

t-BOC-メタンフェタミンの分析方法の検討

幸地 佑介*, 坂東健太郎*, 石崎 哲章*, 佐々木良祐*, 安藤 利典*, 柴田 正志*

A study on the analysis of *t*-BOC-methamphetamine

Yusuke KOCHI*, Kentaro BANDO*, Noriaki ISHIZAKI*, Ryosuke SASAKI*, Toshinori ANDO* and Masashi SHIBATA*

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

t-BOC-Methamphetamine is synthesized from methamphetamine, which is a stimulant. It is important to confirm whether or not residual methamphetamine is contained in *t*-BOC-methamphetamine because methamphetamine and *t*-BOC-methamphetamine are controlled by different regulations. It is considered that *t*-BOC-methamphetamine is likely to be decomposed to methamphetamine. Therefore we need to find an analytical method without such decomposition. We studied analytical conditions for gas chromatograph-mass spectrometry, high-performance liquid chromatography and supercritical fluid chromatograph-mass spectrometry.

1. 緒 言

近年、覚せい剤（メタンフェタミン）を化学処理により覚せい剤以外の物質に化学構造を変化（誘導体化）させ、再び覚せい剤に転換できるような物質の存在が確認されている。

覚せい剤誘導体の一種である *t*-BOC-メタンフェタミンは、メタンフェタミンにアミン保護基として *t*-BOC 基（ターシャリーブトキシカルボニル基）を導入したものである。

メタンフェタミンは覚せい剤取締法によって輸出入等が規制されているのに対し、*t*-BOC-メタンフェタミンは覚せい剤取締法上の覚せい剤には該当せず（平成 29 年 12 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律の指定薬物に指定されている。）適用する法令が異なる。*t*-BOC-メタンフェタミンには未反応のメタンフェタミンが少量残存しているため、残存しているメタンフェタミンの確認を行うことは重要である。

しかし、*t*-BOC-メタンフェタミンは熱、酸等の条件によりメタンフェタミンに転換してしまうため、分析条件によっては、分析中に転換したメタンフェタミンとして検出してしまう恐れがある。

そこで、本研究では *t*-BOC-メタンフェタミンをガスクロマトグラフ質量分析計（以下「GC-MS」という.）、高速液体クロマトグラフ（以下「HPLC」という.）及び超臨界流体クロマトグラフ質量分析計（以下「SFC-MS」という.）をそれぞれ用いて、メタンフェタミンを検出する分析条件について検討したので報告する。

2. 実 験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試 料

メタンフェタミン塩酸塩（関税中央分析所所有の標準品）

t-BOC-メタンフェタミン（M. Collins ら¹⁾の方法を参考にして合成）

2.1.2 試 薬

Di-*tert*-butyl dicarbonate（東京化成工業）

2.2 装置及び測定条件

2.2.1 GC-MS を用いた分析条件の検討

装置	: GC-2010 Plus(GC)/GCMS-QP2020(MS)（島津製作所社製）
カラム	: DB-5MS（30 m×0.32 mm.i.d., 膜厚 0.25 μm） （Agilent Technologies 社製）
キャリアーガス	: He, 1.05 mL/min
スプリット比	: 50 : 1
トランスファー温度	: 200 °C
イオン化法	: EI 法
カラム温度	: 50 °C(5 min hold)→25 °C/min→320 °C(5 min hold) 注入口温度については 150, 200, 250, 300 °C に変化させて測定を行った。
試料調製	: <i>t</i> -BOC-メタンフェタミン約 1 mg をクロロホルム 1 mL に溶解し、測定試料とした。

2.2.2 HPLC を用いた分析条件の検討

2.2.2(1) 中性の移動相を用いた分析条件の検討

装置	: Prominence LC-20AD（島津製作所社製）
カラム	: L-column 2 ODS（4.6×150 mm, 粒子径 5 μm）（化学物質評価研究機構製）
カラム温度	: 40 °C
流速	: 0.3 mL/min
移動相	: A 超純水, B アセトニトリル A : B = 30 : 70
検出器	: フォトダイオードアレイ検出器（検出波長 210 nm）

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

試料調製

①メタンフェタミン：約1 mgを1 mLのクロロホルムを用いて塩基性条件下で抽出した後、濃度が1/10となるよう移動相で希釈し、測定試料とした。

②t-BOC-メタンフェタミン：約1 mgをクロロホルム1 mLに溶解し、濃度が1/10となるよう移動相で希釈し、測定試料とした。

2.2.2(2) 塩基性の移動相を用いた分析条件の検討

移動相：A 10 mM 重炭酸アンモニウム緩衝液(pH8.5)，B アセトニトリル A:B=30:70

他の測定条件は2.2.2(1)と同様。

2.2.3 HPLCを用いたメタンフェタミン、t-BOC-メタンフェタミンの混合物の分析

測定条件は2.2.2(2)と同様。

試料調製：0.08 mg/mLのメタンフェタミン溶液、8 mg/mLのt-BOC-メタンフェタミン溶液を調製し、それぞれ0.5 mL 測り取って混合し、測定試料とした。溶媒は移動相と同様の組成のものを使用した。

2.2.4 SFC-MSを用いた分析条件の検討

装置：超臨界流体クロマトグラフ ACQUITY UPC2 / 飛行時間型質量分析計 SYNAPT G2-Si (Waters 社製)

分離カラム：Torus 1-AA (100 mm×3.0 mm i.d., Waters 社製)

カラム温度：30 °C 注入量：1 µL

移動相：(A) 二酸化炭素
(B) エタノール:シクロヘキシルアミン = 200:1
(A):(B) = 98:2 (0 min) – 90:10 (4 min)
– 75:25 (3 min, 3 min hold)

流速：2.0 mL/min

アイソクラティック溶媒：メタノール:ギ酸 = 100:1

流速：0.5 mL/min

ABPR 圧力：1500 psi

飛行時間型質量分析計(TOF-MS)

イオン化法：ESI 法 (ポジティブモード) 測定モード：MS^Eモード

検出器温度：120 °C 脱溶媒ガス：窒素 (400 °C, 800 L/h)

キャピラリー電圧：2.5 kV コリジョン電圧：0 V

試料調製

メタンフェタミン/t-BOC-メタンフェタミンの混合物：1 mg/mL の t-BOC-メタンフェタミン，メタンフェタミン溶液をそれぞれ1 mL，100 µL 測り取って混合したものを測定試料とした。

3. 結果及び考察

3.1 合成した t-BOC-メタンフェタミンの確認

分析条件の検討に用いる合成した t-BOC-メタンフェタミンは、2.2.1 に示す条件を用い、GC-MS により測定した。得られたマススペクトルを Fig.1 に示す。

合成物のマススペクトルは M. Collins ら¹⁾によって報告された t-BOC-メタンフェタミンのマススペクトルと一致した。

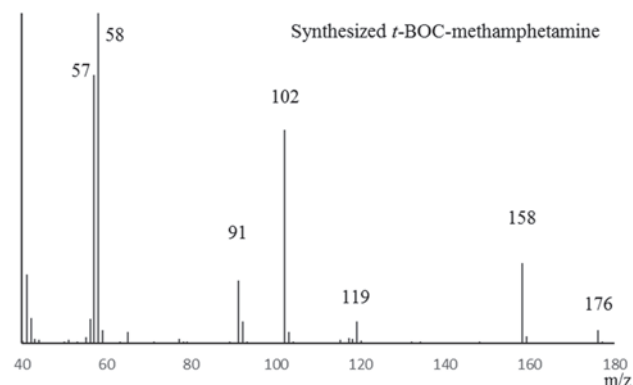


Fig.1 EI/MS spectrum of synthesized t-BOC-methamphetamine.

3.2 GC-MSを用いた分析条件の検討

GC-MS では注入口で試料を加熱し、気化させてからカラムに導入するため、注入口温度によっては熱分解が起きる可能性がある。t-BOC-メタンフェタミンを GC-MS で測定する際も、熱分解によりメタンフェタミンとして検出される可能性が高い。

そこで、注入口温度を 150 °C から 300 °C まで 50 °C ずつ変化させて、t-BOC-メタンフェタミンの測定を行い、熱分解によって生じたメタンフェタミンが検出されるか否かについて確認を行った²⁾。各注入口温度における m/z 58 (メタンフェタミンの主要なフラグメントイオンは m/z 58 のため) のイオンクロマトグラムを Fig.2-5 に示す。

その結果、注入口温度 250 °C 及び 300 °C ではメタンフェタミンと同一の保持時間にピークが検出されるが、注入口温度 150 °C 及び 200 °C では同ピークが検出されないことがわかった。ただし、t-BOC-メタンフェタミンは熱によりメタンフェタミンに転換しやすく、装置の状態や機種の違いによりメタンフェタミンの転換条件が異なる可能性があること、また注入口温度の低下に伴いメタンフェタミンの検出感度が低下することから、残存メタンフェタミンの確認については HPLC、SFC-MS 等の非加熱の分析手法も併せて行う必要がある。

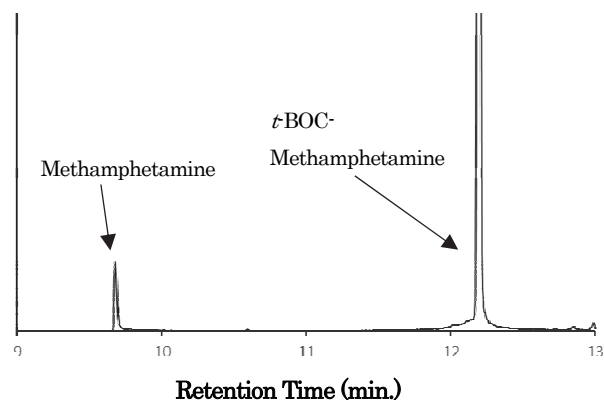


Fig.2 GC-MS extracted ion (m/z 58) current chromatogram of t-BOC-methamphetamine at injector temperature of 300 °C.

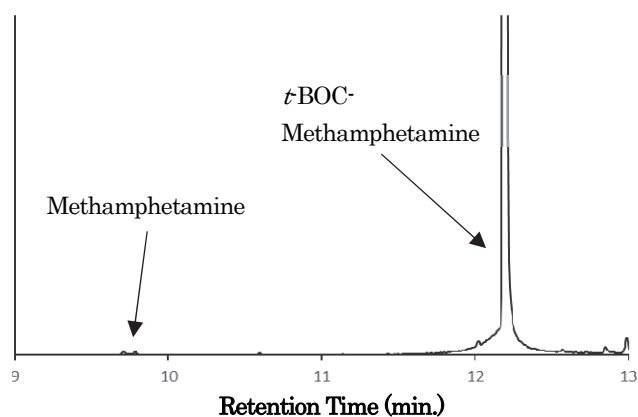


Fig.3 GC-MS extracted ion (m/z 58) current chromatogram of *t*-BOC-methamphetamine at injector temperature of 250°C.

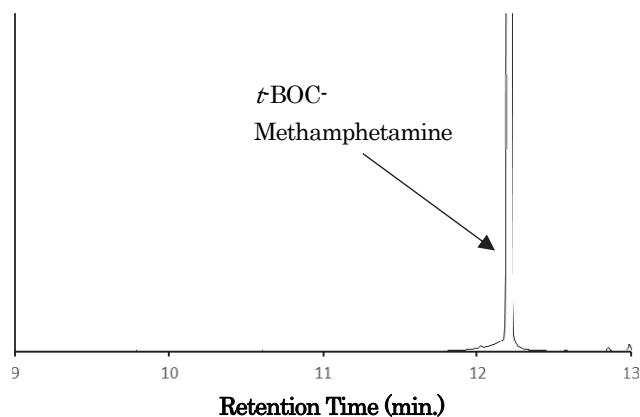


Fig.4 GC-MS extracted ion (m/z 58) current chromatogram of *t*-BOC-methamphetamine at injector temperature of 200°C.

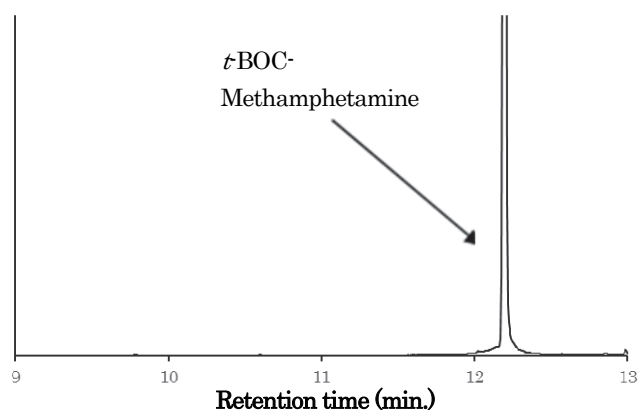


Fig.5 GC-MS extracted ion (m/z 58) current chromatogram of *t*-BOC-methamphetamine at injector temperature of 150°C.

3.3 HPLC を用いた分析条件の検討

3.3.1 メタンフェタミン及び *t*-BOC-メタンフェタミンの移動相の検討

HPLC は非加熱の分析法であり、熱によりメタンフェタミンに転換しやすい *t*-BOC-メタンフェタミンの分析に適していると考えられる。今回、カラムについては一般的な ODS カラムを用い、移動相の条件を検討した。pH によるメタンフェタミンへの転換の可能性を考慮し、2.2.2(1)に示す条件により、中性の移動相を用いて測定したクロマトグラムを Fig.6 に示す。

その結果、メタンフェタミンと *t*-BOC-メタンフェタミンの各ピークは異なる保持時間に検出されたが、メタンフェタミンのピークはインジェクションショックのピークと重なっており、カラムに保持されなかった。メタンフェタミンのような塩基性物質は移動相を塩基性にすることで保持時間が改善する可能性があるため、2.2.2(2)に示す条件により塩基性の条件で測定したクロマトグラムを Fig.7 に示す。

その結果、メタンフェタミンと *t*-BOC-メタンフェタミンの各ピークは異なる保持時間で検出され、メタンフェタミンのピークがインジェクションショックのピークより長い保持時間で検出されており、カラムに保持されることがわかった。また、*t*-BOC-メタンフェタミンのクロマトグラムにおいてメタンフェタミンのピークが検出されていないことから、*t*-BOC-メタンフェタミンからメタンフェタミンへの転換が起こらないことが確認された。

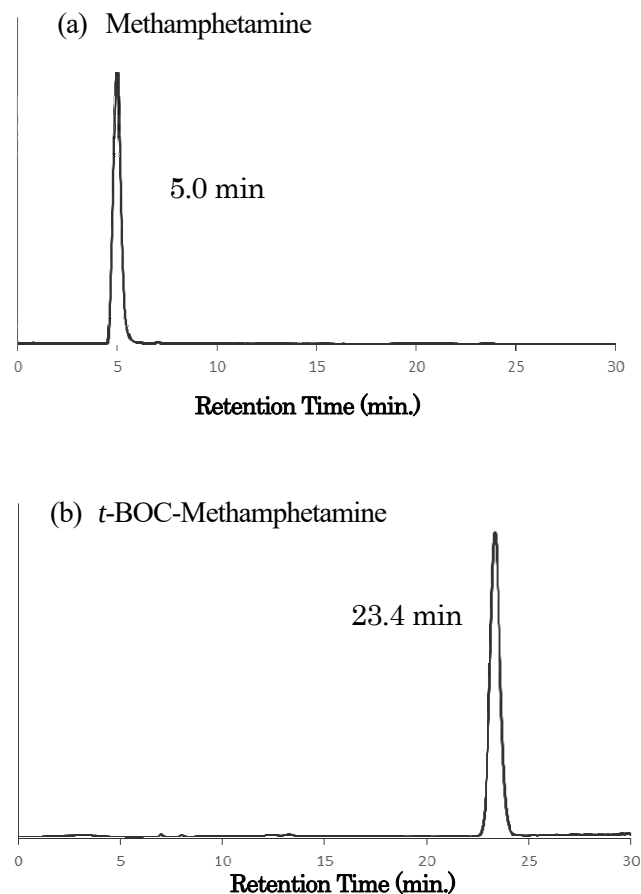


Fig.6 HPLC-UV chromatograms of (a) methamphetamine and (b) *t*-BOC-methamphetamine using hungry water and acetonitrile as mobile phase.

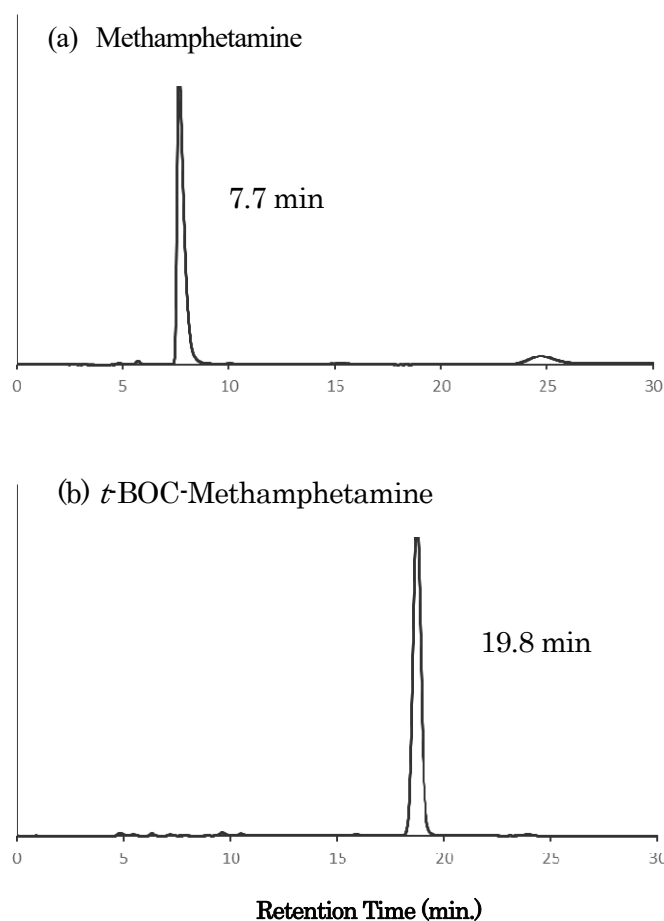


Fig.7 HPLC-UV chromatograms of (a) methamphetamine and (b) t-BOC-methamphetamine using ammonium bicarbonate buffer and acetonitrile as mobile phase.

3.3.2 HPLCによるメタンフェタミン、t-BOC-メタンフェタミンの混合物の分析

微量のメタンフェタミンが残存している t-BOC-メタンフェタミンについてもメタンフェタミンを検出することが可能か否かを確認するため、微量のメタンフェタミンを含む t-BOC-メタンフェタミンの分析を行った。2.2.3 に示すように試料を調製し、2.2.2(2)の測定条件により測定したクロマトグラムを Fig.8 に示す。

その結果、メタンフェタミンが 7.2 分、t-BOC-メタンフェタミンが 19.0 分の保持時間で検出された。よって、微量のメタンフェタミンを含む t-BOC-メタンフェタミンであっても、両物質を分離検出することが可能であり、保持時間から両物質を同定することが可能であることがわかった。

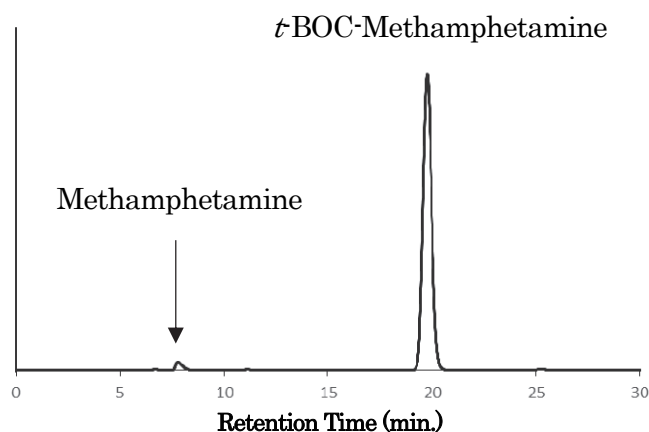


Fig.8 HPLC-UV chromatogram of methamphetamine/t-BOC-methamphetamine mixture using ammonium bicarbonate buffer and acetonitrile as mobile phase.

3.4 SFC-MS を用いた分析条件の検討

SFC-MS は HPLC と同様に非加熱の分析手法であるため、t-BOC-メタンフェタミンの分析への適用が期待できる。また、保持時間によりメタンフェタミン及び t-BOC-メタンフェタミンの同定ができるだけでなく、検出器として質量分析計を用いるため、保持時間に加え、マススペクトルによる同定も可能である。メタンフェタミンと t-BOC-メタンフェタミンの分離検出が可能を確認するため、これらの混合物を 2.2.4 の条件により測定し、得られた抽出イオンクロマトグラム ($m/z = 150$ (メタンフェタミンの主要なフラグメントイオン) 及び $m/z = 250$ (t-BOC-メタンフェタミンのプリカーサーイオン)) を Fig.9 及び 10 に、保持時間 0.45 分並びに 4.47 分の ESI マススペクトルを Fig.11 に示す。

その結果、メタンフェタミン及び t-BOC-メタンフェタミンの各ピークは良好に分離され、各ピークの測定したマススペクトルがメタンフェタミン等の標準のマススペクトルと一致したため、両物質を同定することが可能である。

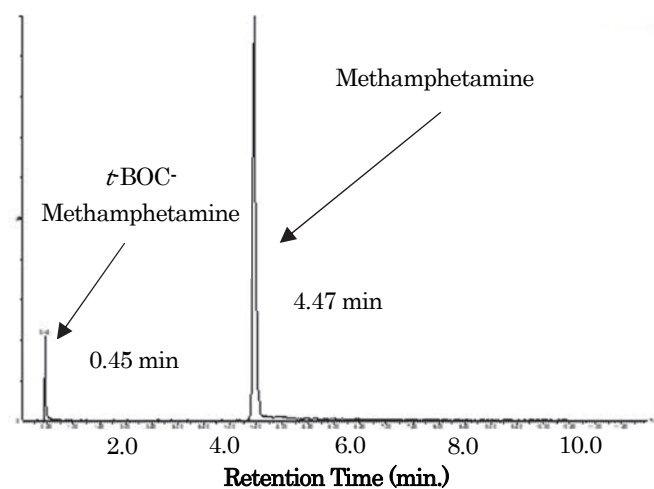


Fig.9 SFC-MS extracted ion(m/z 150) chromatogram of methamphetamine/t-BOC-methamphetamine mixture.

4. 要 約

本研究では、分析中にメタンフェタミンへの転換が起こらない *t*-BOC-メタンフェタミンの分析条件の検討を行った。

GC-MS においては注入口の温度を 200 °C にすることによって、転換したメタンフェタミンを検出せずに *t*-BOC-メタンフェタミンの分析を行うことが可能であった。ただし、*t*-BOC-メタンフェタミンは熱によりメタンフェタミンに転換しやすい化合物であることから、確実に残存メタンフェタミンの確認を行うためには HPLC, SFC 等の非加熱の分析手法を併用する必要がある。

HPLC においては移動相に 10 mM 重炭酸アンモニウム緩衝液(pH8.5)とアセトニトリルを用いることで、メタンフェタミンへの転換が起こることなく、*t*-BOC-メタンフェタミンを分析することが可能である。また、同条件を用いることにより微量のメタンフェタミンを含有する *t*-BOC-メタンフェタミンについても、保持時間から両物質を同定することが可能である。

SFC においてはメタンフェタミン及び *t*-BOC-メタンフェタミンを分離検出が可能であり、保持時間及びマススペクトルにより両物質を同定することが可能である。

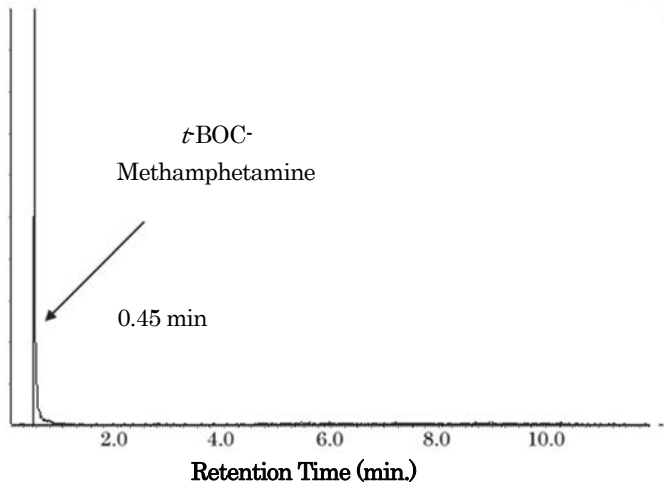


Fig.10 SFC-MS extracted ion (m/z 250) chromatogram of methamphetamine/*t*-BOC-methamphetamine mixture.

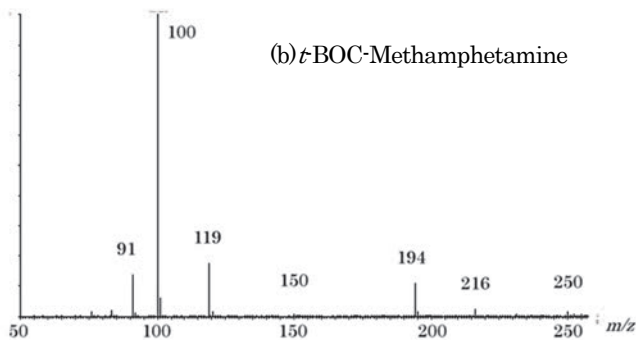
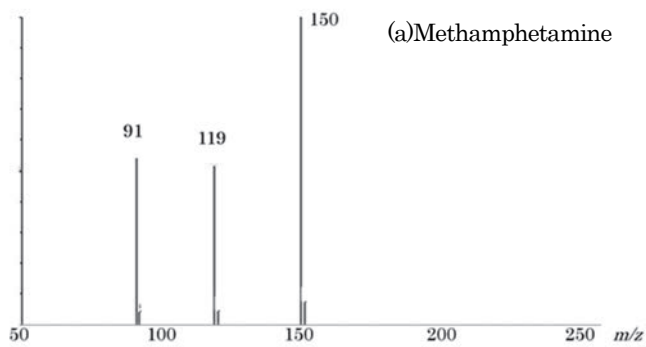


Fig. 11 ESI Mass spectra of (a) methamphetamine and (b) *t*-BOC-methamphetamine.

文 献

- 1) M. Collins, C. Donnelly, S. Cameron, M. Tahtouh, H. Salouros: *Drug Testing and Analysis*, **9**(2017)399-404.
- 2) K. Sugie, D. Kurakami, M. Akutsu, K. Saito: *Forensic toxicology*, (2018).