

フェネチルアミン系幻覚剤の合成と分析

高橋 美佐子*, 三宅 啓文*, 長嶋 真知子*, 瀬戸 隆子*, 宮武 ノリエ*²,
鈴木 淳*³, 上村 尚*⁴, 安田 一郎*

Analysis and Synthesis of Psychedelic Phenethylamines

Misako TAKAHASHI*, Hirofumi MIYAKE*, Machiko NAGASHIMA*, Takako SETO, Norie MIYATAKE*²,
Jun SUZUKI*³, Hisashi KAMIMURA*⁴ and Ichiro YASUDA*

Psychedelic phenethylamines are often used for the illegal drugs. We tried to analyze six psychedelic phenethylamines simultaneously. However, the standards were not easily obtainable. Therefore, they were synthesized and investigated by thin-layer chromatography (TLC), ultraviolet (UV) spectrometry and high performance liquid chromatography (HPLC). The compounds were satisfactorily separated by HPLC, though TLC gave an unsatisfactory separation. Each compound could be identified by NMR and Mass spectra. These results suggested that it is possible to separate and identify phenethylamine analogs using the combination of instrument analyses.

Keywords : 脱法ドラッグ illegal drug, フェネチルアミン phenethylamine, 幻覚剤 hallucinogen, 分析 analysis, 合成 synthesis, 高速液体クロマトグラフィー HPLC, 高速液体クロマトグラフィー/質量分析計 LC/MS,

緒 言

現在は第5次薬物汚染期(1994~)といわれ, 様々な薬物の乱用がさらに増加している時期である。薬物には, 「麻薬及び向精神薬取締法」「毒物及び劇物取締法」「あへん取締法」及び「薬事法」などで販売や所持が規制されているものがある。一方で同様の効果を持っていても規制されていないものがある。「脱法ドラッグ」(多幸感や幻覚作用が有るとして販売されている)には, 上記の薬物やそれに類似の様々な化学合成薬品やキノコ, 種子及び葉などの植物を原料としたものが含有されている。さらに「脱法ドラッグ」は街頭やインターネットで簡単に入手できるため, 若年層への広がりなど乱用の増加が危惧されている。また含有成分, 使用量及び使用法などは不明確なため, その乱用は, 嘔吐, 頭痛, 記憶障害, 薬物精神病などの健康被害や, 催眠作用を悪用した社会被害などを起こす恐れがある。それらの被害を予防するには, 含有成分を分析, 確認し, 危険性を周知し, 違法性があれば迅速に取り締まる必要がある。しかし, これらの薬物は種類も多く, 標準品の入手も困難であり, 分析法¹⁻³⁾が確立されているものは少ない。

そこで本報ではフェネチルアミン系幻覚剤で最近, 麻薬に指定された 3,4,5-trimethoxyamphetamine(以下 TMA-

3 と略す)及び 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (以下 2C-B と略す)と, これらの類似体で同様の幻覚作用があるとされ, 2002 年に「専ら医薬品として使用される成分本質」に指定された 2,4,5-trimethoxyamphetamine (以下 TMA-2 と略す), 4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine(以下 2C-I と略す), 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine(以下 2CT-2 と略す)及び 2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine(以下 2CT-7 と略す)の6成分(Fig.1)について薄層クロマトグラフィー(以下 TLC と略す), 液体クロマトグラフィー(以下 HPLC と略す)及び質量分析(以下 MS と略す)を用いて検討した。標準物質として TMA-3, TMA-2, 2C-B, 2CT-2 及び 2CT-7 は合成したものを 2C-I は精製品を用いた。確立した分析法並びに, 東京都薬事監視課が過去3年間に試買した「脱法ドラッグ」を分析した結果, これらを含有していたものについて報告する。

実験の部

1. 試料及び合成 都内で販売されていた製品 50 検体を試料とした。合成⁴⁾は TMA-2, TMA-3, 2C-B, 2CT-2 及び 2CT-7 の各塩酸塩を以下のとおり合成した(Fig.2)。

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

* 2 東京都健康安全研究センター多摩支所

* 3 東京都健康安全研究センター微生物部病原細菌研究科

* 4 東京都健康安全研究センター環境保健部

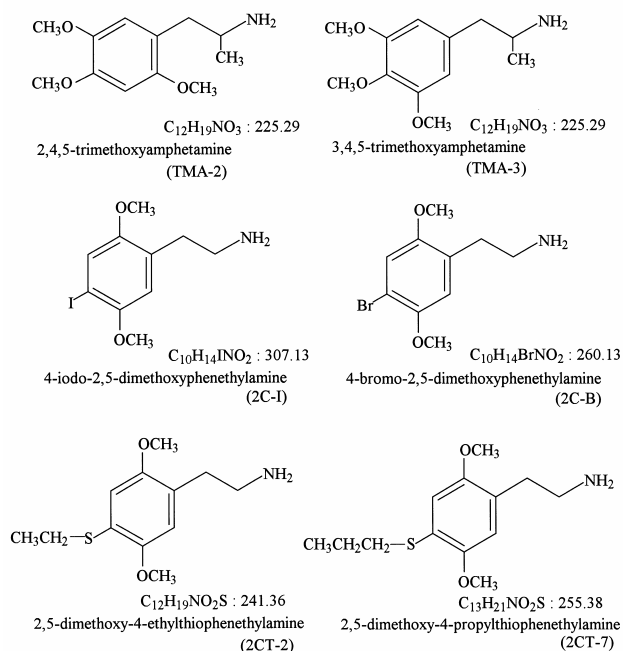


Fig.1. Structures of phenethylamines

TMA-2 塩酸塩: 2,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド[a]-1を酢酸, 酢酸アンモニウムの存在下, ニトロエタンを加え4時間還流した. 以下常法に従い黄色針状結晶[a]-2を得た. [a]-2を無水テトラヒドロフランに溶解後, 水素化リチウムアルミニウム(以下 $LiAlH_4$ と略す)を加え4時間還流した後, 過剰の $LiAlH_4$ を分解し, アルカリ処理後ろ過した. る液を減圧留去処理して濃塩酸を加えて, TMA-2 塩酸塩を得た.

TMA-3 塩酸塩: 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド[a]-1を原料として, 以下 TMA-2 塩酸塩と同様に合成した.

2C-B 塩酸塩: 2,5-ジメトキシベンズアルデヒド[b]-1を原料として無水酢酸アンモニウムの存在下, ニトロメタンを加え2.5時間還流した. 生成した2,5-ジメトキシ-1-ニトロスチレン[b]-2をTMA-2と同様に操作し得られた[b]-3に臭素の酢酸溶液を加え臭素酸塩とする. その後精製して塩酸塩を得た.

2CT-2 塩酸塩: 1,4-ジメトキシベンゼン[c]-1にジクロロメタン及びクロロスルホン酸を加え, ジクロロメタンで抽出して2,5-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド[c]-2を得た後, 常法に従い処理して, 2,5-ジメトキシチオフェノール[c]-3を得た. 次にアルカリ性エタノール中で臭化エチルによりエチル化した2,5-ジメトキシフェニルエチルスルフィド[c]-4に, N-メチルホルムアニドを加え2,5-ジメトキシ-4-(エチルチオ)ベンズアルデヒド[c]-5を得た. 以下 Fig.2のように操作し2CT-2 塩酸塩を得た.

2CT-7 塩酸塩: 1,4-ジメトキシベンゼン[c]-1を原料として以下2CT-2 塩酸塩と同様に[c]-2,3を生成した後, 臭化プロピルと反応させ, 2,5-ジメトキシフェニルプロピルスルフィド[c]-4を得た. その後2CT-2と同様に操作し, 2,5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)ベンズアルデヒド[c]-5とし,

2CT-7 塩酸塩を得た.

2C-1: 市販品を0.02mol/L塩酸に溶解し, アンモニアアルカリ性としクロロホルム抽出しろ過した. る液より溶媒を留去して, 精製したものをを用いた.

2. 試験溶液の調製 合成品と市販品の粉末状の検体は, 以下のとおり調製して試験溶液とした. 市販品の液状のものは0.1mLを量りとり以下のとおり希釈して試験溶液とした.

1) HPLC: 各試料約10.0mgを0.02mol/L塩酸試液/メタノール(1:1)10mLに溶解した. 各溶液1.0mLをとり, メタノールで全量を10.0mLとし, 0.45 μ mメンブランフィルターでろ過して用いた.

2) TLC: 各試料約10.0mgをメタノール10mLに溶解した.

3) NMR: 各試料約10.0mgを重メタノール1mLに溶解した.

4) LC/MS: TLC用試料をメタノールで10倍に希釈して用いた.

3. 試薬及び試液 5mmol/L undecafluorohexanoic acid (以下 PFFA-6 と略す): 東京化成工業製 LC-MS 用イオンペア試薬1びんを精製水1Lに溶解した溶液, ニンヒドリン試薬: 和光純薬製ニンヒドリンスプレー, フルオレスカミン試薬: 薬毒物化学試験法⁵⁾のTLC法反応試薬による. その他特に記載のないものは, 試薬特級, 日局一般試験法及び日局通則により調製したものをを用いた.

4. 分析法及び測定条件

1) HPLC 装置: 日本分光(株)製 GULLIVER (MD-1510/CO-960/AS-950/PU-980), 測定条件は Fig.3 に示す. 分析方法は「日局」一般試験法に従った.

2) TLC 薄層板: MERCK 社製 Silica gel 60 F₂₅₄ (厚さ0.25 mm, 105 で1時間乾燥後使用). 測定条件は Table 1 に示す. 試験方法は薬毒物化学試験法⁵⁾に従い試験した.

3) NMR 装置: 日本電子製 Alpha 500 型スペクトロメータ 測定条件: ¹H-NMR: 500MHz, SCANS:32, ¹³C-NMR: 125MHz, SCANS:5000

4) LC/MS 装置: 日立(株)製 M-1200H, 測定条件: APCI-MS, ポジティブモード, ドリフト電圧30eV, マルチプライヤー電圧1800eV, ニードル電圧2700eV, ネブライザー温度180. 分析法は, 合成及び精製した試料については直接導入法で行った. 市販品は次の条件で分離した後分析した. 分析カラム: ウォーターズ社製 Atlantis dC18(4.6 × 150mm), カラム温度: 40, 移動相: メタノール/5mmol/L PFFA-6(500:500), 流量: 1mL/min.

結果及び考察

1. 合成品及び精製品の確認

TMA-2, TMA-3, 2C-B, 2CT-2 及び 2CT-7 の合成品を LC/MS 及び NMR で確認した結果は以下のとおりである. TMA-2 塩酸塩: マススペクトルは $[M+H]^+$ m/z 226, 209, 182, NMR スペクトルは次のとおりである. ¹H-NMR(CD₃

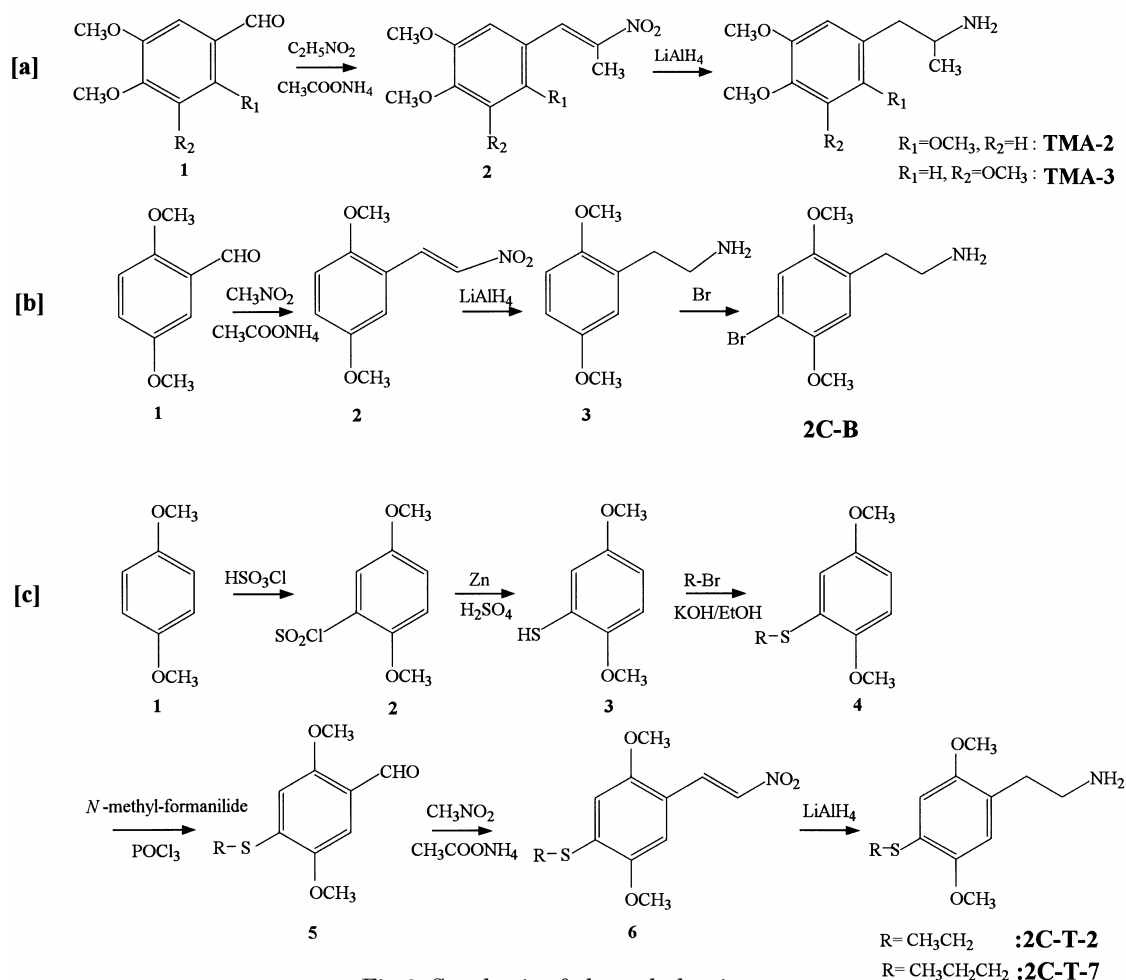


Fig.2. Synthesis of phenethylamines

OD) :1.11(3H,d, $J=6.3$ Hz), 2.48(1H,dd, $J=13.2,8.1$ Hz), 2.67(1H,dd, $J=13.5,5.3$ Hz), 3.16(1H,m), 3.79(3H,s), 3.83(3H,s), 3.88(3H,s), 6.53(1H,s), 6.70(1H,s), **TMA-3** 塩酸塩: マススペクトルは[M+H]⁺ m/z 226, 209, 182, NMR スペクトルは次のとおりである. ¹H-NMR (CD₃OD) : 1.28(3H,d, $J=6.3$ Hz), 2.79(1H,dd, $J=13.8,8.0$ Hz), 2.87(1H,dd, $J=13.5,6.8$ Hz), 3.54(1H,m), 3.74(3H,s), 4.85(6H,s), 6.56(2H,s) **2C-B** 塩酸塩: マススペクトルは[M+H]⁺ m/z 261, 244, NMR スペクトルは次のとおりである. ¹H-NMR(CD₃OD) : 2.95(2H,t, $J=7.4$ Hz), 3.15(2H,t, $J=7.4$ Hz), 3.81(3H,s), 3.83(3H,s), 6.91(1H,s), 7.26(1H,s). **2CT-2** 塩酸塩: マススペクトルは[M+H]⁺ m/z 242, 225, 212, NMR スペクトルは次のとおりである. ¹H-NMR(CD₃OD), :1.18(3H,t, $J=7.4$ Hz), 2.73(2H,t, $J=7.4$ Hz), 2.76(2H,q, $J=7.4$ Hz), 2.87(2H,t, $J=7.4$ Hz), 3.32(3H,s), 3.42(3H,s), 6.57(1H,s), 6.89(1H,s). **2CT-7** 塩酸塩: マススペクトルは[M+H]⁺ m/z 256, 227, 184, 154, NMR スペクトルは次のとおりである. ¹H-NMR(CD₃OD) : 1.23(3H,t, $J=7.4$ Hz), 1.62(2H,m), 2.87(2H,t, $J=7.1$ Hz), 2.94(2H,t, $J=7.4$ Hz), 3.13(2H,t, $J=7.4$ Hz), 3.82(3H,s), 3.83(3H,s), 6.8(1H,s), 6.91(1H,s). **2C-I**: マススペクトルは[M+H]⁺ m/z 308,291, NMR スペクトルは次のとおりである. ¹H-NMR(CD₃OD) : 2.85(2H,t, $J=7.4$ Hz), 2.97(2H,

t, $J=7.4$ Hz), 3.76(3H,s), 3.78(3H,s), 6.92 (1H,s), 7.33(1H,s) .

2. HPLC

HPLC のクロマトグラムを Fig.3 に示す. 分析カラムは汎用性のある C₁₈ カラムを用いた. 移動相はメタノールとイオンペア試薬のペンタン-(以下 C5 と略す), ヘキサン-(以下 C6 と略す), オクタン-(以下 C8 と略す), デカン-(以下 C10 と略す)の各スルホン酸ナトリウムの混合液によるイソクラティック分離法を検討した結果, C5, C6, C8, では 2C-B, 2CT-2 及び 2C-I の分離が不十分で, C10 では分離は良いが全体の分析時間が1時間と長くなる. そこでグラジエント分離法を検討した結果, Fig.3 に示した条件で6成分の分離が良好で, 分析時間も25分以内と短縮が可能であった. 各成分の UV スペクトルを Fig.4 に示した. TMA-3 以外の5成分は類似のスペクトルだが保持時間の結果と合わせることで, 充分な確認試験法と考える.

3. TLC

各成分について試験した結果を Table 1 に示す. 今回検討した展開溶媒では, 6成分の R_f 値は近似しているので分離は不十分であった. 検出結果は, いずれの化合物も UV(254nm)吸収を示し, フルオレスカミン試薬及びニンヒドリン試薬により, 1級アミンが感度良く検出できた. なお, 6成分は通常標準品として入手しにくく試験に支障を

来す事が多いので、入手しやすいカフェインを対象標準に選
び表中に示した。

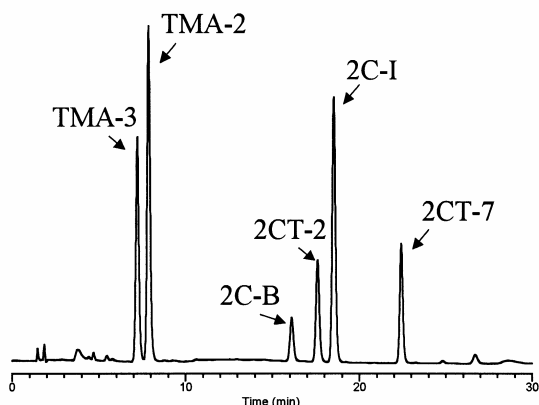


Fig.3. High Performance Liquid Chromatogram of Phenethylamines

HPLC conditions: column, Atlantis dC18 (4.6 × 150mm); column temp., 40°C; mobile phase, (A) methanol/ 10mmol/L C8/ phosphoric acid (500:500:1), (B) methanol/ 5mmol/L C5/ phosphoric acid (500:500:1), A step gradient from t=0 min/0% B, t=3 min/5% B to t=13 min/100% B; flow rate, 1mL/min.; detection, 230nm

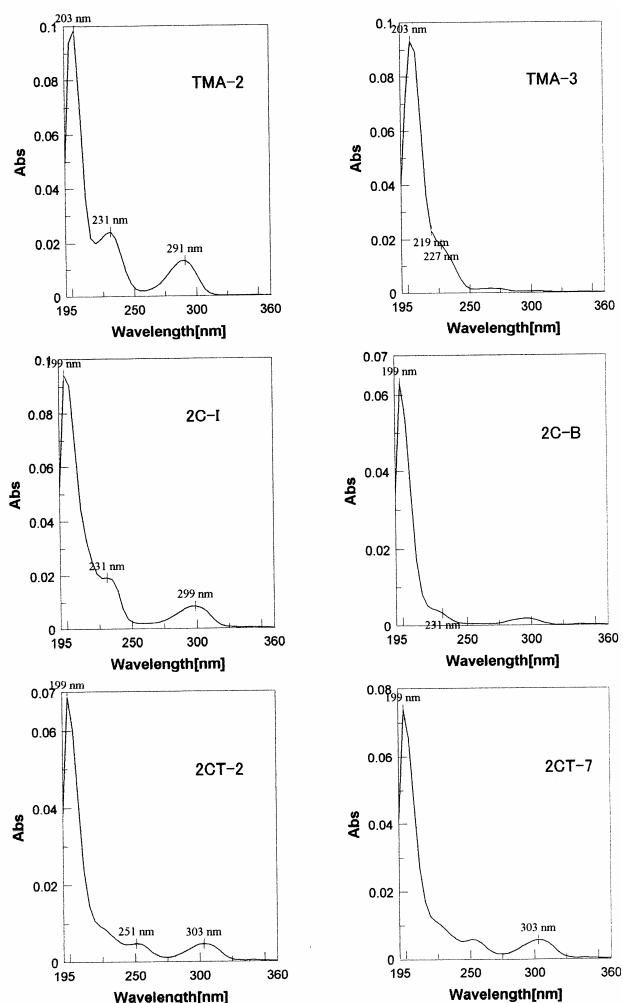


Fig.4. UV Spectra of phenethylamines

4. LC/MS

移動相にスルホン酸系のイオンペア試薬を用いる

Table1. Rf values and detection limit of phenethylamines on TLC.

Compound	Rf value			Detection(5 μg)		
	(A)	(B)	(C)	(a)	(b)	(c)
TMA-3	0.40	0.82	0.43	+	+	+
TMA-2	0.46	0.74	0.45	+	+	+
2C-B	0.36	0.67	0.51	+	+	+
2C-I	0.32	0.65	0.53	+	+	+
2CT-2	0.32	0.65	0.51	+	+	+
2CT-7	0.33	0.70	0.50	+	+	+
caffeine	0.78	0.90	0.54	+	-	-

Solvent system: (A) chloroform/methanol/28% aq. Ammonia (150:50:2), (B) chloroform/methanol/28% aq. ammonia (90:18:3), (C) isobutanol/water/acetic acid (70:20:10). Detection reagent: (a) observation under ultraviolet light (254nm), (b) ninhydrin reagent, (c) fluorescamine reagent

HPLC の条件では、LC/MS には不適當なので検討した結果、メタノール/5mmol/L TFFA-6(500:500)を用いたとき良好な結果が得られた。

5. 市販製品の分析

合成した TMA-2, TMA-3, 2C-B, 2CT-2, 2CT-7 の各塩酸塩及び精製した 2C-I を標準物質として、市販品の含有成分の確認及び定量試験を行った。確認試験は TLC と HPLC による保持時間と UV スペクトルで行い、定量試験は日周一般試験法「液体クロマトグラフ法、絶対検量線法」に従った。各成分の検量線は次のとおりである。TMA-2($y=3.289x - 5.028, r=0.998$), TMA-3($y=3.151x - 5.422, r=0.997$), 2C-B($y=3.231x - 4.651, r=0.998$), 2C-I($y=3.717x - 5.584, r=0.998$), 2CT-2($y=3.887x + 5.065, r=0.998$), 2CT-7($y=3.578x + 5.071, r=0.997$)。いずれも試料濃度 10~50ppm でほぼ原点を通る直線性を示した。CV 値(n=5)は 3%以内であった。

2000 年から試買した検体中の 50 検体について試験した結果、TMA-2 を検出したもの 3 件(5.3mg/錠, 17mg/カプセル, 2.7mg/mL), 2C-I を検出したもの 2 件(24mg/本, 開封品) 2CT-2 を検出したもの 3 件(6mg/錠, 5mg/錠, 5mg/錠), 2CT-7 を検出したもの 1 件(7.0mg/3.6mL) 2CT-2 と 2CT-7 の 2 成分を同時に検出したもの 1 件(開封品)があった。TMA-3 及び 2C-B は検出されなかった。

結 論

いわゆる「脱法ドラッグ」に用いられる幻覚剤の中で、フェネチルアミン系の 6 成分について確認試験法と定量試験法を検討した。いずれの成分も標準品の入手が困難であるため、合成品を標準物質として試験を行った。その結果、TLC 及び HPLC を用いて十分な確認及び 6 成分の同時定量分析が出来た。HPLC の分析カラムは汎用性のある ODS-C₁₈カラムを用い、移動相はメタノール/イオンペア試薬の混合溶液によるグラジエント分離法により 6 成分の分離が充分で、分析時間も 25 分に短縮できた。今回、

試験した成分はいずれも法規制(「麻薬覚せい剤取締法」, 「薬事法」)されているが,ほかに 2C-C, 2C-E, 2CT-4 など類似化合物が多く,これらに対応するためにはさらに分析法の検討が必要と考える.

文 献

- 1) 大森 毅,田中 謙,井上暁子:科学警察研究所報告, **45**(4), 150-158, 1992
- 2) 金森達之,岩田祐子,大前義仁,他:鑑識科学, **5**(2), 97-103, 2001
- 3) 丸山幸美,松本啓嗣,野口 大,他:関税中央分析所報, **39**, 41-57, 2000
- 4) Shulgin, A. T. and Shulgin, A.: *PIHKAL A Chemical Love Story*, 1991, Transform Press, Berkeley, CA.
- 5) 日本薬学会編:薬毒物化学試験法と注解, 第4版, 275-277, 1992, 南山堂, 東京.