

4 種の知事指定薬物の分析法とスペクトルデータ

長 嶋 真知子*, 瀬 戸 隆 子*, 高 橋 美佐子*,
鈴 木 仁*, 安 田 一 郎*

Analytical Methods and Spectrum Data of 4 Governor- designated Drugs

Machiko NAGASHIMA*, Takako SETO*, Misako TAKAHASHI*, Jin SUZUKI* and Ichiro YASUDA*

Keywords : 2C-I 2,5-Dimethoxy-4-iodophenethylamine, MBDB *N*-Methyl- α -ethyl-3,4-methylenedioxyphenethylamine, 5-MeO-MIPT 3-[2-(Isopropylmethylamino)ethyl]-5-methoxyindole, 知事指定薬物 Governor-designated Drug, 3CPP 1-(3-Chlorophenyl)-piperazine

はじめに

1995年頃から始まった第3次覚せい剤乱用期¹⁾は、2000年頃から複雑な様相を示しはじめ、脱法ドラッグの表面化が見られるようになった。脱法ドラッグは化学構造が麻薬、覚せい剤、向精神薬等の薬物と極めて近い分子構造を持っていて、幻覚や興奮作用があるほか、依存性も推測されており吐き気や不眠などの健康被害の危険がある。しかし脱法ドラッグは巧みに法の規制を逃れており、繁華街やインターネットで公然と売られている。最近では脱法ドラッグを多量に使用して死亡した例²⁾や、殺人事件³⁾を起こした例などがある。また、脱法ドラッグは、健康被害や犯罪の誘引のほか、危険な麻薬、覚せい剤に手を染めるきっかけにもなる。脱法ドラッグは、流通形態が多様化し、新規製品が次々に出現しており、現行の麻薬取締法や覚せい剤取締法といった法律での対応には限界があり、法規制の対象外になっている。薬物乱用から都民の健康と安全を守り、安心して暮らせる社会の実現を図ることを目的として、東京都は平成17年4月1日より「東京都薬物の濫用防止に関する条例」を定め、脱法ドラッグを知事指定薬物として規制し、製造や販売を禁じることとした。市場に流通し、すでに乱用されているか、乱用される恐れのある薬物、麻薬の一部を変化させた構造を持つ薬物及び健康被害の報告のある薬物のなかから、第一次として6月1日より2,5-Dimethoxy-4-iodophenethylamine(以下2C-Iと略す)、*N*-Methyl- α -ethyl-3,4-methylenedioxyphenethylamine(以下MBDBと略す)及び3-[2-(Isopropylmethylamino)ethyl]-5-methoxyindole(以下5-MeO-MIPTと略す)の3種の薬物を、また第二次として9月29日より1-(3-Chlorophenyl)-piperazine(以下3CPPと略す)を指定し規制を開始した。著者らは知事指定にあたって必要な、これら薬物の物理恒数及びスペクトルデータ等を測定するとともに分析法について検討したので報告する。

実験方法

1. 試料

いずれも薬事監視員が平成17年1月に、インターネットで購入したものをを用いた。

2. 使用機器

旋光計：日本分光(株)製DIP-370、分光光度計：(株)島津製作所製UV-3100PC、赤外分光光度計：(株)島津製作所製FTIR-8400S、HR-TOF-MS：micromass社製Q-TOF Ultima API、GC-EI-MS：Agilent社製5973N、LC-ESI-MS：micromass社製Quattro-Ultima、NMR：日本電子(株)製JNM-ECA500型、HPLC-PDA：Waters社製Alliance PDA System(2690セパレーションモジュール、996PDA検出器)、GC：(株)島津製作所製GC-17A、イオンクロマトグラフィー：東ソー(株)製IC-8020。

3. 物理恒数及び機器スペクトルデータの測定

2C-I及びMBDBは塩酸塩であったので試料約50mgを用い10%アンモニア水を加えクロロホルムで抽出し遊離体試料溶液とした。UV、IR、NMRは遊離体を用いて測定した。

1) UV：遊離体試料溶液を用いた。

2) IR：遊離体試料溶液を試料重量で約1%となるように、粉末にしたKBrに加え溶媒をとばしたのち錠剤とした。

3) NMR：遊離体試料溶液をそのまま用いた。¹H-NMR及び¹³C-NMRの他、適宜COSY、HMQC、HMBC並びにNOESYの二次元スペクトルを測定し、ピークの帰属を行った。

4) HR-TOF-MS：試料をアセトニトリルに溶解したものを直接導入した。

5) GC-EI-MS：アセトニトリル溶液を用いた。測定条件カラム；HP-5MS (Agilent Technologies), Φ 0.25 mm $\times$ 30 m, 0.25 μ m, インジェクター温度；250 $^{\circ}$ C, カラム温度；150 $^{\circ}$ C $\rightarrow$ 10 $^{\circ}$ C/min $\rightarrow$ 280 $^{\circ}$ C, Splitless, イオン化電圧；70 eV。

6) ESI-MS：試料の50%メタノール溶液を用いた。測定

*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

条件 イオン化モード;ESI+, キャピラリー電圧;3 kV, ソース温度;120℃, デソルベーション温度;400℃, コー
ンガス流量;57 L/hr, デソルベーションガス流量;555 L/hr,
コーン電圧;35 V, (2C-Iは45V)

4. 薬物の分析条件

1) **TLC** 試料濃度:1 mg/100 μ L, プレート:silicagel 60
F₂₅₄ (Merck製). 展開溶媒A:クロロホルム/メタノール
/28%アンモニア水(75:25:1) B:1-ブタノール/酢酸/水
(7:1:2) 呈色:UV366, UV254, ドラージェンドルフ試薬及び
希硫酸噴霧, ニンヒドリン試薬噴霧後5分間加熱, 展開距離
:10 cm.

2) **LC-PDA** 既報⁴⁾による.

表1. TLCのRf値

展開溶媒	2C-I	MBDB	5-MeO-MIPT	3CCP
A	0.37	0.57	0.48	0.44
B	0.46	0.38	0.26	0.41

3) **イオンクロマトグラフィー** 鈴木らの方法⁵⁾による.

4) **GC** アセトニトリル試料溶液1 μ LをGCに注入し測定

した. カラム;EVDX-5MS(J&W SCIENTIFIC), 0.2 mm $\times$ 25
m, 0.33 μ m, インジェクター温度250℃, カラム温度250℃,
ディテクター温度280℃, FID, Split

5) **GC-EI-MS** 前項による.

6) **LC-ESI-MS** カラム:TSKgel ODS-100Z(東ソー製)
0.2 $\times$ 150 mm, カラム温度:40℃, 移動相:A液水/アセトニ
トリル/ヘプタフルオロ酪酸混液(9:1:5 mM) B液同混液
(1:9:5 mM)を用いたグラジエントモード(A 90% $\sim$ A 50%),
流速:0.2 mL/min. 前項に同じ.

結果及び考察

1. 物理恒数及びスペクトルデータ

イオンクロマトグラフィーによる無機イオンの測定結果
より, 2C-Iは二塩酸塩, MBDB及び3CCPは一塩酸塩,
5-MeO-MIPTは遊離体であることが判明した. そこで
5-MeO-MIPTはそのまま, 2C-I, MBDB及び3CCPは遊離体
を調製してUV, IR及びNMRの測定を行った. ただし, 3CCP
のIRデータのみ塩酸塩で測定した.

物理恒数及びスペクトルデータは以下のとおりである.

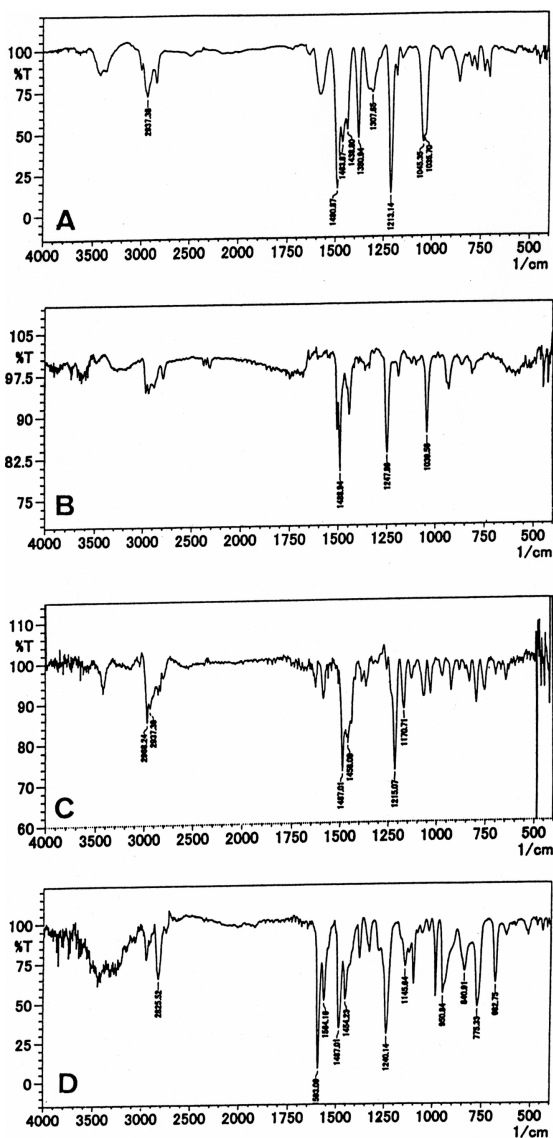


図1. 2C-I(A), MBDB(B), 5-MeO-MIPT(C)及び3CCP(D)のIRスペクトル

2C-I: $C_{10}H_{14}NO_2I$ 塩酸塩, 白～淡黄色粉末, 二塩酸塩の融点, 246-247°C⁶⁾, $UV\lambda_{max}$ (MeOH, nm, ϵ) 234 (12,000), 298(5,600), IRv_{max} (KBr, cm^{-1}) 図1に示す, HR-TOF-MS, 308.0164 $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{15}NO_2I$: 308.0148), EI-MS (m/z , %), 307(M^+ , 15), 278 (100), 263 (19.0), 247 (6.4), 180 (2.7), 105 (4.5), ESI-MS (m/z , %) 308 $[M+H]^+$ (97), 154 (100), 137 (82), 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, δ) 2.72 (2H, t, $J=6.9$, β -H), 2.91 (2H, t, $J=6.9$, α -H), 3.77 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 6.67 (1H, s, 6-H), 7.22 (1H, s, 3-H), ^{13}C -NMR(125MHz, $CDCl_3$, δ) 35.0 (β -C), 42.1 (α -C), 56.1 (OMe), 57.1 (OMe), 82.5 (4-C), 113.9 (6-C), 121.7 (3-C), 129.7 (1-C), 152.5 (2or5-C), 152.6 (2or5-C).

MBDB: $C_{12}H_{17}NO_2$ 塩酸塩は淡黄色粉末, 塩酸塩の融点, 156°C⁷⁾, $UV\lambda_{max}$ (MeOH, nm, ϵ) 235 (4,100), 288 (4,100), IRv_{max} (KBr, cm^{-1}) 図1に示す, HR-TOF-MS, 208.1354 $[M+H]^+$ ($C_{12}H_{18}NO_2$: 208.1338), EI-MS (m/z , %) 178 (3.2), 163 (0.5), 148 (0.5), 135 (8.1), 72 (100), ESI-MS (m/z , %) 208 $[M+H]^+$ (100), 135 (18.8), 73 (7.3), 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, δ) 0.93 (3H, t, $J=7.5$, 2'-H), 1.40 (1H, m, 1'-Ha), 1.47 (1H, m, 1'-Hb), 2.37 (3H, s, N-Me), 2.53 (1H, m, β -H, overlapped), 2.55 (1H, m, α -Ha, overlapped), 2.64 (1H, m, β -Hb), 5.93 (2H, s, -O-CH₂-O-), 6.63 (1H, dd, $J=7.5$, 1.7, 6-H), 6.69 (1H, d, $J=1.7$, 2-H), 6.74 (1H, d, $J=8.0$, 5-H), ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, δ): 9.8 (2'-C), 25.5 (1'-C), 33.8 (N-Me), 39.6 (β -C), 62.3 (α -C), 100.8 (-O-CH₂-O-), 108.2 (5-C), 109.5 (2-C), 122.1 (6-C), 133.5 (1-C), 145.9 (3-C), 147.7 (4-C).

5-MeO-MIPT: $C_{15}H_{22}N_2O$ 淡黄色粉末, 塩酸塩の融点, 162-163°C⁸⁾, $UV\lambda_{max}$ (MeOH, nm, ϵ) 278 (6,300), 297 (5,100),

309 (shld. 3,600), IRv_{max} (KBr, cm^{-1}) 図1に示す, HR-TOF-MS, 247.1800 $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{23}N_2O$: 247.1810), EI-MS (m/z , %), 246 (M^+ , 4.5), 174 (3.6), 160 (6.3), 145 (4.5), 117 (4.5), 86 (100), 44 (26.4), ESI-MS (m/z , %), 247 $[M+H]^+$ (100), 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, δ) 1.06 (6H, d, $J=6.9$, 2'-H), 2.36 (3H, s, 1''-H), 2.73 (2H, m, α -H), 2.90 (2H, m, β -H), 2.94 (1H, septet, $J=6.9$, 1'-H), 3.86 (3H, s, OMe), 6.85 (1H, dd, $J=8.6$, 2.3, 6-H), 7.00 (1H, br.s, 2-H), 7.06 (1H, d, $J=2.3$, 4-H), 7.24 (1H, d, $J=8.6$, 7-H). ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, δ): 18.0 (2'-C), 24.2 (β -C), 37.1 (1''-C), 53.6 (1'-C), 54.1 (α -C), 56.0 (OMe), 100.9 (4-C), 111.8 (7-C), 112.1 (6-C), 114.5 (3-C), 122.3 (2-C), 128.0 (1a-C), 131.5 (3a-C), 153.9 (5-C)

3CCP: $C_{10}H_{13}ClN_2$ 塩酸塩は無色針状結晶(イソプロパノール), 塩酸塩の融点: 210-214°C, $UV\lambda_{max}$ (MeOH, nm, ϵ): 255(12,000), 292(1,700), IRv_{max} (KBr, cm^{-1}) 図1に示す, HR-TOF-MS: 197.0855 $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{14}ClN_2$: 197.0846), EI-MS (m/z , %): 196 (M^+ , 29), 156 (32), 154 (100), 138 (10), 111 (8), ESI-MS (m/z , %): 197 $[M+H]^+$ (100), 154 (70), 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, δ): 2.99 (4H, br. t, $J=5.2$, 3, 5-H), 3.09 (4H, br. t, $J=5.2$, 2, 6-H), 6.76 (1H, br. dd, $J=8.0$, 2.3, 4' or 6'-H), 6.77 (1H, m, 4' or 6'-H), 6.84 (1H, t, $J=2.3$, 2'-H), 7.13 (1H, br. t, $J=8.0$, 5'-H), ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, δ): 45.9 (C-3, 5), 49.8 (C-2, 6), 113.9 (C-4'), 115.7 (C-2'), 119.2 (C-6'), 129.9 (C-5'), 134.8 (C-3'), 152.7 (C-1')

なお, 知事指定薬物の2C-I, MBDB, 5-MeO-MIPT及び3CCPの構造式を図2に, UVスペクトルを図3に, GC-EI-MSスペクトルを図4に示す。

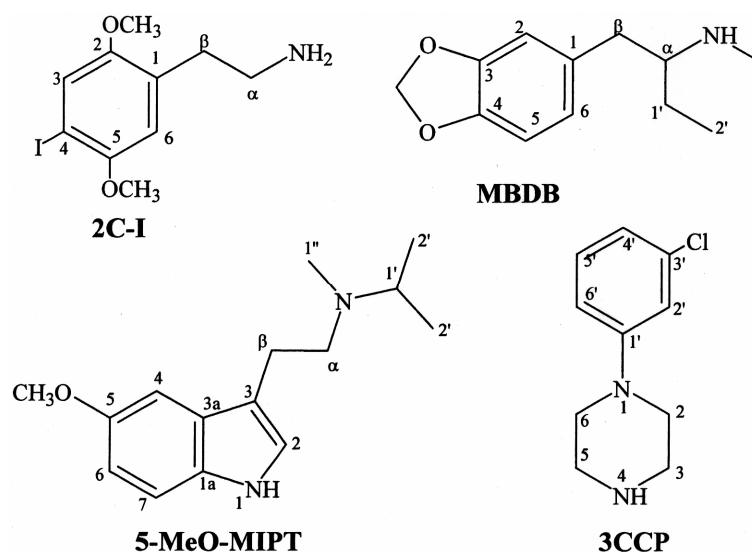


図2. 2C-I, MBDB, 5-MeO-MIPT及び3CCPの構造式

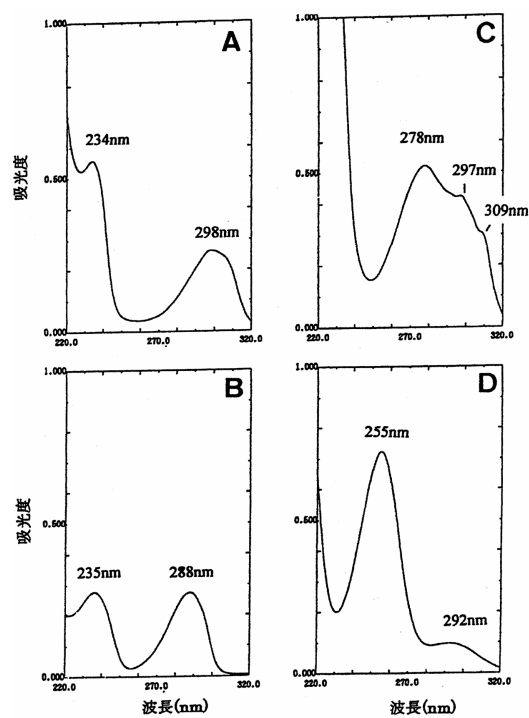


図 3. 2C-I(A), MBDB(B), 5-MeO-MIPT(C)及び3CPP(D)のUVスペクトル

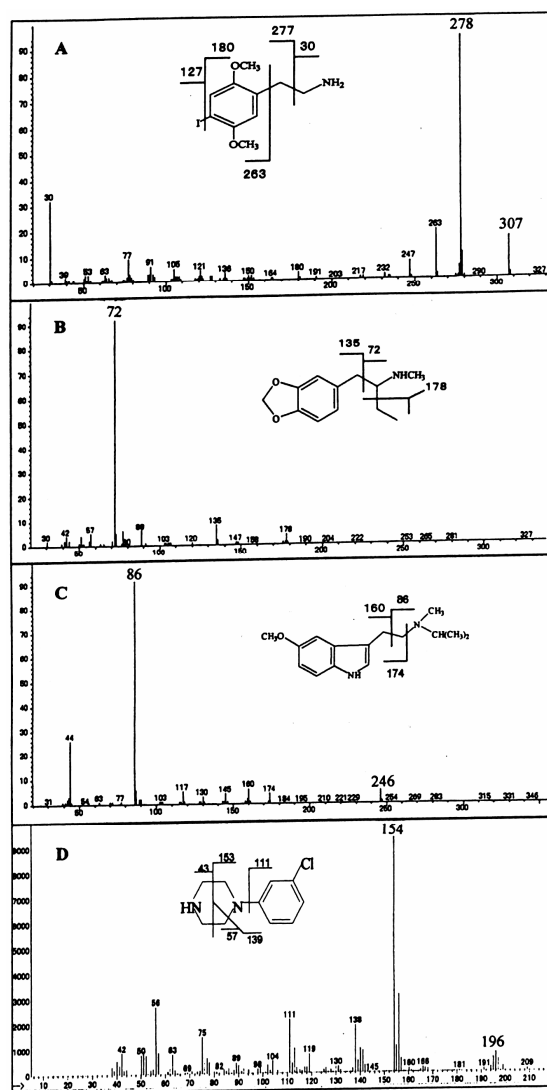


図 4. 2C-I(A), MBDB(B), 5-MeO-MIPT(C)及び3CPP(D)のEI-MSスペクトル

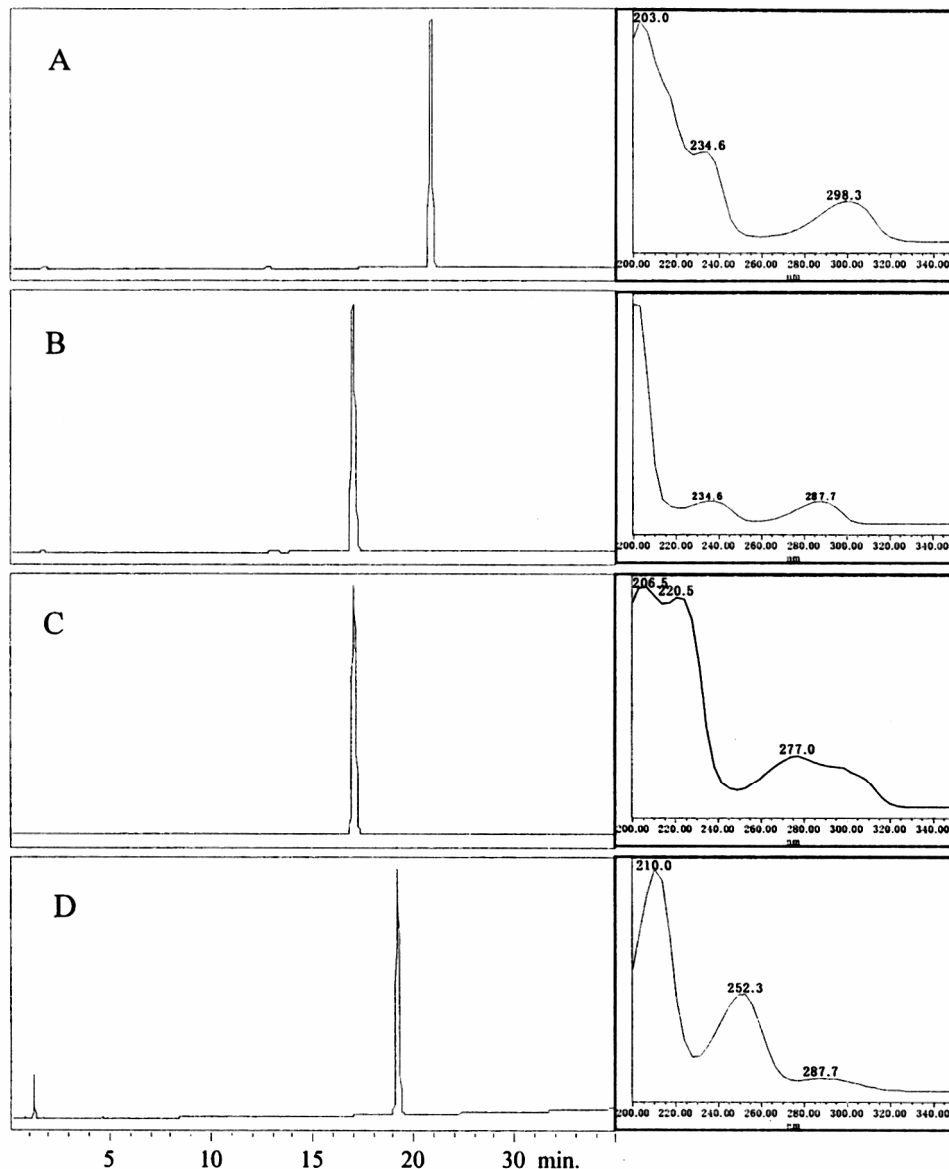


図 5. 2C-I(A), MBDB(B), 5-MeO-MIPT(C)及び3CCP(D)のLC-PDAスペクトル

2. クロマトグラフィーによる薬物の分析法

1) TLC Rf値を表1に示した. 2C-Iは1級アミンのためドラゲンドルフ試薬には反応しにくく, 希硫酸を噴霧することにより濃い橙色スポットを示し, ニンヒドリン試薬とはよく反応し黒紫色を示した. MBDBは2級アミンでありニンヒドリン試薬では5分間加熱することにより黄色を呈し, ドラゲンドルフ試薬では希硫酸を噴霧することによりよく発色した. 5-MeO-MIPTは3級アミンでありドラゲンドルフ試薬とよく反応し濃いスポットを示した. 3CCPは3級アミンと2級アミンの両方を有し, ニンヒドリン試薬で淡紫褐色, ドラゲンドルフ試薬で橙色のスポットを呈した.

2) LC-PDA LC-PDAによる測定結果を図5に示す. 2C-Iは約21分に溶出し, 298 nm, 235 nm及び203 nm付近に吸収極大があり, MBDBは約17分に溶出し288 nmと235 nmにほぼ同じ強度の吸収極大が, 5-MeO-MIPTは約17分に溶出し309 nm (sh), 297 nm (sh), 277 nm, 221 nm及び207nmに吸収極大が, 3CCPは約19分に溶出し288nm, 252nm及び210nm

に吸収極大があった. 2C-I及びMBDBはメタノール中での極大吸収波長と一致しているが, 5-MeO-MIPT及び3CCPではややシフトが見られた. MBDBと5-MeO-MIPTは溶出時間が近接しているが, 吸収スペクトルの違いにより判別可能であった.

3) GC GCによる測定結果より2C-I, MBDB, 5-MeO-MIPT及び3CCPの保持時間はそれぞれ6.3, 4.3, 10.4及び5.8分であった.

4) GC-EI-MS 及び LC-ESI-MS GC-EI-MSにより2C-I, MBDB, 5-MeO-MIPT及び3CCPはそれぞれ8.4, 5.1, 10.4及び6.4分にピークを認めた. 前記図4にMSスペクトルを示したように, EIマスペクトルでは窒素の α 又は β 位での開裂が起こりやすく, 開裂によりそれぞれ構造を示唆するフラグメントピークを与える. 2C-Iは m/z 307に親イオンピーク, m/z 278にベースピークが, MBDBは, 今回の測定条件であるイオン化電圧70 eVで親イオンピークは観察されず, m/z 72にベースピークが観察された. 5-MeO-MIPTは m/z 246

に親イオンピークが、 m/z 86にベースピークが、また、3CCPは m/z 196に親イオンピークが、 m/z 154にベースピークが観察された。LC-ESI-MSでは2C-I, MBDB, 5-MeO-MIPT及び3CCPはそれぞれ保持時間20.2, 17.3, 18.0及び18.5分にピークを認め、308, 208, 247及び197に強度がいずれもほぼ100%で $[M+H]^+$ ピークを検出した。GC-EI-MSでは親イオンピークが観察されにくいことから、同定のためには、LC-ESI-MSも有用である。標準品と直接比較できる場合には、TLCの他、LC-PDAといずれかのMSスペクトルを測定することで通常は同定可能と考えられる。

5) イオンクロマトグラフィー イオンクロマトグラフィーの結果、2C-Iからは2モル分、MBDB及び3CCPからは1モル分の塩素イオンをそれぞれ精度良く検出した。一方、5-MeO-MIPTからは塩素はじめ硝酸、硫酸など、他の陰イオンも検出しなかった。クロロホルムに溶解易いなどの性状からも塩を形成していない遊離体であると考えられた。薬物が遊離体であるか、何らかの塩の形となっているかを知るためにはイオンクロマトグラフィーが有用である。

まとめ

繁華街やインターネット等で販売される脱法ドラッグは、通常、内容成分が表示されておらず、商品名が同じでも内容成分が異なることが多い。行政判断を下す上で、成分検査は必須であり正確さを求められる。知事指定薬物の指定に当たり物理、化学的データ及び分析法を示した。これらを応用し、他機関でも知事指定薬物の分析が容易におこな

えるように、今後さらに脱法ドラッグのUV, IR, MS, NMR等の化学的データを蓄積し、データベース化していく。

謝 辞 本研究を実施するにあたりHR-TOF-MSの分析にご協力いただいた、東京薬科大学中央分析センターの志田保夫博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 和田 清：薬物乱用をめぐる最近の動向，第329回精神研セミナー，2005
- 2) 読売新聞，2004.6.14
- 3) 毎日新聞，2004.7.11
- 4) 長嶋真知子，瀬戸隆子，高橋美佐子，他：東京健安研セ年報，**55**，67-71，2004
- 5) 鈴木 仁，瀬戸隆子，長嶋真知子，他：東京健安研セ年報，**56**，69-74，2005
- 6) Shulgin, Al.and Shulgin, An., Pihkal a chemical love story , 539-542, Transform press, Berkeley.
- 7) Shulgin, Al.and Shulgin, An., Pihkal a chemical love story , 778-781, Transform press, Berkeley.
- 8) Shulgin, Al.and Shulgin, An., Tihkal the continuation, 541-544, Transform press, Berkeley.