

分子・物質合成プラットフォームにおける利用成果

カチノン系危険ドラッグの代謝物のジアステレオ選択的な合成

a科学警察研究所, b分子科学研究所

辻川健治^a, 牧田誠二^b, 東林修平^b

【目的】

近年、危険ドラッグの乱用の拡大が大きな社会問題となってきた。危険ドラッグの使用の証明は、生体試料(特に尿)から薬物そのものあるいはその代謝物を検出することにより行われる。薬物によっては、尿中には代謝物のみが排泄されることもあるため、尿の分析を行う場合、代謝物は重要な分析対象化合物である。警察鑑定機関においては、薬物分析は各種機器分析(ガスクロマトグラフィ/質量分析や液体クロマトグラフィ/質量分析/質量分析等)により行われている。機器分析により鑑定資料中に特定の化合物が含有されていることを示すためには、その化合物の標準品との分析挙動の一致(クロマトグラフィにおける保持時間の一致や質量分析における質量スペクトルの一致)を示す必要がある。したがって、危険ドラッグの代謝物の標準品は、危険ドラッグの使用の証明にほぼ必須といえる。

危険ドラッグの主要な系統の一つであるカチノン類においては、分子内のケトンの還元により生成するアルコール体が主要代謝物の一つであることが知られている。カチノン類のアルコール体代謝物は、分子内に2個の不斉炭素を有するため、一組のジアステレオマーとなる。ジアステレオマー同士は物理化学的性質が異なるため、カチノン類のアルコール体代謝物の分析には、両ジアステレオマーの標準品が必要となる。

これまで科学警察研究所ではカチノン類の代謝物の合成に取り組んできたが、アルコール体代謝物については一方のジアステレオマーしか合成できなかった。先行研究においても、カチノン類のアルコール体代謝物は両ジアステレオマーの混合物として合成されており、各ジアステレオマーを選択的に合成した例はない。そこで、モデル化合物としてカチノン系薬物 α -PHPPを用い、アルコール体代謝物のジアステレオ選択的な合成法について、分子科学研究所との協力研究により検討を行った。

【成果】

<方法>

1) 科学警察研究所で合成された α -PHPP-アルコール体代謝物(α -PHPP-OH)の相対立体配置の決定

科学警察研究所において合成された α -PHPP-OHの塩酸塩について、単結晶X線構造解析を行い、相対立体配置を決定した。なお、本物質は、 α -PHPPを NaBH_4 により還元後、調製された塩酸塩を再結晶することで得られたものである

2) 各種還元剤による α -PHPPの還元

α -PHPPを三種の還元剤(LiAlH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_4)により還元し、 α -PHPP-OHを合成した。得られた α -PHPP-OHのジアステレオマー比は、ガスクロマトグラフィ/質量分析のピーク面積比から算出した。

<結果>

1) 科学警察研究所で合成された α -PHPP-OHの相対立体配置の決定

単結晶X線構造解析の結果、科学警察研究所において合成された α -PHPP-OHの相対立体配置は(1*S**,2*R**)であると決定された(図1)。

2) 各種還元剤による α -PHPPの還元

三種の還元剤によって得られた α -PHPP-OHのジアステレオマー比を表1に示す。 LiAlH_4 による還元では(1*R**,2*R**)体が、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ による還元では(1*S**,2*R**)体がそれぞれほぼ選択的に得られた。一方、 NaBH_4 による還元では、両ジアステレオマーが非選択的に得られた。

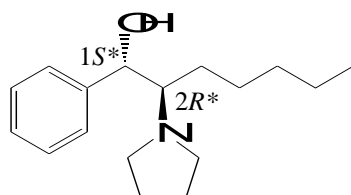
図1 α -PHPP-OHの相対立体配置

表1 各還元剤によるジアステレオマーの生成比

還元剤	ジアステレオマーの生成比	
	(1 <i>S</i> *, 2 <i>R</i> *)体	(1 <i>R</i> *, 2 <i>R</i> *)体
LiAlH_4	1	34.1
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	148.7	1
NaBH_4	1	3.5