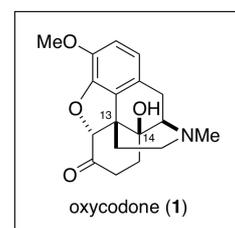


## 論文の内容の要旨

論文題目            oxycodone の全合成研究

氏名    君嶋   敦

【背景・目的】 Oxycodone (**1**)は、1916年に Freund 及び Speyer によって thebaine から合成された半合成オピオイドである<sup>1)</sup>。本強オピオイド鎮痛薬は、癌疼痛の緩和薬として 2003 年より日本でも臨床適用されている重要な化合物である。その薬理学的特徴として、経口投与では morphine を凌ぐ鎮痛効果を示す一方で、嘔気、嘔吐、痒みといった副作用が morphine と比較して少ないことなどが挙げられる<sup>2)</sup>。化学的特徴としては、二つの連続する四置換炭素を含む、四つの連続不斉中心を有した複雑なモルヒナン骨格を有することが挙げられる。また、morphine との構造上の大きな違いとして、C-14 位に水酸基が存在する。現在でも工業的な **1** 及び C-14 位に水酸基を有するその誘導体の合成には、ケシの実より得られる thebaine の酸化を経る手法が一般的である。そこで我々は、**1** に特徴的な C-14 位の酸素原子を合成の中盤で導入し、その立体化学をもとにモルヒナン骨格を構築するという、新規な合成ルートの確立と thebaine からは誘導不可能な新規類縁体の取得を目指し研究に着手した。なお、morphine の全合成研究は現在も活発に行われている一方で、**1** の全合成研究の報告例は未だにない。

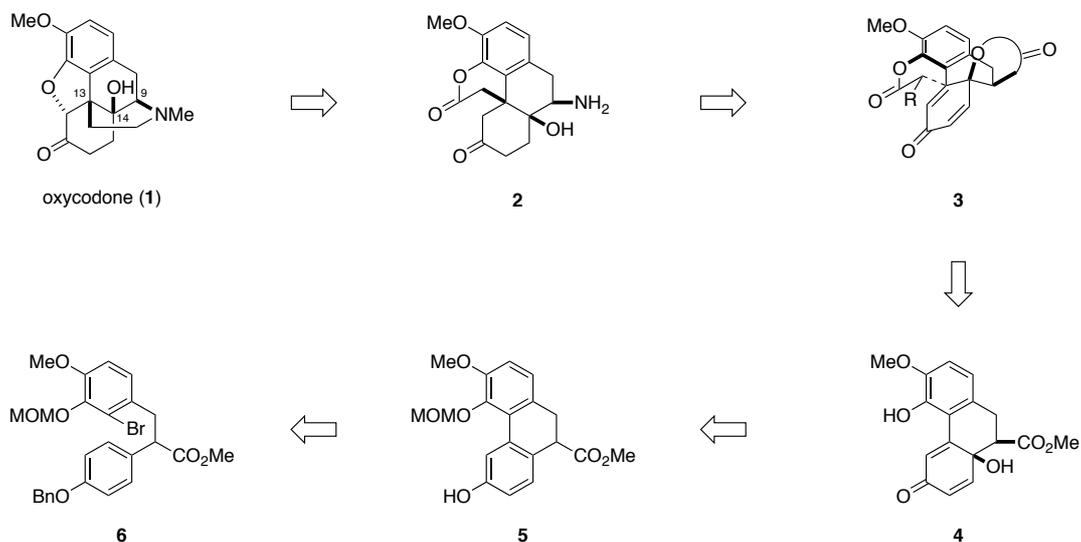


【逆合成解析】 モルヒナン骨格を有する化合物を合成する際、C-13 位第四級炭素をいかにして構築するかが大きな課題である。我々は C-14 位の酸素原子の立体化学をもとに、C-13 位第四級炭素を含む四つの不斉中心を効率的に制御することを計画した。即ち、**1** が有するジヒドロベンゾフラン及びピペリジンを合成の終盤で構築することとし、ケトン **2** をその前駆体として設定した。鍵となる C-13 位第四級炭素の構築には、エステル **3** の捻れた構造の特性を利用した、面選択的な分子内 Michael 付加反応が適用できると考えた。そして **3** の捻れ構造は、ジエノン **4** の C-14 位水酸基と C-9 位側鎖とを結ぶことで構築できるものとする、**4** はジヒドロフェナントレン **5** の下部フェノールの酸化的脱芳香環化により導ける。さらに、**5** はブロモアリアル **6** の分子内直接的 C-H アリアル化反応によって構

【逆合成解析】 モルヒナン骨格を有する化合物を合成する際、C-13 位第四級炭素をいかにして構築するかが大きな課題である。我々は C-14 位の酸素原子の立体化学をもとに、C-13 位第四級炭素を含む四つの不斉中心を効率的に制御することを計画した。即ち、**1** が有するジヒドロベンゾフラン及びピペリジンを合成の終盤で構築することとし、ケトン **2** をその前駆体として設定した。鍵となる C-13 位第四級炭素の構築には、エステル **3** の捻れた構造の特性を利用した、面選択的な分子内 Michael 付加反応が適用できると考えた。そして **3** の捻れ構造は、ジエノン **4** の C-14 位水酸基と C-9 位側鎖とを結ぶことで構築できるものとする、**4** はジヒドロフェナントレン **5** の下部フェノールの酸化的脱芳香環化により導ける。さらに、**5** はブロモアリアル **6** の分子内直接的 C-H アリアル化反応によって構

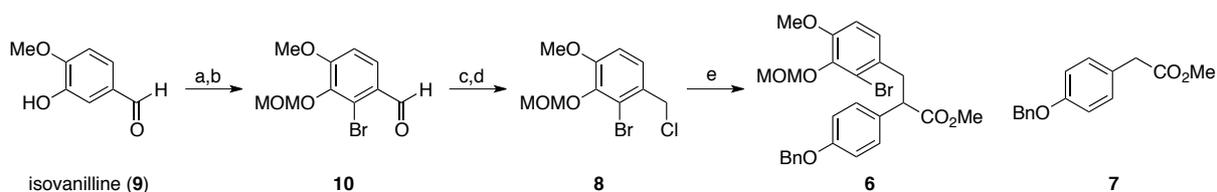
築できると考えた (Scheme 1)。

### Scheme 1



**【結果・考察】** まず **1** のラセミ体合成に向け、分子内直接的 CH-アリール化反応前駆体のプロモアリール **6** の合成を行った (Scheme 2)。市販の *isovanilline* (**9**) の位置選択的な臭素化を行った後、フェノール性水酸基を MOM 基で保護しアルデヒド **10** を得た。次に  $\text{NaBH}_4$  を用いて **10** を還元し、生じたアルコールに対して *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  存在下、 $\text{MsCl}$  を作用させることでベンジルクロリド **8** を調製した。ここで、**8** と容易に調整可能なエステル **7** とをカップリングし、目的とする **6** を高収率で合成した。

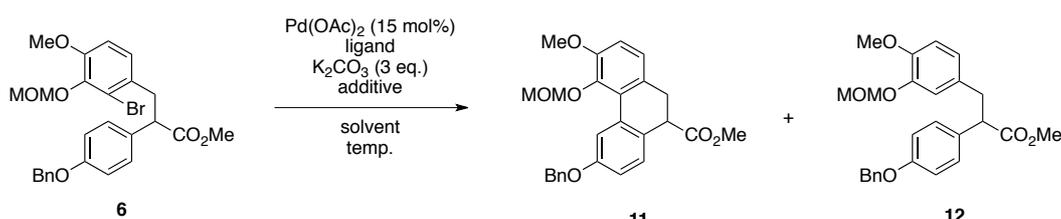
### Scheme 2



**Reagents and conditions:** (a)  $\text{Br}_2$ , Fe, NaOAc, rt, 95%; (b) MOMCl, *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; (c)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 0 °C, 77% (2 steps); (d) MsCl, *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , MeCN, 0 °C, 96%; (e) **7**, KHMDS, THF, -78 to 0 °C, 91%.

**6** の分子内直接的 CH-アリール化反応は、Fagnou 等によって報告された条件を用いた際には目的とするジドロフェナントレン **11** と還元体 **12** を 1.5:1 の比率で得る結果となった<sup>3)</sup>。種々検討の結果、脱気した dioxane 溶媒中、基質に対して 3 当量の  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下、15 mol% の  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、45 mol% の  $\text{Ph}_3\text{P}$ 、及び 30 mol% の PivOH を作用させることで、目的とする **11** を高い選択性で得ることに成功した (Table 1)。

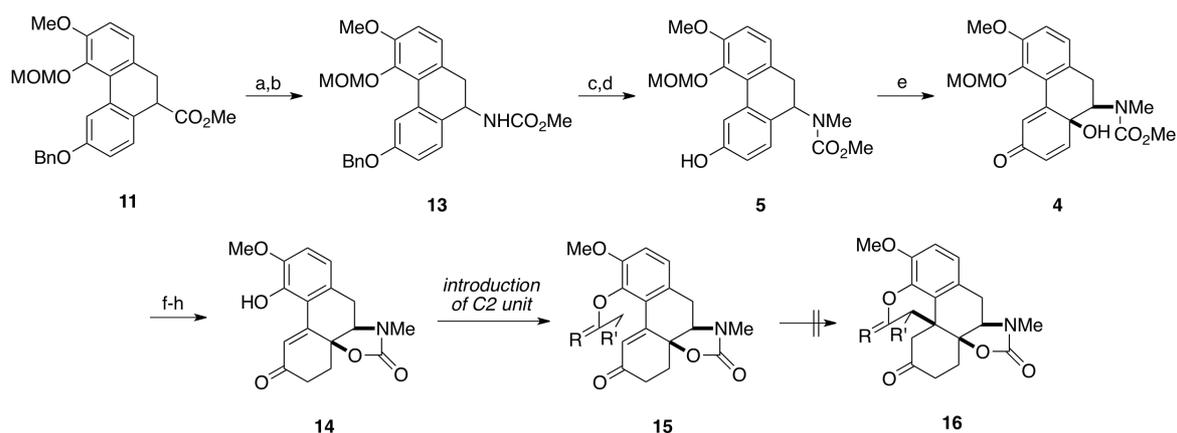
**Table 1. Catalytic Direct Arylation with Aryl Bromide 6**



entry	temp.	solvent	Pd(OAc) <sub>2</sub>	ligand, additive	ratio (11:12)
1	130 °C	DMA	30 mol%	PCy <sub>3</sub> -HBF <sub>4</sub> (60 mol%)	1.5:1
2	100 °C	dioxane	30 mol%	PCy <sub>3</sub> -HBF <sub>4</sub> (60 mol%)	2.3:1
3	100 °C	dioxane	30 mol%	PPh <sub>3</sub> (60 mol%)	4.3:1
4	100 °C	dioxane	15 mol%	PPh <sub>3</sub> (45 mol%), PivOH (30 mol%)	15.6:1

次に、合成した **11** のメチルエステルを加水分解し、生じたカルボン酸を Curtius 転位反応の条件に付しカーバメート **13** に変換した。次いで **13** の窒素原子をメチル化し、さらに水素添加反応によってベンジル基の除去を行い酸化反応前駆体であるフェノール **5** を得た。次の一重項酸素によるフェノールの酸化は、種々の検討の結果、塩基として TBAF を用いると目的のジエノン **4** が低収率ながら得られることが分かった<sup>4)</sup>。また、**4** の位置選択的な還元は、Wilkinson 触媒存在下、水素を高圧下作用させることで速やかに進行しカーバメートを有するエノンを得た。さらに、得られたエノンを塩基で処理し環状カーバメートとした後、TFA を用いた酸性条件に付すことによりフェノール **14** へ変換した。ここで、得られたフェノール性水酸基に種々 C2 ユニットの導入しエノン **15** とした後、分子内 1,4-付加反応による C-13 位第四級炭素の構築を試みたが、効率的に所望の 5 環性化合物 **16** を得ることは出来なかった (Scheme 3)。以上の結果より、縮環した六員環形成に伴うネオペンチル位での四置換炭素構築は困難であると考え、低収率に留まっていたフェノールの酸化反応から再度検討を行うこととした。

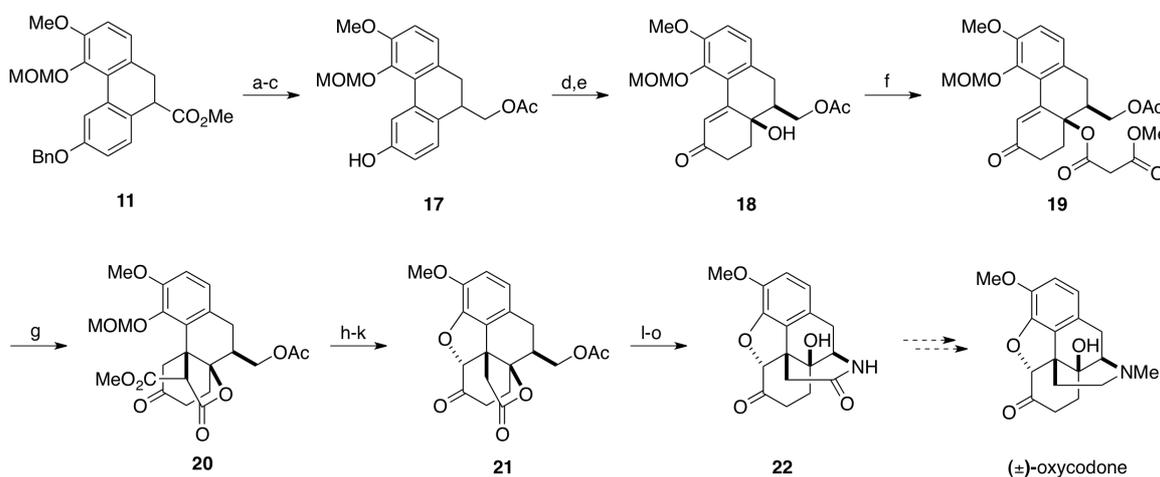
**Scheme 3**



**Reagents and conditions:** (a) 3 N KOH, MeOH, 80 °C, 96%; (b) DPPA, Et<sub>3</sub>N, toluene, rt to 100 °C; MeOH, 100 °C, 78%; (c) NaH, MeI, THF, rt to 60 °C; (d) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, rt, 62% (2 steps); (e) O<sub>2</sub>, hv, rose bengal, TBAF, DCE, rt, 29%; (f) RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> (200 psi), benzene, 50 °C, 81%; (g) KOH, MeOH, rt to 60 °C; (h) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 71% (2 steps).

種々の基質に対する酸化的脱芳香環化反応の検討の結果、**11** のエステル部位の還元、生じた水酸基の保護、及びベンジル基の除去を経てジヒドロフェナントレン **17** を合成し、**17** を  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  による酸化反応に付すことで中程度の収率で所望のジエノンが得られることが分かった (Scheme 4)。得られたジエノンは Wilkinson 触媒存在下、水素を高圧下作用させエノン **18** へ導いた後、酸化により生じた第三級水酸基にマロニル基を導入しマロン酸エステル **19** とした。次の C-13 位第四級炭素の構築は、MeCN 中、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を用いた分子内 Michael 付加反応の条件により達成でき、所望のラクトン **20** を得ることに成功した。次いで、得られた **20** は Krapcho 脱アルコキシカルボニル化、MOM 基の除去の後、 $\text{PyHBr}_3$  を用いて位置選択的にケトン  $\alpha$  位での臭素化を行った。ここで、基質に対して LiI 存在下  $\text{Et}_3\text{N}$  を作用させ、加温を行うことでジヒドロベンゾフラン **21** を構築することができた。また、得られた **21** はアセチル基の除去、生じた一級水酸基の酸化によりカルボン酸とし、Curtius 転位反応でアリルカーバメートとした後、Alloc 基の除去を行った。その結果、生じた一級アミンによるラクトンからラクタムへの環の組み替えが進行し、モルヒナン骨格を有するラクタム **22** の合成に成功した。なお、**22** は酸化度の調節と窒素原子のメチル化を経て oxycodone へ導けると考えられる。

Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, rt; (c) Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, rt, 91% (3 steps); (d)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}-\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , 0 °C, 57%; (e)  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{H}_2$  (200 psi), benzene, 50 °C, 88%; (f)  $\text{ClCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ , pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C to rt, 64%; (g)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , MeCN, 60 °C; (h) NaCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , DMSO, 120 °C, 60% (2 steps); (i) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 74%; (j)  $\text{PyHBr}_3$ ,  $\text{AcOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 65%; (k) LiI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN, 60 °C, 67%; (l)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH-THF, rt, 88%; (m) Jones' reagent, 0 °C to rt, 75%; (n) DPPA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , toluene, 100 °C; allyl alcohol, rt to 100 °C, 43%; (o)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , pyrrolidine, rt, 75%.

#### 【参考文献】

- 1) (a) Freund, M.; Speyer, E. *J. Prakt. Chem.* **1916**, *94*, 135.  
(b) Freund, M.; Speyer, E. *German (DE) patent 296916*
- 2) Kalso, E. *J. Pain Symptom Manage* **2005**, *29*, S47.
- 3) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.
- 4) Wasserman, H. H.; Pickett, J. E. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2155.