

ケタミンとその位置異性体等との識別方法

松本 啓嗣*, 長澤 由実*, 安藤 利典**, 柴田 正志**, 池原 裕可里*

Differentiation of ketamine and its positional isomer

Yoshitsugu MATSUMOTO*, Yoshimi NAGASAWA*, Toshinori ANDO**, Masashi SHIBATA** and Yukari IKEHARA*

*Tokyo Customs Narita Air Cargo Sub-Branch Laboratory 2159, Aza Tennamino, Komaino, Narita, Chiba 282-8603 Japan

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

Ketamine, a narcotic drug, has been constantly seized by Japan Customs. It is unclear whether it is possible to discriminate ketamine from ketamine *m*-chloro isomer and ketamine *p*-chloro isomer. Therefore, in this study, we synthesized ketamine *m*- and *p*- chloro isomers, then tested them with ketamine using an immunoassay kit and some color tests and analyzed them with ketamine using some equipment. As a result, it was found to be possible to discriminate ketamine from ketamine *m*-chloro isomer and ketamine *p*-chloro isomer by a comparison of combined analysis data obtained by Fourier transform infrared spectroscopy, gas chromatography/mass spectrometry with trifluoroacetyl derivatization, high-performance liquid chromatography and test results by ketamine reagent and immunoassay kit.

1. 緒 言

規制薬物等の位置異性体識別については、近年多くの研究が報告されているが¹⁾⁷⁾、その中でガスクロマトグラフ質量分析計（以下「GC-MS」という。）による測定においては、分析試料の誘導体化を行わなければ、位置異性体間の明確な差異が確認されない事例も多く報告されている。

わが国でも恒常的に摘発される薬物の一つであるケタミン（税関におけるケタミンの摘発件数及び数量を Table 1 に示す。）については、ケタミンを検出することができる呈色試薬⁸⁾（以下「ケタミン試薬」という。）を用いたスクリーニング方法について研究が行われているが⁹⁾、規制薬物ではない位置異性体との識別の可否については不明であった。

Table 1 Transition in the number of seizures and the seized quantity of ketamine¹⁰⁾

Year	2014	2015	2016	2017
Cases	7	12	20	18
Weight (kg)	1	4	1	0

Note: (1) The figures include seizures not only by Japan Customs but also by the police and other law enforcement agencies in collaboration with Japan Customs.

(2) "0" means less than 500g.

本研究においては、ケタミンの位置異性体の中でもGC-MSによる識別が非常に困難だと考えられる、Table 2に示す二種の化合物（以下「ケタミン*m*-異性体」及び「ケタミン*p*-異性体」という。）を合成し、ケタミン試薬、イムノクロマトグラフィー、携帯型ラマン分光計、GC-MS、高速液体クロマトグラフ（以下「HPLC」という。）、フーリエ変換赤外分光光度計（以下「FT-IR」という。）及び核磁気共鳴装置（以下「NMR」という。）を用いてケタミンとの識別の可否を確認し、ケタミンの簡易検査方法を検討した。また、ケタミンとその*m*-異性体及び*p*-異性体を識別するための基礎データを得たので、報告する。

2. 実 験

2.1 試薬

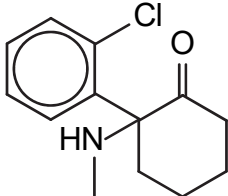
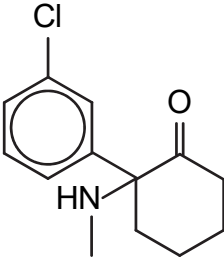
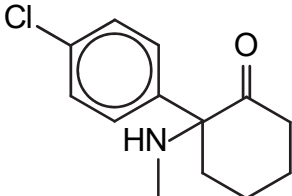
2.1.1 合成用試薬

3-クロロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、N-ブロモスクシンイミド（以下「NBS」という。）、メチルアミン（40%水溶液）、ウンデカン（以上、東京化成）、塩酸、臭化水素酸、酢酸、酢酸ナトリウム、無水硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、メタノール、四塩化炭素、ヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（以下「THF」という。）（以上、和光純薬）、シクロペンチルマグネシウムブロミド（2.0 M in diethyl ether）（Sigma-Aldrich）、水酸化ナトリウム水溶液（400 g/L）（関東化学）、シクロヘキサン（和光純薬及び関東化学）、モレキュラーシーブ4A type1/8（西尾工業）

* 東京税関成田航空貨物出張所 〒282-8603 千葉県成田市駒井野字天並野 2159

** 財務省関税中央分析所 〒272-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

Table 2 Names, structures and identifiers of ketamine, ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

	Ketamine	Ketamine <i>m</i> -isomer	Ketamine <i>p</i> -isomer
IUPAC Name	2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one	2-(3-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one	2-(4-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one
Structure			
CAS No.	6740-88-1	93307-20-1	7063-54-9
Synonyms	Ketalar, Cetamina	MCULE-1439946336	NSC71220

2.1.2 標準試薬

ケタミン塩酸塩、アンフェタミン硫酸塩、コデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩、リドカイン（和光純薬）、クロルフェニラミンマレイン酸塩（純正化学）、テトラヒドロゾリン塩酸塩（Sigma-Aldrich）

2.1.3 分析用試薬

重水、クロロホルム、メタノール、トリフルオロ酢酸無水物（以下「TFAA」という.）、りん酸水素二ナトリウム、りん酸二水素ナトリウム（以上、和光純薬）

2.1.4 簡易試薬（呈色試薬）

2.1.4.1 ケタミン試薬

A液：超純水

B液：0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（関東化学）

C液：コバルトチオシアネート（和光純薬）の2%水溶液

2.1.4.2 マルキス試薬

ホルムアルデヒド液（関東化学）1滴を硫酸（関東化学）1 mLに混合する。

2.1.4.3 シモン試薬

A液：炭酸ナトリウム（関東化学）の20%水溶液

B液：アセトアルデヒド（関東化学）の50%水溶液

C液：ニトロプルシドナトリウム（関東化学）の1%水溶液

2.2 イムノクロマトグラフィー

品名：ケタミンLQD尿テスト（英名「Quick PROFILE Drugs of Abuse

Test Strip (Ketamine Strip)」（LumiQuick Diagnostics）（以下「ケタミン検査キット」という.）

2.3 検査、分析機器及び分析条件

2.3.1 携帯型ラマン分光計

装置：Progeny ResQ（リガク）

2.3.2 GC-MS

2.3.2.1 装置 1

装置：7890B/5977B（Agilent）

カラム：DB-5 ms 30 m×0.25 mmI.D., 0.25 μm（Agilent）

2.3.2.2 装置 2

装置：7890A/5975C（Agilent）

カラム：DB-5 10 m×0.10 mmI.D., 0.10 μm（Agilent）

2.3.3 HPLC

装置：1200（Agilent）

カラム：CAPCELLPAK C18 MG II 150 mm×4.6 mmI.D., 粒径5 μm（資生堂（現大阪ソーダ））

移動相：10 mMりん酸緩衝液（pH6.9）/メタノール=40/60

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40℃

注入量：10 μL

検出器（検出波長）：ダイオードアレイ検出器（254 nm）

2.3.4 FT-IR

装置：6700（サーモフィッシャーサイエンティフィック）

測定範囲：450～4000 cm⁻¹

データ間隔：1.928 cm⁻¹

スキャン回数：32

測定法：KBr錠剤法

2.3.5 NMR

装置：Ascend500（ブルカーバイオスピン）

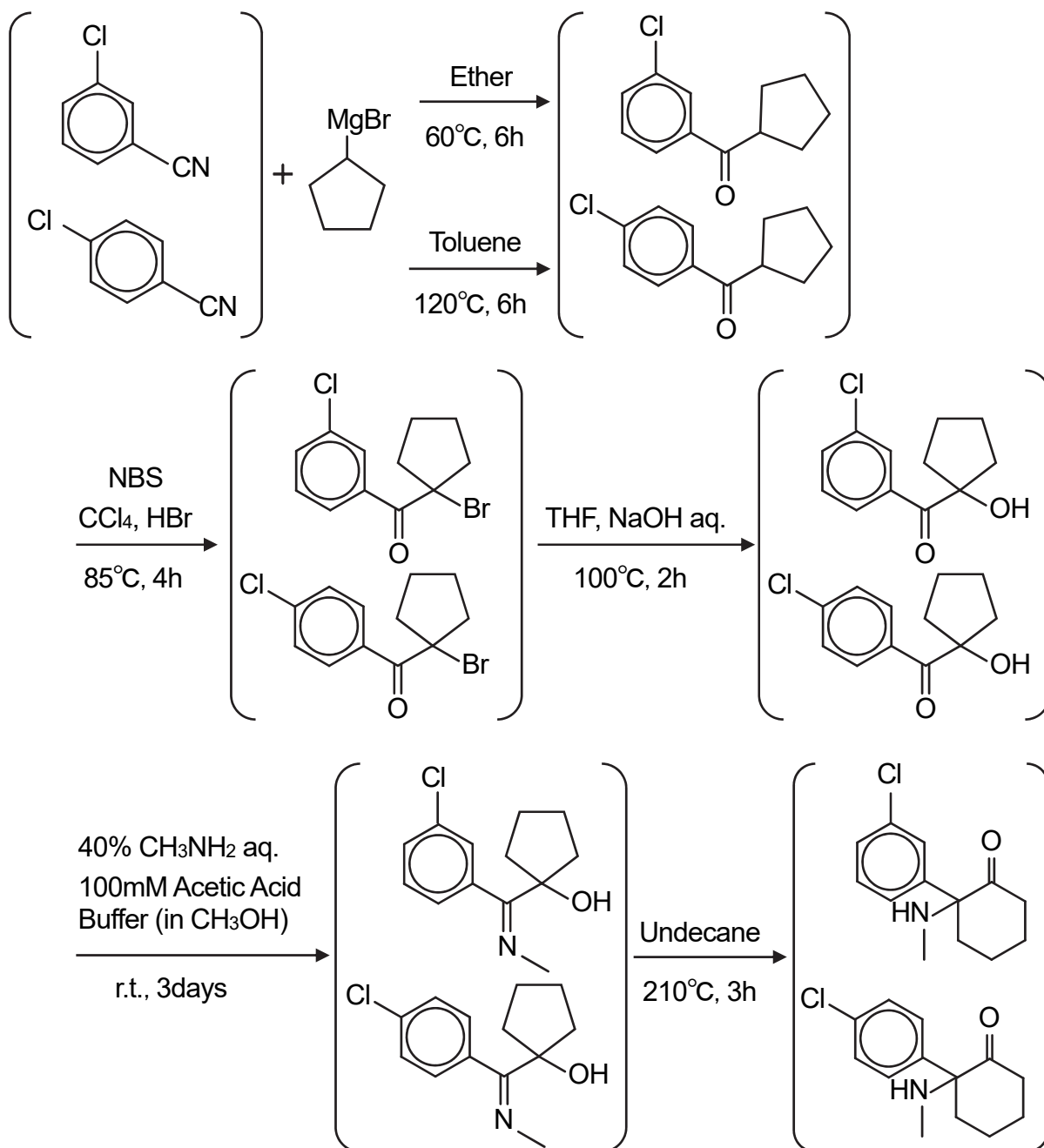
溶媒：重水素（試料濃度10mg/mL）

測定核種：¹H, ¹³C, DEPT及びC-H相関（HMQC, HMBC, H2BC）

2.4 実験操作

2.4.1 ケタミンの*m*-及び*p*-異性体の合成

ケタミンの合成法¹⁾を参考に、ケタミンの*m*-及び*p*-異性体を合成した (Scheme 1)。最終生成物はいずれも塩酸塩として精製した。



Scheme 1 Synthesis of ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

2.4.2 構造確認

2.4.1 で合成した化合物の構造確認のため、FT-IR により IR スペクトルを、NMR により ^1H , ^{13}C , DEPT 及び C-H 相関 (HMQC, HMBC, H2BC) スペクトルをそれぞれ測定した。IR スペクトルは、標準のケタミン塩酸塩についても測定した。

2.4.3 簡易試薬による呈色試験及びイムノクロマトグラフィー

2.4.3.1 ケタミン試薬

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1 で合成したケタミンの *m*-及び *p*-異性体並びにケタミン検査キットで交差反応を示すとされている化合物のうち、関税中央分析所の東内らの報告²⁾にないデキストロメトルファン臭化水素酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩及びリドカインの各 3mg 程度を 2mL スクリューバイア

ルに取り、2.1.4.1のケタミン試薬A液、B液及びC液を順に3滴ずつ加え、生じた沈殿の色を観察した。

2.4.3.2 マルキス試薬

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体の少量を呈色板上に取り、2.1.4.2のマルキス試薬を1滴加え、色の変化を観察した。

2.4.3.3 シモン試薬

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体の少量を呈色板上に取り、2.1.4.3のシモン試薬A液、B液及びC液を順に1滴ずつ加え、色の変化を観察した。

2.4.3.4 ケタミン検査キット

ケタミン検査キットの使用方法は、キットの先端を試料の水溶液に20秒間浸した後、キットを水溶液から取り出し、試験開始から5分後に試験結果を確認するというものである。試験結果は、Fig. 1のようにキット中央部に線が二本現れればケタミン陰性、線が「KET」と表記のある側に一本現れればケタミン陽性、線が「MAX」と表記のある側に一本現れれば試験は無効である。

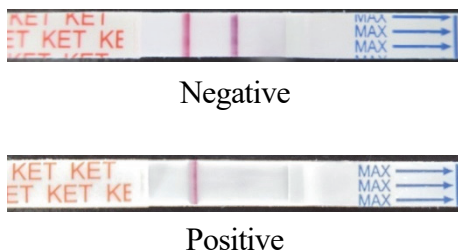


Fig. 1 Results of drugs of abuse (DOA) test strip (ketamine strip)

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体並びにケタミン検査キットで交差反応を示すとされているアンフェタミン硫酸塩、ブソイドエフェドリン塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩及びリドカイン並びに関税中央分析所の東内らの報告⁹⁾により、ケタミン試薬により擬陽性を示すコデインリン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、りん酸水素二ナトリウム及びりん酸二水素ナトリウムについて、それぞれの1000µg/mLの水溶液を調製してケタミン検査キットによる試験を行った。結果が陽性を示した化合物については、100µg/mL、10µg/mL及び1µg/mLの水溶液(ケタミンの検出限界)を調製して試験を行った。

2.4.4 携帯型ラマン分光計

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体を2mLスクリーバイアルに入れてキャップを付け、携帯型ラマン分光計による測定を行った。

2.4.5 GC-MS

2.4.5.1 塩酸塩の測定

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体について、1000ppmメタノール溶液を調製した。

メタノール溶液については、それぞれクロロホルムで100ppmに希釈したものと、ケタミン塩酸塩、ケタミン*m*-異性体及びケタミン*p*-異

性体を、各成分の濃度が100ppmとなるよう混合しクロロホルムで希釈したものを調製し、2.3.2.1及び2.3.2.2のGC-MSにより測定した。

2.4.5.2 トリフルオロアセチル(以下「TFA」という。)誘導体化物の測定

芳香族アミン化合物のフェニル基に結合した置換基の位置異性体間の識別は、測定化合物をTFA誘導体化することにより可能となる例が報告されていることから^{13,15)}、標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体についても、TFA誘導体化による分析を行った。

各化合物の1000ppmクロロホルム溶液を調製し、その一部を誘導体化し、2.3.2.2のGC-MSにより測定した。

2.4.6 HPLC

標準のケタミン塩酸塩、2.4.1で合成したケタミンの*m*-及び*p*-異性体について、それぞれ50%メタノール水溶液で500ppmとなるよう溶解したものと、ケタミン塩酸塩、ケタミン*m*-異性体及びケタミン*p*-異性体を、各成分の濃度が400ppmとなるよう混合し50%メタノール水溶液で溶解したものを調製し、2.3.3の条件により測定した。

3. 結果及び考察

3.1 構造の確認

ケタミンの塩酸塩及び2.4.1で合成した化合物のIRスペクトルをFig. 2に示す。また、2.4.1で合成した化合物の¹H-NMRスペクトル及び帰属結果をFig. 3に、¹³C-NMRスペクトル、DEPTスペクトル及び帰属結果をFig. 4に示す。

IRスペクトルにおいて、いずれも1720cm⁻¹付近にC=O伸縮振動に由来する強い吸収が確認される一方で、置換イミンのC=N伸縮運動に由来する、1600~1680cm⁻¹付近の吸収は確認できない。また、いずれも1500cm⁻¹より低波数側の領域において、各化合物特有のスペクトルパターンを示したことから、ケタミンとその*m*-及び*p*-異性体との明確な識別が可能であった。

¹H-NMRスペクトルのシグナル積分比は、いずれも理論プロトン数比と一致した。また、¹³C-NMRスペクトル及びDEPTスペクトルにおいて、ベンゼン環の二つの第四級炭素及びシクロヘキシル環の二つの第四級炭素が確認でき、後者のうちの一つは、カルボニル炭素に特徴的な化学シフトを示した。

以上から、合成した化合物はケタミン*m*-異性体及びケタミン*p*-異性体であると確認した。

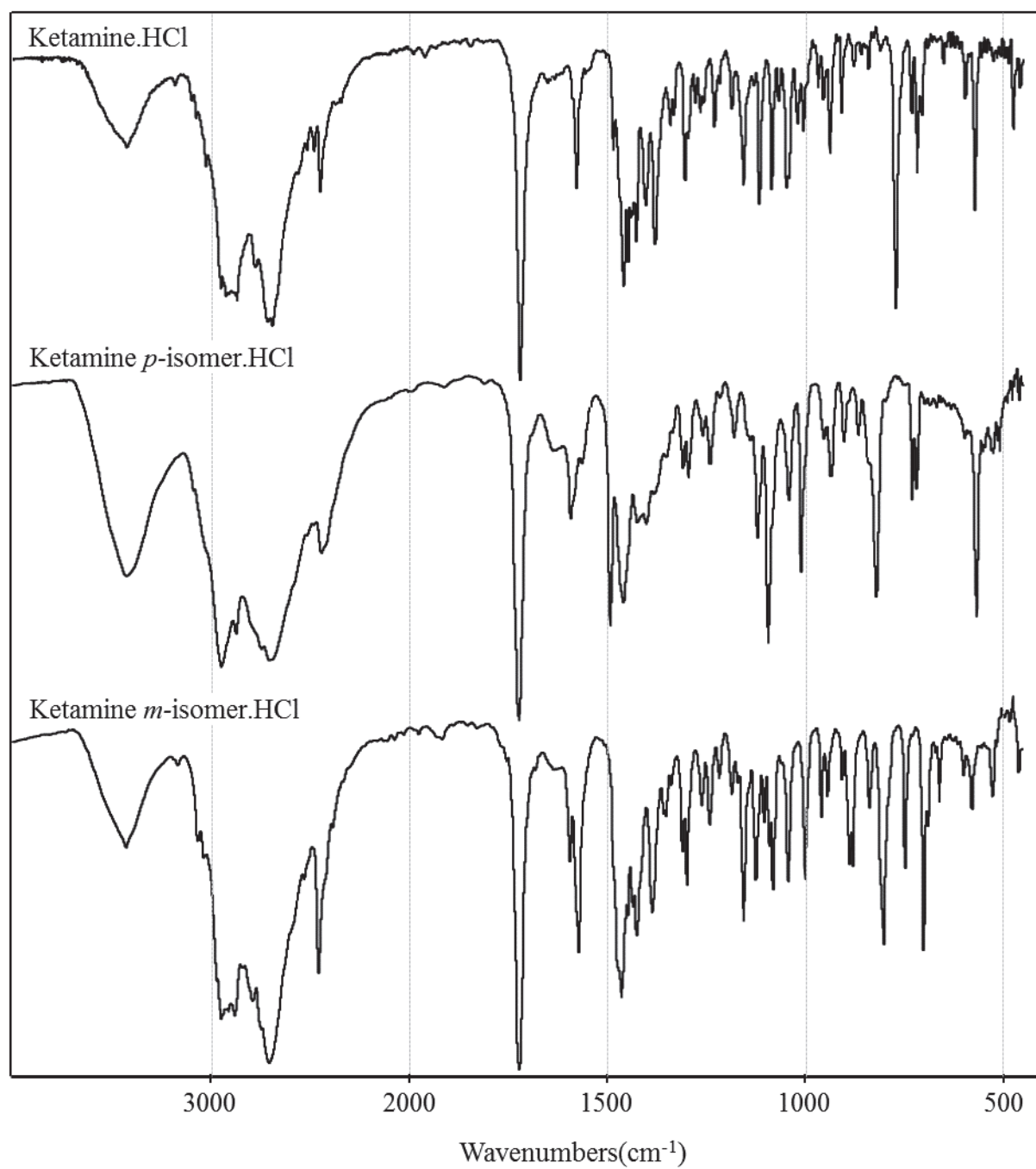
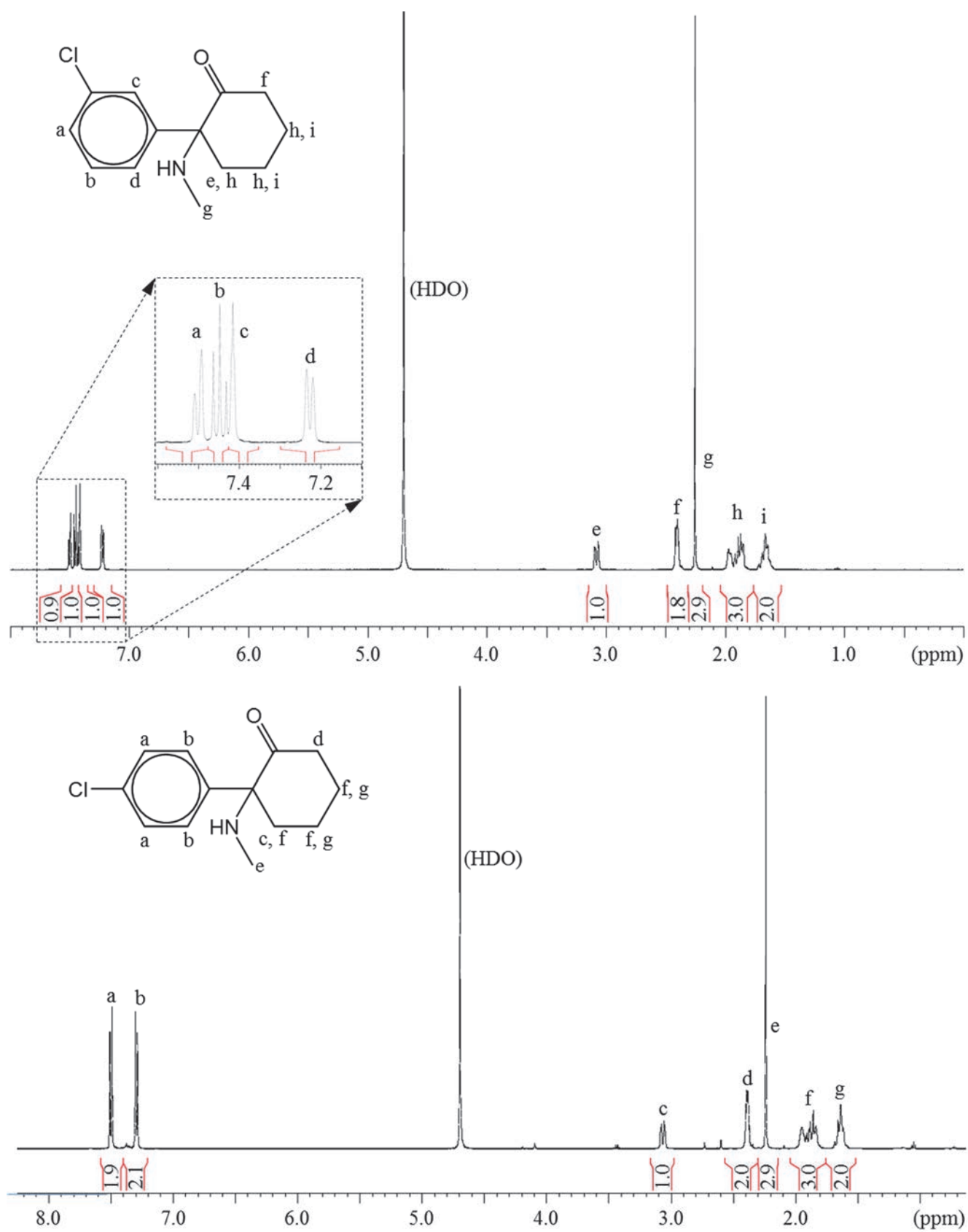


Fig. 2 IR spectra of ketamine hydrochloride, ketamine *m*-isomer hydrochloride and ketamine *p*-isomer hydrochloride

Fig. 3 ^1H -NMR spectra of ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

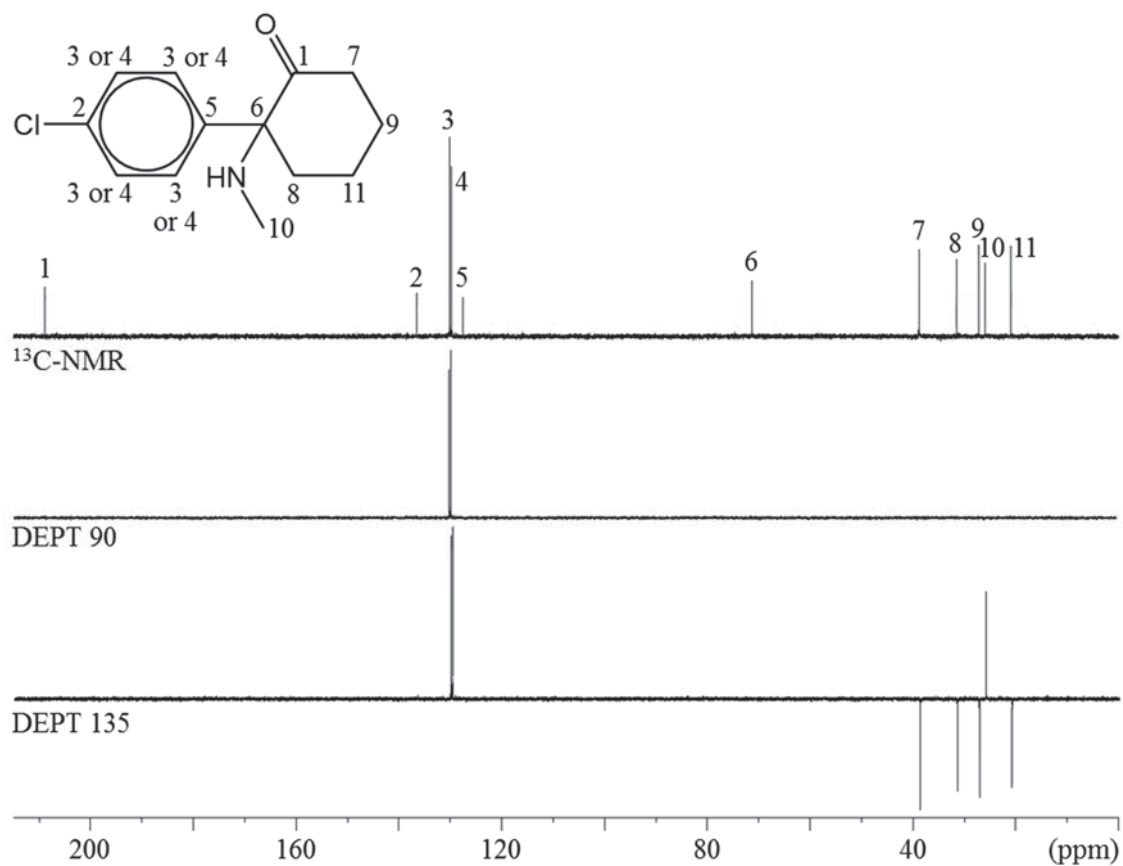
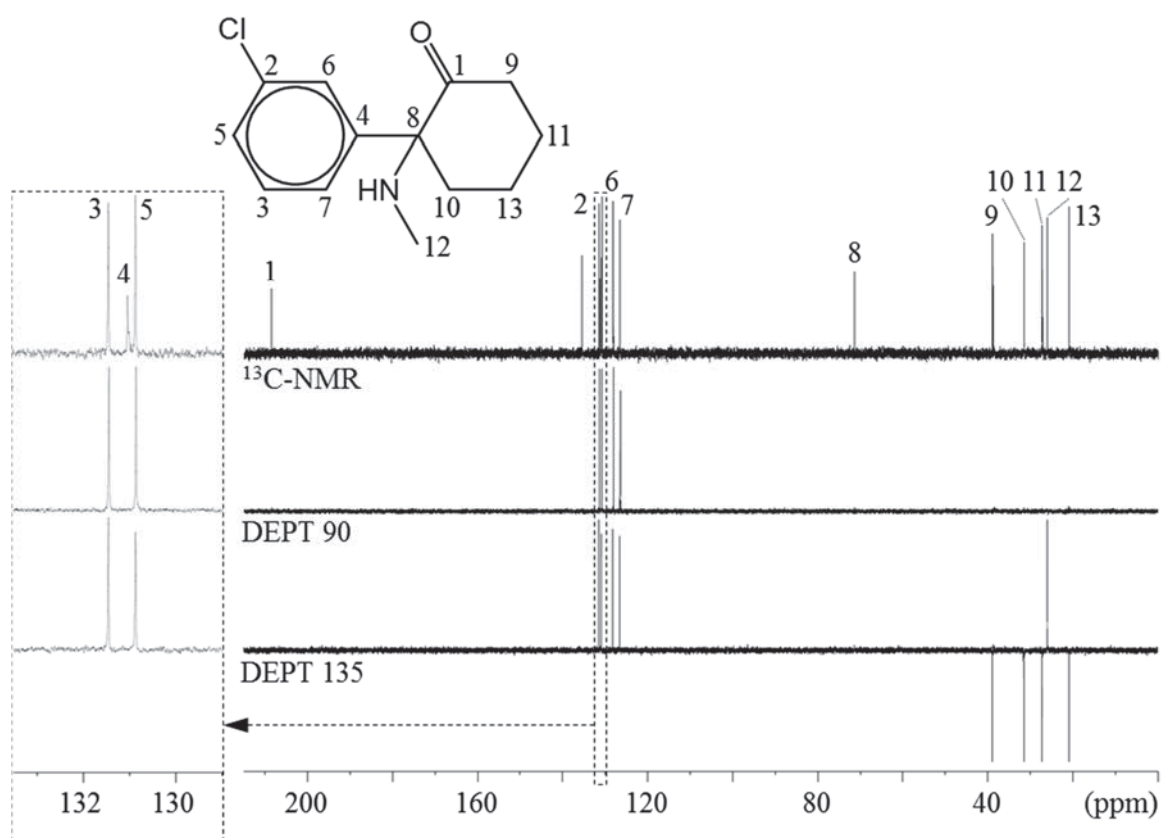


Fig. 4 ^{13}C -NMR spectra and DEPT spectra of ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

3.2 簡易試薬による呈色試験及びイムノクロマトグラフィー

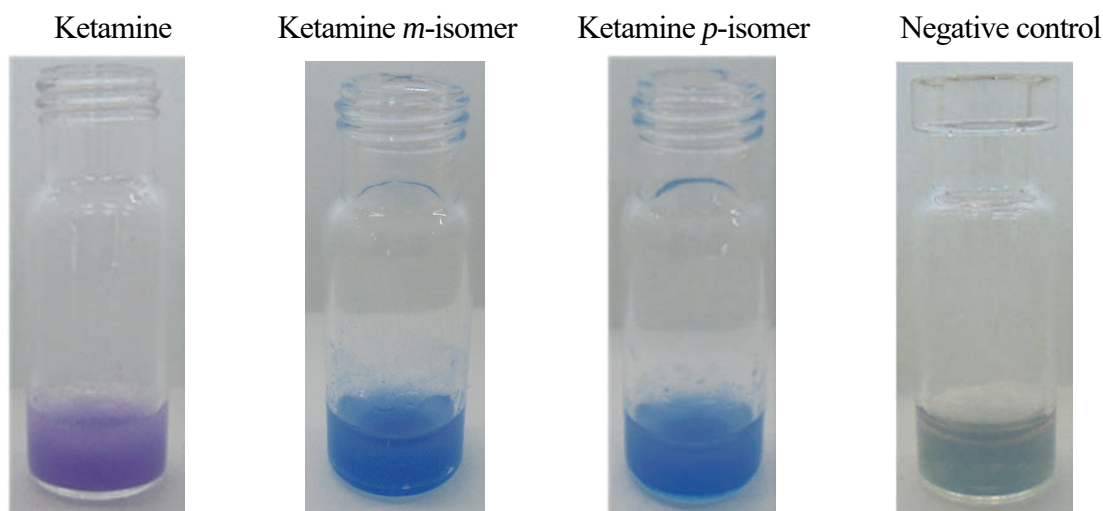
ケタミン試薬、マルキス試薬及びシモン試薬により試験した化合物の呈色結果及びケタミン検査キットにより試験した結果を Table 3 に、

ケタミン試薬によるケタミン、ケタミン *m*-異性体及びケタミン *p*-異性体並びに空試験の呈色結果を Fig. 5 に、ケタミン検査キットによるケタミン及びケタミン *m*-異性体の試験結果を Fig. 6 に示す。

Table 3 Color of precipitations by color test of ketamine reagent and test results by drugs of abuse (DOA) test strip (ketamine strip)

Name of compound	Ketamine reagent	Marquis reagent	Simon's reagent	Drugs of abuse (DOA) test strip (ketamine strip)	
	Color of precipitations			Positive/Negative	Minimum concentration for positive result
Ketamine hydrochloride	Lavender	(-) ⁹⁾	(-) ⁹⁾	Positive	1 µg/mL
Ketamine <i>m</i> -isomer hydrochloride	Blue	(-)	(-)	Positive	1000 µg/mL
Ketamine <i>p</i> -isomer hydrochloride	Pale blue	(-)	(-)	Negative	
Amphetamine sulfate	Green ⁹⁾			Negative	
Chlorpheniramine maleate	Pale blue			Negative	
Codeine phosphate	<i>Pale redpurple</i> ⁹⁾			Negative	
Dextromethorphan hydrobromide	Pale blue			Negative	
Disodium hydrogenphosphate	<i>Purple</i> ⁹⁾			Negative	
Dihydrocodeine phosphate	<i>Pale purple</i> ⁹⁾			Negative	
Lidocaine	Pale purple			Negative	
<i>d</i> -Pseudoephedrine hydrochloride	Whitegreen ⁹⁾			Negative	
Sodium dihydrogenphosphate	<i>Lavender</i> ⁹⁾			Negative	
Tetrahydrozoline hydrochloride	Blue			Negative	

Note: Colors of precipitations in italics showed pseudopositive reaction

Fig. 5 Results of ketamine reagent of ketamine, ketamine *m*-isomer, ketamine *p*-isomer and negative control

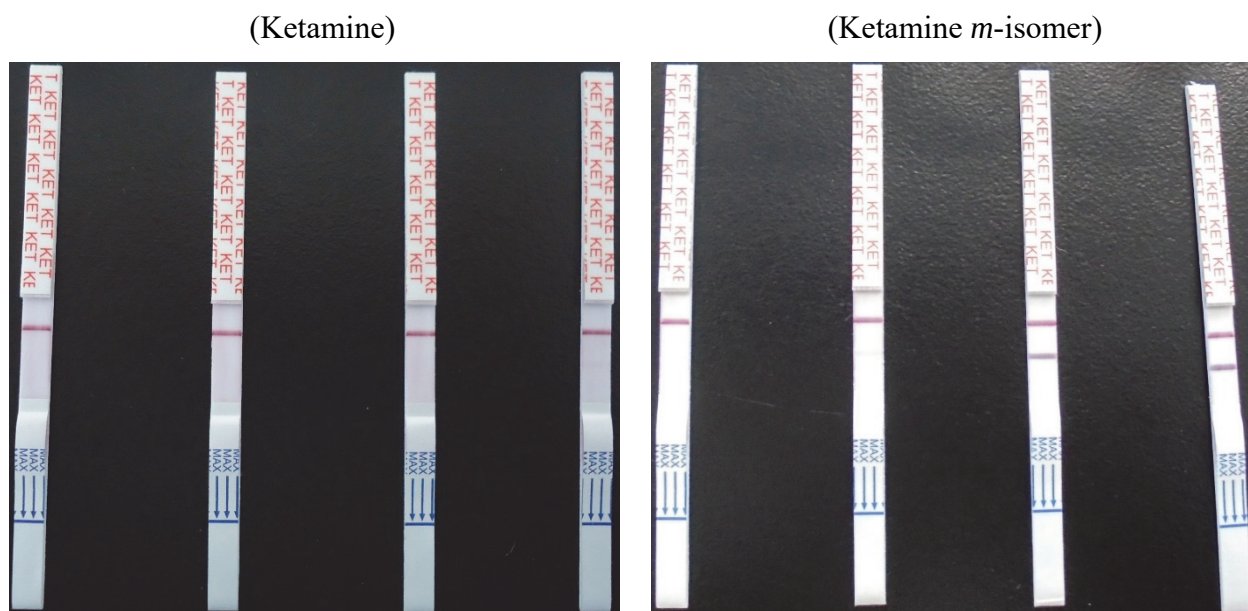


Fig. 6 Results of drugs of abuse (DOA) test strip (ketamine strip)
Note: Concentration of solution: (from left side) 1000µg/mL, 100µg/mL, 10µg/mL, 1µg/mL

ケタミン試薬による試験の結果、ケタミン *m*-異性体及びケタミン *p*-異性体は、ケタミンとは全く異なる呈色を示し、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との識別が可能であることがわかった。

ケタミン検査キットによる濃度 1000µg/mL の試験の結果、ケタミン *m*-異性体のみがケタミン陽性を示し、他は、ケタミン試薬により擬陽性を示すものも含め、いずれもケタミン陰性を示した。また、Fig. 6 に示すとおり、ケタミン *m*-異性体は濃度 100µg/mL 以下ではケタミン陰性を示し、ケタミンは検出限界とされる濃度 1µg/mL でケタミン陽性を示したことから、水溶液の試料濃度を 10µg/mL 程度に調製することにより、今回試験した化合物で交差反応を示すものはないことがわかった。

以上により、ケタミン検査キットのみ使用しても、ケタミンの選択的な検出は可能であったが、ケタミン試薬と併用することにより、ケタミンの選択的かつ信頼性の高い検出が可能であった。

3.3 携帯型ラマン分光計による測定

携帯型ラマン分光計により測定したケタミン塩酸塩、ケタミン *m*-異性体塩酸塩及びケタミン *p*-異性体塩酸塩のラマンスペクトルを Fig. 7 に示す。

ラマンスペクトルにおいて、いずれも 1590cm⁻¹ 付近の芳香環 C=C 伸縮運動に、1720cm⁻¹ 付近の C=O 伸縮運動に由来するラマン散乱光が共通して観測されたが、それより低波数側の領域において、各化合物特有のスペクトルパターンを示したことから、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との明確な識別が可能であった。

3.4 分析条件の検討

3.4.1 GC-MS

GC-MS により測定したケタミン、ケタミン *m*-異性体及びケタミン *p*-異性体並びにこれらの TFA 誘導体化物の分析条件、保持時間、半値幅

及び分離度を Table 4 に、Table 4 の①及び②の条件で測定したケタミン、ケタミン *m*-異性体及びケタミン *p*-異性体の混合物のトータルイオンカレントクロマトグラムを Fig. 8 に、ケタミン、ケタミン *m*-異性体及びケタミン *p*-異性体の MS スペクトルを Fig. 9 に、Table 4 の③の条件で測定したケタミンの TFA 誘導体化物、ケタミン *m*-異性体の TFA 誘導体化物及びケタミン *p*-異性体の TFA 誘導体化物の混合物のトータルイオンカレントクロマトグラムを Fig. 10 に、ケタミンの TFA 誘導体化物、ケタミン *m*-異性体の TFA 誘導体化物及びケタミン *p*-異性体の TFA 誘導体化物の MS スペクトルを Fig. 11 に示す。

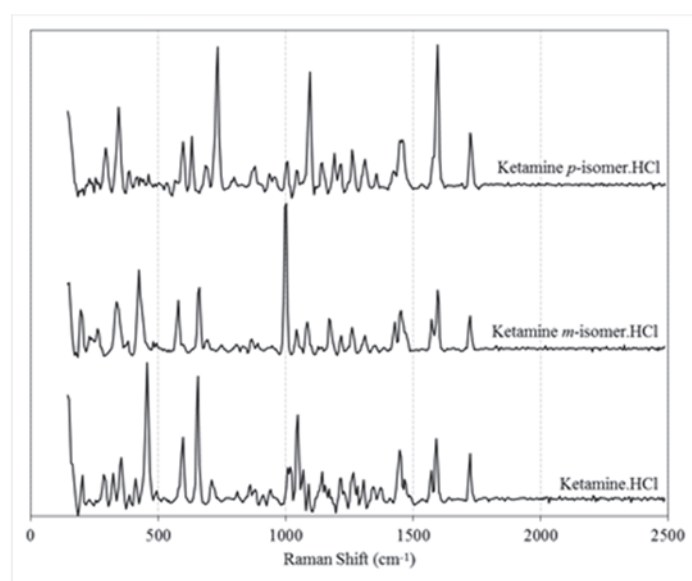
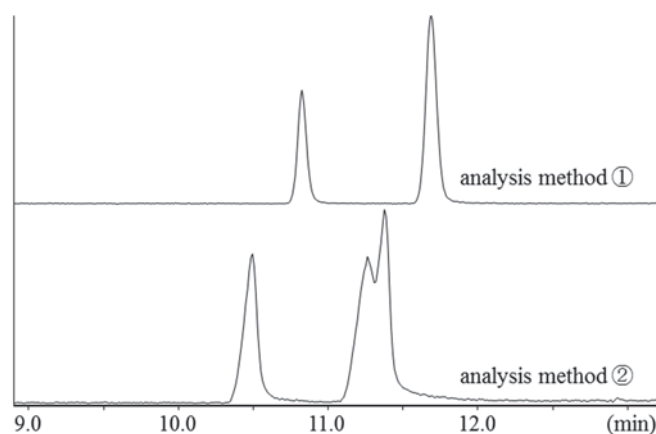
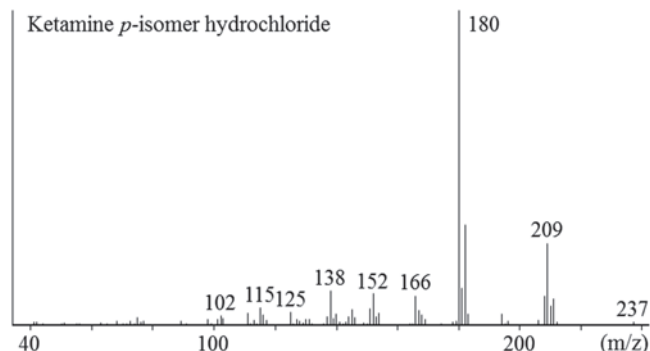
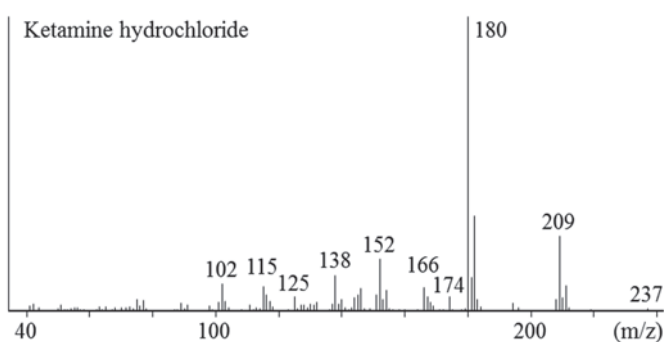
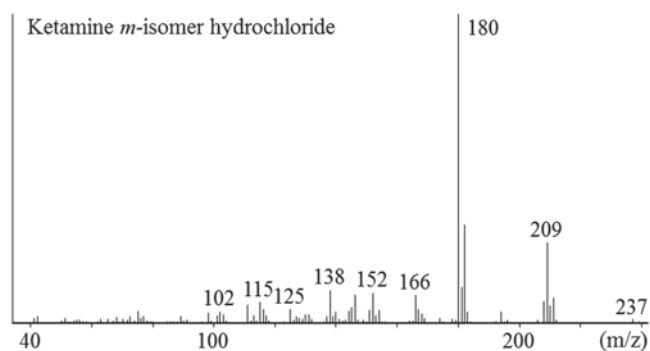


Fig. 7 Raman spectra of ketamine hydrochloride, ketamine *m*-isomer hydrochloride and ketamine *p*-isomer hydrochloride

Table 4 Retention time, half width, separation factor and analysis method of ketamine, ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

		Retention time (min)	Half width	Separation factor		Analysis methods			Other
						Column	Oven temp.	He flow	
①	Ketamine <i>m</i> -isomer HCl	10.826	0.068	6.8	0.0	DB-5ms 30m× 0.25mm, 0.25μm	175℃(2min) →[0.5℃/min] →180℃(0min) →[25℃/min] →320℃(2min)	0.671mL/min (31.457cm/sec)	Carrier gas: He Inlet temp.: 300℃ Aux temp.: 300℃ Split ratio: 50:1 Ionization type: EI
	Ketamine <i>p</i> -isomer HCl	11.689	0.081						
	Ketamine HCl	11.689	0.081						
②	Ketamine <i>m</i> -isomer HCl	10.496	0.094	4.7	0.7	DB-5 10m× 0.10mm, 0.10μm	150℃(2min) →[0.5℃/min] →155℃(0min) →[40℃/min] →320℃(2min)	0.221mL/min (31.459cm/sec)	
	Ketamine <i>p</i> -isomer HCl	11.270	0.100						
	Ketamine HCl	11.383	0.084						
③	Ketamine TFA	5.378	0.033	0.5	1.8		80℃(1min) →[40℃/min] →320℃(2min)	0.200mL/min (29.073cm/sec)	
	Ketamine <i>m</i> -isomer TFA	5.402	0.019						
	Ketamine <i>p</i> -isomer TFA	5.481	0.033						

Fig. 8 Total ion current chromatogram of mixture of ketamine hydrochloride, ketamine *m*-isomer hydrochloride and ketamine *p*-isomer hydrochlorideFig. 9 S spectra of ketamine hydrochloride, ketamine *m*-isomer hydrochloride and ketamine *p*-isomer hydrochloride

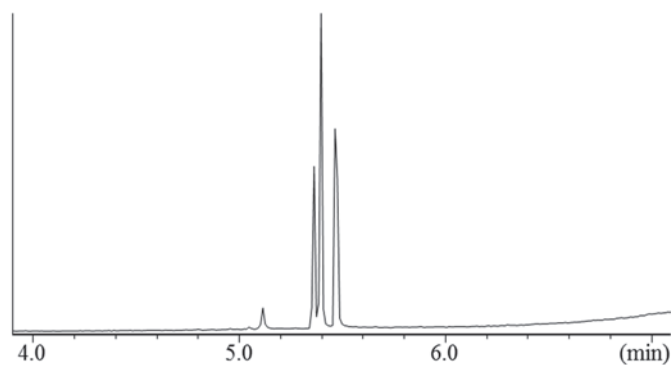


Fig. 10 Total ion current chromatogram of mixture of ketamine-TFA, ketamine *m*-isomer-TFA and ketamine *p*-isomer-TFA

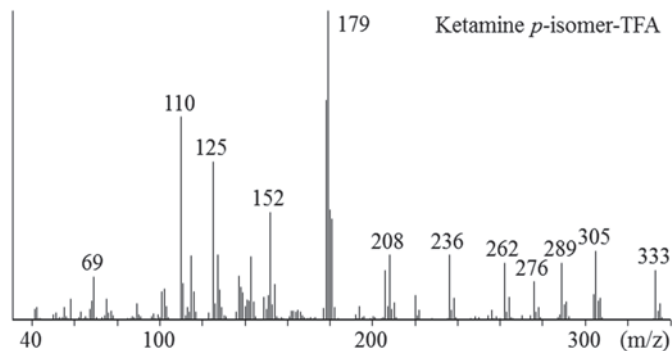
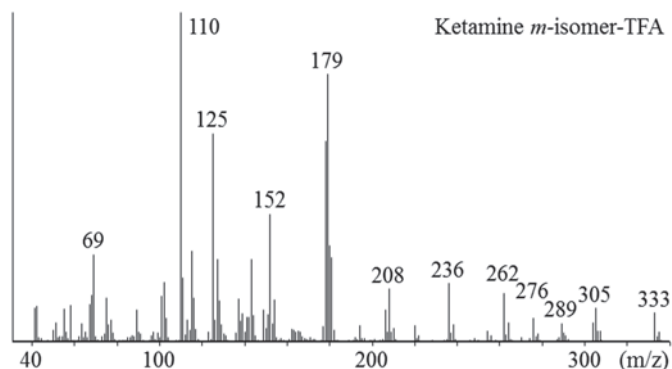
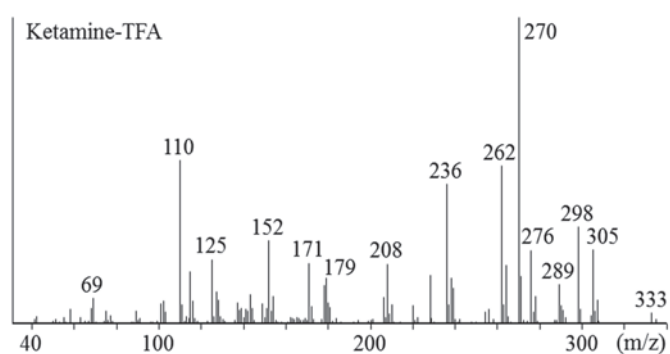


Fig. 11 MS spectra of ketamine-TFA, ketamine *m*-isomer-TFA and ketamine *p*-isomer-TFA

3.4.1.1 塩酸塩の測定

いずれの機器においても、ケタミン *m*-異性体、ケタミン *p*-異性体、ケタミンの順に検出され、ケタミン *m*-異性体のピークは、ケタミン及びケタミン *p*-異性体のピークと十分に分離されていたが、膜厚 0.25 μm のカラムを使用すると、ケタミン *p*-異性体のピークとケタミンのピークを全く分離できず、膜厚 0.10 μm のカラムを使用しても、ピークトップの分離にとどまった。また、ケタミン、ケタミン *m*-異性体及びケタミン *p*-異性体の各 MS スペクトルは互いに非常に類似していた。

従って、保持時間を比較することによりケタミンとケタミン *m*-異性体との識別は可能であるものの、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体を識別するためには十分な分析条件とは言えない。

3.4.1.2 TFA 誘導体化物の測定

最初に、TFA 誘導体化の条件を検討した。

メタンフェタミンなど、一般的な塩基性薬物の誘導体化条件に従い、各化合物の 1000ppm クロロホルム溶液 100 μL を 2mL スクリューバイアルに取り、TFAA 100 μL を加えてキャップを付け、55°C で 20 分間加温し、その後溶媒及び未反応の TFAA を留去し、クロロホルム 1mL に溶解したものを測定したところ、ケタミンはほとんど誘導体化されておらず、その *m*-及び *p*-異性体も十分に誘導体化されていなかった。

次に、Chih-Hung Wu らの方法¹²⁾を参考に、試料は塩酸塩のまま、温度及び時間条件を、90°C で 30 分間に変更したところ、誘導体化は進んだものの、副生成物のピークも確認されたため、試料を遊離塩基とすることとし、以下のような条件に変更した。

- ① 各化合物の 1000ppm クロロホルム溶液 0.5mL 程度を 2mL スクリューバイアルに採取する。
- ② スクリューバイアルに 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5mL 程度を加えてキャップを付け、激しく振り混ぜる。
- ③ 静置して二層に分離したら、バスツールピペットを用いて下層を取り出し、無水硫酸ナトリウムで脱水する。
- ④ ③の溶液 50 μL を 2mL スクリューバイアルに取り、加温して溶媒を留去する。
- ⑤ TFAA 100 μL を加えてキャップを取り付け、55°C で 1 時間加温し、その後未反応の TFAA を留去し、酢酸エチル 0.5mL に溶解する。

この方法により、ケタミンは少量の未反応物が確認できるものの、大部分が誘導体化され、ケタミンの *m*-及び *p*-異性体はほぼ完全に誘導体化されていることが確認され、いずれも副生成物のピークは確認できなかった。

次に、上記方法で TFA 誘導体化したものを Table 4 の③の条件で測定したところ、ケタミンの TFA 誘導体化物、ケタミン *m*-異性体の TFA 誘導体化物、ケタミン *p*-異性体の TFA 誘導体化物の順に検出され、ケタミンの TFA 誘導体化物のピークとケタミン *m*-異性体の TFA 誘導体化物のピークの分離は、3.4.1.1 のケタミンとケタミン *m*-異性体の分離と比較して劣るもののピークトップは分離しており、ケタミンの TFA 誘導体化物のピークとケタミン *p*-異性体の TFA 誘導体化物のピークは十分に分離されていた。また、ケタミンの TFA 誘導体化物の MS スペクトルにおいて、ケタミンの TFA 誘導体化物 (M.W. 333.737) から塩素原子が脱離したと考えられる質量電荷比 298 のフラグメント

イオンが観測されるのに対し、ケタミンの *m*-及び *p*-異性体の TFA 誘導体化物からはこのフラグメントイオンは検出されなかった。他にも、ケタミンの TFA 誘導体化物のスペクトルパターンは、ケタミン *m*-異性体の TFA 誘導体化物及びケタミン *p*-異性体の TFA 誘導体化物のスペクトルパターンと明確な差異が観察されるため、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との識別が可能であった。

以上により、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との識別は、TFA 誘導体化することにより、GC-MS でも可能であることがわかった。

3.5.2 HPLC

HPLC により測定したケタミンとその *m*-及び *p*-異性体の保持時間、半値幅及び分離度を Table 5 に、クロマトグラムを Fig. 12 に、各化合物の UV スペクトルを Fig. 13 に示す。

Table 5 Retention time, half width and separation factor of ketamine, ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

	Retention time (min)	Half width	Separation factor	
Ketamine	6.608	0.1594	7.0	1.5
Ketamine <i>m</i> -isomer	8.806	0.2127		
Ketamine <i>p</i> -isomer	9.358	0.2309		

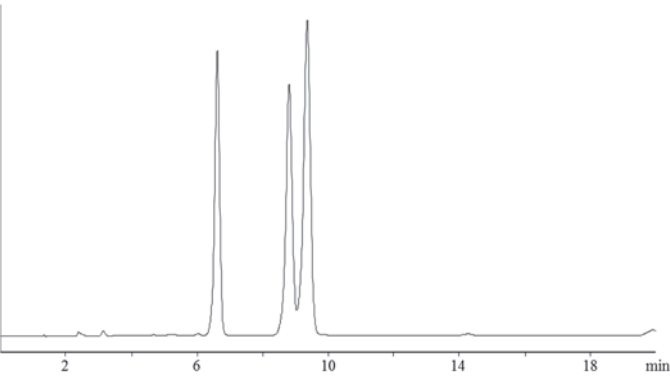


Fig. 12 Chromatogram of mixture of ketamine, ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

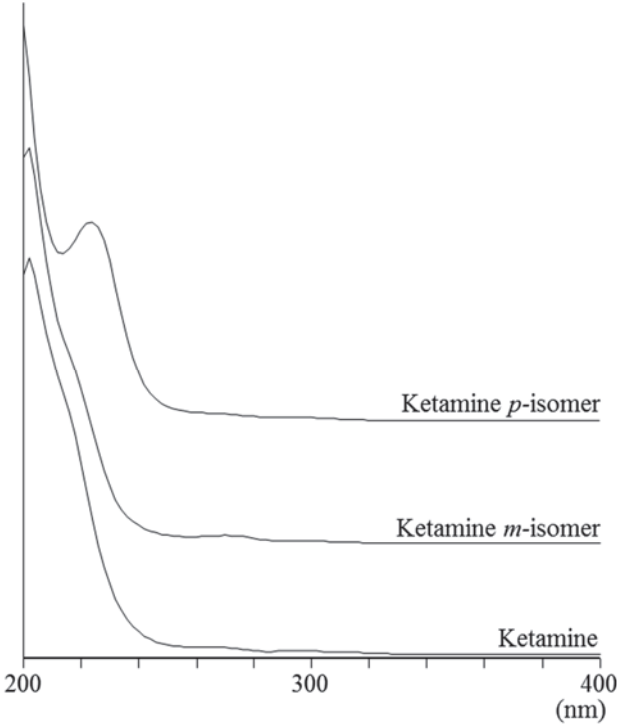


Fig. 13 UV spectra of ketamine, ketamine *m*-isomer and ketamine *p*-isomer

ケタミンのピークは、その *m*-及び *p*-異性体のピークと十分に分離されていた。各ピークの UV スペクトルについては、ケタミン *p*-異性体は特異な吸収を示すが、ケタミン及びケタミン *m*-異性体は類似していた。

以上により、保持時間を比較することにより、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との識別が可能であることがわかった。

4. 要 約

ケタミンとの識別が困難と考えられるケタミンの *m*-及び *p*-異性体を合成し、各種分析機器、呈色試薬等の試験を行った。その結果、簡易検査としては携帯型ラマン分光計、ケタミン試薬及びケタミン検査キットを組み合わせる使用することにより、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との識別が可能であり、また、分析機器を使用した識別としては FT-IR、TFA 誘導体化による GC-MS 及び HPLC により、ケタミンとその *m*-及び *p*-異性体との識別が可能であることがわかった。

謝 辞

本研究にあたり、ケタミン検査キット及び試薬を提供していただいた、沖縄地区税関業務部門の職員の皆様に深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 西村康彦, 田中聡司, 池田英貴, 山崎幸彦 : 関税中央分析所報, **55**, 65 (2015)
- 2) 佐貫薫, 杉山真士, 森藤一志, 松本啓嗣, 秋枝毅 : 関税中央分析所報, **46**, 43 (2006)
- 3) 宇田川晃, 長沼宏美, 倉嶋直樹, 山崎光廣, 熊沢勉 : 関税中央分析所報, **49**, 51 (2009)
- 4) 片木聖子, 杉山真士, 松本啓嗣, 渡瀬順司 : 関税中央分析所報, **50**, 35 (2010)
- 5) 長沼宏美, 荻野雅人, 河口久美子, 宇田川晃, 熊沢勉 : 関税中央分析所報, **50**, 55 (2010)
- 6) 松下孝也, 石橋浩, 森尾広志 : 関税中央分析所報, **54**, 91 (2014)
- 7) 岡本健, 秋元里美, 安藤利典, 池田啓久, 倉嶋直樹 : 関税中央分析所報, **56**, 49 (2016)
- 8) Jeremiah A. Morris : Journal of Forensic Sciences, **52**, 84 (2007).
- 9) 東内一博, 行本剛, 大崎伸明, 勅使河原尚行 : 関税中央分析所報, **52**, 67 (2012)
- 10) 財務省ホームページ公表資料「平成 29 年の全国の税関における関税法違反事件の取締状況 (資料)」。以下のサイト参照.
https://www.mof.go.jp/customs/tariff/trade/safe_society/mitsuyu/cy2017/ka300223b.htm (2018 年 4 月 13 日閲覧)
- 11) 薬師寺美津秀 : ”乱用薬物密造の化学” ,p259 (2002), (データハウス)
- 12) Chih-Hung Wu, Mei-Han Huang, Sheng-Meng Wang, Ching-Chiang Lin, Ray H. Liu : Journal of Chromatography A, **1157**, 336 (2007)

