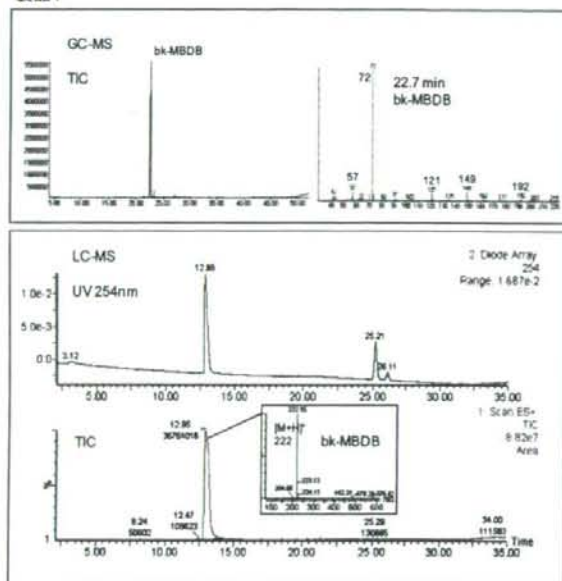
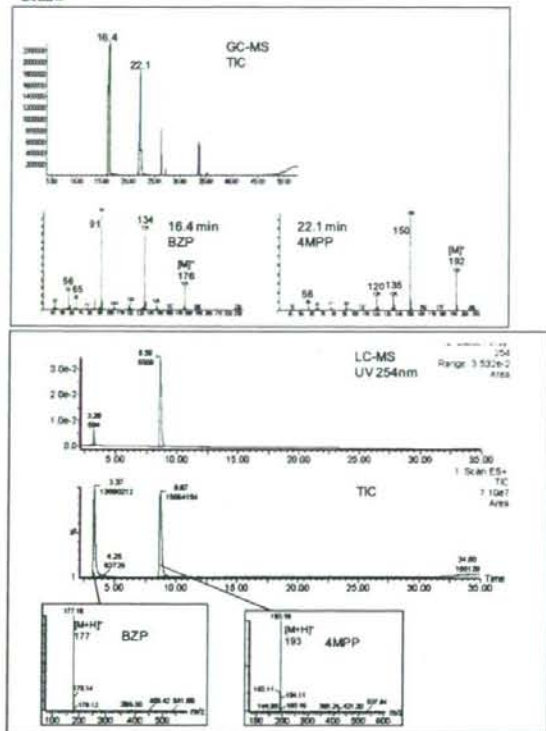


図5 主な新規流通違法ドラッグ成分のGC-MS 保持時間及びマススペクトル

製品1



製品2



製品3

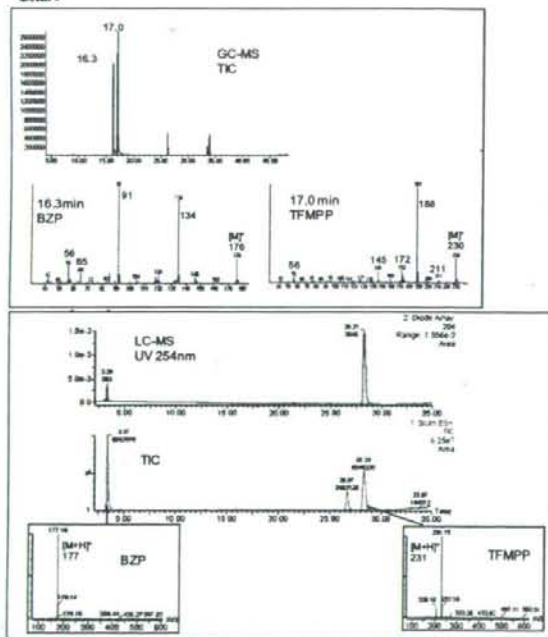


図 6-1 買い上げ製品の GC-MS 及び LC-MS 測定結果(製品 1-3)

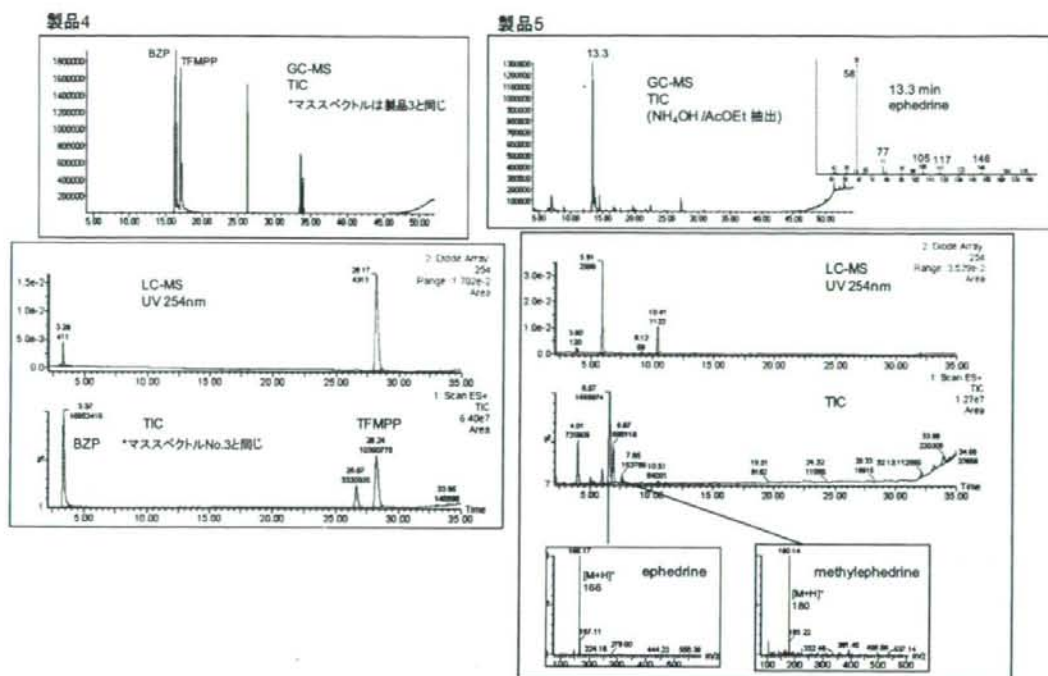


図 6-2 買い上げ製品の GC-MS 及び LC-MS 測定結果(製品 4, 5)

分担研究課題：違法ドラッグ製品の分析法の開発，成分分析，分析標準品の調製
研究分担者：花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—平成 20 年度新規流通違法ドラッグ成分

“1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone)”の GC-MS,
LC-MS 及び NMR による同定—

研究協力者：内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 研究員

研究要旨：平成 19 年 4 月より施行された指定薬物制度により，指定薬物として規制された薬物の違法ドラッグ市場における流通は減少した。しかし，依然として新たな違法ドラッグが流通し，その乱用が懸念されている。本研究では，平成 20 年度に買い上げられた違法ドラッグ製品について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。その結果，新規違法ドラッグ成分として，1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) を同定した。

A. 研究目的

深刻化する違法ドラッグ問題に対応すべく，平成 18 年の薬事法改正により，幻覚・中枢興奮等の精神毒性かつ保健衛生上の危害のおそれがある薬物及び植物を指定薬物として規制することとなり，平成 19 年 4 月 1 日より施行された。平成 21 年 1 月までに，39 化合物，1 植物が指定されている。これにより指定薬物の流通は減少したが，依然として新たな違法ドラッグが市場に流通し，その乱用が懸念されている。そこで本研究では，新規違法ドラッグ成分を同定するために，平成 20 年度に買い上げられた違法ドラッグ製品について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。

B. 研究方法

平成 20 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品 1 種類（製品名：4-methyl-methcathinone と記載）について GC-MS，

LC-MS および NMR 分析を行った。

1. NMR 分析条件

各種 NMR (^1H ， ^{13}C ，HMBC，HMQC，DQF-COSY) を測定し，構造の同定を行った。

【NMR 装置】JEOL 製 ECA-600

【測定核種】 ^1H ， ^{13}C

【測定溶媒】 CD_3OD

2. GC-MS 及び LC-MS 分析試料の調製

白色粉末試料 (1 mg) にメタノール 1 ml を加え，膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45 μm filter unit, MILLIPORE) を行い，不純物を取り除いて測定試料とした。

3. GC-MS 分析条件

カラム：HP-1MS 0.25 mm i.d. x 30 m, 0.25 μm , Agilent), 注入口温度：200 $^{\circ}\text{C}$ ，カラム温度：80 $^{\circ}\text{C}$ (1 min hold)-5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ -190 $^{\circ}\text{C}$ (15 min hold)-10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ -310 $^{\circ}\text{C}$ (5 min hold), 検出器温度：280 $^{\circ}\text{C}$ ，キャリアーガス：ヘリウム (0.7 mL/min)，イオン化：EI，注入量：1 μl

【装置】 [GC] Agilent 6890/[MS] Agilent 5975

4. LC-MS 分析条件

カラム: Atlantis HSST3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8 μ m, Waters), ガードカラム: Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8 μ m, Waters), 移動相 A: 0.1% ギ酸 水溶液, 移動相 B: 0.1% ギ酸 アセトニトリル, グラジエント条件: A/B 95/5 (0 min) -20/80 (60 min, 5 min hold), 測定波長: 254 nm, 流速: 0.3 mL/min, カラム温度: 40 $^{\circ}$ C, 注入量: 1 μ l, 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA, モニタリング波長 254 nm) および質量検出器, イオン化: ESI, Positive モード, Desolvation ガス流量: N₂ 650 L/h, Desolvation ガス温度: 350 $^{\circ}$ C, Cone 電圧: 30 V, Capillary 電圧: 3000 V

【装置】 [UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD)

C. 研究結果・考察

本化合物の NMR スペクトルデータを Table 1, Fig. 1 に示した. また, GC-MS および LC-MS スペクトルデータは Fig. 2-3 に示した. 分析の結果, 本化合物は,

1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) と同定された.

NMR 分析の結果, 3 つのメチル基のピーク [δ_{H} 1.56 ppm (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.44 and 2.75 ppm (each 3H, s), δ_{C} 16.3, 21.8 and 31.7 ppm], 1 つのカルボニル基のピーク (δ_{C} 196.6 ppm) がそれぞれ観測された. δ_{H} 3.04 ppm (1H, q, $J=7.2$ Hz) に観測されたプロトンは 3 級炭素 (C-2) に結合するプロトンと考えられた. また, 4 つのアロマティックプロトン [δ_{H} 7.41 and 7.94 ppm (each 2H, d, $J=8.1$ Hz) が観測された. さらに HMQC, HMBC, DQF-COSY を測定, 解析した結果, Fig. 1 に示した構造であることが明らかとなった (Table 1).

LC-MS 分析を行ったところ, 7.4 min に m/z

178 [M+H]⁺ のピークが検出されたことから, 分子量は 177 と考えられ, NMR による推定構造を支持した (Fig. 2A, 2C). UV は λ_{max} 263 nm であった (Fig. 2B). また, GC-MS 分析では, 15.3 min にピークが検出され, そのフラグメントイオンピークからも推定構造は支持された (Fig. 3). 因みに, LC では 1 本であったピークが, GC ではピークが二つに分かれて観測されたことから, 本化合物は塩酸塩であると考えられた.

D. 結論

平成 20 年度買い上げ違法ドラッグ製品中から, 新規違法ドラッグ成分として, 1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) を同定した. 本化合物は, 別名 mephedrone とも呼ばれている. 本化合物に関する論文はこれまでに報告されていないが, 興奮性の麻薬である methcathinone の 4-メチル置換体であり, その構造類似性から, 類似の薬理作用を示すことが推測される. 上記結果はまた, 既知および新規違法ドラッグを判断する際の科学的データのの一つとして有用であると考えられる.

E. 参考文献

特になし.

F. 健康危険情報

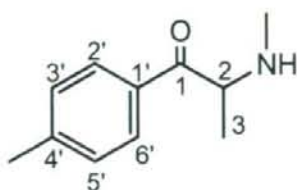
特になし.

G. 研究発表

特になし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.



4-methyl-methcathinone

Table 1. NMR Data of Chemical Drugs ^a

4-methyl-methcathinone in CD ₃ OD			
No.	¹³ C	¹ H	HMBC ^b
1	196.6	–	–
2	60.5	3.04, 1H, q, <i>J</i> =7.2 Hz	1, 3, <i>N</i> -Me
3	16.3	1.56, 3H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	1, 2
1'	131.7	–	–
2'/6'	130.1	7.94, 2H, d, <i>J</i> =8.1 Hz	1, 4'
3'/5'	131.0	7.41, 2H, d, <i>J</i> =8.1 Hz	1', 4'-Me
4'	147.7	–	–
<i>N</i> -Me	31.7	2.75, 3H, s	2
4'-Me	21.8	2.44, 3H, s	3', 4', 5'

^a Recorded at 600 MHz (¹H) and 150 MHz (¹³C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). ^b *J*=8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons.

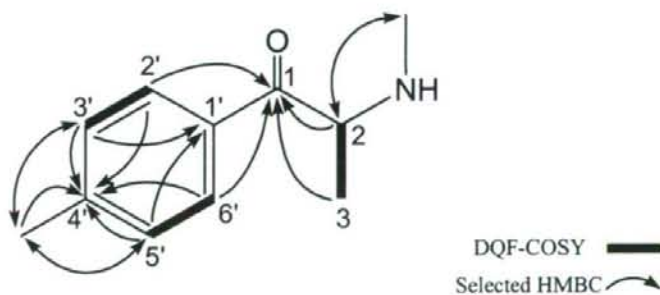
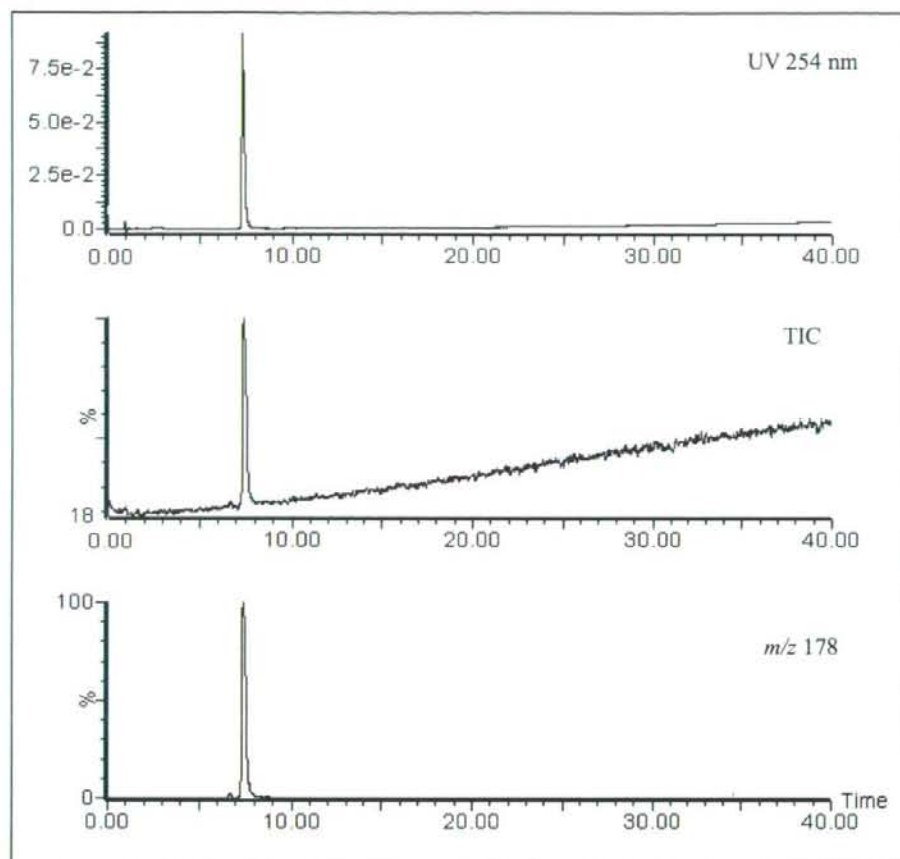
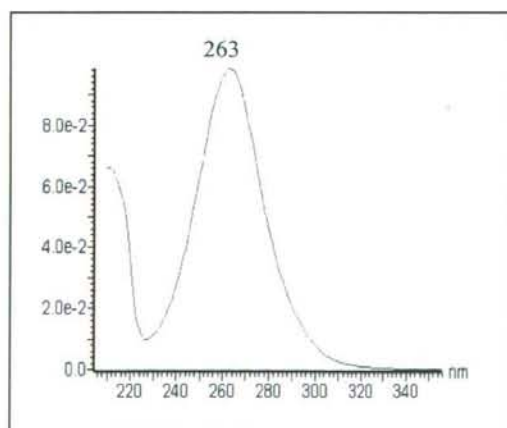


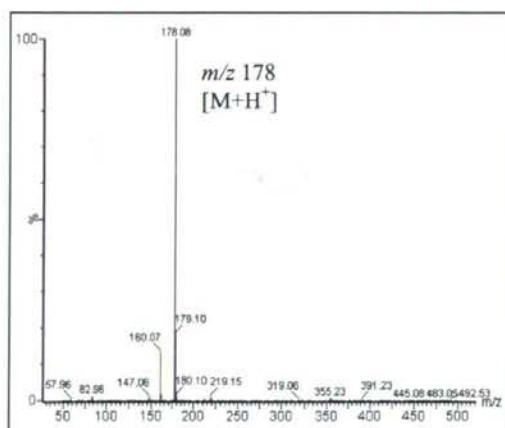
Fig. 1 Selected DQF-COSY and HMBC correlations 4-methyl-methcathinone.



(A) HPLC-UV and -MS chromatograms



(B) UV Spectrum



(C) Mass Spectrum

Fig. 2 LC-MS spectrum of 4-methyl-methcathinone.

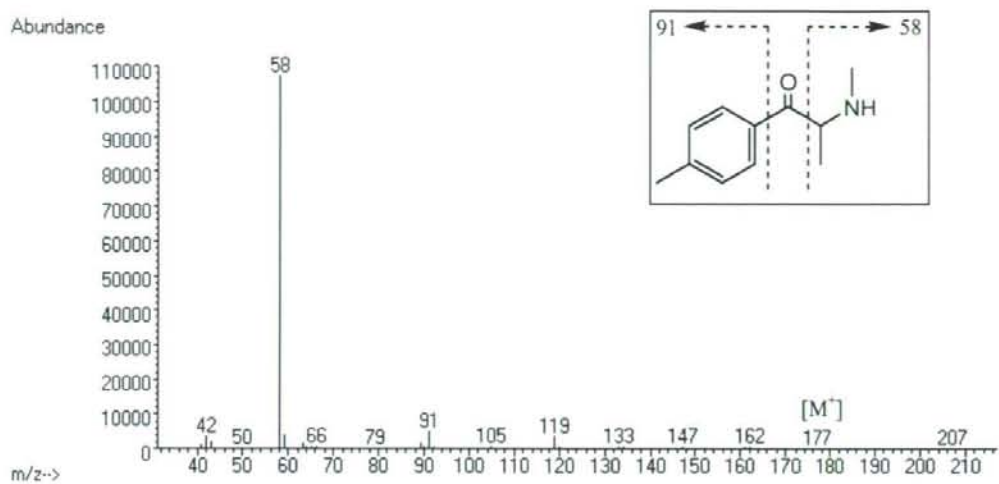


Fig. 3 GC-MS spectrum of 4-methyl-methcathinone.

分担研究課題：違法ドラッグ製品の分析法の開発，成分分析，分析標準品の調製
研究分担者：花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—植物系違法ドラッグ製品から検出された新規カンナビノイドアナログ (1) :
(1*RS*,3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol の同定—

研究協力者：内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 研究員

研究要旨：平成 19 年より施行された指定薬物制度により，指定薬物の流通は減少したが，依然として新たな違法ドラッグが市場に流通し，その乱用が懸念されている。特に最近では新たな植物系違法ドラッグ製品の流通が認められている。本研究では，平成 20 年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ製品について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。その結果，新規違法ドラッグ成分としてカンナビノイドアナログ：(1*RS*,3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol を同定した。本化合物は大麻の主活性成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) の類似体であり，また Δ^9 -THC 様の薬理作用をもつことが報告されている。

A. 研究目的

深刻化する違法ドラッグ問題に対応するべく，平成 18 年の薬事法改正により，幻覚・中枢興奮等の精神毒性かつ保健衛生上の危害のおそれがある薬物及び植物を指定薬物として規制することとなり，平成 19 年 4 月 1 日より施行された。平成 21 年 1 月までに，39 化合物，1 植物（幻覚成分 salvnorin A を含有するシソ科植物 *Salvia divinorum*）が指定されている。これにより指定薬物の流通は減少したが，依然として新たな違法ドラッグ製品が市場に流通しており，特に最近，植物系違法ドラッグ製品の流通拡大が認められている。また昨今，日本における大麻 (*Cannabis sativa* L.; 別名：カンナビス，ヘンプ，マリファナ) の著しい乱用拡大が問題となっているが，植物系違法ドラッグ製品の中には，大麻様の作用を想像させる記載がある製品も存在する。そこで本研究では，平成 20 年

度買い上げられた植物系違法ドラッグ製品について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。

B. 研究方法

平成 20 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品 1 種類について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。

1. 分析試料及び試薬

平成 20 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品（乾燥植物，細片）1 種類を分析に供した。なお，製品の含有成分として下記の記載があった。“Baybean”，“Blue lotus”，“Dwarf skullcap”，“Indian warrior”，“Lion’s tail”，“Maconha brava”，“Marshmallow”，“Pink lotus”，“Red clover”，“Rose”，“Siberian motherwort”，“Vanilla”，and “Honey”。LC-MS の移動相に用いたアセトニトリルは HPLC

グレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。

2. MS 測定用試料の調製法

植物細片は乳鉢で粉末化して 10 mg を使用し、メタノール 1 mL を加え、超音波下 10 分間抽出を行った。膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45 μ m filter unit, MILLIPORE 社製) を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。

3. GC-MS 分析条件

装置: Agilent 社製 6890N GC 及び 5975 MSD, カラム: HP-1MS (30 m x 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μ m, Agilent 社製), キャリアーガス: He, 0.7 mL/min, 注入法: スプリットレス, 注入量: 1 μ L, 注入口温度: 200 $^{\circ}$ C, カラム温度: 80 $^{\circ}$ C (1 min hold) - 5 $^{\circ}$ C/min - 190 $^{\circ}$ C (15 min hold) - 10 $^{\circ}$ C/min - 310 $^{\circ}$ C (5min hold), イオン化法: EI 法, 検出器温度: 280 $^{\circ}$ C, scan range: m/z 40-550

4. LC-MS 分析条件

装置: [UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector(SQD), カラム: Atlantis HSST3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8 μ m, Waters), ガードカラム: Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8 μ m, Waters), 移動相 A: 0.1% ギ酸 水溶液, 移動相 B: 0.1% ギ酸 アセトニトリル, グラジエント条件: A/B 50/50 (0-3 min) -20/80 (5 min, 5 min hold), 測定波長: 190-500 nm, 流速: 0.3 mL/min, カラム温度: 40 $^{\circ}$ C, 注入量: 1 μ L, 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA, モニタリング波長 275 nm) および質量検出器

質量分析条件

イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, Positive, negative mode, Desolvation gas flow: N_2 650 l/h, Desolvation gas temp.: 350 $^{\circ}$ C, Cone voltage: 30 V, Capillary voltage: 3000 V, scan range: m/z 150-700

5. 化合物 1 の単離

試料 (3 g) に MeOH (100 ml) を加え, 1 時

間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を 3 回行った後、抽出液を濃縮、乾固し、得られた抽出エキスを Preparative TLC に付し、展開溶媒 $CHCl_3$ -acetone (4/1) で分離を行った。

TLC プレーートの一部を掻き取り、

$CHCl_3$ -MeOH (1/1) で抽出し、Fraction 1 を得た。さらに、Fr. 1 を Preparative TLC に付し、展開溶媒 $CHCl_3$ -MeOH (20/1) で分離を行い、化合物 1 (15 mg) を得た。

6. 高分解能 MS 分析

装置: 【イオン源】 Direct Analysis in Real Time (DART) / 【質量分析計】 AccuTOF JMS-T100 (JEOL 製)

DART 条件: Positive mode, gas flow: He 2.0 l/min, gas temp.: 250 $^{\circ}$ C, needle voltage: 3200 V, electrode 1: 100 V, electrode 2: 250 V

TOF-MS 条件: Positive mode, ion guide: 500 V, reflectron voltage: 950 V, orifice 1 voltage: 15 V, orifice 2 voltage: 5 V, ring lens voltage: 5 V, orifice 1 temp.: 80 $^{\circ}$ C, mass range: m/z 100-500
質量校正: PEG600, 内部標準物質: diphenhydramine ($C_{17}H_{21}NO$)

7. NMR 測定

NMR 装置: JEOL 製 ECA-600 または ECA-800
測定核種: 1H , ^{13}C , 測定溶媒: $CDCl_3$ (99.96%), $DMSO-d_6$ (99.96%) (すべて ISOTEC 社製)
各種 NMR (1H -NMR, ^{13}C -NMR, Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC), Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY), and Rotating frame nuclear Overhauser Effect (ROE)) 測定を行った。

C. 研究結果・考察

MeOH 抽出試料の GC-MS および LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 1, 2 に示した。GC-MS 分析の結果, 47.9 分に観測されたピー

ク (1) から、4つのフラグメントイオンピーク [m/z (% relative intensity) 332 (16), 314 (14), 233 (80), and 215 (100)] が観測された (Fig. 1A, 1B). また、51.5分には α -tocopherolのピークが観測された (Fig. 1A). 一方、LC-MS分析の結果、7.8分にメインピーク (1) [m/z 333 $[M+H]^+$, 315 $[M+H-18]^+$ in the positive scan mode and at m/z 331 $[M-H]^-$ in the negative scan mode] が観測され (Fig. 2A, 2C), UVスペクトルは Fig. 2Bに示す通りであった.

DART-TOFMSによる化合物1のHR-MS分析では、 m/z 333.28145に $[M+H]^+$ のピークが観測され、推定組成式は $C_{22}H_{37}O_2$ であった. また、質量差は+2.10 mmuであった. また、化合物1の 1H -および ^{13}C -NMRスペクトルから、水素数が36、炭素数が22であることが明らかとなり (Table 1), これらの結果から、化合物1の分子式は $C_{22}H_{36}O_2$ と推定され、構造中に酸素原子を含むが、窒素原子は含まないと考えられた.

化合物1の 1H -NMRスペクトルから、3個のメチル基 [δ 1.22 (6H, s) and 0.83 (3H, t, $J=7.2$ Hz)], ABX-タイプの芳香族プロトン [δ 7.06 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz), and 6.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz)], 2個のメチンプロトン [δ 2.86 (1H, tt, $J=12.4, 3.1$ Hz) and 3.76 (1H, tt, $J=11.0, 4.1$ Hz)], そして、2個の水酸基 [δ 4.51 (1H, brd, $J=4.6$ Hz) and 9.01 (1H, brs)] のシグナルが観測された (Table 1). また、 ^{13}C -NMRスペクトルから、3個のメチル基、10個のメチレン基、2個のメチン、1個の酸素の付加した炭素 (δ 71.2), 1個の4級炭素、3個の芳香族炭素 (δ 113.1, 118.5, and 126.3), 3個の4級芳香族炭素 (δ 128.7, 149.1, and 152.3) のシグナルが観測された (Table 1). さらに2次元NMR (DQF-COSY, HMQC, and HMBC) 結果から、3つの部分構造 (1,3-substituted cyclohexyl group, 1,1-dimethyloctyl group, and 1,2,4-substituted phenyl) が推定され、それら部分構造の繋がりは

HMBCの結果から明らかとなった (Table 1, Fig. 3, 4). また、cyclohexyl groupのメチンプロトン (δ 2.86, H-3) はフェニル基の炭素 [δ 152.3 and 126.3 (C-2' and C-6')] と相関がみられ、さらに2個の芳香族プロトン [δ 6.67 and 6.84 (H-3' and H-5')] は、4級炭素 [δ 37.3 (C-1'')] との相関がみられた (Table 1, Fig. 4). さらに、水酸基のプロトン [δ 9.01 (2'-OH)] を照射したところ、芳香族プロトン (H-3') とのROE相関が観測された (Fig. 5). また、2個のメチンプロトン (H-1 and H-3) にROE相関がみられたことから、相対立体配置は *cis*-form であると考えられた (Fig. 5). 以上の結果から、化合物1は、(1*RS*,3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol と同定した (Fig. 3).

化合物1は、1979年にPfizerがカンナビノイドアナログとして合成しており^{1,2)}、薬理作用に関しても、化合物1は、*in vitro*での強力なカンナビノイド受容体結合活性や、*in vivo*でのマウスに対する鎮痛活性をもつことが報告されている³⁻⁶⁾. また、Comptonらは、化合物1が、大麻の主活性成分

Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, Fig. 1) の約5倍の薬理活性をもつことを報告している⁵⁾.

1990年代、カンナビノイド受容体 (CB₁, CB₂) および内因性カンナビノイドが相次いで発見され、その役割が解明され始めたことから、様々な疾病に対する薬理作用を期待して、現在までに多くのカンナビノイドアナログが合成され、その薬理作用が報告されている⁷⁻⁸⁾. 従って、今後、化合物1以外のカンナビノイドアナログが新たな違法ドラッグ成分として流通する可能性が危惧される.

D. 結論

これまでに検出された違法ドラッグ成分の多くは、含窒素化合物 (フェネチルアミン類、

トリプタミン類、ピペラジン類)であったが、本研究において、違法ドラッグ成分として窒素を含まないカンナビノイドアナログ：

(1*RS*,3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol (1) を初めて同定した。本化合物は Δ^9 -THC 様の薬理作用が報告されていることから、今後の流通拡大が懸念される。上記結果はまた、既知および新規違法ドラッグを判断する際の科学的データのの一つとして有用であると考えられる。

E. 参考文献

- 1) Harbert C.A., Johnson M.R., Melvin L.S.Jr., DE Patent 2839836 (1979) .
- 2) Thomas B.F., Compton D.R., Martin B.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255, 624-630 (1990) .
- 3) Melvin L.S., Milne G.M., Johnson M.R., Subramaniam B., Wilken G.H., Howlett A.C., *Mol Pharmacol.* 44, 1008-1015 (1993) .
- 4) Compton D.R., Johnson M.R., Melvin L.S., Martin B.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260, 201-209 (1992) .
- 5) Compton D.R., Rice K.C., De Costa B.R., Razdan R.K., Melvin L.S., Johnson M.R., Martin B.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 265, 218-226 (1993) .
- 6) Martin B.R., Compton D.R., Thomas B.F., Prescott W.R., Little P.J., Razdan R.K., Johnson M.R., Melvin L.S., Mechoulam R., Ward S.J., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 471-478 (1991) .
- 7) Pacher P., Batkai S., Kunos G., *Pharmacol. Rev.*, 58, 389-462 (2006) .
- 8) Kulkarni S. K., Ninan I., *Indian J. Pharmacol.*, 33, 170-184 (2001) .

F. 健康危険情報

特になし。

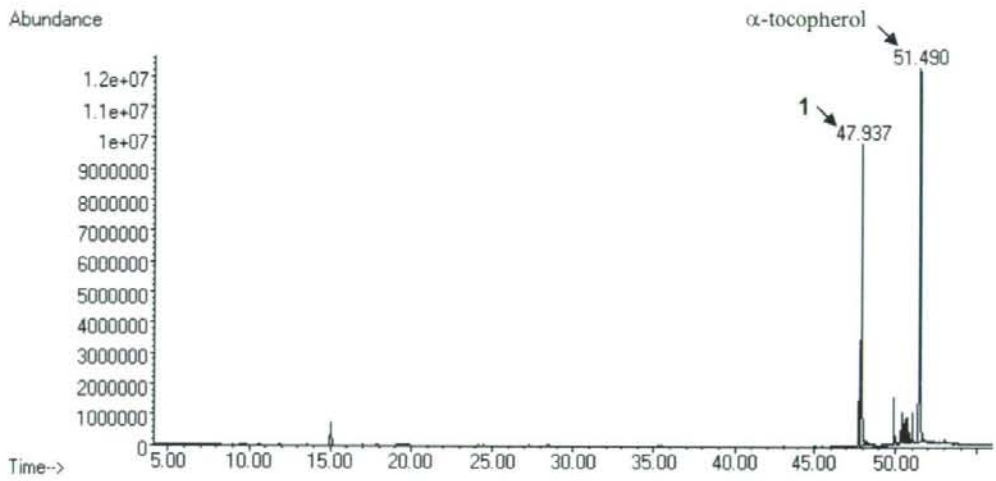
G. 研究発表

- 1) Uchiyama, N.; Kikura-Hanajiri, R.; Kawahara, N.; Haishima, Y.; Goda, Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

(A) GC-MS chromatogram for the extract of the sample solution



(B) Mass Spectrum of Compound 1

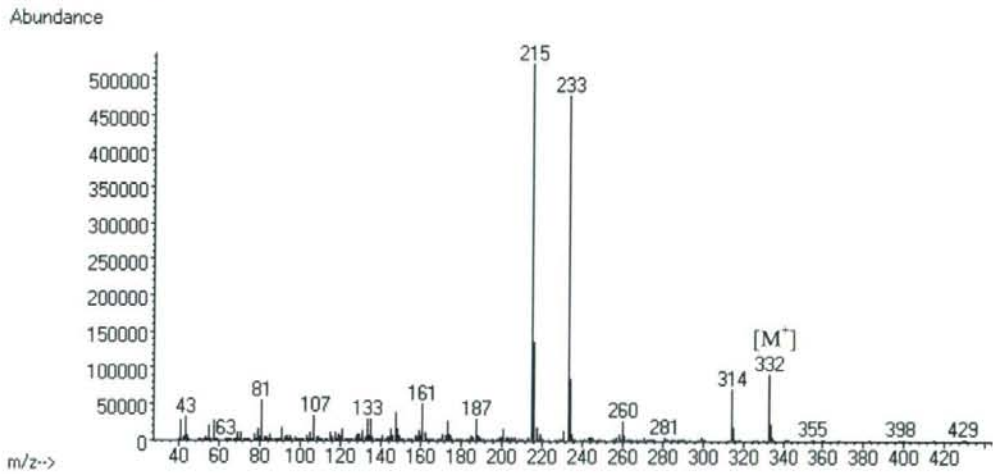
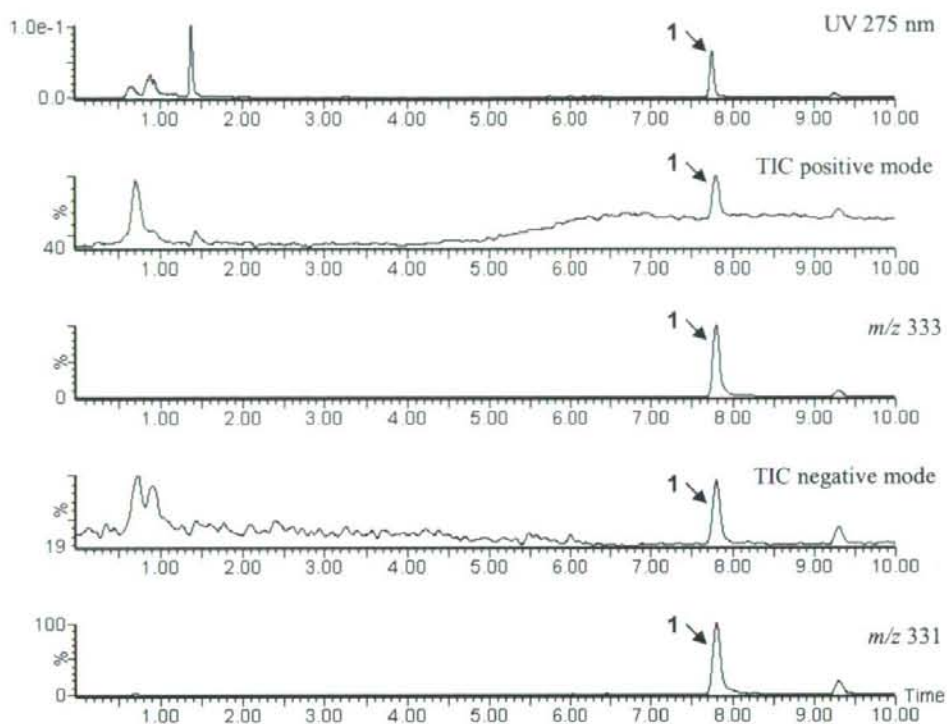
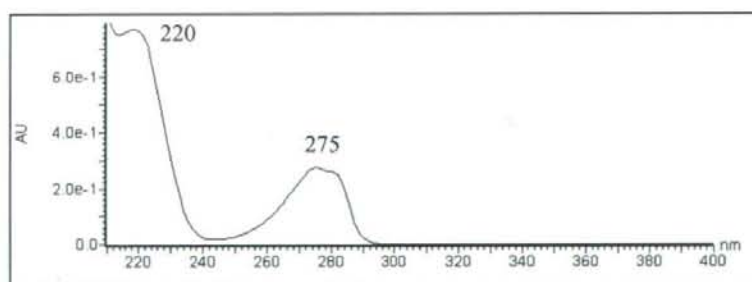


Fig. 1 GC-MS spectrum of compound 1.

(A) HPLC-UV and -MS chromatograms for the extract of the sample solution



(B) UV Spectrum



(C) Mass Spectrum

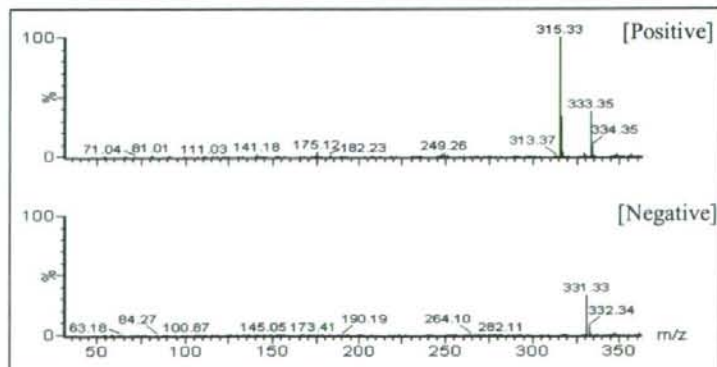


Fig. 2 LC-MS spectrum of compound 1.

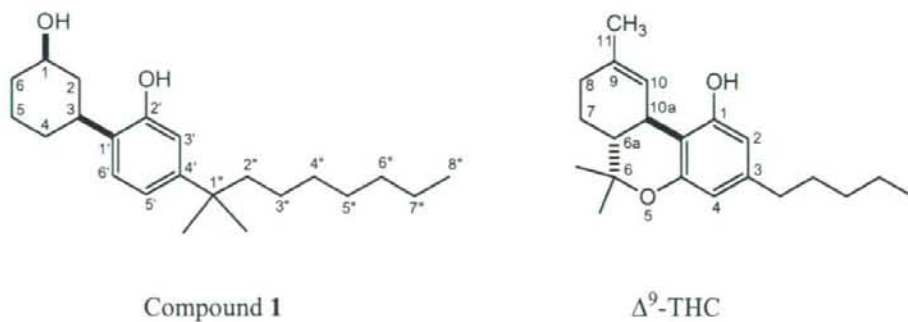


Fig. 3 Structures of compound 1 and Δ⁹-tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC).

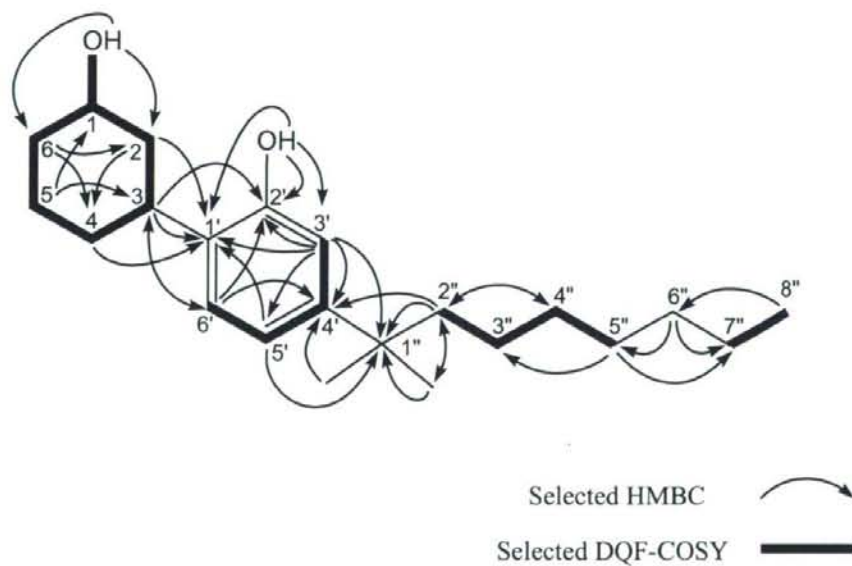


Fig. 4 Selected DQF-COSY and HMBC correlations of compound 1.

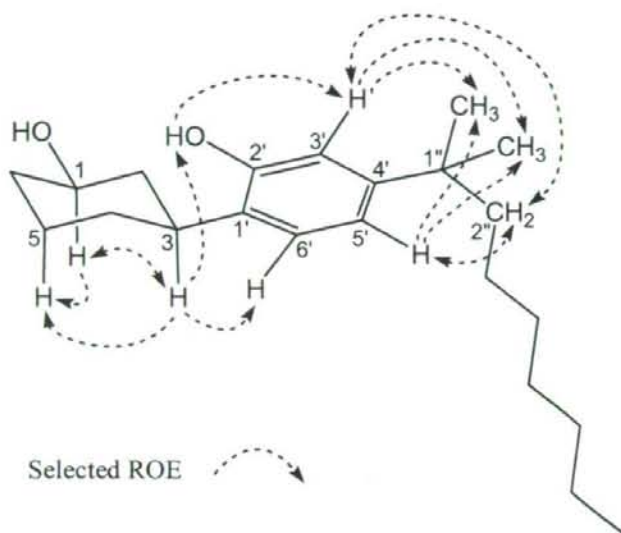


Fig. 5 Selected ROE correlations of compound 1.

Table 1. NMR data of compound **1** in CDCl₃^a

No.	¹³ C	¹ H	HMBC ^b
1	71.2	3.76, 1H, tt, <i>J</i> =11.0, 4.1 Hz	2, 6 ^c
2	41.9	ax, 1.44, 1H, m, overlapped eq, 2.16, 1H, brd, <i>J</i> =11.7 Hz	3, 4, 1' 1, 3, 4
3	35.3	2.86, 1H, tt, <i>J</i> =12.4, 3.1 Hz	2, 4, 1', 2', 6'
4	31.7	ax, 1.30, 1H, m, overlapped eq, 1.82, 1H, d, <i>J</i> =13.1 Hz	2, 3, 5, 1'' ^c 2
5	24.5	ax, 1.44, 1H, m, overlapped eq, 1.87, 1H, dq, <i>J</i> =13.4, 3.4 Hz	1, 4, 6 1, 4, 6
6	35.5	ax, 1.27, 1H, m, overlapped eq, 2.05, 1H, brd, <i>J</i> =12.0 Hz	1, 2, 5 1, 2, 4
1'	128.7	–	–
2'	152.3	–	–
3'	113.1	6.67, 1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz	1', 2', 4', 5', 1''
4'	149.1	–	–
5'	118.5	6.84, 1H, dd, <i>J</i> =8.2, 2.0 Hz	1', 2', 3', 6', 1''
6'	126.3	7.06, 1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz	3, 2', 3', 4', 5'
1''	37.3	–	–
2''	44.6	1.51, 2H, m	4', 1'', 3'', 4'', 1''-(CH ₃) ₂
3''	24.7	1.04, 2H, m	2'', 4'', 5''
4''	30.3	1.17, 2H, m, overlapped	2'', 3'', 5''
5''	29.2	1.17, 2H, m, overlapped	3'', 7''
6''	31.9	1.17, 2H, m, overlapped	5'', 7''
7''	22.6	1.24, 2H, m	6'', 8''
8''	14.1	0.83, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	6'', 7''
1''-(CH ₃) ₂	28.9	1.22, 6H, s	4', 1'', 2''
1-OH	–	4.51, 1H, brd, <i>J</i> =4.6 Hz ^d	1, 2, 6 ^d
2'-OH	–	9.01, 1H, brs ^d	1', 2', 3' ^d

^a Recorded in CDCl₃ at 600 and 800 MHz (¹H) and 150 and 200 MHz (¹³C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). ^b *J*=8 Hz. The proton signal correlated with the indicated carbons. ^c *J*=4 Hz. ^d Recorded in DMSO-*d*₆.

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：違法ドラッグ製品の分析法の開発，成分分析，分析標準品の調製
研究分担者：花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—植物系違法ドラッグ製品から検出された新規カンナビノイドアナログ（2）：
1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole の同定—

研究協力者：内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 研究員

研究要旨：大麻の乱用が危惧されている昨今において，違法ドラッグ市場においても，これまでの化学系違法ドラッグ製品だけでなく，植物系違法ドラッグ製品の流通拡大が認められている。本研究では，平成 20 年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ製品について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。その結果，同一製品中から新規違法ドラッグ成分として 2 種類の化合物を同定した。一つは先に報告した合成カンナビノイドアナログ：(1*R*,3*S*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol (1) であり，もう一つはインドール誘導体：1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (別名：JWH-018, 2) であった。化合物 2 は強力なカンナビノイド様の薬理作用を示すことが報告されており，今後化合物 1 と共に違法ドラッグ市場での流通拡大が懸念される。

A. 研究目的

平成 19 年 4 月 1 日より施行された指定薬物制度により，違法ドラッグ市場における指定薬物の流通は減少したが，依然として新たな違法ドラッグ製品が市場に流通しており，特に最近，植物系違法ドラッグ製品の流通拡大が認められている。また昨今，日本における大麻 (*Cannabis sativa* L.; 別名：カンナビス，ヘンプ，マリファナ) の著しい乱用拡大が問題となっているが，植物系違法ドラッグ製品の中には，大麻様の作用を想像させる記載がある製品も存在する。そこで本研究では，平成 20 年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ製品について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。

B. 研究方法

平成 20 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品 1 種類について GC-MS，LC-MS および NMR 分析を行った。

1. 分析試料及び試薬

平成 20 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品（乾燥植物，細片）1 種類を分析に供した。LC-MS の移動相に用いたアセトニトリルは HPLC グレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。

2. MS 測定用試料の調製法

植物細片は乳鉢で粉末化して 10 mg を使用し，メタノール 1 mL を加え，超音波下 10 分間抽出を行った。膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45 μm filter unit, MILLIPORE 社製) を行い，

不溶物を取り除いて測定試料とした。

3. GC-MS 分析条件

装置: Agilent 社製 6890N GC 及び 5975 MSD,
カラム: HP-1MS (30 m x 0.25 mm i.d., 膜厚
0.25 μ m, Agilent 社製), キャリアーガス: He,
0.7 mL/min, 注入法: スプリットレス, 注入
量: 1 μ L, 注入口温度: 200 $^{\circ}$ C, カラム温度:
80 $^{\circ}$ C (1 min hold) - 5 $^{\circ}$ C/min - 190 $^{\circ}$ C (15 min
hold) - 10 $^{\circ}$ C/min - 310 $^{\circ}$ C (5 min hold), イオ
ン化法: EI 法, 検出器温度: 280 $^{\circ}$ C, scan
range: m/z 40-550

4. LC-MS 分析条件

装置: [UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS]
Waters Single Quadrupole Detector(SQD), カラ
ム: Atlantis HSST3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8
 μ m, Waters), ガードカラム: Van Guard column
(2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8 μ m, Waters), 移動相
A: 0.1% ギ酸 水溶液, 移動相 B: 0.1% ギ
酸 アセトニトリル, グラジエント条件:
A/B 50/50 (0-3 min) - 20/80 (5 min, 5 min hold),
測定波長: 190-500 nm, 流速: 0.3 mL/min,
カラム温度: 40 $^{\circ}$ C, 注入量: 1 μ L, 検出: フ
ォトダイオードアレイ検出器 (PDA, モニタ
リング波長 275 nm) および質量検出器
質量分析条件

イオン化: エレクトロスプレーイオン化
(ESI) 法, Positive, negative mode, Desolvation
gas flow: N₂ 650 l/h, Desolvation gas temp.:
350 $^{\circ}$ C, Cone voltage: 30 V, Capillary voltage:
3000 V, scan range: m/z 150-700

5. 化合物 2 の単離

試料 (3 g) に MeOH (100 ml) を加え, 1
時間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を
3 回行った後, 抽出液を濃縮, 乾固し, 得ら
れた抽出エキスを Preparative TLC に付し,
展開溶媒 hexane-acetone (4/1) で分離を行っ
た。TLC プレートの一部を掻き取り,
CH₂Cl₂-MeOH (2/1) で抽出し, Fraction 1 を

得た。さらに, Fr. 1 を Preparative TLC に付
し, 展開溶媒 hexane-CH₂Cl₂ (1/20) で分離
を行い, 化合物 2 (15 mg) を得た。

6. 高分解能 MS 分析

装置: 【イオン源】 Direct Analysis in Real
Time (DART) / 【質量分析計】 AccuTOF
JMS-T100 (JEOL 製)

DART 条件: Positive mode, gas flow: He 2.0
l/min, gas temp.: 250 $^{\circ}$ C, needle voltage: 3200
V, electrode 1: 100 V, electrode 2: 250 V
TOF-MS 条件: Positive mode, ion guide: 500
V, reflectron voltage: 950 V, orifice 1
voltage: 15 V, orifice 2 voltage: 5 V, ring lens
voltage: 5 V, orifice 1 temp.: 80 $^{\circ}$ C, mass
range: m/z 100-500

質量校正: PEG600, 内部標準物質:
diphenhydramine (C₁₇H₂₁NO)

7. NMR 測定

NMR 装置: JEOL 製 ECA-600 または
ECA-800

測定核種: ¹H, ¹³C, 測定溶媒: CDCl₃
(99.96%), DMSO-*d*₆ (99.96%) (すべて
ISOTEC 社製)

各種 NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR,
Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
(HMQC), Heteronuclear Multiple-Bond
Correlation (HMBC), Double Quantum
Filtered Correlation Spectroscopy
(DQF-COSY), and Rotating frame nuclear
Overhauser Effect (ROE)) 測定を行った。

C. 研究結果・考察

今回同定した化合物の構造については
Fig. 1 に示し, 違法ドラッグ製品の MeOH
抽出試料の LC-MS および GC-MS 分析のス
ペクトルデータは Fig. 2, 3 に示した。

LC-MS 分析の結果, 2 つのメインピークが
検出された。7.8 分に検出されたピーク (1)

は、 m/z 333 $[M+H]^+$, 315 $[M+H-18]^+$ のイオンピークが観測され (Fig. 2a-c, 2e), UV スペクトルは Fig. 2g に示す通りであった。既知データと比較した結果、**1** は、先に違法ドラッグ成分として報告したカンナビノイドアナログ: (1*RS*,3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol と同定された。一方、7.5 分に検出されたピーク (**2**) は、 m/z 342 $[M+H]^+$ のイオンピークが観測され (Fig. 2f), UV スペクトルは Fig. 2h に示す通りであった。

一方、GC-MS 分析の結果、 α -tocopherol (51.5 分) と共に、2 つのメインピークが観測された (Fig. 3a)。47.9 分に検出されたピーク (**1**) から 4 つのフラグメントイオンピーク [m/z (% relative intensity) 332 (16), 314 (14), 233 (80), and 215 (100)] が観測され、既知データとの比較から、化合物 **1** と同定された (Fig. 3b)。また、51.7 分に検出されたピーク (**2**) のフラグメントイオンピーク [m/z (% relative intensity) 341 (100), 324 (43), 284 (58), 214 (52), and 127 (32)] は、Fig. 3c に示す通りであった。

DART-TOFMS による化合物 **2** の HR-MS 分析では、 m/z 342.18579 に $[M+H]^+$ のピークが観測され、推定組成式は $C_{24}H_{24}NO$ であった。また、質量差は 0.10 mmu であった。

化合物 **2** の 1H -NMR スペクトルから、水素数が 23 個であると考えられ、1 個のメチル基 [δ 0.83 (3H, t, $J=7.0$ Hz), AB_2 -タイプの芳香族プロトン [δ 7.51 (1H, dd, $J=8.3, 7.1$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=7.1, 1.3$ Hz), and 7.95 (1H, brd, $J=8.3$ Hz)], $AA'BB'$ -タイプの芳香族プロトン [δ 7.45 (1H, ddd, $J=8.3, 6.9, 1.4$ Hz), 7.50 (1H, td, $J=6.9, 1.4$ Hz), 7.90 (1H, brd, $J=8.3$ Hz), and 8.17 (1H, brd, $J=8.3$ Hz)], 3 個のメチレンプロトン [δ 1.24 and 1.28 (each 2H, m) and at 1.79 (2H, quint, $J=7.4$ Hz)], そして、窒素原子に結

合したメチレンプロトン [δ 4.05 (2H, t, $J=7.4$ Hz)] のシグナルが観測された (Table 1)。また、 ^{13}C -NMR スペクトルから、24 個のシグナルが観測され、1 個のメチル基、窒素原子に結合した炭素 (δ 47.2) を含む 4 個のメチレン基、12 個の芳香族炭素 (δ 110.0, 122.8, 122.9, 123.6, 124.5, 125.8, 126.0, 126.3, 126.7, 128.1, 129.9, and 137.9), 6 個の 4 級芳香族炭素 (δ 117.5, 127.0, 130.8, 133.7, 137.0, and 139.1), そして 1 個のカルボニル基の炭素 (δ 192.0) が観測された (Table 1)。さらに 2 次元 NMR (DQF-COSY, HMQC, and HMBC) 結果から、3 つの部分構造

(1,3-substituted indole group, 1-substituted naphthalene group, *n*-pentyl group) が推定され、それら部分構造の繋がりには HMBC の結果から明らかとなった (Table 1, Fig. 4)。また、インドールの芳香族プロトン (δ 7.33, H-2') はカルボニル炭素 (δ 192.0, C-1) および *n*-pentyl group のメチレン炭素 (δ 47.2, C-1'') と相関がみられ、さらに naphthalene group の芳香族プロトン (δ 7.64, H-2'') はカルボニル炭素 (δ 192.0, C-1) との相関がみられた (Table 1, Fig. 4)。さらに、*n*-pentyl group のメチレンプロトン (δ 4.05, H-1'') を照射したところ、芳香族プロトン (H-2', H-7') との ROE 相関が観測された (Fig. 4)。

以上の結果から、化合物 **2** は、1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole [or naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone] と同定された (Fig. 1)。

化合物 **2** は、1998 年に Huffman らによって合成された化合物 (JWH-018) であり、強力なカンナビノイド受容体アゴニスト活性と、*in vivo* でのカンナビノイド様の薬理作用をもつことが報告されている¹⁻⁴⁾。Wiley らは、化合物 **2** のカンナビノイド CB_1 受容体親和性 ($K_i = 9 \pm 5$ nM) は、大麻の主