Hydroxymethyl- β -carboline 誘導体の合成

濱口文子, 長坂達夫, 尾沢永紀, 大木貞雄

東京薬科大学¹⁾Synthesis of Hydroxymethyl- β -carboline Derivatives

FUMIKO HAMAGUCHI, TATSUO NAGASAKA, NAGANORI OZAWA, and SADA O OHKI

Tokyo College of Pharmacy¹⁾

(Received June 1, 1978)

1,3-Bis(hydroxymethyl)-(IIb, IVf, IVg), 1-hydroxymethyl-(IIe), 3-hydroxymethyl- β -carboline (IIc, IVe) derivatives, hydroxymethyl-oxo-yohimban (Vb) and hydroxymethyl-indolo-quinolizidine (IXb), -indolizidine (Xb) were synthesized their pharmacological activity examined. 2-Benzyl-1,3-bis(hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIb) hydrochloride was found to have anti-inflammatory activity with an effect almost equal to that of oxyphenbutazone.

Keywords—an anti-inflammatory activity; dehydroxymethylation; 1-aroyle-3-methoxycarbonyl- β -carboline; 1,3-bis(hydroxymethyl)- β -carboline derivative; 5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-21-oxoyohimban; indolo[2,3-*a*]quinolizine

β -Carboline 類は従来 monoamine oxidase inhibitor としての作用が知られているが, 最近 *Actinomycetes* から分離された pyridindolol^{2a)} は β -galactosidase inhibitor と報告され, また苦木の成分として新たに 1-hydroxymethyl- β -carboline^{2b)} などが単離され, hydroxymethyl 基を有する β -carboline 類は薬理的に興味深い. 著者らは tryptophan または tryptamine を原料として, Pietet-Spengler または Bischler-Napieralski (B.N.) 反応を用い, ついでリチウムアルミニウムヒドリド (LAH) 還元を行なって hydroxymethyl- β -carboline 誘導体を合成し, その薬理作用を検討した.

1) Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 類の合成

Tryptophan methyl ester (Ia) と ethyl glyoxalate を縮合し, ついで benzoyl 化して得た 1,3-*cis*-dialkoxy-carbonyl-2-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIa)³⁾ を LAH で還元して 2-benzyl-1,3-*cis*-bis(hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIb) と 1 位の hydroxymethyl 基が脱離した 2-benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIc) を得た. IIb と IIc はその混合物に塩酸ガスを通じると IIb のみが結晶化することにより容易に分離することができる.

また tryptamine (Ib) と ethyl glyoxalate を縮合し, ついで benzoyl 化して 2-benzoyl-1-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIId) を得, これを LAH で還元して 2-benzyl-1-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIe) を得た. IIb, IIc, IIId, IIe, は赤外 (IR) スペクトル, 元素分析, および質量 (MS) スペクトルでその構造を確認した.

Tryptophanol (Ic) と glyceraldehyde の縮合により 1-(1,2-dihydroxyethyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIIf)⁴⁾ が得られるが, これの Pd 炭素による脱水素は 1-(1,2-dihydroxyethyl)-3-hydroxymethyl- β -carboline (pyridindolol)⁵⁾ を与えず 1 位の置換基が脱離した 3-hydroxymethyl- β -carboline (IVe) と

1) Location: 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-03, Japan.

2) a) T. Aoyagi, M. Kumagai, T. Hazato, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **28** 555 (1975); b) Y. Kondo, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 837 (1973).

3) 濱口文子, 長坂達夫, 大木貞夫, 薬誌, **94**, 351 (1974).

4) IIIf は mp 188° の結晶であるがその立体構造については検討していない.

5) 最近 pyridindolol の合成がつぎの文献に発表されたが, IIIf の脱水素によって 1 位の methylketone 体は得られなかった. G.Wu, E. Yamanaka, J.M. Cook, *Heterocycles*, **9**, 175 (1978).

Chart 1

なる。IVe は別途に合成した 3-methoxycarbonyl-β-carboline (IVa) を LAH 還元して得られた物質と混融、IR スペクトルおよび MS スペクトルの比較により同定した。

IVe の別途合成は B.N. 反応による IVa を経る行程では収率があまりよくない。これは後述するように IVa の生成に際し副生物を伴うため、むしろ 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline (IIg) を Pd 炭素で脱水素する方法が好収率で IVe を与える。

2) Hydroxymethyl-β-carboline 類の合成

Ia とギ酸を diethyl phosphorocyanidate (DEPC)⁶⁾ で縮合し、N-formyltryptophan methyl ester (IIIa) となし、B.N. 反応を行なって 3-methoxycarbonyl-3,4-dihydro-β-carboline を得るが、これをメタノールで再結晶すると空気酸化を受けた IVa が得られる。また閉環の際副生物として融点 300° 付近の淡黄白色の結晶が可成りの収率で得られるが、この物質は MS スペクトルで M⁺ m/e 450 を示すので IVa の二量体であると推定している。

原料 amide の合成であるが、一般に α-アミノ酸の N-acyl 化を行なう場合、用いる酸クロリドが不安定なときは、その α-アミノ酸と相当するカルボン酸とを直接加熱するが、この方法はジケトピペラジンの副生を伴って好ましくない。今回 DEPC 試薬を使用することにより、簡易且つ好収率で amide 類を得ることができた。

Ia と phenylacetic acid または p-methoxyphenylacetic acid も同様に縮合させて amide (IIIb), (IIIc) を得、これらの B.N. 反応によってそれぞれ閉環体を得たが、これらは直ちに空気酸化をうけて 1-aryl 体 (IVb), (IVc) を生成した。IVb, IVc の構造は紫外部 (UV) 吸収スペクトルが 220 nm および 293 nm 付近に極大吸収を示すこと、および元素分析と MS スペクトルにより確認した。IVb, IVc を LAH 還元すると 1-(1-hydroxy-1-arylmethyl)-3-hydroxymethyl-β-carboline (IVf), (IVg) となる。この場合も温度と時間をかけすぎると 1 位の hydroxyarylmethyl 基が脱離して IVe を副生した。

Ia と homophthalic acid から得られる amide をエステル化して N-(o-methoxycarbonylphenylacetyl)

6) T. Shioiri, Y. Yokoyama, Y. Kasai, S. Yamada, *Tetrahedron*, **32**, 2211 (1976).

Chart 2

TABLE I

Compd. No.	mp (°C)	Recrystn. solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
IIb <i>cis</i> HCl	222	Acetone	10	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ ·½H ₂ O	65.42	6.53	7.62	65.82	6.32	7.71
IIc	142—143	Ether	5	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O·H ₂ O	73.52	7.41	9.03	73.23	6.86	8.96
IId	212	EtOH	83	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	72.39	5.79	8.04	72.45	5.69	8.18
IIf	162—164	MeOH	49	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	78.05	6.90	9.58	77.13	6.90	9.17
IIg	188	MeOH	10	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	64.10	6.92	10.68	63.92	6.93	10.68
IIIa	165—168	MeOH	42	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	71.26	6.98	13.85	70.84	6.99	13.84
IIIb	113—115	MeOH	80	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	63.40	5.75	11.38	63.14	5.55	11.37
IIIc	110—111	MeOH	75	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	71.41	5.99	8.33	71.40	5.91	8.06
IIId	113—114	MeOH	60	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	68.83	6.05	7.65	69.13	5.99	7.51
IVa	105—106	MeOH	69	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	66.99	5.62	7.10	66.67	6.14	7.09
IVb	260—265	MeOH	50	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	69.01	4.46	12.38	68.47	4.56	12.48
IVc	245	MeOH	29	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃	72.72	4.27	8.48	72.53	4.20	8.75
IVd	249	MeOH	52	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₄	69.99	4.48	7.77	69.10	4.59	7.92
IVe	217	MeOH	40	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄	70.58	4.85	7.48	71.31	4.30	7.56
IVf	222	MeOH	20	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	72.72	5.09	14.13	72.45	5.40	13.17
IVg	164—165	MeOH	70	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ ·H ₂ O	72.84	5.43	8.94	72.74	5.31	8.61
Va	166—167	MeOH	50	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	71.84	5.43	8.37	71.37	5.48	8.37
Vb	227—236	Acetone	30	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	72.82	4.88	7.89	73.24	4.68	8.14
VII	210—212	AcOEt	45	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	71.84	5.43	8.38	72.04	5.93	7.84
VII	177—180	MeOH	Quant.	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	69.21	5.53	7.69	69.03	5.58	7.75

tryptophan methyl ester (IIIId) とし、これの B.N. 反応を行なうと 3-methoxycarbonyl-1-(*o*-methoxycarbonyl-phenylacetyl)-β-carboline (IVd) および 5,6-dihydro-5-methoxycarbonyl-21-oxoyohimban (Va) を生じ、Va の LAH 還元は 5-hydroxymethyl 体 (Vb) を与える。また IVd の MS スペクトルには M⁺ *m/e* 388 の混在がみとめられ、空気酸化を受けた 3-methoxycarbonyl-1-(*o*-methoxycarbonylbenzoyl)-β-carboline が生成していることが推定される。Va を enamide (VI) の光反応⁷⁾ から得ようと試みたが、開環して 2-acetyl-N-benzoyl

7) cf. I. Ninomiya, H. Takasugi, T. Naito, *Chem. Commun.*, 1973, 732.

tryptophan methyl ester (VII) となり成功しなかった. 以上合成した化合物 IIb—g, IIIa—d, IVa—g, Va, b, VII の融点, 収率, 元素分析値などは Table I にまとめた.

3) Hydroxymethylindoloquinolizine 誘導体の合成

Ia と glutaldialdehyde を Gribble⁸⁾ の条件で反応させると 6-methoxycarbonyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (VIIIa) を得る. VIIIa は元素分析と MS スペクトルで確認した. VIIIa を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると 6-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizine (IXa) を得る. IXa をテトラヒドロフラン中で LAH 還元すると 6-hydroxymethyl 体 (IXb) を得るが低収率で, 6 位の hydroxymethyl 基が脱離した 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizine (IXd)⁹⁾ を副生する. そこで出発原料を Ic に替え, VIIIa の場合と同条件で反応を行ない 6-hydroxymethyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (VIIIb) を得, これの接触還元によって IXb を得ることができた. IXb は IR スペクトルで 2700—2800 cm^{-1} に *trans* quinolizine の Bohlmann band がみとめられ, ガスクロマトグラフィーで one peak を示すので, 本実験では VIIIa, VIIIb も含めて *trans* 体一種のみしか捕足できなかった. また 1,3-二置換-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline においては 1,3-diequatorial 型が安定と考えられるので, IXb の 6 位の hydroxymethyl 基と, C_{12b}-C₁ の bond は diequatorial の関係にあり, したがって C_{12b} の水素は axial 配位をとっているものと推定される.⁹⁾

本反応の機構は Gribble⁸⁾ が述べているが, VIIIa の構造は UV スペクトルで indole の吸収を示すことから enamine の C=C bond は indole 骨格に共役していないと推定されるが, これに ethyl chloroformate を反応させ, ついで水素化ホウ素ナトリウムで還元すると 3-ethoxycarbonyl-6-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro[2,3-a]-quinolizine (IXc) を得ることによって証明される. また 3 位に ethoxycarbonyl 基を導入し得たことは種々のこの系のアルカロイドの合成に有用であると思われる.

Chart 3

TABLE II

Compd. No.	mp (°C)	Recrystn. solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
VIIIa	201—210	MeOH	65	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ ·CH ₃ OH	68.77	7.05	8.91	69.31	6.47	8.41
VIIIb	155—160	MeOH	63	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O·CH ₃ OH	71.30	7.74	9.78	72.80	7.60	9.81
IXa	177—178	Acetone (Me ₂ CH) ₂ O	32	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·CH ₃ COCH ₃	70.15	7.65	8.18	70.85	7.21	8.44
IXb	95—97	MeOH	28	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O·CH ₃ OH	70.80	8.39	9.71	72.67	7.86	10.40
IXc	205	MeOH	18	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	67.39	6.79	7.86	67.88	6.24	8.05
Xb	164—166	MeOH	49	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O·C ₆ H ₅ N ₃ O ₇	53.50	4.46	14.86	53.29	4.60	14.26

8) G.W. Gribble, *J. Org. Chem.*, **37**, 1833 (1972).

9) H. Akimoto, K. Okamura, M. Yui, T. Shioiri, M. Kuramoto, Y. Kikugawa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 2617 (1974).

また lactam (Xa)¹⁰⁾ を LAH 還元して 5-hydroxymethyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1-*H*-indolizino[8,7-*b*]indole (Xb) を合成した。

IXb および Xb の hydroxymethyl 基は IR スペクトルで 3040 cm⁻¹ 付近に強い吸収を示し、濃度によって変化しないので、いずれも分子内水素結合をしているものと推定される。

以上合成した化合物 VIIIa, VIIIb, IXa—c, Xb の融点、収率、元素分析値は Table II にまとめた。

合成した hydroxymethyl- β -carboline 誘導体 IIb, IIc, IIE, IVf, IVg, Vb, IXb について薬理試験を行なった結果、IIb (塩酸塩) が比較的強力な抗炎症作用を示し、その強さは市販のオキシフェンブタゾンに匹敵するものであった。しかし IIc にはその作用が全く認められず、また IIE は血小板凝集抑制作用と一過性の降圧作用が認められた。

また本実験中 LAH 還元によってしばしば β -carboline の 1 位の hydroxymethyl 基の脱離が観察されたが、これは pyridine の α 位のカルボン酸と同様に脱離し易いのではないかと推定している。

実 験 の 部

2-Benzyl-1,3-bis(hydroxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (1,3-*cis*) (IIb) 2-Benzoyl-1-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (1,3-*cis*) (IIa)⁹⁾ 3.6 g (0.0088 mol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、これを LiAlH₄ 1.06 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した溶液中に冷却、攪拌しながら滴下する。さらに 20 hr 攪拌還流したのち溶媒を留去し、少量の水に内容物をあけて分解し、AcOEt で抽出する。AcOEt 層を 10% HCl で抽出し、HCl 溶液を Na₂CO₃ でアルカリ性とし、再び AcOEt で抽出、AcOEt 層を Na₂SO₄ で乾燥する。AcOEt を留去すると褐色油状物質を得る。これをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製したのちアセトンに溶解し、乾燥塩酸ガスを通じると IIb の塩酸塩 mp 222° を 0.31 g 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3200 (OH), 1050 (C—O) (Table I)。

2-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIc) IIb の塩酸塩母液から溶媒を留去し、Na₂CO₃ でアルカリ性にして AcOEt で抽出し、AcOEt 溶液を Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えると IIc の結晶 mp 142—143° 0.13 g を得る。MS *m/e*: 292 (M⁺) (Table I)。

2-Benzoyl-1-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IId) Tryptamine hydrochloride 5 g (0.025 mol) の水溶液 (100 ml) に ethyl glyoxalate 3.3 g (0.03 mol) を加え、室温で 24 hr 攪拌後エーテルで未反応の aldehyde を除去し、水層をアンモニアアルカリ性にするに淡黄色の沈殿が析出する。これをろ取し、エタノールから再結晶すると mp 111—113° の白色結晶 5.27 g を得る。これは 1-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IId') で収率 69% である。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720 (C=O) MS *m/e*: 244 (M⁺)。Anal. Calcd. C₁₄H₁₆N₂O₂: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 67.71; H, 6.48; N, 11.31。

IId' 5.27 g (0.021 mol) にピリジン 1.7 ml と benzoyl chloride 3 g を加え、約 50° に保ち 1 hr 攪拌する。冷後水を加え、AcOEt で抽出、AcOEt 層を 5% HCl, Na₂CO₃ ついで水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥する。AcOEt を留去し、析出する結晶をエタノールから再結晶すると mp 212° (IId) を 6.27 g 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (NH), 1720 (ester C=O), 1630 (amide C=O) (Table I)。

2-Benzyl-1-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIE) LiAlH₄ 1.38 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、これに IId 2.1 g (0.006 mol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した液を冷却攪拌しながら滴下し、さらに室温で 24 hr 攪拌したのち IIb と同様に処理して IIE mp 164° を 0.865 g 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3260 (OH) 1050 (C—O)。MS *m/e*: 292 (M⁺) (Table I)。

1-(1,2-Dihydroxyethyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIIf) Tryptophanol (Ic) (0.005 mol) を稀 HCl 10 ml に溶解し、pH 3 に調製してこれに glyceraldehyde 0.5 g (0.005 mol) を加え、室温で一晩攪拌したのち 60° で 4 hr 攪拌、一夜放置後アンモニアアルカリ性にして AcOEt で抽出する。AcOEt 層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去すると紅褐色粘稠物質を得る。これにアセトンを加えると結晶が析出し、再結晶すると IIIf mp 188° の白色結晶一種のみを 90 mg 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3380 (OH), 1100, 1050 (C—O) (Table I)。母液は紅色粘稠物質となる。

IIIf の Pd 炭素による脱水素——IIIf 50 mg をテトラリン 2 ml に溶解し、10% Pd 炭素 20 mg を加えて 210—230° で 3 hr 加熱攪拌したのち、反応物に 10% HCl を加えて塩基性物質を抽出し、HCl 抽出液を Na₂CO₃ でアルカリ性にして AcOEt で抽出、Na₂SO₄ で乾燥後、AcOEt 層をカラムクロマトグラフィーにかけて分離を行ない、少量の mp 210—220° の結晶を得る。MS スペクトルと混融により 3-hydroxymethyl- β -carboline (IVe) と同定。

3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (IIg) LiAlH₄ 0.5 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、これに 3-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 1.1 g (0.005 mol) をテトラヒドロフラン 100

10) J. Sandrin, D. Soerens, L. Hutchins, E. Richfield, F. Ungemach, J.M. Cook, *Heterocycles*, **4**, 1101 (1976)。

ml に溶解した液を冷却、攪拌しながら滴下し、さらに室温で 4 hr 攪拌したのち一夜放置し、少量の水で分解処理すると IIg mp 168° を 0.85 g 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300—3250 (NH, OH). MS m/e : 202 (M⁺) (Table I). また Ic と glyceric acid (60—70%) 水溶液を 6 hr 煮沸し、冷後 Na₂CO₃ アルカリ性とし、AcOEt で抽出、Na₂SO₄ で乾燥後 AcOEt を留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで分離精製し、IIg を約 30% の収率で得た。IR スペクトルと混融によって同定した。

N-Formyltryptophan Methyl Ester (IIIa) Tryptophan methyl ester 2.75 g (0.0125 mol) を dimethyl formamide (DMF) 30 ml に溶解し、ギ酸 0.57 g (0.0125 mol) および DEPC 2 g を加え、0° に保ち攪拌しながら triethylamine 1.3 g を約 10 min かかって滴下する。後さらに 5° で 30 min 室温で 1 hr 攪拌したのち、AcOEt 300 ml とベンゼン 150 ml を加える。この溶液を 5% HCl、水、5% NaHCO₃ ついで飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去すると IIIa mp 115° の白色結晶 1.9 g を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740 (ester C=O) 1655 (amide C=O) (Table I).

N-Phenylacetyltryptophan Methyl Ester (IIIb) Tryptophan methyl ester 1.0 g (0.005 mol) と phenylacetic acid 0.63 g (0.005 mol) を DMF 7 ml に溶解し、DEPC 0.4 g を加え、0° に冷却しこれに triethylamine 0.25 g を 10 min かかって滴下し、IIIa と同様に反応、処理すると mp 105—111° の白色結晶 IIIa 1.2 g を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1745 (ester C=O), 1645 (ester C=O) (Table I).

N-(p-Methoxyphenylacetyl)tryptophan Methyl Ester (IIIc) Tryptophan methylester 18.74 g (0.086 mol) と p-methoxyphenylacetic acid 13 g (0.078 mol) を DMF 195 ml に溶解し、これに DEPC 17.63 g を加え、0° に保ち攪拌しながら triethylamine 8.2 g (0.082 mol) を 10 min かけて滴下し、IIIa と同様に反応、処理すると IIIc mp 113—114° の結晶を 19.03 g 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730 (ester C=O), 1635 (amide C=O) (Table I).

N-(o-Methoxycarbonylphenylacetyl)tryptophan Methyl Ester (IIId) Tryptophan methyl ester 2.18 g (0.01 mol) を乾燥ベンゼン 10 ml に溶解し、無水ホモフタル酸 1.7 g を加えて 3 hr 還流する。冷後 5% NaHCO₃ 溶液に可溶分を HCl 酸性にすると膠状物質が析出し、これを水洗したのち希アンモニア水に溶解させ、過剰のアンモニアを水浴上で除去したのち AgNO₃ 1.2 g の飽和溶液を加えて Ag 塩を沈殿させる。Ag 塩をろ取し、乾燥すると 3.1 g となる。これに乾燥エーテル 50 ml 加え、methyl iodide 10 ml を加えて 12 hr 弱く還流させる。冷後析出する沈殿をろ去してろ液からエーテルを留去すると IIId mp 105—106° 2g を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1730 (ester C=O), 1630 (amide C=O) (Table I).

3-Methoxycarbonyl-β-carboline (IVa) IIIa 1.9 g (0.0077 mol) に乾燥ベンゼン 10 ml POCl₃ 6 ml を加え、75—80° で 1 hr 加熱し、溶媒を減圧留去し、10% Na₂CO₃ でアルカリ性となし、AcOEt で抽出する。AcOEt 層を 5% HCl で振出し、HCl 溶液を再び Na₂CO₃ でアルカリ性とし、再び AcOEt で抽出、Na₂SO₄ で乾燥する。AcOEt を留去し残渣をメタノールから再結晶すると 3-methoxycarbonyl-3,4-dihydro-β-carboline (IVa') を得るが、これは容易に空気酸化をうけて mp 260—265° の IVa に移行する。MS m/e : 226 (M⁺) 収量 0.46 g. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ε): 226 (4.08), 248 (3.95), 272 (4.07), 300 (3.75), 347 (3.25) (Table I).

1-Benzoyl-3-methoxycarbonyl-β-carboline (IVb) IIIb 4.7 g (0.02 mol) に POCl₃ 14 ml, 乾燥ベンゼン 25 ml を加え、IVa と同様に反応、処理すると 0.5 g の塩基性物質 (IVb') と中性の mp 238—245° IVb 0.87 g を得る。IVb' は放置すると空気酸化をうけて IVb に移行する。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ε): 227 (4.01), 293 (4.02) (Table I).

1-(p-Methoxybenzoyl)-3-methoxycarbonyl-β-carboline (IVc) IIIc 20.22 g (0.055 mol) に POCl₃ 87 ml, 乾燥ベンゼン 150 ml を加え、IVa と同様に反応させ、処理すると中性物質 IVc を 10.5 g 得る。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ε): 221 (3.76), 293 (3.77) (Table I).

3-Methoxycarbonyl-1-(o-methoxycarbonylbenzyl)-β-carboline (IVd) and 5,6-Dihydro-5-methoxycarbonyl-21-oxoyohimban (Va) IIId を 2.5 g (0.006 mol) 乾燥ベンゼン 13 ml に溶解し、POCl₃ 7.5 ml を加え、80—90° で 1 hr 加熱する。IVa と同様に処理すると橙黄色油状物質 0.86 g を得る。収率 40%。これを放置すると橙赤色結晶を析出し、アセトンから再結晶すると mp 215—217° の IVd を得る。MS m/e : 374 (M⁺). また HCl に移行しない AcOEt 層から mp 267° Va を 0.64 g 得る。収率 30%。MS m/e : 344 (M⁺) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ε): 219 (4.16), 273 (3.51), 285 (3.43), 295 (3.51) 341 (4.13), 363 (4.10), 381 (4.03) (Table I).

3-Hydroxymethyl-β-carboline (IVe) a) IVa の LAH 還元—LiAlH₄ 0.2 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、これに IVa 0.33 g (0.0014 mol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解した液を、冷却攪拌しながら滴下し、更に 3 hr 室温で攪拌し、一夜放置する。テトラヒドロフランを留去し、水 10 ml に内容物をあげ AcOEt で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒を留去すると mp 222° の IVe を 0.06 g 得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3100 (OH), 1045 (C—O). MS m/e : 198 (M⁺). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ε): 215 (4.06), 235 (4.20), 270 (3.69), 290 (4.02), 303 (2.55), 340 (3.60).

b) IIg の脱水素—IIg 0.2 g をテトラリン 2 ml 中 Pd—C (10%) 40 mg を加え、200—210° で 3 hr 加熱攪拌する。冷後 10% HCl で抽出し、HCl 溶液を Na₂CO₃ で中和し、AcOEt で抽出、Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去すると 70 mg の IVe を得る。収率 35%。IR スペクトルおよび混融により a) 法から得られたものと同定。

c) IVb の長時間 LAH 還元—IVb 1.94 g (0.0096 mol) を LiAlH₄ 0.99 g を用いてテトラヒドロフラン 10

ml 中で 9.5 hr 還流し、常法通り処理すると mp 222° の結晶 1.03 g 得る。収率 57.9%。MS m/e : 198 (M^+)。IR スペクトルおよび混融により IVe と同定した (Table I)。

1-(α -Hydroxybenzyl)-3-hydroxymethyl- β -carboline (IVf) IVb 0.3 g (0.0014 mol) に $LiAlH_4$ 0.27 g を用いてテトラヒドロフラン中 60° で 2 hr 攪拌する。IVe の a) と同様に処理して mp 165—167° の IVf を 0.059 g 得る。IR ν_{max}^{KBr} : 1085 (C-O), 1058 (C-O) MS m/e : 304 (M^+) (Table I)。

1-[α -Hydroxy(*p*-methoxy)benzyl]-3-hydroxymethyl- β -carboline (IVg) IVc 2.5 g (0.0071 mol) に $LiAlH_4$ 1.2 g (0.03 mol) を用いてテトラヒドロフラン 100 ml 中室温で 11 hr 攪拌後 60° でさらに 9 hr 還流する。常法通り処理して mp 167—169° の IVg を 1.8 g 得る。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1120 (C-O), 1050 (Table I)。

5,6-Dihydro-5-hydroxymethyl-21-oxoyohimban (Vb) Va 0.34 g (0.0011 mol) に $LiAlH_4$ 0.3 g を用い、テトラヒドロフラン 40 ml 中で 20 hr 還流し、常法通り処理して mp 210° の Vb を 140 mg 得る。MS m/e : 316 (M^+) (Table I)。

2-Benzoyl-3-methoxycarbonyl-1-methylene-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (VI) 3-Methoxycarbonyl-1-methyl-3,4-dihydro- β -carboline 0.5 g (0.002 mol) を乾燥ベンゼン 2 ml に溶解し、ピリジン 0.5 ml および benzoyl chloride 0.28 g (0.002 mol) を加え、IId と同様に反応させ処理すると mp 105—110° の黄色沈殿をうる。このものは MS m/e : 345 (M^+-1) と MS m/e : 364 の混合物で、開環した VII が混合していると推定される。

2-Acetyl-N-benzoyltryptophan Methyl Ester (VII) 3-Methoxycarbonyl-1-methyl-3,4-dihydro- β -carboline 0.5 g (0.02 mol) を Schotten-Baumann 法で benzoyl 化すると mp 177—178° の VII を定量的に得る。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1740 (ester C=O), 1650 (amide C=O), MS m/e : 364 (M^+) (Table I)。

6-Methoxycarbonyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (VIIIa) Tryptophan methyl ester hydrochloride 5 g (0.02 mol) に氷水 1 l を加えて溶解し、pH 6.5 に調節してこれに glutardialdehyde 7 g を加え、0—5° で約 1 hr 攪拌し、のち室温で 5 日間攪拌する。薄層クロマトグラフィーで原料の消失を見届けたのち、 Na_2CO_3 で pH 7 とし AcOEt で抽出する。AcOEt 層を Na_2SO_4 で乾燥し、AcOEt を留去すると褐色結晶 VIIIa mp 201—210° 3.58 g を得る。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3360 (NH), 1730 (C=O), 1660 (C=C)。MS m/e : 282 (M^+) (Table II)。

6-Methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (IXa) a)——VIIIa 1.79 g (0.0063 mol) を 95% EtOH 100 ml に溶解し、氷冷攪拌下、酢酸を加えて pH 3—4 に保ちつつ $NaBH_4$ 0.54 g を徐々に加え、さらに室温で 2 hr 攪拌し一夜放置後 EtOH を留去し、 Na_2CO_3 アルカリ性にして AcOEt で抽出、 Na_2SO_4 で乾燥すると IXa mp 178° を 0.18 g 得る。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1730' (C=O), 3360 (NH), 2800—2700 (Bohlmann Band)。MS m/e : 284 (M^+) (Table II)。

b)——VIIIa 0.43 g (0.0015 mol) を EtOH 20 ml に溶解し、HCl 酸性とし、酸化白金 20 mg を触媒として接触還元すると IXa 0.15 g を得る (Table II)。

6-Hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinoline (VIIIb) Ic 1.3 g (0.0068 mol) に水 500 ml を加え、HCl で pH 3 に調節し、冷却下 glutardialdehyde 1.95 g (0.013 mol) を加え、1 hr 攪拌後、室温で 4—5 日攪拌し、 Na_2CO_3 アルカリ性とし、析出する沈殿をろ取し、乾燥すると VIIIb 1.08 g を得る。mp 155—160°。MS m/e : 254 (M^+) (Table II)。

6-Hydroxymethyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (IXb) VIIIb 0.8 g (0.003 mol) を EtOH 10 ml に溶解し、HCl 酸性とし、 PtO_2 40 mg を触媒として水素気流中振盪する。理論量の H_2 (約 70 ml) を吸収したら触媒をろ去し、EtOH を留去、残渣を Na_2CO_3 アルカリ性にして AcOEt で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち、AcOEt 溶液を Al_2O_3 カラムクロマトにかけて精製すると IXb を 0.227 g 得る。mp 95—97°。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400—3200 (OH, NH), 2800—2700 (Bohlmann band), 1050 (C-O)。MS m/e : 256 (M^+) (Table II)。

3-Ethoxycarbonyl-6-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (IXc) VIIIa 1.4 g (0.005 mol) を AcOEt 5 ml に溶解し、triethylamine 1 g および ethyl chloroformate 1 g を加えて室温で攪拌し、薄層クロマトで原料の消失をみたら水を加えて内容物を溶解し、AcOEt 層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥する。AcOEt を留去すると 1.3 g の残渣を得る。これを 95% MeOH 20 ml に溶解し、 $NaBH_4$ 0.1 g を加えて 2 hr 攪拌する。MeOH を留去したのち水を加えて内容物を分解し、AcOEt で抽出し、AcOEt 層を Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去すると mp 205° の IXc を 0.33 g 得る。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1730 (C=O), 1735 (C=O) (Table II)。

5-Hydroxymethyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1-*H*-indolizino[8,7-*b*]indole (Xb) Xa 1 g (0.0035 mol) を $LiAlH_4$ 0.6 g を用いてテトラヒドロフラン中 18 hr 攪拌後さらに 2 hr 還流する。常法通り処理し、 Al_2O_3 カラムクロマトにかけて精製すると mp 38—44° の Xb を 0.675 g 得る (Table II)。

謝辞 終りに本研究の一部は医薬用資源研究振興会の助成によるものであり、また薬理試験は藤沢薬品中央、および東京研究所に依頼しましたのでここに厚くお礼申し上げます。また機器分析は本学中央分析の諸氏をわづらわし、実験の一部は卒論生の方々にも担当して戴きました。併せて感謝の意を表します。