

## 危険ドラッグに含まれる MO-CHMINACA の分析について

徳島県立保健製薬環境センター

浅川 和宏・蟻井 緑郎・豊田 正仁

Examination Results of MO-CHMINACA in Illegal Drugs

Kazuhiro ASAKAWA, Rokuro ARII and Masahito TOYOTA

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

### 要 旨

平成 27 年 12 月に本県で実施した危険ドラッグ買上検査において、植物細片 3 製品から検査当時未規制（平成 28 年 1 月 21 日指定薬物）である MO-CHMINACA を検出した。MO-CHMINACA は 2 つのエステル結合をもつカルボキシラート系合成カンナビノイドであり、メタノール等のアルコール溶液で GC/MS 分析するとインダゾール側のカルボニル炭素とアルコールが優先的に反応し、2 つの分解物を生じることが分かった。メタノール溶液では、methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate と methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate が観測されるが、methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate は溶出が早く、分析条件によっては観測できない場合があることが分かった。また、製品のアセトニトリル溶液を分析したところ、GC/MS, LC/MS, LC/PDA それぞれにおいて methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate が観測され、標準品及び製品から MO-CHMINACA を単離精製したもののアセトニトリル溶液では観測されなかったことから、今回検査した製品にはもともと methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate が含有されていたことが分かった。

Key words : 指定薬物 Designated Substances, 危険ドラッグ Illegal Drugs, MO-CHMINACA, 分解 Degradation

### I はじめに

MO-CHMINACA は、1-methoxy-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate の通称であり、MO-AMB とも呼ばれている。その構造は指定薬物である MDMB-CHMINACA のアミド部分がエステルに変わった構造をしており、2 つのエステル結合を有する分子量 386 のカルボキシラート系合成カンナビノイドである（図 1）。

筆者らは、エステル結合を持つカルボキシラート系合成カンナビノイド（QUPIC 等）をメタノール等のアルコール溶液で GC/MS 分析すると、エステル結合が分解して 2 つの分解物が観測されることを報告している<sup>1)</sup>。また、MO-CHMINACA は、平成 28 年 1 月 21 日に指定薬物に指定されたが、その測定結果に関する厚生労働省通知<sup>2)</sup>においてもメタノール溶液で GC/MS 分析した場合、分解物が生成することが報告されている。

今回、植物細片中の MO-CHMINACA の同定及び GC/MS 分析における分解挙動について報告する。

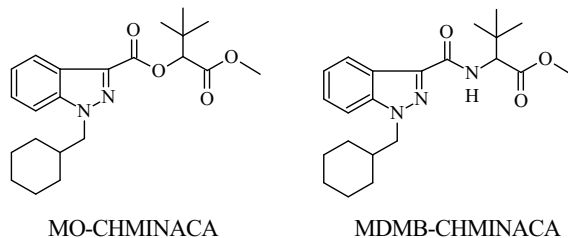


図 1 MO-CHMINACA 及び MDMB-CHMINACA の構造式

### II 方法

#### 1 標準品・標準溶液等

MO-CHMINACA の標準品は、Cayman Chemical 社（米国）から購入したものを使用した。純度は 98% 以上である。標準溶液濃度は 50 µg/mL とし、メタノールまたはアセトニト

リルに溶解した。また、分解挙動を確認するためエタノール溶液も調製した。

メタノール、エタノール及びアセトニトリルは市販HPLCあるいはLC/MSグレードを使用した。ジメチルスルホキシド（以下「DMSO」という。）は和光純薬工業社製のインフィニティビューグレードを使用した。その他の試薬は、市販の特級を使用した。水については、SIMPLICITY UV SYSTEM (MILLIPORE社製) で製造した超純水を使用した。

## 2 試料・試料溶液の調製

平成27年12月に本県業務課が、インターネットで購入した植物細片3製品を厚生労働省通知<sup>3)</sup>に基づき次のとおり調製した。植物細片をフィンガーマッシャーで粉砕し、30 mg秤取した。これにメタノールまたはアセトニトリル6 mLを加え、5分間超音波抽出し、0.45 μmメンブランフィルターでろ過したものを試料溶液とした。なお、同定検査時には適宜希釈した。

## 3 MO-CHMINACAの単離精製方法

3製品のうち、1製品を選定し、次の方法にて単離精製した。植物細片約1 gにクロロホルム100 mLを加え、10分間超音波抽出し、5Aろ紙を用いてろ過した。ろ紙上の残渣をクロロホルム50 mLで洗い、先のろ液と併せた。この液をエバポレーターで濃縮し、3回の分取薄層クロマトグラフィー（以下「PTLC」という。）でMO-CHMINACAを分離した。PTLC条件は表1のとおりである。UV吸収の見られた部分（以下「分画」という。）を掻き取り、クロロホルムで抽出した。PTLCの各分画は、GC/MSまたはLC/MSでMO-CHMINACAの存在を確認した。

表1 PTLC条件

1回目	展開溶媒	ヘキサン：酢酸エチル (3:1, v/v)
	薄層板	PLC Silica gel 60 F <sub>254</sub> 2 mm 20 × 20
	確認方法	UV 254 nm, 366 nm
2回目	1回目と同じ	
3回目	展開溶媒	トルエン：イソプロピルエーテル (3:1, v/v)
	薄層板, 確認方法	1回目と同じ

こうして得られた最終分画液をエバポレーターで濃縮した後、溶媒を自然留去させると、無色澄明のアメ状物質を得た。これを少量のDMSOに溶解し、室温で放置したところ、無色澄明の針状結晶が生成したので、真空凍結乾燥器を用いてDMSOを除去した。

## 4 装置及び分析条件

### (1) スクリーニング検査

GC/MS, LC/MS, LC/PDAの条件は以下のとおりである。

### ① GC/MS

装置：6890N及び5973N (Agilent社製)

カラム：DB-1MS (30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚0.25 μm, Agilent社製)

カラム温度：80°C (1 min hold) →5°C/min→190°C (15 min hold) →10°C/min→310°C (10 min hold)

キャリアーガス：He, 0.7 mL/min (制御モード：定流量)

注入口温度：200°C, スプリットレス 注入量：2 μL

インターフェイス温度：280°C

イオン化法：EI 法 (SCAN: *m/z* 40-700)

イオン源温度：230°C 四重極温度：150°C

### ② LC/MS

装置：ACQUITY UPLC及びQuattro micro API (Waters社製)

カラム：ACQUITY HSS T3 (2.1 × 100 mm, 1.8 μm, Waters社製)

移動相：A液 10 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)

B液 アセトニトリル

グラジエント条件 (A:B) :

90:10 (0 min) →80:20 (4 min) →10:90 (8-14 min)

流速：0.3 mL/min カラム温度：40°C 注入量：2 μL

イオン化：ESI 法 positive / negative (SCAN: *m/z* 40-1000)

キャピラリー電圧：3.5 kV

脱溶媒ガス：N<sub>2</sub> 600 L/hr (350°C)

イオン源温度：120°C コーン電圧：20 V及び50 V

### ③ LC/PDA

装置：Nexera (島津製作所社製)

カラム：Atlantis T3 (2.1 × 150 mm, 5 μm, Waters社製)

移動相：A液 10 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)

B液 アセトニトリル

グラジエント条件 (A:B) :

90:10 (0 min) →80:20 (50 min) →30:70 (60-90 min)

流速：0.3 mL/min カラム温度：40°C 注入量：2 μL

検出器：PDA (200-450 nm)

### (2) 同定検査

同定検査は、GC/MSの条件を厚生労働省通知<sup>3)</sup>の条件2に基づき、スクリーニング検査条件から以下の事項を変更した。

カラム温度：200°C (1 min hold) →5°C/min→310°C (7 min hold)

キャリアーガス：He, 1.1 mL/min (制御モード：定流量)

注入口温度：250°C

### (3) 分解物挙動確認

MO-CHMINACA の分解物挙動を詳細に確認するため、島津製作所製 GC/MS で追加測定を行った。条件は以下のとおりである。

装置：QP2010 Ultra（島津製作所社製）  
 カラム：DB-5MS+DG（30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚0.25 μm, Agilent社製）  
 カラム温度：80°C（1 min hold）→5°C/min→190°C（15 min hold）→10°C/min→310°C（11 min hold）  
 キャリアーガス：He, 30.8 cm/sec（制御モード：線速度）  
 注入口温度：200°C, スプリットレス 注入力：1 μL  
 インターフェイス温度：280°C  
 イオン化法：EI 法（SCAN： $m/z$  40-700）  
 イオン源温度：230°C

### Ⅲ 結果及び考察

#### 1 スクリーニング検査結果

GC/MS, LC/MS 及び LC/PDA による各植物細片の試料溶液のスクリーニング結果は類似しており、それぞれ2つの主要なピークを観測した。各製品の名称は異なり、植物細片の外観も異なっていたが、購入元が同じであったので、3製品はそれぞれ違う植物細片に同じ危険ドラッグ成分を混ぜ合わせたものだと考えられた。以下、代表1製品のメタノール試料溶液の分析結果を示す。

##### (1) LC/MS 分析結果

試料溶液の LC/MS 分析結果を図 2-1 から図 2-3 に示す。保持時間 9.7 分にメインピークが、保持時間 8.9 分にサブピークが観測された。保持時間 9.7 分のマスペクトル（図 2-2(B)）では、 $m/z$  387.3 ( $[M+H]^+$ )及び  $m/z$  773.8 ( $[2M+H]^+$ ) が観測されたことから分子量が 386 と推定された。次に、保持時間 8.9 分のマスペクトル（図 2-3(B)）では、 $m/z$  273.2 ( $[M+H]^+$ )及び  $m/z$  545.4 ( $[2M+H]^+$ ) が観測されたことから分子量が 272 と推定された。コーン電圧 50V での両者のマスペクトルにおいて、 $m/z$  241 及び 145 が見られることから共通の構造を持つものと考えられた。なお、アセトニトリル溶液でも同様の結果であった。

##### (2) LC/PDA 分析結果

試料溶液の LC/PDA 分析結果を図 3-1 及び図 3-2 に示す。保持時間 80.4 分にメインピークが、保持時間 72.5 分にサブピークが観測され、両者の吸収スペクトルは類似していた。このことから両者は類似の構造であると考えられた。

##### (3) GC/MS 分析結果

試料溶液の GC/MS 分析結果を図 4-1 及び図 4-2 に示す。保持時間 47.2 分にメインピークが観測され、そのマスペクトルをライブラリ検索したが、一致するものはなかった。また、保持時間 37.8 分のサブピークのマスペクトル（図 4-2(B)）は、QUCHIC のメタノール分解物である methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indole-3-carboxylate のもの（図 5）

と類似しており、 $m/z$  271, 188 などがそれぞれ 1 多くなったフラグメントが観測された。なお、アセトニトリル溶液でも同様の結果であった。

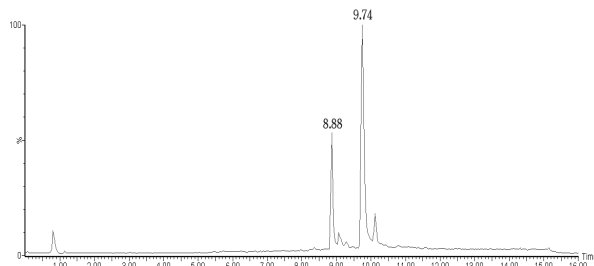


図 2-1 試料溶液の LC/MS 分析結果 (TIC)

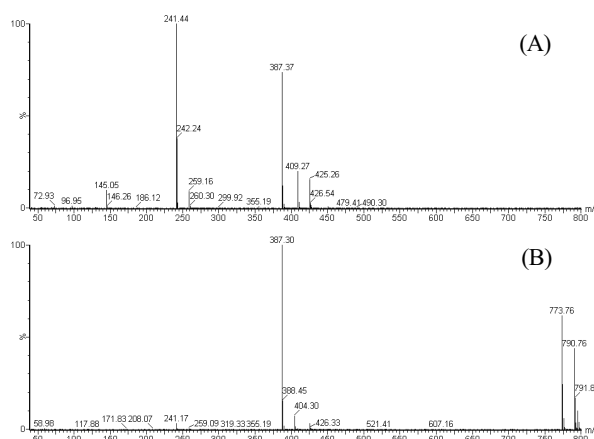


図 2-2 保持時間 9.7 分のマスペクトル

(A)Cone 50 V positive, (B)Cone 20 V positive

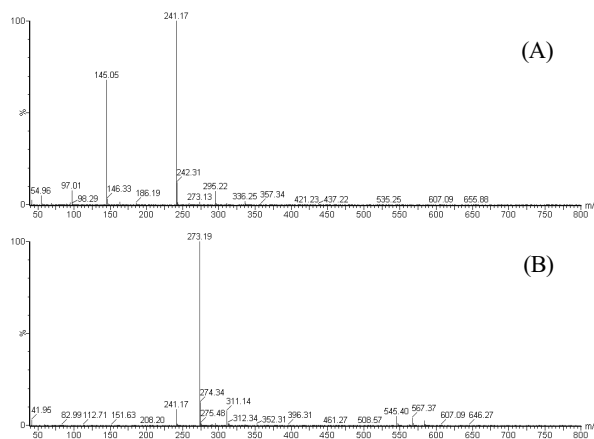


図 2-3 保持時間 8.9 分のマスペクトル

(A)Cone 50 V positive, (B)Cone 20 V positive

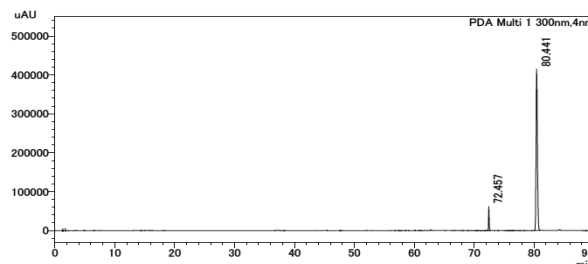


図 3-1 試料溶液の LC/PDA 分析結果

(クロマトグラム 300 nm)

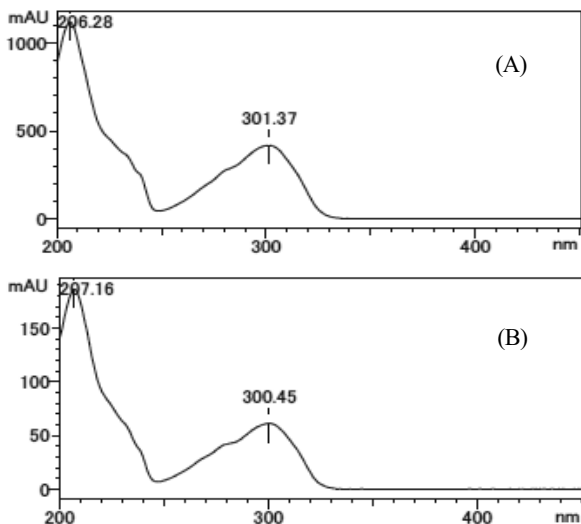


図 3-2 吸収スペクトル (A) RT\* 80.4, (B) RT 72.5  
\*RT:保持時間 (分)

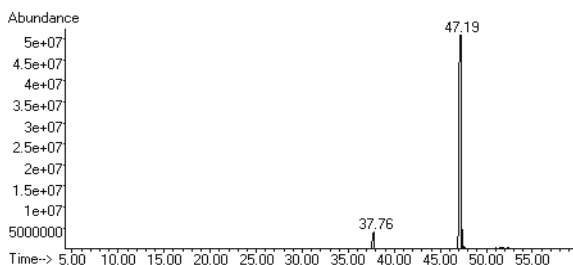


図 4-1 試料溶液の GC/MS 分析結果 (TIC)

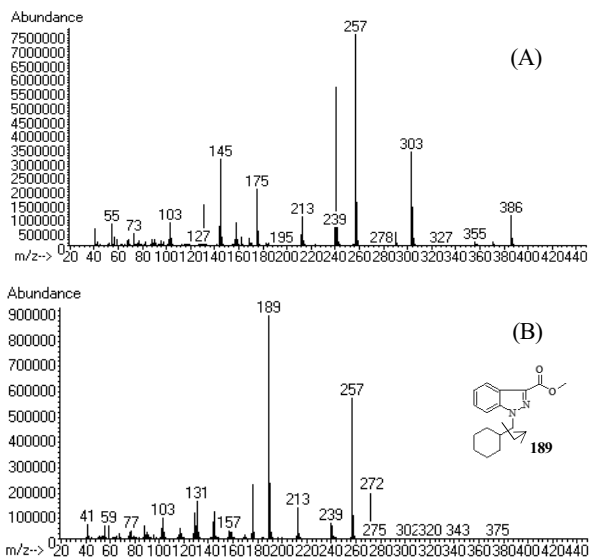


図 4-2 マススペクトル (A) RT 47.2, (B) RT 37.8

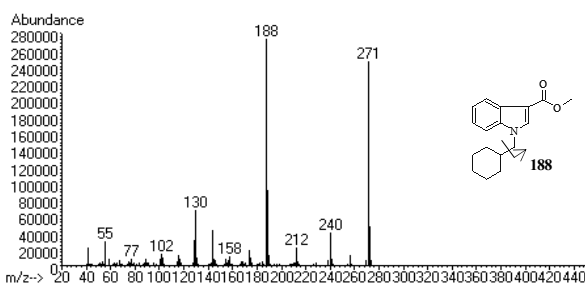


図 5 methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carboxylate の  
マススペクトル

#### (4) インターネット調査結果

インターネットを用いて分子量 386 の危険ドラッグ系物質を調査したところ、合成カンナビノイドの MO-CHMINACA を確認した。Cayman Chemical 社の HP より当該物質の GC/MS スペクトルを確認したところ、各フラグメントの  $m/z$  は一致したが、 $m/z$  241 以上のフラグメントの強度が異なっていた。一方、EU の違法薬物対策プロジェクトである「RESPONSE」の公開データベースにも MO-CHMINACA の GC/MS スペクトルが記載されており、これを確認したところスペクトルパターンが一致した。RESPONSE のデータは Cayman Chemical 社の MO-CHMINACA を使用しており、両データは同ロットを測定した結果であった。また、当センターで同定時に使用したロットも同じであったが、Cayman Chemical 社のデータと相対強度が異なった原因は不明である。

以上のことから、メインピークは MO-CHMINACA であり、サブピークはこれの分解物で、GC/MS スペクトルパターンから methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carboxylate のインドール環がインダゾール環に置き換わって質量数が 1 増えた methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylate と考えられた。しかし、アセトニトリル溶液でも同様にサブピークが検出されていることから製品にもともと含有されている可能性も示唆された。

#### 2 単離精製品及び標準品の結果

製品から MO-CHMINACA を単離精製した結果、約 1 g の製品から約 30 mg の MO-CHMINACA (以下「単離精製品」という。)を得た。単離精製品の酢酸エチル溶液を GC/MS 分析した結果を図 6 に示す。該当する分解物のピークが観測されず、MO-CHMINACA のピークのみであった。

次に、この酢酸エチル溶液をメタノールに転溶し、GC/MS 分析した結果を図 7 に示す。MO-CHMINACA のピークの外、保持時間 36.9 分に分解物のピークが観測され、マススペクトルは図 4-2(B)と一致した。なお、図 4-1 の保持時間とずれているのはメンテナンス時のカラムカットによるものである。

標準品のアセトニトリル溶液を GC/MS, LC/MS, LC/PDA 分析したところ、分解物のピークは観測されず、メタノール溶液では GC/MS においてのみ分解物のピークが観測された。以上の結果から MO-CHMINACA はアセトニトリルや酢酸エチル溶液では分解せず、メタノール溶液において分解し、methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylate が生じることが分かった。

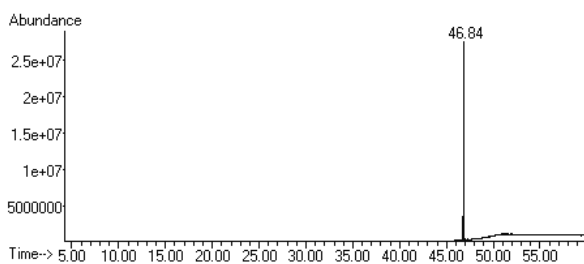


図6 単離精製品酢酸エチル溶液の GC/MS 分析結果(TIC)

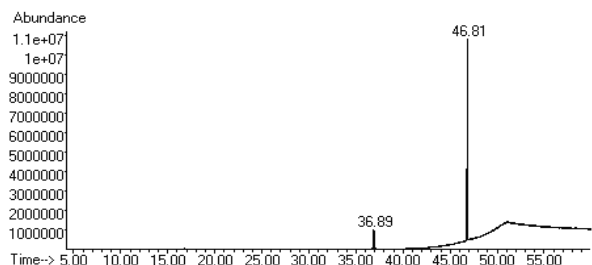


図7 単離精製品メタノール溶液の GC/MS 分析結果(TIC)

### 3 分解物挙動確認の結果

GC/MS における分解挙動をさらに詳しく調べた。MO-CHMINACA にはエステル結合が2つ存在するが、オキゾブタン側のカルボニル基 (図8中の①) とメタノールが反応したとしても生成する物質は MO-CHMINACA とメタノールである。一方、インダゾール側のカルボニル基 (図8中の②) とメタノールが反応すると methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylate (図9(A)) と methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate (図9(B)) が生成すると考えられるが、MO-CHMINACA 標準品の結果では methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylate のみが観測され、methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate は観測されなかった。

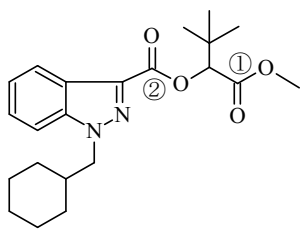


図8 MO-CHMINACA の構造式

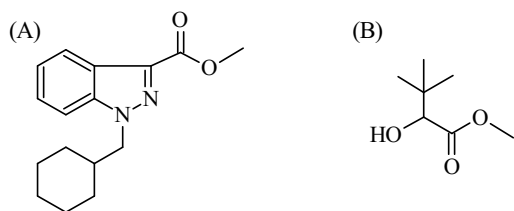


図9 各分解物構造式

(A) methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylate

(B) methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate

そこで、装置を島津製作所社製 QP2010 Ultra に、また、カラムを DB-5MS に変えて MO-CHMINACA 標準品のメタノール溶液及びエタノール溶液の GC/MS 分析した結果を図10及び図11に示す。

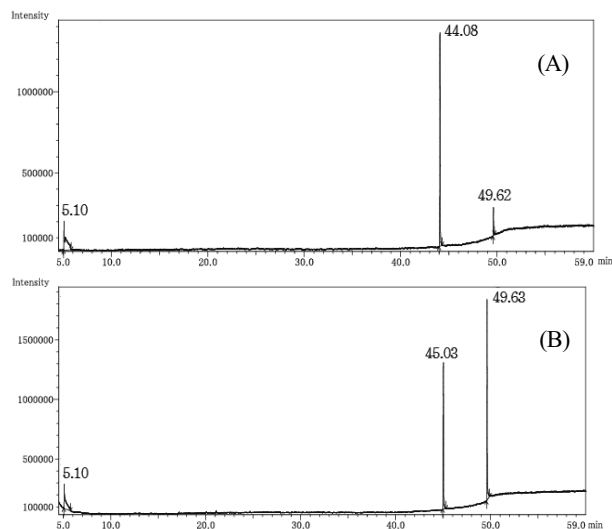


図10 MO-CHMINACA の GC/MS (島津) 分析結果  
(A)メタノール溶液, (B)エタノール溶液

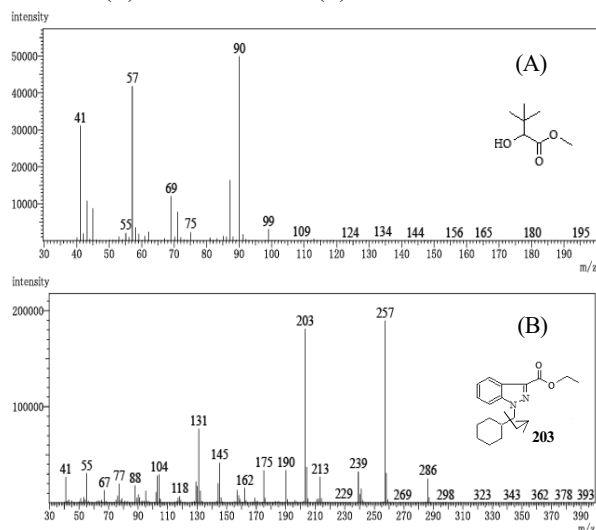


図11 各分析結果におけるマスペクトル  
(A)メタノール溶液 RT 5.1, (B)エタノール溶液 RT 45.0

両結果において、3本のピークが観測された。メタノール溶液の保持時間49.6分及び44.1分のピークはそのマスペクトルからそれぞれ MO-CHMINACA と methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylate であったが、新たに 5.1 分にピークが観測された。マスペクトルは図11(A)のとおりであり、ライブラリ検索の結果から methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate と考えられた。methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate は極性が高く溶出が早いいため、無極性カラムの DB-1MS では観測されなかったと考えられる。なお、今回、分析条件において溶媒待ち時間を 4.5 分と設定しているため、これを短くすると DB-1MS でも観

測できる可能性があるが、フィラメントへの負荷の点からスプリットレス分析においては注意が必要である。

エタノール溶液では、メタノール溶液と比べて保持時間45.0分のピークのみが異なった。そのマススペクトル(図11(B))は、methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate とほぼ同じであり、*m/z* 286 と 203 が methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate の *m/z* 272 と 189 に比べそれぞれ 14 多いことから、ethyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate と考えられた。また、本体に対するピーク面積比もエタノール溶液よりメタノール溶液の方が大きかったが、これは QUPIC の場合<sup>1)</sup>と同様、アルコール炭素鎖部分の立体障害によるものと思われる。

エタノール溶液の場合、オキシブタン側のカルボニル基(図8中の①)とエタノールが反応したとすると、生成する物質はMO-CHMINACAのカルボニル炭素のメトキシ基がエトキシ基に変わった1-ethoxy-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate とエタノールと考えられる。しかし、1-ethoxy-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate は観測できなかった。これは、MO-CHMINACAの*tert*-ブチル基の立体障害により、オキシブタン側のカルボニル基よりもインダゾール側のカルボニル基の方が優先的に反応したためと考えられる。最後に、この条件で製品のアセトニトリル溶液を測定したが、methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate は観測されなかった。

以上のことから、製品には MO-CHMINACA と methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate が含有されていることが分かった。

#### 4 同定検査結果

MO-CHMINACA は、標準溶液との同定検査において、全ての分析結果が一致したことから、同物質であることを確定した。

#### IV まとめ

平成27年12月に買い上げた植物細片3製品から検査当時未規制(平成28年1月21日指定薬物)であったMO-CHMINACAを検出した。MO-CHMINACAは2つのエステル結合を持つカルボキシラート系合成カンナビノイドであり、そのメタノール溶液をGC/MS分析すると、インダゾール側のカルボニル炭素とメタノールが優先的に反応し、分解物として methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate 及び methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate が観測される。しかし、methyl 2-hydroxy-3,3-dimethyl butanoate は溶出が早く、DB-5MSでは観測できるが、DB-1MSでは観測できない場合があることが分かった。

また、今回検査した製品にはもともと methyl 1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate が含有されていたことが分かった。

**謝辞** 本試験研究を行うにあたり、MO-CHMINACAの結晶化について有益なご助言をいただきました薬務課谷口昌聖氏に深く感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) 浅川和宏 他: 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年報, 5, 24-33 (2015)
- 2) 厚生労働省通知: 指定薬物の測定結果等について, 平成28年1月29日, 薬生監麻発0129第12号 (2016)
- 3) 厚生労働省通知: 指定薬物の分析法について, 平成19年5月21日, 薬食監麻発第0521002号 (2007)