

ナルトレキソンからメセンブランへの変換および
中間体の誘導体を用いたメセンブランアナログの
オピオイド受容体に対する親和性の検討

2014 年度

北里大学大学院薬学研究科

木浦 和哉

目次

略語表	3
序章	7
第一節 従来のオピオイドに対する研究	9
第二節 近年における GPCR とオピオイド受容体研究	10
第三節 メセンブランについて	15
本論	19
第一章 ナルトレキソンからメセンブランへの変換および評価化合物への誘導	21
第一節 序論	23
第二節 ナルトレキソンから鍵中間体 1 への変換	24
第三節 鍵中間体 1 からメセンブランへの変換	31
第四節 評価化合物への誘導	40
第五節 小括	41
第二章 メセンブランアナログの評価および構造活性相関研究	43
第一節 序論	45
第二節 評価化合物のオピオイド受容体に対する結合親和性	46
第三節 立体配座解析による構造活性相関研究	49

第四節 小括	55
第三章	57
第一節 序論	59
第二節 1,3-ジオキソシクロアルカンを原料とした設計化合物の合成研究	61
第三節 オキソシクロアルカンを原料とした設計化合物の合成研究	67
第四節 小括	70
総括	71
実験の部	73
化学実験	75
薬理実験	95
配座解析	96
参考文献	97
謝辞	102

略語表

Ac	acetyl
Ala	alanine
APJ	putative receptor protein related to the angiotensin receptor (apelin)
AR	adrenergic receptor
Arg	arginine
β -FNA	β -funaltrexamine
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
CB	cannabinoid
CCK	cholecystokinin
CCR	CC chemokine receptor
CPM	cyclopropylmethyl
CXCR	CXC chemokine receptor
dba	dibenzylideneacetone
DME	dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
D	dopamine
DNA	deoxyribonucleic acid
DOR	δ opioid receptor
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
EP	prostaglandin E
ESI	electrospray ionization
FDA	food and drug administration
GABA	γ -aminobutyric acid
Gly	glycine
6'-GNTI	6'-guanidinonaltrindole
GPCR	G-protein-coupled receptor
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HR	high resolution
5-HT	5-hydroxytryptamine
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -propyl

IR	infrared
KOR	κ opioid receptor
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MOR	μ opioid receptor
mp	melting point
mRNA	messenger ribonucleic acid
MS	mass spectra
MT	melatonin
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NK	neurokinin
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NNTA	<i>N</i> -naphthoyl- β -naltrexamine
nOe	nuclear Overhauser effect
nor-BNI	nor-binaltorphimine
NTI	naltrindole
ORL1	opioid receptor like-1 (nociceptin)
pH	potential hydrogen
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
Phth	phthaloyl
ppm	parts per million
<i>rac</i> -BINAP	<i>rac</i> -2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
RNA	ribonucleic acid
ROESY	rotating Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
rt	room temperature
SNSR	sensory neuron specific receptor
SSTR	somatostatin receptor
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Tyr	tyrosine

序章

第一節 従来のオピオイドに対する研究

G タンパク質共役受容体 (GPCR) は最も重要な薬物標的分子であり、FDA による承認薬の4分の1以上が GPCR に関与している¹⁾。オピオイド受容体は GPCR に属し、オピオイド受容体に作用するモルヒネ、オキシコドンなどは、臨床において鎮痛薬として使用されるなど、医薬における重要な標的分子の一つと言える。このオピオイド受容体には μ (MOR)、 δ (DOR)、 κ (KOR) の3つのタイプが存在し、全てのタイプが鎮痛作用を示すが、MOR アゴニストでは鎮痛作用とともに依存などの副作用を示すことが知られている。そのことより、従来では、MOR を避け、DOR、KOR に対して選択的なりガンドに関する数多くの研究が為されてきた²⁾。その中でも、Portoghese らはメッセージ-アドレス概念³⁾を用いて選択的 DOR アンタゴニスト NTI、選択的 KOR アンタゴニスト nor-BNI を開発した⁴⁾ (Figure 1)。メッセージ-アドレス概念とはリガンドを2つの部位、すなわち受容体との結合に必須な部位 (メッセージ部位) と選択性に関与する部位 (アドレス部位) に分割する考え方である。また、近年 MOR、DOR、KOR について、各タイプ選択的アンタゴニストとの複合体の X 線構造解析⁵⁾が報告されており、モルヒナン誘導体との共結晶が得られている MOR および DOR についてはメッセージ部位における結合様式が共通していることが確認されている。

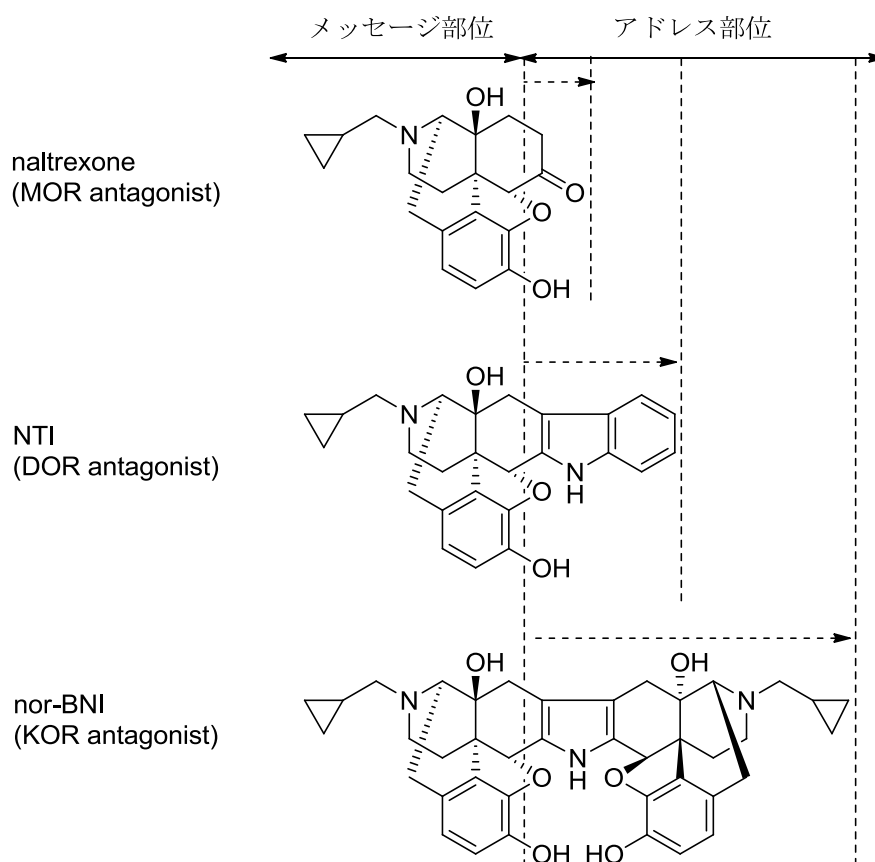


Figure 1. オピオイドリガンドにおけるメッセージ-アドレス概念

第二節 近年における GPCR とオピオイド受容体研究

従来、オピオイド受容体に関しては、MOR、DOR、KOR を念頭にリガンドの設計が行われてきた。しかし、近年、GPCR において受容体オリゴマーの存在、スプライスバリエーションの存在、バイアスアゴニストの存在が報告され、それらを標的としたリガンドの研究が行われている。

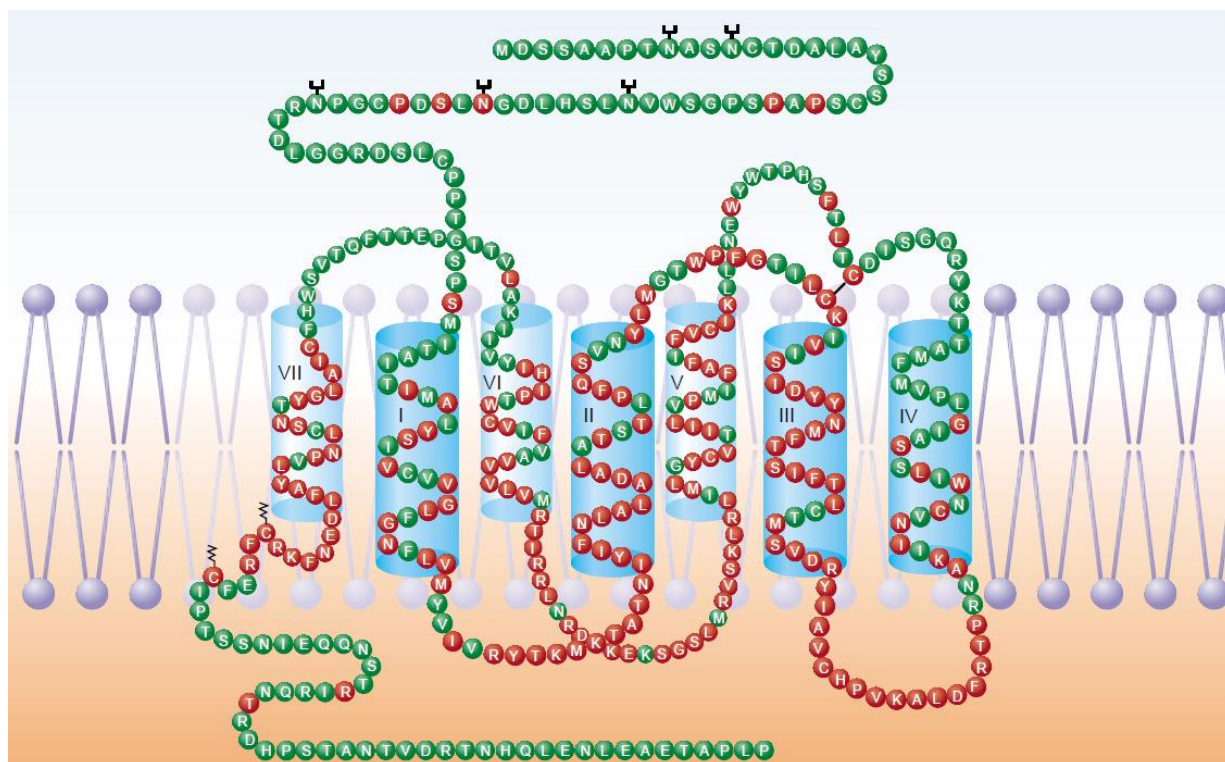


Figure 2. ヒト MOR の概略図⁶⁾ (赤は MOR、DOR、KOR 間の保存アミノ酸)

受容体オリゴマー

GPCR は従来、モノマーとして機能していると考えられていたが、現在では多数の GPCR においてホモオリゴマー、ヘテロオリゴマーが存在することが確認されている⁷⁾ (Figure 3)。GABA_B 受容体においてはヘテロダイマーとなることが機能発現に必要であるということも報告されている⁸⁾。また、ドーパミン受容体 D₁、D₂ においてはヘテロダイマー化することでモノマーとは異なる種類の G タンパク質へと置き換わり、異なるシグナル伝達を示すという報告もある⁹⁾。

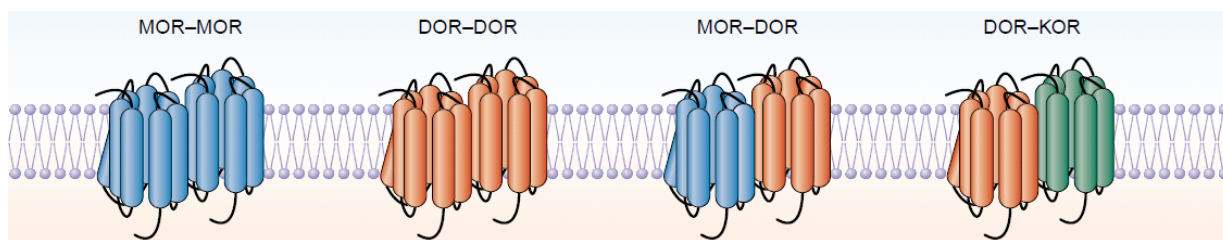
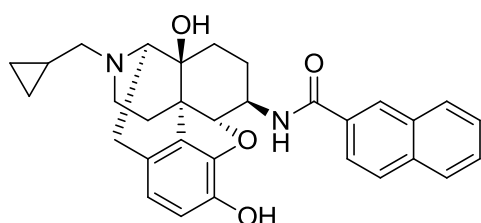


Figure 3. 受容体ダイマーの概略図⁶⁾

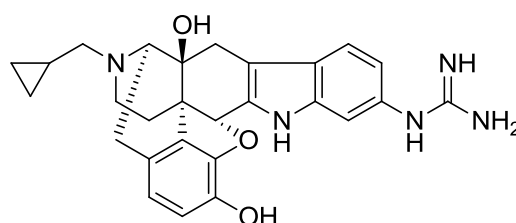
オピオイド受容体においてもホモダイマーとともに、多数のヘテロダイマーが存在し、オピオイド受容体同士のヘテロダイマーでは MOR-DOR、DOR-KOR、KOR-MOR、オピオイド受容体-非オピオイド受容体のヘテロダイマーでは MOR-CB1、DOR-SNSR4、KOR-CCR といったダイマーが多数報告されており、ダイマー化によりシグナル伝達の増減などの変化が生じることも示唆されている^{6), 7), 10)} (Table 1)。このようなオピオイド受容体ダイマーに対して選択的なリガンドの報告もあり、NNTA¹¹⁾は MOR-KOR 選択的アゴニスト、6'-GNTI¹²⁾は DOR-KOR 選択的アゴニストとされている (Figure 4)。

Table 1. オピオイド受容体のホモおよびヘテロダイマー

		dimer	
	+ opioid receptor		+ non-opioid receptor
MOR	MOR-MOR, MOR-DOR, MOR-KOR	MOR- α_{2a} AR, MOR-CB1, MOR-D1, MOR-ORL1, MOR-NK1, MOR-SSTR2a, MOR-CCR5	
DOR	DOR-MOR, DOR-DOR, DOR-KOR	DOR- α_{2a} AR, DOR- β_{2a} AR, DOR-SNSR4, DOR-CXCR2, DOR-CCR	
KOR	KOR-MOR, KOR-DOR, KOR-KOR	KOR- β_{2a} AR, KOR-CCR, KOR-APJ	



NNTA



6'-GNTI

Figure 4. オピオイド受容体に対してのダイマー選択的リガンド (NNTA、6'-GNTI)

バイアスドアゴニスト

GPCR がシグナル伝達分子である G タンパク質と共役することは知られているが、近年、G タンパク質とは異なるシグナル伝達分子として β -arrestin の存在が明らかになった¹³⁾。内因性ペプチドなどの通常のアゴニストでは、G タンパク質と β -arrestin の両方を活性化するが、一方のみを選択的に活性化するバイアスドアゴニストの存在が明らかになっている¹⁴⁾ (Figure 5)。

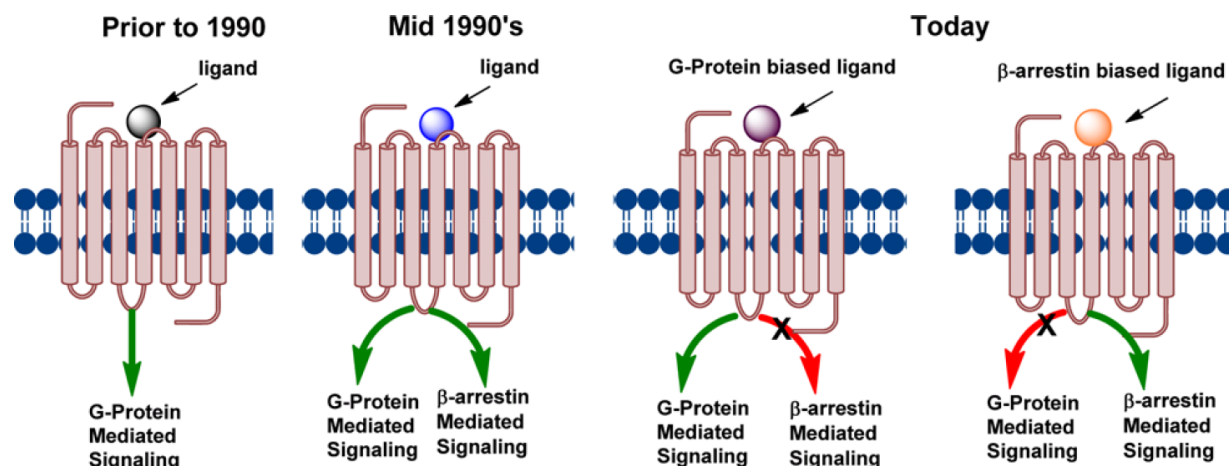


Figure 5. GPCR におけるシグナル伝達とバイアスドアゴニスト^{14b)}

オピオイド受容体においても、MOR、DOR が β -arrestin のシグナル伝達経路をもつことが知られており¹⁴⁾、MOR における G タンパク質バイアスドアゴニストとして herkinorin¹⁵⁾、TRV-130¹⁶⁾が、DOR における G タンパク質バイアスドアゴニストとしては 6'-GNTI¹⁷⁾が報告されている (Figure 6)。なお、オピオイド受容体では β -arrestin バイアスドアゴニストの報告はない。現在、MOR における β -arrestin のシグナルの不活性化は鎮痛作用の向上とともに、便秘や呼吸抑制といった副作用の軽減に効果があることが示唆されている¹⁸⁾。

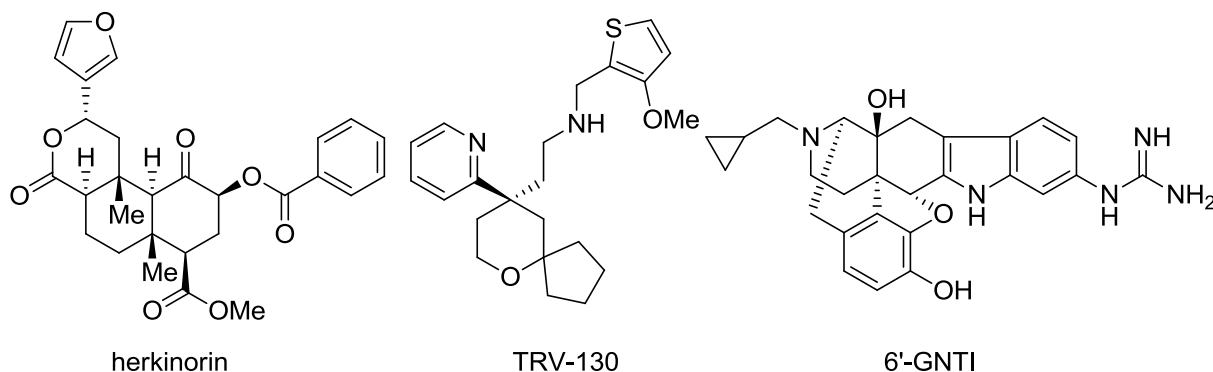


Figure 6. オピオイド受容体におけるバイアスドアゴニストの構造 (herkinorin、TRV-130、6'-GNTI)

スプライスバリエント

受容体タンパクは、まず DNA の転写により pre-mRNA が生成し、スプライシングによってイントロンが切り取られることにより mRNA ができ、翻訳されることにより合成される。しかし、スプライシング段階において一つ以上のエクソンが切り取られることによって、異なる mRNA ができることがあり、結果として同一遺伝子から多数の受容体バリエント（スプライスバリエント）が合成される¹⁹⁾。オピオイド受容体におけるスプライスバリエントの研究は、特に MOR で盛んに行われており、マウスで 30 種以上、ラットで 16 種、ヒトで 19 種確認されている^{19b)} (Figure 7)。スプライスバリエントの中にはその構造を大きく変化させるエクソンの切り取りが行われたものもあり、7 回膜貫通型だけでなく 6 回膜貫通型、1 回膜貫通型バリエントも存在する¹⁹⁾。

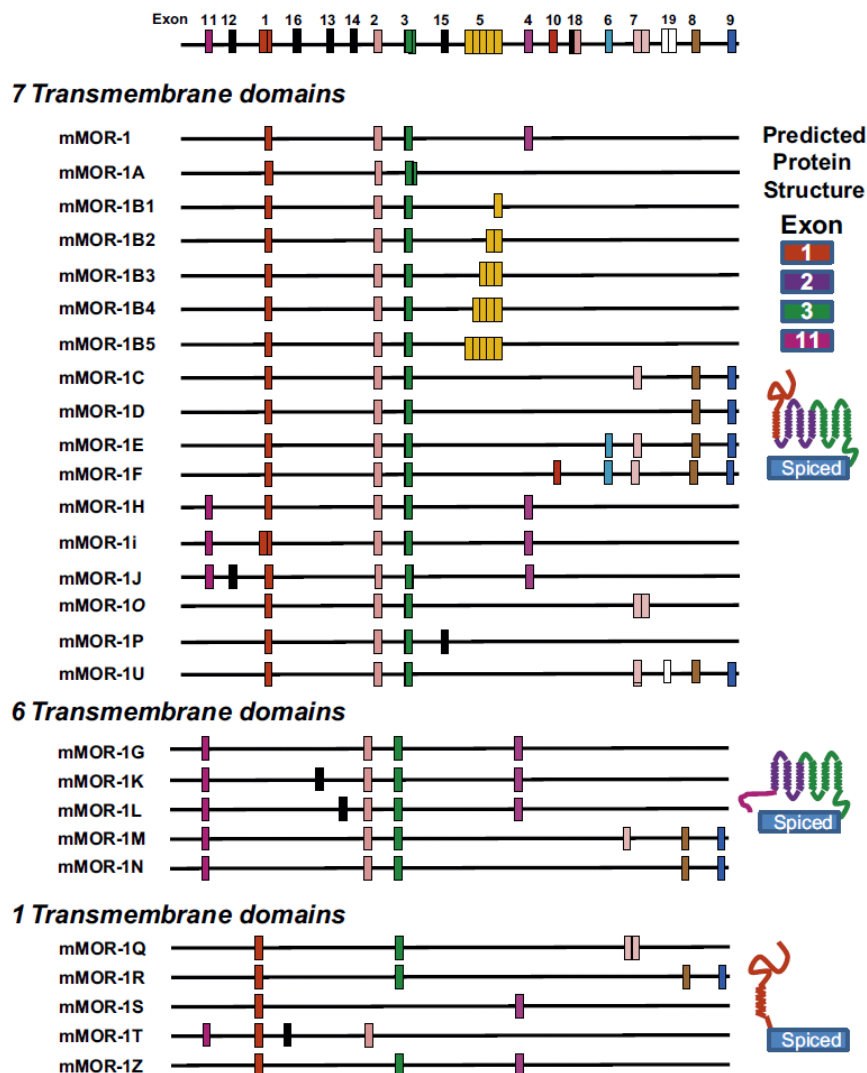


Figure 7. マウスオピオイド受容体のスプライスバリエント^{19b)}

モルヒネは主に MOR*を介して鎮痛作用を示すことが知られているが、モルヒネ、DAMGO ([D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol⁵]-enkephalin) などの従来の MOR アゴニストは作用を示さず、ペプチド性 MOR アゴニスト amidino-TAPA (H₂NC(=NH)-Tyr-D-Arg-Phe-β-Ala-OH)が作用する MOR バリエント (MOR-1J, MOR-1K, MOR-1L) が報告されている²⁰⁾ (Figure 8)。そして、この amidino-TAPA はモルヒネ抵抗性疼痛に対しても効果を示すとともに、依存を引き起こさないという報告もされている²¹⁾。

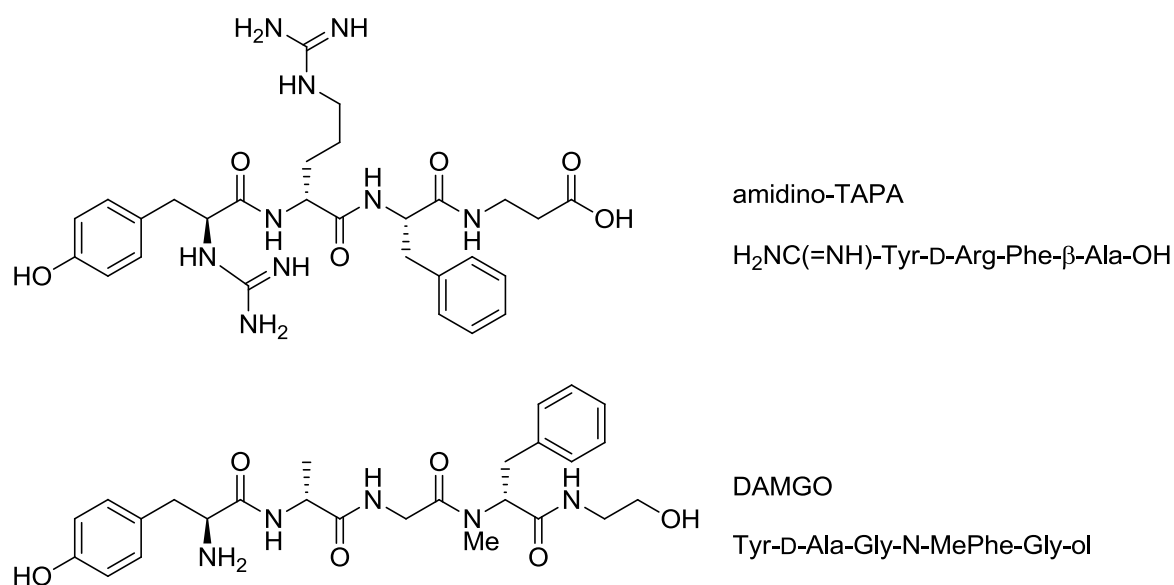


Figure 8. amidino-TAPA と DAMGO の構造

以上のように、オピオイド受容体においても分子生物学、薬理的な観点から受容体ダイマー、バイアスアゴニスト、スプライスバリエントに関する盛んな研究が行われており、従来の MOR、DOR、KOR のみの分類よりも現象が複雑になっている。そして、これらに対しリガンド構造の違いにより効果に差異が現れることがわかっていることから、今後、受容体構造および立体配座の詳細な議論に付随してリガンドの構造についても議論する必要があると考えられる。よって、従来とは異なる母骨格を有するリガンドは、新たなファーマコフォアを探すためのリード化合物となり得るばかりでなく、それ自体が標的への選択性をもつ可能性があることが考えられる。さらに、新規リガンド開発は、より詳細な GPCR の機能解明に寄与し、創薬の発展につながると期待できる。

*ここでは、全てのバリエントを含むμオピオイド受容体を指す。

第三節 メセンブランについて

2011年にHarveyらは南アフリカ原産植物である *Sceletium tortuosum* の抽出物の薬理活性について報告している²²⁾。*Sceletium tortuosum* の抽出混合物である Zembrin®は主に3種の *Sceletium* アルカロイド²³⁾ (メセンブレノン + メセンブレノール > 70%、メセンブリン < 20%) を含有し、特に、抗うつに関わる 5HT-トランスポーターに対し高い親和性を示す (Figure 9, Table 2)。その一方で、オピオイド受容体に対して、弱いながらも親和性を示すことが報告されている²²⁾。そして、*Sceletium* アルカロイドに属するメセンブラン²⁴⁾は、Zembrin®に含まれるメセンブレノン、メセンブレノール、メセンブリンの基本骨格となる。

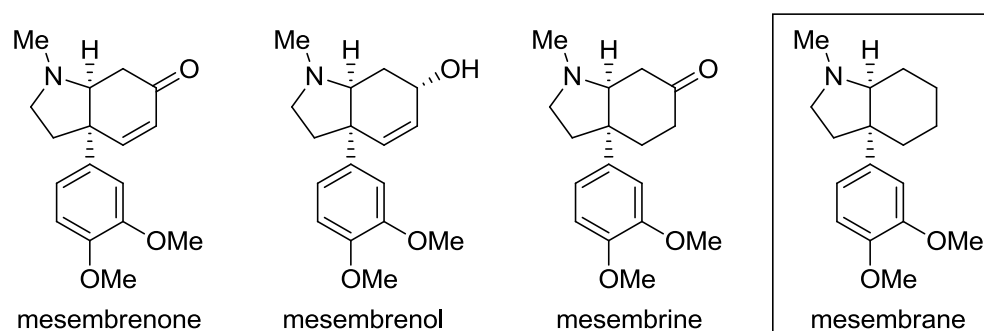


Figure 9. Zembrin®の含有化合物とメセンブラン

Table 2. Zembrin®の結合試験の IC₅₀ と Hill coefficient²²⁾

Assay	IC ₅₀ (mg/mL)	Hill coefficient
5-HT transporter	4.3	1.1
GABA _A	148	0.9
μ-Opioid	213	1.0
δ ₂ -Opioid	236	0.9
EP4	293	1.0
MT1	536	0.8
CCK1	676	14.1
GABA _B	>750	N.D.

オピオイド受容体-リガンド結合において塩基性窒素、芳香環およびフェノール性ヒドロキシ基が重要なファーマコフォアとして知られている²⁵⁾。ここに、不可逆的 MOR アンタゴニストである β -FNA の構造、 β -FNA と MOR の共結晶における X 線結晶構造解析結果およびそのダイアグラム、またこれらより想定されるナルトレキソン (MOR アンタゴニスト) と MOR との相互作用模式図を示す^{5a)} (Figure 10)。

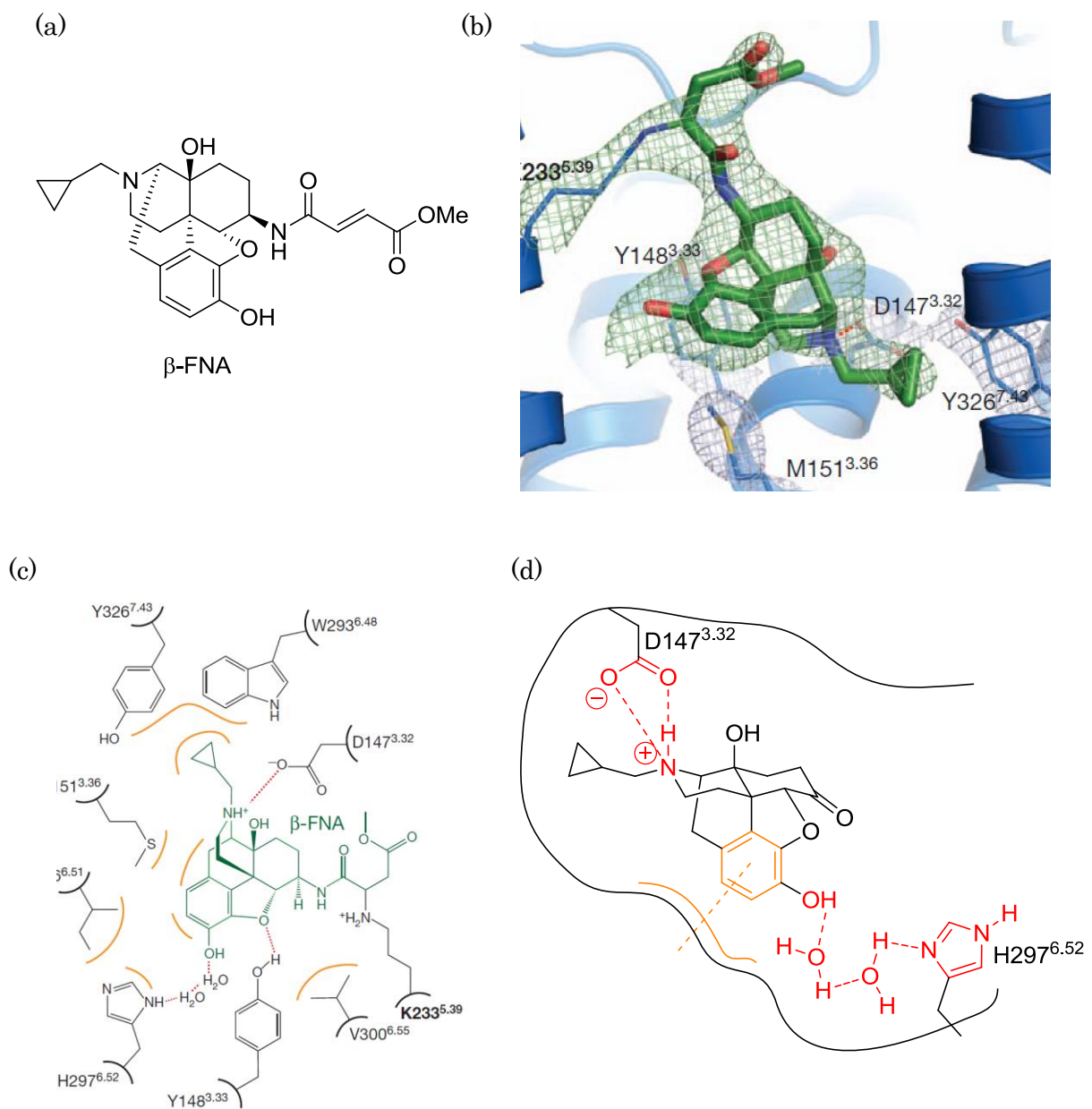


Figure 10. MOR と MOR リガンドの結合^{5a)}

(a) β -FNA の構造 (b) β -FNA と MOR の共結晶図。(c) β -FNA と MOR の共結晶におけるダイアグラム (オレンジ：脂溶性相互作用、赤：水素結合) (d) ナルトレキシソンの MOR との相互作用模式図

このような相互作用を考慮し、基本骨格となるメセンブランと代表的なモルヒナン型 MOR アンタゴニストであるナルトレキシソンの構造を比較すると、塩基性窒素、芳香環およびメセンブランではメチル化されているがフェノール性酸素官能基を構造中に含むという共通点がある (Figure 11)。一方で、ナルトレキシソンはエーテル架橋およびメチレン架橋により芳香環が固定されたトランス縮環型ヒドロイソキノリン構造を有するのに対し、メセンブランは芳香環が自由回転可能なシス縮環型ヒドロインドール構造を有するという違いがある。

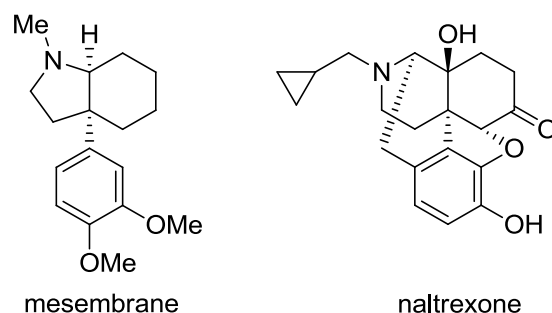


Figure 11. メセンブランとナルトレキシソンの構造

このような化学構造の差異をもつメセンブラン骨格は、異なる化学構造を有する新規オピオイドリガンドの創出という観点において興味深いと言える。このことから、メセンブラン骨格のオピオイドリガンドとしての可能性を議論すべく、研究に着手した。

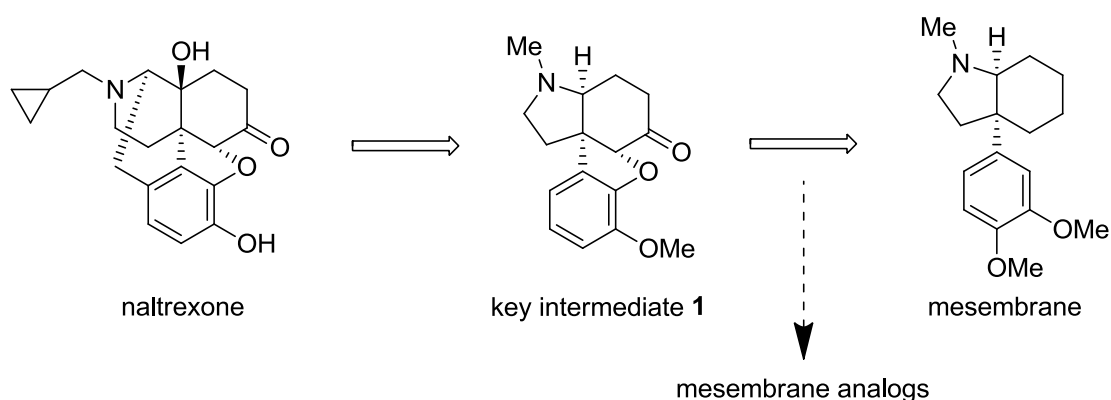
本論

第一章

ナルトレキソンからメセンブランへの変換および
評価化合物への誘導

第一節 序論

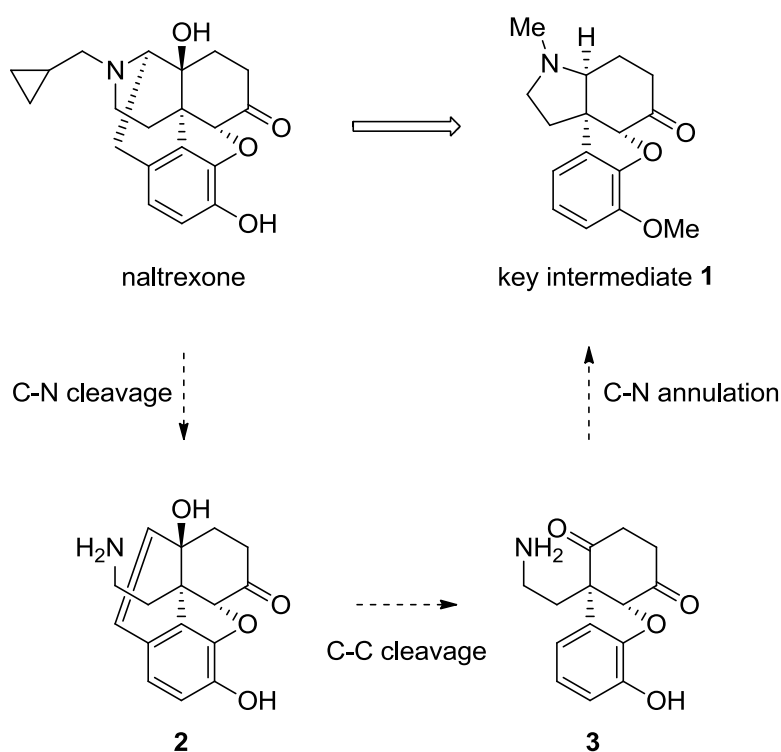
序章で述べた通り、オピオイド受容体において従来とは異なる母骨格を有する新規リガンドを見出すことは受容体科学の深化と創薬の発展に寄与すると考えられることから、メセンブラン骨格のオピオイドリガンドとしての可能性に着目し、メセンブランアナログを得ることとした。この際、母骨格としてのポテンシャルを検討するべく、*Sceletium* アルカロドのうち最も簡素な構造をもつメセンブランを研究対象として選択した。また、ナルトレキソンの構造的特徴（エーテル結合により固定化された芳香環）とメセンブランの構造的特徴（シス縮環型ヒドロインドール構造）を併せ持つ化合物 **1** を鍵中間体として設定した。すなわち、ナルトレキソンを出発原料とし、シス縮環型ヒドロインドール構造を有し、かつ、エーテル結合により芳香環が固定された鍵中間体 **1** へと変換し、鍵中間体 **1** からメセンブランへ変換するとともに、その過程において得られたメセンブランアナログのオピオイドリガンドとしてのポテンシャルを評価することを計画した (Scheme 1)。ここで、ナルトレキソンを原料として用いる利点としては、全合成的手法とは異なり、1) メセンブランとナルトレキソンが同一の第四級不斉炭素を有することから不斉合成反応を必要としないこと、2) 鍵中間体 **1** およびメセンブランアナログの合成において課題となり得るエーテル架橋構築反応を必要としないことが挙げられる。



Scheme 1. メセンブランアナログを得るための戦略

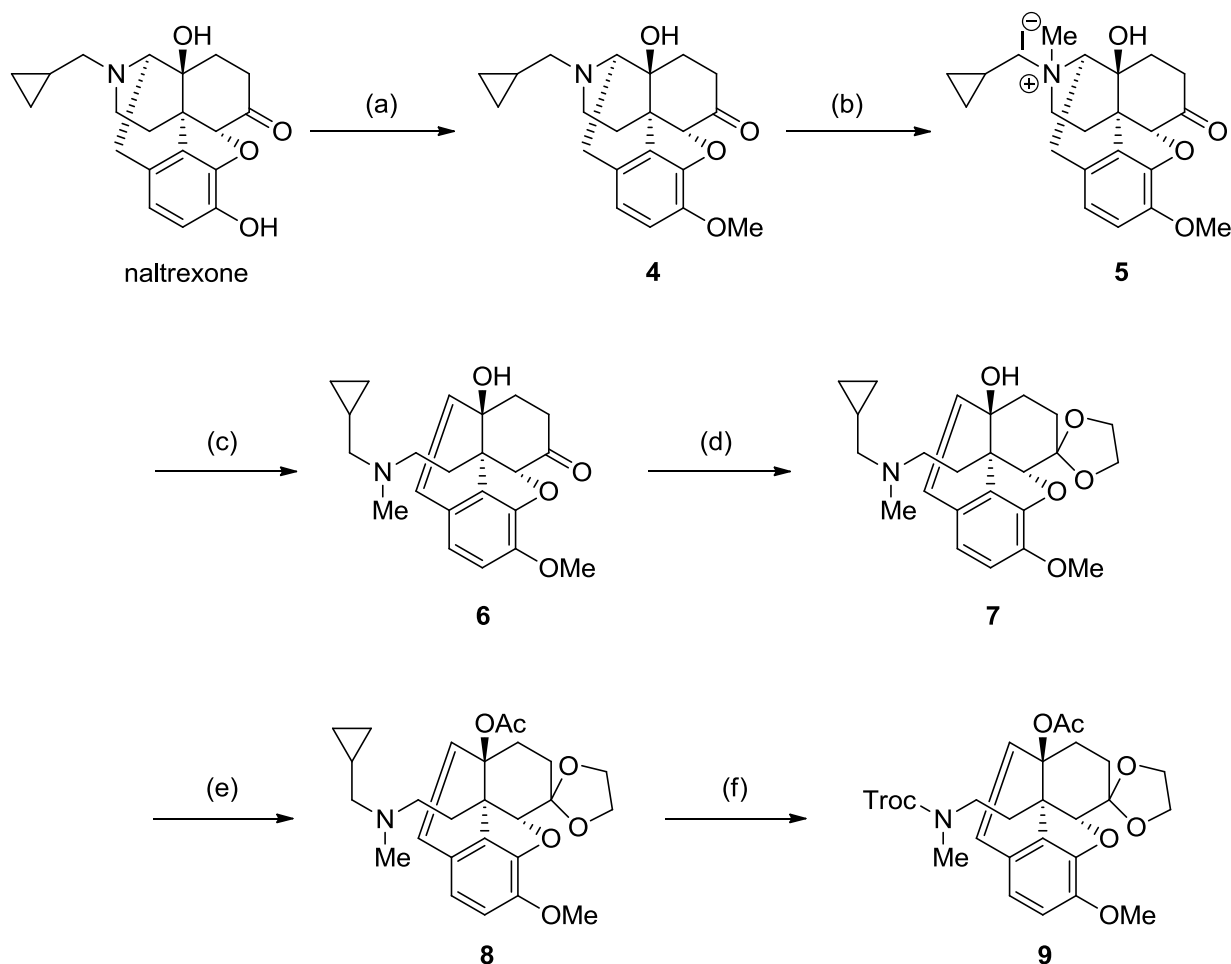
第二節 ナルトレキソンから鍵中間体 **1** への変換

本章第一節の戦略に従い、ナルトレキソンから鍵中間体 **1** への変換を行うことを計画した。まず、ナルトレキソンと鍵中間体 **1** の構造の比較において不要となる炭素鎖の除去を行う必要がある。そこで、C-N 結合の切断を行い中間体 **2** とした後、生じたオレフィン反応点を、酸化的に2炭素除去することで中間体 **3** が得られると考えた。そして中間体 **3** の還元的アミノ化により鍵中間体 **1** へと導くことが可能であると考えた (Scheme 2)。



Scheme 2. ナルトレキソンからメセンブランへの変換計画

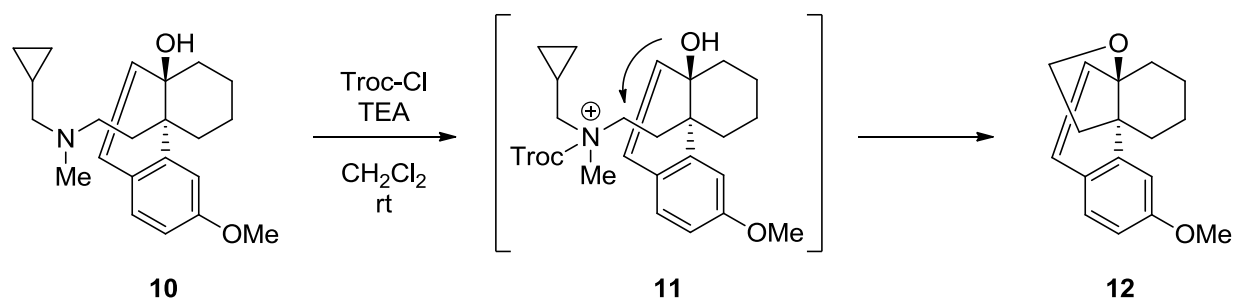
計画に従い、ナルトレキソンのフェノール性ヒドロキシ基のメチル化、塩基性窒素のメチル化を行うことにより、第四級アンモニウム塩として化合物 **5** を得た (Scheme 3)。続いて、**Hofmann** 脱離によりオレフィン体 **6** を得た後、アセタール化、アセチル化を行い化合物 **8** とした。得られた化合物 **8** についてクロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (Troc-Cl) を用いた脱シクロプロピルメチル化を行い、化合物 **9** へと変換した。



Scheme 3. ナルトレキソンから化合物 **9** への変換

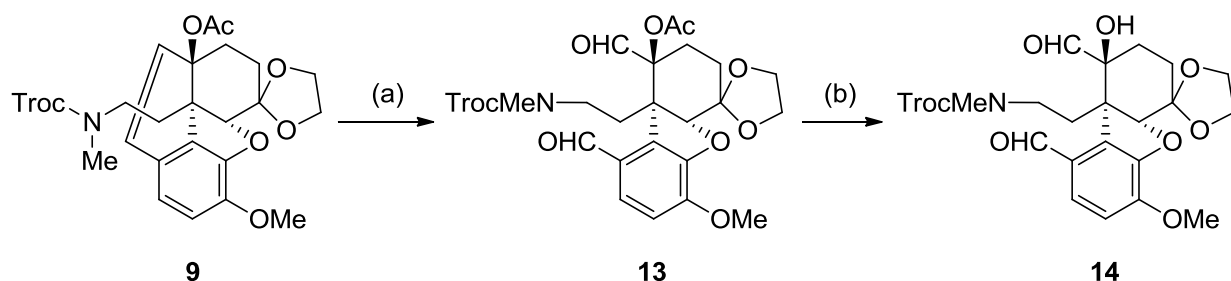
Reagents and conditions: (a) MeI, K₂CO₃, DMF, rt; (b) MeI, DMF, 130 °C; (c) 1M NaOH (aq), 1,4-dioxane, 80 °C; (d) ethylene glycol, TMSOTf, CHCl₃, 50 °C; (e) Ac₂O, 80 °C; (f) Troc-Cl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 72% (6 steps).

この過程において、アセタール化および Troc 化を行ったのは、後の工程の還元的アミノ化反応およびオゾン酸化反応において、ケトンおよびアミノ基の保護をするためである。また、アセチル化を行ったのは以下の理由のためである。すなわち、基質 **10** を用いて Troc 化を検討した際、中間体であるアンモニウム **11** において隣接するヒドロキシ基による分子内環化より生成したと考えられるテトラヒドロフラン体 **12** が得られたため、ヒドロキシ基の保護をするためアセチル化を行った (Scheme 4)。



Scheme 4. Troc 化におけるフラン体の生成

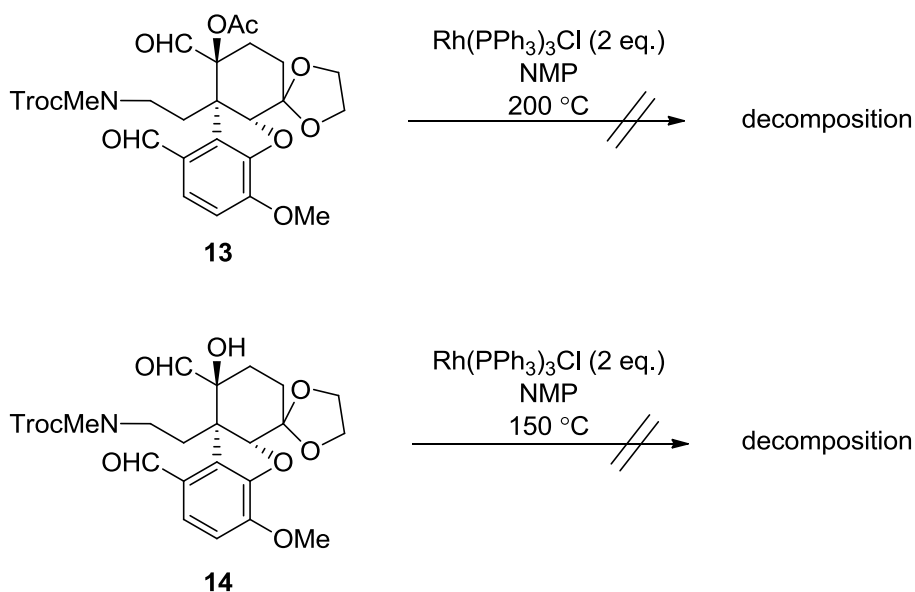
続いて、得られた化合物 **9** をオゾン酸化することでジアルデヒド体 **13** とした後、脱アセチル化をすることで化合物 **14** へと導いた (Scheme 5)。



Scheme 5. 化合物 **9** のオゾン酸化

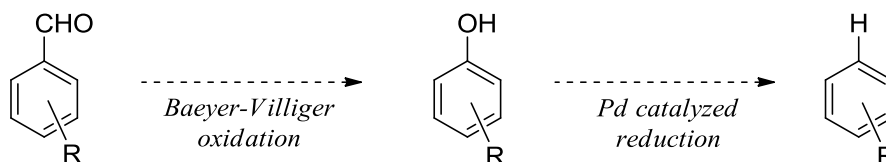
Reagents and conditions: (a) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, then Me₂S, -78 °C to rt; (b) TEA, MeOH, rt, 73% (2 steps).

次に2つのC-C結合を切断すべく、化合物**13**および化合物**14**に対しWilkinson触媒（クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I））を用いた脱カルボニル化を検討した²⁶⁾（Scheme 6）。しかし、両化合物ともに、徐々に原料の消失が観察されたが、同時に複雑な混合物を与えるという結果となった。このように反応が進行しなかったのは、芳香族アルデヒドのオルト位に四級炭素を有することおよび、脂肪族アルデヒドの α 位に四置換炭素を有することによる立体障害に起因すると考えられる。



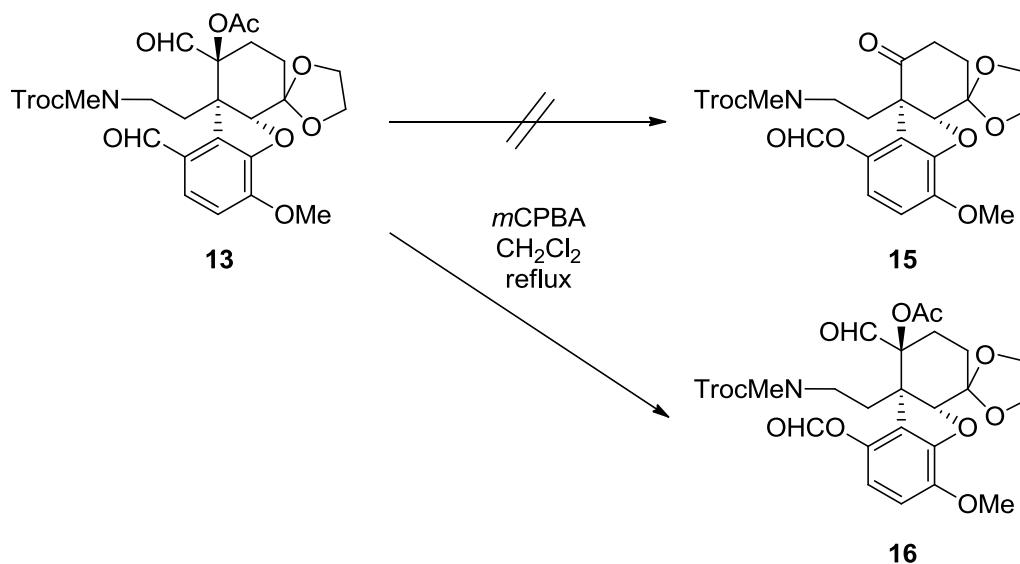
Scheme 6. 化合物**13**および**14**の脱カルボニル化

そこで、次に芳香族アルデヒドの間接的な除去法として、Baeyer-Villiger酸化を行った後、脱アシル化してヒドロキシ基へと変換し、トリフルオロメタンスルホニル化した後、Pd触媒による還元を試みた（Scheme 7）。



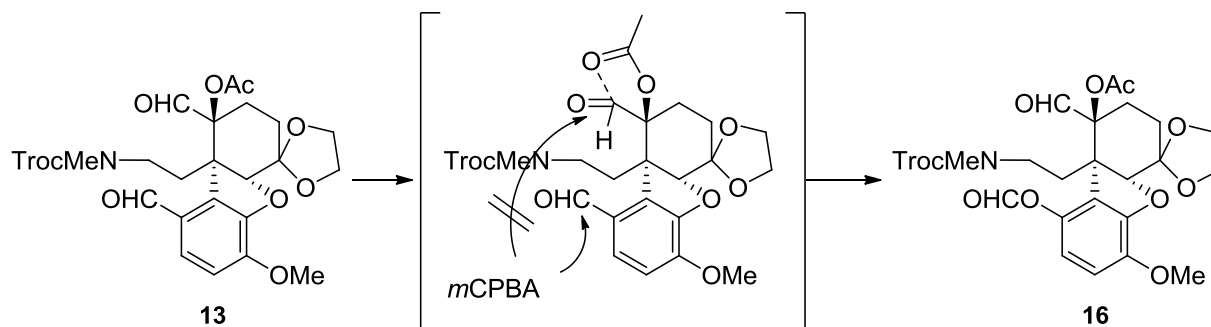
Scheme 7. ホルミル基の除去

まず、脂肪族アルデヒドと芳香族アルデヒドの2つのアルデヒドが同時に酸化されることを期待し、中間体 **13** を *m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) による Baeyer-Villiger 酸化の条件に付したところ、ジクロロメタン溶媒での還流条件では目的の化合物 **15** は得られず、芳香族アルデヒドのみが酸化された化合物 **16** を粗生成物として得た (Scheme 8)。そこで、溶媒をジクロロエタンにして、より高温下で反応を行ったが、同様の結果が得られた。



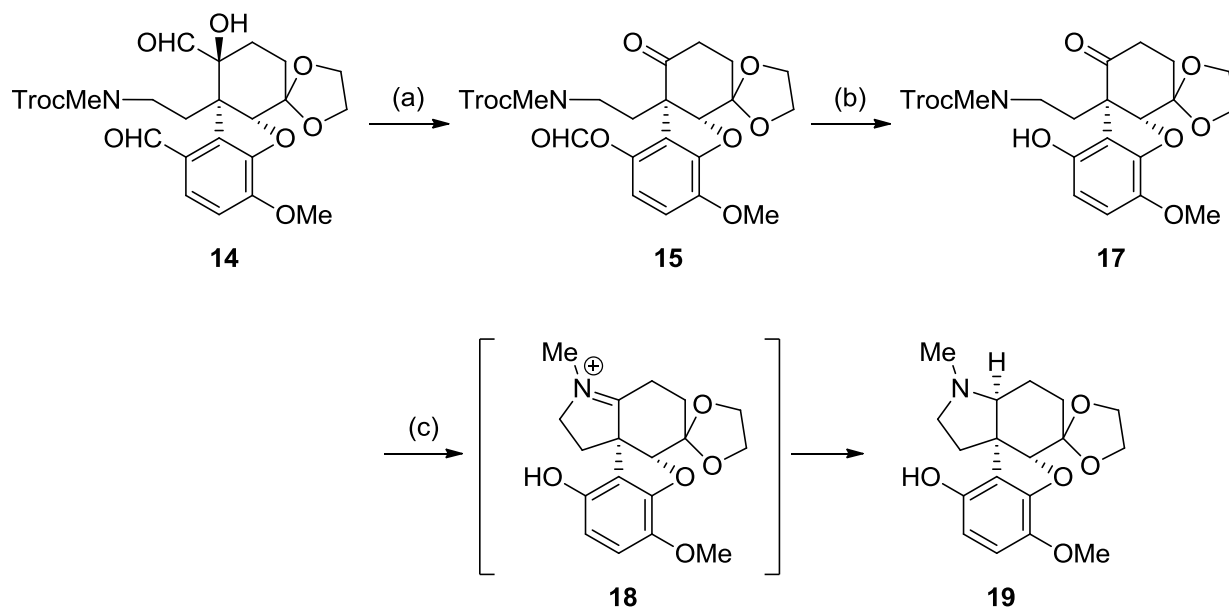
Scheme 8. 化合物 **13** の Baeyer-Villiger 酸化

化合物 **13** において芳香族アルデヒドのみが酸化された理由としては、アセチル基の隣接基関与により、脂肪族アルデヒドが不活性化されていたためと考えられる (Scheme 9)。



Scheme 9. 化合物 **13** のアルデヒドの不活性化

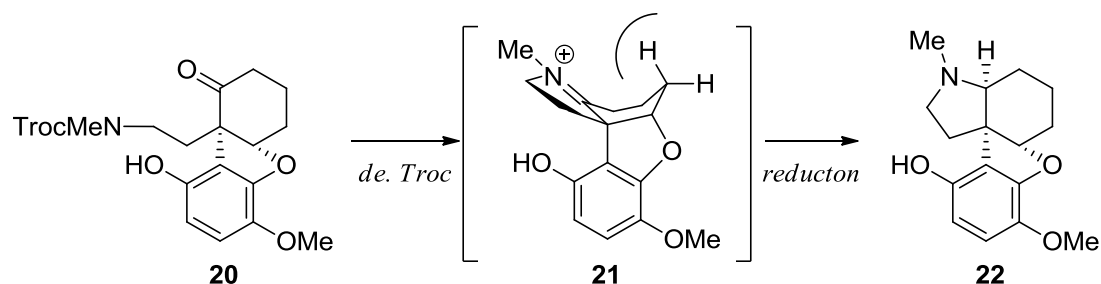
そこで、脱アセチル化した化合物 **14** の Baeyer-Villiger 酸化を試みたところ、予想通り反応は進行し、化合物 **15** が得られた (Scheme 10)。次に加溶媒分解による脱ホルミル化を行い化合物 **17** とした後、酢酸溶媒下 Zn による Troc 基の除去、続くシアノ水素化ホウ素ナトリウムによる還元的アミノ化にて、望みとするシス縮環型ヒドロインドール化合物 **19** を単一ジアステレオマーとして得た。



Scheme 10. 化合物 **14** から化合物 **19** への変換

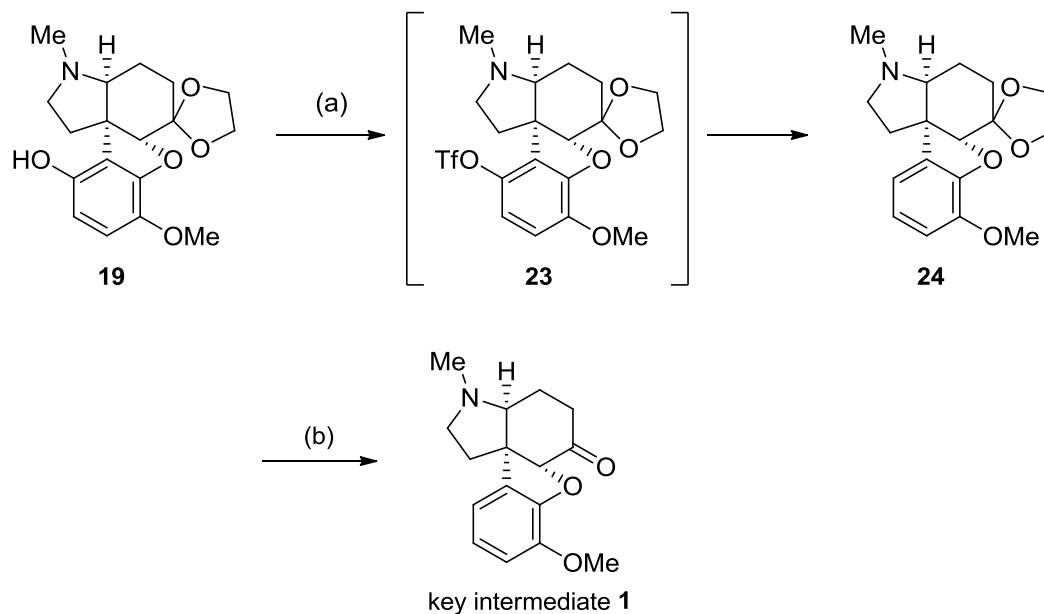
Reagents and conditions: (a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, reflux; (b) TEA, MeOH, rt, 36% (2 steps); (c) Zn, AcOH, rt, filtered, then NaBH₃CN, 0 °C to rt, 92%.

化合物 **19** は単一成分として得られたが、アセタール基を有さず、化合物 **17** よりもβ面の立体障害が小さい化合物 **20**²⁷⁾を基質とした場合も同様に単一ジアステレオマーとして生成物 **22** が得られた (Scheme 11)。この理由としては、オクタヒドロインドール環の6員環にジヒドロフラン環がシス縮環していることで、6員環が舟形配座をとるため、イミニウム塩 **21** のβ面の立体障害が大きいこと、およびフェノール性ヒドロキシ基の隣接基効果によるα面からの還元反応の進行により、シス選択的な反応が進行したと考えられる。



Scheme 11. 化合物 **20** の脱 Troc 化と還元的アミノ化反応

最後に、化合物 **19** のヒドロキシ基のトリフルオロメタンスルホニル化、続く Pd 触媒による還元をワンポットにて行い化合物 **24** とし、脱アセタール化を行い鍵中間体 **1** へと導いた (Scheme 12)。



Scheme 12. 化合物 **19** から鍵中間体 **1** への変換

Reagents and conditions: (a) Tf_2NPh , NaH, DME, 0 °C to rt, then $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, dppp, TEA, HCO_2H , 80 °C; (b) 1M HCl, reflux, 79% (2 steps)

なお、鍵中間体 **1** の立体化学については ROESY により決定している (Figure 12)。

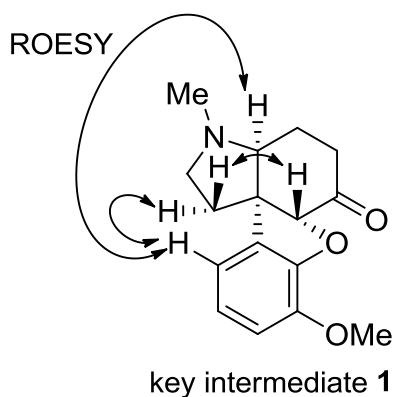
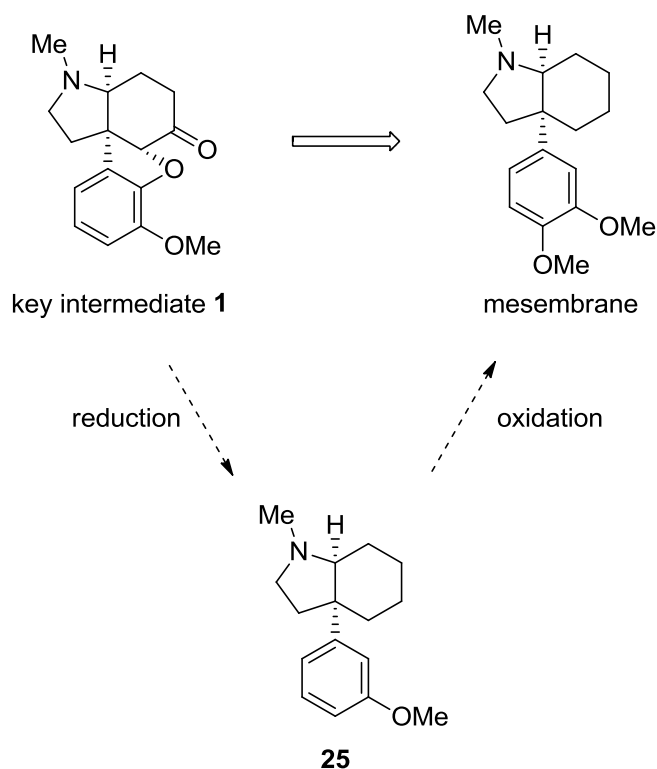


Figure 12. 鍵中間体 **1** の立体化学の決定

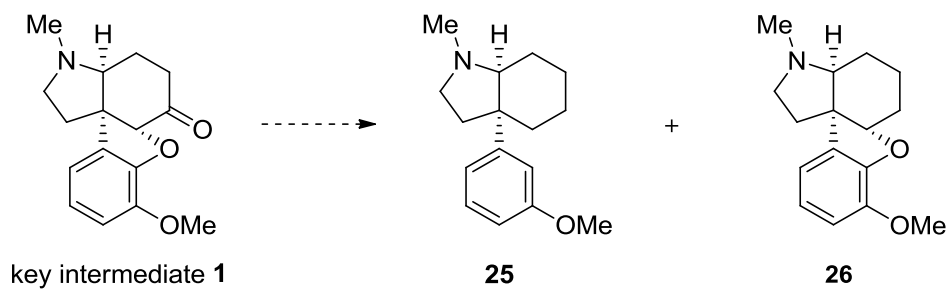
第三節 鍵中間体 **1** からメセンブランへの変換

前節において鍵中間体 **1** が得られたことから、次にメセンブランへの変換を行うこととした。そこで、鍵中間体 **1** の酸素官能基の除去を行い化合物 **25** とした後、芳香環のメトキシ基のオルト位選択的酸化を行うことを計画した (Scheme 13)。



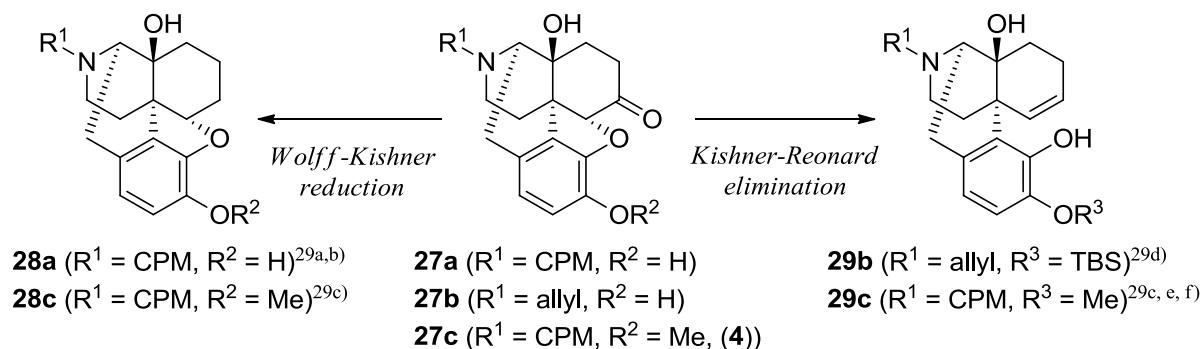
Scheme 13. 鍵中間体 **1** からメセンブランへの変換計画

また、メセンブランアナログの構造活性相関研究の観点から、中間体 **25** に加えて、エーテル架橋構造を有し芳香環が固定された化合物 **26** も興味深い (Scheme 14)。従って、鍵中間体 **1** から中間体 **25** とともに化合物 **26** を得ることを考えた。



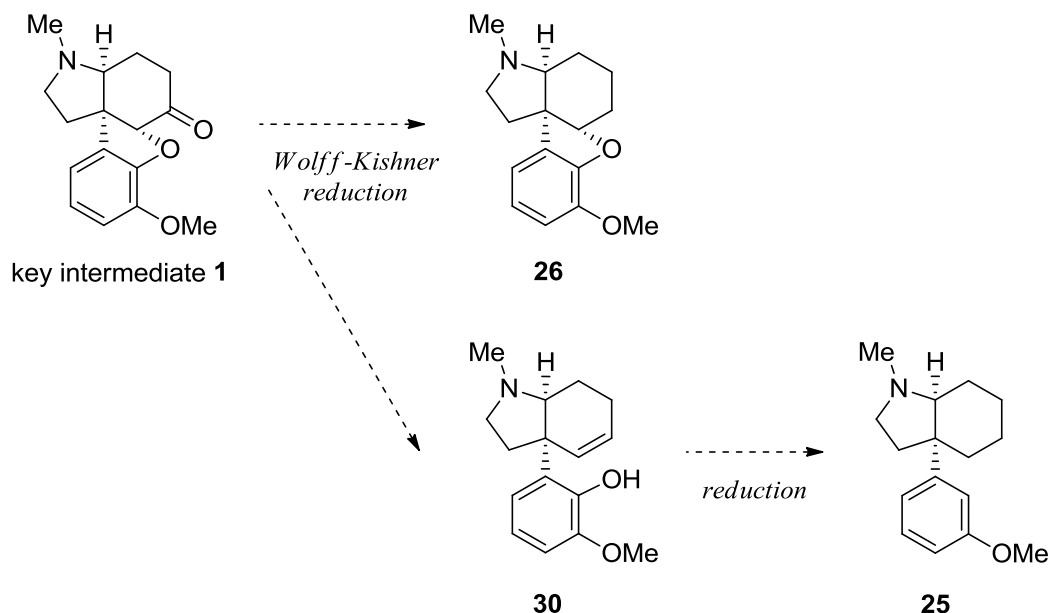
Scheme 14. 鍵中間体 **1** からメセンブランアナログへの誘導

ケトンを対応するメチレン基へ変換する常法の 1 つに Wolff-Kishner 還元があるが、4,5-エポキシモルヒナン誘導体 **27** においては、目的のエポキシ体 **28** と Kishner-Leonard 脱離²⁸⁾が進行したオレフィン体 **29** の 2 種の生成物が得られることが報告されている²⁹⁾ (Scheme 15)。



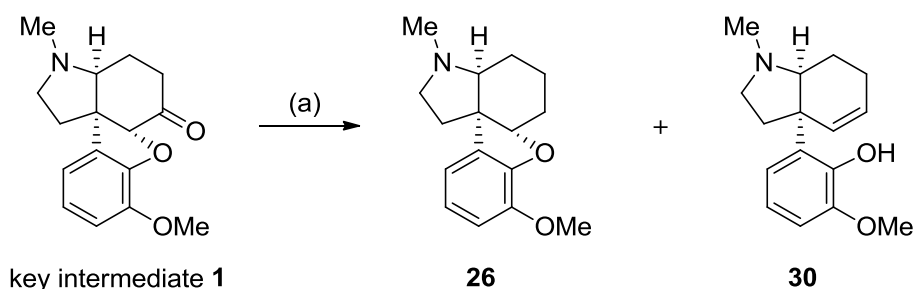
Scheme 15. 4,5-エポキシモルヒナンの Wolff-Kishner 還元

実際に化合物 **27c** における検討では、生成物としてオレフィン体 **29c** とエポキシ体 **28c** を 4:1 の比で得た。この結果より本研究における鍵中間体 **1** も Wolff-Kishner 還元することにより、標的とするエポキシ体 **26** とオレフィン体 **30** を同時に得ることを期待した。そして、オレフィン体 **30** は還元し、更にフェノール性ヒドロキシ基を除去することで化合物 **25** へと導くことを計画した (Scheme 16)。



Scheme 16. 鍵中間体 **1** から化合物 **25** への変換計画

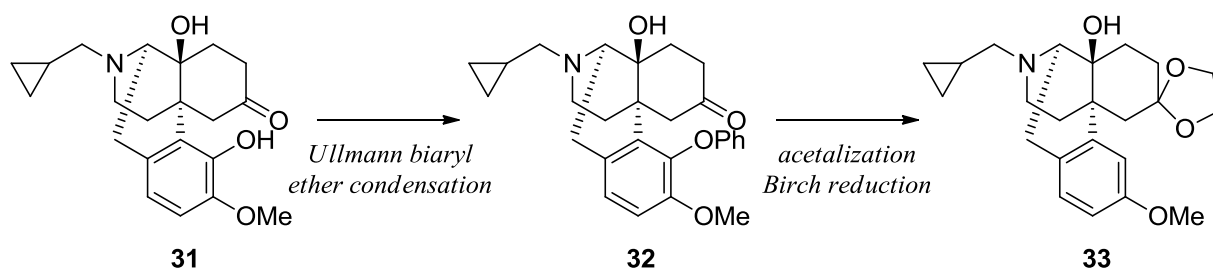
計画に従い、まずは鍵中間体 **1** を Wolff-Kishner 還元 conditions に付すことで、期待通り目的のエーテル体 **26** とオレフィン体 **30** が 1 : 3 の比で得られた (Scheme 17)。



Scheme 17. 鍵中間体 **1** の Wolff-Kishner 還元

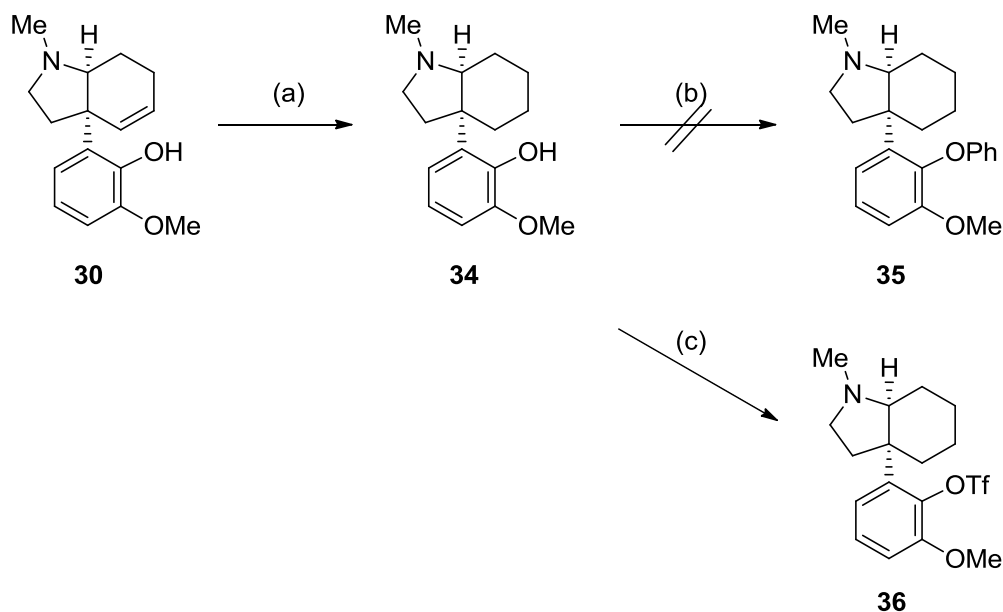
Reagents and conditions: (a) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ethylene glycol, 80°C , then KOH , 150°C , **26**: 25%, **30**: 73%.

このようにして得られたオレフィン体 **30** を用い、オレフィン部分の還元後、フェノール性ヒドロキシ基を除去する必要があるが、その方法として、モルヒナン型化合物においては Ullmann ビアリアルエーテル縮合を行った後に Birch 還元を行うことで 4 位ヒドロキシ基の除去を行う方法が多用されている³⁰⁾ (Scheme 18)。



Scheme 18. モルヒナン型化合物における従来のヒドロキシ基除去法

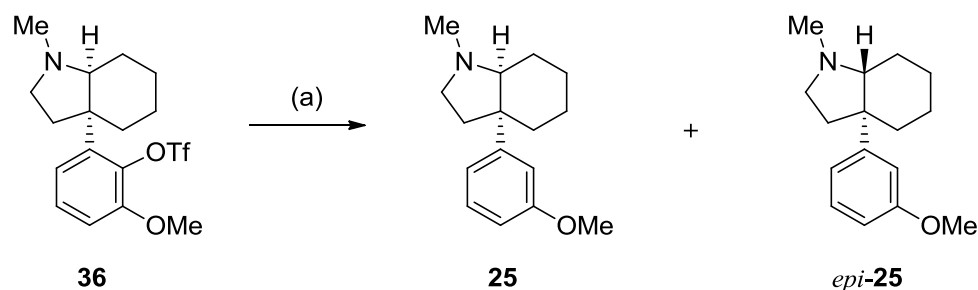
そこで、オレフィン体 **30** について、Pd 触媒を用いた水素添加反応を行い化合物 **34** とした後、Ullmann ビアリアルエーテル縮合を試みたが目的物は得られず、分解のみが起こるといふ結果になった (Scheme 19)。



Scheme 19. 化合物 **30** のから化合物 **36** への変換

Reagents and conditions: (a) H_2 , Pd/C, AcOH, 80 °C, 88%; (b) Cu, PhBr, K_2CO_3 , Pyridine, 140 °C; (c) Tf_2NPh , NaH, DME, 0 °C to rt, 83% (2 steps from **30**).

次に、Pd 触媒を用いたヒドロキシ基の除去を行うために、ヒドロキシ基のトリフルオロメタンシルホニル (Tf) 化を行い、化合物 **36** とし、得られた化合物 **36** について Pd 触媒を用いた脱酸素化を試みた (Scheme 19)。まず、Scheme 12 の脱酸素化と同様に、各試薬を直接加え反応を行ったが反応は進行せず、徐々に原料が分解していくことがわかった。そこで、Pd 触媒とホスフィンリガンドを事前に攪拌し、活性体である Pd 錯体を調製した後に原料 **36** を加えたところ、目的物である化合物 **25** とともに窒素の α 位がエピマー化した *epi*-**25** が得られた (Scheme 20)。



Scheme 20. 化合物 **36** の脱酸素化

Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, dppp, HCO_2H , TEA, DME, 110 °C (sealed tube), **25**: 40%, *epi*-**25**: 24%.

なお、化合物 **25**、*epi-25* の立体化学はそれぞれ nOe、ROESY により決定した (Figure 13)。

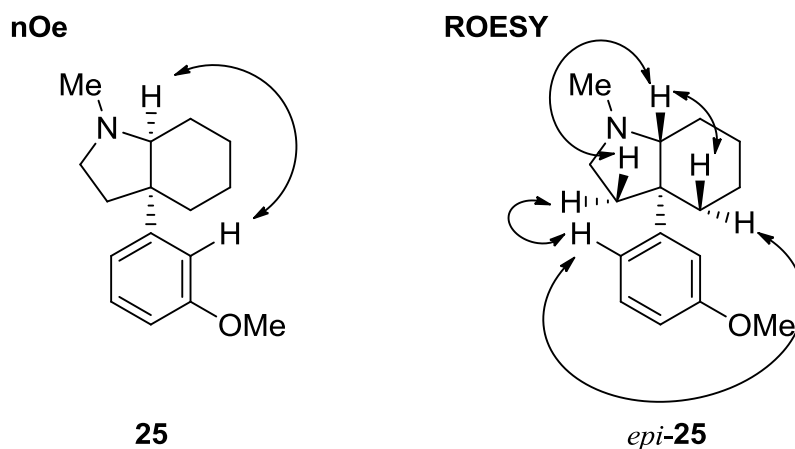
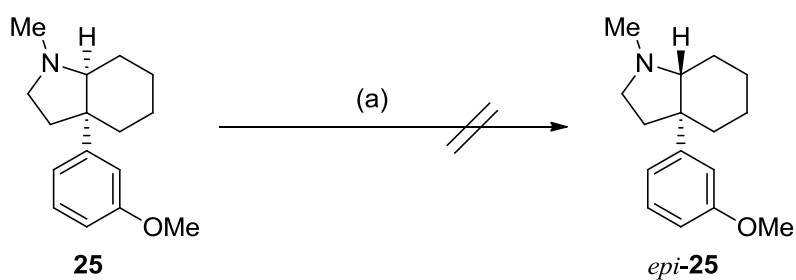


Figure 13. 化合物 **25**、*epi-25* の立体化学の決定

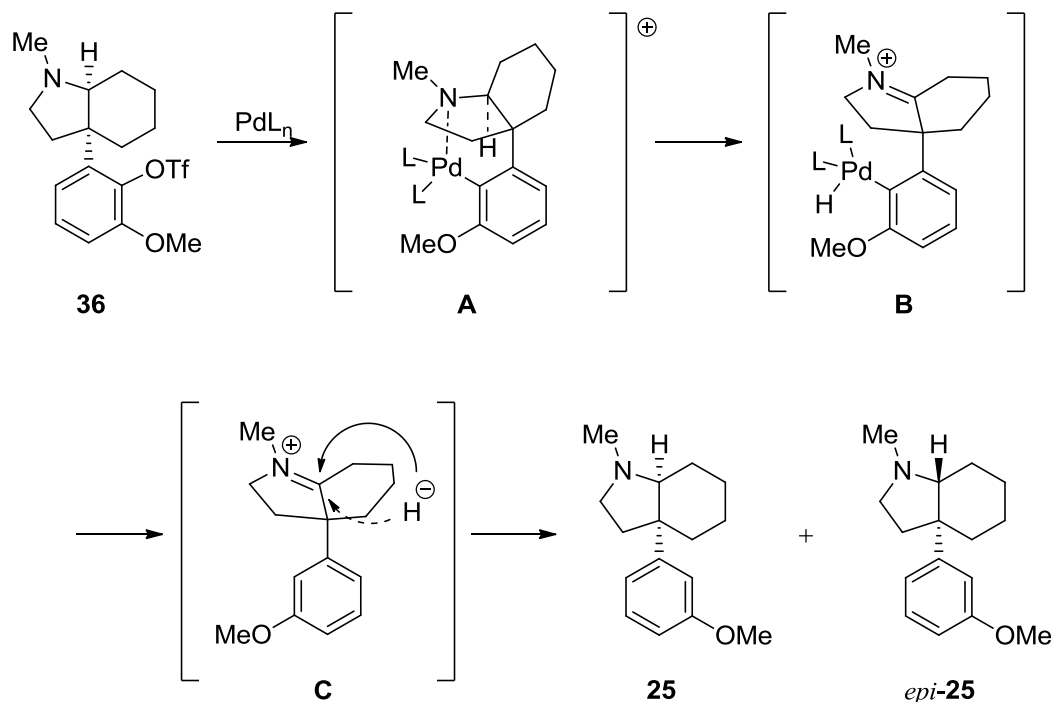
エピマー化による化合物 *epi-25* の生成の反応機構を考察するために、同一条件の脱酸素化反応条件下において生成物間に平衡が存在するか、すなわち化合物 **25** から化合物 *epi-25* への変換が起こるかを検討した (Scheme 21)。しかし、このような反応は進行せず、原料を回収するのみという結果が得られた。そのことから、本反応におけるエピマー化には、化合物 **36** と Pd (0) から形成される Pd (II) 錯体が関与していると考えられる。



Scheme 21. 化合物 **25** のエピマー化の検討

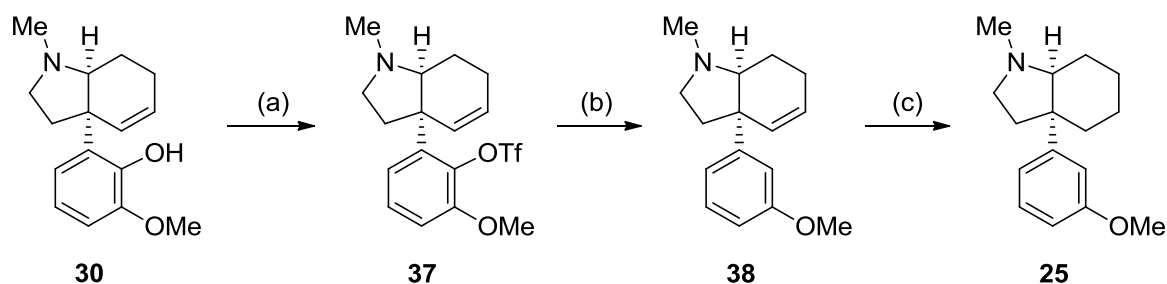
Reagents and conditions: (a) Pd(MeCN)₂Cl₂, dppp, HCO₂H, TEA, DME, 110 °C (sealed tube).

本反応におけるエピマー化の推定反応機構を以下に示す (Scheme 22)。まず、Pd (0) 錯体が酸化的付加した後 **A** のように塩基性窒素が分子内で配位し、 β -脱離によりイミニウムカチオン (**B**) を生成する。**B** から Pd (II) 錯体が還元的脱離することにより **C** となると推定した。最後に、生じたイミニウムカチオン **C** がギ酸により直接還元される、またはギ酸を水素源とした Pd 触媒で還元されることにより、中間体 **25** およびそのエピマー体 *epi-25* が得られたと考えている。なお、この際イミニウムカチオン **C** の α -面の方が立体的に空いているため、**25** の生成比の方が多くなったと考えられる。



Scheme 22. エピマー体生成の推定機構

Scheme 20 の方法とは別の方法として、化合物 **30** から化合物 **25** への変換について異なる経路も検討した (Scheme 23)。

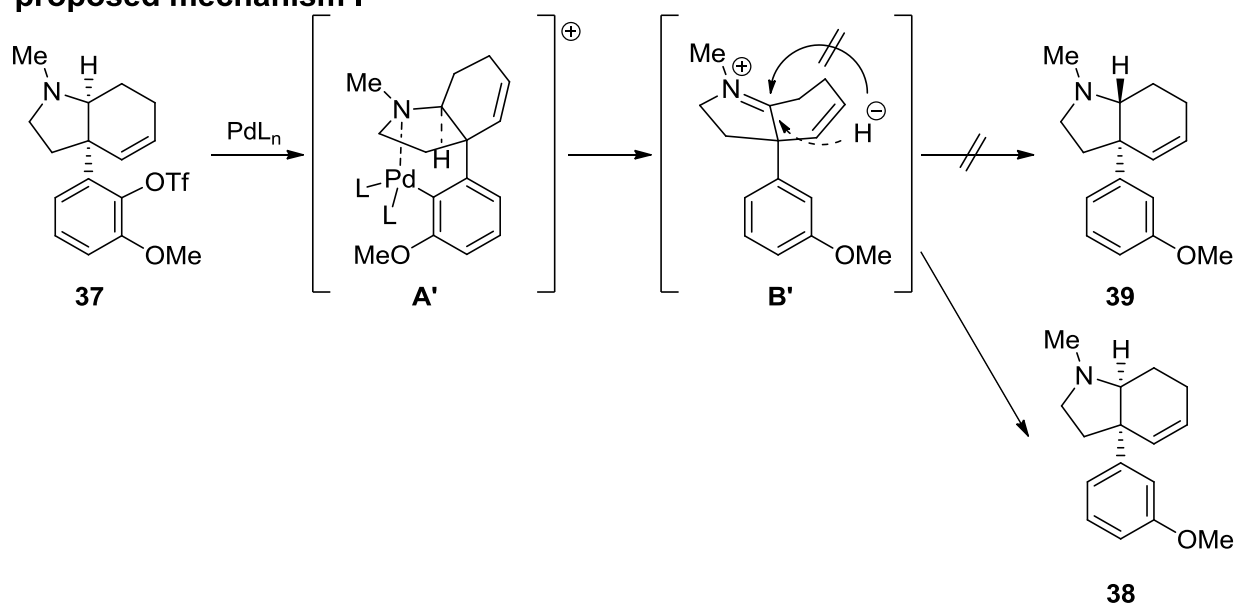


Scheme 23. 化合物 **30** から化合物 **25** への変換

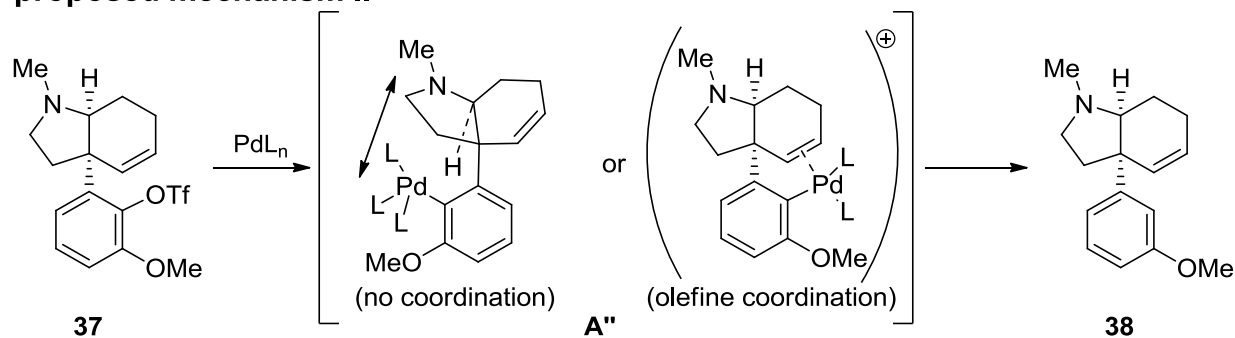
Reagents and conditions: (a) Tf_2NPh , NaH , DME, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt; (b) $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, dppp, HCO_2H , TEA, DME, $110\text{ }^\circ\text{C}$ (sealed tube), 81% (2 steps); (c) H_2 , Pd/C, AcOH, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 94%.

この経路ではオレフィン存在下、フェノール性ヒドロキシ基を Tf 化し、続く Pd 触媒による還元により除去したが、この場合においては、窒素の α 位のエピマー化は起こらず、単一異性体として化合物 **38** が得られた。この反応性の違いは次のように考えられる。すなわち、1つ目の可能性として Scheme 22 と同様に塩基性窒素の配位した **A'** を経由し、イミニウムカチオン **B'** が生成し、続く還元過程で、先とは異なりオクタヒドロインドール環の 6 員環内にオレフィンが存在することより、6 員環の自由度が制限され環自体が立体障害となり、 α -面からの選択的な還元反応が進行して化合物 **38** が生成したことが考えられる (Proposed mechanism I, Scheme 24)。2つ目の可能性として、Scheme 22 のときとは異なり、ヘキサヒドロインドール環を有しているため遷移状態における立体配座が異なることが予想される。すなわち、酸化的付加して生じる Pd (II) 錯体 **A''** を形成した際、Pd と塩基性窒素の距離が遠くなった、または、オレフィンとの配位が優先し、塩基性窒素と配位しにくくなったと考えられる (Proposed mechanism II, Scheme 24)。このようにして得られた化合物 **38** を常法により還元して、目的の化合物 **25** を導いた。以上のように化合物 **30** から化合物 **25** への選択的かつ高収率な変換方法を見出した。

proposed mechanism I

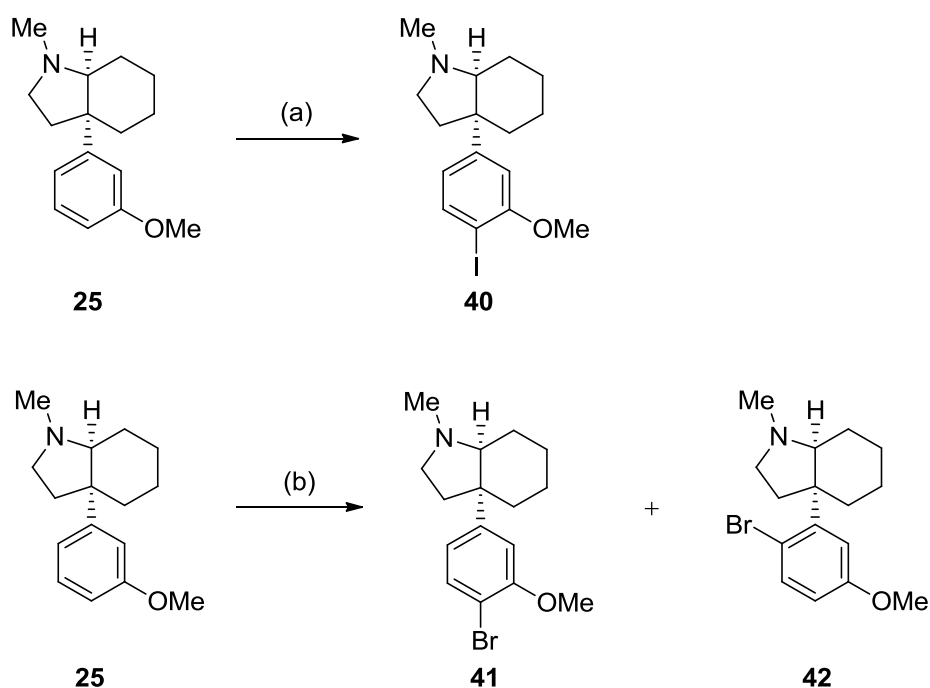


proposed mechanism II



Scheme 24. 化合物 **37** から化合物 **38** への変換の推定機構

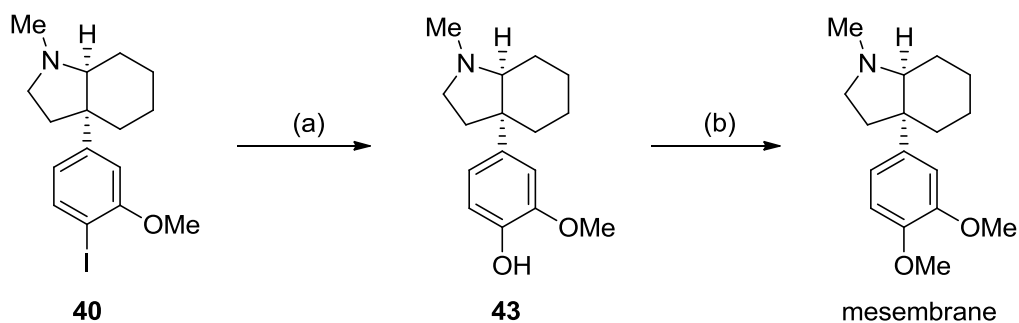
次に、得られた中間体 **25** のオルト位選択的ハロゲン化を検討した。後の反応における反応性を考慮し、ヨード基およびブロモ基の導入を検討することにした。トリフルオロ酢酸 (TFA) を溶媒に用いて反応を行ったところ、ヨウ素化ではオルト位選択的なヨウ素化が進行したが、臭素化ではパラ位選択的に反応が進行し、目的のオルト位臭素体は低収率となり、過剰臭素化体も得られた (Scheme 25)。また、ヨウ素化において、TFA をテトラヒドロフラン (THF) で希釈した溶媒を用いた場合には反応は進行しなかった。本位置選択性の理由としては、反応活性種であるハロゲンカチオンの立体的な大きさが影響していることが考えられる。すなわち、立体的に大きなヨウ素カチオンでは立体障害の小さいオルト位で反応し、立体的に小さな臭素カチオンでは立体障害の影響を受けにくいため、芳香環のメトキシ基による電子的要因でパラ選択的に反応したものと考えている。



Scheme 25. 化合物 **25** のハロゲン化

Reagents and conditions: (a) NIS, TFA, 0 °C to rt, 85 %; (b) NBS, TFA, 0 °C to rt, **41**: 16%, **42**: 56%.

次にヨウ素体 **40** のヨード基をメトキシ基へ変換することを検討した。金属ハロゲン交換反応を行った後ボレート化し、続く酸化によりヒドロキシ基体 **43** とした (Scheme 26)。最後にトリメチルシリルジアゾメタンによる *O*-メチル化を行うことでメセンプランへと変換を完了した。得られたメセンプランの各種スペクトルデータは文献値と良い一致を示すことを確認している³¹⁾。

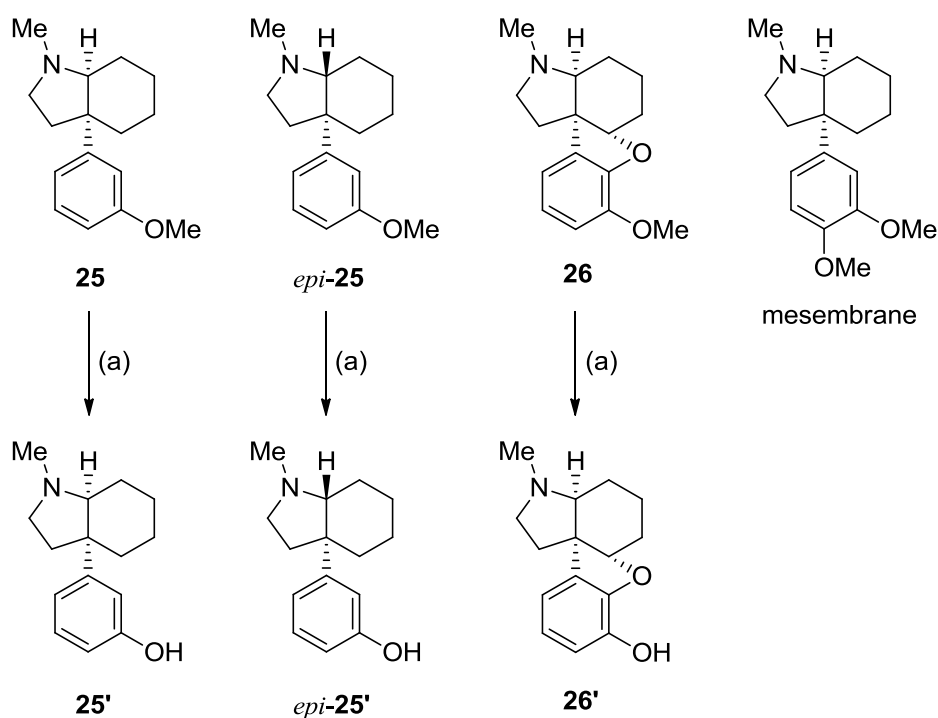


Scheme 26. 化合物 **40** からメセンプランへの変換

Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, THF, -78 °C, then B(*O**i*-Pr)₃, -78 °C to rt, NaBO₃·4H₂O, rt, 39% (47% recovery of **25**); (b) TMSCHN₂, MeOH, 0 °C to rt, 81%.

第四節 評価化合物への誘導

第二、三節にて行ったナルトレキソンからメセンプランへの変換の過程において、メセンプランとともに化合物 **25**、*epi-25* および **26** を得た。また、オピオイドリガンドにおいてはフェノール性ヒドロキシ基が重要なファーマコフォアの1つとして知られていることから、化合物 **25**、*epi-25* および **26** を脱メチル化し、対応するヒドロキシ基体である化合物 **25'**、*epi-25'* および **26'** へと変換した (Scheme 27)。なお、メセンプランについては、脱メチル化するとカテコール構造となり、化学的に不安定になることが予測されたため脱メチル化は行わなかった。

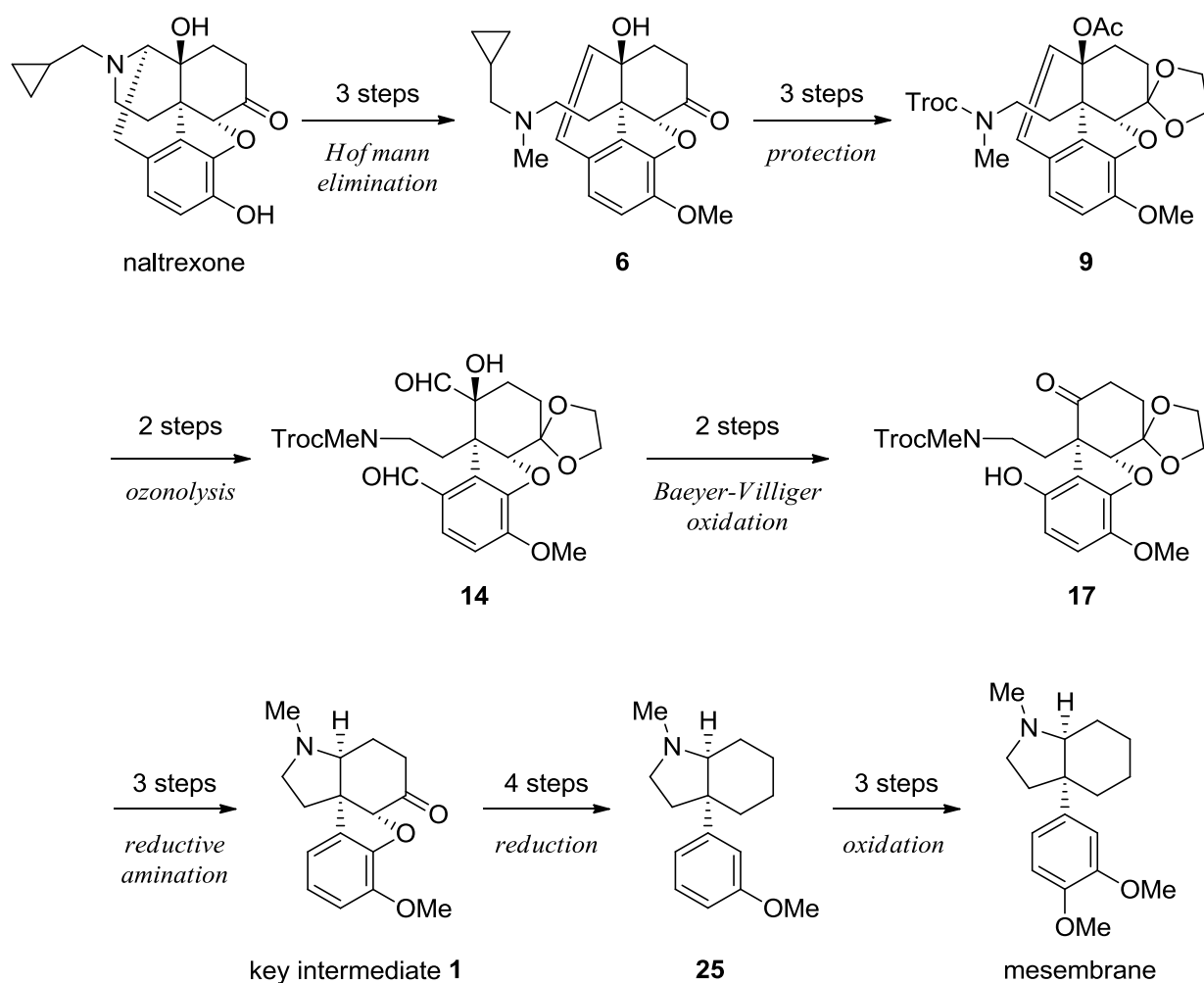


Scheme 27. 化合物 **25**、*epi-25* および **26** の脱メチル化

Reagents and conditions: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -10°C , **25'**: 62%, *epi-25'*: 87%, **26'**: 23%.

第五節 小括

本章では新規骨格を有するオピオイドリガンドを見出すことを目的として、ナルトレキソンから鍵中間体 **1** を経てメセンブランへの変換を達成した (Scheme 28)。また、鍵中間体 **1** からメセンブランに変換する過程において種々のメセンブランアナログを得た。ナルトレキソンより Hofmann 脱離を鍵反応として化合物 **6** を得た後、適宜保護を行い化合物 **9** とした。続いて、オゾン酸化、Baeyer-Villiger 酸化にて 2 炭素除去し化合物 **17** を得た後、還元的アミノ化により鍵中間体 **1** を得た。最後に還元、酸化の工程を経てメセンブランへの変換を完了した。



Scheme 28. ナルトレキソンからメセンブランへの変換のまとめ

鍵中間体 **1** からメセブランへ変換する過程において、オピオイド受容体結合試験にて評価するための化合物 7 種を得た (Figure 14)。

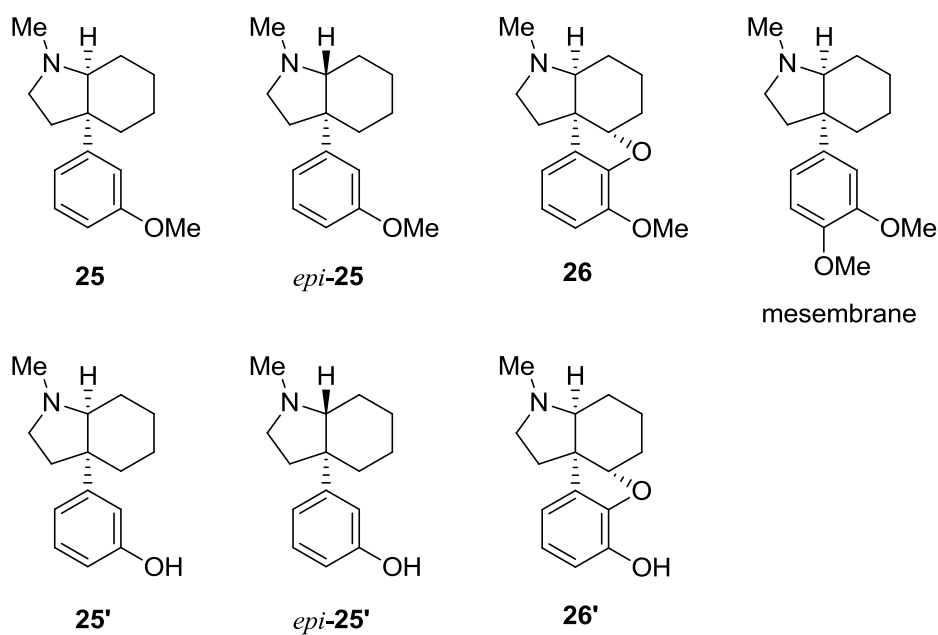
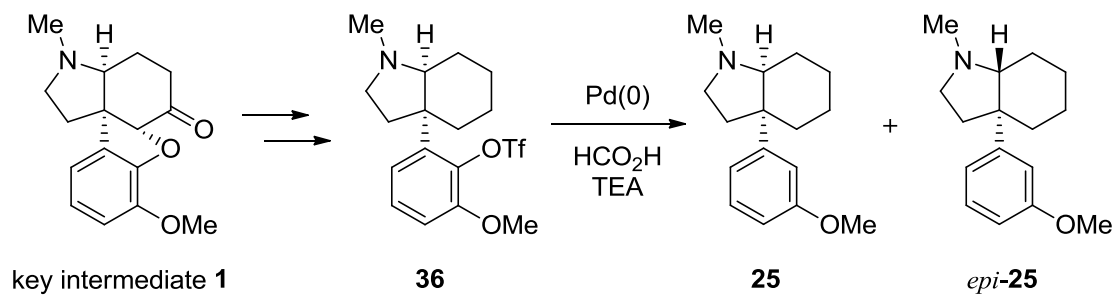


Figure 14. オピオイド受容体結合試験のための評価化合物群

また、鍵中間体 **1** から化合物 **25** への変換において、窒素の α 位が異性化する特異な反応を見出した (Scheme 29)。



Scheme 29. 化合物 *epi-25* の生成

第二章

メセンブランアナログの評価および
構造活性相関研究

第一節 序論

第一章においてメセンプランおよびメセンプランアナログとして化合物 **25**、*epi-25*、**26**、**25'**、*epi-25'*および **26'**を得た。これら化合物についてオピオイド受容体結合試験を行うことにより、メセンプランおよびそのアナログのオピオイドリガンドとしてのポテンシャルを評価することにした。本化合物群からオピオイド受容体に結合する化合物を見出せることができれば、モルヒナン骨格とは化学構造の大きく異なるケモタイプを持つオピオイドリガンド創出の一助となると期待できる。

第二節 評価化合物のオピオイド受容体に対する結合親和性

評価用化合物 **25**、**25'**、*epi-25*、*epi-25'*、**26**、**26'** およびメセンブランのオピオイド受容体に対する結合試験を行った (Figure 15, Table 3)。

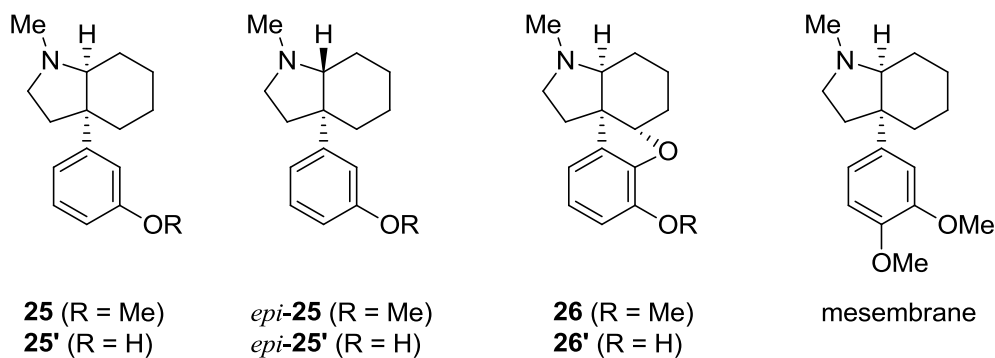


Figure 15. 評価用化合物

Table 3. オピオイド受容体結合試験^a

compound	R	K_i (nM)		
		MOR ^b	DOR ^c	KOR ^d
25	Me	5533	19130	4775
25'	H	90	1149	163
<i>epi-25</i>	Me	10650	42380	48940
<i>epi-25'</i>	H	495	6627	585
26	Me	ND ^e	ND ^e	ND ^e
26'	H	2151	2363	770
mesembrane		9102	16230	5800

^a Binding assays were carried out in duplicate using human MOR, DOR, or KOR recombinant cell (CHO) membranes. ^b [³H] DAMGO was used. ^c [³H] DPDPE was used. ^d [³H] U-69,593 was used. ^e Not determined.

フェノール性ヒドロキシ基を有する化合物 **25'**、*epi-25'* および **26'** は、オピオイド受容体に $K_i = 1 \mu\text{M}$ 以下の十分な結合親和性を示した。この3つの化合物の親和性は化合物 **25'** が最も高く、次に化合物 *epi-25'*、**26'** という順で低くなった。また、オピオイド受容体の各タイプに対する結合親和性の強さの順番は、化合物 **25'** と *epi-25'* は同様の傾向を示した (MOR > KOR > DOR)。最も強くオピオイド受容体に結合した化合物 **25'** は、三つのオピオイド受容体タイプの中で MOR に最も強い結合親和性 ($K_i = 90 \text{ nM}$) を示した。メトキシ基を有する化合物 **25**、*epi-25* および **26** は対応する脱メチル化合物 **25'**、*epi-25'* および **26'** と比較し、結合親和性が大きく低下し、モルヒナン誘導体と同様の傾向を示した。オピオイドリガンドとしてのモルヒナン誘導体は、フェノール性ヒドロキシ基は重要なファーマコフォアであることが知られており、実際にモルヒネとコデインもメチル基の有無で親和性に大きな差が認められる³²⁾ (Figure 16)。このことより、メセンブランアナログはモルヒナン誘導体と同様の結合様式をとっていると推察される。また、メセンブランにおいても同様の結合様式をとっており、メチル基が存在することで親和性が低下したと考えられる。

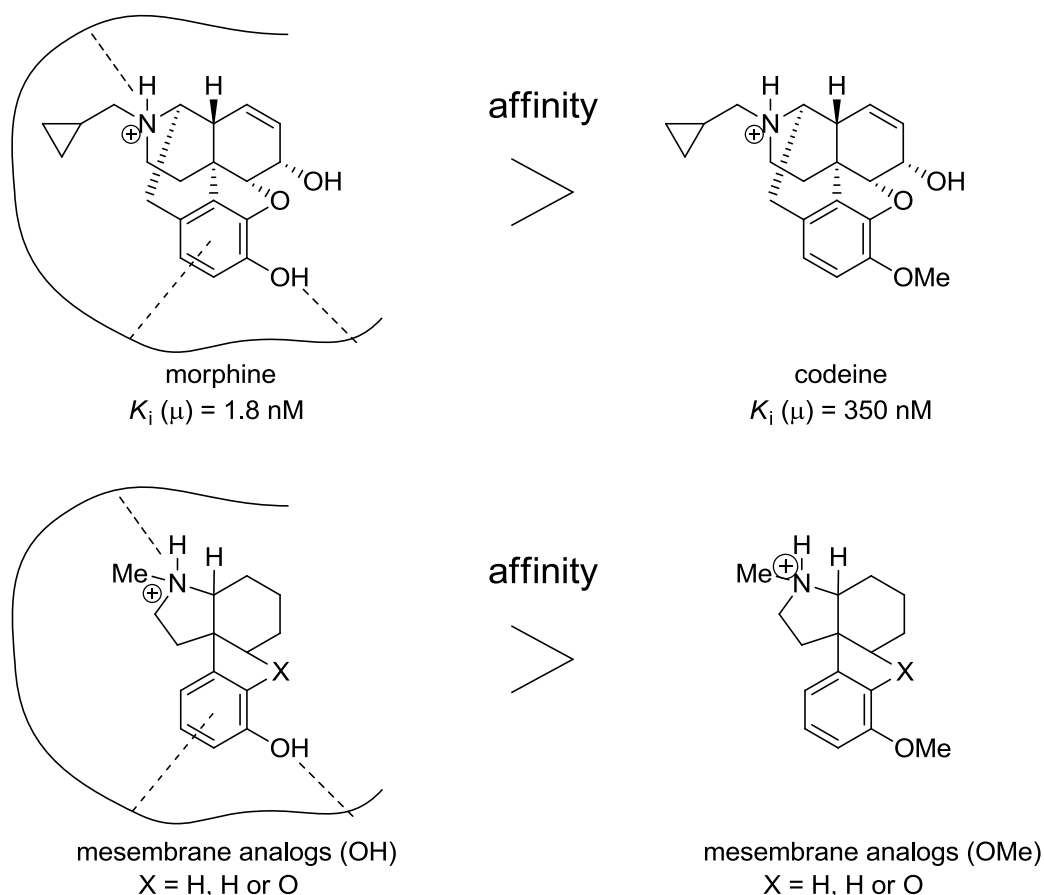


Figure 16. オピオイド受容体結合試験

オピオイド受容体結合試験の結果から、メセンブランアナログ **25'** は本研究の目的である新規化学構造の母骨格を有するオピオイドリガンドとなり得ると考えられる。メセンブランアナログ **25'** の結合親和性 ($K_i (\mu) = 90 \text{ nM}$) は、当初着目した Zembrin® と単純な比較はできないものの、Zembrin® の $IC_{50} (\mu) \approx 780 \mu\text{M}$ と比べ明らかに高い親和性であると考えられるが、代表的なオピオイドであるモルヒネの ($K_i (\mu) = 1.8 \text{ nM}$) と比較すると親和性は低いと言える。しかしながら、今回試みた受容体結合試験は MOR、DOR および KOR 発現細胞を用いて行ったものであり、オピオイド受容体ダイマーに対して評価したものではない。また、バイアストアゴニズムやスプライスバリエーションについても未評価であり、今後これらを対象とした評価を実施することにより、これらの現象を研究するための有用なツールとなることを期待する。

第三節 立体配座解析による構造活性相関研究

第二節の受容体結合試験において見出された、十分な結合親和性を有する化合物 **25'**、*epi-25'* および **26'** の結合親和性の差について考察するため、Conformational Analyzer with Molecular Dynamics And Sampling (CAMDAS) 2.1 program³³⁾ を用いて、プロトン化された化合物の立体配座解析を行った (Figure 17)。各化合物のプロトン化された塩基性窒素に由来する立体異性体を考慮し、化合物の最安定配座を計算した後、最安定配座から 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 7.5, 10.0 kcal/mol 以内にある配座数を *R* 体、*S* 体のそれぞれについて示した (Table 4)。

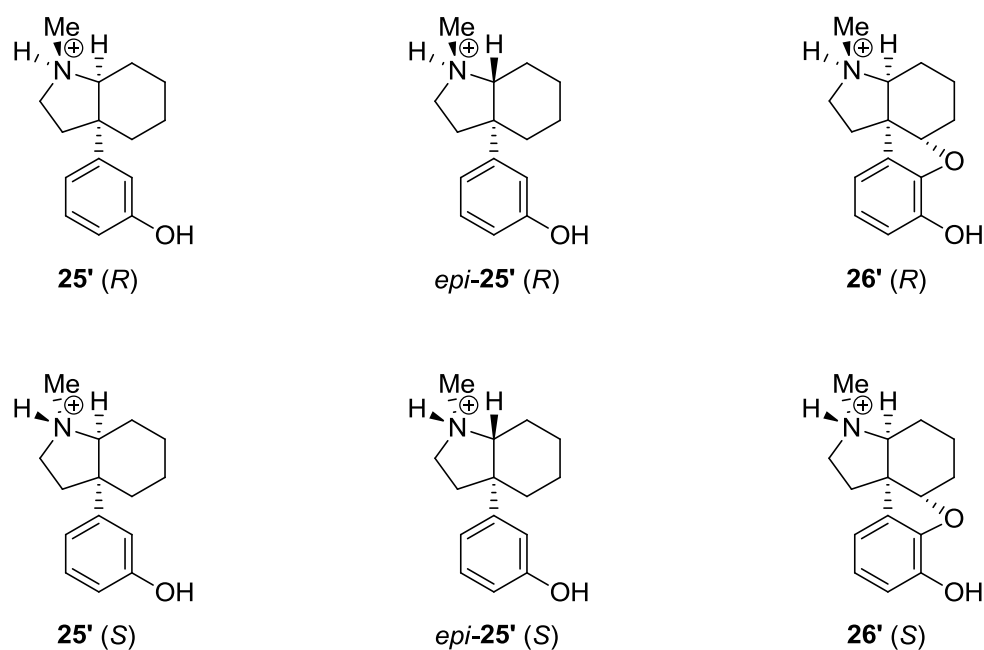


Figure 17. オピオイド受容体結合試験

Table 4. 最安定配座のポテンシャルエネルギーと最安定配座から各熱量に対しての配座数

	最安定配座異性体						
	(kcal/mol)	< 2.5	< 3.0	< 4.0	< 5.0	< 7.5	< 10.0
25' (R)	55.59	0	0	0	4	6	25
25' (S)	50.75	8	9	12	15	47	92
<i>epi-25' (R)</i>	59.66	2	2	3	8	14	25
<i>epi-25' (S)</i>	65.65	0	0	0	0	2	5
26' (R)	61.53	0	1	1	1	6	18
26' (S)	58.55	3	4	7	12	26	36

最安定配座から 10 kcal/mol 以内の配座群について、フェノール環の向きを固定して化合物ごとに示す (Figure 18)。

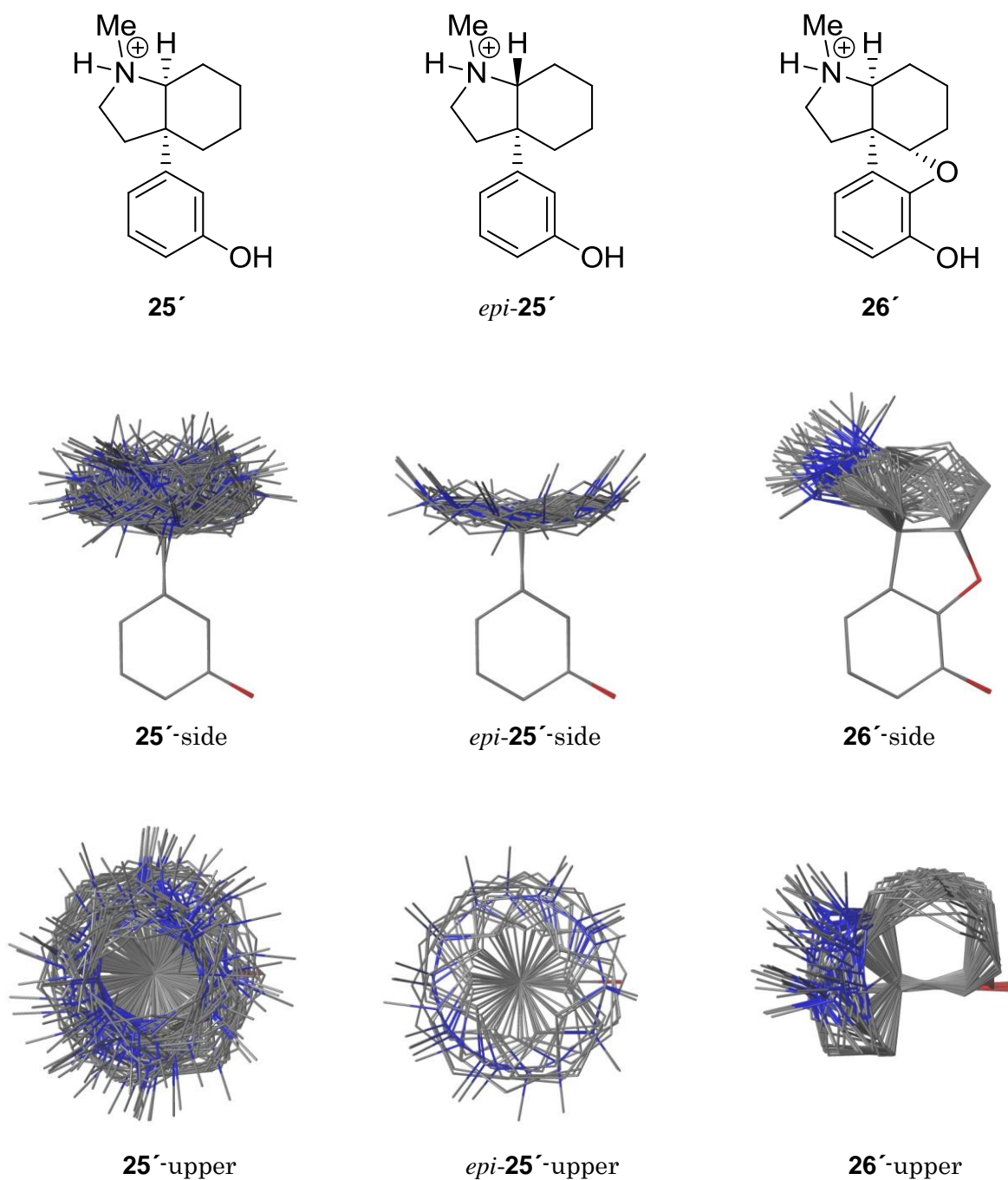


Figure 18. プロトン化された化合物 **25'**、*epi-25'*、**26'**の立体配座解析の結果。二段目が側面図。三段目が上方図。最安定配座から 10 kcal/mol 以内の配座群。フェノールのヒドロキシ基が右側を向くように示した。尚、簡単のため各立体配座はプロトンを省略して記載した。

まず、3つの化合物のうち最も親和性の低かった化合物 **26'** について、配座解析の上方図を用いて理由を考察する。比較のため不可逆的 MOR アンタゴニストである β -FNA の立体配座も示した^{5a)} (Figure 19)。 β -FNA を比較対象として選択した理由は、モルヒナン骨格を有しており、 β -FNA-MOR 複合体の X 線構造解析も行われているためである。また、 β -FNA および化合物 **25'**、*epi*-**25'**、**26'** の重ね合わせ図を示す (Figure 20)。

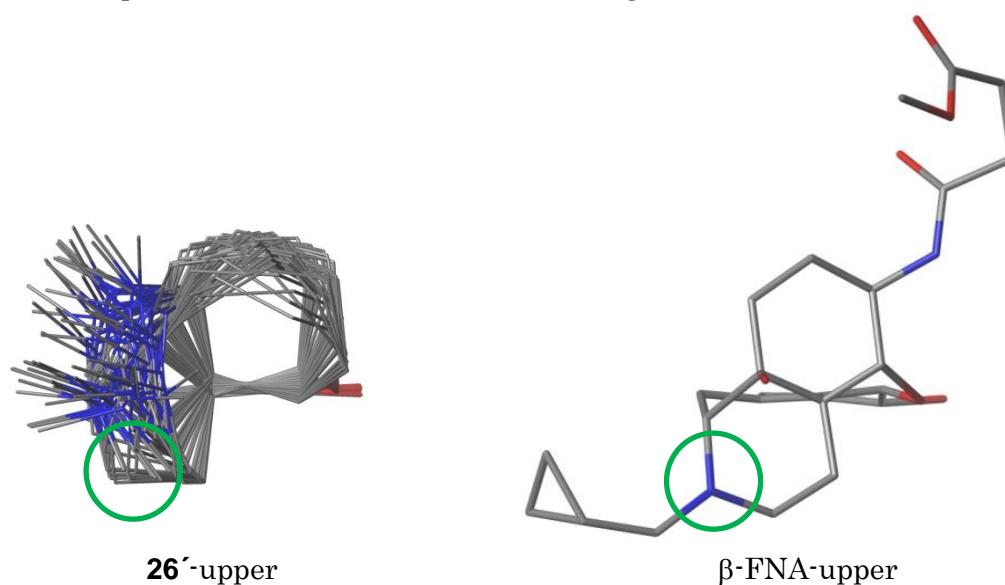


Figure 19. 化合物 **26'** と β -FNA の上方図の比較

β -FNA については β -FNA-MOR 複合体の X 線構造解析の座標より構築^{5a)}。緑線による円は β -FNA の窒素に近い空間について示した。尚、簡単のため各立体配座はプロトンを省略して記載した。

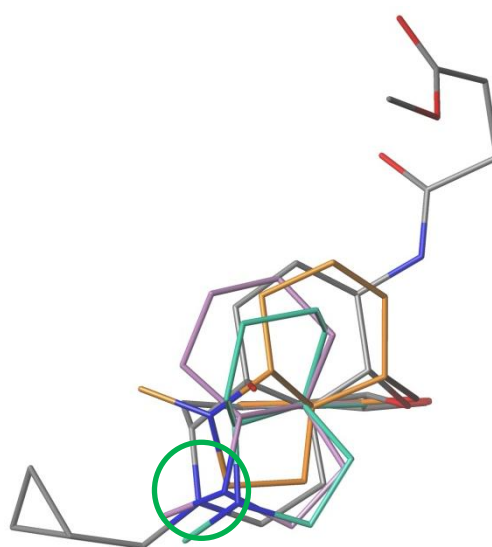


Figure 20. β -FNA および化合物 **25'**、*epi*-**25'**、**26'** の重ね合わせ図。

(**25'**: 薄青色、*epi*-**25'**: 薄紫色、**26'**: 橙色) 尚、簡単のため各立体配座はプロトンを省略して記載した。

β -FNA のフェノールに対する塩基性窒素の相対位置を緑円で示した。Figure 19 より、化合物 **26'** は β -FNA の塩基性窒素に対応する緑円内に塩基性窒素が含まれないことがわかる。さらに Figure 20 の重ね合わせ図においても、化合物 **25'**、*epi-25'* と比較しても塩基性窒素の位置が大きく異なることがわかる。これは、メセンブラン骨格においてエーテル架橋が存在することで、化合物 **26'** の塩基性窒素が適さない位置に固定されたため親和性が低かったと考えられる。

次に、化合物 **25'** と *epi-25'* の親和性の差についても同様に、配座解析の上方図を用いて考察する(Figure 21)。

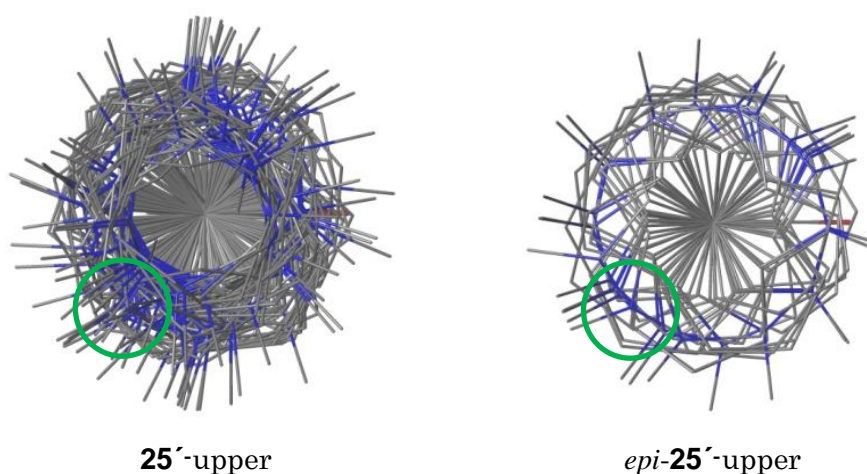


Figure 21. 化合物 **25'** と *epi-25'* の上方図の比較
尚、簡単のため各立体配座はプロトンを省略して記載した。

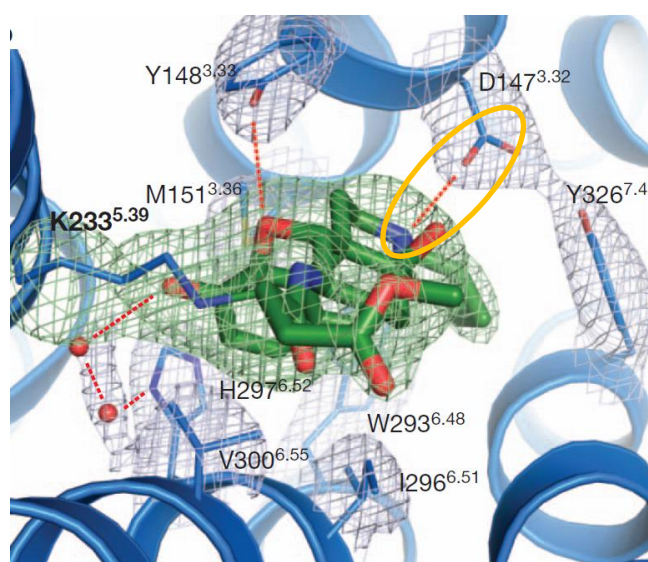


Figure 22. β -FNA と MOR の共結晶における結合ポケットを細胞膜外から見た図^{5a)}
橙円は β -FNA の塩基性窒素と MOR の D147^{3.32} の相互作用を示した。

配座解析図において、化合物 **25'** と *epi-25'* は総配座異性体数が違い、緑円内に塩基性窒素が存在する配座異性体数は異なるが塩基性窒素が緑円内に存在する配座異性体数の割合は大差がなく、親和性の差は説明できない。しかし、 β -FNA-MOR 複合体の X 線構造解析より、塩基性窒素はアキシアル方向でアスパラギン酸 (D147^{3,32}) と相互作用していることが明らかになっている^{5a)} (Figure 22)。すなわち、MOR と結合する際、プロトン化された窒素の立体配置は β -FNA においては *R* 配置、メセンブランアナログにおいては *S* 配置である必要があると考えられる (Figure 23)。

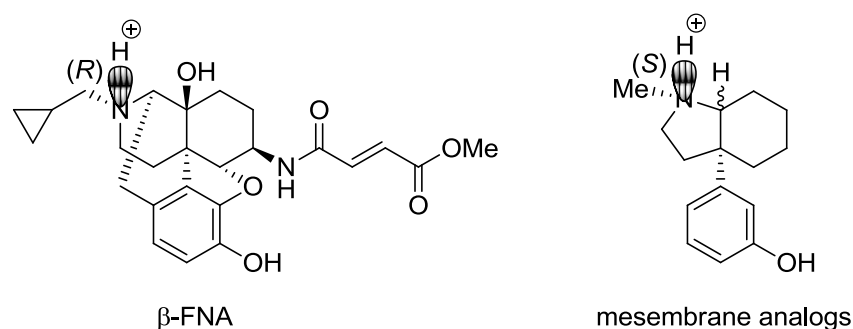


Figure 23. β -FNA とメセンブランアナログの塩

この知見に基づき化合物 **25'** および *epi-25'* のプロトン化された窒素の立体配置 (*R* または *S* 配置) ごとに分けて解析した (Figure 24)。結合に重要と考えられる *S* 配置に着目すると塩基性窒素が緑円内に位置する配座異性体数は **25'** の方が遥かに多い事がわかる。さらに、化合物 **25'** および *epi-25'* の最安定配座は各々 *S* および *R* 配置である (Table 4)。*R* および *S* 配置の総配座異性体数に対する *S* 配置の配座異性体数の割合を求めると、最安定配座よりもポテンシャルエネルギーが 5 kcal/mol 高い状態の立体配座では化合物 **25'** は 79% であるのに対し、化合物 *epi-25'* は 0% である (Table 5)。また、ポテンシャルエネルギーが 10 kcal/mol 高い状態の立体配座を考慮しても化合物 **25'** は 79% であるのに対し、化合物 *epi-25'* は 17% に過ぎない。このように、エネルギーの高い立体配座、つまり不安定な立体配座を考慮した場合においても化合物 **25'** は化合物 *epi-25'* よりも遥かに *S* 体の配座をとりやすいと言える。化合物 *epi-25'* はトランス縮環型オクタヒドロインドール構造であるためオピオイド受容体との結合に適した *S* 配置を構造的にとりづらく、緑円内に収まる塩基性窒素をもつ *S* 配置の配座異性体数が少ないことで化合物 **25'** よりも親和性が低かったと推察される。

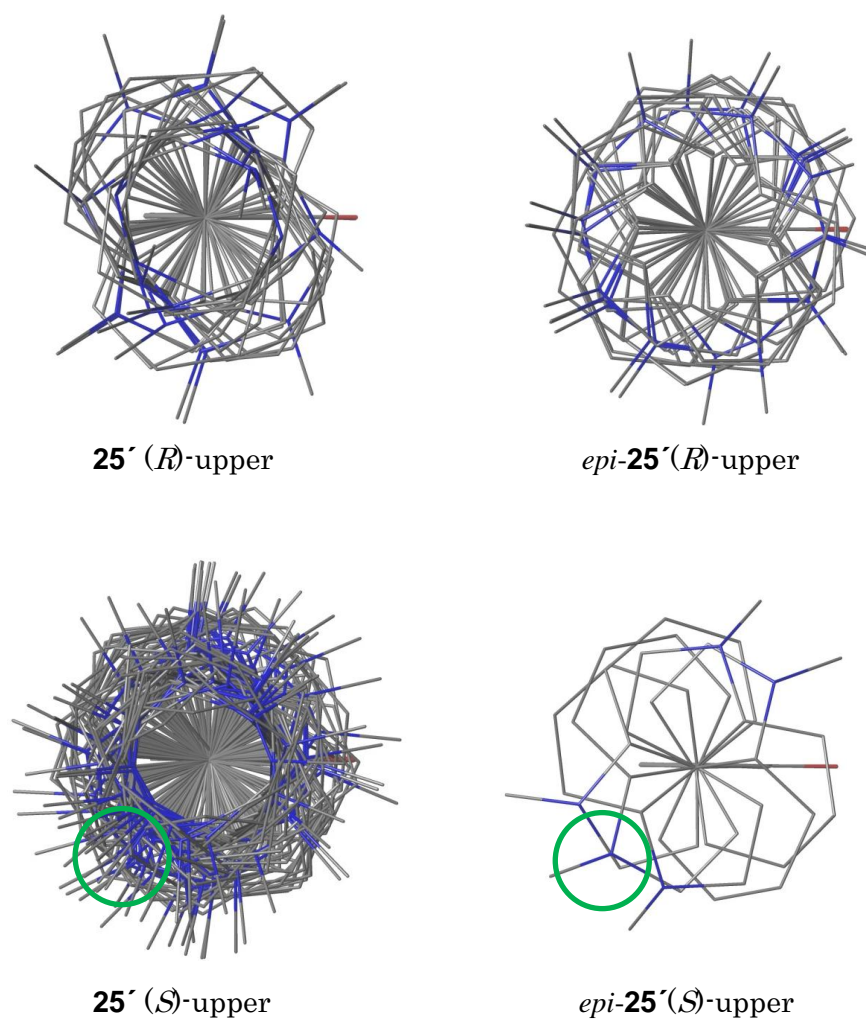


Figure 24. 化合物 **25'**と *epi*-**25'**の(*R*)および(*S*)の上方図の比較
 尚、簡単のため各立体配座はプロトンを省略して記載した。

Table 5. 最安定配座異性体と熱量に対するの *S*体の比率

	最安定配座異性体 (kcal/mol)	<i>S</i> 体の比率 [%]					
		< 2.5	< 3.0	< 4.0	< 5.0	< 7.5	< 10.0
25' (<i>S</i> /(<i>R</i> + <i>S</i>))	50.75 (<i>S</i>)	100	100	100	79	89	79
<i>epi</i> - 25' (<i>S</i> /(<i>R</i> + <i>S</i>))	59.66 (<i>R</i>)	0	0	0	0	13	17

第四節 小括

本章では、第一章で得られた評価化合物についてオピオイド受容体結合試験を行った。その結果、メセンブランアナログにおいてもヒドロキシ基が重要であることがわかり、メセンブランアナログはモルヒナン骨格と同様の結合様式をとっていることが示唆された。また、メセンブランよりも遥かに高い親和性を有する化合物 **25'** が得られた。この化合物 **25'** は一般的なオピオイドであるモルヒナンとは異なる新規な化学構造を有し、新規オピオイドリガンド創出のための母骨格となり得ることが期待される。また、化合物 **25'**、*epi*-**25'**、**26'** の配座解析を行い、構造活性相関について考察し、親和性の違いを説明した。

第三章

メセンブランアナログの合成研究

第一節 序論

第二章にて、オピオイドリガンドとして新規母骨格を有するメセンブランアナログ **25'**を見出した。しかし、より親和性が高い、新規母骨格を有するオピオイドリガンドはより幅広い化合物展開に繋がると考えられることから、化合物 **25'**を基に化合物の設計、合成を行うこととした。そのために、まず、化合物 **25'**の構造的課題について考察する。親和性向上のための着眼点としては2つ考えられる。1つ目は、オクタヒドロインドール環と芳香環をつなぐ結合の回転である。Figure 21における化合物 **25'**の上方図から、この結合回転の自由度が高く緑円内の塩基性窒素の存在確率が減少していることがわかる。もう1つは化合物 **25'**が5-6員環縮環構造であるため、立体配座の自由度が大きいことである (Figure 25)。この自由度により芳香環と塩基性窒素の距離が短くなる配座異性体 (Figure 25-(D))をとることができると考えられる。Figure 21における化合物 **25'**の上方図でも回転軸側にも塩基性窒素が存在し、緑円内の塩基性窒素の存在確率が減少していることがわかる。

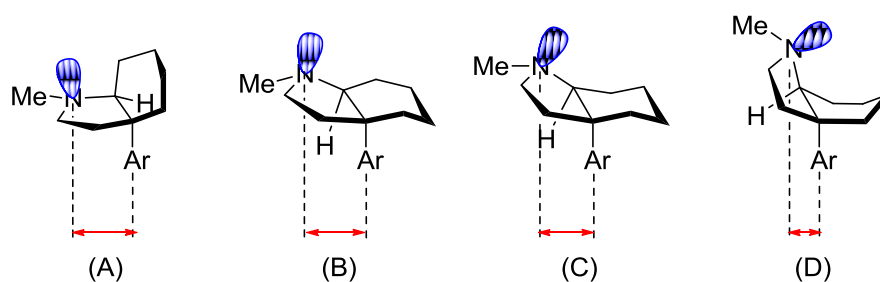


Figure 25. オクタヒドロインドールの考えられる立体配座

このような考察に基づき、次のような化合物の設計を行った。すなわち、芳香環の回転を抑え、塩基性窒素の位置を適切なところに留めるために、メチレン架橋を有する化合物 **44**を設計した (Figure 26, strategy I)。また、立体配座の自由度の減少を図るために、比較的剛直な5-5員環縮環構造を有する化合物 **46**も設計した (Figure 26, strategy II)。また、両要素を取り入れた化合物 **45**も合成の標的とした。芳香環の固定においては、化合物 **26'**のエーテル架橋のように望ましくない固定は親和性の大きな低下を招いたことに配慮し、化合物 **44**、**45**の設計におけるメチレン架橋はモルヒナン骨格を参考にした (Figure 27)。すなわち、Figure 27に示したようにモルヒナン骨格におけるメチレン架橋は残したままでピペリジン環をピロリジン環へと置き換え、ここに5員環または6員環を縮環することで化合物 **44**、**45**を設計した。

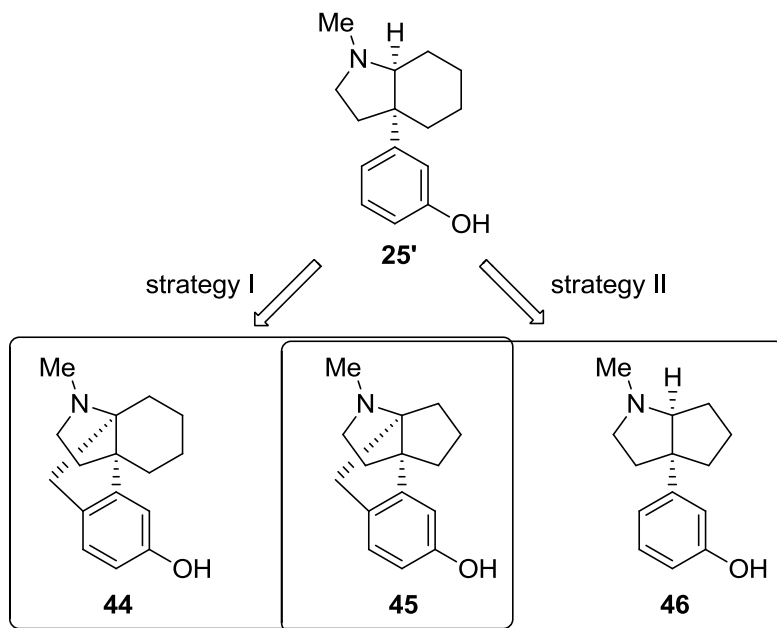


Figure 26. 化合物の設計

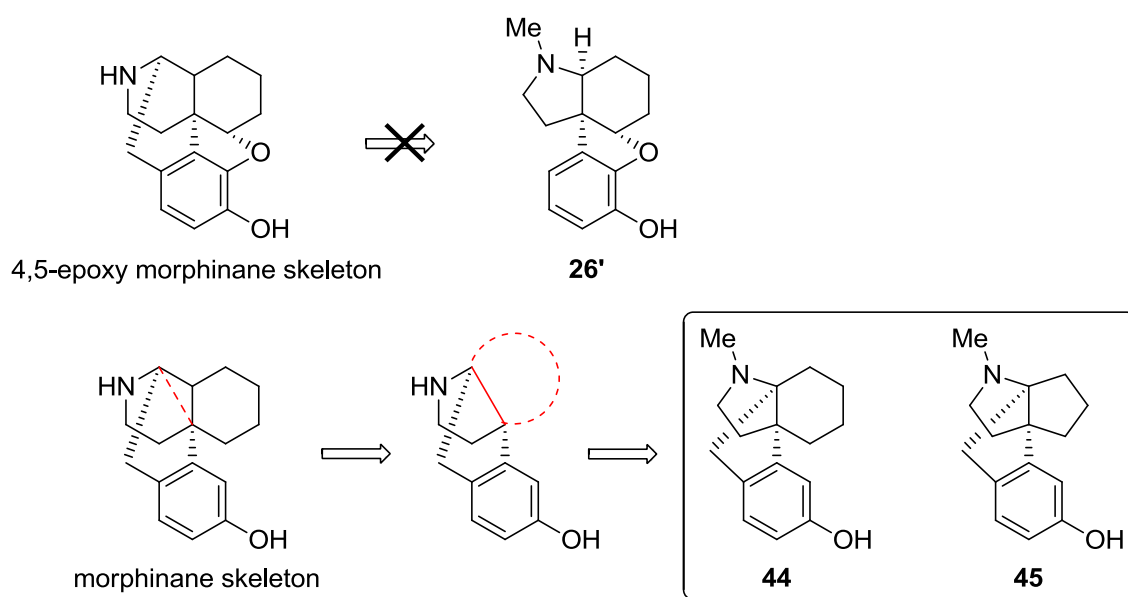
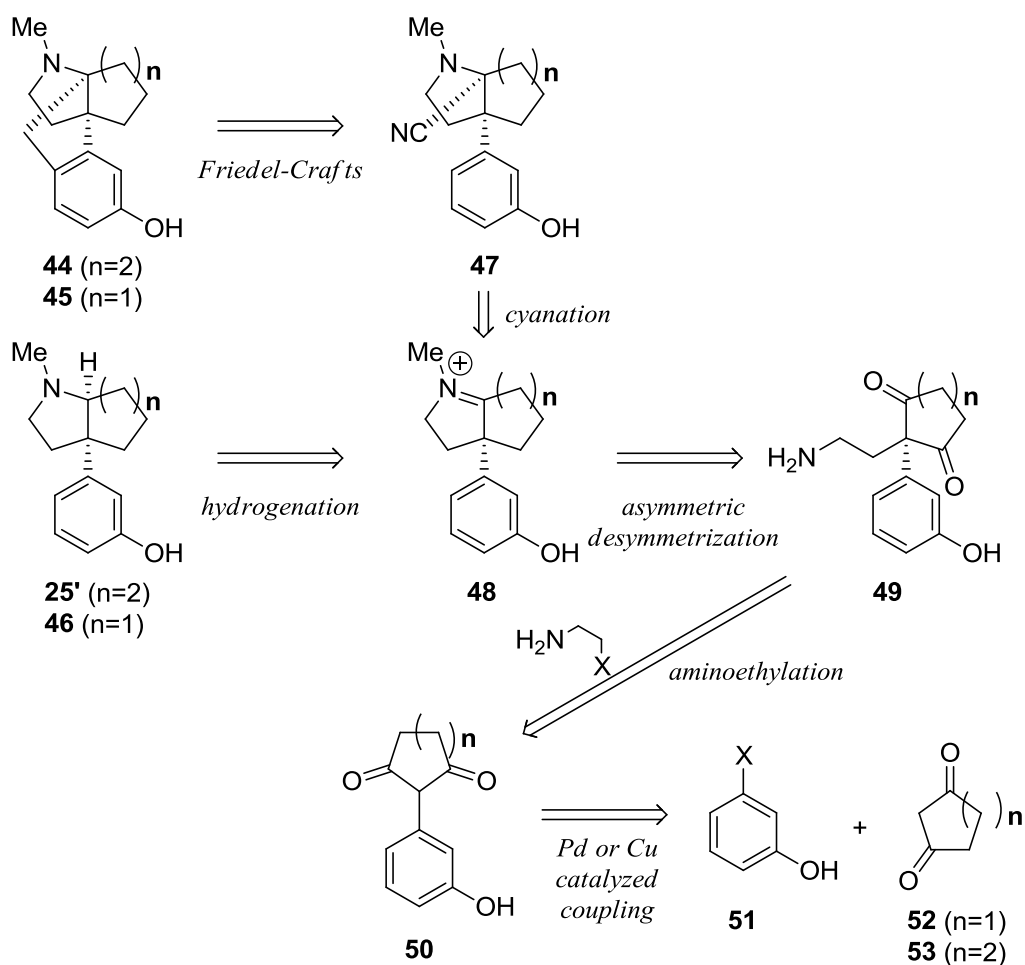


Figure 27. モルヒナン骨格を参考にしたメチレン架橋

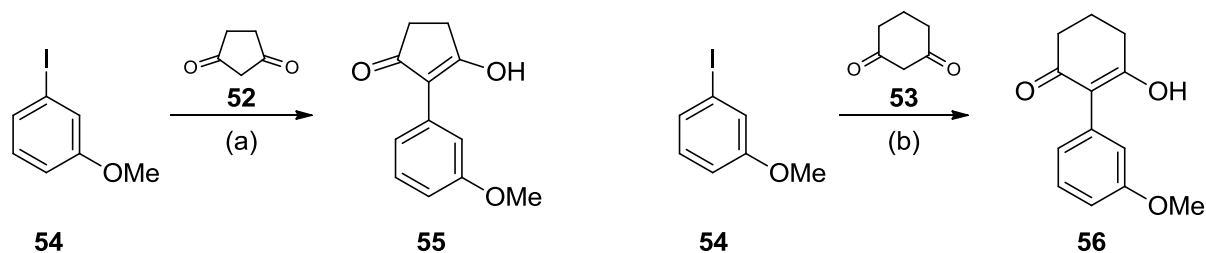
第二節 1,3-ジオキソシクロアルカンを原料とした設計化合物の合成研究

本章第一節にて設計した化合物 **44**、**45**、**46** の合成法について、1) 効率性の観点から、共通中間体を経て合成する、2) 3-アリールピロリジンを構造中に有する天然物の合成や医薬開発における化合物ライブラリーの構築などへの応用性を考慮し、 $n = 1, 2$ いずれの化合物でも合成できる、3) 今後の更なる創薬展開を見据え、シクロアルカン部分への他の官能基の導入を可能とするため、足掛かりとなる官能基を有する中間体を経ることを念頭に逆合成解析を行った (Scheme 30)。すなわち、化合物 **44**、**45** は中間体 **47** より Friedel-Crafts 反応により導くことができ、化合物 **46** および化合物 **47** は共通の中間体 **49** より調製可能と思われるイミニウム塩 **48** に対し、還元またはシアノ化により立体選択的に構築できると考えた。イミニウム塩 **48** は化合物 **49** の非対称化により不斉合成も可能と考えている。化合物 **49** は化合物 **50** のアミノエチル化により導くこととした。化合物 **50** はハロゲン化アリール **51** と 1,3-ジオキソシクロアルカン **52** または **53** の Pd もしくは Cu を触媒とするカップリング反応により導くこととした。



Scheme 30. 化合物 **44**、**45**、**46** の逆合成解析

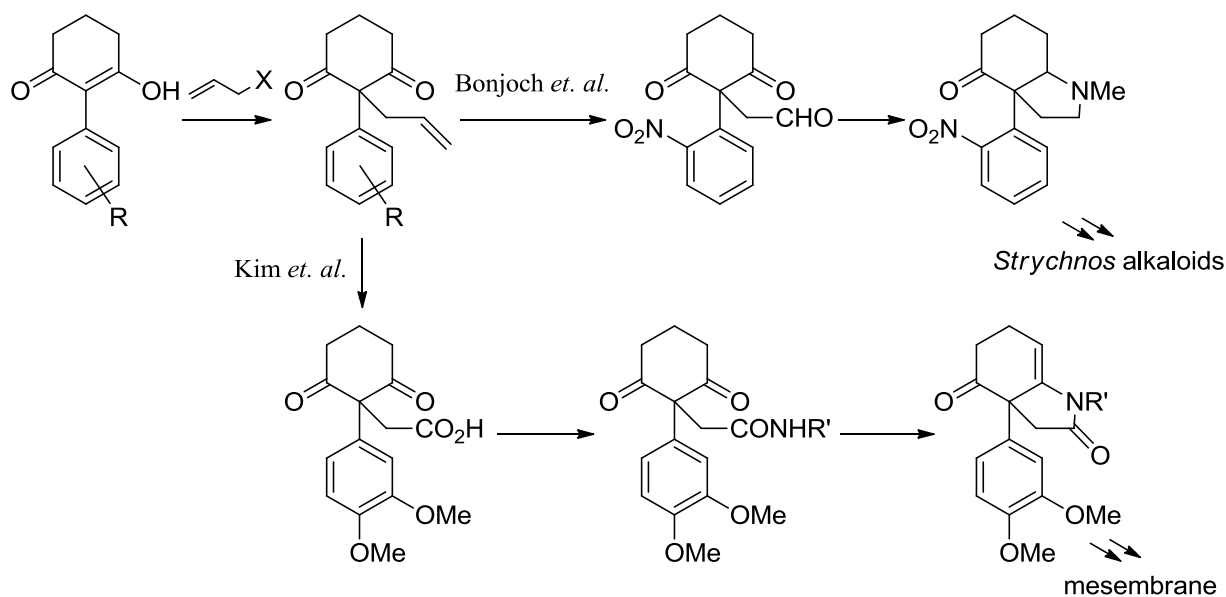
計画に従い、Cu 触媒を用いたカップリング反応の条件³⁴⁾により、2-アリーール-1,3-ジオキソシクロアルカン **55**、**56** の合成を行った (Scheme 31)。



Scheme 31. 2-アリーール-1,3-ジオキソシクロアルカンの合成

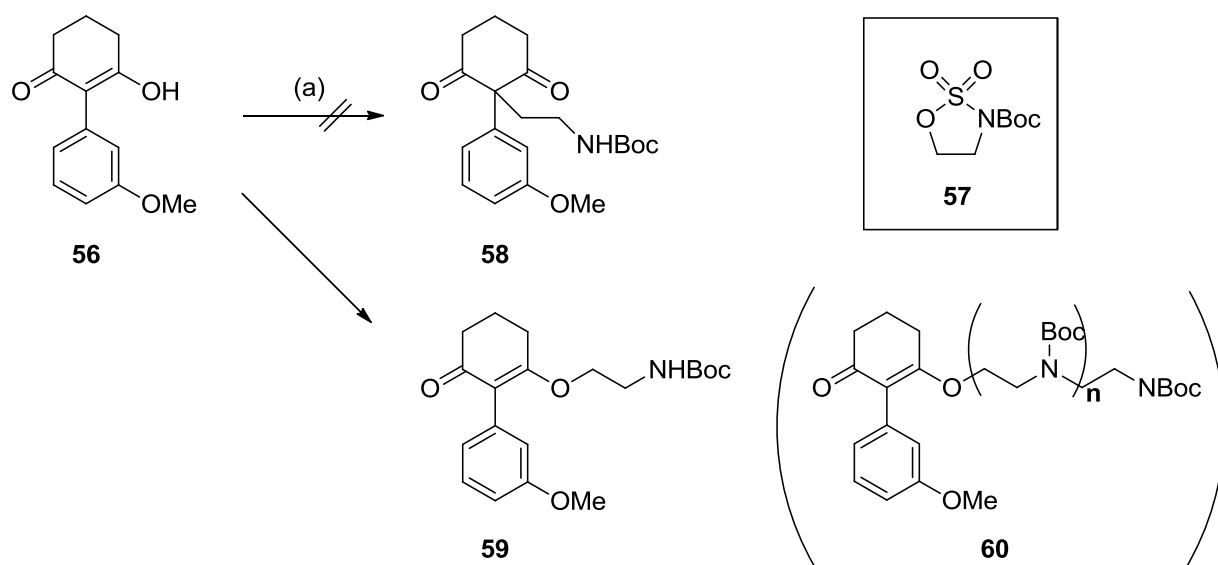
Reagents and conditions: (a) CuI, proline, K₂CO₃, DMSO, 90 °C, 20%; (b) CuI, proline, K₂CO₃, DMSO, 90 °C, 64%.

続いて、アミノエチル化を検討することとした。Scheme 30 の逆合成は Bonjoch らの *Strychnos* alkaloid の全合成³⁵⁾や Kim らのメセンブランの形式全合成³⁶⁾と類似のアプローチではあるが、彼らの全合成ではアミノエチル単位を導入するためにアリル化を足掛かりに 3 工程要している (Scheme 32)。また、Bonjoch らの方法では連続的な還元的アミノ化反応によりピロリジン環を効率的に構築しているが、化合物 **44**、**45** を得るためのメチレン架橋を導入することが困難と考えられる。エナミン型のラクタム環を経る Kim らの方法では、ラクタム環形成時にシアノ基導入によるメチレン架橋の構築は可能と考えられるが、後のアミドの還元反応のために官能基許容性が低下する。このことから、より直接的なアミノエチル化を検討することとした。



Scheme 32. 2-アリーール-1,3-ジオキソシクロアルカンに対するアミノエチル単位の導入に関する報告例

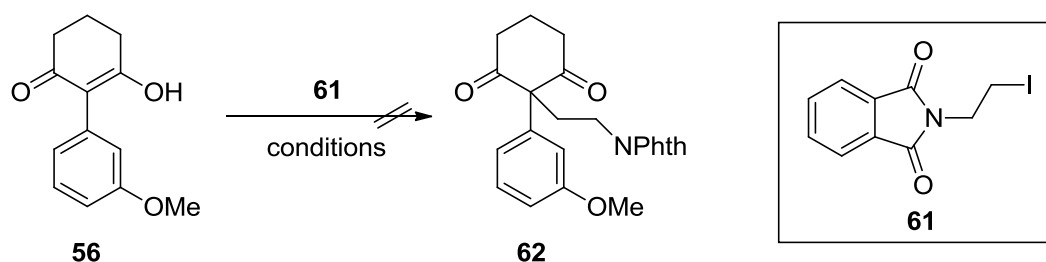
ここで、先の基質合成において化合物 **55** の収率が低かったことから、直接的なアミノエチル化の検討には、化合物 **56** を用いることとした。まず、Dixon らの報告している環状スルファミダート **57**³⁷⁾を用いたアミノエチル化を試みた (Scheme 33)。しかし、本基質においては *C*-アルキル化は進行せず、*O*-アルキル化 (化合物 **59**) のみが進行した。この理由として本反応の活性化剤と考えられるプロモニウムイオンがハードであるためと考え、臭化テトラブチルアンモニウム (TBAB) の代わりにヨウ化ナトリウムを用いて、よりソフトなヨードニウムイオンによる活性化を試みた。しかし、*O*-アルキル化とともにオリゴマー化も進行した化合物 **60** が得られた。



Scheme 33. 試薬 **57** を用いた化合物 **56** のアミノエチル化

Reagents and conditions: (a) **57**, TBAB, Cs₂CO₃, THF, 0 °C to rt.

このことから、オリゴマー化を抑えるべく、反応後に窒素上にアニオンが生じないアミノエチル化剤を検討することとした。アミノエチル化剤として試薬 **61** を使い、種々の条件の検討を行ったが目的物 **62** は得られず、原料が回収されるのみであった (Scheme 34, Table 6)。

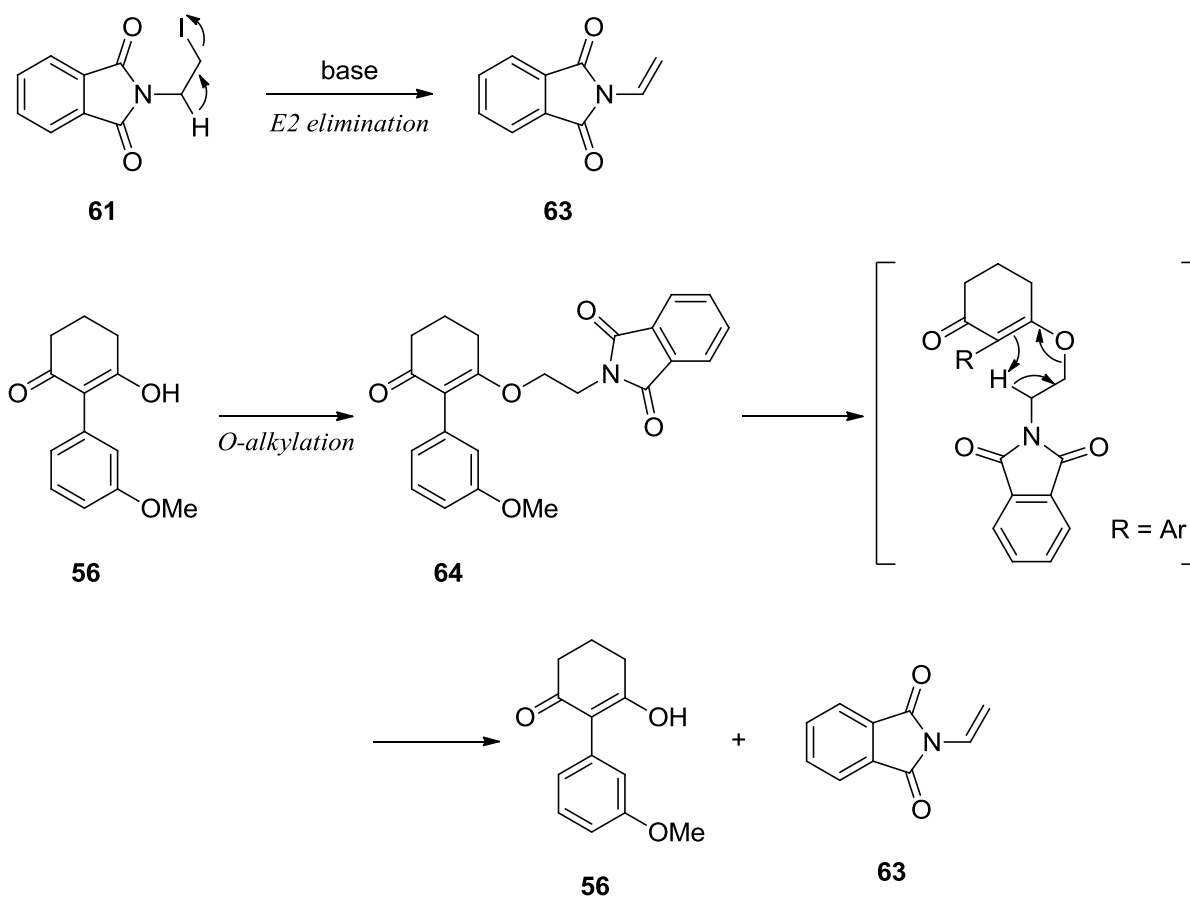


Scheme 34. 試薬 **61** を用いた化合物 **56** のアミノエチル化

Table 6. 試薬 **61** を用いた化合物 **56** のアミノエチル化

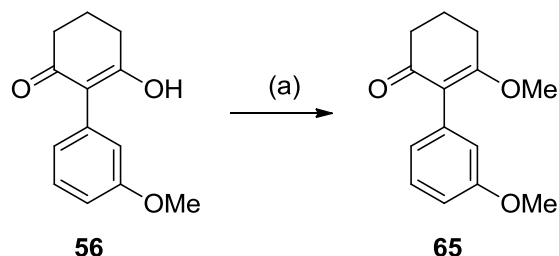
Entry	conditions	result
1	Ag ₂ O, DMF, rt	no reaction
2	K ₂ CO ₃ , acetone, rt	no reaction
3	Li ₂ CO ₃ , MeCN, rt	no reaction
4	Na ₂ CO ₃ , MeCN, rt	no reaction
5	Cs ₂ CO ₃ , MeCN, rt	no reaction

この検討の際、試薬 **61** の分解物 **63** が得られた (Scheme 35)。化合物 **63** の生成は、化合物 **61** における E2 反応の他にもう 1 つの反応機構が考えられる。すなわち、O-アルキル化が進行し化合物 **64** となった後、[1,5]-シグマトロピー転位が進行した可能性が考えられる。



Scheme 35. 化合物 **61** の分解の推定機構

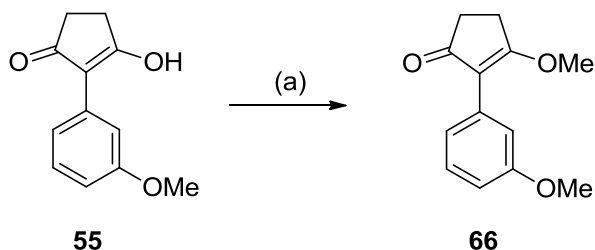
以上の結果より、化合物 **56** において *C*-アルキル化が進行するかを確認するため、ヨウ化メチルを用いて反応を行ったが、粗生成物として *O*-メチル化された化合物 **65** が得られるのみであった (Scheme 36)。



Scheme 36. 化合物 **56** のメチル化

Reagents and conditions: (a) MeI, NaH, DME, rt.

また、5員環と6員環で反応性に差異が生じる可能性を考え、化合物 **55** のアルキル化も試みた (Scheme 37)。しかし、*C*-アルキル化は進行せず、*O*-アルキル化が進行した化合物 **66** を粗生成物として得た。



Scheme 37. 化合物 **55** のアルキル化

Reagents and conditions: (a) MeI, K₂CO₃, DME, rt.

以上の検討より、2-アリール-1,3-ジオキソシクロアルカンは *C*-アルキル化が困難であると考えられる。文献的には1,3-ジカルボニル型化合物の *C*-アルキル化は報告されているが、基質としてはエステル、アミド、アリールケトンが用いられており³⁷⁾ (Figure 28)、電子吸引性のより強いジケトンにおける報告例はない。さらに、本検討に用いた基質は2位に芳香環が結合している。これらのことより、共役系が延長する要因を含め、エノール型が非常に安定となり、*C*-アルキル化よりも *O*-アルキル化が優先したと考えられる。実際 ¹H NMR においてジケトンに挟まれるプロトンは観測されず、さらに化合物の希釈溶液は pH 試験紙により pH 4

を示すことからエノール型で存在すると考えられる。

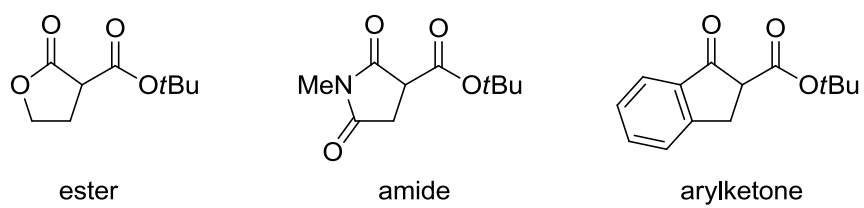


Figure 28. 1,3-ジカルボニル型化合物の *C*-アルキル化の基質例

第三節 オキソシクロアルカンを原料とした設計化合物の合成研究

前節にて 1,3-ジオキソシクロアルカンの *C*-アルキル化は進行しなかったことから、ケト型が安定と考えられる化合物 **67** を基質に *C*-アルキル化の検討をすることとした (Figure 29)。

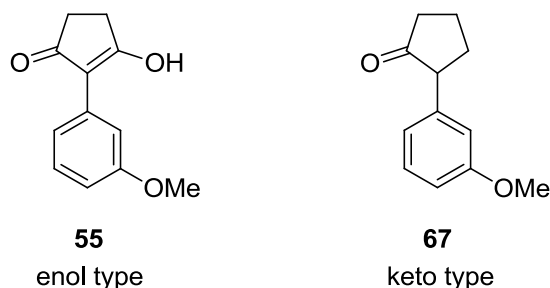
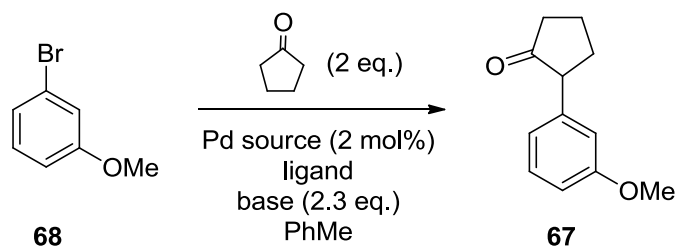


Figure 29. ケト型求核剤

まず化合物 **67** の合成を試みた。この際、オキソシクロアルカンとハロゲン化アリーのカップリングにおいて、ほとんどの反応例では 6 員環以上のオキソシクロアルカンが用いられており、シクロペンタノンを用いた例は少なく収率も低い³⁸⁾。このことから、シクロペンタノンを用いたカップリング反応について検討を行った (Scheme 38, Table 7)。反応条件はシクロヘキサノンを用いたカップリングに関する Buchwald らの報告³⁹⁾を参考にした。Pd を用いたカップリングの反応条件において、ヨウ化アリアルよりも臭化アリーの反応例が多いことから化合物 **68** を原料とした。溶媒はトルエン、温度は 80 °C、反応時間は 24 時間に固定し、Pd 源とリガンドのスクリーニングを行った。まず、リガンドとして 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル (Ru-Phos) を用いて検討した (Entry 1-3)。その結果、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) を用いた際に生成物が得られた (Entry 3)。次に、パラジウム源を $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ に固定してリガンドを検討した。その結果、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) をリガンドとして用いた場合に、最も高い収率で目的物 **67** が得られた (Entry 10)。本節においてはこれを最適条件とし次の反応を行ったが、触媒種、リガンド、溶媒、塩基、触媒量等の検討によりさらに収率が向上する可能性はある。



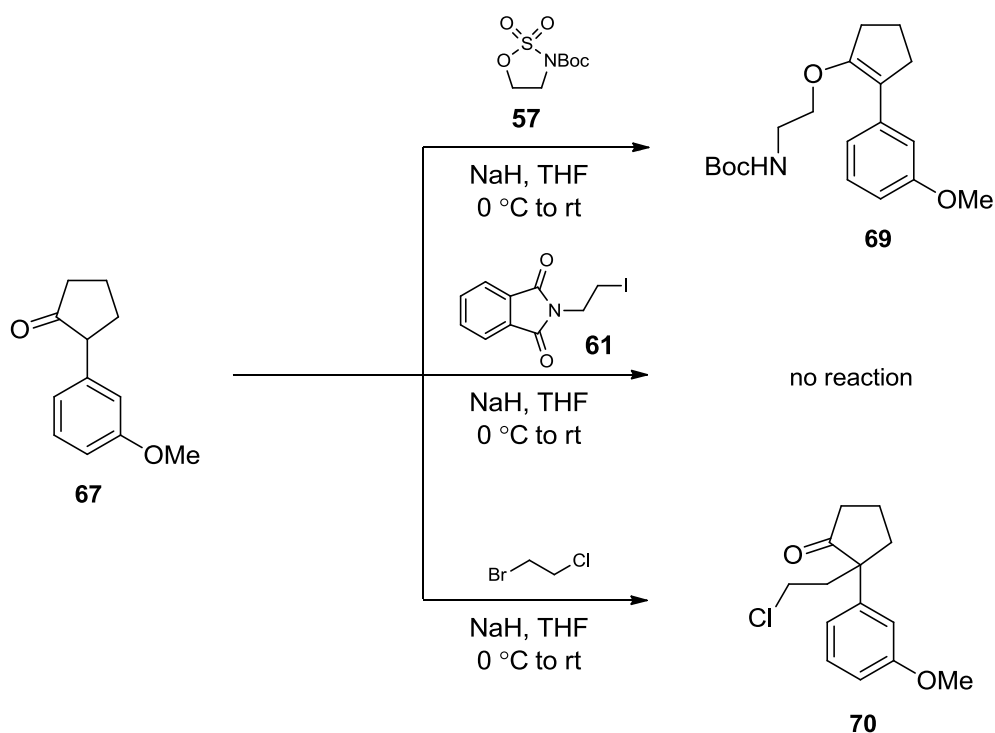
Scheme 38. シクロペンタノンと化合物 **68** のカップリング反応の検討

Table 7. シクロペンタノンと化合物 **68** のカップリング反応の検討

Entry	Pd source	Ligand	Base	Solvent	Yield[%]
1	Pd(OAc) ₂	Ru-Phos ^a	<i>t</i> -BuONa	PhMe	0
2	Pd(OAc) ₂	Ru-Phos ^a	K ₃ PO ₄	PhMe	trace
3	Pd ₂ (dba) ₃	Ru-Phos ^a	K ₃ PO ₄	PhMe	27
4	Pd ₂ (dba) ₃	none	K ₃ PO ₄	PhMe	0
5	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃ ^a	K ₃ PO ₄	PhMe	0
6	Pd ₂ (dba) ₃	dppe ^b	K ₃ PO ₄	PhMe	0
7	Pd ₂ (dba) ₃	dppf ^b	K ₃ PO ₄	PhMe	0
8	Pd ₂ (dba) ₃	dppp ^b	K ₃ PO ₄	PhMe	0
9	Pd ₂ (dba) ₃	<i>rac</i> -BINAP ^b	K ₃ PO ₄	PhMe	0
10	Pd ₂ (dba) ₃	Xantphos ^b	K ₃ PO ₄	PhMe	35

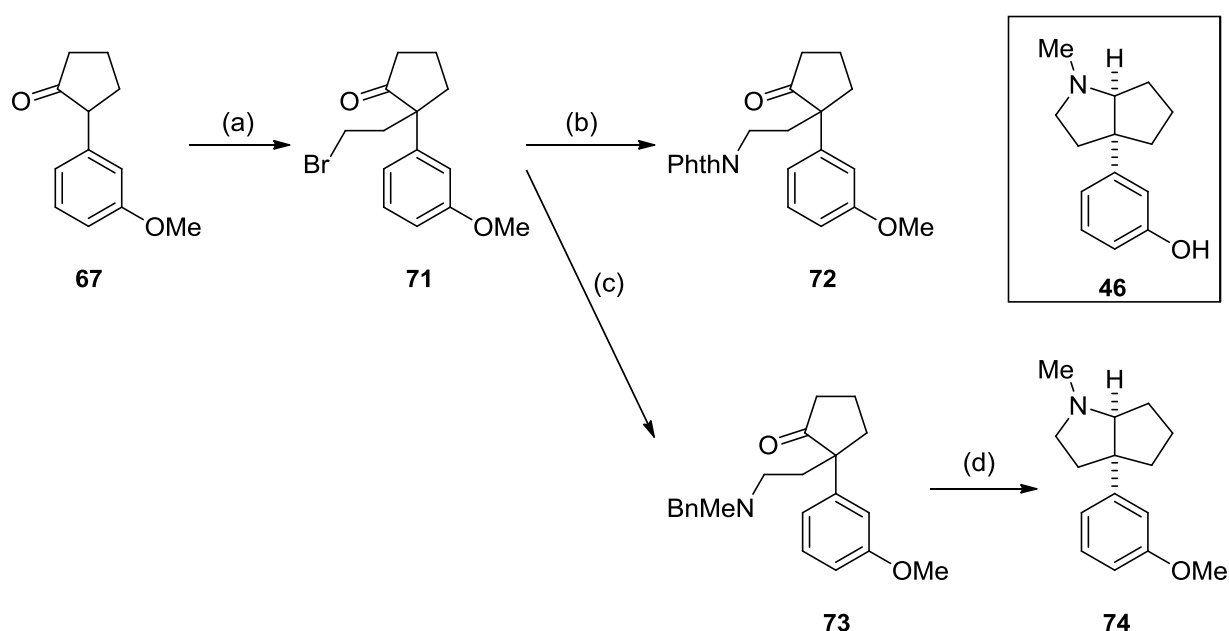
Reaction conditions: One mL of solvent was added per mmol of aryl bromide **68**. ^a Pd/ligand ratio was 1/2.2. ^b Pd/ligand ratio was 1/1.1.

次に、*C*-アミノエチル化の検討を行った。アミノエチル化剤として **57** を用いた際には粗生成物として *O*-アルキル化が進行した化合物 **69** が得られ、**61** を用いた際には未反応となった。一方、1-ブロモ-2-クロロエタンを用いた際には、微量を用いた検討であったが *O*-アルキル化とともに *C*-アルキル化が進行し化合物 **70** が得られた (Scheme 39)。



Scheme 39. 化合物 **67** の *C*-アルキル化

これらの結果より、後のアミノ化での反応性を考慮し、1,2-ジブロモエタンを用いて *C*-アルキルを行い、化合物 **71** を得た (Scheme 40)。収率が低いため、今後、収率を改善する必要があるが、得られた中間体 **71** より設計化合物の骨格が合成可能かを確認するため、2 種類のアミノ化を検討した。1 つはカリウムフタルイミドを用いる方法で化合物 **72** を得て、もう 1 つはベンジルメチルアミンを用いる方法で化合物 **73** を得た。次に、化合物 **73** を Pd 触媒による水素添加反応条件に付したところ、脱ベンジル化に続く、還元的アミノ化が進行し設計化合物 **46** の前駆体となる化合物 **74** の合成に成功した。なお、化合物 **72** は後の反応を検討していないものの、*N*-置換基としてメチル基以外の化合物を合成する際は有用と考えられる。



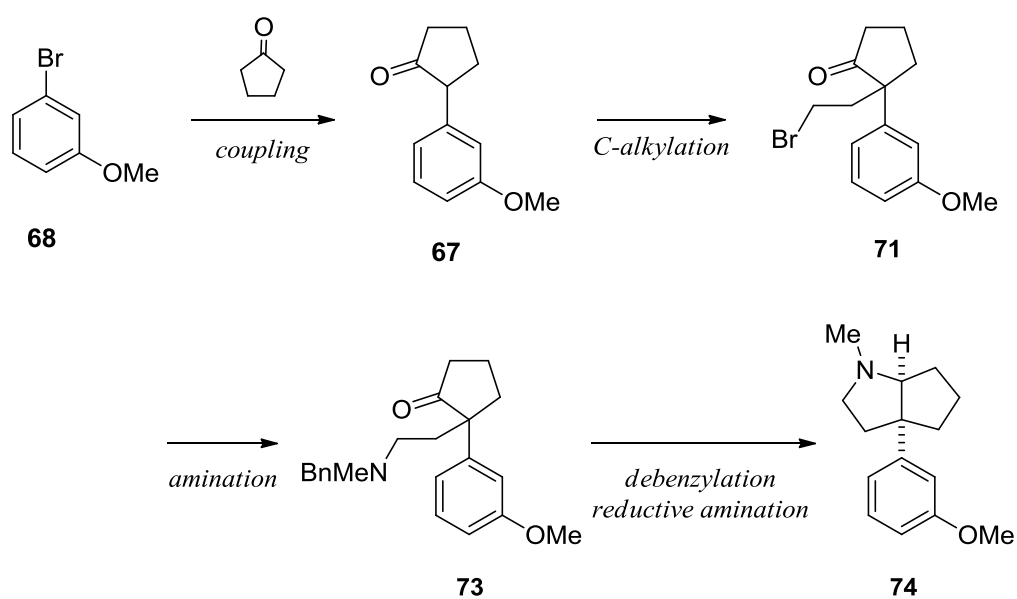
Scheme 40. 化合物 **74** の合成

Reagents and conditions: (a) 1,2-dibromoethane, NaH, DMF, 0 °C to rt, 15% (15% recovery of **67**); (b) PhthNK, DMF, 100 °C, 47%; (c) BnMeNH, NaI, K₂CO₃, DMF, 100 °C, 47%; (d) H₂, Pd/C, AcOH, rt, 91%.

以上のように、設計化合物の前駆体である化合物 **74** の合成に成功したが、受容体結合試験を実施するためには量が少なかったため、脱メチル化は行わなかった。また、本合成経路に関しては収率が低い段階があること、新たな置換基を導入するための反応点がないことから、今後、収率的にも、また誘導体合成の観点からもより効率的な合成経路を開発する必要がある。

第四節 小括

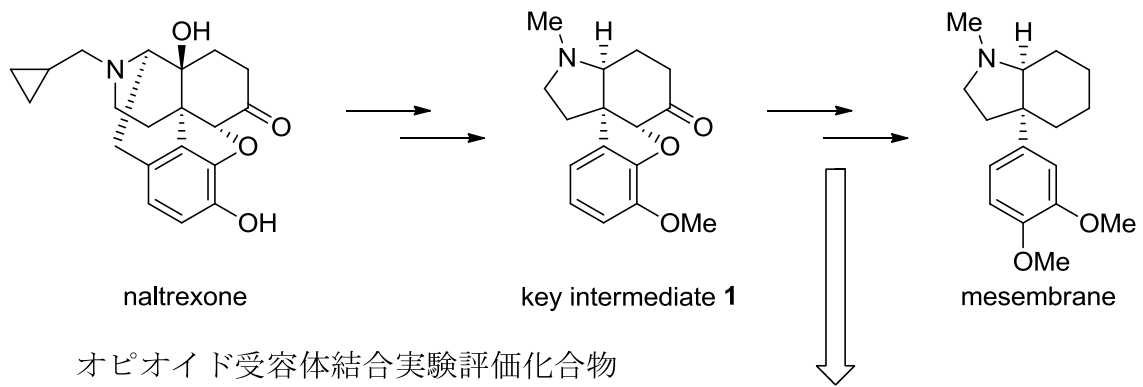
第二章の構造活性相関研究の結果を基に、新たなリガンドの設計を行った。設計した化合物の合成において 1,3-ジケトン型の原料を用いた場合には *C*-アルキル化が進行しなかったため、モノケトン型の原料を用いて *C*-アルキル化を検討した。その結果、収率は低いながらも *C*-アルキル体が得られ、設計化合物 **46** の前駆体 **74** の合成に成功した (Scheme 44)。すなわち、化合物 **68** とシクロペンタノンのカップリング反応を行った後、*C*-アルキル化により化合物 **71** を合成し、求核置換反応によるアミノ基の導入後、脱ベンジル化に続く、還元的アミノ化による環化により化合物 **74** を合成した。



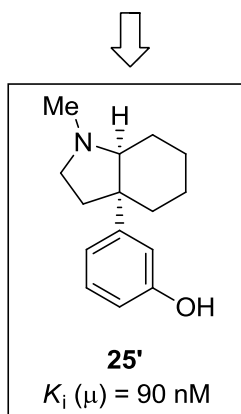
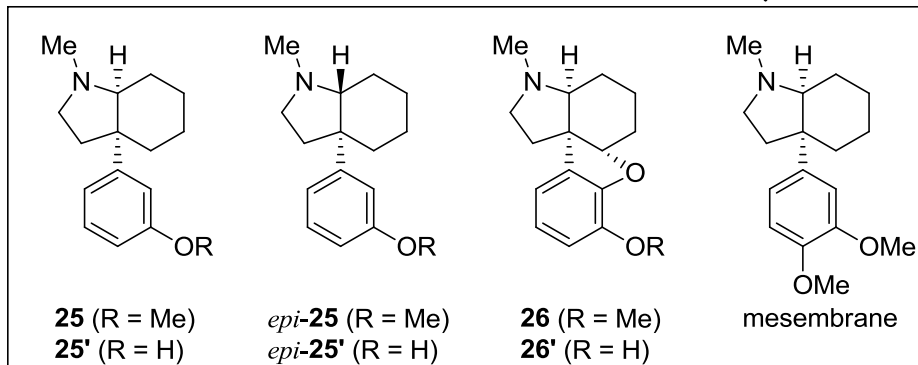
Scheme 44. 設計化合物の前駆体 **74** の合成

総括

本研究では新規オピオイドリガンドを見出すことを目的として、メセンブランアナログを得るためにナルトレキソンからメセンブランへの変換を行った (Figure 30)。ナルトレキソンより鍵中間体 **1** を経てメセンブランへの変換を完了した。そして、鍵中間体 **1** からメセンブランへの変換の過程より、化合物 **25**、**25'**、*epi-25*、*epi-25'*、**26**、**26'**、およびメセンブランを評価化合物として得た。得られた評価化合物についてオピオイド受容体結合試験を行ったところ、化合物 **25'** がオピオイド受容体に結合することが明らかになった。化合物 **25'** は今までに知られているオピオイドリガンドとは異なる新規化学構造を有しており、有用なツールになると期待している。さらに、より親和性が高く、新規な化学構造を有する化合物を得るために、見出した化合物 **25'** をもとに化合物 **44**、**45**、**46** を設計した。設計した化合物を合成すべく検討を行い、化合物 **46** の前駆体となる化合物 **74** を合成した。



オピオイド受容体結合実験評価化合物



新規設計化合物

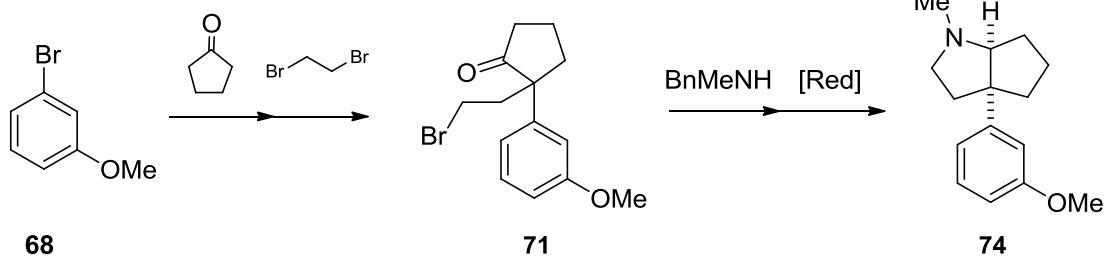
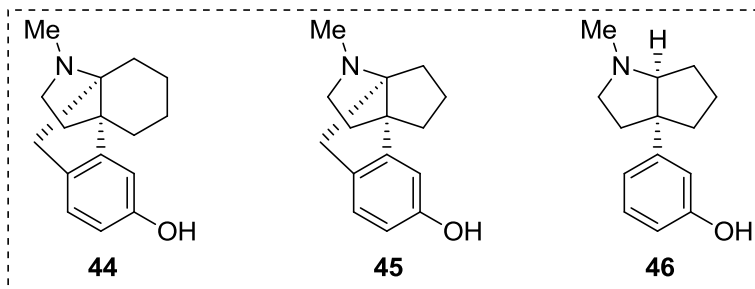


Figure 30. 総括図

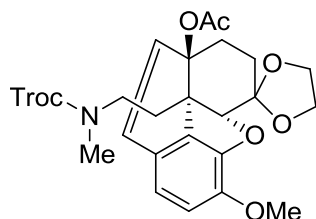
実験の部

化学実験

各反応において特に断りのない限り、溶媒および試薬は市販品をそのまま用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N（球状、中性）（particle size 60-230 μm ）または富士シリシア化学社製シリカゲル PSQ 60B（particle size 30-130 μm ）を用いた。また、アミノシリカゲルとして富士シリシア化学社製シリカゲル NH-DM2035（particle size 30-130 μm ）を用いた。薄層クロマトグラフィー（TLC）はメルク社製 Silica gel 60F₂₅₄を用いた。検出は紫外線（254 nm）照射およびリンモリブデン酸ナトリウム-エタノール溶液、アニスアルデヒド-硫酸-エタノール溶液、ニンヒドリン-クエン酸緩衝液-ブタノール溶液による呈色によって行った。

各化合物に関する機器分析では質量スペクトルは日本電子 JMS-AX505HA、JMS-700 MStation を用いて測定した。NMR スペクトルは Agilent VXR-400NMR、600 を使用して測定し、溶媒は重クロロホルム、重ピリジンを用い、基準としては重クロロホルム中のクロロホルム (^1H NMR: 7.26 ppm, ^{13}C NMR: 77.0 ppm)、重ピリジン中のピリジン (^1H NMR: 8.73 ppm, ^{13}C NMR: 150.0 ppm) を用いた。赤外吸収スペクトルは日本分光 FT/IR-460 型赤外分光光度計を用いて測定した。融点は Yanako MICRO MELTING POINT APPARATUS type MP-500P を用い、補正はおこなわなかった。元素分析は Yanaco CHN CORDER MT-5、MT-10 を用いて測定をした。

(3a'*R*,3a1'*S*,9a'*R*)-5'-methoxy-3a1'-(2-(methyl((2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl)amino)ethyl)-2',3a',3a1',9a'-tetrahydro-1'*H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,3'-phenanthro[4,5-*bcd*]furan]-9a'-yl acetate (9)



アルゴン雰囲気下、ナルトレキソン塩酸塩 (32.3 g, 85.5 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (323 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (29.6 g, 214 mmol) とヨウ化メチル (6.9 mL, 104 mmol) を加え、3 時間攪拌した。水を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下濃縮し、無色固体物質 **4** (32.8 g) を得た。固体 **4** は精製することなく、次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた固体 **4** (32.8 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (324 mL) に溶解後、ヨウ化メチル (58 mL, 874 mmol) を加え、130 °C にて 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、1,4-ジオキサン (320 mL) と 1*M*水酸化ナトリウム水溶液 (325 mL) を加え、80 °C にて 4 時間半攪拌した。クロロホルムにて抽出を行い、合わせた有機層を減圧下濃縮し、褐色油状物質 **6** (32.0g) を得た。油状物質 **6** は精製することなく、次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた油状物質 **6** (32.0g) をクロロホルム (636 mL) に溶解し、エチレングリコール (25.5 mL, 457 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (17.0 mL, 93.9 mmol) を加え、50 °C にて 4 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮し褐色油状物質 **7** (39.33 g) を得た。油状物質 **7** は精製することなく、次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた油状物質 **7** (39.33 g) を無水酢酸 (354 mL) に溶解し 80 °C にて 4 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去後トルエン共沸を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を減圧下濃縮し褐色油状物質 **8** (42.2 g) を得た。油状物質 **8** は精製することなく、次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた油状物質 **8** (42.2 g) をジクロロメタン (800 mL) に溶解し、トリエチルアミン (35.7 mL, 256 mmol) を加えた後、氷冷下クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (23.6 mL, 171 mmol) を加え、5 時間攪拌した。続いて、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、合わせた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 2 : 1）にて精製し、無色非晶質固体として標題化合物 **9**（35.4 g, 61.4 mmol, 72%）を得た。

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 598$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{25}H_{28}Cl^{35}_3NNaO_8$: 598.07486, found: 598.07782.

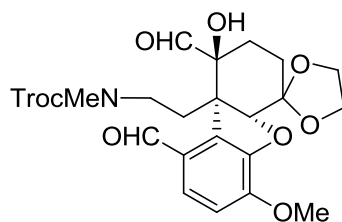
IR (film): ν 1720, 1226, 1167, 1040 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39-1.50 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 0.35H), 1.98-2.24 (m, 1.65H), 2.09 (s, 1.95H), 2.13 (s, 1.05H), 2.78-2.91 (m, 1.7H), 2.79 (s, 1.05H), 2.82 (s, 1.95H), 3.13-3.27 (m, 0.65H), 3.53 (ddd, $J = 4.5, 13.0, 13.4$ Hz, 0.65H), 3.79-3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (dd, $J = 6.6, 13.0$ Hz, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.65H), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.35H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.35H), 4.72-4.82 (m, 1.65H), 6.31 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.65H), 6.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 0.35H), 6.58-6.74 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 22.4, 26.9, 27.2, 27.4, 32.1, 32.5, 33.9, 34.9, 45.6, 46.2, 51.2, 56.2, 65.1, 66.56, 66.59, 74.86, 74.90, 86.5, 86.9, 95.0, 95.3, 95.5, 95.7, 107.8, 113.03, 113.08, 118.2, 118.3, 122.1, 122.2, 124.4, 124.5, 127.0, 127.5, 128.7, 128.9, 144.16, 144.19, 146.02, 146.05, 154.05, 154.10, 169.9, 170.2.

2,2,2-trichloroethyl

(2-((1*S*,4*aR*,9*bS*)-1,9-diformyl-1-hydroxy-6-methoxy-2,3,4*a*,9*b*-tetrahydro-1*H*-spiro[dibenzo[*b,d*]furan-4,2'-[1,3]dioxolane]-9*b*-yl)ethyl)(methyl)carbamate (**14**)



化合物 **9**（10.2 g, 17.7 mmol）をジクロロメタン（1000 mL）に溶解し、 $-78^\circ C$ に冷却し、オゾンを経過させた。反応液に窒素ガスを 30 分間激しく吹き込んだ後、ジメチルスルフィド（25 mL, 338 mmol）を加えた。室温に戻し 12 時間攪拌し、減圧下濃縮した後、メタノール（100 mL）とトリエチルアミン（100 mL）を加え、4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル 5 : 1）にて精製し、無色非晶質固体として標題化合物 **14**（7.31 g, 12.9 mmol, 73%）を得た。

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 588$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{23}H_{26}Cl_3NNaO_9$: 588.05708, found: 588.05482.

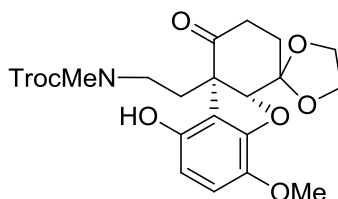
IR (film): ν 2952, 1715, 1605, 1287, 757 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.75-1.92 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 1H), 2.23-2.49 (m, 2H), 2.74-3.16 (m, 5H), 3.28-3.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.04-4.22 (m, 4H), 4.42-4.76 (m, 3H), 4.93 (s, 0.4H), 4.95 (s, 0.6H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.4H), 9.316 (s, 0.6H), 9.324 (s, 0.4H), 9.85 (s, 0.6H), 9.87 (s, 0.4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 26.1, 26.7, 27.9, 28.0, 28.6, 28.7, 34.1, 34.8, 45.6, 46.3, 56.0, 56.2, 65.17, 65.21, 65.5, 74.8, 75.0, 78.8, 78.9, 85.8, 87.0, 95.7, 106.16, 106.23, 111.57, 111.63, 127.1, 127.3, 128.9, 129.0, 129.6, 129.67, 129.73, 148.2, 148.4, 150.7, 153.9, 154.1, 191.2, 191.6.

2,2,2-trichloroethyl

(2-((4a*R*,9b*S*)-9-hydroxy-6-methoxy-1-oxo-2,3,4a,9b-tetrahydro-1*H*-spiro[dibenzo[*b,d*]furan-4,2'-[1,3]dioxolane]-9b-yl)ethyl)(methyl)carbamate (**17**)



アルゴン雰囲気下、化合物 **14** (33.0 g, 58.3 mmol) をジクロロメタン (662 mL) に溶解し、77% *m*-クロロ過安息香酸 (27.4 g, 122 mmol) を加え、還流下 4 時間攪拌した。氷冷下、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、分液を行った。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を減圧下濃縮した後、メタノール (322 mL) とトリエチルアミン (326 mL) に溶解し、6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 2 : 3) にて精製し無色油状物質として標題化合物 **17** (11.0 g, 20.9 mmol, 36%) を得た。

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 546$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for $C_{21}H_{24}Cl_3NNaO_8$: 546.04652, found: 546.04505.

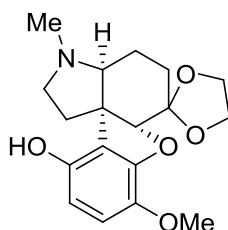
IR (film): ν 3303, 2952, 1715, 1505, 1163, 1033 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.97-2.07 (m, 1H), 2.08-2.38 (m, 3H), 2.66-2.82 (m, 2H),

2.87-3.08 (m, 4H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86-4.16 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.58-4.88 (m, 3H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 0.45H), 7.82 (s, 0.55H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.3, 33.8, 34.4, 34.7, 35.5, 35.7, 44.9, 45.5, 56.67, 56.72, 61.7, 61.8, 65.7, 65.9, 66.2, 66.4, 75.1, 87.0, 87.8, 95.6, 106.3, 109.7, 109.8, 112.5, 112.9, 115.18, 115.24, 138.3, 138.4, 147.8, 148.1, 153.9, 154.3, 213.5, 213.6.

(3a*S*,6a*R*,11b*R*)-8-methoxy-3-methyl-2,3,3a,4,5,6a-hexahydro-1*H*-spiro[benzofuro[3,2-*d*]indole-6,2'-[1,3]dioxolan]-11-ol (19**)**



アルゴン雰囲気下、化合物 **17** (11.0 g, 20.9 mmol) を酢酸 (218 mL) に溶解し、亜鉛粉末 (6.90 g, 105 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過した後、ろ液を氷冷し、アルゴン雰囲気下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.95 g, 62.9 mmol) を加え、17 時間攪拌し、ゆっくりと室温へと戻した。反応溶液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-クロロホルム 2:1) にて精製し、無色非結晶固体として標題化合物 **19** (6.42 g, 19.3 mmol, 92%) を得た。

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 334$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 334.16545, found: 334.16811.

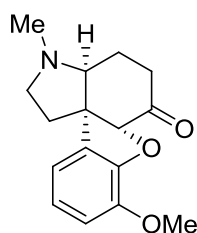
IR (film): ν 2953, 2897, 2830, 1495, 1267, 1205, 1031 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.56-1.80 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.91-4.13 (m, 4H), 4.34 (s, 1H), 6.31 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 15.2, 28.4, 35.6, 36.0, 50.2, 55.3, 56.6, 65.3, 65.8, 66.9, 88.6, 107.3, 108.7, 113.2, 123.4, 137.5, 146.9, 148.1.

Mp: 151 °C (dec.).

(3a*S*,6a*R*,11b*R*)-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzofuro[3,2-*d*]indol-6(6a*H*)-one (1)



アルゴン雰囲気下、化合物 **19** (1.92 g, 5.76 mmol) をジメトキシエタン (58 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (55% in oil, 379 mg, 8.69 mmol) を加え、30 分間攪拌した。*N*-フェニルビストリフルオロメタンスルホンイミド (3.12 g, 8.73 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、反応液にトリエチルアミン (9.70 mL, 69.6 mmol) およびギ酸 (1.75 mL, 46.4 mmol) を加え、室温にてジフェニルホスフィノプロパン (600 mg, 1.45 mmol) およびジクロロジアセトニトリルパラジウム (150 mg, 0.578 mmol) を加え、80 °C にて 7 時間攪拌した。室温にてトリエチルアミン (6.0 mL, 43.0 mmol) およびギ酸 (1.0 mL, 26.5 mmol) を追加し、再び 80 °C にて 10 時間攪拌した。さらに室温にてギ酸 (1.0 mL, 26.5 mmol) を追加し、80 °C にて 4 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルを用いてアミノシリカゲルによりろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮し、無色油状物質 **24** (1.80 g) を得た。油状物質 **24** は精製することなく、次の反応に用いた。

得られた無色油状物質 **24** (1.80 g) に 1*M* 塩酸 (10 mL) を加え、100 °C にて 5 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により pH 9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル 1 : 2) にて精製し、無色結晶物質として標題化合物 **1** (1.24 g, 4.54 mmol, 79%) を得た。

MS (ESI): [M+H]⁺ m/z = 274.

HR-MS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₂₀NO₃: 274.14432, found: 274.14220.

IR (film): ν 1719, 1491, 1459, 1292, 1201, 1126 cm⁻¹.

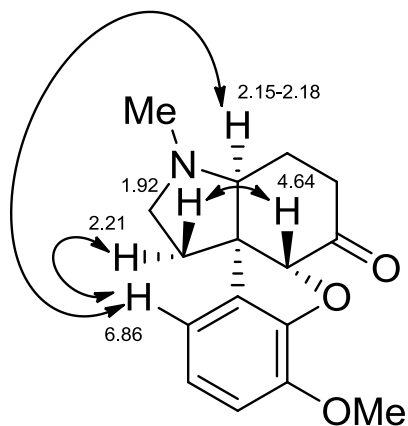
¹H NMR (pyridine-*d*₅, 600 MHz): δ 1.74-1.86 (m, 2H), 1.92 (ddd, *J* = 7.8, 8.9, 13.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 3.1, 9.8, 13.3 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 7.8, 9.1, 9.8 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 1.9, 7.1, 17.5 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 8.2, 11.4, 17.5 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 3.1, 8.9, 9.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.5, 8.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (pyridine-*d*₅, 150 MHz): δ 20.0, 32.0, 36.2, 38.7, 54.6, 56.3, 60.4, 69.1, 93.8, 113.5,

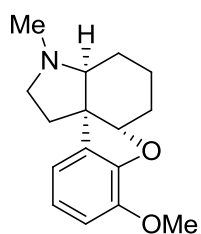
115.9, 123.1, 132.9, 145.6, 148.6, 206.0.

Mp: 122-124 °C.

立体化学の決定 (ROESY)

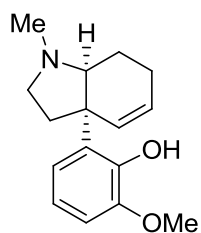


(3a*S*,6a*S*,11b*R*)-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahydrobenzofuro[3,2-*d*]indole
(26)



and

2-methoxy-6-((3a*R*,7a*S*)-1-methyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1*H*-indol-3a-yl)phenol (30)



アルゴン雰囲気下、化合物 **1** (1.61 g, 5.90 mmol) をエチレングリコール (16.2 mL) に溶

解し、ヒドラジン一水和物 (1.45 mL, 29.9 mmol) を加え 80 °C にて 2 時間攪拌した。室温で水酸化カリウム (2.33 g, 41.5 mmol) を加え 130 °C にて 23 時間攪拌した。氷冷下、塩化アンモニウム (2.37 g, 44.3 mmol) と水を加え、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 40 : 1 to 5 : 1 to 2 : 1) にて精製し、無色結晶物質として標題化合物 **26** (379 mg, 1.46 mmol, 25%) と黄色油状物質として標題化合物 **30** (1.12 g, 4.32 mmol, 73%) を得た。

26: MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 260$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{16}H_{22}NO_2$: 260.16505, found: 260.16545.

IR (film): ν 2936, 2778, 1493, 1459, 1292, 1201, 1027 cm^{-1} .

1H NMR (pyridine-*d*₅, 400 MHz): δ 1.26-1.40 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 3H), 1.86 (ddd, $J = 3.9, 9.6, 13.3$ Hz, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J = 7.7, 9.0, 9.6$ Hz, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 3.02 (ddd, $J = 3.9, 8.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 5.0, 6.9$ Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 6.6, 8.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (pyridine-*d*₅, 100 MHz): δ 16.0, 22.1, 27.0, 37.8, 39.7, 54.2, 54.8, 56.2, 68.6, 89.7, 113.0, 116.0, 121.9, 136.6, 145.7, 148.2.

Mp: 72-73 °C

26-hydrochloride: Anal. Calcd. for $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$: C, 60.54; H, 7.75; N, 4.41, found: C, 60.34; H, 7.57; N, 4.29.

Mp: 201 °C (dec.).

30: MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 260$.

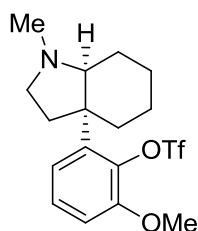
HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{16}H_{22}NO_2$: 260.16505, found: 260.16360.

IR (film): ν 3521, 2935, 1469, 1257 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.50-1.62 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 7.1, 7.3$ Hz, 2H), 3.16 (dd, $J = 4.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.89-5.97 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 19.8, 20.7, 36.8, 38.0, 48.4, 52.5, 55.8, 67.3, 109.3, 117.1, 119.7, 125.3, 133.97, 134.05, 145.7, 148.6.

2-methoxy-6-((3a*S*,7a*S*)-1-methyloctahydro-1*H*-indol-3a-yl)phenyl trifluoromethanesulfonate (36)



化合物 **30** (112 mg, 0.430 mmol) を酢酸 (2.3mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、10% パラジウム-炭素 (33.7mg) を加え、水素置換を行った。80 °C にて 21 時間攪拌した後、室温へと戻し、セライト濾過を行いメタノールにて洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 3) にてアミノシリカゲル濾過を行い、ろ液を減圧下濃縮し、褐色固体物質 **34** (109 mg) を得た。固体 **34** は精製することなく、次の反応に用いた。

得られた褐色固体 **34** (109 mg) をジメトキシエタン (2.0 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (55% in oil, 56.0 mg, 1.28 mmol) を加え 20 分間攪拌し、*N*-フェニルビストリフルオロメタンスルホンイミド (300 mg, 0.839 mmol) を加え 25 分間攪拌した後、さらに *N*-フェニルビストリフルオロメタンスルホンイミド (150 mg, 0.420 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。2*M* 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 **36** (140 mg, 0.357 mmol, 83%) を無色結晶物質として得た。

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 394$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{17}H_{23}F_3NO_4S$: 394.12999, found: 394.12743.

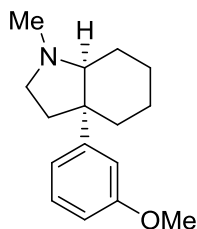
IR (film): ν 2939, 1411, 1203, 1125, 883, 748 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.95 (m, 1H), 1.35-1.60 (m, 3H), 1.75-1.99 (m, 4H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.46 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 1H), 3.23 (ddd, $J = 3.3, 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.91 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 1H).

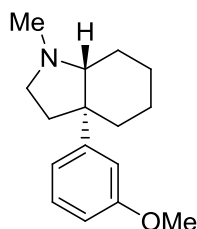
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 20.6, 23.1, 24.0, 35.5, 38.0, 40.4, 46.7, 54.7, 55.6, 67.9, 110.7, 119.1 (q, $J = 322.4$ Hz), 120.8, 127.3, 138.6, 141.7, 150.9.

Mp: 88-90 °C.

(3a*S*,7a*R*)-3a-(3-methoxyphenyl)-1-methyloctahydro-1*H*-indole (25)



(3a*S*,7a*S*)-3a-(3-methoxyphenyl)-1-methyloctahydro-1*H*-indole (*epi*25)



アルゴン雰囲気下、ジクロロジアセトニトリルパラジウム (8.6 mg, 33.1 μmol) とジフェニルホスフィノプロパン (32.0 mg, 77.6 μmol) をジメトキシエタン (0.5 mL) に加え、室温で一時間攪拌した。得られた混合物にジメトキシエタン (1.8 mL) に溶解した化合物 **36** (111 mg, 308 μmol) を加え、トリエチルアミン (0.4 mL, 2.87 mmol) およびギ酸 (0.07 mL, 1.85 mmol) を加え、封管反応容器にて 100 $^{\circ}\text{C}$ で 37 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.4 mL, 2.87 mmol) およびギ酸 (0.07 mL, 1.85 mmol) を追加し、100 $^{\circ}\text{C}$ で 8 日間攪拌した。2*M* 水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮し、クロロホルムを用いてアミノシリカゲル濾過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、無色油状物質として標題化合物 **25** (30.2 mg, 123 μmol , 40%) と標題化合物 *epi*-**25** (17.9 mg, 73.1 μmol , 24%) を得た。

25: MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 246$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}$: 246.18579, found: 246.18405.

IR (film): ν 2933, 1607, 1581, 1448, 1246, 1053, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.09-1.22 (m, 1H), 1.33-1.40 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 3H), 1.77-2.02 (m, 5H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 1H), 3.28 (ddd, $J = 4.5, 9.8, 9.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.73 (ddd, $J = 0.7, 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 0.7, 2.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 8.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20.3, 22.8, 23.6, 35.9, 40.6, 40.8, 47.8, 54.3, 55.0, 68.5, 109.8, 113.7, 119.3, 128.9, 149.4, 159.3.

25·hydrochloride: Anal. Calcd. for $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl \cdot 0.15H_2O$: C, 67.54; H, 8.61; N, 4.92, found: C67.44, ; H, 8.57; N, 4.91.

Mp: 224 °C (dec.).

epi-25: MS (ESD): $[M+H]^+$ $m/z = 246$.

HR-MS (ESD): $[M+H]^+$ calculated for $C_{16}H_{24}NO$: 246.18579, found: 246.18459.

IR (film): ν 2935, 1578, 1455, 1240, 1051, 709 cm^{-1} .

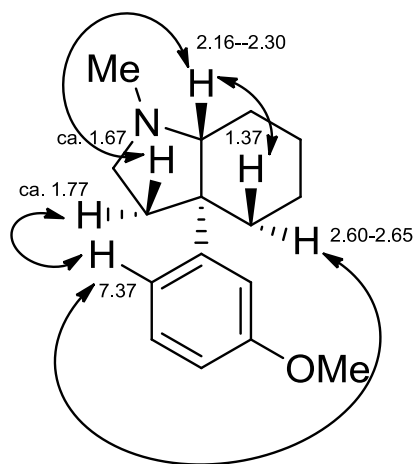
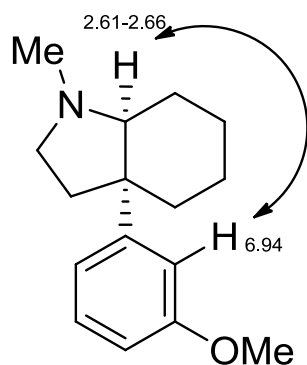
1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 1.12 (dddd, $J = 3.8, 3.9, 13.3, 13.4$ Hz, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.37 (ddd, $J = 3.5, 13.2, 13.3$ Hz, 1H), 1.43-1.48 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 5H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 8.4, 17.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.70 (dd, $J = 2.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ 22.3, 24.1, 25.7, 38.1, 39.8, 41.6, 49.3, 53.2, 55.1, 76.8, 109.6, 115.8, 121.2, 128.7, 147.4, 159.3.

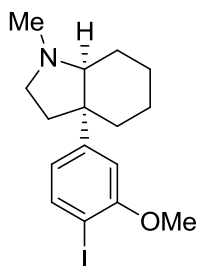
epi-25·hydrochloride: Anal. Calcd. for $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$: C, 63.33; H, 8.77; N, 4.62, found: C, 63.25; H, 8.68; N, 4.38.

Mp: 室温にて高い吸湿性のため測定できなかった。

立体化学の決定 (**25**: nOe, *epi-25*: ROESY)



(3a*S*,7a*S*)-3a-(4-iodo-3-methoxyphenyl)-1-methyloctahydro-1*H*-indole (40)



アルゴン雰囲気下、化合物 **25** (125 mg, 511 μmol) をトリフルオロ酢酸 (2.5mL) に溶解し、氷冷下にて *N*-ヨードスクシンイミド (115 mg, 510 μmol) を加えた後、室温へ戻しつつ 24 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1mL) を加え、1*M* 水酸化ナトリウム水溶液を pH 10 になるまで加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、その残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 20 : 1) で精製し、褐色油状物質として標的化合物 **40** (161 mg, 85 %) を得た。

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 372$.

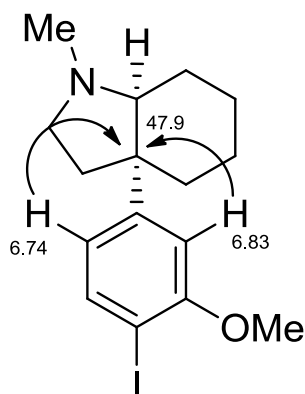
HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{INO}$: 372.08243, found: 372.08208.

IR (film): ν 2933, 1461, 1393, 1045 cm^{-1} .

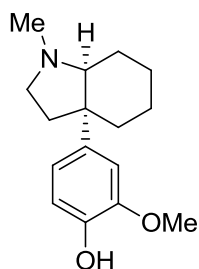
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.06-1.19 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.45-1.66 (m, 3H), 1.75-2.02 (m, 5H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.30 (ddd, $J = 4.7, 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.74 (dd, $J = 2.1, 8.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20.2, 22.8, 23.6, 36.0, 40.5, 40.7, 47.9, 54.2, 56.2, 68.4, 82.3, 110.2, 121.3, 138.7, 149.9, 157.8.

位置の決定 (HMBC)



2-methoxy-4-((3a*S*,7a*S*)-1-methyloctahydro-1*H*-indol-3a-yl)phenol (43)



アルゴン雰囲気下、化合物 **40** (161 mg, 433 μmol) をテトラヒドロフラン (4.5 mL) に溶解し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて *n*-ブチルリチウム (2.65 *M* in hexane, 0.2 mL, 530 μmol) を滴下した。50 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (0.3 mL, 1.31 mmol) を加え、19 時間攪拌しながら室温へと戻した。続いて、1 *M* NaOH 水溶液 (2 mL) と過ホウ素酸ナトリウム四水和物 (200 mg, 1.30 mmol) を加え、1 時間攪拌後、水 (2 mL) およびメタノール (0.5 mL) を加え、更に過ホウ素酸ナトリウム四水和物 (200 mg, 1.30 mmol) を加え 2 時間攪拌した。水層の pH が 8 となるように塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、その残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 10 : 1) で精製し、標的化合物 **43** (44.4 mg, 170 μmol , 39 %) を無色結晶物質として得るとともに化合物 **25** (49.7 mg, 203 μmol , 47 %) を回収した。

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 262$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 262.18070, found: 262.18043.

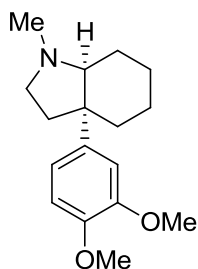
IR (film): ν 2934, 1519, 1284, 1211, 1032 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.09-1.23 (m, 1H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 3H), 1.74-1.96 (m, 5H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 3.24 (ddd, $J = 4.7, 9.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.37-5.60 (br s, 1H), 6.83-6.90 (m, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20.4, 22.9, 23.6, 36.1, 40.6, 41.1, 47.5, 54.3, 55.9, 68.7, 109.7, 113.7, 119.6, 139.7, 143.2, 146.1.

Mp: $131\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(3*a,S*,7*a,S*)-3*a*-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyloctahydro-1*H*-indole (mesembrane)



アルゴン雰囲気下、化合物 **43** (44.4 mg, 170 μmol) をメタノール (1.35 mL) に溶解し、氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタン (2*M* in Et₂O, 0.5 mL, 1.0 mmol) を加え、30 分間攪拌した後、室温にて 40 分間攪拌した。氷冷下、酢酸-メタノール (1:1) を加え、発泡が起らないことを確認した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 18:1) で精製し、黄色油状物質として標題化合物メセンブロン (37.8 mg, 138 μmol , 81 %) を得た。

MS (ESI): [M+H]⁺ $m/z = 276$.

HR-MS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₆NO₂: 276.19635, found: 276.19884.

IR (film): ν 2931, 1520, 1463, 1254, 1147, 1029 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.08-1.22 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.51-1.66 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 5H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.28 (ddd, $J = 4.8, 9.1, 9.2$ Hz, 1H), 3.85 (br s, 3H), 3.87 (br s, 3H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 20.4, 22.8, 23.6, 35.9, 40.7, 40.9, 47.5, 54.3, 55.8, 55.9, 68.7, 110.6, 110.7, 118.8, 140.1, 146.8, 148.6.

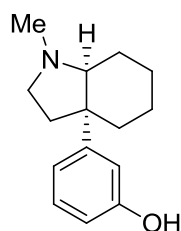
mesembrane·hydrochloride: Anal. Calcd. for C₁₇H₂₅NO₂·HCl·0.9H₂O: C, 62.24; H, 8.54; N, 4.27, found: C, 62.20; H, 8.42; N, 4.28.

Mp: 195 °C (dec.).

BBr₃による脱メチル化

アルゴン雰囲気下、原料をジクロロメタンに溶解し、-10 °Cにて三臭化ホウ素(1M in CH₂Cl₂, 3 eq.)を滴下した。1時間半撹拌後、30% アンモニア水溶液を加え、室温で撹拌した後、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーで精製した。

3-((3a*S*,7a*R*)-1-methyloctahydro-1*H*-indol-3a-yl)phenol (**25**)



無色結晶固体、収率 62%。

MS (ESI): [M+H]⁺ m/z = 232.

HR-MS (ESI): [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₂₂NO: 232.17014, found: 232.17026.

IR (film): ν 2933, 1583, 1449, 1241, 779, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.09-1.23 (m, 1H), 1.33-1.51 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 5H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.66-2.71 (m, 1H), 3.29 (ddd, J = 4.9, 8.9, 9.3 Hz, 1H), 6.66 (br dd, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.91 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 8.0 Hz, 1H).

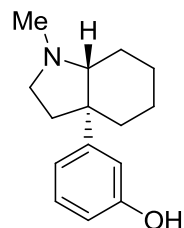
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 20.4, 22.6, 23.5, 36.0, 40.6, 41.1, 47.8, 54.4, 68.9, 112.8, 114.4, 118.7, 129.1, 149.5, 156.1.

Mp: 141 °C.

25·hydrochloride: Anal. Calcd. for C₁₅H₂₁NO·HCl·0.15H₂O: C, 66.60; H, 8.31; N, 5.18, found: C, 66.89; H, 8.27; N, 4.90.

Mp: 255 °C (dec.).

3-((3a*S*,7a*S*)-1-methyloctahydro-1*H*-indol-3a-yl)phenol (*epi*-**25**)



無色油状物質、収率 87%。

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 232$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{15}H_{22}NO$: 232.17014, found: 232.16793.

IR: ν 2934, 1583, 1455, 1241, 756, 711 cm^{-1} .

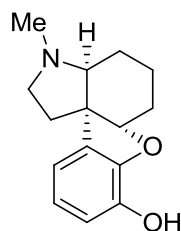
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.11 (dddd, $J = 3.9, 3.9, 13.0, 13.2$ Hz, 1H), 1.24-1.36 (m, 1H), 1.37 (ddd, $J = 3.4, 12.9, 13.0$ Hz, 1H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 5H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.29 (ddd, $J = 2.7, 10.3, 10.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 1H), 3.11 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 10.2$ Hz, 1H), 6.63 (ddd, $J = 1.0, 2.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.0, 1.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 22.2, 24.0, 25.7, 38.4, 39.8, 42.2, 49.4, 53.3, 77.1, 112.3, 116.5, 120.3, 129.2, 146.9, 155.5.

epi-**25**·hydrochloride: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{21}NO \cdot HCl \cdot 0.15H_2O$: C, 66.60; H, 8.31; N, 5.18, found: C, 66.63; H, 8.24; N, 5.09.

Mp: 227 °C (dec.).

(3a*S*,6a*S*,11b*R*)-3-methyl-1,2,3,3a,4,5,6a-octahydrobenzofuro[3,2-*d*]indol-8-ol (**26**)



無色結晶物質、収率 23%。

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 246$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ calculated for $C_{15}H_{20}NO_2$: 246.14940, found: 246.14767.

IR : ν 2937, 1611, 1465, 1232, 1176 cm^{-1} .

1H NMR (pyridine- d_5 , 400 MHz): δ 1.26-1.43 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 3H), 1.89 (ddd, $J = 3.9, 9.2, 12.3$ Hz, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J = 7.7, 8.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 3.9, 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 4.9, 7.0$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.2, 7.9$ Hz, 1H).

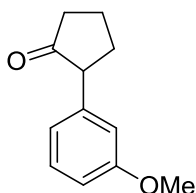
^{13}C NMR (pyridine- d_5 , 100 MHz): δ 16.1, 22.1, 27.0, 37.9, 39.8, 54.4, 54.9, 68.6, 89.4, 114.1, 117.0, 122.2, 136.5, 143.8, 147.5.

Mp: 155 °C.

26' hydrochloride: Anal. Calcd. for $C_{15}H_{19}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$: C, 63.13; H, 7.20; N, 4.91, found: C, 62.99; H, 7.03; N, 4.93.

Mp: 248 °C (dec.).

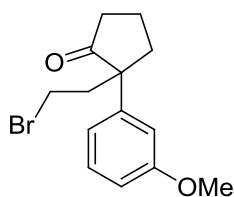
2-(3-methoxyphenyl)cyclopentanone (67)



トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (11.6 mg, 0.0202 mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (25.1 mg, 0.0434 mmol) およびリン酸三カリウム (968 mg, 4.56 mmol) を減圧下乾燥し、アルゴン置換した。アルゴンで脱気を行ったトルエン (2.0 mL) を加え、20 分間攪拌した。シクロペンタノン (286 μ L, 3.32 mmol) と *m*-ブromoアニソール (68) (250 μ L, 1.97 mmol) を加え 80°C で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 6 : 1) で精製し、黄色油状物質として標題化合物 **67** (132 mg, 0.694 mmol, 35%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400M Hz): δ 1.85-1.99 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.42-2.55 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.73-6.82 (m, 3H), 7.25 (dd, $J=7.9$, 7.9 Hz, 1H).

2-(2-bromoethyl)-2-(3-methoxyphenyl)cyclopentanone (71)

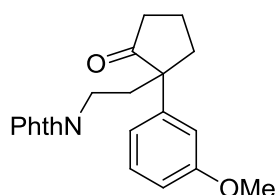


アルゴン雰囲気下、化合物 **67** (56.8mg, 0.299mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (dry, 7.0 mg, 0.292 mmol) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、1,2-ジブロモエタン (254 μ L, 2.97 mmol) を加え、20 時間攪拌しながら徐々に室温に戻した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 5 : 1) で精製し、黄色油状物質として標題化合物 **71** (13.3 mg, 0.0448 mmol, 15%) を得るとともに化合物 **67** (8.7mg, 0.045mmol, 15%) を回収した。

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 275$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.74-1.88 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.14 (ddd, $J = 5.8, 11.2, 13.9$ Hz, 1H), 2.19-2.38 (m, 2H), 2.52 (ddd, $J = 4.8, 11.2, 13.9$ Hz, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 3.06 (ddd, $J = 5.8, 9.8, 11.1$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 4.8, 9.8, 11.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.78-6.83 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.24-7.29 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H).

2-(2-(1-(3-methoxyphenyl)-2-oxocyclopentyl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (72)

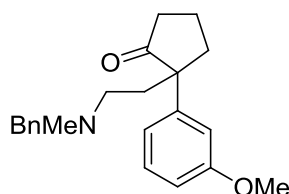


アルゴン雰囲気下、化合物 **71** (5.2 mg, 17.5 μmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 μL) に溶解し、カリウムフタライミド (6.5 mg, 35.1 μmol) を加えて 100 $^\circ\text{C}$ で 19 時間攪拌した。水を加えた後、エーテルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-*t*-ブチルメチルエーテル 13 : 1) で精製し、無色油状物質として標題化合物 **72** (3.0 mg, 8.26 μmol , 47%) を得た。

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 386$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.82-2.13 (m, 4H), 2.19-2.36 (m, 2H), 2.54 (ddd, $J = 7.5, 8.7, 14.0$ Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 3.50-3.68 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.54-6.59 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 7.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H).

2-(2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)-2-(3-methoxyphenyl)cyclopentanone (73)



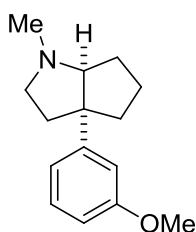
アルゴン雰囲気下、化合物 **71** (6.0 mg, 20.2 μmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (120 μL) に溶解し、ベンジルメチルアミン (7.8 μL , 60.5 μmol)、ヨウ化ナトリウム (22.3 mg, 60.4 μmol) および炭酸カリウム (5.8 mg, 42.0 μmol) を加えて 100 $^\circ\text{C}$ で 19 時間攪拌した。水を加えた後、エーテルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン

-*t*-ブチルメチルエーテル 13 : 1) で精製し、無色油状物質として標題化合物 **73** (3.2 mg, 9.70 μ mol, 47%) を得た。

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 338$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.74-2.03 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.08-2.36 (m, 5H), 2.54-2.63 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H).

(3*a,S*,6*a,S*)-3*a*-(3-methoxyphenyl)-1-methyloctahydrocyclopenta[*b*]pyrrole (**74**)



化合物 **73** (3.2 mg, 9.70 μ mol) を酢酸 (100 μ L) に溶解し、アルゴン雰囲気下 10%パラジウム炭素 (1.3 mg) を加え、水素置換を行った後、室温で 11 時間攪拌した。セライトでろ過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 25 : 1) で精製し、無色油状物質として標題化合物 **74** (2.0 mg, 8.66 μ mol, 91%) を得た。

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 232$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.53-1.90 (m, 5H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.12 (ddd, $J = 1.5, 5.8, 11.5$ Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H).

薬理実験

オピオイド受容体結合試験

MOR、DOR、KOR 各々を安定に発現している Chinese Hamster Ovary (CHO) cell を用い、細胞膜標本を作製した。各オピオイド受容体を発現した CHO cell は 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4)、5 mM 塩化マグネシウムおよび 1 mM グリコールエーテルジアミン四酢酸 (EGTA) を含む氷冷した assay buffer (pH 7.4) 中、テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし、超高速遠心機にて 48,000 g で 20 分間、4°C の条件下で遠心分離した。得られた沈渣に assay buffer を加えて懸濁したものを細胞膜標本とし、-80°C にて冷凍保存した。

放射性リガンドとして、 $[^3\text{H}]$ DAMGO、 $[^3\text{H}]$ DPDPE および $[^3\text{H}]$ U-69,593 (PerkinElmer Inc, MA, USA) を用い、被験化合物との置換実験を行った。膜標本 (8 - 11 μg protein/assay) を各種濃度の被験化合物と放射性化合物 (2.0 nM $[^3\text{H}]$ DAMGO、2.0 nM $[^3\text{H}]$ DPDPE または 2.0 nM $[^3\text{H}]$ U-69,593) を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (全量 250 μL) 中、25 °C で 2 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、perkinermer cell harvester (FilterMate™) を使用し、50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) にて予め 4 °C で浸しておいた GF/B glass filter (Filtermat B) 上で濾過した。Filter は 300 μL の 50 mM Tris-塩酸緩衝 (pH 7.4) にて 3 回洗浄した後、乾燥させ、固体シンチレーション剤 (MeltiLex B) を加熱しながら染み込ませた。膜標本の放射活性はマイクロプレートシンチレーションカウンターにて filter 上に残存する放射エネルギーを測定し、非特異的結合は非放射性リガンド (μ : DAMGO, δ : DPDPE, κ : U-69,593 (Sigma-Aldrich Co., 各 1 μM)) 存在下および非存在下における結合能の差として求めた。

計算した IC_{50} 値を Cheng & Prusoff 式 ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L / K_d)$ (L は放射性リガンドの濃度)) により K_i 値 (平衡阻害定数) に変換した⁴⁰⁾。 K_d 値は特定の非放射性リガンドと放射性リガンドの置換実験により求め、飽和の結合実験から得られた K_d 値と比較した。

配座解析

SYBYL6.91 (Tripos, St Louis, MO, USA) を用いて化合物 **25'**、*epi-25'* および **26'** について初期構造の構築を行った。それぞれの化合物の窒素原子はプロトン化させ、プロトン化の際に2つの異なる立体異性体 (*S* 体、および *R* 体) を用意した。すなわち、各化合物について、2つの初期構造を用意したことになる。次に、CAMDAS 2.1 program を用いて、それぞれの初期構造について配座解析を行った。具体的には、先ず、初期構造を用いて10個の異なる立体配座をさらに発生させた。次に、この10個の構造それぞれについて分子動力学計算を1000 ps 行った。配座サンプリングの効率を上げるために、分子動力学計算の間の温度は1200 K に設定した。ポテンシャルエネルギーの評価には、Merck Molecular Force Field (MMFF) を用いた⁴⁾。溶媒分子の遮蔽効果を模倣するために、静電ポテンシャル項は無視した。分子動力学計算の間、立体配座を100ステップ間隔でサンプリングし、1000 ps の分子動力学計算で10,000の配座を収集した。10個の分子動力学計算を平行して行ったため、1つの初期構造から、全体で100,000個の配座を得たことになる。この100,000個の配座について、下の図で指定した二面角を用いたクラスター化 ($\pm 30^\circ$ の二面角偏差しきい値を使用) を行った。次に、このクラスター化により得られた代表配座集団がエネルギー極小化され、エネルギー極小化された代表配座集団について、もう一度クラスター化を行い、最終的な配座集団とした。

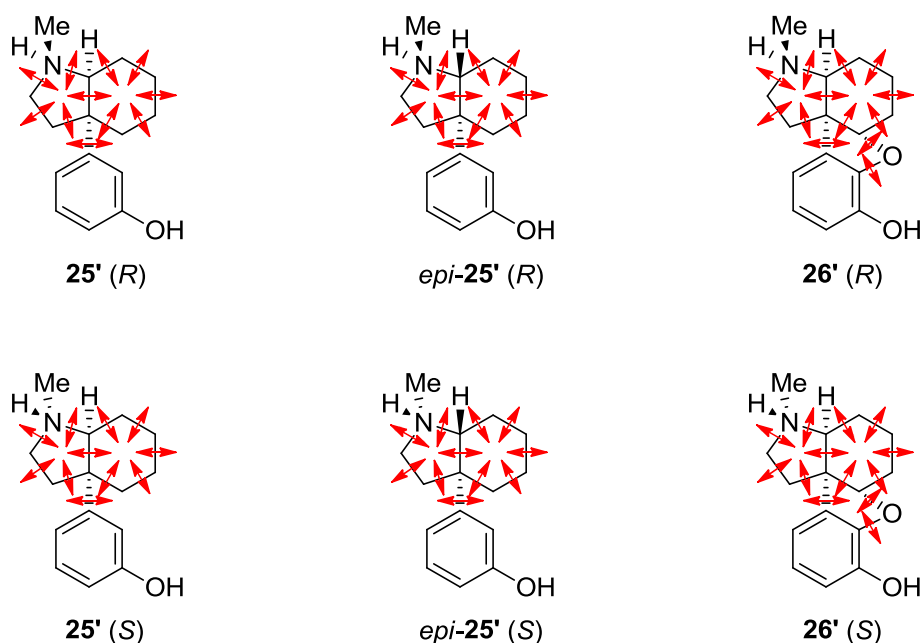
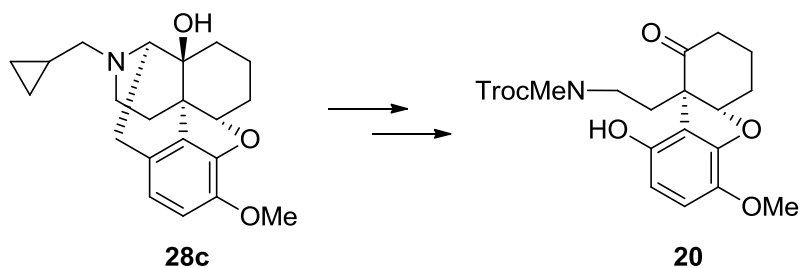


Figure S1. プロトン化された化合物 **25'**、*epi-25'* および **26'** の化学構造
赤矢印は規定された二面角を示している。

参考文献

- 1) Overinton, J. P.; Al-Lazikani, B.; Hopkins, A. L. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 993.
- 2) Eguchi, M. *Med. Res. Rev.* **2003**, *24*, 182.
- 3) Schwyzer, R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, *297*, 3.
- 4) (a) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. "Recent Advances in Receptor Chemistry," Elsevier Science Publishers B. V. **1988**, 307. (b) Portoghese, P. S.; Lipkowski, A. W.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 238.
- 5) (a) Manglik, A.; Kruse, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Mathiesen, J. M.; Sunahara, R. K.; Pardo, L.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K.; Granier, S. *Nature* **2012**, *485*, 321. (b) Granier, S.; Manglik, A.; Kruse, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K. *Nature* **2012**, *485*, 400. (c) Wu, H.; Wacker, D.; Mileni, M.; Katritch, V.; Han, G. W.; Vardy, E.; Liu, W.; Thompson, A. A.; Huang, X. -P.; Carroll, F. I.; Mascarella, S. W.; Westkaemper, R. B.; Mosier, P. D.; Roth, B. L.; Cherezov, V.; Stevens, R. C. *Nature* **2012**, *485*, 327.
- 6) Levac, B. AR.; O'Dowd, B. F.; George, S. R. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2002**, *2*, 76.
- 7) Prinster, S. C.; Hague, C.; Hall, R. A. *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57*, 289.
- 8) Kaupmann, K.; Malitschek, B.; Schuler, V.; Heid, J.; Froestl, W.; Beck, P.; Mosbacher, J.; Bischoff, S.; Kulik, A.; Shigemoto, R.; Karschin, A.; Bettler, B. *Nature* **1998**, *396*, 683.
- 9) Rashid, A. J.; So, C. H.; Kong, M. M. C.; Furtak, T.; El-Ghundi, M.; Cheng, R.; O'Dowd, B. F.; George, S. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 654.
- 10) (a) Rozenfeld, R.; Gomes, I.; Devi, L. A. in *The Opiate Receptors*, ed by Pasternak G. W., 2nd ed., Humana Press, New York, 2010; pp 407-437. (b) Li, Y.; Chen, J.; Du, H.; Liu, Y.; Liu, H. *Cell. Signal.* **2012**, *24*, 991.
- 11) Yekkirala, A. S.; Lunzer, M. M.; McCurdy, C. R.; Powers, M. D.; Kalyuzhny, A. E.; Roerig, S. C.; Portoghese, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 5098.
- 12) Waldhoer, M.; Fong, J.; Jones, R. M.; Lunzer, M. M.; Sharma, S. K.; Kostenis, E.; Portoghese, P. S.; Whistler, J. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 9050.
- 13) (a) Lefkowitz, R. J.; Shenoy, S. K. *Science* **2005**, *308*, 512. (b) Reiter, E.; Lefkowitz, J. *Trends Endocrinol. Metab.* **2006**, *17*, 159.
- 14) (a) Luttrell, L. M. *Mol. Endocrinol.* **2014**, *28*, 281. (b) Correll, C. C.; McKittrick, B. A.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6887.

- 15) Groer, C. E.; Tidgewell, K.; Moyer, R. A.; Harding, W. W.; Rothman, R. B.; Prisinzano, T. E.; Bohn, L. M. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *71*, 549.
- 16) Chen, X. -T.; Pitis, P.; Liu, G.; Yuan, C.; Gotchev, D.; Cowan, C. L.; Rominger, D. H.; Koblish, M.; DeWire, S. M.; Crombie, A. L.; Violin, J. D.; Yamashita, D. S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8019.
- 17) (a) Rives, M. -L.; Rossillo, M.; Liu-Chen, L. -Y.; Javitch, J. A. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 27050. (b) Schmid, C. L., Steicher, J. M.; Groer, C. E.; Munro, T. A.; Zhou, L.; Bohn, L. M. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 22387.
- 18) Violin, J. D.; Crombie, A. L.; Soergel, D. G.; Lark, M. W. *Trends Pharmacol. Sci.* **2014**, *35*, 308.
- 19) (a) Pan, Y. -X.; Pasternak, G. W. in *The Opiate Receptors*, ed by Pasternak G. W., 2nd ed., Humana Press, New York, 2010; pp 121-160. (b) Pasternak, G. W. *Neuropharmacol.* **2014**, *76*, 198.
- 20) (a) Mizoguchi, H.; Watanabe, C.; Higashiya, T.; Takeda, S.; Moriyama, K.; Yonezawa, A.; Sato, T.; Komatsu, T.; Sakurada, T, Sakurada, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *651*, 66. (b) Mizoguchi, H.; Bagetta, G.; Sakurada, T, Sakurada, S. *Peptides* **2011**, *32*, 421.
- 21) Mizoguchi, H.; Watanabe, C.; Sakurada, T, Sakurada, S. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2012**, *12*, 87.
- 22) A. L. Harvey, L. C. Young, A. M. Viljoen, N. P. Gericke, *J. Ethnopharmacol.* **2011**, *137*, 1124.
- 23) Jeffs, P. W. in *The Alkaloids*, ed. by Rodrigo R. G. A., Academic Press, New York, 1981, vol. 19, ch.1, pp.1-80.
- 24) Capps, T. M.; Hargrave, K. D.; Jeffs, P. W.; McPhail, A. T. *J. Chem. Soc., Parkin Trans II* **1977**, 1098.
- 25) (a) Casy, A. F.; Beckett, A. H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1954**, *6*, 986. (b) Beckett, A. H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1956**, *8*, 848. (c) Fries, D. S. in *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, ed. by Lemke, T. L.; Williams, D. A., 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008; pp652-678.
- 26) Tsuji, J.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3969.
- 27) 化合物 **20** は後述の実験（化合物 **27c** の Wolff-Kishner 反応）で得られた化合物 **28c** を原料とし、化合物 **4** から化合物 **17** への変換と同様にして調製した。



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.72-2.63 (m, 8H), 2.87-3.08 (m, 4H), 3.37-3.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.58-4.86 (m, 2H), 4.99-5.07 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

28) Leonard, N. J.; Gelfand, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3272.

29) (a) Wentland, M. P.; Lou, R.; Lu, Q.; Bu, Y.; Denhardt, C.; Jin, J.; Ganorkar, R.; VanAlstine, M. A.; Guo, C.; Cohen, D. J.; Bidlack, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2289. (b) Qi, H. A.; Yakov, R.; Virendra, K. WO2009/132313, 2009. (c) in-house data. (d) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436. 本条件では通常用いる H_2NNH_2 の代わりに TBSNHNHTBS を用いたことにより、フェノール性ヒドロキシ基の TBS 化が進行している。 (e) Wu, H.; Thatcher, L. N.; Bernard, D.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Rice, K. C.; MacKerell, A. D.; Coop, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2531. (f) Yamamoto, N.; Fujii, H.; Imaide, S.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Inokoshi, J.; Tomoda, H.; Nagase, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2257.

30) (a) Li, F.; Yin, C.; Chen, J.; Liu, J.; Xie, X.; Zhang, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 335. (b) Zhang, A.; Li, F.; Ding, C.; Yao, Q.; Knapp, B. I.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2747. (c) Nagase, H.; Yamamoto, N.; Nemoto, T.; Yoza, K.; Kamiya, K.; Hirono, S.; Momen, S.; Izumimoto, N.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8093.

31) (a) Pearson, W. H.; Szura, D. P.; Postich, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1329. (b) Mori, M.; Kuroda, S.; Zhang, C. -S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3263. (c) Klein, J. E. M. N.; Geoghegan, K.; Méral, N.; Evans, P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 937.

32) Mignat, C.; Wille, U.; Ziegler, A. *Life Sci.* **1995**, *56*, 793.

33) Tsujishita, H.; Hirono, S. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1997**, *11*, 305.

34) (a) Jiang, Y.; Wu, N.; Wu, H.; He, M. *Synlett* **2005**, 2731. (b) Chidipudi, S. R.; Khan, I.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12115.

35) (a) Bonjoch, J.; Solé, D.; Garcia-Rubio, S.; Bosch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7230. (b) Solé, D.; Bosch, J.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4013.

- 36) Tuan, L. A.; Kim, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2354.
- 37) (a) Moss, T. A.; Alonso, B.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 568. (b) Moss, T. A.; Barber, D. M.; Kyle, A. F.; Dixon, D. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3071.
- 38) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 403.
- 39) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360.
- 40) Chang, Y.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099.
- 41) Halgren, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4710.

本学位論文は以下のジャーナルに発表された。

第一章、 第二章

Transformation of naltrexone into mesembrane and investigation of the binding properties of its intermediate derivatives to opioid receptors

Konoura, K.; Fujii, H.; Imaide, S.; Gouda, H.; Hirayama, S.; Hirono, S.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 439.

謝辞

本研究において、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました北里大学薬学部生命薬化学研究室教授 藤井秀明先生に深く感謝を申し上げます。

北里大学薬学研究科生命薬化学研究室での研究の機会を頂き、創薬化学についても御教授を賜りました筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構教授 長瀬博先生に心より感謝を申し上げます。

本研究における配座解析をして頂きました昭和大学薬学部薬品物理化学研究室教授 合田浩明先生、北里大学薬学部創薬物理化学研究室教授 広野修一先生に深く感謝を申し上げます。

本研究における薬理評価をして頂くとともに、御指導、御助言を頂きました北里大学薬学部生命薬化学研究室助教 平山重人先生および北里大学薬学部薬理学研究室助教 岩井孝志先生に深く感謝を申し上げます。

本研究における各種物理化学的データの測定に御協力頂きました北里大学薬学部共有機器室助教 佐藤倫子先生、長井賢一郎先生に深く感謝を申し上げます。

本研究を行うにあたり御協力頂きました小野薬品工業株式会社 今出慧海博士に感謝を申し上げます。

本研究に関する議論に御協力頂きました諸先輩方に感謝申し上げます。

最後に、研究に関する哲学、知識、技術についての熱心な御指導を賜りました早稲田大学名誉教授・栄誉フェロー 竜田邦明先生に深く感謝を申し上げます。