

Pochodne LSD. Obecny status prawny, analiza widma MS i próba interpretacji rozpadu dróg fragmentacyjnych

asp. Wojciech Kotowski¹*

¹ Laboratorium Kryminalistyczne Komendy Stołecznej Policji, wojciech.kotowski@ksp.policja.gov.pl

Streszczenie

W niniejszym artykule został przedstawiony rys historyczny wraz z ogólną charakterystyką dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD). Uwzględniono również coraz popularniejsze nowe pochodne LSD. Przedstawiono zmieniający się wraz z upływem czasu ich status prawny, następnie dokonano próby interpretacji widma masowego, analizując ścieżki fragmentacji cząsteczki na przykładzie 1P-LSD. Zwrócono uwagę na sposób przygotowania próbek, a także odpowiednio dobrane warunki chromatograficzne.

Słowa kluczowe: LSD, fragmentacja, widmo masowe, GC-MS, halucynogeny, NPS

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie wybranych nowych pochodnych LSD, obserwacja podobieństw oraz różnic w uzyskanych widmach masowych, co jest bezpośrednio powiązane z budową strukturalną tych substancji. Zwrócono uwagę na analizę warunków chromatograficznych, w tym dobór rozpuszczalnika przy zastosowaniu metody chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrem masowym (GC-MS).

Wstęp

Strukturalnie LSD wywodzi się od kwasu lizergowego (alkaloid tetracykliczny), zawierającego w swojej budowie szkielet ergoliny. Pochodne tego alkaloidu, obecne m.in. w sporyszu – grzybie bulawinki czerwonej, pasowały na zbożach, w przeszłości wywołując epidemie. Objawy zatrucia obejmują np. zaburzenia psychiczne oraz bolesne skurcze naczyń prowadzące do martwicy, w średniowieczu ten zespół chorobowy nazwano ogniem św. Antoniego (Mirowska-Guzel, Rang (red.), 2014). Jeszcze wcześniej, bo w 370 roku p.n.e., Hipokrates przedstawił opis zarazy kukurydzy, a następnie opisał sporysz i zwrócił uwagę na jego zastosowanie do zatrzymania krwotoku poporodowego (Schiff, 2006). Tak więc sporysz od bardzo dawna był przedmiotem badań pod kątem oceny właściwości farmakologicznych. Wzmianki o psychoaktywnym działaniu pochodnych kwasu lizergowego pochodzą również z okresu renesansu. W XVI wieku hiszpański pionier etnografii i misjonarz, wykonujący swą posługę wśród Azteków, Bernardino de Sahagun opisał, że surowcem używki o nazwie ololiuqui były ziarna pochodzące z roślin *Ipomoea violacea* i *Rivea corymbosa*. Kruszone i spożywane w postaci proszku odpowiadały za euforię, obłąd i wizje, co było ważnym punktem ówczesnych ceremonii religijnych (Rostkowska-Nadolska

& Machoń, 2009). Dopiero kilkadziesiąt lat później, na początku drugiej połowy XX wieku w wyniku przeprowadzonych badań dowiedziono, że za efektem halucynogennym ziaren stoi amid LSA oraz hydroksyetyloamid kwasu lizergowego (Rostkowska Nadolska & Machoń, 2009). Odkrycie to miało ścisłe powiązanie z wydarzeniami z 1938 roku, kiedy to w laboratorium chemicznym w Bazylei, w siedzibie jednej z firm farmaceutycznych, chemik Albert Hofmann po raz pierwszy na drodze syntezy chemicznej otrzymał LSD, a dokładniej LSD-25, gdzie liczba 25 oznaczała dwudziestą piątą zsyntetyzowaną substancję z serii pochodnych kwasu lizergowego w tamtym okresie. Niedługo później chemik podzielił się swoimi spostrzeżeniami oraz reakcjami po przyjęciu LSD, wydając książkę *LSD moje trudne dziecko*. W latach późniejszych tropem A. Hofmanna, chcąc opisać znany z własnego doświadczenia stan bycia pod wpływem psychodelików, poszli Ernst Junger (autor książki *Przybliżenie. Narkotyki i upojenie*) oraz Alexander Shulgin, który wraz ze swoją małżonką Ann wydał *TIHKAL* – książkę prezentującą badania nad substancjami psychoaktywnymi z grupy tryptamin. Nie było już wątpliwości, że uzyskany LSD to środek o silnych właściwościach halucynogennych.

Obecny status prawny

Analizując dane statystyczne kontrolowanych środków obecnych na rynku narkotykowym w Polsce, można wnioskować, że LSD oraz jego pochodne ustępują popularnością np. zielu konopi innych niż włókniste (tzw. marihuanie), amfetaminie, kokainie czy MDMA. Inną różnicą jest sama postać substancji, gdyż najpopularniejsze narkotyki mają dostrzegalny kształt: są to fragmenty roślinne, substancje zbrylone, sypkie, tabletki. W przypadku LSD oraz jego pochodnych substancja aktywna najczęściej wstrzykiwana jest w papier

wydzielony perforacją stanowiący nośnik substancji (tzw. blottery, bibułki) i w takiej postaci dalej rozprowadzana na rynku. LSD jest łatwy do przyjęcia doustnego, bezbarwny, bezwonny i bez smaku, typowa „uliczna dawka” waha się od 10-300 µg (Szukalski, 1998), zaś standardowa dawka wywołująca zmianę stanu świadomości oscyluje w okolicy 75-150 µg (Passie i in., 2008). Dla porównania jednorazowe dawki wywołujące u ludzi stan euforii zawierają się w przedziale 20-40 mg (amfetamina) (Zajączkowski i in., 2011) czy 75-200 mg (MDMA) (Kubica & Gąsiorowski, 2012).

Najpopularniejszym badanym związkiem obecnym w blotterach był LSD (substancja kontrolowana znajdująca się w załącznikach do Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z dn. 29 lipca 2005 roku, zakwalifikowana do grupy I-P, a więc substancja pozbawiona istotnych wskazań w medycynie). Do syntetycznych związków halucynogennych dołączyły w ostatnim czasie nowe pochodne LSD, takie jak: 1P-LSD, ALD-52, ETH-LAD czy AL-LAD. Podobnie jak LSD, stanowią przedmiot obrotu na nielegalnym rynku i występują w postaci blotterów.

Biegli Sekcji Chemii LK KSP w latach 2018-2021 wykonali kilkadziesiąt ekspertyz, gdzie przedmiotem badań oprócz wspomnianego LSD były również jego pochodne. Status prawny pochodnych LSD był ściśle związany z postępującymi procesami legislacyjnymi wobec nowych substancji psychoaktywnych. Pierwsze oficjalnie raportowane informacje o wzmożonym na rynku narkotykowym w Polsce „ruchu” pochodnych LSD określa się na dzień 20 lutego 2019 roku, wtedy to Główny Inspektorat Sanitarny w drodze uchwały zarekomendował umieszczenie ETH-LAD oraz ALD-52 w wykazie nowych substancji psychoaktywnych^{1,2}. Dodanie tych substancji do listy nowych substancji psychoaktywnych było możliwe dzięki nowelizacji Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych, która nastąpiła 21 sierpnia 2019 roku. W skutek kolejnych nowelizacji wspomnianego Rozporządzenia (11 marca 2021 r. oraz 27 stycznia 2022 r.) inne pochodne LSD, tj. 1P-LSD, AL-LAD oraz 1cP-LSD, zmieniły swój status i stały się nowymi substancjami psychoaktywnymi. Ponadto nowelizacja z dnia 11 marca 2021 r. okazała się być kluczowa w kontekście penalizacji nowych pochodnych LSD. Wprowadzono zmiany w załączniku nr 3 do rozporządzenia „Wykaz Nowych Substancji Psychoaktywnych”, dodano pkt 7 określający „pochodne tryptaminy” jako „grupa VI – NPS”. W praktyce

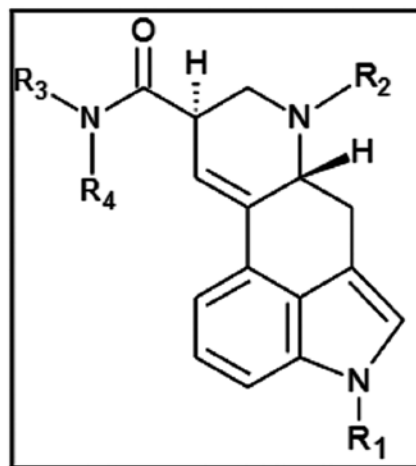
¹ Uchwała nr 3/2019 Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych z dnia 20 lutego 2019 r. Główny Inspektorat Sanitarny.

² Uchwała nr 4/2019 Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych z dnia 20 lutego 2019 r. Główny Inspektorat Sanitarny.

oznacza to, iż nową substancją psychoaktywną staje się każdy związek pochodzący od delta-9,10-ergolenu zawierający w swojej budowie odpowiednią strukturę (ryc. 1), przy spełnieniu pewnych założeń, jak np. masa cząsteczkowa nieprzekraczająca 500 u czy odpowiednio dobrane podstawniki R1-R4. W myśl znolizowanych przepisów, ustawodawca określił, że:

- „podstawnikiem R1 może być atom wodoru lub grupa: alkilowa (do C3), alkilokarbonylowa (do C4),
- podstawnikiem R2 może być atom wodoru lub grupa: alkilowa (do C4), alilowa lub prop-2-in-1-yłowa, zaś
- podstawnikami R3 i R4 mogą być atomy wodoru lub grupy: alkilowa (do C5), cyklopropyłowa, alilowa, 1-hydroksyalkilowa (do C2).

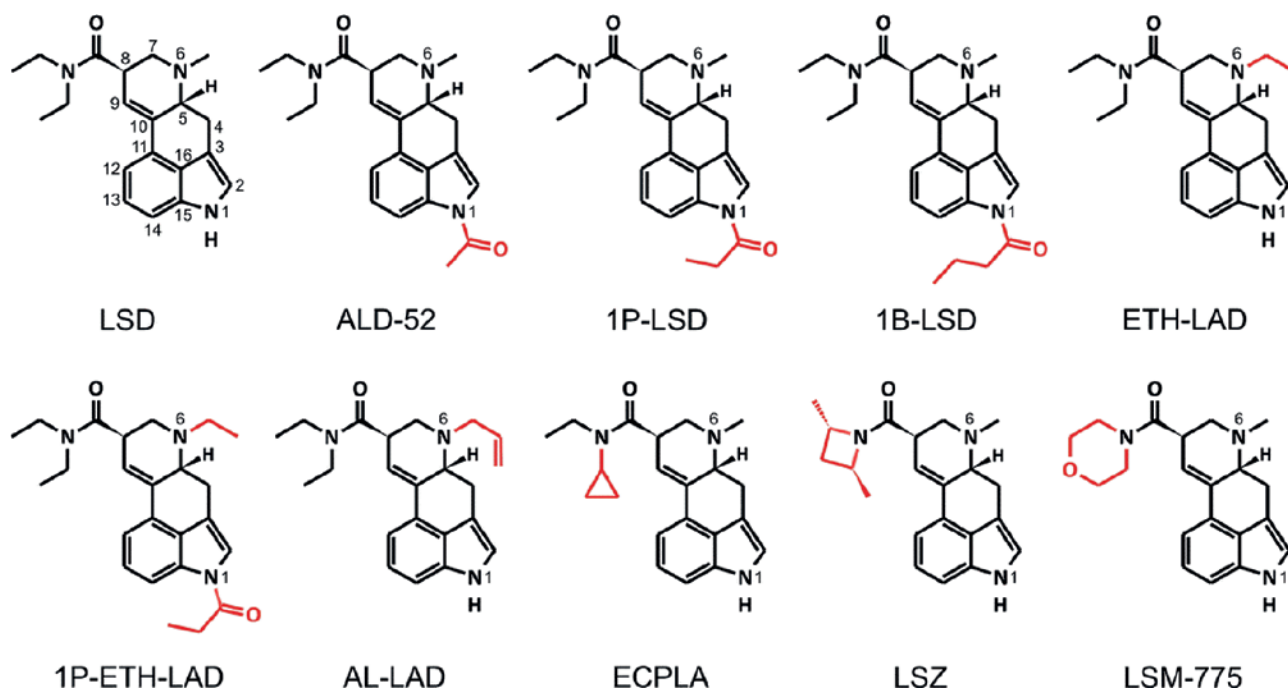
Ponadto amidowy atom azotu może być częścią układu pierścieniowego: morfolinowego, piperidynowego lub dimetyloazetydynowego”.



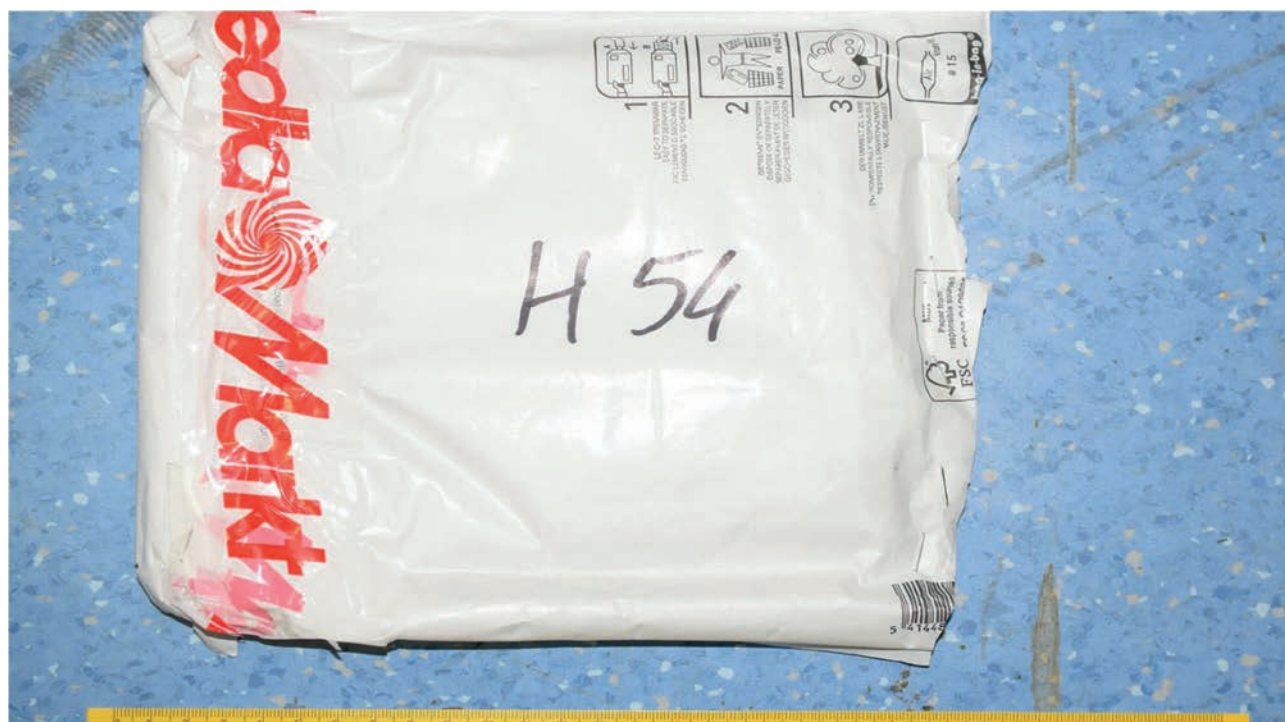
Ryc. 1. Struktura zawierająca delta-9,10-ergolen

Poniżej przedstawiono wzory strukturalne LSD oraz 9 przykładowych pochodnych (ryc. 2). Nie licząc zdefiniowanych już przepisami Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii: LSD (substancja psychotropowa grupy I-P), 1P-LSD, ALD-52, ETH-LAD oraz AL-LAD (nowe substancje psychoaktywne widniejące w wykazie NPS), każdy z przedstawionych poniżej pięciu związków spełnia definicję nowej substancji psychoaktywnej. Wszystkie przedstawione związki zawierają szkielet pochodzący od delta-9,10-ergolenu. Dodatkowo zaś:

- 1B-LSD posiada podstawnik R1, którym jest grupa alkilokarbonyłowa (butyryłowa); R2, R3 oraz R4 stanowią grupy alkilowe;
- 1P-ETH-LAD posiada podstawnik R1, którym jest grupa alkilokarbonyłowa (propionylowa); R2, R3 oraz R4 stanowią grupy alkilowe;
- ECPLA- posiada podstawnik R4, którym jest grupa cyklopropyłowa, R1 jest atomem wodoru; R2, R3 stanowią grupy alkilowe;



Ryc. 2. Wzór strukturalny LSD oraz wybranych pochodnych



Ryc. 3. Przykładowa koperta-przesyłka kurierska – widok zewnętrzny



Ryc. 4. Przykładowa koperta-przesyłka kurierska – zawartość wewnątrz

- LSZ- posiada amidowy atom azotu, który jest częścią pierścieniowego układu dimetyloazetydynowego; R1 jest atomem wodoru, R2 stanowi grupę alkilową;
- LSM-775- posiada amidowy atom azotu, który jest częścią pierścieniowego układu morfolinowego; R1 jest atomem wodoru, R2 stanowi grupę alkilową.

Pochodne LSD jako materiał dowodowy

W drugiej połowie 2018 roku do LK KSP wpłynął materiał dowodowy do sprawy realizowanej przez Wydział dw. z Przeszłością Narkotykową KSP dotyczącej posiadania oraz próby wprowadzenia do obrotu nowych substancji psychoaktywnych, tzw. dopalaczy. Materiał ten zapakowany był do tzw. kopert bezpiecznych pocztowych, które nie różniły się niczym nadzwyczajnym od zwykłych przesyłek kurierskich (ryc. 3, 4).

W toku prowadzonych czynności analitycznych okazało się, że przedmiotowy materiał dowodowy (w liczbie blisko 400 śladów) stanowiły nowe substancje psychoaktywne, związki, które należało uznać za środki zastępcze, oraz w mniejszej ilości substancje psychotropowe. Na uwagę zasługuje data zabezpieczenia materiału dowodowego, tj. 17 lipca 2018 roku. Zważywszy na fakt, że nieco później nastąpiła nowelizacja Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (w brzmieniu obowiązującym od 21 sierpnia 2018 roku), można domniemywać, że czynności operacyjne oraz dochodzeniowo-śledcze zbiegły się w czasie z wyprzedzeniem substancji, które lada chwila z towaru

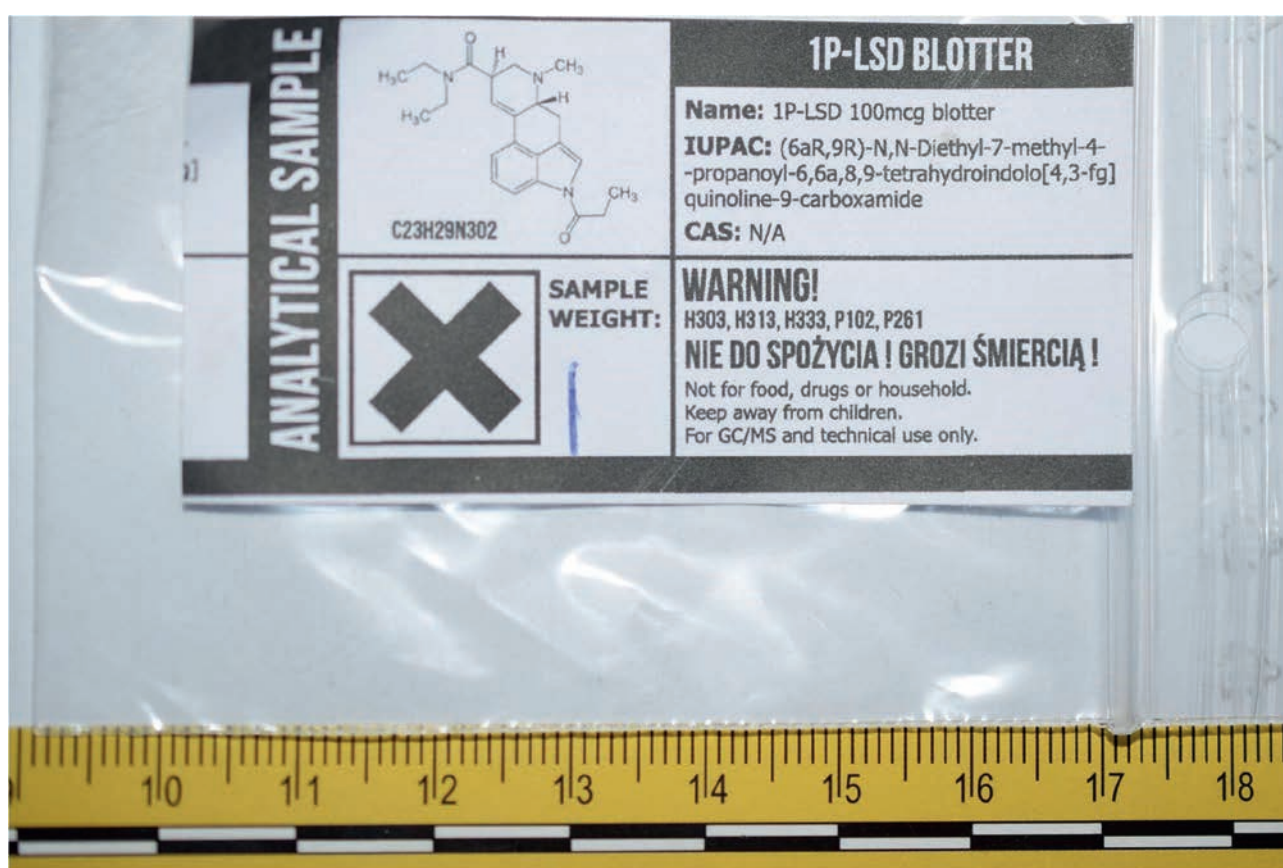
niekontrolowanego miały stać się towarem kontrolowanym. Materiał dowodowy występował w postaci głównie proszków, substancji sypkich, krystalicznych oraz zbrlonych. Natrafiono także na postać tabletek oraz blotterów, tzw. papierków (ryc. 5, 6).

Zastosowana aparatura i warunki pomiaru

Analizę chemiczną blotterów prowadzono w warunkach chromatografii gazowej, sprzężonej ze spektrometrem masowym GC-MS firmy Shimadzu wyposażonym w kolumnę SemiVolatiles, o długości ok. 30 m i średnicy wewnętrznej 0,25 mm, z filmem o grubości 0,25 μm . Użyto następującej metody pomiaru:

- program temperaturowy: 100°C-1,00 min; 100°C ÷ 290°C x 20°/min-10,00 min; 290°C-27,00 min;
- temperatura komory nastrzykowej: 250°C;
- nastrzyk: 1 μl ;
- typ nastrzyku: split 20:1;
- detektor: MS;
- temperatura detektora: 230°C;
- zakres mas: 40-500 m/z;
- gaz nośny: hel.

Próbki analizowano w postaci ekstraktów metalowych oraz acetonitrylowych. Wykonane badania wykluczyły obecność LSD w zabezpieczonych blotterach. W wyniku przeprowadzonych czynności, w zabezpieczonym materiale dowodowym, który stanowiły „papierki”, stwierdzono obecność pochodnych LSD, takich jak: ETH-LAD, AL-LAD, ALD-52 oraz 1P-LSD. Każda z pochodnych nieznacznie różniła się czasem

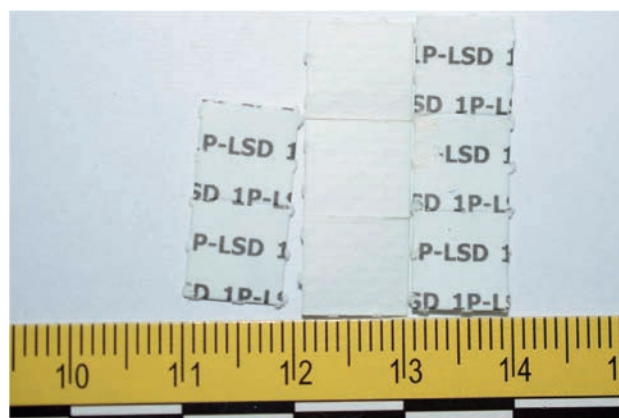


Ryc. 5. Opakowanie foliowe zawierające blottery – na uwagę zasługuje profesjonalna etykieta obrazująca opis substancji wraz ze wzorem strukturalnym

retencji (odpowiednio: 18,33 min, 19,83 min, 22,42 min, 24,58 min), miała też inne widmo masowe, jednakże „trzon” widma masowego (w postaci jonów o wysokiej intensywności) pozostawał identyczny dla wszystkich analizowanych pochodnych, zaś nieznaczne różnice zaobserwowano jedynie w pewnym jego obszarze. 1P-LSD sklasyfikowano kategorycznie w oparciu o czas retencji oraz widmo masowe (LK KSP dysponowało substancją odniesienia tej substancji). W przypadku pozostałych substancji, tj. ETH-LAD, ALD-52 oraz AL-LAD, bazowano wyłącznie na widmach masowych, które dopasowano do widm pochodzących z bibliotek (NIST oraz SWGDRUGS), zintegrowanych z programem analizy. Analizując widma masowe tych pochodnych, dostrzeżono, iż pewien ich obszar jest taki sam. Dokonano próby interpretacji widm masowych powstałych w wyniku rozpadu cząsteczek w MS na przykładzie wybranej pochodnej, tj. 1P-LSD.

Interpretacja ścieżek rozpadu widm masowych wybranych pochodnych LSD

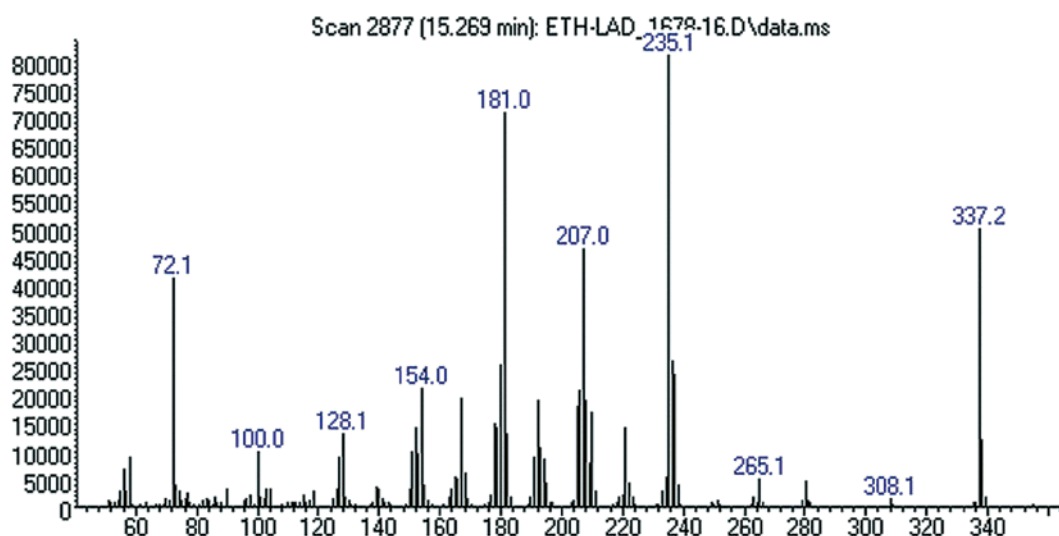
Monitorując popularne strony oraz fora internetowe z kręgu tzw. „dark netu” zajmujące się dystrybucją nowych narkotyków, można odnieść wrażenie, że coraz większą popularność zyskują nowe pochodne LSD, takie jak: 1P-LSD, ETH-LAD czy ALD-52. Związki



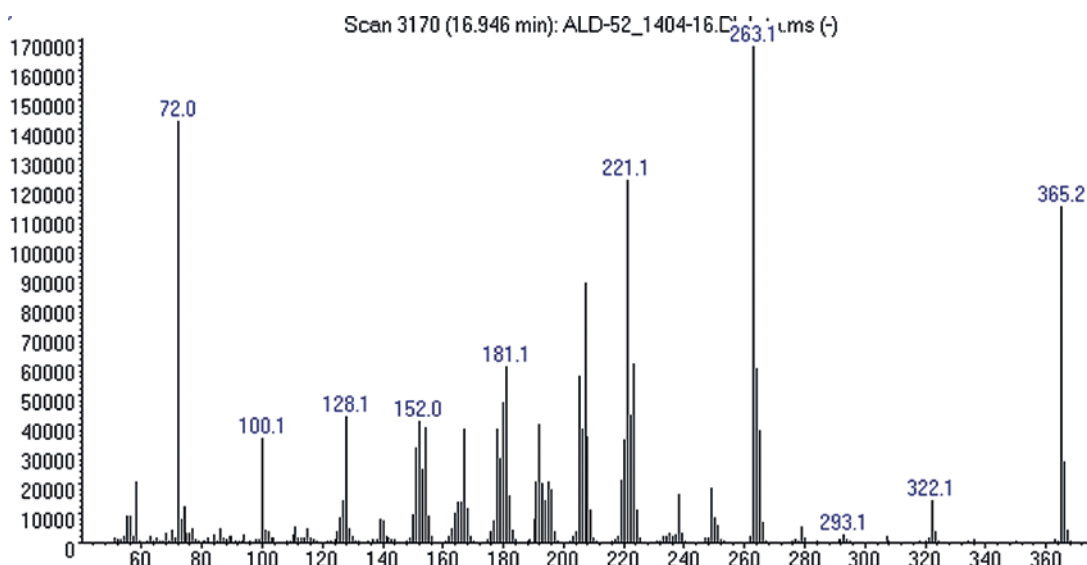
Ryc. 6. Przykładowe blottery z widoczną perforacją

opisane w niniejszej publikacji to strukturalnie spokrewnione z LSD pochodne powstałe poprzez dobudowanie odpowiednich grup funkcyjnych do „macierzy” (jąką jest LSD), co skutkuje inną masą cząsteczkową związku.

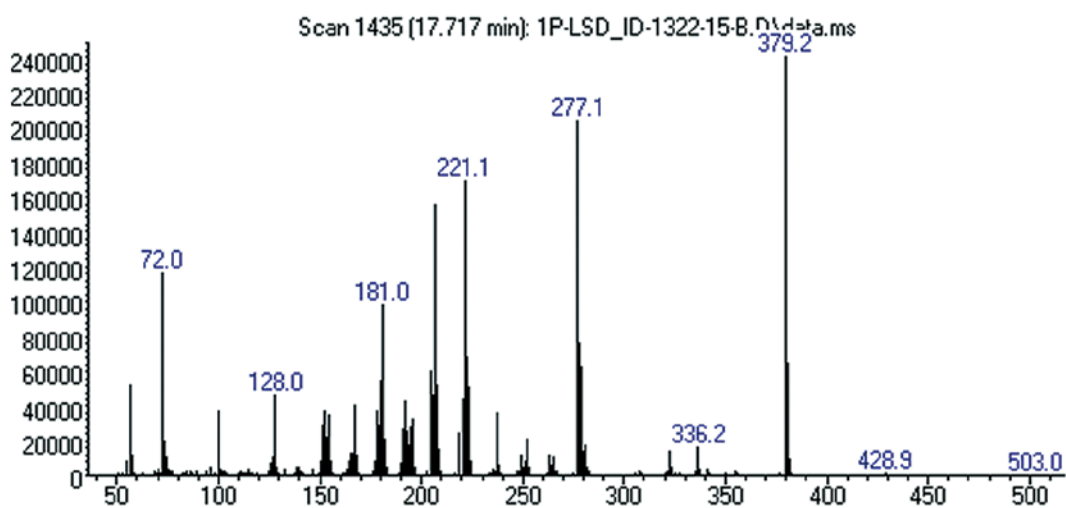
Jak wynika z zamieszczonych powyżej widm masowych dla ALD-52, 1P-LSD, ETH LAD, jony o m/z 72, 100, 154, 181 oraz 221 występują każdorazowo



Ryc. 7. Widmo masowe ETH-LAD

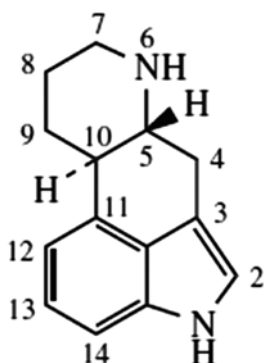


Ryc. 8. Widmo masowe ALD-52



Ryc. 9. Widmo masowe 1P-LSD

w analizowanych widmach. Można zatem przypuścić, iż jony te dotyczą fragmentacji struktury takiej jak np. ergolina (ryc. 10), która jest składową LSD jak również jego pochodnych, choć zdecydowana większość naturalnie występujących ergolin ma dodatkowe wiązanie podwójne w pozycji 8,9 (delta 8,9-ergolen) lub w pozycji 9,10 (delta 9,10-ergolen).



Ryc. 10. Wzór strukturalny ergoliny

Pozostałe wartości m/z niepowtarzające się w analizowanych widmach należy zaś przypisać do struktur dobudowanych do trzonu, różniących się np. obecnością dodatkowej grupy metylowej, co prawdopodobnie ma miejsce w przypadku 1P-LSD oraz 1B-LSD, (379, 393) (ryc. 9, 11).

Interpretację widma masowego 1P-LSD rozpoczęto od analizy struktury wiązania amidowego i połączonych z nim dwóch grup etylowych. Obecność w widmie jonu iminiowego (m/z 72) oraz fragmentu posiadającego

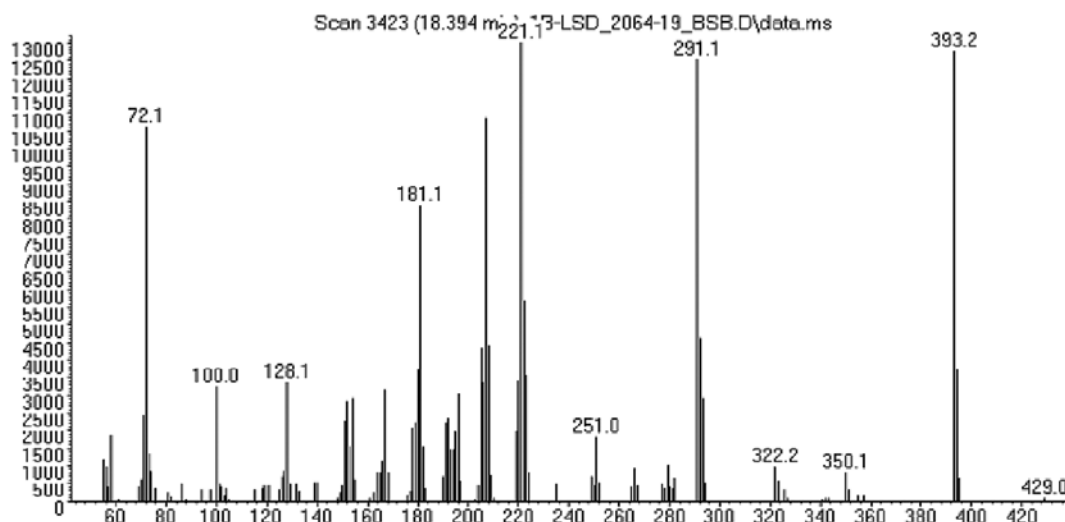
atom tlenu obdarzonego ładunkiem dodatnim (m/z 100) można wytłumaczyć, zakładając fragmentację w oparciu o rozszczepienie alfa (procesowi temu ulegają związki zawierające grupy karbonylowe, m.in. amidy). [A] (ryc. 12).

Obecność jonu 336 można przypisać procesom związanym z reakcją retro-Dielsa-Aldera, która jest charakterystyczna dla struktury posiadającej pierścień cykloheksenowy. W przypadku fragmentacji 1P-LSD dochodzi do utraty N-metyloetminy ($\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_3$) [B1].

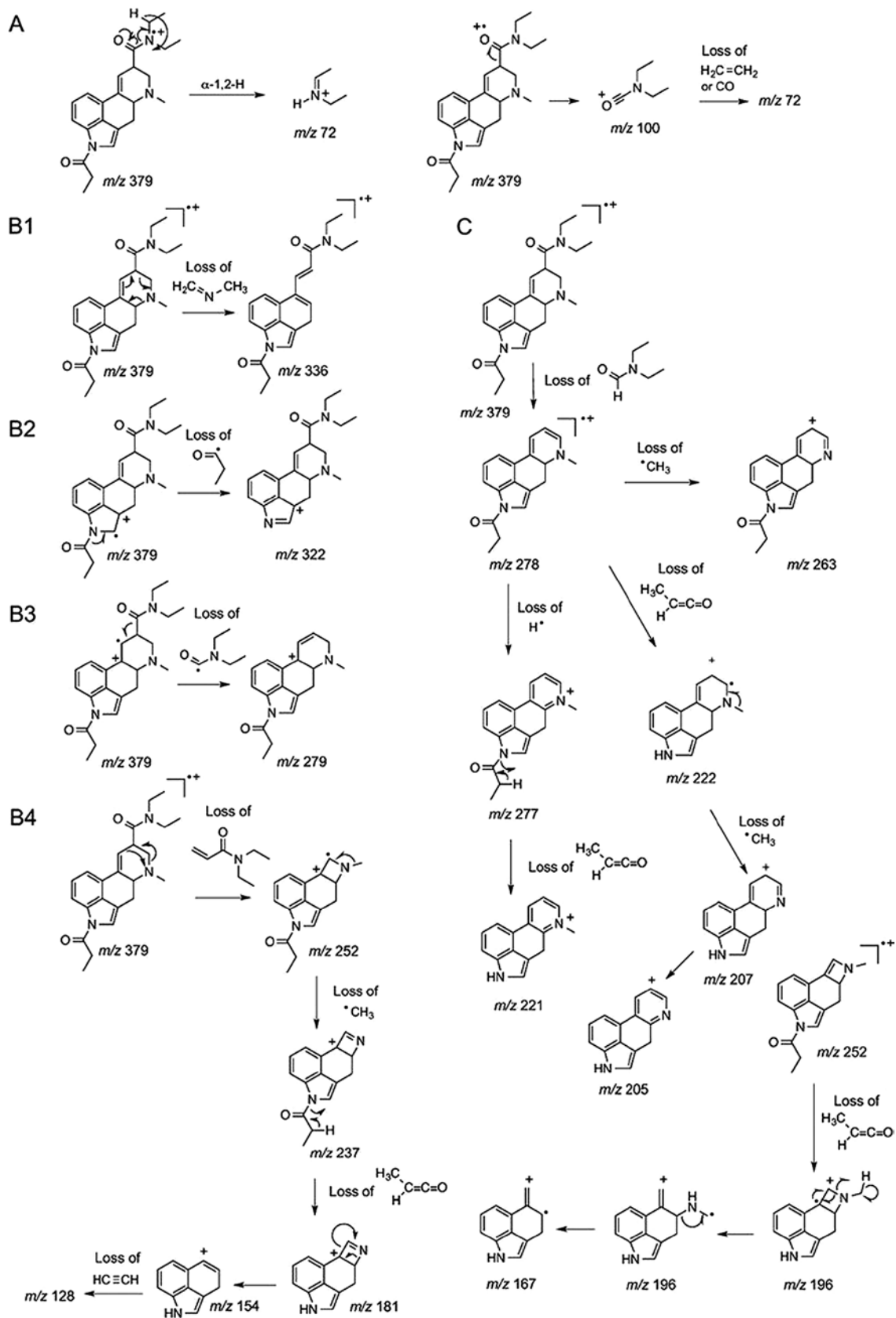
Podstawową różnicą w strukturze LSD oraz 1P-LSD jest obecność grupy propionylowej dołączonej do azotu wchodzącego w skład indolu. Jon molekularny, którego wartość bezpośrednio obrazuje masę cząsteczki (stosując jonizację elektronową), obecny w LSD daje obraz jonu m/z 323, podczas gdy 1P-LSD – jonu m/z 379. Różnica ta (m/z 56) przypada na masę cząsteczkową dołączonej grupy propionylowej, której „odłączenie” można zaobserwować i powiązać z obecnością jonu 322 [B2].

Z kolei pojawienie się w widmie masowym jonu m/z 278 prawdopodobnie jest powiązane z odłączeniem się grupy N,N-dietylformamidowej. Dalsza fragmentacja tej pozostałości może dać sygnał przy m/z 263, a to może oznaczać brak grupy metylowej [B3, C].

Inną prawdopodobną drogą fragmentacji jest utrata N,N-dietylakrylamidu. Do tego procesu można przypisać obecność jonu m/z 252. Powstała w wyniku tego rozpadu struktura prawdopodobnie ulega dalszym procesom fragmentacyjnym, co może świadczyć o obecności jonów o m/z 237, 181, 154, 128, a także 196 oraz 167 [B4, C].



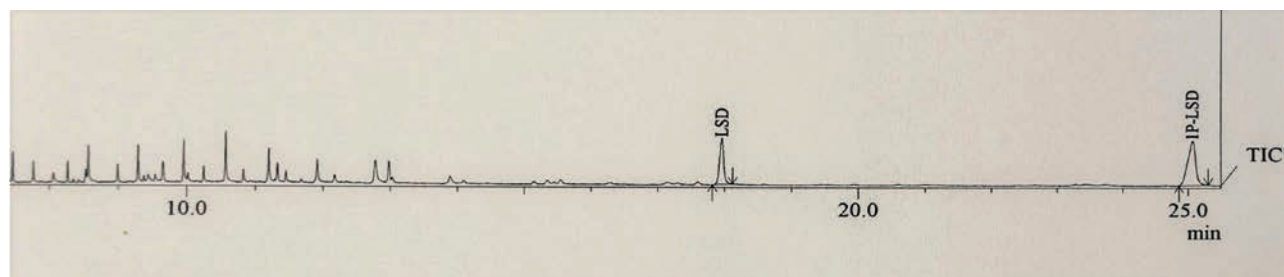
Ryc. 11. Widmo masowe 1B-LSD, jon molekularny 393



Ryc. 12. Prawdopodobne struktury uzyskane w wyniku fragmentacji w źródle EI

Uzyskane wyniki analizy z metanolem oraz acetonitrylem

Analizę chromatograficzną 1P-LSD przeprowadzono, ekstrahując badane blottery odrębnie w metanolu oraz w acetonitrylu. Pewnym ograniczeniem zastosowania alkoholu niskocząsteczkowego – w tym przypadku metanolu jest jego podatność na reakcję transestryfikacji, w wyniku czego może to doprowadzić do uzyskania wyniku fałszywie dodatniego w kierunku obecności LSD oraz 1P-LSD. Na potrzeby niniejszej publikacji przebadano doświadczalnie blottery zawierające 1P-LSD, wykorzystując metanol oraz acetonitryl (w postaci dwóch odrębnych ekstraktów). Mimo iż uzyskany obraz widma masowego oraz integracja poszukiwanego pików obecna na chromatogramie w skutek stosowania metanolu nie nastręcza problemów, to należy rozważyć przeprowadzenie ekstrakcji z acetonitrylem. Wyniki analizy ekstraktów metanолоwych wskazują na możliwość wystąpienia transestryfikacji w badanej próbce, co doprowadza do wyniku fałszywie dodatniego (obecność LSD oraz 1P-LSD).



Ryc. 13. Fragment chromatogramu przedstawiający wynik fałszywie dodatni – obecność LSD oraz spodziewane 1P-LSD

Integracja poszukiwanych pików (określenie czasów retencji) dla tak dobranych warunków analizy (opis powyżej) nastąpiła w okolicy 18-25 min również dla pozostałych przebadanych pochodnych.

Warte odnotowania jest to, że transestryfikacja prawdopodobnie następuje po dłuższej ekspozycji blottera na metanol jako rozpuszczalnik (wymagany jest czas, by proces transestryfikacji nastąpił), czego nie zaobserwowano przy zastosowaniu acetonitrylu.

Podsumowanie i wnioski

Do prawidłowej analizy widma masowego czy też prób określenia potencjalnych dróg fragmentacji kluczowy jest dobór jednolitej techniki jonizacji. Zarówno w toku wykonanych badań, jak i interpretacji widm pochodzących z bibliotek posiłkowano się jonizacją strumieniem elektronów (EI).

LSD wraz ze swoimi pochodnymi charakteryzuje się bardzo podobnymi widmami masowymi, a niektóre z nich, jak np. AL-LAD oraz ETH-LAD, posiadają wręcz identyczny obraz w pewnym jego obszarze.

Stwierdzono, że fragmentacja badanych substancji bezpośrednio związana jest z reakcją retro-Dielsa-Aldera, tj. rozpadem charakterystycznym dla

pochodnych LSD (obecność pierścienia cykloheksenu z sześcioma różnymi podstawnikami). Ponadto następuje spełnienie „reguły azotu”, gdzie LSD oraz zaprezentowane pochodne posiadają nieparzystą ilość atomów azotu (3), tym samym ich masy cząsteczkowe charakteryzują się liczbą nieparzystą, np. (LSD-323), ETH-LAD (337), AL-LAD (349), ALD-52 (365), 1P-LSD (379). Fragmentacja członu zawierającego grupę amidową z dwiema grupami etylowymi prawdopodobnie da widmu obecność jonu pomniejszonego o wartość 100 (102) od masy jonu molekularnego.

Zaobserwowano również, że w sposób analogiczny dochodzi do fragmentacji struktury pochodzącej od delta-9,10 ergolenu (będącej składową LSD oraz jego pochodnych). Analizując wzory strukturalne pochodnych LSD, stwierdzono, że zawierają one grupy, np. metylowe, etylowe, allilowe, propionylowe, butyrylowe, które są dobudowywane (jako szereg homologiczny) do N-1 (azotu indolowego) oraz N-6. Przy interpretacji widma masowego w pewnym jego fragmencie obserwowano różnice w m/z o 12, 14

(co bezpośrednio przekłada się też na wartości m/z odpowiadające jonom molekularnym).

Na uwagę zasługują ponadto warunki analizy tzw. blotterów, takie jak: split, zateżenie próbki (stosunkowo mała ilość rozpuszczalnika do powierzchni pojedynczego blottera), w przypadku pracy z metanolem wykonanie badania bez zbędnej zwłoki (potencjalne zagrożenie procesem transestryfikacji). Warto nadmienić, by w przypadku badania próbki odpowiednio niezateżonej (czego efektem może być np. słabo widoczny lub karłowaty pik – o kształcie trudnym do pomyślnej integracji) dokonać analizy szumów lub monitorować wybrane jony (tryb SIM).

Źródła rycin:

Ryc. 1-6, 10, 13: autor

Ryc. 12: Brandt, S.D, Kavanagh, P.V, Westphal, F., Stratford, A., Elliott, S.E, Hoang, K., Wallach, J., Halberstadt, A.L. (2016).

Ryc. 7-9, 11: <https://www.policija.si/eng/about-the-police/organization/general-police-directorate/national-forensic-laboratory/project-response>

Bibliografia

1. Mirowska-Guzel, D., Rang, H.P.(red.). (2014). *Farmakologia Rang i Dale*. Edra Urban & Partner.
2. Schiff, P.L. Jr. (2006). Ergot and Its Alkaloids (2006). *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(5): 98. <http://doi.org/10.5688/aj700598>.
3. Rostkowska-Nadolska, B., Machoń, Z. (2009). Halucynogeny Część I – Halucynogeny pochodzenia naturalnego. *Farmacja Polska*, 65(2).
4. Szukalski, B. (1998). Środki halucynogenne. *Alkoholizm i Narkomania*, 2(31).
5. Passie, T., Halpern, J.H., Stichtenoth, D.O., Emrich, H.M, Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(4):295-314. <http://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>.
6. Zajączkowski, M., Zajączkowski, S., Grzybiak, M. (2011). Amfetamina lek czy narkotyk? *Annales Academiae Medicae Gedanensis*, 41, 109-114.
7. Kubica, M., Gąsiorowski, J. (2012). *Narkotyki – charakterystyka wybranych substancji*. Szkoła Policji w Katowicach.
8. Uchwała nr 3/2019 Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych z dnia 20 lutego 2019 r. Główny Inspektorat Sanitarny.
9. Uchwała nr 4/2019 Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych z dnia 20 lutego 2019 r. Główny Inspektorat Sanitarny.
10. Brandt, S.D, Kavanagh, P.V, Westphal, F., Stratford, A., Elliott, S.E, Hoang, K., Wallach, J., Halberstadt, A.L. (2016). Return of the lysergamides. Part I: Analytical and behavioural characterization of 1-propionyl-d-lysergic acid diethylamide (1P-LSD). *Drug Testing and Analysis*. 8(9):891-902. <http://doi.org/10.1002/dta.1884>.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych. Dz.U. z 2019 r., poz. 1745 z późn. zm.

LSD derivatives. Current legal status, MS spectrum analysis and an attempt to interpret decomposition of fragmentation pathways

Warrant Officer Wojciech Kotowski¹

¹ Forensic Laboratory of Warsaw Metropolitan Police, wojciech.kotowski@ksp.policja.gov.pl

Summary

This article presents a historical overview along with the general characteristics of lysergic acid diethylamide (LSD). The increasingly popular new derivatives of LSD were also included. Their changing legal status over time was presented, followed by an attempt to interpret mass spectrum by analysing the fragmentation pathways of the molecule using 1P-LSD as an example. Attention was paid to the method of sample preparation, as well as appropriately chosen chromatographic conditions.

Key words: LSD, fragmentation, mass spectrum, GC-MS, hallucinogens, NPS

Purpose of the paper

The purpose of this paper is to present selected new LSD derivatives, to observe similarities and differences in the mass spectra obtained, which is directly related to the structure of these substances. Attention was paid to the analysis of chromatographic conditions, including solvent selection when using the gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

Introduction

Structurally, LSD is derived from lysergic acid (tetracyclic alkaloid), which contains an ergoline skeleton in its structure. Derivatives of this alkaloid, present e.g. in the ergot fungus, parasitised cereals and caused epidemics in the past. Symptoms of poisoning include, for example, mental disorders and painful vasospasm leading to necrosis; in the Middle Ages, this medical condition was called St Anthony's fire (Mirowska-Guzel, Rang (eds), 2014). Even earlier, in 370 BC, Hippocrates provided a description of corn leaf blight, and later described ergot and noted its use to stop postpartum haemorrhage (Schiff, 2006). Thus, ergot has long been the subject of research for the evaluation of its pharmacological properties. Mentions of the psychoactive effects of lysergic acid derivatives also date back to the Renaissance. In the 16th century, the Spanish pioneer ethnographer and missionary, who did his service among the Aztecs, Bernardino de Sahagun, described that the basic ingredient of a stimulant called ololiuqui was grains from the plants *Ipomoea violacea* and *Rivea corymbosa*. Crushed and consumed in powder form, they were responsible for euphoria, madness and visions, which was an important part of religious ceremonies of the time (Rostkowska-Nadolska & Machoń, 2009). It was not until several hundred years later, at the beginning of the second

half of the 20th century, that research proved that it was LSA amide and lysergic acid hydroxyethylamide that were behind the hallucinogenic effect of the grains (Rostkowska Nadolska & Machoń, 2009). This discovery was closely linked to the events of 1938, when in a chemical laboratory in Basel, at the headquarters of one of the pharmaceutical companies, chemist Albert Hofmann obtained LSD for the first time by chemical synthesis, or more precisely LSD-25, where the number 25 marked the twenty-fifth synthesised substance in the series of lysergic acid derivatives at the time. Shortly afterwards, the chemist shared his observations and reactions after taking LSD, publishing the book *LSD My Problem Child*. In later years, A. Hofmann, who wanted to describe the familiar state of being under the influence of psychedelics from his own experience, was followed by Ernst Junger (author of *Approaches: Drugs and Ecstatic Intoxication*) and Alexander Shulgin, who, together with his wife Ann, published *TiHKAL*, a book presenting research on psychoactive substances from the tryptamine group. There was no longer any doubt that the LSD obtained was a drug with strong hallucinogenic properties.

Current legal status

Analysing statistical data on controlled drugs present on the drug market in Poland, it may be concluded that LSD and its derivatives are second in popularity to, for example, non-fibrous hemp (so-called marihuana), amphetamine, cocaine or MDMA. Another difference is the form of the substance itself, as the most common drugs have a discernible shape: they are plant fragments, clumped substances, powders, tablets. In the case of LSD and its derivatives, the active substance is most often injected into a perforated piece of paper as a carrier for the substance

(so-called blotters, blotting papers) and further distributed on the market in this form. LSD is easy to administer orally, colourless, odourless and tasteless, a typical 'street dose' ranges from 10-300 μg (Szukalski, 1998), while a standard dose inducing an altered state of consciousness oscillates around 75-150 μg (Passie et al., 2008). For comparison, single doses inducing a state of euphoria in humans range from 20-40 mg range from 20-40 mg (amphetamine) (Zajączkowski et al., 2011) or 75-200 mg (MDMA) (Kubica & Gąsiorowski, 2012).

The most commonly tested compound present in blotters was LSD (a controlled substance included in the annexes to the Act of 29 July 2005 on Counteracting Drug Addiction, classified as group I-P, i.e. a substance with no significant indications in medicine). Synthetic hallucinogenic compounds have recently been joined by new LSD derivatives, such as: 1P-LSD, ALD-52, ETH-LAD or AL-LAD. Like LSD, they are sold on the illicit market and come in blotter form.

The experts of the Chemistry Section of the Forensic Laboratory of Warsaw Metropolitan Police in the years 2018-2021 carried out dozens of expert analyses, where, in addition to the aforementioned LSD, its derivatives were also the subject of research. The legal status of LSD derivatives was closely linked to the progressive legislative processes towards new psychoactive substances. The first officially reported information on the increased presence of LSD derivatives on the drug market in Poland dates back to 20 February 2019, at which time the Chief Sanitary Inspectorate, through resolutions, recommended the inclusion of ETH-LAD and ALD-52 on the list of new psychoactive substances^{1,2}. It was possible to add these substances to the list of new psychoactive substances thanks to the amendment to the Regulation of the Minister of Health on the list of psychotropic substances, narcotic drugs and new psychoactive substances, which became effective on 21 August 2019. As a result of subsequent amendments to the aforementioned Regulation (11 March 2021 and 27 January 2022), other LSD derivatives, i.e. 1P-LSD, AL-LAD and 1cP-LSD, changed their status and became new psychoactive substances. Furthermore, the amendment of 11 March 2021 proved to be crucial in the context of the criminalisation of new LSD derivatives. Amendments were made to Annex 3 of the Regulation "List of New Psychoactive Substances", with the addition of item 7 defining "tryptamine derivatives"

¹ Resolution No. 3/2019 of the Team for the assessment of risks to human health or life associated with the use of new psychoactive substances of 20 February 2019. Chief Sanitary Inspectorate.

² Resolution No. 4/2019 of the Team for the assessment of risks to human health or life associated with the use of new psychoactive substances of 20 February 2019. Chief Sanitary Inspectorate.

as "group VI - NPS". In practice, this means that a new psychoactive substance is any delta-9,10-ergolene-derived compound containing the appropriate structure (Fig. 1), subject to certain assumptions, such as a molecular weight of no more than 500 u or appropriately selected substituents R1-R4. Under the amended legislation, the legislator has specified that:

- "substituent R1 may be a hydrogen atom or a group: alkyl group (up to C3), alkylcarbonyl group (up to C4),
- substituent R2 may be a hydrogen atom or a group: alkyl group (up to C4), allyl or prop-2-in-1-yl group, and
- substituents R3 and R4 may be hydrogen atoms or groups: alkyl group (up to C5), cyclopropyl group, allyl group, 1-hydroxyalkyl group (up to C2).

In addition, the amide nitrogen atom can be part of a ring system: morpholine, pyrrolidine or dimethylazetidine ring system".

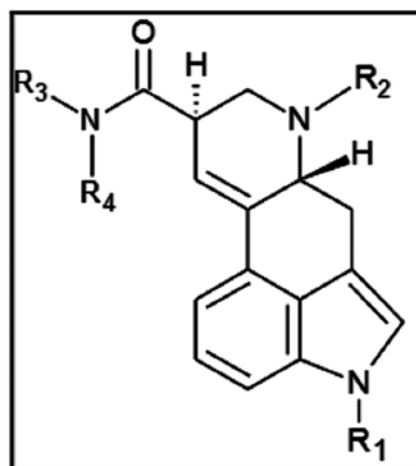


Fig. 1. Structure containing delta-9,10-ergolene

The structural formulae of LSD and nine example derivatives are shown below (Fig. 2). Excluding those already defined by the provisions of the Act on Counteracting Drug Addiction: LSD (group I-P psychotropic substance), 1P-LSD, ALD-52, ETH-LAD and AL-LAD (new psychoactive substances appearing on the NPS list), each of the five compounds shown below meets the definition of a new psychoactive substance. All the compounds shown contain a skeleton derived from delta-9,10-ergolene. In addition:

- 1B-LSD has a substituent R1 which is an alkylcarbonyl (butyryl) group; R2, R3 and R4 are alkyl groups;
- 1P-ETH-LAD has a substituent R1 which is an alkylcarbonyl (propionyl) group; R2, R3 and R4 are alkyl groups;
- ECPLA- has a substituent R4 which is a cyclopropyl group, R1 is a hydrogen atom; R2 and R3 are alkyl groups;

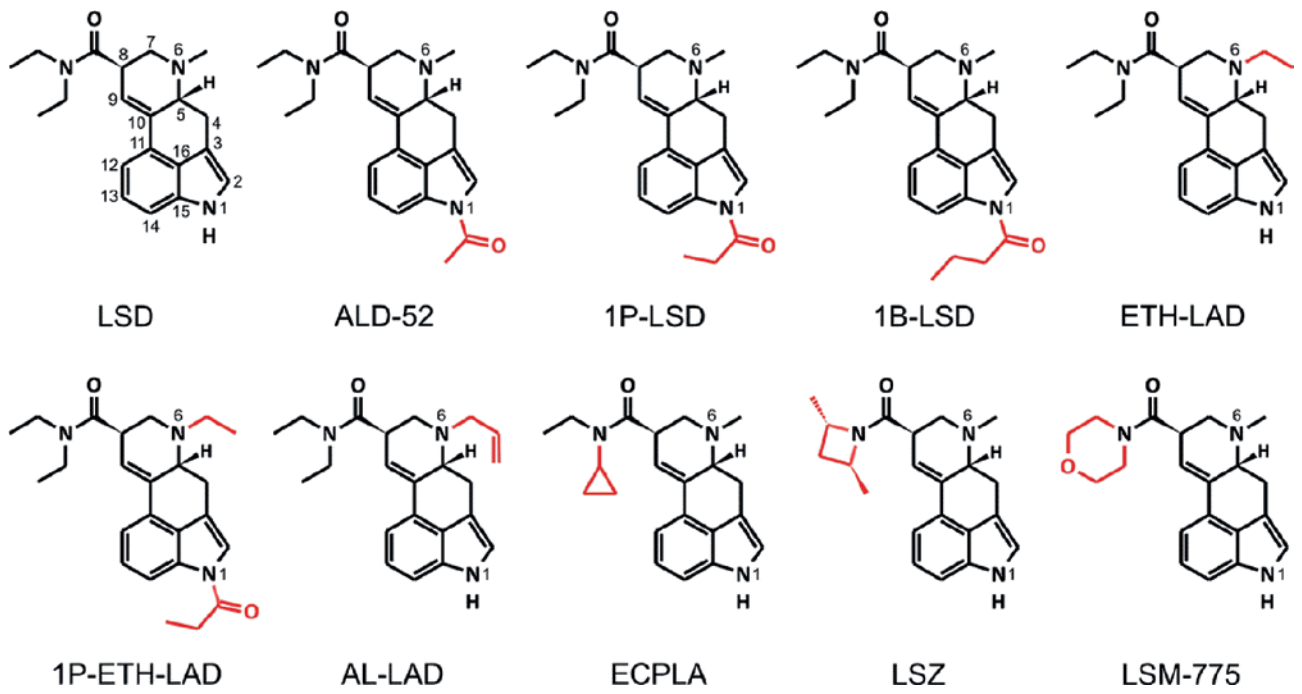


Fig. 2. Structural formula of LSD and its selected derivatives

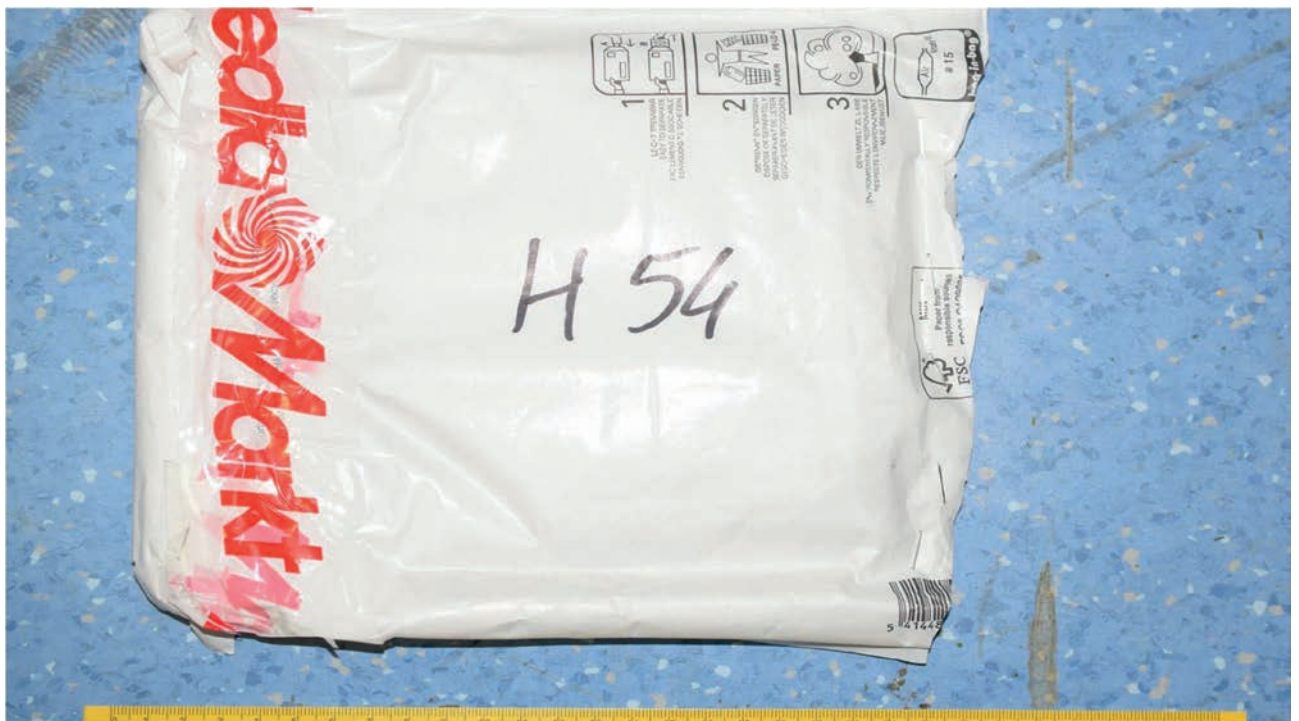


Fig 3. Example of a courier envelope-parcel - external view



Fig. 4. Example of a courier envelope-parcel - contents inside

- LSZ - has an amide nitrogen atom which is part of the dimethylazetididine ring system, R1 is a hydrogen atom, R2 is an alkyl group;
- LSM-775 - has an amide nitrogen atom which is part of a morpholine ring system; R1 is a hydrogen atom, R2 is an alkyl group.

LSD derivatives as evidence

In the second half of 2018, the Forensic Laboratory of Warsaw Metropolitan Police received evidence for a case investigated by the Drug Crime Department of Warsaw Metropolitan Police concerning the possession and attempted distribution of new psychoactive substances, the so-called “legal highs”. This material was packed in so-called post safe envelopes, which did not differ in any way from ordinary courier envelope-parcels (Fig. 3, 4).

In the course of the analytical work carried out, it turned out that the evidence in question (nearly 400 traces) consisted of new psychoactive substances, compounds that should have been considered as substitutes and, in smaller quantities, psychotropic substances. Of particular note is the date on which the evidence was secured, i.e. 17 July 2018. Given that the amendment to the Act on Counteracting Drug Addiction (in the wording in force since 21 August 2018) came a little later, it can be presumed that the operational and investigative activities coincided with the sale of substances that were about to turn from uncontrolled goods into controlled goods any moment. The

evidence was mainly in the form of powders, as well as powdery, crystalline and clumped substances. There were also tablets and blotters, so called “papers” in the parcel (Figs. 5, 6).

Equipment used and measuring conditions

Chemical analysis of the blotters was carried out using gas chromatography coupled with a Shimadzu GC-MS mass spectrometer equipped with SemiVolatiles column, approximately 30 m long and with an inner diameter of 0.25 mm, with a film thickness of 0.25 μm . The following measurement method was used:

- temperature program: 100°C-1.00 min; 100°C ÷ 290°C x 20°/min-10.00 min; 290°C-27.00 min;
- temperature of injection chamber: 250°C;
- injection: 1 μl ;
- injection type: split 20:1;
- detector: MS;
- temperature of the detector: 230°C;
- mass range: 40÷500 m/z;
- carrier gas: helium.

Samples were analysed as methanol and acetonitrile extracts. The tests performed excluded the presence of LSD in the secured blotters. As a result of the activities carried out, the secured evidence, which consisted of “papers”, revealed the presence of LSD derivatives such as: ETH-LAD, AL-LAD, ALD-52 and 1P-LSD. Each derivative differed slightly in retention time (18.33 min, 19.83 min, 22.42 min, 24.58 min, respectively) and had a different mass spectrum, but

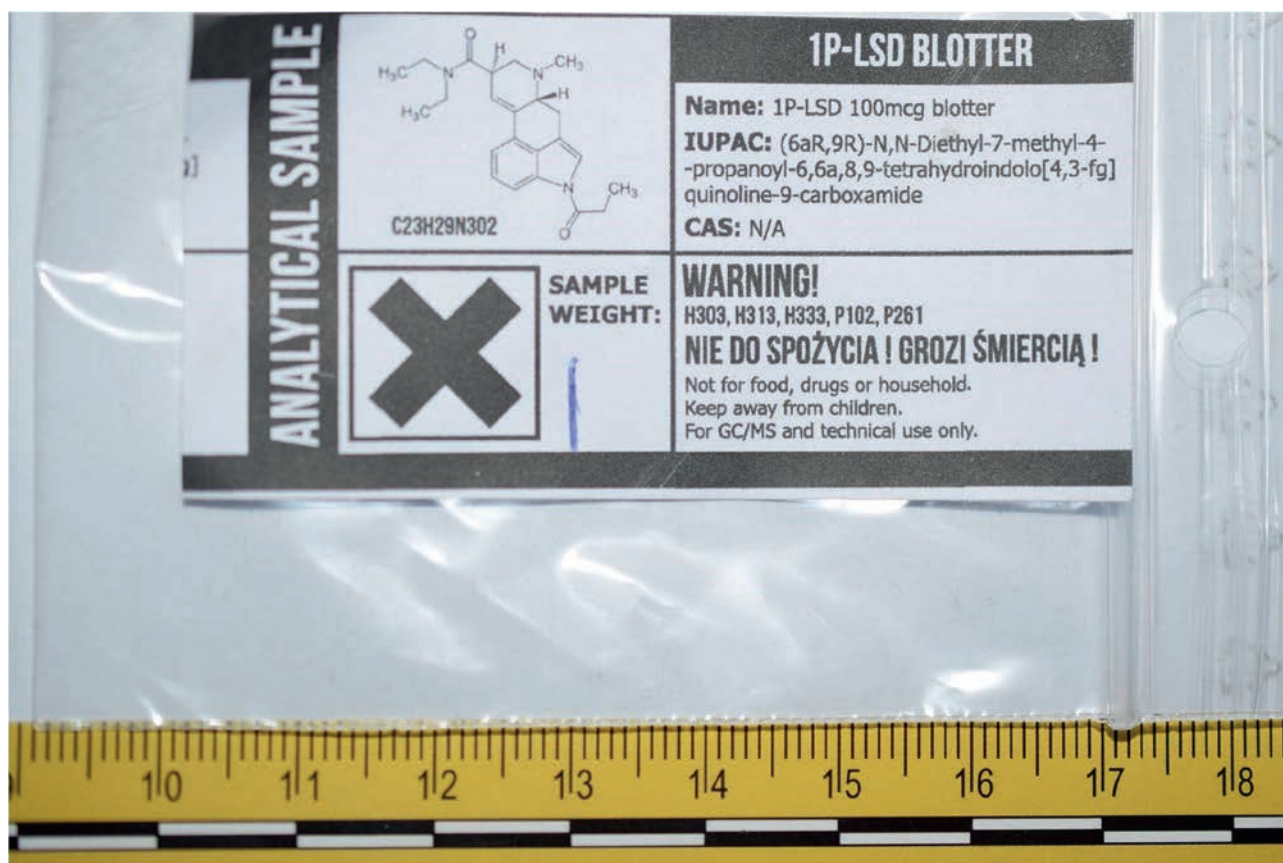


Fig. 5. Foil packaging containing blotters - note the professional label showing the description of the substance together with the structural formula

the 'core' of the mass spectrum (in the form of high-intensity ions) remained identical for all the derivatives analysed, with slight differences observed only in a certain area of the spectrum. 1P-LSD was classified categorically based on retention time and mass spectrum (Forensic Laboratory of Warsaw Metropolitan Police had a reference substance for this substance). In the course of the work carried out, an attempt to evaporate the previously added solvent and then analyse under infrared (ATR) conditions was abandoned due to the form of the material, i.e. blotters - paper fragments. For the remaining substances, i.e. ETH-LAD, ALD-52 and AL-LAD, only mass spectra were used, which were matched with spectra from libraries (NIST and SWGDRUGS) integrated into the analysis programme. By analysing the mass spectra of these derivatives, it was noticed that a certain area of these spectra is the same. An attempt was made to interpret the mass spectra resulting from the decomposition of molecules in MS using the example of a selected derivative, i.e. 1P-LSD.

Interpretation of decomposition paths in the mass spectra of selected LSD derivatives

Monitoring popular websites and dark net forums dealing with the distribution of new drugs, one gets the

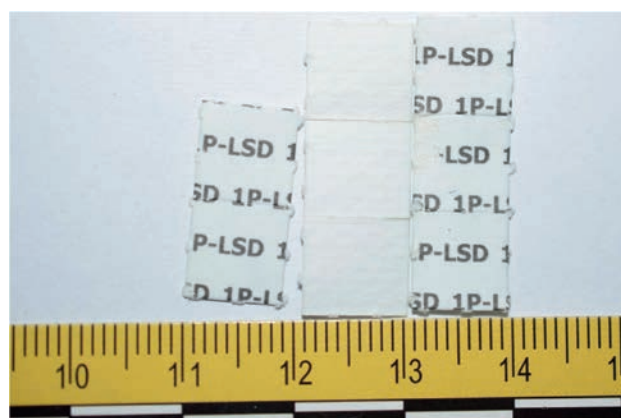


Fig. 6. Examples of perforated blotters

impression that new LSD derivatives such as: 1P-LSD, ETH-LAD or ALD-52 are becoming increasingly popular. The compounds described in this publication are structurally related to LSD derivatives formed by the addition of appropriate functional groups to the 'matrix' (which is LSD), resulting in a different molecular weight of the compound.

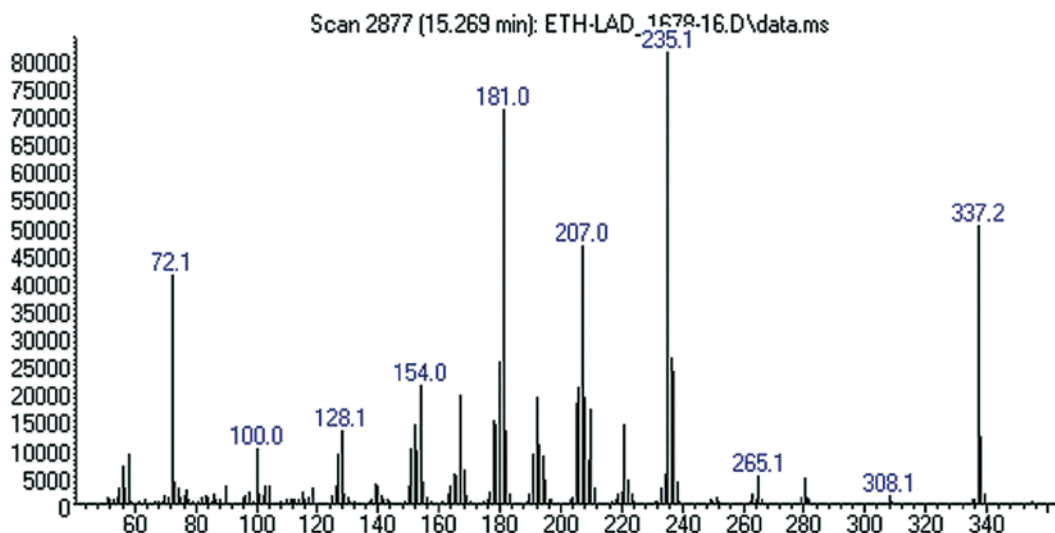


Fig. 7. Mass spectrum of ETH-LAD

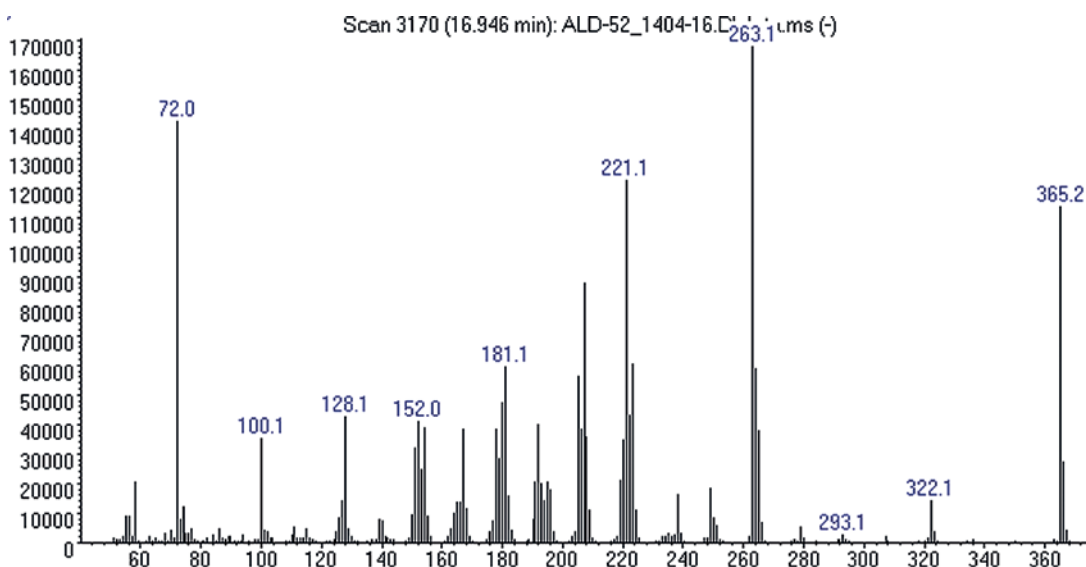


Fig. 8. Mass spectrum of ALD-52

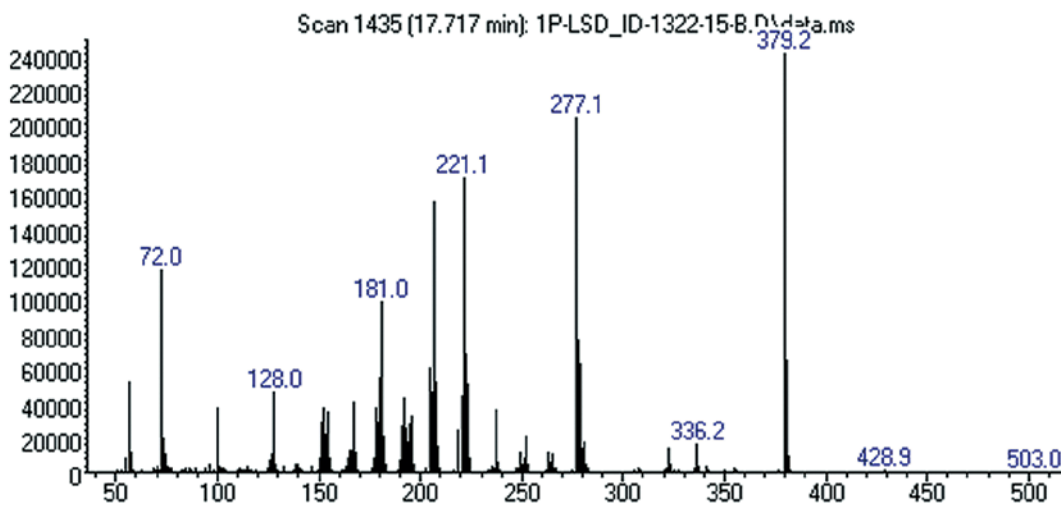


Fig. 9. Mass spectrum of 1P-LSD

As can be seen from the mass spectra of ALD-52, 1P-LSD, ETH LAD presented above, ions with m/z values of 72, 100, 154, 181 and 221 occur each time in the analysed spectra. It can therefore be assumed that these ions relate to the fragmentation of structure such as ergoline (Fig. 10), which is a component of LSD as well as its derivatives, although the vast majority of naturally occurring ergolines have an additional double bond at position 8,9 (delta 8,9-ergolene) or at position 9,10 (delta 9,10-ergolene).

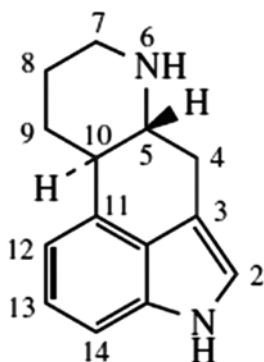


Fig. 10. Structural formula of ergoline

Other m/z values not recurring in the analysed spectra, on the other hand, should be attributed to core-added structures differing, for example, by the presence of an additional methyl group, which is probably the case for 1P-LSD and 1B-LSD, (379, 393) (Figs. 9, 11).

The interpretation of the mass spectrum of 1P-LSD began with an analysis of the structure of amide bond and two ethyl groups attached to it. The presence in

the spectrum of an iminium ion (m/z 72) and a fragment having an oxygen atom with a positive charge (m/z 100) can be explained by assuming fragmentation based on alpha cleavage (this process involves compounds containing carbonyl groups, such as amides). [A] (Fig. 12).

The presence of the 336 ion can be attributed to processes associated with the retro-Diels-Alder reaction, which is characteristic of a structure containing a cyclohexene ring.

When 1P-LSD is fragmented, there is a loss of N-methylmethimine ($\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_3$) [B1].

The main difference in the structure of LSD and 1P-LSD is the presence of a propionyl group attached to nitrogen contained in indole. The molecular ion, whose value directly illustrates molecular mass (using electron ionisation), present in LSD gives an image of the ion at m/z 323, whereas 1P-LSD gives an image of the ion at m/z 379. This difference (m/z 56) is due to the molecular mass of the attached propionyl group, whose 'separation' can be observed and associated with the presence of the 322 ion [B2].

On the other hand, the appearance of the ion at m/z 278 in the mass spectrum is probably related to the separation of the N,N-diethylformamide group. Further fragmentation of this residue may give a signal at m/z 263, and this may indicate the absence of a methyl group [B3, C].

Another likely fragmentation pathway is the loss of N,N-diethylacrylamide. The presence of the ion at m/z 252 can be attributed to this process. The resulting structure probably undergoes further fragmentation processes, which may be evidenced by the presence of ions at m/z 237, 181, 154, 128, as well as 196 and 167 [B4, C].

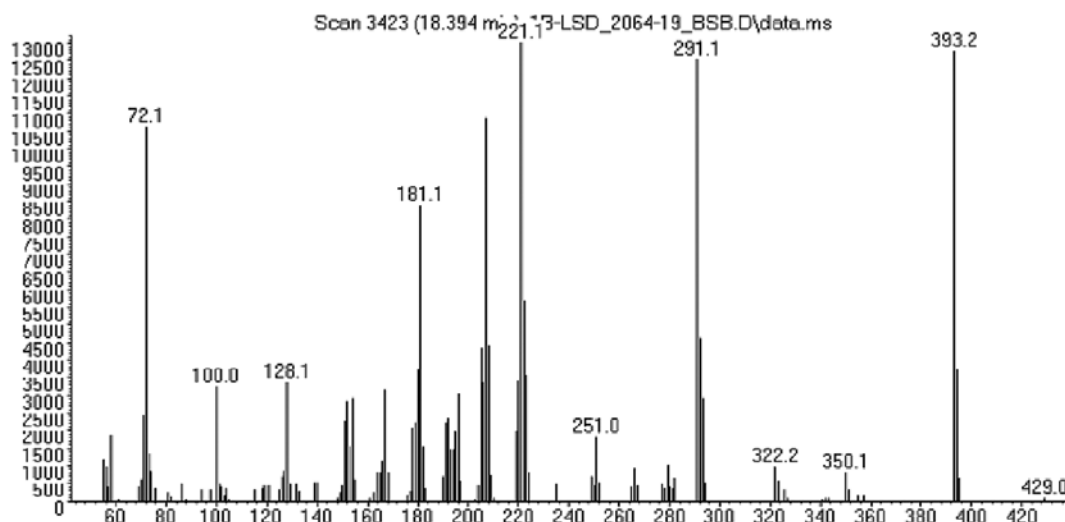


Fig. 11. Mass spectrum of 1B-LSD, molecular ion 393

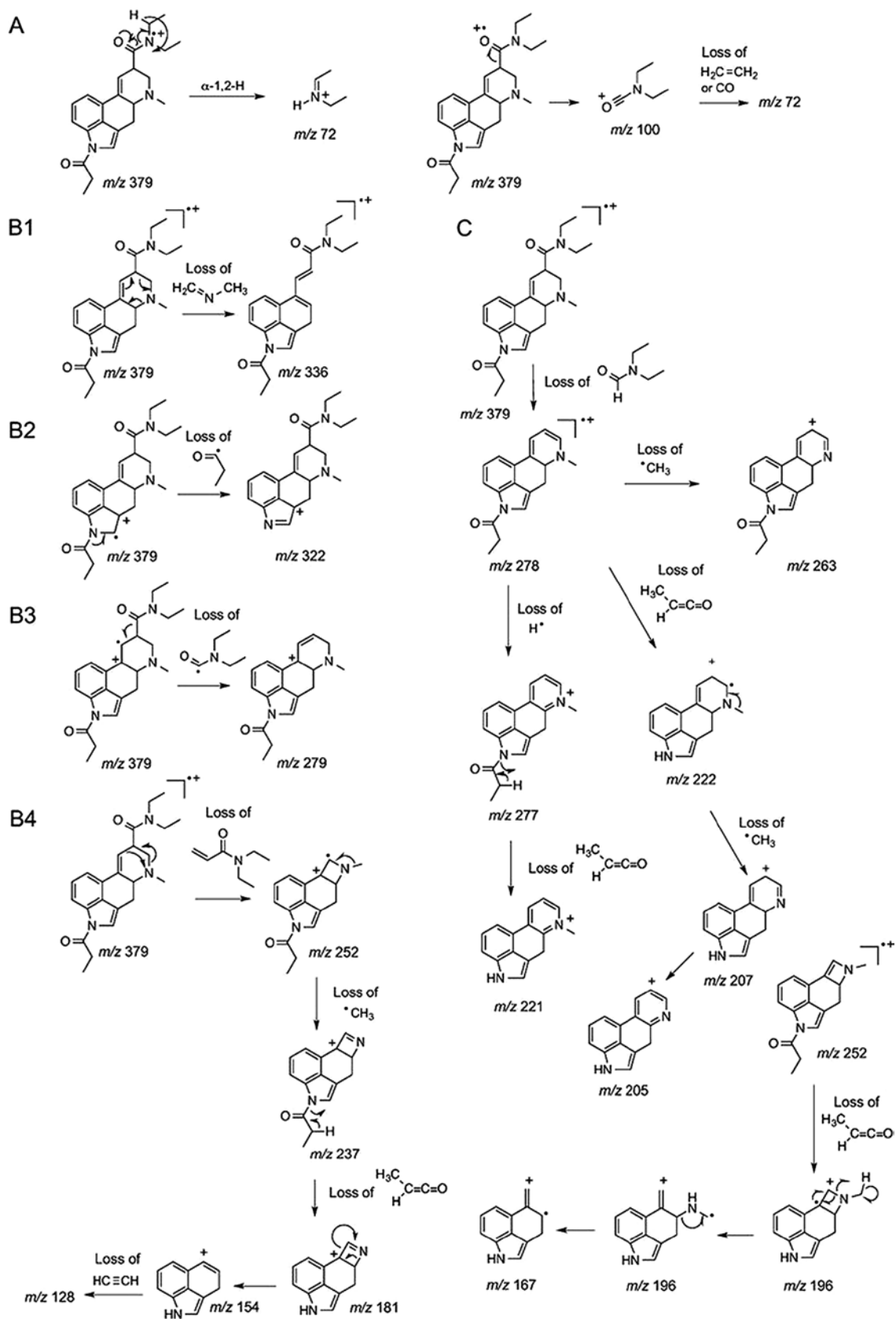


Fig. 12. Probable structures obtained by fragmentation in the EI source

Results of the analysis with the use of methanol and acetonitrile

Chromatographic analysis of 1P-LSD was performed by extracting the test blotters separately in methanol and acetonitrile. A certain limitation of the use of a low molecular weight alcohol - in this case methanol - is its susceptibility to a transesterification reaction, which can result in false positives towards the presence of LSD and 1P-LSD. For the purposes of this publication, blotters containing 1P-LSD were experimentally tested using methanol and acetonitrile (as two separate extracts). Although the mass spectrum obtained and peak integration present in the chromatogram due to the use of methanol is not problematic, extraction with acetonitrile should be considered. The results of the analysis of methanol extracts indicate the possibility of

'nitrogen rule' is followed, where LSD and the derivatives presented have an odd number of nitrogen atoms (3), thus their molecular weights are characterised by an odd number, e.g. (LSD-323), ETH-LAD (337), AL-LAD (349), ALD-52 (365), 1P-LSD (379). Fragmentation of a segment containing an amide group with two ethyl groups is likely to give the spectrum the presence of an ion at a value reduced by 100 (102) from the mass of the molecular ion.

Fragmentation derived from delta-9,10 ergolene (a constituent structure of LSD and its derivatives) was also observed to occur in an analogous manner. By analysing the structural formulae of LSD derivatives, it was found that they contain groups, e.g. methyl, ethyl, allyl, propionyl, butyryl, which are added (as a homologous series) to N-1 (indole nitrogen) and N-6. When

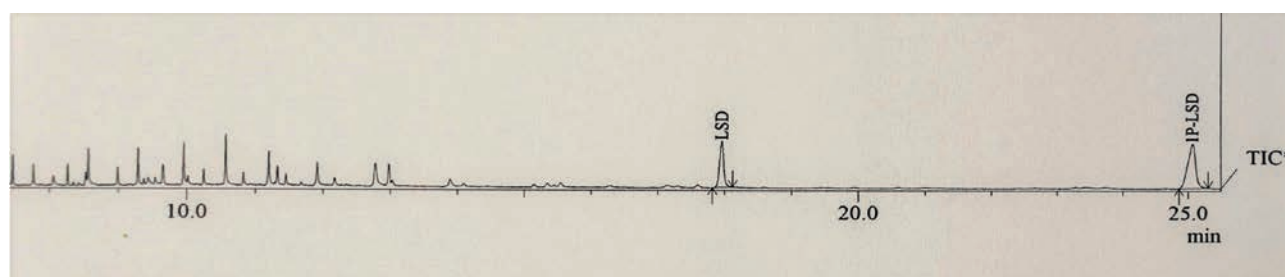


Fig. 13. Excerpt from a chromatogram showing a false positive - presence of LSD and expected 1P-LSD

transesterification in the sample, which leads to false positives (presence of LSD and 1P-LSD).

Integration of peaks (determination of retention times) for the analysis conditions thus selected (described above) occurred at about 18-25 min. also for the other derivatives tested.

Interestingly, transesterification probably occurs after prolonged exposure of the blotter to methanol as a solvent (time is required for the transesterification process to occur), which was not observed with acetonitrile.

Summary and conclusions

For proper mass spectrum analysis or attempts to identify potential fragmentation pathways, the selection of a uniform ionisation technique is crucial. Electron Ionisation (EI) was used both in the course of the tests performed and in the interpretation of spectra from libraries.

LSD and its derivatives are characterised by very similar mass spectra, and some of them, such as AL-LAD and ETH-LAD, even have an identical image in a certain area of spectrum.

The fragmentation of substances under study was found to be directly linked with the retro-Diels-Alder reaction, i.e. decomposition, which is characteristic of LSD derivatives (presence of a cyclohexene ring with six different substituents). In addition, the

interpreting the mass spectrum in a certain section of it, differences in m/z 12, 14 were observed (which also directly translates into m/z values corresponding to molecular ions).

Furthermore, what deserves attention are the conditions for the analysis of so-called blotters, such as split, concentration of the sample (relatively small amount of solvent to the surface of a single blotter), and, in the case of work with methanol, performing the test without undue delay (potential risk of transesterification process). It is worth mentioning that in the case of an adequately unconcentrated sample (which may result, for example, in a weak or small peak - a shape that is difficult to integrate successfully) one should perform noise analysis or monitor selected ions (SIM mode).

Sources of figures:

Fig. 1-6, 10, 13: author

Fig. 12: Brandt, S.D, Kavanagh, P.V, Westphal, F., Stratford, A., Elliott, S.E, Hoang, K., Wallach, J., Halberstadt, A.L. (2016).

Fig. 7-9, 11: <https://www.policija.si/eng/about-the-police/organization/general-police-directorate/national-forensic-laboratory/project-response>

Bibliography

1. Mirowska-Guzel, D., Rang, H.P.(ed.). (2014). *Farmakologia Rang i Dale*. Edra Urban & Partner.
2. Schiff, P.L. Jr. (2006). Ergot and Its Alkaloids (2006). *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70(5): 98. <http://doi.org/10.5688/aj700598>.
3. Rostkowska-Nadolska, B., Machoń, Z. (2009). Halucynogeny Część I – Halucynogeny pochodzenia naturalnego. *Farmacja Polska*, 65(2).
4. Szukalski, B. (1998). Środki halucynogenne. *Alkoholizm i Narkomania*, 2(31).
5. Passie, T., Halpern, J.H., Stichtenoth, D.O., Emrich, H.M, Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(4):295-314. <http://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>.
6. Zajączkowski, M., Zajączkowski, S., Grzybiak, M. (2011). Amfetamina lek czy narkotyki? *Annales Academiae Medicae Gedanensis*, 41, 109-114.
7. Kubica, M., Gąsiorowski, J. (2012). *Narkotyki – charakterystyka wybranych substancji*. Szkoła Policji w Katowicach.
8. Resolution No. 3/2019 of the Team for the assessment of risks to human health or life associated with the use of new psychoactive substances of 20 February 2019. Chief Sanitary Inspectorate.
9. Resolution No. 4/2019 of the Team for the assessment of risks to human health or life associated with the use of new psychoactive substances of 20 February 2019. Chief Sanitary Inspectorate.
10. Brandt, S.D, Kavanagh, P.V, Westphal, F., Stratford, A., Elliott, S.E, Hoang, K., Wallach, J., Halberstadt, A.L. (2016). Return of the lysergamides. Part I: Analytical and behavioural characterization of 1-propionyl-d-lysergic acid diethylamide (1P-LSD). *Drug Testing and Analysis*, 8(9):891-902. <http://doi.org/10.1002/dta.1884>.
11. Regulation of the Minister of Health of 21 August 2019 amending the Regulation on the list of psychotropic substances, narcotic drugs and new psychoactive substances. Journal of Laws 2019, item 1745 as amended.

Translation GTC AMG sp. z o.o.