

6-Acyldecahydro[1,6]naphthyridine のマウスにおける抗侵害作用

小橋精一, 久保 元, 山内貴靖, 東山公男*

Structure Activity Relation Study of Matrine-Type Alkaloids Part III

Seiichi KOBASHI, Hajime KUBO, Takayasu YAMAUCHI, and Kimio HIGASHIYAMA*

Faculty of Medicinal Chemistry, Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

(Received December 2, 2002; Accepted February 7, 2003)

6-Acyldecahydro[1,6]naphthyridines were synthesized as derivatives of matrine-type and allomatrine-type alkaloids, and the structure-activity relations were examined by the acetic acid-induced abdominal contraction test. All synthesized derivatives produced the antinociception in mice. The antinociceptive potencies of **15a–c** and **16a–c** were lower than those of **17a–c**, **18a–c**, **19a–c** and **20a–c**. Furthermore, those of the matrine-type derivatives **17b** and **17c** are greater than other derivatives. These findings suggest that less hindered tertiary amine and highly lipophilic acyl group are better functional groups for the greater antinociceptive potencies. Furthermore, these findings suggest that A or B ring of **1** and **2** are not essential for the antinociceptive effect.

Key words—structure activity relationship; antinociception; matrine

緒 論

我々はこれまでにマメ科 *Sophora* 属植物に含有されるルピン系アルカロイドである (+)-matrine (**1**)及び (+)-allomatrine (**2**)がマウスを用いた動物実験において、オピオイド κ 受容体を介して抗侵害作用を発現することを報告している。¹⁾これらのアルカロイドは既に報告されている κ 受容体選択的作動薬にはない新規な骨格を有していることから、我々は新規 κ 受容体選択的作動薬の開発におけるリード化合物として着目した。より強力な作用と高い受容体選択性を持つ κ 受容体選択的作動薬の開発に先立って、我々は matrine 骨格の C 環部分のみを有する最も単純な誘導体として種々の 1-acyl-4-dialkylaminopiperidine (**3**)を合成、抗侵害作用の検討を行い、作用発現の必須構造が C 環によって固定されているアミド及び 3 級アミンであることを報告した。²⁾さらに matrine 骨格の D 環部分を欠いた誘導体であると考えられる *N*-acyldecahydro[3,2,1-*ij*] [1,6] naphthyridine (**4**)についても同様の検討を行い、抗侵害作用と分子の脂溶性との間に相関があることを明らかにした。³⁾

そこで我々は **1** 及び **2** の A, C 環又は B, C 環を有する誘導体として 6-acyldecahydro [1,6] naphthyridine (**5**)を合成し抗侵害作用の評価を行うことで作用に対する A, B 環の影響と **1** 及び **2** の骨格が作用に及ぼす効果を検討した。さらに **1** 及び **2** の 3 級アミン部分を 2 級アミンに変換した誘導体においても知見が得られた。**5** はアシル基部分と 3 級アミン部分の置換基変換の自由度が大きく、**1** 及び **2** の持つ立体構造を反映していると言う点でこれまで報告した誘導体よりも有用性が高いと考えている (Chart 1)。

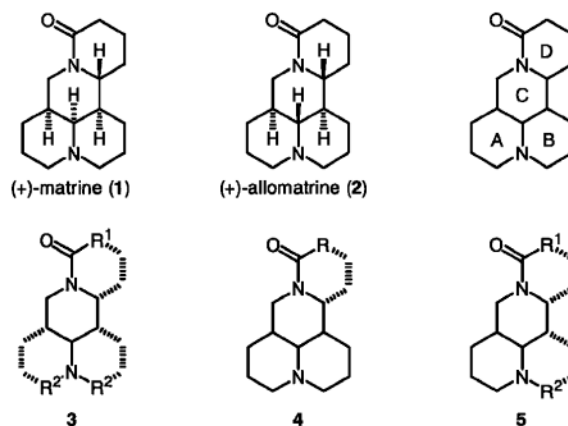
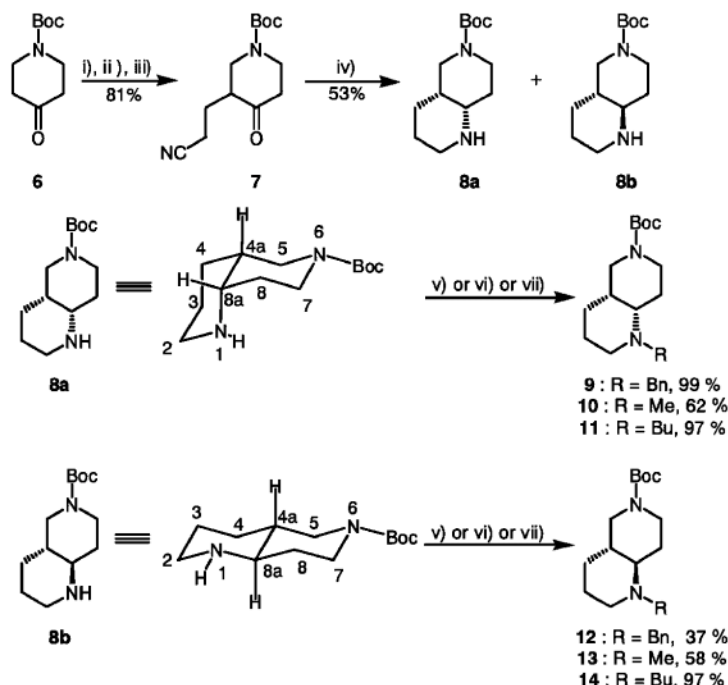
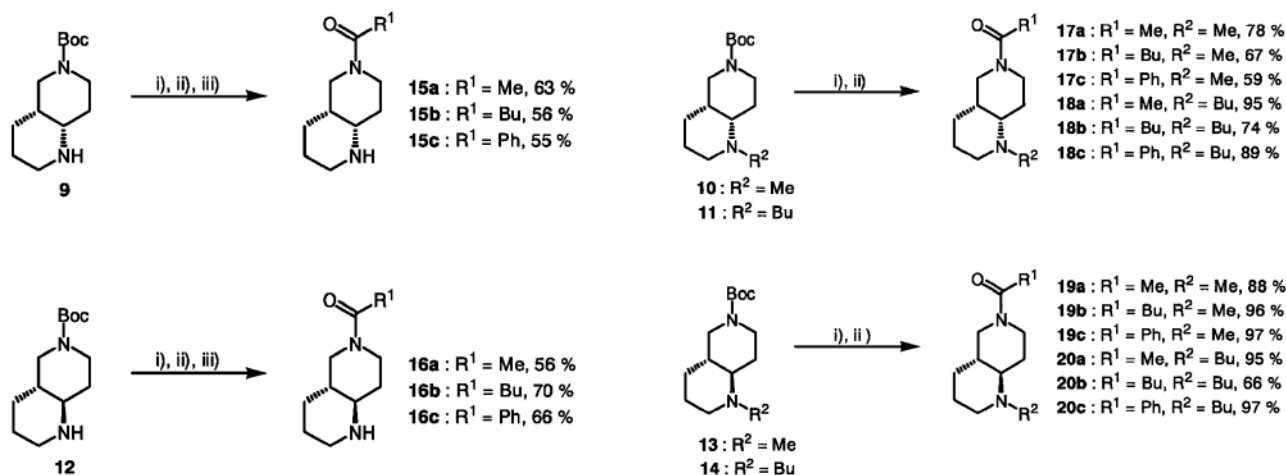


Chart 1.



Scheme 1. Reagents and Reaction Conditions

i) Pyrrolidine, C₆H₆ reflux 24 h, ii) Acrylonitrile, C₆H₆ reflux 24 h, iii) 25% AcOH rt 1 h, iv) H₂/5% Pd-C, AcOH 5 atm rt 48 h, v) BnBr, TBAI, K₂CO₃, DMF rt 1 h, vi) 36% HCHO, NaBH₃CN, EtOH rt 48 h, vii) BuI, K₂CO₃, DMF rt 1 h.



Scheme 2. Reagents and Reaction Conditions

i) TFA, CH₂Cl₂ rt 1 h, ii) Ac₂O or RCOCl (R=Bu, Ph), Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂ 0°C 1 h, iii) H₂/20% Pd(OH)₂, EtOH 5 atm rt 3 h.

Scheme 3. Reagents and Reaction Conditions

i) TFA, CH₂Cl₂ rt 1 h, ii) Ac₂O or RCOCl (R=Bu, Ph), Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂ 0°C 1 h.

合 成

4-Oxopiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (**6**)をエナミン法でモノシアノエチル化し、収率80%で3-(2-cyanoethyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (**7**)を得た。^{4,5)} **7**を酢酸溶媒中、5% Pd-Cを触媒とする還元的環化反応により **8a** 及

び **8b** を得た。^{6,7)} **8a**, **8b** の構造は ¹H-NMR 及び ¹³C-NMR における **8a** 位のシグナルのケミカルシフト及び **4a** 位とのカップリングコンスタントの比較により決定し、**8a** の立体配置を持つものを matrine タイプ、**8b** の立体配置を持つものを allomatine タイプの誘導体とした (Scheme 1)。 **8a** の2級アミン部分をベンジル化して、*N*-ベンジル体 **9**

Table 1. Antinociception of the 6-Acyldecahydro [1,6]naphthyridines

Compound	Dose (mg/kg)	% Antinociception \pm S.E.
(+)-matrine (1)	10	77.0 \pm 7.3
(+)-allomatrine (2)	30	80.8 \pm 7.3
U-50, 488	5	96.2 \pm 2.4
	3	66.8 \pm 7.8
15a	100	12.5 \pm 3.8
15b	100	32.9 \pm 4.8
15c	100	44.2 \pm 9.3
16a	100	20.5 \pm 6.3
16b	100	24.4 \pm 7.7
16c	100	30.6 \pm 8.5
17a	100	25.7 \pm 7.7
17b	100	91.9 \pm 5.3
17c	100	89.2 \pm 6.4
18a	100	38.4 \pm 6.8
18b	100	38.6 \pm 6.8
18c	100	51.1 \pm 8.4
19a	100	40.9 \pm 7.7
19b	100	58.6 \pm 6.4
19c	100	62.4 \pm 10.3
20a	100	25.6 \pm 10.2
20b	100	44.3 \pm 9.3
20c	100	66.1 \pm 5.7

を、還元的メチル化反応により *N*-メチル体 **10** を、*N*-アルキル化により *N*-ブチル体 **11** を得た。同様の方法で **8b** から *N*-ベンジル体 **12** を、*N*-メチル体 **13**、及び *N*-ブチル体 **14** を得た。**9** 及び **12** の Boc 基を trifluoroacetic acid で除去した後に Et₃N, 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下, acetic anhydride, pentanoyl chloride, benzoyl chloride を用いてアシル化し, 続けて Pd(OH)₂ によるベンジル基の除去を行い **15a—c** 及び **16a—c** を得た (Scheme 2)。**10**, **11**, **13** 及び **14** については同様に Boc 基を除去した後にアシル化して **17a—c**, **18a—c**, **19a—c**, **20a—c** を得た (Scheme 3)。

実験動物及びデータ分析

抗侵害作用の評価は、6週齢の ICR 系雄性マウス 1 群 10 匹 (東京実験動物) を用いた酢酸 Writhing 実験で行った。Writhing 反応は 0.7% 酢酸溶液を 10 ml/kg の割合でマウスの腹腔内に投与することで誘発した。試験薬は生理食塩水に溶解又は 0.5% carboxy methyl cellulose に懸濁し, 100 mg/kg の用量で酢酸投与 30 分前に皮下投与した。抗侵害作用の評価は酢酸投与後 10 分後から 10 分間の

Writhing 数を測定し, コントロール群の Writhing 数から計算した抑制率 % Antinociception を算出して行った。% Antinociception = 100 × (mean control responses - test responses) / (mean control responses)。有意差検定は Bon-ferronui-Dunn test によって行った。

結 果

合成した matrine タイプ, allomatrine タイプの誘導体はすべて 100 mg/kg の用量において, 抗侵害作用を発現した (Table 1)。同一の立体配置とアミンの置換基を有する誘導体で比較すると, アミドの置換基が Me, Bu, Ph 基の順に抗侵害作用が強くなる傾向にあった。また, 同一の立体配置及びアミド基を有する誘導体での比較では, いずれの誘導体においても 2 級アミンを有する誘導体よりも 3 級アミンを有する誘導体が高い抗侵害活性を発現した。さらに, 3 級アミンの置換基として Me 基を持つものが非常に高い活性を発現することが明らかになった。しかし, matrine タイプ, allomatrine タイプの骨格の相違による作用の比較では **17b** と **19b**, **17c** と **19c** の間に有意な差が見られたが, その他の誘導

体では有意な差がなかった。

考 察

1位が2級及び3級アミンの誘導体はいずれも抗侵害作用を発現し、1及び2のA環又はB環が作用発現に必須ではないことが明らかになった。同一の立体配置、アミンの置換基を有する誘導体を比較するとアミドの置換基の脂溶性が高くなるに従って活性が高くなる傾向にあった。このことはこれまでに報告した誘導体に共通した傾向であると言える。本実験によりアミン部分は2級アミンであるよりも3級アミンのほうが高い活性を示しており、その置換基は立体障害の小さなMe基が最適であることが強く示唆された。これは3の誘導体の実験ともよく一致している。同一の置換基を持つ *matrine* タイプ、*allomatrine* タイプの誘導体の比較では、ほとんどの誘導体において骨格の違いによる抗侵害活性に有意な差は見られなかったが、アミン部分にMe基、アミド部分の置換基にBu及びPh基を有する誘導体については *matrine* タイプの誘導体が *allomatrine* タイプの誘導体に比較して有意な抗侵害活性を示した。以上のことから、今後は17b—cの光学分割又は立体選択的反応を用いて光学活性な17b—cの合成、抗侵害作用の検討を行い、A環及びB環の効果についてさらに明らかにしていく必要があると考えている。

実 験 の 部

High resolution MS (HR-MS)は日本電子(JEOL) D600を使用し、70 eV, direct systemにより測定した。¹H-(270, 500 MHz)及び¹³C-NMR (67.80, 125.65 MHz) スペクトルはC₆D₆を溶媒として用いてJEOL JNM-LA270又はJNM-LA500で測定し、ケミカルシフトはtetramethylsilaneを内標準物質とした δ 値(ppm)を用いた。アミド基の回転障害によるロータマーが存在するため測定は封管中、昇温(50—80°C)して行ったが、¹³C-NMRスペクトルにおいてはピークがブロードになるために、観測されないピークがあった。IRスペクトルはJASCO FT/IR-200で測定した。薄層クロマトグラフィーは、Merck社製Kieselgel 60を固定相に用い、スポットの検出にはUV(254 nm)又はヨウ素を用いた。カラムクロマトグラフィーはSilica gel 60 (100

—210 μ m, Kanto Chemical Co., Inc.), Wako gel C-300 (45—75 μ m, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)及びLichrospher Si 60 (40—63 μ m, Merck)を用いて行った。

3-(2-Cyanoethyl)-4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 7 4-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.00 g, 25.09 mmol)をbenzene (25 ml)に溶解し、pyrrolidine (8.38 ml, 7.14 g, 100.39 mmol)を加えた後にDean—Starkトラップを用いて24時間還流した。溶媒を留去した後にbenzene (25 ml), acrylonitrile (6.60 ml, 5.32 g, 100.26 mmol)を加えて24時間還流した。溶媒を留去し、得られた残渣に25% AcOH (25 ml)を加えて室温で1時間攪拌した。5% HClを加えて水層とし、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を5% NaOHで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥、溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-Hexane : AcOEt = 3 : 2)で精製して無色油状物質7 (5.15 g, 20.41 mmol, 81%)を得た。¹H-NMR (C₆D₆, 80°C) δ : 1.03 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.60 (1H, m), 1.79 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.96 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.45 (1H, dd, *J* = 12.9, 10.3 Hz), 2.82 (1H, m), 3.77—3.92 (2H, m). ¹³C-NMR (C₆D₆, 80°C) δ : 14.60, 23.22, 28.25, 40.46, 43.65, 48.03, 48.46, 80.06, 118.52, 154.16, 206.18. IR (Film) cm⁻¹: 1697 (carbamate, C=O), 1716 (C=O), 2245 (C≡N). HR-MS *m/z*: Found 252.1487 (Calcd for C₁₃H₂₀N₂O₃ 252.1474).

(4aR*,8aS*)-Octahydro[1,6]naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 8a, 及び(4aR*,8aR*)-Octahydro-[1,6]naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 8b 化合物3 (0.28 g, 1.11 mmol)をAcOH (50 ml)に溶解し、5% Pd-C (0.14 g)を加えて水素圧5 atm, 室温で48時間振盪した。反応終了後、触媒をろ過、溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH : 28% NH₄OH = 60 : 9 : 1)で精製して淡黄色油状物質8a (0.059 g, 0.245 mmol, 22%), 淡黄色油状物質8b (0.083 g, 0.345 mmol, 31%)を得た。

8a : ¹H-NMR (C₆D₆, 80°C) δ : 1.01 (1H, m), 1.08—1.35 (6H, m), 1.36 (9H, s), 1.43 (1H, m), 2.20—2.33 (1H, ddm, *J* = 11.5, 9.8 Hz), 2.46 (1H, ddd, *J* = 7.6, 3.8, 3.8 Hz), 2.63 (1H, ddd, *J* = 11.5, 3.8, 3.8

Hz), 3.16 (1H, ddd, $J=10.4, 10.4, 3.1$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J=12.7, 9.9$ Hz), 3.41—3.54 (2H, m). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 23.03, 27.57, 28.66, 31.62, 35.61, 40.10, 44.57, 46.36, 53.55, 78.56, 154.98. IR (Film) cm^{-1} : 1698 (carbamate, C=O), 3320 (NH). HR-MS m/z : Found 240.1861 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 240.1838).

8b: ^1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.62 (1H, m), 0.88—1.31 (7H, m), 1.34 (9H, s), 1.74 (1H, ddd, $J=9.9, 9.9, 5.0$ Hz), 2.02 (1H, dd, $J=13.2, 11.5$ Hz), 2.27 (1H, ddd, $J=11.7, 11.7, 3.6$ Hz), 2.42 (1H, m), 2.69 (1H, dm, $J=11.7$ Hz), 3.92 (1H, dm, $J=13.2$ Hz), 4.11 (1H, dm, $J=13.7$ Hz). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 26.93, 28.62, 28.85, 33.17, 42.31, 43.92, 47.29, 49.09, 61.16, 78.85, 154.73. IR (Film) cm^{-1} : 1684 (carbamate, C=O), 3320 (NH). HR-MS m/z : Found 240.1834 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 240.1838).

(**4aR***, **8aS***)-**1-Benzyl**octahydro [1,6] naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, **9** 化合物 **8a** (1.37 g, 5.70 mmol) を dimethylformamide (DMF) (10.0 ml) に溶解し, K_2CO_3 (2.37 g, 17.15 mmol), tetrabutylammonium iodide (TBAI) (0.21 g, 0.569 mmol), benzylbromide (1.01 ml, 1.46 g, 8.54 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去し, CH_2Cl_2 に溶解して無機物をろ過した. ろ液を濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH: 28% NH_4OH = 190: 9: 1) で精製して淡黄色油状物質 **9** (1.87 g, 5.66 mmol, 99%) を得た. ^1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 1.02—1.26 (5H, m), 1.28 (9H, s), 1.52—1.66 (2H, m), 2.04—2.23 (2H, m), 2.40—2.53 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J=13.2, 3.5$ Hz), 3.20 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 3.36 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J=13.2, 3.6$ Hz), 3.79 (1H, dm, $J=12.7$ Hz), 6.91—7.06 (3H, aromatic), 7.15—7.18 (2H, aromatic). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 20.75, 24.42, 28.50, 36.55, 42.20, 47.49, 48.06, 58.26, 58.49, 58.62, 78.56, 127.06, 128.34, 129.00, 139.60, 154.80. IR (Film) cm^{-1} : 1692 (carbamate, C=O). HR-MS m/z : Found 330.2327 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ 330.2307).

(**4aR***, **8aS***)-**1-Methyl**octahydro [1,6] naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, **10** 化合物 **8a** (1.00 g, 4.16 mmol) を EtOH (4.0 ml) に溶

解し, 36% HCHO (7.0 ml, 2.52 g, 83.92 mmol), NaBH_3CN (2.62 g, 41.69 mmol) をゆっくり加えて48時間室温で攪拌した.

反応終了後, 5% HCl を加えて ($\text{pH}=2$) ガスの発生が止むまで攪拌し, K_2CO_3 を加えてアルカリ性 ($\text{pH}=12$) としてから CH_2Cl_2 で抽出して有機層とした. 水層を NaCl で飽和し, CH_2Cl_2 で抽出して有機層に加え, 有機層を乾燥, 濃縮し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH: 28% NH_4OH = 80: 9: 1) で精製して淡黄色油状物質 **10** (0.66 g, 2.59 mmol, 62%) を得た. ^1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 1.15—1.47 (5H, m), 1.49 (9H, s), 1.60—1.77 (2H, m), 1.93—1.99 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.11 (1H, ddd, $J=6.8, 6.8, 3.5$ Hz), 2.43 (1H, m), 3.21—3.28 (1H, m), 3.32 (1H, dd, $J=13.0, 3.6$ Hz), 3.53 (1H, ddd, $J=8.7, 8.7, 3.5$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J=13.0, 7.8$ Hz). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 23.49, 24.05, 26.04, 28.50, 36.45, 40.59, 42.49, 46.39, 53.59, 60.60, 78.44, 154.93. IR (Film) cm^{-1} : 1694 (carbamate, C=O). HR-MS m/z : Found 254.2015 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 254.1994).

(**4aR***, **8aS***)-**1-Butyl**octahydro [1,6] naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, **11** 化合物 **8a** (0.36 g, 1.48 mmol) を DMF (3.0 ml) に溶解し, K_2CO_3 (0.61 g, 4.41 mmol), butyl iodide (0.25 ml, 0.42 g, 2.28 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去し, CH_2Cl_2 に溶解して無機物をろ過した. ろ液を濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH: 28% NH_4OH = 110: 9: 1) で精製して淡黄色油状物質 **11** (0.39 g, 1.44 mmol, 97%) を得た. ^1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.77 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.00—1.33 (9H, m), 1.36 (9H, s), 1.46—1.68 (2H, m), 2.08—2.33 (4H, m), 2.40 (1H, ddd, $J=9.7, 4.0, 4.0$ Hz), 2.65 (1H, ddd, $J=10.0, 3.2, 3.2$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=13.2, 3.6$ Hz), 3.70 (1H, ddm, $J=13.2, 3.0$ Hz), 3.83 (1H, dm, $J=10.0$ Hz). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.95, 20.67, 20.75, 24.78, 24.89, 28.49, 29.83, 36.86, 42.29, 47.83, 48.10, 53.80, 58.62, 78.44, 154.83. IR (Film) cm^{-1} : 1693 (carbamate, C=O). HR-MS m/z : Found 296.2462 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 296.2464).

(**4aR***, **8aR***)-**1-Benzyl**octahydro [1,6] naphthy-

ridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 12 9の合成と同様の手法で行った. 化合物 **8b** (1.37 g, 5.70 mmol) を DMF (10.0 ml), K_2CO_3 (2.85 g, 15.38 mmol), TBAI (0.38 g, 1.03 mmol), benzylbromide (1.83 ml, 2.63 g, 15.38 mmol) でベンジル化し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 190 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **12** (1.26 g, 3.81 mmol, 37%) を得た. 1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.70 (1H, m), 1.12–1.47 (5H, s), 1.49 (9H, s), 1.50–1.82 (3H, m), 2.22 (1H, dd, J =13.0, 11.4 Hz), 2.54 (1H, ddd, J =13.2, 13.2, 2.8 Hz), 2.76 (1H, dm, J =11.4 Hz), 2.81 (1H, d, J =13.7 Hz), 3.87 (1H, d, J =13.7 Hz), 4.09 (1H, dm, J =13.0 Hz), 4.26 (1H, dm, J =13.2 Hz), 7.10–7.33 (5H, aromatic). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 25.31, 28.47, 28.89, 30.62, 41.31, 43.67, 49.05, 54.02, 57.42, 66.40, 78.76, 126.73, 128.26, 128.73, 140.64, 154.44. IR (Film) cm^{-1} ; 1696 (carbamate, C=O). HR-MS m/z : Found 330.2325 (Calcd for $C_{20}H_{30}N_2O_2$ 330.2307).

(4aR*,8aR*)-1-Methyloctahydro [1,6] naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 13 10の合成と同様の手法で行った. 化合物 **8b** (0.31 g, 1.31 mmol) を EtOH (4.0 ml), 36% HCHO (2.20 ml, 0.79 g, 26.31 mmol), $NaBH_3CN$ (0.82 g, 13.10 mmol) でメチル化し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **13** (0.19 g, 0.763 mmol, 58%) を得た. 1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.69 (1H, m), 1.16–1.44 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.49–1.66 (2H, m), 1.84 (1H, ddd, J =11.2, 11.2, 2.8 Hz), 2.01 (3H, s), 2.19 (1H, dd, J =12.7, 10.7 Hz), 2.53 (1H, m), 2.65 (1H, dm, J =11.2 Hz), 4.07 (1H, dm, J =12.7 Hz), 4.26 (1H, dm, J =12.9 Hz). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 25.45, 28.46, 28.56, 28.73, 30.27, 40.77, 42.00, 43.71, 48.94, 57.64, 67.95, 78.71, 154.37. IR (Film) cm^{-1} ; 1684 (carbamate, C=O). HR-MS m/z : Found 254.2017 (Calcd for $C_{14}H_{26}N_2O_2$ 254.1994).

(4aR*,8aR*)-1-Butyloctahydro [1,6] naphthyridine-6-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 14 11の合成と同様の手法で行った. 化合物 **8b** (1.84 g, 7.66 mmol) を DMF (15.0 ml), K_2CO_3 (3.17 g,

22.94 mmol), butyl iodide (1.67 ml, 2.79 g, 15.16 mmol) でブチル化し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 130 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **14** (0.39 g, 1.44 mmol, 97%) を得た. 1H -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.71 (1H, m), 0.88 (3H, t, J =7.1 Hz), 1.19–1.46 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.92 (1H, ddd, J =11.7, 11.7, 3.1 Hz), 2.05 (1H, m), 2.23 (1H, dd, J =13.0, 13.0 Hz), 2.49–2.62 (2H, m), 2.81 (1H, dm, J =11.7 Hz), 4.08 (1H, dm, J =13.0 Hz), 4.29 (1H, dm, J =13.7 Hz). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.92, 20.81, 25.15, 28.46, 28.82, 28.94, 30.35, 41.22, 43.69, 49.05, 52.36, 53.67, 65.67, 78.64, 154.37. IR (Film) cm^{-1} ; 1698 (carbamate, C=O). HR-MS m/z : Found 296.2455 (Calcd for $C_{17}H_{32}N_2O_2$ 296.2464).

(4aR*,8aS*)-6-Acetyldecahydro [1,6] naphthyridine, 15a 化合物 **9** (0.60 g, 1.83 mmol) を CH_2Cl_2 (1.8 ml) に溶解し, trifluoroacetic acid (TFA) (1.8 ml) を加えて室温で1時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去して得られた残渣を CH_2Cl_2 (3.6 ml) に溶解し, Ac_2O (0.25 ml, 0.27 g, 2.64 mmol), Et_3N (0.73 ml, 0.53 g, 5.24 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (22.3 mg, 0.183 mmol) を加えて窒素気流下, 0°C で1時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去し, CH_2Cl_2 を加えて有機層とし, sat. K_2CO_3 で洗浄した. 有機層を乾燥, 濃縮した後, EtOH (3.6 ml) に溶解し, 20% Pd(OH)₂ (0.12 g) を加えて水素圧 1 atm, 室温で3時間攪拌した. 反応終了後, 触媒をろ過し, 溶媒を留去して得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 490 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **15a** (0.21 g, 1.16 mmol, 63%) を得た. 1H -NMR (C_6D_6 , 50°C) δ : 0.90–1.48 (8H, m), 1.79 (3H, s), 2.32 (1H, ddm, J =10.0, 10.0 Hz), 2.47 (1H, m), 2.71–2.85 (2H, m), 3.09 (1H, ddm, J =12.3, 12.3 Hz), 3.27 (1H, ddm, J =12.3, 12.3 Hz), 4.12 (1H, m). ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 20.80, 22.74, 27.34, 46.14, 53.29. IR (Film) cm^{-1} ; 1640 (amide, C=O), 3310 (NH). HR-MS m/z : Found 182.1422 (Calcd for $C_{10}H_{18}N_2O$ 182.1419).

(4aR*,8aS*)-6-Pentanoyldecahydro[1,6]naphthyridine, 15b **15a**の合成と同様の手法で行った.

化合物 **9** (0.42 g, 1.27 mmol) を CH_2Cl_2 (1.3 ml), TFA (1.3 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (2.6 ml), BuCOCl (0.23 ml, 0.23 g, 1.91 mmol), Et_3N (0.53 ml, 0.39 g, 3.85 mmol), DMAP (15.5 mg, 0.123 mmol) でペンタノイル化した. 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.08 g), EtOH (2.6 ml) を加えて水素圧 1 atm でベンジル基を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **15b** (0.16 g, 0.713 mmol, 56%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.05—1.47 (10H, s), 1.69 (2H, tt, $J=7.3$, 7.3 Hz), 2.15 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.41 (1H, ddd, $J=11.5$, 11.5, 3.0 Hz), 2.61 (1H, ddd, $J=3.8$, 3.8, 3.8 Hz), 2.78 (1H, ddd, $J=11.5$, 4.0, 4.0 Hz), 3.23 (1H, ddd, $J=13.4$, 13.4, 3.3 Hz), 3.38 (1H, ddm, $J=11.3$, 11.3 Hz), 3.97 (2H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 13.79, 22.68, 22.75, 27.34, 27.78, 32.78, 35.83, 46.10, 53.39, 170.49. IR (Film) cm^{-1} ; 1636 (amide, C=O), 3310 (NH). HR-MS m/z : Found 224.1859 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 224.1889).

(**4aR***, **8aS***)-**6-Benzoyldecahydro[1,6]naphthyridine, 15c** **15a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **9** (0.42 g, 1.27 mmol) を CH_2Cl_2 (1.3 ml), TFA (1.3 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (2.6 ml), PhCOCl (0.21 ml, 0.25 g, 1.81 mmol), Et_3N (0.53 ml, 0.39 g, 3.85 mmol), DMAP (15.5 mg, 0.123 mmol) でベンゾイル化した. 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.08 g), EtOH (2.6 ml) を加えて水素圧 1 atm でベンジル基を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **15c** (0.17 g, 0.705 mmol, 55%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 1.06—1.57 (8H, m), 2.28 (1H, ddd, $J=11.4$, 11.4, 2.9 Hz), 2.62 (1H, ddd, $J=3.7$, 3.7, 3.7 Hz), 2.76 (1H, ddd, $J=11.4$, 3.8, 3.8 Hz), 3.33 (1H, ddd, $J=10.3$, 3.1, 3.1 Hz), 3.50 (1H, dd, $J=12.3$, 10.5 Hz), 3.64 (2H, br), 7.12—7.16 (3H, aromatic), 7.37—7.41 (2H, aromatic). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 22.54, 27.26, 31.61, 35.72, 46.16, 53.43, 128.16, 128.23, 129.02, 137.78, 169.83. IR (Film) cm^{-1} ; 1634 (amide, C=O), 3310 (NH). HR-MS m/z : Found 244.1594 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 244.1575).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Acetyldecahydro[1,6]naphthyridine, 16a** **15a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **12** (1.10 g, 3.33 mmol) を CH_2Cl_2 (3.3 ml), TFA (3.3 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (6.6 ml), Ac_2O (0.47 ml, 0.51 g, 5.00 mmol), Et_3N (1.39 ml, 1.01 g, 9.98 mmol), DMAP (40.0 mg, 0.327 mmol) でアセチル化した. 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.22 g), EtOH (6.6 ml) を加えて水素圧 1 atm でベンジル基を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **16a** (0.34 g, 1.87 mmol, 56%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60 °C) δ : 0.72 (1H, m), 0.95 (1H, m), 1.29—1.46 (6H, m), 1.77 (3H, s), 1.80 (1H, m), 2.19 (1H, br), 2.35 (1H, ddd, $J=11.5$, 11.5, 3.8 Hz), 2.81 (1H, dm, $J=11.5$ Hz), 3.09—3.23 (1H, br), 4.65—4.85 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 20.88, 26.63, 28.67, 33.02, 42.20, 47.05, 60.90. IR (Film) cm^{-1} ; 1638 (amide, C=O), 3280 (NH). HR-MS m/z : Found 182.1413 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 182.1419).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Pentanoyldecahydro[1,6]naphthyridine, 16b** **15a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **12** (0.50 g, 1.52 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml), TFA (1.5 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (3.0 ml), BuCOCl (0.27 ml, 0.27 g, 2.24 mmol), Et_3N (0.64 ml, 0.47 g, 4.64 mmol), DMAP (19.0 mg, 0.156 mmol) でペンタノイル化した. 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.10 g), EtOH (3.0 ml) を加えて水素圧 1 atm でベンジル基を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **16b** (0.24 g, 1.07 mmol, 70%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 0.69 (1H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (1H, m), 1.22—1.40 (9H, m), 1.65—1.86 (3H, m), 2.09 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.36 (1H, ddd, $J=11.6$, 11.6, 3.6 Hz), 2.51 (1H, br), 2.80 (1H, dm, $J=11.6$ Hz), 3.25—3.37 (1H, br), 4.74—4.95 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 °C) δ : 13.79, 22.70, 26.73, 27.72, 28.75, 32.85, 33.18, 42.42, 47.12, 61.14, 170.36. IR (Film) cm^{-1} ; 1638 (amide, C=O), 3310 (NH). HR-MS m/z : Found 224.1904 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 224.1889).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Benzoyldecahydro[1,6]naphthyridine, 16c** **15a** の合成と同様の手法で行った. 化

合物 **12** (0.50 g, 1.52 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml), TFA (1.5 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (3.0 ml), PhCOCl (0.26 ml, 0.31 g, 2.21 mmol), Et_3N (0.64 ml, 0.47 g, 4.64 mmol), DMAP (19.0 mg, 0.156 mmol) でベンゾイル化した. 20% Pd(OH)₂ (0.10 g), EtOH (3.0 ml) を加えて水素圧 1 atm でベンジル基を除去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 50 : 9 : 1) で精製して無色油状物質 **16c** (0.24 g, 1.00 mmol, 66%) を得た. ¹H-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.70 (1H, m), 1.11 (1H, m), 1.18—1.47 (6H, m), 1.88 (1H, m), 2.17 (H, dd, J =13.0, 11.5 Hz), 2.37 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.80 (1H, dm, J =11.5 Hz), 4.14—4.21 (2H, br), 7.08—7.12 (3H, aromatic), 7.35—7.45 (2H, aromatic). ¹³C-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 26.60, 28.59, 33.07, 42.36, 44.63, 47.06, 49.50, 61.07, 127.35, 128.30, 129.16, 137.60, 169.63. IR (Film) cm^{-1} ; 1630 (amide, C=O), 3310 (NH). HR-MS m/z : Found 244.1586 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 244.1575).

(**4aR***,**8aS***)-**6-Acetyl-1-methyldecahydro [1,6] naphthyridine, 17a** 化合物 **10** (0.243 g, 0.956 mmol) を CH_2Cl_2 (1.0 ml) に溶解し, trifluoroacetic acid (TFA) (1.0 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去して得られた残渣を CH_2Cl_2 (2.0 ml) に溶解し, Ac_2O (0.21 ml, 0.23 g, 2.25 mmol), Et_3N (0.70 ml, 0.51 g, 5.04 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (12.0 mg, 0.01 mmol) を加えて窒素気流下, 0°C で 1 時間攪拌した. 反応終了後, 溶媒を留去し, CH_2Cl_2 を加えて有機層とし, 10% NaOH で洗浄した. 水層を NaCl で飽和し, CH_2Cl_2 で抽出して有機層に合わせた. 有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **17a** (0.146 g, 0.774 mmol, 78%) を得た. ¹H-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 1.15—1.50 (4H, m), 1.53—1.77 (3H, m), 1.80 (3H, s), 1.89—1.99 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.08 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.80—4.00 (4H, br). ¹³C-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 20.84, 23.36, 26.04, 28.74, 36.56, 42.50, 45.50, 53.73, 60.56, 167.72. IR (Film) cm^{-1} ; 1644 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 196.1594 (Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 196.1575).

(**4aR***,**8aS***)-**1-Methyl-6-pentanoyldecahydro[1,6]**

naphthyridine, 17b **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **10** (0.202 g, 0.794 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.6 ml), BuCOCl (0.19 ml, 0.19 g, 1.58 mmol), Et_3N (0.55 ml, 0.40 g, 3.95 mmol), DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol) でペンタノイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 80 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **17b** (0.126 g, 0.529 mmol, 67%) を得た. ¹H-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.90 (3H, t, J =7.3 Hz), 1.14—1.81 (11H, m), 1.97—2.04 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.16 (2H, t, J =7.3 Hz), 2.45 (1H, m), 2.44—3.50 (4H, br). ¹³C-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.81, 22.74, 23.35, 26.17, 27.76, 32.77, 36.68, 42.52, 53.79, 60.69, 170.48. IR (Film) cm^{-1} ; 1642 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 238.2031 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 238.2045).

(**4aR***,**8aS***)-**6-Benzoyl-1-methyldecahydro [1,6] naphthyridine, 17c** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **10** (0.198 g, 0.778 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.6 ml), PhCOCl (0.18 ml, 0.22 g, 1.57 mmol), Et_3N (0.54 ml, 0.39 g, 3.85 mmol), DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol) でベンゾイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 80 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **17c** (0.118 g, 0.457 mmol, 59%) を得た. ¹H-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 1.17—1.73 (7H, m), 1.95—1.98 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.15 (1H, m), 2.46 (1H, m), 3.35—3.67 (4H, m), 7.14—7.20 (3H, aromatic), 7.37—7.41 (2H, aromatic). ¹³C-NMR (C_6D_6 , 80°C) δ : 23.27, 24.69, 26.17, 36.71, 42.51, 53.94, 60.71, 127.44, 128.25, 129.02, 137.79, 169.87. IR (Film) cm^{-1} ; 1632 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 258.1716 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 258.1732).

(**4aR***,**8aS***)-**1-Acetyl-6-butyldecahydro [1,6] naphthyridine, 18a** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **11** (0.388 g, 1.44 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml), TFA (1.5 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (3.0 ml), Ac_2O (0.20 ml, 0.22 g, 2.15 mmol), Et_3N (0.60 ml, 0.44 g, 4.35 mmol), DMAP (17.0 mg, 0.14 mmol) でアセチル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH =

80 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **18a** (0.343 g, 1.44 mmol, 95%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.91 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.09—1.47 (9H, m), 1.56—1.69 (2H, m), 1.82 (3H, s), 2.20—2.36 (4H, m), 2.51 (1H, ddd, $J=9.7, 4.0, 4.0$ Hz), 2.64 (1H, ddd, $J=10.0, 3.3, 3.3$ Hz), 2.84 (1H, br), 3.22 (1H, br), 4.31 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.96, 20.75, 20.78, 24.61, 29.79, 36.87, 47.79, 53.77, 58.54, 167.67. IR (Film) cm^{-1} ; 1648 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 238.2057 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 238.2045).

(**4aR***, **8aS***)-**6-Butyl-1-pentanoyldecahydro** [1,6] **naphthyridine, 18b** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **11** (0.416 g, 1.40 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml), TFA (1.5 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (3.0 ml), BuCOCl (0.25 ml, 0.25 g, 2.07 mmol), Et_3N (0.58 ml, 0.42 g, 4.15 mmol), DMAP (18.0 mg, 0.15 mmol) でペンタノイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 130 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **18b** (0.291 g, 1.04 mmol, 74%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.09—1.48 (11H, m), 1.53—1.77 (4H, m), 2.15 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.20—2.40 (4H, m), 2.52 (1H, ddd, $J=9.6, 4.1, 4.1$ Hz), 2.70 (1H, ddd, $J=10.0, 3.3, 3.2$ Hz), 2.90 (1H, dm, $J=11.2$ Hz), 4.30 (2H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.79, 13.95, 20.77, 22.77, 24.60, 24.89, 27.76, 29.77, 32.72, 36.95, 47.91, 53.80, 58.67, 170.55. IR (Film) cm^{-1} ; 1646 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 280.2521 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ 280.2515).

(**4aR***, **8aS***)-**1-Benzoyl-6-butyldecahydro** [1,6] **naphthyridine, 18c** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **11** (0.300 g, 1.01 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 ml), TFA (1.5 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (3.0 ml), PhCOCl (0.18 ml, 0.22 g, 1.57 mmol), Et_3N (0.42 ml, 0.31 g, 3.06 mmol), DMAP (13.0 mg, 0.11 mmol) でベンゾイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 135 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **18c** (0.271 g, 0.902 mmol, 89%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.31—1.45 (9H, m), 1.63—1.79 (2H, m), 2.17—2.38 (4H, m),

2.52 (1H, ddd, $J=9.4, 4.0, 4.0$ Hz), 2.86 (1H, ddd, $J=9.8, 3.2, 3.2$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J=13.1, 3.3$ Hz), 3.80—3.95 (2H, m), 7.09—7.13 (3H, aromatic), 7.36—7.41 (2H, aromatic). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.97, 20.78, 21.19, 24.54, 25.05, 29.68, 37.04, 42.92, 48.10, 53.77, 58.63, 58.67, 127.52, 128.18, 128.97, 137.72, 169.95. IR (Film) cm^{-1} ; 1636 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 300.2198 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ 300.2202).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Acetyl-1-methyldecahydro** [1,6] **naphthyridine, 19a** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **13** (0.207 g, 0.813 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.6 ml), Ac_2O (0.15 ml, 0.16 g, 1.59 mmol), Et_3N (0.54 ml, 0.39 g, 3.85 mmol), DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol) でアセチル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 60 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **19a** (0.141 g, 0.718 mmol, 88%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60°C) δ : 0.62 (1H, m), 0.96—1.57 (7H, m), 1.76 (3H, s), 1.81 (1H, ddd, $J=12.1, 12.1, 2.9$ Hz), 1.99 (3H, s), 2.19 (1H, br), 2.46 (1H, br), 2.64 (1H, dm, $J=11.4$ Hz), 3.09—3.23 (1H, br), 4.70—4.89 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 20.80, 25.46, 28.75, 30.37, 38.33, 40.96, 42.05, 57.61, 67.88, 167.36. IR (Film) cm^{-1} ; 1647 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 196.1549 (Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 196.1575).

(**4aR***, **8aR***)-**1-Methyl-6-pentanoyldecahydro**[1,6] **naphthyridine, 19b** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **13** (0.201 g, 0.790 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.6 ml), BuCOCl (0.19 ml, 0.19 g, 1.60 mmol), Et_3N (0.54 ml, 0.39 g, 3.85 mmol), DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol) でペンタノイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 90 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **19b** (0.180 g, 0.756 mmol, 96%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60°C) δ : 0.65 (1H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.12—1.40 (7H, m), 1.55—1.89 (5H, m), 2.01 (3H, s), 2.10 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 2.19—2.40 (2H, br), 3.20—3.39 (1H, br), 2.64 (1H, dm, $J=11.0$ Hz), 3.20—3.39 (1H, br), 4.74—4.92 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80°C) δ : 13.76, 22.65, 25.46, 27.68,

28.80, 30.55, 32.70, 42.00, 57.61, 68.03, 170.16. IR (Film) cm^{-1} ; 1645 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 238.2047 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 238.2045).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Benzoyl-1-methyldecahydro [1,6] naphthyridine, 19c** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **13** (0.200 g, 0.786 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.6 ml), PhCOCl (0.18 ml, 0.22 g, 1.55 mmol), Et_3N (0.54 ml, 0.39 g, 3.85 mmol), DMAP (10.0 mg, 0.08 mmol) でベンゾイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 90 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **19c** (0.196 g, 0.759 mmol, 97%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 0.63 (1H, m), 1.14—1.42 (5H, m), 1.46—1.63 (2H, m), 1.82 (1H, ddd, $J=11.8, 11.8, 3.0$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.30 (1H, dd, $J=13.2, 11.0$ Hz), 2.54 (1H, ddd, $J=13.0, 13.0, 3.0$ Hz), 2.64 (1H, dm, $J=11.2$ Hz), 4.10—4.16 (2H, br), 7.08—7.12 (3H, aromatic), 7.36—7.41 (2H, aromatic). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 25.44, 28.64, 30.50, 41.14, 42.07, 44.66, 49.50, 57.59, 67.94, 127.40, 128.30, 129.22, 137.44, 169.43. IR (Film) cm^{-1} ; 1634 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 258.1722 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 258.1732).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Acetyl-1-butyldecahydro [1,6] naphthyridine, 20a** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **14** (0.448 g, 1.51 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.5 ml), Ac_2O (0.23 ml, 0.25 g, 2.45 mmol), Et_3N (0.67 ml, 0.49 g, 4.84 mmol), DMAP (19.0 mg, 0.16 mmol) でアセチル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 100 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **20a** (0.343 g, 1.44 mmol, 95%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 0.68 (1H, m), 0.90 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.18—1.59 (12H, m), 1.79 (3H, s), 1.90 (1H, ddd, $J=11.6, 11.6, 3.1$ Hz), 2.06 (1H, m), 2.25 (1H, br), 2.54 (1H, m), 2.81 (1H, dm, $J=11.6$ Hz), 3.13—3.29 (1H, br), 4.66—4.88 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 13.61, 20.45, 20.48, 25.22, 28.47, 28.62, 30.11, 41.05, 52.02, 52.23, 65.28, 167.06. IR (Film) cm^{-1} ; 1652 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 238.2051 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ 238.2045).

(**4aR***, **8aR***)-**1-Butyl-6-pentanoyldecahydro [1,6]**

naphthyridine, 20b **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **14** (0.430 g, 1.45 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.5 ml), BuCOCl (0.27 ml, 0.27 g, 2.24 mmol), Et_3N (0.64 ml, 0.47 g, 4.64 mmol), DMAP (19.0 mg, 0.16 mmol) でペンタノイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 130 : 9 : 1) で精製して淡黄色油状物質 **20b** (0.268 g, 0.956 mmol, 66%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 0.70 (1H, m), 0.89 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 0.90 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.13—1.77 (15H, m), 1.91 (1H, ddd, $J=11.6, 11.6, 3.1$ Hz), 2.02—2.07 (1H, m), 2.12 (4H, t, $J=7.4$ Hz), 2.56 (1H, m), 2.82 (1H, dm, $J=11.6$ Hz), 3.31—3.51 (1H, br), 4.72—4.96 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 13.79, 13.93, 20.84, 22.71, 25.59, 27.70, 28.88, 29.01, 30.64, 32.74, 41.59, 52.38, 53.66, 65.79, 170.08. IR (Film) cm^{-1} ; 1647 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 280.2543 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ 280.2515).

(**4aR***, **8aR***)-**6-Benzoyl-1-butyldecahydro [1,6] naphthyridine, 20c** **17a** の合成と同様の手法で行った. 化合物 **14** (0.420 g, 1.42 mmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml), TFA (0.8 ml) で Boc 基を除去し, CH_2Cl_2 (1.5 ml), PhCOCl (0.25 ml, 0.30 g, 2.13 mmol), Et_3N (0.59 ml, 0.43 g, 4.25 mmol), DMAP (17.0 mg, 0.14 mmol) でベンゾイル化した. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : 28% NH_4OH = 130 : 9 : 1) で精製して無色結晶 **20c** (0.421 g, 1.37 mmol, 97%) を得た. m.p. 66 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 60 $^\circ\text{C}$) δ : 0.70 (1H, m), 0.89 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 0.90 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.13—1.77 (15H, m), 1.91 (1H, ddd, $J=11.6, 11.6, 3.1$ Hz), 2.02—2.07 (1H, m), 2.12 (4H, t, $J=7.4$ Hz), 2.56 (1H, m), 2.82 (1H, dm, $J=11.6$ Hz), 3.31—3.51 (1H, br), 4.72—4.96 (1H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ : 13.79, 13.93, 20.84, 22.71, 25.59, 27.70, 28.88, 29.01, 30.64, 32.74, 41.59, 52.38, 53.66, 65.79, 170.08. IR (Film) cm^{-1} ; 1647 (amide, C=O). HR-MS m/z : Found 280.2543 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ 280.2515).

謝辞 本研究は文部科学省科学研究補助金のもとに行われたものであり, ここに深謝いたします.

REFERENCES

- 1) Kamei J., Xiao P., Ohsawa M., Kubo H., Higashiyama K., Takahashi H., Li J.-S., Nagase H., Ohmiya S., *Eur. J. Pharmacol.*, **337**, 223–226 (1997).
- 2) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1030–1034 (2002).
- 3) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, (accepted).
- 4) Stork G., Brizzolara A., Landesman H., Szmuszkovicz J., Terrell R., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207–222 (1963).
- 5) Hickmott P. W., *Tetrahedron*, **38**, 1975–2050 (1982).
- 6) Mandell L., Piper J. U., Singh K. P., *J. Org. Chem.*, **28**, 3440–3442, 207–222 (1963).
- 7) Mandell L., Singh K. P., Freeman W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5234–5236 (1965).