

## 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

<sup>a</sup>科学警察研究所, <sup>b</sup>分子科学研究所

辻川健治<sup>a</sup>, 牧田誠二<sup>b</sup>, 東林修平<sup>b</sup>

### 【目的】

$\alpha$ -PVPは代表的なカチノン系薬物であり、我が国では麻薬に指定されている。 $\alpha$ -PVPの主要な尿中代謝物の一つに、ケトン還元体がある。ケトン還元体には一対のジアステレオマーが存在する。ケトン還元体はこれまで両ジアステレオマーの混合物として合成され、分析に供されてきた。しかしながら、正確な定量を行うためには、各ジアステレオマーの標準品を別個に調製する必要がある。そこで、 $\alpha$ -PVP及びそのアナログ $\alpha$ -PHPPのケトン還元体のジアステレオ選択的な合成法について検討を行った。

### 【成果】

<方法> 下記1)~4)の方法で $\alpha$ -PVP及び $\alpha$ -PHPPを還元後、再結晶やカラムクロマトグラフィによる精製を行った。1)  $\text{LiAlH}_4$ 還元: 各塩酸塩をTHF中にけん濁後 $\text{LiAlH}_4$ を添加し、 $-80^\circ\text{C}$ 次いで室温で反応させた。2)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 還元: 各塩酸塩を $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ のジクロロメタンけん濁液に溶解後、酢酸を添加し加熱還流した。3) 遊離塩基の $\text{NaBH}_4$ 還元: 各遊離塩基のエタノール溶液に $\text{NaBH}_4$ を添加し、 $60^\circ\text{C}$ で反応させた。4) 塩酸塩の $\text{NaBH}_4$ 還元: 各塩酸塩のメタノール溶液に $\text{NaBH}_4$ を添加し、室温で反応させた。ジアステレオマーの生成比はGC/MSのピーク面積から算出し、先に溶出したピークをジアステレオマー1、後から溶出したピークをジアステレオマー2とした。相対立体配置の解析のため、 $\alpha$ -PHPPケトン還元体のジアステレオマー1の塩酸塩について単結晶X線構造解析を行うとともに、 $\alpha$ -PVPケトン還元体及び $\alpha$ -PHPPケトン還元体のジアステレオマー1及び2の遊離塩基について $^1\text{H-NMR}$ 測定を行った。

<結果> 合成法1)~4)によって得られたケトン還元体のジアステレオマーの生成比を表1に示す。 $\alpha$ -PVP、 $\alpha$ -PHPPともに、還元剤として $\text{LiAlH}_4$ を用いた場合にはジアステレオマー2が、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を用いた場合にはジアステレオマー1が選択的に得られた。 $\text{NaBH}_4$ を還元剤として用いた場合、反応条件によって選択性が変化した。 $\alpha$ -PVP、 $\alpha$ -PHPPともに、ジアステレオマー1は塩酸塩を再結晶することにより、ジアステレオマー2はカラムクロマトグラフィにより精製することができた。

$\alpha$ -PHPPケトン還元体のジアステレオマー1の塩酸塩の単結晶X線構造解析から、ジアステレオマー1は(1*S*\*, 2*R*\*, 図1)、ジアステレオマー2は(1*R*\*, 2*R*\*)と決定された。また、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから、 $\alpha$ -PVPケトン還元体及び $\alpha$ -PHPPケトン還元体のジアステレオマー1同士、2同士は、同一の相対立体配置であると考えられた。

表1 ケトン還元体のジアステレオマーの生成比

	ジアステレオマー1:ジアステレオマー2			
	方法1)	方法2)	方法3)	方法4)
$\alpha$ -PVP	7 : 93	>99 : <1	56 : 44	99 : 1
$\alpha$ -PHPP	3 : 97	>99 : <1	64 : 36	>99 : <1

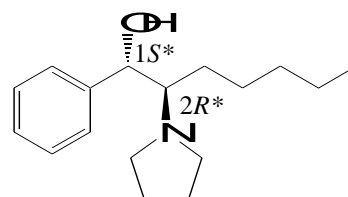


図1  $\alpha$ -PHPPケトン還元体のジアステレオマー1の相対立体配置