

カルボキシラート系合成カンナビノイドの GC/MS 分析における 分解挙動について

徳島県立保健製薬環境センター

浅川 和宏・中西 淳治・豊田 正仁

Degradation of synthetic cannabimimetic carboxylate derivatives during analysis by gas chromatography/mass spectrometry

Kazuhiro ASAKAWA, Jyunji NAKANISHI and Masahito TOYOTA

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

要 旨

Quinolin-8-yl 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylate (通称: QUPIC または PB-22) を始めとする 13 種のカルボキシラート系合成カンナビノイドを数種の溶媒を用いて GC/MS 分析を行い、その分解挙動を調査した。その結果、アルコール溶媒を用いた場合では、エステル結合が分解し、分解物が観測されるものがあった。また、その分解の度合いは、エステルを構成する骨格により異なることが分かった。本知見により、今後、未規制のカルボキシラート系合成カンナビノイドを含む危険ドラッグ検査において、分解物を規制薬物と誤認することを防ぐだけでなく、本体の構造推定の一助となると考えられる。

Key words : 危険ドラッグ Illegal Drugs, 合成カンナビノイド Synthetic cannabinoid, 分解物 Degradation

I はじめに

QUPICは、インドールとキノリンがエステル結合した合成カンナビノイドである。QUPICは、アルコール溶媒に溶解し、GC/MS分析すると分解物を生じることが報告されており¹⁾、本センターの危険ドラッグ検査においても同様の事例が見られた^{2),3)}。分析時にどのような分解物がどのような割合で生じるかを明らかにすることは、分解物を規制薬物と誤認することを防ぐだけでなく、未規制のカルボキシラート系合成カンナビノイドの構造推定の一助となると考えられる。

今回、QUPICを始めとする13種のカルボキシラート系合成カンナビノイドについて、GC/MS分析を行い、その分解挙動を調査したので報告する。

II 方法

1 分析対象物質

平成27年6月現在、カルボキシラート系合成カンナビノイドは、インドールあるいはインダゾールとナフタレンあるいはキノリンがエステル結合している組み合わせが主流である。このうち、標準品が市販されている13種類を分析対象とした。構造式及びその他の情報を図1及び表1に示す。なお、CBL-018、NPB-22及び3-CAFは未規制物質である。

2 溶媒による影響調査

これまでに、QUPICをメタノールやエタノールのアルコール溶媒を用いてGC/MS分析すると、QUPICが分解し、8-キノリノールやQUPICのキノリン部分が溶媒由来のアルコキシ基に置換したもの等が観測されることが報告されている¹⁾。

本報では、QUPICについて、スクリーニング検査に使用する溶媒であるメタノールのほか、エタノール、2-ブタノール、アセトニトリルの合計4種の溶媒に溶解したときの分解挙動を調査した。

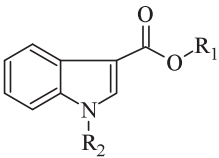
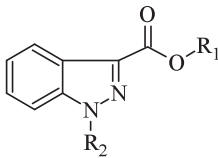
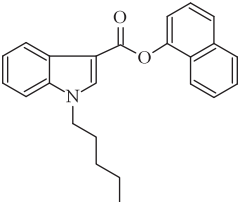
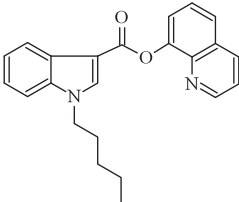
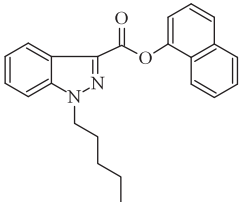
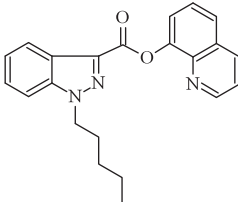
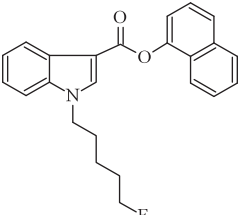
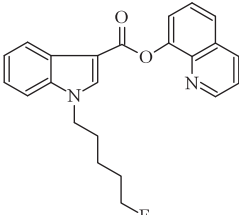
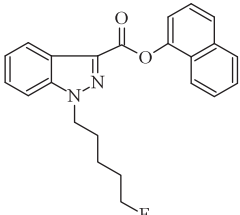
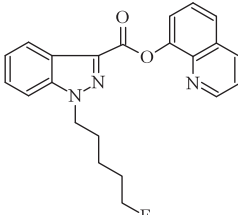
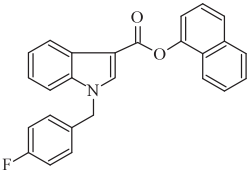
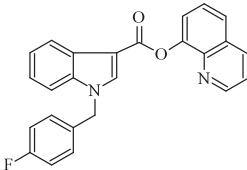
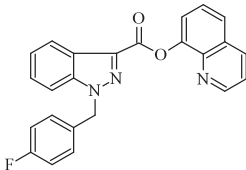
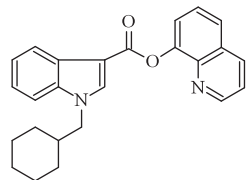
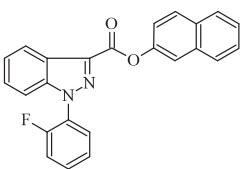
	 インドールをもつもの		 インダゾールをもつもの	
R1 R2	ナフタレン	キノリン	ナフタレン	キノリン
	ペンチル	QUPIC	SDB-005	NPB-22
				
5-フルオロペンチル	NM2201	5-fluoro-QUPIC	5-fluoro-SDB-005	5-fluoro-NPB-22
				
4-フルオロベンジル	FDU-PB-22	FUB-PB-22	市販なし	FUB-NPB-22
				
シクロヘキシルメチル	市販なし	QUCHIC	市販なし	市販なし
				
2-フルオロフェニル	市販なし	市販なし	3-CAF	市販なし
			 *2-ナフチル基である	

図1 カルボキシレート系合成カンナビノイド 分析対象物質

表1 分析対象物質情報

通称	化合物名	示性式	分子量*
CBL-018	Naphthalen-1-yl 1-pentyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₄ H ₂₃ NO ₂	357.5
NM2201	Naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₄ H ₂₂ FN ₂ O ₂	375.4
FDU-PB-22	Naphthalen-1-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₆ H ₁₈ FN ₂ O ₂	395.4
QUPIC (PB-22)	Quinolin-8-yl 1-pentyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	358.4
5-fluoro-QUPIC(5-fluoro PB-22)	Quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂	376.4
FUB-PB-22	Quinolin-8-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₅ H ₁₇ FN ₂ O ₂	396.4
QUCHIC (BB-22)	Quinolin-8-yl 1-cyclohexylmethyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	384.5
SDB-005	Naphthalen-1-yl 1-pentyl-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	358.4
5-fluoro-SDB-005	Naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂	376.4
3-CAF	Naphthalen-2-yl 1-(2-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	C ₂₄ H ₁₅ FN ₂ O ₂	382.4
NPB-22	Quinolin-8-yl 1-pentyl-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂	359.4
5-fluoro-NPB-22	Quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₂	377.4
FUB-NPB-22	Quinolin-8-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	C ₂₄ H ₁₆ FN ₃ O ₂	397.4

*Cayman Chemical社のProduct Informationによる

3 標準品

13種のカルボキシラート系合成カンナビノイドは、全て Cayman Chemical社（米国）から購入した。各純度は、FUB-NPB-22が95%以上であり、それ以外は98%以上である。

QUPICは、メタノール、エタノール、2-ブタノール及びアセトニトリルに溶解し、それぞれ50 µg/mLとした。QUPIC以外の物質は、メタノールに溶解し、50 µg/mLとした。なお、分解が激しく本体ピークが観測されない場合は、アセトニトリルに溶解し、50 µg/mLとした。

2-ブタノールは、一級グレードを使用し、その他の試薬は市販HPLCあるいはLC/MSグレードを使用した。

全ての調製溶液は、保存中に分解することも考えられることから、調製後15分以内にGC/MSに注入した。

4 装置及び測定条件

装置及び測定条件は、本センターで実施する危険ドラッグ検査のスクリーニング検査の条件を用いた。詳細は、昨年度の年報を参考されたい³⁾。GC/MSで分解が激しかったものについては、メタノール溶解直後から分解が開始している可能性があるため、LC/MSでも分析し、分解物が観測されるか確認した。

III 結果及び考察

1 溶媒による影響について

QUPIC の各溶媒における GC/MS 分析結果（TIC）を図 2 に示す。どの溶媒においても、保持時間 51.8 分に QUPIC 本体のピークが観測された。アセトニトリルでは、QUPIC 本体のピークだけが観測されたが、それ以外のアルコール溶媒で

は、保持時間 30 から 40 分付近に QUPIC のキノリン部分が各溶媒由来のアルコキシ基に置換された分解物①から③が観測された。それらのマスペクトルを図 3 に示す。各スペクトルから、それぞれ、①Methyl 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylate、②Ethyl 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylate、③2-Buthyl 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylate と考えられる。また、11 分付近には、8-キノリノールが観測された。ただし、2-ブタノールでは、溶媒由来と思われるピークが数多く検出された。なお、Tsujikawa らの報告では、メタノール溶液で Methyl indole-3-carboxylate が観測されているが、本条件では観測されなかった。これは、注入口温度等の違いによるものと考えられる。

各アルコール溶媒における分解物①から③のピークについて、QUPIC 本体のピークとの面積比をそれぞれ表 2 に示す。アルコキシ基の炭素数が多くなるほどピーク面積比が小さくなる、つまり QUPIC が分解しにくくなるという結果が得られた。これは、アルコールの炭素鎖部分の立体障害が大きいほど、QUPIC に接近しにくくなることに起因すると考えられる。

表 2 各溶媒を用いた時の分解物と QUPIC のピーク面積比

溶媒	ピーク面積比*
メタノール	2.48
エタノール	1.14
2-ブタノール	0.12

*分解物①から③のピーク面積/QUPIC のピーク面積。

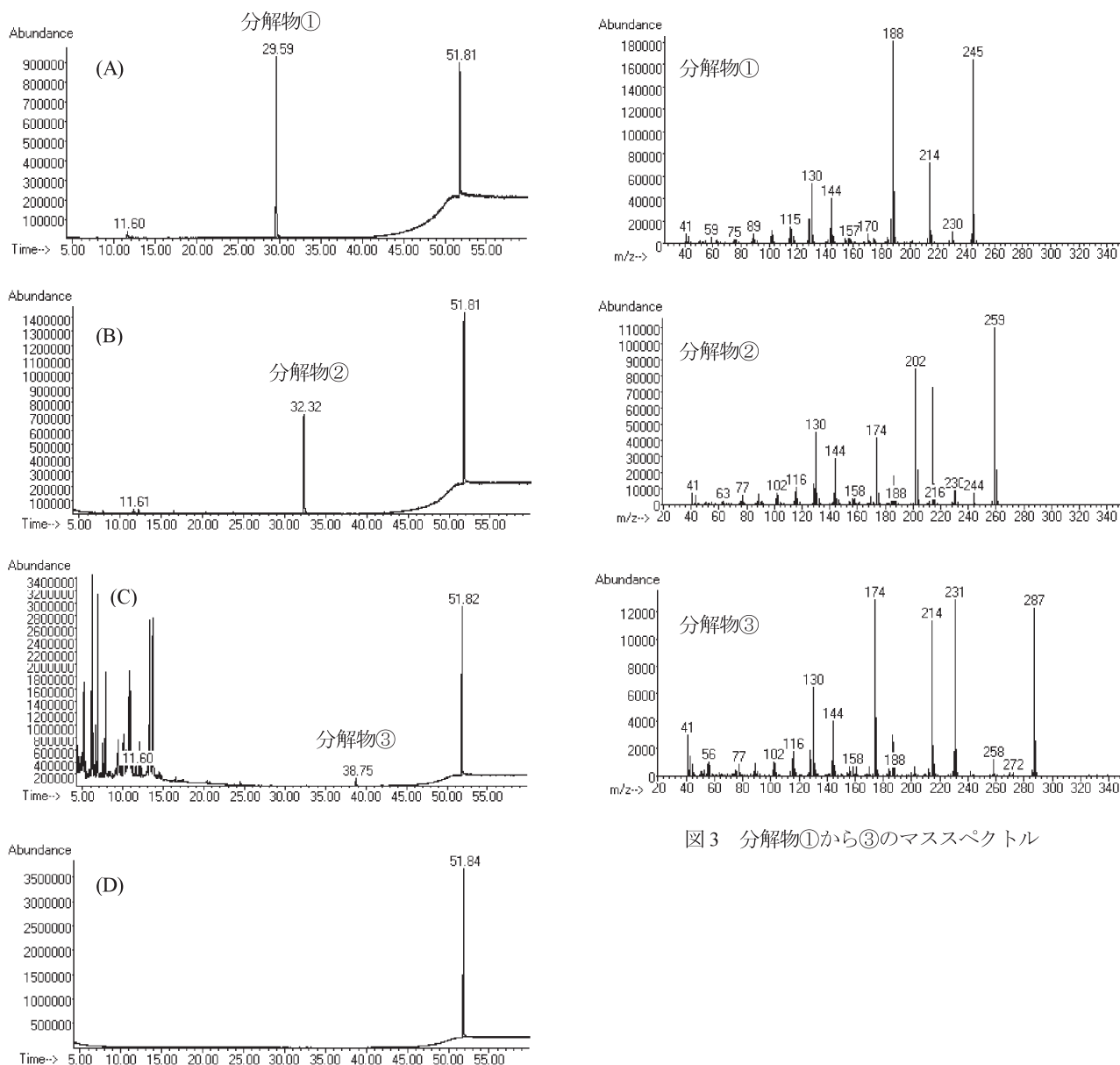


図2 各溶媒における QUPIC の TIC

(A) : メタノール, (B) : エタノール,

(C) : 2-ブタノール, (D) : アセトニトリル

2 骨格による分解挙動の違いについて

QUPIC を含む 13 物質をメタノールに溶解し、GC/MS 分析したところ、①本体ピークと 2 つの分解物ピークが観測されたもの、②分解物のピークがほとんど観測されないもの、③本体ピークが消失し分解物ピークのみ観測されたもの、の 3 パターンが観測された。なお、本体ピークが消失したものは、アセトニトリルに溶解し、再度 GC/MS 分析を行った。各物質の TIC 及びマススペクトルを図 4 から図 7 に示す。また、メタノールとキノリノールあるいはナフトールが置換した分解物（以下、「メトキシ分解物」という。）は、合計 7 種が観測された。それぞれのマススペクトルと 8-キノリノール、1-ナフトール及び 2-ナフトールのマススペクトルを図 8

図3 分解物①から③のマススペクトル

に示す。さらに、13 物質の分解度合いを比較するため、分解物のピーク面積合計と分解物及び本体ピーク面積合計との比を算出し、表 3 に示す。この比が 1 に近いほど本体がより分解していることとなる。なお、メトキシ分解物のみではなく、各分解物の合計としたのは、キノリノールとナフトールのピーク強度が異なる場合があったためである。

まず、ナフタレニルインドールカルボキシラート系（CBL-018, NM2201, FDU-PB-22）では、分解物ピークはほとんど観測されなかった。面積比も 0.00~0.07 と 4 系統で比較すると最も小さかった。

次に、キノリニルインドールカルボキシラート系（QUPIC, 5-fluoro-QUPIC, FUB-PB22, QUCHIC）では、本体ピークと 8-

キノリノール及びメトキシ分解物の2つの分解物ピークが観測された。面積比は0.72~0.92であり、QUCHICの面積比は0.92とやや大きいもののインダゾールを含む2系統よりは小さかった。

3番目に、ナフタレニルインダゾールカルボキシラート系(SDB-005, 5-fluoro-SDB-005, 3-CAF)では、本体ピークがほぼ消失し(SDB-005は完全に消失)、1-ナフトール(3-CAFでは2-ナフトール)とメトキシ分解物が観測された。面積比は0.88~1.00であり、3-CAFの面積比は0.88とやや小さかったが全体的に大きい値となった。なお、各物質をLC/MS分析したが、分解物ピークはほとんど確認できなかったため、

メタノールに溶解後直ちに明らかな分解は生じないと考えられる。

最後に、キノリニルインダゾールカルボキシラート系(NPB-22, 5-fluoro-NPB-22, FUB-NPB-22)では、本体ピークがほぼ消失し(FUB-NPB-22は完全に消失)、8-キノリノール及びメトキシ分解物の2つの分解物ピークが観測された。面積比も0.96~1.00と大きい値であった。また、各物質をLC/MS分析したところ、分解物ピークが弱いながらも観測された。従って、これらの物質は、メタノール溶解後速やかに分解すると考えられる。

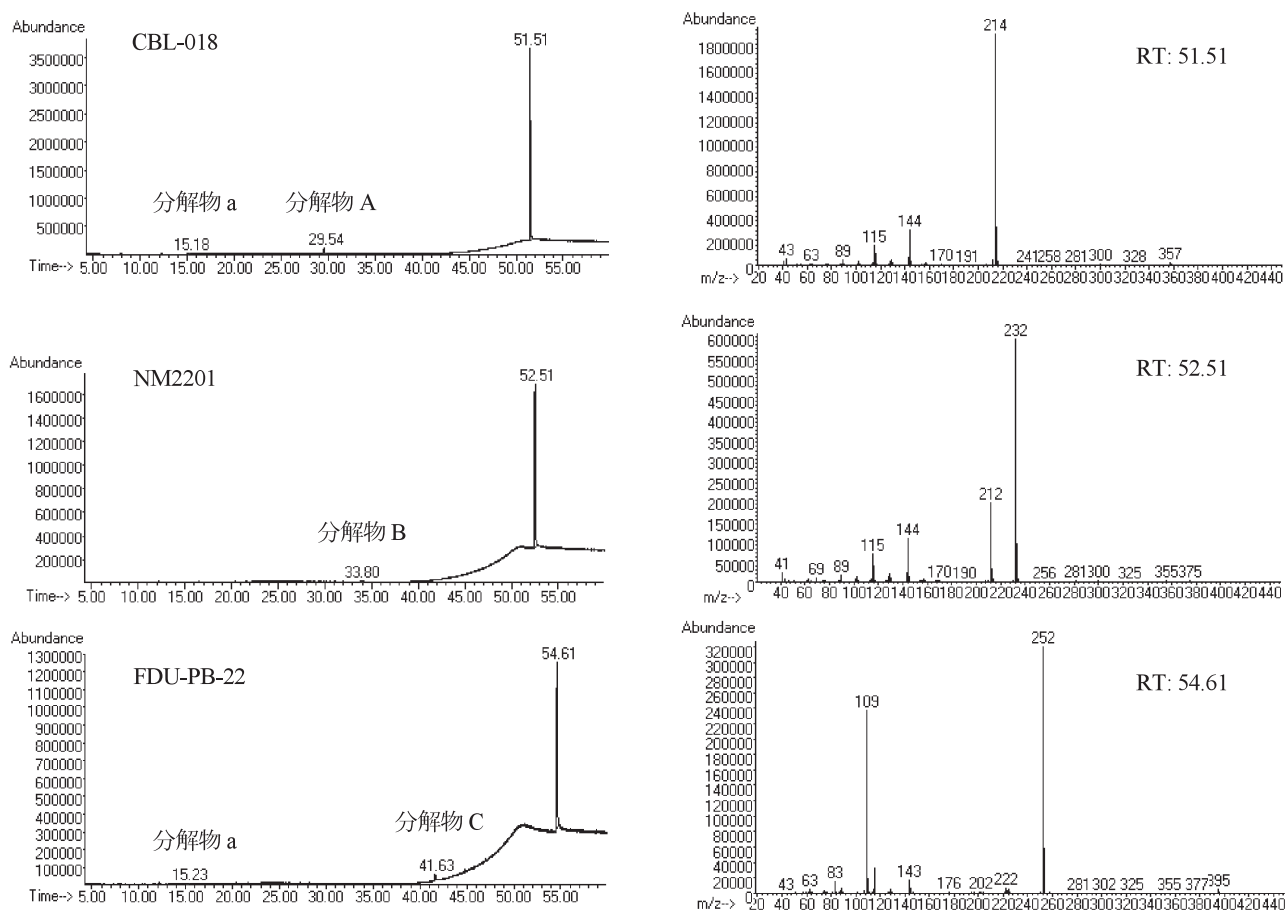
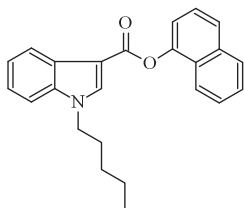
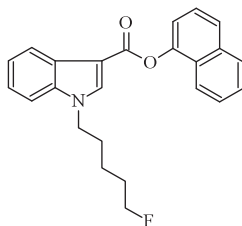


図4 ナフタレニルインドールカルボキシラート系3物質のTICとマスペクトル

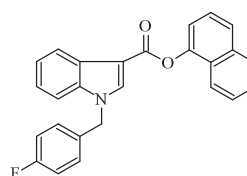
CBL-018



NM2201



FDU-PB-22



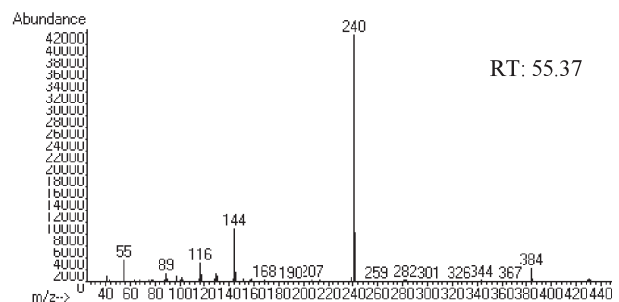
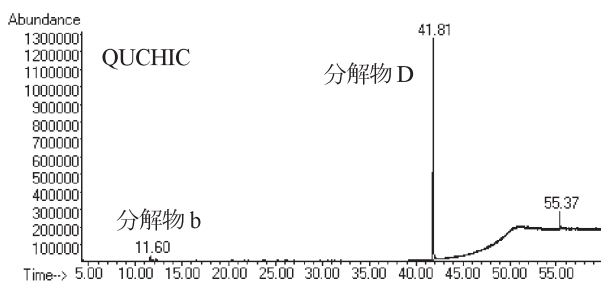
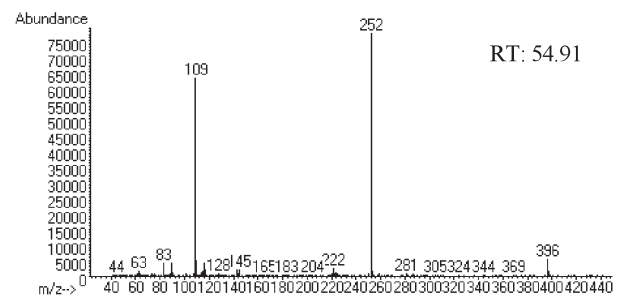
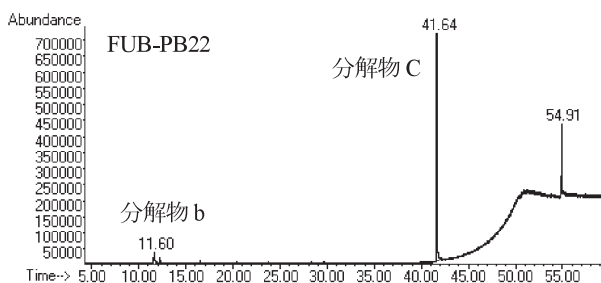
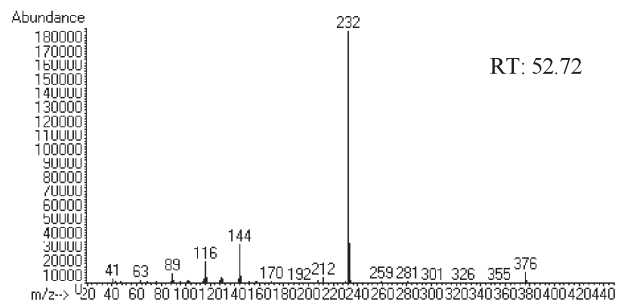
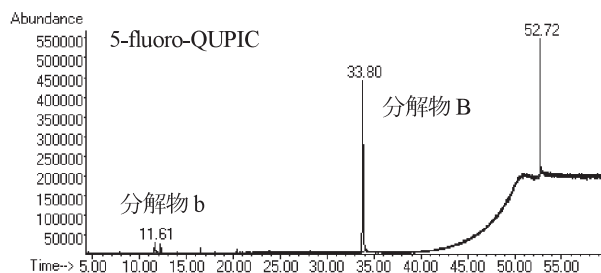
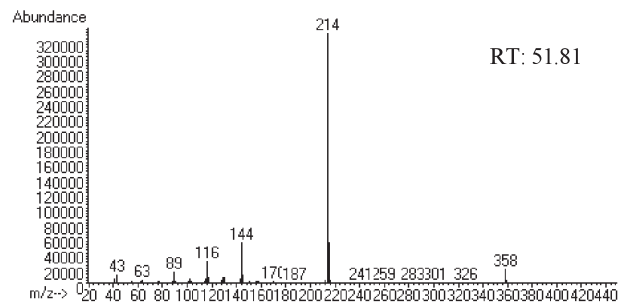
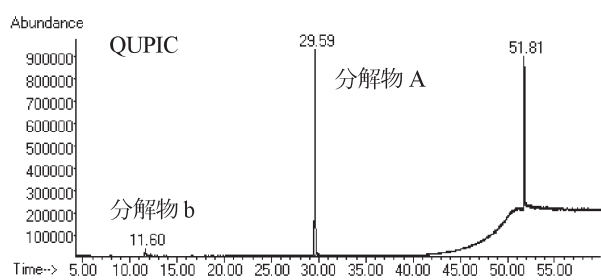
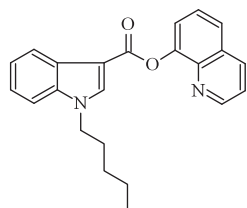
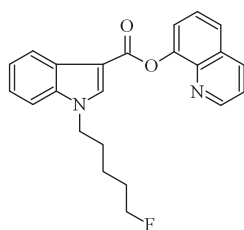


図5 キノリニルインドールカルボキシレート系4物質のTICとマススペクトル

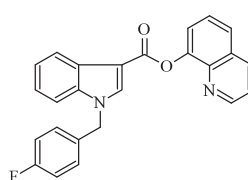
QUPIC



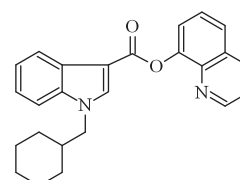
5-fluoro-QUPIC

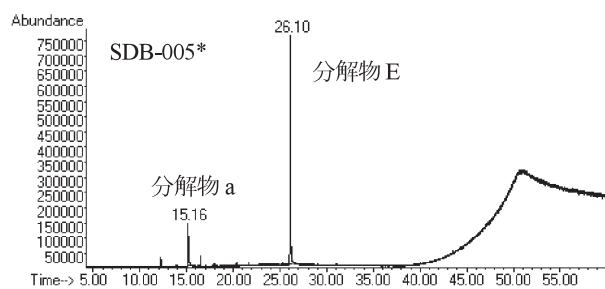


FUB-PB-22



QUCHIC





*メタノール溶液では、本体ピークが観測できない。

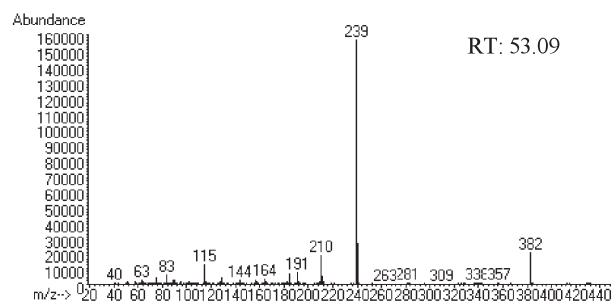
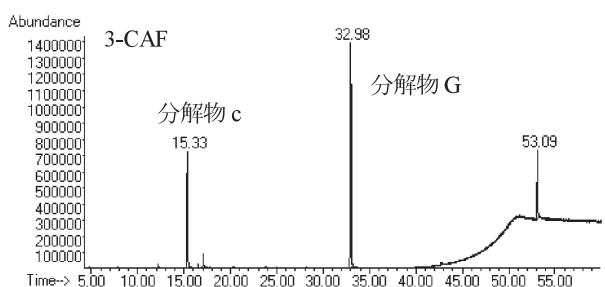
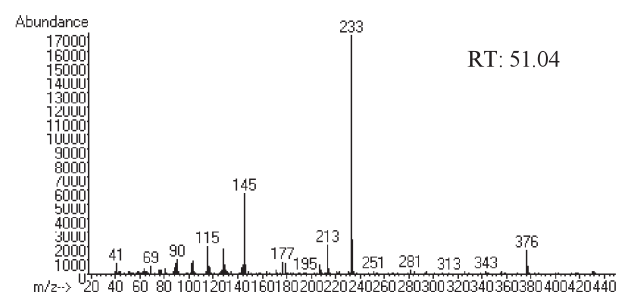
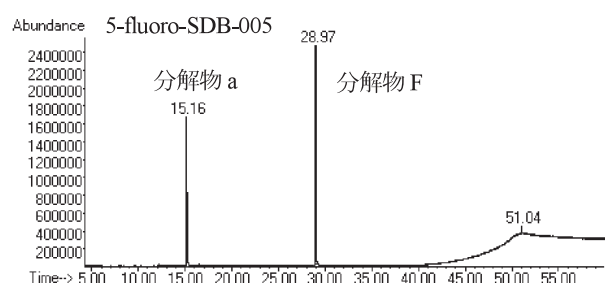
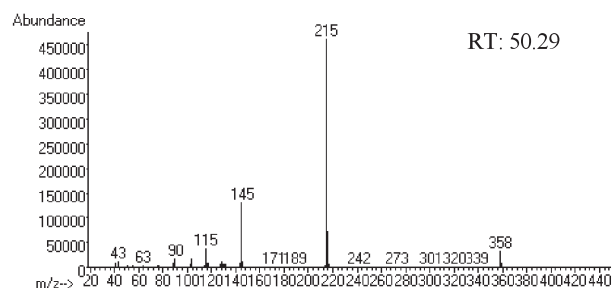
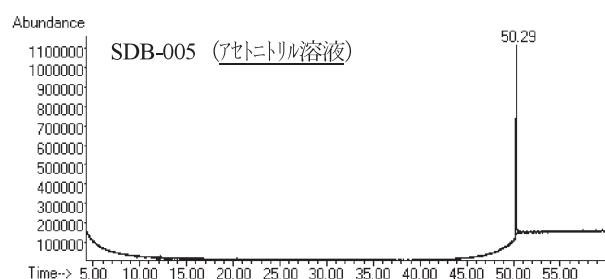
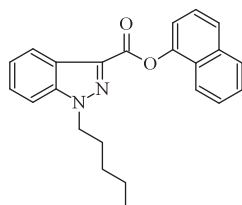
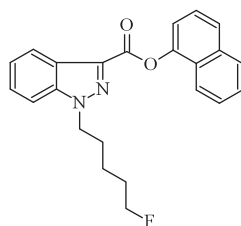


図6 ナフタレニルインダゾールカルボキシラート系3物質のTICとマススペクトル

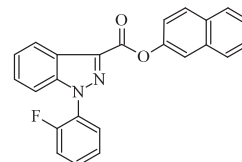
SDB-005

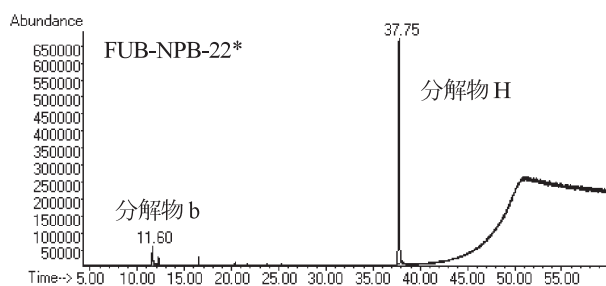
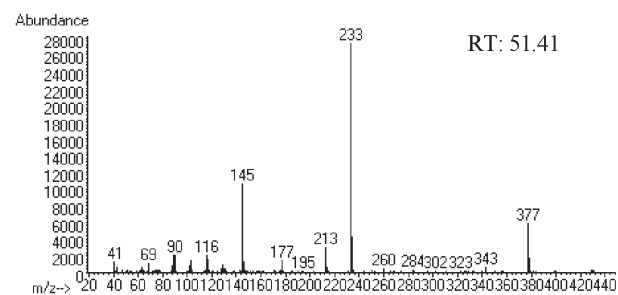
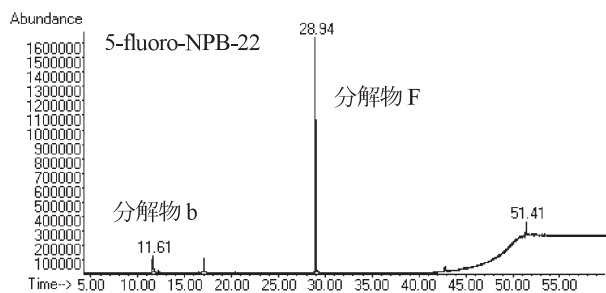
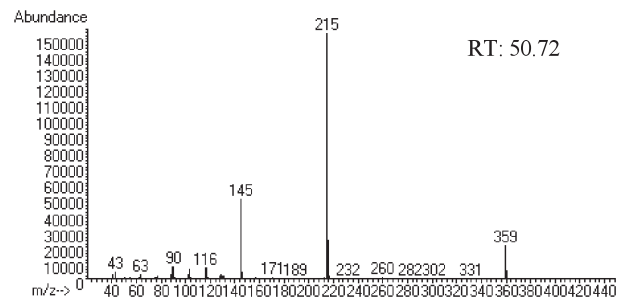
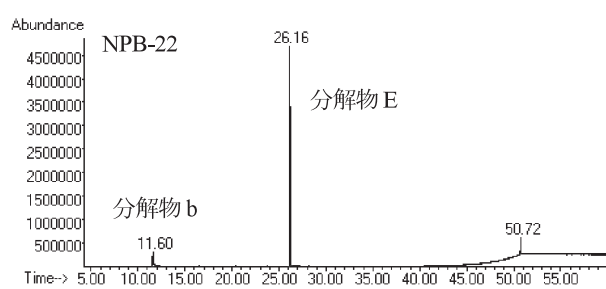


5-fluoro-SDB-005



3-CAF





*メタノール溶液では、本体ピークが観測できない。

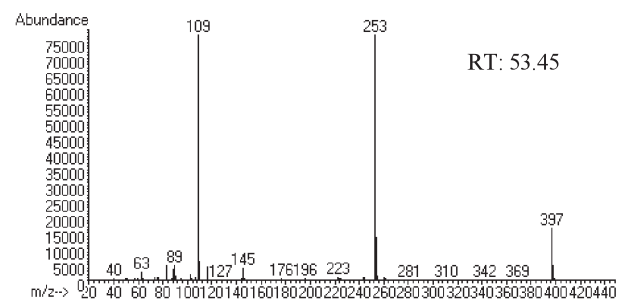
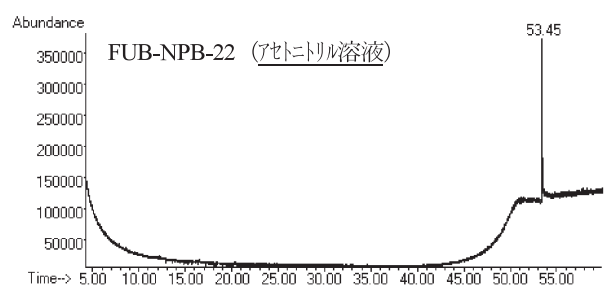
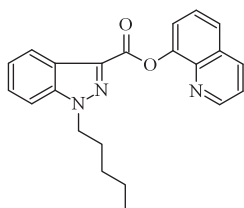
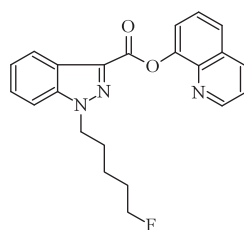


図7 キノリニルインダゾールカルボキシラート系3物質のTICとマスペクトル

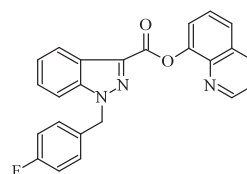
NPB-22



5-fluoro-NPB-22



FUB-NPB-22



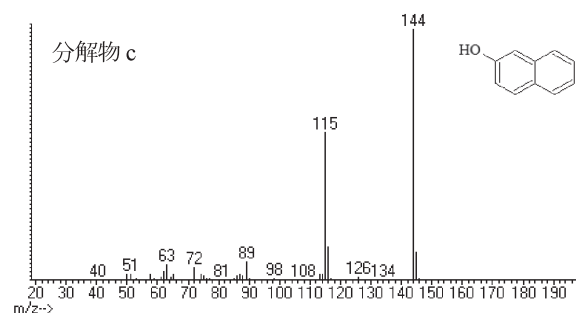
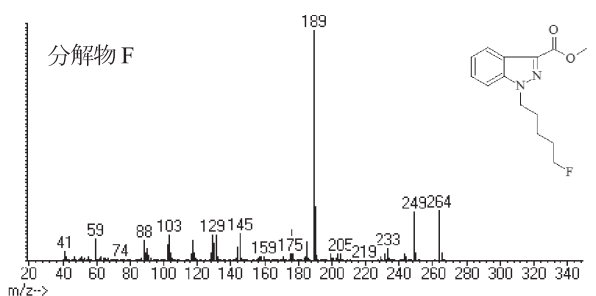
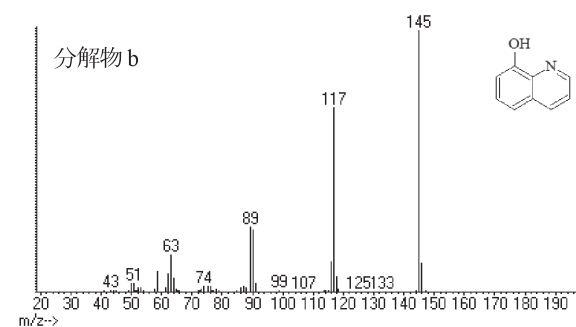
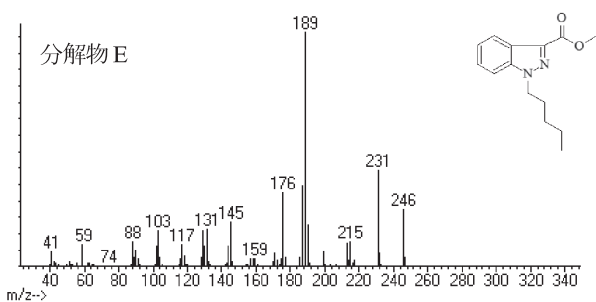
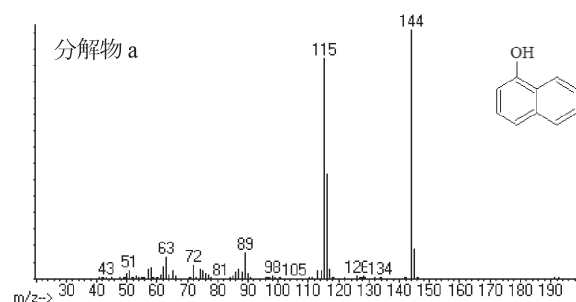
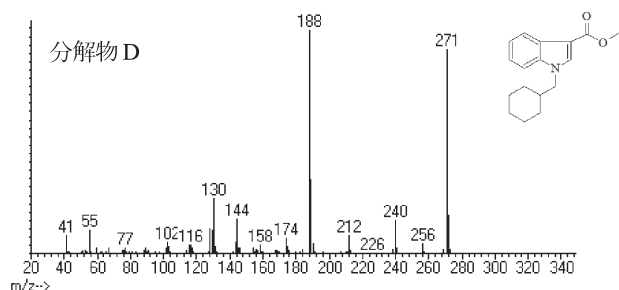
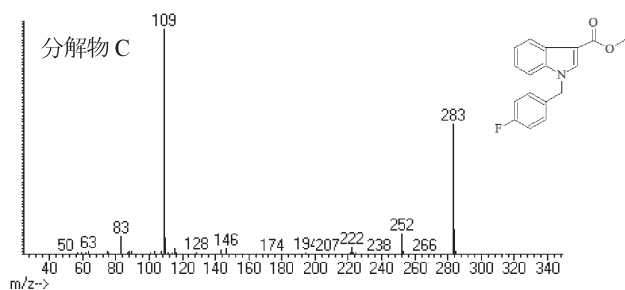
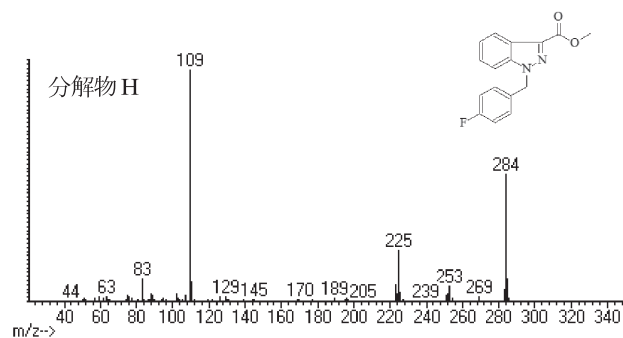
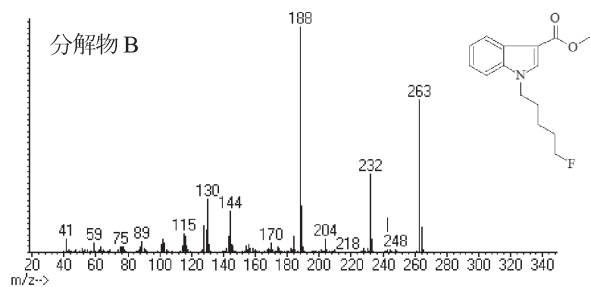
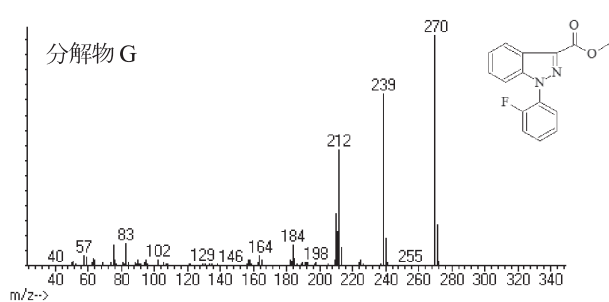
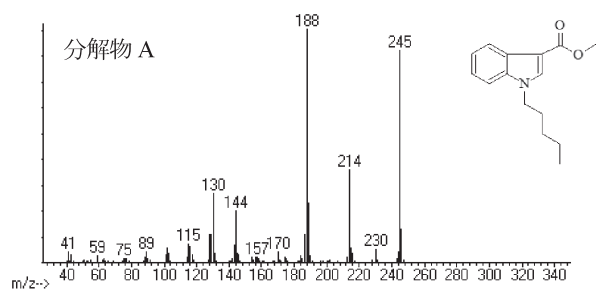


図 8 各分解物のマスペクトル

表3 メタノール溶媒を用いた時の各物質の分解物のピーク面積合計と本体及び分解物ピーク面積合計との比

系統	物質名	①本体のピーク面積 ($\times 10^7$)	②分解物 A～H のピーク面積 ($\times 10^7$)	③分解物 a～c のピーク面積 ($\times 10^7$)	面積比 (②+③) (①+②+③)
ナフタレニル インドール カルボキシラート	CBL-018	9.5	A 0.60	a 0.12	0.07
	NM2201	5.3	B 0.0043	a 0	0.00
	FDU-PB-22	4.9	C 0.15	a 0.06	0.04
キノリニル インドール カルボキシラート	QUPIC	2.0	A 4.9	b 0.28	0.72
	5-fluoro-QUPIC	1.2	B 3.0	b 0.22	0.73
	FUB-PB-22	0.97	C 3.0	b 0.28	0.77
	QUCHIC	0.39	D 4.3	b 0.26	0.92
ナフタレニル インダゾール カルボキシラート	SDB-005	0	E 3.1	a 0.82	1.00
	5fluoro-SDB-005	0.20	F 13	a 5.4	0.99
	3-CAF	1.6	G 9.3	c 2.8	0.88
キノリニル インダゾール カルボキシラート	NPB-22	0.91	E 20	b 2.4	0.96
	5fluoro-NPB-22	0.24	F 7.8	b 1.3	0.97
	FUB-NPB-22	0	H 5.4	b 0.50	1.00

以上の結果より、カルボキシラート系合成カンナビノイドをメタノールで溶解し、GC/MS 分析した時、インドールよりインダゾールをもつものの方が、激しく分解する傾向があることが分かった。また、ナフタレニルインドールカルボキシラートはほとんど分解せず、インドールをもつ場合、ナフタレンよりキノリンをもつものの方が分解しやすいことが分かった。これらは、インダゾールやキノリンの方がカルボニル炭素をより正に分極させ、求核性を高めることによるものであると推測される。

なお、QUPIC の分解には、ライナ等が影響すると報告されており、不活性処理されていないライナでは分解が増強されるといわれている¹⁾。従って、注入口の状態（汚れ具合）が分解に影響する可能性があると考えられる。今回は不活性処理されたガラスウールなしのシングルテーパープリットレスライナを使用しているが、実際の危険ドラッグ検査では、植物細片等、様々なマトリクス成分を含んだ試料を分析することにより、注入口が汚れることが考えられ、今回の分解挙動からずれる可能性があることに注意する必要があると考える。

IV まとめ

QUPIC を数種の溶媒で溶解し、GC/MS 分析したところ、アルコール溶媒では分解物が生じ、アセトニトリルでは分解しなかった。

現在確認されている 13 種のカルボキシラート系合成カンナビノイドをメタノールで溶解し、GC/MS 分析したところ、

インダゾールをもつものは、激しく分解し、SDB-005 や FUB-NPB-22 は本体ピークが消失した。キノリニルインダゾールカルボキシラートは、LC/MS でも分解物が観測されたことからメタノールに溶解した直後に分解すると考えられる。一方、ナフタレニルインドールカルボキシラートはほとんど分解せず、インドールをもつ場合、ナフタレンよりキノリンをもつものの方が分解しやすいことが分かった。

カルボキシラート系合成カンナビノイドには、未だ規制されていないものがあり、今後流通する恐れがある。危険ドラッグをメタノールに溶解し、GC/MS 分析する際、本体ピークが観測されなくても、図 8 のような分解物ピークが観測された場合は本体を見逃している可能性がある。その場合、アセトニトリル溶液等、分解物を生成しない溶媒で再度 GC/MS 分析する必要がある。また、分解物のマススペクトルやその分解度合いを把握することは、本体の構造推定の一助となると考えられる。

参考文献

- 1) Tsujikawa K., *et al.* : Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography-mass spectrometry, *Forensic Toxicol*, **32**, 201-207 (2014).
- 2) 豊成美香 他：平成24年度指定薬物検査結果について、徳島県立保健製薬環境センター年報, **3**, 29-31 (2013)
- 3) 浅川和宏 他：平成25年度指定薬物検査結果について、徳島県立保健製薬環境センター年報, **4**, 29-41 (2014)