

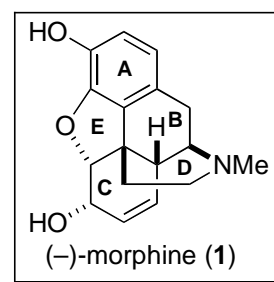
論文内容の要旨

論文題目 (-)-モルヒネの合成研究

氏名 小泉 一二三

【背景・目的】

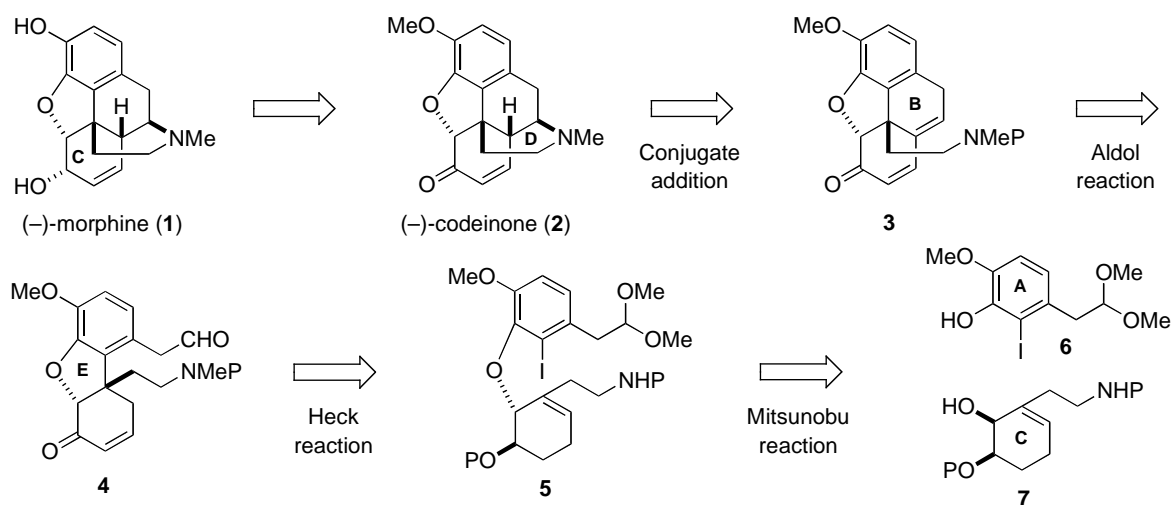
モルヒネは 1800 年代始めにケシの実より単離され、1925 年に構造決定されたアルカロイドである。オピオイド受容体の作動薬として知られ、癌疼痛の緩和薬として現在でも広く臨床適用されている重要な化合物である。これまでに構造活性相関に関する数多くの研究がなされてきたが、モルヒネの有する強力な鎮痛作用と薬物依存性を完全に分離するには至っておらず、今もなお精力的に研究が行われている。またモルヒネは低分子量でありながら、連続した 5 つの不斉中心を有する五環性の複雑な構造であるため、多くの合成化学者の興味を引きつけてきた。それゆえ現在に至るまでにモルヒネ及びその類縁体の合成例は多数報告されているが、C 環上の官能基化および骨格形成において課題を残していた¹。すなわち、必要な官能基を全て備えた状態で五環性骨格を構築している例はほとんどなく、多くの場合比較的簡単な基質で骨格を構築した後に官能基を順次導入する手法が採られ、合成終盤での酸化反応を含む多段階の変換を余儀なくされていた。そこで今回我々は、新規モルヒネ様化合物の取得を視野に入れ、これらの合成上の課題を克服する短工程かつ効率的なモルヒネの全合成を目指し、研究に着手した。



【逆合成解析】

モルヒネ(1)の前駆体として、酸化度が一つ高いコデイン(2)を設定した。コデイン(2)の五環性骨格は、エノン3の分子内1,6-共役付加反応により構築できれば、C環上の煩雑な官能基変換を要せずに天然物へと導ける(Scheme 1)。Fuchsは同様のジエノン3(P = Teoc)を用いて、アミノ基を脱保護することで五環性骨格の構築を行っているが、3のラセミ体合成に20工程を要しており、収率の点でも課題を残していた²。そこでこの鍵中間体3の短工程かつ効率的な不斉合成を目指し、逆合成解析を行った。ジエノン3は、対応するエノンとアルデヒドを有する化合物4からの分子内アルドール反応により合成できると考え、E環構築におけるC-C結合の形成は分子内Heck反応により行うとすると、化合物5となる。ここで5をエーテル結合部位で切断すると、上部ユニット6と下部ユニット7に分解することができる。

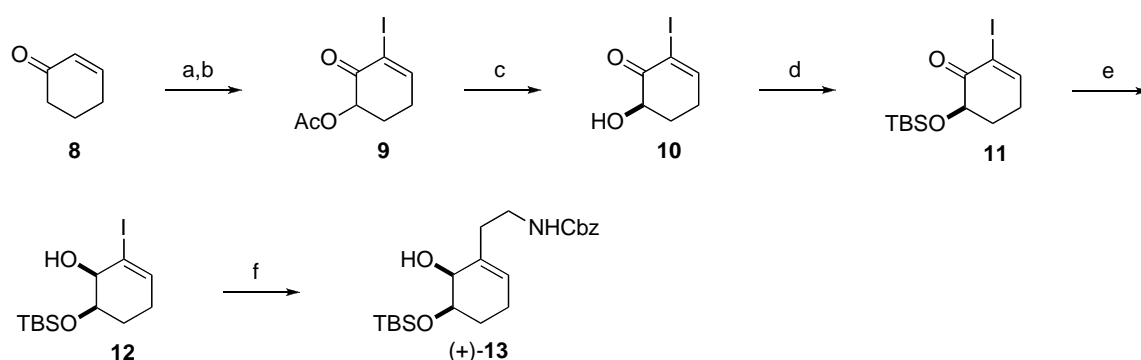
Scheme 1. Retrosynthetic Analysis



【下部ユニットの合成】

まず下部ユニットの合成を行った(Scheme 2)。出発原料として安価に購入可能な2-シクロヘキセン-1-オン(8)を設定し、ケトン α 位を四酢酸鉛を用いてアセトキシ化した後に、エノン α 位をヨウ素、ピリジンの条件によりヨウ素化することで9とした。この酢酸エステル9に対して、リパーゼを用いた光学分割を試みたところ、高い選択性にて望みの立体化学を有するアルコール10を得ることができた。このアルコール10はTBSエーテルとして保護した後に、単離精製を行い、2工程で45%の化学収率、99%以上のエナンチオ過剰率で11が得られた。続いて、Lucheの方法によりエノン11の1,2-還元を行ったところ、隣接するシロキシ基を避ける側から反応は進行し、単一のジアステレオマーとしてシスアルコール12を得た。ここで、ビニルカルバミン酸ベンジルと(9-BBN)₂から調製したアルキルボラン試薬を用いた鈴木-宮浦カップリング反応³を行うことで、2つの炭素原子と窒素原子を一挙に導入し、目的の下部ユニット13を光学活性体として合成した。

Scheme 2. Preparation of Lower Unit

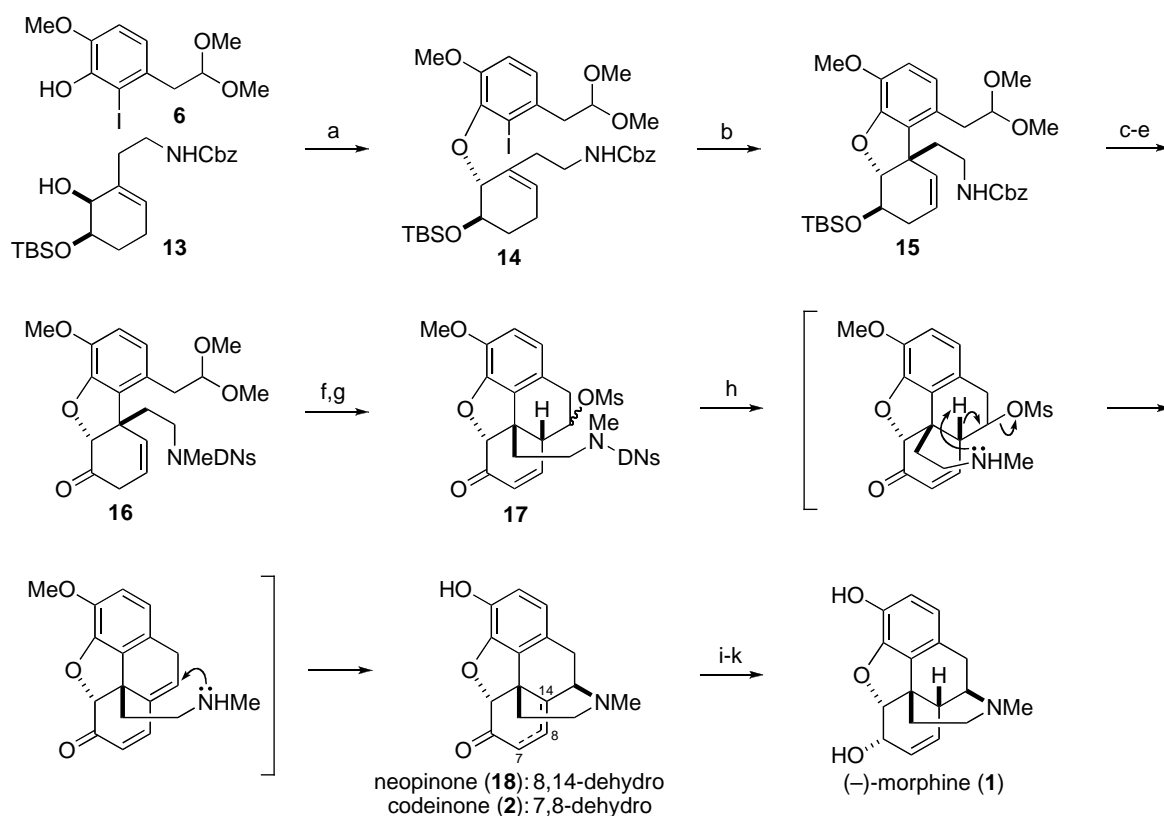


Reagents and conditions: (a) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, toluene, reflux; (b) I_2 , DMAP, pyridine- CCl_4 , rt, 70% (2 steps); (c) lipase AK, THF-phosphate buffer (pH 7.41), rt; (d) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 45% (2 steps), 99% ee; (e) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, 0 °C, quant.; (f) benzyl vinylcarbamate, (9-BBN) $_2$; $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 3 M aq NaOH-THF, rt, 84%.

【五環性骨格の構築】

得られた下部ユニット **13** を用いて、市販のイソバニリンより 6 工程で調製した上部芳香環ユニット **6** との連結を行った (Scheme 3)。両ユニットのカップリングには光延反応を選択することで、高収率にてカップリング体 **14** を得た。続いて分子内 Heck 反応を用いて、不斉 4 級炭素を含むジヒドロフラン環を構築し、**15** とした。後の環化反応に備え、Cbz 基の還元および 2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基 (DNs) の導入を行い、さらに TBS 基を除去することで得られるアルコールを酸化し不飽和ケトン **16** とした。ここで、エノン **16** に対し、トルエン中トリフルオロ酢酸水溶液を作用させ、加熱条件下処理することでアルドール反応が進行し、良好な収率で B 環を含む四環性化合物を与えた。得られた成績体は溶解性の点から単離精製が困難であったため、反応溶媒を留去した後、ワンポットにて水酸基のメシル化を行い、メシラート **17** をジアステレオマー混合物として得た。ここで、種々塩基性条件下にてメシルオキシ基の脱離反応の検討を行ったが、エピマー間での反応性の違いにより、収率良くジェノンを得ることは困難であった。しかしながら、メシラート **17** を塩基性条件下メルカプト酢酸で処理したところ、DNs 基が除去された後に、生成する 2 級アミンが分子内で塩基として作用することで、メシルオキシ基の脱離を促進し、生成するジェノン体に対して 1,6-共役付加反応が進行した、望みのモルヒナン骨格を有するネオピノン (**18**) とコデイノン (**2**) を得た。得られた混合物は、酸性条件下で二重結合の異性化を行って、コデイノン (**2**) へ収束させた後、水素化ホウ素ナトリウムを用いてケトン部位を還元し、骨格構築を含めた 3 工程において良好な収率にてコデインを合成した。最後に文献既知の方法⁴に従い、フェノール性水酸基の脱保護を行って、出発原料の 2-シクロヘキセン-1-オン (**8**) より、16 工程、通算収率 5%、平均収率 83%にてモルヒネ (**1**) の不斉全合成を達成した。

Scheme 3. Total Synthesis of (-)-Morphine

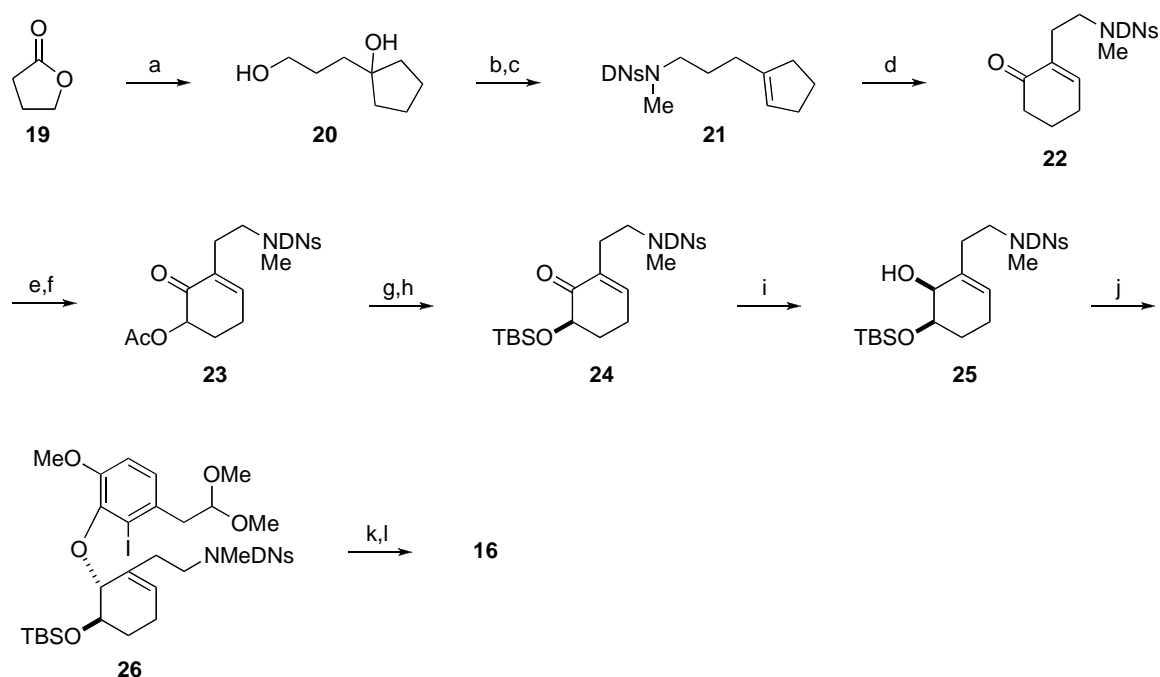


Reagents and conditions: (a) $n\text{-Bu}_3\text{P}$, DEAD, THF, rt, 99%; (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$, Et_3N , MeCN, reflux, 97%; (c) LiAlH_4 , THF, reflux; aq NaOH; DNscI, rt; (d) CSA, MeOH, rt, 68% (2 steps); (e) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , 40 °C, 88%; (f) aq TFA-toluene, 50 °C; (g) MsCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 71% (2 steps); (h) $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0 °C; (i) HCl in dioxane, CH_2Cl_2 , rt; (j) NaBH_4 , MeOH, rt, 70% (3 steps); (k) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 63%.

【改良法の開発】

また、更なる効率化および短工程化を目指し、以下の合成に着手した(Scheme 4)。出発原料として γ -ブチロラクトン(**19**)を設定し、1,4-ジブromobutanと2等量のマグネシウムから調製したビスグリニャール試薬と反応させることでジオール**20**とした。**20**を2等量のメタンサルホンクロリドで処理したところ、3級水酸基の脱水と1級水酸基のメシル化が同時に進行し、メシラートを与えた。これに対し、メチルアミンの求核置換反応により窒素原子を導入後、スルホンアミドとして保護し、**21**とした。ここで、オゾンにより二重結合を酸化的に開裂させ、ケトアルデヒドとした後に、酸性条件下でアルドール反応を行うことで、エノン**22**へ導いた。得られたエノン**22**をRubottom酸化の条件に付し、ケトン α 位に水酸基を導入後、アセチル化を行い酢酸エステル**23**とした。ここで、リパーゼAKを用いた光学分割を試みたところ、高い選択性にて反応は進行し、所望の絶対立体化学を有するアルコールが得られた。このアルコールはTBSエーテルとして保護した後に単離、精製を行って**24**とし、Lucheの方法にてエノンの1,2-還元を行うことでシスアルコール**25**を99%以上のエナンチオ過剰率で得た。続いて、光延反応により上部ユニット**6**とカップリングを行い、**26**へ導いた。最後に、分子内Heck反応によるジヒドロフラン環の構築、水酸基の脱保護および酸化を行うことで、先と同様の中間体**16**を合成し、モルヒネ(**1**)の形式全合成を達成した。

Scheme 4. Alternative Approach



Reagents and conditions: (a) Mg, 1,4-dibromobutane, THF, reflux, 79%; (b) MsCl, Et₃N, toluene, 0 °C, 89%; (c) MeNH₂, MeOH, reflux; DNsCl, CH₂Cl₂-aq NaHCO₃, rt, 68%; (d) O₃, toluene, 0 °C; Ph₃P; aq TFA, 80 °C, 85%; (e) TMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; *m*CPBA, rt; 1 M HCl; (f) Ac₂O, pyridine, 89% (2 steps); (g) lipase AK, THF-phosphate buffer (pH 7.41), rt; (h) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 42% (2 steps); (i) NaBH₄, CeCl₃, THF, -40 °C, 97%, >99% ee; (j) **6**, *n*-Bu₃P, DEAD, THF, rt, 75%; (k) Pd₂(dba)₃, P(*o*-tolyl)₃, MeCN, reflux; evap; CSA, MeOH, rt, 91%; (l) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, 40 °C, 88%.

【参考文献】

- (1) (a) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449. (b) Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311. (c) Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859. (d) Tanimoto, H.; Saito, R.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 358. (e) Varin, M.; Barré, E.; Iorga, B.; Guillou, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6606. (f) (a) Stork, G.; Yamashita, A.; Adams, J.; Schulte, R. G.; Chesworth, R.; Miyazaki, Y.; Farmer, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402. (g) Magnus, P.; Sane, N.; Fauber, P. B.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045. (h) For a review on synthesis of morphine, see: Zezula, J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 388.
- (2) Toth, J. E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2594.
- (3) Kamatani, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8743.
- (4) Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 164.