

JWHシリーズ合成カンナビノイドのEI-MSスペクトルの解析

内木 太一^{*,**}, 片木 聖子^{*}, 萩野 雅人^{*}, 石川 順一^{*}, 小曾根 一欽^{*}, 山崎 光廣^{*}

Study of Electron Ionization Mass Spectra of JWH Series Cannabimimetic Indoles

Taichi NAIKI^{*,**}, Seiko KATAGI^{*}, Masato OGINO^{*}, Junichi ISHIKAWA^{*}, Kazuyoshi KOSONE^{*} and Mitsuhiro YAMAZAKI^{*}

*Tokyo Customs Laboratory

2-7-11, Aomi, Koto-Ku, Tokyo 135-8615 Japan

**Present address: Post Clearance Audit, Investigation and Intelligence Division

2-7-11, Aomi, Koto-ku, Tokyo 135-8615 Japan

We studied EI-MS spectra of JWH series cannabimimetic indoles including eight JWH series cannabimimetic indoles from group I and three from group V and two cannabimimetic indoles from outside of the JWH series groups. The results showed that the spectra of group I and group V have different characteristic patterns, and the carbon numbers of alkyl groups bonding to the indole ring and their substituent groups bonding to the benzene ring or the naphthalene ring were identified from the mass of molecular ions and fragment ions of each spectrum.

1. 緒 言

JWHシリーズ合成カンナビノイド（以下、「JWHシリーズ」という。）は、John W. Huffmanらによって研究が行われたカンナビノイド受容体に作用して大麻様効果を発現するインドール系化合物である¹⁾。これらには、多くの種類が存在しており、基本骨格の違いによりグループIからVに分類されている²⁾。このうち、違法ドラッグとして乱用されているものは、おもにグループIとVのものである。

近年、これらを植物片に添加した「喫煙用ミックス」は、様々な商品名でインターネット等を通じてヨーロッパを中心に世界中で販売され、大麻代用品として使われている。

JWHシリーズのうち、グループIのJWH-015、JWH-018、JWH-073、JWH-081、JWH-122及びJWH-200並びにグループVのJWH-250及びJWH-251の8種類は、2011年4月14日現在、我が国では薬事法第2条第14項に規定する指定薬物（以下、「指定薬物」という。）に指定されているが、他のJWHシリーズは、規制の対象になっていない。JWHシリーズは種類が多く、一部のものが規制されると、規制対象外のものがこれに代わって流通する傾向がみられる。

一般的に、薬物分析は、標準物質との比較または標準データとの照合により同定を行っている。しかし、JWHシリーズは、種類が多いため、全ての標準物質及び標準データを入手することは困難である。

本研究では、JWHシリーズについて、電子イオン化法による質量スペクトル（以下、「EI-MSスペクトル」という。）の解析を行い、得られた結果を報告する。

2. 実 験

2.1 試料

JWHシリーズは、Fig.1に示すように、基本骨格の違いにより、グループIからグループVの5つのグループに分類されている。

本研究では、違法ドラッグとして流通しているJWHシリーズのグループIの8種類及びグループVの3種類及びJWHシリーズに属さないインドール系の合成カンナビノイド2種類の合計13種類を用いた。本研究で用いた試料をTable 1に、それぞれの化学構造式をFig.2に示す。

なお、これらの試料は、試薬として購入したもの、インターネットの通販サイトで購入したもの及び当間に分析依頼されたものである。

* 東京税関業務部 〒135-8615 東京都江東区青海2-7-11

** 現在所属 東京税関調査部 〒135-8615 東京都江東区青海2-7-11

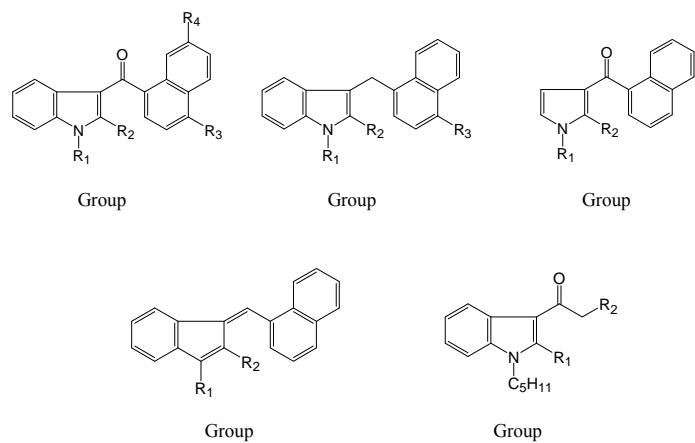


Fig.1 Classification of JWH series cannabimimetic indoles

Table 1 Cannabimimetic indoles used in this study

Group	Common name	Chemical name	Applicable law
Group	JWH-015	(2-Methyl-1-propyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)(naphthalene-1-yl)methanone	
	JWH-018	1-Naphthalenyl(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	
	JWH-019	1-Naphthalenyl(1-hexyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	
	JWH-073	(1-Butyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone	
	JWH-081	1-(4-Methoxynaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	
	JWH-122	(4-Methylnaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	
	JWH-200	[1-(2-Morpholinoethyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl](naphthalene-1-yl)methanone	
	JWH-210	4-Ethynaphthalen-1-yl-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	
Group	JWH-203	2-(2-Chlorophenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethan-1-one	
	JWH-250	2-(2-Methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethanone	
	JWH-251	2-(2-Methylphenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethan-1-one	
No group	AM-694	[1-(5-Fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-2-iodophenyl)methanone	
	RCS-4	4-Methoxyphenyl(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	

The Pharmaceutical Affairs Law

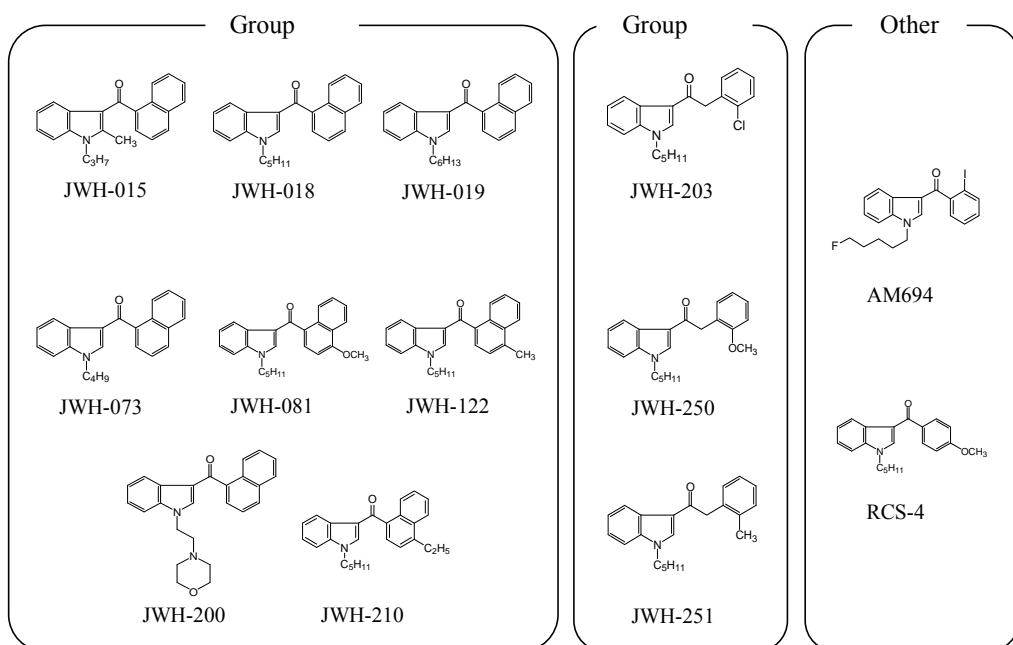


Fig.2 Chemical structure of cannabimimetic indoles

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 ガスクロマトグラフ質量分析計(以下、「GC-MS」という。)

装置: 6890 (GC)/5973 (MS) (Agilent) 及び 7890 (GC)/5975 (MS) (Agilent)

カラム: DB-5MS 30 m × 0.25 mm I.D., 0.25 µm (Agilent)

オープン温度: 80 (1 min) (40 /min) 320 (10 min)

注入口温度: 320

イオン化法: 電子イオン化法(以下、「EI法」という。)又は 化学イオン化法(以下、「CI法」という。)

スプリット比: 50:1

マスレンジ: m/z 33~550 (EI法)

m/z 50~550 (CI法)

反応ガス (CI法): メタン

2.2.2 フーリエ変換赤外分光光度計

装置: Nicolet6700

測定条件: KBr 錠剤法

2.2.3 核磁気共鳴装置

装置: Varian Mercury-300

観測核: ^1H

溶媒: ジクロロメタン-d2, 99.9% (NMR用)(和光純薬)

積算回数: 512回

2.3 実験

2.3.1 未知試料の化学構造の同定

前記試料のうち、インターネットの通販サイトで購入したもの及び当間に分析依頼されたものは、ガスクロマトグラフィー質量分析法(EI法及びCI法)、赤外分光法及び核磁気共鳴分析法により、化学構造を決定した。

2.3.2 GC-MSによる分析

前記試料をクロロホルムで溶解したものについて、GC-MSで分析を行い、EI-MSスペクトルの解析を行った。

3. 結果及び考察

3.1 グループIのEI-MSスペクトル

3.1.1 JWH-018の開裂パターン

グループIの一例として、JWH-018のEI-MSスペクトルの開裂パターンをFig.3に示す。

JWH-018のEI-MSスペクトルでは、 m/z 341の分子イオンピーク(以下、「 M^+ 」といふ。)がベースピークとして観測された。また、カルボニル炭素とナフタレン環の結合の開裂(以下、「開裂」といふ。)によるインドール環側のフラグメントに由来するフラグメントイオン(以下、「 I^+ 」といふ。)の m/z 214が観測された。その他に、 m/z 127、 m/z 144、 m/z 284及び M^+-17 となる m/z 324のピークが認められた。

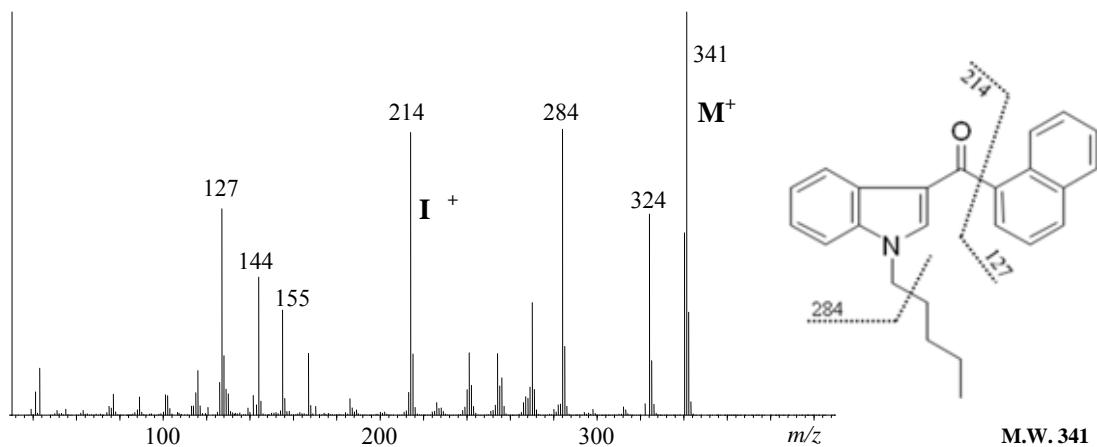


Fig.3 EI-MS spectrum of JWH-018

3.1.2 インドール環に結合しているアルキル基の炭素数

3.1.2(1) インドール環の窒素原子に直鎖のアルキル基が結合しているもの

JWH-073、JWH-018及びJWH-019のEI-MSスペクトルをFig.4に示す。これらは、いずれもグループIに属し、インドール環の窒素原子に結合しているアルキル基の炭素数だけが異なり、それぞれ炭素数4、5及び6の直鎖アルキル基が結合している。

JWH-073、JWH-018及びJWH-019のそれぞれの分子量に相当する m/z 327、341及び355の M^+ がいずれもベースピークとして観測された。

I^+ は、JWH-073、JWH-018及びJWH-019では、それぞれ m/z 200、214及び228となり、また、 M^+-17 となるフラグメントイオンピークがそれぞれ m/z 310、324及び338に観測され、炭素数が1個増加すると I^+ 及び M^+-17 が14ずつ増加することがわかる。

一方、分子イオンとインドール環側のフラグメントイオンの質量の差 M^+-I^+ は、ナフタレン環側のフラグメントイオンの質量に相当し、JWH-073、JWH-018及びJWH-019の M^+-I^+ は、いずれも127となった。

その他に、 m/z 127、 m/z 144及び m/z 284のフラグメントイオンピークが認められた。

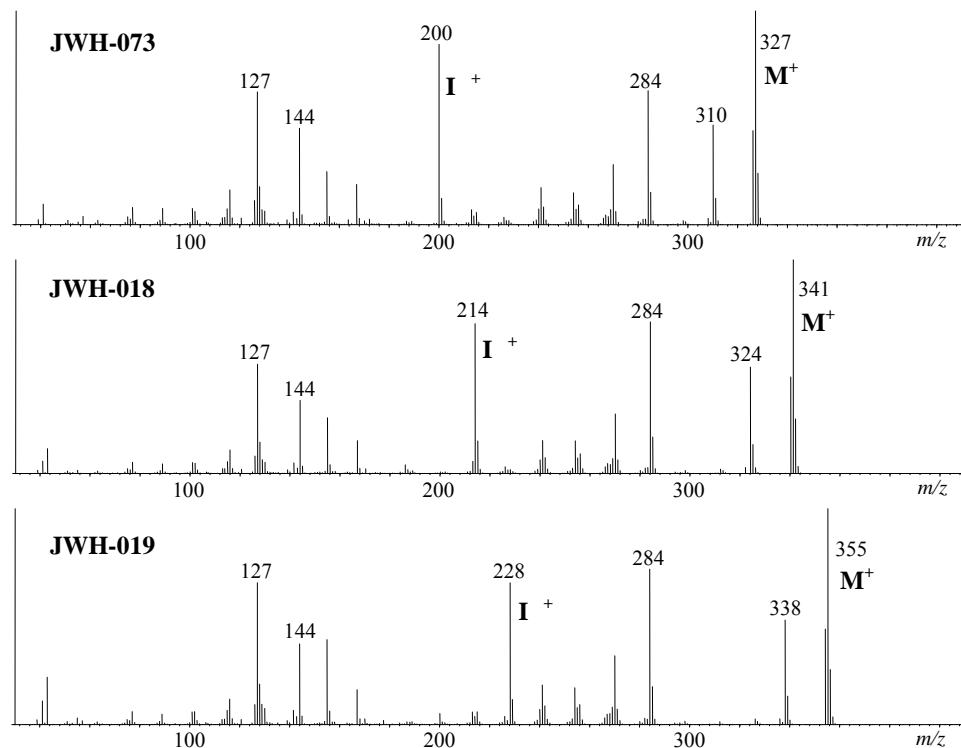


Fig.4 EI-MS spectra of JWH-073, JWH-018 and JWH-019

3.1.2(2) インドール環の 2 位にメチル基が結合しているもの

インドール環の 2 位にメチル基が結合したものの例として、JWH-015 の EI-MS スペクトルを Fig.5 に示す。JWH-015 は、インドール環の窒素原子に炭素数 3 の直鎖アルキル基、2 位にメチル基が結合したもので、インドール環に結合しているアルキル基の総炭素数は 4 で、JWH-073 とは異性体の関係にある。

JWH-015 と JWH-073 は、ともにインドール環側のフラグメントに由来する m/z 200 の I^+ が現れるが、 M^+ に対する I^+ の相対強度は JWH-015 が JWH-073 に比べ弱いという特徴が認められた。

また、JWH-015 のようにインドール環の 2 位にメチル基が結合したものは、 m/z 144 のフラグメントイオンピークが観測されず、 m/z 158 が観測された。

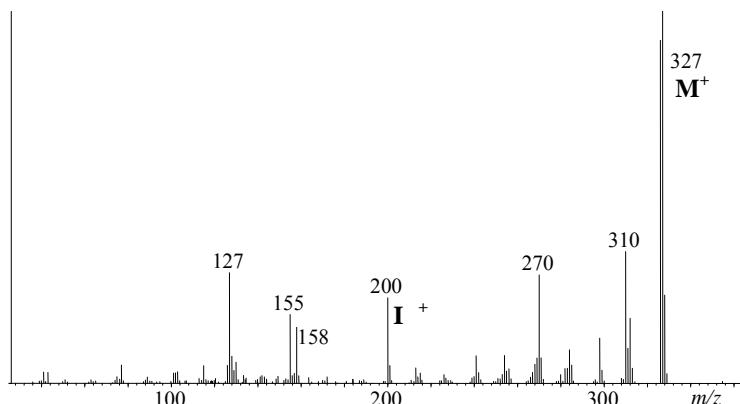


Fig.5 EI-MS spectrum of JWH-015

3.1.3 ナフタレン環に結合している置換基

JWH-018、JWH-122 及び JWH-081 の EI-MS スペクトルを Fig.6 に示す。JWH-122 は JWH-018 のナフタレン環の 4 位の水素原子がメチル基で、JWH-081 は同水素原子がメトキシ基で置換された構造をもつ。

JWH-018、JWH-122 及び JWH-081 のそれぞれの分子量に相当する m/z 341、355 及び 371 の M^+ が認められた。

インドール環の窒素原子には、いずれも炭素数 5 の直鎖アルキ

ル基が結合しており、 I^+ はいずれも m/z 214 であった。また、いずれも m/z 144 のフラグメントイオンピークが観測された。

分子イオンとインドール環側のフラグメントイオンの質量の差 $M^+ - I^+$ は、JWH-018、JWH-122 及び JWH-081 では、それぞれ 127、141 及び 155 となり、ナフタレン環の水素原子が置換されていないもの、ナフタレン環にメチル基が結合したもの及びナフタレン環にメトキシ基が結合したものに相当する。

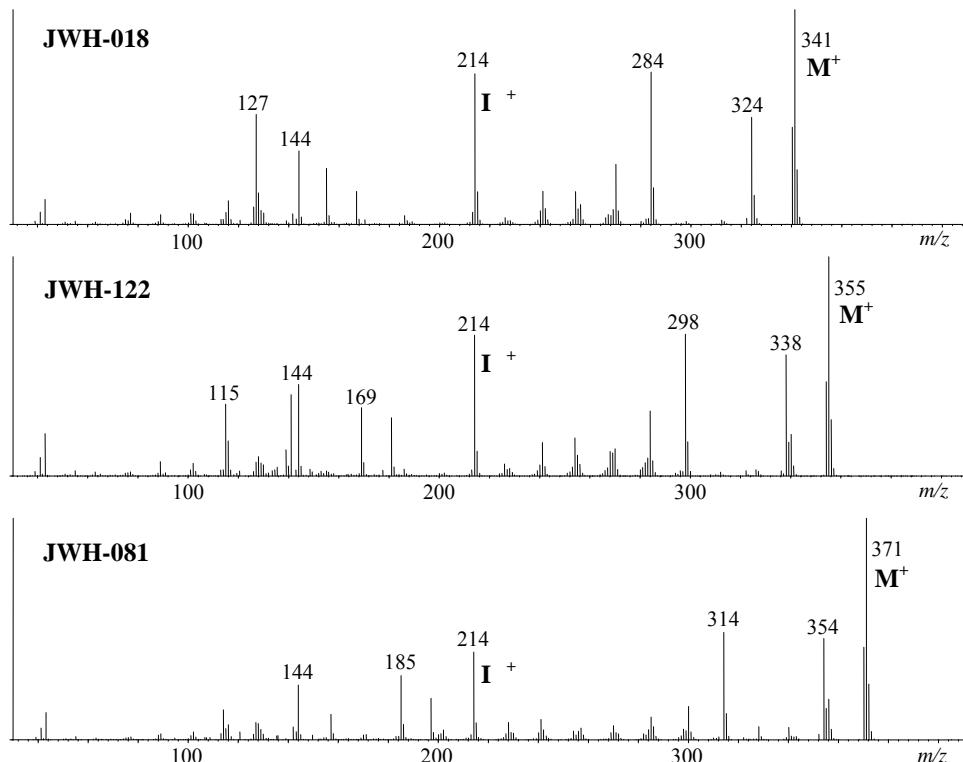


Fig.6 EI-MS spectra of JWH-018, JWH-122 and JWH-081

3.1.4 インドール環にモルフォリノエチル基が結合しているもの

JWH-200 の EI-MS スペクトルを Fig.7 に示す。JWH-200 はインドール環の窒素原子にモルフォリノエチル基が結合した構造をもつ。JWH-200 の場合、前述したグループ のものとは明らかに異な

る EI-MS スペクトルとなり、 I^+ 及び m/z 144 または m/z 158 は観測されない。 m/z 100 のフラグメントイオンがベースピークとして非常に強く現れ、 m/z 384 である分子イオン M^+ の相対強度は小さい。

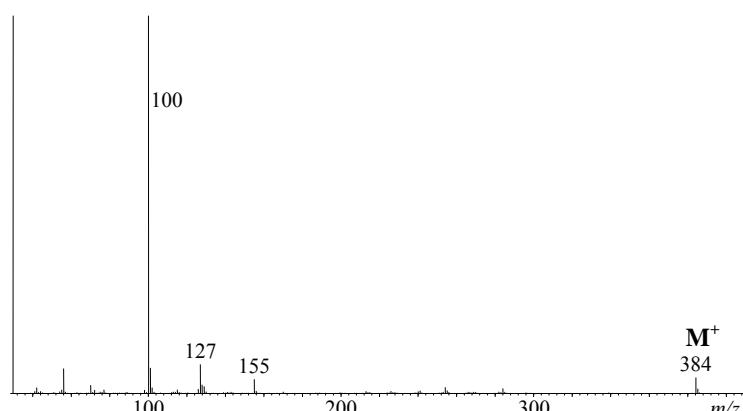


Fig.7 EI-MS spectrum of JWH-200

3.2 グループのEI-MSスペクトル

3.2.1 JWH-250の開裂パターン

グループVの一例として、JWH-250のEI-MSスペクトルをFig.8に示す。

m/z 214である I^+ の強度が著しく強く、 m/z 335の M^+ は認められるが、 I^+ に対する相対強度は非常に小さい。しかしながら、グループIと同様に m/z 144のフラグメントイオンピークが認められた。

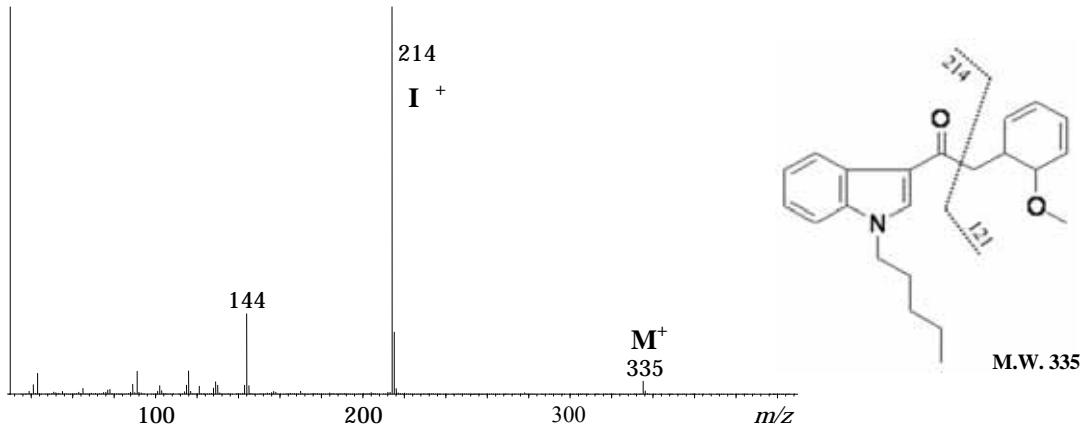


Fig.8 EI-MS spectrum of JWH-250

3.2.2 ベンゼン環に結合している置換基

グループVのJWH-250、JWH-251及びJWH-203のEI-MSスペクトルをFig.9に示す。JWH-250、JWH-251及びJWH-203は、ベンゼン環にそれぞれメトキシ基、メチル基及び塩素原子が結合したもので、いずれもインドール環の窒素原子に炭素数5の直鎖のアルキル基が結合した構造をもつ。

いずれも m/z 214の I^+ がベースピークとして観測された。また、相対強度は小さいが、それぞれ m/z 335、 m/z 319、 m/z 339に M^+ が認められた。いずれも m/z 144にフラグメントイオンピークが観測された。

M^+-I^+ の値は、それぞれ121、105及び125であり、ベンゼン環側のフラグメントイオンの質量に対応している。

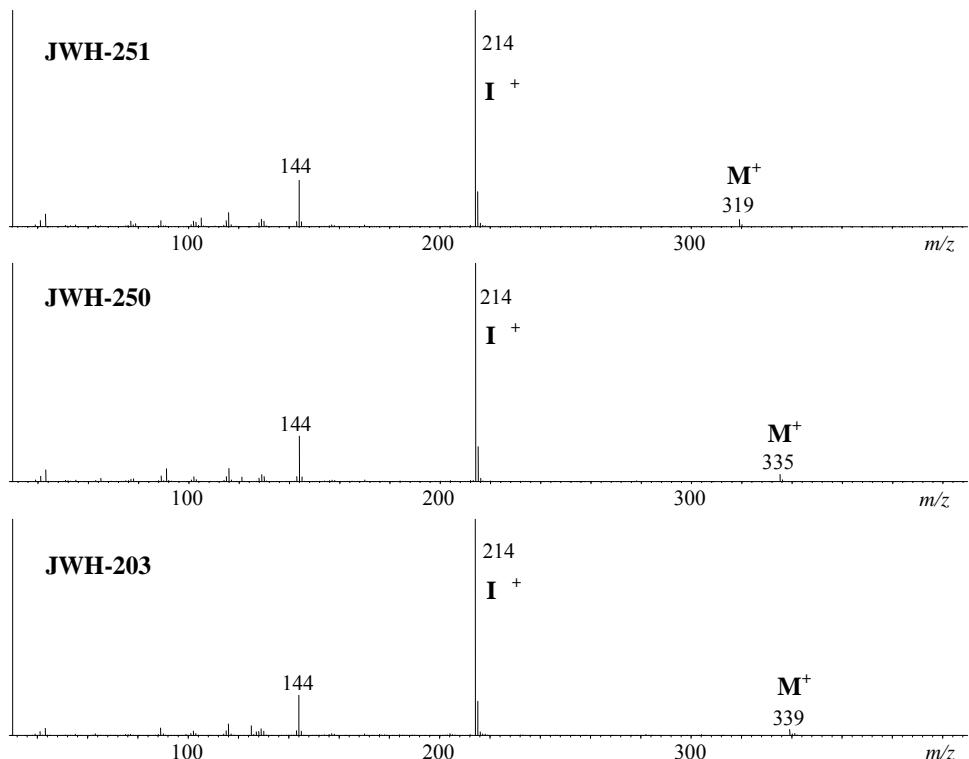


Fig.9 EI-MS spectra of JWH-251, JWH-250 and JWH-203

3.3 JWH シリーズに属さないものの EI-MS スペクトル

JWH シリーズに属さないインドール系の合成カンナビノイドとして、AM694 及び RCS-4 の EI-MS スペクトルを Fig.10 に示す。

AM694 は、インドール環の窒素原子に結合した炭素数 5 のアルキル基の末端の水素原子をふつ素原子で置換し、カルボニル炭素に 2-ヨードフェニル基が結合した構造をもっている。

AM694 では、 m/z 232 に I^+ がベースピークとして認められた。これは、アルキル基の水素原子 1 個がふつ素原子に置換されたインドール環側のフラグメントイオンの質量に相当し、他の JWH シリーズとは異なっている。 m/z 435 に M^+ が、 M^+-I^+ は、ヨード

フェニル基側のフラグメントイオンの質量に相当する 203 となつた。また、 m/z 144 にフラグメントイオンピークが認められた。しかしながら、 M^+-17 にイオンピークは認められなかった。

RCS-4 は、グループ I の JWH-081 と類似した構造を持ち、JWH-081 の 4-メトキシナフタレン基を 4-メトキシフェニル基で置換したものである。

RCS-4 では、 m/z 321 に M^+ が、 m/z 214 に I^+ が認められ、 M^+-I^+ の値は 107 となつた。また、 m/z 144 にフラグメントイオンピークが認められた。しかしながら、AM694 の場合と同様に、 M^+-17 のフラグメントイオンピークは観測されなかった。

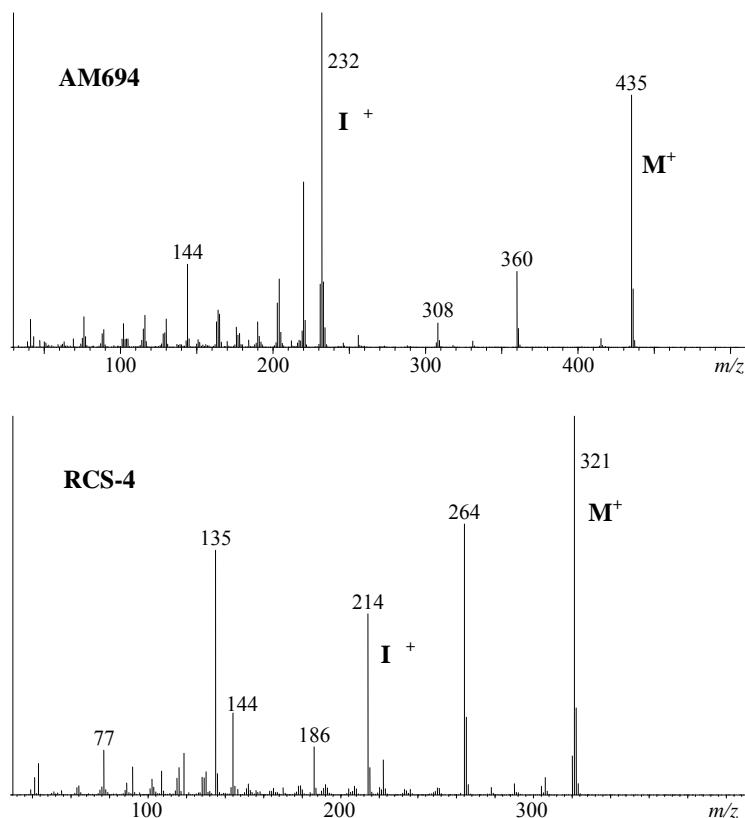


Fig.10 EI-MS spectra of AM694 and RCS-4

3.4 EI-MS スペクトルの解析

3.4.1 JWH シリーズの EI-MS スペクトル

JWH シリーズは、インドール環の窒素原子に炭素数 5 の直鎖アルキル基が結合しているものが多く、アルキル基の総炭素数は、大部分のものは 4~6 である。したがって、アルキル基の総炭素数が 4、5 及び 6 に相当する m/z 200、 m/z 214 及び m/z 228 の I^+ が観測される場合が多い。また、炭素数 5 のアルキル基の水素原子 1 個をふつ素原子で置換したものでは、 I^+ が m/z 232 となつた。

インドール環の 2 位の水素原子が置換されていないもの及びメチル基で置換されているものは、それぞれ m/z 144 または m/z 158 のフラグメントイオンピークが観測された。

また、グループ I のものは、 M^+-17 のフラグメントイオンピークが観測された。

これらの特徴的なピークが観測される場合には、JWH シリーズ

の可能性が考えられる。

ただし、今回検討を行ったもののうち JWH-200 だけが例外で、前述の特徴があつてはまらなかつた。

3.4.2 グループ I とグループ V の判別

グループ I の例として JWH-018、グループ V の例として JWH-250 の EI-MS スペクトルを Fig.11 に示す。

両グループの EI-MS スペクトルを比較すると、フラグメントパターンが異なることがわかる。グループ I の場合は I^+ 及び M^+ 以外にも多数のフラグメントイオンピークが現れるが、グループ V の場合は I^+ だけが著しく強度が強く、 M^+ 及び他のフラグメントイオンピークの強度は弱いという特徴が認められた。

さらにグループ I に関しては、 M^+-17 にピークが観測されるが、グループ V では M^+-17 のピークが観測されなかつた。

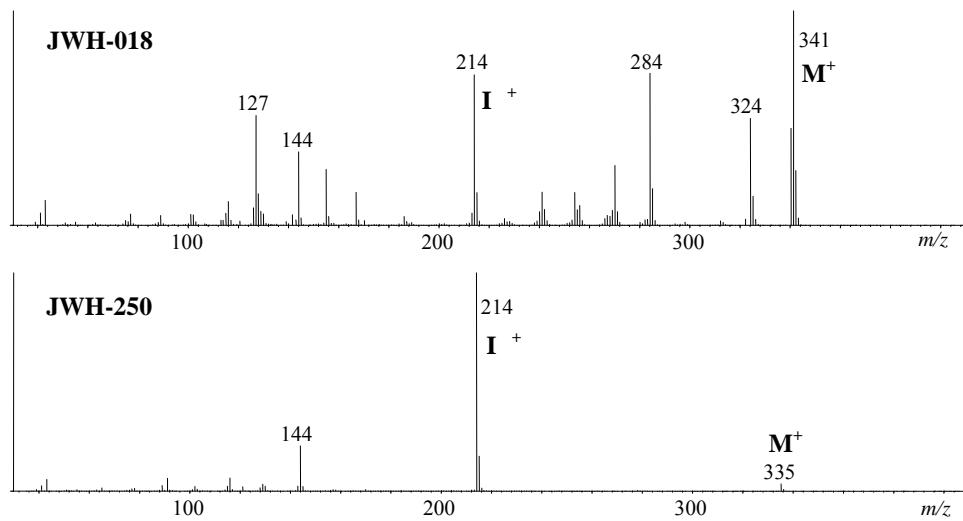


Fig.11 EI-MS spectra of JWH-018 and JWH-250

3.4.3 分子量

グループI及びグループVのいずれの場合も、EI-MSスペクトルにおいて分子イオンが観測され、 M^+ の質量から分子量がわかる。

3.4.4 インドール環に結合しているアルキル基の炭素数

グループI及びグループVのいずれの場合も、 I^+ の値は、インドール環側のフラグメントの質量に由来していると考えられ、 I^+ の値からインドール環に結合しているアルキル基の炭素数の合計が推定できる。

たとえば、 I^+ の質量が200、214及び228のものは、それぞれ、アルキル基の炭素数の合計が4、5及び6のものに対応している。

3.4.5 ナフタレン環またはベンゼン環に結合している置換基の種類

グループI及びグループVのいずれの場合も、 M^+ と I^+ の質量の差は、ナフタレン環側またはベンゼン環側のフラグメントの質量に依存しており、 M^+-I^+ の質量から結合している置換基の種類が推定できる。

たとえば、グループIの場合には、 M^+-I^+ の値が127、141及び157のものは、それぞれ、ナフタレン環の水素原子が置換されていないもの、ナフタレン環にメチル基が結合しているもの及びナ

フタレン環にメトキシ基が結合しているものに対応している。

また、グループVの場合には、 M^+-I^+ の値が105及び121のものは、それぞれ、ベンゼン環にメチル基が結合しているもの及びベンゼン環にメトキシ基が結合しているものに対応している。

3.4.6 EI-MSスペクトルから得られる情報

以上のように、JWHシリーズのEI-MSスペクトルは、次の4つの特徴を有することが判明した。

グループI及びグループVは、それぞれ特徴的なフラグメントパターン示すこと

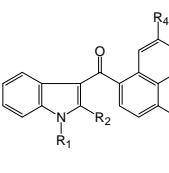
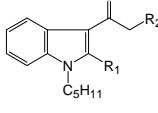
分子イオン M^+ が観測されること

インドール環側のフラグメントイオンの質量 I^+ からインドール環に結合しているアルキル基の総炭素数が推定できること

分子イオンとインドール環側のフラグメントイオンの質量の差 M^+-I^+ からベンゼン環またはナフタレン環に結合している置換基の種類が推定できること

本研究で検討を行った試料について、置換基の種類、分子量、 M^+ 、 I^+ 及び M^+-I^+ の値をそれぞれTable 2に示す。

Table 2 Analysis data of cannabimimetic indoles

Group	Popular name	Substituent				Molecular weight	M^+	I^+	$M^+ - I^+$		
		R_1	R_2	R_3	R_4						
 Group	JWH-015	C_3H_7	CH_3	H	H	327	327	200	127		
	JWH-018	C_5H_{11}	H	H	H	341	341	214	127		
	JWH-019	C_6H_{13}	H	H	H	355	355	228	127		
	JWH-073	C_4H_9	H	H	H	327	327	200	127		
	JWH-081	C_5H_{11}	H	OCH_3	H	371	371	214	157		
	JWH-122	C_5H_{11}	H	CH_3	H	355	355	214	141		
	JWH-200	MPE	H	C_2H_5	H	384	384	-	-		
	JWH-210	C_5H_{11}	H	H	H	369	369	214	155		
 Group	R_1		R_2								
	JWH-203	H		2-Chlorophenyl		339.5	339	214	125		
	JWH-250	H		2-Methoxyphenyl		335	335	214	121		
	JWH-251	H		2-Methylphenyl		319	319	214	105		
No group	AM-694					435	435	232	203		
	RCS-4					321	321	214	107		

MPE : Morpholinoethyl

JWH シリーズの構造を決定するためには、EI-MS スペクトル以外に、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル等により異性体の判別を行う必要があるが、EI-MS スペクトルの M^+ 、 I^+ 及び $M^+ - I^+$ の値は、構造を推定する上で非常に有用な情報と考えられる。

4. 要 約

本研究では、違法ドラッグとして流通している JWH シリーズのグループ I のもの 8 種類及びグループ V のもの 3 種類並びに

JWH シリーズに属さないインドール系の合成カンナビノイド 2 種類の合計 13 種類について EI-MS スペクトルの解析を行った結果、グループ I とグループ V はそれぞれ特徴的なフラグメントパターンを示すこと、分子イオンが観測されること、インドール環側のフラグメントイオンの質量からインドール環に結合しているアルキル基の総炭素数が推定できること及び分子イオンとインドール環側のフラグメントイオンの質量の差からベンゼン環またはナフタレン環に結合している置換基の種類が推定できることが分かった。

文 献

- 1) John W. Huffman, Gulay Zengin, Ming-Jung Wu, Jianzhong Lu, George Hynd, Kristen Bushell, Alicia L. S. Thompson, Simon Bushell, Cindy Tartal, Dow P. Hurst, Patricia H. Reggio, Dana E. Selley, Michael P. Cassidy, Jenny L. Wiley and Billy R. Martin : *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **13**, 89 (2005).
- 2) David Nutt : "ACMD report on the major cannabinoid agonists", P.1 (2009).