

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАКУЛТЕТ ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ

Јелица Џодић

**СПЕКТРОСКОПСКО И КВАНТНО-ХЕМИЈСКО
ИСПИТИВАЊЕ ИНТЕРАКЦИЈА ОДАБРАНИХ
ПСИХОДЕЛИКА И БЕНЗОДИАЗЕПИНА СА ЧЕСТИМ
ПУНИОЦИМА: ФОРЕНЗИЧКИ АСПЕКТИ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHYSICAL CHEMISTRY

Jelica Džodić

**SPECTROSCOPIC AND QUANTUM-CHEMICAL
INVESTIGATION OF THE INTERACTIONS OF SELECTED
PSYCHEDELICS AND BENZODIAZEPINES WITH FREQUENT
DILUENTS: FORENSIC ASPECTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2024.

Ментор:

_____ др Душан Димић, доцент,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

Чланови комисије:

_____ др Јасмина Димитрић Марковић, редовни професор,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

_____ др Биљана Шљукић Паунковић, редовни професор,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

_____ др Дејан Миленковић, научни саветник,
Универзитет у Крагујевцу-Институт за информационе
технологије, Крагујевац

Датум одбране: _____

Захвалница

Поверење је чисто емотивни елемент који се не може на силу створити или наредити, или га има или га нема; оно долази с временом и то кроз понашање и комуникацију. Стога прво место захвалности дугујем мом ментору др Душану Димићу, доценту на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду, на указаном поверењу на почетку мог научно-истраживачког рада, несебичној помоћи током израде тезе, сугестијама, идејама, саветима, коментарима, као и несебичном пријатељству.

Најдубље се захваљујем др Дејану Миленковићу, научном светнику Института информационе технологије у Крагујевцу, на помоћи, као и током израде научних радова, саветима, и коментарима као члана Комисије за оцену током мог целокупног научно-истраживачког рада који су побољшали квалитет дисертације.

Захваљујем се др Јасмини Димитрић-Марковић, редовном професору на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду, на саветима и коментарима као члана Комисије за оцену овог рада, као и на указаном поверењу које траје још од дипломског рада.

Др Биљани Шљукић-Паунковић,, редовном професору на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду као члану Комисије за оцену овог рада, захваљујем се на саветима и коментарима ове дисертације.

Мојој пријатељици и колегиници Јани Антонијевић хвала јер ме је подржавала, и радовала се сваком мом успеху.

Јелени Кондић хвала на огромној подршци током најтежих тренутака.

Искрено се захваљујем мојим пријатељима који су ме бодрили, и разумели.

Знам да су те жртве понекад биле врло тешке. Имати децу значи ставити их испред себе; значи ставити потребе детета испред властитих и увек доносити одлуке на темељу онога што је најбоље за дете. Молим вас, немојте никада сумњати у то да не ценим чега сте се све одрекли како бих ја сада била овде где јесам. Родитељима и брату дугујем много више од обичне људске захвалности.

Мојој ћерки дугујем огромну захвалност јер је разумела време које нисам проводила с њом током израде ове дисертације.

Можда нема све одговоре, јер их нико нема. Није бескрајно стрпљив када сам неразумна. Не воли све што радим јер све што радим и није тако симпатично! Али, на крају, највећу захвалност дугујем мом супругу, на свакодневној помоћи, љубави, подршци, и не постоји нико у овом понекад лудом, некад лењом и некад ружном свету ко би ме више разумео.

Мојој ћерки Христини

Сажетак

Форензичка истрага психоактивних супстанци је од највеће важности у различитим правним и истражним контекстима. Ово испитивање је од виталног значаја за идентификацију, анализу и разумевање хемијског састава и ефеката ових супстанци у кривичним предметима који укључују кривична дела у вези са дрогом. Анализа психоактивних једињења помаже органима за спровођење закона у утврђивању природе и тежине кривичних дела у вези са контролисаним супстанцама, помаже у идентификацији осумњичених и пружа доказе за судски поступак. Штавише, детаљна анализа помаже у разликовању различитих супстанци, обезбеђујући тачност у правним импликацијама и одговарајућу казну. Поред тога, проучавање ових супстанци форензички помаже у праћењу трендова у трговини дрогом, производњи и потрошњи, олакшавајући развој циљаних стратегија за спровођење закона и превентивних мера.

Нове психоактивне супстанце (НПКС) представљају групу једињења која се брзо шири, са различитим хемијским структурама и ефектима на централни нервни систем. Њихова структурна разноликост представља значајне изазове у идентификацији, јер ове супстанце често постоје у великом броју варијација, често мењаним како би се избегле законске регулативе и методе детекције. Важност идентификације НПКС као и ПКС лежи у неколико критичних аспеката. Прво, препознавање ових једињења је кључно за јавно здравље и безбедност, јер њихова нерегулисана употреба може довести до непознатих и потенцијално тешких здравствених последица. Идентификација помаже у разумевању њихових фармаколошких својстава, омогућавајући развој одговарајућих медицинских одговора и протокола лечења у случајевима предозирања или нежељених реакција. Штавише, анализа ових супстанци је кључна за регулаторна тела и агенције за спровођење закона да донесу правовремене и ефикасне законске мере, држећи корак са новим трендовима у развоју дрога и спречавајући њихову дистрибуцију и злоупотребу.

У оквиру ове докторске дисертације описана је примена теоријских метода у предвиђању IR, NMR, UV-VIS и MS спектра LSD-а на основу оптимизоване структуре. IR спектри LSD-а и LSD тартрата су детаљно описани, при чему су положаји најинтензивнијих трака добро репродуковани. Детаљна ^{13}C NMR анализа спектра LSD-а показала је висок фактор корелације и ниску средњу апсолутну грешку између експерименталних и теоријских хемијских помераја. Оптимизација основног и побуђеног стања омогућила је израчунавање разлике енергија која је добро репродуковала посматране положаје траке у UV-VIS спектру LSD-а. Оптимизовани су и најзаступљенији фрагменти у експерименталном масеном спектру, а њихова стабилност је разматрана са структурне тачке гледишта где је потврђено поклапање са експерименталним подацима.

Други део рада описује интеракције два бензодиазепина (лоразепам (ЛОР) и алпразолам (АЛП)) са парацетамолом, кофеином, глукозом и лактозом који представљају адултеранте/дилуенте, IR и квантно-хемијским методама. Одговарајући ниво теорије одређен је оптимизацијом кристалографских структура ЛОР-а и АЛП-а. Доказана је применљивост теоријских модела у израчунавању ЛОР-ових вибрационих и ^{13}C NMR спектра. Разлике између експерименталног и теоријског IR спектра ЛОР-а објашњене су интрамолекулским интеракцијама између два ЛОР мономера, испитаних кроз интеракције у кристалној структури и оптимизацијом кроз примену Теорије функционала густине (DFT) и Квантне теорије атома у молекулима (QTAIM). Симулације молекулске динамике укључивале су еволуцију система који се састоји од једног молекула бензодиазепина окруженог са стотину молекула адултераната/дилуената. На основу ових резултата, предвиђене су структуре парова бензодиазепин-адултерант/дилуент. Најстабилније структуре ових парова су даље анализирани коришћењем QTAIM приступом. Наведене су најснажније интеракције и дискутовано је о њиховом утицају на IR спектре. Експериментални спектри ЛОР-

парацетамол/кофеин/лактоза упоређени су са израчунатим и описане су промене у спектрима услед интеракција.

У трећем делу рада су представљени резултати испитивања интеракција серотонина, буфотенина и псилоцина са честим пуниоцима. На основу оптимизације структуре серотонина и израчунавања вибрационих спектра одређени су коефицијенти за корекцију теоријских вредности. Исти коефицијенти су употребљени за корекцију спектра буфотенина, чиме је показано да се могу користити структуре и спектри доступних супстанци како би се на правилан начин описали спектри њихових структурних аналога који су мање испитани у литератури. Показан је утицај положаја хидроксилне групе у структурама ова три једињења на могућност формирања интеракција са пуниоцима и померања у спектру.

Кључне речи: халуциногени, бензодиазепини, адултеранти, дилуенти, интеракције, Инфрацрвена спектроскопија, Теорија функционала густине.

Научна област: Физичка хемија

Уже научне области: Физичка хемија-форензика и Физичка хемија-спектрохемија

Abstract

Forensic investigation of psychoactive substances (PCS) is of utmost importance in various legal and investigative contexts. This examination is vital to identifying, analyzing, and understanding the chemical composition and effects of these substances in criminal cases involving drug offenses. Analysis of psychoactive compounds assists law enforcement in determining the nature and severity of controlled substance offenses, assists in identifying suspects, and provides evidence for court proceedings. Furthermore, detailed analysis helps distinguish between different substances, ensuring accuracy in legal implications and appropriate judgment. In addition, the study of these substances helps in drug trafficking, production, and consumption, facilitating the development of targeted law enforcement strategies and preventive measures.

New psychoactive substances (NPCS) represent a rapidly expanding group of compounds with different chemical structures and effects on the central nervous system. Their structural diversity presents significant challenges in identification, as these substances often exist in many variations, usually altered to avoid legal regulations and detection methods. The importance of identifying NPCS and PCS lies in several critical aspects. First, recognizing these compounds is crucial to public health and safety, as their unregulated use can lead to unknown and potentially severe health consequences. Identification helps in understanding their pharmacological properties, allowing the development of appropriate medical responses and treatment protocols in cases of overdose or adverse reactions. Moreover, the analysis of these substances is crucial for regulatory bodies and law enforcement agencies to take timely and effective legal measures, keeping up with new trends in drug development and preventing their distribution and abuse.

This doctoral dissertation describes applying theoretical methods in predicting IR, NMR, UV-VIS, and MS spectra of LSD based on the optimized structure. The IR spectra of LSD and LSD tartrate are described in detail, with prominent bands well reproduced. A detailed analysis of the ^{13}C NMR spectra showed a high correlation factor and a low mean absolute error between experimental and theoretical chemical shifts. Optimization of the ground and excited states enabled the calculation of an energy difference that reproduced the observed band positions well in the UV-VIS spectrum of LSD. The most abundant fragments in the experimental mass spectrum were also optimized, and their stability was discussed from the structural point of view, where the agreement with the experimental data was confirmed.

The second part of the dissertation describes the interactions of two benzodiazepines (lorazepam (LOR) and alprazolam (ALP)) with paracetamol, caffeine, glucose, and lactose, which represent adulterants/diluents, by IR and quantum-chemical methods. The appropriate level of theory was determined by optimizing the crystallographic structures of LOR and ALP. The applicability of the selected level of theory was verified through calculated LOR vibrational and ^{13}C NMR spectra. The differences between the experimental and theoretical IR spectra of LOR are explained by intramolecular interactions between two LOR monomers, examined through interactions in the crystal structure, Density Functional Theory (DFT) optimization, and subsequent analysis by Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM). Molecular dynamics simulations involved the evolution of a system consisting of one benzodiazepine molecule surrounded by hundreds of adulterant/diluent molecules. Based on these results, the structures of the benzodiazepine-adulterant/diluent pairs were predicted. The most stable structures of these pairs were further analyzed using the QTAIM approach. The strongest interactions are listed, and their influence on the IR spectra is discussed. The experimental spectra of LOR-paracetamol/caffeine/lactose are compared with the calculated ones, and the changes in the spectra due to the interactions are described.

The third part of the dissertation presents the results of the investigation on interactions between serotonin, bufotenin, and psilocin and common adulterants/diluents. The correction coefficients for theoretical values were determined based on the optimized structure of serotonin and calculated vibrational spectra. The same coefficients were used to correct bufotenin spectra, proving

that spectra and structures of available compounds can be used for the structural and spectral descriptions of analogs that were not examined in detail in the literature. The effect of the hydroxyl group position of these three compounds on interactions with adulterants/diluents and spectral band shifts was proven.

Keywords: hallucinogens, benzodiazepines, adulterants, diluents, interaction, Infrared spectroscopy, Density functional theory

Scientific Field: Physical chemistry

Fields of Academic Expertise: Physical chemistry – Forensics and Physical chemistry – Spectrochemistry

Садржај

1. Увод	1
1.1. Психоактивне контролисане супстанце (ПКС).....	2
1.2. Нове психоактивне контролисане супстанце (НПКС).....	4
2. Класификација одабраних психоактивних контролираних супстанци	5
2.1. Халуциногени.....	5
2.1.1. Основне одредбе идентификације халуциногена у лабораторији препоручене од стране UONDC-а.....	7
2.1.2. Дериват лизергинске киселине.....	7
2.1.2. Псилоцибин и псилоцин.....	10
2.1.4. Буфотенин.....	13
2.1.5. Серотонин.....	15
2.2. Бензодиазепини.....	16
2.2.1. Основне одредбе идентификације бензодиазепина у лабораторији препоручене од стране UONDC-а.....	19
2.2.2. Лоразепам и алпразолам.....	19
3. Адултеранти и дилуенти у смешама одабраних психоактивних контролираних супстанци	22
3.1. Парацетамол.....	23
3.2. Кофеин.....	24
3.3. Шећери.....	25
4. Циљеви	27
5. Методе теоријске хемије у испитивању психоактивних супстанци	28
5.1. Основе теоријских метода за истраживања ПКС и НПКС.....	28
5.1.1. Теорија функционала густине.....	30
5.1.2. Хибридни функционали.....	32
5.1.3. Коришћени модели растварача.....	33
5.1.4. Теорија природних везивних орбитала (NBO).....	34
5.1.5. Квантна теорија атома у молекулу (QTAIM- quantum theory of atoms in molecules).....	35
5.1.6. Молекулска динамика.....	36
6. Материјали и методе	39
6.1. Материјали и методе за експериментално и теоријско испитивање структуре LSD-а.....	39
6.2. Испитивање интеракција одабраних бензодиазепина (АЛП, ЛОР) и најчешћих адултераната/дилуената.....	40
6.2.1. Експериментално испитивање интеракција лоразепама и алпразолама са најчешћим адултерантима/ дилуентима.....	40
6.2.2. Теоријске методе коришћене приликом истраживања.....	40
6.3. Испитивање интеракција одабраних психоделика и најчешћих адултераната/дилуената.....	41
7. Резултати и дискусија	42
7.1. Примена квантно-хемијских метода у форензичком предвиђању спектра LSD-а и његових аналога.....	42

7.1.1. Избог одговарајућег нивоа теорије	42
7.1.2. Експериментални и теоријски IR спектар	43
7.1.3. Експериментална и теоријска NMR спектроскопија	45
7.1.4. Експериментална и теоријска UV-VIS спектроскопија	46
7.1.5. Експериментална и теоријска масена спектрометрија.....	49
7.2. Молекулски аспекти интеракција између одабраних бензодиазепина и уобичајених адултераната/пунилаца	51
7.2.1. Одређивање одговарајућег нивоа теорије	51
7.2.2. Поређење експерименталног и теоријског ¹³ C NMR и IR спектра лоразепама.....	52
7.2.3. Испитивање интеракција лоразепама/алпразолама са адултерантима/дилуентима молекулском динамиком (MD)	56
7.2.4. DFT/QTAIM студија интеракција лоразепама/алпразолама са адултерантима/дилуентима	59
7.2.4.1. Лоразепам и парацетамол/кофеин.....	59
7.2.4.2. Лоразепам и глукоза/лактоза	62
7.2.4.3. Алпразолам и парацетамол/кофеин	65
7.2.4.4. Алпразолам и глукоза/лактоза.....	67
7.3. Молекулски аспекти интеракција између одабраних психоделика и уобичајених адултераната/пунилаца	69
7.3.1. Испитивање применљивости одабраног нивоа теорије	69
7.3.2. Поређење експерименталног и теоријског ¹³ C NMR и IR спектра лоразепама	72
7.3.3. DFT/QTAIM студија интеракција одабраних психоделика са адултерантима/дилуентима.....	74
7.3.3.1. Интеракције одабраних психоделика са кофеином.....	74
7.3.3.2. Интеракције одабраних психоделика са парацетамолом.....	76
7.3.3.3. Интеракције одабраних психоделика са глукозом	78
8. Закључак	81
9. Литература.....	83
10. Додатак	91
11. Биографија аутора.....	107
Прилози	109

1. Увод

Данас, у овом постмодерном свету, бројни су проблеми и препреке, који стоје на путу одрживог развоја и не напуштајући умерени, оптимистични призив, потребни су практични примери, који воде трајним, одрживим решењима изласка из кризе, у коју смо еколошки-безбедносно дубоко запали. У свету је, према подацима Уједињених нација (УН), број људи који пате од поремећаја изазваних употребом наркотика у 2021. години 13,2 милиона - 18 процената више него што је претходно процењено. На светском нивоу, више од 296 милиона људи је користило дроге у 2021. што је пораст од 23 процента током претходне деценије. У међувремену, број људи који пате од поремећаја изазваних употребом наркотика је повећан за 39,5 милиона, што је пораст од 45 процената током 10 година. [1].

Канцеларија Уједињених нација за дроге и криминал (United Nations Office on Drug and Crime, UNODC) дефинише терминологију о дрогама и уводи основне концепте укључујући и листе супстанци под међународном контролом, које се најчешће производе, прерађују и/или злоупотребљавају. С тим у вези, UNODC настоји да упореди основне концепте и информације о дрогама које изазивају злоупотребу, њиховим одговарајућим обрасцима злоупотребе, фармаколошким ефектима и потенцијалној медицинској употреби.

Обзиром на то да органи Републике Србије сарађују са УН-овом канцеларијом за борбу против дроге и криминала, они прихватају једноставну дефиницију о дрогама. Према овој дефиницији, контролисане психоактивне супстанце (ПКС) су супстанце чија је производња, промет, извоз, увоз, трзит и/или било који други вид активности који укључује ове супстанце забрањен, а да није за сврху прописаног лечења или научну сврху, у складу са законом и прописима донетим за спровођење овог закона.

У древним цивилизацијама људи су користили природне опојне дроге¹ из своје околине најчешће у неким шаманским и/или религиозним обредима. Коришћење дрога изван тог контекста био је веома ретка појава. Прва позната производња опијума забележена је у Месопотамији 3400 п.н.е. Сумери, Асирци, Вавилонци, Египћани, Грци, Индијци, Арапи и Кинези су га користили у медицинске сврхе: за брзу и безболну смрт, као наркотик, за женске болести, меланхолију, мигрену и друге болести. Већ 2250. п.н.е. најстарија сумерска фармакопеја препознаје психоактивне особине опијума, а у Старој Грчкој 500 п.н.е. свештеници контролишу употребу опијума и приписују му натприродне моћи. Хипократ је 400. п.н.е. указао да опијум има наркотична и хипнотичка својства, а не натприродну моћ. Забележено је да се марихуана користила у индијанским Хинду религиозним ритуалима и медитацијама 1000. п.н.е., а у трећем веку п.н.е. најстарија фармакопеја помиње канабис и препоручује га за употребу као аналгетик, антидепресив и седатив. Око 400. године гајење конопље почиње и у Енглеској, а потом постаје распрострањено и у другим деловима света. Године 1935. Федерални биро наркотика почиње кампању у којој је марихуана представљена као дрога која изазива зависност, несаницу и подстиче на насиље, а данас се поседовање марихуане чак и у медицинске сврхе, у већини земаља, сматра прекршајем. Коришћење листа коке је забележено од трећег века п.н.е [2]

Швајцарски хемичар Алберт Хоеманн 1938. године синтетисао је диетиламид лизергичне киселине (lysergic acid diethylamide, LSD) као једну од првих ПКС добијену модификацијом природне супстанце, лизергинске киселине. О дејству LSD-а сликовито говори изјава самог изумитеља: „Прошлог петка, 16. априла 1943, био сам принуђен да прекинем свој посао у лабораторији средином поподнева и продужим кући, погођен особеним немиром, комбинованим са слабом вртоглавицом. Код куће сам прилегао и утонуо у не-непријатно,

¹ ПКС (психоактивне контролисане супстанце)/опојне дроге су оне супстанце које мењају стање свести, расположење и понашање.

налик на интоксиковано стање које је карактерисала екстремна стимулација маште. У стадијуму попут сна, опазио сам непрекидан поток фантастичних слика, изванредних облика са интензивном калейдоскопском игром боја. Након неких два сата, ово стање је избледело.” [3]

У другој половини двадесетог века дошло је до повећане злоупотребе дрога, као и до драматичног пораста броја људи који су зависници² од различитих дрога, било да су оне природног или синтетског порекла. Ова појава је раширена нарочито међу младима. Карактеристично је и то да су у свим крајевима света доступне све дроге, без обзира где се оне производе и на који начин, Међу овим супстанцама је све више синтетичких опојних дрога.³

Државе Западног Балкана су на раскрсници путева који спајају земље Блиског истока са земљама Западне Европе, па јој тај положај даје важну улогу у саобраћају људи и роба, како легалном, тако и илегалном. Појединци и групе који врше неовлашћени промет опојним дрогама годинама целокупан простор Балкана користе за пребацивање опојних дрога са истока на запад. Најчешће су то хероин [4], производи кабаниса односно, са запада на исток – кокаин и амфетамини, како је и наведено у извештају Европског центра за мониторинг употребе дрога и зависности од дрога (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA)⁴. Део тих дрога остаје и на подручју неких држава Балкана, где се продаје појединцима или групама.

У вези са тим постоји Закон о психоактивним контролисаним супстанцама који гласи: „Члан 1: Овим законом уређују се услови за производњу и промет психоактивних контролисаних супстанци, услови и поступак за издавање дозволе за производњу, промет, извоз, увоз и транзит психоактивних контролисаних супстанци, услови за гајење, прераду и промет биљака од којих се могу добити психоактивне контролисане супстанце, примена психоактивних контролисаних супстанци, надзор над спровођењем овог закона, као и друга питања из ове области значајна за заштиту живота и здравља људи“ (“Sl. glasnik RS”, br.99/2010 i 57/2018) [5].

У циљу сузбијања криминала, наука се базира на испитивањима, тј идентификацији оваквих ПКС. Физичкохемијске анализе су од изузетног значаја као кључни доказ пристности психоактивних контролисаних супстанци. Проналази се велики значај физичке хемије у модерној науци за испитивање оваквих врста супстанци, поготово када је реч о новим психоактивних контролисаним супстанцама (НПКС⁵), како у експерименталном тако и у теоријском смислу. Може се закључити да структурна анализа психоделика и других контролисаних супстанци има велику важност како са становишта фундаменталних, тако и пријених истраживања у циљу боље контроле и испитивања нових психоактивних супстанци.

1.1. Психоактивне контролисане супстанце (ПКС)

Психоактивне контролисане супстанце у смислу закона су супстанце које се налазе на Списку психоактивних контролисаних супстанци. У Републици Србији (РС) је та регулатива

² Зависност од психоактивних контролисаних супстанци подразумева не само злоупотребу дроге у ужем смислу, већ и свих оних средстава (психоактивних супстанци) која токсично делују на организам, а настављањем употребе се ствара потреба за сталним уношењем.

³ наводи се у Светском извештају о дрогама Канцеларије УН-а за питања дроге и криминала (UNODC).

⁴ EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) је делегација Европске агенције за мониторинг дрога и зависности од дрога, задужена за координацију имплементације пројеката у државама Западног Балкана.

⁵ Нове психоактивне контролисане супстанце (НПКС) су супстанце у чистој форми или препарату који нису стављени под контролу Конвенцијом УН о наркотицима из 1961.г и Конвенцијом о психотропним супстанцама из 1971.г, али могу бити опасни за здравље слично супстанцама које су на наведеним листама.

везана за ПКС дата Закоником о кривичном поступку (ЗКП)⁶ и Законом о ПКС у чији састав улази и Списак забрањених ПС. [6,7,8]. Термин психоактивне контролисане супстанце (ПКС) обједињује опојне дроге и психотропне супстанце. Опојне дроге су супстанце биолошког, односно синтетичког порекла које се налазе на Списку, у складу са Јединственом конвенцијом о опојним дрогама, и које делују примарно на централни нервни систем смањујући осећај бола, изазивајући поспаност или будност, халуцинације, сметње у моторним функцијама, као и друге патолошке или функционалне промене централног нервног система. Психотропна супстанца је свака супстанца биолошког, односно синтетичког порекла која се налази на Списку, у складу са Конвенцијом о психотропним супстанцама, која делује примарно на централни нервни систем и мења мождане функције, због чега се мења перцепција, расположење, свест и понашање.

Психоактивне контролисане супстанце чине Листу забрањених психоактивних супстанци, која је укључена у три конвенције УН: Конвенција УН о опојним дрогама (УН61), Конвенција УН о психотропним супстанцама (УН71) и Конвенција УН о сузбијању илегалне трговине и транспорта опојних дрога, психотропних супстанци и прекурсора (УН88) [9,10,11]:

- 1) Листа 1 обухвата опојне дроге које се користе у терапијске и научно-истраживачке сврхе, у складу с Листом 1 и Листом 2 Јединствене конвенције о опојним дрогама;
- 2) Листа 2 обухвата опојне дроге које могу проузроковати оштећење здравља људи, у складу с Листом 4 Јединствене конвенције о опојним дрогама;
- 3) Листа 3 обухвата препарате који садрже опојне дроге, а користе се у терапијске сврхе, у складу с Листом 3 Јединствене конвенције о опојним дрогама;
- 4) Листа 4 обухвата психотропне супстанце које могу проузроковати тешко оштећење здравља људи, у складу с Листом 1 Конвенције о психотропним супстанцама;
- 5) Листа 5 обухвата психотропне супстанце које се користе у ограничене терапијске и научноистраживачке сврхе, у складу с Листом 2 Конвенције о психотропним супстанцама;
- 6) Листа 6 обухвата психотропне супстанце које се користе у терапијске и научноистраживачке сврхе, у складу с Листом 3 Конвенције о психотропним супстанцама;
- 7) Листа 7 обухвата психотропне супстанце које се користе у терапијске и научноистраживачке сврхе, у складу с Листом 4 Конвенције о психотропним супстанцама.

Производња и промет ових психоактивних супстанци подлежу Закону и дефиницијама који укључују производњу, припрему, изоловање, синтеза, пречишћавање, модификација, прераду, мешање, паковање и сваки други поступак којим се добија или се доприноси добијању психоактивне контролисане супстанце коришћењем хемијских, физичких и биолошких процеса. Промет психоактивне контролисане супстанце јесте промет на велико који обухвата: извоз, увоз, транзит, превоз, складиштење, дистрибуцију, продају, куповину, посредовање при куповини или продаји и слично.

Форензичка истрага психоактивних супстанци је од највеће важности у различитим правним и истражним контекстима.

Овакве врсте истрага су од виталног значаја за идентификацију, анализу и разумевање хемијског састава и ефеката ових супстанци у кривичним предметима који укључују кривична дела у вези са дрогом. Анализа психоактивних једињења помаже органима за спровођење закона у утврђивању природе и тежине кривичних дела у вези са контролисаним супстанцама, помаже у идентификацији осумњичених и пружа доказе за судски поступак. Штавише, детаљна анализа помаже у разликовању различитих супстанци, обезбеђујући тачност у правним импликацијама и одговарајућу казну. Поред тога, проучавање ових супстанци форензички помаже у праћењу трендова у трговини дрогом, производњи и потрошњи,

⁶ ЗКП- Овим законом утврђују се правила кривичног поступка по којима су дужни да поступају судови, јавни тужилац (у даљем тексту: тужилац) и други учесници у кривичном поступку предвиђени овим законом, када поступају у кривичним стварима.

олакшавајући развој циљаних стратегија за спровођење закона и превентивних мера. Форензичка истрага психоактивних супстанци је кључна у одржавању правног интегритета, омогућавајући тачне процене и сузбијање активности незаконитих дрога. Неке од најчешће пронађених психоактивних супстанци укључују амфетамин, кокаин, 3,4-метиленидиоксиметамфетамин (МДМА), али и лекове који се налазе у легалним токовима (бензодиазепини) како је по истраживању EMCDDA од 2021 године [12].

1.2. Нове психоактивне контролисане супстанце (НПКС)

Нове психоактивне контролисане супстанце (НПКС) су супстанце у чистој форми или препарату које нису стављене под контролу Конвенцијом УН о наркотицима из 1961. године и Конвенцијом о психотропним супстанцама из 1971. године, али могу бити опасне за здравље на сличан начин као супстанце које су на наведеним листама.

НПКС представљају групу једињења која се брзо шири, са различитим хемијским структурама и ефектима на централни нервни систем. Њихова структурна разноликост представља значајне изазове у идентификацији, јер ове супстанце често постоје у великом броју варијација, често мењаним како би се избегле законске регулативе и методе детекције. Важност идентификације НПС лежи у неколико критичних аспеката. Прво, препознавање ових једињења је кључно за јавно здравље и безбедност, јер њихова нерегулисана употреба може довести до непознатих и потенцијално тешких здравствених последица. Идентификација помаже у разумевању њихових фармаколошких својстава, омогућавајући развој одговарајућих медицинских одговора и протокола лечења у случајевима предозирања или нежељених реакција. Штавише, анализа ових супстанци је кључна за регулаторна тела и агенције за спровођење закона да донесу правовремене и ефикасне законске мере, држећи корак са новим трендовима у развоју дрога и спречавајући њихову дистрибуцију и злоупотребу. На основу свега наведеног, идентификација нових психоактивних супстанци је од суштинског значаја за очување јавног здравља, омогућавање одговарајућих регулаторних одговора и разумевање стално еволуирајућег пејзажа психоактивних једињења.

Наиме, када се говори о идентификацији, у данашње време, доста је теже дефинисати нове класе једињења због свеprisутне промене структуре како би се заобишла законска регулатива. Данас је доста модификација психоактивних супстанци, јер како се наука развија, и како се развијају и методе, постоји и друга страна закона, која такође развија методе модификација психоактивних супстанци, и тиме, онемогућавају идентификацију супстанце и одређивање њене структуре. Када се говори о психоактивним супстанцама, не мисли се увек на чисте супстанце које само садрже активну супстанцу од интереса, јер, свака супстанца, или узорак са собом носи одређене нечистоће и разблаживаче (тзв. пуниоце), и сама идентификација може бити отежана. Поготово ако се ради о идентификацији НПКС које сем што изискују време за саму идентификацију структуре, траже време и за одвајање такве супстанце од нечистоћа и пунилаца. А и сама активна супстанца од интереса може бити у јако малим концентрацијама у узорцима, што додатно отежава њену идентификацију, посебно имајући у виду да интерни стандард за анализе није увек доступан.

Саме интеракције са пуниоцима могу да додатно укажу на промене и да дају битне резултате поготово када се ради о НПКС. На основу теоријских података, биће омогућено боље разумевање њихове активности, али и убрзан развој метода за њихово одређивање, чак и у случајевима када интерни стандарди нису доступни.

2. Класификација одабраних психоактивних контролисаних супстанци

ПКС од значаја за ову докторску дисертацију су психоделици⁷ (LSD, псилоцин и буфотенин) и бензодиазепини (лоразепам и алпразолам). Одабране ПКС за докторску дисертацију припадају Листи 4 која обухвата психотропне супстанце које могу проузроковати тешко оштећење здравља људи (халуциногени) и Листи 7 која обухвата психотропне супстанце које се користе у терапијске и научноистраживачке сврхе (бензодиазепини), према подели из поглавља 1.1.

2.1. Халуциногени

Халуциногене дроге представљају хемијске супстанце која узрокују дубоке поремећаје у перцепцији стварности. Односно, мењају свест о окружењу, па и сопствене мисли и осећања тако да особа може видети слике, чути звуке (феномен синестезије) или осећати нешто што у стварности не постоји. Због ефекта халуцинације ове супстанце су и добиле назив халуциногени. Мада су познате и као психоделици или психоделични лекови [13].

Иако према мишљењима многих спадају у болести зависности модерног доба, заправо је њихова употреба позната од давнина. Историјски гледано халуциногене смесе из појединих биљака и печурака коришћене су вековима у религијским ритуалима.

Поред природних, тј. оних који се екстрахују из биљака или печурака, постоје и синтетичке халуциногене дроге. Управо је њихово откриће непосредно пре Другог светског рата донело читаву револуцију употребе. Првобитно су коришћене за лечење психоза и шизофреније, али је наредних деценија показано њихово штетно дејство. Нажалост, ова открића нису зауставила употребу тако да, данас, халуциногене дроге спадају у широко распрострањене илегалне супстанце.

Многи халуциногени имају хемијску структуру сличну природним неуротрансмитерима, о чему ће бити речи у наредним поглављима, те директно имитирају њихово деловање, и утичу на могућност рационалног размишљања које је ограничено у току периода у ком је особа под утицајем ових препарата.

Једни од најчешћих и најпознатијих халуциногена су: деривати лисергинске киселине (на пример LSD-тарtrat⁸), поједини β -фенитиламини (мескалин)⁹, као и деривати трипрамина као што су псилоцин, буфотенин, ибогаин¹⁰, и други (слика 1).

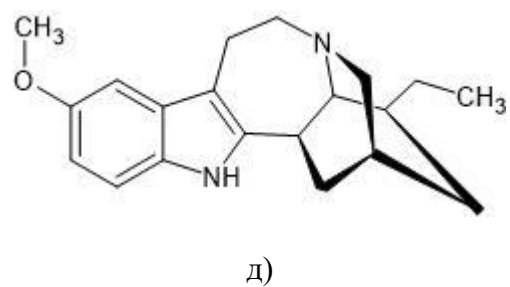
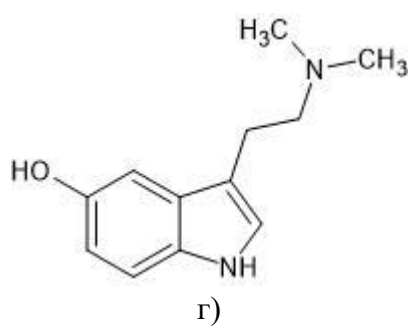
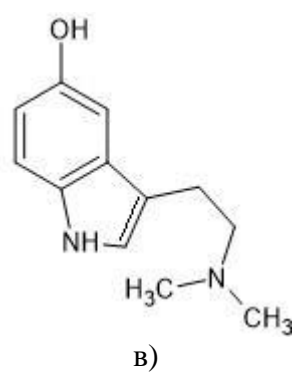
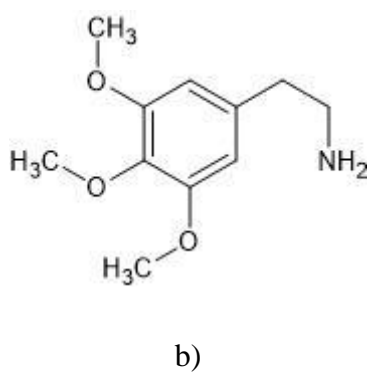
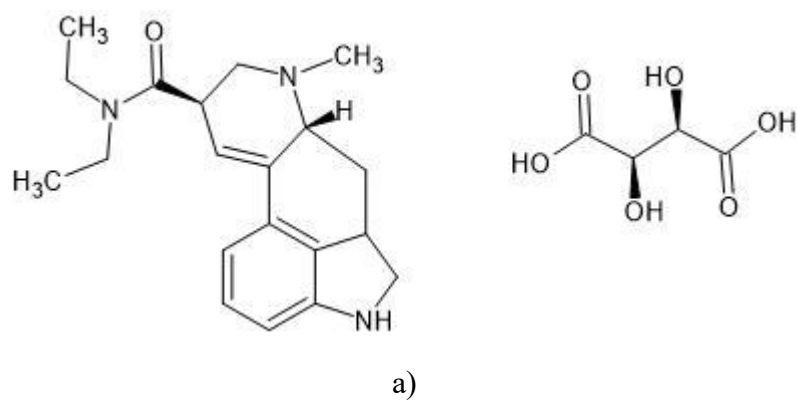
Неки халуциногени спадају у групу триптамина и структурно су слични овом алкалоиду. Неки триптамини су природни неуротрансмитери, док су већина психоактивни халуциногени који се налазе у биљкама, гљивама и животињама. Природни триптамини који нису психоактивни халуциногени укључују серотонин и мелатонин (слика 2), а једни од најчешћих и најпознатијих халуциногена триптамина укључују сем наведених (псилоцин, буфотенин) и 5-МеО-DMT (5-метокси-*N*-диметилтриптамин) и DMT (диметилтриптамин) (слика 3). Остали триптамини су синтетисани у фармацеутске сврхе (нпр. суматриптан и золмитриптан за лечење мигрене), али су такође коришћени као НПКС.[14]

⁷Психоделици су део шире класе психоактивних лекова познатих као халуциногени.

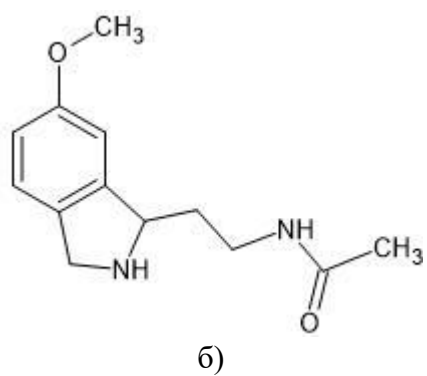
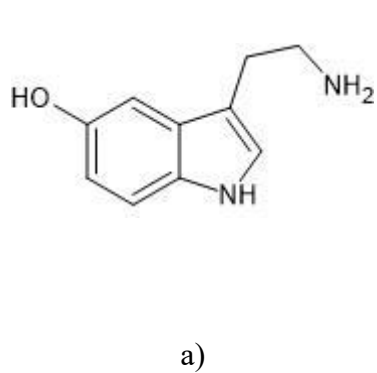
⁸ LSD-тарtrat представља нову психоактивну контролисану супстанцу, тј LSD у облику тарtratне соли.

⁹ Мескалин (3,4,5-триметоксифенилетиламин) је халуциногени алкалоид из групе фенилетиламина. Природно се налази у неким кактусима.

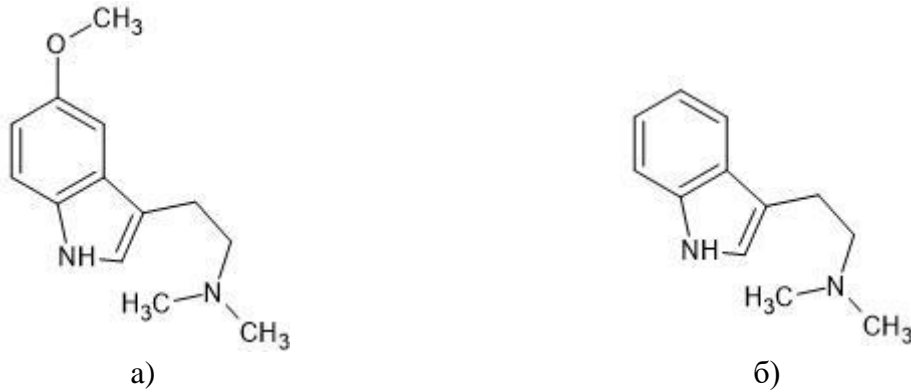
¹⁰ Ибогаин је природна психоактивна супстанца нађена у више врста биљки.



Слика 1. Халуциногени: а) LSD тартрат б) мескалин, в) псилоцин, г) буфотенин, д) ибогаин



Слика 2. Природни триптамини који нису халуциногени: а) серотонин и б) мелатонин



Слика 3. Халуциногени триптамини: а) 5-MeO-DMT (5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine) и б) DMT (dimethyl-tryptamine)

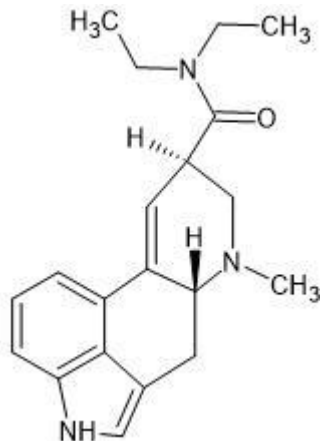
2.1.1. Основне одредбе идентификације халуциногена у лабораторији препоручене од стране UONDC-а

У овом поглављу су представљене основне одредбе идентификације халуциногена препоручене од стране UONDC (UNITED NATIONS INTERNATIONAL DRUG CONTROL PROGRAME). Оно што је значајно на самом почетку, у смислу узимања узорка у рад је препознавање потенцијално присутне класе ПС. Генерално, халуциногени се теже идентификују од осталих врста дрога, због мале концентрације у узорцима. LSD се обично налази у облику раствора на перфорираном картону, у коме је концентрација јако мала, па је идентификација отежана, а могућност кватификације компликована. Магичне печурке (псилоцин и псилоцибин) приликом анализе пролазе одређену врсту аналитчко-хемијске манипулације растварачима, како би се добила што чистија супстанца. Наиме, прво се ради скрининг тест и тест на UV (ултра-љубичасту) осетљивост као рецимо код LSD, јер LSD показује плаву флуоресценцију након побуђивања UV светлошћу. Ако је позитиван, прелази се на секундарне врсте техника и метода које даље олакшавају детекцију. Све ове врсте техника које се користе пре свега морају бити осетљиве, брзе и поуздане. Најчешће се укључују технике гасне хроматографије са масеном спектрометријом и течне хроматографије високих перформанси, због њихове осетљивости. Јако ретко је могуће користити инфрацрвену спектроскопију, због границе детекције, па се прибегава осетљивијим методама, које су наведене. Да би се користиле методе, генерално је припрема узорка јако важна, због добијања што бољих резултата. У те методе спадају разне врсте екстракција помоћу најчешћих растварача као што су метанол и хлороформ [15].

2.1.2. Дериват лизергинске киселине

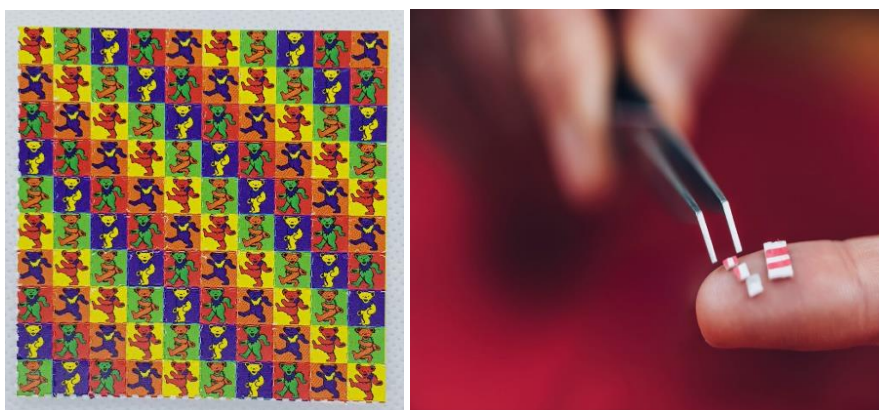
Диетиламид лизергинске киселине (слика 4) је психоактивна супстанца са халуциногеним својствима. Шире интересовање ово и слична једињења појавило се када је Хофман (*Albert Hofmann*) изоловао LSD-25 у експерименталним условима и открио да ова супстанца брзо мења психолошку структуру особе. Особа под утицајем LSD-а пати од тешких психичких промена, које су повезане са измењеном перцепцијом себе и поремећајима у перцепцији времена и простора. Такве особе су психички измењене до високог степена тако

да нису увек у стању да управљају својим понашањем [16] добровољно. Психофармаколошки ефекат LSD-а траје неколико сати или, у неким случајевима, неколико дана. Чак и при веома ниским концентрацијама, LSD може да прође крвно-моздану баријеру, изазивајући бројне неуролошке промене, ланчане реакције и метаболичке процесе, који се спонтано јављају сатима [17].



Слика 4. Диетиламин лизергинске киселине (LSD- Lysergic acid diethylamide)

Компликације изазване LSD-ом су бројне и веома опасне, почевши од продужених психотичних реакција (акутна или продужена психотична и панична стања) или „*flash back*“ појаве (облик халуцинација са присуством суманутих идеја о прогону, када особа може извршити самоубиство или испољити насилно понашање) до инфекција која се преносе зараженим иглама. Токсични ефекти LSD-а значајно оштећују јетру и бубреге, преко којих се метаболише и елиминише из тела и мозга. Може да захвати срце, плућа и крвне судове [18]. Због веома штетног дејства LSD-а и ниске концентрације, обзиром да се најчешће конзумирају на упијајућем картону¹¹ (слика 5), у биолошким узорцима (серум и урин) [19], развијене су високо осетљиве методе за њихову идентификацију и квантификацију.



Слика 5. Упијајући папир LSD

Инфрацрвена и нуклеарна магнетна резонантна спектроскопија (NMR) су обично погодније за идентификацију. Изабране аналитичке методе морају превазићи ограничења

¹¹ Чак и мала доза овог наркотика, који спада у гр.упу психоделика, веома је потентна и адиктивна. (<https://medtim.rs/blog/slicice-droga>, приступано 18.10.2024.)

LSD-a и његових деривата као анализата, односно веома ниске концентрације (pg–ng/mL) у биолошким течностима, термолабилност, фотосензитивност, лакоћа изомеризације, осетљивост на киселе средине, и могући губици услед адсорпције. Од откривања употребе LSD-a гасна хроматографија спрегнута са масеном спектрометријом (GC–MS) има нека ограничења као што су неповратна адсорпција, као и његова неиспарљивост и смањена стабилност при високим температурама. Поред тога, један од аналитичких приступа је вишеструка масена спектрометрија (MS/MS), веома специфична и осетљива метода, која се чешће користи ако је у комбинацији са гасном хроматографијом (GC-MS/MS) или течна хроматографија спрегнута са вишеструком масеном спектрометријом (LC-MS/MS) [20 – 22].

Patton L.A. и сарадници [23], показали су да је метода тандем масене спектрометрије и течне хроматографије (LC–MS/MS) у анализираним узорцима погодна за анализу LSD и аналога LSD-a, који нису једноставни за детекцију, у лабораторијама које желе да прошире свој обим тестирања. Резултати су показали да се детекција може побољшати како се развијају нови референтни стандарди како би се лабораторијама омогућило да се фокусирају на метаболичке производе ових аналога [23].

Bradley R.J. и сарадници су проучавали велики број хомолога и аналога LSD-a [24]. Ови деривати се састоје од варијације супституената на амидној групи, понекад праћених супституентима на индолном или пиролном прстену. Осим деривата супституисаних на N-6 који су приказали Hoffman A.J. и Nichols D.E. [13], ниједан други дериват није показао потенцијал упоредиву са LSD-ем, што је и показао Nichols D.E. [13]. Због веома тешког издвајања LSD као слободне основе за хемијску индентификацију (и у случају чистог LSD-a или као његове тартратне соли) користе се углавном растварачи високе чистоће, и осетљиве методе као што су инфрацрвена и NMR спектроскопија које су и обично најпогодније за индентификацију.

Mesley R.J. и сарадник [25] су показали варијабилност LSD спектра и LSD тартрата као његовог деривата. Показали су да је инфрацрвена спектроскопија најчешће примењивана техника за испитивање халуциногена. Међутим, треба нагласити да су показали да и супстрати и растварачи који се генерално користе за добијање LSD-a у узорцима, садрже нечистоће што може добро „замаглити“ спектар узорка када се ради на нивоу од 50 pg или ниже. Због тога је неопходно користити раствараче највеће чистоће (пожељно редестиловане), како би се екстраховао супстрат растварачем.

Rie T. и сарадници [26] су показали да је NMR спектроскопија једна од погоднијих метода за идентификацију разних деривата LSD-a који се најчешће могу наћи нанаесени на тзв. „перфорираном картону“, из којег је тешко издвајање LSD-a као основе. Једињење које су добили је изоловано из перфорираног картона и идентификовано као 1T-LSD коришћењем ^1H , ^{13}C NMR и различитих дводимензионалних NMR техника. Количина LSD (слободне базе) из једног перфорираног картона је одређена на 87–100 μg по јединици уз коришћење квантитативне NMR методу.

Да би се добила реална слика о испитиваном систему, халуциногени могу такође могу бити анализирани методама рачунарске хемије, користећи теорију функционала густине (Density functional theory, DFT) у спрези са различитим базисним скуповима. Теоријски прорачуни могу пружити прецизне информације о критичним физикохемијским особинама као што су молекулска структура, спектроскопска и термодинамичка својства и реактивност [27 – 30]. Теоријски прорачуни такође пружају увид у механизме деловања халуциногених дрога, њихових аналога и метаболита.

Поређењем теоријских, кристалографских и спектралних својстава могу се потврдити применљивости изабраних модела оптимизације [28]. Добијене структуре се даље могу користити за прорачуне молекулске динамике, којима се могу предвидети интеракције између испитиваних узорка и протеина [29]. Досадашња теоријска истраживања овог молекула су показала да се за предвиђање спектра мора наћи одговарајући ниво теорије. Оптимизација структуре се врши коришћењем кристалне структуре депоноване у Кембричкој кристалографској бази података (Cambridge Crystallographic Data Centre) (CCDC) [29].

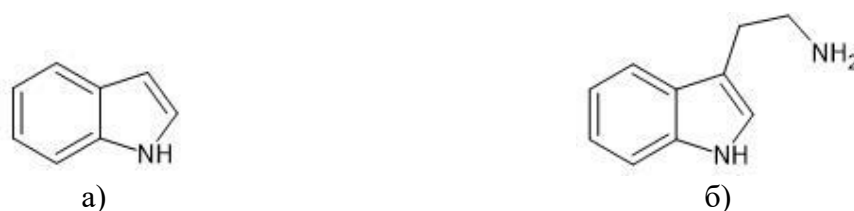
Стандардни функционали, као што су B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, M06-2X и M05-X, обављају прилично добре оптимизације за већину органских једињења.

Zhang S. и сарадници [31] су користили DFT/B3LYP/6-311G+(d,p) ниво теорије укључујући и ефекат растварача за израчунавање скупа дескриптора за 55 фенилалкиламина¹² и 20 триптаминских једињења са халуциногеном активношћу. Објаснили су да су различити механизми деловања фенилалкиламина и триптамина са њиховим циљним рецепторима последица структурних параметара и параметара реактивности. Закључено је да се фенилалкиламини могу комбиновати са електронским ефектом рецептора, али с тим да стерни фактор може утицати на тај ефекат, док триптамини могу деловати само путем електронског ефекта [31].

2.1.2. Псилоцибин и псилоцин

Магичне (халуциногене) гљиве садрже психоактивне супстанце псилоцибин и псилоцин (псилоцибинке) и иботенску киселину (мускаринску). Псилоцин и псилоцибин се налазе на Листи 4 која обухвата психотропне супстанце које могу проузроковати тешко оштећење здравља људи, у складу с Листом 1 Конвенције о психотропним супстанцама.

Постоји 144 халуциногених врста гљива из рода *Psilocybe* које се простиру на свим континентима (22 Северна Америка, 53 Средња и Јужна Америка, 16 Европа, 15 Азија, 4 Африка и 16 Аустралија). Најснажнија халуциногена гљива на свету је *Psilocybe Mexicana*, најраспрострањенија је у Латинској Америци, у Мексику [32].

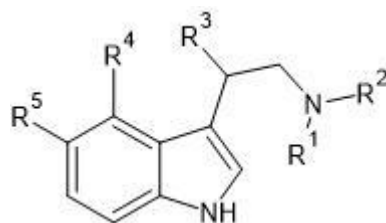


Слика 6. Структура а)индола и б)триптамина

Псилоцин у структури садржи индол, заједно са алифатичним низом са примарном амино групом. Најпознатији дериват индола је аминокиселина триптофан из које се добија триптамин. Триптамински алкалоиди су психоактивни халуциногени који се налазе у природи у биљкама, гљивама (печуркама) и животињама. Већина се такође може синтетички произвести супституцијом на различитим позицијама на триптамину.

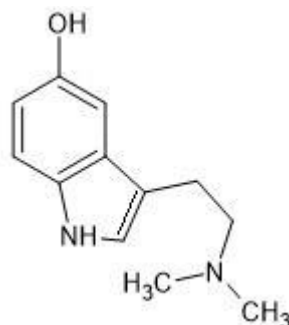
Аналози триптамина, природни и синтетички, производе психоделичне ефекте, укључујући сензорну депривацију, илузије, промене у перцепцији, измењена стања свести и периодичне епизоде шизофреније. Неки корисници губе додир са стварношћу јер чула престају да функционишу нормално. Постоји изобличење времена и простора док се објекти претварају у друге објекте са великом јасноћом и интензивним бојама. Постоји осећај необјашњиве повезаности са простором и објектима. У овом стању, кориснику је немогуће да разликује свесну мисао од халуцинације. За већину, емоционални и ментални утицај њиховог искуства је прилично позитиван и трајан [33].

¹² Фенилалкиламини представљају метаболичке неутралне нефропротективне лекове тј блокаторе калцијумских канала (калцијумски антагонисти).

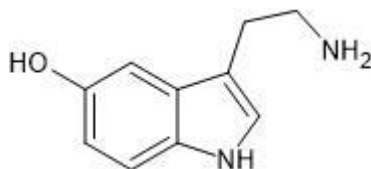


Слика 7. Структура триптамина са различитим позицијама на којима се може вршити супституција

Бројни триптамини су класификовани као халуциногени и већина се јавља у природи, али многи, ако не и сви, могу се синтетички произвести. Псилоцибин (4-фосфорилокси-*N,N*-диметилтриптамин) и псилоцин (4-хидрокси-*N,N*-диметилтриптамин) се налазе у одређеним гљивама које су аутохтоне у тропским и суптропским регионима. Псилоцин је структурно сличан серотонину (слика 8 и 9), неуротрансмитуеру који регулише људско расположење, бес и агресију.



Слика 8. Структура псилоцина



Слика 9. Структура серотонина

Најстарији доказ ритуалне конзумације врста псилоцибе налази се у Мезоамерици и забележен је у Кодексу „*Yuta Tnoho*“ или „*Vindobonensis Mexicanus I*“ [34]. Овај кодекс, који припада култури Микстека, насликан је почетком XVI века [34] и приказује свету церемонију где различита Микстечка божанства конзумирају свете печурке пре прве зоре. Док се спекулисало о древној употреби ван Месоамерике [35] и предмети као што су „камење печурака“ у Гватемали такође могу да сугеришу да дуга историја [36] употребе ових слика представља недвосмислен доказ важности ентеогених гљива, укључујући врсте псилоцибе у мезоамеричком погледу на свет. Упркос забрани конзумације халуциногених печурака од стране шпанске инквизиције, употреба врста псилоцибе се наставља до данас у мексичким етничким групама као што су Чатини, Кинентеци, Матлазинци, Мазатеци, Миксе, Нахуатли, Тотонаци и Запотечи. Према савременим концептима врста псилоцибин и псилоцин су две врло сличне супстанце [37].



Слика 10. Визуелна идентификација магичних печурака [37].

Они увек коегзистирају у магичним печуркама, при чему је псилоцибин преовлађујући (присутан у већој мери) и хемијски стабилнији. Они су и хемијски слични – оба једињења су триптамини и по хемијском саставу веома слична серотонину тј имитира ефекте серотонина на рецепторским местима у мозгу. Изненађујуће, псилоцин обично не утиче на допаминске рецепторе и делује само на серотонинске рецепторе у високим дозама (10–50 mg). Псилоцибин производи ефекте сличне псилоцину јер се брзо дефосфорилише (уклањање фосфорилне групе) у псилоцин у телу. Псилоцин се генерално сматра снажнијим од псилоцибина, али ефекти произведени конзумирањем препарата сушене или куване печурке су непредвидиве и у великој мери зависе од врсте печурке, њене старости и очувања екстракта. Постоји много врста „магичних“ печурака које садрже различите количине ових триптамина, као нпр. као и неизвесне количине других биолошки активних агенаса. Сходно томе, халуциногене активности, као и обим произведене токсичности, често су опасно непредвидиви [37].

Ramanathan V. и сарадници [38] су спровели конформациону анализу псилоцина применом методе теорије функциона густине (DFT метода) и то помоћу B3LYP/cc-pVTZ нивоа теорије. Идентификован је глобални минимум са највећом популацијом међу свим локалним конформерима. Глобални минимум је стабилан због формирања интрамолекулске водоничне везе између етиламинског азота и хидроксилне групе на индолном прстену, откривене помоћу примене Квантне теорије атома у молекулу AIM анализе (Quantum Theory of Atoms in Molecules, QTAIM). Ово је у супротности са ранијим рендгенским кристалним студијама овог молекула објављеним у литератури. Димери оба стабилна конформера су проучавани на истом нивоу и уочено је да енергија интрамолекулске водоничне везе доминира над интермолекулском водоничном везом у димерима. Други прорачуни, наиме анализа Теоријом природних орбитала везе (Natural Bond Orbital Theory, NBO), анализа наелектрисања, мапирање ESP (електростатичког потенцијала) су на значајан начин потврдили резултате QTAIM-а. Утврђено је да се спектроскопска студија која укључује UV спектроскопију, $^1\text{H-NMR}$ и прорачун вибрационих модова добро слаже са подацима наведеним у литератури [38].

Gomathi S. и сарадници [39] су такође показали да методе рачунарске хемије као што су DFT прорачуни на нивоу BP86/Def2-T3VP могу успешно спроводити како би се добио бољи увид у структурне карактеристике и механизам деловања халуциногена попут псилоцибина и деривата мескалина на молекуларном нивоу. Структура, реактивност, спектроскопска својства и механизам деловања ових врста потврђују да је геометрија молекула кључна у њиховом медицинском деловању на људски организам [39].

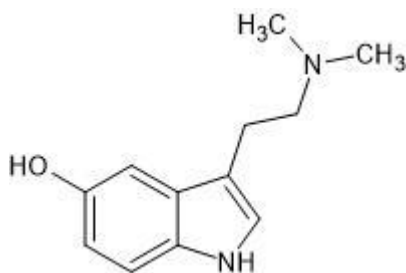
Визуелна идентификација психоактивних печурака је компликована чињеницом да многе долазе у различитим величинама и облицима (слика 10). Боја и мирис су обично једине карактеристике које разликују психоактивне печурке од осталих. Идентификација печурака је

дата од стране UNODC [40]. Наводи се да је основа и почетак анализе сама припрема узорка. Уколико узорак није добро припремљен, детекција печурака неће бити могућа из више разлога. Као први, и основни, концентрација активне супстанце ја јако мала, и потребна је велика количина узорка да би екстракција била могућа. Неке печурке су у сувом стању, неке у влажном што такође утиче на метод екстракције и припреме узорка. Дати су предлози или за GC-MS методу или за TLC методу.

Косак А. и сарадници [41] су показали примену инфрацрвене (IR) спектроскопије за доказивање присуства псилоцина и псилоцибина у узорку. Овај рад упоређује употребу ATR и трансфлекционе спектроскопске технике за квалитативну анализу псилоцина екстрахованог из халуциногених печурака и контролних печурака са шиљцима. И једна и друга техника су дале упоредиве резултате и сложиле се са претходном GC-MS анализом стварних узорка са илегалног тржишта[41].

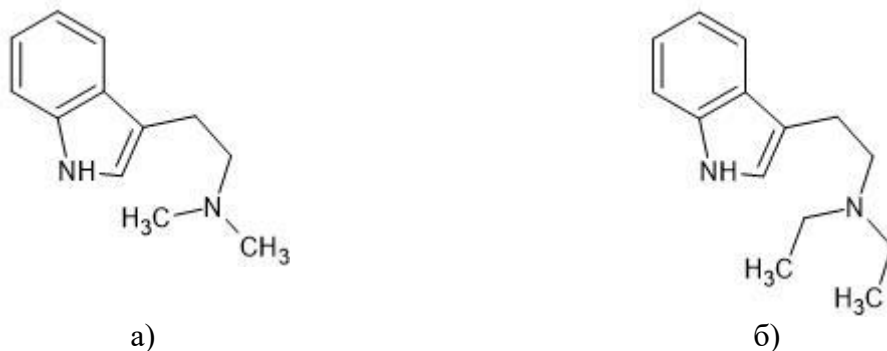
2.1.4. Буфотенин

Буфотенин (5-хидрокси-N,N-диметилтриптамин или 5-OH-DMT) је психоделични халуциноген који се налази у печуркама (*Amanita* врсте), биљке вишег реда (породица *Leguminosae*) и у отрову и јајима неколико врста жаба из рода *Bufo*. Буфотенин се не налази на листи психоактивних контролисаних супстанци, али је укључен у Конвенцију из 1961. године због штетних дејстава по здравље и халуциногеним ефектима.



Слика 11. Структура буфотенина

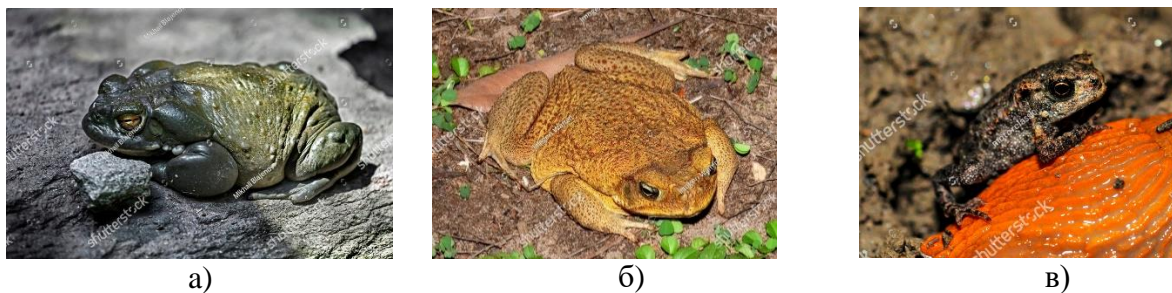
Буфотенин је први пут изолован од *Bufo alvarius* 1968. године, а „психоделична жаба“ је одмах стекла светску славу [42]. Овај халуциноген има ефекте сличне DMT и DET (N,N-диетилтриптамин).



Слика 12. Аналоги буфотенина а) DMT и б) DET.

Име буфотенин је изведено од буфотоксина, општег термина који се односи на бројне хемијске отрове излучене из кожне жлезде (паротоидне жлезде) Буфо жаба. Ове вишећелијске

жлезде производе различите биолошки активне токсине који варирају од врсте до врсте. Израз „лизане крастаче (*toad licking*)“ потиче из Сједињених Држава и представља један од начина уношења ове супстанце у организам. Буфотенин се брзо метаболише у телу и губи значајан степен активности када се узима орално. Међутим, његови ефекти се могу осетити ако се узимају у комбинацији са другим лековима који успоравају или инхибирају његов метаболизам. Генерално, уноси се удисањем, пушењем или убризгавањем. Ефикасна халуциногена доза код људи је 50–100 mg, а ефекти трају само 45–60 мин. Као резултат тога, халуцинације изазване буфотенином се често називају „пословним путовањем (*businessman's trip*)“. Постоји више од 200 различитих врста Буфо жаба (слика 13). Најчешћи је *Bufo alvarius*, који се углавном налази у пустиња Сонора у Северној Америци. *Bufo marinus* је пореклом из региона Амазона, док је европска врста *Bufo vulgaris* (*Bufo bufo*). Историјски гледано, Буфо жабе су коришћене широм света вековима. Кожа и отров су се користили у лековима и халуциногеним племенским ритуалима који датирају из 2000. године пре нове ере. Такође су се користили у церемонијама сахрана и пронађени су у великом броју на гробницама у Мексику. Кинески исцелитељи су користили отров Буфо жаба хиљадама година у напитку зван *Ch'an Su*. Буфо жабе такође имају улогу у историји медицине Непала, Тибета, Индије, Немачке и Африке [43,44].



Слика 13. Буфо жабе а) *Bufo alvarius*, б) *Bufo marinus* и в) *Bufo vulgaris*
(<https://www.shutterstock.com/search/> приступ 22.10.2024)

Употреба Јопо семена (*Yopo Seeds (Anadenanthera peregrina)*), снажног психоактивног једињења направљеног од семена Јопо дрвета била је прво уочена током Колумбовог другог путовања у Нови свет (слика 14). Јопо је дрво са листовима налик папрати и широким гранама. DMT и буфотенин су главне психоактивне компоненте у семену и плодовима ове биљке. Стабљика, кора и махуна такође садрже бројне аналоге триптамина, односно 5-МЕО-DMT, 5-МЕО-МТП (5-метокси-N-метилтриптамин), МТП (N-метилтриптамин) и буфотенин оксид [45].

Такође постоје разни биљни облици буфотенина, укључујући и печурке, а и разни нови материјали у облику таблета, праха.

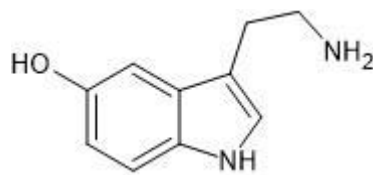
Најчешћи биљни материјал у коме се детекује буфотенин или други аналози триптамина се прво екстрахује метанолом, а затим анализира коришћењем GC-MS технике. И овде је битна припрема узорка, обзиром да се ради о малим концентрацијама психоактивне супстанце. Синтетички аналози триптамина се обично шаљу у форензичке лабораторије као висококонцентровани раствори. Већина ових супстанци се може идентификовати коришћењем екстракције етром праћене GC-MS анализом. Чврсти облици аналога (ако су достављени) се обично екстрахују метанолом пре GC-MS. Mishraki-Berkowitz Т. и сарадници су показали да је FTIR корисна метода за идентификацију буфотенина и његових деривата где је детаљно приказана структурна разлика изомера [46].



Слика 14. Јопо семе (Yopo Seeds (*Anadenanthera peregrina*)) [45]

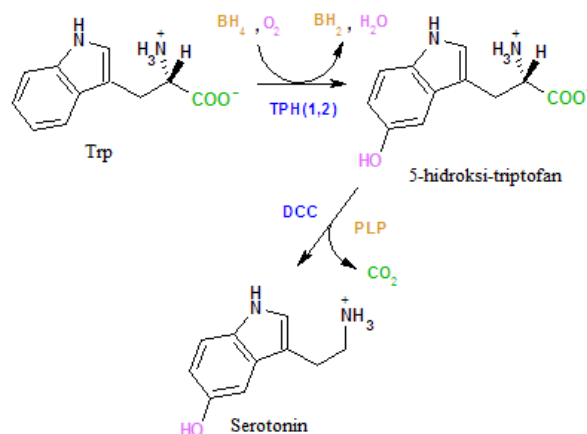
2.1.5. Серотонин

У циљу истраживања, када нису доступне супстанце за хемијске анализе или стандарди који би се користили у сврху истраживања, често се користе њихови структурни аналози. Један од њих је серотонин који се у већини случајева користи као аналог неких од поментуиких психоделика. (Слика 15).



Слика 15. Структура серотонина

Серотонин представља хормон среће. Настаје из аминокиселине триптофан. Најпре долази до хидроксилације триптофана уз помоћ ензима триптофан-хидроксилаза. За овај процес важан је тетрахидробиоптерин. Следећи корак је декарбоксилација 5-хидрокси-триптофана до серотонина (слика 16)[47].



Слика 16. Синтеза серотонина

Заступљен је свуда у људском телу [48] али највише у: гастроинтестиналном систему у неуроендокриним ћелијама-ослобађањем серотонина из ових ћелија настаје осећај мучнине и повраћања-одбрамбена реакција. централном нервном систему (*nucleus raphe magnus*) где има улоге у регулисању сна, REM фаза сна. Учествује у регулисању осећаја ситости и глади и модулисању бола, као и у процесу коагулације. Серотонин делује вазоконстрикторно.

Екстремно висок ниво серотонина може изазвати стање познато као серотонински синдром, са токсичним и потенцијално фаталним ефектима. У пракси, такве токсичне нивое је у суштини немогуће достићи прекомерном дозом једног антидепресива, али захтева комбинацију серотонергичких агенаса, као што су инхибитори моноамин оксидазе (MAOI) и селективни инхибитори преузимања серотонина (SSRI)¹³, што се може јавити у терапијским дозама[49]. Интензитет симптома серотонинског синдрома варира у широком спектру, а блажи облици се виде чак и на нетоксичним нивоима. Процењује се да 14% пацијената који су доживели серотонински синдром предозирани SSRI; у међувремену стопа смртности је између 2% и 12%. Неке психоактивне контролисане супстанце нпр. MDMA и LSD повећавају количину серотонина што изазива еуфорију[50].

Szeitz A. и сарадник [51] су дали преглед који се фокусира на хемијску анализу серотонина у биолошким течностима и биоматрицама и прати развој и примену раних метода заснованих на UV апсорпцији или флуоресценцији до широко коришћених савремених метода као што је течна хроматографија високих перформанси у комбинацији са масеном спектрометријом. Показали су да су методе засноване на LC-MS/MS најосетљивије и широко коришћене јер нуде значајне предности у односу на раније аналитичке методе. [51].

2.2. Бензодиазепини

Бензодиазепини се преписују као анксиолитици и хипнотици. Ово је упркос све већој забринутости због њихових нежељених ефеката, одговорности за зависност и могућности злоупотребе. Ова забринутост је изражена више од 30 година, како за хипнотичке тако и за анксиолитичке употребе. Британски комитет за преглед лекова је 1980. године издао саопштење које упозорава на прекомерну употребу бензодиазепина, посебно у погледу трајања лечења[52]. У скорије време, лечење генерализованог анксиозног поремећаја (ГАД)¹⁴ наводи да иако су бензодиазепини били ефикасни у лечењу ГАД-а, јер су нудили брзо олакшање симптома, постоје нежељени ефекти, укључујући седацију и психомоторно оштећење [53]. Штетни ефекти бензодиазепина су доказани много пута. Проблеми повлачења и зависности су такође добро документовани [54].

Као засебно, али повезано питање, теже је утврдити релативни потенцијал злоупотребе седатива и хипнотичких лекова [55]. Ефикасност бензодиазепина се све више доводи у питање. Стога је континуирано прописивање бензодиазепинских анксиолитика и хипнотика ствар опште бриге здравствених радника, пацијената и регулаторних тела.

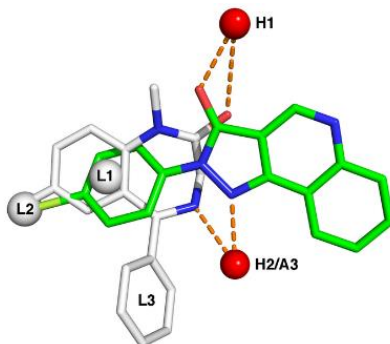
Бензодиазепински лекови су супституисани 1,4-бензодиазепини, иако се хемијски термин може односити на многа друга једињења која немају корисна фармаколошка својства. Различити бензодиазепински лекови имају различите бочне групе везане за ову централну структуру. Различите бочне групе утичу на везивање молекула за рецептор рецептори γ -аминобутирне киселине типа А (GABA)¹⁵ и тако модулирају фармаколошка својства.[56].

¹³ SSRI делују тако што блокирају само поновно преузимање серотонина, што повећава нивое серотонина (неуротрансмитера) у мозгу. MAOI повећавају нивое више неуротрансмитера у мозгу.

¹⁴ ГАД- Генерализовани анксиозни поремећај је психолошки поремећај из спектра анксиозних поремећаја. Главна особина овог поремећаја је упорни ирационални страх или стрепња која се не може пратити до јасно одређеног узрока.

¹⁵ GABA је тип рецептора за неуротрансмитер гама-аминобутирну киселину (GABA), која је главни инхибиторни неуротрансмитер у централном нервном систему сисара

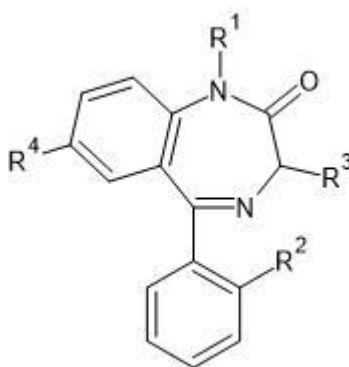
Многи од фармаколошки активних „класичних“ бензодиазепинских лекова садрже подструктуру 5-фенил-1Н-бензо[е]-[1,4]дiazепин-2(3Н) (слика 17).



Слика 17. Фармакофорски модел везивног места бензодиазепина на ГАВАА рецептору

Утврђено је да бензодиазепини структурно опонашају обрнуте преокрете протеина, што у многим случајевима омогућава њихову биолошку активност [57].

Основна хемијска структура бензодиазепина садржи седмочлани прстен везан за ароматични прстен са четири главна супституента која могу бити модификована (слика 18).



Слика 18. Основна хемијска структура бензодиазепина

Структуре се разликују по типовима бензодиазепина, а то су:

- 2-кето једињења:
клоразепат, diaзепам, флуразепам, халазепам, празепам и други.
- 3-хидрокси једињења:
лоразепам, лорметазепам, оксазепам, темазепам
- 7-нитро једињења:
клоназепам, флунитразепам, ниметазепам, нитразепам
- Триазоло једињења:
адиназолам, алпразолам, естазолам, триазолам
- Имидазо једињења:
климазолам, лопразолам, мидазолам
- 1,5-бензодиазепини:
клобазам

Основа истраживања у оквиру ове дисертације базира се на оној групи 1,4-бензодиазепина који су на 7. Листи забрањених психоактивних супстанци, у складу с

Листом 4. Конвенције о психотропним супстанцама. Најпознатији представници 1,4-бензодиазепина су диазепам (апаурин, бенседин), лоразепам, бромазепам (лексаурин, лекселијум), и алпразолам (ксанакс, ксалол). Корисници дрога злоупотребљавају ове супстанце у немедицинске сврхе како би произвели стање слично алкохолној интоксикацији.

Истраживања у серији бензодиазепина су веома активна и настављају се у многим индустријским и научним центрима и укључују различите модификације основне структуре. У овом тренутку, најзанимљивији су "триазолобензодиазепини", које су синтетизовали и истражили *Meguro K.* и сарадници [58].

Сваки од ових класа једињења су драстично различити иако су сви спадају у класу забрањених психоактивних супстанци јер постоји разлика између пролекова и једињења директног дејства. Разлика у томе је што лекови који су директног дејства имају азот из имидазолног прстена са израженим базним особинама, који омогућава припрему соли растворљивих у води и добро подношљивих водених раствора за ињекције, такође њихова стабилност на хидролитичку деградацију, брза метаболичка инактивација, која је углавном одређена метил групом на имидазолном прстену, и која је много бржа од оне која се проналази код класичних бензодиазепина и један од таквих је мидазолам (слика 19) [59].

Међутим, постоји класа једињења као што су лоразепам и алпразолам, који се тешко синтетишу. Идентификација оваквих врста једињења је изузетно компликована за разлику од осталих бензодиазепина, због ниске концентracије основне супстанце. За разлику од других бензодиазепина, одваја их ниска концентracија, а довољна јачина да би се лечила анксиозност, али исто тако довољна количина да би створила и зависност. Зато их одваја од осталих класа бензодиазепина, и самим тим су од великог интереса за идентификацију оваквих врста лекова, када нису доступне све аналитичке методе.

Sternbach L.H. је показао утицај структуре утицај растварача и структуре бензодиазепина на процес синтезе. Главни циљ истраживања је био такозвани „Механизам повећавања прстена бензодиазепина“, и показао да се суочио са две конкурентске реакције, нормалне замене и повећање прстена у смислу повећања броја С атома у прстену. Напуштање група, стерна ограничења и супституенти у ароматичном прстену који смањују позитивно наелектрисање довели су до формирања различитих супституционих производа. Избор растварача је такође утицао на ток реакције. Производи настали супституцијом су доминантни у поларним растварачима, док неполарни растварачи фаворизују повећање прстена [60, 61]. *Gerecke M.* је показао на пример да је мидазолам јединствен бензодиазепин од свих осталих *in vitro*, због високог афинитета за бензодиазепинске рецепторе, тј показао је да је то „једињење директног дејства“, да је веома стабилно једињење, и као ињекциони раствор соли, добро растворљив у води [59].

Квантна хемија даје велики допринос у истраживању интеракција бензодиазепина и неких пунилаца, јер омогућава боље разумевање система, и бољи одбавир аналитичких техника које би могле да доведу до егзактног решења што се тиче идентификације бензодиазепина. Такође би могла боље да се разуме сама структура бензодиазепина. У литератури је показано солватрохромно понашање клоназепама и клобазама помоћу DFT рачунарских техника. Резултати показују да електронска апсорпциона својства једињења зависе од поларности растварача и специфичне и неспецифичне интеракције између растворене супстанце и растварача [62]. Методе теоријске хемије се могу применити у предвиђању структурних параметара и спектра контролисаних супстанци, што ће бити потврђено на основу поређења са експерименталним подацима. На основу изложеног, може се закључити да ће квантна хемија дати значајан научни допринос испитивању структуре контролисаних супстанци, предвиђању и асигнацији спектра, као и анализи интеракција најчешћим пуниоцима/адулентима из реалних узорака.

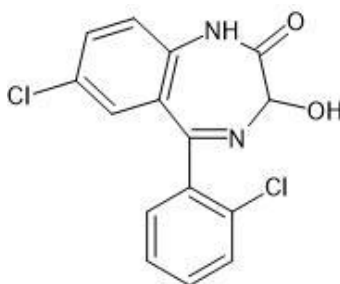
2.2.1. Основне одредбе идентификације бензодиазепина у лабораторији препоручене од стране UONDC-a

Злоупотреба бензодиазепина је међународно распрострањена, што значи да се свака форензичка лабораторија може сусрести са низом ових једињења. Уопштено говорећи, бензодиазепини који се сусрећу на илегалном тржишту се разликују од легалних извора. Бензодиазепини, посебно алпразолам и лоразепам, су међу психотропним супстанцама које се најчешће преусмеравају и злоупотребљавају. Аналитичари би требало да буду упознати са одређеним бензодиазепинима који су обично доступни као и њиховим структурним карактеристикама и методологијом за њихову идентификацију и анализу. Како се деривати бензодиазепина налазе на илегалном тржишту од скретања са легалних извора, треба се осврнути на националне фармакопеје и упутства за идентификацију таблета и капсула лекова за прелиминарне информације о скринингу. Такође се може упутити на вишејезични речник опојних дрога и психотропних супстанци под међународном контролом који пружа информације о номенклатури супстанци под међународном контролом, укључује листу многих брендова за контролисане бензодиазепине и пружа информације о њиховом контролном статусу. Генерално, у покушају да се утврди идентитет контролисаног лека у сумњивом материјалу, аналитички приступ мора да подразумева одређивање најмање два некорелирана параметра. Препознато је да је избор ових параметара у било ком конкретном случају би узео у обзир укључени лек и лабораторијске ресурсе који су доступни аналитичару. Такође је прихваћено да јединствени захтеви у различитим правним регулативама могу диктирати стварну праксу коју следи одређена лабораторија. Када је могуће, требало би да се користе три потпуно различите аналитичке технике, на пример: тестови боје, хроматографија (нпр. TLC, GC или HPLC) и спектроскопија (нпр. IR или UV). Технике као што је гасна хроматографија – масена спектрометрија (GC-MS), рачунају се као два параметра, под условом да се користе информације из обе технике (тј. време задржавања и карактеристике спектралне масе). Класе бензодиазепина могу се састојати углавном од фармацеутских супстанци формулисаних као таблете, капсуле, оралне течности или ињекције и треба узорковати у зависности од броја и врсте заплених дозних јединица. Смернице о репрезентативном узорковању лекова дају опште аспекте квалитативног узорковања вишејединичних узорака. Након што је изабран материјал за испитивање, аналитичар мора да идентификује одређени лек који је присутан и квантификује количину присутаног лека, ако је то потребно. Потпуни физички опис испитиваног узорка треба извршити и, ако је из легалног извора, идентификовати га позивањем на одговарајуће базе података. Аналитичар треба да има на уму да ако се чини да су узорци из недозвољеног извора, тј. да нису препознатљиви као фармацеутски производ, онда потпуна хемијска анализа материјала укључује екстракцију лека, скрининг и неки потврдни тест. У неким земљама је потребна и потврда присуства коришћењем спектроскопских техника. Теоријски, свака супстанца има јединствени инфрацрвени спектар и овај метод би требало да омогући недвосмислену идентификацију било ког бензодиазепина. Међутим, недостатак растворљивости у хлороформу или метанолу одређених деривата бензодиазепина и изоловање лека у чистом облику, без фармацеутских ексципијената, могу да поставе ограничења на овај метод. Могу се користити и друге методе које користе колонску или препаративну танкослојну хроматографију. Због формирања солвата и полиморфизма, препоручује се да аутентичну фармацеутску формулацију треба провести кроз исти поступак екстракције [63].

2.2.2. Лоразепам и алпразолам

Лоразепам (Слика 19) је лек, који припада типу 3-хидрокси једињења.

Чист лоразепам је скоро бели прах који је скоро нерастворљив у води и уљу. У медицинском облику, углавном је доступан у облику таблета и раствора за ињекције, али је на неким локацијама доступан и као фластер за кожу, орални раствор и сублингвална таблета. Лоразепам таблете такође садрже лактозу, микрокристалну целулозу, полакрилин, магнезијум стеарат и средства за бојење (индиго кармин у плавим таблетама и тартразин у жутим таблетама). Количине пропратних једињења у леку лоразепама значајно отежавају његово издвајање као самосталне основе из узорак. Постоје различите аналитичке технике које се могу користити за идентификацију, као што су TLC уз доступност стандарда, GC-MS, HPLC и друге, али једна од техника као што је инфрацрвена спектроскопија се не може користити директно за узорак у сврху његове идентификације због разних пунилаца, што методу чини тежом за доказивање оваквих супстанци. Уз погодан растварач и довољну количину узорак, инфрацрвена метода даје значајно добре резултате.



Слика 19. Структура лоразепама

Strekowska В.М. и сарадници су показали да хроматографске технике (GC и HPLC) омогућавају раздвајање сложених смеша бензодиазепина (као што је лоразепам) и када су спојене са спектроскопским методама у GC-MS систему, или HPLC-MS систему, омогућавају идентификацију појединачних бензодиазепина у биолошком материјалу (урину, крви, пљувачки, длакама) не само из таблета већ и из смеша са другим супстанцама [64].

Singh N. и сарадник [65] су на примеру ^{14}N нуклеарне квадруполне резонанције (NQR) показали да свако једињење има два различита атома азота у својој молекулској структури. Оба атома азота диазепам имају сличне параметре асиметрије. Међутим, имин азот диазепам има нешто вишу константу квадруполног спајања (χ) од његовог терцијарног амидног азота. ^{14}N NQR сигнали лоразепама сугеришу да постоји више од једног облика присутног у чврстој материји. Имин азот показује сличне фреквенције и NQR параметре као дијазепам. Међутим, фреквенције додељене секундарном амидном азоту резултују нижим χ и релативно већим параметром асиметрије (η) од амидног азота диазепам. Ово се приписује водоничној вези амидног протона у лоразепаму. *Ab initio* и DFT прорачуни су дали потврду ове хипотезе у овом раду.[65].

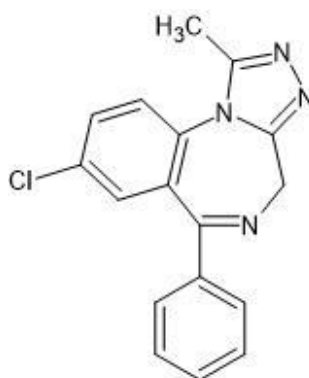
Алпразолам је лек који припада класи бензодиазепина. То је психоактивни лек који поседује анксиолитик, седатив-хипнотик и антиконвулзивне активности.

Молекулска структура алпразолама садржи триазолни прстен спојен са формираним хлоро-супституисаним бензенским и фенил супституисаним прстеновима диазепина (слика 20), обухватајући укупно 4 прстенасте групе. Због свог фармаколошког значаја, алпразолам је опширно проучаван у погледу његове биолошке активности [66], растворљивости/солватације, термичке стабилности и полиморфизама [67]. Поред тога, једињење је такође било предмет многих студија усмерених на његово аналитичко одређивање коришћењем различитих експерименталних техника.

Утицај растварача за издвајање оваквих лекова се сигурно може приписати разликом у структури и губтком воде из лоразепама који омогућује његово лакше издвајање, као и радњавање од пропратних пунилаца унутар узорка.

Rogers W.O. и сарадници [68] су показали да се диазепам и лоразепам лако откривају методама имунолошког скрининга и GC-MS методом из крви. Алпразолам су релативно тешко потврдили HPLC методом, јер алпразолам није било могуће екстраховати из крви довољно да би могла да се користи GC-MS метода [68].

Ogruc I. G. и сарадници [69] су испитивали молекулску структуру и фотохемију алпразолама што је омогућило да се закључи да алпразолам као молекул постоји у једном, прилично крутом конформеру. Изоловани молекули су проучавали UV спектроскопијом и DFT прорачунима. Представили су механизме фотостабилности једињења изолованог из матрикса и открили да је алпразолам фотостабилан под овим експерименталним условима што је у супротности са једињењем у раствору или у чврстом стању у присуству ексципијената који се користе у фармацеутским формулацијама. Пронашли су главне канале фрагментације алпразолама након бомбардовања електронима. Студије су такође радили и у чврстим фазама NMR, UV, IR и раманском спектроскопијом.



Слика 20. Структура алпразолама

Маједи S. и сарадници [70] имају једину публикацију која се појављује у специјализованој литератури која се бави структурним детаљима изолованог молекула алпразолама. У својој студији ови аутори су користили квантно-хемијске прорачуне уз помоћ DFT-a и Hartree Fock (HF) метода и пријавили израчунате структурне и спектроскопске (IR, UV и NMR спектре) податке за молекули алпразолама, које су упоредили са доступним структурним и спектроскопске експерименталне информације за кристално једињење или за једињење у раствору. Израчунате енергије адсорпције, промене Гибсове слободне енергије и термодинамичке константе су показале да је адсорпција алпразолама експериментално могућа, спонтана и неповратна. Аутори су такође извршили анализу добијених таласних функција за минималну енергетску конформацију молекула коришћењем NBO методе. Показали су да Структурне студије о кристалним фазама алпразолама има доста и свеобухватно су их истраживали Nestor и сарадници где су показали да је алпразолам склон полиморфизму [67].

3. Адултеранти и дилуенти у смешама одабраних психоактивних контролисаних супстанци

Психоактивне контролисане супстанце се ретко продају или користе у чистом стању. Често се мешају са другим супстанцама да би се обезбедила јединица дозирања која се може лакше користити. Хероин, амфетамин и кокаин се често у великој мери мешају са адултерантима и дилуентима. Идентификација потенцијално опасних супстанци које контаминирају недозвољене дроге је важна јер те супстанце могу бити токсичније од саме дроге. Употреба било које супстанце носи са собом инхерентне ризике. Међутим, овај ризик је значајно повећан за производе који се купују на илегалном, нерегулисаном тржишту јер не постоји контрола квалитета. То је уобичајено пракса на нерегулисаном тржишту мешања додатних супстанци у лекове и друге ПКС како би се повећала количина или побољшали ефекти. Такође је могуће ненамерно укључити загађиваче као нуспроизвод производног процеса. Као резултат тога, лекови рецимо могу да садрже неочекиване супстанце непознатих количина и да имају непознату снагу и токсичност. Ово повећава ризик од случајног тровања и друге штете јер људи не знају које супстанце користе ни колико [71].

Бензодиазепини се најчешће користе у њиховом “стварном” стању, у том смислу да се користе као регистровани лекови са стандардним супстанцама (активне супстанце и пуниоца). Наравно, постоје и одступања у вези са тим, па се ова врста психоактивних супстанци некада користи као “смрвљена” таблета где се конзумирају на различите начине, на пример ињекционо, или ушмркавањем [72] али могу бити у комбинацији и са различитим врстама неких других пунилаца [73]. Адултеранти се обично додају ПКС да би појачали њихова деловања и то су супстанце које могу да поседују одређено фармаколошко дејство (кофеин), а дилуенти су супстанце које утичу на неке од физичких карактеристика одређених ПКС. Такође и адултеранти и дилуенти повећавају количину узорака због продаје, па се конзументи често сусрећу са такозваним „нечистим супстанцама“. Адултеранти као што су кофеин и парацетамол, који, заправо и нису саставни део лека, користе се у нелегалној производњи и промету обзиром на то да се њиховим дејством обично поништава седативно дејство, али се добија на количини тј маси за продају и злоупотребу. Наиме, постоји класа једињења која нема фармаколошко дејство на узорак као на пример глутамин, и неки од шећера и они се називају дилуентима. Занимљиво је то да неки узорци психоактивних контролисаних супстанци, са адултерантима/дилуентима у својој смеси, дају резултате идентификације на различите начине, тј различитим аналитичким техникама, у зависности од њихове концентрације, а и смеше која чини један узорак. Неки од адултераната/дилуената на пример имају тенденцију да се јаче везују у смеси за основну супстанцу узорка (психоактивниу контролисану супстанцу) и тиме прекрију инфрацрвени спектар основне супстанце, па је интересантно то што не може увек да се добије егзактан резултат само једном аналитичком методом.

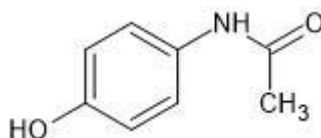
Наиме, експериментално је могуће одредити адултеранте/дилуенте процедурама аналитичке хемије [74,75]. Најчешће се у тим случајевима користе методе инфрацрвене спектроскопије за идентификацију али у зависности од тога који је пунилац присутан у узорку поред активне супстанце (ПКС), некад је теже одвојити једињења из меша, па се прибегава осетљивијим методама које могу да раздвоје смеше као што су гасна хроматографије (GC), гасне хроматографије спрегнуте са масеном спектрометријом (GC-MS, танкослојном хроматографијом (TLC) [76] и др.

Gine C.V. и сарадници [77] су утврдили да су узорци који садрже „чист“ MDMA већи код кристалног облика него у таблетама, док је број адултераната већи у таблетама. Најчешћи адултеранти који се користе у производњи MDMA су: кофеин, кетамин, парацетамол, диметилсулфон, атропин, лидокаин, фенацетин, пиперазини и понекад друге врсте амфетамини али и дилуенти као што је разна врста шећера [77].

Subhash C. и сарадници [78] су показали да је бели хероин ¹⁶(диацетил морфин) најчистији облик хероина, али се обично комбинује са другим супстанцама, значајно смањујући његову чистоћу. Испитивали су хемијски састав узорка коришћењем различитих аналитичких техника, тј. колор тест, танкослојна хроматографија која се користи за квалитативну анализу док GC-MS користи за квантификацију и потврду који су све састојци присутни у узорку са илегалног тржишта. За узорке су утврдили да садрже диацетилморфин (DAM), моноацетилморфин (MAM)¹⁷, ацетил кодеин и адултеранте као што су кофеин, ацетаминофен, фенобарбитал, алпразолам и декстрометорфан [78].

3.1. Парацетамол

Парацетамол је један од најчешћих адултераната. Уличне дроге као на пример хероин најчешће садржи само око 7-10% највише до 20% диацетилморфина, док су остатак друге супстанце: парацетамол и кофеин заступљени у огромној мери, преко 50%. Продавци, као и конзументи најчешће мешају парацетамол са психоактивним супстанцама због његових аналгетичких и антипиретичких особина (ублажава бол и снижава температуру, умирује), лако је доступан, јефтин је, већина људи га одлично подноси и не показује нежељене ефекте. Зато је парацетамол један од најчешћих пропратних елемената унутар оваквих смеша [69].



Слика 21. Структура парацетамола

Парацетамол (слика 21) је лак за идентификацију. Доказује се са много аналитичких метода. Најчешће коришћена је IR (инфрацрвена спектроскопија), када је потребна брза анализа. Обзиром да је у високом уделу у узорцима, лако се може препознати на спектру, и одвојити од основне супстанце за идентификацију [79]. Занимљива је интеракција између ПКС са парацетамолом, као и структурна анализа, обзиром да се хемијски лако одвајају.

Mallah M. и сарадници[80] су приказали развој осетљиве и брзе методе за тачну квантификацију парацетамола у чистим лековима и чврстим формулацијама, односно таблетама и капсулама коришћењем трансмисионе FTIR спектроскопије. Овај метод се често може спроводити јер се поступак анализе учинио једноставним елиминисањем сложене екстракције. Ово не само да умањује трошкове и време анализе, већ је и употреба токсичних хемикалија сведена на минимум [80].

Belal T. и сарадници [81]су развили две једноставне, брзе и селективне аналитичке процедуре за истовремено одређивање парацетамола и трамадол-хидрохлорида у бинарној смеси коришћењем течне хроматографије високих перформанси са UV детекцијом (HPLC-UV) и гасне хроматографије са масеном спектрометријом (GC-MS). Предложене методе су успешно примењене за одређивање два једињења у лабораторијски припремљеним смешама и у комерцијално доступним таблетама. Нису примењени пикови интерференције код уобичајених фармацеутских средстава [81]

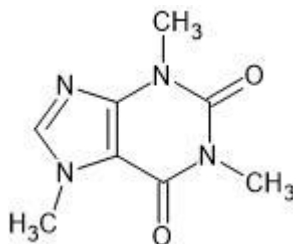
¹⁶ Чист хероин је беле боје као, али такав не иде на тржиште. Зависно од чистоће смесе односно од врсте и количине супстанце која је додата, боја хероина варира од светлосмеђе до смеђе/црвенкасте нијансе. Да би се повећала количина дроге на тржишту, а тиме и зарада, чистом хероину се додају најразличитије супстанце (шећер у праху, разни прашкасти детерџенти, гипс итд.) (<https://www.stetoskop.info/narkotici-droge/heroin-h-hors-dzank-dop-zuto> приступано 18.10.2024.)

¹⁷ DAM (diacetylmorfin)- хероин, MAM (monoacetylmorfin) –естар диацетилморфина.

У литератури је пронађено и да се све више користе таблете које личе на Percoset™ (оксикодон и парацетамол) и Хапах™ (алпразолам) у који се додаје парацетамол. [82]

3.2. Кофеин

Кофеин (триметилксантин ($C_8H_{10}N_4O_2$)) је природни алкалоид, који се добија из зрна кафе, из листова чаја и из какаових зрна. Кофеин се у свом чистом облику јавља се као бели, кристални прах, без мириса и горког укуса, који се добро раствара у води. Структура кофеина се састоји из двоструког прстена, на које се са спољашње стране налази више супституената (слика 22).



Слика 22. Структура кофеина

Постоје две енантиотропне полиморфне кристалне форме кофеина. На собној температури стабилна је β -форма (форма на ниским температурама), док на температури од $141^\circ C$ прелази у α -форму (форма на високим температурама). Ова форма се топи на температури од $236^\circ C$ [83]. Повратна трансформација из α - у β -форму је кинетички онемогућена, тако да се α -форма може недељама налазити на собној температури у метастабилном стању. Кофеин као једињење врло лако сублимира (на $178^\circ C$). Растворљивост доста зависи од температуре. Кофеин при кристализацији из воде гради кристални хидрат у облику дугих иглица. Стехиометријски хидрат у кристалној решетки садржи 0,8 мола воде по једном молу кофеина [84].

Деривати ксантина као што су кофеин се означавају слабир базама, јер могу примити протоне преко својих атома азота. И поред тога, раствори деривата ксантина нису алкални, али се они убрајају у алкалоиде. Као алкалоиди се генерално означавају сва физиолошки активна.

Иако кофеин има релативно широк спектар деловања, у мањим дозама представља стимуланс. Под тим се, генерално, подразумева супстанца која има науролошко деловање на психу човека, чиме се његова концентрација, воља и енергија повећава, а смањује осећај умора. Потребно је разликовати побуђујући од узбуђујућег деловања кофеина, при чему узбуђујући захтева веће дозе [85]. Повећањем дозе кофеина долази и до подражаја центра за дисање и крвотока.

Обзиром да се користи као стимуланс, јасно је његово деловање са смешама које у себи садрже психоактивне контролисане супстанце. Кофеин не ублажава бол, али појачава дејство анаглетика. Па се често психоактивне супстанце користе у смеси са неким анаглетиком и кофеином. Треба напоменути да се пуниоци додају смешама психактовних супстанци како би се повећала и количина тј маса таквих узорака, што дилерима иде у прилог за стављање у промет и продају опојних дрога.

Davies S. и сарадници [86] су одређивали садржај кофеина и нових психоактивних супстанци. Истраживали су шест нових психоактивних супстанци за које није декларисано да садрже кофеин. Анализа ових производа је обављена коришћењем IR спектроскопије, GC-MS LCMS-MS да би се идентификовао активни састојак(ци) и измерио садржај кофеина у производу. Идентификовали су свих шест психоактивних супстанци и сваки од њих је садржао

кофеин као активно фармаколошко једињење. Такође су показали да је висок садржај кофеина заједно са психоактивним супстанцама токсичан [86].

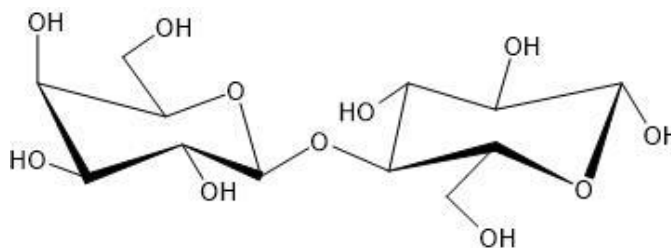
У литератури је пронађено и да комбинација кокаина и кофеина додатно појачава ефекте кокаина, него када је у чистом стању [87].

3.3. Шећери

Пуниоци су углавном инертне супстанце које се додају да би се повећала маса, односно количина производа. Као што је речено, за разлику од праха или кристала, који могу бити потпуно чисти, таблете не могу да садрже искључиво лоразепам или алпразолам јер их је немогуће обликовати без додатка неких других везивних супстанци. Осим тога, пуниоци се додају и ради бољег изгледа, боје и укуса саме ПКС. Пунилац и неке врсте адултеранта су супстанце без фармаколошког својства. Најзаступљенији пуниоци су шећери, као што су глукоза, лактоза, микрокристална целулоза и др.[77].

Једни од најчешћих шећера који се најчешће налазе у оригиналним, фабричким, законом забрањених таблета је лактоза и глукоза (слика 23 и слика 24).

Лактоза је дисахарид који се састоји од молекула β -D-галактозе и β -D-глукозе који су везани преко β 1-4 гликозидне везе.

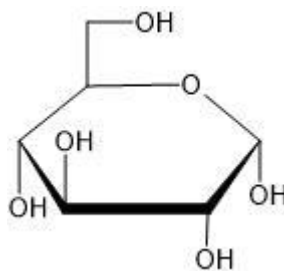


Слика 23. Структура лактозе

Њен благи укус и својства лаког руковања довели су до његове употребе као носача и стабилизатора арома и фармацеутских производа. Лактоза се не додаје директно у многе намирнице, јер је њена растворљивост мања него код других шећера који се обично користе у храни.

Лактоза се додаје у таблете и капсуле као састојак због својих физичких и функционалних својстава[88]. Утврђено је да је кокаин у смеси са лидокаином, хидроксизиним, антихистамиником, фенактином, левамисолом, кофеином, прокаином, стрихнином, али да се супстанце без психоактивних својстава, као што су лактоза, други шећери или талк, додају бензодиазепинима или другим лековима која имају психоактивна својства, првенствено да би се повећала запремина или тежина недозвољене супстанце, или у естетске сврхе да би се обмануо корисник. Најчешће недозвољене дроге које у смеси могу да садрже, поред другим адултераната, су хероин, кокаин, метамфетамин, и екстази [89].

Глукоза је присутна у чврстом облику као монохидрат са затвореним пиранским прстеном (α -глукопираноза монохидрат, понекад мање прецизно познат као хидрат декстрозе). У воденом раствору, с друге стране, он је отворен ланац и присутан је претежно као α - или β -пираноза, који се међусобно претварају. Из водених раствора могу се кристалисати три позната облика: α -глукопираноза, β -глукопираноза и α -глукопираноза монохидрат.



Слика 24. Структура глукозе

Готово је немогуће да се фармаколошки лекови праве без додатка овог типа шећера, због везивности у смешама. Глукоза представља шећер који се може додавати, као и лактоза, узорцима и смешама, без значајног фармаколошког дејства на организам. Али, у неким другим врстама наркотика има значајнију улогу. Као на пример код МДМА код кога је потребно додати овакву врсту шећера да би се смеша направила довољно чврстом, уколико се ради о таблетама. [77].

Европска мрежа института форензичких наука (European Network of Forensic Science Institutes, ENFSI¹⁸) је објавила смернице за методе којима се идентификују психоактивне контролисане супстанце, било да су чисте или у матриксу са другим супстанцама. Постоји низ правила идентификације. Главна почетна метода је екстракција. На резултат екстракције узорка могу утицати многи фактори, на пример разлике у матрици материјала који захтева екстракцију, растворљивост и друге. За квалитативну анализу принос екстракције узорка мора бити довољан да генерише сигнал у анализи, поготово када се ради о шећерима и психоактивних контролисаних супстанци. За квантитативну анализу мора се утврдити ефикасност екстракције узорка. Приписују се параметри валидације метода које се користе за идентификацију, те, с тога, валидиране методе су једне од компететнијих када говоримо о детекцији матрикса, или чисте психоактивне супстанце квалитативном методом. У такве методе се убрајају претежно IR и GC-MS [90]. Шећери су сложена ствар што се тиче детекције GC-MS методом, јер се услед температуре распадају, и не могу се једнозначно детектовати, зато је једина техника која има егзактну идентификацију IR метода.

Зато је у случају психоактивних узорака који укључују шећер као смешу, теоријски приказ интеракција психоактивних супстанци и дилуената (адултераната) од изузетног значаја.

¹⁸ ENFSI (European Network of Forensic Science Institutes), Европска мрежа института форензичких наука основана је 1995. године са циљем унапређења међусобне размене информација у области форензичких наука. Ово, као и побољшање квалитета пружања форензичке науке у Европи, постали су главна мрежа по питању форензичких наука. Поред општих послова у области управљања квалитетом и компетенцијама, истраживања, развоја, образовања и обуке, различитим форензичким вештачењима бави се 17 различитих стручних радних група. ENFSI је стога признат од стране Европске комисије као монопол у области форензичких наука.

4. Циљеви

У оквиру ове докторске дисертације дефинисана су два циља:

Први циљ је потпуно спектроскопско и теоријско испитивање структуре психоактивних супстанци одабраних за даља истраживања, а за које у литератури не постоје оптимизоване структуре и поређење са експерименталним спектрима. Ове супстанце укључују LSD, одабране бензодиазепине (лоразепам и алпразолам), као и псилоцин, буфотенин и серотонин као аналог психоделика. На основу оптимизације одабран је оптимални ниво теорије за предвиђање спектра. Поређењем експерименталних и теоријских спектра урађена је и асигнација трака у вибрационим спектрима и положаја резонантних максимума у NMR спектрима, одређене молекулске орбитале укључене у електронске прелазе, као и објашњена шема цепања у масеним спектрима. Утицај растварача и контрајона на изглед спектра посебно је продискутован.

Други циљ је експериментална и теоријска анализа интеракција честих адултераната/дилуената (кофеин, парацетамол и шећери) са одабраним психоактивним контролисаним супстанцама као и да се пружи преглед најновије научне литературе о лековима и другим психоактивним супстанцама, које се користе заједно са неким пуниоцима тј о повезаним штетним ефектима на здравље, вероватно због синергизма са супстанцама које се злоупотребљавају. Вибрациони и електронски спектри смеша снимљени су на инструментима доступним на Факултету за физичку хемију. Структуре које укључују психоактивне супстанце и пуниоце оптимизоване су на истом нивоу теорије као појединачне супстанце и биће продискутоване промене у спектрима које се могу касније користити за анализе реалних узорака. Јачина и тип интеракција додатно је анализиран методама теоријске хемије.

Научни допринос тезе је у добијању погодне методологије за теоријско описивање структуре и спектра нових психоактивних супстанци, а на основу поређења експерименталних и теоријских података за познате психоактивне супстанце које припадају различитим класама. Такође, интеракције са пуниоцима који се најчешће налазе у заплећеним узорцима, могу да додатно укажу на промене у спектру или активности новосинтетисаних једињења. На основу ових података, биће омогућено боље разумевање њихове активности, али и убрзан развој метода за њихово одређивање, чак и у случајевима када интерни стандарди нису доступни.

5. Методе теоријске хемије у испитивању психоактивних супстанци

У новије време велика је потреба за услугама идентификација ПКС у Републици Србији, а првенствено је важно за популацију конзуманата психоактивних супстанци. Подаци показују да је све јасније да поменути циљна популација није упозната са тиме шта користи, као ни са "чистоћом" самих изабраних супстанци, посебно ако узмемо у обзир све већи број адултераната у самим супстанцама (<https://www.kzbp.gov.rs/wp-content/uploads/2021/02/> приступано 18.10.2024.)¹⁹. Идентификација помаже у разумевању њихових фармаколошких и хемијских својстава, омогућавајући развој одговарајућих медицинских одговора и протокола лечења у случајевима предозирања или нежељених реакција, а најбитније од свега тачна идентификација садржаја једног или више узорака са илегалног тржишта.

У вези са тим, јасно је да теоријска анализа, заједно са експерименталним техникама дају целину за испитивања како већ постојећих ПКС тако и НПКС за које су потребан додатна истраживања, и већи распон техника.

Овим се утврђује значај квантне хемије, обзиром на то да сама структурна анализа може бити јако компликована, поготово ако је супстанца нова, толико да мора да се унесе у регулативу за ПКС. Потребно је наћи погодну методологију за теоријско описивање структуре и спектра нових психоактивних супстанци, а на основу поређења експерименталних и теоријских података за познате психоактивне супстанце које припадају различитим класама. Такође, интеракције са пуниоцима који се најчешће налазе у запленим узорцима, могу да додатно укажу на промене у спектру или активности новосинтетисаних једињења. На основу ових података, може бити омогућено боље разумевање њихове активности, али и убрзан развој метода за њихово одређивање, чак и у случајевима када интерни стандарди нису доступни.

Оно што је најбитније напоменути је како изгледа једна општа шема таквих анализа. На основу структуре једињења претпоставља се шема фрагментације у масеним спектрима и фрагменти се накнадно оптимизују како би била објашњена стабилизација интрамолекуларних интеракција. Интеракције са пуниоцима се анализирају након оптимизације већег броја полазних структура које укључују контролисане супстанце и један или више молекула пунилаца. Квантитативни параметри ових интеракција добијају су прорачунима Теоријом природних орбитала (*Natural Bond Orbital Theory* - NBO) и Квантном теоријом атома у молекулу (*Quantum Theory of Atoms in Molecules* - QTAIM). На основу ових резултата може бити продискутован утицај структуре контролираних супстанци на могућност формирања интеракција, њихову јачину и тип, као и међусобни положај у оствареним структурама. Такође, утицај пунилаца на промене у спектрима објашњен је коришћењем истих метода.

5.1. Основе теоријских метода за истраживања ПКС и НПКС

Форензичка наука се континуирано развија уз помоћ нових области и нових метода истраживања. Ово поглавље описује примену квантне хемије у форензичкој науци. Занимљиво је то да се чисто теоријске методе могу показати корисним за област која се бави експерименталним налазима, као што су она која се дешавају приликом заплена илегалних узорака. Међутим, мора се узети у обзир да се идентификација различитих врста форензичких трагова као што су мрље од крви, отисци прстију, ДНК и други заснивају на хемијским реакцијама које укључују различите хемијске реагенсе. Да би се повећала тачност ових

¹⁹ "Смернице за унапређење Система раног упозоравања у случају појаве нових психоактивних супстанци и успостављање Система за спровођење програма тестирања дрога"- пројекат се реализује кроз грант који пружа Европска Мрежа за Смањење Штете (EHRA) као део Међународног конзорцијума за смањење штете.

реакција, морају се пронаћи све бољи и бољи реагенси и један од начина да се поступи у том погледу је проучавање енергетике датих реакција. То се најбоље постиже коришћењем метода квантне хемије. Још једна област у којој је доказана примена квантне хемије је за идентификацију и карактеризацију претпостављених интермедијара и нуспроизвода реакција од интереса за форензичку науку, као што је илегална синтеза дрога. *Spartan*, *Titan* и *Gaussian* програмски пакети пружају могућности за извођење квантно-хемијских прорачуна на атомима и молекулима, са различитим прорачунским нивоима, у складу са коришћеним методом. Почевши од малих молекула као што је молекул водоника па све до система великих молекула као што су фрагменти ДНК и пептиди, прорачуни воде до описа система, као што су њихове енергије, њихове оптималне геометрије (геометрије које одговарају најнижим енергијама, односно најстабилнијим системима), атомска наелектрисања и друга електрична својства, фреквенције вибрација, NMR спектри и термодинамичка својства.

Основа квантних хемијских прорачуна је Шредингерова једначина (једн.1), која је диференцијална једначина следећег облика:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

У овој једначини, Ψ је таласна функција која карактерише систем. Квадрат ове функције представља вероватноћу да се систем нађе у датом стању. H је оператор који представља збир оператора кинетичке енергије и оператора потенцијалне енергије и назива се Хамилтонов оператор, а E је укупна енергија система. Шредингерова једначина може да се реши аналитички само за једноставне системе, као што су слободна честица и атом водоника. Чак и за атом водоника, прорачуни су веома компликовани, пошто Хамилтонов оператор мора да се промени у сферне координате (r, θ, ϕ), из Декартових координата (k, i, z). Међутим, за системе који садрже више од једног електрона, где се електрон-електрон одбијање мора увести у потенцијалне енергије, аналитичко решење може бити не тако једноставно. Због тога се морају користити апроксимације за добијање E и Ψ . Ове апроксимације су засноване на варијационој теорији која каже да када се користи резултујућа енергија, добијена по формули (једн. 2):

$$E = \int \psi^* H \psi dv / \int \psi^* \psi dv \quad (2)$$

она је увек већа од енергије добијене решавањем Шредингерове једначине. Сходно томе, да би се добила енергија најближа стварној енергији система, довољно је пронаћи минимум енергије. Минимум се може добити израчунавањем енергије при чему је један од параметара једнак нули. Међутим, пошто постављање првог извода функције са варијаблом нуле представља и минимум и максимум, да би се осигурало да је добијена тачка заиста минимум, матрица других извода мора да садржи само позитивне вредности.

Методе прорачуна молекулских особина обухватају полуемпиријске методе *Ab initio* методе. Полуемпиријски прорачуни користе поједностављени Хамилтонов оператор. Назив полуемпиријски потиче од чињенице да се користе прорачуни који су прилагођени експерименталним резултатима. Постоји велики број оваквих метода, које се међусобно разликују по коришћеним параметрима и степену у коме су зависно од примењене апроксимације неки појмови занемарени. Међутим, са развојем бољих рачунара, ове методе су донекле застареле и замењене су *Ab initio* методама. Ове методе користе исправан Хамилтонијан са свим параметрима израчунатим теоријски. Међу њима, једна од метода која се тренутно користи за прорачун свих молекуларних својстава је Хартри Фокова метода.

Заиста, разлог због којег се Шредингерова једначина за системе са више од једног електрона не може аналитички, једноставно, решити је тај што интеракција електрон-електрон које је укључена у оператор потенцијалне енергије укључује и међуелектронско растојање, које је изузетно тешко изразити у декартовским или сферним електронским координатама.

Хартри Фокова метода, названа метода самоусаглашеног поља (*Self-Consistent field*) метода и укључује интеракцију сваког електрона са електронским облаком осталих електрона. Уводе се и термини спина што доводи до добијања најбољих могућих таласних функција и енергија.

Други метод примењен у последњих неколико деценија, такође *Ab initio*, користи чињеницу да је електронска густина функција таласних функција. Ова метода се назива Теорија функционала густине (DFT).[91]

5.1.1. Теорија функционала густине

Теорија функционала густине (DFT-Density functional theory) је метода квантно-механичке атомске симулације за израчунавање широког спектра својстава готово било које врсте атомског система: молекула, кристала, површина. DFT припада породици *Ab initio* метода, названих тако јер могу предвидети својства материјала за непознате системе без икаквог експерименталног уноса.

Револуционарни развој квантне механике почетком 20. века коначно је дао одговор на многа отворена питања о природи и својствима атома. Примена ових принципа на компликованије системе као што су молекули и материјали у чврстом стању, међутим, показала се тежим; чак ни у класичној физици не постоји опште решење за проблем са три тела (као што је комбиновано орбитално кретање Сунца, Месеца и Земље), а да би молекул воде био описан, морамо да имамо посла са десет електрона и три атомска језгра. Успех и применљивост DFT-а лежи у неким радовима научника средином 1960-их Волтера Кона, Пјера Хоенберга и Лу Јеу Шама (*Volter Khon, Pjer Hohenberg, Lu Jeu Sham*). Не фокусирајући се на појединачне електроне, већ уместо тога користећи густину електрона као основну променљиву за решавање, и даље преформулишући проблем многих тела као еквивалентни проблем једне честице, формулисана је теорија функционалне густине. Током наредних деценија, развијен је низ практичних протокола од стране многих сарадника, а коришћењем моћних нумеричких рачунара, DFT је постао незаменљив алат за науку о материјалима, хемију и многе друге области. Релативно директни додаци степени слободe спина омогућили су опис магнетних система, а поврх тога могу се третирати релативистички ефекти, па чак и суперпроводљивост.

Атомско моделовање уопште, а посебно DFT прорачуни, пружају значајну вредност истраживачима и научницима који раде са хемикалијама, електронским материјалима, итд., на два различита начина: Пошто може да обрађује у суштини било који елемент периодног система елемента у било којој врсти атомског распореда, без потребе за експерименталним улазним параметрима, DFT има снажну предиктивну моћ, чак и за потпуно нове молекуле или материјале. На овај начин, атомске симулације могу да смање време и рад са скупим и вероватно опасним хемикалијама непознатих својстава и понашања у лабораторији. Користећи кластере рачунара високих перформанси, једна особа може паралелно да прегледа стотине или чак хиљаде материјала, што је знатно више од броја експеримената које човек може да изведе у исто време. Друго, DFT прорачуни се користе да би се разумело како се материјали и уређаји понашају и функционишу у различитим условима. Обучени корисник DFT-а може повезати податке мерења са резултатима симулације како би извео закључке о физичком пореклу одређених ефеката уочених у материјалу или уређају, али који се не могу лако објаснити једноставним моделима. Такав увид је кључан да би се у потпуности искористили ефекти и материјал, а још више да би се, на пример, смањиле димензије уређаја или оптимизовали избори материјала или услови процеса, што је јако значајно у френзичким испитивањима.

Примарни концепт је да својства основног стања стационарног система са више тела могу бити представљена само у смислу густине основног стања [92]. Пошто је густина $\rho(r)$ функција само три просторне координате, DFT је рачунски изводљив чак и за велике системе. Већина практичних примена теорије функционала густине користи ефективне једночестичне Кон-

Шамове (KS) једначине (3,4), уведене за помоћни систем за N честице које нису у интеракцији. Према Хоенберг-Коновој теореми [93], постоји јединствени енергетски функционал (једн. 3):

$$E_s[\rho] = T_s[\rho] + \int d^3r v_s(r)\rho(r) \quad (3)$$

за које варијациона једначина даје тачну густину основног стања $\rho_s(\rho)$. $T_s[\rho]$ је универзална кинетичка енергија система без интеракције. KS шема се заснива на следећој тврдњи: за било који систем у интеракцији постоји јединствени локални потенцијал једне честице $V_s(\rho)$, такав да је тачна густина основног стања система у интеракцији једнака густини основног стања помоћног система без интеракције (једн.4):

$$\rho(r) = \rho_s(r) = \sum_i^N |\phi_i(r)|^2 \quad (4)$$

изражено у терминима N најнижих заузетих једночестичних орбитала — решења KS једначина (једн.5):

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2m} + v_s(r) \right] \phi_i(r) = \varepsilon_i \phi_i(r) \quad (5)$$

За самовезани систем као што је атомско језгро, функционална енергија се може разложити у три одвојена појма (једн.6):

$$F[\rho] = T_s[\rho] + E_h[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (6)$$

где је T_s кинетичка енергија система A-нуклеона који није у интеракцији, E_h је Хартријева енергија, а E_{xc} означава енергију размене и корелације која, по дефиницији, садржи све остало – све ефекте. Одговарајући локални разменско-корелацијски потенцијал је дефинисан (једн.7 и 8):

$$v_{xc}[\rho](r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (7)$$

и

$$v_s[\rho](r) = v_h[\rho](r) + v_{xc}[\rho](r) \quad (8)$$

Пошто ефективни потенцијал зависи од густине основног стања, систем једначина (4), (5) и (6) морају се решавати самодоследно. Јасно је, међутим, да корисност Кон–Шамове једначине у великој мери зависи од конструкција тачне апроксимације, тачне енергије размене и корелације. Један од могућих приступа је да се E_h развије из првих принципа укључивањем познатих тачних ограничења. Други је емпиријски, параметарски да се оптимизује прилагођавањем скупу података. Развијен је велики број метода заснован на функционалима измене/корелације, које се могу поделити у три класе: функционали засновани на

апроксимацији локалне и локалне спинске густине, функционали засновани на апроксимацији градијента електронске густине и хибридни функционали.

5.1.2. Хибридни функционали

За описивање система је потребно познавање функционала измене. Беке (*Becke*) је формулисао функционале код којих се допринос од корелације заснива на теорији функционала густине која укључује део тачне измене из Хартри-Фокове теорије са остатком енергије измене-корелације. Функционал измене енергије се изражава у функцији од Кон-Шамових орбитала, а не густине, па се назива имплицитним функционалом густине. Једна од најчешће коришћених верзија је B3LYP, што је скраћеница за "Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr".

Хибридна функција измене-корелације се обично конструише као линеарна комбинација Хартри-Фоковог тачног функционала измене (једн. 9):

$$E_{XC}^{hibrid} = c_{HF}E_X^{HF} + c_{DFT}E_{XC}^{DFT} \quad (9)$$

У једначини чланови c_{HF} и c_{DFT} представљају константе вредности. Овакав начин дефинисања доводи до делимично семи-емпиријског карактера функционала.

• B3LYP

На пример, популарни **B3LYP**, изменски-корелациони функционал је:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_x(E_X^{B88} - E_X^{LDA}) + a_c(E_C^{LYP} - E_C^{VWN}) \quad (10)$$

Где се функционал **B** односи на Бекеов функционал измене, **3** на број емпиријских параметара (a_0, a_x и a_c), а **LYP** на функционал Лија (*Li*), Јанга (*Yang*) и Пара (*Parr*). Три параметра која дефинишу B3LYP су узета без модификација из Бекеовог оригиналног прилагођавања аналогном B3PW91 функционалног скупа енергија атомизације, јонизационих потенцијала, протонских афинитета и укупних атомских енергија. Овако су добијене следеће вредности параметара: $a_0=0,20$, $a_x=0,72$ и $a_c =0,81$.

B3LYP-D3BJ функционал може да омогући боље описивање одбојних међуатомских интеракција, што побољшава вредности енергија нековалентних интеракција и међуатомских кратких растојања [94]. Беке-Џонс (*Becke-Jons*) уводе и параметре који се подешавају приликом описивања дисперзионих интеракција. Једно од предложених побољшања функционала је SAM-B3LYP [98] функционал. Овај функционал укључује све делове функционала B3LYP уз додатак корекција за интеракције дугог домета [95].

• Мета хибридни GGA функционали

Ови функционали припадају групи функционала који се зову Минесота функционали. То је група високо параметризованих функционала заснована на апроксимацији измене/корелације. Трулар и Чао развили су неке врло значајне хибридне мета функционале, од којих ће се овде споменути пар њих: M05-2X, M06, M06-2X и M06-L. Сви ови функционали погодни су за термохемијска и кинетичка израчунавања на молекулима који садрже све елементе, осим прелазних метала.

M06 пакет функционала [96] је скуп од четири мета-хибридна-GGA (*hybrid meta-generalized gradient-approximations*) и мета-GGA (*meta-generalized gradient-approximations*) DFT функционала²⁰. Ови елементи функционала су конструисани емпиријским прилагођавањем њихових параметара, док су ограничени на униформан електронски гас. Ова породица укључује функционале M06-L, M06, M06-2X и M06-HF, са различитом количином тачне измене за сваку од њих. M06-L је потпуно локалан без HF измене (па се не може сматрати хибридном), M06 има 27% HF измене, M06-2X 54% и M06-HF 100%.

Предности сваког од ових функционала су:

M06-L: Брз, добар за прелазне метале, неорганске и органометале.

M06: За главну групу, органометална једињења, кинетику и нековалентне везе.

M06-2X: Главна група, кинетика.

M06-HF: са потпуном Хартри–Фок-овом изменом је посебан случај хибридног мета GGA²¹.

Функционал M05 је један од бољих за описивање интеракција у једињењима прелазних метала и нековалентних интеракција, термохемијских и кинетичких параметара[97].

Функционал као M05-2X у побољшаној верзији је показао прилично добре резултате у термохемијским и кинетичким прорачунима као и у описивању нековалентних интеракција неметала[98]. Хибридна енергија измене-корелације за овај функционал даје се једн. 11:

$$E_{XC}^{hybrid} = E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) (E_X^{DFT} - E_X^{HF}) + E_C^{DFT} \quad (11)$$

E_X^{HF} је не-локална Хартри-Фокова енергија измене, X је удео Хартри-Фокове измене у хибридном функционалу. E_X^{DFT} је локална DFT енергија измене и E_C^{DFT} је локална DFT енергија корелације. Енергија корелације је представљена чланом $\left(1 - \frac{X}{100}\right) (E_X^{DFT} - E_X^{HF})$.

У једначини, X је добијен на основу базе података које укључују енергије атомизације, потенцијал јонизације, афинитет према електрону, енергију дисоцијације и друго. У дисертацији је коришћен већи број различитих функционала, као што су B3LYP, B3LYP-D3BJ, B3PW91, CAM B3LYP, M05-2X и M06-2X у комбинацији са 6-311++ G(d,p).

5.1.3. Коришћени модели растварача

Модел поларизабилног континуума (PCM) је уобичајена метода у рачунарској хемији за моделирање ефеката солватације. Ако је неопходно размотрити сваки молекул растварача као посебан молекул, рачунско моделовање хемијских реакција посредованих растварачем би било комоликованије за реализацију. Моделовање растварача као поларизабилног континуума, а не појединачних молекула, чини *Ab initio* прорачун изводљивијим. Два типа PCM-а су популарно коришћена: диелектрични PCM (D-PCM) у којем је континуум поларизабилан и PCM налик проводнику (C-PCM).

Модел поларизабилног континуума сличан проводнику (C-PCM) који користи неколико модела за израчунавање енергије у води за одређени број органских молекула (30 неутралних молекула, 21 анјона и 19 катјона). Овај модел растварача се користи за оптимизацију структуре у води заједно са коришћеним рачунским методама B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, M05-2X,

²⁰ GGA зависи од густине локалне спин кинетичке енергије. BLYP је GGA, а M06-L су мета GGA. Нелокални функционали се такође називају хибридном функционалима да би се означило да се, барем за тренутно доступне функционале, нелокалност састоји од додавања Хартри-Фоковог функционала измене. Додавање Хартри–Фок-ове размена на GGA или мета GGA даје хибридне GGA и мета хибридне GGA.

²¹ Познато је да су функционали са потпуном Хартри–Фоковом изменом проблематични за прелазне метале.

and M06-2X) и базисним скупом 6-311++G(d,p) који обезбеђују ефекте водене солватације у најбољем складу са доступним експерименталним подацима.

5.1.4. Теорија природних везивних орбитала (NBO)

У квантној хемији, природна везивна орбитала или NBO је израчуната орбитала везивања са максималном густином електрона. NBO је једна од низа природних локализованих орбиталних скупова који укључују „природне атомске орбитале“ (NAO), „природне хибридне орбитале“ (NHO), „природне везивне орбитале“ (NBO) и „природне (полу)локализоване молекулске орбитале“ (NLMO). Ови природни локализовани скупови су средњи између основних атомских орбитала (АО) и молекуларних орбитала (МО):

Атомска орбитала → NAO → NHO → **NBO** → NLMO → Молекулска орбитала

Природне (локализоване) орбитале се користе у рачунарској хемији за израчунавање расподеле електронске густине у атомима и у везама између атома. Имају „карактер максималне попуњености“ у локализованим 1-централним и 2-централним регионима молекула. Орбитале природне везе (NBO) укључују највећи могући проценат електронске густине, идеално близу 2.000, обезбеђујући најтачнију могућу „природну Луисову структуру“ од ψ . Висок проценат електронске густине (означен %-pL), за који се често нађе >99% за уобичајене органске молекуле, одговара тачној природној Луисовој структури.

Концепт природних орбитала је први увео Пер-Олов Ловдин 1995. године (*Per-Olov Löwdin*) године, да би описао јединствени скуп ортонормираних једно-електронских функција које су својствене N-електронској таласној функцији.

Сваки везани NBO σ_{AB} (донор) може се написати у терминима два усмерена валентна хибрида (NHOs) h_A , h_B на атомима A и B, са одговарајућим коефицијентима поларизације c_A , c_B (једн.12).

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (12)$$

Везе варирају од ковалентне ($c_A = c_B$) до јонске ($c_A \gg c_B$) границе.

Свака валентна веза NBO σ мора бити сједињена са одговарајућим валентним антивезујућим NBO σ^* (акцептором) да би се комплетирао распон валентног простора (једн.13):

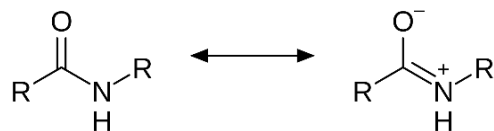
$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (13)$$

NBO везујући су типа "Луисове орбитале", антивезујући NBO су типа „не-Луисове орбитале“. У идеализованој Луисовој структури, пуне Луисове орбитале (два електрона) су допуњене формално празним не-Луисовим орбиталама. Слаба попуњеност валентних антивеза сигнализира несмањиво одступање од идеализоване локализоване Луисове структуре, што значи „ефекте делокализације“ [99].

• Луисове структуре

Компјутерским програмом који може израчунати NBO, могу се пронаћи оптималне Луисове структуре. Оптимална Луисова структура може се дефинисати као она са максималном количином електронског наелектрисања у Луисовим орбиталама (Луисово наелектрисање). Мала количина електронског наелектрисања у Луисовим орбиталама указује

на јаке ефекте делокализације електрона. За амиде, на пример, NBO прорачуни показују да је структура са карбонил двоструком везом доминантна Луисова структура. Међутим, у NBO прорачунима, „ковалентно-јонска резонанца“ није потребна због укључивања ефеката поларитета везе у резонантне структуре [100,101]. Ово је слично другим савременим методама теорије валентне везе.



Слика 17. Оптималне Луисове структуре

5.1.4.1. Грешке суперпозиције основног скупа (BSSE)

Приликом израчунавања енергија везивања, енергије фрагмената су обично веће него што би требало да буду због мање ефективног базног скупа који се користи за појединачне врсте. Ово доводи до прецењивања енергије везивања која се назива грешка суперпозиције основног скупа (BSSE). Ефекти овога се могу исправити извођењем прорачуна за појединачне врсте у присуству основног скупа повезаног са другим врстама. Ово захтева да се основне функције постављају на произвољне тачке у простору, а не само на оне које дефинишу нуклеарни центри.

5.1.5. Квантна теорија атома у молекулу (QТАИМ- quantum theory of atoms in molecules)

Топологијом расподеле наелектрисања доминира електрон-нуклеарна сила, што доводи до тога да електронска густина ρ показује максимуме на нуклеарним позицијама, намећући тако атомски облик структуре материје. Резултујућа топологија електронске густине даје физичку основу за поделу простора на атомске регионе. Повезивање атомских региона дефинисаних линијама максималне густине које повезују суседне атоме - путеви везе - даје све структурне концепте хемије: отворене, цикличне и кавезне структуре. Промене у топологији ρ изазване кретањем језгара изазивају промене у структури дајући структурну стабилност.

Примарна сврха постулирања постојања атома у молекулима или кристалима је последица запажања да атоми или функционалне групе атома показују карактеристичне скупове статичких, реактивних и спектроскопских својстава која генерално варирају између релативно уских граница. Тако је знање из хемије уређено, класификовано и разумљиво додељивањем својстава функционалним групама атома, особина која се затим користе за идентификацију присуства дате групе или за разумевање понашања неког укупног система. Из тога следи да тополошка дефиниција атома у молекулу није физичка супстанца осим ако не омогућава проширење квантне механике на атом у молекулу и омогућава дефинисање његових особина. Неопходан гранични услов за проширење квантне механике на отворени систем - на атом у молекулу - је природна последица тополошке дефиниције атома како је одређена доминацијом нуклеарно-електронске силе. Атом је област простора ограничена површином коју не пресеца ниједан градијент вектора густине - 'површина нултог флукса у градијенту ρ '. Добијена теорија се назива квантна теорија атома у молекулима, QТАИМ. Као што је добро документовано, атомска и групна својства предвиђена од стране QТАИМ-а се слажу са адитивним групним доприносима мереним експериментално, а слагање са експериментом је једини тест теорије.

QTAİM, обезбеђујући квантну основу за атом у молекулу, обнавља и све повезане концепте експерименталне хемије. Стога, поред дефиниције атома и молекулске структуре, QTAİM пружа физичку основу за Луисов модел и повезане хемијске концепте. Упаривање електрона и повезани концепти локализације/делокализације електрона, одређени су атомском очекиваном вредношћу размене густине и датим физичким изразом у топологији Лапласијана електронске густине, величине $\sqrt{2}\rho$. Тако мерљива електронска густина обезбеђује везу између примарних концепата експерименталне хемије и квантне механике, обезбеђујући предвиђање и разумевање својстава материје на атомском нивоу. Подразумева се да се на свако питање које се може изразити у терминима квантних опсервабли енергија, сила, притиска, струје, итд. Може одговорити. QTAİM пружа потпуно нов начин постављања и одговарања на питања која се тичу структуре и њеног односа са измереним својствима.

У приказима укупне густине није било могуће пронаћи акумулације густине које одговарају везаним и усамљеним паровима предвиђеним на основу Луисовог или орбиталног модела. Уместо тога, пољем тачног одређивања ρ доминирала је конструкција мапа разлике у густини, $\Delta\rho$, добијених одузимањем густине промолекула ρ_0 од 'праве' густине ρ одређене моделирањем измерених фактора структуре. Међуатомска површина која дефинише заједничку границу два везана атома пресеца 'везу' (као што је приказано на $\Delta\rho$ мапама) на два дела, што отежава неким да прихвате да је примарна структурна јединица атом, а не веза и тако да преокрену једначина за проучавање $\rho = \Delta\rho + \rho_0$, а не $\Delta\rho$.

Квантна теорија атома у молекулима (QTAİM), примењена је за истраживање различитих интеракција у оптимизованим структурама које су подвргнуте даљим прорачунима у програму AIMALL (<https://aim.tkgristmill.com/> приступ 09.09.2024).

5.1.6. Молекулска динамика

Молекулска динамика (*Molecular dynamics*, MD) је облик рачунарске симулације, где атоми и молекули, користећи познате законе физике, могу да интерагују у одређеном временском интервалу. Молекулски системи се генерално састоје од великог броја честица, стога је немогуће аналитички пронаћи особине тако сложених система. Користећи нумеричке методе, молекулска динамика превазилази овај проблем. Чинећи везу између лабораторијских експеримената и теорије, може бити посматрана као виртуелни експеримент.

Могу се моделовати фазни прелази, биолошки системи, реакциони механизми као и описати особине неких материјала. Рачунаске симулације могу дати егзатно решење у оквиру коришћеног модела. Сам избор модела система зависи од тога шта је од интереса за симулацију. Рачунарске симулације због временског ограничења проузрокованим ограниченим рачунарским ресурсима обично разматрају системе од 100-10000 честица и временске опсеге од 10 ps до 100 ns. Основе рачунарске симулације (молекулске динамике) базирају се пре свега на израчунавању сила које делују на честице и решења Њутнових једначина кретања. Средња вредност термодинамичких промењивих се рачуна користећи временску усредњеност. Могу се рачунати временски независне (термодинамичке и структурне) али и временски зависне (кинетички коефицијенти) особине система.

Основни кораци приликом извођења симулације подразумевају: иницијализацију система, уравнотежење система, производњу резултата и обраду података. Врло слично као експеримент који подразумева: припрему узорка, мерење, и обраду података.

Оно што је важно је да периодични услови могу да буду потребни да би се избегао утицај површинских ефеката на симулацију, јер честице интерагују с абесконачно много реплика таквих честица.

Да би се избегло рачунање интеракције са бесконачно много реплика, обично се потенцијали који брзо опадају ограничавају до неког растојања r_c . Изузеци су Кулонов потенцијал и интеракције диполних момента. Од посебног интереса је случај $r_c = \frac{L}{2}$ – где се

посматра интеракција честице само са најближом репликом осталих честица. Ипак, постоји корекција за укупну потенцијалну енергију (једн. 14):

$$U = \sum_{i < j} u_c(r_{ij}) + \frac{N\rho}{2} \int_{r_c}^{\infty} u(r) d^3r \quad (14)$$

Ако се почне од иницијализације система као почетне тачке, прво се бира број честица, густину, дужина временског корака за динамику,... Затим се бира почетни положај честица. Пожељно је да се честице не преклапају. Добра почетна конфигурација је нпр. када се честице налазе у чворовима једноставне кубне кристалне решетке, Брзине честица у почетку се бира на случајан начин, погодно из Максвелове расподеле за задату температуру. Укупни линеарни момент треба да је једнак нули (тима се смањује број степени слободе за 3). Следећи корак представља уравнотежење система. Почетно стање је мало вероватно стање за термодинамичке параметре од интереса за симулацију. Стога је потребно припремити систем у стање које одговара жељеним параметрима. Томе служи уравнотежење система. Иако се користити NVE ансамбл за узорковање стања, погодно је припремити систем на жељену температуру. У ту сврху користи се скалирање брзина честица на одабрану температуру током овог дела симулације са фактором $\sqrt{\frac{T}{T(t)}}$. Овакво скалирање температуре не опонаша NVT ансамбл, али је погодно као брз метод за уравнотежење система. Молекулска динамика користи различите ансамбле (табела 1).

- Микроканонски ансамбл (NVE)

Микроканонски ансамбл не подлеже промени броја честица, запремине, и енергије (E). Овоме одговара адијабатска промена, без размене топлоте. Динамичка путања молекула одговара промени потенцијалне и кинетичке енергије, док укупна енергија остаје константна.

- Канонски ансамбл (NVT)

У канонском ансамблу количина супстанце, запремина и температура T су константни. Канонски ансамбл се понекад назива молекулска динамика на константној температури. У канонском ансамблу енергија ендотермног и егзотермног процеса размењује се са термостатом. Да би додавање и одузимање енергије са граница MD система изгледало реалније, условљава се потреба низа термостатичких метода.

- Изотермско-изобарски ансамбл (NPT)

У изотермско-изобарском ансамблу количина супстанце, притисак и температура су константне. При употреби термостата потребно је користити и баростат. Овакво стање одговара лабораторијским условима, отвореног суда на собној температури и притиску.

Табела 1. Ансамбли који се користе у молекулској динамици

Ансамбл	Константне величине	Термодинамичке функције
Микроканонски	N,V,E	$S = k \ln\Gamma(N, V, E)$
Канонски	N,V,T	$\beta F = -\ln Q(N, V, T)$
Изобарски-изотермски	N,P,T	$\beta G = -\ln \Delta(N, P, T)$

У дисертацији је коришћена симулација молекулском динамиком, изведена помоћу софтверског пакета GROMACS [102]. Сви системи су симулирани са DREIDING пољем силе [103] што је генеричко поље силе које је корисно за предвиђање структура и динамике органских, биолошких и неорганских молекула. Користе се опште константе силе и геометријски параметри засновани на једноставним разматрањима хибридизације, а не на појединачним константама силе и геометријским параметри који зависе од одређене комбинације атома укључених у везу, угао или торзију [103]. Енергетска минимизација неутрализованог система је урађена најстрмијим спуштањем и алгоритмима коњугованог градијента са толеранцијом до $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-1}$ током 5000 корака. Након тога, систем је устаљен на 310,15 К коришћењем Берендсенове методе слабе спреге у стању ансамбла NVT (константна запремина) са временском скалом од 2 ns. LINCS алгоритам је коришћен за производњу MD фазе у NPT ансамблу за временску скалу од 5 ns, укључујући модификовани Берендсенов термостат (*Berendsen*) ($\tau_T = 1 \text{ ps}$) и Парринело-Раман (*Parrinello-Rahman*) баростат ($\tau_P = 2 \text{ ps}$) [104].

6. Материјали и методе

6.1. Материјали и методе за експериментално и теоријско испитивање структуре LSD-а

Експериментални IR, NMR и GC-MS спектри су добијени из онлајн базе података (<https://www.swgdrug.org/> приступљено 1. децембра 2022) и коришћени су без даљих модификација. Ова база података садржи спектре заплешених узорака анализираних по стандардним процедурама [105], како је даље објашњено. IR спектри су снимљени за LSD базу и LSD тартарат у KBr матрици у масеним односима 3:150 mg и 4:150 mg (супстанца: KBr). NMR спектар је добијен у хлороформу и са TMS као стандардом. Упијајући папир је натопљен у метанолу четири сата у мраку. Затим је 1 μL раствора узорка убризган у GC-MS систем за анализу. Струја емисије је била 200 μA , време скенирања од 1 s са опсегом скенирања између 29 и 600 m/z. Температура извора јона је одржавана на 220 $^{\circ}\text{C}$. Коришћена је капиларна колона DB-1 са силицијум диоксидом (30 m \times 0,25 mm, дебљина филма 0,25 μm). Почетна температура је одржана 2 мин на 80 $^{\circ}\text{C}$, а касније је уследило повећање на 310 $^{\circ}\text{C}$ на 20 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Температуре ињектора и линије преноса биле су 280 и 300 $^{\circ}\text{C}$, а гас носач је био хелијум у режиму константног протока брзином од 1,2 mL min^{-1} .

Структура LSD-а је оптимизирана полазећи од кристалографске структуре диетиламид о-јодобензоата лизергинске киселине са уклоњеним контрајоном у програмском пакету Gaussian 09 [106]. За оптимизацију је примењено неколико стандардних функционала (B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, M05-2X и M06-2X) [107 – 112] са 6-311++G(d,p) базисним скупом [113] како би се пронашао одговарајући модел који добро представља експерименталну структуру. Ефекти корекција дисперзије су укључени кроз промену B3LYP-D3BJ функционала [114]. Оптимизације су извршене без икаквих геометријских ограничења, а одсуство имагинарних фреквенција показало је да су пронађени минимуми на површини енергије. Наелектрисање и мултиплицитет за неутралне врсте били су 0 и 1. Анализа конформационог простора дуж C-C-C(O)-N(CH₃)₂ фрагмента је обављено за сваку оптимизовану структуру, а упоређени су минимуми на потенцијалној површини за одређени функционал. Дужина и углови веза су добијени из GaussView програма за визуелизацију података из квантне хемије. Вибрациони спектар је испитан на основу анализе расподеле потенцијалне енергије имплементираних у софтверу FCART верзија 7.0 [115]. Припрема UV-VIS и NMR спектра LSD-а захтева употребу растварача, као што су вода и хлороформ. Због тога је оптимизација извршена у ова два растварача коришћењем поменутог модела CPCM [126]. Интеракције са растварачем су додатно испитане постављањем једног молекула воде на четири позиције близу поларних група LSD-а у случају предвиђања UV-VIS спектра. Ово је омогућило квантификацију и одређивање интермолекулских интеракција кључних за тачно предвиђање спектра. Ове оптимизације су изведене на истом нивоу теорије. За израчунавање електронских прелаза у води коришћена је Временски зависна теорија функционала густине (Time Dependent-DFT, TD-DFT) [116,117] Спектри нуклеарне магнетне резонанце (NMR) су добијени приступом Gauge Independent Atomic Orbital (GIAO) [118,119].

6.2. Испитивање интеракција одабраних бензодиазепина (АЛП, ЛОР) и најчешћих адултераната/дилуената

6.2.1. Експериментално испитивање интеракција лоразепама и алпразолама са најчешћим адултерантима/ дилуентима

За ефикасно снимање FT-IR спектра лоразепама, ова супстанца је екстрахована из комерцијално доступних таблета. Екстракција етанолом подразумева изоловање лоразепама из таблета од 2,5 mg лоразепама као комерцијалног производа. За екстракцију из четири таблете довољна је количина од 10 ml етанола. Након тога, екстракт је филтриран, осушен и загреван на 70°C до потпуног упаравња (до сува). Суви екстракт је снимљен на Avatar 370 Thermo Nicolet FT-IR спектрометру у опсегу 3500-500 cm⁻¹. Просечни спектри су добијени усредњавањем 32 спектра. Спектри лоразепама са парацетамолом/кофеином су добијени за њихову мешавину, опонашајући уобичајени однос између активних једињења и адултераната у узорцима. После екстракције лоразепама, додат је парацетамол (0,040 mg). Спектар снимљен FT-IR показао је да парацетамол делимично покрива спектар лоразепама, али су главне таласне дужине парацетамола и даље примећене. Екстракту лоразепама додато је 0,025 mg кофеина, мања количина која је била довољна да у потпуности покрије спектар лоразепама.

6.2.2. Теоријске методе коришћене приликом истраживања

Кристалне структуре лоразепама и алпразолама су узете из CCDC базе као уноси 1131103 и 139757 [120], редом. Ове структуре су оптимизоване у Gaussian 09 програмском пакету коришћењем неколико уобичајених функција (B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, M05-2X и M06-2X) у комбинацији са 6-311++G(d,p) базисним скупом.

Када је одређен одговарајући ниво теорије (M05-2X/6-311++G(d,p)), оптимизоване су структуре кофеина, парацетамола, глукозе и лактозе. За оба бензодиазепина, три најстабилније конформације са сваким пуниоцем (укупно 24) су одабране и оптимизоване на нивоу теорије M05-2X/6-311+(d,p). Одређене су фреквенције вибрација да би се потврдило да су пронађени минимуми на површини електронске енергије. Вибрације су визуелизоване у програмском пакету GaussView. Природна наелектрисања (natural charges) су одређене кроз NBO приступ [121,101]. ¹³C NMR спектри ЛОР су предвиђени коришћењем NMRDB програма за предвиђање NMR спектра [122,123]. Теоријска хемијска заклањања у ¹³C NMR спектрима су израчуната применом GIAO методе [124,125] на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p). Хемијска заклањања су преведена у хемијске помераје одузимањем вредности од вредности хемијског заклањања тетраметилсилана (ТМС) оптимизованог на истом нивоу теорије. Ови прорачуни су урађени на структурама оптимизованим у DMSO да би се опонашале експериментални услови коришћењем модела CPCM.

Енергија везивања (E_b) одређена је следећом једначином, како су предложили Парлак и сарадници [127](једн.15):

$$E_b = E_{\text{комплекс}} - [E_{\text{бензодиазепин}} + E_{\text{адултерант}}] \quad (15)$$

У претходној једначини, $E_{\text{комплекс}}$, $E_{\text{бензодиазепин}}$ и $E_{\text{адултерант}}$ су оптимизоване енергије комплекса између бензодиазепина и адултераната/дилуената, и појединачно бензодиазепина и адултераната/дилуената. Грешке суперпозиције базног скупа (BSSE) укључене су методом корекције. Енергије интеракција унутар кристалне структуре ЛОР-а одређене су у програму CrystalExplorer на нивоу теорије B3LYP/6-31G.

Квантна теорија атома у молекулима (QТАИМ), коју је предложио *Bader*, примењена је за истраживање различитих интеракција у оптимизованим структурама. Датотеке .wfx из Gaussian 09 подвргнуте су даљим прорачунима у програму AIMAll.

Према овом приступу, критична тачка везе (ВСП) између два једињења или унутар једног једињења карактерише се електронском густином ($\rho(r)$), Лапласијаном ($\nabla^2\rho(r)$), Лагранжовом кинетичком густином електрона ($G(r)$), потенцијалном густина електрона ($V(r)$), густином укупне енергије електрона ($H(r) = G(r) + V(r)$) и енергијом међуатомских интеракција ($E_{\text{veziv}} = V(r)/2$).

Симулације молекулске динамике (MD) изведене су помоћу софтверског пакета GROMACS [128].

Сви системи су симулирани са DREIDING пољем силе. Енергетска минимизација неутрализованог система је урађена најстрмијим спуштањем и алгоритмима коњугованог градијента до $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-1}$ током 5000 корака. Након тога, систем је доведен у стање равнотеже на 310,15 К коришћењем Берендсенове методе слабе спреге у стању ансамбла NVT (са константном запремином) са временском скалом од 2 ns. LINCS алгоритам је коришћен за производњу MD фазе у NPT (са константним притиском) ансамблу за временску скалу од 5 ns, укључујући модификовани Берендсенов термостат ($\tau_T = 1 \text{ ps}$) и Парринело-Рахманов баростат ($\tau_P = 2 \text{ ps}$) [129].

6.3. Испитивање интеракција одабраних психоделика и најчешћих адултераната/дилуената

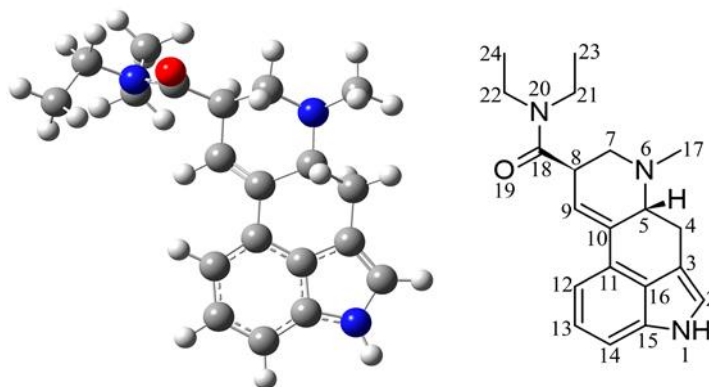
Структуре серотонина (СЕР), буфотенина (БУФ) и псилоцина (ПСИ) су оптимизоване на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије. Овај ниво је одабран на основу претходно приказаних резултата за оптимизацију бензодиаземина. Применљивост овог нивоа теорије је потврђена поређењем оптимизованих и кристалних структура серотонин оксалата, буфотенина и псилоцина. Експерименталне структуре су доступне у CCDC под ознакама 1257564 [130], 1116150 [131] и 2353848 [132]. Додатно, доступни ^{13}C NMR спектри у базама података психоактивних супстанци су упоређени са израчунатим на наведеном нивоу теорије. Пре добијања теоријских вредности ^{13}C NMR хемијских помераја, структуре су реоптимизоване у DMSO коришћењем SPCM модела растварача. Интеракције наведених супстанци са парацетамолом, кофеином и глукозом су анализиране према методологији развијеној за бензодиазепине. По три почетне геометрије су одређене за оптимизацију без геометријских ограничења. Одсуство имагинарних фреквенција је узето као доказ да је добијен минимум на површи електронске енергије. Најстабилнија структура за сваки пар супстанци је даље испитана QТАИМ анализом.

7. Резултати и дискусија

7.1. Примена квантно-хемијских метода у форензичком предвиђању спектра LSD-а и његових аналога

7.1.1. Избор одговарајућег нивоа теорије

Први део теоријског предвиђања спектра обухвата избор одговарајућег нивоа теорије. Оптимизација структуре се врши коришћењем кристалне структуре депоноване у CCDC бази. Алтернатива би била да се изабере једињење структурно слично истраживаном, обично неки дериват или аналог, а затим се одреди применљив теоријски ниво применом стандардних функционала, као што су B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, M06-2X и M05-X. Наведени функционали су применљиви за оптимизације већине органских једињења, али с тим да суптилне разлике у структурним параметрима одређују успех у предвиђању спектра (слика 25).



Слика 25. Оптимизована структура диетиламида лизергинске киселине (LSD-a)

Пре оптимизације потребно је уклонити контрајоне молекула растварача или нечистоће. Требало би да се има у виду да нечистоће могу утицати на спектре заплењених једињења и да могу бити веома важне за одређивање њиховог порекла (рецимо за профилисање неких наркотика). Избор основног скупа је такође важно питање које је има за циљ што бољу оптимизацију. Базисни скуп 6-311++G(d,p) коришћен у оквиру ове дисертације је ефикасан, брз и прилично добар за оптимизацију органских једињења. Овај базисни скуп садржи два плуса која означавају дифузионе функције примењене на све тешке и водоникове атоме, а (d,p) означава поларизационе функције примењене на све тешке, као и водоникове атоме.

Структура LSD-a (слика 25) састоји се од индолног прстена и коњугованих једноструких и двоструких веза, које ограничавају слободну ротацију око веза и доводе до стабилне структуре. Након завршене оптимизације, добијене структуре се упоређују са кристалографски одређеним дужинама и угловима веза. За сваки функционал структуре су подвргнуте конформационој потрази дуж C-C-C(O)-N(CH₃)₂ фрагмента, који је једини део LSD-a који се може слободно ротирати. Ова поређења су квантификована средњом апсолутном грешком (MAE-Mean Absolute Error)²² као просечном апсолутном вредношћу разлике између експерименталних и теоријских параметара. Нижа MAE вредност показује

²² (MAE-Mean Absolute Error) је мера просечне величине грешака у колекцији предвиђања, без узимања у обзир њихов смер.

сличност између експерименталних и теоријских структурних параметара. Табеле C1 и C2 садрже комплетну листу кристалографских и оптимизованих дужина и углова везе, док су вредности MAE приказане у табели 1. Када се упореде вредности MAE, треба имати на уму да су углови веза поузданији од дужина веза. Иако су све MAE вредности за дужине везе између 0,0423 и 0,0444 Å, LSD структура оптимизована на нивоу теорије B3LYP/6-311++G(d,p) имала је најнижу MAE вредност за дужине везе. Друга најнижа MAE вредност је за M05-2X функционал. Што се тиче углова везе, M05-2X функционал (2,70°) је имао најнижу MAE вредност, док је највећа била за B3LYP (2,88°). Укључивање интеракција дисперзије (B3LYP-D3BJ) смањује MAE вредност за углове везе, али је ова вредност и даље већа од одговарајуће вредности за M05-2X функционал. Ова разумно једноставна методологија доводи до закључка да је M05-2X функционал погодан за теоријски опис LSD структуре и предвиђање спектра (табела 2). Последњи одељак такође проверава применљивост, у којем су оптимизована још два LSD деривата. Понекад је корисно разумети стабилност психоактивних једињења кроз анализу међумолекулских интеракција. Ово је сложенији задатак, јер захтева одређено знање о својствима дозирања/привлачења електрона супституената, стереохемији и резонанцији. Ипак, може бити од суштинског значаја да се одреди правац померања сигнала у IR, UV-VIS и NMR спектрима.

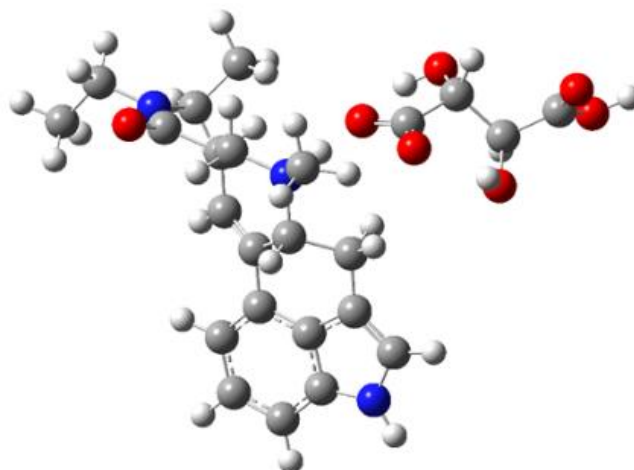
Табела 2. MAE вредности за дужине углова и везе одређене функционелима B3LYP, B3LYP-D3BJ, CAM-B3LYP, B3PW91, M06-2X и M05-X

	B3LYP	B3LYP-D3BJ	CAM-B3LYP	B3PW91	M05-2X	M06-2X
Дужина везе (Å)	0,0423	0,0430	0,0444	0,0439	0,0436	0,0437
Углови везе (°)	2,88	2,82	2,83	2,85	2,70	2,72

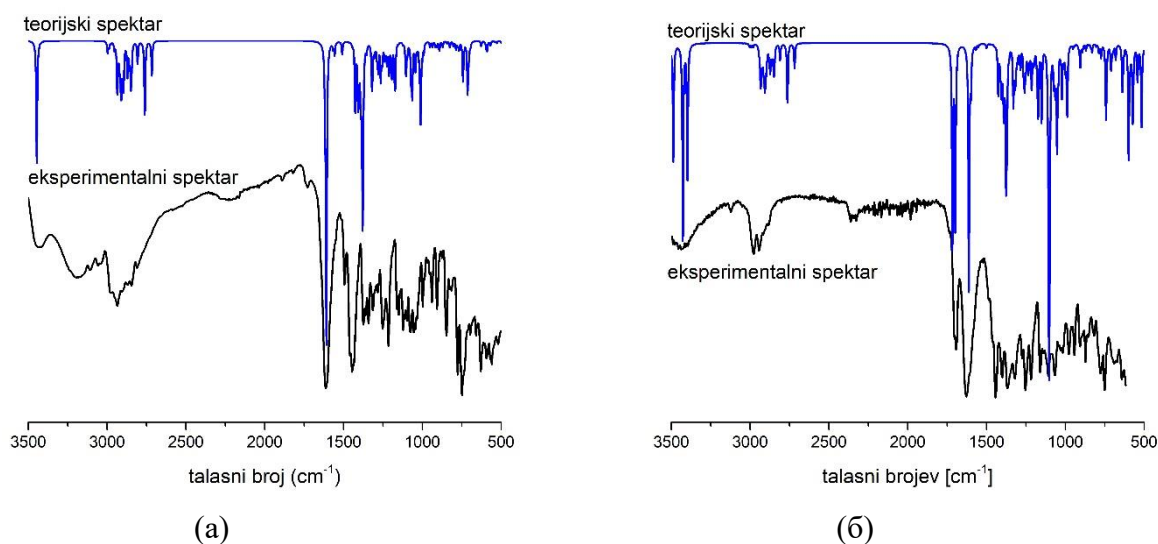
7.1.2. Експериментални и теоријски IR спектар

IR спектри су незаобилазно средство за брзо одређивање присутних супстанци у заплењеним узорцима, посебно ако су оне у значајним количинама. Нема потребе да се анализира цео спектар, већ само за неколико интензивних трака које потичу од карбонилних вибрација или неких других високо поларних група. У заплењеним узорцима често могу бити присутне различите врсте разблаживача којима се прекривају траке психоактивне контролисане супстанце или чак могу да индукују њихово померање кроз интермолекулско везивање. Следећи корак представља поређење између експерименталног и теоријског IR спектра LSD-а и LSD-тартрата (слика 26). Одабир LSD-а као тартата је због тога што су најновија истраживања показала да се он користи најчешће после LSD базе [133].

IR спектар LSD-а је израчунат током процеса оптимизације. Вибрациони спектар се може визуализовати помоћу програма GaussView и даље анализирати у софтверу VEDA. Пошто је LSD молекул ниске симетрије, у њему су активне све вибрације IR спектра, укупно 141 нормалан мод. Када се анализира високо симетричан молекул, корисно је добити и IR и рамански спектар због принципа искључења. У конкретном случају, израчунати таласни бројеви су процењени, а фактор скалирања је израчунат упоређивањем експерименталног и теоријског таласног броја. Фактор скалирања се може добити као однос између посматраних и израчунатих таласних бројева истих вибрација, најчешће C=O вибрација. Трака која припада овој вибрацији у експерименталном спектру је позиционирана на 1625 nm, док је у теоријском спектру на 1747 cm⁻¹ (слика 27).



Слика 26. Оптимизована структура LSD-тартрата



Слика 27. Експериментални и теоријски (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p)) IR спектри (a) LSD базе и (б) LSD тартрата

Теоријске вредности су приказане само у посматраном опсегу (3500 до 500 cm^{-1}). Слика 27 приказује експериментални и скалирани IR спектар LSD базе и LSD тартрата. IR спектар LSD-а може се поделити у три различита региона. Први је високофреквентна област између 3500 и 2500 cm^{-1} коју карактеришу траке који припадају N–H и C–H истежућим вибрацијама. N–H истежућа вибрација се налази на 3200 cm^{-1} у експерименталном спектру [134,135]. У теоријском спектру ова трака је позиционирана на 3446 cm^{-1} . Ова разлика је последица физичког стања узорка, пошто су теоријски прорачуни обављени за изоловани молекул у вакууму.

Друге истакнуте траке укључују sp^2 хибридизоване C–H вибрације атома угљеника на 3097 и 3046 cm^{-1} . Вибрације sp^3 хибридизованих атома угљеника C–H могу се приписати тракама на 2920 , 2883 , 2839 , 2810 и 2774 cm^{-1} . Ове вредности су добро репродуковане у теоријском спектру. Пошто ове вибрације нису од посебне помоћи за LSD анализу, оне неће бити продискутоване детаљно.

Најинтензивнија трака која се налази на 1625 cm^{-1} припада C=O истежућој вибрацији у оба спектра. Ова трака (између 1600 и 1630 cm^{-1}) је карактеристична за све терцијарне LSD амиде и њихове аналоге, иако његов положај зависи од суседних супституената. Још једна интензивна трака, која припада C–C истежућим вибрацијама, позиционирана је на $1432/1379$

cm^{-1} у експерименталном/теоријском спектру. Опсеzi између 1600 и 1000 cm^{-1} могу се приписати мешовитим вибрационим модовима, укључујући истежуће и савијајуће вибрације. Испод 1000 cm^{-1} , углавном се уочавају савијајуће вибрације, а уочавају се и торзионе вибрације.

На илегалном тржишту често се сусрећу различите соли LSD-а. Спектри LSD тартрата показују траке карактеристичне и за LSD базу и со (слика 27). Корекциони фактор (0,921) претходно је израчунат и коришћен за таласне бројеве ове соли у IR спектру LSD тартрата (слика 27) на основу оптимизоване структуре (помоћу функционала M05-2X/6-311++G(d,p)).

Оптимизација LSD тартратне соли је извршена за моларни однос 1:1 између LSD-а и тартрата. C=O групе LSD тартрата показују две апсорпциона максимума на 1716 и 1698 cm^{-1} у експерименталном спектру и 1705 и 1694 cm^{-1} у теоријском спектру. Ови резултати доказују претпоставку да су изабрани ниво теорије и корекционог фактора прикладни за опис LSD-а и његових соли.

Високе вредности таласног броја за C=O истежуће вибрације су последица близине α -хидроксилне групе. Положај истежућих вибрација карбоксилне групе (1609 cm^{-1}) LSD-а није значајно различит под утицајем присуства тартратног јона. Две вибрације карактеристичне за карбоксилатни анјон при 1604 и 1404 cm^{-1} у експерименталном спектру (1599 и 1406 cm^{-1} у теоријском) су такође примећени, а оба су делимично прекривена тракама LSD-а [136]. Теоријски спектар такође садржи траке повезане са тартрат јоном на 1102 , 1052 и 680 cm^{-1} , што одговара тракама на 1109 , 1065 и 690 cm^{-1} у експерименталном спектру [136]. Иста методологија је примењена за предвиђање IR спектага два нова аналога LSD-а у последњем делу одељака.

7.1.3. Експериментална и теоријска NMR спектроскопија

Хемијска карактеризација једињења помоћу NMR спектра је неопходна за одређивање структуре осим када су доступна кристалографска мерења са монокристалом. Пре израчунавања NMR спектра, корисна је оптимизација структуре у растварачу коришћеном у експерименту. Теоријски NMR спектри се могу израчунати за било која магнетно активна језгра, укључујући ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{17}O . Поређење ^1H NMR спектра са теоријским спектрима може бити двосмислено због структуре мултиплета и ефеката другог реда, углавном ако једињење садржи ароматичне делове, што је случај са LSD-ом. ^1H NMR спектри могу бити добро репродуковани, као што је у референцама [137 – 139], али у тексту ће бити објашњен само ^{13}C NMR спектар LSD-а.

Протонски одвојени, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, NMR спектар је много лакши за репродукцију, пошто се добијају само синглети. У табели 3 приказане су експерименталне, некалиране и скалиране теоријске вредности ^{13}C хемијских помака, у односу на TMS структуре LSD-а у хлороформу.

Експериментални и теоријски резултати се могу упоредити израчунавањем коефицијента корелације (R) и MAE вредности.

Као што се може видети у табели 3, постоји висока корелација између експерименталних и израчунатих вредности ^{13}C NMR спектра са MAE вредношћу од $14,9 \text{ ppm}$. Корекциони фактор за дати скуп вредности је $0,848$, укључујући могући ефекат растварача и ротацију специфичних веза. Скалиране вредности теоријских помераја имају исти коефицијент корелације као и експерименталне. Међутим, MAE је смањен на $2,0 \text{ ppm}$, што би могло укључити зависност од растварача, температуре и концентрације. Детаљнија анализа позиција није потребна за предвиђање. Међутим, може бити од користи, посебно ако се у психоактивне супстанце додају различити супституенти, а такође се могу пратити и њихови ефекти на основни молекул.

Табела 3. Експериментални и теоријски (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p)) ¹³C хемијски помаци LSD-а у хлороформу.

Атом угљеника	Експерименталне вредности (ppm)	Теоријске некалиране вредности (ppm)	Теоријске скалиране вредности (ppm)
C24	13,1	13,5	11,4
C22	14,8	15,5	13,2
C4	27,3	32,8	27,8
C23	39,9	44,7	37,9
C21	40,2	46,0	39,0
C17	42,0	46,8	39,7
C8	43,9	48,5	41,1
C7	56,0	60,8	51,5
C5	63,2	71,2	60,3
C14	10,7	130,9	110,9
C3	11,8	132,6	112,4
C12	11,6	133,4	113,2
C2	118,3	139,9	118,0
C9	119,7	146,2	123,9
C13	123,3	146,4	124,1
C16	126,3	149,0	126,3
C11	128,1	152,4	129,2
C15	134,0	155,4	131,8
C10	136,3	166,3	141,0
C18	170,9	196,4	166,5
R		0,999	0,999
MAE (ppm)		14,9	2,0

Најниже вредности хемијских помераја добијене су за крајње атоме угљеника са позицијама 22 и 24 (око 13 ppm у експерименталном и теоријском спектру). Хемијски померај C4 је репродукован са разликом од 0,5 ppm у теоријском спектру. Атоми угљеника CH₂ групе диетиламинског дела имају веће хемијске помаке због близине азота атома (39 ppm у просеку). Исти разлог доводи до хемијског помераја од 42 ppm у експерименталном и 39 ppm у теоријском спектру метил групе везане за атом азота. Атоми угљеника у ароматичном језгру и деловима са издуженом делокализацијом имају хемијске помаке изнад 100 ppm у оба спектра. У случају LSD-а, разлике између експеримента и теоријских предвиђања биле су минималне. Највиша хемијска вредност помераја је израчуната за карбонилни кисеоник са разликом од 4 ppm. Исти метод је примењен у овом прилогу на LSD аналоге да би се доказала применљивост изабраног нивоа теорије.

7.1.4. Експериментална и теоријска UV-VIS спектроскопија

UV-VIS спектри нису од помоћи у хемијској карактеризацији супстанци због веома широких трака и сличности спектра за једињења која не деле исту структуру. Електронска апсорпција неколико функционалних група може се доделити тракама у UV-VIS спектру. Међутим, супституенти, продужена делокализација π-електрона, растварач, рН и температура могу утицати на њихов положај. Ови спектри су неопходни за форензичку анализу када је таласна дужина апсорпције одређена за UV-VIS детекторе у комбинацији са хроматографским

колонама, посебно у течној хроматографији. Чак и када су спектри познати, одабир таласних дужина које се не деле са другим једињењима је од највећег интереса, јер би то изазвало грешку у квантификацији. UV-VIS спектар LSD-а састоји се од два широка пика са максимумима од око 220 и 315 nm (табела 4), од којих се за квантификацију користи онај на већој таласној дужини. Ови спектри су снимљени у води.

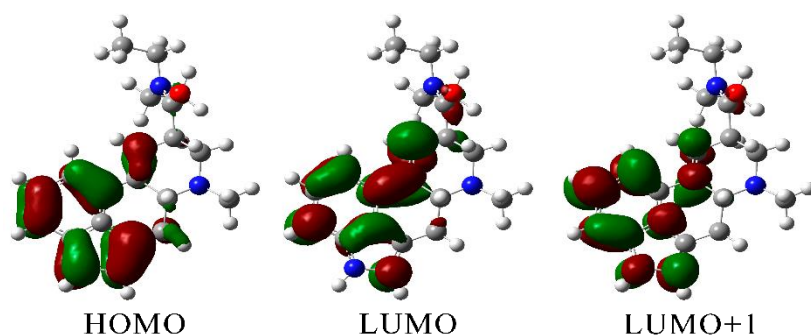
Табела 4. Експериментални и теоријски (на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије) електронски прелази LSD-а

Експерименталне вредности	CPCM	CPCM+1 молекул воде	Оптимизовано ексцитовано стање (nm)
314	288 (HOMO→LUMO, 96%, $f = 0,3948$)	291 (HOMO→LUMO, 96%, $f = 0,3973$)	330 (HOMO→LUMO)
222	225 (HOMO→LUMO+1, 32%, $f = 0,2307$)	226 (HOMO→LUMO+1, 37%, $f = 0,1816$)	

Максимум на овој таласној дужини је уобичајен за једињења која садрже ароматично језгро са додатним прстенастим структурама и групама које донирају електроне. Постоје мала одступања у UV-VIS спектрима LSD-ових аналога, посебно када је присутна друга карбоксилна група [140]. Предвиђање таласних дужина за нове LSD деривате би била од највеће важности, посебно када је потребна њихова квантификација у запленим узорцима.

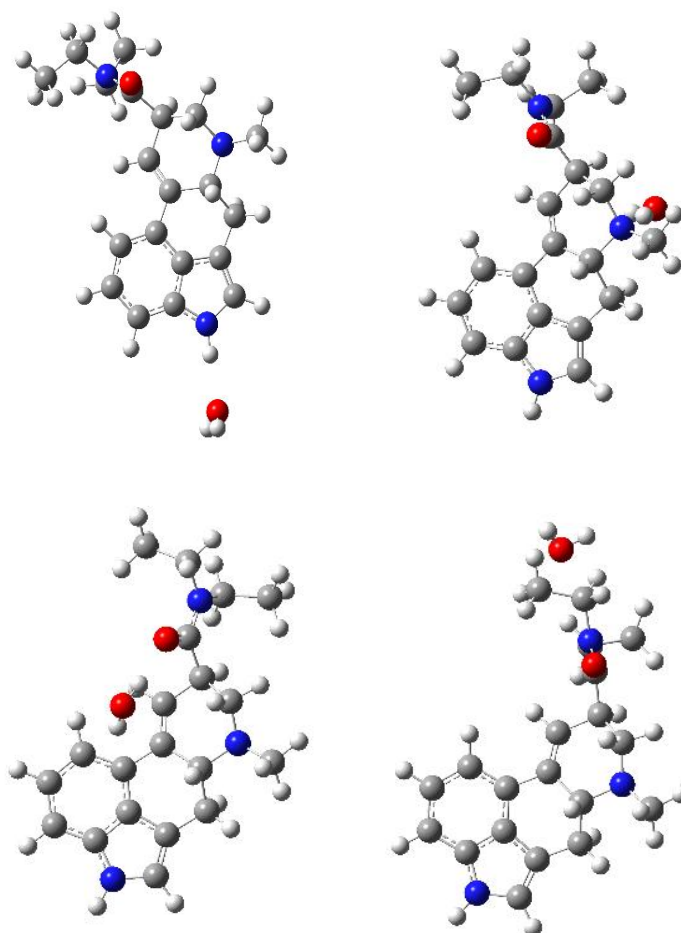
Најједноставнији метод за предвиђање спектра је оптимизација једињења у жељеном растварачу поменутом CPCM методом (или било којом другом погодном за предвиђање). Затим се примењује TD-DFT метода за израчунавање електронских прелаза. Израчунато је десет прелаза са најнижом енергијом (најдуготаласније таласне дужине). У проучаваном примеру уочена су два прелаза са значајном осцилаторном јачином. Први је на 288 nm, значајно другачији од експерименталног. Друга таласна дужина је добро репродукована (226 nm). Први прелаз је асигниран као HOMO-LUMO са осцилаторном јачином од 0,3793. Други се може означити као HOMO-LUMO+2. Израчунате вредности енергије представљају само разлику електронских енергија побуђених стања и основног електронског стања, док експериментални спектар садржи суседне вибрационе и ротационе прелазе одговорне за ширину траке.

Батохромни померај у посматраном спектру у поређењу са теоријским је вероватно последица стабилизационог ефекта растварача на побуђено стање. HOMO, LUMO и LUMO+1 орбитале LSD-а приказане су на слици 28. HOMO орбитала је углавном локализована на индолном језгру LSD-а, покривајући двоструку C=C везу суседног прстена. С друге стране, LUMO орбитала укључује индолну групу и карбонилну групу као најполарнију групу присутну у структури. Већина LSD молекула се састоји од угљеник-угљеник везе, а ова разлика у дистрибуцији електронске густине само мало мења могуће интеракције са молекулима растварача. LUMO+1 је сличан HOMO орбитали и укључује исте функционалне групе (индолни прстен). На основу ових дистрибуција електронске густине, молекули растварача треба да стабилизују LUMO орбиталу више од друге две кроз интеракције са карбонилном групом.



Слика 28. Дистрибуција електронске густине HOMO, LUMO и LUMO+1 орбитала оптимизованих структура LSD-а (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p) вредност = 0,02)

Могуће побољшање претходно разматране стратегије може бити додавање експлицитних молекула растварача [140]. Молекули растварача формирају интеракције којима стабилизују (дипол–дипол и водоничне везе) основна и побуђена стања у молекулу и доводе до батохромних/хипсохромних померања. Најбоље је да се молекули растварача увек постављају око поларних група, јер су оне обично одговорне за прелазе у видљивом и ваздушном UV делу спектра. Слика 29 показује положаје четири молекула воде која су додата око LSD-а.



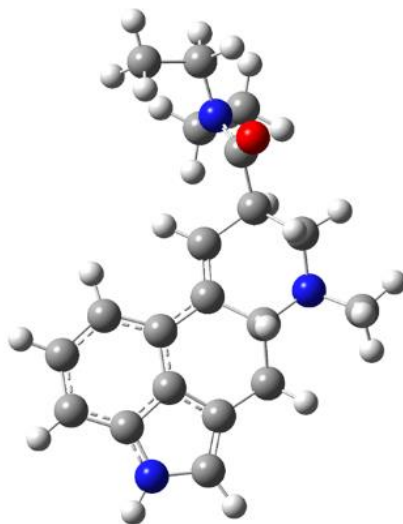
Слика 29. Различити положаји молекула воде око LSD-а

Ови молекули растварача уведени су у близини поларних група атома азота аминао групе, пиролног и пиперидинског прстена и кисеоника карбонилне групе. Још један молекул

воде је додат изнад ароматичног прстена, пошто су $O-H \cdots \pi$ интеракције такође одговорне за стабилизацију структуре и промене у спектру.

Нови електронски спектар је такође израчунат за десет прелаза. Вредност прелаза најдуже таласне дужине је 291 nm, што је само 2 nm веће од претходно разматране вредности. Добијене вредности се не разликују значајно, што доказује да је поларитет побуђеног и основног стања сличан и да интеракције са молекулима растварача подједнако стабилизују оба стања, као и раније, постулирано кроз анализу расподеле електронске густине.

Трећа стратегија је оптимизација првог побуђеног стања (синглет или триплет, у зависности од једињења) и израчунавање енергетске разлике. Структура оптимизованог првог електронског стања приказана је на слици 30.

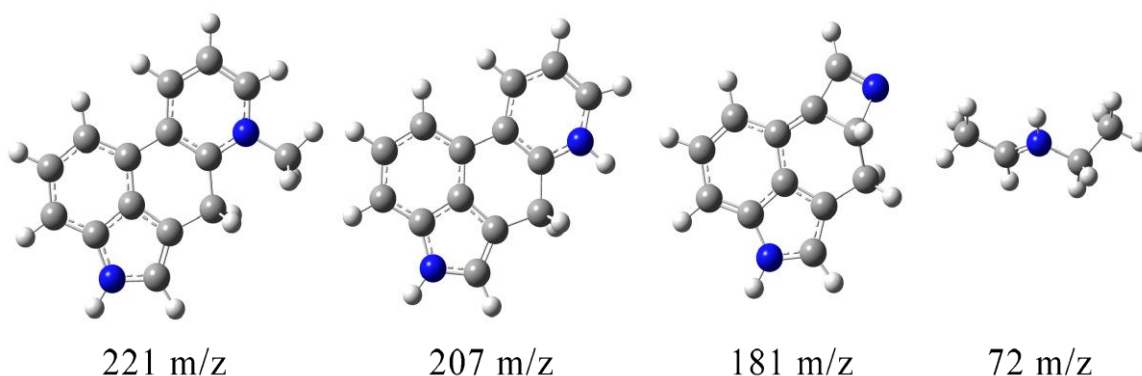


Слика 30. Геометрија побуђеног стања (оптимизована структура првог електронског стања)

На слици се уочава не тако значајна разлика у геометрији побуђеног стања. Добијена енергија од 330 nm прилично добро репродукује експерименталну вредност. Разлика од 10 до 15 nm спада у експерименталну ширину UV-VIS прелаза овог типа молекула. Стога аутори предлажу примену свих ових метода за предвиђање очекиваног опсега електронских прелаза.

7.1.5. Експериментална и теоријска масена спектрометрија

Масени спектри (слика С2) и шема фрагментације су коначни доказ да је LSD пронађен у илегалним узорцима. Могући образац фрагментације електроспреј јонизацијом за LSD је опширно истражен у литератури [141 – 143]. Главни фрагменти су позиционирани на 323, 221, 207, 181 и 72 m/z (слика 31). Ови фрагменти су идентификовани прегледом литературе сличних једињења [144] и оптимизовани су на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p) како би се доказала применљивост теоријских прорачуна за одређивање фрагментних маса. Оптимизоване структуре фрагмената су приказане на слици 31.



Слика 31. Оптимизоване структуре за основне масене фрагменте

Фрагмент при 221 m/z представља производ уклањања диетиламидног дела после јонизације. У овом фрагменту је враћена планарност шесточланог прстена, уз његову ароматичност, што ову врсту чини потпуно равном, а самим тим и стабилном. У другом кораку се уклања метил група и добија се фрагмент на 207 m/z. Продужена делокализација π -електрона је кључна за стабилност овог фрагмента, иако је мање стабилан од претходно описаног због губитка ефекта хиперкоњугације метил групе. Ово се огледа у нижем интензитету пика на 207 у поређењу са 221 m/z. Пик на 181 m/z представља фрагмент формиран када је $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ фрагмент уклоњен. Овај корак ствара стабилну врсту са четворочланим прстеном уместо шесточланим. Проширена делокализација, заједно са обновљеном планарношћу, доводи до повећане стабилности фрагмента. Поред свих наведених ефеката, усамљени парови електрона на азоту додатно стабилизују структуру кроз интеракције као што су $\text{LP}(\text{N}) \rightarrow \pi^*(\text{C}-\text{C})$, како је израчунато у теорији пертурбације другог реда и NBO анализи [145]. Последњи фрагмент је заједнички за све LSD деривате диетиламида. Комплексне шеме фрагментације LSD-а и његових аналога приказане су на другом месту. Ипак, теоријске методе су драгоцене средство за предвиђање стабилности и међумолекулских интеракција које регулишу стабилност формираних јона, радикала и неутралних врста.

Оно што је још занимљиво је да масена спектриметрија може бити један од главних алата када је реч о структурној анализи, јер, уколико се ради о мањим молекулима нових психоактивних супстанци, састављање и претпостављање структура може бити олакшана, док се не укључе и друге технике као што је NMR.

7.2. Молекулски аспекти интеракција између одабраних бензодиазепина и уобичајених адултераната/пунилаца

7.2.1. Одређивање одговарајућег нивоа теорије

Кристалне структуре алпрозолама и лоразепама су оптимизоване коришћењем неколико стандардних функција (B3LYP, B3LYP-D3BJ, B3PW91, CAM-B3LYP, M05-2X и M06-2G) у комбинацији са 6-311++G(d,p) базним скупом. Оптимизоване структуре су упоређене са експерименталним израчунавањем коефицијената корелације и МАЕ. Вредности дужине везе и углова су приказане у табелама С4, С5, С6 и С7 док су вредности МАЕ приказане у табели 5. Оптимизоване структуре АЛП и ЛОР су приказане на слици 32.

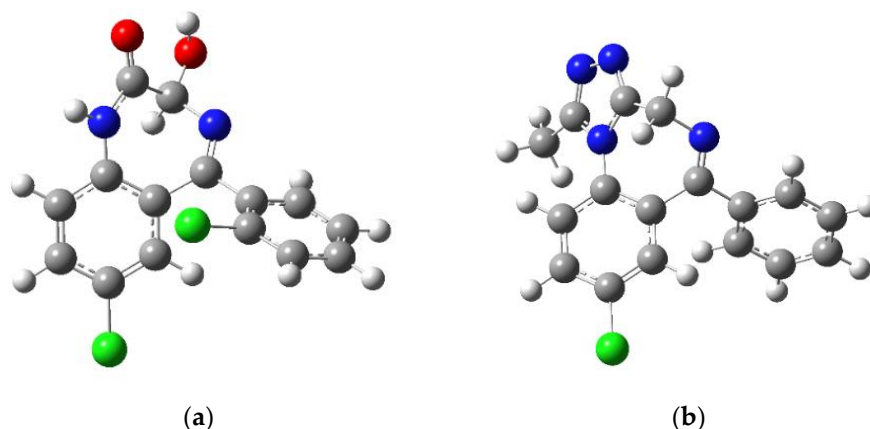
Табела 5. Средња апсолутна грешка за поређење експерименталних и теоретских дужина веза и углова алпрозолама и лоразепама.

Узорци		B3LYP	B3LYP-D3BJ	B3PW91	CAM-B3LYP	M05-2X	M06-2X
Лоразепам	Дужина везе	0,017	0,015	0,014	0,014	0,013	0,014
	Угао везе	1,04	0,95	1,02	0,99	0,91	0,92
Алпрозолам	Дужина везе	0,009	0,009	0,008	0,007	0,007	0,008
	Угао везе	0,59	0,52	0,56	0,58	0,50	0,52

Када су упоређене експерименталне и теоријске дужине и углови везе, закључено је да су у оптимизованим структурама добро репродуковане ове вредности. Коефицијенти корелације за све испитиване системе износили су 0,99 у случају дужине везе и 0,99 и 0,95/0,96 за везне углове АЛП и ЛОР, респективно. Када је ЛОР у питању, вредности МАЕ за дужине везе су у уском опсегу између 0,0,013 (M05-2X) и 0,017 Å (B3LYP). С друге стране, вредности МАЕ за углове показују значајне разлике, између 0,91 (M05-2X) и 1,04° (B3LYP). Дисперзионе интеракције у функционалном B3LYP-D3BJ само су мало смањиле вредност МАЕ угла. На основу ових вредности закључено је да се структура оптимизована на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p) карактерише најнижим вредностима МАЕ. Разлике у дужинама везе и угловима између оптимизованих и експерименталних структура АЛП биле су још мање изражене. Вредности МАЕ за дужине везе биле су реда експерименталне грешке (0,007-0,009 Å). Опсег МАЕ вредности за углове везе био је између 0,50 (M05-2X) и 0,59° (B3LYP). Ови резултати су у складу са претходном дискусијом; поново је M05-2X показао најбољи резултат. Стога је овај функционал изабран за даље прорачуне. Одабрани функционал се препоручује за испитивање нековалентних интеракција, што је важно за даљу квантно-хемијску процену интеракција између бензодиазепина и адултераната/дилуената.

Структуре ЛОР и АЛП садрже неколико структурних елемената који су важни за интеракцију са адултерантима. Оба једињења садрже ароматичне прстенове везане за хлор. NBO наелектрисања атома хлора су благо позитивна, 0,034 (АЛП) и 0,027/0,025 *e* (ЛОР), због електронегативности ароматичних прстенова. Нема значајних разлика у овим наелектрисањем у зависности од других супституената и ароматичног прстена за који су ови атоми везани у ЛОР. 1,4-дiazepински прстенови садрже два атома азота, оба имају негативно наелектрисање. У случају ЛОР, атом азота ближи карбонилној групи има наелектрисање од -0,635 *e*, док други има -0,434 *e*. Карбонилни атом кисеоника је негативно наелектрисан (-0,621 *e*). Највећа апсолутна вредност негативног наелектрисања пронађена је за атом кисеоника хидроксилне групе (-0,720 *e*). Ове четири позиције су погодне за формирање водоничних веза са околним једињењима, укључујући адултеранте и разблаживаче (пуниоце). Два атома азота 1,4-

диазепинског прстена АЛП имају негативно наелектрисање од $-0,458$ и $-0,426 e$. Сличност ових вредности је последица додатног прстенастог дела у структури АЛП. Супституисани део триазолног прстена садржи један од поменутих атома азота и два додатна атома азота са скоро истим негативним наелектрисањем од око $-0,3 e$. Иако су структурно слични, супституенти и њихов релативни положај у структурама ЛОР-а и АЛП-а могу потенцијално довести до изражених разлика у интеракцијама са адулерантима у смешама, као што је испитано у следећим одељцима.



Слика 32. Оптимизоване структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p)) (а) лоразепама и (б) алпразолама. (Водоник-бела, угљеник-сива, азот-плава, кисеоник-црвена, хлор-зелена).

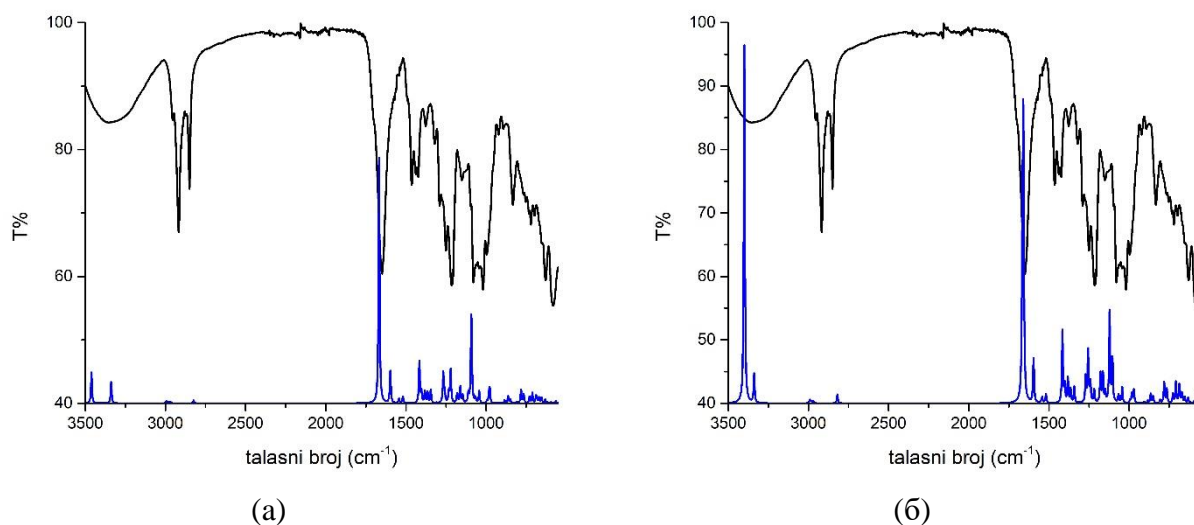
7.2.2. Поређење експерименталног и теоријског ^{13}C NMR и IR спектра лоразепама

^{13}C NMR и IR спектри ЛОР су предвиђени и упоређени са експерименталним као додатни доказ да је изабрани ниво теорије применљив за њихово структурно испитивање. Експериментални ^{13}C NMR спектри, снимљени у DMSO, узети су из референце [146]. Структура ЛОР-а је поново оптимизована на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p) у DMSO коришћењем CPCM модела да би се опонашали експериментални услови. Хемијски помераји су израчунати коришћењем GIAO методе за оптимизовану структуру у односу на TMS и применом програма за предвиђање ове врсте спектра NMRDB. GIAO вредности су скалиране линеарним уклапањем у експерименталне вредности. Фактор скалирања је неопходан пошто је прорачун обављен за изоловани молекул у поларизованом континууму растварачем који не укључује специфичне интеракције растварач-растворак. Вредности хемијских помераја су приказане у табели С14 и упоређене израчунавањем коефицијента корелације и вредности MAE.

Када су упоређени експериментални и теоријски ^{13}C NMR хемијски помераји, закључено је да обе методе дају веома високе коефицијенте корелације ($0,98$ (GIAO) и $0,99$ (NMRDB)). У случају NMRDB MAE вредности су биле само $1,64$ ppm, док је код GIAO, вредност била $2,63$ ppm, што је у складу са претходним налазом за АЛП [147]. Најнижи хемијски померај је израчунат за sp^3 хибридовани атом угљеника дијазепинског прстена ($83,1$ (екр), $75,9$ (GIAO) и $82,6$ ppm (NMRDB)). Ароматични атоми угљеника су имали хемијске помераје између $123,4$ и $137,4$ ppm у експерименталном спектру и између $122,6$ и $138,5$ ppm у GIAO спектру где је присуство електронегативних атома азота довело до ниже хемијске заклањања атома угљеника дијазепинског прстена, са високим вредностима од $162,3$ (екр), $164,8$ (GIAO) и $165,8$ ppm (NMRDB) за атом угљеника на позицији 8. Додатно, угљеников атом карбонилне групе имао је највеће вредности хемијских помераја између $162,9$ и $170,1$ ppm за

експерименталне/теоријске резултате. Ипак, требало би истаћи изванредну општу сагласност између експерименталних и израчунатих хемијских помераја, што омогућава коришћење оптимизоване структуре за даљу анализу.

ЛОР је изабран јер није било теоријске анализе ИР спектра у којој би се упоређивали експериментални и теоријски спектар на овом нивоу теорије. Теоријска структура је поново оптимизована на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p), која је касније коришћена за испитивање интеракција са адултерантима/разблаживачима због величине система. АЛП теоријски и експериментални спектри су већ приказани у референци [147]. Пошто се ови спектри обично испитују у свакодневном форензичком раду, од интереса је показати да се теоријски спектри поклапају са експерименталним. Експериментални и теоријски ИР спектри лоразепама су приказани на слици 33.



Слика 33. Експериментални (црна линија) и теоретски (на M05-2X/6-31+G(d,p), плава линија) ИР спектри (а) мономера и (б) димера лоразепама.

Теоријски таласни бројеви су скалирани фактором 0,910, одређеног из зависности експерименталних од теоријских таласних бројева. Фактор скалирања је био потребан јер је оптимизација извршена за изоловани молекули у вакууму, док су експериментални спектри снимљени за чврсти узорак у коме се могу очекивати интеракције ЛОР-а са околним јединицама. Након поновног израчунавања таласних бројева, МАЕ вредност за поређење била 12 cm^{-1} . Као што је раније дискутовано, због различитих електронегативних атома, ове интеракције доводе до значајнијих померања таласних бројева за најизраженије траке, као што су C=O, C=N и C-H. Проенти различитих вибрационих модова у специфичним вибрацијама одређени су анализом дистрибуције потенцијалне енергије (PED) у програму VEDA [148]. Експериментални и скалирани теоријски таласни бројеви и проценти нормалних модова су наведени у табели С14. Треба напоменути да би у експерименталном спектру могле бити присутне додатне траке, пошто је екстракција ЛОР-а изведена из комерцијално доступног узорка, а разматрају се само оне траке које се подударују у експерименталном и теоријском спектру.

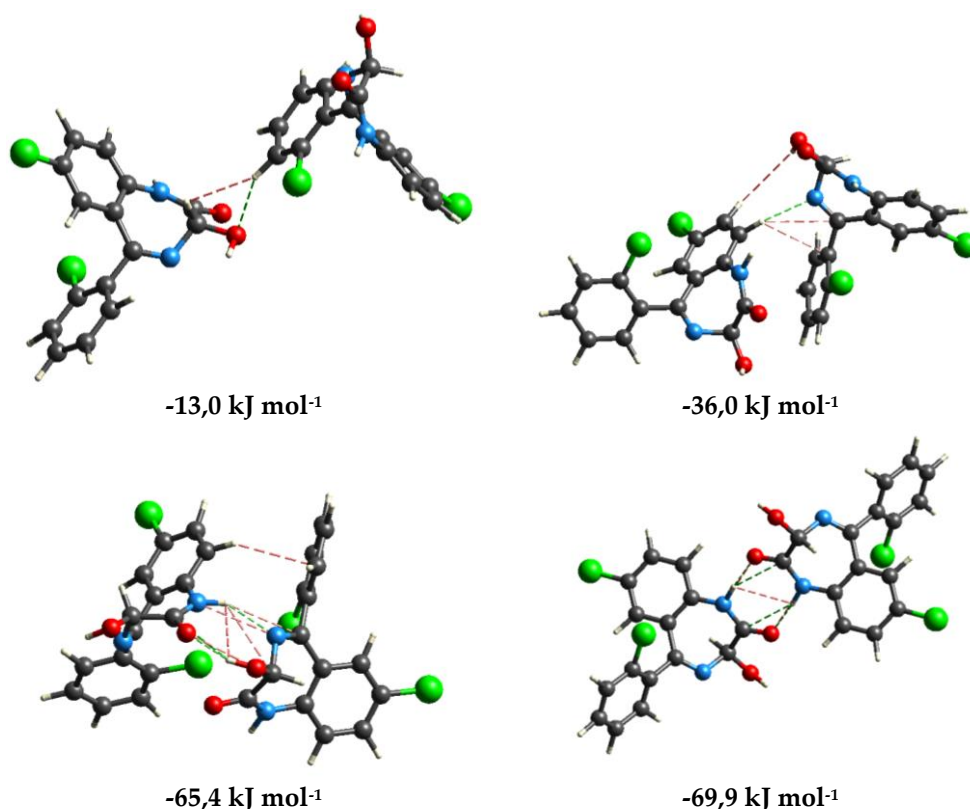
У области између 3500 и 2000 cm^{-1} , неколико трака је асигнирано X-H (X=O,N,C) истежућим вибрацијама (слика 33 (а)). Због интеракције са суседним јединицама, O-H и N-H вибрације формирају широку траку око 3400 cm^{-1} и у експерименталном и у теоријском спектру. Теоријски положај истежуће вибрације O-H је на 3454 cm^{-1} , што је више од експерименталних вредности због недостатка међумолекулских интеракција које доводе до издужења везе. Положај N-H вибрација значајно варира у органским једињењима, између 3550 и 3300 cm^{-1} , у зависности од суседних група, а у ЛОР-у је приписан на 3335 у

експерименталном и 3331 cm^{-1} у теоријском спектру. Ова трака је померена ка нижим таласним бројевима у ЛОР-у због делимичне делокализације унутар диазепинског прстена. Вибрације С–Н фенилног прстена су делимично покривене другим тракама на експерименталном спектру. Вибрације С–Н групе диазепинског прстена су позициониране на 2846 и 2817 cm^{-1} у експерименталном и теоријском спектру, респективно, у складу са [148]. Најзначајнија трака у ИР спектру је С=О вибрација на 1660 у експерименталном и 1664 cm^{-1} у теоријском спектру, што је слично са другим бензодиазепинима који садрже ову функционалну групу [149]. Ова трака се обично користи за идентификацију ЛОР-а у заплешеним (илегалним) узорцима. С=О вибрације у експерименталном делу делимично покривају С–N вибрације присутне на 1594 cm^{-1} у теоријском спектру. Сличан положај ове вибрације је пронађен за 4-хидроксиапразолам у [149]. С=С вибрације су асигниране тракама на 1426 и 1493 cm^{-1} [150]. Интензивна трака на 1080 и 1085 cm^{-1} у експерименталном и теоријском спектру припада С–О истежућој вибрацији. Истежућа С–N вибрација је предвиђена на 975 cm^{-1} , што је у добром складу са експерименталном вредношћу на 984 cm^{-1} [145]. Интензивне траке на 1259 (експ.) и 1255 cm^{-1} (теор.) припадају истежућим вибрацијама угљеник-угљеник, која укључује атоме угљеника који повезују диазепинске и фенилне прстенове [145]. Траке на 1036 и 1002 cm^{-1} су приписане комплексном кретању са значајним доприносом С–Cl вибрације, као што је примећено за АЛП [145]. Остатак трака првенствено одговара С–С истежућим вибрацијама и С–Н савијајућим и љуљајућим вибрацијама. Трака на 631 у експерименталном и 654 cm^{-1} у теоријском спектру садржи значајан допринос С–Cl вибрације. Најинтензивнија трака, експериментално посматрана на 548 cm^{-1} , укључује неколико торзионих и савијајућих вибрација. Остатак трака у овом региону садржи деформационе и торзионе модове проширене на све прстенове у молекулу и могу се означити као скелетни модови.

Разлике у експерименталним и теоријским ИР таласним бројевима су резултат различитих интеракција унутар чврстог ЛОР узорка. Ове интеракције су испитане и квантификоване оптимизацијом на В3LYP/6-31G(d,p) у програмском пакету CristalExplorer на основу поменуте кристалне структуре ЛОР-а. Овај ниво теорије се показао довољним за предвиђање трендова у јачини интеракције, као што је приказано у [151 – 153]. Неколико структура димера је представљено на слици 3, при чему су најважније интеракције означене зеленим (водоничне везе) и црвеним (блиски контакти) испрекиданим линијама. Први димер карактерише енергија везивања од $-13,0\text{ kJ mol}^{-1}$, а укључује слабу водоничну везу између хидроксилних и С–Н група и слабе интеракције између С–Н група. У другом димеру, водонична веза се формира између С–Н групе и атома азота диазепинског прстена. Због мањег растојања између ЛОР молекула, постоје други контакти између С–Н и хидроксил/других С–Н група. Ове интеракције доводе до стабилизације $-36,0\text{ kJ mol}^{-1}$. Трећи димер има значајно већу енергију везивања од $-65,4\text{ kJ mol}^{-1}$. У овој структури, један ЛОР молекул делује као донор атома водоника (преко О–Н групе) и акцептор атома водоника (преко атома азота диазепина). Неколико слабих интеракција се формира између електронегативних и С–Н група. Најстабилнија структура димера формирана је интеракцијама између О–Н и диазепинског азота једног ЛОР и карбонила и другог диазепинског азота другог ЛОР молекула ($-69,9\text{ kJ mol}^{-1}$). Као што је раније поменуто, ове групе садрже највише електронегативних атома у структури ЛОР-а, а ове јаке интеракције се могу очекивати у припремљеној КВг пастили. Ове структуре такође показују да групе у најинтензивнијим тракама у ИР спектру лако ступају у интеракцију са околним јединицама, а померања у спектру су последица елонгације одговарајућих веза.

Да би се стекао бољи увид у врсту и јачину нековалентних интеракција између два мономера, структуре димера су оптимизоване на M05-2X/6-31+G(d,p) нивоу теорије и даље испитане QTAIM методом, слично [154] (како је наведено у поглављу 5.2.2.).

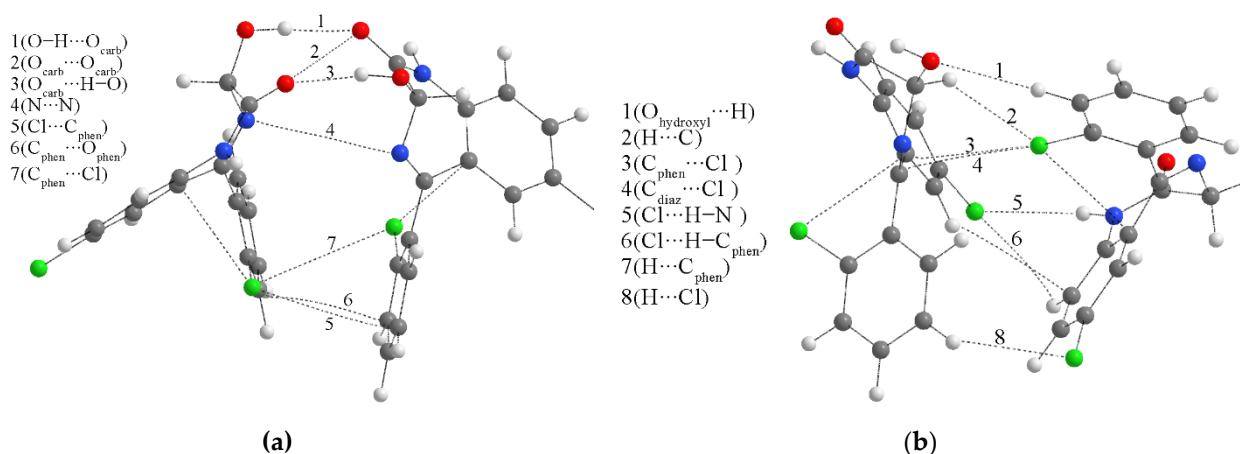
Bader и Essen су класифицирали интеракције као подељене интеракције (ковалентне) са високом електронском густином ($>0,1$ а.у.) и затворене љуске (јонске везе, ван дер Валсове интеракције и водоничне везе) са густином електрона од $0,01$ а.у. [155].



Слика 34. Структуре са представљеним интеракцијама унутар кристалне структуре (на нивоу теорије V3LYP/6-31G(d,p), CristalExplorer). (Водоник је бео, угљеник је сив, азот је плав, кисеоник је црвен, хлор је зелен, зелене испрекидане линије представљају водоничне везе, а црвене испрекидане линије представљају блиске контакте)

Почетне структуре два димера су припремљене на начин да најчешће интеракције из претходног одељка буду укључене. Слика 35 представља оптимизоване структуре са специфичним интеракцијама. ВСП параметри ових интеракција су наведени у табели С16. Прегледом критичних тачака може се закључити да је Роенсаре-Норфов-а релација испуњена за обе структуре. Енергије везивања, израчунате помоћу једначине. 1, за димере 1 и 2 су $-44,9$ и $-35,8 \text{ kJ mol}^{-1}$. На први поглед, структуру димера 1 карактеришу две класичне водоничне везе формиране између хидроксилне и карбонилне групе. Ове интеракције имају електронску густину од $0,024$ а.у. и Лапласијан од $0,088$ а.у., што их ставља у горњу границу вредности које су предложили Popelier и Koch за водоничну везу ($0,002-0,040$ а.у. ($\rho(r)$) и $0,024-0,139$ а.у. ($\nabla^2\rho(r)$)). Однос између $-G(r)$ и $V(r)$ је већи од 1, што указује на чисто нековалентну природу, што додатно доказује позитивна вредност укупне енергије електрона ($3,6 \text{ kJ mol}^{-1}$), како су га класификовали Kremer и Kraка. Ове класичне водоничне везе имају највећу енергију везе од $-25,1 \text{ kJ mol}^{-1}$, што има важне импликације за експерименталне IR спектре. Свака јака интеракција коју формира карбонилна група ће померити максимум који се користи за идентификацију. Теоријски опсег за C=O вибрације је померен према нижим таласним бројевима и проширен због ових интеракција (слика 35(б)). Исти теоријски спектар садржи траку O–H истежућих вибрација са повећаним интензитетом због елонгације везе у структури димера. Интеракције формиране између електронегативних елемената, означених као $O_{\text{karbonilni}} \cdots O_{\text{karbonilni}}$ и $H \cdots H$, су много слабије, са енергијама везе од $-5,4$ и $-0,6 \text{ kJ mol}^{-1}$. Хлорфенил делови такође реагују путем слабих интеракција, као што су $Cl \cdots C_{\text{fenilni}}$ ($-3,0 \text{ kJ mol}^{-1}$), $C_{\text{fenilni}} \cdots C_{\text{fenilni}}$ ($-2,7 \text{ kJ mol}^{-1}$) и $C_{\text{fenilni}} \cdots Cl$ ($-3,0 \text{ kJ mol}^{-1}$). Ове интеракције такође могу

указивати на постојање $\pi \cdots \pi$ контаката, као што је дискутовано у [155]. На траке других вибрација формирање димера не утиче значајно.



Слика 35. QTAIM интеркације и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формираних између ЛОР и (а) парацетамола и (б) кофеина. Испрекидане линије представљају путеве везе.

С друге стране, енергије међуатомске везе у структури другог димера су много ниже, између $-1,1$ и $-6,9 \text{ kJ mol}^{-1}$, са електронском густином, Лапласијаном, укупном енергијом везе и $-G(r)/B(r)$ што указује на слабе електростатичке међуатомске интеракције. Најјаче интеракције унутар ове структуре димера укључују атоме хлора и водоника/угљеника фенилних и диазепинских прстенова. Слаба класична водонична веза, $\text{Cl} \cdots \text{H}-\text{N}$, има енергију интеракције од $-5,8 \text{ kJ mol}^{-1}$. Таласни бројеви теоријске $\text{C}=\text{O}$ вибрације и интензитети истежућих вибрација $\text{O}-\text{H}$ и $\text{N}-\text{H}$ су скоро једнаки онима код одвојених мономера. Ова анализа доказује претпоставку да избор релативних позиција једињења у теоријским структурама има јак утицај на квантитативне параметре интеракција.

7.2.3. Испитивање интеракција лоразепама/алпразолама са адултерантима/дилуентима молекулском динамиком (MD)

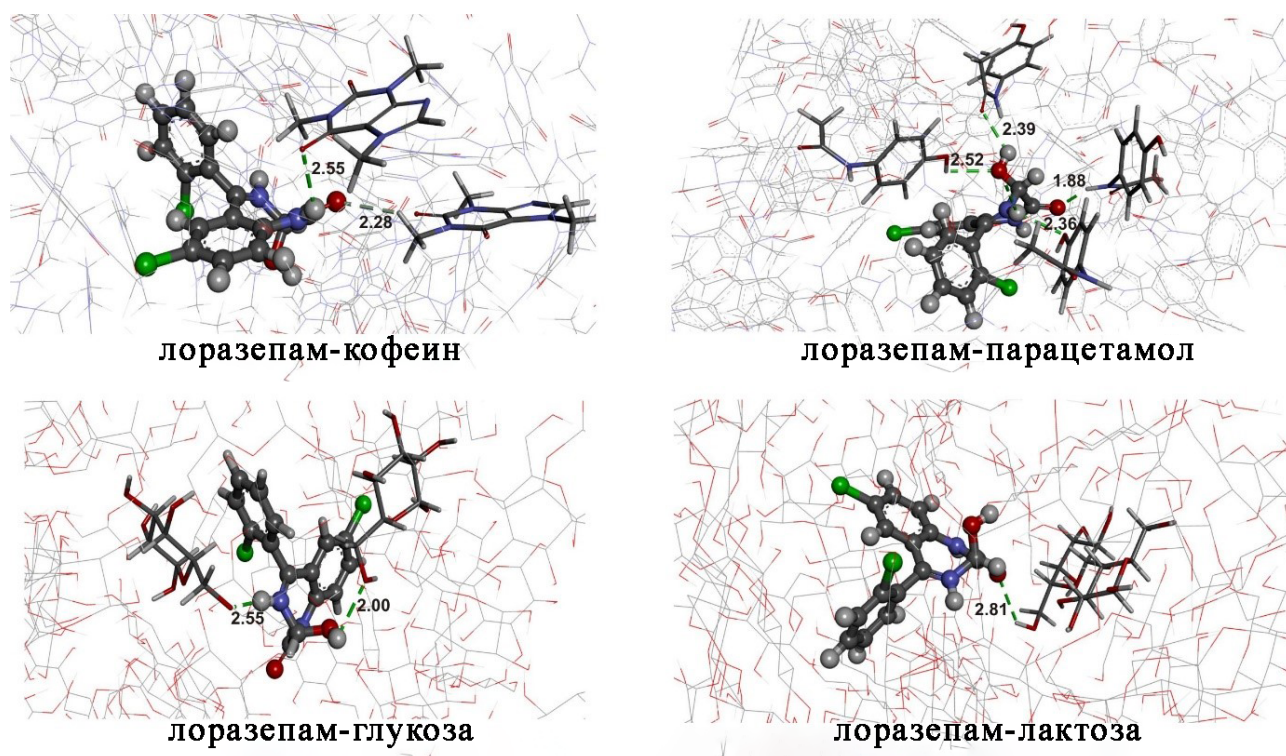
Симулације молекулском динамиком коришћене су да се испитају интеракције између ЛОР/АЛП-а са адултерантима (кофеин и парацетамол) и дилуентима (глукоза и лактоза). Експлицитни модел је коришћен да се испитају ове интеракције, укључујући један ЛОР/АЛП молекул окружен са 100 молекула адултеранта/дилуента да би се имитирале таблете које су нађене на илегалном тржишту. Еволуција система, заједно са формирањем водоничних веза, праћена је 5 ns.

Да би се квантификовале јачине интеракција, просечне енергије из свих симулационих путања ЛОР и АЛП (E_L и E_A), кофеина, парацетамола, глукозе и лактозе (E_C , E_P , E_G и E_{Lac}) и комплекса за сваки од коњугата, су узете и означене као E_{L-C} , E_{L-P} , E_{L-G} , E_{L-Lac} , E_{A-C} , E_{A-P} и E_{A-G} , E_{A-Lac} . Укупна енергија система се састоји од збира потенцијалне и кинетичке енергије. Потенцијална енергија укључује и везивне и неvezивне интеракције унутар система. С обзиром на то да представљена студија укључује везивне интеракције између једињења, дискусија је фокусирана на неvezивну енергетску компоненту заједно са укупном енергијом да би се разумела стабилност система. Везивна енергија је збир ван дер Валсове и Кулонове енергије. Разматрана су три значајна енергетска члана који доприносе интеракцијама у систему: Кулонова, потенцијална и укупна енергија. Енергија интеракције (ΔE) се израчунава као

разлика у енергији коњугата ($E_{\text{konjugata}}$) и збира енергија кластера (E_{klastera}) и ЛОР/АЛП (E_{L-A}) (једн. 16) [156]:

$$\Delta E_b = E_{\text{konjugata}} - [E_{\text{klastera}} + E_{L/A}] \quad (16)$$

Где је E_{klastera} просечна енергија кластера од 100 молекула адултеранта/дилуента, а E_{L-A} је просечна енергија ЛОР/АЛП за њихове независне симулације. $E_{\text{konjugata}}$ представљају енергију коњугата ЛОР/АЛП-адултерант/разблаживач у МД симулацијама коњугованих система. Коначне структуре су приказане на сликама 36 и 37, заједно са енергетским доприносима у табели 6. Негативна промена просечне укупне енергије (ΔE) указује на интеракције и формирање стабилног коњугата адултеранта/дилуента са ЛОР/АЛП. Када су упоређени сви коњугати који садрже ЛОР, пронађене су најјаче интеракције између ЛОР и кофеина ($-805,6 \text{ kJ mol}^{-1}$). Коначну структуру карактерише присуство две водоничне везе. Прва се формира између карбонилне групе кофеина и протонисане амино групе ЛОР ($2,55 \text{ \AA}$), док други укључује метил групу кофеина и карбонилне групе ЛОР ($2,28 \text{ \AA}$). Када се испитају коњугати ЛОР и парацетамола, укупна енергија је нижа ($-554,0 \text{ kJ mol}^{-1}$), иако су формиране четири водоничне везе са растојањем између $1,88$ и $2,52 \text{ \AA}$. Ове интеракције укључују amino/хидроксилне групе парацетамола и карбонил/хидроксилне групе ЛОР-а. Хидроксилне групе присутне у структурама глукозе и лактозе додатно стабилизују систем са ЛОР, $-533,9$ и $-664,0 \text{ kJ mol}^{-1}$, респективно. Очекује се већа стабилизација система са лактозом због величине молекула и присуства других интеракција, што је касније показано. Може се рећи да су ове водоничне везе главни разлог за спектралне промене IR-а код ЛОР-а у присуству спрегнутих адултеранта и дилуента

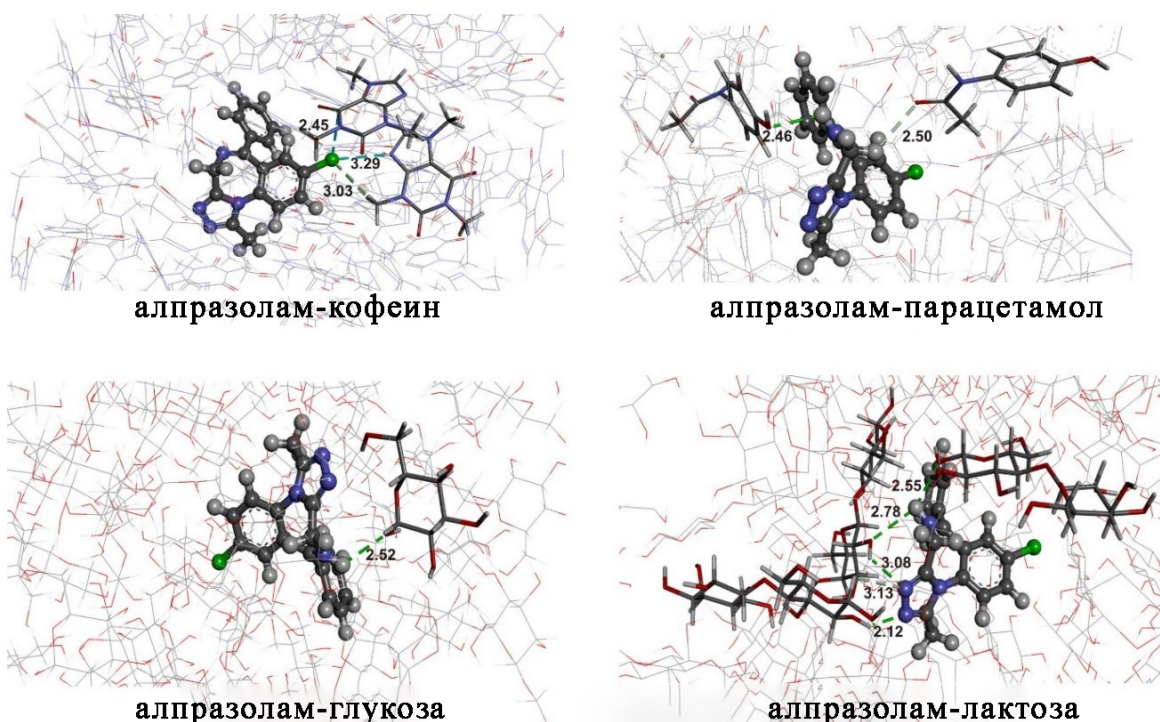


Слика 36. Могуће интеракције између лоразепама и адултеранта/дилуента

Табела 6. Енергија интеракција симулираног система

	ΔE (kJ mol ⁻¹)		
	Укупна енергија	Потенцијална енергија	Кулонова енергија
лоразепам-кофеин	-805,6	-689,4	-366,8
лоразепам-парацетамол	-554,0	-437,5	-128,3
лоразепам-глукоза	-533,9	-418,0	-244,1
лоразепам-лактоза	-664,0	-547,4	-366,8
алпразолам-кофеин	-823,1	-698,6	-272,6
алпразолам- парацетамол	-818,6	-693,4	-38,23
алпразолам-глукоза	-723,9	-599,1	-92,61
алпразолам-лактоза	-524,8	-399,6	-54,22

Структуру АЛП карактерише већи број електронегативних атома који би могли бити укључени у формирање водоничних веза, као што је претходно објашњено. Ово се огледа у симулацијама молекулске динамике кроз ниже вредности укупне енергије у поређењу са ЛОР, осим у случају коњугата са лактозом. Пронађене су три слабе водоничне везе између атома водоника кофеина и атома хлора АЛП, што је довело до укупне енергије од -823,1 kJ mol⁻¹. Број интеракција је главни разлог за нижу укупну енергију у поређењу са коњугатима који укључују ЛОР. У случају парацетамола, слабе водоничне везе се формирају између карбонил/хидроксил група адултеранта и водоникових атома АЛП. Укупна енергија за овај коњугат је нижа за -264,6 kJ mol⁻¹ него за ЛОР. Друге слабе водоничне везе присутне су у коњугатима са глукозом и лактозом. Еволуација система укључујући лактозу доводи до структуре са пет водоничних веза на растојањима између 2,12 и 3,08Å. Велике вредности удаљености су резултат величине разблаживача и места АЛП-о молекула, што даје нижу укупну енергију од -524,8 kJmol⁻¹. Кулонов члан је опет главни допринос у укупној енергији везивања. Ови прелиминарни резултати су даље проучавани коришћењем DFT методе у следећем одељку.



Слика 37. Могуће интеракције између алпразолама и адултеранта/дилуента

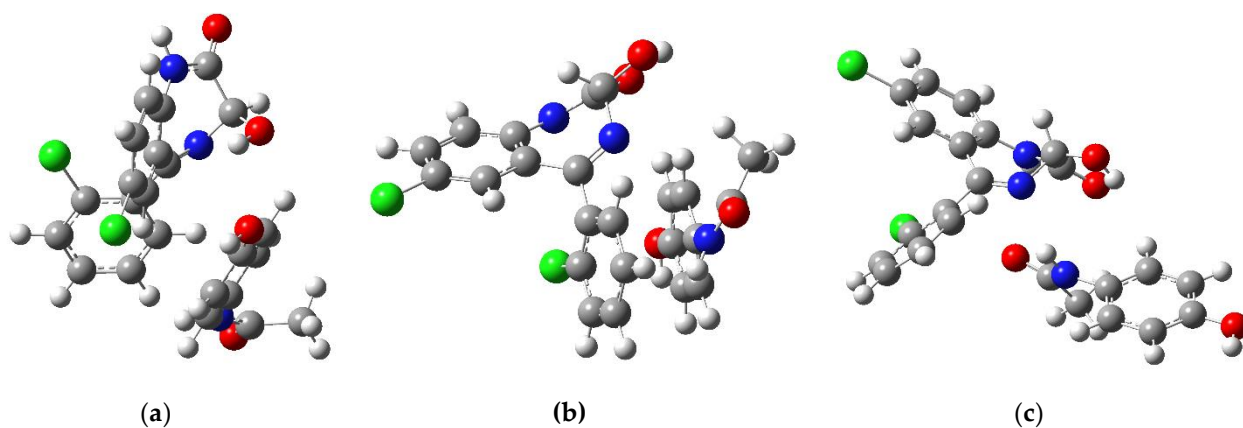
7.2.4. DFT/QTAIM студија интеракција лоразепама/алпразолама са адултерантима/дилуентима

Интеракције са адултерантима (парацетамол и кофеин) и разблаживачима (глукоза и лактоза) су испитане оптимизацијом три почетне геометрије са различитим положајима једињења из претходних поглавља. Ове почетне геометрије су припремљене на начин који укључују очекиване интеракције. У главном тексту се разматрају само најстабилније структуре за свако једињење; за сваки пар ЛОР са додатим једињењима, разматрају се предвиђене промене у IR спектрима, заједно са енергијом везивања и QTAIM параметрима интеракција. Оптимизације су извршене на M05-2X/6-31+G(d,p) нивоу теорије који је довољно висок да се испитају интеракције због величине система.

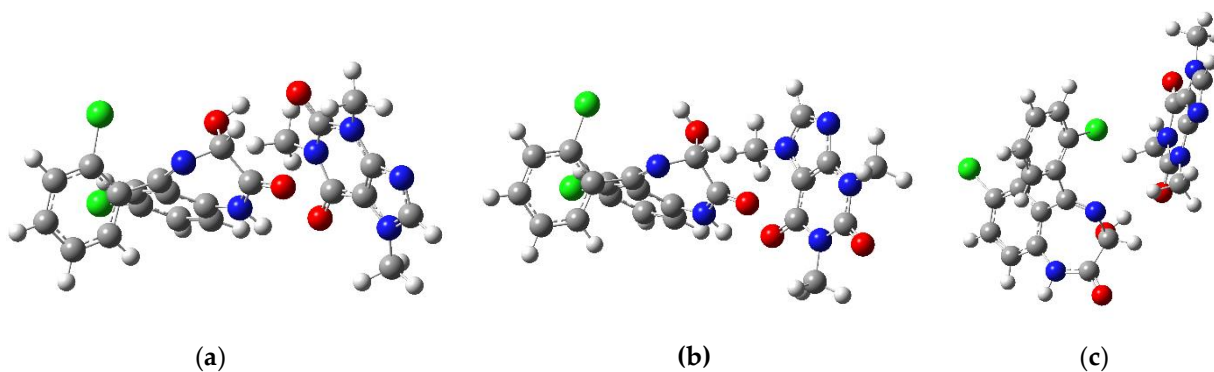
7.2.4.1. Лоразепам и парацетамол/кофеин

Парацетамол се састоји од ароматичног прстена са везаном хидроксилном групом и алифатичног ланца са секундарним amino и карбонил групама. Ове поларне групе су важне за стабилизационе интеракције са ЛОР у истој формулацији. Структура кофеина укључује већи број електронегативних атома у две карбонилне групе и две суседне прстенасте структуре са укупно четири атома азота. Најстабилније структуре формиране између ЛОР-а и парацетамола/кофеина су представљене на сликама 38 и 39.

Различите релативне оријентације између ЛОР-а и адултераната биле су кључне за оптимизацију структура са различитим интеракцијама. Енергије везивања у случају парацетамола су $-10,2$, $-39,6$ и $-43,3$ kJ mol⁻¹, што указује да је трећа структура најстабилнија. Када је кофеин у питању, енергије везивања су $-33,1$, $-23,2$ и $-25,1$ kJ mol⁻¹. На основу ових вредности формирају се најјаче интеракције унутар прве структуре. QTAIM параметри за ове структуре су укључени на слици 40 и даље су разматрани у овом одељку.

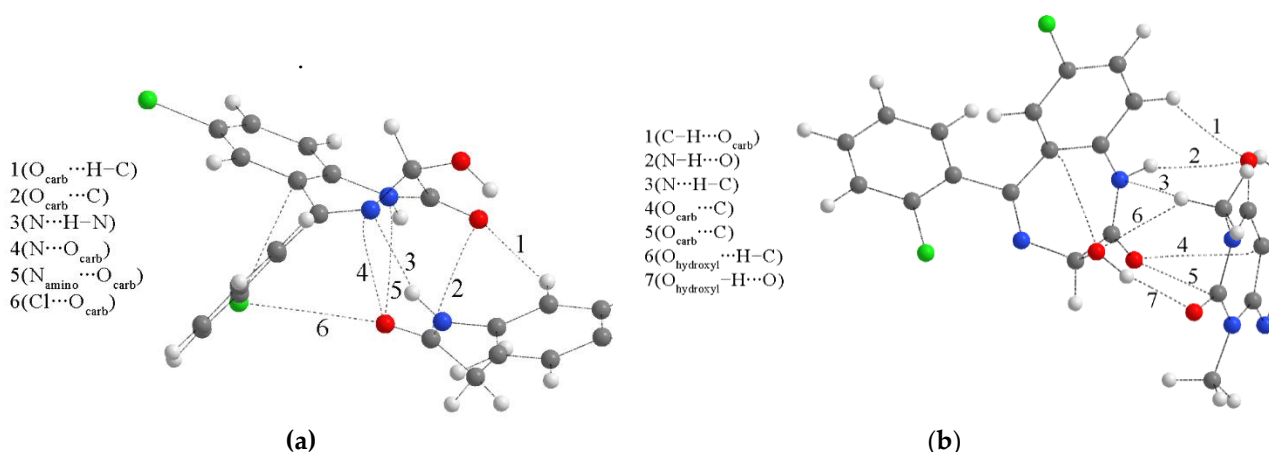


Слика 38. Најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формиране су између ЛОР-а и парацетамола.



Слика 39. Најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формиране су између ЛОР-а и кофеина.

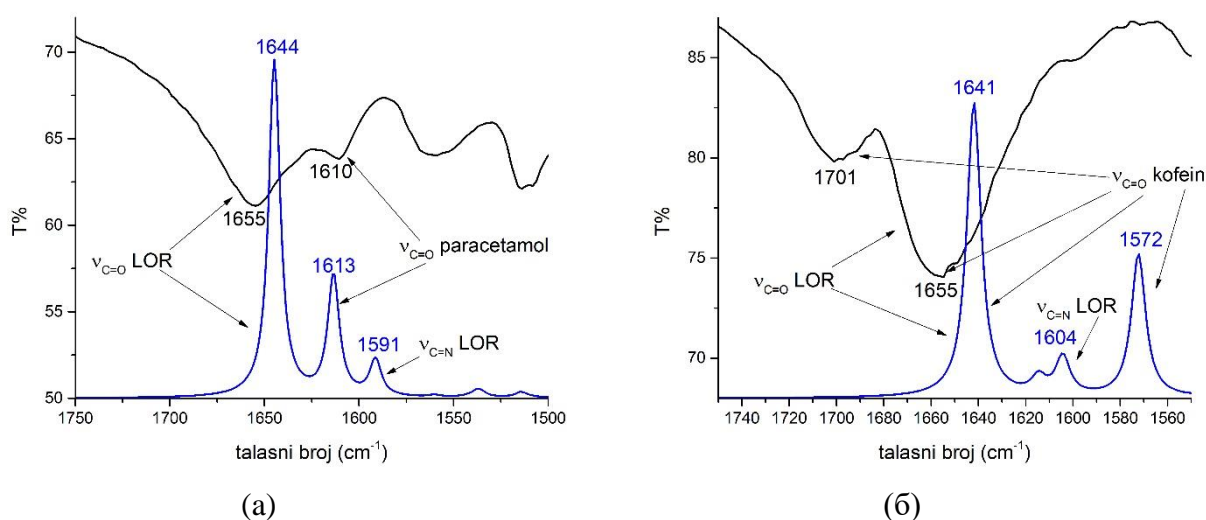
Стабилизационе интеракције између ЛОР-а и парацетамола укључује неколико електро-негативних група оба једињења. Најјача интеракција је водонична веза између атома азота дијазепинског прстена и амино групе парацетамола, са енергијом интератомске везе од $-17,7 \text{ kJ mol}^{-1}$. Према Krimer-овим и Krak-овим критеријумима, позитивна укупна енергија указује на слабу и електростатичку међуатомску интеракцију. Вредности електронске густине ($0,019 \text{ a.u.}$) и Лапласијана ($0,056 \text{ a.u.}$) спадају у опсег вредности које су предложили Porelier и Koch за водоничну везу. Ова интеракција је такође чисто нековалентна, иако је однос између $G(r)$ и $V(r)$ на граници предложеној за разликовање ковалентних и нековалентних интеракција. Неконвенционална водонична веза се такође формира између карбонил кисеоника ЛОР-а и C-H групе парацетамола са енергијом везе од $-8,6 \text{ kJ mol}^{-1}$. Слабији карактер ове интеракције се огледа у већем односу $-G(r)/V(r)$, нижој електронској густини и Лапласијану. Интеракције између електро-негативних атома, означених као $N \cdots O_{\text{karbonilni}}$, $N \cdots O_{\text{karbonilni}}$ и $Cl \cdots O_{\text{karbonilni}}$ имају још ниже енергије везе од $-6,7$, $8,0$ и $-4,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Ове енергије су ниже како се електронегативност укљученог атома смањује. Све ове интеракције имају позитивну укупну енергију електрона ($1,1$ - $1,3 \text{ kJ mol}^{-1}$) и вредности односа између $G(r)$ и $V(r)$ веће од 1, што их сврстава у слабе, нековалентне интеракције. Додатна интеракција је пронађена између ЛОР-овог карбонилног кисеоника и карбонилног атома угљеника парацетамола, са енергијом везе од $-7,3 \text{ kJ mol}^{-1}$



Слика 40. QTAIM интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формираних између ЛОР и (а) парацетамола и (б) кофеина. Испрекидане линије представљају путеве везе.

Присуство две карбонилне групе у структури кофеина је важно за интеракције које имају улогу у стабилизацији система. Најјача интеракција између ЛОР-а и кофеина је означена као $O_{\text{hidroksilni}}-H\cdots O$, са енергијом везе од $-25,6 \text{ kJ mol}^{-1}$. Ову интеракцију карактеришу високе вредности електронске густине (0,024 а.у.), Лапласијан (0,076 а.у.), негативна укупна енергија електрона и однос $-G(r)/V(r)$ једнак 1. Ови параметри указују на парцијални ковалентни карактер ове интеракције, као што је разматрано у [155]. Ова интеракција такође има неке важне индикације у спектралним карактеристикама ове структуре.

Неконвенционална водонична веза се такође формира између хидроксилног атома кисеоника ЛОР-а и $C-H$ везе са енергијом од $-9,7 \text{ kJ mol}^{-1}$, са другим параметрима који је класификују као нековалентну интеракцију. Карбонилни кисеоник ЛОР је укључен у две интеракције са атомима угљеника са енергијама од $-9,1$ и $-6,6 \text{ kJ mol}^{-1}$. Ове интеракције имају густину електрона око 0,010 а.у., Лапласијан око 0,030 а.у. и позитивну укупну енергију електрона. $C-H$ група фенилног прстена интерагује са другим карбонил кисеоником кофеина са енергијом везе од $-5,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ кроз нековалентну интеракцију. Амино група ЛОР је укључена у интеракције са карбонил кисеоником ($N-H\cdots O$) и атомима угљеника ($N\cdots H-C$) са енергијама интеракције од $-9,0$ и $-6,1 \text{ kJ mol}^{-1}$.



Слика 41. Експериментални (црна линија) и теоријски (на M05-2X/6-31+G(d,p) нивоу теорије, плава линија) IR спектри ЛОР екстракта са (а) парацетамолом и (б) кофеином.

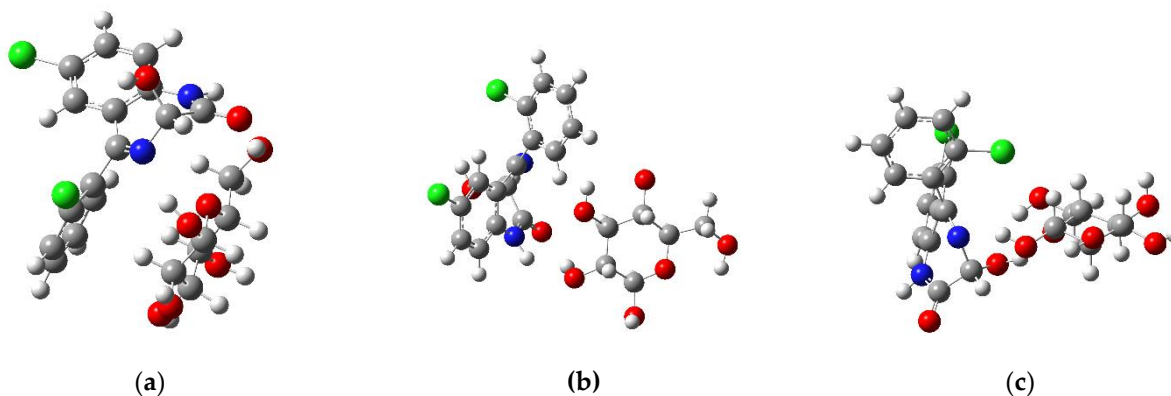
Поменуте интеракције са адултерантима доводе до специфичних промена у IR спектрима. Експериментални IR спектри ЛОР и парацетамола/кофеина упоређени су са израчунатим на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p). Претходно израчунати фактор корекције је примењен за израчунавање теоријских таласних бројева. Као што је раније објашњено, истежуће вибрације карбонилне групе ЛОР-а су једне од најважнијих трака, које се обично користе за проверу присуства ЛОР-а у илегалним узорцима. Стога ће дискусија у овом одељку углавном укључивати промене у позицији овог система.

Када се парацетамол помеша са ЛОР-ом, долази до незнатне промене положаја $C=O$ траке истежуће вибрације на 1655 cm^{-1} , што је 5 cm^{-1} ниже него у чистом ЛОР узорку. Ова трака је померена на 1644 cm^{-1} у теоријским спектрима услед интеракције ароматичног прстена са атомима водоника и угљеника преко слабих водоничних веза (слика 41). У експерименталном спектру, додатна трака на 1610 cm^{-1} се приписује $C=O$ истежућој вибрацији парацетамола. Положај ове траке је добро репродукован у теоријском спектру (1613 cm^{-1}). Овај резултат доказује претпоставку да додавање адултераната може довести до промене положаја

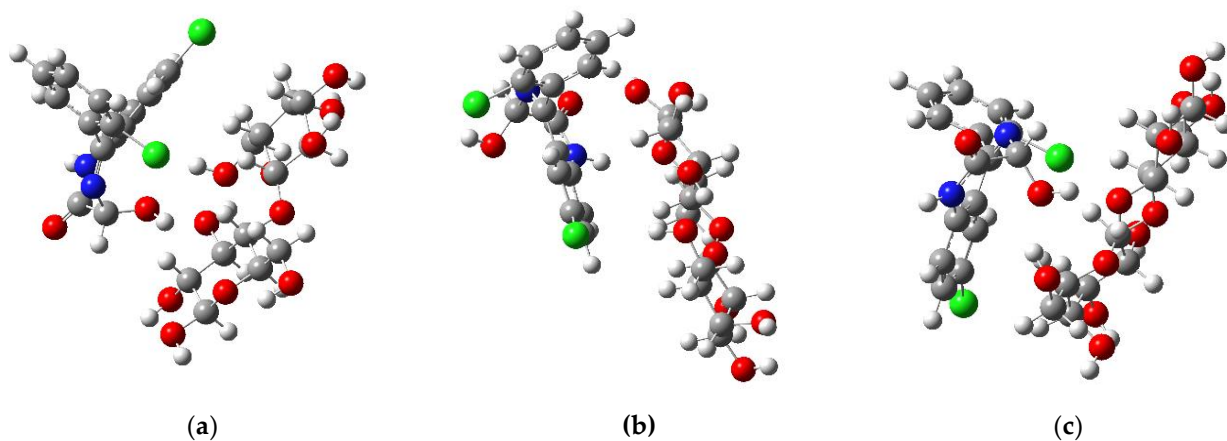
и релативног интензитета трака психоактивних супстанци, иако у случају ЛОР-парацетамола нема преклапања између трака. Анализа експерименталних IR спектра када је присутан кофеин је много сложенија, јер постоји нова трака на 1701 cm^{-1} , док је интензитет траке на 1655 cm^{-1} значајно повећан. Ово указује на значајно преклапање између трака које припадају кофеину и ЛОР-у, што ограничава идентификацију и квантификацију присутног ЛОР-а у узорцима. Положај карбонилне истезне вибрације ЛОР-а је померен због интеракције са ароматичним прстеном кофеина. У теоријском спектру, C=O траке истезања ЛОР-а и кофеина се преклапају на 1641 cm^{-1} , и ова промена објашњава експериментално уочено повећање интензитета ове траке. Друга вибрација карбонилне групе кофеина такође се налази на 1572 cm^{-1} . Разлике у позицијама у теоријском и експерименталном IR спектру су последица значајне осетљивости карбонил групе на формирање интеракција са околним јединицама, што ограничава тачно израчунавање њиховог положаја. Ипак, ова анализа је доказала да додавање адултераната има двоструку сврху: једна је да појача активност активних супстанци, а друга је да покрије најважније опсеге у IR спектру. Увођење више молекула адлераната би произвело боље подударње у вредностима таласног броја.

7.2.4.2. Лоразепам и глукоза/лактоза

Глукоза и лактоза су два уобичајена шећера која се додају да би се повећала маса илегалног узорка. Ова два једињења садрже више хидроксилних група које су укључене у формирање водоничних веза са ЛОР, као што је испитано у следећем одељку. Најстабилније структуре које су формиране између ЛОР-а и глукозе/лактозе представљене су на сликама 42 и 43.

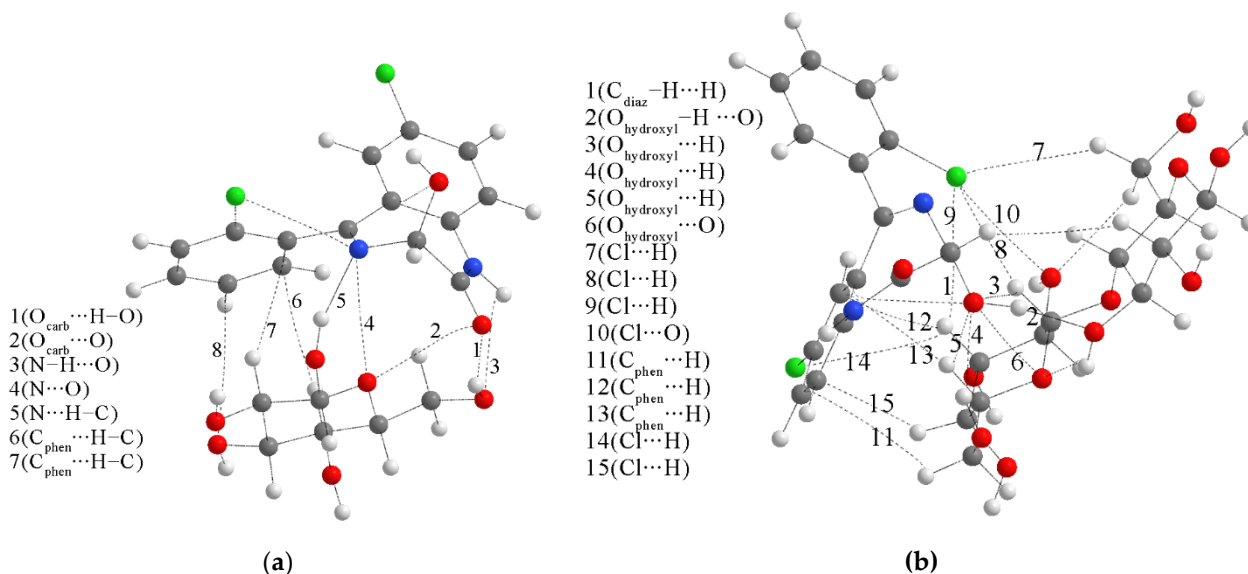


Слика 42. Најстабилнија структура ЛОР и глукозе (одређена на ниву теорије at M05-2X/6-31+G(d,p))



Слика 43. Најстабилнија структура ЛОР и лактозе (одређена на ниву теорије at M05-2X/6-31+G(d,p))

Када се упореде енергије везивања за структуре формиране између ЛОР и глюкозе (-37,7 (структура 1 a)), -19,8 (структура 2 b)) и -34,4 kJ mol^{-1} (структура 3 c)) (слика 42), структура изабрана за даље испитивање је структура 1. Исти тип анализе је урађен за структуре добијене за пар ЛОР-лактоза. Енергије везивања су -43,1, -21,6 и -50,9 kJ mol^{-1} за структуре 1-3. Најјаче интеракције се налазе у структури 3. QТАИМ приказ приказује најстабилније интеракције које су на слици 44.

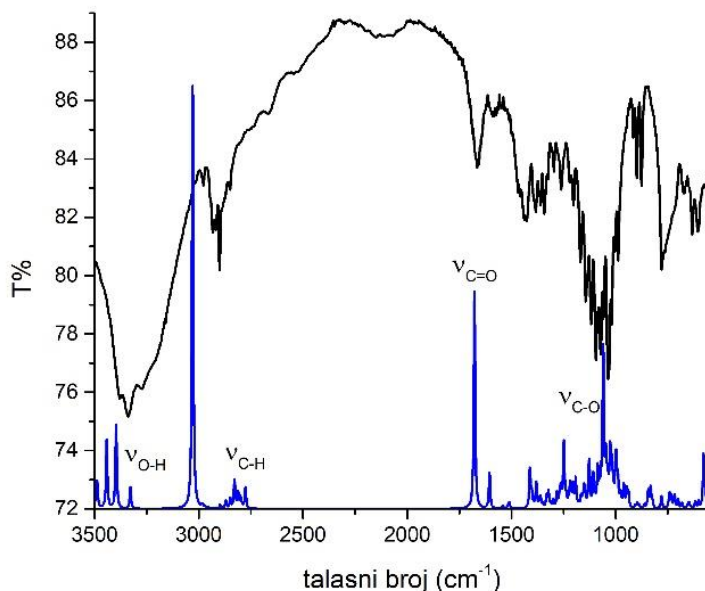


Слика 44. QТАИМ интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формираних између ЛОР и (а) глюкозе и (б) лактозе. Испрекидане линије представљају путеве везе.

Као што се и очекивало, интеракције између глюкозе и ЛОР-а су јаче него што је раније дискутовано за парацетамол и кофеин. Постоје две делимично ковалентне интеракције означене као O_{karbonilni}...H-O (-23,2 kJ mol^{-1}) и N...H-C (-28,6 kJ mol^{-1}) са негативним укупним енергијама од -1,4 и -0,7 kJ mol^{-1} , респективно, и $-G(r)/V(r)$ вредности једнаке 1. Друга конвенционална водонична веза се формира између протонваног азота ЛОР и кисеоника глюкозе, са енергијом везе од -11,7 kJ mol^{-1} . Ова интеракција је нековалентна, са $H(r) > 1$ и -

$G(r)/V(r) > 1$. Због обиља атома кисеоника у структури глукозе, три интеракције укључују директну интеракцију између кисеоника ($O_{\text{karbonilni}} \cdots O$), атома азота ($N \cdots O$), фенил угљеника ($C_{\text{fenil}} \cdots O$) са енергијама везе између $-1,9$ и $-7,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Енергије ових интеракција расту са електронегативношћу атома. Ове три интеракције се могу класификовати као слабе, са електронском густином између $0,003$ и $0,008 \text{ a.u.}$ Интеракције између фенил угљеника и $C-H$ веза глукозе представљају алкил- π интеракције између два једињења. Њихове енергије су $-5,1$ и $-3,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ са позитивном укупном енергијом и односом између $G(r)$ и $V(r)$ једнаким $1,2$ и $1,4$.

Број интеракција се значајно повећава када се у узорке дода лактоза због повећаног броја хидроксилних група. Најјача интеракција, са енергијом интеракције $-46,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, формира се између хидроксилне групе ЛОР и атома кисеоника лактозе. Када се упореде енергије свих наведених интеракција, ова је била највећа. Парцијални ковалентни карактер ове интеракције показује негативна вредност укупне енергије ($-2,2 \text{ kJ mol}^{-1}$) и вредност $-G(r)/V(r)$ једнака 1 . Исти атом кисеоника ЛОР је укључен у три друге интеракције са суседним атомима водоника, са енергијама везе од $-13,2$, $-8,8$ и $-5,1 \text{ kJ mol}^{-1}$, и једним атомом кисеоника лактозе ($-7,5 \text{ kJ mol}^{-1}$). Све ове интеракције су нековалентне, са $-G(r)/V(r) > 1,0$. Два атома хлора ЛОР формирају интеракције са атомима водоника и кисеоника лактозе. Ове интеракције карактеришу много ниже енергије интеракције, између $1,6$ и $4,2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Електронске густине и Лапласове вредности су такође ниже у поређењу са параметрима за интеракције, укључујући атоме кисеоника. Атоми фенил угљеника формирају интеракције са атомима водоника лактозе, са енергијом интеракције која зависи од удаљености и близине електронегативних елемената. Као што је раније поменуто, ове интеракције су присутне између два прстена и додатно стабилизују структуре. Најслабија интеракција је она између атома водоника дијазепинског прстена и лактозе, са енергијом интеракције од само $-0,8 \text{ kJ mol}^{-1}$



Слика 45. Експериментални (црна линија) и теоријски (на M05-2X/6-31+G(d,p) нивоу теорије, плава линија) IR спектри ЛОР таблете са лактозом.

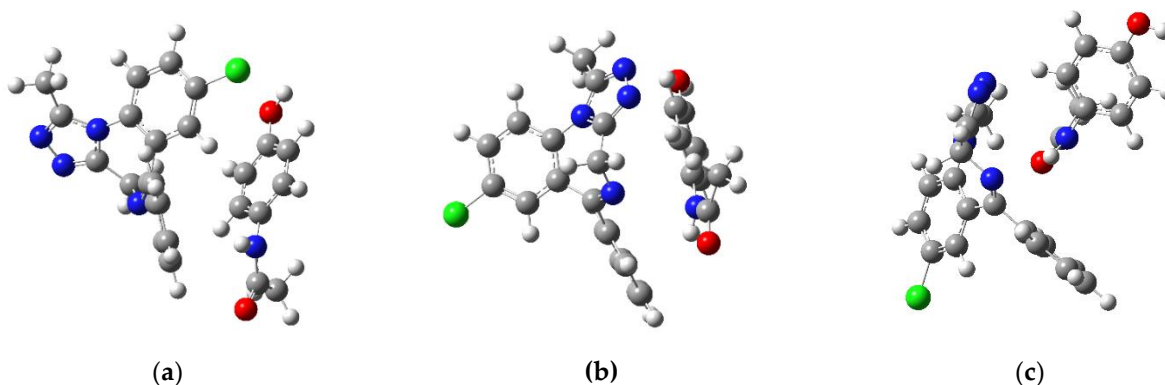
Експериментални IR спектар ЛОР таблета са лактозом као разблаживачем упоређен је са теоријским спектром структуре ЛОР-лактозе на слици 45. Опет, теоријски таласни бројеви су кориговани истим фактором корекције. У експерименталном спектру, трака која припада карбонилној истежућој вибрацији има много нижи интензитет од оног уоченог на слици 2 због ниске концентрације. Траке које припадају $O-H$ и $C-O$ вибрацијама истежања лактозе су много израженије. Положај $C=O$ истежућих вибрација је скоро идентичан чистом ЛОР узорку (1662

cm^{-1}) у експерименталном и теоријском (1667 cm^{-1}) спектру. Може се претпоставити да интеракције са лактозом утичу на целу структуру ЛОР-а због величине молекула разблаживача. Ово је посебно евидентно у интензитету О–Н истежућих вибрација ЛОР-а услед јаке интеракције са атомима хидроксила кисеоника, као што је дискутовано у претходном параграфу.

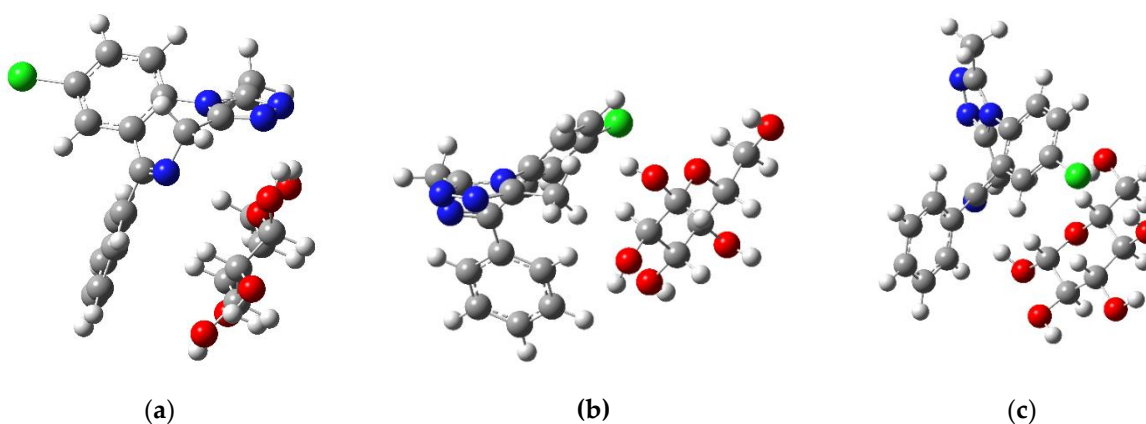
Положаји С–Н и С–О вибрација лактозе такође су присутни у њиховим експериментално посматраним позицијама. Постоји велика сличност између експерименталног и теоријског спектра, што доказује да прорачуни теоријске хемије могу предвидети спектре сложених смеша ако су састојци познати и њихов релативни положај добро одређен.

7.2.4.3. Алпразолам и парацетамол/кофеин

Структуре које садрже АЛП и парацетамол су припремљене позиционирањем два молекула на начин да се омогући остваривање интеракција поларних група укључиле све интеракције поларних група. Оптимизоване структуре су представљене на слици 46, а израчунате су следеће енергије везивања: $-35,9$ (структура 1), $-42,9$ (структура 2) и $-65,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ (структура 3).

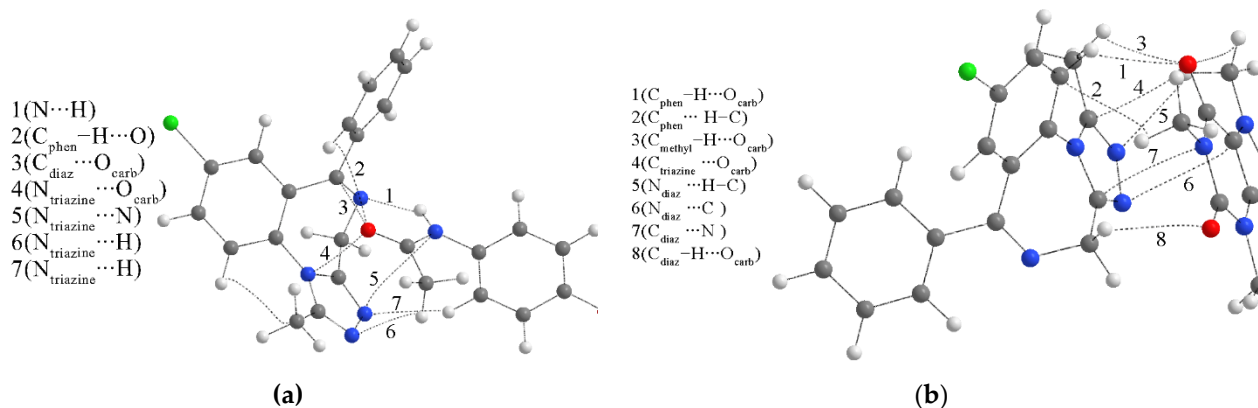


Слика 46. Најстабилнија структура формирана између АЛП и парацетамола (на нивоу теорије $M05-2X/6-31+G(d,p)$)



Слика 47. Најстабилнија структура формирана између АЛП и кофеина (на нивоу теорије $M05-2X/6-31+G(d,p)$)

За даљу анализу одабрана је структура 3, а најважније интеракције су дате на следећој слици. Интеракције са кофеином су такође испитиване са енергијама везивања од -58,1, 11,8 и -42,7 kJ mol⁻¹ за структуре 1-3, респективно. QТАИМ параметри најстабилнијих структура приказани су у табели С18 и на слици 48.



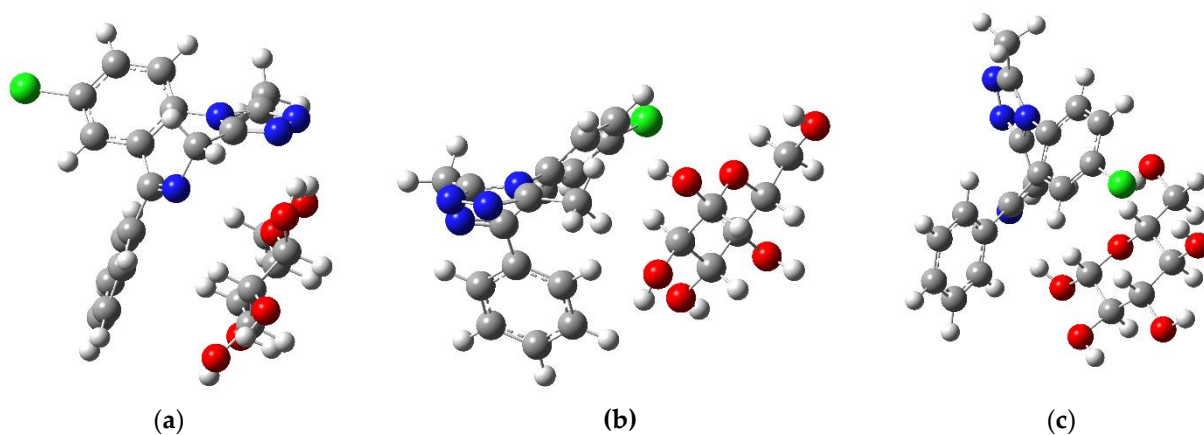
Слика 48. QТАИМ интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формираних између АЛП и (а) парацетамола и (б) кофеина. Испрекидане линије представљају путеве везе

Када се енергије везивања између АЛП и парацетамола упореде са истим паровима са ЛОР, може се приметити да су оне веће за 10-15 kJ mol⁻¹, што је у складу са симулацијама молекуларне динамике (MD). Пажљива инспекција заснована на QТАИМ параметрима даје оправдање за овај налаз. Као што је приказано у табели С18, најјача интеракција између АЛП и парацетамола је конвенционална водонична веза N^{triazine}⋯H-N, са густином електрона од 0,014 а.у. и Лапласијаном од 0,041 а.у, у коме АЛП делује као акцептор атома водоника. Енергија међуатомске везе је -12,3 kJ mol⁻¹. Две друге интеракције су пронађене између атома угљеника диазепинског и фенолног прстена и карбонилног кисеоника, са енергијама од -7,0 и -8,4 kJ mol⁻¹. Важна група интеракција између АЛП и парацетамола укључује триазинске атоме азота. Ове интеракције, са енергијом између -4,1 (N^{triazine}⋯H) и -12,3 kJ mol⁻¹ (N^{triazine}⋯O^{karbonilni}), су вероватни разлог веће стабилности структура формираних између АЛП и парацетамола од оних између ЛОР и парацетамола. Триазепински прстен са три додатна атома азота који су усмерени у истом правцу је много више укључен у формирање интеракције од карбонилне и хидроксилне групе ЛОР-а. Дакле, може се закључити да иако су одвојене интеракције мање јаке, њихов број значајно утиче на укупну стабилност.

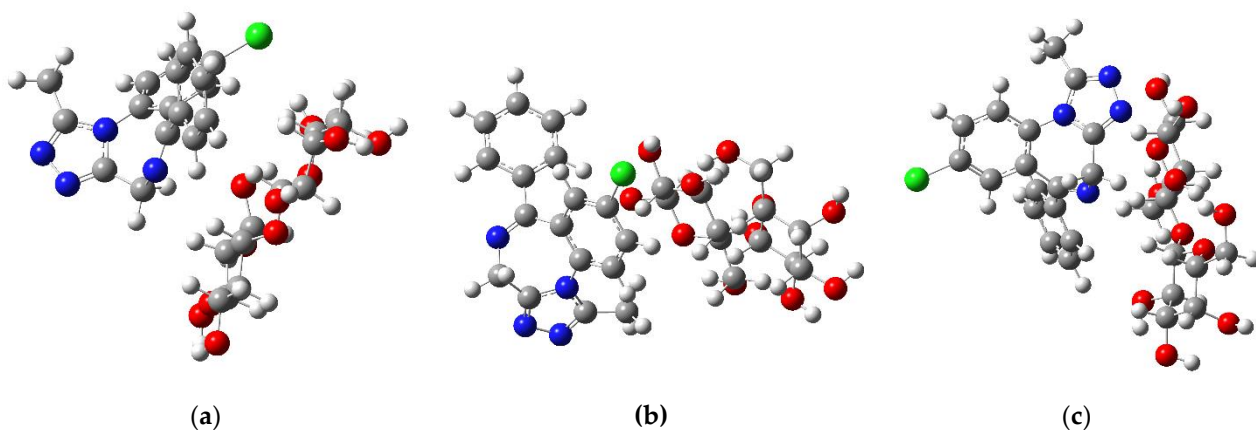
Претходни резултат је много израженији у интеракцији између АЛП и кофеина. Најстабилнија структура између АЛП и кофеина има енергију интеракције од -58,1 kJ mol⁻¹, 25 kJ mol⁻¹ нижу од енергије интеракције између ЛОР-а и кофеина. Најјача интеракција је слаба водонична веза означена као C^{fenil}-H⋯O^{karbonilni} са енергијом интеракције од -10,0 kJ mol⁻¹. Две додатне слабе водоничне везе истог типа имају енергије од -5,2 и 4,7 kJ mol⁻¹. Атоми азота диазепина ступају у интеракцију са атомима угљеника и водоника кроз слабе нековалентне интеракције. Атоми угљеника АЛП такође формирају интеракције са карбонилним атомима кисеоника, азота и водоника. Одсуство хидроксилне групе у АЛП је одговорно за ниже одвојене енергије интеракција. Ипак, присуство неколико електронегативних атома доводи до већег броја интеракција, што даје већу апсолутну вредност енергије везивања.

7.2.4.4. Алпразолам и глюкоза/лактоза

Интеракције између АЛП и глюкозе довеле су до формирања три структуре са стабилизационим енергијама од $-66,0$ (структура 1 а)), $-34,9$ (структура 2 б)) и $-42,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ (структура 3 с)) (слика 49). На основу ових вредности одабрана је структура 1 за даље испитивање QТАИМ параметара и могућих промена у IR спектрима. Енергије стабилизације за интеракције са лактозом биле су уједначеније, између $-37,8$ (структура 1 а)) и $-42,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ (структура 3 с)), као што је приказано на слици 49.

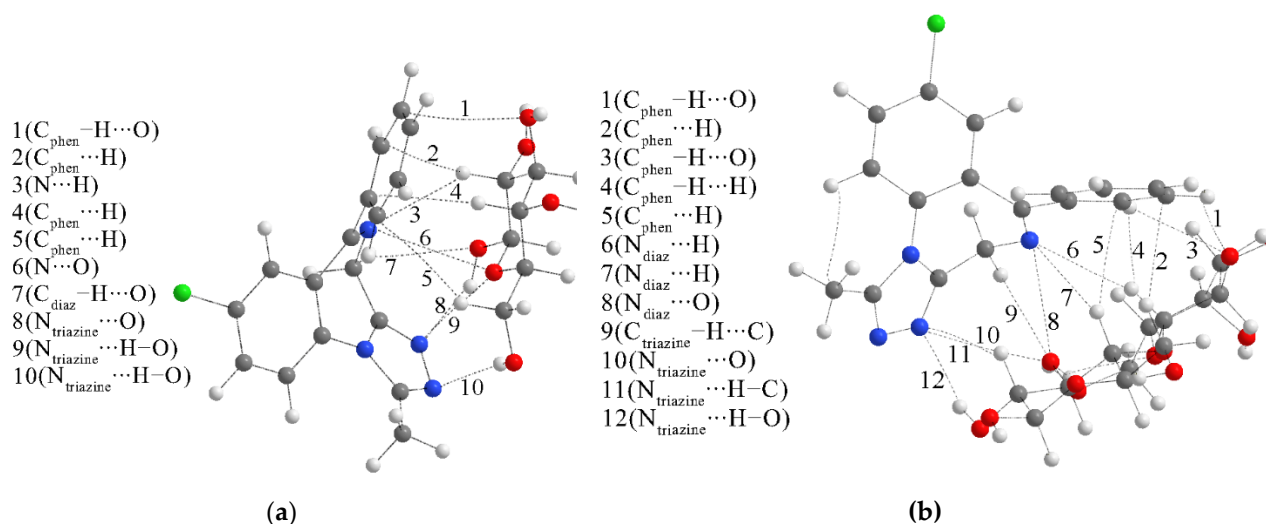


Слика 49. Најстабилнија структура формирана између АЛП и глюкозе (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p))



Слика 50. Најстабилнија структура формирана између АЛП и лактозе (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p))

Најстабилније структуре и QТАИМ интеракције су приказане на слици 51.



Слика 51. QТАИМ интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формираних између АЛП и (а) глюкозе и (б) лактозе. Испрекидане линије представљају путеве везе.

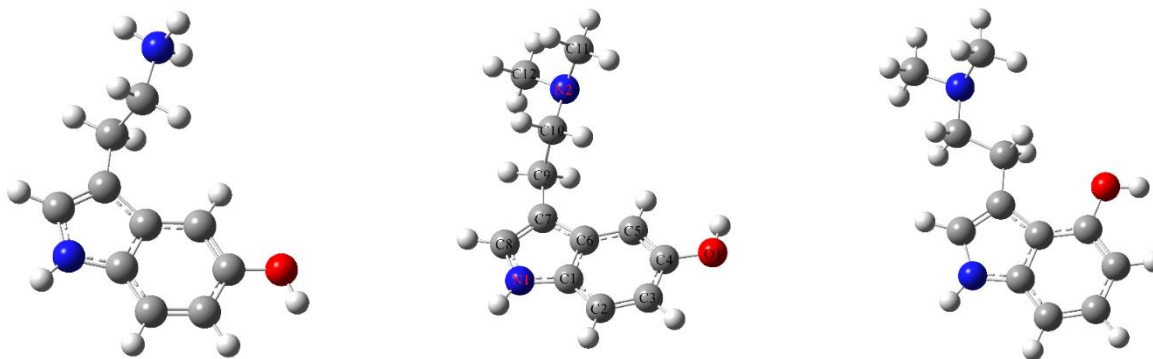
Интеракције између АЛП и глюкозе укључују две водоничне везе између триазинских атома азота и хидроксилних група са енергијама везе од $-23,1$ и $-11,0$ kJ mol^{-1} , са делимичним ковалентним карактером као вредност $-G(r)/V(r)$ једнак 1. Постоје две додатне стабилизационе интеракције између атома азота АЛП и атома кисеоника глюкозе са енергијама везе од $-9,4$ и $-4,9$ kJ mol^{-1} које се могу класификовати као чисто нековалентне интеракције са позитивним вредностима укупне енергије електрона ($1,3$ и $1,9$ kJ mol^{-1}). Постоји неколико интеракција између атома фенилних угљеникових атома и диазепина и атома водоника АЛП и атома водоника и кисеоника глюкозе. Ове интеракције карактеришу електронске густине између $0,004$ и $0,007$ а.у. и Лапласове вредности између $0,012$ и $0,026$ а.у. Ове слабе интеракције су бројније него у случају ЛОР-а, што доводи до веће стабилизације од око 30 kJ mol^{-1} . Релативни положаји триазепинских и фенилних прстенова АЛП омогућавају већи број интеракција са молекулом глюкозе.

Слично је пронађено и за интеракције између АЛП и лактозе. Најјача интеракција са енергијом везе од $-15,4$ kJ mol^{-1} означава се као $\text{N}_{\text{triazin}}\cdots\text{H}-\text{O}$. Атоми азота триазина су укључени у другу слабу водоничну везу ($\text{N}_{\text{triazin}}\cdots\text{H}-\text{C}$) и интеракцију са атомом кисеоника ($\text{N}_{\text{triazin}}\cdots\text{H}-\text{O}$). Ове интеракције имају енергију везе од $-6,7$ и $-6,0$ kJ mol^{-1} . Атом азота диазепина формира три интеракције са атомима водоника и кисеоника лактозе са релативно ниским вредностима електронске густине и Лапласијана. Због величине молекула лактозе и његовог поравнања према диазепинским и фенилним прстеновима, пронађено је више интеракција између атома фенил угљеника и кисеоника/водоника. Две слабе водоничне везе у којима АЛП делује као донор атома водоника имају енергије везе од $-5,2$ и $-4,4$ kJ mol^{-1} . Генерално, енергије стабилизације између АЛП и лактозе су веће од оних израчунатих за ЛОР и лактозу. Међутим, најстабилнија структура са ЛОР-ом је стабилнија од оне са АЛП. Разлог је оријентација ЛОР-а која омогућава формирање јаке водоничне везе са енергијом везе од $-46,5$ kJ mol^{-1} , као што је раније дискутовано.

7.3. Молекулски аспекти интеракција између одабраних психоделика и уобичајених адултераната/пунилаца

7.3.1. Испитивање применљивости одабраног нивоа теорије

Претходно је показано да се M05-2X/6-311++G(d,p) ниво теорије може користити за оптимизацију структуре, предвиђање спектра и интеракција психоактивних супстанци. У трећем делу истраживања испитане су интеракције два психоделика (буфотенина и псилоцина) и серотонина, као модел система, са одабраним пуниоцима и адултерантима. Применљивост овог нивоа теорије је испитана поређењем са кристалографским структурама. У CCDC банци података су биле доступне кристалографске структуре серотонин оксалата, буфотенина и псилоцина, као што је описано у Материјалима и методама. Ове структуре су оптимизоване на поменутом нивоу теорије и приказане су на слици 53. Упоредни приказ експерименталних и теоријских дужина веза и углова је дат у табелама 7 и 8. Ова два скупа података су упоређена израчунавањем коефицијента корелације и MAE вредности.



Слика 53. Оптимизоване структуре (а) протонованог серотонина, (б) буфотенина и (в) псилоцина на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије.

Структуре СЕР, БУФО и ПСИ се разликују у положају ОН групе и постојању метил група на аминском азоту. Остатак молекула чини индолни прстен који није подложен променама услед постојања продужене делокализације. Због тога нису очекиване значајне промене у дужинама веза и угловима веза при промени супституентата. Поређењем дужина веза у експерименталним и оптимизованим структурама добијени су коефицијенти корелације 0,95 (БУФО) и 0,98 (СЕР и ПСИ) (Табела 7). Нижи коефицијент корелације у случају БУФО је последица постојања интермолекулских интеракција у кристалној структури. Једино је код буфотенина примећено да постоје два молекула БУФО који се налазе на малим растојањима. Ова структура је детаљније описана у наставку. MAE вредности за три испитивана молекула су 0,009 (СЕР), 0,014 (БУФО) и 0,008 Å (ПСИ).

Углови веза су много подложнији утицају суседних молекула, посебно уколико постоје ротабилне групе у структури, као што је CH₂-CH₂-NH₂ фрагмент код серотонина. Поређењем вредности из табеле 8 показан је висок степен корелације између кристалографских и теоријских вредности углова. Коефицијенти корелације су између 0,97 (СЕР) и 0,99 (ПСИ). Оптимизована структура ПСИ је линеарна, што највероватније није најстабилнији конформер, али представља локални минимум добијен оптимизацијом експерименталне структуре. Овако добијена структура има најнижу MAE вредност од три испитивана молекула (0,49°). Вредност MAE је највиша за БУФО, што је последица интеракција у кристалној структури.

Табела 7. Експерименталне и теоријске (на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије) дужине веза (Å) одабраних психоделика.

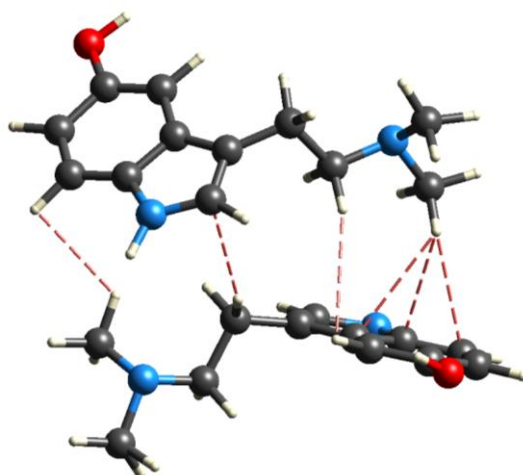
Веза	Прот. серотонин		Буфотенин		Псилоцин	
	Експ.	Теоријска	Експер.	Теоријска	Експ.	Теоријска
N1-C1	1,370	1,381	1,376	1,378	1,362	1,370
C1-C2	1,386	1,393	1,369	1,395	1,397	1,399
C2-C3	1,376	1,380	1,374	1,379	1,359	1,379
C3-C4	1,403	1,408	1,401	1,406	1,404	1,406
C4-C5	1,382	1,380	1,351	1,379	1,381	1,382
C4-O1	1,371	1,363	1,369	1,372	/	/
C5-C6	1,377	1,401	1,418	1,404	1,403	1,401
C5-O1	/	/	/	/	1,368	1,365
C6-C7	1,432	1,437	1,403	1,438	1,441	1,441
C6-C1	1,407	1,408	1,393	1,408	1,413	1,409
C7-C8	1,366	1,370	1,363	1,367	1,370	1,365
C8-N1	1,368	1,365	1,352	1,376	1,368	1,383
C7-C9	1,501	1,494	1,489	1,496	1,502	1,500
C9-C10	1,484	1,523	1,514	1,532	1,504	1,522
C10-N2	1,513	1,524	1,461	1,456	1,478	1,457
N2-C11	/	/	1,475	1,453	1,463	1,453
C11-C12	/	/	1,463	1,453	1,464	1,452
R	0,98		0,95		0,98	
MAE (Å)	0,009		0,014		0,008	

Наведене вредности параметара за поређење су у границама експерименталних грешака, на основу чега се може закључити да је поменути ниво теорије одговарајући за описивање структуре одабраних психоделика. Други важан закључак је да нема значајних промена у дужинама веза услед промена положаја супституентата и додатка метил група на азотовом атому амино групе. На основу тога, претпоставка да се психоактивне супстанце могу заменити доступнијим аналозима, као у случају коришћења серотонина уместо буфотенина и псилоцина, је доказана структурном анализом.

Интеракције између молекула БУФО у кристалној структури су додатно испитане у програму CrystalExplorer. Енергије интеракција су израчунате на B3LYP/6-31G(d,p). Интеракције између молекула су представљене на слици 54. Енергија интеракције износи $-34,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ и састоји се од енергије електростатичких ($-10,0 \text{ kJ mol}^{-1}$), поларизационих ($-1,8 \text{ kJ mol}^{-1}$), дисперзионих ($-42,5 \text{ kJ mol}^{-1}$) и одбојних интеракција ($23,4 \text{ kJ mol}^{-1}$). Главни допринос укупној енергији потиче од дисперзионих интеракција које се остварују између атома водоника или атома угљеника и водоника, као што је приказано на слици 54. Иако су ове интеракције слабе, могу утицати на конформационе промене ротабилних делова у молекулу. Због тога положаји атома око терцијарних амино азота нису идентичне и делом описују промене које постоје у оптимизованој структури у односу на кристалографску.

Табела 8. Експерименталне и теоријске (на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије) углови веза (°) одабраних психоделика.

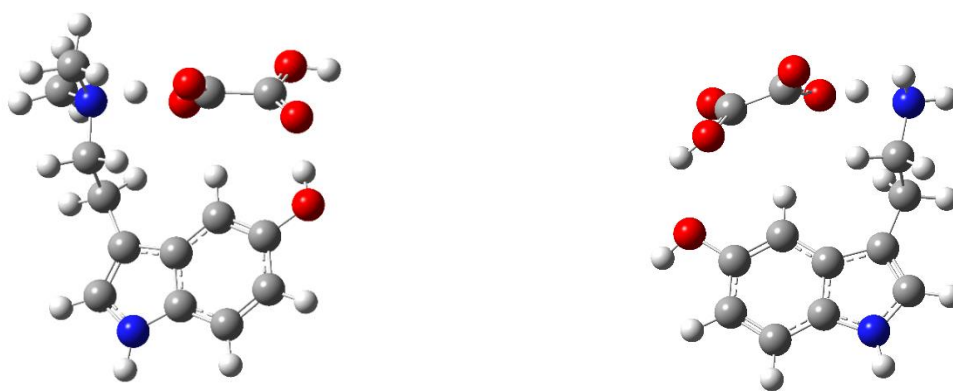
Угао	Серотонин		Буфотенин		Псилоцин	
	Експ.	Теоријска	Експ.	Теоријска	Експ.	Теоријска
N1-C1-C2	131,31	130,91	131,88	130,95	129,69	130,16
N1-C1-C6	107,52	107,48	104,19	107,34	107,80	106,87
C1-C2-C3	118,08	117,77	118,49	117,95	117,14	116,86
C2-C3-C4	121,12	121,19	119,06	120,87	122,09	121,72
C3-C4-C5	120,46	121,17	122,34	121,50	120,91	120,64
C3-C4-O1	121,44	121,60	114,28	115,99	/	/
O1-C4-C5	118,10	117,23	123,36	122,50	/	/
C4-C5-O1	/	/	/	/	122,25	122,84
O1-C5-C6	/	/	/	/	118,99	117,61
C4-C5-C6	119,06	118,36	119,66	118,39	118,75	119,55
C5-C6-C7	133,09	133,45	133,11	133,04	134,48	133,78
C5-C6-C1	120,09	119,90	116,43	119,58	118,56	118,26
C6-C7-C8	106,75	106,94	105,03	106,20	105,77	105,72
C6-C7-C9	123,40	125,17	129,54	125,96	126,85	126,38
C7-C8-N1	109,64	109,59	109,75	110,20	110,47	110,11
C8-N1-C1	109,29	109,34	110,57	108,87	109,09	109,35
C8-C7-C9	129,74	127,86	125,24	127,81	127,33	127,89
C7-C9-C10	113,88	108,50	109,48	111,16	113,42	112,60
C9-C10-N2	115,43	110,42	114,68	113,21	113,26	113,05
C10-N2-C11	/	/	108,66	109,92	112,52	111,89
C10-N2-C12	/	/	112,39	111,62	110,01	109,82
C11-N2-C12	/	/	109,40	109,91	109,96	109,81
R	0,97		0,98		0,99	
MAE (°)	1,07		1,48		0,49	



Слика 54. Приказ интеракција између два молекула буфотенина у кристалној структури (црвеним испрекиданом линијама су приказане интеракције, CrystalExplorer)

7.3.2. Поређење експерименталног и теоријског ^{13}C NMR и IR спектра лоразепама

Применљивост одабраног нивоа теорије је додатно испитана предвиђањем ^{13}C NMR спектра буфотенин оксалата и серотонин оксалата који су били доступни у базама података за нове психоактивне супстанце. Као што је претходно објашњено, могућност превиђања NMR спектра је важна због потенцијалне анализе новосинтетисаних супстанци. Структуре буфотенин оксалата и серотонин оксалата су оптимизоване на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије. Почетна структура за оптимизацију серотонин оксалата је била кристалографска структура из CCDC банке података. За буфотенин оксалат почетна структура је добијена постављањем оксалатног јона у близини терцијарног амино азота у алифатичном ланцу. Структуре су након тога оптимизоване на истом нивоу теорије уз коришћење CPCM модела растварача. Растварачи су били метанол и DMSO за буфотенин оксалат и серотонин оксалат, респективно. Оптимизоване структуре су приказане на слици 55.



Слика 55. Оптимизоване структуре а) буфотенин оксалата и б) серотонин оксалата

На основу приказаних структура може бити закључено да у смеси са оксалатним јонима, СЕР и БУФО постоје у протонаном облику што значајно утиче на изглед NMR спектра. Оптимизације са контрајонима су важне због могућег прекривања сигнала који потичу од испитиваних психоактивних супстанци, као што је описано у истраживању ЛСД-а. Структуре оксалатних соли су додатно стабилзоване водоничним везама са ОН групама везаним за индолни прстен.

За поређење експерименталних и израчунатих спектра одабрани су ^{13}C NMR спектри због једноставности и мањег утицаја растварача и нечистоћа на изглед. Експериментални спектри су преузети из база података за психоактивне супстанце. Израчунати спектри су добијени применом GIAO методе која се у претходним деловима показала одговарајућом за овај тип прорачуна. Структуре су реоптимизоване у растварачима за које су представљени спектри (DMSO за серотонин оксалат и метанол за буфотенин оксалат). У табели 9 се налазе ови подаци за испитивана једињења. Израчунате вредности показују висок степен корелације са експерименталним (0,999 за серотонин оксалат и 0,998 за буфотенин оксалат). MAE вредности за поређење експерименталних и теоријских величина су 20,3 и 16,1 ppm (Табела 9). Корекција теоријских вредности укључује израчунање корекционог фактора на основу поређења експерименталних и теоријских вредности. У случају серотонин оксалата добијена вредност корекционог фактора је 0,8513. Ова вредност укључује факторе као што су утицај растварача и конформационе промене. Након примене корекционог фактора, вредност MAE је била 2,0 ppm. Исти корекциони фактор је примењен на резултате за буфотенин оксалат, што је довело до побољшања резултата и MAE вредности од 2,9 ppm. Ови резултати показују да се

познати експериментални и теоријски подаци за структурне аналоге могу користити за израчунавање и асигнацију спектра новосинтетисаних психоактивних супстанци или супстанци за које нису доступни сви структурни и спектроскопски подаци.

Најмање вредности хемијских помераја у случају серотонин оксалата су добијене за два угљеникова атома у алифатичном низу (C9 и C10). Вредности ових помераја су 39,2 и 23,2 ppm у експерименталном и 40,8 и 23,9 ppm у теоријском спектру. Хемијски помераји осталих угљеникових атома су у очекиваној области између 101,3 и 127,4 ppm у експерименталном (104,5 и 128,9 ppm у теоријском). Присуство електронегативних атома (азот петочланог прстена и ОН група) повећавају вредности ових помераја на 130,7 (C1) и 171,9 (C4) ppm. Највеће вредности хемијских помераја у ¹³C NMR спектру су добијене за угљеникове атоме оксалатних јона (189,6/191,2 ppm у експерименталном и 161,4/162,8 ppm у теоријском). Спектар буфотенин оксалата у многоне подсећа на спектар серотонина. Ово је још један доказ да се експериментални подаци за доступне структурне аналоге могу користити за спектроскопску анализу психоактивних супстанци. Вредности хемијских помераја у спектру буфотенин оксалата су најниже за угљеникове атоме алифатичног низа и метил група које су везане за амински азот. Вредности хемијских помераја угљеникових атома метил група су 43,5 ppm у експерименталном, док се у теоријском незнатно разликују (40,4 и 36,4 ppm). Ове разлике су последица тога што се у прорачунима посматра „замрзнута“ структура молекула, чиме се губи локална симетрија, док је у раствору омогућена слободна ротација ових група. Остали хемијски помераји су блиски претходно описаним померајима за серотонин оксалат, посебно након корекције добијених теоријских вредности.

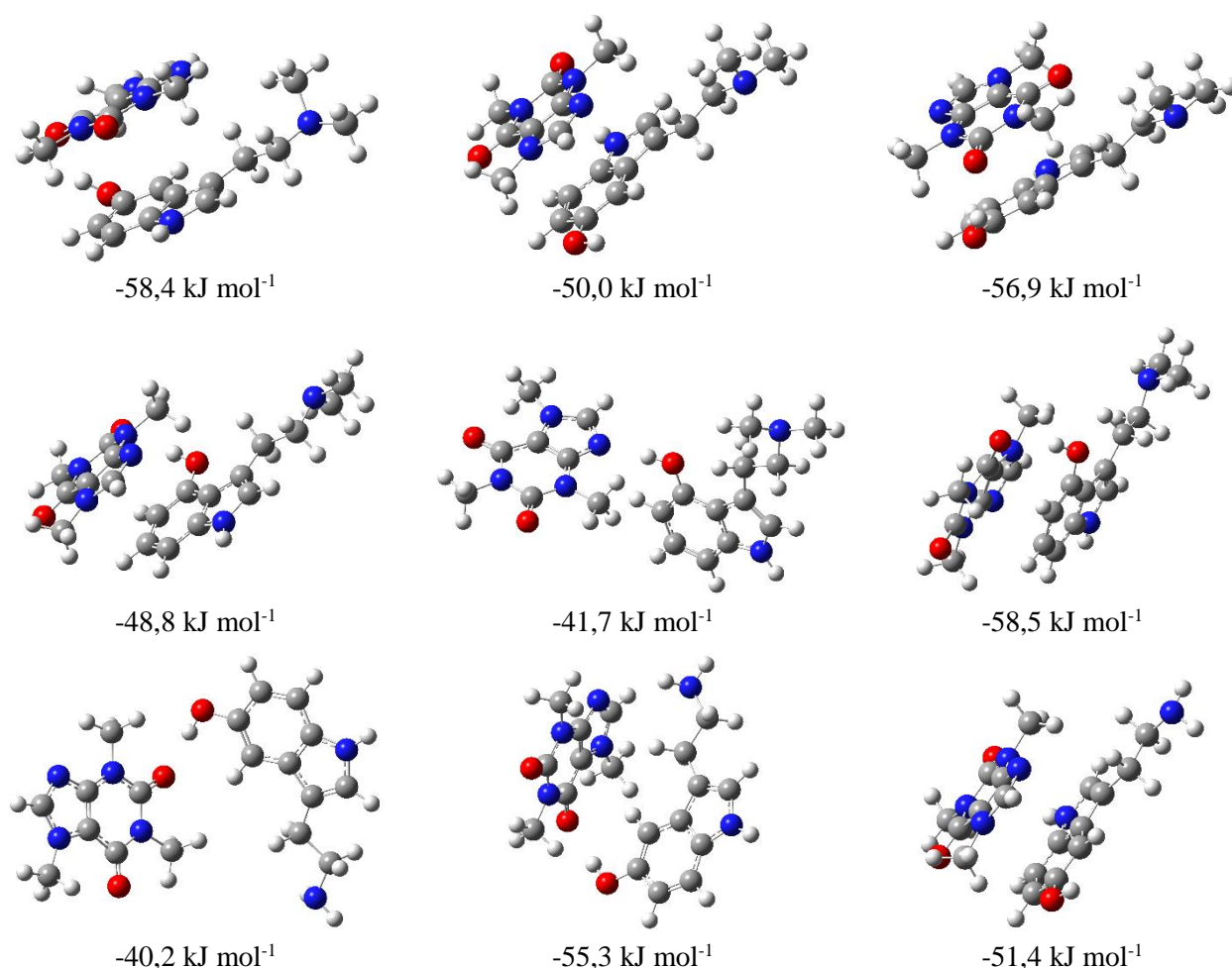
Табела 9. Експерименталне и теоријске (на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије) вредности ¹³C NMR хемијских помераја за буфотенин оксалат и серотонин оксалат.

Веза	Серотонин оксалат			Буфотенин оксалат		
	Експ.	Теор.	Теор. кор.	Експер.	Теор.	Теор. кор.
C1	130,7	152,9	130,2	133,1	151,9	129,3
C2	111,7	134,5	114,5	113,1	134,6	114,6
C3	114,4	132,2	112,5	112,9	133,4	113,5
C4	150,3	171,9	146,3	151,6	175,0	149,0
C5	101,9	122,8	104,5	103,2	121,5	103,5
C6	127,4	151,4	128,9	128,8	150,9	128,4
C7	108,5	130,7	111,3	109,0	130,4	111,0
C8	123,5	147,1	125,2	126,0	145,3	123,7
C9	39,2	48,0	40,8	21,9	26,4	22,5
C10	23,2	28,1	23,9	59,1	63,7	54,2
C11	/	/	/	43,5	47,5	40,4
C12	/	/	/	43,5	42,7	36,4
Coksalat	164,8	189,6	161,4	166,8	192,2	163,6
Coksalat	164,8	191,2	162,8	166,8	186,6	158,8
	R	0,999	0,999	R	0,998	0,998
	MAE (Å)	20,3	2,0	MAE (Å)	16,1	2,9

7.3.3. DFT/QTAIM студија интеракција одабраних психоделика са адултерантима/дилуентима

7.3.3.1.Интеракције одабраних психоделика са кофеином

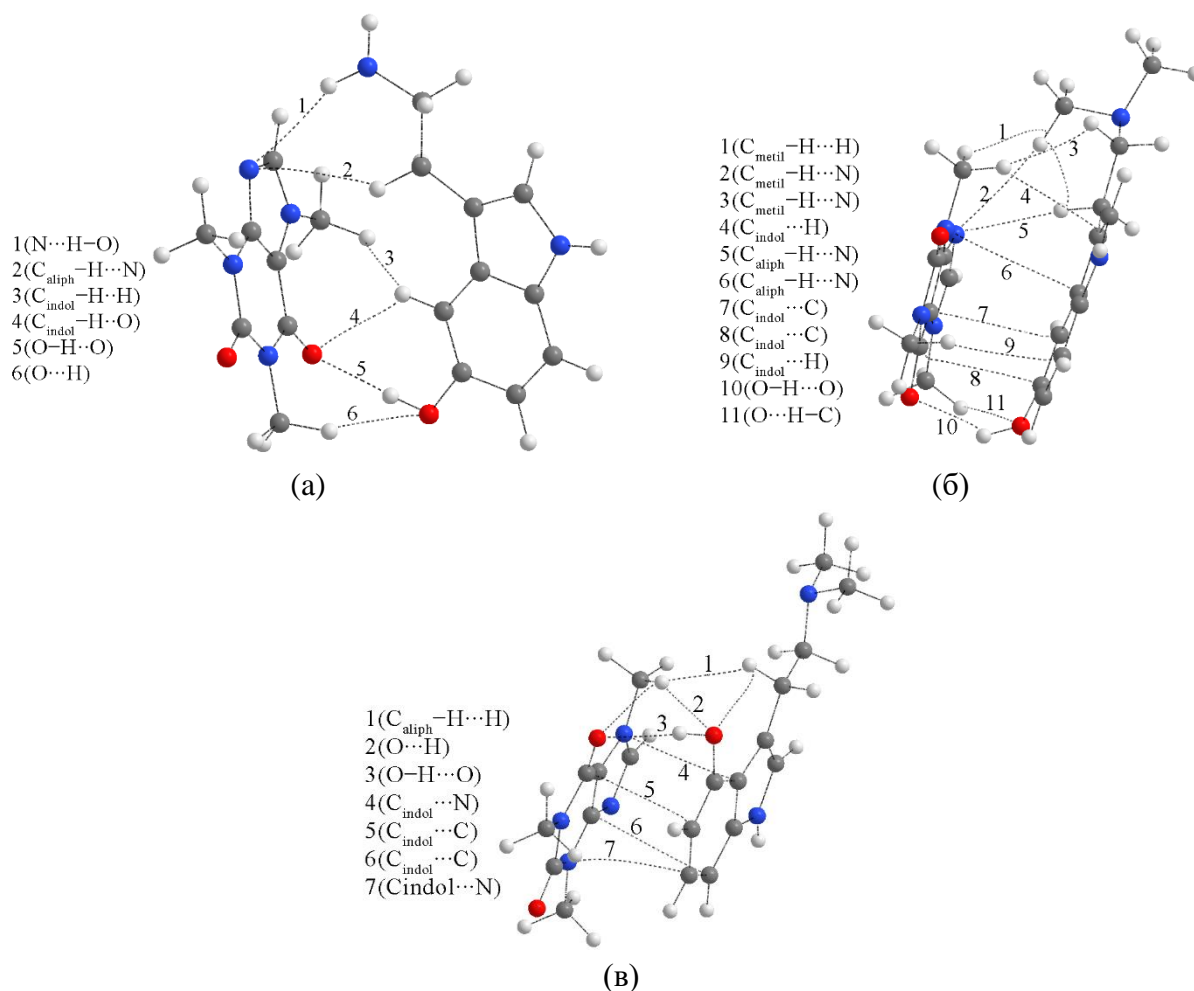
Интеракције психоделика са кофеином су испитане на сличан начин као код бензодиазепине. Оптимизовано је неколико почетних геометрија које су укључивале различите просторне распореде молекула психоделика и кофеина кроз које су остварене различите интеракције. По три најстабилније конфигурације за СЕР, БУФО и ПСИ су одабране и приказане у раду на слици 54. Важно је истаћи да је у овом истраживању коришћен већи базисни скуп (6-311++G(d,p)) него у случају бензодиазепина, због једноставности молекула СЕР, БУФО и ПСИ, што је омогућило краће време израчунавања.



Слика 54. Најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p)) формиране између кофеина и буфотенина (горњи ред), псилоцина (средњи ред) и серотонина (доњи ред).

Енергије везивања израчунате су према једначини 15 и представљене су испод структура на слици 54. Заминљиво је продискутовати међусобни распоред психоактивних супстанци и адултераната/пунилаца и њихов утицај на енергију везивања. Иако су почетне структуре за

оптимизацију БУФО и кофенина биле значајно различите, након оптимизације су добијене конфигурације у којима су ове две супстанце постављене паралелно, с том разликом у релативном распореду група. Због сличности у распореду, енергије везивања су у опсегу од -50,0 до -58,4 kJ mol⁻¹. Најстабилнију структуру карактерише усмереност хидроксилне групе према прстену структуре кофеина. Ова структура је накнадно детаљније описана у оквиру QTAIM анализе. Разлика у положају ОН групе у структури псилоцина утиче на промену енергије везивања која је у значајно ширем опсегу, од -41,7 до -58,5 kJ mol⁻¹. Структура у средини је занимљива због постојања водоничне везе између хидроксилне групе ПСИ и азота кофеина, што условљава енергију интеракције од -41,7 kJ mol⁻¹, али је нижа од осталих енергија. Овај податак указује на важност стекинг интеракција између прстенова психоактивних супстанци и адултераната, чиме се утиче на положај група у области отиска прста. Слично је и код серотонина у првој структури коју карактерише постојање водоничне везе између хидроксилне групе и карбонилног кисеоника кофеина (енергија интеракције -40,2 kJ mol⁻¹). У најстабилнијој конфигурацији, са енергијом везивања од -55,3 kJ mol⁻¹, постоји већи број водоничних веза, као што је објашњено у наставку.



Слика 55. QTAIM интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формиране између кофеина и (а) серотонина, (б) буфотенина и (в) псилоцина. Испрекидане линије представљају путеве везе

Стабилизационе интеракције између парова молекула су испитане на исти начин као што је описано за бензодиазепине. Ови резултати су представљени у табели С19 и на слици 55.

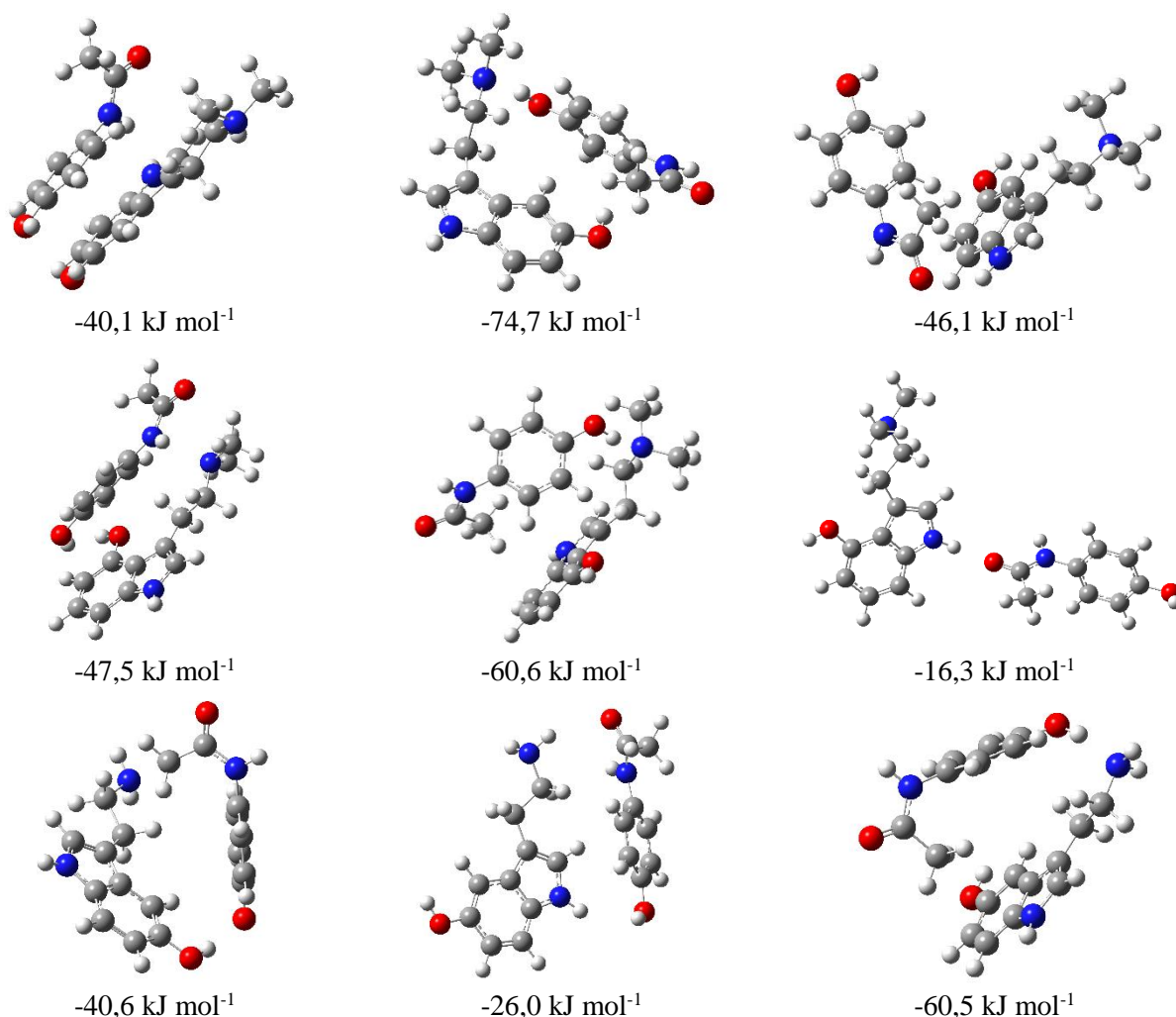
Најнижа вредност енергије интеракција је добијена за пар серотонин-кофеин, $-55,3 \text{ kJ mol}^{-1}$. Између ова два молекула постоји јака водонична веза између хидроксилне групе СЕР и карбонилног кисеоника кофеина, са енергијом везе од $-25,0 \text{ kJ mol}^{-1}$. Поред тога постоје и две слабије водоничне везе типа $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$, са енергијама $-8,9$ и $-4,2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Водонична веза између амино групе СЕР и азота кофеина има енергију од $-6,2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Остале интеракције укључују слабе водоничну везе између СН групе индолног прстена и азота кофеина и дисперзне интеракције СН групе индолног прстена и водоника. Замена примарне амино групе терцијарном у структури БУФО условљава већи број интеракција због постављања молекула кофеина паралелно структури БУФО. На овај начин се остварује већи број интеракција, а енергија је нижа за 3 kJ mol^{-1} . Најјача интеракција постоји између хидроксилне групе БУФО и кисеоника кофеина ($-20,2 \text{ kJ mol}^{-1}$). Слабе водоничне везе, типа $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ и $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ имају енергије од $-7,6$ и $-2,9 \text{ kJ mol}^{-1}$. Због повољнијег просторног распореда, прстенови ових једињења су постављени један изнад другог, што доводи до интеракција $\text{C}\cdots\text{C}$ и $\text{C}\cdots\text{N}$, са енергијама између $-3,8$ и $-7,7 \text{ kJ mol}^{-1}$. Ван дер Валсове интеракције између водоникових атома везаних за угљеникове атоме додатно стабилизују ове структуре. Енергија интеракција између ПСИ и кофеина је врло блиска енергији за БУФО и кофеин, са разликом од $0,1 \text{ kJ mol}^{-1}$. Анализом структуре уочава се да је положај ПСИ и кофеина паралелан, при чему водонична веза опет постоји између хидроксилне и карбонилне групе ($-17,0 \text{ kJ mol}^{-1}$). Интеракције индолних угљеникових атома ПСИ са атомима кофеина имају енергије између $-4,3$ и $-7,9 \text{ kJ mol}^{-1}$. На основу ових резултата може бити закључено да положај ОХ групе у структури БУФО и ПСИ не утиче значајно на тип и јачину интеракција са адултерантима и да су очекиване сличне промене у спектрима услед ових интеракција.

7.3.3.2. Интеракције одабраних психоделика са парацетамолом

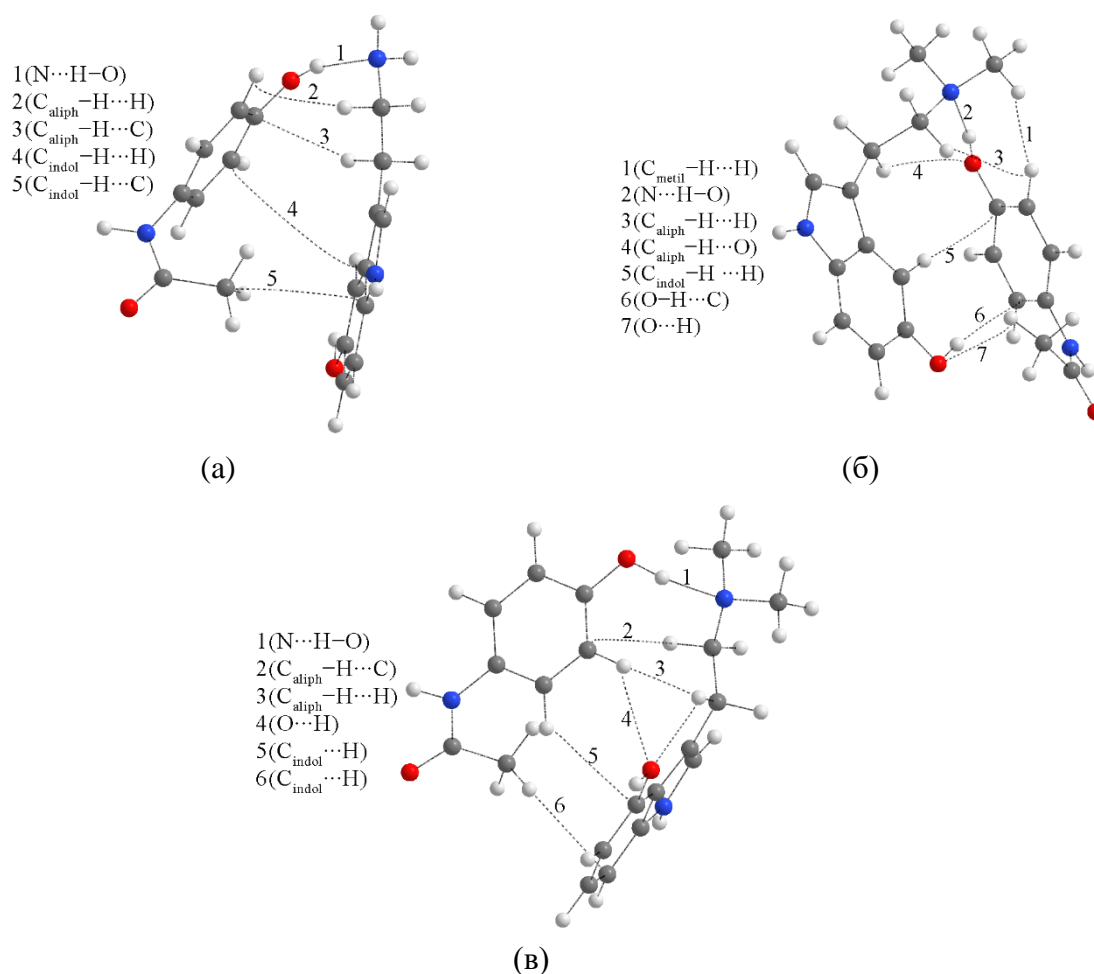
Као што је претходно објашњено, парацетамол у структури има карбонилну, амино и хидроксилну групу које са групама психоактивних супстанци могу да граде јаке водоничне везе. Оптимизоване структуре одабраних психоделика са парацетамолом су представљене на слици 56. За разлику од структура са кофеином, релативни положај парацетамола и БУФО је значајно различит у оптимизованим структурама. Енергије интеракција су између $-40,1$ и $-74,7 \text{ kJ mol}^{-1}$. Најстабилнију конфигурацију ова два молекула карактерише водонична веза између хидроксилне групе парацетамола и терцијарне амино групе. У структури са енергијом интеракција од $-40,1 \text{ kJ mol}^{-1}$ молекули су постављени паралелно, док код треће постоје слабе водоничне везе између $\text{C}-\text{H}$ група и кисеоника. Сличне структуре су добијене и за ПСИ/парацетамол парове. Најстабилнија структура је опет стабилизована ($-60,6 \text{ kJ mol}^{-1}$) водоничном везом између хидроксилне групе и амино групе. Паралелно постављене структуре карактерише енергија интеракција од $-47,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, док је код последње структуре остварена водонична веза између протонаног азота и карбонилне групе. Слично као код кофеина, ове појединачне водоничне везе само делом доприносе стабилизацији. Интеракције између СЕР и парацетамола су описане трима оптимизованим структурама, са енергијама интеракција између $-26,0$ и $-60,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. И код СЕР, најстабилнија структура укључује водоничну везу између хидроксилне групе и примарне амино групе, поред додатних интеракција које су описане у наставку. Веће растојање између ових молекула је добијено за друге две структуре, што утиче на остваривање дисперзионих интеракција. Код обе структуре је примећено да је ПСИ постављен паралелно линији која спаја амино и хидроксилну групу, при чему се остварују водоничне везе са хидроксилном групом парацетамола.

Најзначајније интеракције између одбраних психоделика и бензодиазепине су приказане на слици 56. Важно је приметити да је број интеракција мањи него у случају кофеина, што је последица мањег броја електронегативних атома у структури парацетамола. Интеракција између амино групе СЕР и хидроксилне групе парацетамола има енергију $-38,2 \text{ kJ mol}^{-1}$. Друге интеракције су знатно слабије и укључују СН групе алифатичног низа и индолног прстена са

водониковим и угљениковим атомима парацетамола. Ове интеракције карактерише енергија између $-0,7$ и $6,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ и последица су паралелног распореда СЕР и парацетамола. Интеракције између БУФО и парацетамола су најјаче на основу претходно објашњене анализе. На основу резултата у табели С19, интеракција између терцијарне амино групе БУФО и парацетамола има енергију од $-56,2 \text{ kJ mol}^{-1}$, односно се закључити да је структура више стабилизована него у случају СЕР због постојања метил група са позитивним индуктивним ефектом. Због волуминозности терцијарне амино групе, парацетамол је поравнат тако да се остварују и додатне интеракције са хидроксилном групом БУФО. Ове интеракције, означене као $\text{O}-\text{H}\cdots\text{C}$ и $\text{O}\cdots\text{H}$, су знатно слабије, око -7 kJ mol^{-1} . СН групе из алифатичног низа и индолног прстена интерагују са водониковим и кисеониковим атомима парацетамола. Интеракције између ПСИ и парацетамола, такође, укључују јаку водоничну везу између амино и хидроксилне групе ($-40,1 \text{ kJ mol}^{-1}$). Слаба водонична веза је формирана и између кисеоника ПСИ и ароматичног водоника парацетамола ($-6,1 \text{ kJ mol}^{-1}$). Остале интеракције су много слабије и могу бити окарактерисане као дисперзне интеракције. Важан закључак је да зависно од распореда супституената утицај пунилаца може бити различит и код структурно врло сличних једињења, као у случају БУФО и ПСИ, и да због тога треба узети у обзир различите положаје пунилаца око психоактивних супстанци.



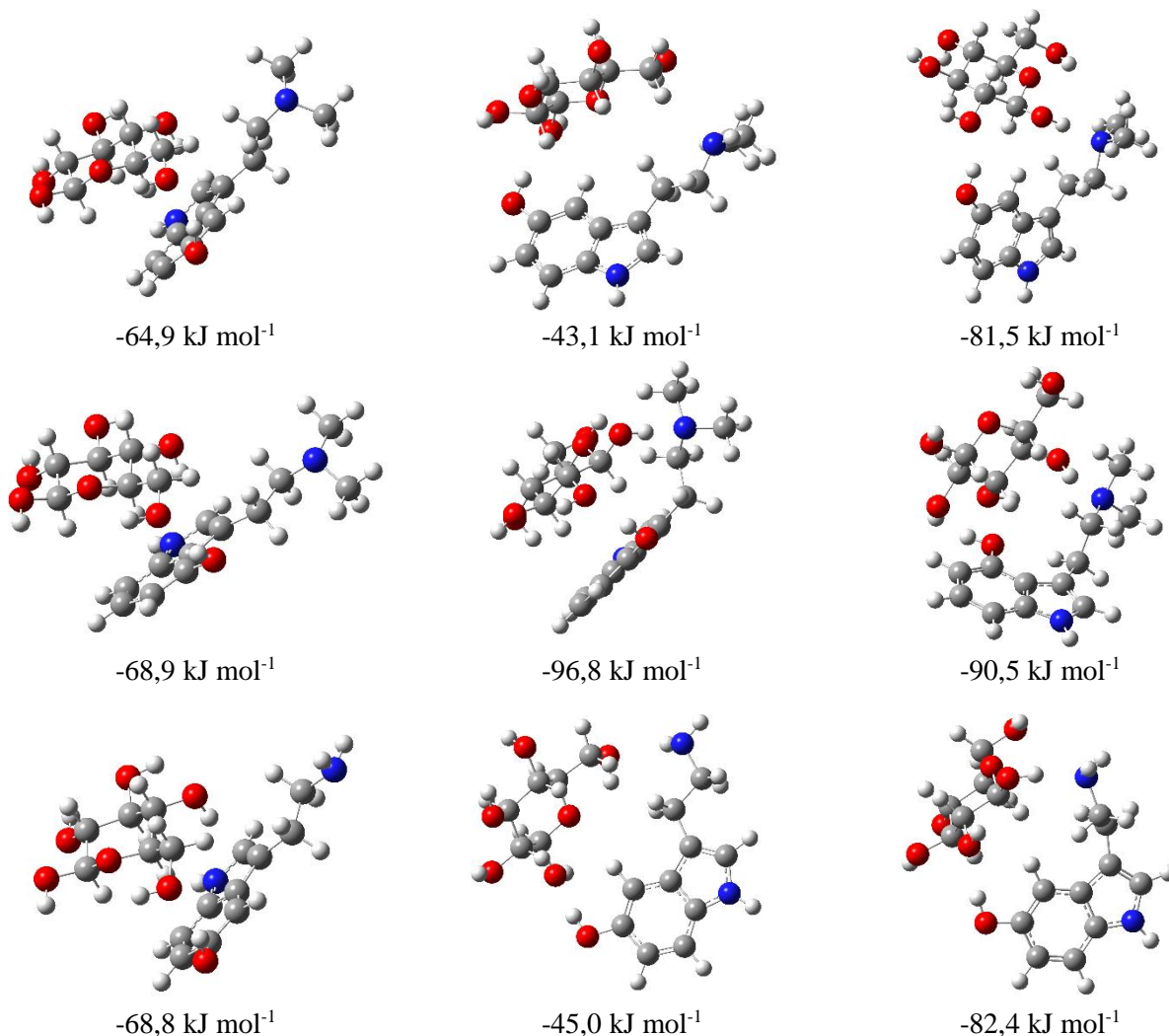
Слика 56. Најстабилније структуре (на нивоу теорије $\text{M05-2X/6-311++G(d,p)}$) формиране између парацетамола и буфотенина (горњи ред), псилоцина (средњи ред) и серотонина (доњи ред).



Слика 57. QТАИМ интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формиране између парацетамола и (а) серотонина, (б) буфотенина и (в) псилоцина. Испрекидане линије представљају путеве везе

7.3.3.3. Интеракције одабраних психоделика са глюкозом

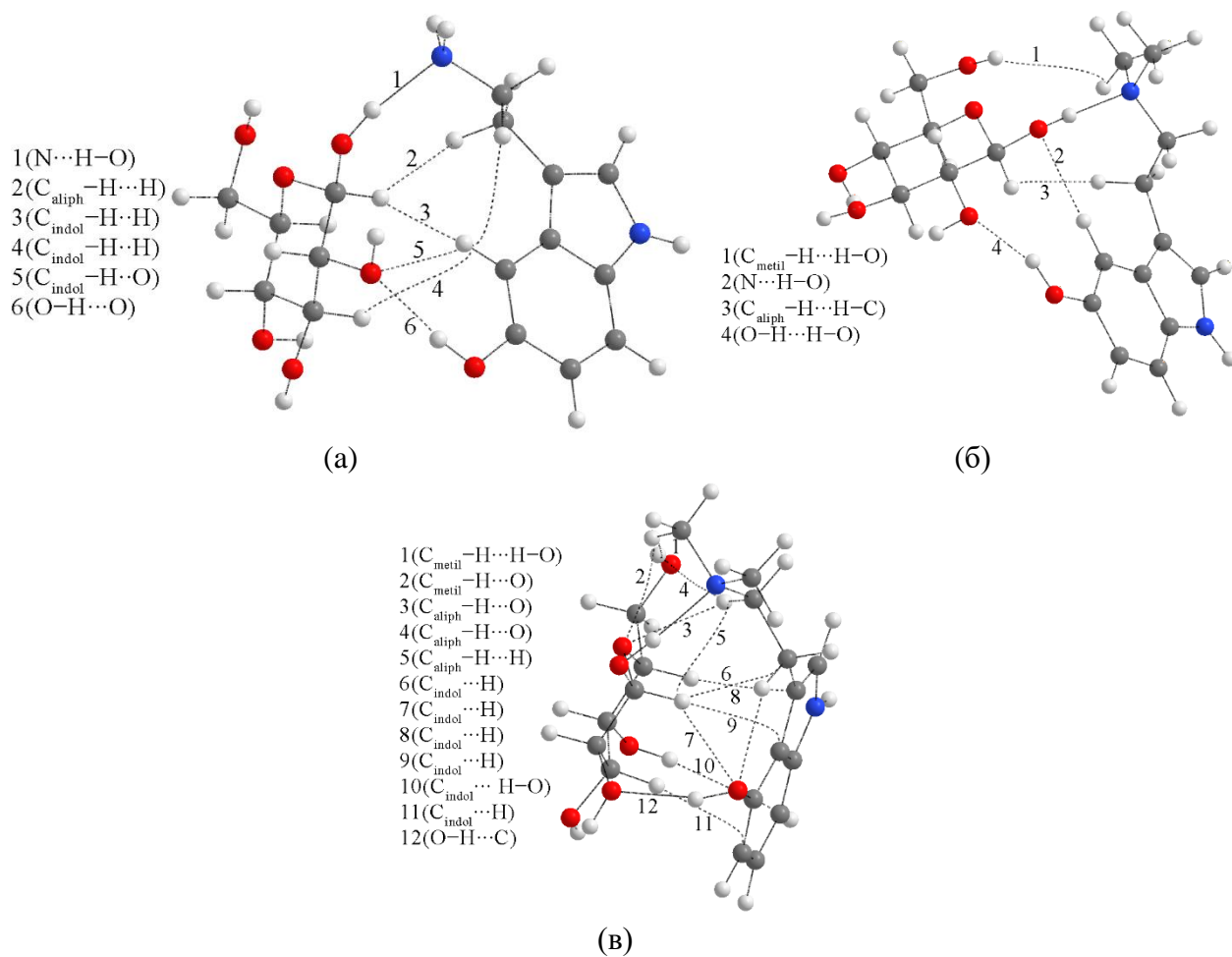
Молекул глюкозе карактерише већи број поларних група које могу да граде повољне интеракције са поларним групама психоделика. Због оријентације хидроксилних група, међусобни положај глюкозе и БУФО утиче на енергију интеракција у опсегу од $-43,1$ и $81,5$ kJ mol⁻¹ (слика 58). Различите водоничне везе се могу уочити у овим структурама, посебно са amino групом, протониваним азотом индолног прстена и хидроксилном групом. У трећој структури су присутне водоничне везе између хидроксилних група глюкозе и терцијарне amino и хидроксилне групе БУФО. Због промене у положају хидроксилне групе, интеракције са ПСИ су много повољније, између $-68,9$ и $96,8$ kJ mol⁻¹. Две најстабилније структуре карактеришу две јаке водоничне везе са поменутиим групама, док је у првој структури присутна само водонична веза између хидроксилне групе ПСИ и хидроксилне групе глюкозе. Интеракције са СЕР су сличне јачине као оне са буфотенином, што наводи на закључак да је положај хидроксилне групе важан за интеракције са глюкозом. Најстабилнија структура формирана између глюкозе и СЕР показује структурне сличности са оном између глюкозе и БУФО, односно укључује водоничне везе са хидроксилном и amino групом СЕР.



Слика 58. Најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p)) формиране између глукозе и буфотенина (горњи ред), псилоцина (средњи ред) и серотонина (доњи ред).

Интеракција између хидроксилне групе глукозе и амино групе СЕР је најјача стабилизациона интеракција, са енергијом од $-41,5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Водонична веза између хидроксилне групе СЕР и хидроксилне групе глукозе има енергију $-22,9 \text{ kJ mol}^{-1}$. Слаба водонична веза постоји између СН групе индолног прстена и кисеоника СЕР ($-9,7 \text{ kJ mol}^{-1}$). Остале интеракције укључују СН групе алифатичног низа и индолног прстена са водониковим атомима глукозе. БУФО остварује најмањи број интеракција са глукозом, што је и утицало на најниже енергије везивања према слици 58. Интеракција између две хидроксилне групе има енергију од $-22,5 \text{ kJ mol}^{-1}$, што је и најјача интеракција између ова два молекула. Интеракција између хидроксилне групе глукозе и терцијарне амино групе је знатно слабија ($-8,0 \text{ kJ mol}^{-1}$). Остале две интеракције се могу класификовати као слаба водонична веза ($\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$) и дисперзне интеракције ($\text{C}-\text{H}\cdots\text{H}-\text{C}$). Са друге стране, QТАИМ анализом је показано постојање дванаест различитих интеракција између глукозе и ПСИ због повољног распореда супституената на индолном прстену ПСИ. Овај број интеракција се рефлектује и на енергију интеракција између ова два молекула од $-96,8 \text{ kJ mol}^{-1}$. Услед постојања других интеракција, најјача је класична водонична веза између хидроксилне групе ПСИ и угљениковог атома глукозе ($-27,3 \text{ kJ mol}^{-1}$). Остале интеракције се остварују између угљениковог атома индолног прстена и водоникових и кисеоникових атома глукозе, са енергијама између $-3,0$ и $-7,9 \text{ kJ mol}^{-1}$. Водоникови атоми метил групе и алифатичног низа интерагују са кисеониковим атомима глукозе slabим интеракцијама. Ове интеракције доприносе укупној стабилности система

првенствено због свог броја, али при томе укључују велики број атома ПСИ, што може значајно утицати на изглед инфрацрвених спектра.



Слика 59. QTAIM интеракције и најстабилније структуре (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) формиране између глюкозе и (а) серотонина, (б) буфотенина и (в) псилоцина. Испрекидане линије представљају путеве везе

8. Закључак

LSD и његови аналоги се често налазе на илегалном тржишту, а њихова анализа је стални задатак форензичких аналитичара. Пет функционала (B3LYP, CAM-B3LYP, B3PW91, M05-2X и M06-2X) у комбинацији са базним скупом 6-311++G(d,p) коришћена су за оптимизацију структуре почевши од кристалографске LSD структуре. Најмања средња апсолутна грешка (MAE) израчуната је за структуру оптимизовану на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p) добијена је за дужине веза и углова од 0,0436 Å и 2,7°. Корекциони фактор (0,848) за IR таласне бројеве је израчунат поређењем експерименталног и теоријског положаја таласног броја C=O истежућих вибрација. Што се тиче ¹³C NMR спектра добијен је висок фактор корелације (0,999) за експерименталне и теоријске податке, са средњом апсолутном грешком од 2,0 ppm. Приказано је неколико метода за предвиђање UV-VIS спектра, при чему је оптимизација основног и првог побуђеног стања довела до разлике од 15nm у експерименталним и теоријским вредностима. Оптимизовани су најзаступљенији масени фрагменти од 221, 207, 181 и 72 m/z. Њихова стабилност објашњена је планарношћу фрагмената и формирањем шесто- и четворочланих прстенова са проширеном делокализацијом. Ови резултати су се адекватно сложили са масеним спектром узорка са илегалног тржишта.

ЛОР и АЛП кристалне структуре су оптимизоване са неколико уобичајених функција у спрези са 6-311++G(d,p). Најмање средње апсолутне грешке за поређење експерименталних и теоријских дужина веза и углова добијене су за структуру оптимизовану на M05-2X/6-311++G(d,p). ¹³C NMR спектри ЛОР су израчунати применом GIAO методе, која је дала коефицијент корелације 0,98 и MAE од 2,63 ppm. Експериментални положаји најистакнутијих ЛОР-ових трака у IR спектру су добро репродуковани, са MAE вредношћу од 12 cm⁻¹. Разлике у експерименталном и теоријском IR спектру објашњене су интрамолекулским интеракцијама између ЛОР мономера. Неколико димерних структура је добијено из кристалне структуре, а енергије стабилизације су израчунате на B3LYP/6-31G(d,p). Ове интеракције укључују поларне групе ЛОР-а, што је довело до промена у теоријском спектру изолованих супстанци. Ове интеракције су даље испитане коришћењем QTAIM приступа за две димерне структуре.

Симулацијама молекуларне-динамике (MD) су изведене за систем који се састоји од једног молекула бензодиазепина и стотину молекула адултераната/разблаживача. Укупна енергија интеракције била је највећа за интеракције између лоразепама и алпразолама са кофеином, -805,6 и -823,1 kJ mol⁻¹, респективно. Наведене су водоничне везе настале између једињења. Најстабилније структуре су оптимизоване на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p) и израчунати QTAIM параметри. Промене у спектру ЛОР при додатку парацетамола, кофеина и лактозе објашњене су насталим интеракцијама. Стабилизација система је била израженија у случају АЛП због присуства већег броја електронегативних атома.

Структуре СЕР, БУФО и ПСИ су оптимизоване на нивоу теорије M05-2X/6-31++G(d,p) и добијене су вредности MAE за дужине веза од 0,008 до 0,014 Å и за углове између веза од 0,49 до 1,48°. Ове вредности показују да су експериментални структурни параметри добро репродуковани и да је одабрани ниво теорије применљив за описивање психоделика. Додатно је урађено предвиђање NMR спектра за СЕР и БУФО. Израчунати корекциони фактор након поређења експерименталних и теоријских ¹³C NMR хемијских помераја СЕР је искоришћен за корекцију израчунатих хемијских помераја за БУФО. На овај начин су добијене MAE вредности 2,0 (СЕР) и 2,9 ppm (БУФО). Добијени резултат потврђује претпоставку да се експериментални и теоријски спектри познатих сустанци могу користити за предвиђање спектра новосинтетисаних или оних пронађених на илегалном тржишту. За интеракције са кофеином, у сва три случаја су уочене водоничне везе између примарне/терцијарне аминок групе психоделика и поларних група кофеина. Додатно су присутне и интеракције хидроксилне групе, као и дисперзне интеракције водоникових атома. У случају парацетамола, најјаче интеракције су остварене између аминок група СЕР, БУФО и ПСИ и хидроксилне групе

овог адултеранта. Ове интеракције могу бити значајне за промене у ИР спектрима ових једињења у смешама. Интеракције са глукозом обухватају већи број електронегативних група испитиваних супстанци.

Ови прелиминарни резултати потврђују применљивост квантно-хемијских метода за истраживање нових психоактивних супстанци и подстиче се даљи развој методологије.

9. Литература

- [1] UNODC (United Nation Office and Crime), *World Drug Report 2023*.
- [2] Matović V., Buha A., *O psihoaktivnim kontrolisanim supstancama sutuacuja u svetu*, Arh. farm. **2012**, 62, 136 – 145.
- [3] *Drugs and Controlled Substances: Information for Students*, Gale, **2003**, 74-84.
- [4] Hamdeh S.A., *The Merida Initiative: An Effective Way of Reducing Violence in Mexico?*, Pepp. P. Rev. **2011**, 4, Article 5.
- [5] <https://pravno-informacioni.sistem.rs/eli/rep/sgrs/ministarstva/pravilnik/2024/58/1> (приступ 16.10.2024.)
- [6] Законик о кривичном поступку, Службени гласник РС број 72/2011, 101/2011, 121/2012, 32/2013, 45/2013, 55/2014, 35/2019, 27/2021- одлука Уставног суда и 62/2021-одлука Уставног савета.
- [7] Правилник о утврђивању списка психоактивних контролисаних супстанци, Службени гласник РС број 40/2023.
- [8] Правилник о утврђивању списка психоактивних контролисаних супстанци, Службени гласник РС број 58/2024.
- [9] United Nations Single Convention on Narcotic Drugs, 1961.
- [10] United Nations Convention on Psychotropic Substances, 1971.
- [11] United Nations Convention on Drug Precursor Chemicals, 1988.
- [12] https://www.euda.europa.eu/publications/data-fact-sheets/european-web-survey-drugs-2021-top-level-findings-ipa7_cnr.
- [13] Nicols D.E., *Halucinogens*, Pharmacol. Ther., **2004**, 101, 131 – 181.
- [14] UNODC (United Nation Office and Crime), *The challenge of new psychoactive substances*, **2013**, 17.
- [15] UNODC (United Nation Office and Crime), *Recommended methods for the detection and assay of Lysergide (LSD), Phencyclidine (PCP), Psilocybine and Methaqualone*, **1999**, 14.
- [16] Rafael D.S., Flavia L.O., Hose A.S.K., Jame E.C.H., *Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies*. Neurosci. Biobehav., **2016**, 71, 715–728.
- [17] Osório L. M.R.F., *Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD): An update*, Drug Metab. **2019**, 51, 378–387.
- [18] Baquiran M., Keyes D., Khalili A.Y., *Lysergic Acid Diethylamide Toxicity*, StatPearls Pub. **2024**.
- [19] Meira V.M, Oliveira A.S., Cohen L.S.A, Bhering C.A., Oliveira K.M, Siqueira D.S., Oliveira M.A., Neto F.R.A., Vanini G., *Chemical and statistical analysis of blotter paper matrix drugs seized in the State of Ruo de Janeiro*, Forensic Sci. Int., **2021**, 318, 110588.
- [20] Grumann C., Henkel K., Stratford A, Clausen M.H., Passie T., Brandt S.D., Auwärter V., *Validation of an LC-MS/MS method for the quantitative analysis of 1P-LSD and its tentative metabolite LSD in fortified urine and serum samples including stability tests for 1P-LSD under different storage conditions*, J Pharm. Biomed. Anal. **2019**, 174, 270-276.
- [21] Brandt S.D., Kavanagh P.V., Westphal F., Stratford A., Elliott S.P., Hoang K., Wallach J., Halberstadt A.L., *Return of the lysergamides. Part I: Analytical and behaviorial characterization of 1-propionyl-d-lysergic acid diethylamide (1P-LSD)*, Drug Test Anal., **2016**, 9, 891-902.
- [22] da Cunha K.F., Kahl J.M.M., Fiorentin T.R., Oloveora K.D., Costa J.L., *Hugh-sensitivity method for the determinatuon of LSD and 2-oxo-3-hydroxy-LSD in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*, Forensic Toxicol., **2022**, 40, 322–331.

- [23] Patton A.L., Karschner E.L., Walterscheid J.P., Garcia J.M., *Modification of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method targeting lysergic acid diethylamide (LSD) and its primary metabolite (OH-LSD) to include nine LSD analogs*, J. Forensic Sci., **2024**, 69, 1789-1798.
- [24] Boakes R.J., Bradley P.B., Briggs I., Dray A., *Antagonism of 5-hydroxytryptamine by LSD 25 in the central nervous system*, Br. J. Pharmacol., **1970**, 40, 202-218.
- [25] Mesley R.J., Evans W.H., *Infrared identification of lysergide (LSD)*, J. Pharm. Pharmacol., **1969**, 21, 713-20.
- [26] Tanaka R., Kawamura M., Mizutani S., Hanajiri R.K., *Characterization of the lysergic acid diethylamide analog, 1-(thiophene-2-carbonyl)-N,N-diethyllysergamide (1T-LSD) from a blotter product*, Drug Testing and Anal., **2024**, 16, 482-488.
- [27] Spalovska D., Marikova T., Kohout M., Kralik F., *Methylone and pentylone: structural analysis of new psychoactive substances*, Forensic Toxicol., **2019**, 37, 366-377.
- [28] Wu X., Cañamares M.V., Kakoulli I., Cortes S.S., *Chemical Characterization and Molecular Dynamics Simulations of Bufotenine by Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) and Density Functional Theory (DFT)*, J. Phys. Chem. Lett., **2022**, 13, 5831–5837.
- [29] Hosseinian A., Vessally E., Bekhradnia A., Nejati K., Rahimpour G., *Benzoylphenethylamine drug interaction with the AlN nanosheet, nanotube and nanocage: Density functional theory studies*, Thin Solid Films., **2017**, 640, 93–98.
- [30] Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C., *The Cambridge Structural Database*. Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater., **2016**, 72, 171–179.
- [31] Zhang S., Fan Y., Shi Z., Cheng Z., *DFT-based QSAR and Action Mechanism of Phenylalkylamine and Tryptamine Hallucinogens*, Chin. J. Chem., **2011**, 29, 623-630.
- [32] Guzman G., *Species Diversity of the Genus Psilocybe (Basidiomycotina, Agaricales, Strophariaceae) in the World Mycobiota, with Special Attention to Hallucinogenic Properties*, Int. J. Med. Mushrooms, **2005**, 7, 305-332.
- [33] Khan J., Kennedy J., Donnell Ch., *Basic Principles of Forensic Chemistry*, **2012**, 107-125.
- [34] Santiago H.F., Reyes M.M., Moreno-Peres J., Mata G., *Pictographic representation of the first dawn and its association with entheogenic mushrooms in a 16th century Mixtec Mesoamerican Codex*, Rev. Mex. Mic., **2017**, 46, 0187-3180.
- [35] Akers B.A., Ruiz F.A., Piper A., Ruck A., *A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms?*, Econ. Bot., **2011**, 65, 121-128.
- [36] Lowy B., *New Records of Mushroom Stones from Guatemala*, Mycologia., **2018**, 63, 983-993.
- [37] Guzman G., *Hallucinogenic Mushrooms in Mexico: An Overview*, Econ. Bot., **2008**, 62, 404-412.
- [38] Bhadoria P., Ramanathan V., *Conformational Landscape and Hydrogen Bonding Pattern of Psilocin: Computational Insights*, ChemistrySelect, **2023**, 8, e202203994.
- [39] Saminathan G., Kandasamy K., Navaneethakrishnan S., Ashokkumar M., Veerappan M., Sundaram K.B., *Molecular Structure, Reactivity and Spectroscopic Properties of Hallucinogens Psilocybin, Mescalone and their Derivatives – A Computational Study*, Letters In Appl. NanoBioSc., **2023**, 12, 1-14.
- [40] UNODC (United Nation Office and Crime), *Recommended Methods for Testing Peyote Cactus (Mescal Buttons)/Mescaline and Psilocybe Mushrooms/Psilocybin*, **1989**, 42.
- [41] Koçak A., Cotiis L.M., Hoffman D.B., *Comparative study of ATR and transfection IR spectroscopic techniques for the analysis of hallucinogenic mushrooms*, Forens. Sci. Int., **2009**, 195, 36-41.
- [42] Weil A.T., Davis W., *Bufo Alvarius: A potent hallucinogen of animal origin*, J. Ethnopharmacol., **1994**, 41, 1-8.
- [43] Alonzo M., Fu S., *Hallucinogens*, Encyclopedia of Forensic Science, **2023**, 3, 107-121.
- [44] Postma T.L., *Neurotoxic Animal Poisons and Venoms*, Clin. Neurotoxicol., **2009**, 6, 463-489.

- [45] Green S., *Tryptamines, Novel Psychoactive Substances* second edition, Classification, Pharmacology and Toxicology, **2013**, 363-381.
- [46] Berkowitz T.M., Kochelski E., Kavanagh P., O'Brien J., Dunne C., Talbot B., Ennis P., Wolf E.U., *The Psilocin (4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine) and Bufotenine (5-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine) Case: Ensuring the Correct Isomer has Been Identified*, J. Forensic Sci., **2020**, 65, 1450-1457.
- [47] John B., *Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, D., and Cox, M.*, Biochemistry And Molecular Biology Education, **2005**, 33, 74-75.
- [48] Guyton C.A., Hall J.E., *Medicinska fiziologija*, **2008**.
- [49] Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., Whyte I.M., *Relative Toxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) on Overdose*, J. Toxicol. Clin. Toxicol., **2004**, 42, 277-285.
- [50] Baylen C.A., Rosenberg H., *A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy*, Addiction., **2006**, 101, 933-947.
- [51] Szeitz A., Bandiera S.M., *Analysis and measurement of serotonin*, Biomed. Chromatogr., **2018**, 32, 2017.
- [52] Committee on the review, *Systematic review of the benzodiazepines. Guidelines for data sheets on diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, clorazepate, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, nitrazepam, and flurazepam*, Br. Med. J., **1980**, 910-912.
- [53] Katzman M.A., *Current considerations on the treatment of Generalized Anxiety Disorder*, CNS Drugs, **2009**, 23, 103-20.
- [54] Lader M., *History of benzodiazepine dependence*, J. Sub. Abuse Treat. **1991**, 8, 1-2.
- [55] Jaffe J.H., Bloor R., Crome I., Carr M., Alam F., Simmons A., Meyer R.E., *A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs*, Addiction., **2004**, 99, 165-173.
- [56] Olsen R.W., *GABAA receptor: Positive and negative allosteric modulators*, Neuropharmacology , **2018**, 136, 10-22.
- [57] Ripka W.C., De Lucca G.V., Bach A.C., Pottorf R.S., Blaney J.M., *Protein β -turn mimetics I. Design, synthesis, and evaluation in model cyclic peptides*, Tetrahedron, **1993**, 49, 3593-3608.
- [58] Meguro K., Tawada H., Miyano H., Sato Y., Yutaka K., *Synthesis of 4Hs-Triazolo [4, 3-a] [1, 4] benzodiazepines, Novel Tricyclic Psychoedatives*. Chem. Pharm. Bull., **1973**, 21, 2382-2390.
- [59] Grecke M., *Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines*, Br J Clin Pharmacol., **1983**, 16, 11-16.
- [60] Sternbach L.H., *The benzodiazepine story*, J Med Chem., **1979**, 22, 1-7.
- [61] Sternbach L.H., *1,4-Benzodiazepines. Chemistry and Some Aspects of the Structure Activity Relationship*, Angew Chem Int Ed Engl., **197**., 10, 34-43.
- [62] Ahmed S.A., Adeogun A., *Quantum-Chemical and Solvatochromic analysis of solvent effects on the Electronic Absorption Spectra of Some Benzodiazepine Derivatives*, J. Iran. Chem. Soc., **2018**, 14, 343-352.
- [63] UNODC (United Nation Office and Crime), *Recommended methods for the Identification and Analysis of Barbiturates and Benzodiazepines under International Control*, **2012**.
- [64] Strekowska M.B., E. Taracha, B. Szukalski, *Application of gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS) to the analysis of benzodiazepines*, Prob. Forensic Sci., **2004**, 59, 5-37.
- [65] Singh N., Stephenson D., *14N NQR Spectra of two Benzodiazepines: Diazepam and Lorazepam, Interactions*, **2024**, 245, 63.
- [66] Söderpalm M.D.B., *Pharmacology of the benzodiazepines; with special emphasis on alprazolam*, Acta Psychiatr Scand Suppl., **1987**, 76, 39-46.
- [67] Novoa de Armas H., Peeters O.M., Van den Mooter G., Blaton N., *Polymorphism of Alprazolam (Xanax®): A Review of its Crystalline Phases and Identification, Crystallographic Characterization, and Crystal Structure of a New Polymorph (Form III)*, J Pharm Sci., **2007**, 96, 1114-1130.

- [68] Rogers W.O., Hall M.A., Brissie R.M., Robinson C.A., *Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose*, J Forensic Sci., **1997**, 42, 155-6.
- [69] Ildiz G.O., Tabanez A.M., Nunes A., Roque J.P.L., *Molecular structure, spectroscopy and photochemistry of alprazolam*, J. Mol. Struct., **2022**, 1247, 131295.
- [70] Sarvestani J.R.M., Majedi S., *A DFT study on the interaction of alprazolam with fullerene (C₂₀)*, J. Chem. Lett., **2020**, 1, 32-38.
- [71] Andreasen M.F., Lindholm C., Kaa E., *Adulterants and Diluents in Heroin, Amphetamine, and Cocaine Found on the Illicit Drug Market in Aarhus, Denmark*, J. Forensic Sci., **2009**, 2, 16-20.
- [72] <https://recoveryfirst.org/benzodiazepines/methods-of-use> (приступ 18.10.2024)
- [73] <https://www.addictioncenter.com/benzodiazepines/xanax/snorting-xanax/> (приступ 18.10.2024)
- [74] Thangadurai S., Dhanalakshimi A., Kannan M.V.S., *Separation and Detection of certain Benzodiazepines by Thin Layer Chromatography*, MJOFs., **2013**, 4, 1-7.
- [75] Okumura T., Nagaoka T., *Separation of benzodiazepines minor tranquilizers by means of reversed phase thin layer chromatography*, Bunseki Kagaku., **1979**, 28, 584-587.
- [76] Inoue T., Niwaguchi T., *Determination of Nitrazepam and its main metabolites in urine by thin layer chromatography*, J. Chromatogr. **1985**, 339, 163-169.
- [77] Gine C.V., Vilamala G.V., Espinosa I.F., Llanosa C.G., Alvarez N.C., Fruitós A.F., Rodríguez J.R., Salvany A.D., Fornell R.T., *Crystals and tablets in the Spanish ecstasy market 2000-2014: Are they the same or different in terms of purity and adulteration?*, Forensic. Sci. Int., **2016**, 236, 164-168.
- [78] Subhash C., Kumar A., Yadav S., Sri S.A., Narain, *Forensic Examination of Heroin and Its Cutting Agents*, J. Forensic Sci. Criminol., **2022**, 10, 2348-9804.
- [79] Bouhsain Z., Garrigues S., Guardia M., *Flow injection-Fourier transform infrared spectrometric determination of paracetamol in pharmaceuticals*, Analyst, **1996**, 121, 635-639.
- [80] Mallah M.A., Tufail S., Sherazi H., Iqbal M., Sarfaraz B., Mahesar A., Bajeeer A.M., *A rapid Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopic method for direct quantification of paracetamol content in solid pharmaceutical formulations*, Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc., **2015**, 141, 64-70.
- [81] Belal T., Awad T., Clark C.R., *Determination of paracetamol and tramadol hydrochloride in pharmaceutical mixture using HPLC and GC-MS*, J. Chromatogr. Sci., **2009**, 47, 49-54.
- [82] Canadian Centre on Substances Use and Addiction, *Adulterants, Contaminants and Co-occurring Substances in Drugs on the Illegal Market in Canada*, **2020**, 1-26.
- [83] Reddy V.S., Shiva S., Manikantan S., Ramakrishna S., *Pharmacology of caffeine and its effects on the human body*, Eur. J. Med. Chem., **2024**, 10, 100138.
- [84] Camfield D.A., Stough C., Farrimond J., Scholey A.B., *Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: a systematic review and meta-analysis*, Nutr. Rev., **2014**, 72, 507-522.
- [85] Herz R.S., *Caffeine effects on mood and memory*, Behav Res Ther, **1999**, 37, 869-879.
- [86] Davies S, Lee T., Ramsey J., Dargan P., Wood D.W., *Risk of caffeine toxicity associated with the use of 'legal highs' (novel psychoactive substances)*, Eur J Clin Pharmacol, **2012**, 68, 435-9.
- [87] Prieto J.P., Scorza C., Serra G.P., Perra V., Galvalisi M., Abin-Carriquiry J.A., Piras G., Valentini V., *Caffeine, a common active adulterant of cocaine, enhances the reinforcing effect of cocaine and its motivational value*, Psychopharmacology (Berl), **2016**, 233, 2879-89.
- [88] Gerrit M.W., Ben F.M.K., Michiel C.H., Hendrik P., Marinus V., *Lactose and Derivatives*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, **2014**, 1-9.
- [89] Rinaldi R., Negro F., Minutillo A., *The health threat of new synthetic opioids as adulterants of classic drugs of abuse*, La Clin. Terape., **2020**, 171, 107-109.
- [90] ENFSI, *Best Practice Manual (BPM) for controlled drug analysis*, **2020**.

- [91] Sapse D., Kobilinsky L., *Forensic science advanced and their application in the Judiciary system*, CRC Press, Boca Ralton, **2023**.
- [92] T. Niksic, D. Vreternar, P. Ring., *Relativistic nuclear energy density functionals: Mean-field and beyond*, Prog. Part. Nucl. Phys., **2011**, 66, 519-548.
- [93] Kurth S., Marques M.A.L., Gross E.K.U., *Density-Functional Theory*, Encyclopedia of Condensed Matter Physics, **2005**, 395-402.
- [94] Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L., Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, J. Comput. Chem., **2011**, 32, 1456–1465.
- [95] Yanai T., Tew D.P., Handy N.C., A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), Chem. Phys. Lett., **2004**, 393, 51–57.
- [96] Tawada Y., Tsuneda T., Yanagisawa S., Yanai T., Hirao K., A long-range corrected time dependent density functional theory, J. Chem. Phys., **2004**, 120, 8425–8433.
- [97] Zhao Y., Donald G. T., *The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals.*, Theor. Chem. Acc., **2008**, 120, 215–241.
- [98] Zhao Y., Schultz N.E., Truhlar D.G., *Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions*, J. Chem. Phys., **2005**, 123, 161103.
- [99] Yan Z., Nathan E. S., Truhlar D.G., *Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions*, J. Chem. Theory Comput., **2006**, 2, 364-382.
- [100] Weinhold F., Landis C.R., *Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts*, Chemistry Education Research and Practice, **2001**, 2, 91-104.
- [101] Weinhold F., Landis C.R., *Discovering Chemistry With Natural Bond Orbitals*, New Jersey: John Wiley & Sons., **2012**, 132–133.
- [102] Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B., Lindahl E., DREADING: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers, SoftwareX, **2015**, 1–2, 19–25.
- [103] Mayo S.L., Olafson B.D., Goddard W.A. DREIDING: a generic force field for molecular simulations, J. Phys. Chem., **1990**, 94, 8897–8909.
- [104] Hess B., Bekker H., Berendsen H.J.C., Fraaije J.G.E.M., LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. J. Comput. Chem., **1997**, 18, 1463–1472.
- [105] UNODC (United Nation Office and Crime)- *Recommended Methods for Testing Lysergide (LSD)*, **1989**.
- [106] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., et al. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian Inc.: Wallingford, CT, USA, **2016**.
- [107] Becke A.D., *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*, J. Phys. Chem., **1993**, 98, 5648.
- [108] Becke A.D., *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*, Phys. Rev. A, **1988**, 38, 3098–3100.
- [109] Zhao Y., Schultz N.E., Truhlar D.G., *Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions*, J. Chem. Theory Comput., **2006**, 2, 364–382.
- [110] Zhao Y., Truhlar D.G., *The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new*

- functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals.*, Theor. Chem. Acc., **2008**, 120, 215–241
- [111] Yanai T., Tew D.P., Handy N.C., *A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)*, Chem. Phys. Lett., **2004**, 393, 51–57.
- [112] Perdew J.P., Burke K., Wang Y., *Generalized gradient approximation for the exchange–correlation hole of a many-electron system*, Phys. Rev. B Condens. Matter., **1996**, 54, 16533–16539.
- [113] Dunning T.H., *Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen.*, J. Chem. Phys., **1989**, 90, 1007.
- [114] Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L., *Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory*, J. Comput. Chem., **2011**, 32, 1456–1465.
- [115] Munos R.A., Panchenko Y.N., Koptev G.S., Stepanov N.F., *Program for calculating distribution of potential energy in internal coordinates*. J. Appl. Spectrosc, **1970**, 12, 428–429.
- [116] Jacquemin D., Preat J., Perpète E.A.A., *TD-DFT study of the absorption spectra of fast dye salts.*, Chem. Phys. Lett., **2005**, 410, 254–259.
- [117] Jacquemin D., Perpète E.A., *Ab initio calculations of the colour of closed-ring diarylethenes: TD-DFT estimates for molecular switches*, Chem. Phys. Lett. , **2006**, 429, 147–152.
- [118] Zieliński, R., Szymusiak H., *Application of Dft B3Lyp/Giao and B3Lyp/Csgt Methods for Interpretation of Nmr Spectra of Flavonoids*, Int. J. Food Nutr. Sci., **2003**, 53, 157–162.
- [119] Bohmann J.A., Weinhold F., Farrar T.C., *Natural chemical shielding analysis of nuclear magnetic resonance shielding tensors from gauge-including atomic orbital calculations*, J. Chem. Phys., **1997**, 107, 1173.
- [120] Bandoli G., Clemente D.A., *Crystal, molecular, and electronic structure of an antianxiety agent: 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one*. J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2, **1976**, 2, 413.
- [121] Foster J.P., Weinhold F., *Natural hybrid orbitals*, J. Am. Chem. Soc., **1980**, 102, 7211–7218.
- [122] Banfi D., Patiny L. *www.nmrdb.org: Resurrecting and Processing NMR Spectra On-line*. *Chimia (Aarau)*, **2008**, 62, 280.
- [123] Castillo A.M., Patiny L., Wist J., *Fast and accurate algorithm for the simulation of NMR spectra of large spin systems*, J. Magn. Reson., **2011**, 209, 123–130.
- [124] Wolinski K., Hinton, J.F., Pulay P., *Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations*, J. Am. Chem. Soc., **1990**, 112, 8251–8260.
- [125] Cheeseman J.R., Trucks G.W., Keith T.A., Frisch M.J., *A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors.*, J. Chem. Phys., **1996**, 104, 5497–5509
- [126] Marenich, A. V., Cramer C.J., Truhlar D.G., *Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions*. J. Phys. Chem. B, **2009**, 113, 6378–6396.
- [127] Daboe M., Parlak C., Direm A., Alver Ö., Ramasami P., *Interaction between escitalopram and ibuprofen or paracetamol: DFT and molecular docking on the drug–drug interaction.*, J. Biomol. Struct. Dyn., **2024**, 42, 672–686.
- [128] Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B., *Lindahl, E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers*. SoftwareX, **2015**, 1–2, 19–25.
- [129] Hess B., Bekker H., Berendsen H.J.C., Fraaije J.G.E.M., *LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations*. J. Comput. Chem., **1997**, 18, 1463–1472.
- [130] Mester A.L., Klewe B., Furberg S., *Acta Chemica Scandinavica*, **1978**, 32, 267.
- [131] Falkenberg G., *Acta Crystallographica, Section B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **1972**, 28, 3219.

- [132] Zeller M., Parent S., Schultheiss N., *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, **2024**, 80, 590.
- [133] Holze F., Erne L., Duthaler U., Liechti M.E., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and urinary recovery of oral lysergic acid diethylamide administration in healthy participants*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2024**, 90, 200-208.
- [134] Grobério, T.S., Zacca J.J., Botelho É.D., Talhavini M., Braga J.W.B., *Discrimination and quantification of cocaine and adulterants in seized drug samples by infrared spectroscopy and PLSR*. *Forensic Sci. Int.* **2015**, 257, 297–306.
- [135] Pérez-Alfonso C., Galipienso N., Garrigues S., de la Guardia M. A., *Green method for the determination of cocaine in illicit samples*, *Forensic Sci. Int.* **2014**, 237, 70–77.
- [136] Mesley R.J., Evans W.H., *Infrared identification of lysergide (LSD)*. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1969**.
- [137] Dimić D., Milenković D., Ilić J., Šmit B., Amić A., Marković Z., Dimitrić M. J. *Experimental and theoretical elucidation of structural and antioxidant properties of vanillylmandelic acid and its carboxylate anion*. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2018**, 198, 61–70.
- [138] Dimic D., Milenkovic D., Markovic Z., Markovic J.D. *Structural and spectral analysis of 3-methoxytyramine, an important metabolite of dopamine*. *J. Mol. Struct.*, **2017**, 1134, 226–236.
- [139] Avdović E.H., Dimić D., Dimitrić M.J, Vuković N., Radulović M.Đ., Živanović M.N., Filipović N.D., Đorović J.R., Trifunović S.R., Marković Z.S., *Spectroscopic and theoretical investigation of the potential anti-tumor and anti-microbial agent, 3-(1-((2-hydroxyphenyl)amino)ethylidene)chroman-2,4-dione*, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2019**, 206, 421–429.
- [140] Brandt S.D., Kavanagh P.V., Westphal F., Stratford A., Elliott S.P., Dowling G., Wallach J., Halberstadt A.L., *Return of the lysergamides. Part V: Analytical and behavioural characterization of 1-butanoyl-d-lysergic acid diethylamide (1B-LSD)*. *Drug Test. Anal.*, **2019**, 11, 1122–1133.
- [141] Dimić D., *The importance of specific solvent–solute interactions for studying UV–VIS spectra of light-responsive molecular switches*, *Comptes Rendus Chim.*, **2018**, 21, 1001–1010.
- [142] Bellman S.W., *Mass Spectral Identification of Some Hallucinogenic Drugs*. *J. AOAC Int.*, **1968**, 51, 164–175.
- [143] Clark C.C., *The Differentiation of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) from N -Methyl- N -Propyl and N -Butyl Amides of Lysergic Acid.*, *Journal of Forensics science*, **1989**, 34, 12674J.
- [144] Nakahara Y., Niwaguchi T., *Studies on Lysergic Acid Diethylamide and Related Compounds. I. Synthesis of d-N6-Demethyl- lysergic Acid Diethylamide*. *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 2337–2341.
- [145] Shobana D., Sudha S., Ramarajan D., Ristivojević N., Rakić A., Dimić D., *Structural, spectroscopic (IR, Raman, and NMR), quantum chemical, and molecular docking analysis of (E)-2-(2,5-dimethoxybenzylidene)hydrazinecarbothioamide and its dimers.*, *J. Mol. Struct.*, **2022**, 1247, 131277.
- [146] Popović G., Sladić D., Stefanović V., Pfendt L., *Study on protolytic equilibria of lorazepam and oxazepam by UV and NMR spectroscopy*. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2003**, 31, 693–699.
- [147] Ildiz G.O., Tabanez A.M., Nunes A., Roque J.P.L., Justino L.L.G., Ramos M.L., Fausto R., *Molecular structure, spectroscopy and photochemistry of alprazolam*. *J. Mol. Struct.*, **2022**, 1247, 131-295.
- [148] Jamróz M.H. VEDA 4Warsaw **2004**.
- [149] Sevvanthi S., Muthu S., Aayisha S., Ramesh P., Raja M., *Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman and UV-Vus), computational (ELF, LOL, NBO, HOMO-LUMO, Fukuu, MEP) studies and molecular docking on benzodiazepine derivatives- heterocyclic organic arenes*. *Chem. Data Coll.*, **2020**, 30, 100-574.

- [150] Sevvanthi S., Muthu S., Aayisha S., S. Janani, Raja M., *PES, molecular structure, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman), electronic (UV-Vis, HOMO-LUMO), quantum chemical and biological (docking) studies on a potent membrane permeable inhibitor: dibenzoxepine derivative*. *Heliyon*, **2020**, 6 (8), e04724.
- [151] Mary Y.S., Miniyar P.B., Mary Y.S., Resmi K.S., Panicker C.Y., Armačić S., Armačić S.J., Thomas R., Sureshkumar B., *Synthesis and spectroscopic study of three new oxadiazole derivatives with a detailed computational evaluation of their reactivity and pharmaceutical potential*, *J. Mol. Struct.*, **2018**, 1173, 469–480.
- [152] Gak Simić K., Đorđević I., Lazić A., Radovanović L., Petković Benazzouz M., Rogan J., Trišović N., Janjić G., *On the supramolecular outcomes of fluorination of cyclohexane-5-spirohydantoin derivatives*, *CrystEngComm.*, **2021**, 23, 2606–2622.
- [153] Shili A., Ayadi A., Taboukhat S., Zouari N., Sahraoui B., El-Ghayoury A., *Azo-based phenylthiophene Schiff bases: Syntheses, crystal structures and optical properties*, *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1222, 128933.
- [155] Hajji M., Mtiraoui H., Amiri, N., Msaddek M., Guerfel T., *Crystallographic and first-principles density functional theory study on the structure, noncovalent interactions, and chemical reactivity of 1,5-benzodiazepin-2-ones derivatives.*, *Int. J. Quantum Chem.*, **2019**, 119.
- [156] Hazarika Z., Jha N.A., *Computational Analysis of the Silver Nanoparticle–Human Serum Albumin Complex*, *ACS Omega*, **2020**, 5, 170–178.

10. Додатак

Табела С1. Експерименталне и теоријске дужине веза LSD-а израчунате помоћу различитих функционала са основним базисом 6-311++G(d,p)

	Експ.	B3LYP	CAM-B3LYP	B3PW91	M05-2X	M06-2X
N1-C2	1,358(7)	1,397	1,392	1,391	1,391	1,392
C2-C3	1,397(1)	1,370	1,361	1,369	1,364	1,365
C3-C4	1,499(1)	1,499	1,496	1,494	1497	1,498
C4-C5	1,551(1)	1,561	1,552	1,554	1,551	1,553
C5-N6	1,580(1)	1,470	1,463	1,463	1,463	1,464
N6-C17	1,461(7)	1,460	1,453	1,453	1,456	1,456
N6-C7	1,494(7)	1,466	1,458	1,459	1,460	1,461
C7-C8	1,570(8)	1,528	1,520	1,522	1,519	1,521
C8-C9	1,511(1)	1,509	1,505	1,504	1,506	1,507
C9-C10	1,387(2)	1,339	1,331	1,338	1,333	1,334
C10-C11	1,472(1)	1,479	1,478	1,474	1,477	1,479
C11-C12	1,408(3)	1,395	1,386	1,393	1,387	1,388
C12-C13	1,455(3)	1,409	1,406	1,407	1,408	1,409
C13-C14	1,357(3)	1,395	1,387	1,393	1,389	1,390
C14-C15	1,414(4)	1,398	1,395	1,396	1,396	1,398
C15-C16	1,378(7)	1,407	1,398	1,405	1,400	1,401
C5-N1	1,401(8)	1,382	1,377	1,377	1,377	1,377
C16-C3	1,446(5)	1,422	1,420	1,418	1,421	1,422
C8-C18	1,548(4)	1,538	1,529	1,532	1,525	1,529
C18-O19	1,270(1)	1,226	1,221	1,224	1,222	1,220
C18-N20	1,256(3)	1,372	1,364	1,367	1,359	1,364
N20-C21	1,497(5)	1,467	1,459	1,459	1,459	1,459
C21-C22	1,386(9)	1,532	1,525	1,527	1,526	1,527
N20-C23	1,609(8)	1,470	1,462	1,462	1,462	1,462
C23-C24	1,455(4)	1,530	1,523	1,525	1,524	1,525
MAE		0,0423	0,0444	0,0439	0,0439	0,0437

Табела С2. Експериментални и теоријски углови веза LSD-а израчунате помоћу различитих функционала са основним базисом 6-311++G(d,p)

	Експ.	B3LYP	CAM-B3LYP	B3PW91	M05-2X	M06-2X
N1-C2-C3	114,3(7)	109,26	109,40	109,31	109,42	109,43
C2-C3-C4	137,8(6)	135,44	135,63	135,64	135,84	135,72
C2-C3-C16	102,8(5)	106,08	105,98	105,93	105,88	105,85
C3-C4-C5	105,9(7)	110,26	110,25	110,18	109,75	110,10
C3-C16-C11	125,4(9)	127,31	127,29	127,24	127,27	127,29
C3-C16-C15	108,0(1)	109,39	109,36	109,41	109,37	109,41

C4-C5-C10	115,3(7)	111,88	111,83	111,82	111,37	111,82
C4-C5-N6	108,1(1)	110,14	110,13	110,11	109,83	109,92
C5-N6-C7	112,0(8)	112,62	112,60	112,56	111,69	111,77
C5-N6-C17	111,6(4)	112,28	112,17	112,13	111,13	111,53
C5-C10-C9	125,1(3)	122,06	122,26	122,11	122,50	122,35
C5-C10-C11	114,2(4)	115,29	115,20	115,28	115,07	115,29
N6-C7-C8	106,8(5)	109,78	109,72	109,77	109,10	109,28
C17-N6-C7	104,9(3)	110,18	110,23	110,14	109,33	109,82
C7-C8-C9	111,8(2)	108,91	108,76	108,74	108,42	108,63
C7-C8-C18	107,0(2)	110,92	110,92	110,91	110,81	110,88
C9-C8-C18	106,4(7)	110,76	110,61	110,69	109,85	109,88
C8-C9-C10	121,9(2)	122,74	122,52	122,54	121,92	122,18
C9-C10-C11	120,6(3)	122,66	122,53	122,61	122,43	122,36
C10-C11-C16	116,9(1)	115,65	115,51	115,51	115,24	115,37
C10-C11-C12	126,8(1)	127,97	127,94	128,10	128,05	127,95
C11-C12-C13	117,2(1)	120,55	120,40	120,49	120,22	120,29
C11-C16-C15	126,4(5)	123,30	123,35	123,35	123,36	123,30
C12-C13-C14	123,6(6)	122,85	122,85	122,93	122,98	122,93
C13-C14-C15	118,9(7)	116,84	116,88	116,81	116,84	116,85
C14-C15-C16	117,0(8)	120,07	119,97	120,03	119,90	119,96
C14-C15-N1	132,6(7)	134,10	134,09	134,16	134,16	134,16
C15-N1-C2	104,6(7)	109,44	109,31	109,54	109,38	109,43
C8-C18-O19	123,9(9)	120,87	120,92	121,04	121,14	121,19
C8-C18-N20	115,6(2)	117,76	117,75	117,49	117,23	117,22
O19-C18-N20	120,3(1)	121,37	121,33	121,47	121,61	121,57
C18-N20-C21	131,4(1)	125,34	125,25	125,27	125,31	125,31
C18-N20-C23	114,7(1)	117,83	117,78	117,84	117,72	117,61
N20-C21-C22	120,9(1)	113,68	113,37	113,64	112,46	112,56
N20-C23-C24	107,6(4)	112,99	112,66	112,95	111,58	111,67
C21-N20-C23	114,0(4)	116,83	116,97	116,89	116,97	117,07
MAE		2,875	2,833	2,849	2,700	2,718

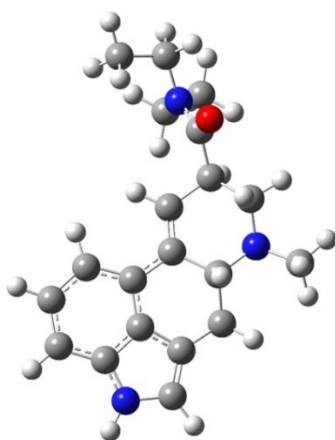
Табела С3. Асигнација вибрација LSD-а (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G(d,p)) (где су: ν – истежуће вибрације, β – деформације у равни, γ – деформација ван равни, τ – торзија)

Вибрациони облик	Експерименталне таласне дужине [cm ⁻¹]		Теоријске таласне дужине [cm ⁻¹]		Теоријски ИР интензитет	^a PED \geq 5%
	FT-IR	Нексалиране	Скалиране			
1	3200	3742	3446	129,5	ν_{NH} (99)	
2	3097	3306	3045	0,2	ν_{CH} (99)	
3	3046	3253	2996	14,3	ν_{CH} (99)	
4		3243	2987	7,3	ν_{CH} (99)	
5		3231	2976	2,1	ν_{CH} (99)	

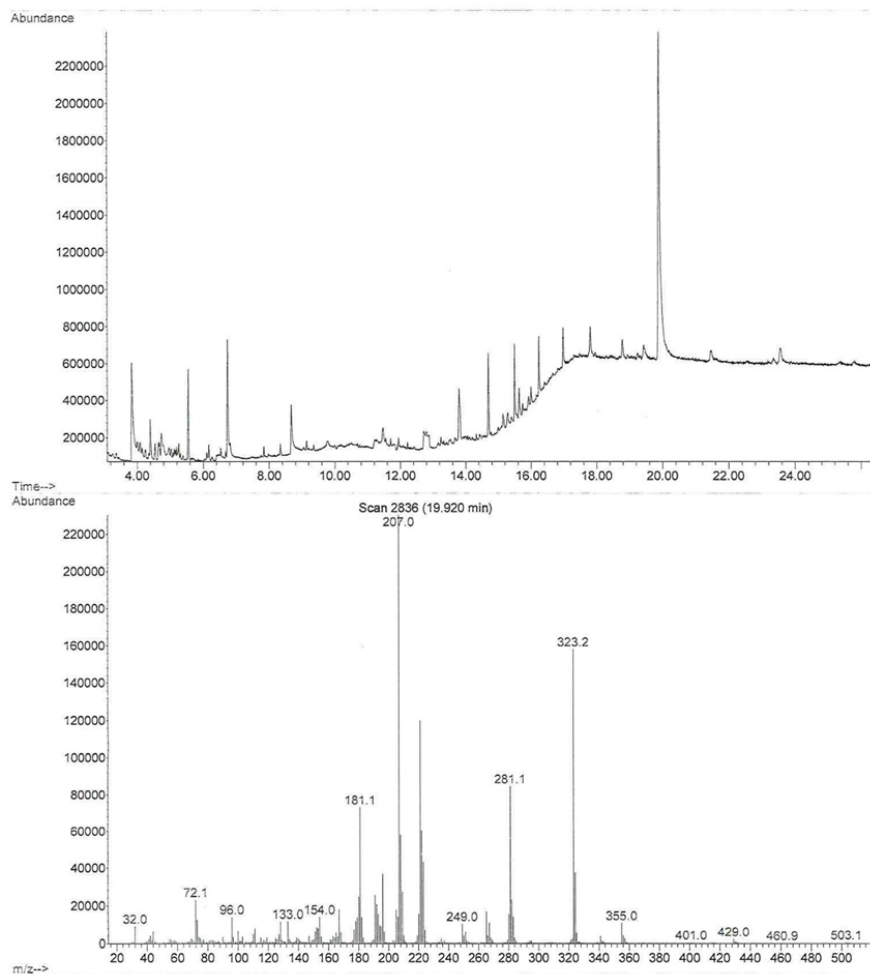
6		3206	2953	8,9	$\nu_{\text{CH}}(99)$
7		3188	2936	28,1	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
8	2920	3186	2935	27,1	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
9		3184	2932	15,8	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
10		3172	2921	25,8	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
11		3164	2914	32,0	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
12		3159	2910	34,6	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
13		3158	2909	13,5	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
14		3150	2902	24,0	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3)$
15		3144	2896	48,2	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
16		3139	2891	8,0	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
17	2883	3117	2871	41,1	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
18		3104	2859	22,0	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
19		3094	2850	26,2	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
20		3094	2849	19,5	$\nu_{\text{CH}}(92) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
21		3091	2847	8,2	$\nu_{\text{CH}}(96) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
22	2839	3088	2844	21,3	$\nu_{\text{CH}}(94) (-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-)$
23	2810	3047	2807	28,2	$\nu_{\text{CH}}(93) (-\text{CH}_2-)$
24	2774	2997	2761	96,8	$\nu_{\text{CH}}(96) (-\text{CH}_3)$
25		2949	2716	46,1	$\nu_{\text{CH}}(99) (-\text{CH}_2-)$
26		1756	1617	123,7	$\nu_{\text{CC}}(56) + \nu_{\text{CO}}(7)$
27	1609	1747	1609	663,9	$\nu_{\text{CO}}(73) + \nu_{\text{CC}}(5)$
28		1701	1567	13,6	$\nu_{\text{CC}}(38) + \beta_{\text{NCC}}(7)$
29		1690	1556	29,5	$\nu_{\text{CC}}(60)$
30		1638	1509	30,3	$\nu_{\text{CC}}(54) + \beta_{\text{NCH}}(5)$
31		1569	1445	6,2	$\nu_{\text{CC}}(25) + \beta_{\text{CCH}}(24)$
32		1548	1426	171,7	$\nu_{\text{NC}}(6) + \beta_{\text{HCH}}(63) + \beta_{\text{NCH}}(11)$
33		1531	1410	50,0	$\beta_{\text{HCH}}(83) + \beta_{\text{NCH}}(6) (-\text{CH}_3)$
34		1528	1408	33,7	$\beta_{\text{HCH}}(83) + \beta_{\text{NCH}}(3) (-\text{CH}_3)$
35	1456	1527	1407	73,7	$\beta_{\text{HCH}}(76) (-\text{CH}_3)$
36		1522	1402	64,3	$\beta_{\text{HCH}}(73) (-\text{CH}_3)$
37		1520	1400	3,7	$\beta_{\text{HCH}}(70) + \beta_{\text{NCH}}(6) (-\text{CH}_3)$
38		1514	1395	12,2	$\beta_{\text{HCH}}(70) + \beta_{\text{NCH}}(6) (-\text{CH}_3)$
39		1511	1392	15,2	$\beta_{\text{HCH}}(70) (-\text{CH}_3)$
40		1510	1391	109,6	$\beta_{\text{HCH}}(71) (-\text{CH}_3)$
41		1503	1385	67,7	$\beta_{\text{HCH}}(54) (-\text{CH}_3)$
42	1432	1497	1379	429,0	$\beta_{\text{HCH}}(23) + \nu_{\text{CC}}(15)$
43	1375	1493	1375	69,2	$\beta_{\text{HCH}}(34) + \beta_{\text{HCH}}(10)$
44		1483	1366	3,5	$\beta_{\text{HCH}}(28) + \beta_{\text{NCH}}(24)$
45	1337	1470	1354	20,8	$\beta_{\text{CNH}}(29) + \nu_{\text{CC}}(8)$
46		1434	1321	37,0	$\beta_{\text{CNH}}(19) + \beta_{\text{CCH}}(17)$
47	1315	1432	1319	55,2	$\beta_{\text{CCH}}(9) + \beta_{\text{NCH}}(7) + \beta_{\text{HCH}}(17)$
48		1431	1318	51,3	$\beta_{\text{CCH}}(9) + \beta_{\text{NCH}}(9) + \beta_{\text{HCH}}(8)$

49		1425	1312	10,6	$\beta_{CCH} (10)$
50		1416	1304	29,4	$\beta_{CCH} (14) + \beta_{HCH} (15)$
51		1408	1297	7,6	$\beta_{NCH} (9) + \beta_{CCH} (6)$
52		1399	1288	34,5	$\beta_{NCH} (17) + \beta_{CCH} (16)$
53	1281	1391	1281	78,1	$v_{CC} (26)$
54		1373	1265	102,5	$\beta_{NCH} (19) + \beta_{CCH} (26)$
55		1367	1259	21,2	$\beta_{NCH} (24) + \beta_{CCH} (7)$
56		1361	1254	47,3	$\beta_{CCH} (57)$
57	1247	1347	1240	38,3	$\beta_{CCH} (31)$
58		1340	1234	33,7	$\beta_{NCH} (14) + \beta_{CCH} (5)$
59		1329	1224	57,9	$\beta_{CCH} (20) + v_{CN} (9)$
60	1215	1316	1212	90,9	$\beta_{CCH} (23)$
61		1303	1200	19,9	$\beta_{CCH} (9) + v_{CN} (8)$
62		1296	1194	99,9	$\beta_{CCH} (12) + v_{CN} (5)$
63		1280	1179	33,0	$\beta_{CCH} (12) + v_{CN} (15)$
64		1277	1176	55,9	$\beta_{CCH} (15) + v_{CN} (21)$
65	1156	1272	1172	111,5	$\beta_{CCH} (17) + v_{CN} (28)$
66		1250	1151	3,5	$\beta_{CCH} (32) + \beta_{NCH} (10)$
67	1115	1219	1123	7,8	$\beta_{CCH} (55)$
68		1202	1107	35,9	$\beta_{CCH} (10) + v_{CC} (23)$
69		1198	1103	88,1	$\beta_{CCH} (19) + v_{CN} (11)$
70	1090	1189	1095	30,8	$\beta_{CCH} (18) + v_{CN} (18)$
71	1078	1163	1071	114,9	$\beta_{NCH} (53)$
72	1053	1155	1064	174,4	$v_{CC} (18) + v_{NC} (8)$
73		1139	1049	9,0	$v_{CC} (6)$
74		1134	1044	39,6	$\beta_{CCH} (32) + \beta_{NCH} (10)$
75		1133	1044	53,8	$v_{CC} (18) + v_{NC} (8)$
76	1031	1121	1033	16,1	$\beta_{CCH} (28) + v_{CC} (13)$
77		1109	1022	32,6	$\beta_{CCH} (33) + v_{CC} (22)$
78	1000	1098	1012	261,3	$\beta_{NCH} (29) + v_{CN} (27)$
79		1096	1009	40,1	$v_{CC} (19) + v_{NC} (20)$
80		1087	1001	40,3	$\beta_{NCH} (21) + v_{CC} (16)$
81		1076	991	36,8	$\beta_{CCH} (10) + v_{CC} (23)$
82		1056	972	0,6	$v_{CC} (29) + v_{NC} (13)$
83	942	1033	952	21,5	$v_{CC} (8) + \beta_{NCH} (14) + \beta_{CCH} (7)$
84		1016	936	21,2	$\beta_{CCH} (29)$
85		996	917	20,7	$\beta_{NCC} (9) + v_{NC} (8) + v_{CC} (5)$
86		992	913	1,3	$\gamma_{HCCC} (99)$
87	902	985	907	19,7	$\beta_{CCH} (8) + v_{CC} (20)$
88		968	892	37,2	$\beta_{CCH} (13) + v_{CC} (44)$
89		945	870	25,9	$\beta_{CCH} (9) + v_{CC} (31)$
90		916	844	9,7	$\gamma_{HCCC} (96)$
91		896	825	28,9	$\gamma_{HCCC} (96)$
92		871	803	21,4	$\beta_{CCC} (21)$

93		854	787	36,3	$\beta_{\text{CCH}} (8) + \nu_{\text{CC}} (7)$
94		842	775	19,2	$\beta_{\text{CCH}} (5) + \nu_{\text{CN}} (8)$
95	845	833	767	38,8	$\gamma_{\text{HCNC}} (84)$
96	774	806	742	177,8	$\gamma_{\text{CCCC}} (10) + \gamma_{\text{HCCC}} (18)$
97	749	801	738	37,3	$\beta_{\text{CCH}} (68)$
98		795	732	3,3	$\beta_{\text{CCH}} (70)$
99		774	713	254,4	$\gamma_{\text{CCCC}} (10) + \gamma_{\text{HCCC}} (48)$
100		768	708	38,7	$\gamma_{\text{OCCN}} (17) + \nu_{\text{CC}} (9)$
101		764	704	37,8	$\gamma_{\text{OCCN}} (17) + \nu_{\text{CC}} (6)$
102	658	754	694	22,6	$\gamma_{\text{OCCN}} (12) + \nu_{\text{CC}} (6)$
103	627	680	627	29,2	$\gamma_{\text{CCCC}} (20)$
104		646	595	39,5	$\nu_{\text{CN}} (10) + \tau_{\text{CCNC}} (7)$
105		639	589	55,8	$\tau_{\text{CCNC}} (7) + \nu_{\text{CN}} (10)$
106	583	619	570	13,4	$\tau_{\text{CCNC}} (13) + \gamma_{\text{CCCC}} (10) + \tau_{\text{CCCC}} (13)$
107	555	615	567	20,7	$\tau_{\text{CCCC}} (6)$
108		587	540	7,8	$\tau_{\text{CCCC}} (31)$
109	514	572	526	15,8	$\beta_{\text{CCC}} (5) + \beta_{\text{NCC}} (5)$
110		538	495	27,0	$\tau_{\text{CCCC}} (26) + \tau_{\text{CCNC}} (14)$
111	467	523	482	65,5	$\beta_{\text{NCC}} (22) + \tau_{\text{CCNC}} (10)$
112		492	453	8,0	$\beta_{\text{NCC}} (10) + \beta_{\text{CNC}} (10)$
113		478	440	40,3	$\beta_{\text{CNC}} (21)$
114		467	430	31,7	$\beta_{\text{NCC}} (7) + \beta_{\text{CNC}} (14)$
115		448	413	28,9	$\beta_{\text{CNC}} (35)$
116		438	404	68,9	$\beta_{\text{CNC}} (20) + \tau_{\text{CCNC}} (11)$
117		408	376	85,6	$\gamma_{\text{HNCC}} (25)$
118		401	369	495,4	$\gamma_{\text{HNCC}} (52)$
119		384	354	195,3	$\beta_{\text{CNC}} (18) + \gamma_{\text{HNCC}} (9)$
120		351	323	52,9	$\beta_{\text{CNC}} (7) + \beta_{\text{CCC}} (6)$



Слика С1. Оптимизована структура првог побуђеног стања LSD-а (на нивоу теорије M05-2X/6-311++G (d,p))



Слика С2. GC-MS гасно-масени хроматограм/спектар LSD-а.

Табела С4. Експерименталне и теоријске (оптимизоване коришћењем поменутих функционала у комбинацији са 6-311++G(d,p) базисним скупом) дужине везе лоразепама

ВЕЗА	ЕКСП.	B3LYP	B3LYP-D3BJ	B3PW91	CAM-B3LYP	M05-2X	M06-2X
C11-C10	1,728	1,755	1,753	1,742	1,744	1,738	1,740
C10-C9	1,382	1,384	1,383	1,383	1,378	1,380	1,381
C9-C14	1,401	1,403	1,402	1,401	1,397	1,397	1,399
C10-C11	1,361	1,394	1,394	1,393	1,388	1,390	1,392
C11-C12	1,365	1,386	1,385	1,384	1,380	1,382	1,383
C12-C13	1,396	1,401	1,400	1,399	1,394	1,396	1,398
C13-C14	1,378	1,410	1,407	1,407	1,400	1,400	1,402
C14-C8	1,471	1,489	1,485	1,484	1,487	1,485	1,488
C8-C16	1,493	1,498	1,492	1,493	1,494	1,491	1,494
C16-C17	1,371	1,401	1,400	1,399	1,394	1,394	1,396
C17-C12	1,737	1,762	1,760	1,747	1,750	1,744	1,747
C17-C18	1,382	1,392	1,391	1,390	1,386	1,387	1,389

C18-C19	1,392	1,392	1,391	1,389	1,386	1,388	1,389
C19-C20	1,393	1,393	1,393	1,391	1,388	1,390	1,391
C20-C21	1,392	1,390	1,389	1,388	1,385	1,386	1,388
C21-C16	1,413	1,402	1,400	1,399	1,395	1,395	1,397
C8-N4	1,272	1,279	1,278	1,278	1,270	1,271	1,272
N4-C7	1,446	1,454	1,454	1,448	1,448	1,451	1,453
C7-C6	1,501	1,537	1,535	1,532	1,529	1,529	1,533
C6-O5	1,240	1,215	1,214	1,213	1,210	1,209	1,207
C6-N3	1,313	1,373	1,371	1,368	1,365	1,366	1,370
C7-O30	1,404	1,408	1,389	1,384	1,383	1,383	1,381
N3-C13	1,406	1,390	1,406	1,403	1,406	1,404	1,405
R		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
MAE [Å]		0,017	0,015	0,014	0,014	0,013	0,014

Табела С5. Експериментални и теоријски (оптимизовани коришћењем поменутих функционал са 6-311++G (d,p) базисним скупом) углови везе лоразепама

УГАО	ЕКСП.	B3LYP	B3LYP-D3BJ	B3PW91	CAM-B3LYP	M05-2X	M06-2X
C11-C10-C9	118,54	119,71	119,69	119,78	119,75	119,71	119,72
C11-C10-C11	120,51	119,53	119,51	119,57	119,57	119,46	119,50
C10-C9-C14	119,80	120,68	120,49	120,65	120,59	120,20	120,30
C9-C14-C8	118,80	119,31	119,07	119,25	119,23	119,07	119,11
C9-C14-C13	119,24	118,72	118,96	118,86	118,90	119,27	119,20
C14-C13-C12	118,93	119,60	119,58	119,53	119,64	119,64	119,59
C14-C13-N3	122,46	122,08	121,92	121,98	121,98	121,74	121,79
C13-C12-C11	121,65	121,10	120,99	121,08	120,97	120,76	120,84
C12-C11-C10	119,21	119,11	119,15	119,20	119,19	119,28	119,25
C14-C8-C16	117,10	118,38	117,58	118,30	118,16	117,46	117,49
C14-C8-N4	125,57	125,11	125,24	125,07	124,96	125,15	125,20
C8-C16-C17	123,57	124,07	123,59	124,01	123,81	123,39	123,41
C16-C17-C12	119,50	120,92	120,80	120,92	120,87	120,84	120,81
C16-C17-C18	124,06	121,50	121,45	121,35	121,38	121,27	121,31
C12-C17-C18	116,42	117,52	117,70	117,67	117,71	117,83	117,82
C17-C18-C19	117,77	119,63	119,53	119,68	119,64	119,52	119,52
C18-C19-C20	120,94	120,03	120,12	120,07	120,04	120,17	120,16
C19-C20-C21	119,23	119,75	119,75	119,72	119,75	119,75	119,75
C20-C21-C16	121,00	121,41	121,24	121,39	121,27	121,01	121,09
C21-C16-C17	116,98	117,66	117,89	117,78	117,90	118,25	118,14
C21-C16-C8	119,43	118,27	118,52	118,20	118,28	118,35	118,45
C16-C8-N4	117,32	116,42	117,11	116,53	116,78	117,31	117,23
C8-N4-C7	118,04	119,84	119,11	119,44	119,71	118,39	118,85
N4-C7-C6	108,07	107,73	107,34	107,54	107,59	106,80	107,00
C7-C6-O5	119,65	121,99	121,95	121,85	121,61	121,85	121,84
C7-C6-N3	117,99	115,05	115,05	115,07	115,32	115,07	115,10
O5-C6-N3	122,34	122,96	122,99	123,07	123,07	123,07	123,05

C6-N3-C13	125,80	127,38	127,24	127,11	126,95	126,61	126,95
N4-C7-O30	110,19	111,69	111,78	111,83	111,76	111,74	111,74
O30-C7-C6	110,30	110,16	110,15	109,91	109,87	109,81	110,07
R		0,95	0,96	0,95	0,96	0,96	0,96
MAE [°]		1,04	0,94	1,02	0,99	0,91	0,92

Табела С6. Експерименталне и теоријске (оптимизоване коришћењем поменутих функционала у комбинацији са 6-311++G(d,p) базисним скупом) дужине везе алпразолама

ВЕЗА	ЕКСП.	B3LYP	B3LYP-D3BJ	B3PW91	CAM-B3LYP	M05-2X	M06-2X
C11-C17	1,737	1,754	1,753	1,741	1,743	1,737	1,739
C17-C18	1,383	1,392	1,392	1,391	1,386	1,388	1,390
C18-C20	1,389	1,388	1,387	1,385	1,382	1,383	1,384
C20-C22	1,394	1,398	1,397	1,396	1,392	1,393	1,395
C22-C14	1,417	1,410	1,407	1,407	1,401	1,401	1,403
C14-C15	1,382	1,403	1,401	1,400	1,396	1,397	1,399
C15-C17	1,378	1,387	1,386	1,385	1,381	1,382	1,384
C22-N23	1,422	1,417	1,414	1,411	1,414	1,410	1,413
N23-C24	1,378	1,388	1,387	1,383	1,380	1,379	1,380
C24-C25	1,479	1,491	1,488	1,486	1,487	1,488	1,489
C24-N29	1,321	1,308	1,308	1,307	1,300	1,301	1,302
N29-N30	1,383	1,383	1,386	1,373	1,375	1,371	1,374
N30-C31	1,297	1,301	1,302	1,300	1,294	1,295	1,296
C31-N23	1,374	1,384	1,385	1,379	1,376	1,375	1,377
C31-C32	1,484	1,490	1,488	1,485	1,486	1,486	1,488
C32-N35	1,470	1,465	1,464	1,458	1,458	1,460	1,461
N35-C13	1,272	1,280	1,279	1,278	1,271	1,271	1,273
C13-C14	1,503	1,504	1,499	1,498	1,500	1,498	1,502
C13-C2	1,481	1,495	1,490	1,489	1,492	1,490	1,494
C2-C3	1,388	1,401	1,400	1,399	1,394	1,395	1,397
C3-C5	1,378	1,393	1,392	1,391	1,388	1,389	1,391
C5-C7	1,382	1,393	1,393	1,391	1,387	1,389	1,390
C7-C9	1,388	1,396	1,395	1,394	1,390	1,391	1,393
C9-C11	1,371	1,390	1,389	1,388	1,385	1,386	1,388
C11-C2	1,392	1,402	1,401	1,400	1,395	1,395	1,397
R		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
MAE [Å]		0,009	0,009	0,008	0,007	0,007	0,008

Табела С7. Експериментални и теоријски (оптимизовани коришћењем поменутих функционал са 6-311+ G(d,p) базисним скупом) углови везе алпразолама

УГАО	ЕКСП.	B3LYP	B3LYP-D3BJ	B3PW91	CAM-B3LYP	M05-2X	M06-2X
C11-C17-C18	119,37	119,57	119,54	119,62	119,60	119,47	119,49

C11-C17-C15	119,26	119,55	119,51	119,60	119,59	119,52	119,54
C17-C18-C20	119,34	118,99	119,00	119,06	119,06	119,08	119,06
C18-C20-C22	119,38	120,94	120,78	120,90	120,80	120,53	120,60
C20-C22-C14	121,26	120,12	120,22	120,13	120,22	120,41	120,40
C20-C22-N23	119,31	119,64	119,71	119,72	119,60	119,62	119,52
N23-C22-C14	119,41	120,22	120,05	120,14	120,15	119,94	120,07
C22-C14-C15	117,59	118,25	118,41	118,33	118,34	118,52	118,43
C22-C14-C13	122,73	123,38	123,27	123,32	123,34	123,25	123,25
C14-C15-C17	121,05	120,82	120,62	120,80	120,76	120,43	120,54
C15-C17-C18	121,36	120,87	120,96	120,78	120,81	121,01	120,97
C22-N23-C24	130,64	131,40	130,99	131,43	131,33	131,26	131,02
C22-N23-C31	123,84	124,26	124,42	124,18	124,29	124,29	124,61
N23-C24-C25	126,66	126,03	125,56	125,99	125,93	125,63	125,45
C25-C24-N29	124,95	124,57	125,13	124,70	124,70	125,06	125,14
C24-N29-N30	108,53	108,53	108,48	108,61	108,54	108,59	108,53
N29-N30-C31	107,32	107,40	107,47	107,44	107,42	107,49	107,45
N30-C31-N23	110,38	110,52	110,30	110,43	110,48	110,37	110,44
C30-C31-C32	129,32	128,86	129,31	129,11	128,90	129,35	129,21
C31-C32-N35	108,75	109,64	109,32	109,45	109,51	108,95	109,23
C32-N35-C13	118,03	119,73	119,23	119,27	119,72	118,62	119,08
N35-C13-C14	125,40	124,93	125,11	124,93	124,89	125,13	125,21
N35-C13-C2	117,67	117,39	117,80	117,48	117,60	117,96	117,79
C14-C13-C2	116,90	117,66	117,08	117,58	117,49	116,89	116,98
C13-C2-C3	120,98	121,60	121,34	121,56	121,56	121,31	121,38
C2-C3-C5	121,35	120,58	120,48	120,51	120,50	120,28	120,35
C3-C5-C7	120,01	120,11	120,07	120,09	120,08	120,04	120,05
C5-C7-C9	119,05	119,71	119,78	119,76	119,76	119,89	119,84
C7-C9-C11	120,73	120,25	120,22	120,23	120,20	120,18	120,19
C9-C11-C2	120,76	120,51	120,40	120,45	120,44	120,21	120,28
C11-C2-C3	118,02	118,83	119,04	118,94	119,02	119,40	119,27
C11-C2-C13	120,90	119,51	119,58	119,44	119,38	119,25	119,30
R		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
MAE [°]		0,59	0,52	0,56	0,57	0,50	0,52

Табела С8. Експериментални, теоријски (на M05-2X/6-311++G(d,p) нивоу теорије) и предвиђени (преко NMRDB) ^{13}C NMR хемијски помераји (у ppm) лоразепама

Атом угљеника	Експериментални	Теоријски	Предвиђени
C6	169,4	16,9	170,1
C7	83,1	75,9	82,6
C8	162,3	164,8	165,8
C14	127,1	130,3	127,3
C9	130	128,6	129,4
C10	127,9	133,1	133,1
C11	132,1	132,6	128,9

C12	123,4	122,6	120,11
C13	138	133,6	136,4
C16	137,4	138,5	137,9
C17	132,1	137,4	132
C18	129	129,5	129,2
C19	131,7	132,1	128,6
C20	127,7	127,7	128,6
C21	131,6	132,1	130,5
R		0,98	0,99
MAE [ppm]		2,63	1,64

Табела С9. Асигниране вибрације ЛОР (на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p)) (ν – истезање, β – деформација у равни, γ – деформација ван равни, τ – торзија, ph – фенил прстенови, diaz – диазепински прстен)

Вибрациони облик	Есперименталне вредности таласних бројева [cm^{-1}]	Теоријске вредности таласних бројева [cm^{-1}]		Теоријски IR интензитет	$^a\text{PED} \geq 5\%$
	FT-IR	Unscale d	Scaled		
1	3390	3796	3454	100,1	$\nu_{\text{OH}}(99)$
2	3335	3661	3331	71,9	$\nu_{\text{NH}}(99)$
3		3284	2988	0,2	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
4	2975	3283	2988	6,6	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
5		3279	2983	2,1	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
6		3271	2977	0,3	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
7		3270	2975	4,7	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
8		3258	2965	1,6	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
9	2936	3255	2962	3,8	$\nu_{\text{CH}}(93)$ ph
10	2846	3096	2817	11,8	$\nu_{\text{CH}}(99)$ diaz
11	1660	1828	1664	1639,1	$\nu_{\text{CO}}(79) + \delta_{\text{NCC}}$ diaz
12		1751	1594	224,4	$\nu_{\text{C=N}}(72)$ diaz
13		1697	1544	2,6	$\nu_{\text{CC}}(64)$ ph
14		1692	1539	31,1	$\nu_{\text{CC}}(80)$ ph
15		1666	1516	42,4	$\nu_{\text{CC}}(54)$ ph
16		1663	1514	9,4	$\nu_{\text{CC}}(70)$ ph
17	1463	1553	1413	330,1	$\delta_{\text{CCH}}(26)$ ph + $\nu_{\text{NC}}(8)$ diaz
18	1426	1539	1400	87,1	$\delta_{\text{CCH}}(26)$ ph + $\nu_{\text{CC}}(19)$ ph
19	1382	1515	1379	92,7	$\delta_{\text{CNH}}(23) + \nu_{\text{NC}}(19) + \nu_{\text{CC}}(5)$ diaz
20	1369	1497	1362	87,9	$\delta_{\text{CCH}}(48)$ ph
21	1340	1474	1342	109,7	$\delta_{\text{CHO}}(59)$ diaz + $\delta_{\text{CCH}}(10)$ ph
22	1321	1434	1305	4,4	$\delta_{\text{CNH}}(18)$ diaz + $\delta_{\text{CCH}}(15)$ ph + $\nu_{\text{CC}}(14)$ ph
23	1296	1389	1264	261,4	$\delta_{\text{NCH}}(39) + \delta_{\text{HCl}}(18) + \nu_{\text{NC}}(14)$ diaz
24	1259	1380	1255	99,0	$\nu_{\text{CC}}(34)$ diaz + $\delta_{\text{COH}}(15)$ diaz
25		1351	1230	90,9	$\delta_{\text{COH}}(30)$ diaz + $\nu_{\text{CC}}(14)$ ph + $\nu_{\text{CN}}(7)$ diaz

26	1222	1344	1223	29,5	$\nu_{\text{CN}}(9) \text{ diaz} + \nu_{\text{CC}}(13) \text{ ph} + \delta_{\text{COH}}(8) \text{ diaz}$
27	1204	1338	1218	293,7	$\nu_{\text{CC}}(51) \text{ ph}$
28		1297	1180	28,2	$\delta_{\text{CCH}}(28) \text{ ph} + \nu_{\text{CC}}(16) \text{ ph}$
29		1293	1176	69,9	$\delta_{\text{CCH}}(42) \text{ ph}$
30	1169	1273	1158	156,2	$\delta_{\text{CCH}}(27) \text{ diaz} + \nu_{\text{CO}}(11) \text{ diaz} + \nu_{\text{CN}}(9) \text{ diaz} + \delta_{\text{CHN}}(10) \text{ diaz}$
31	1144	1256	1143	72,5	$\nu_{\text{CN}}(13) \text{ diaz} + \nu_{\text{CC}}(17) \text{ ph} + \delta_{\text{CNH}}(5) \text{ diaz}$
32	1116	1217	1108	90,3	$\nu_{\text{CC}}(27) \text{ ph} + \delta_{\text{CCH}}(5) \text{ ph}$
33	1096	1197	1090	866,5	$\nu_{\text{CO}}(32) \text{ diaz} + \delta_{\text{COH}}(9) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCH}}(14) \text{ ph}$
34	1080	1192	1085	80,3	$\delta_{\text{CCH}}(30) \text{ ph} + \nu_{\text{CO}}(13) \text{ diaz}$
35	1071	1172	1066	26,9	$\delta_{\text{CCH}}(24) \text{ phen} + \nu_{\text{CC}}(6) \text{ ph}$
36	1059	1168	1063	31,9	$\delta_{\text{CCH}}(32) \text{ phen} + \nu_{\text{CC}}(12) \text{ ph}$
37	1036	1143	1040	127,5	$\nu_{\text{CC}}(15) \text{ ph} + \nu_{\text{CCI}}(14) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCH}}(20) \text{ ph}$
38	1002	1091	992	20,3	$\delta_{\text{CCH}}(25) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(11) \text{ ph} + \nu_{\text{CCI}}(10) \text{ diaz}$
39		1076	979	94,2	$\nu_{\text{CN}}(18) \text{ diaz} + \nu_{\text{CC}}(24) \text{ ph}$
40	984	1071	975	147,6	$\nu_{\text{CN}}(26) \text{ diaz} + \nu_{\text{CC}}(21) \text{ ph} + \delta_{\text{CNC}}(5) \text{ diaz}$
41		1029	937	0,6	$\gamma_{\text{HCCC}}(100) \text{ ph}$
42	915	996	906	6,8	$\gamma_{\text{HCCC}}(100) \text{ ph}$
43	900	994	904	0,5	$\gamma_{\text{HCCC}}(100) \text{ ph}$
44	890	969	882	37,5	$\nu_{\text{CN}}(13) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCC}}(6) \text{ ph} + \delta_{\text{NCC}}(5) \text{ diaz}$
45	879	945	860	90,5	$\gamma_{\text{HCCC}}(14) \text{ ph} + \nu_{\text{CC}}(11) \text{ ph} + \delta_{\text{NCC}}(5) \text{ diaz} + \delta_{\text{NCO}}(5) \text{ diaz}$
46		930	846	49,6	$\gamma_{\text{HCCC}}(81) \text{ ph}$
47		907	825	1,4	$\gamma_{\text{HCCC}}(100) \text{ ph}$
48		883	804	18,6	$\nu_{\text{CC}}(12) \text{ ph} + \gamma_{\text{OCNC}}(14) \text{ diaz} + \delta_{\text{NCC}}(8) \text{ diaz} + \tau_{\text{OCCO}}(5) \text{ diaz}$
49	779	857	780	189,2	$\gamma_{\text{HCCC}}(62) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCN}}(5) \text{ diaz}$
50		839	763	128,5	$\gamma_{\text{HCCC}}(20) \text{ ph} + \nu_{\text{CCI}}(7) \text{ ph} + \gamma_{\text{OCNC}}(6) \text{ diaz}$
51	735	798	727	98,3	$\gamma_{\text{HCCC}}(52) \text{ ph} + \gamma_{\text{CCNC}}(11) \text{ diaz}$
52	717	779	709	159,0	$\tau_{\text{CCCN}}(17) \text{ diaz} + \gamma_{\text{CCNC}}(17) \text{ diaz} + \gamma_{\text{HCCC}}(11) \text{ ph} + \tau_{\text{CCNC}}(9) \text{ diaz}$
53		754	686	114,1	$\nu_{\text{CCI}}(11) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(8) \text{ ph} + \gamma_{\text{CICCC}}(5) \text{ ph} + \gamma_{\text{CCCC}}(11) \text{ ph}$
54		746	678	42,5	$\gamma_{\text{CCCC}}(17) \text{ ph} + \gamma_{\text{CICCC}}(15) \text{ ph} + \tau_{\text{CCNC}}(8) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCC}}(8) \text{ diaz}$
55	673	733	667	91,4	$\delta_{\text{CHN}}(16) \text{ diaz} + \gamma_{\text{OCNC}}(7) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCO}}(5) \text{ diaz}$
56	631	717	652	92,1	$\nu_{\text{CCI}}(12) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(6) \text{ diaz} + \delta_{\text{CNC}}(6) \text{ diaz}$
57		692	629	66,2	$\delta_{\text{CCC}}(18) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(6) \text{ ph} + \gamma_{\text{OCNC}}(6) \text{ ph}$
58		675	614	17,0	$\tau_{\text{CCCC}}(23) \text{ ph} + \gamma_{\text{CCNC}}(10) \text{ diaz} + \gamma_{\text{CICCC}}(9) \text{ ph}$
59	601	653	595	17,5	$\delta_{\text{CCC}}(39) \text{ ph}$
60	565	618	562	40,2	$\delta_{\text{CNC}}(12) \text{ diaz} + \delta_{\text{NCO}}(7) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCC}}(12) \text{ ph}$

61	548	555	505	448,0	$\delta_{\text{CNH}}(26) \text{ diaz} + \delta_{\text{CNC}}(10) \text{ diaz} + \delta_{\text{NCO}}(12) \text{ diaz} + \nu_{\text{CCI}}(7) \text{ ph}$
62		550	501	355,6	$\gamma_{\text{CCCC}}(39) \text{ ph} + \delta_{\text{CNH}}(16) \text{ diaz} + \gamma_{\text{CCCN}}(7) \text{ diaz}$
63		533	485	12,5	$\tau_{\text{CCCC}}(15) \text{ ph} + \delta_{\text{CNH}}(20) \text{ diaz} + \gamma_{\text{CCCC}}(7) \text{ ph}$
64		522	475	28,2	$\delta_{\text{CNH}}(29) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCC}}(10) \text{ ph}$
65		484	441	35,1	$\gamma_{\text{CCCC}}(10) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCC}}(10) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCN}}(8) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCC}}(8) \text{ ph}$
66		470	428	37,4	$\tau_{\text{CCCC}}(23) \text{ ph} + \gamma_{\text{CCCC}}(13) \text{ ph} + \nu_{\text{CCI}}(12) \text{ ph}$
67		450	410	26,0	$\nu_{\text{CCI}}(13) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCC}}(22) \text{ ph} + \gamma_{\text{CCCC}}(6) \text{ ph}$
68		427	388	517,3	$\tau_{\text{HOCN}}(51) \text{ ph} + \delta_{\text{CCO}}(15) \text{ diaz} + \nu_{\text{CCI}}(4) \text{ ph}$
69		418	380	103,5	$\tau_{\text{CCCC}}(9) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCC}}(8) \text{ ph} + \nu_{\text{CC}}(7) \text{ ph} + \delta_{\text{NCC}}(6) \text{ diaz}$
70		396	360	163,4	$\delta_{\text{CICC}}(17) \text{ ph} + \delta_{\text{CICC}}(10) \text{ ph} + \delta_{\text{NCO}}(7) \text{ diaz}$
71		388	353	119,1	$\gamma_{\text{OCNC}}(12) \text{ diaz} + \delta_{\text{CNC}}(7) \text{ diaz} + \gamma_{\text{HOCN}}(6) \text{ diaz} + \delta_{\text{CICC}}(6) \text{ ph}$
72		383	349	26,7	$\tau_{\text{CCCC}}(10) \text{ ph} + \tau_{\text{CCNC}}(10) \text{ diaz} + \tau_{\text{NCC}}(6) \text{ diaz} + \delta_{\text{NCC}}(9) \text{ diaz}$
73		342	311	199,0	$\tau_{\text{HOCN}}(11) \text{ diaz} + \delta_{\text{CICC}}(9) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCCI}}(11) \text{ ph} + \tau_{\text{NCCC}}(7) \text{ ph}$
74		330	300	119,9	$\nu_{\text{CCI}}(10) \text{ ph} + \tau_{\text{NCCC}}(7) \text{ diaz} + \delta_{\text{CICC}}(6) \text{ ph} + \nu_{\text{CN}}(6) \text{ diaz}$
75		306	278	172,0	$\tau_{\text{HOCN}}(11) \text{ diaz} + \delta_{\text{NCC}}(9) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCO}}(8) \text{ diaz} + \delta_{\text{CICC}}(7) \text{ ph}$
76		281	255	78,2	$\tau_{\text{CCCC}}(10) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCCI}}(8) \text{ diaz} + \delta_{\text{CCC}}(7) \text{ ph} + \tau_{\text{OCNC}}(7) \text{ diaz}$
77		225	205	83,1	$\tau_{\text{OCNC}}(37) \text{ diaz} + \tau_{\text{OCCO}}(9) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCNC}}(7) \text{ diaz} + \delta_{\text{CICC}}(7) \text{ ph}$
78		222	202	8,9	$\nu_{\text{CC}}(16) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(8) \text{ ph} + \delta_{\text{CICC}}(6) \text{ ph} + \delta_{\text{NCC}}(6) \text{ diaz}$
79		207	188	35,4	$\tau_{\text{CCCCI}}(15) \text{ ph} + \delta_{\text{CICC}}(19) \text{ ph} + \tau_{\text{CICC}}(7) \text{ diaz}$
80		188	171	7,9	$\tau_{\text{CCCC}}(13) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(21) \text{ ph} + \delta_{\text{CICC}}(11) \text{ ph}$
81		147	133	8,2	$\tau_{\text{CCNC}}(21) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCCI}}(37) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCC}}(7) \text{ ph}$
82		132	120	15,5	$\tau_{\text{CCNC}}(21) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCCI}}(21) \text{ ph} + \tau_{\text{OCNC}}(7) \text{ diaz}$
83		101	92	11,9	$\tau_{\text{OCCO}}(24) \text{ diaz} + \tau_{\text{OCNC}}(18) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCNC}}(7) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCN}}(7) \text{ diaz}$
84		66	60	69,9	$\tau_{\text{OCNC}}(16) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCN}}(11) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCC}}(9) \text{ diaz} + \tau_{\text{NCCC}}(9) \text{ diaz}$
85		60	55	63,1	$\gamma_{\text{CCNC}}(30) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCC}}(14) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(10) \text{ ph} + \tau_{\text{CCCN}}(8) \text{ diaz}$
86		46	41	94,6	$\tau_{\text{CCCN}}(26) \text{ diaz} + \tau_{\text{CCCC}}(8) \text{ ph} + \tau_{\text{CICC}}(8) \text{ ph} + \delta_{\text{CCC}}(7) \text{ ph}$
87		28	25	88,2	$\tau_{\text{CCCN}}(79) \text{ diaz}$
MAE [cm ⁻¹]			13		

Табела С10. Израчунате особине критичних тачака (ВСР) на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p): електронска густина ($\rho(r)$) и њен Лапласијан ($\nabla^2\rho(r)$); Лагранжева кинетичка густина електрона ($G(r)$) и потенцијална електронска густина ($V(r)$); густина укупне енергије електрона ($H(r)$) (Cremer-Kraka) Кремер-Кракова електронска густина енергије; енергија међуатомске везе, $E_{\text{везе}}$, за интеракције између ЛОР-а и адултераната/дилуената.

Веза	$\rho(r)$ [a.u.]	$\nabla^2\rho(r)$ [a.u.]	$G(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$V(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$H(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$-G(r)/V(r)$	E_{bond} [kJ mol ⁻¹]
ЛОР димер 1							
O–H \cdots O _{carb} (1)	0,024	0,088	53,8	-50,2	3,6	1,1	-25,1
O _{carb} \cdots O _{carb} (2)	0,006	0,021	12,3	-10,9	1,4	1,1	-5,4
O _{carb} \cdots H–O (3)	0,024	0,088	53,7	-50,1	3,6	1,1	-25,1
N \cdots N (4)	0,001	0,004	2,1	-1,2	0,9	1,7	-0,6
Cl \cdots C _{phen} (5)	0,005	0,014	7,8	-6,0	1,7	1,3	-3,0
C _{phen} \cdots C _{phen} (6)	0,004	0,012	6,7	-5,4	1,4	1,3	-2,7
C _{phen} \cdots Cl (7)	0,005	0,014	7,8	-6,0	1,7	1,3	-3,0
ЛОР димер 2							
O _{hydroxyl} \cdots H (1)	0,005	0,021	11,3	-9,2	2,2	1,2	-4,6
H \cdots Cl (2)	0,010	0,034	18,0	-13,7	4,2	1,3	-6,9
C _{phen} \cdots Cl (3)	0,007	0,023	12,5	-9,3	3,2	1,3	-4,7
C _{diaz} \cdots Cl (4)	0,006	0,022	11,6	-8,9	2,7	1,3	-4,4
Cl \cdots H–N (5)	0,008	0,028	14,9	-11,5	3,3	1,3	-5,8
Cl \cdots H–C _{phen} (6)	0,003	0,010	5,1	-3,5	1,6	1,5	-1,8
H \cdots C _{phen} (7)	0,002	0,007	3,3	-2,3	1,1	1,5	-1,1
H \cdots Cl (8)	0,006	0,020	10,0	-6,9	3,1	1,5	-3,4

Табела С11. Израчунате особине критичних тачака (ВСР) на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p): електронска густина ($\rho(r)$) и њен Лапласијан ($\nabla^2\rho(r)$); Лагранжева кинетичка густина електрона ($G(r)$) и потенцијална електронска густина ($V(r)$); густина укупне енергије електрона ($H(r)$) (Cremer-Kraka) Кремер-Кракова електронска густина енергије; енергија међуатомске везе, $E_{\text{везе}}$, за интеракције између ЛОР-а и адултераната/дилуената.

Веза	$\rho(r)$ [a.u.]	$\nabla^2\rho(r)$ [a.u.]	$G(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$V(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$H(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$-G(r)/V(r)$	E_{bond} [kJ mol ⁻¹]
ЛОР\cdotsпарацетамол							
O _{carb} \cdots H–C (1)	0,009	0,033	19,4	-17,2	2,2	1,1	-8,6
O _{carb} \cdots C (2)	0,008	0,031	17,4	-14,7	1,2	1,2	-7,3
N \cdots H–N (3)	0,019	0,056	36,0	-35,4	1,0	1,0	-17,7
N \cdots O _{carb} (4)	0,008	0,023	14,4	-13,4	1,1	1,1	-6,7
N _{amino} \cdots O _{carb} (5)	0,009	0,028	17,2	-16,0	1,1	1,1	-8,0
Cl \cdots O _{carb} (6)	0,005	0,021	11,3	-8,9	1,3	1,3	-4,5
ЛОР\cdotsкофеин							
C–H \cdots O _{carb} (1)	0,006	0,022	12,4	-10,0	2,3	1,2	-5,0
N–H \cdots O (2)	0,010	0,034	20,3	-17,9	2,3	1,1	-9,0
N \cdots H–C (3)	0,007	0,025	14,4	-12,3	2,1	1,2	-6,1
O _{carb} \cdots C (4)	0,008	0,026	15,1	-13,3	1,8	1,1	-6,6
O _{carb} \cdots C (5)	0,010	0,035	20,6	-18,2	2,5	1,1	-9,1
O _{hydroxyl} \cdots H–C (6)	0,011	0,034	20,9	-19,3	1,6	1,1	-9,7
O _{hydroxyl} –H \cdots O (7)	0,024	0,076	50,5	-51,2	-0,7	1,0	-25,6
ЛОР\cdotsглюкоза							

O _{carb} ···H–O (1)	0,022	0,066	45,0	-46,4	-1,4	1,0	-23,2
O _{carb} ···O (2)	0,007	0,025	14,6	-12,9	1,8	1,1	-6,4
N–H···O (3)	0,012	0,043	25,8	-23,4	2,4	1,1	-11,7
N···O (4)	0,008	0,026	16,0	-15,0	1,0	1,1	-7,5
N···H–C (5)	0,032	0,085	56,5	-57,2	-0,7	1,0	-28,6
C _{phen} ···H–C (6)	0,007	0,023	12,6	-10,1	2,5	1,2	-5,1
C _{phen} ···H–C (7)	0,005	0,016	8,2	-6,0	2,1	1,4	-3,0
C _{phen} ···O (8)	0,003	0,010	5,3	-3,9	1,4	1,4	-1,9
ЛОР···лактоза							
C _{diaz} –H···H (1)	0,017	0,060	2,7	-1,7	1,0	1,6	-0,8
O _{hidroksil} –H···O (2)	0,044	0,135	90,8	-93,0	-2,2	1,0	-46,5
O _{hidroksil} ···H (3)	0,006	0,023	12,5	-10,2	2,3	1,2	-5,1
O _{hidroksil} ···H (4)	0,014	0,053	30,6	-26,3	4,3	1,2	-13,2
O _{hidroksil} ···H (5)	0,010	0,034	20,0	-17,7	2,3	1,1	-8,8
O _{hidroksil} ···O (6)	0,007	0,026	16,2	-15,1	1,1	1,1	-7,5
Cl···H (7)	0,004	0,013	6,2	-4,1	2,1	1,5	-2,1
Cl···H (8)	0,007	0,025	13,0	-9,4	3,5	1,4	-4,7
Cl···H (9)	0,003	0,009	3,1	-3,1	0,0	1,0	-1,6
Cl···O (10)	0,005	0,021	11,2	-8,5	2,7	1,3	-4,2
C _{phen} ···H (11)	0,007	0,011	12,1	-9,7	2,4	1,2	-4,9
C _{phen} ···H (12)	0,004	0,012	6,4	-4,7	1,6	1,3	-2,4
C _{phen} ···H (13)	0,004	0,22	3,2	-4,3	-1,0	0,8	-2,1
Cl···H (14)	0,003	0,011	5,8	-4,2	1,6	1,4	-2,1
Cl···H (15)	0,005	0,018	9,4	-6,7	2,7	1,4	-3,3

Табела С12. Израчунате особине критичних тачака (ВСР) на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p): електронска густина ($\rho(r)$) и њен Лапласијан ($\nabla^2\rho(r)$); Лагранжева кинетичка густина електрона ($G(r)$) и потенцијална електронска густина ($V(r)$); густина укупне енергије електрона ($H(r)$) (Cramer-Kraka) Кремер-Кракова електронска густина енергије; енергија међуатомске везе, $E_{\text{везе}}$, за интеракције између АЛП-а и адултераната/дилуената.

Веза	$\rho(r)$ [a.u.]	$\nabla^2\rho(r)$ [a.u.]	$G(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$V(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$H(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$-G(r)/V(r)$	E_{bond} [kJ mol ⁻¹]
АЛП···парацетамол							
N···H (1)	0,014	0,041	25,8	-24,5	1,3	1,1	-12,3
C _{phen} –H···O (2)	0,008	0,032	17,5	-14,1	3,4	1,2	-7,0
C _{diaz} ···O _{carb} (3)	0,010	0,031	18,6	-16,7	1,9	1,1	-8,4
N _{triazine} ···O _{carb} (4)	0,013	0,040	25,5	-24,6	0,9	1,0	-12,3
N _{triazin} ···N (5)	0,005	0,014	8,5	-7,9	0,6	1,1	-4,0
N _{triazin} ···H (6)	0,011	0,032	19,3	-17,4	1,9	1,1	-8,7
N _{triazin} ···H (7)	0,006	0,017	10,2	-8,1	2,1	1,3	-4,1
АЛП···кофеин							
C _{phen} –H···O _{carb} (1)	0,011	0,036	22,0	-20,0	1,9	1,1	-10,0
C _{phen} ···H–C (2)	0,006	0,019	10,1	-7,6	2,5	1,3	-3,8
C _{methyl} –H···O _{carb} (3)	0,006	0,023	12,9	-10,4	2,5	1,2	-5,2
C _{triazin} ···O _{carb} (4)	0,006	0,022	12,8	-10,8	2,0	1,2	-5,4
N _{diaz} ···H–C (5)	0,009	0,029	16,6	-14,2	2,4	1,2	-7,1
N _{diaz} ···C (6)	0,009	0,025	15,1	-13,6	1,5	1,1	-6,8
C _{diaz} ···N (7)	0,006	0,017	10,1	-8,9	1,2	1,1	-4,5
C _{diaz} –H···O _{carb} (8)	0,006	0,022	12,1	-9,4	2,7	1,3	-4,7
АЛП···глукоза							
C _{phen} –H···O (1)	0,004	0,012	6,7	-5,3	1,4	1,3	-2,6
C _{phen} ···H (2)	0,004	0,013	6,6	-4,6	2,0	1,4	-2,3

N···H (3)	0,007	0,021	11,7	-9,7	1,9	1,2	-4,9
C _{phen} ···H (4)	0,008	0,024	13,0	-10,5	2,5	1,2	-5,2
C _{phen} ···H (5)	0,003	0,009	4,6	-3,4	1,2	1,4	-1,7
N···O (6)	0,005	0,018	10,7	-9,3	1,3	1,1	-4,7
C _{diaz} -H···O (7)	0,007	0,026	14,1	-11,2	2,9	1,3	-5,6
N _{triazin} ···O (8)	0,010	0,031	19,6	-18,8	0,8	1,0	-9,4
N _{triazin} ···H-O (9)	0,024	0,070	46,1	-46,1	-0,1	1,0	-23,1
N _{triazin} ···H-O (10)	0,012	0,038	23,6	-21,9	1,6	1,1	-11,0
АЛП···лактоза							
C _{phen} -H···O (1)	0,006	0,024	13,2	-10,5	2,7	1,3	-5,2
C _{phen} ···H (2)	0,007	0,020	10,6	-8,2	2,4	1,3	-4,1
C _{phen} -H···O (3)	0,006	0,021	11,5	-8,8	2,6	1,3	-4,4
C _{phen} -H···H (4)	0,004	0,014	6,9	-4,5	2,4	1,5	-2,3
C _{phen} ···H (5)	0,006	0,019	9,9	-7,4	2,5	1,3	-3,7
N _{diaz} ···H (6)	0,005	0,015	8,4	-6,6	1,7	1,3	-3,3
N _{diaz} ···H (7)	0,010	0,030	17,6	-15,9	1,8	1,1	-7,9
N _{diaz} ···O (8)	0,000	0,022	13,3	-11,8	1,5	1,1	-5,9
C _{triazin} -H···C (9)	0,009	0,035	20,1	-17,4	2,7	1,2	-8,7
N _{triazin} ···O (10)	0,005	0,018	10,5	-12,0	-1,5	0,9	-6,0
N _{triazin} ···H-C (11)	0,009	0,029	16,1	-13,4	2,7	1,2	-6,7
N _{triazin} ···H-O (12)	0,016	0,050	32,0	-30,8	1,2	1,0	-15,4

Табела С13. Израчунате особине критичних тачака (BCP) на нивоу теорије M05-2X/6-31+G(d,p): електронска густина ($\rho(r)$) и њен Лапласијан ($\nabla^2\rho(r)$); Лагранжева кинетичка густина електрона ($G(r)$) и потенцијална електронска густина ($V(r)$); густина укупне енергије електрона ($H(r)$) (Стемер-Крака) Кремер-Кракова електронска густина енергије; енергија међуатомске везе, $E_{\text{везе}}$, за интеракције између АЛП-а и адултераната/дилуената.

Веза	$\rho(r)$ [a.u.]	$\nabla^2\rho(r)$ [a.u.]	$G(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$V(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$H(r)$ [kJ mol ⁻¹]	$-G(r)/V(r)$	E_{bond} [kJ mol ⁻¹]
БУФО···глукоза							
C _{metil} -H···H-O	0,003	0,010	5,2	-3,7	1,4	1,4	-1,9
N···H-O	0,010	0,031	18,2	-16,0	2,2	1,1	-8,0
C _{aliph} -H···H-C	0,005	0,015	8,4	-7,3	1,2	1,2	-3,6
O-H···H-O	0,022	0,090	52,1	-45,0	7,2	1,2	-22,5
БУФО···кофеин							
C _{metil} -H···H	0,003	0,009	4,8	-3,5	1,3	1,4	-1,7
C _{metil} -H···N	0,004	0,012	6,9	-5,7	1,1	1,2	-2,9
C _{aliph} -H···H	0,004	0,013	7,5	-6,3	1,3	1,2	-3,1
C _{indol} ···H	0,008	0,019	10,9	-9,5	1,4	1,1	-4,7
C _{aliph} -H···N	0,008	0,021	12,1	-10,6	1,5	1,1	-5,3
C _{indol} ···N	0,005	0,015	8,6	-7,5	1,1	1,1	-3,8
C _{indol} ···C	0,009	0,015	14,5	-12,4	2,1	1,2	-6,2
C _{indol} ···C	0,009	0,034	18,8	-15,4	3,3	1,2	-7,7
C _{indol} ···H	0,006	0,017	9,7	-8,0	1,7	1,2	-4,0
O-H···O	0,020	0,076	45,0	-40,3	4,7	1,1	-20,2
O···H-C	0,010	0,030	17,6	-15,3	2,3	1,2	-7,6
БУФО···парацетамол							
C _{metil} -H···H	0,007	0,021	11,4	-9,4	2,0	1,2	-4,7
N···H-O	0,048	0,101	89,4	-112,4	-23,0	0,8	-56,2
C _{aliph} -H···H	0,005	0,018	9,7	-7,7	2,0	1,3	-3,9
C _{aliph} -H···O	0,007	0,023	13,4	-11,4	2,0	1,2	-5,7
C _{indol} -H···H	0,008	0,021	11,6	-9,7	1,9	1,2	-4,9

O-H...C	0,012	0,006	18,8	-14,3	4,5	1,3	-7,1
O...H	0,008	0,028	16,1	-14,0	2,1	1,2	-7,0
ПСИ...глюкоза							
C _{metil} -H...H-O	0,003	0,010	5,2	-4,0	1,3	1,3	-2,0
C _{metil} -H...O	0,004	0,015	8,0	-6,6	1,5	1,2	-3,3
C _{aliph} -H...O	0,005	0,017	9,8	-8,0	1,8	1,2	-4,0
C _{aliph} -H...O	0,009	0,027	16,7	-15,4	1,3	1,1	-7,7
C _{aliph} -H...H	0,007	0,028	15,7	-12,7	3,0	1,2	-6,4
C _{indol} ...H	0,007	0,020	11,8	-10,5	1,3	1,1	-5,3
C _{indol} ...O	0,009	0,029	17,5	-15,8	1,7	1,1	-7,9
C _{indol} ...H	0,009	0,031	17,6	-14,6	3,0	1,2	-7,3
C _{indol} ...H	0,009	0,028	16,1	-13,6	2,5	1,2	-6,8
C _{indol} ...H-O	0,005	0,013	7,1	-6,0	1,1	1,2	-3,0
C _{indol} ...H	0,012	0,035	19,4	-15,8	3,5	1,2	-7,9
O-H...C	0,026	0,097	59,0	-54,6	4,4	1,1	-27,3
ПСИ...кофеин							
C _{aliph} -H...H	0,008	0,025	13,5	-10,8	2,6	1,2	-5,4
O...H	0,009	0,026	15,5	-13,9	1,6	1,1	-6,9
O-H...O	0,018	0,065	38,5	-34,0	4,4	1,1	-17,0
C _{indol} ...N	0,008	0,023	13,4	-11,9	1,5	1,1	-6,0
C _{indol} ...C	0,011	0,034	18,9	-15,8	3,1	1,2	-7,9
C _{indol} ...C	0,006	0,019	10,6	-8,7	1,9	1,2	-4,3
C _{indol} ...N	0,006	0,018	10,2	-9,0	1,3	1,1	-4,5
ПСИ...парацетамол							
N...H-O	0,037	0,097	71,9	-80,2	-8,2	0,9	-40,1
C _{aliph} -H...C	0,004	0,013	7,3	-5,8	1,4	1,2	-2,9
C _{aliph} -H...H	0,009	0,026	14,2	-11,7	2,5	1,2	-5,8
O...H	0,007	0,025	14,3	-12,3	2,0	1,2	-6,1
C _{indol} ...H	0,005	0,017	9,2	-7,3	1,9	1,3	-3,7
C _{indol} ...H	0,007	0,020	11,3	-9,4	1,9	1,2	-4,7
СЕР...глюкоза							
N...H-O	0,039	0,098	73,5	-82,9	-9,4	0,9	-41,5
C _{aliph} -H...H	0,007	0,018	10,8	-9,5	1,3	1,1	-4,8
C _{indol} -H...H	0,009	0,027	15,3	-12,8	2,6	1,2	-6,4
C _{indol} -H...H	0,004	0,013	6,9	-5,4	1,4	1,3	-2,7
C _{indol} -H...O	0,012	0,036	21,4	-19,4	2,0	1,1	-9,7
O-H...O	0,022	0,090	52,6	-45,9	6,7	1,1	-22,9
СЕР... кофеин							
N-H...N	0,008	0,027	14,9	-12,3	2,6	1,2	-6,2
C _{aliph} -H...N	0,007	0,021	11,9	-10,2	1,7	1,2	-5,1
C _{indol} -H...H	0,005	0,013	7,6	-6,4	1,2	1,2	-3,2
C _{indol} -H...O	0,011	0,035	20,4	-17,7	2,7	1,2	-8,9
O-H...O	0,024	0,097	56,7	-50,0	6,7	1,1	-25,0
O...H	0,005	0,018	10,1	-8,4	1,7	1,2	-4,2
СЕР...парацетамол							
N...H-O	0,036	0,096	69,6	-76,5	-6,8	0,9	-38,2
C _{aliph} -H...H	0,007	0,022	11,9	-9,4	2,5	1,3	-4,7
C _{aliph} -H...C	0,009	0,028	16,0	-13,4	2,7	1,2	-6,7
C _{indol} -H...H	0,001	0,004	1,9	-1,3	0,6	1,4	-0,7
C _{indol} -H...C	0,006	0,021	11,0	-8,4	2,5	1,3	-4,2

11. Биографија аутора

Јелица Илић је рођена 24.06.1993. године у Београду. Основну школу завршила је у Београду са одличним успехом. Исте године са одличним успехом је завршила и нижу музичку школу, одсек виолончело. Као одличан ђак у музичкој школи учествовала је на разним манифестацијама и такмичењима. 2008. године уписује медицинску школу на Звездари. Након завршене средње медицинске и музичке школе са одличним успехом, уписује факултет за физичку хемију Универзитета у Београду 2012.године. Основне студије завршава 21. септембра.2016. године са просечном оценом 8.14. На факултету за физичку хемију радила је дипломски рад на тему „Испитивање гашења флуоресценције комплекса нафтален- β -циклодекстрин јодидом“ и одбранила га са оценом 10. У септембру 2016. године уписује мастер студије. У фебруару 2017. године запошљава се у средњој техничкој школи ГСП као наставник хемије и физике. У априлу исте године почиње са праксом у Институту за нуклеарне науке „Винча“ бавећи се испитивањем и истраживањем отпадних вода, у циљу добијања комерцијалних производа. У јулу 2017 године завршава мастер студије са просечном оценом 9.00. Током мастер студија радила је мастер рад на факултету за физичку хемију на тему „Анализа односа структура – антирадикалска активност катехоламина“. У октобру 2017. године уписује докторске студије на Факултету за физичку хемију. Током трајања докторских студија радила је у институту за хемију, технологију и металургију. У августу 2019. године запошљава се у Криминалистичкој форензичкој лабораторији где се бави детекцијом психоактивних контролисаних супстанци, и структурном анализом.

Библиографија:

Научни радови проиђашли из дисертације:

- **M21: ć**

Džodić J., Marković M., Milenković D., Dimić D., *Molecular aspects of the interactions between selected benzo-diazepines and common adulterants/diluents: forensic application of theoretical chemistry methods*, International Journal of Molecular Sciences, **2024**, 25, 10087.

- **M22:**

Džodić J., Milenković D., Marković M., Marković Z., Dimić D., *Application of Quantum–Chemical Methods in the Forensic Prediction of Psychedelic Drugs’ Spectra (IR, NMR, UV–VIS, and MS): A Case Study of LSD and Its Analogs*. Applied Sciences, **2023**, 13, 2984.

Остали научни радови и саопштења на којима је кандидат коаутор:

- **M22:**

Milovanović B., Ilić J., Stanković M.I., Popara M., Petković M., Etinski M., *A Simulation of Free Radicals Induced Oxidation of Dopamine in Aqueous Solution*, Chemical Physics, **2019**, 524, 26-30.

- **M21:**

Dimić D., Milenković D., Ilić J., Šmit B., Marković Z., Dimitrić M. J., *Experimental and theoretical elucidation of structural and antioxidant properties of vanillylmandelic acid and its carboxylate anion*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, **2018**, 198, 61-70.

- **M23:**

Petković M., Jenny L., Popović I., Dimić D., Ilić J., Nenadović M., Rakočević Z., Shiller J., *Performances of ionic liquid matrices with butyl ammonium counterion for matrix-assisted laser*

desorption/ionization mass spectrometric detection and analysis of sucralfate, Journal of Carbohydrate Chemistry, **2019**, 39, 1-23.

Прилози

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Јелица Џодић

број индекса _____ 0308/2017

Изјављујем
да је докторска дисертација под насловом:

Спектроскопско и квантно-хемијско испитивање интеракција одабраних психоделика и

бензодизапина са честим пуниоцима: Форензички аспекти

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена задобијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, _____

Потпис
докторанда

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Јелица Џодић

Број индекса 0308/2017

Студијски програм Докторске академске студије физичке хемије

Наслов рада Спектроскопско и квантно-хемијско испитивање интеракција одабраних

психоделика и бензодиазепина са честим пуниоцима:

Форензички аспекти

Ментор Др Душан Димић, доцент

Потписани/а

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис
докторанда

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Спектроскопско и квантно-хемијско испитивање интеракција одабраних психоделика и

Бензодиазепина са честим пуниоцима: Форензички аспекти

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценцидат је на полеђини листа).

У Београду, _____

Потпис
докторанда

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.