

1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有する
ヘテロトリマーの合成とその薬理作用

Synthesis of heterotrimers with 1,3,5-trioxazatriquinane skeleton
and their pharmacologies

北里大学大学院薬学研究科生命薬化学研究室

和田 直久

C

C

目次

略語表	3
序章	5
第一節 オピオイドの歴史	7
第二節 オピオイド受容体サブタイプと受容体オリゴマーについて	14
第三節 1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を用いたトリプレット薬の合成	15
第一章 1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するダブルキャップトリマーおよび ダブルジメチルキャップトリマーの合成とその薬理作用	19
序論	21
第一節 モルヒナン構造を有するダブルキャップトリマーの合成	22
第二節 モルヒナン構造を有するダブルジメチルキャップトリマーの合成	25
第三節 ダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーの 薬理作用	28
第四節 小括	30
第二章 1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有する完全ヘテロトリマーの合成	32
序論	33
第一節 キャップオキサゾリンダイマーを用いた完全ヘテロトリマーの合成	34
第二節 ヒドロキシ基が保護された α -ヒドロキシアルデヒドの合成検討	36
第三節 保護基を有するヘテロオキサゾリンダイマーの合成および 脱保護反応の検討	39

第四節	保護基を変換したヘテロオキサゾリンダイマーの合成および 完全ヘテロトリマーの合成	41
第五節	マイクロフローリアクターを用いたヘテロオキサゾリンダイマーの 効率的合成	43
第六節	小括	45
総括		46
実験の部		49
参考文献		107
謝辞		111

略語表

Ac	acetyl
Ala	alanine
Arg	arginine
Asn	asparagine
Bn	benzyl
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyl
CPM	cyclopropylmethyl
CSA	camphorsulfonic acid
Cys	cysteine
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
EI	electro ionization
ESI	electrospray ionization
FAB	fast atom bombardment
Gln	glutamine
Glu	glutamic acid
Gly	glycine
GPCR	G protein-coupled receptor
HIV	human immunodeficiency virus
HMDS	hexamethyldisilazane
HR-MS	high resolution mass spectra
Ile	isoleucine
IR	infrared
K_i	inhibition constant
Leu	leucine
Lys	lysine
mCPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MEM	methoxyethoxymethyl
Met	methionine

MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MS	mass spectra
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
nor-BNI	nor-binaltorphimine
NTI	naltrindole
PG	protecting group
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
PLC	preparative thin layer chromatography
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
ppm	part per million
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
PRI	protease inhibitor
Pro	proline
Py	pyridine
ROESY	rotating Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
rt	room temperature
RTI	reverse transcriptase inhibitor
SBDD	structure based drug design
Ser	serine
TBS	<i>tertiary</i> -butyldimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
Thr	threonine
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TosMIC	<i>para</i> -toluenesulfonylmethyl isocyanide
Trp	tryptophan
Tyr	tyrosine
Val	valine

2

序章

C

C

第一節 オピオイドの歴史

アヘンあるいはケシ汁は、古くから鎮痛の目的に使用されており、その歴史は古代メソポタミアの時代まで遡るとされ、人類にとって最も古い医薬品の一つである。紀元前 3500 年のシュメール文明の時代には、既にアヘンが治療を目的として使われていたようであり、紀元前 200 年頃に Theophrastus によるアヘンの医薬としての使用記述がある¹。アヘンには、モルヒネ(1)を始め、コデイン(2)、テバイン(3)など多くのアルカロイドが含まれていることが現在までに知られているが、アヘンの鎮痛作用の本体であり、主成分(約 10%)でもあるモルヒネが、Sertürner によって初めて単離されたのは 1803 年のことである。

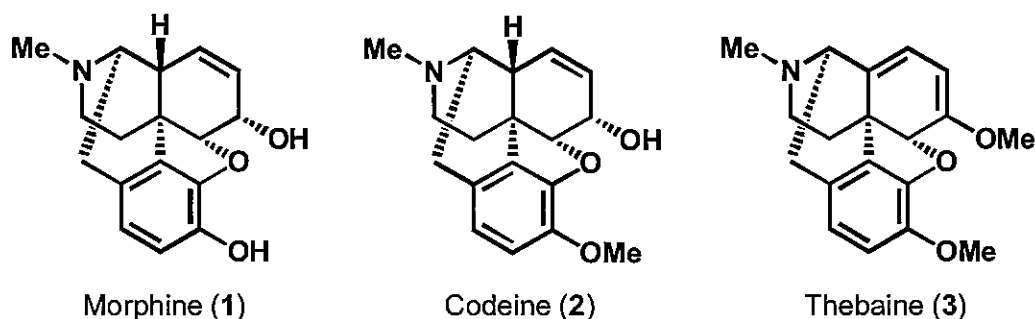
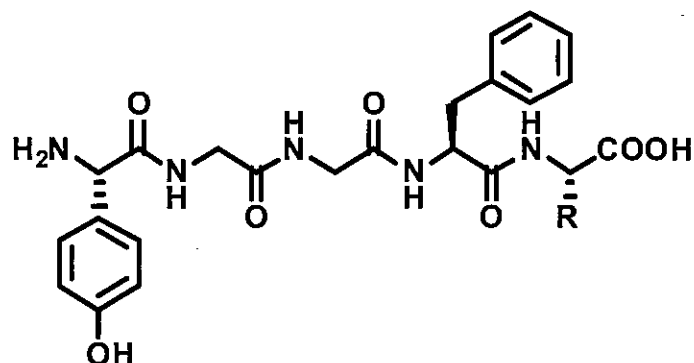


Fig. 1. アヘンアルカロイドの代表例

モルヒネには中枢神経に対する抑制作用があり、強力な鎮痛、催眠作用を示す。その一方で、呼吸抑制、依存性、耐性、便秘等の副作用が問題となっているため、現在では麻薬に指定され、その使用はかなり制限されている。そのため、モルヒネのような強力な鎮痛作用を有し、かつ副作用の無い夢の鎮痛薬の創出が期待されている。

生体由来でないモルヒネが強力な鎮痛作用を示す原因として、体内にモルヒネと結合する部位、すなわち受容体(レセプター)が存在することが予想された。1971 年、Goldstein らにより、放射性同位体で標識したオピエート(アヘン由来のアルカロイドの総称)を用いることにより、オピエート受容体の存在が示された²。それに続き、1973 年に Snyder ら、Simon ら、及び Terenius らにより、哺乳類の脳内にオピエート受容体が存在することが証明された³。我々の脳内に存在するオピエート受容体が、植物の成分であるモルヒネのために存在するとは考えにくいので、我々の生体内にはモルヒネに似た構造あるいは機能をもった物質が存在し、オピエート受容体はそのため用意されているのではないかと考えられるようになった。

そこで、脳内のオピエート受容体の存在が示されて以来、生体内のモルヒネ類似物質の探索が精力的に行われた。1975 年、Hughes、Kosterlitz らは、ブタの脳内にモルヒネと同等の活性を有するペプチドを発見した⁴。実際には、5 個のアミノ酸からなる 2 種の内因性ペプチドであり、それぞれメチオニンエンケファリン(4)、ロイシンエンケファリン(5)(ギリシャ語で「Kaphale(脳の中に)」という意味)と名付けられた。それ以来、ダイノルフィン(6)(ギリシャ語で「Dynamis(力)」という意味)⁵や、 β -エンドルフィン(7)(「endogenous morphine(内因性モルヒネ)」という意味)⁶の発見が続き、これらの内因性ペプチドを始め、天然のアヘンアルカロイド、合成薬、半合成薬等は、オピエート受容体に特異的に作用するものとして、オピオイド(opioid)と総称されるようになった⁷。従って、現在ではオピエート受容体はオピオイド受容体と呼ばれている。



Met-Enkephalin (4) R = CH₂CH₂SCCH₃: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
 Leu-Enkephalin (5) R = CH₂CH₂(CH₃)₂: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
 Dynorphin(1-8) (6): Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
 β-Endorphin (7): Tyr¹-Gly-Gly-Phe-Met⁵-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser¹⁰-
 Gln-Thr-Pro-Leu-Val¹⁵-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn²⁰-
 Ala-Ile-Ile-Lys-Asn²⁵-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly³⁰-Glu

Fig. 2. 種々の内因性オピオイドペプチド

このように、オピオイド受容体の存在の解明、及び内因性オピオイドペプチドに関する研究が行われた一方、オピオイド受容体そのものの性質に関する研究も精力的に行われた。1976 年、Martin らは、種々のオピオイドの薬理作用が異なることから、神経系にはただ一つの受容体だけでなく、複数のタイプのオピオイド受容体が存在すると主張した⁸。彼らは、主にモルヒネ(1)に高い感受性を持つ μ 受容体(Morphine の頭文字に由来)、合成オピオイドであるケトサイクラゾシン(8)が作用する κ 受容体(Ketocyclazocine の頭文字に由来)、SKF10047(9)が作用する σ 受容体(SKF10047 の頭文字に由来)に分類した。また、1977 年には Lord らにより、内因性オピオイドペプチドであるエンケファリンと高い親和性を示し、マウス輸精管(Mouse Vas Deferens; MVD)に高密度に存在する δ 受容体(Deferens の頭文字に由来)が提唱された⁹。しかし、その後の薬理研究により、σ 受容体はオピオイド受容体とは異なる受容体として分類されるようになり、現在ではオピオイド受容体は μ、δ、κ の 3 タイプに分類するのが一般的である¹⁰。

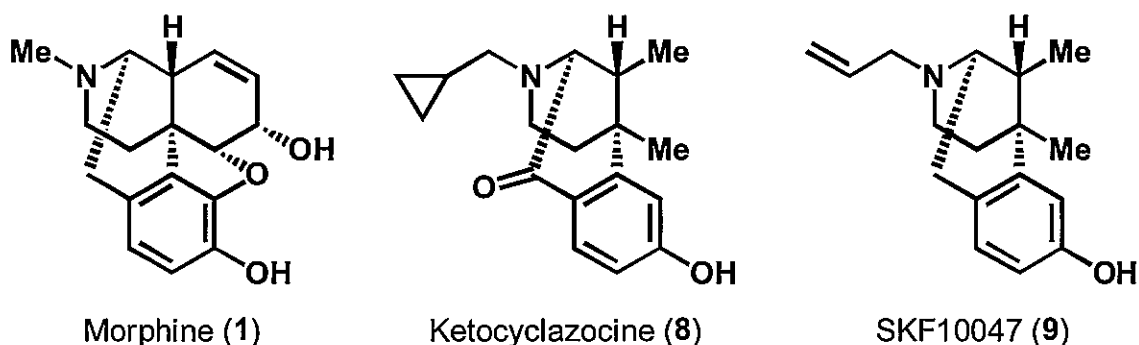


Fig. 3 μ、κ、σ受容体の名称の由来となった選択的リガンド

現在では、3つの受容体タイプのクローニングが為され、分子生物学的手法によってもその存在が証明されている¹¹。これらの受容体は、全て鎮痛作用に参与しているが、モルヒネが高い親和性を示す μ 受容体は、依存性や耐性、呼吸抑制、縮瞳、便秘などの副作用にも深く参与している。1984年にはPortogheseらにより合成された μ 受容体選択的な不可逆的拮抗薬である β -FNA(**10**)を用いて画期的な発見がなされた¹²。すなわち、 β -FNA(**10**)処理により μ 受容体が存在しない状態のラットを作製し、これにモルヒネを投与すると、鎮痛作用は発現するが依存性は発現しないというものである(Fig. 4)¹³。この実験により、薬物依存性は μ 受容体由来の作用であり、 δ 、 κ 受容体は依存性の発現に参与しないか、参与するとしてもその寄与は低いことが示された。

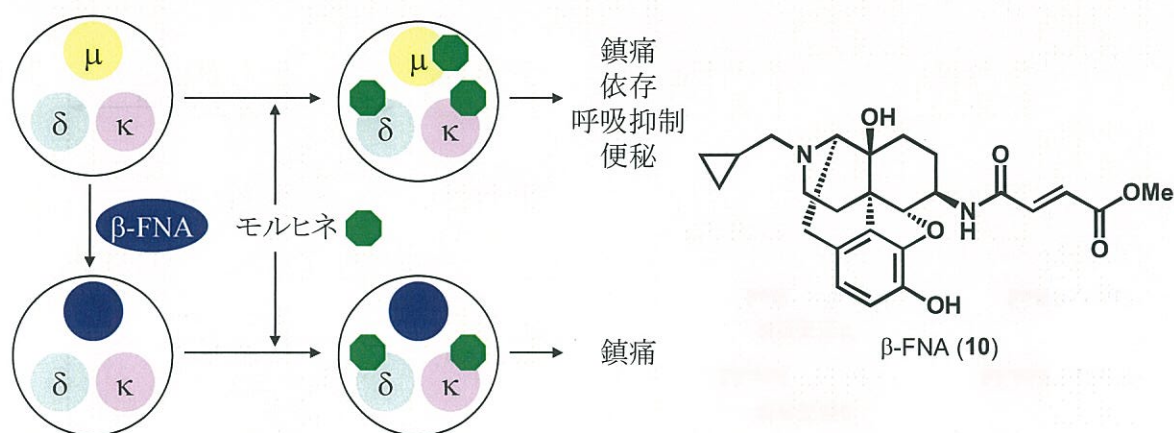


Fig. 4. β -FNA (**10**) によるオピオイド μ 受容体選択的ブロックの研究

これらの知見から、 μ 受容体以外の δ 、 κ 受容体に選択性の高い作動薬は、依存性等の副作用の無い鎮痛薬になりうると考えられ、 δ 、 κ 受容体選択的リガンドの設計、合成は世界中の注目の的となった¹⁴。しかし、それまでに合成された化合物のほとんどは、モルヒナン骨格やベンゾモルファン骨格などを有しており、モルヒネの構造を単純化したものであった(Fig. 5)¹⁵。

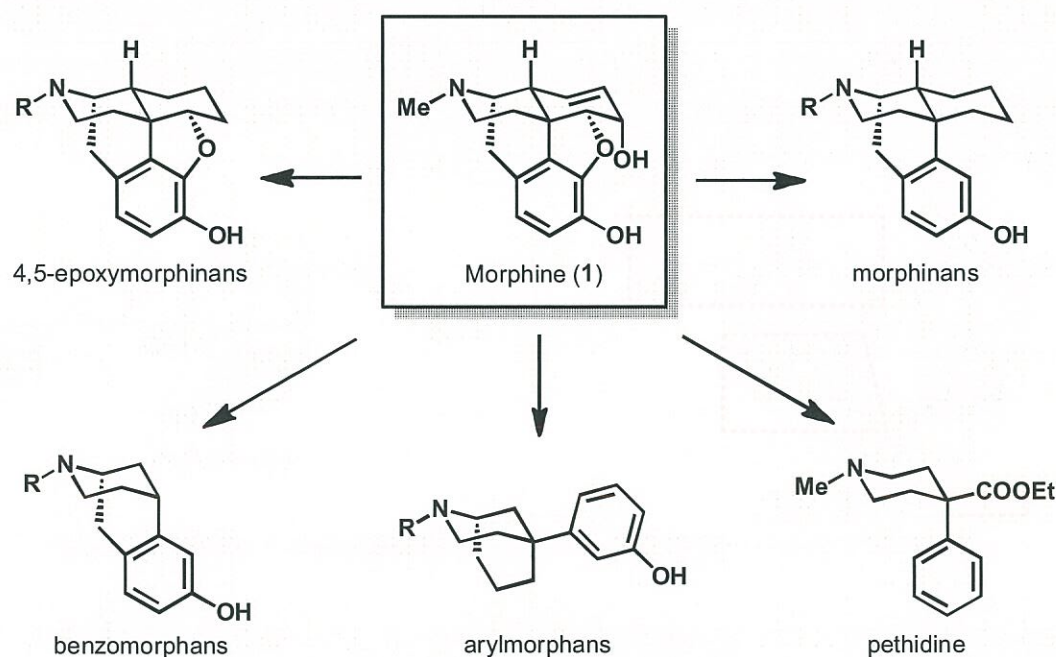


Fig. 5. モルヒネを単純化した様々な骨格

δ および κ 受容体選択的拮抗薬の合成は、Portoghese、長瀬らにより、メッセージ-アドレス概念を利用することで達成された。メッセージ-アドレス概念とは、もともと Schwyzer がペプチドホルモンの認識要素の説明に用いた概念であり¹⁶、Portoghese らがオピオイドリガンドに適応した¹⁷。すなわち、メッセージ部位とは、オピオイド活性発現のために必須の部分構造であり、それに結合しているアドレス部位の長さにより、受容体選択性が現れるというものである(Fig. 6)。そこでメッセージ部位として、 μ 受容体拮抗薬であるナルトレキソン(11)を選択し、アドレス部位の長さを検討した結果、 δ 拮抗薬である NTI(ナルトルインドール)(12)¹⁸、および κ 拮抗薬である nor-BNI(ノルピナルトルフィミン)(13)¹⁹が得られた。これらの拮抗薬では、 μ 、 δ 、 κ の順にアドレス部位が大きくなっている(Fig. 7)。つまり、構造を単純化するのではなく、逆に大きくすることにより受容体タイプ選択的リガンドを得ることに成功した。

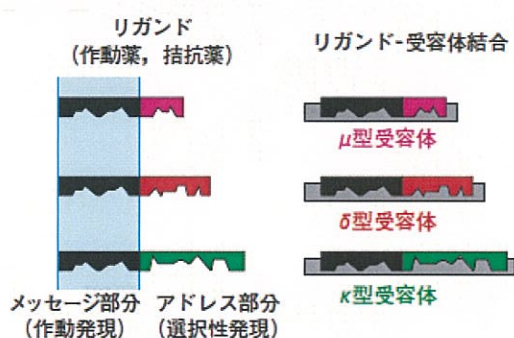


Fig. 6. メッセージ-アドレス概念

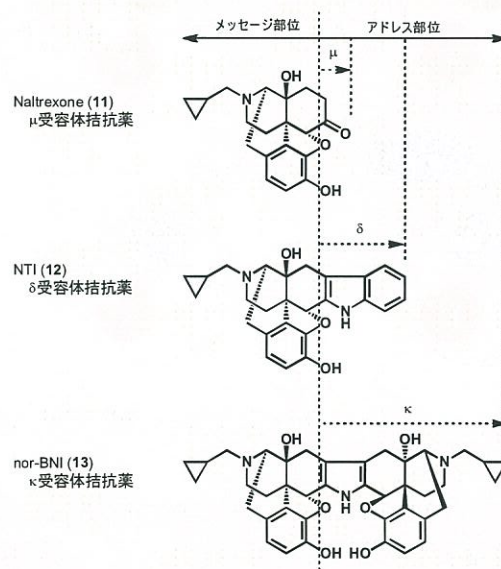


Fig. 7. メッセージ-アドレス概念を基に設計されたタイプ選択的拮抗薬

また、長瀬らは Fig. 8 に示すようにメッセージ-アドレス概念を基に合成された nor-BNI(13)のアクセサリ部位²⁰を除去することで、オピオイド κ 受容体選択的作動薬であるナルフラフィン(14)²¹を創出し、2009年3月より腎透析患者における重篤な痒みに対する掻痒症治療薬として上市した(一般名: ナルフラフィン塩酸塩、商品名: レミッチ®カプセル)。

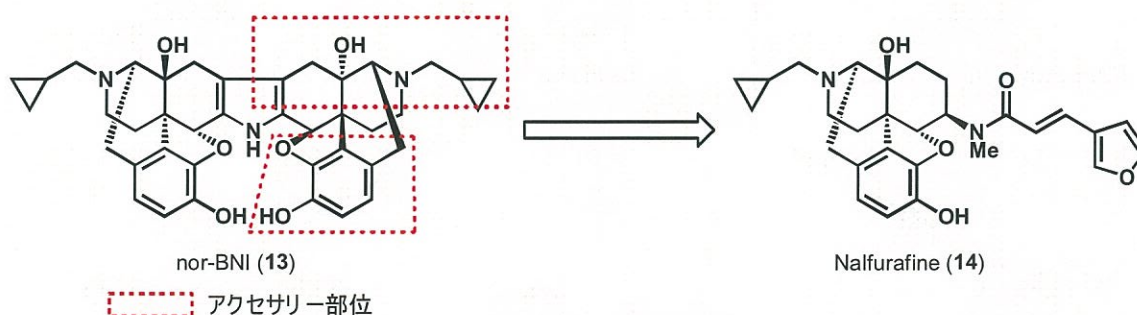


Fig. 8. アクセサリ部位の概念に基づいた拮抗薬(13)から作動薬(14)の設計

その他のオピオイドについて、その薬理学的性質を考慮した上で、最新の知見に基づき、オピオイド受容体選択的作動薬、拮抗薬及び推定上の内因性リガンドに分類したものを Table 1 に示す。

Table. 1. オピオイド受容体と選択的リガンドの分類

受容体タイプ	推定上の 内因性リガンド	選択的作動薬	選択的拮抗薬
μ	Endomorphin-1 (15) Endomorphin-2 (16)	Morphine (1) DAMGO (17) Methadone (18) Fentanyl (19)	β -FNA (10) CTOP (20) Naloxonazine (21) (μ_1)
δ	Met-Enkephalin (4)	DPDPE (22) (δ_1) (-)-TAN-67 (23) (δ_1) Deltorphin II (24) (δ_2) SNC-80 (25) SIOM (26) (δ_1) KNT-127 (27)	BNTX (28) (δ_1) NTI (12) ($\delta_2 > \delta_1$) NTB (29) (δ_2) ICI-174,864 (30)
κ	Dynorphin A (31)	U-50,488H (32) (κ_1) U-69,593 (33) (κ_1) Bremazocine (34) NalBzoH (35) Nalfurafine (14) (κ_3)	nor-BNI (13) UPHIT (36) (κ_1) WIN-44,441 (37) JDTic (38)

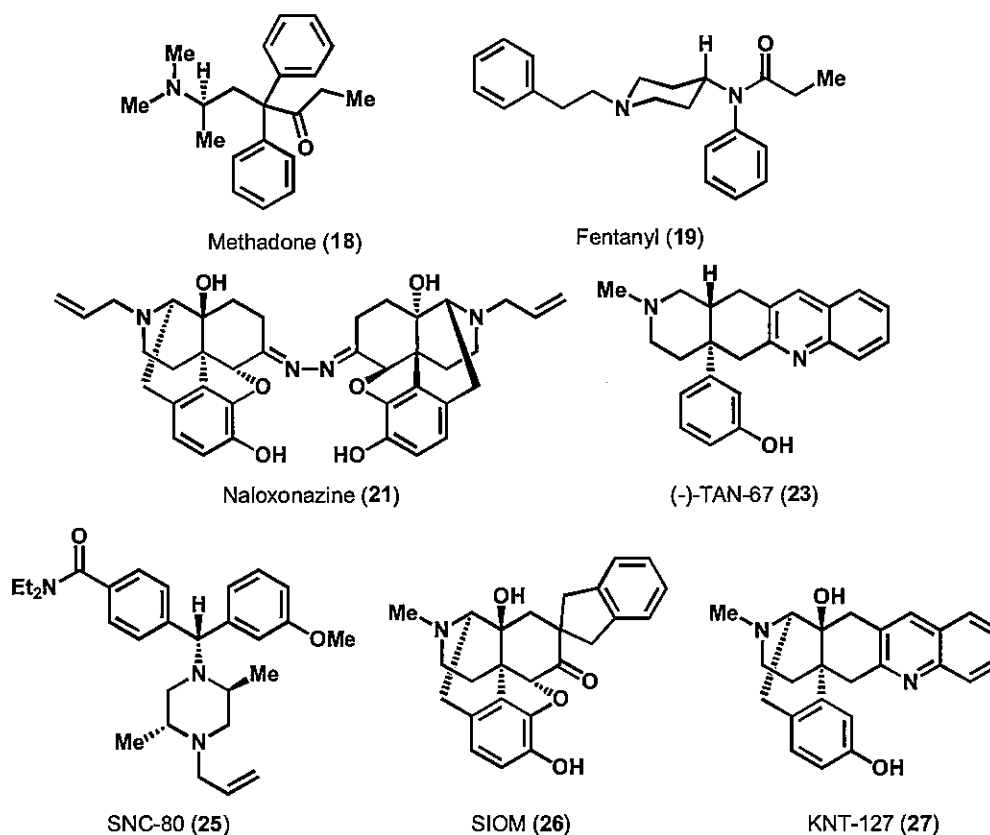
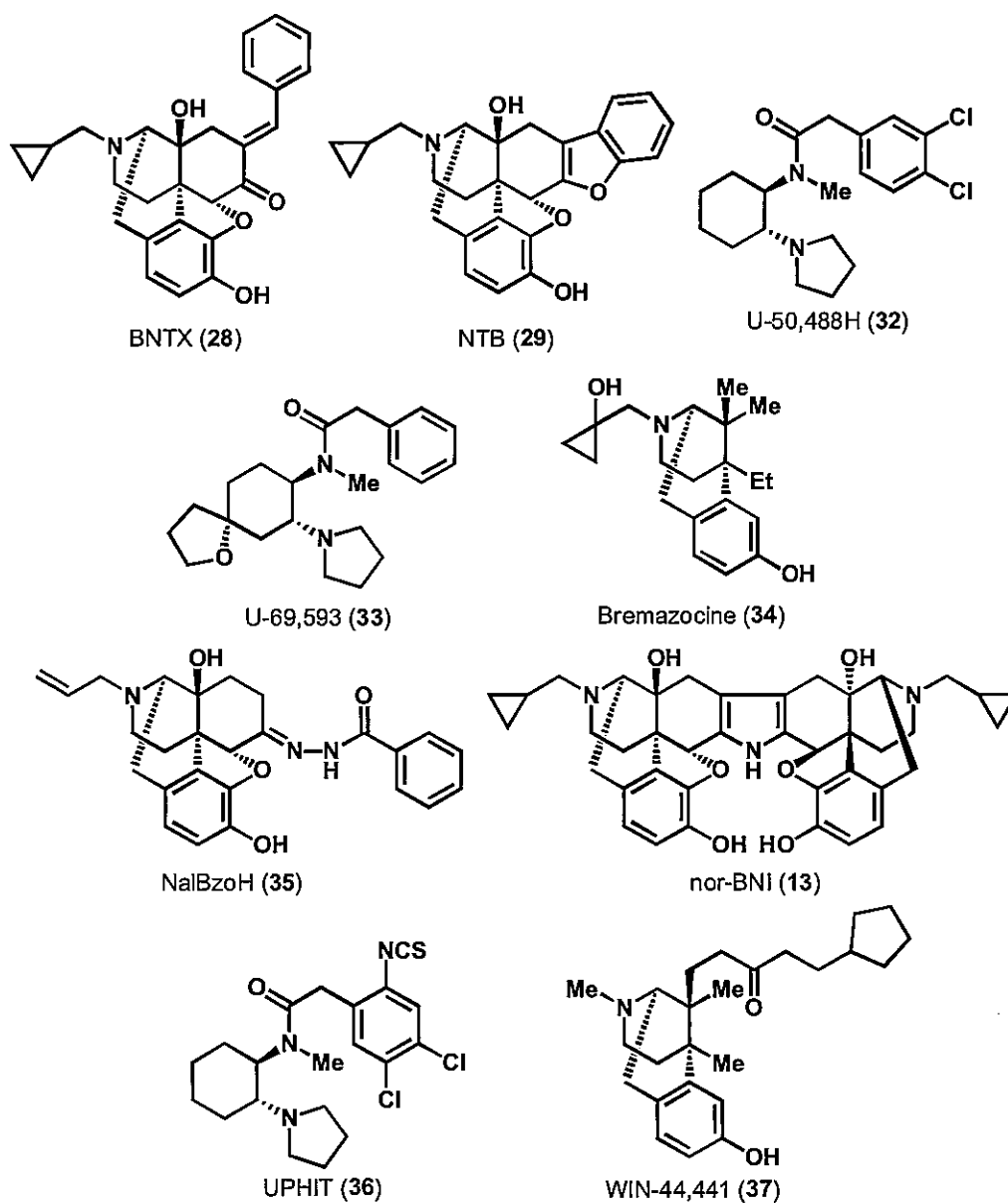


Fig. 9. 各オピオイド受容体選択的リガンドの名称と構造



Endomorphin-1 (15): Tyr-Pro-Trp-Phe

Endomorphin-2 (16): Tyr-Pro-Phe-Phe

DAMGO (17): Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-Gly-ol

CTOP (20): D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂



DPDPE (22): Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen



Deltorphin II (24): Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂

ICI-174,864 (30): N-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu

Dynorphin A (1-17) (31): Tyr¹-Gly-Gly-Phe-Leu⁵-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro¹⁰-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp¹⁵-Asn-Gln

Fig. 9. 各オピオイド受容体選択的リガンドの名称と構造

一方で、最近になり Kobilka らはオピオイド μ 受容体および δ 受容体とそれぞれの選択的拮抗薬 β -FNA(10)、NTI(12)との共結晶について、X 線結晶構造の測定に成功し²²、Stevens らはオピオイド κ 受容体と κ 選択的拮抗薬 JD₁Tic(38)との共結晶構造の測定に成功した²³ (Fig. 10)。今後、これらの知見から得られたオピオイド受容体の構造を基にした薬物設計(SBDD)が期待されている。

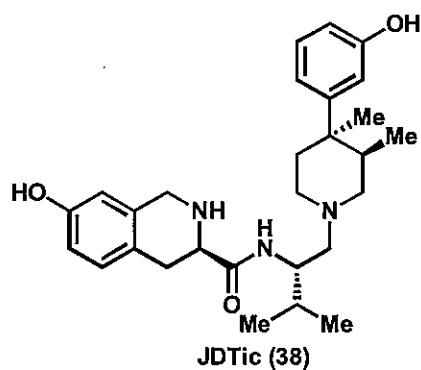


Fig. 10. κ 受容体との共結晶を形成した JD₁Tic (38)の構造

第二節 オピオイド受容体サブタイプと受容体オリゴマーについて

オピオイドの μ 、 δ 、 κ 受容体タイプそれぞれに関して多くの研究が為されてきた中で、一つの受容体タイプに選択的なリガンド同士を比較してみると化合物の構造や薬理学的性質が異なることがわかり、これらの知見から μ 、 δ 、 κ 受容体タイプはさらに μ_1 、 μ_2 、 μ_3 、 δ_1 、 δ_2 、 κ_1 、 κ_2 、 κ_3 のサブタイプに分類できると予想された¹⁰。しかし、大規模なスクリーニングを行ってもサブタイプに対応するような新規受容体は見つからず、おそらく受容体のスプライスバリエントがサブタイプの違いを担っているのであろうと考えられてきた。2003 年に μ_3 受容体に相当する新規 μ 受容体スプライスバリエントが報告されたが²⁴、スプライスバリエントでも説明できないオピオイド受容体サブタイプが存在するのも事実である。

一方で、近年各種 GPCR が単独ではなく生体内でホモあるいはヘテロオリゴマーで存在し、薬理作用発現に関与していることが報告されており²⁵、オピオイド受容体に関しても 1999 年に δ 受容体と κ 受容体とのヘテロダイマーが存在し、単独の受容体（受容体モノマー）の活性プロファイルとは異なることが報告された²⁶ (Fig. 11)。その後、 μ 受容体と δ 受容体とのヘテロダイマーなどが存在することも報告された²⁷。また、 δ 受容体と κ 受容体からなるヘテロダイマーの持つ特性が予想されている κ_2 サブタイプの特性とほぼ一致するとの報告もあるが、未だに統一見解はない²⁴。これらの事実は、今まで想定されてきたオピオイド受容体サブタイプが μ 、 δ 、 κ 受容体のホモまたはヘテロオリゴマーに起因している可能性を示唆している。

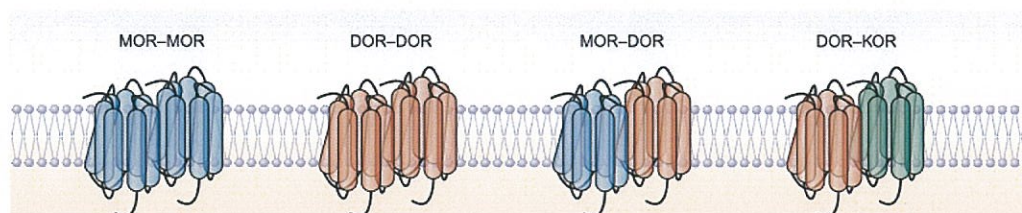


Fig. 11. オピオイド受容体ダイマーの概念図（参考文献 29 より引用）

これらの受容体ダイマーあるいはオリゴマーの機能を研究する方法として、それらと相補的なリガンド、すなわちツイン薬（二つのファーマコフォアユニットを有するダイマー）やトリプレット薬（三つのファーマコフォアユニットを有するトリマー）を合成することが有効であると考えられる。このようなツイン薬やトリプレット薬の合成が可能になることで、受容体オリゴマーをターゲットとした新たな創薬のデザインができると期待されている。

第三節 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を用いたトリプレット薬の合成

ツイン薬とは、薬理作用を発現する二つのファーマコフォアユニットを共有結合で連結し一分子とした薬物のことをいい、同種のファーマコフォアユニットからなる対称ツイン薬と異なるファーマコフォアユニットからなる非対称ツイン薬が考えられる²⁸ (Fig. 12)。対称ツイン薬は天然物の中にも多く見られ、例としてロベラニン(39)やジクマロール(40)、ゴシポール(41)が挙げられる (Fig. 13)。また、合成薬も多く研究されており、嫌酒薬のジスルフィラム(42)や高脂血症改善薬のプロブコール(43)などが知られている。対称ツイン薬は一般的に二つのファーマコフォアユニットが同種の受容体に結合することにより、対応するシングル薬と比べて活性増強と選択性の改善の一方または両方を示す。一方、非対称ツイン薬の例としては **KNI-1039(44)**²⁹などがあげられ、異なる二つのファーマコフォアユニットがそれぞれ対応する受容体に結合して異なる薬理作用を発現、すなわちデュアル作用が得られ治療における相乗効果が期待できる。しかし、これらのツイン薬は活性増強かデュアル作用のどちらか一方を発現するのみで、両方の作用を同時に発現することは期待できない。

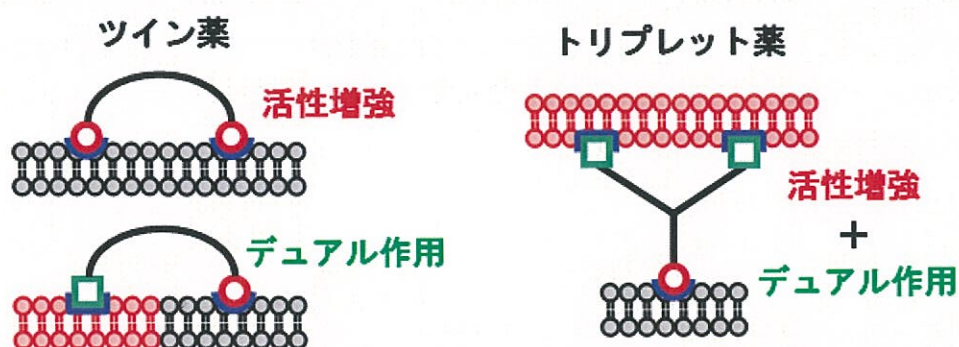


Fig. 12. ツイン薬とトリプレット薬の受容体結合モデル (模式図)

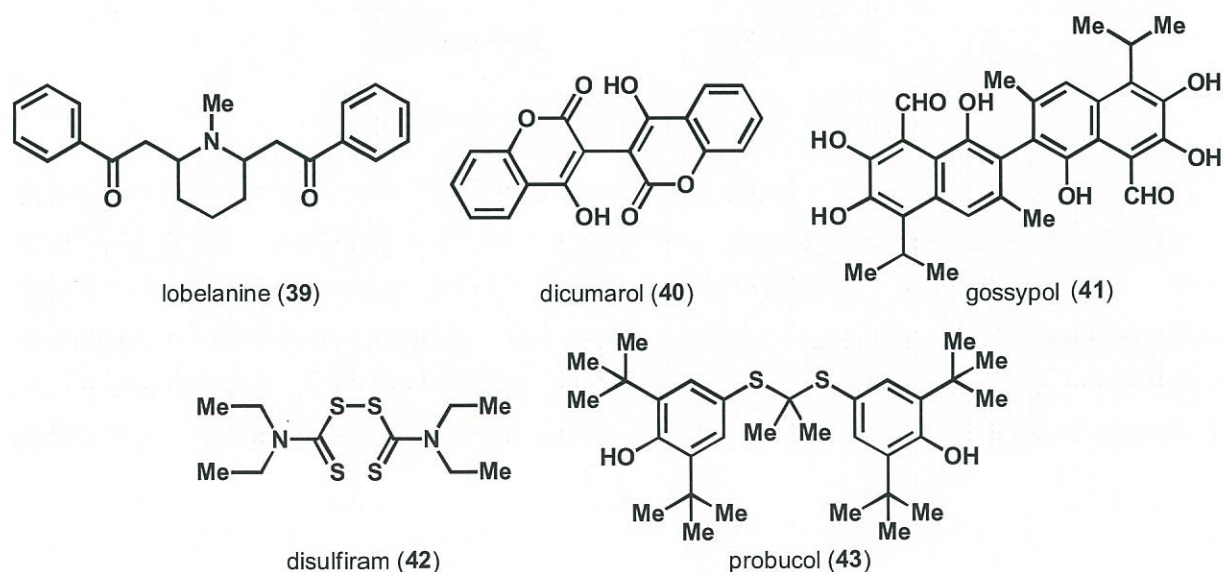


Fig. 13. 対称ツイン薬と非対称ツイン薬

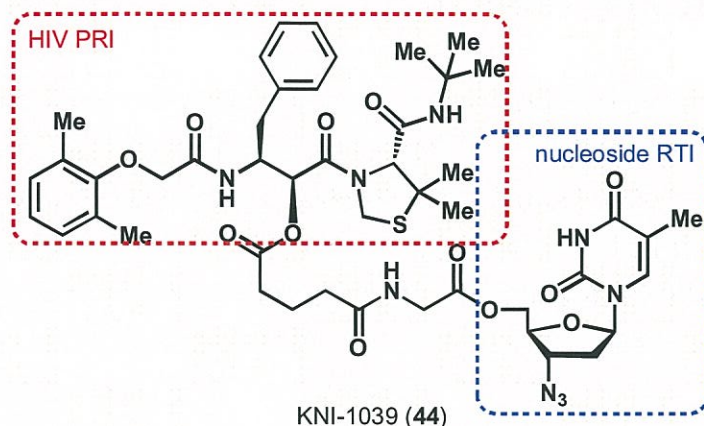


Fig. 13. 対称ツイン薬と非対称ツイン薬（続き）

このようにツイン薬には限界がある一方で、一分子中に薬理作用を発現する三つのファーマコフォアユニットを持つトリプレット薬では、対称トリプレット薬においては対称ツイン薬よりもさらに高い活性増強、そして非対称トリプレット薬においては活性増強とデュアル作用の同時発現が期待できる。しかし、トリプレット薬の例としては抗生物質のバリノマイシン(45)や成長促進薬のエンテロバクシン(46)といった天然物がわずかに報告されているのみで、トリプレット薬の一般合成法が確立されていなかった (Fig. 14)。

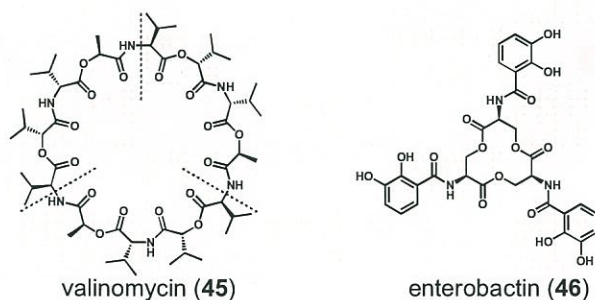
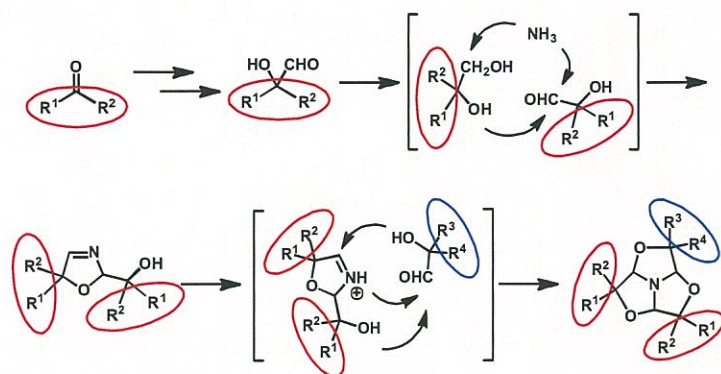


Fig. 14. 天然物のトリプレット薬の代表例

最近、我々は、特異な 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するトリプレット薬の一般合成法を確立した³⁰ (Scheme 1)。この骨格は、 α -ヒドロキシアルデヒド三分子をアンモニアが sp^3 窒素クランプとなって固定してできる構造であり、非常にリジッドな構造であるが故に伸長する側鎖の配向性がある程度固定されるという特徴を有する。また、中間体としてオキサゾリン骨格を有するダイマー（以下、オキサゾリンダイマーと称する）を経由することで、三つ目の α -ヒドロキシアルデヒドの種類に対応してホモトリマーやヘテロトリマーを選択的に合成することができる。



Scheme 1. sp^3 窒素クランプを有するトリマーの一般合成法

オピオイド受容体に対してもこれまで様々なツイン薬が設計されてきたが³¹、トリプレット薬を設計した例は 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を持つ **KNT-93(47)**が初めてであった。当研究室で、Scheme 1 のトリマー合成法を用いてオピオイド μ 受容体選択的拮抗薬であるナルトレキソンを原料に合成した種々のホモトリプレット薬、ヘテロトリプレット薬はそれぞれ興味深い薬理活性を示した。例えばホモトリプレット薬 **KNT-93(47)**はマウス酢酸ライジング試験においてモルヒネの約 20 倍の鎮痛活性を示し、側鎖のないエポキシメタノ構造（以下キャップ構造と呼ぶ）を一つ有するヘテロトリプレット薬 **KNT-123(48)**は非常に高いオピオイド μ 受容体選択性を示すことを報告している^{32,33} (Fig. 15)。

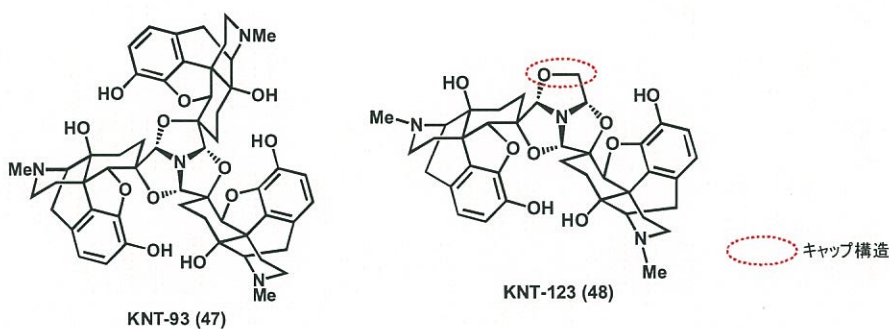


Fig. 15. オピオイドリガンドのトリプレット薬

以上より 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するトリプレット薬の有用性が示されたが、**KNT-93(47)**や **KNT-123(48)**の薬理評価結果を十分に理解するには 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格そのものがオピオイド受容体に及ぼす影響を評価する必要がある。また一方で、本トリマー合成法で合成できるヘテロトリマーは同種の二つの側鎖と異なる一つの側鎖からなるものであり、三つの側鎖全てが異なるヘテロトリマー（以下、完全ヘテロトリマーと呼ぶ）の合成法はなかった。本研究では、これらの課題を解決するためにモルヒナン骨格を一個のみ有する 1,3,5-トリオキサザトリキナン誘導体（ヘテロトリマー）を合成し、薬理評価を行ったので、以下にその詳細を述べる。また、完全ヘテロトリマーの合成の検討についても述べる。

C

C

第一章

1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するダブルキャップトリマーおよび
ダブルジメチルキャップトリマーの合成とその薬理作用

C

C

序論

序章で述べたとおり、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するトリマーは、トリプレット薬としての有用性が高い。実際に 17 位窒素上置換基が Me 基であるホモトリプレット薬 KNT-93(47)はマウス酢酸ライジング試験においてモルヒネの約 20 倍の鎮痛活性を示し、またキャップ構造を有するヘテロトリマー（以下、キャップトリマーと呼ぶ）KNT-123(48)は同じくマウス酢酸ライジング試験でモルヒネの約 3 倍の鎮痛活性を示し、さらに非常に高いオピオイド μ 受容体選択性を示した (Fig. 16)。これらの化合物においては、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格は複数のファーマコフォアユニットをつなぐためのスペーサーと見做されていた。しかし、一方で、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格自身が受容体結合に与える影響は検討されていなかった。そこで、オピオイドリガンドに 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を導入した際のオピオイド受容体との結合に与える影響を検討することを目的に、骨格周辺の立体障害がより少なくなるように、キャップ構造を二つ有するヘテロトリマー（以下、ダブルキャップトリマーと呼ぶ）49 を設計し、合成に着手した (Fig. 16)。

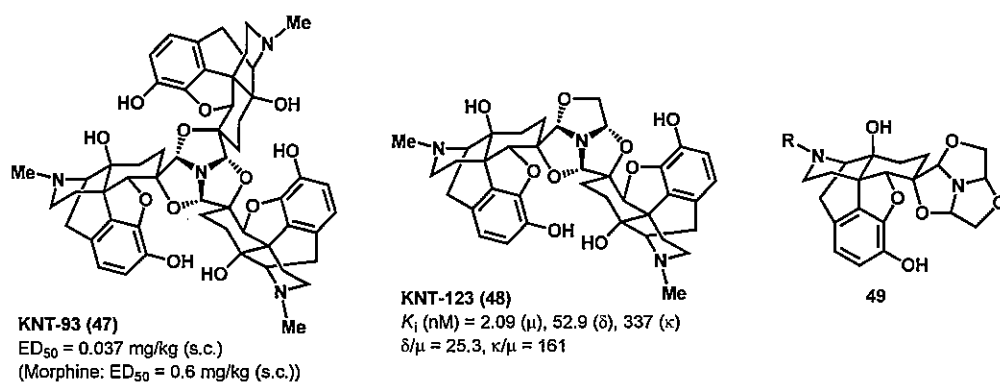
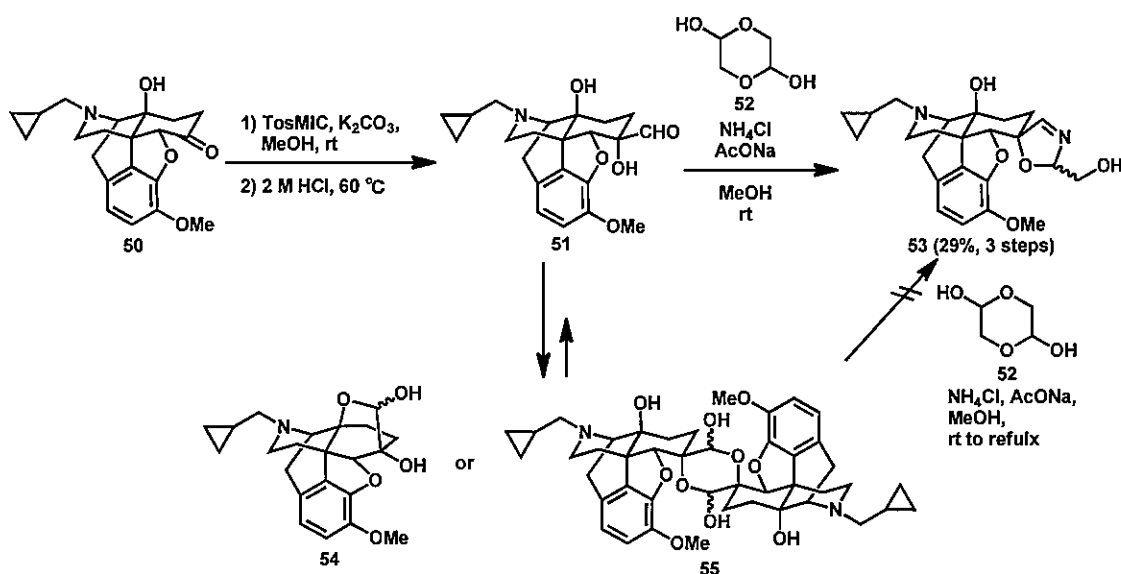


Fig. 16. これまで合成されたホモ、ヘテロトリマーと設計した新規ダブルキャップトリマー

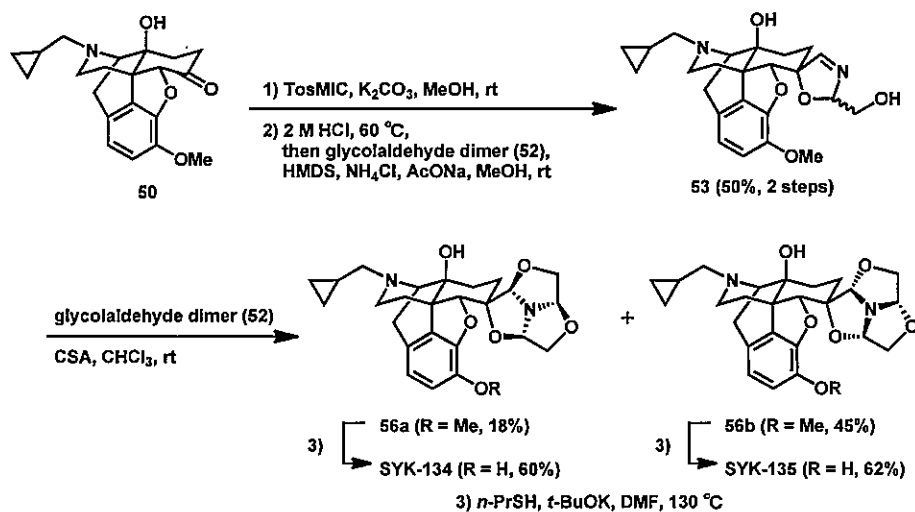
第一節 モルヒナン構造を有するダブルキャップトリマーの合成

まず、キャップ構造を一つずつ導入することによるダブルキャップトリマーの合成を検討した。すなわち、ナルトレキソンメチルエーテル **50** に対して TosMIC を反応させた後に加水分解して α -ヒドロキシアルデヒド **51** を得た。次に、**51** をグリコールアルデヒドダイマー-**52** とともに塩化アンモニウム、酢酸ナトリウム存在下、メタノール室温で反応させたところ、後にキャップ構造になる構造を含んだオキサゾリンダイマー、すなわちキャップオキサゾリンダイマー-**53** を三工程収率 29% で得た (Scheme 2)。



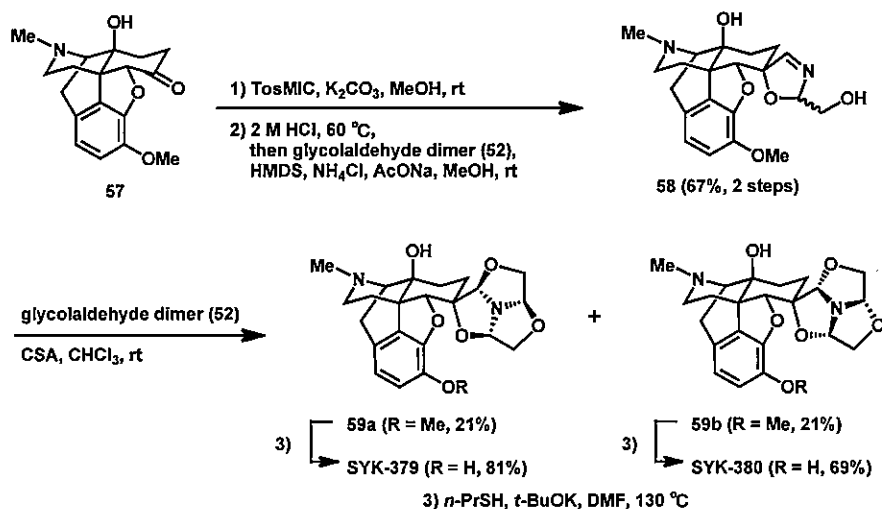
Scheme 2. キャップオキサゾリンダイマー-**53** の合成および **54**、**55** の副生

キャップオキサゾリンダイマー-**53** の収率が 29% と低いのは、 α -ヒドロキシアルデヒド **51** を合成した後に濃縮や精製を行っている間に **51** が徐々に変化し、分子内ヘミアセタール **54** やヘミアセタールダイマー-**55** を形成することが原因だと考えられた。実際に単離してきた化合物 **54** と化合物 **55** の混合物を同様の条件下で反応を試みても目的物 **53** は得られなかった。そこで副生成物の生成を抑えるために、濃縮や精製をせずに反応系中で酸性溶液から緩衝溶液に変化させることを検討した。すなわち、ナルトレキソンメチルエーテル **50** に TosMIC を反応させ、加水分解を行った酸性溶液に対して直ちにヘキサメチルジシラザンを加えて中和し、続いてグリコールアルデヒドダイマー-**52**、塩化アンモニウム、酢酸ナトリウムを添加し、メタノール-水混合溶媒中、室温で反応させたところ、キャップオキサゾリンダイマー-**53** を 50% で得ることができた (Scheme 3)。また、ワンポット反応とすることにより、工程数の短縮も同時に達成することができた。得られたキャップオキサゾリンダイマー-**53** をカンファースルホン酸存在下、グリコールアルデヒドダイマー-**52** とクロロホルム中室温で反応させることで立体配置の異なる二種のダブルキャップトリマー-**56a**、**56b** を得た。**56a**、**56b** のアニソール部位をカリウム 1-プロパンチオラートを用いて脱メチル化し、**SYK-134**、**SYK-135** とした (Scheme 3)。

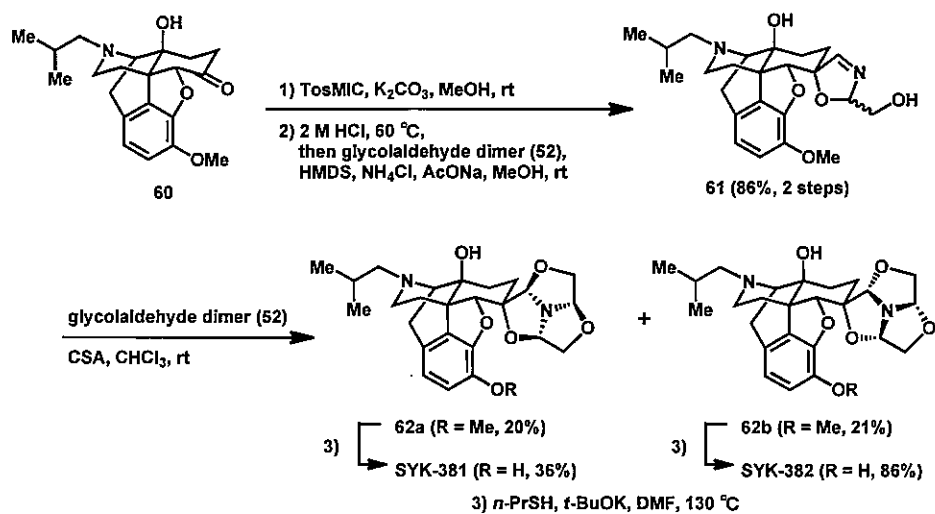


Scheme 3. キャップオキサゾリンダイマー53の効率的合成およびダブルキャップトリマーの合成

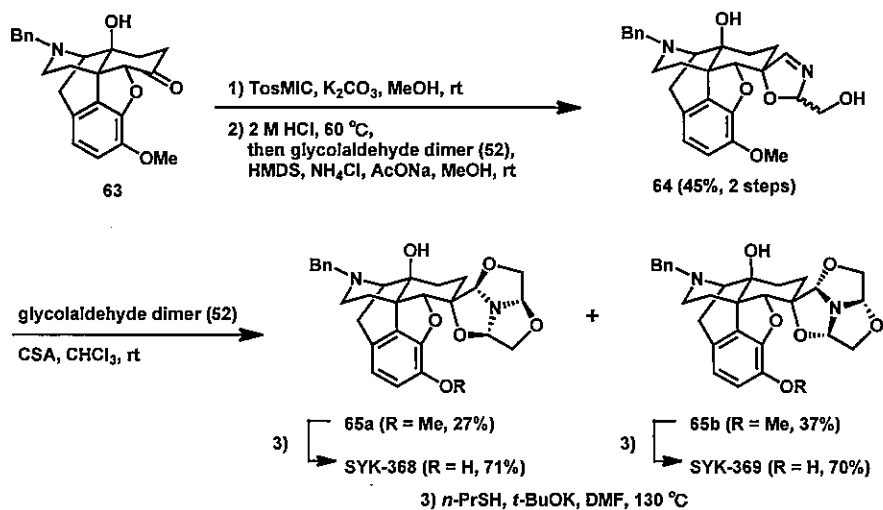
過去の構造活性相関研究において、ナルトレキソンの17位窒素上置換基を変換すると受容体選択性が変化したり、作動薬もしくは拮抗薬になるなどの変化が生じることが知られている³⁴。そこで、17位窒素上置換基の異なるダブルキャップトリマーも合成した。ナルトレキソンメチルエーテル50の17位窒素上置換基をMe基、イソブチル基、Bn基に変換した化合物57、60、63を出発物質として、Scheme 3と同様の手法により、SYK-379、SYK-380、SYK-381、SYK-382、SYK-368、SYK-369を得た (Scheme 4、Scheme 5、Scheme 6)。



Scheme 4. 17位窒素上置換基にMe基を有するダブルキャップトリマーの合成



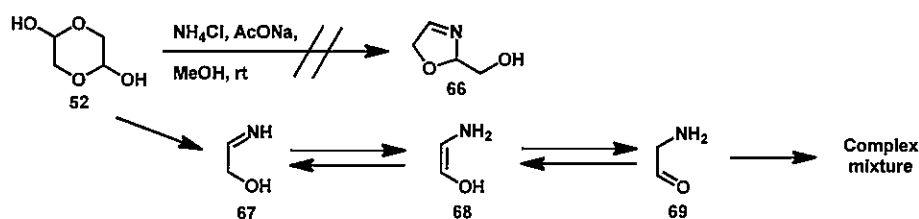
Scheme 5. 17 位窒素上置換基にイソブチル基を有するダブルキャップトリマーの合成



Scheme 6. 17 位窒素上置換基に Bn 基を有するダブルキャップトリマーの合成

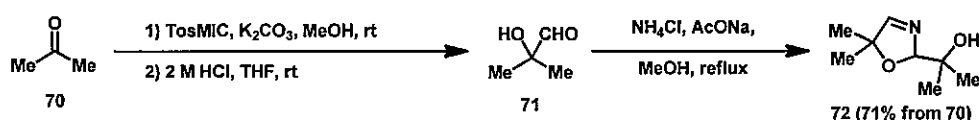
第二節 モルヒナン構造を有するダブルジメチルキャップトリマーの合成

前節で示したダブルキャップトリマー合成法は、キャップ構造を一つずつ導入して合成したため効率的ではなかった。より効率的に合成するためには、従来のトリマー合成法に従って二つのキャップ構造が内在したオキサゾリンダイマーを合成すればよいと考えられる。トリマーの一般合成法に従い、キャップ構造の原料であるグリコールアルデヒドダイマー**52**に対し、塩化アンモニウムと酢酸ナトリウムを加え、メタノール中室温で反応を行ったが、目的物のオキサゾリンダイマー**66**は得られず、複雑な混合物となった (Scheme 7)。これは、反応中間体であるイミノアルコール**67**が α -プロトンを持っているので、エナミン**68**やアミノアルデヒド**69**へと異性化し、様々な副反応を引き起こしたと考えられる。



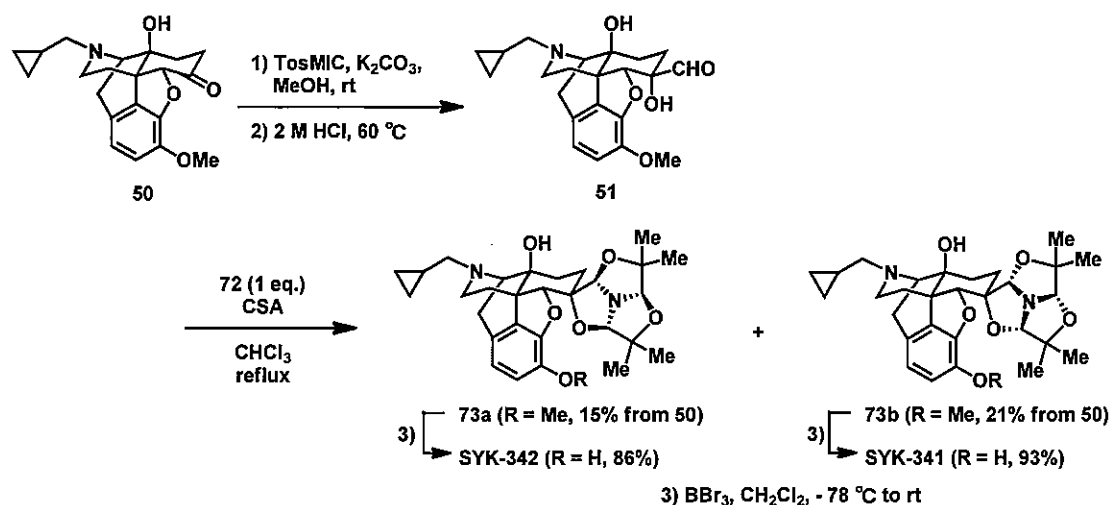
Scheme 7. グリコールアルデヒドダイマー**52** からオキサゾリンダイマー**66** の合成検討

そこで、アルデヒド基の α 位の水素をメチル基に変換すれば問題となる異性化を防げると考え、アセトン**70** から二段階の反応を経て得られた α -ヒドロキシアルデヒド**71**を用いて検討したところ、収率良くオキサゾリンダイマー**72**を得ることができた (Scheme 8)。このオキサゾリンダイマー**72**はキャップ構造の次に単純な構造として、新たなキャップ構造の原料になると考え、ナルトレキソン誘導体との反応を検討した。



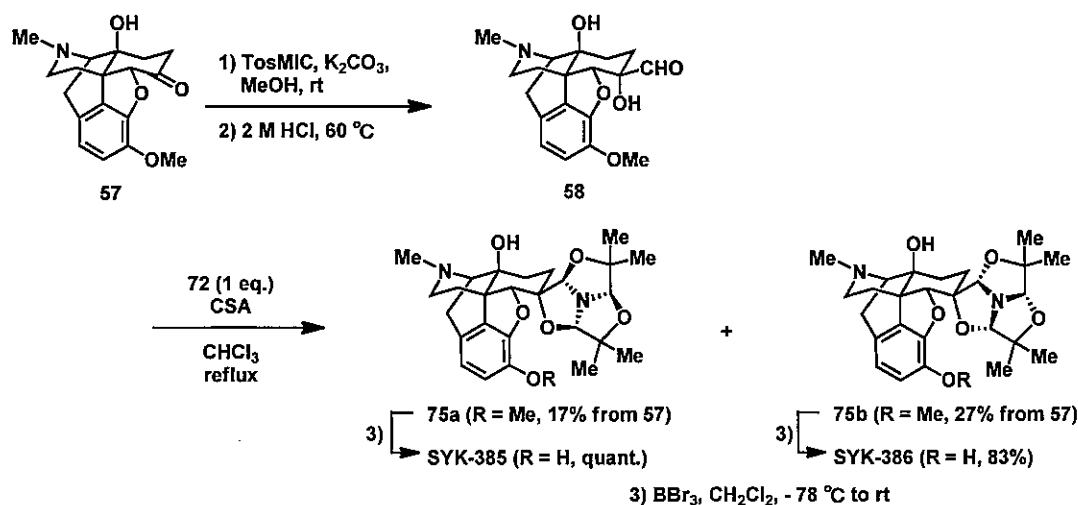
Scheme 8. 異性化を防ぐ目的で Me 基を導入したオキサゾリンダイマーの合成

ナルトレキソンメチルエーテル**50**に対して TosMIC を反応させた後に酸性条件下で加水分解し、得られた α -ヒドロキシアルデヒド粗生成物**51**をカンファースルホン酸存在下、オキサゾリンダイマー**72**とクロロホルム中で還流すると、立体配置の異なる二種のヘテロトリマー**73a**、**73b**が得られた (Scheme 9)。以下、これらの化合物が存する新たなキャップ構造をジメチルキャップ構造、ジメチルキャップ構造を二つ有するヘテロトリマーをダブルジメチルキャップトリマーと呼ぶこととする。得られた二つのダブルジメチルキャップトリマーのアニソール部位はそれぞれ三臭化ホウ素によって脱メチル化し、**SYK-342**、**SYK-341**とした。

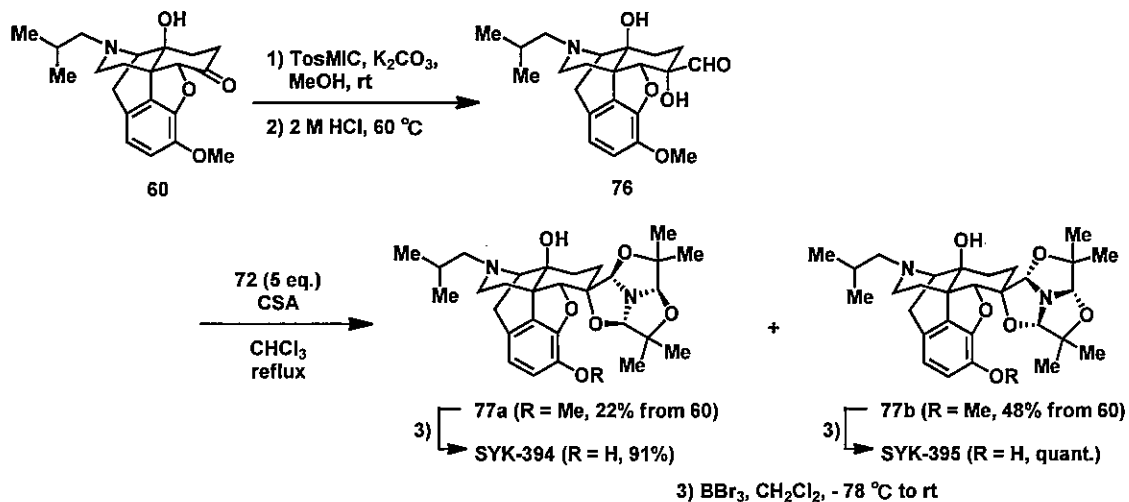


Scheme 9. 17 位窒素上置換基に CPM 基を有するダブルジメチルキャップトリマーの合成

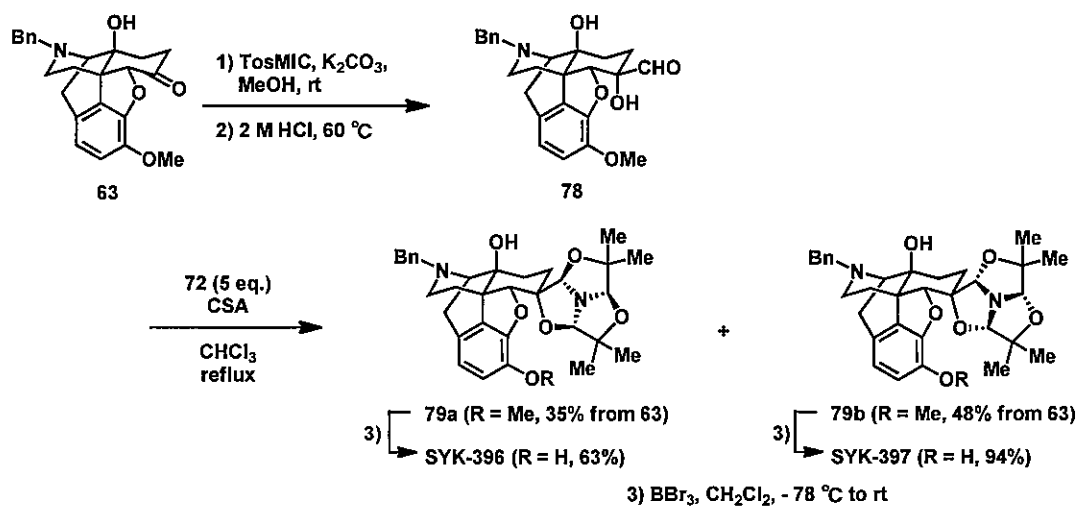
また、17 位窒素上置換基が Me 基、イソブチル基、Bn 基である誘導体に関しても、対応する原料 57、60、63 から Scheme 9 と同様の手法を用いて 6 種のダブルジメチルキャップトリマーをそれぞれ合成し、アニソール部位の脱メチル化を行い、SYK-385、SYK-386、SYK-394、SYK-395、SYK-396、SYK-397 とした (Scheme 10、Scheme 11、Scheme 12)。なお 17 位窒素上置換基がイソブチル基または Bn 基である誘導体 77、79 の収率に関しては、反応させるオキサゾリンダイマー 72 を 1 当量ではなく 5 当量用いることによって収率の改善が認められた。



Scheme 10. 17 位窒素上置換基に Me 基を有するダブルジメチルキャップトリマーの合成



Scheme 11. 17 位窒素上置換基にイソブチル基を有するダブルジメチルキャップトリマーの合成



Scheme 12. 17 位窒素上置換基に Bn 基を有するダブルジメチルキャップトリマーの合成

第三節 ダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーの薬理作用

第一節、第二節で述べたダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーについてオピオイド受容体結合試験を行った (Table 2)。

Table 2. ダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーのオピオイド受容体結合試験

Test compounds	K_i (nM)			κ selectivity		μ selectivity	
	μ	δ	κ	μ/κ	δ/κ	δ/μ	κ/μ
Naltrexone (11)	0.265	123	0.702	0.38	18	46	2.6
SYK-134 (17-CPM)	8.65	99.8	3.86	2.2	26	12	0.45
SYK-135 (17-CPM)	6.85	78.6	5.95	1.2	13	11	0.87
SYK-342 (17-CPM)	2.14	71.8	7.89	0.27	9.1	34	3.7
SYK-341 (17-CPM)	5.35	22.0	24.2	0.22	0.91	4.1	4.5
SYK-379 (17-Me)	2.34	171	109	0.021	1.6	73	47
SYK-380 (17-Me)	2.38	133	>1000	<0.0024	<0.13	56	>420
SYK-385 (17-Me)	1.85	79.1	>1000	<0.0019	<0.079	43	>541
SYK-386 (17-Me)	2.67	9.78	>1000	<0.0027	<0.0098	3.7	>375
SYK-381 (17- <i>i</i> -Bu)	99.1	79.1	>1000	<0.099	<0.079	0.80	>10
SYK-382 (17- <i>i</i> -Bu)	85.7	848	>1000	<0.086	<0.85	9.9	>12
SYK-394 (17- <i>i</i> -Bu)	88.1	>1000	>1000	<0.088	—*	>11	>11
SYK-395 (17- <i>i</i> -Bu)	134	541	>1000	<0.134	<0.54	4.0	>7.5
SYK-368 (17-Bn)	>1000	>1000	>1000	—*	—*	—*	—*
SYK-369 (17-Bn)	581	84.0	>1000	<0.58	<0.084	0.15	>1.7
SYK-396 (17-Bn)	450	>1000	>1000	<0.45	—*	>2.2	>2.2
SYK-397 (17-Bn)	>1000	>1000	>1000	—*	—*	—*	—*

Binding assays were carried out in duplicate (κ : cerebellum of guinea pig, μ and δ : whole brain without cerebellum of mouse); [3 H] DAMGO (μ), [3 H] DPDPE (δ), [3 H] U-69,593 (κ) were used.

* Selectivity was not calculated as both K_i values were over 1000 nM.

17 位窒素上置換基に CPM 基を有するトリマーについては、ダブルキャップトリマーである **SYK-134** と **SYK-135** がオピオイド κ 受容体に対して選択性を示し、 κ 選択性は **SYK-134** の方が高かった。また、ダブルジメチルキャップトリマーである **SYK-342**、**SYK-341** はダブルキャップトリマーと比べて κ 受容体に対する親和性が低下し、 μ 受容体選択性を示した。17 位窒素上置換基に Me 基を有する四種のトリマーはいずれも μ 受容体に対して高い選択性を示し、特に **SYK-385** はキャップトリマー**KNT-123(48)**の μ 選択性 ($\kappa/\mu = 161$) をさらに上回り、既存の非ペプチド性オピオイドリガンドの中では最も高い μ 選択性を示した。一方、17 位窒素上置換基がイソブチル基や Bn 基であるダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーはいずれも κ 受容体に対する親和性を示さなかった。また、17 位窒素上置換基が CPM 基や Me 基の場合と比較して、 μ および δ 受容体に対する親和性も低下した。これはイソブチル基や Bn 基が CPM 基や Me 基よりも嵩高いために、 κ 受容体のみならず全てのオピオイド受容体への親和性が低下したと考えられる。

また、Table 2 で示した評価化合物の中で特に親和性や選択性が高かった **SYK134** と **SYK-385** について $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験を行ったところ、**SYK134** と **SYK-385** はそれぞれ κ 受容体、 μ 受容体に対して作動活性を示した (Fig. 17)。これは 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格がスパーサーではなく、受容体結合に影響を及ぼす構造単位として機能したことを示している。

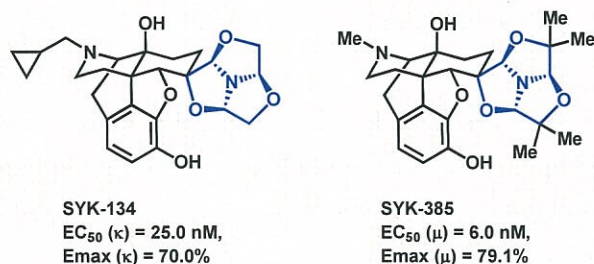


Fig. 17. **SYK134** および **SYK-385** の $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験結果

ここで、**SYK-134** と **SYK-135** がオピオイド κ 受容体選択性を示したことについて考察する。同じオピオイド κ 受容体選択的作動薬の代表例であるナルフラフィン(**14**)は、 κ 受容体との結合時にヒドロキシ基とカルボニル炭素の相互作用によって6位の側鎖がC環の上方に配向し、Fig. 18のような活性型立体配座をとっていると推測されている。一方で、**SYK-134** および **SYK-135** は 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格の酸素原子と 4,5-エポキシ構造との双極子反発により、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格がC環の上部に押し上げられた立体配座をとると考えられる。そして押し上げられた構造において、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格の酸素原子の一つがナルフラフィン(**14**)のカルボニル酸素に相当する空間に位置することで、水素結合受容基として κ 選択性に寄与したと推測している。

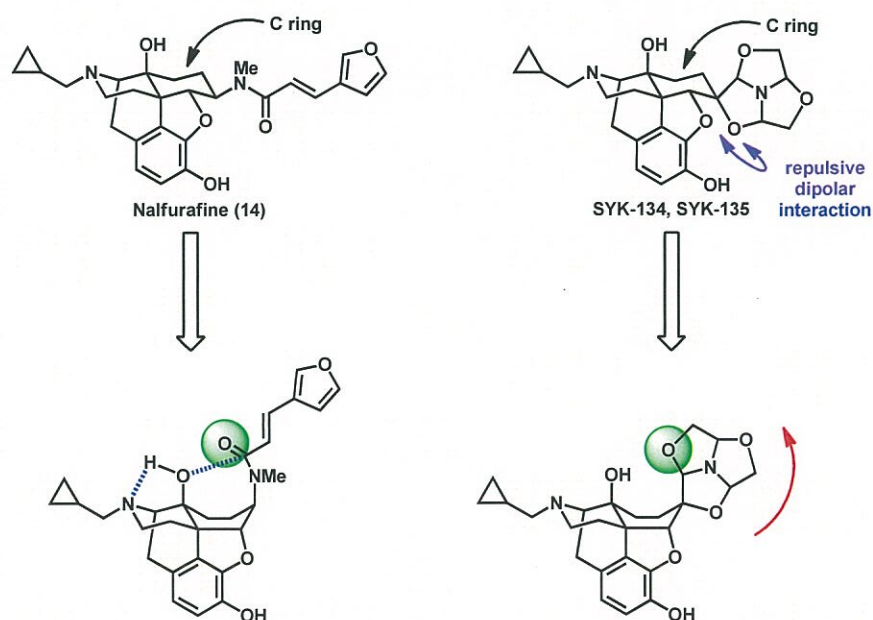


Fig. 18. ナルフラフィンの活性型立体配座と **SYK-134**、**SYK-135** の κ 選択性

第四節 小括

これまでのトリマー合成法に加えて、ダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーを合成する目的で二種類の新規合成法を確立した。特にダブルジメチルキャップトリマーの合成法では、直接オキサゾリンダイマー72をあらかじめ合成しておくことで、原料である種々の α -ヒドロキシアルデヒドからダブルジメチルキャップトリマーを合成でき、工程数の短縮が可能となった。

1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格のオピオイド受容体への結合に対する影響を検討するために、これらの新規合成法を用いて種々の17位窒素上置換基を有するナルトレキソン誘導体からダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーを合成し、オピオイド受容体結合試験を行った。その結果、1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格は受容体結合に影響を及ぼすことが示唆された。具体的には、ダブルキャップトリマーについては17位窒素上置換基がCPM基であるSYK-134がオピオイド κ 選択性を示し、ダブルジメチルキャップトリマーにおいては17位窒素上置換基がMe基であるSYK-385が μ 選択性を示した。特にSYK-385は既存の非ペプチド性の μ 受容体リガンドの中で最も高い μ 選択性を示した。今後SYK-134やSYK-385の構造を基にして誘導体合成を行うことで、それぞれ κ 受容体、 μ 受容体に選択的なリガンドを見出せると期待している。

また、本研究で合成したダブルジメチルキャップトリマーはいずれも κ 受容体への親和性が他の受容体タイプと比べて大きく低下する傾向があったため、ダブルジメチルキャップトリマーの誘導体を引き続き合成すれば、 μ または δ 受容体選択的なリガンドを見出せる可能性があるかと期待している。

第二章

1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有する完全ヘテロトリマーの合成

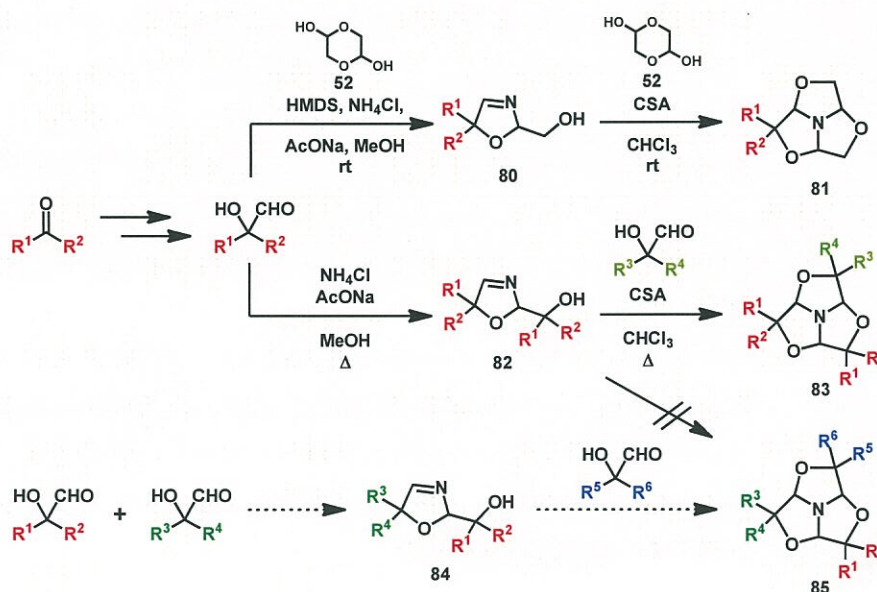
C

C

序論

第一章で述べたダブルキャップトリマーやダブルジメチルキャップトリマーは、構造の同じ二つのユニットと異なる一つのユニットから成るヘテロトリマーである (Scheme 13, 化合物 **81**, **83**)。しかし、異なるユニットを持つという意味でヘテロトリマーを定義した場合、化合物 **85** のような三つのユニット全てが異なるヘテロトリマーも考えられる。以下、このようなヘテロトリマー**85** を完全ヘテロトリマーと呼ぶこととする。完全ヘテロトリマー**85** の合成はこれまで前例がなく、もし合成できれば異なる三つのファーマコフォアユニットを持つ分子の設計が可能となる。このような分子は、異なるファーマコフォアユニット由来の異なる三つの薬理作用を同時発現することが可能となり、ツイン薬でのデュアル作用よりも高度でマルチな作用を示すことが期待できる。そこで完全ヘテロトリマーの効率的な合成を目的とし、研究に着手した。

従来のトリマー合成法を用いると中間体のオキサゾリンダイマー**82**が既に同じ二つのユニットを持つために完全ヘテロトリマー**85** を合成することはできない (Scheme 13)。一方で、ダブルキャップトリマーの中間体であるキャップオキサゾリンダイマー**80** は異なる二つのユニットを持っているため、まずキャップオキサゾリンダイマー**80** からの完全ヘテロトリマーの合成を検討した。また、異なる α -ヒドロキシアルデヒドを混合して反応するだけでも理論的には合成可能であるが、種々のヘテロトリマーの混合物となるために効率的ではない。従って、より効率的に完全ヘテロトリマー**85** を合成するには、二つのユニットが異なるヘテロオキサゾリンダイマー**84** を選択的に合成することが重要であると考え、ヘテロオキサゾリンダイマー**84** を鍵中間体とした完全ヘテロトリマー**85** の合成を検討した。

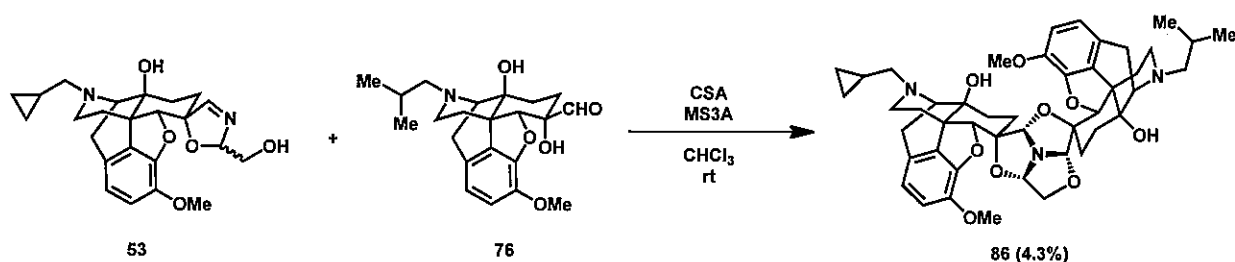


Scheme 13. 従来のトリマー合成法と完全ヘテロトリマーの合成戦略

第一節 キャップオキサゾリンダイマーを用いた完全ヘテロトリマーの合成

鍵中間体であるヘテロオキサゾリンダイマー**84**について考えた際に、第一章でダブルキャップトリマーの合成中間体として示したキャップオキサゾリンダイマーはヘテロオキサゾリンダイマーの一つである。そこで、まずヘテロオキサゾリンダイマーとしてキャップオキサゾリンダイマーを用いた完全ヘテロトリマーの合成を検討した。

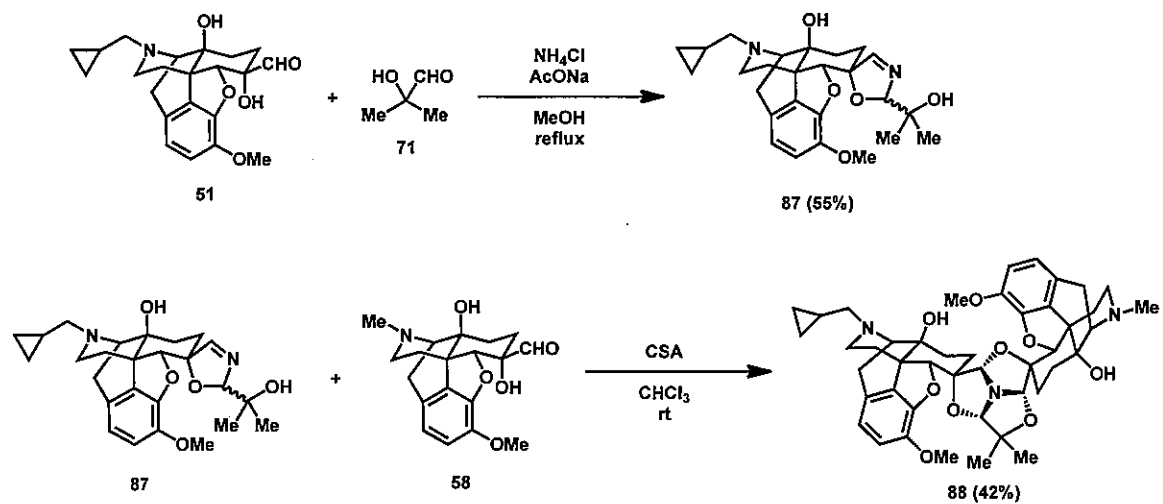
すなわち、17 位窒素上置換基が CPM 基であるキャップオキサゾリンダイマー**53**と 17 位窒素上置換基がイソブチル基である α -ヒドロキシアルデヒド **76**を、カンファースルホン酸、モレキュラーシープス 3A 存在下、クロロホルム中室温で反応させた結果、目的の完全ヘテロトリマー**86**が得られた (Scheme 14)。



Scheme 14. キャップオキサゾリンダイマーを用いた完全ヘテロトリマーの合成

しかし完全ヘテロトリマー**86**の収率は 4.3%と非常に低く、その原因として、キャップオキサゾリンダイマー**53**が不安定であるために反応中で分解することが考えられた。そこでより分解されにくいヘテロオキサゾリンダイマーとするために、キャップ構造をジメチルキャップ構造に変更して検討した。すなわち、 α -ヒドロキシアルデヒド **51**を塩化アンモニウム、酢酸ナトリウム存在下、 α -ヒドロキシアルデヒド **71**とメタノール中で反応させ、ヘテロオキサゾリンダイマー**87**を得た (Scheme 15)。その後、**87**をカンファースルホン酸存在下、17 位窒素上置換基が Me 基である α -ヒドロキシアルデヒド **58**とともにクロロホルム中で還流させた結果、目的とする完全ヘテロトリマー**88**を 42%の収率で得ることができた。

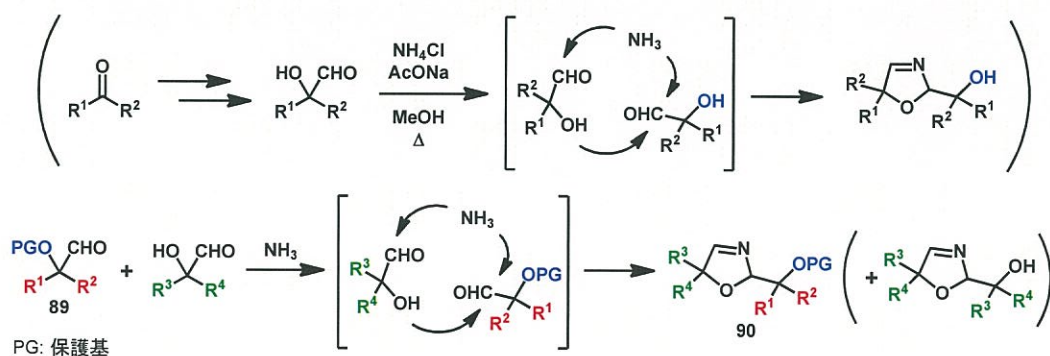
以上のように、ヘテロオキサゾリンダイマーの一方の側鎖をキャップ構造からジメチルキャップ構造に変更することで完全ヘテロトリマーの収率が改善されたが、本合成法を採用すると、キャップ構造またはジメチルキャップ構造を持った完全ヘテロトリマーしか合成できず一般性に乏しい。従ってより一般性のある合成法を目指し、キャップ構造およびジメチルキャップ構造を持たないヘテロオキサゾリンダイマーの合成を検討した。



Scheme 15. ジメチルキャップ構造を用いた完全ヘテロトリマーの合成

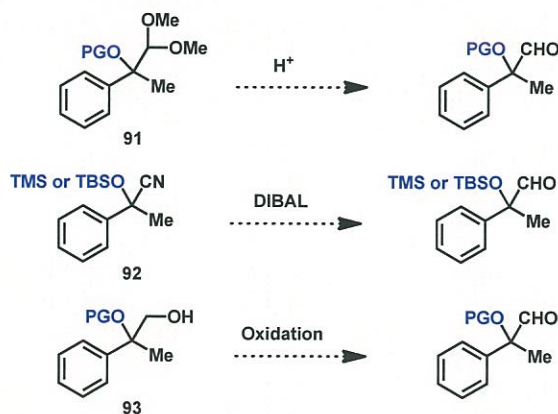
第二節 ヒドロキシ基が保護された α -ヒドロキシアルデヒドの合成検討

キャップ構造を持たないヘテロオキサゾリンダイマーを合成するにあたり、トリマーの一般合成法におけるオキサゾリンダイマーの生成機構を考えると、オキサゾリン骨格は窒素原子一つとヒドロキシ基一つ、アルデヒド基二つから構築されており、反応する二つの α -ヒドロキシアルデヒドのうち一方のヒドロキシ基はオキサゾリン骨格構築に関与していないことが分かる (Scheme 16)。従って、反応に用いる二種の α -ヒドロキシアルデヒドのうち一方の α -ヒドロキシアルデヒドのヒドロキシ基に保護基を導入し、かつそれを過剰量用いればヘテロオキサゾリンダイマー **90** が効率的に得られると考え、ヒドロキシ基が保護された α -ヒドロキシアルデヒド **89** の合成を検討した。



Scheme 16. ヘテロオキサゾリンダイマー合成計画

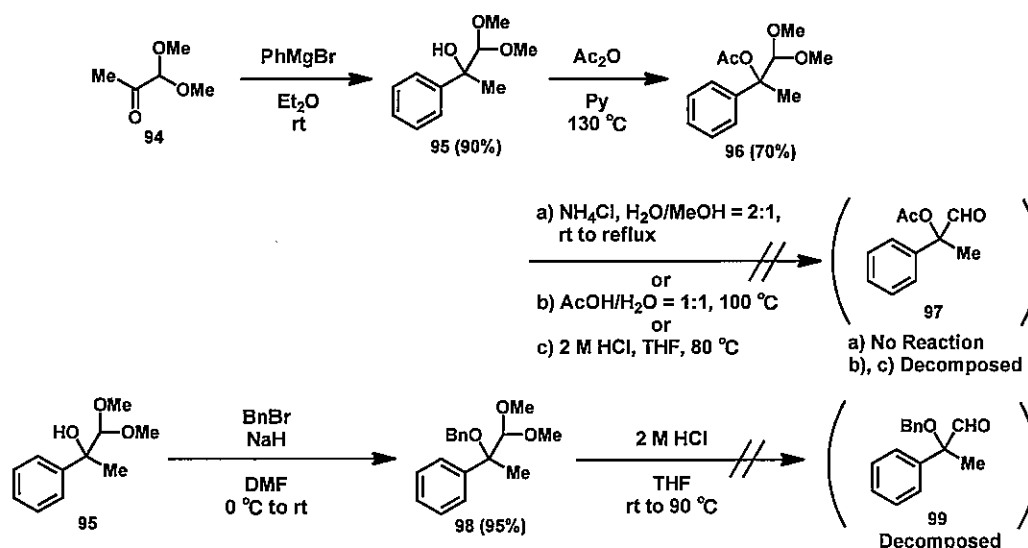
ヒドロキシ基が保護された α -ヒドロキシアルデヒドの合成は大きく分けて以下の系統を検討した (Scheme 17)。すなわち目的化合物のアルデヒド基をアセタールとして脱保護する方法 (化合物 **91**) やアルデヒドの前駆体としてニトリル (化合物 **92**) および第一級アルコール (化合物 **93**) を用いる方法である。



Scheme 17. ヒドロキシ基が保護された α -ヒドロキシアルデヒドの三つの合成戦略

まず、アセタール保護された誘導体 **91** を用いる方法について検討した。すなわち、ピルビンアルデヒドジメチルアセタール(**94**)に調製した臭化フェニルマグネシウムを作用させ α -ヒドロキシ

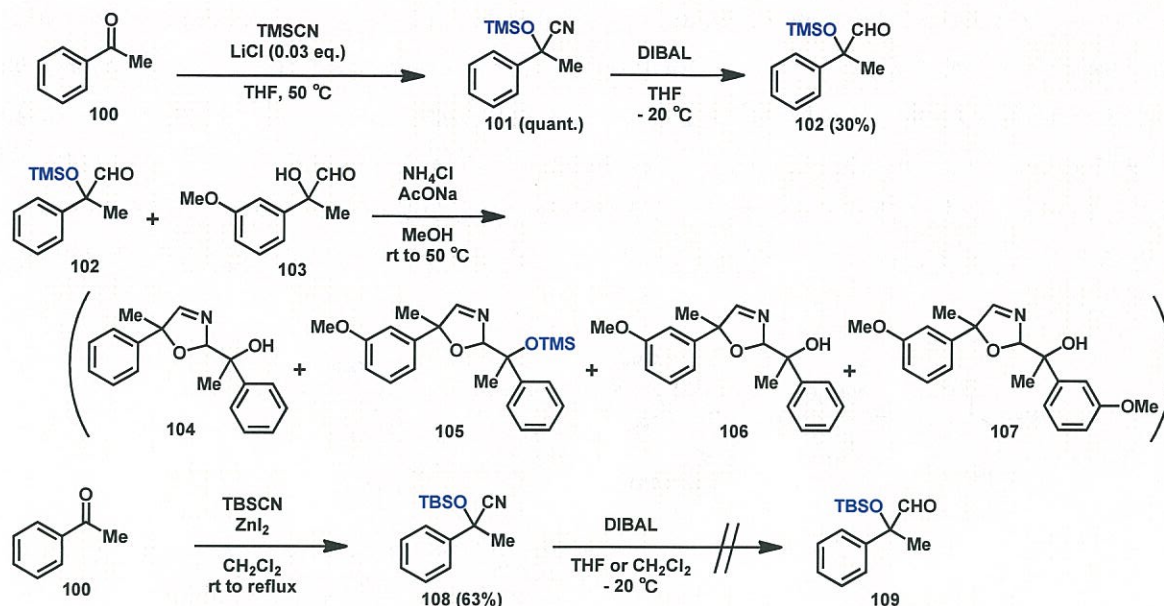
アルデヒドジメチルアセタール **95** を得た後に、無水酢酸もしくは臭化ベンジルを反応させて化合物 **96**、**98** のように保護基として Ac 基、Bn 基を導入した (Scheme 18)。得られた化合物 **96**、**98** のアセタール構造の加水分解を種々検討したが、全く反応が進行しない、もしくは分解し目的物 **97**、**99** は全く得られなかった。これはこれらの基質において室温におけるアセタールの加水分解は進行しにくく、加熱条件下ではアセタールの加水分解反応が進行すると同時に分解反応も起こったためと考えられる。従って、アセタールによってアルデヒド基を保護する方法は効率的ではないと判断した。



Scheme 18. Ac 基、Bn 基で保護されたアセタール誘導体の加水分解の検討

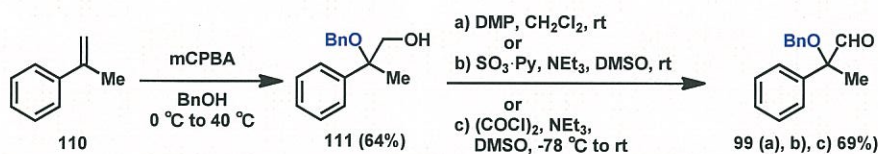
次にニトリル誘導体を用いる方法を検討した。ヒドロキシ基の保護基は文献既知の方法を参考にし、シリル系保護基を選択した^{35,36}。すなわち、アセトフェノン(**100**)に対しシアノトリメチルシランを反応させてニトリル誘導体 **101** へと導き、THF 中 -20°C において水素化ジイソブチルアルミニウムによりニトリル基を還元して、 α -シロキシアルデヒド **102** へと変換した (Scheme 19)。得られた α -シロキシアルデヒド **102** を塩化アンモニウム、酢酸ナトリウム存在下、 α -ヒドロキシアルデヒド **103** とメタノール中で反応させたところ、目的物 **105** を含む複雑な混合物となった。この混合物の質量分析を行ったところ、目的化合物 **105** に相当する分子量ピークに加えて、トリメチルシリル基が脱離した分子量ピーク (化合物 **106**)、二種のホモオキサゾリンダイマーに相当する分子量ピーク (化合物 **104**、**107**) が確認された。つまり、トリメチルシリル基は反応中で脱離する可能性が高く、効率的にヘテロオキサゾリンダイマーを得るための保護基としては適さないことが分かった。

そこで保護基を、トリメチルシリル基から *t*-ブチルジメチルシリル基に変換した誘導体 **108** を合成したが³⁷、ニトリル基の還元反応が全く進行しなかった (Scheme 19)。この原因としては立体的な要因が考えられ、一般性に乏しい方法となる可能性が高いと判断した。



Scheme 19. ニトリルの還元による α -シロキシニトリル合成とオキサゾリンダイマー合成の検討

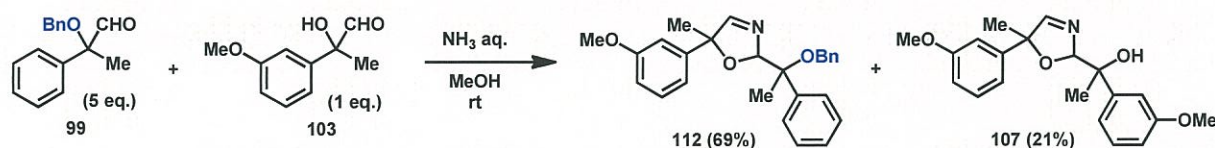
三つ目の検討として、第一級ヒドロキシ基の酸化によってアルデヒド基へと変換する方法を検討した。保護基は Bn 基を選択し、 α -メチルスチレン(110)に対して *m*-クロロ過安息香酸をベンジルアルコール中で反応させて、第一級アルコール 111 を得た³⁸ (Scheme 20)。得られた化合物 111 の第一級ヒドロキシ基を種々の条件で酸化することによりアルデヒド 99 を得た。この合成法であれば比較的容易にアルデヒド基に変換でき、さらに Bn 基以外の様々な保護基を検討することも可能であると考えられる。従って、本法を用いてアルデヒドを得た上でヘテロオキサゾリンダイマーの合成を検討することとした。



Scheme 20. 第一級ヒドロキシ基の酸化による α -ベンジルオキシアルデヒドの合成

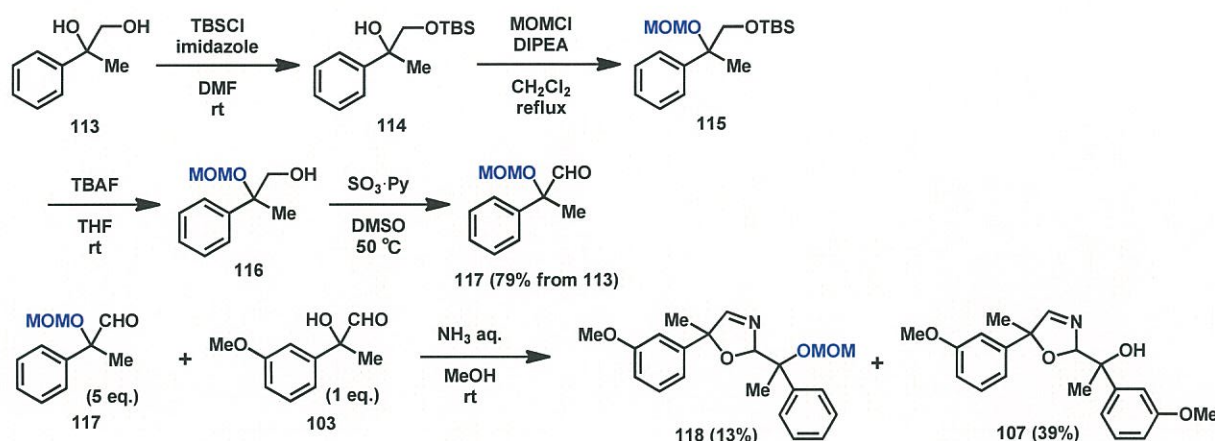
第三節 保護基を有するヘテロオキサゾリンダイマーの合成および脱保護反応の検討

前節で得られたアルデヒド **99** を用いてヘテロオキサゾリンダイマーの合成を検討した。すなわち、アルデヒド **99** と α -ヒドロキシアルデヒド **103** を 5 対 1 の当量比で、アンモニア水-メタノール混合溶媒中で反応させると、副生成物 **107** (21%) と共に目的のヘテロオキサゾリンダイマー**112** が収率 69% で得られた (Scheme 21)。



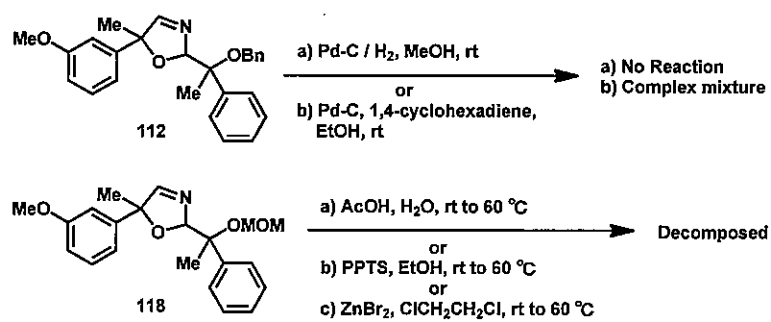
Scheme 21. Bn 基で保護されたヘテロオキサゾリンダイマーの合成

また、Bn 基以外の保護基として MOM 基を導入したヘテロオキサゾリンダイマーの合成も検討した。ジオール **113** から四段階の反応を経てアルデヒド **117** を得た後、 α -ヒドロキシアルデヒド **103** と反応させたところ、低収率ながらヘテロオキサゾリンダイマー**118** を得た (Scheme 22)。



Scheme 22. MOM 基で保護されたヘテロオキサゾリンダイマーの合成

次に得られた二つのヘテロオキサゾリンダイマー**112**、**118** の保護基の脱保護を検討した。Bn 基の脱保護は水素を用いた水素添加反応や 1,4-シクロヘキサジエンを水素源として用いる水素添加反応を検討したが、いずれも反応が進行しないか、複雑な混合物となった (Scheme 23)。また、MOM 基については酢酸や *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウムを用いた酸性条件および臭化亜鉛を用いたルイス酸条件を検討したが、いずれも複雑な混合物となり、オキサゾリン骨格も分解している可能性が示唆された。従って、より脱保護が選択的もしくは容易である保護基に変換して検討することとした。

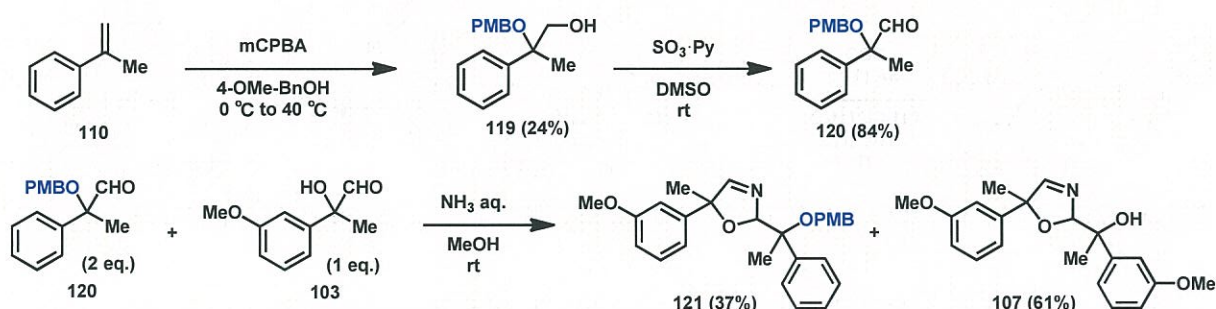


Scheme 23. Bn 基、MOM 基で保護されたヘテロオキサゾリンダイマーの脱保護反応の検討

第四節 保護基を変換したヘテロオキサゾリンダイマーの合成および完全ヘテロトリマーの合成

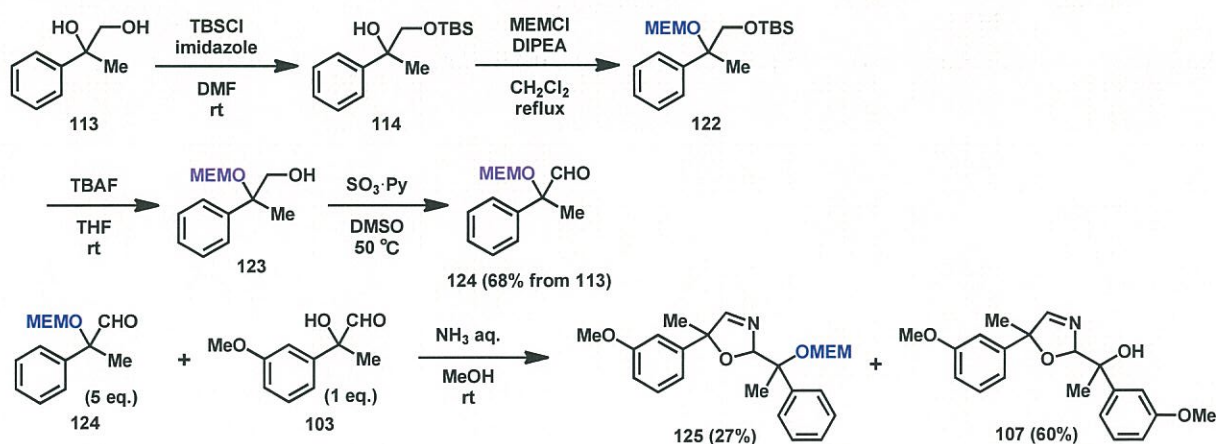
ヘテロオキサゾリンダイマーのヒドロキシ基の、Bn 基や MOM 基に代わる保護基として、DDQ による官能基選択的な脱保護が可能な PMB (*p*-メトキシベンジル) 基やキレート形成による効率的な脱保護が期待される MEM (メトキシエトキシメチル) 基を用いて検討した。

すなわち PMB 基については先ほどの Bn 基と同様の方法でベンジルアルコールの代わりに *p*-メトキシベンジルアルコールを用いて合成し、ヘテロオキサゾリンダイマー**121** を得た (Scheme 24)。



Scheme 24. PMB 基で保護されたヘテロオキサゾリンダイマーの合成

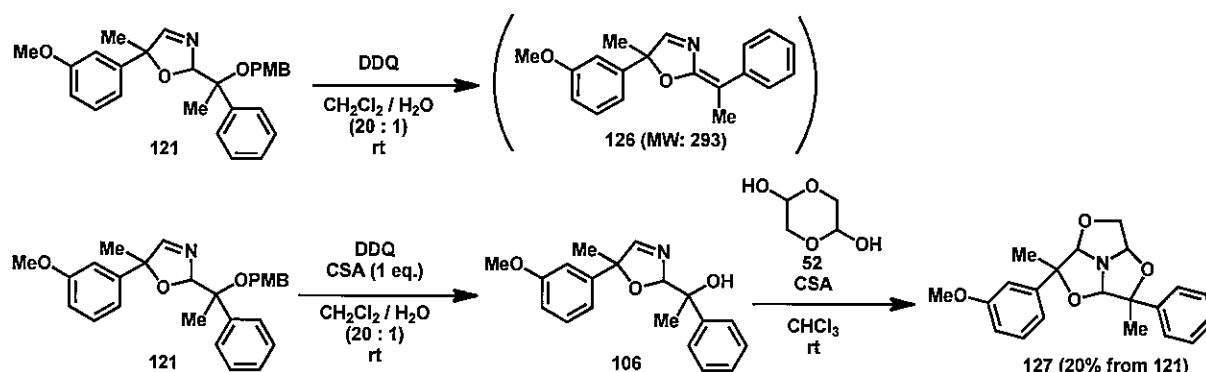
また MEM 基については先ほどの MOM 基と同様の方法で塩化メトキシメチルの代わりに塩化メトキシエトキシメチルを用いて合成し、対応するヘテロオキサゾリンダイマー**125** を得た (Scheme 25)。



Scheme 25. MEM 基で保護されたヘテロオキサゾリンダイマーの合成

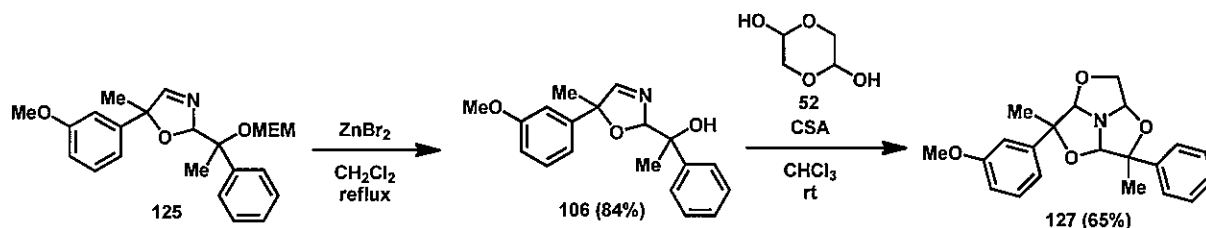
そして得られた二種のヘテロオキサゾリンダイマー**121**、**125**について、PMB 基および MEM 基の脱保護反応を検討した。PMB 基については、DDQ を用いた通常の条件では目的物とは異なる構造不明の混合物が得られ、質量分析や NMR スペクトルなどの情報から化合物 **126** のような構造を推定した (Scheme 26)。通常の PMB 基の脱保護に加えて脱水反応まで進行したことの詳細は不明だが、基質の窒素原子が関与している可能性を考慮し、反応条件に 1 当量のカンファースル

ホン酸を添加したところ、目的の PMB 基が脱保護されたヘテロオキサゾリンダイマー**106**が得られた。そして化合物 **106** に対しカンファースルホン酸存在下、異なる種類の α -ヒドロキシアルデヒドとしてグリコールアルデヒドダイマー**52** をクロロホルム中室温で反応させたところ、完全ヘテロトリマー**127** を得ることに成功した。



Scheme 26. ヘテロオキサゾリンダイマーの PMB 基の脱保護および完全ヘテロトリマーの合成

また、MEM 基については期待通りに臭化亜鉛を用いた条件で脱保護が進行し、その後グリコールアルデヒドダイマー**52** と反応させて完全ヘテロトリマー**127** を得ることができた (Scheme 27)。



Scheme 27. ヘテロオキサゾリンダイマーの MEM 基の脱保護および完全ヘテロトリマーの合成

第五節 マイクロフローリアクターを用いたヘテロオキサゾリンダイマーの効率的合成

以上のようにヘテロオキサゾリンダイマーを鍵中間体とした完全ヘテロトリマーの合成を達成したが、条件の最適化にはまだ多くの余地があり、反応の各段階において収率向上が期待できる。本節ではヘテロオキサゾリンダイマー合成における収率改善に向けた検討について述べる。

前節までにおいて、PMB 基または MEM 基を保護基として用いた方法を見出したが、各段階の収率を比較すると、PMB 基の方がヘテロオキサゾリンダイマーの収率が良く、一方で MEM 基の方が脱保護に続く完全ヘテロトリマー合成の収率が良かった。同条件下で、ヘテロオキサゾリンダイマーの合成を行っているにもかかわらず PMB 基の場合と MEM 基の場合で収率に差が生じている原因の一つとして、アルデヒドの安定性に違いがあることが考えられる。実際に PMB 基や MEM 基を保護基としたアルデヒド **120**、**124** は Bn 基を保護基としたアルデヒド **99** と比べて保存中も徐々に分解していることが TLC で確認できた。二つの保護基のうち、ヘテロオキサゾリンダイマーの収率がよかった、PMB 基で保護した **120** を用いて、ヘテロオキサゾリンダイマー**121** のより効率的な合成を検討した。

すなわちヘテロオキサゾリンダイマー**121** の合成に際して、マイクロフローリアクターを用いた反応を検討した。マイクロフローリアクターは μm オーダーの微細構造を持つ反応容器で、フラスコ内での反応と比べて溶液を即時に混合、均一化でき、温度や滞留時間の精密制御ができるといった特徴があり、化学反応の選択性に重要な影響を与えることが知られている³⁹。そこで、マイクロフローリアクターをヘテロオキサゾリンダイマーの合成に応用すれば、ホモオキサゾリンダイマーの副生を抑制することができると考えた。マイクロフローリアクターはテクノアプリケーション社の Comet X-01 を用い (Fig. 19)⁴⁰、反応前の二つの溶液をそれぞれ A 液、B 液とし、A 液としては α -ヒドロキシアルデヒド **103** のメタノール溶液、B 液としては PMB 基で保護したアルデヒド **120** のメタノール溶液にアンモニア水を添加した溶液を用いて、シリンジポンプにより A および B 液をマイクロフローリアクターへと流して反応させた (Fig. 20)。通常のフラスコを用いた反応では、化合物 **103** と **120** の反応 (モル比 = 1:2) からヘテロオキサゾリンダイマー**121** は 37%しか得られず、ホモオキサゾリンダイマー**107** が 61%生成した (Scheme 24)。これに対してマイクロフローリアクターを用いた場合、ヘテロオキサゾリンダイマー**121** の収率は 50%に向上し、ホモオキサゾリンダイマー**107** の生成は 41%に抑制できた (Table 3)。さらに、化合物 **103** と **120** の当量比を 1 対 5 にしてマイクロフローリアクターで反応させると、ヘテロオキサゾリンダイマー**121** の収率は 65%まで向上し、ホモオキサゾリンダイマー**107** の生成は 21%まで抑制できた。以上の結果からマイクロフローリアクターを用いるとヘテロオキサゾリンダイマーの収率改善に効果があることが分かり、今後反応条件を詳細に検討することでさらなる収率改善が期待できる。

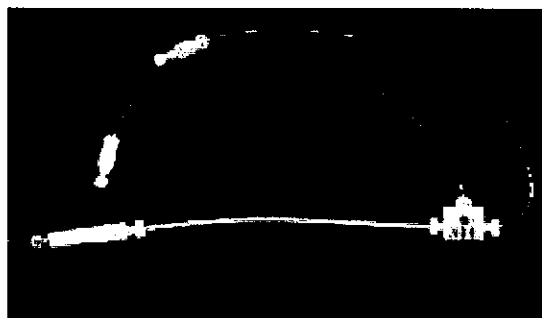


Fig. 19. マイクロフローリアクターComet X-01 (参考文献 41 より抜粋)

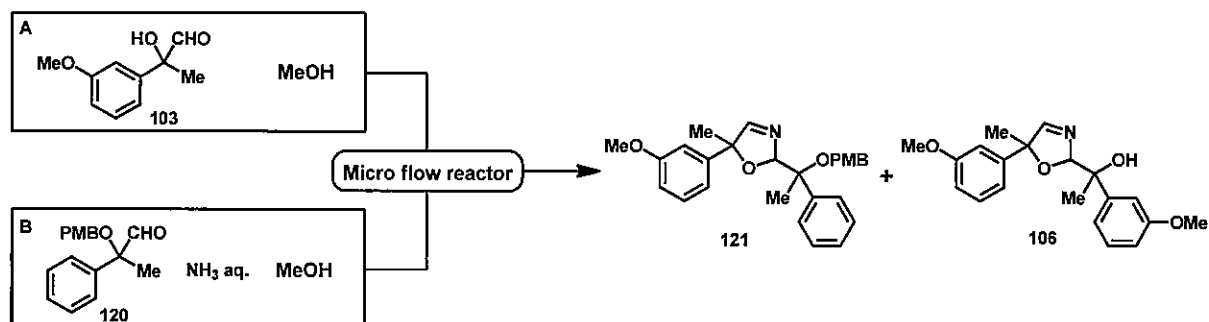


Fig. 20. マイクロフローリアクターを用いたヘテロオキサゾリンダイマー合成の略図

Table 3. マイクロフローリアクターでの反応条件と結果

A 液	B 液	温度	流速	Product
103 (22 $\mu\text{mol/mL}$)	120 (44 $\mu\text{mol/mL}$)	rt	0.2 mL/min	121 (50%), 107 (41%)
103 (22 $\mu\text{mol/mL}$)	120 (111 $\mu\text{mol/mL}$)	rt	0.2 mL/min	121 (65%), 107 (21%)

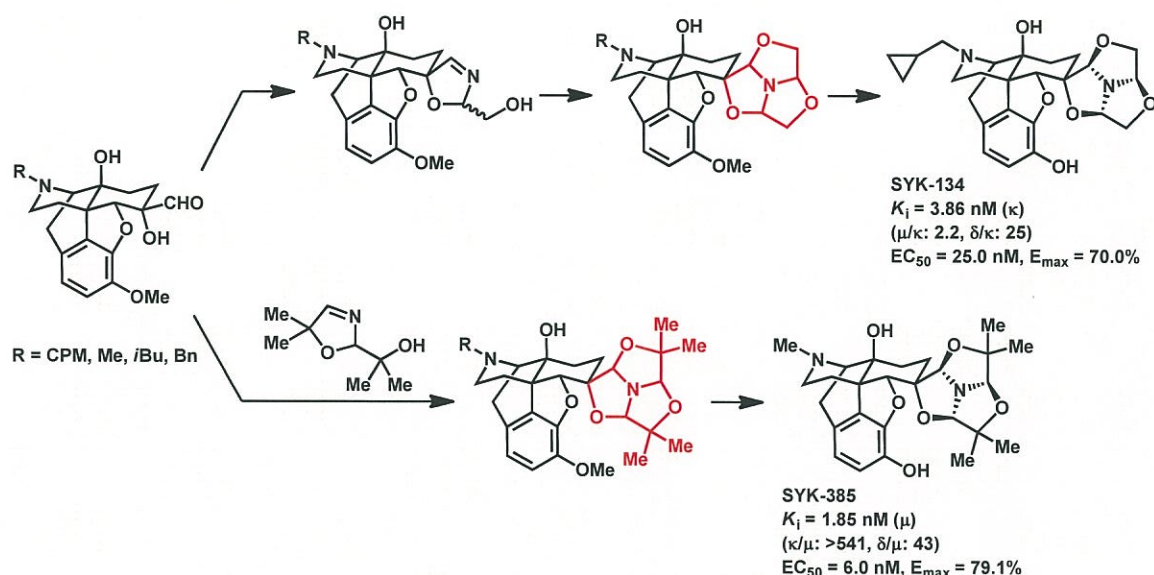
第六節 小括

これまで合成の前例がなかった完全ヘテロトリマーの合成を目指し、まずキャップオキサゾリンダイマー**53** から完全ヘテロトリマー**86** の合成を試みたところ、目的とする完全ヘテロトリマーは得られたが、その収率は非常に低かった。また、キャップ構造からジメチルキャップ構造に変更し、ヘテロオキサゾリンダイマー**87** から完全ヘテロトリマー**88** を得たが、この方法はジメチルキャップ構造を持つ完全ヘテロトリマーの合成にのみ適用可能であるため、一般性に乏しいという問題があった。そこで、新たに保護基を有するヘテロオキサゾリンダイマーを鍵中間体とする合成経路を検討し、PMB 基または MEM 基を保護基とすることにより、完全ヘテロトリマーをより効率的に合成することが可能となった。

また、収率改善を目的に、マイクロフローリアクターを用いたヘテロオキサゾリンダイマーの合成を検討し、PMB 基を保護基とした例においてヘテロオキサゾリンダイマー**121** の収率改善が見られた。

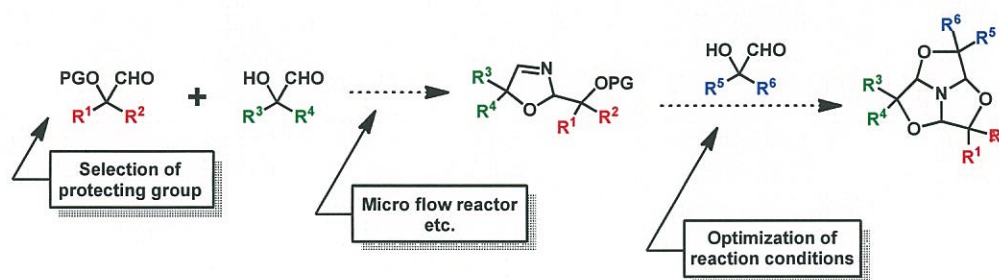
本研究では、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するトリマーの合成法を応用し、これまで合成されたヘテロトリマーとは異なる新規なヘテロトリマーを合成した。

第一章においては、キャップ構造を二つ有するダブルキャップトリマー、ダブルジメチルキャップトリマーの合成法をそれぞれ確立した。本合成法をナルトレキソン誘導体に対して適用して合成した種々のダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーから、 κ 受容体選択性を示す **SYK-134** や高い μ 受容体選択性を示す **SYK-385** を見出した (Scheme 28)。また、**SYK-134**、**SYK-385** はそれぞれオピオイド κ 受容体、オピオイド μ 受容体に対して作動活性を示し、1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格をオピオイドリガンドに導入した際に受容体結合に興味深い影響を及ぼすことを見出した。今後、**SYK-134** および **SYK-385** の誘導体を合成していくことで、さらに κ または μ 受容体を選択的なリガンドが創出できると期待している。一方で、他のダブルジメチルキャップトリマーにおいても μ 、 δ 受容体に対する親和性よりも κ 受容体に対する親和性がより大きく低下したことから、ダブルジメチルキャップトリマー誘導体から μ または δ 受容体選択的なリガンドが見出せると期待している。



Scheme 28. ダブルキャップトリマー、ダブルジメチルキャップトリマーの新規合成法

第二章では、これまで前例のなかった完全ヘテロトリマーを設計し、ヘテロオキサゾリンダイマーを鍵中間体とするより効率的な完全ヘテロトリマーの合成を行った。鍵中間体であるヘテロオキサゾリンダイマーの合成において、マイクロフローリアクターを用いることで目的のヘテロオキサゾリンダイマー**121**の収率を37%から65%まで改善できることを見出した。本合成法はまだ多くの改良の余地があり、今後も鍵中間体であるヘテロオキサゾリンダイマーの保護基やヘテロオキサゾリンダイマー合成の反応条件の更なる検討、脱保護反応の反応条件の最適化等を行うことで、高効率に完全ヘテロトリマーが合成できるようになると期待している (Scheme 29)。また本合成法を用いれば、ヘテロトリマーの設計、合成の幅が大きく広がることが期待でき、さらにはツイン薬よりもさらに高度でマルチな作用を有するトリプレット薬の設計や、特異な選択性を有する薬物の設計に応用できると期待している。



Scheme 29. 完全ヘテロトリマーの合成法および改良点

C

C

実験の部

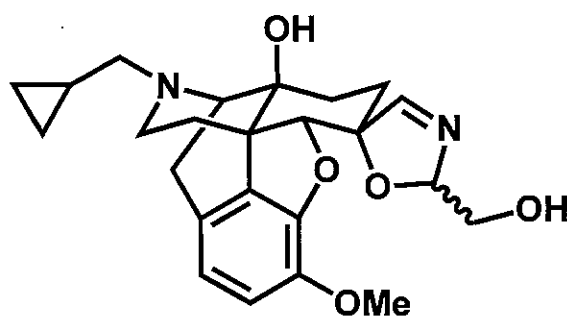
C

O

化学合成・分析

各化合物の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。質量スペクトルは日本電子 JMS-AX505HA、JMS-700 MStation を用いて測定し、元素分析は Yanaco CHN CORDER MT-5 または MT-10 を用いて測定した。また NMR スペクトルは Agilent VXR-400NMR を用いて測定した。融点はヤナコデジタルプログラム微量融点装置 MP-500P にて測定した（未補正）。特に断りのない限り、反応はアルゴン雰囲気下で行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社シリカゲル 60N (球状、中性) (particle size 40-50 μm 、40-100 μm 、および 60-230 μm) または富士シリシア化学社シリカゲル PSQ 60B (particle size 30-130 μm) を用いた。また、TLC はメルク社 Silica gel 60 F₂₅₄ を、PLC はメルク社 Silica gel 60 F₂₅₄ (0.25, 0.5, 1 mm) を用いた。検出は、紫外線 (254 nm) 照射および硫酸を加えたリンモリブデン酸による発色によって行った。

(5*R*,5'*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,5'-2',5'-ジヒドロオキサゾール]-14-オール (53)



53

化合物 50 (300 mg, 0.88 mmol) と *p*-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (863 mg, 4.4 mmol) と炭酸カリウム (496 mg, 4.4 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、室温で攪拌した。3時間後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 9 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、褐色油状物として粗生成物 (565 mg) を得た。得られた粗生成物は精製を行わずに、2 M 塩酸 (5 mL) に溶解し、60 °C で攪拌した。2 時間後、反応液を室温になるまで放冷し、ヘキサメチルジシラザン (1.15 mL, 10 mmol) を加えた後にメタノール (45 mL) を加え、続いてグリコールアルデヒドダイマー (1.06 g, 8.8 mmol)、塩化アンモニウム (1.60 g, 30 mmol)、酢酸ナトリウム (6.56 g, 80 mmol) を加えて室温で攪拌した。1 時間後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と炭酸カリウムを加えて pH 9 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色アモルファスとして粗生成物 (360 mg) を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム : メタノール = 30 : 1 – 10 : 1) で精製し、淡黄色アモルファスとして、化合物 53 (187 mg, 0.44 mmol, 50%) を得た。

53:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 449$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{24}H_{30}N_2NaO_5$: 449.2052. Found: 449.2050.

IR (film): 3388, 2927, 1636, 1505, 1448 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08–0.21 (m, 2H), 0.48–0.59 (m, 2H), 0.78–0.92 (m, 1H), 1.41 (td, $J = 2.9, 13.7$ Hz, 1H), 1.45–1.54 (m, 2H), 1.59 (dt, $J = 2.9, 13.3$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 3.4, 13.3$ Hz, 2H), 2.28 (dt, $J = 5.0, 12.6$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 1.4, 6.6$ Hz,

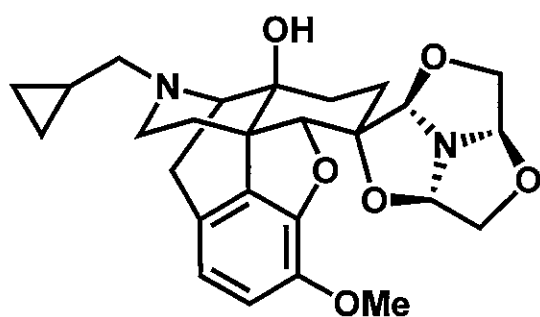
2H), 2.63 (dd, $J = 5.6, 18.2$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 4.4, 10.6$ Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H), 3.06 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.71–3.79 (m, 1H), 3.80–3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 5.61–5.65 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H).

1Hは観測されなかった。

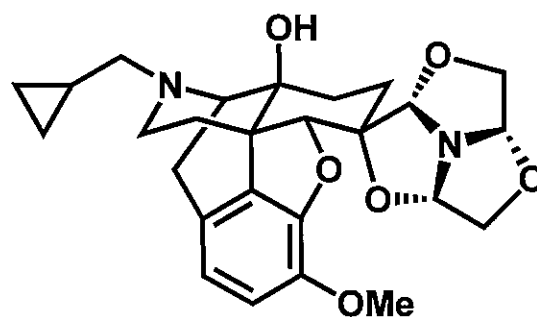
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.7, 3.9, 9.4, 22.6, 26.4, 26.8, 31.3, 44.2, 46.8, 56.3, 59.1, 62.4, 64.0, 69.8, 87.2, 90.6, 106.5, 112.9, 118.8, 125.2, 130.5, 141.5, 146.0, 165.4.

(2'S,2a'R,4a'R,5R,6a'R,9R,13S,14S)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-14-オール (56a)

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-14-オール (56b)



56a



56b

化合物53 (208 mg, 0.49 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、グリコールアルデヒドダイマー (177 mg, 1.5 mmol)、カンファースルホン酸 (683 mg, 2.9 mmol) を加えて、室温で攪拌した。3.5時間後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム粉末を加えてpH 9とし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色油状物として粗生成物 (373 mg) を得た。得られた粗生成物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 : エタノール : アンモニア水 : ベンゼン = 60 : 0.9 : 0.9 : 0.2 : 3) および分取TLC (ジクロロメタン : メタノール : エタノール : アンモニア水 : トルエン = 10 : 0.9 : 0.9 : 0.2 : 10) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 56a (40 mg, 0.086 mmol, 18%)、及び無色固体として表題化合物 56b (101 mg, 0.22 mmol, 45%) をそれぞれ得た。

56a:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 491$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{32}N_2NaO_6$: 491.2158. Found: 491.2171.

IR (film): 3434, 1647, 1439 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08-0.21 (m, 2H), 0.46-0.61 (m, 2H), 0.78-0.91 (m, 1H), 1.43-1.68 (m, 4H), 1.94 (ddd, $J = 3.2, 11.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 5.0, 18.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 3.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 3.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 3.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

1Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.8, 3.9, 9.37, 22.6, 24.4, 26.7, 31.5, 44.1, 46.9, 57.7, 59.2, 62.5, 69.9, 71.5, 72.1, 85.9, 86.5, 95.3, 97.1, 102.0, 116.3, 118.0, 124.7, 131.4, 141.6, 146.8.

56b:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 491$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{32}N_2NaO_6$: 491.2158. Found: 491.2159.

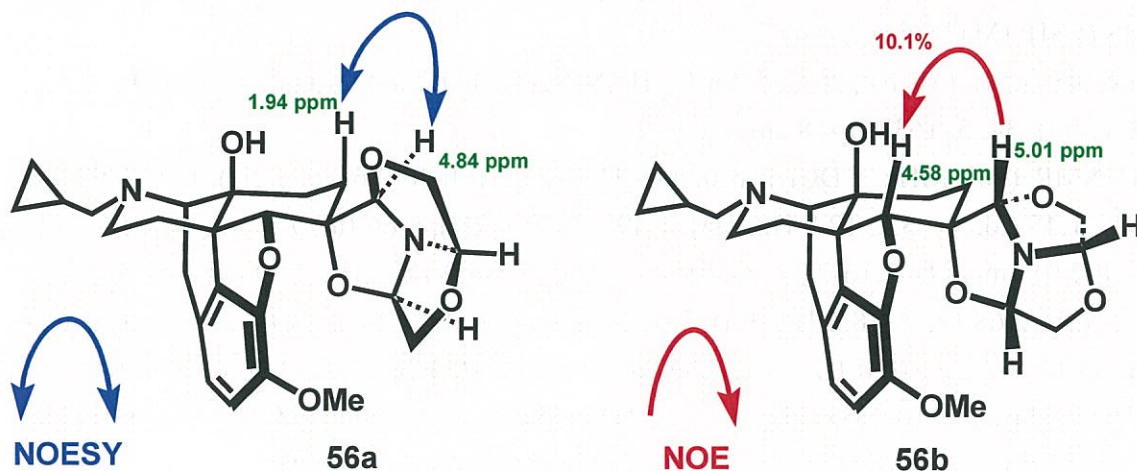
IR (film): 3448, 1637, 1508, 1449 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.09-0.21 (m, 2H), 0.46-0.61 (m, 2H), 0.79-0.91 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.77 (td, $J = 4.4, 14.4$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 4.8, 10.8, 14.8$ Hz, 1H), 2.12-2.31 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.59-2.72 (m, 2H), 3.03 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 1.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

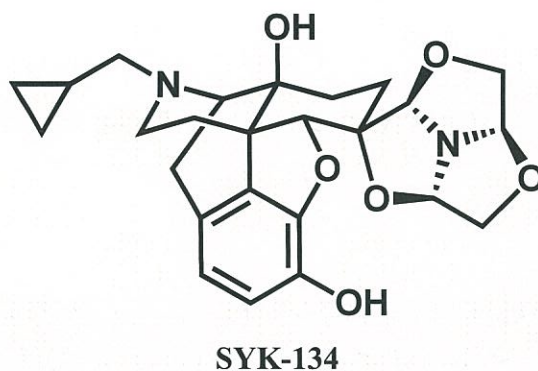
1Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.7, 3.9, 9.3, 22.5, 23.2, 27.4, 31.8, 43.9, 47.2, 56.5, 59.1, 62.4, 69.7, 71.2, 72.3, 86.7, 92.2, 96.9, 97.7, 102.5, 113.8, 118.2, 125.1, 131.4, 142.0, 145.9.

化合物 **56a**, **56b** の立体配置はそれぞれ NOESY および NOE によって決定した。



(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-134)



カリウム*t*-ブトキシド (270 mg, 2.4 mmol) をDMF (4 mL) に溶解し、ここに1-プロパンチオール (0.29 mL, 3.2 mmol) を加え130 °Cで2時間撹拌した。化合物 **56a** (75 mg, 0.16 mmol) のDMF (5 mL) 溶液を加えて、130 °Cでさらに撹拌した。3時間後、氷冷下、2 M塩酸を加えた後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム粉末を加えてpH 9とし、クロロホルム : エタノール (3 : 1) 混液中で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、褐色固体として粗生成物 (41 mg) を得た。得られた粗生成物を分取TLC (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 0.9 : 0.1) で精製し、無色結晶として表題化合物 **SYK-134** (43 mg, 0.095 mmol, 60 %) を得た。

SYK-134:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 477$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{30}N_2NaO_6$: 477.2002. Found: 477.1990.

IR (film): 3435, 1638, 1458 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.09-0.21 (m, 2H), 0.46-0.61 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.45 (td, $J = 3.2, 12.8$ Hz, 1H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.66 (td, $J = 3.6, 14.4$ Hz, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.16-2.34 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 5.6, 18.1$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 2.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 2.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

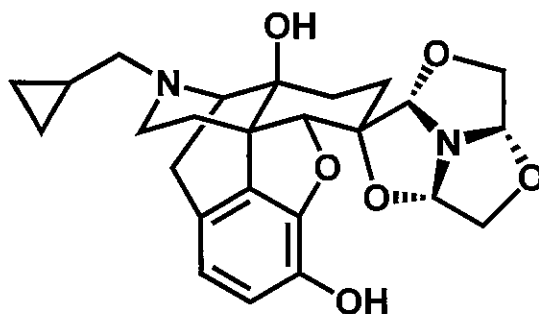
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.8, 3.9, 9.3, 22.6, 24.3, 26.3, 31.1, 44.3, 47.1, 59.1, 62.5, 70.0, 71.0, 72.1, 85.5, 86.5, 94.9, 97.1, 102.4, 117.0, 118.6, 123.0, 130.2, 138.5, 144.8.

SYK-134·CSA:

mp (dec.): 148-149 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{25}H_{30}N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.6H_2O$: C, 57.30; H, 7.03; N, 3.82. Found: C, 57.04; H, 6.95; N, 3.70.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-3,14-ジオール(SYK-135)



SYK-135

化合物SYK-134の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **56b** (31 mg, 0.067 mmol) から無色油状物として表題化合物 **SYK-135** (19 mg, 0.042 mmol, 62 %) を得た。

SYK-135:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 455$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{31}N_2O_6$: 455.2182. Found: 455.2202.

IR (film): 3398, 1643, 1505, 1456 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08-0.19 (m, 2H), 0.47-0.59 (m, 2H), 0.79-0.91 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.77 (td, $J = 4.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 4.8, 9.6, 14.6$ Hz, 1H), 2.14-2.32 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.58-2.72 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 2.9, 10.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 2.9, 10.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

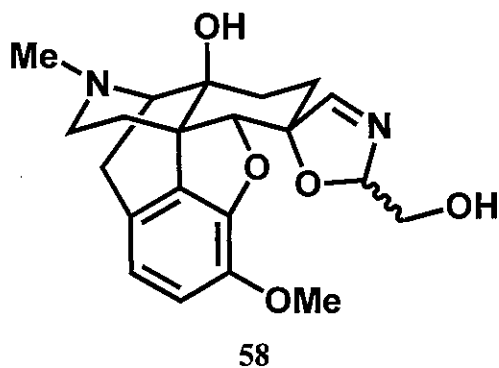
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.7, 3.9, 9.3, 22.5, 23.3, 27.4, 32.0, 44.0, 47.4, 59.1, 62.4, 69.8, 71.4, 72.5, 87.2, 92.2, 96.7, 97.4, 102.1, 117.3, 118.8, 124.2, 131.0, 137.7, 144.2.

SYK-135·CSA:

mp (dec.): 194-195 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{25}H_{30}N_2O_6 \cdot CSA \cdot 2.1H_2O$: C, 58.01; H, 6.98; N, 3.87. Found: C, 57.76; H, 7.04; N, 3.70.

(5*R*,5'*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-4,5-エポキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-17-メチル-スピロ[モルヒナン-6,5'-2',5'-ジヒドロオキサゾール]-14-オール (58)



53 の合成法と同様の方法を用いて、化合物 57 (1.1 g, 3.4 mmol) から無色油状物として表題化合物 58 (884 mg, 2.3 mmol, 67%) を得た。

58:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 387$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{21}H_{27}N_2O_5$: 387.1920. Found: 387.1909.

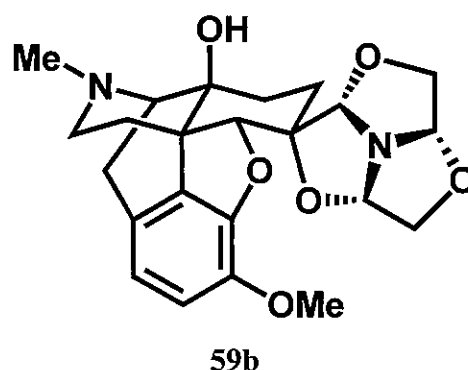
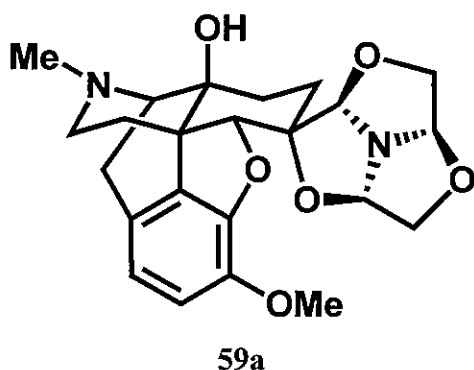
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39 (td, $J = 3.1, 13.9$ Hz, 1H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.59 (dt, $J = 2.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.15-2.32 (m, 3H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 5.7, 18.5$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 5.60-5.63 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 22.0, 26.3, 26.8, 31.1, 42.6, 45.9, 46.2, 56.3, 64.0, 65.0, 70.0, 87.2, 90.6, 106.5, 113.0, 118.9, 125.1, 130.3, 141.6, 146.1, 165.3.

(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (59a)

(2'*S*,2*a'**S*,4*a'**S*,5*R*,6*a'**S*,9*R*,13*S*,14*S*)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (59b)



化合物 56a、56b の合成法と同様の方法を用いて、化合物 58 (700 mg, 1.8 mmol) から無色油状物として表題化合物 59a (159 mg, 0.37 mmol, 21%)と表題化合物 59b (167 mg, 0.39 mmol, 21%)を得た。

59a:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 451$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{23}H_{28}N_2NaO_6$: 451.1845. Found: 451.1839.

IR (KBr): 3358, 2931, 2904, 1443, 1119, 970 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44-1.67 (m, 4H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.42-2.44 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 5.7, 18.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 5.3$ Hz,

1H), 3.12 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 3.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 3.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

1Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.0, 24.5, 26.5, 31.3, 42.7, 45.9, 46.2, 57.7, 65.0, 70.1, 71.5, 72.1, 85.9, 86.3, 95.3, 97.1, 102.2, 116.5, 118.0, 124.7, 131.2, 141.7, 146.8.

mp: 215-217 °C.

59b:

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 451$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_6$: 451.1845. Found: 451.1838.

IR (KBr): 3377, 2932, 2860, 1504, 1449, 1143, 1129, 1050, 981, 756 cm^{-1} .

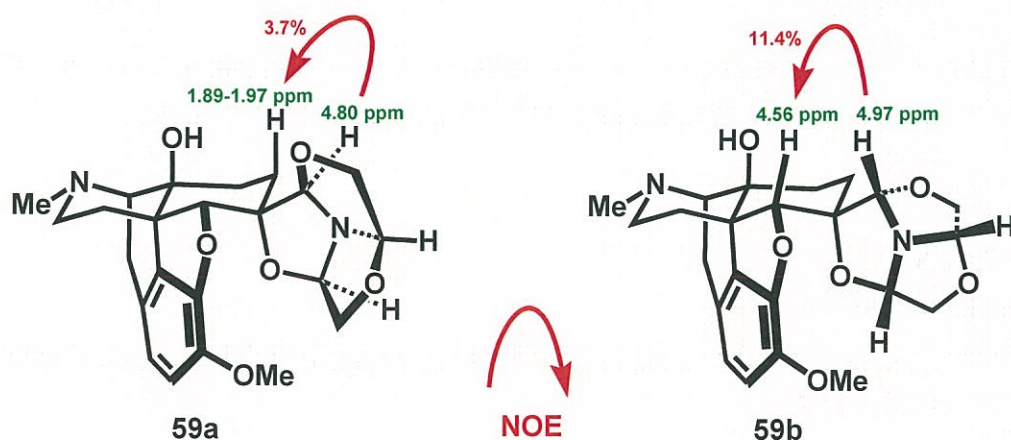
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (dt, $J = 1.8, 3.1$ Hz, 1H), 1.44-1.48 (m, 1H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.77 (td, $J = 4.5, 14.3$ Hz, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 5.7, 18.4$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 3.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 2.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

1Hは観測されなかった。

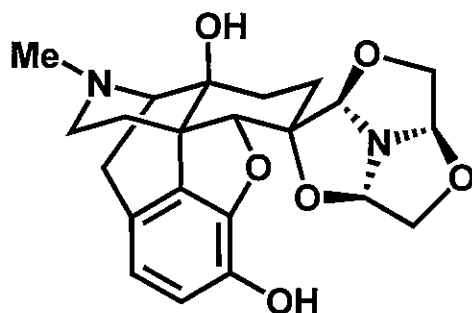
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 23.3, 27.4, 31.6, 42.7, 45.6, 46.6, 56.6, 65.0, 70.0, 71.2, 72.4, 86.8, 92.4, 97.0, 97.9, 102.7, 113.9, 118.3, 125.1, 131.3, 142.1, 145.9.

mp: 72-73 °C.

化合物 59a、59b の立体配置はそれぞれ NOE によって決定した。



(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-4,5-エポキシ-17-メチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-379)



SYK-379

化合物SYK-134の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **59a** (100 mg, 0.23 mmol) から無色油状物として表題化合物 **SYK-379** (78 mg, 0.19 mmol, 81 %) を得た。

SYK-379:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 437$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{22}H_{26}N_2NaO_6$: 437.1689. Found: 437.1699.

IR (KBr): 3422, 3276, 2930, 1637, 1459, 1125, 990 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (td, $J = 3.6, 13.3$ Hz, 1H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.66 (td, $J = 3.5, 14.3$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J = 3.2, 4.8, 14.3$ Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 5.7, 18.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 2.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 3.1, 10.3$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.9, 24.3, 26.2, 30.9, 42.6, 46.0, 46.5, 65.0, 70.3, 71.0, 72.2, 85.5, 86.4, 94.9, 97.1, 102.5, 117.0, 118.6, 123.0, 130.1, 138.5, 144.8.

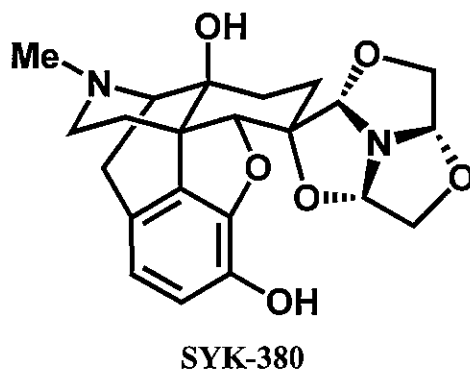
mp: 238-240 $^{\circ}C$

SYK-379·CSA:

mp (dec.): 192-196 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{22}H_{26}N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.5H_2O$: C, 55.56; H, 6.85; N, 4.05. Found: C, 55.49; H, 6.67; N, 3.84.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-4,5-エポキシ-17-メチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-380)



化合物SYK-134の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **59b** (167 mg, 0.39 mmol) から無色油状物として表題化合物 **SYK-380** (111 mg, 0.27 mmol, 69 %) を得た。

SYK-380:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 415.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{22}H_{27}N_2O_6$: 415.1869. Found: 415.1851.

IR (film): 3348, 3008, 2934, 2861, 1456, 1142, 1129, 985, 756 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38-1.41 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 4.5, 7.7 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 4.4, 14.2 Hz, 1H), 2.05 (td, J = 7.2, 14.8 Hz, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 5.6, 14.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 2.9, 10.0 Hz, 1H), 3.808 (dd, J = 2.9, 10.0 Hz, 1H), 3.811 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

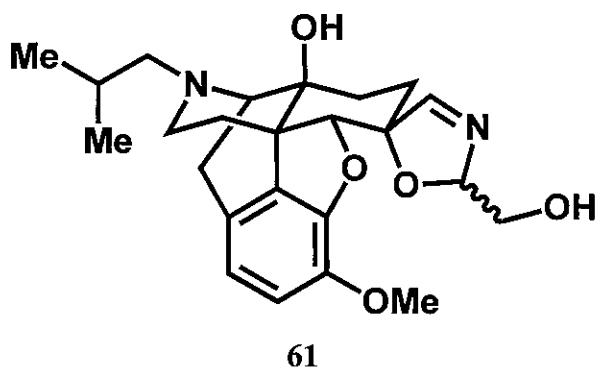
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.9, 23.4, 27.3, 31.7, 42.7, 45.6, 46.8, 65.0, 70.1, 71.4, 72.6, 87.3, 92.5, 96.7, 97.5, 102.4, 117.3, 118.8, 124.2, 130.9, 137.7, 144.2.

SYK-380·CSA:

mp (dec.): 188-193 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{22}H_{26}N_2O_6 \cdot 1.2C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.5H_2O$: C, 55.32; H, 6.85; N, 3.79. Found: C, 55.32; H, 6.67; N, 3.55.

(5*R*,5'*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-4,5-エポキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-17-イソブチル-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,5'-2',5'-ジヒドロオキサゾール]-14-オール (61)



化合物 53 の合成法と同様の方法を用いて、化合物 60 (1.2 g, 3.4 mmol) から無色油状物として表題化合物 61 (1.3 g, 2.9 mmol, 86%) を得た。

61:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 451$.

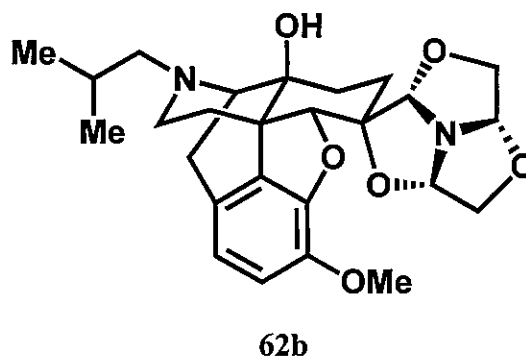
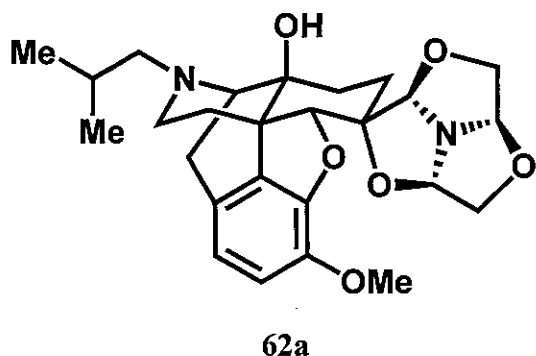
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{24}H_{32}N_2NaO_5$: 451.2209. Found: 451.2213.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.59 (dt, $J = 2.9, 13.3$ Hz, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 5.6, 18.3$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 5.59-5.64 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (62a)

(2'*S*,2*a'**S*,4*a'**S*,5*R*,6*a'**S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (62b)



化合物 56a、56b の合成法と同様の方法を用いて、化合物 61 (700 mg, 2.7 mmol) から無色油状物として表題化合物 62a (255 mg, 0.54 mmol, 20%) と表題化合物 62b (273 mg, 0.58 mmol, 21%) を得た。

62a:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 471.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{35}N_2O_6$: 471.2495. Found: 471.2484.

IR (film): 3376, 2954, 2926, 2868, 2833, 1499, 1441, 1258, 1125, 753 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 4H), 2.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 5.4, 17.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 3.2, 9.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 3.0, 9.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.978 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.984 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

1H は観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.67, 20.74, 23.1, 24.4, 25.7, 26.6, 31.6, 44.1, 46.8, 57.7, 62.7, 63.9, 70.2, 71.5, 72.0, 85.8, 86.4, 95.2, 97.1, 102.0, 116.4, 118.0, 124.9, 131.3, 141.6, 146.7.

62b:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 493.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{34}N_2NaO_6$: 493.2315. Found: 493.2293.

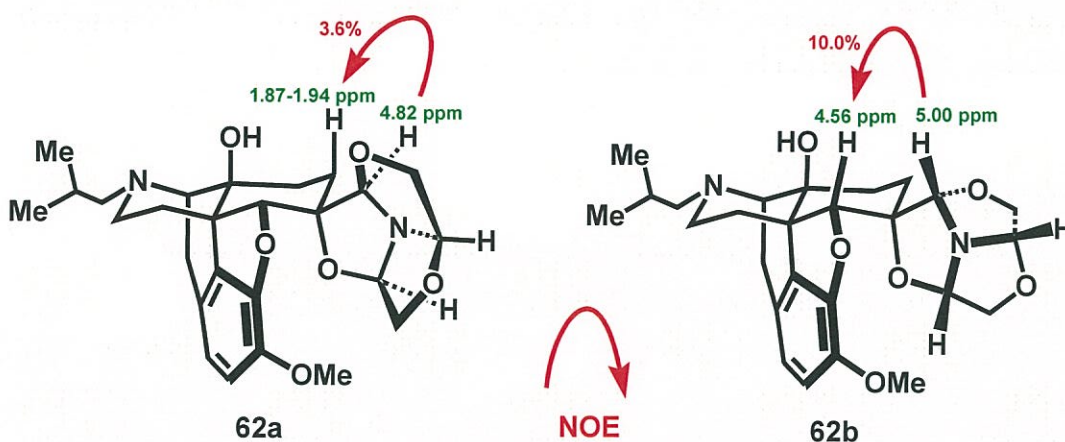
IR (film): 3376, 2953, 2927, 2868, 2833, 1504, 1449, 1280, 1131, 1051, 983, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.7, 18.3$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 2.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 2.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.835 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.839 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

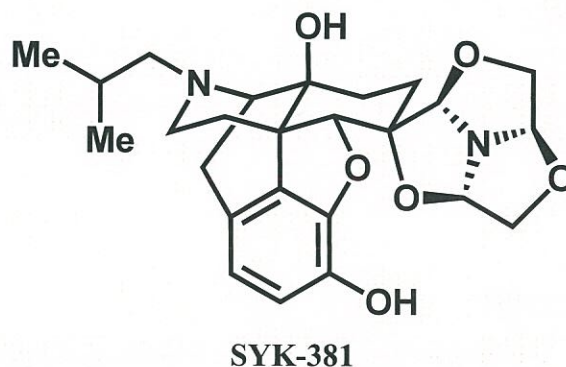
^1H は観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7, 20.8, 23.0, 23.2, 25.7, 27.4, 31.9, 43.9, 47.2, 56.5, 62.8, 64.0, 70.1, 71.2, 72.4, 86.7, 92.1, 96.9, 97.7, 102.5, 113.8, 118.2, 125.3, 131.4, 142.0, 145.9.

化合物 **62a**、**62b** の立体配置はそれぞれ NOE によって決定した。



(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-381)



化合物SYK-134の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **62a** (32 mg, 0.072 mmol) から無色油状物として表題化合物 **SYK-381** (11 mg, 0.026 mmol, 36 %) を得た。

SYK-381:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 457$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{32}N_2NaO_6$: 479.2158. Found: 479.2137.

IR (film): 3365, 2955, 2925, 2869, 2831, 1459, 1241, 1124, 752, 732 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.40-1.45 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.64 (td, $J = 3.6, 14.2$ Hz, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 4H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 5.5, 18.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 2.9, 10.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 2.8, 10.2$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

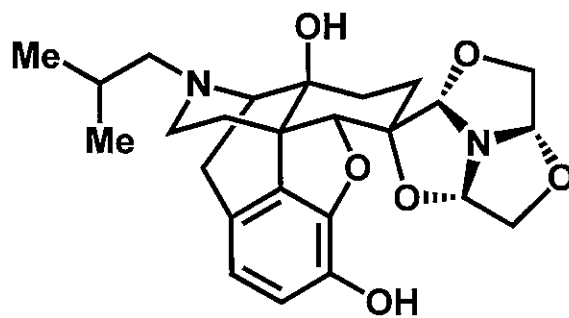
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.7, 20.8, 23.1, 24.5, 25.8, 26.4, 31.2, 44.3, 47.1, 62.7, 64.0, 70.3, 71.2, 72.3, 85.6, 86.7, 94.9, 97.2, 102.5, 116.8, 118.6, 123.4, 130.3, 138.3, 145.0.

SYK-381·CSA:

mp (dec.): 189-192 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{25}H_{32}N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2H_2O$: C, 57.99; H, 7.23; N, 3.86. Found: C, 58.04; H, 7.14; N, 3.80.

(2'*S*,2*a*'*S*,4*a*'*S*,5*R*,6*a*'*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-スピロ[モルヒナ
ン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-382)



SYK-382

化合物**SYK-134**の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **62b** (42 mg, 0.089 mmol) から無色油状物として表題化合物 **SYK-382** (35 mg, 0.077 mmol, 86 %) を得た。

SYK-382:

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{33}N_2O_6$: 457.2339. Found: 457.2351.

IR (film): 3358, 2955, 2927, 2869, 2832, 1457, 1228, 1131, 987, 969, 753 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.38-1.42 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 2.03 (ddd, $J = 5.2, 9.2, 14.5$ Hz, 1H), 2.15-2.30 (m, 4H), 2.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 5.9, 18.5$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 2.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.38 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

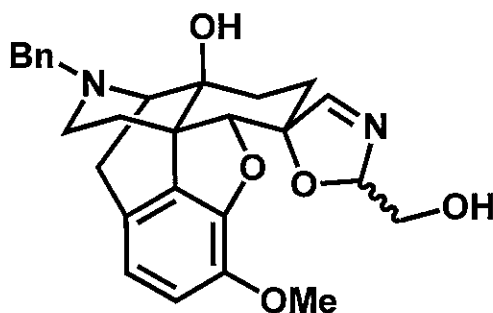
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.67, 20.74, 23.0, 23.3, 25.8, 27.4, 32.1, 43.9, 47.4, 62.8, 64.0, 70.1, 71.4, 72.5, 87.2, 92.2, 96.7, 97.3, 102.1, 117.3, 118.8, 124.4, 131.0, 137.7, 144.2.

SYK-382·CSA:

mp (dec.): 184-187 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{25}H_{32}N_2O_6 \cdot 1.1C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.6H_2O$: C, 57.25; H, 7.26; N, 3.71. Found: C, 57.51; H, 7.16; N, 3.41.

(**5R,5'S,9R,13S,14S**)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,5'-2',5'-ジヒドロオキサゾール]-14-オール (**64**)



64

化合物 **53** の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **63** (1.1 g, 2.8 mmol) から

無色油状物として表題化合物 **64** (585 mg, 1.3 mmol, 45%) を得た。

64:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 485.

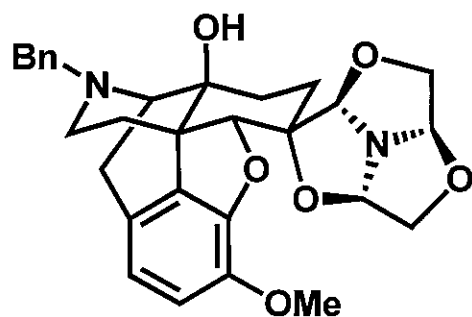
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{30}N_2NaO_5$: 485.2052. Found: 485.2062.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35-1.52 (m, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 2.14-2.33 (m, 3H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 5.6, 18.4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.53-3.56 (m, 0.5H), 3.65 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.67-3.70 (m, 0.5H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 1.5H), 3.88 (s, 1.5H), 4.52 (s, 0.5H), 4.67 (s, 0.5H), 5.60-5.62 (m, 0.5H), 5.71 (dd, J = 3.4, 6.3 Hz, 0.5H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 0.5H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 0.5H).

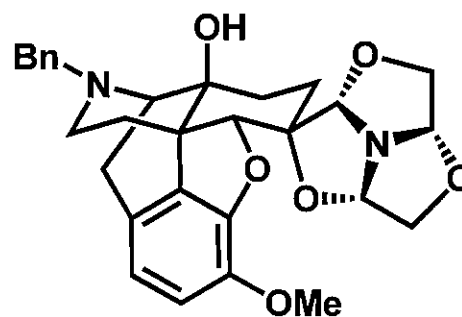
2Hは観測されなかった。

(2'S,2a'R,4a'R,5R,6a'R,9R,13S,14S)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-スピロ
[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (**65a**)

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-スピロ
[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (**65b**)



65a



65b

化合物 **56a**、**56b** の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **64** (324 mg, 0.70 mmol) から無色油状物として表題化合物 **65a** (94 mg, 0.19 mmol, 27%) と表題化合物 **65b** (129 mg, 0.26 mmol, 37%) を得た。

65a:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 527.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{29}H_{32}N_2NaO_6$: 527.2158. Found: 527.2176.

IR (film): 3389, 3006, 2925, 2859, 2833, 1498, 1441, 1259, 1124, 1054, 988, 752 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40-1.47 (m, 1H), 1.49-1.64 (m, 3H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.45-2.52 (dd, *J* = 5.5, 18.3 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.64 (dd, *J* = 3.2, 9.8 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 3.0, 9.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 3.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

1Hは観測されなかった。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.8, 24.4, 26.6, 31.4, 43.9, 46.9, 57.7, 59.0, 62.6, 70.1, 71.5, 72.0, 85.8, 86.4, 95.3, 97.1, 102.0, 116.4, 118.0, 124.7, 127.4, 128.5, 128.9, 131.3, 138.0, 141.7, 146.8.

65b:

MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* = 505.

HR-MS (ESI): [M+H]⁺ Calcd. for C₂₉H₃₃N₂O₆: 505.2339. Found: 505.2326.

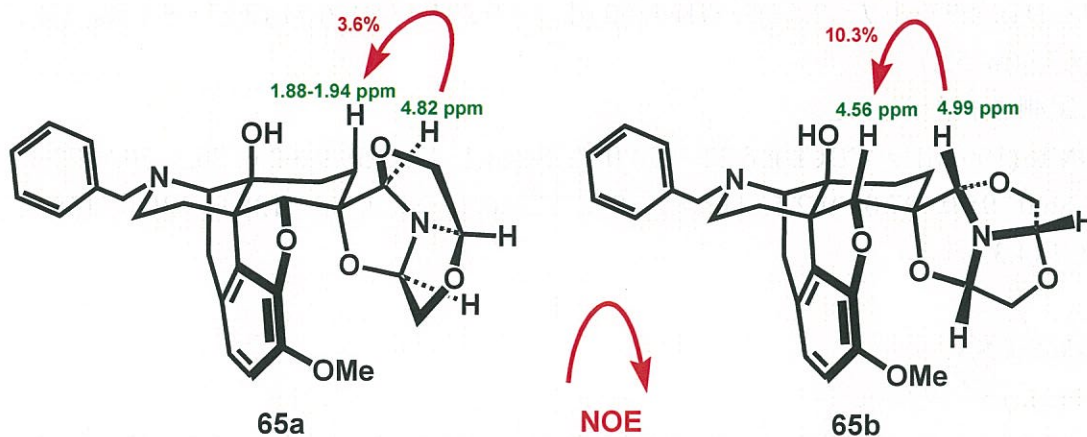
IR (film): 3389, 3006, 2926, 2859, 2834, 1504, 1450, 1133, 1052, 1013, 752 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44-1.50 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.75 (td, *J* = 4.7, 14.3 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 7.1, 9.1, 14.5 Hz, 1H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 5.8, 18.4 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 3.2, 10.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.78 (dd, *J* = 2.6, 10.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

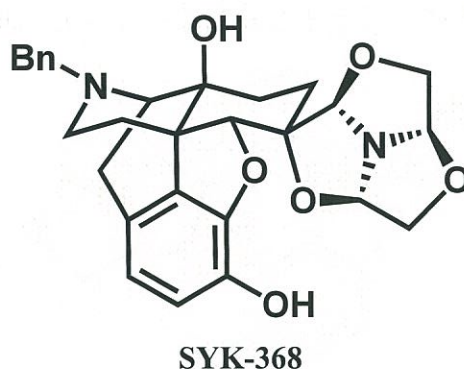
1Hは観測されなかった。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.7, 23.2, 27.4, 31.7, 43.7, 47.2, 56.5, 59.0, 62.7, 70.0, 71.2, 72.4, 86.6, 92.2, 96.9, 97.7, 102.5, 113.9, 118.3, 125.0, 127.4, 128.5, 128.8, 131.3, 137.9, 142.1, 146.0.

化合物 **65a**、**65b** の立体配置はそれぞれ NOE によって決定した。



(2'*S*,2*a*'*R*,4*a*'*R*,5*R*,6*a*'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-368)



化合物 **SYK-134** の合成法と同様の方法を用いて、化合物 **65a** (45 mg, 0.089 mmol) から無色油状物として表題化合物 **SYK-368** (31 mg, 0.063 mmol, 71 %) を得た。

SYK-368:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 513.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{28}H_{30}N_2NaO_6$: 513.2002. Found: 513.1995.

IR (film): 3389, 3201, 2925, 2964, 2833, 1457, 1242, 1124, 993, 751 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (td, J = 3.4, 13.2 Hz, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.91 (ddd, J = 3.0, 13.2, 14.4 Hz, 1H), 2.16-2.32 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 5.8, 18.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.67 (dd, J = 2.9, 10.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 3.96

(d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H).

2Hは観測されなかった。

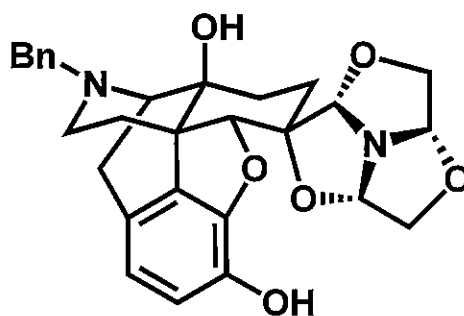
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.7, 24.0, 25.9, 44.1, 47.1, 58.9, 62.6, 70.3, 70.8, 72.0, 85.4, 86.0, 95.0, 97.0, 102.5, 117.4, 118.8, 122.6, 127.4, 128.6, 128.9, 130.0, 138.0, 138.7, 144.3.

SYK-368·CSA:

mp (dec.): 167-170 °C.

Anal. calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$: C, 61.16; H, 6.56; N, 3.75. Found: C, 61.20; H, 6.43; N, 3.59.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-369)



SYK-369

化合物SYK-134の合成法と同様の方法を用いて、化合物 65b (33 mg, 0.066 mmol) から無色油状物として表題化合物 SYK-369 (23 mg, 0.046 mmol, 70 %) を得た。

SYK-369:

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 513$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_6$: 513.2002. Found: 513.2013.

IR (film): 3366, 2927, 2861, 2832, 1456, 1226, 1133, 984, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.75 (td, $J = 4.8, 14.4$ Hz, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 5.6, 18.4$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.18

(d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.636 (s, 2H), 3.637 (dd, $J = 3.3, 10.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 2.7, 10.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

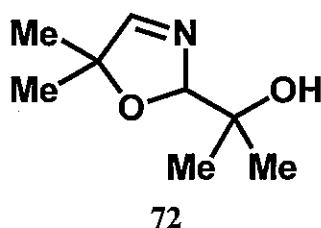
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.7, 23.3, 27.4, 31.9, 43.6, 47.4, 59.0, 62.7, 70.1, 71.4, 72.5, 87.2, 92.2, 96.7, 97.4, 102.1, 117.4, 118.8, 124.3, 127.4, 128.6, 128.9, 131.0, 137.7, 137.9, 144.3.

SYK-369-CSA:

mp (dec.): 170-175 °C.

Anal. calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$: C, 60.72; H, 6.60; N, 3.73. Found: C, 60.76; H, 6.48; N, 3.53.

2-(5,5-ジメチル-2,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)プロパン-2-オール (72)



化合物 70 (791 mg, 14 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、*p*-トルエン
スルホンイルメチルイソシアニド (8.0 g, 41 mmol) と炭酸カリウム (11 g, 82 mmol)
を加えて室温で撹拌した。2 時間後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液を加えて pH 9 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、褐色油状物として粗生成物
(2.1 g) を得た。得られた粗生成物は精製を行わずに、2 M 塩酸 (10 mL) およ
び THF (10 mL) に溶解し、室温で撹拌した。2 時間後、飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液と炭酸カリウムを加えて pH 9 とし、クロロホルム で 3 回抽出した。
有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色油状
物質として粗生成物 (1.8 g) を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 5 : 1) で精製し、無色油状物質と
して化合物 71 (770 mg) を得た。化合物 71 (770 mg) をメタノール (50 mL)
に溶解し、塩化アンモニウム (2.8 g, 52 mmol) と酢酸ナトリウム (8.5 g, 104 mmol)
を加えて還流した。2 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホ
ルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に濃縮し、無

色油状物質として粗生成物 (1.1 g) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) で精製し、無色油状物質として表題化合物 **72** (781 mg, 5.0 mmol, 71%) を得た。

72:

MS (FAB): $[M+H]^+$ m/z = 158.

HR-MS (FAB): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_8H_{16}NO_2$: 158.1181. Found: 158.1181.

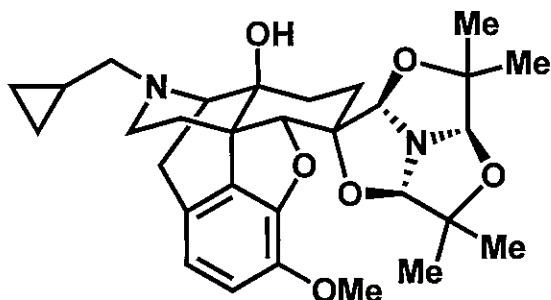
IR (film): 3418, 2976, 2933, 2871, 1635, 1464, 1380, 1362, 1306, 1232, 1173, 1060, 1015, 980, 965, 953, 920, 861 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.14 (br, 1H), 5.39 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

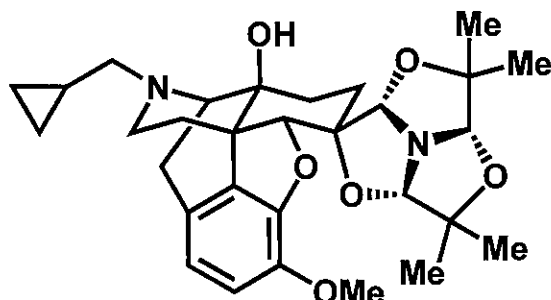
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.1, 24.3, 24.8, 25.0, 71.5, 88.5, 109.8, 168.2.

(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-14-オール (**73a**)

(2'*S*,2*a'**S*,4*a'**S*,5*R*,6*a'**S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-14-オール (**73b**)



73a



73b

化合物 **50** (50 mg, 0.14 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (144 mg, 0.73 mmol) と炭酸カリウム (83 mg, 0.73 mmol) を加えて室温で攪拌した。3 時間後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 9 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、褐色油状物として粗生成物 (94 mg) を得た。得られた粗生成物は精製を行わずに、2 M 塩酸 (1 mL) に溶解し、60 °C で攪拌した。2 時間後、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液にあけ、炭酸カリウム粉末を加えて pH 9 とし、クロロホルム で 3 回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色アモルファスとして粗生成物 (60 mg) を得た。得られた粗生成物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 = 15 : 1) で精製し、淡黄色アモルファスとして化合物 **51** (50 mg) を得た。さらに得られた化合物 **51** (50 mg) をクロロホルム (2 mL) に溶解し、化合物 **72** (20 mg, 0.13 mmol)、カンファースルホン酸 (91 mg, 0.39 mmol) を加えて還流した。3 時間後、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウムを加えて pH 9 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色油状物として粗生成物 (93 mg) を得た。得られた粗生成物を分取 TLC (飽和アンモニアクロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 **73a** (11 mg, 0.021 mmol, 15 %)、及び無色アモルファスとして表題化合物 **73b** (15 mg, 0.029 mmol, 21 %) をそれぞれ得た。

73a:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 525.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{41}N_2O_6$: 525.2965. Found: 525.2961.

IR (film): 3376, 3004, 2968, 2929, 2896, 2832, 1499, 1439, 1258, 1106, 754 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.13 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 0.80-0.87 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.38-1.42 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.48-1.52 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 6.7, 12.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 6.5, 12.4 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.98 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

1Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.8, 3.9, 9.4, 20.5, 21.3, 22.6, 22.8, 22.9, 23.7, 26.3, 31.4, 44.3, 46.9, 57.2, 59.2, 62.6, 70.1, 82.9, 83.1, 84.8, 85.8, 99.0, 99.7, 115.8, 117.6, 124.1, 131.5, 141.5, 146.0.

73b:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 525.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{41}N_2O_6$: 525.2965. Found: 525.2943.

IR (film): 3377, 3000, 2970, 2931, 2833, 1504, 1448, 1109, 1053, 753 cm^{-1} .

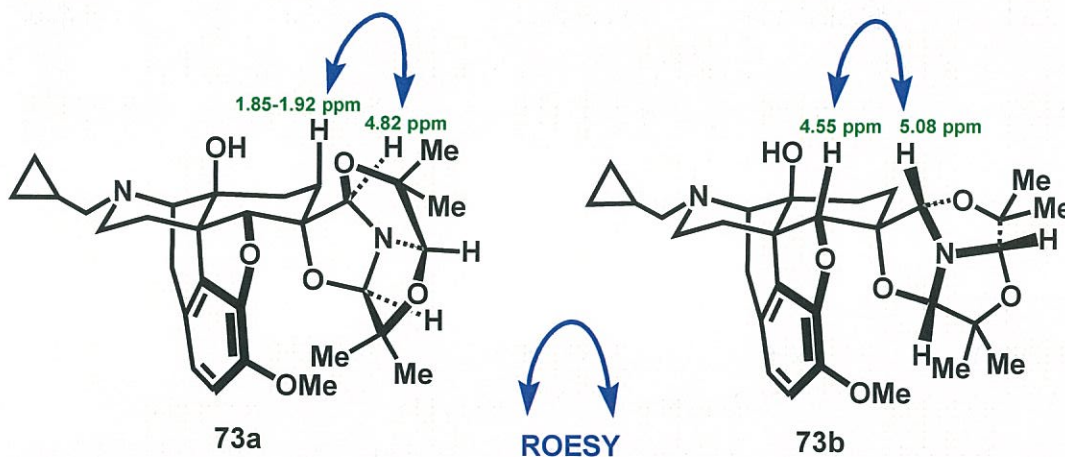
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.13 (m, 2H), 0.49-0.53 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.54-1.57

(m, 2H), 1.71 (td, $J = 4.3, 14.1$ Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.07-3.10 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

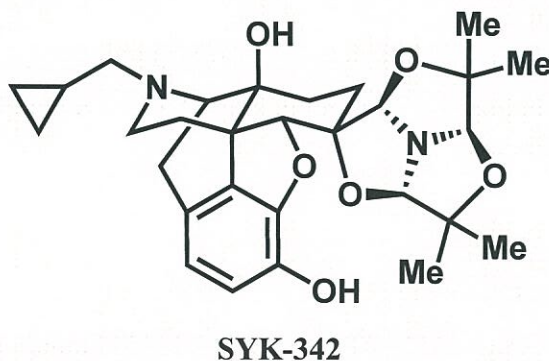
^1H は観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.8, 3.9, 9.3, 21.2, 21.3, 22.5, 22.6, 22.7, 23.3, 27.3, 31.5, 44.0, 47.1, 56.3, 59.2, 62.6, 69.9, 82.6, 82.7, 86.0, 93.0, 98.8, 100.4, 101.9, 113.3, 118.0, 125.0, 131.8, 142.0, 146.1.

化合物 **73a**、**73b** の立体配置はそれぞれ ROESY によって決定した。



(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-342)



化合物 **73a** (24 mg, 0.045 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (1 mol/L, 0.27 mL, 0.27 mmol) を加え、室

温に昇温して攪拌した。1 時間後、氷冷下で 6%アンモニア水を加えて攪拌し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、無色固体として粗生成物 (25 mg) を得た。得られた粗生成物を分取 TLC (飽和アンモニアクロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製し、無色アモルファスとして表題化合物 **SYK-342** (20 mg, 0.039 mmol, 86%) を得た。

SYK-342:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 533$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{29}H_{38}N_2NaO_6$: 533.2628. Found: 533.2650.

IR (film): 3348, 3003, 2970, 2930, 2831, 1462, 1106, 755 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.15 (m, 2H), 0.50-0.55 (m, 2H), 0.81-0.88 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.39-1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.58 (dd, $J = 3.0, 12.8$ Hz, 1H), 1.68 (td, $J = 3.6, 14.3$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J = 3.2, 12.4, 14.1$ Hz, 1H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

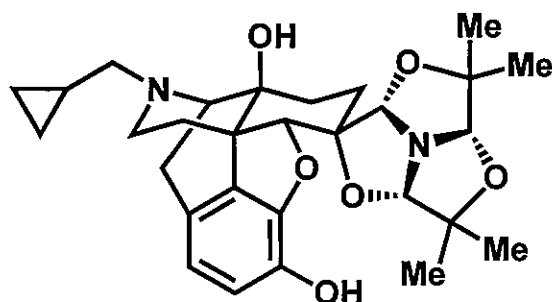
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.9, 9.4, 20.6, 21.4, 22.6, 22.7, 22.9, 23.7, 26.3, 31.4, 44.3, 47.4, 59.2, 62.7, 70.1, 82.9, 83.1, 84.7, 86.7, 98.8, 98.9, 99.5, 116.6, 118.1, 123.6, 130.4, 137.7, 144.7.

SYK-342-CSA:

mp (dec.): 193-198 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot 1.1C_{10}H_{16}O_4S \cdot 3.4H_2O$: C, 58.07; H, 7.60; N, 3.39. Found: C, 58.09; H, 7.46; N, 3.15.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-341)



SYK-341

化合物 SYK-342 の合成法と同様の方法で 73b (40 mg, 0.079 mmol) から表題化合物 SYK-341 (37 mg, 0.074 mmol, 93%) を淡黄色油状物質として得た。

SYK-341:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 511.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{29}H_{39}N_2O_6$: 511.2808. Found: 511.2797.

IR (film): 3348, 3002, 2972, 2933, 2831, 1461, 1109, 756 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.15 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.69 (td, J = 4.7, 13.9 Hz, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.34-2.39 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.99 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85, 3.91, 9.4, 21.186, 21.193, 22.4, 22.6, 22.8, 23.3, 27.4, 32.0, 44.0, 47.5, 59.3, 62.6, 69.9, 82.9, 83.2, 86.4, 92.9, 98.6, 99.9, 101.7, 117.2, 118.5, 124.3, 131.3, 137.8, 144.7.

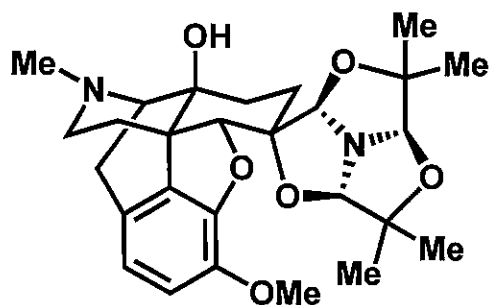
SYK-341·CSA:

mp (dec.): 200-203 $^{\circ}C$.

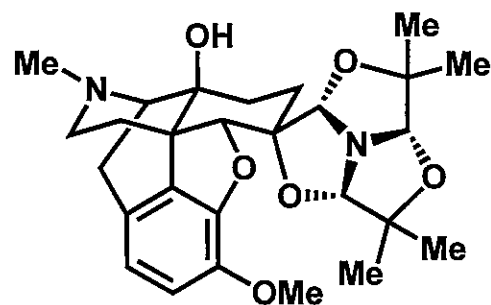
Anal. calcd. for $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.9H_2O$: C, 58.91; H, 7.58; N, 3.52. Found: C, 58.86; H, 7.38; N, 3.36.

(2'S,2a'R,4a'R,5R,6a'R,9R,13S,14S)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6',17-ペンタ
メチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-14-オール
(75a)

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6',17-ペンタ
メチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-14-オール
(75b)



75a



75b

化合物 73a、73b の合成法と同様の方法で 57 (820 mg, 2.60 mmol) から表題化
合物 75a (219 mg, 0.45 mmol, 17%) と表題化合物 75b (339 mg, 0.70 mmol, 27%)
を得た。

75a:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 507$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{36}N_2NaO_6$: 507.2471. Found: 507.2483.

IR (film): 3388, 3006, 2969, 2932, 2898, 1608, 1500, 1448, 1260, 1169, 1107, 1055, 842, 755 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.36-1.41 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.58 (dt, $J = 2.8, 12.9$ Hz, 1H), 1.68 (td, $J = 3.4, 14.4$ Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J = 2.9, 13.0, 14.2$ Hz, 1H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 5.6, 18.3$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

1Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.5, 21.3, 22.0, 22.8, 22.9, 23.7, 26.2, 31.2, 42.6, 46.0, 46.3, 57.2, 65.0, 70.3, 82.9, 83.1, 84.9, 85.7, 99.1, 99.7, 115.8, 117.7, 124.0, 131.3, 141.6, 146.0.

75b:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 485$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{37}N_2O_6$: 485.2652. Found: 485.2652.

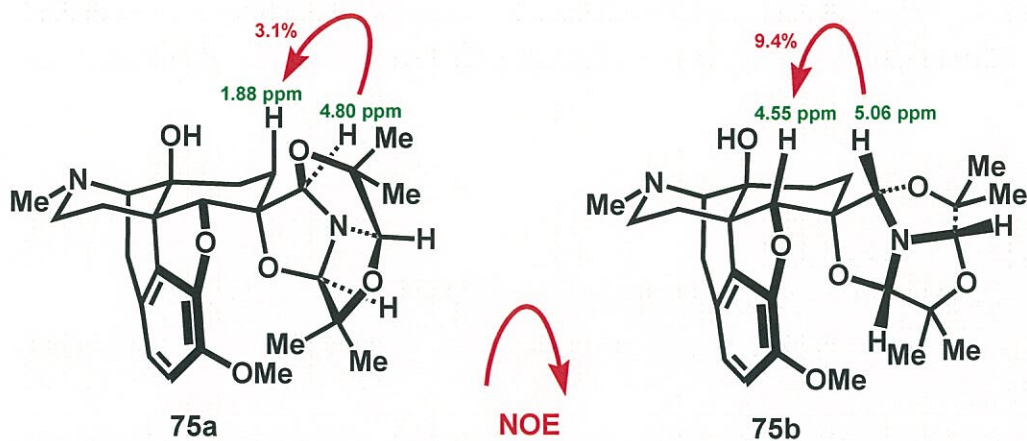
IR (film): 3389, 2971, 2934, 2834, 1504, 1449, 1275, 1168, 1144, 1116, 1052, 757 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.99 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.43-1.60 (m, 3H), 1.72 (td, $J = 4.2, 14.2$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 4.9, 10.2, 14.2$ Hz, 1H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.36-2.40 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 5.7, 18.3$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

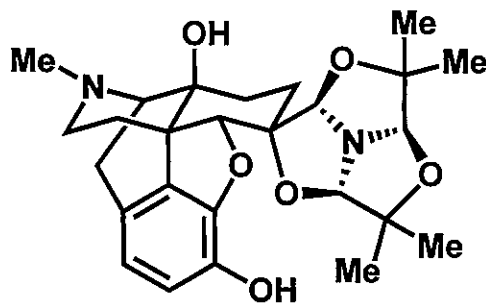
1Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 21.3, 21.9, 22.7, 22.8, 23.4, 27.2, 31.4, 42.7, 45.6, 46.5, 56.3, 65.0, 70.1, 82.6, 82.8, 86.1, 93.3, 98.8, 100.6, 102.0, 113.3, 118.1, 125.1, 131.7, 142.1, 146.1.

化合物 75a、75b の立体配置はそれぞれ NOE によって決定した。



(2'S,2a'R,4a'R,5R,6a'R,9R,13S,14S)-4,5-エポキシ-4',4',6',6',17-ペンタメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール(SYK-385)



SYK-385

化合物 **SYK-342** の合成法と同様の方法で **75a** (50 mg, 0.10 mmol) から表題化合物 **SYK-385** (49 mg, 0.10 mmol, quant.) を無色粉末結晶として得た。

SYK-385:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 493$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{34}N_2NaO_6$: 493.2315. Found: 493.2311.

IR (KBr): 3448, 2971, 2930, 1458, 1110, 993, 752 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.13 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.43-1.47 (m, 1H), 1.57 (dt, $J = 2.9, 12.9$ Hz, 1H), 1.67 (td, $J = 3.4, 14.4$ Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J = 3.0, 12.7, 14.4$ Hz, 1H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 5.6, 18.3$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.6, 21.4, 21.9, 22.7, 22.9, 23.6, 26.1, 31.1, 42.6, 46.0, 46.8, 65.1, 70.4, 82.8, 83.0, 84.7, 86.6, 98.87, 98.88, 99.6, 116.5, 118.0, 123.6, 130.2, 137.6, 144.8.

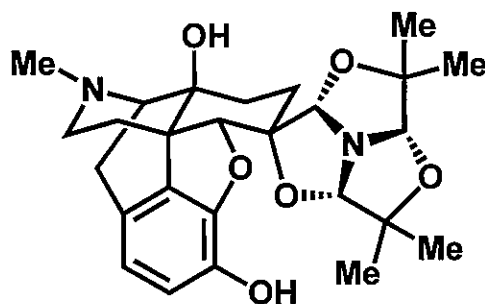
mp: 102-104 $^{\circ}C$.

SYK-385·CSA:

mp (dec.): 202-204 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{26}H_{34}N_2O_6 \cdot 1.3C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2H_2O$: C, 57.93; H, 7.33; N, 3.46. Found: C, 57.92; H, 7.27; N, 3.23.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-4,5-エポキシ-4',4',6',6',17-ペンタメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-3,14-ジオール(SYK-386)



SYK-386

化合物 SYK-342 の合成法と同様の方法で **75b** (50 mg, 0.10 mmol) から表題化合物 SYK-386 (40 mg, 0.085 mmol, 83%) を無色粉末結晶として得た。

SYK-386:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 493$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{34}N_2NaO_6$: 493.2315. Found: 493.2311.

IR (KBr): 3448, 2932, 1459, 1385, 1112, 762 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.03 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.72 (td, $J = 4.3, 14.1$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 5.4, 10.2, 14.2$ Hz, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 5.7, 18.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.17, 21.18, 21.9, 22.4, 22.8, 23.6, 27.2, 31.7, 42.6, 45.7, 46.8, 65.0, 70.2, 82.9, 83.3, 86.5, 93.3, 98.6, 100.4, 101.9, 117.2, 118.6, 124.2, 131.2, 137.8, 144.7.

mp: 225-227 $^{\circ}C$.

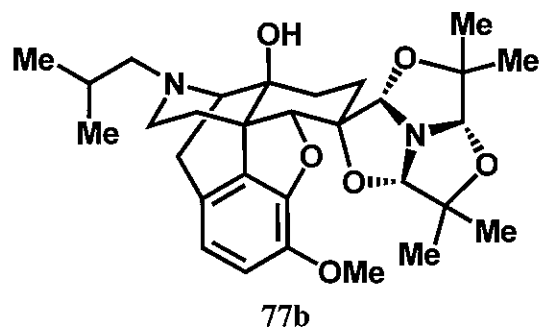
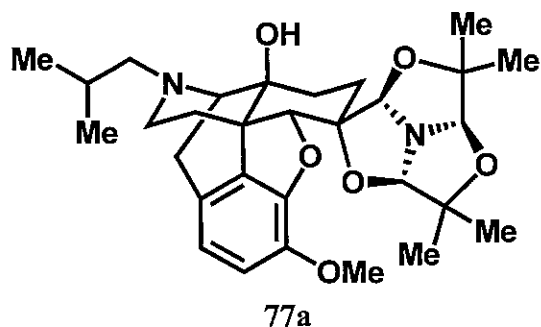
SYK-386·CSA:

mp (dec.): 203-205 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{26}H_{34}N_2O_6 \cdot 1.2C_{10}H_{16}O_4S \cdot 1.7H_2O$: C, 58.52; H, 7.31; N, 3.59. Found: C, 58.46; H, 7.31; N, 3.35.

(2'S,2a'R,4a'R,5R,6a'R,9R,13S,14S)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (77a)

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (77b)



化合物 73a、73b の合成法と同様の方法で 60 (181 mg, 0.51 mmol) から表題化合物 77a (58 mg, 0.11 mmol, 22%) と表題化合物 77b (129 mg, 0.25 mmol, 48%) を得た。

77a:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 527$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{43}N_2O_6$: 527.3121. Found: 527.3103.

IR (film): 3388, 3005, 2957, 2928, 2832, 1500, 1440, 1258, 1106, 842, 753 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.36-1.38 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.58 (dt, $J = 2.9, 13.0$ Hz, 1H), 1.68 (td, $J = 3.5, 14.4$ Hz, 1H), 1.75 (td, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 4H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 5.5, 18.2$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

1H は観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.5, 20.69, 20.74, 21.3, 22.8, 22.9, 23.1, 23.7, 25.7, 26.3, 31.5, 44.4, 46.8, 57.2, 62.7, 64.0, 70.4, 82.9, 83.0, 84.8, 85.7, 99.0, 99.7, 115.8, 117.6, 124.2, 131.4, 141.5, 146.0.

77b:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 527$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{43}N_2O_6$: 527.3121. Found: 527.3109.

IR (KBr): 3422, 2953, 2836, 1459, 1109, 1052, 750 cm^{-1} .

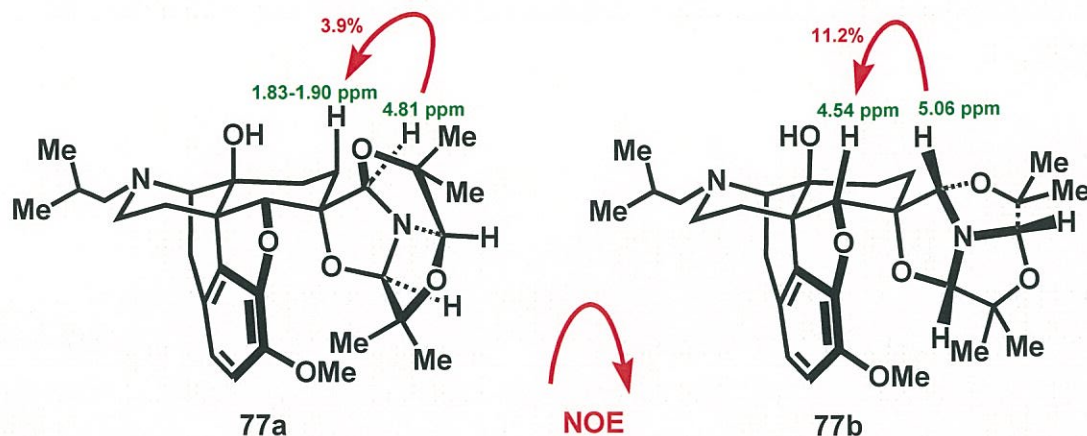
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.46-1.49 (m, 1H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.12-2.29 (m, 4H), 2.46 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 2.63 (dd, $J = 5.6, 18.3\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 3.06 (d, $J = 18.3\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H).

^1H は観測されなかった。

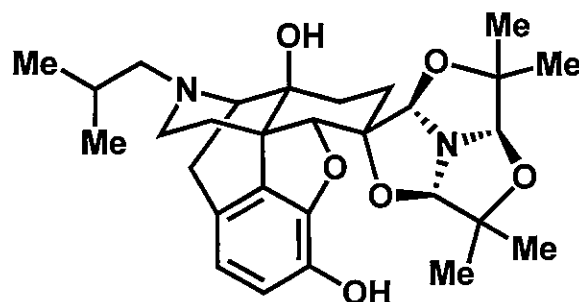
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.7, 20.8, 21.2, 21.3, 22.7, 22.8, 23.0, 23.3, 25.7, 27.3, 31.6, 43.9, 47.1, 56.3, 62.8, 64.2, 70.2, 82.6, 82.7, 86.0, 93.1, 98.8, 100.4, 101.9, 113.3, 118.0, 125.2, 131.8, 142.0, 146.1.

mp: 119-121 $^\circ\text{C}$.

化合物 77a、77b の立体配置はそれぞれ NOE によって決定した。



(2'S,2a'R,4a'R,5R,6a'R,9R,13S,14S)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-394)



SYK-394

化合物 SYK-342 の合成法と同様の方法で 77a (26 mg, 0.051 mmol) から表題化合物 SYK-394 (23 mg, 0.045 mmol, 91%) を無色油状物質として得た。

SYK-394:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 535$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{29}H_{40}N_2NaO_6$: 535.2784. Found: 535.2792.

IR (film): 3006, 2959, 2928, 2831, 1616, 1463, 1106, 754 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.57 (dt, $J = 3.0, 12.9$ Hz, 1H), 1.68 (td, $J = 3.6, 14.4$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 6.8, 13.5$ Hz, 1H), 1.87 (ddd, $J = 3.1, 12.6, 14.3$ Hz, 1H), 2.13-2.29 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 5.1, 18.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

2H は観測されなかった。

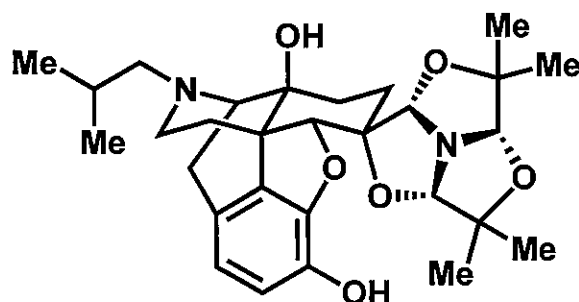
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.6, 20.69, 20.74, 21.4, 22.7, 22.9, 23.1, 23.7, 25.7, 26.2, 31.4, 44.3, 47.4, 62.7, 64.0, 70.5, 82.9, 83.1, 84.7, 86.6, 98.9, 99.6, 116.5, 118.0, 123.7, 130.3, 137.6, 144.7.

SYK-394·CSA:

mp (dec.): 178-180 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{29}H_{40}N_2O_6 \cdot 1.1C_{10}H_{16}O_4S \cdot 1.4H_2O \cdot 0.3CHCl_3$: C, 58.37; H, 7.38; N, 3.38. Found: C, 58.37; H, 7.15; N, 3.70.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-イソブチル-4,5-エポキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-395)



SYK395

化合物 SYK-342 の合成法と同様の方法で 77b (72 mg, 0.14 mmol) から表題化合物 SYK-395 (71 mg, 0.14 mmol, quant.) を無色油状物質として得た。

SYK-395:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 535.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{29}H_{40}N_2NaO_6$: 535.2784. Found: 535.2769.

IR (film): 3366, 3003, 2958, 2931, 2871, 2831, 1621, 1463, 1241, 1109, 756 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.42-1.45 (m, 3H), 1.57 (dd, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 1.69 (td, J = 4.7, 14.0 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 1.93 (td, J = 3.4, 14.3 Hz, 1H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 5.7, 18.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.05 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.7, 20.8, 21.18, 21.19, 22.4, 22.8, 23.1, 23.3, 25.8, 27.4, 32.1, 43.9, 47.4, 62.9, 64.2, 70.2, 82.9, 83.2, 86.4, 92.9, 98.6, 100.0, 101.6, 117.2, 118.5, 124.4, 131.3, 137.7, 144.6.

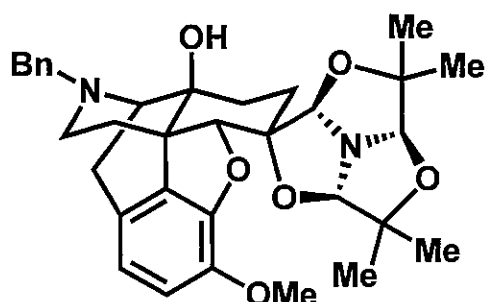
SYK-395·CSA:

mp (dec.): 190-193 $^{\circ}C$.

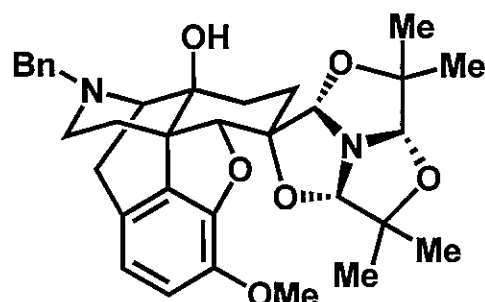
Anal. calcd. for $C_{29}H_{40}N_2O_6 \cdot 1.1C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.4H_2O$: C, 59.21; H, 7.75; N, 3.45. Found: C, 58.93; H, 7.47 N, 3.47.

(2'*S*,2*a*'*R*,4*a*'*R*,5*R*,6*a*'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (79a)

(2'*S*,2*a*'*S*,4*a*'*S*,5*R*,6*a*'*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサアザトリキナン]-14-オール (79b)



79a



79b

化合物 73a、73b の合成法と同様の方法で 63 (190 mg, 0.49 mmol) から表題化合物 79a (95 mg, 0.17 mmol, 35%) と表題化合物 79b (132 mg, 0.24 mmol, 48%) を得た。

79a:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 561.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{33}H_{41}N_2O_6$: 561.2965. Found: 561.2963.

IR (film): 3398, 3006, 2968, 2929, 2833, 1499, 1440, 1259, 1106, 1054, 842, 752 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.48-1.52 (m, 1H), 1.56 (dt, J = 2.9, 13.0 Hz, 1H), 1.67 (td, J = 3.4, 14.4 Hz, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 5.5, 18.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

1H は観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.5, 21.3, 22.8, 23.0, 23.7, 26.2, 31.3, 44.1, 46.9, 57.2, 58.9, 62.8, 70.4, 82.9, 83.0, 84.8, 85.7, 99.0, 99.7, 115.9, 117.7, 124.0, 127.4, 128.5, 128.9, 131.4, 138.1, 141.6, 146.0.

79b:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 561$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{33}H_{41}N_2O_6$: 561.2965. Found: 561.2973.

IR (KBr): 3364, 2973, 2945, 2932, 2904, 1501, 1439, 1277, 1164, 1109, 1053, 843, 751 cm^{-1} .

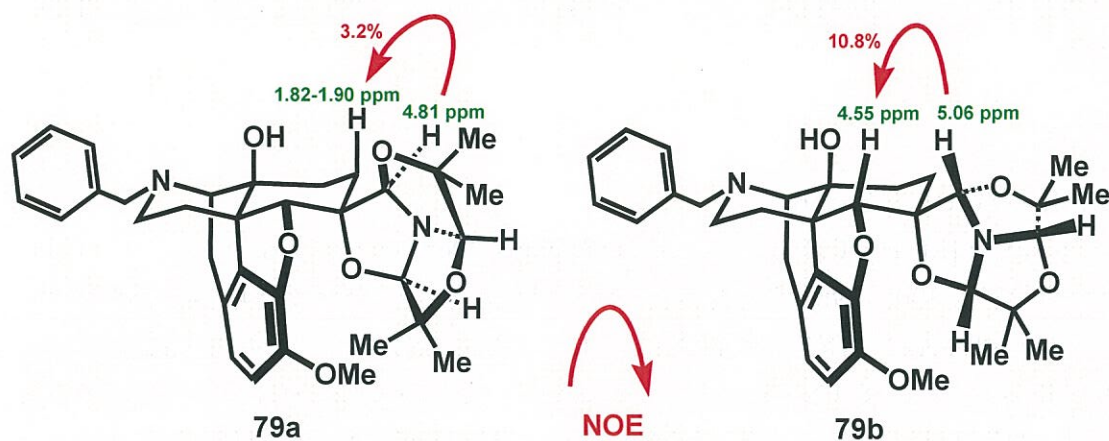
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.99 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.71 (td, $J = 4.2, 10.2$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 4.7, 10.6, 14.1$ Hz, 1H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.5, 18.4$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.2, 18.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

1H は観測されなかった。

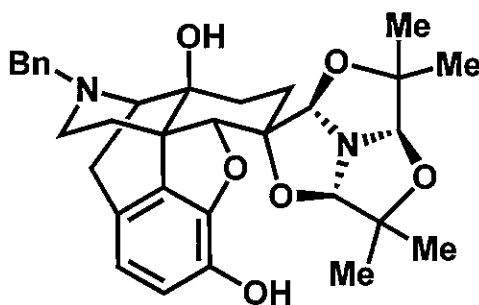
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 21.3, 22.7, 22.78, 22.82, 23.3, 27.3, 31.4, 43.6, 47.1, 56.3, 59.1, 63.1, 70.2, 82.7, 82.8, 86.0, 93.2, 98.8, 100.5, 101.9, 113.4, 118.1, 125.0, 127.4, 128.5, 128.9, 131.7, 138.1, 142.1, 146.2.

mp: 95-97 $^{\circ}C$.

化合物 **79a**、**79b** の立体配置はそれぞれ NOE によって決定した。



(2'*S*,2*a'**R*,4*a'**R*,5*R*,6*a'**R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-396)



SYK-396

化合物 **SYK-342** の合成法と同様の方法で化合物 **79a** (95 mg, 0.17 mmol) から表題化合物 **SYK-396** (58 mg, 0.11 mmol, 63%) を無色油状物質として得た。

SYK-396:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 569$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{32}H_{38}N_2NaO_6$: 569.2623. Found: 569.2606.

IR (film): 3388, 3062, 3008, 2970, 2929, 2832, 1616, 1457, 1106, 752 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (td, $J = 3.4$, 13.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.56 (dt, $J = 3.0$, 12.7 Hz, 1H), 1.67 (td, $J = 3.6$, 14.5 Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 3.1$, 12.6, 14.3 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 5.6$, 18.2 Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

2Hは観測されなかった。

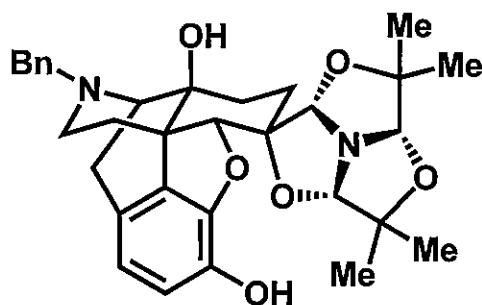
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.6, 21.4, 22.7, 22.8, 22.9, 23.6, 26.2, 31.2, 44.0, 47.4, 58.9, 62.8, 70.4, 82.9, 83.1, 84.7, 86.6, 98.9, 99.5, 116.6, 118.1, 123.6, 127.4, 128.5, 128.9, 130.3, 137.7, 138.0, 144.7.

SYK-396·CSA:

mp (dec.): 191-193 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{32}H_{38}N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.6H_2O$: C, 61.09; H, 7.23; N, 3.39. Found: C, 60.91; H, 7.00; N, 3.25.

(2'S,2a'S,4a'S,5R,6a'S,9R,13S,14S)-17-ベンジル-4,5-エポキシ-4',4',6',6'-テトラメチル-スピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン]-3,14-ジオール (SYK-397)



SYK-397

化合物 SYK-342 の合成法と同様の方法で化合物 **79b** (132 mg, 0.24 mmol) から表題化合物 **SYK-397** (121 mg, 0.22 mmol, 94%) を無色油状物質として得た。

SYK-397:

MS (ESI): $[M+H]^+$ $m/z = 547$.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{32}H_{39}N_2O_6$: 547.2808. Found: 547.2819.

IR (film): 3375, 3062, 3006, 2973, 2932, 2832, 1620, 1457, 1108, 752 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.40-1.44 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.68 (td, $J = 4.6, 14.0$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J = 5.8, 9.2, 14.2$ Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.47 (dd, $J = 3.9, 11.4$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.7, 18.4$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.1, 18.0$ Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H).

2Hは観測されなかった。

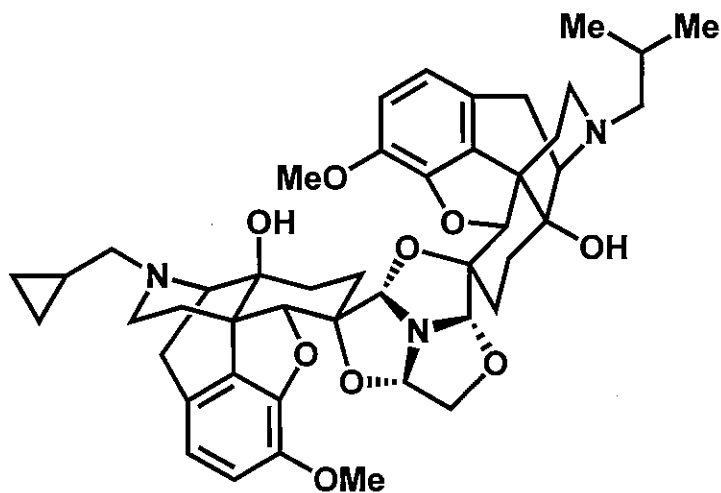
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 22.4, 22.78, 22.80, 23.3, 27.3, 31.9, 43.5, 47.4, 59.1, 63.1, 70.2, 82.9, 83.3, 86.3, 92.8, 98.5, 100.0, 101.6, 117.3, 118.6, 124.1, 127.4, 128.5, 128.9, 131.2, 137.9, 138.0, 144.7.

SYK-397-CSA:

mp (dec.): 196-199 $^{\circ}C$.

Anal. calcd. for $C_{32}H_{38}N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot 2.5H_2O$: C, 61.22; H, 7.22; N, 3.40. Found: C, 61.19; H, 7.00; N, 3.44.

(2'S, 2a'S, 4'S, 4a'S, 5R, 5''R, 6a'S, 9R, 9''R, 13S, 13''S, 14S, 14''S)- 17''-(イソブチル)-17-(シクロプロピルメチル)- (4,5),(4'',5'')-ジエポキシ-3,3''-ジメトキシ-ジスピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン-4',6''-モルヒナン]-14,14''-ジオール (86)



86

モレキュラーシーブス3Aとカンファースルホン酸 (500 mg, 2.2 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に懸濁させ、そこに化合物**53** (230 mg, 0.54 mmol) と化合物**76** (523 mg, 1.4 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を加えて室温で撹拌した。48.5時間後、セライトろ過後減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH 9とし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色アモルファスとして粗生成物 (700 mg) を得た。得られた粗生成物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 : エタノール : アンモニア水 = 150 : 0.9 : 0.9 : 0.2 → 120 : 0.9 : 0.9 : 0.2) 、分取TLC (酢酸エチル : トルエン : メタノール : エタノール : アンモニア水 = 20 : 80 : 0.9 : 0.9 : 0.2) により精製し、無色アモルファスとして表題化合物**86** (18 mg, 0.023 mmol, 4.3 %) を得た。

86:

MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z = 796.

HR-MS (ESI): $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{46}H_{58}N_3O_9$: 796.4173. Found: 796.4157.

IR (film): 3376, 2953, 1613, 1504, 1448 cm^{-1} .

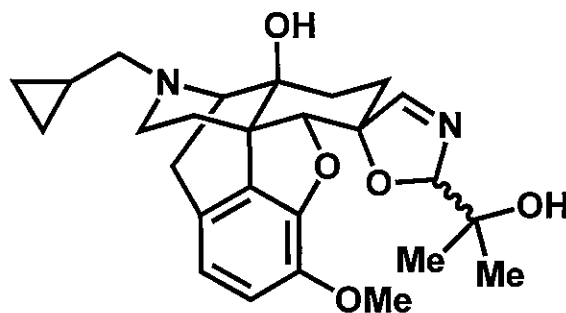
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.09-0.17 (m, 2H), 0.49-0.56 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.38-1.66 (m, 8H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 3H), 2.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 12.4

Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.32–2.44 (m, 2H), 2.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.56–2.72 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 5.6, 18.5$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.8, 4.0, 9.3, 20.7, 20.8, 22.7, 23.0, 23.9, 25.8, 27.1, 27.6, 31.3, 32.1, 43.9, 44.1, 46.8, 47.4, 56.5, 56.8, 59.2, 62.8, 62.9, 64.1, 69.9, 70.1, 72.3, 85.9, 86.8, 91.4, 93.6, 98.1, 101.7, 104.0, 113.9, 114.0, 117.9, 118.3, 125.3, 131.3, 131.7, 142.06, 142.12, 146.1, 146.3.

(5*R*,5'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-2'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシ-スピロ[モルヒナン-6,5'-2',5'-ジヒドロオキサゾール]-14-オール (87)



87

化合物51 (100 mg, 0.26 mmol) と化合物71 (228 mg, 2.6 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、塩化アンモニウム (610 mg, 11 mmol) と酢酸ナトリウム (1.9 g, 23 mmol) を加えて還流した。3時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH 9とし、クロロホルムで3回抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、黄色油状物質として粗生成物 (253 mg) を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 → 飽和アンモニア酢酸エチル) で精製し、無色油状物質として表題化合物87 (65 mg, 0.14 mmol, 55%) を得た。

87:

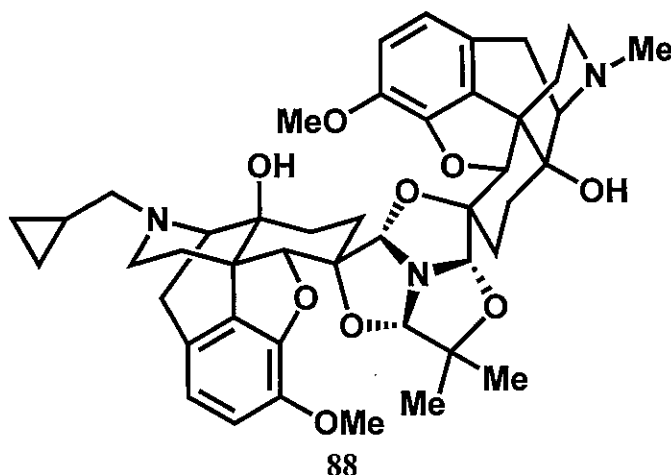
MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 477$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{34}N_2NaO_5$: 477.2365. Found: 477.2357.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.12-0.20 (m, 2H), 0.51-0.59 (m, 2H), 0.81-0.92 (m, 1H), 0.99 (s, 1.5H), 1.00 (s, 1.5H), 1.05 (s, 1.5H), 1.25-1.66 (m, 4H), 1.34 (s, 1.5H), 2.09-2.73 (m, 7.5H), 3.048 (d, $J = 18.3$ Hz, 0.5H), 3.053 (d, $J = 18.4$ Hz, 0.5H), 3.22 (s, 0.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.84 (s, 1.5H), 4.56 (s, 0.5H), 4.74 (s, 0.5H), 5.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.5H), 5.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.5H), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 6.697 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 6.709 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 7.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.5H), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.5H).

2Hは観測されなかった。

(2'S,2a'S,4'S,4a'S,5R,5''R,6a'S,9R,9''R,13S,13''S,14S,14''S)-17-(シクロプロピルメチル)-(4,5),(4'',5'')-ジエポキシ-3,3''-ジメトキシ-6',6',17''-トリメチル-ジスピロ[モルヒナン-6,2'-1',3',5'-トリオキサザトリキナン-4',6''-モルヒナン]-14,14''-ジオール (88)



化合物86の合成法と同様の方法で化合物87 (30 mg, 0.066 mmol) および化合物58 (23 mg, 0.066 mmol) から表題化合物88 (22 mg, 0.028 mmol, 42%) を得た。

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 804$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{45}H_{55}N_3NaO_9$: 804.3836. Found: 804.3820.

IR (film): 3377, 2931, 2833, 1504, 1448, 1277, 1146, 1052, 753 cm^{-1} .

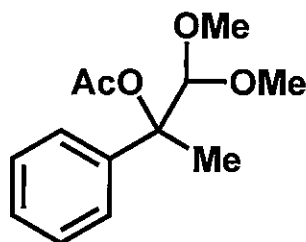
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.14 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.23-1.64 (m, 10H), 1.80-1.88 (m, 1H), 2.13-2.26 (m,

4H), 2.31-2.44 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.53-2.77 (m, 3H), 3.01 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.06-3.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

2Hは観測されなかった。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.9, 9.4, 21.3, 21.9, 22.3, 22.6, 23.0, 23.9, 27.1, 27.4, 31.0, 31.9, 42.6, 44.0, 45.9, 46.3, 47.2, 56.6, 59.3, 62.7, 65.1, 69.8, 70.4, 82.9, 85.9, 86.2, 92.3, 94.0, 99.9, 102.4, 104.4, 113.6, 113.9, 117.8, 118.2, 124.8, 125.1, 131.5, 131.8, 142.1, 142.2, 146.3, 146.4.

1,1-ジメトキシ-2-フェニルプロパン-2-イル アセテート (96)



96

化合物 **95** (100 mg, 0.51 mmol) を無水酢酸 (10 mL) に溶解させ、ピリジン (0.5 mL) を加えて 130 °C で攪拌した。6 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し、無色油状物質として粗生成物を得た。粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10) で精製し、無色油状物質として表題化合物 **96** (85 mg, 0.36 mmol, 70%) を得た。

96:

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 261$.

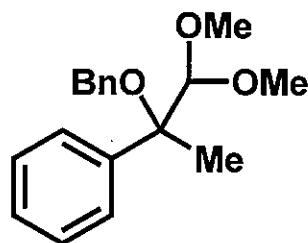
HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$: 261.1103. Found: 261.1102.

IR (film): 2995, 2952, 2834, 1742, 1242, 1111, 1082 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.89 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 18.1, 22.2, 58.0, 58.1, 84.7, 109.7, 125.8, 127.3, 127.9, 141.1, 169.2.

(2-(ベンジルオキシ)-1,1-ジメトキシプロパン-2-イル)ベンゼン (98)



98

化合物 **95** (300 mg, 1.5 mmol) を DMF (10 mL) に溶解させ、氷冷下で臭化ベンジル (218 μ L, 1.8 mmol) と水素化ナトリウム (40.4 mg, 1.7 mmol) を加えた後に、室温に戻して攪拌した。3 時間後、精製水を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に濃縮し、無色油状物質として粗生成物を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10) で精製し、無色の油状物質として表題化合物 **98** (415 mg, 1.4 mmol, 95%) を得た。

98:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 309.

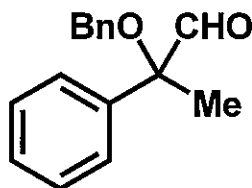
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{18}H_{22}NaO_3$: 309.1467. Found: 309.1472.

IR (film): 3088, 3061, 3030, 2988, 2929, 2830, 1447, 1130, 1112, 1088, 700 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.71 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.18 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 8H), 7.48-7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 16.5, 57.7, 58.1, 64.3, 82.4, 111.1, 127.0, 127.3, 127.4, 127.9, 128.2, 139.4, 141.8.

2-(ベンジルオキシ)-2-フェニルプロパナール (99)



99

化合物 **111** (200 mg, 0.83 mmol) を DMSO (2 mL) に溶解し、三酸化硫黄ピリジン錯体 (655 mg, 4.1 mmol)、トリエチルアミン (0.865 mL, 6.2 mmol) を加え

て室温で攪拌した。3 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮し、無色油状物質として粗生成物 (404 mg) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 30) で精製し、無色油状物質として表題化合物 **99** (138 mg, 0.57 mmol, 69%) を得た。

99:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 263.

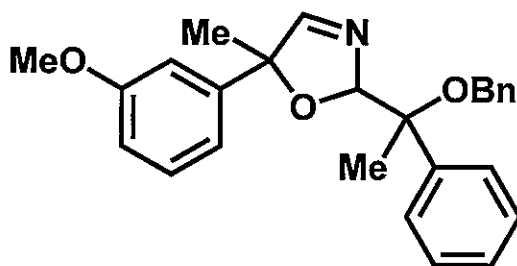
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{16}H_{16}NaO_2$: 263.1048. Found: 263.1044.

IR (film): 3088, 3063, 3032, 2986, 2935, 2869, 2809, 1737, 1448, 1135, 1028, 736, 699 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.79 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.29-7.44 (m, 8H), 7.48-7.51 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 18.7, 65.9, 84.3, 126.7, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.9, 137.9, 138.1, 199.8.

2-(1-(ベンジルオキシ)-1-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-2,5-ジヒドロオキサゾール (112)



112

化合物 **99** (10 mg, 0.042 mmol) と化合物 **103** (1.5 mg, 8.3 μ mol) をメタノール (0.5 mL) に溶解し、25%アンモニア水を加えて室温で攪拌した。0.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、無色油状物質として粗生成物 (9.9 mg) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10 – 1 : 3) で精製し、無色油状物質として表題化合物 **112** (2.3 mg, 5.7 μ mol, 69%) を得た。

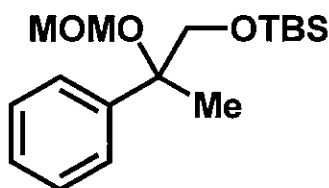
112:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 424$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{27}NNaO_3$: 424.1889. Found: 424.1892.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (s, 0.51H), 1.50 (s, 1.98H), 1.54 (s, 0.51H), 1.63 (s, 0.51H), 1.64 (s, 1.98H), 1.85 (s, 0.51H), 3.76 (s, 1.98H), 3.77 (s, 0.51H), 3.78 (s, 0.51H), 4.28 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.66H), 4.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.17H), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.17H), 4.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.66H), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 0.17H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 0.17H), 5.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.66H), 5.900 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.17H), 5.903 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.17H), 6.77-6.98 (m, 3H), 7.17-7.43 (m, 9H), 7.51-7.55 (m, 2.17H), 7.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.17H), 7.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.66H).

1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)-2-フェニルプロパン (115)



115

化合物 **114** (610 mg, 2.3 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、塩化メトキシメチル (418 μ L, 5.5 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL, 6.9 mmol) を加えて還流した。3 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、無色油状物質として粗生成物 (700.8 mg) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 30) で精製し、無色の油状物質として表題化合物 **115** (642 mg, 2.1 mmol, 90%) を得た。

115:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 333$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{17}H_{30}NaO_3Si$: 333.1862. Found: 333.1868.

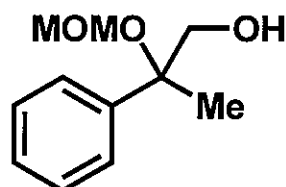
IR (film): 2954, 2929, 2884, 2857, 1471, 1255, 1115, 1035, 837, 776 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -0.12 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -5.8, -5.6, 18.2, 21.5, 25.8, 55.5, 71.5, 80.5, 92.3, 126.7,

127.2, 127.9, 143.5.

2-(メトキシメトキシ)-2-フェニルプロパン-1-オール (116)



116

化合物 **115** (370 mg, 1.2 mmol) を THF (5 mL) に溶解させ、氷冷下でフッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 (1 mol/L, 1.8 mmol) を加え、室温に昇温して攪拌した。1 時間後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、無色油状物質として粗生成物 (439 mg) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10) で精製し、無色油状物質として表題化合物 **116** (240 mg, 1.2 mmol, quant.) を得た。

116:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 219.

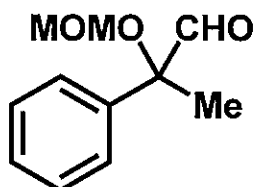
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{11}H_{16}NaO_3$: 219.0997. Found: 219.0995.

IR (film): 3452, 2983, 2938, 2888, 1446, 1146, 1027, 701 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.59 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 8.3, 12.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 6.0, 12.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 23.4, 55.8, 69.6, 81.2, 92.2, 126.2, 127.4, 128.4, 142.8.

2-(メトキシメトキシ)-2-フェニルプロパナール (117)



117

化合物**99**の合成法と同様の方法で化合物**116** (228 mg, 1.2 mmol) から表題化

物**117** (141 mg, 0.73 mmol, 62%) を無色油状物質として得た。

117:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 217$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{11}H_{14}NaO_3$: 217.0841. Found: 217.0838.

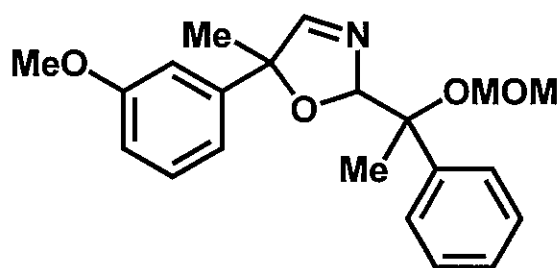
IR (film): 3434, 3061, 3027, 2979, 2935, 2895, 1718, 1685, 1447, 1268, 1101, 991, 701 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.70 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 9.50 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 19.5, 56.0, 84.0, 92.3, 126.3, 128.3, 128.8, 138.0, 199.0.

C

2-(1-(メトキシメトキシ)-1-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-2,5-ジヒドロオキサゾール (**118**)



118

化合物 **112** の合成法と同様の方法で化合物 **117** (132 mg, 0.68 mmol) と化合物 **103** (24 mg, 0.14 mmol) から表題化合物 **118** (6.4 mg, 0.018 mmol, 13%) を無色油状物質として得た。

C

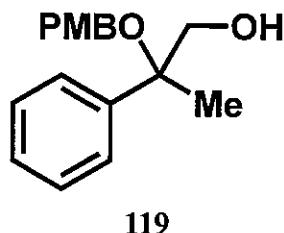
118:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 378$.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{21}H_{25}NNaO_4$: 378.1681. Found: 378.1694.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.50 (s, 2.73H), 1.56 (s, 0.27H), 1.59 (s, 0.27H), 1.66 (s, 2.73H), 3.36 (s, 2.73H), 3.82 (s, 0.27H), 3.80 (s, 2.73H), 3.82 (s, 0.27H), 4.66 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.18H), 4.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1.82H), 5.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.91H), 5.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.09H), 6.69-6.81 (m, 3H), 7.16-7.31 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.09H), 7.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.91H).

2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-フェニルプロパン-1-オール (119)



α -メチルスチレン (110) (2.8 mL, 21 mmol) を *p*-メトキシベンジルアルコール (15 mL) に溶解させ、氷冷下で *m*-クロロ過安息香酸 (77%, 5.9 g, 26 mmol) を加えた後に 40℃ に昇温して攪拌した。4 時間後、精製水を加えた後に亜硫酸ナトリウムを加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧蒸留で濃縮し、褐色油状物質として粗生成物 (3.5 g) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 10) で精製し、無色の油状物質として表題化合物 119 (1.4 g, 5.0 mmol, 24%) を得た。

119:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 295.

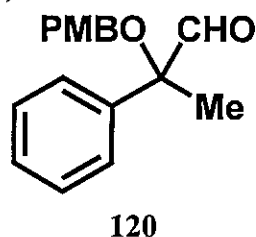
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{17}H_{20}NaO_3$: 295.1310. Found: 295.1306.

IR (film): 3451, 3059, 3032, 2979, 2935, 2870, 2836, 1613, 1514, 1249, 1036, 702 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.76 (s, 3H), 2.18-2.23 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 8.9, 11.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.0, 55.3, 64.6, 71.7, 79.9, 113.8, 126.6, 127.6, 128.4, 129.1, 130.8, 142.2, 159.1.

2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-フェニルプロパナール (120)



化合物 99 の合成法と同様の方法で化合物 119 (272 mg, 1.0 mmol) から表題化

化合物 **120** (228 mg, 0.84 mmol, 84%) を無色油状物質として得た。

120:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 293.

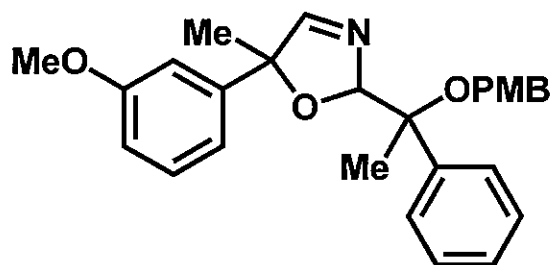
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{17}H_{18}NaO_3$: 293.1154. Found: 293.1145.

IR (film): 3060, 3033, 2993, 2936, 2909, 2870, 2836, 2809, 1736, 1613, 1534, 1250, 1334, 1032, 822, 700 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 9.60 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 18.7, 55.3, 65.4, 84.2, 113.9, 126.7, 128.3, 128.8, 129.1, 130.1, 138.0, 159.3, 199.9.

2-(1-((4-メトキシベンジル)オキシ)-1-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-2,5-ジヒドロオキサゾール (**121**)



121

化合物 **112** の合成法と同様の方法で化合物 **120** (210 mg, 0.78 mmol) と化合物 **103** (70 mg, 0.39 mmol) から表題化合物 **121** (65 mg, 0.14 mmol, 37%) を無色油状物質として得た。

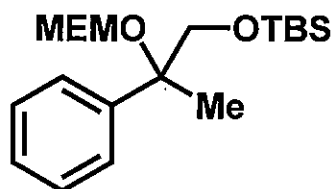
121:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 454.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{29}NNaO_4$: 454.1994. Found: 454.1990.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (s, 0.375H), 1.49 (s, 2.25H), 1.53 (s, 0.375H), 1.62 (s, 2.625H), 1.85 (s, 0.375H), 3.78 (s, 2.625H), 3.79 (s, 2.625H), 3.80 (s, 0.375H), 3.81 (s, 0.375H), 4.20 (d, J = 11.0 Hz, 0.75H), 4.23 (d, J = 11.2 Hz, 0.125H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.47 (d, J = 11.9 Hz, 0.125H), 5.86 (d, J = 2.7 Hz, 0.75H), 5.88 (d, J = 2.7 Hz, 0.125H), 5.89 (d, J = 2.8 Hz, 0.125H), 6.76-6.97 (m, 5H), 7.15-7.40 (m, 6H), 7.50-7.55 (m, 2.125H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 0.125H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 0.75H).

1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-2-フェニルプロパン (122)



122

化合物 **114** (1.0 g, 3.8 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、塩化メトキシエトキシメチル (1.0 mL, 9.0 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.0 mL, 11 mmol) を加えて還流した。12 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、無色油状物質として粗生成物 (1.7 g) を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 50) で精製し、無色油状物質として表題化合物 **122** (1.2 g, 3.3 mmol, 87%) を得た。

122:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 377$.

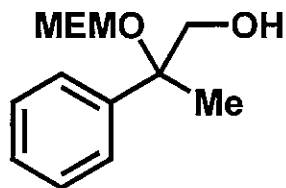
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{19}H_{34}NaO_4Si$: 377.2124. Found: 377.2111.

IR (film): 2953, 2928, 2884, 2858, 1254, 1107, 1035, 837 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -0.13 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J = 3.6, 5.6, 10.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -5.8, -5.6, 18.2, 21.4, 25.8, 59.0, 67.0, 71.5, 71.8, 80.5, 91.2, 126.7, 127.1, 127.9, 143.5.

2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-2-フェニルプロパン-1-オール (123)



123

化合物 116 の合成法と同様の方法で化合物 122 (1.0 g, 2.8 mmol) から表題化合物 123 (726 mg, 2.8 mmol, quant.) を無色油状物質として得た。

123:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 263$.

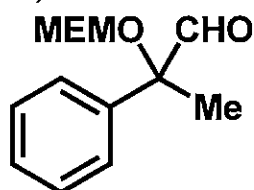
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{13}H_{20}NaO_4$: 263.1259. Found: 263.1247.

IR (film): 3466, 2980, 2930, 2882, 2819, 1447, 1088, 1055, 1027, 702 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 8.8, 12.4$ Hz, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 5.4, 12.3$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.1, 58.9, 67.6, 68.4, 71.6, 81.4, 91.0, 125.9, 127.3, 128.4, 143.3.

2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-2-フェニルプロパナール (124)



124

化合物 99 の合成法と同様の方法で化合物 123 (500 mg, 2.1 mmol) から表題化合物 124 (386 mg, 1.6 mmol, 78%) を無色油状物質として得た。

124:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ $m/z = 261$.

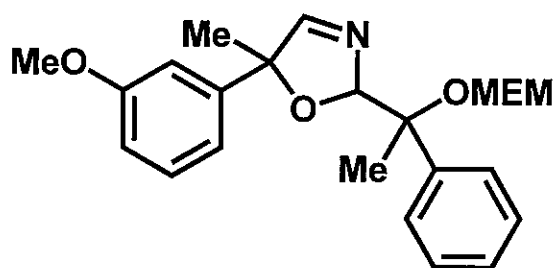
HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{13}H_{18}NaO_4$: 261.1103. Found: 261.1091.

IR (film): 2985, 2929, 2887, 2817, 1732, 1023 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.71 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.51-3.53 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 9.51 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 19.5, 59.0, 67.7, 71.6, 84.0, 91.2, 126.3, 128.3, 128.7, 137.9, 199.0.

2-(1-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)-1-フェニルエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-2,5-ジヒドロオキサゾール (125)



125

化合物 **112** の合成法と同様の方法で化合物 **124** (376 mg, 1.6 mmol) と化合物 **103** (57 mg, 0.32 mmol) から表題化合物 **125** (34 mg, 0.085 mmol, 27%) を無色油状物質として得た。

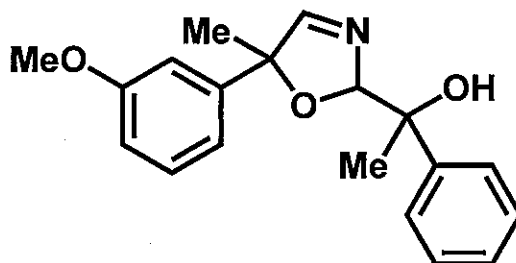
127:

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 422$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5$: 422.1943. Found: 422.1935.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (s, 2.4H), 1.61 (s, 0.6H), 1.67 (s, 2.4H), 1.72 (s, 0.6H), 3.34 (s, 2.4H), 3.35-3.63 (m, 4H), 3.37 (s, 0.6H), 3.79 (s, 2.4H), 3.82 (s, 0.6H), 4.72-4.97 (m, 2H), 5.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.8H), 5.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.2H), 6.68-6.97 (m, 2H), 7.16-7.51 (m, 7H), 7.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.2H), 7.65 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.8H).

1-(5-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-2,5-ジヒドロオキサゾール 2-イル)-1-フェニルエタノール (106)



106

(A 法)

化合物 **121** (4.9 mg, 0.011 mmol) をジクロロメタン (0.4 mL) に溶解し、精製水 (0.02 mL)、カンファースルホン酸 (2.6 mg, 0.011 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (2.8 mg, 0.013 mmol) を加え、室温で攪拌した。1 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に濃縮し、褐色油状物質として粗生成物 (8.1 mg) を得た。得られた粗生成物は分取 TLC (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) で精製し、無色油状物質として化合物 **106** (1.9 mg, 6.1 μ mol, 54%) を得た。

(B 法)

化合物 **125** (2.3 mg, 5.0 μ mol) をジクロロメタン (0.4 mL) に溶解し、臭化亜鉛 (2.3 mg, 0.010 mmol) を加えて還流した。4 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に濃縮し、褐色油状物質として粗生成物 (2.8 mg) を得た。得られた粗生成物は分取 TLC (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) で精製し、無色油状物質として化合物 **106** (1.5 mg, 4.8 μ mol, 84%) を得た。

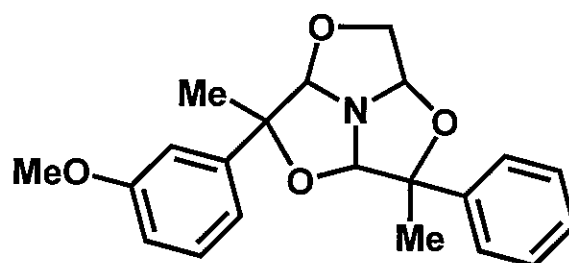
106:

MS (ESI): $[M+Na]^+$ m/z = 334.

HR-MS (ESI): $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{19}H_{21}NNaO_3$: 334.1419. Found: 334.1428.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (s, 0.81H), 1.54 (s, 0.54H), 1.55 (s, 0.54H), 1.58 (s, 1.11H), 1.62 (s, 1.11H), 1.69 (s, 0.54H), 1.70 (s, 0.54H), 1.72 (s, 0.81H), 3.80 (s, 0.81H), 3.81 (s, 0.54H), 3.82 (s, 1.11H), 3.83 (s, 0.54H), 5.84 (d, J = 2.7 Hz, 0.18H), 5.88 (d, J = 2.7 Hz, 0.27H), 5.94 (d, J = 2.7 Hz, 0.37H), 6.01 (d, J = 2.7 Hz, 0.18H), 6.78-7.11 (m, 4H), 7.24-7.58 (m, 5.45H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 0.37H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 0.18H).

6-(3-メトキシフェニル)-4,6-ジメチル-4-フェニル-1,3,5-トリオキサアザトリキナ
ン (127)



127

化合物 **56a**、**56b** の合成法と同様の方法で化合物 **106** (1.5 mg, 4.8 μmol) から表題化合物 **127** (1.1 mg, 3.1 μmol , 65%) を得た。

127:

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 376$.

HR-MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$: 376.1525. Found: 376.1522.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (1.29H), 1.57 (s, 1.29H), 1.64 (s, 1.71H), 1.72 (s, 1.71H), 3.64-3.67 (m, 0.57H), 3.79 (s, 1.29H), 3.83 (s, 1.71H), 3.86-3.91 (m, 0.43H), 4.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.57H), 4.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.43H), 4.86 (s, 0.57H), 4.90 (s, 0.43H), 5.07-5.15 (m, 1H), 5.29 (s, 0.43H), 5.42 (s, 0.57H), 6.77-6.91 (m, 1H), 7.01-7.12 (m, 1H), 7.25-7.51 (m, 7H)

薬理実験

使用動物

本研究には、ICR系雄性マウス (20-25 g) とHartley系雄性モルモット (250 g-300 g) (Tokyo Laboratory Animals Science Co., Ltd., Tokyo) を使用した。動物は室温 22 ± 1 °Cの施設において飼育し、明暗条件は12時間サイクルとした。なお、摂餌および飲水はともに自由摂取とした。

オピオイド受容体結合試験

細胞膜分画標本は、頭部より全脳を摘出し、マウスの小脳を取り除いた全脳およびモルモットの小脳より作製した。摘出した組織は氷冷した320 mM sucrose 溶液 (10 volume/g) 中、テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし、高速遠心分離にて $1,000 \times g$ (3,500 rpm)、10分間4 °Cで遠心分離し、得られた上清をさらに超高速遠心機にて $48,000 \times g$ (24,400 rpm) で20分間遠心分離した。得られた沈渣を氷冷した5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTAを含む50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) (10 volume/g) 中でホモジナイズし、懸濁させた後、再度 $48,000 \times g$ (24,400 rpm) で20分間遠心分離することで得られた沈渣を細胞膜分画標本とした。得られた沈渣を氷冷した5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTAを含む50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) (50 volume/g) を用いて再度懸濁し、使用するまで-80 °Cで保存した。

μ および δ 受容体への結合親和性はマウスの小脳を取り除いた全脳より作製した膜標本を、 κ 受容体への結合親和性はモルモット小脳より作製した膜標本を用いた。放射性リガンドとして、 $[^3H]$ DAMGO、 $[^3H]$ DPDPEおよび $[^3H]$ U-69,593 を用い、被験化合物との置換実験を行った。既報⁴¹に準じて作製した膜標本 (90-140 μg of protein/assay) を各種濃度の被験化合物と放射性化合物 (2.0 nM $[^3H]$ DAMGO、2.0 nM $[^3H]$ DPDPEまたは2.0 nM $[^3H]$ U-69,593) を含む50 mM Tris-HCl (全量1.0 mL) 中、25 °Cで1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、Brandel cell harvester (Model M-24; (Brandel, Gaithersburg, MD, USA) を使用し、5 mM $MgCl_2$ を含む50 mM Tris-HCl (pH 7.4) にて予め4 °Cで浸しておいた Whatman GF/B glass filter (Brandel Inc.) 上で濾過した。フィルターは5 mLの50 mM Tris-HCl (pH 7.4) にて3回洗浄した後、Creasol II (4 mL : Nacalaitesque Inc., Kyoto) を含むscintillation counting vial (PerkinElmer Inc., MA, USA) に移し、室温で12時間インキュベーションした。膜標本の放射活性は液体シンチレーションカウンター (PerkinElmer Inc.) により測定し、非特異的結合は非放射性リガンド (μ : DAMGO, δ : DPDPE, κ : U-69,593 (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 ($K_i = IC_{50}/(1 + L/K_d)$ (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⁴²。 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。

GTP γ S 試験

オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体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。各受容体を発現した CHO cell は 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、5 mM $MgCl_2$ および 1 mM ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA) を含む氷冷した Tris- Mg^{2+} 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 の条件で遠心分離した。得られた沈渣を 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA および 100 mM NaCl を含む guanosine-5'-triphosphate (GTP) γ S binding 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。

膜標本 (8-11 μ g protein/assay) は各試験化合物、作動薬ならびに拮抗薬、30 μ M guanosine-5'-diphosphate (GDP) および 100 pM [³⁵S]GTP γ S を含む 250 μ M の assay buffer にて 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 (FilterMateTM) を使用し、50 mM Tris-HCl (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。フィルターは 300 μ L の 50 mM Tris-HCl (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フィルター上に残存する放射エネルギーを測定し、被験化合物の作動活性 (ED_{50} 値) を算出した。非特異的結合は非放射性の 10 μ M GTP γ S を共存させることにより測定した。各オピオイド受容体標準薬として DAMGO (μ)、DPDPE (δ)、U-69,593 (κ) を用いた。

参考文献

- ¹ a) Casy, A. F.; Parfitt, R. T. In *Opioid Analgesics Chemistry and Receptors*, Plenum Press, New York, 1986, p 9. b) Lenz, G. R.; Evans, S. M.; Walters, D. E.; Hopfinger, A. J. "OPIATES," Academic Press, Orlando, 1986, p 1. c) Williams, D. A.; Lemke, T. L. (編著); 長瀬 博 (監訳), "改良型新薬創製のための薬科学 1 巻 神経伝達系・中枢神経系に作用する薬物," テクノミック, 2006, p 393.
- ² Goldstein, A.; Lowney, L. I.; Pal, B. K. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1971, 68, 1742.
- ³ a) Pert, C. B.; Snyder, S. H. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1973, 70, 2243. b) Simon, E. J.; Hiller, J. M.; Edelman, I. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1973, 70, 1947. c) Terenius, L. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1973, 32, 317. d) 井村 裕夫, "オピオイド ペプチド," 中外医学社, 東京, 1985, p 1.
- ⁴ Hughes, J.; Smith, T. W.; Kosterlitz, H. W.; Fothergill, Linda A.; Morgan, B. A.; Morris, H. R. *Nature* 1975, 258, 577.
- ⁵ Goldstein, A.; Tachibana, S.; Lowney, L. I.; Hunkapiller, M.; Hood, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1979, 76, 6666.
- ⁶ Hughes, J. *Brain Res.* 1975, 88, 295.
- ⁷ Williams, D. A.; Lemke, T. L. (編著); 長瀬 博 (監訳), "改良型新薬創製のための薬科学 1 巻 神経伝達系・中枢神経系に作用する薬物," テクノミック, 2006, pp 395-396.
- ⁸ Martin, W. R.; Eades, C. G.; Thompson, J. A.; Huppler, R. E.; Gilbert, P. E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976, 197, 517.
- ⁹ Load, J. A. H.; Waterfield, A. A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H.W. *Nature* 1977, 257, 495.
- ¹⁰ Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghubir, R.; Reisine, T.; Bradly, P. B.; Portghese, P. S.; Hamon, M. *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567.
- ¹¹ a) Evans, J. C.; Keith, E. D. Jr.; Morrison, H.; Magendzo, K.; Edwards, H. R. *Science* 1992, 258, 1952. b) Kieffer, B. L.; Befort, K.; Gaveriaux-Ruff, C.; Hirth, C. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 1193. c) Minami, M.; Toya, T.; Katao, Y.; Maekawa, K.; Nakamura, S.; Onogi, T.; Kaneko, S.; Satoh, M. *FEBS Lett.* 1993, 329, 291. d) Minami, M.; Onogi, T.; Toya, T.; Katao, Y.; Hosoi, Y.; Maekawa, K.; Katsumata, S.; Yabuuchi, K.; Satoh, M. *Neurosci. Res.* 1994, 18, 315.
- ¹² Delander, G. E.; Portghese, P. S.; Takemori, A. E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984, 231, 91.
- ¹³ 長瀬 博, 山本 尚, "創薬-薬物分子設計のコツ," エルゼビア・サイエンスミクス, 東京, 2001, p 248.
- ¹⁴ 長瀬 博, 山本 尚, "創薬-薬物分子設計のコツ," エルゼビア・サイエンスミクス, 東京, 2001, p 267.
- ¹⁵ a) 長瀬 博, 山本 尚, "創薬-薬物分子設計のコツ," エルゼビア・サイエンスミクス, 東京, 2001, p 242. b) Nagase, H. *Anesthesia 21 Century*, 2008, 10, 1941.
- ¹⁶ Schwyzer, R. *Amm. N. Y. Acad. Sci.* 1977, 10, 3.

- 17 a) Portoghese, P. S. In *Trends in Medicinal Chemistry*, Mutschler, E.; Winterfeldt, E. Ed. VCH Verlagsgesellschaft, 1977, p327. b) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. In *Recent Advances in Receptor Chemistry*, Melchiorre, C.; Giannella, M. Eds. Elsevier Science Publishers B. V., 1988, p307. c) Portoghese, P. S. *Trend. Pharmacol. Sci.* 1989, 10, 230.
- 18 a) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 146, 185. b) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 281. c) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1714.
- 19 a) Portoghese, P. S.; Takemori, A. E. *Life Sci.* 1985, 36, 811. b) Lipkowski, A. W.; Nagase, H.; Portoghese, P. S. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4247. c) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Lipkowski, A. W.; Larson, D. L.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 836.
- 20 Nogrady T, In *Medicinal Chemistry A Molecular and Biochemical Approach*, New York, Oxford University Press, 1985, pp. 68-69.
- 21 a) Nagase, H.; Hayakawa, J.; Kawamura, K.; Kawai, K.; Takezawa, Y.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Endo, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46, 366. b) Kawai, K.; Hayakawa, J.; Miyamoto, T.; Imamura, Y.; Yamane, S.; Wakita, H.; Fujii, H.; Kawamura, K.; Matsuura, H.; Izumimoto, N.; Kobayashi, R.; Endo, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 9188. c) Nakao, K.; Mochizuki, H. *Drugs of Today* 2009, 45, 323. d) Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* 2011, 299, 29. e) Fujii, H.; Hirayama, S.; Nagase, H. In *Pharmacology* Intech, Rijeka, Croatia, 2012, pp. 81-98.
- 22 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. *Nature* 2012, 485, 400.
- 23 Wu, H.; Wacker, D.; Mileni, M.; Katritch, V.; Han, G. W.; Liu, W.; Thompson, A. A.; Cherezov, V.; Stevens, R. C. *Nature* 2012, 485, 327.
- 24 Patrick, C.; Kirk, J. M.; George, B. S. *J. Immunol.* 2003, 170, 5118.
- 25 Rios, D. C.; Jordan, A. B.; Gomes, I.; Devi, A. L. *Pharmacol. Ther.* 2001, 92, 71.
- 26 Jordan, A. B.; Devi, A. L. *Nature* 1999, 399, 697.
- 27 a) George, R. S.; Fan, T.; Xie, Z.; Tse, R.; Tam, T.; Varghese, G.; O'Dowd, F. B. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 26128. b) Gomes, I.; Jordan, A. B.; Gupta, A.; Trapaidze, N.; Nagy, V.; Devi, A. L. *J. Neurosci.* 2000, 20, RC110/1.
- 28 Wermuth, G. C. (編著); 長瀬 博 (監訳), “最新創薬化学 上巻 改定第2版,” テクノミック, 2006, p. 393.
- 29 Matsumoto, H.; Kimura, T.; Hamawaki, T.; Kumagai, A.; Goto, T.; Sano, K.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 1589.
- 30 Nagase, H.; Watanabe, A.; Harada, M.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Yoza, K.; Fujii, H., *Org. Lett.* 2009 11, 539.
- 31 a) Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* 2011, 299, 239. and references cited therein. b) Schiller, P. W. *Life Sci.* 2010, 86, 598. and references cited therein.

- ³² Nagase, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 4023.
- ³³ Nagase, H.; Koyano, K.; Wada, N.; Hirayama, S.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 6198.
- ³⁴ a) Casy, A. F.; Parfitt, R. T. In *Opioid Analgesics Chemistry and Receptors*, Plenum Press, New York, 1986, pp. 29-32. and references cited therein. b) McLamore, S.; Ullrich, T.; Rothman, R. B.; Xu H.; Dersch, C.; Coop, A.; Davis, P.; Porreca, F.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* 2001, *44*, 1471. c) Yamamoto, N.; Fujii, H.; Nemoto, T.; Nakajima, R.; Momen, S.; Izumimoto, N.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Nagase, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 4104. d) Nemoto, T.; Yamamoto, N.; Wada, N.; Harada, Y.; Tomatsu, M.; Ishihara, M.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, *23*, 268. e) Nemoto, T.; Ida, Y.; Iihara, Y.; Nakajima, R.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, *21*, 7628.
- ³⁵ Kurono, N.; Yamaguchi, M.; Suzuki, K.; Ohkuma, T. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 6530.
- ³⁶ Vinson, W. A.; Prickett, K. S.; Spahic, B.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Org. Chem.* 1983, *48*, 4661.
- ³⁷ Golinski, M.; Brock, C. P.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 159.
- ³⁸ Monk, K. A.; Duncan, N. C.; Bauch, E. A.; Garner, C. M. *Tetrahedron* 2008, *64*, 8605.
- ³⁹ a) Yoshida, J.; Suga, S.; Nagaki, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* 2005, *63*, 511. b) Nagaki, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* 2013, *71*, 1002.
- ⁴⁰ a) Comet X-01 micromixer: <http://homepage3.nifty.com/technoapplications/>, b) Uchinashi, Y.; Nagasaki, M.; Zhou, J.; Tanaka, K.; Fukase, K. *Org. Biomol. Chem.* 2011, *9*, 7243.
- ⁴¹ Narita, M.; Mizoguchi, H.; Suzuki, T.; Narita, M.; Dun, N. J.; Imai, S.; Yajima, Y.; Nagase, H.; Suzuki, T.; Tseng, L. F. *J. Biol. Chem.* 2001, *276*, 15409.
- ⁴² Cheng, Y.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, *22*, 3099.

本学位論文の内容は以下のジャーナルに発表された。

第一章

1) Synthesis of novel triplet drugs with 1,3,5-trioxazatriquinane skeletons and their pharmacologies. 3: Synthesis of novel triplet drugs with the bis(epoxymethano) or bis(dimethylepoxymethano) structure (double-capped triplet).

Wada, N.; Fujii, H.; Koyano, K.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Nemoto, T.; Nagase, H.
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2012**, *22*, 7551.

本学位論文に含まれない発表論文

2) Synthesis of novel triplet drugs with 1,3,5-trioxazatriquinane skeletons and their pharmacologies. Part 2: Synthesis of novel triplet drugs with the epoxymethano structure (capped homotriplet).

Nagase, H.; Koyano, K.; Wada, N.; Hirayama, S.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H.
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, *21*, 6198.

3) The effect of 17-N substituents on the activity of the opioid κ receptor in nalfurafine derivatives.

Nemoto, T.; Yamamoto, N.; Wada, N.; Harada, Y.; Tomatsu, M.; Ishihara, M.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H.
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2013**, *23*, 268.

謝辞

本研究を行うにあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜り、公私に渡って御助言および御配慮を賜りました、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構教授 長瀬博先生に深謝いたします。

そして、本研究において親身な御指導を賜り、本学位論文の執筆の際も御助言、御協力を賜りました、北里大学薬学部生命薬化学研究室教授 藤井秀明先生に深謝いたします。

さらに、本研究において細部に渡って御助言、御協力を賜りました、北里大学薬学部生命薬化学研究室助教 根本徹先生に感謝いたします。

本研究での薬理評価試験を行っていただき、終始御助言を賜りました、北里大学薬学部生命薬化学研究室助教 平山重人先生に感謝いたします。

また、本研究の薬理評価試験を行っていただきました、北里大学薬学部薬理化学研究室助教 岩井孝志先生に感謝いたします。

本研究における各種物理化学データを測定していただき、御協力、御助言を賜りました、北里大学薬学部共有機器室助教 佐藤倫子先生、同助教 長井賢一郎先生に感謝いたします。

本研究におけるマイクロフローリアクターの利用に際し、機器を提供していただき、御助言、御協力を賜りました、北里大学薬学部生薬学教室講師 白畑辰弥先生に感謝いたします。

本研究を行うにあたり、公私を問わず御協力いただきました、北里大学薬学部生命薬化学研究室内の大学院生、学部生および卒業研究生の方々に感謝いたします。

最後に、研究に専念できるよう私生活の面で御世話をしていただき、応援していただきました家族に心より感謝いたします。

2014年1月 和田 直久

O

C