

新型毒品 2C-B 的研究进展

张大雷^{1,2}, 张吉林², 廖林川¹

(1. 四川大学华西基础医学与法医学院, 四川 成都 610041; 2. 黑龙江省公安厅刑事技术总队, 黑龙江 哈尔滨 150008)

【摘要】 2C-B 是一种新型的毒品,它具有兴奋和致幻的双重精神作用。作为滥用品始于上世纪 80 年代的欧美地区,近年来,在一些亚洲国家和地区包括我国开始出现其滥用的情况,并有逐渐增多的趋势。本文就 2C-B 的合成方法、药毒理作用、代谢等方面进行综述。

【关键词】 法医毒理学; 2C-B; 毒品; 研究进展

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1001-5728(2011)04-0291-04

Research progression of a new abusing drug 2C-B(ZHANG Dalei^{1,2}, ZHANG Jilin², LIAO Linchuan¹ / 1. West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Forensic Science Section of Heilongjiang Public Security Department, Haerbin 150008, China)

【Abstract】 As a new abusing drug, 2C-B has double psychoactive properties of stimulation and hallucination. Several countries and districts have reported 2C-B emerging in new 21 century after it was used in Europe and USA in 1980's. And there is a trend to be abused extensively. This paper reviewed the research progression of synthesis, pharmacology, toxicology and metabolism of 2C-B.

【Key words】 forensic toxicology; 2C-B; designer drug; abusing drug; research progress

2C-B(4-溴-2,5-二甲氧基苯乙胺)在美国称为“NEXUS”,在台湾称为“六角”,是一种人工合成的化合物,分子式 $C_{10}H_{14}BrNO_2$,分子量 259,化学结构见图 1。1974 年, Alexander Shulgin 首次合成 2C-B 并发现其有精神作用,未发现其临床药用价值^[1-2]。上世纪 90 年代,瑞士、荷兰等国先后发现“Ecstasy”片中含有该成分^[3-4]。自 1986 年开始,WHO 和一些国家陆续将 2C-B 列为管制药品品种目录^[5-12];我国 2001 年将 2C-B 列入 I 类精神药品管制目录^[13]。2004 年,我国禁毒部门发现在收缴的毒品中含有 2C-B^[5-8]。本文现将 2C-B 合成方法、药毒理作用、代谢及检测等方面进行论述。

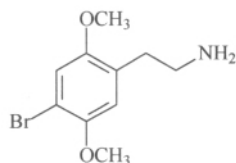


图 1 2C-B 的化学结构

Fig 1 Chemical constitution of 2C-B

1 合成方法

按照《PiHKAL: A Chemical Love Story》记载的方法合成 2C-B^[1],合成过程见图 2。

【作者简介】 张大雷,男,博士研究生,主要从事毒物分析方面研究。E-mail: zdlahf@163.com

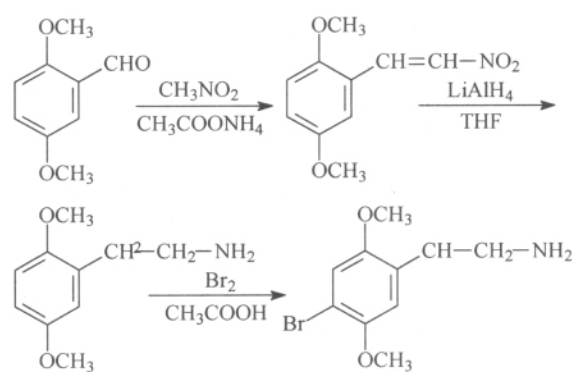


图 2 2C-B 合成过程

Fig 2 Synthetic process of 2C-B

取 2,5-二甲氧基苯甲醛溶于硝基甲烷,在无水醋酸铵的作用下生成 2,5-二甲氧基-2'-硝基苯乙炔;加入溶于有氢化铝锂的无水四氢呋喃中,充入惰性气体,回流反应 24h,二氯甲烷洗涤,得 2,5-二甲氧基-苯乙胺白色油状液;与冰醋酸混合,加入含 Br_2 的溴醋酸溶液,得氢溴酸盐混合物,溶于 50mL 醋酸水中(含 7.0g 醋酸),剧烈震荡,加入浓盐酸,生成 2C-B 无水盐酸盐。

Tatsuyuki 等^[14]合成了 2 种 2C-B 可能的体内代谢产物,即 1-氨基-2-(4-溴-2,5-二甲氧基苯基)乙醇、4-溴-2,5-二甲氧基苯乙酸,方法与 2C-B 的合成相似。

2 药毒理作用

2C-B 兼具兴奋和致幻的精神作用。有研究发现

上述代谢途径是根据已测定的代谢物,与苯丙胺、LSD的代谢途径比较后分析得出,尚不确定为完整的2C-B代谢途径。同时,有些代谢物由于没有标准样品比对,其化学结构只能根据质谱图分析得出,存在一定的不确定性。

2C-B体内分布及代谢动力学方面的研究较少。Miroslava R.关于2C-B在大鼠血液、脑、肺、肝中分布的研究表明,皮下静脉注射2C-B后,30min达到峰浓度,肺、脑中浓度高,肺中2C-B以原体形式存在的时间短,血液中 $t_{1/2}$ 为1.1h, V_d 为16L/kg,清除率为9.8L/h^[21]。提示我们,在进行毒物分析工作中,肺和脑可能是中毒死亡尸体的最佳检材。

关于2C-B代谢的研究,通过测到的代谢物推断出2C-B的代谢途径,并不能肯定为全部的代谢途径。通过分析脑、肺、血、肝中2C-B的含量找到肺和脑为高分布器官,但并不能表现其全部的体内分布状况。因此,在现有基础上,应继续寻找新的代谢物,推断或完善其代谢途径。进一步开展该物质在体内的分布、排泄及动力学研究,为毒物分析工作发现新的检材部位和检测目标、选择合适的检测时间等方面提供基础型数据。2C-B体内代谢研究将具有重要的法医毒理学意义。

4 前处理方法

2C-B检材的提取方法通常采用液液萃取的方式提取,也有采用固相萃取、固相微萃取方式提取的报道^[25]。原体可直接溶于水中,用有机溶剂溶解后即可分析,如:将原体化合物溶于碳酸钠水溶液中,氯仿溶液提取,无水硫酸钠过滤,干燥后备检^[4]。生物检材中原药及其代谢物的提取,可选用己烷/乙酸乙酯(9:1)或氯仿/异丙醇(10:1)等作为提取溶剂;提取方法要综合考虑到代谢物的酸碱性以及与蛋白的结合状态,采取将检材先水解,然后调pH值的方法选用上述溶剂提取,尽量避免代谢物的遗漏。当采用固相萃取或固相微萃取处理检材时,萃取柱常选用 C_8 或 C_{18} 作填料。2C-B尿中代谢产物测定的前处理方法见图4^[14]。

5 分析技术

化学方法 2C-B可与Marquis或Mecke's试液发生颜色反应,而区别于其他化合物^[4]。将2C-B粉末溶于水中,与Marquis试液混合,混合液先呈现出黄色,然后逐渐变成棕色;与Mecke's试液反应出现绿色-黄色(慢)-蓝色(慢)变化^[4,15]。此方法可作为2C-B与麦斯卡林等滥用物质的区别性检验,但不能作为最终定性结果,有些结构与其相似的苯丙胺类化合物也产生此种颜色变化。

仪器分析 2C-B仪器分析的方法报道较多。2C-B纯品分析可采用紫外(UV, λ_{max} 294nm, λ_{min} 256nm)、红外(IR, $-\text{NH}_3^+$ 3040 cm^{-1} ,C-H ν_{st} 3050~2850 cm^{-1} , $\text{OCH}_3\nu_{st}$ 1250 cm^{-1} ,C-Br ν_{st} 740 cm^{-1}),芳环氢在825 cm^{-1} 和750 cm^{-1} 处有2个尖峰)、核磁($^1\text{H-NMR}$,7.71: s-H-C₃,6.88: s-H-C₆,3.71: s-MeO-C₅,3.08: s-MeO-C₂,3.08: $t^3\text{J}=7\text{HZ-CH}_2\text{N}$,2.84: $t^3\text{J}=7\text{HZ-CH}_2$)、质谱(MS,EI:259、230、215、201、77 m/z)等^[3-4]。实际工作中,2C-B、含2C-B成分的滥用物质以及进行代谢物研究时,色谱及色谱-质谱联用技术应用分析方法相当成熟,具有良好的检出限、线性范围和灵敏度,如:气相色谱(配NPD检测器)、液相色谱(UV或DAD检测器)、毛细管电泳(LIF检测器)、气/质联用(GC/MS)、液/质联用(LC/MS)等^[3,7-8,10,15,18,21,24,]。同时,在进行GC或GC/MS分析时,也可将各种提取物进行衍生化,然后进行分析,衍生化试剂可选用乙酸酐、MBTFA等^[3,18,24]。在色谱条件的选择方面,采用非极性分析柱(如:DB-1、DB-5气相柱、 C_{18} 液相柱等),程序升温或梯度洗脱方式。质谱分析可选用EI、CI两种离子源分析,以获得更多的代谢物质谱数据,从而确定代谢物的化学结构。

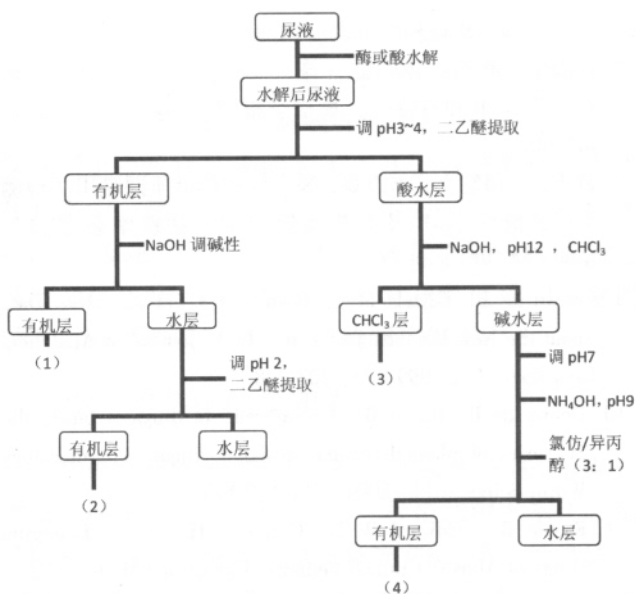


图4 2C-B尿液中代谢物的提取

Fig 4 Extraction of 2C-B metabolites in urine

近年来,制毒者和贩卖者开始寻求新的替代品,以逃避法律的制裁。在这种情况下,出现了2C-B这种老化合物而新毒品的滥用物质,我国大陆、台湾及一些东南亚地区也不断有2C-B出现,提醒我们要重视其泛滥趋势,加强对该物质各方面的研究。但是,目前关于2C-B的研究很少,只是局限在受体亲和性、代谢物检测、代谢途径推断上,并且仍有许多尚未解

决的问题,如:理论的4-溴-2,5-二甲氧基苯乙醛代谢物仍未检出,2C-B对受体的影响还不能肯定,完整的代谢途径和代谢产物分析,2C-B的成瘾性等,这些都需要进一步研究得出结论。同时,更深入的毒理学机制的研究,还可为将来的2C-B乃至2C系列毒品的中毒者或成瘾者临床救治提供参考依据,也可为治疗药物的研究开发提供坚实的理论基础。

参 考 文 献

[1] Alexander S, Ann S. PiHKAL: A Chemical Love Story [M]. Berkeley CA, 1992: 503-506.

[2] Shulgin A T; Carter M F. Centrally active phenethylamines. *Psychopharmacology Communications* [J], 1975, 1(1): 93-98.

[3] Giroud C, Augsburger M, Rivier L, et al. 2C-B A New Psychoactive Phenylethylamine Recently Discovered in Ecstasy Tablets Sold on the Swiss Black Market. *Journal of Analytical Toxicology* [J], 1998, 22: 345-354.

[4] Ragan F A, Hite S A, Samuels M S, et al. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine: Identification of a New Street Drug. *Journal of Analytical Toxicology* [J], 1985, 9: 91-93.

[5] 于中山,张春水,王朝红,等. BDMPEA 毒品的 GC/MS 分析. *刑事技术* [J], 2004, 1: 13-14.

[6] 张春水,刘克林,郑琿,等. BDMPEA 毒品的气质联用测定. *中国药物依赖性杂志* [J], 2004, 13(4): 312-313.

[7] 张润生,龚飞君,曾立波,等. 气相色谱-质谱法检测精神药品 2C-B 和芬特明. *质谱学报* [J], 2004, 25(增刊): 147-148.

[8] 黄克建,潘智文,李宏森,等. 气相色谱质谱联用法检测大鼠尿液中 2C-B 及其代谢物. *中国法医学杂志* [J], 2009, 24(1): 8-11.

[9] Douwe de B, Gijzels M J, Bosman I J, et al. More Data About the New Psychoactive Drug 2C-B. *Journal of Analytical Toxicology* [J], 1999, 23: 227-228.

[10] Douwe de B, Ingrid B. A new trend in drugs-of-abuse: the 2C-series of phenethylamine designer drugs. *Pharmacology World Science* [J], 2004, 26: 110-113.

[11] Kavita B, Edward W B, Christina H, et al. Emerging Drugs of Abuse. *Clinical Pediatric Emergency Medicine* [J], 2005, 6: 81-84.

[12] Mauricio L, Yolanda B, Ernesto G, et al. The action of the psychoactive drug 2C-B on isolated rat thoracic aorta. *General Pharmacology* [J], 1992, 23(6): 1139-1142.

[13] 李璐,李宏森,黄克建,等. 谈新型毒品 2C-B 及其 GC/MS 检验. *广西警官高等专科学校学报* [J], 2006, 77(S): 14-15.

[14] Tatsuyuki K, Hiroyuki I, Yuko I, et al. In Vivo Metabolism of 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in the Rat: Identification of Urinary Metabolites. *Journal of Analytical Toxicology* [J], 2002, 26: 61-66.

[15] Cole M D, Lea C, Oxley N. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): a review of the public domain literature. *Science & Justice* [J], 2002, 42: 223-224.

[16] Richard A G, Milt T, Robert A L. A Preliminary Investigation of the Psychoactive Agent 4-Bromo-2,5-Dimethoxyphenethylamine: A Potential Drug of Abuse. *Parmacology Biochemistry & Behavior* [J]. 1987, 30: 597-601.

[17] Claudio A V, Paulina B, Patricio S, et al. 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and structurally related phenylethylamines are potent 5-HT_{2A} receptor antagonists in *Xenopus laevis* oocytes. *British Journal of Pharmacology* [J]. 2004, 141: 1167-1174.

[18] Helena C, Douwe de B, Fernando R, et al. Metabolism of the designer drug 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in mice, after acute administration. *Journal of Chromatography B* [J], 2004, 811: 143-152.

[19] Denis S T, Hans H M. Identification of monoamine oxidase and cytochrome P450 isoenzymes involved in the deamination of phenethylamine-derived designer drugs (2C-series). *Biochemical pharmacology* [J], 2007, 73: 287-297.

[20] Helena C, Jan G H, Douwe de B, et al. Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human. *Toxicology* [J], 2005, 206: 75-89.

[21] Miroslava R, Tomas P, Marie B. Disposition of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) and its metabolite 4-bromo-2-hydroxy-5-methoxyphenethylamine in rats after subcutaneous administration. *Toxicology Letters* [J], 2008, 178: 290-36.

[22] Dring L G, Smith R L, Williams R T. The metabolic fate of amphetamine in man and other species. *Biochemical Journal* [J], 1970, 116(3): 425-435.

[23] Kanamori T, Tsujikawa K, Ohmae Y, et al. A study of the metabolism of methamphetamine and 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B) in isolated rat hepatocytes. *Forensic Science International* [J]. 2005, 148: 131-137.

[24] Denis S T, Giseller F, Hans H M. 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* [J], 2007, 846: 374-377.

[25] Musshoff F. Illegal or Legitimate Use? Precursor Compounds to Amphetamine and Methamphetamine. *Drug Metabolism Reviews* [J], 2000, 32(1): 15-24.

[26] Shiiyama S, Soejima T, Honda S, et al. Major role of CYP2C isozymes in deamination of amphetamine and benzphetamine: evidence for the quinidinespecific inhibition of the reactions catalysed by rabbit enzyme. *Xenobiotica* [J], 1997, 27(4): 379-387.

(收稿日期: 2010-04-12)