

TMA 異性体の合成と分析

河口久美子*、杉山 真士*、森藤 一志*、野口 大*、秋枝 毅*

Synthesis and Analysis of TMA Isomers

Kumiko KAWAGUCHI*, Masashi SUGIYAMA*, Kazushi MORIFUJI*, Hiroshi NOGUCHI*, and Takeshi AKIEDA*

*Tokyo Customs Laboratory

2-56, Aomi, Koto-ku, Tokyo 135-8615 Japan

TMA (3,4,5-trimethoxy- α -methylphenethylamine) is a derivative of Mescaline, which is a psychedelic drug extracted from peyote, and there exist five isomers: TMA-2, TMA-3, TMA-4, TMA-5 and TMA-6. TMA and TMA-2 are narcotics and TMA-6 is a drug regulated by the Pharmaceutical Law, whereas TMA-3, TMA-4 and TMA-5 are not controlled.

In this study, six TMA isomers were synthesized and qualitative analyses for identifying these isomers were conducted by means of infra-red (IR) spectrometry, gas chromatograph-mass spectrometry (GC-MS), high-performance liquid chromatography (HPLC) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy.

As a result, it was found that each TMA isomer could be discriminated from other isomers by determining them as TFA derivatives using GC/MS. In addition, each TMA isomer could be discriminated from other isomers by IR and NMR spectroscopy respectively, if the samples were chemically defined.

1. 緒 言

2. 実 験

3,4,5-トリメトキシアンフェタミン (TMA) は、メスカリンのアンフェタミン誘導体 (α -メチルメスカリン) であり、メスカリンよりも強力な幻覚作用及び中枢神経興奮作用を有する麻薬として規制されている。TMA には、ベンゼン環の 3 つのメトキシ基による位置異性体が 5 種類 (TMA-2~6) 存在し、これらの化合物は違法ドラッグとしてインターネット等を介して流通していた。

この中で、TMA-2 は、TMA と同等以上の幻覚作用を有すること及び若年層を中心に乱用が拡大していたことから、昨年 10 月に麻薬に指定された。

さらに TMA-6 は、幻覚等の作用を有し、乱用される恐れがあったことから、薬事法第 2 条第 14 項に規定する指定薬物として本年 4 月から規制対象となった。

以上のことから、構造が類似した TMA 異性体を鑑定分析する際には、依頼品が麻薬又は指定薬物あるいは違法ドラッグであるか正確に判断する必要が生じたが、TMA 以外の標準物質及び分析データを所有していなかったことから TMA 異性体の判別は困難であった。

本研究では、6 種類の TMA 異性体を合成し、標準物質及び分析データを得ること並びにこれら異性体の判別法を確立することを目的とし、検討を行ったので報告する。

2. 1 試 料

2. 1. 1 本研究において合成した化合物

- 3,4,5-トリメトキシアンフェタミン (TMA)
- 2,4,5-トリメトキシアンフェタミン (TMA-2)
- 2,3,4-トリメトキシアンフェタミン (TMA-3)
- 2,3,5-トリメトキシアンフェタミン (TMA-4)
- 2,3,6-トリメトキシアンフェタミン (TMA-5)
- 2,4,6-トリメトキシアンフェタミン (TMA-6)

2. 1. 2 合成原料試薬

- 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド (Aldrich)
- 2,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド (Aldrich)
- 2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒド (Aldrich)
- 2,3-ジメトキシベンズアルデヒド (Aldrich)
- 2,4,6-トリメトキシベンズアルデヒド (Aldrich)

2. 2 分析装置及び測定条件

2. 2. 1 フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)

装置 : Nicolet Magna-IR 750 (Nicolet)

測定法 : KBr 錠剤法

* 東京税関業務部 〒135-8615 東京都江東区青海 2-5

2. 2. 2 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS)

装置：6890GC/5973MS (Agilent)

カラム：DB-5MS 30m×0.25mm ID, 0.25 μm (J&W)

温度条件：100℃ (3 min) → (20℃/min) → 320℃ (8 min)

注入口温度：320℃

インターフェイス温度：320℃

スプリット比：50:1

イオン化法：電子イオン化法 (EI)

2. 2. 3 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

装置：Agilent 1100 (Agilent)

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (230 nm)

カラム：ZORBAX Extend-C18 150mm×4.6mm ID (Agilent)

カラム温度：40℃

移動相：水/メタノール/ピロリジン=500/500/0.5

2. 2. 4 核磁気共鳴装置 (NMR)

装置：Varian Mercury-300 (VARIAN)

測定核種：¹H

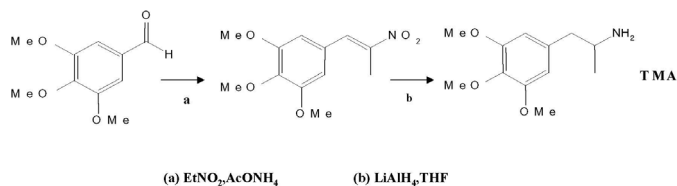
溶媒：重クロロホルム

2. 実験

2. 3. 1 TMA異性体の合成^{1), 2), 3)}

3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドを用いて、TMA を以下の

とおり合成した。¹⁾ (Scheme 1)



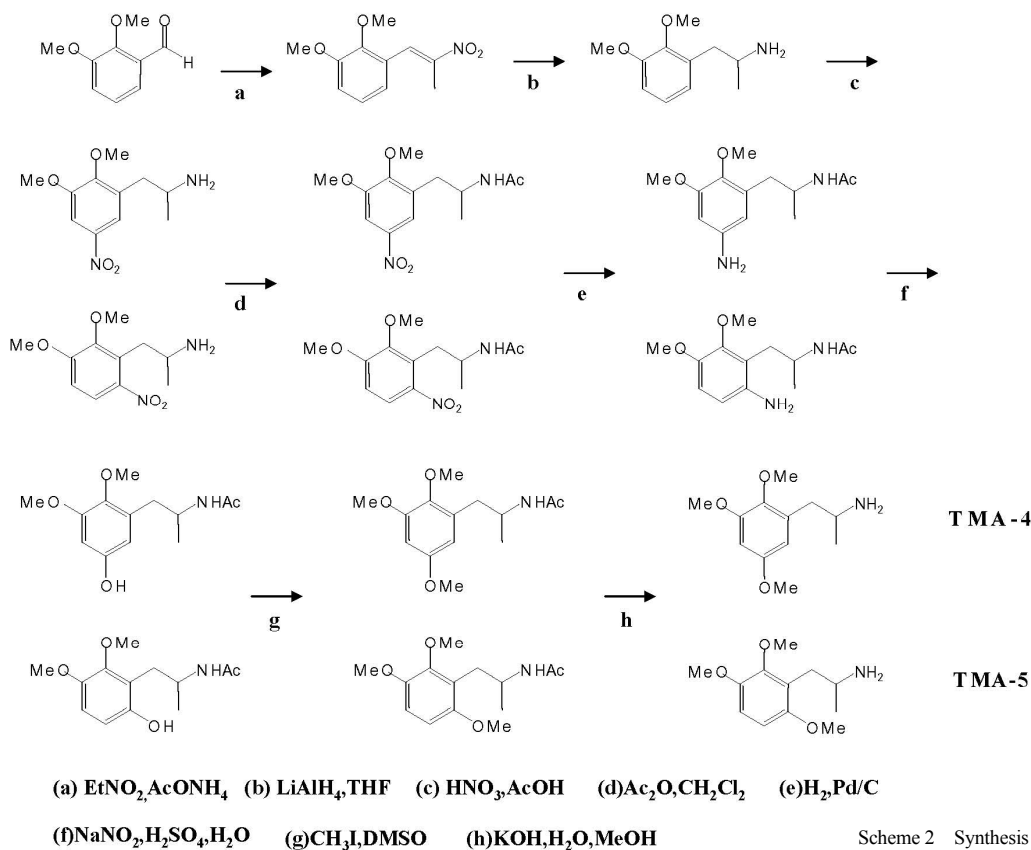
Scheme 1 Synthesis of TMA

TMA-2、TMA-3 及び TMA-6 については、置換基の位置が異なるアルデヒドを用いて、TMA と同様の方法で合成した。以上の合成により得られた化合物は、GC-MS 及び NMR で同定した。

TMA-4、TMA-5 については、ジメトキシベンズアルデヒドを用いて合成を行った。(Scheme 2)^{2), 3)} 生成物は、TMA-4 と TMA-5 の混合物として得られたが、TMA-3 の生成は確認されなかった。主生成物は TMA-5 であり、TMA-4 の収率は極めて低いため、最終生成物の確認は、GC-MS のみで行った。

2. 3. 2 TMA異性体の分析^{2), 4)}

合成した TMA の各異性体を GC-MS (TFA 誘導体化したもの) をあわせて分析した)、IR、HPLC により分析し、それぞれの判別が可能かどうか検討した。



Scheme 2 Synthesis of TMA-4 and TMA-5

3. 結果及び考察

3. 1 GC-MSによる分析⁴⁾

TMA 異性体混合物のトータルイオンクロマトグラムを Fig.1 に、質量スペクトルを Fig.2 に示す。

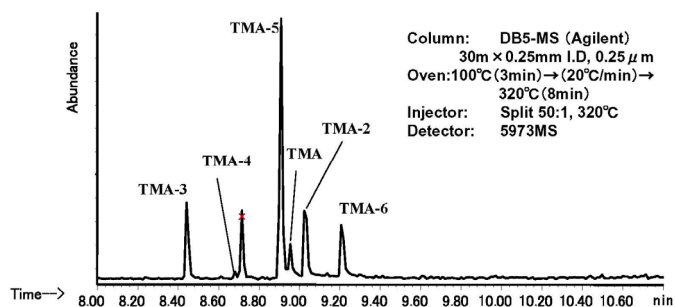


Fig.1 Total ion chromatogram of TMA isomers

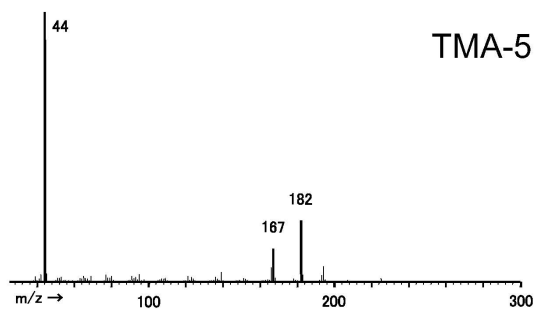
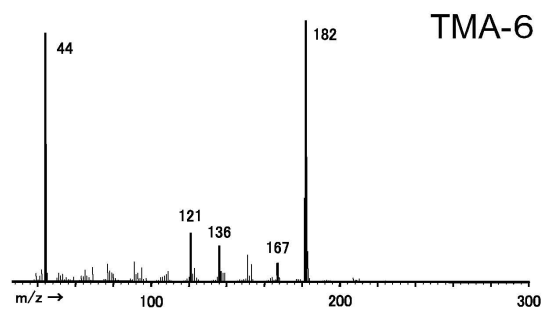
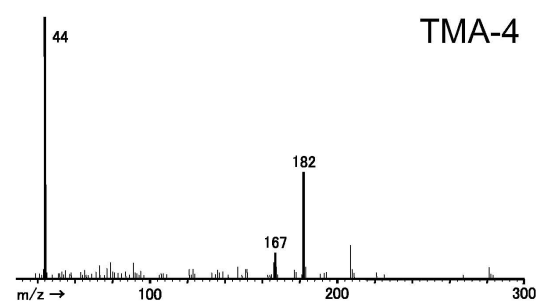
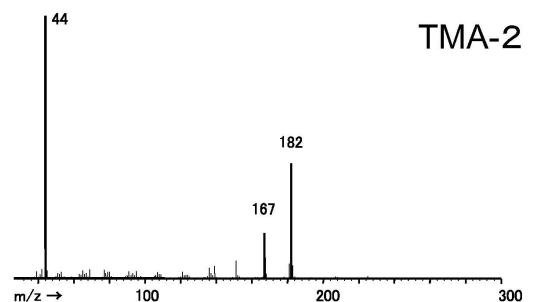
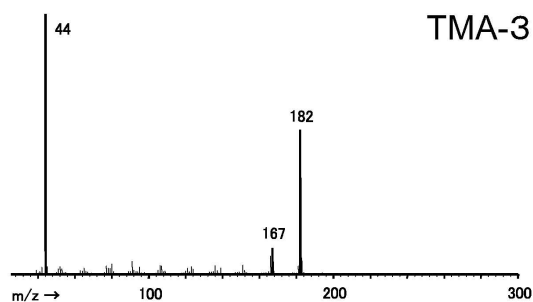
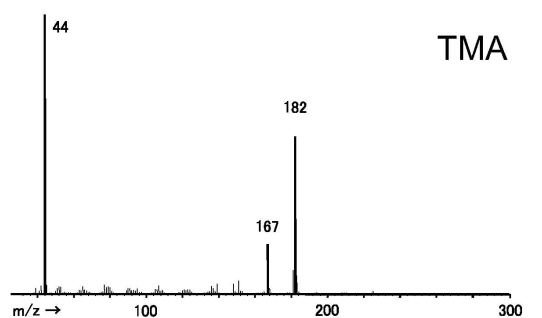


Fig.2 Mass spectra of TMA isomers

各異性体のリテンションタイムは異なっているものの、TMA-6を除き質量スペクトルはほぼ一致することから、標準品がない場合には判別が難しいことが分かった。

次に TFA 誘導体のトータルイオンクロマトグラムを Fig.3 に、質量スペクトルを Fig.4 に示す。

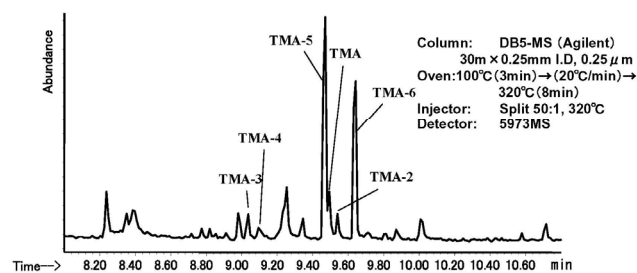


Fig.3 Total ion chromatogram of TMA isomers as TFA derivatives

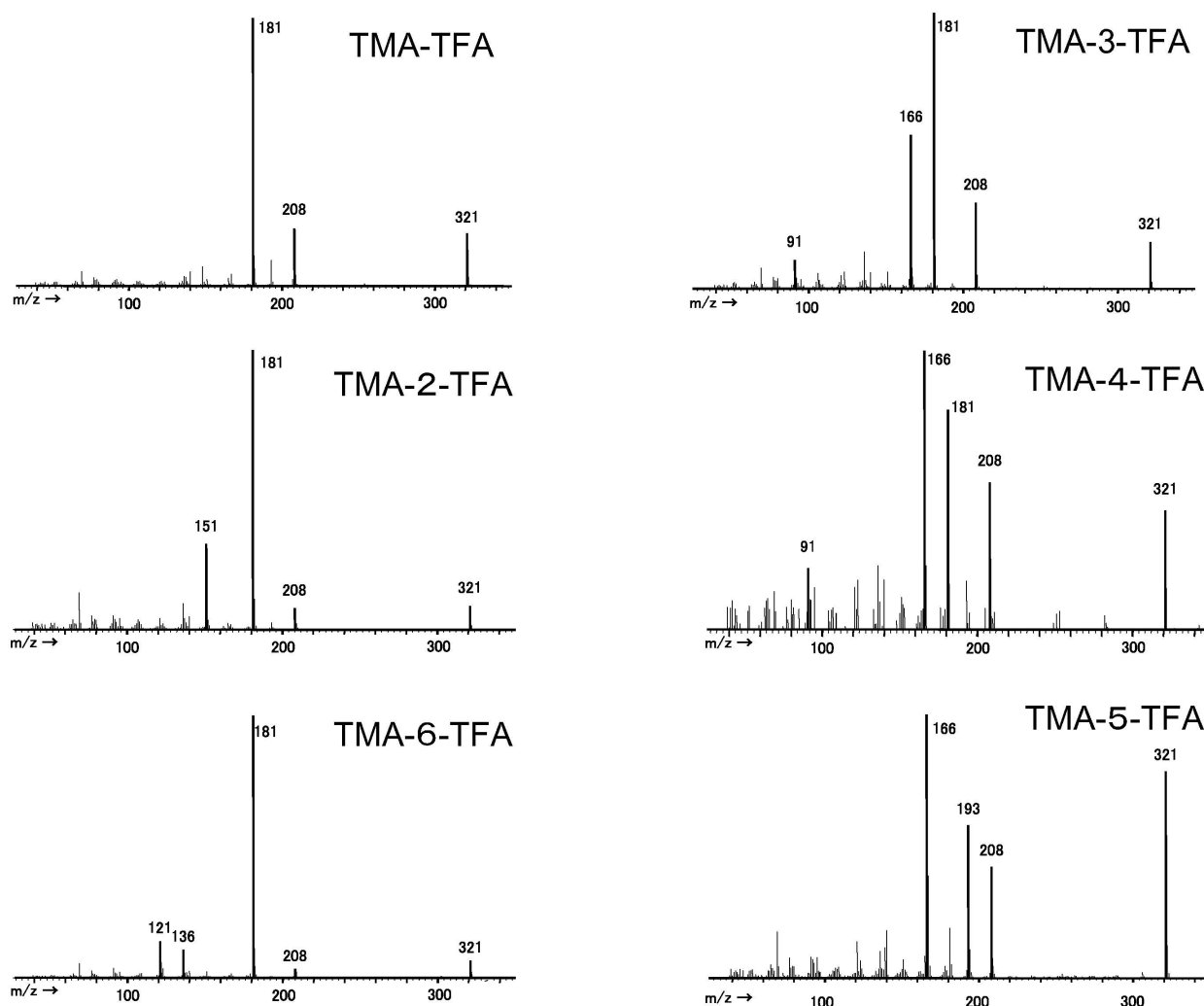


Fig.4 Mass spectra of TMA isomers as TFA derivatives

TFA 誘導体の質量スペクトルからは、特徴的なフラグメントピーク (TMA-2: $m/z=151$, TMA-6: $m/z=121,136$ 等) が認められ、それぞれ異なったスペクトルを示すことから、異性体の判別に有効な方法であることが分かった。

3. 2 HPLC による分析

各異性体の分離条件について検討を行った。Fig.5 に異性体の UV 吸収スペクトルを示す。ほとんどの異性体において、225～240nm と 260～280nm 付近において極大吸収が見られるが、TMA-2 では 290nm に極大吸収が見られるのが特徴である。

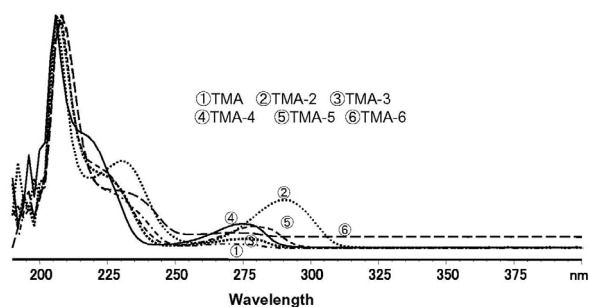


Fig.5 UV spectra of TMA isomers

TMA、TMA-2、TMA-3 及び TMA-6 の一斉分析を行い、得られたクロマトグラムを Fig.6 に示す。標準物質があれば規制対象のものを HPLC で分離・同定できることがわかった。

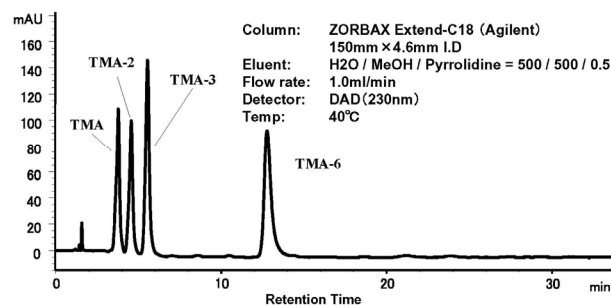


Fig.6 Liquid chromatogram of TMA isomers

3. 3 IR による分析

単離精製した TMA、TMA-2、TMA-3 及び TMA-6 について IR スペクトルを測定した結果 (Fig.7)、指紋領域において各異性体は異なる吸収を示すことから、純粋なサンプルであれば各異性体を判別できることが分かった。

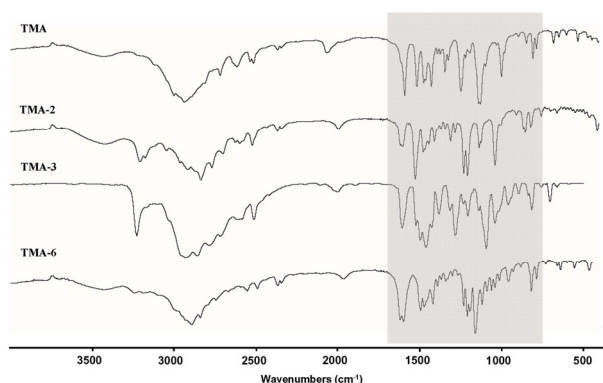


Fig.7 Infra-red spectra of TMA isomers

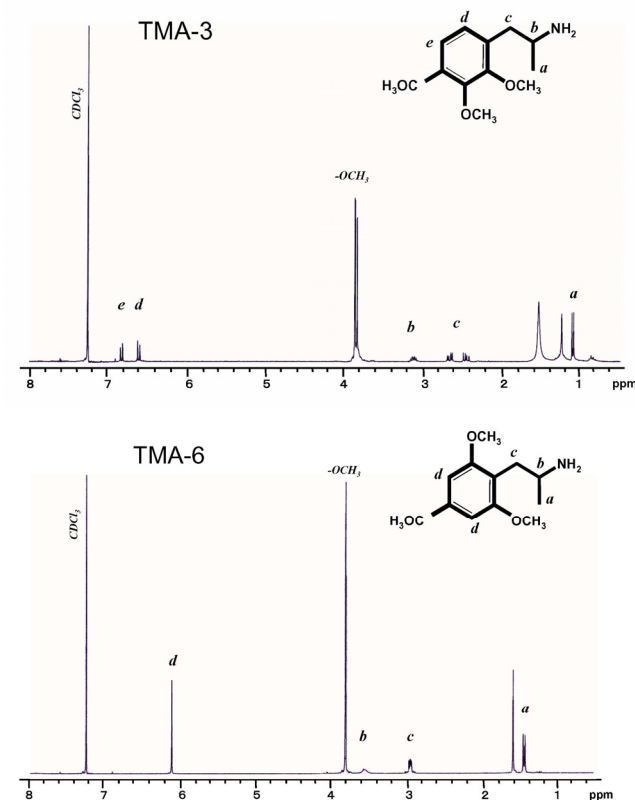
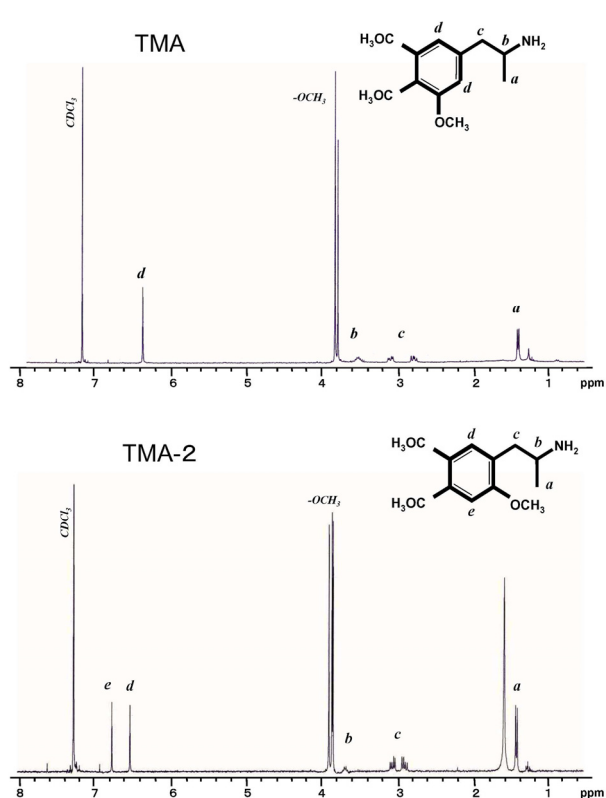


Fig.8 1H-NMR spectra of TMA isomers

4. 要 約

6 種類の TMA 異性体について、標準物質及び分析データを得ることを目的として合成し、各種分析方法を用いて各異性体の分析データを得ることができた。更にこれらの分析データを解析する

ことにより、各異性体間の判別が可能か否かについて検討した。

その結果、TFA 誘導体化物を GC-MS で分析するのが最も有効な方法であることが分かった。純粋なサンプルにおいては、IR スペクトルや NMR スペクトルでも判別が可能であった。

文 献

- 1) Alexander & Ann Shulgin, PIHKAL A CHEMICAL LOVE STORY, http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal
- 2) 日本法科学技術学会誌, 11 別冊, p.28(2006).
- 3) “第 5 版実験化学講座”, 14 有機化合物の合成 II, p.172,357,460(丸善)
- 4) 日本薬学会 “薬毒物試験法と注解 2006 分析・毒性・対処法”, p.189 (東京化学同人)