

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号： 99999  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2020～2020  
課題番号： 20H00966  
研究課題名 同位体標識を用いたフラグメンテーション解析による危険ドラッグ構造推定法の開発

## 研究代表者

松田 駿太郎 (Matsuta, Shuntaro)

大阪府警察本部・・・研究員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 330,000円

研究成果の概要：危険ドラッグのカチノン系乱用薬物である -ピロリジノフェノン類について、LC-ESI-MS/MSを用いて代謝物を分析した際に得られる脱水イオンの生成メカニズムの解明を試みた。その結果、1-OH体ではヒドロキシ基が脱離し脱水することを解明した。一方、2"-oxo体では、ESIにより付加したプロトン、アルキル鎖、フェニル基上の水素原子が寄与し、1位カルボニル基の酸素原子と共に脱離していることが明らかとなったが、複数の反応経路が存在することが示唆されたが、ピロリジン環上の水素原子は脱離しないことが示された。これらの知見はカチノン類の代謝物の構造解析の際に有用となることが期待される。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果によって、カチノン類をはじめとした危険ドラッグ類を分析する際により確実な構造推定が可能となることから、新種の危険ドラッグが流通した際も、より迅速な分析が可能となる。また、代謝物探索に有用で、危険ドラッグの代謝の研究に活用可能であるため、新種の危険ドラッグにおける摂取証明法の早期の構築が可能となることが期待される。

このため、薬物乱用者の取り締まりが強化されることによって、市民のための安全・安心な社会の実現に一定の貢献ができる。

研究分野：危険ドラッグ分析

キーワード：危険ドラッグ 構造識別法 フラグメンテーション 安定同位体標識体 -ピロリジノフェノン類 ES  
I-CID 脱水イオン

## 1. 研究の目的

カチノン類をはじめとした危険ドラッグ分析では、GC/EI-MS、並びに GC/CI-MS 又は LC/MS/MS 等を組み合わせ、相補的に解析し構造決定している。しかし、LC/MS/MS スペクトルを構造推定に用いた研究報告はあるものの、重要な構造情報を含んでいるフラグメントイオンについて、帰属が十分になされておらず、未帰属のものや誤った帰属が掲載されている論文も散見される。そこで、正しい帰属により構造推定に有用なイオンを増やすことができれば、単独の分析であっても構造決定が可能となり迅速化が期待される。また、複数の分析を組み合わせることで、より一層確実な構造決定も可能となる。

これまでに、LC/MS/MS を用いたカチノン類の構造推定法の確立を目指し、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) で生成したプロトン化分子を衝突誘起解離 (CID) することにより観察される脱水イオンに着目し、この生成メカニズムについて検討してきた。その結果、第一級あるいは第二級アミン構造を持つカチノン類では脱水イオンが観察され、第三級アミン構造を持つカチノン類では脱水イオンが観察されないことから、脱水イオンの有無でカチノン類のアミン部の構造を識別することが可能であり、類似構造の多いカチノン類未変化体での構造識別の際に有用な指標となり得ることを示してきた。しかし、カチノン類に含まれる  $\alpha$ -ピロリジノフェノン類 (PPs) では、多数の代謝物において、第三級アミン構造であるにも関わらず脱水イオンが観察されることが知られている。この脱水イオン生成メカニズムを詳細に検討すれば、未変化体のみならず代謝物の構造識別においても強力な武器となることが予想される。

PPs の主要な代謝物であるカルボニル還元体 (1-OH 体) 及びピロリジン環酸化体 (2''-oxo 体) は、いずれも窒素原子に水素原子が結合していないにも関わらず、ESI-CID によって脱水イオンが観察されることが知られているため、これらの部分的に安定同位体 (D および  $^{18}\text{O}$ ) 標識した化合物を合成し、ESI-CID でのプロダクトイオンスペクトルを分析することによって、脱水イオンの生成メカニズムの解明を試み、代謝物分析における構造識別法の構築を目的とした。

## 2. 研究成果

## (1) 1-OH 体での脱水反応

PPs の一種である、 $\alpha$ -ピロリジノブチロフェノン ( $\alpha$ -PBP) の代謝物である 1-OH- $\alpha$ -PBP について、D 標識化合物 (1-OD- $\alpha$ -PBP) による検討の結果、ESI で付加したプロトンに由来する水素原子と共にヒドロキシ基が脱離することが示された。この脱水メカニズムは、第一級・第二級アミン構造を持つカチノン類での脱水反応と類似した機構であることが明らかとなった。

この脱水メカニズムは、アルキル鎖の異なる他の PPs である  $\alpha$ -ピロリジノプロピオフェノン ( $\alpha$ -PPP)、 $\alpha$ -ピロリジノバレロフェノン ( $\alpha$ -PVP)、 $\alpha$ -ピロリジノヘキサノフェノン ( $\alpha$ -PHP)  $\alpha$ -ピロリジノヘプタのフェノン ( $\alpha$ -PHPP) の 1-OH 体においても基本的に同様であった。

## (2) 2''-oxo 体での脱水反応

$\alpha$ -PBP の代謝物である 2''-oxo- $\alpha$ -PBP について、アルキル鎖 2 位、ピロリドン環をそれぞれ D 標識した化合物並びに 1 位カルボニル基を  $^{18}\text{O}$  標識した化合物による検討の結果、ESI で付加したプロトン及びアルキル鎖 2 位の水素原子が脱水に寄与していることが示されたが、その他の水素原子も寄与していることが明らかとなり、複数の脱水メカニズムが存在することが示された。なお、ピロリドン環は水素原子、酸素原子共に脱水反応に関与しないことが示され、脱離する酸素原子は 1 位カルボニル基に由来することが明らかとなった。

このような脱水メカニズムは、アルキル鎖の異なる他の PPs ( $\alpha$ -PPP、 $\alpha$ -PVP、 $\alpha$ -PHP、 $\alpha$ -PHPP) の 2''-oxo において比較したところ、アルキル鎖が 2''-oxo- $\alpha$ -PBP より長い 2''-oxo- $\alpha$ -PVP、2''-oxo- $\alpha$ -PHP、2''-oxo- $\alpha$ -PHPP では基本的に同様な傾向が得られた。一方、アルキル鎖が 2''-oxo- $\alpha$ -PBP より短い 2''-oxo- $\alpha$ -PPP においてのみ、脱水イオンがベースピークとして観察される等、スペクトルパターンが大きく異なっていた。そこで、アルキル鎖 (2 位、3 位及びその両方)、フェニル基並びにピロリドン環をそれぞれ D 標識した化合物、並びに 1 位カルボニル基を  $^{18}\text{O}$  標識した化合物による検討の結果、ESI で付加したプロトン、フェニル基、アルキル鎖 2 位 ( $\alpha$  位) 及びアルキル鎖 3 位 (末端) の水素原子がいずれも脱水に寄与していること、並びに、2''-oxo- $\alpha$ -PBP と同様、1 位カルボニル基の酸素原子のみが脱離していることが示された。このため 2''-oxo- $\alpha$ -PPP も複数の脱水メカニズムが存在することが示唆された。

今回得られた知見により、カチノン類において ESI-CID での脱水イオンの有無は、構造推定の際に有用な指標となることが示された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuta Shuntaro, Shima Noriaki, Kakehashi Hidenao, Ishikawa Akari, Asai Ryutaro, Nitta Atsushi, Wada Misato, Nakano Shihoko, Kamata Hiroe, Nishiyama Yoshio, Nagatani Hirohisa, Imura Hisanori, Katagi Munehiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Dehydration-fragmentation mechanism of cathinones and their metabolites in ESI-CID	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 e4538 ~ e4538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jms.4538	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田駿太郎・志摩典明・掛橋秀直・鎌田寛恵・西山嘉男・永谷広久・井村久則・片木宗弘
2. 発表標題 ESI-CIDにおけるカチノン類の代謝物の脱水イオン生成機構の解明
3. 学会等名 日本質量分析学会 第68回質量分析総合討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名