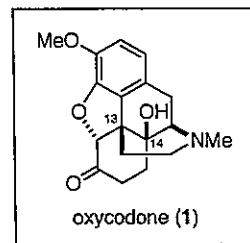


審査結果の要旨

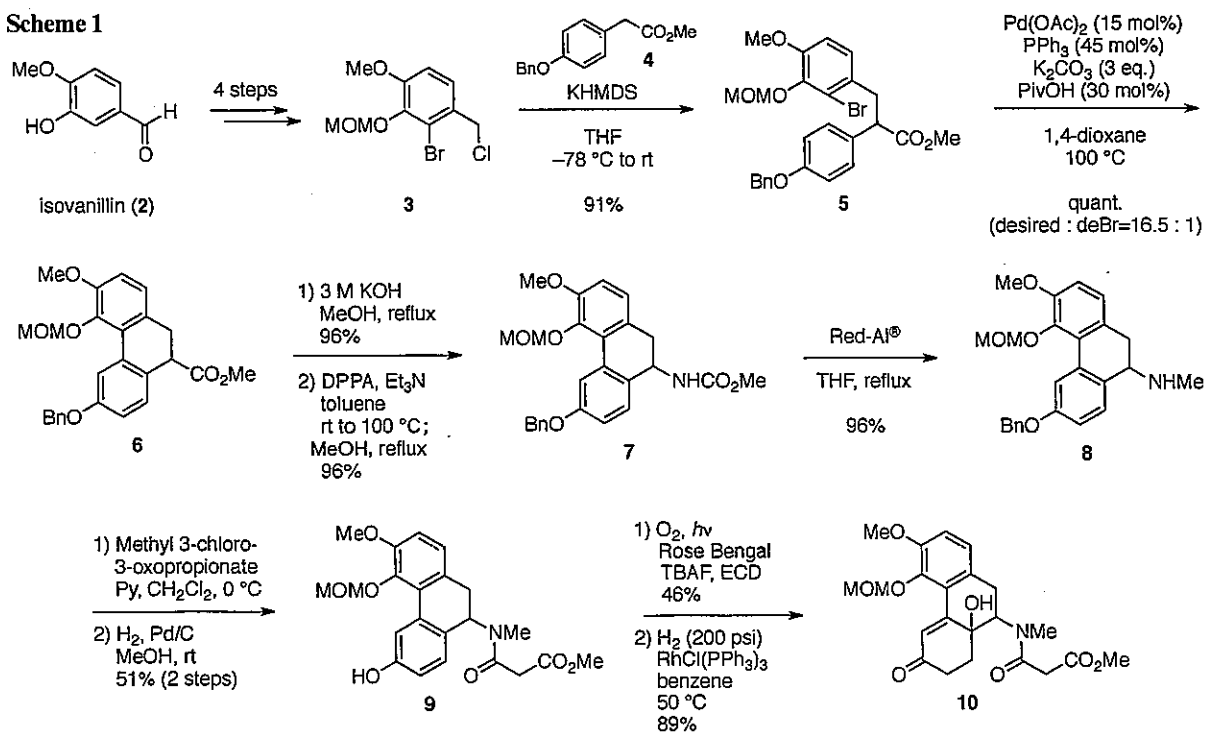
・氏名 君嶋 敦

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。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。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する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。そこで君嶋は、1 に特徴的な C-14 位の水酸基を合成の途中で導入し、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、斬新かつ新規な合成ルートの確立と thebaine からは誘導困難な新規類縁体の取得を目指し研究に着手した。



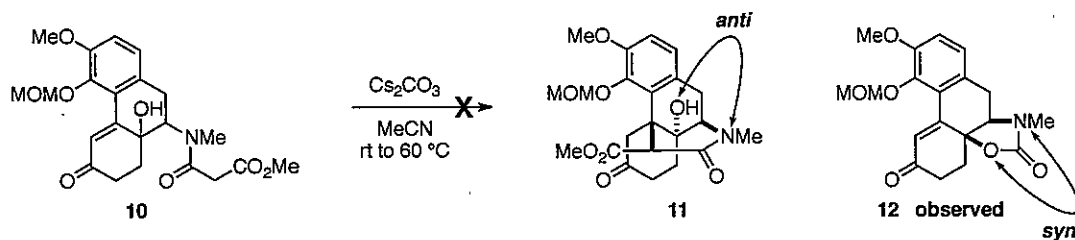
まず、君嶋は 1 のラセミ体合成に向け鍵反応前駆体 10 の合成を行った (Scheme 1)。即ち、出発原料として市販の isovanillin (2) を用い、4 工程を経てベンジルクロリド 3 へ導いた後、得られた 3 を用いて容易に調整可能なフェニル酢酸エステル誘導体 4 をアルキル化しアリールブロミド 5 とした。次の、分子内直接的 C-H アリール化は 1,4-dioxane 溶媒中、塩基として 3 当量の K_2CO_3 存在下、15mol% の $Pd(OAc)_2$ 、45mol% の PPh_3 及び 30mol% の PivOH を用いた時に、最も良い収率にて目的とするジヒドロフェナントレン 6 を与えることが分かった。得られた 6 はエステル部位の加水分解、及び Curtius 転位反応によってメチルカーバメート 7 へ変換し、さらにカーバメートの還元を経てメチルアミン 8 を得た。次いで、8 の窒素原子にマロニル基を導入し、さらにベンジル基の除去を行いフェノール 9 に変換した。ここで、一重項酸素を用いたフェノールの酸化を行いエノンとした後、Wilkinson 触媒を用いたジエノンの位置選択的な還元を経て 10 を合成した。

Scheme 1



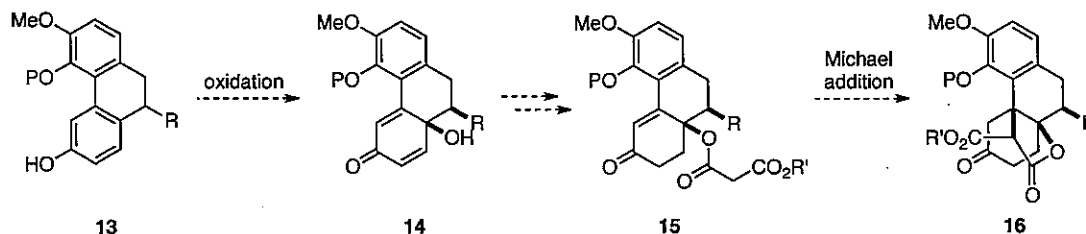
次に、君嶋は鍵反応である分子内 Michael 付加反応による C-13 位第四級炭素の構築を試みた (Scheme 2)。即ち、MeCN 中、**10** に対して Cs₂CO₃ を作用させると、望みの Michael 付加反応成績体 **11** は得られず、オキサゾリジノンを有するエノン **12** を得る結果となった。これは、フェノール **9** における酸化が窒素原子と同一面から選択的に進行していることを示唆している。

Scheme 2



そこで君嶋は、**10** において所望の環化反応は進行しなかったものの、望みとする立体化学で C-14 位に酸素原子が導入されるという結果に着目し、新たな合成経路にて C-13 位第四級炭素構築の構築を試みることにした。即ち、ジヒドロフェナントレン **13** の酸化が側鎖 R と同一面から進行すればジエノン **14** が得られ、数工程を経てエノン **15** へ変換できれば、マロニル部位からの分子内 Michael 付加反応によって第四級炭素を有するラクトン **16** が得られると考えた。

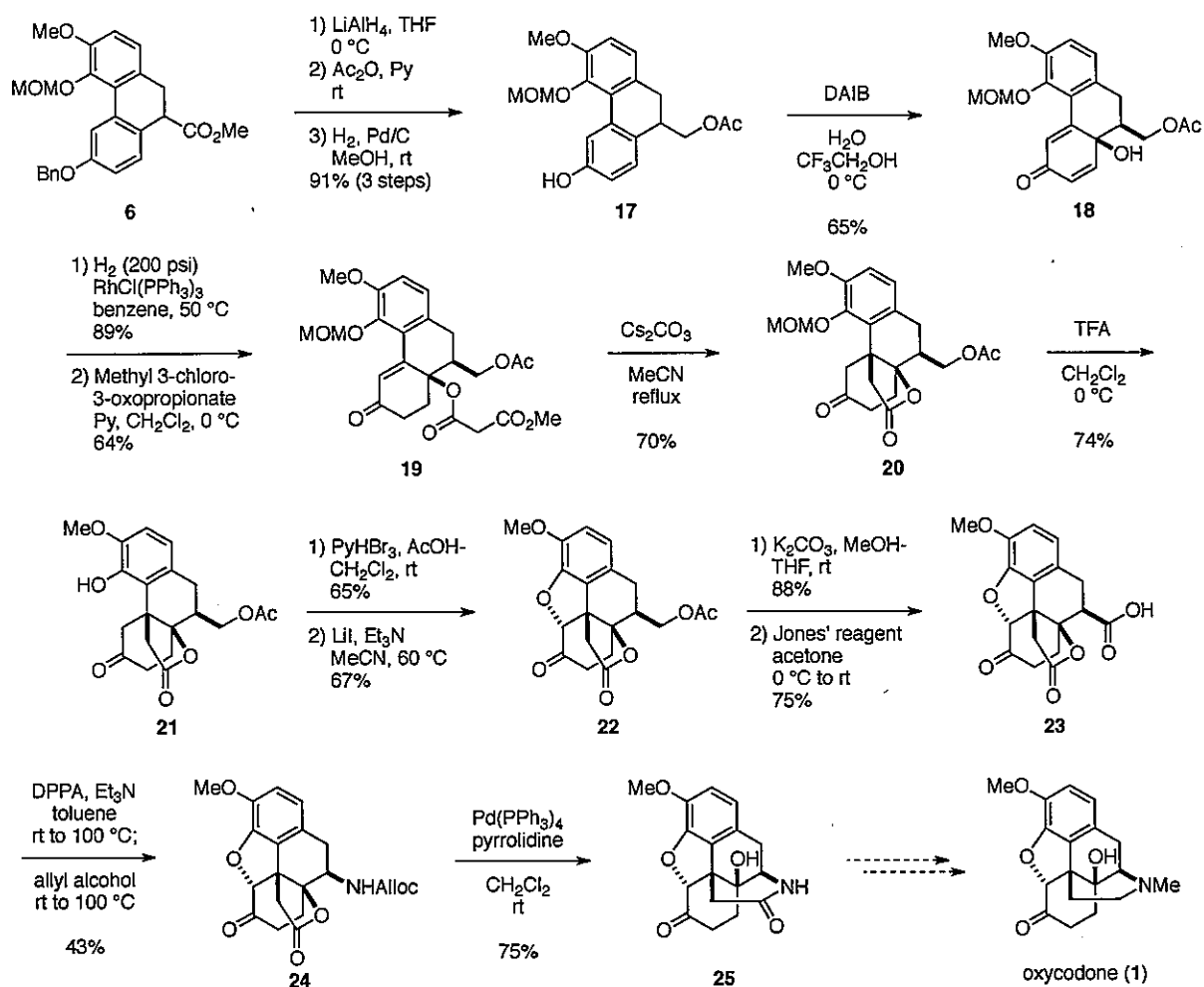
Scheme 3



まず、君嶋はジヒドロフェナントレン **6** をエステル部位の還元、生じた水酸基の保護、及びフェノール性水酸基の脱保護を経てフェノール **17** とし、得られた **17** を超原子価ヨウ素試薬、即ち DAIB を用いて水及び TFE 溶媒中で酸化した。その結果、フェノールの酸化反応は、先と同様に側鎖と同一面から進行し、 γ -ヒドロキシジエノン **18** を立体選択的に得ることに成功した。さらに **18** は Wilkinson 触媒を用いた位置選択的な還元条件に付しエノンとした後、第三級水酸基をマロニル化することで鍵反応前駆体のエノン **19** へ導いた。ここで、得られた **19** を鍵反応である分子内 Michael 付加反応の条件に付した。即ち、基質に対して MeCN 還流下、Cs₂CO₃ を作用させたところ、所望の Michael 付加反応と脱メトキシカルボニル化が一挙に進行したラクトン **20** を良好な収率にて得る事に成功した。得られた **20** は TFA で処理することで MOM 基を除去しフェノールを有するケトン **21** へ変換した。ここで、君嶋はジヒドロベンゾフラン構築に向けケトン α 位での位置選択的な臭素化の検討を行った。その結果、基質に対して CH₂Cl₂ 溶媒中で、PyHBr₃ の AcOH 溶媒をゆっくり滴下する事で目的とする α -プロモケトン を中程度の収率で得る条件を見出した。得られた α -プロモケトンは LiH 存在下、Et₃N で処理する事でジヒドロベンゾフラン **22** へ良好な収率にて変換し、次いでアセチル基の除去、及び生じた第一級水酸基の酸化を経てカルボン酸 **23** へ導いた。次のカルボン酸からアシルカーバメートへの変換では、基質に対して DPPA 及び Et₃N を作用させ 100°C まで加熱することで、Curtius 転位反応が進行し、生じたイソシアナートをアシルアルコールにて過溶媒分解する事で、アシルカーバメート **24** を低収率ながら得ることに成功した。次に、**24** を Pd(PPh₃)₄ 及び pyrrolidine で処理し Alloc 基の除去を試みた。その結果、Alloc 基の除去、及び遊離したアミンの近傍に存在する

ラクトンへの求核付加が一挙に進行し望みとするラクタム **25** を良好な収率にて得ることに成功した。ラクタム **25** はラクタム部位のアミンへの還元、及び窒素原子のメチル化により oxycodone へ導けると考えられる。

Scheme 4



以上、君嶋は oxycodone の全合成研究の過程で、C-14 位の酸素原子の立体化学をもとに C-13 位第四級炭素を構築する新規手法を開発し、さらに本手法を用いてモルヒナン骨格を効率的に合成する手法を確立した。なお、モルヒナン化合物の合成例は多数報告されているものの、今回のように C-14 位の酸素原子を導入後にモルヒナン骨格を構築する手法は前例がなく、新規類縁体の創出という観点からも極めて意義深い結果である。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。