

フェネチルアミン系新規指定薬物の合成と分析

佐貫 薫*、大類 仁*、藤井 友和*、倉嶋 直樹*、池原裕可里*

Synthesis and Analysis of Phenethylamine Analogues

Kaori SANUKI*, Hitoshi ORUI*, Tomokazu FUJII*, Naoki KURASHIMA*, Yukari IKEHARA*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882 Japan

Some substances having similar molecular structure and similar actions such as excitation to narcotic drugs are controlled as designated drugs by the Pharmaceutical Affairs Law. Methods of analyzing these substances are essential for Customs laboratories.

Four phenethylamine substances among the designated drugs and their analogues such as MDMA were synthesized and qualitative analyses were carried out by infrared spectrometry (IR), gas chromatograph-mass spectrometry (GC-MS), high-performance liquid chromatography (HPLC) and nuclear magnetic resonance spectrometry (NMR). As a result, moderate conditions for separating each substance by GC-MS or HPLC were determined. In addition, the infrared spectrum, mass spectrum, UV spectrum and NMR spectrum for each substance were obtained. It was shown that these drugs can be identified by these methods.

1. 緒 言

近年、麻薬等の薬物の分子構造の一部を変化させることにより、規制薬物と類似の作用がありながら、法律によって規制されていない薬物が多く出回っている。これらは「脱法ドラッグ」あるいは「違法ドラッグ」と呼ばれており、これまで効果的に取締まる法律が整っていなかった為に、規制が困難であった。

このような状況において薬事法の一部が改正された。これにより厚生労働大臣が違法ドラッグの規制幻覚等の作用を有する特定の薬物を指定し、その製造、輸入、販売等を禁止するとともに、指定した薬物である疑いがある物品に関し、検査を受けることを命ずることができるようになった。これを受けて新規に 32 種が指定薬物に指定され、今後税関においてもこれら指定薬物の分析を行う必要が生じることから、標準物質及び分析データが必要とされる。

これら指定薬物の多くは入手困難であり、測定条件及び測定データが報告されているのは一部の指定薬物についてのみであることから^{1),2)}、本研究では、新たに規制された 32 種のうちフェネチルアミン構造を持つ、4-フルオロアンフェタミン (4-FMP, Fig. 1)、p-メトキシメタンフェタミン (PMMA)、N-メチル-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ブタン-2-アミン (HMDMA)、2-メトキシ-4,5-メチレンジオキシアンフェタミン (MMDA-2) を合成し、標準物

質とした。これら指定薬物の分析法を確立するために、上記薬物に類似した構造を持つ、4-フルオロメタンフェタミン (4-FMA)、p-メトキシアンフェタミン (PMA) (麻薬)、4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ブタン-2-アミン (HMDA) についてもあわせて合成した。これにより、上記標準物質及びこれらの分析データが得られ、分析方法が確立できたので報告する。

2. 実 験

2. 1 合成用試薬

4-フルオロフェニルアセトン
4-メトキシフェニルアセトン
4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ブタノン
セサモール
酢酸アンモニウム
トリヒドロホウ酸ナトリウム
メチルアミン塩酸塩
炭酸カリウム
ヨウ化メチル
N-メチルホルムアニリド
塩化ホスホリル
水素化リチウムアルミニウム
ニトロエタン

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

2. 2 測定

2. 2. 1 フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)

装置 : 6300 (日本分光)

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 : 6890N / 5975 (Agilent)

カラム : HP-5MS 30m×0.25mm i.d., 膜厚 0.25 μm (J&W)

測定条件 : 100°C(2 min)→320°C(3 min) (毎分 20°C昇温)

注入モード : スプリットレス

イオン化法 : 電子イオン化 (EI 法)

2. 2. 3 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-TOF)

装置 : 6890N (Agilent) / JMS-T100GC (日本電子)

カラム : DB-5MS 30m×0.32mm i.d., 0.25 μm (Agilent)

測定条件 : 100°C(2 min)→320°C(3 min) (毎分 20°C昇温)

注入モード : スプリットレス

イオン化法 : 化学イオン化 (CI 法)

反応ガス : イソブタン

2. 2. 4 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

装置 : 1100 (Agilent)

カラム : ZORBAX Extend-C18 4.6×150 mm

カラム温度 : 40°C

検出器 : UV (210 nm)

移動相 : ピロリジンを 1 L あたり 0.5 ml 含有する水溶液

(水 : エタノール = 70 : 30)

2. 2. 5 核磁気共鳴装置 (NMR)

装置 : JNM-ECA500 (日本電子)

溶媒 : 重水

測定核種 : ^1H , ^{13}C

測定温度 : 25°C

2. 3 試料の合成

今回合成した薬物の構造式を Fig.1 に示す。

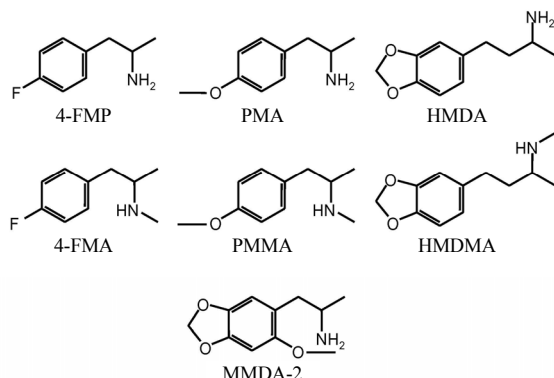


Fig. 1 Chemical structures of synthesized phenethylamine compounds

2. 3. 1 4-FMP、PMA、HMDA の合成¹⁾

4-FMP、PMA 及び HMDA は、Fig. 2 に示すスキームにより合成を行った。

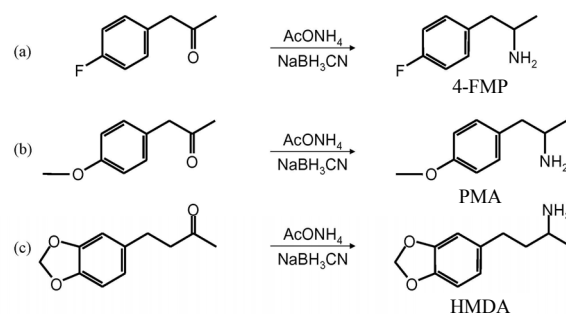


Fig. 2 Production schemes of 4-FMP, PMA and HMDA

それぞれの出発原料、酢酸アンモニウム及びトリヒドロホウ酸ナトリウムをメタノール中にて pH6 に合わせ、室温下にて攪拌する。出発原料の消失を確認した後、0.2N HCl aq. で強酸性とし、反応を終了させる。0.2N NaOH aq. でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出する。回収したクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去する。得られた化合物をジエチルエーテル溶液に、塩化水素 - ジエチルエーテル溶液を加え、塩酸塩を得る。その後、メタノール - ジエチルエーテル溶液として再結晶を行い、精製する。

2. 3. 2 4-FMA、PMMA、HMDMA の合成

4-FMA、PMMA 及び HMDMA は、Fig. 3 に示すスキームにより合成を行った。

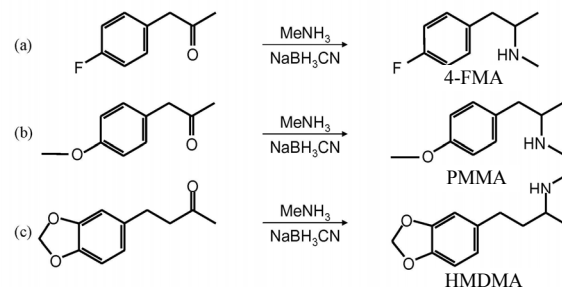


Fig. 3 Production schemes of 4-FMA, PMMA and HMDMA

それぞれの出発原料、メチルアミン塩酸塩及びトリヒドロホウ酸ナトリウムをメタノール中にて pH6 に合わせた後、室温下にて攪拌する。出発原料の消失を確認した後、0.2N HCl aq. で一度強酸性にし、反応を終了させる。0.2N NaOH aq. でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出する。回収したクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去する。得られた化合物をジエチルエーテル溶液に、塩化水素 - ジエチルエーテル溶液を加え、塩酸塩を得る。その後、メタノール - ジエチルエーテル溶液として再結晶を行い、精製する。

2. 3. 3 MMDA-2 の合成

MMDA-2 は、Fig. 4 に示すスキームにより合成を行った。

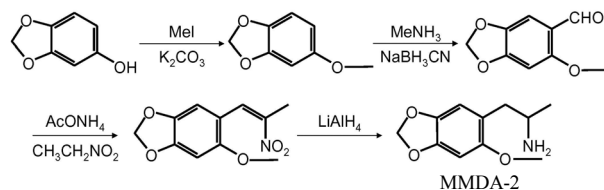


Fig. 4 Production scheme of MMDA-2

セサモールと炭酸カリウムを、DMF 中室温下にて 30 分間撹拌した後、ヨウ化メチルを加え、65℃で 4 時間撹拌する。反応終了後、ろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出する。回収した酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

N-メチルホルムアニリドと塩化ホスホリルを室温下にて 30 分間撹拌した後、①で得られた酢酸エチル抽出物を加え、95℃で 1 時間撹拌する。3,4-メチレンジオキシアニソールの消失を確認後、水を加え、クロロホルムで抽出する。回収したクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去する。

②で得られたクロロホルム抽出物及び酢酸アンモニウムをニトロエタン中、95℃で 5 時間撹拌する。反応終了後、ろ過し、水を加え、クロロホルムで抽出する。回収したクロロホルム層を、減圧下、溶媒留去する。

窒素雰囲気下、氷浴中、水素化リチウムアルミニウムを無水テトラヒドロフラン (THF) 中で撹拌し、これに③で得られたクロロホルム抽出物を無水 THF に溶解させ、加える。その後、室温に戻し、5 時間撹拌する。③で得られたクロロホルム抽出物の消失を確認し、少量の水で反応を終了させ、ヘキサンを加えてろ過し、溶媒を留去する。

④で得られた化合物をジエチルエーテル溶液に、塩化水素 - ジエチルエーテル溶液を加え、塩酸塩を得る。その後、メタノール - ジエチルエーテル溶液として再結晶を行い、精製する。

3. 結果及び考察

3. 1 合成の確認

合成により得られた 7 種の物質が目的の構造であるか否かを、CI - マススペクトルによる精密質量 (Table 1)、EI - マススペクトル (Fig. 7) 及び NMR スペクトル (Fig. 10 及び Fig. 11) により確認した。

Table 1 Actual mass and measured mass of synthesized phenethylamine compounds

Compounds	Chemical Formula	Actual Mass	Measured Mass	Err (ppm)
4-FMP	C ₉ H ₁₃ F ₁ N ₁	154.103202	154.10215	-6.83
4-FMA	C ₁₀ H ₁₅ F ₁ N ₁	168.118852	168.11670	-12.80
PMA	C ₁₀ H ₁₆ N ₁ O ₁	166.123189	166.12138	-10.89
PMMA	C ₁₁ H ₁₈ N ₁ O ₁	180.138839	180.13548	-18.65
HMDA	C ₁₁ H ₁₆ N ₁ O ₂	194.118104	194.11325	-25.01
HMDMA	C ₁₂ H ₁₈ N ₁ O ₂	208.133754	208.13375	-0.02
MMDA-2	C ₁₁ H ₁₆ N ₁ O ₃	210.113019	210.11207	-4.52

CI - マススペクトルでは、それぞれの合成について、水素付加体の分子イオンピークが観測され、いずれも目的物質の質量と 25.01ppm 以下の誤差であった。

EI-MS では、アンフェタミン型の 4-FMP、PMA、HMDA 及び MMDA-2 では m/z 44 に、メタンフェタミン型の 4-FMA、PMMA、HMDMA では、m/z 58 にイミニウムイオンのピークが観測された。さらに、ベンジルの結合の α 開裂により生成するフラグメントイオンが、4-FMP 及び 4-FMA では m/z 109、PMA 及び PMMA では m/z 121、HMDA 及び HMDMA では m/z 135、MMDA-2 では m/z 166

のフラグメントイオンが強い強度で観測されるなど、それぞれの化合物において特有のフラグメントイオンが観測された。

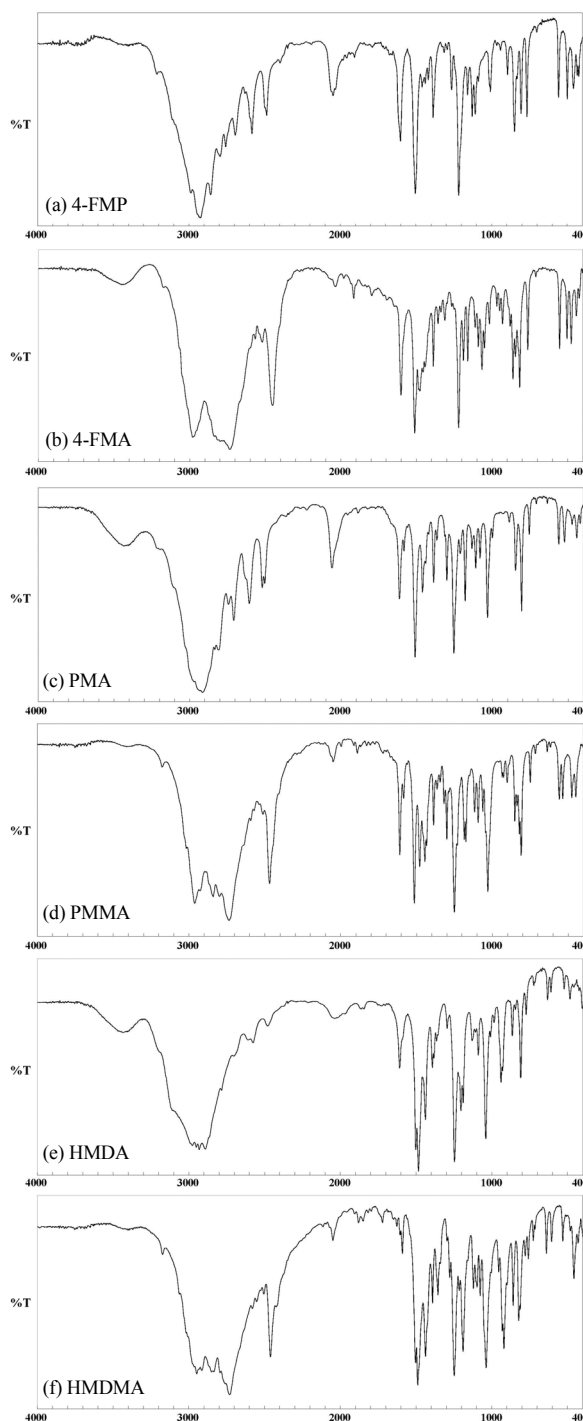
また、¹³C NMR スペクトル、¹H-¹H COSY スペクトル、¹H-¹³C HMQC スペクトル、¹H-¹³C HMBC スペクトルによりシグナルの帰属を行い、構造解析を行った。各スペクトルについて、ここでは特に MMDA-2 のもののみ示す (Fig. 11)。

以上より、各薬物の生成を確認した。

3. 2 各種分析データ及び構造類似体との比較・検討

3. 2. 1 FT-IR

合成した 7 種の薬物の塩酸塩の赤外吸収スペクトルを Fig. 5 に示す。



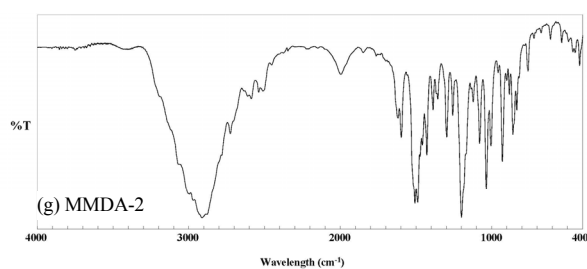


Fig. 5 IR spectra of synthesized phenethylamine compounds

全てに共通して、 $1240\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$ 及び $1500\text{--}1510\text{ cm}^{-1}$ にベンゼン環に由来する強い吸収が観測される。4-FMP と 4-FMA、PMA と PMMA、HMDA と HMDMA は、構造の違いがアンフェタミン型 ($-\text{NH}_2$) かメタンフェタミン型 ($-\text{NHCH}_3$) かだけである。そのため IR スペクトルは類似しているが、両者の識別は可能である。

3. 2. 2 GC-MS

合成した 7 種の薬物に、アンフェタミン、メタンフェタミン、MDA 及び MDMA を加えた、計 11 種類の一斉分析を行った結果、得られたトータルイオンクロマトグラムを Fig. 6 に示す。

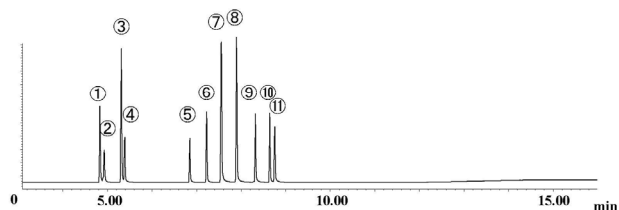
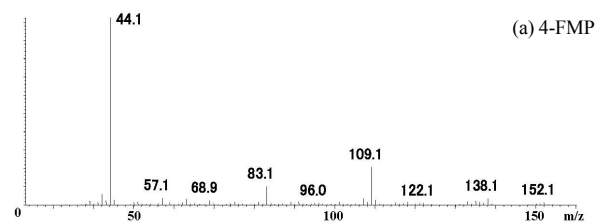


Fig. 6 Total ion chromatogram of phenethylamine compounds:

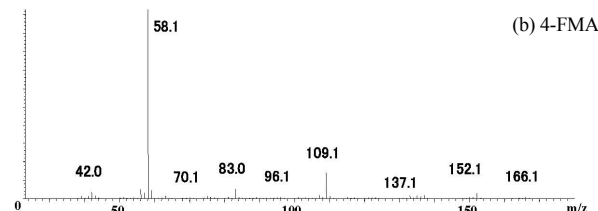
- ① Amphetamine, ② 4-FMP, ③ Methamphetamine, ④ 4-FMA, ⑤ PMA, ⑥ PMMA, ⑦ MDA, ⑧ MDMA, ⑨ HMDA, ⑩ HMDMA, ⑪ MDMA-2

Fig. 6 のように、11 種類の薬物全てが分離された。類似構造を持つ化合物で、アンフェタミン型のものとメタンフェタミン型のものの保持時間を比較すると、いずれもアンフェタミン型の方が早く検出された。

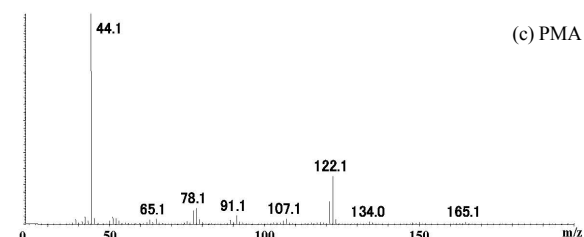
次に、合成した 7 種の薬物の EI-MS スペクトルを Fig. 7 に示す。合成した全ての化合物について、それぞれ MS スペクトルに違いが見られることから、MS スペクトルより判別が可能である。



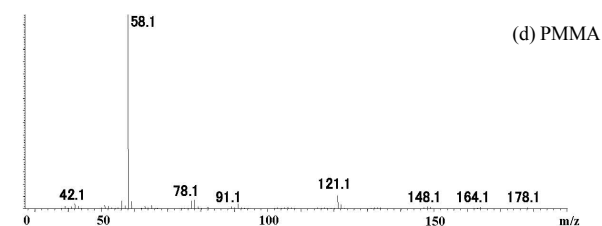
(a) 4-FMP



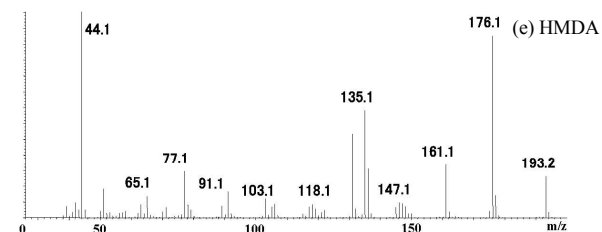
(b) 4-FMA



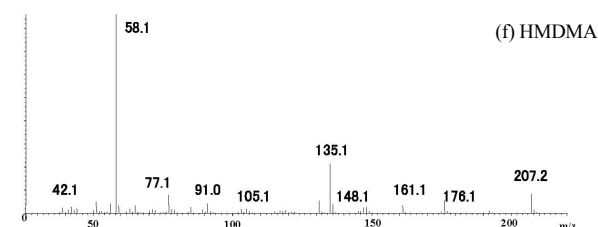
(c) PMA



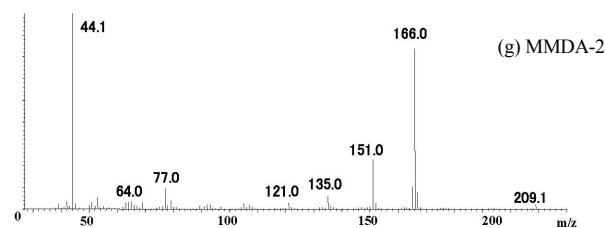
(d) PMMA



(e) HMDA



(f) HMDMA



(g) MDMA-2

Fig. 7 EI/MS spectra of synthesized phenethylamine compounds

3. 2. 3 HPLC

塩基性条件において、今回合成した 7 種の薬物に、アンフェタミン、メタンフェタミン、MDA 及び MDMA を加えた計 11 種類のフェネチルアミン系薬物の一斉分析を行った結果、得られたクロマトグラムを Fig. 8 に示す。塩基性条件下において 11 種類の薬物全てについて分離することができた。

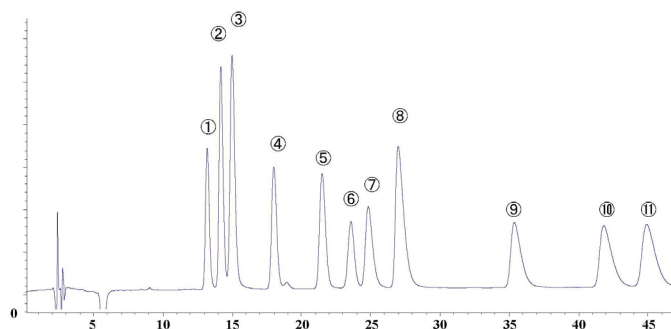


Fig. 8 Liquid chromatogram of phenethylamine compounds:

- ① MDA, ② PMA, ③ MDMA-2, ④ Amphetamine, ⑤ 4-FMP,
⑥ MDMA, ⑦ HMDA, ⑧ PMMA, ⑨ Methamphetamine, ⑩ 4-FMA,
⑪ HMDMA

次に、それぞれの化合物の紫外吸収スペクトルを Fig. 9 に示す。4-FMP と 4-FMA、PMA と PMMA、HMDA と HMDMA のように、アンフェタミン型とメタンフェタミン型では吸収は一致したが、ベンゼン環上の置換基の異なる化合物同士を比較すると、4-FMP 及び 4-FMA では 265 nm 及び 272 nm に、PMA 及び PMMA では 224 nm 及び 276 nm に、HMDA 及び HMDMA では 234 nm 及び 286 nm に、MDMA-2 では 236 nm 及び 300 nm に、それぞれ共通の特徴的な極大吸収が観測された。なお、HMDA 及び HMDMA の極大吸収は、MDA 及び MDMA の極大吸収と一致した (Table 2)。

Table 2 HPLC data of phenethylamine compounds

Peak	R.T. (min)	Compounds	UV Absorption (nm)
1	13.1	MDA	234, 286
2	14.2	PMA	224, 276
3	14.9	MDMA-2	236, 300
4	18.0	Amphetamine	260
5	21.4	4-FMP	265, 272
6	23.5	MDMA	234, 286
7	24.8	HMDA	234, 286
8	27.0	PMMA	224, 276
9	35.4	Methamphetamine	260
10	41.8	4-FMA	265, 272
11	45.0	HMDMA	234, 286

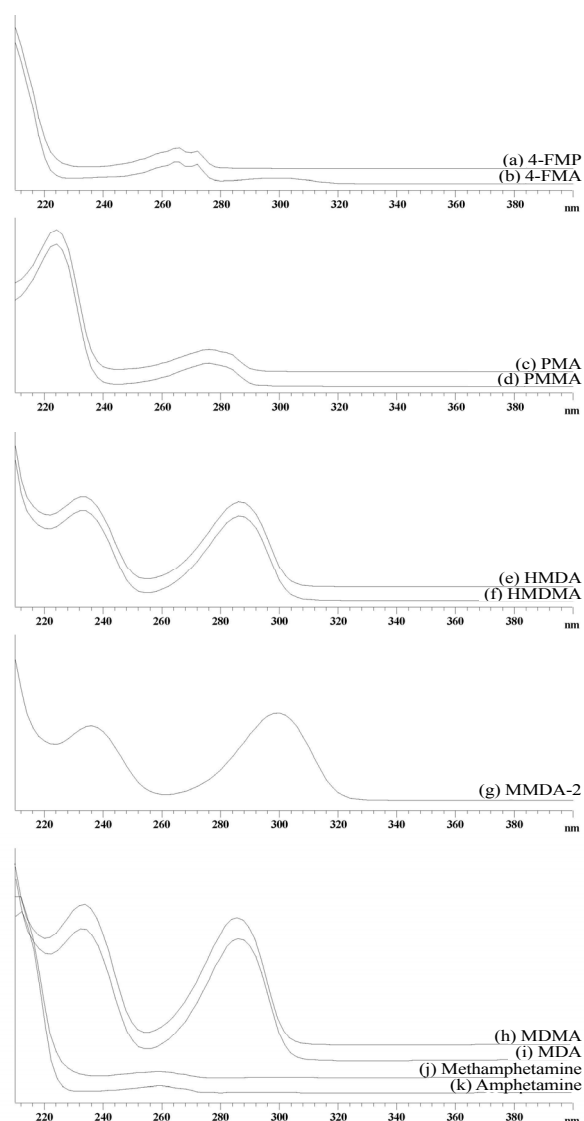


Fig. 9 UV spectra of phenethylamine compounds

3. 2. 4 NMR

各試料の ^1H -NMR スペクトルを Fig. 10 に示す。

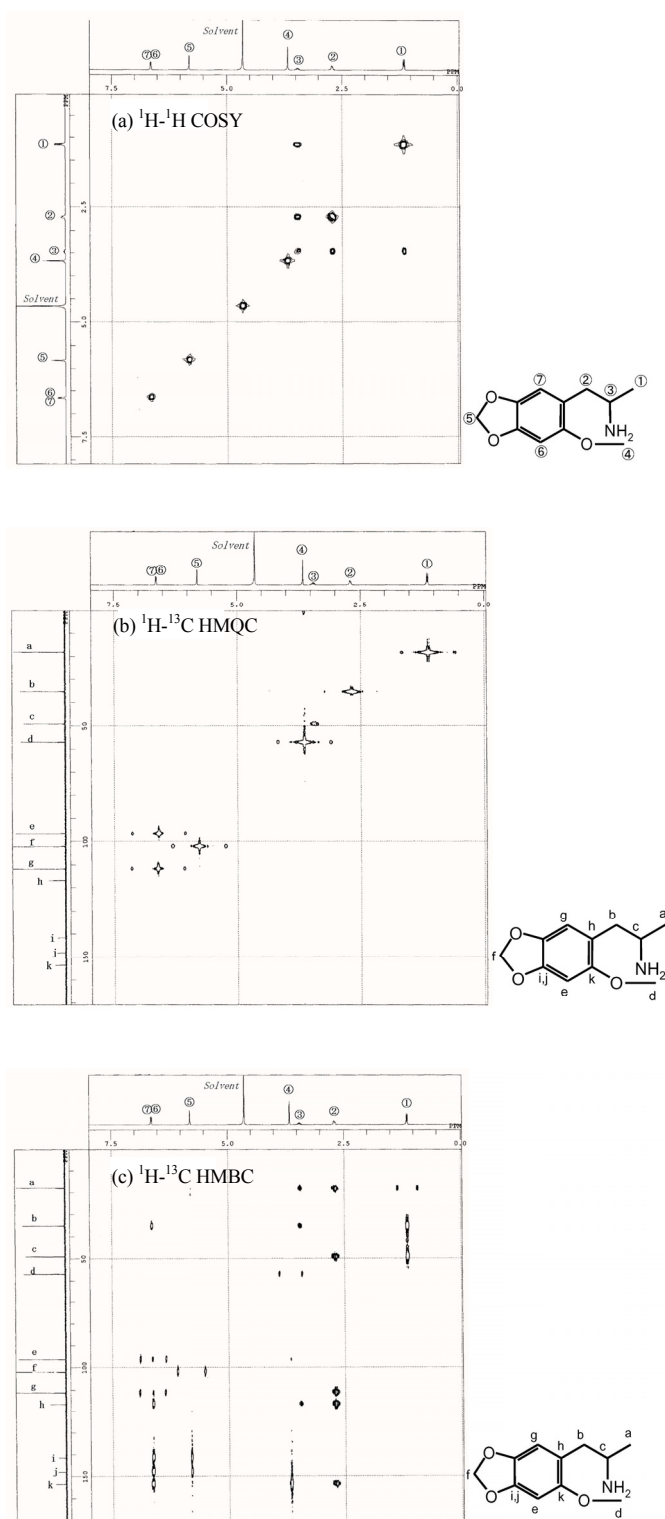
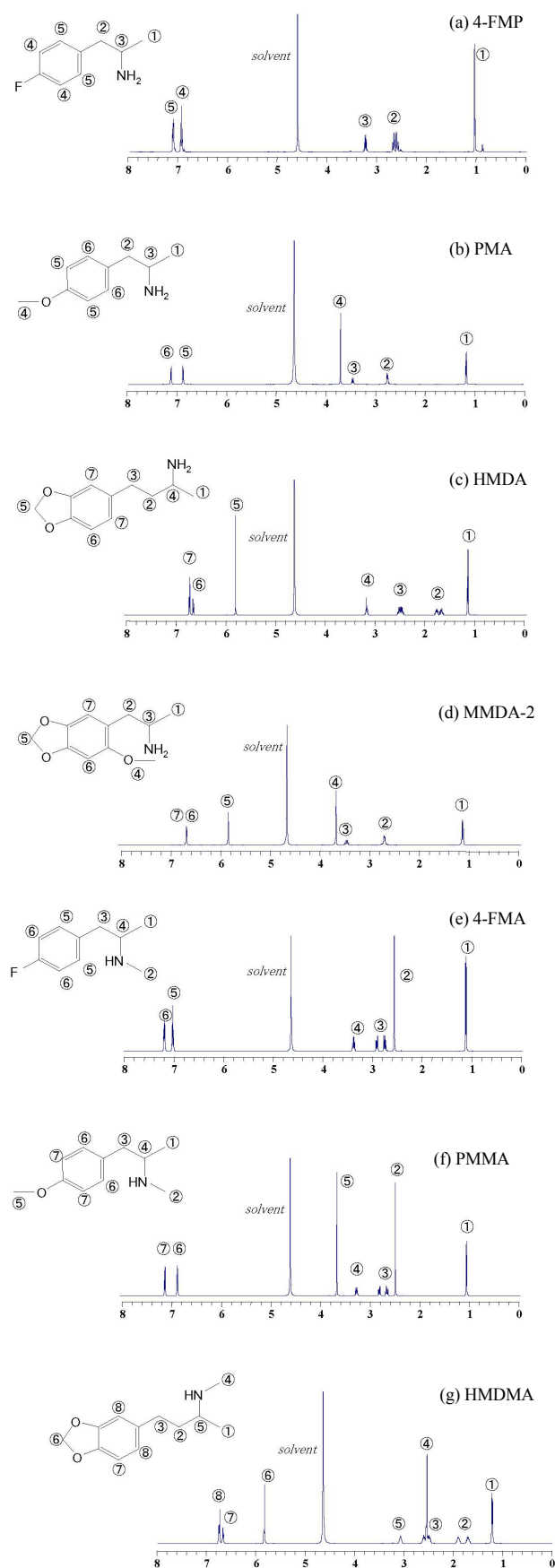


Fig. 11 (a) ^1H - ^1H COSY, (b) ^1H - ^{13}C HMQC, and (c) ^1H - ^{13}C HMBC

いずれの化合物も分析構造に対応するシグナルを示しており、 ^1H NMR スペクトルによりそれぞれの化合物の識別が可能である。

3. 2. 5 まとめ

本実験において得られた7種の薬物について、FT-IR、GC-MS、HPLC 及び NMR により定性を行い、分析データを得た。今回行

った分析手法を組み合わせることにより、これらの薬物について、同定することが可能である。

4. 要 約

フェネチルアミン構造を持つ新規指定薬物、これらと構造が類似している麻薬及び非該当薬物を合成し、標準物質を得た。また、各種分析方法により、分析データを得、それぞれについて比較検

討を行った。その結果、UV スペクトルにおいて、HMDA、HMDMA、MDA 及び MDMA は全く同じ極大吸収を持つために、判別はできなかった。しかしそれ以外の分析方法では、GC-MS 及び HPLC におけるクロマトグラムでは、アンフェタミン、メタンフェタミン、MDA 及び MDMA を加えた 11 種全てについて分離することができ、IR スペクトル、MS スペクトル、各種 NMR スペクトルではそれぞれ異なるスペクトルを示したことから、これら薬物の判別が可能であった。

文 献

- 1) Journal of Health Science, T. Matsumoto, R. K. Hanajiri, H. Kamakura, N. Kawahara, and Y. Goda, **52** (6), 805 (2006).
- 2) Forensic Science International, P. Rösner, B. Quednow, U. Girreser and T. Jungé, **148**, 143 (2005).