

危険ドラッグに含まれる 5-MAPDB 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 5-MAPDB in Illegal Drugs

Kazuhiro ASAKAWA, Rokurou ARII and Masahito TOYOTA

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

要 旨

平成 28 年 2 月に本県で実施した危険ドラッグ買上検査において、粉末 3 製品から指定薬物であるフェネチルアミン系物質の 5-MAPDB を検出した。当該物質の同定において、フーリエ変換赤外分光光度計（以下「FT-IR」という。）による分析が位置異性体の判別に有用であった。また、KBr 錠剤法では、塩酸塩の塩素と臭化カリウムの臭素の間でイオン交換反応が生じ、IR スペクトルが変化するため、KCl 錠剤法を採用する方が望ましいことが分かった。

Key words : 指定薬物 Designated Substances, 危険ドラッグ Illegal Drugs, 5-MAPDB, FT-IR

I はじめに

5-MAPDB は、1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amine の通称であり、2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格をもったフェネチルアミン系物質である。構造式は、図 1 のとおりであり、分子量は 191 である。また、2,3-ジヒドロベンゾフラン環に対する 2-(N-メチル)アミノプロピル基の結合位置（図中 2～7）により、6 種の位置異性体が存在し、検査当時、6-MAPDB が海外で流通していることをインターネット調査で把握していた。これまで、同系統の物質である 2-EAPB を GC/MS, LC/MS, LC/PDA で分析した事例があるが、位置異性体同士のスペクトルは類似し、保持時間も近いことから同定には注意が必要であることが分かっている¹⁾。

一方、赤外分光法では光学異性体以外は、基本的に異なった振動スペクトルを示すことが知られており、同系統の APDB の FT-IR 分析例が報告がされている^{2),3)}。また、インターネットで公開されているデータベースにおいても類似物質の IR スペクトルが公開されており、各位置異性体間で異なったスペクトルを示していることを確認した（表 1）。

今回、5-MAPDB の同定に FT-IR を用いた結果、有用であったので報告する。

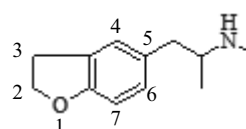


図1 5-MAPDBの構造式

表1 インターネットで公開されている IR スペクトル

データベース名	確認した物質
FORENSIC DRUG REVIEW ^{*1}	・ 2-, 4-, 5-, 6-, 7-MAPB ・ 4-, 5-, 6-EAPB
SWG DRUG ^{*2}	・ 5-, 6-APDB ・ 4-, 5-, 6-, 7-APB
RESPONSE ^{*3}	・ 5-, 6-EAPB ・ 2-, 5-MAPB ・ 5-, 6-APB

^{*1} URL: <http://www.forensicdrugreview.com/compounds>

^{*2} URL: <http://www.swgdrug.org/monographs.htm>

^{*3} URL: http://www.policija.si/apps/nfl_response_web/seznam.php

（最終確認日：平成 28 年 7 月 7 日）

II 方法

1 標準品・試薬等

5-MAPDB塩酸塩の標準品は、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。また、東京都健康安全研究センターよりご供与いただいたものも使用した。5-APDB塩酸塩及び6-APDB塩酸塩の標準品は、Cayman Chemical社（米国）から購入したものを使用した。純度は5-APDB塩酸塩が98%以上であり、6-APDB塩酸塩が95%以上である。

臭化カリウム及び塩化カリウムは、市販のIR吸収用グレードのものを使用した。塩化水素（約1 mol/Lエチルエーテル溶液）は東京化成工業から購入したものを使用した。その他の試薬は、市販の特級、HPLC用又はLC/MS用を使用した。水は、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

(1) GC/MS, LC/MS, LC/PDA分析用

平成28年2月に本県薬務課がインターネットで購入した粉末3製品（検体A, B, C）を厚生労働省通知⁴⁾に基づき次のとおり調製した。粉末試料30 mgを秤取し、メタノール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原液とした。試料原液1 mLをとり、メタノールを加えて10 mLとしたものを試料溶液とした。さらに試料溶液1 mLをとり、メタノールを加えて10 mLとしたものを試料溶液希釈液とした。また、GC/MS分析においては、次の方法で遊離塩基にした溶液も調製した。試料溶液希釈液に窒素ガスを穏やかに吹き付けてメタノールを留去し、10%水酸化ナトリウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出したものを遊離塩基化試料溶液とした。

(2) FT-IR分析用

標準品及び検体について、それぞれ約0.2 mgを塩化カリウム又は臭化カリウム約20 mgと混合し、ミニハンドプレス（島津製作所製MHP-1）で直径4 mmの錠剤に成形したものを分析試料とした。市販されている標準品は少量で高額であることや単離精製では十分な量を確保することが難しいが、ミニハンドプレスを使用すると、数百µgの試料量でよいため有用である。

3 5-MAPDBの単離精製方法

LC/MSの定量結果から3製品のうち最も純度が悪いものについて、セミ分取カラムを用いたHPLC（以下「分取LC」という。）により単離精製した。その条件を表2に示す。粉末製品約36 mgを移動相の初期濃度組成の溶媒1 mLに溶かし、0.45 µmメンブランフィルターでろ過したものを50 µL/回注入し、該当分画を採取した。これを12回繰り返

し、分取液とした。

分取液を10%水酸化ナトリウム溶液でpH12~14とし、遊離塩基にしたものを酢酸エチルで抽出した。抽出液に飽和食塩水を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。これをG3フィルターでろ過し、エバポレーターで濃縮した後、窒素ガスで乾固した。乾固物に少量のジエチルエーテルを加え、塩化水素（約1 mol/Lエチルエーテル溶液）で塩酸塩とし、ジエチルエーテルを留去した後、メタノールで再結晶した（以下「単離精製品」という。）。

表2 分取LC条件

装置	島津製作所製 LC-10
カラム	（一財）化学物質評価研究機構製 L-column2 ODS (5 µm, 10 mmID × 250 mm)
カラム温度	40°C
移動相	A液：10 mM 酢酸アンモニウム溶液(pH3) B液：アセトニトリル
グラデーション条件	A:B = 80:20 (0-4 min) → 50:50 (12-13 min)
検出器	UV 230 nm

4 装置及び分析条件

(1) GC/MS, LC/MS, LC/PDA分析

GC/MS, LC/MS及びLC/PDAの分析条件は、前報⁵⁾を参考されたい。

(2) FT-IR分析

FT-IR分析条件は表3のとおりである。

表3 FT-IR分析条件

装置	島津製作所製 FTIR-8100A
条件	分解能 4 cm ⁻¹ , スキャン回数 40回, ミラースピード 2.8 mm/sec KBr 錠剤法又はKCl 錠剤法

III 結果及び考察

1 GC/MS, LC/MS, LC/PDA 分析結果

(1) GC/MS 分析結果

3製品の結果はほぼ同等であった。そのうちの検体Cの試料溶液希釈液のGC/MS分析結果を図2に示す。保持時間17分付近のピークはトップが割れており、形状が悪いがマススペクトルは同様であった。データベース（①国立医薬品食品衛生研究所の違法ドラッグデータ閲覧システム、②Cayman Chemical社、③RESPONSE）との照合結果から5-MAPDBが推定された。また、遊離塩基化試料溶液の分析結果は図3のとおりであり、形状の悪かったピークが1本のきれいなものとなった。これより、5-MAPDBは塩酸塩の形で含有されており、その極性とカラムへの親和性が

らピーク形状が悪化したものと考えられる。

標準品との同定検査の結果、保持時間及びマススペクトルが一致した。また、標準溶液と試料溶液の混合溶液を分析し、ピークトップが割れないことも確認した。

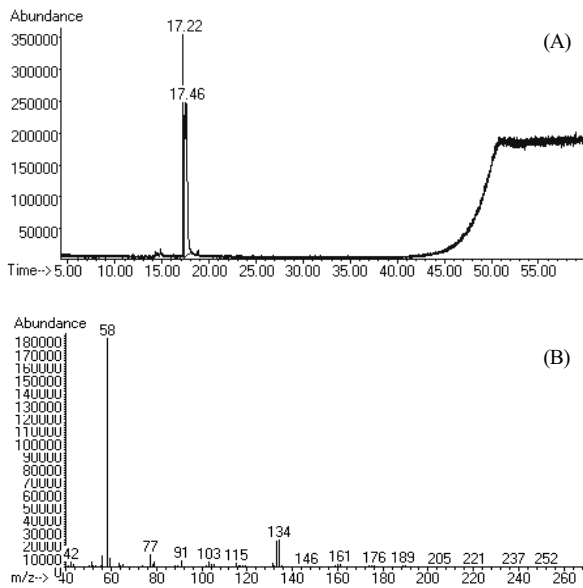


図2 検体C 試料溶液希釈液のGC/MS分析結果
(A)TIC, (B)マススペクトル(RT* 17.2)
*RT:保持時間 (分)

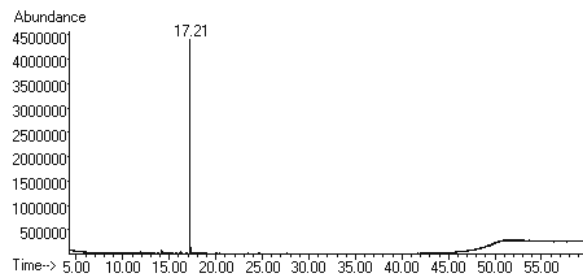


図3 検体C 遊離塩基化試料溶液のGC/MS分析結果(TIC)

(2) LC/MS 及び LC/PDA 分析結果

検体Cの試料溶液のLC/MS及びLC/PDA分析結果を図4, 5に示す。各最大ピークが5-MAPDBである。標準品との同定検査の結果、保持時間及びマススペクトルが一致した。また、標準溶液と試料溶液の混合溶液を分析し、ピークトップが割れないことも確認した。

LC/MSのSIR(定量イオン: m/z 192)を用いて定量を行った。製品1mg当たりの5-MAPDBの含有量(塩酸塩として)と性状は表4のとおりであった。含有量にばらつきがあり、微黄色粉末の検体Cが最も少なかった。

なお、保持時間2.3分(LC/MS)と4.1分(LC/PDA)にもピークが観測され、各スペクトルから5-MAPDBの合成不純物と思われたが、同定には至らなかった。

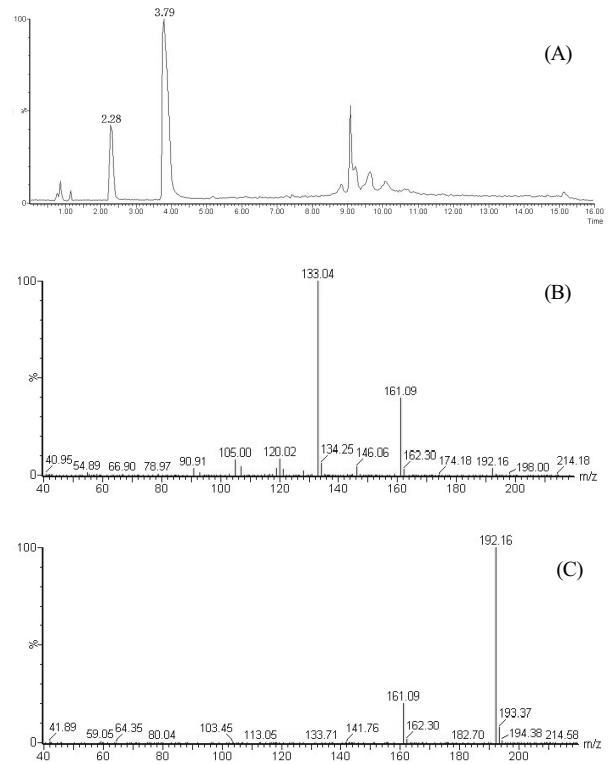


図4 検体C 試料溶液のLC/MS分析結果
(A)TIC, (B)マススペクトル(RT 3.8, Cone 50 V, positive),
(C)マススペクトル(RT 3.8, Cone 20 V, positive)

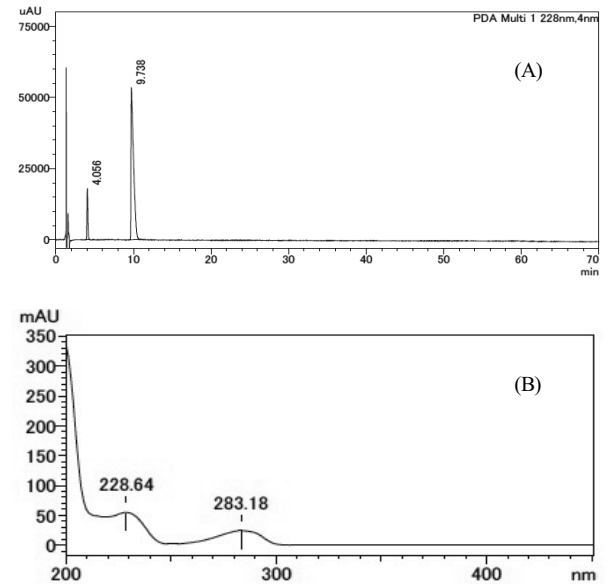


図5 検体C 試料溶液のLC/PDA分析結果
(A)クロマトグラム(228 nm), (B)吸収スペクトル(RT 9.7)

表4 各製品の5-MAPDB 塩酸塩の含有量と性状

製品名	含有量 (mg/mg)	性状
検体A	0.97	白色粉末
検体B	0.66	白色粉末
検体C	0.33	微黄色粉末

2 単離精製結果

検体Cを分取LCで単離精製した際のクロマトグラムを図6に示す。保持時間約7~10分の分画に5-MAPDBが含まれており、合計12回採取し、約36mgの製品から5-MAPDB塩酸塩8.3mgを得た。

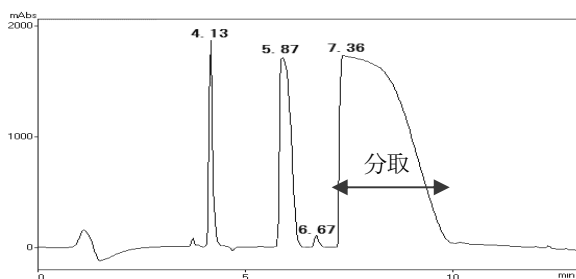


図6 検体Cの分取LCのクロマトグラム

3 FT-IR 分析結果

(1) 事前検証

位置異性体でどの程度IRスペクトルに明確な差が見られるか確認した。5-MAPDBの位置異性体は市販されていなかったため、N-メチル基が脱メチルした物質である5-APDB塩酸塩とその位置異性体である6-APDB塩酸塩を用いてFT-IR分析を行った。結果を図7に示す。IRスペクトルは、MSスペクトルや吸収スペクトルよりもパターンが複雑であり、750-1650 cm^{-1} において明らかな違いが確認できた。また、これらのスペクトルはATR法で報告されている²⁾ものとはほぼ一致した。これより、MAPDBにおいても位置異性体間の差が明確に確認でき、同定に有効であると推測された。

(2) KBr錠剤法とKCl錠剤法の比較

5-MAPDB塩酸塩をKBr錠剤法で分析したところ、KCl錠剤法のスペクトルと異なる部分が見られた。また、KBr錠剤成形直後及び成形後から10分ごとに分析し、成形後約1時間後まで分析したところ、複数のピーク強度に変化が見られた。KCl錠剤法及びKBr錠剤法（錠剤成形直後と1時間後）による結果を図8に示す。また、スペクトル変化の大きかった領域を比較したものを図9に示す。なお、KCl錠剤法では、成形直後と成形後約1時間のスペクトルに変化は見られなかった。

まず、2700~3000 cm^{-1} のピーク形状がKCl錠剤法に比べてKBr錠剤法の方が割れが少なく、時間が経つと、2950 cm^{-1} 付近のピーク(図9の①)強度が増大し、1時間後には2730 cm^{-1} 付近の強度と同程度になった。この吸収は2級アミン塩酸塩のN-H伸縮振動によるものと考えられる。

次に1590 cm^{-1} 付近のピーク(図9の②)は、KCl錠剤法では、ほとんど目立たないが、KBr錠剤法では成形直後で

やや強度が強くなり、時間が経つにつれ増大した。また、1400~1470 cm^{-1} 付近の複数のピーク(図9の③)も時間が経つにつれ強度がやや大きくなり、KCl錠剤法のものとは異なる形状を示した。これらの変化は雨宮ら⁹⁾によるメタンフェタミン塩酸塩での報告と類似するものであった。これらの吸収は2級アミン塩酸塩のN-H変角振動によるものと考えられる。

さらにKBr錠剤法では1230 cm^{-1} 付近に弱い吸収(図9の④)が現れ、こぶのような形状を示した。

これらの変化は、塩酸塩の塩素と臭化カリウムの臭素がイオン交換反応をし、2級アミン塩酸塩に由来する吸収に影響を及ぼしたと考えられ、KBr錠剤成形後、速やかに生じ、時間が経つにつれ大きくなることが分かった。

(3) 検体と標準品の結果

KCl錠剤法により各検体の同定を試みた。検体Aと標準品のIRスペクトルを図10に示す。両者はほぼ一致したことから5-MAPDB塩酸塩であると同定した。検体Aは5-MAPDBの純度が高いことからそのままでも比較可能であった。

次に検体C及び単離精製品のIRスペクトルを図11に示す。検体Cのいくつかのピークは、標準品と同波数に認められるものの、純度が低いため全体的なスペクトルは一致しなかった。一方、単離精製品のスペクトルは、標準品のものと一致したことから、5-MAPDB塩酸塩であると同定した。以上より、検体Cでは、単離精製により純度を上げることで標準品と比較可能となることが分かった。

IV まとめ

平成28年2月に買い上げた粉末3製品から5-MAPDBを検出した。同定検査においては、FT-IRを使用することで位置異性体の判別が容易になった。目的物質の純度が高い製品ではそのままIR分析による標準品との比較が可能であり、純度の低い製品でもセミ分取カラムを用いたHPLCにより単離精製することで比較が可能となった。また、5-MAPDB塩酸塩をKBr錠剤法でIR分析すると塩素と臭素のイオン交換反応により、スペクトルが変化するため、KCl錠剤法を採用することが望ましいことが分かった。

謝辞 本試験研究を行うにあたり、標準品のご供与いただきました東京都健康安全研究センターの皆様へ深く感謝申し上げます。また、5-MAPDB塩酸塩の結晶化について有益なご助言をいただきました大阪府立公衆衛生研究所の皆様へ深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 浅川和宏 他：平成26年度危険ドラッグ検査結果について，徳島県立保健製薬環境センター年報，**5**, 16-23 (2015)
- 2) John F. Casale and Patrick A. Hays : The Characterization of 5- and 6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran, *Microgram Journal*, **8** (2), 62-74 (2011)
- 3) 佐々木良祐 他：フェネチルアミン系危険ドラッグの分析，関税中央分析所報，**55**, 43-63 (2015)
- 4) 厚生労働省通知：指定薬物の分析法について，薬食監麻発第0521002号，平成19年5月21日
- 5) 浅川和宏 他：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年報，**6**, 15-20 (2016)
- 6) 雨宮正欣 他：メタンフェタミン塩酸塩の赤外吸収スペクトル測定法に関する一考察，鑑識科学，**3** (2), 69-72 (1998)

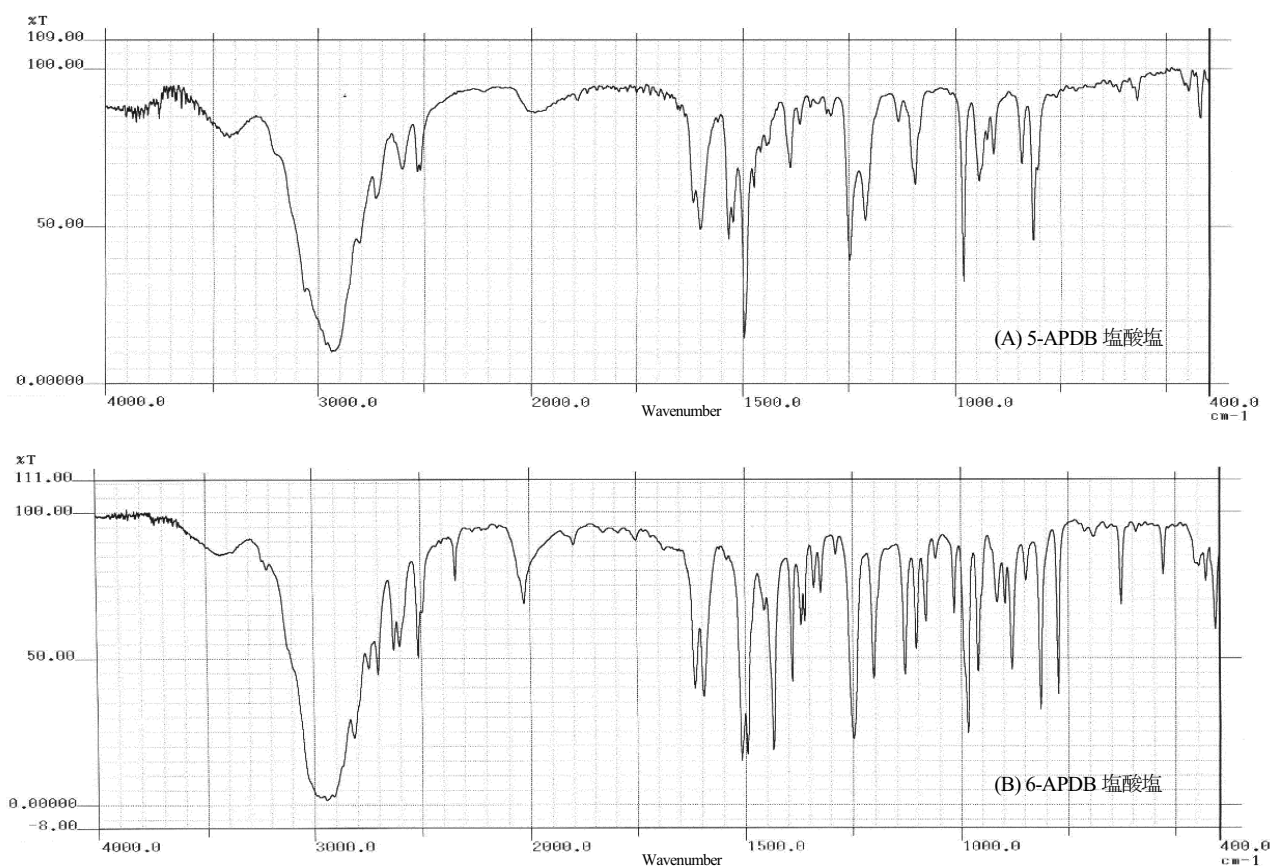


図7 (A) 5-APDB 塩酸塩及び(B) 6-APDB 塩酸塩の IR スペクトル (KBr 錠剤法)

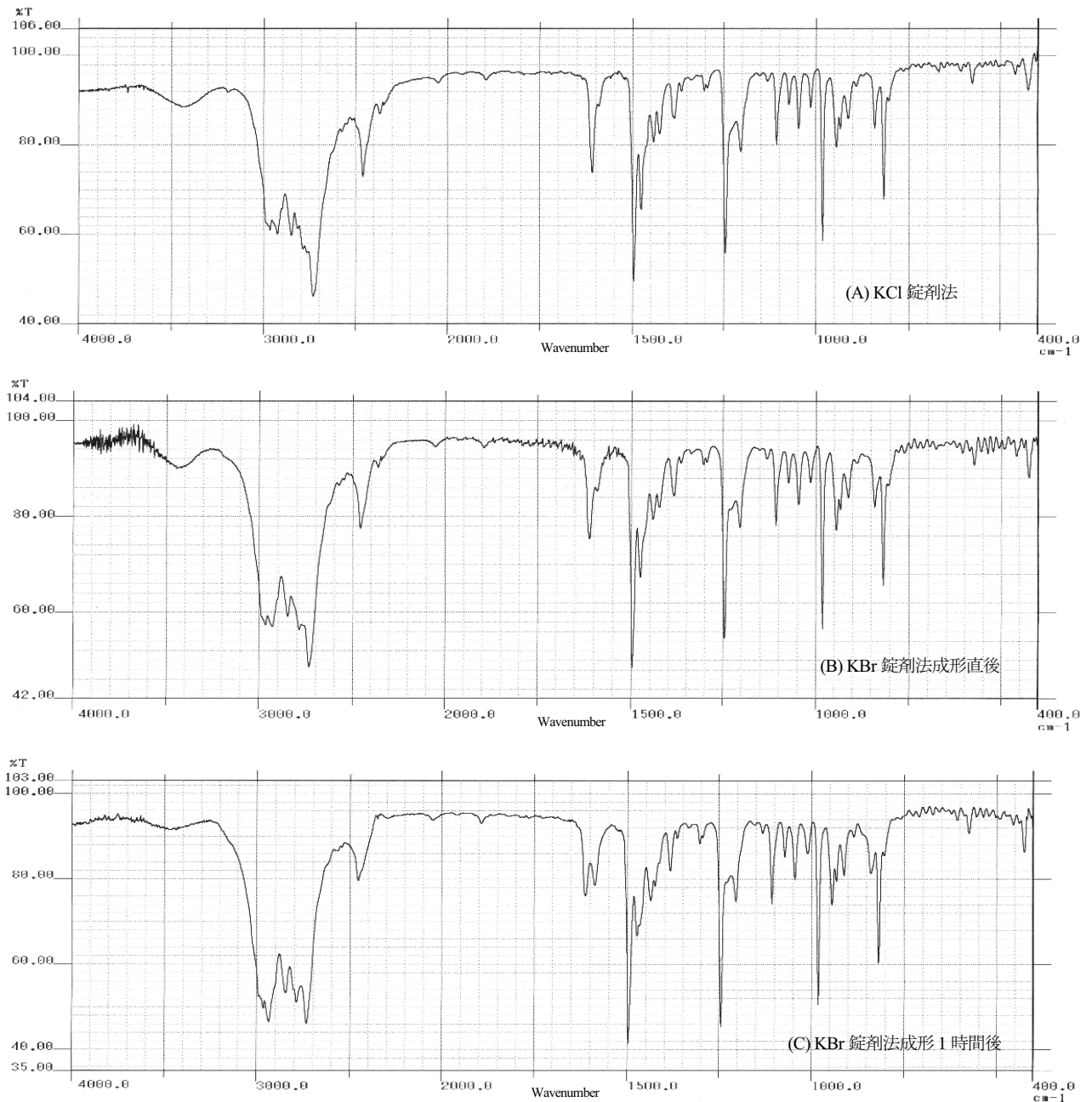


図8 5-MAPDB 塩酸塩のIR スペクトル(A) KCl 錠剤法, (B) KBr 錠剤法成形直後, (C) KBr 錠剤法成形1時間後

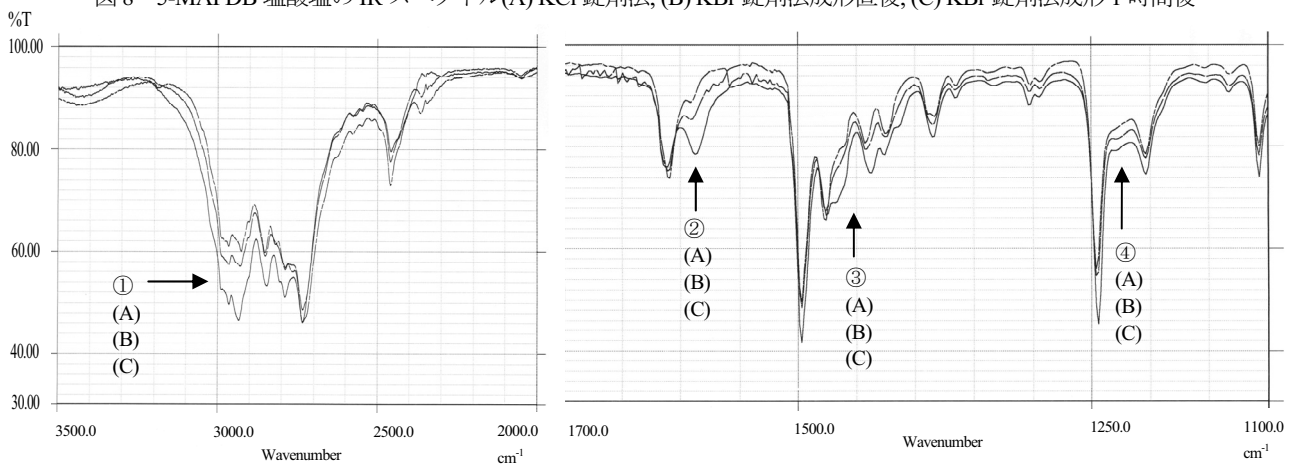


図9 KBr錠剤法とKCl錠剤法による5-MAPDB塩酸塩のIRスペクトルの比較

(左 : 3500-2000 cm^{-1} , 右 : 1700-1100 cm^{-1})

(A) KCl 錠剤法(一点鎖線)

(B) KBr 錠剤法成形直後(破線)

(C) KBr 錠剤法成形1時間後(実線)

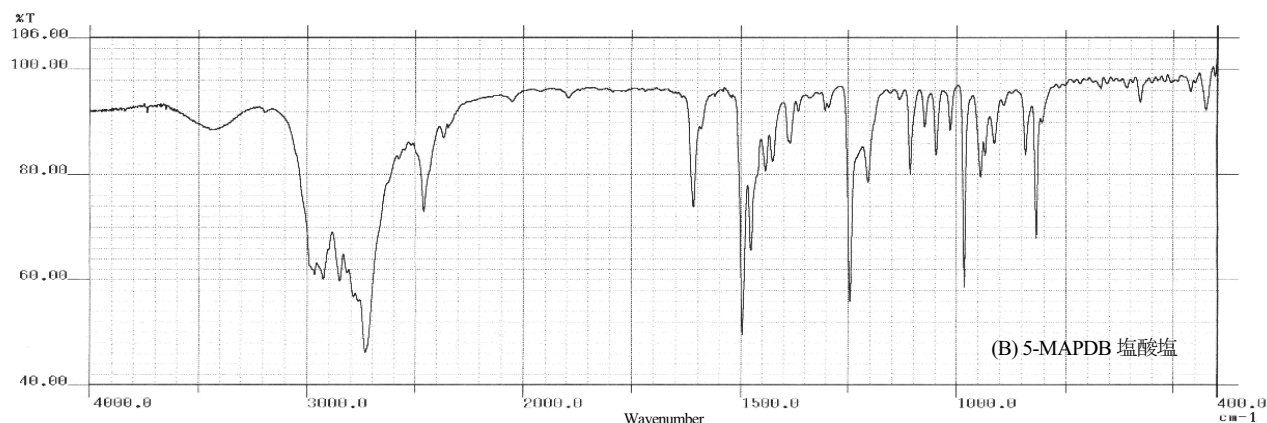
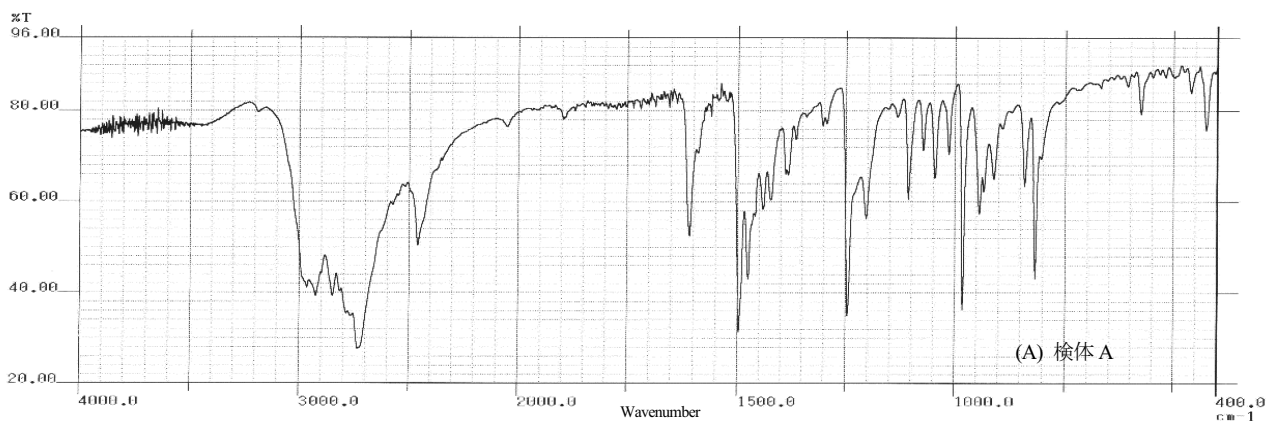


図 10 (A) 検体 A 及び(B) 5-MAPDB 塩酸塩の IR スペクトル (KCl 錠剤法)

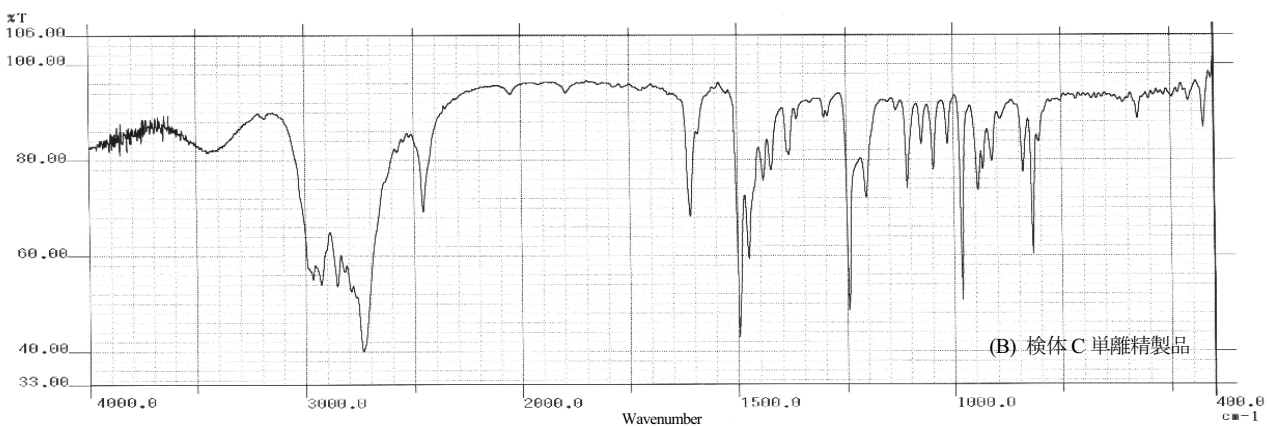
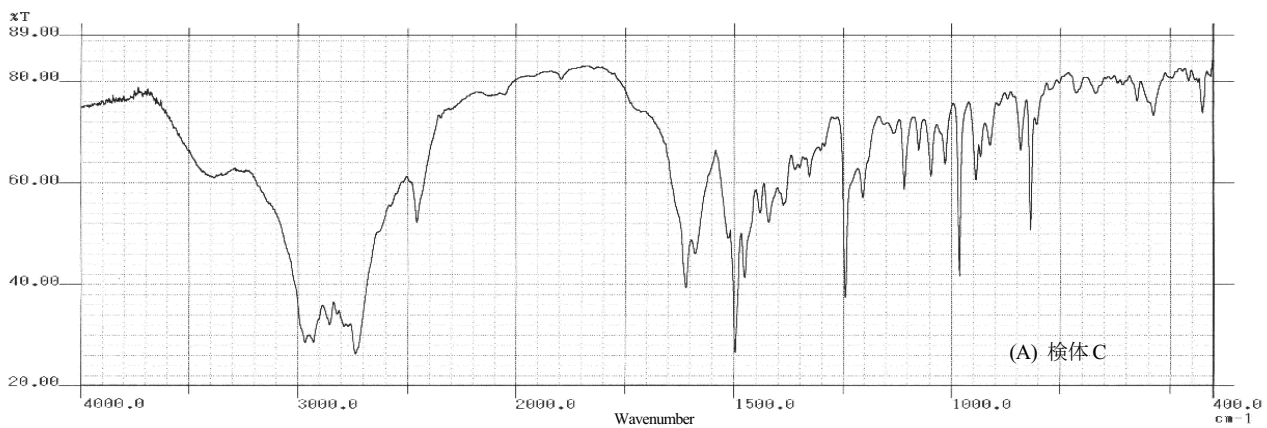


図 11 (A) 検体 C 及び(B) 検体 C 単離精製品の IR スペクトル (KCl 錠剤法)