

【速報】

RTI-111 の分析

佐々木良祐*, 石崎 哲章*, 安藤 利典*, 桶野 千寿*

Analytical profile of RTI-111

Ryosuke SASAKI*, Noriaki ISHIZAKI*, Toshinori ANDO* and Chitoshi HINO*

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

Recently, in response to an analysis request from a regional Customs, we determined RTI-111 using a Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR), a Gas Chromatograph-Mass Spectrometer (GC-MS), a Liquid Chromatograph-Mass Spectrometer coupled with Photodiode Array Detector (LC-PDA-MS) and a Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectrometer. This report is to provide readers with the analytical information above, together with our discussions.

1. 緒言

メチル=3-(3,4-ジクロロフェニル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボキシラート(通称 RTI-111, Dichloropane, O-401, Fig 1(a))は、トロパンの化学構造を有する新種の危険ドラッグの一つであり、麻薬及び向精神薬取締法で規定されているコカイン(Fig. 1(b))に類似した化学構造を有する。コカインは覚せい剤と同じく中枢神経興奮作用を有し、また依存症にもなりやすいことで知られる。トロパン化合物に対する法規制については、麻薬及び向精神薬取締法でエクゴニンと、コカインを含むエクゴニンのエステルのみが規制されている。また医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律については、平成29年3月6日にRTI-111が規制されたばかりであり、これより過去に同種の化学構造を有する危険ドラッグは規制されていない。コカイン類似化合物については RTI-111 の他にも複数報告されており¹⁾、今後コカイン類似化合物が国内に流通・乱用される可能性がある。

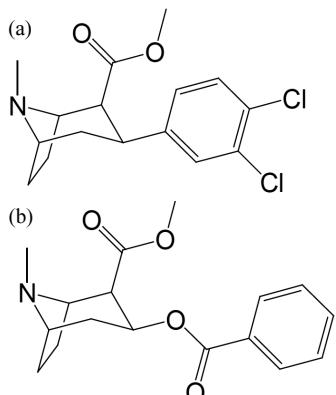


Fig. 1 Chemical structure: (a) RTI-111 and (b) Cocaine

最近、当所に RTI-111 の分析依頼があったため、フーリエ変換赤外分光光度計(以下、FT-IRと略記)、ガスクロマトグラフ質量分析計(以下、GC-MSと略記)、フォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフ質量分析計(以下、LC-PDA-MSと略記)及び核磁気共鳴装置(以下、NMRと略記)の測定結果を示すと共に考察する。

2. 実験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試料

RTI-111(横浜税關からの分析依頼品、乳白色粉末)

2.1.2 試薬

臭化カリウム(和光純薬工業、IR吸収測定用)

炭酸水素ナトリウム(和光純薬工業、試薬特級)

硫酸ナトリウム(和光純薬工業、試薬特級)

堿酸アンモニウム(ナカライトスク、試薬特級)

堿酸(和光純薬工業、高速液体クロマトグラフ用)

重水(和光純薬工業、NMR用)

重クロロホルム(和光純薬工業、NMR用)

酢酸エチル(和光純薬工業、残留農薬・PCB試験用)

メタノール(和光純薬工業、高速液体クロマトグラフ用)

アセトニトリル(和光純薬工業、高速液体クロマトグラフ用)

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 FT-IR

2.2.1.1 分析試料調製

試料を臭化カリウムに混合した後、加圧し、錠剤状に成型したものを分析試料とした。

2.2.1.2 分析装置

フーリエ変換型赤外分光度計 NICOLET 6700 FT-IR (Thermo Fisher Scientific 社製)

2.2.1.3 測定条件

測定波数範囲: 4000~400 cm^{-1}

分解能 : 2 cm^{-1}

積算回数 : 32 回

測定法 : KBr 錠剤法

2.2.2 GC-MS

2.2.2.1 分析試料調製

試料約 1 mg に 100 mM 炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL を加えて溶解させた後、酢酸エチル 1 mL を加えて水-酢酸エチルで液液抽出を行った。酢酸エチル相を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水したものを分析試料とした。

2.2.2.2 分析装置

ガスクロマトグラフ 7890B/トリプル四重極型質量分析計 7000D (いずれも Agilent Technologies 社製)

2.2.2.3 測定条件

分離カラム : HP-5MS UI (30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm) (Agilent Technologies 社製)

カラム温度 : 100 °C (4 min hold) - 升温 [20 °C /min] - 320 °C (5 min hold)

注入口 : スプリット

スプリット比 : 50:1

注入口温度 : 320 °C

インターフェース温度 : 320 °C

イオン源温度 : 230 °C

四重極温度 : 150 °C

キャリアガス : ヘリウム

キャリアガス平均線速度 : 37.3 cm/sec

イオン化法 : EI 法

スキャンモード : MS1 スキャン

2.2.3 LC-PDA-MS

2.2.3.1 分析試料調製

試料約 1 mg にメタノール 1 mL を加えて溶解したものをフォトダイオードアレイ検出器用の分析試料とした。またこれをメタノールで 1,000 倍に希釈したものを質量分析計用の分析試料とした。

2.2.3.2 分析装置

超高速液体クロマトグラフ ACQUITY UPLC/質量分析計 SYNAPT G2-Si (いずれも Waters 社製)

2.2.3.3 測定条件

2.2.3.3(1) フォトダイオードアレイ検出器

分離カラム : VanGuard C18 (5 mm × 2.1 mm i.d.) + ACQUITY BEH C18 (150 mm × 2.1 mm i.d.) (いずれも Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

流速 : 0.3 mL/min

移動相 : (A)10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3) (B)アセトニトリル

(A):(B)=90:10 (0 min) - 80:20 (60 min)

- 30:70 (50 min, 10 min hold)

検出器 : フォトダイオードアレイ検出器 (PDA)

検出波長 : 210~450 nm

2.2.3.3(2) 質量分析計 (低コリジョンエネルギー mode)

分離カラム : VanGuard C18 (5 mm × 2.1 mm i.d.) + ACQUITY BEH C18 (150 mm × 2.1 mm i.d.) (いずれも Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

流速 : 0.3 mL/min

移動相 : (A)10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)

(B)アセトニトリル

(A):(B)=90:10 (0 min) - 80:20 (60 min)

- 30:70 (50 min, 10 min hold)

質量分析計条件

イオン化法 : ESI 法 (ポジティブモード)

キャビラリー電圧 : 1.2 kV

ソース温度 : 120 °C

脱溶媒ガス : N₂ ガス (800 L/hr, 450 °C)

コリジョン電圧 : 0 V

2.2.3.3(3) 質量分析計 (高コリジョンエネルギー mode)

分離カラム : VanGuard C18 (5 mm × 2.1 mm i.d.) + ACQUITY BEH C18 (150 mm × 2.1 mm i.d.) (いずれも Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

流速 : 0.3 mL/min

移動相 : (A)10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)

(B)アセトニトリル

(A):(B)=90:10 (0 min) - 80:20 (60 min)

- 30:70 (50 min, 10 min hold)

質量分析計条件

イオン化法 : ESI 法 (ポジティブモード)

キャビラリー電圧 : 1.2 kV

ソース温度 : 120 °C

脱溶媒ガス : N₂ ガス (800 L/hr, 450 °C)

コリジョン電圧 : 20~40 V

2.2.4 NMR

2.2.4.1 分析試料調製

試料約 10 mg に重水 0.75 mL 及び炭酸水素ナトリウム約 20 mg を加えて溶解させた後、重クロロホルム 1.5 mL を加えて重水-重クロロホルムで液液抽出を行った。重クロロホルム相を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水したものを分析試料とした。

2.2.4.2 分析装置

核磁気共鳴装置 ASCEND 500 / AVANCE III HD500 OneBay (Bruker BioSpin 社製)

2.2.4.3 測定条件

¹H, ¹³C, DEPT 90°, DEPT 135°, COSY, HSQC, H2BC 及び HMBC スペクトルを測定し、¹H-NMR 及び ¹³C-NMR スペクトルについて帰属を行った。

3. 結果及び考察

3.1 IR

赤外吸収スペクトルを Fig. 2 に示す。今回測定した試料は塩酸塩のため、2800～2500 cm⁻¹ のプロードな吸収が観測され、また 1734 cm⁻¹ に C=O 伸縮振動に由来する吸収、1131 cm⁻¹ 及び 1022 cm⁻¹ に芳香族の C-Cl 伸縮振動と推測される吸収も観測された。

3.2 GC-MS

EI-MS スペクトルを Fig. 3 に示す。質量電荷比（以下、m/z と略記）82, 96, 268 及び 296 のフラグメントイオンが観測され、そのフラグメントパターンは Fig. 4 となる。また m/z 327 も観測され、これは RTI-111 の分子イオン ([M]⁺) に対応する。

特に m/z 82 及び 96 については、当該物質中のトロパン骨格に由来するフラグメントであるため、コカイン類似薬物であるか否かを考える場合の一つの指標となる。

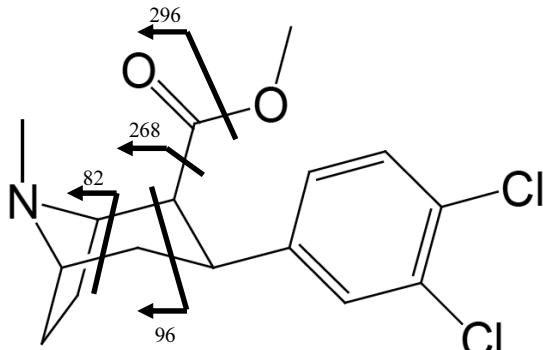


Fig. 4 Fragment patterns of RTI-111

3.3 LC-PDA-MS

UV スペクトル及び MS スペクトルを Fig. 5 に示す。

低コリジョンエネルギー mode で測定した MS スペクトルは、RTI-111 のプロトン (H⁺) 付加体の質量に相当する m/z 328 が観測されたほか、それよりさらに質量が 2 つ大きい m/z 330 も観測された。これは RTI-111 の化学構造が塩素原子を有することに起因する。塩素原子の安定同位体は ³⁵Cl と ³⁷Cl の 2 種があり、³⁵Cl:³⁷Cl の天然存在比はおよそ 3:1 である。RTI-111 は塩素原子を 2 つ有するため、m/z 328 はともに ³⁵Cl、m/z 330 は ³⁵Cl と ³⁷Cl であり、その強度比はおよそ 3:2 になった。

また高コリジョンエネルギー mode で測定した MS スペクトルは、m/z 159, 197, 252, 278, 296, 328 等のフラグメントイオンが観測された。

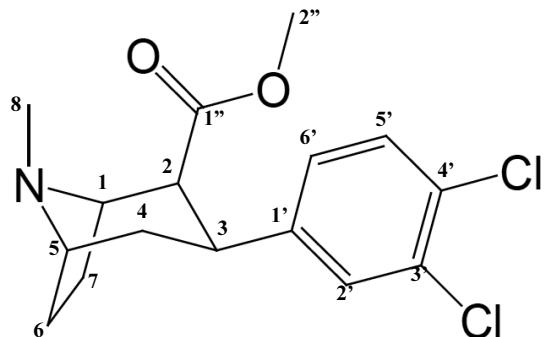
3.4 NMR

¹H-NMR スペクトルを Fig. 6 に、¹³C-NMR スペクトルを Fig. 7 に、¹H-NMR スペクトル及び¹³C-NMR スペクトルの各シグナルの帰属結果及び化学シフト値を Table 1 にそれぞれ示す。解析した結果、RTI-111 の構造に矛盾しないスペクトルが得られた。

Table 1 Chemical Shift of RTI-111

position	¹³ C / ppm	¹ H / ppm		J _{HH} / Hz
1	63.2	3.325	m	
2	56.3	2.397	m	
3	35.8	3.278	m	
4	39.1	1.271, 2.408	m	
5	59.5	3.237	m	
6	29.0	1.439, 2.097	m	
7	29.1	1.550, 2.211	m	
8	41.1	2.209	s	
1'	144.8	—		
2'	129.7	7.254	d	2.0
3'	130.2	—		
4'	132.3	—		
5'	130.3	7.289	d	8.0
6'	127.5	7.024	dd	8.0, 2.0
1''	174.8	—		
2''	52.0	3.579	s	

(s: singlet, d: doublet, m: multiplet)



RTI-111 は多環式化合物であるトロパンの構造を有する。トロパンを構成する 4, 6 及び 7 の各メチレン水素は、同じ炭素に結合しているが対称要素がなく、化学シフト的に等価ではないため異なった位置に検出されている。

4. 要 約

RTI-111 は、新種の危険ドラッグの一つであり、コカインに類似した化学構造を有する。本研究では、分析依頼品を FT-IR, GC-MS, LC-PDA-MS 及び NMR により測定し、RTI-111 として同定した。

文 献

- 1) F. Ivy Carroll, Bruce E. Blough, Zhe Nie, Michael J. Kuhar, Leonard L. Howell and Herman A. Navarro : *Journal of Medicinal Chemistry*, **48**, 2767 (2005).

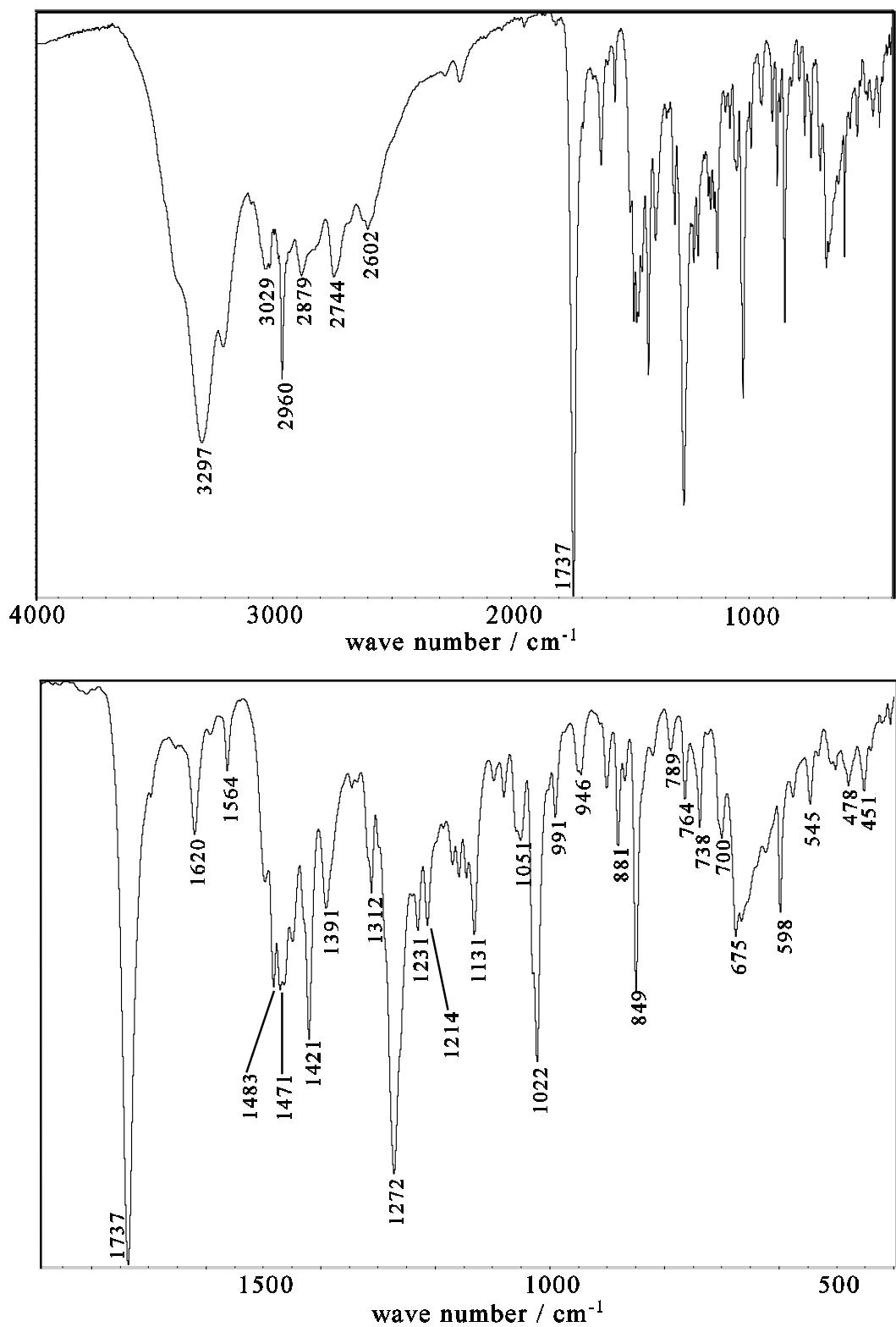


Fig. 2 IR spectra of RTI-111 hydrochloride

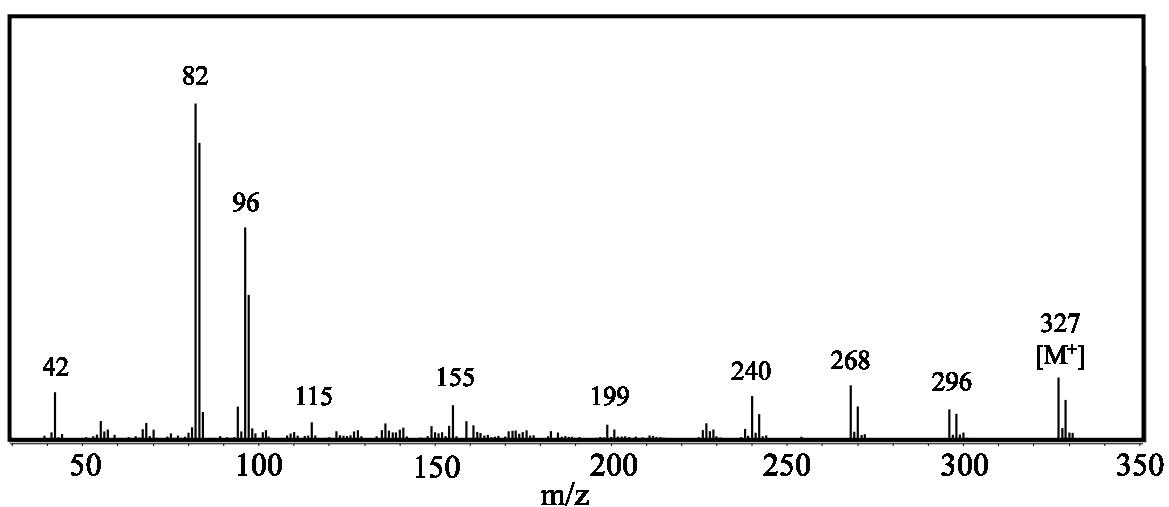


Fig. 3 EI-MS spectrum of RTI-111

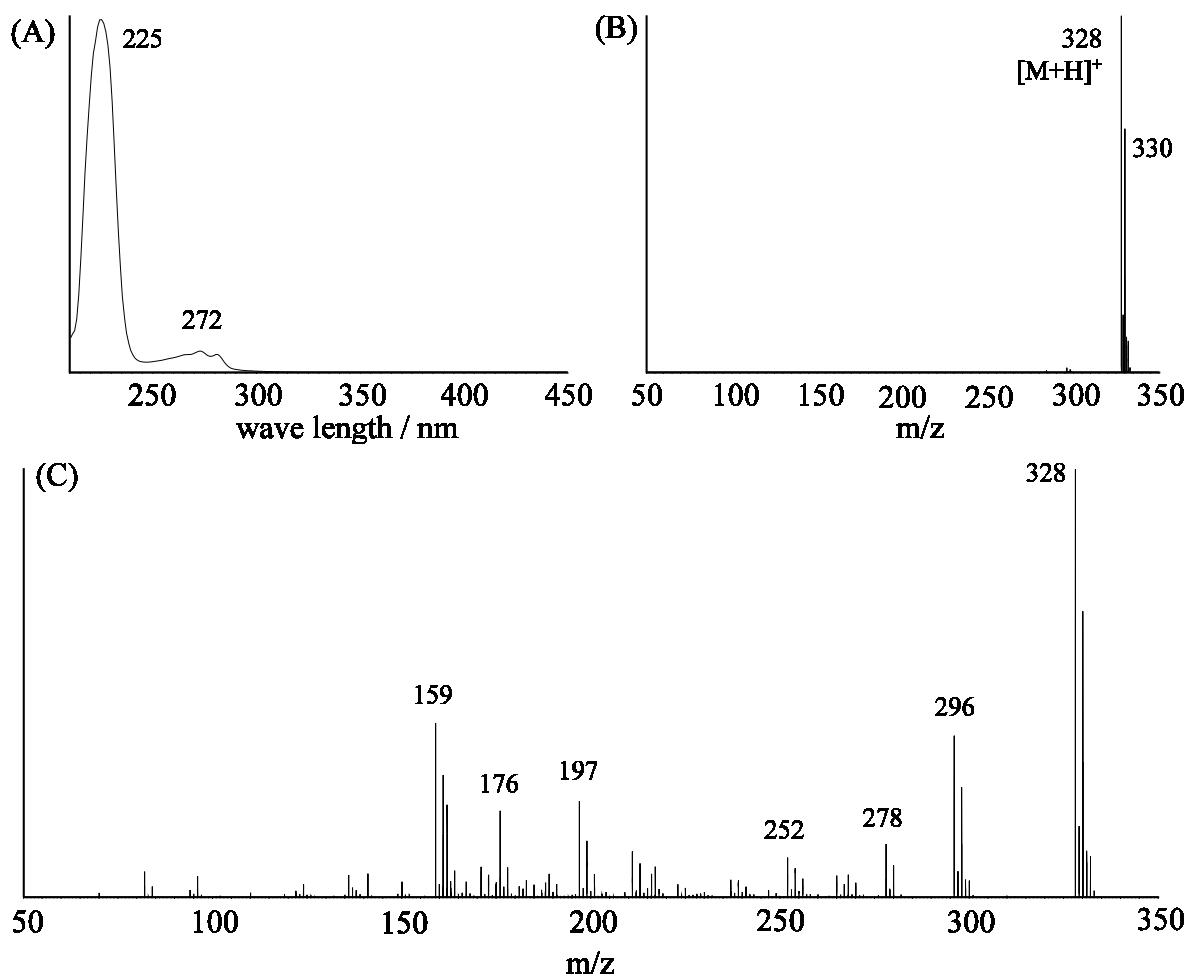
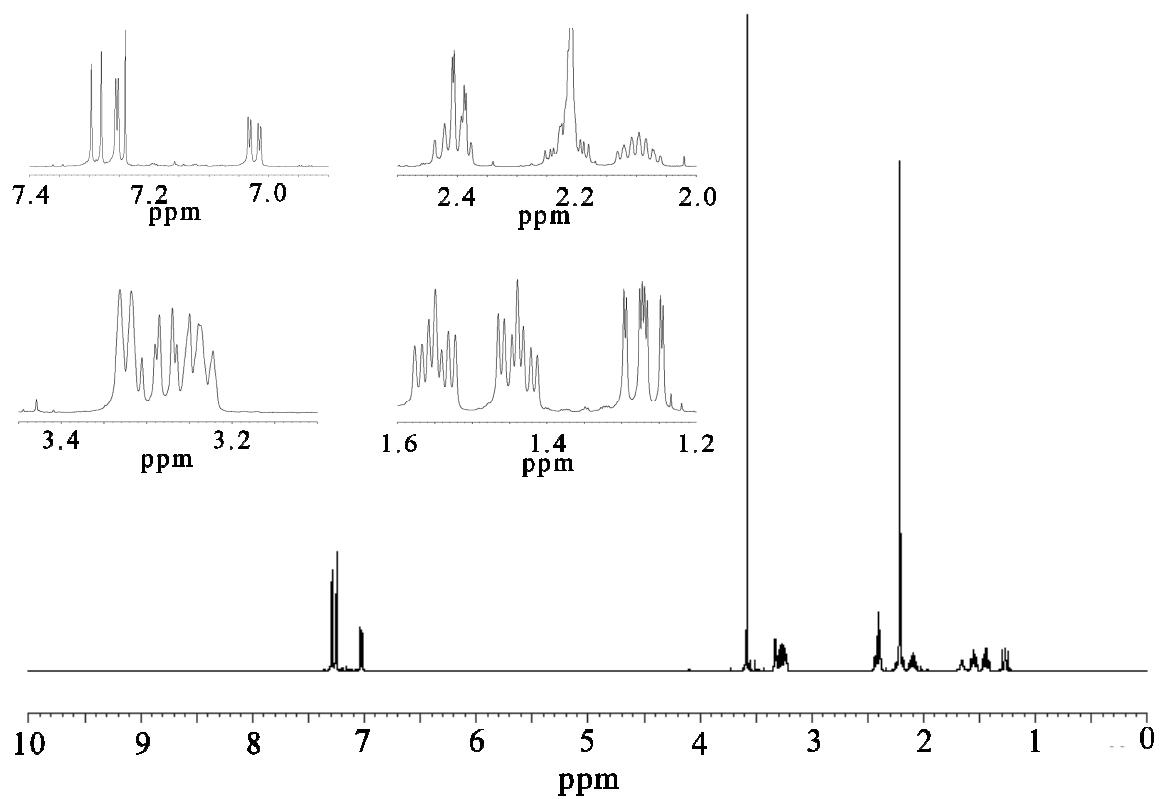
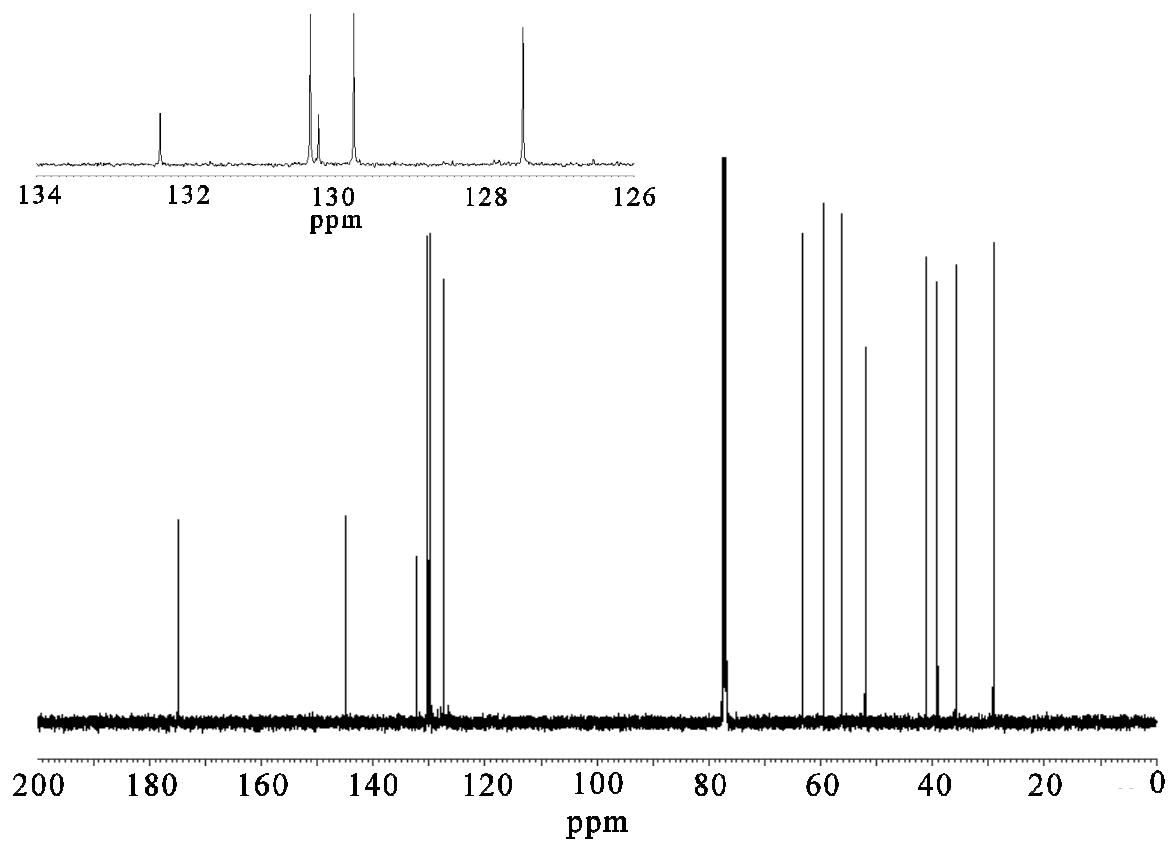


Fig. 5 LC-PDA-MS measurement result of RTI-111: (a) UV spectrum, (b) MS spectrum (Low Collision Energy Mode) and (c) MS spectrum (High Collision Energy Mode)

Fig. 6 ¹H-NMR spectrum of RTI-111Fig. 7 ¹³C-NMR spectrum of RTI-111