

資料

ベンゾジアゼピン系向精神薬の呈色反応

古賀 哲*，渕 嘉寿*，入門トシ子*

Color Test of Benzodiazepine Type's Psychotropic Drugs using Zimmermann's Reagent

Satoshi KOGA*, Katoshi FUCHI*, Toshiko IRIKADO*

*Moji Customs Laboratory

Nishi-Kaigan 1-3-10, Moji-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 801-0841 JAPAN

A simple determination of benzodiazepine type's psychotropic drugs by the color development with Zimmermann's reagent were described.

It is known that keto - benzodiazepine derivatives such as diazepam react with Zimmermann's reagent showing a violet/purple color.

A violet/purple color appeared in derivatives of 7 - chloro - 1, 3 - dihydro - 2H - 1, 4 - benzodiazepin - 2 - one type (diazepam, fludiazepam and flurazepam, except prazepam), and an yellow color appeared in derivatives of 7 - nitro - 1, 3 - dihydro - 2H - 1, 4 - benzodiazepin - 2 - one type (nimetazepam, flunitrazepam, clonazepam and nitrazepam). In case of other benzodiazepine derivatives, blue/purple or different characteristic colors developed.

An information on the presence of benzodiazepine derivatives in a drug sample can be easily obtained from the color test using Zimmermann's reagent, especially when combined with Marquis and Mandelin reagents test.

1. 緒 言

税関監視取締部門における現場検査では、疑義・嫌疑物件に対してマルキス試薬、シモン試薬及びコバルトチオシアネート試薬等を用いた呈色反応をベースとする不法薬物の鑑定を実施し、合否判定を下すのに迅速かつ簡便な手段として非常に大きな成果を挙げている。これらの鑑定法は、他機関でも薬物不法所持の際の判定材料として、マスメディアを通じて目にすることができ、ほぼ一般に受け入れられている方法と考えることができる。

上記の呈色反応をベースとした現場検査が定着していることには、迅速かつ簡便、一見して納得できる結果、反応機構等の化学的な知識に乏しくても利用できる、ことがその有用性を裏付けているものと推定される。

しかしながら、麻薬及び向精神薬取締法で指定された化合物は多数存在し、従来の呈色反応で判定・判別が著しく困難となっている。また、通常は人体に有効な薬剤として使用されるものも、その誤った使用方法による乱用懸念として、薬効成分が

掲名されている。つまり、多量の薬剤が対象となる疑義・嫌疑物件鑑定の際には、微量成分が何であるかを検出し判定しなければならないこととなる。

近年、この乱用目的とみられる薬剤の多量持ち込みが増加し、特に「睡眠薬」成分を含有した薬剤が、多数発見・検挙されている。これら「睡眠薬」に共通な化合物として、ベンゾジアゼピン系向精神薬成分を含有することが統計的に判明している。

このベンゾジアゼピン系向精神薬成分は、従来用いられている前記呈色反応では判定が困難であるが、国連麻薬研究所が作成した「RAPID TESTING METHODS OF DRUGS OF ABUSE」¹⁾中にいくつかの呈色鑑定方法が紹介されている。これとは別に、シグマーアルドリッヂ社からベンゾジアゼピン系向精神薬の1つである Diazepam を検出対象とした簡易鑑定キット「QT-VAL DRUG STATTM KIT」²⁾が販売された経緯もある。

これらに共通な呈色反応機構として、Zimmermann 反応が取り上げられているが、元来、別化合物の比色法として用いられていたため、数十種に及ぶベンゾジアゼピン系向精神薬に呈色反応として適用できるかの色調を調査した文献はない。今回、

* 門司税關業務部 〒801-0841 福岡県北九州市門司区西海岸 1-3-10

当該反応を利用した呈色反応を検証し、ベンゾジアゼピン系向精神薬の検出・判定に利用可能であるかを検討したので報告する。

2. 実験

Table 1 Chemical Structure of BENZODIAZEPINES.

Diazepam	Fludiazepam	Prazepam	Flurazepam	Nimetazepam	Flunitrazepam
Clonazepam	Nitrazepam	Bromazepam	Oxazolam	Cloxazolam	Haroxazolam
Triazolam	Alprazolam	Estazolam	Midazolam		
Oxazepam	Lorazepam	Lormetazepam		Medazepam	Quazepam
Clotiazepam	Chlordiazepoxide		Ethyl loflazepate	Clorazepate dipotassium	

2.1 試料

ベンゾジアゼピン系向精神薬 25 種類 (Table 1 のとおり)

2.2 試薬及び方法

Zimmermann 試薬

A 液 1% (W/V) 1,3-Dinitrobenzene/Methanol 溶液

B 液 15% (W/V) NaOH 水溶液

呈色板上に微量の試料粉末を置き、A 液及び B 液を 1~2 滴、順々に添加して直後及び 5 分後の呈色反応の様子を観察する。

3. 結果及び考察

3.1 反応機構

Zimmermann 反応は、1886 年に J.V.Janovsky が発表した m-dinitrobenzene と -methylene 系アルデヒド若しくはケトン化合物

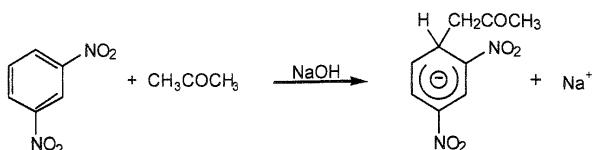
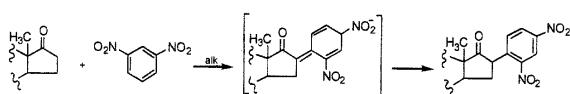


Fig. 1 Mechanism of Janovsky Reaction.³⁾

物との強アルカリ性下で起こる紫色比色検出方法から遷移したもので、Fig. 1 のような反応が基礎となっている。

この反応を改良し 1935 年に W. Zimmermann が強アルカリ性

Fig. 2 Mechanism of Zimmermann Reaction.³⁾

下 17-オキソステロイド比色定量分析法として Fig. 2 のように発表した。

Fig. 2 の反応は、ケトン基を有するベンゾジアゼピン系化合物の比色検出にも応用が可能であることが判明し、Fig. 3 のよ

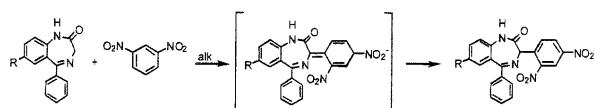


Fig. 3 Mechanism of Zimmermann Reaction with keto-benzodiazepines.

うになるものと考えられる。

Fig. 1~3 より、対象化合物にケトン基を有し、隣接するメチレン鎖が存在すれば、紫色に呈色することがわかっている。

3.2 呈色反応

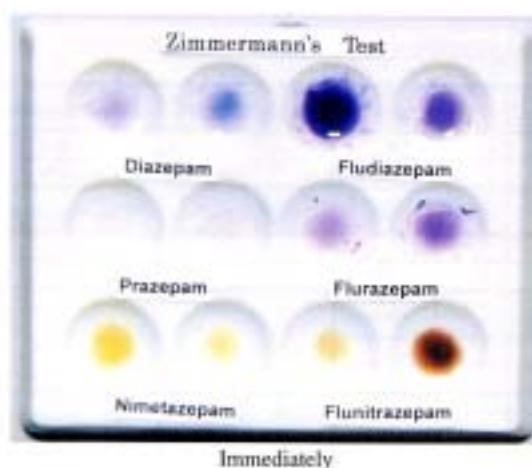


Photo 1 Color tests of BENZODIAZEPINES.(1)

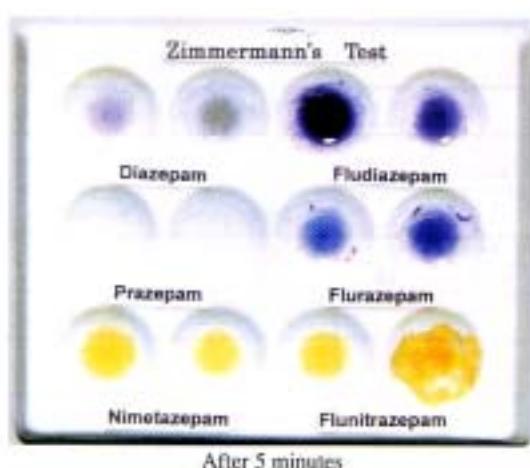


Photo 2 Color tests of BENZODIAZEPINES.(2)

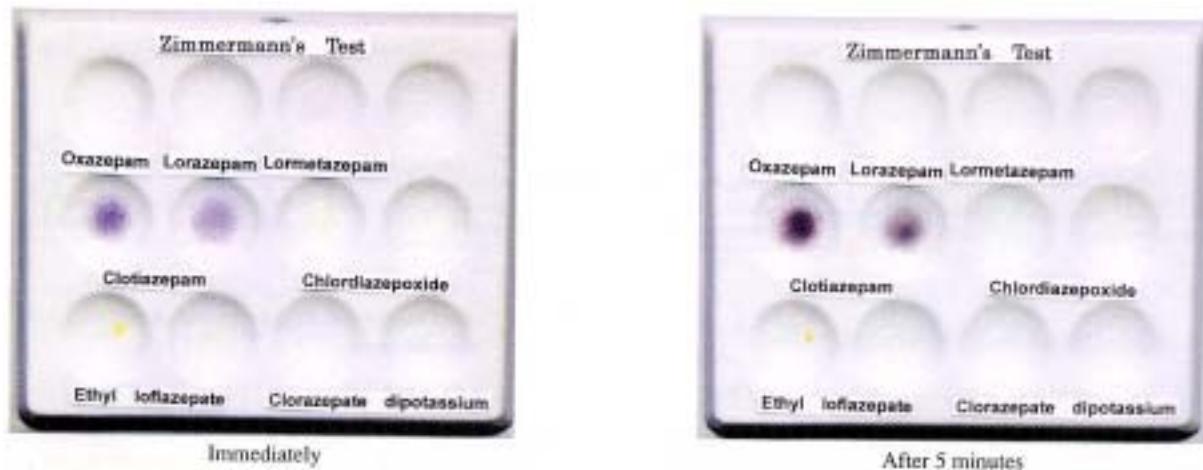


Photo 3 Color tests of BENZODIAZEPINES.(3)

Table 2 Color tests of BENZODIAZEPINES.

	Diazepam	Fludiazepam	Prazepam	Flurazepam	Nimetazepam	Flunitrazepam
Immediately	PURPLE	PURPLE	LIGHT PURPLE	PURPLE	YELLOW	BROWN
After 5 minutes	PURPLE	PURPLE	-	PURPLE	YELLOW	YELLOW
	Clonazepam	Nitrazepam	Bromazepam	Oxazolam	Cloxazolam	Haroxazolam
Immediately	YELLOW	YELLOW	LIGHT PEACH	-	-	-
After 5 minutes	YELLOW	YELLOW	LIGHT PEACH	-	-	-
	Triazolam	Alprazolam	Estazolam	Midazolam	Medazepam	
Immediately	BLUE	PURPLE BLUE	PURPLE BLUE	-		
After 5 minutes	BLUE	PURPLE BLUE	PURPLE BLUE	-		
	Oxazepam	Lorazepam	Lormetazepam	-	Medazepam	Quazepam
Immediately	-	-	PINK		LIGHT YELLOW	YELLOW
After 5 minutes	-	-	-		-	LIGHT YELLOW
	Clotiazepam	Chlordiazepoxide	-	Ethyl loflazepate	Clorazepate dipotassium	
Immediately	PURPLE	-		-	-	
After 5 minutes	VIOLET	-		-	-	

ベンゾジアゼピン系向精神薬原末の呈色反応結果を Photo 1 ~ 3 及び Table 2 に示す。

Zimmermann 反応に則った呈色反応は、7-chloro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 系化合物 (diazepam, fludiazepam 及び flurazepam)。但し prazepam (は除く) が該当し紫色に呈色した。また、7 位の官能基がニトロ基の場合 { 7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 系化合物 (nimetazepam, flunitrazepam, clonazepam 及び nitrazepam,) } は、黄色に呈色することが判明した。これは、m-dinitrobenzene のニトロ基が色調に大きく関与しているところに、反応した化合物上のニトロ基の影響が加わったと考えられる。

また、ケトベンゾジアゼピン系化合物であっても、ベンゾジアゼピン環にオキサゾリン環が共有するオキサゾロケトベンゾジアゼピン系化合物や、反応部位の 3 位に水酸基を有するケトベンゾジアゼピン系化合物などは、呈色を示さなかった。

これとは対照的に Zimmermann 反応に則ってはいないものとして、triazolam, alprazolam または estazolam などトリアゾルベンゾジアゼピン系化合物が青色系統の呈色を示すことがわかった。チエノアゼピン化合物である clotiazepam, チオベンゾジアゼピン化合物である quazepam も特徴的な呈色を示した。

3.3 実試料への応用

分析試料が白色粉状塊である場合は粉碎して、着色している場合は、粗く碎いて A 液を 2~3 滴滴下して 10 秒ほど放置した後試料を取り除き、B 液を 1~2 滴滴下して反応色調を調査した。

3.3.1 当該成分を有する薬剤の場合

diazepam や nimetazepam などを含有した薬剤を、同反応試薬により呈色確認ができるかどうか実施したところ、原末と同様の結果が得られ、現場検査でも検出・判定が可能であることが示された (結果写真等は割愛)。

3.3.2 当該成分を有しない薬剤の場合

アスピリン製剤、アセトアミノフェン製剤、利尿薬や下剤（bisacodyl, furosemide）、風邪薬（カフェイン、エフェドリン類等を含有する製剤）などの呈色反応を行った結果、呈色変化は見られなかったことから、Zimmermann 反応での鑑別は容易に行うことができる。また、マルキス試薬及びマンデリン試薬⁴⁾の併用により、より精度よく鑑別が可能であった（結果写真等は割愛）。

4. 要 約

Zimmermann 試薬を利用した呈色反応は、薬剤中のケトベンゾジアゼピン系及びニトロケトベンゾジアゼピン系化合物を特異的に検出・判定でき、現場検査において有効な鑑定方法であることが判明した。

向精神薬嫌疑物件の分析依頼においても、統計上、diazepam が大半を占めていることを鑑みると、当該呈色試薬は、現場検査での薬物判定のための一次スクリーニングとして、充分に利用価値が高いものと考えられる。

文 献

- 1) United Nations : RAPID TESTING METHODS OF DRUGS OF ABUSE, 18-19 (1988)
- 2) Sigma-Aldrich, Inc. : <http://www.sigma-sial.com/sigma/techinfo/qtval.htm>
- 3) Chapman & Hall. : MERCK INDEX on CD-ROM ver.12 : 2
- 4) A. C. Moffat et al., : Clarke's Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, 137-140 (1986)