

NATAŠA C. ILIĆ¹
ALEKSANDAR D.
MARINKOVIĆ²
DANIJELA V. BRKOVIĆ²
SLOBODAN D. PETROVIĆ^{2,3}

¹Bezbednosno-informativna
agencija, Beograd
²Tehnološko-metalurški fakultet,
Univerzitet u Beogradu, Beograd
³Hemofarm-Stada, Vršac

STRUČNI RAD

UDK 547.828.057:615.2

DOI: 10.2298/HEMIND100523050I

SINTEZA I KARAKTERIZACIJA FENCIKLIDINA I NJEGOVIH DERIVATA

Fenciklidin (PCP) ili 1-fenil-cikloheksilpiperidin spada u klasu arilcikloheksilamin-skih derivata i po svojoj farmakološkoj aktivnosti pripada familiji disocijativnih anestetika. PCP je sintetička droga sa stimulativnim i halucinogenim dejstvom, koja se prvobitno pojavila u apotekama kao lokalni anestetik, ali je vrlo brzo povučena iz prodaje zbog neželjenih efekata po zdravlje njenih konzumenata i postala je predmet zloupotrebe. S obzirom da se danas velika pažnja poklanja supstancama koja su predmet zloupotrebe, u ovom radu je opisano biološko i farmakološko dejstvo PCP i njegovih derivata u zavisnosti od njihove strukture, kao i metode za dobijanje istog. Pokazano je da je PCP antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, koji blokira aktivnost NMDA receptora te dovodi do antiglutamatergičnih halucinacija. U radu je prikazan metabolizam PCP kao i pregled metoda za njegovo dokazivanje i kvantifikaciju u biološkim uzorcima jer se nalazi na tzv. Listi supstanci pod kontrolom. Na osnovu rezultata koja su dobijena kvalitativnim i kvantitativnim ispitivanjem PCP u biološkim uzorcima može se zaključiti da su hromatografske i spektrografske metoda najosetljivije za razdvajanje i detekciju PCP.

Opojne droge i psihotropne supstance su protokolisane zakonom. Fenciklidin (PCP) jeste psihotropna supstanca pod međunarodnom kontrolom (United Nations Convention on Psychotropic Substances 1971), a u Srbiji u skladu sa Zakonom o proizvodnji i prometu opojnih droga i psihotropnih supstanci nalazi se na tzv. B listi o opojnim drogama i psihotropnih supstanci (Sl. list SRJ br. 46/96 i 37/2002 i Sl. glasnik RS br. 101/2005).

PCP je halucinogena droga koja dovodi do promene percepcije okruženja tj. način na koji osobe vide, osećaju i doživljavaju svet oko sebe [1]. PCP izaziva psihičku zavisnost. Psihički zavisna osoba menja svoje ponašanje, navike, pokazuje znake nervoze, sklona je krađi, itd. Uzimanje halucinogena datira od najstarijih vremena, ova jedinjenja su često bila sastavni deo verskih rituala nekih naroda. PCP je sintetička droga kao što su i 2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin (DOM), dietil-triptamin-(DET), dimetiltriptamin (DMT). Pored sintetskih postoje prirodna psihoaktivna jedinjenja kao što su: meskalin (alkaloid koji se nalazi u kaktusu *Pejotlu*), psilocibin (aktivno jedinjenje gljiva *Psilocybe mexicana Stropharia cubensis*), salvinorin A (najznačajnije aktivno jedinjenje izolovano iz *Salvia divinorum*, jedna od 500 vrsta žalfija koje se strukturno razlikuje od drugih halucinogenih jedinjenja jer nije alkaloid i ne sadrži N atom).

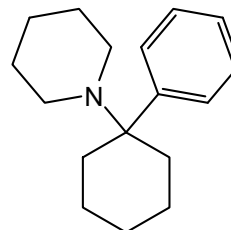
PCP je prvi put sintetisan 1926. godine [2], a testiran je tek posle II Svetskog rata. U početku je korišćen kao hiruški anestetik [3], kako za ljude tako i za životinje sve dok se nisu ispoljili prvi negativni i neželjeni efekti u vidu: halucinacija, ludila, delirijuma dezorjentisanosti u prostoru i vremenu i neurotoksičnih efekata. Iz

ovih razloga napuštena je njegova upotreba kao anestetika pedesetih godina XX veka.

Kompanija Parke-Davis je 1953. godine započela proizvodnju PCP hidrohlorida pod komercijalnim imenom „Sernil“, ali je nakon dve godine proizvod povučen iz prodaje zbog svojih neželjenih efekata [4]. Zatim se, 1967. godine pojavljuje pod novim nazivom „Sernilan“ kao veterinarski anestetik, ali je takođe ponovo povučen iz prodaje. Zbog svojih neželjenih dejstava, velike aktivnosti prema N-metil-D-aspartat (NMDA) receptoru i dugog poluvremena eliminacije ne koristi se više u humanoj medicini i danas je isključivo predmet zloupotebe.

STRUKTURA 1-FENILICIKLOHEKSIL-PIPERIDINA (PCP)

PCP (slika 1) najpoznatiji je predstavnik klase jedinjenja poznatih kao arilcikloheksilamini, C₁₇H₂₅N. Arilcikloheksilaminski sistem se sastoji od cikloheksilaminske jedinice i jednog aromatičnog prstena molekulske mase 243,39 g/mol. Arilni prsten je najčešće tako pozicioniran da se nalazi geminalno do amina.



Slika 1. Struktura PCP-a (fenciklidin, 1-fenilcikloheksilpiperidin).

Figure 1. Structure of PCP (phencyclidine, 1-phenylcyclohexylpiperidine).

U jednostavnim slučajevima arilni deo je najčešće benzenov prsten koji može biti supstituisan, od čega zavisi da li će i u kom stepenu pokazivati farmakološku aktivnost. Amin je najčešće tercijarni, deo hidriranog

Autor za prepisku: N.C. Ilić, Bezbednosno-informativna agencija, Kraljice Ane b.b, 11000 Beograd.
E-pošta: natasa.ilic@888.rs
Rad primljen: 23. maj 2010.
Rad prihvaćen: 10. avgust 2010.

heterociklusa, piperidin i pirolidin su primeri tercijarnog cikloalkilamina. PCP ima preko 30 derivata koji po svojim farmakološkim dejstvima spadaju u disocijativne anestetike koje dovode do većih ili manjih halucinogenih i stimulativnih efekata u odnosu na PCP.

FIZIČKE I HEMIJSKE OSOBINE PCP

U osnovnom stanju (kao baza) PCP može koegzistirati u dva oblika: beli kristalni prah i žuta uljasta tečnost, a u zavisnosti od prisutnih nečistoća. PCP ima nisku temperaturu topljenja (46 °C). Nečistoće koje se javljaju u dobijenom PCP mogu poticati od polaznih komponenata koje nisu u potpunosti izreagovale u procesu sinteze PCP, kao i od nastalih međuprodukata kao što su: prekursori, rastvarači ili intermedijarni proizvodi. Njihovo prisustvo može dovesti do promene boje PCP, od bele, preko žute do braon i promene koegzistencije PCP od praškaste preko smolaste do tečne [5]. PCP se rastvara u nepolarnim rastvaračima poput petrol ili dietil etra. Kad se na PCP deluje sa HCl (gas) ili izopropil-alkoholom zasićenim sa HCl, taloži se belo-žučkasti kristalni prah koji potiče od nastalog PCP hidrohlorida. Fenciklidini se vrlo često mešaju sa bojama i tako prodaju u obliku obojenih tableta i kapsula. PCP se može oralno konzumirati, udisati, pušiti (najčešće se sprasuje sa marihuanom) ili injektovati.

MODIFIKOVANE STRUKTURE PCP

Struktura PCP može biti modifikovana na tri načina:

- zamenom piperidinskog prstena drugim aminima,
- uvođenjem supstituenata na fenilni prsten ili zamenom sa drugim aromatičnim prstenima i
- modifikacijom cikloheksil prstena.

Zamena piperidinskog prstena necikličnim alkil supstituentima

Zamenom piperidinskog prstena drugim alkil grupama nastaju nova aktivna jedinjenja [5]. Zamenom piperidinskog prstena primarnom amino grupom dobija se jedinjenje čija je aktivnost znatno manja od aktivnosti PCP, odnosno (1-fenilcikloheksilamin, PCA). Alkilovanje azota metil i etil grupama dovodi do povećanja relativnog potencijala u odnosu na PCA. Produžavanje alkil lanca od metil do etil lanca dovodi do povećanja aktivnosti: *N*-etil derivat (PCE) aktivniji je od PCP. PCE je počeo da se proizvodi u ilegalnim laboratorijama sedamdesetih godina, zatim su usledili *N*-propil derivat (PCPr), *N*-izopropil derivat, *N,N*-dimetil derivat, itd.

Zamena piperidinskog prstena drugim cikličnim alkil supstituentima

Zamenom piperidina (šestočlanog prstena) petočlanim pirolidinskim prstenom dobija se PCPy-1-(1-fenil-

cikloheksil)pirolidin). Ovo jedinjenje pokazuje neznatno slabiju aktivnost u odnosu na PCP [6]. Ako se izvrši zamena piperidinskog prstena morfolinskim prstenom dobija se jedinjenje čija je aktivnost 1/10 aktivnosti PCP [5]. Alkil supstituenti na piperidinskom prstenu mogu takođe povećati aktivnost. Racemat 4-metil i 3-metilpiperidinskih analoga zadržavaju oko 1/3 aktivnosti PCP.

Zamena aromatičnog (fenil) prstena

Fenilni prsten u PCP se može zameniti drugim aromatičnim prstenima, a da se pri tome zadrži aktivnost. Održavanje elektronske gustine u prstenu je od suštinskog značaja za ispoljavanje aktivnosti. Supstitucija sa 2-tienil prstenom daje TCP (1-tienilcikloheksilpiperidin) čija je aktivnost znatno jača od PCP [5]. Drugi analog je TCPy ili (1-(1-(2-tienil)cikloheksil pirolidin, koji nastaje zamenom piperidinskog prstena pirolidinom i fenil prstena tiofenom.

Uvođenje supstituenta na aromatični prsten

Mnogi PCP derivati se mogu sintetizovati uvođenjem određenih supstituenata na aromatični prsten. Aktivnost nastalih derivata u odnosu na PCP [5] može se menjati u zavisnosti da li je supstituent donor ili akceptor elektrona. Kada se supstituiše u položaju 3 na fenilnom prstenu grupama kao što su NO₂, OH ili OR, dolazi do povećanja aktivnosti u odnosu na PCP. Ako se u položaju 3 na prstenu supstituiše fluorom ili drugim halogenima znatno se smanjuje aktivnost PCP [7]. Kada se hlorom, metil ili nitro grupom supstituiše u položaju 4 na fenilnom prstenu, nastaju neaktivna jedinjenja. Supstitucija hlora na fenilni prsten u položaju 2 daje ketamin koji je daleko slabiji od PCP, dok uvođenje 2-metoksi grupe u položaj 2 daje aktivno jedinjenje [7].

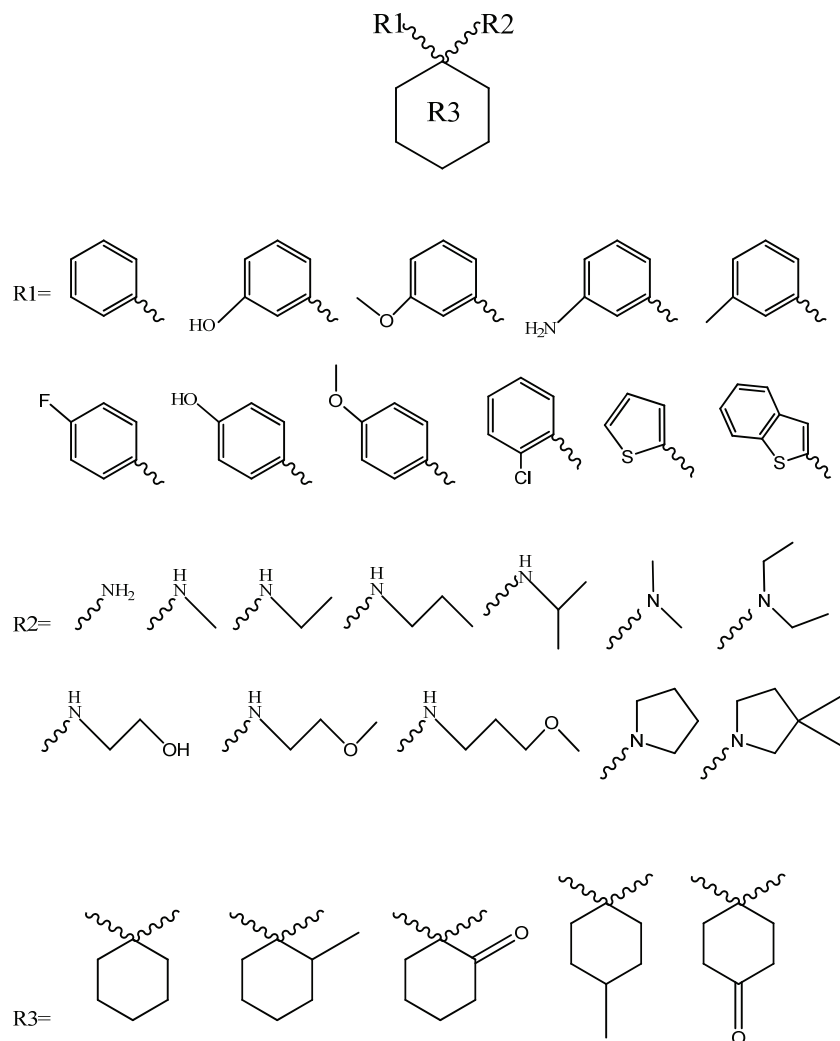
Zamena cikloheksana

Zamena cikloheksana ciklopentanom ili cikloheptanom dovodi do značajnog smanjenja aktivnosti jedinjenja u odnosu na PCP. Uvođenjem karbonilne grupe u položaj 2 na cikloheksanskom prstenu (ketamin) smanjuje se anestetičko, a povećava analgetičko dejstvo u odnosu na PCP. Sve moguće promene u strukturi supstituisanog cikloheksana prikazane su na slici 2.

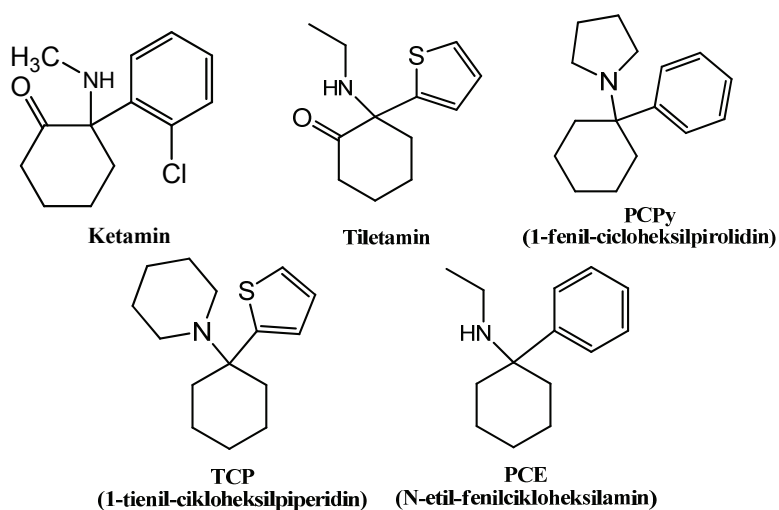
Najpoznatiji derivati PCP su: roliciklidin, 1-(1-fenilcikloheksil)pirolidin-PCPy, tenociklidin, 1-[1-(2-tienil(cikloheksil)piperidin)]-TCP, ketamin, tiletamin, eticiklidin, *N*-etil-1-fenilcikloheksilamin-PCE [8–10]. Ova jedinjenja (slika 3) nikad nisu široko prihvaćena među konzumentima kao što je PCP. Međutim, zbog sličnog halucinogenog i stimulativnog dejstva kao i PCP [9–11] ova jedinjenja se nalaze na spisku supstanci pod kontrolom.

SINTEZA PCP I NJEGOVIH DERIVATA

Danas se u hemijskim laboratorijama PCP i njegovi derivati mogu sintetizovati na više načina.



Slika 2. Modifikovane strukture PCP-a.
Figure 2. Modified structures of PCP.



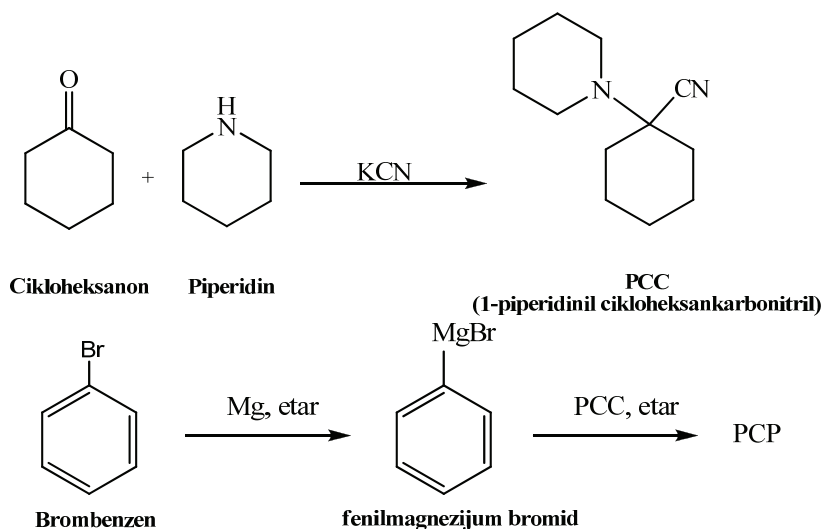
Slika 3. Strukture pet najpoznatijih derivata PCP-a.
Figure 3. Structures of five well known PCP derivatives.

Sinteza iz cikloheksanona

a) *Sinteza PCP preko nitrilnih intermedijera.* Ovo je najčešći metod za sintezu PCP u ilegalnim laboratorijama koji se zasniva na Brilants-ovoj reakciji, odnosno na premeštanju alfa-amino nitrila organometalnim reagensom [12–15]. Sinteza se sastoji iz dva stupnja (slika 4). Prvi stupanj je dobijanje 1-piperidinil cikloheksilkarbonitrila (PCC) u prisustvu vodenog rastvora NaCN ili KCN. U drugom stupnju PCC reaguje sa Grinjarovim reagensom (fenilmagnezijum bromid) i etrom pri čemu se taloži PCP. Ovom sintezom mogu se dobiti i drugi derivati PCP; na primer, korišćenjem 2-bromtiofena do-

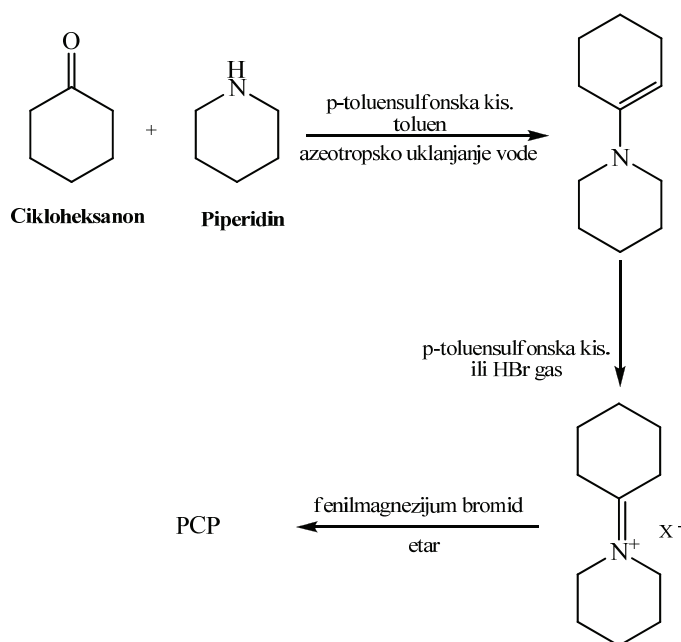
bija se TCP, a iz 2-metoksibrombenzena nastaje 2-metoksi PCP.

b) *Sinteza PCP preko enamina cikloheksanona.* Ovaj metod se manje koristi u ilegalnim laboratorijama, ali ima tu prednost što se ne pojavljuju toksična cijanidna jedinjenja (slika 5) [15,16]. Prva reakcija pri sintezi PCP-a je dehidratacija piperidina i cikloheksanona pri čemu nastaje enamin. Dodavanjem anhidrovane *p*-toluensulfonske kiseline ili bromovodonične kiseline nastaje intermedijerna iminska so. Ova so sa fenilmagnezijum-bromidom daje PCP. Navedena reakcija se najčešće primenjuje u sintezama sa cikličnim sekundarnim aminima kao što su: piperidin, pirolidin ili morfolin.



Slika 4. Sinteza PCP preko nitrilnih intermedijera.

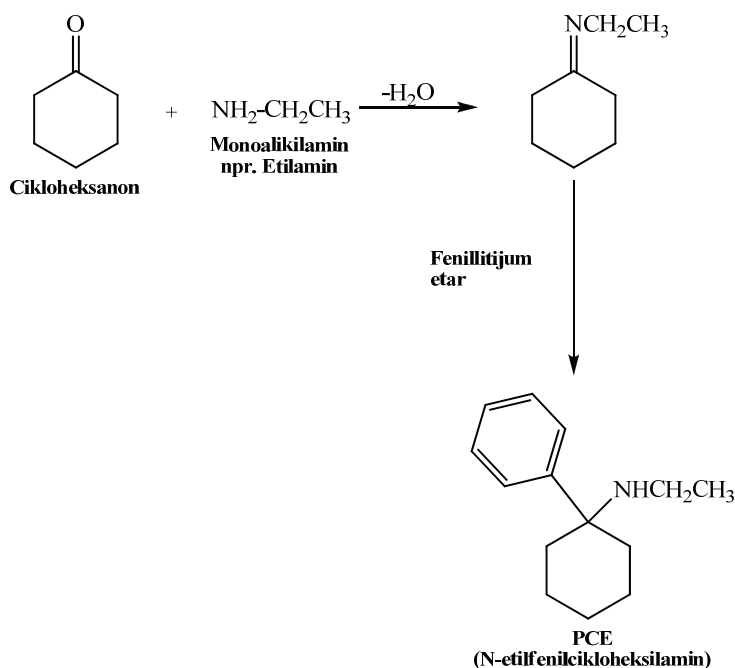
Figure 4. Synthesis of PCP through nitrile intermediate.



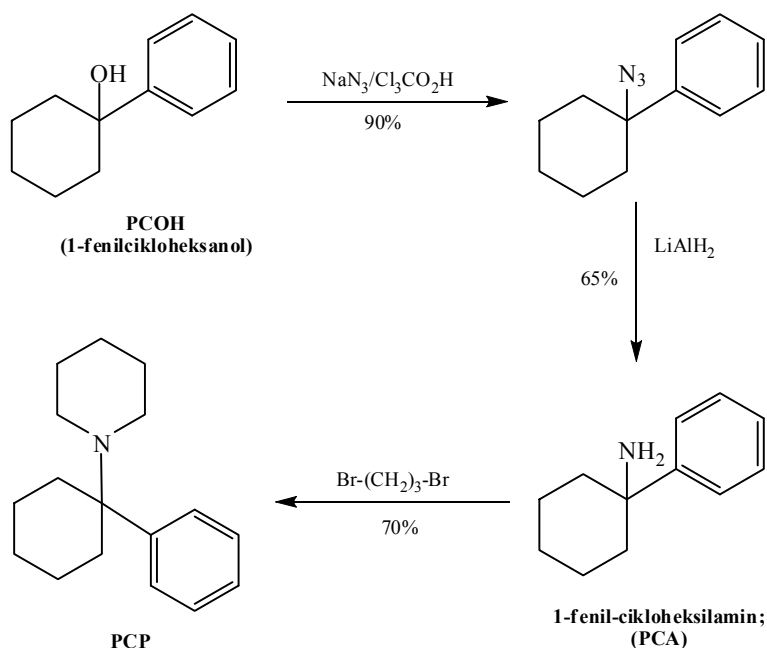
Slika 5. Sinteza PCP preko cikloheksanon enamina.

Figure 5. Synthesis of PCP through cyclohexanone enamine.

c) *Sinteza PCE preko Schiff-ove baze.* Ovo je najbolji postupak za sintezu jedinjenja sa mono *N*-alkil supstituentima kao što je (*N*-etilfenilcikloheksilamin)-PCE [14]. Reakcijom cikloheksanona (slika 6) sa odgovarajućim primarnim aminom, npr. etilaminom, dobija se Schiff-ova baza, koja dalje sa fenilitijumom u etarskom rastvoru daje PCE [15,17].



Slika 6. Sinteza PCP preko Schiff-ove baze.
Figure 6. Synthesis of PCP through intermediary Schiff base.



Slika 7. Sinteza PCP iz PCA (1-fenil cikloheksilamina) i 1,5-dibrompentana.
Figure 7. Synthesis of PCP from PCA (1-phenylcyclohexylamina) and 1,5-dibromopentana.

Sinteza PCP iz 1-fenilcikloheksanola (PCOH)

U procesu sinteze polazi se od 1-fenilcikloheksanola (PCOH) koji reakcijom sa natrijum-azidom (90%) [14,18–20] i redukcijom pomoću hidridnih reagenasa kao što su: litijum aluminijum(III)-hidrid, Ra-Ni, Pd/C ili natrijum-borhidrid daje primarni amin-1-fenilcikloheksilamin (PCA). PCA u reakciji sa 1,5-dibrompentanom daje PCP (slika 7).

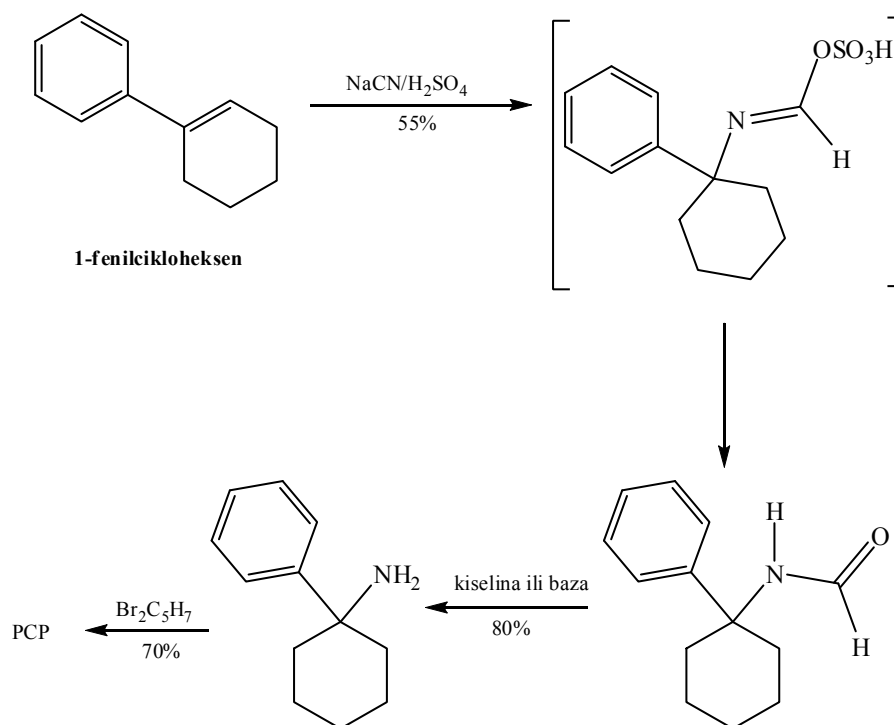
Sinteza PCP Ritter-ovom reakcijom

Ova sinteza je generalno jednostavna (slika 8); polazi se od jeftinog i komercijalno dostupnog 1-fenilcikloheksena ili 1-fenilcikloheksanola (PCOH) [14,20–22]. Reakcija počinje tako što fenilcikloheksen ili PCOH reaguju sa natrijum-cijanidom i H_2SO_4 pri čemu se dobija *N*-formil PCA, prinos 50–60%. *N*-Formil PCA se hidrolizuje kiselinom ili bazom do PCA. 1,5-Di-

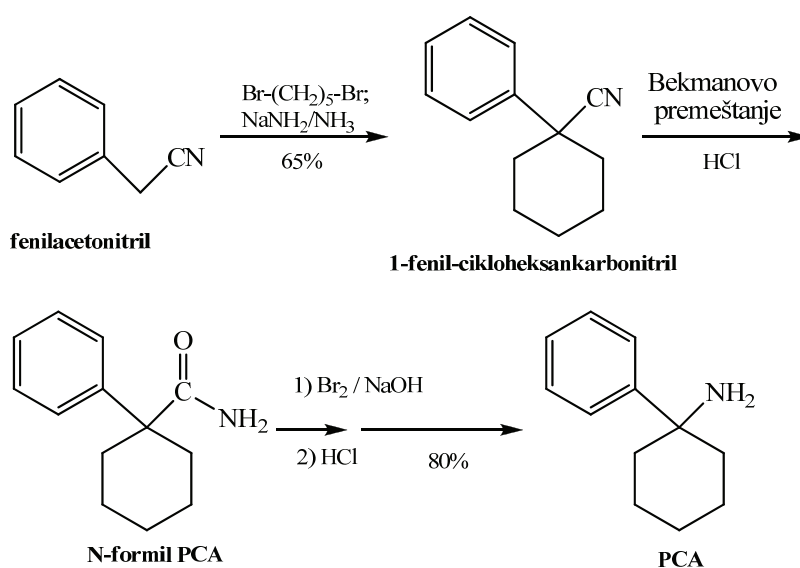
brompentan i anhidrovani K_2CO_3 se dodaju PCA koji se potom alkiluje i nakon destilacije i rekristalizacije daje PCP i druge analoge.

Sinteza PCP iz fenilacetonitrila

Ova sinteza PCP (slika 9) polazi od jeftinog i dostupnog polaznog materijala, ali je postupak znatno duži, teži i opasniji od prethodna dva. Polazni materijal je fenilacetonitil (benzil cijanid) koji je takođe prekursor i za



Slika 8. Sinteza PCP Ritter reakcijom.
Figure 8. Synthesis of PCP by Ritter reaction.

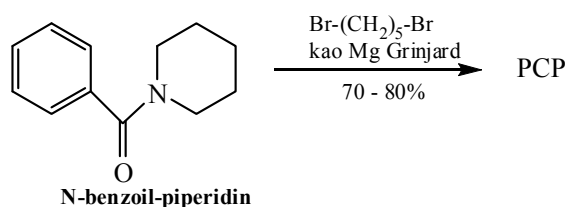


Slika 9. Sinteza PCP iz fenilacetonitrila.
Figure 9. Synthesis PCP from phenylacetonitrile.

sintezu metamfetamina [10,14,22,23]. U prvom koraku fenilacetonitril reaguje sa 1,5-dibrompentanom u prisustvu jake baze NaNH_2 ili NaOH , u anhidrovanom DMSO, pri čemu se dobija 1-fenil-1-cikloheksankarbonitril. U sledećem koraku se karbonitril hidrolizuje sa HCl ili H_2SO_4 uz nastajanje 1-fenil-1-cikloheksankarboksiamida koji Bekmanovim premeštanjem daje *N*-formil PCA, a formil grupa se hidrolizuje pri čemu nastaje PCA. Neki fenilacetonitrili ne podležu kiseljoj hidrolizi, ali je zato dovoljna bazna hidroliza [23]. Dobijeni amid PCA se dalje transformiše do PCP na već poznat način, slike 7 i 8.

Sinteza PCP iz *N*-benzoil piperidina

PCP se dobija reakcijom između *N*-benzoilpiperidina i 1,5-dibrompentana (slika 10) u prisustvu organometalnih derivata litijuma ili magnezijuma [24–26,28]. Jedina poteškoća pri ovoj reakciji je dobijanje Grinjardovog reagensa, čija priprema zahteva anhidrovane uslove.



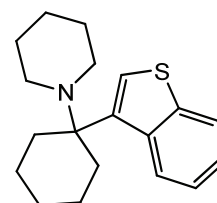
Slika 10. Sinteza PCP preko *N*-benzoil piperidina.
Figure 10. Synthesis of PCP through *N*-benzoyl piperidina.

BIOHEMIJA I FARMAKOLOGIJA PCP

PCP po svom farmakološkom dejstvu pripada grupi disocijativnih anestetika i analgetika [11]. PCP deluje tako što blokira NMDA receptore izazivajući antiglutamatergične halucinacije koje su daleko opasnije od drugih vrsta halucinacija [29,30]. Pored PCP antagonisti NMDA receptora su i ketamin, tiletamin i deksmetorfan. Iako psihoaktivni efekat PCP na NMDA receptore deluje nekoliko sati, PCP može biti detektovan u urinu nakon 7–8 dana, a kod hroničnih korisnika i nakon 2–4 nedelje.

N-Metil-D-aspartat (NMDA) je tip jonotropnog receptora koji je nađen na dendridima neurona. To je glavni ekscitatorni receptor u mozgu. NMDA receptori su jonski kanali koji su otvoreni ako je za receptor vezan glicin ili glutamat pri čemu se neselektivno propuštaju u želudac Na^+ i Ca^{2+} , a iz njega izlaze K^+ . Pošto je PCP antagonista NMDA receptora, ulaskom u jonski kanal blokira se transport pozitivnih jona, odnosno normalna funkcija NMDA receptora. Usled navedenog dejstva, fenciklidin može uzrokovati neku vrstu oštećenja mozga poznatiju po nazivu *Olnejiso-ve lezije* [29,30]. Sva ispitivanja ove vrste rađena su na životinjama i ne mogu se u potpunosti primeniti na ljude [31,32]. Na sličan način PCP i njegovi analozi takođe

inhibiraju nikotinske holinergičke receptore (nAChR) [33]. Neki analozi imaju veći uticaj na nAChR nego na NMDA receptore. Ovi efekti deluju sinergistički, tj. smanjuju ekscitacionu aktivnost nekih režnjeva mozga. Modifikacijom strukture PCP-a dobijaju se jedinjenja koja imaju znatno manji afinitet prema PCP receptorima. Tako, na primer, 1-benzotiofenil cikloheksilpiperidin (BTCP) analog je PCP koji se dobija zamenom fenilnog prstena sa benzen-tiofenskim prstenom BTCP je agonist NMDA receptora, ali je zato antagonist dopamin receptora (slika 11).



BTCP
(1-benzotiofenil cikloheksilpiperidin)

Slika 11. Struktura BTCP-a (1-benzotiofenil-cikloheksilpiperidina).
Figure 11. Structure of BTCP (1-benzothiophenylcyclohexylpiperidine).

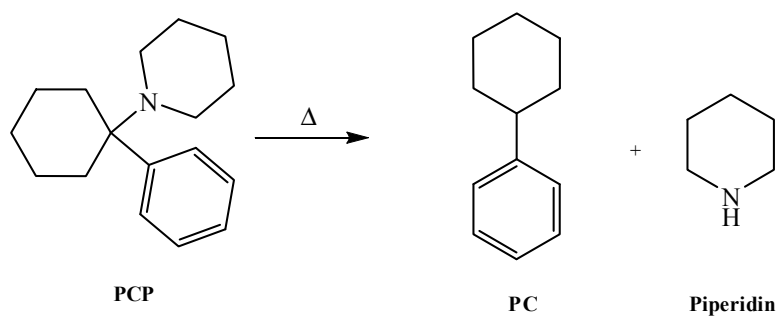
PCP se najčešće meša sa marihuanom i prilikom konzumiranja zagrevanjem se razgrađuje do 1-fenil-1-cikloheksana (PC) i piperidina (slika 12).

Metabolizam PCP (slika 13)

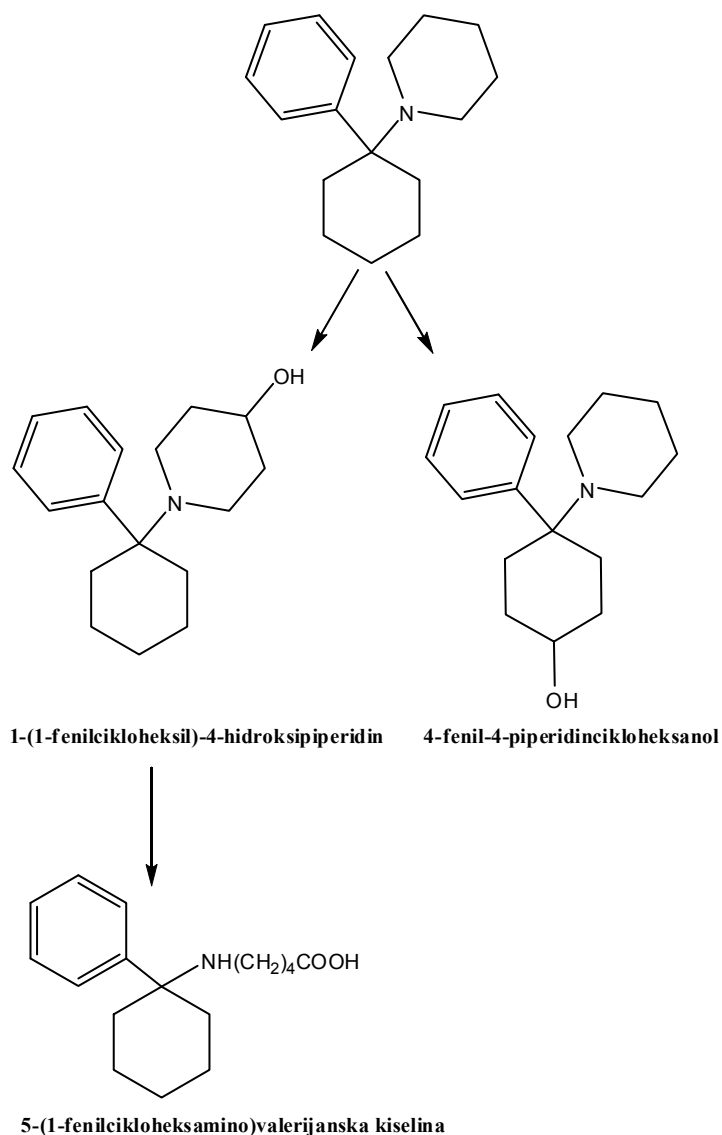
PCP se u svom metabolitičkom putu zadržava u masnom tkivu, prelazi u 1-(fenilcikloheksil)-4-hidroksipiperidin (PCHP), 4-fenil-4piperidino-cikloheksanol (PPC) i 5-(1-fenilcikloheksilamino)valerijansku kiselinu (PCAA). PCP podleže CH oksidaciji cikloheksana i piperidina pri čemu nastaju PPC i PCHP [34]. Dobijeni metaboliti se mogu izlučiti u obliku glukonourida. Daljim reakcijama biotransformacije može doći do otvaranja piperidinskog prstena PCHP pri čemu nastaje 5-(*N*-(1-fenilcikloheksilamino)-pentanska) kiselina. Eliminacija PCP iz plazme zavisi od unete koncentracije tj. doze i može biti od 1 do 50 h (u slučaju predoziranja). Koncentracija u krvi takođe zavisi od količine uzetog PCP. Ako je uneta količina PCP (u obliku hidrohlorida) 1–6 mg, količina u plazmi može biti u intervalu od 7 do 250 ng/ml. Ako se u organizam unesu velike količine (120 mg PCP HCl), koncentracija u plazmi može dostići vrednosti od 0,3 do 25mg/l. Fenciklidin može biti detektovan u urinu nakon 7–8 dana od uzimanja.

FIZIČKOHEMIJSKE METODE ZA ODREĐIVANJE PCP

Sve metode koje se primenjuju za analizu supstanci koje se zloupotrebljavaju, bez obzira na poreklo uzorka



Slika 12. Termička dekompozicija PCP-a.
Figure 12. Thermal decomposition of PCP.



Slika 13. Metabolizam PCP u jetri.
Figure 13. PCP metabolism in liver.

i sadržaj matriksa, dele se na tzv. skrining metode i instrumentalne metode [32,35]. Skrining metode se primenjuju za preliminarno dokazivanje prisustva droge u analiziranim uzorcima (kvalitativna analiza). Najčešće

korišćene metode su kolor testovi, tankoslojna hromatografija i imunološke metode (analiza bioloških materijala). Uzorci u kojima je preliminarnim testom dokazano prisustvo jedinjenja koja stvaraju zavisnost analizi-

raju se primenom hromatografskih i spektroskopskih metoda: GC, HPLC, IR i MS.

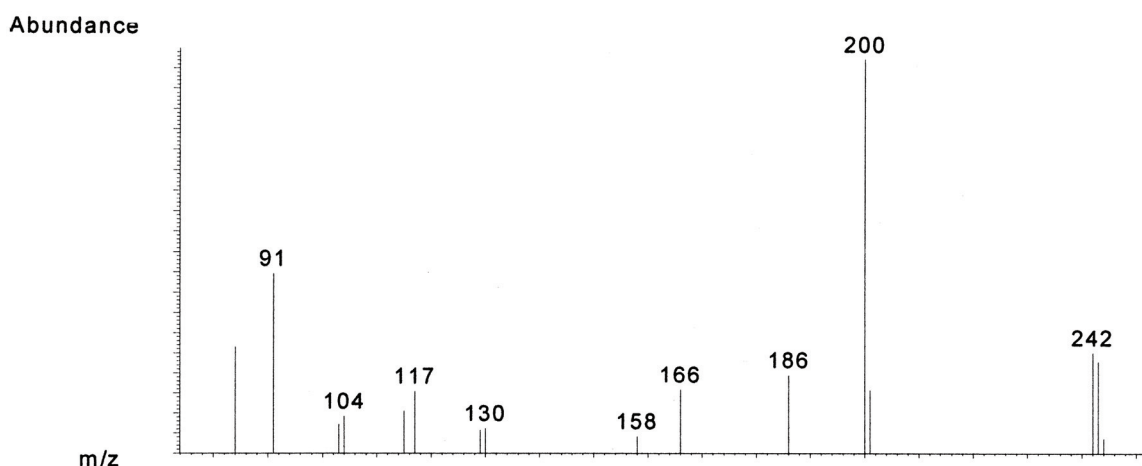
PCP se na ilegalnom tržištu može pojaviti u različitim farmaceutsko-tehnološkim oblicima: prah, uljasta tečnost, vodeni rastvor, tablete, kapsule, namaz na pločici, sam ili nanesen na materijale poput marihuane, origana, peršuna ili đumbira [3,5]. U tabletama i kapsulama razblažen je sa šećerima i često obojen. U zavisnosti od kompleksnosti matriksa, procesu određivanja PCP najčešće prethode ekstrakcione tehnike radi izolovanja PCP od tzv. ostatka-matriksa. Identifikacija PCP se radi primenom strukturalnih instrumentalnih metoda poput infracrvene spektrofotometrije (slika 14) i masene spektrometrije (slika 15), dok se kvantifikacija radi primenom tečne i gasne hromatografije.

Na slici 14 je prikazan infracrveni spektar PCP sa karakterističnim trakama: 700, 760, 965, 1443, 3060 i 3095 cm^{-1} .

Analiza PCP u biološkom materijalu zavisi od vrste uzorka koji može biti: urin, krv, saliva i organi. Skrining metode predstavljaju brze i jednostavne preliminarne testove za dokazivanje droga u krvi i u urinu. Roche [36] i Biosite [37] razvili su imuno testove koji se baziraju na vizuelnoj detekciji rezultata. Poznata je detekcija PCP sa radioizotopima, tzv. RIA [38]. Zbog interferencije sa drugim molekulima, imunološkim ispitivanjima mogu se dobiti samo preliminarni kvalitativni i semikvantitativni rezultati. Iz tog razloga, za dokazivanje PCP danas se daleko više koriste instrumentalne hromatografske metode. Metoda izbora za biološke uzor-



Slika 14. Infracrveni spektar PCP-a.
Figure 14. Infrared spectra of PCP.



Slika 15. Maseni spektar PCP.
Figure 15. Mass spectra of PCP.

ke je gasna hromatografija spregnuta sa masenim detektorom. Tipična GC/MS analiza PCP iz urina uključuje: pripremu uzorka „čvrsto faznom ekstrakcijom“ (*solid phase extraction* – SPE), identifikaciju i kvantifikaciju (dodavanjem internog standarda za PCP) u „single ion modu“ (SIM). EI/MS spektar PCP prikazan je na slici 15. Cepanjem cikloheksil prstena dobija se bazni (osnovni) pik m/z 200 [38] i molekularni m/z 243. Ishii i saradnici [39] detektovali su i kvantifikovali PCP iz krvi i urina metodom gasne hromatografije. Kao interni standard korišćen je petidin. Mule i Casella [40] analizirali su PCP kvalitativno i kvantitativno iz urina gasnohromatografski. Uzorku (0,2 ml) se dodaje ketamin kao interni standard, ekstrakcija se vrši hloroformom/izopropanolom, a hromatografija se vrši u SIM modu. Na ovaj način dobija se linearna zavisnost visine pika i koncentracije od 10 do 100 ng/ml PCP u urinu. Slawson i saradnici [41] su razvili metod za kvantifikaciju PCP iz kose, tehnikom GC/EI/MS. D₅-PCP je korišćen kao interni standard. Granica detekcije je bila 25 pg za PCP, a kvantifikacioni opseg PCP iz kose je 0,1–50 ng/mg. Metod za detekciju PCP, PCHP i PPC u pigmentiranoj dlaci pacova razvio je Sakamoto sa saradnicima [41]. Samo PCP, ali ne i njegovi metaboliti, detektovani su u kosi korišćenjem tandem masene spektrometrije [42]. Rezultati dobijeni za PCP i njegove metabolite u različitim biološkim uzorcima i različitim metodama dati su u tabeli 1.

ZAKLJUČAK

PCP je sredstvo koje se zloupotrebljava i koje ozbiljno narušava zdravlje njenih konzumenata. PCP je najpoznatiji predstavnik klase jedinjenja poznatih kao arilcikloheksilamini i po svom farmakološkom dejstvu pripada grupi disocijativnih anestetika i analgetika. PCP deluje tako što blokira NMDA receptore izazivajući an-

tiglutamatergične halucinacije. Zbog neželjenih efekata i halucinogenog delovanja PCP i strukturno slična jedinjenja nalaze se na listi supstanci pod kontrolom u našoj zemlji i u svetu. Modifikacijom strukture PCP-a dobijaju se jedinjenja koja imaju znatno manji afinitet prema PCP receptorima. Ovi derivati, na primer, BTCP nisu još dovoljno biološki ispitani, ali je vrlo verovatno da mogu biti od koristi u lečenju šizofrenije zbog svoje jedinstvene farmakološke aktivnosti. Imunološka ispitivanja PCP u biološkim uzorcima mogu dati brz, ali i pogrešan rezultat zbog moguće interferencije PCP sa drugim sredstvima zloupotrebe. Na osnovu rezultata dobijenih ispitivanjem PCP u biološkim uzorcima može se zaključiti da su hromatografske i spektroskopske tehnike najosetljivije za razdvajanje, identifikaciju i kvantifikaciju PCP.

LITERATURA

- [1] Z. Vujić, *Lek. sirov.* **28** (2008) 36–38.
- [2] A. Stephen, M. Galizio, G.J. Connors, *Drug Use and Abuse*, 5th ed., Wadsworth Publishing, USA, 2007.
- [3] Development of PCP (<http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/pcp.pdf>)
- [4] PCP (Phencyclidine): Historical and Current Perspectives, E.F. Domino (Ed.), NPP Books, USA, 1981.
- [5] Personal communication.
- [6] A.T. Shulgin, C. Helisten, *Microgram* **8** (1975) 171–172.
- [7] A. Kalir, H. Ederz, Z. Pelth, D. Baldrman, Gila Porth, J. *Med. Chem.* **12** (1969) 473–477.
- [8] V.H. Maddox, F.E. Godefroi, R.F. Parcell, J. *Med. Chem.* **8** (1965) 230–235.
- [9] S. Castellani, A.J. Giannini, P.M. Adams, *Psychopharmacology* **78** (1982) 76–80.
- [10] PCP synthesis and effects: table of contents (<http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/pcp/pp.index.html>)

Tabela 1. Rezultati GC/MS za PCP u biološkim uzorcima
Table 1. Results of GC/MS analysis in biological samples

Analit	Uzorak	Ekstrakcija	Interni Standard	Detekcioni mod	LOD	Literatura
PCP	Krv	SPE	petidin	SID	0.75 ng/ml	[39]
PCP	Urin	SPE	D ₅ -PCA	SIM-EI	nr	[42]
PCA	Urin	SPE	D ₅ -PCA	SIM-EI	nr	[43]
PCA	Urin	LLE	Ketamin	SIM-EI	nr	[40]
PCP	Urin	SPE	D ₅ -PCP	SIM-EI	0.47 ng/ml	[40]
PCP	Urin	SPE	Difluoro-PCP	Full scan	0.25 ng/ml	[44]
PCP	Urin	SPE	Difluoro-PCP	SIM-EI	0.25 ng/ml	[44]
PCP	Kosa	SPE	D ₅ -PCP	Full scan	nr	[41]
PCP	Kosa	SPE	D ₅ -PCP	SIM-EI	0.05 ng/mg	[38]
PCHP	Kosa	SPE	D ₅ -PCHP	SIM-EI	nr	[38]
PCP	Kosa	SPE	D ₅ -PPC	SIM-EI	nr	[38]
PCP	Kosa	–	Me-PCP	MS-MS	nr	[42]
PCP	Mekonijum	SPE	D ₅ -PCP	SIM-EI	20ng/g	[43]
PCP	Mekonijum	SPE	D ₅ -PCP	SIS-EI	5ng/g	[44]

- [11] Y. Itzhak, A. Kalir, B.A. Weissman, S. Cohen, *J. Med. Chem.* **24** (1981) 496-499.
- [12] D. Bertham, Ph. D. Colen, D. Eliot, M. D. Luby, G. Ronsendaum, S. Jacques, M. D. Gottlieb, *J. Nerv. Ment. Dis.* **129** (1959) 54-61.
- [13] J.S. Meyer, F. Greifenstein, *J. Nerv. Ment. Dis.* **129** (1959) 54-61.
- [14] P.V. Petersen, N. Lassen, T. Holm, R. Korf, I.M. Nielsen, *Federation Proc.* **17** (1958) 358.
- [15] Canadian Patent, 13881, 1963.
- [16] A. Kalir, H. Edery, Z. Pelah, D. Balderman, G. Porath, *J. Med. Chem.* **12** (1969) 473-476.
- [17] B.R. de Costa, C. George, T.R. Burke, M.F. Raffety, P.C. Contrars, S.J. Mick, *J. Med. Chem.* **24** (1982) 1429-1432.
- [18] D.C. Lin, A.F. Fentiman, R.L. Foltz, *Isr. J. Chem.* **13** (1975) 125-136.
- [19] A. Kalir, Z. Pelah, *J. Chem.* **34** (1991) 2615-2623.
- [20] H. Cristal, A. Laurent, *Bull. Soc. Chim. France* (1961) 2319.
- [21] J.J. Ritter, J. Kolish, *Chem. Pharm. Bull.* **17** (1975) 1564-1568.
- [22] UK Patent, 836083, Parke, Davis and Co., 1960.
- [23] UK Patent 837747, Parke, Davis and Co., 1960.
- [24] Canadian Patent 780870, Parke, Davis and Co., 1961.
- [25] W. McKim, *Drugs and Behavior*, 4th ed., Pearson Higler, USA, 2006.
- [26] S. Kapur, P. Seeman, *Mol. Psych.* **7** (2002) 837-844.
- [27] B. Foucand, G. Gombos, *Eur. J. Phar.* **189** (1990) 355-362.
- [28] J. Olney, J. Labruyere, M. Price, *Science* **244** (1989) 1360-1360.
- [29] R. Hargreaves, R. Hill, L. Iversen, *Acta Neurochir. Supp.* **60** (1994) 9-15.
- [30] *Dreams and Realities*, K. Jansen (Ed.), Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, USA, 2001.
- [31] J.B. Murray, *J. Psychol.* **136** (2002) 319-327.
- [32] *Recommended Methods for the Detection and Assay of LSD and PCP*, United Nations, New York, 1999, pp. 36-41.
- [33] D.A. Armbuster, J.M. Krolak, *J. Anal. Toxicol.* **16** (1996) 172-175.
- [34] A.H. Wu, S.S. Wong, K.G. Johnson, J. Callies, D.X. Shu, W.E. Dunn, S.H.Y. Wong, *J. Anal. Toxicol.* **17** (1993) 241-245.
- [35] T. Sakamoto, A. Tanaka, Y. Nakahara, *J. Anal. Toxicol.* **20** (1996) 124-130.
- [36] A. Ishii, H. Seno, T. Kumazawa, M. Nishikawa, K. Watanabe, O. Suzuki, *Int. J. Legal Med.* **108** (1996) 244-247.
- [37] S. J. Mule, G.A. Casella, *J. Anal.* **12** (1998) 102-107.
- [38] M.H. Slawson, D.G. Wikins, R.L. Foltz, D.E. Rollins, *J. Anal. Toxicol.* **20** (1996) 202-206.
- [39] D.A. Kidwell, *J. Forensic Toxicol.* **38** (1993) 272-274.
- [40] M.A. ElSohly, T.L. Little, Jr., J.M. Mitchell, B.D. Paul, L.D. Mell, Jr., J. Irving, *J. Anal. Toxicol.* **12** (1988) 180-182.
- [41] C.C. Steenson, D.I. Cibull, G.E. Platoff, Jr., D.M. Bush, J.A. Gere, *J. Anal. Toxicol.* **16** (1992) 337-339.
- [42] A.H. Wu, T.A. Onigbinde, S.S. Wong, *J. Anal. Toxicol.* **16** (1992) 202-206.
- [43] F. Moriya, K.M. Chan, T.T. Noguchi, P.Y.K. Wu, *J. Anal. Toxicol.* **18** (1994) 41-45.
- [44] C.M. Moore, D.E. Lewis, J.B. Leikin, *J. Forensic Sci.* **41** (1996) 1057-1059.

SUMMARY

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PHENCYCLIDINE AND ITS DERIVATIVES

Nataša C. Ilić¹, Aleksandar D. Marinković², Danijela V. Brković², Slobodan D. Petrović^{2,3}¹Security-Information Agency, Belgrade, Serbia²Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia³Hemofarm Concern, Vršac, Serbia

(Professional paper)

Phencyclidine (PCP) or 1-phenyl-cyclohexylpiperidine is the best-known representative drug from the compound class of arylcyclohexylamines. On a pharmacological activities basis, it belongs to the family of drugs known as dissociative anesthetics. In recent years, great attention has been paid to the investigation of substances that have been abused, including PCP. PCP is a synthetic drug with stimulating and hallucinogenic effects (street name “angel dust”), and it is included in the Schedule Substances List in Serbia and worldwide. In the beginning, PCP has been sold in pharmacies as a local anesthetic, but very quickly it was withdrawn from sale because of unwanted effects on consumer health causing psychoactive addiction. Taking into account that great attention is being given nowadays to substances that are subject of abuse, biological and pharmacological effects of PCP and its derivative, which depend on their structure and methods for synthesis, is described in this paper. It is shown that PCP is antagonist of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) and that it causes antigitamatergic hallucinations, unlike BTCP whose agonist is an NMDA receptor and is obtained by modifying the structure of PCP. This paper presents a PCP metabolism and provides an overview of the methods for their identification and quantification in biological samples. Immunological tests of PCP in biological samples can provide a quick but wrong result because of the possible interference with the other substances of abuse as opposed to instrumental methods. Based on the presented method and the results it was concluded that the method of choice for the examinations of biological samples for the presence of PCP is gas chromatography in combination with mass spectroscopy.

Ključne reči: Fenciklidin • Anestetička droga • *N*-Metil-D-aspartat (NMDA) receptor • Supstance pod kontrolom • Disocijativni anestetik • Antigitamatergične halucinacije
Key words: Phencyclidine • Anesthetic drug • *N*-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor • Schedule substances • Dissociative anesthetics • Antigitamatergic hallucinations