

モダフィニルの分析

池田 勝*, 隅野 隆永*, 平木 利一*

Analysis of modafinil

Masaru IKEDA*, Takanaga SUMINO*, Toshikazu HIRAKI*

*Osaka Customs Laboratory

4-11-28, Nankohigashi, Suminoe-ku, Osaka 559-0031 Japan

We studied whether or not it is possible to identify modafinil by the GC-MS method. When analyzing for modafinil by GC-MS, we found that it is effective for analysis to prepare modafinil derivatives using MSTFA. Furthermore, it was possible to distinguish adrafinil from modafinil by obtaining MS spectra of the TMS derivative of modafinil using GC-MS.

1. 緒 言

麻薬や向精神薬等を分析する際は、有機溶剤でその成分を抽出し、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）により分析する方法が一般的である（以下、一般法とする）。しかし、麻薬及び向精神薬取締法第二条第六号別表第三第十一号に規定される2-[（ジフェニルメチル）スルフィニル]アセタミド（以下、モダフィニル）は、158°Cで分解する¹⁾ため、ガスクロマトグラフの注入口で分解し、GC-MSでは、分解物や派生物（以下、分解物等とする。）が検出される。また、かつて医薬品として販売されていたもので、麻薬及び向精神薬に該当しない2-[（ジフェニルメチル）スルフィニル]-N-ヒドロキシアセタミド（以下、アドラフィニル）のGC-MSの分析結果は、モダフィニルと差異がないことが報告されている²⁾。

本研究では、一般法により検出されるモダフィニルの分解物等を解析するとともに、モダフィニルを誘導体化し、誘導体化物のMSスペクトルを得ることにより、モダフィニルの定性分析を行うことを目的とする。

2. 実 験

2.1 試薬

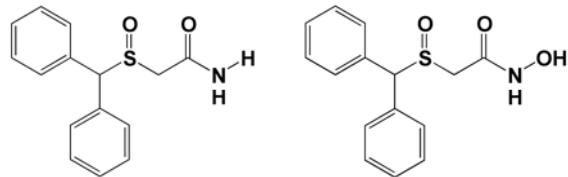
2.1.1 標準試薬

モダフィニル（Sigma-Aldrich）

アドラフィニル（Santa Cruz Biotechnology）

1,1,2,2-テトラフェニルエタン（Sigma-Aldrich）

ジフェニルメタノール（Sigma-Aldrich）



モダフィニル（左）とアドラフィニル（右）の化学構造式

2.1.2 誘導体化試薬

N-Methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoroacetamide（以下、MSTFAとする。）（Sigma-Aldrich）

無水トリフルオロ酢酸（キシダ化学）

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 装置

ガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）：GC-MS（7890A / 5975C）（Agilent Technologies）

2.2.2 測定条件

注入量 : 1 μL

スプリット比 : 10 : 1

注入口温度 : 150 ~ 310°C

カラム : HP-5MS (30 m × 0.25 mm I.D., 0.25 μm)
(Agilent Technologies)

オープン温度 : 70°C(3 min) (15°C/min) 310°C(21 min)

イオン化法 : 電子イオン化法（EI）

イオン源温度 : 210°C

* 大阪税關業務部分析部門 〒559-0031 大阪府大阪市住之江区南港東 4-11-28

2.3 実験

2.3.1 一般法によるモダフィニルの測定

2.3.1(1) 試料の調製

モダフィニル標準品約 1 mg をバイアルに採取し、メタノール 1 mL で溶解させたものを試料とした。

2.3.1(2) 一般法による分解物等の同定

2.3.1(1)の試料を GC-MS (注入口温度 310°C) で測定し、検出された MS スペクトルを解析した。

2.3.1(3) 各注入口温度におけるトータルイオンクロマトグラムの比較

2.3.1(1)の試料について、GC-MS の注入口温度 150°C、250°C 又は 310°C とした場合のそれぞれのトータルイオンクロマトグラムを比較した。

2.3.2 モダフィニル誘導体化法の検討

2.3.2(1) 試料の調製

2.3.1(1)の試料をバイアルに 100 μL 採取し、窒素ガスを噴き付け、溶媒を揮発させたものを誘導体化反応の前試料とした。

2.3.2(2) 無水トリフルオロ酢酸を用いた誘導体化法 (TFA 誘導体化)

2.3.2(1)で調製した前試料に無水トリフルオロ酢酸 100 μL を加え、試験管ミキサーで混合し誘導体化反応を行ったものを GC-MS で測定し、誘導体化物の確認を行った。

2.3.2(3) MSTFA を用いた誘導体化法 (TMS 誘導体化)

2.3.2(1)で調製した前試料に MSTFA 50 μL、100 μL 又は 200 μL を加え、試験管ミキサーで混合し誘導体化反応を行ったものを GC-MS で測定し、誘導体化物の確認を行った。また MSTFA の添加量によって差異があるか確認した。

2.3.3 アドラフィニルの GC-MS 測定

2.3.3(1) 試料の調製

アドラフィニル標準品約 1 mg をバイアルに採取し、メタノール 1 mL で溶解させたものを試料とした。

2.3.3(2) 各注入口温度におけるトータルイオンクロマトグラムの比較

2.3.3(1)の試料について、GC-MS の注入口温度 150°C、250°C 又は 310°C とした場合のそれぞれのトータルイオンクロマトグラムを比較した。

2.3.3(3) MSTFA を用いた誘導体化法 (TMS 誘導体化)

2.3.3(1)の試料をバイアルに 100 μL 採取し、窒素ガスを噴き付け、溶媒を揮発させた。ここへ、MSTFA 50 μL、100 μL 又は 200 μL を加え、試験管ミキサーで混合し誘導体化反応を行ったものを GC-MS で測定し、誘導体化物の確認を行った。また MSTFA の添加量によって差異があるか確認した。

3. 結果及び考察

3.1 一般法によるモダフィニルの測定結果

3.1.1(1) 一般法による分解物等の同定

モダフィニルの GC-MS 分析結果は、Fig.1 のとおりである。リテンションタイム 11.8 分及び 17.7 分に最大ピークが検出され、これらをデータベース検索すると、いずれも「MODAFINIL ARTIFACT」というデータと一致する他、リテンションタイム 11.8 分は「ジフェニルメタノール」、17.7 分は「1,1,2,2-テトラフェニルエタン」のデータと一致した。

データベース検索で一致したジフェニルメタノール及び 1,1,2,2-テトラフェニルエタンの標準品について、同じ条件で測定した結果を Fig.2 に示す。これらの結果は、モダフィニルの測定結果 (Fig.1) と一致した。

従って、モダフィニルを GC-MS で測定すると、注入口で分解し、その分解から派生したジフェニルメタノール及び 1,1,2,2-テトラフェニルエタンが検出されるため、モダフィニルを同定できないことが分かった。

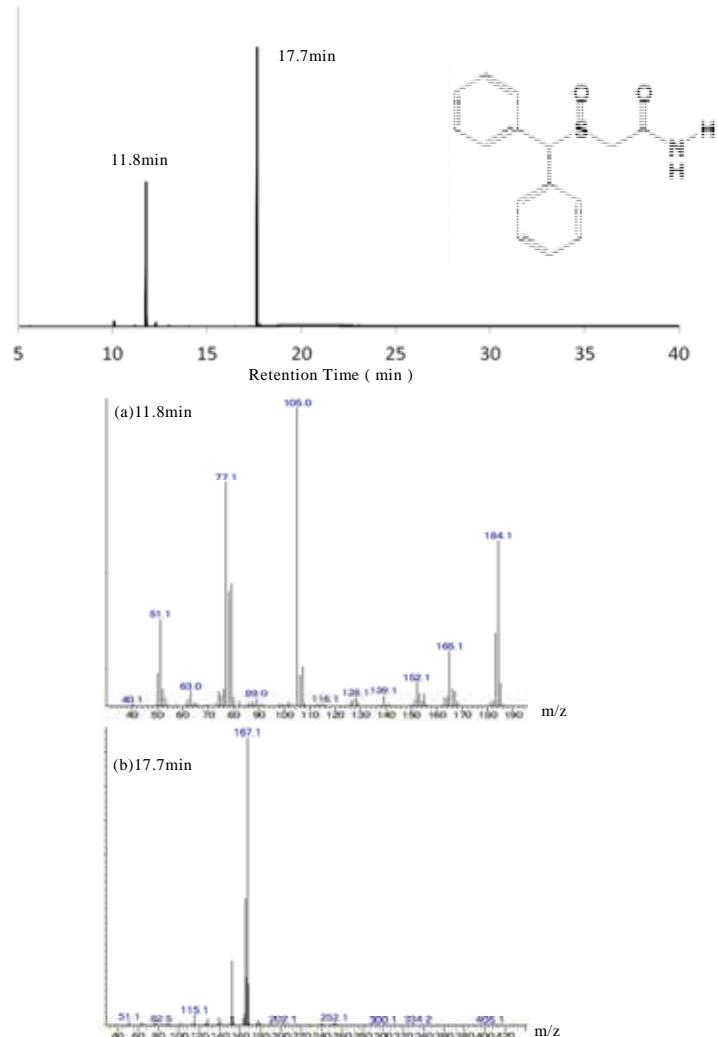


Fig.1 Total ion chromatogram, chemical structure and EI-MS spectra ((a),(b)) of modafinil.

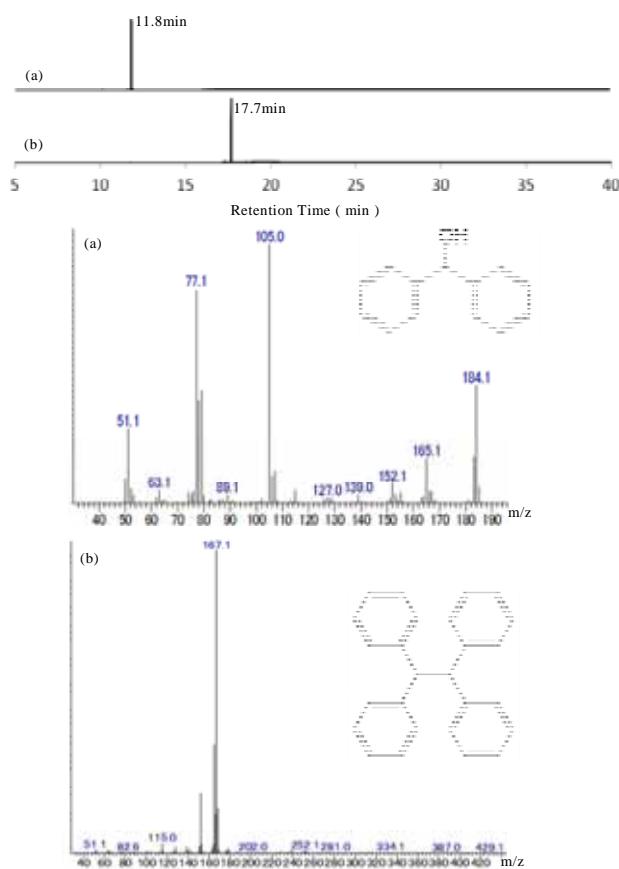


Fig.2 Total ion chromatograms, chemical structure and EI-MS spectra of (a)diphenylmethanol, (b)1,1,2,2-tetraphenylethane.

3.1.2 各注入温度におけるトータルイオンクロマトグラムの比較

GC-MS の注入温度を 150°C、250°C 又は 310°C とした際のトータルイオンクロマトグラムを Fig.3 に示す。いずれの注入温度においても、複数のピークが検出され、注入温度 150°C では、リテンションタイム 11.8 分及び 17.7 分の他に 14.1 分に大きなピークが検出された。

注入温度を変更 (150°C、250°C、310°C) して GC-MS で測定したところ、いずれも注入で分解し、注入温度 150°C の場合、250°C 及び 310°C の時に検出されたジフェニルメタノール及び 1,1,2,2-テトラフェニルエタンの他、新たな分解生成物が検出された。

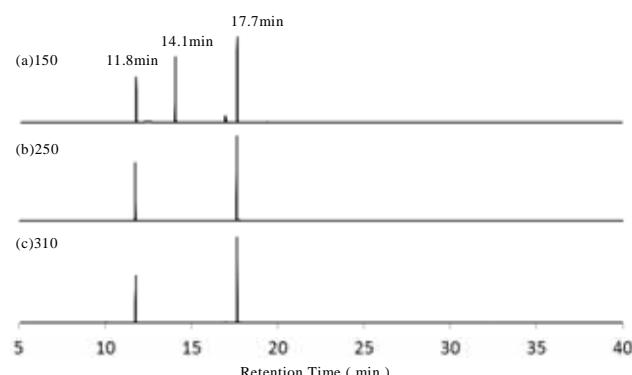


Fig.3 Total ion chromatograms of modafinil on inlet temperature.
(a) 150°C, (b) 250°C, (c) 310°C.

3.2 モダフィニルの誘導体化結果

3.2.1 無水トリフルオロ酢酸を用いた誘導体化法の結果 (TFA 誘導体化)

モダフィニルを無水トリフルオロ酢酸で誘導体化反応を行ったものの GC-MS 測定結果を Fig.4 に示す。単一なピークが得られ、MS スペクトルは m/z 167 及び 280 を得た。m/z 167 はジフェニルメタンに由来するフラグメントイオンと考えられ、m/z 280 はジフェニルメタノールが TFA 化された場合の分子量 (M_w 280) と一致したことから、ジフェニルメタノール TFA 化物が検出されている可能性がある。

このことを確認するため、ジフェニルメタノール標準品を無水トリフルオロ酢酸で誘導体化反応を行った。この結果を Fig.5 に示す。

Fig.4 と Fig.5 の結果は、同一であることから、モダフィニルを無水トリフルオロ酢酸で誘導体化反応を行ったものを GC-MS で測定すると、ジフェニルメタノール TFA 化物が検出されていることが分かった。

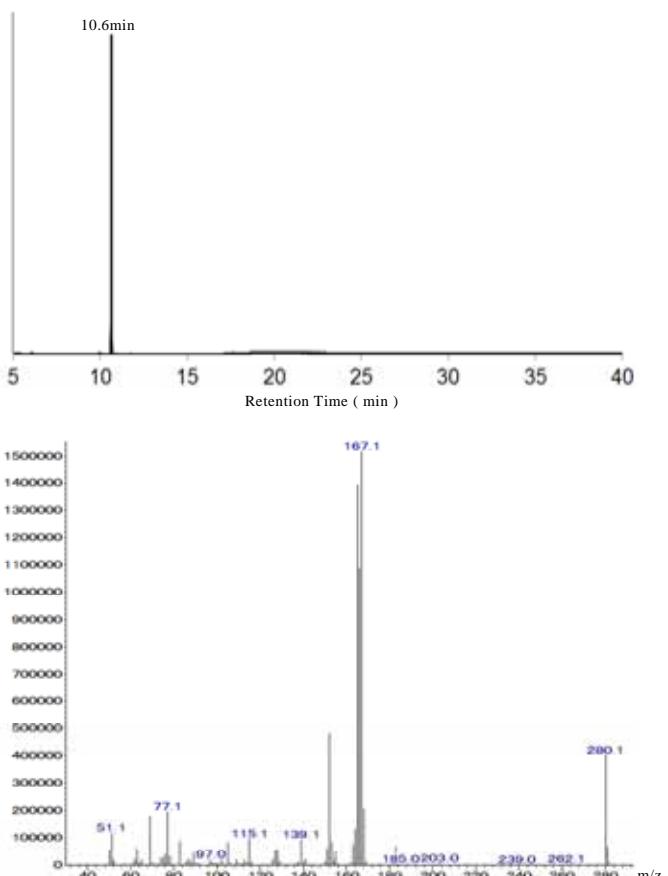


Fig.4 Total ion chromatogram and EI-MS spectrum (r.t. 10.6 min) of TFA derivative of modafinil.

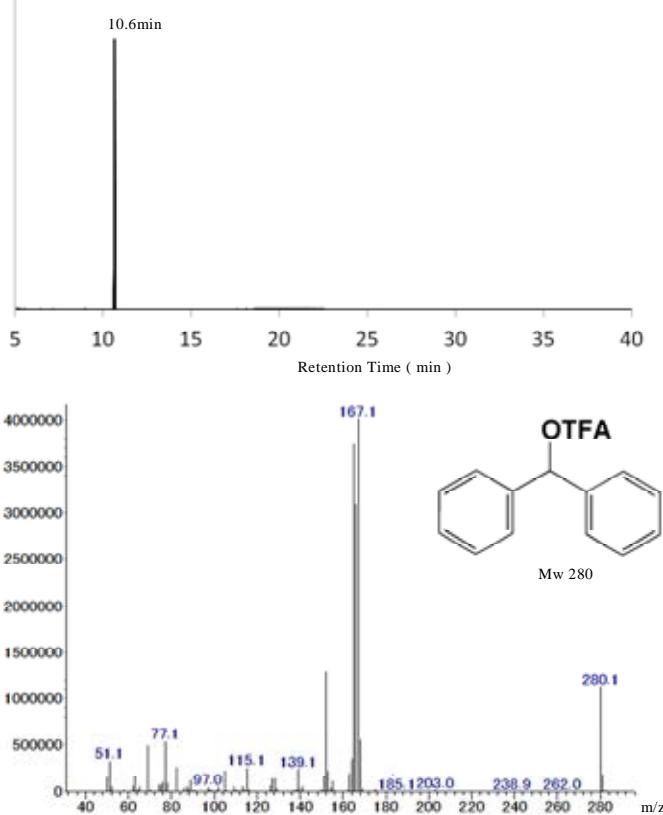


Fig.5 Total ion chromatogram and EI-MS spectrum (r.t. 10.6 min) of TFA derivative of diphenylmethanol.

3.2.2 MSTFA を用いた誘導体化法の結果（TMS 誘導体化）

モダフィニルを MSTFA で誘導体化反応を行ったものの GC-MS 測定結果を Fig.6 に示す。複数のピークが検出され、また、MSTFA の添加量に依存することなく同じトータルイオンクロマトグラムを示した。最大ピークであるリテンションタイム 16.9 分及び 17.1 分の MS スペクトルは、Fig.7 に示すとおりであり、両者は同じ MS スペクトルを示した。Fig.7 の MS スペクトルを解析すると、Table 1 のフラグメントが形成されたと考えられる。

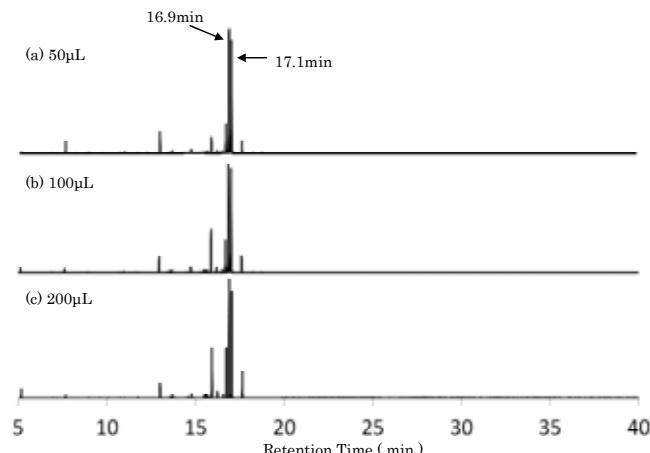


Fig.6 Total ion chromatograms of TMS derivative of modafinil.
Addition volume of MSTFA: (a) 50 µL, (b) 100 µL, (c) 200 µL.

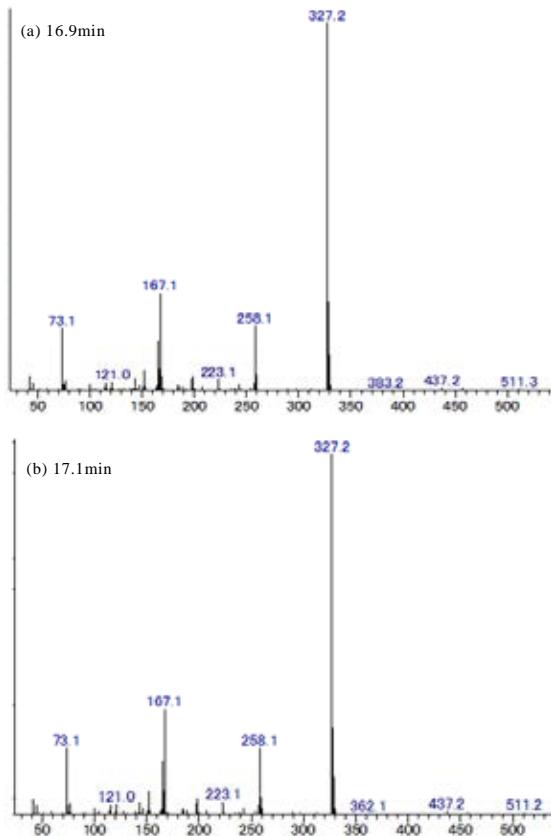


Fig.7 EI-MS spectra of TMS derivative of modafinil.
(a)r.t. 16.9 min, (b) 17.1 min.

Table 1 Fragment ion of TMS derivative of modafinil.

Mass of Fragment	Fragment ion
73	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$
167	Ph_2CH
199	Ph_2CSH
258	$\text{M} - \text{NSi}(\text{CH}_3)_3$
327	$\text{M} - \text{H}_2\text{O}$
(345)	(M)

カルボン酸のカルボキシル基をアミノ基で置換した形の化合物を酸アミドといい、文献によると、この酸アミドは、Fig.8 のとおり、[] 形と [] 形の両互変異性構造を作るものとされている（ケト - エノール平衡に対応）^{4,5)}。酸アミド化合物は、[] 形の NH₂ 及び [] 形の OH にそれぞれ活性水素が存在する。TMS 誘導体化は活性水素の位置に反応するため、酸アミドであるモダフィニルの誘導体化物は、Fig.9 の 2 種の TMS 化物が生成されるものと考えられ、この 2 種の TMS 化物が 16.9 分及び 17.1 分

に検出されたものと推定される。またモダフィニル TMS 化物の分子量は 345 であるが、MS スペクトル(Fig.7)及び解析結果(Table 1)では、いずれもフラグメントイオン 345 を確認できず、主ピークは脱水 (H_2O) した分子量 327 のフラグメントが得られた。

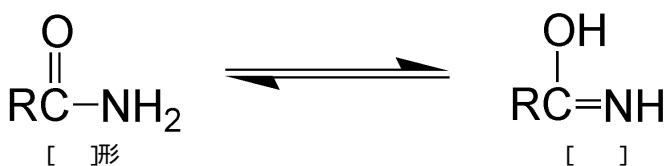
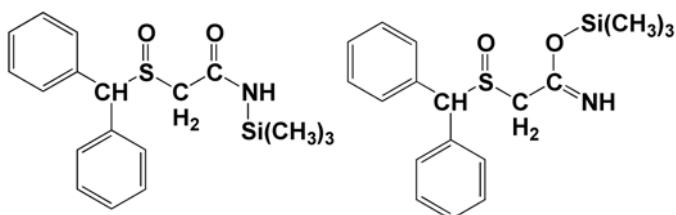


Fig.8 Tautomer of acid amide.

Fig.9 Chemical structures of modafinil TMS derivative (formula $C_{18}H_{23}NO_2SSi$, Mw 345).

モダフィニルを MSTFA により誘導体化反応したものが、モダフィニル TMS 化物の脱水されたものか否かを確認するために、LC-MS により精密質量分析を行った。その結果、モダフィニル TMS 化物の Na 付加のものの分子量 368.1114 (組成式 $C_{18}H_{23}NO_2SSi + Na$: 理論値 368.1116) が検出され、モダフィニル TMS 化物の脱水した分子量 327 に由来するものは検出されなかった。

以上の結果から、モダフィニルは MSTFA と反応すると 2 種の異なる構造のモダフィニル TMS 化物が生成されたものの、MS のイオン化の時に、2 種のモダフィニル TMS 化物 (分子量 345) は脱水反応し、同じ脱水物 (分子量 327) が生成されたため、MS スペクトルが同じになったと推定される。

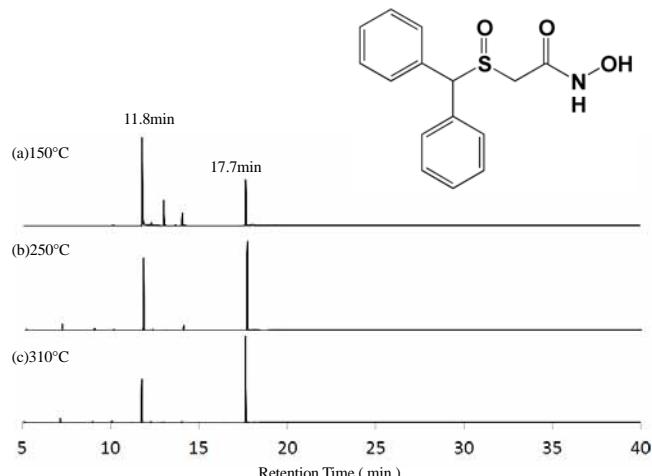
3.3 アドラフィニルの GC-MS 測定結果

3.3.1 各注入口温度におけるトータリイオンクロマトグラムの比較

GC-MS の注入口温度を $150^{\circ}C$ 、 $250^{\circ}C$ 又は $310^{\circ}C$ とした際のトータリイオンクロマトグラムを Fig.10 に示す。

いずれの注入口温度においても、複数のピークが検出されており、注入口温度 $150^{\circ}C$ では、リテンションタイム 11.8 分及び 17.7 分の他に 12~14 分に複数のピークが検出された。

注入口温度を変更 ($150^{\circ}C$ 、 $250^{\circ}C$ 、 $310^{\circ}C$) して GC-MS で測定したところ、いずれも注入口で分解し、注入口温度 $150^{\circ}C$ の場合には、注入口温度 $250^{\circ}C$ 及び $310^{\circ}C$ で検出されたジフェニルメタノール及び 1,1,2,2-テトラフェニルエタンの他、新たな分解生成物が検出された。

Fig.10 Chemical structure and total ion chromatogram of adrafinil on inlet temperature. (a) $150^{\circ}C$, (b) $250^{\circ}C$, (c) $310^{\circ}C$.

3.3.2 MSTFA を用いた誘導体化法の結果 (TMS 誘導体化)

アドラフィニルを MSTFA で誘導体化反応を行ったものの GC-MS 測定結果を Fig.11 及び Fig.12 に示す。MSTFA の添加量に関係なく、リテンションタイム 17.7 分に単一なピークが検出された。また、この結果は、1,1,2,2-テトラフェニルエタンの GC-MS 測定結果 (Fig.2(b)) と同じであった。

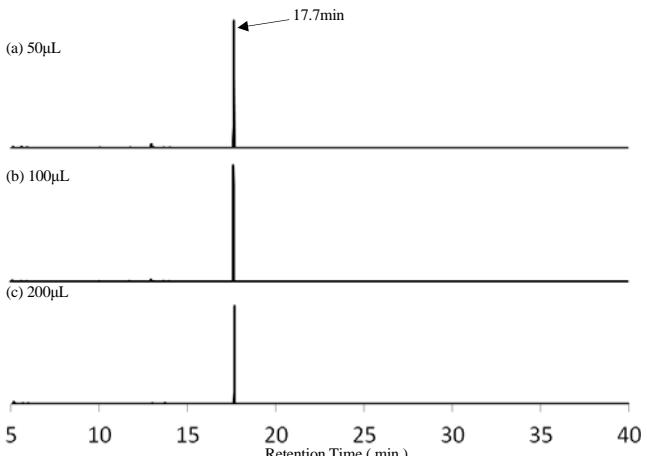
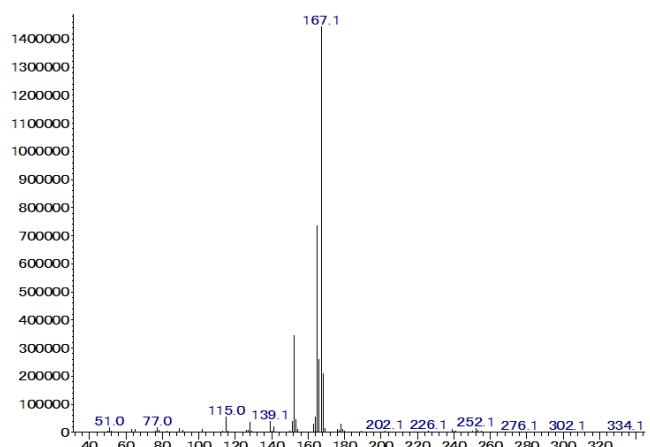
Fig.11 Total ion chromatogram of TMS derivative of adrafinil. Addition volume of MSTFA: (a) 50 μ L, (b) 100 μ L, (c) 200 μ L.

Fig.12 EI-MS spectrum of TMS derivative of adrafinil.

4. 要 約

本研究では、GC-MS により、モダフィニルを一般法及び誘導体化法により同定可能か検討した。

一般法では、モダフィニルはジフェニルメタノール及び 1,1,2,2-テトラフェニルエタン等に分解し、また、無水トリフルオロ酢酸を用いた誘導体化法(TFA 化)はジフェニルメタノール TFA 化物のみ検出されたため、モダフィニルを同定することができなかっ

た。しかし、MSTFA を用いた誘導体化法(TMS 化)ではモダフィニル TMS 化物の脱水物の MS スペクトルを得ることができ、モダフィニルを同定することができた。また、一般法ではモダフィニルとは区別できなかったアドラフィニルについても、MSTFA によりモダフィニルを TMS 化することで異なる MS スペクトルが得られたことから、アドラフィニルとモダフィニルを区別することができた。

文 献

- 1) 医薬品インタビューフォーム 精神神経用剤モディオダール、日本病院薬剤師会、2011年11月改訂(第3版)
- 2) S.Dubey, S.Ahi, I.M.Reddy, T.Kaur, A.Beatra, and S. Jain : Indian Journal of Pharmacology, 41, 278(2009)
- 3) Anthony C Moffat, M David Osselton, Brian Widdop, Jo Watts, "Clarke's Analysis of Drugs and Poisons", 4th edition., Volume 2, P.1724(2011), (Pharmaceutical Press).
- 4) 小竹無二雄著：“大有機化学”、第4巻、P.267(1959)(朝倉書店)
- 5) JAMES B.HENDRICKSON, DONALD J.CRAM, GERGE S.HAMMOND(湯川泰秀、花房昭静、向山光昭、吉村寿次共訳)：“有機化学(第3版)[]”、P444(1974)(廣川書店)