

原位电离便携式质谱研究卡西酮类毒品的裂解规律和分析策略

李雅文^{1,2}, 连茹², 王跨陡², 夏攀², 卜杰洵³, 邱秉林³, 张玉荣²

(1. 中国医药工业研究总院, 上海医药工业研究院, 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 200040;

2. 上海市公安局物证鉴定中心, 上海市现场物证重点实验室, 上海 200083;

3. 北京清谱科技有限公司, 北京 100084)

摘要:采用纸毛细管喷雾(PCS)原位电离便携式质谱, 在正离子模式下采集国内列管的40种卡西酮类毒品的质谱信息, 分析一级质谱图 $[M+H]^+$ 峰, MS^2 、 MS^2_DDA 模式下的特征碎片峰及其相对丰度比, 建立用于40种卡西酮类毒品快速筛查的质谱数据库。研究发现, 所有卡西酮类毒品均存在 α 位的C—N键裂解; 根据最高离子峰是否为 $[M-H_2O+H]^+$ 碎片峰可推测其是否存在仲、叔胺结构; N上取代基为吡咯烷基的卡西酮类毒品存在 m/z 98 + C_nH_{2n} 系列特征峰; 苯环上取代基为亚甲二氧基的卡西酮类毒品存在 $[M+H]^+$ 峰失去48 u或非 $[M+H]^+$ 峰失去30 u的特征离子峰。设计推断未知卡西酮类化合物的分析策略, 并成功应用于10种待测物的结构推断。本方法可为卡西酮类毒品的结构鉴定和现场办案提供数据支持, 有望成为打击卡西酮类毒品犯罪新的研判思路。

关键词:纸毛细管喷雾(PCS); 原位电离; 便携式质谱; 卡西酮类; 裂解途径

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2021)04-0427-12

doi: 10.7538/zpxb.2021.0033

Study the Fragmentation Characteristics and Analysis Strategy of Cathinones by Ambient Ionization Portable Mass Spectrometry

LI Ya-wen^{1,2}, LIAN Ru², WANG Kua-dou², XIA Pan², BU Jie-xun³,

QIU Bing-lin³, ZHANG Yu-rong²

(1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process,
China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China;

2. Shanghai Key Laboratory of Crime Scene Evidence,
Shanghai Institute of Forensic Science Shanghai, Shanghai 200083, China;

3. PURSPEC Technologies Inc., Beijing 100084, China)

Abstract: Paper-capillary spray modified on the basis of paper spray ionization in order to facilitate the combination with portable mass spectrometry is an ambient ionization technique, which can be used to detect compounds rapidly without the restriction of location and environment. Paper-capillary spray and ambient ionization portable mass spectrometry in positive ion mode were used to collect mass spectrum information of 40

kinds of cathinones controlled in China. The $[M+H]^+$ peak of MS^1 , the characteristic fragment ions of MS^2 and MS^2_DDA mode and their relative abundance ratio were analyzed. The obtained mass spectrum information was used to establish a database for the rapid screening of 40 cathinones. It was found that C—N cleavage at the α site existed in all the cathinones through the study of their fragmentation characteristics. Whether the highest ion peak was $[M-H_2O+H]^+$ fragment peak could infer the existence of secondary and tertiary amine structures. A series of characteristic peaks of $m/z\ 98+C_nH_{2n}$ would exist when the N was substituted by pyrrolidinyl. The characteristic ion of $[M+H]^+$ lost 48 u or that of non $[M+H]^+$ lost 30 u would exist when the benzene ring was substituted by methylenedioxy. The fragmentation characteristics were studied to design and establish a complete analysis strategy for the unknown cathinones. The strategy could be applied in the following three aspects. 1) To judge whether they are cathinones; 2) To judge whether they are 40 kinds of cathinones in the database; 3) To infer the characteristic structure of cathinones outside the scope of the database. The strategy was successfully used for the structural identification of 10 analytes, which included the common categories of drugs controlled in China. No interference or misjudgment was found, and the database could be used normally. The structures inferred by the analysis strategy were consistent with the actual structure, and the isomers involved would also be distinguished because of their different fragment ions, indicating that this scheme was feasible. This method only needs simple sample loading operation and integrated small mass spectrometer, and is not limited by location and environment. In the investigation of such drug cases, this method can carry out rapid screening and timely feedback, which plays an important role in the rapid and accurate crackdown on the crime of cathinones and it is expected to be a new way to study and judge the crime of cathinones.

Key words: paper-capillary spray (PCS); ambient ionization; portable mass spectrometry; cathinones; fragmentation pathway

新精神活性物质是在管制毒品结构的基础上设计和非法制造的毒品衍生物^[1-2],用于模仿管控毒品的精神作用,逃脱刑法制裁,以“合法高点”、“沐浴盐”、“植物食品”等名称进行销售^[3-5]。截止 2019 年,所报道的新精神活性物质已经超过 800 种,涉及全球 110 多个国家且依然在不断增加,给全球公共安全带来极大的挑战,被描述为“全球范围内的流行病”^[1,6-7]。合成大麻素和卡西酮类是新精神活性物质中数量最多的类别^[8]。有数据表明,卡西酮类与大麻相比能更快地出现成瘾性和戒断综合征^[9]。卡西酮类物质通过口服、吸入或注射的方式,产生类似苯丙胺、可卡因和摇头丸的作用,能够产生短暂的欣快感、刺激性、轻微的性质唤醒等症状,使吸服者频繁服用^[4,10-13],造

成癫痫发作,肾和肝功能衰竭等,进而导致死亡^[14-15]。我国从 2001 年起就将氯胺酮列入管制,经过多次增补,至今已有 170 种新精神活性物质被列入管制,其中卡西酮类毒品共有 51 种^[16]。

关于卡西酮类物质的质谱裂解规律已有报道^[17-20],但较为零散,且只有少数涉及我国列管目录,因此需要一套相对完整、涵盖范围广的研究作为补充以支持我国的禁毒工作。传统的研究方法有气相色谱-质谱法、超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法等^[21-22],然而这些方法对进样和分析条件要求较高,且局限于设备所在地点,不能实现现场快速检测。近年来,原位电离技术发展迅速,如解吸电喷雾电离 (DESI)、实时直接分析 (DART)、低温

等离子体(LTP)、纸喷雾电离(PSI)等,无需或仅需简单的前处理,即可在常温常压下对样品进行直接分析^[23-25]。基于原位电离的便携式质谱更是突破了传统的质谱技术,具有体积小、质量轻、功率低、便携带等特点,可不受地点与环境的限制,实现现场快速检测,已经成功应用于食品安全、公共安全、生命科学、环境监测等领域^[26-27]。纸毛细管喷雾(PCS)是在纸喷雾基础上做出改进^[28],便于发展成一次性试剂盒与便携式质谱联用,能够适应现场多种形态样品的快速检测技术。目前,未见使用PCS及便携式质谱进行卡西酮类毒

品研究的报道。

本工作拟采用 PCS 原位电离便携式质谱分析国内列管的 40 种卡西酮类毒品,研究其裂解规律,建立筛查数据库并设计分析策略,将其应用于未知物的鉴定,希望为现场快速筛选卡西酮类可疑物质提供数据支持。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

B1001 Mini β 小型质谱分析仪、PCS 开发专用盒:中国清谱(上海)分析仪器有限公司产品,示于图 1。

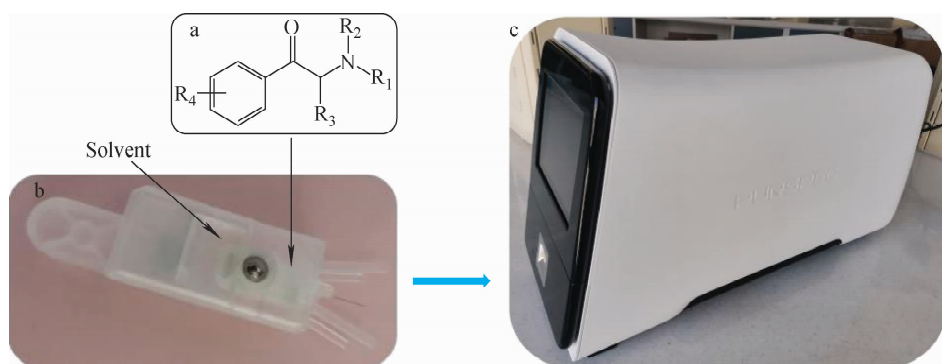


图 1 卡西酮类毒品的化学结构(a), PCS 试剂盒(b)及 Mini β 小型质谱分析仪装置图(c)

Fig. 1 Chemical structure of cathinones (a), PCS cartridge (b) and equipment diagram of Mini β mass spectrometer (c)

2-氟甲卡西酮(2-FMC)、2-甲基甲卡西酮(2-MMC)、3,4-二甲基甲卡西酮(3,4-DMMC)、3-氯甲卡西酮(3-CMC)、3-甲氧基甲卡西酮(3-MeOMC)、3-甲基甲卡西酮(3-MMC)、4-溴甲卡西酮(4-BMC)、4-氯甲卡西酮(4-CMC)、4-氟甲卡西酮(4-FMC)、1-(4-氟苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-戊酮(4-F- α -PVP)、1-(4-甲基苯基)-2-甲氨基-1-丁酮(4-MeBP)、1-(4-甲氧基苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-戊酮(4-MeO- α -PVP)、1-苯基-2-甲氨基-1-丁酮(buphedrone)、2-甲氨基-1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-1-丁酮(butylone)、2-二甲氨基-1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-1-丙酮(dimethylone)、3,4-亚甲二氧基乙卡西酮(ethylone)、1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-(*N*-吡咯烷基)-1-丁酮(MDPBP)、1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-(*N*-吡咯烷基)-1-丙酮(MDPPP)、4-甲氧基甲卡西酮(methedrone)、1-苯基-2-乙氨基-

1-丁酮(NEB)、1-苯基-2-甲氨基-1-戊酮(pentadrone)、1-苯基-2-(*N*-吡咯烷基)-1-丁酮(α -PBP)、1-苯基-2-(*N*-吡咯烷基)-1-己酮(α -PHP)、1-苯基-2-(*N*-吡咯烷基)-1-庚酮(α -PHPP)、1-苯基-2-(*N*-吡咯烷基)-1-戊酮(α -PVP)、1-(2-噻吩基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-戊酮(α -PVT)、4-氯乙卡西酮(4-CEC)、1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-乙氨基-1-戊酮(*N*-ethylpentylone)、1-(4-氯苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-戊酮(4-Cl- α -PVP)、1-(4-氯苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-丙酮(4-Cl- α -PPP)、1-[2-(5,6,7,8-四氢萘基)]-2-(*N*-吡咯烷基)-1-戊酮(β -TH-naphyrone)、1-(4-氟苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-己酮(4-F- α -PHP)、1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-(*N*-吡咯烷基)-1-己酮(MDPHP)、1-(4-甲基苯基)-2-甲氨基-1-戊酮(4-MPD)、1-(4-氯苯基)-2-乙氨基-1-戊酮(4-Cl-EAPP)、1-(4-氯苯基)-2-甲氨基-1-戊酮(4-

Cl-pentedrone)、亚甲基二氧吡咯戊酮(MDPV)、4-甲基乙卡西酮(4-MEC)、4-甲基甲卡西酮(4-MMC)、3,4-亚甲二氧基甲卡西酮(methylone)、1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-甲氨基-1-戊酮(pentylone)、1-(4-甲基苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)-1-己酮(4-MPHP)、3,4-亚甲二氧基丙卡西酮(propylone)、奥芬太尼、1-己基-3-(1-萘甲酰基)吲哚(JWH-019)、*N,N*-二烯丙基-5-甲氧基色胺(5-MeO-DALT)、2,5-二甲氧基苯乙胺(2C-H)标准品:纯度大于98%,上海原思标物科技有限公司产品;甲醇:色谱级,德国Merck公司产品。各毒品标准品储备液用甲醇稀释配制1 mg/L的甲醇溶液,供检测用。

1.2 实验条件

使用PMS Client Pro程序控制Mini β 小型质谱分析仪在正离子模式下进行电离,喷雾电压4.5 kV,质量扫描范围 m/z 50~1 000。各毒品的碰撞诱导解离(CID)能量列于表1。

1.3 数据库的信息采集

取20 μ L各毒品溶液至PCS试剂盒的样品窗口,取200 μ L甲醇洗脱剂至溶剂窗口。收集全扫描模式(MS^1)、选择离子扫描模式(MS^1 _ISO)、产物离子扫描模式(MS^2)、盲筛产物离子扫描模式(MS^2 _DDA)谱图各3张,通过 MS^1 与 MS^1 _ISO判断待测物的 $[M+H]^+$ 准分子离子峰,通过 MS^2 与 MS^2 _DDA判断待测物的碎片离子峰及相对丰度比。

2 结果与讨论

2.1 一级质谱分析

在正离子模式下,40种卡西酮类毒品均存在 $[M+H]^+$ 准分子离子峰,其中4、7、8、29、30、35、36号含Br、Cl取代的物质存在明显的 $[M+2+H]^+$ 同位素峰。

2.2 串联质谱分析

本实验使用Mini β 小型质谱分析仪在正离子模式下进行电离,所得部分卡西酮类毒品的 MS^2 图及断裂位点,示于图2。

2.2.1 丢失中性分子水 除15个化合物(10、12、15、17、18、22、23、24、25、26、29、31、32、33、37)外,其他毒品的二级质谱均存在失去18 u碎片离子,推测为失去1分子水,且绝大多数 $[M-H_2O+H]^+$ 碎片为最强离子峰(7号和30号化

合物除外,7号化合物的最强离子峰为 m/z 145 $[C_{10}H_{11}N]^+$,是 $[M-H_2O+H]^+$ 失去苯环上H—Br所得,其他所有卡西酮类毒品均没有Br取代;30号化合物的最强离子峰为 α 位的C—N裂解所得)。这些失水且 $[M-H_2O+H]^+$ 为最强离子峰的化合物存在仲胺结构,未失水化合物的共同特征为N上是叔胺结构。因此,可根据 $[M-H_2O+H]^+$ 碎片是否为最强离子峰判断化合物是否存在仲、叔胺结构。

2.2.2 α 位的C—N裂解 卡西酮类毒品结构均含有1个氮原子,其二级质谱均存在质荷比为奇数的碎片离子,根据氮规则可判断失去了氮原子部分,失去的部分碎片离子均为 m/z 31($-CH_5N$)、 m/z 45($-C_2H_7N$)和 m/z 71($-C_4H_9N$),表明卡西酮类毒品经过 α 位的C—N裂解失去 R_1-NH-R_2 结构产生 $[M-R_1-NH-R_2+H]^+$ 碎片离子。因此, α 位的C—N裂解是卡西酮类毒品的质谱裂解特征。

虽然在40种卡西酮类毒品中没有观察到明显的共同特征碎片峰,但这些毒品具有共同的骨架和相似的分子结构,逐一对比后发现,其裂解途径存在高度的规律性。所涉及的卡西酮类毒品包含6组共计18种同分异构体,有些存在相同的特征碎片峰,可根据出现的不同特征碎片峰及相同特征碎片峰的相对丰度比进行区分。其中1和9号、2和39号、4和8号、5和19号苯环取代官能团相同但取代位点不同,因此仅使用此质谱技术无法区分。

2.3 特殊取代物质的裂解规律

2.3.1 N上取代物质的裂解规律 N上取代基主要有氢、甲基、乙基以及 C_4H_8 与N形成的吡咯烷基。根据取代基不同可将卡西酮类毒品分为仲胺和叔胺结构,含有仲胺结构的卡西酮类毒品会失去1分子水形成 $[M-H_2O+H]^+$ 碎片,与经过 α 位的C—N裂解失去 R_1-NH-R_2 结构产生 $[M-R_1-NH-R_2+H]^+$ 碎片。含有叔胺结构的卡西酮类毒品则不会失去1分子水,且含有吡咯烷基的卡西酮类毒品会形成 m/z 98 $[C_6H_{12}N]^+$ + C_nH_{2n} (即当 $n=0$ 时, m/z 98)的吡咯烷基特征峰,以及失去吡咯烷基的特征峰,因此是在 α 位C和 β 位C之间形成断裂。以1-苯基-2-(*N*-吡咯烷基)-1-庚酮为例, m/z 260 $[C_{17}H_{26}NO]^+$ 为 $[M+H]^+$ 峰,一方

表 1 40 种卡西酮类毒品的分子式、碰撞诱导解离能量及主要碎片离子
Table 1 Molecular formulas, CID energy and major fragment ions of 40 cathinones

编号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	取代基 Substituent group				碰撞诱导 解离能量 CID/V	一级质谱 碎片离子 MS ¹ fragment ion (<i>m/z</i>)	二级质谱碎片离子 MS ² fragment ion (<i>m/z</i>)	DDA
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄				
1	2-FMC	C ₁₀ H ₁₂ FNO	CH ₃	H	CH ₃	2-F	1.50	182.0	164,182,151	164,151,123
2	2-MMC	C ₁₁ H ₁₅ NO	CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	1.40	178.2	160,178,147	160,147
3	3,4-DMMC	C ₁₂ H ₁₇ NO	CH ₃	H	CH ₃	3,4-2CH ₃	1.55	192.1	174,192,161	174,161
4	3-CMC	C ₁₀ H ₁₂ CINO	CH ₃	H	CH ₃	3-Cl	1.63	198.1,200.1	180,198,111,145	180,111,145
5	3-MeOMC	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	CH ₃	H	CH ₃	3-OCH ₃	1.61	194.1	176,194,163	176,163
6	3-MMC	C ₁₁ H ₁₅ NO	CH ₃	H	CH ₃	3-CH ₃	1.50	178.1	160,178,147	160,121,147
7	4-BMC	C ₁₀ H ₁₂ BrNO	CH ₃	H	CH ₃	4-Br	1.67	242.0,244.0	145,242,224,132	145,224
8	4-CMC	C ₁₀ H ₁₂ CINO	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl	1.63	198.1,200.2	180,198,111,167,145	180,111,145
9	4-FMC	C ₁₀ H ₁₂ FNO	CH ₃	H	CH ₃	4-F	1.48	182.1	164,182,151	164,123,151
10	4-F- α -PVP	C ₁₅ H ₂₀ FNO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	4-F	2.22	250.2	179,109,126,250,193,123	179,109,126,123
11	4-MeBP	C ₁₂ H ₁₇ NO	CH ₃	H	C ₂ H ₅	4-CH ₃	1.55	192.1	174,161,192	174,161
12	4-MeO- α -PVP	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	4-OCH ₃	2.12	262.2	191,126,262,121,135	191,126,121
13	Buphedrone	C ₁₁ H ₁₅ NO	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	1.45	178.2	160,178,147	160,147
14	Butylone	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	3,4-CH ₂ O ₂ -	1.63	222.2	204,191,174,222	204,191,174,87
15	Dimethylone	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,4-CH ₂ O ₂ -	1.90	222.1	177,149,147,222	177,149,147,87
16	Ethylone	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	3,4-CH ₂ O ₂ -	1.65	222.0	204,222,174,177	204,174,87
17	MDPBP	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₂ H ₅	3,4-CH ₂ O ₂ -	2.10	262.1	191,112,161,262,163	191,112,161,163
18	MDPPP	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	CH ₃	3,4-CH ₂ O ₂ -	2.12	248.1	98,177,248,147	98,177,147
19	Methedrone	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	CH ₃	H	CH ₃	4-OCH ₃	1.45	194.1	176,194,163	176,163
20	NEB	C ₁₂ H ₁₇ NO	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	1.57	192.0	174,192,147	174,147
21	Pentredone	C ₁₂ H ₁₇ NO	CH ₃	H	C ₃ H ₇	H	1.57	192.0	174,192,161	174,161

续表 1

编号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	取代基 Substituent group				碰撞诱导 解离能量 CID/V	一级质谱 碎片离子 MS ¹ fragment ion (<i>m/z</i>)	二级质谱碎片离子 MS ² fragment ion (<i>m/z</i>)		DDA
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄					
22	α -PBP	C ₁₄ H ₁₉ NO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₂ H ₅	H	2.00	218.0	147.91,155,173,218,199,111	173,155,147,199,91,111	
23	α -PHP	C ₁₆ H ₂₃ NO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₄ H ₉	H	2.18	246.3	175,91,119,246,105,140	175,91,119,140,105	
24	α -PHPP	C ₁₇ H ₂₅ NO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₅ H ₁₁	H	2.37	260.1	189,119,260,107,105,154,133	189,107,119,154, 91,105,133	
25	α -PVP	C ₁₅ H ₂₁ NO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	H	2.10	232.0	161,91,217,173,126	217,173,161,155,91, 199,126	
26	α -PVT	C ₁₃ H ₁₉ NOS	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	*	1.90	238.0	126,167,238,97	126,167,97	
27	4-CEC	C ₁₁ H ₁₄ ClNO	C ₂ H ₅	H	CH ₃	4-Cl	1.68	212.0	194,212,167,159	194,167	
28	N-Ethylpentylone	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	C ₂ H ₅	H	C ₃ H ₇	3,4-CH ₂ O ₂ -	1.92	250.0	232,205,202,250,100	232,205,202,100	
29	4-Cl- α -PVP	C ₁₃ H ₂₀ ClNO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	4-Cl	2.25	266.1,268.0	195,125,126,266	195,125,126	
30	4-Cl- α -PPP	C ₁₃ H ₁₆ ClNO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	CH ₃	4-Cl	2.13	238.2,240.1	167,98,139,238	167,219,139,98	
31	β -TH-Naphyrone	C ₁₉ H ₂₇ NO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	3,4-C ₄ H ₈ -	2.35	286.1	215,286,145,126	215,145,126	
32	4-F- α -PHP	C ₁₆ H ₂₂ FNO	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₄ H ₉	4-F	2.20	264.3	109,193,264,140,123	193,109,140,123	
33	MDPHP	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₄ H ₉	3,4-C ₄ H ₈ -	2.32	290.4	219,140,135,290,189	219,140,135,189	
34	4-MPD	C ₁₃ H ₁₉ NO	CH ₃	H	C ₃ H ₇	4-CH ₃	1.61	206.0	188,175,206	188,175	
35	4-Cl-EAPP	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	C ₂ H ₅	H	C ₃ H ₇	4-Cl	1.80	240.1,242.2	222,195,240	222,195	
36	4-Cl-Pentredone	C ₁₂ H ₁₆ ClNO	CH ₃	H	C ₃ H ₇	4-Cl	1.68	226.2,228.1	208,195,226	208,195	
37	MDPV	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	-C ₄ H ₈ -R ₂	-C ₄ H ₈ -R ₁	C ₃ H ₇	3,4-CH ₂ O ₂ -	2.22	276.1	205,126,175,135,276	205,126,175,135	
38	4-MEC	C ₁₂ H ₁₇ NO	C ₂ H ₅	H	CH ₃	4-CH ₃	1.56	192.0	174,192,147	174,147	
39	4-MMC	C ₁₁ H ₁₅ NO	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃	1.43	178.0	160,178,147	160,147	
40	Methylone	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	CH ₃	H	CH ₃	3,4-CH ₂ O ₂ -	1.58	208.0	190,160,208,177	190,160	

注：* 表示苯环被噻吩替代

面根据 N 上取代物质的裂解规律,经过 C—C 键断裂形成 m/z 154 $[C_{10}H_{20}N]^+$ 吡咯烷基峰;另一方面经过 C—N 裂解形成 m/z 189 $[C_{13}H_{17}O]^+$,

然后在 α 位 C 取代部位经过一系列的烷烃链断裂形成 m/z 133 $[C_9H_9O]^+$ 、 m/z 119 $[C_8H_7O]^+$ 、 m/z 105 $[C_7H_5O]^+$,其可能的裂解途径示于图 3。

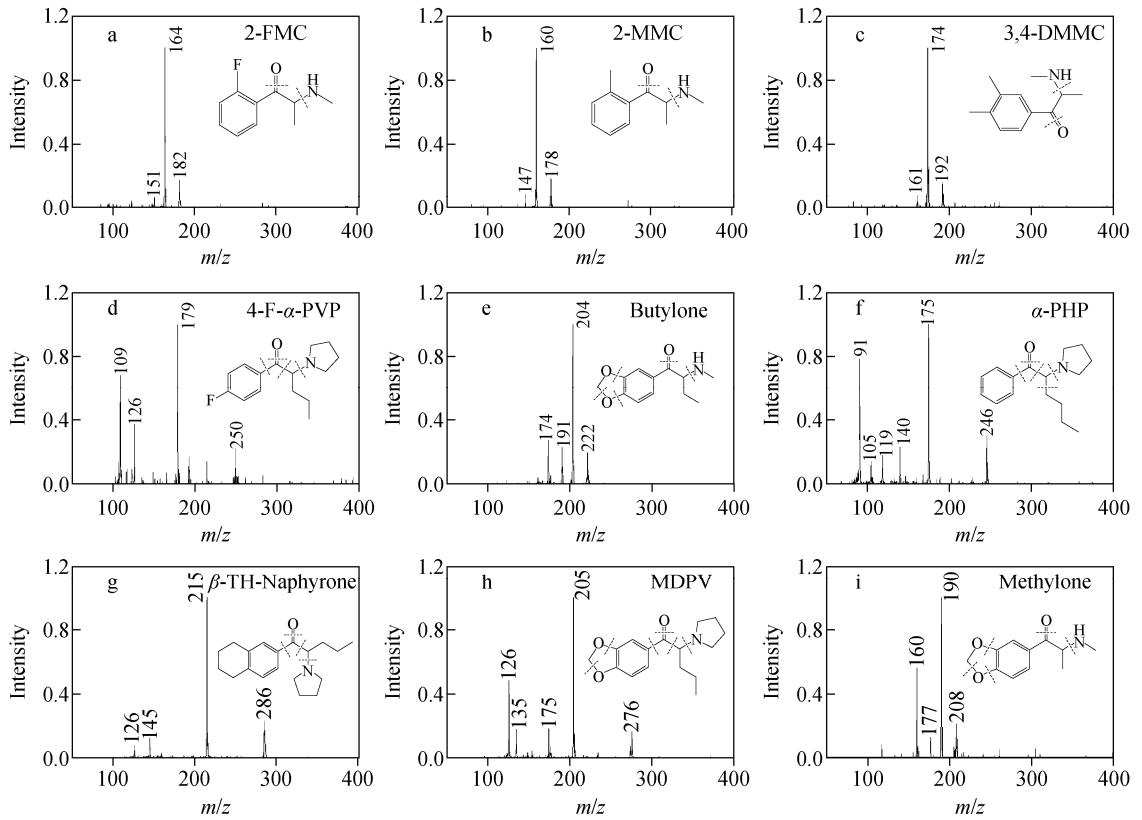


图 2 1(a)、2(b)、3(c)、10(d)、14(e)、23(f)、31(g)、37(h)、40(i) 号卡西酮类毒品 MS² 质谱图

Fig. 2 MS² spectra of No. 1 (a), 2 (b), 3 (c), 10 (d), 14 (e), 23 (f), 31 (g), 37 (h), 40 (i) cathinones

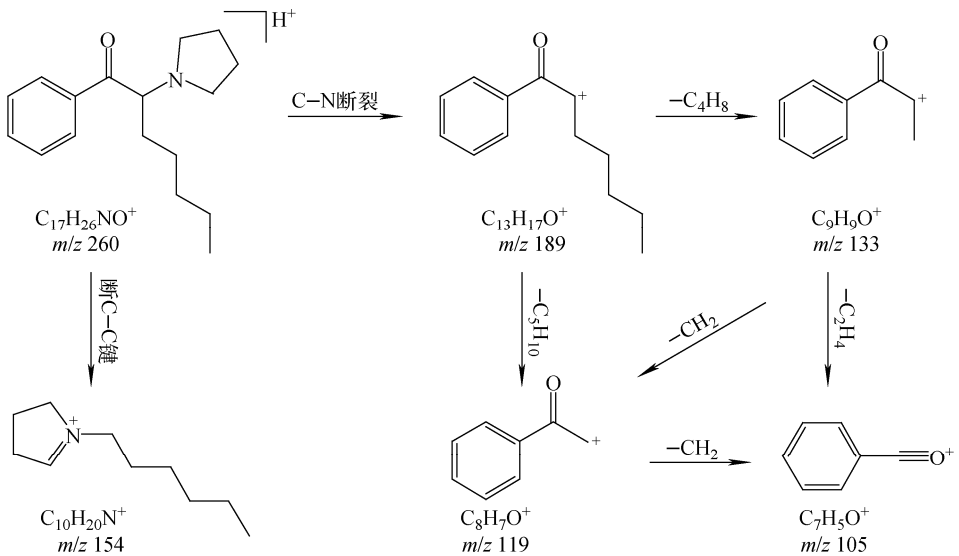


图 3 1-苯基-2-(N-吡咯烷基)-1-庚酮可能的裂解途径

Fig. 3 Proposed fragmentation pathways of α -PHP

m/z 98 $[C_6H_{12}N]^+$ 、 m/z 112 $[C_7H_{14}N]^+$ 、 m/z 126 $[C_8H_{16}N]^+$ 、 m/z 140 $[C_9H_{18}N]^+$ 、 m/z 154 $[C_{10}H_{20}N]^+$ 吡咯烷基系列特征峰在所测的系列化合物中均存在,根据这一特征可判断物质的 N 取代状态。

2.3.2 苯环取代物质的裂解规律 苯环上取代基主要有烷基、甲氧基、F、Cl、Br 和亚甲二氧基,其中烷基、甲氧基、F 取代的物质裂解较简单,多数为失去 1 分子水形成 $[M-H_2O+H]^+$ 碎片且为最强离子峰,经过 α 位的 C—N 裂解失去 R_1-NH-R_2 结构产生 $[M-R_1-NH-R_2+H]^+$ 碎片。苯环上取代则较稳定,苯环上的烷基、甲氧基、F 均没有发生断裂,Cl、Br 取代的物质会发生苯环上的断裂失去取代,其中失去 HBr 碎片峰为最强离子峰,失去 Cl 的碎片离子峰弱于 $[M-H_2O+H]^+$ 峰。亚甲二氧基取代的物质最复杂,以 1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-乙氨基-1-戊酮(28 号化合物)为例, m/z 250 $[C_{14}H_{20}NO_3]^+$ 为 $[M+H]^+$ 峰失去 1 分子水形成 m/z 232 $[C_{14}H_{18}NO_2]^+$ 最强离子峰, m/z 205 $[C_{12}H_{13}O_3]^+$ 为失去 45 u 的奇数碎片离子,由 $[M+H]^+$ 峰经过 α 位 C—N 裂解所得, m/z 202 $[C_{13}H_{16}NO]^+$ 是 $[M+H]^+$ 峰失去 48 u (CH_4O_2) 所得,这是文献^[18,20] 中亚甲二氧基取代的裂解途径,在 14 和 40 号化合物中也观察到失去 CH_4O_2 碎片离子峰,但在同样具有亚甲

二氧基取代的 15、17、18、33、37 号化合物中未观察到失去 CH_4O_2 碎片离子峰,但均存在失去 30 u (CH_2O) 碎片离子峰,可能是苯环上亚甲二氧基裂解生成醚^[29]。15、17、18、33、37 号化合物不存在失去水的碎片,14 和 40 号化合物存在失去水的碎片,因此在 14 和 40 号化合物中观察到的失去 48 u (CH_4O_2) 碎片离子峰既有可能是 $[M+H]^+$ 峰直接失去苯环取代的亚甲二氧基,也有可能是先失去苯环上 18 u (1 分子水),再失去 30 u (CH_2O) 所得,这与观察到的 15、17、18、33、37 号化合物一致。因此, m/z 202 $[C_{13}H_{16}NO]^+$ 、 m/z 175 $[C_{11}H_{11}O_2]^+$ 可能是 m/z 232 $[C_{14}H_{18}NO_2]^+$ 和 m/z 205 $[C_{12}H_{13}O_3]^+$ 分别失去 CH_2O 所得。28 号化合物的裂解途径示于图 4。

2.4 分析策略及应用

本实验建立了用于 Mini β 小型质谱仪快速筛选 40 种卡西酮类毒品的数据库。该数据库包含 40 种卡西酮类毒品的名称、化学式、准分子离子峰(即 $[M+H]^+$ 峰)、至少 2 个特征碎片离子。通过对比未知物的一级质谱图确定 $[M+H]^+$ 峰,经 MS²-DDA 模式得到碎片离子,利用数据库与 $[M+H]^+$ 峰和碎片离子进行对比快速筛选目标物。

MS² 是给予一定 CID 能量使 $[M+H]^+$ 峰碎裂为不同的碎片,但又保证 $[M+H]^+$ 峰不完

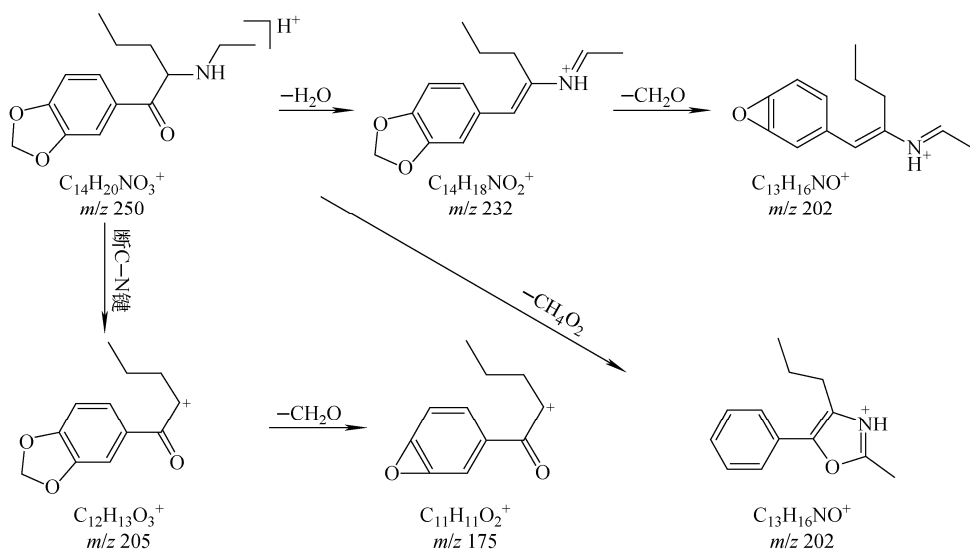


图 4 1-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]-2-乙氨基-1-戊酮可能的裂解途径

Fig. 4 Proposed fragmentation pathways of N-ethylpentylene

全碎裂,因此 MS^2 谱图中同时具有母离子和子离子。 MS^2_DDA 则是使用程序内置的优化碎裂能量使 $[M+H]^+$ 峰完全碎裂,这个能量不需要探索,具有节省时间、普适性更高的特点。 MS^2 与 MS^2_DDA 所得的特征碎片离子是相同的,只是部分丰度不同。因此使用 MS^2 与 MS^2_DDA 确定待测物的特征碎片离子及推测裂解途径,检测未知物时可以结合 MS^1 与 MS^2_DDA 判断母离子和子离子。

结合数据库及裂解规律建立分析策略,将其应用于 10 种未知待测物 A~J,流程图示于图 5。

根据以上方法判断,待测物 A、B、C 质谱信息满足步骤 I,与数据库中 7、16、30 号化合物一致,推测其分别为 4-BMC、ethylone、4-Cl- α -PPP。待测物 D、E、F、G 质谱信息不符合步骤 I、II、III、IV,推测其为非卡西酮类物质,即分别为奥芬太尼(芬太尼类)、JWH-019(合成大麻类)、5-MeO-DALT(色胺类)、2C-H(苯乙胺类)。

待测物 H 质谱信息未匹配到数据库信息,其 $[M+H]^+$ 峰为 m/z 236,无 $[M+2+H]^+$ 同位素峰,表明待测物不含 Br、Cl。二级质谱图最强离子峰为 m/z 218,满足步骤 III 且为仲胺结构。 m/z 205 为 m/z 236 失去 31 u ($-CH_5N$),满足步骤 IV,推测为卡西酮类毒品,且此物质 $R_1=CH_3$, $R_2=H$,存在 m/z 236 失去 48 u 特征峰,满足步骤 VII,表明 R_4 苯环取代基为亚甲二氧基。以上信息综合所得的化合物结构与 $[M+H]^+$ 峰相差 44 u,表明 R_3 烷烃取代基为 C_3H_7 。

待测物 I 质谱信息未匹配到数据库信息,其 $[M+H]^+$ 峰为 m/z 260,无 $[M+2+H]^+$ 同位素峰,表明待测物不含 Br、Cl。二级质谱图最强离子峰为 m/z 189,与 $[M+H]^+$ 峰相差 71 u,且存在 m/z 140 $[C_9H_{18}N]^+$,满足步骤 II、III、IV、VI,符合卡西酮类毒品的特征,推测含 N 部分结构为吡咯烷基, $R_3=C_3H_7$,以上信息综合所得的化合物结构与 $[M+H]^+$ 峰相差

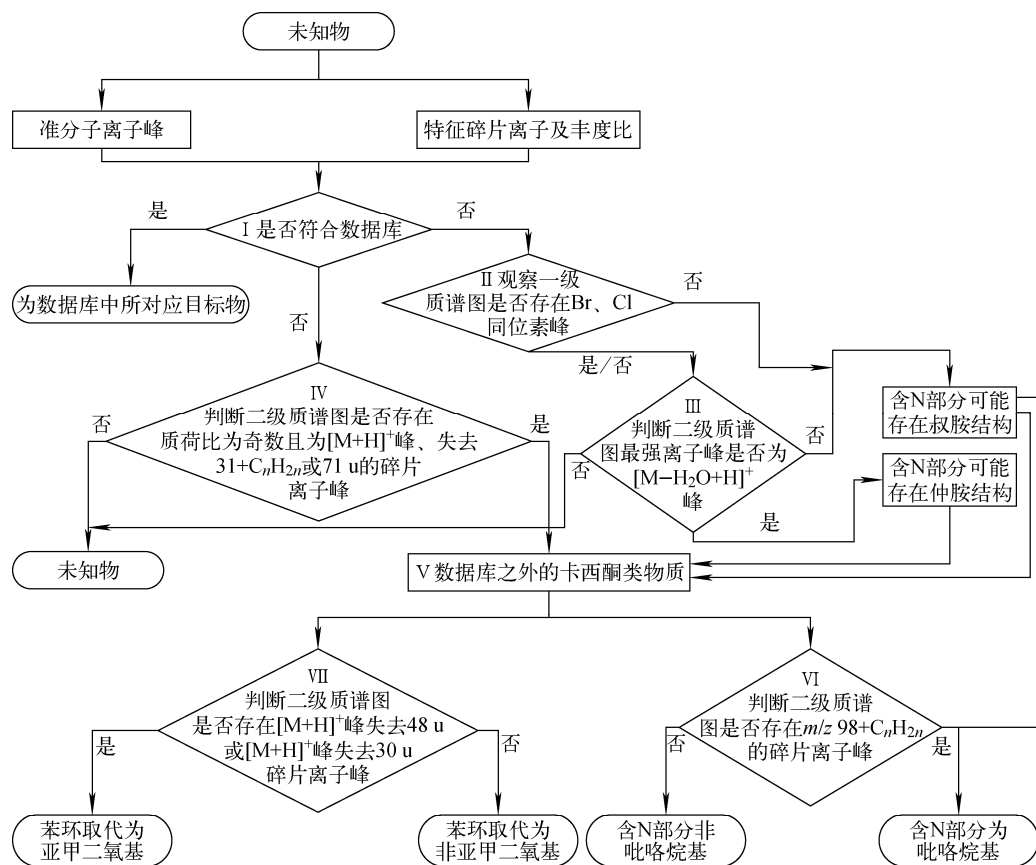


图 5 分析策略流程图

Fig. 5 Flow chart of analysis strategy

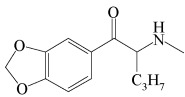
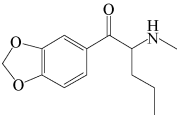
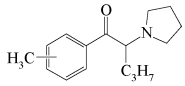
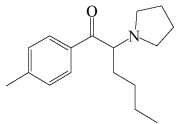
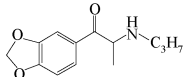
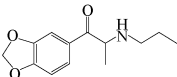
15 u,表明 R₄ 取代基为 CH₃,但无法判断取代位点。

待测物 J 质谱信息未匹配到数据库信息,其[M+H]⁺峰为 *m/z* 236,无[M+2+H]⁺同位素峰。二级质谱图最强离子峰为 *m/z* 218,满足步骤Ⅲ且为仲胺结构。*m/z* 177 为 *m/z* 236 失去 59 u(—C₃H₉N),满足步骤Ⅳ,推测为卡西酮类毒品,且此物质 R₁=C₃H₇,R₂=H,存在 *m/z* 218 失去 30 u 的 *m/z* 188 特征峰,满

足步骤Ⅶ,表明 R₄ 苯环取代基为亚甲二氧基,以上结构与[M+H]⁺峰相差 15 u,表明 R₃ 烷基取代基为 CH₃。

待测物 H、I、J 的推测信息列于表 2。10 种未知物(包含常见的管制毒品类别)未发现干扰或误判,数据库可正常使用,使用分析策略推测的结构与实际结构相吻合,且涉及的同分异构体因其具有不同的碎片离子亦可区分,表明此方案可行。

表 2 待测物 H、I、J 的结构信息
Table 2 Structural information of analytes H, I, J

编号 No.	推测结构 Presumed structure	实际结构 Actual structure	化合物 Compound	备注 Remark
H			Pentylone	无法确定 R ₃ 排列方式
I			4-MPH	无法确定 R ₄ 取代位点及 R ₃ 排列方式
J			Propylone	无法确定 R ₁ 排列方式

3 结论

本实验采用 PCS 原位电离 Mini β 小型质谱分析仪在正离子模式下对 40 种卡西酮类毒品进行质谱裂解规律分析,并建立质谱信息数据库用于卡西酮类毒品的快速筛查,研究其裂解规律,设计推断未知卡西酮类化合物的分析策略,并应用于 10 种待测物的结构推断。本方法只需简单的上样操作及一体化的小型质谱仪,不受地点与环境的限制,可以现场快速检测可疑物质,为快速、精确打击卡西酮类毒品犯罪发挥重要作用。

参考文献:

[1] SHAFI A, BERRY A J, SUMNALL H, WOOD D M, TRACY D K. New psychoactive substances: a review and updates[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2020, 10: 1-21.
[2] BATISSE A, EIDEN C, PEYRIERE H, DJEZ-ZAR S. French addictovigilance network. Use of

new psychoactive substances to mimic prescription drugs: the trend in France[J]. Neurotoxicology, 2020, 79: 20-24.
[3] LO FARO A F, DI TRANA A, LA MAIDA N, TAGLIABRACCI A, GIORGETTI R, BUSARDÒ F P. Biomedical analysis of new psychoactive substances (NPS) of natural origin[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 179: 112 945.
[4] KURCEVIČ E, LINES R. New psychoactive substances in Eurasia: a qualitative study of people who use drugs and harm reduction services in six countries[J]. Harm Reduct J, 2020, 17(1): 94.
[5] PATOCKA J, ZHAO B, WU W, KLIMOVA B, VALIS M, NEPOVIMOVA E, KUČA K. Flakka: new dangerous synthetic cathinone on the drug scene[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8 185.
[6] GRAZIANO S, ANZILLOTTI L, MANNOCCHI G, PICHINI S, BUSARDÒ F P. Screening

- methods for rapid determination of new psychoactive substances (NPS) in conventional and non-conventional biological matrices[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 163: 170-179.
- [7] VARI M R, MANNOCCI G, TITTARELLI R, CAMPANOZZI L L, NITTARI G, FEOLA A, UMANI RONCHI F, RICCI G. New psychoactive substances: evolution in the exchange of information and innovative legal responses in the European Union[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22): 8 704.
- [8] FATTORE L, WEINSTEIN A M. Editorial: novel psychoactive drugs[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 119.
- [9] GRIGG J, MANNING V, ARUNOGIRI S, LUBMAN D I. Synthetic cannabinoid use disorder: an update for general psychiatrists[J]. *Australas Psychiatry*, 2019, 27(3): 279-283.
- [10] RINALDI R, BERSANI G, MARINELLI E, ZAAMI S. The rise of new psychoactive substances and psychiatric implications: a wide-ranging, multifaceted challenge that needs far-reaching common legislative strategies[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2020, 35(3): e2727.
- [11] PAPASEIT E, PÉREZ-MANÁ C, MATEUS J A, PUJADAS M, FONSECA F, TORRENS M, OLESTI E, DE LA TORRE R, FARRÉ M. Human pharmacology of mephedrone in comparison with MDMA[J]. *Neuropsychopharma*, 2016, 41(11): 2 704-2 713.
- [12] PUFALL E L, KALL M, SHAHMANESH M, NARDONE A, GILSON R, DELPECH V, WARD H. Positive voices study group. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men[J]. *HIV Med*, 2018, 19(4): 261-270.
- [13] FABREGAT-SAFONT D, BARNEO-MUÑOZ M, CARBÓN X, HERNÁNDEZ F, MARTINEZ-GARCIA F, VENTURA M, STOVE C P, SANCHO J V, IBÁÑEZ M. Understanding the pharmacokinetics of synthetic cathinones: evaluation of the blood-brain barrier permeability of 13 related compounds in rats[J]. *Addict Biol*, 2020, 26(3): e12979.
- [14] ADAMOWICZ P. Blood concentrations of synthetic cathinones[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 2: 1-7.
- [15] GONÇALVES J L, ALVES V L, AGUIAR J, TEIXEIRA H M, CÂMARA J S. Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2019, 49(7): 549-566.
- [16] 杨丽君. 我国新精神活性物质的立法规制[N]. *中国禁毒报*, 2020-05-15(006).
- [17] QIAN Z, JIA W, LI T, LIU C, HUA Z. Identification and analytical characterization of four synthetic cathinone derivatives iso-4-BMC, β -TH-naphyrone, mexedrone, and 4-MDMC[J]. *Drug Test Anal*, 2017, 9(2): 274-281.
- [18] FORNAL E. Study of collision-induced dissociation of electrospray-generated protonated cathinones[J]. *Drug Test Anal*, 2014, 6(7/8): 705-715.
- [19] REITZEL L A, DALSGAARD P W, MÜLLER I B, CORNETT C. Identification of ten new designer drugs by GC-MS, UPLC-QTOF-MS, and NMR as part of a police investigation of a Danish internet company[J]. *Drug Test Anal*, 2012, 4(5): 342-354.
- [20] FORNAL E. Identification of substituted cathinones: 3,4-methylenedioxy derivatives by high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 81-82: 13-19.
- [21] 钱振华,贾薇,花镇东,刘翠梅. U系列新型合成阿片类物质的质谱特征[J]. *质谱学报*, 2021, 42(1): 84-92.
- QIAN Zhenhua, JIA Wei, HUA Zhendong, LIU Cuimei. Mass fragmentation characteristics of U-drugs novel synthetic opioids[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2021, 42(1): 84-92(in Chinese).
- [22] 全庆华,张伽妹,郭晓宇,孙倩倩,田婧璇,宋星卓,蒋坤秀,刘永刚,高增平. *N*-烷基酰胺类衍生物的质谱裂解机制研究[J]. *质谱学报*, 2020, 41(5): 402-410.
- QUAN Qinghua, ZHANG Jiamei, GUO Xiaoyu, SUN Qianqian, TIAN Jingyun, SONG Xingzhuo, JIANG Kunxiu, LIU Yonggang, GAO Zengping. Fragmentation pathways and patterns of *N*-alkylamides derivatives[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2020, 41(5): 402-410(in Chinese).
- [23] BENEITO-CAMBRA M, GILBERT-LÓPEZ B,

- MORENO-GONZÁLEZ D, BOUZA M, FRANZKE J, GARCÍA-REYES J F, MOLINA-DÍAZ A. Ambient (desorption/ionization) mass spectrometry methods for pesticide testing in food: a review[J]. *Anal Methods*, 2020, 12(40): 4 831-4 852.
- [24] TAKÁTS Z, WISEMAN J M, GOLOGAN B, COOKS R G. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization[J]. *Science*, 2004, 306(5 695): 471-473.
- [25] LIU J, WANG H, MANICKE N E, LIN J M, COOKS R G, OUYANG Z. Development, characterization, and application of paper spray ionization[J]. *Anal Chem*, 2010, 82(6): 2 463-2 471.
- [26] XU W, MANICKE N E, COOKS G R, OUYANG Z. Miniaturization of mass spectrometry analysis systems[J]. *JALA Charlottesville Va*, 2010, 15(6): 433-439.
- [27] EVANS-NGUYEN K, STELMACK A R, CLOUSER P C, HOLTZ J M, MULLIGAN C C. Fieldable mass spectrometry for forensic science, homeland security, and defense applications[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2020, Doi: 10.1002/mas.21646.
- [28] REN Y, CHIANG S, ZHANG W, WANG X, LIN Z, OUYANG Z. Paper-capillary spray for direct mass spectrometry analysis of biofluid samples[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(5): 1 385-1 390.
- [29] LIU C, JIA W, LI T, HUA Z, QIAN Z. Identification and analytical characterization of nine synthetic cathinone derivatives *N*-ethylhexedrone, 4-Cl-pentedrone, 4-Cl- α -EAPP, propylone, *N*-ethylnorpentylone, 6-MeO-bk-MDMA, α -PiHP, 4-Cl- α -PHP, and 4-F- α -PHP[J]. *Drug Test Anal*, 2017, 9(8): 1 162-1 171.
- (收稿日期:2021-03-10;修回日期:2021-03-28)