

## 麻薬類の合成と分析

河嶋 優美\*, 倉嶋 直樹\*, 渥美 貴博\*\*, 池田 勝\*\*\*, 笹谷 隆\*

### Synthesis and Analysis of Illicit Narcotics

Yuumi KAWASHIMA\*, Naoki KURASHIMA\* Takahiro ATSUMI\*\*, Masaru IKEDA\*\*\* and Takashi SASATANI\*

\*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan

\*\*Yokohama Customs Laboratory

2-1-10, Shin-urashimacho, Kanagawa-ku, Yokohama, Kanagawa 221-0031, Japan

\*\*\*Osaka Customs Laboratory

4-10-3, Chikko, Minato-ku, Osaka 552-0021, Japan

Levomethorphan and 2C-T-7 are controlled substances, while dextromethorphan and 2C-T-4, which is an analogue substance of 2C-T-7, are not controlled substances. Therefore, the discrimination of these controlled and not-controlled substances is very important. These two kinds of illicit drugs, levomethorphan and 2C-T-7, which are difficult to obtain, were synthesized and analysis methods for identifying both substances were investigated. Synthesis of racemethorphan, a mixture of levomethorphan and dextromethorphan, and 2C-T-7 were confirmed by IR, GC-IR, GC-MS and NMR. Racemethorphan was successfully separated into levomethorphan and dextromethorphan by HPLC with a chiral separation column. 2C-T-7 could be discriminated by IR and GC-MS with 2C-T-4. These substances could be identified in the presence of other ingredients.

### 1. 緒 言

覚せい剤や合成麻薬等の不正薬物等の鑑定分析では、標準品の入手が不可欠である。しかし、不正薬物については、法律で厳しく規制されているため、標準品として入手をすることが困難なものが多い。また、新たに麻薬等に指定される物質についても、正規に流通していないものは入手が困難である。そのため、入手困難なものについては、化学合成を行い標準品とする必要がある。

本研究は、光学異性体の一方のみが麻薬として指定されている3-メトキシ-N-メチルモルヒナン（メトルファン）と、新規に麻薬として指定された2,5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェネチルアミン(2C-T-7)の合成を行い、更に分析法について検討を行うこととした(Fig.1)。

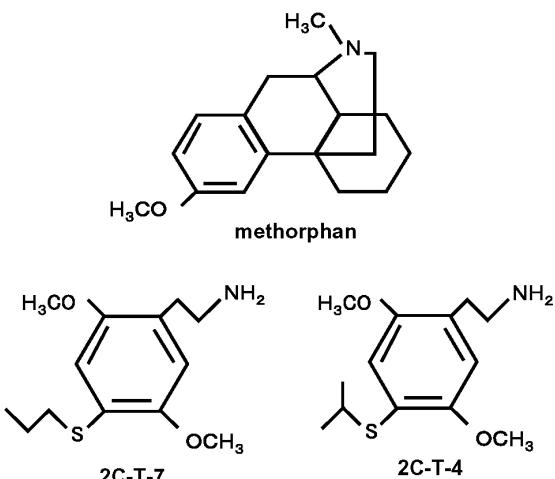


Fig. 1 Structures of methorphan, 2C-T-7 and 2C-T-4.

メトルファンは、左旋性のレボメトルファンが麻薬として指定されている一方で、右旋性のデキストロメトルファンは、鎮咳薬として医薬品に一般的に使用されている。そのため、海外から持

\* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉6-3-5

\* 横浜税関業務部分析部門 〒221-0031 神奈川県横浜市神奈川区新浦島町2-1-10

\* 大阪税関業務部分析部門 〒552-0021 大阪府大阪市港区築港4-10-3

ち込まれる医薬品をガスクロマトグラフ質量分析法 (GC-MS) や赤外分光法 (IR) で分析すると、メトルファンが検出される場合がある。しかし、その旋光性については、GC-MS や IR では決定できない。これまでに、メトルファンの光学異性体分析については、HPLC<sup>1)</sup>、NMR<sup>2)</sup>、キャピラリー電気泳動<sup>3)</sup>により報告されている。本研究では、光学異性体分離カラムを用い、高速液体クロマトグラフ (HPLC) による光学異性体分析を行った。さらに、風邪薬等でデキストロメトルファンと共存することの多い、5 種の薬物混合物中から、メトルファンのみを選択的に検出するための分離条件を検討した。

2C-T-7 は、これまで違法ドラッグとして流通していたが、2006 年 3 月に麻薬として指定された。2C-T-7 は、一般に流通していないため、標準品の入手が困難なことから、合成を行うこととした。なお、2C-T-7 には、構造異性体である 2,5-ジメトキシ-4-(イソプロピルチオ)フェニルアミン (2C-T-4) が存在するが、2C-T-4 は麻薬及び向精神薬取締法における規制対象外となっている。そこで、IR 及び GC-MS による両者の判別のための検討を行った。さらに、最近では、錠剤型麻薬のように複数の成分からなる薬物も数多くみられることから、2C-T-7 の多成分系での分析条件の検討を行ったので報告する。

## 2. 実験

### 2. 1 試薬

#### 2. 1. 1 標準試薬

- 塩酸メタンフェタミン (覚せい剤)
- 3,4-(メチレンジオキシ)メタンフェタミン (MDMA)
- 3,4-(メチレンジオキシ)アンフェタミン (MDA)
- デキストロメトルファン (Sigma)
- 無水カフェイン (Sigma)
- p-アセトアミドフェノール (和光純薬)
- ブソイドエフェドリン (Fluka)
- L-ノルエフェドリン (和光純薬)

#### 2. 1. 2 合成試薬

試薬は全て市販されている特級グレードのものを用いた。

#### 2. 1. 2(1) メトルファンの合成

- 5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン、臭化メチル、
- p-メトキシベンジルマグネシウムクロリド、
- 超高純度水素ガス、パラジウム-炭素、リン酸、
- フェニルトリメチルアンモニウムクロリド

#### 2. 1. 2(2) 2C-T-7 の合成

- 2,5-ジメトキシチオフェノール、(n)-臭化プロピル、
- 塩化ホスホリル、N-メチルホルムアニリド、
- 無水酢酸アンモニウム、ニトロメタン、
- 水素化リチウムアルミニウム

### 2. 2 装置及び測定条件

#### 2. 2. 1 ガスクロマトグラフ質量分析法 (GC-MS)

装置 : 6890N/5973 (Agilent)

カラム : DB-5MS (30m×0.25mm i.d., 膜厚 0.25 μ m)  
(Agilent)

測定条件 : 100°C(3 min)→300°C(5 min), 15°C/min で昇温  
注入モード : splitless

イオン化法 : 電子イオン化 (EI) 法

#### 2. 2. 2 ガスクロマトグラフ赤外吸収分光法 (GC-IR)

装置 : HP6890 (Hewlett-Packard)

赤外検出器 : Detective (Bourne Scientific)

カラム : DB-5MS (30m×0.25mm i.d., 膜厚 0.25 μ m)  
(Agilent)

測定条件 : 100°C(3 min)→300°C(5 min), 15°C/min で昇温  
注入モード : splitless

#### 2. 2. 3 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

##### HPLC (メトルファンの光学異性体分離)

装置 : alliance2695 (Waters)

カラム : CHIRALCEL OD-H (25 cm×4.6 mm i.d.)  
(ダイセル化学工業)

カラム温度 : 25°C

検出器 : UV (290nm)

移動相 : ヘキサン : (メタノール/ジエチルアミン=1.5/5)  
= 99.7 : 0.3

##### HPLC (メトルファンの旋光性判別)

装置 : PU-2085 (JASCO)

カラム : CHIRALCEL OD-H (25 cm×4.6 mm i.d.)  
(ダイセル化学工業)

カラム温度 : 25°C

検出器 : CD-2095 (JASCO)

移動相 : ヘキサン : (メタノール/ジエチルアミン=1.5/5)  
= 99.7 : 0.3

##### HPLC (2C-T-7 の分析)

装置 : alliance2695 (Waters)

カラム : XDB-C18 (15 cm×4.6 mm i.d.) (Agilent)

カラム温度 : 25°C

検出器 : UV (215nm)

移動相 : アセトニトリル:1% 酢酸アンモニウム水溶液 :  
2.5% ジエチルアミン水溶液 = 40 : 45 : 15

#### 2. 2. 4 液体クロマトグラフ質量分析法 (LC-MS, LC-MS/MS)

装置 : alliance2695 (Waters)

カラム : CHIRALCEL OD-H (25 cm×4.6 mm i.d.)  
(ダイセル化学工業)

検出器 : MALDI Q-ToF Premier (MICROMASS)

移動相 : ヘキサン : (メタノール/ジエチルアミン=1.5/5)  
= 99.7 : 0.3

[イオン源への導入前に 200 μl/min の割合でエタノールを混合した。]

イオン化法 : 電子スプレーイオン化 (ESI)

Source 温度 : 80°C, Desolvation 温度 : 120°C

キャピラリー電圧 : 3 kV

Collision energy : 10V (LC-MS), 30V (LC-MS/MS)

## 2. 2. 5 赤外吸収分光法 (FT-IR)

装置 : NEXUS 670 (Thermo Nicolet)  
測定法 : KBr 錠剤法

## 2. 2. 6 核磁気共鳴分光法 (NMR)

装置 : JNM-ECA500 (日本電子)  
測定核種 :  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   
溶媒 : 重クロロホルム

## 2. 3 試料調製

### 2. 3. 1 メトルファンの合成

O.Schnider らの方法<sup>4)5)</sup>により、以下の手順で右旋性と左旋性の等量混合物であるラセミ体のメトルファン（ラセメトルファン）を合成した。

①5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンをアセトンに溶解し、冰浴中で臭化メチルガスを添加する。淡黄色の析出物をろ過後、乾燥する。

②窒素雰囲気下、冰浴中で p-メトキシベンジルマグネシウムクロリド-THF 溶液に①を添加し、2時間攪拌する。反応終了後、塩化アンモニウムで加水分解し、ジエチルエーテルで抽出する。更に、エーテル層に塩酸を加え、水相に抽出する。

③②の塩酸塩水溶液に、パラジウム-炭素を加え、水素ガスを添加しながら2時間強攪拌する。反応終了後、ろ過して、ろ液を 20% NaOH aq. でアルカリ性にした後、ベンゼンで抽出する。回収したベンゼン層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

④析出物をリン酸に溶解させ、150°Cで72時間加熱する。反応終了後、20% NaOH aq. でアルカリ性にし、ジエチルエーテルで抽出する。回収したエーテル層を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過後、溶媒を減圧留去する。

⑤析出物とフェニルトリメチルアンモニウムクロリドをナトリウムメトキシド-メタノール飽和溶液に溶解し、沸騰水浴中で5時間還流する。その後、溶媒を留去し、1N HCl aq. 及びジエチルエーテル抽出する。回収した水層を 20% NaOH aq. で強アルカリ性にし、ジエチルエーテルで抽出する。エーテル層を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、真空乾燥機で 80°C で 3 時間乾燥する。

### 2. 3. 2 2C-T-7 の合成

2C-T-7 は、以下の手順で合成した。

①2,5-ジメトキシオフェノールと(n)-臭化プロピルをメタノールに溶解し、さらに水酸化カリウム-熱メタノール溶液に添加する。沸騰水浴中で30分間加熱後、大量の水及び1N NaOH aq. をアルカリ性になるまで添加し、ジクロロメタンで抽出する。ジクロロメタン層を 0.5N NaOH aq. で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過後、溶媒を減圧留去する。

②塩化ホスホリルと N-メチルホルムアミド混合液を、沸騰水浴中で10分間加熱したものに、①を添加し、さらに25分間加熱する。これを 55°C の水に加え、15 分間攪拌する。沈殿物を回収し、メタノールで再結晶化する。

③析出物を二トロメタンに溶解させ、無水酢酸アンモニウムを

添加した後、沸騰水浴中で1時間加熱する。上澄みを分取し、二トロメタンを減圧留去し、イソプロパノールで再結晶化する。

④窒素雰囲気下、冰浴中で無水テトラヒドロフラン (THF) に水素化リチウムアルミニウムを添加する。攪拌しながら、硫酸を滴下し、次に無水 THF に溶解させた③を加える。数分間攪拌後、湯浴でゆるやかに還流し、再び冰浴で 0°C に冷やす。イソプロパノールで反応を終了させ、5% NaOH aq. でアルカリ性にする。ろ過後、溶媒を減圧留去する。

### 2. 3. 3 2C-T-4 の合成

2,5-ジメトキシオフェノールと 2-臭化プロピルをメタノールに溶解させ、さらに水酸化カリウム-熱メタノール溶液に添加する。以下、2C-T-7 と同様の手順で行う。

## 3. 結果及び考察

### 3. 1 メトルファンの合成と分析

#### 3. 1. 1 メトルファンの合成

合成功物のトータルイオンクロマトグラムを Fig.2 に示す。リテンションタイム約 17.3 分に検出される最大ピークのマススペクトル及び標準品であるデキストロメトルファンのマススペクトルを Fig.3 に示す。その結果、両者のマスペクトルは一致した。

同ピークについて、GC-IR により赤外吸収スペクトルを測定したところ、Fig.4 に示すように、標準品デキストロメトルファンの赤外吸収スペクトルと一致した。以上のことから、合成功物はメトルファンと同定した。

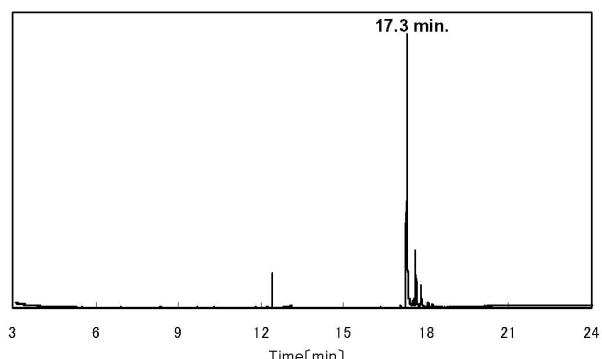


Fig. 2 Total ion chromatogram of synthesized methorphan

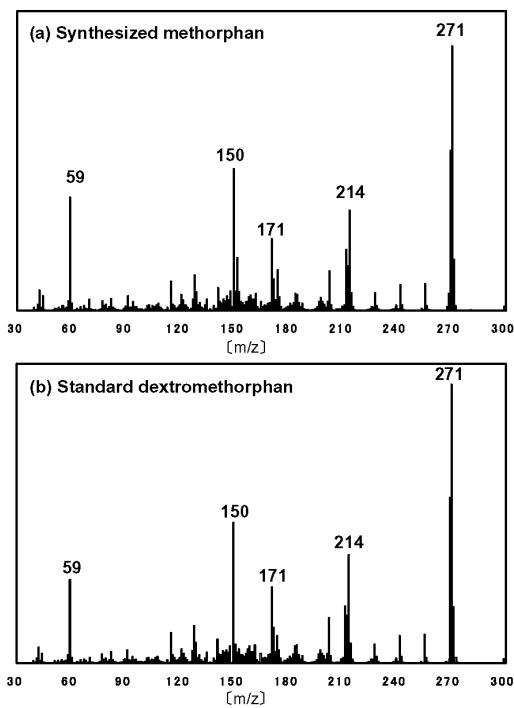


Fig. 3 EI/MS spectra of (a) synthesized methorphan and (b) standard dextromethorphan

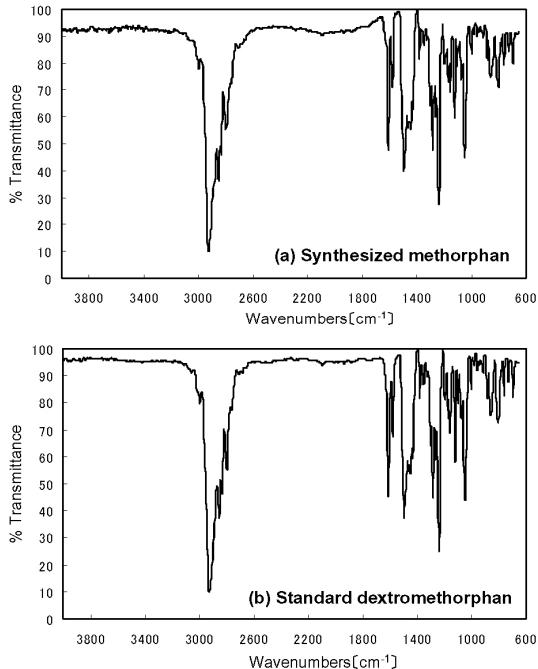


Fig. 4 IR spectra of (a) synthesized methorphan and (b) standard dextromethorphan

### 3. 1. 2 HPLC による光学異性体分離と旋光性の判別<sup>1)</sup>

光学異性体分離カラムを用い、移動相をヘキサン：(メタノール/ジエチルアミン=1.5/5)=99.7:0.3として、HPLC によるメトルファンの光学異性体の分離を試みた。その結果を、Fig.5 に示す。その結果、HPLC クロマトグラムにおいて同程度の大きさの 2 本のピークが確認できたことから、ラセメトルファンがデキストロメトルファンとレボメトルファンとに分離したものと示唆された。

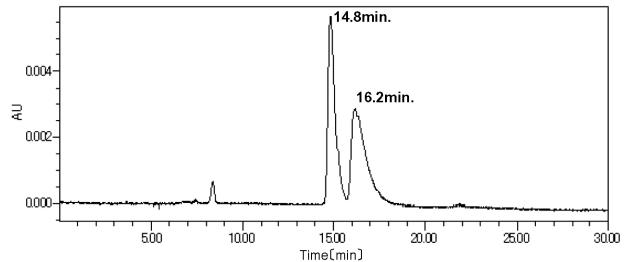


Fig. 5 HPLC chromatogram of racemethorphan; monitoring wavelength, 290 nm

そこで、LC-MS 分析を行ったところ、両ピークのマススペクトルからメトルファンのプロトン付加体と考えられる  $[M+1]^+=272.2$  のイオンピークが検出された (Fig.6)。さらに、質量数 272.2 をターゲットイオンとして、MS/MS 分析を行ったところ、両ピークのマススペクトルは完全に一致したことから、これら 2 本のピークはラセメトルファンが分離したものと判明した (Fig.7)。

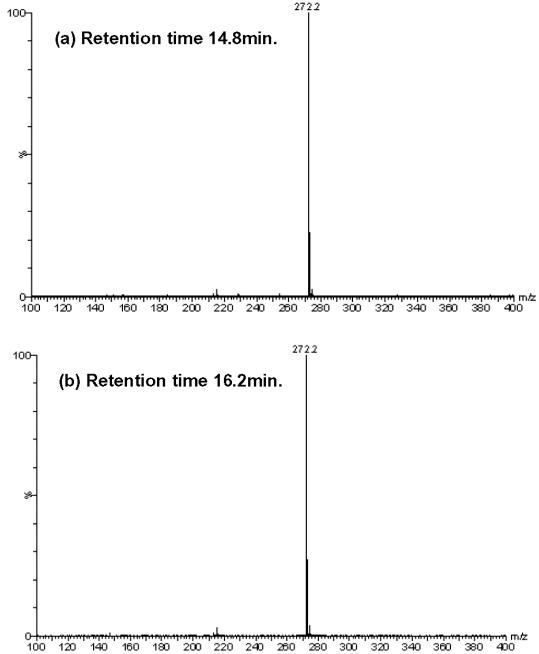


Fig. 6 ESI/MS spectra of synthesized methorphan for (a) peak of retention time 14.8 min. and (b) peak of retention time 16.2 min

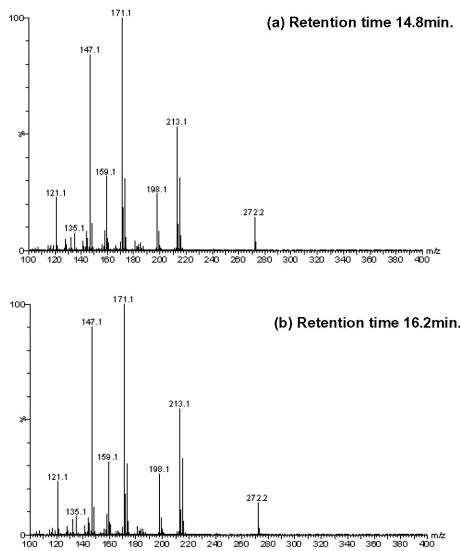


Fig. 7 ESI/MS/MS spectra of synthesized methorphan. (a) Retention time 14.8 min and (b) Retention time 16.2 min

次に、両ピークの旋光性の確認をおこなった。UV クロマトグラム及び CD クロマトグラムを Fig.8 に示す。合成メトルファンの CD クロマトグラムには、上下に円二色性を示すピークが検出された。そのうち、リテンションタイム 17.4 分のピークと標準品であるデキストロメトルファンのリテンションタイムが一致すること、また、CD クロマトグラムにおいてどちらも上方向へのピークが確認できたことから、リテンションタイム 16.2 分がレボメトルファン、リテンションタイム 17.4 分がデキストロメトルファンのピークであることを確認した。

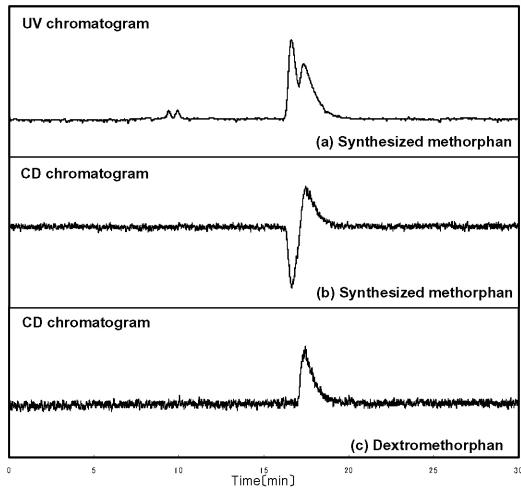


Fig. 8 UV chromatogram of (a) synthesized methorphan. CD chromatograms of (b) synthesized methorphan and (c) dextromethorphan

### 3. 1. 3 多成分系での検討

デキストロメトルファンは、しばしば風邪薬に配合されているため、風邪薬の分析を行うと GC-MS 等でメトルファンが検出される。その場合、デキストロメトルファンかレボメトルファンかの識別のために、光学異性体分析を行う必要がある。そこで今回

は、風薬等でデキストロメトルファンと共に存する事の多い、カフェイン、p-アセトアミドフェノール、プソイドエフェドリン、L-ノルエフェドリンとの分離条件を検討した。これら 5 種の薬物混合物から、アルカリ条件下でクロロホルム抽出し、抽出物のヘキサン/エタノール=9/1 溶媒可溶分について測定した結果、HPLC クロマトグラムには、デキストロメトルファンのピークのみを選択的に検出された (Fig.9)。これは、290nm の波長において他の成分が吸光度を有しないためである。したがって、多成分系においても、レボメトルファンとデキストロメトルファンの定性を行うことが可能である。

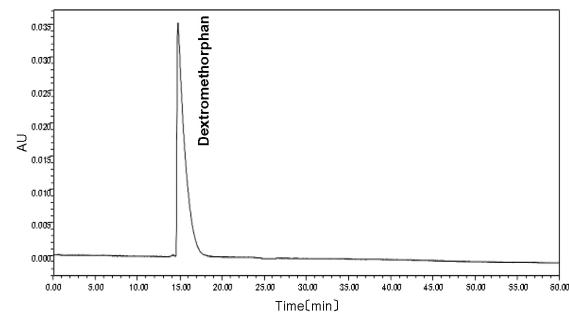


Fig. 9 HPLC chromatogram of extracts from authentic mixture of dextromethorphan, caffeine, p-acetoamidophenol, pseudoephedrine and L-norephedrine; monitoring wavelength: 290nm

### 3. 2 2C-T-7 の合成と分析

#### 3. 2. 1 2C-T-7 の合成

合成物の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル、<sup>13</sup>C-NMR スペクトル、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY スペクトル及び <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC スペクトルより 2C-T-7 に対応するシグナルが観測される (Fig.10, Fig.11)。また、合成物の赤外吸収スペクトル (Fig.12) 及び EI/MS スペクトル (Fig.14) により、2C-T-7 であると確認できた<sup>6)</sup>。

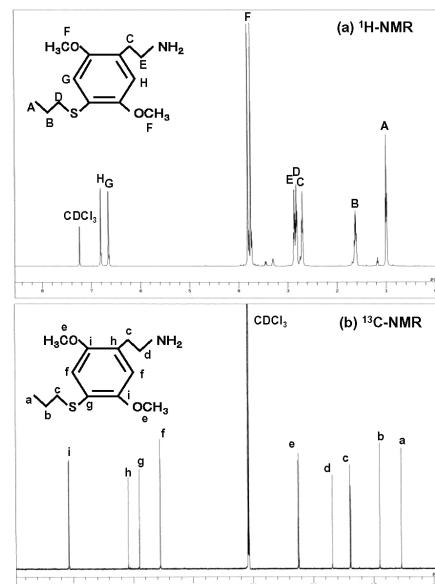
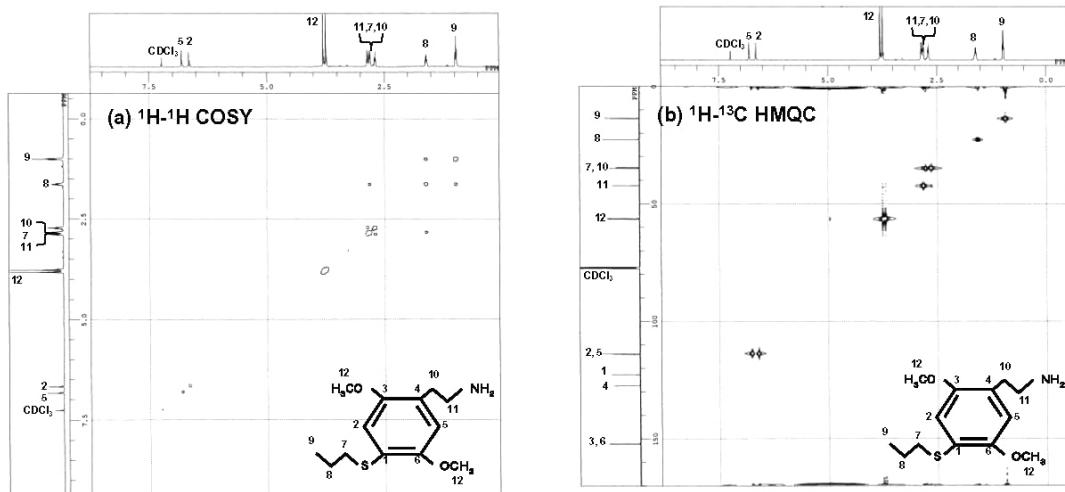


Fig. 10 (a) <sup>1</sup>H-NMR and (b) <sup>13</sup>C-NMR spectra of 2C-T-7

Fig. 11 (a)  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and (b)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC spectra of 2C-T-7

### 3. 2. 2 構造類似体 (2C-T-4) との比較・検討

麻薬として規制される 2C-T-7 と、麻薬として規制されない 2C-T-4 は、非常に類似した構造であり、分析データが互いに類似することが考えられる。そこで鑑定分析を行う際、両者を判別するための有効な手法の検討を行った。

#### 3. 2. 2(1) FT-IR

2C-T-7 及び 2C-T-4 の塩酸塩の赤外吸収スペクトルを Fig.12 に示す。両者のスペクトルは非常に類似しているが、900～600cm<sup>-1</sup>において差異があった。これは、チオール基に結合したプロピル基の構造が異なるために、700～600cm<sup>-1</sup>で吸収が観測される C-S 伸縮振動、及び 900～800cm<sup>-1</sup>で吸収が観測される対称四置換ベンゼンの=C-H 面外変角振動に影響が及んだものと示唆される。

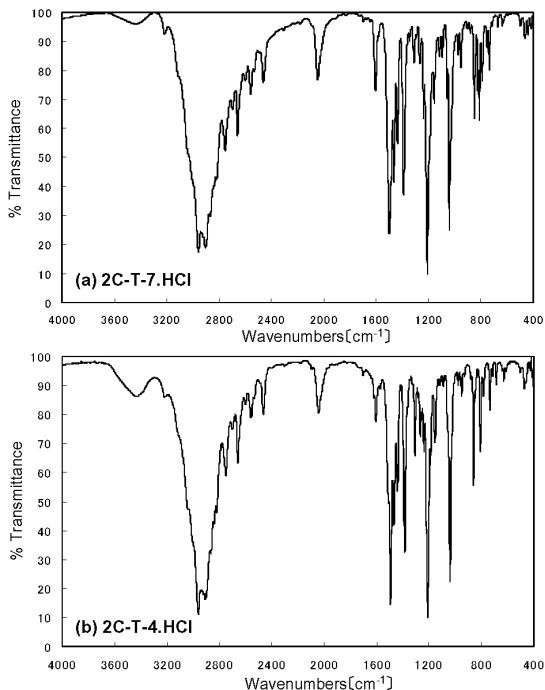


Fig. 12 IR spectra of (a) 2C-T-7.HCl and (b) 2C-T-4.HCl

#### 3. 2. 2(2) GC-MS

2C-T-7 及び 2C-T-4 のトータリイオンクロマトグラムを Fig. 13 に示す。両成分のリテンションタイムは大きく異なるが、これは、チオール基に結合したプロピル基が、2C-T-7 では直鎖構造であるのに対し、2C-T-4 では分枝構造であるために分子間力が低下し、沸点が低下したものと考えられる。

2C-T-7 及び 2C-T-4 のマススペクトル (Fig.14) は類似しているが、m/z 226 と m/z 183 のピーク強度において差異が現れることが分かった。これもまた両者の構造が異なるために、分子イオンの開裂機構が異なったためであると考えられる。

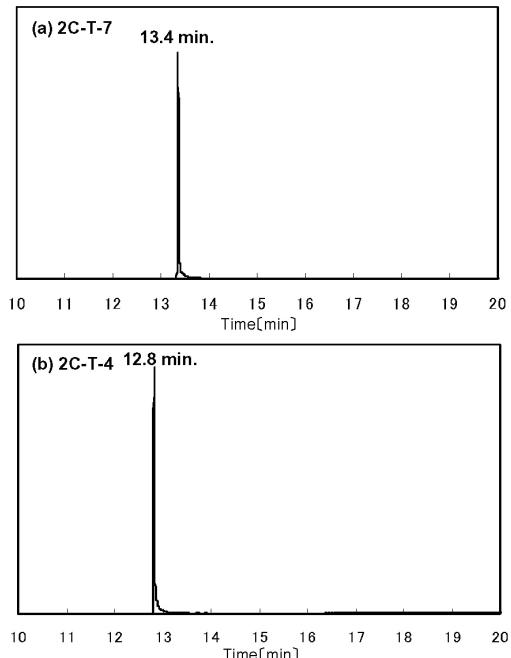


Fig. 13 Total ion chromatograms of (a) 2C-T-7 and (b) 2C-T-4

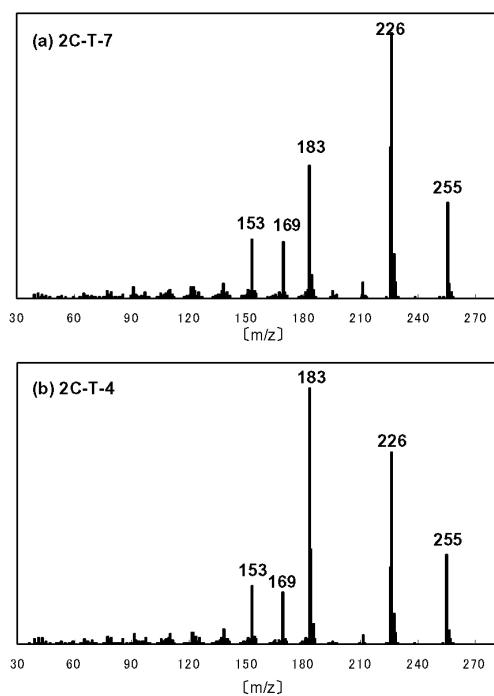


Fig. 14 EI/MS spectra of (a) 2C-T-7 and (b) 2C-T-4

### 3. 2. 3 多成分系での検討

2C-T-7、2C-T-4、メタンフェタミン、MDMA、MDA、プソイドエフェドリン、*l*-ノルエフェドリンとの分離条件を検討した。これら7種の薬物を、流速1.5ml/min、移動相にアセトニトリル:1%酢酸アンモニウム水溶液:2.5%ジエチルアミン水溶液=40:45:15を用いて、HPLC (UV 215nm) で測定した結果、5分以内に7種の薬物を良好に分離することができた (Fig.15)。

従って、FT-IR、GC-MS 及び HPLC により、2C-T-7 の同定が可能である。

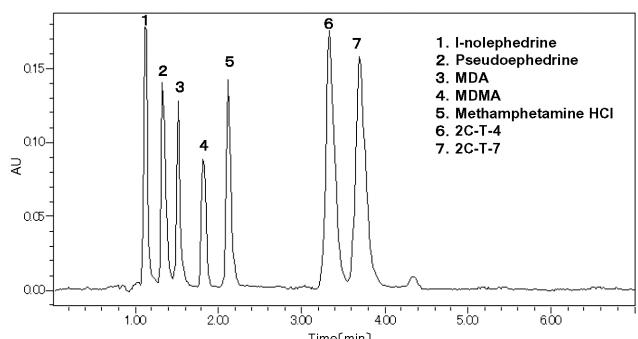


Fig. 15 HPLC chromatogram of mixture of 2C-T-7, 2C-T-4, methamphetamine HCl, MDMA, MDA, pseudoephedrine and *l*-nolephedrine; monitoring wavelength: 215nm

## 4. 要 約

ラセメトルファンを合成し、標準品とした。光学異性体分離カラムを用いた HPLC により、右旋性と左旋性に分離したものを、LC-MS 及び CD により同定を行った。さらに、5種の成分を含有する試料中で、HPLC によりメトルファンのみを選択的に検出することが出来た。

次に、2C-T-7 を合成し標準物質とした。2C-T-7 と 2C-T-4 の分析データと比較検討を行った結果、FT-IR 及び GC-MS による判別が可能であった。さらに、7種の成分を含有する試料中で、各成分の HPLC による分離及び同定が可能となった。

## 文 献

- 1) Demian I.: *Chirality*, **5**, 238 (1993)
- 2) Irving W. Wainer, et al.: *J. Pharm. Sci.*, **69**(4), 459 (1980)
- 3) Aumatell A. and Wells RJ.: *J. Chromatogr. Sci.*, **31**(12), 502 (1993)
- 4) Schnider O. and Grüssner A.: *Helv. Chim. Acta*, **32**, 821 (1949)
- 5) von Häfliger O., et al.: *Helv. Chim. Acta*, **39**, 2053 (1956)
- 6) Michelle M. Zimmerman: *Microgram*, XXXIV(7), 169 (2001)