

覚醒剤類似体であるフルオロアンフェタミン及びフルオロメタンフェタミンの鑑別方法の研究

松下 孝也*, 石橋 浩*, 森尾 広志*

Study on methods to discriminate the stimulant analogues fluoroamphetamines and fluoromethamphetamines

Takaya MATSUSHITA*, Hiroshi ISHIBASHI* and Hiroshi MORIO*

*Moji Customs Laboratory

1-3-10, Nishikaigan, Moji-ku, Kitakyushu, Fukuoka 801-8511 Japan

The fluoroamphetamines (FMP) and fluoromethamphetamines (FMA) are alternative psychoactive analogues of amphetamine-type stimulants. To identify these analogues quickly, examinations using thin layer chromatography (TLC), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and gas chromatograph-mass spectrometry (GC-MS) were conducted. When using TLC, six analogues were successfully separated, and especially within the FMP group and FMA groups, a clear separation of the spots was achieved. When using FT-IR, it was possible to discriminate amphetamine, methamphetamine and six analogues. Especially, it was possible to discriminate methamphetamine and 2-fluoromethamphetamine (2-FMA) by comparing their IR spectra, that is, methamphetamine (748 and 700 cm^{-1}) and 2-FMA (761 cm^{-1}). In addition, 2-fluoroamphetamine (2-FMP) and 2-FMA were able to be identified by detecting the absorption peaks of the alkyl amine and the secondary amine, that is, 2-FMP (2883, 2704 and 2520 cm^{-1}) and 2-FMA (2970, 2736 and 2459 cm^{-1}). When using GC-MS, it was possible to differentiate methamphetamine from FMA and amphetamine from FMP by comparing the m/z value of their main ions. The m/z values of methamphetamine are: 58, 65, 91 and 134; those of FMA are: 58, 83, 109 and 152; those of amphetamine are: 44, 65, 91 and 120; and those of FMP are: 44, 83 and 109. However, there is a strong similarity among substances of the FMA group and FMP group respectively, so it was difficult to discriminate them by mass spectra alone. However, except for 3-FMP and 4-FMP, by comparing the retention time by using a sample of free base, it was possible to discriminate between samples.

1. 緒 言

近年、麻薬等として規制されている薬物の化学構造の一部を改変し、法の規制を受けない危険ドラッグと呼ばれるものの乱用が問題となっている。特にインドール系化合物の化学構造を改変した合成カンナビノイドやカチノン系薬物は規制がなされると新たな物質が流通、乱用されたため、前者については、平成 25 年 3 月にナフトイルインドールを基本骨格としたものが、後者については平成 26 年 1 月に、薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令の改正により、包括指定がなされた。今後は覚醒剤に似た構造を持つ未指定の化学物質が合成され、危険ドラッグとして流通・不正使用されることが危惧される。

フルオロアンフェタミン及びフルオロメタンフェタミンはそれぞれアンフェタミン及びメタンフェタミンのフェニル基の一部

にフッ素原子を付加した構造を持つアナログ（類似体）であり、覚醒剤と同様の薬理作用を持つと考えられる。現在、指定薬物には 4-フルオロアンフェタミン（以下、4-FMP と略記する。）、2-フルオロメタンフェタミン（以下、2-FMA と略記する。）、3-フルオロメタンフェタミン（以下、3-FMA と略記する。）、4-フルオロメタンフェタミン（以下、4-FMA と略記する。）が掲げられており、覚せい剤取締法に規定する覚せい剤とは取り扱いが異なる。また、現時点で、フルオロアンフェタミンについては、指定薬物に未指定の 2-フルオロアンフェタミン（以下、2-FMP と略記する。）、3-フルオロアンフェタミン（以下、3-FMP と略記する。）があり、これらは 4-FMP の構造異性体である。不正薬物の適正な鑑別分析を行うためには、これらのアナログと覚醒剤との鑑別手法の確立及び構造異性の関係にあるアナログの鑑別手法の確立が急務である。

アナログ等の構造異性体の識別には NMR などの高度な機器が必要とされており、そのような機器を配備していない税関では迅

* 門司税関業務部 〒801-8511 福岡県北九州市門司区西海岸 1-3-10

速な対応に限界がある。当関では、平成 24 年に南大東島における大量の 2-FMA の摘発及び密輸入事犯として告発した事例 1)があり、今後も各地方の空港・港湾において同様の薬物の摘発の可能性あることから、高度な機器を配備していない税関においてもこれらの薬物を迅速に鑑別できる手法について検討を行った。

2. 実 験

2.1 試 料

2.1.1 標準試料

アンフェタミン硫酸塩
メタンフェタミン塩酸塩
2-FMP 塩酸塩
3-FMP 塩酸塩
4-FMP 塩酸塩
2-FMA 塩酸塩
3-FMA 塩酸塩
4-FMA 塩酸塩

2.1.2 試 薬

ドラージェンドルフ試薬²⁾：次硝酸ビスマス 0.85 g を酢酸 10 ml に溶かし、水 40 ml を加えて、A 液とし、遮光して保存する。
よう化カリウム 8 g を水 20 ml に溶かし、B 液とし、遮光して保存する。使用直前に、A 液、B 液及び酢酸を同量ずつ混合して用いる。
ニンヒドリン試薬³⁾：ニンヒドリン 0.2 g を酢酸 5 ml 及び n-ブタノール 95 ml の混液に溶解させたもの。
p-ニトロベンゼンジアゾニウムクロライド試薬²⁾：p-ニトロアニリン 0.25 g に 5%塩酸 25 ml を加え、水浴上で加温して溶かし、更にエタノールを加えて 50 ml とする。使用時にこの 10 ml に冷却しながら亜硝酸ナトリウム 0.1 g を加えて溶かす。
塩化白金酸よう化カリウム試薬²⁾：10%塩化白金酸溶液 1 ml によう化カリウム 1 g を水に溶かして 25 ml としたものを加えた後、濃塩酸 1 ml を加え、更に水を加えて 50 ml としたものの。
5%塩酸：塩酸 11.8 ml に水を加えて 100 ml としたものの。
10%塩化白金酸溶液：塩化白金酸（六水和物）1.26 g を水に溶かして 10 ml としたものの。
0.1 mol/l 水酸化ナトリウム溶液：1 mol/l 水酸化ナトリウム溶液を 10 倍希釈したものの。

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 薄層クロマトグラフィー (TLC)

薄層板：シリカゲル Merck Silica Gel 60 F₂₅₄

展開溶媒：

- ①クロロホルム-アセトン-イソプロパノール-28%アンモニア水 (30:20:40:1 v/v)
- ②クロロホルム-アセトン-エタノール-28%アンモニア水 (50:40:10:1 v/v)
- ③クロロホルム-アセトン-メタノール-28%アンモニア水 (50:40:10:1 v/v)

- ④イソプロパノール-28%アンモニア水 (95:5 v/v)
- ⑤クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (95:5:1 v/v)
- ⑥クロロホルム-ジオキサン-酢酸エチル-28%アンモニア水 (25:60:10:5 v/v)
- ⑦クロロホルム-メタノール-水 (65:35:4 v/v)
- ⑧メチルエチルケトン-ジメチルホルムアミド-28%アンモニア水 (13:1.9:0.1 v/v)

蛍光検出器（紫外線ランプ）：ハンディ型紫外線ランプ UVG-11 型 254 nm

発色剤：ドラージェンドルフ試薬、ニンヒドリン試薬、p-ニトロベンゼンジアゾニウムクロライド試薬、塩化白金酸よう化カリウム試薬

2.2.2 フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)

装置：IR Prestige-21（島津製作所）

測定条件：KBr 錠剤法

2.2.3 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS)

2.2.3 (1) 分析装置

装置：GC-MS 7890A/5975（Agilent）

カラム：DB-5MS（30 m × 0.25 mm、膜厚 0.25 μm）

イオン化法：電子衝撃イオン化法

キャリアガス：ヘリウム

カラム流量：1.0 ml/min

注入口温度：320°C

インターフェイス温度：320°C

注入モード：スプリット（スプリット比 50:1）

2.2.3 (2) 測定条件（15°C/分昇温）

オープン温度：100°C（3分保持）→15°C/分昇温→320°C（8分）

2.2.3 (3) 測定条件（20°C/分昇温）

オープン温度：100°C（3分保持）→20°C/分昇温→320°C（8分）

2.2.3 (4) 測定条件（30°C/分昇温）

オープン温度：100°C（3分保持）→30°C/分昇温→320°C（8分）

2.2.3 (5) 測定条件（薬食監麻発第 0521002 号）

オープン温度の条件について、薬食監麻発第 0521002 号³⁾に準じた。

2.3 実験方法

2.3.1 TLC

標準試料約 2 mg をクロロホルム約 2 ml に溶かし試料液とした。シリカゲル薄層板の一端から約 15 mm の位置を原線とし、両側から少なくとも 10 mm 離し、原線上に試料液を 10 mm 以上の間隔でスポットし風乾した。なお、スポットは試料につき 6~12 μg 程度となるようにし、スポットの直径は 5 mm 以下にした。

次に、この薄層板を展開用容器に入れ、密閉して展開を行った。

展開用容器にはあらかじめ展開溶媒を約 100 ml 程度入れ、展開溶媒の蒸気で飽和状態にしておいた。

展開溶媒の先端が十分な高さまで上昇したら薄層板を取り出し風乾した。

薄層板は暗室下で紫外線ランプを照射することにより蛍光発光させ、紫外吸収を持つ試料のスポットの位置を観察した。また、

薄層板に発色剤を均一に噴霧した後、ニンヒドリン試薬については乾燥機中で加熱し、発色した試料のスポット位置を観察した。

2.3.2 FT-IR

2.3.2(1) 表計算ソフトによるスペクトルの演算

標準試料について赤外吸収スペクトルを測定し、得られたデータをテキスト形式にエクスポートし、表計算ソフト⁴⁾により演算、描画解析した。

2.3.2(2) 赤外吸収スペクトルの類似度に関するクラスター分析

標準試料の赤外吸収スペクトルについて、装置に付属の解析ソフト Shimadzu IRsolution 1.50 によってピーク検出を行った。顕著に見られる吸収帯を任意に8か所選び、それらの吸収帯に属するピーク波数を読み取った。得られたデータの類似度の比較について、統計解析言語 R(R. 3.0.2)^{5),6)}を用いてクラスター分析を行った。

クラスター分析の計算法には、完全連結法、重心法、最短距離法、最小分散法、群平均法、McQuitty 法を用いた。

2.3.3 GC-MS

2.3.3(1) 検体の電子衝撃質量スペクトルの比較

2.3.1 で用いた試料液を一部取り、試料濃度が 0.05 mg/ml 前後となるようにクロロホルムで薄めたもの及び、標準試料を 0.1 mol/l 水酸化ナトリウム溶液に溶解し、試料濃度が 0.05 mg/ml 前後となるようにクロロホルムで抽出したものを検体とした(遊離塩基)。検体は2.2.3(2)から2.2.3(5)のオープン温度条件のGC-MSで電子衝撃質量スペクトル(以下、EI マススペクトルと略記する。)を測定した。

2.3.3(2) 各オープン温度条件における TIC のリテンションタイムの比較

2.3.3(1)で調製した検体について、2.2.3(2)から2.2.3(5)のオープン温度条件のGC-MSにより全イオンクロマトグラム(以下、TIC と略記する。)の各検体のリテンションタイムを測定した。

2.3.3(3) 混合試料を用いた各オープン温度条件における TIC のピーク分離性の比較

2.3.3(1)で調製した検体について、フルオロメタンフェタミン混合試料(2-FMA、3-FMA、4-FMA を混合したもの)、フルオロアンフェタミン混合試料(2-FMP、3-FMP、4-FMP を混合したもの)、8 種混合試料(メタンフェタミン、2-FMA、3-FMA、4-FMA、アンフェタミン、2-FMP、3-FMP、4-FMP を混合したもの)を作成し、それぞれの混合試料について、2.2.3(2)から2.2.3(5)のオープン温度条件のGC-MSによりTICを測定し、ピークが明瞭に確認できるか試験した。

3. 結果及び考察

3.1 TLC

3.1.1 検出方法の比較

発色剤を用いた検出では、いずれの試薬においても、薄層板にスポットした状態では発色するものの、展開溶媒で展開させた後のスポットでは良好に発色しないものがあり、検出手法として各種試薬を用いるのは適切ではないと考えられた。紫外線ランプを

用いた検出では、薄層板にスポットした状態及び展開溶媒で展開させた状態のいずれにおいても、検出が容易であった。よって、検出方法としては、紫外線ランプによる観察が最適と判断した。

3.1.2 各展開溶媒による比較

2.3.1 の試料液をそれぞれ展開し、展開溶媒ごとのクロマトグラフを Fig. 1 に、各 Rf 値を Table 1 に示す。フルオロメタンフェタミン類(2-FMA、3-FMA、4-FMA)及びフルオロアンフェタミン類(2-FMP、3-FMP、4-FMP)相互の分離が最も良好であった溶媒は①で、Rf 値 0.3~0.5 付近にメタンフェタミン及びフルオロメタンフェタミン類、Rf 値 0.6~0.7 付近にアンフェタミン及びフルオロアンフェタミン類がそれぞれ検出され、各アナログは原線から近い順に4-FMA、3-FMA、2-FMA、4-FMP、3-FMP、2-FMP が検出された。溶媒②も①と同様に各アナログ相互の分離は良好であり、Rf 値 0.1~0.2 付近にメタンフェタミン及びフルオロメタンフェタミン類、Rf 値 0.5~0.6 付近にアンフェタミン及びフルオロアンフェタミン類を検出した。溶媒③も各アナログ相互の分離は良好であったが、特にメタンフェタミン及びフルオロメタンフェタミン類について、それぞれの Rf 値(0.4~0.5 付近)の差が大きく、これらの分別検出に適していると思われた。溶媒④は全体的に Rf 値が大きい傾向となり(0.6~0.8 付近)、各試料の Rf 値が近接した。溶媒⑤はフルオロアンフェタミン類が相互に分離したことに対し、フルオロメタンフェタミン類の分離が悪かった。溶媒⑥は④と同様の分離挙動を示し、フルオロメタンフェタミン類同士又はフルオロアンフェタミン類同士の分離は可能であるが、全ての試料の Rf 値が近接したため(0.6~0.8 付近)、各試料の分離検出は困難と思われた。溶媒⑦はアンフェタミンの Rf 値 0.25 に対し、他試料の Rf 値は 0.6~0.8 付近となり、両者は大きく離れて検出された。このことから溶媒⑦を用いることによって、アンフェタミンとフルオロアンフェタミン類の分離が可能であることがわかった。溶媒⑧は全ての試料についてテーリング現象が顕著であり、分離は不可能であった。

メタンフェタミンとフルオロメタンフェタミン類については、いずれの展開溶媒においても Rf 値が近接した。そこでこれらの混合試料を作成し、Fig. 1 で分離の良好であった溶媒①及び③を用いて分離挙動を確認した。その結果を Fig. 2 に示す。溶媒①を用いると、メタンフェタミンと 2-FMA の混合試料及びメタンフェタミンと 4-FMA の混合試料は、それぞれの成分が良好に分離したが、メタンフェタミンと 3-FMA の混合試料は分離が悪かった。一方、溶媒③を用いると、メタンフェタミンと 3-FMA を分離することができた。

よって、アンフェタミンとフルオロアンフェタミン類の分別検出手法としては溶媒⑦を、メタンフェタミンとフルオロメタンフェタミン類の分別検出手法としては、展開溶媒を1種に限定せず、溶媒①及び③を用いるのが適切と考えられた。

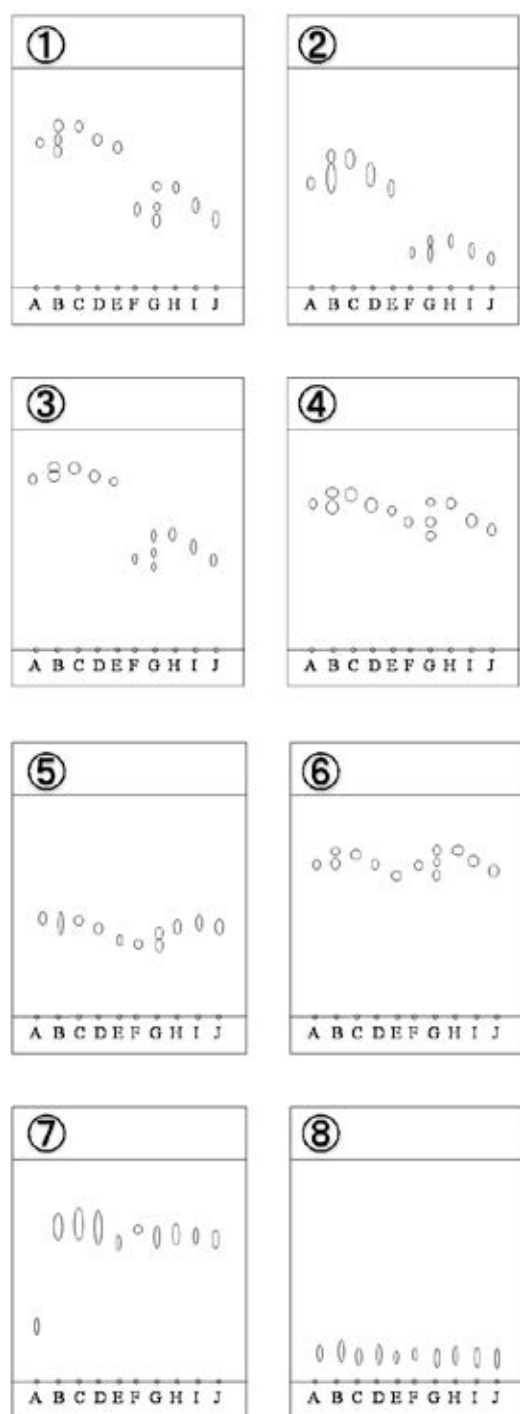


Fig. 1 Thin layer chromatogram of the stimulants and their analogues by eight solvent systems

- ①chloroform : acetone : isopropyl alcohol : ammonia water = 30 : 20 : 40 : 1
 - ②chloroform : acetone : ethanol : ammonia water = 50 : 40 : 10 : 1
 - ③chloroform : acetone : methanol : ammonia water = 50 : 40 : 10 : 1
 - ④isopropyl alcohol : ammonia water = 95 : 5
 - ⑤chloroform : methanol : ammonia water = 95 : 5 : 1
 - ⑥chloroform : 1,4-dioxane : ethyl acetate : ammonia water = 25 : 60 : 10 : 5
 - ⑦chloroform : methanol : water = 65 : 35 : 4
 - ⑧methylethylketone : dimethylformamide : ammonia water = 13:1.9:0.1
- A : amphetamine, B : mixture of 2-FMP, 3-FMP and 4-FMP, C : 2-FMP, D : 3-FMP, E : 4-FMP, F : methamphetamine, G : mixture of 2-FMA, 3-FMA and 4-FMA, H : 2-FMA, I : 3-FMA, J : 4-FMA
Detector : UV (254 nm)

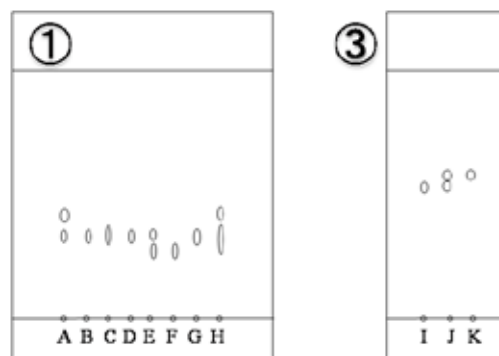


Fig. 2 Thin layer chromatogram of methamphetamine and its analogues by two solvent systems

Solvent system

①chloroform : acetone : isopropyl alcohol : ammonia water = 30 : 20 : 40 : 1

③chloroform : acetone : methanol : ammonia water = 50 : 40 : 10 : 1

A : mixture of methamphetamine and 2-FMA, B : methamphetamine,

C : mixture of methamphetamine and 3-FMA, D : 3-FMA,

E : mixture of methamphetamine and 4-FMA, F : 4-FMA,

G : methamphetamine, H : mixture of methamphetamine, 2-FMA, 3-FMA and 4-FMA,

I : methamphetamine, J : mixture of methamphetamine and 3-FMA,

K : 3-FMA

Detector : UV (254 nm)

Table 1 Rf values of the stimulants and their analogues

Sample	Rf value						
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
Meth	0.38	0.18	0.43	0.65	0.43	0.68	0.69
2-FMA	0.48	0.22	0.54	0.75	0.51	0.76	0.70
3-FMA	0.40	0.19	0.47	0.66	0.52	0.71	0.69
4-FMA	0.34	0.14	0.41	0.61	0.51	0.66	0.68
Amph	0.67	0.52	0.79	0.75	0.57	0.69	0.25
2-FMP	0.74	0.63	0.84	0.79	0.56	0.74	0.76
3-FMP	0.69	0.56	0.79	0.74	0.52	0.69	0.76
4-FMP	0.65	0.49	0.78	0.70	0.47	0.64	0.64

Meth: methamphetamine, Amph: amphetamine

Solvent system

(1) chloroform : acetone : isopropyl alcohol : ammonia water = 30 : 20 : 40 : 1

(2) chloroform : acetone : ethanol : ammonia water = 50 : 40 : 10 : 1

(3) chloroform : acetone : methanol : ammonia water = 50 : 40 : 10 : 1

(4) isopropyl alcohol : ammonia water = 95 : 5

(5) chloroform : methanol : ammonia water = 95 : 5 : 1

(6) chloroform : 1,4-dioxane : ethyl acetate : ammonia water = 25 : 60 : 10 : 5

(7) chloroform : methanol : water = 65 : 35 : 4

Detector: UV (254 nm)

3.2 FT-IR

3.2.1 表計算ソフトによる演算

表計算ソフトは行列積や逆行列が算出できる関数が装備されており、ワークシート、ユーザー定義関数、マクロを適切に設計すれば、特定波数における吸光度から未知試料の混合比を算出することなどが可能となる⁴⁾。得られたスペクトルから覚醒剤とそのアナログが鑑別できるか否かについて、表計算ソフトによる解析を試みたが、本研究では最適解法を見出すことはできなかった。そのため、表計算ソフトによる特殊な演算は行わず、表計算ソフトのグラフ描画機能を用いてスペクトルの比較を行った。

Fig. 3 はメタンフェタミンと 2-FMA の赤外吸収スペクトルを多

重描画させたものである。吸収ピークがほぼ同じ箇所に見られ、鑑別可能か否かについてはこのままでは判断しにくい。

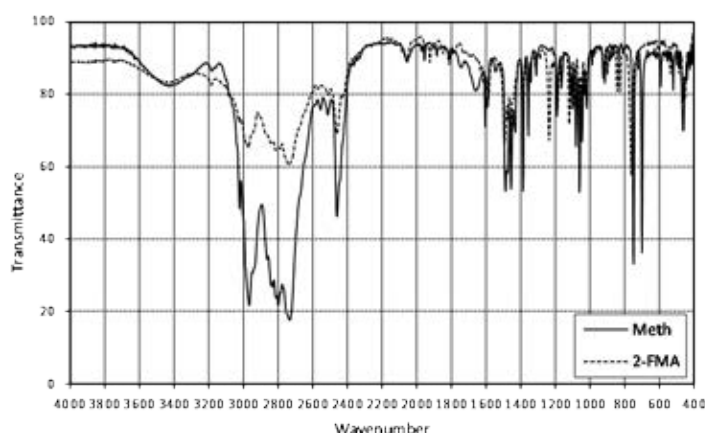


Fig. 3 Calculated spectrograms for methamphetamine (Meth) and 2-FMA

3.2.2 クラスタ分析による赤外吸収スペクトルの類似度

クラスタ分析に用いたピーク波数を Table 2 に、計算により得られた樹形図を Fig. 4 に示した。本研究の対象である 8 物質は、赤外吸収スペクトルの特性基が共通しているものが多いため、ほぼ同じ吸収帯を示すが、官能基の結合部位が異なるため、いくつかの吸収ピークにおいてピーク波数に差異が認められる。8 物質の赤外吸収スペクトルの類似度を簡潔に算出させるため、微小な吸収ピークは採用せず、顕著に観測される吸収ピークを選択した。

Table 2 The dataset for cluster analysis

Sample	Wavenumber (cm ⁻¹)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Meth	2,967	2,731	2,460	1,604	1,488	1,060	748	463
2-FMA	2,970	2,736	2,459	1,605	1,492	1,236	761	451
3-FMA	2,972	2,735	2,459	1,614	1,483	1,253	792	522
4-FMA	2,970	2,735	2,449	1,602	1,512	1,220	817	553
Amph	2,945	2,785	2,557	1,618	1,454	1,055	744	460
2-FMP	2,947	2,706	2,499	1,589	1,492	1,230	758	438
3-FMP	2,904	2,696	2,490	1,612	1,487	1,140	796	523
4-FMP	2,989	2,910	2,486	1,600	1,504	1,217	804	557

Meth: methamphetamine, Amph: amphetamine

いずれの計算法についても、メタンフェタミンとアンフェタミンは 1 つのクラスターを形成し、すべてのアナログは、メタンフェタミン及びアンフェタミンとの距離が大きく、メタンフェタミン及びアンフェタミンとは別クラスターを形成した。このことは、覚醒剤の赤外吸収スペクトルは、アナログの赤外吸収スペクトルと類似度は高くなく、覚醒剤とアナログとの識別に赤外吸収ス

3.2.3 赤外吸収スペクトルによる鑑別手法の考察

Fig. 5 a) にメタンフェタミンの赤外吸収スペクトルを示した。塩酸メタンフェタミンは、3,020cm⁻¹ にベンゼン環の $\nu_{\text{C-H}}$ 、2,795 及び 2,500cm⁻¹ に $\nu_{\text{N}^+\text{-H}}$ 、1,612 及び 1,500cm⁻¹ にベンゼン環の $\nu_{\text{C=C}}$ 、1,463cm⁻¹ に δ_{CH} 、750 及び 700cm⁻¹ に置換ベンゼン環の δ_{CH} (面

クトルは有効であることを示唆する。

アナログのうち、4-FMP は他のアナログと距離が大きく別クラスターを形成した。2-FMA は 2-FMP と 1 つのクラスターを形成し、類似性が高いことがうかがえた。

フルオロメタンフェタミンは、3-FMA と 4-FMA が、2-FMA とは別のクラスターを形成した。

計算法による比較では、5 種の計算法で、4-FMP が他のクラスターと最も距離が大きいと算出する一方、最小分散法のみ、メタンフェタミン及びアンフェタミンのクラスターが、他のクラスターと最も距離が大きいと算出した。

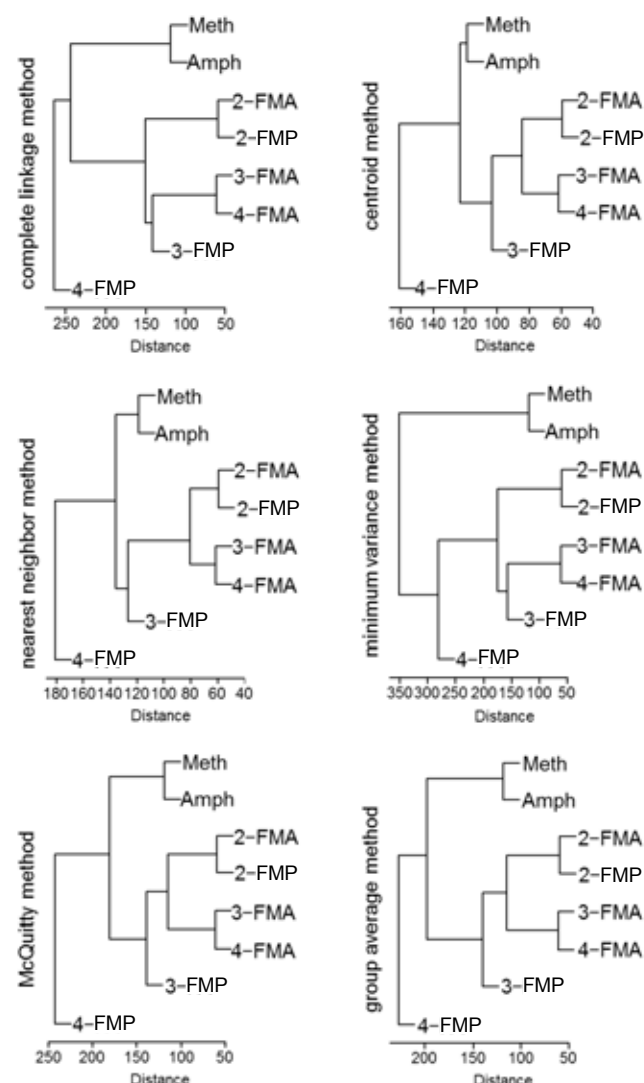


Fig. 4 Cluster dendrograms of FT-IR peak wavenumber data from the stimulants and their analogues

Meth: methamphetamine, Amph: amphetamine

外)が観察される⁷⁾。これらのピークの他に、Fig. 5 a)では 2,970 cm⁻¹ 付近に強い吸収が観察されるが、これは塩酸メタンフェタミンを臭化カリウムに分散させたときに観察される特徴的な吸収であることが報告されている⁸⁾

また 4-FMA、4-FMP の赤外吸収スペクトルについては、類似し

ているものの識別は可能であることが報告されている⁹⁾。

メタンフェタミンと2-FMAとの識別では、Fig. 3、Fig. 5 a)及びb)に見られるとおり、大部分のスペクトルの形状及びピークの波数が類似する部分が多いものの、Fig. 6 a)及びb)に示したように、メタンフェタミンでは、750 付近及び 700cm^{-1} に吸収ピークが観察される一方、2-FMA は同一吸収帯において 760cm^{-1} 付近に吸収ピークが1 本のみ観察されることで識別可能であることが示唆された。

クラスター分析において、2-FMA と 2-FMP が同一クラスターとなり、類似性の高いことが示された。そこで、2-FMA と 2-FMP の識別方法について検討した。

Fig. 5 b)に2-FMA、f)に2-FMP の赤外吸収スペクトルを示した。2-FMA は第二級アミンである。第二級アミン塩は $3,000\sim 2,700\text{cm}^{-1}$ の領域で強く吸収し、 $2,273\text{cm}^{-1}$ にまで多重吸収帯が広がっている。 $2,000\text{cm}^{-1}$ 付近に中程度の吸収帯が1 個観測されることがあるといわれている¹⁰⁾。

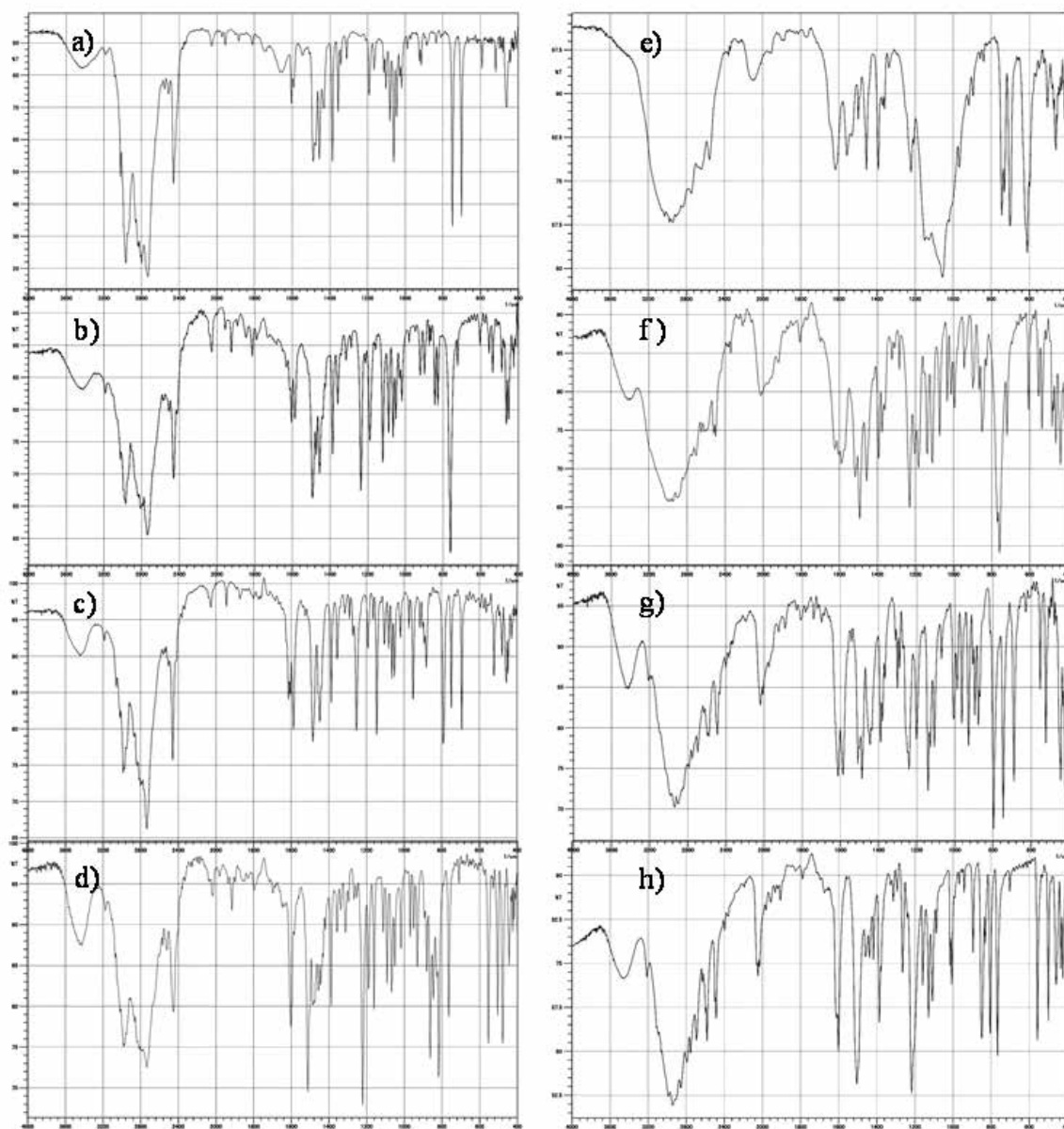


Fig. 5 FT-IR spectra for the stimulants and their analogues

a) methamphetamine, b) 2-FMA, c) 3-FMA, d) 4-FMA, e) amphetamine, f) 2-FMP, g) 3-FMP, h) 4-FMP

一方、2-FMP は第一級アミンである。Duncan らは、気相 FT-IR において、アンフェタミンの異性体の識別には、アルキルアミンの識別に $3,000\sim 2,850\text{cm}^{-1}$ 、 $900\sim 650\text{cm}^{-1}$ が、第一級アミンと他の置換アミンとの識別に $1,600\sim 900\text{cm}^{-1}$ の吸収帯が有用であると報告している¹¹⁾。一般に、第一級アミン塩は、 $3,000\sim 2,800\text{cm}^{-1}$ の間の領域に NH_3^+ 基における逆対称及び対称伸縮振動による幅広い吸収を示す。その他に、 $2,800\sim 2,000\text{cm}^{-1}$ の領域に中程度の強度の多重吸収帯を生じ、そのうち $2,000\text{cm}^{-1}$ 付近の吸収帯が最も顕著であるとされている¹⁰⁾。

以上のことから Fig. 7 a) 及び b) に示すとおり、2-FMA と 2-FMP の識別は、2-FMA の第二級アミン ($2970, 2736, 2459\text{cm}^{-1}$) と 2-FMP のアルキルアミン ($2883, 2704, 2520\text{cm}^{-1}$) との吸収ピークの確認で行えると思われた。

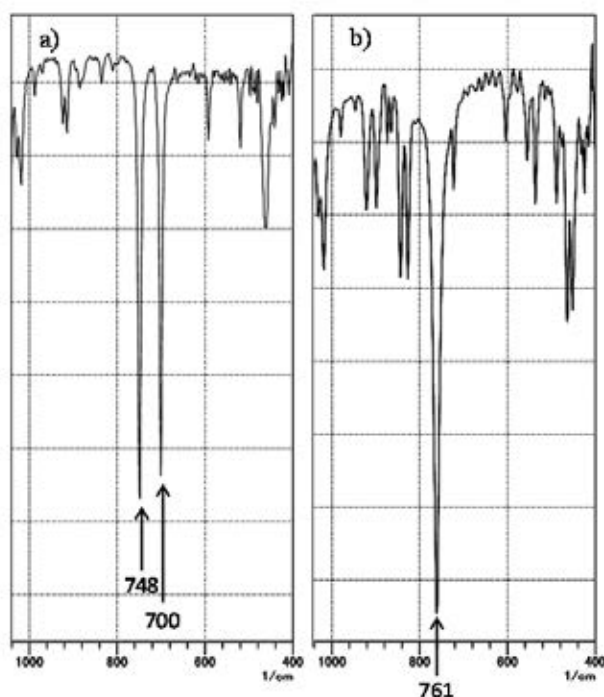


Fig. 6 Comparison of FT-IR spectra for methamphetamine and 2-FMA
a) methamphetamine, b) 2-FMA

3.3 GC-MS

3.3.1 EI マススペクトルによる比較

3.3.1(1) メタンフェタミンとフルオロメタンフェタミン類の比較

Fig. 8 a) にメタンフェタミンの EI マススペクトル、Fig. 9 に考えられる開裂機構を示した。メタンフェタミンは、 m/z 58 のイミニウムカチオンが基準ピークとなる。また、 m/z 91 のベンジルカチオンもしくはトロピリウムイオンが検出される。さらに、 m/z 134 のピークはメタンフェタミンからメチル基が取れてラジカルとなったもの、 m/z 65 のピークはトロピリウムイオンから中性のアセチレン分子が取れてシクロペンタジエニルラジカルとなったものと考えられる^{10), 12) - 14)}。

Fig. 8 b), c), d) にフルオロメタンフェタミン類の EI マススペク

5 種の計算法において、4-FMP が他のクラスターと最も距離が大きいと算出したことについては、二置換ベンゼンの吸収及びベンゼン-ふっ素の吸収帯の特性によると考えられる。すなわち、単環式芳香族炭化水素の面外変角吸収帯の吸収位置は環の隣接水素原子の数に特異的で、二置換ベンゼンの置換位置によって $1,200\sim 700\text{cm}^{-1}$ 前後の吸収帯が異なり、ふっ素を含む化合物は $1,400\sim 730\text{cm}^{-1}$ の広い範囲にわたって C-F 伸縮型によって強く吸収するといわれている¹⁰⁾。4-FMP が他の 7 種とくにメタンフェタミン及びアンフェタミンと距離が大きく計算されたのは、指紋領域における二置換ベンゼンの特性吸収帯に加え、メチルアミノプロパンとパラの位置にふっ素が付加していることによる C-F 伸縮の影響が大きく作用したと推測される。

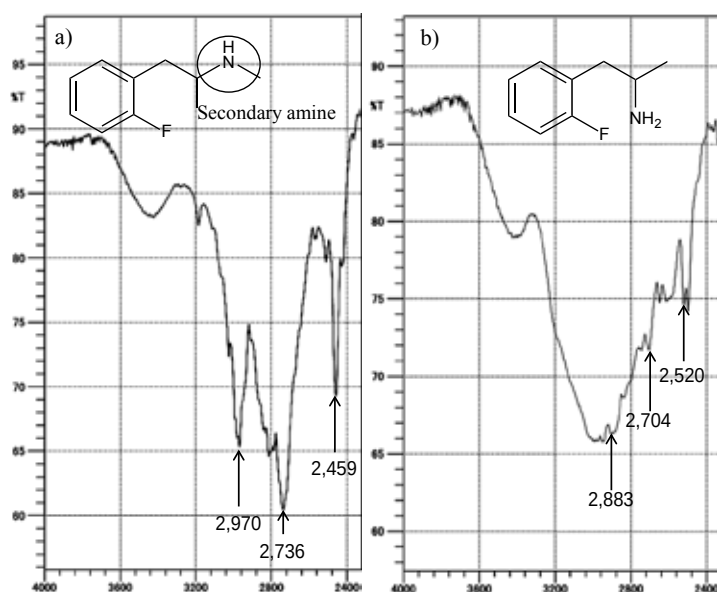


Fig. 7 Comparison of FT-IR spectra for 2-FMA and 2-FMP
a) 2-FMA, b) 2-FMP

トルを示した。これらの考えられる開裂機構は Fig. 10 のようになる。フルオロメタンフェタミン類は、 m/z 58 のイミニウムカチオンが基準ピークとなる。また、 m/z 109 のフルオロベンジルカチオンもしくはふっ素置換トロピリウムイオンが検出され、さらに、 m/z 83 のフルオロシクロペンタジエニルラジカルも検出される^{14) - 22)}。 m/z 152 のピークはフルオロメタンフェタミン類からメチル基が取れてラジカルとなったものと考えられる。長嶋らは 4-FMA について、 $N\text{-}\alpha$ 開裂による m/z 58 がベースピークとして観察されることを報告している¹⁵⁾。

メタンフェタミン及びアンフェタミンでは、 m/z 91 のベンジルカチオンもしくはトロピリウムイオンが検出されるのに対して、フルオロメタンフェタミン類及びフルオロアンフェタミン類では、

m/z 109 のフルオロベンジルカチオンもしくはふっ素置換トロピリウムイオンが検出される^{14), 17), 18)}。

Fig. 8 a)及び Fig. 8 b), c), d)に見られるとおり、メタンフェタミン及びフルオロメタンフェタミン類の EI マスペクトルは、基準

ピークは同じであるが、 m/z 91、 m/z 65 及び m/z 134 のフラグメントイオンでメタンフェタミン、 m/z 109、 m/z 83 及び m/z 152 のフラグメントイオンでフルオロメタンフェタミン類が識別可能である。

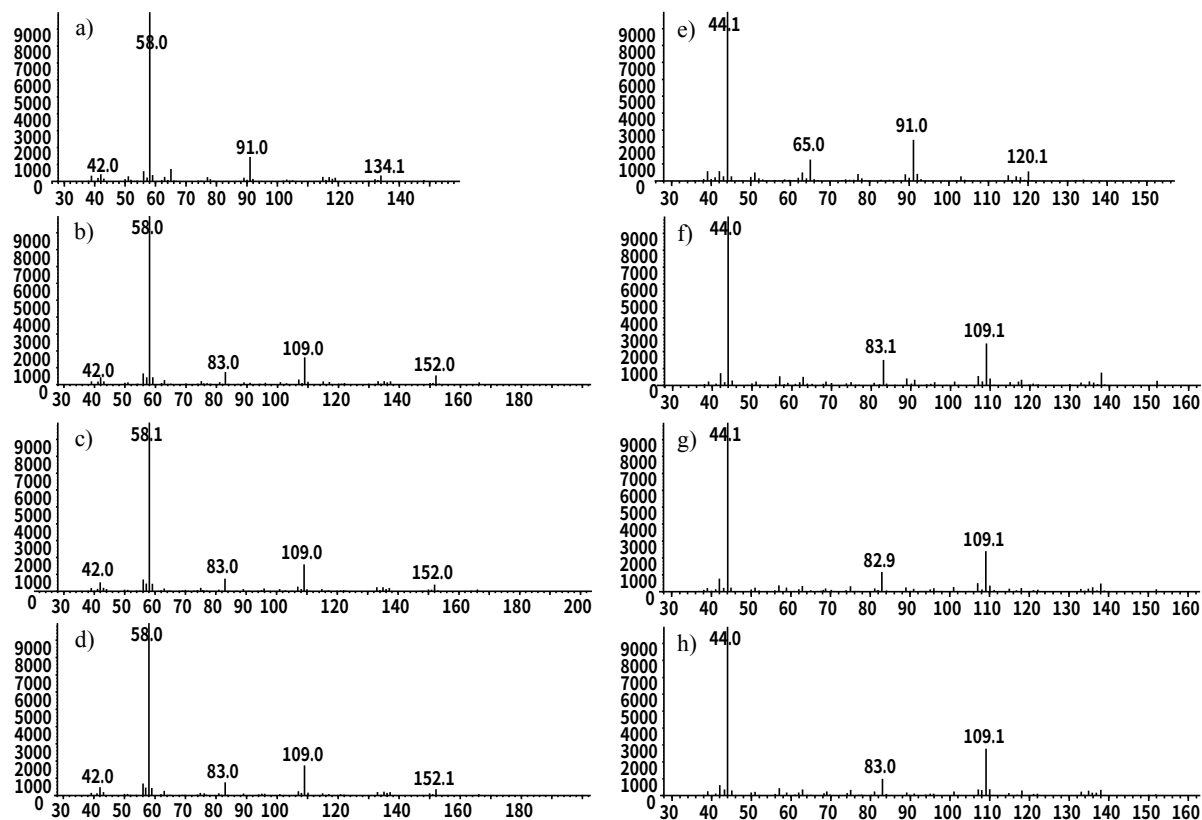


Fig. 8 EI mass spectra for the stimulants and their analogues

a) methamphetamine, b) 2-FMA, c) 3-FMA, d) 4-FMA, e) amphetamine, f) 2-FMP, g) 3-FMP, h) 4-FMP

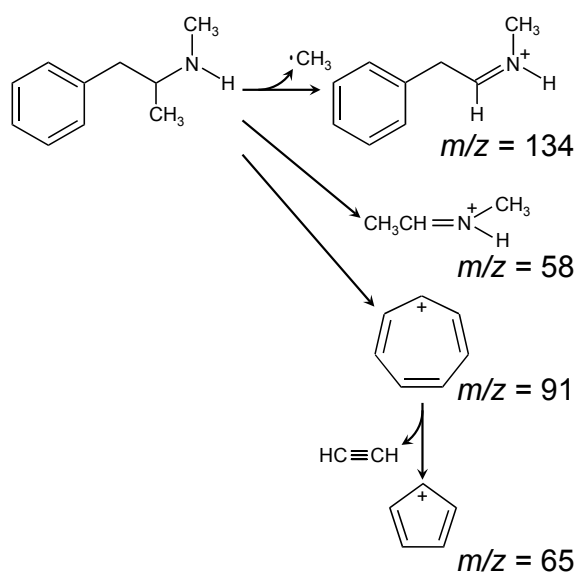


Fig. 9 Proposed fragmentation pathway for methamphetamine

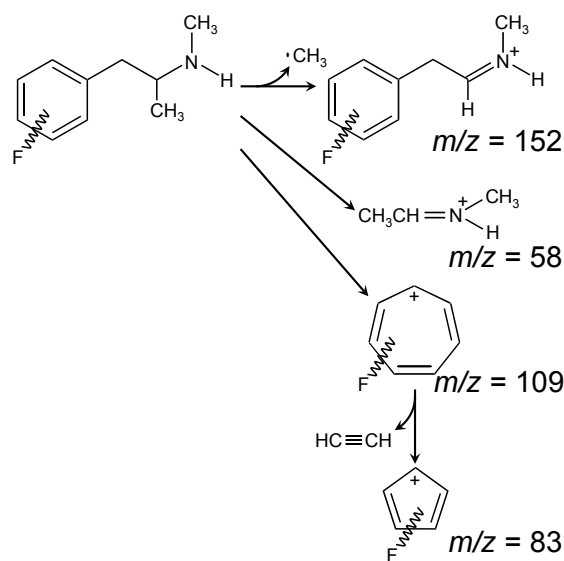


Fig. 10 Proposed fragmentation pathway for the fluoromethamphetamines

3.3.1(2) アンフェタミンとフルオロアンフェタミン類の比較

Fig. 8 e)にアンフェタミンのEI マススペクトル、Fig. 11 に考えられる開裂機構を示した。アンフェタミンは、 m/z 44 のイミニウムカチオンが基準ピークとなる。また、 m/z 91 のベンジルカチオンもしくはトロピリウムイオンが検出され、さらに、 m/z 65 のシクロペンタジエニルラジカルも検出される^{10), 12), 17)}。

Fig. 8 f), g), h)にフルオロアンフェタミン類のEI マススペクトルを示した。これらの考えられる開裂機構はFig. 12 のようになる。フルオロアンフェタミン類は、 m/z 44 のイミニウムカチオンが基準ピークとなる。また、 m/z 109 のフルオロベンジルカチオンもしくはふっ素置換トロピリウムイオンが検出され、 m/z 83 のフルオロシクロペンタジエニルラジカルも検出される。さらに弱い強度で m/z 153 の分子イオンが検出される¹⁸⁾。

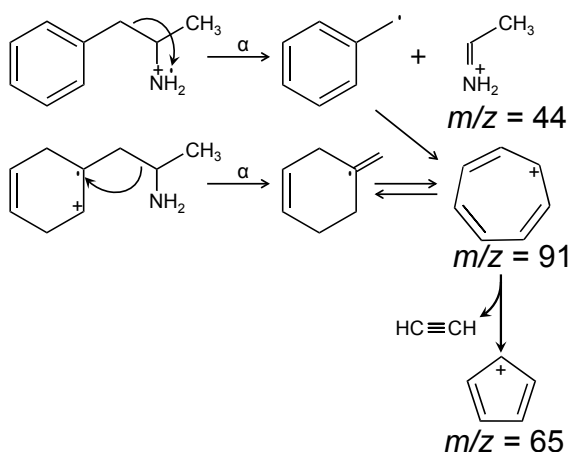


Fig. 11 Proposed fragmentation pathway for amphetamine

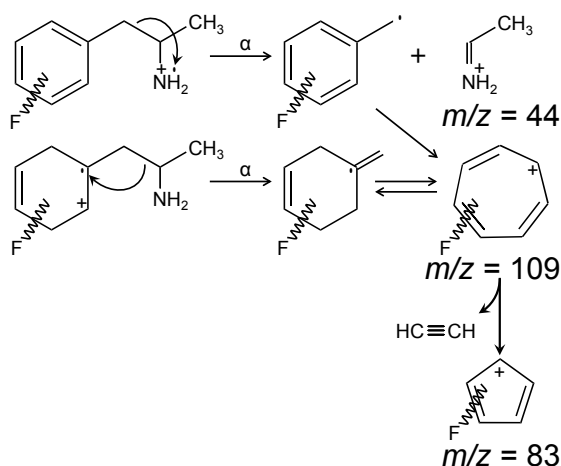


Fig. 12 Proposed fragmentation pathway for the fluoroamphetamines

3.3.2 各オープン温度条件における TIC のリテンションタイムの比較

上記 2.2.3(1)の検体について、2.2.3(2)から 2.2.3(5)のオープン温度条件の GC-MS により TIC を測定しリテンションタイムを比較した。それぞれの TIC における試料のリテンションタイム前後のクロマトグラムを、標準試料をクロロホルムに溶解した検体については Fig. 13 に、標準試料を遊離塩基とした検体については Fig. 14 に示した。

Fig. 13 では、メタンフェタミンは 2.2.3(5)で良好なピークを、2.2.3(2)で若干リーディングを起こすものの明瞭なピークを観測した。2.2.3(3)、2.2.3(4)ではピークの分割が生じた。

フルオロメタンフェタミン類は、2.2.3(2)、2.2.3(3)、2.2.3(4)でピークのリーディングを起こし、GC カラムの保持状態が良好でないと考えられた。また、2.2.3(5)ではピークの分割が生じた。

アンフェタミンは 2.2.3(2)、2.2.3(5)で良好なピークを観測した。2.2.3(3)、2.2.3(4)ではピークが複数に分割し、アンフェタミンの分析条件としては不適切であると判断された。

フルオロアンフェタミン類は、2.2.3(2)、2.2.3(5)で良好なピーク

を観測するが、リテンションタイムはアンフェタミンとほぼ同一であり、アンフェタミンとの識別は 2.2.3(2)、2.2.3(5)では困難と予想された。アンフェタミンが 2.2.3(3)、2.2.3(4)でピークの分割が見られるのに対し、フルオロアンフェタミン類はリーディングするものの単一のピークが観測された。さらに、2.2.3(3)、2.2.3(4)ではフルオロアンフェタミン類のリテンションタイムに違いが認められ、とくに 2.2.3(4)において 2-FMP、3-FMP のリテンションタイムよりも 4-FMP のリテンションタイムが大きく、検討の必要はあるものの、アンフェタミン、2-FMP、3-FMP と、4-FMP が 2.2.3(4)で識別しうることが期待された。

一方、標準試料を遊離塩基とした検体を測定した Fig. 14 では、全ての検体について、2.2.3(2)、2.2.3(3) 及び 2.2.3(5)で良好なピークを観測した。2.2.3(4)では若干ピークの分割が生じた。

また、メタンフェタミンとフルオロメタンフェタミン類、アンフェタミンとフルオロアンフェタミン類のリテンションタイムをそれぞれ比較すると、多少の差異が認められるものの、これらをもって各検体を識別可能か否かは判断できなかった。

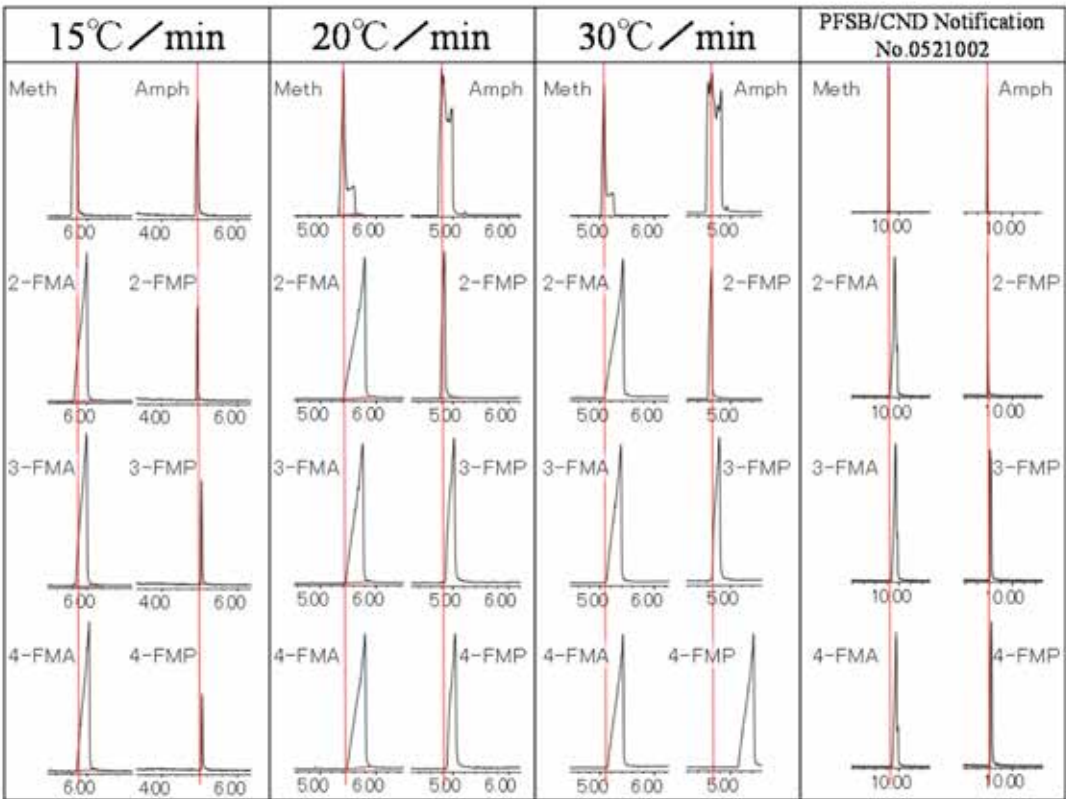


Fig. 13 TIC of the stimulants and their analogues under four GC conditions
Meth: methamphetamine, Amph: amphetamine

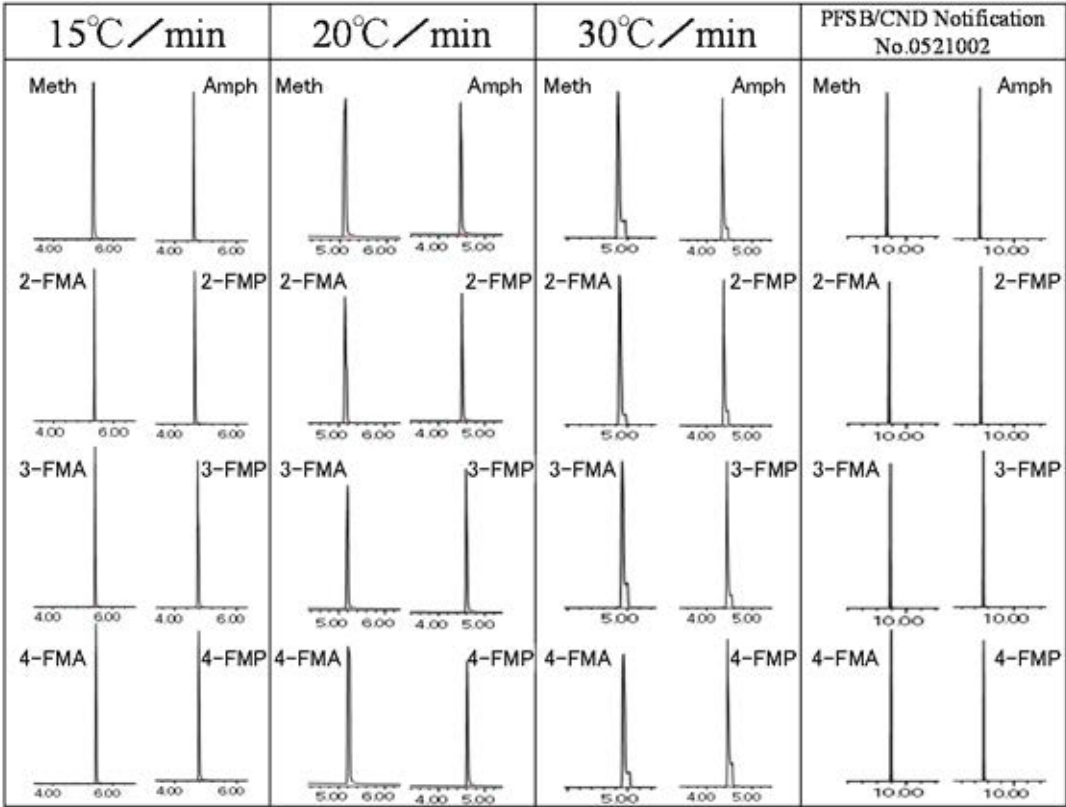


Fig. 14 TIC of the stimulants and their analogues (base form) under four GC conditions
Meth: methamphetamine, Amph: amphetamine

3.3.3 混合試料を用いた各オープン温度条件における TIC のピーク分離性の比較

上記 3.3.2 の結果に基づき、各検体を混合した試料を作成し、成分の識別が可能であるか検討した。

Fig. 15 は標準試料をクロロホルムに溶解した検体の混合試料について、Fig. 16 は標準試料を遊離塩基とした検体の混合試料について、2.2.3(2)から 2.2.3(5)のオープン温度条件の GC-MS による TIC における試料のリテンションタイム前後のクロマトグラムを示したものである。

Fig. 15 では、フルオロメタンフェタミン混合試料は 2.2.3(2)、2.2.3(3)、2.2.3(4)のオープン温度条件でリーディング及びピーク割れが観測され、2.2.3(5)でピーク割れが観測された。いずれのオープン温度条件においてもピーク割れは単に GC 条件が不適切であることを示唆する形状となっており、各成分が適切に分離されたものとは判断されなかった。

フルオロアンフェタミン混合試料はいずれのオープン温度条件においてもピーク割れを起こし、各々のピーク形状に対称性がなく、各成分が単独でピークを形成したものとは考えられなかった。

8 種混合試料は、GC 条件が適切であれば、フルオロメタンフェタミン類、フルオロアンフェタミン類の TIC に、メタンフェタミン及びアンフェタミンの TIC を加えたものとなるはずである。ところが、Fig. 15 で示すとおり、8 種混合試料の TIC はピーク形状

が予想されるものとは異なる形状となり、ピークの歪みが認められた。とくに、2.2.3(5)のオープン温度条件においてはフルオロアンフェタミン類に見られるピークのリテンションタイムよりも 8 種混合試料のフルオロアンフェタミン類に相当するピークのリテンションタイムが小さくなった。このピークはアンフェタミンのリテンションタイムにも相当する。

一方、標準試料を遊離塩基とした混合試料を測定した Fig. 16 では、フルオロメタンフェタミン混合試料は、2.2.3(4)のオープン温度条件ではピークの歪みが観察されたが、その他の条件では、3-FMA と 4-FMA についてはピークトップの分離であったが、3 成分が識別できた。

フルオロアンフェタミン混合試料は、いずれのオープン温度条件においても、3-FMP と 4-FMP は歪んだ 1 つのピークとして観察されたが、これらと 2-FMP は識別できた。

8 種混合試料は、上記 2 種類の混合試料の TIC に、メタンフェタミン及びアンフェタミンの TIC を加えたものとはほぼ等しくなった。特に 2.2.3(5)のオープン温度条件において、各成分が良好に識別できた。

本研究では GC のオープン温度条件は 2.2.3(5)とし、遊離塩基の試料を用いることによって、3-FMP 及び 4-FMP 以外の試料を識別することができた。混合試料全てを分離するためには、さらに適切な GC 条件により分離・識別を行うか、分離・精製する前処理が必要であると考えられる。

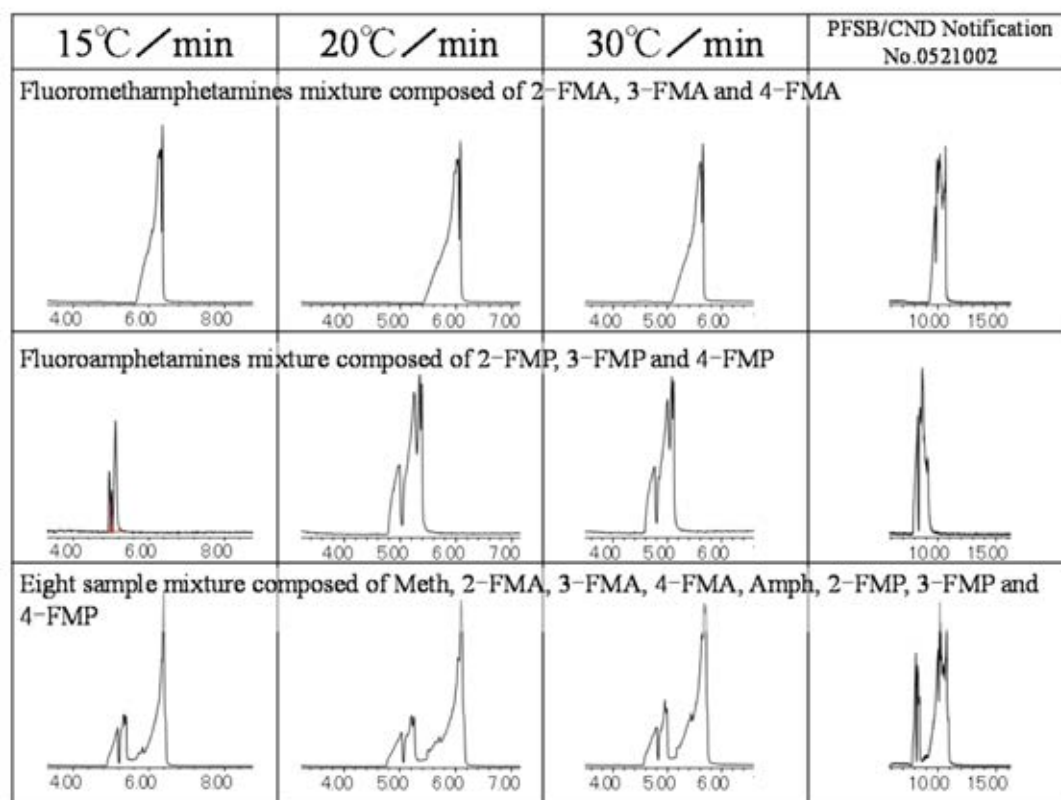


Fig. 15 TIC of the mixture sample under four GC conditions
Meth: methamphetamine, Amph: amphetamine

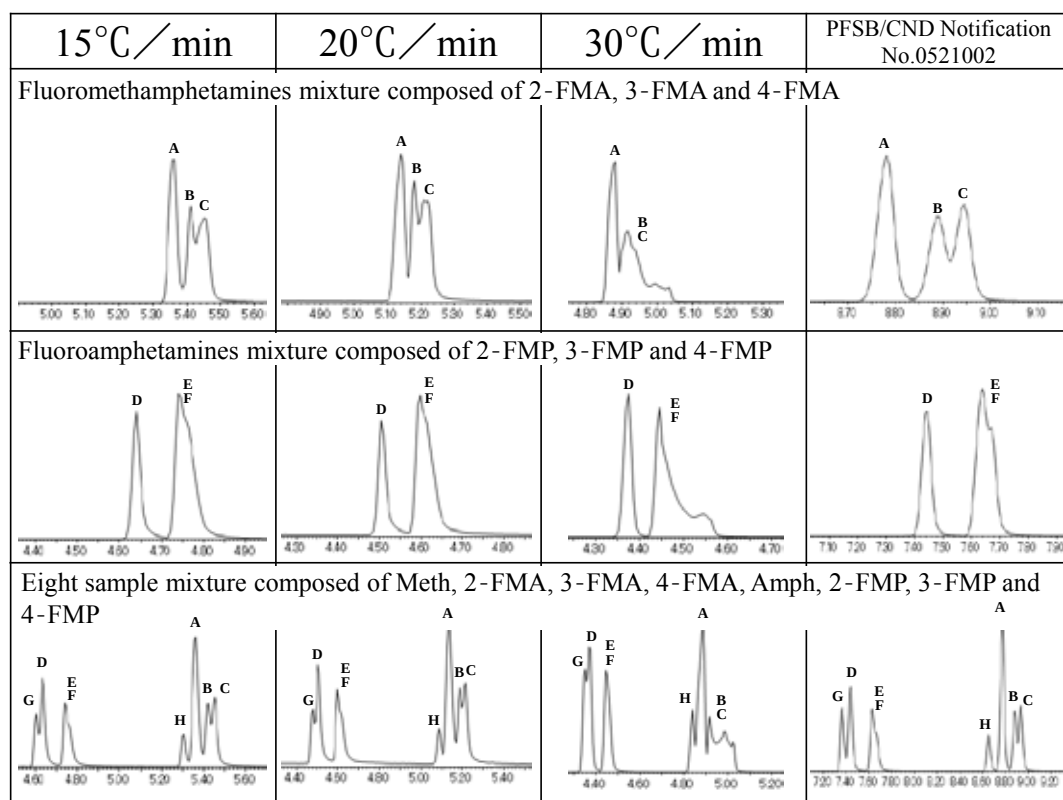


Fig. 16 TIC of the mixture sample (base form) under four GC conditions

A: 2-FMA, B: 3-FMA, C: 4-FMA, D: 2-FMP, E: 3-FMP, F: 4-FMP,
G: Amph (amphetamine), H: Meth (methamphetamine)

4. 要 約

薄層クロマトグラフィーでは、アナログ 6 種の分離が良好で、特にフルオロアンフェタミン類同士及びフルオロアンフェタミン類同士のスポットが明瞭に分離できた。

赤外吸収スペクトルでは、アンフェタミン及びメタンフェタミンとアナログ 6 種は識別可能で、とくにメタンフェタミン (748, 700 cm^{-1}) に対し、2-FMA (761 cm^{-1}) の吸収ピークの確認で判別できた。2-FMP と 2-FMA の類似性が高いことが示唆されたが、2-FMP のアルキルアミン (2883, 2704, 2520 cm^{-1}) と 2-FMA の第二級アミン (2970, 2736, 2459 cm^{-1}) の吸収ピークの確認で判別可能であった。

ガスクロマトグラフィー質量分析では、主要な m/z イオンが、アンフェタミン (44, 65, 91, 120)、メタンフェタミン (58, 65, 91, 134) に対して、フルオロアンフェタミン類 (44, 83, 109)、フルオロメタンフェタミン類 (58, 83, 109, 152) となったが、フルオロアンフェタミン類同士、フルオロメタンフェタミン類同士は非常に類似性が高いためマススペクトルのみによる識別は困難であった。しかし、遊離塩基とした試料を用いることにより、3-FMP 及び 4-FMP 以外はピークトップの分離が確認できたことから、リテンションタイムを比較することにより識別が可能であった。

謝 辞

本研究を行うにあたり、標準試料を快くご提供いただきました財務省関税中央分析所に厚く感謝申し上げます。

文 献

- 平成 25 年 2 月 18 日財務省報道発表「平成 24 年の全国の税関における関税法違反事件の取締り状況」
- 藤川福二郎編：“最新裁判化学”，P.177 (1984)，(南江堂)。
- 厚生労働省通知：指定薬物の分析法について，薬食監麻発第 0521002 号，平成 19 年 5 月 21 日。
- R. de Levie：“How to use EXCEL® in analytical chemistry and in general scientific data analysis”，P.223-264 (2001)，(Cambridge University Press, United Kingdom)。
- R Development Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. (<http://www.R-project.org>).
- 金明哲：ESTRELA, **140**, 58 (2005)。

- 7) 第九改正 日本薬局方解説書, C-490 (1976).
- 8) J. S. Chappell : *Forensic Science International*, **75**, 1 (1995).
- 9) 佐貫薫, 大類仁, 藤井友和, 倉嶋直樹, 池原裕可里: 関税中央分析所報, **47**, 33 (2007).
- 10) 荒木峻, 益子洋一郎, 山本修: “有機化合物のスペクトルによる同定法 (第5版)”, P.18, P.117, P.123, P.146 (1992), (東京化学同人).
- 11) W. Duncan, W. H. Sonie : *Journal of Chromatographic Science*, **26**, 521 (1988).
- 12) 野村正勝, 馬場章夫, 三浦雅博ほか: “有機化学のためのスペクトル解析法 (第2版) —UV, IR, NMR, MS の解説と演習—”, P.250 (2000), (化学同人).
- 13) F. T. Noggle, C. R. Clark, K. H. Bouhadir, J. DeRuiter : *Journal of Chromatographic Science*, **29**, 31 (1991).
- 14) W. H. Soine, W. Duncan, R. Lambert, R. Middleberg, H. Finley, D. J. O'Neil : *Journal of Forensic Sciences*, JFSCA, **37**, 513 (1992).
- 15) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 鈴木仁, 安田一郎: 東京都健康安全研究センター研究年報, **57**, 109 (2006).
- 16) 内山奈穂子, 宮澤法政, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 263 (2010).
- 17) M. Takahashi, M. Nagashima, J. Suzuki, T. Seto, I. Yasuda, T. Yoshida : *Talanta*, **77**, 1245 (2009).
- 18) P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser, T. Junge : *Forensic Science International*, **148**, 143 (2005).
- 19) 鈴木仁, 守安貴子, 長嶋真知子, 金井千恵子, 清水雅子, 濱野朋子, 永山敏廣: 東京都健康安全研究センター研究年報, **61**, 163 (2010).
- 20) 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 長嶋真知子, 鈴木仁, 安田一郎: 東京都健康安全研究センター研究年報, **56**, 75 (2005).
- 21) 森藤一志, 佐貫薫, 杉山真士, 松本啓嗣, 秋枝毅: 関税中央分析所報, **46**, 59 (2006).
- 22) 花尻 (木倉) 瑠理, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 緒方潤, 鎌倉浩之, 最所和宏, 合田幸広: *YAKUGAKU ZASSHI*, **128**, 971 (2008).
- 23) F. Westphal, P. Rösner, Th. Junge : *Forensic Science International*, **194**, 53 (2010).