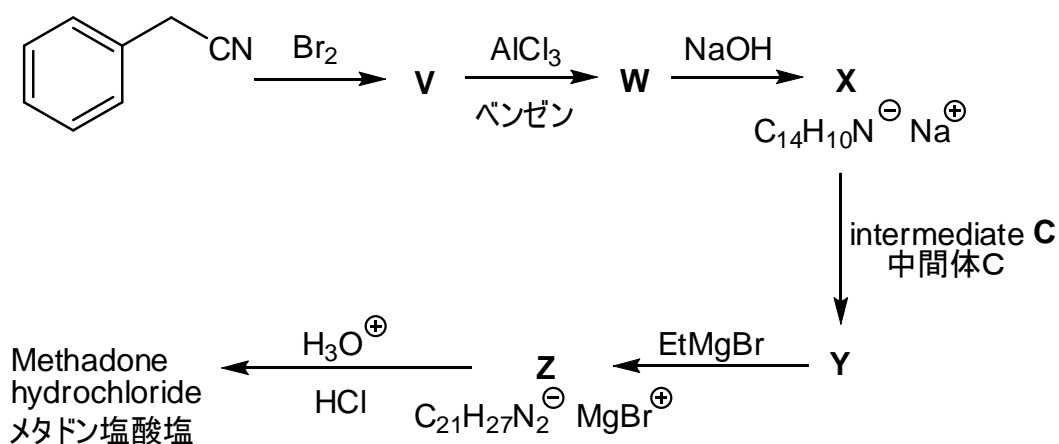


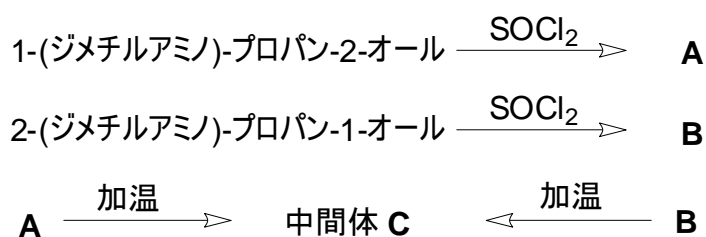
問題25 メタドンの合成

メタドン

メタドンはモルヒネに似た活性を示す鎮痛剤の一種で、ヘロイン中毒の治療に用いられる。メタドンはは次のような多段階の合成経路により塩酸塩として得られる。



中間体Cは塩化物塩であり互いに異性体の関係にある二つの化合物のどちらからでもSOCl₂と反応させた後に反応混合物を加熱することにより得られる。

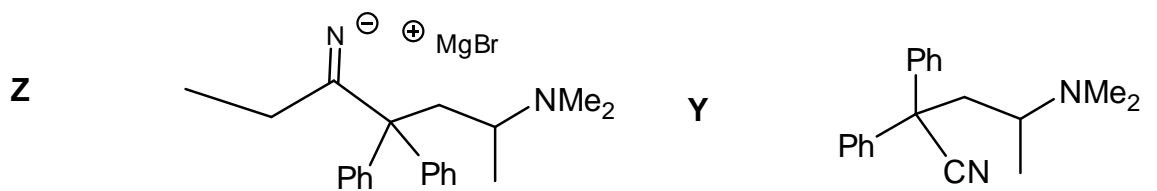
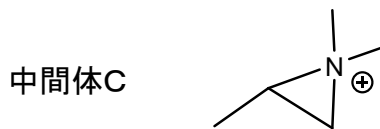
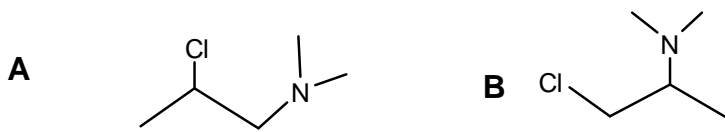
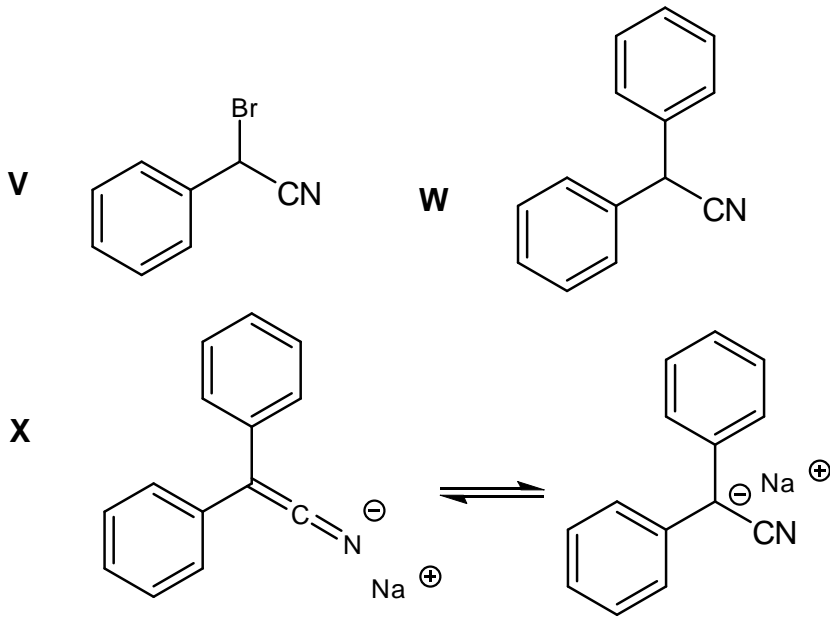
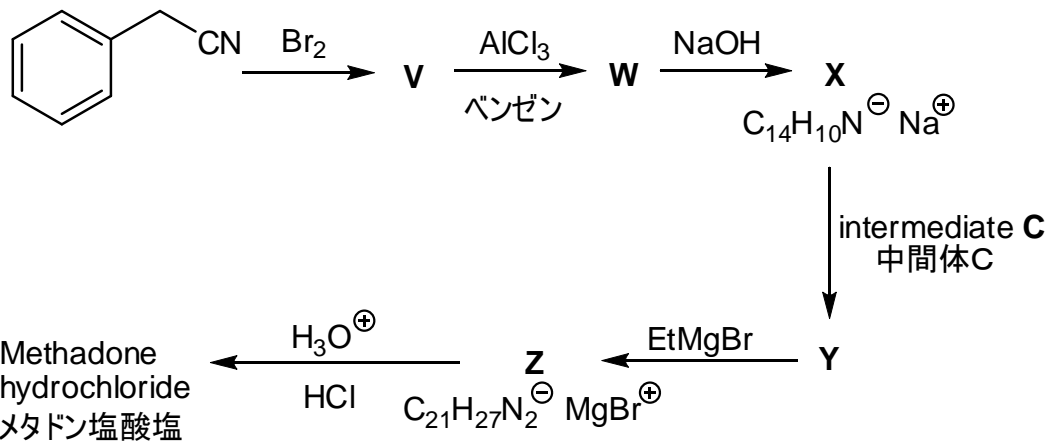


- V, W, X の構造を推定せよ
- A, B と、そこから得られる中間体Cの構造を推定せよ
- Y, Z およびメタドン塩酸塩の構造を推定せよ
- メタドンの¹H NMRスペクトルの帰属を可能な限り明らかにせよ。

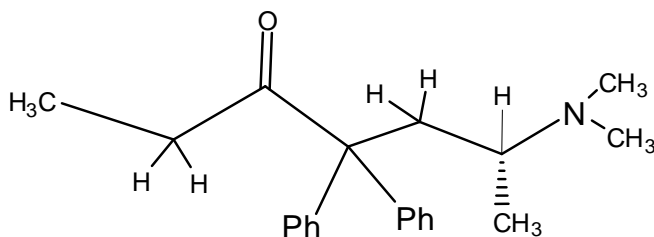
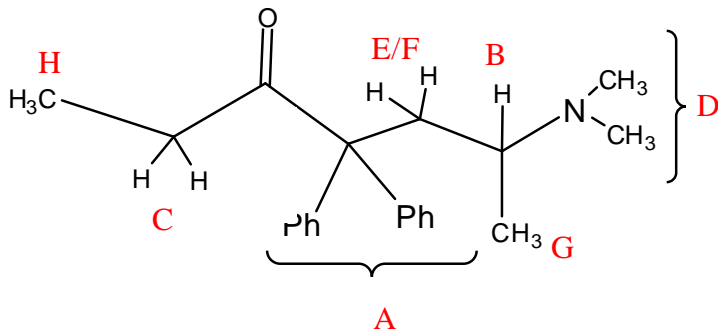
¹H NMR δ 7.40–7.30 (10H, m), 2.78 (1H, dqd, 10.6 Hz, 6.2 Hz, 2.3 Hz), 2.49 (2H, q, 6.8 Hz), 2.26 (6H, s), 2.22 (1H, dd, 11.5 Hz, 10.6 Hz), 2.00 (1H, dd, 11.5 Hz, 2.3 Hz), 1.10 (3H, d, 6.2 Hz), 1.05 (3H, t, 6.8 Hz).

上記の合成ではラセミ体の混合物が得られる。純粋な生物活性のある(*R*)-鏡像体を得るためには(+)-酒石酸を用いて（注1：酒石酸との塩を形成してジアステレオマーにするということ）結晶化することで光学分割することが必要である。

e) メタドンの生物活性な鏡像体の構造式を描け



$^1\text{H NMR } \delta$ **A** 7.40–7.30 (10H, m), **B** 2.78 (1H, dqd, 10.6 Hz, 6.2 Hz, 2.3 Hz), **C** 2.49 (2H, q, 6.8 Hz), **D** 2.26 (6H, s), **E** 2.22 (1H, dd, 11.5 Hz, 10.6 Hz), **F** 2.00 (1H, dd, 11.5 Hz, 2.3 Hz), **G** 1.10 (3H, d, 6.2 Hz), **H** 1.05 (3H, t, 6.8 Hz).



生物活性があるR体

【解説】

V 臭素化 W Friedel-Crafts 反応（ベンゼンへの親電子置換）

X 塩基 NaOH により酸性度の高い水素が引き抜かれてアニオンができる

（ケテンイミンかCアニオンのどちらか。ケト型とエノラート型みたいなもの）

A, B OHがC 1に変わる これを加温するとNが求核置換（分子内）して

三員環のアジリジニウム塩になる（これが中間体C）A, Bのどちらからでも同じものになる。

Y : XがCに求核攻撃して三員環が開環 立体的に空いている方を攻撃

Z : CNに対してエチルアニオンが求核攻撃 $\text{C}=\text{N}^-$ （イミニウムアニオン）

メタドン塩酸塩： イミニウムイオンを加水分解してケトンになる。酸で反応するのでジメチルアミノ基が塩酸塩になる。

帰属：芳香族由来の10HがA

窒素のとなりのCHがB とよりのCH₃によりq（四重線），となりのCH₂

（二つのHが自由回転できないために非等価になるので，t（三重線）でなくd（二重線x2） C：ケトン（カルボニル基）のとなり，反対隣のCH₃によりq

D：NについたCH₃ とよりに水素をもつヤツがないのでs（一重線）

EとFは判別困難，BとE（F）によりそれぞれd x 2

G：CH₃のとなりのCHによりd

H：となりがCH₂なのでt

光学活性なメタドンはR体なので：優先順位は①NMe₂ ②CH₂C(Ph)₂CO...③CH₃ なので右回りのRは図のようになる。