

晶, m.p. 233~235°, は caffeine で IR 比較, 混融によって同定した.

1-Methyl-5-acetamido-6-aminouracil (IX) 原料: IV. 小針状晶. C₇H₁₀O₃N₄. Anal. Calcd.: C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27. Found: C, 41.99; H, 5.25; N, 27.96. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{nm}}$ m μ (log ε): 268 (4.18). ジメチル硫酸でメチル化して得た結晶, m.p. 273°(decomp.), は 1,3-dimethyl-5-acetamido-6-aminouracil で IR 比較, 混融によって同定した.

本研究に当たり元素分析を施行された成田九州男氏, UV スペクトルを測定された山本佳苗氏, ならびに標品を提供された静岡カフェイン工業所に感謝します.

静岡薬科大学

[薬学雑誌]
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 856 ~ 858 (1966)]

UDC 547.833.07

坂井進一郎, 久保陽徳, 稲葉 実, 片桐通子, 丹野賀世子: 5,6-Dihydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoline 類の合成

Shin-ichiro Sakai, Akinori Kubo, Minoru Inaba, Michiko Katagiri,
and Kayoko Tanno: Synthesis of 5,6-(Dihydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinolines.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba *)

Various kinds of 5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolines, listed in Table I, were obtained by the condensation of 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline and its 6,7-dimethoxy derivatives with various halogen ketones. Condensation of 1-methyl-3,4-dihydro-β-carboline with halogen ketone afforded 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]-β-carboline (IX).

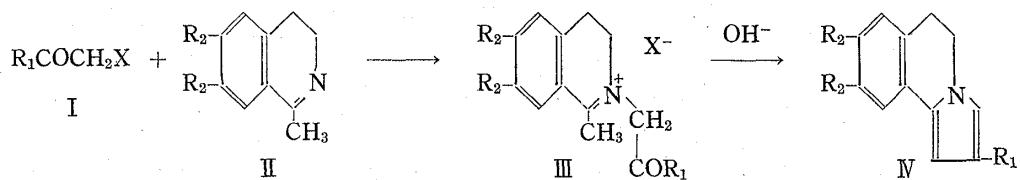
(Received October 8, 1965)

表記題名の化合物類に関する合成法はすでに知られている^{1,2)}がその類例は 2, 3 にすぎない.

今回著者等はこれら骨核物質をモデルとするアルカロイド合成研究の一環として既知方法の検討を行なうと同時に indole 系化合物にも本反応を拡大し若干の知見を得た.

すなわち既知方法の 1 つ (Chart 1) は

Chart. 1.



2-haloketone 類 (I) と 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 類 (II) の縮合にて 4 級塩基 (III) を得, 次いで表題化合物類 (IV) を得る方法である. 本方法で既知物質としては IVa (X=Br, R₁=o-NH₂C₆H₄, R₂=H) が知られているが今回 IVb~IVf の化合物類を得た (Table I).

同一手法にて 1-methyl-3,4-dihydro-β-carboline と methyl δ-chlorolevalate の縮合により直接 5,6-dihydro-pyrrolo[2,1-a]β-carboline (V) を得た.

*1 Yahagi-cho, Chiba.

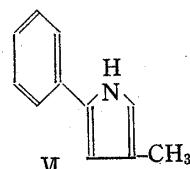
1) J. Thesing, F. H. Funk: Chem. Ber., 91, 1546 (1958).

2) Y. Ban, M. Terashima: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 775 (1965).

TABLE I.

	IVb	Vc	Vd	Ve	Vf
X(I)	Br	Br	Br	Cl	Cl
R ₁	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ -CH ₂ COOCH ₃
R ₂	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃
m.p.(°C)	25	114	138	80	109
Yield(%)	9	36	47	30	68

この際原料の Harmalan の合成には Kanaoka 等³⁾ の方法に準じ N_b-acetyltryptamine の polyphosphate ester (PPE) による Bischler-Napieralski 反応を用いたが溶媒なしの直接溶融法 (100°, 1 hr.) により収率 74~89% で目的物を得ることができた。以上の Pyrrole 誘導体中もっとも簡単な IVb は比較的不安定な物質であり空気中で徐々に赤変する。著しく低収率なのはこの原因とも考えられる、これに比し共役系の増加した



他の化合物 (Vc~f) は安定な結晶として得ることができる。IVb の構造は既知 2-phenyl-4-methylpyrrole (VII) の UV スペクトル (λ_{max} 294 m μ)⁴⁾ との比較 ((IVb) $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 302 m μ) よりも推測できるが、さらに別途の既知合成法²⁾ (Chart 2) にしたがい合成し同定確認した。

Chart 2 の方法において最終工程の脱炭酸は減圧下昇華と同時に行なうことにより VII より約 90% の好収率で IVb を得た。同一手法により 1-methyl-3,4-dihydro-β-carboline

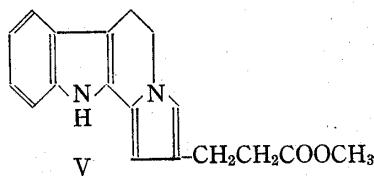
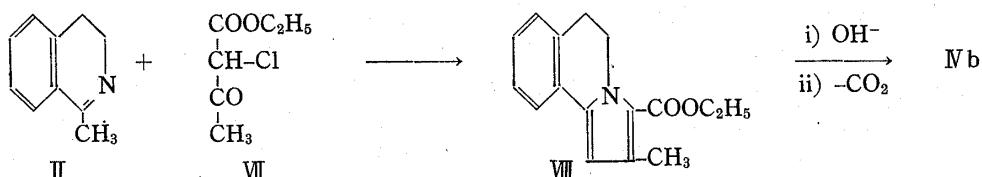
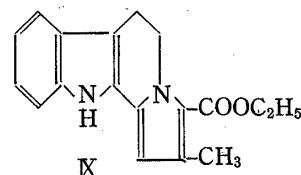


Chart. 2.



と ethyl 2-chloroacetoacetate (VII) の縮合により 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1- α]β-carboline (IX) を得た。

実験の部



IVb の合成: (A) 氷水で冷却下 3 g. の 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline と 10 ml. ベンゼン溶液に 2.8 g. の bromoacetone を滴下する。滴下後淡黄色沈殿物の折出が見られるが徐々に赤変油状物となる。1夜冷蔵庫中に放置した後、傾斜によりベンゼンを除去さらに未反応物を除くため無水テーテルで洗浄する。この油状の 4 級塩 (UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 280 m μ , この液に 1 滴の濃アンモニヤ水を加えると λ_{max} 300 m μ の閉環体の吸収を示す) に 5% Na₂CO₃ 水溶液 40 ml. を加え 50°, 5 hr. 加温攪拌する。冷後エーテルにて抽出、無水芒硝にて乾燥し赤色油状物質 1.85 g. を得た。本品を Al₂O₃ 45 g. にてカラムを用いベンゼンで溶出さす。淡黄色油状物質 570 mg. を得た。減圧昇華 (3 mm.Hg 100°) して白色結晶 352 mg. (収率 9%) を得る。本品は (B) 法の物質 (IVb) と IR (in CHCl₃) にて同定した。

(B) 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 5.474 g. (0.038 mole) ethyl 2-chloroacetoacetate 9.6 g. (0.058 mole) を 12 ml. の abs. EtOH に溶解し 16 hr. 還流煮沸す、冷後 3.654 g. の白色針晶が析出する。EtOH 母液は減圧下溶媒を留去、希アンモニヤ水を加えエーテルにて抽出する。エーテル溶液は水洗、ついで希塩酸で洗浄、乾燥後、エーテル留去、残渣を EtOH より再結、白色針晶 0.277 g. を得た。計 3.931 g. 本品はすでに純品であり m.p. 131° を示す。VII. 収率 40.8%。IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$: 1665 cm⁻¹, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 231 broad (16,600), 312 (32,300), 326

3) Y. Kanaoka, et al.: Tetrahedron Letters, 1964, 2419.

4) P. Haines, A. Eisner: J. Am. Chem. Soc., 72, 4619 (1950).

(28,900); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 262(3,100), 320 (27,000). C₁₆H₁₇O₂N *Anal.* Calcd.: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49. Found: C, 74.79; H, 6.52; N, 5.59.

上記 ester 740 mg. を 10% KOH を含む 80% EtOH 水溶液と 2.5 hr. 煮沸後, 減圧下 EtOH 留去。析出せる残渣に水を加え溶解する。このアルカリ水溶液を 1 度エーテルにて洗浄ついで冷時 10% HCl 水溶液で酸性にし、(白色結晶析出) エーテルにて抽出する。0.617 g. の粗カルボン酸を得る。収率 97%。MeOH より再結晶。白色針状晶 m.p. 151°(decomp.) C₁₄H₁₃O₂N *Anal.* Calcd.: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16. Found: C, 74.05; H, 5.62; N, 6.17.

上記カルボン酸 500 mg. を油浴中 100~120°, 3~4 mm.Hg. で昇華と同時に脱炭酸を行なう。367 mg. の IVb を得た。再昇華後分析す。m.p. 23~25° UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): broad 250 (4,200), 303 (18,300), shoulder 313 (17,000); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 257 (4,000). NMR (in CDCl₃) aromatic CH₃ 8.0 τ . C₁₃H₁₃N *Anal.* Calcd.: C, 85.20; H, 7.15; N, 7.64. Found: C, 85.06; H, 7.10; N, 7.46.

IVe: IVb の A 法と略同様に行なった。EtOH より再結晶、淡黄色板晶 m.p. 113~114°, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 253 (28,700), 285 (21,100), 314 (24,500); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 270 (16,600), 295 (20,100). C₁₈H₁₅N *Anal.* Calcd.: C, 88.13; H, 6.16; N, 5.71. Found: C, 87.88; H, 6.09; N, 5.60.

IVd: IVb の A 法と略同様に行なった。しかし、この際には 4 級塩は黄色粉末として得られた。m.p. 126~128°。IVd は EtOH より再結晶をくり返すとほとんど無色の板状晶となる。m.p. 138~139°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 252 (25,400), 286 (17,700), 320 (20,100), shoulder 328 (18,800); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 272 (12,700), 294 (16,700); 307 (17,000). C₂₀H₁₉O₂N *Anal.* Calcd.: C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59. Found: C, 78.35; H, 6.25; N, 4.47.

IVe: 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 436 mg., methyl δ -chlorolevulate 465 mg. を abs. EtOH 10 ml. に溶解 10.5 hr. 煮沸還流後減圧にて EtOH を留去、残渣 925 mg. を得る。2 回 Al₂O₃ おのの 10 g. および 5 g. を用い初回はベンゼン: CHCl₃ (1:1) で溶出針晶 426 mg. を得、着色著しいため 2 度目のクロマト精製(ベンゼン溶出)にて淡黄緑色針晶 254 mg. を得た。UV スペクトルは IVb とほとんど同一である。n-hexane より再結晶無色針晶 m.p. 78~80°. IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1750 cm⁻¹ NMR (in CCl₄) COOCH₃ 6.45 τ . C₁₆H₁₇O₂N₂ *Anal.* Calcd.: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49. Found: C, 75.31; H, 6.94; N, 5.54.

IVf: IVe と略同様に行なった。MeOH より再結晶、m.p. 107~109°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 298 (17500), 312 (15800); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 258 (3500), 309 (15700). IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1751 cm⁻¹. NMR (in CCl₄) COOCH₃ 6.40 τ . C₁₈H₂₁O₄N *Anal.* Calcd.: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Found: C, 68.52; H, 6.51; N, 4.55.

V: IVe と略同様に行なった。N₂ ガス気流中 7 hr. 煮沸還流。収率 30%。MeOH から再結晶。針晶。m.p. 196°. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 259 (14100), 334 (27500), 347.5 (23100); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 283 (4300), 343 (21700). IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1739 cm⁻¹. C₁₈H₁₈O₂N₂ *Anal.* Calcd.: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Found: C, 73.24; H, 6.15; N, 9.57.

IX: IVb の B 法と略同様に行なった。N₂ ガス気流中 4 hr. 煮沸還流。収率 27~30%。MeOH から再結晶。プリズム晶。m.p. 244°(decomp. 235° より着色) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 254 shoulder (14400), 264 (11900), 326 (32600), 341.5 (27100); $\lambda_{\text{min}}^{\text{MeOH}}$ m μ (ϵ): 262 (11800), 275 (5500), 337 (23900). IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1658 cm⁻¹. C₁₈H₁₈O₂N₂ *Anal.* Calcd.: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Found: C, 73.57; H, 6.15; N, 9.75.

終わりに本研究の元素分析を担当された当学中央分析室 奥 昌子嬢に感謝致します。

千葉大学薬学部