

カチノン系薬物の鑑別方法の検討

長南 洋介*, 小川 竜平*, 長澤 由実*, 松本 健志*, 小曾根 一欽*, 三枝 朋樹*

Study of Method for Identifying Synthetic Cathinones

Yosuke CHONAN*, Ryohei OGAWA*, Yoshimi NAGASAWA*,
Tsuyoshi MATSUMOTO*, Kazuyoshi KOSONE* and Tomoki SAEGUSA*

*Tokyo Customs Laboratory

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

In recent years, new psychoactive substances have rapidly emerged in the market for drugs of abuse, purporting to be “legal” alternatives to internationally controlled drugs, causing similar effects to the latter, with the potential to pose serious risks to public health and safety¹⁾. Synthetic cannabinoids and synthetic cathinones are the two main groups of these substances. In Japan, the Pharmaceutical Affairs Law was amended in 2007 to allow control over new psychoactive substances as “designated substances”, prohibiting their import, supply and production. As of 2013, over 700 synthetic cannabinoids having a specific chemical structure are controlled as designated substances. In the near future, synthetic cathinones having some specific structure might be regulated in the same way as synthetic cannabinoids, so it is important to establish a method for identifying synthetic cathinones. In this study, 31 synthetic cathinones were analyzed with gas chromatograph mass spectrometry, infrared spectrometry and nuclear magnetic resonance imaging. As a result, useful knowledge for identifying synthetic cathinones was obtained.

1. 緒 言

近年、違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の乱用及びそれに伴う被害が拡大し大きな社会問題となっている。2013年現在の違法ドラッグは、大麻に類似した作用を持つ合成カンナビノイド系薬物と、覚醒剤に類似した作用を持つカチノン系薬物の2つのグループが大部分を占めている。違法ドラッグの規制強化が急がれる中、合成カンナビノイド系薬物については、2013年3月に特定の構造を有する化合物を一斉に規制するいわゆる「包括指定」が薬事法で導入され、新たに700種類以上もの化合物が規制の対象となった。今後、カチノン系薬物についても「包括指定」の対象となる可能性も考えられる。また、法の規制を掻い潜った新種の違法ドラッグが次々と出現する中、税関においては、標準データの無い新種の違法ドラッグを分析する事例が増えている。

こうした現状を踏まえて、本研究では、①カチノン系薬物を合成カンナビノイド系薬物等他の薬物と効率的に識別する方法及び、②個々のカチノン系薬物の構造推定や異性体判別について検討するために、31種類のカチノン系薬物の赤外分光法（以下、「IR」という。）、ガスクロマトグラフィー質量分析法（以下、「GC-MS」という。）及び核磁気共鳴分光法（以下、「NMR」という。）によ

る分析を行った。その結果、カチノン系薬物の鑑別に有効と思われる知見が得られたので報告する。

2. 実 験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試 料

使用した試料をTable 1に、それぞれの化学構造式をFig.1に示す。カチノン系薬物合計31種類（試薬として購入したもの、当関で合成により入手したもの、当関に分析依頼され標準データと照合を行ったもの）を使用した。

2.1.2 標準炭化水素

標準直鎖脂肪族炭化水素（炭素数10～30、東京化成）

2.1.3 TFA誘導体化試薬

トリフルオロ酢酸無水物（和光純薬）

2.1.4 合成用試薬

ピペロニロニトリル（Aldrich）

n-プロピルマグネシウムブロミド THF 溶液（関東化学）

テトラヒドロフラン（脱水）（関東化学）

臭素（関東化学）

* 東京税関業務部 〒135-8615 東京都江東区青海 2-7-11

四塩化炭素（純正化学）

0.1 N チオ硫酸ナトリウム水溶液（純正化学）

ピロリジン（和光純薬）

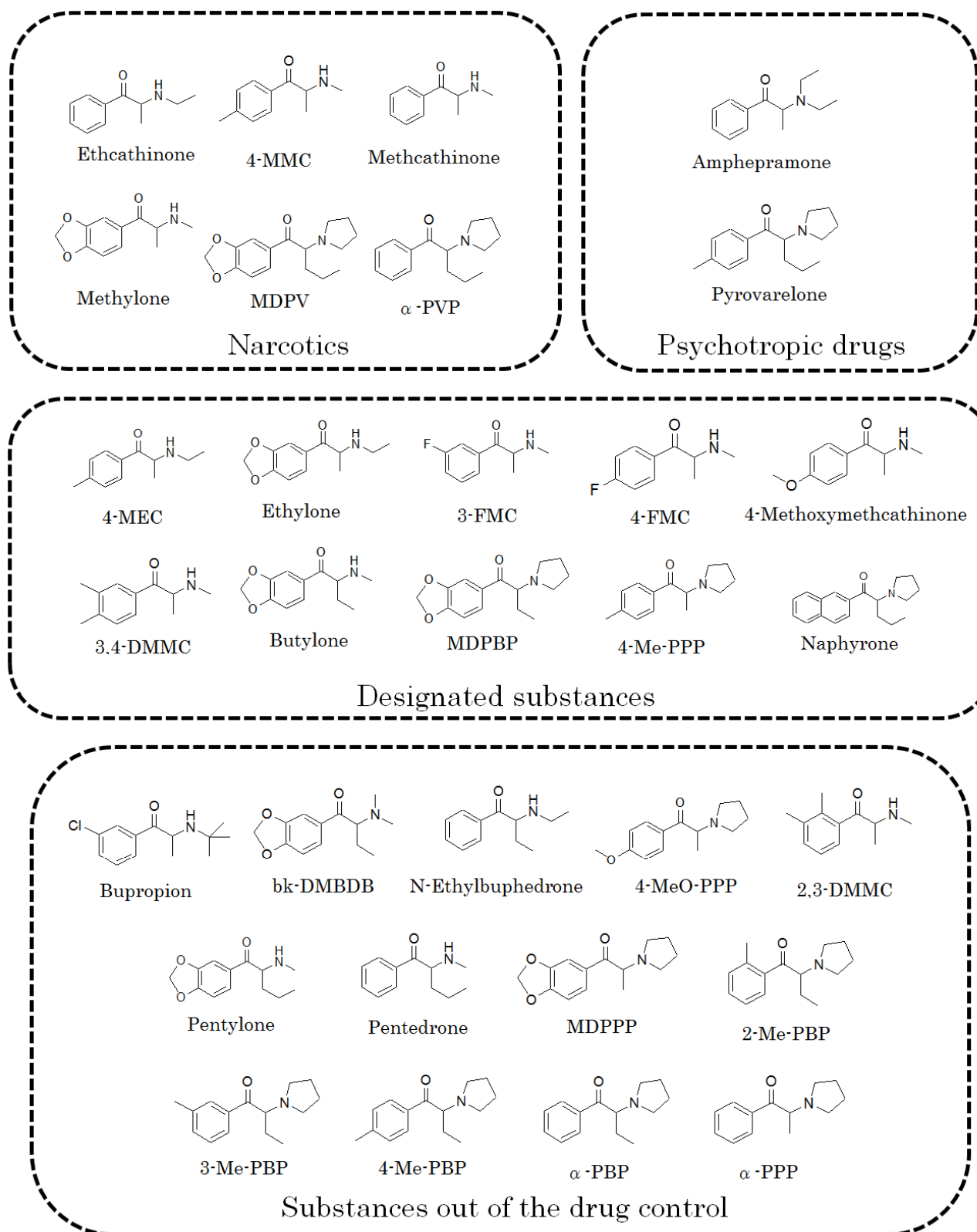
塩酸(1N)（和光純薬）

水酸化ナトリウム水溶液(1N)（和光純薬）

塩酸 1.0M ジエチルエーテル溶液（Aldrich）

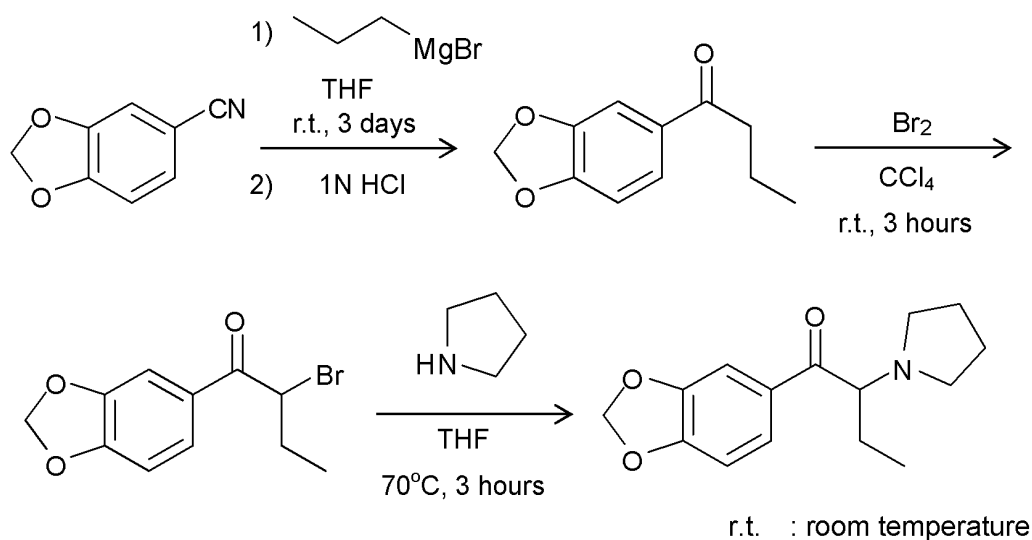
Table 1 Synthetic cathinones used in this study

Regulatory Status April 2013	Chemical name	Common name
Narcotics	2-Ethylamino-1-phenylpropan-1-one	Ethcathinone
	2-(Methylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-one	4-MMC
	2-(Methylamino)-1-phenylpropan-1-one	Methcathinone
	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one	Methylone
	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	MDPV
	1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	α -PVP
Psychotropic drugs	2-(Diethylamino)-1-phenyl-1-propanone	Amphetamine
	1-(4-Tolyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone	Pyrovalerone
Designated substances Pharmaceutical Affairs Law	2-(Ethylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-one	4-MEC
	2-Ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one	Ethylone
	1-(3-Fluorophenyl)-2-(methylamino)propan-1-one	3-FMC
	1-(4-Fluorophenyl)-2-(methylamino)propan-1-one	4-FMC
	1-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylamino)propan-1-one	4-Methoxymethcathinone
	2-(Methylamino)-1-(3,4-dimethylphenyl)propan-1-one	3,4-DMMC
	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one	Butylone
	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	MDPBP
	1-(4-Methylphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one	4-Me-PPP
	1-(Naphthalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	Naphyrone
Substances out of the drug control	1-(3-Chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]propan-1-one	Bupropion
	2-(Diethylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one	bk-DMBDB
	2-(Ethylamino)-1-phenylbutan-1-one	N-Ethylbuphedrone
	1-(4-Methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one	4-MeO-PPP
	2-(Methylamino)-1-(2,3-dimethylphenyl)propan-1-one	2,3-DMMC
	2-(Methylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)pentan-1-one	Pentylone
	2-(Methylamino)-1-phenylpentan-1-one	Pentadrone
	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one	MDPPP
	1-(2-Methylphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	2-Me-PBP
	1-(3-Methylphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	3-Me-PBP
	1-(4-Methylphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	4-Me-PBP
	1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	α -PBP
	1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one	α -PPP



Regulatory status are as of April 2013.

Fig.1 Chemical structures of synthetic cathinones



Scheme 1 Synthesis of MDPBP

2.2 MDPBP の合成

試料の一つである MDPBP については、本研究において新たに合成を行った。合成の手順を Scheme 1 に示す。

2.3 装置及び測定条件

2.3.1 ガスクロマトグラフ質量分析計

2.3.1(1) 電子イオン化法（以下、「EI 法」という。）

装置 : Agilent 7890(GC)/5975(MS)
 カラム : DB-5MS 30m×0.25mmI.D., 0.25μm(Agilent)
 カラム温度 : 80°C(1min)→(40°C/min)→320°C(10min)
 注入口温度 : 320°C
 スプリット比 : 50 : 1
 マスレンジ : 33~550m/z
 キャリアガス : ヘリウム

2.3.1(2) 化学イオン化法（以下、「CI 法」という。）

装置 : HP 6890(GC)/5973(MS)
 マスレンジ : 50~550m/z
 反応ガス : メタン
 ※カラム、カラム温度、注入口温度、スプリット比、キャリアガスは EI 法と同様

2.3.2 フーリエ変換赤外分光光度計

装置 : Nicolet6700
 測定法 : KBr 錠剤法

2.3.3 核磁気共鳴装置

装置 : Varian Mercury-300
 測定核種 : ^1H
 溶媒 : 重水又は重クロロホルム

2.4 GC-MS による分析

2.4.1 EI 法及び CI 法

試料をアルカリ性条件下でクロロホルム抽出したものについて EI 法及び CI 法で分析を行った。

2.4.2 トリフルオロ酢酸誘導体化法（以下、「TFA 誘導体化法」という。）

試料にトリフルオロ酢酸無水物を加えて 70°C のホットプレート上で約 10 分間誘導体化反応を行った。反応後、未反応のトリフルオロ酢酸無水物を蒸発させ、残留物をクロロホルムに溶解したものについて EI 法で分析を行った。

2.4.3 保持指標 (Retention Index)

GC-MS による標準直鎖脂肪酸炭化水素（炭素数 10~30）の保持時間を指標とし、次式により試料の保持指標 Ia を求めた。

$$I_a = 100n + 100 \{ (tR_a - tR_n) / (tR(n+1) - tR_n) \}$$

n : 試料の直前に現れる直鎖脂肪酸炭化水素の炭素数

tRa : 試料の保持時間 [min]

tRn : 試料の直前に現れる直鎖脂肪酸炭化水素の保持時間 [min]

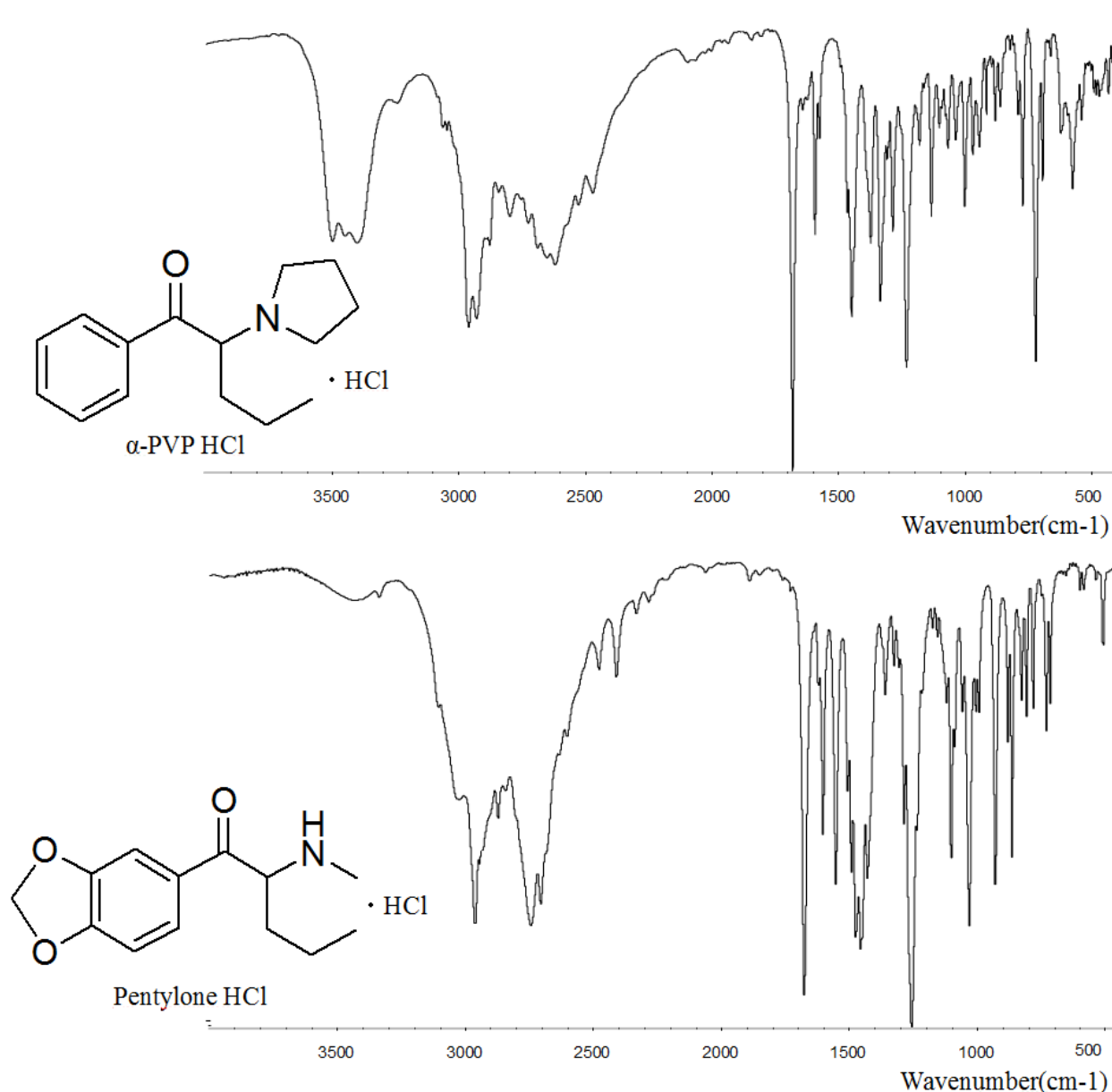
tR(n+1) : 試料の直後に現れる直鎖脂肪酸炭化水素の保持時間 [min]

2.5 IR による分析

試料について KBr 錠剤法を用いて、IR 法で分析した。

2.6 NMR による分析

試料を重水に溶解し分析した。試料のうち、重水に難溶であった MDPV、α-PVP、Pyrovalone、MDPBP、Naphyrone 及び α-PBP は、アルカリ性条件下で重クロロホルムに溶解したものについて分析を行った。

Fig.2 IR spectra of α -PVP and pentylone

3. 結果及び考察

3.1 カチノン系薬物と他の薬物との識別

3.1.1 IR

今回分析したカチノン系薬物の IR スペクトルは、いずれも、カチノン系薬物が共通して持つカルボニル基の $\text{C}=\text{O}$ 伸縮振動 (1650 cm^{-1} 付近) に由来する大きなピークや芳香族環の $\text{C}=\text{C}$ 伸縮振動 ($1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ 付近) に由来するピークを確認することができた²⁾。例として、 α -PVP 及び Pentylone の塩酸塩の IR スペクトルを Fig.2 に示す。

3.1.2 GC-MS

3.1.2(1) EI 法

今回分析したカチノン系薬物では、EI 法によるマススペクトル (以下、「EI-MS スペクトル」という。) で最も大きく検出されたフラグメントイオンピーク (以下、「ベースピーク」という。) の質量電荷比 (以下、「 m/z 」という。) は、44、58、72、86 などであり、ベースピーク以外のフラグメントピークは、ベースピークと比較して微弱であった。これは、Fig.3 に示す基本骨格のカルボニル炭素の α 位で開裂が起き、窒素原子を含む側のフラグメントイオン (以下、「Fragment A」という。) は正電荷に荷電しやすいため、本研究における測定条件では強く検出され³⁾、もう一方の

フラグメントイオン（以下、「Fragment B」という。）は、開裂の際に正電荷に荷電しにくいと考えられる。

本研究で扱った試料について、EI-MS スペクトルのベースピークごとに分類した結果を Table 2 に示し、例として、Methcathinone、Ethcathinone、N-Ethylbuphedrone、 α -PPP、 α -PBP 及び α -PVP の EI-MS スペクトルを Fig.4 に示す。

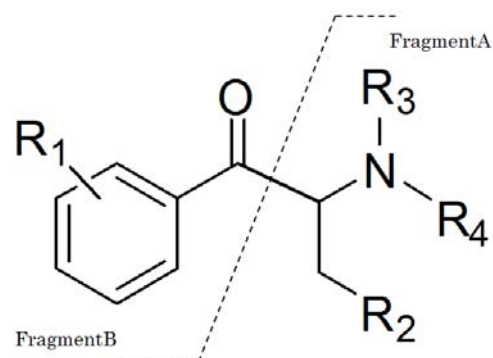


Fig.3 Fragmentation of synthetic cathinones

Table 2 GC-MS parameters of synthetic cathinones

Mass of Base peak (EI-MS)	Substances	$[M+H]^+$ (CI-MS)	MW	Retention Index
44	Bupropion	240	239	1630
58	Methcathinone	164	163	1357
	4-MMC	178	177	1477
	3-FMC	182	181	1329
	4-FMC	182	181	1338
	2,3-DMMC	192	191	1549
	3,4-DMMC	192	191	—†
	4-Methoxymethcathinone	194	193	1652
	Methylone	208	207	1749
72	Ethcathinone	178	177	1412
	4-MEC	192	191	1536
	Butylone	222	221	1818
	Ethylone	222	221	1800
86	N-Ethylbuphedrone	192	191	1477
	Pentadrone	192	191	1508
	bk-DMBDB	236	235	1847
	Pentylone	236	235	1898
98	α -PPP	204	203	1664
	4-Me-PPP	218	217	—†
	4-MeO-PPP	234	233	1965
	MDPPP	248	247	2070
100	Amphetamine	206	205	1524
112	α -PBP	218	217	1725
	2-Me-PBP	232	231	1787
	3-Me-PBP	232	231	1818
	4-Me-PBP	232	231	1851
	MDPBP	262	261	2128
126	α -PVP	232	231	1802
	Pyrovalerone	246	245	1923
	MDPV	276	275	2200
	Naphyrone	282	281	1981

† No data

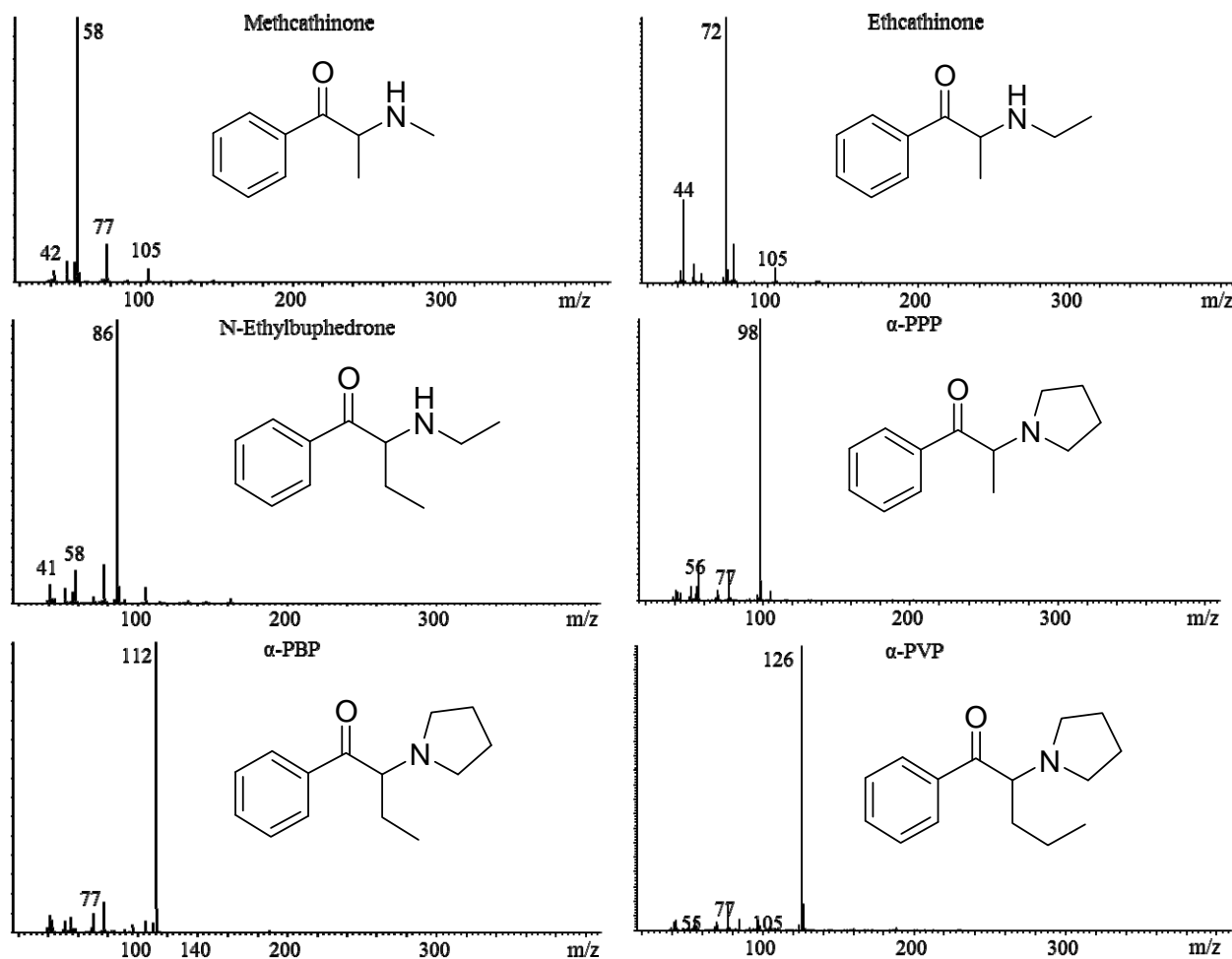


Fig.4 EI-MS spectra of synthetic cathinones

3.1.2(2) CI 法

CI 法によるマスペクトル（以下、「CI-MS スペクトル」という。）は、いずれの試料もプロトン化分子イオン（以下、「 $[M+H]^+$ 」という。）が検出された。各試料の $[M+H]^+$ を Table 2 に併せて示す。

カチノン系薬物の CI-MS スペクトルでは、 $[M+H]^+$ のピークが他のピークよりも強く検出される傾向があったことから、このピークにより分子量の推定が可能となると考えられる。例として、Fig.5 に α-PVP 及び Pentylone の CI-MS スペクトルを示す。

3.1.2(3) 保持指標

試料の GC-MS における保持指標を、Table 2 に併せて示す。カチノン系薬物の分子量と保持指標には、相関性があることが確認できた。

3.1.3 カチノン系薬物と他の薬物の識別についての考察

今回実験したカチノン系薬物は、EI 法で 1 本の大きなフラグメントイオンピークが確認された。このような EI-MS スペクトルが見られない化合物は、カチノン系薬物以外の化合物である可能性が高いと推測される。一方、フェネチルアミン系薬物及び合成カンナビノイド系薬物の一部についても、1 本の大きなフラグメントイオンピークが確認されることが報告されている^{4),5)}。

合成カンナビノイド系薬物は、保持指標がカチノン系薬物よりも大きいので⁶⁾、保持指標を用いて両者を識別することが可能である (Table 3、Fig.6)。

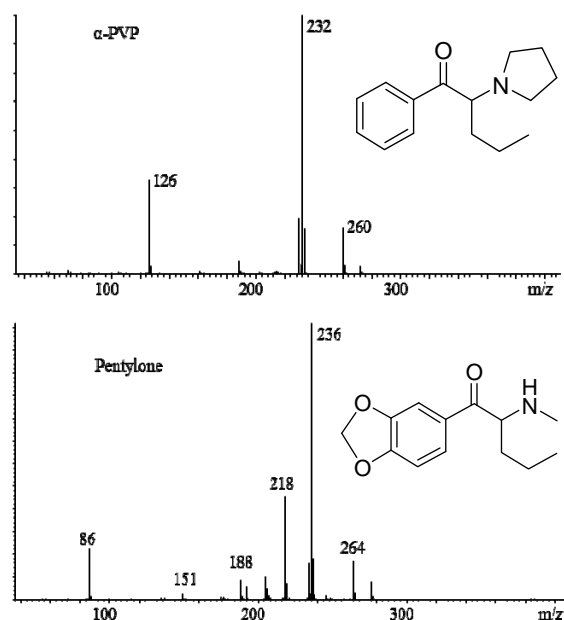


Fig.5 CI-MS spectra of α-PVP and Pentylone

また、IR 法により、カルボニル基に由来する吸収スペクトルの有無を確認することにより、カチノン系薬物とカルボニル基を持たないフェネチルアミン系薬物とを識別することが可能となる。

Table 3 Retention index synthetic cannabinoids⁶⁾

Substances	MW	Retention Index
JWH-073	327	3196
JWH-018	341	3286
JWH-019	355	3385
JWH-015	327	3159
JWH-016	341	3250
JWH-007	355	3340
JWH-120	327	3264
JWH-122	355	3422

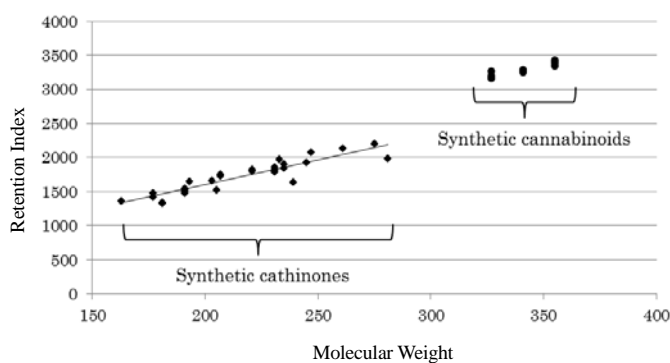


Fig.6 Scatter diagram of retention index and molecular weight

3.2 EI 法及び CI 法による構造の推定

カチノン系薬物は EI 法により、「Fragment A」に由来するベースピークが強く検出されるので、「Fragment A」の質量数を知ることができる。「Fragment B」の質量数は、分子量と「Fragment A」

の質量数の差から求めることができる。

本研究で用いた試料について、EI 法及び CI 法により求めた「Fragment A」及び「Fragment B」の質量数と、置換基 $R_1 \cdot R_2 \cdot R_3 \cdot R_4$ を Table 4 に示す。

Table 4 Relationship between substituents R_1 - R_4 and mass of the fragment A,B

Substances	Mass of Fragment A	R2	R3	R4	Mass of Fragment B	R1
Methcathinone	58	H	H	Me	105	H
4-MMC	58	H	H	Me	119	4-Me
3-FMC	58	H	H	Me	123	3-F
4-FMC	58	H	H	Me	123	4-F
2,3-DMMC	58	H	H	Me	133	2,3-dimethyl
3,4-DMMC	58	H	H	Me	133	3,4-dimethyl
4-Methoxymethcathinone	58	H	H	Me	135	4-MeO
Methylone	58	H	H	Me	149	3,4-methylenedioxy
Ethcathinone	72	H	H	Et	105	H
4-MEC	72	H	H	Et	119	4-Me
Butylone	72	Me	H	Me	149	3,4-methylenedioxy
Ethylone	72	H	H	Et	149	3,4-methylenedioxy
N-Ethylbuphedrone	86	Me	H	Et	105	H
Pentedrone	86	Et	H	Me	105	H
bk-DMBDB	86	Me	Me	Me	149	3,4-methylenedioxy
Pentylone	86	Et	H	Me	149	3,4-methylenedioxy
α -PPP	98	H	pyrrolidinyl		105	H
4-Me-PPP	98	H	pyrrolidinyl		119	4-Me
4-MeO-PPP	98	H	pyrrolidinyl		135	4-MeO
MDPPP	98	H	pyrrolidinyl		149	3,4-methylenedioxy
Amphedramone	100	H	Et	Et	105	H
Bupropion	100 [†]	H	H	$C(CH_3)_3$	139	3-Cl
α -PBP	112	Me	pyrrolidinyl		105	H
2-Me-PBP	112	Me	pyrrolidinyl		119	2-Me
3-Me-PBP	112	Me	pyrrolidinyl		119	3-Me
4-Me-PBP	112	Me	pyrrolidinyl		119	4-Me
MDPBP	112	Me	pyrrolidinyl		149	3,4-methylenedioxy
α -PVP	126	Et	pyrrolidinyl		105	H
Pyrovalerone	126	Et	pyrrolidinyl		119	4-Me
MDPV	126	Et	pyrrolidinyl		149	3,4-methylenedioxy
Naphyrone	126	Et	pyrrolidinyl		155	β -naphthyl

[†] Fragment A is observed as the second strongest peak in EI-MS spectra of Bupropion.

H...Hydrogen, Me...Methyl, Et...Ethyl, MeO...Methoxy

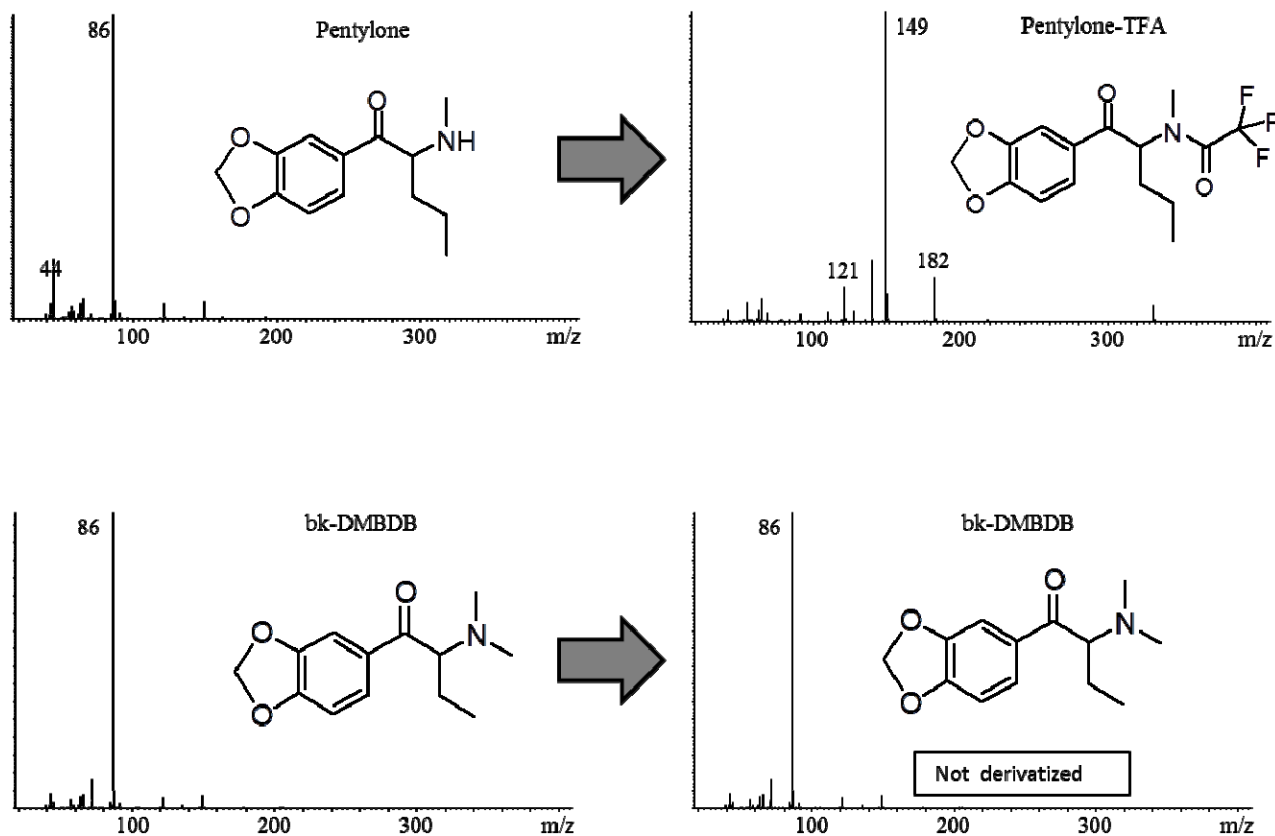


Fig.7 EI-MS spectra of TFA derivatives of pentylone and bk-DMBDB

「Fragment A」は $R_2 \cdot R_3 \cdot R_4$ がアルキル基あるいは水素原子と仮定すれば、その質量数と矛盾しない置換基 $R_2 \cdot R_3 \cdot R_4$ の種類が限られており、「Fragment A」に含まれる炭素数を決定することができる。

また、 R_1 についても、「Fragment B」の質量数によって可能性のある置換基の種類は限られている。

3.3 異性体の判別

3.3.1 TFA 誘導体化法

Pentylone 及び bk-DMBDB は、分子量 235 の構造異性体であり、EI 法によって共に $m/z86$ のベースピークが検出されるため、EI 法及び CI 法のみによる判別は困難である。

しかし、TFA 誘導体化法を行うことにより、第 2 級アミンである Pentylone は誘導体の EI-MS スペクトルが検出され、第 3 級アミンの bk-DMBDB は誘導体化されず⁷⁾、誘導体化前と同じ EI-MS スペクトルが得られるので、両者の判別が可能となる。Fig.7 に、Pentylone と bk-DMBDB の TFA 誘導体化前と後の EI-MS スペクトルを示す。

3.3.2 NMR

Fig. 8 は、N-Ethylbuphedrone 及び Pentadrone の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。これらの化合物は分子量 191 の構造異性体であり、EI 法によって $m/z86$ のベースピークが検出されるため、GC-MS での判別は困難であるが、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの 0.6-3ppm のシグナルパターンの違いから、それぞれの判別が可能となる。

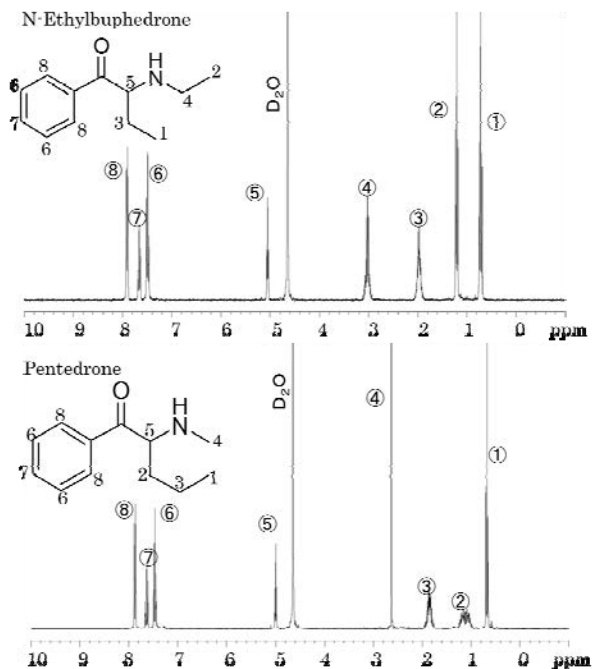
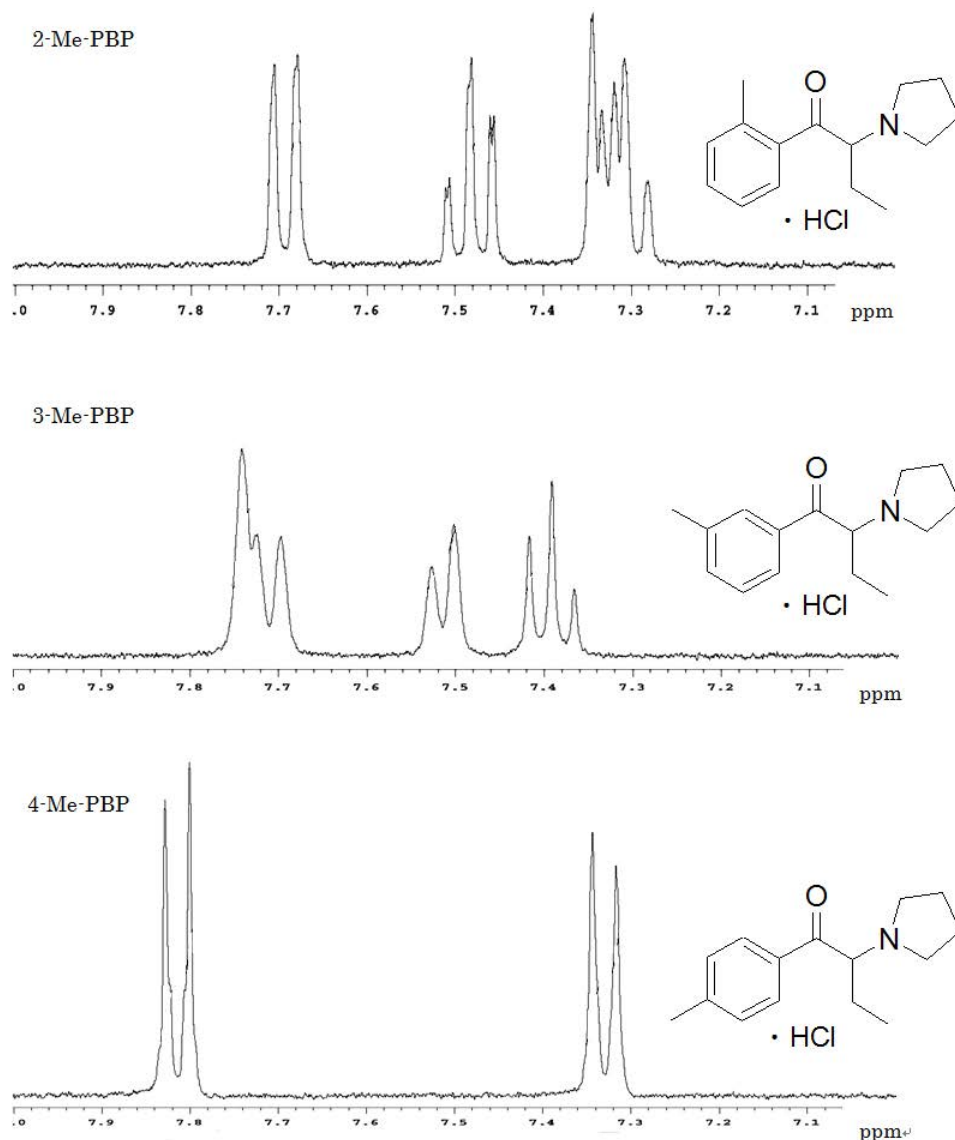

Fig.8 $^1\text{H-NMR}$ spectra of N-ethylbuphedrone and pentadrone

Fig. 9 は 2-Me-PBP、3-Me-PBP 及び 4-Me-PBP の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルである。これらの化合物も構造異性体の関係にあり、ベンゼン環に結合したメチル基の位置が $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの 7-8ppm のシグナルパターンの違いに現れており、判別が可能となる。

Fig.9 ^1H -NMR spectra of Me-PBPs

4. 要 約

今回の実験結果から、IR、EI-MS スペクトル及び保持指標によって、カチノン系薬物とそれ以外の違法ドラッグとの識別が可能であることが分かった。

また、カチノン系薬物は、EI 法及び CI 法の結果を基に「Fragment A」及び「Fragment B」の質量数を推測することにより、基本骨格に結合した置換基 $\text{R1} \cdot \text{R2} \cdot \text{R3} \cdot \text{R4}$ が推定できることが分かった。

これにより、カチノン系薬物の構造を推定することが可能であり、新種のカチノン系薬物の構造解析に有効と考える。

文 献

- 1) United Nations Office on Drugs and Crime, The challenge of new psychoactive substances (2013).
- 2) R.M.SILVERSTEIN, F.X.WEBSTER: “有機化合物のスペクトルによる同定法-MS, IR, NMR の併用-第 6 版”, P.83 (2000), (東京化学同人).
- 3) M.Hesse, H.Meier, B.Zeeh: “有機化学のためのスペクトル解析法-UV, IR, NMR, MS の解説と演習-第 2 版”, P.249 (2010), (化学同人).
- 4) 荻野雅人、内木太一、大類仁、小曾根一欽、山崎光廣：関税中央分析所報, **50**, 63, (2010).
- 5) 内木太一、片木聖子、荻野雅人、石川順一、小曾根一欽、山崎光廣：関税中央分所報, **51**, 101, (2011).
- 6) 片木聖子、内木太一、荻野雅人、石川順一、小曾根一欽、山崎光廣：関税中央分所報, **51**, 59, (2011).
- 7) JOHN.McMURRY: “マクマリー有機化学 (下) -第 5 版”, P.961 (2001), (東京化学同人).