ＭＢＤＢとその類似化合物の合成及び分析

佐貫　　薫*、杉山　真士*、森藤　一志*、松本　啓嗣*、秋枝　　毅*

Synthesis and Analysis of MBDB and Its Analogues

Kaori SANUKI*, Masashi SUGIYAMA*, Kazushi MORIFUJI*, Yoshitsugu MATSUMOTO*, and Takeshi AKIEDA*
*Tokyo Customs Laboratory
2-56, Aomi, Koto-ku, Tokyo 135-8615 Japan

MBDB has a hallucinogenic effect and a stimulant effect on the central nervous system, and has been regulated by the Narcotics and Psychotropics Control Law since April 22, 2006. In addition, many MBDB analogues, such as methylone, which are not under control, have been abused recently. In this study, newly designated MBDB and its analogues were synthesized and qualitative analysis for identifying these compounds was conducted by means of infrared (IR) spectroscopy, gas chromatograph-mass spectrometry (GC/MS), high-performance liquid chromatography (HPLC) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. As a result, it was found that MBDB could be discriminated from its analogues which have the 2,3-methylenedioxy group by IR and NMR spectroscopy respectively, and could be discriminated from its analogues which have the 3,4-methylenedioxy group by NMR spectroscopy. In addition, MBDB could be discriminated from its analogues by determining them as TFA derivatives using GC/MS, except for o-MBDB.

１．緒　　言

N-メチル-α-エチル-3,4-(メチレンジオキシ) フェネチルアミン（別名 MBDB）は、幻覚作用及び中枢神経興奮作用を持ち、MDMA に類似した構造を持つ違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）として知られていたが、2006 年 3 月 23 日に麻薬及び向精神薬取締法別表第一第 75 号、麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部が改正され、新たに第 1 条第 56 号に麻薬として指定された（施行日：4 月 22 日）。そのため、今後 MBDB を鑑定するにあたり、標準物質及びその分析データは必要である。

更に最近では、MBDB と構造が類似した違法ドラッグの輸入事例も数多く見られており、MBDB とこれらの違法ドラッグとの判別もまた必要である。しかしながら、違法ドラッグの標準試薬及び分析データを所有していないことから、MBDB との判別は困難であった。

以上のことから本研究では、MBDB 及びその類似化合物を合成し、標準物質及び分析データを得ること並びに MBDB と類似化合物の判別法を確立することを目的とし、検討を行ったので、以下報告する。

* 東京税関業務部　〒135-8615　東京都江東区青海 2-56

２．実　　験

２．１　試料

２．１．１　合成用試薬

・Piperonal（東京化成）
・2,3-Methylenedioxybenzaldehyde（東京化成）
・Nitroethane（Aldrich）
・1-Nitropropane（東京化成）
・Ammonium acetate（和光純薬）
・Formic acid（和光純薬）
・Lithium Alminum Hydride（和光純薬）
・3,4-Methylenedioxypropiophenone（東京化成）
・Sodium Cyanoborohydride（和光純薬）
・Methylamine（東京化成）
・Copper (II) Bromide（和光純薬）

２．１．２　アシル化剤

・Trifluoroacetic anhydride（関東化学）

２．２　分析装置及び測定条件

２．２．１　フーリエ変換赤外分光光度計（FT-IR）

装置　　：Nicolet Magna IR 750（Nicolet 社製）
測定条件：KBr 錠剤法

２．２．２　ガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）

装置　　：Agilent 6890 N (GC) / 5973Network（MS）
カラム　　：DB-5MS 30 m×0.25 mm id, 0.25 μm（Ｊ＆W）
温度条件　　：100 ℃ (3 min) → (20 ℃ / min) → 320 ℃ (8 min)
注入口温度　　：320 ℃
インターフェイス温度：320 ℃
スプリット比　　：50 : 1
イオン化法　　：電子イオン化法（EI）及び化学イオン化法（CI）

２．２．３　高速液体クロマトグラフ（HPLC）

装置　：Agilent 1100（Agilent）
検出器：フォトダイオードアレイ検出器
カラム：ZORBAX　Extend-C18　4.6×150 mm（移動相①, ②）
CAPCELLPAK C18 UG120　4.6×250 mm（移動相③, ④）
CAPCELLPAK SCX UG80　4.6×150 mm （移動相⑤）
移動相：①水 / メタノール＝50 / 50 + ピロリジン 0.5 ml/L
②水 / エタノール＝70 / 30 + ピロリジン 0.5 ml/L（塩基性条件）
③水 / アセトニトリル / リン酸 = 65 / 35 / 2 + SDS 3g + TEA 20 mM（酸性条件）
④水 / アセトニトリル / リン酸 = 65 / 35 / 2 +ブタンスルホン酸ナトリウム 1.6 g + TEA 20 mM
⑤水（50 mM KH_2PO_4）/ アセトニトリル = 80 / 20

２．２．４　核磁気共鳴装置（NMR）

装置　　：MERCURY-300（VARIAN 社製）
測定核種：^1H
溶媒　　：重水

２．３　実験

２．３．１　ＭＢＤＢの合成 [1) ～ 3)]

MBDB の構造を Fig.1 に、合成方法を Scheme 1 に示す。

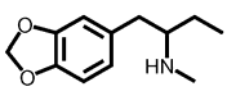
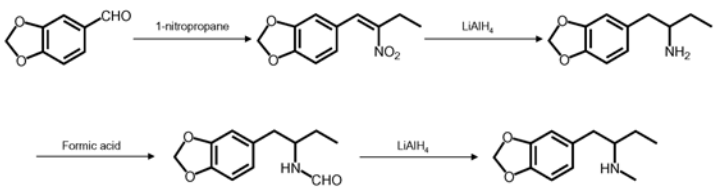


Fig. 1　Structure of MBDB



Scheme 1　Synthesis of MBDB　　**MBDB**

ピペロナール、1-ニトロプロパン、酢酸アンモニウムを 85 ℃下 3 時間加熱撹拌し、得られた反応生成物を水素化リチウムアルミニウムで還元した。さらにぎ酸でホルミル化し、再び水素化リチウムアルミニウムで還元した。

生成した MBDB は、GC/MS 及び NMR で同定した。

２．３．２　ＭＢＤＢ類似化合物の合成

以下の 7 種類の MBDB 類似化合物を合成した（Fig.2）。

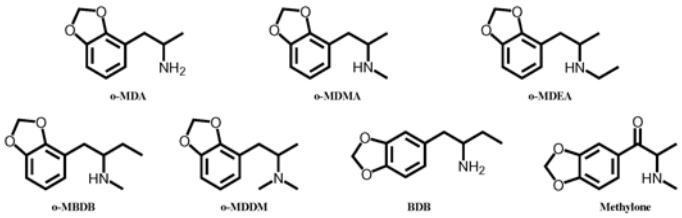
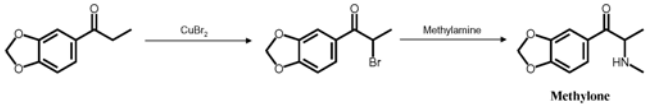


Fig. 2　Structures of MBDB analogues

メチロンの合成方法を Scheme 2 に示す。



Scheme 2　Synthesis of methylone

3,4-メチレンジオキシプロピオフェノンを臭素化し、さらにシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム存在下、メチルアミンと反応させることでメチロンを得た。

その他の MBDB 類似化合物は、MBDB とほぼ同様の合成方法を用いて合成した。

合成により得られた化合物は、GC/MS 及び NMR で同定した。

２．３．３　ＧＣ/ＭＳ　ＴＦＡ誘導体化 [4)]

２．３．１及び２．３．２で合成した MBDB 及び MBDB 類似化合物に規制薬物である MDA、MDMA 及び MDEA を加えた計 11 種類の薬物に、無水トリフルオロ酢酸の酢酸エチル溶液を加え、55 ℃のホットプレート上で 30 分間加熱して TFA 誘導体化した [1)]。この反応で得られた溶液を GC/MS（EI）で測定した。

３．結果及び考察

３．１　ＭＢＤＢの分析データ [5)]

合成により得られた MBDB の分析データ（GC/MS（EI 及び CI）、IR、UV 及び NMR）を Fig.3~6 に示す。これらの結果から、目的の MBDB が合成されたことを確認した。

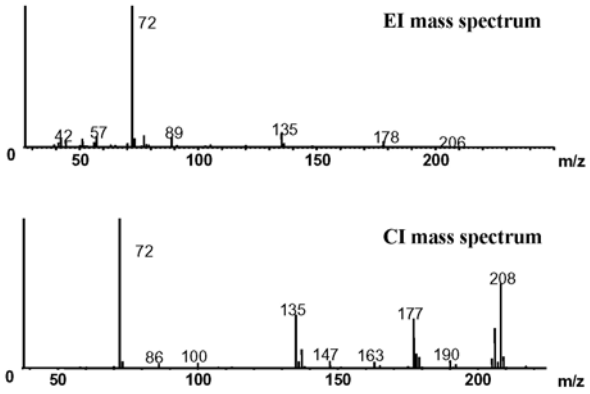


Fig. 3　EI/MS and CI/MS spectra of MBDB

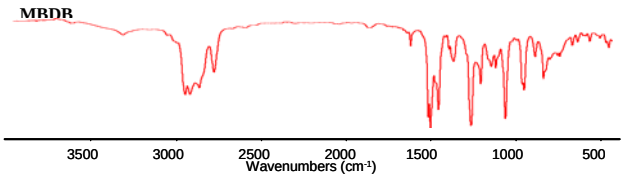


Fig. 4　IR spectrum of MBDB

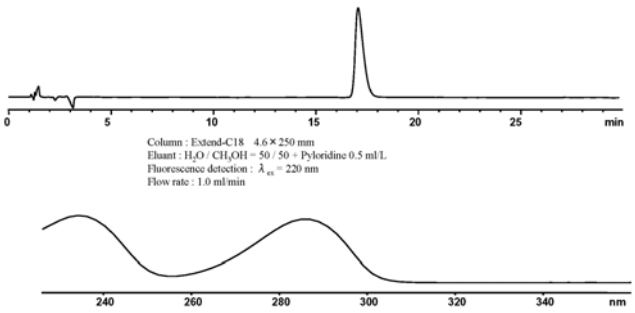


Fig. 5　Liquid chromatogram and UV spectrum of MBDB

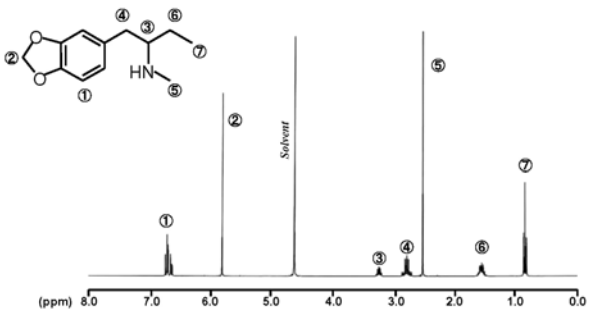


Fig. 6　1H NMR spectrum of MBDB

３．２　ＭＢＤＢとその類似化合物との判別

３．２．１　ＩＲによる比較

本研究で合成した 7 種類の MBDB 類似化合物（遊離塩基）及び規制薬物である MDA、MDMA、MDEA の IR スペクトルを Fig.7 に示す。MBDB の IR スペクトルがこれらの薬物の IR スペクトルと判別可能か否かについて検討した。

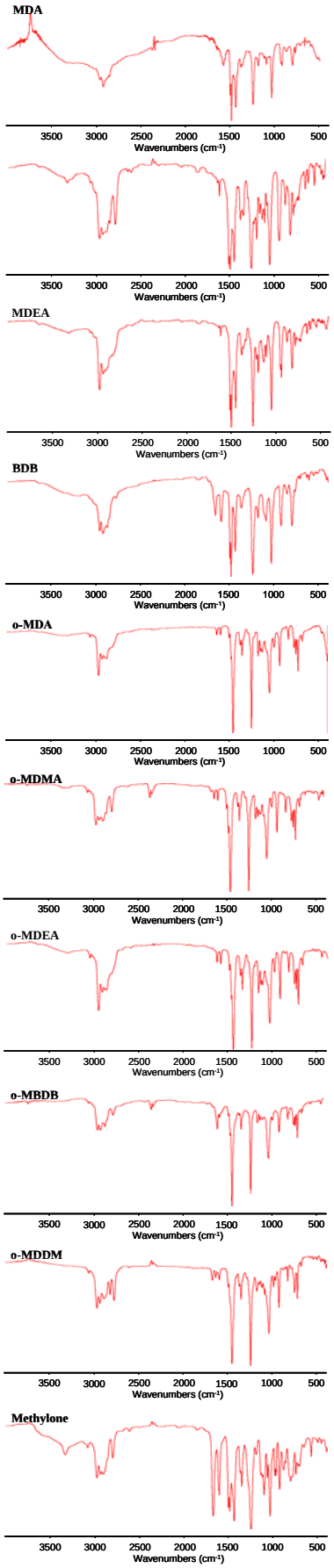


Fig. 7　IR spectra of MBDB analogues

その結果、3,4-メチレンジオキシ基を持つ BDB のスペクトルとは類似していたが、2,3-メチレンジオキシ基を持つ o-MBDB、o-MDA、o-MDMA、o-MDEA 及び o-MDDM と比較すると、1,450 ~ 1,510 cm^{-1}、1,000 ~ 1,250 cm^{-1}、750 cm^{-1} の吸収にはっきりと違いが見られ、容易に判別できることが分かった。

さらに規制薬物であり、3,4-メチレンジオキシ基を持つ MDA、MDMA、MDEA の IR スペクトルと比較すると、BDB と MBDB に類似したスペクトルを示すことがわかった。以上のことから IR スペクトルは、アミン部位のアルキル鎖の違いを判別することは難しいが、メチレンジオキシ基の位置異性体を容易に判別できることが分かった。

メチロンに関しては、1,600 cm^{-1} 及び 1,700 cm^{-1} の C=O 伸縮振動に由来する吸収を含め、スペクトルが大きく異なるために、判別は可能であった。

３．２．２　ＧＣ/ＭＳによる比較

合成した 7 種類の化合物の GC/MS のマススペクトル（EI/MS 及び CI/MS）を Fig.8、Fig.9 に示す。MBDB とこれらの MBDB 類似化合物の EI/MS のマススペクトルを比較し、判別の可否を検討した（MDA、 MDMA、MDEA の CI/MS のマススペクトルについては割愛する）。

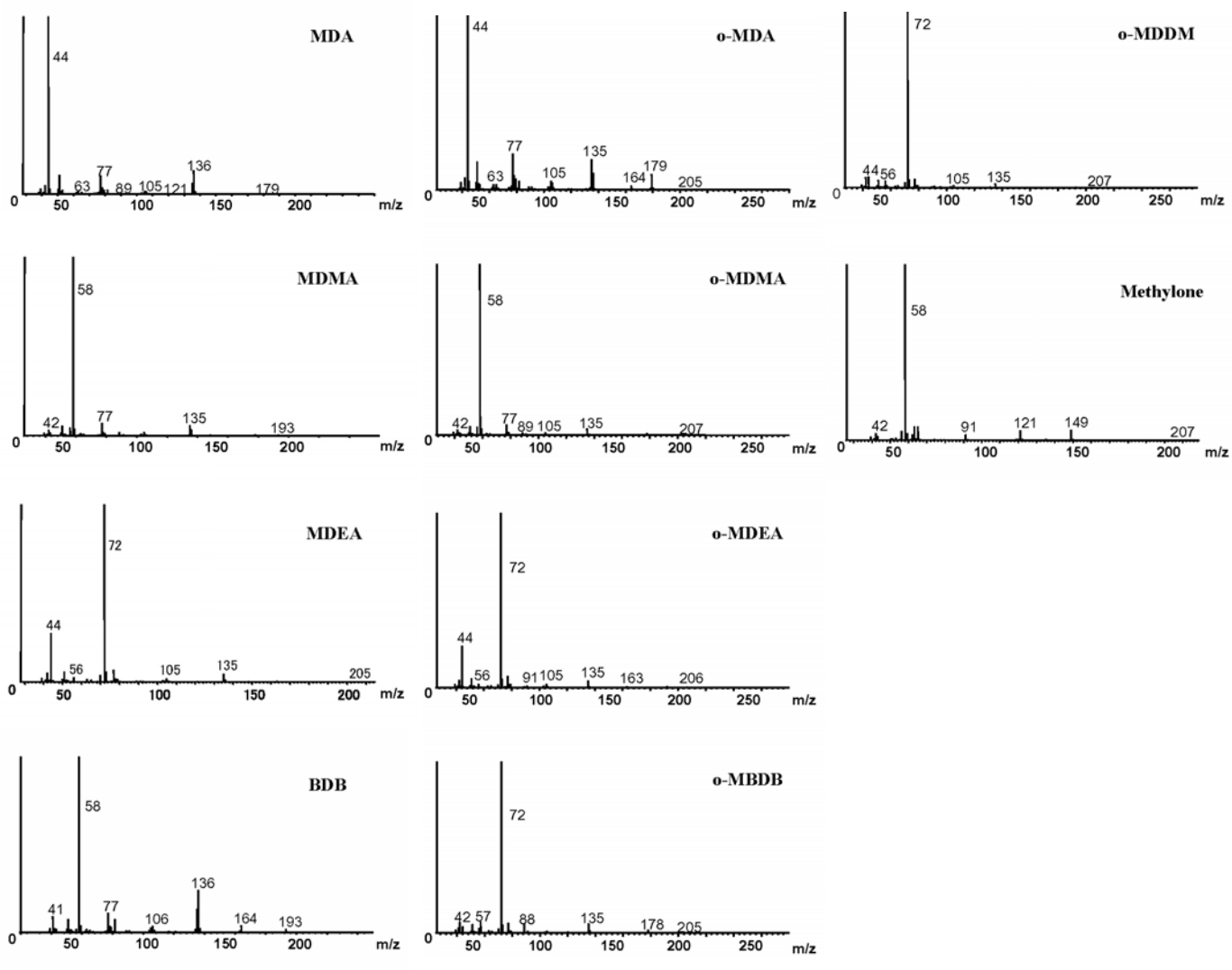


Fig. 8　EI/MS spectra of MBDB analogues

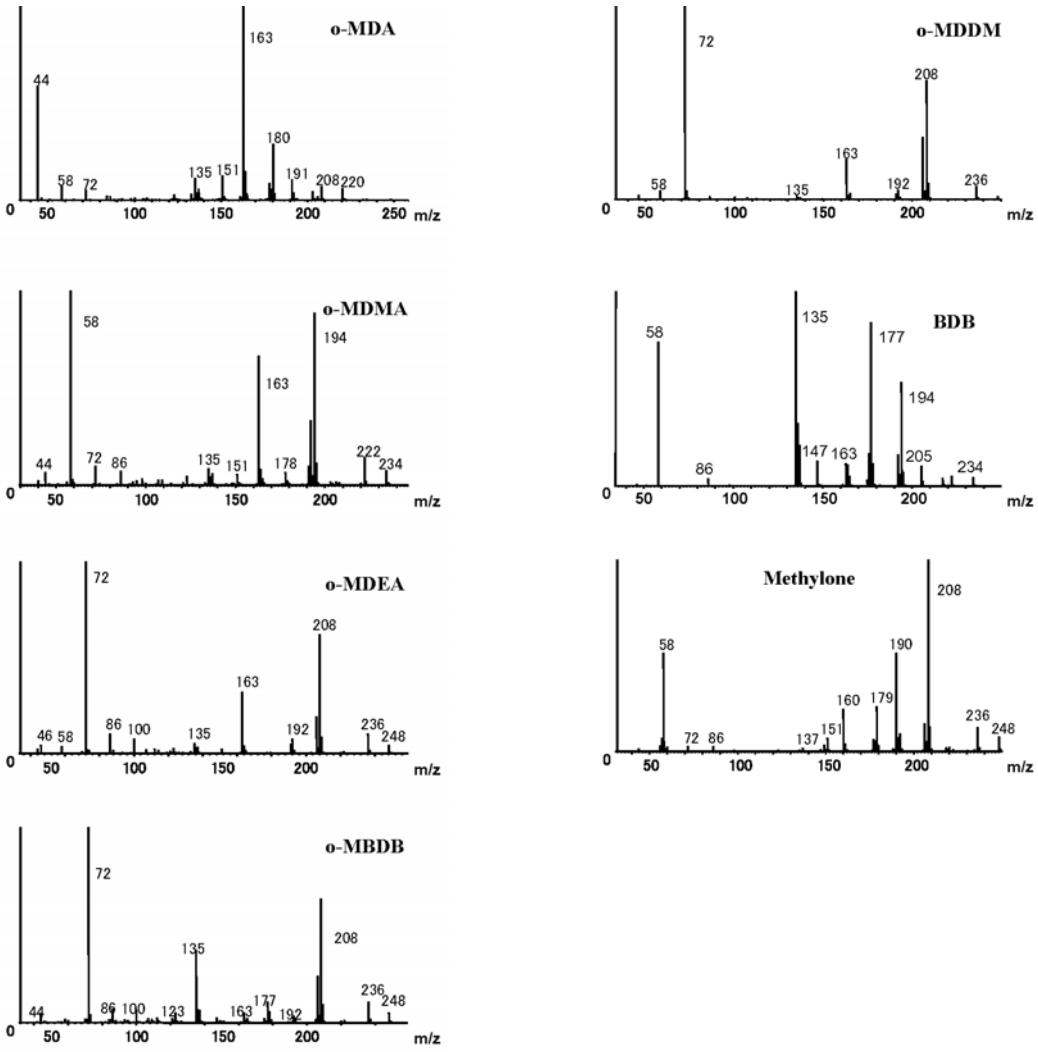


Fig. 9　CI/MS spectra of MBDB analogues

その結果、MDA、o-MDA、MDMA、o-MDMA、BDB およびメチロンに関しては判別できた。しかしながら、MBDB の構造異性体である o-MDEA、 MDEA、o-MBDB、o-MDDM のマススペクトルは、m/z 72 のフラグメントイオンが非常に強く観測されるなど、MBDB のマススペクトルと酷似しているために判別は困難であった。

そこでそれぞれの化合物に対して TFA 誘導体化を行った。Fig.10 にそれぞれのマススペクトル（EI/MS）を示す。

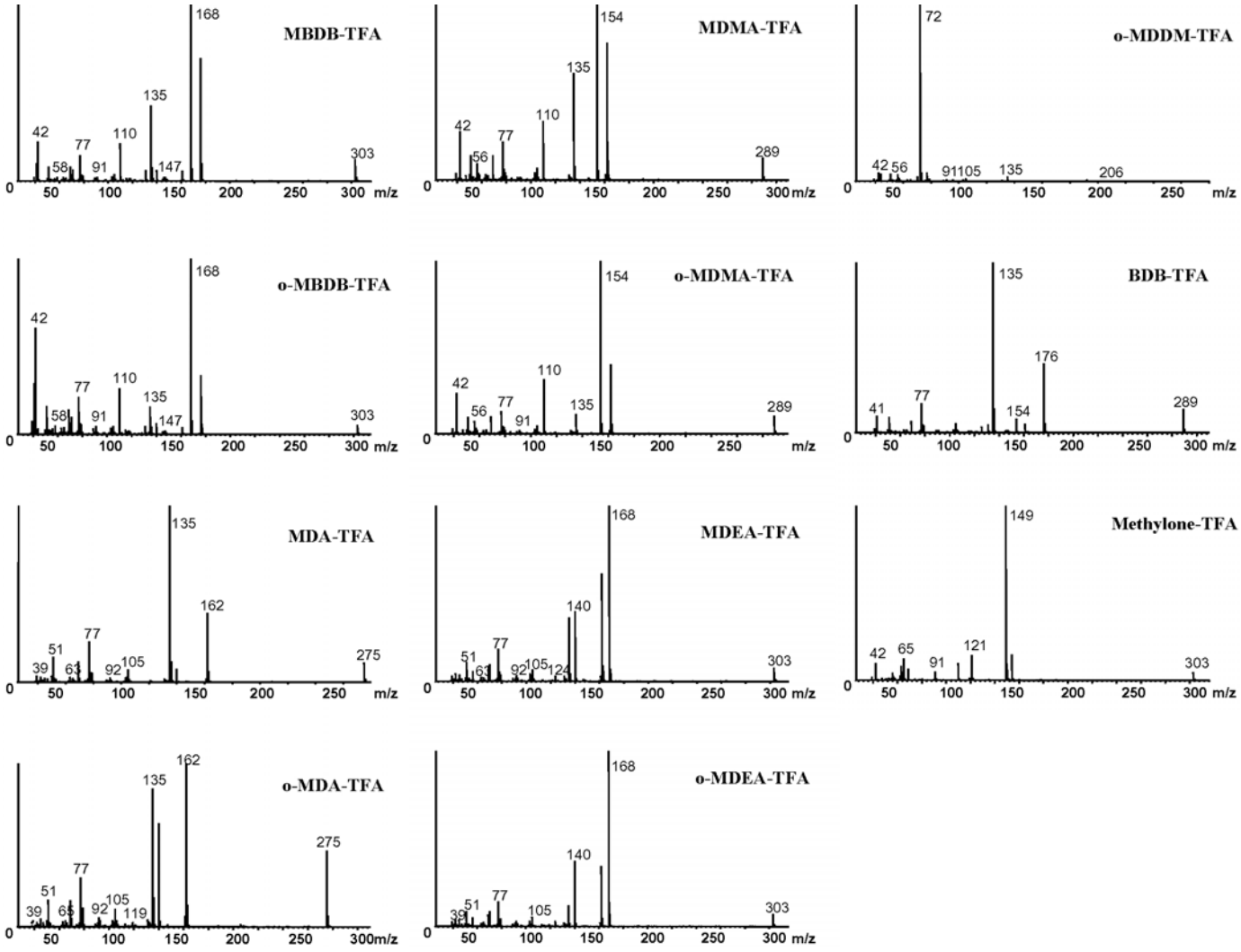


Fig. 10　EI/MS spectra of MBDB and its analogues as TFA derivatives

o-MDDM は TFA 誘導体化することができなかったが、そのほかの化合物については全てにおいて TFA 誘導体化が起こり、それぞれのマススペクトルが変化した。o-MBDB は TFA 誘導体化後も MBDB と同じマススペクトルを示したために、MS による判別はできなかったが、その他の化合物とは判別できた。

よって GC/MS において、MBDB は構造異性体以外の化合物については、化合物そのもののマススペクトルから判別することができ、構造異性体については TFA 誘導体化を行うことで o-MBDB 以外の化合物とは判別できることが分かった。

３．２．３　ＨＰＬＣによる比較

塩基性条件及び酸性条件下において、MBDB 及び今回合成した薬物に MDA、MDMA、MDEA を加えた 11 種類の MBDB 類似化合物の一斉分析を行い、得られたクロマトグラムを Fig.11 に示す。

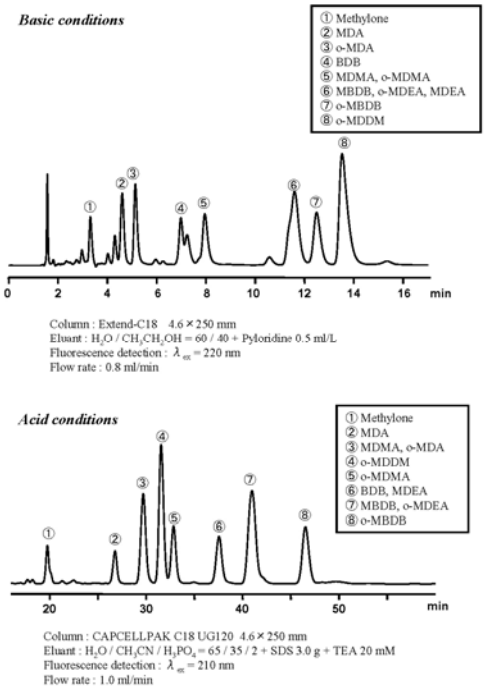


Fig. 11　Liquid chromatograms of MBDB and its analogues

その結果、いずれの場合にも MBDB は o-MDEA と分離できなかった。

そこで MBDB と o-MDEA のみの分離を検討したところ、Fig.12 に示す二つの条件において、MBDB は o-MDEA とを分離することができた。

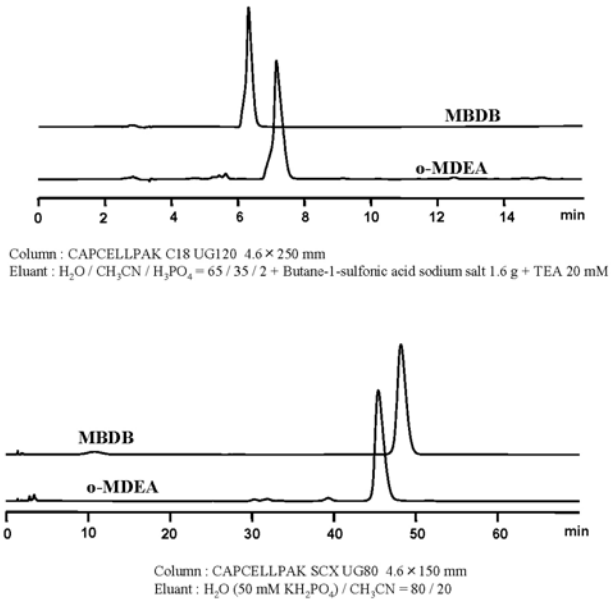


Fig. 12　Liquid chromatograms of MBDB and its analogues

よって HPLC においては、カラム及び溶離液を適切に選択することにより、MBDB が判別できることが分かった。

さらに各試料の UV スペクトルを Fig.13 に示す。

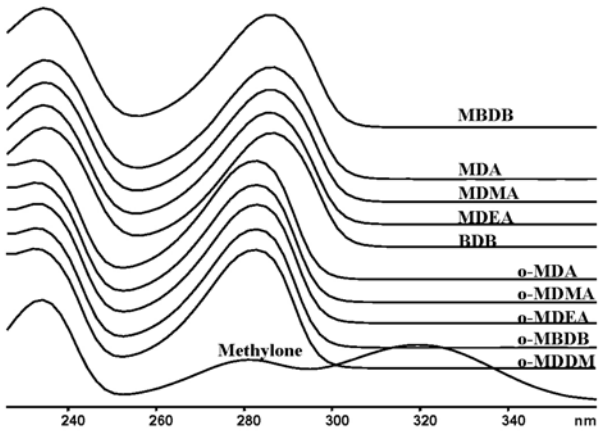
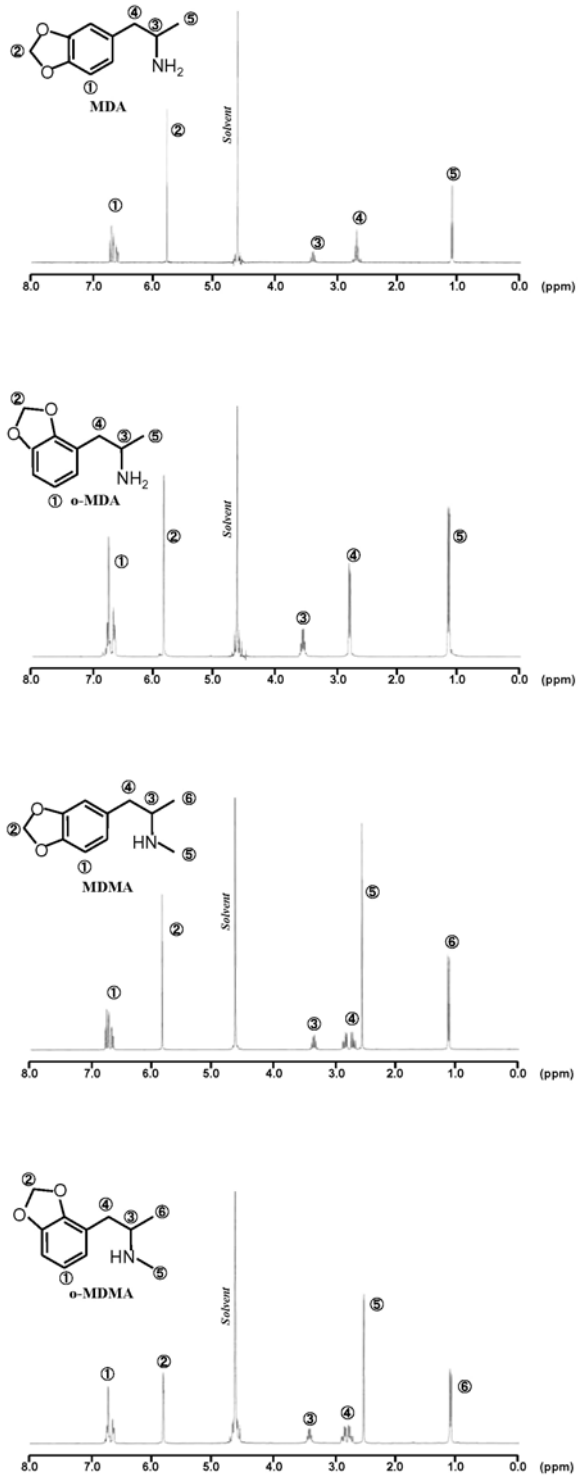


Fig. 13　UV spectra of MBDB and its analogues

メチロン以外の 3,4-メチレンジオキシ基を持つ化合物は 288 nm に、2,3-メチレンジオキシ基を持つ化合物は 282 nm に極大吸収を持っている。よって UV スペクトルから、MBDB は 2,3-メチレンジオキシ基をもつ化合物との判別は可能であるが、3,4-メチレンジオキシ基をもつ化合物との判別は不可能であることが分かった。メチロンの UV スペクトルは、分子内にケトン基を有することから MBDB のものとは全く異なるために判別は可能である。

３．２．４　ＮＭＲによる比較

各試料の ^{1}H NMR スペクトルを Fig.14 に示す。



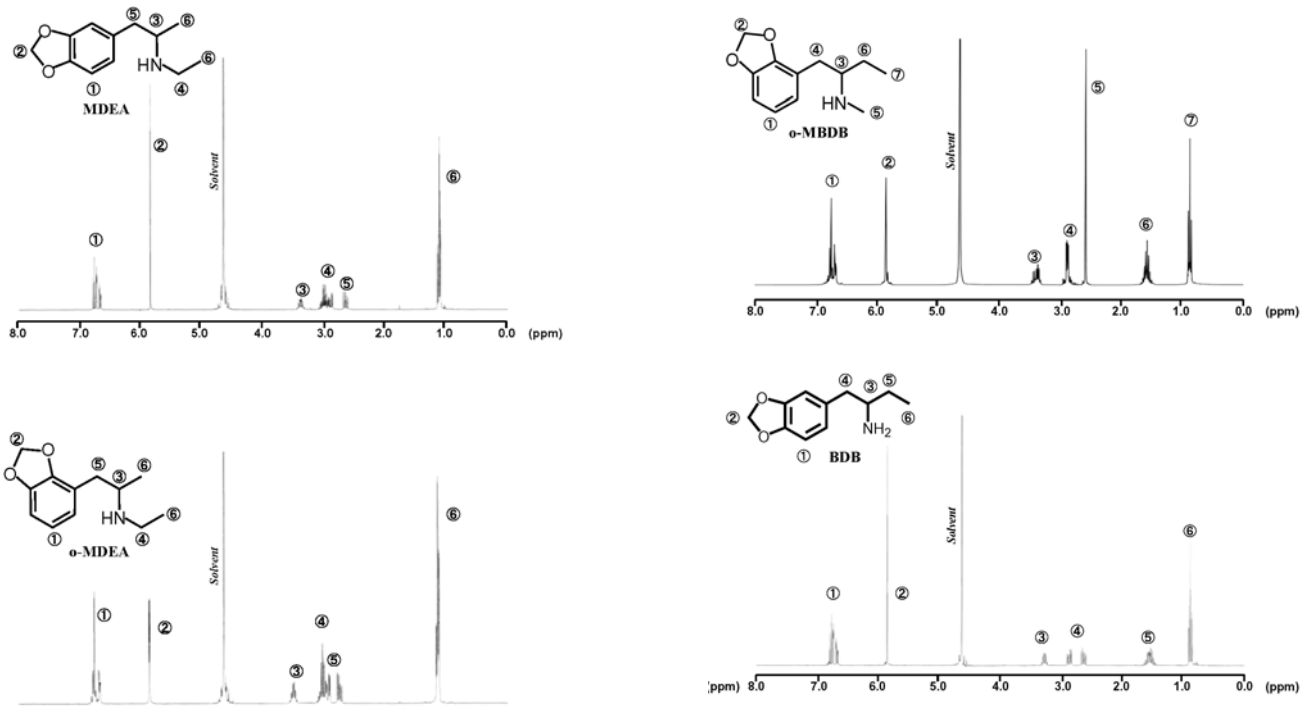


Fig. 14 ^{1}H NMR spectra of MBDB and its analogues

o-MBDB 以外の化合物は、MBDB との判別は容易であった。ベンゼン環のプロトンに帰属される 6.5~7.0 ppm のシグナルに注目すると、MBDB と o-MBDB とではこのシグナルパターンが異なっており（Fig.15）、このシグナルにより判別が可能であることが分かった。

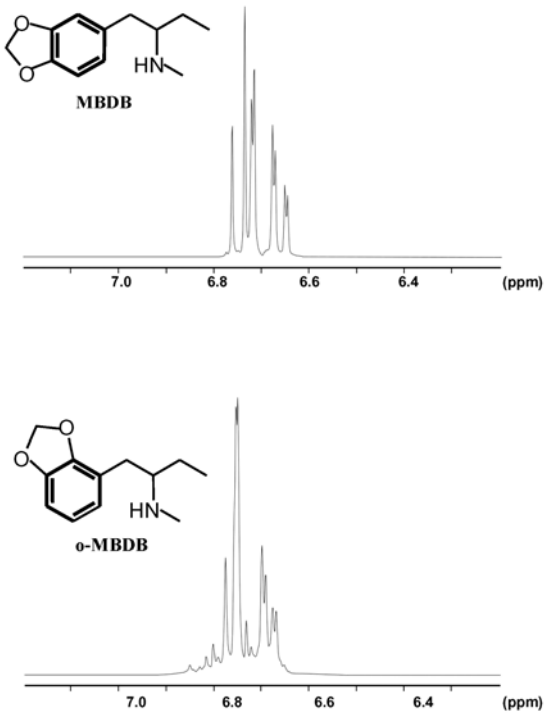


Fig. 15 Expanding ^{1}H NMR spectra of MBDB and o-MBDB

このベンゼン環由来のシグナルパターンが異なることは MDA と o-MDA、MDMA と o-MDMA など、他のメチレンジオキシ基の位置異性体同士でも言えることであり、同じようにベンゼン環由来のシグナルパターンに違いが見られた。

よって、NMR において MBDB はすべての化合物と判別が可能であることが分かった。

４．要　　約

2006 年 4 月 22 日より新たに麻薬として規制されている MBDB 及びその類似化合物について、標準物質及び分析データを得ることを目的として合成し、各種分析方法を用いて MBDB をはじめとした化合物の分析データを得ることができた。更にこれらの分析データを解析することにより、MBDB とこれら類似化合物との判別が可能か否かについて検討した。

その結果、2,3-メチレンジオキシ基を持つ化合物との判別は、IR 及び NMR から可能であり、GC/MS においては、TFA 誘導体化することにより o-MBDB 以外は判別できること、3,4-メチレンジオキシ基を持つ化合物との判別は、NMR 及び TFA 誘導体化物を GC/MS で測定することにより可能であることが分かった。

文　　献

1）Alexander Shulgin : “Phenethylamines I Have Known And Loved: A Chemical Love Story”, http://www.erowid.org/libraly/books_online/pihkal/pihkal.shtml#index

2）*Journal of Chromatography*, **490**, 59 (1989).

3）*Forensic Science International*, **60**, 189 (1993).

4）肥田宗政、佐藤元泰、三井利幸：分析化学，**53**，847 (2004).

5）荒木　峻，益子　洋一郎，山本　修，鎌田利鉱：“ 有機化合物のスペクトルによる同定法　第６版 ”，P.3（東京化学同人）.