

**NOWE SUBSTANCJE PSYCHOAKTYWNE
– KATYNON I JEGO POCHODNE**

**NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES –
CATHINONE AND ITS DERIVATIVES**

Katarzyna Kurpet*, Grażyna Chwatko

*Katedra Chemii Środowiska, Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 163, 90-236 Łódź
e-mail: kasiakurpet@wp.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Katynon

1.1. *Catha Edulis*: przeklęta roślina źródłem nietypowej przyjemności

1.2. Właściwości chemiczne i fizyczne

1.3. Synteza

2. Analogi strukturalne katynonu

2.1. Sposoby modyfikacji cząsteczki katynonu

2.2. Drogi syntezy pochodnych katynonu

3. Metabolizm oraz neurochemiczny mechanizm działania katynonu i jego syntetycznych analogów

4. Objawy działania katynonu i jego pochodnych oraz niekorzystne reakcje toksyczne u człowieka

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane


Katarzyna Kurpet jest studentką ostatniego roku studiów magisterskich na kierunkach analityka chemiczna oraz nauczanie chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Pracę licencjacką realizowała w Katedrze Chemii Środowiska pod opieką dr hab. Grażyny Chwatko, prof. nadzw. UŁ, którą obroniła w roku 2017. Obecnie prowadzi badania nad opracowaniem nowej metody wykrywania i oznaczania wybranych związków antyutleniających.



 <https://orcid.org/0000-0003-2777-6389>

Dr hab. Grażyna Chwatko, prof. nadzw. UŁ od 1996 roku jest zatrudniona na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Pracę doktorską na temat „Wyznaczanie statusu redox tioli w osoczu krwi ludzkiej metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej” obroniła w roku 2002. Roczny staż podoktorski, związany z badaniem biochemicznych aspektów aterogennego działania homocysteiny, odbyła w New Jersey Medical School, International Center for Public Health, Newark, USA. W 2014 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Analiza próbek biologicznych na zawartość metabolicznie spokrewnionych związków siarki”. Jej zainteresowania naukowe obejmują opracowywanie nowych metod wykrywania i oznaczania związków siarki w próbkach biologicznych oraz zastosowanie tych metod do monitorowania przemian metabolicznych w organizmach, zarówno w stanach fizjologicznych jak i patologicznych.



 <https://orcid.org/0000-0001-9247-5131>

ABSTRACT

Cathinone is the major alkaloid found in the *Catha edulis* plant. The chemical structure of the cathinone is similar to amphetamine, and the difference in their structure is the presence of the ketone group in the beta side chain position. Synthetic derivatives belong to the novel group of psychoactive substances called 'legal highs' or 'designer drugs'. Synthetic cathinones are formed by modifications of the cathinone molecule consisting in the attachment of various substituents to the benzene ring and side chain and the use of a nitrogen atom to build the pyrrolidine ring. On this basis, these relationships can be divided into four main groups: *N*-alkylated, *N*-pyrrolidinyl, 3,4-methylenedioxy-*N*-alkylated and 3,4-methylenedioxy-*N*-pyrrolidinyl derivatives [1-2]. The simplicity of the synthesis and the availability of substrates favors the continuous process of modifying the cathinone derivatives covered by legal control. Therefore, continuous improvement of cathinone detection methods is extremely important for forensic chemistry. Cathinones easily penetrate the blood-brain barrier, inhibiting the uptake of neurotransmitters, including dopamine, serotonin or noradrenaline, and increase their concentration in the synaptic cleft. This leads to increased monoaminergic transmission in the central as well as in the peripheral nervous system, which entails a number of adverse effects [3]. In this article we described the pharmacokinetics, postulated neurochemical mechanisms and pharmacological and toxicological effects of cathinones. The current legal status of cathinone derivatives and selected synthesis methods was also discussed. We believe these information contribute improving public health and safety.

Keywords: cathinone, alkaloids, drugs, khat, new psychoactive substances, designer drugs

Słowa kluczowe: katynon, alkaloidy, narkotyki, czuwaliczka jadalna, nowe substancje psychoaktywne, dopalacze

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

5-HT	– serotonina
CoA	– koenzym A
DA	– dopamina
DAT	– transporter dopaminy
$\log P_{\text{oktanol/woda}}$	– logarytm współczynnika podziału oktanol/woda
MAO	– oksydaza monoaminowa (ang. <i>monoamine oxidase</i>)
MDMA	– 3,4-metylenodioksymetamfetamina; Ecstasy
MDPBP	– 3,4-metylenodioksy- α -pirolidynobutiofenon
MDPPP	– 3,4-metylenodioksy- α -pirolidynopropiofenon
MDPV	– 3,4-metylenodioksypirowaleron
MOPPP	– 4-metoksy- α -pirolidynopropiofenon
MPBP	– 4-metylo- α -pirolidynobutiofenon
MPHP	– 4-metylo- α -pirolidynoheksufenon
MPPP	– 4-metylo- α -pirolidynopropiofenon
NA	– noradrenalina
NAD	– dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
NAT	– transporter noradrenaliny
NSP	– nowe substancje psychoaktywne
PAL	– enzym amoniakoliza fenyloalaniny (ang. <i>L-phenylalanine ammonia lyase</i>)
SERT	– transporter serotoniny

WPROWADZENIE

Katynon jest jednym z aktywnych biologicznie alkaloidów występujących w czuwalicze jadalnej, krzewie określanym jako *khat* (ang.). Ze względu na swoje właściwości psychoaktywne, *khat* był znany i używany od wieków przez mieszkańców Afryki Wschodniej i północno-wschodniej części Półwyspu Arabskiego. W wielu regionach żucie świeżo zebranych liści czuwaliczki jadalnej uważa się za kwestię kultury i tradycji lokalnej. Ze względu na strukturalne podobieństwo, katynon i jego pochodne często określane są jako „naturalne amfetaminy”. Różnica w budowie wynika wyłącznie z obecności grupy karbonylowej w łańcuchu bocznym katynonu. Podobnie jak amfetamina, katynon i jego analogi wykazują właściwości stymulujące, euforyczne i empatogenne. Wpływ na centralny układ nerwowy spowodował wzrost zainteresowania syntezą pochodnych katynonu do celów leczniczych już na początku XX wieku, jednakże związki te zaczęły przyciągać szerszą uwagę dopiero około roku 2000. W tym czasie syntetyczne katynony zaliczono do szerszej grupy narkotyków oficjalnie nazwanych „nowymi substancjami psychoaktywnymi” (NSP). NSP definiowane są przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii jako nowe środki odurzające lub psychotropowe, które nie zostały wymienione w konwencjach Organizacji Narodów Zjednoczonych, ale mogą zagrażać zdrowiu publicznemu w porównywalnym stopniu do substancji tam wymienionych. Istnieje wiele określeń używanych w stosunku do NSP. W krajach anglojęzycznych najpopularniejsza nazwa to ‘*legal highs*’ odnosząca się do preparatów sproszkowanych lub tabletek, bądź też ‘*herbal highs*’ dla preparatów roślinnych. W Polsce wszystkie tego typu substancje funkcjonują pod nazwą „dopalacze”. W ciągu ostatnich 15 lat pochodne katynonu stopniowo stały się dostępne w tak zwanych „*smart shops*”, za pośrednictwem Internetu oraz w sklepach z artykułami farmaceutycznymi, będąc sprzedawane, jako sole do kąpieeli, aromaty lub odżywki roślinne. Dość często preparaty te zawierają kombinację dwóch lub więcej pochodnych katynonu, wraz z innymi typami NSP: kofeiną, lidokainą lub benzokainą, co znacznie utrudnia lekarzom identyfikację przyczyny zatrucia, a nawet śmierci wynikających z celowego lub niezamierzonego użycia syntetycznych katynonów [1-2].

1. KATYNON

1.1. *CATHA EDULIS*: PRZEKŁĘTA ROŚLINA ŹRÓDŁEM NIETYPOWEJ PRZYJEMNOŚCI

Catha edulis (łac.), inaczej czuwaliczka jadalna, jest głównym naturalnym źródłem katynonu [4]. Roślina ta może występować jako krzew lub drzewo osiągając wysokość oscylującą pomiędzy 1,5 a 6 metrów. Posiada duże błyszczące liście o lancetowatym lub eliptycznym kształcie i ząbkowanych brzegach, o barwach od ciemnożółtych do zgnięzielonych. Ich charakterystyczną cechą jest silny aromatyczny zapach. Ponadto liście czuwaliczki jadalnej zawierają liczne

flawonoidy, garbniki, sterole, aminokwasy, glikozydy, witaminy i składniki mineralne oraz opisane w niniejszym artykule alkaloidy: katynon i katynę, które odpowiadają za psychoaktywne doznania. Czuwaliczka jadalna jest całoroczną, wiecznie zieloną rośliną, która może występować w wielu strefach klimatycznych oraz w różnych typach gleby.

Powszechnie uważa się [5], że *khat* pochodzi z Etiopii, jednakże jego właściwości psychostymulujące przyczyniły się do rozpowszechnienia rośliny w wielu krajach arabskich i afrykańskich. Dziko rosnącą roślinę *Catha edulis* można spotkać w południowo-zachodnich krajach Półwyspu Arabskiego, a także wzdłuż wschodniego wybrzeża Afryki [4]. Prawie we wszystkich krajach tych regionów występują regularne i planowane uprawy: w Etiopii, Somalii, Jemenie, Republice Południowej Afryki, Kenii, Sudanie oraz na Madagaskarze. Mieszkańcy tych krajów stosują różne oryginalne określenia tej rośliny, m.in.: *mirra, czat, tschat, meongi, muringi, muraa* (Kenia); *jaad* (Somalia); *qat* (Jemen); *musutate, ngongo, mutabungwa, kitandwe* (Uganda); *warfo, mlonge, mulungi* (Tanzania); *Bushman tea* (RPA) oraz wiele innych.

Najczęstszą formą używania czuwaliczki jadalnej jest żucie świeżych liści i pędów, jednak można spotkać się z wieloma innymi formami jej spożycia [4]. Po wysuszeniu i zmieleniu, użytkownicy rośliny, mieszają ją i palą razem z tytoniem lub rozpuszczają w słodzonym mleku. Zdarza się również, że liście łączone są z miodem lub cukrem, a w niektórych krajach występują nawet ciastka lub cukierki zawierające ten narkotyk. W zależności od fantazji użytkowników, możliwości spożycia czuwaliczki jadalnej jest bardzo wiele.

Podczas długotrwałego przeżuwania uwalniane są aktywne składniki rośliny, które następnie polykane są wraz ze śliną [4]. Pomimo pierwszych negatywnych efektów wywołanych przez alkaloidy, takich jak zawroty głowy, bóle w jamie brzusznej i nudności, po niedługim czasie występują już stany euforyczne. Użytkownicy odczuwają przyływ niespotykanej wcześniej energii, wzmożoną czujność, poczucie nieskończonego szczęścia i wzrost samooceny. Osoby żujące czuwaliczkę jadalną stają się pewni siebie, przez co mają skłonność do wzmożonej gadatliwości. Często towarzyszy temu nadmierne demonstrowanie swoich uczuć, zwiększona zdolność wyobraźni, a także niekontrolowane wybuchy śmiechu. Po zaprzestaniu żucia czuwaliczki jadalnej w miejsce radości, optymizmu i dobrego samopoczucia pojawiają się napięcie, niestabilność emocjonalna oraz drażliwość. W badaniach [6] dotyczących praktyki żucia *khatu* i jego postrzeganych skutków zdrowotnych przeprowadzonych wśród 622 osób społeczności Dera Woreda (Etiopia), aż 92,8% respondentów zauważyło szkodliwy wpływ nadużywania czuwaliczki jadalnej na zdrowie. Do najczęściej zgłaszanych objawów należały: zaburzenia snu, halucynacje, barwienie zębów, lęk, utrata apetytu, depresja czy

psychoza. Badani wskazują także, że w zwalczaniu bezsenności pomagają im ‘*chebsi*’, czyli lokalne alkoholowe napoje takie jak ‘*Tela*’ i ‘*Araqe*’, które wypijane są przez nich po zażyciu *khatu*.

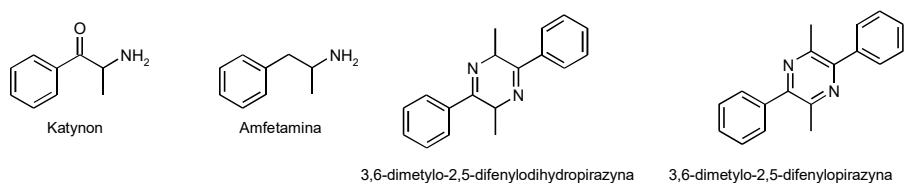
Od wieków żucie świeżych liści czuwaliczki jadalnej, dla osiągnięcia zadowalających efektów psychostymulujących, stanowi tradycję lokalnych społeczności, zwłaszcza podczas kulturowych lub religijnych ceremonii, wliczając pogrzeby oraz śluby [7]. Taki sposób zażywania rośliny jest również szeroko praktykowany na co dzień podczas tak zwanych sesji żucia, które są głównym społecznym i kulturowym fenomenem w szczególności w Jemenie. Nawyk żucia *khatu* jest w tym regionie prestiżowy, a sesje stanowią formę towarzyską z jednoczesnym współzawodnictwem i rywalizacją o status [8]. Podczas takich spotkań obowiązują subtelne zasady, niemal o rytualnym znaczeniu. Sesje odbywają się w specjalnie zaprojektowanych pomieszczeniach (*Mandher*, *Mafraj* lub *Dewan*) przeznaczonych do tego celu, mogących niekiedy pomieścić nawet do 200 osób [7]. Pokoje te wyposażone są w wygodne poduszki na ścianach oraz perskie lub beduińskie dywany na podłodze, na których stoją niskie stoły z błyszczącymi mosiężnymi tacami i kilkoma dużymi fajkami wodnymi [8]. Zwyczajem jest, aby uczestnicy sesji siedzieli na bawełnianych materacach otaczających pokój na podłodze, z lewym zgiętym kolanem i wygiętą prawą nogą w pozycji pionowej, opierając się na lewym boku i kładąc łokieć na specjalnie wykonane poduszki zwane *Madka* [7]. Każdy ze zgromadzonych posiada własną „porcję” młodych liści i pędów czuwaliczki jadalnej, które nieustannie są dokładane do ust i żute. Podczas sesji, która trwa zwykle od czterech do sześciu godzin, członkowie społeczności medytują, słuchają muzyki i rozmawiają dzieląc się przy tym swoimi przemyśleniami. Mężczyźni i kobiety gromadzą się osobno, przy czym w ostatnich latach zauważa się wzrost częstości praktykowania sesji żucia wśród kobiet. Szacuje się, że co najmniej 80% mężczyzn, 60% kobiet i coraz więcej dzieci poniżej dziesiątego roku życia spędza większość popołudni, aby cieszyć się rozrywką zalecaną przez mistyków religijnych od X wieku [8-9]. Jemeńczycy uważają, że sesje *khat* stanowią ważną okazję do spotkań z innymi ludźmi, zacieśniania więzi społecznych oraz do wymiany pomysłów i informacji. W rzeczywistości jednak osłabione zostają więzi rodzinne, gdyż rodzice większość czasu spędzają na przygotowaniu lub uczestnictwie w sesji żucia, zaniedbując dzieci oraz własne małżeństwo, co prowadzi często do jego rozpadu [7]. Ponadto szacuje się, że aż 85% miesięcznego dochodu mężczyzn przeznaczają na zakup czuwaliczki jadalnej, co znacznie przewyższa wydatki na żywność dla ich rodzin [5]. Pomimo tego Jemeńczycy wciąż traktują sesje *khat* jako pozytywny aspekt codziennego życia występujący w ich kulturze od wieków. Jak wspomina Kandela [9], jeden z urzędników państwowych określa nietypową roślinę słowami: „*it is*

what gives us our power, without khat Yemen is nothing” („to daje nam naszą moc, bez *khatu* Jemen jest niczym”).

Khat jest głęboko zakorzeniony w tradycjach socjokulturowych kilku krajów, gdzie był praktykowany przez ograniczony segment populacji w dobrze zdefiniowanym i stabilnym otoczeniu społecznym. Jednak w ostatnich latach stosowanie tego stymulanta rozszerzyło się poza te granice i osiągnęło rozmiary epidemii. Zjawisko to można wyjaśnić nie tylko pojawieniem się nowoczesnego transportu, ale także głębokimi zmianami społecznymi i kulturowymi, które miały miejsce w tych krajach w XX wieku [8].

1.2. WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE I FIZYCZNE

Katynon (2-amino-1-fenyl-1-propanon lub α -aminopropiofenon) strukturą przypomina amfetaminę, od której odróżnia go obecność grupy ketonowej występującej przy węglu β łańcucha bocznego (Rys. 1). Stąd katynon nazywany jest często β -keto amfetaminą. Podobnie jak fenetyloaminy, katynon występuje w dwóch formach stereoizomerycznych, różniących się aktywnością. Enancjomer S jest naturalnie występującą formą 2-amino-1-fenyl-1-propanonu. W związku z enolizacją grupy ketonowej, katynon ulega racemizacji, w szczególności, jako wolna zasada oraz w polarnych rozpuszczalnikach. Katynon, niestabilizowany obecnością mocnych kwasów, wykazuje silną tendencję do cyklizacji tworząc 3,6-dimetylo-2,5-difenylodihydropirazyne z późniejszym utlenieniem do 3,6-dimetylo-2,5-difenylpirazyny [10-11]. Wybrane właściwości chemiczne i fizyczne katynonu umieszczono w Tab. 1.



Rysunek 1. Struktura chemiczna katynonu, amfetaminy oraz produktów cyklizacji i utlenienia katynonu
 Figure 1. The chemical structure of cathinone, amphetamine and products of cathinone cyclization and oxidation

Tabela 1. Wybrane właściwości fizykochemiczne katynonu [12-13]

Table 1. Chemical and physical properties of cathinone [12-13]

Wzór sumaryczny	C ₉ H ₁₁ NO
Masa molowa	149,193 g/mol
Normalna temperatura topnienia	335,80 K
Normalna temperatura wrzenia	557,96 K
Temperatura krytyczna	791,45 K
Objętość krytyczna	0,46 m ³ /kg-mol
Rozpuszczalność (25 °C)	Dobrze rozpuszczalny w eterze i etanolu; w wodzie: 5,15·10 ⁵ mg/dm ³
Ciśnienie pary (25 °C)	1,89·10 ⁻² mmHg
logP _{oktanol/woda}	1,22

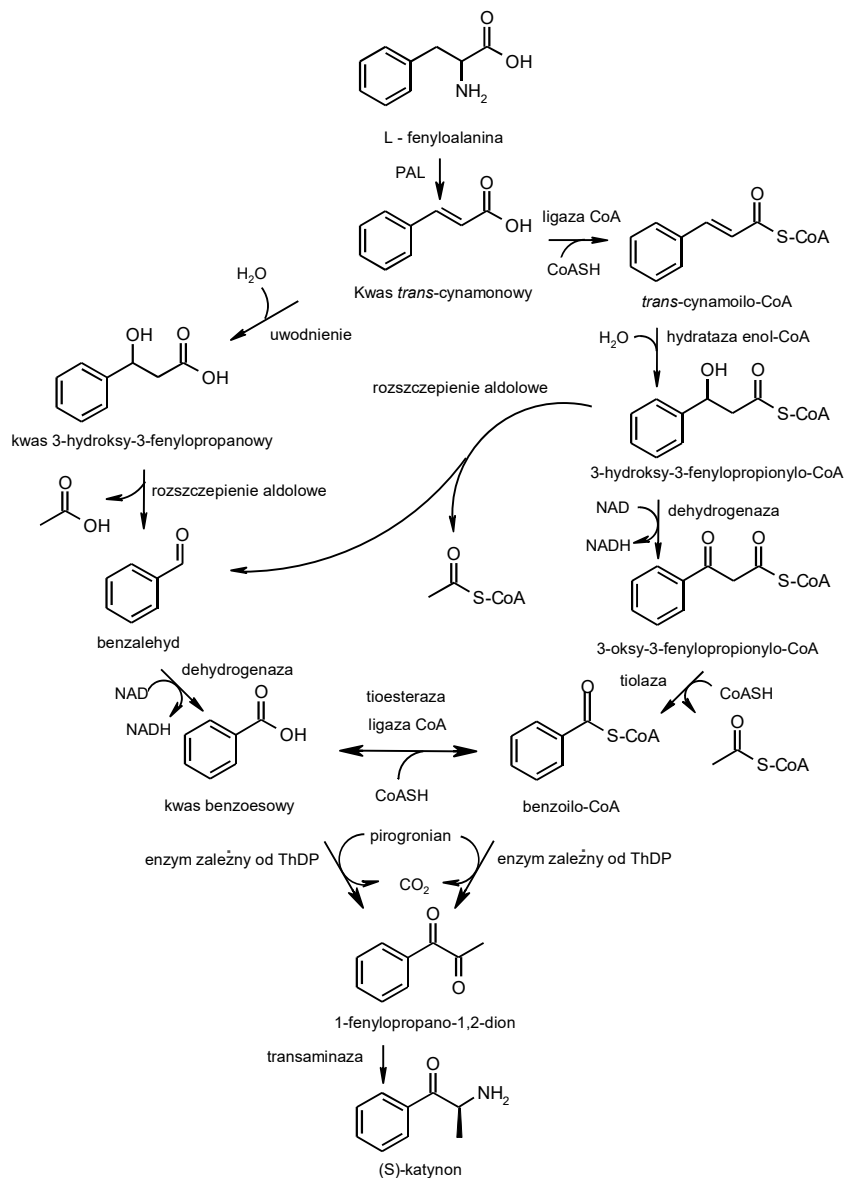
1.3. SYNTEZA

Biosynteza

Proponowane są dwie drogi biosyntezy katynonu zachodzące w krzewie *Catha edulis* [14]. Obie zaczynają się od L-fenylalaniny (Rys. 2), która zostaje przekształcona przez enzym amoniakolizację fenylalaniny (PAL) w kwas *trans*-cynamonowy. W tym punkcie, drogi biosyntezy rozchodzą się. Jedna jest zależna od koenzymu A (CoA), natomiast w drugiej nie bierze on udziału.

Pierwszym krokiem w syntezie niezależnej od CoA jest uwodnienie kwasu cynamonowego z wytworzeniem kwasu 3-hydroksy-3-fenylpropionowego [14]. Kwas ten jest kolejno przekształcany do benzaldehydu w reakcji rozszczepienia aldolowego, czego wynikiem jest usunięcie cząsteczki kwasu octowego. Wykorzystując odpowiednią dehydrogenazę, dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NAD) oraz wodę, benzaldehyd zostaje przekształcony w kwas benzoesowy. W kolejnym etapie przy udziale enzymu zależnego od difosforanu tiaminy oraz pirogronianu powstaje 1-fenylpropano-1,2-dion. W końcu wykorzystanie enzymu transaminazowego prowadzi do otrzymania ostatecznego produktu: (S)-katynonu.

Druga droga syntezy, zależna od CoA, zaczyna się od przekształcenia kwasu cynamonowego w *trans*-cynamoilo-CoA za pomocą ligazy CoA [14]. Następnie hydraza enol-CoA katalizuje reakcję hydratacji z wytworzeniem 3-hydroksy-3-fenylpropionilo-CoA. Ostatecznie produkt ten przekształcany jest w benzoilo-CoA przez enzym tiolazę. Na tym etapie ścieżki biosyntezy katynonu zbiegają się, a ich dalszy przebieg jest identyczny.



Rysunek 2. Biosynteza katynonu [14]

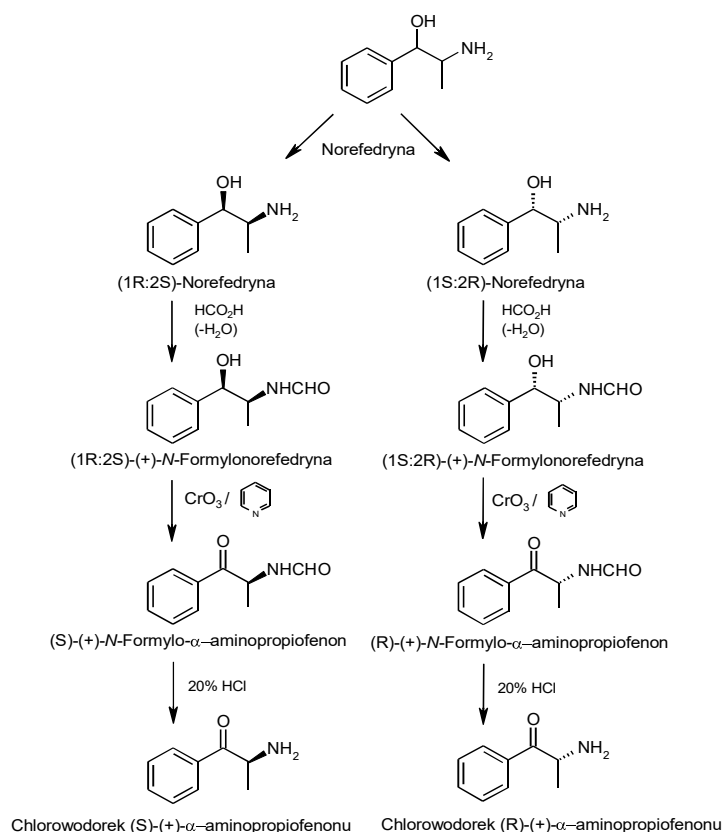
Figure 2. Biosynthesis of a cathinone [14]

Chemiczna synteza

Najprostszym sposobem otrzymania katynonu jest ekstrakcja liofilizowanego materiału roślinnego za pomocą metanolu, separacja niepolarnych i słabo zasadowych związków oraz oczyszczenie poprzez ponowną kwasowo-zasadową

ekstrakcję [10]. W ten sposób uzyskuje się żółty olej, który po potraktowaniu kwasem szczawiowym daje ciało stałe o temperaturze topnienia 157-160 °C. Kolejne opisane poniżej procedury umożliwiają otrzymanie optycznie czynnego katynonu.

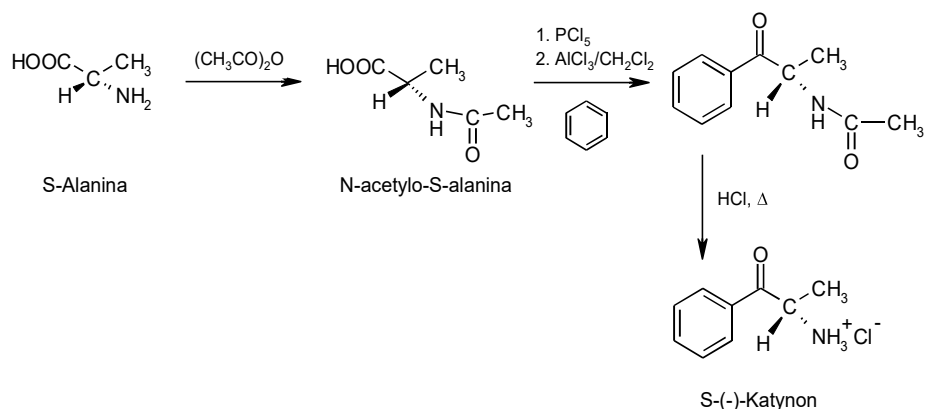
W pierwszej metodzie [10] produktem wyjściowym jest mieszanina racemiczna norefedryny, a cały proces składa się z czterech etapów, które zostały przedstawione na Rys. 3. Norefedryna jest przekształcana z dużą wydajnością w swoje izomery optyczne za pomocą kwasu O,O'-dibenzoilo-d-winowego. Następnie każdy enancjomer jest modyfikowany do jego *N*-formylowej pochodnej i utleniony za pomocą trójtlenku chromu w pirydynie. W kolejnym etapie przeprowadza się hydrolizę z użyciem 20% kwasu solnego w temperaturze 40 °C, w wyniku czego powstaje optycznie czysty chlorowodorek α -aminopropiofenonu. W ten sposób z racemicznej norefedryny uzyskuje się (-)- α -aminopropiofenon z 39% ogólną wydajnością, natomiast izomer (+) z 40% ogólną wydajnością.



Rysunek 3. Synteza enancjomerów katynonu z mieszaniny racemicznej norefedryny [10]
Figure 3. Synthesis of cathinone enantiomers from the racemic mixture of norephedrine [10]

Najskuteczniejsza metoda otrzymywania racemicznie czystego S-(-)-katynonu obejmuje alkirowanie Friedla-Craftsa S-alaniny, które prowadzi do finalnego produktu, jakim jest czysty chlorowodorek S-(-)-katynonu (Rys. 4) [15]. Procedura ta charakteryzuje się nieco większą wydajnością niż metoda opisana powyżej, jednak warto zauważyć, że do poprzednio opisanej syntezy używa się naturalnej i relatywnie taniej pochodnej kwasu winowego, natomiast w poniższym przypadku wykorzystywana jest syntetyczna alanina [10].

W pierwszym etapie następuje acetylowanie S-alaniny z użyciem bezwodnika octowego, a następnie chlorowanie za pomocą pięciochlorku fosforu, które prowadzi do otrzymania odpowiedniego chlorku acylowego [15]. W tym samym kroku wykonywane jest alkirowanie Friedla-Craftsa na chlorowanym ketonie za pomocą chlorku glinu i benzenu. Ostatecznie, podgrzanie i dodanie kwasu solnego umożliwia usunięcie aldehydu z pierwszego etapu i zastąpienie go chlorowodorkiem.



Rysunek 4. Synteza enancjomerycznie czystego S-(-)-katynonu [15]

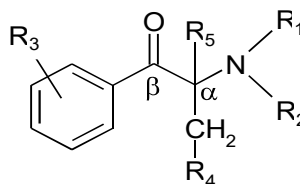
Figure 4. Synthesis of enantiomerically pure S-(-)-cathinone [15]

W Polsce istnieje ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii [16], w której istnieją akty prawne mówiące o zakazie posiadania oraz produkowania substancji psychotropowych, ich preparatów, środków odurzających, środków zastępczych, nowych substancji psychoaktywnych czy prekursorów kategorii 1 przez jednostki do tego nieuprawnione. Jednak ostatnie lata pokazały, że wyżej wymienione produkty opanowały czarny rynek, co wskazuje na istnienie tak zwanych „domowych laboratoriów”. Prosta synteza oraz łatwość zdobycia prekursorów do produkcji katynonu, sprzyjają rozpowszechnieniu tego narkotyku.

2. ANALOGI STRUKTURALNE KATYNONU

2.1. SPOSOBY MODYFIKACJI CZĄSTECZKI KATYNONU

Chemiczna struktura katynonu może być rozważana jako prototyp, na podstawie którego powstają nowe substancje psychoaktywne, zwane katynonami [17]. Na Rys. 5 pokazano charakterystyczne miejsca modyfikacji struktury cząsteczki katynonu z zaznaczeniem pozycji α oraz β . Obecnie znanych jest wiele pochodnych katynonu (Tab. 2), które można traktować również, jako pochodne fenetyloamin z grupą β -ketonową w łańcuchu bocznym.



Rysunek 5. Ogólna struktura pochodnych katynonu
Figure 5. The general structure of cathinone derivatives

Pochodne mogą powstawać poprzez modyfikację następujących miejsc w strukturze katynonu:

- R_1 = atom wodoru lub grupa alkilowa lub $[NR_1R_2]$ = pierścień pirolidynowy, ftalimidowy bądź inna struktura pierścieniowa,
- R_2 = atom wodoru lub grupa alkilowa lub $[NR_1R_2]$ = pierścień pirolidynowy, ftalimidowy bądź inna struktura pierścieniowa,
- R_3 = atom wodoru lub jeden bądź więcej podstawników: alkilowy, alkoksylowy, halogenkowy i alkilenodioksyłowy, niezależnie od tego czy są one dalej podstawione przez inny podstawnik jednowartościowy,
- R_4 = atom wodoru lub dowolna grupa alkilowa,
- R_5 = atom wodoru lub dowolna grupa alkilowa.

Pod względem chemicznym, katynony można podzielić na cztery główne grupy [18]. Pierwsze znane syntetyczne analogi katynonu były często *N*-alkilowanymi pochodnymi (pozycje R_1 , R_2), z których niektóre zawierały również podstawnik przyłączony do pierścienia benzenowego (R_3). Ta rodzina katynonów obejmuje substancje, które są głównie syntetyzowane do celów terapeutycznych, mianowicie anorektyki dietylopropion i dimetylopropion oraz antydepresant bupropion, a także pochodne, które w rzeczywistości zostały wprowadzone na rynek narkotykowy: etkatynon, metylokatynon, MEPH, flefedron, 4-metyloetkatynon, metedron, bufedron, pentedron oraz 3,4-dimetyloetkatynon.

Tabela 2. Pochodne katynonu
Table 2. Cathinone derivatives

Nazwa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Katynon	H	H	H	H	H
α -ftalimidopropiofenon	Ftalimid		H	H	H
Metkatynon (efedron)	Metyl	H	H	H	H
2-(metyloamino)-1-(3-bromofenylo)propan-1-on	Metyl	H	3-Br	H	H
2-(metyloamino)-1-(4-bromofenylo)propan-1-on	Metyl	H	4-Br	H	H
N,N-Dimetylokatynon	Metyl	Metyl	H	H	H
N-Etylokatynon (etkatynon)	Etyl	H	H	H	H
2-metyloamino-1-fenylobutan-1-on	Metyl	H	H	Metyl	H
4-Metylo-N-etylokatynon	Etyl	H	4-Metyl	H	H
4-Metylometkatynon (mefedron, MEPH)	Metyl	H	4-Metyl	H	H
Dietylopropion (Dietylokatynon)	Etyl	Etyl	H	H	H
1-(3-chlorofenylo)-2-[(1,1-dimetyloetyloamino)-1-propanon (Bupropion)	t-Butyl	H	3-Cl	H	H
2-(izo-propyloamino)-1-fenylopropan-1-on	Izopropyl	H	H	H	H
2-(tert-butyloamino)-1-fenylopropan-1-on	t-Butyl	H	H	H	H
3,4-Metylenodioksymetkatynon (Metylon; bk-MDMA)	Metyl	H	3,4-Metylenodioksy	H	H
3,4-Metylenodioksyetkatynon (Etylon)	Etyl	H	3,4-Metylenodioksy	H	H
β -keto-N-metyleno-3,4-benzodioksyolilobutanoamina (Butylon)	Metyl	H	3,4-Metylenodioksy	Metyl	H
Pentylon	Etyl	H	3,4-Metylenodioksy	Metyl	H
4-Metoksymetkatynon (Metedron)	Metyl	H	4-Metoksy	H	H
4-Fluorometkatynon (Flefedron)	Metyl	H	4-F	H	H
3-Fluorometkatynon	Metyl	H	3-F	H	H
2-Fluorometkatynon	Metyl	H	2-F	H	H
α -pirolidynopropiofenon (α -PPP)		Pirolidynyl	H	H	H
4-Metylo- α -pirolidynopropiofenon (MPPP)		Pirolidynyl	4-Metyl	H	H
4-Metoksy- α -pirolidynopropiofenon (MOPPP)		Pirolidynyl	4-Metoksy	H	H
4-Metylo- α -pirolidynoheksylofenon (MPHP)		Pirolidynyl	4-Metyl	Propyl	H
1-(4-metylofenylo)-2-(1-pirolidynylo)pentan-1-on (Pirowaleron)		Pirolidynyl	4-Metyl	Etyl	H
α -Pirolidynobutiofenon		Pirolidynyl	H	Metyl	H
α -Pirolidynowalerofenon (α -PVP)		Pirolidynyl	H	Etyl	H
4-Metylo- α -Pirolidynobutiofenon (MPBP)		Pirolidynyl	4-Metyl	Metyl	H
4-Metylo- α -pirolidyno- α -metylopropiofenon		Pirolidynyl	4-Metyl	H	Metyl
3,4-Metylenodioksy- α -pirolidynopropiofenon (MDPPP)		Pirolidynyl	3,4-Metylenodioksy	H	H
3,4-Metylenodioksy-pirowaleron (MDPV)		Pirolidynyl	3,4-Metylenodioksy	Etyl	H
3,4-Metylenodioksy- α -pirolidynobutiofenon (MDPBP)		Pirolidynyl	3,4-Metylenodioksy	Metyl	H
1-naftalen-2-yl-2-pirolidyn-1-yl-pentan-1-on (β -nafyron)		Pirolidynyl	Benzyl	Etyl	H

Zamiast alkilowania lub chlorowcowania w pozycji R₃, może nastąpić dodanie grupy 3,4-metylenodioksylovej do pierścienia benzenowego [18]. Ta grupa obejmuje *N*-metylowane i *N*-etylowane pochodne metylonu oraz etylonu, a także butylonu i pentylonu, które powstają z alkilowania w pozycjach R₁ i R₄. Warto zauważyć, że omawiana rodzina katynonów jest strukturalnie podobna do 3,4-metylenodioksyamfetamin, regularnie nadużywanych substancji, a mianowicie 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA), 3,4-metylenodioksy-*N*-etyloamfetaminy (MDEA) oraz *N*-metylo-1,3-benzodioksolilobutanoaminy (MDBD).

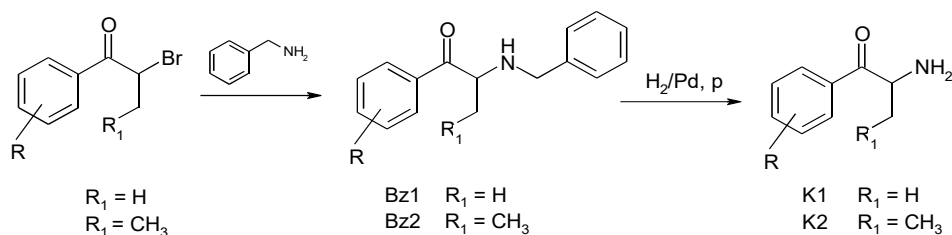
Inna grupa syntetycznych katynonów zawiera pierścień pirolidynowy w łańcuchu bocznym zamiast grupy aminowej [18]. Te pirolidynowe pochodne powstają poprzez modyfikację cząsteczki prototypu, jakim jest α -pirolidynopropiofenon (α -PPP). MPPP powstaje w wyniku metylowania pierścienia w cząsteczce α -PPP, natomiast alkilowanie w pozycji R₄ cząsteczki MPPP prowadzi kolejno do powstania MPBP, pirowaleronu oraz MPHP. Powstawanie α -PVP wynika z dodania grupy etylowej do pozycji R₄, podczas gdy wprowadzenie do pierścienia α -PPP podstawnika metoksylovego prowadzi do wytworzenia MOPPP. Jedyną pochodną katynonu, która zawiera podstawnik alkilowy w pozycji R₅ jest 4-metylo- α -pirolidyno- α -metylopropiofenon, który powstaje w wyniku metylacji MPPP.

Poprzez połączenie dwóch ostatnich grup, powstaje nowa grupa syntetycznych katynonów, zawierająca zarówno podstawnik metoksylovego w pierścieniu jak i pirolidynowy zamiast grupy aminowej [18]. Do tej rodziny należą takie substancje jak: MDPPP, MDPBP i MDPV.

Nafyron, pochodna drugiej generacji, zawierająca pierścień naftylovego, wykazuje unikalną strukturalną charakterystykę, która nie była dotychczas widoczna w żadnym innym opisanym syntetycznym katynonie. Istnieją dwa izomery tego związku, a mianowicie α -nafyron oraz β -nafyron [18].

Nazwy systematyczne zalecane przez Międzynarodową Unię Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC) rzadko stosuje się w nazewnictwie katynonów, gdyż są one długie i niewygodne w użyciu [11]. Zamiast tego, stosuje się nazwy zwyczajowe, półsystematyczne lub akronimy. Niestety ze względu na duże podobieństwo nazw zwyczajowych, np. mefedron i metedron, często może dochodzić do pomyłek, co powoduje szereg komplikacji wliczając zagrożenie zdrowia lub życia. W literaturze można spotkać się z różnego rodzaju nazwami niekonwencjonalnymi, bazującymi głównie na fakcie, że katynony są β -keto analogami odpowiednich fenyloetyloamin. Z tego względu katynony często opisywane są akronimami odpowiednich amfetamin z przedrostkiem bk (β -keto), co niestety również może być problematyczne, jeśli czytelnik nie wie, jakie substancje kryją się pod odpowiednimi akronimami analogów amfetaminy.

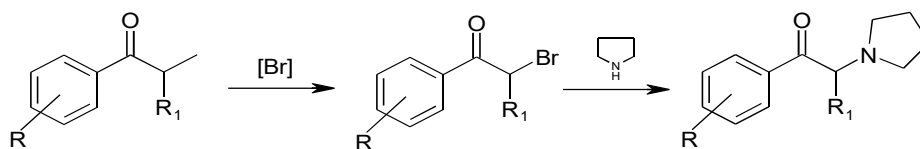
Pochodne benzytowe Bz1 i Bz2 (Rys. 8) można otrzymać w reakcji benzyloaminy oraz pochodnych bromopropiofenonów, które pod wpływem działania wodoru w obecności palladu oraz odpowiedniego ciśnienia, ulegają przekształceniu do ketoaryloamin K1 i K2 [11].



Rysunek 8. Synteza pochodnych katynonu poprzez hydrogenolizę odpowiednich pochodnych *N*-benzytowych [11]

Figure 8. Synthesis of cathinone derivatives by means of hydrogenolysis of their *N*-benzyl derivatives [11]

Jedna z proponowanych [11] dróg otrzymywania pochodnych katynonu zawierających strukturę pierścienia pirolidynowego została przedstawiona na Rys. 9:



Rysunek 9. Proponowana droga syntezy pochodnych katynonu otrzymanych wskutek włączenia atomu azotu grupy NH_2 w strukturę pierścienia pirolidynowego [11]

Figure 9. The proposed synthetic route leading to cathinone derivatives obtained as a result of the inclusion of the nitrogen atom of the NH_2 group in the pyrrolidine ring structure [11]

Katynony są produktami wysokiej czystości (zwykle >95%), jednakże w przechwyconych produktach wykrywano również małe ilości substancji zafałszowujących, takich jak benzokaina, lignokaina, kofeina czy paracetamol [20]. Niektóre dopalacze z grupy katynonów są również domieszkowane nielegalnymi substancjami jak kokaina, ketamina, amfetamina oraz 1-benzylpiperazyna, choć zdarza się to bardzo rzadko. W Polsce większość pochodnych katynonu objętych jest kontrolą prawną na mocy ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [16].

3. METABOLIZM ORAZ NEUROCHEMICZNY MECHANIZM DZIAŁANIA KATYNONU I JEGO SYNTETYCZNYCH ANALOGÓW

Metabolizm

Podczas jednorazowej sesji żucia czuwaliczki jadalnej trwającej kilka godzin przeżuwa się około 100 – 500 g liści tej rośliny. Katynon jest głównym aktywnym alkaloidem obecnym w czuwaliczce jadalnej, a jego zawartość waha się w granicach 78 – 343 mg na 100 g świeżych liści. Psychostymulujące efekty wywołane przez *khat* pojawiają się po około 30 minutach od rozpoczęcia żucia i trwają mniej więcej trzy godziny. W tym czasie, blisko 90% alkaloidów zostaje skutecznie wyekstrahowane z liści rośliny. Wchłanianie tych komponentów następuje w dwóch miejscach: przez błonę śluzową jamy ustnej, gdzie 60% katynonu zostaje zaabsorbowane, a także na poziomie jelita cienkiego, gdzie następuje wchłanianie połkniętego soku [18, 21]. Biologiczny okres półtrwania katynonu wchłanianego w wyniku żucia *khatu* wynosi około czterech godzin [22].

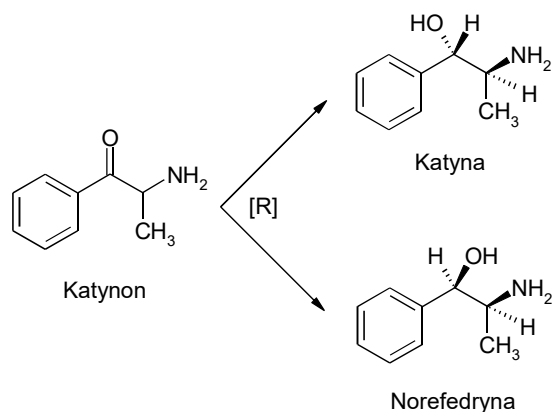
Według danych literaturowych [18], po upływie 127 ± 30 minut po spożyciu jednej dawki wynoszącej 0,8 mg/kg masy ciała, maksymalne stężenie katynonu w osoczu wynosi 127 ± 53 ng/ml. Inne badania [4] wykazały, że dla tej samej dawki najwyższa aktywność katynonu wynosi 83 ng/ml osocza po upływie 1,5 – 3,5 h od rozpoczęcia żucia. Analogicznie, dla niższych dawek (0,6 mg/kg masy ciała) opisano niższe maksymalne stężenie katynonu obecnego w osoczu ($58,9 \pm 18,8$ ng/ml), uzyskane po upływie porównywalnego czasu po spożyciu ($2,31 \pm 0,65$ h). Wykrycie katynonu w osoczu jest możliwe jedynie do 24 godzin od rozpoczęcia żucia, a przeprowadzone badania sugerują, że stężenie katynonu w tym płynie biologicznym jest proporcjonalne do przyjmowanej dawki [18].

Wykrywanie katynonu w próbkach biologicznych jest problematyczne ze względu na jego szybki rozkład w organizmie. We krwi katynon jest ledwo wykrywalny już po ośmiu godzinach od spożycia [23]. Ponadto tylko 2% katynonu pozostaje w moczu w niezmienionym składzie, będąc głównie eliminowany w formie jego metabolitów: katyny i norefedryny. Co więcej u karmiących matek zażywających narkotyk, metabolity katynonu są możliwe do oznaczenia w moczu dziecka do około czterech godzin po karmieniu [4]. W nerkach pozostaje bardzo mała ilość tego alkaloidu i wynosi średnio od 0,6% do 3,3% [22].

Po wchłonięciu, naturalny katynon, podobnie jak syntetyczne katynony, przechodzi przez fazę I metabolizmu, nazywaną redukcją grupy β -ketonowej, która prowadzi do powstania alkoholu i katalizowana jest przez enzymy mikrosomalne wątroby. W wyniku tego procesu powstają katyna (norpseudoefedryna) oraz norefedryna (Rys. 10). Związki te są swoimi stereoizomerami, tzn. składają się z takich samych atomów, a jedynie inaczej ułożonych przestrzennie.

W specyficznych przypadkach proces metabolizmu katynonu może wykazywać stereoselektywność, wówczas głównym metabolitem S-(-)-katynonu jest R,S-(-)-norefedryna, podczas gdy R-(+)-katynon jest metabolizowany do R,R-(-)-norpseudoefedryny [18, 21].

W liściach czuwaliczki jadalnej katynon jest przede wszystkim przekształcany do katyny, natomiast głównym jego metabolitem w organizmie człowieka jest norefedryna [21]. Związki te wykazują farmakologiczne działanie zarówno na centralny, jak i obwodowy układ nerwowy. Do efektów wywoływanych przez katynę zaliczyć można między innymi: zwiększoną czujność, hipertermię, przyspieszone oddychanie, zwiększenie częstości akcji serca, wzrost ciśnienia krwi, zaparcia, zatrzymanie moczu oraz anoreksję [24]. Wywoływana przez norpseudoefedrynę utrata wagi stała się celem badań dotyczących sposobów leczenia powszechnie występującej otyłości, jednakże zbyt duże ryzyko powikłań sercowo – naczyniowych sprawia, że zastosowanie katyny jako leku pozostaje wciąż kwestią otwartą. Norefedryna z kolei jest powszechnie stosowana jako preparat zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa, środek wspomagający odchudzanie czy lek na kaszel i przeziębienie [25-26]. W nadmiernych ilościach może jednak wywoływać szkodliwe skutki uboczne, takie jak: arytmia serca, nadciśnienie, niepokój, bóle i zawroty głowy, dezorientację, pobudzenie, a nawet halucynacje i psychozę (drgawki, omamy wzrokowe) [26].



Rysunek 10. Faza I metabolizmu katynonu; [R] – redukcja [18]

Figure 10. Phase I of the cathinone metabolism; [R] – reduction [18]

Konsumowane dawki syntetycznych katynonów różnią się między sobą w zależności od siły wywoływanych efektów i drogi podania [17]. Niektóre katynony mają słabszą siłę inhibicji wychwytu neuroprzekazników *in vitro* niż ich odpowiednie fenetyloaminy. Tak samo jak w przypadku katynonu, wynika to z obecności grupy β -ketonowej, która odpowiada za wzrost polarności i tym samym

obniżenie zdolności przekraczania granicy krew-mózg. Wyjątek stanowi rodzina pirolidynowych katynonów, gdyż obecność pierścienia pirolidynowego znacznie redukuje polarność tych związków. Niemniej jednak, metylon oraz MDPV, tak dobrze jak EPH i MEPH, wykazują wysoką przenikalność w komórkach śródbłonna naczyń włosowatych mózgu ludzkiego. Wśród czterech pochodnych, granica krew-mózg była najbardziej przepuszczalna dla MDPV oraz MEPH, a liczne dane sugerują, że pierwsza substancja jest aktywnie transportowana do mózgu poprzez specyficzne nośniki [18].

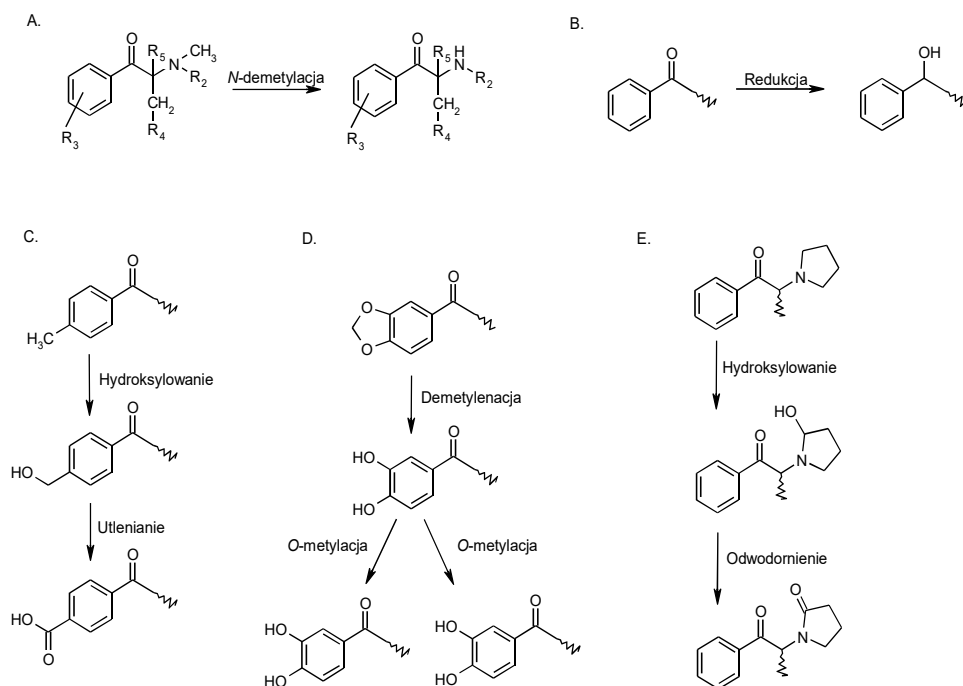
Syntetyczne katynony, podobnie jak sam katynon, po wchłonięciu przechodzą przez fazę I metabolizmu (Rys. 11), polegającą na redukcji grupy β -ketonowej do odpowiedniego alkoholu, katalizowaną przez enzymy mikrosomalne wątroby [18]. Jak opisano wcześniej, metabolizm katynonu może w pewnych przypadkach wykazywać stereoselektywność. Taki sam proces wykazano również dla dimetylopropionu, a następnie zaproponowano także dla EPH. Redukcja tych dwóch związków daje początek odpowiednio efedrynie i metyloefedrynie, które są w następnej kolejności metabolizowane do norefedryny oraz efedryny poprzez *N*-demetylację.

Badania [18] przeprowadzone na szczurach oraz w próbkach ludzkiego moczu pozwoliły na identyfikację siedmiu metabolitów mefedronu pochodzących z trzech dróg fazy I metabolizmu. Oprócz *N*-demetylacji 1° aminy, może zachodzić utlenienie grupy metylowej przyłączonej do pierścienia z wytworzeniem alkoholu. Ten z kolei zostaje następnie utleniony dając kwas karboksylowy z późniejszą redukcją grupy β -ketonowej (Rys. 11). Uważa się, że Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za przebieg fazy I metabolizmu MEPH w ludzkich mikrosomach wątroby. Niedawno, rozwinięto metodę *in vitro* pozwalającą na scharakteryzowanie różnych dróg fazy I i II metabolizmu MEPH. W tym celu inkubowano hepatocyty szczura razem z MEPH przez dwie godziny, a następnie supernatant analizowano techniką chromatografii cieczowej sprzężoną ze spektrometrią mas. W ten sposób zidentyfikowano 17 metabolitów, z których siedem pochodziło z fazy II metabolizmu, powstałych w reakcji acetylowania i/lub glukuronidacji (Rys. 11). W odniesieniu do zredukowanych metabolitów, można oczekiwać metabolizmu grup hydroksylowych fazy II.

Metabolizm 3,4-metylenodioksydowych katynonów (Rys. 11), wliczając metylon, butylon oraz etylon, obejmuje trzy szlaki: *N*-dealkilowanie (główna droga), redukcja grupy β -ketonowej i wreszcie demetylowanie, po którym następuje *O*-metylowanie za pośrednictwem katecholo-*O*-metylotransferazy [18]. Trzy hydroksylowane metabolity wynikające z dwóch ostatnich dróg najprawdopodobniej przechodzą przez fazę II metabolizmu, nazywaną glukuronidacją oraz sulfonowaniem grupy alkoholowej. Koniugaty są wydalane

wraz z moczem, razem z nierozpuszczonymi narkotykami.

Podobnie jak w innych syntetycznych katynonach, również w pirolidynowych pochodnych, takich jak MDPV czy α -PPP, grupa ketonowa w bocznym łańcuchu aminowym jest przekształcana do alkoholu [18]. W odniesieniu do MDPV, pierścień 3,4-metylenodioksyłowy jest metabolizowany takim samym sposobem jak w przypadku β k-metylenodioksyamfetamin, z wytworzeniem katecholu i metoksykatecholowej pochodnej pirowaleronu. Związki te są głównymi metabolitami MDPV mogącymi brać udział w reakcji sulfonowania lub glukuronidacji. Na podstawie badań metabolicznych *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątroby, ustalono, że demetylenacja jest również główną drogą degradacji MDPPP. Stwierdzono także, że oprócz enzymu CYP2D6, prawie jednakowo odpowiedzialny za tę reakcję jest izoenzym CYP2C19, z czego wynika obecność metabolitu dihydroksy-PPP. Dalsze biotransformacje grupy pirolidynowej zostały zaproponowane w szczególności dla MDPV oraz α -PVP (Rys. 11). Założono, że pierścień pirolidynowy może ulegać degradacji do pierwszorzędowej aminy a łańcuch boczny i pozycja 2' pierścienia pirolidynowego prawdopodobnie są hydroksylowane, po czym odwodornione kolejno do ketonu i laktamu.



Rysunek 11. Szlaki metaboliczne pochodnych katynonu [17]

Figure 11. Metabolic pathways of cathinone derivatives [17]

Ostatecznie pierścień może otworzyć się na odpowiednie alifatyczne aldehydy i przejść dalszą oksydację do kwasu karboksylowego. Dla α -PVP istnieje szczególnie przypadek, w którym pierścień fenyłowy może być hydroksylowany, prawdopodobnie w pozycji 4'. Powstałe metabolity wraz z innymi zatrzymanymi grupami hydroksylowymi mogą częściowo przechodzić przez fazę II metabolizmu. Podobny szlak metaboliczny został niedawno zaproponowany dla β -nafyronu.

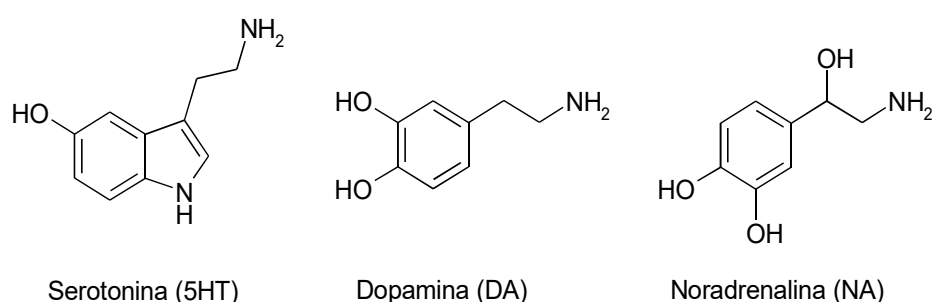
Warto zauważyć, że metabolizm flefedronu jest przewidywalnie wolniejszy niż innych syntetycznych katynonów, ponieważ fluorowanie często prowadzi do bardziej trwałych związków, a tym samym jest bardziej odporne na enzymatyczne rozszczepianie wiązania C-F [18]. Podobnie jak w przypadku α -PVP, faza I metabolizmu tego „dopalacza”, oprócz wspólnej redukcji β -ketonowej i *N*-demetylacji w celu uzyskania pierwszorzędowej aminy, obejmuje także hydroksylowanie pierścienia fenyłowego, co określono w wątrobie królika i człowieka.

Molekularny mechanizm działania

Pomimo powszechnego stosowania dopalaczy, istnieją ograniczone informacje na temat mechanizmu działania leżącego u podstaw efektów fizjologicznych i behawioralnych wytwarzanych przez większość syntetycznych pochodnych katynonu [29]. Podobnie jak inne psychostymulanty, katynony wywierają wpływ poprzez oddziaływanie z białkami transporterowymi błony komórkowej należącymi do dużej nadrodziny transporterów SLC6, tj. transporterem dopaminy (DAT), transporterem noradrenaliny (NAT) i transporterem serotoniny (SERT) [30]. Przenośniki monoamin są głównymi miejscami docelowymi działania (punktami uchwytu) środków pobudzających, takich jak katynony. Aby zrozumieć molekularny mechanizm działania omawianych związków psychoaktywnych, należy najpierw rozważyć fizjologiczną rolę transporterów monoamin i rodzaje narkotyków nakierowanych na te białka.

Po syntezie, aminergiczne neuroprzekaźniki, takie jak dopamina (DA), serotonina (5-HT) czy noradrenalina (NA) (Rys. 12), są magazynowane w pęcherzykach synaptycznych znajdujących się blisko błony presynaptycznej. Na skutek zależnej od jonów Ca^{2+} egzocytozy dochodzi do uwolnienia zawartego w pęcherzykach neuroprzekaźnika do szczeliny synaptycznej, a tym samym zamiany sygnału elektrycznego na chemiczny. Uwolniony neurotransmitter pobudza odpowiedni receptor w błonie postsynaptycznej i w ten sposób dochodzi do przekazania sygnału do kolejnego neuronu. Opróżniony pęcherzyk synaptyczny na skutek endocytozy do zakończenia nerwowego ponownie zostaje wypełniony neuroprzekaźnikiem. Białka transporterowe monoamin są odpowiedzialne za przemieszczanie uprzednio uwolnionych cząsteczek neuroprzekaźnika z synapsy

z powrotem do cytoplazmy neuronalnej w procesie doneuronalnego pobierania zwrotnego, nazywanego „wychwytem” neuroprzekaźnika. Mechanizm wychwytu jest złożonym procesem aktywnego transportu zależnym od gradientów jonowych w błonach neuronowych. W cytozolu, neurotransmitter może ulec degradacji enzymatycznej bądź ponownie zostać spakowany do pęcherzyków synaptycznych. Wychwyt neuroprzekaźnika za pośrednictwem transportera jest więc głównym mechanizmem kończącym działania sygnalizacji monoaminowej, a narkotyki nakierowane na te białka transporterowe mogą mieć znaczący wpływ na transmisję monoaminy z komórki [30-31].



Rysunek 12. Monoaminy
Figure 12. Monoamines

Katynony, które wiążą się z transporterami monoamin, można podzielić na dwa typy w oparciu o ich dokładny mechanizm działania [30]. Pierwszy typ stanowią tak zwane „blokery”, które wiążą się z miejscem ortosterycznym transportera i hamują wychwyt neuroprzekaźników z synapsy. Ich działanie jest analogiczne do kokainy. Zaliczamy do nich katynony zawierające pierścień piperidynowy, na przykład MDPV. Drugą grupę stanowią „substraty”, które również wiążą się z miejscem ortosterycznym przekaźnika, ale są następnie przemieszczane przez kanał transportera do cytoplazmy neuronalnej, gdzie zakłócają pęcherzykowe przechowywanie i stymulują nieegzocytotyczne uwalnianie neuroprzekaźników do synapsy poprzez odwrócenie normalnego kierunku przepływu transportera. Ponadto narkotyki typu substrat są transportowane do komórek, gdzie mogą gromadzić się w cytozolu i oddziaływać z białkami neuronalnymi, co prowadzi do zahamowania syntezy i ostatecznie długotrwałych deficytów neuroprzekaźników. Taki sposób działania jest charakterystyczny dla amfetaminy. Do katynonów typu substrat zaliczamy na przykład: katynon, metylokatinon, mefedron, metylon, flefedron czy metedron [29-31]. Niezależnie od mechanizmu molekularnego, wszystkie narkotyki oddziałujące z transporterami mogą drastycznie zwiększyć pozakomórkowe stężenia monoamin

in vivo, wzmacniając sygnalizację chemiczną komórka – komórka w całym ośrodkowym układzie nerwowym. Ma to niezwykle istotne znaczenie w neurotoksyczności tych związków [30-31].

W celu wyjaśnienia neurochemicznego mechanizmu działania pochodnych katynonu przeprowadza się badania *in vitro*, stosując preparaty komórkowe i synaptosomalne, w których sprawdza się zdolność substancji chemicznych do wychwytywania i/lub uwalniania monoamin (tj. dopaminy, noradrenaliny i serotoniny) [17]. Jak można zauważyć (Tab. 3), syntetyczne katynony wykazują różną selektywność oraz siłę działania wobec NAT, DAT oraz SERT.

Tabela 3. Wpływ katynonów na hamowanie *in vitro* wychwytu zwrotnego monoamin [17]

Table 3. Effect of cathinones on *in vitro* inhibition of monoamine reuptake [17]

Nazwa substancji	Dopamina	Noradrenalina	Serotonia
Katynon	+++	+++	++
Metylokatynon	++++	++++	+
Metylon	+++	+++	++
Bupropion	++++	++++	+
Pirowaleron	++++	+++	+

Wyniki wyrażono jako względne hamowanie z zastosowaniem wartości IC_{50} lub K_i . Doświadczenia dotyczyły albo użycia szczurzych synaptosomów albo komórek transfekowanych odpowiednim ludzkim transporterem.
 + = 0,3 – 1 μ M; ++ = 1 – 3 μ M; +++ = 3 – 10 μ M; ++++ = 10 – 30 μ M.

Różnice te są ściśle związane z chemiczną strukturą danego związku. Wykazano bowiem, że zwiększanie objętości sterycznej podstawników dodawanych do pierścienia fenyloвого katynonu, szczególnie w pozycji *para*, zwiększa siłę działania związku na transporter serotoninowy względem dopaminowego [30]. Tak więc, 4-trifluorometylo-*N*-metylokatynon ma o wiele większe powinowactwo do SERT niż DAT, podczas gdy macierzysty związek metylokatynon charakteryzuje się przeciwną selektywnością. Cozzi i współpracownicy [30] wykazali ponadto, że metylokatynon jest silnym stymulatorem lokomotorycznym u szczurów, czego nie zaobserwowano w przypadku jego 4-trifluorometylowego analogu, co sugeruje, że wzrost siły działania na SERT ma hamujący wpływ na stymulatory ruchowe. Z kolei katynony zawierające pierścień pirolidynowy, takie jak MDPV i α -PVP, są silnymi blokerami wychwytu DAT i NAT, przy znacznie mniejszym powinowactwie do SERT. Masywny pierścień pirolidyny i łańcuch alkilowy węgla α są krytycznymi wyznacznikami aktywności DAT/NAT, przy czym zmniejszanie długości łańcucha powoduje stopniowe zmniejszanie siły hamowania wychwytu odpowiednich neuroprzekazników. Większość dowodów wskazuje, że katynony zawierające pierścień pirolidynowy są pozbawione aktywności substratu, być może dlatego, że są sterycznie zbyt duże, aby zmieścić się w porach transportera. Według badań

przeprowadzonych przez Simmlera i in. [32] siła działania syntetycznych katynonów na transportery monoamin jest następująca: (1) inhibicja DAT: MDPV, pirowaleron >> nafyron, metylokatynon > butylon, mefedron, metylon, etylon, flefedron > katynon, (2) inhibicja NAT: pirowaleron, MDPV > metylokatynon > katynon, flefedron, nafyron, mefedron > metylon > butylon, etylon, (3) inhibicja SERT: nafyron > etylon, mefedron, butylon >> pozostałe związki.

Ponadto katynon, mefedron, metylokatynon oraz flefedron uwalniają dopaminę, a zastosowanie wysokich stężeń dwóch ostatnich związków powoduje także uwalnianie serotoniny [3]. Warto zauważyć, że tak samo jak w przypadku amfetaminy, obecność grupy metylowej w pozycji α łańcucha bocznego fenyletyloaminy zapobiega inaktywacji katynonu, katyny i norefedryny poprzez oksydazę monoaminową (MAO) [18]. Co więcej, wykazano, że katynon hamuje MAO silniej niż amfetamina i jest selektywniejszy wobec izoenzymu MAO-B, którego zahamowanie prowadzi do spadku degradacji dopaminy i w konsekwencji do synaptycznej kumulacji tej katecholaminy. Wpływ katynonów na uwalnianie dopaminy może zostać osłabiony poprzez podawanie antagonistów receptora dopaminy lub przez wcześniejsze podanie dopaminergicznej neurotoksyny 6-OHDA, która usuwa dopaminę z jej zasobów [17]. Chroniczne podawanie metkatynonu szczurom powoduje zmniejszenie zawartości dopaminy w mózgu, podobne do obserwowanej po przewlekłym podaniu amfetaminy czy kokainy. Mefedron, metylokatynon i flefedron, jako jedyne wykazują istotne wiązanie z receptorem 5-HT_{2A}. Związki te oraz katynon wiążą się również z receptorami α_1 -adrenergicznymi [32]. Ponadto wszystkie katynony wykazują niższe powinowactwo wiązania do receptora TA₁ w porównaniu z pochodnymi amfetaminy.

Podsumowując, pochodne katynonu podzielono na trzy grupy uwzględniając ich siłę inhibicji transporterów: dopaminy, serotoniny oraz noradrenaliny, a także zdolność do uwalniania neuroprzekaźników [3]:

1. katynony o działaniu podobnym do kokainy i MDMA: mefedron, etylon, metylon, nafyron, butylon. Substancje te, tak jak kokaina, są nieselektywnymi inhibitorami wychwytu monoamin o względnej sile inhibicji dopaminy większej od jednego do pięciu razy w porównaniu do transportera serotoniny. Ponadto, poza nafyronem, pochodne te indukują uwalnianie serotoniny, co imituje działanie ekstazy;
2. katynony o działaniu zbliżonym do metamfetaminy: katynon, metylokatynon i flefedron. Związki te działają jako inhibitory wychwytu zwrotnego katecholamin (dopaminy oraz noradrenaliny). Ponadto, stymulują uwalnianie dopaminy;

3. katynony pirowaleronowe, czyli pirowaleron i MDPV, działają jako silne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz dopaminy. Nie wykazują wpływu na proces uwalniania monoamin.

Oprócz wpływu na mózg, katynony działają również na obwodowy układ nerwowy, szczególnie na układ sympatyczny (współczulny) wywołując zespół sympatykomimetyczny objawiający się między innymi: wzrostem częstości akcji serca, zwiększonym tętnem i ciśnieniem krwi, rozszerzeniem źrenic, suchością w ustach, niewyraźnym widzeniem czy hipertermią [7, 18, 27]. Uważa się, że skutki te wynikają ze zdolności katynonu i jego pochodnych (podobnie do amfetaminy) do działania jako pośrednie środki sympatykomimetyczne oraz do ułatwiania uwalniania katecholamin z współczulnych zakończeń nerwowych [7]. Freund-Michel i współpracownicy [28] wykazali ponadto, że katynon moduluje cholinergiczną kontrolę mięśni gładkich tchawicy poprzez jednoczesną aktywację receptorów presynaptycznych α_2 -adrenergicznych i 5-HT₇ oraz hamowanie uwalniania acetylocholino z nerwów przywspółczulnych unerwiających drogi oddechowe. Taki mechanizm działania katynonu może być szczególnie korzystny w chorobach dróg oddechowych wykazujących podwyższone napięcie cholinergiczne, takich jak: astma związana z refluksem żołądkowo-przelykowym, nocna astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Niezależnie od tego, czy syntetyczne katynony działają jako blokery czy substraty, wszystkie zwiększają pozakomórkowe stężenia monoamin w układzie nagrody w mózgu. Aktywacja mezolimbicznego układu dopaminowego poprzez podwyższenie pozakomórkowych stężeń dopaminy w jądrze półleżącym przegrody wydaje się leżeć u podstaw efektów ruchowych i nagradzających związków uzależniających. Chroniczne stosowanie katynonów przyczynia się do zaburzenia równowagi w tym układzie, co objawia się anhedonią (utrata zdolności odczuwania przyjemności) oraz zwiększoną impulsywnością w zachowaniu. Ogólnie, syntetyczne katynony o wysokiej selektywności wobec DAT są silnymi i skutecznymi środkami pobudzającymi o wysokim potencjale uzależniającym, podczas gdy te o większym powinowactwie do SERT – słabszymi. Wynika to z tłumienia przez serotoninę efektów nagradzających i wzmacniających środków pobudzających. Rozwój uzależnienia od dopalaczy jest więc ściśle powiązany z zaburzeniem uwalniania dopaminy w układzie mezolimbicznym. Pomimo rosnącej wiedzy na temat neurofarmakologii syntetycznych katynonów, wiele pytań wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia dokładnych efektów biologicznych wywoływanych przez związki stale pojawiające się na rynku narkotyków rekreacyjnych [30-31].

4. OBJAWY DZIAŁANIA KATYNONU I JEGO POCHODNYCH ORAZ NIEKORZYSTNE REAKCJE TOKSYCZNE U CZŁOWIEKA

Żucie czuwaliczki jadalnej nie powoduje ostrych skutków toksycznych, prawdopodobnie ze względu na dużą masę przeżuwanego materiału roślinnego, co utrudnia uwalnianie wystarczającej ilości katynonu i innych substancji aktywnych. Przeciwnie dzieje się w przypadku syntetycznych katynonów, które dostępne w postaci proszku, mogą powodować obecność wysokich stężeń tych związków w krwiobiegu [17].

Subiektywne efekty mogą różnić się między syntetycznymi katynonami, ale są podobne do tych doświadczanych z czuwaliczką jadalną. Ogólne pożądane efekty obejmują łagodną euforię, większą empatię, zmniejszone poczucie niepewności i wrogości oraz zwiększone libido. Użytkownicy zgłaszają również niepożądane efekty, takie jak pocenie się, nudności i wymioty, bóle i zawroty głowy, zmieszanie i zaburzenia pamięci krótkotrwałej, drżenie mięśni, kołatanie serca i drżenie, częstoskurcz i nadciśnienie tętnicze, a ostatecznie depresja z myślami samobójczymi. Podobnie jak w przypadku *khat*, niekorzystne cechy kliniczne związane ze stosowaniem syntetycznych katynonów często obejmują objawy psychiatryczne, neurologiczne, sercowe i przewodu pokarmowego, a istniejące dane zwykle odnoszą się do nadużywania MEPH. Halucynacje, paranoja, ataki paniki, agresywność, bóle w klatce piersiowej i napady padaczkowe związane z zatruciem „solami do kąpielii” to typowe działania niepożądane zgłaszane do Amerykańskiego Stowarzyszenia Centrów Kontroli Zatruc. Hiponatremia i hipertermia to dwie znane dolegliwości wśród użytkowników "ekstazy". Pierwsza z nich jest czasami związana z zatruciem wywołanym przez MEPH, co sugeruje mechanizm działania podobny do MDMA, tj. zwiększenie wydzielania hormonu antydiuretycznego, w którym pośredniczy serotonina, a tym samym zmniejszenie stężenia sodu we krwi. Zgłoszono również przypadek wywołanej hiponatremii przez metylon po kilku epizodach napadów drgawkowych. Hipertermia jest toksykologicznym skutkiem związanym z konsumpcją różnych pochodnych katynonu, w tym MEPH, metylonu, butylonu, metedronu, a zwłaszcza MDPV [18].

Oprócz wszystkich niepożądanych reakcji opisanych dotychczas, jeszcze kilka innych efektów może być związanych z zatruciem syntetycznymi katynonami, w tym ostra niewydolność wątroby, ostre uszkodzenie nerek i rabdomioliza, a także objawy związane z zespołem serotoniny, takie jak nadciśnienie tętnicze, hiperrefleksja i drgawki [18].

UWAGI KOŃCOWE

W ciągu ostatnich kilku lat syntetyczne katynony były najczęściej identyfikowaną grupą dopalaczy. Wysiłki legislacyjne podejmowane w wielu krajach, w tym w Polsce, mają tendencję do eliminowania ich z legalnych rynków narkotykowych poprzez dodawanie do list zakazanych substancji. Jednak modyfikacja strukturalna szkieletu katynonu jest praktycznie nieograniczona. Różnorodność strukturalna już zsyntetyzowanych pochodnych katynonu sprzyja dalszym modyfikacjom, głównie poprzez wprowadzenie nowych podstawników alkilowych, alkoksylowych lub fluorowcowych do pierścienia aromatycznego i poprzez „zabawę” z długością łańcucha alkilowego przy atomie węgla α . Z doniesień o ofiarach śmiertelnych spowodowanych syntetycznymi katynonami wynika, że młodzi ludzie są najbardziej narażoną grupą ludności, ponieważ są skłonni eksperymentować z dopalaczami. Na razie identyfikacja i charakterystyka fizykochemiczna nowych syntetycznych katynonów, stale pojawiających się na rynku narkotyków projektowanych, stanowią poważne wyzwanie dla chemików analityków. Uzupełnienie istniejących baz danych nowymi odkryciami może znacznie ułatwić wysiłki toksykologów [1,3].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Majchrzak, R. Celiński, P. Kuś, T. Kowalska, M. Sajewicz, *Forensic Toxicol.*, 2018, **36**, 33.
- [2] P. Adamowicz, *Analiza toksykologiczna nowych substancji psychoaktywnych (NSP) i ocena ich toksycznego działania na organizm ludzki, Rozprawa habilitacyjna*, Instytut Ekspertyz Sądowych, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2016.
- [3] J.B. Zawilska, K. Słomiak, M. Wasiak, P. Woźniak, M. Massalski, E. Krupa, J.Ł. Wojcieszak, *Prz. Lek.*, 2013, **70**, 386.
- [4] M. Motyka, J.T. Marcinkowski, *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2016, **97**, 220.
- [5] A. Alem, D. Kebede, G. Kullgren, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1999, **100**, 84.
- [6] A. Zeleke, W. Awoke, E. Gebeyehu, F. Ambaw, *Open J. Epidemiol.*, 2013, **3**, 160.
- [7] A. Al-Motarreb, K. Baker, K.J. Broadley, *Phytother. Res.*, 2002, **16**, 403.
- [8] I. Dhaifalah, J. Šantavý, *Biomed. Papers*, 2004, **148**, 11.
- [9] P. Kandela, *The Lancet*, 2000, **355**, 1437.
- [10] B.D. Berrang, A.H. Lewin, F.I. Carroll, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 2643.
- [11] Szukalski, D. Błachut, *Probl. Kryminalist.*, 2011, **274**, 5.
- [12] <https://www.chemeo.com/cid/17-150-6/Cathinone> [dostęp: 2019-03-27].
- [13] National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Cathinone, CID=62258, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62258> [dostęp: 2019-03-27].
- [14] J.M. Hagel, R. Krizevski, K. Kilpatrick, Y. Sitrit, F. Marsolais, E. Lewinsohn, P.J. Facchini, *Gen. Mol. Biology*, 2011, **34**, 640.
- [15] K.B. Hugins, *Cathinone: history, synthesis, and human applications*, Nevada State College. Dostępny w Internecie: <https://www.slideshare.net/KevinHugins/cathinone-history-synthesis-and-human-applications> [dostęp: 2019-03-25].
- [16] Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii, Dz.U. z 2005 r. Nr 179, poz. 1485. ze zmianami.
- [17] J. P. Kelly, *Drug Test. Analysis*, 2011, **3**, 439.

- [18] M.J. Valente, P. Guedes de Pinho, F. Carvalho, M. Carvalho, M. De Lourdes Bastos, *Arch. Toxicol.*, 2014, **88**, 15.
- [19] J.P. Smith, J.P. Metters, C. Irving, O.B. Sutcliffe, C.E. Banks, *Analyst*, 2014, **139**, 389.
- [20] L. Iversen, Advisory Council on the Misuse of Drugs. *Consideration of the cathinones*. 2010. Dostępny w Internecie: <https://namsdl.org/wp-content/uploads/Consideration-of-the-Cathinones.pdf> [dostęp: 2019-03-28].
- [21] A.M. Kelly, J.P. Kelly, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2008, **32**, 1147.
- [22] R.C. Dart, *Medical toxicology*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- [23] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); Drug Profiles: Khat (August 2011): <http://www.emcdda.europa.eu/drug-profiles> [dostęp: 2019-03-11].
- [24] H. Hauner, L. Hastreiter, D. Werdier, A. Chen-Stute, J. Scholze, M. Blüher, *Obes. Facts*, 2017, **10**, 407.
- [25] C.R. Lake, S. Gallant, E. Masson, P. Miller, *Am. J. Med.*, 1990, **89**, 195.
- [26] E. Bernstein, B.M. Diskant, *Ann. Emerg. Med.*, 1992, **11**, 311.
- [27] P. Kallix, *Pharmacol. Toxicol.*, 1992, **70**, 77.
- [28] V.C. Freund-Michel, M.A. Birrell, H.J. Patel, I.M. Murray-Lyon, M.G. Belvisi, *Eur. Respir. J.*, 2008, **32**, 579.
- [29] M.H. Baumann, J.S. Partilla, K.R. Lehner, *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, **698**, 1.
- [30] M.H. Baumann, H.M. Walters, M. Niello, H.H. Sitte, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2018, **252**, 113
- [31] K. Gołębniowska, *Wszechświat*, 2013, **114**, 18.
- [32] L.D. Simmler, T.A. Buser, M. Donzelli, Y. Schramm, L.H. Dieu, J. Huwyler, S. Chaboz, M.C. Hoener, M.E. Liechti, *Br. J. Pharmacol.*, 2013, **168**, 458.

Praca wpłynęła do Redakcji 11 kwietnia 2019 r.