

分担研究課題:新規麻薬類および危険ドラッグの標品合成に関する研究

研究分担者:三澤隆史 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 室長

新規麻薬類および危険ドラッグの標品合成に関する研究

研究要旨:近年,大麻の代替品として,大麻の幻覚作用の主体である麻薬成分 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)や Δ^8 -THC および構造類似の大麻成分誘導体を含有する製品の国内流入が急増している. 上記製品の国内規制に向けた標品の安定供給が重要であるが, Δ^9 -THC および Δ^8 -THC は合成過程において異性体として混合物として得られる. そこで, Δ^9 -THC および Δ^8 -THC それぞれを効率的かつ高純度に合成できるルートの検討を行い, 高純度標準品の確保を目指した. また, 合成化合物のコンピュータモデリングによる, カンナビノイド受容体への親和性評価を実施した.

A. 研究目的

近年, 危険ドラッグなどの乱用薬物による健康被害が急増して深刻な社会問題となっている. これら規制薬物の迅速で高感度, かつ選択性の高い鑑別法を確立するためには, 高純度な標品の安定供給が重要である. 本分担研究課題では, 新たに報告された麻薬類および危険ドラッグ等を迅速に国内規制するための標品合成を行うことを目的とした.

B. 研究方法

合成に使用した試薬・溶媒類は試薬会社から購入したものをそのまま使用した. 反応の追跡は薄層クロマトグラフィー(TLC) (Merck)にて行い, スポットの可視化は紫外線照射(波長 254 nm), およびヨウ素蒸気または, 5w/v%リンモリブデン酸-エタノール溶液による染色にて行った. 化合物精製のためのフラッシュカラムクロマトグラフィーとしては, 中圧カラムクロマトグラフィー用充填カラム (Inject column / Hi-Flash column(山善))を使用し, 検出器としてUV 検出器(254 nm)および蒸発光散乱検出器(ELSD-100X(山善))を備えた装

置 (EPCLC-W-Prep2XY (山善))を使用した. NMR は ECZ600 (JEOL 社)を使用し, 重クロロホルム(CHLOROFORM-D)を用いて室温にて測定した. 化学シフト値(δ , ppm)はテトラメチルシラン (TMS, 0 ppm), もしくは溶媒シグナルを用いて補正した. 質量分析はIT-TOF MS (Shimadzu 社)あるいは Single Quadrupole Detector (SQD) (Waters 社)を使用し, エレクトロスプレーイオン化法にて測定した. 化合物の純度は ACQUITY UPLC (Waters)にて測定を行った. カンナビノイドと CB1 (5XRA) のドッキングシミュレーションは, Molecular Operating Environment (MOE) 2022.02 を使用して行った. ドッキング計算は一般的なドッキングの標準プロトコルを用いて実施し, CB1-AM11542 複合体の X 線構造(5XRA)¹⁾中の AM11542 分子をリガンド結合領域として定義した. まず London dG score でランク付けした上位 30 ポーズに対して, 力場精密化を行い, その後 GBVI/WSA dG 条件で再スコア化 (Refinement: induced fit) し, 5 ポーズを抽出した. 得られた計算結果のうち, 最もエネルギーの低いドッキングスコア (kcal/mol) 結果を比較評価に使用した.

C. 結果

Δ^8 -THC (2)の合成

CBD (1) (997 mg, 3.17 mmol)のトルエン溶液 (50 mL)にパラトルエンスルホン酸一水和物(161 mg, 0.84 mmol)を加え, 100°Cにて16時間攪拌した. 反応溶媒を減圧留去した後に, 水を加え, 酢酸エチルで3回抽出した. 合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し, 粗精製物を得た. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/トルエン = 4 : 1)にて精製し, Δ^8 -THC (2)を淡茶色油状物質として得た (371 mg, 収率 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ : 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 16.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.70 (td, 10.2, 4.8 Hz, 1H), 2.49–2.38 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.92–1.75 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.56 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35–1.24 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151MHz, CDCl_3) δ : 154.9, 154.8, 142.8, 134.8, 119.4, 110.6, 110.2, 107.7, 76.7, 44.9, 36.1, 35.5, 31.6, 30.7, 28.0, 27.7, 23.6, 22.6, 18.6, 14.3, 14.1.

Δ^9 -THC (3)の合成

CBD (1) (0.944 g, 3.0 mmol)のジクロロメタン溶液 (60 mL)を-78°Cに冷却し, 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(555 μL , 4.5 mmol)を加えた. 反応液を-40°Cに昇温し, 40時間攪拌した. 反応液に, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL), 水 (20 mL)を加えて反応を停止させ, 反応溶液を室温へと昇温した. 生成物をジクロロメタン (20 mL)で3回抽出し, 合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し, 粗生成物を得た. 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン:トルエン = 60 : 40 – 45 : 55)にて2度精製し, Δ^9 -THC (3)を褐色油状物質

として得た (0.292 g, 収率 31%).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-D) δ 6.31–6.30 (m, 1H), 6.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.21–3.19 (m, 1H), 2.47–2.38 (m, 2H), 2.17–2.16 (m, 2H), 1.93–1.89 (m, 1H), 1.71–1.66 (m, 4H), 1.58–1.52 (m, 2H), 1.44–1.36 (m, 4H), 1.34–1.26 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 15.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CHLOROFORM-D) δ 154.7, 154.1, 142.8, 134.4, 123.7, 110.0, 109.0, 107.5, 77.2, 45.8, 35.4, 33.5, 31.5, 31.1, 30.6, 27.5, 25.0, 23.4, 22.5, 19.2, 14.0.

コンピュータモデリングについて

Δ^8 -THC および Δ^9 -THC のコンピュータモデリング計算結果では, 計算に用いた CB1 受容体-AM11542 複合体中の, カンナビノイド誘導體 AM11542 と同様に結合することが示唆された. また, CBD (-8.187 kcal/mol)と比較し, それぞれ Δ^8 -THC (-8.612 kcal/mol), Δ^9 -THC (-8.736 kcal/mol)と見積もられ, Δ^8 -THC および Δ^9 -THC は同程度の結合力を示すことが示唆された (Table 1).

D. 考察

Δ^8 -THC (2)について

合成原料である CBD (1) より, 1段階の反応工程を経て合成した. まず, 触媒量のトルエン存在下にトルエン中100°C加熱反応を行うことで, CBD の2重結合と水酸基間にて環化反応が進行し, Δ^8 -THC が合成できた (Scheme 1). この環化反応においては, 分離が困難な環化異性体 (Δ^9 -THC)が生じることが明らかになった. 本合成法では, 精製段階の各フラクションについて GC-MS 解析を行うことで異性体を含まない高純度なフラクションのみを回収し, 目的化合物である Δ^8 -THC を高純度に合成することに成功した.

Δ^9 -THC (3)について

合成原料である CBD (1)より, 2段階の反応工程

を経て合成した。まず、CBD に対して、1.5 倍量に相当する三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を -78°C に冷却した条件で添加し、その後 -40°C で長時間攪拌することで、可能な限りの副反応を制御し、目的物である $\Delta^9\text{-THC}$ の精製に必要な労力を低減している (Scheme 2)。

特になし

E. 結論

本年度は、 $\Delta^8\text{-THC}$ および $\Delta^9\text{-THC}$ の各異性体を高純度に合成することを目指した。CBD を共通出発原料として、環化反応の反応条件を検討することで、 100°C 下では $\Delta^8\text{-THC}$ が、 -40°C 下では $\Delta^9\text{-THC}$ が優先的に合成されることを明らかにした。しかし、各異性体は不純物として混在することが示唆され、二つの異性体を分離する手法の検討を行った。その中で、カラム長の検討やヘキサン・トルエン混液を利用することで、二つの異性体を分離することに成功した。

F. 参考文献

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

- (1) Kurohara T., Ito T., Tsuji G., Misawa T., Yokoo H., Kawamura M., Shoda T., Hanajiri-Kikura R., Demizu Y. *Heterocycles*, **106**, 82-93 (2023).

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

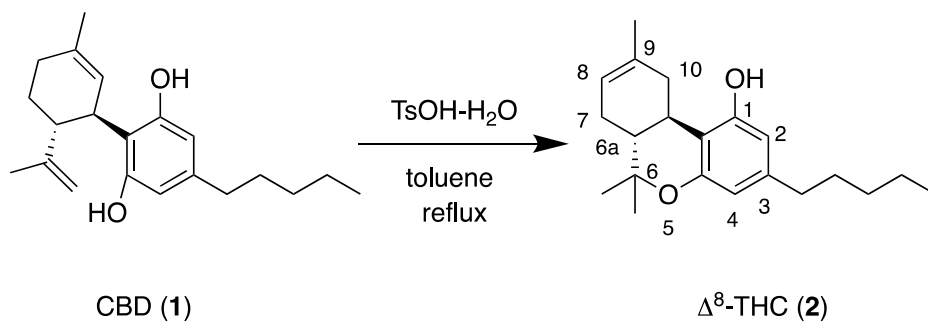
特になし

2. 実用新案登録

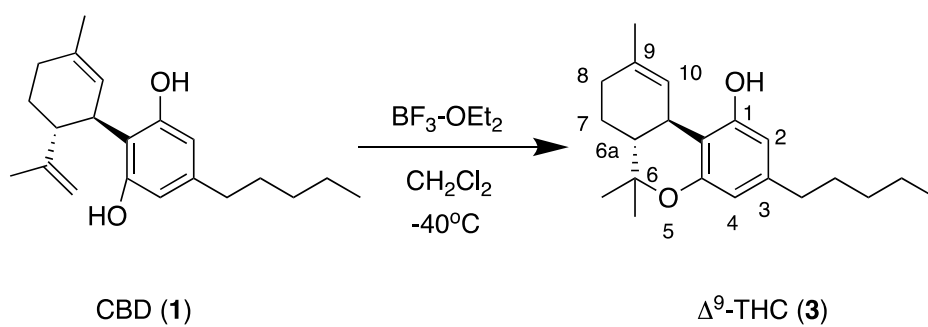
特になし

3. その他

Scheme 1. Δ^8 -THC-O (3)の合成ルート



Scheme 2. Δ^9 -THC-O (5)の合成ルート



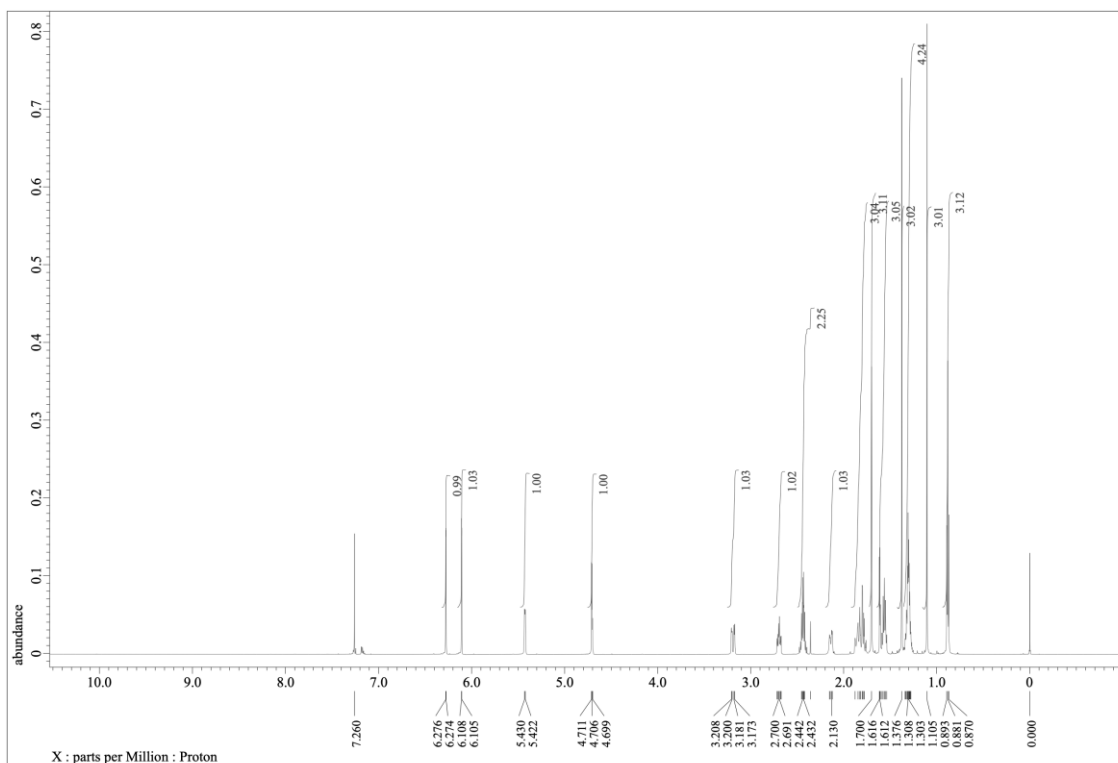


Fig. 1. Δ^8 -THC (2)の ^1H -NMR スペクトル

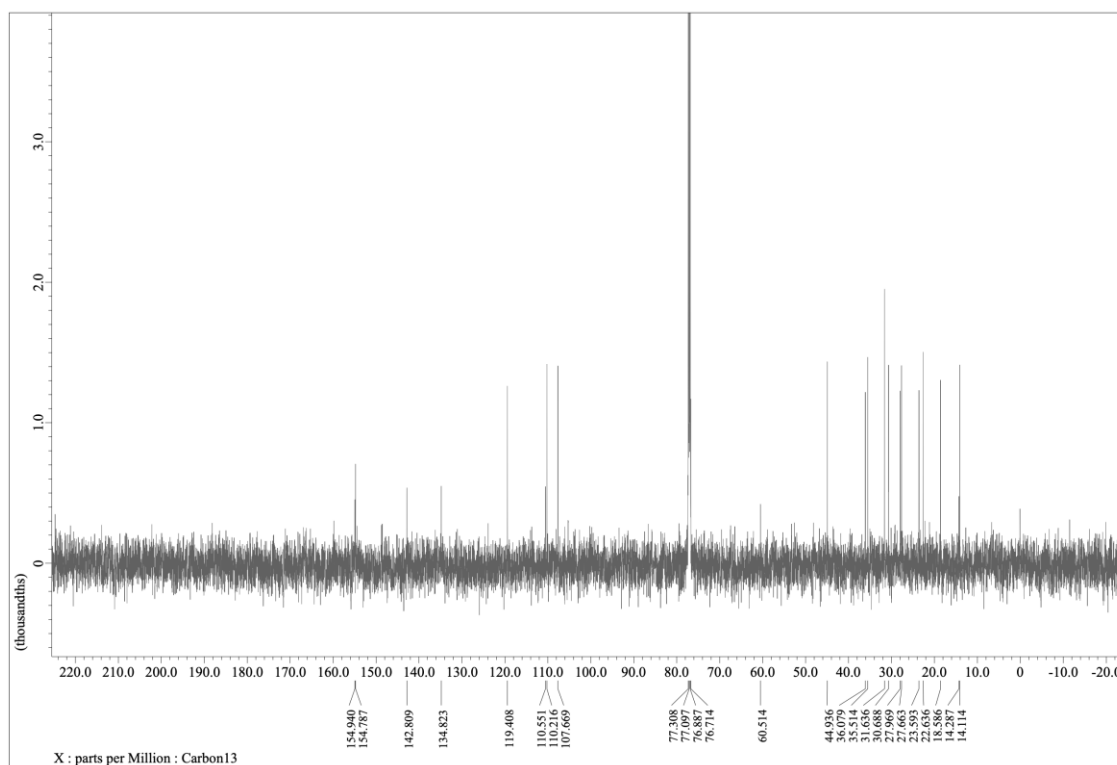


Fig. 2. Δ^8 -THC (2)の ^{13}C -NMR スペクトル

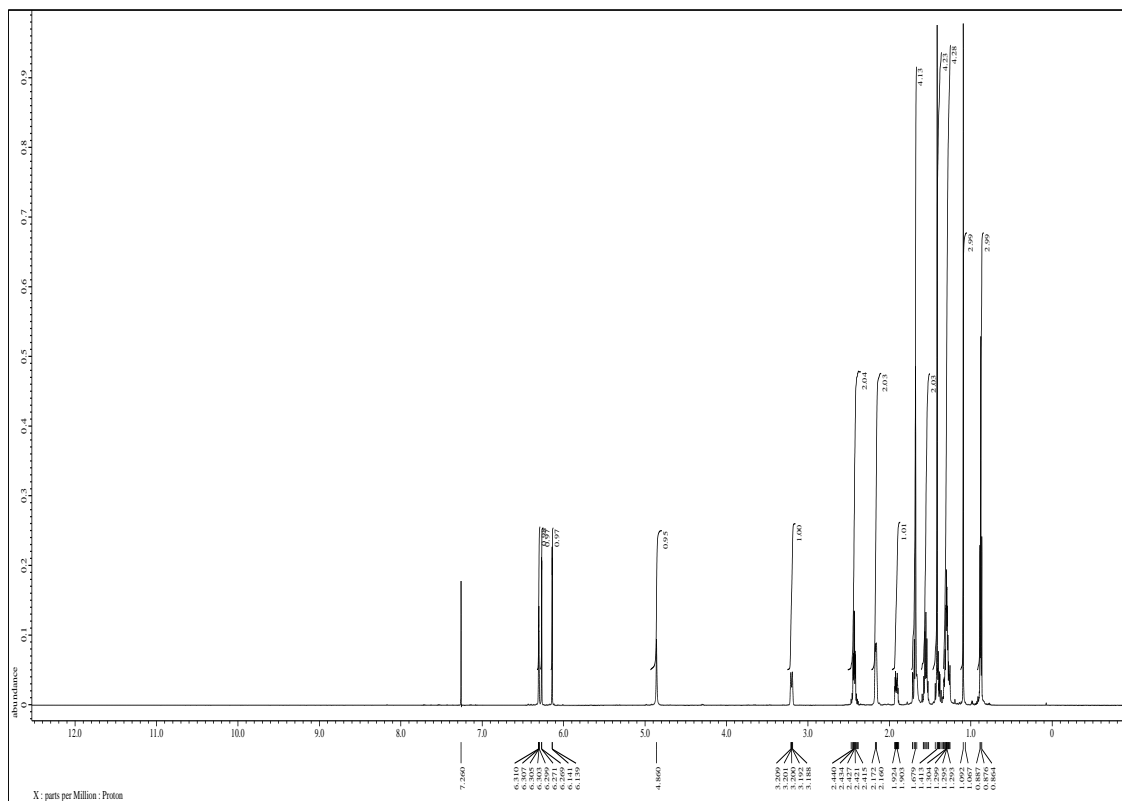


Fig. 3. Δ^9 -THC (3)の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

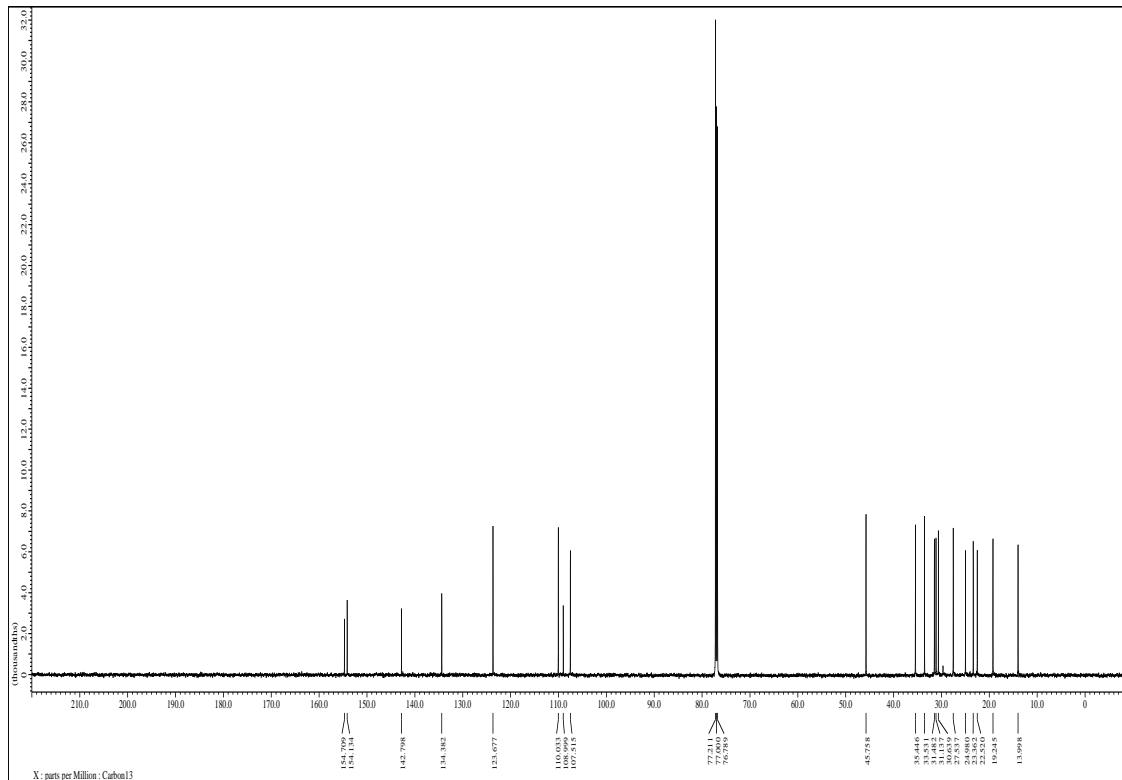
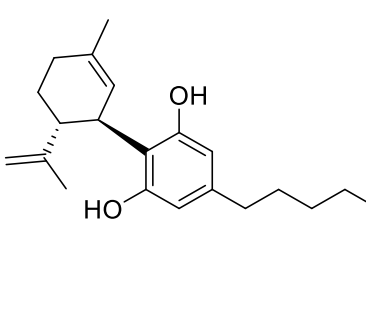
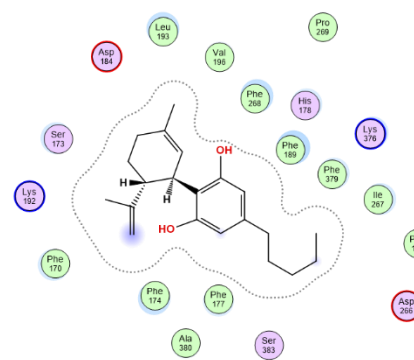
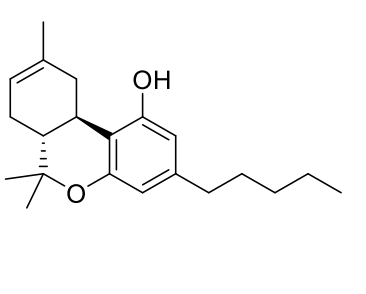
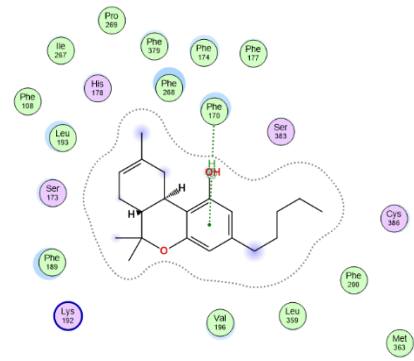
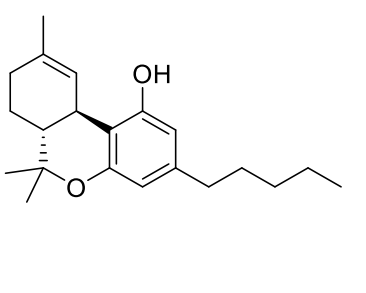


Fig. 4. Δ^9 -THC (3)の $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル

Table 1. コンピュータモデリング

化合物	構造	S: ドッキングスコア (kcal/mol)	CB1 受容体 (5XRA) とのポーズ
CBD		-8.1872082	
Δ^8 -THC (2)		-8.6118507	
Δ^9 -THC (3)		-8.7364016	