

Cornelia Horn

Hvorfor er noen narkotiske stoffer bedre enn andre?

Bacheloroppgave i Lektorutdanning i Real FAG

Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen

April 2021

Cornelia Horn

Hvorfor er noen narkotiske stoffer bedre enn andre?

Bacheloroppgave i Lektorutdanning i Realfag
Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen
April 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for informasjonsteknologi og elektroteknikk
Institutt for kjemi



Kunnskap for en bedre verden

Abstrakt

I verden finnes det en mengde ulike narkotiske stoffer, slik som for eksempel cannabis, amfetaminer, opiater og kokain. Våren 2021 var en rusreform oppe til behandling i Stortinget, men denne ble nedstemt. Innholdet i denne Rusreformen dreide seg om hvordan man skulle håndtere bruk, salg, kjøp, besittelse av narkotika. De fleste partiene på Stortinget var imot den foreslåtte rusreformen, fordi de var redde for at det skulle åpne opp for at flere ungdommer vil starte å bruke narkotiske stoffer, og at dette igjen skulle starte en trend som kunne føre til økt forbruk og flere rusavhengige. For å kunne sette seg inn i denne formen for argumentasjon er det viktig å ha utdypende kunnskap om virkningen av de ulike narkotiske stoffene. Med bakgrunn i det foranstående vil det i denne oppgaven bli gått i dybden på to av de mest brukte narkotiske stoffene i Norge, marihuana og metamfetamin. Disse blir kvalifisert som henholdsvis «soft» og «harde» rusmidler. De kjemiske egenskapene til begge stoffene vil bli presentert, og det vil bli forklart hvordan de virker i kroppen, samt hvordan de blir skilt ut. Når man sammenlignet disse to stoffene viste det seg at marihuana kom bedre ut en metamfetamin, men marihuana kan være helsefarlig.. Dette er fordi det psykoaktive stoffet i marihuana, THC, kan bli metabolisert til forbindelser uten psykoaktive effekter. I tillegg medfører bruk av marihuana mindre risiko for celledød enn ved bruk av metamfetamin.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	3
Teori	4
Marihuana.....	4
Tetrahydrocannabinol	5
Cannabinol.....	5
Cannabidiol.....	6
Biosyntese av delta-9-THC, CBD og CBN	7
Hvordan påvirker cannabinoider kroppen?	8
Metabolisme av delta-9-THC i kroppen	10
Metamfetamin	10
Kjemiske strukturen av metamfetamin.....	11
Syntese av metamfetamin.....	13
Hvordan påvirker metamfetamin kroppen.....	14
Metabolisme av metamfetamin	15
Diskusjon	15
Konklusjon.....	18
Referanseliste	19

Introduksjon

Økende bruk og misbruk av narkotiske stoffer i siste halvdel av 1800-tallet førte til motreaksjoner i flere land.(1) Ordet narkotika er avledet av det greske ordet *narce*, som betyr bedøvelse. Narkotika er et middel som kan indusere stupor, koma eller analgesi. Men begrepet narkotika har fått en større betydning, enn at det er kun et stoff som bedøver.(2) Nå er det en samlebetegnelse for alle ulovlige eller reseptbelagte rusgivende substanser. Også lovlige legemiddel kan klassifiseres som narkotika. Eksempel på dette er morfin, som er inkludert på narkotikalistene. Uten resept for morfin er det ulovlig å besitte, bruke, selge og kjøpe, og ansees som andre illegale rusmidler. (3)

Det finnes flere serier, filmer og dokumentarer som omhandler ulike typer narkotika. Eksempel på en slik serie er *Breaking Bad*, som omhandler produksjon og salg av metamfetamin. Andre eksempler på rusmidler er ecstasy, kokain og GHB. Narkotika tematikken blir også hyppig nevnt i media, enten det er noen som blir tatt for bruk av narkotika eller om det er en legaliseringsdebatt. Et eksempel på dette er opioidoverdose krisen i USA, som tok livet av nesten 50000 mennesker i 2019. (4) På verdensbasis er det i dag delte meninger om narkotika bør legaliseres, avkriminaliseres, eller forbli forbudt. Noen land, slik som USA har startet å legalisere hasj, mens andre land, blant annet Norge fremdeles velger å sanksjonere bruk av rusmidler. I Norge ble våren 2021 preget av den politiske debatten rundt rusreformen.

Rusreformen innebærer at personer som blir tatt for bruk, kjøp, besittelse eller oppbevaring av mindre mengder narkotika til eget bruk, ikke lenger skal straffes. Istedenfor straff skal personene som blir tatt få rådgiving og hjelp. Dette er for å unngå stigmatisering og for å øke tilliten mellom rusmisbrukere og offentlige etater. Det er derimot viktig å merke seg at rusreformen ikke vil legalisere narkotika, det vil si at bruk, besittelse, kjøp og oppbevaring fortsatt er ulovlig, men ikke straffbart. Det er også forhåndsbestemt en viss mengde, som er «tillatt» å besitte. I tillegg har politiet fortsatt lov å ransake, beslaglegge og undersøke eventuelle lovbrudd. (5) Mens flere politiske partier, og spesielt unge politiske organisasjoner mener at det er på tide å forandre på dagens måte å håndtere bruk av narkotika, er andre politiske partier ikke av samme mening. Selv om det ikke er snakk om legalisering av narkotika er noen partier, som Arbeiderpartiet, redde for at det åpner opp for at flere starter med bruk av narkotiske stoffer, og da spesielt ungdommer.

På grunn av manglete kunnskap blant befolkningen er det store uenigheter om hvorvidt marihuana er skadelig eller ikke. Det finnes flere nettsider, blant annet helsenorge.no, som sier at marihuana er farlig. Til tross for denne informasjon er det flere ungdommer som anser marihuana som mindre farlig enn andre rusmidler. (6) Denne holdningen frykter politikerne. Dette fordi der er en formening om at «soft» narkotika, som marihuana, lett åpner opp for bruk av andre litt «hardere» typer narkotika, som metamfetamin. Begrepet «soft» narkotika refererer til brukerens oppfatning av effekten av rusmidlet, og dermed forstått som trygt å bruke. (7)

I oppgaven vil det bli tatt utgangspunkt i to typer narkotika, marihuana og metamfetamin. Først vil de kjemiske egenskapene til rusmidlene bli presentert, deretter hvordan de virker i kroppen, samt metabolisert og skilt ut. Som tidligere nevnt blir marihuana klassifisert som et «soft» narkotisk stoff, mens metamfetamin blir klassifisert som et «hardt». I dette prosjektet vil det bli sammenlignet marihuana og metamfetamin for å forklare hvorfor noen narkotiske stoff kan være bedre for kroppen, mens andre ikke er det.

Teori

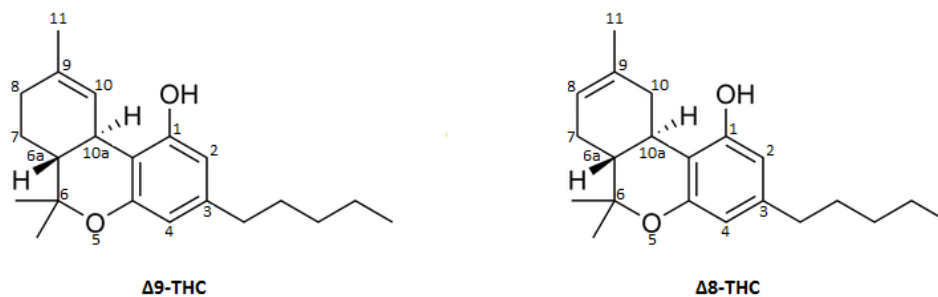
Marihuana

Marihuana er et av de vanligste typene cannabis. Marihuana refererer gjerne til bladene og den oppblomstrende delen av planten, *Cannabis sativa*. Denne planten er den vanligste for å utvinne marihuana. (8) Rusmiddelet består av løst eller presset plantemateriale og inneholder en kombinasjon av frø, stilk eller blomstrede toppskudd. I følge helsenorge.no er det 22% av den norske befolkningen som har brukt cannabis noen gang. (9) Ved å for eksempel røyke eller spise marihuana kan brukeren oppnå en rus som er karakterisert av oppstemthet, en følelse av letthet, økt matlyst, og et endret tids- og virkelighetsbegrep. *Cannabis sativa* inneholder over 400 ulike kjemiske forbindelser. Blant de kjemiske forbindelser finner vi cannabinoidene. Cannabinoider er fosfolipider som har den egenskapen at de kan binde seg til cannabinoidreseptorer i kroppen og hjernen. (10) I *Cannabis sativa* finnes det over 80 ulike cannabinoider, som blant annet det psykoaktive stoffet *tetrahydrocannabinol* (THC). En normal dose av marihuana består av 60-100 mg, hvor effektene varer omtrent 2-4 timer ved røyking, eller 4-10 timer ved spising. Dette er

bare et estimat av hvor lenge effektene varer, og disse kan variere på grunn av ulike faktorer. Slike faktorer innebærer styrkegrad av marihuana, hvordan dosen konsumeres eller toleranse. (11)

Tetrahydrocannabinol

Tetrahydrocannabinol, eller THC, er et av de ulike cannabinoider som finnes i cannabisplanten. Denne cannabinoiden er mest kjent for å ha psykoaktive effekter som kan påvirke kroppen. Denne kjemiske forbindelsen har den molekylære formelen $C_{21}H_{30}O_2$, og har en trisyklisk 21-karbon struktur uten nitrogen. Dessuten har den to kirale senter i transkonfigurasjon, ved C-6a og C-10a. (12). Den mest kjente formen for THC er delta-9-THC, som har isomeren, delta-8-THC, se figur 1.

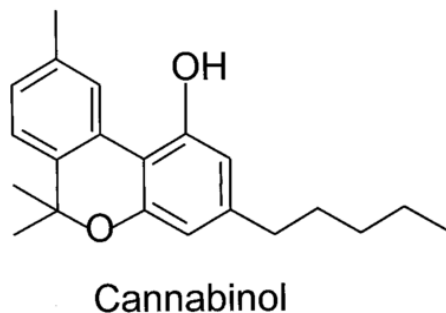


Figur 1: Kjemiske strukturen av (a) delta-9-THC og (b) delta-8-THC, nummerert etter dibenzopyran systemet. (13)

Som vist i figur 1 har delta-8-THC en dobbeltbinding mellom C-8 og C-9, i forhold til delta-9-THC som har sin dobbeltbinding plassert mellom C-9 og C-10. På grunn av dette er delta-8-THC mer stabilt og blir ikke like lett oksidert til cannabinol, som blant annet aktiverer de ulike reseptorene i kroppen. (14) Av de to isomere er det delta-9-THC, som er den mest potente psykoaktive isomeren (15).

Cannabinol

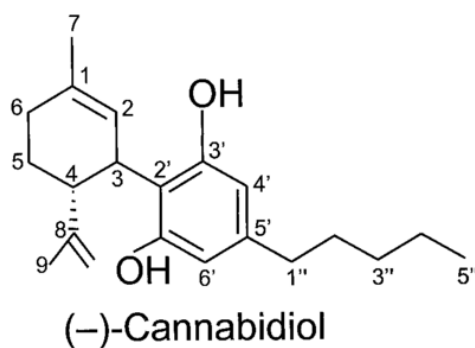
Cannabinol (CNB) har den molekylære formelen $C_{21}H_{26}O_2$, og er en oksidert form av delta-9-THC, se figur 2. Dette stoffet har lavere psykoaktiv effekt enn THC. Siden CBN har en ekstra aromatisk ring, blir CBN metabolisert langsommere og i mindre grad enn THC. (16)



Figur 2: Kjemiske strukturen av Cannabinol (17)

Cannabidiol

Cannabidiol (CBD) er en annen cannabinoid som stammer fra planten *Cannabis sativa*. CBD har den kjemiske formen $C_{21}H_{30}O_2$ og er en isomer av delta-9-THC, se figur 3. I forhold til delta-9-THC er CBD et ikke-psykotropisk cannabinoid. Det har derimot vist seg til å ha beroligende, antiepileptiske, antidystoniske, antiemetiske og antiinflammatoriske effekter. (12) Det ble tidligere trodd at CBD er forløperen for delta-9-THC, men dette har vist seg til å være feil i ettertid. Det er også viktig å nevne struktur-aktivitet forholdet (SAR) til cannabinoidene. Det har blitt bevist at det er et krav at strukturen inneholder en dihydrobenzopyran lignende struktur med en hydroksygruppe på den aromatiske C-1 og en alkylgruppe på den aromatiske C-3. Dersom der er en åpning på pyranringene mister molekylet sin evne til å aktivere de cannabinoid reseptorene, dersom begge fenolgruppene er til stede. Dette forklarer hvorfor CBD ikke er psykoaktiv, men hvorfor delta-9-THC er det. (18)



Figur 3: Kjemiske struktur av Cannabidiol (17)

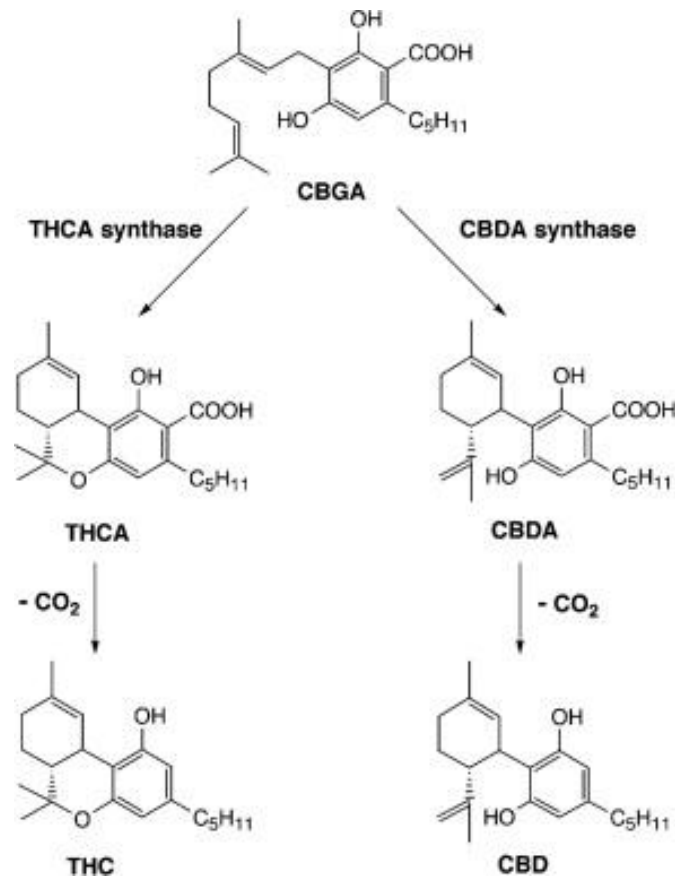
Biosyntese av delta-9-THC, CBD og CBN

Cannabinoidene som blir biosyntetisert i planten klassifiseres som fytocannabinoider og er sekundære metabolitter. (19) Sekundære metabolitter er ikke direkte involvert i plantens vekst, utvikling eller reproduksjon. Slike cannabinoider er for eksempel delta-9-THC eller CBD.

Cannabinoider som blir syntetisert i pattedyr blir klassifisert som endocannabinoider. Det er også mulig å fremstille cannabinoider syntetisk, men de syntetisk fremstilte forbindelsene er ulike de naturlige cannabinoider. Syntetiserte cannabinoider har samme evne å binde seg til de ulike reseptorer, men er gjerne mer potente enn cannabinoidene som forekommer i naturen.

Klassifiseringen av fytocannabinoider er basert på at ulike cannabinoider avledes av en C21-forløper (cannabigerolic acid, CBGA) eller dens C19-analog (cannbigerovarinic acid, CBGVA). (20)

C21-forløperen av fytocannabinoidene, CBGA, dannes i en reaksjon mellom olivtolisk syre og geranylpyrofosfat, som blir katalysert av enzymet geranyl transferase. Deretter blir CBGA omdannet til delta-9-THC syre ved hjelp av enzymet THCA syntase. Det er viktig å huske at selve planten ikke syntetiserer ren delta-9-THC, men heller karboksylsyreholdige forløpere. Ved hjelp av dekarboksylering blir denne syren videre omdannet til det psykoaktive stoffet delta-9-THC. En slik dekarboksylering kan bli forårsaket av at planten tørkes, opphetes, blir eldre, eller forbrennes. CBN dannes ikke biosyntetisk men ved en oksidasjon av delta-9-THC. Dette reaksjonsforløpet vises i skjema 1. (20) CBD dannes på lik måte som delta-9-THC, men istedenfor THCA syntase katalyserer enzymet CBDA syntase denne reaksjonen. I likhet med delta-9-THC blir CBD dannet ved hjelp av dekarboksylering av CBDA.



Skjema 1: Biosynteseveier av THC og CBD.(21)

Hvordan påvirker cannabinoider kroppen?

For å se hvordan cannabinoider, som delta-9-THC eller CBD, påvirker kroppen er det viktig å ha kjennskap til det endocannabinoide systemet. Endocannabinoider er molekyler som syntetiseres i kroppen, alt etter behov. Dette skjer dersom det er økninger av intracellulært kalsium. De to mest kjente endocannabinoider er anandamid (AEA) og 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Dette er lipide budbringere som handler gjennom spesifikke reseptorer i hjernen og gjennom nervesystemet for å øke appetitt, øke den sensoriske responsen til mat og heve humøret. (22) De spesifikke reseptorene det er snakk om tilhører til det endocannabinoide systemet og kalles cannabinoid reseptor 1 (CB1R) og cannabinoid reseptor 2 (CB2R). Forskjellen mellom de reseptorene er basert på forskjeller i aminosyresekvensen, signaliseringsmekanismen og hvordan de er fordelt i kroppen. Reseptorene ble oppdaget gjennom forsøk med delta-9-THC. De reseptorer fikk navnet cannabinoid reseptor på grunn av at cannabinoider, som delta-9-THC, har evnen til å virke som

en delvis agonist på de reseptorene. Dette betyr at for eksempel delta-9-THC kan binde seg til og aktivere de reseptorene for å produsere en biologisk respons.

CB1R blir for det meste funnet i hjerne og nevronvev. I hjernen blir CB1R funnet ved terminalene av sentrale og perifere nevroner, hvor de for det meste virker hemmende på en rekke av eksitatoriske og inhiberende neurotransmitter systemer. De systemer inkluderer blant annet acetylcholine, noradrenalin, dopamin og GABA. Siden CB1R er mest involvert i å formidle stoffdiskriminering, virker det mest sannsynlig at CB1R påvirker atferdsendringene hos mennesker i større grad enn det CB2R gjør. Generelt er det ikke like mye forskning om CB2R i forhold til CB1R. I forhold til CB1R er CB2R ikke like mye til stede i det sentrale nervesystemet, men heller i det perifere nervesystemet. CB2R er hovedsakelig lokalisert i immunceller.

Begge reseptorene tilhører til familien av G-protein-koblede reseptorer (GPCR). (18) GPCR får navnet sitt fra reseptorer som handler gjennom guanosin nukleotid bindende proteinet. Hovedsakelig virker GPCR ved at en agonist kobler seg til spesifikke G-proteiner, som sender videre signaler til effektor enzym eller effektorproteiner. (23) I dette tilfellet sender CB1R og CB2R signal gjennom $G_{i/o}$ proteiner og inhiberer adenylat syklase. Ved å inhibere enzymet adenylat syklase, inhiberes også konversjonen av adenosine trifosfat (ATP) til syklisk adenosine monofosfat (cAMP), som spiller en sentral rolle innenfor signaltransduksjon. Slik signaltransduksjon innebærer overføring av effekter til hormoner som ikke kan passere cellemembranen. I tillegg til dette er cAMP involvert i aktivering av protein kinaser og regulering av ione kanaler. Siden produksjon av cAMP blir inhibert av CB1R og CB2R fører dette til aktivering av mitogenaktivert protein kinase (MAPK). Denne kinasen hører til en familie av enzymer som regulerer et mangfoldig utvalg av fysiologiske prosesser i celler og vev, som for eksempel differensiering, utvikling, immunfunksjon, stressrespons og celledød. (24)

I tillegg til dette er CB1R og CB2R koblet til ulike typer av kalium og kalsium kanaler gjennom GPCR. Ved hjelp av GPCR blir tilstrømming av Ca^{2+} inni den presynaptiske boutons hemmet. Dette skjer gjennom inhibering av N-type Ca^{2+} kanaler. Dette forminsker utslipp av gamma-aminobutyric syre (GABA), som er en neurotransmitter. Hovedoppgaven til GABA er å inhibere nevronell avfiring. Hvilken nevronell avfiring som blir hemmet blir bestemt av den nevralt kretsen som er til stede. I dette tilfellet fører inhibering av GABA til en økning av glutamat.

Dette er også en neurotransmitter som har ansvaret å sende signaler mellom celler. Glutamat spiller en sentral rolle innenfor utslipp av ekstracellulært dopamin. Dopamin er en viktig kjemisk budbringer, som er involvert i følelse av belønning, hukommelse, oppmerksomhet, og til og med regulering av kroppsbevegelse.

Det har vist seg at CB1R spiller en sentral rolle innenfor celle overlevelse eller celledød. Dette henger sammen med GCPR og Ca^{2+} nivået i celler. Det finnes flere veier som kan lede til celledød/overlevelse. Det er også ulike virkninger på hvilke celler det handler om. Det har vist seg at cannabinoider beskytter nevroner fra glutamerisk overstimulering, lokal blodmangel og oksidativ skade. Samtidig kan cannabinoider føre til celledød av kreftceller, mest sannsynlig ved hjelp av CB2R. (25)

Metabolisme av delta-9-THC i kroppen

Metabolismen av delta-9-THC skjer hovedsakelig i leveren og blir katalysert av enzymer i cytokrom P450-komplekset. Et av de viktigste enzymer for metabolismen av delta-9-THC blant mennesker tilhører til CYP2C-underfamilien av isoenzymer. Reaksjonene som skjer er for det meste mikrosomal hydroksylering og oksidasjon.(12) De største produktene av metabolismen er monohydroksylerte forbindelser. Blant mennesker er det C-8 og C-11 som kan bli angrepet av oksidasjoner, hvor C-11 blir angrepet mest. Ved hydroksylering dannes det 11-OH-THC. Dette stoffet er en metabolitt av delta-9-THC som fortsatt har psykoaktive effekter, selv om de er svakere enn delta-9-THC. Dersom dette stoffet blir oksidert videre blir det dannet THC-COOH, som ikke lenger har psykoaktiv effekt, eller kan påvirke reseptorene. THC-COOH har derimot en økt vannløselighet, og blir for det meste funnet i urin. Dette stoffet kan bli glukuronidert til 11-nor-9-karboksy-THC glukuronid, det vil si at glukuronid oppfører seg som et konjugert molekyl og binder seg til THC-COOH gjennom en glukuronosyltransferase. (26) Pattedyr forandrer kjemiske forbindelser om til glukuronider for å skille ut giftstoffer som narkotika gjennom nyrene. (27) Det tar omtrent 5 dager til mesteparten av marihuana (80-90%) er skilt ut som hydroksylerte og karboksylerte metabolitter. (15)

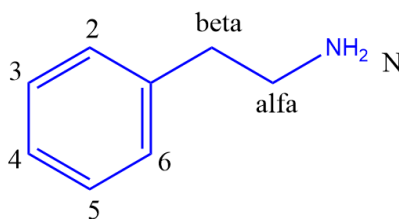
Metamfetamin

Metamfetamin brukes som rusmiddel, men forskrives medisinsk til behandling av ADHD i noen land, slik som USA. (28) ADHD står for attention deficit hyperactivity disorder, og er en tilstand hvor mennesker som har ADHD kan slite med konsentrasjon, hyperaktivitet og impulsivitet. (29)

Misbruken av metamfetamin (METH) har vist seg til å være et stort problem i samfunnet. Det har blitt estimert at det er rundt 35 millioner brukere i verden, hvor Norge er blant landene med høyest forbruk av metamfetamin per innbygger. (30) Metamfetamin tilhører til den samme kjemiske klassen som amfetamin. Begge stoffene virker stimulerende på det sentrale nervesystemet, men metamfetamin har i større grad effekt på det sentrale nervesystemet enn det amfetamin har. (31) Doseringen av metamfetamin varierer etter inntaksmåte. En vanlig dose er på 12,5-25 mg dersom det blir svelget eller snifftet, men er 5-10 mg dersom stoffet blir inhalert eller injisert. Varigheten og virkninger av metamfetamin varierer også ved inntaksmåte. Ved svelging merkes en virkning etter 20 minutter, hovedvirkningene varer i inntil 12 timer og ettervirkningene kan kjennes i opptil et døgn. Ved sniffing, røyking eller injisering merkes en virkning etter et par minutter, men er sterkest etter 15-20 minutter. Hovedvirkningen varer normalt i 3-5 timer. (28) Ved lave doser kan slike effekter innebære bedre humør, øke årvåkenhet, konsentrasjon og energien til brukeren. Men ved for høye doser kan det også bidra til psykoser, blødninger i hjernen og ulike anfall. Renheten av metamfetamin kan heller ikke garanteres. Det kan ha blitt tilsatt ulike substanser for å forandre eller intensivere effektene. Slike tilsatte substanser kan være farlige og burde aldri konsumeres. Eksempler på dette er litium metall, saltsyre eller jod. (32)

Kjemiske struktur av metamfetamin

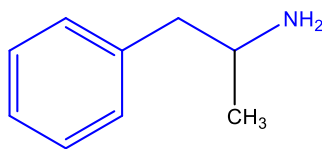
Amfetamin har den kjemiske formelen $C_9H_{13}N$, og tilhører til fenetylaminklassen. Dette betyr at det tilhører en kjemisk klasse av organiske forbindelser som baseres på fenetylamin strukturen, se den blå markerte strukturen i figur 4.



Figur 4: Struktur av forbindelser i fenyletylklassen

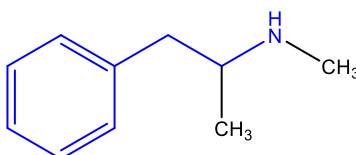
Alle strukturer som kan dannes ved å bytte ut eller erstatte en eller flere hydrogen atomer i fenetylamin strukturen tilhører til denne klassen. Ved å se på eksempelet amfetamin er det

tydelig at hydrogenatomet ved alfa karbonet (se figur 4) har blitt substituert av en metylgruppe, se figur 5.



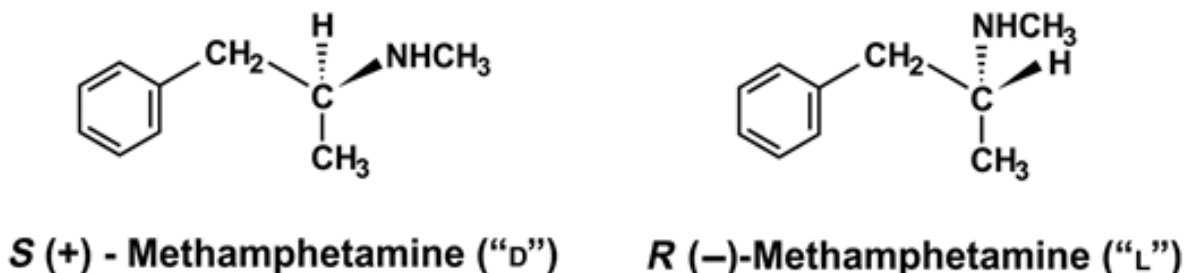
Figur 5: Kjemisk struktur av 1-phenylpropan-2-amin (Amfetamin)

Under denne gruppen tilhører også den syntetiserte forbindelsen metamfetamin. Metamfetamin har den kjemiske formelen $C_{10}H_{15}N$, og har det systematiske navnet *N*-metyl-fenylpropan-2-amin. I forhold til amfetamin har metamfetamin substituert et hydrogenatom fra aminet med en ekstra metylgruppe, se figur 6. Denne ekstra metylgruppen gjør metamfetamin mer lipidløselig som gjør transporten i kroppen mer effektiv. I tillegg til dette er metamfetamin mer stabil mot enzymatisk degradering av monoamin oksidase. Metamfetamin er også veldig lik dopamin. I forhold til metamfetamin har dopamin to hydroksygrupper plassert ved karbon 3 og karbon 4 (se figur 4).



Figur 6: Kjemisk struktur av *N*-metyl-fenylpropan-2-amin (Metamfetamin)

Grunnet asymmetrien av α -karbonet finnes metamfetamin som to enantiomerer. Enantiomerene kalles for (*R*)-(-)-metamfetamin og (*S*)-(+)-metamfetamin, se figur 7. Det har vist seg at (*S*)-(+)-metamfetamin utøver potente fysiologiske og psykostimulerende effekter, mens (*R*)-(-)-metamfetamin nesten ikke viser noen slike effekter. (33) Metamfetamin som blir solgt som det narkotiske stoffet inneholder begge enantiomerene i en rasemisk blanding, siden det ikke benyttes en kiral katalysator/ reagens i syntesen for å separere de enantiomerer.



Figur 7: Enantiomerene av metamfetamin. (34)

Syntese av metamfetamin

Metamfetamin er en syntetisk fremstilt forbindelse. Det naturlige stoffet som ligner mest på metamfetamin kommer fra planten khat. Denne planten inneholder stoffet (-)-Cathinone, som ligner på forbindelsen amfetamin, men har et keton ved beta karbonet (figur 4). (35) Det er relativt enkelt å syntetisere metamfetamin, men det finnes ulike måter å syntetisere dette stoffet på. (36) De ulike syntesemetodene kan kategoriseres i henhold til utgangsmaterialet som brukes. Slike utgangsmaterialer kan for eksempel være efedrin eller pseudoefedrin. Disse er vanlige utgangsmaterialer for Nagai, Rosenmund eller Moscow syntesemetoden. Eventuelt kan metamfetamin syntetiseres ved å anvende Leuckart eller reduktiv aminering ved hjelp av aluminium/ kvikksølv. Begge disse teknikker bruker 1-fenyl-2-propanon (P2P) som utgangsmaterial, og det er de metodene som blir brukt mest i Europa. (37)

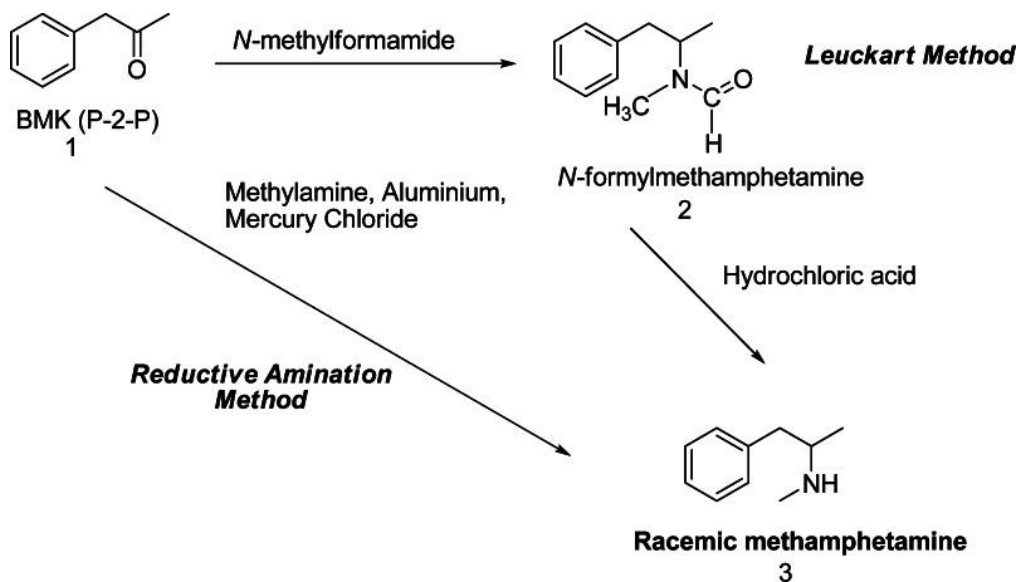
Leuckart metoden

En av metodene for å syntetisere metamfetamin kalles Leuckart metoden. Denne metoden tar i bruk en reaksjon som konverterer aldehyder eller ketoner til aminer ved hjelp av overflødig ammonium format eller formamid, også kalt Leuckart reaksjonen. (38)

Utgangsmaterialet P2P er et keton, og ved å tilsette *N*-metylformamid blir det dannet *N*-formylmetamfetamin. Ved å tilsette saltsyre blir *N*-formylmetamfetamin hydrolysert og danner en rasemisk blanding av (*R*)-metamfetamin og (*S*)-metamfetamin. Se skjema 3.

Reduktiv aminering ved hjelp av aluminium/kvikksølv

Ved denne måten blir det også konvertert et aldehyd eller keton til aminer, men dette gjøres ved å danne et imin-intermediat. I denne syntesen reagerer P2P først med metylamin og danner et hemiaminal, som mister sitt vann molekyl og danner et imin-intermediat. Dette intermediet blir så redusert ved hjelp av aluminium og kvikksølv-løsningen, som resulterer i metamfetamin. (37)



Skjema 3: To synteseveier av metamfetamin fra utgangsstoffet 1-fenyl-2-propanon (P2P) (37)

Hvordan påvirker metamfetamin kroppen

Metamfetamin har en høy lipidløslighet og har dermed det lett for å påvirke kroppen. Siden metamfetamin er ganske lik dopamin, kan den tas opp av dopaminerge celler ved hjelp av dopamin transporteren. Ved å hemme vesikkelmonoamintransportøren 2 (VMAT2) øker dopamin konsentrasjonen i cytosolen og den synaptiske kløften. Overskuddet av dopamin blir autooksidert til quinone eller semi-quinone slik at det blir generert store mengder av reaktive oksygen arter (ROS), slik som H_2O_2 , OH^- og O_2^- . Store mengder av ROS vil starte en serie av oksidativ stress reaksjoner, som lipid peroksidasjon og aktivering av proteaser som trigger en kaskade som dreper celler.

Metamfetamin kan bidra til et økt nivå av ekstracellulært glutamat. Ved økt glutamatnivå vil det blant annet øke Ca^{2+} konsentrasjonen i cellen. Dette skjer ved at glutamat aktiverer N-metyl-D-aspartat reseptorer (NMDARs) og metabotropiske glutamatreseptorer (mGluRs). Ved å aktivere mGluRs skjer det en fosforylering gjennom protein kinase C og dette regulerer NMDAR funksjonen som øker tilstrømming av Ca^{2+} . Overflødig Ca^{2+} utløser flere kaskader i cellen. Blant annet blir det produsert NO gjennom nitrogenoksid syntase, som kan ende med metamfetamin-produserte nevrotoksiske følgeeffekter som celledød. (39)

En studie har vist at metamfetamin aktiverer en sporamin-assosiert reseptor 1 (TAAR1) som uttrykkes i dopaminerge kjerner i hjernen. Ved at metamfetamin reagerer med TAAR1 inhiberer metamfetamin dopamin opptaket, eller øker eller inhiberer dopamin utstrømmingen. Samme studie har også vist at alle effektene som har skjedd på grunn av reaksjonen mellom metamfetamin og TAAR1 kunne bli blokkert av protein kinase inhibitorer H89 (*N*-[2-(4-bromocinnamylamino)ethyl]-5-isoquinoline) og/eller 2-(40-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-3-yl)-3-(1-methylindol-3-yl)maleimide, som kan bety at reaksjonen mellom metamfetamin og TAAR1 starter en cellulær fosforylerings kaskade, som kan forklare effektene metamfetamin har på dopamintransporterene. (40)

Metabolisme av metamfetamin

Metamfetamin blir hovedsakelig metabolisert i leveren av (i) *N*-demetylering for å produsere amfetamin, (ii) aromatisk hydroksylering, som danner para-hydroksymetamfetamin (pOH-metamfetamin) og (iii) β -hydroksylering for å produsere norefedrin. Hovedsakelig blir metamfetamin skilt ut som ren metamfetamin men har også små deler som amfetamin, pOH-metamfetamin og pOH-AMP. (26)

Diskusjon

Som nevnt i teorien er der en anbefalt dosering av marihuana og metamfetamin, for å unngå ytterligere skade ved overdoser. Ved bruk av marihuana anbefales det en dose på 60-100 mg, mens det for inhalert eller injisert metamfetamin anbefales en dose på 5-10 mg. Ved å se på dosering kan man få et inntrykk av at metamfetamin kan være farligere, enn marihuana. Det er mye lettere å gjøre feil, eller ta for mye metamfetamin, noe som kan føre til overdoser. I verste fall kan en overdose av metamfetamin føre til død. Overdose ved bruk av marihuana ender i praksis ikke i en dødelig forgiftning, men kan føre til angstanfall og psykoselignende reaksjoner.

De psykoaktive forbindelsene som marihuana inneholder, blir syntetisert i planten *Cannabis sativa*. Det mest kjente psykoaktive stoffet THC er en cannabinoid og er en sekundær metabolitt. THC har flere enantiomerer, hvor delta-9-THC er den strukturen som har høyest psykoaktiv effekt. Planten syntetiserer de forbindelsene fra den C-21 forløperen CBGA, og ved hjelp av enzymer dannes de karboksylsyre holdige forløperne for de cannabinoider som vi er kjent med.

Forløperen for delta-9-THC er for eksempel delta-9-THC syre. Ved oppheting som røyking eller matlaging blir dette stoffet dekarboksylert og det dannes det rene psykoaktive stoffet delta-9-THC. Metamfetamin derimot blir fremstilt syntetisk eventuelt industrielt og eksisterer ikke fritt i naturen. Det nærmeste som kommer metamfetamin i naturen er det kjemiske stoffet katin, eller d-norpseudoephedrin. Syntesen av metamfetamin kan karakteriseres etter utgangsstoffet som blir brukt, som også klargjør hvilken syntese man kan anvende. To synteseveier som er nevnt i oppgaven er Leukart metoden eller reduktiv animering ved hjelp av kvikksølv/aluminium. Da blir utgangsstoffet P2P syntetisert til metamfetamin.

Det psykoaktive stoffet delta-9-THC består av en dibenzopyran struktur, med en pentylgruppe på C-3. I tillegg har delta-9-THC en hydroksygruppe på C-1. Strukturen er veldig sentral innenfor dens psykoaktive effekt. Eksempelvis mister den kjemiske forbindelsen sin psykoaktive effekt dersom pyranringen blir åpnet og begge fenolgruppene er til stede. Hovedsakelig er delta-9-THC ikke særlig vannløselig, og kan transporteres lett gjennom kroppen. Det samme gjelder metamfetamin, som tilhører fenyletylaminklassen, og har to metylgrupper plassert ved R-alfa og R-N. I forhold til amfetamin har metamfetamin en metylert amingruppe. Dette forlenger halveringstiden og gjør den kjemiske forbindelsen mindre polart, og dermed mer effektiv grunnet dens lipidløselige egenskap.

Ifølge teorien er cannabis er et «soft» rusmiddel. Årsaken til dette kan være at risikoen for akutt dødelighet og giftighet ikke er like stor som ved metamfetamin. Dette kan være på grunn av det endocannabinoide systemet. De cannabinoider som stammer fra marihuana har evnen til å binde seg til reseptorer som allerede har oppgaven med å knytte seg til slike stoffer. Etter en viss mengde inntatt marihuana vil det ikke være økt virkning. Metamfetamin derimot er kompatibel med mange flere reseptorer og transmittere, som kan gjør at bruk av for mye metamfetamin resulterer i mye større skade i motsetning til cannabis. Det er dog viktig å merke seg at konsentrasjon og antall brukerdoser har mye å si for hvilken kort- og langvarige effekter de to stoffene har på kroppen.

Delta-9-THC er et cannabinoid som kan påvirke allerede tilstedeværende cannabinoide reseptorer. Disse reseptorene tilhører GPCR familien og kan inhibere ulike neurotransmittere som GABA ved å senke nivået av Ca^{2+} . Dette medfører en økning av dopamin. Delta-9-THC har evnen til å beskytte celler i det sentrale nervesystemet. Samtidig kan delta-9-THC føre til

celledød av kreftceller. Metamfetamin kan påvirke ulike reseptorer, slik som TAAR1 og dopaminerge reseptorer. Ved å binde seg til disse reseptorene øker metamfetamin nivået av dopamin. Det metamfetamin og delta-9-THC har til felles er at begge kan påvirke noen typer av Ca^{2+} kanaler. Men i forhold til delta-9-THC øker metamfetamin konsentrasjonen til ekstracellulært Ca^{2+} . Dette starter en rekke av reaksjoner som kan ende opp i celledød. Delta-9-THC derimot har vist en evne til å beskytte nevroner og dermed virke beskyttende mot eksitotoksisitet. Dette gjøres ved at tilstrømmingen av Ca^{2+} og glutamat blir inhibert, noe som også hindrer produksjon av NO.

Ved at begge narkotiske stoffene påvirker dopamin nivået, kan dette være et grunnlag for at begge narkotiske stoffene kan starte en form for avhengighet. Det er viktig å huske at dopamin alene ikke spiller en rolle når det kommer til avhengighet. Andre viktige faktorer som gener, helsehistorie, alder, og sosiale omgivelser er også med på å skape avhengighet. Uansett er dopamin knyttet til en følelse av belønning, motivasjon, behag og tilfredshet. Når det naturlige dopaminnivået blir forandret ved hjelp av narkotiske stoffer, kan det oppstå et økt behov for å bruke rusmidler. Dette kan også føre til et økt behov for å bruke høyere doser for å oppnå samme effekt. Ved bruk av både marihuana og metamfetamin medfører det langsiktige reduksjoner i ekspresjon av D_2 dopaminreseptorer og fører til en redusert følsomhet for belønninger. (41) Dette kan være en faktor for at mennesker velger å bruke slike narkotiske stoffer hyppigere og eventuelt i større doser. Dette kan potensielt øke faren for overdoser. Som nevnt tidligere har man ingen garanti for hvor metamfetamin er, dersom dette kjøpes illegalt. Det kan være utblandet med ulike andre substanser. På grunn av dette kan effektene av en vanlig dosering være veldig forskjellig og i verste fall være dødelig.

Tidligere ble det nevnt metabolisme av både delta-9-THC og metamfetamin. Metabolismen av begge stoffene skjer hovedsakelig i leveren. Delta-9-THC blir metabolisert til mange ulike produkter som ikke har samme psykoaktive effekt som delta-9-THC. De har også andre egenskaper som gjør det enklere å skille giftstoffene ut av den menneskelige kroppen. Blant annet blir delta-9-THC omdannet til 11-OH-THC, den primære aktive metabolitten av delta-9-THC. 11-OH-THC har i forhold til delta-9-THC mindre psykoaktive effekter. Denne forbindelsen blir oksidert videre til THC-COOH. THC-COOH har ingen psykoaktive effekter lenger, men har en økt vannløselighet og blir funnet for det meste i urin. I forhold til dette blir

metamfetamin så vidt metabolisert. Dette kan være en grunn til at rusen av metamfetamin varer mye lenger og er mer effektiv. Det er ingenting som bryter det ned til andre stoffer som ikke er psykoaktive. Dermed kan metamfetamin muligens binde seg til flere reseptorer. Det er hovedsakelig rene mengder av metamfetamin og noen små mengder amfetamin, pOH-metamfetamin og pOH-AMP, som blir utskilt. Gjennom tester av avløpsvann kan forbruken av ulike narkotiske stoffer estimeres. Der er det vanlig å finne store mengder av ren metamfetamin.

Konklusjon

Det varierer hvor stor den normale doseringen er for de to narkotiske stoffene, marihuana og metamfetamin. Doseringen ved bruk av marihuana er mye høyere, enn det er for metamfetamin. Grunnen til dette er at det psykoaktive stoffet delta-9-THC finnes i mindre mengder i planten og ikke som ren forbindelse. Mens den psykoaktive kjemiske forbindelsen delta-9-THC av marihuana blir syntetisert i selve Cannabisplanten, er metamfetamin et syntetisk fremstilt stoff. Metamfetamin og det psykoaktive stoffe fra marihuana er begge lipidløselige, noe som bidrar til å oppnå rask psykoaktiv effekt etter inntak. De to forbindelsene påvirker kroppen ved å reagere med ulike reseptorer i kroppen. Delta-9-THC har evnen til å være en agonist for CB1R og CB2R, mens metamfetamin påvirker dopaminerge reseptorer i tillegg til TAAR1. Begge narkotiske stoffene har egenskapen til å påvirke nivået av dopamin. De har dermed muligheten til å forandre på sinnstilstanden, for eksempel løfte opp humøret. Begge narkotiske stoffene kan også påvirke nivået av Ca^{2+} . Delta-9-THC inhiberer tilstrømming av Ca^{2+} som kan ha beskyttende effekt for cellene i det sentrale nervesystemet. Samtidig har delta-9-THC evne til å påvirke celledød når det gjelder kreftceller. Metamfetamin derimot øker nivået av Ca^{2+} . Dette fører til en kaskade som ender opp i celledød av blant annet celler i det sentrale nervesystemet. Ved å se på effekten de to ulike stoffene gir, kan man si at marihuana er bedre å bruke, enn metamfetamin. Det er uansett viktig å merke seg at dette ikke er en fasit og at de narkotiske stoffene påvirker mennesker på ulik måte. I tillegg er det viktig å huske at dosering også spiller en sentral rolle i forhold til hvor helsefarlig de narkotiske stoffene kan være. Til slutt er det også viktig å nevne at den sosiale konteksten man er i kan spille en sentral rolle når det gjelder brukeratferd, men dette ble det ikke tatt hensyn til i dette prosjektet.

Referanseliste

1. Waal H. narkotika [Internett]. snl.no: store norske leksikon; 2009 [updated 22.04.2020; cited 2021 27.04]. Available from: <https://snl.no/narkotika>.
2. Westin AA, Strøm EJH, Rygnestad T, Slørdal L. Hva er egentlig narkotika? Språspalten [Internet]. 2011 [cited 2021 26.04.]; 16(131):[1574-5 pp.]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2011/08/sprakspalten/hva-er-egentlig-narkotika>.
3. rustelefonen. Hva sier loven om morfin [Informasjon]. rustelefonen.no: rustelefonen.no; [cited 2021 26.04.]. Available from: <https://www.rustelefonen.no/om-morfin/sier-loven-morfin/>.
4. Health Nlo. Opioid Overdose Crisis [Internett]. USA: National Institute on Drug Abuse; 2021 [updated 11.03; cited 2021 27.04]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/opioids/opioid-overdose-crisis#:~:text=In%202019%2C%20nearly%2050%2C000%20people,died%20from%20opioid%2Dinvolved%20overdoses.&text=The%20misuse%20of%20and%20addiction,as%20social%20and%20economic%20welfare>.
5. Ruspolitikk FT. SPØRSMÅL OG SVAR OM RUSREFORMEN [Artikkel]. rusreform.no: Foreningen Tryggere Ruspolitikk; 2020 [cited 2021 26.04.]. Available from: https://www.rusreform.no/nyheter/2020/4/21/sprsmal-og-svar-om-rusreformen?gclid=Cj0KCQjwyZmEBhCpARIsALzmnIuskhVJHBfTCAIshq0mu4XgP3-KzANxzt1dCspFTABjxpJxQc9i8aAvvXEALw_wcB.
6. Folkehelseinstituttet. Økende cannabisbruk blant ungdom [Forskningsfunn]. fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2020 [updated 27.10; cited 2021 27.04]. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/okende-cannabisbruk-blant-ungdom/>.
7. Pelc I, Verbanck P. [Hard use of soft drugs]. Bull Mem Acad R Med Belg. 2006;161(7-9):450-7; discussion 8.
8. Pereira J, Wiegand T. Marijuana. In: Wexler P, editor. Encyclopedia of Toxicology (Third Edition). Oxford: Academic Press; 2014. p. 157-9.
9. Cannabis - hasj og marihuana [Artikkel]. helsenorge.no: Helsedirektoratet; 2020 [updated 03.03.2020; cited 2021 25.04.2021]. Available from: <https://www.helsenorge.no/rus-og-avhengighet/cannabis/#bruk-av-cannabis-i-norge>.
10. Fox SH, Faust-Socher A. Cannabinoids☆. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology: Elsevier; 2017.
11. RUSPOLITIKK FT. Cannabis [Internett]. Oslo: Rusopplysningen; [cited 2021 27.04.]. Available from: <https://rusopplysningen.no/cannabis>.
12. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. CLIN PHARMACOKINET. 2003;42(4):327-60.
13. Admin. Delta 8 THC vs Delta 9 THC [Internet]. Cannabis Chemistry: OK Cannabis Chemist. 2020. [cited 2020]. Available from: <https://okcannabischemist.com/delta-8-thc-vs-delta-9-thc/>.
14. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. LIFE SCI. 1995;56(23):2097-102.
15. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. Iran J Psychiatry. 2012;7(4):149-56.
16. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. Handb Exp Pharmacol. 2005(168):657-90.
17. Howlett A, Barth F, Bonner T, Cabral G, Casellas P, Devane W, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacological reviews. 2002;54:161-202.

18. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *PHARMACOL REV.* 2002;54(2):161.
19. Flores-Sanchez IJ, Verpoorte R. Secondary metabolism in cannabis. *PHYTOCHEM REV.* 2008;7(3):615-39.
20. Thomas BF, ElSohly MA. Chapter 2 - Biosynthesis and Pharmacology of Phytocannabinoids and Related Chemical Constituents. In: Thomas BF, ElSohly MA, editors. *The Analytical Chemistry of Cannabis*; Elsevier; 2016. p. 27-41.
21. Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Yoshikai K, Shoyama Y, Morimoto S. Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*. *FEBS LETT.* 2007;581(16):2929-34.
22. Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *ADDICT BIOL.* 2008;13(2):147-59.
23. Rosenbaum DM, Rasmussen SGF, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *CAH REV THE.* 2009;459(7245):356-63.
24. Keyse SM. Chapter 97 - MAP Kinase Phosphatases. In: Bradshaw RA, Dennis EA, editors. *Handbook of Cell Signaling (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2010. p. 755-69.
25. Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med (Berl).* 2001;78(11):613-25.
26. Gracia-Lor E, Zuccato E, Castiglioni S. Refining correction factors for back-calculation of illicit drug use. *SCI TOTAL ENVIRON.* 2016;573:1648-59.
27. Yang G, Ge S, Singh R, Basu S, Shatzer K, Zen M, et al. Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):105-38.
28. RUSPOLITIKK FT. Metamfetamin [Internett]. Oslo: Rusmiddelopplysningen.no; [cited 2021 27.04]. Available from: <https://rusopplysningen.no/metamfetamin>.
29. Miller M, Hinshaw SP. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2014. p. 320-2.
30. NHI.no. Amfetamin og metamfetamin [Informasjon]. NHI.no: NHI.no; 2019 [updated 27.05.2019; cited 2021 25.04.2021]. Available from: <https://nhi.no/psykisk-helse/rus-og-avhengighet/narkotiske-stoffer/amfetamin-og-metamfetamin/#:~:text=Ikke%2Dmedisinsk%20bruk%2C%20salg%20og,i%20Norge%20p%C3%A5%201990%2Dtallet>.
31. Costa LG, Aschner M. Amphetamines. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. Oxford: Academic Press; 2014. p. 152.
32. Hardey S, Thomas S, Stein S, Kelley R, Achermann K. What Is Meth Cut With? [Internett]. [americanaddictioncenters.org](https://americanaddictioncenters.org/meth-treatment/cut-with): American Addiction Centers; 2020 [updated 03.02; cited 2021 27.04]. Available from: <https://americanaddictioncenters.org/meth-treatment/cut-with>.
33. Mendelson J, Uemura N, Harris D, Nath RP, Fernandez E, Jacob P, 3rd, et al. Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(4):403-20.
34. Ward LF, Enders JR, Bell DS, Cramer HM, Wallace FN, McIntire GL. Improved Chiral Separation of Methamphetamine Enantiomers Using CSP-LC-MS-MS. *J ANAL TOXICOL.* 2016;40(4):255-63.
35. Pendl E, Pauritsch U, Kollroser M, Schmid MG. Determination of cathinone and cathine in Khat plant material by LC-MS/MS: Fresh vs. dried leaves. *FORENSIC SCI INT.* 2021;319:110658.
36. Bade R, Ghetia M, Chappell A, White JM, Gerber C. Pholedrine is a marker of direct disposal of methamphetamine. *SCI TOTAL ENVIRON.* 2021;782:146839.
37. Kunalan V, Nic Daéid N, Kerr WJ, Buchanan HAS, McPherson AR. Characterization of Route Specific Impurities Found in Methamphetamine Synthesized by the Leuckart and Reductive Amination Methods. *ANAL CHEM.* 2009;81(17):7342-8.

38. Alexander ER, Wildman RB. Studies on the Mechanism of the Leuckart Reaction. J AM CHEM SOC. 1948;70(3):1187-9.
39. Yang X, Wang Y, Li Q, Zhong Y, Chen L, Du Y, et al. The Main Molecular Mechanisms Underlying Methamphetamine- Induced Neurotoxicity and Implications for Pharmacological Treatment. Front Mol Neurosci. 2018;11:186-.
40. Xie Z, Miller GM. A receptor mechanism for methamphetamine action in dopamine transporter regulation in brain. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(1):316-25.
41. Wise RA, Robble MA. Dopamine and Addiction. ANNU REV PSYCHOL. 2020;71(1):79-106.

