

DR DARIUSZ ZUBA

**IDENTYFIKACJA NOWYCH SUBSTANCJI
O DZIAŁANIU PSYCHOTROPOWYM I ODURZAJĄCYM
OBECNYCH NA RYNKU NARKOTYKOWYM ORAZ ICH ZANIECZYSZCZEŃ**

AUTOREFERAT

Dr Dariusz Zuba

Miejsce zatrudnienia

Instytut Ekspertyz Sądowych
ul. Westerplatte 9
31-033 Kraków

Wykształcenie

Uniwersytet Jagielloński (1997 - 2001)

Wydział Chemii

Stopień naukowy: doktor nauk chemicznych

Praca doktorska pt. „Optymalizacja i walidacja metod oznaczania etanolu i innych związków lotnych we krwi. Poszukiwanie markerów choroby alkoholowej”

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Parczewski

Uniwersytet Jagielloński (1991 - 1996)

Wydział Chemii

Stopień naukowy: magister chemii

Specjalizacja: Analityka przemysłowa i środowiskowa

Praca magisterska pt. „Metoda identyfikacji napojów alkoholowych przy pomocy ilościowej analizy zanieczyszczeń”

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Parczewski

Doświadczenie zawodowe

Instytut Ekspertyz Sądowych (od 2001 r.)

- Kierownik Pracowni Badania Alkoholu i Narkotyków (od 1.10.2006 r.)
- biegły IES z zakresu toksykologii alkoholu oraz środków odurzających i substancji psychotropowych (od 2.03.2004 r.)
- adiunkt (od 1.03.2004 r.)
- asystent (1.01.2002 r. – 28.02.2004 r.)
- chemik-toksykolog (0,5 etatu) (14.12.2001 r. – 31.12.2001 r.)

Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii (1996 – 2001)

- doktorant (1.10.1997 r. – 31.12.2001 r.)
- asystent (1.10.1996 r. – 30.09.1997 r.)

**WYKAZ ARTYKUŁÓW STANOWIĄCYCH JEDNOTEMATYCZNY CYKL PUBLIKACJI
„IDENTYFIKACJA NOWYCH SUBSTANCJI O DZIAŁANIU PSYCHOTROPOWYM
I ODURZAJĄCYM OBECNYCH NA RYNKU NARKOTYKOWYM ORAZ ICH ZANIECZYSZCZEŃ”**

- [H1] **Zuba D.**, Identification of cathinones and other active components of 'legal highs' by mass spectrometric methods, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 2012, 32, 15-30; *IF2011: 6,273*
- [H2] **Zuba D.**, Sekuła K., Buczek A. Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-4-nitro- β -phenethylamine (2C-N) - A new member of 2C-series of designer drug, *Forensic Science International* 2012, 222, 298-305; *IF2011: 2,301*
- [H3] **Zuba D.**, Sekuła K., Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-3,4-dimethyl- β -phenethylamine (2C-G) - a new designer drug, *Drug Testing and Analysis* 2012, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dta.1396>; *IF2011: 2,537*
- [H4] **Zuba D.**, Sekuła K., Analytical characterisation of three hallucinogenic *N*-(2-methoxy)-benzyl derivatives of the 2C-series of phenethylamine drugs, *Drug Testing and Analysis* 2012, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dta.1397>; *IF2011: 2,537*
- [H5] **Zuba D.**, Sekuła K., Buczek A., 25C-NBOMe - new potent hallucinogenic substance identified on the drug market, *Forensic Science International* 2012, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.08.027>; *IF2011: 2,301*
- [H6] **Zuba D.**, Byrska B., Alpha- and beta-asarone in herbal medicinal products. A case study, *Forensic Science International* 2012, 223, e5-e9; *IF2011: 2,301*
- [H7] Świst M., Wilamowski J., **Zuba D.**, Kochana J., Parczewski A., Determination of synthesis route of 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-propanone (MDP-2-P) based on impurity profiles of MDMA, *Forensic Science International* 2005, 149, 181-192; *IF2005: 1,577*
- [H8] Sekuła K., **Zuba D.**, Organic impurity profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Comparison of analytical and statistical procedures, *Problems of Forensic Sciences* 2010, 83, 269-287; *IF2010: 0,000*
- [H9] Byrska B., **Zuba D.**, Profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by means of high-performance liquid chromatography, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2008, 390, 715-722; *IF2008: 3,328*
- [H10] **Zuba D.**, Byrska B., Prevalence and co-existence of active components of 'legal highs', *Drug Testing and Analysis* 2012. DOI: [doi: 10.1002/dta.1365](http://dx.doi.org/10.1002/dta.1365); *IF2011: 2,537*
- [H11] **Zuba D.**, The medicines containing ephedrine and pseudoephedrine as a source of methcathinone, *Problems of Forensic Sciences* 2007, 71, 323-333; *IF2007: 0,000*
- [H12] **Zuba D.**, Adamowicz P., Byrska B., Detection of buphedrone in biological and non-biological material – two case reports, *Forensic Science International* 2012, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.08.034>; *IF2011: 2,301*
- [H13] Byrska B., **Zuba D.**, Stanaszek R., Determination of piperazine derivatives in 'legal highs', *Problems of Forensic Sciences* 2009, 81, 101-113; *IF2009: 0,000*
- [H14] Stanaszek R., **Zuba D.**, 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) – a new designer drug that is still a legal substance, *Problems of Forensic Sciences* 2006, 66, 220-228; *IF2006: 0,000*
- [H15] **Zuba D.**, Byrska B., Maciów M., Comparison of 'herbal highs' composition, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2011, 400, 119-126; *IF2011: 3,778*

- [H16]** Zuba D., Byrska B., Analysis of the prevalence and coexistence of synthetic cannabinoids in 'herbal high' products in Poland, *Forensic Toxicology* 2013, 31, 21-30; *IF2011: 3,000*
- [H17]** Sekuła K., Zuba D., Stanaszek R., Identification of naphthoylindoles acting on cannabinoid receptors based on their fragmentation patterns under ESI-QTOFMS, *Journal of Mass Spectrometry* 2012, 47, 632-643; *IF2011: 3,268*

Łącznie w jednotematycznym cyklu publikacji ujęto **17** prac, z czego **13** zostało opublikowanych (lub jest w druku) w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*.

Łączny współczynnik oddziaływania (*Impact Factor, IF*) wybranych prac, licząc na rok ich opublikowania (lub ostatni dostępny), wynosi **38,039** (średnia – 2,338).

Lista skrótów

25C-NBOMe	2-(4-chloro-2,5-dimetoksyfenylo)- <i>N</i> -(2-metoksybenzylo)etanoamina
25D-NBOMe	2-(2,5-dimetoksy-4-metylofenylo)- <i>N</i> -(2-metoksybenzylo)etanoamina
25E-NBOMe	2-(4-etylo-2,5-dimetoksyfenylo)- <i>N</i> -(2-metoksybenzylo)etanoamina
25G-NBOMe	2-(2,5-dimetoksy-3,4-dimetylofenylo)- <i>N</i> -(2-metoksybenzylo)etanoamina
25N-NBOMe	2-(2,5-dimetoksy-4-nitrofenylo)- <i>N</i> -(2-metoksybenzylo)etanoamina
2C-B	2-(4-bromo-2,5-dimetoksyfenylo)etanoamina
2C-C	2-(4-chloro-2,5-dimetoksyfenylo)etanoamina
2C-D	2-(2,5-dimetoksy-4-metylofenylo)etanoamina
2C-E	2-(4-etylo-2,5-dimetoksyfenylo)etanoamina
2C-G	2-(2,5-dimetoksy-3,4-dimetylofenylo)etanoamina
2C-H	2-(2,5-dimetoksyfenylo)etanoamina
2C-I	2-(4-jodo-2,5-dimetoksyfenylo)etanoamina
2C-N	2-(2,5-dimetoksy-4-nitrofenylo)etanoamina
2C-P	2-(2,5-dimetoksy-4-propylofenylo)etanoamina
2C-T-2	2-[4-(etylosulfanylo)-2,5-dimetoksyfenylo]etanoamina
2C-T-7	2-[2,5-dimetoksy-4-(propylosulfanylo)fenylo]etanoamina
3,4-DMMC	3,4-dimetylometkatynon; 1-(3,4-dimetylofenylo)-2-(metyloamino)propan-1-on
4-FA	4-fluoroamfetamina; 1-(4-fluoro)propano-2-amina
4-MEC	4-metylo- <i>N</i> -etylokatynon; 2-(etyloamino)-1-(4-metylofenylo)propan-1-on
4-MPA	1-(tiofen-2-ylo)-2-metyloaminopropan
4-MTA	4-metylotioamfetamina; 1-[4-(metylosulfanylo)fenylo]propano-2-amina
9-THC	9-tetrahydrokannabinol
ADH	dehydrogenaza alkoholowa
AM-2201	[1-(5-fluoropentylo)-1 <i>H</i> -indol-3-ylo](naftalen-1-ylo)metanon
AMF	amfetamina; 1-fenylopropano-2-amina
ATR	metoda całkowitego wewnętrznego odbicia
ATS	stymulanty typu amfetaminy
BDB	1,3-benzodioksolylobutanoamina
BZP	1-benzylopiiperazyna
C8-CP-47,497	5-(1,1-dimetylooktylo)-2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-hydroksy-cykloheksylo]fenol
CA	analiza skupień
CI	jonizacja chemiczna
DAD	detektor szeregu diod
DMA	1-(2,5-dimetoksyfenylo)propano-2-amina
DMMC	2-(dimetyloamino)-1-fenylopropan-1-on
DOB	1-(4-bromo-2,5-dimetoksyfenylo)propano-2-amina
DOC	1-(4-chloro-2,5-dimetoksyfenylo)propano-2-amina
DOET	1-(4-etylo-2,5-dimetoksyfenylo)propan-2-amina
DOI	1-(4-jodo-2,5-dimetoksyfenylo)propan-2-amina
DOM	1-(2,5-dimetoksy-4-metylofenylo)propan-2-amina
EI	jonizacja strumieniem elektronów
ELISA	metoda immunosorpcji skoniugowanych enzymów
EMA	Europejska Agencja Leków
EMCDDA	Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii
EMIT	technika zwielokrotnionej reakcji enzymatycznej
ENFSI	Europejska Sieć Instytutów Nauk Sądowych
ESI	jonizacja przez rozpylanie w polu elektrycznym
EWS	System Wczesnego Ostrzegania
FPIA	immunofluorescencja w świetle spolaryzowanym
FTIR	spektrometria w podczerwieni z transformacją Fouriera

GC	chromatografia gazowa
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HS	analiza fazy nadpowierzchniowej
JWH-007	(2-metylo-1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)(naftalen-1-ylo)metanon
JWH-015	(2-metylo-1-propylo-1 <i>H</i> -indol-3-yl)(naftalen-1-ylo)metanon
JWH-018	naftalen-1-ylo(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)metanon
JWH-019	(1-heksylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)(naftalen-1-ylo)-metanon
JWH-073	(1-butylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)(naftalen-1-ylo)metanon
JWH-073-Me	(1-butylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)(4-metylnaftalen-1-ylo)metanon
JWH-081	(4-metoksynaftalen-1-ylo)(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)metanon
JWH-122	(4-metylnaftalen-1-ylo)(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)metanon
JWH-200	[1-(2-morfolino-4-yloetylo)-1 <i>H</i> -indol-3-ylo]-(naftalen-1-ylo)metanon
JWH-210	(4-etylnaftalen-1-ylo)(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)-metanon
JWH-250	2-(2-metoksyfenylo-1-(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)-etanon
JWH-398	(4-chloronaftalen-1-ylo)(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)metanon
LC	chromatografia cieczowa
MA	<i>N</i> -metylo-1-fenylopropano-2-amina
MBDB	1,3-benzodioksolylo- <i>N</i> -metylobutanoamina
mCPP	1-(3-chlorofenylo)piperazyna
MDA	3,4-metylenodioksyamfetamina; 1-(1,3-benzodioksol-5-ylo)propano-2-amina
MDEA	3,4-metylenodioksyetyloamfetamina; 1-(1,3-benzodioksol-5-ylo)- <i>N</i> -etylopropano-2-amina
MDMA	3,4-metylenodioksymetamfetamina; 1-(1,3-benzodioksol-5-ylo)- <i>N</i> -metylopropano-2-amina
MDOH	1-(1,3-benzodioksol-5-ylo)- <i>N</i> -hydroksypropano-2-amina
MDP-2-P	1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-2-propanon
MDPBP	3,4-metylenodioksypirolidyn-1-ylobutiofenon
MDPPP	3,4-metylenodioksypirolidyn-1-ylopropiofenon
MDPV	3,4-metylenedioksypirolidyn-1-ylowaleron
MeBP	<i>N</i> -(3-metylobenzylo)piperazyna
MeOPP	1-(2-metoksyfenylo)piperazyna
MeP	1-metylo-3-fenylopiperazyna
MePPP	4-metylo-pirolidyn-1-ylopropiofenon
MoPPP	4-metoksypirolidyn-1-ylopropiofenon
MPBP	4-metylopirolidyn-1-ylobutiofenon
MS	spektrometria mas
NIR	spektrometria bliskiej podczerwieni
NMR	magnetyczny rezonansu jądrowy
PCA	analiza głównych składowych
pCPP	1-(4-chlorofenylo)piperazyna
PMA	p-metoksyamfetamina; 1-(4-metoksyfenylo)propano-2-amina
PMK	1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-2-propanon
PMMA	1-(4-metoksyfenylo)- <i>N</i> -metylopropano-2-amina
PPP	pirolidyn-1-ylopropiofenon
PVP	pirolidyn-1-ylowalerofenon
QTOF	hybrydowy detektor kwadrupol – analizator czasu przelotu
RCS-4	(4-metoksyfenylo)(1-pentylo-1 <i>H</i> -indol-3-ylo)-metanon
SPE	ekstrakcja do fazy stałej
SPME	mikroekstrakcja do fazy stałej
TFAA	bezwodnik kwasu octowego
TFMPP	1-(3-trifluorometylofenylo)piperazyna
THCA-A	kwas tetrahydrokannabinolowy
TMA	1-(3,4,5-trimetoksyfenylo)propano-2-amina
TMA-2	1-(2,4,5-trimetoksyfenylo)propano-2-amina

OMÓWIENIE TEMATYKI I CELU BADAŃ ORAZ UZYSKANYCH WYNIKÓW PRAC ZAWARTYCH W JEDNOTEMATYCZNYM BLOKU PUBLIKACJI

1. Wprowadzenie

Tematyka badań zawartych w głównym bloku publikacji dotyczyła opracowania metod i procedur identyfikacji nowych środków psychoaktywnych zabezpieczanych na rynku narkotykowym (w nielegalnych laboratoriach, u dilerów oraz osób przyjmujących te środki), w sklepach oferujących tzw. dopalacze (w czasie gdy funkcjonowanie takich sklepów nie było zabronione), względnie w wyniku działań organów ścigania wobec osób oferujących tego typu preparaty przez internet (w formie sklepów internetowych lub ogłoszeń). Część badań dotyczyła również charakterystycznych zanieczyszczeń zidentyfikowanych nowych środków. Zanieczyszczenia te stanowiły głównie pozostałości substratów (zwanymi zgodnie z nomenklaturą stosowaną w przepisach prawnych prekursorami) lub produktów pośrednich, bądź też produkty reakcji ubocznych.

Wzrost liczby substancji wprowadzanych na rynek narkotykowy został zaobserwowany już pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku, co doprowadziło decyzją Rady Europy do powstania w 2005 roku Systemu Wczesnego Ostrzegania (EWS) o nowych środkach. System ten jest prowadzony przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA). Jak wynika z raportów tej organizacji, w ostatnich siedmiu latach na rynek europejski wprowadzono ponad 160 nowych środków psychoaktywnych. W Polsce najbardziej gwałtowny wzrost ich liczby był obserwowany w 2010 roku, co doprowadziło do podjęcia przez organy administracji rządowej zdecydowanych działań legislacyjnych, które spowodowały zamknięcie wszystkich sklepów oferujących tzw. dopalacze oraz wprowadzono wysokie kary finansowe za wprowadzanie na rynek takich środków. Niezależnie od powyższego, w ostatnich dwóch latach zidentyfikowano w Polsce kilkanaście nowych substancji o działaniu psychoaktywnym.

Istnieje szereg określeń, których używa się w stosunku do omawianych nowych środków psychoaktywnych. W krajach anglosaskich funkcjonuje nazwa *legal highs* dla preparatów oferowanych w formie proszków bądź tabletek oraz *herbal highs* dla preparatów roślinnych. W Polsce, w ostatnich latach wszystkie tego typu środki nazywano dopalaczami. Obecnie zwykle określa się je jako „nowe narkotyki”. Jak wspomniano, nowe substancje psychoaktywne o budowie chemicznej zbliżonej do substancji kontrolowanych pojawiały się już jednak znacznie wcześniej i były zwykle określane jako „narkotyki projektowane”. Inne popularne nazwy tych związków to: *party pills*, *happy pills*, *boosters*, *uppers*, *enhancers*, *research chemicals*, *RC's*, *bath salts*, *plant food*, etc.

Wśród wielu definicji formułowanych w odniesieniu do nowych środków najbardziej właściwa wydaje się ta zawarta w Decyzji Rady Europy nr 2005/387/JHA dotyczącej wymiany informacji, oceny ryzyka i kontroli nowych substancji psychoaktywnych [1], a mianowicie, że są to „nowe środki odurzające lub substancje psychotropowe, w czystej formie lub w preparatach, która nie są wymienione w konwencjach Organizacji Narodów Zjednoczonych (ONZ) [2,3], ale które mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia publicznego porównywalne do wywoływanego przez takie substancje”.

W Polsce problematykę środków psychoaktywnych reguluje Ustawa z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. 2005 Nr 179 poz. 1485, z późn. zm.). W załącznikach do ww. ustawy umieszczone są środki odurzające i substancje psychotropowe, przy czym pierwotnie zostały one utworzone na podstawie wspomnianych powyżej konwencji ONZ. Zarówno środki odurzające jak i substancje psychotropowe podzielone są na 4 grupy, w zależności od ryzyka wywołania uzależnienia oraz zakresu stosowania dla celów medycznych. Systematycznie, w przypadku stwierdzenia zasadności objęcia kontrolą nowej substancji, ww. ustawa jest nowelizowana, w wyniku czego substancja ta jest umieszczana na odpowiedniej liście (w odpowiednim załączniku). Z uwagi jednak na fakt, że ten proces legislacyjny zajmuje zwykle kilka miesięcy, w ww. ustawie wprowadzono pojęcie „środek zastępczy”, który zgodnie z definicją stanowi „substancję pochodzenia naturalnego lub syntetycznego w każdym stanie fizycznym lub produkt, roślinę, grzyba lub ich część, zawierające taką substancję, używaną zamiast środka odurzającego lub substancji psychotropowej lub w takich samych celach jak środek odurzający lub substancja psychotropowa, której wytwarzanie i wprowadzanie do obrotu nie jest regulowane na podstawie odrębnych przepisów (...)”.

Z chemicznego punktu widzenia, nowe związki stanowią często proste modyfikacje substancji kontrolowanych, uzyskiwane przede wszystkim poprzez wprowadzenie do struktury takiego związku dodatkowej grupy chemicznej, np. metylowej czy metoksylowej (np. p-metoksyamfetamina, PMA), bądź zastąpienie atomu wodoru atomem halogenowca, np. fluoru (np. 4-fluoroamfetamina, 4-FA). Ponadto na rynek wprowadzane są izomery strukturalne (np. etkatynon jest izomerem kontrolowanego od 2010 r. mefedronu). Wykrywane są też analogi, czyli związki, w których jeden lub kilka atomów zostało zastąpionych innymi atomami w stosunku do związku macierzystego (np. wykryty w 2012 roku 1-(tiofen-2-ylo)-2-metyloaminopropan (4-MPA) jest analogiem metamfetaminy, w którym zamiast pierścienia benzenowego znajduje się pierścień tiofenowy). Ponieważ związki te trafiają na rynek bez żadnych wstępnych badań dotyczących ich toksykokinetyki czy toksyczności, a jedynie dzięki chemicznemu podobieństwu do substancji kontrolowanych, tą grupę związków często określa się jako „narkotyki projektowane”.

W ostatnim czasie zaobserwowano pojawienie się na rynku narkotykowym substancji, które były przedmiotem badań naukowych nad receptorami. Z punktu widzenia omawianych substancji psychoaktywnych kluczowe znaczenie mają cztery rodzaje receptorów, a mianowicie dopaminowe, adrenonergiczne, serotoninowe oraz kannabinoidowe. Naturalnymi (endogennymi) ligandami trzech pierwszych receptorów są odpowiednio następujące neuroprzekaźniki: dopamina, adrenalina i noradrenalina oraz serotonina. Kluczową substancją działającą na receptory kannabinoidowe jest delta-9-tetrahydrokannabinol (delta-9-THC). Wśród badanych przeze mnie związków do tej grupy zaliczyć można przede wszystkim substancje z tzw. grupy NBOMe (nowe pochodne fenetyloaminy) oraz syntetyczne kannabinoidy; związki te szczegółowo omówiono w dalszej części autoreferatu (pkt. 5.2 i 5.7).

2. Założenia i cel badań

Metody badania środków odurzających i substancji psychotropowych zabezpieczanych na rynku narkotykowym uległy w ostatnich latach zasadniczej zmianie. Jest to związane z bardzo szybkim wzrostem liczby substancji oferowanych potencjalnym użytkownikom oraz ich dużym podobieństwem chemicznym. Z tego względu stosowane w wielu laboratoriach kryminalistycznych metody analityczne takie jak chromatografia gazowa z wykorzystaniem detektora płomieniowo-jonizacyjnego (GC-FID) czy wysokosprawna chromatografia cieczowa

z użyciem detektora szeregu diod (HPLC-DAD) okazały się niewystarczające. Również zakres zastosowania chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS) jest ograniczony w przypadku badania nowych substancji psychoaktywnych.

Nowoczesne techniki analityczne rozszerzają możliwości badawcze, jednak stosowane pojedynczo mogą być zawodne. Z tego względu podjęto próbę kompleksowego podejścia do problemu identyfikacji nowych substancji z określonych grup chemicznych. Ponieważ w wielu przypadkach zabezpieczane preparaty stanowiły mieszaniny, szczególny nacisk położono na techniki sprzężone. Przy ich doborze kierowano się zasadą komplementarności, aby użycie kolejnej techniki wносиło nową informację na temat struktury badanych związków oraz eliminowało potencjalne interferencje ze strony matrycy.

Celem podjętych badań zawartych w jednotematycznym bloku publikacji było opracowanie procedur oraz metod analitycznych pozwalających na jednoznaczną identyfikację nowych środków psychoaktywnych w próbkach zabezpieczanych na rynku narkotykowym. Takie kompleksowe podejście pozwala na dostarczenie analitykowi właściwych narzędzi do badania nieznanej substancji psychoaktywnej celem:

- jej wstępnej klasyfikacji do grupy chemicznej na podstawie widma masowego przy jonizacji strumieniem elektronów (EI/MS);
- jednoznacznej identyfikacji przy zastosowaniu pięciu nowoczesnych metod analitycznych, takich jak chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas, chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas z hybrydowym połączeniem typu kwadrupol – analizator czasu przelotu (LC-QTOFMS), spektrometria w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), wysokosprawną chromatografią cieczową z detektorem szeregu diod oraz spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR);
- określenia metody syntezy nowego związku, a także powiązania między próbkami poprzez analizę zanieczyszczeń;
- przewidywania struktury chemicznej nowych substancji o działaniu psychoaktywnym, które w przyszłości mogą pojawić się na rynku narkotykowym.

Bardzo istotnym elementem uwzględnianym przy opracowaniu metod badawczych była ich zgodność ze standardami obowiązującymi w międzynarodowej kontroli jakości badań, realizowana m.in. poprzez przeprowadzenie procesów walidacji. Skuteczność użytych metod oraz procedur została przedstawiona na obszernym materiale eksperymentalnym i dowodowym. W badaniach został uwzględniony również aspekt prawny zagadnienia wprowadzania na rynek nowych środków o działaniu psychoaktywnym oraz omówiono związane z tym zagrożenia.

3. Materiał badawczy

Substancje będące materiałem badawczym można podzielić zgodnie z ich pochodzeniem na następujące grupy:

a) środki i substancje zabezpieczone na rynku narkotykowym, występujące m.in. w formie proszków, tabletek, kapsułek, kartoników czy materiału roślinnego; grupa ta obejmowała również tzw. dopalacze. Łącznie przebadano ponad 6000 preparatów;

b) substancje otrzymane w wyniku syntez chemicznych, które przeprowadzono we współpracy z Zakładem Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego (UJ); w ramach dwóch projektów badawczych (grantów finansowanych przez KBN i MNiSW) otrzymano kilkadziesiąt związków z różnych grup chemicznych;

c) substancje wzorcowe (materiały referencyjne firm LGC Standards, Lipomed, Cerilliant, oraz Cayman). Z oczywistych względów dostępność wzorców nowych środków psychoaktywnych była bardzo ograniczona. Stosowano je głównie w badaniach modelowych mających na celu weryfikację zaproponowanych schematów fragmentacji w MS oraz w analizach ilościowych (nie ujętych w głównym nurcie badań).

4. Metody badawcze

W badaniach wykorzystywano wiele metod analitycznych. Podstawowymi były techniki sprzężone, w których do rozdzielania analitów stosowano chromatografię gazową (GC) lub cieczową (LC), a do określenia ich charakterystyki użyto spektrometrię mas. Chromatograf gazowy był połączony z kwadropolowym detektorem mas, natomiast chromatograf cieczowy z hybrydowym detektorem typu kwadropol – analizator czasu przelotu (QTOF). Stosowano różne metody jonizacji związków, takie jak: jonizacja strumieniem elektronów (EI), jonizacja chemiczna (CI) oraz jonizacja przez rozpylanie w polu elektrycznym (ESI). Do głównych zalet zastosowanych metod sprzężonych należą: wysoka czułość i selektywność, komplementarny charakter, możliwość identyfikacji składników mieszanin, szeroki zakres zastosowań oraz relatywnie niska cena. Bardzo użyteczne w badaniach identyfikacyjnych okazały się również metody FTIR, HPLC-DAD i NMR. Poniżej przedstawiono opis głównych metod badawczych wraz z kluczowymi informacjami na temat zakresu ich zastosowania i znaczenia w prowadzonych przeze mnie badaniach. Szczegółowe informacje na temat warunków pomiarowych podano w poszczególnych publikacjach.

4.1. Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas

Metoda GC-MS jest podstawowym narzędziem badawczym stosowanym w laboratoriach kryminalistycznych zajmujących się badaniem narkotyków. Wynika to z faktu, że pozwala ona na uzyskiwanie odtwarzalnych widm masowych, a więc możliwe jest tworzenie baz danych w postaci bibliotek takich widm. Dostępne są komercyjne biblioteki widm obejmujące nawet 200 000 związków (np. biblioteka NIST). W sprzedaży są również specjalistyczne bazy, np. baza widm masowych „narkotyków projektowanych” stworzona przez P. Rösnera i wsp. [4], jednak w przypadku widm nowych substancji pojawia się taki sam problem jak z materiałami referencyjnymi; skoro są to związki nowe, to nie są one zawarte w takich bibliotekach. Co więcej, z uwagi na duże podobieństwo w budowie chemicznej nowych środków do związków kontrolowanych, istnieje duże ryzyko niewłaściwej identyfikacji, zwłaszcza przez niedoświadczonego analityka. Dlatego jednym z wymiernych efektów badań zawartych w niniejszym bloku publikacji jest dodanie do niekomercyjnych bibliotek (dystrybuowanych przez EMCDDA i Grupę Roboczą ds. Narkotyków Europejskiej Sieci Instytutów Nauk Sądowych, ENFSI) widm masowych ponad 100 nowych związków o działaniu psychoaktywnym oraz ich zanieczyszczeń, które też są bardzo istotne w pracy ekspertów (szerzej to zagadnienie omówiono w pkt. 5.4). Dokonana przeze mnie analiza mechanizmów fragmentacji substancji

z różnych grup chemicznych pozwoliła również na określenie charakterystycznych mas (dokładniej wartości stosunku masa/ladunek, m/z) z punktu widzenia analizy identyfikacyjnej. Zaproponowany schemat wstępnej klasyfikacji nowych substancji o działaniu psychoaktywnym na podstawie widm (GC-)EI/MS [H1] znajduje szerokie zastosowanie w wielu laboratoriach badających produkty pochodzące na rynku narkotykowym.

W badaniach stosowałem dwa chromatografy gazowe HP 6890 System sprzężone ze spektrometrami mas 5973N (firmy Agilent). Najczęściej używano kolumnę chromatograficzną HP-5MS, a jako gaz nośny hel (6,0). Celem lepszego rozdzielania analitów stosowano różne programy temperaturowe (zwykle w szerokim zakresie od 50°C do 280°C). Przy pomiarach przeprowadzano jonizację strumieniem elektronów, a niekiedy używano jonizacji chemicznej. Widma zbierano w zakresie od 29 do 600 m/z .

4.2. Chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas z hybrydowym detektorem typu kwadrupol – analizator czasu przelotu

Drugą stosowaną przeze mnie metodą, kluczową z punktu widzenia procesu identyfikacji nowych związków, była chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas. W badaniach używałem chromatografu cieczowego Agilent serii 1200 połączonego z detektorem 6520 Accurate-Mass QTOF.

Powyższe urządzenie umożliwia prowadzenie pomiarów w trybie MS i MS/MS. Substancje są jonizowane poprzez rozpylanie w polu elektrycznym (ESI). Najczęściej stosowano dodatni tryb jonizacji, a widma masowe zbierano w zakresie mas od 60 do 1000 m/z . Przy pomiarach w trybie MS napięcie fragmentora wynosiło zazwyczaj 100 V (przy określaniu masy cząsteczkowej związku) lub było w zakresie 200 – 300 V (przy badaniu głównych jonów). Przy pomiarach w trybie MS/MS napięcie fragmentora również zwykle było w zakresie 200 – 300 V, natomiast energia kolizji wynosiła od 10 do 30 eV.

Kluczowymi parametrami pracy spektrometru mas QTOF są napięcie fragmentora i energia kolizji. Zmieniając ich wartości można kontrolować poziom fragmentacji związków oraz tworzących się jonów, a zatem decydować czy chce się obserwować jedynie jon pseudomolekularny, 2 – 3 podstawowe jony, czy też większą liczbę fragmentów badanej substancji. Procesowi fragmentacji można poddawać również poszczególne tworzące się pierwotnie jony, co jest bardzo przydatne w pracy analitycznej, tym bardziej, że urządzenie zapewnia bardzo dokładny pomiar masy, rzędu 2 – 5 ppm, w zależności od trybu pracy urządzenia. Błąd dokładności spektrometru mas można określić za pomocą następującego wzoru:

$$\Delta m[\text{ppm}] = 10^6 \times \frac{m_{\text{mierzona}} - m_{\text{teoretyczna}}}{m_{\text{teoretyczna}}}$$

Związki, które były przeze mnie badane miały małą masę cząsteczkową, zwykle poniżej 250 amu. W takim przypadku błąd dokładności rzędu 2 ppm odpowiada 0,0005 amu, a więc wielkości masy odpowiadającej masie elektronu (wynoszącej 0,0005485 amu). W związku z tym można stwierdzić, że możliwe było nie tylko jednoznaczne określenie jaki jest skład atomowy jonów (wzór sumaryczny), ale nawet ocena czy mamy do czynienia z kationem czy kationorodnikiem.

4.3. Spektrometria w podczerwieni z transformacją Fouriera

Spektrometria w podczerwieni jest metodą analityczną umożliwiającą identyfikację substancji i ich zanieczyszczeń, określenie typów wiązań oraz badanie efektów podstawnikowych w cząsteczkach, dlatego znalazła również zastosowanie w prowadzonych przeze mnie badaniach. Widma IR są bardzo złożone i niezwykle rzadko zdarza się, aby dwa związki miały identyczne widma w całym stosowanym przeze mnie zakresie $600 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, co jest bardzo pożądaną cechą przy identyfikacji. Dla metody FTIR tworzone są biblioteki widm (np. *Spectral Database for Organic Compounds SDBS*), ale ze względów podanych powyżej ich użycie w moich badaniach było bardzo ograniczone. Metoda ta pozwala na analizę struktury cząsteczek. Kształt widma zależy od energii oscylacyjnej i rotacyjnej wiązań chemicznych w cząsteczce, dlatego na podstawie analizy częstotliwości grupowych (drgań charakterystycznych) możliwe było ustalenie jakie grupy funkcyjne były obecne w analizowanych związkach. Metoda FTIR w prowadzonych przeze mnie badaniach była szczególnie przydatna do rozróżniania izomerów położeniowych.

Pomiary były prowadzone przy użyciu dwóch aparatów. Pierwszy z nich, Avatar 360 (Thermo Nicolet), umożliwiał pomiar techniką całkowitego wewnętrznego odbicia (ATR), dzięki czemu nie było konieczne wstępne przygotowywanie próbki proszkowej (tabletki wymagały jedynie rozdrobnienia). Próbka taka była umieszczana bezpośrednio w polu pomiarowym spektrometru. W przypadku próbek naniesionych na kartoniki lub materiał roślinny (szczegóły w pkt. 5.2 i 5.7) konieczna była wstępna izolacja analitów, która realizowana było zwykle poprzez ekstrakcję. Niekiedy ilość odzyskanej w ten sposób substancji była niewielka (np. w przypadku niektórych środków halucynogennych – poniżej 1 mg), dlatego do zebrania jej widma IR użyto spektrometr FTS 40Pro (firmy BioRad/Digilab), który był połączony z mikroskopem UMA 500.

4.4. Inne metody analityczne

Metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem szeregu diod wykorzystywałem w celu uzyskania widm badanych substancji w zakresie 200 – 400 nm, po wcześniejszym rozdzieleniu składników na kolumnie chromatograficznej. Zwykle w tym celu była stosowana kolumna monolityczna Chromolith™ RP-18e, która była termostatowana w 30°C. Stosowano elucję gradientową, a jako fazy ruchome używano wodę i acetonitryl z dodatkiem kwasu fosforowego. Warunki rozdzielania optymalizowano m.in. z wykorzystaniem metody simpleksów.

Potwierdzenie struktury wybranych związków przeprowadzono za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). Wykonywano głównie widma protonowe (^1H) oraz węglowe (^{13}C). Do badań wykorzystano wysokiej klasy spektrometr Avance III 600 firmy Bruker. Pomiary i interpretacje wykonano w Pracowni Spektroskopii NMR na Wydziale Chemii UJ. Metodę NMR stosowano w ograniczonym zakresie z uwagi na małe ilości badanych substancji oraz ich częste występowanie w mieszaninach.

Część badań mających na celu opracowanie metody szybkiego przesiewowego wykrywania nowych środków psychoaktywnych w materiale zabezpieczonym na rynku narkotykowym oraz w materiale biologicznym prowadzono z użyciem testów wykorzystujących takie metody immunochemiczne jak immunosorpcja skoniugowanych enzymów (ELISA), immunofluorescencja w świetle spolaryzowanym (FPIA) oraz technika ze zwielokrotnioną reakcją enzymatyczną (EMIT).

5. Omówienie uzyskanych wyników

Badaniami zawartymi w przedstawianym cyklu publikacji objęto pięć grup związków chemicznych, a mianowicie fenetyloaminy, katynony, piperazyny, tryptaminy oraz syntetyczne kannabinoidy. Największą grupę stanowiły pochodne fenetyloaminy, wśród których wydzielono cztery podgrupy: 2C, NBOMe, DOx i stymulanty typu amfetaminy. Katynony mogą być również traktowane jako pochodne fenetyloaminy (zawierają jedynie dodatkowy atom tlenu podstawiony w pozycji β łańcucha bocznego, tzn. posiadają grupę karbonylową). Uzyskane wyniki omówiono w odniesieniu do poszczególnych grup.

5.1. Grupa 2C

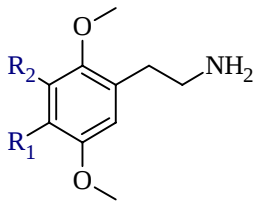
Substancje z grupy 2C to pochodne fenetyloaminy, których cechą charakterystyczną są dwie grupy metoksyłowe podstawione w pozycjach 2 i 5 pierścienia benzenowego. Zwykle zawierają one lipofilowy podstawnik w pozycji 4 (para-), a niekiedy również w pozycji 3. Związki te wykazują działanie psychodeliczne. Jak wynika z badań ilościowej zależności pomiędzy strukturą a reaktywnością (metoda QSAR) [5-7], powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} rośnie, gdy atom wodoru w pozycji 4 zostanie zastąpiony grupą alkoksylową (np. metoksyłową, etoksyłową), tioalkilową (np. tiometyłową), alkilową (np. metylową, etylową) względnie atomem halogenowca. Lista dziewięciu substancji otrzymanych w laboratorium w ramach badań zawarta jest w tabeli 1.

Związki te poddano badaniom metodami podanymi w pkt. 4, tj. GC-MS, LC-QTOFMS, FTIR, HPLC oraz NMR. Analizy metodą GC-MS przeprowadzono dodatkowo po przeprowadzeniu ich w pochodne (derywaty) za pomocą bezwodnika kwasu trifluorooctowego (TFAA). Na podstawie uzyskanych widm masowych dziewięciu analizowanych substancji, opracowano schematy fragmentacji pod wpływem różnych typów jonizacji, tj. EI oraz ESI.

Dla związków z grupy 2C, gdy jonizacja przeprowadzana jest za pomocą strumienia elektronów (w metodzie GC-MS) charakterystyczny jest rozpad wiązania między atomami węgla łańcucha bocznego (α i β) i utworzenie jonu CH_2NH_2^+ , który jest obserwowany przy $m/z = 30$ [**H2,H3**]. Z tego względu bardzo istotne jest zbieranie widm masowych co najmniej od tej wartości. Niestety wiele dotychczas stosowanych metod analitycznych zakładało zbieranie widm od $m/z = 40$ lub nawet $m/z = 50$. Alternatywny rozpad prowadzi do odszczepienia rodnika $\text{CH}_2\text{NH}\cdot$ (nie obserwowanego w widmie) oraz jonu utworzonego z pozostałej części związku ($M - 29$; gdzie M – masa cząsteczkowa). Jon ten ulega wtórnej fragmentacji polegającej na odszczepianiu kolejnych grup metylowych i metoksyłowych względnie podstawnika z pozycji 4, prowadzącej do utworzenia charakterystycznych jonów obserwowanych przy $m/z = 77, 91, 107, 121, 137$ i 151 (struktury jonów podano na rys. 2 w [**H2**]).

Przy jonizacji za pomocą rozpylania w polu elektrycznym (w metodzie LC-QTOFMS) rozpad cząsteczek substancji z grupy 2C następuje w innym miejscu łańcucha bocznego, tj. między atomem węgla (α) i atomem azotu, co oznacza, że następuje w tym przypadku odszczepienie amoniaku z protonowanego jonu cząsteczkowego. Główny pik w widmie masowym jest zatem obserwowany przy wartości $m/z = M - 16$ ($M + H^+ - 17$). Jon ten również ulega dalszym fragmentacjom z utworzeniem charakterystycznych jonów, zależnych w dużej mierze od rodzaju podstawnika w pozycji 4 (oderwaniu ulegają kolejne grupy metylowe i metoksyłowe z pierścienia benzenowego – patrz schemat 2 w [**H2**]).

Tabela 1. Związki z grupy 2C otrzymane w wyniku syntez (2C-H do 2C-C) oraz zidentyfikowane w próbkach zabezpieczonych na rynku narkotykowym (2C-N, 2C-G)

		
R ₁	R ₂	Nazwa
-H	-H	2C-H
-S-C ₂ H ₅	-H	2C-T-2
-S-C ₃ H ₇	-H	2C-T-7
-CH ₃	-H	2C-D
-C ₂ H ₅	-H	2C-E
-C ₃ H ₇	-H	2C-P
-Br	-H	2C-B
-I	-H	2C-I
-Cl	-H	2C-C
-NO ₂	-H	2C-N
-CH ₃	-CH ₃	2C-G

Analogiczny rozpad wiązania C – N jest obserwowany również przy analizie trifluoroacetylowych pochodnych związków z grupy 2C w metodzie GC-MS, gdy stosuje się jonizację strumieniem elektronów [H2,H3].

Badania metodą FTIR pozwoliły na określenie drgań charakterystycznych dla poszczególnych wiązań występujących w cząsteczkach związków z grupy 2C, tj. podstawionego pierścienia benzenowego, grupy metoksylovej powiązanej z pierścieniem benzenowym, grup metylenowych łańcucha bocznego oraz grupy aminowej [H2,H3].

Szczegółowej analizie poddano również widma kluczowych zanieczyszczeń wykrytych w zsyntezowanych związkach, co zostało wykorzystane do potwierdzenia metody syntezy środków zabezpieczonych na rynku narkotykowym [H2].

Opracowane procedury użyto do identyfikacji nowych przedstawicieli tej grupy. I tak, w 2011 roku w Instytucie Ekspertyz Sądowych (IES) wykryto po raz pierwszy na świecie dwa tego typu związki, a mianowicie 2C-N i 2C-G, które omówiono poniżej.

Szczegóły procesu identyfikacji związku 2C-N w zabezpieczonym przez policję proszku przedstawiono w pracy [H2]. Jest on nietypowym przedstawicielem grupy 2C, ponieważ zwykle wprowadzano na rynek substancje posiadające w pozycji 4 pierścienia benzenowego podstawnik lipofilowy, a grupa nitrowa obecna w 2C-N ma charakter hydrofilowy. W pracy umieszczono widma masowe uzyskane przy użyciu EI (metoda GC-MS) oraz ESI (metoda LC-QTOFMS). Dla każdego piku w obu widmach przypisano strukturę jonu i podano

proponowany schemat fragmentacji. Należy zaznaczyć, że błąd dokładności masy dla poszczególnych jonów w metodzie LC-QTOFMS był na poziomie 1 – 2 ppm. Warto dodać, że użyta metoda pozwoliła na analizę przegrupowania atomów zachodzącego w jonach utworzonych z cząsteczki 2C-N podczas fragmentacji (dochodzi do oderwania HNO i utworzenia pierścienia metylenodioksyłowego).

Przeprowadzono również weryfikację metody syntezy analizowanej próbki [H2]. Ponieważ istniało podejrzenie co do metody jej otrzymania, tj. w sposób opisany przez A. Shulgina [8], przeprowadzono analogiczne procesy (nitrowanie 2C-H uzyskanego uprzednio metodą nitrostyrenową z użyciem LiAlH_4 jako reduktora). Zbadano próbkę dowodową i zsyntezowaną. Otrzymano ten sam układ pików chromatograficznych, a widma masowe poszczególnych substancji były również takie same. Dlatego uznano, że próbka została otrzymana właśnie w ten sposób.

Na przykładzie 2C-G i 2C-E wskazano, jak użyte metody pozwalają na rozróżnianie izomerów [H3]. 2C-G zawiera dwie grupy metylowe podstawione w pozycjach 3 i 4 pierścienia benzenowego i jest on izomerem 2C-E, który zawiera grupę etylową w pozycji 4 (pozostałe elementy to „szkielet 2C-H”). Widma masowe tych związków oraz ich trifluoroacetylowych pochodnych, zarówno przy EI jak i ESI, nie różnią się istotnie, a tworzące się jony mają jednakowe wartości m/z , choć zauważalne są różnice w intensywności poszczególnych jonów. W pracy wyjaśniono te różnice poprzez analizę ich stabilności. Bardzo przydatna w tym przypadku okazała się również metoda FTIR. Ponieważ 2C-G zawiera dwie sąsiadujące grupy metylowe, które dodatkowo położone są obok grup metoksyłowych, dlatego w widmach IR obserwowane są podwójne pasma w charakterystycznym zakresie liczb falowych ($950 - 1150 \text{ cm}^{-1}$). Pozwoliło to na rozróżnianie tych dwóch związków.

Należy dodać, że jeśli substancja zawierała atom o charakterystycznym rozkładzie izotopowym, np. chlor czy brom, to było to również obserwowane w widmie masowym. Uzyskano dużą zgodność w intensywności pików odpowiadających poszczególnym izotopom. Dla pozostałych jonów fragmentacyjnych zawierających charakterystyczny atom lub atomy te układy izotopowe były również obserwowane.

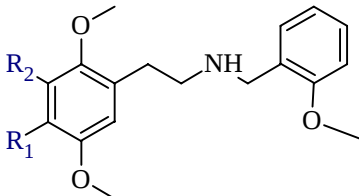
5.2. Grupa NBOMe

Grupa NBOMe stanowi nową grupę pochodnych fenetyloaminy. Związki te można również traktować jako pochodne omawianej uprzednio grupy 2C, w których w miejsce jednego z atomów wodoru przyłączonych do atomu azotu podstawiona została grupa 2-metoksybenzylowa. W 2011 roku w IES w preparatach zabezpieczonych na rynku narkotykowym wykryto pięć związków z grupy NBOMe. Ich wzory strukturalne zostały przedstawione w tabeli 2.

Do 2012 roku żadne z laboratoriów kryminalistycznych (poza IES) nie stwierdziło obecności związków NBOMe w badanych próbkach, jednak w ubiegłym roku nastąpił gwałtowny wzrost liczby preparatów je zawierających. Związki z grupy NBOMe wykazują działanie psychodeliczne i charakteryzują się bardzo wysokim powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} [9,10]. Dawki aktywne tych substancji są w związku z tym bardzo niskie, znacznie poniżej 1 mg. Z tego względu dystrybuowane są w formie kartoników (na ogół z atrakcyjnymi rysunkami), na które nakrapiana jest odpowiednia ilość substancji. Niekiedy rozprowadzane są one również w formie roztworów. Czas działania zależy od drogi podania, a efekty obserwowane są zwykle przez 4 – 8 godzin. Głównymi efektami ubocznymi ich przyjmowania są: paranoje, reakcje lękowe, nudności, tachykardia, dreszcze i bezsenność. Niskie dawki aktywne dla tych związków

powodują, że ryzyko zatrucia jest bardzo duże. W ostatnich miesiącach media raportują o wielu przypadkach zatruc po przyjęciu substancji z grupy NBOMe [11-13].

Tabela 2. Związki z grupy NBOMe wykryte w IES w próbkach zabezpieczonych na rynku narkotykowym w 2011 roku

		
R ₁	R ₂	Nazwa
-CH ₃	-H	25D-NBOMe
-C ₂ H ₅	-H	25E-NBOMe
-CH ₃	-CH ₃	25G-NBOMe
-NO ₂	-H	25N-NBOMe
-Cl	-H	25C-NBOMe

Przeprowadzone przez nas badania [H4, H5] wskazały, że widma masowe wszystkich przedstawicieli grupy NBOMe uzyskane zarówno przy jonizacji strumieniem elektronów jak i przez rozpylanie w polu elektrycznym były bardzo podobne. Dla widm (GC-)EI/MS trzy dominujące jony były obserwowane przy $m/z = 91$, 121 i 150 (ich struktury podano na schemacie 1 w [H4]). Jon o $m/z = 150$ to kation imoniowy, tworzący się poprzez rozpad wiązania między atomami węgla α i β (analogicznie do rozpadu w związkach 2C). Jon obserwowany przy $m/z = 121$ może tworzyć się poprzez rozpad wiązania C – N, co prowadzi do utworzenia kationu 2-metoksybenzylowego. Z kolei jon o $m/z = 91$ to kation tropyliowy, który tworzy się prawdopodobnie poprzez utratę rodnika metoksyłowego z jonu o $m/z = 121$. W widmach GC-MS otrzymanych dla związków z grupy NBOMe nie są obserwowane jony molekularne. Jon o najwyższym stosunku m/z odpowiada masie $M - 31$, co wynika z utraty grupy metoksyłowej prawdopodobnie z grupy 2-metoksybenzylowej (ponieważ nie był on obserwowany dla związków z grupy 2C). Inne jony charakterystyczne dla poszczególnych substancji tworzą się w wyniku alternatywnych rozpadów wiązania C – N oraz C _{α} – C _{β} , przy czym ich intensywności są zwykle znacznie mniejsze niż jonów omówionych powyżej. Z tego względu przy analizie tych związków wymagana jest szczególna ostrożność, ponieważ może dojść do nieprawidłowej identyfikacji.

Wyznaczenie masy cząsteczkowej związków z grupy NBOMe możliwe było dzięki przeprowadzeniu ich w trifluoroacetylowe pochodne i analizę metodą GC-MS oraz wykonanie badań metodą LC-QTOFMS [H4, H5]. Pod wpływem ESI rozpad następuje w nieco odmienny sposób. Po pierwsze, jak wspomniano, można zarejestrować jony pseudomolekularne. Po drugie, rozpady cząsteczek następują głównie poprzez rozerwanie wiązań C – N (atom azotu sąsiaduje w tych związkach z dwoma atomami węgla). W efekcie obserwowane są jony przy $m/z = 91,0542$ oraz $121,0648$, ale nie występuje przy tym rodzaju jonizacji jon o $m/z = 151$ lub jego intensywność jest bardzo niska. Rozpad wiązania C – N prowadzi również do powstania

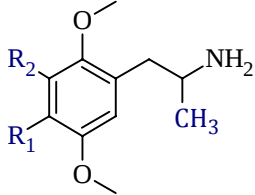
charakterystycznych jonów mających strukturę taką jak związki z grupy 2C (*porównaj* schemat 1 w [H5]). Z tego względu przy ich fragmentacji w trybie MS/MS obserwowane były te same jony, które uzyskiwano podczas badania tą metodą związków z grupy 2C.

Przy badaniu izomerów z grupy NBOMe (25G-NBOMe i 25E-NBOMe) [H4] występował podobny problem jak przy badaniu związków z grupy 2C (2C-G i 2C-E) [H3]. Również w tym przypadku bardzo pomocna okazała się metoda FTIR. Po pierwsze, podobnemu przesunięciu uległo pasmo karbonylowe dla związku z dwiema sąsiadującymi grupami metylowymi. Po drugie, widmo IR 25G-NBOMe w charakterystycznym zakresie 950 – 1150 cm⁻¹ jest dużo bardziej złożone z tripletem posiadającym maksima położone przy 1018 cm⁻¹, 1031 cm⁻¹ i 1049 cm⁻¹, dodatkowym pasmem przy 997 cm⁻¹ i dubletem z maksimami przy 1091 cm⁻¹ i 1120 cm⁻¹. W widmie 25E-NBOMe i innych związków z grupy NBOMe występuje szerokie pasmo około 1050 cm⁻¹ oraz mniej intensywne pasmo przy 1030 cm⁻¹ i 1120 cm⁻¹.

5.3. Grupa DOx

Substancje z grupy DOx są zbliżone budową do związków z grupy 2C. Różnica polega na tym, że zawierają one dodatkową grupę metylową podstawioną w pozycji α łańcucha bocznego, a więc z chemicznego punktu widzenia są fenylopropanoaminami. W tabeli 3 zestawiono osiem związków, które zsyntezowano w ramach projektu badawczego realizowanego we współpracy z Wydziałem Chemii UJ.

Tabela 3. Związki z grupy DOx zsyntezowane w ramach badań

		
R ₁	R ₂	Nazwa
-H	-H	DMA
-CH ₃	-H	DOM
-C ₂ H ₅	-H	DOET
-O-CH ₃	-H	TMA-2
-O-CH ₃	-O-CH ₃	TMA*
-Br	-H	DOB
-I	-H	DOI

* - nie zawiera grupy -OCH₃ w pozycji 2

Dla powyższych związków przeprowadzono badania zgodnie z analogiczną procedurą jak dla poprzednich grup. W przeciwieństwie do związków z grupy 2C, widma GC-EI/MS związków

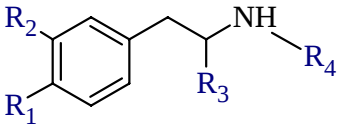
z grupy DOx zawierały jon molekularny M^+ . Dla tej grupy związków jon o najwyższej intensywności był obserwowany przy $m/z = 44$, a więc stanowił go kation $H_2C=CH-NH_2^+$. Alternatywny rozpad wiązania $C_\alpha - C_\beta$ prowadził do powstania jonu rejestrowanego przy $M - 43$. Pozostałe jony obserwowane w widmie masowym występowały przy tych samych wartościach m/z co w analogicznych związkach z grupy 2C (np. DOM – 2C-D, DOB – 2C-B, DOI – 2C-I). Utworzenie trifluoroacetylowych pochodnych pozwoliło na potwierdzenie, że związki z grupy DOx stanowią aminy pierwszorzędowe (dla tych związków główny rozpad następuje między atomem azotu a atomem węgla α). Z kolei badania metodą LC-QTOFMS potwierdziły, że dla prostych pochodnych fenetyloaminy główny rozpad pod wpływem ESI polega na usunięciu z protonowanego jonu molekularnego cząsteczki amoniaku, a zatem główny jon obserwowany jest przy $m/z = M - 16$ ($M+H^+ - 17$).

Badania nad grupą DOx pozwoliły na właściwą interpretację danych w sprawie, gdzie w gabinecie chińskiej medycyny naturalnej zabezpieczono 41 różnego rodzaju granulek oraz 74 jednakowe tabletki, które sprzedawano jako leki [H6]. Ich spożycie doprowadziło do zatrucia kobiety. Identyfikację składników aktywnych przeprowadzono metodą GC-MS, natomiast analizę ilościową za pomocą metody HPLC z rozdzieleniem izomerów na kolumnie monolitycznej Chromolith RP-18e. W badanym materiale wykryto α -azaron i β -azaron – izomery, które budową chemiczną zbliżone są do 2,4,5-trimetoksyamfetaminy (TMA-2). Na podstawie składu chemicznego ustalono, że badane tabletki i granulki zawierały rozdrobnione kłącza tataraku (łac. *Acorus calamus* L.). Zgodnie z informacjami podawanymi przez konsumentów tych środków ich spożycie może prowadzić do pobudzenia i lekkich halucynacji. Część autorów twierdzi, że takie działanie preparatów wynika z przekształcania się azaronu właśnie do TMA-2 [14]. Stwierdzono znaczące różnice w zawartości obu izomerów azaronu w badanym materiale. Ilość α -azaronu wahała się w zakresie od 0,5 do 42,5 μg na granulkę, a jego średnie stężenie w tabletkach wynosiło 51 μg . β -azaronu nie wykryto w granulkach z niską zawartością izomeru α (poniżej 1 μg), a jego zawartość w pozostałych granulkach wynosiła od 142 μg do 645 μg . Tabletki zawierały większe dawki β -azaronu (średnio 1526 μg). Sumaryczna zawartość azaronów w większości badanych granulek i tabletek przekraczała 115 μg , czyli wartość, która jest maksymalną dopuszczalną dzienną dawką zalecaną przez Europejską Agencję Leków (EMA). Zwrócono uwagę, że biorąc pod uwagę dawkowanie napisane na opakowaniach, które wahało się od kilku do ponad dziesięciu granulek/tabletek na dzień, przyjmowanie badanych materiałów mogło być groźne dla zdrowia osób je przyjmujących.

5.4. Stymulanty typu amfetaminy (ATS)

Określenie stymulanty typu amfetaminy (ang. *amphetamine-type stimulants*, ATS) używane jest w odniesieniu do dużej grupy pochodnych amfetaminy, czyli 1-fenylopropano-2-aminy. Do tej grupy należą metamfetamina i MDMA – dwie inne bardzo popularne substancje psychotropowe. Badania przedstawicieli grupy ATS obejmowały kilkanaście związków, które przedstawiono w tabeli 4. Wśród nich można wyróżnić dwie podgrupy: pochodne amfetaminy (zawierające jedynie pierścień benzenowy) oraz pochodne MDA (zawierające oprócz pierścienia benzenowego dodatkowy pięciocząłowy pierścień utworzony z „przyłączenia” grupy metylenodioksylowej).

Tabela 4. Badane związki z grupy ATS

				
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Nazwa
-H	-H	-CH ₃	-H	AMF
-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	MA
-O-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	PMA
-O-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	PMMA
-S-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	4-MTA
3,4-metylenodioksy		-CH ₃	-H	MDA
3,4-metylenodioksy		-CH ₃	-CH ₃	MDMA
3,4-metylenodioksy		-CH ₃	-C ₂ H ₅	MDEA
3,4-metylenodioksy		-CH ₃	-OH	MDOH
3,4-metylenodioksy		-C ₂ H ₅	-H	BDB
3,4-metylenodioksy		-C ₂ H ₅	-CH ₃	MBDB

Część badań związków z tej grupy przeprowadzono w sposób analogiczny do opisanego powyżej, tj. analizowano zsyntezowane substancje za pomocą szeregu metod celem określenia ich charakterystyki. Potwierdzono mechanizmy fragmentacji związków z grupy pochodnych fenetyloaminy pod wpływem różnych sposobów jonizacji (EI oraz ESI) oraz ustalono pasma charakterystyczne dla widm w podczerwieni.

Duża część badań związków z grupy ATS dotyczyła profilowania ich zanieczyszczeń. Profilowanie narkotyków polega na określeniu właściwości chemicznych i/lub fizycznych skonfiskowanych próbek w celu ich porównania dla celów operacyjnych i sądowych. Głównymi celami tego procesu jest ustalenie metody syntezy, stopnia „powiązania” między próbkami (np. zabezpieczonymi u narkomana i dilerów czy w nielegalnym laboratorium) oraz określenie „geografii” handlu narkotykami na poziomie lokalnym, krajowym i międzynarodowym. Najczęściej stosowane procedury opierają się na analizie półilościowej lub ilościowej kluczowych zanieczyszczeń, będących pozostałościami prekursorów lub półproduktów czy też substancjami powstającymi w wyniku reakcji ubocznych zanieczyszczeń prekursorów z reagentami lub rozpuszczalnikami, zanieczyszczeń reagentów z prekursorami, kondensacji prekursorów lub fragmentów ich struktury z innymi związkami występującymi w mieszaninach reakcyjnych. Dodatkowa informacja o próbkach może być uzyskana poprzez analizę zawartości substancji nieorganicznych czy rozcieńczaczy, lub też porównanie cech fizycznych takich jak masa, średnica i grubość tabletki, logo czy kolor. Stosowane procedury obejmują wyznaczenie zmienności próbek wewnątrz wytworzonych partii narkotyku oraz zmienność między partiami, a stosowane narzędzia analizy danych (głównie metody chemometryczne) i sposób

raportowania wyników muszą zapewniać, że końcowy użytkownik (policjant, prokurator, sędzia) właściwie zinterpretuje uzyskane wyniki. Proces profilowania wykonywany jest rutynowo od lat dziewięćdziesiątych XX wieku w wielu laboratoriach kryminalistycznych do porównania próbek amfetaminy, heroiny i kokainy. Ponieważ pod koniec tego okresu wzrosła znacząco popularność MDMA, uznałem za zasadne podjęcie badań nad tą substancją. Badania te prowadzone były w ramach projektu finansowanego przez KBN pt. „Opracowanie analityczno-chemometrycznego modelu profilowania halucynogennych amfetamin (Ekstazy) dla potrzeb bazy danych narkotyków”.

Syntezy MDMA przeprowadzono trzema metodami: Leuckarta, redukcyjnego aminowania oraz bromowania safrolu. Syntezy wykonano w kilku seriach, niekiedy modyfikując stosowaną procedurę (np. różne rozpuszczalniki, reagenty czy odczynniki redukujące). Badaniom poddano także próbki 1-(3,4-metylenodioksyfenilo)-2-propanonu (MDP-2-P, PMK) – jednego z podstawowych prekursorów MDMA. PMK otrzymano dwoma sposobami, tj. przez utlenienie izosafrolu w środowisku kwaśnym oraz poprzez redukcję 1-(3,4-metylenodioksyfenilo)-2-nitropropanu [H7]. Opracowano procedurę profilowania MDMA na podstawie analizy zawartości 47 kluczowych zanieczyszczeń. W uproszczeniu procedura badania wyglądała następująco: tabletkę *Ekstazy* rozdrabniano, a następnie jej część rozpuszczano w buforze węglanowym o odczynie zasadowym (pH 10,0). Następnie zanieczyszczenia były ekstrahowane za pomocą n-heptanu. Ekstrakt organiczny był następnie badany metodą GC-MS przy użyciu niskiej energii jonizacji w metodzie EI oraz stosowano jonizację chemiczną. Identyfikowano produkty pośrednie oraz uboczne i ustalono zanieczyszczenia charakterystyczne dla zastosowanych metod syntezy [H7].

Ponieważ równolegle z naszymi pracami podobną tematyką zajęto się w kilku innych laboratoriach kryminalistycznych, jedna z moich prac dotyczyła porównania różnych procedur analitycznych stosowanych do profilowania tabletek *Ekstazy* zawierających MDMA [15]. Stwierdzono, że proces ten oparty był zazwyczaj na analizie zanieczyszczeń, które są ekstrahowane w układzie ciecz – ciecz i analizowane metodą GC-MS. Niekiedy stosowano również „bezzroczalnikowe” metody ekstrakcji, takie jak mikroekstrakcja do fazy stałej (SPME) oraz ekstrakcja do fazy stałej (SPE). Szczegółowo porównano cztery procedury [H8]. Badania prowadzono zarówno na próbkach zsyntezowanych w laboratorium jak i pochodzących na rynku narkotykowym. Wykazano, że najlepsze wyniki daje ekstrakcja zanieczyszczeń ze środowiska słabo zasadowego (pH 9, bufor węglanowy) do octanu etylu. Wskazano, że warunki analizy metodą GC-MS były podobne dla wszystkich metod i wpływały głównie na czas analizy. Ponadto porównano kilkanaście sposobów przygotowania danych doświadczalnych do analiz chemometrycznych i wybrano najlepsze. Porównanie to obejmowało wstępne przygotowanie danych, różne metody liczenia odległości między obiektami oraz sposobów tworzenia powiązań w analizie skupień (CA). Ustalono, że dla celów analizy chemometrycznej najbardziej efektywne było zastosowanie, zamiast bezwzględnych lub względnych (po użyciu wzorca wewnętrznego) pół powierzchni pików chromatograficznych, pierwiastka czwartego stopnia z tych wartości, ponieważ powoduje to właściwe „ważenie” udziałów poszczególnych substancji w procesie obliczeniowym. Przy obliczaniu odległości między obiektami najlepsze wyniki uzyskano dla metod, w których miara oparta jest na kącie, jaki tworzą obiekty w przestrzeni wielowymiarowej, tj. metody kosinusów oraz opartej na współczynniku korelacji Pearsona. Przy porównaniu kilku metod tworzenia skupień, w pełni poprawne klasyfikacje obiektów dała jedynie metoda Warda.

Z racji, że analityczna część procesu profilowania zanieczyszczeń jest czasochłonna (sama analiza chromatograficzna trwa zwykle 40 – 50 minut, w zależności od warunków użytej metody), sprawdziliśmy możliwość zastosowania w badaniach narkotyków tzw. szybkiej chromatografii gazowej [16], która okazała się bardzo skuteczna. Udało się ponad dwukrotnie

skrócić czas analizy przy uzyskaniu lepszych parametrów analitycznych, takich jak czułość i selektywność (uzyskiwane piki były węższe i wyższe, dzięki czemu osiągnano korzystniejsze wartości stosunku sygnału do szumu).

Ponadto opracowano procedurę profilowania zanieczyszczeń próbek MDMA za pomocą metody HPLC-DAD [H9]. Dobrano warunki ekstrakcji poprzez porównanie własności kilku buforów oraz optymalizację objętości eluenta. Użycie buforu o słabo zasadowym odczynie (pH 8,5) umożliwiło ekstrakcję kluczowych zanieczyszczeń. Prowadzono ją w układzie ciecz – ciało stałe (SPE), co pozwoliło na zatrzymanie analitów i usunięcie znacznych ilości MDMA, która w tym przypadku stanowi przeszkadzającą matrycę próbki. Użycie kolumny monolitycznej w połączeniu z optymalizacją warunków rozdzielania przy wykorzystaniu metody simpleksów pozwoliło na uzyskanie dobrego rozdzielania zanieczyszczeń obecnych w badanych próbkach. Ocenę przydatności opracowanej metody przeprowadzono za pomocą chemometrycznej analizy skupień. W porównaniach uwzględniano powierzchnie 33 pików chromatograficznych pochodzących od zanieczyszczeń. Porównano 13 próbek zsyntezowanych w laboratorium (dwoma metodami, obie z użyciem różnych rozpuszczalników lub odczynników redukujących). Wszystkie próbki zostały właściwie zaklasyfikowane zgodnie z ich metodą syntezy oraz użytymi odczynnikami i reagentami. Poprawność uzyskanych wyników wskazuje na dużą potencjalną przydatność metody HPLC do profilowania zanieczyszczeń. Użycie spektrometru mas może oczywiście rozszerzyć zakres zastosowania opracowanej metody.

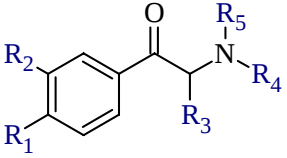
5.5. Katynony

Katynony są pochodnymi związku macierzystego, katynonu, który jest jednym ze składników psychoaktywnych rośliny o nazwie khat (łac. *Catha edulis*). Khat jest stosowany w celach leczniczych przez mieszkańców wschodniej Afryki oraz w celu wprowadzenia się w stan odurzenia przez imigrantów pochodzących z tamtych rejonów świata [17]. Struktura chemiczna katynonu jest zbliżona do amfetaminy, a jedyna różnica dotyczy obecności grupy karbonylowej w pozycji β łańcucha bocznego. Kilka lat temu znanych było jedynie kilka związków z tej grupy, a obecnie są to najczęstsze składniki tzw. dopalaczy. Co więcej, dwa związki z tej grupy, a mianowicie mefedron i MDPV, w dużej mierze zdominowały rynek narkotykowy i wypierają z niego amfetaminę i MDMA. Z uwagi na fakt, że większość katynonów zostało wprowadzonych na rynek po 2009 roku, istnieje bardzo mało danych literaturowych na ich temat. Dlatego prace prowadzone pod moim kierunkiem należy traktować jako wiodące w tej tematyce.

Mimo, że katynony obecne są na rynku narkotykowym dopiero od około 3 lat, poprzez System Wczesnego Ostrzegania zgłoszono do EMCDDA około 40 przedstawicieli tej grupy. Badaniami objąłem ponad 20 związków z tej grupy, a ich wzory strukturalne zestawiono w tabeli 5. Substancje te zostały poddane analizom metodami określonymi w pkt. 4. W interpretacji wyników szczególnie przydatne okazały się techniki sprzężone (GC-MS, LC-QTOFMS).

Główny pik w metodzie GC-EI/MS powstaje w wyniku rozpadu wiązania między atomami węgla α oraz β (podobnie jak w fenetyloaminach), zatem jego masa jest zależna od liczby atomów węgla podstawionych w pozycjach R_3 , R_4 oraz R_5 (tabela 5). Rozpad wiązania $C_\alpha - C_\beta$ w katynonach jest preferowany również z uwagi na położenie grupy $-C=O$. W efekcie tego procesu tworzy się jon imoniowy. Łańcuch boczny katynonów zwykle zawiera prosty łańcuch alifatyczny (poza końcową grupą aminową) lub pierścień pirolidynowy [H1].

Tabela 5. Struktury chemiczne katynonów objętych badaniami

					
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Nazwa
H	H	CH ₃	H	H	Katynon
H	H	CH ₃	H	CH ₃	Metkatynon
H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Mefedron
H	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Metedron
3,4-metylenodioksy		CH ₃	H	CH ₃	Metylon
H	F	CH ₃	H	CH ₃	Flefedron
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	3,4-DMMC
H	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Etkatynon
H	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	Bufedron
H	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	4-MEC
H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	DMMC
3,4-metylenodioksy		CH ₃	H	C ₂ H ₅	Etylon
3,4-metylenodioksy		C ₂ H ₅	H	CH ₃	Butylon
H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	Pentedron
3,4-metylenodioksy		C ₃ H ₇	H	CH ₃	Pentylon
H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Dietylopropion
Cl	H	CH ₃	H	t-butyl	Bupropion
H	H	CH ₃	pirolidyn-1-yl		PPP
H	CH ₃	CH ₃	pirolidyn-1-yl		MePPP
H	OCH ₃	CH ₃	pirolidyn-1-yl		MoPPP
3,4-metylenodioksy		CH ₃	pirolidyn-1-yl		MDPPP
H	CH ₃	C ₂ H ₅	pirolidyn-1-yl		MPBP
3,4-metylenodioksy		C ₂ H ₅	pirolidyn-1-yl		MDPBP
H	CH ₃	C ₃ H ₇	pirolidyn-1-yl		PVP
3,4-metylenodioksy		C ₃ H ₇	pirolidyn-1-yl		MDPV
naftyl*		C ₃ H ₇	pirolidyn-1-yl		Nafyron

* - w nafyronie pierścień benzenowy został zastąpiony pierścieniem naftylowym

W przypadku prostego łańcucha alifatycznego, tworzony jon imoniowy ma wzór sumaryczny $C_nH_{2n+2}N^+$ ($n = 1, 2, \dots$), pochodzący z jonu $R_3CH=N^+(R_4R_5)$. Jony te obserwowane są w widmie przy $m/z = 44, 58, 72, 86$ lub $100 (16 + 14n)$, co oznacza, że związki zawierające tę samą liczbę atomów węgla w pozycjach R_3, R_4 i R_5 mają jednakowy główny pik **[H1]**. Tworzące się jony zawierają parzystą liczbę elektronów, dzięki czemu mogą ulegać wtórnym fragmentacjom z utworzeniem kolejnych charakterystycznych jonów imoniowych, co może być pomocne w rozróżnieniu izomerów, a przeprowadzone eksperymenty wskazały na dużą efektywność takiego procesu (*patrz* przykłady w **[H1]**). Rozdzielenie izomerów może być również prowadzone dzięki zastosowaniu właściwej kolumny chromatograficznej, ale w tym przypadku do identyfikacji konieczne jest posiadanie materiałów odniesienia (co nie zawsze jest możliwe).

Dla katynonów zawierających pierścień pirolidynowy w łańcuchu bocznym, wzór ogólny jonu podstawowego to $C_nH_{2n}N^+$ ($n = 5, 6, \dots$), odpowiadający jonowi $R_3CH=N^+(C_4H_8)$, który jest również jonem imoniowym **[H1]**. Fragmentacja tych kationów następuje przez rozpad pierścienia pirolidynowego z utworzeniem charakterystycznych jonów przy $m/z = 70, 55, 42$ oraz 41 . Kation o $m/z = 70$ jest tworzony przez indukowaną utratę etenu (lub jego homologu) z przesunięciem ładunku na atom azotu. Pozostałe jony to endocykliczny węglowy fragment pierścienia pirolidynowego oraz kation propylowy i propenowy [18].

Alternatywny rozpad wiązań w cząsteczkach katynonów jest wynikiem jonizacji aromatycznych wiązań π z rozpadem α , który jest charakterystyczny dla ketonów aromatycznych. W wyniku tego procesu tworzy się jon acyliowy, który następnie ulega dalszemu rozpadowi z odszczepieniem cząsteczki tlenku węgla (schemat 3 w **[H1]**). Kation fenylowy ($m/z = 77$, product dekarboksylacji) traci następnie acetylen, C_2H_2 , lub podwójny rodnik allenowy, C_3H_2 , z utworzeniem jonów o odpowiednio $m/z = 51$ oraz 39 . Rozpad ten jest charakterystyczny dla grupy benzoilowej, która jest dość powszechna w związkach organicznych. Rozpad katynonów posiadających podstawiony pierścień benzenowy przebiega analogicznie. Na przykład, jeśli w związku w pozycji 4 (R_2) podstawiona jest grupa metylowa, to proces ten prowadzi do powstania jonu o $m/z = 107$, który ulega rozpadowi do kationu trypoliowego ($m/z = 91$).

Należy zatem stwierdzić, że metoda GC-EI/MS jest bardzo użytecznym i szybkim narzędziem przesiewowym, które pozwala na określenie struktury związków na podstawie analizy widma masowego. Jednak w przypadku tak dużej liczby związków o podobnej strukturze właściwe jest stosowanie metod jeszcze bardziej specyficznych, mając na uwadze wysoką odpowiedzialność karną za posiadanie czy obrót środkami kontrolowanymi. Wymagania te spełnia stosowana przeze mnie metoda LC-QTOFMS. Jedną z podstawowych zalet, jak wspomniano uprzednio, jest inny sposób fragmentacji pod wpływem ESI niż pod wpływem EI.

Ogólnie można stwierdzić, że w tym przypadku fragmentacja katynonów następuje w dwojaki sposób. W widmach ESI/QTOFMS katynonów z prostym łańcuchem bocznym charakterystyczny jest intensywny jon o wartości m/z mniejszej o 18 w porównaniu do jonu pseudomolekularnego **[H1]**. Wskazuje to na utratę cząsteczki obojętnej, tj. wody, która może być utworzona dzięki dołączeniu protonu do wolnej pary elektronowej atomu tlenu oraz utworzeniu wiązania wodorowego między atomem tlenu a atomem wodoru przyłączonym do atomu azotu (w aminach pierwszo- i drugorzędowych). Mając na uwadze tautomerizm keto-enolowy cząsteczek zawierających grupę karbonylową, tworzenie i rozpad grup hydroksylowych również wspomaga ten proces. W przypadku metody ESI/QTOFMS możliwe są również fragmentacje wtórne, a ich efektywność zależy od energii dostarczanej do cząsteczek. Stosowany przeze mnie aparat pozwalał na pomiar w tzw. trybie celowanym (*targeted MS/MS*), gdzie operator może wybrać jony do fragmentacji. Te wtórne rozpady następowały głównie w sąsiedztwie węgla α .

(w stosunku do atomu azotu), co prowadziło do odszczepienia obojętnych cząsteczek (amin lub alkenów). Tworzone jony są charakterystyczne i z tego względu użyteczne w ustalaniu elementów składowych zarówno podstawników pierścienia benzenowego, jak i składowych łańcucha bocznego [H1].

Fragmentacja katynonów następuje również poprzez rozpad wiązania węgiel – azot. W wyniku tego procesu tworzą się jony przydatne do określania podstawników alkilowych przyłączonych do atomu azotu. Ten proces jest dominujący w katynonach będących aminami czwartorzędowymi, do których zaliczają się m.in. związki z pierścieniem pirolidynowym w łańcuchu bocznym [H1].

Podsumowując można stwierdzić, że metoda LC-ESI/QTOFMS dostarcza wiele charakterystycznych jonów ($[M+H]^+$, piki powstałe w wyniku odszczepienia cząsteczki wody i ich dalsza fragmentacja, piki z rozpadów α), które są często unikalne i stanowią użyteczną informację dla określenia struktury nieznanego nowego katynonu.

Dzięki opracowanemu schematowi identyfikacji udało się wykryć w próbkach zabezpieczonych z rynku narkotykowego wiele nowych związków. Procedurę tą zastosowano m.in. do badania próbek „dopalaczy”. W pracy [H10] przedstawiono wyniki badań próbek zabezpieczonych w sklepach oraz u osób prywatnych przez organy ścigania i służby sanitarne w okresie od połowy 2008 roku do połowy 2011 roku. Szczegółowej analizie poddano skład 449 preparatów, które różniły się m.in. oznaczeniem, masą netto, formą dystrybucji, itp. Zidentyfikowano najczęstsze składniki „dopalaczy”; związkami tymi były: MPDV, kofeina, butylon, TFMPP, lidokaina, 4-MEC, mefedron, pFPP, BZP i MDPBP. Stwierdzono, że popularność poszczególnych grup substancji zmieniała się w czasie i początkowo dominujące piperazyny zostały w znacznym stopniu zastąpione przez katynony. Wykazano, że większość preparatów stanowiły mieszaniny dwu i więcej składnikowe. Do analizy współwystępowania związków zastosowano analizę grafów. Ustalono, że katynony i piperazyny mieszano głównie w obrębie klas chemicznych (77,6% i 56,1% połączeń podwójnych odpowiednio dla katynonów i piperazyn). Kofeinę dodawano zarówno do produktów zawierających piperazyny i katynony, podczas gdy lidokainę tylko do związków z tej drugiej klasy. Na przykładzie preparatów o nazwie „Coco”, przechwyconych przez policję po sierpniu 2010 roku, wykazano dużą niestabilność składu ilościowego i jakościowego. Stwierdzono 10 różnych składów preparatów, przy czym niektóre zawierały tylko jeden składnik, a niektóre stanowiły mieszaniny. Ponadto zawartość poszczególnych substancji wahała się w zakresie od kilku do kilkuset miligramów. Omówiono również potencjalne zagrożenia związane z niekontrolowaną sprzedażą substancji psychoaktywnych i wskazano najważniejsze problemy dotyczące ich analizy.

Celem badań przedstawionych w pracy [H11] była ocena czy możliwe jest wyprodukowanie, a jeśli tak to jak wydajnie, metkatynonu – substancji kontrolowanej, będącej pochodną katynonu – z efedryny i pseudoefedryny, czyli składników aktywnych wielu leków. W tym celu, na podstawie informacji zebranych w internecie, jak również dyskusji z osobami zajmującymi się osobami uzależnionymi, opracowano procedurę prostej syntezy metkatynonu z efedryny zawartej w leku „Tussipect” oraz pseudoefedryny zawartej w leku „Sudafed”. Zakładała ona użycie ogólnie dostępnych odczynników (nadmanganianu potasu, octu) oraz artykułów (strzykawek, waty, itp.). Substraty i produkty reakcji analizowano metodami GC-MS (analiza jakościowa) oraz HPLC (analiza ilościowa). W produktach wykryto obecność wielu składników, w tym metkatynonu. Ilość tego związku otrzymana z 6 tabletek „Sudafed” (każda zawierająca 60 mg pseudoefedryny) wynosiła prawie 90 mg, natomiast z 10 tabletek „Tussipect” (po 15 mg efedryny każda) około 20 mg. Otrzymane ilości stanowiły od jednej do kilku dawek aktywnych metkatynonu. Część innych wykrytych związków również prawdopodobnie ma działanie

psychoaktywne. Wykazano zatem, że możliwe jest łatwe, efektywne przetworzenie leków dostępnych bez recepty w substancję psychotropową za pomocą ogólnie dostępnych odczynników i materiałów.

Obecność katynonów wykazano również w materiale biologicznym. W pracy [H12] przedstawiono dwa przypadki, w których obecność bufedronu stwierdzono w krwi i proszkach zabezpieczonych przy osobach, od których pobrano materiał biologiczny. Pierwszy dotyczył kierowcy samochodu osobowego, który zderzył się czołowo z ciężarówką i w wyniku obrażeń zmarł. W samochodzie znaleziono 13 woreczków z nieznanymi substancjami. W 5 próbkach wykryto bufedron, przy czym 4 zawierały dodatkowo MDPV. W krwi kierowcy stwierdzono obecność obu substancji, w stężeniach 127 i 38 ng/ml odpowiednio dla bufedronu i MDPV. Drugi przypadek dotyczył dilerów narkotyków, przy którym zabezpieczono woreczek z nieznaną substancją, zidentyfikowaną jako bufedron. Stężenie tego związku w krwi pobranej od dilerów wynosiło 3 ng/ml. W pracy omówiono ponadto częstość występowania bufedronu na rynku narkotykowym, zebrano i oceniono informacje podawane w internecie przez użytkowników na temat dawkowania i efektów działania oraz dane literaturowe na temat toksyczności katynonów. Oceniono również możliwy wpływ tego związku na sprawność psychomotoryczną człowieka.

5.6. Piperazyny

Pierwsze związki będące pochodnymi piperazyny zostały wprowadzone na europejski rynek narkotykowy na początku XXI wieku. Początkowo popularność zdobyła 1-benzylpiperazyna (BZP), której efekty działania obejmują pobudzenie, euforię oraz wyczerpanie na bodźce zewnętrzne (dotyk, muzykę). BZP było często łączone z 1-(3-trifluorometylofenylo)piperazyną (TFMPP), co miało prowadzić do efektów zbliżonych do wywoływanych przez MDMA [19]. W kolejnych latach pojawiły się nowe pochodne i związki te były powszechnie obecne w „pierwszej generacji” dopalaczy. W latach 2008 i 2009 BZP bardzo często znajdowano w tabletkach *Ekstazy*. Dopiero wraz z pojawieniem się na rynku katynonów popularność piperazyn znacząco spadła.

W pracy [H13] przedstawiono wyniki opracowania metod identyfikacji i oznaczania pochodnych piperazyny, takich jak BZP, TFMPP, 1-(3-chlorofenylo)piperazyna (mCPP), *N*-(3-metylobenzyl)piperazyna (MeBP), 1-(2-metoksyfenylo)piperazyna (MeOPP) oraz 1-metylo-3-fenylo)piperazyna (MeP). Analizę jakościową prowadzono metodą GC-MS, natomiast ilościową za pomocą metody HPLC-DAD. Widma masowe badanych piperazyn były charakterystyczne, co pozwoliło na ich identyfikację na podstawie czterech głównych jonów. Optymalizacja warunków metody HPLC pozwoliła na rozdzielenie analitów w czasie krótszym niż 4 minuty (łączny czas analizy wynosił 9 minut). Granice oznaczalności poszczególnych związków mieściły się w zakresie 0,125 do 0,500 µg/ml. Metoda była liniowa w całym zakresie testowanych stężeń. Dokładność i precyzję sprawdzano na trzech poziomach stężeń i błędy wartości obu parametrów były mniejsze od 4%. Opracowane metody pozwoliły na oznaczenie pochodnych piperazyny w 78 próbkach zabezpieczonych na rynku narkotykowym. Wykazano duże różnice w zawartości poszczególnych związków w zależności od badanego preparatu.

Z kolei w pracy [H14] przedstawiono problematykę badania substancji psychotropowej – mCPP. Opracowano metodykę analizy preparatów (głównie tabletek) zawierających ten związek. Wskazano, że zastosowanie metody GC-MS nie pozwala na jego odróżnienie od izomeru położeniowego, tj. pCPP (1-(4-chlorofenylo)piperazyny). Dopiero użycie metody HPLC

z detekcją DAD umożliwiło jednoznaczne rozróżnienie tych związków. mCPP jest związkiem, który pojawił się w Polsce na rynku narkotykowym w 2005 roku i zyskał dużą popularność, niemniej jednak nie został objęty bezpośrednią kontrolą przez Ustawę o przeciwdziałaniu narkomanii (nie znalazł się na liście środków odurzających i substancji psychotropowych), traktowany jest natomiast jako tzw. środek zastępczy.

5.7. Syntetyczne kannabinoidy

Ostatnią z badanych grup związków były tzw. syntetyczne kannabinoidy, czyli substancje zsyntezowane w ramach badań nad receptorami kannabinoidowym CB₁ i CB₂ i wykazujące do nich wysokie powinowactwo. Związki te zawarte były w tzw. ziołowych dopalaczach, reklamowanych jako „legalna alternatywa do marihuany”. Informacje podawane na opakowaniach sugerowały, że uzyskiwane efekty po przyjęciu tych preparatów wynikają z zawartych w nich roślinach o działaniu psychoaktywnym pochodzących głównie z obszarów Ameryki Południowej, Afryki lub Azji. Jednak już wstępne badania przeprowadzone przez nas przy użyciu mikroskopu elektronowego pozwoliły na stwierdzenie, że na powierzchni materiału roślinnego znajdują się drobiny substancji krystalicznych. Późniejsze badania metodami podanymi w pkt. 4 pozwoliły na stwierdzenie, że substancje te to właśnie wspomniane powyżej syntetyczne kannabinoidy.

Celem badań przeprowadzonych przeze mnie w latach 2008 – 2009, przedstawionych w pracy [H15], była identyfikacja składników aktywnych „ziołowych dopalaczy” i porównanie ich składu chemicznego. Analizie poddano 29 produktów zabezpieczonych w jednym ze sklepów. Opracowano procedurę analityczną badania ich składu, tj. przygotowanie poprzez ekstrakcję etanolem wspomaganą ultradźwiękami oraz analizę instrumentalną metodą GC-MS. Wskazano, że głównymi składnikami aktywnymi były syntetyczne kannabinoidy takie jak JWH-018, JWH-073 oraz kannabicykloheksanol (homolog C8 związku CP-47,497, C8-CP-47,497). Tym samym potwierdzono, że działanie „ziołowych dopalaczy” wynikało z obecności sztucznych dodatków, a nie substancji pochodzenia naturalnego. Wykazano, że skład preparatów różnił się; niektóre zawierały tylko jeden składnik aktywny, natomiast część – dwa lub więcej składników. Użyte metody chemometryczne, takie jak analiza skupień oraz analiza głównych składowych, wskazały, że skład chemiczny wielu produktów był podobny. Co zaskakujące, podobieństwo nie dotyczyło nazw produktów, ale ich „smaku” czy „zapachu”. Dotyczyło to nie tylko syntetycznych kannabinoidów, ale również innych substancji mogących wpływać na receptory kannabinoidowe (amidów kwasów tłuszczowych) i składników pochodzenia naturalnego. Ponadto zwrócono uwagę na zagrożenia związane ze sprzedażą preparatów o zmiennym składzie.

Badania preparatów zabezpieczonych z rynku kontynuowałem w kolejnych latach. Opracowano wyniki badań 420 preparatów, które wybrano z ponad 2000 przebadanych próbek „ziołowych dopalaczy” biorąc pod uwagę różnice w nazwie, wielkości opakowania, masie netto, miejscu zabezpieczenia czy składzie chemicznym [H16]. Do identyfikacji użyto szeregu metod analitycznych, a szczególnie przydatne okazało się zastosowanie technik sprzężonych. Przeanalizowano częstość występowania poszczególnych syntetycznych kannabinoidów. Stwierdzono, że w okresie prawie trzech i pół roku (październik 2008 – grudzień 2011) w badanych próbkach wykryto 20 substancji działających na receptory kannabinoidowe, których większość można zaliczyć do trzech grup chemicznych: naftoilolindoli (10 związków), fenyloacetyloindoli (4) i benzoilolindoli (4), przy czym w podanym okresie zdecydowanie

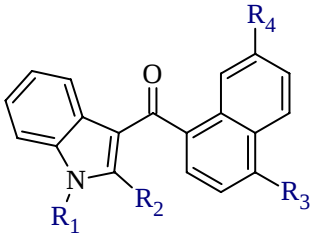
najpopularniejsze były naftoilindole, które stanowiły 4 z 6 najczęściej wykrywanych związków. Ustalono, że skład „ziołowych dopalaczy” zmieniał się w czasie, a występujące w preparatach w 2008 roku JWH-018 i C8-CP47,497, zostały zastąpione przez nowe kannabinoidy, tj. JWH-073 i JWH-250. Częstość ich występowania spadła z kolei w wyniku nowelizacji Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii i wprowadzeniu zakazu ich obrotu w sierpniu 2010 roku. Kannabinoidy „trzeciej generacji”, głównie JWH-081, RCS-4, JWH-122 i JWH-210, zyskały znaczenie na popularności w drugiej połowie 2010 roku. Ostatnia nowelizacja prawa narkotykowego (czerwiec 2011 roku) znacząco wpłynęła na rynek, co znalazło odzwierciedlenie w małej liczbie próbek zawierających syntetyczne kannabinoidy, które zostały zabezpieczone przez organy ścigania w drugiej połowie 2011 roku. Wykryto, że choć zmiany prawne powodowały wycofywanie z rynku preparatów zawierających substancje kontrolowane, proces ten był jednak rozciągnięty w czasie i zabronione substancje zostały zidentyfikowane w ponad jednej trzeciej badanych produktów. Ponadto ustalono, że ponad połowa (51%) „ziołowych dopalaczy” zawierało więcej niż jeden kannabinoid, a niektóre produkty zawierały nawet osiem aktywnych składników. Badania współwystępowania poszczególnych kannabinoidów w preparatach prowadzono i przedstawiono za pomocą metody grafów. Stwierdzono, że najczęstszymi podwójnymi kombinacjami były: JWH-081 – RCS-4, JWH-073 – JWH-250, JWH-081 – JWH-250 i JWH-018 – C8-CP47,497. Niektóre kannabinoidy stosunkowo często występowały jako jedyny składnik psychoaktywny preparatu. Wskazano, że jednym z najważniejszych zagrożeń związanych z przyjmowaniem „ziołowych dopalaczy” była zmienność ich składu. Kilka przykładów przedstawionych w pracy wskazało, że duże różnice w składzie występowały nawet wśród produktów, które miały identyczne etykiety i które były zabezpieczone w tym samym sklepie.

Jak podano powyżej, zdecydowanie najpopularniejszą grupą syntetycznych kannabinoidów były naftoilindole, dlatego dalszym szczegółowym badaniom poddano 12 związków z tej grupy celem ustalenia mechanizmów ich fragmentacji [H17]. Substancje te przedstawiono w tabeli 6.

Analizy metodą LC-QTOFMS wykonano w różnych warunkach (niskie napięcie fragmentora, wysokie napięcie fragmentora bez użycia i z użyciem energii kolizji), dzięki czemu uzyskano protonowane cząsteczki, główne jony fragmentacyjne oraz ich jony potomne. Badane naftoilindole miały oczywiście bardzo podobną budowę chemiczną; zawierały pierścień naftylowy połączony z pierścieniem indolowym za pomocą „mostkowej” grupy karbonylowej, a różniły się tylko podstawnikami znajdującymi się w czterech różnych pozycjach (oznaczonych R₁ – R₄ w tabeli 6). W strukturze podstawowej zawarte są dwa heteroatomy: tlen znajdujący się w grupie karbonylowej oraz azot będący częścią pierścienia indolowego i to one są możliwymi miejscami protonowania. Atom tlenu jest bardziej „zasadowy” niż azotu, który dodatkowo jest związany z układem aromatycznym, dlatego fragmentacja następuje głównie poprzez rozpad wiązania C – C między atomami sąsiadującymi z grupą karbonylową. Jony o najwyższej intensywności w MS odpowiadają: kationowi naftoilowemu (1) i tworzącemu się z niego kationowi naftylowemu (2) oraz jonowi (1-alkylo-1*H*-indol-3-yl)(okso)metylinowemu (3) (schemat 1 w [H17]). Jony 1 i 3 zostały poddane badaniom w trybie MS/MS. Na podstawie uzyskanych wyników zaproponowano mechanizm fragmentacji tej grupy związków oraz schemat identyfikacji nowych pochodnych w oparciu o siedem charakterystycznych jonów.

Opracowana procedura umożliwiła określenie rodzajów podstawników w podstawowej strukturze naftoilindolu oraz rozróżnienie izomerów położeniowych. Otrzymane wyniki użyto do przewidzenia widm ESI/QTOFMS prawie czterdziestu innych naftoilindoli, dla których w badaniach wykazano wysokie powinowactwo do receptorów kannabinoidowych, a zatem są one potencjalnie substancjami, które mogą się pojawić w przyszłości na rynku narkotykowym [H17].

Tabela 6. Struktury chemiczne naftoilindoli objętych badaniami

				
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Nazwa
-pentyl-F	-H	-H	-H	AM-2201
-pentyl	-CH ₃	-H	-H	JWH-007
-propyl	-CH ₃	-H	-H	JWH-015
-pentyl	-H	-H	-H	JWH-018
-heksyl	-H	-H	-H	JWH-019
-butyl	-H	-H	-H	JWH-073
-butyl	-CH ₃	-H	-H	JWH-073-Me
-pentyl	-H	-O-CH ₃	-H	JWH-081
-pentyl	-H	-CH ₃	-H	JWH-122
-MPE*	-H	-H	-H	JWH-200
-pentyl	-H	-C ₂ H ₅	-H	JWH-210
-pentyl	-H	-Cl	-H	JWH-398

* MPE - 2-morfolin-4-yloetyl

Omówiono podobieństwa i różnice widm EI/MS oraz ESI/QTOFMS dla naftoilindoli. Cechą charakterystyczną widm masowych tych związków tworzących się pod wpływem EI jest obecność jonów rejestrowanych przy $m/z = M - 17$, które tworzą się poprzez stratę rodnika hydroksylowego. Mechanizm ich powstania może obejmować transfer protonu z pierścienia naftylowego i tworzenie wiązania wodorowego, a następnie rozpad wiązania C – O i dalszy wewnątrzpierścieniowy transfer elektronu. Inne główne jony tworzone są przez rozpad α wiązania C – C w sąsiedztwie atomu tlenu (tak jak w przypadku ESI), ale np. jony tworzące się w wyniku rozpadu pierścienia naftylowego nie są w tym przypadku rejestrowane [H17]. Również fragmentacja części związku zawierającej pierścień indolowy przebiega w inny sposób. Łańcuch boczny ulega odłączeniu nie bezpośrednio od atomu azotu, jak ma to miejsce pod wpływem ESI (rozpad wiązania C – N), ale o jeden atom węgla dalej (rozerwanie wiązania C – C). Co więcej utworzony kation ulega dalszej fragmentacji z utratą kolejnych rodników $\cdot\text{CH}_2$. Niezależnie od powyższego, ilość informacji uzyskiwanej przy użyciu ESI należy uznać za większą, ponieważ umożliwia ona jednoznaczną identyfikację podstawnika R₂ (w oparciu o trzy specyficzne jony) oraz określenie położenia podstawników R₃ / R₄ pierścienia naftylowego.

Opracowany schemat identyfikacji nowej substancji przedstawiono na przykładzie analizy nieznanego składnika „ziołowych dopalaczy” [H17].

6. Podsumowanie badań

Głównymi osiągnięciami badań opisanych w pracach tworzących jednotematyczny blok publikacji było:

- opracowanie, optymalizacja i walidacja szeregu metod analitycznych pod kątem identyfikacji nowych substancji psychoaktywnych;
- opracowanie schematu wstępnej identyfikacji nowej substancji na podstawie widma EI/MS (metoda GC-MS), który pozwala na jej zakwalifikowanie do określonej grupy chemicznej;
- opracowanie procedury identyfikacji nowych związków, obejmującej kilka metod analitycznych (GC-MS, LC-QTOFMS, FTIR, HPLC, NMR), za pomocą której w materiałach zabezpieczonych na rynku narkotykowym wykryto po raz pierwszy kilkanaście nowych substancji (m.in. nową grupę pochodnych fenetyloaminy, tzw. NBOMe);
- wyjaśnienie mechanizmów fragmentacji pod wpływem EI oraz ESI substancji z różnych grup chemicznych, co zostało wykorzystane m.in. do określenia widm masowych wielu nowych potencjalnych środków zastępczych – „analogów strukturalnych” związków kontrolowanych, które dotychczas nie pojawiły się na rynku narkotykowym, a które jak wskazują m.in. wyniki badań nad receptorami mogą wykazywać działanie psychoaktywne;
- opracowanie i opublikowanie atlasu widm EI/MS (metoda GC-MS) dla 120 nowych substancji psychoaktywnych wraz ze schematami ich proponowanej fragmentacji;
- ustalenie charakterystycznych zanieczyszczeń dla głównych metod syntezy pochodnych fenetyloaminy;
- określenie efektywności różnych metod chemometrycznych w profilowaniu zanieczyszczeń „narkotyków projektowanych”.

7. Piśmiennictwo

- [1] Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk-assessment and control of new psychoactive substances; Official Journal of the European Union Legislation 2005, 127, 32-37
- [2] The 1961 United Nations Single Convention on Narcotic Drugs (dostępna na: http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf; 04.01.2013)
- [3] The 1971 UN Convention on Psychotropic Substances (dostępna na: www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf; 04.01.2013)
- [4] Rosner P. Junge Th., Westphal F., Fritschi G., Mass Spectra of Designer Drugs, Wiley VCH, Weinheim 2007
- [5] Beuerle G., Kovar K.A., Schulze-Alexandru M., Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of hallucinogenic phenylalkylamine and tryptamine derivatives. Studies using comparative molecular field analysis (CoMFA), QSAR Journal 1997, 16, 447-458

- [6] Clare B.W., The frontier orbital phase angles: novel QSAR descriptors for benzene derivatives, applied to phenylalkylamine hallucinogens, *Journal of Medicinal Chemistry* 1998, 41, 3845-3856
- [7] Mracec M., Mracec M., Kurunczi L., Nusser T., Simon Z., Naray-Szabo G., QSAR study with steric (MTD), electronic and hydrophobicity parameters on psychotomimetic phenylalkylamines, *THEOCHEM* 1996, 367, 139-149
- [8] Shulgin A., Shulgin A., *Phenethylamines, I Have Known and Loved: A Chemical Love Story*, Transform Press, Berkeley 1991.
- [9] Braden M.R., Parrish J.C., Naylor J.C., Nichols D.E., Molecular interaction of serotonin 5-HT_{2A} receptor residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists. *Molecular Pharmacology* 2006, 70, 1956-1964
- [10] Silva M.E., Heim R., Strasser A., Elz S., Dove S., Theoretical studies on the interaction of partial agonists with the 5-HT_{2A} receptor. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 2011, 25, 51-66
- [11] <http://www.nbc12.com/story/16964534/kids-overdosing-on-new-drug> (02.01.2013)
- [12] <http://weirdcrime.net/tag/hallucination> (02.01.2013)
- [13] <http://www.wwltv.com/news/Doctors-Mysterious-designer-drug-sends-three-people-to-NO-hospitals-176361041.html> (02.01.2013)
- [14] Hoffer A., Osmond H., *The hallucinogens*. Academic Press Inc., New York 1967
- [15] Cioroch K., Zuba D., Analytical approaches used for profiling of ecstasy tablets, *Problems of Forensic Sciences* 2007, 69, 71-89
- [16] Byrska B., Zuba D., Application of fast gas chromatography for routine analysis of narcotic drugs and psychotropic substances, *Problems of Forensic Sciences* 2009, 79, 303-313
- [17] Griffiths P., Lopez D., Sedefov R., Gallegos A., Hughes B., Noor A., Royuela L., Khat use and monitoring drug use in Europe: The current situation and issues for the future, *Journal of Ethnopharmacology* 2010, 132, 578-583
- [18] Westphal F., Junge T., Rosner P., Sonnichsen F., Schuster F., Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypyrovalerone: A designer drug with α -pyrrolidinophenone structure, *Forensic Science International* 2009, 190, 1-8
- [19] Bauman M., Clark R., Budzynski A., Partilla J.S., Blough B.E., Rothman R.B., N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"), *Neuropsychopharmacology* 2005, 30, 550-560

