

[別紙 2]

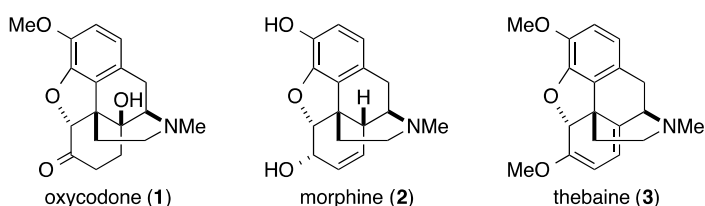
審査の結果の要旨

氏名 海原 浩辰

海原浩辰は、「オキシコドンおよびモルヒネの合成研究」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

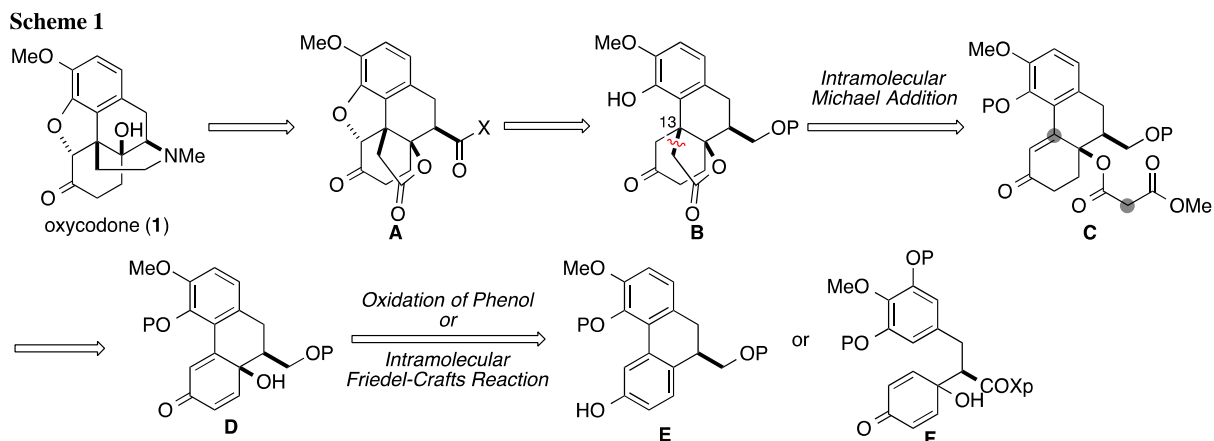
オキシコドン (1) およびモルヒネ (2) はオピオイド系鎮痛薬であり、癌疼痛の緩和に用いられている化合物群である (Figure 1)。一方で、オキシコドン (1) およびモルヒネ (2) の類縁体合成に着目すると、そのほとんどが天然物からの誘導を基盤としている。例えば、オキシコドン (1) そのものもテバイン (3) の酸化とオレフィンの還元を経て合成されている。しかし、天然物を基盤とした合成では変換できる箇所には限りがある。特にピペリジン環の修飾は天然物の構造上困難であると考えられる。そこで海原浩辰は、天然物からは誘導不可能な新規類縁体合成を目指し、オキシコドン (1) およびモルヒネ (2) の合成研究に着手した。

Figure 1



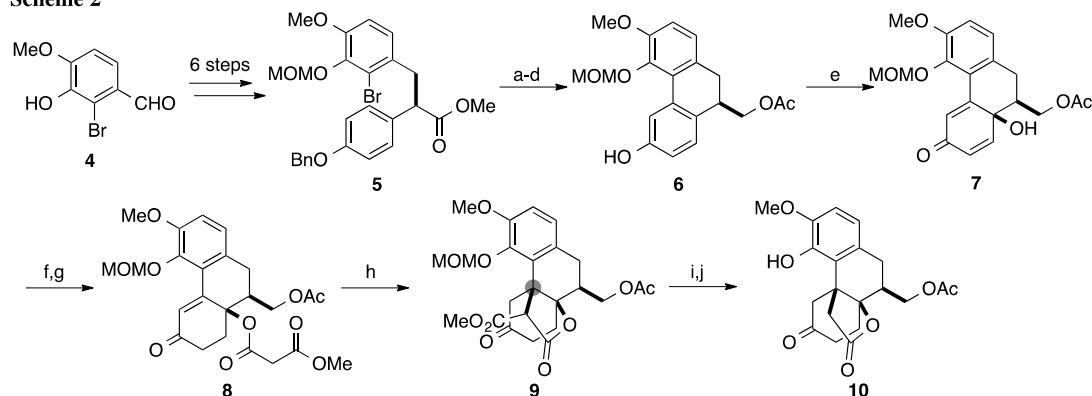
オキシコドンの合成研究

海原は、オキシコドン (1) に含まれるピペリジン環は合成終盤で A に対する Curtius あるいは Hofmann 転位反応によって構築することとした (Scheme 1)。A は、B からエーテル環構築と酸化によって導けると考え、B の C-13 位第 4 級炭素は、C の分子内マイケル付加反応によって立体選択的に導入することを計画した。その足がかりとなる第 3 級アルコール D は、フェノール E の酸化、あるいはジエノン F に対する分子内 Friedel-Crafts 反応によって立体選択的に合成できると考えた。



まず海原は、フェノールの酸化による第 3 級アルコールの立体選択的な構築をめざした。市販のアルデヒド 4 から Evans 不斉アルキル化を含む 6 段階の変換を行うことで光学活性なアリアルプロミド 5 を合成した (Scheme 2)。5 に対し、C-H アリアル化反応によりジヒドロフェナントレン骨格を構築し、その後 3 段階の反応を行うことでフェノール 6 へと導いた。6 に対して超原子価ヨウ素試薬を作用させたところ、フェノールの酸化反応が進行し、立体選択的に第 3 級アルコールを構築することができた。得られた 7 のジエノンの部分還元を行った後に、水酸基をマロニル化することで 8 を得た。8 に対し、塩基性条件下加熱を行ったところ、分子内マイケル付加反応が円滑に進行し、第 4 級炭素を立体選択的に構築することに成功した。9 の脱メトキシカルボニル化と MOM 基の除去を行い、10 を得た。

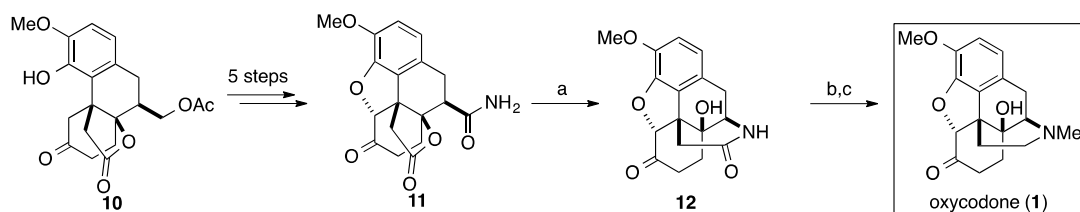
Scheme 2



Reagents and Conditions: (a) Pd(OAc)₂ (15 mol%), Ph₃P, K₂CO₃, PivOH, 1,4-dioxane, 100 °C, 91%; (b) LiAlH₄, THF, 0 °C; (c) Ac₂O, pyridine, rt; (d) H₂, Pd/C, MeOH, rt, 89% (3 steps); (e) PhI(OAc)₂, HFIP-H₂O, -20 °C, 69%; (f) H₂ (200 psi), RhCl(PPh₃)₃ (10 mol%), benzene, 50 °C, 86%; (g) methyl malonyl chloride, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C to rt; (h) Cs₂CO₃, MeCN, 60 °C; (i) NaCl, H₂O, DMSO, 120 °C; (j) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 80% (4 steps).

海原は、**10** からエーテル環構築を含む 5 工程の変換を行うことでアミド **11** を得た (**Scheme 3**)。 **11** に対し、水存在下超原子価ヨウ素試薬を作用させたところ、ホフマン転位反応と続く環の組み替えが一挙に進行し、モルヒナン骨格を有する **12** が良好な収率で得られた。最後に、**12** からラクタムの還元と第 2 級アミンのメチル化、そしてアルコールの酸化を行うことで、オキシコドン (**1**) の不斉合成を完了した。

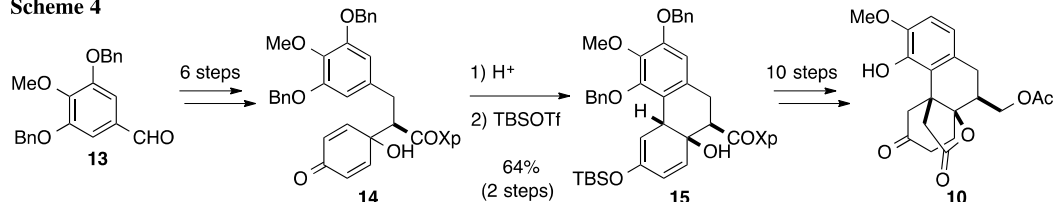
Scheme 3



Reagents and Conditions: (a) PhI(OAc)₂, MeCN-H₂O, 40 °C, 78%; (b) BH₃-THF, THF, reflux; MeOH, rt; HCHO aq., NaBH(OAc)₃, AcOH; (c) DMP, CH₂Cl₂, rt, 46% (2 steps).

次に海原は、分子内 Friedel-Crafts 反応による第 3 級アルコールの立体選択的な構築についても検討を行った (**Scheme 4**)。文献既知のアルデヒド **13** に対し、増炭反応と Evans 不斉アルドール反応を含む 6 段階の変換を行うことで光学活性なジエン **14** を合成した。 **14** に対し、酸を作用させたところ、分子内 Friedel-Crafts 反応が円滑に進行し、第 3 級アルコールを立体選択的に構築することができた。続いて、シリルエノールエーテル化により **15** へと導き、更に 10 工程の変換により共通中間体であるラクトン **10** を合成することができた。以上のように海原はオキシコドン (**1**) の合成経路を 2 つ確立した。

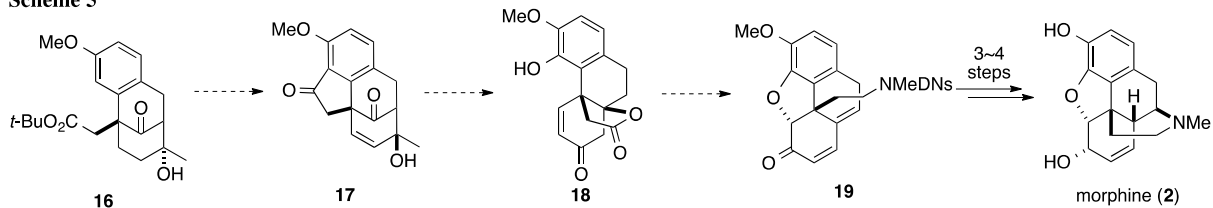
Scheme 4



モルヒネの合成研究

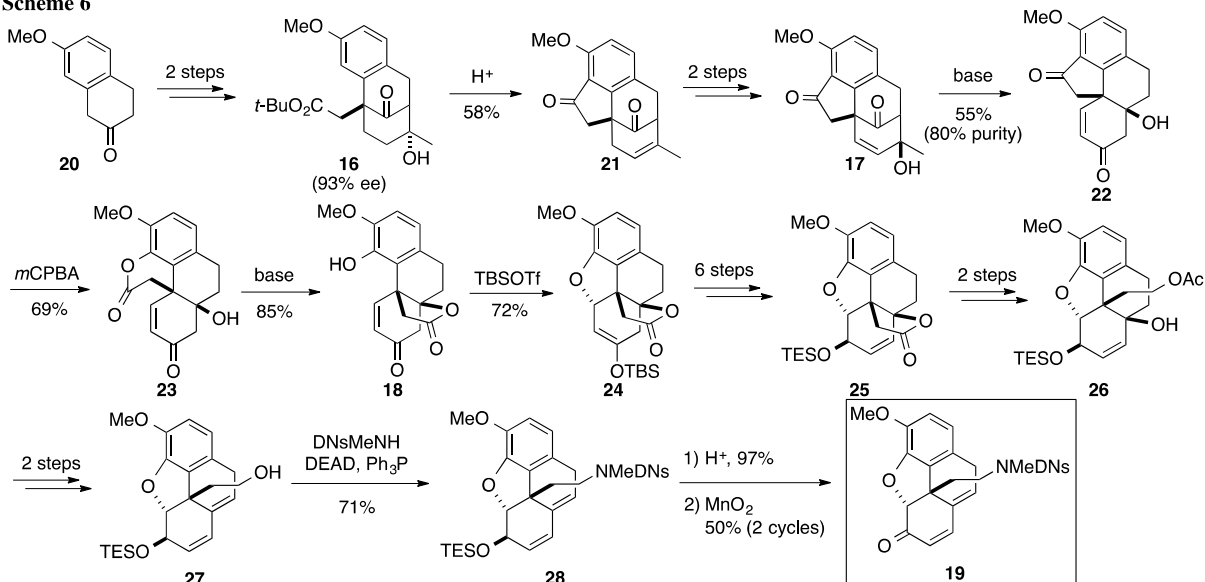
続いてモルヒネ(**2**)の合成研究に取り組む際、海原はまず d'Angelo の論文に着目した。彼らは光学活性な **16** を合成し、そこから非天然型のモルヒナン骨格を構築している。海原は **16** が短工程かつ光学活性体として容易に合成可能であること、およびモルヒネの主骨格に含まれる全炭素原子を有することに着目し、**16** を出発物として用いたモルヒネ合成を企図した(**Scheme 5**)。もし、**16** から分子内 Friedel-Crafts 反応が成功すれば、芳香環に酸素原子を導入する足がかりをもつ **17** へと導けると考えた。 **17** から環の組み替えにより **18** を合成できれば、**18** から文献既知の合成中間体である **19** へと変換できる。

Scheme 5



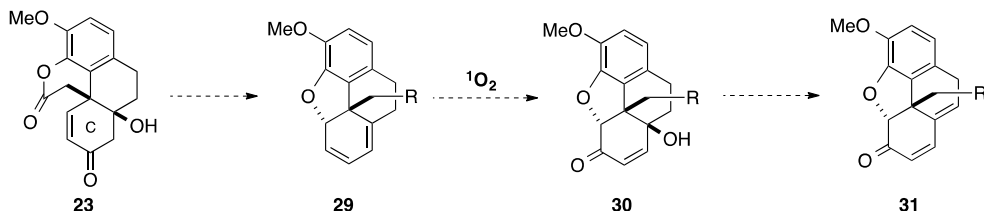
市販の **20** より 2 段階で調製した光学活性な **16** に対し、酸を作用させたところ、分子内 Friedel-Crafts 反応が進行し、**21** が得られた (Scheme 6)。続く 2 工程の変換で得た **17** を塩基存在下加熱したところ、逆アルドール-アルドール反応が進行し、**22** が得られた。**22** の芳香族ケトン選択的な Baeyer-Villiger 酸化を行うことで **23** を合成した。**23** をエーテル環構築を含む 2 段階の反応に付し、**24** を得た。更に 6 工程の変換により得た **25** から、ラク톤の還元、第 3 級水酸基の脱離、光延反応による窒素原子の導入を順次行い、**28** へと導いた。**28** の TES 基の除去と、アルコールの酸化を経た **19** の合成をもってモルヒネ (**2**) の形式全合成を完了した。

Scheme 6



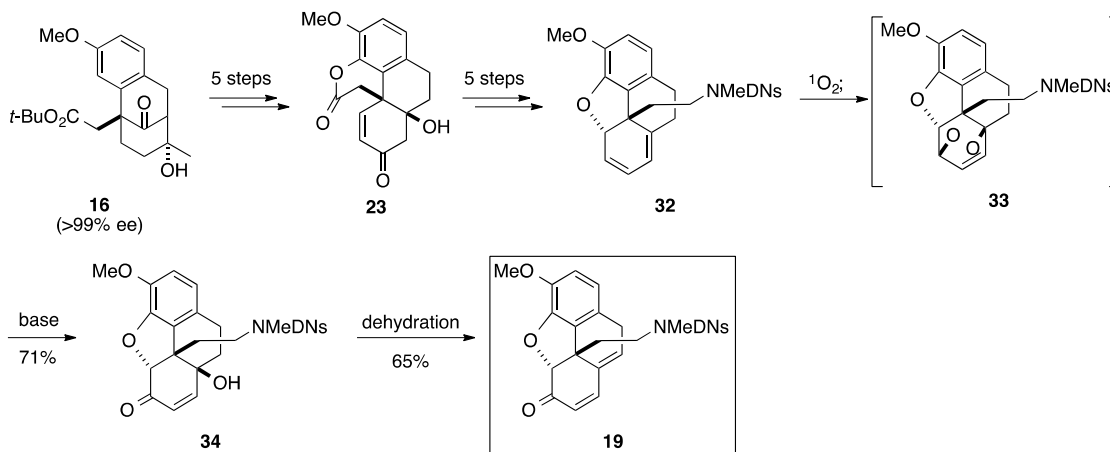
モルヒネ (**2**) の形式全合成には成功したが、工程数が長い (22 工程) という問題があった。特に、C 環の官能基化に多段階を要していた。海原は、本問題を解決すべく、1 重項酸素 ($^1\text{O}_2$) との Diels-Alder 反応を利用する新たな合成法を立案した (Scheme 7)。**23** からエーテル環化を含む変換にてジエン **29** を合成する。**29** と $^1\text{O}_2$ との Diels-Alder 反応が進行すれば、C 環が適切に官能基化された **30** が得られると考えた。**30** の脱水によりジエン **31** が合成可能である。

Scheme 7



海原は、光学的に純粋な **16** より、先に示した 5 工程の変換を行うことで **23** を合成した (Scheme 8)。**23** からエーテル環構築と窒素官能基の導入を順次行うことで **32** を合成した。**32** と $^1\text{O}_2$ との Diels-Alder 反応は円滑に進行し、**33** となった。**33** に塩基を作用させたところ、エノン **34** を良好な収率で得た。最後に脱水を行うことで既知のジエン **19** を合成することができた。本合成経路は市販の **20** から **19** まで 14 工程であり、合計 8 工程の削減に成功した。

Scheme 8



以上のように海原浩辰は、オキシコドン(1)に含まれる第3級アルコールの立体選択的な構築を2種類の方法で実現し、それを足がかりとした分子内 Michael 付加反応を利用することで、オキシコドン(1)の不斉合成経路を確立した。また、光学活性体として容易に入手可能な中間体を基盤としたモルヒネ(2)の効率的な形式全合成に成功した。これら3種類の合成経路の確立は、天然物から誘導不可能なオキシコドン(1)およびモルヒネ(2)の新規類縁体合成を可能とする。これらの成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。