

超臨界流体クロマトグラフィー質量分析法による メタンフェタミンの光学異性体の分離

佐々木良祐*, 松下 孝也*, 柴田 正志*

Separation of methamphetamine enantiomers using Supercritical Fluid Chromatography - Mass Spectrometry

Ryosuke SASAKI*, Takaya MATSUSHITA* and Masashi SHIBATA*

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

In this study, we examined isolation conditions for methamphetamine enantiomer by Supercritical Fluid Chromatography-Mass Spectrometry (SFC/MS). The results were: (1) methamphetamine enantiomers were separated the best when an ethanol/cyclohexylamine was used as a co-solvent in a mobile phase, (2) in acidic mobile phases, no methampphetamines were detected, (3) with the increase in concentration of cyclohexylamine in the co-solvent, the separation of methamphetamine enantiomers was improved, and the optimal separation was achieved with the co-solvent comprised of cyclohexylamine and ethanol at a ratio of 200 to 1.

1. 緒 言

覚醒剤プロファイル分析では、摘発された覚醒剤の科学的特徴を分析し、その科学的特徴と過去に摘発された覚醒剤の科学的特徴とを比較することで、密輸ルートの解明や過去の事件との関連性の有無など、犯則事件の調査に資する情報を得ている。覚醒剤の科学的特徴の分析として、当所では覚醒剤の微量不純物分析、光学異性体分析、安定同位体比質量分析、純度分析を行っている。

メタンフェタミンは2つの光学異性体が存在し、一般に乱用されているのは右旋性のメタンフェタミンであり、左旋性のものは右旋性のものと比べ、効果が10分の1程度しかないと言われる (Fig. 1)。また、麻黄から抽出して得られたエフェドリンや、糖蜜発酵法によって得られたエフェドリンは、いずれも(1*R*, 2*S*)-エフェドリンまたは(1*S*, 2*S*)-プロソイドエフェドリンのみである¹⁾⁻²⁾ため、これらを原料とするメタンフェタミンは右旋性のもののみが得られる。一方、フェニルアセトンを原料とするメタンフェタミンはラセミ体となるため、光学異性体分析によって原料の推定が可能となる。

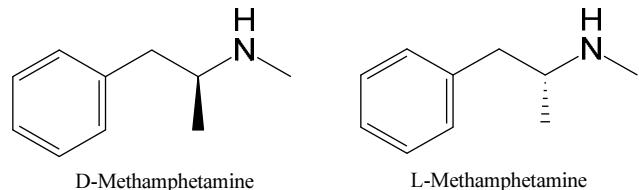


Fig. 1 Methamphetamine enantiomers

メタンフェタミンの光学異性体分析については、光学異性体同士を分離する必要があるため、当初はこれまでキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析を行ってきた。しかし、移動相に強力な酸化剤である過塩素酸ナトリウムを多量に用いる必要があり、移動相の安定にも時間がかかった。これらの問題を解決するため、本研究では超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) に着目した。

SFCは、主な移動相として水や有機溶媒よりも高い拡散性を有する超臨界流体の二酸化炭素を用い、これに共溶媒として各種有機溶媒を混合する。超臨界流体の二酸化炭素は低極性の移動相であるため、極性が高い有機溶媒を加えることにより、様々な極性の物質を溶出することができる。また、SFCはカラムでの圧力損失が小さく、流量を増やすことができるため、液体を移動相とする HPLC よりも高速な分離が可能である。近年、SFCを用いた光学異性体の分離分析について多くの報告があるが³⁾⁻⁵⁾、メタンフ

エタミン及びその誘導体については、移動相が塩基性の条件での報告^{3), 5)}はあるものの、移動相の液性について検討した報告はない。

本研究では、種々の条件により、超臨界流体クロマトグラフィー質量分析法 (SFC/MS) によるメタンフェタミンの光学異性体の分析条件を検討した。

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 (右旋性のもの)
メタンフェタミン塩酸塩 (左旋性のもの)
(いずれも当所標準品)

2.1.2 試薬

メタノール (高速液体クロマトグラフィー用、富士フィルム和光純薬株式会社)
エタノール (高速液体クロマトグラフィー用、富士フィルム和光純薬株式会社)
2-プロパノール (高速液体クロマトグラフィー用、富士フィルム和光純薬株式会社)
シクロヘキシリアミン (和光特級、富士フィルム和光純薬株式会社)
ギ酸 (高速液体クロマトグラフィー用、富士フィルム和光純薬株式会社)

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 分析試料調製

メタンフェタミン塩酸塩約 10 mg を水 10 mL で溶解後、0.20 μ m メンブレンフィルターを用いてろ過した。この溶液 100 μ L にエタノール 900 μ L を加えたものを分析試料とした。

2.2.2 分析装置

超臨界流体クロマトグラフ ACCUITY UPC²/飛行時間型質量分析計 SYNAPT-G2Si (いずれも Waters 社製)

2.2.3 測定条件

2.2.3.1 移動相の検討 (1)共溶媒の液性の検討

分離カラム : TrefoilTM AMY1 (150 mm \times 3.0 mm i.d.) (Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

移動相 : (A) 超臨界流体二酸化炭素

- (B)(1) エタノール:ギ酸 = 100:1
- (2) エタノール
- (3) エタノール:シクロヘキシリアミン = 200:1
- (A) : (B) = 95:5

移動相流速 : 2.0 mL/min

アイソクラティック溶媒 : エタノール:ギ酸 = 100:1

アイソクラティック溶媒流速 : 0.5 mL/min

質量分析計条件

イオン化法 : ESI 法 (ポジティブモード)

測定法 : MSMS 法

プリカーサーイオン : m/z 150

コリジョン電圧 : 0 V

キャピラリー電圧 : 2.5 kV

ソース温度 : 120 °C

脱溶媒ガス : N₂ ガス (800 L/h, 400 °C)

2.2.3.2 移動相の検討 (2)共溶媒の検討

移動相 : (A) 超臨界流体二酸化炭素

(B)(1) メタノール:シクロヘキシリアミン = 200:1

(2) エタノール:シクロヘキシリアミン = 200:1

(3) 2-プロパノール:シクロヘキシリアミン = 200:1

その他の条件については 2.2.3.1 と同様。

2.2.3.3 移動相の検討 (3)エタノールとシクロヘキシリアミンの混合比の検討

移動相 : (A) 超臨界流体二酸化炭素

(B)(1) エタノール:シクロヘキシリアミン = 1000:1

(2) エタノール:シクロヘキシリアミン = 500:1

(3) エタノール:シクロヘキシリアミン = 200:1

(4) エタノール:シクロヘキシリアミン = 100:1

その他の条件については 2.2.3.1 と同様。

3. 結果及び考察

3.1 分析試料の調製・検出器の設定

超臨界流体の二酸化炭素は水をほとんど溶解しないことから、分析試料への水の混入は最小限にする必要がある。また、SFC/MS によりメタンフェタミンの光学異性体の分析を行うためには、ほかの夾雑物のピークがメタンフェタミンのピークと重なることを防ぐため、夾雑物の影響を極力小さくする必要がある。

本研究では、メタンフェタミン塩酸塩を水に溶解したものろ過後、エタノールで 10 倍に希釈したものを分析試料として用いることで、水の混入を最小限にすることことができた。また検出器の設定については、プリカーサーイオンを m/z 150 としたプロダクトイオンスキャンモードにすることにより、ほかの夾雑物による影響を小さくした。

3.2 移動相の検討 (1)共溶媒の液性の検討

2.2.3.1 の条件で測定した結果を Fig. 2 に示す。共溶媒にエタノール/ギ酸 (100/1) とエタノールを用いた場合はメタンフェタミンが検出されず、一方でエタノールにシクロヘキシリアミンを加えた条件ではメタンフェタミンが検出された。このことから、TrefoilTM AMY1 カラムによってメタンフェタミンを検出するためには、移動相を塩基性にする必要があると考えられる。

3.3 移動相の検討 (2)共溶媒の検討

2.2.3.2 の条件で測定した結果を Fig. 3 に示す。保持時間を比較したところ、共溶媒がメタノール/シクロヘキシリアミンは保持時間が短く、2-プロパノール/シクロヘキシリアミンは保持時間が長かった。これは、メタンフェタミンは極性が高いアミン基を有すること、本研究で用いた共溶媒の中でメタノールが最も極性が高

く、2-プロパノールが最も低いことが要因と考えられる。また、共溶媒にメタノール/シクロヘキシルアミンまたは2-プロパノール/シクロヘキシルアミンを用いた場合は、いずれもメタンフェタミンの光学異性体の分離は良好ではなかった。

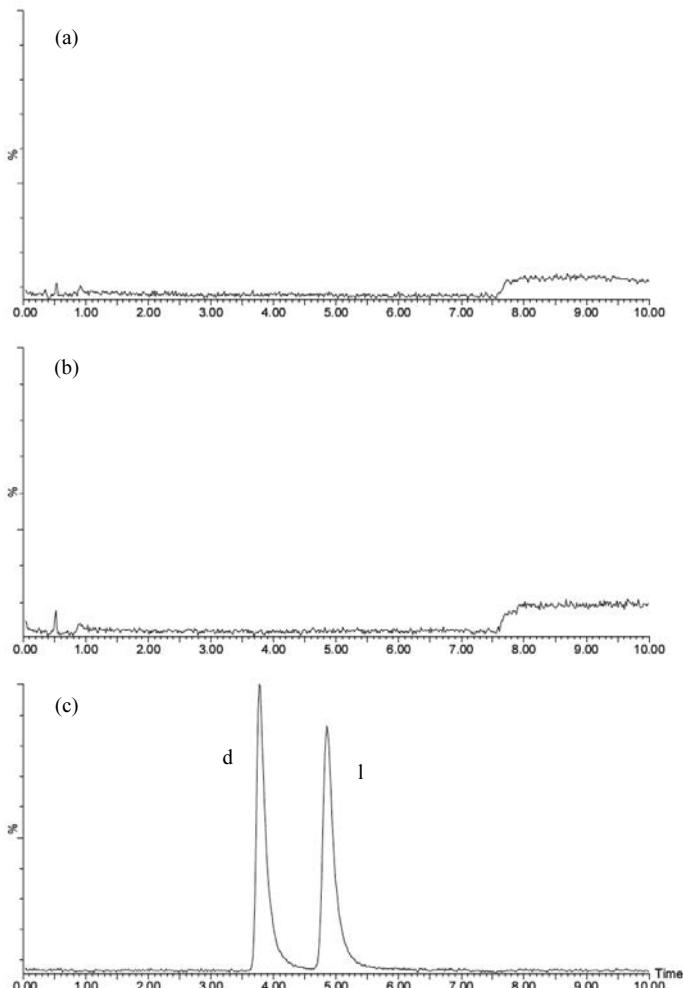


Fig. 2 SFC-ion chromatograms of methamphetamine. Co-solvent:
(a) ethanol:formic acid = 100:1; (b) ethanol and (c) ethanol:cyclohexylamine = 200:1.

以上のことから、三種の共溶媒を検討した結果、メタンフェタミンの光学異性体は共溶媒にエタノール/シクロヘキシルアミンを用いた場合に最も良好に分離されることがわかった。

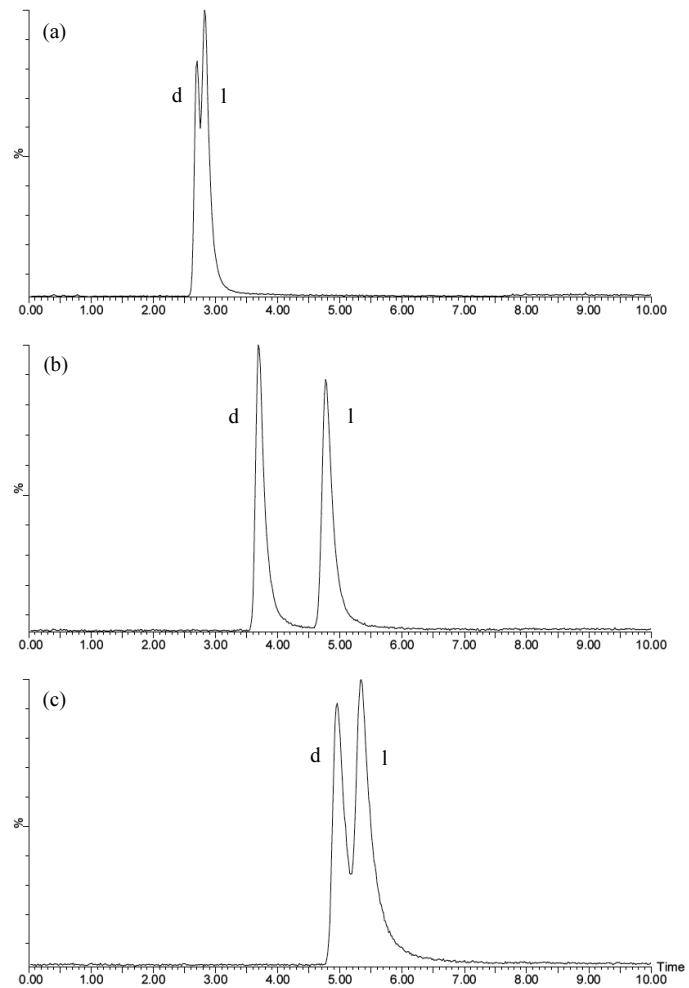


Fig. 3 SFC-ion chromatograms of methamphetamine. Co-solvent:
(a) methanol:cyclohexylamine = 200:1, (b) ethanol:cyclohexylamine = 200:1
and (c) 2-propanol:cyclohexylamine = 200:1.

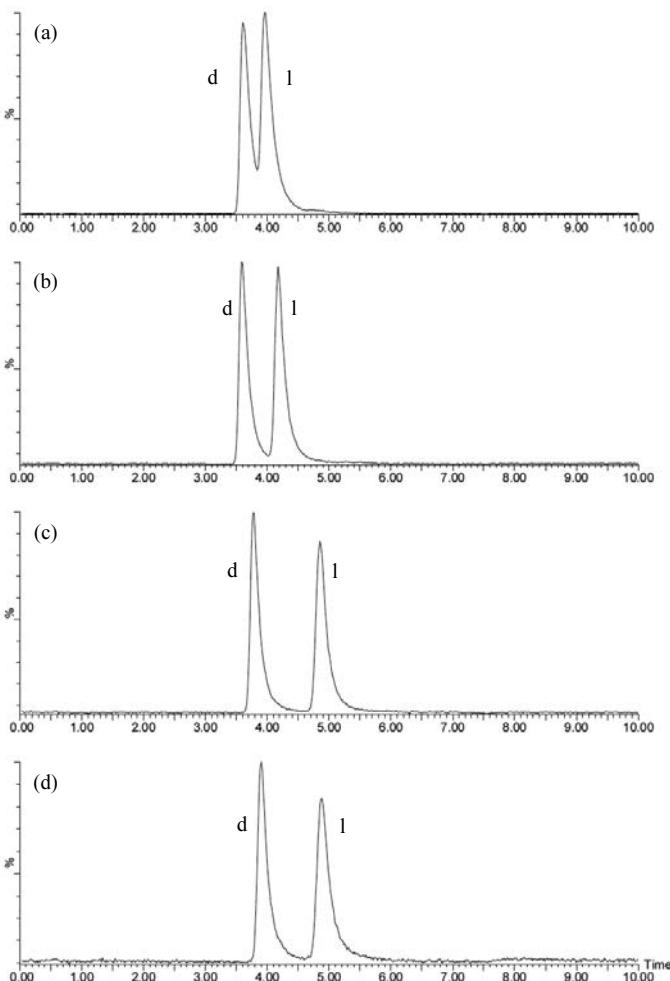


Fig. 4 SFC-ion chromatograms of methamphetamine. Co-solvent: (a) ethanol:cyclohexylamine = 1000:1; (b) ethanol:cyclohexylamine = 500:1; (c) ethanol:cyclohexylamine = 200:1 and (d) ethanol:cyclohexylamine = 100:1.

3.4 移動相の検討 (3)エタノールとシクロヘキシルアミンの混合比の検討

2.2.3.3 の条件で測定した結果を Fig. 4 に示す。シクロヘキシルアミンを添加した場合、メタンフェタミンの光学異性体は分離して検出され、エタノールとシクロヘキシルアミンの混合比が 1000:1 から 200:1 までは、シクロヘキシルアミンの添加量に応じて左旋性のメタンフェタミンが遅く検出されるようになり、混合比が 200:1 では測定時間が約 5 分で完全に分離した。なお、さらにシクロヘキシルアミンの添加量を増やし、混合比を 100:1 にしても分離挙動に変化は見られなかった。

以上のことから、メタンフェタミンの光学異性体は共溶媒のエタノールとシクロヘキシルアミンの混合比が 200:1 で良好に分離されることがわかった。

4. 要 約

本研究では、超臨界流体クロマトグラフィー質量分析法 (SFC/MS) によるメタンフェタミンの光学異性体の分離条件を検討した。その結果、共溶媒としてエタノールとシクロヘキシルアミンを混合した移動相を用いると、メタンフェタミンの光学異性体が最も良好に分離した。一方、移動相が酸性の条件ではメタンフェタミンが検出されなかった。また、共溶媒中のシクロヘキシルアミンの割合を増やすことにより、メタンフェタミンの光学異性体の分離がさらに良くなり、エタノールとシクロヘキシルアミンの混合比が 200:1 で良好に分離されることがわかった。

文 献

- 1) W. D. Barker and U. Antia: *Forensic Science International*, **166**, 102 (2007).
- 2) US5312742, Process for making L-phenyl acetyl carbinol (PAC), microorganisms for use in the process, and a method of preparing the microorganisms (1994).
- 3) Li Li: *Microgram Journal* 2015, **12(1-4)**, 19 (2015).
- 4) Li Li: *Forensic Chemistry*, **2**, 82 (2016).
- 5) Hiroki Segawa, Yuko T. Iwata, Tadashi Yamamuro, Kenji Kuwayama, Kenji Tsujikawa, Tatsuyuki Kanamori and Hiroyuki Inoue: *Forensic Science International*, **273**, 39 (2017).