

ジヒドロベンゾフラン骨格の構造特性を利用した
生理活性物質の合成研究

2004

深津考司

第5章	メラトニン受容体作動作用ならびに <i>in vivo</i> 薬理作用	5 7
第1節	薬効評価試験	5 7
第2節	二環性化合物のメラトニン受容体作動作用	5 8
第3節	三環性化合物のメラトニン受容体作動作用	6 3
第4節	睡眠誘発作用	6 9
第5節	ジアゼパムとの併用に関する検討	7 1
第6節	結論	7 3
第6章	結語	7 4
謝辞		7 6
実験の部		
第2章第1節	に関する実験	7 7
第2章第2節	に関する実験	9 8
第3章第2節	に関する実験	1 0 3
第3章第3節	に関する実験	1 0 4
第3章第4節	に関する実験	1 0 4
第4章第1節	に関する実験	1 0 5
第4章第2節	に関する実験	1 1 6
第4章第3節	に関する実験	1 2 6
第5章第2節	に関する実験	1 3 1
第5章第3節	に関する実験	1 3 2
第5章第4節	に関する実験	1 3 3
第5章第5節	に関する実験	1 3 3
引用文献および注		1 3 4
発表論文一覧		1 4 3

理論の部

第1章 緒言

第1節 研究概要

著者は 2,3-ジヒドロベンゾフラン（以下、ジヒドロベンゾフラン）骨格の構造特性に着目し、ジヒドロベンゾフラン構造を有する生理活性物質の合成研究を行った。初めにジヒドロベンゾフラン骨格の電子的特性である強力なラジカル安定化作用を利用して、脳血管障害急性期および頭部外傷に対する治療薬を目的とした抗酸化剤の合成を行った。次に、ジヒドロベンゾフラン骨格のリジッドな立体的特性を立体配座制限モデルとして利用して、睡眠障害治療薬を目的としたメラトニン受容体作動薬の創製を行った。

脳血管障害急性期の際には、当初受けた脳血管の閉塞に伴う脳虚血による神経細胞の脱落に加えて、虚血一再灌流後に引き起こされる化学反応連鎖により、さらに多くの神経細胞が破壊されることが明らかとなってきた。¹⁾ このような遅発性の細胞死に関与する物質として、NMDA 受容体を活性化するグルタメート²⁾、細胞の興奮ならびに酵素の活性化に関与するカルシウム³⁾ およびナトリウムイオン⁴⁾、二価の鉄イオンを触媒として酸素、アラキドン酸カスケードなどから生成する活性酸素種⁵⁾、神経毒の前駆体であるドーパミン⁶⁾などが報告されている。また上述したメカニズムは脳血管障害急性期のみならず、外傷性の脳損傷にも共通のものと考えられており⁷⁾、現在多くの犠牲者を出している交通事故による頭部外傷を考え併せると、その治療薬開発の重要性は非常に高いと言える。

ビタミン E (α -トコフェロール) の基本骨格である 3,4-ジヒドロ-2*H*-ベンゾピラン（以下、クロマン）環と構造が類似しているジヒドロベンゾフラン環は、1位の酸素原子の p 軌道とベンゼン環の π 電子軌道との角度が 0 に近い、すなわち酸素原子の孤立電子対がベンゼン環の π 電子と共役していることにより、クロマン環よりも強い抗酸化作用を発現することが報告されている。⁸⁾ 著者はこのジヒドロベンゾフラン環の電子的特性に着目し、脳血管障害急性期ならびに頭部外傷に対する治療薬の創製を目的として、二次障害因子である活性酸素種を消去しドーパミンを抑制するジヒドロベンゾフラン誘導体に関する研究を行った。

種々の方法を用いて合成した化合物の中で、ジヒドロベンゾフラン環の 2 位に不斉中心を有する光学活性体の合成法として、キラルなマンデル酸を分割剤に用いる高効率な光学分割

法、キラルオキシラン誘導体を合成素子とする立体選択的な合成法を開発した。これらジヒドロベンゾフラン誘導体の合成についての詳細は第2章で述べる。

脳血管障害急性期／頭部外傷治療薬の創製を目的として合成した化合物について、初めにラット肝臓ミクロソームホモジネートを用いた過酸化脂質生成抑制作用を調べた。また、塩化第一鉄を脊髄くも膜下腔内に投与することにより惹起される神経症状に対する化合物の抑制作用を調べるマウス—塩化第一鉄—it 法を、新たに中枢性抗酸化作用の評価系として開発して、化合物の作用を調べた。次に、この2つの評価系で優れた抗酸化作用を示した化合物について、マウスにメタンフェタミンを投与することにより惹起されるドーパミン遊離に対する抑制作用を評価した。さらに、強力なドーパミン遊離抑制作用を示した光学活性体 (*S*)-**24n** (Figure 1) を用いて、その対掌体と共に脳血管障害急性期、頭部外傷の病態モデルでの作用を検討した。その結果、(*S*)-**24n** がドーパミン遊離抑制作用の弱い対掌体よりも病態モデル動物の死亡率、機能障害などをより低い用量で改善したことから、上記疾患の増悪因子として活性酸素種に加えてドーパミンも重要な役割を果たしていることが明らかとなった。生物活性評価についての詳細は第3章で述べる。

睡眠障害は症状の特徴、病因などに基づいて約 90 種類に分類されているが⁹⁾、現在その治療薬として用いられている睡眠薬のほとんどはベンゾジアゼピン系睡眠薬である。しかしながら、バルビツール酸系睡眠薬と比較して安全性が高いと言われているベンゾジアゼピン系睡眠薬においても、時に反跳性不眠¹⁰⁾、覚醒後のふらつき¹¹⁾、眠気などの副作用が認められる場合がある。また、用量によっては記憶障害を引き起こすことが指摘されていることから¹²⁾、高齢者の不眠、睡眠リズム障害などに対してベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用しにくいという問題点が指摘されている。

著者は、松果体から生成する生体内ホルモンであるメラトニンに着目した。メラトニンは概日リズムを刻んで生成していることから¹³⁾、動物の概日リズム調整に関与していると考えられている。¹⁴⁾ また睡眠誘発作用についても報告されていることから¹⁵⁾、メラトニンは自然に近い睡眠の導入に重要な役割を果たしていると考えられている。メラトニン受容体のサブタイプの中では MT_1 受容体が脳内の発現も高く、概日リズムの調節に主に関与していると考えられる。¹⁶⁾ また、 MT_3 受容体の機能は明らかとなっていないことから、 MT_1 受容体に対して高い選択性および親和性を有する睡眠障害治療薬の合成研究に着手した。

メラトニンの5位メトキシ基は MT_1 受容体の His195 と相互作用することが報告されている。¹⁷⁾ 活性発現に重要な酸素原子の孤立電子対を His195 との相互作用に有利な配座に固定す

るために、ジヒドロベンゾフラン骨格のリジッドな立体的特性の利用を計画した。また、メラトニンの側鎖アミド基は、 MT_1 受容体の Ser 残基などと相互作用することが示唆されている。¹⁷⁾ メラトニンよりも適したアミド基の空間配置を探索するために、1 位の立体配置を自由にコントロールできるインダン、テトラリンなどの二環性ベンゾシクロアルケン誘導体を用いて検討を行い、その結果を基にリジッドなジヒドロベンゾフラン環を導入した三環性化合物を合成することを計画した。

合成した化合物の中でベンゾシクロアルケン環の 1 位に *S* 配置の不斉炭素を有する化合物は、*exo* オレフィン体 **61a** の $Ru(OAc)_2[(S)\text{-binap}]$ を触媒に用いた不斉水素化反応により効率的に得られることが明らかとなった。また *exo* オレフィン体 **61a** は、Raney-cobalt を触媒に用いた α,β -不飽和ニトリル **56** の選択的 1,2-還元を鍵反応として合成した。ベンゾシクロアルケン誘導体の合成についての詳細は第 4 章で述べる。

合成した二環性ベンゾシクロアルケン誘導体の中では、インダン誘導体が最も高い MT_1 親和性を示した。また、1 位の立体が *S* 配置である化合物が MT_1 受容体に対する高い親和性および選択性を有することが明らかとなった。一方、メラトニンと同様に *endo* 型の二重結合を有する化合物は *S* 体と同等の MT_1 親和性を示したが、メラトニンと同様に MT_3 受容体に対しても比較的高い親和性を有していた。インダン環 6 位メトキシ基の好ましい立体配座を検討する目的で 5-メチル体および 7-メチル体の MT_1 親和性を調べたところ、7-メチル体の活性は大きく減弱した。さらに、5-メチル体の立体配座をジヒドロベンゾフラン環を導入して固定したインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体に高い MT_1 親和性が認められ、本誘導体の中から (*S*)-**90b** (Figure 1) を精査化合物として選出した。

化合物 (*S*)-**90b** は、 MT_1 受容体においてフォルスコリンによる cAMP 産生亢進を抑制し、ネコに対してメラトニンよりも低用量で持続的な睡眠誘発作用を示した。また、本化合物はメラトニンなどの MT_3 受容体に親和性を有する化合物とは異なりジアゼパムにより誘発されるマウス協調運動障害を増悪しなかったことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と併用された場合でも安全性は高いことが示唆された。薬理作用の詳細は第 5 章で述べる。

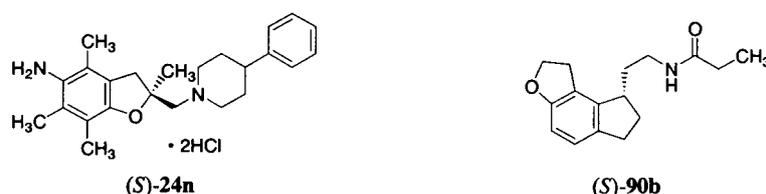


Figure 1. Promising compounds (*S*)-**24n** and (*S*)-**90b**.

第2節 脳血管障害と頭部外傷

脳血管障害は、その死亡者数は近年減少傾向にあるとは言え、癌、心疾患と共に依然わが国の3大死因の一角を占めている。また一命を取りとめた場合でも運動障害、知覚障害、記憶障害などの後遺症に本人のみならず家族も悩まされ、精神的、経済的ならびに社会的負担は非常に大きい。問題となっている脳血管障害の大部分は脳卒中などの局所的な脳機能障害による急性期の疾患であるが、脳卒中はさらに虚血性脳血管障害（脳梗塞）と、脳出血、くも膜下出血などの出血性脳血管障害に分類される。

虚血性脳血管障害を発症した場合、虚血そのものを取り除き虚血病巣の拡大を防止するために、線溶系薬剤、血小板凝集阻害剤などを用いる血栓溶解療法により血流の再開通（再灌流）を図ることが一次的な治療法である。しかしながら近年、再灌流後の遅発性神経細胞死による二次的な病的過程の進行が明らかとなってきている。¹⁾ すなわち、虚血に対する脳組織の回復に関しては、血流障害そのものからの回復の可否のみならず、脆弱性の高い脳神経細胞の二次的な障害を防ぐことも重要な要因である。

二次的な脳機能障害を引き起こすメディエータとしては、活性酸素種、モノアミン類、興奮性アミノ酸、アラキドン酸代謝物、神経ペプチドならびにカルシウム、ナトリウムなどのイオン類などが実験的事実に基づいて提唱されており (Figure 2)¹⁸⁾、これらのメディエータを抑制する薬剤の開発研究が積極的に展開されている。しかしながら最近の知見では、単一のメディエータを抑制するだけでは治療効果は必ずしも十分ではなく、2つ以上の作用を併せ持つ薬剤の開発、あるいは多剤併用などのカクテル療法の確立が望まれている。加えて、脳の温度を 32–34 °C に保つことにより活性酸素種の生成などに起因する二次障害を抑制する脳低温療法の疾患モデル動物での有効性が示され¹⁹⁾、現在わが国でも臨床で利用されている。今後適切な薬剤の選択ならびに処置を行うことにより、虚血性脳血管障害における therapeutic window（回復が見込まれる時間帯）の拡大が期待されている。

出血性脳血管障害あるいは頭部外傷においても、脳出血あるいは外力により直接的に惹起される頭蓋内出血、脳挫傷などの一次障害に加えて二次的な神経細胞の脱落が起こり、後遺症として重篤な神経・精神症状を呈する場合がある。これらの疾患においても、前述したメディエータの阻害剤が病態モデル動物で有効とされている。²⁰⁾

著者は、二次障害因子として提唱されている様々なメディエータの中で、活性酸素種ならびにモノアミンの一種であるドーパミンに着目した。

通常の生理的な状態では、活性酸素種の生成は生体防御機構として必須である。その際、過剰に生成した活性酸素種は種々の生体内抗酸化剤で消去される。しかしながら虚血中に蓄積した還元型物質、たとえばミトコンドリア呼吸鎖から生成するコエンザイム Q₁₀ セミキノラジカルなどが、一気に回復した酸素供給により酸化される再灌流の状態では、活性酸素種の発生系が消去系を上回り過剰な活性酸素種が生成する。生成した活性酸素種はさらに細胞膜リン脂質を連鎖的に攻撃して細胞膜の脱落を惹起し、神経細胞を死に至らしめる。

ドーパミンの二次的な障害への関与については、ドーパミンが脳虚血、頭部外傷の際に神経終末から遊離され、そしてこのドーパミンを枯渇させておくこと二次的な神経細胞死が抑制されることが報告されている。²¹⁾ またドーパミンの酸化によりスーパーオキシドアニオンが生成し²²⁾、ドーパミンとヒドロキシルラジカルとの反応で神経毒である 6-ヒドロキシドーパミンが生成することが示されている。²³⁾

以上のように、活性酸素種ならびにドーパミンは二次的な細胞膜の損傷、さらには神経細胞死を引き起こす増悪物質であることから、著者は活性酸素種を消去すると共に、ドーパミン由来の毒性を抑制する作用を併有する脳血管障害ならびに頭部外傷治療薬の開発研究を計画した。

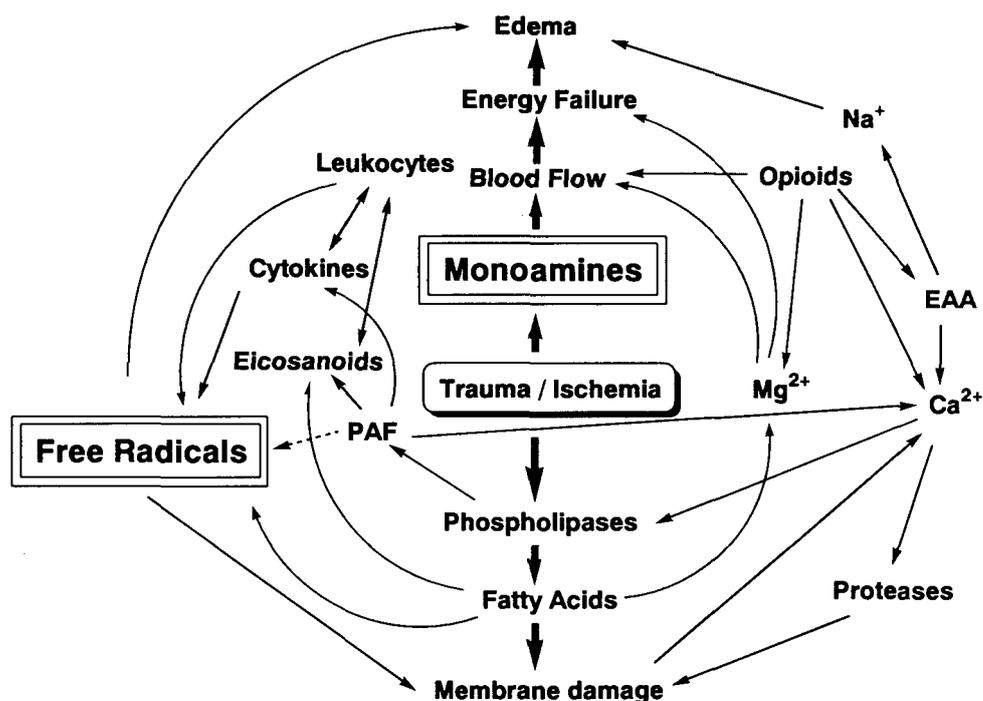


Figure 2. Scheme of interrelationships between primary events and secondary injury factors in neurotrauma, as suggested by experimental data. Faden, A. I. et. al. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992, 29–35.

第3節 抗酸化剤とドーパミン抑制薬

生体内には様々な活性酸素種消去機構があり、酸化ストレスから生体を防御していることは第2節で述べた。活性酸素種消去機構としては、スーパーオキシドアニオンの不均化反応を触媒しこれを消去するスーパーオキシドディスムターゼ (SOD)、活性中心に三価の鉄イオンを含み過酸化水素を水と酸素に分解するカタラーゼ、セレンを補欠分子族とし過酸化水素、脂肪酸ヒドロペルオキシドなど広範な活性酸素種を消去するグルタチオンペルオキシダーゼなどの抗酸化性酵素、ならびにレチノール (ビタミン A)、アスコルビン酸 (ビタミン C)、 α -トコフェロール (ビタミン E) などの抗酸化性ビタミンに加えて β -カロチンなどのカロテノイド類などが知られている (Figure 3)。²⁴⁾

脳血管障害あるいは頭部外傷以外にも様々な疾患の発現に活性酸素種の関与が明らかにされたことから、合成抗酸化剤の報告は多い。

三菱化学 (現 三菱ウェルファーマ) は脳梗塞急性期を対象にして、抗酸化性ピラゾロン誘導体である edaravone (Radicut[®]) を 2001 年に日本国内で上市した。²⁵⁾ Upjohn (現 Farmacia 社) は含窒素複素環の抗酸化作用に着目して、くも膜下出血を対象疾患として tirilazad mesylate (Freedox[®]) をオーストリア、デンマークなどで上市している。²⁶⁾ また第一製薬はグルタチオンペルオキシダーゼ活性を有する化合物として、セレンを含む低分子化合物である ebselen を開発している。²⁷⁾ 大塚製薬はランダムスクリーニングで見いだした化合物に構造修飾を加えることで得られたフェノール誘導体 OPC-14117 を脳血管障害、頭部外傷に加えてパーキンソン病治療薬、向知能薬として開発している。²⁸⁾

α -トコフェロールの抗酸化作用に着目してクロマン環あるいはジヒドロベンゾフラン環を基本骨格とした化合物は数多く見られる。Upjohn 社 (現 Farmacia 社) は tirilazad mesylate の側鎖部分をクロマン環に導入した U-78517F²⁹⁾ を、また Marion Merrell Dow 社 (現 Aventis 社) はジヒドロベンゾフラン環の 3 位に塩基性官能基を導入した MDL-74180³⁰⁾ を虚血性脳血管障害ならびに頭部外傷治療薬として開発している。さらに、千寿製薬はリン酸をリンカーとして α -トコフェロールとアスコルビン酸の 2 つの抗酸化性ビタミンを結合させた EPC-K1 の脳虚血保護作用について報告している。³¹⁾

ドーパミン抑制薬は、ドーパミン受容体拮抗薬を中心に開発され、OPC-14597³²⁾、U-101387³³⁾ など分子内に環状アミン構造を有する化合物が多く認められる。

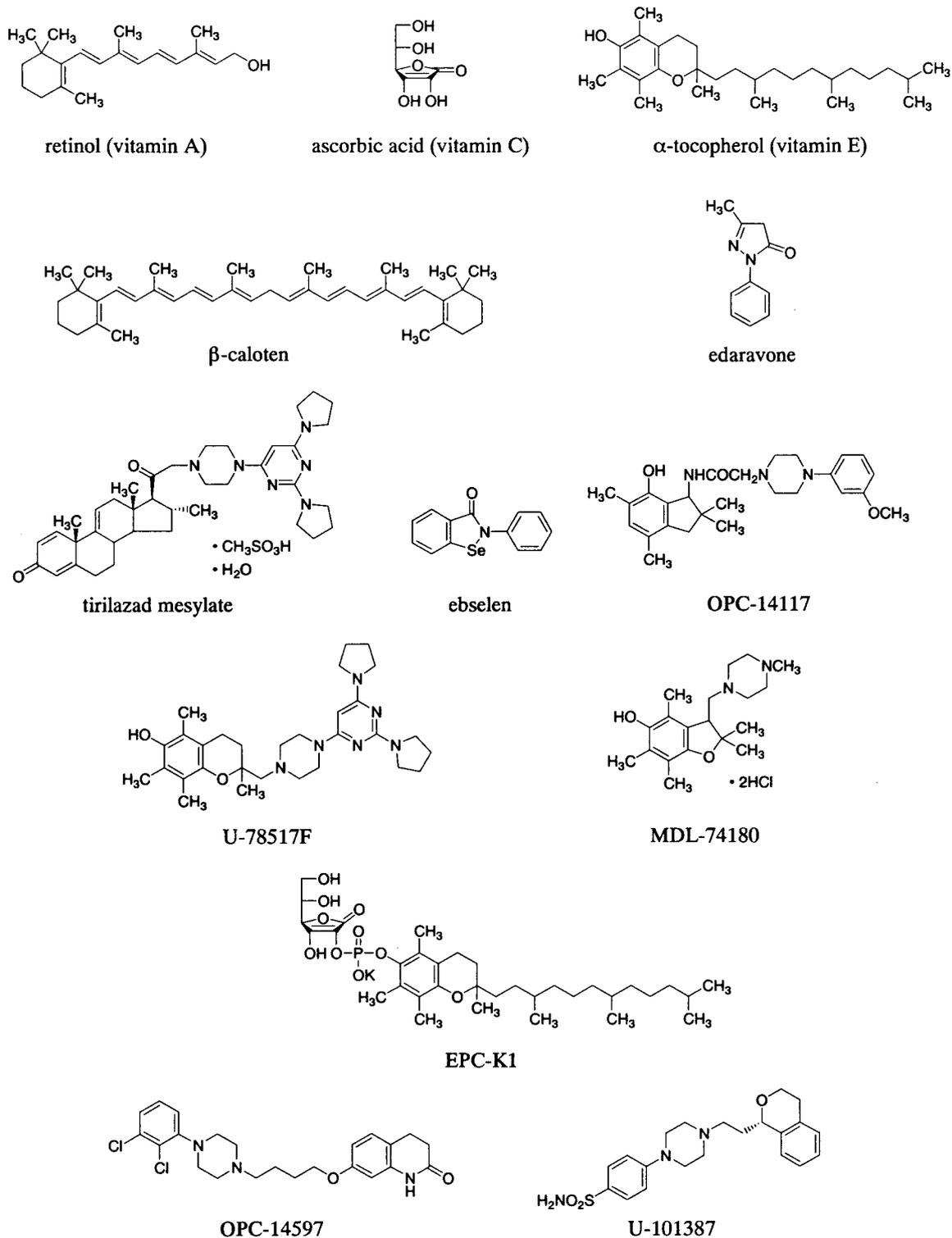


Figure 3. Representative antioxidants and dopamine inhibitors.

第4節 脳血管障害急性期／頭部外傷治療薬の研究方針

α -トコフェロールなどのフェノール性抗酸化剤の活性酸素種消去能（活性酸素種との反応性）を決定する要因は、活性酸素種に一電子およびプロトンを与えた後に生成するフェノキシラジカルの共鳴安定性である。すなわち、生成したフェノキシラジカルの共鳴安定性が大きいほど抗酸化剤の活性酸素種との反応速度が大きくなり、より強力な抗酸化作用を示すと考えられている。

Ingold らは立体電子論を用いて、 α -トコフェロールの基本骨格であるクロマン環とその類縁体であるジヒドロベンゾフラン環の活性酸素種消去能を論じている (Figure 4, Table 1)。⁸⁾ クロマン誘導体と活性酸素種との反応で生じたクロマノキシラジカルでは、パラ位酸素原子の孤立電子対からの電子がベンゼン環の π 電子を通じてクロマン環 1 位の酸素原子に流れ込むことにより、電子が非局在化し、ラジカルは安定化される。鎖状エーテル誘導体 A の場合、ベンゼン環上のメチル基と酸素原子上のメチル基との立体反発により孤立電子対とラジカルの電子軌道は約 90° の「ずれ」を生じているが、クロマン誘導体 B の場合は 17° と比較的大きな重なりを示している (Table 1)。さらに、ジヒドロベンゾフラン誘導体 C の

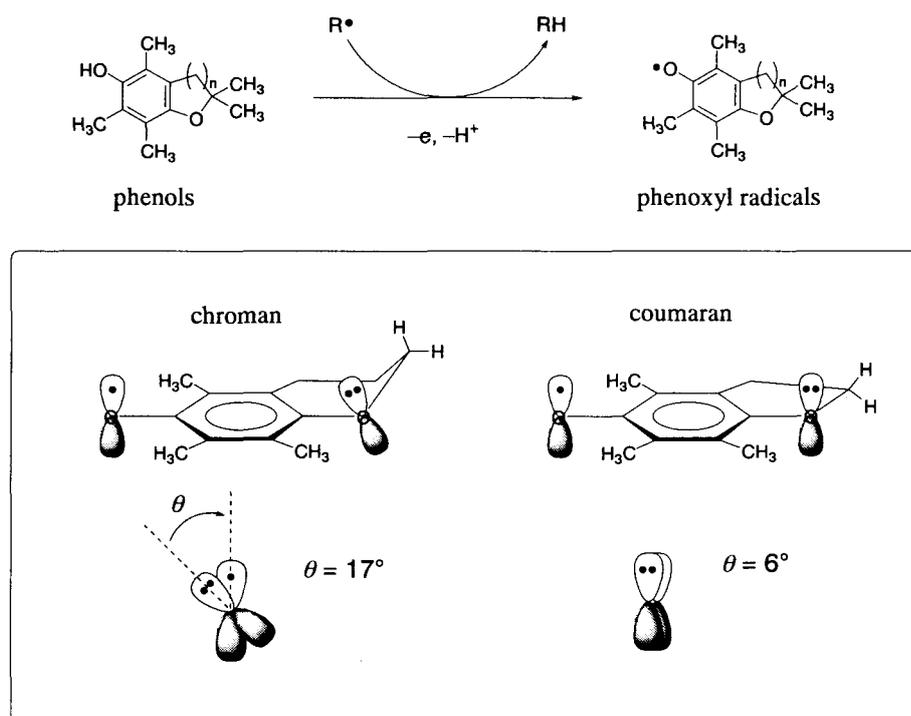


Figure 4. Stabilization of the phenoxyl radical via overlap of the p -type lone pairs of the oxygen atom in the heterocyclic ring. Ingold, K. U. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7053–7065.

場合は 6° とほとんど重なっているため電子がスムーズに流れ込み、ラジカルがより安定化され、強力な抗酸化作用を発現すると考えられている。実際、ラジカル開始剤である AIBN を用いたスチレンの酸化に対する阻害作用（反応速度、 k_1 ）は、定量的ではないものの「ずれ」の角度 θ との相関関係が認められている。以上のようにジヒドロベンゾフラン環が強い抗酸化作用を発現することから、著者はまずジヒドロベンゾフラン環を基本骨格として選択した。

前節で述べたように、抗酸化作用を有する種々のヒドロキシクロマンあるいはヒドロキシジヒドロベンゾフラン誘導体が医薬品を目的として開発されている。しかしながら一般的に、フェノール性水酸基を有する化合物は生体内において硫酸抱合やグルクロン酸抱合などの代謝を受けやすいことが知られている。また脳血管障害あるいは頭部外傷の患者に対する薬剤の投与は急を要する場合が多く、治療薬は注射剤としての適用が必要となる。これらのことは、フェノール性水酸基と同様に活性酸素種に一電子とプロトンを与えることが可能で、より親水性の高いアミノ基をフェノール性水酸基に代えて導入することで改善できると考えた。また、当初合成したプロトタイプ化合物 **6** (Figure 5) にドーパミン遊離抑制作用が認められたことから、5 位にアミノ基を有するジヒドロベンゾフラン誘導体を合成ターゲットとして研究を開始した。

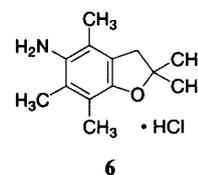
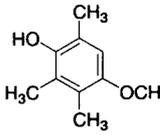
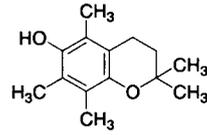


Figure 5. Structure of prototypal compound **6**.

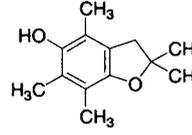
Table 1. Dihedral Angle (θ) and Antioxidative Activities (k_1 values) of Some Phenol Derivatives (Ingold, K. U. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7053–7065)



A



B



C

compd	θ , deg	$k_1, \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
methyl ether A	89	39
chroman B	17	380
dihydrobenzofuran C	6	570

第5節 従来の睡眠障害治療薬とメラトニン

睡眠は生体機能、たとえば生体の修復機能、免疫機能、記憶・学習機能、生体リズムなどを維持するために必要であるばかりか、ストレス解消などにとっても重要な役割を果たしている。健康で満足できる生活を送るためには、質の高い睡眠を確保することが必要である。しかしながら米国 NIMH (National Institute of Mental Health) の統計によると、米国民の約3分の1が睡眠障害に悩まされている。³⁴⁾ また、加齢に伴い睡眠障害を発症する割合は増加すると報告されている。³⁵⁾ 睡眠障害は高齢者の意欲を低下させて社会的活動を阻害し、QOLを悪化させる原因となることから、ただでさえ健康を害されやすい高齢者にとって致命的なリスクとなる場合もある。さらに、痴呆患者に認められる行動異常、せん妄、夜間徘徊なども生体リズム異常がその原因の1つと考えられている。

以前は、睡眠障害治療薬としてバルピツール酸誘導体が広く用いられていた。バルピツール酸系睡眠薬は塩素イオンチャネルに作用して興奮性の神経伝達を幅広く抑制することにより睡眠作用を発現するが、身体依存や耐性が形成されやすく、重い離脱症状、さらには使用量の増加に伴い脳幹麻痺による呼吸抑制を惹起し、延いては死に至らしめることが問題となっていた (Figure 6)。

現在用いられている睡眠障害治療薬としては、比較的安全性の高いベンゾジアゼピン系およびその類縁化合物が大部分を占めている。ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、GABA_A 受容体に結合して GABA を介する間接的な作用により細胞内への塩素イオンの流入を促進し、細胞の興奮を起こりにくくすることで睡眠作用を発現する。すなわちベンゾジアゼピン系睡眠薬による作用強度には限界があり、そのために高用量のベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与でも脳幹抑制などの危険性は少なくなっている。一方解剖学的には、バルピツール酸系睡眠薬は情動系、覚醒系、大脳皮質のすべてに作用して催眠作用を発現するのに対し、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は大脳辺縁系および視床下部などに作用して、覚醒系への刺激入力を抑制することにより催眠作用を誘発していると考えられている。

しかしながら脳波、眼球運動、筋電図、心電図、呼吸運動、酸素飽和度などを同時に記録する睡眠ポリグラフの所見によると、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は深睡眠である睡眠 stage 3 ならびに stage 4 を減少させ、stage 2 を増加させることが明らかとなっている。³⁶⁾ さらに「うとうと状態 (睡眠 stage 1) 」に近い急速眼球運動 (rapid eye movement) を伴う REM 睡眠を減少させる傾向にある。また、長期間にわたり使用した後で急に中断すると一過性に不

眠が起こり（反跳性不眠）¹⁰⁾、覚醒後もふらつき¹¹⁾、眠気が残ることなどが問題点として指摘されている。さらには前行性健忘などの記憶障害を引き起こすことが報告されていることから¹²⁾、特に高齢者に対して使用する場合には注意が必要であり、安全で自然に近い眠りを誘発する睡眠薬の開発が望まれている。

生体内にはデルタ睡眠ペプチド、ムラニルペプチド、ウリジン、酸化型グルタチオン、プロスタグランジン D₂ など数多くの睡眠促進物質が知られている。³⁷⁾ 一方、脳の松果体でセロトニンから 2 工程で生成され³⁸⁾、視床下部の視交叉上核などに局在しているメラトニン（*N*-アセチル-5-メトキシトリプタミン）は、生体内で環境光周期の情報伝達物質として概日リズムの調整を行っている^{38a)}。近年メラトニンに注目が集まり、季節性感情障害（冬季うつ病）³⁹⁾、睡眠・覚醒障害⁴⁰⁾、ジェット・時差症候群⁴¹⁾などの概日リズム障害に対して有効とする報告に加えて、癌⁴²⁾などの治療薬として有効であることを示唆する報告が増加しつつある。メラトニンの生合成は夜間に増加し昼間は減少するという概日リズムを刻みながら推移しているが、興味あることにメラトニンの産生量は加齢と共に減少し、特にアルツハイマー病患者では、夜間の産生量が昼間の産生量をも下回る程低下していることが明らかとなっている。^{38b)} このことは、老人性の不眠症や夜間徘徊などを伴う痴呆患者の睡眠リズム障害とメラトニンが少なからず関係していることを示唆している。現在、メラトニンは健康

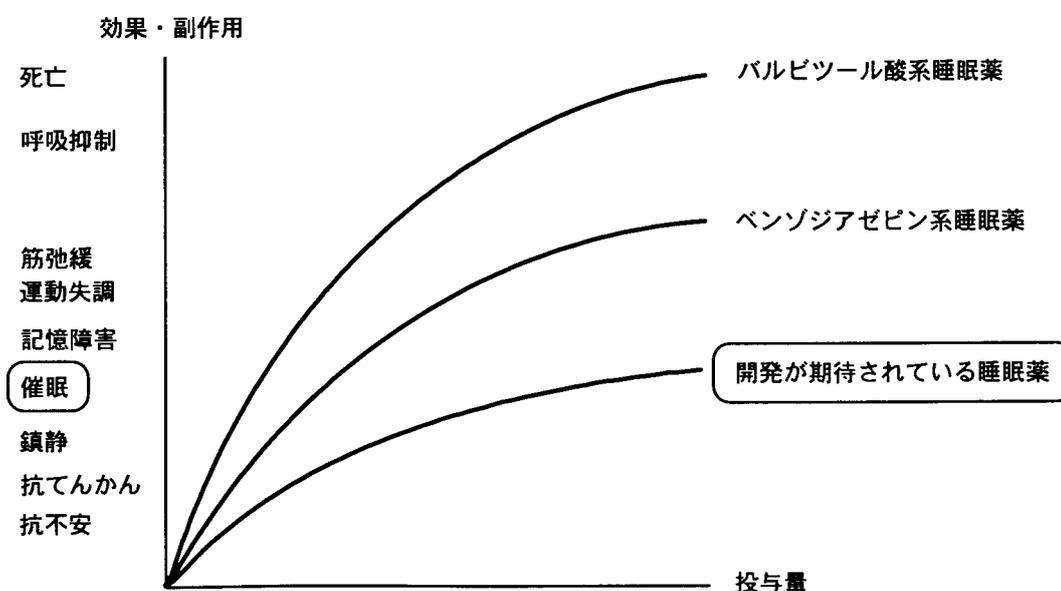


Figure 6. 各世代の睡眠薬における投与量と効果・副作用との関係（科学朝日 1995 年 7 月号）

食品として米国などで入手可能であるが、長期投与における安全性は確認されていないことから、その毒性、副作用などが懸念されている。加えて、生体内において持続性が短いことなどがメラトニンの問題点として挙げられる。⁴³⁾

ヒトメラトニン受容体は、現在までに MT_1 、 MT_2 および MT_3 の 3 つのサブタイプが報告され、ニワトリ、アフリカツメガエルなどではさらに MEL_{1c} サブタイプの発現も認められている。⁴⁴⁾ MT_1 受容体はヒト視交叉上核、正中隆起ならびに下垂体前葉漏斗部に局在しており、概日リズム調整に関与していると考えられている。¹⁶⁾ また、 MT_1 受容体と 60% の相同性を示す MT_2 受容体は主にヒト網膜に発現していることから、環境光周期の情報伝達を通してメラトニンの概日リズム調整に関与していることが示唆されている。⁴⁵⁾ MT_1 および MT_2 受容体はグアニンヌクレオチド結合タンパク質 (G タンパク質) と共役して情報を伝達する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) であり、細胞膜を 7 回貫通する特徴的な構造を有している。リガンドにより活性化されたこれらの受容体は G タンパク質を介して adenylylase を不活性化し、cAMP 産生を抑制することが知られている。

一方、G タンパク質と共役していないメラトニン受容体として、 MT_3 受容体の存在が明らかとなっている。本受容体は MT_1 受容体とは異なり脳内の広い部位に発現している。またメラトニンの MT_3 受容体に対する親和性は MT_1 受容体と比較して低く、メラトニンと同様に生体内インドール誘導体である *N*-アセチルセロトニンもメラトニンと同程度の MT_3 親和性を有することが知られている。最近になって、ハムスター由来の MT_3 受容体がヒト quinone reductase 2 と相同性が高いことが報告された。⁴⁶⁾ しかしながら MT_3 受容体の機能的役割について未だ結論は出ておらず、高齢者へメラトニンを投与した際に、概日リズムに関与していない MT_3 受容体を介する作用が予期せぬ副作用に繋がる可能性があり、メラトニンの副作用と MT_3 受容体との関わりが懸念される。

以上のことから著者は、安全で自然に近い眠りを誘発する睡眠障害治療薬の創製を目的に、メラトニン受容体、特に脳に局在している MT_1 受容体をターゲットとした MT_1 選択的な作動薬の開発研究を計画した。

第6節 メラトニン受容体作動薬

メラトニン受容体作動薬に関する研究は、メラトニン受容体のラジオリガンドとして 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin が 1984 年に開発されてから大きく進展した。⁴⁷⁾ 当初はメラトニンと同様にインドール骨格を有する化合物の合成が積極的に行われていたが、5 位にメトキシ基を持たない *N*-acetyltryptamine、あるいは側鎖部分にアミド基を持たない 5-methoxytryptamine はメラトニンと比較して活性が大きく減弱することが明らかとなり⁴⁸⁾、これらの構造—活性相関から、メラトニンのメトキシ基とアミド基が受容体のアミノ酸残基と相互作用していることが示唆された。一方、インドール骨格の 2 位にヨウ素原子を有する 2-iodomelatonin、フェニル基を有する 2-phenylmelatonin はメラトニンよりも強力な受容体親和性を示すことが報告されている。^{17b)}

その後 1992 年には、インドール骨格を持たないメラトニン受容体作動薬が開発された。Servier 社からメラトニンのインドール環をナフタレン環に代えた S-20098⁴⁹⁾ が、次いで Glaxo 社 (現 GlaxoSmithKline 社) から GR-131663⁵⁰⁾ が報告されたことを契機に非インドール系作動薬の開発研究が活発化し、著者が研究を開始した 1994 年以降現在に至るまで数多くのメラトニン受容体作動薬が知られるようになった。

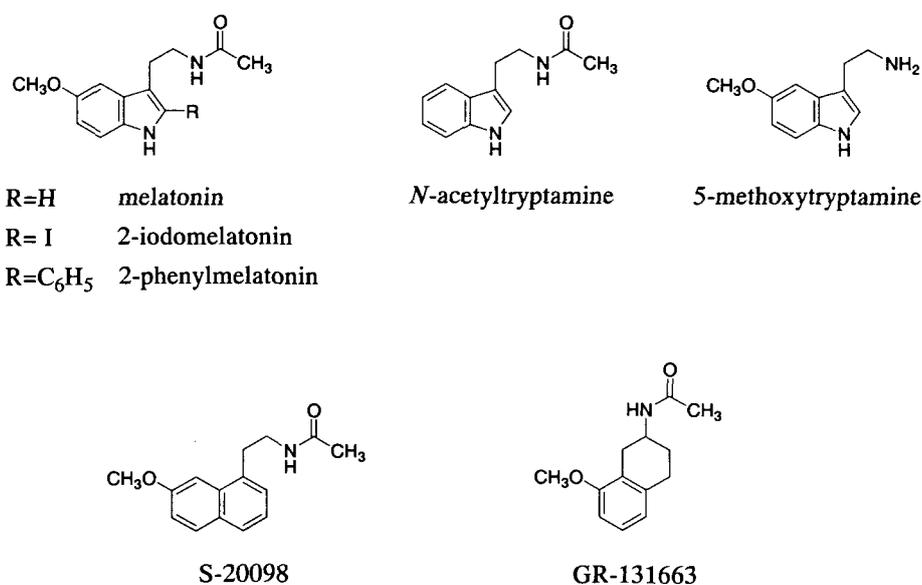


Figure 7. Representative melatonin agonists before 1994.

第7節 睡眠障害治療薬の研究方針

立体配座制限モデルの概念は、古くから創薬化学において広く認識されてきた。本概念の利点は受容体、酵素に対する作用を発現する際に重要な役割を果たす官能基（ファーマコフォアグループ）の空間配置を固定できることであり、既存の薬物と比較して活性の増強、ターゲットに対する選択性の向上に繋がった例は数多く知られている。

メラトニンと MT₁ 受容体モデルとの docking study により、インドール環 5 位のメトキシ基の酸素原子が MT₁ 受容体の His195 残基と相互作用していると報告されている。¹⁷⁾ 側鎖アミド部分のカルボニル基および窒素原子も重要なファーマコフォアであり、Ser 残基との水素結合が示唆されている。¹⁷⁾ このように、メラトニンの活性発現に必要なファーマコフォアグループが側鎖アミド部分とアルコキシ部分であることから、著者はこれらの空間配置を変化させ、活性発現に最適な構造を見いだすことを計画した。

第6節で述べた GR-131663 がメラトニン受容体作動活性を示すことから二環性の芳香環は必ずしも必要ではないと考え、インドール環やナフタレン環とは異なり、側鎖付け根の立体配置を自由にコントロールできるベンゾシクロアルケン環を基本骨格として選択した。そしてアミド基の最適な空間配置を見いだすために、ベンゾシクロアルケン環の 1 位に対して以下の修飾をデザインした (Figure 8)。

- (1) 既存作動薬のインドール環、ナフタレン環と同様な *endo* 型二重結合の導入
- (2) *Exo* 型（環外）二重結合の導入、幾何異性体 (*E* 体、*Z* 体) の検討
- (3) 二重結合を還元した飽和体に関する光学異性体 (*S* 体、*R* 体) の検討

同時に、以下の検討を計画した。

- (4) シクロアルケン環の大きさの検討 (5 員環、6 員環および 7 員環)
- (5) ベンゾシクロアルケン環とアミド部分間の炭素鎖長の検討
- (6) アミドアルキル鎖長の検討
- (7) シクロアルケン環への置換基導入

次に、もう 1 つの重要なファーマコフォアであるアルコキシ基の最適な立体配座を明らかにするために、次のようなデザインを行った。リガンドのアルコキシ基が MT₁ 受容体の His195 残基と水素結合するためには、アルコキシ基の酸素原子が水素受容体となる必要がある。水素受容体として重要な役割を果たす酸素原子上の孤立電子対について、その方向性

を制御するために、次に示す構造変換を計画した。

- (1) アルコキシ基のオルト位への置換基導入
- (2) 導入した置換基により制御されたアルコキシ基の立体配座から、MT₁ 受容体との結合に最適な立体配座の予測
- (3) 二環性ベンゾシクロアルケン誘導体での予測を基にした、ジヒドロベンゾフラン環およびその類縁複素環（三環性ベンゾシクロアルケン誘導体）への変換によるアルコキシ基の立体配座の固定

以上の計画を基に、睡眠障害治療薬の創製を目的とした MT₁ 受容体選択的作動薬の研究を開始した。

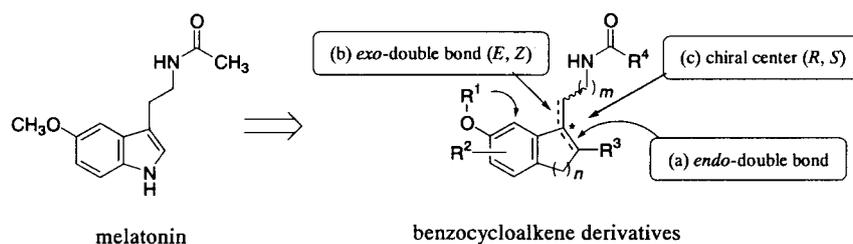
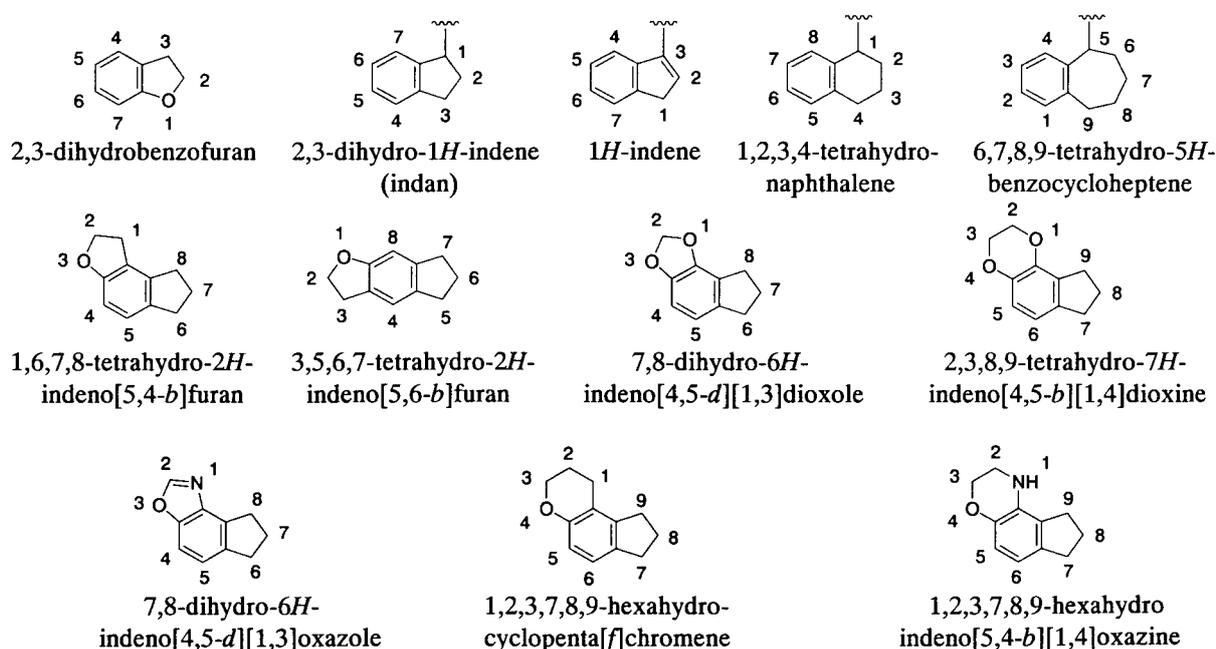


Figure 8. Design of benzocycloalkene derivatives for melatonin receptor agonists. The structure shows (a) introduction of an *endo*-double bond, (b) introduction of an *exo*-double bond followed by *E/Z* separation, and (c) introduction of a chiral center. Substitution (R^2) on the benzene ring to restrict the conformation of the alkoxy group (OR^1). In addition, ring size (n), substituents (R^1 , R^3 , R^4) and the length of the side chain (m) are represented.

本論文では、以下の規則に従って化合物の位置番号を記した。



第2章 抗酸化作用を有するジヒドロベンゾフラン誘導体の合成⁵¹⁾

第1章第4節で述べたように、抗酸化作用とドーパミン遊離抑制作用を併有し、かつ医薬品への適用を考慮してフェノール誘導体よりも生体内安定性、物性などの面でより優れていると予想される5-ベンゾフランアミン誘導体を分子設計した。第2章ではベンゾフランアミン誘導体の合成に関する研究について述べる。一般的な誘導体合成については第1節で、また不斉炭素を有するベンゾフランアミン誘導体の中で**24n**の光学活性体の合成については第2節で述べる。

第1節 5-ベンゾフランアミン誘導体の合成

第1章第4節で述べた**6**をプロトタイプの化合物として、その置換基変換を行った。5-ベンゾフランアミン誘導体の合成上のポイントは、ジヒドロベンゾフラン環5位への窒素原子の導入と考えられる。第1項ではフェノール誘導体とジアゾニウム化合物との縮合反応を利用して窒素原子を導入し、ベンゼン環上ならびに2位の置換基変換を行った。第2項ではニトロ化による窒素原子の導入を利用した3位の置換基変換について、また第3項では主に、キノン誘導体と芳香族アミン誘導体との縮合反応による窒素原子の導入を利用した5位アミノ基上の置換基変換について述べる。

第1項 ベンゼン環上ならびに2位の置換基変換

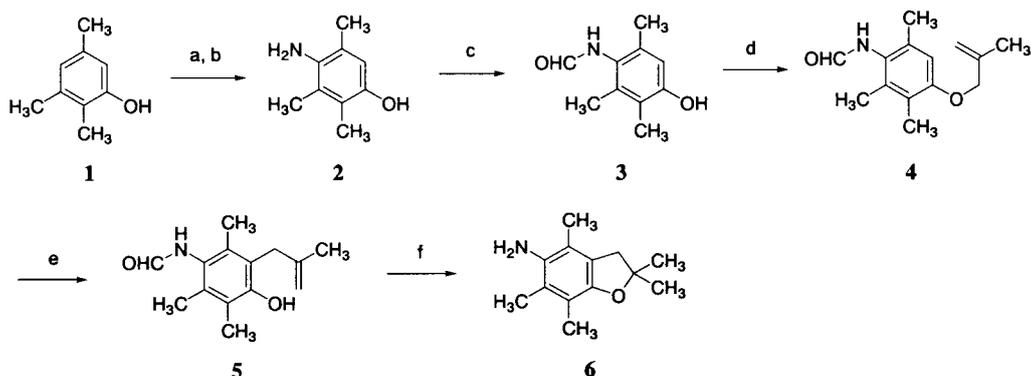
プロトタイプの化合物**6**はScheme 1に従って合成した。2,3,5-トリメチルフェノール(**1**)をスルファニル酸のジアゾニウム塩を用いてアゾ化合物とした後にハイドロサルファイトナトリウム還元を付し、アミノフェノール誘導体**2**を得た。この**2**をホルミル化した後、炭酸カリウムを塩基に用いてメタリル化した。得られた**4**を*N,N*-ジエチルアニリン中200℃で処理してClaisen転位成績体**5**に導き、さらにメタノール中で塩酸処理することにより、ジヒドロベンゾフラン環の構築ならびに脱ホルミル化が一挙に進行した5-ベンゾフランアミン誘導体**6**が得られた。

化合物**6**の脱メチル体である**11a-d**も、**6**の合成と同様の方法を用いて合成した(Scheme 2)。なおアセトアミド基のオルト位にメチル基を有する**9b**および**9c**の酸処理(塩酸:メタ

ノール=3:10)の際にはアセトアミド体 **10b**、**10c** が単離でき、これらをさらに高濃度の塩酸 (塩酸:メタノール=1:1) を用いて **11b**、**11c** に導いた。

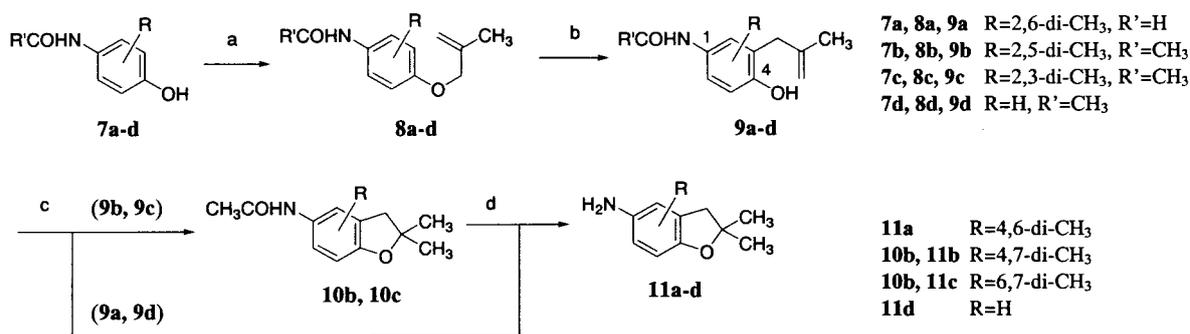
4 位に極性基を有する **13** および **14** の合成は、Scheme 2 に記した **10c** を原料に用いた (Scheme 3)。初めに **10c** をニトロ化して **12** に導いた後アセトアミド基の加水分解を行い、**13** を得た。さらに **13** のニトロ基を還元し、4 位にアミノ基を有する **14** を得た。

Scheme 1^a



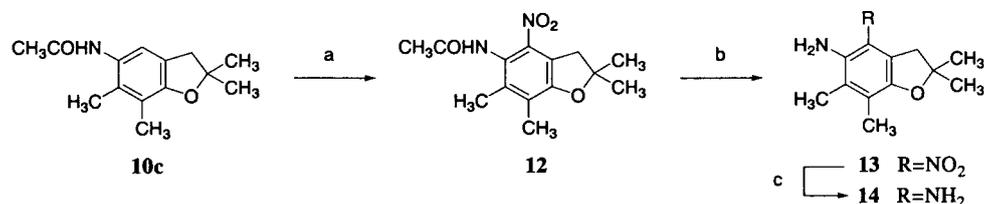
^a (a) 4-Sulfobenzenediazonium chloride; (b) Na₂S₂O₄; (c) HCOOH; (d) methallyl chloride, K₂CO₃; (e) *N,N*-diethylaniline, 200 °C; (f) 35% aq.HCl/CH₃OH (3:10, v/v).

Scheme 2^a



^a (a) Methallyl chloride, K₂CO₃; (b) *N,N*-diethylaniline, 200 °C; (c) 35% aq.HCl/CH₃OH (3:10, v/v); (d) 35% aq.HCl/CH₃OH (1:1, v/v).

Scheme 3^a

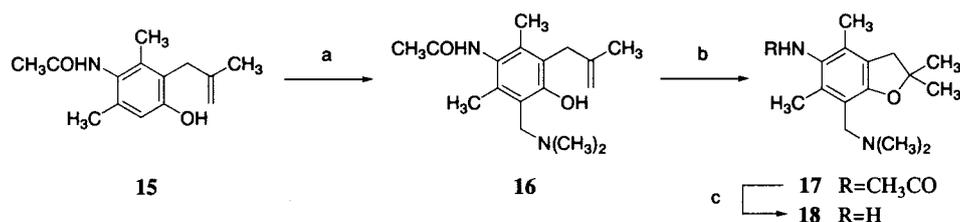


^a (a) HNO₃, Ac₂O; (b) 35% aq.HCl/CH₃OH (3:10, v/v); (c) H₂/Pd-C.

また、7位に極性基を有する **18** は Scheme 4 に従って合成した。Scheme 2 に示す方法と同様の方法を用いて合成した **15** をパラホルムアルデヒドとジメチルアミンを用いた Mannich 反応に付し、得られたジメチルアミノメチル体 **16** を塩酸/メタノールで処理してジヒドロベンゾフラン誘導体 **17** を得た。この **17** の5位アセトアミド基の加水分解は、アミノ基の両オルト位に置換するメチル基の立体障害のために通常の酸加水分解ではほとんど進行せず、封管中、5 N 水酸化ナトリウム水と共に加熱する方法を用いた。なお Mannich 反応の際に、出発原料の **15** の代わりにホルミル基で5位アミノ基を保護した **9a** を原料として用いた場合、目的物とする Mannich 反応成績体はほとんど得られなかった。

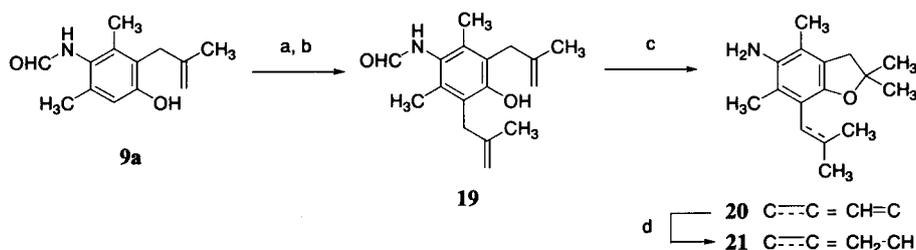
7位に脂溶性の高い置換基を有する **20** および **21** は、Scheme 2 で得られた **9a** から合成した (Scheme 5)。化合物 **9a** に対して再びメタリル化、Claisen 転位を行い、2,6-ジメタリルフェノール誘導体 **19** を得た。この **19** を塩酸/メタノールで処理すると、二重結合の異性化、ホルムアミド基の加水分解を伴ってジヒドロベンゾフラン環が構築された **20** が得られた。さらに7位のイソプテニル基を水素添加し、イソブチル基を有する **21** を得た。

Scheme 4^a



^a (a) (HCHO)_n, (CH₃)₂NH; (b) 35% aq.HCl/CH₃OH (3:10, v/v); (c) 5 N aq.NaOH in a sealed tube, 180 °C.

Scheme 5^a



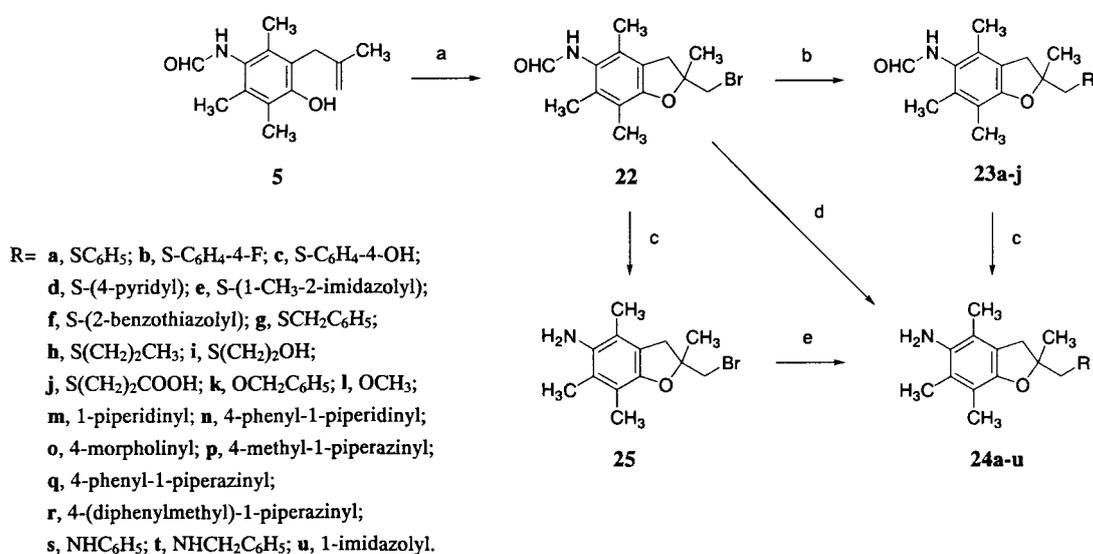
^a (a) Methallyl chloride, K₂CO₃; (b) *N,N*-diethylaniline, 200 °C; (c) 35% aq.HCl/CH₃OH (1:1, v/v); (d) H₂/Pd-C.

次にベンゼン環上の置換基をメチル基に固定して、ジヒドロベンゾフラン骨格 2 位の置換基変換を行った。

フェノール誘導体 **5** を酢酸ナトリウムの存在下で臭素と反応させると、2-ブロモメチル体 **22** が得られた (Scheme 6)。得られた **22** を *N,N*-ジメチルホルムアミド中、水素化ナトリウムを用いてチオール類と反応させ **23a-j** に誘導した後に塩酸/メタノールにより脱ホルミル化を行い、リンカーとして硫黄原子を有する **24a-j** に導いた。

一方、ジヒドロベンゾフラン環 2 位の立体障害が大きいため、アルコール類、アミン類との縮合反応は上記の条件ではほとんど進行しなかった。アルコール類については、水素化ナトリウムによりアルコキシドとした後、封管中で加熱縮合させた。この場合 2 位の置換反応と同時に、アミド-エステル交換反応による 5 位アミノ基の脱保護も進行し、ベンゾフランアミン誘導体 **24k**、**24l** が 1 工程で得られた。リンカーとして窒素原子を有する化合物については、アミン類を過剰に用いて封管中で反応させ目的とする **24m-u** を 1 工程で得た。なお、融点の高いアミン類を縮合させる際は溶媒としてトルエンを用いた。また、本反応において 1 当量のアミン類はホルミル基への求核剤として消費されることから、**22** のホルムアミド基を加水分解することにより得られる **25** を原料に用いてトリエチルアミンの存在下で縮合反応を行うと、わずかに過剰のアミン類を用いるだけで目的物が収率良く得られた。

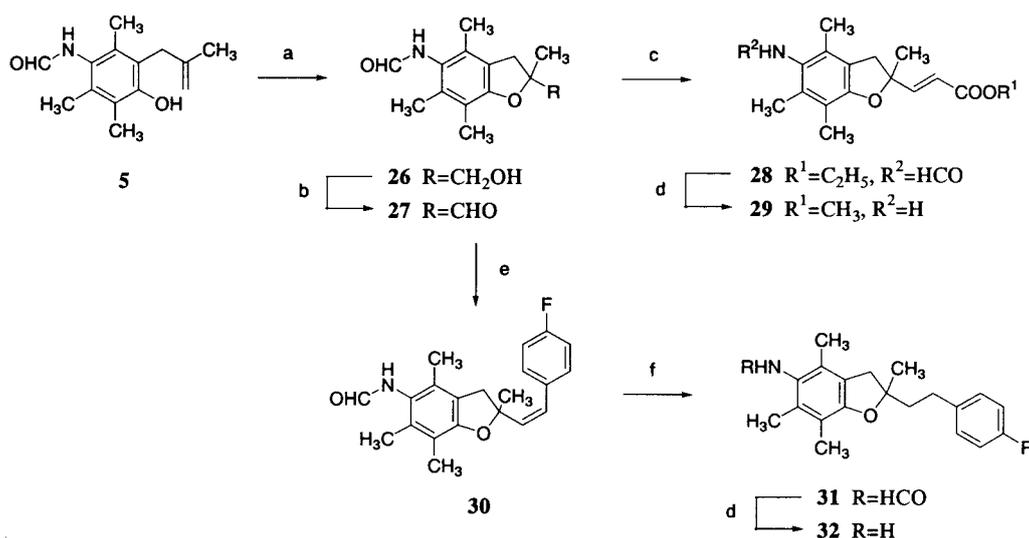
Scheme 6^a



^a (a) Br₂, NaOAc; (b) R'SH, NaH/DMF, 100 °C; (c) 35% aq. HCl/CH₃OH (1:1, v/v); (d) R'OH, NaH or R'R''NH (10 eq) in a sealed tube, 180 °C; (e) R'R''NH (1.2 eq), (C₂H₅)₃N in a sealed tube, 180 °C.

リンカーが炭素原子である化合物は Scheme 7 に従って合成した。2-メタリルフェノール誘導体 **5** を炭酸水素ナトリウムの存在下、*m*-クロロ過安息香酸で処理して 2-ヒドロキシメチル体 **26** に導いた。この際、炭酸水素ナトリウムの非存在下で反応を行うと中間体として化合物 **5** のエポキシド体が単離でき、これは 1 N 塩酸で処理することにより容易に **26** に変換された。得られた **26** の水酸基を Swern 酸化により酸化して **27** に導いた後に、Horner-Emmons 反応を行いオレフィン体 **28** を得た。さらに塩酸/メタノール処理によるホルムアミド基の加水分解反応を行うと、同時にエステル交換も進行してアクリル酸メチル誘導体 **29** が得られた。同様にしてアルデヒド体 **27** を Wittig 反応によりオレフィン体 **30** に導き、さらに二重結合を水素添加した後にアミノ基の脱保護を行い、2 位にアラルキル基を有する **32** を得た。

Scheme 7^a

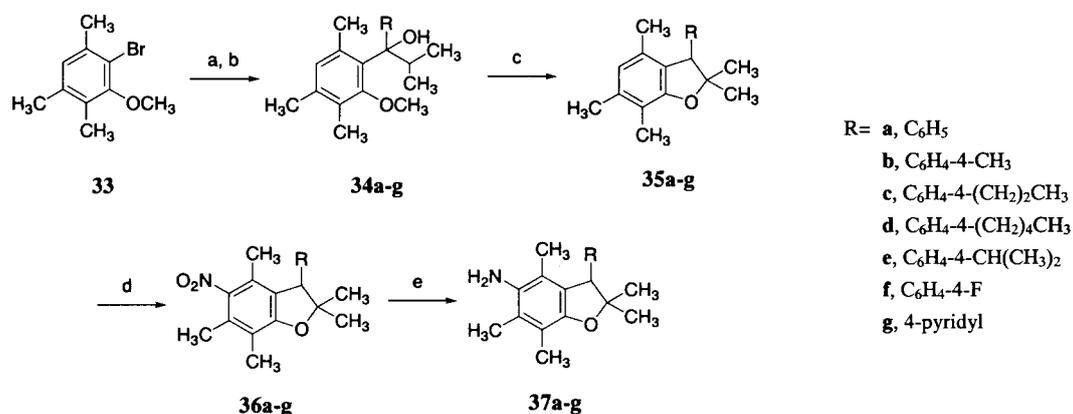


^a (a) *m*-CPBA, NaHCO₃; (b) DMSO, (COCl)₂; (c) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂COOC₂H₅, NaH; (d) 35% aq.HCl/CH₃OH (1:1, v/v); (e) (C₆H₅)₃P(Br)CH₂C₆H₄-4-F, NaH; (f) H₂/Pd-C.

第2項 3位の置換基変換

3位に置換基を有する化合物は Scheme 8 に従って合成した。2,3,5-トリメチルフェノールのオルト位選択的臭素化⁵²⁾、続く *O*-メチル化により得られるブロモアニソール誘導体 **33** を、*n*-ブチルリチウムによりリチオ化した後にイソプロピルケトン類と縮合させ、3級アルコール誘導体 **34a-g** に導いた。化合物 **34a-g** を臭化水素酸中で加熱すると、メチルエーテル部分の開裂、3級アルコール部分の脱水ならびにジヒドロベンゾフラン骨格の構築が一挙に進行し、3位に置換基を有する **35a-g** が得られた。さらにニトロ化によりジヒドロベンゾフラン骨格の5位に窒素原子を導入した後、パラジウム炭素を触媒に用いてニトロ基を還元し、目的とする3位に置換基を有するベンゾフランアミン誘導体 **37a-g** を得た。

Scheme 8^a



^a (a) *n*-C₄H₉Li; (b) RCOCH(CH₃)₂; (c) aq.HBr; (d) HNO₃, Ac₂O; (e) H₂/Pd-C.

第3項 5位窒素原子上の置換基変換

初めに、**6**を原料に用いて5位アミノ基の修飾を行った (Scheme 9)。化合物**6**に対してアシル化あるいはスルホニル化を行い**38a-c**とした後に、アミド体**38a**、**38b**を水素化リチウムアルミニウム還元で付し、モノアルキル体**39a**、**39b**を合成した。

アミノ基上に芳香環を有する化合物はScheme 10に従って合成した。メタリルキノン誘導体**40**を四塩化チタン⁵³⁾の存在下で芳香族アミンと縮合させ、イミノ体**41a-c**に導いた。この縮合反応は位置選択的に進行し、もう一方のカルボニル基と縮合した異性体の存在は全く認められなかった。この**41a-c**をハイドロサルファイトナトリウムを用いて還元した後、得られたアミノフェノール誘導体**42a-c**を塩酸/メタノールで閉環して目的とする**43a-c**を得た。

またScheme 10に示すように、5位窒素原子上にジヒドロベンゾフラン環を置換基として有する**43d**の合成も行った。この**43d**は中心のアミノ基が2つのジヒドロベンゾフラン環に結合しているため、抗酸化作用がより強くなることが期待される。キノン誘導体**40**とベンゾフランアミン誘導体**11d**を前述した方法に従って縮合させると、目的とするイミノ体**41d**ではなく、**41d**がさらに還元されたアミノフェノール誘導体**42d**が得られた。これは、一旦生成したイミノ体**41d**が反応系内に存在していたベンゾフランアミン誘導体**11d**により還元された結果生成したものと考えられる。

さらに、芳香族アミンとしてベンゾフランアミン誘導体**6**を用いた実験も行った (Scheme 11)。この場合は目的とするイミノ体**44**あるいはその還元体は全く得られず、キノン誘導体**40**の還元体であるヒドロキノン誘導体**45**と、ベンゾフランアミン誘導体**6**の酸化成績体**46**が得られた。2,6-キシリジン (2,6-ジメチルアニリン) を芳香族アミンとして用いた場合には対応するイミノ体を得られることから、芳香族アミンとして**6**を用いた際に縮合体が得られなかったのは**6**のアミノ基近傍の立体障害が原因ではなく、**6**がその高い還元能により縮合する前にキノン誘導体**40**を還元したためと考えられる。実際、ベンゾフランアミン誘導体と安定ラジカルであるDPPHとの反応速度定数をストップドフロー法で測定してみると、キノン誘導体**40**との縮合体が得られた**11d**の反応速度定数は $6.4 \times 10^3 \text{ M}^{-2}\text{S}^{-1}$ であったが、ヒドロキノン誘導体**45**を与えるのみであった**6**の反応速度定数は $5.1 \times 10^4 \text{ M}^{-2}\text{S}^{-1}$ と、より大きな値を示した。

第2節 光学活性体の合成

米国 FDA (Food and Drug Administration) の通達により、不斉中心を有する医薬品は光学活性体として開発するという考えが現在では一般的となっている。⁵⁴⁾ 著者がターゲットとしている活性酸素種の大部分は受容体、酵素などとは異なり光学活性体ではないことから、抗酸化作用に関して光学活性体間で作用の違いは認められないと想定された。しかしながら、ドーパミン抑制作用あるいは薬物動態に関しては光学活性体間で異なる結果となる可能性があることから、ベンゾフランアミン誘導体の光学活性体について合成検討を行った。

5-ベンゾフランアミン誘導体は殺虫剤⁵⁵⁾、利尿薬⁵⁶⁾、鎮痛薬⁵⁷⁾ などとして知られているが、ジヒドロベンゾフラン環の2位に不斉炭素を有する光学活性体に関する報告はない。また、4位、6位あるいは7位にアミノ基を有するジヒドロベンゾフラン誘導体についても光学活性体で単離された報告はない。ここではジヒドロベンゾフラン環の2位に不斉中心を有する **24n** を選出して、第1項ではラセミ体の光学分割による光学活性体の合成、第2項ではキラル合成素子を用いた光学活性体の立体選択的な合成について述べる。

第1項 光学分割による合成⁵¹⁾

化合物 **24n** は不斉炭素の近傍に塩基性の窒素原子があることから、ジアステレオマー法による光学分割を試みた。キラルな酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、乳酸などの有機酸を検討した結果、マンデル酸を光学分割剤に用いた場合に良好な結果が得られることが明らかとなった (Scheme 12)。すなわち **24n** と等モル量の (*S*)-マンデル酸を溶解した後に濃縮し、残渣を2回再結晶することで、収率 40%で光学的に純粋な (*S*)-**24n** (*S*)-マンデル酸塩が得られた。また再結晶母液から遊離塩基を回収した後に (*R*)-マンデル酸を用いて同様の処理を行うことで、収率 40%で光学的に純粋な (*R*)-**24n** (*R*)-マンデル酸塩が得られることが明らかとなった。本法は簡便な操作で収率良く高純度の光学活性体を得られ、大量合成にも応用可能な方法であった。

なお、光学活性体の絶対構造は (*S*)-**24n** (*S*)-マンデル酸塩を用いた X 線結晶構造解析により決定した (Figure 9)。

Scheme 12

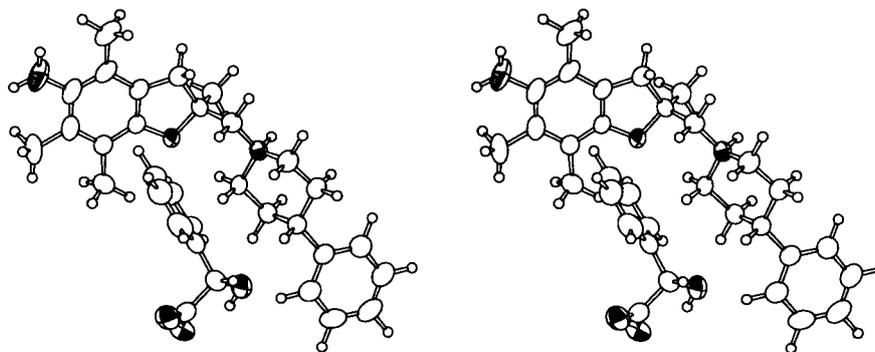
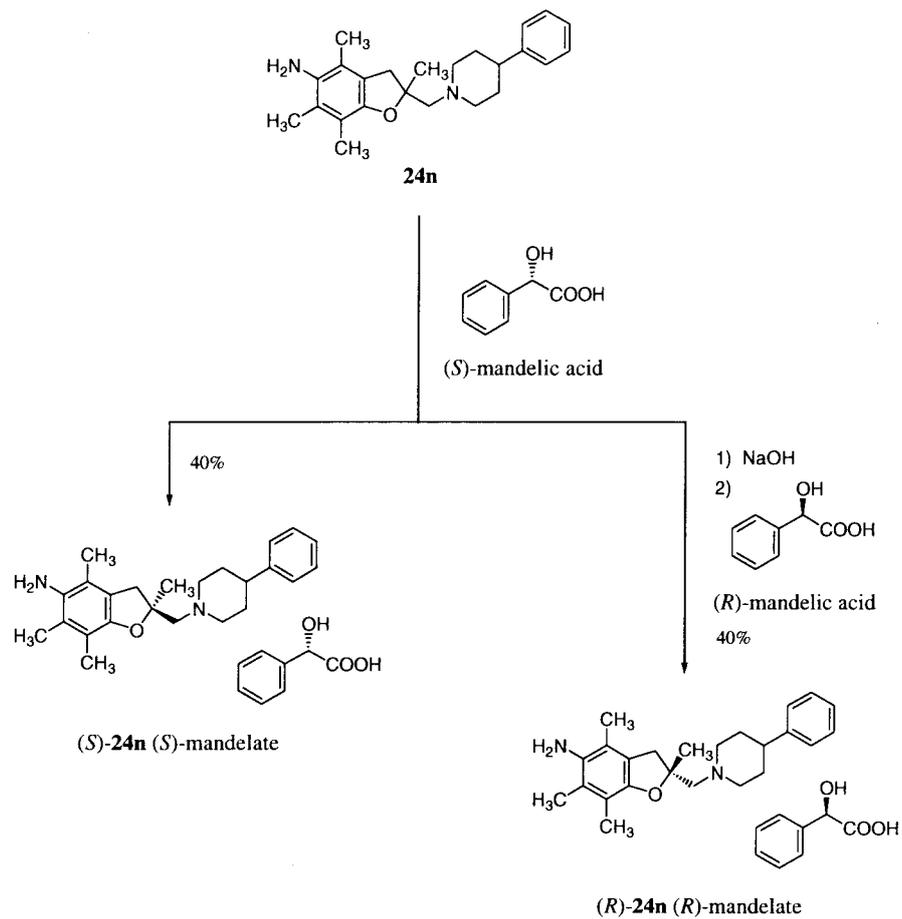


Figure 9. A stereoscopic molecular view of (S)-**24n** (S)-mandelate as determined by X-ray crystallographic analysis.

第2項 (S)-24n のキラル合成⁵⁸⁾

第1項で述べたように、**24n** をキラルなマンデル酸を用いて光学分割することにより、**24n** の光学活性体が効率良く得られることが明らかとなった。しかしながら一方の光学活性体のみが必要な場合には、比較的高価な中間体である4-フェニルピペリジンを含む合成原料の半分は利用できないことになる。このことから、さらに効率的な合成法を見いだすために、(S)-**24n** を合成ターゲットとしてキラル合成の検討を行った。

ジヒドロベンゾフラン誘導体のキラル合成法としては、アリルフェノールの不斉 Wacker 型反応によるジヒドロベンゾフラン環の構築⁵⁹⁾、あるいはキラルなグリシジルスルフィドを用いた立体選択的合成⁶⁰⁾などが知られている。今回著者は、キラルな2-メチルグリシジルトシラートを合成素子とした (S)-**24n** の合成を計画した (Scheme 13)。すなわち (S)-**24n** は2位に脱離基を有する化合物 **D** から得られると考えた。また化合物 **D** は、キラルな2-メチルグリシジルトシラートに対してトリメチルフェノール誘導体 **E** から2段階の求核攻撃を行うことで得られると考え、合成検討を行った。

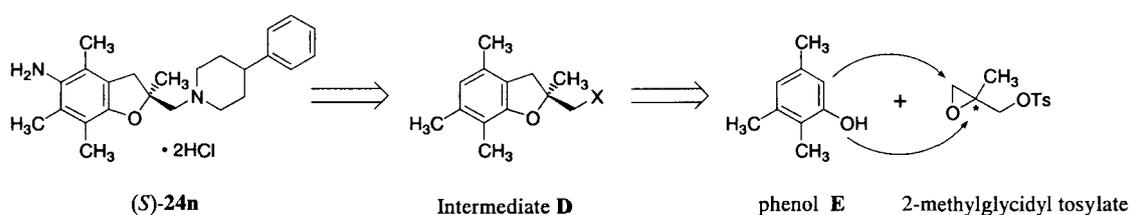
初めに2,3,5-トリメチルフェノールの6位を選択的に臭素化した後、得られたブロム体 **47** のフェノール性水酸基をメトキシメチルエーテルとして保護し、**48** を得た (Scheme 14)。この **48** をリチオ化した後三臭化ホウ素ジエチルエーテル錯体⁶¹⁾ の存在下で (*R*)-2-メチルグリシジルトシラート⁶²⁾ (94% ee⁶³⁾) と縮合させ、3級アルコール体 **49** を得た。次いで得られた **49** を炭酸カリウムで処理することによりオキシラン環を再構築し、**50** を得た。化合物 **50** を含水トリフルオロ酢酸で処理すると立体選択的にジヒドロベンゾフラン環の構築が進行し、**51** が93% ee の光学純度で得られた。なお **51** の光学純度は、2-メチルグリシジルトシラートのラセミ体⁶⁴⁾ から同様にして得られた **51** のラセミ体を用いて条件設定したキラルカラム LC/MS により決定した。

化合物 **51** へのピペリジン環の導入は、初めに **51** をメシラート **52** へ導いた後、炭酸カリウムの存在下で4-フェニルピペリジンと縮合させた。得られた **53** の遊離塩基を塩酸塩に導いてエタノール-ジエチルエーテルから再結晶すると、光学純度が99.4% ee に向上することが明らかとなった。⁶⁵⁾

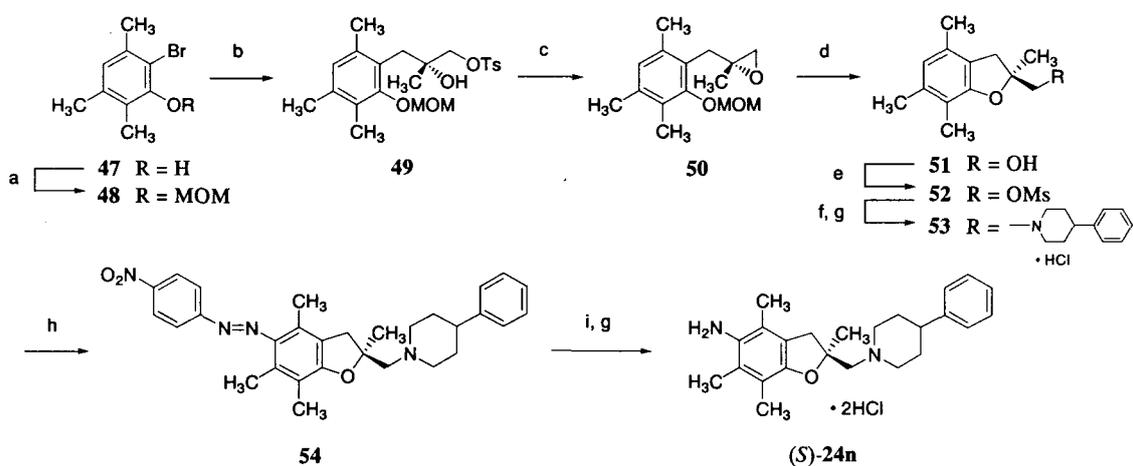
ジヒドロベンゾフラン環5位への窒素原子の導入はジアゾカップリング反応を用いた。すなわち、**53** を4-ニトロベンゼンジアゾニウムクロリド⁶⁶⁾ と酢酸中で縮合させることにより、アゾ化合物 **54** に導いた。さらに **54** を Raney-nickel を触媒に用いた加水素分解によりアミノ

体へと誘導した後に二塩酸塩とすることで、目的とするキラルな **24n** (99.8% ee) を得た。以上のようにして合成した **24n** の比旋光度の符号およびキラルカラム LC/MS における保持時間が、X 線結晶構造解析により絶対構造が明らかとなっている *S* 体と一致したことから、得られたキラルな **24n** は *S* 体であることが判明した。また同時に、オキシラン **50** からジヒドロベンゾフラン誘導体 **51** への環化反応は立体反転で進行したことが明らかとなった。

Scheme 13



Scheme 14^a



^a (a) MOMCl, NaH; (b) 1) *n*-C₄H₉Li, 2) (*R*)-2-methylglycidyl tosylate, BF₃·O(C₂H₅)₂; (c) K₂CO₃; (d) aq. TFA; (e) MsCl, (C₂H₅)₃N; (f) 4-phenylpiperidine, K₂CO₃; (g) HCl; (h) 4-nitrobenzenediazonium chloride; (i) H₂/Raney-nickel.

第3節 結論

脳血管障害急性期／頭部外傷治療薬の創製を目的として、5-ベンゾフランアミン誘導体の合成を行った。合成にあたってのポイントとなる窒素原子の導入に関しては、3種類の方法、すなわち（1）フェノール誘導体とジアゾニウム塩とのジアゾカップリング反応、（2）ニトロ化ならびに（3）キノン誘導体と芳香族アミン類との縮合反応を用いた。

2位に不斉中心を有する化合物の中で、**24n** について光学活性体の合成を行った。ラセミ体の光学分割については、種々の光学分割剤を検討した結果 (S)-マンデル酸を分割剤として用いることにより (S)-**24n** が 40% の収率で得られることが明らかとなった。またその際の再結晶母液から得られる **24n** の遊離塩基を (R)-マンデル酸塩として再結晶することにより、(R)-**24n** が同様に 40% の収率で得られた。本光学分割法は2回の再結晶により光学的に純粋な化合物が高い回収率で得られ、また分割剤として用いたキラルなマンデル酸は高純度のもので安価に入手できることから、工業的にも十分利用可能な方法である。

次に、一方の光学活性体を選択的に合成する方法として、キラル合成素子を用いた合成法の検討を行った。アリルアルコール類の Katsuki–Sharpless 酸化により容易に得られるキラルなグリシドール類は、アミノ酸、糖類と並んで多くの天然物や生理活性物質の合成に合成素子として利用されてきた。グリシドール類は炭素数3の単純な化合物であるが、その特徴はいずれの炭素原子も反応性を有していることにある。今回このグリシドール類の反応性に着目し、メタリルアルコールの Katsuki–Sharpless 酸化、続くトシル化により容易に得られる (R)-2-メチルクリシジルトシラートを合成素子として (S)-**24n** の合成を行った。鍵反応であるオキシラン **50** の分子内閉環反応を利用したジヒドロベンゾフラン環の構築により、立体反転で光学純度をほとんど損なうことなくジヒドロベンゾフラン誘導体 **51** が得られた。また中間体 **53** を再結晶することで光学純度が向上し、最終的にほぼ純粋な (S)-**24n** を得ることができた。本法は、2位に不斉炭素を有するジヒドロベンゾフラン誘導体の合成に応用できる有用な合成法と考えられる。

第3章 抗酸化作用と中枢神経障害改善作用⁵¹⁾

第1節 薬効評価試験

本章では、第2章で合成した5-ベンゾフランアミン誘導体の生物活性について述べる。初めに *in vitro* の抗酸化作用の評価として、ラット肝臓ミクロソームホモジネートを用いた過酸化脂質の生成に対する化合物の抑制作用を、2-チオバルビツール酸 (TBA) 法⁶⁷⁾ により定量した。過酸化脂質生成抑制作用の評価結果については第2節第1項で述べる。

また中枢性抗酸化剤の開発研究には中枢移行性を考慮に入れた *in vivo* の評価系が必要と考え、塩化第一鉄のマウスくも膜下腔内投与 (intrathecal injection; it 投与) により惹起される異常行動に対する化合物の抑制作用を調べるマウス—塩化第一鉄—it 法を新たに確立した。マウス—塩化第一鉄—it 法による評価結果については第2節第2項で述べる。

次に、強い抗酸化作用を有する化合物を選出して、ドーパミン遊離に対する抑制作用を検討した。ここではドーパミン遊離作用を有するメタンフェタミン投与により、ドーパミン遊離を介して惹起されるマウスの自発運動亢進⁶⁸⁾ を指標にして、化合物のドーパミン遊離抑制作用を調べた。またドーパミン受容体作動薬であるアポモルフィンを用いてメタンフェタミンの場合と同様にして化合物の評価を行い、化合物の作用メカニズムを検討した。これらの評価結果については第3節で述べる。

さらに、病態モデル動物における作用については第4節で述べる。脳血管障害急性期の病態モデルとしては、45分間の脳虚血を施した一過性脳虚血ラット⁶⁹⁾ を用いた。一過性脳虚血ラットの死亡率に対する化合物の改善作用についての検討は、第4節第1項で述べる。

また頭部外傷に対する作用は、線条体に機械的損傷を与えたラットを用いて調べた。化合物の頭部外傷改善作用については第4節第2項で述べる。

第2節 抗酸化作用

第1項 過酸化脂質生成抑制作用

化合物の過酸化脂質生成抑制作用を、過酸化脂質の生成を 50% 抑制する化合物濃度 (IC_{50} 値) として Table 3 に示す。また IC_{50} 値が 1 μ M よりも大きい値を示す化合物については、1 μ M の濃度における過酸化脂質生成に対する抑制率を Table 3 の括弧内に示す。本項では構造—活性相関を中心に、過酸化脂質生成抑制作用に関する 2 つの重要な要素について述べる。

(1) 化合物の極性と過酸化脂質生成抑制作用

脂質の過酸化を抑制するためには、化合物が脂質二重膜に到達して活性酸素種（過酸化脂質など）を消去しなければならない。このことから、化合物が十分に作用を発揮するためには化合物の脂溶性が高い方が好ましく、過酸化脂質生成抑制作用と抗酸化剤の $\log P$ との相関関係を示す報告もある。⁷⁰⁾

ベンゾフランアミン誘導体の場合も、ベンゼン環上のメチル基の代わりにより脂溶性の高いイソブテニル基 (20)、イソブチル基 (21) を導入した化合物に、メチル基を有する 6 よりも強い作用が認められたが、脂溶性の低いジメチルアミノメチル基を有する 18 は 6 と比較して活性が大きく減弱した。また 2 位の置換基に関しても脂溶性の高いベンゾチアゾリル基 (24f)、フェニルピペリジノ基 (24n)、フェニルピペラジノ基 (24q) などの置換基を有する化合物に強い作用が認められた。一方、24n のフェニル基を除去した 24m、あるいはイミダゾリル基 (24e、24u)、水酸基 (24i)、カルボキシ基 (24j)、メチルピペラジノ基 (24p) などの極性基を有する化合物には強い作用は認められなかった。なお、2 位リンカー部分の原子（窒素、酸素、硫黄）の違いによる活性への影響は認められなかった。3 位の修飾に関しても 3 位ベンゼン環上のアルキル鎖が伸長し脂溶性が高くなるに従って活性は増強したが (37a-e)、極性の高いピリジル基を有する 37g には強い活性は認められなかった。5 位アミノ基上の置換基に関しても同様の傾向が認められ、フェニル基を有する 43a と比較してピリジル基を有する 43c の過酸化脂質生成抑制作用は減弱した。

(2) アミノラジカルの安定性と過酸化脂質生成抑制作用

(a) ベンゼン環上の置換基効果

第1章第4節において、フェノール性抗酸化剤の抗酸化作用はフェノキシラジカルの安定性と相関していることを述べた。ベンゾフランアミン誘導体においても、強い抗酸化作用を発現するためには活性酸素種を消去した際に生成するアミノラジカル（窒素ラジカル）がベンゼン環の π 電子と共役して安定化されることが必要と考えられる。すなわち、電子欠損状態であるアミノラジカルに電子を供給するためにベンゼン環の電子密度を高めることが重要であり、電子供与性基を導入してベンゼン環の電子密度を高めることでアミノラジカルは安定化し、その結果、抗酸化作用は強くなると想定される。

Table 3 に示すように、ベンゼン環上に置換基を持たない **11d** と比較して、電子供与性のメチル基を有する化合物、特に3つのメチル基を有する **6** はより強い過酸化脂質生成抑制作用を示した。また同様に、電子供与性基であるアミノ基をベンゼン環上の置換基として有する **14** にも強い作用が認められたが、電子吸引性基であるニトロ基を有する **13** には、1 μM の濃度ではほとんど過酸化脂質生成抑制作用が認められなかった。

(b) 5位アミノ基上の置換基効果

ベンゾフランアミン誘導体が強い抗酸化活性を発現するためには、ベンゼン環上に電子密度を高める置換基が必要なことと同様に、5位アミノ基上の置換基に関してもアミノラジカルを安定化させる置換基が好ましいと考えられる。アシル基、スルホニル基などの電子吸引性基を有する **38a-c** には全く活性が認められなかったが、窒素原子上に芳香環を有する **43a** および **43b** は、芳香環の π 電子が共役することによりアミノラジカルが安定化され、強い活性を示した。従って、より強いラジカル安定化作用を有するジヒドロベンゾフラン環を置換基として有する **43d** は、全化合物の中で最も強い過酸化脂質生成抑制作用を示した。

5位アミノ基上にアルキル基を有する **39a** および **39b** には強い活性が認められなかった。この原因は、アルキル基の導入により過酸化脂質がジヒドロベンゾフラン環5位の窒素原子へ接近しにくくなったためと考えられる。

第2項 マウス—塩化第一鉄—it 法による *in vivo* 評価

ラット大脳皮質に塩化第一鉄を投与すると、ニューロンの異常興奮によりてんかん様作用が起こること、ならびに過酸化脂質の生成に伴い脳浮腫が起こることなどが知られている。またこれらの症状は、 α -トコフェロールなどの抗酸化剤の投与で改善されることが報告されている。⁷¹⁾ これらはいずれも2価の鉄イオンが関与する Haber-Weiss 反応 (Fenton 反応)⁷²⁾ により活性酸素種の一種であるヒドロキシルラジカルが生成し、それが不飽和脂質に富んだ神経細胞膜を損傷し細胞の壊死による浮腫が生じたものと解釈される。塩化第一鉄をマウスも膜下腔内に投与 (it 投与) した場合にも知覚、運動神経の麻痺が生じるが、これは上記と同様の反応によるものと考えられる。強い抗酸化作用を有し、血液—脳関門 (BBB) の透過を含めた薬物動態に優れた化合物がその障害を完全に防止することができると想定されることから、著者は本モデルを中枢系抗酸化剤の *in vivo* 評価系として位置付け、ベンゾフランアミン誘導体の評価を行った。

化合物は塩化第一鉄投与 30 分前に経口投与し、塩化第一鉄投与 15 分後から 60 分後まで Table 2 に示す行動変化をブラインドでスコアリングした。なお、ID₅₀ 値は用量反応曲線の一次回帰直線から求めた。抗酸化剤として知られている塩基性解熱鎮痛薬 aminopyrine は、本評価系において 108 mg/kg, po (95% 信頼限界; 71.1–139 mg/kg, po) の ID₅₀ 値を示したが、 α -トコフェロールの 100 mg/kg の経口投与ではほとんど作用は認められなかった。

Table 2. マウス—塩化第一鉄—it 法における行動変化と評点

評点	行動変化
0	正常
1	下肢、下腹部をしきりに噛む
2	以下の3つの反応のいずれかが認められる a) 激しく、時には転げ回りながら下半身を噛む b) 外部刺激に対する過敏反応が認められ、攻撃的になる c) 振せんが起る
3	間代性けいれんが認められる
4	強直性けいれんが認められる、もしくは片側または両側肢の麻痺が認められる
5	死亡する

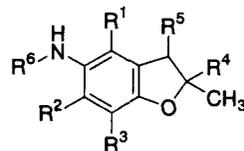
ベンゾフランアミン誘導体の評価結果を Table 3 に示す。初めにベンゼン環上の置換基効果を見てみると、3 つのメチル基を有するプロトタイプ化合物 **6** には強い活性 ($ID_{50}=7.8$ mg/kg, po) が認められたが、メチル基の数が減少するに従って活性が減弱し、メチル基を持たない **11d** には全く活性が認められなかった。この結果は *in vitro* 過酸化脂質抑制作用の評価結果と良く一致し、メチル基による抗酸化作用の増強と、脂溶性の増大による組織移行性の上昇が反映されたものと思われる。また *in vitro* では **6** よりも強い抗酸化作用を示したジアミノ体 **14**、イソブテニル体 **20** およびイソブチル体 **21** には *in vivo* では弱い作用しか認められなかった。以上の結果から、マウス—塩化第一鉄—it 法ではベンゼン環上に 3 つのメチル基を有する **6** が最も強い活性を示すことが明らかとなった。

次に 3 位の置換基効果を見てみると、いずれの置換基においても無置換体 **6** よりも活性は減弱した。また、活性減弱の程度はフェニル基のパラ位にアルキル置換基を有するもので著しいことから (**37b-e**)、分子が大きくなると活性発現に不利になると考えられた。なお、活性発現に際しては BBB の透過能が重要な要素となるが、分子量が増大すると BBB の透過能は低くなることが報告されている。⁷³⁾

2 位の置換基についても、水酸基 (**24c** および **24i**)、カルボキシル基 (**24j**) などの極性基を有する化合物では活性が大幅に低下したが、それ以外の化合物は *in vivo* においても抗酸化作用が認められた。リンカー部分の原子の種類に関しては、窒素原子を有する化合物に強い活性が認められ、特にフェニルピペリジノ基を有する **24n** が強い活性を示した。なお、**24n** の両光学活性体には同等の活性が認められた。2 位の置換基に関しても、かさ高い置換基を導入した **24r** には活性が認められなかった。

5 位アミノ基を修飾した化合物としてアシル基、スルホニル基を導入した **38a-c** には活性が認められず、*in vitro* における抗酸化作用を反映した結果となった。アルキル基を導入した **39a** および **39b** は弱いながらも *in vivo* 活性を保持していたが、*in vitro* で強力な抗酸化活性を示した *N*-アリアル体 **43a-d** は *in vivo* では全く作用を示さなかった。

Table 3. Effects of 5-Aminocoumaran Derivatives on Lipid Peroxidation and Mouse-FeCl₂-it Assay



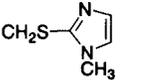
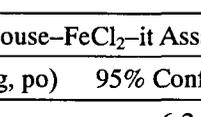
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Lipid Peroxidation ^a	Mouse-FeCl ₂ -it Assay ^b	
							IC ₅₀ (μM)	ID ₅₀ (mg/kg, po)	95% Confid Limits
6^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	0.76	7.8	6.2-10.5
11a^c	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	(14)	16.3	10.9-23.6
11b^c	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	(19)	32.3	20.6-42.7
11c^c	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	(26)	24.4	17.2-33.9
11d^c	H	H	H	CH ₃	H	H	(5)	> 100	
13^c	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	(0)	> 100	
14^c	NH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	0.30	> 50	
18^d	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	(4)	> 50	
20^c	CH ₃	CH ₃	CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	0.30	21.9	16.0-28.0
21^c	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	0.14	13.3	7.5-19.6
24a^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ SC ₆ H ₅	H	H	0.27	24.7	20.0-30.3
24b^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ SC ₆ H ₄ -4-F	H	H	0.22	17.9	12.6-22.5
24c^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ SC ₆ H ₄ -4-OH	H	H	0.22	> 50	
24d	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ S-4-pyridyl	H	H	0.63	19.9	14.1-25.3
24e^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃		H	H	(11)	37.1	32.0-44.0
24f^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃		H	H	0.07	33.7	30.7-36.7

Table 3 (Continued)

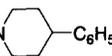
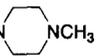
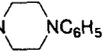
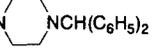
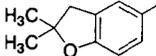
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Lipid Peroxidation ^a	Mouse-FeCl ₂ -it Assay ^b	
							IC ₅₀ (μM)	ID ₅₀ (mg/kg, po)	95% Confid Limits
24g ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ SCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	0.26	32.0	9.1-49.0
24h ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	0.28	24.6	18.7-31.9
24i	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ S(CH ₂) ₂ OH	H	H	(11)	> 50	
24j	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ S(CH ₂) ₂ COOH	H	H	(0)	43.0	34.4-70.8
24k ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	0.28	18.6	10.4-25.5
24l ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	0.30	20.1	5.9-33.2
24m	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N 	H	H	(18)	11.7	9.0-14.8
24n	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N 	H	H	0.07	10.4	7.2-13.6
(S)-24n ^c							NT ^c	10.8	8.2-13.4
(R)-24n ^c							NT	11.6	7.5-16.7
24o	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N 	H	H	0.41	19.2	11.8-25.8
24p	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N 	H	H	(10)	25.3	19.9-32.4
24q	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N 	H	H	0.07	13.1	9.8-18.1
24r ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ N 	H	H	0.07	> 50	
24s ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ NHC ₆ H ₅	H	H	0.26	15.7	11.9-19.2
24t ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	0.29	9.1	5.4-18.8
24u ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -1-imidazolyl	H	H	(6)	25.0	18.0-34.5
25 ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Br	H	H	0.30	16.0	12.2-20.6
29 ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH=CHCOOCH ₃ (<i>E</i>)	H	H	(38)	> 100	
32	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₄ -4-F	H	H	0.08	11.5	8.4-15.1

Table 3 (Continued)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Lipid Peroxidation ^a	Mouse-FeCl ₂ -it Assay ^b	
							IC ₅₀ (μM)	ID ₅₀ (mg/kg, po)	95% Confid Limits
37a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	0.29	24.8	14.5-41.9
37b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	H	0.30	> 50	
37c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	0.29	> 50	
37d	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	0.05	42.2	26.3-80.2
37e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CH(CH ₃) ₂	H	0.29	> 50	
37f	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-F	H	0.28	26.7	20.2-36.6
37g	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-pyridyl	H	(22)	32.1	24.1-41.6
38a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	HCO	(0)	> 100	
38b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ CO	(-2)	> 100	
38c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	(-1)	> 100	
39a ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	(18)	16.6	6.6-23.9
39b ^c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	(16)	38.9	31.3-46.2
43a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	0.28	> 50	
43b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₄ -4-Cl	0.30	> 50	
43c	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	3-pyridyl	(4)	> 50	
43d	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H		0.03	> 25	

^a The molar concentration of test compound required to reduce by 50% the amount of lipid peroxide formed in rat liver microsomes. IC₅₀ values were determined from four concentrations by nonlinear regression analysis. Percent inhibition at the concentration of 1 μM is shown in parentheses. ^b The dose of test compound required to reduce by 50% the score of excitatory behavior induced by intrathecal injection of FeCl₂. ID₅₀ values were generated from three or four doses; 10 animals were used per dose. ^c Hydrochloride was used. ^d Oxalate was used. ^e Dihydrochloride was used. ^f Not tested. ^g Trihydrochloride was used.

第3節 ドーパミン遊離抑制作用

ドーパミンは虚血性脳血管障害および頭部外傷の際に遊離され、二次障害因子として働くことが示唆されている。⁶⁾ ここでは、ドーパミン遊離作用を有するメタンフェタミンの投与により惹起されるマウスの自発運動亢進を指標にして、化合物のドーパミン遊離抑制作用を検討した。化合物 10 mg/kg を腹腔内投与した 30 分後にメタンフェタミン 1 mg/kg を腹腔内投与し、メタンフェタミン投与 60 分後まで自発運動量を測定した。結果は saline-saline 投与群と saline-メタンフェタミン投与群、すなわちコントロール群との差を 100% とし、自発運動量の亢進を % 表示した (Table 4)。なお、被検化合物はマウス—塩化第一鉄—it 法の結果と構造を参考にして選出した。

第1章第4節で述べたように、検討した化合物の中ではプロトタイプの化合物 **6** にコントロールに対して 68% 抑制と比較的強い活性が認められた。またジヒドロベンゾフラン環からある程度離れた位置に芳香環を有する化合物 (**24a**、**24d**、**24g** など) にも活性が認められ、特に、前節で強い *in vitro* および *in vivo* 抗酸化作用を示した **24n** が 98% 抑制と最も強力な抑制作用を示した。

続いて、**24n** の両光学活性体について自発運動亢進に対する抑制作用を検討した。評価結果を Table 5 に示す。2位が *S* 配置である (*S*)-**24n** は、1 mg/kg, ip の用量で有意な抑制作用を示した。一方、その対掌体である (*R*)-**24n** には 3 mg/kg, ip でも抑制作用は認められず、10 mg/kg, ip の投与でわずかに抑制傾向を示した。以上の結果から、**24n** の光学活性体間でメタンフェタミン誘発自発運動亢進に対する抑制作用に差が認められ、*S* 体が *R* 体よりも 10 倍以上強い活性を示すことが明らかとなった。

さらに、強い自発運動亢進に対する抑制作用を示した (*S*)-**24n** の作用メカニズムを検討するために、ドーパミン受容体作動薬であるアポモルフィンにより誘発される自発運動亢進に対する作用を調べた (Table 5)。その結果、(*S*)-**24n** はアポモルフィン 1 mg/kg, sc によるマウス自発運動亢進を抑制しないことが明らかとなった。以上のことから、(*S*)-**24n** はドーパミン受容体拮抗薬としてメタンフェタミンによる自発運動亢進を抑制しているのではなく、たとえば異常時におけるドーパミントランスポーターの逆回転を阻害するなど、ドーパミン遊離を抑制していることが明らかとなった。

Table 4. Effects of 5-Benzofuranamines on the Methamphetamine-Induced Increase in Locomotor Activity in Mice

Exp no.	Sample	Inducer	Locomotor activity	% Increase
1	saline	saline	194 ± 53**	0
	saline	MAP ^a	1195 ± 142	100
	6^b	MAP	509 ± 153**	31.5
2	saline	saline	747 ± 268**	0
	saline	MAP	2168 ± 359	100
	24a^b	MAP	1098 ± 277*	24.7
	24b^b	MAP	1625 ± 398	61.8
	24d	MAP	892 ± 237*	10.2
	24e^b	MAP	2228 ± 403	104.2
	24f^b	MAP	1391 ± 367	45.3
	24k	MAP	1657 ± 506	64.0
	37a	MAP	1845 ± 190	77.3
	37g	MAP	1488 ± 330	52.1
3	saline	saline	447 ± 276**	0
	saline	MAP	2385 ± 548	100
	24g^b	MAP	1099 ± 288	33.6
	24h^b	MAP	1540 ± 455	56.4
	24i^b	MAP	1934 ± 461	76.7
	24n^c	MAP	482 ± 87**	1.8
	24r^d	MAP	1664 ± 440	62.8
	24s^c	MAP	1812 ± 333	70.4
	24t^c	MAP	1340 ± 398	46.1
	25^b	MAP	1115 ± 339	34.5
4	saline	saline	495 ± 128**	0
	saline	MAP	3127 ± 420	100
	24m	MAP	2960 ± 295	93.7
	24o	MAP	3209 ± 416	103.1
5	saline	saline	336 ± 56**	0
	saline	MAP	1892 ± 232	100
	24p	MAP	3154 ± 738	181.1

Table 4 (Continued)

Exp no.	Sample	Inducer	Locomotor activity	% Increase
6	saline	saline	402 ± 118**	0
	saline	MAP	2689 ± 591	100
	24q	MAP	1484 ± 632	47.3
	24u^c	MAP	3950 ± 452	155.1
7	saline	saline	417 ± 38**	0
	saline	MAP	1376 ± 348	100
	32	MAP	1185 ± 187	80.1
	37f	MAP	2156 ± 311	181.3
	39a^c	MAP	1229 ± 115	84.7

Thirty minutes after ip injection of 5-benzofuranamines at a dose of 10 mg/kg, methamphetamine at a dose of 1 mg/kg was injected ip. The number of mice in each group was 8. Locomotor activity was measured for 1 hr after administration of methamphetamine. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ when compared to the respective saline-methamphetamine-treated controls. ^a Methamphetamine. ^b Hydrochloride was used. ^c Dihydrochloride was used.

Table 5. Effects of (S)- and (R)-24n on the Methamphetamine- and Apomorphine-Induced Increase in the Locomotor Activity in Mice

Sample	Dose (mg/kg, i.p.)	Inducer	n ^a	Locomotor activity	% Increase
saline		saline	10	175 ± 46**	0
saline		MAP ^b	9	1878 ± 431	100
(S)-24n ^c	0.1	MAP	10	2103 ± 451	113.2
	0.3	MAP	9	1102 ± 317	54.4
	1	MAP	9	773 ± 173*	35.1
saline		saline	16	245 ± 74**	0
saline		MAP	14	1196 ± 314	100
(R)-24n ^c	1	MAP	15	1472 ± 257	129.0
	3	MAP	13	1852 ± 493	169.0
	10	MAP	16	889 ± 159	67.7
saline		saline	13	145 ± 46**	0
saline		APO ^d	11	619 ± 160	100
(S)-24n ^c	1	APO	11	841 ± 251	124.5

Thirty minutes after ip injection of (S)- and (R)-24n, methamphetamine at a dose of 1 mg/kg, ip or apomorphine at a dose of 1 mg/kg, sc was injected. Locomotor activity was measured for 1 hr after administration of methamphetamine. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ when compared to the respective saline-methamphetamine-treated control group (2-tailed Student's *t*-test). ^a Number of mice. ^b Methamphetamine. ^c Dihydrochloride was used. ^d Apomorphine.

第4節 脳血管障害急性期／頭部外傷モデル動物に対する作用

医薬品の開発研究においては、実際の病態を反映した適切なモデル動物を選択することが重要である。強力な抗酸化作用およびドーパミン遊離抑制作用を示した (*S*)-24n とその対掌体である (*R*)-24n について、第1項では、脳血管障害急性期のモデル動物として選択した一過性脳虚血ラットの死亡率に対する化合物の作用を調べた。また、頭部外傷モデルである一側線条体破壊ラットの機能障害に対する作用を検討した結果を第2項で述べる。

第1項 一過性脳虚血ラットの死亡率改善作用

あらかじめ両側椎骨動脈を焼灼切断したラットの両側総頸動脈を 45 分間閉塞することにより一過性の脳虚血を施して、血流再開 1、3、7、10 および 14 日後にラットの生死を確認した。化合物あるいはコントロールとしての生理食塩水は血流の再開直後、2 時間後および 24 時間後の合計 3 回、腹腔内に投与した。化合物投与群と生理食塩水投与群間の生存率の差は、Fisher の直接確立計算法を用いて検定した。

評価結果を Figure 10 に示す。コントロール群では 45 分間の一過性脳虚血処置翌日に 23 例中 6 例の死亡が確認された。以後死亡数は経時的に増加して 14 日後には 19 例の死亡が観察され、生存率は 17% となった。化合物 (*S*)-24n を投与したラットにおいては、虚血一再灌流直後および 2 時間後の 2 回の投与で虚血処置日の死亡率を用量依存的に改善する傾向が認められた (Figure 10A)。また虚血一再灌流 24 時間後の投与を経て、3 mg/kg, ip 投与群では 3 日後、5 日後および 14 日後、また 1 mg/kg, ip 投与群では 14 日後に有意な死亡率の改善が認められた。一方、(*R*)-24n 投与群では虚血一再灌流 14 日後に有意な改善が認められたもの、(*S*)-24n で認められた 3 日後ならびに 5 日後の有意な死亡率改善作用は示さなかった (Figure 10B)。

以上の結果から、より強いドーパミン遊離抑制作用を示す (*S*)-24n が脳血管障害急性期モデルにおいてもより強力な死亡率に対する改善作用を示すことが明らかとなった。

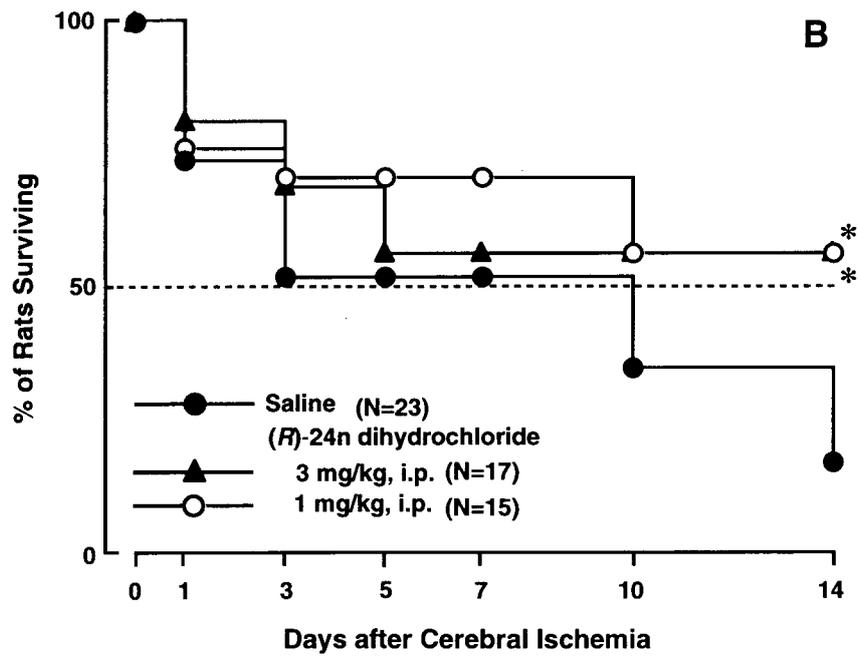
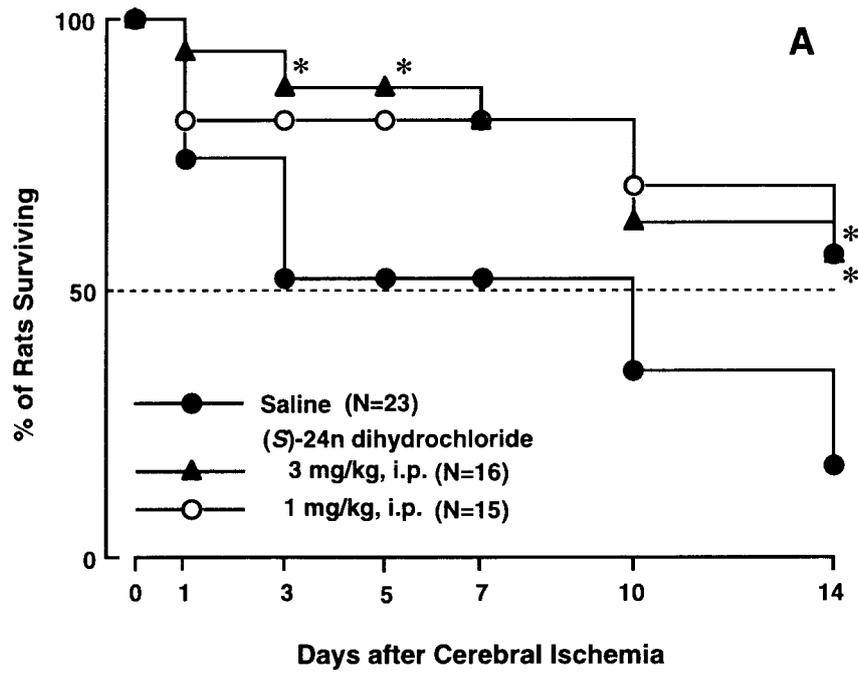


Figure 10. Effects of (A) (S)-24n and (B) (R)-24n on the survival rates following 45-min transient cerebral ischemia in rats; * $P < 0.05$ when compared to the saline-treated control group (two-tailed Fisher's exact probability test).

第2項 一側線条体破壊ラットの機能障害改善作用

第1章第2節で述べたように、脳血管障害とともに頭部外傷の際にも、種々のメディエータにより遅発性の神経細胞死が引き起こされることが報告されている。¹⁸⁾ 特に大脳皮質、海馬に加えて、筋緊張度を調節し筋運動を司っている線条体でこれらメディエータ量の増加が認められており、震盪性の頭部外傷の際にも線条体が損傷を受けることが示唆されている。以上のことから、ここでは線条体破壊ラットを頭部外傷の病態モデルとして用いて化合物の評価を行った。

一側線条体破壊ラットは、ハロタン麻酔下ラットの右側線条体にガラス棒を1分間接触させることにより作製した。化合物およびコントロールとしての生理食塩水は、機械的損傷を与えた直後および2時間後の2回、腹腔内に投与した。またガラス棒を接触させないこと以外は損傷群と全く同様の処置を施した偽損傷ラット (Sham) も作製した。このモデルにおける機能変化は、一側線条体に障害を有する動物において認められるアポモルフィン誘発旋回運動を指標として用いた。すなわち損傷後3日、7日および14日目にアポモルフィン 0.5 mg/kg を皮下投与し、健常側から障害側への旋回運動を測定することにより障害の程度を調べた。

評価結果を Figure 11 に示す。損傷を受けた saline コントロール群は、Sham 群と比較して機能変化の指標である旋回運動が大幅に増加した。一方、(S)-24n 投与群では 0.1 から 1 mg/kg, ip の投与まで有意な神経障害改善作用を示した (Figure 11A)。それに対して (R)-24n は 1 mg/kg, ip 投与群の損傷後 14 日目で初めて有意な改善作用を示したが、0.3 mg/kg, ip 以下の用量を投与した群には、測定期間中に有意な機能障害改善作用は認められなかった (Figure 11B)。

以上の結果から、一過性脳虚血ラットでの評価結果と同様に頭部外傷モデルである一側線条体破壊ラットにおいても、(R)-24n よりも (S)-24n の方がより強力な障害改善作用を示すことが明らかとなった。

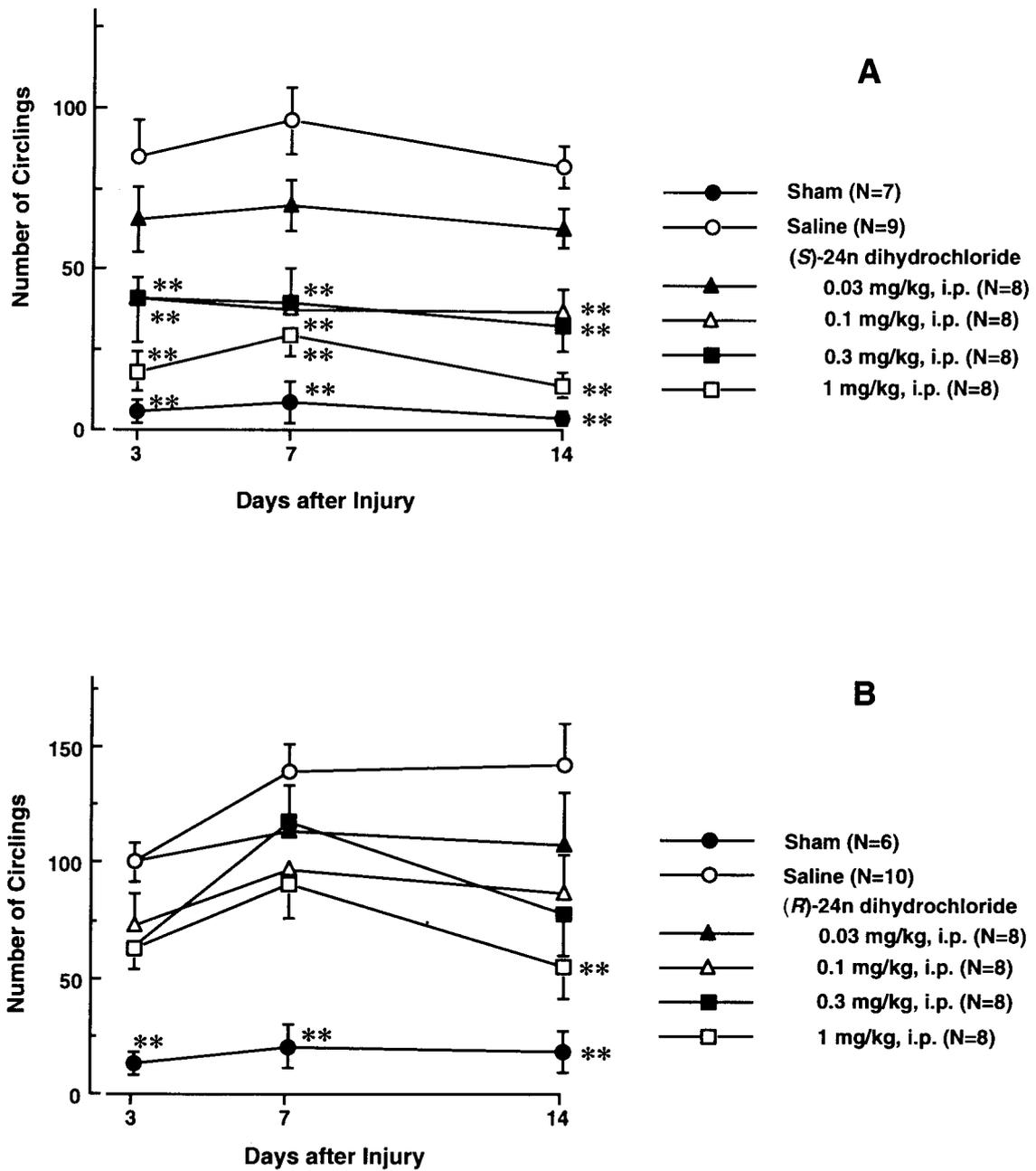


Figure 11. Effects of (A) (S)-24n and (B) (R)-24n on the functional changes after penetration-induced brain injury in rats; $**P < 0.01$ when compared to the saline-treated control group (two-tailed Dunnett's multiple range test following 2-way ANOVA).

第5節 結論

脳血管障害、頭部外傷の際に二次障害因子として働くと思われている活性酸素種およびドーパミンに着目して、抗酸化作用とドーパミン抑制作用を併せ持つ化合物として分子設計し、合成した5-ベンゾフランアミン誘導体の生物活性を検討した。

抗酸化作用に関しては5位の窒素原子の電子密度を高める、すなわちアミニルラジカルを安定化させる置換基、ならびに脂質二重膜への親和性を高めるために脂溶性が高い置換基を導入した化合物に強い作用が認められた。また、新たに確立したマウス一塩化第一鉄—it法を用いて中枢性抗酸化剤の*in vivo* 評価を行った。本評価系においては、極性の高い化合物に加えてかさ高い化合物などにも活性は認められなかった。さらに、ドーパミン遊離促進作用を有するメタンフェタミンを用いてドーパミン遊離によるマウス自発運動亢進に対する抑制作用を検討し、以上の結果を基に精査化合物として (*S*)-**24n** を選出した。

化合物 (*S*)-**24n** とその対掌体である (*R*)-**24n** について、病態モデル動物における作用を検討した。脳血管障害急性期のモデルである一過性脳虚血ラットの死亡率を (*S*)-**24n** は 1 mg/kg, ip の投与で有意に改善した。また頭部外傷モデルである一側線条体破壊ラットの機能変化を、0.1 mg/kg, ip の投与で有意に改善した。対掌体である (*R*)-**24n** には、一過性脳虚血ラットならびに一側線条体破壊ラットにおいて (*S*)-**24n** よりも弱い作用しか認められなかった。

メタンフェタミン誘発マウス自発運動亢進に対しては、(*S*)-**24n** に抑制作用が認められたが (*R*)-**24n** には認められなかった。このことは、**24n** の *S* 体のみがドーパミン遊離抑制作用を有することを示している。一方、塩化第一鉄による脊髄損傷モデルであるマウス一塩化第一鉄—it法において **24n** の両光学活性体は同等の障害改善作用を示したが、脊髄中のドーパミン量は非常に少ないことから、**24n** の障害改善作用は主に抗酸化作用に由来していると考えられた。ベンゾフランアミン誘導体を用いた今回の検討において、強いドーパミン遊離抑制作用を有する (*S*)-**24n** が脳血管障害モデルおよび頭部外傷モデルにおいてその対掌体よりも強い改善作用を示したことから、脳血管障害ならびに頭部外傷の際には、活性酸素種に加えてドーパミンも重要な障害因子として働いていることが強く示唆された。

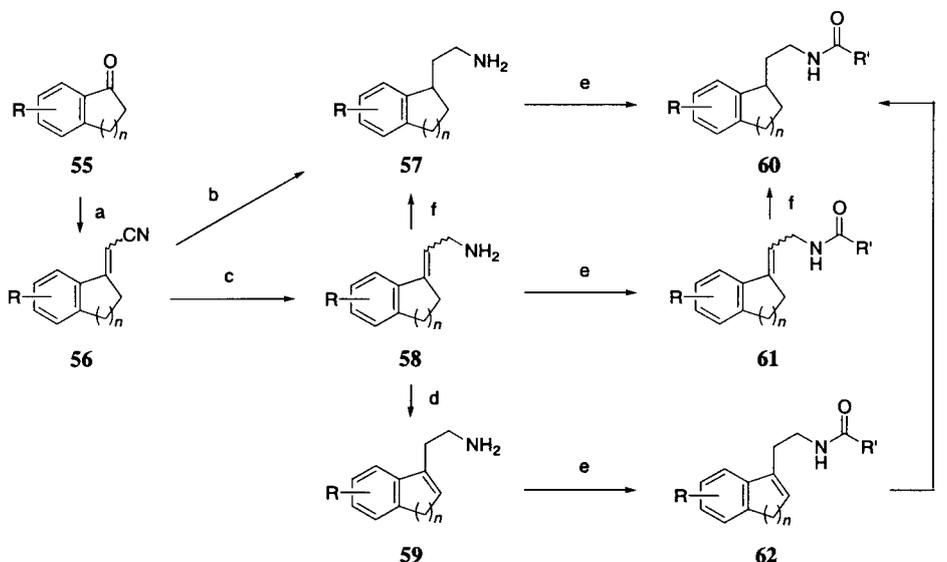
第4章 メラトニン受容体作動作用を有するジヒドロベンゾフラン誘導体の合成

ジヒドロベンゾフラン骨格を有するメラトニン受容体作動薬の研究方針については、第1章第7節で述べた。本章では初めに、ジヒドロベンゾフラン骨格を持たない化合物として、ベンゼン環にシクロアルカン環が縮合した二環性ベンゾシクロアルケン誘導体の合成を第1節で述べる。続いて、二環性ベンゾシクロアルケン誘導体にフラン環を縮合した三環性ベンゾシクロアルケン（インデノフラン）誘導体、およびその類縁体の合成を第2節で述べる。また第3節では、これらベンゾシクロアルケン誘導体の光学活性体の合成を検討した。

第1節 二環性ベンゾシクロアルケン誘導体の合成⁷⁴⁾

ベンゾシクロアルケン骨格の1位側鎖としてアミドエチル基を有する化合物の一般的合成法を Scheme 15 に示す。ケトン体 **55** をシアノメチルホスホン酸ジエチルと縮合させる Horner-Emmons 反応を用いて (Method A)、あるいはアセトニトリルと Aldol 反応で縮合させた後脱水して (Method B) シアノ体 **56** に導いた (Method については実験の部を参照)。化合物 **56** は必要に応じて二重結合の *E*、*Z* 異性体を分離した。この **56** を Raney-nickel 触媒

Scheme 15^a [化合物の詳細は Table 7 (pp 61–62) を参照]



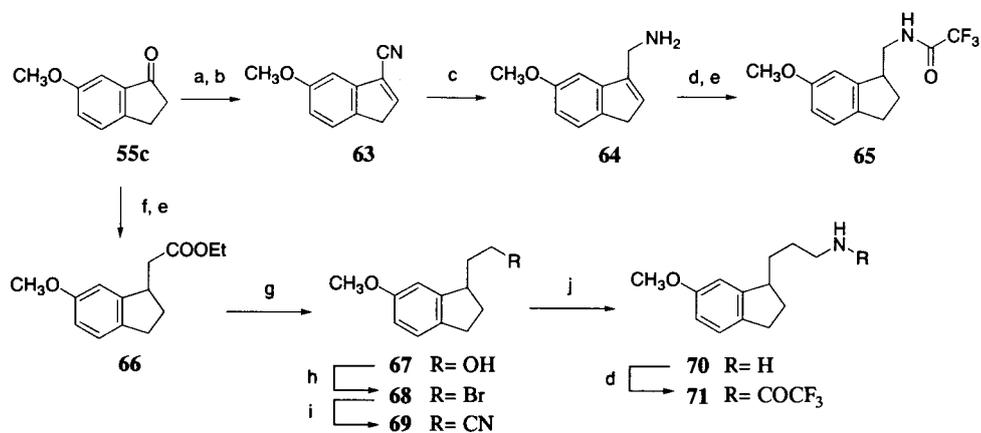
^a (a) $(C_2H_5O)_2P(O)CH_2CN$, NaH (Method A) or CH_3CN , LiN(TMS)₂ and then *p*-TsOH/toluene (Method B); (b) H_2 /Raney-nickel, NH_3/C_2H_5OH (Method C); (c) H_2 /Raney-cobalt, NH_3/C_2H_5OH (Method D); (d) HCl/ C_2H_5OH (Method E); (e) $R'CO-X$, $(C_2H_5)_3N$ (Method F); or $R'CO-X$, aqueous NaOH (Method G); (f) H_2 /Pd-C (Method H).

下で水素添加して、シアノ基と二重結合が一挙に還元されたアミノエチル体 **57** を合成した (Method C)。一方 Raney-cobalt⁷⁵⁾ を触媒に用いて水素添加すると、シアノ基のみが選択的に還元されたアミノオレフィン体 **58** が得られた (Method D)。その際、**58** の *exo* 型二重結合部分の立体配置 (*E*, *Z*) はシアノ体 **56** の立体配置を保持しており、二重結合の異性化はほとんど認められなかった。さらに Pd-C を触媒に用いて **58** を水素添加することにより、アミノエチル体 **57** を合成した (Method H)。アミノオレフィン体 **58** を原料に用いて塩化水素/エタノール溶液中で二重結合の異性化を行い、*endo* 型二重結合を有する **59** を得た (Method E)。このようにして得られたアミノ体 **57**、**58** および **59** をトリエチルアミンの存在下 (Method F) あるいは Schotten-Baumann 条件下 (Method G) でアシル化することにより、それぞれ対応するアミド体 **60**、**61** および **62** に導いた。また **61** あるいは **62** の二重結合を水素添加することにより、化合物 **60** を合成した (Method H)。

シクロアルケン環とアミド基とのスペーサーがメチレン基であるアミドメチル体 **65**、あるいはスペーサーがプロピレン基であるアミドプロピル体 **71** は、Scheme 16 に従って合成した。6-メトキシ-1-インダノン (**55c**) をトリメチルシリルシアニドを用いてシアノ化し、次いで得られたシアノヒドリン体を酸性条件下で脱水することにより **63** を得た。⁷⁶⁾ 化合物 **63** のシアノ基のみを Raney-cobalt 触媒を用いて水素添加した後、得られたアミノ体 **64** をアシル化および二重結合の水素添加を行うことにより **65** を得た。また、アミドプロピル側鎖を有する **71** の合成は、次のようにして行った。初めにインダノン誘導体 **55c** の Horner-Emmons 反応、続く二重結合の水素添加により **66** に導き、この **66** のエステル基を LiAlH₄ 還元、臭素化、さらにシアノ化を経てシアノエチル体 **69** に導いた。次いで **69** の Raney-nickel 還元、続くアシル化により **71** を得た。

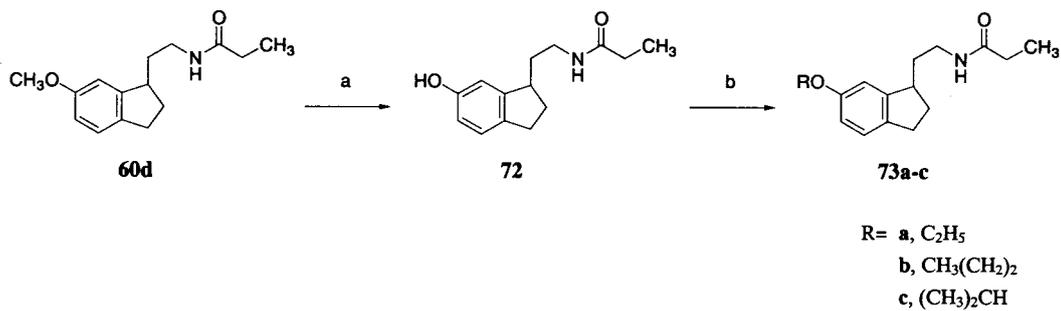
アルコキシ部分の変換は Scheme 17 に従って行った。初めに Scheme 15 で得られた **60d** のメチルエーテル部分を三臭化ホウ素により切断して、フェノール誘導体 **72** を得た。さらに **72** の水酸基をアルキルハライドおよび炭酸カリウムを用いてアルキル化し、目的とする **73a-c** を合成した。

Scheme 16^a



^a (a) TMSCN, ZnI₂; (b) CF₃COOH/toluene; (c) H₂/Raney-cobalt, NH₃/C₂H₅OH; (d) (CF₃CO)₂O, (C₂H₅)₃N; (e) H₂/Pd-C; (f) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂COOC₂H₅, NaH then H₂/Pd-C; (g) LiAlH₄; (h) PBr₃; (i) NaCN; (j) H₂/Raney-nickel, NH₃/C₂H₅OH.

Scheme 17^a



^a (a) BBr₃; (b) R-X, K₂CO₃.

第2節 インデノフランおよびその類縁体の合成⁷⁾

三環性ベンゾシクロアルケン誘導体として、初めにフラン環が縮合したインデノフラン誘導体の合成を行った。

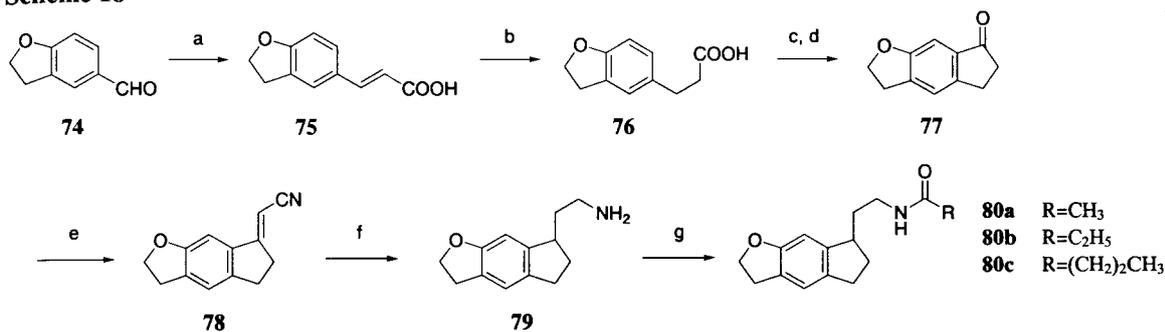
フラン環がインダン環にリニアに縮合したインデノ[5,6-*b*]フラン誘導体 **80a-c** は Scheme 18 に従って合成した。アルデヒド体 **74** を Knoevenagel 反応によりケイ皮酸誘導体 **75** に変換した後に **75** の二重結合を Pd-C を触媒に用いて水素添加して、プロピオン酸誘導体 **76** を得た。化合物 **76** を酸クロリドに変換した後 Friedel-Crafts 条件下で閉環し、インデノ[5,6-*b*]フラン誘導体 **77** に導いた。本反応の位置選択性は高く、ベンゾフラン環の 4 位で閉環したインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体はほとんど得られなかった。得られたケトン体 **77** を Horner-Emmons 反応によりシアノメチレン体 **78** に導き、さらに Raney-nickel 還元の後 Schotten-Baumann 条件下でアシル化して目的物 **80a-c** を得た。

次に、フラン環がアングュラーに縮合したインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体の合成を行った (Scheme 19)。インデノ[5,6-*b*]フラン誘導体 **77** の合成の際に示したように、ジヒドロベンゾフラン環は 4 位よりも 6 位の方が反応性が高い。ジヒドロベンゾフラン環の 4 位で閉環したインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体を効率よく得るために、より反応性の高い 6 位を保護することを計画した。その保護基としては導入および除去が容易な臭素原子を選択し、合成を進めた。

合成法を Scheme 19 に示す。先と同様にアルデヒド体 **74** を原料として、Horner-Emmons 反応、得られた **81** の二重結合の水素添加によりプロピオン酸エステル誘導体 **82** を得た。続いて、化合物 **82** を酢酸ナトリウムの存在下で臭素化することにより、ジヒドロベンゾフラン環の最も活性な 7 位が臭素化された **83** を合成した。さらにモノプロモ体 **83** を触媒量の鉄の存在下、酢酸中臭素で処理し、4 位よりも反応性の高い 6 位が優先的に臭素化されたジブプロモ体 **84** に導いた。化合物 **84** のエステル部分をアルカリ加水分解した後に酸クロリドとし、さらに Friedel-Crafts 条件下で閉環反応に付すと、目的とするアングュラーに縮環したインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 **86** が得られた。さらに、**86** の 2 つの臭素原子を Pd-C を触媒に用いた加水素分解で除去した後に、シアノメチルホスホン酸ジエチルを用いた Horner-Emmons 反応により **88** に導いた。最後に **88** のシアノメチレン部分を Raney-nickel 還元した後にアシル化し **90a-c** を得た。

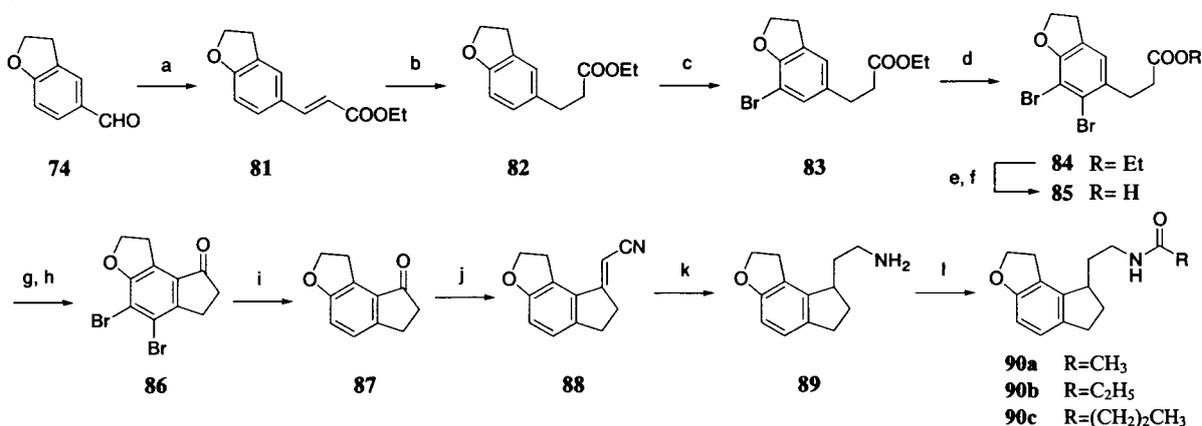
インデノ[5,4-*b*]フラン環の 2 位に 2 つのメチル基を有する **96** は、Scheme 20 に従って合成

Scheme 18^a



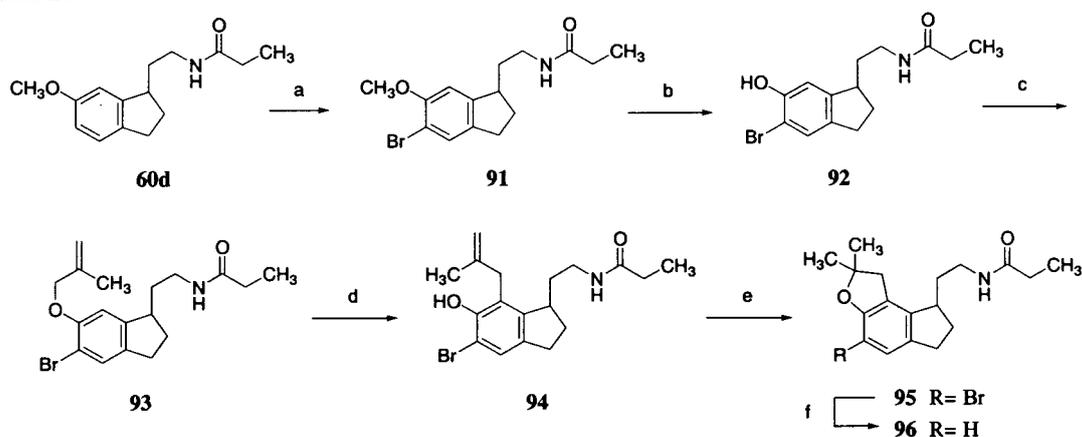
^a (a) malonic acid, piperidine/pyridine; (b) H₂/Pd-C; (c) SOCl₂; (d) AlCl₃; (e) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂CN, NaH; (f) H₂/Raney-nickel, NH₃/C₂H₅OH; (g) Ac₂O or RCOCl, NaOH.

Scheme 19^a



^a (a) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂COOC₂H₅, NaH; (b) H₂/Pd-C; (c) Br₂, NaOAc/AcOH; (d) Br₂, Fe/AcOH; (e) aq. KOH; (f) HCl; (g) SOCl₂; (h) AlCl₃; (i) H₂/Pd-C; (j) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂CN, NaH; (k) H₂/Raney-nickel, NH₃/C₂H₅OH; (l) Ac₂O or RCOCl, NaOH.

Scheme 20^a



^a (a) Br₂, NaOAc; (b) BBr₃; (c) 3-chloro-2-methyl-1-propene, NaH; (d) *N,N*-diethylaniline, 200 °C; (e) BF₃·O(C₂H₅)₂; (f) H₂/Pd-C.

した。初めに、Scheme 15 で得られたインダン誘導体 **60d** を臭素化し、反応性の高いインダン骨格の 5 位を保護した。プロモ体 **91** のメチルエーテル部分を三臭化ホウ素で開裂した後メタリル化し、**93** に導いた。得られたメタリルエーテル体 **93** を Claisen 転位反応に付し **94** とした。さらに **94** を三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体で閉環した後臭素原子を除去し、目的物 **96** を合成した。

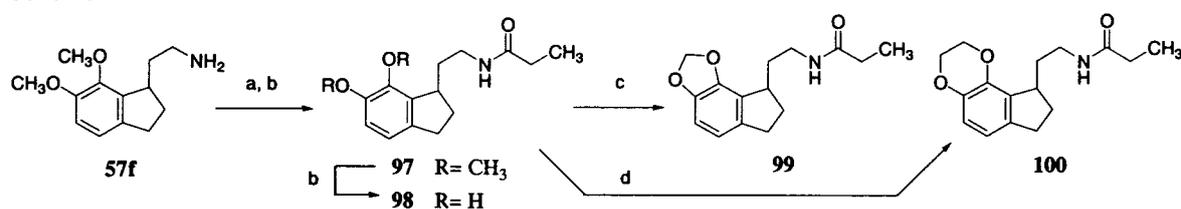
1,3-ジオキソール体 **99** および 1,4-ジオキサン体 **100** は、Scheme 15 で得られたジメトキシインダン誘導体 **57f** を原料に用いて合成した (Scheme 21)。化合物 **57f** をプロピオニル化した後に三臭化ホウ素で処理し、ジオール体 **98** を得た。この **98** をジヨードメタンにより閉環し、**99** に導いた。また **98** を 1,2-ジブromoエタンで閉環して、**100** を合成した。

オキサゾール環を有する化合物 **107** は、Scheme 22 に従って合成した。初めにインダノン誘導体 **55c** をニトロ化し、7-ニトロ体 **101** を得た。化合物 **101** を Horner-Emmons 反応によりシアノメチレン体 **102** に導いた後に Pd-C を触媒に用いてニトロ基のみを還元し、7-アミノ体 **103** を合成した。さらに **103** を Raney-nickel 還元した後に側鎖のアミノ基のみをプロピオニル化して、**105** に導いた。最後に三臭化ホウ素による脱メチル化、およびオルトギ酸メチルを用いた閉環反応を経てオキサゾール環を有する **107** を合成した。

ピラン環がアンギュラーに縮合した **110** は Scheme 23 に従って合成した。Scheme 20 で得られたフェノール誘導体 **92** をプロパルギル化し、**108** を得た。この **108** のプロモベンゼン溶液を封管中、200 °C で処理すると、Claisen 転位反応の後に閉環反応が一挙に進行して **109** が得られた。さらに Pd-C を触媒に用いて水素添加し、目的物 **110** に導いた。

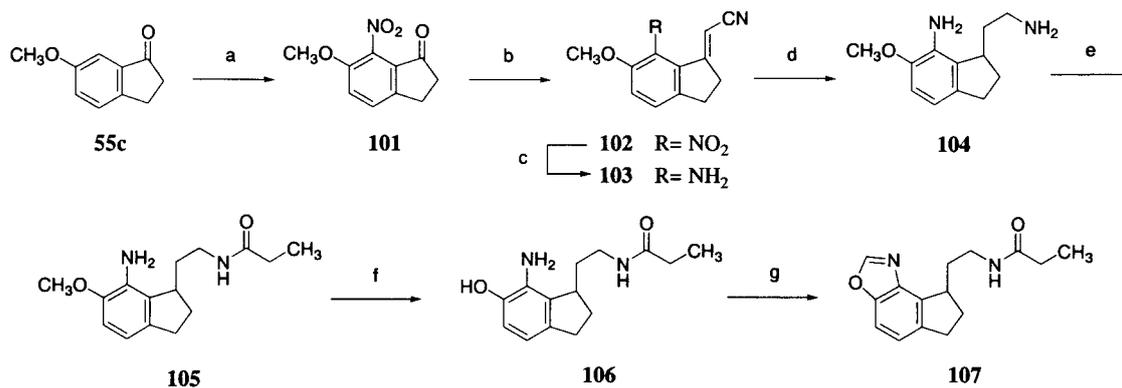
オキサジン環を有する **119** および **120** は Scheme 24 に従って合成した。初めに 6-ヒドロキシ-1-インダノン (**111**) をニトロ化し、7-ニトロ体 **112** に導いた。得られた **112** を酢酸エステル誘導体 **113** に導いた後に Pd-C を触媒に用いて **113** のニトロ基を還元し、さらに塩基性条件下でオキサジン環に閉環した。ケトン体 **115** から常法により得られた **117** のアミド部分を水素化リチウムアルミニウム還元した後にジアミン体 **118** の 1 級アミンのみをプロピオニル化し、**119** を得た。またアミノ体 **117** をプロピオニル化して、ジアミド体 **120** に導いた。

Scheme 21^a



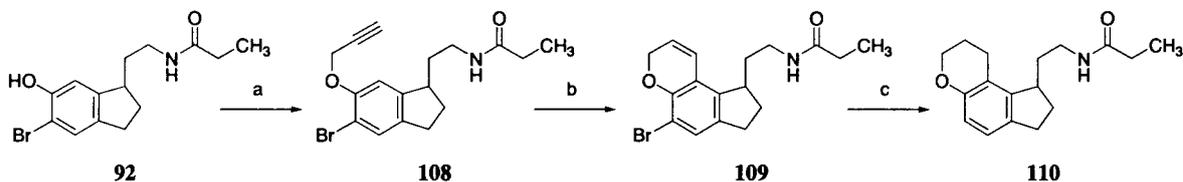
^a (a) C₂H₅COCl, (C₂H₅)₃N; (b) BBr₃; (c) CH₂I₂, NaH, HMPA; (d) Br(CH₂)₂Br, CuO, K₂CO₃.

Scheme 22^a



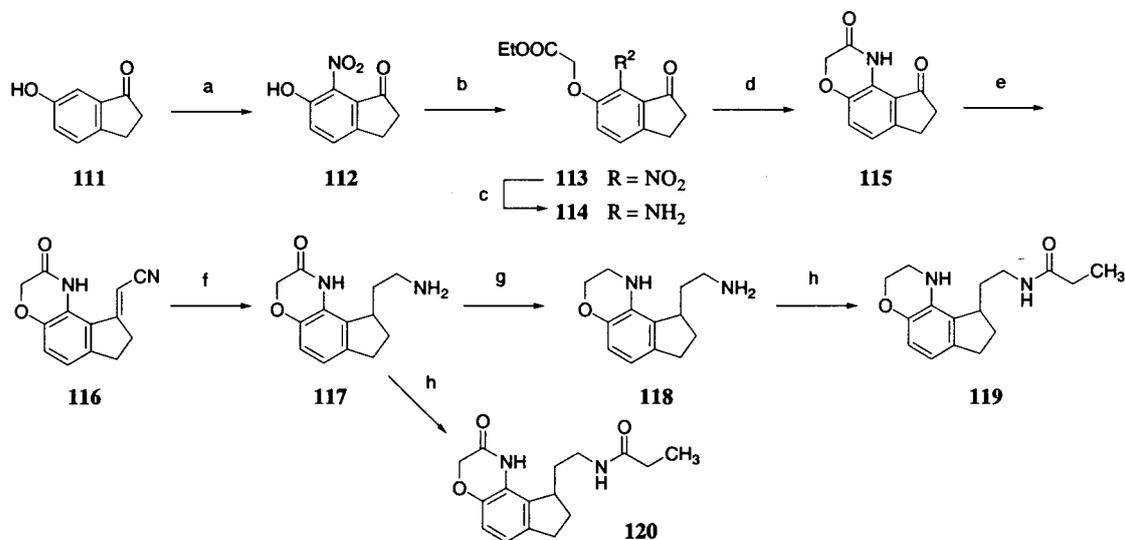
^a (a) KNO₃, H₂SO₄; (b) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂CN, NaH; (c) H₂/Pd-C; (d) H₂/Raney-nickel, NH₃/C₂H₅OH; (e) C₂H₅COOH, WSC, HOBT; (f) BBr₃; (g) CH(OCH₃)₃, HCl/CH₃OH.

Scheme 23^a



^a (a) propargyl bromide, NaH; (b) bromobenzene, 200 °C, in a sealed tube; (c) H₂/Pd-C.

Scheme 24^a



^a (a) KNO₃, c.H₂SO₄; (b) NaH, BrCH₂COOC₂H₅; (c) H₂/Pd-C; (d) *t*-C₄H₉OK; (e) (C₂H₅O)₂P(O)CH₂CN, NaH; (f) H₂/Raney-nickel, NH₃/C₂H₅OH; (g) LiAlH₄; (h) C₂H₅COOH, WSC, HOBT.

第3節 光学活性体の合成

リガンド分子の立体配置の違いが、受容体との親和性ならびに受容体サブタイプ間の選択性に大きな影響を及ぼしている例は枚挙に遑がない。第1章第7節で述べたように、本研究では MT_1 受容体に対して高い親和性および選択性を示す作動薬を得るために、ベンゾシクロアルケン誘導体の側鎖の方向性を変化させることを計画した。第1節および第2節では、ベンゾシクロアルケン環の1位に *exo* 型二重結合を有する化合物および *endo* 型二重結合を有する化合物の合成を行い、同時にその二重結合を還元することでラセミ体を得た。本節では、キラルなベンゾシクロアルケン誘導体の合成について述べる。

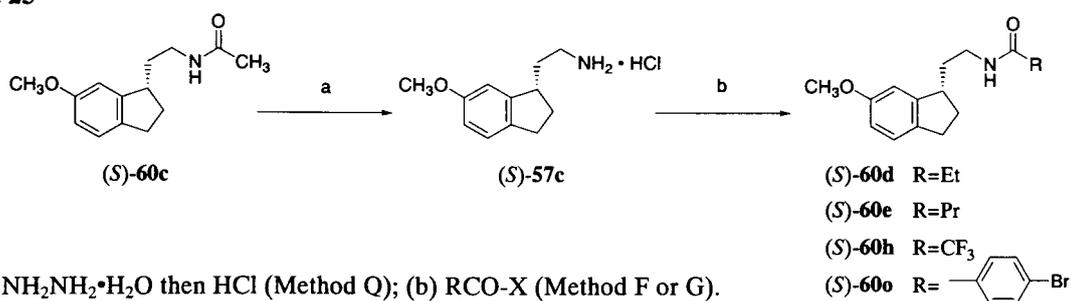
第1項 光学分割による合成

ラセミ体について、キラルカラムを用いた HPLC により光学分割を行った。

インダン誘導体 **60c** をキラルカラム (Ceramospher RU-1) を用いた HPLC により光学分割して、(*S*)-**60c** および (*R*)-**60c** を得た。得られた光学活性体それぞれについて、ヒドラジンを用いてアミド結合を切断してキラルアミン **57c** に導いた後にアシル化し、プロピオンアミド体 **60d**、ブチルアミド体 **60e** およびトリフルオロアセトアミド体 **60h** の光学活性体を合成した (Scheme 25 は *S* 体のみを示す)。なお、これらのキラルなインダン誘導体の絶対構造は、アミノエチル体 (*S*)-**57c** から導いた *p*-プロモベンズアミド体 (*S*)-**60o** の X 線結晶構造解析により決定した (Figure 12)。

また、インデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 **90b** もインダン誘導体 **60c** と同様に Ceramospher RU-1 を用いた HPLC により光学分割して、(*S*)-**90b** および (*R*)-**90b** を得た。キラルな **90b** の絶対構造は、次項で述べる不斉合成による情報から決定した。

Scheme 25^a



^a (a) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ then HCl (Method Q); (b) RCO-X (Method F or G).

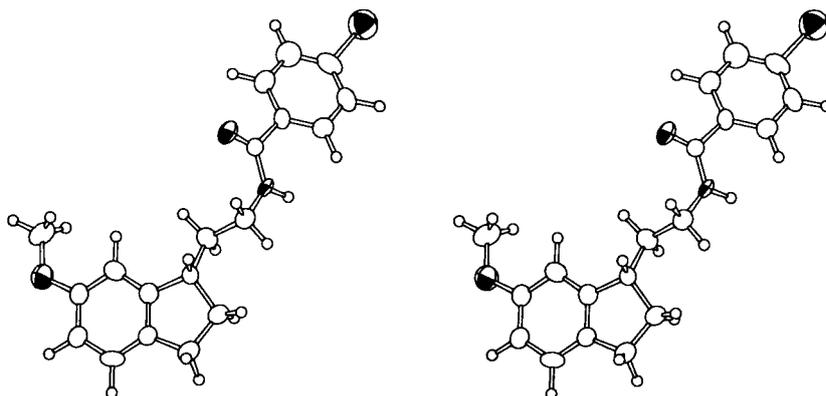


Figure 12. A stereoscopic molecular view of (S)-60o as determined by X-ray crystallographic analysis.

第2項 不斉合成による (S)-60d および (S)-90b の合成

先に示したような光学分割法では目的とする一方の光学活性体の収率が最高でも 50% に留まるのに対して、不斉合成法は理論上 100% の収率で光学活性体が得られるという魅力がある。大量スケールでの合成にも対応可能な方法を確立することを目的に不斉水素化反応による光学活性ベンゾシクロアルケン誘導体の合成を計画し、数多く知られている不斉水素化触媒の中から *l*-メントールの工業化で実績のある 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP)⁷⁸⁾ のルテニウム錯体を触媒に選択した。

不斉水素化反応においては、二重結合の近傍に触媒の配位可能な官能基（エステル基、カルボキシル基、アミノ基、アミド基など）が必要であるが、アミド基に関しては、アミド基が二重結合に直結した基質の例しか報告されていない。⁷⁹⁾ 不斉水素化反応の際に、メラトニン受容体作動薬としての重要なファーマコフォアであるアミド基を利用できれば効率的なことから、アミド側鎖の方向性を変化させる目的で合成したアミドオレフィン体を用いて不斉水素化反応の検討を行った。

基質であるアミドオレフィン体に対して 10 mol% のルテニウム—(S)-BINAP 錯体を用いて水素 9.1 MPa 下、50 °C で 6 時間反応させ、生成物を HPLC で分析した。その結果を Table 6 に示す。基質として *E* 型の *exo* オレフィン体 (*E*)-61a を用いた場合は生成した飽和体 60d の 1 位の立体は *S* 配置となり、光学活性体余剰率 95%、化学収率 98% と良好な結果が得られた。一方 *Z* 型の *exo* オレフィン体 (*Z*)-61a を基質に用いると、(*E*)-61a の場合とは異なり *R*

配置を有する (*R*)-**60d** が 80% ee で得られ、これらの *exo* オレフィン体 **61a** は光学活性インダン誘導体の有用な合成原料になることが明らかとなった。野依らは、 α -(アシルアミノ)アクリル酸エステルのロジウム-BINAP 錯体を触媒に用いた不斉水素化反応において、二重結合の立体配置により得られる還元体の絶対配置が異なることを報告している。⁷⁸⁾ 今回検討した *exo* オレフィン体 **61a** の不斉水素化反応も、野依らの結果と同様の立体特異性を示した。

インデン誘導体 **62** の不斉水素化反応は *exo* オレフィン体 **61a** と比較して光学収率が大きく低下し、*endo* オレフィン体は不斉水素化の基質としては適していないことが明らかとなった。

次に、良好な結果が得られた (*E*)-**61a** の不斉水素化反応を利用して、フラン環とインダン環がアンギュラーに縮合したキラルなインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 (*S*)-**90b** の合成を行った (Scheme 26)。化合物 (*E*)-**61a** をメタノール中 70 °C、水素 9.1 MPa 下、Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] を触媒に用いて水素添加すると、99% ee の (*S*)-**60d** が 83% の高い単離収率で得られた。続いて (*S*)-**60d** の活性な 5 位を臭素原子で保護した後、7 位への置換基導入として (*S*)-**91** あるいはその類縁体を用いて Friedel-Crafts 反応 (分子内、分子間)、Fries 転位反応、ニトロ化、ホルミル化 (Vilsmeier 法、Duff 法、ジクロロメチルメチルエーテル法) などを検討した。しかしながら、インダン環 7 位の反応性が低いためいずれも目的物は得られず、フェノール誘導体 (*S*)-**92** を *O*-アリル化した (*S*)-**121** の Claisen 転位反応のみが 7 位置換体を与えることが明らかとなった。

得られた (*S*)-**122** の二重結合をオゾン分解した後に (*S*)-**123** の臭素原子を加水素分解し、(*S*)-**124** に導いた。最後にジオール体 (*S*)-**124** のアルコール性水酸基のみをメタンスルホニル化した後に分子内閉環し、目的とするインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 (*S*)-**90b** を得た。本法で合成した (*S*)-**90b** はキラルカラムを用いた HPLC 分析で 99% ee 以上の高い光学純度を示し、(*S*)-**60d** から (*S*)-**90b** への変換工程でラセミ化はほとんど進行していないことが明らかとなった。また、*p*-プロモベンズアミド体 (*S*)-**60o** の X 線結晶構造解析により絶対配置が明らかになっている (*S*)-**60b** と関連付けることで、本法により得られたインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 **90b** も *S* 体であることが確認された。

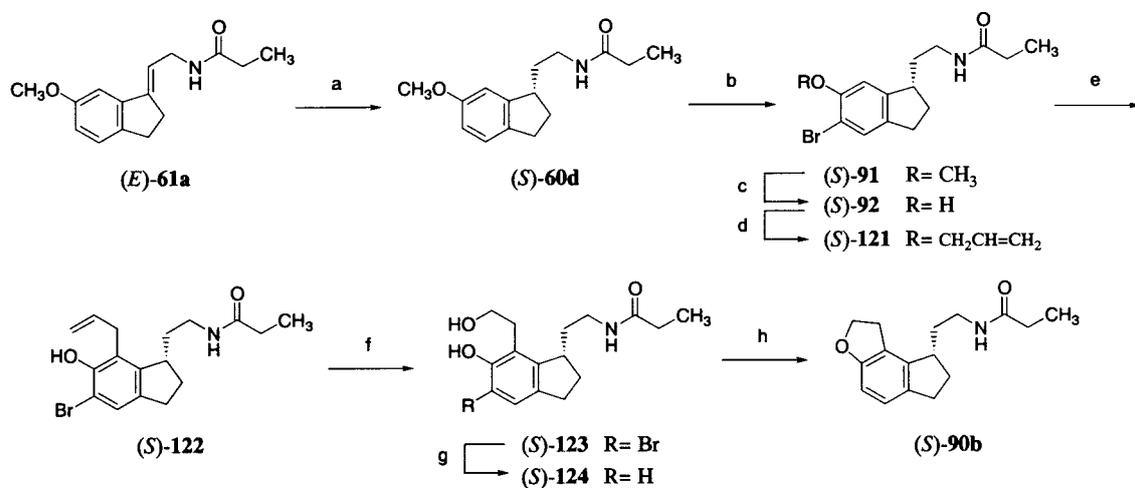
本章で合成した二環性ベンゾシクロアルケン誘導体 **60-62** を Table 7 (pp 61-62) に、また三環性インダン誘導体を Table 8 (p 65) に記す。

Table 6. Asymmetric Hydrogenation of Olefins (*E*-**61a**, (*Z*-**61a** and **62a** using (*S*)-BINAP as a Chiral Auxiliary

(E)-**61a**, (*Z*-**61a**, **62a** **60d**

Starting materials	Products	% ee	% yield
<p>(<i>E</i>)-61a</p>	(<i>S</i>)-60d	95	98
<p>(<i>Z</i>)-61a</p>	(<i>R</i>)-60d	80	95
<p>62a</p>	(<i>S</i>)-60d	10	16

Scheme 26^a



^a (a) H₂/Ru(OAc)₂[(*S*)-binap]; (b) Br₂, NaOAc; (c) BBr₃; (d) allyl bromide, NaH; (e) *N,N*-diethylaniline, 200 °C; (f) O₃ then NaBH₄; (g) H₂/Pd-C, (C₂H₅)₃N; (h) MsCl, pyridine then (C₂H₅)₃N/C₂H₅OAc.

第4節 結論

第4章では、メラトニン受容体作動薬を目的としてベンゾシクロアルケン誘導体の合成を行った。

メラトニン受容体と結合する際のファーマコフォアとして重要なアミド基の空間配置について検討するために、ベンゾシクロアルケン環1位側鎖の方向性を変化させた *exo* 型、*endo* 型オレフィン体、ならびに二重結合を還元した飽和体を合成した。*Exo* 型二重結合を有する化合物を合成するために α,β -不飽和ニトリル基の選択的 1,2-還元を検討した結果、Raney-cobalt が目的に適した有用性の高い水素化触媒であることを見いだした。その際二重結合の異性化は認められず、得られたアリルアミン体 **58** はシアノオレフィン体 **56** の立体配置を完全に保持していた。また、*endo* 二重結合を有する化合物は *exo* 型オレフィン体の酸を用いた異性化により合成した。

二重結合を還元した飽和体について、その光学活性体の不斉合成法を検討した。二重結合に直結していないアミド基が配位官能基として働く不斉水素化反応はほとんど知られていないが、不斉水素化触媒を工業化の実績がある $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(S)\text{-binap}]$ に固定して基質をスクリーニングした結果、Raney-cobalt 還元で得られる *exo* 型オレフィン体 **61a** が高い光学収率ならびに化学収率でキラルなインダン誘導体 **60d** に導かれることが明らかとなった。その際の立体選択性は **61a** の二重結合の立体配置に依存しており、*E* 型のオレフィン体 (*E*)-**61a** からは *S* 体である (*S*)-**60d** が、また (*Z*)-**61a** からは (*R*)-**60d** が得られた。今回確立したインダン誘導体の Raney-cobalt 還元および不斉水素化反応は kg スケールでも実施可能であり、工業化の観点からも有用な方法である。

続いて、もう1つの重要なファーマコフォアであるアルコキシ基の立体配座について検討するために、種々の三環性ベンゾシクロアルケン誘導体を合成した。ジヒドロベンゾフラン類縁体であるインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体については特に、不斉水素化反応で得られた (*S*)-**60d** からキラルな (*S*)-**90b** への変換を検討した。インダン骨格7位への置換基導入は7位の反応性が低く困難であったが、アリルエーテル体 (*S*)-**121** の Claisen 転位反応を利用することにより7位にアリル基が導入された (*S*)-**122** が得られることが明らかとなり、(*S*)-**90b** の不斉合成を達成することができた。

第5章 メラトニン受容体作動作用ならびに *in vivo* 薬理作用^{74), 77)}

第1節 薬効評価試験

本章では、第4章で合成したベンゾシクロアルケン誘導体の生物活性について述べる。第2節では二環性ベンゾシクロアルケン誘導体、第3節では三環性ベンゾシクロアルケン誘導体のメラトニン受容体に対する結合作用を調べた。メラトニン受容体のサブタイプのなかでヒト MT_1 受容体に対する結合作用は、Chinese hamster ovary (CHO) 細胞に発現させたヒトメラトニン受容体を用いて、2-[¹²⁵I]-iodomelatonin 結合に対する 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) から算出した K_i 値として示した。本評価系でのヒト MT_1 受容体に対するメラトニンの K_i 値は、0.0823 nM であった。睡眠誘発に関与していない MT_3 受容体に対する結合作用は、ハムスター全脳ホモジネートを用いて 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin の結合に対する IC_{50} 値から K_i 値を算出した。本評価系でのメラトニンの K_i 値は 27.6 nM であった。これらの評価結果を Table 7 および Table 8 に示す。

選出した化合物についてフォルスコリン誘発 cAMP 産生亢進に対する抑制作用を指標に、そのメラトニン受容体作動活性について検討した (第3節第3項)。また第3節第4項では選出した化合物と MT_1 受容体モデルとの docking study を行った。

In vivo 試験として、自由行動下のネコに対する睡眠誘発作用を調べた結果を第4節で述べる。また、既存の睡眠薬およびメラトニンとの差別化を図るために、ジアゼパム誘発運動機能障害に対する作用を調べた結果について第5節で述べる。

第2節 二環性化合物のメラトニン受容体作動作用

第1項 アミド基の空間配置に関する検討

メラトニンの側鎖アミド基は、メラトニンが受容体と結合する際の重要なファーマコフォアと位置付けられている。ベンゾシクロアルケン誘導体においてもアミド基が水素結合受容体および供与体として機能すると考えられることから、アミド基の空間配置を変化させるためにシクロアルケン環1位の立体配置の異なる化合物について検討した。

ベンゾシクロアルケン環の1位に *exo* 型の二重結合を有する化合物について比較してみると、*Z* 体よりも *E* 体の方が高い MT_1 親和性を示した (*E*-**61a** と *Z*-**61a** との比較)。これは、*Z*-**61a** のアミド基の空間配置が MT_1 受容体と水素結合しにくい位置に大きくずれたことが原因と考えられる。メラトニンと同様に *endo* 型の二重結合を有する **62a** は *exo* 体 (*E*-**61a**) よりも高い MT_1 親和性を示し、特に2位にフェニル基を有する **62c** には合成した化合物の中で最も強い結合活性が認められた。2位のフェニル基をベンジル基に変換した **62d** では MT_1 親和性が大きく減弱したが、メラトニンのインドール骨格に関しても同様の構造-活性相関が報告されている。^{17b)} 強力な MT_1 親和性を有するこれらの *endo* 体は MT_3 受容体に対してもメラトニンと同等の親和性を示し、 MT_1 受容体に対する選択性の向上は認められなかった。

次に、シクロアルケン環の二重結合を還元した飽和体について検討した。2位が無置換の *endo* 体 **62a**、**62c** に対応する飽和体 **60d**、**60h** は *endo* 体と同等の MT_1 親和性を示したが、2-フェニルインデン誘導体 **62c** を還元した **60m** の MT_1 親和性は大きく減弱した。化合物 **62c** の還元でフェニル基の立体配座が変化し、**60m** の受容体への接近が著しく阻害された結果と考えられる。

飽和体の MT_1 親和性を光学異性体間で比較してみると、*S* 体が *R* 体の100倍以上高い活性を有することが明らかとなった (**60c-e**、**60h** の両光学活性体間の比較)。一方、 MT_3 受容体に対して *S* 体は *R* 体よりも低い親和性を示した。以上の結果から、ベンゾシクロアルケン環の1位に *S* 配置の不斉炭素を導入することにより、 MT_1 親和性および選択性が大きく向上することが明らかとなった。

第2項 メトキシ基の立体配座に関する検討

メラトニンのメトキシ基は、アミド基とともに重要なファーマコフォアの1つと位置付けられている。本項では二環性ベンゾシクロアルケン誘導体のメトキシ基のオルト位に置換基を導入し、メトキシ基の立体配座について検討を加えた。

インダン骨格の7位にメチル基を有する化合物 **60i** は、5位にメチル基を有する **60j** と比較して MT₁ 親和性が大きく減弱した。バクテリオロドプシンの結晶構造から構築したメラトニン受容体モデルとメラトニンとの docking study の結果から、メラトニン受容体の TM5 に存在する His195 とメラトニンのメトキシ酸素原子が水素結合をしていることが報告されているが¹⁷⁾、インダン誘導体の場合にも、高い親和性を示すためには6位酸素原子が His195 上のプロトンと水素結合することが必要である。メトキシ基のオルト位にメチル基を導入すると、ベンゼン核メチル基とメトキシ酸素原子上のメチル基との立体反発が生じ、メトキシ基の立体配座が制御される。7位にメチル基を導入した **60i** の場合は酸素原子の孤立電子対が His195 との相互作用に不利な方向を示した結果、MT₁ 親和性が低下したと考えられる (Figure 12B)。以上の結果から、アルコキシ基の立体配座を **60j** と同様の活性型に制御することが、強力な MT₁ 親和性を発現するため重要であることが示唆された (Figure 12A)。

5位にメトキシ基を有する **60i** に比べて、7位にメトキシ基を導入した **60k** の MT₁ 親和性が大きく減弱したことも同様の理由によると考えられる。

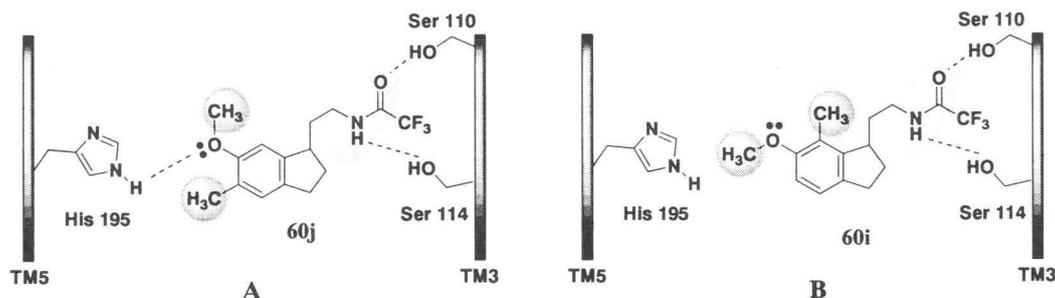


Figure 12. Schematic models of interaction between indan derivatives and the histidine residue of the MT₁ receptor. Compound **60j** (A) exhibited higher affinity than **60i** (B).

第3項 その他の構造—活性相関

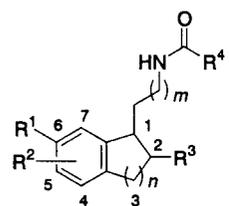
シクロアルケン環を7員環、6員環、5員環と変換した化合物を比較してみると、5員環であるインダン誘導体 **60h** が6員環であるテトラリン誘導体 **60b** よりも強い活性を示した。また7員環であるベンゾシクロヘプテン誘導体 **60a** の MT₁ 親和性は大きく低下したことから、シクロアルケン環は5員環が適当であることが明らかとなった。

側鎖を変換した化合物では、アミド基の炭素鎖を伸長すると活性は強くなりプロピオンアミド体 **60d**、ブチルアミド体 **60e** が高い MT₁ 親和性を示したが、さらに炭素鎖を伸長したバレリルアミド体 **60f** および分岐した炭素鎖を有するイソブチルアミド体 **60g** の活性は減弱した。ハロゲン原子を導入したトリフルオロアセトアミド体 **60h** は、アセトアミド体 **60c** と比較して高い MT₁ 親和性を示した。*Xenopus laevis* dermal melanophore からクローニングされたメラトニン受容体から構築したモデルとメラトニンとの docking study では、アミド部分のアルキル基は Val170 残基および Ile194 残基による疎水性ポケットの近傍に位置していることが示されている。^{17c)} また、このポケットの大きさはアセトアミド基では若干の余裕が残されていることが示唆されており、アセトアミド基のプロピオンアミド基およびブチルアミド基への変換が、受容体の脂溶性残基との親和性の向上に寄与したことが予想される。これと同様に、さらに長い炭素鎖を有する **60f**、炭素鎖が分岐した **60g** は、側鎖が疎水性ポケットに収まることができなかつたため活性が減弱したと考えられる。詳細は第5章第3節第4項で述べるが、これらの知見は GPCR であるウシロドプシンの結晶構造を基に構築した MT₁ 受容体モデルとの docking study でも確認された。

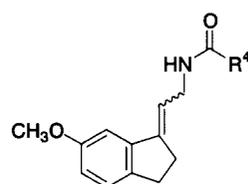
次に、インダン骨格とアミド基間のスペーサーであるメチレン鎖の長さを変化させた。炭素鎖が3であるプロピレン誘導体 **71** には炭素鎖が2であるエチレン誘導体 **60h** の 1/20 の MT₁ 親和性しか認められず、炭素鎖が1である **65** の活性は大きく減弱した。従って、メチレン鎖の長さは2が最も好ましいと判断された。

最後に、ベンゼン環上のアルコキシ基の変換を行った。メトキシ基をエトキシ基に変換すると MT₁ 親和性は若干低下し (**60d** と **73a** との比較)、アルキル基の伸長 (**73b**) および分岐 (**73c**) はさらに親和性を低下させた。また6位にアルコキシ基を持たない **60n** およびメトキシ基の代わりに水酸基を有する **72** の親和性は大きく低下したが、この実験結果は、His195 残基と水素結合するために必要な水素受容体を持たないことが理由と考えられる。

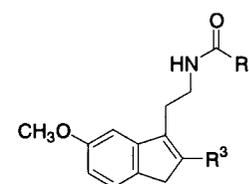
Table 7. Method of Preparation, Intermediates and binding affinities of Benzocycloalkene Derivatives



**60a-o, 65, 71, 72,
73a-c**



(E)-61a, (Z)-61a



62a-d

Compd ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	m	Method of preparation ^b	Intermediates ^c	Receptor binding ^d	
									MT ₁ ^e , Ki (nM)	MT ₂ ^f , Ki (nM)
melatonin									0.0823 ± 0.0021	27.6 ± 0.3
60a	CH ₃ O	H	H	CF ₃	3	1	A, D, F, H	55a, 56a, (E)-58a, (E)-61c	1.65 ± 0.49	>10000
60b	CH ₃ O	H	H	CF ₃	2	1	A, D, F, H	55b, 56b, 58b, (E)-61b	0.0469 ± 0.0125	608 ± 372
60c	CH ₃ O	H	H	CH ₃	1	1	A, C, G	55c, (E)-56c, 57c	0.131 ± 0.038	316 ± 166
(S)-60c							P	60c	0.0733 ± 0.0201	4180 ± 118
(R)-60c							P	60c	10.6 ± 0.5	372 ± 35
60d	CH ₃ O	H	H	C ₂ H ₅	1	1	A, C, G	55c, (E)-56c, 57c	0.0728 ± 0.0186	686 ± 202
(S)-60d							Q, G; or R	(S)-60c, (S)-57c; or (E)-61a	0.0410 ± 0.0102	3570 ± 760
(R)-60d							Q, G	(R)-60c, (R)-57c	30.1 ± 3.2	561 ± 161
60e	CH ₃ O	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	1	1	A, C, G	55c, (E)-56c, 57c	0.0553 ± 0.0054	946 ± 301
(S)-60e							Q, G	(S)-60c, (S)-57c	0.0321 ± 0.0064	2230 ± 248
(R)-60e							Q, G	(R)-60c, (R)-57c	43.7 ± 10.3	785 ± 207
60f	CH ₃ O	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	1	1	A, C, F	55c, (E)-56c, 57c	1.32 ± 0.32	837 ± 489
60g	CH ₃ O	H	H	CH(CH ₃) ₂	1	1	A, C, G	55c, (E)-56c, 57c	0.250 ± 0.041	2270 ± 813
60h	CH ₃ O	H	H	CF ₃	1	1	A, C, F	55c, (E)-56c, 57c	0.0225 ± 0.0059	497 ± 205
(S)-60h							Q, F	(S)-60c, (S)-57c	0.0123 ± 0.0033	1550 ± 387
(R)-60h							Q, F	(R)-60c, (R)-57c	6.43 ± 0.34	374 ± 83

Table 7 (Continued)

60i	CH ₃ O	7-CH ₃	H	CF ₃	1	1	A, D, F, H	55d, (E)-56d, (E)-58d, (E)-61d	28.5 ± 1.9	2600 ± 687
60j	CH ₃ O	5-CH ₃	H	CF ₃	1	1	A, D, F, H	55e, (E)-56e, (E)-58e, (E)-61e	0.0984 ± 0.0096	4580 ± 1480
60k	CH ₃ O	7-CH ₃ O	H	CH ₃	1	1	A, D, H, G	55f, (E)-56f, (E)-58f, 57f	46.7 ± 9.3	3150 ± 1050
60l	CH ₃ O	5-CH ₃ O	H	CH ₃	1	1	A, C, F	55g, 56g, 57g	4.09 ± 0.79	782 ± 237
60m	CH ₃ O	H	C ₆ H ₅	CF ₃	1	1	H	62c	1.60 ± 0.18	1770 ± 442
60n	H	H	H	CF ₃	1	1	A, D, F, H	55h, 56h, (E)-58h, (E)-61h	12.3 ± 3.4	>10000
(S)-60o	CH ₃ O	H	H	C ₆ H ₄ -4-Br	1	1	Q, G	(S)-60c, (S)-57c	NT	NT
(E)-61a	-	-	-	C ₂ H ₅	-	-	A, D, F	55c, (E)-56c, (E)-58c	0.208 ± 0.021	1190 ± 439
(Z)-61a	-	-	-	C ₂ H ₅	-	-	A, D, F	55c, (Z)-56c, (Z)-58c	0.927 ± 0.336	467 ± 128
62a	-	-	H	C ₂ H ₅	-	-	A, D, E, F	55c, (E)-56c, (E)-58c, 59c	0.0231 ± 0.0041	48.6 ± 8.7
62b	-	-	H	CF ₃	-	-	A, D, E, F	55c, (E)-56c, (E)-58c, 59c	0.0408 ± 0.0098	9.09 ± 2.90
62c	-	-	C ₆ H ₅	CF ₃	-	-	B, D, F	55i, (E)-56i, 59i	0.00602 ± 0.00052	48.0 ± 17.7
62d	-	-	CH ₂ C ₆ H ₅	CF ₃	-	-	B, D, E, F	55j, 56j, 58j, 59j	6.84 ± 1.80	2450 ± 948
65	CH ₃ O	H	H	CF ₃	1	0	I, D, F, H	55c, 63, 64	28.6 ± 8.0	428 ± 125
71	CH ₃ O	H	H	CF ₃	1	2	J, K, L, M, C, F	55c, 66, 67, 68, 69, 70	0.526 ± 0.136	353 ± 147
72	HO	H	H	C ₂ H ₅	1	1	N	60d	23.8 ± 3.4	1810 ± 54
73a	C ₂ H ₅ O	H	H	C ₂ H ₅	1	1	O	72	0.100 ± 0.029	760 ± 238
73b	CH ₃ (CH ₂) ₂ O	H	H	C ₂ H ₅	1	1	O	72	0.425 ± 0.066	812 ± 121
73c	(CH ₃) ₂ CHO	H	H	C ₂ H ₅	1	1	O	72	1.45 ± 0.23	5490 ± 1390

^a All the target compounds listed in Table 7 were analyzed correctly ($\pm 0.4\%$) for C, H, and N. ^b A combination of methods. ^c The chemical names of intermediates are given in the Experimental Section. ^d The K_i values were calculated from IC_{50} values. IC_{50} values were obtained from the molar concentration of test compound required to inhibit by 50% the 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin-specific binding and were calculated by log-probit analysis. ^e Human melatonin receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells. ^f Syrian hamster brain and peripheral organs.

第3節 三環性化合物のメラトニン受容体作動作用

二環性ベンゾシクロアルケン誘導体に関して前節では、側鎖アミド基の空間配置を変化させるために、シクロアルケン環 1 位に *exo* 型二重結合 (*E* 体、*Z* 体)、*endo* 型二重結合、および不斉中心 (*S* 体、*R* 体) の導入を検討した。その中で、1 位が *S* 配置である化合物が高い MT_1 親和性を示し、同時に睡眠には関与していない MT_3 受容体に対してほとんど親和性を示さなかったことから、*S* 配置の導入は高い MT_1 選択性に繋がることが明らかとなった。

また前節では、メトキシ基のオルト位へ置換基を導入することにより、受容体との相互作用に有利なアルコキシ基の立体配座について検討した。その結果、メトキシ上のメチル基の立体配座がインダン環 7 位の方向を示す場合、すなわち酸素原子の孤立電子対が 5 位の方向を示した場合に高い MT_1 親和性が認められた。本節では、この実験結果を基にアルコキシ基の立体配座を縮合環を形成することで固定した三環性ベンゾシクロアルケン誘導体について検討を行った。

MT_1 受容体および MT_3 受容体に対する結合作用を Table 8 に示す。

第1項 インデノフラン誘導体の検討

メトキシインダン誘導体 **60d** のメトキシ基を縮合フラン環に変換することで、メトキシ基の立体配座を固定した。その結果、フラン環をアンギュラーに縮合させたインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 **90a-c** は、リニアに縮合させたインデノ[5,6-*b*]フラン誘導体 **80a-c** よりも 1000 倍以上高い MT_1 親和性を示した。アルキル基の立体配座をインダン環の 7 位の方向に固定したインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 **90a-c** が強い活性を示し (Figure 13A)、インダン環の 5 位の方向に固定した **80a-c** の MT_1 親和性は大きく減弱したことは (Figure 13B)、前節で検討したアルコキシ基の好ましい立体配座の推定を裏付ける結果である。

インデノ[5,4-*b*]フラン誘導体の側鎖アルキル鎖長の比較では、プロピオンアミド体 **90b** がアセトアミド体 **90a**、ブチルアミド体 **90c** よりも高い MT_1 親和性を示した。化合物 **90b** の光学活性体間で比較すると、*S* 配置を有する (*S*)-**90b** が *R* 配置を有する (*R*)-**90b** よりも 500 倍高い MT_1 親和性を示した。 MT_3 受容体に対しては (*R*)-**90b** の方が高い親和性を示し、これらの結果は二環性ベンゾシクロアルケン誘導体の検討結果と良く一致していた。また、フラン環の 2 位にメチル基を導入した **96** の MT_1 親和性は、無置換体 **90b** と比較して 1/20 に低下した。

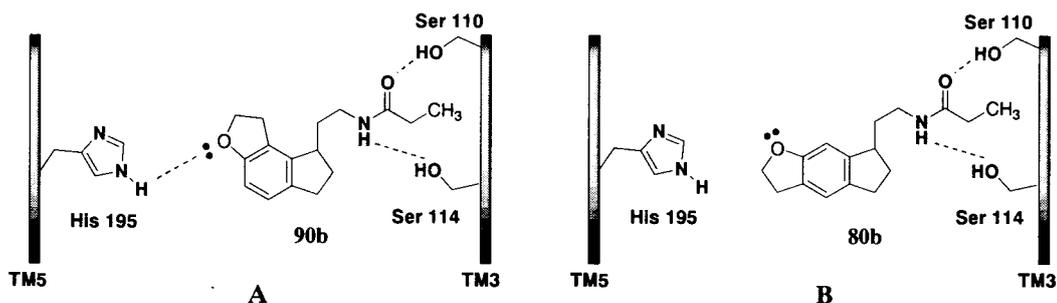


Figure 13. Schematic models of interaction between tricyclic indan derivatives and the histidine residue of the MT₁ receptor. Compound **90b** (A) exhibited higher affinity than **80b** (B).

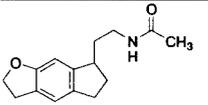
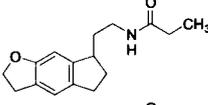
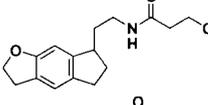
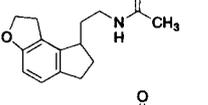
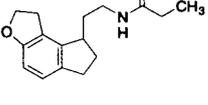
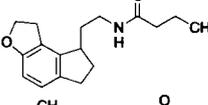
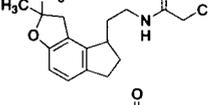
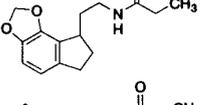
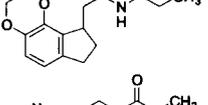
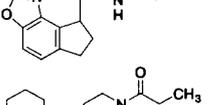
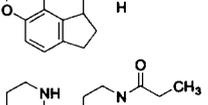
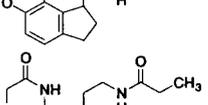
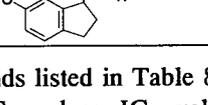
第2項 フラン環の変換

フラン環をアングラーに縮合させたインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体の中でプロピオンアミド体 **90b** に高い活性が認められたことから、次にプロピオンアミド体 **90b** を基にフラン環を他の複素環（ジオキソール環、ジオキサン環、オキサゾール環、ピラン環、オキサジン環）に変換した化合物について検討した。

フラン環を 1,3-ジオキソール環に変換した **99** はフラン誘導体 **90b** と比較して若干の親和性の低下に留まったが、オキサゾール誘導体 **107** の MT₁ 親和性は大きく低下した。MT₁ 受容体の His195 と相互作用する酸素原子の電子密度が変化したことが活性低下の原因と考えられたことから、フラン環 (**90b**)、1,3-ジオキソール環 (**99**) およびオキサゾール環 (**107**) の酸素原子上の電荷を NMDO-PM₃法を用いて計算した (MOPAC ver 6.00)。フラン環 (**90b**) および 1,3-ジオキソール環 (**99**) の酸素原子上の電子密度はそれぞれ -0.19 および -0.20 と求まり、ほぼ同等の活性を示した結合実験の結果と一致していた。一方オキサゾール環 (**107**) の酸素原子上の電子密度は -0.11 と求まり、**107** は酸素原子の電子密度の低下のために His195 と相互作用し難くなったと考えられた。

1,4-ジオキサン環 (**100**)、ピラン環 (**110**)、オキサジン環 (**119**, **120**) などの 6 員複素環を縮合させた化合物の MT₁ 親和性は **90b** と比較して大きく減弱した。これはアルコキシ基を 6 員環に固定することで、酸素原子の孤立電子対の配座が His195 と相互作用し難くなったことが原因と推定される。以上の結果から、MT₁ 受容体に対して高い親和性および選択性を有する (*S*)-**90b** を精査化合物として選出した。

Table 8. Binding Affinities of Tricyclic Indan Analogues

Compd ^a	Receptor binding ^b		
	MT ₁ ^c , K _i (nM)	MT ₃ ^d , K _i (nM)	
80a		483 ± 131	237 ± 69
80b		255 ± 45	255 ± 101
80c		240 ± 35	492 ± 199
90a		0.126 ± 0.035	5960 ± 1330
90b		0.0174 ± 0.0041	1250 ± 191
(S)-90b		0.0138 ± 0.0006	2600 ± 190
(R)-90b		7.31 ± 2.86	2270 ± 656
90c		0.0214 ± 0.0050	1070 ± 271
96		0.422 ± 0.070	4790 ± 1860
99		0.0241 ± 0.0059	5830 ± 1740
100		0.423 ± 0.088	5390 ± 165
107		3.29 ± 0.63	52.8 ± 18.0
110		0.242 ± 0.035	6220 ± 1920
119		15.3 ± 5.10	> 10000
120		326 ± 35	2560 ± 854

^a All the target compounds listed in Table 8 were analyzed correctly ($\pm 0.4\%$) for C, H, and N. ^b The K_i values were calculated from IC₅₀ values. IC₅₀ values were obtained from the molar concentration of test compound required to inhibit by 50% the 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin-specific binding and were calculated by log-probit analysis. ^c Human melatonin receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells. ^d Syrian hamster brain and peripheral organs.

第3項 化合物 (S)-90b のメラトニン受容体作動活性

選出した (S)-90b が MT₁ 受容体に対する作動薬か拮抗薬かを検討する目的で、フォルスコリン刺激による cAMP 濃度上昇に対する抑制作用を検討した (Table 9)。その結果、(S)-90b は 1 μM のフォルスコリン刺激による cAMP 濃度の上昇をメラトニンと同様に濃度依存的に抑制したことから、(S)-90b は MT₁ 受容体作動薬であることが明らかとなった。また、(S)-90b の cAMP 産生亢進に対する抑制作用はメラトニンよりも強力であった。

Table 9. Effects of (S)-90b on cAMP Production in CHO Cells Expressing the MT₁ Receptor

Compd	cAMP production	affinity	cAMP/affinity
	IC ₅₀ , pM	K _i , pM	
(S)-90b	20.8	13.8	1.51
Melatonin	79.8	82.3	0.97

IC₅₀ values for cAMP production were calculated from the mean data of 2 experiments each done in triplicate. K_i values for binding are the mean of 3 experiments.

第4項 受容体モデルとの結合様式

GPCR の一種であるウシロドプシンの結晶構造が 2000 年に報告された。⁸⁰⁾ それまで汎用されていたバクテリオロドプシンの結晶構造は、バクテリオロドプシンが GPCR ではないことから GPCR の鋳型としては信頼性に欠ける点がある。MT₁ 受容体においてもバクテリオロドプシンの構造を基に受容体モデルが報告されていたが、最近になって MT₁ 受容体のキメラ実験から細胞外領域ループ (ECL) がリガンド結合に寄与するという従来のモデリングでは説明できない知見が報告されている。⁸¹⁾ このような背景から、今回、ウシロドプシン結晶構造を鋳型にして構築した MT₁ 受容体モデルとメラトニンおよび (S)-90b との結合様式を検討した。

メラトニンと MT₁ 受容体のリガンド結合部位との結合様式を Figure 14 に示す。従来の受容体モデルではメラトニンのアミド部分のカルボニル基は TM3 の Ser110 と相互作用していたが、今回構築したモデルでは、キメラ実験から示唆される ECL2 の Tyr175 との相互作用が観察された。またアミド部分の窒素原子は、ECL2 の Ser182 と水素結合を形成しており、アミド部分のメチル基は TM6 の Val261 と相互作用しているモデルが得られた。一方、メトキシ基の酸素原子はこれまで報告されていたモデルと同様、TM5 の His195 と水素結合を形成していた。インドール環の窒素原子は受容体残基との相互作用に関与していないことが示され、骨格に窒素原子を持たないベンゾシクロアルケン誘導体にも高い MT₁ 親和性が認められた実験結果と良く一致している。

化合物 (S)-90b との docking study の結果も、ECL2 の Tyr175、Ser182、TM6 の Val261、TM5 の His195 の関与について、メラトニンの場合と同様の結合様式が得られた (Figure 15)。一方、メラトニンのアセチル基では相互作用が認められなかった ECL2 の Pro265 が (S)-90b のプロピオニル基とは相互作用を示し、ベンゾシクロアルケン誘導体においてアセチル体よりもプロピオニル体の方が高い親和性を示す実験データを説明できるモデルとなっていた。また、フラン環の環状アルキル基が Val192 と相互作用していた。なおデータは示していないが、フラン環がリニアに縮合した 80b のフラン環酸素原子上の孤立電子対は His195 との相互作用に不利な方向を示しており、80b の MT₁ 親和性が大きく減弱した結果と一致していた。

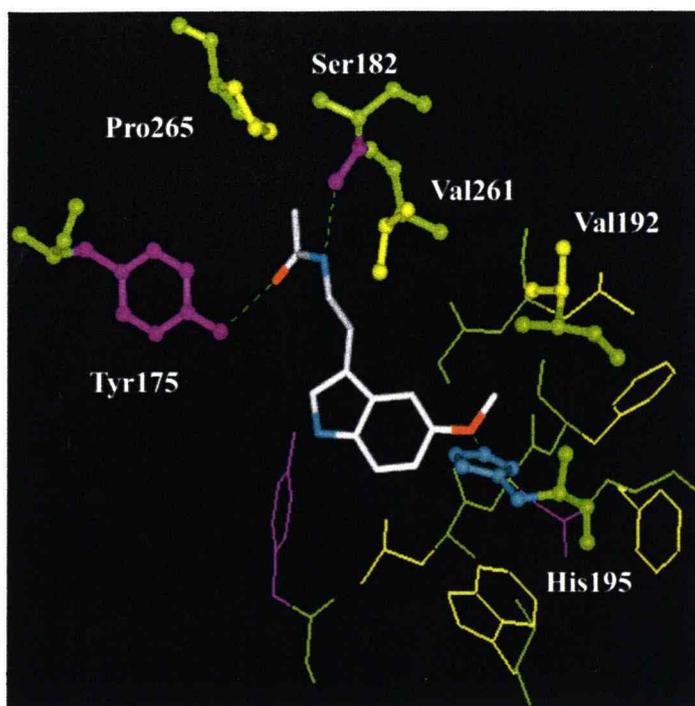


Figure 14. A schematic model for the binding of melatonin with the MT₁ receptor, constructed by comparative modeling techniques from the crystal structure of bovine rhodopsin. Comparative modeling was carried out on a Silicon Graphics O2(C) workstation with the Insight II/Discover program package. The binding mode was analyzed by the program DOCK using standard parameters.

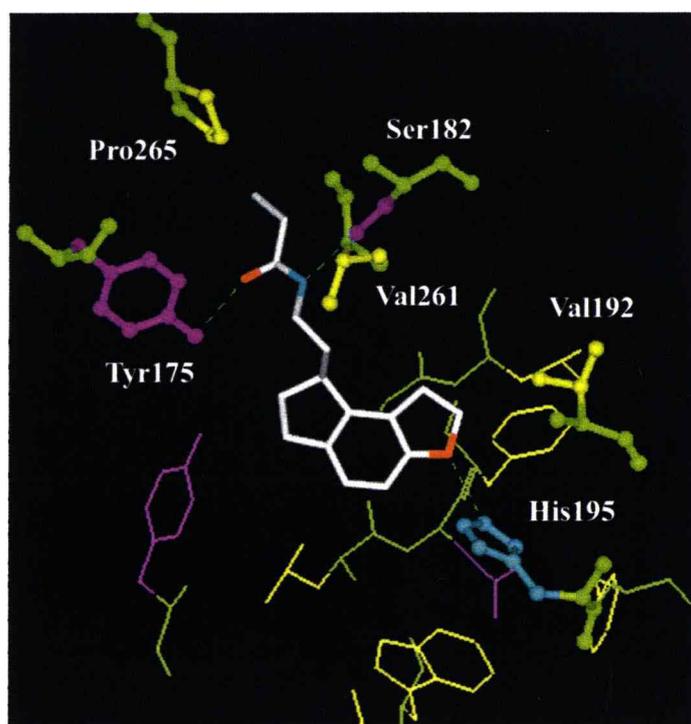


Figure 15. A schematic model for the binding of (*S*)-90b with the MT₁ receptor, constructed by the same techniques as Figure 14.

第4節 睡眠誘発作用

前節で示したように、インデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 (S)-90b に MT₁ 受容体に対する高い親和性および選択性が認められた。ここでは、メラトニン受容体作動薬が睡眠に及ぼす影響を検討した。

自由行動下のネコに (S)-90b あるいはメラトニンを投与した後、脳波、筋電図、眼電図を8時間に渡って記録し、同時に行動観察を行った。対照群には 0.5% メチルセルロース溶液を投与した。実際の脳波記録、周波数解析、筋電位、行動観察を基に各1分ごとの動物の睡眠-覚醒状態を覚醒 (Wakefulness)、徐波睡眠 (slow-wave sleep; SWS) およびレム睡眠 (rapid eye movement; REM) に分類した。1群7匹のネコを用い、クロスオーバー法により各個体で溶媒投与時と化合物投与時の各ステージの変化を比較した。

メラトニンの 1 mg/kg 投与は有意な覚醒時間の短縮、徐波睡眠の延長および REM 睡眠の増加を示したが (Figure 16)、0.3 mg/kg, po の用量ではいずれにおいても対照群との間に有意差は認められなかった (データは示していない)。また、覚醒時間の短縮を指標として作用持続について検討するために、有意差が認められた 1 mg/kg 投与群について各時点での群間の差を検定したところ、メラトニンは投与2時間後の時点でのみ有意な短縮を示した。

化合物 (S)-90b は 0.1 mg/kg, po の用量から有意な覚醒時間の短縮、徐波睡眠の延長および REM 睡眠の増加作用を示した (Figure 17 に 0.1 mg/kg, po のデータを示す)。また、(S)-90b の 1 mg/kg 投与群は6時間後まで有意な覚醒時間の短縮を示した。

以上の結果から、(S)-90b は用量依存的に自由行動下のネコに対する睡眠誘発作用を示し、その作用強度および持続時間はメラトニンを凌駕していることが明らかとなった。

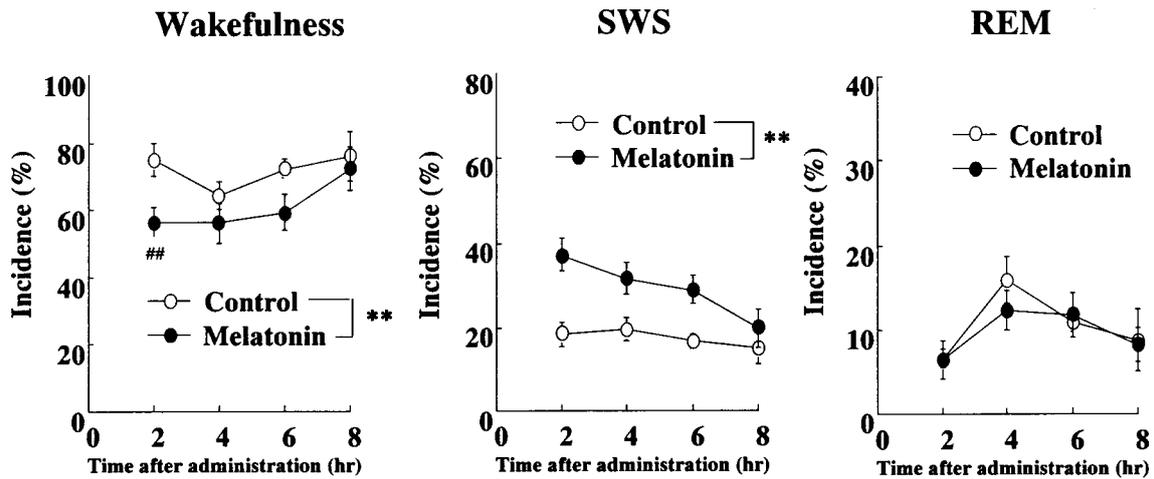


Figure 16. Effects of melatonin on sleep and wakefulness in freely moving cats. The experiment was based on the cross-over design. Eight cats were treated with melatonin (1 mg/kg, po) or vehicle. Each value shows the mean percentage at each stage during each block of 2 hrs. $**p < 0.01$, main group effect by ANOVA; $##p < 0.01$, as compared with the vehicle control (paired *t*-test with Holm's correction).

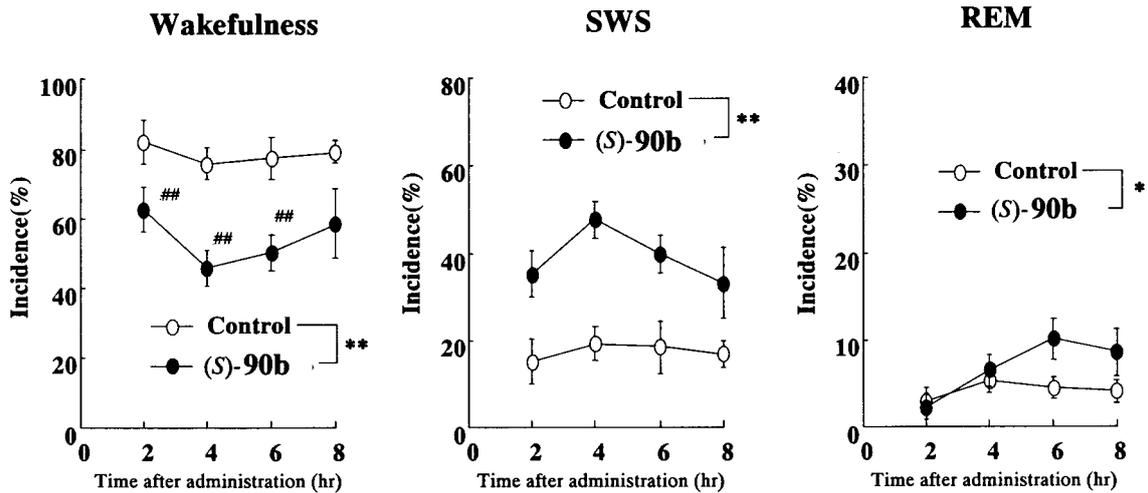


Figure 17. Effects of (S)-90b on sleep and wakefulness in freely moving cats. The experiment was based on the cross-over design. Eight cats were treated with (S)-90b (0.1 mg/kg, po) or vehicle. Each value shows the mean percentage at each stage during each block of 2 hrs. $*p < 0.05$ and $**p < 0.01$, main group effect by ANOVA; $##p < 0.01$, as compared with the vehicle control (paired *t*-test with Holm's correction).

第5節 ジアゼパムとの併用に関する検討

ベンゾジアゼピン系睡眠薬はその筋弛緩作用に基づき運動障害を誘発することが知られており、そのため特に高齢者への投与は慎重にならざるを得ない。ここでは、 MT_1 選択的作動薬 (S)-90b の運動系に対する影響を調べた。また、運動障害を惹起するベンゾジアゼピン系睡眠薬であるジアゼパムとの併用効果についても検討した。

運動機能の試験はマウス回転棒課題を用いた。あらかじめ十分に訓練を施したマウスを回転棒に乗せ、薬物投与により回転棒に持続して1分以上乗れなかったマウスを協調運動障害有りと判定した。ジアゼパム (DZP) は試験開始 60 分前に、その他の化合物は 30 分前に経口投与した。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の1つであるジアゼパムは、用量依存的に協調運動障害を誘発し、最少有効量は 5 mg/kg, po であった (Figure 18A)。一方、(S)-90b、メラトニンおよび MT_3 受容体に対して親和性を有する *N*-アセチルセロトニン (MT_3 ; $K_i=6.5$ nM) の単独投与は、30 mg/kg, po の用量まで運動機能障害を示さなかった (Figure 18B)。

次に、有意な協調運動障害を惹起しないジアゼパム の 3 mg/kg, po と、メラトニン受容体作動薬との併用投与時の影響について検討した。その結果、 MT_3 受容体に対して親和性を有するメラトニン (Figure 18D) および *N*-アセチルセロトニン (Figure 18E) は、ジアゼパムにより誘発される協調運動障害を用量依存的に増悪した。一方、 MT_1 選択的作動薬である (S)-90b は 30 mg/kg, po の用量においても有意な増悪作用を示さなかったことから (Figure 18C)、 MT_3 受容体に対して親和性を有する化合物は、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の運動機能障害を増悪させることが示唆された。

以上の結果から、(S)-90b はベンゾジアゼピン系睡眠薬で問題となっている運動障害を惹起しないことが明らかとなり、また、臨床においてベンゾジアゼピン系睡眠薬と併用された場合でも安全性は高いことが示唆された。

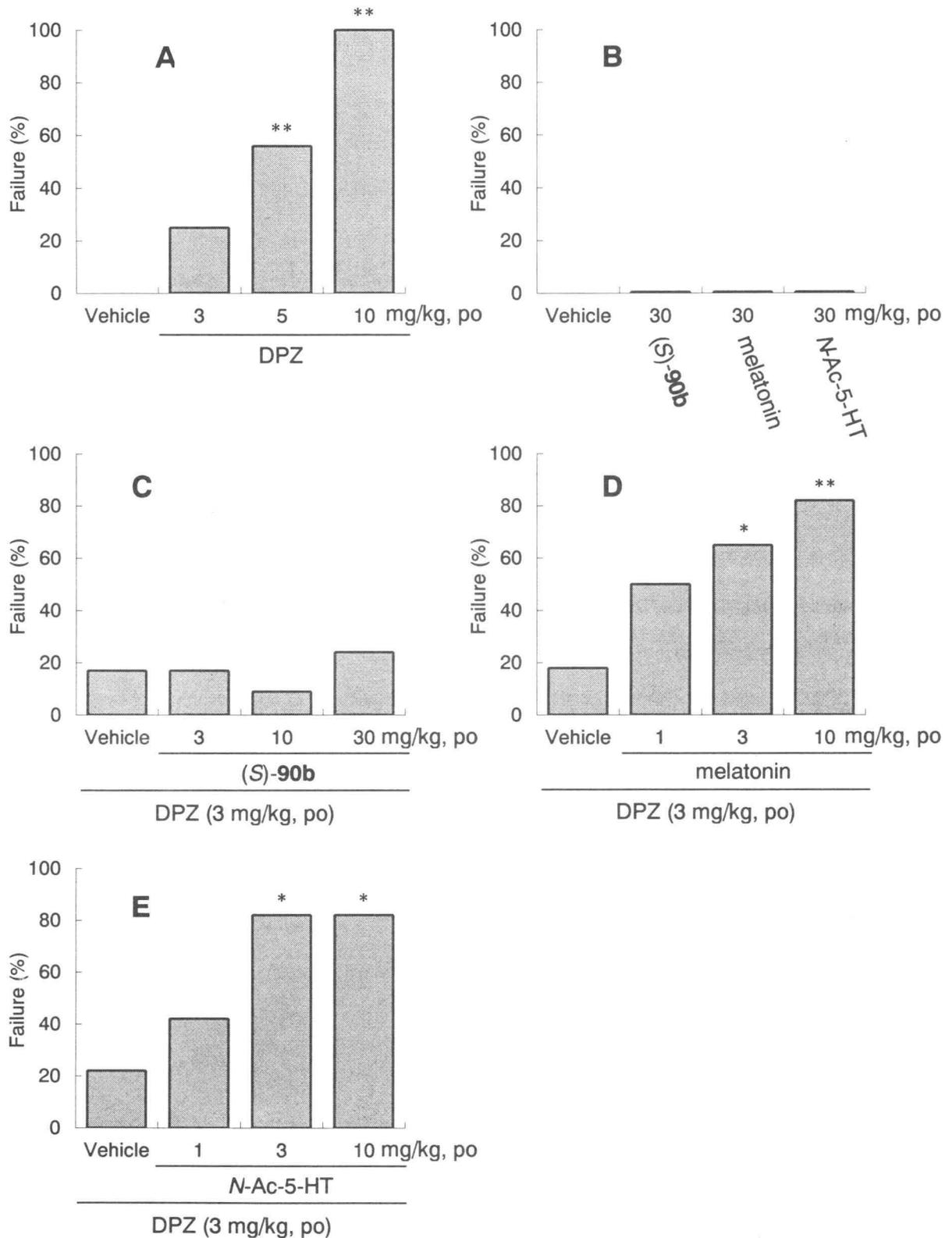


Figure 18. Effects of (S)-90b, melatonin and N-acetylserotonin (N-Ac-5-HT) on diazepam-induced impairment of rota-rod performance. Only mice showing rota-rod performance for more than 60 sec were used for the experiment. In the test, each mouse was given 3 consecutive trials, in each trial the mouse was placed on the rotating rod. If the mouse remained on the rod for more than 60 sec in any trial, the mouse was noted as performance positive. Diazepam was administered orally 1 hr before the test. (S)-90b, melatonin or N-Ac-5-HT was given orally 30 min before the test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Fisher exact probability test).

第6節 結論

メラトニン MT_1 受容体に対して高い親和性ならびに選択性を有する化合物を目的に分子設計、合成したベンゾシクロアルケン誘導体の薬効評価を行った。

初めに、メラトニン受容体と結合する際の重要なファーマコフォアである側鎖アミド基の空間配置を調節するために、二環性ベンゾシクロアルケン環の1位に *endo* 型、*exo* 型 (*E*、*Z*) 二重結合ならびに不斉中心 (*S*、*R*) を導入した化合物のメラトニン受容体親和性を検討した。*Exo* 型二重結合の幾何異性体間の比較では、*E* 体に *Z* 体よりも高い MT_1 親和性が認められた。また、*endo* オレフィン体は *exo* オレフィン体よりも高い MT_1 親和性を示したが、同時に、睡眠誘発には関与していない MT_3 受容体にもメラトニンと同等の親和性を示した。

オレフィン体を還元した二環性化合物のラセミ体には、 MT_1 受容体に対してメラトニンと同程度の親和性および選択性が認められた。光学分割あるいは不斉合成で得られた光学活性体について活性を比較すると、 MT_1 受容体に対して *S* 体が *R* 体よりも3オーダー高い活性を示した。一方 MT_3 受容体に対しては *S* 体よりも *R* 体の方が高い親和性を示したことから、ベンゾシクロアルケン誘導体の1位に *S* 配置の不斉中心を導入した化合物は、メラトニンよりも高い MT_1 親和性および選択性を有することが明らかとなった。

続いて、もう1つの重要なファーマコフォアであるアルコキシ基の立体配座に関して検討を行った。アルコキシ基のオルト位にメチル基を導入してアルコキシ基の立体配座を制御した結果、インダン環の5位にメチル基を導入した **60j** に7-メチル体 **60i** よりも強い MT_1 親和性が認められた。次にアルコキシ基の立体配座をジヒドロベンゾフラン構造を導入して固定したところ、酸素原子上の孤立電子対が **60j** と同様の方向を示すインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体が強力な MT_1 親和性を示した。合成した種々の三環性ベンゾシクロアルケン誘導体の中から、*S* 配置を有するインデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 (**S**)-**90b** を精査化合物として選出した。

化合物 (**S**)-**90b** はフォルスコリン誘発 cAMP 産生亢進をメラトニンよりも低濃度で抑制し、 MT_1 受容体に対する作動薬であることが確認された。また (**S**)-**90b** は、自由行動下のネコにおいてメラトニンよりも低用量で持続的な睡眠誘発作用を示した。

臨床におけるベンゾジアゼピン系薬剤との併用を念頭において、ジアゼパムとの併用時の作用を調べた。メラトニン、*N*-アセチルセロトニンなどの MT_3 受容体に親和性を有する化合物はジアゼパムによる運動障害を増悪したが、化合物 (**S**)-**90b** には増悪作用が認められず、より安全性が高いことが示唆された。

第6章 結語

ジヒドロベンゾフラン骨格の電子的および立体的な構造特性を利用して、脳血管障害急性期／頭部外傷治療薬および睡眠障害治療薬の創製を行った。本研究で得られた知見を以下にまとめる。

<脳血管障害急性期／頭部外傷治療薬>

- (1) ジヒドロベンゾフラン環の電子的特性であるラジカル安定化作用に着目して合成したベンゾフランアミン誘導体の構造—活性相関を検討した。その結果、強い過酸化脂質生成抑制作用を発現するためには、5位の窒素原子の電子密度を高める置換基、ならびに脂溶性の高い置換基が重要であることが明らかとなった。
- (2) 中枢性抗酸化剤の簡便な *in vivo* 評価系として新たに確立したマウス—塩化第一鉄—it法を用いて化合物の評価を行い、分子のかさ高さがマウス中枢神経障害改善作用に関連している知見を得た。
- (3) 強い抗酸化作用を示した **24n** について、メタンフェタミン誘発マウス自発運動亢進に対する抑制作用を指標にドーパミン遊離抑制作用を調べたところ、*S*体により強力な作用が認められた。
- (4) 化合物 **24n** の両光学活性体について、脳血管障害急性期および頭部外傷の動物モデルにおける薬効を比較した。強いドーパミン遊離抑制作用を示す (*S*)-**24n** にいずれのモデルにおいてもより強い活性が認められたことから、これらのモデルにおいてドーパミンの障害因子としての関与が強く示唆された。
- (5) 化合物 (*S*)-**24n** の合成法として、キラルなマンデル酸を分割剤に用いた効率的な光学分割法、ならびにメタリルアルコールの Katsuki–Sharpless 酸化により容易に得られる (*R*)-2-メチルグリシジルトシラートを合成素子とするキラル合成法を確立した。

本研究は、ジヒドロベンゾフラン誘導体を用いて虚血性／外傷性脳疾患における抗酸化剤の有用性を示すと共に、ドーパミンもこれら疾患の障害因子であることを実験的に証明した。最近になって、本研究で見いだされた (*S*)-**24n** と類似構造を有する化合物が虚血性疾患治療薬として報告されている。⁸²⁾

<睡眠障害治療薬>

- (1) ジヒドロベンゾフラン環のリジッドな立体的特性をメラトニン受容体作動薬の立体配座制御モデルとして利用した。フラン環の縮合形式の異なる化合物の構造-活性相関から、高い MT_1 親和性を示すためには、アルコキシ基酸素原子の孤立電子対の方向性が重要であることが明らかとなった。
- (2) アミド基の空間配置を調節するために、二環性ベンゾシクロアルケン誘導体において *endo* 型、*exo* 型 (*E*、*Z*) 二重結合、ならびに飽和体について不斉中心 (*S*、*R*) の導入を行い 1 位の立体配置を変化させた。その結果、1 位に *S* 配置を有する化合物が高い MT_1 親和性ならびに MT_1/MT_3 選択性を有することが明らかとなった。
- (3) 選出した (*S*)-**90b** は、自由行動下のネコにおいてメラトニンよりも低用量で持続的な睡眠誘発作用を示した。
- (4) 化合物 (*S*)-**90b** はマウス回転棒課題において 30 mg/kg, po の用量まで運動障害を引き起こさなかった。また MT_3 受容体に親和性を有するメラトニン、*N*-アセチルセロトニンはジアゼパムによる運動障害を増悪したのに対し、 MT_3 受容体に親和性を持たない (*S*)-**90b** には増悪作用が認められなかったことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬により誘発される運動障害に対する MT_3 受容体の関与が示唆された。
- (5) 化合物 (*S*)-**90b** の不斉合成法を検討した結果、*E* 型オレフィン体 (*E*)-**60d** のルテニウム-BINAP 触媒を利用した不斉水素化が効率良く (*S*)-**90b** の光学活性中間体を与えることが明らかとなった。また、(*E*)-**60d** は Raney-cobalt を触媒に用いた α,β -不飽和ニトリルの選択的 1,2-還元を経由して得られることを見いだした。

化合物 (*S*)-**90b** は MT_2 受容体に対して 0.045 nM の K_i 値を示し、(*S*)-**90b** の睡眠誘発作用には MT_2 受容体の関与も示唆されている。⁷⁷⁾ また、(*S*)-**90b** は MT_1 および MT_2 以外の受容体あるいは酵素に対しては高濃度でも阻害活性を示さず、ラットにおける実験から学習記憶障害、薬物依存を誘発しないことも確認されている。さらに、ベンゾジアゼピン系睡眠薬である zolpidem により誘発される睡眠時のサルの脳波は、14 Hz を超える速波部分の増強が認められ自然睡眠とは明らかに異なるパターンを示すのに対し、(*S*)-**90b** は極めて自然に近い睡眠を誘発することが明らかとなっている。本研究で見いだした (*S*)-**90b** は、既存のメカニズムとは異なる新たな睡眠障害治療薬としての可能性が示唆される。

謝 辞

本研究の機会を与えられた武田薬品工業株式会社 元取締役製品戦略部長 隅野 靖弘博士、取締役医薬研究本部長 左右田 隆博士に深謝申し上げます。

本研究は終始、化学研究所 リサーチマネージャー 大川 滋紀博士のご指導のもとに行われたものであり、ここに厚くお礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、適切なお指導とご鞭撻を賜った元医薬探索センター 主席部員 青野 哲也博士、化学研究所 主席研究員 内川 治博士に深く感謝いたします。また薬理試験を担当された元薬事管理部 主席部員 福田 尚久博士、製品戦略部 領域リーダー 宮本 政臣博士、創薬第一研究所 リサーチマネージャー 土居 孝行博士、主席研究員 橋本 忠俊博士、主席研究員 加藤 浩紀博士、主席研究員 平井 圭介博士、主任研究員 西川 久夫氏、主任研究員 坂本 順子女史、ピーエフ研究所 永井 康雄博士、メラトニン受容体のクローニングを担当された開拓研究所 リサーチマネージャー 日沼 州司博士、X 線結晶構造解析を担当された医薬探索センター 主席研究員 藤島 聡氏、東川 恵子女史、分子モデリングを担当された化学研究所 主任研究員 今井 由美女史、分子起動計算を担当された化学研究所 主任研究員 田中 稔祐氏、HPLC 分析を担当された薬物機能研究所 主任研究員 多田 憲生氏に深謝いたします。

本研究に対し、有益なお助言とご援助をいただいた製薬研究所 主席研究員 三木 正敬博士、研究推進部 主席部員 川田 満博士、化学研究所 主席研究員 山野 徹博士、研究推進部 課長代理 藤井 伸寛氏、化学研究所 主任研究員 山下 真之氏、主任研究員 瀬藤 正記氏、主任研究員 得能 僚資博士、医薬探索センター 主席研究員 樽井 直樹博士に深く感謝いたします。

本論文作成にあたり、適切なお助言とご配慮をいただきました株式会社武田分析研究所 代表取締役社長 仲 建彦博士、化学研究所 所長 三宅 昭夫博士、研究推進部 グループマネージャー 伊藤 克巳博士、創薬第一研究所 主席研究員 蘆田 康子博士、化学研究所 主席研究員 川野 泰彦氏、主席研究員 梶野 正博博士に深謝いたします。

星薬科大学 薬品製造化学教室 教授 本多 利雄博士には、本論文に関しご懇篤なお教示とご高配を賜りました。ここに厚くお礼申し上げます。

実験の部

融点は柳本微量融点測定器を用いて測定し、すべて未補正である。赤外吸収 (IR) スペクトルは Shimadzu FTIR-8200PC を用いて測定した。プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは Varian Gemini 200 (200 MHz) を、 ^{13}C NMR は Bruker DRX500 (500 MHz) を用いて測定し、いずれもテトラメチルシラン (TMS) を内部標準とした。 ^1H NMR スペクトルの化学シフトは δ 値 (ppm) で表し、括弧内にプロトン数、吸収パターン、カップリング定数 (J 値 : Hz) を示した。略号として s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線、br=幅広を用いた。比旋光度の測定は JASCO DIP-370 digital polarimeter を使用した。EI マススペクトルは JEOL JMS-AX505W、SIMS は Hitachi M-2000 を用いて測定した。元素分析は(株)武田分析研究所が行った。

Raney-nickel は川研ファインケミカル製 NDHT-90 を、Raney-cobalt は川研ファインケミカル製 ODHT-60 を使用し、蒸留水およびエタノールで洗浄したものを反応に用いた。テトラヒドロフラン (THF) およびジイソプロピルエーテルは、水素化カルシウムで乾燥した後常圧下で蒸留したものを用い、その他の試薬・溶媒は、市販品をそのまま用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh) を用い、薄層クロマトグラフィーには Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ plates を用いた。実験操作において、抽出液は特記しない限り無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒は減圧下で留去した。なお、動物実験は「武田実験動物要覧」に従って実施した。

第2章第1節に関する実験

4-Amino-2,3,5-trimethylphenol (2)。スルファニル酸 (49 g, 0.26 mol) の水 (250 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら炭酸ナトリウム (14 g, 0.13 mol) を少しずつ加え、反応液が均一な溶液になった後に氷冷し、亜硝酸ナトリウム (19 g, 0.28 mol) の水 (50 mL) 溶液を内温を 10 °C 以下に保ちながら加えた。次にこの溶液を滴下ロートに入れ、氷冷下で攪拌しながら濃塩酸 (46 mL) と氷 (100 g) の上に約 10 分間で滴下した。滴下終了後、氷冷を続けながら反応液を 30 分間攪拌した。次にメカニカルスターラーを備えた別の反応容器に水 (250 mL)、水酸化ナトリウム (57 g, 0.14 mol) および 2,3,5-トリメチルフェノール (**1**) (35 g, 0.26 mol) を入れ、窒素気流下で攪拌しながら -10 °C から 5 °C の範囲で先の反応液を滴下した。滴下終了後、反応液を 50 °C に加温し、ヒドロサルファイトナトリウム (12 g, 68 mmol) を加えた。続いて反応液を 80 °C に加温し、さらにヒドロサルファイトナトリウム (210 g, 1.2 mol) を 5 等分して 5 分間隔で加えた。反応液を同温度で 30 分間攪拌した後冷却し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水洗し、乾燥した後酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、**2** (33 g, 収率 84%) を得た。融点 153-154 °C。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.11 (6H, s), 2.16 (3H, s), 3.55 (3H, br s), 6.42 (1H, s)。

***N*-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)formamide (3)**。化合物 2 (100 g, 0.66 mol) をギ酸 (500 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下で 36 時間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗、乾燥した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、**3** (86 g, 収率 73%) を得た。融点 219–220 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.00 (3H, s), 2.03 (6H, s), 6.53 (1H, s), 8.20 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 9.06 (1H, s), 9.15 (1H, br s)。

***N*-[2,3,6-Trimethyl-4-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]formamide (4)**。化合物 3 (86 g, 0.48 mol)、塩化メタリル (45 g, 0.50 mol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) (300 mL) 溶液に炭酸カリウム (74 g, 0.54 mol) を加えてアルゴン雰囲気下 80 °C で 3 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗、乾燥した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して **4** (80 g, 収率 72%) を得た。融点 144–145 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.84 (3H, m), 2.17 (3H, s), 2.19 (1.5H, s), 2.22 (3H, s), 2.26 (1.5H, s), 4.40 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.99 (1H, m), 5.11 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, m), 7.98 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.41 (0.5H, s)。

***N*-[4-Hydroxy-2,3,6-trimethyl-5-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]formamide (5)**。化合物 4 (80 g, 0.34 mol) を *N,N*-ジエチルアニリン (500 mL) に溶かし、200 °C で 3 時間攪拌した。反応液を空冷し、結晶が析出し始めたらヘキサンを加え、析出した結晶をろ取りして **5** (75 g, 収率 94%) を得た。粗結晶は酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶した。融点 163–164 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (1.5H, s), 2.19 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 3.38 (2H, br s), 4.65 (1H, m), 4.88 (1H, m), 5.16 (0.5H, s), 5.19 (0.5H, s), 6.70 (1H, m), 7.95 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.42 (0.5H, d, *J* = 1.8 Hz)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (6)。化合物 5 (7.3 g, 36 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、氷冷下で濃塩酸 (30 mL) を加えた。フラスコ内をアルゴンで置換した後、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム抽出した。抽出液を水洗、乾燥後減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させ、**6** の遊離塩基 (6.4 g, 収率 99%) を得た。一部を 4 M 塩化水素エタノール溶液で塩酸塩にした後メタノールから再結晶し、**6** を得た。融点 248–250 °C (分解)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.41 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.20 (6H, s), 3.41 (2H, m), 9.65 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₃H₂₀ClNO: C, 64.59; H, 8.34; N, 5.79。Found: C, 64.44; H, 8.15; N, 35.82。

***N*-(4-Hydroxy-2,6-dimethylphenyl)formamide (7a)**。前記 **3** の合成と同様の方法を用いて、4-amino-3,5-dimethylphenol を原料に用いて **7a** を合成した。収率 70%。融点 239–240 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.05 (6H, s), 6.46 (2H, s), 8.19 (1H, s), 9.13 (1H, br s), 9.16 (1H, s)。

***N*-(4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)acetamide (7b)**。4-Amino-2,5-dimethylphenol (22 g, 0.16 mol) のピリジン (150 mL) 溶液を氷冷し、無水酢酸 (38 mL, 0.40 mol) を加えた後室温で 1 時間攪拌

した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥した後減圧下で濃縮した。残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ取した。減圧下で乾燥し、4-acetylamino-2,5-dimethylphenyl acetate (19 g, 収率 55%) を得た。融点 176–177 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.12 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.30 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.02 (1H, br s), 7.57 (1H, s)。4-Acetylamino-2,5-dimethylphenyl acetate (19 g, 87 mmol) のメタノール–水 (1:1, 160 mL) 懸濁液に炭酸カリウム (10 g) を加え、原料が溶解するまで室温で攪拌した (約 1 時間)。反応液を塩酸で中和した後、減圧下で半量になるまで濃縮した。析出した結晶をろ取した後水洗、乾燥し、**7b** (14 g, 収率 92%) を得た。融点 182–183 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.97 (3H, s), 2.04 (6H, s), 6.58 (1H, s), 6.91 (1H, s), 9.03 (2H, s)。

N-(4-Hydroxy-2,3-dimethylphenyl)acetamide (7c)。前記 **7b** の合成と同様の方法を用いて、4-amino-2,3-dimethylphenol から **7c** を合成した。収率 40%。融点 184–185 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 6.66 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, s)。

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide (7d)。前記 **7b** の合成と同様の方法を用いて、4-aminophenol から **7d** を合成した。収率 74%。融点 170–172 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.98 (3H, s), 6.67 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 9.11 (1H, s), 9.64 (1H, s)。

N-[2,6-Dimethyl-4-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]formamide (8a)。前記 **4** の合成と同様の方法を用いて、**7a** から **8a** を合成した。収率 99%。融点 128–129 °C (ジイソプロピルエーテルから結晶化)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.77 (3H, s), 2.11 (6H, s), 4.43 (2H, s), 4.95 (1H, s), 5.05 (1H, s), 6.68 (2H, s), 8.22 (1H, s), 9.26 (1H, s)。

N-[2,5-Dimethyl-4-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]acetamide (8b)。前記 **4** の合成と同様の方法を用いて、**7b** から **8b** を合成した。収率 84%。融点 128–132 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60 and 2.17 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.20 (6H, s), 4.40 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 7.28 (1H, s)。

N-[2,3-Dimethyl-4-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]acetamide (8c)。前記 **4** の合成と同様の方法を用いて、**7c** から **8c** を合成した。収率 86%。融点 154–156 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.84 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.70 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.20 (1H, d, *J* = 8.8 Hz)。

N-[4-[(2-Methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]acetamide (8d)。前記 **4** の合成と同様の方法を用いて、**7d** から **8d** を合成した。収率 94%。融点 86–87 °C (ジイソプロピルエーテル–ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.98 (1H, br s), 5.08 (1H, br s), 6.87 (2H,

d, $J = 9.0$ Hz), 7.23 (1H, br s), 7.37 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

***N*-[4-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]formylamide (9a)**。前記 5 の合成と同様の方法を用いて、**8a** から **9a** を合成した。収率 81%。融点 207–209 °C (ジイソプロピルエーテルから結晶化)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.71 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.04 (3H, s), 3.25 (2H, s), 4.33 (1H, s), 4.65 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.19 (1H, s), 9.09 (1H, s)。

***N*-[4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]acetamide (9b)**。前記 5 の合成と同様の方法を用いて、**8b** から **9b** を合成した。収率 99%。融点 183–185 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.79 (3H, s), 2.11–2.22 (9H, m), 3.38 (2H, s), 4.60 (1H, s), 4.83 (1H, s), 7.11 (1H, s)。

***N*-[4-Hydroxy-2,3-dimethyl-5-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]acetamide (9c)**。前記 5 の合成と同様の方法を用いて、**8c** から **9c** を合成した。収率 92%。融点 149–151 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.32 (2H, s), 4.89–4.94 (2H, m), 5.39 (1H, s), 6.92 (1H, br s), 7.00 (1H, s)。

***N*-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]acetamide (9d)**。前記 5 の合成と同様の方法を用いて、**8d** から **9d** を合成した。収率 93%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.72 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.33 (2H, s), 4.81 (1H, br s), 4.89 (1H, br s), 5.89 (1H, br s), 6.76 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.32 (1H, br s)。

***N*-(2,3-Dihydro-2,2,4,7-tetramethyl-5-benzofuranyl)acetamide (10b)**。前記 6 の合成と同様の方法を用いて、**9b** から **10b** を合成した。収率 67%。融点 161–162 °C (ジイソプロピルエーテルから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.93 (2H, s), 6.81 (1H, br s), 6.95 (1H, s)。

***N*-(2,3-Dihydro-2,2,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl)acetamide (10c)**。前記 6 の合成と同様の方法を用いて、**9c** から **10c** を合成した。収率 72%。融点 163–164 °C (エタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.98 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.33 (1H, br s)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (11a)。前記 6 の合成と同様の方法を用いて、**9a** から **11a** を合成した。収率 43%。融点 215–217 °C (イソプロパノールから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.40 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.94 (2H, s), 6.49 (1H, s), 9.58 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₂H₁₈ClNO: C, 63.29; H, 7.97; N, 6.15。Found: C, 62.99; H, 8.09; N, 6.05。

2,3-Dihydro-2,2,4,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (11b)。化合物 **10b** (1.0 g, 4.3 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に氷冷下で塩酸 (15 mL) を加え、アルゴン雰囲気下で 2 時間加熱還流した。反応液を冷却した後炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後乾燥、濃縮した。残渣を塩酸塩にした後エタノール–ジエ

チルエーテルから再結晶し、**11b** (0.93 g、収率 95%) を得た。融点 216–218 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.47 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.93 (2H, s), 7.18 (1H, s), 10.21 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₂H₁₈ClNO: C, 63.29; H, 7.97; N, 6.15。Found: C, 63.16; H, 7.97; N, 5.86。

2,3-Dihydro-2,2,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (11c)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**10c** から **11c** を合成した。収率 95%。融点 235–238 °C (エタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.97 (2H, s), 7.27 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₂H₁₈ClNO: C, 63.29; H, 7.97; N, 6.15。Found: C, 63.06; H, 8.21; N, 6.20。

2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (11d)。前記 **6** の合成と同様の方法を用いて、**9d** から **11d** を合成した。収率 48%。融点 265–270 °C (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.42 (6H, s), 3.05 (2H, s), 6.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 10.25 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₀H₁₄ClNO: C, 60.15; H, 7.07; N, 7.02。Found: C, 60.22; H, 7.09; N, 7.17。

N-(2,3-Dihydro-2,2,6,7-tetramethyl-4-nitro-5-benzofuranyl)acetamide (12)。化合物 **10c** (15 g、64 mmol) の無水酢酸–酢酸 (150 mL; 1:1) 溶液に 69% 硝酸 (7.7 mL)、無水酢酸 (25 mL) から調整した硝酸アセチルを氷冷下で滴下し、混合物を氷冷下で 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製した後ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**12** (16 g、収率 89%) を得た。融点 203–204 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.29 (2H, s), 7.79 (1H, br s)。

2,3-Dihydro-2,2,6,7-tetramethyl-4-nitro-5-benzofuranamine hydrochloride (13)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**12** から **13** を合成した。収率 80%。融点 119–121 °C (エタノール–ジエチルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.39 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.37 (2H, s)。Anal. calcd for C₁₂H₁₇ClN₂O₃: C, 52.85; H, 6.28; N, 10.27。Found: C, 52.84; H, 6.30; N, 10.06。

2,3-Dihydro-2,2,6,7-tetramethyl-4,5-benzofurandiamine hydrochloride (14)。化合物 **13** (4.9 g、21 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (1.4 g、50% 含水品) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、**14** の遊離塩基 (4.2 g、収率 97%) を得た。一部を塩酸塩にした後エタノールから再結晶し、**14** を得た。融点 248–251 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.39 (6H, s), 1.93 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.82 (2H, s), 3.36 (4H, br s)。Anal. calcd for C₁₂H₁₉ClN₂O: C, 59.38; H, 7.89; N, 11.54。Found: C, 59.29; H, 7.94; N, 11.38。

N-[4-hydroxy-2,6-dimethyl-3-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]acetamide (15)。前記 **7b** の合成と同様の方法を用いて、4-amino-3,5-dimethylphenol から *N*-(4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl)acetamide を合成した。収率 85%。続いて前記 **4** の合成と同様の方法を用いて、*N*-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-

phenyl)acetamide から *N*-[2,6-dimethyl-4-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]acetamide を得た。さらに前記 5 と同様の方法を用いて、*N*-[2,6-dimethyl-4-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]phenyl]acetamide から 15 を得た。*N*-(4-Hydroxy-2,6-dimethyl-phenyl)acetamide からの収率 81%。得られた 15 はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

***N*-[3-[(Dimethylamino)methyl]-4-hydroxy-2,6-dimethyl-5-(2-methyl-2-propenyl)phenyl]acetamide (16)**。パラホルムアルデヒド (1.6 g, 43 mmol) のエタノール (10 mL) 懸濁液に 50% ジメチルアミン水溶液 (6.5 mL, 64 mmol) を滴下し、この混合物を室温で 30 分間、均一になるまで攪拌した。この溶液を、15 (5.0 g, 21 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に滴下し、混合物をアルゴン雰囲気下で 3.5 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、減圧下濃縮した。残渣を短い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、95:5) に付し、16 を褐色油状物として得た。得られた 16 はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

***N*-[7-[(Dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-2,2,4,6-tetramethyl-5-benzofuranyl]acetamide (17)**。前記 6 の合成と同様の方法を用いて、16 から 17 を合成した。得られた 17 はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

5-Amino-2,3-dihydro-*N,N*,2,2,4,6-hexamethyl-7-benzofuranmethanamine ethanedioate (1:1) (18)。化合物 17 (4.8 g, 17 mmol)、メタノール (3 mL) および 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、封管中、200 °C で 13 時間攪拌した。反応液を冷却した後水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残留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、88:12) で精製し、18 の遊離塩基 (1.7 g, 収率 42%) を得た。一部をシュウ酸塩とした後エタノールから再結晶し、18 を。融点 178–180 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.39 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.74 (6H, s), 2.93 (2H, s), 4.13 (2H, s)。Anal. calcd for C₁₇H₂₆N₂O₅: C, 60.34; H, 7.74; N, 8.28。Found: C, 60.15; H, 7.79; N, 8.22。

***N*-[3,5-Bis(2-methyl-2-propenyl)-4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl]formamide (19)**。前記 4 の合成と同様の方法を用いて、9a から *N*-[2,6-dimethyl-3-(2-methyl-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenyloxy)phenyl]formamide を得た。収率 98%。融点 109–110 °C (ジクロロメタン—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.72 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.32 (2H, s), 4.30 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.66 (1H, s), 4.93 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.73 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.27 (1H, s)。続いて、前記 5 の合成と同様の方法を用いて、*N*-[2,6-dimethyl-3-(2-methyl-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenyloxy)phenyl]formamide から 19 を合成した。収率 84%。融点 169–170 °C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.72 (6H, s), 1.98 (6H, s), 3.33 (4H, s), 4.28 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.19 (1H, s)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6-tetramethyl-7-(2-methyl-1-propenyl)-5-benzofuranamine hydrochloride (20)。

前記 6 の合成と同様の方法を用いて、19 から 20 を得た。収率 80%。融点 207–208 °C (エタノールから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.39 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.97 (2H, s), 5.90 (1H, s), 9.38 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₄ClNO: C, 68.19; H, 8.58; N, 4.97。Found: C, 67.98; H, 8.69; N, 5.28。

2,3-Dihydro-2,2,4,6-tetramethyl-7-(2-methylpropyl)-5-benzofuranamine hydrochloride (21)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、20 から 21 を得た。収率 96%。融点 223–225 °C (エタノールから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.85 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.39 (6H, s), 1.63–1.84 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.38 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.96 (2H, s), 9.54 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₆ClNO: C, 67.71; H, 9.23; N, 4.93。Found: C, 67.41; H, 9.29; N, 4.89。

***N*-[2-(Bromomethyl)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (22)**。化合物 5 (50 g, 0.21 mol) と酢酸ナトリウム (31 g, 0.37 mol) を酢酸 (500 mL) 中に加え、攪拌しながら臭素 (17 mL, 0.21 mol) を滴下した。反応液を 30 分間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルに再溶解し、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え析出した結晶をろ取し、22 (44 g, 収率 66%) を得た。融点 157–158 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.61 (1.5H, s), 1.63 (1.5H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.93 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.28 (0.5H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.29 (0.5H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.51 (1H, s), 3.53 (1H, s), 6.77 (0.5H, br s), 6.85 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.96 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.40 (0.5H, d, *J* = 1.4 Hz)。

***N*-[2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(phenylthio)methyl]-5-benzofuranyl]formamide (23a)**。化合物 22 (6.0 g, 19 mmol) とチオフェノール (2.3 g, 21 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (1.0 g, 21 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を冷却した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジイソプロピルエーテル—酢酸エチル, 1:1) で精製した後ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶し、23a (5.5 g, 収率 83%) を得た。融点 130–131 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (1.5H, s), 1.56 (1.5H, s), 2.00 (3H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.09 (1.5H, s), 2.11 (1.5H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.91 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.23 (0.5H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.43 (0.5H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.27 (2H, s), 6.74 (0.5H, br s), 6.84 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.15–7.40 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.40 (0.5H, d, *J* = 1.4 Hz)。

***N*-[2-[[4-Fluorophenyl]thio]methyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (23b)**。前記 23a の合成と同様の方法を用いて、22 と 4-フルオロチオフェノールから 23b を得た。収率 96%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (1.5H, s), 1.55 (1.5H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.91 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.21 (2H, s), 3.22 (0.5H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.25 (0.5H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.74 (0.5H, br s), 6.82 (0.5H, d, *J* = 12.2 Hz), 6.95 (2H, t, *J* = 9.0 Hz), 7.36 (2H, dd, *J* = 5.2

Hz, 9.0 Hz), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

***N*-[2,3-Dihydro-2-[[4-hydroxyphenyl]thio]methyl]-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (23c)**。前記 23a の合成と同様の方法を用いて、22 と 4-ヒドロキシチオフェノールから 23c を得た。収率 93%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (1.5H, s), 1.53 (1.5H, s), 1.99 (1.5H, s), 2.01 (1.5H, s), 2.03 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 2.10 (1.5H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.84 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 2.87 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.10 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.11 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.20 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.21 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.22 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.23 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.01 (0.5H, br s), 6.15 (0.5H, br s), 6.70 (2H, m), 6.81 (0.5H, br s), 6.85 (0.5H, br s), 7.25 (2H, m), 7.95 (0.5H, d, $J = 11.8$ Hz), 8.39 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

***N*-[2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-5-benzofuranyl]formamide (23d)**。前記 23a の合成と同様の方法を用いて、22 と 4-メルカプトピリジンから 23d を得た。収率 72%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59 (1.5H, s), 1.61 (1.5H, s), 1.97 (3H, s), 2.08 (1.5H, s), 2.10 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.98 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.25 (0.5H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.30 (0.5H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.31 (2H, s), 7.00 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.05 (0.5H, br s), 7.17 (2H, dd, $J = 1.6$ Hz, 6.2 Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.36 (2H, dd, $J = 1.6$ Hz, 6.2 Hz), 8.37 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

***N*-[2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(1-methyl-2-imidazolyl)thio]methyl]-5-benzofuranyl]-formamide (23e)**。前記 23a の合成と同様の方法を用いて、22 と 2-メルカプト-1-メチルイミダゾールから 23e を得た。収率 89%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (1.5H, s), 1.55 (1.5H, s), 1.97 (1.5H, s), 2.03 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.89 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.18 (0.5H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.24 (0.5H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.49 (1.5H, s), 3.52 (1.5H, s), 6.87 (1H, m), 6.99 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.00 (1H, m), 7.11 (0.5H, br s), 7.95 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.37 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

***N*-[2-[(2-Benzothiazolylthio)methyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (23f)**。前記 23a の合成と同様の方法を用いて、22 と 2-メルカプトベンゾチアゾールから 23f を得た。収率 88%。融点 190–192 °C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.64 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.07 (1.5H, s), 2.10 (1.5H, s), 2.11 (1.5H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.99 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.27 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.29 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.78 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.79 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.87 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.88 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.73 (0.5H, br s), 6.75 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.20–7.50 (2H, m), 7.70–7.85 (2H, m), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

***N*-[2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[[[(phenyl)methyl]thio]methyl]-5-benzofuranyl]formamide (23g)**。前記 23a の合成と同様の方法を用いて、22 とベンジルメルカプタンから 23g を得た。収率 84%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (1.5H, s), 1.50 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 2.12 (6H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.71 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.86 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 6.76 (0.5H, br s), 6.87 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz),

7.30 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

***N*-2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(propylthio)methyl]-5-benzofuranyl]formamide (23h)**。前記 **23a** の合成と同様の方法を用いて、**22** とプロピルメルカプタンから **23h** を得た。収率 93%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.52 (1.5H, s), 1.54 (1.5H, s), 1.60 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.10 (1.5H, s), 2.12 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.58 (2H, dt, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz), 2.82 (1H, s), 2.84 (1H, s), 2.89 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.22 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.24 (0.5H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.77 (0.5H, br s), 6.85 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

***N*-2,3-Dihydro-2-[(2-hydroxyethyl)thio]methyl]-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (23i)**。前記 **23a** の合成と同様の方法を用いて、**22** と 2-ヒドロキシエチルメルカプタンから **23i** を得た。収率 57%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52 (1.5H, s), 1.54 (1.5H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (1.5H, s), 2.12 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.29 (0.5H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.35 (0.5H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.80 (2H, dt, $J = 7.2$ Hz, 1.2 Hz), 2.87 (0.5H, s), 2.89 (1H, s), 2.91 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.20 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.22 (0.5H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.73 (2H, m), 6.78 (0.5H, br s), 6.80 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.38 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

3-[[5-Formylamino-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranyl)methyl]thio]propanoic acid (23j)。前記 **23a** の合成と同様の方法を用いて、**22** と 3-メルカプトプロピオン酸から **23j** を得た。収率 95%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52 (1.5H, s), 1.54 (1.5H, s), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (1.5H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.87 (2H, s), 2.90 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.22 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.50 (0.5H, br s), 6.95 (0.5H, br s), 7.96 (0.5H, br s), 8.38 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(phenylthio)methyl]-5-benzofuranamine hydrochloride (24a)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**23a** から **24a** を得た。収率 95%。融点 190–194 °C (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.51 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.99 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.22 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.38 (2H, s), 7.10–7.40 (5H, m), 9.69 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₉H₂₄ClNOS: C, 65.22; H, 6.91; N, 4.00。Found: C, 65.45; H, 7.07; N, 3.89。

2,3-Dihydro-2-[[4-fluorophenyl]thio]methyl]-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (24b)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**23b** から **24b** を得た。収率 81%。融点 205–210 °C (分解) (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.49 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.21 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.31 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.4 Hz), 9.67 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₉H₂₃ClFNOS: C, 62.03; H, 6.30; N, 3.81。Found: C, 62.00; H, 6.04; N, 3.78。

2,3-Dihydro-2-[[4-(4-hydroxyphenyl)thio]methyl]-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (24c)。前記 11b の合成と同様の方法を用いて、23c から 24c を得た。収率 96%。融点 230–236 °C (分解) (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.46 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.94 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.20 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.20 (2H, s), 6.70 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 9.45 (2H, br s), 9.56 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₉H₂₄ClNO₂S: C, 62.37; H, 6.61; N, 3.53。Found: C, 61.98; H, 6.74; N, 3.73。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-pyridinylthio)methyl]-5-benzofuranamine (24d)。前記 11b の合成と同様の方法を用いて、23d から 24d を得た。収率 80%。融点 96–97 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85 (2H, br s), 2.98 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.21 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.25 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 3.32 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 7.14 (2H, dd, *J* = 4.8 Hz, 2.0 Hz), 8.33 (2H, dd, *J* = 4.8 Hz, 2.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₈H₂₂N₂OS: C, 68.75; H, 7.05; N, 8.91。Found: C, 68.46; H, 6.89; N, 8.76。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[[1-(1-methyl-2-imidazolyl)thio]methyl]-5-benzofuranamine dihydrochloride (24e)。前記 11b の合成と同様の方法を用いて、23e から 24e を得た。収率 65%。融点 204–208 °C (分解) (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.50 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.05 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 3.29 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 3.50 (3H, s), 3.56 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 3.84 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 10.20 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₇H₂₅Cl₂N₃OS•0.5 H₂O: C, 51.13; H, 6.56; N, 10.52。Found: C, 51.11; H, 6.49; N, 10.59。

2-[[2-Benzothiazolyl]thio]methyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (24f)。前記 11b の合成と同様の方法を用いて、23f から 24f を得た。収率 89%。融点 220–225 °C (分解) (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.58 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.08 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.28 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.79 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 3.88 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 9.65 (2H, br s)。Anal. calcd for C₂₀H₂₃ClN₂OS₂: C, 59.02; H, 5.70; N, 6.88。Found: C, 58.78; H, 5.46; N, 6.84。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(phenylmethyl)thio]methyl]-5-benzofuranamine hydrochloride (24g)。前記 11b の合成と同様の方法を用いて、23g から 24g を得た。収率 74%。融点 170–172 °C (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.44 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.80 (2H, s), 2.93 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 3.87 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 7.29 (5H, m), 9.77 (2H, br s)。Anal. calcd for C₂₀H₂₆ClNOS: C, 66.00; H, 7.20; N, 3.85。Found: C, 65.73; H, 7.17; N, 3.85。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-(propylthio)methyl]-5-benzofuranamine hydrochloride (24h)。

前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**23h** から **24h** を得た。収率 75%。融点 186–188 °C (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.40–1.70 (2H, m), 1.53 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.45–2.60 (2H, m), 2.50 (6H, s), 2.82 (2H, s), 2.88 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.28 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 10.10 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₆ClNOS: C, 60.83; H, 8.30; N, 4.43。Found: C, 60.79; H, 8.29; N, 4.55。

2,3-Dihydro-2-[[2-(2-hydroxyethyl)thio]methyl]-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine (24i)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**23i** から **24i** を得た。収率 32%。融点 108–109 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.80 (1H, br s), 2.81 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.82 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 2.90 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 2.92 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.19 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.20 (2H, br s), 3.73 (2H, t, *J* = 5.4 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₂₃NO₂S: C, 64.02; H, 8.24; N, 4.98。Found: C, 63.95; H, 8.20; N, 4.99。

3-[[5-Amino-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranyl)methyl]thio]propanoic acid (24j)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**23j** から **24j** を得た。収率 78%。融点 139–140 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (3H, s), 2.07 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.64 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.80 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 2.87 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.91 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.20 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 4.90 (3H, br s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₃S: C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53。Found: C, 61.84; H, 7.54; N, 4.36。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(phenylmethoxy)methyl]-5-benzofuranamine hydrochloride (24k)。化合物 **22** (2.0 g、6.4 mmol) にベンジルアルコール (20 mL) および 60% 水素化ナトリウム (1.0 g、25 mmol) を加え、封管中 180 °C で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジイソプロピルエーテル) で精製した。得られた遊離塩基を塩酸塩とした後エタノール–ジイソプロピルエーテルから結晶化させ、**24k** (0.68 g、収率 31%) を得た。融点 195–200 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.40 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.22 (6H, s), 2.88 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.17 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.51 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.31 (5H, m), 9.71 (2H, br s)。Anal. calcd for C₂₀H₂₆ClNO₂•0.5 H₂O: C, 67.31; H, 7.63; N, 3.93。Found: C, 67.34; H, 7.67; N, 4.19。

2,3-Dihydro-2-methoxy-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (24l)。前記 **24k** の合成と同様の方法を用いて、**22** とメタノールから **24l** を得た。収率 50%。融点 180–182 °C (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.37 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.22 (6H, s), 2.85 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.14 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.43 (2H, s), 9.77 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₃H₂₀ClNO₂: C, 60.58; H, 7.82; N, 5.43。Found: C, 61.83; H, 8.25; N, 5.05 (without further purification)。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-(1-piperidinylmethyl)-5-benzofuranamine (24m)。化合物 **22**

(2.0 g, 6.4 mmol) およびピペリジン (6.3 mL, 64 mmol) の混合物を、封管中アルゴン雰囲気下、180 °C で 15 時間攪拌した。反応液を冷却した後水で希釈し、食塩を飽和させた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶し、**24m** (1.5 g, 収率 82%) を得た。融点 60–61 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30–1.60 (6H, m), 1.42 (3H, s), 2.07 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.35–2.65 (6H, m), 2.80 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 3.10 (2H, br s), 3.11 (1H, d, *J* = 15.9 Hz)。Anal. calcd for C₁₈H₂₈N₂O: C, 74.96; H, 9.87; N, 9.71。Found: C, 75.08; H, 9.69; N, 9.68。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine dihydrochloride (24n)。化合物 **25** (36 g, 0.13 mol, 遊離塩基)、4-フェニルピペリジン (41 g, 0.25 mol) およびトリエチルアミン (53 mL, 0.38 mol) の混合物を、封管中アルゴン雰囲気下、180 °C で 15 時間攪拌した。反応液をクロロホルムおよび飽和重曹水で希釈した後、二層を分離した。水層をクロロホルムで抽出した後、有機層を合わせた。これを飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム–メタノール, 97:3) に付した後、クロロホルム–ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**24n** の遊離塩基を得た。これをエタノール–クロロホルムに溶解し、塩化水素 (10 g) のエタノール溶液を加えた後、濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させ、**24n** (32 g, 収率 73%) を得た。融点 200–202 °C (分解)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.62 (3H, s), 1.80–2.04 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (1H, br s), 2.70–2.90 (1H, m), 3.05 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.10–3.60 (5H, m), 3.76–3.88 (1H, m), 7.20–7.40 (5H, m), 9.70 (3H, br s), 10.40 (1H, br s)。Anal. calcd for C₂₄H₃₄Cl₂N₂O•0.3 H₂O: C, 65.09; H, 7.87; N, 6.33。Found: C, 65.29; H, 7.77; N, 6.33。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-(4-morpholinylmethyl)-5-benzofuranamine (24o)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** とモルホリンから **24o** を得た。収率 81%。融点 114–115 °C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (3H, s), 2.07 (9H, s), 2.40–2.70 (6H, m), 2.81 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 3.20 (2H, br s), 3.67 (4H, t, *J* = 4.6 Hz)。Anal. calcd for C₁₇H₂₆N₂O₂: C, 70.31; H, 9.02; N, 9.65。Found: C, 70.32; H, 9.11; N, 9.55。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-5-benzofuranamine (24p)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** と *N*-メチルピペラジンから **24p** を得た。収率 76%。融点 76–77 °C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (3H, s), 2.07 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.40 (4H, m), 2.48 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 2.50–2.80 (4H, m), 2.58 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 2.80 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.11 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.25 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₈H₂₉N₃O: C, 71.25; H, 9.63; N, 13.85。Found: C, 71.02; H, 9.34; N, 13.85。

2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperazinyl)methyl]-5-benzofuranamine (24q)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** と *N*-フェニルピペラジンから **24q** を得た。収率 75%。

融点 94–95 °C (ジイソプロピルエーテルから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (3H, s), 2.08 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.55–2.90 (8H, m), 2.90–3.50 (6H, m), 6.80–7.00 (3H, m), 7.25 (2H, m)。 *Anal.* calcd for C₂₃H₃₁N₃O: C, 75.58; H, 8.55; N, 11.50。 Found: C, 55.51; H, 8.46; N, 11.41。

2-[[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl]methyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine trihydrochloride (24r)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** と *N*-(ジフェニルメチル)ピペラジンから **24r** を得た (反応溶媒トルエン)。収率 34%。融点 193–196 °C (分解) (エタノール–ジエチルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.50 (3H, s), 1.99 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.03–3.51 (12H, m), 5.20 (1H, br s), 7.33–7.45 (6H, m), 7.68 (4H, br s)。 *Anal.* calcd for C₃₀H₄₀Cl₃N₃O•0.5 H₂O: C, 62.77; H, 7.20; N, 7.32。 Found: C, 62.89; H, 7.59; N, 7.64。

5-Amino-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-*N*-phenyl-2-benzofuranmethanamine dihydrochloride (24s)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** とアニリンから **24s** を得た。収率 36%。融点 162–168 °C (エタノール–ジエチルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.45 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 3.22 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 3.31 (2H, s), 6.61 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.74 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.08 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 9.78 (3H, br s)。 *Anal.* calcd for C₁₉H₂₆Cl₂N₂O: C, 61.79; H, 7.10; N, 7.58。 Found: C, 61.86; H, 7.55; N, 7.35。

5-Amino-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-*N*-(phenylmethyl)-2-benzofuranmethanamine dihydrochloride (24t)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** とベンジルアミンから **24t** を得た。収率 65%。融点 228–232 °C (分解) (エタノール–ジエチルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.48 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.93 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 3.10 (2H, s), 3.41 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 4.19 (2H, s), 7.38–7.42 (3H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 9.70 (3H, br s)。 *Anal.* calcd for C₂₀H₂₈Cl₂N₂O: C, 62.66; H, 7.36; N, 7.31。 Found: C, 62.46; H, 7.16; N, 7.21。

2,3-Dihydro-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine dihydrochloride (24u)。前記 **24m** の合成と同様の方法を用いて、**22** とイミダゾールから **24u** を得た (反応溶媒トルエン)。収率 38%。融点 278–283 °C (分解) (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.41 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (6H, s), 3.09 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 3.23 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 4.54 (2H, s), 7.66 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 9.19 (1H, s), 10.80 (2H, br s)。 *Anal.* calcd for C₁₆H₂₃Cl₂N₃O•0.5 H₂O: C, 54.40; H, 6.85; N, 11.89。 Found: C, 54.61; H, 6.70; N, 11.87。

2-(Bromomethyl)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (25)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**22** から **25** を得た。収率 90%。融点 235–245 °C (分解) (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.53 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.03 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.27 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.77 (2H, s), 9.85 (2H, br s)。 *Anal.* calcd for C₁₃H₁₉BrClNO: C, 48.69; H, 5.97; N, 7.37。 Found: C, 48.58; H, 6.02; N, 7.27。

***N*-[2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (26)**。化合物 **5** (2.0 g, 7.7 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、氷冷下で攪拌しながら *m*-クロロ過安息香酸 (3.2 g, 19 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル、THF およびトリエチルアミンを加え水洗し、続いて 10% ハイドロサルファイトナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて震とうした。有機層を分け飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**26** (1.35 g, 収率 64%) を得た。融点 149–150 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.33 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.73 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.42 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 5.01 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 7.83 (0.2H, d, *J* = 11.6 Hz), 8.21 (0.8H, d, *J* = 1.2 Hz), 9.05 (0.2H, d, *J* = 11.6 Hz), 9.20 (0.8H, br s)。

***N*-[2-Formyl-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (27)**。塩化オキサリル (0.40 mL, 4.2 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を –78 °C に冷却し、攪拌しながらジメチルスルホキシド (1 mL) を加えた。反応液を同温度で 10 分間攪拌した後、**26** (1.0 g, 4.0 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を滴下した。反応液をさらに 15 分間同温度で攪拌した後、トリエチルアミン (3.5 mL) を加えた。反応液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で洗い、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶して、**27** (0.68 g, 収率 69%) を得た。融点 154–155 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (1.5H, s), 1.57 (1.5H, s), 2.08 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.94 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.41 (0.5H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.44 (0.5H, d, *J* = 15.4 Hz), 7.00 (1H, m), 7.95 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.34 (0.5H, d, *J* = 1.8 Hz), 9.73 (0.5H, s), 9.74 (0.5H, s)。

(*E*)-3-[5-(Formylamino)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranyl]propenoic acid ethyl ester (28)。化合物 **27** (1.0 g, 4.1 mmol)、ジエチルホスホ酢酸エチル (0.91 g, 4.1 mmol) および 60% 水素化ナトリウム (0.16 g, 4.1 mmol) を DMF (20 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル—イソプロピルエーテル, 1:1) で精製し、**28** (0.50 g, 収率 39%) を得た。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.60 (3H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.11 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.15 (1.5H, s), 2.17 (3H, s), 3.05 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.15 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 4.19 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.02 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.92 (0.5H, br s), 6.95 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.95 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.39 (0.5H, d, *J* = 1.6 Hz)。

3-(5-Amino-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranyl)propenoic acid methyl ester hydrochloride (29)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**28** から **29** を得た。収率 75%。融点 225–234 °C (エタノール—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.58 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.12 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 3.24 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 3.65 (3H, s), 5.93 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 9.50 (2H, br s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₁NO₃: C, 61.63; H, 7.11; N, 4.49。Found: C, 61.68; H, 7.12; N, 4.27。

***N*-[2-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (31)**。
4-フルオロベンジルトリメチルホスホニウムクロリド (9.3 g, 23 mmol) を THF (100 mL) に懸濁し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却して攪拌しながら 1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (14 mL, 23 mmol) を加えた。反応液を 15 分間攪拌し、続いて **27** (6.0 g, 23 mmol) を加えた。反応液をさらに 30 分間室温で攪拌し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル) で精製して、(*Z*)-***N*-[2-[2-(4-fluorophenyl)ethenyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranyl]formamide (30)** (4.2 g, 収率 59%) を油状物として得た。次に本化合物をエタノール (50 mL) に溶解し、5% パラジウム炭素 (0.2 g) を加えて水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後ろ液を濃縮し、酢酸エチルに再溶解して不溶物を除き、再び濃縮した。残渣をメタノールから再結晶し、**31** (3.6 g, 収率 86%) を得た。融点 $139\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (1.5H, s), 1.50 (1.5H, s), 2.00 (2H, m), 2.10 (1.5H, s), 2.11 (1.5H, s), 2.12 (4.5H, s), 2.17 (1.5H, s), 2.70 (2H, m), 2.91 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.05 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.66 (0.5H, br s), 6.71 (0.5H, s), 6.95 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

2-[2-(4-Fluorophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-benzofuranamine (32)。前記 **11b** の合成と同様の方法を用いて、**31** から **32** を得た。収率 85%。融点 $62\text{--}63\text{ }^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (3H, s), 1.98 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.72 (2H, m), 2.90 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.00 (2H, br s), 3.05 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 6.95 (2H, m), 7.13 (2H, m)。Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}$: C, 76.65; H, 7.72; N, 4.47。Found: C, 76.36; H, 7.67; N, 4.48。

2-Bromo-3-methoxy-1,4,5-trimethylbenzene (33)。*tert*-ブチルアミン (73 g, 1.0 mol) のトルエン (1 L) 溶液を $-20\text{--}-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、攪拌しながら臭素 (80 g, 0.50 mol) を約 10 分間で滴下した。次に反応液を $-70\text{--}-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、2,3,5-トリメチルフェノール (68 g, 0.50 mol) を最少量のジクロロメタンに溶かして滴下した。反応液を 30 分間同温度で、続いて 3 時間室温で攪拌した後、水で洗浄し、乾燥後濃縮した。別の反応器内に 60% 水素化ナトリウム (22 g, 0.55 mol) を入れヘキサンで数回洗った後 DMF (500 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、氷冷しながら先の濃縮残渣の DMF (50 mL) 溶液を滴下した。反応液を 30 分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (34 mL, 0.55 mol) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣を蒸留して、**33** (32 g, 収率 29%) を得た。沸点 $130\text{--}135\text{ }^{\circ}\text{C} / 10\text{ mmHg}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.83 (1H, s)。

2-Methoxy-3,4,6-trimethyl- α -(1-methylethyl)- α -phenylbenzenemethanol (34a)。化合物 **33** (3.0 g, 13 mmol) の THF (20 mL) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (8.2 mL, 13 mmol) を滴下した。反応液を同温度で 15 分間攪拌し、次にイソプロピルフェニルケトン (1.9

g、13 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下し、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化させ、**34a** (3.1 g、収率 80%) を得た。融点 80–81 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.82 (1H, qq, *J* = 6.4 Hz, 6.6 Hz), 2.90 (3H, s), 6.18 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 7.10–7.30 (3H, m), 7.40–7.50 (2H, m)。

2-Methoxy-3,4,6-trimethyl-α-(1-methylethyl)-α-(4-methylphenyl)benzenemethanol (34b)。前記 **34a** の合成と同様の方法を用いて、**33** とイソプロピル(4-メチルフェニル)ケトンから **34b** を得た。収率 81%。融点 103–104 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.82 (1H, qq, *J* = 6.4 Hz, 6.6 Hz), 2.95 (3H, s), 6.18 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 7.07 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz)。

2-Methoxy-3,4,6-trimethyl-α-(1-methylethyl)-α-(4-propylphenyl)benzenemethanol (34c)。前記 **34a** の合成と同様の方法を用いて、**33** とイソプロピル(4-プロピルフェニル)ケトンから **34c** を得た。収率 75%。融点 59–60 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.60 (2H, sextet, *J* = 6.4 Hz), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.56 (3H, s), 2.84 (1H, qq, *J* = 6.6 Hz, 6.4 Hz), 2.93 (3H, s), 6.15 (1H, br s), 7.06 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.4 Hz)。

2-Methoxy-3,4,6-trimethyl-α-(1-methylethyl)-α-(4-pentylphenyl)benzenemethanol (34d)。前記 **34a** の合成と同様の方法を用いて、**33** とイソプロピル(4-ペンチルフェニル)ケトンから **34d** を得た。収率 75%。融点 55–56 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.28 (4H, m), 1.56 (2H, quintet, *J* = 6.8 Hz), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.55 (3H, s), 2.84 (1H, septet, *J* = 6.6 Hz), 2.92 (3H, s), 6.15 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 7.07 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz)。

2-Methoxy-3,4,6-trimethyl-α-(1-methylethyl)-α-[4-(1-methylethyl)phenyl]benzenemethanol (34e)。前記 **34a** の合成と同様の方法を用いて、**33** とイソプロピル(4-イソプロピルフェニル)ケトンから **34e** を得た。収率 65%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.20 (6H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.84 (1H, septet, *J* = 6.6 Hz), 2.93 (3H, s), 2.96 (1H, septet, *J* = 7.0 Hz), 6.16 (1H, br s), 6.74 (1H, s), 7.10 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz)。

α-(4-Fluorophenyl)-2-methoxy-3,4,6-trimethyl-α-(1-methylethyl)benzenemethanol (34f)。前記 **34a** の合成と同様の方法を用いて、**33** と(4-フルオロフェニル)イソプロピルケトンから **34f** を得た。収率 98%。融点 102–103 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.80 (1H, qq, *J* = 6.4 Hz, 6.6 Hz), 2.97 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 6.95 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.40 (2H, dd, *J* = 8.8 Hz, 5.4 Hz)。

2-Methoxy-3,4,6-trimethyl-α-(1-methylethyl)-α-(3-pyridinyl)benzenemethanol (34g)。前記 **34a** の

合成と同様の方法を用いて、**33** とイソプロピル(3-ピリジル)ケトンから **34g** を得た。収率 69%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.90 (1H, septet, *J* = 6.6 Hz), 3.05 (3H, s), 6.29 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 7.22 (1H, dd, *J* = 4.8 Hz, 8.0 Hz), 7.79 (1H, dt, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 8.43 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 4.8 Hz), 8.70 (1H, d, *J* = 2.0 Hz)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-phenylbenzofuran (35a)。化合物 **34a** (3.1 g, 10 mmol) を 48% 臭化水素酸 (20 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下で 18 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、ジイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させ、**35a** (2.43 g, 収率 88%) を得た。融点 86–87 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.70–7.40 (5H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)benzofuran (35b)。前記 **35a** の合成と同様の方法を用いて、**34b** から **35b** を得た。収率 88%。融点 117–118 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.10 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.50–7.20 (4H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-propylphenyl)benzofuran (35c)。前記 **35a** の合成と同様の方法を用いて、**34c** から **35c** を得た。収率 85%。融点 96–97 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.02 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.61 (2H, sextet, *J* = 8.0 Hz), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.55 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.10 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.60–7.20 (4H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-pentylphenyl)benzofuran (35d)。前記 **35a** の合成と同様の方法を用いて、**34d** から **35d** を得た。収率 71%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, *J* = 4.6 Hz), 1.03 (3H, s), 1.30 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.56 (2H, m), 1.85 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.56 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.10 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.60–7.20 (4H, m)。

2,3-Dihydro-3-[4-(1-methylethyl)phenyl]-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran (35e)。前記 **35a** の合成と同様の方法を用いて、**34e** から **35e** を得た。収率 65%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.49 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.95 (1H, septet, *J* = 7.0 Hz), 4.09 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.70–7.20 (4H, m)。

3-(4-Fluorophenyl)-2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethylbenzofuran (35f)。前記 **35a** の合成と同様の方法を用いて、**34f** から **35f** を得た。収率 84%。融点 109–110 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.10 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.60–7.20 (4H, m)。

3-(2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-benzofuranyl)pyridine (35g)。前記 **35a** の合成と同様の方法を用いて、**34g** から **35g** を得た。収率 77%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.18 (2H, m), 8.35 (1H, m), 8.48 (1H, t, *J*

= 3.2 Hz)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-nitro-3-phenylbenzofuran (36a)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35a** から **36a** を得た。収率 48%。融点 155–156 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.15 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.26 (3H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)-5-nitrobenzofuran (36b)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35b** から **36b** を得た。収率 56%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.50–7.20 (4H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-nitro-3-(4-propylphenyl)benzofuran (36c)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35c** から **36c** を得た。収率 66%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.04 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.61 (2H, sextet, *J* = 7.4 Hz), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.55 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 4.12 (1H, s), 6.50–7.20 (4H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-nitro-3-(4-pentylphenyl)benzofuran (36d)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35d** から **36d** を得た。収率 76%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.04 (3H, s), 1.30 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.59 (2H, m), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.56 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 4.11 (1H, s), 5.50–7.20 (4H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-[4-(2-methylethyl)phenyl]-5-nitrobenzofuran (36e)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35e** から **36e** を得た。収率 48%。融点 109–110 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, s), 1.22 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.50 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.87 (1H, septet, *J* = 6.8 Hz), 4.12 (1H, s), 6.60–7.20 (4H, m)。

3-(4-Fluorophenyl)-2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-nitrobenzofuran (36f)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35f** から **36f** を得た。収率 66%。融点 94–95 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.50–7.20 (4H, m)。

3-(2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-nitro-3-benzofuranyl)pyridine (36g)。前記 12 の合成と同様の方法を用いて、**35g** から **36g** を得た。収率 61%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.07 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.18 (1H, s), 7.05–7.35 (2H, m), 8.25–8.60 (2H, m)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-phenyl-5-benzofuranamine (37a)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36a** から **37a** を得た。収率 74%。融点 131–132 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.11 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.20 (3H, m)。 *Anal.* calcd for C₁₉H₂₃NO: C, 81.10; H, 8.24; N, 4.98。 Found: C, 81.03; H, 8.06; N, 5.10。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)-5-benzofuranamine (37b)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36b** から **37b** を得た。収率 54%。融点 119–120 °C (ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.10 (2H, m)。Anal. calcd for C₂₀H₂₅NO: C, 81.31; H, 8.53; N, 4.74。Found: C, 81.33; H, 8.53; N, 4.75。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-propylphenyl)-5-benzofuranamine (37c)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36c** から **37c** を得た。収率 66%。融点 68–69 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.60 (2H, sextet, *J* = 7.2 Hz), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.54 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.03 (2H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₂₂H₂₉NO: C, 81.69; H, 9.04; N, 4.33。Found: C, 81.90; H, 9.31; N, 4.41。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-pentylphenyl)-5-benzofuranamine (37d)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36d** から **37d** を得た。収率 56%。融点 67–68 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.00 (3H, s), 1.31 (4H, m), 1.47 (3H, s), 1.58 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.55 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.20 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.03 (2H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₂₄H₃₃NO: C, 82.00; H, 9.46; N, 3.98。Found: C, 81.98; H, 9.54; N, 3.92。

2,3-Dihydro-3-[4-(2-methylethyl)phenyl]-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranamine (37e)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36e** から **37e** を得た。収率 85%。融点 134–135 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, *J* = 6.8 Hz), 3.10 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.07 (2H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₂₂H₂₉NO: C, 81.69; H, 9.04; N, 4.33。Found: C, 81.61; H, 8.99; N, 4.40。

3-(4-Fluorophenyl)-2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranamine (37f)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36f** から **37f** を得た。収率 70%。融点 126–127 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.93 (4H, m)。Anal. calcd for C₁₉H₂₂FNO: C, 76.23; H, 7.41; N, 4.46。Found: C, 76.18; H, 7.08; N, 4.43。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(3-pyridyl)-5-benzofuranamine (37g)。前記 14 の合成と同様の方法を用いて、**36g** から **37g** を得た。収率 54%。融点 130–131 °C (ヘキサンから結晶化)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.04 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 7.16 (2H, m), 8.36 (1H, m), 8.46 (1H, t, *J* = 3.2 Hz)。Anal. calcd for C₁₈H₂₂N₂O: C, 76.56; H, 7.85; N, 9.92。Found: C, 76.42; H, 7.90; N, 9.93。

N-(2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranyl)formamide (38a)。前記 3 の合成と同様の

方法を用いて、**6** から **38a** を得た。収率 93%。融点 177–179 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (3H, s), 1.48 (3H, s), 2.09–2.16 (9H, m), 2.94 (2H, s), 6.62–6.80 (1H, m), 7.97 (0.5H, d, *J* = 12.0 Hz), 8.42 (0.5H, d, *J* = 1.4 Hz)。Anal. calcd for C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.60。Found: C, 71.90; H, 8.16; N, 5.95。

N-(2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranyl)acetamide (38b)。化合物 **6** (1.0 g、4.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.64 g、6.3 mmol) の THF (20 mL) 溶液に塩化アセチル (0.46 g、5.8 mmol) を氷冷下で滴下し、混合物を 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム–メタノール、97:3) で精製した後ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**38b** (0.92 g、収率 76%) を得た。融点 190–191 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.73 (1.5H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.21 (1.5H, s), 2.93 (2H, s), 6.58 (0.5H, br s), 6.63 (0.5H, br s)。Anal. calcd for C₁₅H₂₁NO₂: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66。Found: C, 72.81; H, 8.33; N, 5.52。

N-(2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranyl)methanesulfonamide (38c)。前記 **38b** の合成と同様の方法を用いて、**6** と塩化メタンスルホニルから **38c** を得た。収率 66%。融点 159–160 °C (ジクロロメタン–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.03 (3H, s), 5.70 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₄H₂₁NO₃S: C, 59.34; H, 7.47; N, 4.94。Found: C, 59.20; H, 7.32; N, 4.92。

2,3-Dihydro-N,2,2,4,6,7-hexamethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (39a)。氷冷した **38a** (0.93 g、4.0 mmol) の THF (30 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (0.11 g、3.0 mmol) を徐々に加え、混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後に水 (0.5 mL) を徐々に加え、混合物をろ過した。ろ液を濃縮した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル、9:1) で精製し、**39a** の遊離塩基 (0.30 g) を得た。これを塩酸塩にした後エタノール–ジエチルエーテルから再結晶し、**39a** (0.32 g、収率 31%) を得た。融点 205–208 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.48 (6H, s), 2.92 (2H, s), 2.98–3.02 (3H, m), 10.57 (1H, br s)。Anal. calcd for C₁₄H₂₂ClNO: C, 65.74; H, 8.67; N, 5.48。Found: C, 65.67; H, 8.37; N, 5.60。

N-Ethyl-2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranamine hydrochloride (39b)。前記 **39a** の合成と同様の方法を用いて、**38b** から **39b** を得た。収率 72%。融点 205–209 °C (エタノール–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (6H, s), 1.48 (3H, t, *J* = 8.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.35–3.48 (2H, m), 10.53 (1H, br s)。Anal. calcd for C₁₅H₂₄ClNO: C, 66.77; H, 8.97; N, 5.19。Found: C, 66.71; H, 8.88; N, 5.26。

2,3,5-Trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-4-phenylimino-2,5-cyclohexadien-1-one (41a)。ピリジン (7.6 mL、94 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (40 mL) 溶液に四塩化チタン (2.6 mL、23 mmol) を滴

下し、滴下終了後、混合物をアルゴン雰囲気下にて 30 分間加熱還流した。反応液を冷却した後 2,3,5-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)-1,4-ベンゾキノン (**40**) (2.4 g、12 mmol) およびアニリン (3.4 mL、35 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、90 °C で 2 時間攪拌した。反応液を冷却した後セライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣は精製することなく、次の反応に用いた。

4-[(4-Chlorophenyl)imino]-2,3,5-trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-2,5-cyclohexadien-1-one (41b)。前記 **41a** の合成と同様の方法を用いて、**40** と 4-クロロアニリンから **41b** を得た。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、93:7) で精製した。収率 96%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53–2.20 (12H, m), 3.21 (2H, s), 4.51 (1H, s), 4.74 (1H, s), 6.68 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.8 Hz)。

2,3,5-Trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-4-(3-pyridinylimino)-2,5-cyclohexadien-1-one (41c)。前記 **41b** の合成と同様の方法を用いて、**40** と 3-アミノピリジンから **41c** を得た。収率 51%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70–2.10 (12H, m), 3.22 (2H, s), 4.51 (1H, s), 4.75 (1H, s), 7.12–7.18 (1H, m), 7.26–7.33 (1H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.35 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz, 2.6 Hz)。

2,3,5-Trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-4-(phenylamino)phenol (42a)。化合物 **41a** の THF (10 mL) 溶液にヒドロサルファイトナトリウム (12 g、69 mmol) の水 (30 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。有機層を分取した後、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液と有機層を合わせ、水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、95:5) で精製し、**42a** (1.4 g、**40** からの収率 43%) を得た。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.19 (3H, s), 3.41 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.03 (1H, s), 5.11 (1H, br s), 6.42 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.68 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, *J* = 7.4 Hz)。

4-(4-Chlorophenylamino)-2,3,5-trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)phenol (42b)。前記 **42a** の合成と同様の方法を用いて、**41b** から **42b** を得た。収率 97%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.40 (2H, s), 4.68 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.04 (1H, s), 5.14 (1H, br s), 6.34 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.8 Hz)。

2,3,5-Trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)-4-(3-pyridinylamino)phenol (42c)。前記 **42a** の合成と同様の方法を用いて、**41c** から **42c** を得た。収率 96%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.75 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.18 (1H, s), 6.56–6.63 (1H, m), 7.02 (1H, dd, *J* = 4.6 Hz, 8.2 Hz), 7.93–7.97 (2H, m)。

4-[(2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-5-benzofuranyl)amino]-2,3,5-trimethyl-6-(2-methyl-2-propenyl)phenol (42d)。ピリジン (7.1 mL、88 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (40 mL) 溶液に四塩化チタン (2.4 mL、22 mmol) を滴下し、滴下終了後、混合物をアルゴン雰囲気下 90 °C で 30 分間攪拌した。反応液を冷却した後 **40** (3.0 g、15 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液および

11d の遊離塩基 (12 g, 74 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (20 mL) 溶液を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、90 °C で 30 分間攪拌した。反応液を冷却した後、セライトおよびクロロホルムを加えた。これをセライトろ過し、ろ液に飽和食塩水を加えた後再びセライトろ過した。ろ液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、9:1) で精製した後ジイソプロピルエーテル-ペンタンから再結晶し、**42d** (2.3 g, 収率 45%) を得た。融点 160–162 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (6H, s), 1.80 (3H, s), 2.15 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.41 (2H, s), 4.65–5.00 (4H, m), 6.18–6.27 (2H, m), 6.53 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)。

2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-N-phenyl-5-benzofuranamine (43a)。前記 **6** の合成と同様の方法を用いて、**42a** から **43a** を得た。収率 69%。融点 148–151 °C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.95 (2H, s), 5.03 (1H, br s), 6.42–6.48 (2H, m), 6.64–6.72 (1H, m), 7.08–7.17 (2H, m)。Anal. calcd for C₁₉H₂₃NO: C, 81.10; H, 8.24; N, 4.98。Found: C, 80.87; H, 8.30; N, 4.89。

N-(4-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranamine (43b)。前記 **6** の合成と同様の方法を用いて、**42b** から **43b** を得た。収率 60%。融点 106–107 °C (ジイソプロピルエーテル-ペンタンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.95 (2H, s), 5.04 (1H, br s), 6.36 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.8 Hz)。Anal. calcd for C₁₉H₂₂ClNO: C, 72.25; H, 7.02; N, 4.43。Found: C, 72.13; H, 7.23; N, 4.30。

N-(2,3-Dihydro-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranyl)-3-pyridinamine (43c)。前記 **6** の合成と同様の方法を用いて、**42c** から **43c** を得た。収率 68%。融点 187–188 °C (ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (6H, s), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.95 (2H, s), 5.10 (1H, br s), 6.58–6.65 (1H, m), 7.02 (1H, dd, *J* = 4.8 Hz, 8.4 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 1.4 Hz, 4.8 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.4 Hz)。Anal. calcd for C₁₈H₂₂N₂O: C, 76.56; H, 7.85; N, 9.92。Found: C, 76.12; H, 7.96; N, 9.74。

2,3-Dihydro-N-(2,3-dihydro-2,2-dimethyl-5-benzofuranyl)-2,2,4,6,7-pentamethyl-5-benzofuranamine (43d)。前記 **6** の合成と同様の方法を用いて、**42d** から **43d** を得た。収率 61%。融点 147–148 °C (ペンタンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.05 (3H, br s), 2.10 (3H, br s), 2.12 (3H, s), 2.90 (2H, br s), 2.95 (2H, s), 4.80 (1H, br s), 6.27 (2H, br s), 6.52 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。Anal. calcd for C₂₃H₂₉NO₂: C, 78.60; H, 8.32; N, 3.98。Found: C, 78.45; H, 8.32; N, 3.85。

第 2 章第 2 節に関する実験

(S)-2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine dihydrochloride ((S)-24n) and **(R)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)-**

methyl]-5-benzofuranamine dihydrochloride ((R)-24n)。化合物 **24n** (35 g, 97 mmol) のクロロホルム (500 mL) 溶液に (S)-(+)-マンデル酸 (15 g, 97 mmol) のメタノール (300 mL) 溶液を加えた後、混合物を濃縮した。残渣にジエチルエーテル (500 mL) を加えた後析出結晶をろ取り、結晶をジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して 35 g の粗結晶を得た。得られた粗結晶を以下のようにして再結晶した。すなわち粗結晶をメタノールに溶解した後 100 mL の容量まで濃縮し、ジエチルエーテル (500 mL) を加えて析出結晶をろ取り、ジエチルエーテル洗浄後乾燥した。得られた結晶 (22 g) を再び同様の方法を用いて再結晶し、(S)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine (S)-mandelate (20 g, 収率 40%) を得た。融点 186–190 °C。[α]_D +57.1° (c 1.23, methanol)。イソプロパノールから再結晶したサンプルを用いて X 線結晶構造解析を行った結果、ジヒドロベンゾフラン環 2 位の立体は S 配置であることが明らかとなった。測定条件および結晶学データを Table 10 に示す。得られたマンデル酸塩 (20 g, 39 mmol) 酢酸エチル—0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチル層を分取した。これを 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。残渣をメタノール (140 mL) に溶解した後 4 M 塩化水素酢酸エチル溶液 (23 mL) を加え、濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、粗結晶をメタノール—酢酸エチルから再結晶して (S)-**24n** (14 g, 収率 89%) を得た。融点 226 °C (分解)。[α]_D +27.8° (c 1.05, methanol)。(S)-2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine (S)-mandelate をろ取りした際のろ液をあわせて濃縮した。残渣 (28 g) を酢酸エチル—0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチル層を分取した。これを 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。残渣 (20 g) と (R)-(-)-マンデル酸 (8.4 g) から (S)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine (S)-mandelate の合成と同様の方法を用いて、(R)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine (R)-mandelate を得た。収率 40%。融点 181–191 °C。[α]_D -57.0° (c 1.09, methanol)。続いて (S)-**24n** の合成と同様の方法を用いて (R)-**24n** を得た。収率 92%。融点 226 °C (分解)。[α]_D -27.9° (c 1.28, methanol)。

2-Bromo-3-(methoxymethoxy)-1,4,5-trimethylbenzene (48)。tert-ブチルアミン (54 mL, 0.73 mol) のトルエン (1.0 L) 溶液に臭素 (59 g, 0.37 mol) を -25 °C で滴下した後、混合物を -78 °C に冷却した。2,3,5-trimethylphenol (50 g, 0.37 mol) のジクロロメタン (250 mL) 溶液を加え、攪拌しながら混合物を室温に戻した。反応液を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮し、2-bromo-3,5,6-trimethylphenol (**47**) を粗生成物として得た。これを DMF (100 mL) に溶解した後氷冷し、66% 水素化ナトリウム (8.2 g, 0.22 mol) を窒素気流下に加え、混合物を 15 分間攪拌した。混合物にクロロメチルメチルエーテル (17 mL, 0.22 mol) を滴下し、さらに 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ヘキサンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣を蒸留し、**48** (31 g, 2,3,5-trimethylphenol

Table 10. Summary of Crystal Data and Intensity Collections for (*S*)-2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine (*S*)-mandelate

Empirical formula	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O•C ₈ H ₈ O ₃
Formula weight	516.68
Space group	<i>P</i> 2 ₁
Lattice parameters	<i>a</i> = 6.348 (2) Å <i>b</i> = 17.706 (3) Å <i>c</i> = 12.356 (2) Å β = 95.33 (2) °
Calculated density	1.241 g/cm ³
Radiation	Cu–K α (λ = 1.5418 Å)
Data collection range	3° ≤ 2 θ ≤ 120°
Scan mode	2 θ – ω
Scan speed	32 °/min
Total reflections	2132
Observed reflections (<i>F</i> ≥ 3 σ <i>F</i>)	1774
<i>R</i> , <i>R</i> _w	0.049, 0.045

からの収率 32%) を得た。沸点 94–96 °C/0.2 mmHg。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.85 (1H, s)。

4-Methylbenzenesulfonic acid (*R*)-2-hydroxy-3-[2-(methoxymethoxy)-3,4,6-trimethylphenyl]-2-methylpropyl ester (49)。アルゴン雰囲気下、化合物 **48** (9.6 g, 37 mmol) の THF (100 mL) 溶液に –78 °C で 1.7 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (22 mL, 37 mmol) を滴下し、混合物を 15 分間攪拌した。これに (*R*)-2-methylglycidyl tosylate⁶²⁾ (3.0 g, 12 mmol, 94% ee ; シフト試薬による ¹H NMR 分析により決定) の THF (5 mL) 溶液および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (4.7 mL, 37 mmol) を加え、混合物を同温度でさらに 20 分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル, 4:1 から 3:1) で精製し、**49** (5.1 g, (*R*)-2-methylglycidyl tosylate からの収率 97%) を無色油状物として得た。[α]_D²⁰ +8.7° (*c* 1.01, ethanol)。IR (KBr) 3464, 2944, 1456, 1369, 1190, 1177, 984 cm⁻¹。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.83 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 3.09 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.88 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 6.81 (1H, s), 7.34 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 8.2 Hz)。MS (SIMS) *m/z*: 422 (M⁺, 6), 391 (22), 361 (27), 189 (100), 149 (42)。

(*R*)-2-[[2-(Methoxymethoxy)-3,4,6-trimethylphenyl]methyl]-2-methyloxirane (50)。化合物 **49** (5.1 g, 12 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.7 g, 12 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し

た後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル、9:1）で精製し、**50**（2.8 g、収率 93%）を無色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{20}$ -47.2° （*c* 1.02, ethanol）。IR (KBr) 2870, 1460, 1452, 1295, 1159, 1076, 1064, 1045, 981 cm^{-1} 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.45 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.50 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 3.03 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 3.11 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 3.61 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.78 (1H, s)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.2, 20.0, 20.1, 22.3, 32.6, 53.0, 56.9, 57.4, 99.6, 126.1, 126.6, 127.8, 135.7, 136.3, 155.2。MS (EI) *m/z*: 250 (M^+ , 25), 205 (10), 187 (22), 175 (100), 133 (12)。

(S)-2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranmethanol (51)。化合物 **50**（2.8 g、11 mmol）の THF（22 mL）溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸—水 1:1 混液（8 mL）を加えて混合物を氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル、4:1 から 3:1）で精製し、**51**（1.9 g、収率 82%）を白色粉末として得た。得られた **51** の光学純度はキラルカラム LC/MS [カラム；CHIRALCEL OD-R (4.6 mm ϕ × 250 mm)、温度；20 °C、移動層；メタノール—0.01 M 酢酸アンモニウム水溶液 (1:1)、流速；1.0 mL/min、**51** の保持時間；8.8 min、**51** のエナンチオマーの保持時間；7.7 min] により 93% ee と求まった。融点 54–57 °C（ヘキサンから再結晶；再結晶前後で光学純度は変化しなかった）。 $[\alpha]_D^{20}$ $+2.4$ （*c* 1.01, ethanol）。IR (KBr) 3326, 2921, 1593, 1456, 1410, 1327, 1294, 1055 cm^{-1} 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (3H, s), 1.94 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.79 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 3.55–3.72 (2H, m), 6.51 (1H, s)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 11.6, 18.5, 19.3, 23.6, 37.3, 68.6, 88.0, 115.4, 122.5, 122.7, 131.3, 136.6, 157.1。MS (EI) *m/z*: 206 (M^+ , 40), 175 (100), 160 (9), 149 (14), 136 (9)。Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 75.69; H, 8.80。Found: C, 75.45; H, 8.77。

Methanesulfonic acid (S)-(2,3-dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranyl)methyl ester (52)。化合物 **51**（1.7 g、8.3 mmol）およびトリエチルアミン（1.7 mL、12 mmol）の THF（14 mL）溶液を氷冷し、メタンサルホンクロリド（0.71 mL、9.1 mmol）を滴下した後、混合物を氷冷下で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮し、**52**（2.3 g、収率 98%）を白色粉末として得た。融点 70–71 °C。 $[\alpha]_D^{20}$ $+3.1$ （*c* 1.00, ethanol）。IR (KBr) 2940, 1460, 1366, 1175, 1001, 972, 828 cm^{-1} 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.88 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.02 (3H, s), 3.13 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.26 (2H, s), 6.52 (1H, s)。MS (EI) *m/z*: 284 (M^+ , 52), 187 (19), 175 (100), 159 (11), 147 (13)。Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$: C, 59.13; H, 7.09; S, 11.28。Found: C, 58.86; H, 7.00; S, 11.26。

(S)-1-[(2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-benzofuranyl)methyl]-4-phenylpiperidine hydrochloride (53)。化合物 **52**（1.0 g、3.5 mmol）および 4-フェニルピペリジン（1.1 g、7.0 mmol）の *N,N*-ジメチルアセトアミド（5 mL）溶液に炭酸カリウム（0.97 g、7.0 mmol）を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、180 °C で 5 時間攪拌した。反応液を冷却した後に水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽

出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、19:1 から 9:1) で精製した。得られた **52** の遊離塩基 (0.97 g) をエタノール—酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。混合物を濃縮し、残渣をエタノール—ジエチルエーテルから再結晶し、**53** (0.98 g、**52** からの収率 72%) を得た。融点 178–182 °C。[α]_D²⁰ +13.1 (c 1.00, ethanol)。IR (KBr) 2934, 2483, 1456, 1429, 1406, 1283, 1073 cm⁻¹。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.63 (3H, s), 1.85–2.42 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.73–3.01 (2H, m), 3.17–3.68 (6H, m), 3.82–3.91 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.22–7.36 (5H, m), 10.53 (1H, br s)。MS (SIMS) *m/z*: 350 (MH⁺ of free base, 97), 174 (100), 91 (9), 70 (13)。Anal. calcd for C₂₄H₃₂ClNO: C, 74.68; H, 8.36; Cl, 9.19; N, 3.63。Found: C, 74.46; H, 8.37; Cl, 9.18; N, 3.91。

(S)-1-[[2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-5-[(4-nitrophenyl)azo]-2-benzofuranyl]methyl]-4-phenyl-piperidine (54)。4-ニトロアニリン (0.16 g、1.1 mmol) を 2 N 塩酸 (3 mL) に加熱溶解し、得られた溶液を氷冷した。これに亜硝酸ナトリウム (79 mg、1.1 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を滴下し、混合物を 15 分間攪拌した。得られたジアゾニウム塩を **53** (0.40 g、1.0 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮し、**54** (0.55 g) を得た。このものはこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(S)-2,3-Dihydro-2,4,6,7-tetramethyl-2-[(4-phenyl-1-piperidinyl)methyl]-5-benzofuranamine dihydrochloride ((S)-24n)。化合物 **54** (0.55 g) のエタノール (20 mL) に Raney-nickel (0.6 g) を加え、混合物を水素 (5 kgf/cm²) 雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、3:7 から 1:1) で精製し **(S)-24n** の遊離塩基を得た (0.30 g)。この **(S)-24n** 遊離塩基の光学純度はキラルカラム LC/MS [カラム; CHIRALCEL OD-R (4.6 mmφ × 250 mm)、温度; 20 °C、移動層; アセトニトリル—リン酸緩衝液 (pH 7) (1:1)、流速; 1.0 mL/min、**(S)-24n** の保持時間; 21.6 min、エナンチオマー (**(R)-24n**) の保持時間; 23.4 min] により 99.4% ee と求めた。得られた **(S)-24n** 遊離塩基をエタノールに溶解し 4 M 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮した。残渣をエタノール—ジエチルエーテルから再結晶し、**(S)-24n** (0.32 g、**53** からの収率 70%) を得た。化合物 **(S)-24n** の光学純度は遊離塩基の分析と同様の条件を用いたキラルカラム LC/MS により 99.8% ee と求めた。融点 226–230 °C。[α]_D²⁰ +27.5 (c 0.99, methanol)。IR (KBr) 2946, 2789, 1524, 1454, 1422, 1258, 1080 cm⁻¹。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.63 (3H, s), 1.82–2.43 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.74–2.86 (1H, m), 3.01–3.60 (7H, m), 3.78–3.86 (1H, m), 7.20–7.39 (5H, m), 9.93 (3H, br s), 10.62 (1H, br s)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.0, 14.2, 14.9, 25.6, 29.1, 29.4, 53.5, 54.3, 62.7, 85.5, 116.2, 122.0, 123.0, 125.8, 126.4, 126.5, 128.4, 130.6, 144.4, 154.5。MS (SIMS) *m/z*: 365 (MH⁺ of the free base, 96), 174 (46)。Anal. calcd for C₂₄H₃₄Cl₂N₂O: C, 65.90; H, 7.83; Cl, 16.21; N, 6.40。Found: C, 65.72; H, 7.85; Cl, 15.95; N, 6.31。

第3章第2節に関する実験

過酸化脂質生成抑制作用。ラット肝臓ミクロソーム (S-9) [0.3 mg protein/40 mM Tris-malate buffer (pH 7.4) 2.4 mL] (2.4 mL) に被験化合物のジメチルスルホキシド溶液 (25 μ L)、0.25 mM 塩化第一鉄水溶液と NADPH (3 mM) の 1:1 混液 (0.1 mL) を加えてよく振り混ぜた。37 $^{\circ}$ C で 1 時間放置後、0.2% ブチル化ヒドロキシトルエンエタノール溶液 (0.125 mL) を加えてよく振り混ぜた。50 mM 2-チオバルビツール酸水溶液と 20% トリクロロ酢酸水溶液の 2:1 混液 (2.3 mL) を加えてよく振り混ぜた後、95 $^{\circ}$ C で 15 分間放置した。氷水上で 5 分間以上放置した後、2400 回転で 10 分間遠心分離し、上清液の波長 532 nm における吸光度を測定した。なお、ここで被験化合物の代わりにジメチルスルホキシドだけを加えたものをコントロールとした。また被験化合物のジメチルスルホキシド溶液 (25 mL) に 0.2% ブチル化ヒドロキシトルエンエタノール溶液 (0.125 mL)、ラット肝臓ミクロソーム (S-9) [0.3 mg protein/40 mM Tris-malate buffer (pH 7.4) 2.4 mL] (2.4 mL)、水 (0.1 mL) および 50 mM 2-チオバルビツール酸水溶液と 20% トリクロロ酢酸水溶液の 2:1 混液 (2.3 mL) をこの順序で加え、以下上記操作方法に準じて操作したものを被験化合物のブランク、被験化合物の代わりにジメチルスルホキシド (25 μ L) だけを加えたものをコントロールのブランクとした。各濃度における阻害率および IC₅₀ 値は次の式に従って算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (\text{Esa} - \text{Esb}) / (\text{Eco} - \text{Ecb})) \times 100$$

(Esa : 被験化合物の A₅₃₂、Esb : 被験化合物のブランクの A₅₃₂、Eco : コントロールの A₅₃₂、Ecb : コントロールのブランクの A₅₃₂)

$$\text{IC}_{50} = (50 (X_2 - X_1) - (X_2 Y_1 - X_1 Y_2)) / (Y_2 - Y_1)$$

(Y₁ : 50% 未満の阻害率、X₁ : Y₁ での濃度、Y₂ : 50% 以上の阻害率、X₂ : Y₂ での濃度)

マウス—塩化第一鉄—it 法を用いた中枢神経障害抑制作用。1 群 10 匹の 5 週齢雄性 Slc:ICR マウスを使用した。マウスくも膜下腔内投与 (intrathecal injection; it 投与) 法は土居らの方法⁸³⁾ に準じて行った。すなわち 50 mM の濃度で塩化第一鉄を溶解した生理食塩水 (5 μ L) をマウス第六腰髄から第一仙髄のくも膜下腔内に注入した後、15 分から 1 時間までの行動変化を Table 11 に示す基準に従ってスコアリングした。水溶性の被験化合物は蒸留水に、また水溶性の低い被験化合物は 0.5% アラビアゴムに懸濁させ、塩化第一鉄投与 30 分前に経口投与した。塩化第一鉄は it 投与開始直前に生理食塩水に溶解した。以上の基準で評価した点数を基に抑制率を算出した。なお、ID₅₀ 値は用量反応曲線の一次回帰直線から求めた。

Table 11. マウス—塩化第一鉄—it 法における行動評価と評点

評点	行動変化
0	正常
1	下肢、下腹部をしきりに噛む
2	以下の3つの反応のいずれかが認められる a) 激しく、時には転げ回りながら下半身を噛む b) 外部刺激に対する過敏反応が認められ、攻撃的になる c) 振せんが起こる
3	間代性けいれんが認められる
4	強直性けいれんが認められる、もしくは片側または両側肢の麻痺が認められる
5	死亡する

第3章第3節に関する実験

メタンフェタミン投与によるマウス自発運動亢進に対する抑制作用（ドーパミン遊離抑制作用）。5週齢（体重25–35 g）の雄性ICRマウスを90分間環境に慣らした後、5%アラビアゴムに懸濁した各用量の被検体を20 mL/kgの容量で腹腔内投与した。投与30分後に生理食塩水あるいはメタンフェタミン（1 mg/kg）を20 mL/kgの容量で同様に腹腔内投与した。メタンフェタミン投与後から10分間隔で計9回、合計90分経過後まで自発運動の運動量を測定した。また一部の実験では、メタンフェタミンの代わりにアポモルフィン（1 mg/kg）の皮下投与を用いて自発運動亢進を誘発した。生理食塩水投与対照群と薬物投与群間の生存率における差の検定には、Student's *t*-test（両側検定）を用いた。

第3章第4節に関する実験

一過性脳虚血ラットの死亡率改善作用。一過性脳虚血モデルラットの作製は、Pulsimelli らの方法⁸⁴⁾に準じた。8週齢の雄性Wistarラットをペントバルビタールナトリウム（35 mg/kg, ip）麻酔下でラット用脳定位固定装置に固定し、背側頸部を切開して第一頸椎を露出した。第一頸椎の両端にあるalar foraminaに双極性凝固器のピンセットの先端を刺入して、脳底部へ上行している椎骨動脈を両側性に電気焼灼して切断し、その後皮膚を縫合した。続いてラットを背位に固定し、腹側頸部の皮膚を切開して両側総頸動脈を周囲の組織から分離し、糸を輪状にかけた後皮膚を縫合した。手術終了後、ラットは個別ゲージへ移した。椎骨動脈焼灼手術24時間後において麻酔より完全に覚醒し、行動上異常が認められないラットを実験に供した。この方法によって椎骨動脈を焼灼した後、翌日ハロタン軽麻酔下にてラットを背位に固定し、腹側頸部の皮膚を開き両側総頸動脈を露出し、両側総頸動脈を動脈クレンメにより同時閉塞し、固定を解きプラスチック製

観察ケージに静置した。虚血は 45 分間施し、クレンメを除去した。脳虚血中に正向反射が認められた例については、実験群から除外した。薬物または生理食塩水は 45 分間の虚血終了直後、2 時間後および 24 時間後の計 3 回腹腔内に投与した。生死の確認は虚血一再灌流 1、3、5、7、10 および 14 日後に実施した。生理食塩水投与対照群と薬物投与群間の生存率における差の検定には、Fisher の直接確立計算法 (両側検定) を用いた。

一側線条体破壊ラットの機能障害改善作用。10-11 週齢の雄性 Wistar 系 (Jcl) ラットをハロタン軽麻酔下、脳定位固定装置 (David Kopf) に固定した。線条体上方の頭蓋に歯科用ドリルで小穴を穿ち、Pellegrino & Cushman のラット脳図譜⁸⁵⁾に従い右側線条体 (A/P +2.5、L/R +2.8、D 6.5) に尖端角が約 90°、直径 1.5 mm の硝子棒を刺入し機械的損傷を与え、1 分間放置した後除去した。生理食塩水に溶解した被検体は、損傷直後および 2 時間後の 2 回それぞれ 2 mL/kg の容量で腹腔内に投与した。また、硝子棒を刺入しない以外は損傷群と全く同様の処置をした偽損傷 (Sham) ラットも作製した。本頭部貫通外傷モデルにおける機能変化の指標としては、片側線条体に障害を有する動物において認められるアポモルフィン (塩酸塩、0.5 mg/kg, sc) によって誘発される旋回運動を用いた。アポモルフィンにより誘発された旋回は、コンピューターに接続したロートメーターにより自動計数し、投与直後より 30 分間の旋回回数を個体の値とした。測定は損傷 3、7 および 14 日後に実施した。生理食塩水投与対照群と薬物投与群とのアポモルフィン誘発旋回回数における差は、2-way ANOVA (両側検定) で検定した後、各時点で Dunnett's multiple range test (両側検定) を用いて解析した。

第 4 章第 1 節に関する実験

(6,7,8,9-Tetrahydro-3-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-ylidene)acetonitrile (56a)。後述する **56c** の合成と同様の方法を用いて、6,7,8,9-tetrahydro-3-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-one (**55a**)⁸⁶⁾ から **56a** を異性体混合物として得た。収率 95%。このものはこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(3,4-Dihydro-7-methoxy-1(2H)-naphthalenylydene)acetonitrile (56b)。後述する **56c** の合成と同様の方法を用いて、3,4-dihydro-7-methoxy-1(2H)-naphthalenone (**55b**) から **56b** を異性体混合物として得た。収率 98%。このものはこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(E)-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile ((E)-56c) and (Z)-(2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile ((Z)-56c)。Method A。シアノメチルホスホン酸ジエチル (9.4 g, 53 mmol) の THF (60 mL) 溶液に 66% 水素化ナトリウム (1.9 g, 53 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を氷冷した後 2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-one (**55c**) (7.9 g, 48 mmol) の THF (40 mL) 懸濁液を加え、混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、**(E)-56c** (4.9 g, 収率 55%) を得た。融点 95-96 °C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.01–3.18 (4H, m), 3.83 (3H, s), 5.61 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.96–7.03 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)。再結晶母液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル、23:2) で精製し、(Z)-56c (1.3 g、収率 15%) を得た。融点 68–69 °C (ヘキサン–酢酸エチルから再結晶)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.97 (4H, s), 3.86 (3H, s), 5.31 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。さらに溶出を続け、(E)-56c (1.7 g、収率 18%) を得た。

(E)-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-7-methyl-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile ((E)-56d)。前記 56c の合成と同様の方法を用いて、5-bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-7-methyl-1H-inden-1-one (55d)⁸⁷⁾ から (E)-56d を得た。収率 34%。融点 126–128 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 2.99–3.07 (2H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.69–5.72 (1H, m), 7.43 (1H, s)。

(E)-(7-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-5-methyl-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile ((E)-56e)。前記 56c の合成と同様の方法を用いて、7-bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-5-methyl-1H-inden-1-one (55e)⁸⁷⁾ から (E)-56d を得た。収率 73%。融点 124–125 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 2.98–3.05 (2H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.70 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.13 (1H, s)。

(E)-(2,3-Dihydro-6,7-dimethoxy-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile ((E)-56f)。前記 56c の合成と同様の方法を用いて、2,3-dihydro-6,7-dimethoxy-1H-inden-1-one (55f)⁸⁸⁾ から (E)-56f を得た。収率 81%。融点 111–113 °C (酢酸エチルから再結晶)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.95–3.15 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.24 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)。

(E)-(2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile (56g)。前記 56c の合成と同様の方法を用いて、2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-1H-inden-1-one (55g) から 56g を異性体混合物として得た。収率 32%。本化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile (56h)。前記 56c の合成と同様の方法を用いて、2,3-dihydro-1H-inden-1-one (55h) から 56h を得た。収率 76%。異性体混合物は分離せずに次の反応に用いた。

(E)-(2,3-Dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile ((E)-56i)。Method B。アルゴン雰囲気下、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン (2.9 mL、14 mmol) の THF (80 mL) 溶液に 1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (8.7 mL、14 mmol) を –78 °C で滴下し、混合物を同温度で 15 分間攪拌した。これにアセトニトリル (0.65 mL、12 mmol) を滴下し混合物を同温度で 20 分間攪拌した後、2,3-dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1H-inden-1-one (55i)⁸⁹⁾ (2.7 g、11 mmol) の THF (30 mL) 溶液を滴下した。混合物を同温度で 1 時間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をトルエン (100 mL) に溶解

した後 10-カンファースルホン酸 (0.5 g) を加え、水分分離装置を装着して 1 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから結晶化し、原料 (**55i**) (1.0 g) を回収した。結晶化母液を濃縮し、残渣を再び酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから結晶化して、(*E*)-**56i** (0.47 g、収率 16%) を得た。融点 112–114 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.03 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, 17.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.49 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.69 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.95–7.32 (8H, m)。

[2,3-Dihydro-6-methoxy-2-(phenylmethyl)-1*H*-inden-1-ylidene]acetonitrile (56j)。前記 **56i** の合成と同様の方法を用いて、2,3-dihydro-6-methoxy-2-(phenylmethyl)-1*H*-inden-1-one (**55j**)⁹⁰⁾ から **56j** を得た。収率 78%。異性体混合物は分離せずに次の反応に用いた。

2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-ethanamine (57c) and 57c hydrochloride. Method C。化合物 (*E*)-**56c** (4.0 g、22 mmol) のエタノール(80 mL) 溶液に Raney-nickel (4.0 g) および 4 M アンモニアエタノール溶液 (40 mL) を加え、混合物を水素雰囲気下 (0.4 MPa)、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム—メタノール、97:3 からクロロホルム—メタノール—トリエチルアミン、90:7:3) で精製し、**57c** (3.3 g、収率 80%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50–1.76 (2H, m), 1.90–2.08 (1H, m), 1.22–1.34 (1H, m), 2.65–3.20 (5H, m), 3.79 (3H, s), 6.71 (1H, dd, *J* = 2.6 Hz, 8.2 Hz), 6.76 (1H, br s), 7.12 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), hidden (2H)。化合物 **57c** の一部と 4 M 塩化水素エタノール溶液から **57c** 塩酸塩を得た。融点 147–148 °C (エタノール—ジエチルエーテルから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.57–1.88 (2H, m), 2.01–2.36 (2H, m), 2.62–2.92 (4H, m), 3.07–3.23 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.14 (1H, br s)。

2,3-Dihydro-6,7-dimethoxy-1*H*-inden-1-ethanamine (57f)。後述する **60a** の合成と同様の方法を用いて、(*E*)-**58f** から **57f** を得た。定量的。このものは精製することなく次の反応に用いた。

2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-1*H*-inden-1-ethanamine hydrochloride (57g)。前記 **57c** の合成と同様の方法を用いて、**56g** から **57g** を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59–1.97 (2H, m), 2.18–2.40 (2H, m), 2.77–2.86 (2H, m), 3.05 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.18 (1H, br s), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.75 (1H, s), hidden (2H)。化合物 **57g** の遊離塩基を 4 M 塩化水素酢酸エチル溶液で塩酸塩にした後、酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**57g** を得た。化合物 **56g** からの収率 44%。融点 175–179 °C (分解)。

(*E*)-2-(6,7,8,9-Tetrahydro-3-methoxy-5*H*-benzocyclohepten-5-ylidene)ethanamine ((*E*)-58a**)**。後述する (*E*)-**58c** の合成と同様の方法を用いて、**56a** から (*E*)-**58a** 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 (クロロホルム—メタノール—トリエチルアミン、90:8:2) で精製した]。収率 74%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60–1.75 (4H, m), 2.33–2.41 (2H, m), 2.61–2.72 (2H, m), 3.47

(2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 5.53 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.66–6.75 (1H, m), 6.96–7.02 (1H, m), 7.14–7.17 (1H, m), hidden (2H)。

2-(3,4-Dihydro-7-methoxy-1(2H)-naphthalenyldene)ethanamine (58b)。後述する (*E*)-58c の合成と同様の方法を用いて、56b から 58b を得た。収率 78%。油状。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

(*E*)-2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ylidene)ethanamine ((*E*)-58c)。Method D。化合物 (*E*)-56c (2.0 g, 11 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に Raney-cobalt (2.0 g) および 4 M アンモニアエタノール溶液 (10 mL) を加え、混合物を水素雰囲気下 (0.4 MPa)、40 °C で 6 時間攪拌した。反応液をろ過した後ろ液を濃縮し、(*E*)-58c (2.0 g、収率 96%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (2H, br s), 2.70–2.80 (2H, m), 2.89–2.98 (2H, m), 3.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 5.92–6.01 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.2 Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)。

(*Z*)-2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ylidene)ethanamine ((*Z*)-58c)。前記 (*E*)-58c の合成と同様の方法を用いて、(*Z*)-56c から (*Z*)-58c を得た。定量的。油状。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

(*E*)-2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-7-methyl-1H-inden-1-ylidene)ethanamine ((*E*)-58d)。前記 (*E*)-58c の合成と同様の方法を用いて、(*E*)-56d から (*E*)-58d を得た。収率 98%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.47 (3H, s), 2.70–2.80 (2H, m), 2.85–2.93 (2H, m), 3.50 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 6.00–6.08 (1H, m), 7.29 (1H, s), hidden (2H)。

(*E*)-2-(7-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-5-methyl-1H-inden-1-ylidene)ethanamine ((*E*)-58e)。前記 (*E*)-58c の合成と同様の方法を用いて、(*E*)-56e から (*E*)-58e を得た。収率 96%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (3H, s), 2.73–2.82 (2H, m), 2.85–2.96 (2H, m), 3.50 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 6.90–7.00 (2H, m), hidden (2H)。

(*E*)-2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylidene)ethanamine ((*E*)-58h)。前記 (*E*)-58c の合成と同様の方法を用いて、56h から (*E*)-58h 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 (クロロホルム–メタノール–トリエチルアミン、88:10:2) で精製した]。収率 47%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70–2.82 (2H, m), 2.96–3.05 (2H, m), 3.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.96–6.07 (1H, m), 7.16–7.30 (3H, m), 7.42–7.51 (1H, m), hidden (2H)。

2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-2-(phenylmethyl)-1H-inden-1-ylidene)ethanamine (58j)。前記 (*E*)-58c の合成と同様の方法を用いて、56j から 58j を得た。収率 69%。油状。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.32–3.30 (9H, m), 3.76 (3H, s), 5.97 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.2 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.08–7.40 (6H, m)。

5-Methoxy-1H-inden-3-ethanamine (59c)。後述する 59j の合成と同様の方法を用いて、(*E*)-58c

から **59c** を得た。収率 73%。融点 179–181 °C (エタノールから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.80–2.93 (2H, m), 2.98–3.20 (2H, m), 3.28 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.78 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.1 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.17 (2H, br s)。

5-Methoxy-2-phenyl-1*H*-inden-3-ethanamine hydrochloride (59i)。化合物 (*E*)-**56i** のシアノ基を前記 (*E*)-**58c** の合成と同様の方法を用いて還元した後 4 M 塩化水素エタノールで処理し、**59i** を得た。収率 58%。非晶質。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

5-Methoxy-2-(phenylmethyl)-1*H*-inden-3-ethanamine hydrochloride (59j)。Method E。化合物 **58j** (6.4 g, 23 mmol) の 4 M 塩化水素エタノール (60 mL) 溶液を 70 °C で 13 時間攪拌した。冷却後、析出結晶をろ取した後ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、**59j** (1.8 g, 収率 24%) を得た。ろ液を濃縮後、エタノール—ジエチルエーテルから再結晶し、さらに **59j** (3.6 g, 収率 50%) を得た。融点 217–219 °C。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.96 (4H, br s), 3.15 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, s), 6.68 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.15–7.40 (6H, m), 8.13 (2H, br s)。

2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-(6,7,8,9-tetrahydro-3-methoxy-5*H*-benzocyclohepten-5-yl)ethyl]acetamide (60a)。Method H。化合物 (*E*)-**61c** (1.5 g, 4.8 mmol) のエタノール (30 mL) に 5% パラジウム炭素 (0.40 g, 50% 含水量) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル—ヘキサンから結晶化し、**60a** (1.5 g, 収率 97%) を得た。融点 77–78 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65–1.96 (7H, m), 2.08–2.25 (1H, m), 2.72–2.89 (3H, m), 3.22–3.38 (1H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.18 (1H, br s), 6.61–6.68 (2H, m), 7.02 (1H, t, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₀F₃NO₂: C, 60.94; H, 6.39; N, 4.44。Found: C, 60.73; H, 6.37; N, 4.59。

2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1-naphthalenyl)ethyl]acetamide (60b)。前記 **60a** の合成と同様の方法を用いて、(*E*)-**61b** から **60b** を得た。収率 86%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60–2.10 (6H, m), 2.68 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 2.80 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.50 (1H, br s), 6.64–6.72 (2H, m), 6.98 (1H, d, *J* = 9.2 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₂: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。Found: C, 60.09; H, 6.06; N, 4.40。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]acetamide (60c)**。Method G。化合物 **57c** 塩酸塩 (16 g, 71 mmol) の THF (100 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (180 mL) を加えた。この混合物に無水酢酸 (8.7 g, 85 mmol) を氷冷下で激しく攪拌しながら加え、混合物を 15 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、**60c** (16 g, 収率 94%) を得た。融点 80–81 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50–1.80 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.99–2.14 (1H, m), 2.21–2.40 (1H, m), 2.66–2.94 (2H, m), 3.03–3.17 (1H, m), 3.38 (2H, dd, *J* = 7.4 Hz, 13.2 Hz), 3.78 (3H, s), 5.53 (1H, br s), 6.68–6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00。Found: C, 72.08; H,

8.25; N, 6.12。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propanamide (60d)**。前記 60c の合成と同様の方法を用いて、57c と塩化プロピオニルから 60d を得た。収率 60%。融点 76–77 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.8 Hz), 1.50–1.80 (2H, m), 1.97–2.40 (2H, m), 2.19 (2H, q, *J* = 7.8 Hz), 2.68–2.95 (2H, m), 3.04–3.18 (1H, m), 3.33–3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.46 (1H, br s), 6.68–6.76 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₂₁NO₂: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66。Found: C, 72.82; H, 8.42; N, 5.62。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]butanamide (60e)**。前記 60c の合成と同様の方法を用いて、57c と塩化ブチリルから 60e を得た。収率 77%。融点 73–74 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.50–1.80 (4H, m), 1.96–2.12 (1H, m), 2.14 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.22–2.40 (1H, m), 2.68–2.94 (2H, m), 3.03–3.18 (1H, m), 3.39 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, 13.6 Hz), 3.79 (3H, s), 5.46 (1H, br s), 6.68–6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₂: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36。Found: C, 73.36; H, 8.59; N, 5.44。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]pentanamide (60f)**。後述する (*E*)-61a の合成と同様の方法を用いて、57c と塩化バレリルから 60f を得た。収率 56%。融点 66–67 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.23–1.42 (2H, m), 1.51–1.80 (4H, m), 1.97–2.20 (3H, m), 2.23–2.40 (1H, m), 2.69–2.95 (2H, m), 3.06–3.19 (1H, m), 3.35–3.44 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.45 (1H, br s), 6.70–6.79 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)。Anal. calcd for C₁₇H₂₅NO₂: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09。Found: C, 73.93; H, 9.00; N, 5.16。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]-2-methylpropanamide (60g)**。前記 60c の合成と同様の方法を用いて、57c と塩化イソブチリルから 60g を得た。収率 94%。融点 104–105 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50–1.81 (2H, m), 1.96–2.14 (1H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 2.68–2.95 (2H, m), 3.02–3.18 (1H, m), 3.32–3.44 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.49 (1H, br s), 6.67–6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₂: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36。Found: C, 73.64; H, 9.02; N, 5.35。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (60h)**。後述する (*E*)-61a の合成と同様の方法を用いて、57c と無水トリフルオロ酢酸から 60h を得た。収率 68%。融点 66–67 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60–1.80 (2H, m), 2.02–2.20 (1H, m), 2.24–2.41 (1H, m), 2.77–2.96 (2H, m), 3.05–3.21 (1H, m), 3.50 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.79 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 6.70–6.77 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)。Anal. calcd for C₁₄H₁₆F₃NO₂: C, 58.53; H, 5.61; N, 4.88。Found: C, 58.30; H, 5.41; N, 5.08。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-7-methyl-1*H*-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (60i)**。前記 60a の合成と同様の方法を用いて、(*E*)-61d から 60i を得た。収率 68%。融点 126–127 °C (酢酸エ

チルーヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62–2.32 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.74–3.05 (2H, m), 3.22–3.58 (3H, m), 3.81 (3H, s), 6.17 (1H, br s), 6.69 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。 *Anal.* calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₂: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。 Found: C, 59.96; H, 5.95; N, 4.62。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-5-methyl-1*H*-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (60j)**。前記 60a の合成と同様の方法を用いて、(E)-61e から 60j を得た。収率 49%。融点 105–106 °C (酢酸エチルーヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.61–1.80 (2H, m), 2.04–2.41 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.70–2.96 (2H, m), 3.08–3.21 (1H, m), 3.50 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.82 (3H, s), 6.30 (1H, br s), 6.68 (1H, s), 7.00 (1H, s)。 *Anal.* calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₂: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。 Found: C, 59.44; H, 6.04; N, 4.71。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6,7-dimethoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]acetamide (60k)**。前記 60c の合成と同様の方法を用いて、57f と無水酢酸から 60k を得た。収率 72%。融点 79–81 °C (酢酸エチルーヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.70–1.93 (3H, m), 1.95 (3H, s), 2.15–2.36 (1H, m), 2.67–3.21 (3H, m), 3.25–3.53 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.90 (1H, br s), 6.75 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.1 Hz)。 *Anal.* calcd for C₁₅H₂₁NO₃: C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05。 Found: C, 69.23; H, 8.09; N, 5.14。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]acetamide (60l)**。後述する (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、57g と無水酢酸から 60l を得た。収率 95%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48–1.80 (2H, m), 1.96–2.12 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.24–2.40 (1H, m), 2.70–2.95 (2H, m), 3.03–3.18 (1H, m), 3.37 (2H, dd, *J* = 7.4 Hz, 13.6 Hz), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.60 (1H, br s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s)。 *Anal.* calcd for C₁₅H₂₁NO₃: C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05。 Found: C, 69.21; H, 8.44; N, 4.92。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1*H*-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (60m)**。前記 60a の合成と同様の方法を用いて、62c から 60m を得た。収率 68%。融点 109–111 °C (酢酸エチルーヘキサンから再結晶)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.20–1.45 (2H, m), 2.95–3.38 (5H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.76 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.16–7.36 (6H, m), 9.31 (1H, br s)。 *Anal.* calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₂: C, 66.11; H, 5.55; N, 3.85。 Found: C, 66.04; H, 5.58; N, 3.79。

***N*-[2-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (60n)**。前記 60a の合成と同様の方法を用いて、(E)-61h から 60n を得た。収率 76%。融点 67–68 °C (ジイソプロピルエーテルーヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.64–1.82 (2H, m), 2.07–2.42 (2H, m), 2.79–3.06 (2H, m), 3.12–3.23 (1H, m), 3.51 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.32 (1H, br s), 7.20 (4H, s)。 *Anal.* calcd for C₁₃H₁₄F₃NO: C, 60.70; H, 5.49; N, 5.44。 Found: C, 60.60; H, 5.24; N, 5.49。

(E)-*N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]propanamide ((E)-61a)。Method F。化合物 (E)-58c (3.0 g, 16 mmol) およびトリエチルアミン (2.4 g, 24 mmol) の THF (35 mL) 溶液に塩化プロピオニル (1.9 g, 21 mmol) を氷冷下に加え、混合物を 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した後酢酸エチルから再結晶

し、(E)-61a (2.3 g、収率 59%) を得た。融点 129–131 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.24 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.73–2.86 (2H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.04 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 5.55 (1H, br s), 5.88 (1H, m), 6.79 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 8.1 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.1 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71。Found: C, 72.91; H, 7.81; N, 5.58。

(Z)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ylidene)ethyl]propanamide ((Z)-61a)。前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(Z)-58c と塩化プロピオニルから (Z)-61a を得た。収率 58%。融点 91–93 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.23 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.72–2.80 (2H, m), 2.84–2.90 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.24–4.30 (2H, m), 5.50–5.64 (2H, m), 6.81 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 8.2 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71。Found: C, 73.28; H, 7.99; N, 5.68。

(E)-N-[2-(3,4-Dihydro-7-methoxy-1(2H)-naphthalenylydene)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide ((E)-61b)。前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、58b と無水トリフルオロ酢酸から (E)-61b を得た。収率 37%。融点 98–100 °C (ジエチルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.84 (2H, m), 2.53 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.73 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.81 (3H, s), 4.18 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 5.93 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 6.40 (1H, br s), 6.78 (1H, dd, *J* = 2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.00–7.10 (2H, m)。

(E)-2,2,2-Trifluoro-N-[2-(6,7,8,9-tetrahydro-3-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-ylidene)ethyl]-acetamide ((E)-61c)。前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(E)-58a と無水トリフルオロ酢酸から (E)-61c を得た。収率 91%。融点 101–103 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.69–1.79 (4H, m), 2.39–2.47 (2H, m), 2.65–2.71 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.45 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 6.36 (1H, br s), 6.68–6.75 (2H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。

(E)-N-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-7-methyl-1H-inden-1-ylidene)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide ((E)-61d)。前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(E)-58d と無水トリフルオロ酢酸から (E)-61d を得た。収率 89%。融点 138–139 °C (ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.44 (3H, s), 2.76–2.86 (2H, m), 2.88–2.99 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.15 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 5.87–5.96 (1H, m), 6.41 (1H, br s), 7.32 (1H, s)。

(E)-N-[2-(7-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-5-methyl-1H-inden-1-ylidene)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide ((E)-61e)。前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(E)-58e と無水トリフルオロ酢酸から (E)-61e を得た。収率 88%。融点 117–118 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.33 (3H, s), 2.78–2.88 (2H, m), 2.90–2.98 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.17 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 6.42 (1H, br s), 6.81–6.91 (1H, m), 7.03 (1H, s)。

(E)-N-[2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylidene)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide ((E)-61h)。前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(E)-58h と無水トリフルオロ酢酸から (E)-61h を得た。収率 22%。融点 101–103 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.76–2.85

(2H, m), 3.01–3.09 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.84–5.96 (1H, m), 6.39 (1H, br s), 7.18–7.24 (3H, m), 7.41–7.50 (1H, m)。

***N*-[2-(5-Methoxy-1*H*-inden-3-yl)ethyl]propanamide (62a)**。前記 (*E*)-61a の合成と同様の方法を用いて、59c と塩化プロピオニルから 62a を得た。収率 39%。融点 61–63 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.18 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.76 (2H, dt, $J = 1.8$ Hz, 6.6 Hz), 3.30 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.61 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 5.55 (1H, br s), 6.31 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.1 Hz), 6.93 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71。Found: C, 73.24; H, 7.74; N, 5.85。

2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-(5-methoxy-1*H*-inden-3-yl)ethyl]acetamide (62b)。前記 (*E*)-61a の合成と同様の方法を用いて、59c と無水トリフルオロ酢酸から 62b を得た。収率 88%。融点 87–88 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.84 (2H, dt, $J = 1.2$ Hz, 6.6 Hz), 3.32 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.70 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 6.80 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.2 Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)。Anal. calcd for C₁₄H₁₄F₃NO₂: C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91。Found: C, 58.89; H, 4.94; N, 5.08。

2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-(5-methoxy-2-phenyl-1*H*-inden-3-yl)ethyl]acetamide (62c)。前記 (*E*)-61a の合成と同様の方法を用いて、59i と無水トリフルオロ酢酸から 62c を得た。収率 92%。融点 138–139 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.03 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.61 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.29 (1H, br s), 6.81 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (5H, s)。Anal. calcd for C₂₀H₁₈F₃NO₂: C, 66.48; H, 5.02; N, 3.88。Found: C, 66.23; H, 4.90; N, 3.65。

2,2,2-Trifluoro-*N*-[2-[5-methoxy-2-(phenylmethyl)-1*H*-inden-3-yl]ethyl]acetamide (62d)。前記 (*E*)-61a の合成と同様の方法を用いて、59j と無水トリフルオロ酢酸から 62d を得た。定量的。融点 126–128 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.93 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.23 (2H, s), 3.60 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.80 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.45 (1H, br s), 6.72 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.1 Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12–7.37 (6H, m)。Anal. calcd for C₂₁H₂₀F₃NO₂: C, 67.19; H, 5.37; N, 3.73。Found: C, 67.22; H, 5.35; N, 3.45。

5-Methoxy-1*H*-indene-3-carbonitrile (63)。Method I。化合物 55c (10 g, 62 mmol) およびヨウ化亜鉛(II) (0.8 g, 2.5 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液にトリメチルシリルシアニド (7.3 g, 74 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、40 °C で 20 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄した後、セライトろ過した。ろ液を濃縮して残渣をトルエン (200 mL) に、懸濁した。これにトリフルオロ酢酸 (14 mL, 0.18 mol) を加えて、混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル, 9:1) で精製し、

63 (4.5 g, 収率 42%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.57 (2H, d, *J* = 2.2 Hz), 3.87 (3H, s), 6.90 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.2 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.32–7.35 (1H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。

2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-methanamine (64)。前記 (E)-**58c** の合成と同様の方法を用いて、**63** から **64** を得た。収率 13%。油状。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

N-[(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)methyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (65)。前記 (E)-**61a** の合成と同様の方法を用いて **64** をトリフルオロアセチル化した後、前記 **60a** の合成と同様の方法を用いて二重結合を水素添加し、**65** を得た。化合物 **64** からの収率 46%。融点 78–79 °C (酢ジイソプロピルエーテル–ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75–1.90 (1H, m), 2.22–2.40 (1H, m), 2.72–3.00 (2H, m), 3.35–3.75 (3H, m), 3.79 (3H, s), 6.38 (1H, br s), 6.74–6.81 (2H, m), 7.16 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。Anal. calcd for C₁₃H₁₄F₃NO₂: C, 57.14; H, 5.16; N, 5.13。Found: C, 57.22; H, 4.98; N, 5.24。

2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-acetic acid ethyl ester (66)。Method J。60% 水素化ナトリウム (1.8 g, 46 mmol) の THF (200 mL) 懸濁液にジエチルホスホ酢酸エチル (10 g, 46 mmol) を氷冷下に滴下し、混合物を均一になるまで攪拌した。これに **55c** (7.1 g, 44 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液を加え、混合物を室温で 2 時間、さらに 70 °C で 12 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をエタノール (200 mL) に溶解し、5% パラジウム炭素 (2.5 g, 50% 含水品) を加え、水素雰囲気下、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル, 97:3 から 4:1) で精製し、**66** (6.6 g, 収率 64%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.67–1.83 (1H, m), 2.30–2.47 (2H, m), 2.69–2.95 (3H, m), 3.47–3.62 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.69–6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz)。

2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-ethanol (67)。Method K。水素化リチウムアルミニウム (1.1 g, 28 mmol) の THF (150 mL) 懸濁液を氷冷し、攪拌しながら **66** (6.5 g, 28 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下した。混合物を 15 分間攪拌した後、水 (1.0 mL)、酢酸エチル、硫酸マグネシウムおよびセライトを加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、**67** (5.0 g, 収率 93%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (1H, br s), 1.60–1.82 (2H, m), 2.06–2.41 (2H, m), 2.69–2.96 (2H, m), 3.15–3.28 (1H, m), 3.75–3.88 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.68–6.79 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。

1-(2-Bromoethyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1H-indene (68)。Method L。化合物 **67** (5.0 g, 26 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に三臭化リン (0.86 mL, 27 mmol) を –5 °C で滴下し、混合物を 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル, 7:3 から 1:1) で精製し、**67** (1.8 g, 収率 27%) を油状物として得た。¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.60–1.78 (1H, m), 1.88–2.06 (1H, m), 2.24–2.41 (2H, m), 2.70–2.96 (2H, m), 3.21–3.38 (1H, m), 3.41–3.60 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).

2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-propanenitrile (69). Method M. 化合物 **68** (1.8 g, 6.9 mmol) のジメチルスルホキシド (80 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (0.35 g, 7.2 mmol) を加え、混合物を 60 °C で 40 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル、17:3) で精製し、**69** (1.3 g, 収率 93%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62–1.89 (2H, m), 2.03–2.48 (4H, m), 2.71–2.96 (2H, m), 3.18–3.33 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.72–6.78 (2H, m), 7.13 (1H, d, *J* = 9.0 Hz)。

2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-propanamine (70). 前記 **57c** の合成と同様の方法を用いて、**69** から **70** を得た。収率 96%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20–1.95 (8H, m), 2.20–2.38 (1H, m), 2.68–2.94 (3H, m), 3.01–3.15 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.04–7.14 (1H, m)。

N-[3-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)propyl]-2,2,2-trifluoroacetamide (71). 前記 (*E*)-**61a** の合成と同様の方法を用いて、**70** と無水トリフルオロ酢酸から **71** を得た。収率 97%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40–1.94 (5H, m), 2.01–2.38 (1H, m), 2.69–2.90 (2H, m), 3.02–3.18 (1H, m), 3.42 (1H, q, *J* = 6.6 Hz), 3.80 (3H, s), 6.30 (1H, br s), 6.69–6.75 (2H, m), 7.08–7.15 (1H, m); *Anal.* calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₂: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65. Found: C, 59.78; H, 6.08; N, 4.39。

N-[2-(2,3-Dihydro-6-hydroxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (72). Method N. 化合物 **60d** (5.6 g, 22 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に三臭化ホウ素 (11 g, 45 mmol) を氷冷下で加え、混合物を 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、室温で 15 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル–メタノール、19:1) で精製した後、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶し、**72** (5.2 g, 定量的) を得た。融点 119–121 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.50–1.80 (2H, m), 1.87–2.10 (1H, m), 2.22 (1H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.20–2.38 (1H, m), 2.65–2.90 (2H, m), 2.97–3.15 (1H, m), 3.38 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.67 (1H, br s), 6.68 (1H, dd, *J* = 2.9 Hz, 8.0 Hz), 6.74 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。 *Anal.* calcd for C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00. Found: C, 71.78; H, 8.00; N, 5.94。

N-[2-(6-Ethoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (73a). Method O. 化合物 **72** (1.0 g, 4.3 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (3.0 g, 21 mmol) およびヨウ化メチル (6.7 g, 43 mmol) を加え、混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル–メタノール、17:3) で精製した後、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶し、**73a** (0.86 g, 収率 77%) を得た。融点 87–89 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (3H, t, *J* = 7.7 Hz), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.39–1.71 (2H, m), 1.80–2.00 (1H, m), 2.07 (2H, q, *J* = 7.7 Hz), 2.15–2.33 (1H, m), 2.59–2.89 (2H, m), 2.91–3.08 (1H, m), 3.14 (2H, q, *J*

= 7.7 Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, br s). *Anal.* calcd for $C_{16}H_{23}NO_2$: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Found: C, 73.55; H, 8.87; N, 5.22.

***N*-[2-(2,3-Dihydro-6-propoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propionamide (73b)**. 前記 73a の合成と同様の方法を用いて、72 とヨウ化エチルから 73b を得た。収率 70%。融点 60–62 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.03 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.50–1.90 (4H, m), 1.98–2.40 (2H, m), 2.19 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.67–2.97 (2H, m), 3.01–3.20 (1H, m), 3.30–3.45 (2H, m), 3.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.47 (1H, br s), 6.70 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.1 Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz). *Anal.* calcd for $C_{17}H_{25}NO_2$: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Found: C, 74.15; H, 8.92; N, 5.17.

***N*-[2-[2,3-Dihydro-6-(1-methylethoxy)-1*H*-inden-1-yl]ethyl]propionamide (73c)**. 前記 73a の合成と同様の方法を用いて、72 とヨウ化プロピルから 73c を得た。収率 58%。融点 52–54 °C (ヘキサンから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.43–1.80 (2H, m), 1.94–2.40 (2H, m), 2.19 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.67–2.95 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.30–3.47 (2H, m), 4.40–4.60 (1H, m), 5.45 (1H, br s), 6.69 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 8.1 Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz). *Anal.* calcd for: $C_{17}H_{25}NO_2$: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Found: C, 74.21; H, 9.14; N, 5.05.

第 4 章第 2 節に関する実験

(*E*)-3-(2,3-Dihydro-5-benzofuranyl)-2-propenoic acid (75)。2,3-Dihydro-5-benzofurancarboxaldehyde (74) (5.0 g, 34 mmol) およびマロン酸 (5.3 g, 51 mmol) のピリジン (30 mL) 溶液にピペリジン (0.19 g, 2.3 mmol) を加え、混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣に水を加えた。これを 6 N 塩酸で産生にした後、クロロホルム–メタノール (9:1) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム–メタノール, 19:1) で精製し、75 (4.0 g, 収率 62%) を得た。融点 173–176 °C (酢酸エチルから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.24 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.64 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), hidden (1H). *Anal.* calcd for $C_{11}H_{10}O_3$: C, 69.46; H, 5.30. Found: C, 69.34; H, 5.35.

2,3-Dihydro-5-benzofuranpropanoic acid (76)。化合物 75 (3.8 g, 20 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.5 g, 50% 含水量) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、76 (3.4 g, 収率 90%) を得た。融点 95–98 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.55 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.04 (1H, s), hidden (1H). *Anal.* calcd for $C_{11}H_{12}O_3$: C, 68.74; H, 6.29. Found:

C, 68.65; H, 6.25.

2,3,5,6-Tetrahydro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-one (77)。化合物 **76** (5.8 g, 30 mmol) を塩化チオニル (6.6 mL, 20 mol) に加え、混合物を 75 °C で 40 分間攪拌した。反応液を濃縮した後、1,2-ジクロロエタン (10 mL) に溶解した。この溶液の 1/3 を氷冷した無水塩化アルミニウム (1.5 g, 11 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (150 mL) 懸濁液に加え、混合物を 15 分間攪拌した。これに塩化アルミニウム (3.0 g, 22 mmol) および先に調製した酸クロリドの 1,2-ジクロロエタン溶液の残りを加え、混合物を室温でさらに 15 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、7:3) で精製した後、酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**77** (4.1 g, 収率 77%) を得た。融点 110–111 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.66–2.74 (2H, m), 2.99–3.07 (2H, m), 3.27 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 4.64 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.27 (1H, s)。

(E)-2-(2,3,5,6-Tetrahydro-7H-indeno[5,6-b]furan-7-ylidene)acetonitrile (78)。シアノメチルホスホン酸時エチル (3.3 g, 19 mmol) の THF (40 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.74 g, 19 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。これに **77** (3.0 g, 17 mmol) の THF (20 mL) 溶液を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、1:1) で精製した後、酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**78** (2.2 g, 収率 66%) を得た。融点 141–142 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.97–3.04 (2H, m), 3.06–3.17 (2H, m), 3.22 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 4.61 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 5.50–5.52 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, s)。

3,5,6,7-Tetrahydro-2H-7-indeno[5,6-b]furanethanamine (79)。化合物 **77** (2.2 g, 11 mmol) の飽和アンモニアエタノール (50 mL) 溶液に Raney nickel (2.0 g) を加え、水素雰囲気下 (480 kPa)、混合物を 40 °C で 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、**79** (2.1 g, 収率 95%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (2H, br s), 1.47–1.77 (2H, m), 1.86–2.03 (1H, m), 2.20–2.38 (1H, m), 2.65–2.94 (4H, m), 3.02–3.18 (1H, m), 3.15 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 4.55 (2H, t, *J* = 8.6 Hz), 6.63 (1H, s), 7.02 (1H, s)。このものはこれ以上精製せずに次に反応に用いた。

N-[2-(3,5,6,7-Tetrahydro-2H-indeno[5,6-b]furan-7-yl)ethyl]acetamide (80a)。化合物 **79** (0.30 g, 1.5 mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) および THF (3 mL) の混液に加え、激しく攪拌しながら無水酢酸 (0.17 mL, 1.8 mmol) を滴下した。混合物を室温で 30 分間攪拌した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、**80a** (0.28 g, 収率 77%) を得た。融点 127–128 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48–1.80 (2H, m), 1.94–2.10 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.23–2.41 (1H, m), 2.66–2.92 (2H, m),

3.00–3.19 (3H, m), 3.31–3.42 (2H, m), 4.55 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 5.52 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 7.02 (1H, s).
Anal. calcd for $C_{15}H_{19}NO_2$: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71. Found: 73.16; H, 7.92; N, 5.70.

***N*-[2-(3,5,6,7-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-7-yl)ethyl]propanamide (80b)**. 前記 80a の合成と同様の方法を用いて、79 と塩化プロピオニルから 80b を得た。収率 71%。融点 125–126 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.49–1.80 (2H, m), 1.93–2.09 (1H, m), 2.15–2.41 (3H, m), 2.65–2.92 (2H, m), 3.00–3.19 (3H, m), 3.33–3.43 (2H, m), 4.55 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 5.46 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 7.02 (1H, s). *Anal.* calcd for $C_{16}H_{21}NO_2$: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40. Found: C, 74.20; H, 8.21; N, 5.45.

***N*-[2-(3,5,6,7-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,6-*b*]furan-7-yl)ethyl]butanamide (80c)**. 前記 80a の合成と同様の方法を用いて、79 と塩化ブチリルから 80c を得た。収率 72%。融点 120–121 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49–1.81 (4H, m), 1.94–2.18 (3H, m), 2.23–2.40 (1H, m), 2.66–2.92 (2H, m), 2.99–3.19 (3H, m), 3.12–3.43 (2H, m), 4.55 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 5.45 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 7.02 (1H, s). *Anal.* calcd for $C_{17}H_{23}NO_2$: C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12. Found: C, 74.51; H, 8.63; N, 4.98.

(*E*)-3-(2,3-Dihydro-5-benzofuranyl)-2-propenoic acid ethyl ester (81). ジエチルホスホ酢酸エチル (19 g, 85 mmol) の THF (150 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (3.4 g, 85 mmol) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。混合物に 74 (11 g, 77 mmol) の THF (15 mL) 溶液を滴下し、混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応液に水を加え二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。先の有機層と抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル, 19:1 から 9:1) で精製し、81 (15 g, 収率 88%) を油状物として得た。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)。

2,3-Dihydro-5-benzofuranpropanoic acid ethyl ester (82). 化合物 81 (15 g, 67 mmol) のエタノール (150 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (1.0 g, 50% 含水量) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後ろ液を濃縮し、82 (15 g, 収率 99%) を油状物として得た。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.55 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.05 (1H, s)。

7-Bromo-2,3-dihydro-5-benzofuranpropanoic acid ethyl ester (83). 化合物 82 (15 g, 66 mmol) および酢酸ナトリウム (5.9 g, 72 mmol) の酢酸 (150 mL) 溶液に臭素 (11 g, 66 mmol) を 15 分かけて滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。これを 5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、

乾燥、濃縮し、**83** (19 g, 収率 97%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.57 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.85 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.28 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.13 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.65 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.11 (1H, s)。このものはこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

6,7-Dibromo-2,3-dihydro-5-benzofuranpropanoic acid ethyl ester (84)。化合物 **83** (1.0 g, 3.3 mmol) および鉄 (10 mg) の酢酸 (10 mL) 懸濁液に臭素 (0.80 g, 5.0 mmol) を 15 分かけて滴下し、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後ろ液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。これを 5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル, 3:1) で精製し、**84** (0.67 mg, 収率 53%) を得た。融点 42–43 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.60 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.07 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.27 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.68 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.06 (1H, s)。

6,7-Dibromo-2,3-dihydro-5-benzofuranpropanoic acid (85)。氷冷した **84** (0.62 g, 1.6 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に水酸化カリウム (0.14 g, 2.5 mmol) の水溶液を加え、混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。反応液を過剰の 5 N 塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後濃縮した。残渣を酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、**85** (0.53 g, 収率 93%) を得た。融点 117–118 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.67 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.08 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.27 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.68 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.07 (1H, s), hidden (1H)。

4,5-Dibromo-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-*b*]furan-8-one (86)。前期 **77** の合成と同様の方法を用いて、**85** から **86** を得た。収率 88%。融点 224–226 °C (クロロホルム—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.72 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.05 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.55 (2H, t, *J* = 9.0 Hz), 4.79 (2H, t, *J* = 9.0 Hz)。

1,2,6,7-Tetrahydro-8H-indeno[5,4-*b*]furan-8-one (87)。化合物 **86** (0.35 g, 1.1 mmol) の酢酸 (150 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.45 g, 50% 含水品) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、これを水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**87** (0.16 g, 収率 89%) を得た。融点 133–134 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.08 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.47 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.65 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 8.1 Hz)。Anal. Calcd for C₁₁H₁₀O₂: C, 75.84; H, 5.79。Found: C, 75.69; H, 5.75。

(E)-(1,2,6,7-Tetrahydro-8H-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)acetonitrile (88)。前期 **78** の合成と同様の方法を用いて、**87** から **88** を得た。収率 60%。融点 149–151 °C (メタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.00–3.20 (4H, m), 3.31 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.67 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 5.45 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.1 Hz)。Anal. calcd for C₁₃H₁₁NO: C, 79.17; H, 5.62; N,

7.10. Found: C, 79.21; H, 5.82; N, 7.18.

1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ethanamine (89). 前期 **79** の合成と同様の方法を用いて、**88** から **89** を得た。収率 81%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42–2.35 (4H, m), 2.64–2.98 (4H, m), 3.01–3.38 (3H, m), 4.41–4.70 (2H, m), 6.61 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), hidden (2H)。

N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamide (90a). 前記 **80a** の合成と同様の方法を用いて、**89** と無水酢酸から **90a** を得た。収率 66%。融点 78–79 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53–2.12 (3H, m), 1.96 (3H, s), 2.20–2.38 (1H, m), 2.70–2.96 (2H, m), 3.02–3.40 (5H, m), 4.45–4.68 (2H, m), 5.46 (1H, br s), 6.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71. Found: C, 73.55; H, 7.90; N, 5.60.

N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propanamide (90b). 前記 **80a** の合成と同様の方法を用いて、**89** と塩化プロピオニルから **90b** を得た。収率 78%。融点 102–104 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.55–2.38 (4H, m), 2.18 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.69–2.99 (2H, m), 3.02–3.40 (5H, m), 4.42–4.63 (2H, m), 5.61 (1H, br s), 6.62 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₁NO₂: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40. Found: C, 74.20; H, 8.37; N, 5.25.

N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butanamide (90c). 前記 **80a** の合成と同様の方法を用いて、**89** と塩化ブチリルから **90c** を得た。収率 67%。融点 55–57 °C (酢酸エチルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.51–1.90 (4H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.12 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.17–2.38 (1H, m), 2.68–2.98 (2H, m), 3.00–3.40 (5H, m), 4.41–4.68 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₇H₂₃NO₂: C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12. Found: C, 74.59; H, 8.33; N, 5.36.

N-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (91). 前記 **83** の合成と同様の方法を用いて、**60d** から **91** を得た。収率 86%。融点 105–107 °C (酢酸エチルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.49–1.82 (2H, m), 1.98–2.41 (2H, m), 2.21 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.71–2.90 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.39 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 5.50 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.37 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₅H₂₀BrNO₂: C, 55.23; H, 6.18; N, 4.29. Found: C, 55.15; H, 6.18; N, 4.25.

N-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-hydroxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (92). 化合物 **91** (26 g, 80 mmol) のジクロロメタン (400 mL) 溶液に三臭化ホウ素 (40 g, 0.16 mol) を –20 °C で滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、**92** (21 g, 収率 86%) を得た。融点 149–151 °C (酢酸エチルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.50–1.80 (2H, m), 1.90–2.12 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.24 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.65–2.95 (2H, m), 3.00–3.18 (1H, m), 3.38 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.82 (1H, br s), 6.86 (1H, s), 7.27 (1H, s), hidden (1H)。Anal.

calcd for C₁₄H₁₈BrNO₂: C, 53.86; Br, 25.59; H, 5.81; N, 4.49. Found: C, 53.67; Br, 25.44; H, 5.63; N, 4.56.

***N*-[2-[5-Bromo-2,3-dihydro-6-[(2-methyl-2-propenyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]ethyl]propanamide (93)**. 化合物 92 (4.2 g, 14 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.65 g, 16 mmol) を徐々に加え、混合物を 30 分間攪拌した。これに塩化メタリル (3.7 g, 41 mmol) を加え、混合物を 0 °C でさらに 90 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、1:2) で精製し、93 (4.2 g、収率 84%) を得た。融点 105–108 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.86 (3H, s), 1.9–2.4 (6H, m), 2.80 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.38 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 4.47 (2H, s), 5.00 (1H, s), 5.17 (1H, s), 5.40 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 7.37 (1H, s). *Anal.* calcd for C₁₈H₂₄BrNO₂: C, 59.02; H, 6.60; N, 3.82; Br, 21.81. Found: C, 58.88; H, 6.42; N, 3.83; Br, 21.80.

***N*-[2-[5-Bromo-2,3-dihydro-6-hydroxy-7-(2-methyl-2-propenyl)-1*H*-inden-1-yl]ethyl]propanamide (94)**. 化合物 93 (4.3 g, 12 mmol) の *N,N*-ジエチルアニリン (30 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、200–205 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。これを水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル 2:1) で精製し、94 (3.9 g、収率 91%) を得た。融点 89–91 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.40–1.80 (2H, m), 1.80 (3H, s), 1.90–2.10 (2H, m), 2.17 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.60–3.50 (7H, m), 4.49 (1H, s), 4.79 (1H, s), 5.32 (1H, br s), 5.47 (1H, s), 7.21 (1H, s). *Anal.* calcd for C₁₈H₂₄BrNO₂: C, 59.02; H, 6.60; N, 3.82; Br, 21.81. Found: C, 59.03; H, 6.39; N, 3.94; Br, 21.93.

***N*-[2-(4-Bromo-1,6,7,8-tetrahydro-2,2-dimethyl-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)ethyl]propanamide (95)**. 化合物 94 (2.4 g, 6.5 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (4.1 mL, 33 mmol) を氷冷下で加え、混合物を氷冷下で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、95 (2.1 g、収率 89%) を得た。融点 98–101 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.48 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.76–2.02 (2H, m), 2.19 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.25–2.38 (1H, m), 2.62–3.16 (6H, m), 3.32 (2H, q, *J* = 5.3 Hz), 5.41 (1H, br s), 7.11 (1H, s). *Anal.* calcd for C₁₈H₂₄BrNO₂: C, 59.02; H, 6.60; N, 3.82; Br, 21.81. Found: C, 58.94; H, 6.48; N, 3.98; Br, 21.97.

***N*-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2,2-dimethyl-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)ethyl]propanamide (96)**. 化合物 95 (1.1 g, 2.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.81 mL, 5.8 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.11 g, 50% 含水量) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 1 時間、

さらに 50 °C で 30 分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**96** (0.64 g、収率 76%) を得た。融点 69–72 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.60–2.10 (2H, m), 2.13 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.24–2.40 (1H, m), 2.60–3.20 (6H, s), 3.35 (2H, q, *J* = 5.3 Hz), 5.39 (1H, br s), 6.55 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 7.6 Hz)。Anal. calcd for C₁₈H₂₅NO₂: C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87。Found: C, 74.98; H, 8.74; N, 4.96。

N-[2-(2,3-Dihydro-6,7-dimethoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (97)。化合物 **57f** (7.2 g、32 mmol) およびトリエチルアミン (6.5 g、65 mmol) の THF (80 mL) 溶液に塩化プロピオニル (3.9 g、42 mmol) を氷冷下に加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル—メタノール、99:1) で精製し、**97** (7.7 g、収率 86%) を得た。融点 90–92 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, *J* = 7.7 Hz), 1.70–1.94 (3H, m), 2.10–2.36 (1H, m), 2.18 (2H, q, *J* = 7.7 Hz), 2.65–3.20 (3H, m), 3.25–3.55 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.90 (1H, br s), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₃: C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05。Found: C, 69.23; H, 8.09; N, 5.14。

N-[2-(2,3-Dihydro-6,7-dihydroxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (98)。前記 **92** の合成と同様の方法を用いて、**97** から **98** を得た。収率 73%。融点 98–101 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.60–1.98 (3H, m), 2.10–2.30 (1H, m), 2.31 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.60–3.15 (3H, m), 3.22–3.40 (1H, m), 3.52–3.75 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.01 (1H, br s), 6.63 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 9.62 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₄H₁₉NO₃: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62。Found: C, 67.35; H, 7.60; N, 5.66。

N-[2-(7,8-Dihydro-6H-indeno[4,5-*d*][1,3]dioxol-8-yl)ethyl]propanamide (99)。60% 水素化ナトリウム (0.30 g、7.5 mmol) を氷冷した hexamethylphosphoramide (5 mL) に加え、混合物を 10 分間攪拌した。これに **98** (0.85 g、3.4 mmol) の hexamethylphosphoramide (5 mL) 溶液を加え、ガスの発生がおさまるまで混合物を攪拌した。これにジヨードメタン (1.1 g、4.1 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、**99** (0.28 g、収率 31%) を得た。融点 102–104 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.7 Hz), 1.70–1.89 (2H, m), 1.90–2.10 (1H, m), 2.15–2.40 (1H, m), 2.20 (2H, q, *J* = 7.7 Hz), 2.68–3.00 (2H, m), 3.13–3.36 (2H, m), 3.40–3.59 (1H, m), 3.68 (1H, br s), 5.92 (2H, dd, *J* = 1.5 Hz, 9.9 Hz), 6.67 (2H, s)。Anal. calcd for C₁₅H₁₉NO₃: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36。Found: C, 68.89; H, 7.28; N, 5.42。

N-[2-(2,3,8,9-Tetrahydro-7H-indeno[4,5-*b*][1,4]dioxin-9-yl)ethyl]propanamide (100)。化合物 **98** (1.0 g、4.0 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に 1,2-ジブromoエタン (2.9 g、15 mmol)、炭酸カリウム

(1.6 g, 12 mmol) および酸化銅(II) (32 mg, 0.40 mmol) を加え、混合物を 140 °C で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、**100** (0.72 g, 収率 65%) を得た。融点 120–122 °C (酢酸エチル–ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.60–2.00 (3H, m), 2.10–2.32 (1H, m), 2.19 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.61–3.01 (2H, m), 3.08–3.53 (3H, m), 4.25 (4H, br s), 5.67 (1H, br s), 6.69 (2H, s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₁NO₃: C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09。Found: C, 69.90; H, 7.61; N, 5.20。

2,3-Dihydro-6-methoxy-7-nitro-1H-inden-1-one (101)。濃硫酸 (130 mL) に溶解した 2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-one (**55c**) (30 g, 0.19 mol) を -10 °C に冷却した後、硝酸カリウム (24 g, 0.24 mol) の濃硫酸 (100 mL) 溶液を滴下し、混合物を同温度で 20 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶し、**101** (22 g, 収率 58%) を得た。融点 155–158 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.78 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 3.13 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 3.94 (3H, s), 7.34 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)。Anal. calcd for C₁₀H₉NO₄: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.76。Found: C, 57.85; H, 4.27; N, 6.73。

(E)-(2,3-Dihydro-6-methoxy-7-nitro-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile (102)。前記 **78** の合成と同様の方法を用いて、**101** から **102** を得た。収率 84%。融点 138–141 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.00–3.20 (4H, m), 3.92 (3H, s), 5.42 (1H, t, *J* = 2.6 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 8.6 Hz)。Anal. calcd for C₁₂H₁₀N₂O₃: C, 62.61; H, 4.38; N, 12.17。Found: C, 62.46; H, 4.18; N, 12.20。

(7-Amino-2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ylidene)acetonitrile (103)。前記 **76** の合成と同様の方法を用いて、**102** から **103** を得た。収率 79%。融点 119–121 °C (酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.90–3.20 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 5.60 (1H, t, *J* = 2.2 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。

7-Amino-2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-ethanamine (104)。前記 **79** の合成と同様の方法を用いて、**103** から **104** を得た。油状。定量的。このものはこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

N-[2-(7-Amino-2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide (105)。1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (3.3 g, 17 mmol) および 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (2.2 g, 14 mmol) の DMF (30 mL) 溶液にプロピオン酸 (0.85 g, 12 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、**104** (2.0 g, 9.7 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸で抽出した後、水層を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調製した。これを酢酸エチルで抽出した後、抽出液を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

チル—エタノール、10:1) で精製し、**105** (1.0 g、収率 40%) を得た。融点 71–73 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.6–2.0 (3H, m), 2.12 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.25 (1H, m), 2.7–3.2 (3H, m), 3.34 (2H, q, *J* = 5.0 Hz), 3.80 (2H, br s), 3.83 (3H, s), 5.67 (1H, br s), 6.59 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。

N-[2-(7-Amino-2,3-dihydro-6-hydroxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propanamide (**106**)。前記 **98** の合成と同様の方法を用いて、**105** から **106** を得た。収率 88%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.60–2.00 (3H, m), 2.14 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.23 (1H, m), 2.70–2.90 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.34 (2H, q, *J* = 5.1 Hz), 4.10 (2H, br s), 5.69 (1H, br s), 6.52 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.60 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), hidden (1H)。

N-[2-(7,8-Dihydro-6*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]oxazol-8-yl)ethyl]propanamide (**107**)。化合物 **106** (0.67 g, 2.7 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液にオルトギ酸メチル (7.4 mL, 67 mmol) および飽和塩化水素メタノール溶液 (1.4 mL) を氷冷下に加え、混合物を室温で 30 分間、60 °C でさらに 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム—メタノール、20:1) で精製し、**107** (0.43 g、収率 61%) を得た。融点 mp 81–84 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.80–2.10 (3H, m), 2.27 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.37–2.53 (1H, m), 2.80–3.20 (3H, m), 3.55–3.80 (2H, m), 6.93 (1H, br s), 7.25 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.09 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₅H₁₈N₂O₂: C, 69.74; H, 7.02; N, 10.84。Found: C, 69.76; H, 6.90; N, 10.76。

N-[2-[5-Bromo-2,3-dihydro-6-[(2-propynyl)oxy]-1*H*-inden-1-yl]ethyl]propanamide (**108**)。前記 **93** の合成と同様の方法を用いて、**92** と臭化プロパルギルから **108** を得た。収率 99%。融点 104–107 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.50–2.40 (6H, m), 2.55 (1H, t, *J* = 2.3 Hz), 2.7–3.2 (3H, m), 3.38 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.76 (2H, d, *J* = 2.3 Hz), 5.48 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 7.38 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₇H₂₀BrNO₂: C, 58.30; H, 5.76; N, 4.00; Br, 22.81。Found: C, 58.13; H, 5.63; N, 4.08; Br, 22.63。

N-[2-(5-Bromo-3,7,8,9-tetrahydrocyclopenta[*f*]chromen-9-yl)ethyl]propanamide (**109**)。化合物 **108** (2.9 g, 8.4 mmol) のプロモベンゼン (30 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下、封管中、200 °C で 18 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、**109** (2.6 g、収率 88%) を得た。融点 110–111 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.50–2.50 (5H, m), 2.60–3.10 (3H, m), 3.15–3.25 (1H, m), 3.32 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 4.80–4.90 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 5.88 (1H, dt, *J* = 10 Hz, 3.8 Hz), 6.45 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz, 9.8 Hz), 7.18 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₇H₂₀BrNO₂: C, 58.30; H, 5.76; N, 4.00; Br, 22.81。Found: C, 58.17; H, 5.54; N, 3.98; Br, 22.65。

N-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydrocyclopenta[*f*]chromen-9-yl)ethyl]propanamide (110)。化合物 **109** (0.21 g, 0.60 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (0.20 g, 50% 含水量) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル, 1:1) で精製し、**110** (0.14 g, 収率 85%) を得た。融点 110–111 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.80–2.10 (6H, m), 2.15 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.60–3.50 (7H, m), 4.00–4.30 (2H, m), 5.35 (1H, br s), 6.63 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。Anal. calcd for C₁₇H₂₃NO₂: C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12。Found: C, 74.56; H, 8.25; N, 5.16。

2,3-Dihydro-6-hydroxy-7-nitro-1*H*-inden-1-one (112)。前記 **101** の合成と同様の方法を用いて、2,3-dihydro-6-hydroxy-1*H*-inden-1-one (**111**) から **112** を得た。収率 61%。融点 218–220 °C (エタノール—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CD₃OD) δ 2.37 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.74 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.95 (1H, s), 6.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)。

2-[(2,3-Dihydro-4-nitro-3-oxo-1*H*-inden-5-yl)oxy]acetic acid ethyl ester (113)。前記 **93** の合成と同様の方法を用いて、**112** から **113** を得た。収率 94%。融点 137–139 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.79 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.14 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.25 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.74 (2H, s), 7.25 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)。

2-[(4-Amino-2,3-dihydro-3-oxo-1*H*-inden-5-yl)oxy]acetic acid ethyl ester (114)。前記 **76** の合成と同様の方法を用いて、**113** から **114** を得た。収率 98%。油状。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.30–3.00 (4H, m), 4.28 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 5.89 (2H, br s), 6.53 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。

7,8-Dihydroindeno[5,4-*b*][1,4]oxazine-2,9(1*H*,3*H*)-dione (115)。化合物 **114** (8.7 g, 35 mmol) のトルエン (200 mL) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (0.40 g, 3.6 mmol) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、12 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、水に注いだ。希塩酸を加え酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、乾燥、濃縮した。残渣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, 1:1) で精製し、**115** (4.8 g, 収率 66%) を得た。融点 136–139 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.74 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 3.10 (2H, t, *J* = 5.8 Hz), 4.68 (2H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 9.52 (1H, br s)。

(2,3,7,8-Tetrahydro-2-oxoindeno[5,4-*b*][1,4]oxazin-9(1*H*)-ylidene)acetonitrile (116)。前記 **78** の合成と同様の方法を用いて、**115** から **116** を得た。収率 86%。融点 158–161 °C (クロロホルムから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.00–3.20 (4H, m), 4.62 (2H, s), 5.62 (1H, t, *J* = 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.07 (1H, br s)。Anal. calcd for C₁₃H₁₀N₂O₂: C, 69.02; H, 4.46; N, 12.38。Found: C, 69.22; H, 4.59; N, 12.11。

9-(2-Aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-one (117)。化合物 **116** (3.0 g,

13 mmol) を飽和アンモニアエタノール溶液 (300 mL) に溶解し、Raney-nickel (14 g) を加えて水素 (480 kPa) 雰囲気下、40 °C で 6 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に酢酸エチル (50 mL) を加え、2 N 塩酸 (50 mL) で抽出した。抽出液を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にして、クロロホルム—メタノール (10:1) で抽出した。抽出液を乾燥した後、濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶し、**117** (2.0 g、収率 62%) を得た。融点 128–134 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40–1.90 (6H, m), 2.20–2.50 (2H, m), 2.70 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, 15.4 Hz), 2.90–3.00 (2H, m), 3.40 (1H, q, *J* = 7.9 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₃H₁₆N₂O₂ · 0.25 H₂O: C, 65.94; H, 7.02; N, 11.83。Found: C, 65.76; H, 6.83; N, 11.91。

1,2,3,7,8,9-Hexahydroindeno[5,4-*b*][1,4]oxazin-9-ethanamine (118)。化合物 **117** (1.2 g、5.3 mmol) の THF (30 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (0.81 g、21 mmol) の THF (5 mL) 懸濁液を氷冷下で滴下し、混合物をアルゴン雰囲気下で 18 時間加熱還流した。反応液を氷冷した後水 (4 mL) を滴下し、セライトろ過した。ろ液を濃縮した後、残渣に酢酸エチル (50 mL) を加え、2 N 塩酸 (50 mL) で抽出した。抽出液を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルム—メタノール (10:1) で抽出した。抽出液を乾燥した後、濃縮し、**118** (0.93 g、収率 80%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10–3.20 (12H, m), 3.41 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。

***N*-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydroindeno[5,4-*b*][1,4]oxazin-9-yl)ethyl]propanamide (119)**。前記 **105** の合成と同様の方法を用いて、**118** から **119** を得た。収率 51%。融点 80–83 °C (酢酸エチル—ヘキササンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.50–2.30 (6H, m), 2.60–3.20 (3H, m), 3.32 (2H, q, *J* = 6.7 Hz), 3.43 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.85 (1H, br s), 4.20 (2H, t, *J* = 4.4 Hz), 5.84 (1H, br s), 6.50 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₂N₂O₂: C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21。Found: C, 69.97; H, 7.99; N, 10.16。

***N*-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydro-2-oxindeno[5,4-*b*][1,4]oxazin-9-yl)ethyl]propanamide (120)**。前記 **105** の合成と同様の方法を用いて、**118** から **120** を得た。収率 88%。融点 216–219 °C (メタノール—酢酸エチルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (3H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.50–2.00 (3H, m), 2.10–2.30 (3H, m), 2.70–3.10 (2H, m), 3.30–3.50 (3H, m), 4.59 (2H, s), 5.97 (1H, br s), 6.81 (2H, s), 9.77 (1H, br s)。Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₂O₃: C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72。Found: C, 66.45; H, 6.86; N, 9.69。

第 4 章 第 3 節 に関する実験

(*S*)-*N*-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]acetamide ((*S*)-60c) および (*R*)-*N*-[2-(2,3-dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]acetamide ((*R*)-60c)。Method P。ラセミ体 **60c** を HPLC [カラム; Ceramospher RU-1 (6.0 mmφ × 250 mm)、温度; 50 °C、移動層; メタノール、流速; 0.6

mL/min、検出波長；290 nm、(S)-60c の保持時間；50.3 min、(R)-60c の保持時間；45.9 min] により光学分割し、(S)-60c および (R)-60c を得た。化合物 (S)-60c: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -1.5^{\circ}$ (c 0.35, CHCl₃)。 $[\alpha]_{\text{Hg}365}^{20} +80.7^{\circ}$ (c 0.35, CHCl₃)。融点 93–94 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。Anal. calcd for C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00。Found: C, 71.89; H, 8.43; N, 5.92。化合物 (R)-60c: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.2^{\circ}$ (c 0.30, CHCl₃)。 $[\alpha]_{\text{Hg}365}^{20} -61.3^{\circ}$ (c 0.30, CHCl₃)。95–96 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。Anal. calcd for: C₁₄H₁₉NO₂: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00。Found: C, 72.00; H, 8.28; N, 5.81。

(R)-2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-ethanamine hydrochloride ((R)-57c)。Method Q。 アルゴン雰囲気下、(R)-60c (1.0 g, 4.3 mmol) およびヒドラジン—水和物 (20 mL) の混合物を 24 時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をエタノール (1 mL) に溶解し 4 M 塩化水素エタノール溶液 (1.5 mL) を加えた。ジエチルエーテルを加えて析出した結晶をろ取した後、エタノール—ジエチルエーテルから再結晶し、(R)-57 (0.78 g、収率 80%) を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +32.6^{\circ}$ (c 0.18, H₂O)。融点 183–185 °C。化合物 (R)-57c の光学純度は HPLC [カラム；CHIRAL-AGP (4.0 mmφ × 100 mm)、温度；室温、移動層；10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0)—アセトニトリル (9:1)、流速；0.5 mL/min、検出波長；280 nm、(R)-57c の保持時間；19.2 min、(S)-57c ((R)-57c の対掌体) の保持時間；23.6 min] により >99% ee と求めた。

(S)-2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-indene-1-ethanamine hydrochloride ((S)-57c)。 前記 (R)-57c の合成と同様の方法を用いて、(S)-60c から (S)-57c を得た。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -30.0^{\circ}$ (c 0.15, H₂O)。融点 180–181 °C (エタノール—ジエチルエーテルから再結晶)。化合物 (R)-57c の光学純度は (R)-57c の分析と同様の条件を用いたキラルカラム HPLC により >99% と求めた。

(S)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((S)-60d)。 前記 60c の合成と同様の方法を用いて、(S)-57c と塩化プロピオニルから (S)-60d を得た。収率 70%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3.2^{\circ}$ (c 1.05, CHCl₃)。 $[\alpha]_{\text{Hg}365}^{20} +58.1^{\circ}$ (c 1.05, CHCl₃)。融点 78–79 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.50–1.80 (2H, m), 1.98–2.40 (2H, m), 2.20 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.68–2.97 (2H, m), 3.04–3.20 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 7.2 Hz, 13.2 Hz), 3.79 (3H, s), 5.45 (1H, br s), 6.68–6.76 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₂₁NO₂: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66。Found: C, 72.69; H, 8.64; N, 5.70。

(R)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((R)-60d)。 前記 60c の合成と同様の方法を用いて、(R)-57c と塩化プロピオニルから (R)-60d を得た。収率 71%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.9^{\circ}$ (c 0.50, CHCl₃)。 $[\alpha]_{\text{Hg}365}^{20} -50.2^{\circ}$ (c 0.50, CHCl₃)。融点 79–80 °C (酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.52–1.80 (2H, m), 1.98–2.40 (2H, m), 2.19 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.69–2.97 (2H, m), 3.03–3.18 (1H, m), 3.39 (2H, dd, J = 7.2 Hz, 13.2 Hz), 3.79 (3H, s), 5.44 (1H, br s), 6.67–6.76 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz)。Anal. calcd for C₁₅H₂₁NO₂: C, 72.84;

H, 8.56; N, 5.66. Found: C, 72.73; H, 8.61; N, 5.66.

(S)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]butanamide ((S)-60e). 前記 60c の合成と同様の方法を用いて、(S)-57c と塩化ブチリルから (S)-60e を得た。収率 94%。 $[\alpha]_D^{20} -2.9^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)。 $[\alpha]_{Hg365}^{20} +58.4^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)。融点 98–99 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50–1.80 (4H, m), 1.96–2.13 (1H, m), 2.14 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.22–2.40 (1H, m), 2.70–2.95 (2H, m), 3.03–3.19 (1H, m), 3.33–3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.44 (1H, br s), 6.67–6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₂: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Found: C, 73.28; H, 8.81; N, 5.23.

(R)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]butanamide ((R)-60e). 前記 60c の合成と同様の方法を用いて、(R)-57c と塩化ブチリルから (R)-60e を得た。収率 74%。 $[\alpha]_D^{20} +2.3^\circ$ (c 0.54, CHCl₃)。 $[\alpha]_{Hg365}^{20} -50.4^\circ$ (c 0.54, CHCl₃)。融点 97–98 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50–1.80 (4H, m), 1.97–2.13 (1H, m), 2.14 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.23–2.41 (1H, m), 2.70–2.96 (2H, m), 3.03–3.19 (1H, m), 3.33–3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.43 (1H, br s), 6.67–6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)。Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₂: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Found: C, 73.23; H, 8.71; N, 5.17.

(S)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide ((S)-60h). 前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(S)-57c と無水トリフルオロ酢酸から (S)-60h を得た。収率 90%。 $[\alpha]_D^{20} -3.2^\circ$ (c 1.03, CHCl₃)。融点 65–66 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.03–2.20 (1H, m), 2.22–2.41 (1H, m), 2.70–2.96 (2H, m), 3.06–3.21 (1H, m), 3.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.31 (1H, br s), 6.68–6.75 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。Anal. calcd for C₁₄H₁₆F₃NO₂: C, 58.53; H, 5.61; N, 4.88. Found: C, 58.39; H, 5.72; N, 4.88.

(R)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]-2,2,2-trifluoroacetamide ((R)-60h). 前記 (E)-61a の合成と同様の方法を用いて、(R)-57c と無水トリフルオロ酢酸から (R)-60h を得た。収率 70%。 $[\alpha]_D^{20} +2.0^\circ$ (c 0.29, CHCl₃)。 $[\alpha]_{Hg365}^{20} -51.8^\circ$ (c 0.29, CHCl₃)。融点 65–66 °C (ジイソプロピルエーテル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62–1.82 (2H, m), 2.04–2.19 (1H, m), 2.22–2.40 (1H, m), 2.71–2.96 (2H, m), 3.06–3.21 (1H, m), 3.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 6.68–6.75 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。Anal. calcd for C₁₄H₁₆F₃NO₂: C, 58.53; H, 5.61; N, 4.88. Found: C, 58.48; H, 5.75; N, 4.81.

(S)-4-Bromo-N-[2-(2,3-dihydro-6-methoxy-1H-inden-1-yl)ethyl]benzamide ((S)-60o). 前記 60c の合成と同様の方法を用いて、(S)-57c と塩化 *p*-プロモベンゾイルから (S)-60o を得た。収率 94%。 $[\alpha]_D^{20} +5.8^\circ$ (c 0.52, CHCl₃)。 $[\alpha]_{Hg365}^{20} +98.4^\circ$ (c 0.52, CHCl₃)。融点 136–138 °C (エタノールから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62–1.96 (2H, m), 2.03–2.24 (1H, m), 2.27–2.43 (1H, m), 2.68–2.96 (2H, m), 3.11–3.30 (1H, m), 3.55–3.62 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.10 (1H, br s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.2$

Hz), 7.55 (4H, s). *Anal.* calcd for C₁₉H₂₀BrNO₂: C, 60.97; H, 5.39; N, 3.74. Found: C, 60.86; H, 5.22; N, 3.68. 得られた (*S*)-**60o** を用いて X 線結晶構造解析を行った結果、インダン環 1 位の立体は *S* 配置であることが明らかとなった。測定条件および結晶学データを Table 12 に示す。

(*R*)-*N*-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)ethyl]propanamide ((*R*)-**90b**)。ラセミ体 **90b** を HPLC [カラム ; Ceramospher RU-1 (10 mmφ × 250 mm)、温度 ; 50 °C、移動層 ; メタノール、流速 ; 4.4 mL/min] により光学分割し、(*R*)-**90b** を得た。[α]_D²⁰ +57.8° (c 1.01, CHCl₃)。 *Anal.* calcd for C₁₆H₂₁NO₂: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40. Found: C, 73.97; H, 7.97; N, 5.47.

(*S*)-**60d**. **Method R**. 化合物 (*E*)-**61a** (3.5 g, 14 mmol)、Ru(OCOCH₃)₂[(*S*)-binap] (0.12 g, 14 mmol) およびメタノール (70 mL) の混合物を脱気した後、オートクレーブ中 (水素 9.1 Mpa 下)、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル、1:9) で精製した後、酢酸エチル—ヘキサンから再結晶し、(*S*)-**60d** (2.9 g, 収率 83%) を得た。[α]_D²⁰ -7.0° (c 1.00, ethanol)。融点 76–77 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.8 Hz), 1.50–1.80 (2H, m), 1.98–2.40 (2H, m), 2.20 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.68–2.97 (2H, m), 3.04–3.20 (1H, m), 3.39 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, 13.2 Hz), 3.79 (3H, s), 5.45 (1H, br s), 6.68–6.76 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)。 *Anal.* calcd for C₁₅H₂₁NO₂: C, H, N。化合物 (*S*)-**60d** の光学純度は HPLC [カラム ; CHIRALPAK AS (4.6 mmφ × 250 mm)、温度 ; 室温、移動層 ; ヘキサン—2-プロパノール—トリフルオロ酢酸 (90:10:0.1)、流速 ; 1.0 mL/min、検出波長 ; 290 nm、(*S*)-**60d** の保持時間 ; 28.0 min、(*R*)-**60d** ((*S*)-**60d** の対掌体) の保持時間 ; 23.6 min] により >99% ee と求まった。

Table 12. Summary of Crystal Data and Intensity Collections for (*S*)-**60o**

Empirical formula	C ₁₉ H ₂₀ BrNO ₂
Formula weight	374.28
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
Lattice parameters	<i>a</i> = 11.425 (1) Å <i>b</i> = 29.406 (3) Å <i>c</i> = 5.083 (4) Å <i>V</i> = 1707 (1) Å ³
Calculated density	1.456 g/cm ³
Radiation	Cu–Kα (λ = 1.5418 Å)
Data collection range	3° ≤ 2θ ≤ 120°
Scan mode	2θ – ω
Scan speed	32 °/min
Total reflections	3108
Observed reflections (<i>F</i> ≥ 3σ <i>F</i>)	1676
<i>R</i> , <i>R</i> _w	0.0484, 0.1079

(*S*)-*N*-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-methoxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((*S*)-**91**)。前記 **83** の合成と同様の方法を用いて、(*S*)-**60d** から (*S*)-**91** を得た。収率 86%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +5.2^{\circ}$ (*c* 1.00, ethanol)。融点 105–107 °C (酢酸エチルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.7 Hz), 1.49–1.81 (2H, m), 1.98–2.41 (2H, m), 2.21 (2H, q, *J* = 7.7 Hz), 2.69–2.98 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.39 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 3.88 (3H, s), 5.48 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.37 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₅H₂₀BrNO₂: C, 55.23; H, 6.18; N, 4.29。Found: C, 55.15; H, 6.18; N, 4.25。

(*S*)-*N*-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-hydroxy-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((*S*)-**92**)。前記 **72** の合成と同様の方法を用いて、(*S*)-**91** から (*S*)-**92** を得た。収率 94%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.7^{\circ}$ (*c* 1.00, ethanol)。融点 146–148 °C (酢酸エチル)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.50–1.80 (2H, m), 1.90–2.12 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.24 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.65–2.95 (2H, m), 3.00–3.18 (1H, m), 3.38 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 5.82 (1H, br s), 6.86 (1H, s), 7.27 (1H, s), hidden (1H)。Anal. calcd for C₁₄H₁₈BrNO₂: C, 53.86; H, 5.81; N, 4.49。Found: C, 53.85; H, 5.78; N, 4.52。

(*S*)-*N*-[2-[5-Bromo-2,3-dihydro-6-(2-propenyl)oxy-1*H*-inden-1-yl]ethyl]propanamide ((*S*)-**121**)。前記 **93** の合成と同様の方法を用いて、(*S*)-**92** と臭化アリルから (*S*)-**121** を得た。収率 96%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.7^{\circ}$ (*c* 1.00, ethanol)。融点 86–87 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.48–1.80 (2H, m), 1.90–2.40 (2H, m), 2.20 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.70–2.91 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.37 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 4.59 (2H, m), 5.25–5.60 (3H, m), 5.97–6.20 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.37 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₇H₂₂BrNO₂: C, 57.96; H, 6.29; N, 3.98。Found: C, 57.91; H, 6.28; N, 4.04。

(*S*)-*N*-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-hydroxy-7-(2-propenyl)-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((*S*)-**122**)。前記 **94** の合成と同様の方法を用いて、(*S*)-**121** から (*S*)-**122** を得た。収率 80%。融点 85–87 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -51.3^{\circ}$ (*c* 1.00, ethanol)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.45–2.13 (4H, m), 2.18 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.68–3.65 (7H, m), 4.93–5.13 (2H, m), 5.41 (1H, br s), 5.49 (1H, s), 5.89–6.10 (1H, m), 7.20 (1H, s)。Anal. calcd for C₁₇H₂₂BrNO₂: C, 57.96; H, 6.29; N, 3.98; Br, 22.68。Found: C, 57.95; H, 6.22; N, 4.00; Br, 22.52。

(*S*)-*N*-[2-(5-Bromo-2,3-dihydro-6-hydroxy-7-(2-hydroxyethyl)-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((*S*)-**123**)。化合物 (*S*)-**122** (0.59 g, 1.7 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液を –78 °C に冷却し、オゾン反応液が青色を呈するまで吹き込んだ。過剰のオゾン酸素、次いで窒素を吹き込んで除去した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g, 13 mmol) を加え、反応液を攪拌しながら室温に戻して 1 時間攪拌を続けた。反応液を希塩酸で弱酸性に調製した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、乾燥、濃縮し、(*S*)-**123** (0.59 g, 収率 99%) を得た。一部をメタノール—酢酸エチルから再結晶した。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -43.7^{\circ}$ (*c* 1.00, ethanol)。融点 85–87 °C (メタノール—酢酸エチルから再結晶)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.40–2.10 (4H, m), 2.17 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.62–

3.01 (4H, m), 3.07–3.22 (1H, m), 3.28 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.89 (2H, br s), 5.47 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 6.31 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 9.07 (1H, s)。 *Anal.* calcd for $C_{16}H_{22}BrNO_3$: C, 53.94; H, 6.22; N, 3.93; Br, 22.43。 Found: C, 53.97; H, 6.09; N, 3.97; Br, 22.40。

(S)-N-[2-(2,3-Dihydro-6-hydroxy-7-(2-hydroxyethyl)-1H-inden-1-yl)ethyl]propanamide ((S)-124)。
前記 **87** の合成と同様の方法を用いて、(S)-123 から (S)-124 を得た。収率 91%。 $[\alpha]_D^{20} -69.7^\circ$ (c 1.00, ethanol)。融点 144–146 °C (酢酸エチル—ヘキサンから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.45–2.10 (4H, m), 2.16 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.60–3.00 (4H, m), 3.10–3.23 (1H, m), 3.29 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.86 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.41 (1H, br s), 6.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.86 (1H, s)。 *Anal.* calcd for $C_{16}H_{23}NO_3$: C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05。 Found: C, 69.46; H, 8.28; N, 5.11。

(S)-N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propanamide ((S)-90b)。化合物 (S)-124 (5.0 g, 18 mmol) のピリジン (15 mL) 溶液に -10 °C から -5 °C で塩化メタンスルホニル (1.4 mL, 18 mmol) を滴下し、混合物を同温度で 25 分間攪拌した。塩化メタンスルホニル (0.70 mL, 9.0 mmol) を滴下し、混合物を同温度でさらに 25 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を 0 °C で加え、室温に戻しながら混合物を 30 分間攪拌した。希塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(S)-90b (4.0 g, 収率 86%) を得た。 $[\alpha]_D^{20} -57.8^\circ$ (c 1.00, chloroform)。融点 113–115 °C (酢酸エチルから再結晶)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.14 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.52–2.40 (4H, m), 2.17 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.69–3.00 (2H, m), 3.01–3.40 (5H, m), 4.42–4.64 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.62 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.7$ Hz)。 *Anal.* calcd for $C_{16}H_{21}NO_2$: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40。 Found: C, 73.86; H, 7.97; N, 5.47。

第5章第2節に関する実験

MT₁ 受容体に対する親和性。 ヒトメラトニン受容体 (MT₁) 発現 Chinese hamster ovary (CHO) 細胞は、hMeIR7 遺伝子配列を含む発現ベクターを CHO 細胞に導入することにより樹立した。MT₁ 受容体を発現させた CHO 細胞株を、10% 透析ウシ胎児血清を含む Eagle's minimum essential medium- α (MEM- α) 培地で培養した。細胞を集めて 50 mM Tris-HCl に懸濁した後、遠心操作 (44,000 \times g、10 分間) によりペレットを作製した。このペレットを測定用バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 7.7) に懸濁し、親和性評価の膜画分として使用した。この膜画分に終濃度 40 pM の 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin および被験化合物を加え、総容量 1 mL とした懸濁液を 25 °C で 1 時間インキュベートした。また、非特異的結合の測定には 10 μ M のメラトニンを用いた。インキュベート後、氷水で冷却した測定用バッファー (3 mL) を加え、GF/B フィルターでろ過した。フィルターを測定用バッファー (3 mL \times 2) で洗浄した後、フィルター上に残った 2-[¹²⁵I]-

iodomelatonin の放射活性を測定した。実験は 3 回行い、 IC_{50} 値は化合物の結合阻害率 (%) から log-probit analysis により算出した。 K_i 値は Cheng、Prusoff らの方法⁹¹⁾に従って求めた。

MT₃ 受容体に対する親和性。7-8 週齢の雄性 Syrian ハムスター全脳、肝臓、腎臓、脾臓を摘出し、50 mM Tris-HCl (pH 7.4, 4 °C) に懸濁した。ろ過した後、48,000×g で 10 分間遠心分離した。得られたペレットを氷冷したバッファーで洗浄した後遠心分離し、再び測定用バッファー (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 4 °C) に懸濁した。この膜画分に終濃度 100 pM の 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin および被験化合物を加え、総容量 250 μL とした懸濁液を 4 °C で 60 分間インキュベートした。氷水で冷却した測定用バッファー (3 mL) を加え、GF/B フィルターでろ過した。フィルターを測定用バッファー (3 mL×2) で洗浄した後、フィルター上に残った 2-[¹²⁵I]-iodomelatonin の放射活性を測定した。各結合量から 100 μM のメラトニン存在下における結合量 (非特異的結合) を差し引いた値を特異的結合量とした。実験は 3 回行い、 IC_{50} 値は化合物による結合阻害率 (%) から log-probit analysis により算出した。 K_i 値は Cheng、Prusoff らの方法に従って求めた。

第 5 章第 3 節に関する実験

MT₁ 受容体に対する親和性。第 5 章第 2 節記載の方法により測定した。

MT₃ 受容体に対する親和性。第 5 章第 2 節記載の方法により測定した。

フォルスコリン誘発 cAMP 産生亢進に対する抑制作用。MT₁ 受容体を発現させた CHO 細胞株を、1 ウェルあたり 5×10^4 個の細胞が含まれるように分注し、10% 透析ウシ胎児血清を含む MEM- α 培地で 3 日間培養した。細胞を 10 mM HEPES-Na (pH 7.3) を含む Hanks 緩衝液 (1 mL) で 2 回洗浄し、100 μM の 3-isobutyl-1-methyl xanthine (IBMX) を含む Hanks 緩衝液 (0.5 mL) と被験化合物を加えた。37 °C で 6 分間インキュベートした後、10 μM のフォルスコリンおよび 100 μM の IBMX を加え、さらに 15 分間インキュベートした。55% 過塩素酸 (50 μL) を加えて反応を停止し、内容 200 μL を試験管に移した。1.6 M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 μL) で中和した後、cAMP 濃度を radioimmunoassay system で測定した。 IC_{50} 値は log-probit analysis により算出した。

MT₁ 受容体モデルと (S)-90b との結合様式の検討。ウシロドプシン (Protein Data Bank access number 1F88)⁸⁰⁾ の結晶構造を基に、ヒト MT₁ 受容体の三次元モデルを構築した。細胞外ループ領域は、キメラ実験⁸¹⁾ よりリガンド結合部位と示唆された第二領域のみを含めた。Insight II プログラムを用いた系統的な解析結果から得られた低エネルギーコンフォメーションを、Discover プログラムでエネルギー極小化を行い、最安定コンフォメーションを得た。化合物 (S)-90b との結合様式は、DOCK プログラムを用いた。

第5章第4節に関する実験

ネコにおける睡眠誘発作用。体重 2.5–5.5 kg の雄性成熟ネコ 3 匹、雌性ネコ 5 匹を用いた。ペントバルビタール (40 mg/kg, ip) 麻酔下、Snider & Niemer のネコ脳図譜⁹²⁾に従い大脳皮質前頭葉、頭頂葉および海馬に脳波記録用電極を、眼電図記録用電極を眼窩骨に埋め込み、筋電図記録用ステンレス線を背側頸部筋肉内に埋め込んだ。動物は手術から十分回復した後に使用した。動物は 12 時間明暗サイクル (午前 7 時から午後 7 時までで明期) 下で飼育した。すべての実験は電氣的にシールドされた防音実験室で行った。ネコを観察ケージに入れ、脳波 (EEG)、筋電図 (EMG)、眼電図 (EOG) を記録するためのソケットを装着し、室外のポリグラフで記録した。また、動物の行動はビデオカメラを通してモニターした。すべての電気情報は記録チャート紙に記録するとともに、脳波はフーリエ変換により周波数解析を行った。化合物 (S)-90b およびメラトニンは 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した後カプセルに充填し、午前 9 時 30 分から 10 時 30 分までの時間に経口投与した。対照群には 0.5% メチルセルロース溶液を投与した。投与後 8 時間の脳波、筋電図、眼電図および行動観察を行った。実際の脳波記録、周波数解析、筋電位、行動観察を基に、各 1 分ごとの動物の睡眠覚醒状態を覚醒 (Wakefulness、drowsy を含む)、徐波睡眠 (slow-wave sleep: SWS) およびレム睡眠 (rapid eye movement: REM) に分類した。クロスオーバー法により、各個体で溶媒投与時と化合物投与時の各ステージの変化を比較した。作用持続については、各時点での群間の鎖を paired *t*-test (Bonferroni の調整済み) を用いて検定した。

第5章第5節に関する実験

ジアゼパム協調運動障害に対する作用。4 週齢の ICR 系雄性マウスを用いて回転棒試験を行った。テストに先立って十分訓練を施し、1 分間に 15 回転する直径 2.5 cm の回転棒に持続して 1 分以上乗れるマウスを実験に供した。各化合物の単独の作用を検討する実験では、各化合物を経口投与し、最高 3 回の試行を行った。いずれの試行でも 1 分以上回転棒に乗れなかったマウスを、強調運動障害と判定した。ジアゼパムはテストの 60 分前に、その他の化合物は 30 分前に投与した。ジアゼパムとの併用投与実験ではジアゼパム 3 mg/kg を投与し、30 分後に被験化合物を投与した。被験化合物投与 30 分後に同様のテストを行い、協調運動障害の有無を調べた。1 群 12 匹のマウスを用いた。

引用文献および注

- 1) (a) Kaplan, B.; Brint, S.; Tanabe, J.; Jacewicz, M.; Wang, X-J.; Pulsinelli, W. Temporal Thresholds for Neocortical Infarction in Rats Subjected to Reversible Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* **1991**, *22*, 1032–1039. (b) Kirino, T. Delayed Neuronal Death in the Gerbil Hippocampus following Ischemia. *Brain Res.* **1982**, *239*, 57–69. (c) Faden, A. I. Pharmacotherapy in Spinal Cord Injury: A Clinical Review of Recent Developments. *Clin. Neuropharmacol.* **1987**, *10*, 193–204.
- 2) (a) Diemer, N. H.; Valente, E.; Bruhn, T.; Berg, M.; Jørgensen, M. B.; Johansen, F. F. Glutamate Receptor Transmission and Ischemic Nerve Cell Damage: Evidence for Involvement of Excitatory Mechanisms. *Prog. Brain Res.* **1993**, *93*, 105–123. (b) Faden, A. I.; Demediuk, P.; Panter, S.; Vind, R. The Role of Excitatory Amino Acids and NMDA Receptors in Traumatic Brain Injury. *Science* **1989**, *244*, 798–800. (c) Choi, D. W. Ionic Dependence of Glutamate Neurotoxicity. *J. Neurosci.* **1987**, *7*, 369–379.
- 3) Wauquier, A.; Ashton, D.; Clincke, G. H. C. Brain Ischemia as a Target for Ca²⁺ Entry Blockers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1988**, *522*, 478–490.
- 4) Taylor, C. P.; Meldrum, B. S. Na⁺ Channels as Targets for Neuroprotective Drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 309–316.
- 5) Abe, K.; Kogure, K. Strong Attenuation of Ischemic and Postischemic Brain Edema in Rats by a Novel Free Radical Scavenger. *Stroke* **1988**, *19*, 480–485.
- 6) (a) Harik, S. I.; Yoshida, S.; Busto, R.; Ginsberg, M. D. Monoamine Neurotransmitters in Diffuse Reversible Forebrain Ischemia and Early Recirculation: Increased Dopaminergic Activity. *Neurology* **1986**, *36*, 971–976. (b) Yao, H.; Sadoshima, S.; Ishitsuka, T.; Nagao, T.; Fujishima, M.; Tatsumi, T.; Uchimura, H. Massive Striatal Dopamine in Acute Cerebral Ischemia in Rats. *Experientia* **1988**, *44*, 506–508. (c) Weinberger, J.; Nieves-Rosa, J.; Cohen, G. Nerve Terminal Damage in Cerebral Ischemia: Protective Effect of alpha-Methyl-para-tyrosine. *Stroke* **1985**, *16*, 864–870.
- 7) Demopoulos, H. C.; Flamm, E.; Seligman, M.; Pietronigro, D. D. Oxygen Free Radicals in Central Nervous System Ischemia and Trauma. In *Pathology of Oxygen*: Autor, A. P., Ed.; Academic Press: New York, 1982; pp 127–155.
- 8) (a) Burton, G. W.; Ingold, K. U. Autoxidation of Biological Molecules. 1. The Antioxidant Activity of Vitamin E and Related Chain-Breaking Phenolic Antioxidants in Vitro. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6472–6477. (b) Burton, G. W.; Doba, T.; Gabe, E. J.; Hughes, F. L. Lee; Prasad, L.; Ingold, K. U. Autoxidation of Biological Molecules. 4. Maximizing the Antioxidant Activity of Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7053–7065.
- 9) International Classification of Sleep Disorders (ICSD): In *Diagnostic and Coding Manual*; American

Sleep Disorder Association; Allen Press Inc.: Lawrence, Kansas, 1990.

- 10) Kales, A.; Scharf, M. B.; Kales, J. D. Rebound Insomnia: A New Clinical Syndrome. *Science* **1978**, *201*, 1039–1041.
- 11) Herings, R. M. C.; Stricker, B. H. C.; de Boer, A.; Bakker, A.; Strumans, F. Benzodiazepines and the Risk of Falling leading to Femur Fractures. Dosage More Important than Elimination Half-life. *Arch. Intern. Med.* **1995**, *155*, 1801–1807.
- 12) (a) Roth, T.; Hartse, K. M.; Saab, P. G.; Piccione, P. M.; Kramer, M. The Effects of Flurazepam, Lorazepam and Triazolam on Sleep and Memory. *Psychopharmacology* **1980**, *70*, 231–237. (b) Lister, R. G. The Amnesic Action of Benzodiazepines in Man. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1985**, *9*, 87–94.
- 13) Reiter, R. J. Pineal Melatonin: Cell Biology of its Synthesis and of its Physiological Interactions. *Endocr. Rev.* **1991**, *12*, 151–180.
- 14) (a) Aakerstedt, T.; Froeberg, J. E.; Friberg, Y.; Wetterberg, L. Melatonin Excretion, Body Temperature and Subjective Arousal during 64 Hours of Sleep Deprivation. *Psychoneuroendocrinology* **1979**, *4*, 219–225. (b) Nakagawa, H.; Sack, R. L.; Lewy, A. J. Sleep Propensity Free-Runs with the Temperature, Melatonin and Cortisol Rhythms in a Totally Blind Person. *Sleep* **1992**, *15*, 330–336. (c) Tzischinsky, O.; Shlitner, A.; Lavie, P. The Association between the Nocturnal Sleep Gate and Nocturnal Onset of Urinary 6-Sulfatoxymelatonin. *J. Biol. Rhythms* **1993**, *8*, 199–209. (d) Zhdanova, I. V.; Wurtman, R. J. Efficacy of Melatonin as a Sleep-Promoting Agent. *J. Biol. Rhythms* **1997**, *12*, 644–650.
- 15) (a) Dollins, A. B.; Zhdanova, I. V.; Wurtman, R. J.; Lynch, H. J.; Deng, M. H. Effect of Inducing Nocturnal Serum Melatonin Concentrations in Daytime on Sleep, Mood, Body Temperature, and Performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 1824–1828. (b) Sack, R. L.; Lewy, A. J.; Parrott, K.; Singer, C. M.; McArthur, A. J.; Blood, M. L.; Bauer, V. K. Melatonin Analogs and Circadian Sleep Disorders. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 661s–669s. (c) Zhdanova, I. V.; Wurtman, R. J.; Lynch, H. J.; Ives, J. R.; Dollins, A. B.; Morabito, C.; Matheson, J. K.; Schomer, D. L. Sleep-Inducing Effects of Low Doses of Melatonin Ingested in the Evening. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1995**, *57*, 552–558. (d) Attenburrow, M. E. J.; Cowen, P. J.; Sharpley, A. L. Low Dose Melatonin Improves Sleep in Healthy Middle-Aged Subjects. *Psychopharmacology* **1996**, *126*, 179–181. (e) Garfinkel, D.; Laudon, M.; Zisapel, N. Improvement of Sleep Quality by Controlled-Release Melatonin in Benzodiazepine-Treated Elderly Insomniacs. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **1997**, *24*, 223–231.
- 16) Ebisawa, T.; Karne, S.; Lerner, M. R.; Reppert, S. M. Expression Cloning of a High-Affinity Melatonin Receptor from *Xenopus* Dermal Melanophores. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 6133–6137.
- 17) (a) Grol, C. J.; Jansen, J. M. The High Affinity Melatonin Binding Site Probed with Conformationally Restricted Ligands–II. Homology Modeling of the Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1333–

1339. (b) Spadoni, G.; Stankov, B.; Duranti, A.; Biella, G.; Lucini, V.; Salvatori, A.; Frascini, F. 2-Substituted 5-Methoxy-*N*-acyltryptamines: Synthesis, Binding Affinity for the Melatonin Receptor, and Evaluation of the Biological Activity. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4069–4074. (c) Sugden, D.; Chong, N. W. S.; Lewis, D. F. V. Structure Requirements at the Melatonin Receptor. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *114*, 618–623.
- 18) Faden, A. I.; Salzman, S. Pharmacological Strategies in CNS Trauma. *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, 29–35.
- 19) (a) Karibe, H.; Chen, S. F.; Zarow, G. J.; Gafni, J.; Graham, S. H.; Chan, P. H.; Weinstein, P. R. Mild Intraischemic Hypothermia Suppresses Consumption of Endogenous Antioxidants after Temporary Focal Ischemia in Rats. *Brain Res.* **1994**, *649*, 12–18. (b) Marsala, M.; Vanicky, I.; Yaksh, T. L. Effect of Graded Hypothermia (27 degrees to 34 degrees C) on Behavioral Function, Histopathology, and Spinal Blood Flow after Spinal Ischemia in Rat. *Stroke*, **1994**, *25*, 2038–2046.
- 20) (a) Petty, M. A.; Poulet, P.; Haas, A.; Namer, I. J.; Wagner, J. Reduction of Traumatic Brain Injury-induced Cerebral Oedema by a Free Radical Scavenger. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *307*, 149–155. (b) Vajragupta, O.; Toasaksiri, S.; Boonyarat, C. Wongkrajang, Y.; Peungvicha, P.; Watanabe, H.; Boonchoong, P. Chroman amide and Nicotinyl amide Derivatives: Inhibition of Lipid Peroxidation and Protection against Head Trauma. *Free Rad. Res.* **2000**, *32*, 145–155.
- 21) Clemens, J. A.; Phebus, L. A. Dopamine Depletion Protects Striatal Neurons from Ischemia-Induced Cell Death. *Life Sci.* **1988**, *42*, 707–713.
- 22) Cadet, J. L.; Sheng, P.; Ali, S.; Rothmann, R.; Carlson, E.; Epstein, C. Attenuation of Methamphetamine-Induced Neurotoxicity in Copper/Zinc Superoxide Dismutase Transgenic Mice. *J. Neurochem.* **1994**, *62*, 380–383.
- 23) Schmidt, C. J.; Ritter, J. K.; Sonsalla, P. K.; Hanson, G. R.; Gibb, J. W. Role of Dopamine in the Neurotoxic Effects of Methamphetamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, *233*, 539–544.
- 24) Woodward, B.; Zakaria, M. N. M. Effect of Some Free Radical Scavengers on Reperfusion Induced Arrhythmias in the Isolated Rat Heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* **1985**, *17*, 485–493.
- 25) Takamatsu, H.; Kondo, K.; Ikeda, Y.; Umemura, K. Neuroprotective Effect Depend on the Model of Focal Ischemia following Middle Cerebral Artery Occlusion. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *362*, 137–142.
- 26) (a) Hall, E. D.; McCall, J. M.; Means, E. D. Therapeutic Potential of the Lazaroids (21-aminosteroids) in Acute Central Nervous System Trauma, Ischemia and Subarachnoid Hemorrhage. In *Advances in Pharmacology Vol 28*; August, J. T., Anders, M. W., Murad, F., Coyle, J. T., Eds.; Academic Press: New York, 1994. (b) Jacobsen, E. J.; McCall, J. M.; Ayer, D. E.; VanDoornik, F. J.; Palmar, J. R.; Belonga, K. L.; Braughler, J. M.; Hall, E. D.; Houser, D. J.; Krook, M. A.; Runge, T. A. Novel 21-

- Aminosteroids That Inhibit Iron-Dependent Lipid Peroxidation and Protect against Central Nervous System Trauma. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1145–1151.
- 27) Dawson, D. A.; Masayasu, H.; Graham, D. I.; Macrae, I. M. The Neuroprotective Efficacy of Ebselen (a Glutathione Peroxidase Mimic) on Brain Damage Induced by Transient Focal Cerebral Ischaemia in the Rat. *Neurosci. Lett.* **1995**, *185*, 65–69.
 - 28) Oshiro, Y.; Sakurai, Y.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Hirose, T.; Tottori, K. Novel Cerebroprotective Agents with Central Nervous System Stimulating Activity. 2. Synthesis and Pharmacology of the 1-(Acylamino)-7-hydroxyindan Derivatives. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2014–2023.
 - 29) Hall, E. D.; Braughler, J. M.; Yonkers, P. A.; Smith, S. L.; Linseman, K. L.; Means, E. D.; Scherch, H. M.; von Voigtlander, P. F.; Lahti, R. A.; Jacobsen, E. J. U-78517F: A Potent Inhibitor of Lipid Peroxidation with Activity in Experimental Brain Injury and Ischemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1991**, *258*, 688–694.
 - 30) Grisar, J. M.; Bolkenius, F. N.; Petty, M. A.; Verne, J. 2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-ols as Analogues of α -Tocopherol That Inhibit *in Vitro* and *ex Vivo* Lipid Autoxidation and Protect Mice against Central Nervous System Trauma. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 453–458.
 - 31) Block, F.; Kunkel, M.; Sontag, K.-H. Posttreatment with EPC-K1, an Inhibitor of Lipid Peroxidation and of Phospholipase A₂ Activity, Reduces Functional Deficits after Global Ischemia in Rats. *Brain Res. Bull.* **1995**, *36*, 257–260.
 - 32) Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Hirose, T.; Miwa, T.; Oshiro, Y.; Morita, S. 7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), A New Putative Antipsychotic Drug with Both Presynaptic Dopamine Autoreceptor Agonistic Activity and Postsynaptic D-2 Receptor Antagonistic Activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *274*, 329–336.
 - 33) Merchant, K. M.; Gill, G. S.; Harris, D. W.; Huff, R. M.; Eaton, M. J.; Lookingland, K.; Lutzke, B. S.; McCall, R. B.; Piercey, M. F.; Schreur, P. J. K. D.; Sethy, V. H.; Smith, M. W.; Svensson, K. A.; Tang, A. H.; Vonvoigtlander, P. F.; Tenbrink, R. E. Pharmacological Characterization of U-101387, A Dopamine D₄ Receptor Selective Antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 1392–1403.
 - 34) Mellinger, G. D.; Balter, M. B.; Uhlenhuth, E. H. Insomnia and its Treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* **1985**, *42*, 225–232.
 - 35) Sugita, Y.; Taniguchi, M.; Kyotani, K.; Mikami, A.; Tachibana, N.; Terashima, K.; Uruha, S.; Honda, H.; Teshima, Y. Idiopathic REM Sleep Disorder in the Aged. In *Sleep-Wake Disorders: Meier-Ewert, K.; Okawa, M. eds.; Plenum Press: New York, 1998; pp 131–140.*
 - 36) Lancel, M.; Cronlein, T. A. M.; Mullerpreuss, P.; Holsboer, F. Pregnenolone Enhanced EEG δ Activity During Non-Rapid Eye Movement Sleep in the Rat, In Contrast to Midazolam. *Brain*

- Res.* **1994**, *646*, 85–94.
- 37) Borbely, A. A.; Tobler, I. Endogenous Sleep-Promoting Substances and Sleep Regulation. *Physiol. Rev.* **1989**, *69*, 605–670.
- 38) (a) Reiter, R. J. Pineal Melatonin: Cell Biology of its Synthesis and of its Physiological Interactions. *Endocr. Rev.* **1991**, *12*, 151-180. (b) Sugden, D. Melatonin Biosynthesis in the Mammalian Pineal Grand. *Experientia* **1989**, *45*, 922–932.
- 39) Rosenthal, N. E.; Sack, D. A.; Jacobsen, F. M.; James, S. P.; Parry, B. L.; Arendt, J.; Tamarkin, L.; Wehr, T. A. Melatonin in Seasonal Affective Disorder and Phototherapy. *J. Neural. Transm. Suppl.* **1986**, *21*, 257–267.
- 40) (a) Arendt, J.; Borbely, A. A.; Franey, C.; Wright, J. The Effects of Chronic, Small Doses of Melatonin Given in the Late Afternoon on Fatigue in Man: A Preliminary Study. *Neurosci. Lett.* **1984**, *45*, 317–321. (b) Wehr, T. A. The Durations of Human Melatonin Secretion and Sleep Respond to Changes in Daylength (Photoperiod). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1991**, *73*, 1276–1280.
- 41) (a) Petrie, K.; Conaglen, J. V.; Thompson, L.; Chamberlain, K. Effect of Melatonin on Jet Lag after Long Haul Flights. *Br. Med. J.* **1989**, *298*, 705–707. (b) Arendt, J. Melatonin in Humans: Jet-Lag and after. *Adv. Pineal Res.* **1991**, *5*, 299–302. (c) Nickelsen, T.; Lang, A.; Bergau, L. The Effect of 6-, 9- and 11-Hour Time Shifts on Circadian Rhythms: Adaptation of Sleep Parameters and Hormonal Patterns Following the Intake of Melatonin or Placebo. *Adv. Pineal Res.* **1991**, *5*, 303–306.
- 42) (a) Ying, S. W.; Niles, L. P.; Crocker, C. Human Malignant Melanoma Cell Express High-Affinity Receptors for Melatonin: Antiproliferative Effects of Melatonin and 6-Chloromelatonin. *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sect.* **1993**, *246*, 89–96. (b) Brackowski, R.; Zubelewicz, B.; Romanowski, W.; Lissoni, P.; Barni, S. Modulation of Tumor Necrosis Factor- α Toxicity by the Pineal Hormone Melatonin in Metastatic Solid Tumor Patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, *768*, 334–336. (c) Maestroni, G. J. M. The Immunoneuroendocrine Role of Melatonin. *J. Pineal Res.* **1993**, *14*, 1–10. (d) Hill, S. M.; Blask, D. E. Effects of the Pineal Hormone Melatonin on the Proliferation and Morphological Characteristics of Human Breast Cancer Cells (MCF-7) in Culture. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 6121–6126.
- 43) (a) Claustrat, B.; Le Bars, D.; Brun, J.; Thivolle, P.; Mallo, C.; Arendt, J.; Chazot, G. Plasma and Brain Pharmacokinetic Studies in Humans after Intravenous Administration of Cold or ^{11}C Labeled Melatonin. *Adv. Pineal Res.* **1989**, *3*, 305–310. (b) Le Bars, D.; Thivolle, P.; Vitte, P. A.; Bojkowski, C.; Chazot, G.; Arendt, J.; Frackowiak, R. S. J.; Claustrat, B. PET and Plasma Pharmacokinetic Studies after Bolus Intravenous Administration of [^{11}C]Melatonin in Humans. *Nucl. Med. Biol.* **1991**, *18*, 357–362.
- 44) *TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement* (Vol. 12); Alexander, S. P., Peter, J. A., Eds.; Elsevier: 2001; p 72.

- 45) (a) Reppert, S. M.; Godson, C.; Mahle, C. D.; Weaver, D. R.; Slaugenhaupt, S. A.; Gusella, J. F. Molecular Characterization of a Second Melatonin Receptor Expressed in Human Retina and Brain: the Mel_{1b} Melatonin Receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92*, 8734–8738. (b) Liu, C.; Weaver, D. R.; Jin, X.; Shearman, L. P.; Pieschl, R. L.; Gribkoff, V. K.; Reppert, S. M. Molecular Dissection of Two Distinct Actions of Melatonin on the Suprachiasmatic Circadian Clock. *Neuron* **1997**, *19*, 91–102. (c) Dubocovich, M. L.; Yun, K.; Al-ghoul, W. M.; Benloucif, S.; Masana, M. I. Selective MT₂ Melatonin Receptor Antagonists Block Melatonin-Mediated Phase Advances of Circadian Rhythms. *FASEB. J.* **1998**, *12*, 1212–1220.
- 46) (a) Nosjean, O.; Ferro, M.; Cogé, F.; Beauverger, P.; Henlin, J. -M.; Lefoulon, F.; Fauchère, J. -L.; Delagrangé, P.; Canet, E.; Boutin, J. A. Identification of the Melatonin-binding site MT₃ as the Quinone Reductase 2. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 31311–31317. (b) Nosjean, O.; Nicolas, J. -P.; Klupsch, F.; Delagrangé, P.; Canet, E.; Boutin, J. A. Comparative Pharmacological Studies of Melatonin Receptors: MT₁, MT₂ and MT₃/QR₂. Tissue Distribution of MT₃/QR₂. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 1369–1379.
- 47) Vakkuri, O.; Leppaluoto, J.; Vuolteenaho, O. Development and Validation of a Melatonin Radioimmunoassay using Radioiodinated Melatonin as Tracer. *Acta Endocrinol.* **1984**, *106*, 152–157.
- 48) Dubocovich, M. Melatonin Receptors: Are There Multiple Subtypes? *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 50–56.
- 49) (a) Depreux, P.; Lesieur, D.; Mansour, H. A.; Morgan, P.; Howell, H. E.; Renard, P.; Caignard, D.-H.; Pfeiffer, B.; Delagrangé, P.; Guardiola, B.; Yous, S.; Demarque, A.; Adam, G.; Andrieux, J. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Naphthalenic and Bioisosteric Related Amidic Derivatives as Melatonin Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3231–3239. (b) Langlois, M.; Brémont, B.; Shen, S.; Poncet, A.; Andrieux, J.; Sicsic, S.; Serraz, I.; Mathé-Allainmat, M.; Renard, P.; Delagrangé, P. Design and Synthesis of New Naphthalenic Derivatives as Ligands for 2-[¹²⁵I]Iodomelatonin Binding Site. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2050–2060.
- 50) (a) Copping, S.; Tepper, P. G.; Grol, C. J.; Horn, A. S.; Dubocovich, M. L. 2-Amido-8-methoxytetralins: A Series of Nonindolic Melatonin-like Agents. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2891–2898. (b) Jansen, J. M.; Copping, S.; Gruppen, G.; Molinari, E. J.; Dubocovich, M. L.; Grol, C. J. The High Affinity Melatonin Binding Site Probed with Conformationally Restricted Ligands-I. Pharmacophore and Minireceptor Models. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1321–1332.
- 51) Ohkawa, S.; Fukatsu, K.; Miki, S.; Hashimoto, T.; Sakamoto, J.; Doi, T.; Nagai, Y.; Aono, T. 5-Aminocoumarans: Dual Inhibitors of Lipid Peroxidation and Dopamine Release with Protective Effects against Central Nervous System Trauma and Ischemia. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 559–573.
- 52) Pearson, D. E.; Wysong, R. D.; Breder, C. V. The ortho Bromination of Phenols. *J. Org. Chem.* **1967**,

- 32, 2358–2360.
- 53) Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. Ketimine Syntheses. Use of Titanium Tetrachloride in a New Procedure for Their Preparation. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246–3249.
 - 54) Borman, S. FDA Issues Flexible Policy on Chiral Drugs. *Chem. Eng. News* **1992**, *Jun 15*, 5.
 - 55) Duggan, A. J. Insecticidal Pyrazoline-1-carboxamides, Compositions Containing Them, and Their Use. U.S. US **4,767,779**, 1988. [*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 39359j].
 - 56) Harada, H.; Matsushita, Y.; Yodo, M.; Nakamura, M.; Yonetani, Y. Studies on Uricosuric Diuretics. II. 6,7-Dichloro-4-nitro-, 6,7-Dichloro-4-sulfamoyl- and 6,7-Dichloro-4-acyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic acids. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3215–3226.
 - 57) Blade Font, A.; Escartin Tomas, P.; Palop Palop, D.; Mendoza Villela, E. Dihydrobenzofurans with Analgesic Action. *Span. ES 512,355*, 1983. [*Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 85582x].
 - 58) Fukatsu, K.; Fujii, N.; Ohkawa, S. Synthesis of TAK-218 using (*R*)-2-Methylglycidyl tosylate as a Chiral Building Block. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1521–1526.
 - 59) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. Catalytic Asymmetric Wacker-Type Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064.
 - 60) Yodo, M.; Matsushita, Y.; Ohsugi, E.; Harada, H. Optical Resolution and Chiral Synthesis of Methyl 6,7-Dichloro-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-2-carboxylate. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 902–913.
 - 61) Eis, M. J.; Wrobel, J. E.; Ganem, B. Mechanism and Synthetic Utility of Boron Trifluoride Etherate Promoted Organolithium Additions. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3693–3694.
 - 62) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution: Modified Procedures Including in Situ Derivatization. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
 - 63) シフト試薬を用いた ¹H NMR により光学純度を決定した。
 - 64) Wershofen, S.; Claßen, A.; Scharf, H.-D. Stereoselective Acetalization of 1,1- and 1,2-disubstituted Diols as Common Principle in the Synthesis of the Enantiomers of the Bicyclic Acetal Pheromones endo- and exo-Brevicommin and Frontalin. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 9–18.
 - 65) 化合物 **53** の両光学活性体は、キラルカラム HPLC で分離することができなかった。従って、得られた **53** を用いて工程を進め、再結晶前の (*S*)-**24n** 遊離塩基の光学純度をもって **53** の光学純度とした。
 - 66) Behnisch, R. Chroman Compounds. U.S. US **2,334,743**, 1939. [*Chem. Abstr.* **1944**, *38*, 2795⁴].
 - 67) Okamoto, K.; Imada, I.; Imamoto, T. Effect of 6-(10-Hydroxydecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone (CV-2619) on Microsome Lipid Peroxidation. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2821–2827.
 - 68) Schmidt, C. J.; Ritter, J. K.; Sonsalla, P. K.; Hamson, G. R.; Gibb, J. W. Role of Dopamine in the Neurotoxic Effects of Methamphetamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, *233*, 539–544.

- 69) (a) Pulsinelli, W. A.; Brierley, J. B. A New Model of Bilateral Hemispheric Ischemia in the Unanesthetized Rat. *Stroke* **1979**, *10*, 267–272. (b) Fukuda, N.; Ikeda, K.; Saji, Y. Effects of CDP-choline (Nicolin) on the Neurological Deficits in the Rats with Experimental Cerebral Ischemia. *Jpn. Pharmacol. Ther.* **1985**, *13*, 5021–5029.
- 70) Ohkawa, S.; Terao, S.; Terashita, Z.; Shibouta, Y.; Nishikawa, K. Dual Inhibitors of Thromboxane A₂ Synthase and 5-Lipoxygenase with Scavenging Activity of Oxygen Species. Synthesis of a Novel Series of (3-Pyridylmethyl)benzoquinone Derivatives. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 267–276.
- 71) (a) Rubin, J. J.; Willmore, L. T. Prevention of Iron-Induced Epileptiform Discharges in Rats by Treatment with Antiperoxidants. *Exp. Neurol.* **1980**, *67*, 472–480. (b) Willmore, L. T.; Rubin, J. J. Effects of Antiperoxidants on FeCl₂-Induced Lipid Peroxidation and Focal Edema in Rat Brain. *Exp. Neurol.* **1984**, *83*, 62–70.
- 72) Weiss, J. Catalytic Decomposition of Hydrogen peroxide on Different Metals. *Trans Faraday Soc.* **1935**, *31*, 1547–1557.
- 73) Levin, V. A. Relationship of Octanol/Water Partition Coefficient and Molecular Weight to Rat Brain Capillary Permeability. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 682–684.
- 74) Fukatsu, K.; Uchikawa, O.; Kawada, M.; Yamano, T.; Yamashita, M.; Kato, K.; Hirai, K.; Hinuma, S.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. Synthesis of a Novel Series of Benzocycloalkene Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4212–4221.
- 75) Reeve, W.; Eareckson III, W. M. Preparation of Homopiperonylamine by Hydrogenation of 3,4-Methylenedioxybenzyl Cyanide over Raney Cobalt Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3299–3300.
- 76) Belletire, J. L.; Howard, H.; Donahue, K. A Facile Synthesis of Phenylacetic Acid from Aryl Ketones. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 763–770.
- 77) Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Tokunoh, R.; Kawada, M.; Matsumoto, K.; Imai, Y.; Hinuma, S.; Kato, K.; Nishikawa, H.; Hirai, K.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Indan Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4222–4239.
- 78) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. Synthesis of 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an Atropisomeric Chiral Bis(triaryl)phosphine, and Its Use in the Rhodium(1)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)acrylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- 79) (a) Ohta, T.; Takaya, M.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation of Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by BINAP–Ruthenium (II) Complexes. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174–3176. (b) Kitamura, M.; Nagai, K.; Hsiao, Y.; Noyori, R. Stereoselective Synthesis of a Precursor of 1 β -Methylcarbapenems. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 549–552.
- 80) Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Trong, I. L.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. Crystal Structure of

- Rhodopsin: A G Protein-coupled Receptor. *Science* **2000**, 289, 739–745.
- 81) Conway, S.; Drew, J. E.; Mowat, E. S.; Barrett, P.; Delagrangé, P.; Morgan, P. J. Chimeric Melatonin mt_1 and Melatonin-related Receptors. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 20602–20609.
- 82) Annoura, H.; Nakanishi, K.; Toba, T.; Takemoto, N.; Imajo, S.; Miyajima, A.; Tamura-Horikawa, Y.; Tamura, S. Discovery of (2*S*)-2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-3-{4-[4-(4-fluorobenzyl)phenyl]-1-piperazinyl}-2-propanol Dimethanesulfonate (SUN N8075): A Dual Na^+ and Ca^{2+} Channel Blocker with Antioxidant Activity. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3372–3376.
- 83) Doi, T.; Kuzuna, S.; Maki, Y. Spinal Anti-Nociceptive Effects of Adenosine Compound in Mice. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, 137, 227–231.
- 84) Pulsinelli, W. A.; Brierley, J. B. A New Model of Bilateral Hemispheric Ischemia in the Unanesthetized Rat. *Stroke* **1979**, 10, 267–272.
- 85) Pellegrino, L. J.; Cushman, A. J. In *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain*; Elliott, R. M.; Lindzey, G.; MacCorquodale, K., Eds.; Meredith Publishing Company: New York, 1967.
- 86) Wong, S. C.; Sasso, S.; Jones, H.; Kaminski, J. J. Stereochemical Considerations and the Antiinflammatory Activity of 6-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocyclohepten-5-ols and Related Derivatives. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 20–27.
- 87) Chatterjee, A.; Banerjee, S. Synthesis of 4-Methyl-5-methoxyindan-1-one. *Tetrahedron* **1970**, 26, 2599–2608.
- 88) Bellamy, F. D.; Chazan, J. B.; Ou, K. Synthesis of Derivatives Structurally Related to Glaziovine. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2803–2806.
- 89) Lednicer, D.; Babcock, J. C.; Marlatt, P. E.; Lyster, S. C.; Duncan, G. W. Mammalian Antifertility Agents. I. Derivatives of 2,3-Diphenylindenes. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 52–57.
- 90) Ganellin, C. R.; Loynes, J. M.; Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W. Compounds Affecting the Central Nervous System. IV. Substituted 2-Benzyl-3-dialkylaminoalkylindenes and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 826–833.
- 91) Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relationship between the Inhibition Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor which Causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099–3108.
- 92) Snider, R. S.; Niemer, W. T. *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. University of Chicago Press: 1961.

発 表 論 文 一 覧

- 1) Ohkawa, S.; Fukatsu, K.; Miki, S.; Hashimoto, T.; Sakamoto, J.; Doi, T.; Nagai, Y.; Aono, T. 5-Aminocoumarans: Dual Inhibitors of Lipid Peroxidation and Dopamine Release with Protective Effects against Central Nervous System Trauma and Ischemia. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 559–573 (Chapter 2, 3).
- 2) Fukatsu, K.; Fujii, N.; Ohkawa, S. Synthesis of TAK-218 using (*R*)-2-Methylglycidyl Tosylate as a Chiral Building Block. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1521–1526 (Chapter 2).
- 3) Fukatsu, K.; Uchikawa, O.; Kawada, M.; Yamano, T.; Yamashita, M.; Kato, K.; Hirai, K.; Hinuma, S.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. Synthesis of a Novel Series of Benzocycloalkene Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4212–4221 (Chapter 4, 5).
- 4) Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Tokunoh, R.; Kawada, M.; Matsumoto, K.; Imai, Y.; Hinuma, S.; Kato, K.; Nishikawa, H.; Hirai, K.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Indan Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4222–4239 (Chapter 4, 5).