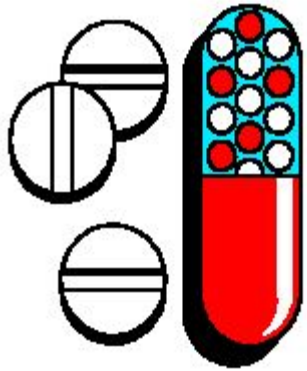
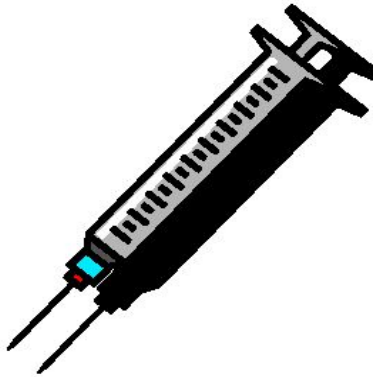


Фенилалкиламины: источники, свойства и методы анализа



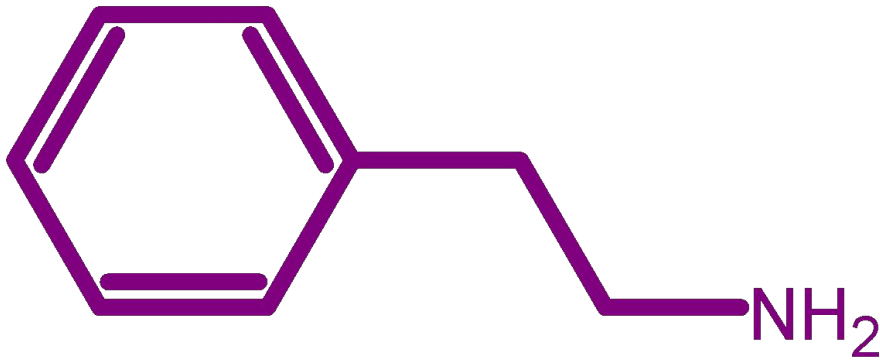
лекция №4

Классификации фенилалкиламинов



- По химическому строению
- По фармакологическому действию
- По источникам получения и происхождению

Химическое строение фенилалкиламинов

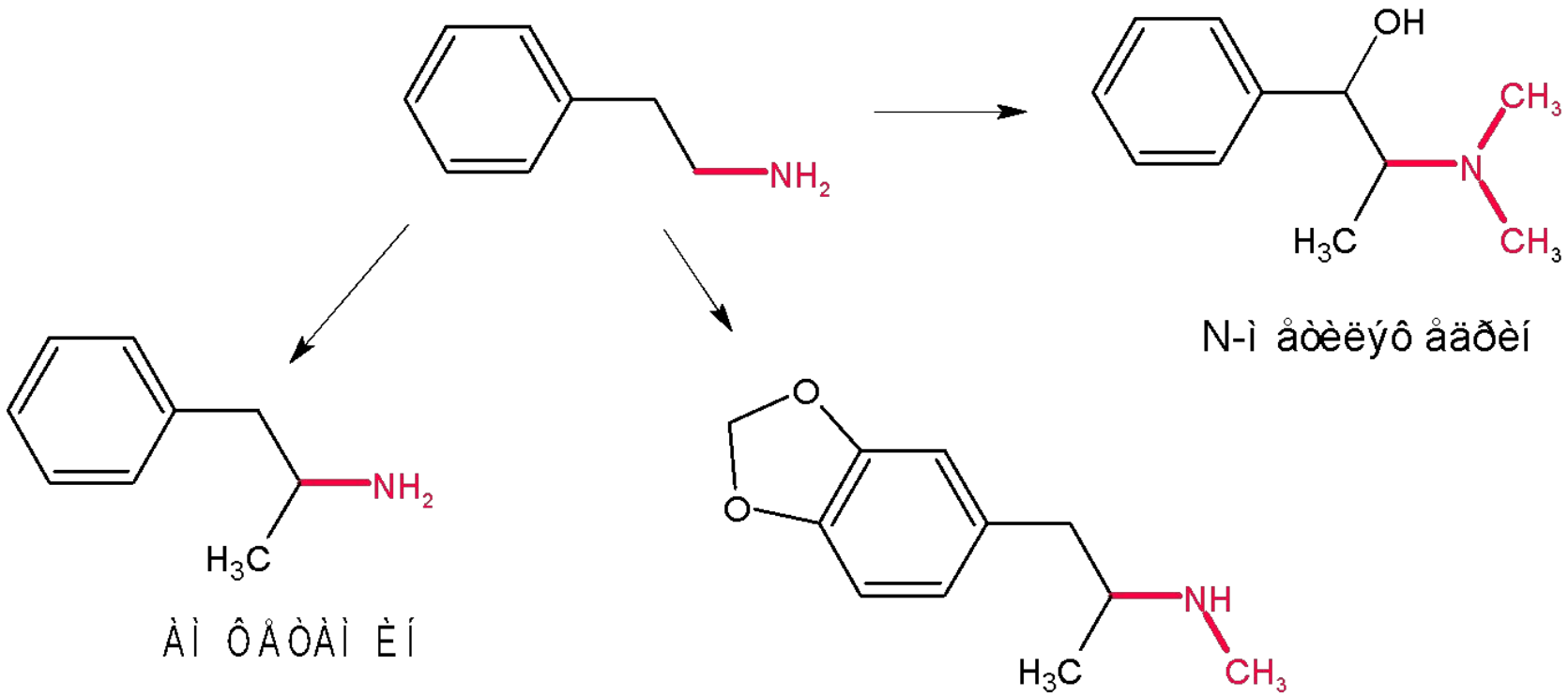


Ô Ā Í È Ë Ý Ò È Ë À Ì È Í

- Замещенные по амину
- Замещенные по алкилу
- Замещенные по бензолу

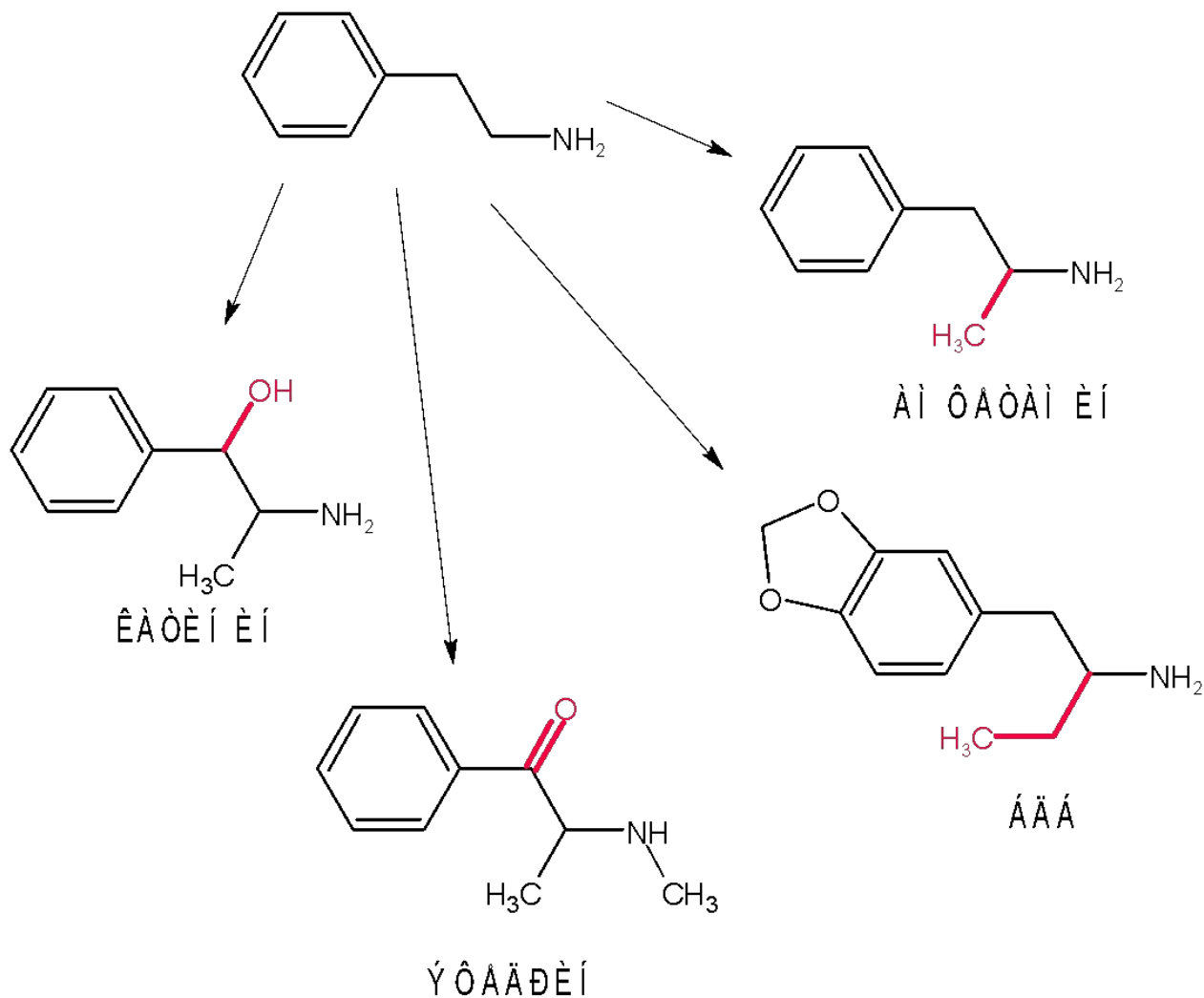
Химическое строение фенилалкиламинов

Замещенные по амину



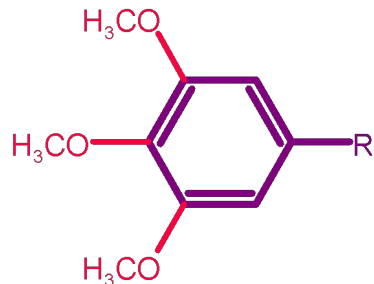
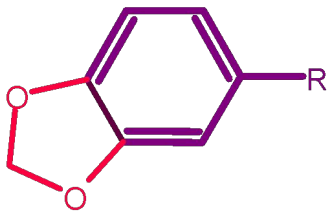
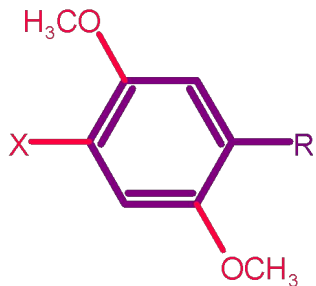
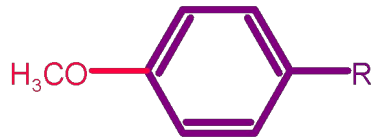
Химическое строение фенилалкиламинов

Замещенные по алкилу



Химическое строение фенилалкиламинов

Замещенные по бензолу



Моно замещенные

- ПМА.

Диметокси замещенные

- ДОМ, ДОХ.

Метилендиокси замещенные

- МДМА.

Триметокси замещенные

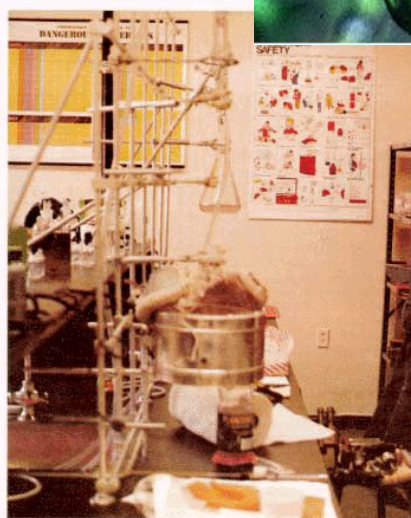
мескалин

Классификация фенилалкиламинов по источникам получения и происхождению

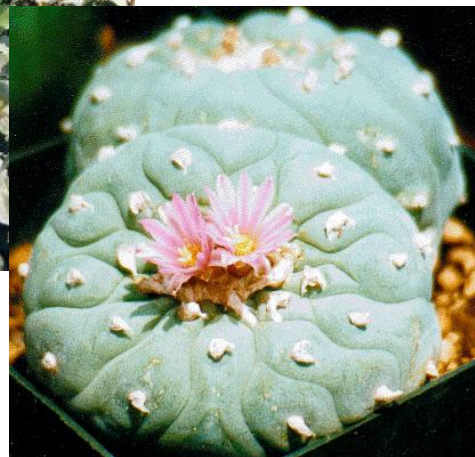


- Природные фенилалкиламины

- Полусинтетические и синтетические фенилалкиламины

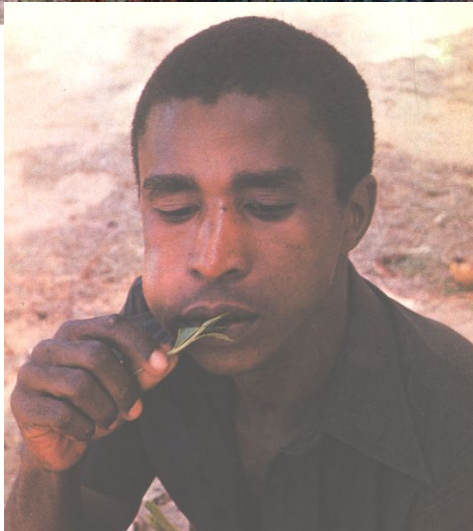
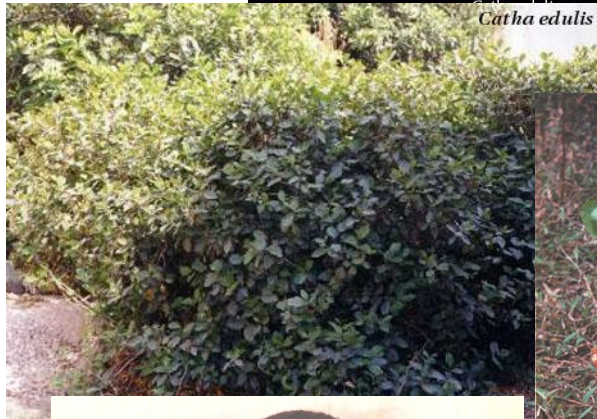


Фенилалкиламины природного происхождения



- Кат съедобный
- Трава эфедры
- Пейот

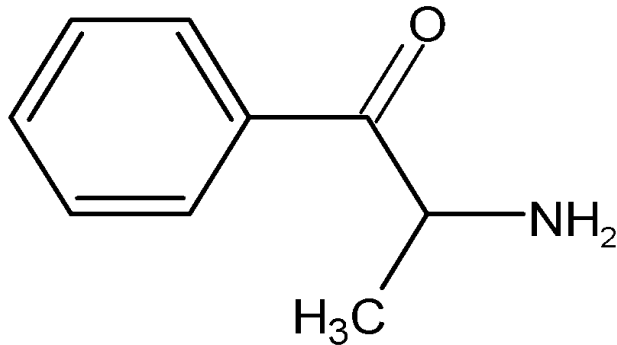
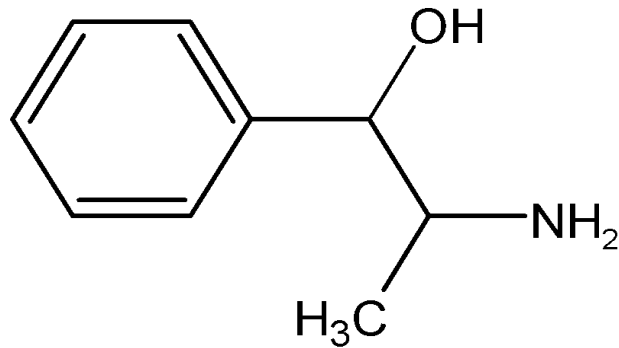
Кат съедобный



- Молодые побеги и листья вечнозеленого кустарника кат съедобный интенсивно используются местным населением этих регионов в качестве возбуждающего, стимулирующего и эйфоризирующего средства, называемого **khat, chat, gat, miraa, tohai**.
- Высушенные листья **Абиссинский** или **Арабский чай**
- Первые упоминания о кате относятся к 15 веку н.э.

Кат съедобный

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ



Основным действующим началом ката съедобного является **КАТИН** (сверху) и **КАТИНОН** (снизу).

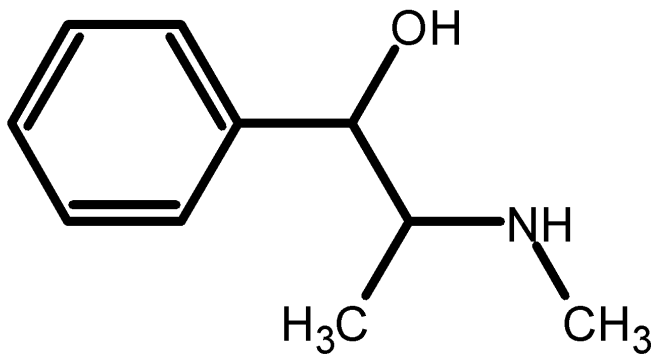
Кроме них, кат съедобный содержит жирные кислоты, эфирные масла, алкалоиды.

Содержание действующих компонентов в кате составляет от 0,5 до 2%.

Трава эфедры



- В Китае это дикорастущее растение используют уже более 5000 лет от слабого кровообращения, лихорадки кашля и для повышения работоспособности.
- Основное БАВ – эфедрин.

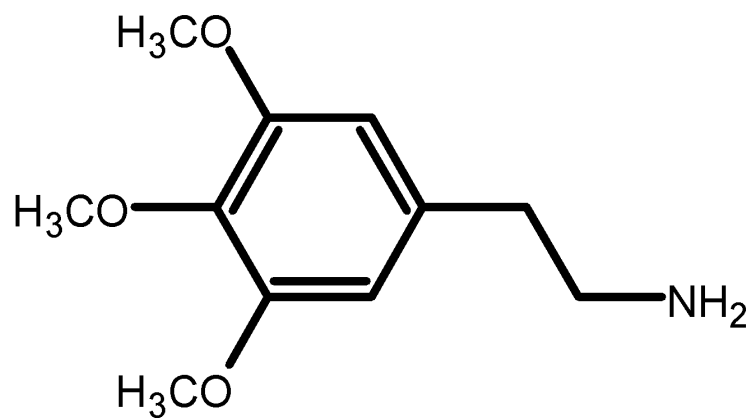


Пейот



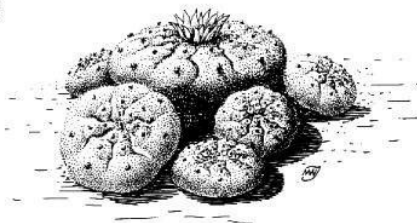
- Галлюциногенный алкалоид - **мескалин** впервые выделен в 1896 г. из кактуса пейот, произраставшего в Северной Мексике.

- В незаконном обороте встречаются желатиновые капсулы, содержащие толченые сухие кактусы, содержащие до 8% мескалина.



- Галлюциногенные дозы мескалина оцениваются как 200-500 мг в виде гидрохлорида или сульфата.
- Эффекты от разовой дозы наблюдаются **в течение 12 часов**

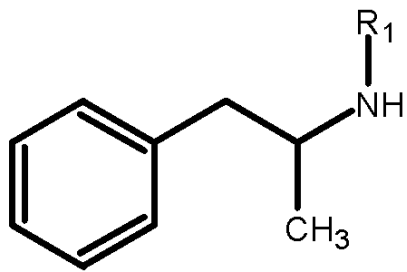
Пейот



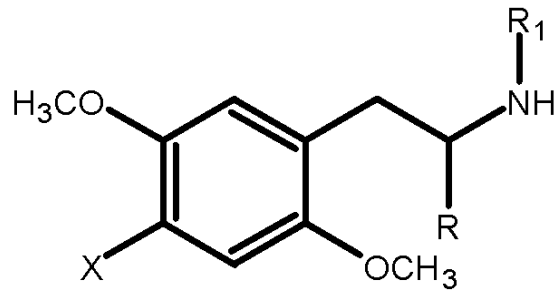
Lophophora williamsii

- Употребление разовой дозы мескалина вызывает галлюцинации, приводит к повышению активности и обострению чувствительности
- Токсическими эффектами являются агрессивность, тревога и чувство беспокойства, неадекватное ощущение пространства и цвета, психотические реакции.
- Мескалин получают экстракцией из различных частей кактуса или синтезируют в лаборатории.

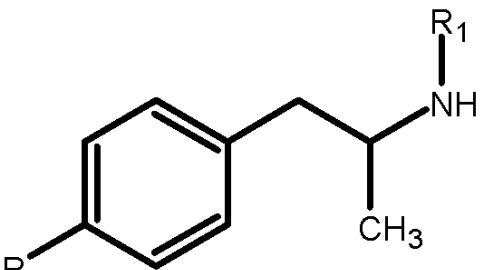
Синтетические фенилалкиламины



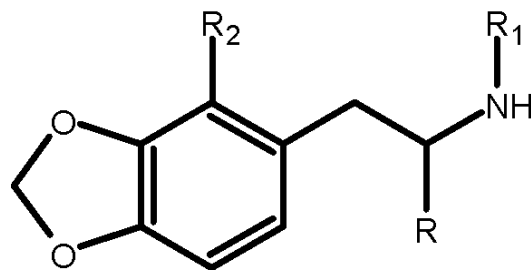
A - B



C



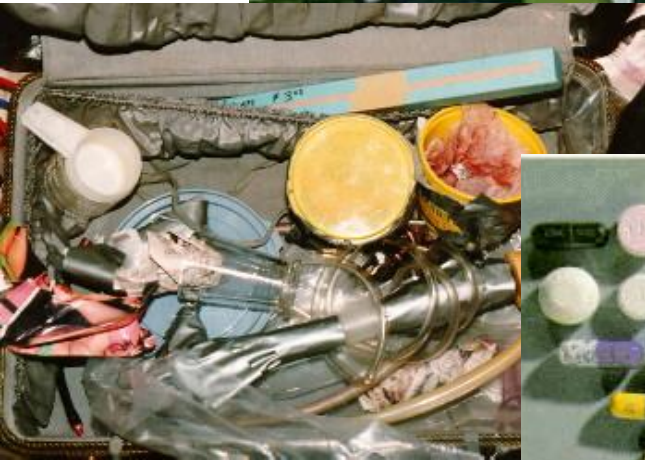
C



D

- A. Амфетамин
- B. Метамфетамин
- C. Метоксизамещенные по бензольному кольцу
- D. Метилendioкси производные

Амфетамин



- Впервые синтезирован в 1887 г, как аналог эфедрина, и получил широкое распространение в медицине в качестве **бронхорасширяющего** средства.
- В 20-30г 20-века стал использоваться как стимулятор ЦНС, для подавления аппетита.
- Основными и тяжелейшими последствиями приема являются: увеличение вероятности **инсульта, гипертонии, аритмии, параноидальные психозы.**
- Для снижения аппетита и повышения активности использовались разовые дневные **пероральные дозы 5 – 15 мг**
- Оральная или внутривенная дневная доза для наркоманов может достигать **до 2000 мг.**
- Антидот для фосфорорганических веществ.

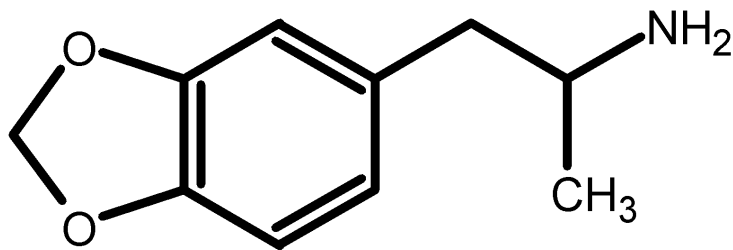
Метамфетамин



- Впервые синтезирован в 1919 г.
- Как гидрохлорид в разовых пероральных дозах 2,5-15 мг за рубежом применяется для лечения **ожирения**. Так же доступен в виде таблеток по 2,5-5 мг или таблеток пролонгированного действия по 5-15 мг.
- С немедицинскими целями используется путем **внутривенного** или **внутримышечного** введения, перорально, а также **вдыханием паров**, после смешивания с марихуаной, табаком или петрушкой.
- Наиболее опасной формой является «**лед**» - кристаллическая форма метамфетамина гидрохлорида.
- Часто используется в смесях с **кокаином**, **героином** или **другими наркотиками**

Синтетические фенилалкиламины

метилендиоксиамфетамин

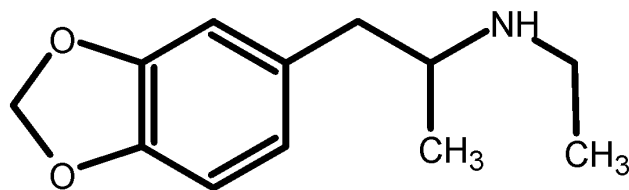
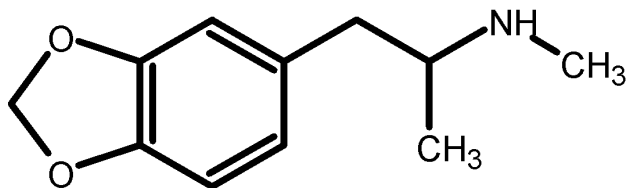


- МДА впервые был синтезирован в 1910 году
- Широкое распространение в незаконном обороте наркотиков МДА получил в Америке в конце 60-х - начале 70-х гг. и был известен как **Mellow Drug** (таблетки Меллоу) или **Love Drug** (таблетки любви).
- При принятии **малых доз** МДА (менее 80 мг) достигается стимулирующий эффект.
- В **средних дозах** (80-150 мг) МДА вызывает психотропные эффекты, проявляющиеся в чувстве расслабленности, прояснении сознания, улучшении настроения, возникновении стремления к общению с людьми, облегчении отношения к себе и прошлому.

- **Большие дозы** (более 150 мг) приводят к галлюциногенным эффектам с искажением визуальных, акустических и тактильных ощущений.
- Доза выше 500 мг является **смертельной**
- Практически все препараты, в состав которых входит МДА, встречаются в виде **таблеток**, содержащих 200-230 мг вещества, и употребляются перорально.

Синтетические фенилалкиламины

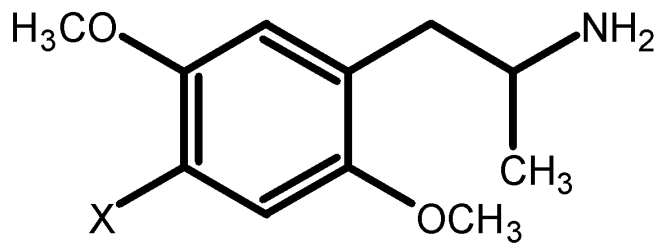
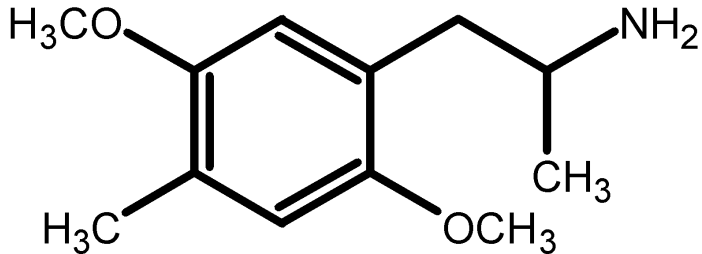
метилендиоксиметамфетамин и метилендиоксиэтиламфетамин



- **МДМА** - впервые был синтезирован в 1914 году.
- Употребление МДМА расширяет границы и повышает способность восприятия. Потребители МДМА описывают его действие как “отделение души от тела”.
- Средняя разовая доза при приеме перорально составляет **около 100 мг**. Действие начинается через 30-60 мин и продолжается 4-6 часов.
- МДМА вызывает высокую психическую зависимость.
- В незаконном обороте этот наркотик появился в конце 70-х гг. в виде таблеток, капсул и порошков, **содержащих 50-100 мг** действующего вещества.

- **N-этил-МДА (МДЕА)** - впервые синтезировали в 1980 г.
- Действие МДЕА начинается через полчаса после приема, длится 3-5 часов, а затем медленно ослабевает.
- Действующая доза составляет около 120 мг. Смертельная доза - более 500 мг.
- МДЕА вызывает состояние **эйфории**, повышение **коммуникабельности**, в определенных условиях происходит резкая смена настроения от эйфории к депрессии. Вызывает психическую зависимость средней силы.

Замещенные по бензолу амфетамины



X = Cl - Äî Õ

Õ = Br - Äî Á

- **ДОМ/СТР** впервые появился в незаконном обороте наркотиков в 1967 г. в США в виде таблеток под названиями, характеризующими его действие: СТР, Serenity (безмятежность), Tranquility (спокойствие), Peace (мир).
- **ДОМ/СТР** действует как галлюциноген и обладает активностью в 80-100 раз более высокой, чем мескалин, но в 50-60 раз более низкой, чем ЛСД.
- Высокой активностью обладает **ДОХ**. Этот наркотик появился впервые в незаконном обороте в США в 1972 г., а в Канаде, Австралии и Европе в конце 70-х, начале 80-х гг.

- Препараты, содержащие **ДОХ**, встречаются в виде таблеток, порошков и пропитки на бумажных носителях. Обладает активностью близкой к **ДОБу**. Описываемые ощущения сравнивают с состоянием комфорта в теле, мыслях, появлении галлюцинаций, связанных с цветными картинами и т.д.
- Для наиболее активных амфетаминов (**ДОБ**, **ДОХ** и **ДОМ**) распространены средства в виде **пропитанных веществом бумажек** аналогичных бумажкам с ЛСД. Остальные наркотики этой группы встречаются в виде **порошков**, **капсул**, но прежде всего, в виде **таблеток**.

Внешний вид таблеток «экстази»



- Кроме самих амфетаминов или их смеси, в **состав таблеток** могут входить такие вещества как героин, фентермин и флунитразепам.
- **Часто в таблетках встречаются** кофеин, аспирин, парацетамол, альфа-метилбензиламин, эфедрин, хинин, лидокаин, тестостерон.
- **В качестве наполнителей** для таблеток и порошков, как правило, используют крахмал, лактозу, глюкозу, фруктозу, карбонат кальция, маннит, сорбит и др, а в качестве связующего при таблетировании - поливиниловый спирт.

Основные типы фармакологического действия



- Стимулирующее ЦНС
- Галлюциногенное
- Бронхорасширяющее
- Подавление аппетита



Наркотическое опьянение

■ Соматические признаки

- резкое повышение артериального давления, учащение дыхания, сердечная аритмия, в частности преждевременное сокращение желудочков сердца

■ Вегетативно-неврологические признаки

- тремор, озноб, головокружение, повышенная потливость, гиперрефлексия, резко расширенные зрачки, резкое снижение аппетита, бессонница

АНАЛИЗ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

Рекомендованные методы анализа

- Капельный химический анализ
- Тонкослойная хроматография
- ИК-спектрометрия
- Газовая хроматография – масс спектрометрия

Капельный химический анализ

- При исследовании **таблеток**, часть таблетки, массой 5-10 мг растирают в ступке, растертый порошок помещают в фарфоровую чашку и добавляют 2-3 капли **реактива Марки**, наблюдая при этом появившуюся окраску. Через 10-15 минут фиксируют изменение окраски, если оно наблюдается.
- При исследовании вещества **на бумажных носителях** к 1-2 измельченным ножницами бумажкам, размером 1 см на 1 см, содержащим ДОБ, ДОХ или ДОМ добавляют 1 мл хлороформа, каплю 0,1 N водного раствора КОН (NaOH), доводят растворитель до кипения, после охлаждения отбирают растворитель, стараясь не захватить водный слой, и упаривают его досуха. К упаренному экстракту добавляют 2-3 капли **реактива Марки**.

Капельный химический анализ

№ п/п	Амфетамин	Окраска с реактивом Марки
1	МДА	синие-черный → зеленовато-черный
2	МДМА	синие-черный → зеленовато-черный
3	МДЕА	синие-черный → зеленовато-черный
4	ДОМ/СТР	желтый
5	ПМА	светло-серый
6	ДМА	желто-зеленый → коричневый
7	ТМА	оранжевый
8	ДОБ	зелёный → изумрудно-зелёный
9	ДОХ	желто-зелёный
10	МБДБ	синие-черный → зеленовато-черный
11	БДБ	синие-черный → зеленовато-черный
12	ДОЭТ	светло-коричневый → зеленый
13	Мескалин	оранжевый
14	Метамфетамин	коричневый

Тонкослойная хроматография

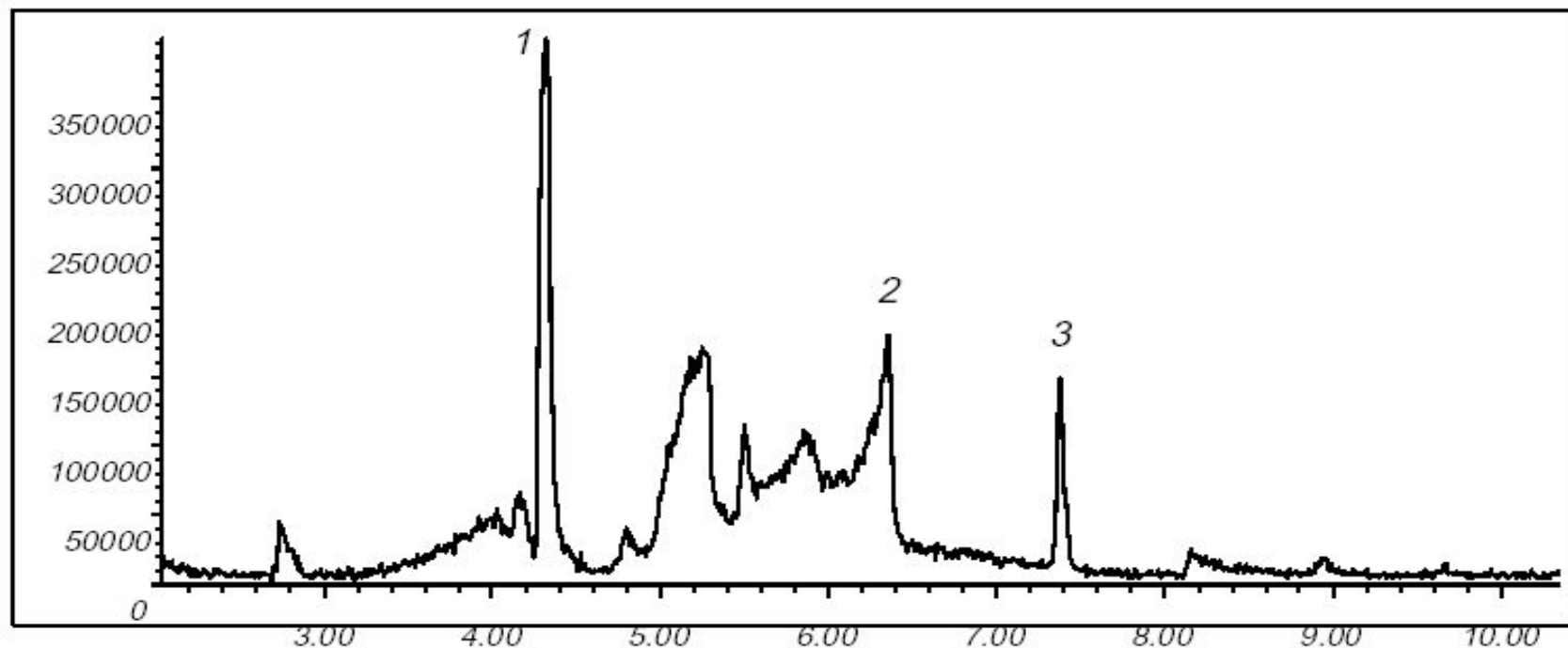
- Часть **таблетки** массой 3-10 миллиграммов растирают в ступке, добавляют 0,5 мл хлороформа, добавляют каплю 0,1 N водного раствора КОН (NaOH) и нагревают до начала кипения.
- Если соответствующий амфетамин нанесен **на бумажки** (что встречается в случае активных амфетаминов, таких как ДОБ, ДОМ, ДОХ), к 1-2 измельченным ножницами бумажкам, размером 1 см на 1 см, добавляют 1 мл хлороформа, каплю 0,1 N водного раствора КОН (NaOH) и доводят растворитель до кипения, после охлаждения отбирают растворитель, стараясь не захватить водный слой и упаривают его до объема 4-5 капель. После охлаждения полученных экстрактов, наносят их на хроматографическую пластину.
- **Для хроматографирования рекомендуются следующие системы растворителей:**
 - хлороформ-ацетон-этанол-25%-ный раствор аммиака 20:20:3:1.
 - толуол-этанол-триэтиламин 9:1:1.

Тонкослойная хроматография

Значения Rf в системе хлороформ-ацетон-этанол-25%-ный водный раствор аммиака 20:20:3:1

вещество	Окраска хроматографических зон	
	реактив Марки	нингидрин
МДА	Сине-зеленый → зелено-черный	Желтый
МДМА	Сине-зеленый → зелено-черный	Фиолетово-коричневый
МДЕА	Сине-зеленый → зелено-черный	Сливается с фоном
ДОМ	Желтый	Желтый
ДОБ	Желтый → изумрудно-зеленый	Оранжевый
ДОХ	Желто-зеленый	Желтый
Мескалин	Оранжевый	Фиолетовый
Метамфетамин	Коричневый	Фиолетовый

Газовая хроматография

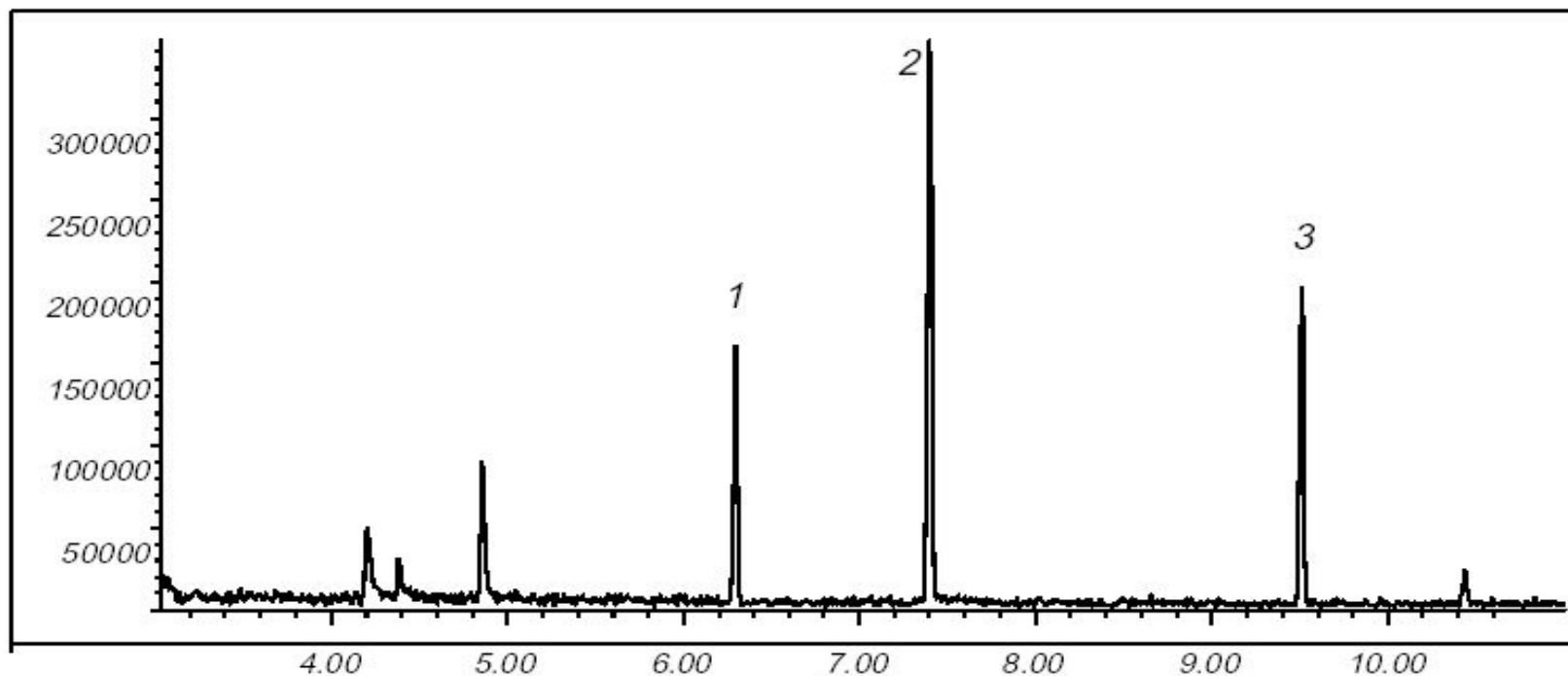


1. Amphetamine 2. Methamphetamine 3. Ephedrine

DB-5ms 30 m x 0.25 mm I.D., 0.25 μ m

Split 1:100 MS full scan

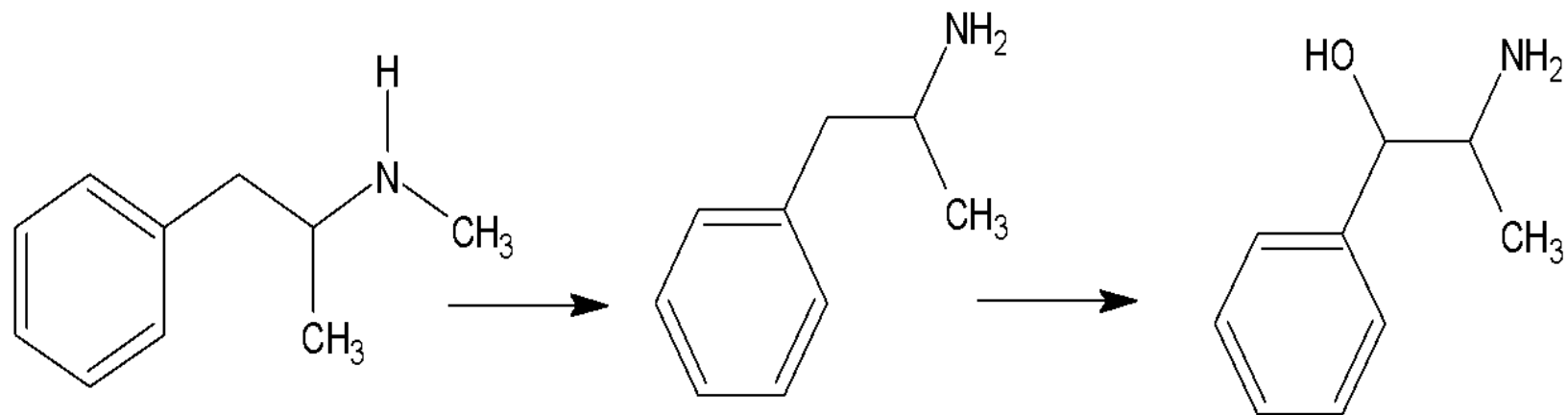
Газовая хроматография производных амфетамина



1. Amphetamine 2. Methamphetamine 3. Ephedrine
DB-5ms 30 m x 0.25 mm I.D., 0.25 μ m
Split 1:100 MS full scan

Анализ биообъектов

Схема метаболизма метамфетамина



1-(3-phenylpropyl)ethan-1-amine

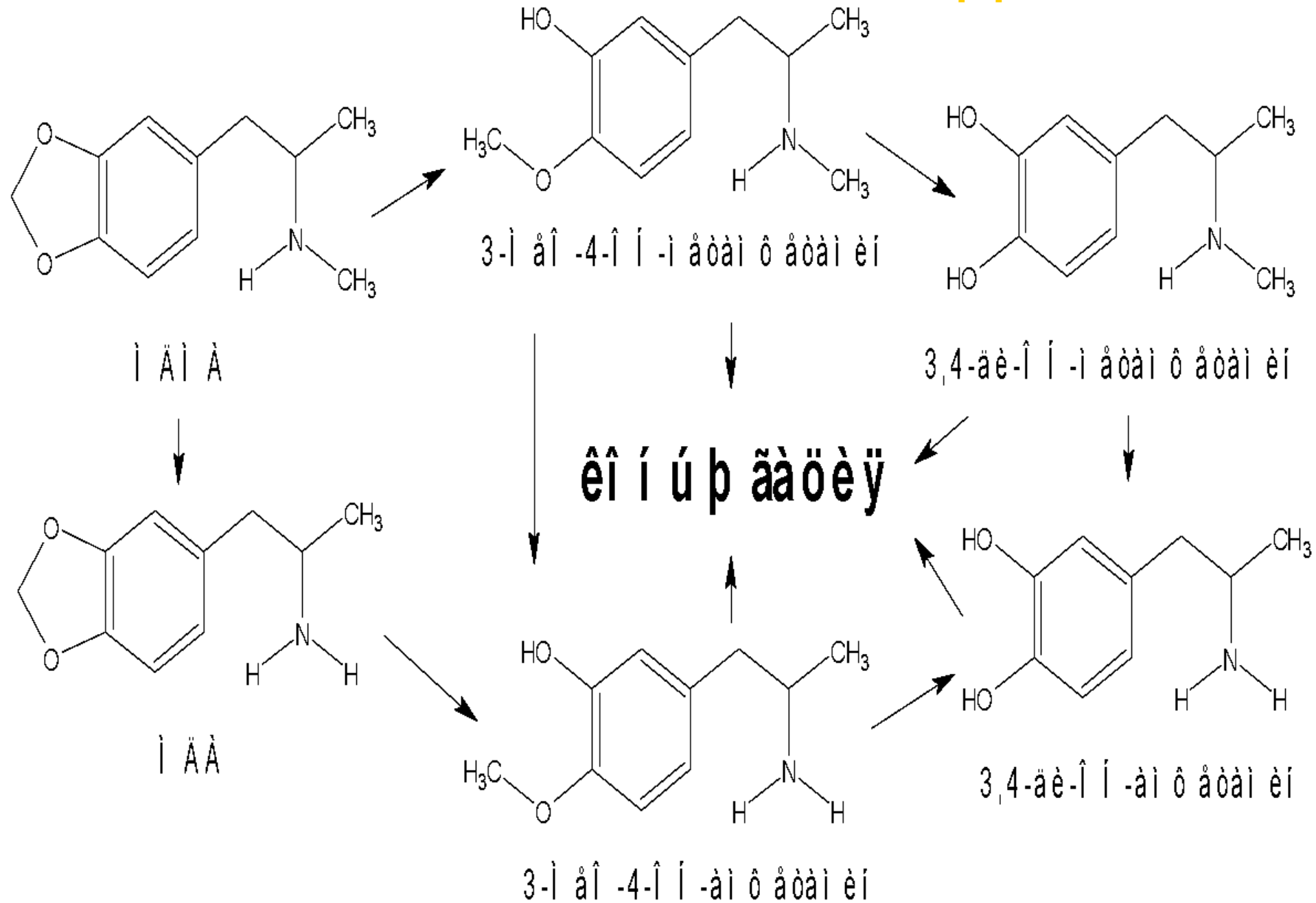
1-(3-phenylpropyl)ethan-1-amine

1-(3-phenylpropyl)ethan-1-amine-3-ol

α-метил-3-гидроксиамфетамин,
 1-амфетамин-3-ол

- Основным метаболитом является **АМФЕТАМИН**
- При нормальных условиях до 43% от принятой дозы в суточной моче определяется как неизмененный **метамфетамин** и 4-7% как **амфетамин**. В кислой моче до 76% и 7%, а щелочной – 2% и менее 0,1%, соответственно.
- Около 15% от принятой дозы выводится в виде **п-гидроксиметамфетамина**, а также **метаболитов амфетамина**

Схема метаболизма МДМА



- Метаболизирует путем N-деметилирования в МДА
- 65% от принятой дозы выводится с мочой за 3-е суток как неизмененное вещество и 7% как МДА.
- Концентрация МДМА в моче после приема 105 мг составила 17 мг/л, а МДА менее 3 мг/л

Общая схема проведения исследований

- Экстракция
 - органический растворитель при сильно щелочном рН: эфир; толуол; хлороформ
 - твердофазная экстракция: С-18; ХАД-2
- Очистка
 - реэкстракция
- Иммунохимия
- Тонкослойная хроматография
- ГХ-МС

Заключение

