薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (5) 530-534 (1980)

Indolo[2,3- α]quinolizine 誘導体の簡易合成法
(複素環式化合物の合成研究 第 835 報¹⁾)

亀谷哲治, 永原孝恭, 黄 世平, 井原正隆
東北大学薬学部²⁾

Facile Synthesis of Indolo[2,3- α]quinolizine Derivatives (Studies on the
Syntheses of Heterocyclic Compounds. DCCCXXXV¹⁾)

TETSUJI KAMETANI, TAKAYASU NAGAHARA,
SHYH-PYNG HUANG, and MASATAKA IHARA
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received November 22, 1979)

Condensation of (+)-3-benzyloxycarbonyl-3,4-dihydro-1,9-dimethyl- β -carboline (VI) with diethyl α,γ -bis(ethoxycarbonyl)glutaconate (VII) gave (–)-3-benzyloxycarbonyl-1-[2',2'-bis(diethoxycarbonyl)methyl]ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-methyl- β -carboline (X), whose cyclization by heating in 2-hydroxypyridine afforded the indolo[2,3- α]quinolizine derivatives (XIIIa and XIIIb).

Keywords—indolo[2,3- α]quinolizines; lactam formation; 2-hydroxypyridine; (+)-3-benzyloxycarbonyl-3,4-dihydro-1,9-dimethyl- β -carboline; enamine cyclization

先に我々は 1-methylisoquinoline 誘導体の enamine 性を応用して, α,β -不飽和ジエステル体と縮合閉環させることにより benzo[a]quinolizine を合成し, これを用いて emetine³⁾ および tubulosine⁴⁾ 等の天然物に至る全合成を報告した. この 1-methylisoquinoline と α,β -不飽和ジエステルとの縮合閉環反応は, 比較的緩やかな条件下, 1 工程かつ高収率で進行する. そこで著者らは本縮合閉環反応を応用し, 1-methyl- β -carboline 誘導体と α,β -不飽和ジエステル体から, indole alkaloid 合成上の重要中間体となり得る indolo[2,3- α]quinolizine 誘導体の合成を検討し, 若干の知見を得たのでここに報告する.

原料である 1-methyl- β -carboline 誘導体 (VI) は, 以下に述べる経路により合成した. まず L-tryptophan (I) を山田らの方法⁵⁾ によりメチル化して II とし, 次いで II をアセチル化して IV とした. さらに化合物 (II) および (IV) をそれぞれ別途にアミド体 (V) に導いた. すなわち II を benzyl alcohol 中 *p*-toluenesulfonic acid と共に減圧下加熱⁶⁾ してベンジルエステル体 (III) とし, 続いて III を acetic anhydride および pyridine で処理することによりアミド体 (V) とした. また IV を dimethylformamide および benzene 混液中 benzyl bromide および NaHCO₃ と共に 80° で加熱することによってアミド体 (V) とした. ベンジルエステル体 (III) は nuclear magnetic resonance (NMR) スペクトルにおいてベンジル位水素が δ 5.00 (2H, singlet) に認められ, infrared (IR) スペクトルでは 1740 cm⁻¹ にエステルカルボニル基の吸収が認められた. またアミド体 (V) の IR スペクトルでは 1680 cm⁻¹ にアミドカルボニル基の吸収が, NMR スペクトルでは δ 1.73 (3H, singlet) にメチル基のシグナルが認められた. 上記 2 経路により合成したアミド体 (V) をそれぞれ acetonitrile 中, POCl₃ を用いる Bischler-Napieralski 反応に付し, 目的とする 3,4-dihydro-1-methyl- β -carboline 体 (VI) を合成した.

- 1) 第 834 報: T. Kametani, T. Honda, J. Sasaki, H. Terasawa, Y. Nakayama, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **14**, 575 (1980).
- 2) Location: Aobayama, Sendai 980, Japan.
- 3) T. Kametani, Y. Suzuki, H. Terasawa, M. Ihara, *J.C.S. Perkin I*, **1979**, 1211.
- 4) T. Kametani, Y. Suzuki, M. Ihara, *Heterocycles*, **11**, 415 (1978); T. Kametani, Y. Suzuki, M. Ihara, *Can. J. Chem.*, **57**, 1679 (1979).
- 5) S. Yamada, T. Shioiri, T. Itaya, T. Hara, R. Matsueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 88 (1965).
- 6) H.K. Miller, H. Woelsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1092 (1948).

Chart 1

化合物 (VI) の mass (MS) スペクトルで分子イオンピークが m/e 332 に認められること、および IR スペクトルで 1680 cm^{-1} の吸収が消失したこと等によりその構造を確認した。またいずれの経路により合成した VI も同じ値の旋光度 $[\alpha]_D^{25} +47.4^\circ$ ($c=2.86$, ethanol) を示した。

次に化合物 (VI) と α,β -不飽和ジエステル体との縮合閉環反応を検討した。 α,β -不飽和ジエステル体としては、diethyl α,γ -bis(ethoxycarbonyl)gultaconate⁷⁾ (VII) を用い、VI と共に tetrahydrofuran 中 3 日間室温で攪拌したところ、予想した縮合閉環体 (VIII) は生成せず、イミン体 (IX) と思われる化合物が得られた。IX の構造は、NMR スペクトルにおいてエチルエステルが 4 個存在し、IR スペクトルでアミドカルボニル基に基づく吸収が認められないこと、および ultraviolet (UV) スペクトルにおいて 3,4-dihydro- β -carboline に基づく吸収が 317 nm に認められたことより推定した。IX を単離精製することなく、ethanol 中 -15° で sodium borohydride により還元後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製を行い、 $[\alpha]_D^{25} -29.9^\circ$ ($c=0.61$, ethanol) のアミン体 (X) を VI より 68.8% の収率で得た。X の平面構造は各種機器スペクトルデータにより確認した。また ^{13}C -NMR スペクトルから本物質は単一立体異性体であることが示唆された。Sodium borohydride 還元においては、1 位への水素化は α 側より優先的に起こると予想されるため、本品の立体化学は X 式で表わされられると思われる。

アミン体 (X) を acetone 中 benzyl bromide および NaHCO_3 を用いて N-ベンジル化体 (XI) とした後 ethanol 中 triethylamine の存在下、 Pt_2O 触媒によって水素化分解を行い、脱 O-ベンジル体 (XII) とした。本アミノ酸 (XII) について数種の方法により、酸化的脱炭酸およびそれに続く閉環反応⁸⁾ を検討したが、目的とする化合物 (XV) は得られなかった。一方アミン体 (X) を 2-hydroxypyridine⁹⁾ の存在下、 100° に加熱し縮合閉環を行って、アミド体 (XIIIa, XIIIb) を 2 種の立体異性体の混合物として得た。XIIIa および XIIIb は、IR スペクトルでそれぞれ 1670 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} にアミドカルボニル基に基づく吸収が認められること、およ

7) H.J. Schaeffer, B.R. Baker, *J. Org. Chem.*, **23**, 1625 (1958).

8) E.E. van Tamelen, L.K. Oliver, *Bioorg. Chemistry*, **5**, 309 (1976); R.T. Dean, H.C. Padgett, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7449 (1976); H.H. Wasserman, A.W. Tremper, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1449.

9) H.T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 89.

び各種機器スペクトルデータ，元素分析値から同一平面構造を有することが示持された．さらに両異性体を dimethylformamide-benzene 混液中 potassium hydride で処理すると相互変換することが観察された．ラクタム環形成の際には，2 位の置換基が equatorial 配位をとるようにより優先的に閉環すると予想されるため，両者 (XIIIa および XIIIb) は C₃ 位の ester 基の配置が異なるエピマーと考えられる．なお XIIIa および XIIIb の生成比はほぼ 1:1 であった．アミド体 (XIIIa) および (XIIIb) はそれぞれ ethanol 中 10% Pd-C 触媒により水素化分解を行って脱 O-ベンジル体 (XIVa, XIVb) とした．

以上のように，3 位にエステル基を有する 1-methyl-β-carboline も不飽和ジエステル体との反応により，容易

に indolo[2,3-*a*]quinolizine 誘導体を生成することが判明した。さらに本反応を利用するインドールアルカロイドの合成については目下検討中である。

実験の部¹⁰⁾

1-Methyltryptophan Benzyl Ester Hydrochloride (III) 1-Methyltryptophan (II) 21 g を *p*-toluenesulfonic acid 18 g と共に, benzyl alcohol 55 g 中に懸濁し, 減圧下過剰の benzyl alcohol を留去しつつ 120° に加熱。benzyl alcohol の留去がほぼ終わった後, さらに *p*-toluenesulfonic acid 2 g と benzyl alcohol 55 g を加え, 同条件下 120° に加熱。残留物に ether を加え結晶化する。得られた結晶を 20% Na₂CO₃ 水溶液で遊離塩基とし, MeOH 30 ml に溶解して塩酸飽和 ether を加え析出する結晶を吸引ろ取後, MeOH-ether より再結晶し, 塩酸塩として無色針状晶 14 g (42%) を得。mp 176—177° (dec.). Anal. Calcd C₁₉H₂₁ClN₂O₂: N, 8.12. Found: N, 7.70. 常法に従い遊離塩基に導き飴状物質を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3425 (NH₂), 1740 (C=O). NMR (CCl₄) δ : 1.40 (2H, singlet, NH₂), 3.05 (2H, doublet, *J*=6 Hz, CH₂), 3.50 (3H, singlet, NCH₃), 3.85 (1H, triplet, *J*=6 Hz, CH), 5.00 (2H, singlet, OCH₂Ph), 6.61 (1H, singlet, 2-H), 6.90—7.40 (9H, multiplet, 9×ArH). MS *m/e*: 308 (M⁺).

N-Acetyl-1-methyltryptophan Benzyl Ester (V) a) N-Acetyl-1-methyltryptophan (IV)⁵⁾ 1.30 g を dimethylformamide 10 ml に溶解し, 80° に加熱後, benzene 20 ml および NaHCO₃ 0.42 g を加え 1 hr 攪拌する。ついで benzyl bromide 0.85 g を加え窒素気流下 24 hr, 80° で加熱攪拌する。溶媒を留去し飴状物を得。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し CH₂Cl₂-Me₂CO (9:1 v/v) 流分より無色飴状物 1.63 g (90.4%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1740 (C=O), 1680 (NCO). NMR (CCl₄) δ : 1.73 (3H, singlet, NCOCH₃), 3.15 (2H, doublet, *J*=5 Hz, CH₂), 3.43 (3H, singlet, NCH₃), 4.76 (1H, triplet, *J*=5 Hz CH), 4.92 (2H, singlet, OCH₂Ph), 6.00 (1H, broad singlet, NHCO), 6.50 (1H, singlet, 2-H), 6.90—7.30 (9H, multiplet, 9×ArH). MS *m/e*: 350 (M⁺). Anal. Calcd C₂₁H₂₂N₂O₃·H₂O: C, 69.45; H, 6.36; N, 7.36. Found: C, 69.31; H, 6.33; N, 7.42.

b) 塩酸塩 (III) を 20% Na₂CO₃ 水溶液により遊離塩基とし, その遊離塩基 8.94 g を pyridine 2.62 g を含む Ac₂O 15.40 g に氷冷下徐々に加え, 窒素気流下室温で 12 hr 攪拌する。反応終了後過剰の Ac₂O を留去し, 残留物を CH₂Cl₂ に溶解し, 10% NaOH 水溶液で洗浄して飽和 NaCl 水溶液で洗浄後 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去して飴状物を得。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, CH₂Cl₂-Me₂CO (9:1 v/v) 流分より無色飴状物 9.50 g (94.0%) を得。本品の各種機器スペクトルデータは先に得られた化合物 (V) と完全に一致した。

3-Benzoyloxycarbonyl-3,4-dihydro-1,9-dimethyl- β -carboline Hydrochloride (VI) 上記アミド体 (V) 5.80 g を MeCN 50 ml に溶解し, POCl₃ 12.70 g を加え窒素気流下室温で 7 hr 攪拌後, 溶媒留去し残留物を *n*-hexane ついで ether にて洗浄後, EtOH-ether を用いて結晶化し, MeOH-ether より再結晶して淡黄色針状晶 3.59 g (58.6%) を得。mp 157—159° (dec.). $[\alpha]_D^{25} + 232^\circ$ (*c*=0.1, MeOH). Anal. Calcd C₂₁H₂₀N₂O₂·HCl: C, 68.38; H, 5.74; N, 7.60. Found: C, 68.57; H, 5.84; N, 7.36. 常法に従い遊離塩基を飴状物として得。 $[\alpha]_D^{25} + 47.4^\circ$ (*c*=2.86, EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1735 (C=O). NMR (CCl₄) δ : 2.45 (3H, singlet, CH₃), 2.98 (2H, doublet, *J*=10 Hz, CH₂), 3.83 (3H, singlet, NCH₃), 4.25 (1H, triplet, *J*=10 Hz, CH), 5.20 (2H, singlet, OCH₂Ph), 6.90—7.66 (9H, multiplet, 9×ArH). MS *m/e*: 332 (M⁺).

3-Benzoyloxycarbonyl-1-[2',2'-bis(diethoxycarbonyl)methyl]ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-methyl- β -carboline (X) 上記アミン体 (VI) 3.00 g と diethyl α,γ -bis(ethoxycarbonyl)glutaconate (VII) 3.30 g を THF 中窒素気流下室温で 3 日間攪拌。反応終了後, 溶媒を留去して残留物を EtOH 100 ml に溶解し, -15° に冷却下 NaBH₄ 0.68 g を加えて 2 hr 攪拌。ついで 5% HCl 水溶液で中和し溶媒を留去する。ether に溶解し, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, Na₂SO₄ で乾燥し溶媒留去。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, *n*-hexane-ether (3:1 v/v) 流分より淡黄色飴状物 4.15 g (68.8%) を得。 $[\alpha]_D^{25} - 29.9^\circ$ (*c*=0.61, EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1740 (C=O). NMR (CCl₄) δ : 1.00—1.50 (12H, multiplet, 4×OCH₂CH₃), 3.70 (3H, singlet, NCH₃), 3.70—4.40 (8H, multiplet, 4×OCH₂CH₃), 5.20 (2H, singlet, OCH₂Ph), 6.80—7.60 (9H, multiplet, 9×ArH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.0 (quartet, 4×OCH₂CH₃), 27.0 (triplet, 4-CH₂), 31.1 (quartet, NCH₃), 35.5 (triplet, 1'-CH₂), 34.2, 50.3, 52.4, 53.5, 56.4, (each doublet, 5×CH), 61.4 (triplet, 2×OCH₂CH₃), 61.7 (triplet, 2×OCH₂CH₃), 66.5 (triplet, OCH₂Ph), 168.5 (singlet, CO₂CH₂CH₃), 168.7 (singlet, CO₂CH₂CH₃), 168.9 (singlet, CO₂CH₂CH₃), 172.8 (singlet, CO₂CH₂Ph). Anal. Calcd C₃₆H₄₄N₂O₂: C, 65.04; H, 6.67; N, 4.21. Found: C, 64.73; H, 6.60; N, 4.30.

2-Benzyl-3-benzoyloxycarbonyl-1-[2',2'-bis(diethoxycarbonyl)methyl]ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-methyl- β -

10) 融点は未補正, UV スペクトルは日立-124, IR スペクトルは日立-215 型測定器を用い, NMR スペクトルは日本電子 JNM-PMX-60 および ¹³C-NMR スペクトルは日本電子 JNM-PS-100 を用い, 内部標準として TMS を使用した。MS スペクトルは日立 M-52 G および日本電子 JMS-O1SG-2 を用いた。旋光度は日本分光 DIP-4 を使用した。

carboline (XI) アミン体 (X) 0.95 g を Me_2CO 20 ml に溶解し, NaHCO_3 1.50 g および benzyl bromide 2.50 g を加え, 窒素気流下室温で 4 日間攪拌する. ろ過後母液より溶媒を留去し, 残留物を ether で抽出し, 抽出液を飽和 NaCl 水溶液にて洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去する. シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, *n*-hexane-ether (4:1 v/v) 流分より淡黄色結状物 0.74 g (68.8%) を得. $[\alpha]_D^{25} -17.9^\circ$ ($c=1.18$, EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1720—1750 (C=O). NMR (CCl_4) δ : 0.80—1.50 (12H, multiplet, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (3H, singlet, NCH_3), 3.90—4.40 (8H, multiplet, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.20 (2H, singlet, OCH_2Ph), 6.95—7.80 (14H, multiplet, $14 \times \text{ArH}$). MS m/e : 756 ($\text{M}^+ + 2$). High MS m/e Calcd $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$: 754, 3463 (M^+). Found: 754, 3450. Anal. Calcd $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 68.42; H, 6.68; N, 3.71. Found: C, 67.92; H, 6.52; N, 3.64.

2-Benzyl-3-carboxy-1-[2',2'-bis(diethoxycarbonyl)methyl]ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-methyl- β -carboline (XII) N-ベンジル体 (XI) 600 mg を Et_3N 0.06 ml を含む EtOH 40 ml に溶解し, PtO_2 70 mg を加え, 1 気圧水素気流下室温で 4 hr 攪拌する. 反応液をろ過し溶媒留去後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して, *n*-hexane-ether (2:1 v/v) 流分より原料 93 mg を回収し, CH_2Cl_2 - Me_2CO (10:1 v/v) 流分より淡黄色結状物 207 mg (46.0%) を得. $[\alpha]_D^{25} -15.2^\circ$ ($c=2.0$, EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3150—2650 (COOH), 1720—1760 (C=O). NMR (CCl_4) δ : 0.80—1.47 (12H, multiplet, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.63 (3H, singlet, NCH_3), 3.66—4.40 (8H, multiplet, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.83—7.60 (9H, multiplet, $9 \times \text{ArH}$), 9.76 (1H, broad, singlet, COOH). MS m/e : 664 (M^+). Anal. Calcd $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 63.33; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 63.10; H, 6.50; N, 3.83.

6-Benzoyloxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-2-bis(ethoxycarbonyl)methyl-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydroindolo[2,3- α]quinolizin-4-one (XIII) β -Carboline 誘導体 (VI) 151 mg を前述の方法によりアミン体 (X) とし, 精製することなく 2-hydroxypyridine 32 mg と共に減圧下 100° で 1.5 hr 加熱する. 反応物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, *n*-hexane-ether (2:1 v/v) 流分より 2 種の立体異性体 (XIIIa) 99.7 mg (33.0%) および (XIIIb) 99.8 mg (33.0%) を得. XIIIa: $[\alpha]_D^{25} -3.35^\circ$ ($c=0.94$, CH_2Cl_2). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1740 (C=O), 1670 (NCO). NMR (CCl_4) δ : 1.12—1.52 (9H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.75 (3H, singlet, NCH_3), 4.00—4.53 (6H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.1 (2H, doublet, $J=5$ Hz, OCH_2Ph), 6.85—7.62 (9H, multiplet, $9 \times \text{ArH}$). MS m/e : 619 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. Calcd $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 66.00; H, 6.19; N, 4.53. Found: C, 65.98; H, 6.23; N, 4.13. XIIIb: $[\alpha]_D^{25} -36.3^\circ$ ($c=2.37$, EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1740 (C=O), 1660 (NCO). NMR (CCl_4) δ : 1.13—1.50 (9H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.77 (3H, singlet, NCH_3), 4.00—4.52 (6H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.13 (2H, doublet, $J=6$ Hz, OCH_2Ph), 6.92—7.58 (9H, multiplet, $9 \times \text{ArH}$). MS m/e : 619 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. Calcd $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 62.68; H, 5.94; N, 3.56. Found: C, 62.53; H, 5.63; N, 3.97.

6-Carboxy-3-ethoxycarbonyl-2-bis(ethoxycarbonyl)methyl-1,2,3,4,5,6,7,12b-octahydroindolo[2,3- α]quinolizin-4-one (XIV) 上記ラクタム体 (XIIIa) 430 mg を 10% Pd-C 100 mg と共に EtOH 60 ml 中で, 1 気圧水素気流下室温で 8 hr 攪拌した後反応液をろ過する. 母液より溶媒留去後, 直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, CH_2Cl_2 - Me_2CO (9:1 v/v) 流分より淡黄色結状物として XIVa 273 mg (79.4%) を得. $[\alpha]_D^{25} -0.08^\circ$ ($c=0.1$, CH_2Cl_2). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1740 (C=O) 1660 (NCO). NMR (CCl_4) δ : 0.84—1.67 (9H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (3H, singlet, NCH_3), 3.86—4.76 (6H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.77—7.63 (4H, multiplet, $4 \times \text{ArH}$), 8.00—8.47 (1H, broad singlet, COOH). Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 61.35; H, 6.10; N, 5.30. Found: C, 61.09; H, 5.91; N, 5.21. ラクタム体 (XIIIb) 450 mg, 10% Pd-C 100 mg を上記と同様に操作することによりカルボン酸 XIVb 286 mg (74.5%) を得. $[\alpha]_D^{25} -21.8^\circ$ ($c=1.31$, CH_2Cl_2). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1740 (C=O), 1663 (NCO). NMR (CCl_4) δ : 0.87—1.13 (9H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (3H, singlet, NCH_3), 3.90—4.17 (6H, multiplet, $3 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 6.83—7.57 (4H, multiplet, $4 \times \text{ArH}$), 7.60—8.00 (1H, broad singlet, COOH). Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 60.32; H, 6.19; N, 5.21. Found: C, 60.79; H, 6.01; N, 4.92.

謝辞 本研究に際し, 元素分析および各種機器スペクトルの測定をしていただいた, 東北大学薬学部中央分析室の諸氏に御礼申し上げます.