

フェネチルアミン系新規指定薬物の分析について

安藤 利典*, 杉山 真士*, 大崎 伸明*, 渡瀬 順司*

Analysis of Phenethylamine Analogues

Toshinori ANDO*, Masashi SUGIYAMA*, Nobuaki OSAKI* and Junji WATASE*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

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

In September 2010, 2-(2,4,5-trichloro-3,6-dimethoxyphenyl)ethanamine(2C-C-3) was added to the list of the Pharmaceutical Affairs Law as a designated drug. When the government decides to control a drug as a psychotropic, alternative non-regulated chemicals having a similar pharmaceutical effect to the controlled drug but having slightly different structures tend to be developed and overused. We therefore synthesized 2C-C-3 and its analogues and performed a qualitative analysis in order to identify such substances. As a result, it was found that 2C-C-3 and its analogues could be separately identified by combinations of infrared spectroscopy (IR), gas chromatograph-mass spectrometry (GC-MS), high-performance liquid chromatography (HPLC) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR).

1. 緒 言

麻薬、覚醒剤等の不正薬物の乱用は社会問題となっている。ある乱用薬物が法規制の対象になると、法規制を逃れるために、その分子構造の一部を変えてはいるが、規制された薬物と類似の薬理作用を有する薬物が流通し、乱用される傾向がある。

平成22年9月24日、薬事法第2条第14項に規定する指定薬物として、2-(2,4,5-トリクロロ-3,6-ジメトキシフェニル)エタンアミン(以下「2C-C-3」という。)が規制対象となったが、これにはメトキシ基やクロロ基の位置が異なる位置異性体など、構造が類似するものが存在し、化学的特性も類似しているものが多く、法規制の対象となっていないものもあり、法規制されているものとの誤鑑定の可能性があることから、鑑定に際しては、法規制対象薬物のみならず、その位置異性体等の標準品又はそれらの標準データの入手が不可欠となっている。

本研究では、2C-C-3及び構造が類似する指定薬物2-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン(以下「2C-C」という。)を合成し、標準品として当所に配備するとともに、法規制の対象となっていない2C-C-3の位置異性体等構造が類似する薬物も合成し、それらの標準データの収集及び比較検討をフーリエ変換赤外分光光度計(以下「FT-IR」という。)、ガスクロマトグラフ質量分析計(以下「GC-MS」という。)、高速液体クロマトグラフ(以下「HPLC」という。)及び核磁気共鳴装置(以下「NMR」という。)

を用いて行ったので報告する。

2. 実 験

2.1 合成用試薬

2.1.1 出発原料

2-(2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン(和光純薬)
2-(2,3-ジメトキシフェニル)エタンアミン(和光純薬)
2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタンアミン(和光純薬)
2,5-ジメトキシベンズアルデヒド(東京化成)

2.1.2 その他の試薬

塩化スルフルル(和光純薬)
高度さらし粉(和光純薬)
ニトロエタン(東京化成)
水素化アルミニウムリチウム(和光純薬)
酒石酸ナトリウムカリウム4水和物(和光純薬)
塩化鉄() (和光純薬)
酢酸アンモニウム(和光純薬)
硫酸マグネシウム(和光純薬)
水酸化ナトリウム(和光純薬)
塩化水素(1 mol/l エチルエーテル溶液、東京化成)
酢酸(和光純薬)
ジクロロメタン(和光純薬)
クロロホルム(和光純薬)

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉6-3-5

ジエチルエーテル (和光純薬)
メタノール (和光純薬)
イソプロピルアルコール (和光純薬)

2.2 分析装置及び条件

2.2.1 FT-IR

装置 : Nicolet 6700 (Thermo)
測定条件 : KBr 錠剤法

2.2.2 GC-MS

装置 : GCMS-QP2010Plus (島津)
カラム : DB-5MS (30 m × 0.32 mm, 0.25 μm) (Agilent)
オープン温度 : 50 (1 min) (5 / min) 320 (6 min)
気化室温度 : 320
スプリット比 : 50 / 1

2.2.3 HPLC

2.2.3(1) L-Column ODS を用いた条件

装置 : alliance e2695、フォトダイオードアレイ検出器 2998 (Waters)
カラム : L-Column ODS (4.6 mm × 150 mm、粒径 5 μm) (化学物質評価研究機構)
温度 : 40
流量 : 1 ml / min
測定波長 : 210 nm

移動相 : リン酸緩衝溶液 (50 mM, PH2.8) / アセトニトリル = 75 / 25
1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム (5.0 mM)

2.2.3(2) Sunniest RP-AQUA を用いた条件

装置 : alliance e2695、フォトダイオードアレイ検出器 2998 (Waters)
カラム : Sunniest RP-AQUA (4.6 mm × 150 mm、粒径 5 μm) (クロマチックテクノロジーズ)
温度 : 25
流量 : 1 ml / min
測定波長 : 210 nm
移動相 : リン酸緩衝溶液 (50 mM, PH2.8) / テトラヒドロフラン = 85 / 15

2.2.4 NMR

装置 : JNM - ECS400 (日本電子)
観測核 : ¹H
溶媒 : 重クロロホルム
測定温度 : 40

2.3 合成実験

2.3.1 合成した薬物

2C-C-3 (薬事法指定薬物) 塩酸塩

2C-C-3 位置異性体 2 種類

2-(2,3,4-トリクロロ-5,6-ジメトキシフェニル)エタンアミン (以下「2,3-TCDMP」という。) 塩酸塩

2-(2,3,6-トリクロロ-4,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン (以下「3,4-TCDMP」という。) 塩酸塩

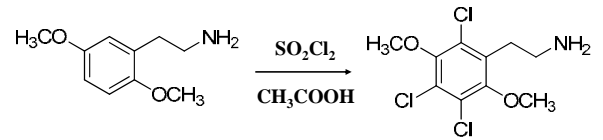
2,4,5-トリクロロ-3,6-ジメトキシフェニルプロパン-2-アミン (以下「TCDMA」という。) 塩酸塩

2C-C (薬事法指定薬物) 塩酸塩

2.3.2 合成方法

2.3.2(1) 2C-C-3 及びその位置異性体 (2,3-TCDMP, 3,4-TCDMP) の合成

例として、2C-C-3 の合成経路¹⁾を Fig.1 に示した。



2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine

2C-C-3

Fig.1 Synthesis of 2C-C-3

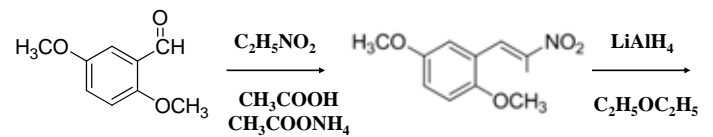
2-(2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミンを酢酸に溶解させ、塩化スルフルルを加えて 2C-C-3 塩酸塩を得た。

また、2,3-TCDMP 塩酸塩は、2-(2,3-ジメトキシフェニル)エタンアミン、3,4-TCDMP 塩酸塩は、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタンアミンを原料として、以下 2C-C-3 塩酸塩と同様に合成した。

合成の確認は、GC-MS 及び NMR を用いて行った。

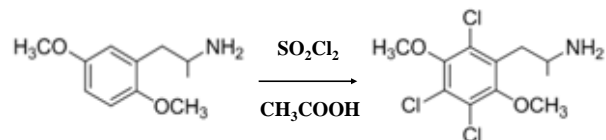
2.3.2(2) TCDMA の合成

TCDMA の合成経路を Fig.2 に示した。



2,5-dimethoxybenzaldehyde

1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-nitropropene



2-(2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine

TCDMA

Fig.2 Synthesis of TCDMA

2,5-ジメトキシベンズアルデヒドを酢酸に溶解させ、ニトロエタンと酢酸アンモニウムを加えて、1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-ニトロプロペンを得た。

水素化アルミニウムリチウムを無水ジエチルエーテルに溶解させたものに 1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-ニトロプロペンを無水ジエチルエーテルに溶解させたものを加え、2,5-ジメトキシフェニルプロパン-2-アミンを得た。

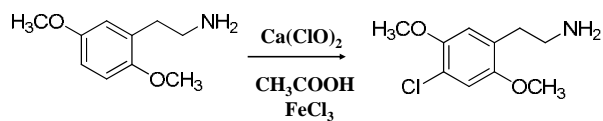
2,5-ジメトキシフェニルプロパン-2-アミンを酢酸に溶解させ、塩化スルフルルを加えて、TCDMA 塩酸塩を得た。

合成の確認は GC-MS 及び NMR を用いて行った。

2.3.2(3) 2C-C の合成

2C-C の合成経路²⁾を Fig.3 に示した。

3. 結果及び考察



2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine

2C-C

Fig.3 Synthesis of 2C-C

2-(2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミンを氷酢酸に溶解させ、氷酢酸に塩化鉄(III)と高度さらし粉を溶解させたものを加え、2C-C 塩酸塩を得た。

合成の確認は、GC-MS 及び NMR を用いて行った。

3.1 合成した薬物の確認

本研究で合成した 2C-C-3 及びその類似化合物を GC-MS 及び NMR で分析し、目的物であることを確認した。NMR によるシグナルの積分値の比は、目的物の構造上同じ環境にある水素原子数の比に一致した。

3.2 FT-IR による比較

2C-C-3 及びその類似化合物の塩酸塩の IR スペクトルを Fig.4 に示す。これより 2C-C-3 及びその類似化合物の判別が可能か否かについて検討した。

その結果、2C-C-3 及びその類似化合物は、指紋領域 (650 cm^{-1} ~ 1300 cm^{-1}) の IR スペクトルに相違が認められたことから、FT-IR により判別できることが分かった。

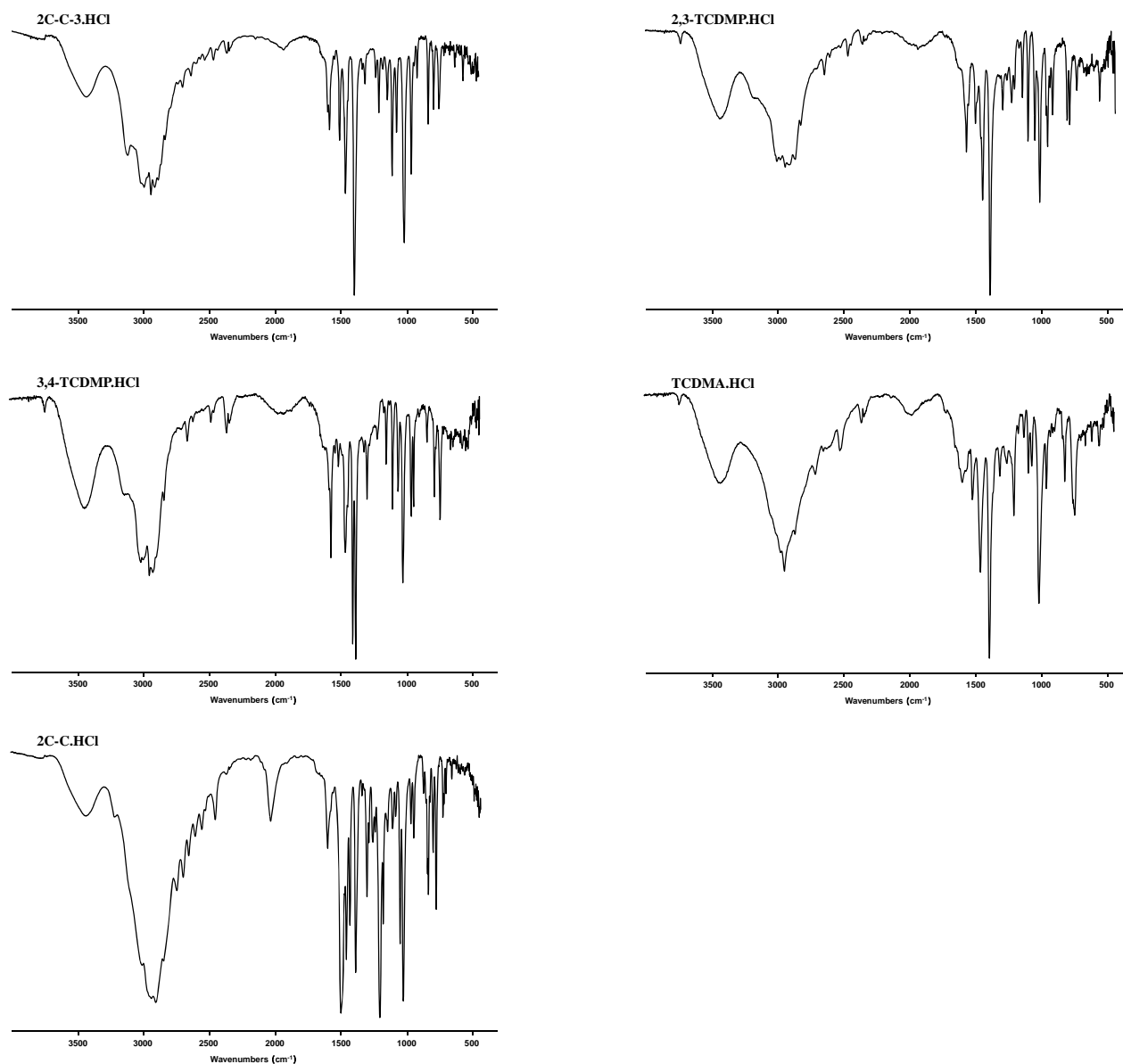


Fig.4 IR spectra of 2C-C-3 hydrochloride and its analogues

3.3 GC-MS による比較

2C-C-3 及びその類似化合物の一斉分析を行い、得られたトータルイオンカレントクロマトグラムを Fig.5 に示す。また、成分ごとに得られたマススペクトルを Fig.6 に示す。これより 2C-C-3 及びその類似化合物の判別が可能か否かについて検討した。

Fig.5 より、4 つのピークに分離したことが認められた。ピークは、2C-C-3 と TCDMA が重なってしまい、保持時間からは両者を判別することができなかった。しかし、2C-C-3 と TCDMA は、マススペクトルが異なるため単一なものであれば、マススペクトルから両者を判別することができた。

また、2C-C-3、2,3-TCDMP 及び 3,4-TCDMP の位置異性体は、保持時間は異なるが、マススペクトルに顕著な相違は認められず、マススペクトルからこれらを判別することはできなかった。

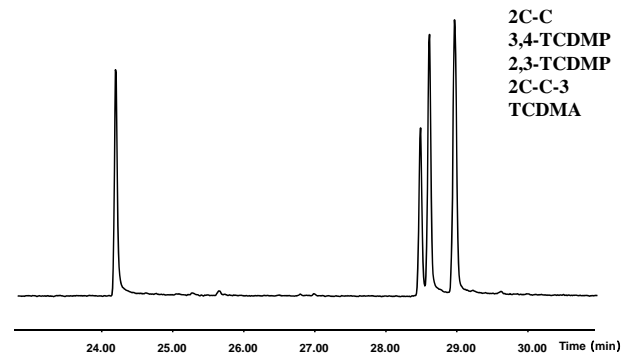


Fig.5 Total ion current chromatogram of 2C-C-3 and its analogues

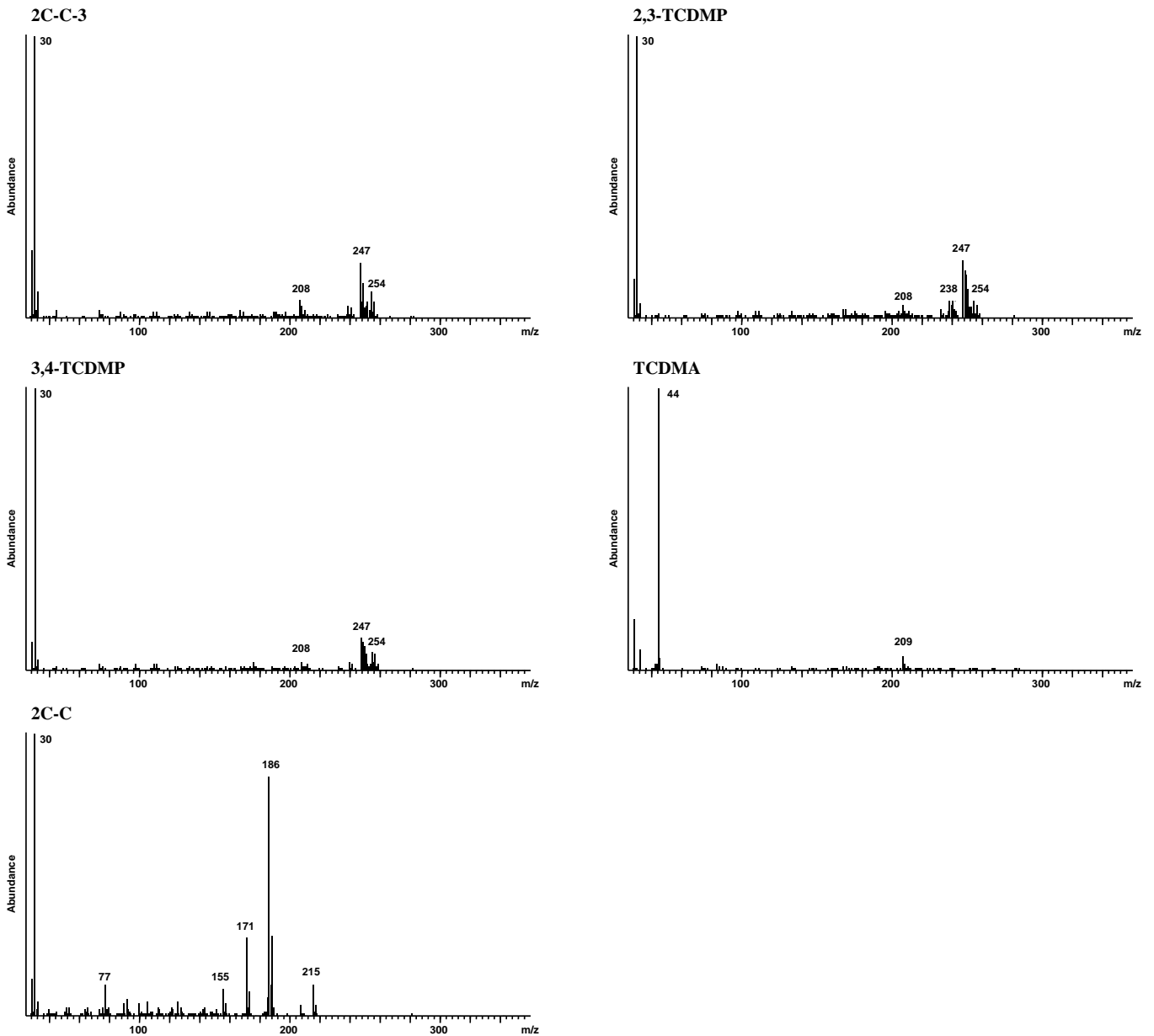


Fig.6 Mass spectra of 2C-C-3 and its analogues

TFA 誘導体化後に 2C-C-3 及びその類似化合物の一斉分析を行い、得られたトータルイオンカレントクロマトグラムを Fig.7 に示す。また、成分ごとに得られたマススペクトルを Fig.8 に示す。

Fig.7 より、4 つのピークに分離したことが認められた。ピークは、2,3-TCDDMP と 3,4-TCDDMP が重なってしまい、保持時間からはこれらを判別することができなかった。しかし、これらは、TFA 誘導体化する前の保持時間が異なるため判別できる。

また、2C-C-3、2,3-TCDDMP 及び 3,4-TCDDMP の位置異性体のマススペクトルは、TFA 誘導体化前では類似しており判別できなかったが、TFA 誘導体化を行うことで異なるマススペクトルを得ることができ、判別できることが分かった。

したがって、GC-MS により、2C-C-3 及びその類似化合物は、TFA 誘導体化前と後の保持時間及びマススペクトルから判別できることが分かった。

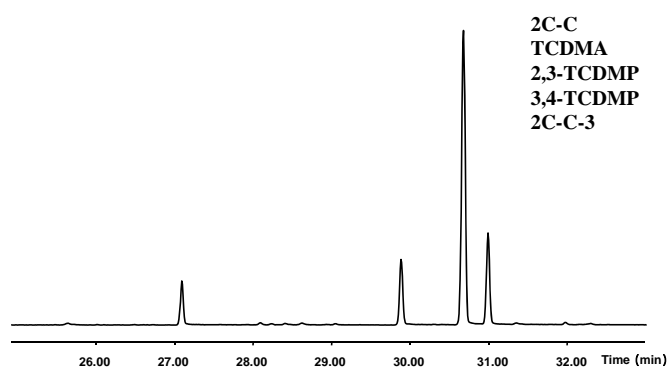


Fig.7 Total ion current chromatogram of 2C-C-3 and its analogues after TFA derivatization

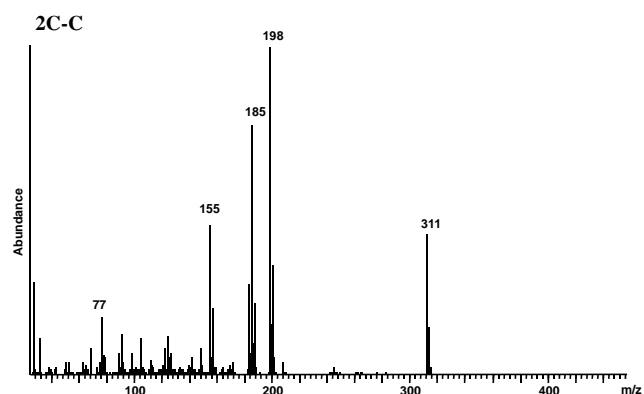
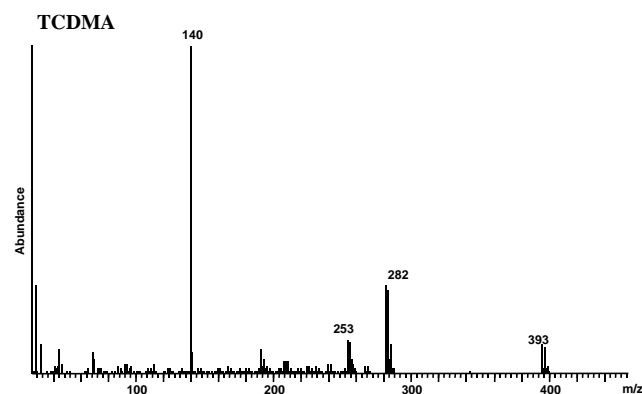
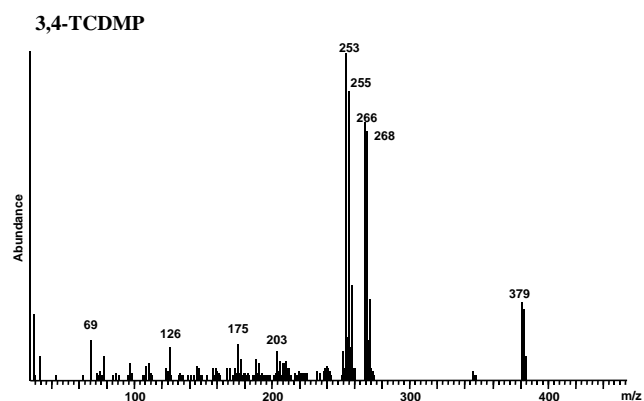
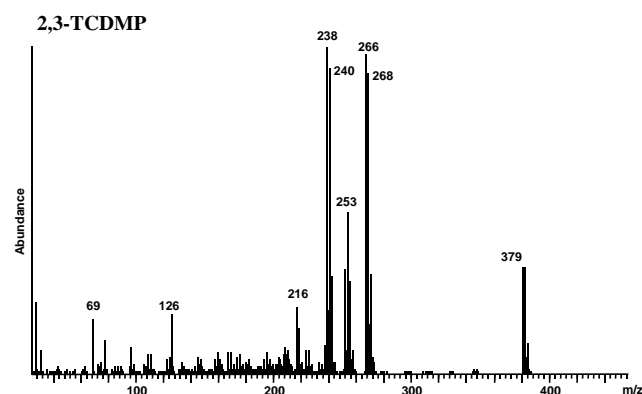
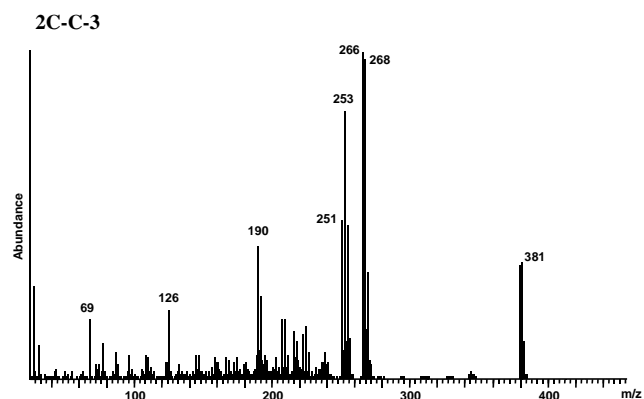


Fig.8 Mass spectra of 2C-C-3 and its analogues after TFA derivatization

3.4 HPLC による比較

3.4.1 L-Column ODS (カラム) を用いた分離

L-Column ODS を用いた条件³⁾において、2C-C-3 及びその類似化合物の一斉分析を行い、得られたクロマトグラムを Fig.9 に示す。これより 2C-C-3 及びその類似化合物の判別が可能か否かについて検討した。

Fig.9 より、5 つのピークに分離したことが認められた。しかし、TCDMA (ピーク) と 2,3-TCDMP (ピーク) は隣接しており、より分離が良好な方が望ましいと考えられる。

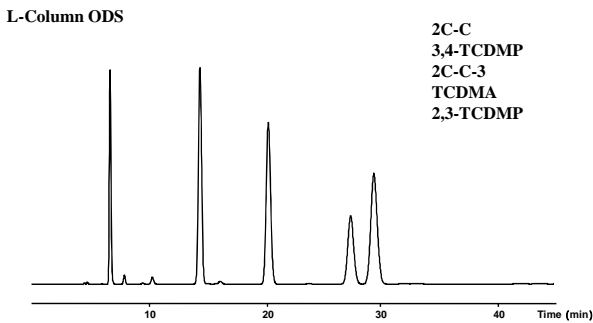


Fig.9 Liquid chromatogram of 2C-C-3 and its analogues by L-Column ODS

3.4.2 Sunniest RP-AQUA (カラム) を用いた分離

Sunnest RP-AQUA を用いた条件³⁾において、2C-C-3 及びその類似化合物の一斉分析を行い、得られたクロマトグラムを Fig.10 に示す。これより 2C-C-3 及びその類似化合物の判別が可能か否かについて検討した。

Fig.10 より、5 つのピークに分離したことが認められた。L-Column ODS を用いた条件よりも、TCDMA (ピーク) と 2,3-TCDMP (ピーク) の分離が改善した。

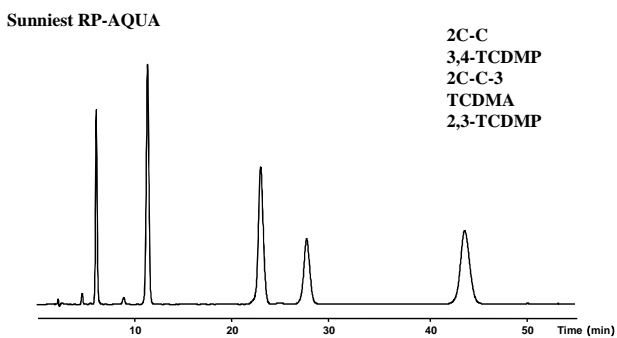


Fig.10 Liquid chromatogram of 2C-C-3 and its analogues by Sunniest RP-AQUA

3.4.3 まとめ

HPLC により、2C-C-3 及びその類似化合物は、混合物であったとしても標準品があれば L-Column ODS カラムで判別可能であり、さらに Sunniest RP-AQUA カラムを用いることで、より明確に判別可能となることが分かった。

3.5 NMR による比較

2C-C-3 及びその類似化合物の NMR スペクトルを Fig.11 に示す。これより 2C-C-3 及びその類似化合物の判別が可能か否かについて検討した。

いずれの化合物も分子構造に対応するシグナルを示しており、相違が認められた。

したがって、NMR により、2C-C-3 及びその類似化合物は判別できることが分かった。

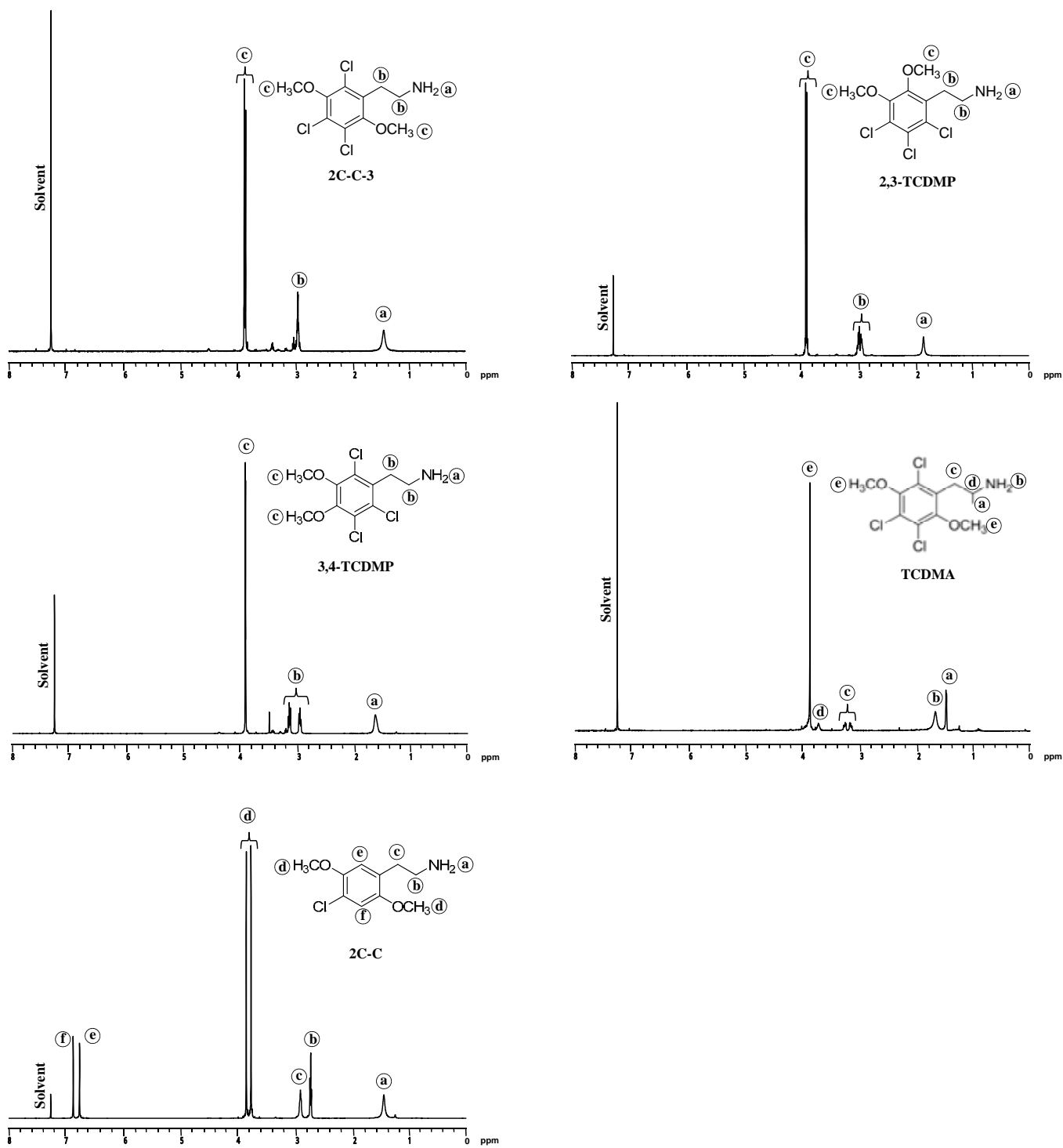


Fig.11 ¹H NMR spectra of 2C-C-3 and its analogues

4. 要 約

新規指定薬物 2C-C-3、指定薬物 2C-C 及びその類似化合物を合成し、標準品として配備することができた。

これらの分析データを比較検討した結果、これらの化合物は、FT-IR 及び NMR により、固有の IR スペクトルや NMR スペクトルを生じることから、サンプルが単一であれば、これらの分析機器により判別可能であることが分かった。また、GC-MS により、

TFA 誘導体化前と後の保持時間及びマススペクトルから判別可能であることが分かった。さらに、L-ColumnODS カラムを用いた HPLC により、判別可能であるが、Sunniest RP-AQUA カラムを用いた HPLC により、より明確に判別可能であることが分かった。

(謝 辞)

本研究に当たって、資料を提供して頂いた東京都健康安全研究センターの鈴木仁先生に深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 鈴木仁、高橋美佐子、長嶋真知子、瀬戸隆子、森謙一郎、荻野周三：東京都健康安全研究センター年報，**59**，85 (2008).
- 2) 松本啓嗣、杉山真士、安岡隆英、室井洋昭、岡崎龍介、寺内豊、笹谷隆：関税中央分析所報，**44**，75 (2004).
- 3) 片木聖子、杉山真士、松本啓嗣、渡瀬順司：関税中央分析所報，**50**，35 (2010).