d, $J=5$ Hz, C1'-OH and C2'-OH). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 72.06; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 72.13; H, 5.97; N, 4.71.

Phthalide (6) 化合物 (3) (1 g) を EtOH (5 ml) に溶解させ, NaBH_4 (1 g) を加え, 5 hr 水浴上で還流させた. 反応混合物に H_2O (15 ml) を加え, 10% HCl で酸性とし, CHCl_3 で抽出して CHCl_3 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥した. この溶液をシリカゲルカラムを用いてクロマトグラフィーにかけ, CHCl_3 で溶出して主生成物 (0.25 g, 63%) を得た. mp 71—72°. IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 1755 ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR (CDCl_3) δ : 5.3 (2H, s, CH_2), 7.2—8.0 (4H, m, arom). Anal. Calcd. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$: C, 71.63; H, 4.51. Found: C, 71.78; H, 4.61. MS m/e : 134 (M^+).

cis-2-Amino-1-indanol Hydrochloride (7a) 2-Amino-1-indanone 塩酸塩 (4) (2 g) を MeOH (30 ml), conc. HCl (1.6 ml) の混液に溶解させ, Pt_2O を触媒として接触還元し, 触媒を濾去し, 減圧下で MeOH, および HCl を留去して得られた残留物を acetone で洗い, EtOH-ether から再結晶し, 100°, 24 hr 乾燥した製品は mp 168—175° を示した. 本品は本文記載の通り, ほとんどトランス体を含まないシス化合物である. 収率 45.0% (1 g). IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400 (ν_{OH}). NMR (D_2O) δ : 3.25 (2H, q, $J=8.5$ Hz, *cis* H), 4.10 (1H, q, $J=8.5$ Hz, *cis* H_2), 5.35 (1H, q, $J=8.5$ Hz, *cis* H_1); 2.90 (1H, q, $J=5.2$ Hz, H3a). Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClNO}$: C, 58.54; H, 6.01; N, 7.59. Found: C, 58.66; H, 6.12; N, 7.72.

cis-2-Isopropylamino-1-indanol (8) 化合物 (7a) (0.5 g) を MeOH (4.5 ml) に溶かし, 10% NaOH で pH 7.0 とし, acetone (1 ml) を加え, 室温で攪拌しながら NaBCNH_3 (0.3 g) を加え, さらに 2 hr 攪拌を続けた. MeOH の半量を減圧下留去し, 残留物に 10% NaOH を加えてアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出して有機層を Na_2SO_4 で乾燥して CHCl_3 を留去すると粗製の結晶が 95% (4.9 g) の収率で得られた. mp 156—157° (C_6H_6), 塩酸塩は EtOH から再結晶し, mp 195—197°. 遊離塩基: IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400 (ν_{OH}). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 75.35; H, 8.96; N, 7.32. Found: C, 75.26; H, 9.02; N, 7.21.

cis-2-Cyclopentylamino-1-indanol (9) 7a (0.5 g) を MeOH (4.5 ml) に溶かし, 10% NaOH で pH 7.0 とし, これに cyclopentanone (0.3 ml) を加え, NaBCNH_3 (0.17 g) を加えて 2 hr 攪拌した. MeOH を半量留去して 10% NaOH でアルカリ性とし CHCl_3 で抽出, CHCl_3 層を Na_2SO_4 で乾燥後, 溶媒を留去して得られた粗製品をベンゼンから再結晶した. 収率 92%. mp 147—149°, 塩酸塩: mp 194—196°. 遊離塩基: IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400 (ν_{OH}). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45. Found: C, 77.52; H, 8.77; N, 6.60.

cis-2-Cyclohexylamino-1-indanol (10) 7a 塩酸塩 (0.5 g) を MeOH (4.5 ml) に溶かし, 10% NaOH で pH 7.0 とし, これに cyclohexanone (0.4 ml) および NaBCNH_3 (0.17 g) を加え, 2 hr 室温で攪拌した. MeOH 約半量を減圧下留去し, 残留物を 10% NaOH でアルカリ性とし CHCl_3 で抽出し, CHCl_3 層は飽和 NaCl 溶液で洗い, Na_2SO_4 で乾燥した後, 濃縮して粗結晶を得た. これをベンゼンから再結晶して mp 166—168° の結晶を 93% (0.54 g) の収率で得た. IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400 (ν_{OH}). NMR (CDCl_3) δ : 1.2—2.2 (11H, m, C_6H_{11}), 2.9 (2H, q, $J=7$ Hz, C3-H_2), 3.6 (1H, t, $J=6$ Hz, C2-H), 4.75 (1H, d, $J=6$ Hz, C1-H), 7.1—7.5 (4H, m, arom). 塩酸塩: mp 242—244°. 遊離塩基: Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 77.88; H, 9.15; N, 6.05. Found: C, 77.68; H, 9.02; N, 6.22.

cis-2-Benzylamino-1-indanol (11) 7a 塩酸塩 (0.5 g) を MeOH (4.5 ml) に溶かし, 10% NaOH で pH 7.0 とし, benzaldehyde (0.3 g) と NaBCNH_3 (0.17 g) を加え室温で 2 hr 攪拌した. MeOH 約半量を減圧下留去し, 10% NaOH でアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出し, 有機層を飽和 NaCl 溶液で洗い, Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去して得た粗結晶をベンゼンから再結晶した. 収率 82% (5.3 g), mp 119°. IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400 (ν_{OH}). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 80.30; H, 7.16; N, 5.85. Found: C, 80.12; H, 7.01; N, 5.98.

cis-2-(α -Methylbenzyl)amino-1-indanol (12) 7a 塩酸塩 0.5 g を MeOH (4.5 ml) に溶かし, acetophenone (0.32 g), NaBCNH_3 (0.17 g) を加え, 室温で 2 hr 攪拌した. 減圧下 MeOH の約半量を留去し, 10% NaOH でアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出し, 抽出液は飽和 NaCl 溶液で洗い, Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を留去して粗結晶を 46% (0.31 g) の収率で得た. ベンゼンから再結晶し mp 119—120°. IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ cm^{-1} : 3400 (ν_{OH}). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 80.57; H, 7.56; N, 5.53. Found: C, 80.38; H, 7.45; N, 5.61.

2-Benzyl-2-phthalimidoacetophenone (14) ベンゼン (100 ml) に無水 AlCl_3 (2 g) を加え室温で攪拌しつつ phthaloyl-DL-phenylalaninyl chloride (2) (2 g) を少量ずつ加えた後, 2 hr 攪拌を続けた. 水浴上で 40 min 還流

させ、氷水 (100 g) に注ぎ、conc. HCl (10 ml) を加えて水浴上で 30 min 加温し、冷後、CHCl₃ で抽出し、CHCl₃ 層を飽和 NaCl 溶液で洗い、無水 Na₂SO₄ で乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、CHCl₃ で溶出する最初のフラクションから得られた粗結晶をヘキサン-ベンゼンから再結晶して mp 112—113° の結晶 41% (0.93 g) の収率で得た。IR $\frac{\text{Nujol}}{\text{max}}$ cm⁻¹: 1775, 1715 ($\nu_{\text{phthaloyl}}$). NMR (CDCl₃) δ : 3.55 (2H, d, $J_1=7$ Hz, $J_2=8$ Hz, CH₂), 5.8 (1H, q, $J_1=7$ Hz, $J_2=8$ Hz, CH), 7.1—8.0 (14H, m, arom). Anal. Calcd. C₂₃H₁₇NO₃: C, 77.73; H, 4.82; N, 3.94. Found: C, 77.78; H, 4.70; N, 3.80. カラムを引き続いて CHCl₃ で溶出し、化合物 3 を 22% (0.39 g) で得た。

1,3-Diphenyl-2-phthalimido-1-propanol (15) EtOH (3 ml) に化合物 14 (0.1 g) を溶解させ、NaBH₄ (0.01 g) を加え、水浴上 30 min 還流させた。冷後、反応混合物を H₂O (10 ml) と混合し、10% HCl で酸性とし、AcOEt で抽出し、AcOEt 層を水洗後、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去し、残留物を CHCl₃ に溶かし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ で溶出して得られた結晶をベンゼン-*n*-ヘキサンから再結晶した。収率 60% (0.61 g). mp 128—129°. IR $\frac{\text{Nujol}}{\text{max}}$ cm⁻¹: 3400 (ν_{OH}), 1780, 1710 ($\nu_{\text{phthaloyl}}$). NMR (CDCl₃) δ : 3.25 (3H, m, C3-H₂, C 1-H), 5.20 (1H, d, $J=8$ Hz, C 2-H), 7.0—7.7 (14H, m, arom.). Anal. Calcd. C₂₃H₁₉NO₃: C, 77.29; H, 5.36; N, 3.92. Found: C, 77.33; H, 5.49; N, 4.01.

謝辞 抗菌活性については大阪薬科大学 稲森善彦博士に活性の測定をお願いした。厚く謝意を表する。また、 β -アドレナリン受容体遮断作用については協和醸酵株式会社、成瀬正織氏、ならびに研究所の方々に謝意を表する。