

氯胺酮结构类似物的质谱特征研究

刘翠梅¹, 花镇东¹, 黄 钰², 胡 文², 赵 霞³, 贾 薇¹

(1. 公安部禁毒情报技术中心, 毒品监测管控与禁毒关键技术公安部重点实验室, 北京 100193;

2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009; 3. 国家毒品实验室北京分中心, 北京 100101)

摘要: 氯胺酮结构类似物属于苯环利定类新精神活性物质, 具有与氯胺酮类似的镇痛和“分离麻醉”等作用。本文采用气相色谱-静电场轨道阱质谱(GC-Orbitrap-MS)法和超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-QTOF-MS)法分析氯胺酮及乙基去甲氯胺酮(NENK)、2-(3-甲氧基苯基)-2-乙氨基环己酮(MXE)、2-苯基-2-甲氨基环己酮(DCK)、氟胺酮(2-FDCK)、2-(乙氨基)-2-苯基环己-1-酮(2-oxo-PCE)、2-(甲氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(2-MDCK)、2-(2-氟苯基)-2-(甲氨基)环己-1-酮(2-FXE)、2-(2-溴苯基)-2-(甲氨基)环己-1-酮(2-BDCK)、2-(乙氨基)-2-(噻吩-2-基)环己-1-酮(tiletamine)、2-(乙氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(deoxymethoxetamine)等 10 种结构类似物, 采集了电子轰击离子化(EI)和电喷雾离子化-碰撞诱导解离(ESI-CID)模式下的高分辨质谱信息, 推测了各碎片离子的结构和裂解途径。氯胺酮结构类似物在 EI 模式下主要生成丢失 CO 、 $\text{C}_2\text{H}_5\cdot$ 、 $\text{C}_3\text{H}_7\cdot$ 、 $\text{C}_4\text{H}_9\cdot$ 、 $\text{C}_5\text{H}_{11}\cdot$ 、 $\text{C}_6\text{H}_{13}\cdot$ 后的碎片离子; 在 ESI-CID 模式下主要生成丢失 H_2O 、 CH_3NH_2 或 $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ 、 CO 、 C_4H_6 、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ 后的碎片离子。本研究总结了氯胺酮结构类似物的质谱特征, 可为鉴定该类物质和新的氯胺酮结构类似物提供参考。

关键词: 气相色谱-静电场轨道阱质谱(GC-Orbitrap-MS); 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-QTOF-MS); 新精神活性物质(NPS); 氯胺酮; 氯胺酮结构类似物; 裂解途径

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2023)04-0508-11

doi: 10.7538/zpxb.2022.0162

Mass Fragmentation Characteristics of Ketamine Analogues

LIU Cui-mei¹, HUA Zhen-dong¹, HUANG Yu², HU Wen², ZHAO Xia³, JIA Wei¹

(1. Key Laboratory of Drug Monitoring and Control, Drug Intelligence and Forensic Center, Ministry of Public Security, P. R. C., Beijing 100193, China;

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

3. National Anti-Drug Laboratory Beijing Regional Center, Beijing 100101, China)

Abstract: As of October 2022, the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) Early Warning Advisory (EWA) has monitored over 1 150 new psychoactive substances (NPS) that had appeared in 137 countries and territories, including 76 substances that were notified for the first time in 2022. The increasing popularity of NPS has become a policy challenge and a major international concern, and poses potential risks for public health. Ketamine and ketamine analogues belong to β -keto-aryl cyclohexylamines, which are classified into dissociative NPS due to their “dissociative anesthetic” effect. Accord-

ing to the monitoring data of the National Narcotics Laboratory, as of August 2022, ten ketamine structural analogues have been detected in China, including 2-(2-chlorophenyl)-2-(ethylamino) cyclohexan-1-one (NENK), 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino) cyclohexan-1-one (MXE), 2-phenyl-2-(methylamino) cyclohexan-1-one (DCK), and 2-(2-fluorophenyl)-2-(methylamino) cyclohexan-1-one (2-FDCK), 2-(ethylamino)-2-phenylcyclohexan-1-one (2-oxo-PCE), 2-(methylamino)-2-(2-methylphenyl)cyclohexan-1-one (2-MDCK), 2-(ethylamino)-2-(2-fluorophenyl) cyclohexan-1-one (2-FXE), 2-(2-bromophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-one (2-BDCK), and 2-(ethylamino)-2-(thiophen-2-yl) cyclohexan-1-one (tiletamine), and 2-(ethylamino)-2-(2-methylphenyl)cyclohexan-1-one (deoxymethoxetamine). According to the structures, these compounds can be seen as structural analogues of ketamine with benzene ring replaced by fluorine, bromine, methyl and methoxy groups, or with methyl group on the nitrogen atom replaced by ethyl group, or with benzene ring replaced by furan group. NENK, MXE, DCK and 2-FDCK have already been included in the annexes of the law in China, while 2-oxo-PCE, 2-MDCK, 2-FXE, 2-BDCK, and tiletamine have not been listed in the regulation. In order to evade the supervision of the law, new types of ketamine analogues have been continuously produced and offered for sale on the NPS market. These emerging new compounds have posed a great challenge to the testing and identification ability of forensic science laboratories around the world. The knowledge of MS fragmentation pathway characteristics of known structure NPS is essential for the structure elucidation of new types of NPS. In order to investigate the mass fragmentation characteristics of ketamine analogues, NENK, MXE, DCK, 2-FDCK, 2-oxo-PCE, 2-MDCK, 2-FXE, 2-BDCK, and tiletamine were analyzed using gas chromatography-Orbitrap mass spectrometry (GC-Orbitrap-MS) and ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight-mass spectrometry (UPLC-QTOF-MS). High-resolution mass spectra were obtained by electron impact (EI) and electrospray ionization collision-induced dissociation (ESI-CID), the structures and fragmentation pathways of main ions were deduced. The product ions of ketamine analogues were mainly formed by the loss of CO , $\text{C}_2\text{H}_5\cdot$, $\text{C}_3\text{H}_7\cdot$, $\text{C}_4\text{H}_9\cdot$, $\text{C}_5\text{H}_{11}\cdot/\text{C}_6\text{H}_{13}\cdot$ in EI mode, and were mainly formed by the loss of H_2O , $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, CO , C_4H_6 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ in ESI-CID mode. The ketamine analogues distinguishing features were summarized by investigating the high-resolution mass spectrometric characteristics, which can provide a reference for the identification of new ketamine analogues with similar chemical structures.

Key words: gas chromatography-Orbitrap mass spectrometry (GC-Orbitrap-MS); ultra high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight-mass spectrometry (UPLC-QTOF-MS); new psychoactive substances (NPS); ketamine; ketamine analogues; fragmentation pathway

氯胺酮(ketamine)俗称“K粉”,化学名称2-邻氯苯基-2-甲氨基环己酮,为苯环己哌啶(*N*-(1-phenylcyclohexyl)-piperidine(PCP))的衍生物,属于非竞争性 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸

(NMDA)受体拮抗剂^[1]。氯胺酮是具有镇痛作用的麻醉药,最新研究表明^[2-3],使用低剂量氯胺酮可以快速抗抑郁。此外,由于氯胺酮独特的“分离麻醉(dissociative anesthesia)”状态,其

同时作为一种致幻性娱乐药物被滥用^[2-3]。根据联合国毒品和犯罪问题办公室(UNODC)的统计,全世界缉获的氯胺酮总量由1998~2008年的年均3吨增加到2009~2014年的年均10吨。

2004年8月,我国将氯胺酮列入一类精神药物管控目录。2015年以来,不法分子为逃避法律监管,在保留氯胺酮母核结构的同时,通过修饰其化学结构,研制出一些新结构的氯胺酮结构类似物,以充当“合法的氯胺酮”进行销售^[4-5]。这类化合物具有类似于氯胺酮的镇痛和“分离麻醉”等作用,毒副作用更大^[4]。根据国家毒品实验室的监测数据发现,截至2022年8月,我国共发现9种氯胺酮结构类似物,分别为乙基去甲氯胺酮(NENK)、2-(3-甲氧基苯基)-2-乙氨基环己-1-酮(MXE)、2-(乙氨基)-2-苯基环己-1-酮(2-oxo-PCE)、2-苯基-2-甲氨基环己-1-酮(DCK)、氟胺酮(2-FDCK)、2-(乙基)-2-(噻吩-2-基)环己-1-酮(tiletamine)、2-(2-溴苯基)-2-(甲氨基)环己-1-酮(2-BDCK)、2-(2-氟苯基)-2-(甲氨基)环己-1-酮(2-FXE)、2-(甲氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮(2-MDCK),其结构示于图1。这些化合物是氯胺酮苯环上的氧被氟、溴、甲基、甲氧基取代,或氮原子上的甲基被乙基取代,或苯环被呋喃基取代的结构类似物。其中,NENK和MXE于2015年10月1日、DCK于2018年9月1日、2-FDCK于2021年7月1日被列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》,而2-oxo-PCE、2-MDCK、2-FXE、2-BDCK、tiletamine尚未

被列入管制。

目前,关于氯胺酮结构类似物的分析研究主要包括固体样品的定性和定量分析^[6-11]、毒理学分析^[12-14]、代谢途径以及生物体内代谢物分析^[13-15]。气相色谱-质谱(GC-MS)、液相色谱-质谱(LC-MS)、核磁共振波谱(NMR)是检测氯胺酮结构类似物的常用方法^[6-15],其中,GC-MS和LC-MS在基层法庭科学实验室的应用最普遍。

本工作拟采用气相色谱-静电场轨道阱质谱(GC-Orbitrap-MS)法和超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-QTOF-MS)法分析氯胺酮结构类似物,并基于碎片离子的精确质荷比对电子轰击离子化(EI)和电喷雾离子化-碰撞诱导解离(ESI-CID)模式下的主要质谱裂解途径进行推测,据此预测一些新出现的未知氯胺酮结构类似物的结构。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

TRACE 1310 GC-Q-Exactive™气相色谱-静电场轨道阱质谱仪:美国 Thermo Scientific 公司产品,配有 EI 离子源;Acquity UPLC I-Class 超高效液相色谱仪:美国 Waters 公司产品;Triple TOF™7600 四极杆飞行时间质谱仪:美国 AB SCIEX 公司产品,配有 ESI 离子源。

1.2 主要材料与试剂

氯胺酮及其结构类似物 NENK、MXE、2-oxo-PCE、DCK、2-FDCK、tiletamine、2-BDCK、2-FXE、

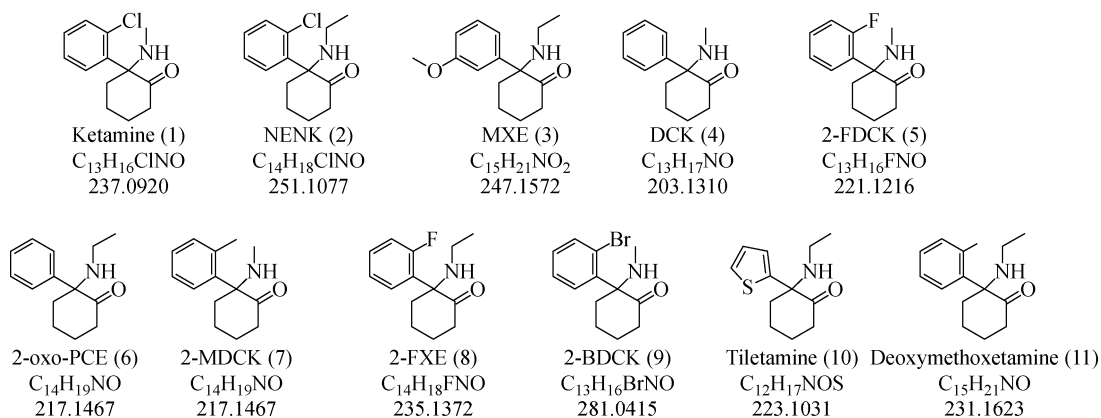


图1 氯胺酮及其结构类似物的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of ketamine and ketamine analogues

2-MDCK 的对照品:由国家毒品实验室提供;2-(乙氨基)-2-(邻甲基)环己烷-1-酮(deoxymethoxetamine)对照品:由上海刑事科学技术研究院提供;甲醇、乙腈、甲酸:均为色谱纯,德国 Merck 公司产品;超纯水:由美国 Millipore 公司生产的 Advantage A10 超纯水系统制得。

1.3 实验条件

1.3.1 样品制备 称取适量样品,分别配制成 0.1 g/L 甲醇溶液,用于 GC-Orbitrap-MS 分析;再用 0.1% 甲酸水稀释至 0.1 mg/L,用于 UPLC-QTOF-MS 分析。

1.3.2 GC-Orbitrap-MS 条件 Agilent DB-5 MS 石英毛细管色谱柱(30 m×0.25 mm×0.25 μ m);升温程序:柱温 140 $^{\circ}$ C 保持 3 min,以 10 $^{\circ}$ C/min 升至 320 $^{\circ}$ C;载气(He)流速 1 mL/min;进样口温度 280 $^{\circ}$ C;进样量 1 μ L;分流比 40:1。

EI 电离模式:电子能量 70 eV;离子源温度 230 $^{\circ}$ C;接口温度 250 $^{\circ}$ C;全扫描模式(full scan),质量扫描范围 m/z 35~500。

1.3.3 UPLC-QTOF-MS 条件 Phenomenex Kinetex Biphenyl 色谱柱(100 mm×3.0 mm×2.6 μ m);柱温 40 $^{\circ}$ C;流动相:A 为 0.05% 甲酸水溶液,B 为 0.05% 甲酸乙腈溶液;梯度洗脱程序:0~7.0 min(10%~20% B),7.0~7.1 min(20%~95% B),7.1~9.0 min(95% B),9.0~9.1 min(95%~10% B),9.1~12.0 min(10% B);流速 0.8 mL/min;进样量 5 μ L。

ESI⁺ 电离模式:喷雾电压 5 000 V;喷雾温度 500 $^{\circ}$ C;雾化气压强 379.2 kPa;脱溶剂气压强 379.2 kPa;气帘气压强 241.3 kPa。全扫描模式:去簇电压 50 V,碰撞能量 10 V,质量扫描范围

m/z 30~300。子离子扫描模式(product ion scan):去簇电压 50 V,碰撞诱导解离(CID)能量(35±15) V,质量扫描范围 m/z 30~300。

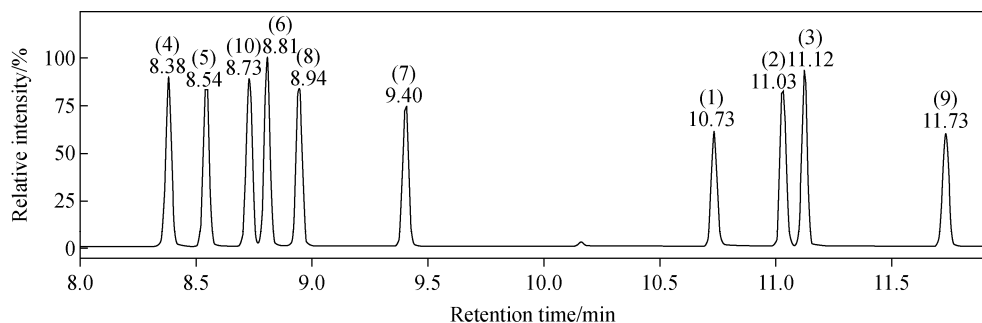
2 结果与分析

2.1 氯胺酮结构类似物的 EI 裂解谱图特征

采用 GC-Orbitrap-MS 分析氯胺酮及其结构类似物,总离子流色谱图和 EI 质谱图分别示于图 2、3。基于碎片离子的精确质荷比,推测氯胺酮结构类似物的裂解途径,示于图 4。由图 2 可见,所有化合物均可实现基线分离。由图 3 和图 4 可见,氯胺酮结构类似物的 EI 质谱信息具有高度相似性:1) 均不存在分子离子峰;2) 均存在 A、B、C、D、E 5 种特征碎片离子,且碎片离子 B 的强度最高,为基峰。裂解途径为分子离子先发生氧游离基中心诱导的 α 断裂,然后进一步发生 i 断裂失去 CO 后生成碎片离子 A($[M-CO]^+$);碎片离子 A 先经过电子转移,然后分别失去自由基 $C_2H_5\cdot$ 、 $C_3H_7\cdot$ 、 $C_4H_9\cdot$ 、 $C_5H_{11}\cdot$ 或 $C_6H_{13}\cdot$ 形成碎片离子 B($[M-CO-C_2H_5]^+$)、C($[M-CO-C_3H_7]^+$)、D($[M-CO-C_4H_9]^+$)、E($[M-CO-C_5H_{11}]^+$ 或 $[M-CO-C_6H_{13}]^+$)。图 3b、3c、3f、3h、3j 中均存在的亚胺正离子 m/z 44.049 [$C_2H_6N^+$] 是乙氨基取代氯胺酮结构类似物的共同特征。此外,在多数谱图中还存在苯环离子峰 m/z 77.038 [$C_6H_5^+$] 和苯甲基鎓离子峰 m/z 91.054 [$C_7H_7^+$]。

2.2 氯胺酮结构类似物的 ESI-CID 裂解谱图特征

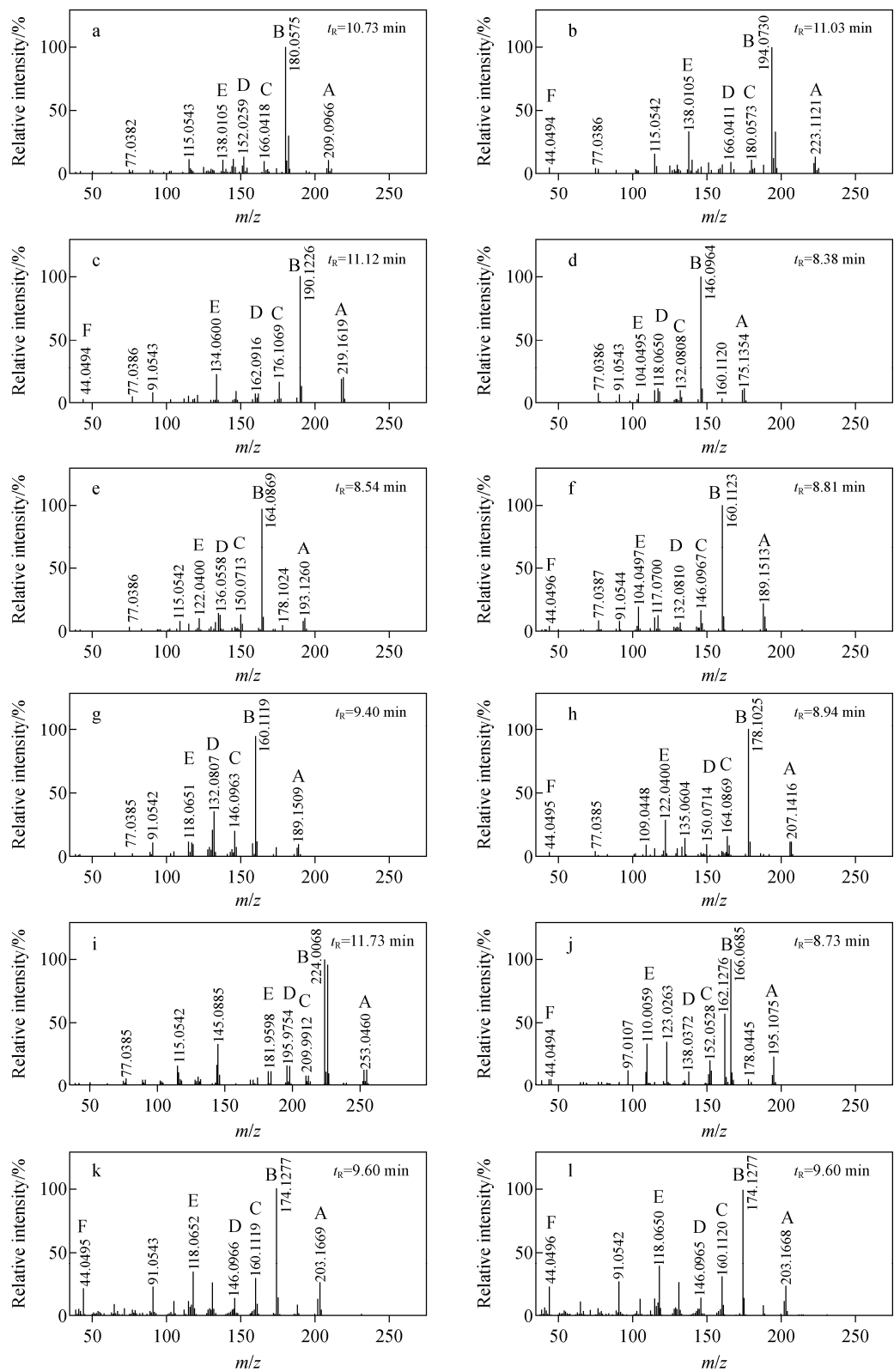
氯胺酮结构类似物在 ESI-CID 模式下的裂



注:1. ketamine;2. NENK;3. MXE;4. DCK;5. 2-FDCK;6. 2-oxo-PCE;7. 2-MDCK;8. 2-FXE;9. 2-BDCK;10. tiletamine

图 2 氯胺酮及其结构类似物的 GC-Orbitrap-MS 总离子流色谱图

Fig. 2 TIC chromatogram of ketamine and ketamine analogues by GC-Orbitrap-MS



注：a. ketamine；b. NENK；c. MXE；d. DCK；e. 2-FDCK；f. 2-oxo-PCE；

g. 2-MDCK；h. 2-FXE；i. 2-BDCK；j. tiletamine；k. 未知物；l. deoxymethoxetamine

图 3 氯胺酮及其结构类似物的 EI 质谱图

Fig. 3 EI mass spectra of ketamine and ketamine analogues

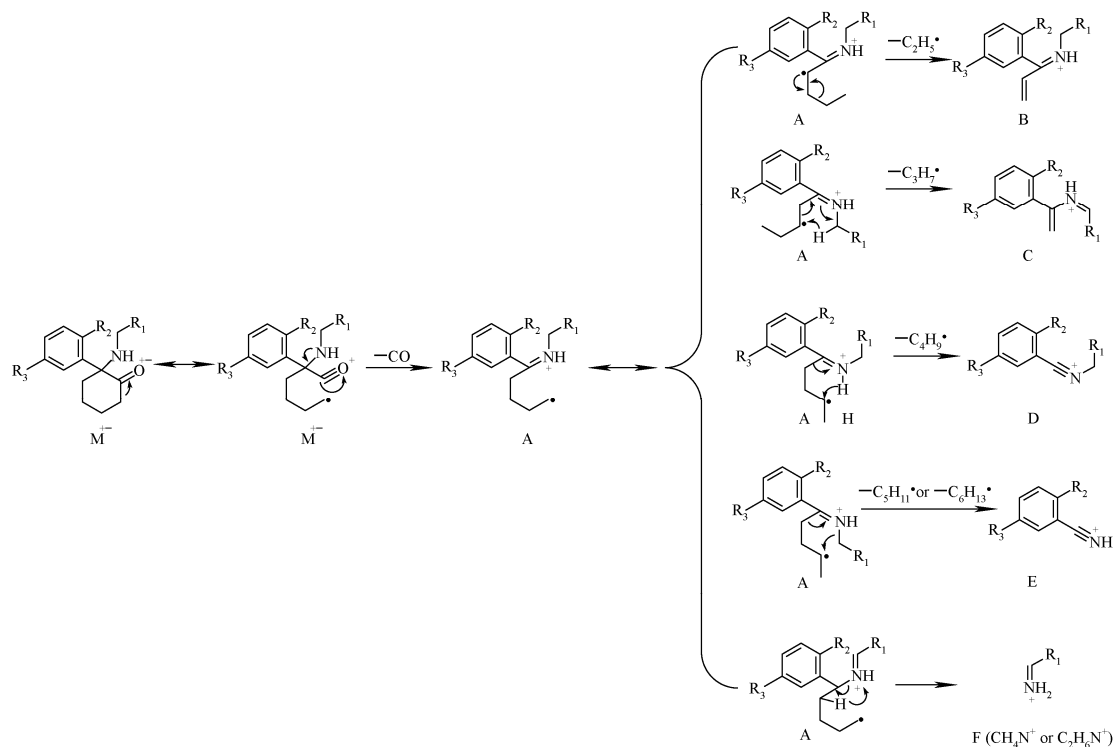


图4 EI电离模式下,氯胺酮结构类似物可能的裂解途径

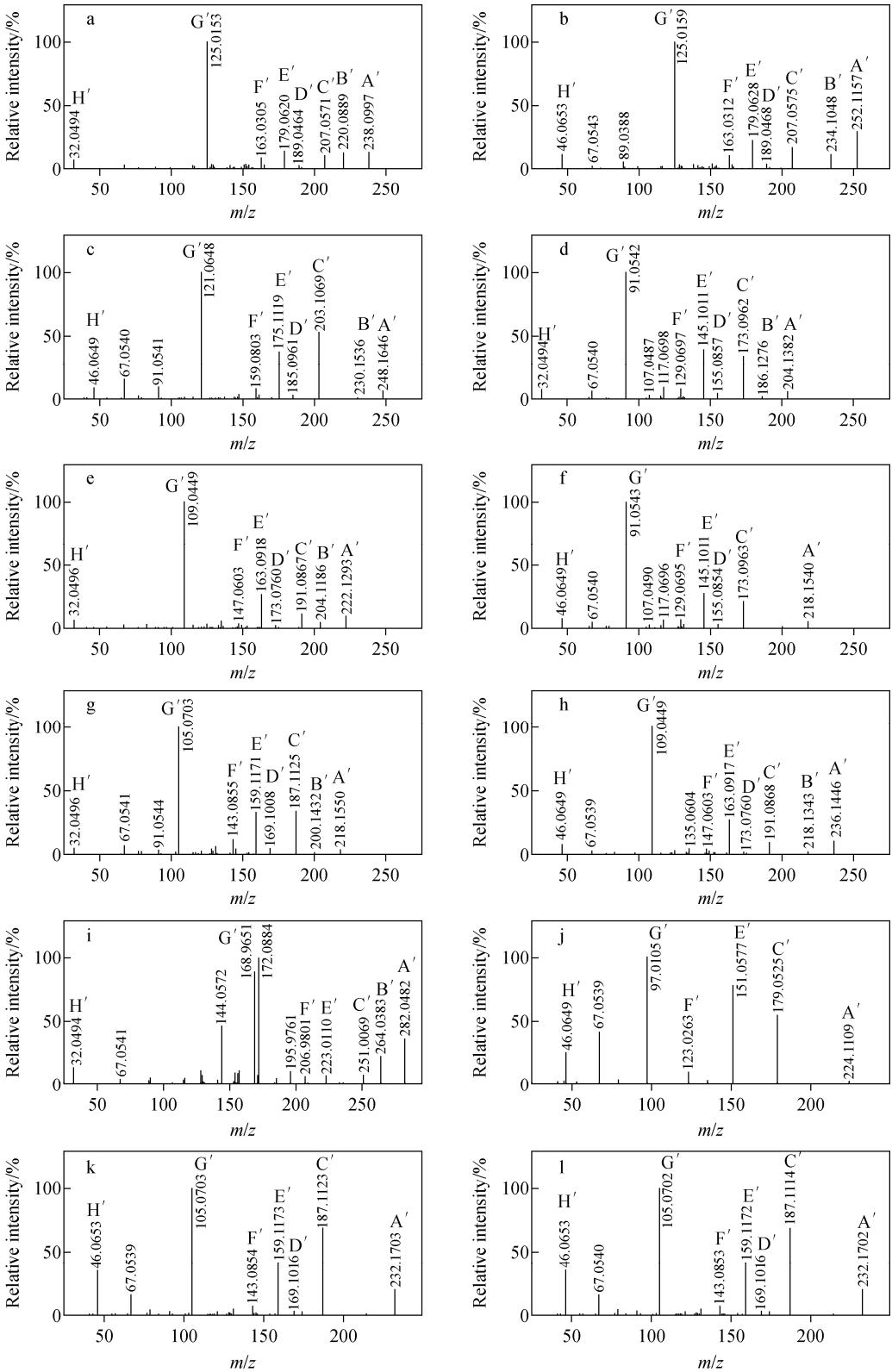
Fig. 4 Proposed fragmentation pathways of ketamine analogues in EI mode

解途径与EI模式有较大区别,二者具有较好的互补性。与EI相比,ESI⁺电离方式更温和,所有氯胺酮结构类似物的二级质谱图中均可检出高丰度的准分子离子峰A',示于图5。基于氯胺酮结构类似物碎片离子的精确质荷比(列于表1),推测氯胺酮结构类似物在ESI-CID模式下的裂解途径,示于图6。氯胺酮结构类似物主要有3条碎裂途径:碎裂途径I为准分子离子A'丢失H₂O(18 u)后生成碎片离子B',随后失去NH₂CH₂R₁(31或45 u)生成碎片离子D';碎裂途径II为准分子离子A'先失去NH₂CH₂R₁(31或45 u)生成碎片离子C',随后失去CO(28 u)和C₂H₄O(44 u)后生成碎片离子E'和F',其中碎片离子E'进一步丢失C₄H₆(54 u)后得到碎片离子G',碎片离子G'的强度最高,为基峰;碎裂途径III为准分子离子A'发生C—N键断裂,生成胺基碎片离子H'(32或46 u)。

2.3 未知氯胺酮结构类似物的结构预测

氯胺酮结构类似物的EI和ESI-CID质谱特征和裂解途径有助于推测新结构类似物的结构。2022年9月初,本实验室收到1份送检可

疑棕色巧克力样品,经GC-MS分析,在9.6 min处检出1种未知物,其EI-MS谱图示于图3k。基于未知物碎片离子的精确质荷比推测碎片离子A m/z 203.166 9的分子式为C₁₄H₂₁N⁺,碎片离子B m/z 174.127 7(C₁₂H₁₆N⁺)、C m/z 160.111 9(C₁₁H₁₄N⁺)、D m/z 146.096 6(C₁₀H₁₂N⁺)、E m/z 118.065 2(C₈H₈N⁺)分别对应[A—C₂H₅·]⁺、[A—C₃H₇·]⁺、[A—C₄H₉·]⁺、[A—C₆H₁₃·]⁺,与氯胺酮结构类似物的EI质谱特征吻合。碎片离子F m/z 44.049 5表明,该未知物的氮原子上为乙基取代。进一步比较未知物与2-MDCK的EI质谱图(图3k和3g)发现,未知物A、B、C、D碎片离子的质量数均比2-MDCK对应碎片离子的质量数大14 u,因此推测未知物为氮原子上乙基取代的2-MDCK结构类似物。未知物的ESI-CID质谱图示于图5k,其准分子离子A'(m/z 232.170 3)对应的分子式C₁₅H₂₂NO⁺比2-MDCK的准分子离子(图5g)质量数大14 u;未知物具有与2-MDCK相同的碎片离子C'、D'、E'、F',再次证明了所推测的结构是正确的。最后,将未知物与上海刑事科学技术研究院提供的deoxymethoxetamine对



注: a. ketamine; b. NENK; c. MXE; d. DCK; e. 2-FDCK; f. 2-oxo-PCE;

g. 2-MDCK; h. 2-FXE; i. 2-BDCK; j. tiletamine; k. 未知物; l. deoxymethoxetamine

图 5 氯胺酮及其结构类似物的 ESI-CID 质谱图

Fig. 5 ESI-CID mass spectra of ketamine and ketamine analogues

表 1 ESI-CID 模式下,氯胺酮及其结构类似物的主要碎片离子

Table 1 Main product ions of ketamine and ketamine analogues in ESI-CID mode

序号 No.	化合物 Compound	保留 时间 <i>t_R</i> /min	离子 Ion	化学式 Chemical formula	理论值 Theoretical mass (<i>m/z</i>)	实测值 Experimental mass (<i>m/z</i>)	误差 Error/ ×10 ⁻⁶
1	Ketamine	3.64	A'	C ₁₃ H ₁₇ ClNO ⁺	238.0993	238.0997	1.68
			B'	C ₁₃ H ₁₅ ClN ⁺	220.0888	220.0889	0.45
			C'	C ₁₂ H ₁₂ ClO ⁺	207.0571	207.0571	0
			D'	C ₁₂ H ₁₀ Cl ⁺	189.0466	189.0464	-1.06
			E'	C ₁₁ H ₁₂ Cl ⁺	179.0622	179.0620	-1.12
			F'	C ₁₀ H ₈ Cl ⁺	163.0309	163.0305	-2.45
			G'	C ₇ H ₆ Cl ⁺	125.0153	125.0153	0
			H'	CH ₆ N ⁺	32.0495	32.0494	-3.12
2	NENK	4.70	A'	C ₁₄ H ₁₉ ClNO ⁺	252.1150	252.1157	2.78
			B'	C ₁₄ H ₁₇ ClN ⁺	234.1044	234.1048	1.71
			C'	C ₁₂ H ₁₂ ClO ⁺	207.0571	207.0575	1.93
			D'	C ₁₂ H ₁₀ Cl ⁺	189.0466	189.0468	1.06
			E'	C ₁₁ H ₁₂ Cl ⁺	179.0622	179.0628	3.35
			F'	C ₁₀ H ₈ Cl ⁺	163.0309	163.0312	1.84
			G'	C ₇ H ₆ Cl ⁺	125.0153	125.0159	4.80
			H'	C ₂ H ₈ N ⁺	46.0651	46.0653	4.34
3	MXE	4.66	A'	C ₁₅ H ₂₂ NO ₂ ⁺	248.1645	248.1646	0.40
			B'	C ₁₅ H ₂₀ NO ⁺	230.1539	230.1536	-1.30
			C'	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ ⁺	203.1067	203.1069	0.98
			D'	C ₁₃ H ₁₃ O ⁺	185.0961	185.0961	0
			E'	C ₁₂ H ₁₅ O ⁺	175.1117	175.1119	1.14
			F'	C ₁₁ H ₁₁ O ⁺	159.0804	159.0803	-0.63
			G'	C ₈ H ₉ O ⁺	121.0648	121.0648	0
			H'	C ₂ H ₈ N ⁺	46.0651	46.0649	-4.34
4	DCK	2.79	A'	C ₁₃ H ₁₈ NO ⁺	204.1383	204.1382	-0.49
			B'	C ₁₃ H ₁₆ N ⁺	186.1277	186.1276	-0.54
			C'	C ₁₂ H ₁₃ O ⁺	173.0961	173.0962	0.58
			D'	C ₁₂ H ₁₁ ⁺	155.0855	155.0857	1.29
			E'	C ₁₁ H ₁₃ ⁺	145.1012	145.1011	-0.69
			F'	C ₁₀ H ₉ ⁺	129.0699	129.0697	-1.55
			G'	C ₇ H ₇ ⁺	91.0542	91.0542	0
			H'	CH ₆ N ⁺	32.0495	32.0494	-3.12
5	2-FDCK	2.63	A'	C ₁₃ H ₁₇ FNO ⁺	222.1289	222.1293	1.80
			B'	C ₁₃ H ₁₅ FN ⁺	204.1183	204.1186	1.47
			C'	C ₁₂ H ₁₂ FO ⁺	191.0867	191.0867	0
			D'	C ₁₂ H ₁₀ F ⁺	173.0761	173.0760	-0.58
			E'	C ₁₁ H ₁₂ F ⁺	163.0918	163.0918	0
			F'	C ₁₀ H ₈ F ⁺	147.0605	147.0603	-1.36
			G'	C ₇ H ₆ F ⁺	109.0448	109.0449	0.92
			H'	CH ₆ N ⁺	32.0495	32.0496	3.12

续表 1

序号 No.	化合物 Compound	保留 时间 t_{R}/min	离子 Ion	化学式 Chemical formula	理论值 Theoretical mass (m/z)	实测值 Experimental mass (m/z)	误差 Error/ $\times 10^{-6}$
6	2-oxo-PCE	3.43	A'	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}^{+}$	218.1539	218.1540	0.46
			C'	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}^{+}$	173.0961	173.0963	1.16
			D'	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{+}$	155.0855	155.0854	-0.64
			E'	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}^{+}$	145.1012	145.1011	-0.69
			F'	$\text{C}_{10}\text{H}_9^{+}$	129.0699	129.0695	-3.10
			G'	C_7H_7^{+}	91.0542	91.0543	1.10
			H'	$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}^{+}$	46.0651	46.0649	-4.34
7	2-MDCK	4.11	A'	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}^{+}$	218.1539	218.1550	5.04
			B'	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}^{+}$	200.1434	200.1432	-1.00
			C'	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}^{+}$	187.1117	187.1125	4.28
			D'	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{+}$	169.1012	169.1008	-2.37
			E'	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{+}$	159.1168	159.1171	1.89
			F'	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{+}$	143.0855	143.0855	0
			G'	C_8H_9^{+}	105.0699	105.0703	3.81
			H'	CH_6N^{+}	32.0495	32.0496	3.12
8	2-FXE	3.35	A'	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}^{+}$	236.1445	236.1446	0.42
			B'	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}^{+}$	218.1340	218.1343	-1.38
			C'	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FO}^{+}$	191.0867	191.0868	0.52
			D'	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}^{+}$	173.0761	173.0758	-1.73
			E'	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}^{+}$	163.0918	163.0917	-0.61
			F'	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}^{+}$	147.0605	147.0603	-1.36
			G'	$\text{C}_7\text{H}_6\text{F}^{+}$	109.0448	109.0449	0.92
			H'	$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}^{+}$	46.0651	46.0649	-4.34
9	2-BDCK	4.22	A'	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}^{+}$	282.0488	282.0482	-2.13
			B'	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}^{+}$	264.0382	264.0383	0.38
			C'	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrO}^{+}$	251.0066	251.0069	1.20
			E'	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}^{+}$	223.0117	223.0110	-3.14
			F'	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}^{+}$	206.9804	206.9801	-1.45
			G'	$\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}^{+}$	168.9647	168.9651	2.37
			H'	CH_6N^{+}	32.0495	32.0494	-3.12
10	Tiletamine	2.87	A'	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}^{+}$	224.1104	224.1109	2.23
			C'	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OS}^{+}$	179.0525	179.0525	0
			E'	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{S}^{+}$	151.0576	151.0577	0.66
			F'	$\text{C}_7\text{H}_7\text{S}^{+}$	123.0263	123.0263	0
			G'	$\text{C}_5\text{H}_5\text{S}^{+}$	97.0106	97.0105	-1.03
			H'	$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}^{+}$	46.0651	46.0649	-4.34
11	Deoxymethoxetamine	5.17	A'	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}^{+}$	232.1696	232.1702	2.58
			C'	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}^{+}$	187.1117	187.1114	-1.60
			D'	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{+}$	169.1012	169.1016	2.37
			E'	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{+}$	159.1168	159.1172	2.51
			F'	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{+}$	143.0855	143.0853	-1.40
			G'	C_8H_9^{+}	105.0699	105.0702	2.86
			H'	$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}^{+}$	46.0651	46.0653	4.34

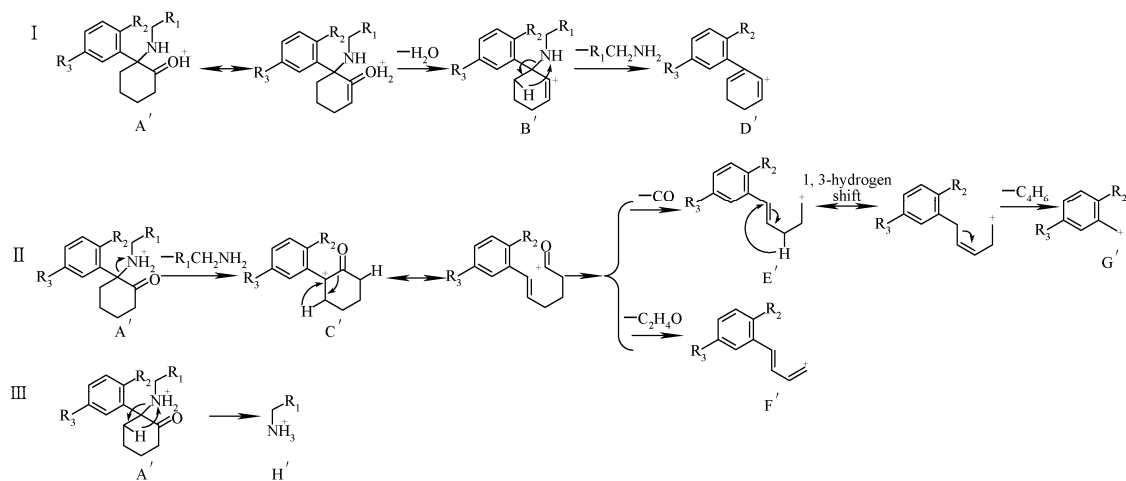


图6 ESI-CID模式下,氯胺酮结构类似物可能的裂解途径

Fig. 6 Proposed fragmentation pathways of ketamine analogues in ESI-CID mode

照品进行比较,保留时间和质谱图(图31和51)均吻合。因此,确定该未知物为2-(乙氨基)-2-(邻甲苯基)环己-1-酮,结构示于图1。

3 结论

本研究采用GC-Orbitrap-MS法和UPLC-QTOF-MS法分析氯胺酮结构类似物,总结这些物质在EI和ESI-CID模式下的高分辨质谱信息,推测各碎片离子可能的裂解途径。氯胺酮结构类似物在EI模式下主要生成丢失CO、 $C_2H_5\cdot$ 、 $C_3H_7\cdot$ 、 $C_4H_9\cdot$ 、 $C_5H_{11}\cdot$ 或 $C_6H_{13}\cdot$ 的碎片离子;在ESI-CID模式下主要生成丢失 H_2O 、 CH_3NH_2 或 $C_2H_5NH_2$ 、CO、 C_4H_6 、 C_2H_4O 的碎片离子。目前,除芬太尼和合成大麻素外,我国对于新精神活性物质仍采取逐一列管的方式,某种物质列管后可能出现多种该化合物的结构类似物,对这些新化合物的准确鉴定和及时预警是新精神活性物质检验工作的重点和难点。本研究可为新精神活性物质检验鉴定和监测预警等相关工作提供借鉴和参考。

参考文献:

- [1] 刘小兴,熊勇华. 氯胺酮检测研究进展[J]. 中国公共卫生,2007,23(5):629-631.
LIU Xiaoxing, XIONG Yonghua. Progress in the detection of ketamine[J]. Chinese Journal of Public Health, 2007, 23(5): 629-631 (in Chinese).
- [2] MORGAN C J A, CURRAN H V. Ketamine

use: a review[J]. Addiction, 2011, 107: 27-38.

- [3] KOHTALA S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms[J]. Pharmacological Reports, 2021, 73: 323-345.
- [4] 刘克新,任昕昕,董林沛,姜红,王瑞花. 氯胺酮类似物研究进展[J]. 药物分析杂志,2022,42(5):735-747.
LIU Kexin, REN Xinxin, DONG Linpei, JIANG Hong, WANG Ruihua. Research progress of ketamine analogues[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2022, 42(5): 735-747 (in Chinese).
- [5] WALLACH J, BRANDT S D. 1,2-Diarylethylamine-and ketamine-based new psychoactive substances[J]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2018, doi: 10.1007/164_2018_148.
- [6] 朱国玉,王军,阎仁信,石建忠. 缴获毒品中氯胺酮类似物2-(2-氟苯基)-2-甲基氨基-环己酮的检验[J]. 刑事技术,2020,45(6):628-632.
ZHU Guoyu, WANG Jun, YAN Renxin, SHI Jianzhong. Ketamine-analogous 2-(2-fluorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanone detected in the seized drugs[J]. Forensic Science and Technology, 2020, 45(6): 628-632 (in Chinese).
- [7] 吴波,鄢一奇,杨乔,田冰冰,赵钰馨,苏梦翔,狄斌. 盐酸氯胺酮的结构确证和核磁共振定量分析[J]. 刑事技术,2022,doi:10.16467/j.1008-3650.20.
WU Bo, QIE Yiqi, YANG Qiao, TIAN Bingbing, ZHAO Yuxin, SU Mengxiang, DI Bin.

- Structural confirmation and quantitative nuclear magnetic resonance analysis into 2-fluorodeschloroketamine hydrochloride[J]. Forensic Science and Technology, 2022, doi: 10.16467/j.1008-3650.20(in Chinese).
- [8] 范一雷,陈显鑫,张宏建,吴昊,徐雨. 新型合成苯环己哌啶类物质氟胺酮异构体质谱识别研究[J]. 分析试验室, 2023, 42(3): 338-343.
FAN Yilei, CHEN Xianxin, ZHANG Hongjian, WU Hao, XU Yu. Differentiation of novel synthetic phenylcyclohexyl piperidines fluamine isomers by mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2023, 42(3): 338-343 (in Chinese).
- [9] HAYS P A, CASALE J F, BERRIER A L. The characterization of 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino) cyclohexanone (methoxetamine)[J]. Microgram Journal, 2012; 3-17.
- [10] FRISON G, ZAMENGO L, ZANCANARO F, TISATO F, TRALDI P. 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 Communications in Mass Spectrometry, 2016, 30: 151-160.
- [11] LUO X, ZHANG D, LUO Q L, HUANG K J, LIU X F, YANG N, QIN Z Z, FENG C L, LI J B. Structure identification and analysis of the suspected chemical precursor of 2-fluorodeschloroketamine and its decomposition products[J]. Drug Testing and Analysis, 2022, 14(6): 1 065-1 078.
- [12] GICQUEL T, RICHEVAL C, MESLI V, GISH A, HAKIM F, PELLETIER R, CORNEZ R, BALGAIRIES A, ALLORGE D, GAULIER J. Fatal intoxication related to two new arylcyclohexylamine derivatives (2F-DCK and 3-MeO-PCE)[J]. Forensic Science International, 2021, 324: 110 852-110 858.
- [13] DAVIDSEN A B, MARDAL M, HOLMA N B, ANDREASEN A K, JOHANSEN S S, NOBLE C, DALSGAARD P, LINNET K. Ketamine analogues: comparative toxicokinetic *in vitro-in vivo* extrapolation and quantification of 2-fluorodeschloroketamine in forensic blood and hair samples[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2020, 180: 113 049-113 055.
- [14] TANG M H Y, LI T C, LAI C K, CHONG Y K, CHING C K, MAK T W L. Emergence of new psychoactive substance 2-fluorodeschloroketamine: toxicology and urinary analysis in a cluster of patients exposed to ketamine and multiple analogues[J]. Forensic Science International, 2020, 312: 110 327-110 334.
- [15] MENZIES E L, HUDSON S C, DARGAN P I, PARKIN M C, WOOD D M, KICMAN A T. Characterizing metabolites and potential metabolic pathways for the novel psychoactive substance methoxetamine[J]. Drug Testing and Analysis, 2014, 6(6): 506-515.

(收稿日期:2022-09-23;修回日期:2022-12-01)