薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (3) 351-358 (1974)

UDC 547.751'821.057

1,3-二置換 1,2,3,4-テトラヒドロ- β -カルボリン誘導体の合成
およびその立体異性体の研究

濱口 文子, 長坂 達夫, 大木 貞雄

東京薬科大学¹⁾

Synthesis of 1,3-Disubstituted-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline Derivatives,
and Studies on Their Stereoisomers

FUMIKO HAMAGUCHI, TATSUO NAGASAKA, and SADAO OHKI

Tokyo College of Pharmacy¹⁾

(Received August 24, 1973)

Some 1,3-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline derivatives were synthesized by the Pictet-Spengler reaction with DL-tryptophan methyl ester and aldehydes. They were separated into their stereoisomers by alumina column chromatography, and their configuration (*cis* and *trans*) was examined from their nuclear magnetic resonance spectra and those of their acetates. By the application of the above result, azoninoindole derivatives (11 and 12) were synthesized.

1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline (1) の 1 位と 3 位で閉環した alkaloid には, たとえば alstnerine (2)²⁾ や suaveoline (3)³⁾ が知られている. 著者らはこれらの化合物および類縁化合物に薬理作用を期待して, その合成のための基礎研究として幾つかの 1,3-二置換-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 誘導体を合成した. この際 *cis* および *trans* の立体異性体を分離し, それらの構造を検討した. またこの結果を利用して新しい骨格である azoninoindole 誘導体 (12) を合成した. これらの合成研究で得た若干の知見について報告する.

Chart 1

Pictet-Spengler 反応を利用した 1,3-二置換 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 誘導体の合成はすでに数多く知られ,⁴⁾ たとえば Snyder ら^{4d)} は DL-tryptophan と数種のアルデヒド類から合成している. しかしその立体配位について言及した論文は数少ない.⁵⁾ 著者らは β -carboline (1) の 1 位と 3 位で閉環する化合物を得るためにはまずこの立体構造を検討する必要があると考えた.

DL-Tryptophan methyl ester (4) とアルデヒド類 (5a—e) の Pictet-Spengler 反応によって β -carboline 誘

1) Location: Uenosakuragi-1-Chome, Taito-ku, Tokyo.

2) J.M. Cook, P.W. LeQuesne, R.C. Elderfield, *Chem. Commun.*, **1969**, 1306.

3) S.P. Majumdar, P. Potier, J. Poisson, *Tetrahedron Letters*, **1972**, 1563.

4) a) W.A. Jacobs, L.C. Craig, *J. Biol. Chem.*, **113**, 759 (1936); b) D.G. Harvey, W. Robson, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 97; c) D.G. Harvey, E.J. Miller, W. Robson, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 153; d) H.R. Snyder, C.H. Hansch, L. Katz, S.M. Parmeter, E.C. Spaeth, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 219 (1948); e) A. Brossi, A. Focella, S. Teitel, *J. Med. Chem.*, **16**, 418 (1973).

5) a) J.Le. Men, M.C. Fan, *Bull. Soc. Chim. France*, **1959**, 1860; b) S. Yamada, H. Akimoto, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3105; c) K.T. D.De. Silva, D. King, G.N. Smith, *Chem. Commun.*, **1971**, 908.

Chart 2

TABLE I. Yield (%) of β -Carboline Derivatives

	6	7	8
a	65	—	12
b	29	29	—
c	40	30	3
d	10	30	—
e	2.7	0.8	—

導体の粗生成物を得て、これをアルミナカラムクロマトグラフィーにかけて 1,3-*cis* 配位の化合物 (6) と 1,3-*trans* 配位の化合物 (7) および脱水素した化合物 (8) に分離した (Chart 2). 著者らが得た結果を Table I に示す. Ethyl glyoxylate (5a) の場合は選択的に *cis*-1-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6a) のみを得たが, benzaldehyde (5b) および picolinaldehyde (5c) の場合はそれぞれ *cis*- と *trans*-3-methoxycarbonyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6b と 7b) および *cis*- と *trans*-3-methoxycarbonyl-1-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6c と 7c) をほぼ同量得た. また *o*-nitrobenzaldehyde (5d) の場合は *cis* 配位の化合物 (6d) よりも *trans* 配位の化合物 (7d) を多く得た. Salicylaldehyde (5e) の場合は低収率であったが 6e および 7e を得た. 脱水素した化合物 (8a と 8c) は核磁気共鳴 (NMR) スペクトル, 赤外吸収 (IR) スペクトル, 元素分析値によって確認した. 6b および 7b をホルマリン存在下接触還元してそれぞれ 6f と 7f を得た.

1,3-*cis* 配位 (6) および 1,3-*trans* 配位 (7) の決定は以下に述べる考察によった. 6 および 7 の 1 位のプロトンとエステルメチルプロトンの NMR データを Table II に示す. また化合物の融点および元素分析値を Table III に示す. Table II から明らかなように 7 (*trans*) の 1 位のプロトンは 6 (*cis*) のそれよりもいづれもやや低磁場に signal を示した. 同様の観察が *iso*-indoline-1,3-dicarboxylic acid (9) の *cis* および *trans* 体について報告されている.⁶⁾ これは *trans* 体では 3 位のエステルと 1 位のプロトンが環の同じ側にある carbonyl

6) G. Gignarella, G.G. Gallo, *Ann. Chem. (Rome)*, 1970, 761.

TABLE II. NMR Spectra of 1,3-Disubstituted-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline Derivatives (in CDCl_3 : τ)

	$\text{C}_1\text{-H}$		$-\text{COOCH}_3$	
	6	7	6	7
a	5.05	—	6.20	—
b	4.76	4.62	6.20	6.31
c	4.53	4.50	6.15	6.25
d	4.32	4.10	6.20	6.35
e	4.70	4.54	6.18	6.32
f	5.67	4.76	6.21	6.38
4.67	4.57	—	—
9 ^{g)}	<i>cis</i>	<i>trans</i>		

TABLE III. 1,3-Disubstituted- β -carboline Derivatives

Compd.	mp ($^{\circ}\text{C}$)	Recrystallization solvent	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
6a	121	acetone ether	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	63.56	6.00	9.27	64.04	6.11	9.44
8c	250	acetone	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$	64.42	4.73	9.39	64.05	4.82	9.49
6b	222	MeOH	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$	74.49	5.92	9.15	74.39	6.04	9.14
7b	177	MeOH	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$	74.49	5.92	9.15	74.67	5.94	8.53
6c	oil		$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$	70.34	5.58	13.67	69.45	5.53	13.07
7c	155	acetone	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$	70.34	5.58	13.67	70.27	5.72	13.81
8c	196	MeOH	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$	71.72	4.32	13.86	71.54	4.48	13.65
6d	193	MeOH	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3$	64.95	4.88	11.96	65.07	5.15	11.99
7d	179	MeOH	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3$	64.95	4.88	11.96	64.90	4.98	11.83
6e	186	MeOH	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$	70.79	5.63	8.69	70.78	6.17	7.86
7e	146	MeOH	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$	70.79	5.63	8.69	70.52	5.57	8.46
6f	202	MeOH	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$	74.97	6.27	8.74	75.04	6.37	8.63
7f	175	MeOH	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$	74.97	6.27	8.74	75.25	6.50	8.86
6g	250	acetone	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$	67.96	5.46	6.89	68.10	5.50	6.95
6i	241	AcOEt	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$	72.39	5.79	8.04	72.55	5.85	8.25
7i	190	MeOH	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$	72.39	5.79	8.04	72.50	5.74	8.04
6j	193	acetone	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$	68.29	5.84	12.03	68.29	5.71	11.70
7j	190	acetone	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$	68.29	5.84	12.03	69.00	5.55	12.38
6k	253	MeOH	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	69.21	5.53	7.69	68.85	5.82	6.98
7k	235	MeOH	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$	69.21	5.53	7.69	69.71	5.89	6.92
6l	175	acetone iso-PrO iso-Pr	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$	66.16	5.92	10.29	66.01	6.29	10.12
6m	243	MeOH	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3$	64.11	4.87	10.68	63.32	5.09	10.69
7m	207	MeOH	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3$	64.11	4.87	10.68	63.78	4.89	10.20
10	125	acetone	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}_3$	<i>m/e</i> 281.153			<i>m/e</i> 281.150 ^{a)}		
11	300	MeOH	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 1/2\text{CH}_3\text{COCH}_3$	71.65	5.59	11.66	71.50	5.36	11.47
12	HCl 195	MeOH	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$	64.00	6.13	11.20	64.00	6.67	10.57
14	228	acetone	$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$	74.63	5.10	12.90	73.84	5.11	12.56
15	225	MeOH	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_3$	69.40	5.83	11.56	68.98	6.09	10.80

a) value by high-resolving mass spectrum

基の anisotropy 効果のためにやや低磁場に shift したと考えられる。また 6 のメチルプロトンは 7 のそれよりもいずれもやや低磁場に signal を示した。さらに特徴的なことは、6 (*cis*) では 3 位のプロトンと 4 位のメチレンプロトンが典型的な ABX パターンとして観察できるが 7 (*trans*) では相応する sharp な signal がみられない。これは Silva ら^{5e)} が *cis*- および *trans*-3-methoxycarbonyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline の NMR スペクトルの比較で *cis* 体に特徴的な ABX パターンがみられた事実によく一致する。*cis* 体 (6) では 1,3-diequatorial 配位が熱力学的に安定のため *trans* 体 (7) に比べて ring がより rigid であるためと考えられる。

また Table III に示すように *cis* 系列の化合物は *trans* 系列の化合物よりも一般に融点が高いこと、および薄層クロマトグラフィーでも *R_f* 値が高いことが観察された。

アルコラートなどによる epimerization は *cis* と *trans* 配位を決めるのによい手段とはならなかった。すなわち 1-phenyl 体 (6b と 7b) はそれぞれ全く異性化されない。また 1-pyridyl 体 (6c と 7c) は平衡状態でほぼ 1:1 になったので両者の相対的な安定性から *cis*, *trans* を推論することはできなかった。

6 と 7 の 2-acyl 体の NMR データは興味ある現象を示すとともに、*cis* と *trans* 配位を予想する上で有力な手段となった。Table IV に 2-acyl-1,3-disubstituted-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 誘導体の NMR データを示す。Silva ら^{5e)} は *cis*-2-acetyl-3-methoxycarbonyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6h) の NMR スペクトルで Chart 3 に示すような rotamer, X および Y の存在を示し、Y では低磁場 (4 τ 近辺) に 3 位のプロトンの signal が特徴的に現われると報告している。著者らの実験でも 6j, 7j および 6l に rotamer の存在

TABLE IV. NMR Spectra of 2-Acyl-1,3-disubstituted-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline Derivatives (in CDCl₃: τ)

	C ₁ -H	C ₃ -H	>NCOCH ₃	-COOCH ₃
6g	4.22	4.98	—	6.48
6h ^{5e)}	{ 4.42 4.90	{ 3.96 5.13	7.70	{ 6.38 6.43
6i	2.9>	5.15	7.70	7.01
7i	3.91	4.68	7.99	6.39
6j	{ 3.26 3.72	{ 4.05 4.90	{ 7.60 7.75	{ 6.54 6.60
7j	{ 3.65 3.78	{ 4.82 4.85	{ 7.78 7.99	{ 6.30 6.39
6k	—	5.14	7.65	6.92
7k	—	—	7.86	6.41
6l	{ — —	{ 4.06 (?)	7.84	{ 6.38 6.40

X

Y

6h^{5e)}

Chart 3

がみられ, **6j** (*cis*) では 4.05τ に signal が現われるが **7j** (*trans*) はこの近辺に signal を示さない. このことは **6j** の *cis* と **7j** の *trans* の配位が正しいことを支持している. また **6i** および **7i** の NMR スペクトルをそれぞれ Fig. 1 および Fig. 2 に示す. これらのスペクトルをみると **6i** ではエステルメチルのプロトンが 7.01τ にまで高磁場 shift し, しかもその signal は broad である. これは phenyl 基の真上に methyl 基があって anisotropy 効果と回転障害を受けたとみられる. また **7i** の acetyl 基のメチルプロトンは 7.99τ に broad に現われるが, これも phenyl 基によって同様の影響を受けていると考えられる. このことはまた **6k** および **7k** の acetyl 基および methoxy carbonyl 基のメチルプロトンの chemical shift にも同じ効果がみられた. 以上のことは *cis* (**6**) と *trans* (**7**) の立体配位を支持している.

以上得られた結果を利用して 1,3 位閉環反応を試みた. すなわち **6c** を酢酸中接触還元して 1-piperidyl 体とし, 本品を xylene 中加熱して低収率ながら目的の閉環体 2,3,4,6,7,12,13,13a-octahydro-6,13-iminopyrido[1,2-a]azosino[4,5-b]indol-5-(1*H*)-one (**10**) を得た (Chart 4).

本品は 125° の融点を有しその IR スペクトルは 1626 cm^{-1} にアミドの吸収がみられまた高分解能マスペクトルも m/e 281.150 (Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}_3$: 281.153) に M^+ ion ピークを示した. また **6d** アセチル体 **6m** をメタノール中接触還元して好収率で目的の閉環体, 15-acetyl-7,8,13,14-tetrahydro-7,14-iminobenz[b]azonino[5,6-b]indole-6-[5*H*]-one (**11**) を得た. 本品は 300° の融点を有し IR スペクトル, NMR スペクトル, マスペクトルおよび元素分析値によって構造を確認した. また **7m** の同条件下の接触還元は予想通り *trans*-2-acetyl-1-(2-aminophenyl)-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-

Fig. 1. NMR Spectra of **6i** in CDCl_3 Fig. 2. NMR Spectrum of **7i** in CDCl_3

Chart 4

Chart 5

tetrahydro- β -carboline (15) を得たのみで閉環体は得られなかった。以上の結果は先に予想した *cis* と *trans* の配位を化学的に証明し裏付けるものである。なおこの 1,3 位閉環反応は上記の実験結果から六員環よりも七員環形成の方がより容易であるとみられる。

11 をさらに lithium aluminum hydride で還元して 15-ethyl-5,6,7,8,13,14-hexahydro-7,14-iminobenz[*b*]-azonino[5,6-*b*]indole (12) とした。本品はマススペクトルで $M^+ m/e$ 303 を示しその塩酸塩の元素分析値は 12 の塩酸塩に一致した。

なお 6a を benzylamine とエチレングリコール中加熱して imide 体 (13) に閉環しようとする試みは脱水素反応が優先して 1,3-dibenzylcarbamoyl- β -carboline (14) を得るにとどまった (Chart 5)。なお 6a のアシル化も脱水素反応が優先し 8a を多く得て、アシル体の生成は微量である。

本論文中に記載の化合物の薬理作用は目下検討中である。

実験の部⁷⁾

1-Ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6a) および 1-Ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl- β -carboline (8a) Tryptophan methyl ester (4) 塩酸塩 4.84 g (0.02 mole) に 1N H_2SO_4 10 ml および水 190 ml を加え, ethyl glyoxylate (5a) 2.4 g (0.02 mole) を滴下, 30—80° で 2—5 hr 攪拌し一夜放置。未反応のアルデヒドを AcOEt で抽出除去したのち NH_4OH でアルカリ性となし AcOEt で抽出, Na_2SO_4 で乾燥後アルミナカラムクロマトで分離する。最初の部分から 6a を 3.7 g (65%) 得る。微黄色針状晶 (acetone+ether)。mp 120—121°。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 3333 (NH), 1754, 1739 (C=O)。NMR ($CDCl_3$) τ : 8.7 (3H, t, $J=7.5$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 5.75 (2H, q, $J=7.5$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 6.2 (3H, s, $COOCH_3$), 5.05 (1H, s, $>CH-COOEt$)。クロマトの次の流出分から 8a を得る。収率 12%。淡黄色結晶 (acetone)。mp 245—250° NMR (d_6 -DMSO) τ : 6.2 (3H, s, $COOCH_3$), 8.55 (3H, t, $J=7.5$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 5.45 (2H, q, $J=7.5$ Hz, $COOCH_2CH_3$), 2.65, 2.35, 2.15, 1.53, 0.85 (以上 aromatic proton), -2.05 (1H, s, NH)。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3509 (NH), 1721, 1645 (C=O)。UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 2.82 (4.42)。

3-Methoxycarbonyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6b, 7b) 4 の塩酸塩 36 g (0.145 mole) を 10 倍量の温湯に溶解し, これに benzaldehyde (5b) 17.4 g (0.17 mole) を加え 2 hr 加温攪拌し, 5% HCl に可溶分を K_2CO_3 でアルカリ性となし, 析出する沈殿を濾取する。得量 23.3 g (51.8%)。アルミナカラムクロマトグラフィーで分離し, mp 220—222° (6b) と mp 176—177° (7b) の結晶を 1:1 の比で得る。

3-Methoxycarbonyl-1-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6c, 7c) および 3-Methoxycarbonyl-1-(2-pyridyl)- β -carboline (8c) 4 の塩酸塩 5 g (0.02 mole) に picolinic aldehyde (5c) 2 g (0.02 mole) を加え水を加えて pH 3.5 に調整し, 80° で 1.5—2 hr 加熱。冷後アンモニアアルカリ性となし AcOEt で抽出し, AcOEt 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥し AcOEt を留去する。褐色粘稠物質 5 g を得る。放置後結晶が析出, 7c を 1.57 g 得る。mp 155° (MeOH)。7c を除いた母液をアルミナカラムクロマトにかけ AcOEt で展開すると最初の部分から 8c を少量うる。淡黄色針状晶 (MeOH)。mp 196.5°。後の fraction から 6c を淡黄色油状物質として得る。

6c, 7c の異性化 6c, 7c の単体をそれぞれ MeOH に溶解し MeONa を加えて 50° で 2 hr 加温し, MeOH を留去して残渣を AcOEt で抽出し不溶分を MeOH にふたたび溶解し, HCl ガスを通じて飽和後 4 時間還流してエステル化し, MeOH 留去後 Na_2CO_3 でアルカリ性とし, AcOEt で抽出, 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥後 AcOEt を留去, 褐色油状物質を得る。NMR スペクトルにより 6c からは 6c と 7c の混合物を 7c からも 6c と 7c の混合物をそれぞれ 1:1 の比で生成することを認めた。

7) 融点は微量融点装置 (柳本) で測定, 未補正。UV は EPS-II 型 (日立), IR は EPI-S 型 (日立), Mass は RMU-7L 型 (日立), NMR は 100 MHz JASCO JNM-4-H100 (日本電子) によった。NMR は TMS を内部基準として測定, NMR 測定の記載は次の略号によった。s=singlet; d=doublet; t=triplet; q=quartet。

3-Methoxycarbonyl-1-(*o*-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6d, 7d) 4 の塩酸塩 10.16 g (0.04 mole) と *o*-nitrobenzaldehyde (5d) 6.1 g (0.04 mole) に水約 60 ml を加え pH 3 に調整し 80° で 2 hr 加熱、冷後 6a の場合と同様に処理すると黄色結晶を得る。本品をアルミナカラムにより AcOEt で展開分離を行なうと 6d を 1 g, mp 195° (MeOH) と 7d を 3 g, mp 175—179° (MeOH) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 6d, 3400 (NH), 1724 (C=O), 1515, 1337 (NO₂). 7d, 3400 (NH), 1724 (C=O), 1515, 1351 (NO₂).

1-(2-Hydroxyphenyl)-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6e, 7e) 4 の塩酸塩 10 g を水に溶解し、salicylaldehyde (5e) 5 g を加え、pH 3 にて 80°, 2 hr 加温、冷後 6a の場合と同様に処理して粗生物を得て、これを上記の場合と同様にアルミナクロマトにかけ、6e, 淡黄色針状晶 (MeOH), mp 183—186° (収率 2.7%) と 7e, 淡黄色針状晶 (MeOH), mp 142—146° (収率 0.76%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 6e, 1720 (C=O), 7e, 1690 (C=O).

3-Methoxycarbonyl-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6f, 7f) 6b 0.9 g を AcOH 20 ml に溶解し、37% HCHO 270 mg を加え、20% Pd-C で 12 hr 接触還元、触媒を濾去し AcOH を留去して得た粘稠物質を MeOH で再結晶すれば 6f を 412 mg (44%) 得る。無色針状晶 (acetone), mp 198—202°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420 (NH), 1720 (C=O). NMR (CDCl₃) τ : 6.21 (3H, s, COOCH₃), 7.74 (3H, s, NCH₃). 同様に 7b より 7f を得る。無色針状晶 (MeOH), mp 174—175°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420 (NH), 1740 (C=O). NMR (CDCl₃) τ : 6.38 (COOCH₃), 7.52 (N-CH₃).

2-Acetyl-3-methoxycarbonyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6i, 7i) 6b, 7b の混合物 5 g (0.016 mole) をピリジンに溶解し、Ac₂O 5 g を加え一夜放置後水中にあげ、析出する白沈を濾取し 5% HCl で洗浄後 AcOEt から再結晶する。6i を無色針状晶, mp 242—244° として得る。本物質は薄層クロマトグラフィー (TLC) で one spot である。母液をシリカゲルカラムクロマトで分離し、6i の他に 7i, mp 190° (MeOH) を得る。

2-Acetyl-3-methoxycarbonyl-1-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6j, 7j) 6c および 7c を上に述べた方法によりそれぞれアセチル化し、処理すると、6c から 6j を無色針状晶 (acetone), mp 193° として得、7c から 7j を無色針状晶 (acetone), mp 190° として得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 6j, 1730 (ester), 1650 (amide). 7j, 1724 (ester), 1639 (amide).

2-Acetyl-1-(2-hydroxyphenyl)-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6k, 7k) 6e を Ac₂O と 30 min reflux することによって 6k を淡黄白色結晶 (MeOH) として得る。収率は定量的。mp 247—253°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1710 (ester), 1610 (amide). 同条件によって 7e から 7k を淡黄白色結晶 (MeOH) として得る。mp 235°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1705 (ester), 1595 (amide). Mass Spectrum m/e : 364 (M⁺). NMR (CDCl₃) τ : 7.65 (3H, s, NCOCH₃).

2-Acetyl-3-methoxycarbonyl-1-(2-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6m, 7m) 6d および 7d をピリジンと Ac₂O によってアセチル化し、上に述べた方法によって処理すると、それぞれ 6d から 6m を淡黄色針状晶 (MeOH), mp 243° として、7d から 7m を淡黄色針状晶 (MeOH), mp 207° として得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 6m, 1626. 7m, 1660 (amide).

2,3,4,6,7,12,13,13a-Octahydro-6,13-iminopyrido[1,2-*a*]azosino[4,5-*b*]indol-5(1*H*)-one (10) 6c 1 g (0.003 mole) を AcOH に溶解し、PtO₂ を触媒として接触還元し、理論量の水素を吸収後触媒を濾去し、AcOH を留去後 Na₂CO₃ でアルカリ性となし、AcOEt で抽出、抽出液を Na₂SO₄ で乾燥後 AcOEt を留去すると 3-methoxycarbonyl-1-(2-piperidyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline を得るが、これを単離することなく xylene 中で 2 hr 還流し、溶媒を留去して淡褐色粘稠物質を得る。アルミナカラムを用いて AcOEt, ついで acetone で展開すると acetone 可溶分から 10 を淡褐色粉末性結晶, mp 125° として 0.03 g (2.8%) 得る。Mass Spectrum m/e : 281 (M⁺), 253, 170, 169, 84.

15-Acetyl-7,8,13,14-tetrahydro-7,14-iminobenz[*b*]azonino[5,6-*b*]indol-6[5*H*]-one (11) 6m 100 mg (0.00025 mole) を AcOH 5 ml に溶解し、PtO₂ 10 mg を加え接触還元する。約 17 ml (理論量) の水素吸収後触媒を濾去し、AcOH を減圧留去し、析出する無色結晶を 5% Na₂CO₃ で洗浄後 acetone から再結晶する。11 mp 295—300° を定量的に得る。Mass Spectrum m/e : 331 (M⁺), 289, 288, 273, 260, 169. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1700, 1650.

7m を同条件で反応を行ない処理すると HCl に可溶な 2-acetyl-1-(2-aminophenyl)-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (15) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720 (ester), 1613 (amide).

15-Ethyl-5,6,7,8,13,14-hexahydro-7,14-iminobenz[*b*]azonino[5,6-*b*]indole (12) LiAlH₄ 0.5 g を THF 20 ml に溶解し、11 0.3 g (0.001 mole) を THF 10 ml に溶解した液を滴下後 22 hr 攪拌還流し、冷後 THF を留去し、水を加えて HCl 酸性とし、原料を AcOEt で抽出除去し、HCl 溶液を Na₂CO₃ でアルカリ性となし、AcOEt 抽出。抽出液を Na₂SO₄ で乾燥後、AcOEt を留去、残渣をアルミナカラムクロマトで精製し、AcOEt 留出分から 60 mg の 12 を得る。Mass Spectrum m/e : 303 (M⁺). HCl 塩 mp 195° (decomp.).

1,3-Di(N-benzylcarbamoyl)- β -carboline (14) 6a 0.716 g (0.0023 mole) に benzylamine 0.23 g を加えエチレングリコール 3 ml 中 210° で 2 hr 加熱後、溶媒を留去し、HCl で未反応のアミンを除去し、AcOEt で抽出、抽出液を乾燥後 AcOEt を留去、残渣をアルミナカラムクロマトで精製し、14 を得る。mp 228° (MeOH).

2-Benzoyl-1-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6g) 6a 0.6 g (0.002 mole) に benzoylchloride 0.3 g (0.002 mole), ピリジン 0.3 ml を加え水浴上 1 hr 加温し、冷後水を加え AcOEt で

抽出. AcOEt 層を 10% HCl, Na_2CO_3 ついで水で洗淨後 Na_2SO_4 で乾燥し, AcOEt を留去, 残渣をベンゼンに溶解し, ベンゼン溶液を濃縮すれば **6g** を 10 mg (1.2%) 得る. mp 231°. ベンゼン不溶分を acetone で再結晶すると **8a**, mp 250° を 90 mg (11%) 得る.

2-Acetyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (6l) 3-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (mp 193—194°. 無色針状晶. 本品は前に述べた **6a** の単離精製クロマトで, **8a** について留出される. 収率 3%. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17. Found: C, 68.05; H, 6.23; N, 12.15.) を 50 mg (0.0002 mole) に Ac_2O 0.5 ml を加え 30 min 加温し, 通常の後処理によって **6l** を無色針状晶 (acetone), mp 175° として得る. 収率は定量的.

謝辞 元素分析を担当された本学有機微量分析教室の馬場芳子氏, 前田啓子氏, 鈴木 茂氏, NMR を測定された本学 清永カズエ氏, Mass スペクトルを測定された本学 志田保夫氏に感謝いたします.