

Метаболизм дизайнерских наркотиков. Психоделики серии 2С

МЕЛЕНТЬЕВ А.Б.¹ к.х.н., зав. судебно-химическим отделением;
ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»;
454076, Челябинск, ул. Варненская, 4-б; e-mail: amelentyev@sme74.ru

КАТАЕВ С.С.² к.х.н., зав. судебно-химическим отделением;
ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»;
614077, Пермь, ул. Старцева, 61; e-mail: forenschemist@narod.ru

Приведён обзор литературы по исследованию метаболизма дизайнерских наркотиков, производных 2,5-диметоксифенилэтиламина (2С). Рассчитаны некоторые показатели физико-химических свойств, влияющих на поведение в организме основных метаболитов наиболее распространенных веществ данной группы и на выбор методик пробоподготовки для их обнаружения. Даны рекомендации по маркерному анализу, методам подготовки проб и идентификации основных психоактивных производных 2,5-диметоксифенилэтиламина при анализе мочи методом ГХ-МС.

Ключевые слова: дизайнерские наркотики, производные 2,5-диметоксифенилэтиламина, метаболизм, хроматографический анализ

Введение

Начиная с 90-х годов XX века, в странах Запада, а затем и в России, традиционные наркотики стремительно начали вытесняться, так называемыми, дизайнерскими наркотиками. Эти синтетические психоактивные вещества разрабатывались путём модификации структуры известных наркотиков с целью обхода действующего законодательства или усиления наркотического действия. Термин «дизайнерские наркотики» обрёл широкую популярность после массового распространения МДМА в середине 1980-х годов. МДМА стал одним из первых дизайнерских препаратов, занесённых в список запрещённых веществ в США. В дальнейшем эти списки стали расширяться за счёт вновь синтезированных «дизайнов» различных химических групп, таких, как 2С-В, АМТ, ВЗР, 3-метилфентанил и других.

Одним из классов синтетических дизайнерских наркотиков являются фенилэтиламины серии 2С. Первые фенилэтиламины, содержащие метоксигруппы в положении 2 и 5 бензольного кольца и различные липофильные заместители в положении 4, были синтезированы Александром Шульгиным в 70-х и 80-х годах XX века и описаны в книге РiНСAL: A Chemical love story [21]. Он же придумал и название серии 2С (цепочка из двух атомов углерода между аминогруппой и бензольным кольцом). Общая структура психоделиков серии 2С приведена на рис. 1, а положение заместителей приведено в табл. 1.

2С-В был одним из первых соединений серии 2С, он появился на нелегальном рынке наркотиков в сере-

дине 1980-х [5], в 1990-х на рынке появились S-алкильные соединения 2С-Т-2 и 2С-Т-7 и иодо-аналог 2С-1 [7]. В начале 2000-х годов за рубежом были зарегистрированы первые летальные случаи от передозировок соединений этой серии [7, 6]. И после этого они попали в списки контролируемых субстанций во многих странах мира. Однако вскоре появились новые модификации этих соединений, которые не были подконтрольными (2С-D, 2С-E и другие). В РФ соединения серии 2С запрещены с октября 2011 г. как производные 2,5-диметоксифенилэтиламина, однако они и в настоящее время периодически изымаются из нелегального оборота правоохранительными органами.

Информации о фармакологических и токсикологических свойствах соединений серии 2С в литературе очень мало. Известно, что они действуют на 5-HT₂ рецепторы и потенциально могут быть агонистами или антагонистами рецепторов других подтипов [9, 11, 17]. Фрагменты химической структуры, ответственные за галлюциногенные свойства, состоят из первичного амина, отделенного от бензольного кольца двумя атомами углерода (2С), метоксигруппы в положениях 2 и 5, а также гидрофобного заместителя в положении 4 ароматического кольца [17]. Психоделики серии 2С обладают широким спектром и различной продолжительностью действия на психику. Распространяются в виде таблеток, порошка, марок или жидких препаратов, содержащих индивидуальные вещества или смеси с другими дизайнерскими наркотиками. Для качественного выполнения процедуры токсикологического скрининга мочи обязательно наличие информации о метаболизме анализируе-

мых соединений, особенно, если они выводятся преимущественно в виде метаболитов.

В зарубежной литературе опубликовано несколько обзоров, посвящённых дизайнерским наркотикам [4, 8, 10, 22], однако в них не освещены основные закономерности биотрансформации психоактивных алкиламинов серии 2С в организме теплокровных животных и человека.

Цель настоящего обзора — изучить общие закономерности метаболизма наиболее распространённых соединений серии 2С и дать рекомендации по обнаружению фактов их употребления по анализу мочи.

Ниже приведены некоторые сведения об отдельных представителях 2С серии, их метаболизме и методах анализа в биожидкостях организма.

Расчёты физико-химических констант нативных соединений и основных метаболитов, влияющих на выбор параметров методики подготовки проб биосред к анализу, а также на поведение этих веществ в организме, выполнены с помощью программы ACD/Labs 6,0.

Большинство масс-спектров производных основных метаболитов соединений серии 2С имеется в библиотеке MPW_2011, которую рекомендуется использовать для идентификации нативных веществ

этой серии и их метаболитов в экстрактах биологических жидкостей.

Метаболизм 2С-В

2-(4-Бromo-2,5-диметоксифенил) этиламин, или 2,5-диметокси-4- bromофенэтиламин, $C_{10}H_{14}BrNO_2$, CAS №66142-81-2, мол. масса = 260,1 г/моль. Один из самых распространённых психоделиков. Сленговые названия «Сибирь», «Nexus», «Rusko», «Venus», «Bromo». Синтезирован А. Шульгиным в 1974 г. Обычная дозировка при пероральном приёме (в виде гидробромида) 15—30 мг. Реже применяется интраназально, внутримышечно или внутривенно, тогда дозировки примерно в 2—3 раза меньше, но риск передозировки также возрастает.

При пероральном приёме первые эффекты становятся заметны через 30—50 мин, через 90 мин наступает плато. Эффекты 2С-В сильно зависят от дозы и описываются как нечто среднее между эффектами

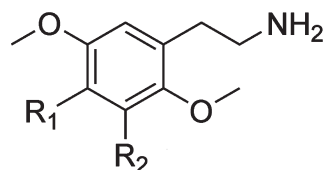


Рис. 1. Общая химическая структура психоактивных замещенных фенилэтиламинов (2С).

Таблица 1

Название и положение заместителей психоделиков серии 2С

Наименование	R ₁	R ₂	Химическое название
2С-В	Br	H	2-(4-бromo-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-С	Cl	H	2-(4-хлоро-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Д	CH ₃	H	2-(2,5-диметокси-4-метилфенил) этиламин
2С-Е	C ₂ H ₅	H	2-(4-этил-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Ф	F	H	2-(4-фтор-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Г	CH ₃	CH ₃	2-(2,5-диметокси-3,4-диметилфенил) этиламин
2С-Г3	(CH ₂) ₃		2-(4,7-диметокси-2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил) этиламин
2С-Г4	(CH ₂) ₄		2-(1,4-диметокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил) этиламин
2С-Г-Н	(CH) ₄		2-(1,4-диметоксинафталин-2-ил) этиламин
2С-Н	H	H	2-(2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-И	I	H	2-(4-иодо-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Н	NO ₂	H	2-(2,5-диметокси-4-нитрофенил) этиламин
2С-О	OCH ₃	H	2-(2,4,5-триметоксифенил) этиламин
2С-О-4	OCH(CH ₃) ₂	H	2-(4-изопропокси-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Р	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2-(2,5-диметокси-4-пропилфенил) этиламин
2С-Т	SCH ₃	H	2-(2,5-диметокси-4-(метилтио)фенил) этиламин
2С-Т-2	SCH ₂ CH ₃	H	2-(4-(этилтио)-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Т-4	SCH(CH ₃) ₂	H	2-(4-(изопропилтио)-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-Т-7	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-(2,5-диметокси-4-(пропилтио)фенил) этиламин
2С-Т-8	SCH ₂ CH(CH ₂) ₂	H	2-(4-(циклопропилметилтио)-2,5-диметоксифенил) этиламин
2С-ТФМ	CF ₄	H	2-(2,5-диметокси-4-(трифторметил)фенил) этиламин

ми MDMA и LSD. Действие препарата продолжается приблизительно 4—8 ч в зависимости от дозировки и особенностей организма [3]. В организме теплокровных животных 2С-В подвергается интенсивной биотрансформации и выводится, в основном, в виде метаболитов. Метаболизм 2С-В, исследованный на крысах с использованием ГХ-МС анализа с ионизацией электронным ударом и химической ионизацией, представлен в работах [12, 15, 25]. На рис. 2 приведена схема основных направлений биотрансформации 2С-В, составленная на основе упомянутых исследований.

Исследования метаболизма показали, что основные пути метаболизма 2С-В включают (рис. 2):

- О-деметилирование нативного соединения (метаболиты 2—5);
- дезаминирование с окислением до альдегида и последующим диспропорционированием промежуточного продукта до спирта (7) и до кислоты (6);

- ацетилирование аминогруппы деметилированных метаболитов 4 и 5;
- конъюгирование с глюкуроновой или серной кислотой метаболитов 2—6.

Некоторые исследователи [25] наблюдали метаболиты, которые сочетали в себе несколько метаболических процессов, а также окисление этильного фрагмента молекулы. Однако, эти метаболиты минорные и серьёзного аналитического значения не имеют.

В табл. 2 приведены некоторые расчётные физико-химические константы 2С-В и его основных метаболитов.

Наибольшую интенсивность на хроматограммах экстрактов мочи потребителей 2С-В при скрининге методом ГХ-МС имеют пики О-деметилированных метаболитов 4 и 5 (рис. 2), которые можно считать маркерами потребления 2С-В. Идентификация других метаболитов и/или нативного 2С-В может служить подтверждением факта его приёма. Методики

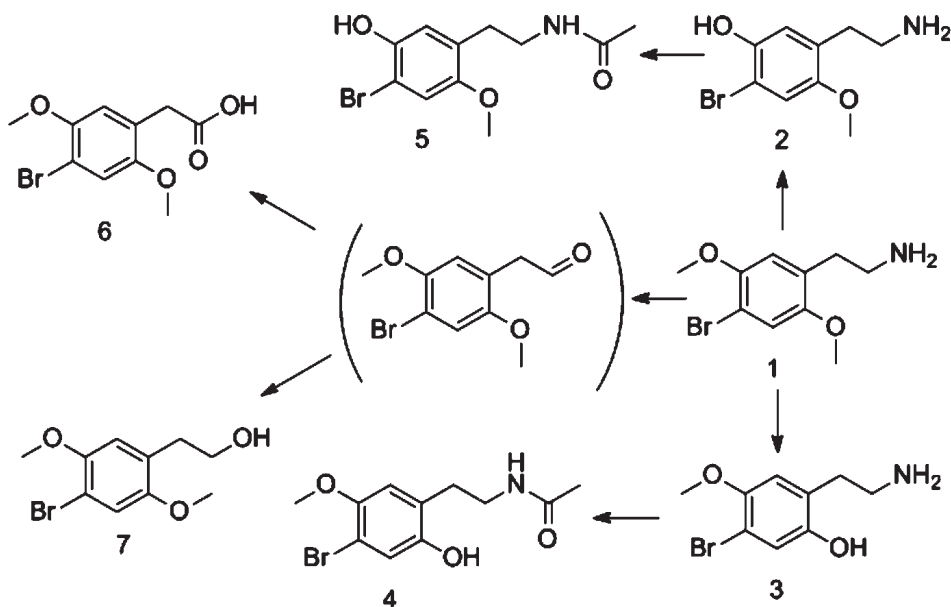


Рис. 2. Схема метаболических процессов 2С-В.

Таблица 2

Физико-химические характеристики основных метаболитов 2С-В

Номер метаболита на рис. 2	рКа	LogP	Растворимость в воде, г/л, при рН		
			4	7	9
1	9,4 ± 0,1	2,0 ± 0,5	>1000	255	4,3
2	9,6 ± 0,1 8,6 ± 0,2	1,7 ± 0,4	>1000	149	7,9
3	9,7 ± 0,1 8,8 ± 0,5	1,5 ± 0,3	>1000	195	7,8
4	8,9 ± 0,3	1,3 ± 0,5	2,1	2,2	4,6
5	9,6 ± 0,5	1,2 ± 0,5	2,2	2,2	2,7
6	3,9 ± 0,1	2,1 ± 0,5	5,4	>1000	>1000
7	14,6 ± 0,1	1,9 ± 0,5	2	2	2

подготовки проб к анализу для надёжного обнаружения основных метаболитов 2С-В должны включать стадии кислотного или ферментативного гидролиза.

Метаболизм 2С-1

2-(4-Иодо-2,5-диметоксифенил) этиламин или 2,5-диметокси-4- иодофенэтилмин, $C_{10}H_{14}INO_2$, CAS №69587-11-7, мол. масса = 307,1 г/моль.

Вещество используется для получения психоделического эффекта. Чаще всего встречается в форме гидрохлорида в виде белого порошка или таблетки. Средняя дозировка для перорального применения составляет 10—25 мг. По субъективным ощущениям некоторых пользователей, действие 2С-1 похоже на

действие 2С-В, однако эффект более продолжительный с большей ментальной глубиной.

Идентификацию метаболитов 2С-1 в моче проводили методами ГХ-МС с электронным ударом и химической ионизацией [28], ВЭЖХ-МС с ионизацией электроспреем [19] и капиллярным форезом с тандемной масс-спектрометрией [28]. Правильность идентификации метаболитов подтверждали встречным синтезом [13].

Метаболизм (без стадии образования конъюгатов) 2С-1 приведён на рис. 2. Основные метаболические реакции 2С-1 и их интенсивность такие же, как и у его аналога 2С-В. В виде нативного соединения выводится незначительная часть введённой дозы. Физико-хи-

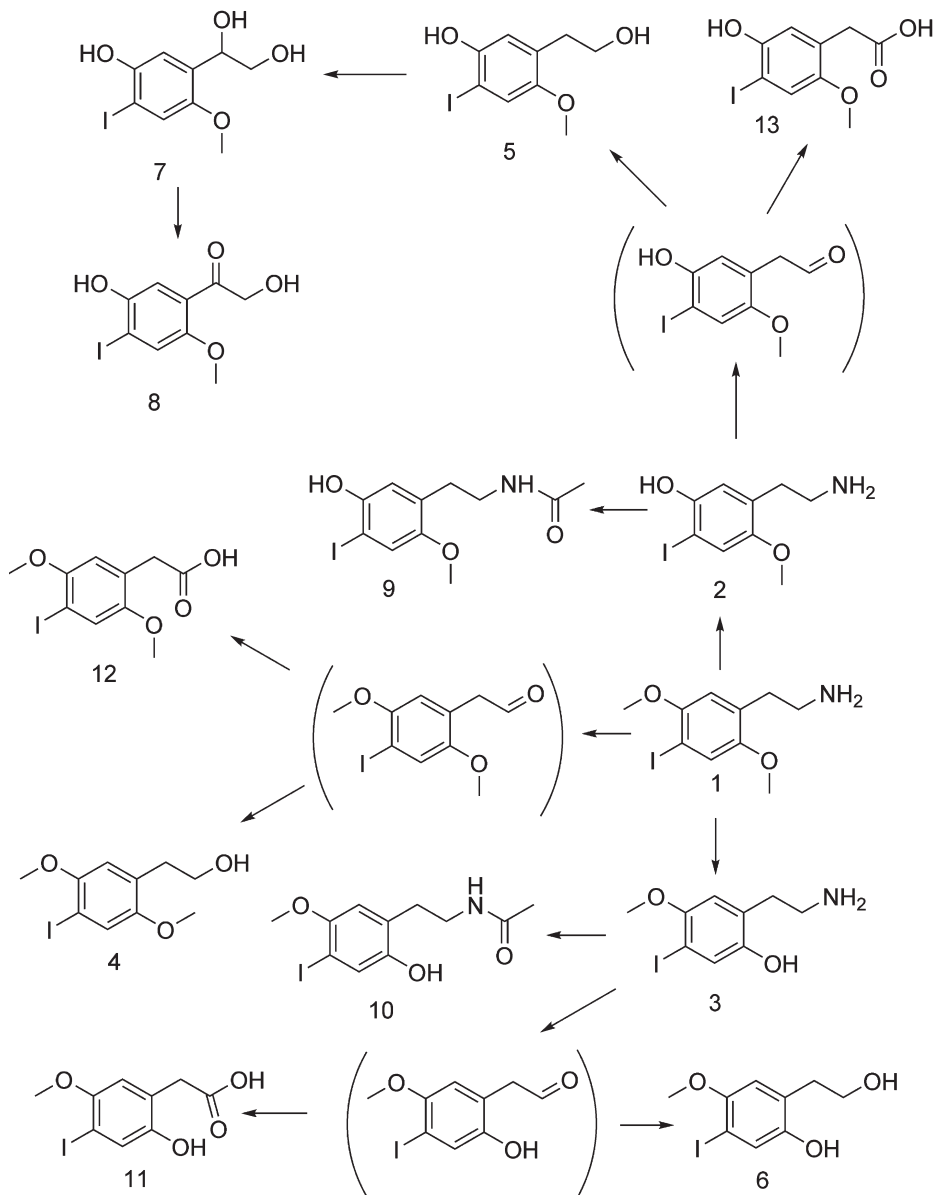


Рис. 3. Общая схема биотрансформации 2С-1 в организме крыс, по данным [55].

мические характеристики 2С-I и его основных метаболитов в пределах точности расчётов не отличаются от характеристик метаболитов 2С-B, имеющих аналогичную структуру (см. табл. 2). У 2С-I идентифицировано больше метаболитов, чем у 2С-B, однако большинство из них являются минорными. Основные метаболиты 2С-I соединения 2 и 3 (рис. 3), которые можно использовать как маркеры, такие же, как и у 2С-B. В отличие от основных метаболитов 2С-B, которые выводятся преимущественно в конъюгированном виде, степень конъюгации О-деметилированных метаболитов 2С-I (2 и 3) значительно ниже [13].

Концентрации основных метаболитов в моче при приёме 2С-I достаточны для их идентификации при скрининге методом ГХ-МС с использованием наиболее распространённых дериватизационных агентов для газовой хроматографии.

Метаболизм 2С-D

2-(2,5-Диметокси-4-метилфенил)этиламин или 2,5-диметокси-4-метил-фенэтиламин, C₁₁H₁₇NO₂, CAS №24333-19-5, мол. масса = 195,3 г/моль.

2С-D описан А. Шульгиным как галлюциногенный препарат [21], рекомендованные им дозы для перорального приёма от 20 до 60 мг. Хотя его галлюциногенные свойства в несколько раз ниже других веществ этой серии. В более низких дозах (до 10 мг) соединение пытались использовать как ноотропный препарат, но результаты были неоднозначны. У 2С-D описаны также свойства частичного агониста α₁-адренорецепторов [20]. Основной путь введения — пероральный, так как интраназальное введение вызывает неприятные ощущения, несмотря на меньшие действующие дозы (до 15 мг).

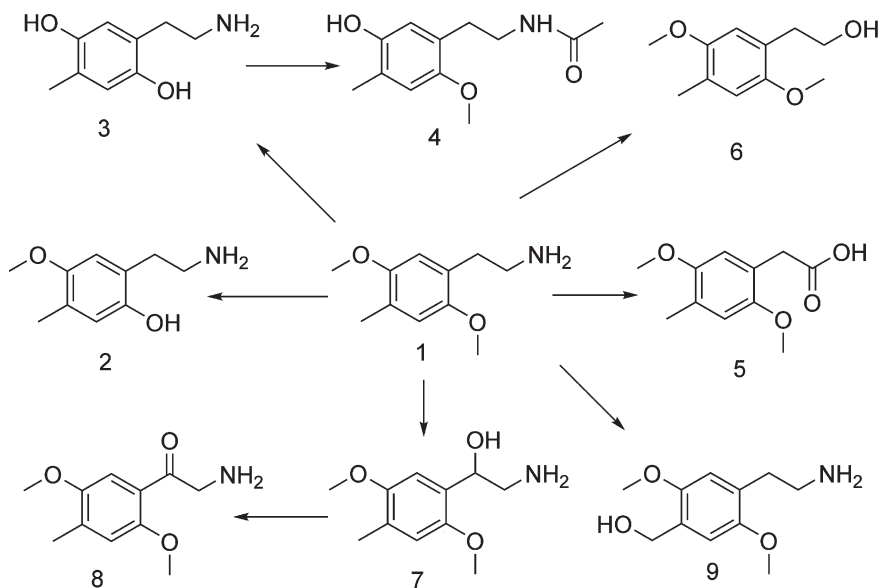


Рис. 4. Схема образования основных метаболитов 2С-D.

Таблица 3

Физико-химические характеристики основных метаболитов 2С-D

Номер метаболита на рис. 4	рКа	LogP	Растворимость в воде, г/л, при рН		
			4	7	9
1	9,7 ± 0,1	1,8 ± 0,3	>1000	708	10
2	9,8 ± 0,1 10,7 ± 0,2	1,0 ± 0,2	>1000	>1000	48
3	9,7 ± 0,1 10,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2	>1000	>1000	48
4	10,8 ± 0,2	0,7 ± 0,3	4	4	4
5	4,1 ± 0,1 14,8 ± 0,1	1,9 ± 0,3 1,7 ± 0,3	1,5 2,2	56 2,2	>1000 2,2
7	8,3 ± 0,1	0,8 ± 0,3	>1000	68	4,4
8	6,8 ± 0,3	1,7 ± 0,4	420	1,7	1
9	14,6 ± 0,1	1,9 ± 0,5	>1000	>1000	53

Метаболизм 2С-D для целей токсикологического скрининга методом ГХ-МС представлен в работе [26]. Схема образования основных метаболитов 2С-D приведена на рис. 4. Кроме уже описанных выше путей метаболизма соединений серии 2С, которые наблюдаются и у 2С-D, идентифицированы также метаболиты с окисленной до спирта метильной группой в положении 4 (метаболит 9 на рис. 4). В числе основных метаболитов, рекомендованных авторами работы [59] в качестве целевых аналитов для анализа 2С-D:

- О-дезметилированный и N-ацетилированный метаболит 4;
- дезамино-гидрокси- метаболит 6;
- гидрокси-метаболит 9.

Конъюгацию метаболитов в работе [26] подробно не изучали. Однако, учитывая результаты других работ по метаболизму соединений серии 2С, для иден-

тификации основных метаболитов 2С-D необходима стадия гидролиза.

В табл. 3 приведены некоторые расчётные физико-химические константы 2С-D и его основных метаболитов, которые могут быть полезны для анализа этого психоделика в биожидкостях организма.

Для обнаружения фактов приёма 2С-D в основном используется метод ГХ-МС. Однако существуют и методики анализа дизайнерских психостимуляторов, в том числе и 2С-D, методом ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией для определения их в моче [18].

Метаболизм 2С-E

2-(4-этил-2,5-диметоксифенил)этиламин или 2,5-диметокси-4-этил-фенэтиламин, $C_{12}H_{19}NO_2$, CAS №71539-34-9, мол. масса = 209,3 г/моль.

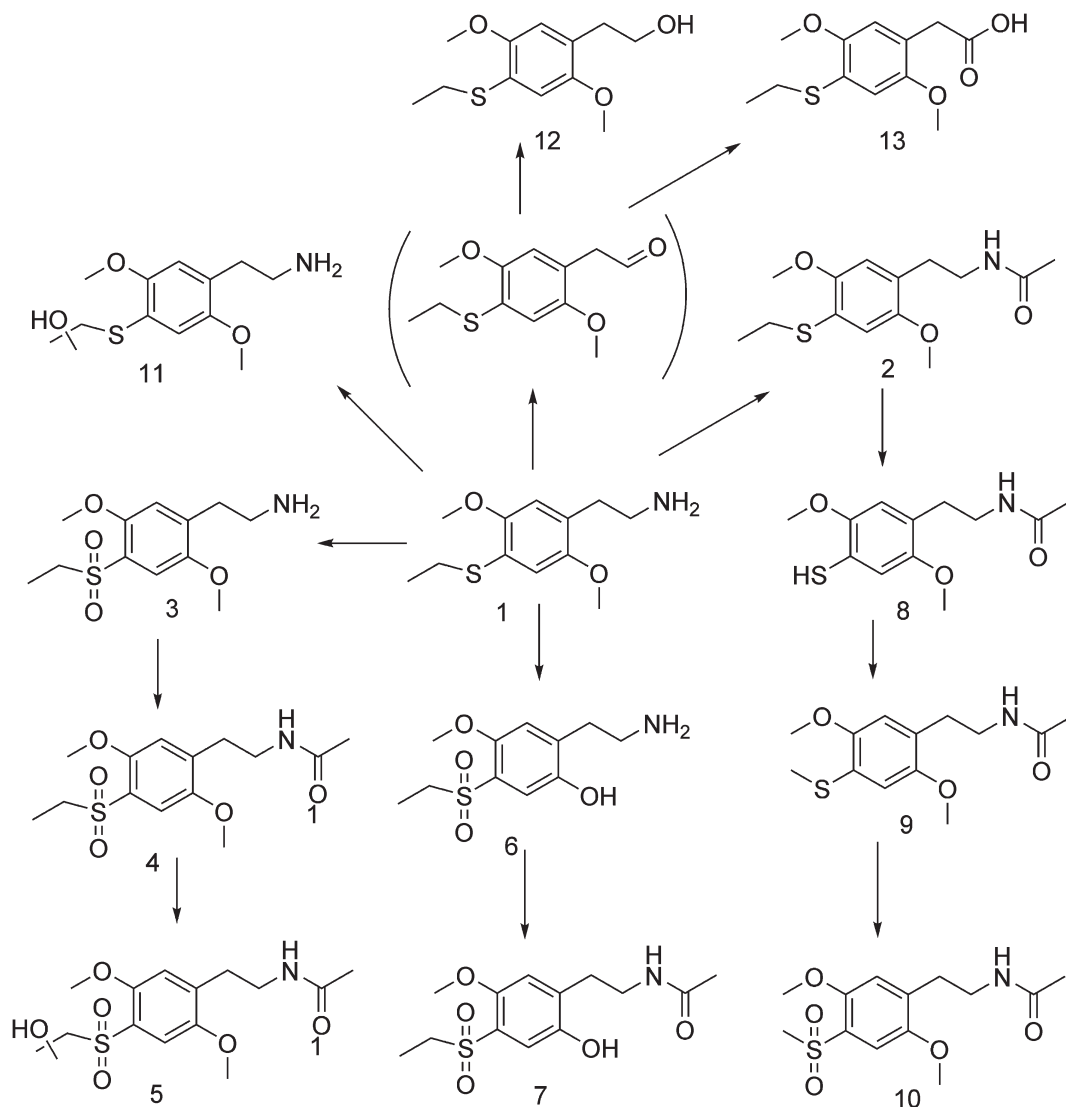


Рис. 5. Схема образования метаболитов 2С-E.

2С-Е — психоделический фенэтиламин из семейства 2С. Впервые синтезирован Александром Шульгиным. В своей книге РiНКАL он относит 2С-Е к «магической пятёрке» (кроме 2С-Е в неё входят 2С-Т-2, 2С-Т-7, 2С-В, мескалин). Общие эффекты 2С-Е схожи с эффектами, производимыми другими фенилэтиламинами, но гораздо более интенсивны. Яркие визуальные эффекты похожи на те, что испытывали подопытные, находясь под воздействием ЛСД.

Психологические последствия применения данного химического вещества могут быть чрезмерно интенсивными для тех, кто не имел опыта использования психоделиков [21]. Стандартная дозировка находится в диапазоне 10-20 мг при пероральном приёме. При интраназальном употреблении дозировка не должна превышать 5 мг, но этот способ вызывает сильное жжение в полости носа длительностью около 10 мин.

Метаболизм 2С-Е, изученный методом ГХ-МС с химической ионизацией и ионизацией электронным ударом, подробно описан авторами в работе [27]. Схема образования метаболитов 2С-Е приведена на рис. 5. Основная часть метаболитов образуется по уже описанному для других соединений 2С путём биотрансформации. Но у 2С-Е имеются и уникальные метаболиты, имеющие аналитическое значение.

По данным работы [27], изомеры метаболита 10 (рис. 5) имеют сигналы детектора, сопоставимые с сигналами основных О-дезметилированных метаболитов 2 и 3 (рис. 5). Нативное соединение 2С-Е выводится с мочой в незначительном количестве.

В табл. 4 приведены некоторые расчётные физико-химические константы 2С-Е и его основных метаболитов. Авторы работы [27] отмечают, что практически все О-дезметилированные метаболиты выводятся с мочой в конъюгированном виде, и для их надёжной идентификации методом ГХ-МС при подготовке проб мочи необходима стадия гидролиза.

Метаболизм 2С-Т-2

2-(4-(этилтио)-2,5-диметоксифенил) этиламин, или 2,5-диметокси-4-этилтио- фенэтиламин, C₁₂H₁₉NO₂S, CAS №207740-24-7, мол. масса = 241,3 г/моль.

2С-Т-2, так же как и 2С-Е, входит в «магическую пятёрку» А. Шульгина, однако имеет несколько неприятных побочных физических эффектов, из-за которых получил несколько меньшее распространение, чем 2С-Е и его гомолог 2С-Т-7. Употребляется перорально или в виде инъекций. Дозы для перорального приёма, рекомендованные А. Шульгиным [21] 12—25 мг, хотя, по данным [23], разовая доза может быть увеличена до 40—50 мг без заметных побочных эффектов. Дозы для внутримышечного приёма несколько меньше, 15—30 мг, а внутривенный приём слишком опасен из-за резкой стимуляции сердечного ритма и ошеломляющего действия на психику. Действие 2С-Т-2 похоже на действие других психоделиков фенилэтиламинового ряда, но некоторые эффекты проявляются сильнее, чем у других веществ этой группы. При употреблении стандартной дозы эффект длится 6—8 ч, хотя при увеличении дозы он может длиться 10 ч и более.

Метаболизм 2С-Т-2, изученный на крысах, приведен в работе [29]. В качестве инструмента для анализа экстрактов мочи использовали ГХ-МС. Наличие этилтиозаместителя в положении 4 фенильного фрагмента молекулы несколько меняет направление основных метаболических реакций 2С-Т-2 по сравнению с описанными выше соединениями этой серии. На рис. 6 приведена схема образования основных метаболитов 2С-Т-2. Биотрансформация 2С-Т-2 в организме теплокровных животных протекает менее интенсивно, чем у ранее описанных соединений этой серии. Основной путь метаболизма — окисление серы в этилтиофрагменте до сульфоксида (метаболиты 3—7 и 10). Второй путь — ацетилирование амино- группы с образованием метаболита

Таблица 4

Физико-химические характеристики основных метаболитов 2С-Е

Номер метаболита на рис. 5	рKa	LogP	Растворимость в воде, г/л, при рН		
			4	7	9
1	9,7 ± 0,1	2,3 ± 0,3	900	250	4,6
2	9,8 ± 0,1 10,8 ± 0,2	1,5 ± 0,2	>1000	>1000	22
3	9,8 ± 0,1 10,7 ± 0,2	1,5 ± 0,2	>1000	>1000	21
4,5	10,6 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,9	1,9	1,9
6	—	2,0 ± 0,4	0,4	0,4	0,4
7	9,7 ± 0,1	0,5 ± 0,3	>1000	>1000	34
8	8,3 ± 0,1	1,1 ± 0,4	1	1	1
9	14,2 ± 0,2	0,2 ± 0,4	3,2	3,2	3,2
10	—	1,0 ± 0,5	0,9	0,9	0,9

тов 2, 4, 5, 7—10 (рис. 6.). Менее интенсивно идут процессы О-дезметилирования (метаболиты 6, 7) и окислительного дезаминарования (12 и 13 на рис. 6). В результате, маркерами употребления 2С-Т-2 следует считать нативное соединение, его ацетилированный метаболит 2 и сульфоксиды 3 и 4 (рис. 6).

В табл. 5 приведены некоторые расчётные физико-химические константы 2С-Т-2 и его основных метаболитов.

Метаболизм 2С-Т-7

2-(2,5-диметокси-4-(пропилтио) фенил) этиламин, или 2,5-диметокси-4-пропилтиофенэтиламин, $C_{13}H_{21}NO_2S$, CAS №207740-26-9, мол. масса = 255,4 г/моль.

В отличие от своего гомолога 2С-Т-2, который считается довольно «безобидным» психоделиком, после употребления 2С-Т-7 зафиксировано несколько леталь-

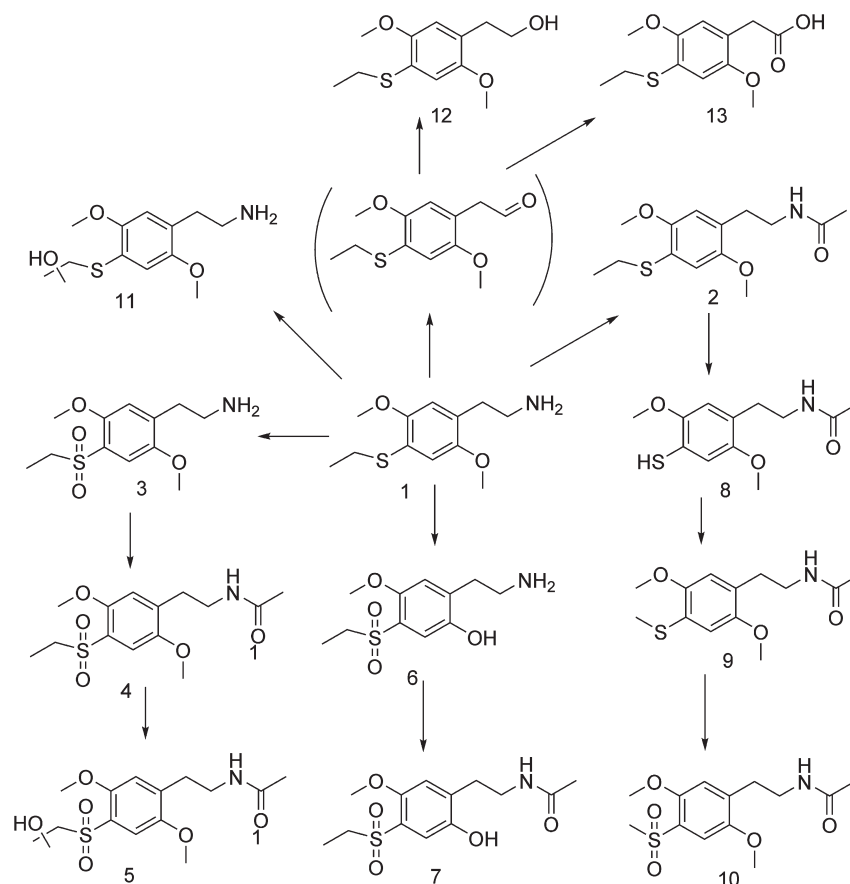


Рис. 6. Схема образования основных метаболитов 2С-Т-2.

Таблица 5

Физико-химические характеристики основных метаболитов 2С-Т-2

Номер метаболита на рис. 6	pKa	LogP	Растворимость в воде, г/л, при pH		
			4	7	9
1	9,5 ± 0,1	2,4 ± 0,4	374	79	1,3
2	—	2,1 ± 0,5	0,2	0,2	0,2
3	9,3 ± 0,1	0,4 ± 0,4	>1000	322	5,6
4	—	0,0 ± 0,5	1,2	1,2	1,2
5	—	-0,9 ± 0,5	2,6	2,6	2,6
6	9,6 ± 0,1 8,3 ± 0,5	-0,9 ± 0,3	>1000	460	37
7	9,1 ± 0,5	-1,2 ± 0,5	9	9	17
8	6,4 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,5	2,5	157

ных случаев [6, 7]. В незаконном обороте сбывается под именами «Голубая мистика», «Т7» и др. Стандартные дозы для перорального приёма 10—30 мг. Распространялся 2С-Т-7 на вечеринках и в клубах. Пиком своей популярности в 1999—2001 гг. он обязан интернет-торговцам. Считается одним из самых «долгоиграющих» психоделиков, что не всегда удобно.

Метаболизм 2С-Т-7 изучали на крысах [24]. Приведенная в этой работе схема биотрансформации представлена на рис. 7.

Основной путь биотрансформации 2С-Т-7 — гидроксигирование пропильного заместителя (метаболит 2 на рис. 7), затем следует ацетилирование аминогруппы

и окисление серы в тио-фрагменте. Обнаружены также S-деалкилированные метаболиты с последующим метилированием тиола и окислением серы в нем (метаболиты 5—7), но эти метаболиты минорные.

Как и у описанных выше производных фенилэтиламинов, в моче наблюдаются и продукты окислительного дезаминирования (метаболиты 4 и 8). При последующем исследовании метаболизма 2С-Т-7, представленном в работе [14], с использованием в качестве инструмента ВЭЖХ-МС, обнаружено ещё несколько метаболитов, представляющих собой сульфоксиды и сульфоны в комбинации с уже описанными метаболическими реакциями. Все идентифицированные метаболиты были синтезированы

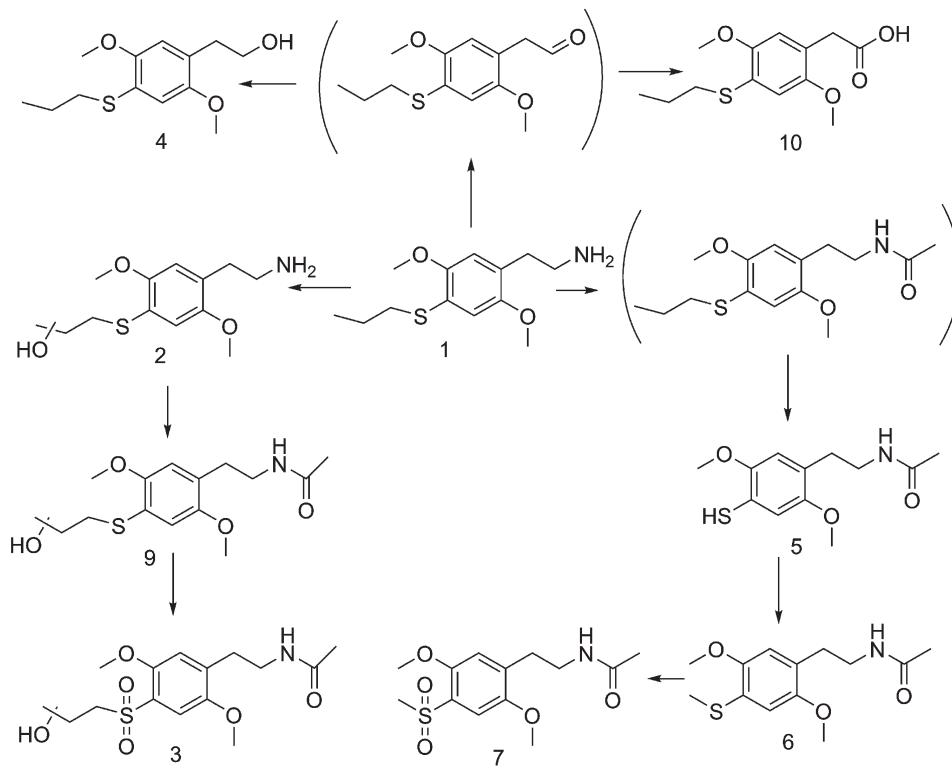


Рис. 7. Схема образования основных метаболитов 2С-Т-7.

Таблица 6

Физико-химические характеристики основных метаболитов 2С-Т-7

Номер метаболита на рис. 7	рКа	LogP	Растворимость в воде, г/л при рН		
			4	7	9
1	9,5 ± 0,1	2,9 ± 0,4	167	36	0,6
2	9,5 ± 0,1	1,6 ± 0,5	730	154	2,5
3	—	-0,6 ± 0,4	1,8	1,8	1,8
4	—	2,8 ± 0,4	0,06	0,06	0,06
5	6,4 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,5	2,5	157
6	—	1,5 ± 0,5	0,4	0,4	0,4
7	—	-0,5 ± 0,5	2,4	2,4	2,4
8	4,0 ± 0,1	3,0 ± 0,4	0,2	94	600

ны и проанализированы методом ВЭЖХ-МС. Маркером употребления 2С-Т-7 в моче является 2,5-диметокси-4- гидроксипропили- β -фенилэтиламин (метаболит 2 на рис. 7), нативное соединение выводится с мочой в количестве, значительно меньшем основного метаболита. Так как конъюгированные метаболиты 2С-Т-7 минорные, гидролиз на стадии подготовки проб для анализа мочи на 2С-Т-7 не обязателен. Идентификация 2С-Т-7 и его метаболитов в экстрактах мочи при скрининге может быть произведена методом ГХ-МС.

В табл. 6 приведены расчётные физико-химические константы 2С-Т-7 и его основных метаболитов.

Заключение

В зависимости от заместителя в положении 4 структуры 2,5-диметоксифенилэтиламина основные метаболические реакции их различаются. Для соединений серии 2С, не содержащих серу, преобладающие направления биотрансформации — О-деметилирование позиций 2 и 5 ароматического кольца и окислительное дезаминирование с окислением промежуточного альдегида до кислоты или восстановления до спирта. Вторичные процессы — конъюгация с глюкуроновой или серной кислотами и ацетилирование аминогруппы. Для соединений 2С, содержащих серу, основной процесс метаболизма — окисление боковой алкильной цепи и сульф-окисление, а также комбинация этих процессов с описанными выше направлениями. Расчёты физико-химических свойств основных метаболитов психоделиков серии 2С показывают, что для подготовки проб к анализу могут быть использованы широко распространённые методики скрининга [1, 2, 16, 18] со стадией ферментативного или кислотного гидролиза. При использовании методики подготовки проб на сорбентах со смешанной фазой [1], основные метаболиты, которые могут служить маркерами употребления соединений серии 2С, идентифицируются в элюате II, в элюате I могут быть обнаружены дезаминированные метаболиты и амиды. Так как в библиотеках масс-спектров электронного удара имеются только спектры ацетильных, трифторацетильных и метильных производных метаболитов соединений этой серии, для дериватизации экстрактов перед ГХ-анализом рекомендуется применять только реагенты, образующие перечисленные производные.

Список литературы

1. Катаев С.С., Дворская О.Н. Применение твердофазной экстракции в исследовании крови на наркотические и лекарственные вещества // Судебно-медицинская экспертиза. — 2012. — №4. — С. 38—42.
2. Мелентьев А.Б. Влияние рН среды водной фазы на экстракцию веществ с различными кислотно-основными свойствами // Судебно-медицинская экспертиза. — 2003. — №2. — С. 40—43.
3. 2C-B Effects by Erowid. URL: https://www.erowid.org/chemicals/2cb/2cb_effects.shtml (дата обращения 1.12.2014).

4. Cohen B.C., Butler R. BZP-party pills: A review of research of benzylpiperazine as a recreational drug // International Journal of Drug Policy. — 2011. — Vol. 22. — P. 95—101.
5. Cole M.D., Lea C., Oxley N. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): a review of the public domain literature // Science and Justice. — 2002. — Vol. 42. — P. 223—224.
6. Curtis B., Kemp P., Harty L., Choi C., Christensen D. Postmortem identification and quantitation of 2,5-dimethoxy-4-n-propylthiophenethylamine using GC-MSD and GC-NPD // Journal of Analytical Toxicology. — 2003. — Vol. 27. — P. 493—498.
7. de Boer D., Bosman I. A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs // Pharmacy World and Science. — 2004. — Vol. 26. — P. 110—113.
8. Deniker P., Loo H., Cuche H., Roux J.M. Abuse of pyrovalerone by drug addicts // Annales Medico-Psychologiques. — 1975. — Vol. 2. — P. 745—748.
9. Fantegrossi W.E., Harrington A.W., Eckler J.R., Arshad S., Rabin R.A., Winter J.C., Coop A., Rice K.C., Woods J.H. Hallucinogen-like actions of 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) in mice and rats // Psychopharmacology (Berlin). — 2005. — Vol. 181. — P. 496—503.
10. Henderson G.L. Designer drugs: Past history and future prospects // Journal of Forensic Science. — 1988. — Vol. 33. — P. 569—575.
11. Johnson M.P., Mathis C.A., Shulgin A.T., Hoffman A.J., Nichols D.E. [125I]-2-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)aminoethane ([125I]-2C-I) as a label for the 5-HT₂ receptor in rat frontal cortex // Pharmacology Biochemistry and Behavior. — 1990. — Vol. 35. — P. 211—217.
12. Kanamori T., Inoue H., Imata Y., Ohmae Y., Kishi T. In vivo metabolism of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in the rat: Identification of urinary metabolites // Journal of Analytical Toxicology. — 2002. — Vol. 26. — P. 61—66.
13. Kanamori T., Kuwayama K., Tsujikawa K., Miyaguchi H., Iwata Y.T., Inoue H., Kishi T. In vivo metabolism of 4-Iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine // Journal of Forensic Science. — 2011. — Vol. 56. — P. 1319—1323.
14. Kanamori T., Kuwayama K., Tsujikawa K., Miyaguchi H., Iwata Y.T., Inoue H., Kishi T. In vivo metabolism of 2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine in rat // Xenobiotica. — 2007. — Vol. 37. — P. 679—692.
15. Kanamori T., Tsujikawa K., Ohmae Y., Iwata Y.T., Inoue H., Kishi T., Nakahama T., Inouye Y. A study of the metabolism of methamphetamine and 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in isolated rat hepatocytes // Forensic Science International. — 2005. — Vol. 148. — P. 131—137.
16. Maurer H.H., Pflieger K., Weber A. Mass spectral and GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants and their metabolites. Part 1. — Weinheim: Wiley-VCH, 2007. — P. 4—32.
17. Monte A.P., Marona-Lewicka D., Parker M.A., Wainscott D.B., Nelson D.L., Nichols D.E. Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens. 3. Models of 4-substituted (2,5-dimethoxyphenyl)alkylamine derivatives with rigidified methoxy groups // Journal of Medicinal Chemistry. — 1996. — Vol. 39. — P. 2953—2961.
18. Peters F.T., Drvarov O., Lottner S., Spellmeier A., Rieger K., Haefeli W.E., Maurer H.H. A systematic comparison of four different workup procedures for systematic toxicological analysis of urine samples using gas chromatography-mass spectrometry // Analytical and Bioanalytical Chemistry. — 2009. — Vol. 393. — P. 735—745.
19. Pichini S., Pujadas M., Marchei E., Pellegrini M., Fiz J., Pacifici R., Zuccaro P., Farre M., de la Torre R. Liquid chromatography-atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of «hallucinogenic designer drugs» in urine of consumers // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. — 2008. — Vol. 47. — P. 335—342.
20. Saez P., Borges Y., Gonzalez E., Cassel B.K. Alpha-adrenergic and 5-HT₂-serotonergic effects of some

beta-phenylethylamines on isolated rat thoracic aorta // *General Pharmacology*. — 1994. — Vol. 25. — P. 211—216.

21. Shulgin A. PINCAL: A Chemical love story. — Berkeley, California: Transform Press, 1991. — 978 p.

22. Staack R.F., Maurer H.H. Metabolism of Designer Drugs of Abuse // *Current Drug Metabolism*. — 2005. — Vol. 6. — P. 259—274.

23. Sulfurous Samadhi 2C-T-2 & 2C-T-7 User Surveys. URL: <https://www.erowid.org/chemicals/2ct7/article1/survey.shtml> (дата обращения 1.12.2014).

24. Theobald D.S., Fehn S., Maurer H.H. New designer drug, 2,5-dimethoxy-4-propylthio- β -phenethylamine (2C-T-7): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry // *Journal of Mass Spectrometry*. — 2005. — Vol. 40. — P. 105—116.

25. Theobald D.S., Fritschi G., Maurer H.H. Studies on the toxicological detection of the designer drug 4-bromo-2,5-dimethoxy- β -phenethylamine (2C-B) in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry // *Journal of Chromatography B*. — 2007. — Vol. 846. — P. 374—377.

26. Theobald D.S., Maurer H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the designer drug

2,5-dimethoxy-4-methyl- β -phenethylamine (2C-D) in rat urine using gas chromatographic/mass techniques spectrometric // *Journal of Mass Spectrometry*. — 2006. — Vol. 41. — P. 1509—1519.

27. Theobald D.S., Maurer H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the designer drug 4-ethyl-2,5-dimethoxy- β -phenethylamine (2C-E) in rat urine using gas chromatographic-mass spectrometric techniques // *Journal of Chromatography B*. — 2006. — Vol. 842. — P. 76—90.

28. Theobald D.S., Putz M., Schneider E., Maurer H.H. New designer drug 4-iodo-2,5-dimethoxy- β -phenethylamine (2C-I): Studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric and capillary electrophoretic/mass spectrometric techniques // *Journal of Mass Spectrometry*. — 2006. — Vol. 41. — P. 872—886.

29. Theobald D.S., Staack R.F., Puetz M., Maurer H.H. New designer drug 2,5-dimethoxy-4-ethylthio- β -phenethylamine (2C-T-2): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry // *Journal of Mass Spectrometry*. — 2005. — Vol. 40. — P. 1157—1172.

METABOLISM OF DESIGNER DRUGS. PSYCHEDELICS SERIES 2C

MELENTYEV A.B.¹, KATAEV S.S.²

¹ — Chelyabinsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination,

ul. Varnenskaya 4b, Chelyabinsk, 4540763, Russia; e-mail: amelentyev@sme74.ru

² — Perm Regional Bureau of Forensic Medical Examination, ul. Startseva 61, Perm, 614077, Russia; e-mail: forenschemist@narod.ru

The review of literature on research a metabolism of the designer drugs, derivative of 2,5-dimethoxyphenylethylamine (2C) is provided. Some indicators of the physicochemical properties influencing behavior in an organism of the main metabolites of the most widespread substances of this group and on a choice of techniques of sample preparation for their detection are calculated. Recommendations about the markers analysis, methods of preparation of tests and identification of the main psychoactive derivatives of a 2,5-dimethoxyphenylethylamine are made for the analysis of urine by the GC-MS.

Key words: designer drugs, 2,5-dimethoxyphenylethylamine's derivative, metabolism, chromatographic analysis