

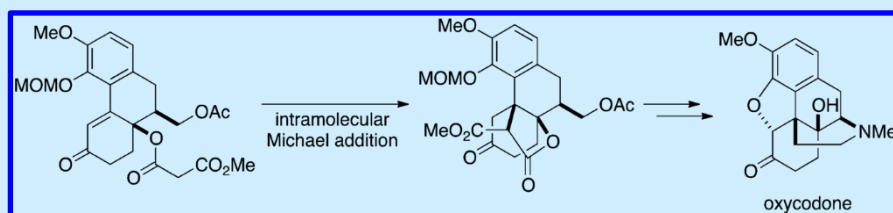
## (-)-Oxycodone 的合成

Atsushi Kimishima、†§海原宏达†‡水口明弘†横岛聪†和福山藤鲁\*‡

†日本 113-0033 东京都文京区本乡 7-3-1 东京大学药理学研究科

‡日本名古屋市筑佐区房町名古屋大学研究生院药理学研究科 邮编：464-8601

佐证资料



**摘要：**我们的 (-)- 氧可酮（一种半合成阿片类镇痛药）新合成路线采用了钯催化的芳基溴化物直接分子内芳基化反应、二氢菲尼酚氧化脱芳基化反应、丙二酸分子内迈克尔加成反应形成苄基季碳，以及通过霍夫曼重排/内酰胺化级联反应构建吗啡烷骨架。

**O** 羟考酮 (1) 是一种半合成镇痛药<sup>1</sup>是一种半合成镇痛药，在临床上被用作治疗癌症的主要阿片类药物。

图 1)。虽然羟考酮的结构与吗啡相似 (2)，但羟考酮的口服生物利用度更高，因此在一些临床研究中，羟考酮在疼痛治疗方面更具优势。<sup>2</sup>由于这些优势，人们希望开发出更有效的羟考酮类似物。虽然迄今为止已经制备出了多种羟考酮类似物，但由于羟考酮是从蒂巴因 (3) 中提取出来的，因此对其进行广泛改造受到了阻碍、<sup>3</sup>鸦片的一种次要成分。为了合成一系列无法从蒂巴因中获得的类似物，我们开始了首次合成 (-)-oxycodone 的研究。

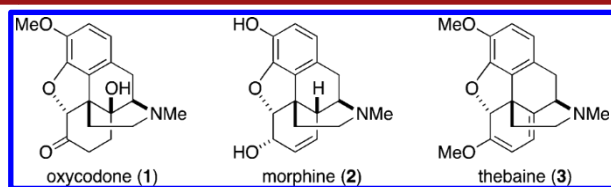
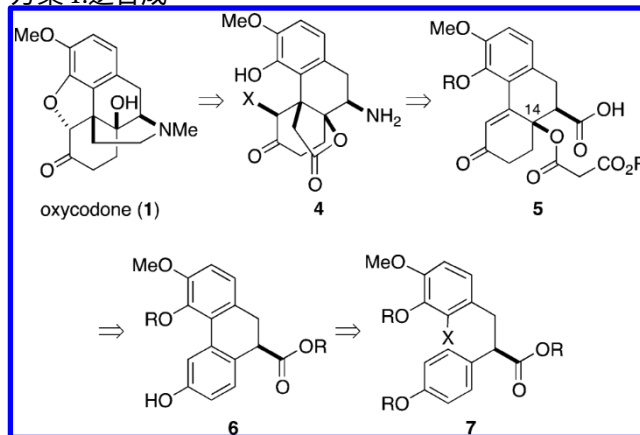


图 1. 羟考酮、吗啡和蒂巴因的结构。

### 方案 1. 逆合成



两个杂环裂解后会产生内酯 4。4 中的胺分子可以通过库尔提乌斯或霍夫曼重排从 5 的羧酸中得到。4 中的苄基季碳可以利用 C-14 的立体化学特性，通过分子内迈克尔加成法与 5 中的丙二酸单位进行立体选择性合成。必要的 5 可以通过二氢吡咯的立体选择性氧化脱芳烃合成。

方案 1 概述了我们对 (-)-oxycodone 的逆合成。1 中的

葱酚 6 又可以通过芳基卤化物 7 的直接分子内芳基化反应制备。

我们的合成首先从制备芳基溴 13 开始，它是直接分子内芳基化反应的底物（方案 2）。用 MOM 基团保护 2-溴异香兰素 (8)<sup>4</sup>用 MOM 基团进行保护、<sup>5</sup>保护，然后还原醛基，得到醇 9，并将其转化为溴化苄基物

10.由亚胺 11 生成的烯醇与 10 发生非对映选择性烷基化反应，生成 12。<sup>6</sup>与 10 进行非对映选择性烷基化，生成 12。<sup>7</sup>用过氧化氢和氢氧化锂裂解噁唑烷酮助剂，然后用（三甲基硅基）重氮甲烷将得到的羧酸甲基化，得到了

收到： 2014 年 10 月 31 日



ACS Publications

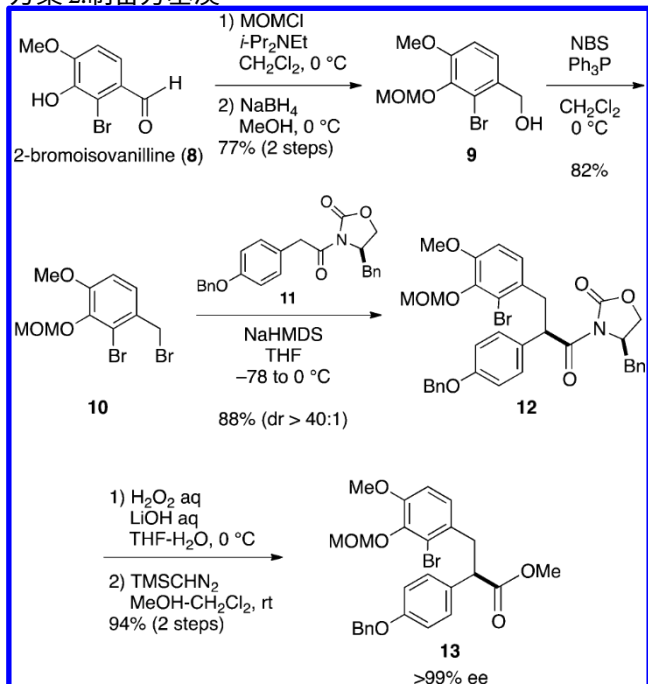
© XXXX 美国化学学会

A

dx.doi.org/10.1021/ol503175n | *Org.Lett.*xxxx, xxx, xxx-xxx

---

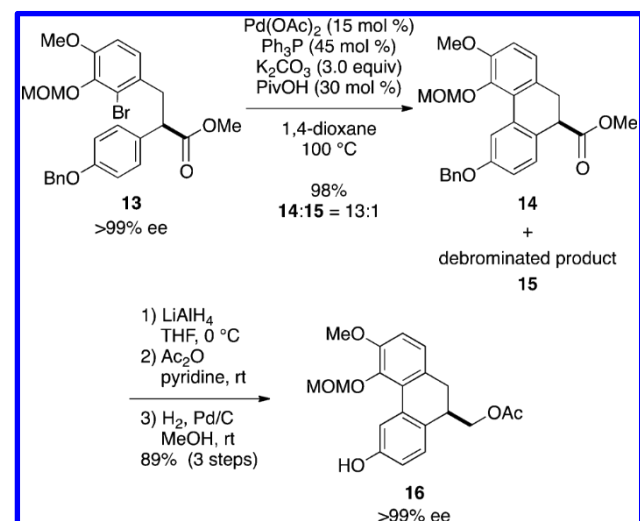
## 方案 2. 制备芳基溴



得到所需的芳基溴 **13**，产量高，对映体纯度也高。

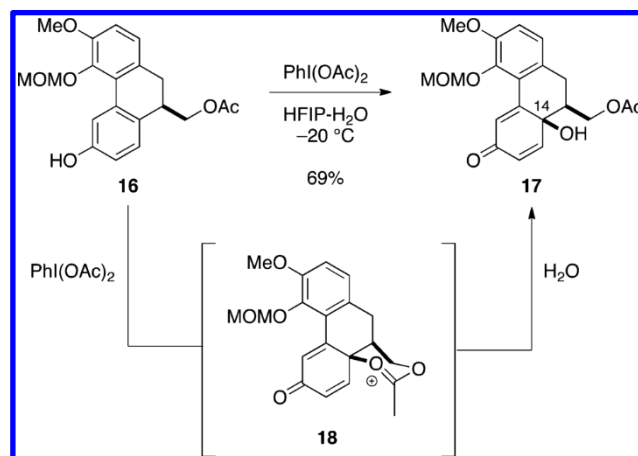
关键的直接芳基化是按照法格努的条件进行的<sup>8</sup>进行了一些修改（方案 3）。<sup>9</sup>

## 方案 3. 直接分子内芳基化



因此，在碳酸钾（3.0 等量）和特戊酸（30 摩尔 %）存在下，在 100 °C、1,4-二噁烷中，用醋酸钯（15 摩尔 %）和三苯基膦（45 摩尔 %）处理 **13**，可以得到 **14**，收率很高。少量不需要的脱溴产物 **15** 以不可分离的混合物形式生成。不过，通过酯基还原、所得伯醇乙酰化和苄基醚还原裂解的三步转化，可以得到纯净的二氢菲醇

脱芳香化反应（方案 4）。尝试对 **16** 与单线态氧<sup>10</sup>产生了 2:5 的非对映混合物。



## 方案 4. 氧化脱芳烃

**17**（所需异构体）及其 C-14 处的表聚物。在 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇（HFIP）水溶液中，**16** 与（二乙酰氧基碘）苯发生氧化反应，<sup>11</sup>则得到了所需的唯一异构体 **17**，收率为 69%。选择性的急剧变化可能是由于邻近的乙酰氧基参与形成了中间体 **18**。<sup>12</sup>

在成功安装了 C-14 羟基后，我们将注意力转向了苄基季碳的形成（方案 5）。将二烯酮 **17**

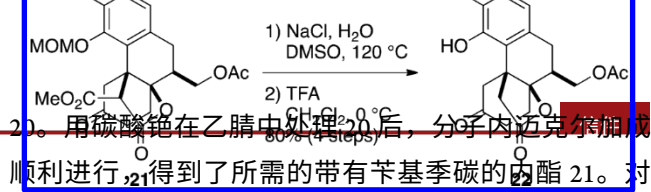
## 方案 5. 苄基季碳的构建

**16**，收率高且保持了光学纯度。

有了必要的底物，我们接下来尝试通过氧化作用引入 C-14 羟基。

铈催化的位点选择性氢化反应<sup>13</sup>生成烯酮

19.用甲基丙二酰氯对 19 的叔醇进行酰化，得到了烯酮

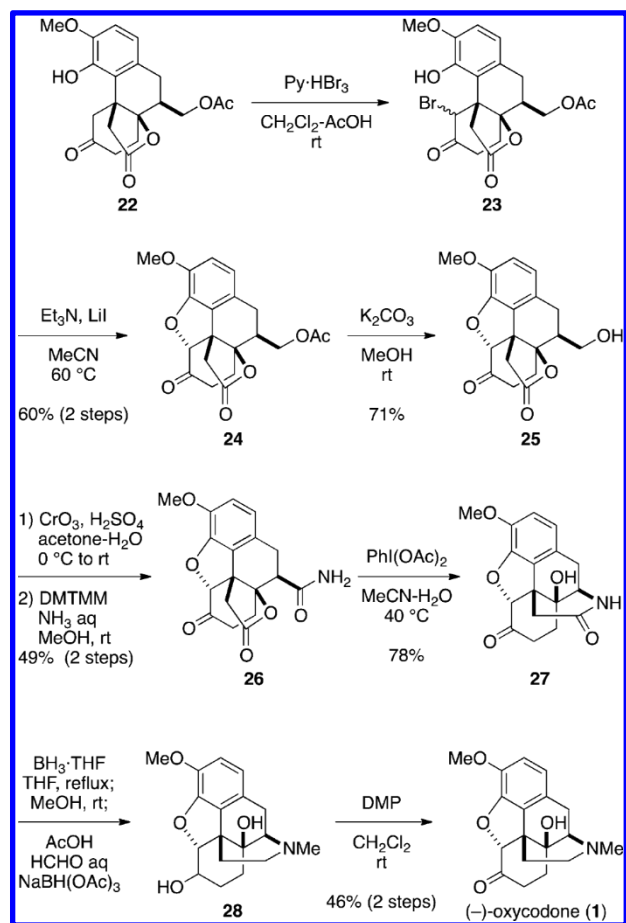


21 进行脱烷氧基羰基化，然后裂解甲氧基甲基醚，就能得到高产率的酮 22。

有了 22，剩下的工作就是构建二氢苯并呋喃和哌啶（方案 6）。位点

、通过分子内迈克尔加成形成苄基季碳，以及通过霍夫曼重排/内酰胺化构建吗啡烷骨架。

#### 方案 6. 完成合成



用三溴化吡啶鎓对 22 进行选择性的  $\alpha$ -溴化反应，得到非对映异构体混合物  $\alpha$ -溴酮 23。<sup>14</sup>得到非对映混合物  $\alpha$ -溴酮 23。用碘化锂和三乙胺处理后，两种非对映异构体都转化成了所需的产物 24。<sup>15</sup>24 中的乙酰基被甲醇分解后，得到的伯醇 25 被氧化成羧酸，随后用 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物 (DMTMM) 与氨缩合，得到酰胺 26。<sup>16</sup>得到酰胺 26。由（二乙酰氧基碘）苯介导的霍夫曼重排<sup>17</sup>然后水解生成的异氰酸酯，得到伯胺，伯胺自发地攻击内酯，形成所需的内酰胺 27，收率很高。将 27 中的内酰胺还原，然后将生成的胺甲基化，就得到了二元醇 28。最后，用 Dess-Martin periodinane 将仲醇氧化成酮，得到 (-)-oxycicone 28。<sup>18</sup>生成了 (-)-氧可酮。由此制备的 (-)-oxycodone 的光谱数据与文献报道的一致。<sup>19</sup>

总之，我们完成了 (-)-oxycodone 的首次合成。我们合成的主要特点包括钯催化的直接芳基化、氧化脱芳基化

我们的实验室目前正在进一步改进吗啡烷生物碱的合成。目前，我们实验室正在进一步改进吗啡烷生物碱的合成。

### 相关内容

### 佐证资料

实验细节和光谱数据。本资料可通过互联网 <http://pubs.acs.org> 免费获取。

### 作者信息

### 通讯作者

\*E-mail: [fukuyama@ps.nagoya-u.ac.jp](mailto:fukuyama@ps.nagoya-u.ac.jp).

### 目前地址

§加州大学圣地亚哥分校化学与生物化学系，地址：加州拉霍亚吉尔曼大道 9500 号。

### 说明

作者声明不存在任何经济利益冲突。

### ■ 致谢

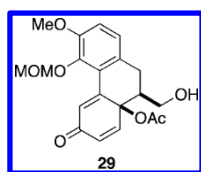
这项工作得到了日本社会科学振兴机构 (JSPS KAKENHI) 的资助。

(资助编号：20002004、25221301 和 26713001)、文部科学省药物发现、信息学和结构生命科学平台 (Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science)、住友基金会 (Sumitomo Foundation) 和东京生化研究基金会 (Tokyo Biochemical Research Foundation)。H.U. 是日本社会科学基金会的研究员。

### 参考文献

- (1) (a) Freund, M.; Speyer, E. DE 286431, 1914.(b) Freund, M.; Speyer, E. DE 296916, 1916.(c) Freund, M.; Speyer, E. *J. Prakt.Chem.* 1916, 94, 135.
- (2) (a) Heiskanen, T.; Kalso, E. *Pain* 1997, 73, 37. (b) Mercadante, S.; Arcuri, E. *Cancer Treat.Rev.*, 1998, 24, 425. (c) Watson, C. P.; Babul, N. *Neurology* 1998, 50, 1837.(d) Silvestri, B.; Bandieri, E.; Del Prete, S.; Ianniello, G. P.; Micheletto, G.; Dambrosio, M.; Sabbatini, G.; Endrizzi, L.; Marra, A.; Aitini, E.; Calorio, A.; Garetto, F.; Nastasi, G.; Piantedosi, F.; Sidoti, V.; Spanu, P. *Clin.Drug Investig.* 2008, 28, 399.
- (3) (a) Sándor, B.; Csaba, C.; Attila, S. *Curr.Med.Chem.* 2009, 16, 3215.(b) Halvorsen, H.; Lovli, T. WO 2009004491, 2009.(c) Weber, D.; Sahli, S. WO 2011117172, 2011.(d) Keskeny, E. M.; Mencil, J. J.; Dung, J.-S. WO 2012003468, 2012.
- (4) Toth, J. E.; Hamann, P. R.; Fuchs, P. L. *J. Org.Chem.* 1998, 53, 4694.
- (5) Duchek, J.; Piercy, T. G.; Gilmet, J.; Hudlicky, T. *Can.J. Chem.* 2011, 89, 709.
- (6) 关于亚胺 11 的制备，请参阅佐证资料：Arvanitis, E.; Ernst, H.; Ludwig, A. A.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *J. Chem.Soc., Perkin Trans.1* 1998, 521.
- (7) (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am.Chem.* 1982, 104, 1737. (b) Heemstra, J. M.; Kerrigan, S. A.; Doerge, D. R.; Helferich, W. G.; Boulanger, W. A. *Org.* 2006, 8, 5441.
- (8) (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am.Chem.* 2004, 126, 9186.(b) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am.Chem.* 2006, 128, 581. (c) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am.Chem.Soc.* 2006, 128, 16496.
- (9) 使用钨催化直接芳基化的常用溶剂 *N,N*-二甲基乙酰胺 (DMA) 进行反应，得到的 14 收率较低，15 的含量也高得令人难以接受。
- (10) (a) Saito, I.; Chujo, Y.; Shimazu, H.; Yamane, M.; Matsuura, T.; Cahnmann, H. J. *J. Am.Chem.* 1975, 97, 5272.(b) Breton, J. L.; Llera, L. D.; Navarro, E.; Trujillo, J. *Tetrahedron* 1987, 43, 4447. (c) Carrenó, M. C.; González-López, M.; Urbano, A. *Angew.Chem.Ed.* 2006, 45, 2737.
- 11) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* 2010, 66, 5775.

(12) 在 (二乙酰氧基) 苯介导的氧化脱氧反应条件下, 也



产生了微量的醋酸 29, 有力地支持了所提出的反应途径。

(13) Fang, L.; Chen, Y.; Huang, J.; Liu, L.; Quan, J.; Li, C.-C.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 2479.

(14) 三溴化吡啶在使用前从乙醇中重结晶两次。使用未经重结晶的商用三溴化吡啶会导致在阻碍较小的  $\alpha$ -位发生溴化反应。

(15) (a) Mulzer, J.; Dürner, G.; Trauner, D. *Angew. Chem. Ed.* 1996, 35, 2830. (b) Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Chem.* 2001, 1094. (c) Wang, P. X.; Jiang, T.; Cantrell, G. L.; Berberich, D. W.; Moser, F. W.; Bao, J. US 20090221825, 2009.

(16) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 40, 5327.

(17) Moriarty, R. M.; Chany, C. J., II; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2478.

(18) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155.

(19)  $^1\text{H}$  NMR: Dung, J.-S.; Mudryk, B.; Sapino, C.; Sebastian, A. EP0889045, 1998 年。  $^{13}\text{C}$  NMR: Tavakol, H.; Esfandyari, M.; Taheri, S.; Heydari, A. *Spectrochim. Acta, Part A* 2011, 79, 574。 光学旋转: Currie, A. C.; Gillon, J.; Newbold, G. T.; Spring, F. S. *J. Chem. Soc.* 1960, 773.

D

[dx.doi.org/10.1021/ol503175n](https://doi.org/10.1021/ol503175n) | *Org.Lett.*xxxx, xxx, xxx-xxx