N-[2-(3-Indolyl)ethyl]-2-methyl- β -alanine (II') 上の反応で得た (II) の粗製塩基をそのまま 3% KOH 30 cc と 40 min 煮沸し加水分解する。冷後氷冷しながら dil HCl で pH 5.6 にし減圧濃縮して乾固。熱 EtOH 抽出。EtOH 留去。残留物を EtOH より再結晶して mp 205° の無色結晶を得。収量 0.8 g.

N-[1-Methyl-2-(3-indolyl)ethyl]- β -alanine methyl ester (III) 3-(2-aminopropyl)indole 0.5 g, methyl acrylate 2.0 g, MeOH 30 cc より (I) と同様にして (III) の HCl 塩 0.35 g を得。iso-PrOH より再結晶して mp 140° の白色結晶を得。

N-[1-Methyl-2-(3-indolyl)ethyl]-2-methyl- β -alanine methyl ester (IV) 3-(2-aminopropyl)indole 1 g, methyl methacrylate 2 g, MeOH 50 cc に AcOH 2~3 滴加え、40 hr 加温還流攪拌。反応後減圧で MeOH, methyl methacrylate を留去、残留油状物を CHCl_3 を溶媒としてアルミナカラムを通し、ペーパークロマトグラフィー (展開溶媒 $\text{BuOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{AcOH} = 40 : 50 : 10$, ニンヒドリンで発色) で Rf 0.85 のフラクションを集め、HCl 塩とし iso-PrOH より再結晶。mp 176° の白色結晶を得。原料アミンの Rf 0.72.

(V)~(XXVI) 一般合成法 原料アミン (0.1 mol), methyl acrylate または methyl methacrylate (0.1~0.15 mol) を約 10 倍量の MeOH に溶解、室温放置または加熱還流して反応させ、水浴上減圧で低沸点部を除いた後減圧蒸留。生成物を HCl 塩または修酸塩として結晶化した。

本研究に当たり薬理試験を担当された本学 青沼教授およびその教員の方々に深謝します。なお本研究費の一部は昭和 34 年度文部省科学研究費によったのでここに付記して感謝の意を表します。

大阪大学薬学部

UDC 615.711.7 : 547.945.1

124. 堀井善一, 村山正雄, 渡辺利郎: 麦角アルカロイド関連化合物の研究 (第 5 報^{*1})

3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylic acid 誘導体の合成

Zen-ichi Horii, Masao Murayama, and Toshio Watanabe: Studies on Ergot Alkaloids and Related Compounds. V. Syntheses of 3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylic acid Derivatives.

(School of Pharmacy, Osaka University^{*2})

3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylic acid and its derivatives were synthesized and their oxytocic activity was examined. Only the amide (VI) was slightly active and others were entirely inactive.

(Received July 21, 1961)

lysergic acid

(VII)

子宮緊縮剤の作用とその構造との関連性については種々議論のあるところ^{1,2)}であるが、今回は図のように lysergic acid の B 環すなわちピロール核を除き、D 環の >N-Me, -COOH, 二重結合の位置がずれたと想定される物質 3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylic acid (VII) およびその関連化合物の子宮緊縮作用を調べる目的でそれらの合成を企てた。

*1 Part IV: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) to be published.

*2 Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

1) D.K. de Jongh: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol. 228, 106(1956).

2) A. Cohen, et al.: Brit. J. Pharmacol. 12, 194(1957).

里田, 村山³⁾等はチクロヘキサノンに *N*-methyl- β -alanine ethyl ester 塩酸塩, または 3-methylamino-propionitrile 塩酸塩とホルマリンを反応させて得たそれぞれの Mannich 塩基を aldol 縮合させ decahydro-isoquinoline 誘導体を合成したが, われわれはこの反応を拡張して α -テトラロンについて Chart 1 に示したような合成経路を検討した.

まず α -テトラロン, *N*-methyl- β -alanine ethyl ester, ホルマリンの Mannich 反応によって得られる Mannich 塩基 (I) を閉環 (II), 脱水して (VII) を得る経路を選び研究に着手した. Mannich 塩基 (I) は相当の収量で得られたが, つぎの (II) への閉環反応を種々条件を変えて行なったが成功しなかったので中止し, つぎに述べる (III) を経由する方法で目的の (VII) に到達することができた. 以下それらの反応について述べる.

(III) への α -テトラロンの Mannich 反応は常法どおり進行したが生成遊離塩基はやや不安定で放置すると着色し, 減圧蒸留すると分解を伴うので, ピクラートとして確認し, つぎの行程の原料としては塩基を粗製のまま使用した. (III) から (IV) へのアルドール縮合型の閉環反応は縮合剤として, ナトリウムアルコラートを使用したところ収量僅かに 12% であった. ナトリウムアミドでは樹脂様物質を得るだけであった. カリウム *tert*-ブチラートを使ったところ収量 50% に上昇した. 反応溶媒はエーテルでもベンゼンでもいずれの場合も同様であった. (IV) は安定な化合物で IR スペクトルもその構造を満足する. エステル (VIII) を得るのに (IV) を直接アルコリスする方法が考えられるので, 種々の方法を試みたがすべて原料回収に終わった. そこで反応を段階的に行なうため, まず硫酸による $-OH$ の脱水を試みた. この際脱水と同時に $-CN$ が加水分解を受けてアミドまで行くことを考えて濃硫酸で冷時反応させ続いて加温したが, 加温の時間が長いと mp 324~326°(decomp) の酸性物質を多量生成する. この物質は硫黄の反応を呈し, 硫酸が導入されたことを示すが, 元素分析, IR スペクトルの結果より (VI) に硫酸 1 分子付加したものに相当する. しかし硫酸付加の位置については検討しなかった. 結局アミド (VI) を得るためには濃硫酸と 60° で 8~11 分加温することが望ましいが収量はよくない. また (IV) を 80% 硫酸と加温するとやはり脱水体のアミドを生成するが脱水体のニトリル (V) をも同時に生成した. この方からは mp 324~326° の硫酸付加物は全く生成しなかった. (V) から (VI) からもまた両者の混合物と思われる成績体からも 50% 硫酸で 80°, 6~8 時間処理してカルボン酸 (VII) が得られる. そこで (V) や (VI) を中間体として取り出す必要のない場合にはまず (IV) を 80% 硫酸で処理し, 続いて水を加えて 50% 硫酸になるようにして加水分解すると, (VII) が 60% の収量で得られることが判った. この場合 (VII) は塩酸塩としてのみ得

3) 里田, 村山, 尾本, 川真田: 本誌 80, 1081(1960).

たもので遊離の状態では取り出すことができなかった。(VII)のエステル化は Fischer 法か、または (VII) を塩化チオニルで処理した後メタノールと還流した。両方法によりエステル塩酸塩 (VIII) が得られたが、この (VIII) の遊離塩基は結晶しなかった。

(V), (VI), (VII), (VIII) は各々 UV スペクトル, IR スペクトルからベンゼン核に共役した二重結合の存在が認められるが、この二重結合はカルボニル基に共役しない構造 (VI), (VII), (VIII) 等と、共役した構造 (X) との二重の構造が考えられる。

R = -NH₂, -OMe, -OH

化合物 (V), (VI), (VIII) の UV スペクトルはそれぞれ $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 263, 266, 263 m μ (log ϵ 4.10, 4.07, 4.09) であり、(VIII) を水素化リチウムアルミニウムで還元した成績体 (IX) の UV スペクトルも $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 265 m μ (log ϵ 4.06) で (V), (VI), (VIII) 等のスペクトルと全く変化の認められないことより、これら化合物の構造が α, β -不飽和エステル (X) よりむしろ (V~IX) の構造であると想像される。また化合物 (VIII) の IR スペクトルにおける 1730 cm⁻¹ のエステル吸収も構造 (VIII) に基づくものと考えるのが妥当であると思われる。(VIII) の IR スペクトルを吟味する目的でエステル (VIII) を Adams の酸化白金を触媒としエタノール溶媒中で約 100°, 100 気圧で二重結合の還元を試みたが原料回収に止まった。

(VI), (VII), (VIII) について第 1 報⁴⁾ と同様の方法にしたがって子宮緊縮作用を調べた。その結果アミド (VI) が標準物質マレイン酸エルゴメトリンの 1/180 の作用を示しただけで、その他は全く作用がなかった。

実 験 の 部

N-Methyl-N-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)methyl]- β -alanine ethyl ester (I) α -テトラロン 5 g, N-methyl- β -alanine ethyl ester·HCl 塩 5 g, 30% ホルマリン 4.5 g を激しくかきまぜながら水浴上 80~90° に 15 min 加温する。反応液は均一な橙黄色液体となる。冷水を加えて Et₂O 可溶物を抽出して除いた水層を Na₂CO₃ でアルカリ性にして析出する油状物を Et₂O で抽出。水洗、乾燥後溶媒を留去して橙色の油状物 7.13 g (72.5%) を得る。IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1727, 1672 (film)。ピクロナート: EtOH より再結晶して mp 117~119° の黄色針状晶を得。C₁₇H₂₃O₃N·C₁₀H₈O₅N₄ Anal. Calcd. C 58.58, H 5.64, N 12.65. Found C 58.64, H 5.74, N 12.41.

3-[N-[(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)methyl]methylamino]propionitrile (III) α -テトラロン 3 g, 3-methylaminopropionitrile·HCl 塩 2.6 g, 30% ホルマリン 2.5 g を激しくかきまぜながら水浴上で 80~100° に加温する。約 15 min で淡黄色の均一層となる。さらに 10 min 100° でかきまぜる。冷後水を加え Et₂O で洗う。水溶液を NH₃ アルカリ性にし析出した油状物を Et₂O で抽出。Na₂SO₄ 乾燥。溶媒留去して淡黄色飴状物 3.6 g (72%) を得。IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1678, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2244 (film) ピクロナート: EtOH より再結晶、黄色顆粒状晶。mp 133.5~134.5°。C₁₅H₁₈ON₂·C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 53.50, H 4.49, N 14.86. Found C 53.38, H 4.54, N 15.16.

3-Methyl-10b-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carbonitrile (IV) EtO-Na 法: Na 1 g より作った EtONa を乾燥ベンゼン 40 cc に浮遊させ、ベンゼンが固化しない程度に氷冷しながらかきまぜ、(III) 2.5 g を滴下、液は次第に橙色より暗褐色に着色する。1 hr で添加終了、なお 7 hr かきまぜ、一夜放置。さらに室温で 4 hr かきまぜ、水を加え CHCl₃ 抽出。さらに dil HCl で抽出。抽出液をアルカリ性にして CHCl₃ 抽出。Na₂SO₄ 乾燥。溶媒留去。褐色の結晶 1 g を得。EtOH より再結晶して mp 192.5~193.5° の無色菱柱状結晶 300 mg (12%) を得。

tert-BuOK 法: K 5 g より作った *tert*-BuOK を乾燥ベンゼン 160 cc に浮遊させ、(III) 35 g の 50 cc ベンゼン溶液を氷冷かきまぜながら 3 hr にわたり滴下、後 8 hr かきまぜ、続いて一夜放置。水を加え析出した結晶を一旦汙取、水層は CHCl₃ で抽出。両方から得た結晶を Me₂CO より再結晶 mp 192~193° の無色菱柱状結晶 19 g (54%) を得。IR cm⁻¹ $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2237, ν_{OH} 3521 (Nujol)。C₁₅H₁₈ON₂ Anal. Calcd. C 74.35, H 7.49, N 11.56. Found C 74.05, H 7.55, N 11.65.

3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carbonitrile (V) 80% H₂SO₄ 20 cc を氷冷下かきまぜながら、これに (IV) 5 g を添加、完全に溶解させた後、80°, 1 hr 加温すると淡褐色の溶液となる。氷水中に注ぎアルカリ性にし析出する沈殿を CHCl₃ 抽出、褐色飴状物約 5 g を得。少量の EtOH より再結晶すると mp 110~111° の無色ブリズム状晶 2 g (43%) を得。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 263 m μ , log ϵ 4.1, IR cm⁻¹ $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2222

4) 堀井, 渡辺: 本誌 81, 636(1961).

(Nujol). $C_{15}H_{18}ON_2$ Anal. Calcd. C 80.32, H 7.19, N 12.49. Found C 80.55, H 7.10, N 12.55.

3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxamide (VI) a) 96% H_2SO_4 1 cc を氷冷かきまぜながらこれに (IV) 0.5 g を少量ずつ加える。液は黄色になり約 1 hr で結晶は溶解する。温度を上げ 60° に約 11 min 加温すると液は橙色となる。直ちに冷却し氷片を加え, NH_4OH でアルカリ性とし, $CHCl_3$ で抽出。乾燥後溶媒を留去。淡褐色飴状物 450 mg を得。ベンゼン・リグロインを適量加え, 加温溶解し冷却すると結晶が析出する。mp 129~132° の無色針状晶 220 mg (44%) を得。

b) 80% H_2SO_4 2 cc を冷却攪拌しこれに (IV) 0.5 g を加え, 混合物を 80° に 1 hr 加熱, 液は若干淡黄色になる。氷水中に注ぎ NH_4OH アルカリ性にし生成した結晶を濾取, この結晶をベンゼン・リグロインより再結晶して mp 132~134° の無色針状晶 0.3 g (60%) を得。UV λ_{max}^{EtOH} 266 m μ , log ϵ 4.07, IR cm^{-1} : ν_{NH} 3268, 3436, $\nu_{C=O}$ 1660 (Nujol). $C_{15}H_{18}ON_2$ Anal. Calcd. C 74.35, H 7.49, N 11.56. Found C 74.36, H 7.44, N 11.70.

3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylic acid hydrochloride (VII) a) (V) より: 50% H_2SO_4 5 cc に (V) 0.5 g を加え, 80° に 8 hr 加温後水に注ぎ, $BaCO_3$ で H_2SO_4 を除き, 濾液を Amberlite IRA-400 の層に通し, 吸着物を dil HCl で流出。流出液を水浴上減圧濃縮乾固すると淡黄色結晶 0.4 g を得。

b) (VI) より: 50% H_2SO_4 2 cc に (VI) 0.2 g を加え, 水浴上 80° に 6 hr 加温。a) と同様に処理。mp 130~132° の結晶 100 mg を得。

c) (IV) より: 80% H_2SO_4 30 g を氷冷かきまぜながら (IV) 5 g を加え溶解した後, 80° に 1 hr 加温, 冷却して水 18 cc 加えて 50% H_2SO_4 液とし, さらに 80° で 10 hr 加温かきまぜる。液は褐色となる。水を加えて $Ba(OH)_2$ で大部分の H_2SO_4 を中和し, さらに $BaCO_3$ を加え H_2SO_4 を完全に中和する。 $BaSO_4$ を濾去した水溶液を Amberlite IRA-400 の 200 cc 層に通し, 吸着物を dil HCl で遊離させ得られた HCl 溶液を水浴上減圧濃縮すると淡褐色飴状物を残す。 Me_2CO を加え結晶化し, Me_2CO で良く洗って mp 125~135°(decomp) の粗結晶 4.4 g (62%) を得。EtOH· Me_2CO より再結晶してほとんど無色の顆粒状結晶を得。mp 132~134°(decomp). $C_{15}H_{17}O_2N \cdot HCl \cdot H_2O$ Anal. Calcd. C 60.51, H 6.77, N 4.70. Found C 60.53, H 6.99, N 4.65.

Methyl 3-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylate hydrochloride (VIII)

(VII) 4.4 g を無水 MeOH 60 cc に溶解, 氷冷下乾燥 HCl ガスを 30 min 導入, 水浴上 6 hr 加熱還流。溶媒留去。一旦水に溶解し, 脱色炭処理, dil Na_2CO_3 でアルカリ性にし, 析出する油状物を $CHCl_3$ で抽出。水洗乾燥後溶媒留去。淡褐色飴状物 3.5 g (92%) を得。ピクロロナート: EtOH より再結晶, mp 202~203°(decomp), 黄色プリズム状晶。 $C_6H_{19}O_2N \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ Anal. Calcd. C 59.87, H 5.22, N 13.43. Found C 59.98, H 5.39, N 13.17. HCl 塩: $MeOH \cdot Me_2CO$ より再結晶。mp 178~179°(decomp) の無色プリズム状晶。IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1730 (Nujol), UV λ_{max}^{EtOH} 263 m μ , log ϵ 4.09. $C_{16}H_{19}O_2N \cdot HCl$ Anal. Calcd. C 65.44, H 6.86, N 4.77. Found C 65.68, H 6.92, N 4.79.

3-Methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-methanol (IX) $LiAlH_4$ 0.3 g をよく粉碎し, 無水 Et_2O 20 cc に浮遊させ, 氷と NaCl で冷却, かきまぜながら (VIII) 1 g を少量ずつ約 1 hr にわたり添加。2 hr かきまぜ, 加熱還流 4 hr, 一夜室温放置して水で分解, Et_2O および $CHCl_3$ で抽出, 乾燥, 溶媒留去すると直ちに結晶固化する。mp 138~142° の無色結晶 0.8 g を得。 Me_2CO より再結晶して mp 141~143° の無色板状晶 0.7 g (90%) を得。UV λ_{max}^{EtOH} 265 m μ , log ϵ 4.06, IR cm^{-1} : ν_{OH} 3165 (Nujol). $C_{15}H_{19}ON$ Anal. Calcd. C 78.56, H 8.35, N 6.11. Found C 78.24, H 8.34, N 6.11.

第5報を報告するに当たり, 引続き動物実験を担当された青沼教授およびその教室員の方々に深謝します。また本研究費の一部は昭和34年度文部省科学研究費によったので, ここに付記して謝意を表します。

大阪大学薬学部