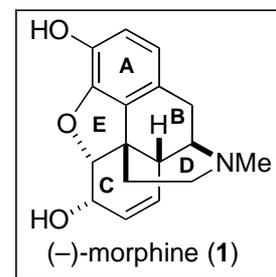
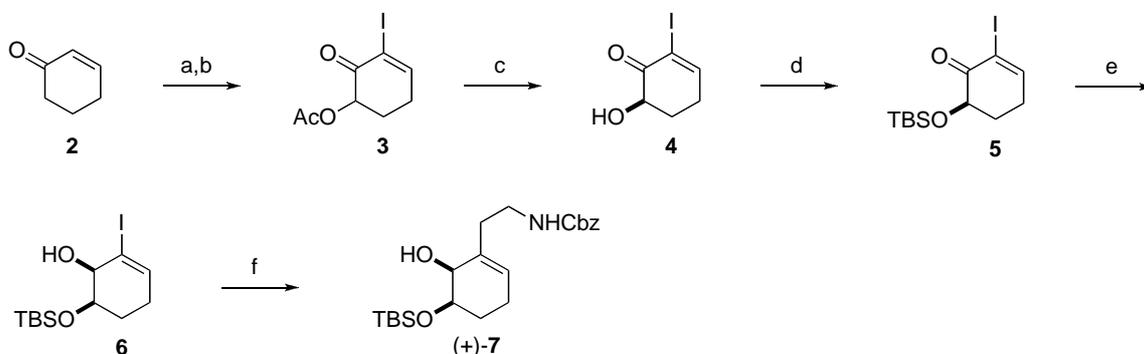


モルヒネは、癌疼痛の緩和薬として現在でも広く臨床適用されている重要な化合物であり、構造活性相関に関する数多くの研究がなされてきたが、モルヒネの有する強力な鎮痛作用と薬物依存性を完全に分離するには至っていない。またモルヒネは低分子量でありながら、連続した5つの不斉中心を有する五環性の複雑な構造を有するため、現在に至るまでにモルヒネの合成例は多数報告されているが、C環上の官能基化および骨格形成において課題を残していた。すなわち、必要な官能基を全て備えた状態で五環性骨格を構築している例はほとんどなく、多くの場合比較的簡単な基質で骨格を構築した後に官能基を順次導入し、合成終盤での酸化反応を含む多段階の変換を余儀なくされていた。そこで小泉は、新規モルヒネ類縁体の合成を視野に入れ、短工程かつ効率的なモルヒネの全合成を目指して研究に着手した。



まず、小泉は下部C環ユニット**7**の合成を行った(Scheme 1)。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(**2**)を用い、ケトン α 位をアセトキシ化した後に、エノン α 位をヨウ素化することで**3**とした。この酢酸エステル**3**に対して、リパーゼを用いた光学分割を行い、高い選択性にて望みの立体化学を有するアルコール**4**を得た。アルコール**4**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**5**が得られた。続いて、エノンのLucho還元によりシスアルコール**6**を単一生成物として得た。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**7**を光学活性体として得た。

Scheme 1. Preparation of Lower Unit

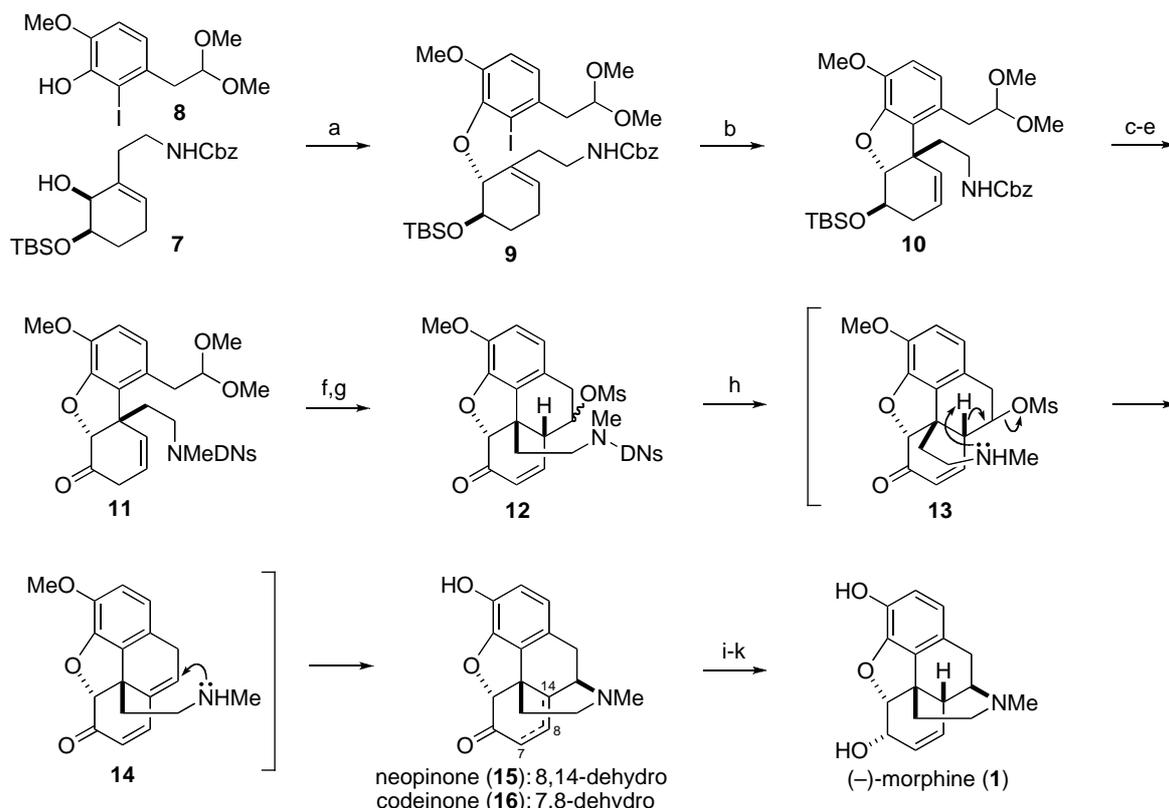


Reagents and conditions: (a) Pb(OAc)₄, toluene, reflux; (b) I₂, DMAP, pyridine-CCl₄, rt, 70% (2 steps); (c) lipase AK, THF-phosphate buffer (pH 7.41), rt; (d) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 45% (2 steps), 99% ee; (e) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 0 °C, quant.; (f) benzyl vinylcarbamate, (9-BBN)₂; PdCl₂(dppf), 3 M aq NaOH-THF, rt, 84%.

次に、下部ユニット**7**と上部芳香環ユニット**8**との連結を光延反応を用いて行い、高収率にてカップリング体**9**を得た(Scheme 2)。この**9**を分子内 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有する**10**へと変換した。続く3工程にて、アルドール反応前駆体**11**を合成した。ここで、小泉はエノン**11**に対して、種々の酸性条件を検討し、トルエン-トリフルオロ酢酸水溶液中で加熱処理を行うことで、良好な収率でB環を含む四環性化合物を得ることに成功した。得られた成績体の水酸基をメシル化することにより、メシラート**12**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、

収率良くジエノンを得ることは困難であった。そこで、小泉はメシラート **12** に対して、メシルオキシ基を脱離させずに、アミノ基の脱保護反応を行ったところ、良好な収率で所望のネオピノン (**15**) とコデイン (**16**) が得られることを見出した。これは、DNs 基が除去された後に、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、生成するジエノンに対して 1,6-共役付加反応が進行しているものと考えられる。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、コデイン (**16**) へ収束させた後、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。最後に脱メチル化を行って、2-シクロヘキセン-1-オン (**2**) 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。本合成法は合成特許として報告済である。

Scheme 2. Total Synthesis of (-)-Morphine

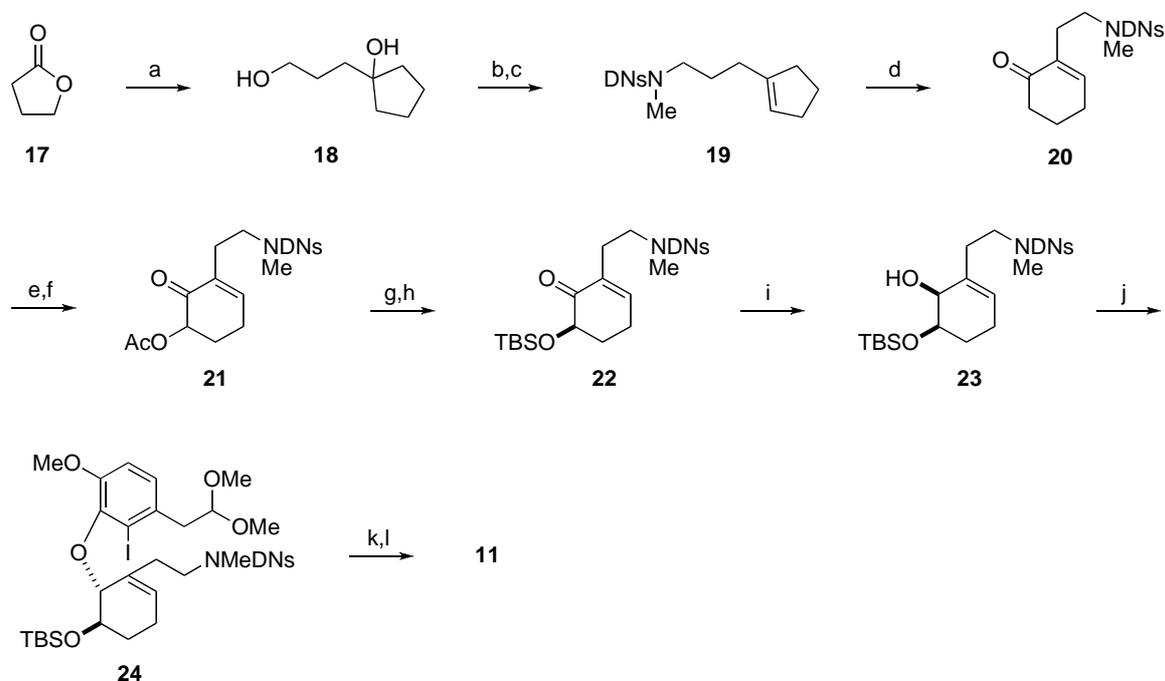


Reagents and conditions: (a) *n*-Bu₃P, DEAD, THF, rt, 99%; (b) Pd₂(dba)₃, P(*o*-tolyl)₃, Et₃N, MeCN, reflux, 97%; (c) LiAlH₄, THF, reflux; aq NaOH; DNsCl, rt; (d) CSA, MeOH, rt, 68% (2 steps); (e) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, 40 °C, 88%; (f) aq TFA-toluene, 50 °C; (g) MsCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C, 71% (2 steps); (h) HSCH₂CO₂H, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C; (i) HCl in dioxane, CH₂Cl₂, rt; (j) NaBH₄, MeOH, rt, 70% (3 steps); (k) BBr₃, CH₂Cl₂, rt, 63%.

また、小泉はモルヒネ合成の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 3**)。出発原料として γ -ブチロラクトン (**17**) を設定し、1,4-ジブromobutan 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 **18** とした。**18** を 2 等量のメタンスルホニルクロリドで処理することで、3 級水酸基の脱水と 1 級水酸基のメシル化を同時に行い、メシラートを得た。これに対し、メチルアミンによる求核置換反応で窒素原子を導入後、スルホンアミドとして保護し、**19** とした。ここで、小泉は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、骨格変換を行いエノン **20** へ導いた。得られたエノン **20** 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 **21** とした。リパーゼ AK を用いた光学分割により得られる所望のアルコールを TBS エーテルとして保護し **22** とした後に、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 **23** 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 **8** とカップリングを行い、**24** 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 **11** を合成し、モルヒネ(**1**)の形式的全合成を達成した。

Scheme 3. Alternative Approach



Reagents and conditions: (a) Mg, 1,4-dibromobutane, THF, reflux, 79%; (b) MsCl, Et₃N, toluene, 0 °C, 89%; (c) MeNH₂, MeOH, reflux; DN_sCl, 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) **8**, *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%.

以上、小泉は従来法で問題となった合成終盤でのC環の酸化を回避した、短工程かつ効率的なモルヒネの合成法を確立した。この成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。