

使用台式核磁共振波谱仪分析违禁药品：苯丙胺类药物

Dean Antic博士，赛默飞世尔科技，美国科罗拉多州博尔德

关键词

苯丙胺，策划药，违禁药品，核磁谱图参考数据库，推定实验，快速筛查

简介

在海关和邮政稽查毒品中，缴获了种类丰富的违法或者不能确定是否合法的合成策划药。有几类毒品的种类越来越多，特别是苯乙胺和卡西酮两类药品的类似物越来越多，随之而来的是各种令人眼花缭乱结构类似的毒品，这对已有的快速筛查法和推定实验方法构成了巨大挑战。然而在对违禁药品进行初步鉴定时，现有方法缺乏特异性。

现有的推定实验方法包括比色实验、红外光谱法（IR）和薄层色谱法（TLC）。不论是现场检测还是实验室检测，比色实验的操作都较简便，因而是推定实验中常用的一种方法。但比色实验方法较容易得到假阳性或假阴性结果，并且缺少识别、检测并区分策划药所需的功能，或者说缺少“结构灵敏性”（structural sensitivity）。红外光谱法是一种快速筛查技术，可以提供更多关于化学组成的信息，但前提是需将测得的红外谱图与谱图数据库进行准确对比，因此当新型策划药不断涌现时，红外谱图数据库就需要时常不断更新。薄层色谱法是一种色谱分离方法，也是一种比色方法，最好用于纯样品或掺假样品(cut sample)的检测。

对药品进行初步识别时，需要的检测方法具有高时效性且快速，该方法应具备较高的结构选择性和区别能力，以便能够鉴定策划药的种类。核磁共振技术（NMR）具有结构选择性和较高区别能力，可以较好地满足这样的检测要求。核磁共振技术与GC-MS和GC-FTIR一样，属于一种验证实验技术，可用于获



得确定的定性和定量分析结果。高场核磁共振（ ^1H NMR）仪器也可用于验证实验，但其价格昂贵，承担的实验任务繁重，需要集中使用且资源有限，对于样品现场快速分析来说成本昂贵。

Thermo scientific™ picoSpin™ 80 核磁共振波谱仪是一款价格经济、操作方便、结构紧凑的台式仪器。核磁共振谱图数据易于分析，能够反映出分子化学结构中的微小区别。药品分子中的关键官能团能够决定药品所属种类，例如苯丙胺类物质等，这些官能团使得每类药品有独特的核磁谱图特征峰，可用于药品类别的识别区分。改变分子官能团的种类或者位置会使其核磁共振谱图发生相应的不同变化，在特定的灵敏性条件下，可依此对特定药品进行鉴别。

核磁共振谱图具有较高的结构选择性和区别能力，对策划药进行初步识别和分类提供了一种解决方案。

实验

针对苯丙胺类物质(ATS)建立了一套参考药物样品的氢谱数据库。被测样品(图1)包括苯丙胺(1)，PHA(4-(2-Aminopropyl)phenol,1a)，2,5-DMA(1-(2,5-Dimethoxyphenyl)propan-2-amine,1b)，DOB(1-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine,1c)，MDA(1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)propan-2-amine,1d)，2-FA(1-(2-Fluorophenyl)propan-2-amine,1e)，4-FA(1-(4-Fluorophenyl)propan-2-amine,1f)。

与常见毒品相同，所有被测样品都为盐酸盐或硫酸盐，可在水溶液中溶解至所需浓度。采样时间为6分钟（累加次数为25次），以便从核磁谱图中获得所需的定量和定性信息。

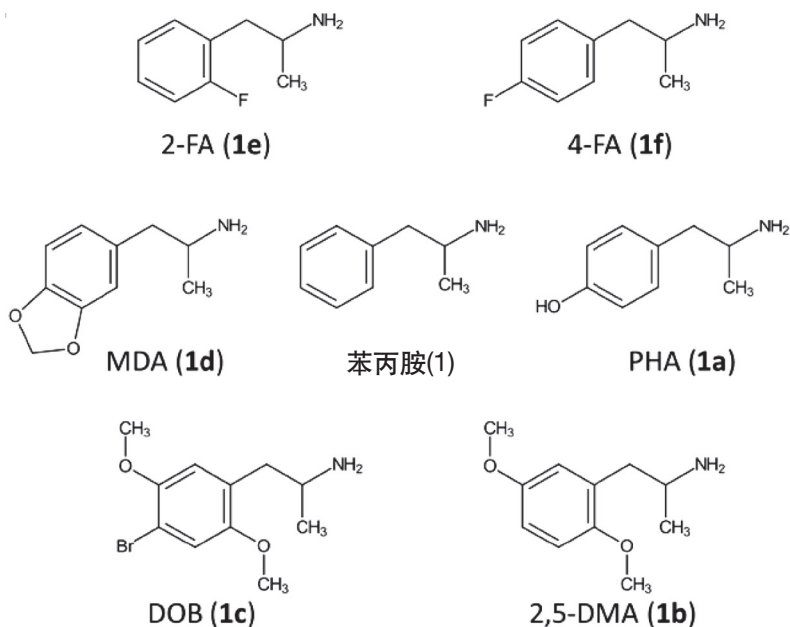


图 1. ATS 参考样品结构

将5-12毫克样品（实际用量由样品决定）溶解在200微升重水中，配制浓度250毫摩尔的溶液。重水（D₂O）中加入0.35% (w/v) TMSP-d₄作为化学位移内标物。使用一次性1毫升聚丙烯注射器和22号平头针，手动将液体样品注入进毛细管进样系统。

使用Thermo Scientific™ picoSpin™ 80 核磁共振波谱仪采集谱图。该谱仪场强为82 MHz，是一台傅立叶变换的永磁氢核磁共振谱仪，配备带毛细管进样系统的探头。进样系统的液体通路是内径为400微米的特氟龙/石英毛细管，该液体通路的总容积为40微升，在射频线圈内的有效容积约70纳升。

结果

图2为苯丙胺的分子结构和原子标号。苯丙胺的衍生物保留了α-甲基-乙基胺侧链(-CH₂CH(CH₃)NH₂)，而苯环部分发生了改变（图1）。侧链取代基的改变将ATS变为另一类药物，其具有不同的核磁谱图特征峰。例如，苯丙胺侧链氨基上的一个氢被甲基取代后变为甲基苯丙胺，而将β-亚甲基变为羰基则成为卡西酮（β-酮苯丙胺），即策划药“浴盐”的母体结构。在这两种情况下，核磁谱图上ATS的特征信号峰都会改变，可为识别药品种类提供更多信息。

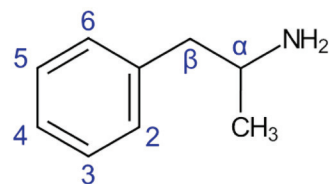


图2. 苯丙胺的结构式

图3为ATS参考样品的谱图库，包括苯丙胺（1）和一系列类似物（1b-1f）的氢谱。

苯丙胺的氢谱比较简单，可为指认物质所属药品子类别提供关键信息。α-甲基-乙基胺侧链有一对特征的两重峰（图3中用红色框标出），两个两重峰之间相隔约2 ppm，没有其它峰干扰。1.25 ppm为α-甲基（-CH₃）信号，其与α-次甲基（-CH-）氢耦合，因此裂分为两重峰。3 ppm为β-亚甲基（-CH₂-）的两重峰，其也与α-次甲基耦合。而α-次甲基既与β-亚甲基耦合，也与α-甲基耦合，因此为多重峰；同时由于其与氨基相连，化学位移范围为3.5-3.75 ppm。但是该峰强度较弱，不能当作特征峰。α-甲基-乙基胺的一对两重峰能够说明某一ATS属于苯丙胺类药品。

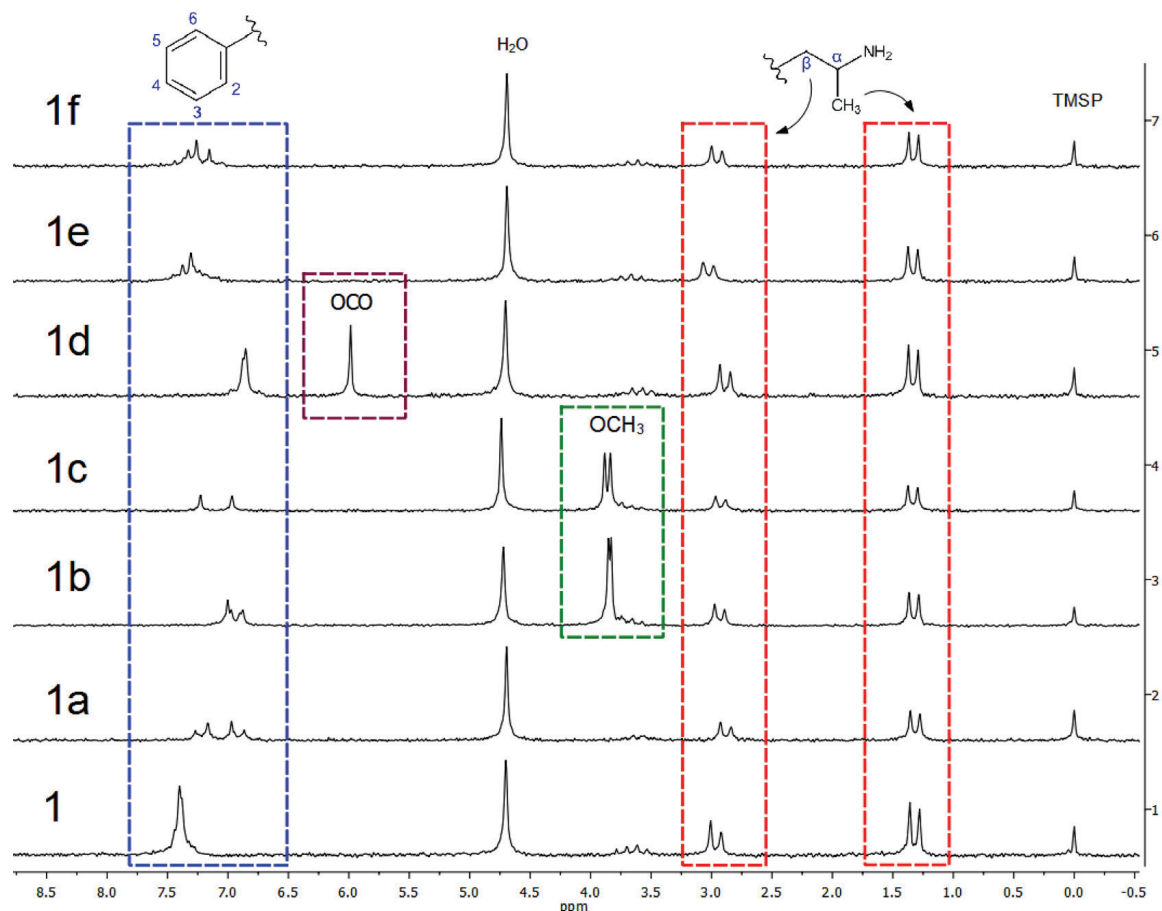


图3. 苯丙胺参考样品的实验氢谱（82MHz）

根据芳环区（6.5-8.0 ppm）的信号可以确定样品的具体种类。苯丙胺母体结构上未被取代的苯环对应的信号为7.4 ppm单峰。环上任意位置的取代基都会破坏苯环的对称性，使单峰的化学位移变化；而根据取代基种类的不同，峰的裂分情况也不相同。以化合物1a, 1b和1c为例，这三种物质的芳环区分别对应着两种不同的两个两重峰（1a和1b）、一对峰（1c），这些峰的化学位移都向高场移动；化合物1d在高场有一个单峰；芳环被氟（F）取代的1e和1f互为位置异构，两者的芳环区信号峰向低场移动，且芳环上氢与氟原子有耦合作用，裂分情况不同。通过分析芳环的耦合裂分情况得到取代基的信息，从而有助于确定结构。图3中苯丙胺衍生物的特征芳环氢信号峰用蓝色框标出。

如果取代基上有氢原子，在氢谱中会产生新的峰，同样可以为指认衍生物提供信息。例如化合物1b和1c上的甲氧基（-OCH₃）都在3.8 ppm左右有信号峰（图3中用绿色框标出），为比较靠近的两个峰。1d的苯环上有3, 4-亚甲二氧基取代基(-OCO-)，该取代基对应6 ppm的单峰，核磁共振谱图的该区域一般是烯氢的峰，该取代基的峰比较特征。在图3中这个区域用紫色框标出。

结论

Thermo Fisher Scientific台式picoSpin™ 80 ¹H 核磁共振波谱仪具有结构选择性和较强的区别能力，十分适合在边境稽查中，用于筛查泛滥的合成毒品类似物。该仪器结构小巧，即使在空间有限的实验室或测试区域内也能较方便地安装使用，提高了筛查违禁药品推定实验的能力。根据同一类药品的结构相似性来分析该类药品核磁谱图的特点，建立重点药品的核磁参考谱图数据库，将加速案例样品的快速识别。

致谢

感谢澳大利亚联邦警署（the Australian Federal Police）提供样品和测试实验室。感谢Dr. Tristan Rawling (UTS), Mr. Adrian De Grazia (AFP), Dr. Natasha Stojanovska (AFP), Ms. Nikki Deery (AFP) 和 Dr. Mark Tahtouh (AFP) 的支持和帮助。

©2014赛默飞世尔科技。版权所有。所有商标属于赛默飞世尔科技及其子公司。规格、条款和定价或按情况改变。不是所有的国家都能购买到所有的产品。欲知详情，请咨询您当地的销售代表。

赛默飞世尔科技

热线电话：
800 810 5118
400 650 5118
sales.china@thermofisher.com
www.thermofisher.cn

Thermo
S C I E N T I F I C
Part of Thermo Fisher Scientific