

P2P を原料とするメタンフェタミンから検出される エフェドリン類の由来について —覚醒剤プロファイル分析における合成法推定の確度向上にむけて—

安藤 利典*, 秋元 里美*, 岡本 健*, 池田 啓久*, 倉嶋 直樹*

Origin of trace ephedrine contained in P2P-derived methamphetamines

- To improve the accuracy of estimating the synthesis route in stimulant profile analysis -

Toshinori ANDO*, Satomi AKIMOTO*, Ken OKAMOTO*, Yoshihisa IKEDA* and Naoki KURASHIMA*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance 6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882 Japan

To determine the reasons why trace ephedrine and pseudoephedrine (ephedrine) are detected in P2P-derived methamphetamines, we focused on ephedrine analogous compounds (1-phenyl-1,2-propanedione (PPD) and phenylacetylcalbinol (PAC)) which are detected in trace amounts in phenylethanone (P2P) and reacted them by the Leuckart and Mercury Amalgam methods, respectively. As a result, it was confirmed that ephedrines were created in all cases.

1. 緒 言

不正薬物のプロファイル分析は、押収した不正薬物の不純物、純度、安定同位体比等の科学的特徴を明らかにする分析であり、その科学的特徴から不正薬物の原料、合成に用いられる試薬、押収した事案ごとの関連性等の情報を得て、原料や試薬の規制や新たな流通ルートの解明等を目的としている¹⁾。

メタンフェタミンは、エフェドリン及びプソイドエフェドリン（以下、エフェドリン類という。）やフェニルアセトン（以下、P2P と略記する。）を原料（前駆物質）とし、Fig.1 のように様々な合成法により密造されている²⁾。押収した覚醒剤で用いられた密造法の解明は、プロファイル分析における科学的特徴の中でも重要な要素であり、その特定にはまず使用された原料を明らかにすることが必要である。原料の特定は、メタンフェタミンに含まれる不純物を分析することにより行うことができる。これまでにメタンフェタミンに含まれる不純物に関する報告で、エフェドリン類を原料とするメタンフェタミンからエフェドリン類が検出されることが報告されている^{3),4)}。一方で、P2P を原料としたメタンフェタミンからエフェドリン類が検出されるという報告はない。したがって、メタンフェタミンから不純物としてエフェドリン類が検出されれば、原料はエフェドリン類であり、検出されなければ原料は P2P と推定できる。しかしながら、最近、P2P を原料とするメタンフェタミンからも極微量のエフェドリン類が検出されており、合成法推定に係る化学的根拠の再確認を要している。

本研究では、P2P を原料とするメタンフェタミンから検出されるエフェドリン類は P2P に含まれる不純物が起源と考え、その不純物から P2P を原料としてメタンフェタミンを合成する主要な反応である Leuckart 法及び Mercury amalgam 法によりエフェドリン類が生成するかどうかの検証を行った。

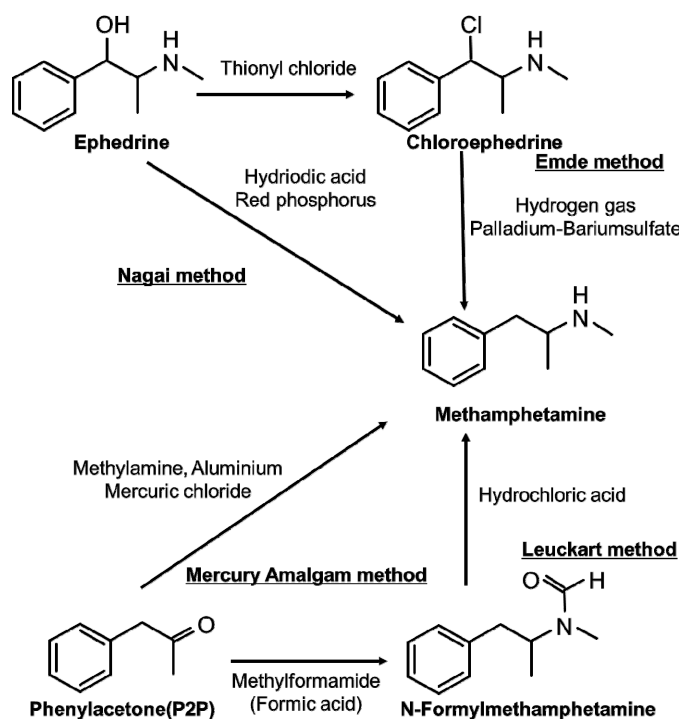


Fig. 1 Synthesis routes of methamphetamine.

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

2. 実 験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試料

メタンフェタミン 2 種 (P2P を原料とし Leuckart 法又は Mercury amalgam 法により合成したもの)

P2P 2 種 (フェニル酢酸から Dakin-West 法により合成したもの及び 1-フェニル-2-プロパノールをオルト過ヨウ素酸、ピリジニウムフルオロクロメートで酸化して合成したもの)

1-フェニル-1,2-プロパンジオン (以下, PPD と略記する.) (東京化成)

2.1.2 試薬

グルコース (和光純薬)

ベンズアルデヒド (和光純薬)

酢酸 (和光純薬)

酢酸ナトリウム (和光純薬)

N-メチルホルムアミド (和光純薬)

塩酸 (和光純薬)

脱水メタノール (和光純薬)

塩化メチルアンモニウム (和光純薬)

水酸化ナトリウム (和光純薬)

塩化第二水銀 (和光純薬)

アセトアルデヒド (関東化学)

ギ酸 (SIGMA-ALDRICH)

ドライイースト (市販品)

アルミ箔 (市販品)

2.2 装置及び測定条件

2.2.1 LC-MS-MS

装置: 超高速液体クロマトグラフ質量分析計 UPLC

(H-class)-XevoTQD (Waters 社製)

カラム: VanGuard C18 (2.1 mm×5 mm) + ACQUITY BEH C18 (2.1 mm×150 mm)

カラム温度: 40 °C

溶離液: (A)10 mM ギ酸アンモニウム, (B)メタノール

グラジエント: A/B 97/3 (0 min, 12 min hold)→60/40 (26 min)

イオン化法: エレクトロスプレーイオン化法 (ポジティブモード)

検出器: タンデム四重極型質量分析計

コーン電圧: 22 V

キャピラリー電圧: 3.0 kV

コリジョンエネルギー: 20 V

測定モード: プロダクトイオンスキャンモード

2.2.2 GC-MS

2.2.2(1) P2P に含まれる不純物の分析

装置: ガスクロマトグラフ質量分析計 Agilent5975C

(Agilent 社製)

カラム: DB-5ms (30 m×0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm)

カラム温度: 50 °C (1 min) →昇温 (10 °C/min) →300 °C (10 min)

注入口: スプリット

スプリット比: 50 : 1

注入口温度: 230 °C

インターフェース温度: 300 °C

イオン化室温度: 250 °C

キャリアガス: ヘリウム (1 mL/min)

イオン化法: EI 法

2.2.2(2) 合成した PAC の確認

装置: ガスクロマトグラフ質量分析計 Agilent5975C

(Agilent 社製)

カラム: DB-5ms (30 m×0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm)

カラム温度: 50 °C (1 min) →昇温 (20 °C/min) →320 °C (5 min)

注入口: スプリット

スプリット比: 50 : 1

注入口温度: 280 °C

インターフェース温度: 280 °C

イオン化室温度: 250 °C

キャリアガス: ヘリウム (1 mL/min)

イオン化法: EI 法

2.3 合成

2.3.1 フェニルアセチルカルビノール (以下, PAC と略記する.) の合成

PAC の合成経路⁵⁾を Fig.2 に示す.

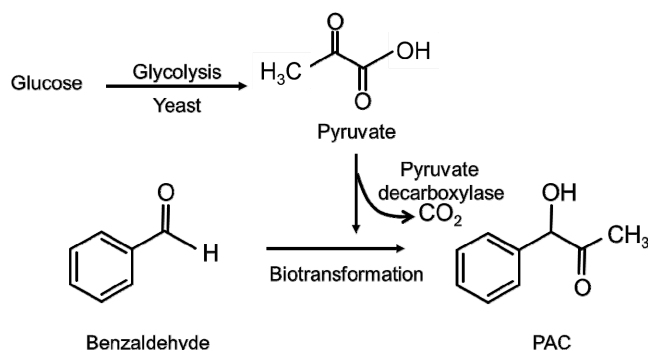


Fig. 2 Synthesis route of PAC from glucose.

ドライイースト及びグルコースを 0.1 M 酢酸緩衝液に加えて振とうした後, そこにベンズアルデヒド及びアセトアルデヒドを添加して更に振とうし, PAC を得た.

合成の確認は GC-MS により行った.

2.3.2 PPD 又は PAC を原料とした Leuckart 法による合成

PPD 又は PAC に N-メチルホルムアミド及びギ酸を加えて反応させた後, 塩酸を添加して還流し合成物を得た.

2.3.3 PPD 又は PAC を原料とした Mercury amalgam 法による合成

蒸留水に塩化第二水銀及びアルミ箔を加えて攪拌した後, デカンテーションにより懸濁液を除去したものに調製溶液 (脱水メタノールに水酸化ナトリウム及び塩化メチルアンモニウムを加えた

ものに PPD 又は PAC を添加して攪拌したもの) を滴下し合成物を得た。

3. 結果及び考察

3.1 P2P を原料とし Leuckart 法又は Mercury amalgam 法により合成したメタンフェタミンからのエフェドリン類の確認

P2P を原料とし、2 種類の異なる方法で合成したメタンフェタミンを LC-MS-MS により分析を行い、エフェドリン類が検出されるか確認した。得られたトータルイオンクロマトグラム（プリカーサーイオン： m/z 166）並びに保持時間 16.6 分及び 17.7 分のマスマススペクトルを Fig.3 及び 4 にそれぞれ示す。

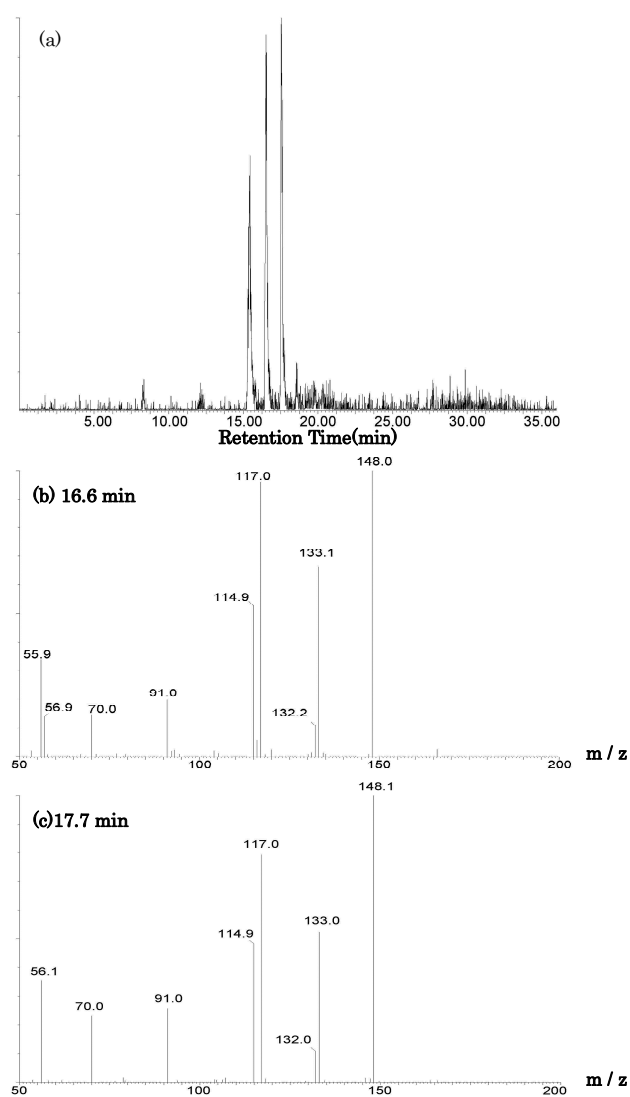


Fig. 3 LC/MS/MS analysis of methamphetamine synthesized by Leuckart method from P2P. (a) Total ion chromatogram in the product ion scan mode using m/z 166, (b) MS/MS spectrum of ephedrine at 16.6 min and (c) MS/MS spectrum of pseudoephedrine at 17.7 min.

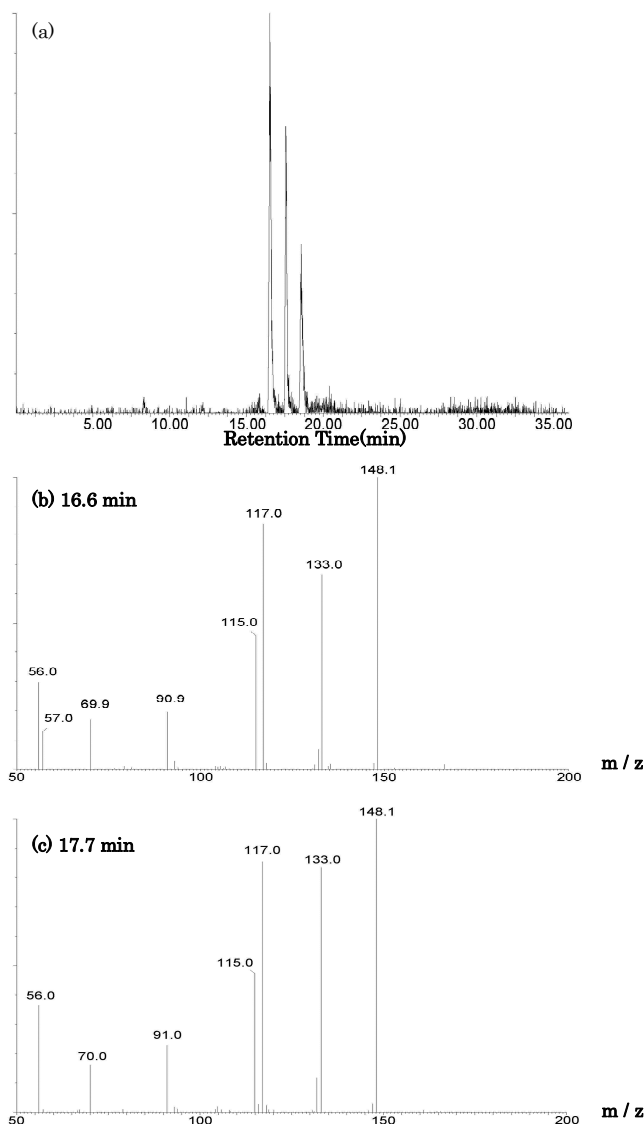


Fig. 4 LC/MS/MS analysis of methamphetamine synthesized by Mercury Amalgam method from P2P. (a) Total ion chromatogram in the product ion scan mode using m/z 166, (b) MS/MS spectrum of ephedrine at 16.6 min and (c) MS/MS spectrum of pseudoephedrine at 17.7 min.

いずれの合成法を用いた場合もエフェドリン類の検出を確認した。なお、エフェドリン類の確認は、標準エフェドリン類の保持時間及びマスマススペクトルの一致により行った。

3.2 P2P に含まれる不純物からメタンフェタミン中のエフェドリン類の起源となりうる可能性のある物質の選定

異なる原料から合成した 2 種類の P2P を GC-MS により分析を行い、検出された不純物を確認し、還元的アミノ化反応によりエフェドリン類を生成する可能性のある物質として Fig.5 に示すような選定基準の構造を有する PPD 及び PAC を選定した。得られたトータルイオンクロマトグラム並びに PPD（保持時間 9.2 分）及び PAC（保持時間 10.1 分）のマススペクトルを Fig.6 及び 7 にそれぞれ示す。

PPD 及び PAC の確認は、標準の PPD 及び PAC の保持時間及びマススペクトルの一致により行った。

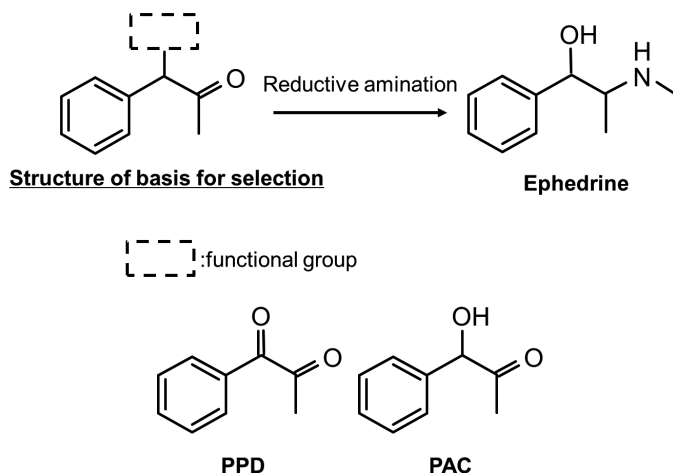


Fig. 5 Structure of basis for selection, PPD and PAC.

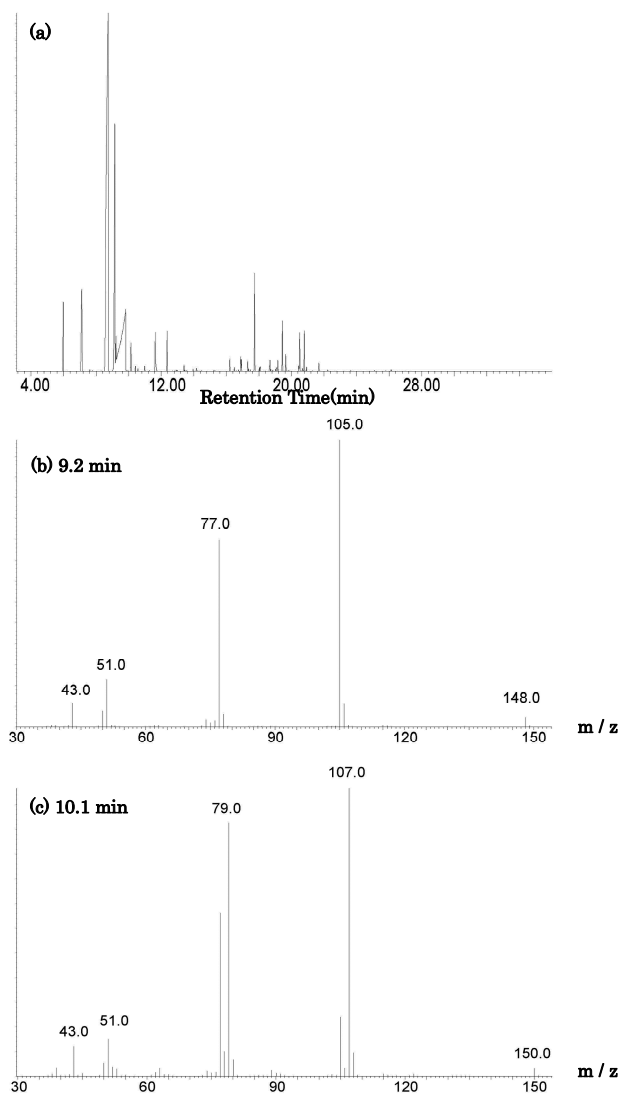


Fig. 6 GC/MS analysis of P2P sample synthesized from phenylacetic acid by Dakin-West method. (a) Total ion chromatogram, (b) MS spectra of PPD at 9.2 min and (c) MS spectra of PAC at 10.1 min.

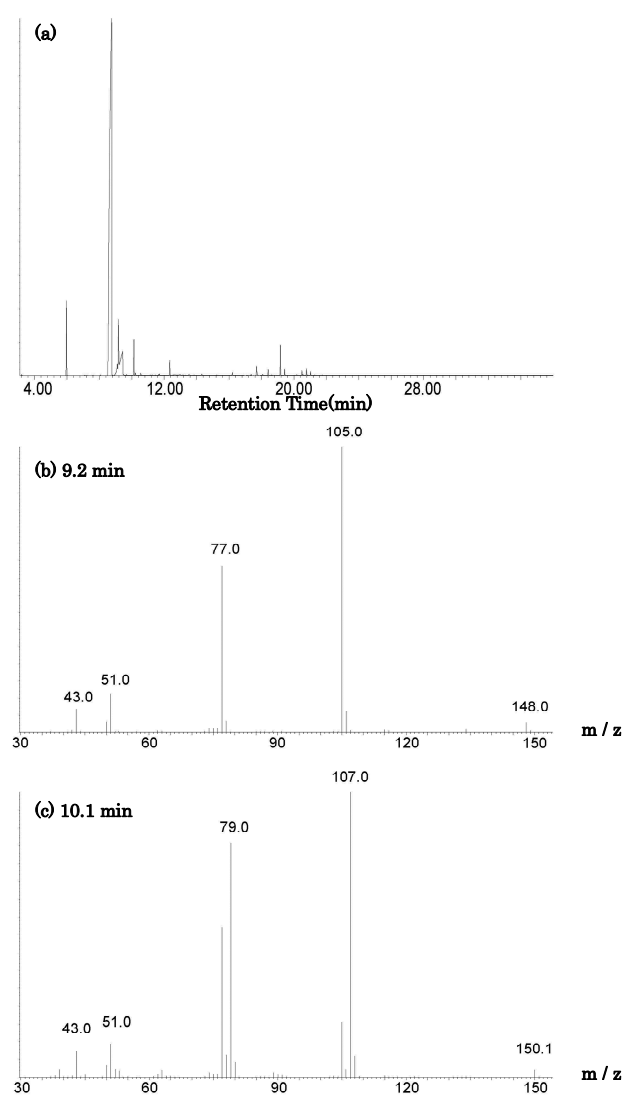


Fig. 7 GC/MS analysis of P2P sample synthesized from 1-phenyl-2-propanol. (a) Total ion chromatogram, (b) MS spectra of PPD at 9.2 min and (c) MS spectra of PAC at 10.1 min.

3.3 合成した PAC の確認

PAC については 3.4 及び 3.5 の実験に必要な量を購入することが困難であったため、2.3.1 の手順で合成を行った。合成した PAC は GC-MS 分析から標準 PAC の保持時間及びマススペクトルの一致により確認した。得られたトータルイオンクロマトグラム及び PAC（保持時間 6.9 分）のマススペクトルを Fig.8 に示す。

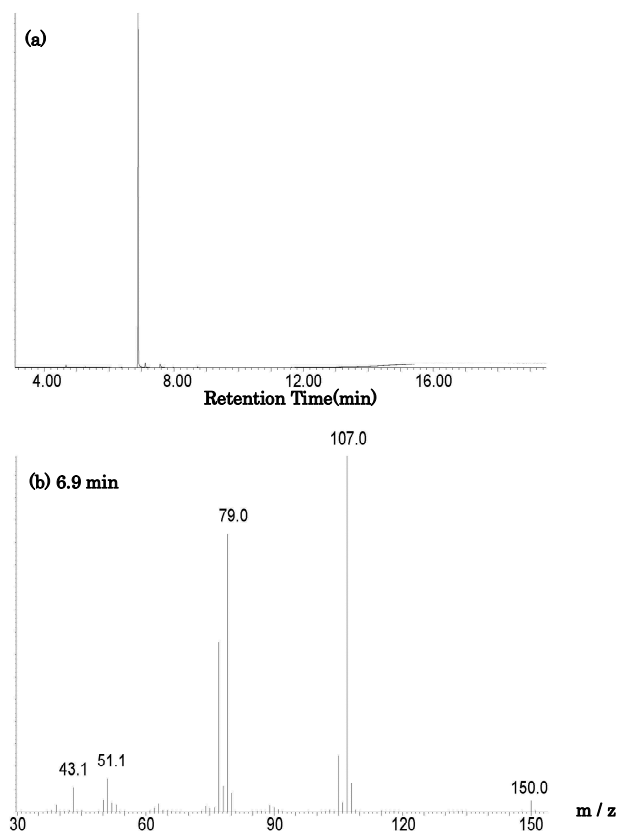


Fig. 8 GC/MS analysis of PAC synthesized. (a) Total ion chromatogram and (b) MS spectra of PAC at 6.9 min.

3.4 PPD 又は PAC を原料とし Leuckart 法により合成したものからのエフェドリン類の確認

3.2 において P2P 由来の覚醒剤に含まれる微量のエフェドリン類の起源と推定した PPD 及び PAC を Leuckart 法により反応させ、それぞれの合成物を LC-MS-MS により分析した。得られたトータルイオンクロマトグラム（プリカーサーイオン: m/z 166）並びに保持時間 17.5 分及び 18.4 分のマスマススペクトルを Fig.9 及び 10 にそれぞれ示す。

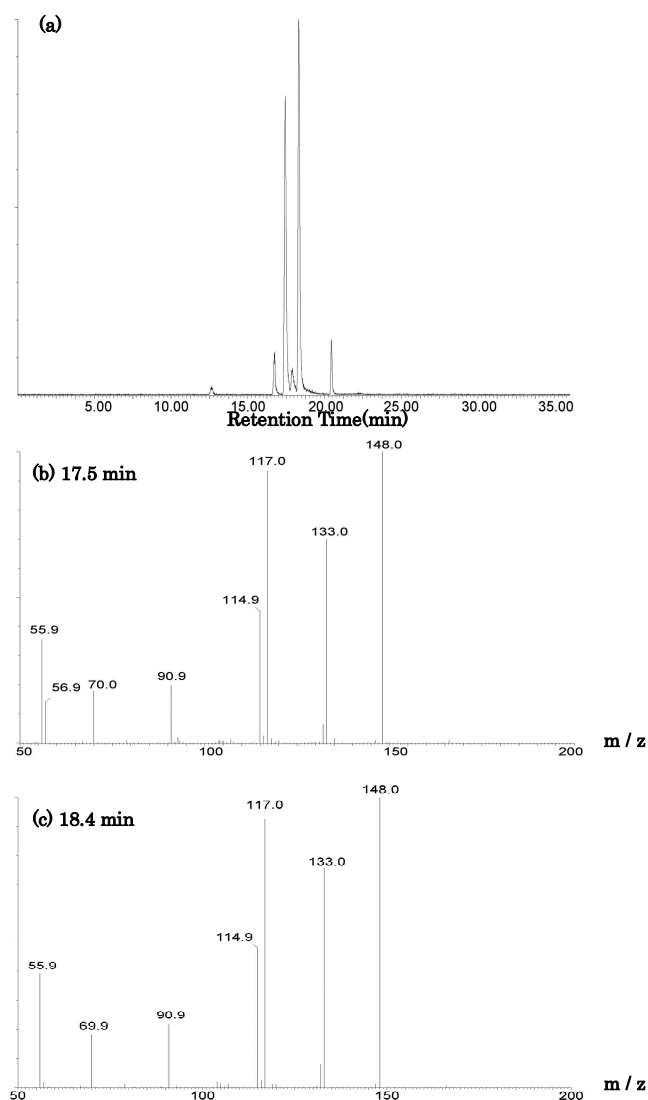


Fig. 9 LC/MS/MS analysis of reaction product synthesized by Leuckart method from PPD. (a) Total ion chromatogram in the product ion scan mode using m/z 166, (b) MS/MS spectrum of ephedrine at 17.5 min and (c) MS/MS spectrum of pseudoephedrine at 18.4 min.

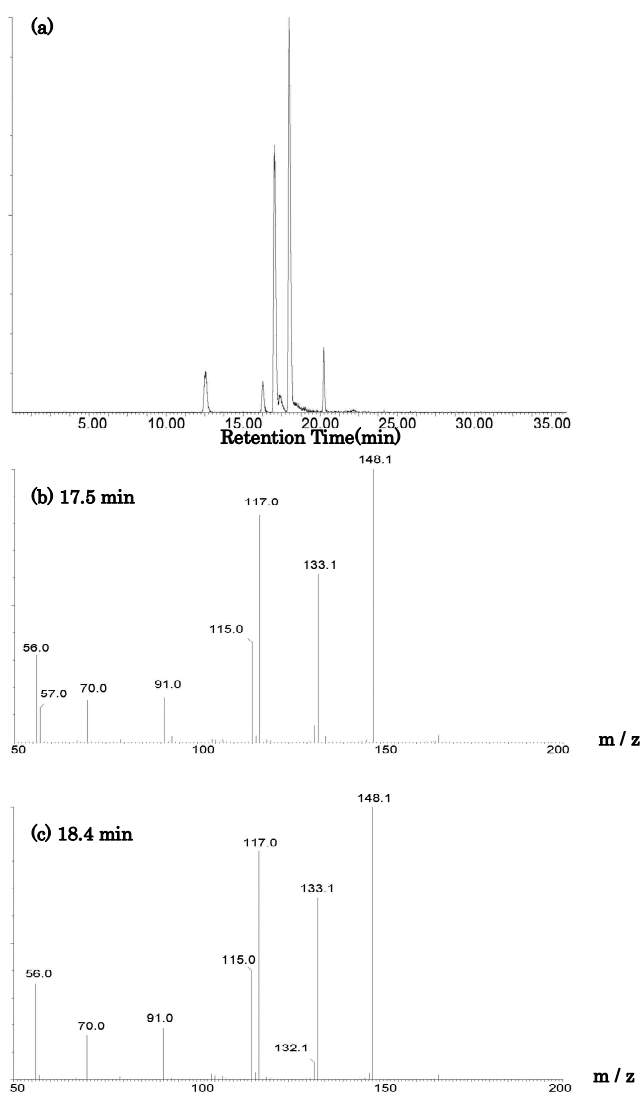


Fig. 10 LC/MS/MS analysis of reaction product synthesized by Leuckart method from PAC. (a) Total ion chromatogram in the product ion scan mode using m/z 166, (b) MS/MS spectrum of ephedrine at 17.5 min and (c) MS/MS spectrum of pseudoephedrine at 18.4 min.

原料としていずれの物質を用いた場合もエフェドリン類の検出を確認した。なお、エフェドリン類の確認は、標準エフェドリン類の保持時間及びマスマススペクトルの一致により行った。

3.5 PPD 又は PAC を原料とし Mercury amalgam 法により合成したものからのエフェドリン類の確認

3.4 と同様の理由で PPD 及び PAC を Mercury amalgam 法により反応させ、それぞれの合成物を LC-MS-MS により分析を行った。得られたトータルイオンクロマトグラム（プリカーサーイオン： m/z 166）並びに保持時間 17.5 分及び 18.4 分のマスマススペクトルを Fig.11 及び 12 にそれぞれ示す。

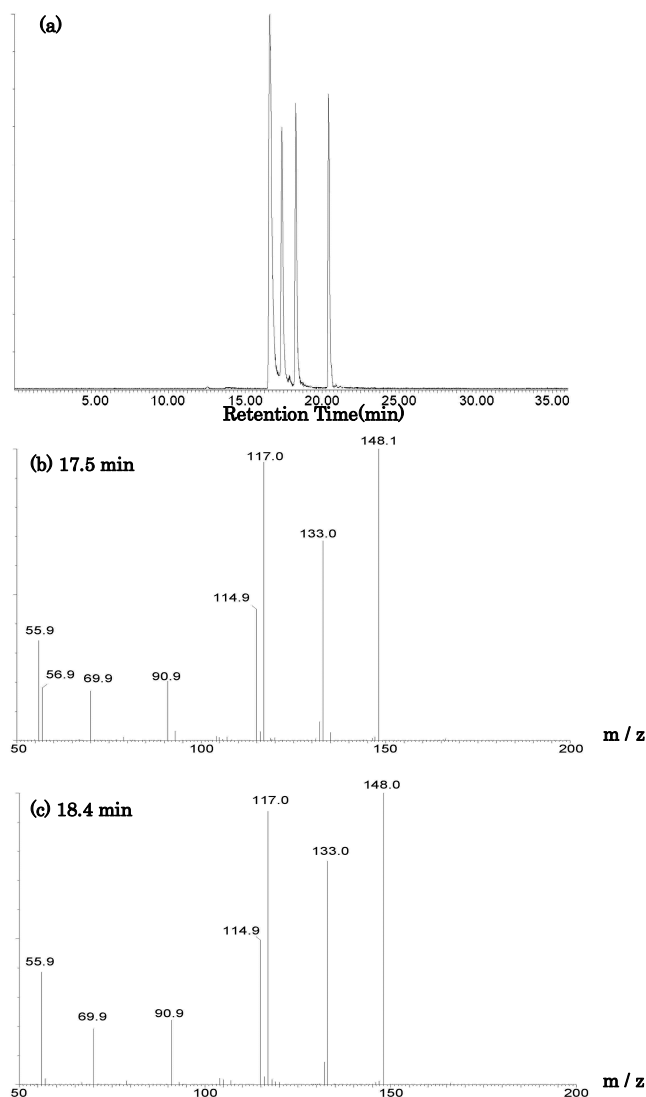


Fig. 11 LC/MS/MS analysis of reaction product synthesized by Mercury Amalgam method from PPD. (a) Total ion chromatogram in the product ion scan mode using m/z 166, (b) MS/MS spectrum of ephedrine at 17.5 min and (c) MS/MS spectrum of pseudoephedrine at 18.4 min.

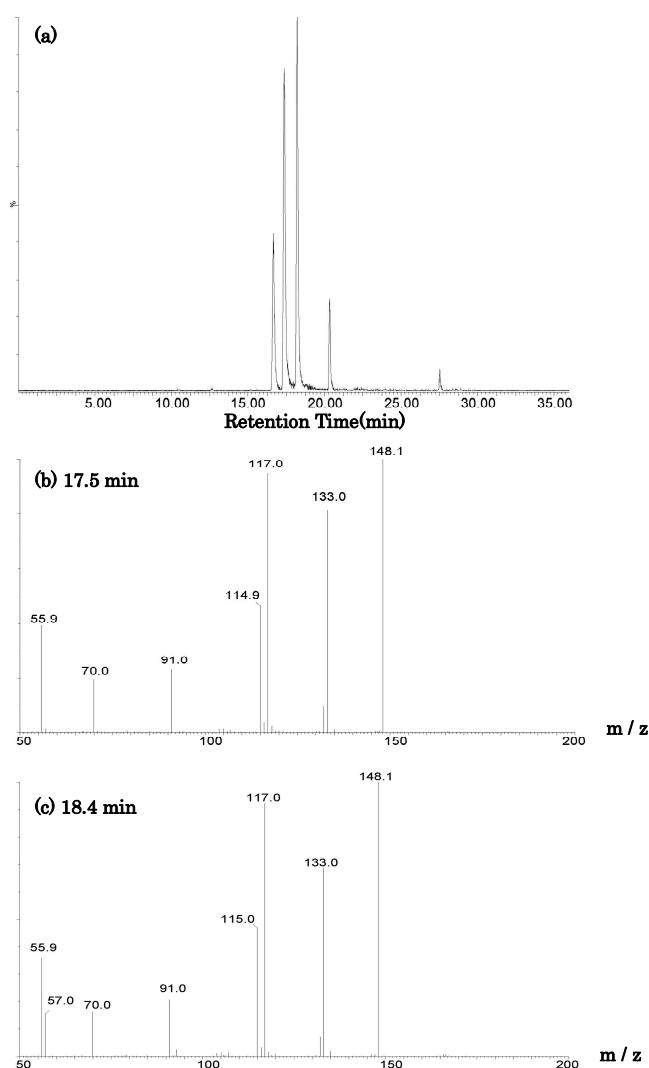


Fig. 12 LC/MS/MS analysis of reaction product synthesized by Mercury Amalgam method from PAC. (a) Total ion chromatogram in the product ion scan mode using m/z 166, (b) MS/MS spectrum of ephedrine at 17.5 min and (c) MS/MS spectrum of pseudoephedrine at 18.4 min.

原料としていずれの物質を用いた場合もエフェドリン類の検出を確認した。なお、エフェドリン類の確認は、標準エフェドリン類の保持時間及びマスマススペクトルの一致により行った。

3.6 考察

P2P から合成されたメタンフェタミンからエフェドリン類が検出される原因について、合成された P2P に含まれる不純物によるものと推定した。

P2P に含まれる不純物の中で、エフェドリン類を生成する可能性の高い物質として PPD 及び PAC を選定した。PPD 及び PAC に対して、Leuckart 法及び Mercury amalgam 法による反応を行ったところ、エフェドリン類が検出されることを確認した。

以上のことから、P2P を原料とするメタンフェタミンから検出されるエフェドリン類は、P2P に含まれる不純物である PPD 及び PAC がメタンフェタミンの合成経路上で反応し、エフェドリン類を生成していることによるものと考えられる。

4. 要 約

本研究では、P2P を原料とするメタンフェタミンから検出されるエフェドリン類の由来について、P2P に含まれる不純物が原因であるとの推定から、当該不純物に Leuckart 法及び Mercury amalgam 法によりエフェドリン類が生成するかどうかの検証を行った。

2 種類の P2P (フェニル酢酸から Dakin-West 法により合成したもの及び 1-フェニル-2-プロパノールの酸化により合成したもの) に含まれる不純物を GC-MS で分析し、検出した不純物から還元的アミノ化反応等によりエフェドリン類を生成する可能性のある物質として PPD 及び PAC を選定した。

PPD 及び PAC をそれぞれ Leuckart 法及び Mercury amalgam 法により反応させ、得られた 4 種類の合成物を LC-MS-MS で分析するといずれの合成物からもエフェドリン類を検出した。

以上のことから、P2P を原料とするメタンフェタミンから、原料由来の不純物としては存在しないエフェドリン類が検出されることは、P2P に含まれる不純物である PPD 及び PAC から合成過程でエフェドリン類を生成していることにより説明できる。

文 献

- 1) United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention : *DRUG CHARACTERIZATION IMPURITY PROFILING Background and Concepts*, (2001).
- 2) B. Remberg, A.H. Stead : *Bulletin on Narcotics*, LI (1999) 97-117.
- 3) Y. Makino, Y. Urano, T. Nagano : *Journal of Chromatography A*, **947** (2002) 151-154.
- 4) J.S. Lee, E.Y. Han, S.Y. Lee, E.M. Kim, Y.H. Park, M.A. Lim, H.S. Chung, J.H. Park : *Forensic Science International*, **161** (2006) 209-215.
- 5) Maroney KA, Culshaw PN, Wermuth UD, Cresswell SL : *Forensic Science International*, **232** (2014) 52-61.