

核磁共振技术在新精神活性物质筛查中的应用

栾佳琪¹, 贾薇^{2,3}, 花镇东^{2,3}, 徐鹏^{2,3}, 苏梦翔^{1,3}, 王优美^{2,3*}, 狄斌^{1,3**}¹中国药科大学药学院, 南京 210009; ²公安部禁毒情报技术中心, 北京 100193;³国家禁毒委员会办公室-中国药科大学禁毒关键技术联合实验室, 南京 210009)

摘要 新精神活性物质结构多变, 对照品难以获得, 目前常用的气质联用和液质联用技术在结构的确定上存在一定的局限性, 导致禁毒实战中对新精神活性物质的快速鉴定受到限制。核磁共振技术是解析未知物结构最有效的手段, 特别适合于结构变异迅速的新精神活性物质的快速分析确证鉴定。本文综述了核磁共振技术在合成大麻素类、合成卡西酮类、哌嗪类、苯乙胺类、氯胺酮及苯环利定类和芬太尼类新精神活性物质结构筛查中的应用, 发现各类新精神活性物质均有各自基本一致的特征母体结构和相应的 NMR 信号, 可以为快速鉴定新精神活性物质的结构类别提供科学证据。并对扩散排序谱以及液核联用技术在新精神活性物质的应用前景进行展望, 为新精神活性物质的筛查工作提供新的思路。

关键词 新精神活性物质; 核磁共振技术; 合成大麻素类; 合成卡西酮类; 哌嗪类; 苯乙胺类; 氯胺酮及苯环利定类; 芬太尼类
中图分类号 R917 **文献标志码** A **文章编号** 1000–5048(2018)05–0545–08

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20180505

引用本文 栾佳琪, 贾薇, 花镇东, 等. 核磁共振技术在新精神活性物质筛查中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(5): 545–552.

Cite this article as: LUAN Jiaqi, JIA Wei, HUA Zhendong, et al. Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in the screening of new psychoactive substances[J]. *J China Pharm Univ*, 2018, 49(5): 545–552.

Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in the screening of new psychoactive substances

LUAN Jiaqi¹, JIA Wei^{2,3}, HUA Zhendong^{2,3}, XU Peng^{2,3}, SU Mengxiang^{1,3}, WANG Youmei^{2,3*}, DI Bin^{1,3**}

¹School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Drug Intelligence and Forensic Center of the Ministry of Public Security, Beijing 100193; ³Office of National Narcotics Control Commission-China Pharmaceutical University Joint Laboratory on Key Technology of Narcotics Control, Nanjing 210009, China

Abstract GC-MS and LC-MS are the main techniques used for the structural identification of new psychoactive substances at present. However, they are hard to give accurate structure information because of the hardly available corresponding reference standards and the quickly changing status of these compounds. This leads tremendous obstacle on the rapid identification of new psychoactive substances. Nuclear magnetic resonance spectroscopy is one of the most effective methods for structures identification. Therefore, NMR is especially suitable for the analysis and identification of new psychoactive substances even with rapid structural changes. This article summarizes the NMR applications for the structural analysis of new psychoactive substances including synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, piperazines, phenethylamines, ketamine & phencyclidine-type substances, and fentanyl. It is found that the NMR signals of the main frame structure of each kind of the new psychoactive substances are basically the same. Hence, these frame structure NMR signals can provide scientific evidence for the rapid identification of new psychoactive substances. This article also look ahead the prospect for the application of LC-NMR and DOSY in new psychoactive substances, which provides new ideas for the screening of new psychoactive substances.

Key words new psychoactive substances; nuclear magnetic resonance spectroscopy; synthetic cannabinoids; synthetic cathinones; piperazines; phenethylamines; ketamine & phencyclidine-type substances; fentanyl

收稿日期 2018-04-17 **通信作者** * Tel: 010–61957017 E-mail: youmei_626@163.com

** Tel: 025–83271269 E-mail: dibin@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81872833); 国家重点研发计划资助项目 (No. 2018YFC0807402)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81872833); and the National Key Research and Development Program (No. 2018YFC0807402)

新精神活性物质 (new psychoactive substance, NPS) 又称“策划药”或者“实验室毒品”, 是不法分子为逃避打击而对管制毒品进行化学结构修饰得到的毒品类似物。联合国毒品和犯罪问题办公室 (UNODC) 将其定义为: 一种以纯品或制剂的形式滥用, 会对公众健康和安全威胁造成巨大影响, 且未被《1961 年麻醉品单一公约》或《1971 年精神药物公约》管制的物质^[1]。NPS 从 2006 年开始迅速蔓延, 成为继以海洛因为代表的第 1 代传统毒品和以冰毒为代表的第 2 代合成毒品之后的第 3 代毒品。UNODC 将其分为 9 类: 合成大麻素类、合成卡西酮类、哌嗪类、苯乙胺类、氯胺酮及苯环利定类、氨基茛类、色胺类、植物类 (如: 阿拉伯茶、卡痛叶、墨西哥鼠尾草等) 和其他类 (包括芬太尼类等多种物质)。这类毒品主要延用了现有毒品的主体化学结构, 对其进行结构修饰, 保留其麻醉兴奋等作用, 或完全创造新的化学结构^[2]。虽然 NPS 不在国际公约管制的毒品范围内, 但滥用会损害吸食者健康, 诱发其他疾病。更为严重的是由于其兴奋致幻作用, 可能会引发暴力事件, 从而危害社会稳定^[3]。

目前, 我国公安部门禁毒技术体系是针对第 1 代和第 2 代毒品而建立的, 针对第 3 代毒品 NPS 的技术查证能力还存在明显短板。气质联用 (GC-MS)^[4–8] 和液质联用 (LC-MS/MS) 技术^[9–12] 可以借助有数据库收录的已知化合物进行检索, 或者用标准品进行色谱保留时间及一级/二级质谱比对, 实现涉案疑似物的快速筛查和结构鉴定工作。GC-MS 虽然形成了收录几十万化合物的商品化标准质谱库, 但分析对象仅限于可挥发且热稳定样品, 已知的化合物中仅有约 20% 可以直接分析; LC-MS/MS 生成准分子离子和 CID 碎片信息在不同实验条件和仪器上的差异使用户无法实现不同实验室间的“自建数据库”共享。GC-MS 与 LC-MS/MS 技术一样, 对于未知化合物的结构鉴定仍面临很大的挑战, 虽然可以通过碎片离子的相似性匹配特征性的局部结构, 但仍无法获得日新月异的新未知结构修饰物的结构细节信息 (比如变异的取代基的种类和位置)。此外, NPS 的标准物质获取困难, 也极大地制约了对其打击的力度。因此, 开

发无需依靠标准物质就可以获取 NPS 结构信息的分析手段, 可以解决禁毒实战中的快速结构预警和结构鉴定的实际问题, 为打击制贩 NPS 的高技术犯罪提供法律证据, 具有重大的社会意义。

核磁共振 (NMR) 技术是利用化学位移、积分和偶合常数等信息对物质的化学组成和结构进行分析的方法, 在化学、药物、农业分析等领域有着重要的应用, 具有准确、快速、无需标准物质, 可直接进行未知结构鉴定与定量分析等特点, 在监管方面具有强大的潜力。二维核磁共振波谱 (如 COSY、HSQC、HMBC 等) 可将化学位移、偶合常数等参数展开在二维平面上, 减少了谱线的拥挤和重叠, 既显著提高了测定的灵敏度, 又可以实现同核或异核的偶合, 使预测分子骨架及构型鉴定变得更加准确^[13]。本文将近年来核磁共振技术在 NPS 结构分析中的应用进展进行综述, 为相关领域的研究人员提供参考。

1 常见新精神活性物质结构特征

1.1 合成大麻素类

合成大麻素是模仿大麻类植物主要精神活性成分 (Δ^9 -四氢大麻酚) 的化合物^[14], 其最初合成的目的是缓解疼痛, 现在被不法分子发展为第 3 代毒品, 作为天然大麻的替代品^[15–16]。大量吸食合成大麻素会产生恶心、呕吐、腹泻、震颤、口干、出汗、高血压、心动过速等症状^[17]。目前, 合成大麻素是欧洲毒品和毒瘾监测中心 (EMCDDA) 监测的最大一类 NPS, 因此, 对它进行快速鉴定十分必要^[18]。

Shevyrin 等^[19] 针对 5 种带有 *N*-(1-甲氧基羰基烷基)-吡啶-3-甲酰胺结构的合成大麻素进行了核磁共振波谱解析, 在化合物 **1** ~ **5** (图 1) 的 ¹H NMR 谱中, 化学位移为 7.25 ~ 8.15 处, 出现两个双重峰和两个多重峰, 可分别归属为 H-4 和 H-7 以及 H-5 和 H-6, 其对应于含有 3 位取代的吡啶结构。在化学位移 7.62 ~ 8.18 区域存在单质子信号, 结合 HSQC、HMBC 分析, 证实为 NH 基团, 并且与相邻 H-2a 相互作用。在化合物 **3** 和 **4** 的氢谱中, 由于苯环对位被取代, ¹H-¹⁹F 发生自旋-自旋相互作用, 苯环上其余 4 个氢出现两个多重峰, 并在

低场中被检测到。在化合物 **1** 和 **3** 中的异丁基 (H-4a, H-4a') 及化合物 **2**、**4** 和 **5** 中的新戊基 (H-4a, H-4a', H-4a'') 的信号出现在 ^1H NMR 谱的高场。在化合物 **1-5** 中,酯基相连的甲基在氢谱中化学位移约为 3.70 (H-6a)。在化合物 **1** 和 **2** 中,氟烷基的质子信号通过氟原子特征分裂峰确定 (H-5b)。化合物 **5** 中的环己基上的次甲基位点 (H-2b) 在 ^1H NMR 谱中出现一组特征性的多重峰。

在碳谱中,低场区有下列季碳信号,包括羰基碳原子 C-1a 和 C-5a,吡唑碳 C-3,芳香族碳原子 C-2b 和 C-5b,以及吡唑环的两个节点碳 C-3' 和 C-7'。对于化合物 **3** 和 **4**,由于 ^{19}F - ^{13}C 自旋-自旋相互作用,

对位取代苯上的碳 (C-2b, C-3b/C-7b, C-4b/C-6b, C-5b) 在碳谱中出现双重峰。而剩余的烷基碳原子都出现在出现在 ^{13}C NMR 谱中的高场区。

在 HMBC 二维谱中, C-5a 与 H-2a、H-3a、H-6a、NH 远程偶合; C-7' 与 H-4、H-6、H-1b 远程偶合; C-3' 与 H-5、H-7 远程偶合; C-1a 与 H-2a、NH 远程偶合。

Amato 等^[20] 对 *N*-(1-金刚烷基)-1-戊基吡唑-3-甲酰胺 (图 2) 进行结构鉴定,其吡唑-3-甲酰胺的信号分布基本与上述一致。Dunne 等^[21] 使用核磁共振的定量技术对草烟的 10 种合成大麻素定量时,也选用了吡唑上的 H-4 或 H-7 作为定量峰。

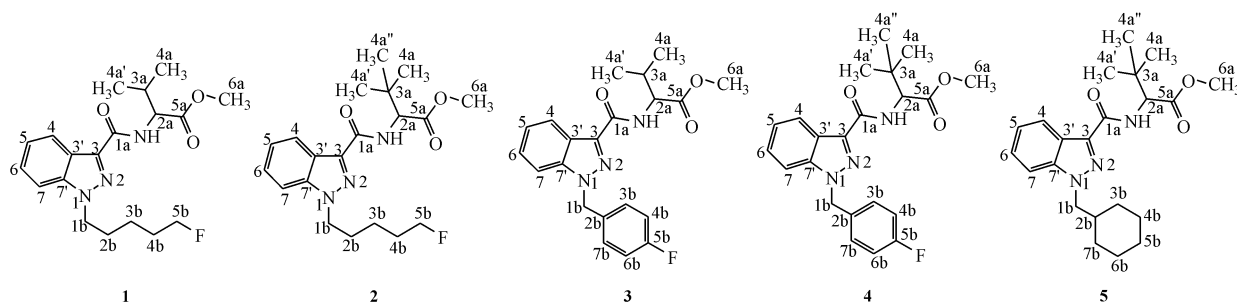


Figure 1 Chemical structures of synthetic cannabinoids compounds 1-5

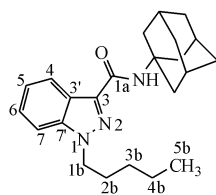


Figure 2 Chemical structure of *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide

1.2 合成卡西酮类

合成卡西酮类策划药也称“浴盐”,是 EMCDDA 监测的第二大类 NPS^[18],吸食方式为鼻吸或静脉注射,能产生类似苯丙胺的效果。浴盐中最常见的成分为 4-甲基甲卡西酮和/或 3,4-亚甲二氧基吡咯戊酮 (MDPV)^[22],其与苯丙胺的作用机制相似,过度滥用会造成食欲不振、心动过速、血压升高、排尿困难、焦虑抑郁等症状^[23]。同时,合成卡西酮类药物会增加肾上腺激素分泌和自发性咀嚼运动,对公共安全造成威胁^[24-25]。

Westphal 等^[26] 对策划药 3,4-亚甲二氧基吡咯戊酮 (MDPV, 图 3-a) 进行了质谱和核磁共振波谱解析,解析结果显示:次甲基质子 (H-2') 在 5.42 处

产生共振,烷基链的其他质子在化学位移为 1.97 处出现多重峰 (H-3'),在化学位移 1.22 和 1.07 处出现的多重峰为 C-4' 上的两个磁不等价质子的信号,而化学位移为 0.80 处出现的三重峰归属为 C-5' 甲基上的 3 个氢。由于 H-6 与 H-5 处于邻位 ($^3J=8.3\text{ Hz}$),与 H-2 处于间位 ($^4J=1.8\text{ Hz}$),H-6 在化学位移 7.77 处产生双二重特征峰。而在 7.57 处出现的二重峰为 H-2 的信号,在 7.15 处出现的二重峰为 H-5 的信号。这些信号分布证实了苯环 3,4 位被取代。其中的亚甲基在 6.20 处产生单峰 (H-7)。由于 MDPV 形成盐酸盐,吡咯环上亚甲基的每个单质子的信号以多重峰的形式在化学位移 3.64, 3.44, 3.21 和 3.01 处分开出现 (H-1'), H-1' 亚甲基质子信号的分离现象是广泛存在的,说明了在吡咯环中邻近氮的质子有很强的非对称性。这种现象在 4'-甲基- α -吡咯烷基苯己酮 (MPHP) 的 ^1H NMR 谱中也能检测到。而 H-2'' 信号出现在 1.87 ~ 2.07,并且与烷基侧链的亚甲基质子 H-3' 部分重叠。

通过 ^{13}C NMR 谱和 DEPT 谱的结果可知,碳原子的信号如下:羰基碳 (C-1') 的化学位移为

194.4, 而 129.1, 107.8, 148.3, 153.0, 108.5 和 126.1 处的信号分别为芳香族碳 C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 和 C-6; 亚甲二氧基环中的亚甲基 C-7 的化学位移处于 102.6。吡咯环中的碳 C-1'' 在 53.5 和 51.8 处产生共振, 因为在 C-2' 处的手性中心与吡咯上的氮原子产生空间位阻, 导致两个 C-1'' 信号不一致。两个 C-2'' 信号在化学位移 22.8 处重叠。叔碳 C-2' 在 66.8 处产生共振, 并且在 31.9, 17.4 和 13.6 处分别观察到烷基侧链 C-3', C-4' 和 C-5' 的碳原子信号。二维谱 HMBC 和 HSQC 谱以及 DEPT 谱也证实了此结构的无支链脂肪族侧链。

Westphal 等^[27]在研究 3,4-亚甲二氧吡咯烷基丁酰苯 (MDPBP) 时, 发现其核磁共振波谱分析结果与 MDPV 中含有相同结构的核磁共振波谱分析结果基本一致。黄星等^[28]在对 3,4-亚甲二氧基甲卡西酮 (图 3-c) 进行结构确证时, 核磁共振波谱分析结果显示, 其 3,4-亚甲二氧基苯基结构的信号分布基本与上述 MDPV 相同。

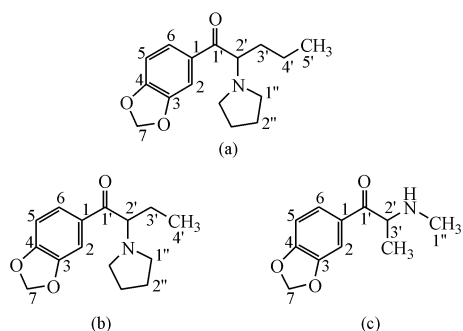


Figure 3 Chemical structures of (a) MDPV; (b) MDPBP; (c) 3,4-methylenedioxyethylmethcathinone

1.3 哌嗪类

哌嗪类新精神活性物质最早于 21 世纪出现在新西兰, 是“派对药丸”的主要成分^[3]。它能够影响 5-羟色胺 (5-HT) 的释放和摄取, 造成幻觉、焦虑、体温过低、低血压和心动过缓等症状, 可能成为亚甲二氧基甲基苯丙胺 (MDMA, 俗称“摇头丸”) 的非神经毒性替代品^[29-30]。

Subashini 等^[31]研究了 1-(4-甲基苄基) 哌嗪 (MBPZ, 图 4-a) 的核磁共振波谱分析结果, 在 ¹H NMR 中, 芳香质子的化学位移处于 7.08 ~ 7.19。C-10 上的 3 个氢的化学位移为 2.83。由于苯环的各向异性效应, C-7 上的两个质子去屏蔽化学位移移向低场。在哌嗪环中, 每个亚甲基上的一

组氢都有不同的化学位移。由于氮原子中孤电子对的屏蔽作用, 哌嗪环 NH 上的质子出现在高场区 ($\delta_{\text{H}} = 1.84$)。

在碳谱中, C-1 的化学位移为 136.4, 而由于诱导效应, C-4 的化学位移为 134.9。因为苯环为对位取代, 碳原子 C-2 处于低场区 ($\delta_{\text{C}} = 129.1$), 与 C-6 化学位移相同。同理, C-3 和 C-5 的化学位移为 128.8, C-10 的化学位移处于高场区 ($\delta_{\text{C}} = 21.0$), C-7 的化学位移为 63.3, 哌嗪环的 C-9a 和 C-9b 碳原子的化学位移处于 46.0, C-8a 和 C-8b 化学位移为 54.4。

屈凌波等^[32]在进行苄基哌嗪衍生物 ¹³C NMR 化学位移相关研究时, 考察了 9 种苄基哌嗪的衍生物, 其碳原子的信号分布与上述归属基本一致。Romão 等^[33]研究间氯苄基哌嗪的化学特征 (mCPP, 图 4-b) 时, 其与 1-(4-甲基苄基) 哌嗪的共有结构的核磁共振波谱分析结果基本一致。

1.4 苯乙胺类

苯乙胺类新精神活性物质与 MDMA 有相似的结构, 通过刺激 5-HT 的分泌从而产生幻觉。在 2014 年 UNODC 的统计报告中, 苯乙胺类 NPS 占 18%^[34-35]。

Zuba 等^[36]研究致幻性的 *N*-(2-甲氧基苄基) 苯乙胺衍生物 (25D-NBOMe, 图 4-c) 时, 其 ¹H NMR 结果显示, 其结构为 1,2,4,5-四取代苯, 其对位质子的化学位移分别为 $\delta_{\text{H-3}} = 6.82$, $\delta_{\text{H-6}} = 6.77$ 。 $\delta_{\text{MeO-C5}} = 3.73$, 而 $\delta_{\text{MeO-C2}} = 3.71$ 。与苯环相连的亚甲基受另一侧亚甲基上的两个质子偶合裂分形成三重峰 (H-7, $\delta_{\text{H}} = 2.90 \sim 2.96$), C-8 上的质子由于受到诱导效应, 信号向低场移动, 其化学位移为 2.98 ~ 3.04。在其碳谱中, 122.8 (C-1), 151.1 (C-2), 114.0 (C-3), 124.9 (C-4), 150.7 (C-5), 112.9 (C-6), 55.9 (MeO-C2), 55.7 (MeO-C5)。由于氨基为电负性取代基, 会使相邻碳的化学位移增加, 所以 C-8 的化学位移为 46.3, 而 C-7 的化学位移为 26.5。

Giroud 等^[37]研究一种苯乙胺类迷魂片 2C-B (4-溴-2,5-二甲氧基苯乙胺, 图 4-d) 时, 其与 25D-NBOMe 的主体结构的核磁共振波谱分析结果基本一致。

1.5 氯胺酮及苯环利定类

氯胺酮是谷氨酸 *N*-甲基-D-天门冬氨酸

(NMDA)受体拮抗剂,临床上用做麻醉剂,它与大脑皮层和海马体上广泛分布的 NMDA 受体作用,产生的毒副作用包括产生幻觉、增加主动脉压、心率和心脏指数、致泌尿系统损害等。氯胺酮的滥用会造成多方面的公共安全威胁^[38-39]。

Frison 等^[40]在研究策划药脱氯氯胺酮(2-甲氨基-2-苯基环己酮, deschloroketamine, 图 4-e)时,其核磁共振波谱分析结果表明,脱氯氯胺酮以其盐酸盐的形式出现。在化学位移 7.43 ~ 7.54 处的信号

积分为 5 个氢,证实存在单取代苯环。在 1.67 ~ 3.19 范围内的一组脂肪质子信号(8 个氢)证实存在环己酮(H-3 至 H-6)。由¹H-¹H COSY 谱可知,两个不等价的胺质子在化学位移 10.22 和 9.91 处显示宽单峰(H-7),它们都与 C-8 上的质子($\delta_{\text{H-8}} = 2.47$)偶合。

在碳谱中,化学位移 204.6 为 C-1 特有的信号;C-2 的化学位移为 72.0;环己酮在 21.7 ~ 39.3 内有 4 个信号;芳香碳的化学位移为 128.6 ~ 130.2。

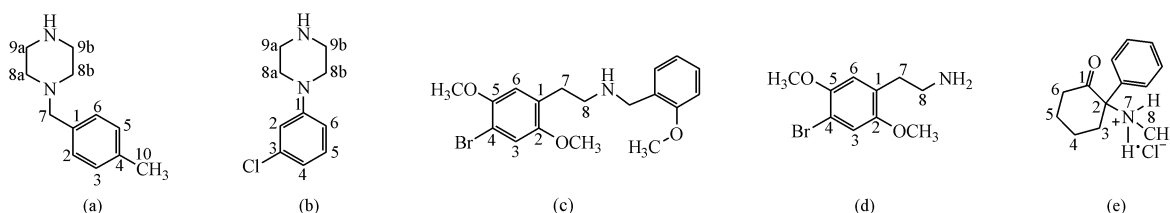


Figure 4 Chemical structure of (a) MBPZ; (b) mCPP; (c) 25D-NBOMe; (d) 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B); (e) deschloroketamine

1.6 芬太尼类

芬太尼类物质是 NPS 的另一种类别。2012 ~ 2015 年,我国检出的芬太尼类物质仅为 6 份,而在 2016 年检出的芬太尼类物质有 66 份^[41]。芬太尼为人工合成强效麻醉剂,属于阿片类镇痛药,其等效镇痛效应约为吗啡的 100 倍^[42]。其中最严重的不良反应是呼吸抑制,会导致呼吸暂停。其他如肌肉僵硬、头晕、嗜睡、恶心呕吐等症状也可能发生^[43-44]。特别值得注意的是非法制造的芬太尼及其衍生物已经导致全世界数万人死亡。

Liu 等^[45]在对 2,2'-二氟芬太尼(图 5-a)进行结构确证时,其¹H NMR 结果表明,其在氢谱高场中丙酰胺基上的甲基由于受亚甲基上的两个质子偶合裂分形成三重峰(H-1A, $\delta_{\text{H}} = 1.01$),同理,丙酰胺基上的亚甲基出现多重峰(H-2A, $\delta_{\text{H}} = 2.00$)。在化学位移 $\delta_{\text{H}} = 2.16 \sim 3.70$ 处为 4 位取代的哌啶环上 4 个亚甲基质子峰。低场区的 $\delta_{\text{H}} = 7.10 \sim 7.55$ 的信号为苯环上的质子。

在碳谱中, $\delta_{\text{C}} = 176.2$ 处的季碳信号为酰胺羰基(C-3A)碳, DEPT 谱在此处无信号也印证了这一点。在 $\delta_{\text{C}} = 116.5 \sim 162.5$ 处有 4 组季碳峰和 8 组叔碳峰,在 HMBC 谱中分别与 $\delta_{\text{H}} = 7.10 \sim 7.55$ 的质子峰相关,证明为苯环上碳原子的信号;由于氟原子为电负性取代基,会使相邻碳的化学位移增加,由自旋-自旋偶合常数($^1J_{\text{C-F}} = 245.8$ 和

243.2 Hz; $^2J_{\text{C-F}} = 15.4$ 和 13.4 Hz)及 DEPT 谱也可以得出, C-2 和 C-2' 为苯环与氟取代基直接相连的季碳, C-1 和 C-1' 为苯环上另一组季碳。在 $\delta_{\text{C}} = 28.2 \sim 53.3$ 处的峰为哌啶环上的碳,在 HSQC 和 HMBC 谱中分别与 4 位取代哌啶环上氢原子相关。

Breindahl 等^[46]在鉴定一种新的精神活性物质 *N*-苯基-*N*-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]丙烯酰胺(丙烯酰芬太尼,图 5-b)时,发现其¹H NMR 谱与芬太尼对照品的信号分布基本一致(图 6),并且与上述 2,2'-二氟芬太尼的核磁共振波谱分析数据相似。崔可建等^[47]在研究卡芬太尼(图 5-c)合成新方法时,用 NMR 对其合成产物进行结构解析时也证明了这一点。

1.7 小结

根据上述新精神活性物质的结构解析,发现各类新精神活性物质均有各自基本一致的特征母核结构和相应的 NMR 信号,借助软件建立分子指纹图谱的氢谱数据库或碳谱数据库,可以实现对结构未知的缴获物进行更加快速准确的筛查鉴别,为有效打击违法犯罪做出贡献。

2 结语与展望

相比于传统的气质联用与液质联用技术,核磁共振技术具有无需标准品、样品前处理相对简单等优点。本文对 6 类新精神活性物质的结构解析及

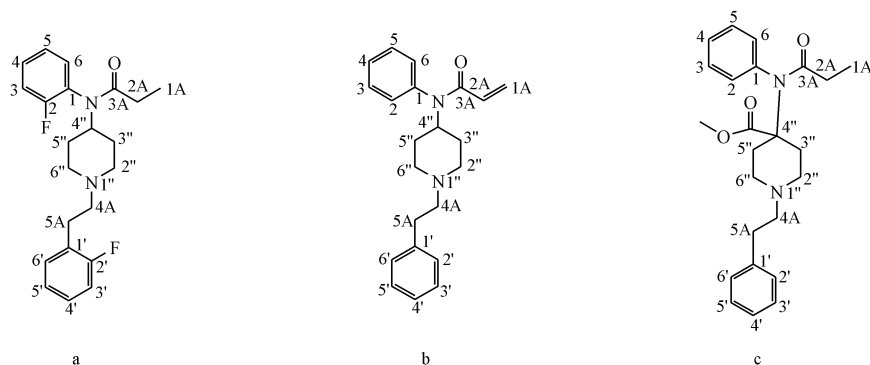


Figure 5 Chemical structure of (a) 2,2'-difluorofentanyll; (b) acrylfentanyll; (c) carfentanyll

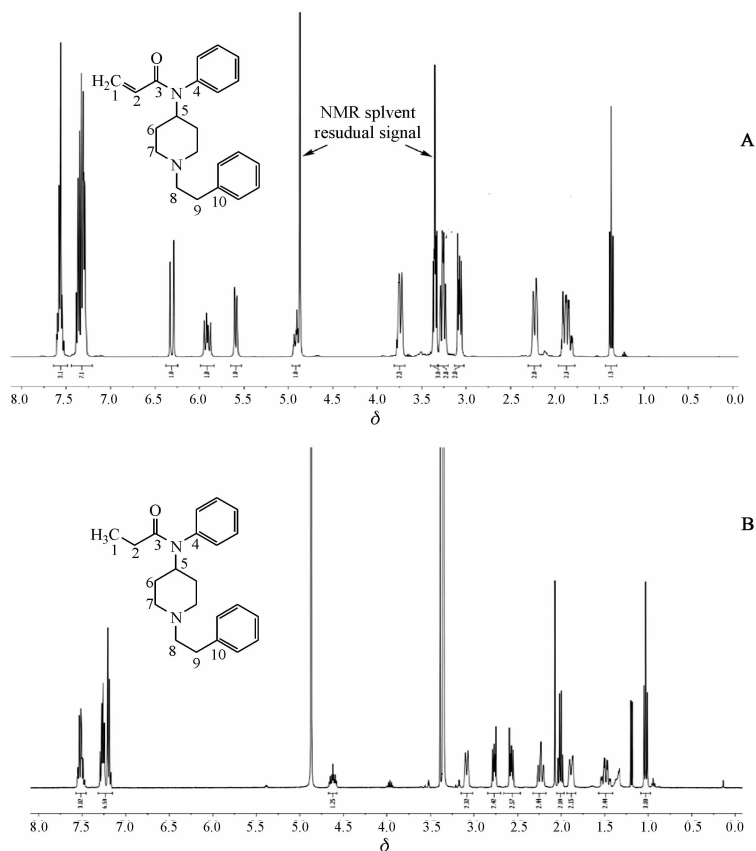


Figure 6 ^1H NMR spectrum of acrylfentanyll (A) and fentanyll (standard) (B)

对其母体结构归属进行的总结发现,对于同类新精神活性物质,其相同结构的核磁共振波谱信号分布基本一致,可以建立分子指纹图谱的核磁共振波谱数据库,实现对结构未知的缴获物进行快速结构预警和筛查鉴别。由于新精神活性物质取代基的种类和位置变化层出不穷,所以建立数据库可以为快速筛查提供有效手段。近年来,新精神活性物质的结构鉴定多使用一维核磁共振波谱(如 ^1H NMR、 ^{13}C NMR等)和常见的二维核磁共振波谱(如COSY、HSQC、HMBC等),然而这些方法对复杂体

系的精神活性物质结构解析有一定的困难,因此开发应用于新精神活性物质的新方法十分必要。

二维核磁共振波谱扩散排序谱(DOSY)是利用物质扩散系数的差异将来自不同分子的共振谱线区别开的一种核磁共振技术,它的基础在于混合物中不同分子在溶液中扩散系数的不同,而扩散系数的大小由相对分子质量的大小及分子结构溶剂效应的差异性所决定。DOSY能提供复杂体系内化合物的组成信息,对于成分未知的组分进行分离,可以很好地研究混合物中单一组分的结构^[48]。

DOSY 的优点在于可以省略分离纯化的步骤,直接研究混合物中各组分的组成。适用于复杂混合物的高通量分析,Balayssac 等^[49]利用 DOSY 技术对缉获的海洛因样品及其相关杂质进行分离,从而定性定量。虽然目前较少看见在禁毒领域的实例报道,但其对含有复杂组分的新精神活性物质如“草烟”(合成大麻素)、“浴盐”(合成卡西酮)等有很好的应用前景。

核磁共振技术是结构鉴定的强有力工具,但往往需要化合物纯品才能采集提供结构解析的信号;LC 与 NMR 的物理连接是解决未知混合物结构鉴定的终极武器,但遗憾的是,由于液相流动相与核磁共振技术中使用的溶剂的不兼容和溶剂信号的抑制问题,LC-NMR 的灵敏度仍未有质的飞跃,也较少看见此技术在禁毒领域的应用实例。利用 LC-NMR 技术可以获得复杂组分的初步信息,有助于了解其大体成分和性质。由于该技术可以将分离和结构鉴定连为一体,简化了分析过程,避免不必要的分离步骤,特别适合于新精神活性物质的快速结构鉴定的需求。随着这些技术的不断发展和进步,将给新精神活性物质的分析研究提供新的策略,为依法打击毒品犯罪提供更加科学的理论依据。

参考文献

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime. The challenge of new psychoactive substances (a report from the global SMART programme) [R]. Austria: UNODC, 2013.
- [2] You Y, Deng Y, Zhao M. Third generation drugs - new psychoactive substance (NPS) development trend evaluation, regulatory bottlenecks and coping strategies [J]. *J Sichuan Police College* (四川警察学院学报), 2017, **29**(1): 97 - 102.
- [3] Chang Y, Hu YP, Zhao Y, et al. Review of new piperazine-type psychoactive substances [J]. *Forensic Sci Technol* (刑事技术), 2016, **41**(4): 317 - 321.
- [4] Qian ZH, Qiao HW, Hua ZD. Determination of 8 synthetic cannabinoids by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Chin J Forensic Med* (中国法医学杂志), 2015, **30**(1): 1 - 4.
- [5] Hua ZD, Jia W, Li K. Study on mass spectrometry characteristics of naphthoyl hydrazide synthetic cannabinoids [J]. *Police Technol* (警察技术), 2013(4): 15 - 18.
- [6] Liu Y, Wang CH, Xu JZ, et al. Determination of drug abuse in hair (1) Morphine [J]. *Forensic Sci Technol* (刑事技术), 1996 (2): 1 - 4.
- [7] Liu Y, Wang CH, Xu JZ, et al. Determination of drug abuse in hair (2) Heroin [J]. *Forensic Sci Technol* (刑事技术), 1996 (3): 1 - 4.
- [8] Wang CH, Xu JZ, Gu CH, et al. Determination of drug abuse in hair (3) Tetrahydrocannabinol [J]. *J Chin Mass Spectrom Soc* (质谱学报), 1997, **18**(3): 7 - 12.
- [9] Liu CM, Hua ZD, Bai YP. UPLC-MS/MS and principal component analysis to distinguish heroin origin [J]. *Chin J Analysis Lab* (分析实验室), 2013, **32**(8): 35 - 39.
- [10] Zhang TT, Liu CM, Qian ZH, et al. Identification of novel synthetic cannabinoids [J]. *Police Technol* (警察技术), 2017 (6): 87 - 90.
- [11] Li J, Hua ZD, Wang YM. Analysis of metabolites and metabolic pathway of 5F-AMB *in vitro* using UPLC-HR-MS [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2017, **52**(11): 1743 - 1747.
- [12] Qian ZH, Hua ZD, Jia W. Study on the mass spectrometry characteristics of the 8th generation carbazole amide synthetic cannabinoids [C]//China Chemical Society National Mass Spectral Analysis Academic Report Meeting, 2015: 121.
- [13] Li P, Zhao Y, Zhao YB, et al. NMR and qNMR for drug analysis [J]. *Forensic Sci Technol* (刑事技术), 2017, **42**(4): 312 - 323.
- [14] Penn HJ, Langman LJ, Unold D, et al. Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products [J]. *Clin Biochem*, 2011, **44**(13): 1163 - 1165.
- [15] Seely KA, Lapoint J, Moran JH, et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2012, **39**(2): 234.
- [16] Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic cannabinoids [J]. *Am J Med Sci*, 2015, **350**(1): 59 - 62.
- [17] Castellanos D, Singh S, Thornton G, et al. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents [J]. *J Adolescent Health*, 2011, **49**(4): 347 - 349.
- [18] European monitoring centre for drugs and drug addiction. European drug report trends and developments [R]. Turkey and Norway: EMCDDA, 2016.
- [19] Shevyrin V, Melkozerov V, Nevero A, et al. Identification and analytical characteristics of synthetic cannabinoids with an indazole-3-carboxamide structure bearing a *N*-1-methoxycarbonylalkyl group [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, **407**(21): 6301 - 6315.
- [20] Amato J, Iaccarino N, Pagano B. NMR assignment of *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide seized as herbal incense for the first time in Italy [J]. *Eur J Org Chem*, 2014, **1**(4): 4577 - 4584.
- [21] Dunne SJ, Rosengren-Holmberg JP. Quantification of synthetic cannabinoids in herbal smoking blends using NMR [J]. *Drug Test Anal*, 2017, **9**(5): 734 - 743.
- [22] Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, et al. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs”

- (synthetic cathinones) in the United States [J]. *Clin Toxicol*, 2011, **49**(6): 499–505.
- [23] Schifano F, Albanese A, Fergus S, et al. Mephedrone (4-methylmethcathinone; ‘meow meow’): chemical, pharmacological and clinical issues [J]. *Psychopharmacology*, 2011, **214**(3): 593–602.
- [24] Glennon RA, Yousif M, Naiman N, et al. Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1987, **26**(3): 547–551.
- [25] Qian ZH, Xu P, Liu KL. New drug of designer cathinones ‘Bath Salts’ [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat* (中国药物滥用防治杂志), 2013, **19**(1): 42–44.
- [26] Westphal F, Junge T, Rosner P, et al. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3, 4-methylenedioxypropylvalerone: a designer drug with alpha-pyrrolidinophenone structure [J]. *Forensic Sci Int*, 2009, **190**(1/2/3): 1–8.
- [27] Westphal F, Junge T, Klein B, et al. Spectroscopic characterization of 3, 4-methylenedioxypropylbutyrophenone: a new designer drug with pyrrolidinophenone structure [J]. *Forensic Sci Int*, 2011, **209**(1): 126–132.
- [28] Huang X, Wang WX, Xu P, et al. Identification of *N*-methyl-3, 4-methylenedioxypropylvalerone from the unknown white crystalline substance [J]. *Chin J Forensic Med* (中国法医学杂志), 2012, **27**(6): 474–476.
- [29] Mohammed M, Darshini D, Sindhu R, et al. Designer drug-Trifluoromethylphenylpiperazine derivatives (TFMPP) — A future potential peril towards modern society [J]. *Med Res Arch*, 2017, **5**(8): 1–27.
- [30] Bossong MG, Brunt TM, Van Dijk JP, et al. mCPP: an undesired addition to the ecstasy market [J]. *J Psychopharmacology*, 2010, **24**(9): 1395–1401.
- [31] Subashini K, Periandy S. Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV, NMR, NLO) investigation and molecular docking study of 1-(4-methylbenzyl) piperazine [J]. *J Mol Struct*, 2016, **1117**: 240–256.
- [32] Qu LB, Liang RL, Chen SX. The quantum chemistry investigation of 1-benzyl-piperazine derivatives and its correlation with ¹³C-NMR chemical shifts [J]. *J Zhengzhou Univ Light Ind* (郑州轻工业学院学报), 2006, **21**(2): 6–9.
- [33] Romão W, Lalli PM, Franco MF, et al. Chemical profile of meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in ecstasy tablets by easy ambient sonic-spray ionization, X-ray fluorescence, ion mobility mass spectrometry and NMR [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, **400**(9): 3053–3064.
- [34] Rong R, Shan X, Zhang SG, et al. Incorporation of new psychoactive substances in forensic toxicology teaching [J]. *Edu Teach Forum* (教育教学论坛), 2017(38): 181–184.
- [35] Jia DM, Guo S, Yu ZJ, et al. Designer drugs: overview, pharmacology and clinical issues [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat* (中国药物滥用防治杂志), 2018, **24**(1): 57–62.
- [36] Zuba D, Sekuła K. Analytical characterization of three hallucinogenic *N*-(2-methoxy)benzyl derivatives of the 2C-series of phenethylamine drugs [J]. *Drug Test Anal*, 2013, **5**(8): 634–645.
- [37] Giroud C, Augsburg ML, Mangin P, et al. 2C-B: a new psychoactive phenylethylamine recently discovered in Ecstasy tablets sold on the Swiss black market [J]. *J Anal Toxicol*, 1998, **22**(5): 345–354.
- [38] Liu ZM. Ketamine abuse and its consequences for public health and social problems [J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 2016, **25**(1): 2–10.
- [39] Peng W, Yue YC, He CJ, et al. Comparative analysis of clinical mental symptoms of mental disorders caused by amphetamine-type psychotropic substances, ketamine and their mixed abuse [J]. *Chin J Histochem Cytochem* (中国组织化学与细胞化学杂志), 2017, **10**: 160.
- [40] Frison G, Zamengo L, Zancanaro F, et al. Characterization of the designer drug deschloroketamine (2-methylamino-2-phenylcyclohexanone) by gas chromatography/mass spectrometry, liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry, multistage mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2016, **30**(1): 151–160.
- [41] Han JH, Fan JY. Four kinds of fentanyl compounds such as caf-fentani are administered in China [J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 2017, **26**(4): 269.
- [42] Liu ZM. Abuse and control of fentanyl and its derivatives: hazards and challenges [J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 2017, **26**(4): 274–276.
- [43] Skulska A, KaLA M, Parczewski A. Fentanyl and its analogues in the forensic laboratory. Medical and analytical problems [J]. *Z Zagadnien Nauk Sadowych*, 2004, **59**(9): 127–142.
- [44] Yang YL, Zhu XW, Ren GT, et al. The anesthetic effect and toxicity of some substituted fentanyl compounds in rabbits [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1994, **25**(1): 1–2.
- [45] Liu C, Li T, Han Y, et al. The identification and analytical characterization of 2, 2'-difluorofentanyl [J]. *Drug Test Anal*, 2017: 1–7.
- [46] Breindahl T, Kimergård A, Andreassen MF, et al. Identification of a new psychoactive substance in seized material: the synthetic opioid *N*-phenyl-*N*-(1-(2-phenethyl) piperidin-4-yl) prop-2-enamide (acrylfentanyl) [J]. *Drug Test Anal*, 2016, **9**(3): 415–422.
- [47] Cui KJ, Wang P, Xu ZB, et al. A new method for synthesizing carfentanil [J]. *Transactions Beijing Institute Technol* (北京理工大学学报), 2012, **32**(10): 1082–1085.
- [48] Deng ZW, Li J, Xu MF, et al. Application of NMR techniques in pharmaceutical assay [J]. *J Instr Anal* (分析测试学报), 2012, **31**(9): 1081–1088.
- [49] Balayssac S, Retailleau E, Bertrand G, et al. Characterization of heroin samples by ¹H-NMR and 2D-DOSY ¹H-NMR [J]. *Forensic Sci Int*, 2014, **234**(1): 29–38.