薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
92 (4) 431—436 (1972)

UDC 547.665.057.09 : 615.212.011.5.076.9

鎮痛剤の合成研究 (第 29 報[1]) N-(2-アミノエチル)-2-インダナミン誘導体の合成と薬理作用

亀谷哲治,[2a] 気賀沢和雄, 柊木峯治, 石丸晴英, 斎藤　節[2b]
東北大学医学部薬学科,[2a] グレラン製薬研究所[2b]

Syntheses of Analgesic. XXIX.[1] Synthesis and Pharmacological Activity of N-(2-Aminoethyl)-2-indanamine Derivatives

TETSUJI KAMETANI,[2a] KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI, HARUHIDE ISHIMARU and SETSU SAITO[2b]

Pharmaceutical Institute, Tohoku University[2a] and Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.[2b]

(Received September 9, 1971)

In order to examine their effect on carragenin-induced edema in rats, N-(2-aminoethyl)-, N-[2-(2,3-xylidino)ethyl]-, N-[2-phenylacetamidoethyl]-, N-[2-(1-piperidino)ethyl]-, and N-[2-(4-morpholino)ethyl]-2-indanamines were synthesized. Several compounds showed anti-inflammatory effect comparable to that of mefenamic acid.

2-Indanamine (I) が *in vitro* で morphine と同等の鎮痛効果を有するという報告から[3] 著者らは種々の 2-indanamine 誘導体を合成し，その鎮痛効果を検討し報告したが，[4] 今回も種々の 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．

一般に aminoalkyl 基は薬理作用に影響をおよぼす因子と考えられていることより，著者らは Chart 1 に示すように N-(aminoalkyl)-aniline 類[5,6] (II), N-(alkyl), N-(acyl)- および N-(aminoalkyl)-2-indanamine 類[4] (III) の合成を行ない，その薬理作用を検討した結果，II の化合物の多くに相当の鎮痛効果が認められたが，III の化合物では 2-indan- amine の鎮痛作用 (ED_{50} 4.1 mg/kg *s.c.*) 投与量までは鎮痛効果は認められなかった．しかし消炎作用について検討した結果 N-(2-anilinoethyl)-2-indanamine (IV) がカラゲニン浮腫法でフェニルブタゾンと同等以上の作用が認められたので，今回は Chart 2 に示すような N-(aminoethyl)-2-indanamine 誘導体

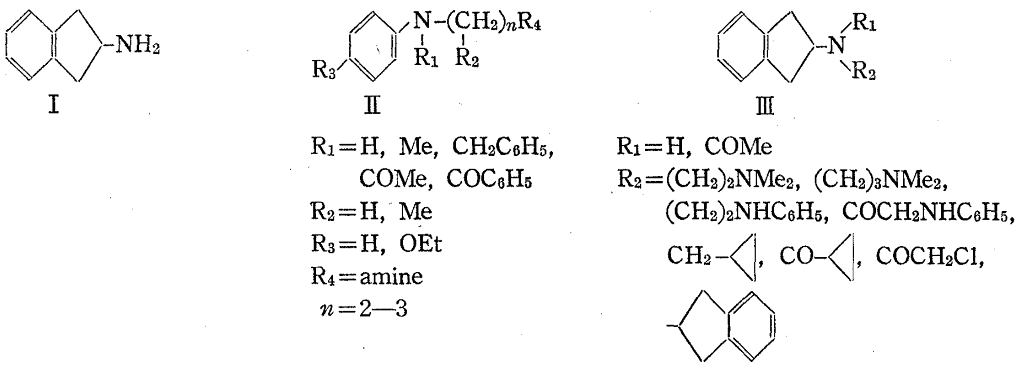


Chart 1

1) 第 28 報：亀谷哲治，気賀沢和雄，柊木峯治，脇坂菊雄，瓜生恒夫，林恵美子，薬誌 92, 421 (1972).
2) Location: *a*) *Aobayama, Sendai*; *b*) *Sakurashinmachi, Setagayaku, Tokyo.*
3) L.B. Witkin, C.F. Huebner, F. Galdi, E. O. Keefe, P. Spitaletta, A.J. Plummer, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 133, 400 (1961).
4) 気賀沢和雄，柊木峯治，早坂鉄太郎，菅原　宏，亀谷哲治，薬誌，84, 402 (1964).
5) 気賀沢和雄，菅原　宏，柊木峯治，薬誌，83, 689 (1963).
6) 気賀沢和雄，菅原　宏，柊木峯治，府川和永，薬誌，83, 696 (1963).

NII-Electronic Library Service

(IV—XVII) を合成し消炎作用および鎮痛作用の検討を行なった.

まず IV は前報[4] で 2-indanamine を原料とし chloroacetyl chloride を作用させ N-(2-indanyl)-2-chloroacetamide とし，これに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を作用させて N-(2-indanyl)-2-anilinoacetamide となし，これを水素化リチウムアルミニウムで還元して IV を得たが，今回は 2-indanone[7] (XVIII) を原料とし N-(2-aminoethyl)aniline[8] とアルコール中還流して Schiff 塩基となし，これを水素化ホウ素ナトリウムによる還元，接触還元あるいはナトリウムとアルコールによる Ladenburg 還元を行ない，いずれの方法からも IV を得ることができた.

V も同様に N-(2-aminoethyl)-N-methylaniline[8] と XVIII とをメタノール中で反応させて Schiff 塩基を合成し，そのまま水素化ホウ素ナトリウムで還元して N-(2-N-methylanilinoethyl)-2-indanamine (V) を合成した. また 2-bromoethylamine hydrobromide と 2,3-xylidine とをエタノール中反応させて N-(2-aminoethyl)-2,3-xylidine hydrobromide (XIX) を得. ついで XIX の遊離塩基と XVIII とをメタノール中で反応させて Schiff 塩基を合成し，そのまま水素化ホウ素ナトリウムで還元し，N-[2-(2,3-xylidino)ethyl]-2-indanamine (VI) を得た. また phenylacetic acid と ethylenediamine とを反応させ N-(2-aminoethyl)phenylacetamide (XX) となし，ついで XX と XVIII より N-[2-(N′-phenylacetylamino) ethyl]-2-indanamine (VII) を得た.

また 2-(1-piperidino)ethylamine[9] と XVIII より N-[2-(1-piperidino)ethyl]-2-indanamine (VIII) を得，さらに 2-(4-morpholino) ethylamine[9] と XVIII より N-[2-(4-morpholino) ethyl]-2-indanamine (X) を得た. VIII および X を無水酢酸でアセチル化し，それぞれ IX および XI を得た. また IV を無水酢酸でアセチル化するとジアセチル体 (XII) が得られ，IV のジプロピオニル体 XIII は，ピリジン存在下ベンゼン中 Propionyl chloride と IV とを反応させ，mp 75—76° および mp 113—115° の 2 種のジプロピオニル体 XIII が得られた. 前者の結晶の赤外吸収 (IR) スペクトル (KBr) では 1640 cm^{-1} と 1650 cm^{-1} に，後者の結晶は 1640 cm^{-1} と 1660 cm^{-1} にそれぞれカルボニル基に起因する吸収を示し，両者の IR スペクトル (KBr) は一致しないが，クロロホルム中で測定すれば両者とも 1640 cm^{-1} と 1645 cm^{-1} にカルボニル基に起因する吸収が見られ，完全に一致した. さらに両者の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル ($CDCl_3$) が完全に一致することにより，この 2 種の結晶は dimorphorism の関係にあるものと考えられる.

つぎにベンゾイル化体 XIV は IV の benzoyl chloride による Schotten–Baumann 反応により得られ，化

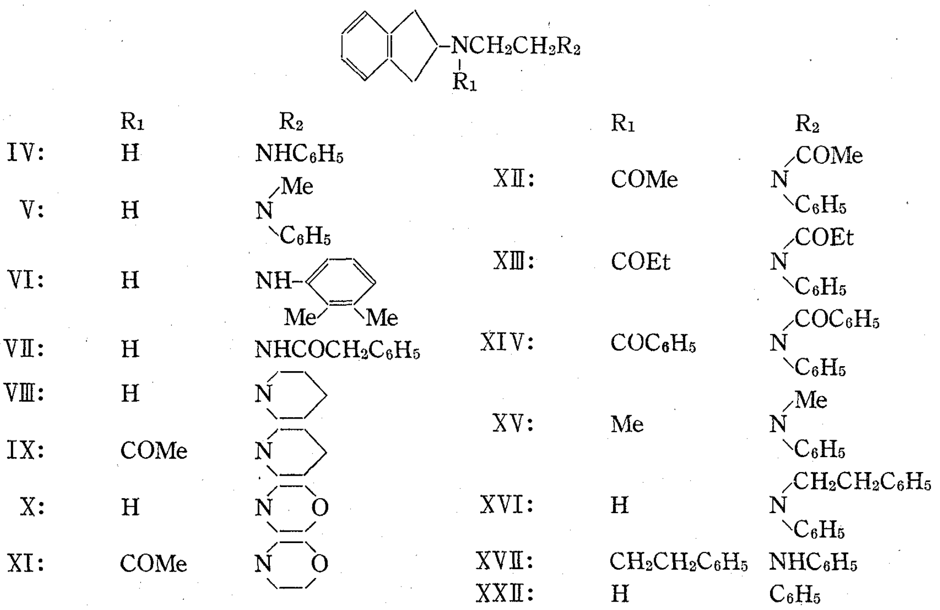
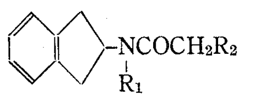


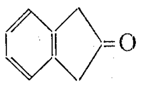
Chart 2

---

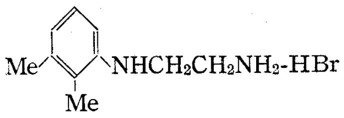
7) J.E. Horan, R.W. Schiessler, *Org. Synth.*, **41**, 53 (1961).
8) J.P. Fourneau, M.V. Lestrange, *Bull. Soc. Chim. France*, **1947**, 827 [*C.A.*, **42**, 3344 (1948)].
9) G.I. Bray, V.A. Skorodumov, *Doklady Akad, Nauk. S.S.S.R.*, **59**, 489 (1948) [*C.A.*, **42**, 6747 (1948)].

NII-Electronic Library Service



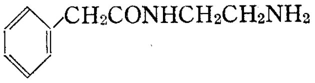


XVIII



XIX

	R_1	R_2
XXI:	H	N($CH_2CH_2C_6H_5$)(C_6H_5)
XXIII:	$CH_2CH_2C_6H_5$	Cl
XXIV:	$CH_2CH_2C_6H_5$	NHC_6H_5



XX

Chart 3

合物 XV は IV をギ酸でホルミル体となし，これを無水エーテル中水素化リチウムアルミニウムで還元して得られた．またキシレン中水素化ナトリウムの存在下 IV に phenethyl bromide を作用させて monophenethyl 体が得られたが，本物質がいずれの窒素原子に結合しているかを証明するために N-[2-(N′-phenethylanilino)ethyl]-2-indanamine (XVI) および N-(2-anilinoethyl)-N-phenethyl-2-indanamine (XVII) を合成した．

すなわち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 N-(2-indanyl)-2-chloroacetamide[4] に N-phenylphenethylamine[10] を作用させて anilinoacetamide (XXI) を得．これを水素化リチウムアルミニウムで還元して XVI を得た．また 2-indanamine と phenethyl bromide とをエタノール中反応させて N-phenethyl-2-indanamine (XXII) を得．さらに XXII に chloroacetyl chloride を作用させて N-(2-indanyl)-N-phenethyl-2-chloroacetamide (XXIII) とし，これに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 aniline を作用させて N-(2-indanyl)-N-phenethyl-2-anilinoacetamide (XXIV) となし，これを水素化リチウムアルミニウムで還元して XVII を得た．この結果キシレン中水素化ナトリウム存在下 IV に phenethyl bromide を作用させて得た N-phenethyl 体は XVI に一致した．

以下 Chart 2 で得られた各種の文献未知の 2-indanamine 誘導体について消炎作用および鎮痛作用を検討した．消炎作用はカラゲニンを用いて抗浮腫作用を検討した結果，[11] IV の maleate, V のジ塩酸塩，XII および XV の fumarate は対照化合物 acetylsalicylic acid より強く mefenamic acid と同程度の抑制作用を示し，IV の salicylate, XIII, XIV および XVI のジ塩酸塩は acetylsalicylic acid と同程度の抑制作用を示した．鎮痛作用については hot plate 法で 2-indanamine の鎮痛作用 (ED_{50} 4.1 mg/kg *s.c.*) ほど強い鎮痛効果を示す化合物はみられなかった．

実験の部[12]

N-(2-Anilinoethyl)-2-indanamine (IV) 2-Indanone[7] (XVIII) 1.0 g と N-(2-aminoethyl)aniline[8] 1.2 g とを MeOH または EtOH 100 ml に溶解し 30 min 加熱還流後，次の還元法に付した．

a) 上記 MeOH 溶液に水数滴を加え，氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 5.0 g を少量ずつ加えた後 30 min 加熱還流する．一夜放置後溶媒を留去し水を加え ether 抽出する．Ether 層を水洗，Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留物を蒸留に付す．$bp_{0.35-0.45}$ 165—167° の留分は冷後固化し，これをベンゼンより再結晶して mp 79—81°[5] の無色粉末 (IV) 1.7 g (89%) を得．

b) 前記 MeOH 溶液を PtO_2 100 mg 用いて常温常圧下接触還元を行なうと約 1 モルの H_2 を吸収．触媒を沪別後，MeOH を留去し残留物を減圧蒸留に付し，$bp_{0.35-0.45}$ 165—167° の留分を得．これは冷後固化し，ベンゼンより再結晶して mp 79—81° の無色粉末 (IV) 0.8 g (42%) を得．

c) EtOH 50 ml に Na 2.0 g を加えた溶液に前記 EtOH 溶液を攪拌下滴下する．滴下終了後外温 110—120° で 6 hr 加熱し，ついで溶媒を留去し，残留物を減圧蒸留に付し，$bp_{0.35-0.45}$ 165—167° の留分を得．これは冷後固化し，ベンゼンより再結晶して mp 79—81° の無色粉末 0.3 g (15%) を得．

---

10) M. Julia, J. Igolen, H. Igolen, *Bull. Soc. Chim. France*, **1962**, 1060.
11) 実験動物は雄性 SD 系ラットを使用した．被検化合物は Chart 2 の通りであり，対照化合物として acetylsalicylic acid (日局)，mefenamic acid を使用し，すべての化合物は 3% CMC 溶液に懸濁し，それぞれ被検液とした．抗浮腫作用は 1% カラゲニン生理食塩水 0.1 ml をラット足蹠に皮下注射し，浮腫を起させ，カラゲニン投与 3 時間後の浮腫の容量を測定し，薬物投与群と比較し抑制率を求めた．なお被検薬はカラゲニン投与 30 分前に腹腔内投与した．
12) 融点，沸点はすべて未補正．

NII-Electronic Library Service

なお a), b), c) で得られた化合物は標品[5)] と IR スペクトルが完全に一致し，混融しても融点降下を示さなかった．

N-[2-(N-Methylanilino)ethyl]-2-indanamine (V) 2-Indanone (XVIII) 3.1 g と N-(2-aminoethyl)-N-methylaniline[8)] 4.0 g を MeOH 100 ml に溶解し，1 hr 加熱還流後，水数滴を加え氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 5.0 g を少量ずつ加えた後一夜室温に放置．溶媒留去後，残留物を水に加えて ether 抽出．Ether 溶液を水洗，Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し，赤褐色油状物 6.0 g (97%) を得．減圧蒸留に付し $bp_{0.15}$ 170° の無色油状物を得．常法に従い塩酸塩にし EtOH より再結晶し mp 190—192° の無色針状晶を得．*Anal.* Calcd. $C_{18}H_{22}N_2 \cdot HCl$: C, 63.72; H, 7.13; N, 8.26. Found: C, 64.08; H, 7.35; N, 7.84.

N-(2-Aminoethyl)-2,3-xylidine Hydrobromide (XIX) 2-Bromoethylamine hydrobromide 6.3 g と 2,3-xylidine 7.2 g とを EtOH 中 5 hr 加熱還流する．析出した結晶を沪取．EtOH より再結晶し mp 257° の無色針状晶 6.5 g (86%) を得．*Anal.* Calcd. $C_{10}H_{16}N_2 \cdot HBr$: C, 49.02; H, 6.99; N, 11.44. Found: C, 49.41; H, 6.95; N, 11.07.

N-[2-(2,3-Xylidino)ethyl]-2-indanamine (VI) 前記 amine の HBr 塩 (XIX) を常法により塩基性となし，得られた油状物 0.3 g と 2-indanone (XVIII) 0.4 g とをベンゼンに溶解させ 2 hr 還流．ベンゼンを留去後 MeOH 20 ml およびベンゼン 20 ml を加え水数滴を加えた後氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 1.5 g を少量ずつ加え 2 hr 加熱還流．溶媒留去後水を加えて $CHCl_3$ 抽出．$CHCl_3$ 層を水洗，Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去し，$bp_{0.25}$ 185° の無色油状物 0.4 g (35%) を得．maleate は EtOH より再結晶して mp 187—189° の淡黄色板状晶として得られた．*Anal.* Calcd. $C_{19}H_{24}N_2 \cdot C_4H_4O_4$: C, 69.69; H, 7.12; N, 7.07. Found: C, 70.18; H, 7.20; N, 7.02. Salicylate は EtOH より再結晶し，mp 183—184° の無色針状晶となる．*Anal.* Calcd. $C_{19}H_{24}N_2 \cdot C_7H_6O_3$: C, 74.61; H, 7.23. Found: C, 74.87; H, 7.28.

N-(2-Aminoethyl)phenylacetamide (XX) Phenylacetic acid 13.0 g と ethylenediamine 12.0 g とを外温 140—150° で 5 hr 加熱還流後，過剰の ethylenediamine を留去し残留物を $CHCl_3$ に溶解し，10% HCl で抽出．$CHCl_3$ 層を Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し淡黄色油状物 7.0 g (41%) を得．これを減圧蒸留に付し bp_1 120—140° の無色油状物を得．常法に従い塩酸塩とし，iso-PrOH より再結晶して mp 180—182° の無色針状晶を得．*Anal.* Calcd. $C_{10}H_{14}ON_2 \cdot HCl$: N, 13.05. Found: N, 12.83.

N-[2-(N′-Phenylacetylamino)ethyl]-2-indanamine (VII) 2-Indanone (XVIII) 0.7 g と前記 amine (XX) 0.5 g を MeOH 100 ml 中 1 hr 加熱還流後，水数滴を加え氷冷攪拌下 $NaBH_4$ 2.4 g を少量ずつ加え 30 min 加熱還流し，一夜室温に放置．MeOH 留去後残留物に水を加えて ether 抽出．Ether 溶液は水洗，Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し得られた油状物を常法に従い塩酸塩とし EtOH より再結晶して mp 193—195° の無色針状晶 0.75 g (92%) を得．*Anal.* Calcd. $C_{19}H_{22}ON_2 \cdot HCl$: C, 68.98; H, 7.01; N, 8.48. Found: C, 69.16; H, 7.03; N, 7.99. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3300 (NH), 1660 (C=O).

N-[2-(1-Piperidino)ethyl]-2-indanamine (VIII) 2-Indanone (XVIII) 5 g と 2-(1-piperidino)ethylamine[9)] 5 g とをベンゼン 50 ml に溶解させ 2 hr 加熱還流．ベンゼン留去後 MeOH 100 ml を加えて $NaBH_4$ 10 g を少量ずつ加え一夜放置する．溶媒留去後水を加えて $CHCl_3$ 抽出．$CHCl_3$ 層を水洗，Na_2SO_4 乾燥，溶媒留去し，bp_1 160° の無色油状物 6.2 g (67%) を得．常法により塩酸塩とし iso-PrOH より再結晶して mp 238—240° の無色針状晶を得．*Anal.* Calcd. $C_{16}H_{24}N_2 \cdot 2HCl$: C, 60.56; H, 8.26; N, 8.83. Found: C, 60.23; H, 8.08; N, 8.34.

N-Acetyl-N-[2-(1-piperidino)ethyl]-2-indanamine (IX) 前記 XIII 1 g を Ac_2O 10 ml に溶解し 3 hr 加熱還流後，溶媒を留去し残留物を $CHCl_3$ に溶解して 29% NH_4OH で洗浄する．$CHCl_3$ 層は水洗，Na_2SO_4 乾燥後，溶媒留去して無色油状物 1.1 g (94%) を得．常法により塩酸塩として iso-PrOH–ether より再結晶して mp 156—158° の無色プリズム晶を得．*Anal.* Calcd. $C_{18}H_{28}ON_2Cl_2$: C, 60.16; H, 7.85; N, 7.80. Found: C, 60.05; H, 7.86; N, 7.66. 充分精製した塩酸塩を常法により遊離塩基としクロマトグラフィーにて精製し無色油状物を得．*Anal.* Calcd. $C_{18}H_{26}ON_2$: C, 75.48; H, 9.15; N, 9.78. Found: C, 75.38; H, 9.31; N, 9.67.

N-[2-(4-Morpholino)ethyl]-2-indanamine (X) 2-Indanone (XVIII) 4.5 g と 2-(4-morpholino)ethylamine[9)] 4.5 g とをベンゼン 50 ml に溶解し 2 hr 加熱還流．ベンゼン留去後水を加えて $CHCl_3$ 抽出し $CHCl_3$ 層を水洗．Na_2SO_4 乾燥，溶媒留去し bp_1 155—160° の無色油状物 5.5 g (65%) を得．常法により塩酸塩とし EtOH より再結晶し mp 242—245° の無色針状晶を得．*Anal.* Calcd. $C_{15}H_{24}ON_2Cl_2$: C, 56.43; H, 7.58; N, 8.77. Found: C, 56.38; H, 7.38; N, 8.61.

N-Acetyl-N-[2-(4-morpholino)ethyl]-2-indanamine (XI) 前記 X 1 g を Ac_2O 10 ml に溶解し 2 hr 加熱還流する．溶媒留去後残留物を $CHCl_3$ に溶解し 28% NH_4OH で洗浄，水洗，Na_2SO_4 乾燥後，溶媒留去し無色油状物 1.0 g (86%) を得．常法により塩酸塩となし EtOH–ether より再結晶して mp 166—168° (decomp.) の無色プリズム晶を得．*Anal.* Calcd. $C_{17}H_{26}O_2N_2Cl_2$: C, 56.51; H, 7.25; N, 7.75. Found: C, 56.35; H, 7.27; N, 7.67. 充分精製した塩酸塩を常法によって遊離塩基とし，クロマトグラフィーにて精製し，無色油状物を得．*Anal.* Calcd. $C_{17}H_{24}O_2N_2$: C, 70.80; H, 8.39; N, 9.71. Found: C, 70.89; H, 8.38; N, 9.96.

N-Acetyl-N-[2-acetaminoethyl]-2-indanamine (XII) 前記 IV 3.0 g を Ac_2O 30 ml 中 2 hr 加熱還流し Ac_2O 留去後，$CHCl_3$ に溶解させ 28% NH_4OH 水で洗浄，水洗，Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去して残留物を蒸留に

NII-Electronic Library Service

付し $bp_{0.1}$ 191° の油状物 3.6 g (90%) (放冷後固化, mp 88—89° の無色針状晶) を得. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{24}O_2N_2$: C, 74.97; H, 7.19; N, 8.34. Found: C, 74.56; H, 7.44; N, 8.34. IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1640, 1645 (C=O).

N-Propionyl-N-[2-(N-propionylanilino)ethyl]-2-indanamine (XIII) 前記 IV 4.0 g と pyridine 5.1 g とを無水ベンゼン 100 ml に溶解し攪拌下 propionyl chloride 5.9 g の無水ベンゼン溶液 (30 ml) を滴下. 滴下終了後 1 hr 加熱還流し反応溶液を水洗, Na_2SO_4 乾燥. 溶媒留去し残留物をヘキサンより再結晶して mp 75—76° の無色針状晶 5.2 g (92%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{23}H_{28}O_2N_2$: C, 75.79; H, 7.44; N, 7.69. Found: C, 75.58; H, 7.80; N, 7.69. IN $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1640, 1650 (C=O). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}cm^{-1}$: 1640, 1645 (C=O). 本反応において場合によっては mp 113—115° の無色板状晶 [IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1640, 1660 (C=O), IR νcm^{-1}: 1640, 1645 (C=O)] の得られることもある. 本物質の IR スペクトル ($CHCl_3$) および NMR スペクトル ($CDCl_3$) は前者の結晶と完全に一致する. また後者の結晶をヘキサンに溶解させ, 前者の結晶を微量加え氷冷下放置すると mp 75—76° の無色針状晶が得られる. 本物質の IR スペクトル (KBr および $CHCl_3$) および NMR スペクトルはさきに得た mp 75—76° の無色針状晶と完全に一致した.

N-Benzoyl-N-[2-(N-benzoylanilino)ethyl]-2-indanamine (XIV) IV 6.0 g を $CHCl_3$ 50 ml に溶解させ 10% NaOH で常に塩基性に保ちつつ benzoyl chloride 13.6 g を攪拌下滴下. 反応終了後 10% NaOH で洗浄, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留物を EtOH より再結晶して mp 201.5—202.5° の無色針状晶 5.4 g (50%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{31}H_{28}O_2N_2$: C, 80.84; H, 6.13; N, 6.08. Found: C, 80.73; H, 6.21; N, 6.20. IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1630, 1635 (C=O).

N-Methyl-N-[2-(N-methylanilino)ethyl]-2-indanamine (XV) IV 3.0 g に 85% HCO_2H 9 g を加え 1 hr 加熱還流し過剰の HCO_2H を留去後残留物を ether に溶解し 10% NaOH で洗浄する. Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し得た油状物を蒸留に付し $bp_{0.1}$ 162—164° の淡黄色油状物 3.3 g (81%) を得. IR $\nu_{max}^{liquid}cm^{-1}$: 1665, 1670 (C=O).

上記 formyl 体 1 g を ether 30 ml に溶解し $LiAlH_4$ 0.3 g を懸濁させた ether (200 ml) 溶液に滴下する. 滴下終了後過剰の $LiAlH_4$ を水で分解, 沪過し沪液を Na_2SO_4 乾燥. 溶媒留去し残留物を減圧蒸留に付し $bp_{0.1}$ 145—148° の無色油状物 0.8 g (88%) を得. 常法により fumarate とし EtOH より再結晶して mp 164—166° の淡黄色針状晶を得. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{24}N_2 \cdot C_4H_4O_4$: C, 69.67; H, 7.12; N, 7.07. Found: C, 69.81; H, 7.08; N, 6.96.

N-(2-Indanyl)-2-(2-phenethylanilino)acetamide (XXI) N-Phenylphenethylamine[10] 1.4 g AcONa 0.6 g および NaI 1.1 g の無水 EtOH 溶液 (30 ml) に, N-(2-indanyl)-2-chloroacetamide[4] 1.5 g の EtOH 溶液を加え 2 hr 還流後 EtOH 留去し残留物に水を加え NaOH アルカリ性とし ether 抽出. Ether 層は水洗乾燥後 ether 留去. 得られた結晶を EtOH より再結晶し mp 143—146° の無色りん片状晶 0.8 g (30%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{25}H_{26}ON_2$: C, 81.04; H, 7.07; N, 7.56. Found: C, 80.62; H, 6.99; N, 7.43. IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3340 (NH), 1660 (C=O).

N-[2-(N-Phenethylanilino)ethyl]-2-indanamine (XVI) a) キシレン 30 ml に NaH 1.5 g を懸濁させ, IV 2 g を加え 30 min 加熱還流する. 冷後 phenethyl bromide 6.0 g のキシレン溶液 (20 ml) を滴下. 4 hr 加熱還流後, 水で過剰の NaH を分解し, キシレン層を Na_2SO_4 で乾燥, これに HCl gas を導入して塩酸塩を得. MeOH より再結晶して mp 204—205° の無色針状晶 2.3 g (56%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{25}H_{28}N_2 \cdot 2HCl$: C, 69.92; H, 7.04; N, 6.52. Found: C, 69.55; H, 7.34; N, 6.84.

b) $LiAlH_4$ 0.1 g をジオキサン 20 ml に溶解し, これに前記 amide (XXI) 0.2 g のジオキサン溶液を加え, 2 hr 攪拌還流後過剰の $LiAlH_4$ を水で分解し, ジオキサン層を乾燥. 溶媒留去し得られた油状物を HCl 塩とし, MeOH より再結晶し mp 204—205° の無色針状晶 100 mg (43%) を得. 本物質の IR スペクトルは a) 法で得た結晶の IR スペクトルと全く一致した.

N-Phenethyl-2-indanamine (XXII) 2-Indanamine•HCl 6.5 g を NaOH アルカリ性となし ether 抽出. Ether 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後 ether 留去. 残留物に phenethyl bromide 10 g および EtOH 50 ml を加え 5 hr 加熱還流する. EtOH を濃縮後氷冷し N-phenethyl-2-indanamine•HBr 4.2 g (34%) を得. EtOH より再結晶し mp 248—250° の無色りん片状晶となる. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{19}N \cdot HBr$: C, 64.15; H, 6.28; N, 4.40. Found: C, 64.30; H, 6.49; N, 4.33.

N-(2-Indanyl)N-phenethyl-2-chloroacetamide (XXIII) 上記臭化水素酸塩 (XXII) 4.0 g を 10% NaOH アルカリ性となし, ether を加え, この混液に氷冷攪拌下 chloroacetyl chloride 3 g の ether 溶液を滴下する. 滴下終了後さらに 0.5 hr 攪拌する. Ether 層を分取し水洗, 乾燥後溶媒留去し淡黄色油状物 3.1 g (78%) を得. IR $\nu_{max}^{liquid}cm^{-1}$: 1640 (C=O). 本物質は精製することなく次の反応に付した.

N-(2-Indanyl)-N-phenethyl-2-anilinoacetamide (XXIV) Aniline 1.26 g, AcONa 0.98 g, および NaI 0.45 g を無水 EtOH 30 ml に溶解. これに前記 amide (XXIII) 3.60 g の EtOH 溶液を加え 3 hr 加熱還流後 EtOH を留去し残留物に水を加え NaOH アルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出. 水洗乾燥後 $CHCl_3$ 留去し得た黄白色固体を EtOH より再結晶し, mp 108—110° の無色粒状晶 1.0 g (23%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{25}H_{26}ON_2$: C, 81.04; H, 7.07; N, 7.56. Found: C, 80.95; H, 7.44; N, 7.71. IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3300 (NH), 1640 (C=O).

N-(2-Anilinoethyl)-N-phenethyl-2-indanamine (XVII) $LiAlH_4$ 0.1 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解

NII-Electronic Library Service

しこれに前記 amide (XXIV) 0.5 g のテトラヒドロフラン溶液を加え 1 hr 攪拌還流後過剰の $LiAlH_4$ を水で分解し，溶媒層を乾燥後溶媒留去し得られた油状物を塩酸塩とする．iso-PrOH より再結晶し mp 208—209.5° の無色針状晶 150 mg (18%) を得．*Anal.* Calcd. $C_{25}H_{28}N_2 \cdot 2HCl$: C, 69.92; H, 7.04; N, 6.52. Found: C, 69.55; H, 7.34; N, 6.84.

謝辞　終りにのぞみ元素分析を測定していただいた東北大学医学部薬学科薬品製造学教室分析室の河上綾子嬢および吉田知愛子嬢に深謝致します．

NII-Electronic Library Service