

## 資料

Jpn. J. Toxicol. Environ. Health  
 衛生化学 (1992)  
 38 (6) 571-580

—Data—

## 幻覚作用発現物質であるフェネチルアミン誘導体の合成

大下敏隆, 安藤皓章  
 警視庁科学捜査研究所

## Synthesis of Phenethylamine Derivatives as Hallucinogen

TOSHITAKA OHSHITA and HIROAKI ANDO

*Criminal Investigation Laboratory, Metropolitan Police Department of Tokyo, 2-1-1  
 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100, Japan*

(Received July 9, 1992)

In Japan, several phenethylamine derivatives such as mescaline and 3,4-methylenedioxyamphetamine, which are hallucinogens were appointed to narcotics in 1989 and 1990. Reference standards of phenethylamine derivatives are required for their forensic chemical analyses.

Present study was intended to synthesize phenethylamine derivatives from benzaldehyde derivatives by a novel route improving the yield. Five narcotic phenethylamine derivatives, mescaline hydrochloride, *p*-methoxyamphetamine hydrochloride (PMA), 3,4-methylenedioxyamphetamine hydrochloride (MDA), 2,5-dimethoxyamphetamine hydrochloride (DMA), 3,4,5-trimethoxyamphetamine hydrochloride (TMA) and their  $\beta$ -hydroxy derivatives that can be their raw materials were obtained.

The methods were as follows

- 1) Nitroalcohols were obtained by a condensation of nitroalkane and benzaldehydes using sodium methoxide as a catalyst.
- 2) The nitroalcohols were acetylated with acetic anhydride.
- 3) The acetyl derivatives were converted into nitro-olefins by elimination of acetic acid.
- 4) Phenethylamine derivatives were synthesized from nitro-olefins by catalytic reduction using palladium on carbon in an autoclave.
- 5) In the same way,  $\beta$ -hydroxyphenethylamine derivatives were synthesized from nitroalcohols.

**Keywords** — mescaline ; *p*-methoxyamphetamine ; 3,4-methylenedioxyamphetamine ; 2,5-dimethoxyamphetamine ; 3,4,5-trimethoxyamphetamine

## 緒言

わが国における乱用薬物の最近の推移の傾向として、1960年代から始まった第二次覚せい剤禍は現在に至っても依然高水準を維持していると言わざるを得ない。このことは、現在のように多様化した耽溺性薬物乱用の基礎を成しているといっても過言ではない。今日では各種交通手段の発達にともない、覚

せい剤のみならず、ヘロイン、コカイン、大麻等についても、その押収量、検挙人員ともに大幅に増加しており、更に3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン塩酸塩<sup>1)</sup>や3,4-メチレンジオキシアンフェタミンリン酸塩といった新しい種類の薬物の乱用も始まっている。

3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン、3,4-メチレンジオキシアンフェタミンといったフェネチル

アミン誘導体は幻覚作用発現物質として興味深い化合物であり、1989年及び1990年にメスカリンを始めとする数種類のフェネチルアミン誘導体が麻薬及び向精神薬取締法で新たに麻薬に指定された。

そのため、種々の研究施設では分析用の標準品が必要となった。

これらフェネチルアミン誘導体の合成法に関しては、これまでにいろいろな研究者によって研究がなされており、すでに数多くの報告<sup>2-5)</sup>がある。

特に、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドを出発原料としてメスカリンを合成する方法については種々の報告<sup>2)</sup>があり、また、ベンズアルデヒド誘導体からニトロエタン縮合反応を経てアンフェタミン誘導体を合成する方法についても多くの報告<sup>3)</sup>がある。これらはいずれもアルキルアミンや酢酸アンモニウムを触媒としてベンズアルデヒド誘導体から直接ニトロオレフィン類を合成し、これを水素化リチウムアルミニウムで還元して目的のアミン類を得ている。

今回、著者らはこれらフェネチルアミン誘導体の

うちメスカリン塩酸塩、*p*-メトキシアンフェタミン塩酸塩(PMA)、2,5-ジメトキシアンフェタミン塩酸塩(DMA)、3,4-メチレンジオキシアンフェタミン塩酸塩(MDA)及び3,4,5-トリメトキシアンフェタミン塩酸塩(TMA)の5種類の化合物について、ベンズアルデヒド誘導体を出発原料とする合成法について検討し、これらを好収率で得ることができたので報告する。

また、これらフェネチルアミン類の $\beta$ -ヒドロキシ誘導体は、エフェドリンがメタンフェタミンの合成原料となる<sup>6)</sup>のと同様に、一行程で麻薬を合成することが可能な化合物であり、そのなかには2-アミノ-1-(2',5'-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール塩酸塩(塩酸メトキサミン)のように医薬品として製造、販売されているものもある。そこで今回、メスカリン塩酸塩、PMA、DMA、MDA及びTMAの $\beta$ -ヒドロキシ誘導体についてもフェネチルアミン誘導体同様にベンズアルデヒド誘導体を出発原料として合成し、これらも好収率で得ることができたので合わせて報告する。

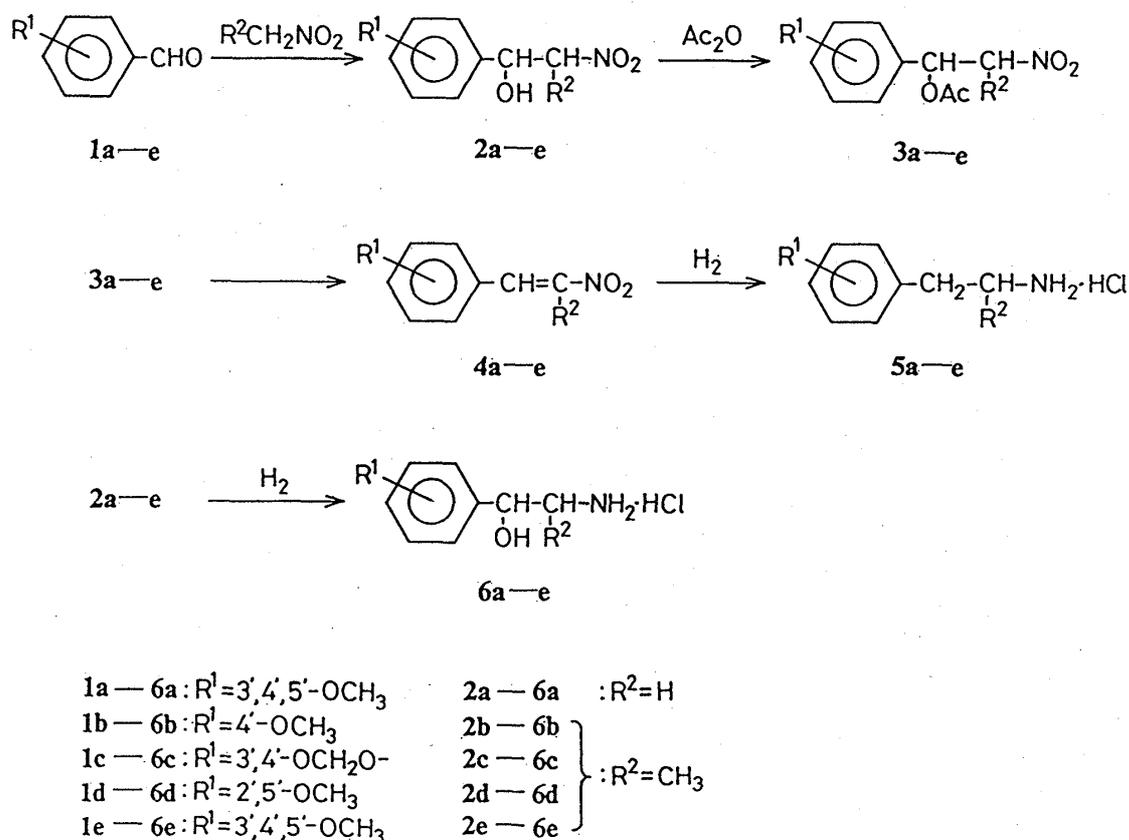


Chart 1. Synthetic Route of Phenethylamine Derivatives

## 実験方法

**1. 合成経路** 今回合成したフェネチルアミン 5種,  $\beta$ -ヒドロキシフェネチルアミン誘導体 5種の合成経路を Chart 1 に示した. 即ちベンズアルデヒド誘導体を出発原料としニトロアルカン縮合反応によりニトロアルコールに導き, これをアセチル化した後, 脱酢酸反応によりニトロオレフィンとし, これをパラジウム/炭素を触媒とした接触還元法を導入して目的とするフェネチルアミン誘導体を好収率で得た.

$\beta$ -ヒドロキシフェネチルアミン誘導体についても, ニトロアルコールからニトロオレフィンの還元と同様の条件で合成した.

**2. 試薬** 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド, 4-メトキシベンズアルデヒド, 2,5-ジメトキシベンズアルデヒド及び3,4-メチレンジオキシベンズアルデヒドは東京化成工業製, ニトロメタン及びニトロエタンは和光純薬工業製を使用した. 重クロロホルム (スペクトル用), 重水 (スペクトル用) は Merck 社製, シリカゲル (カラムクロマトグラフ用) は和光純薬社製ワコーゲル C-300 を使用した. その他の試薬類はすべて市販の特級品をそのまま使用した.

**3. 装置** 赤外吸収スペクトル (IR) は, 日本分光 A-202 型赤外分光光度計を用いて, 結晶は KBr 錠剤法, 油状物は液膜法で測定した.

質量分析 (MS) は, 島津製作所製 GCMS QP 1000 A 型を用い, 試料を直接試料導入法で測定した. 温度条件は以下のとおり, 試料室温度: 40–100°C, イオン化電圧: 70 eV, イオン源温度: 250°C. ピークの種類は以下の略号を用いた.  $M^+$  = 分子イオンピーク, bp = 基準ピーク.

核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ ) は, 日本電子製 JNM PS 100 (100 MHz) を用い, 試料を  $\text{CDCl}_3$  (内部標準物質: テトラメチルシラン) または  $\text{D}_2\text{O}$  (外部標準物質: テトラメチルシラン) に溶解し測定した. 測定値は  $\delta$  (ppm) で示した. シグナルのパターンは以下の略号を用いた. br = broad signal, s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, m = multiplet.

融点は, 柳本社製微量融点測定装置を用いて未補正で測定した.

**4. 実験操作** 2-ニトロ-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)-エタノール (**2a**) の合成——3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド (**1a**) (2.0 g, 10 mmol)

をメタノール 10 ml に溶解し, ニトロメタン (3 g, 49 mmol) を加え 5°C に冷却し, 攪拌しながらナトリウムメトキシド (金属ナトリウム 1.2 g, 52 mmol/40 ml メタノール) を滴下した.

滴下終了後, 室温で 20 分間攪拌した. これに酢酸 20 ml を加え濃縮すると淡緑色残留物が得られた. これにクロロホルム 20 ml を加え可溶物を分取した. 不溶物には水 20 ml を加え溶解しクロロホルム 20 ml で 2 回抽出, クロロホルム層を合わせ, 硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し結晶を得た.

これをエタノールから再結晶して白色の針状結晶 **2a** を得た (2.1 g, 80%). IR (KBr): 3470 (OH), 1548 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$ : 257 ( $M^+$ ), 196 (bp), 181, 125,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.56 (2 H, s, Ar-H), 5.32 (1 H, m, CH), 4.55 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.82 (9 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 3$ ), 3.33 (1 H, d,  $J=4.0$  Hz, OH).

1-アセトキシ-2-ニトロ-1-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)-エタン (**3a**) の合成——**2a** (1028 mg, 4 mmol) を無水酢酸 5 ml に溶解し, 氷冷下, 攪拌しながら濃硫酸 1 滴を滴下し 20 分間攪拌した.

反応液を氷水中にあげ, これをクロロホルム 40 ml で 3 回抽出した.

抽出液を合わせ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回, ついで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮すると白色結晶が得られた, これをエタノールから再結晶して白色の針状結晶 **3a** を得た (1100 mg, 92%). IR (KBr): 1755 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$ : 299 ( $M^+$ ), 252, 237, 210 (bp), 193.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.54 (2 H, s, Ar-H), 4.40–4.90 (3 H, m,  $\text{CHCH}_2\text{NO}_2$ ), 3.88 (9 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 3$ ), 2.11 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ).

1-ニトロ-2-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)-エチレン (**4a**) の合成——**3a** (900 mg, 3 mmol) をトルエン 100 ml に溶解し炭酸カリウム 3 g を加え 4 時間加熱還流した.

炭酸カリウムをろ別し, 反応液を濃縮して黄色結晶を得た, これをエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して黄色針状結晶 **4a** を得た (655 mg, 91%). IR (KBr): 1622 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$ : 239 ( $M^+$ , bp), 192, 177, 149,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.92 (1 H, d,  $J=13.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ), 7.56 (1 H, d,  $J=13.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ), 6.75 (2 H, s, Ar-H), 3.90 (9 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 3$ ).

メスカリン塩酸塩 (**5a**) の合成——**4a** (500 mg, 2 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し, 5%塩酸 10

mlを加え、10%パラジウム/炭素 125 mg を触媒とし、オートクレーブ中 (60 atm) で4時間接触還元した。

反応終了後、触媒をろ別し、ろ液をクロロホルム 10 ml で2回洗浄した。

水層に50%水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とするので沈澱を生じたのでこれをろ過して除き、ろ液をクロロホルム 20 ml で3回抽出した。

抽出液を合わせ、塩酸メタノール溶液 (1 ml 濃塩酸/5 ml メタノール) を加え濃縮すると白色結晶が得られた。

これをエタノール-アセトンから再結晶して白色の針状結晶 **5a** を得た (404 mg, 78%)。融点, 182°C, IR (KBr): 3000 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z*: 211 (M<sup>+</sup>), 182 (bp), 167, 30. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 6.48 (2 H, s, Ar-H), 3.84 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.72 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.88—3.08 (4 H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

$\beta$ -ヒドロキシメスカリン塩酸塩 (**6a**) の合成——**2a** (710 mg, 3 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し、5%塩酸 20 ml を加え、10%パラジウム/炭素 250 mg を触媒とし、オートクレーブ中 (60 atm) で4時間接触還元した。

反応終了後、触媒をろ別し、ろ液をクロロホルム 10 ml で2回洗浄した。

水層に50%水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とするので沈澱を生じたのでこれをろ過して除き、ろ液をクロロホルム 20 ml で3回抽出した。

抽出液を合わせ、塩酸メタノール溶液 (1 ml 濃塩酸/5 ml メタノール) を加え濃縮すると白色結晶が得られた。

これをエタノール-アセトンから再結晶して白色の針状結晶 **6a** を得た (510 mg, 70%)。融点, 204°C. IR (KBr): 3400 (OH), 3000 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z*: 227 (M<sup>+</sup>), 198, 197 (bp), 169, 137, 30, <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): 6.70 (2 H, s, Ar-H), 4.89 (1 H, dd, *J*=12.0, 4.0 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 3.81 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.71 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (2 H, m, CHCH<sub>2</sub>).

2-ニトロ-1-フェニル-1-プロパノール類 (**2b—2e**) の合成——相当するベンズアルデヒド誘導体 (**1a—1d**) 20 mmol をメタノール 20 ml に溶解し、ニトロエタン 7.5 g, 100 mmol を加え 5°C に冷却し、攪拌しながらナトリウムメトキシド (金属ナトリウム 2.3 g, 100 mmol/40 ml メタノール) を滴下した。

滴下終了後、室温で20分間攪拌した。これに酢酸 20 ml を加え濃縮すると淡緑色残留物が得られた。

これにクロロホルム 20 ml を加え可溶物を分取した。不溶物には水 20 ml を加え溶解しクロロホルム 20 ml で2回抽出、クロロホルム層を合わせ濃縮した。得られた化合物が油状物の場合はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、結晶の場合はエタノールから再結晶して精製した。2-ニトロ-1-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパノール (**2b**), 黄色油状物 (52%), IR (film): 3490 (OH), 1550 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z*: 211 (M<sup>+</sup>), 137 (bp), 136, 135, 109, 77. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.22, 6.84 (4 H, each d, *J*=8.0 Hz, Ar-H), 4.56—5.28 (2 H, m, CHCH), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.86 (1 H, d, *J*=3.6 Hz, OH), 1.48, 1.26 (3 H, each d, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>). 2-ニトロ-1-(3',4'-メチレンジオキシフェニル)-1-プロパノール (**2c**), 橙色油状物 (78%), IR (film): 3550 (OH), 1555 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z*: 225 (M<sup>+</sup>), 151 (bp), 149, 121, 93, 65. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.81 (3 H, m, Ar-H), 5.98 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>O), 4.52—5.24 (2 H, m, CHCH), 3.28 (1 H, bs s, OH), 1.52, 1.30 (3 H, each d, *J*=6.0 Hz, CH<sub>3</sub>). 2-ニトロ-1-(2',5'-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール (**2d**), 白色結晶 (95%), IR (KBr): 3560 (OH), 1550 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z*: 241 (M<sup>+</sup>), 167 (bp), 166, 139, 137, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.82 (3 H, m, Ar-H), 4.80—5.48 (2 H, m, CHCH), 3.86, 3.80 (6 H, each s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.30 (1 H, bs s, OH), 1.52, 1.38 (3 H, each d, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>). 2-ニトロ-1-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)-1-プロパノール (**2e**), 白色結晶 (85%), IR (KBr): 3510 (OH), 1550 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z*: 271 (M<sup>+</sup>), 197, 196 (bp), 181, 169, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.52 (2 H, s, Ar-H), 4.45—5.30 (2 H, m, CHCH), 3.88 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.35, (1 H, d, *J*=2.8 Hz, OH), 1.50, 1.37 (3 H, each d, *J*=6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

1-アセトキシ-2-ニトロ-1-フェニルプロパン類 (**3b—3e**) の合成——相当するニトロプロパノール誘導体 (**2b—2e**) 4 mmol を無水酢酸 5 ml に溶解し、氷冷下、攪拌しながら濃硫酸 1 滴を滴下し 20 分間攪拌した。

反応液を氷水中にあけ、これをクロロホルム 40 ml で3回抽出した。

抽出液を合わせ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回、ついで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮すると油状物が得られた。1-アセトキシ-2-ニトロ-1-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパン

(3b), 黄色油状物 (90%), IR (film) : 1750 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 253 ( $\text{M}^+$ ), 206, 165, 164, 147, 137 (bp).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.30, 6.90 (4 H, each d,  $J=9.2$  Hz, Ar-H), 6.21, 6.00 (1 H, each d,  $J=8.8$  Hz,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 4.90 (1 H, m,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 3.82 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.15, 2.00 (3 H, each s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.58, 1.36 (3 H, each d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). 1-アセトキシ-2-ニトロ-1-(3',4'-メチレンジオキシフェニル)-1-プロパン (3c), 橙色油状物 (90%), IR (film) : 1748 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 267 ( $\text{M}^+$ ), 220, 177, 162, 161, 151 (bp).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 6.80 (3 H, m, Ar-H), 5.98 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.92 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 4.71–5.00 (1 H, m,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 2.01 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.58, 1.38 (3 H, each d,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). 1-アセトキシ-2-ニトロ-1-(2',5'-ジメトキシフェニル)-1-プロパン (3d), 橙色油状物 (94%), IR (film) : 1750 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 283 ( $\text{M}^+$ ), 195, 194, 177, 167 (bp), 143.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 6.89 (3 H, m, Ar-H), 6.48 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 4.90–5.14 (1 H, m,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 3.90, 3.80 (6 H, each s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 2.04 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.41, 1.38 (3 H, each d,  $J=6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). 1-アセトキシ-2-ニトロ-1-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)-1-プロパン (3e), 橙色油状物 (90%), IR (film) : 1750 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 313 ( $\text{M}^+$ ), 224, 225, 197 (bp), 181, 169.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 6.56 (2 H, s, Ar-H), 5.96 (1 H, d,  $J=10.0$  Hz,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 4.64–5.02 (1 H, m,  $\text{CHCHCH}_3$ ), 3.90, (6 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 3.88 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.04 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.58, 1.38 (3 H, each d,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

2-ニトロ-1-フェニル-1-プロパン類 (4b–4e) の合成——相当するアセトキシニトロプロパン誘導体 (3b–3e) 3 mmol をトルエン 50 ml に溶解し炭酸カリウム 1 g を加え 12 時間加熱還流した。

炭酸カリウムをろ別し, 反応液を濃縮して黄色結晶を得た, これをエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して黄色の針状結晶を得た. 2-ニトロ-1-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパン (4b), 黄色結晶 (89%), IR (KBr) : 1642 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 193 ( $\text{M}^+$ , bp), 146, 131, 115, 103, 82.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.00 (1 H, s, CH=C), 7.39, 6.95 (4 H, each d,  $J=9.2$  Hz, Ar-H), 3.88 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.47 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ). 2-ニトロ-1-(3',4'-メチレンジオキシフェニル)-1-プロパン (4c), 黄色結晶 (90%),

IR (KBr) : 1641 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 207 ( $\text{M}^+$ , bp), 160, 103, 77, 51.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.01 (1 H, s, CH=C), 6.95 (3 H, m, Ar-H), 6.05 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 2.48 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ). 2-ニトロ-1-(2',5'-ジメトキシフェニル)-1-プロパン (4d), 黄色結晶 (92%), IR (KBr) : 1642 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 223 ( $\text{M}^+$ , bp), 192, 176, 162, 161, 147.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.20 (1 H, s, CH=C), 6.88 (3 H, m, Ar-H), 3.87, 3.82 (6 H, each s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 2.40 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ). 2-ニトロ-1-(3',4',5'-トリメトキシフェニル)-1-プロパン (4e), 黄色結晶 (92%), IR (KBr) : 1642 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 253 ( $\text{M}^+$ , bp), 206, 191, 176, 161.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.96 (1 H, s, CH=C), 6.60 (2 H, s, Ar-H), 3.92 (9 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 3$ ), 2.49 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ).

アミノフェニルプロパン塩酸塩類 (5b–5e) の合成——相当するニトロプロパン誘導体 (4b–4e) 2 mmol をメタノール 10 ml に溶解し, 5%塩酸 10 ml を加え, 10%パラジウム/炭素 125 mg を触媒とし, オートクレーブ中 (60 atm) で 4 時間接触還元した。

反応終了後, 触媒をろ別し, ろ液をクロロホルム 10 ml で 2 回洗浄した。

水層に 50%水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とするので沈澱を生じたのでこれをろ過して除き, ろ液をクロロホルム 20 ml で 3 回抽出した。

抽出液を合わせ, 塩酸メタノール溶液 (1 ml 濃塩酸/5 ml メタノール) を加え濃縮すると白色結晶を得た。

これをエタノール-アセトンから再結晶して白色結晶を得た. PMA (5b), 白色結晶 (75%), 融点, 208°C, IR (KBr) : 3000 ( $\text{N}^+\text{H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 165 ( $\text{M}^+$ ), 122, 121, 107, 78, 44 (bp).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 7.15, 6.89 (4 H, each d,  $J=8.0$  Hz, Ar-H), 3.78 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1 H, m,  $\text{CH}_2\text{-CHCH}_3$ ), 2.81 (2 H, d,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1.18 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). MDA (5c), 白色結晶 (76%), 融点, 186°C (lit. 187–188°C<sup>4</sup>). IR (KBr) : 3000 ( $\text{N}^+\text{H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 179 ( $\text{M}^+$ ), 136, 135, 77, 51, 44 (bp).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 6.70 (3 H, m, Ar-H), 5.86 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 3.45 (1 H, m,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 2.74 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1.18 (3 H, d,  $J=7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). DMA (5d), 白色結晶 (80%), 融点, 109°C. IR (KBr) : 3000 ( $\text{N}^+\text{H}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . MS,  $m/z$  : 195 ( $\text{M}^+$ ), 153, 152, 151, 137, 44 (bp).  $^1\text{H-NMR}$

(D<sub>2</sub>O) : 6.82 (3 H, m, Ar-H), 3.78, 3.74 (6 H, each s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.67 (1 H, m, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.88 (2 H, d, *J*=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.22 (3 H, d, *J*=7.6 Hz, CH<sub>3</sub>). TMA (5e), 白色結晶 (82%), 融点, 219°C. IR (KBr) : 3000 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z* : 225 (M<sup>+</sup>), 183, 182, 181, 167, 44 (bp). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : 6.52 (2 H, s, Ar-H), 3.78 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.68 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (1 H, m, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 2.78 (2 H, d, *J*=7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 1.22 (3 H, d, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

アミノフェニルプロパノール塩酸塩類 (6b-6e) の合成——相当するニトロプロパノール誘導体 (2b-2e) 3 mmol をメタノール 20 ml に溶解し, 5%塩酸 20 ml を加え, 10%パラジウム/炭素 250 mg を触媒とし, オートクレーブ中 (60 atm) で 4 時間接触還元した。

反応終了後, 触媒をろ別し, ろ液をクロロホルム 10 ml で 2 回洗浄した。

水層に 50%水酸化ナトリウム溶液を加えアルカリ性とする と沈澱を生じたのでこれをろ過して除き, ろ液をクロロホルム 20 ml で 3 回抽出した。

抽出液を合わせ, 塩酸メタノール溶液 (1 ml 濃塩酸/5 ml メタノール) を加え濃縮すると白色結晶を得た。

これをエタノール-アセトンから再結晶して白色結晶を得た。2-アミノ-1-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパノール塩酸塩 (6b), 白色結晶 (60%), 融点, 241°C. IR (KBr) : 3370 (OH), 3100 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z* : 181 (M<sup>+</sup>), 138, 137 (bp), 94, 77, 44. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : 7.16, 6.86 (4 H, each d, *J*=8.0 Hz, Ar-H), 4.48 (1 H, d, *J*=4.0 Hz, CHCHCH<sub>3</sub>), 3.71 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (1 H, m, CHCHCH<sub>3</sub>), 1.06, 0.98 (3 H, each d, *J*=7.6 Hz, CH<sub>3</sub>). 2-アミノ-1-(3', 4'-メチレンジオキシフェニル)-1-プロパノール塩酸塩 (6c), 白色結晶 (67%), 融点, 232°C. IR (KBr) : 3350 (OH), 3020 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z* : 195 (M<sup>+</sup>), 153, 152 (bp), 137, 109, 44. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : 6.75 (3 H, m, Ar-H), 5.88 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>O), 4.88 (1 H, d, *J*=4.0 Hz, CHCHCH<sub>3</sub>), 3.40 (1 H, m, CHCHCH<sub>3</sub>), 1.09, 1.03 (3 H, each d, *J*=7.6 Hz, CH<sub>3</sub>). 2-アミノ-1-(2', 5'-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール塩酸塩 (6d), 白色結晶 (64%), 融点, 215°C (lit. 214-219°C<sup>7)</sup>). IR (KBr) : 3320 (OH), 3090 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z* : 211 (M<sup>+</sup>), 168 (bp), 152, 139, 137, 44. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : 6.89 (3 H, m, Ar-H), 5.04 (1

H, d, *J*=4.0 Hz, CHCHCH<sub>3</sub>), 3.70 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.48 (1 H, m, CHCHCH<sub>3</sub>), 1.09, 1.03 (3 H, each d, *J*=7.6 Hz, CH<sub>3</sub>). 2-アミノ-1-(3', 4', 5'-トリメトキシフェニル)-1-プロパノール塩酸塩 (6e), 白色結晶 (71%), 融点, 231°C. IR (KBr) : 3350 (OH), 3140 (N<sup>+</sup>H) cm<sup>-1</sup>. MS, *m/z* : 241 (M<sup>+</sup>), 200, 199, 198 (bp), 169, 44. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : 6.62 (2 H, s, Ar-H), 4.87 (1 H, d, *J*=4.0 Hz, CHCHCH<sub>3</sub>), 3.76 (6 H, s, OCH<sub>3</sub>×2), 3.62 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (1 H, m, CHCHCH<sub>3</sub>), 1.09, 1.04 (3 H, each d, *J*=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

## 結果及び考察

今回, 著者らの試みた合成法がこれまでの報告と異なるのは次の二点である。

第一点は, ベンズアルデヒド誘導体からニトロオレフィン類を合成する際に, 一度ニトロアルコール類に導き, アセチル化した後, 脱酢酸反応によってニトロオレフィン類を合成する経路を用いた点である。

第二点は, ニトロオレフィン類の還元, Wagner<sup>8)</sup>の方法を応用し, これまでに報告<sup>9,10)</sup>のある, ニトロフェニルプロパノールのアミノフェニルプロパノールへの還元法を参考にして, パラジウム/炭素触媒を用いた接触還元反応を用いた点である。

それぞれの特徴は次のとおりである。

即ち, ベンズアルデヒド誘導体からニトロオレフィン類を合成する際, 今回試みた方法による収率は 42-82%であった。これをこれまでに報告<sup>2,3)</sup>のある, 酢酸アンモニウムあるいはアルキルアミン等を触媒として合成する反応と比較すると, 今回試みた反応の方が収率が向上するうえ単離・精製等の操作も簡単であるという点があげられる。

つまり, 酢酸アンモニウムあるいはアルキルアミン等を触媒とした場合, 特にニトロエタン縮合反応ではニトロオレフィン類の収率が 25-58%<sup>3)</sup>で, その反応後の系内には理論上 42-75%の原料アルデヒドあるいはその分解物が残留していることになり, これらを分離し精製するには非常に煩雑な操作を要する。

しかし, 今回試みた反応では, ニトロアルコール類を合成する際の触媒にナトリウムメトキシドを用いたことにより, その収率が 52-95%と著しく向上し, 反応生成物は再結晶あるいはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで簡単に単離・精製することができた。そして, その後のアセチル化反応及び脱酢

酸反応では顕著な副生成物なしに、化学量論的に反応が進行し比較的容易に好収率でニトロオレフィン類を得ることができた。

ニトロオレフィンの還元反応については、パラジウム/炭素を用いることにより、水素化リチウムアルミニウムを用いた反応よりも好収率で目的のアミンが得られ、かつ後処理も簡単であった。

また、ニトロアルコール類の還元反応についても、これまでの報告<sup>9)</sup>にあった条件よりも反応系の圧力を上昇させることにより収率の向上が認められた。

これら一連の反応は、いずれも収率の点においても良好な結果が得られ、更に、反応生成物の単離・精製といった面についても優れた反応であった。

今回合成したフェネチルアミン誘導体塩酸塩の赤外吸収スペクトルを Fig. 1—Fig. 5 に示した。

次に、今回合成した各化合物のマススペクトルについて述べる。

MS は現在の我国における裁判化学の分野での薬物分析に最も繁用されている分析機器のひとつである。IR あるいは NMR といった分析法によって化

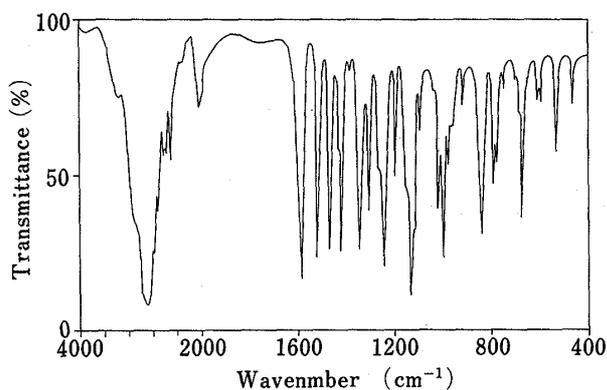


Fig. 1 IR Spectrum of Mescaline Hydrochloride

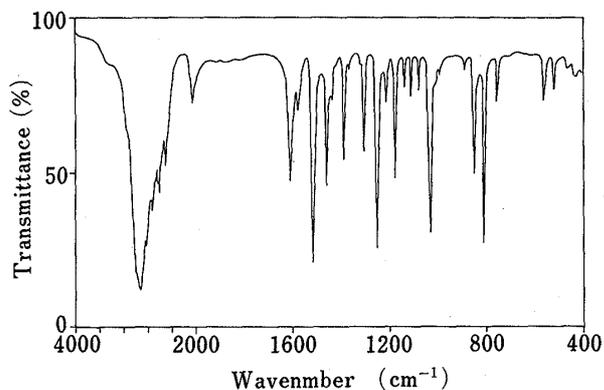


Fig. 2 IR Spectrum of PMA

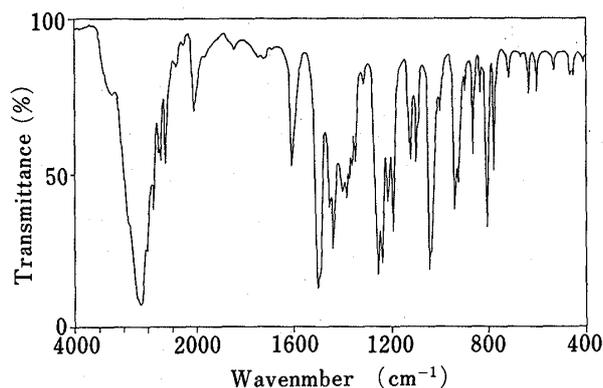


Fig. 3 IR Spectrum of MDA

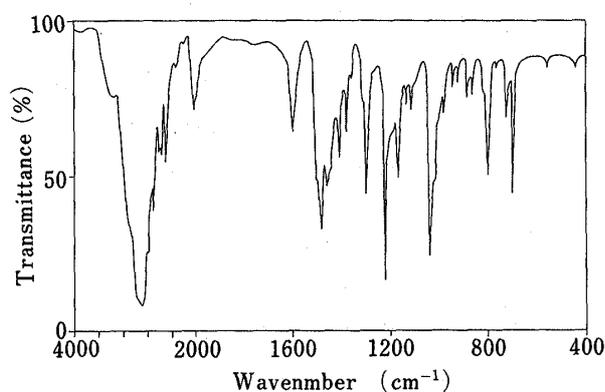


Fig. 4 IR Spectrum of DMA

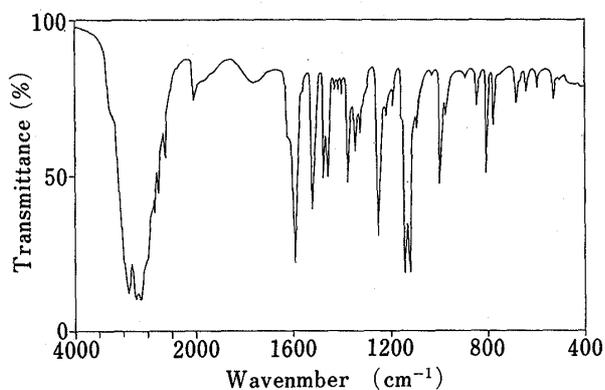


Fig. 5 IR Spectrum of TMA

合物を同定するには、純粋な化合物をある程度の量必要とする。しかし、裁判化学の分野ではしばしば、目的とする化合物が不純物を含み、量もあまり得られないという事態に遭遇する。そのような場合に有効な分析法として GC あるいは LC といった分離手段と一体となった MS を挙げるができる。

そこで今回合成した各化合物のマススペクトルを Fig. 6—Fig. 10 に示し、その特徴的なフラグメントイオンについて検討した。

ニトロアルコール類は、分子イオンピークが

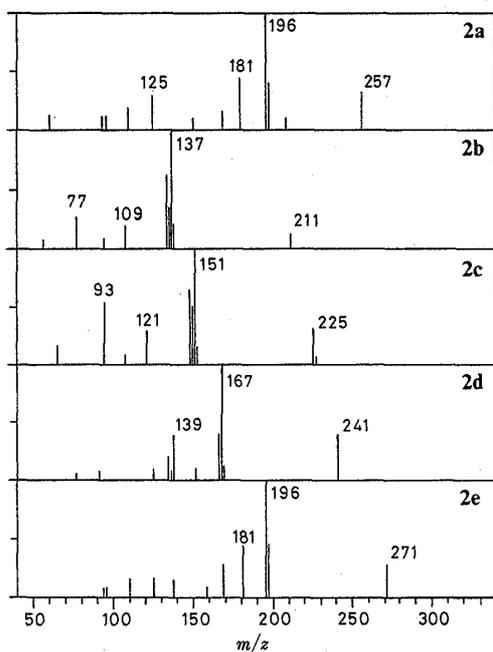
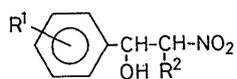


Fig. 6 Mass Spectra of Nitroalcohols

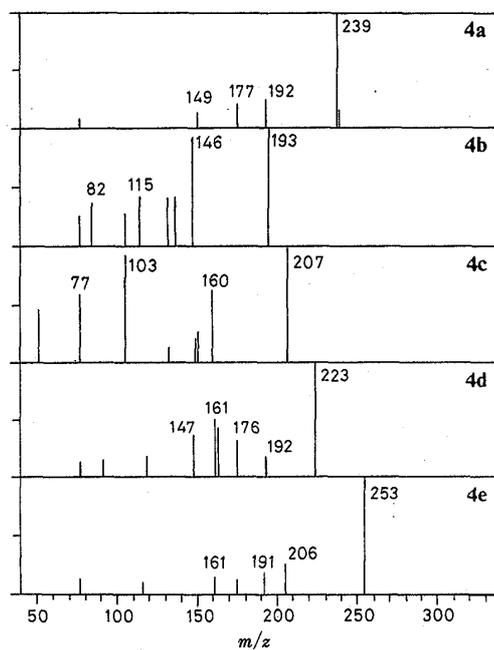
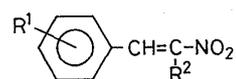


Fig. 8 Mass Spectra of Nitro-olefins

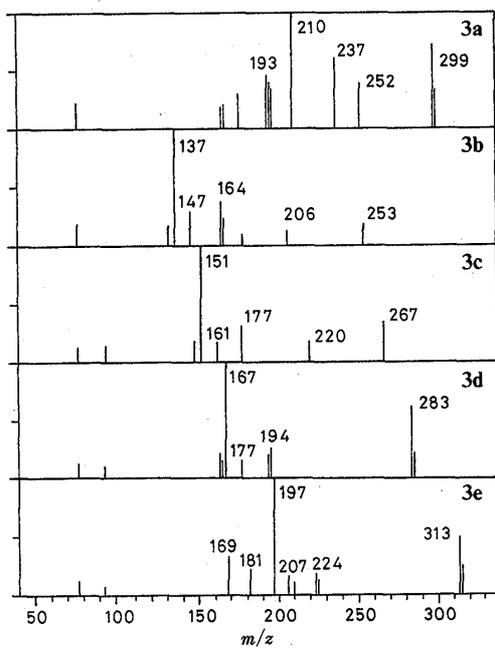
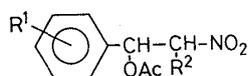


Fig. 7 Mass Spectra of Nitroalcohol Acetyl Derivatives

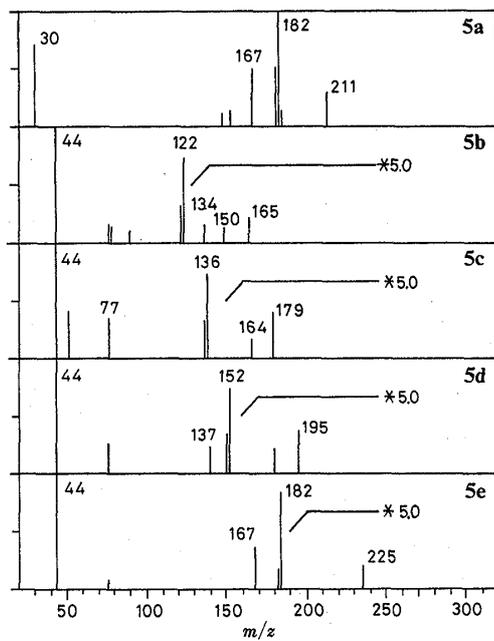
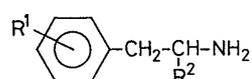


Fig. 9 Mass Spectra of Phenethylamine Derivatives

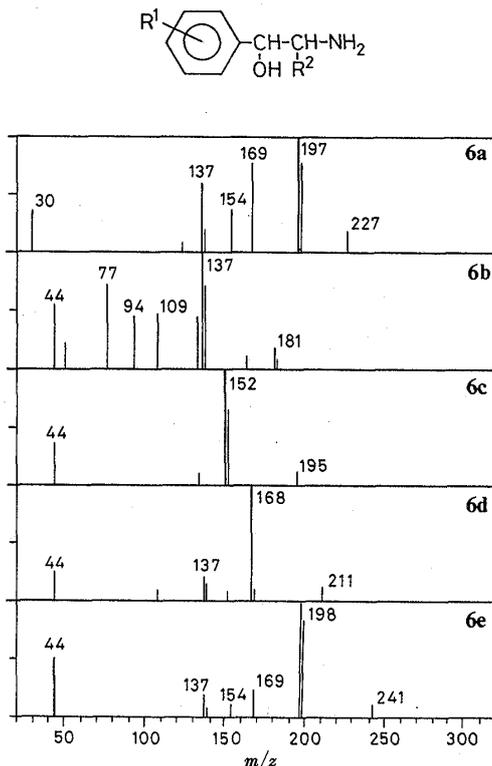


Fig. 10 Mass Spectra of  $\beta$ -hydroxyphenethylamine Derivatives

10–40%の強度で観察され、芳香族の $\beta$ 位の開裂に基因する、 $[\text{ArCH}(\text{OH})]^+$ あるいは $[\text{ArCHO}]^+$ のフラグメントイオンが基準ピークとなり観測された。

ニトロアルコールアセチルエステル類は、ニトロラジカルとアセチルの脱離( $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ )によるM-89に相当するイオンが観測され、更にそこからOHが脱離したM-106に相当するイオンも観測された。またこのうち1-アセトキシ-2-ニトロ-1-フェニルプロパン誘導体の4種類の化合物(3b–3e)は、脱アセチルした後の芳香族 $\beta$ 位の開裂による $[\text{ArCH}(\text{OH})]^+$ のイオンが基準ピークとして観測された。

ニトロオレフィン類は、分子イオンピークが基準ピークとなって観測され、その他には亜硝酸の脱離( $\text{M}-\text{HNO}_2$ )によるM-47に相当するフラグメントイオンが観測された。

フェネチルアミン類は脂肪族アミンの特徴<sup>11,12)</sup>を典型的に表わしており、アミノ基 $\beta$ 位の開裂より生じる2本のフラグメントイオン $[\text{ArCH}_2]^+$ 及び $[\text{R}^2\text{CHNH}_2]^+$ が大きく観測され、その他には芳香族 $\alpha$ 位の開裂に基因する $[\text{Ar}]^+$ のイオンが観測された。分子イオンピークも比較的微弱ながら観測さ

れた。

$\beta$ -ヒドロキシフェネチルアミン類もエフェドリンやメチルエフェドリンと同様<sup>12)</sup>にアミノ基 $\beta$ 位の開裂により生じる2本のフラグメントイオン $[\text{ArCH}(\text{OH})]^+$ 及び $[\text{R}^2\text{CHNH}_2]^+$ が大きく観測され、分子イオンピークも観測された。

このように、いずれの化合物もその構造を反映したフラグメントイオンが観測された。

ここまで示してきた各フラグメントイオンは、芳香環にある置換基の種類に関係なく、いずれの各化合物にも共通のフラグメントイオンであり、一定の規則性が認められた。

最後に、本報告で述べた麻薬類の化学合成に用いられている化合物は現行の法規では規制されていない。しかしながら欧米では、アンフェタミン密造の現場から、その前駆物質であるニトロオレフィンの2-ニトロ-1-フェニル-1-プロペンが押収されたという報告<sup>13)</sup>もある。

これらの化合物が麻薬合成のためだけに有用な化合物であることを特定するのは難しいが、著者らは現在法規制されているフェネチルアミン誘導体の他に、その $\beta$ -ヒドロキシ誘導体であるアミノアルコール類やフェネチルアミンの前駆物質となり得る中間体にも何らかの法規制をすることが望ましいと考える。

## 結 語

今回、新たに麻薬に指定されたフェネチルアミン系薬物5種類(メスカリン、PMA、MDA、DMA、TMA)及びこれらのヒドロキシ誘導体の合成法を検討した。

ベンズアルデヒド誘導体を出発原料とし、ニトロアルカン縮合の反応触媒にナトリウムメトキシドを用い、ニトロオレフィン、ニトロアルコール類の還元にはパラジウム/炭素を触媒とした接触還元法を用いて、目的とするアミン、アミノアルコールを合成した。

目的とするアミン類については総収率31–65%の好収率で合成することができた。更に、一連の反応は、反応中間体の単離・精製等の操作も簡便で合理的にアミンを合成する方法であると考えられる。

**謝辞** 今回、この研究を行なうにあたって、終始、御指導くださいました東京工業大学生命理工学部生命理学科情報分子化学講座橋本弘信教授に心から感謝致します。

実験の細部にわたり有益なる御助言を頂いた同研 深く感謝致します。  
究室堀戸重臣博士、湯浅英哉博士、梶原康宏修士に

#### 引用文献

- 1) 山内知樹, 科学警察研究所報告, **39**, 23 (1986).
- 2) K.E. Hamlin, A.W. Weston, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2210 (1949); 大野昌子, 島峯望彦, 高橋一徳, 衛生試報, **91**, 33 (1973).
- 3) 大野昌子, 島峯望彦, 高橋一徳, 衛生試報, **91**, 41 (1973); P.H. Morgan, A.H. Becktt, *Tetrahedron*, **31**, 2595 (1975); R.S. Frank, *J. Forensic Sciences*, **28**, 18 (1983); 田中 謙, 井上堯子, 大木 博, 科学警察研究所報告, **41**, 114 (1988); A.W. By, B.A. Dawson, B.A. Lodge, G.A. Neville, W.W. Sy, J. Zamecnik, *J. Forensic Sciences*, **35**, 316 (1990); 田中 謙, 大森 毅, 井上堯子, 科学警察研究所報告, **44**, 106 (1991).
- 4) U. Braun, A.T. Shulgin, G. Braun, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 192 (1980).
- 5) A.T. Shulgin, P. Jacob, *J. Anal. Toxicol.*, **6**, 71 (1982); F.T. Noggle, J. Deruittr, S.T. Coker, C.R. Clark, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **70**, 981 (1987); A.W. By, R. Duhaime, B.A. Lodge, *Forensic Sciences International*, **49**, 159 (1991).
- 6) J.H. Haley, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 161 (1947).
- 7) 日本公定書協会編, “第十改正 日本薬局方解説書,” 1981, p.C - 553.
- 8) D.P. Wagner, A.I. Rachlin, S. Teitel, *Synth. Commun.* **1**, 47 (1971).
- 9) H. Tatsuno, K. Goto, K. Shigenobu, Y. Kasuya, H. Obase, Y. Yamada, S. Kudo, *J. Med. Chem.*, **20**, 394 (1977).
- 10) A.G.M. Barrett, C.D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5733 (1988).
- 11) R.M. Silverstein, G.C. Bassler, T.C. Morrill, “有機化合物のスペクトルによる同定法 第4版,” 荒木 峻, 益子洋一郎, 山本修訳, 東京化学同人, 東京, 1983, p.29.
- 12) 鈴木真一, 井上堯子, 岸 徹, 科学警察研究所報告, **35**, 222 (1982).
- 13) J.J. Barbato, *Microgram* **23**, 35 (1990).