

安非他明类毒品的手性对映体气相色谱-质谱分析

孟品佳

(中国刑事警察学院, 沈阳 110035)

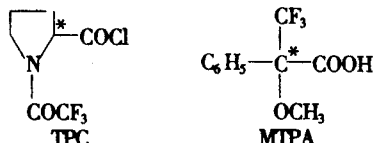
摘 要 采用手性衍生化试剂:(*S*)(-)-*N*-三氟乙酰-1-脯胺酰氯(TPC)和(*R*)(+)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酸(MTPA)与安非他明类对映体反应生成非对映体衍生化产物,通过常规的 GC/MS 方法将其分离。本文较系统地考察了这两种手性试剂衍生化反应中溶剂、手性试剂用量、加热温度、反应时间等因素对安非他明类对映体衍生化结果的影响。实现了 Am、MAm、MDA、MDMA、MDEA、MBDB 等几种毒品对映体间的良好分离。

关键词 毒品,手性试剂,对映体,安非他明,(*S*)(-)-*N*-三氟乙酰-1-脯胺酰氯,(*R*)(+)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酸,气相色谱-质谱

1 引 言

安非他明类化合物具有手性中心,可形成不同的光学对映体。对映体的比例可反映合成原料与合成路线的信息,为毒品的追根寻源提供依据。

将外消旋体与具有手性中心的光学试剂反应而导入第二个手性中心,可形成一对非对映体异构体。后者相互间无镜象关系,理化性质不同,可用常规的色谱法,如 GC⁽¹⁻⁴⁾或 GC/MS⁽⁵⁻⁸⁾、HPLC^(9,10)等分离。本文采用的手性衍生化试剂有(*S*)(-)-*N*-三氟乙酰-1-脯胺酰氯(*N*-trifluoroacetyl-1-prolyl chloride)(TPC)^(5,7)、(*R*)(+)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酸(α -methoxy- α -(-trifluoromethyl) phenylacetyl chloride)(MTPA)⁽¹¹⁾。它们的结构式如下:



本文较系统地考察了这两种气相色谱手性试剂对几种安非他明类毒品的分离情况,并对衍生化产物的质谱断裂规律进行了解析。

2 实验部分

2.1 试剂与药品

0.1 mol/L (*S*)(-)-*N*-三氟乙酰-1-脯胺酰氯(TPC)(97%)的二氯甲烷溶液,购于 Aldrich 公司(瑞士);(*R*)(+)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酸(MTPA),二环己基碳化二亚胺(DCC)购于 Sigma 公司(瑞士);气相色谱内标,三十烷(C₃₀H₆₂)和二十一烷(C₂₁H₄₄),购于 Fluka 公司;安非他明(Am),甲基安非他明(MAm),3,4(亚甲二氧基)安非他明(MDA)、3,4(亚甲二氧基)甲基安非他明(MDMA),3,4(亚甲二氧基)乙基安非他明(MDEA)、*N*-甲基-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2-丁胺(MBDB)、麻黄素等,购于 Alltech(瑞士)。

2.2 仪器

GC/MS 分析在 HPG1800 系统配有电子轰击源的气相色谱质谱仪(美国惠普公司)中完成。电离电压 70 eV,扫描范围 m/z 10 ~ 425;色谱柱长 30 m,内径 0.25 mm,键合 DB-1 固定相,膜厚 0.25 μ m(美国 J&M 科学公司);进样器温度 250 $^{\circ}$ C,检测器温度 330 $^{\circ}$ C,柱箱起始温度 150 $^{\circ}$ C(1 min),然后以 6 $^{\circ}$ C/min 升至 250 $^{\circ}$ C,再以 8 $^{\circ}$ C/min 升至 320 $^{\circ}$ C;溶剂延迟时间 1.7 min;氮作载气,流速 1.0 mL/min,分流比 50:1。

3 结果与讨论

3.1 溶剂对衍生化的影响

对 TPC 和 MTPA 两种手性试剂, 试验了 3 种溶剂, 氯仿、氯仿-吡啶(5:1 V:V)、己烷。选用氯仿-吡啶(5:1, V/V)为 MTPA 手性化溶剂, 氯仿为 TPC 手性反应溶剂。

使用 MTPA 手性试剂时, 需将其由酸式转变为酯、酰氯或酸酐, 本文采用二环己基碳化二亚胺(DCC)作活化剂将其转变为酸酐。

3.2 衍生化试剂用量的影响

以 40 μg MDMA 为例, 当 TPC 的体积大于 10 μL 时, 两种非对映异构体产物的产率相对稳定, 衍生化反应进行完全。用 0.025 mol/L MTPA 酸酐与 40 μg Am 和 MDMA 反应, 随着 MTPA 用量的增加, 衍生化产物的比例增大, 同时, 未反应的药物比例降低。对安非他明, MTPA 的用量达到 120 μL 以上时, 衍生化产物比例达到最大, 并维持稳定。MDMA 具有与安非他明同样的趋势, 但 MDMA 比安非他明难于衍生化, 当 MTPA 的用量很大时, 仍能检测到原体的 MDMA, 但其比例随 MTPA 用量的增大而下降。

3.3 衍生化温度与时间的影响

实验中发现, 采用 TPC 试剂, 将反应液在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 5 min, 冷却后立即进样分析, 非对映异构体衍生物的产率较高, 杂质峰较少。该反应的稳定性很差, 若将反应液放置一段时间, 原体 MDMA 的比例会增大。

对 MTPA 试剂, 增加反应时间要比提高 MTPA 的用量更有效。加热温度为 80 $^{\circ}\text{C}$, 时间没在 30 min 时, 随着 MTPA 用量的增加, 衍生化产物比例逐渐增大, 但幅度缓慢。甚至当 MTPA 的用量超过 200 μL 时, 仍能检测到未反应的 MDMA。当将加热时间提高到 60 min 时, 随 MTPA 用量的增加, MDMA 衍生化产物比例提高的速度加快, 同时未反应的 MDMA 降低的速度也加快。此时, 当 MTPA 的用量达到 150 μL 时, 衍生化反应达到平衡。当反应时间提高至 90 min 时, 对同一 MDMA 样品, MTPA 的用量只要大于 40 μL , 就已检测不到原药 MDMA。

3.4 衍生化产物的稳定性

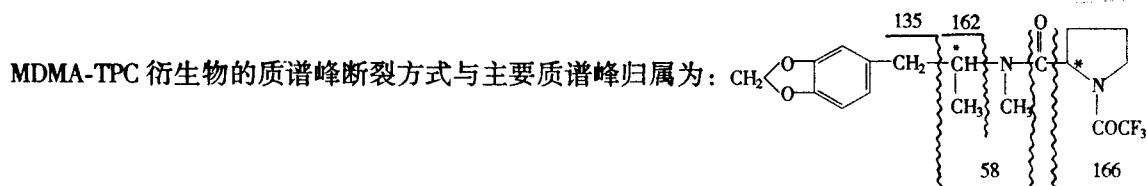
对 MTPA, 同一样品两天之内测定, 其相对标准偏差(RSD)为 10%; 对同一药物的 3 个不同溶液进行重复性考查, 安非他明: 6.6%; MDMA: 5.9% (均为两个非对映体差异较大的数据)。TPA 手性试剂的衍生化结果重复性差。

3.5 不同药物衍生化反应的差别

通过实验发现, 对 MTPA 和 TPC 两种试剂, 不同的药物具有不同的衍生化速率。对于未被取代的伯胺化合物, 如 Am、MDA, 反应易于进行; 而对取代的化合物, 反应变得困难, 取代基团越大, 反应越难进行, 如 MDEA, 取代基团为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 在与 MDMA 相同的 MTPA 衍生化反应条件下, 根本检测不出衍化后的 MDEA。只有当提高了 MTPA 的浓度和用量后, 才可检测出衍生化的 MDEA。尽管如此, 产率很低, 原药比例相当大。MBDB 与 MDMA 的差别仅在碳链上多了一个 $-\text{CH}_3$, 但在与 MDMA 相同的反应条件下, 仍能检测出未反应的 MBDB, 且衍生化产物比例很低。

3.6 对映体手性衍生化后的色谱分离谱图与质谱图

在一定条件下, 文中几种安非他明类药物均实现了对映体的分离, 其质谱图也反映出通用的断裂规律。以 MDMA 为例, 其对映体的 TPC 与 MTPA 手性衍生化产物的 GC/MS TIC 图与 MS 质谱图如图 1、图 2。



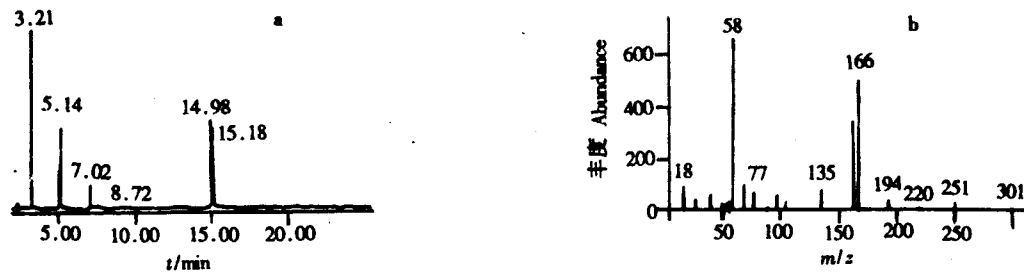


图 1 MDMA-TPC 手性衍生化产物的 TIC 图(a)与 MS 谱图(b)(t_R 14.98, 15.10)

Fig. 1 Total ion current and mass spectrograph of 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine-N-trifluoroacetylpropyl chloride (MDMA-TPC) chiral derivatives

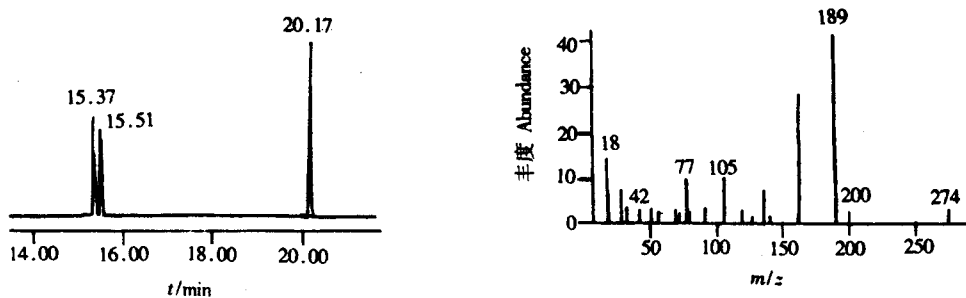
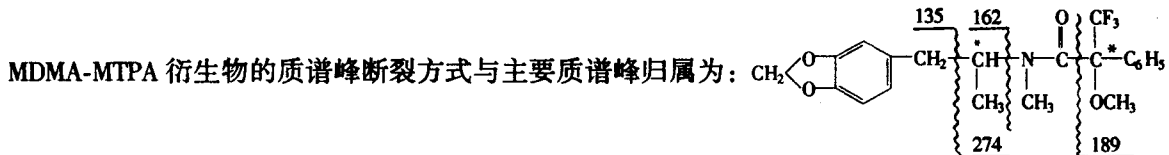


图 2 MDMA-MTPA 手性衍生化产物的 TIC 图与 MS 谱图(t_R 15.37, 15.51)

Fig. 2 TIC and MS graph of 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine-(R)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetic acid (MDMA-MTPA) chiral derivatives



笔者用上述方法对瑞士境内缴获的摇头丸类毒品进行了对映体分析,其中有的甲基安非他明毒品为等比例对映体,有的则为单一对映体,说明两类毒品的合成路线是不同的。

References

- Gal J. *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:169 ~ 171
- Boy S D, Lim H K. *J. Chromatogr.*, 1968, 431:210 ~ 215
- Jin H L, Deesley T E. *Chromatographia*, 1994, 38:595 ~ 598
- Beckett A H, Testa B. *J. Chromatogr.*, 1972, 69:285 ~ 289
- Liu J H, Ku W W, Tsay J T, Fitzgerald M P, Kim S. *J. Forensic Sci.*, 1982, 27:39 ~ 48
- Liu J H, Ku W W. *Anal. Chem.*, 1981, 53:2180 ~ 2184
- Cody J T. *J. Chromatogr.*, 1992, 580:77 ~ 95
- Fitzgerald R L, Blanke R V, Glennon R A, Yousif M Y. *J. Chromatogr.*, 1989, 490:59 ~ 69
- Noggle F T, DeRuiter J, Clark C R. *J. Chromatogr. Sci.*, 1990, 28:529 ~ 536
- Noggle F T, DeRuiter J, Clark C R. *Anal. Chem.*, 1986, 58:1643 ~ 1648

Enantiomer Separation and Determination of Amphetamines with Chiral Derivatization by Gas Chromatography-Mass Spectrometry

Meng Pinjia

(China Criminal Police college, Shenyang 110035)

Abstract Most drugs of amphetamines contain chiral centers, which form different optical isomers, or enantiomers. Because different enantiomers have different pharmacological effect and have different mechanism of metabolism. Besides, the ratio of the two enantiomers could reflect the route and method used in the synthesis of the drugs. So the separation and determination of these enantiomers for seized samples or for biological samples became very important in the sense of forensic science.

The paper used two chiral reagents: N-trifluoroacetylpropyl chloride (TPC) and (R)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid (MTPA) to reach the purpose. They reacted with amphetamine enantiomers to form diastomeric pairs, which possess some differences in physical and chemical natures and could be separated by GC/MS. The paper examined in detail some factors such as the solvents, chiral reagent amounts, reaction time, temperature, etc. on the effect of chiral derivatization. Some enantiomers of amphetamine (Am), N-methylamphetamine (MAm), 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA), 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA), 3,4-methylenedioxy-N-ethylamphetamine (MDEA) and N-methyl-1-(3,4-methylenedioxy)-2-butanamine (MBDB) were well separated each other.

Keywords Illicit drug, enantiomer, amphetamines, chiral derivatization, chiral separation, gas chromatography-mass spectrometry, N-trifluoroacetylpropyl chloride, (R)-(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetic acid

(Received 26 February 2000; accepted 11 September 2000)

《化学修饰电极》征订启事

董绍俊 车广礼 谢远武著
科学出版社出版

本书以化学和相关边缘科学为基础,结合现代电化学和电分析化学的最新发展,系统地介绍了化学修饰电极的由来、表面分子设计与制备、表征方法、膜内的电荷传输、电极过程动力学、功能与效应及其在生物传感器、蛋白质的电子转移、流动体系和分析中的应用,展望了化学修饰电极的发展前景,并以近期受到关注的无机膜和聚合物膜修饰电极另列章节分别论述。

本书是著者以中国科学院长春应用化学研究所电分析化学开放实验室多年的化学修饰电极研究工作为基础写成的。概述了国际上有关的最新研究成果,便于读者了解该领域的前沿和发展方向。在叙述上深入浅出,为读者提供有关现代电化学和电分析化学的基础知识、研究方法以及化学修饰电极的整体内容,可供电化学、电分析化学和相关边缘科学工作者研究和教学参考。

本书于1995年3月由科学出版社出版,书号:ISBN 7-03-004641-2/O·795,精装16开本,共590页,60克胶版纸印刷,每本定价44.80元,另加邮寄费4.5元。欲购者请与中科院长春应化所印刷厂张殿荣联系(长春市人民大街159号,邮编130022)。