構造にButanamide又はButanoateを有する合成カンナビノイドの

フラグメンテーション解析と骨格構造の推定

小木曽 俊孝

質量分析装置を用いた危険ドラッグの分析では取得したデータを精査して化合物の同定を行うが、 一般的に標準品がない場合や類似物質が複数存在する場合の同定は容易でない。取得したマススペク トルから含有する成分を推定することも可能であるが、より高い精度で推定するためには構造に特徴 的なフラグメンテーションを把握することが重要となる。本研究では、分子構造にButanamide又は Butanoate構造を有する合成カンナビノイドに着目しフラグメンテーションの解析を行った。その結 果、構造によってフラグメンテーションや検出されるフラグメントイオンの数に傾向がみられ、含有 成分の同定や骨格構造推定の際に有用と考えられる知見を得た。

[キーワード:合成カンナビノイド、Butanamide、Butanoate、フラグメンテーション]

1 はじめに

危険ドラッグは大麻や覚せい剤などの規制薬物と同様 の作用を有する成分を含有する物品であり、日本では 2014-2015年に急速に広がり大きな社会問題となった¹⁾。以 降、様々な対策が行われ検挙者等は大幅に減少したが²⁾、 現在もなお違法な成分を含む製品が流通しているのが現 状である³⁾。

危険ドラッグ製品の検査においては規制薬物だけでな く、類似物質や新規化合物の可能性も考慮して分析する必 要があるため、識別対象は極めて多い。このような分析に おいて質量分析装置を用いた網羅的な分析は有効である が、結果の解析においてはデータベース検索等を用いても 多くの時間を要するのが現状である。この課題に対し、既 存のデータベース検索に加えて、マススペクトルから含有 成分の推定に繋がる情報を得ることができれば解析のス ピード及び精度を向上させることができる。そのためには、 質量分析装置で取得可能なフラグメントイオン及びフラ グメンテーションを化合物の系統ごとに事前に把握する ことは有効な手段と考えられる4-6。本研究では指定薬物 の主要成分である合成カンナビノイドの中で特にカンナ ビノイド受容体に対する親和性が高く、これまでに多数の 健康被害が報告されているButanamide(ブタナミド)又は Butanoate(ブタノエート)構造を分子内に含む化合物及び 類似物質に着目した¹⁾。これらの化合物のフラグメンテー ションを解析した結果、構造によりフラグメンテーション を起こす位置や検出されるフラグメントイオンの数など に特徴が見られた。今回得られた知見は危険ドラッグの分 析において有用と考えられたため、ここに報告する。

2 実験

2・1 標準品及び試薬

合成カンナビノイドの標準品はすべてCayman Chemical 製を用いた。測定には標準品をメタノールに溶解し、1 µg/mLに調製したものを用いた。メタノール(LC/MS用)、 アセトニトリル(LC/MS用)、蒸留水(LC/MS用)は関東化学 製を用いた。1.0 Mギ酸アンモニウム溶液(高速液体クロマ トグラフ用)、ギ酸(LC/MS用)は富士フイルム和光純薬製を 用いた。

2・2 測定装置及び測定条件

測定装置はAgilent 6540 Accurate-Mass Q-TOF/Agilent 1290 Infinity LCを使用した。表1に測定条件を示す。

表1 測定条件

| | | XI M | | 1 | | | | |
|----------------------|---|---|---|------|---|--|--|--|
| Column | : | Atlantis T3, 3 μ m, 2.1 × 75 mm(Waters) | | | | | | |
| Column temp. | : | 40°C | | | | | | |
| Mehile abaaa | : | A:10 mM A | A : 10 mM Ammonium formate solution(pH 3) | | | | | |
| Mobile pliase | : | B : Acetonitrile | | | | | | |
| Gradient | : | Time(min) | A(%) | B(%) | _ | | | |
| | | 0 | 95 | 5 | | | | |
| | | 2.5 | 95 | 5 | | | | |
| | | 20 | 0 | 100 | | | | |
| | | 22.5 | 0 | 100 | | | | |
| Flow rate | : | 0.2 mL/min | | | - | | | |
| Injection volume | : | 1μL | | | | | | |
| lonization method | : | ESI(Positive | .) | | | | | |
| Drying gas temp. | : | 300°C | | | | | | |
| Drying gas flow rate | : | 10 L/min | | | | | | |
| Nebulizer gas | : | 50 psi | | | | | | |
| Sheath gas temp. | : | 400°C | | | | | | |
| Sheath gas flow rate | : | 12 L/min | | | | | | |
| Capillary voltage | : | 4000 V | | | | | | |

2.3 合成カンナビノイドの構造分類とフラグメンテー ション解析

合成カンナビノイドの構造は図1に示す4つの部分(A: コア部、B:テール部、C:リンク部、D:リング部)に分類し て示すことができる¹⁾。本研究ではコア部にインドール又 はインダゾール、リンク部にカルボキサミド(1種類のみ例 外としてN-メチルカルボキサミド)、リング部にブタナミ ド又はブタノエートを持つ組み合わせの4つの化合物群に ついてフラグメンテーションの解析を行った。なお、本研 究で分析した32種類の化合物にはテール部としてフルオ ロベンジル基、シクロヘキシルメチル基、ペンチル基、フ ルオロペンチル基、クロロペンチル基の5種類が存在し、 購入済みの標準品の中からコア部、リンク部、リング部が 上記化合物群の組み合わせとなるものを選別し使用した。 フラグメンテーションの解析には当所の危険ドラッグ検 査において通常使用するコリジョンエネルギー10 eVで測 定したマススペクトルを用い、分子イオンピークを除く 10000カウント以上で検出されたピークをフラグメントイ オンと定義し解析を行った。



図1 合成カンナビノイドの構造分類

3 結果及び考察

3.1 コア部にインドール、リング部にブタノエート構造を持つ化合物のフラグメンテーション

構造にインドール及びブタノエート構造を持つ4種類の 化合物についてフラグメンテーションの解析を行った(付 表1)。図2にMDMB-CHMICAのマススペクトルとフラグメント 部位を解析例として示す。その結果、リンク部分で開裂し たFragment.1のみが検出された。リンク部での開裂は他の 構造での開裂においても検出され、最も一般的に検出され るフラグメントイオンであると考えられた。

3.2 コア部にインドール、リング部にブタナミド構造 を持つ化合物のフラグメンテーション

構造にインドール及びブタナミド構造を持つ5種類の化 合物についてフラグメンテーションの解析を行った(付表 2)。図3にAPP-PICAのマススペクトルとフラグメント部位



図2 MDMB-CHMICAのフラグメンテーション

を解析例として示す。その結果、リンク部での開裂 (Fragment. 3)に加えて、アミノ基が開裂(Fragment. 2)した 二種類のフラグメントイオンが検出された。フラグメント イオンの強度を比較すると、解析を行った全ての化合物に ついてリンク部で開裂したフラグメントイオンの方が強 い強度で検出された。



図3 APP-PICAのフラグメンテーション

3.3 コア部にインダゾール、リング部にブタナミド構造を持つ化合物のフラグメンテーション

構造にインダゾール及びブタナミド構造を持つ15種類 の化合物についてフラグメンテーションの解析を行った (付表3)。図4にAB-FUBINACAのマススペクトルとフラグメ ント部位を解析例として示す。その結果、リンク部での開 裂(Fragment.6)、アミノ基(Fragment.4)及びアミド基 (Fragment.5)の開裂により生じた3種類のフラグメントイ オンが検出された。解析した大部分の化合物はアミド基が 開裂したFragment.5が最も高い強度で検出された。一方で、 事例が少数であるが、図5に示すAB-FUBINACA Isomer5のよ うにリンク部のアミド結合にメチル基が置換している場 合にはアミノ基が開裂したFragment.7が最も高い強度で 検出された。更なる検証が必要ではあるが、リンク部の窒 素にアルキル基が置換することで検出されるフラグメン トイオンの強度比が異なる可能性が考えられた。



図4 AB-FUBINACAのフラグメンテーション



図5 AB-FUBINACA Isomer5のフラグメンテーション

3.4 コア部にインダゾール、リング部にブタノエート 構造を持つ化合物のフラグメンテーション

構造にインダゾール及びブタノエート構造を持つ8種類 の化合物についてフラグメンテーションの解析を行った (付表4)。図6にAMB、図7にFUB-AMB、図8に5-Fluoro AMB のマススペクトルとフラグメント部位を解析例として示 す。その結果、図6及び図7に示すリンク部(Fragment.12 及び16)での開裂、脱メトキシ(Fragment.10及び14)、脱メ チルエステル(Fragment.11及び15)、インダゾール部 (Fragment.13)又はテール部(Fragment.17)の4種類のフ ラグメントイオンが検出される化合物と、図8に示すリン ク部(Fragment.20)での開裂、脱メトキシ(Fragment.18)、 脱メチルエステル(Fragment.19)の3つのフラグメントイ オンが検出される化合物の2種類が存在した。4つのフラグ メントイオンが検出された化合物はテール部にアルキル 基又はフルオロベンジル基が置換した化合物であり、図6 に示すテール部分がアルキル基の場合にはコア部の Fragment. 13が検出され、図7に示すフルオロベンジル基の 場合にはフルオロベンジルのFragment. 17がそれぞれ検出 された。コア部及びテール部のフラグメントイオンは全体 的に低い強度で検出された。



図7 FUB-AMBのフラグメンテーション



図8 5-fluoro AMBのフラグメンテーション

一方で、3つのフラグメントイオンが検出された化合物 はいずれもテール部に5-フルオロペンタンが置換したも のであり、テール部の置換基によりフラグメンテーション に異なる傾向がみられた。

3.5 コア部とリング部のみ異なる化合物群のフラグメ ンテーションの比較

コア部(インドール又はインダゾール)とリング部(ブタ ノエート又はブタナミド)のみ異なる4種類の組み合わせ の化合物についてフラグメンテーションの比較を行った。 図9には各組合せの化合物のマススペクトルと開裂部位を 示す。図9のAとB及びCとDの比較から、コア部がインドー ルかインダゾールかによってリング部で開裂したフラグ メントイオンの数に違いがあることが分かった。また、図 9のAとC及びBとDの比較から、コア部がインドールの場合 にはリング部の構造の違いにより検出されるフラグメン トイオンの数に違いがみられた。一方、コア部がインダゾ ールの場合にはリング部でのフラグメンテーションには 違いが見られなかったが、コア部が検出されるか否かに違 いがみられた。これらの知見から、フラグメントイオンが 生成し検出される過程における開裂する部分や生成した イオンの安定性は部分構造だけでなく、開裂部位とは比較 的遠距離にあるコア部も影響を与えていることが示され た。

3.6 フラグメントイオン数からの骨格構造の推定

今回解析を行った合成カンナビノイドは構造の違いに より検出されるフラグメントイオンの個数が異なってい た。このことから、検出されるフラグメントイオンの個数 及びフラグメントイオンの情報から図10のように骨格構 造を推定することが可能であった。検出されたフラグメン トイオンが1つの場合にはコア部がインドール、リング部 がブタノエート構造を持つ化合物であり、フラグメントイ オンが2つ検出された場合にはコア部がインドール、リン グ部がブタナミド構造を持つ化合物と推定できる。 フラグ メントイオンが3つ検出され、かつ[M+H]-17(脱アミノ基) のフラグメントイオンが検出される場合にはコア部がイ ンダゾール、リング部がブタナミドと推定された。また、 フラグメントイオンが3つ検出され、[M+H]-32(脱メトキシ 基)のフラグメントイオンが検出される場合及び、フラグ メントイオンが4つ検出される場合にはコア部がインダゾ ール、リング部がブタノエートと推定可能であった。



図9 コア部及びリング部のみ異なる化合物群のマススペクトルの比較



図10 フラグメントイオン数からの骨格構造推定

4 まとめ

危険ドラッグの主要成分である合成カンナビノイドの 中で、分子内にブタノエート又はブタナミド構造を有する 物質に着目し、合計32化合物のフラグメンテーションを解 析した。その結果、検出されたフラグメントイオンは主に リンク部またはリング部で開裂したものであった。また、 分子構造の特徴別にグループ化し解析した結果、検出され るフラグメントイオン個数(1-4個)に違いが見られ、フラ グメントイオンの個数や検出されるフラグメントイオン の特徴から骨格構造の推定が可能であった。本研究で得ら れた知見を通常の危険ドラッグ製品の分析で行っている データベース検索に加えて活用することで、解析時間の短 縮や同定精度の向上に寄与すると考えられた。

文献

- 花尻(木倉)瑠理:危険ドラッグの法規制と流通実態 変化,日薬理誌,150,129-134,2017.
- 法務省 法務総合研究所:令和2年版 犯罪白書,令 和2年12月.
- 第4日
 第4
 第4
 第5
 第6
 17
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
 18
- M. Akutsu *et al.*: Forensic Toxicol, 35, 94-103, 2017.
- A. Namera *et al.*: Forensic Toxicol, 33, 175-194, 2015.
- 6) 佐々木良祐ら、カチノン系危険ドラッグの鑑別方法の 検討、関税中央分析所報、55, 17-41, 2016.

Fragmentation analysis and structure estimation of synthetic cannabinoids with butanamide or butanoate structures

Toshitaka KOGISO

Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences, Mukaizano 39, Dazaifu, Fukuoka 818-0135, Japan

In mass spectrometry analyses, illegal drugs are generally identified by comparing the acquired data with those of authentic standards. However, identification can be difficult if no standard or similar substances exist. Although it is possible to estimate the components of a sample from the acquired mass spectrum, it is important to understand the fragmentation patterns of similar substances for accurate prediction. In this study, we focused on synthetic cannabinoids with butanamide or butanoate structures and analyzed their fragmentation patterns. We found that trends in fragmentation patterns and the number of detected fragment ions depending on the structure are useful for structural estimation.

[Key words; synthetic cannabinoids, butanamide, butanoate, fragmentation analysis]

付表1 コア部にインドール、リング部にブタノエート構造を持つ化合物から検出されたフラグメントイオン



| | \sim | | | | |
|-------------|---------------|--------------------|----------------|-------------------|------|
| 化合物名 | 保持時間 (min) | プリカーサーイオン (m/z) | 検出イオン (m/z) | イオン強度 (Counts) | 開裂位置 |
| MMB2201 | 15.060 | 363.2078 | 232.1134 | 191907 | А |
| MMB018 | 16.391 | 345.2173 | 214.1227 | 237624 | А |
| MMB-CHMICA | 17.237 | 371.2329 | 240.1376 | 246223 | А |
| MDMB-CHMICA | 18.000 | 385.2486 | 240.1384 | 199519 | A |

付表2 コア部にインドール、リング部にブタナミド構造を持つ化合物から検出されたフラグメントイオン



| 化合物名 | 保持時間 (min) | プリカーサーイオン (m/z) | 検出イオン (m/z) | イオン強度 (Counts) | 開裂位置 |
|---------------|---------------|--------------------|----------------|-------------------|------|
| | 12.481 | 348.2082 | 331.1819 | 70072 | В |
| J-HUOTO ADICA | | | 232.1135 | 136182 | А |
| DV1 | 13.263 | 396.2082 | 379.1817 | 44721 | В |
| F ~ 1 | | | 232.1134 | 186680 | А |
| | 14.463 | 378.2176 | 361.1904 | 15561 | В |
| APP-PICA | | | 214.1222 | 55535 | А |
| | 14.511 | 356.2333 | 339.2069 | 33026 | В |
| AB-CHIMICA | | | 240.1386 | 62700 | А |
| | 14 520 | 344.2333 | 327.2071 | 129623 | В |
| ADBICA | 14.530 | | 214.1229 | 149787 | А |

付表3 コア部にインダゾール、リング部にブタナミド構造を持つ化合物から検出されたフラグメントイオン



| 化合物名 | 保持時間 (min) | プリカーサーイオン (m/z) | 検出イオン (m/z) | イオン強度 (Counts) | 開裂位置 |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|----------------|-------------------|------|
| | 12.775 | | 332.1771 | 102672 | В |
| 5-fluoro AB-PINACA | | 349.2034 | 304.1822 | 156618 | С |
| | | | 233.1082 | 24705 | А |
| | 12.809 | 369.1721 | 352.1458 | 231492 | В |
| AB-FUBINACA isomer5 | | | 324.1507 | 65057 | С |
| | | | 253.0770 | 46740 | А |
| | | 369.1721 | 352.1457 | 89537 | В |
| AB-FUBINACA isomer2 | 13.130 | | 324.1508 | 122975 | С |
| | | | 253.0768 | 24708 | А |
| | | 369.1721 | 352.1459 | 63150 | В |
| AB-FUBINACA 3-fluorobenzyl isomer | 13.218 | | 324.1511 | 116065 | С |
| | | | 253.0772 | 17897 | А |
| | 13.222 | 369.1721 | 352.1456 | 71358 | В |
| AB-FUBINACA | | | 324.1509 | 128639 | С |
| | | | 253.0769 | 20598 | А |
| | 13.281 | 369.1721 | 352.1457 | 88050 | В |
| AB-FUBINACA 2-fluorobenzyl isomer | | | 324.1509 | 152693 | С |
| | | | 253.0770 | 28540 | А |
| | 13.306 | 369.1721 | 352.1459 | 79345 | В |
| AB-FUBINACA isomer1 | | | 324.1511 | 141840 | С |
| | | | 253.0771 | 37615 | А |
| | | 397.2034 | 380.1767 | 42100 | В |
| PX2 | 13.590 | | 352.1820 | 134732 | С |
| | | | 233.1084 | 81199 | А |
| | | 363.2129 | 346.1928 | 90767 | В |
| 5-fluoro ADB-PINACA | 13.662 | | 318.1980 | 148571 | С |
| | | | 233.1084 | 43953 | А |
| 5 ablara AR RINACA | 12 701 | 265 1720 | 348.1474 | 33598 | В |
| | 13.704 | 305.1739 | 320.1527 | 66497 | С |

23696

| 「衣子」「前にインテノール、ランノ前にノテノ、「構造を持つに日初から狭田されにノノノアン「イオン(税さ) | | | | | | |
|--|---------------|--------------------|----------------|-------------------|------|--|
| 化合物名 | 保持時間 (min) | プリカーサーイオン (m/z) | 検出イオン (m/z) | イオン強度 (Counts) | 開裂位置 | |
| | 13.952 | 417.1725 | 400.1455 | 29362 | В | |
| APP-FUBINACA | | | 372.1510 | 121443 | С | |
| | | | 253.0773 | 75707 | А | |
| | 14.155 | 331.2129 | 314.1866 | 92775 | В | |
| AB-PINACA | | | 286.1917 | 139202 | С | |
| | | | 215.1179 | 42731 | А | |
| | 15.066 | 357.2285 | 340.2022 | 64173 | В | |
| AB-CHIMINACA | | | 312.2073 | 82245 | С | |
| | | | 241.1336 | 32162 | А | |
| | 15.126 | 345.2285 | 328.2022 | 95391 | В | |
| ADB-PINACA | | | 300.2073 | 133023 | С | |
| | | | 215.1179 | 45681 | А | |
| | | | 354.2178 | 102056 | В | |
| MAB-CHMINACA | 15.958 | 371.2442 | 326.2229 | 144159 | С | |
| | | | 241.1334 | 51266 | А | |

付表3 コア部にインダゾール、リング部にブタナミド構造を持つ化合物から検出されたフラグメントイオン(続き)

付表4 コア部にインダゾール、リング部にブタノエート構造を持つ化合物から検出されたフラグメントイオン

| | Frag.A Frag.B | Frag.A | Frag.B | | |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|------|
| | Frag.E | Frag.F | Frag.C | | |
| 化合物名 | , 保持時間 (min) | プリカーサーイオン (m/z) | 検出イオン (m/z) | イオン強度 (Counts) | 開裂位置 |
| | | | 352.1456 | 29676 | В |
| | 16.240 | 384.1718 | 324.1511 | 194781 | С |
| FOR-AMR | 16.249 | | 253.0774 | 95462 | А |
| | | | 109.0447 | 10853 | F |
| | | | 366.1611 | 16041 | В |
| | 17.000 | 200 1074 | 338.1666 | 198333 | С |
| MDMB-FUBINACA | 17.028 | 398.1874 | 253.0773 | 108374 | А |
| | | | 109.0447 | 20585 | F |
| | | 398.1874 | 352.1443 | 14652 | В |
| | 17.040 | | 324.1497 | 100663 | С |
| EMB-FUBINACA | 17.048 | | 253.0762 | 52175 | А |
| | | | 109.0444 | 10817 | F |
| | | 346.2125 | 314.1865 | 31853 | В |
| | 17 527 | | 286.1917 | 167726 | С |
| AIVID | 17.557 | | 215.1182 | 218385 | А |
| | | | 145.0396 | 11736 | Е |
| | | 372.2282 | 340.2016 | 18513 | В |
| | 10 220 | | 312.2071 | 113585 | С |
| MA-CHIVIIINACA | 10.330 | | 241.1335 | 182767 | А |
| | | | 145.0396 | 11777 | Е |
| | | | 354.2172 | 25515 | В |
| | 10 1/2 | 386.2438 | 326.2227 | 200493 | С |
| MDMB-CHMINACA | 19.142 | | 241.1335 | 169207 | А |
| | | | 145.0394 | 11461 | Е |
| | | | 332.1765 | 25964 | В |
| 5-fluoro AMB | 15.915 | 364.2031 | 304.1822 | 160406 | С |
| | | | 233.1085 | 91913 | А |
| | | | 346.1924 | 27756 | В |
| 5-fluoro ADB | 16.740 | 378.2187 | 318.1980 | 249910 | С |
| | | | 233.1088 | 148889 | А |