

## 2C-H

### 1. Namn, CAS-nr

*IUPAC:* 2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amine

*Kemiska namn:* 2,5-dimetoxifenetylamín

*Kortnamn:* 2C-H

*CAS:* 3600-86-0

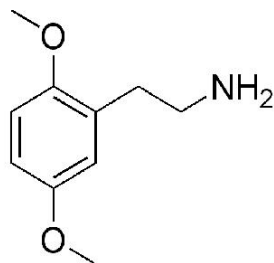
*Övriga namn:* 2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethylamine; 2,5-dimethoxybenzeneethanamine; 2,5-dimethoxyphenethylamine; 2-(2-Aminoethyl)-1,4-dimethoxybenzene; 2-aminoethyl-2,5-dimethoxybenzene; 25H; 4-proteo-2,5-DMPEA; benzeneethanamine, 2,5-dimethoxy- och NSC 168525.

([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [Scifinder, 2018](#); [TVL, 2018](#))

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

*Summaformel:* C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Fenetylaminer

*Strukturella substanser:* 2C-H är en ringsubstituerad fenetylamin som tillhör 2C-serien, dit hör substanser med grundstrukturen 2,5-dimetoxifenetylamín med varierade substituenten på ringposition 4. 2C-H har en väteatom medan 2C-C har en klor, 2C-B en brom, 2C-E en etylgrupp och 2C-I en jod. Flera substanser ur 2C-serien är utredda av Folkhälsomyndigheten eller Folkhälsoinstitutet och är reglerade som narkotika eller hälsofarliga varor.

([EMCDDA, 2018](#); [Förordning \(1992:1554\) om kontroll av narkotika \(t.o.m. SFS 2018:1586\)](#); [Förordning \(1999:58\) om förbud mot vissa hälsofarliga varor \(t.o.m. SFS 2018:1587\)](#); [Läkemedelsverket, 2018](#); [Scifinder, 2018](#))

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. 2C-H har identifierats i pulver, kapslar och tablett.

*Molekylvikt (g/mol):* 181,232

*Kokpunkt (°C):* 148 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,041±0,06 (beräknad)

*Föreningar/blandningar:* Identifierats i pulver tillsammans med 2C-I, en tablett tillsammans med 2C-B och 2C-C, i en annan tablett med 2C-B och MDMA/ecstasy och i en kapsel tillsammans med bl a efedrin, 2-aminoindan (2-AI), koffein.

([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [Scifinder, 2018](#))

### 4. Framställning

2C-H syntetiserades första gången 1932. Syntesen finns beskriven i vetenskaplig litteratur. 2C-H kan användas som prekursor vid syntes av bl. a.

2C-B, 2C-I, 2C-C och 2C-N ([Buck, 1932](#); [Montgomery et al., 2007](#); [Shulgin & Shulgin, 1991](#)).

## 5. Verkningsmekanismer, effekter

### a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för 2C-H. Många publikationer om 2C-H gäller metoder att bekräfta substansen i toxikologiska analyser. Därutöver har 2C-H:s affinitet, aktivitet och olika signaltransduktionsvägar studerats *in vitro*, framför allt med fokus på det serotonerga systemet och dess receptorer. Sammantaget bedöms 2C-H ha en aktivitet men ofta med en lägre potensgrad i jämförelse med strukturellt snarlika substanser på serotonerga målorgan ([Braden et al., 2006](#); [Leth-Petersen et al., 2014](#); [Moya et al., 2007](#); [Rickli et al., 2015](#); [Saez et al., 1994](#); [Simmler et al., 2016](#); [Scifinder, 2018](#)).

- *In vitro*-studie på cellinjer som uttrycker serotonerga receptorer. 2C-H och strukturellt snarlika substanser (bl a N-bensylanaloger till 2C-H) jämfördes genom att mäta bindningsaffiniteterna till receptorerna samt aktivitet. 2C-H hade en lägre affinitet 5-hydroxitryptamin-2A (5-HT<sub>2A</sub>)-receptorn än N-bensylanalogerna men högre än N-metyl- och N-propylanalogerna. 2C-H bedömdes vara relativt potent även om N-bensylanalogerna visade sig vara var 100-200 gånger mer potenta ([Braden et al., 2006](#)).
- *In vitro*-studie på transfekterade humanceller som uttrycker humana monoaminreceptorer, monoamintransportörer och andra monoaminerga målstrukturer. 2C-H och strukturellt snarlika substanser (bl a från 2C- och NBOMe-serien), klassiska hallucinogener (meskalin och LSD) och kontrollsubstanser (kända specifika monoaminåterupptagshämmare) jämfördes genom att mäta bindningsaffinitet samt aktivitet. I studien hade 2C-H ha en betydligt lägre affinitet till 5-hydroxitryptamin-2A (5-HT<sub>2A</sub>)-, 5-HT<sub>2C</sub>- och adrenerga receptorerna i jämförelse med de flesta andra substanserna och var även mindre potent vid aktiveringen av 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn. Dock var 2C-H:s affinitet och potensgrad högre än meskalin vid 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn ( $K_i$   $1,6 \pm 0,3 \mu\text{M}$  respektive  $6,3 \pm 1,8$  samt  $EC_{50}$   $9,4 \pm 0,5 \mu\text{M}$  resp  $10 \pm 1,8 \mu\text{M}$ ). 2C-H och de övriga substansernas hämmande effekt på transportörerna för återupptag av monoaminer var mycket låg i jämförelse med kontrollsubstanser. 2C-H uppvisade hög affinitet till 5-HT<sub>1A</sub>-receptorn och "trace amine-association receptor 1" (TAAR<sub>1</sub> [råttas]). TAAR<sub>1</sub> spelar en viktig roll för att reglera neurotransmission i dopaminerga, noradrenalinerga och serotoninerga neuron i centrala nervsystemet ([Rickli et al., 2015](#); [Simmler et al., 2016](#)).
- *In vitro*-studie på mikrosomer. 12 substanser från 2C-serien och 5 FLY-analoger (d.v.s. bensodifuranderivat) jämfördes i deras potential att hämma enzymen monoaminoxidas-A (MAO-A) och -B (MAO-B). Hämning av dessa enzym ökar nivåerna av kroppsegna monoaminer och kan förstärka toxiciteten av droger som verkar genom dessa neurotransmittorer. 2C-H IC<sub>50</sub>-värde (funktionsmått på den hämmande effekten) på MAO-A var inte mätbart men 2C-H var den mest potenta MAO-B-hämmaren i jämförelse med alla strukturellt snarlika substanser och hade ett IC<sub>50</sub>-värde på  $1,7 \mu\text{M}$ , som kan

jämföras med kontrollsubstanten selegelin med IC<sub>50</sub>-värde på 0,017 μM ([Wagmann et al., 2018](#)).

2C-H:s psykoaktiva effekt diskuteras på öppna drogforum. Det finns få anekdotiska rapporter om 2C-H:s effekt efter användning. Upprymdhet och eufori efter bruk finns beskrivet efter att substansen lösts upp i munhåla, dvs peroral, sublingual och/eller buccal administrering ([Drogforum, 2018](#); [Shulgin & Shulgin, 1991](#)).

#### b) Gruppsspecifika

Fenetylamin är kärnstrukturen hos de klassiska centralstimulerande drogerna amfetamin, metamfetamin och 3,4-metylendioxymetamfetamin (MDMA, även kallat ecstasy) och interagerar med signalsubstanserna dopamin, noradrenalin och serotonin både i det centrala och perifera nervsystemet. Syntetiska fenetylaminers strukturella likhet till de kroppsegna katekolaminerna där en aromatisk ring och ett kväve på aryl-sidokedjan ses som nödvändiga fysikalisk-kemiska egenskaper för att utgöra ett kompetitivt substrat för monoaminåterupptagningens transportörer vid synapserna. De syntetiska fenetylaminerna blockerar återupptaget av de monamina neurotransmittorerna, de synaptiska koncentrationerna av dopamin, noradrenalin och serotonin ökar och indirekt förstärks framför allt den dopaminerga och noradrenerga neurotransmissionen. Många fenetylaminer anses ha aktivitet vid TAAR<sub>1</sub> och vara fullständiga eller partiella agonister. Hallucinogena effekter förmedlas framför allt av 5-HT<sub>2A</sub>-receptor aktivering. Substanser som tillhör 2C-serien anses ha hög affinitet till 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn, framför allt om substituenten i 4-positionen på ringstrukturen är en liten grupp av lipofil natur ([Blaazer et al., 2008](#); [Halberstadt, 2015](#); [Heal et al., 2013](#); [Liechti, 2015](#); [Nichols, 2004](#); [Simmler et al., 2016](#)). Substanser i 2C-serien rapporteras ge en kombination av hallucinogena och stimulerande effekter och toxiska symptom som agitation, aggressivitet, hypertoni, takykardi, hypertermi, kramper och seroronerget syndrom ([Bosak et al., 2013](#); [Dean et al., 2013](#); [Meyer & Maurer, 2010](#)).

## 6. Dokumenterad förekomst

### a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2013	2014	2015	2016	2017	2018 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	21 (tabletter, pulver)	0	2 (tabletter)	2 (tabletter)	1 (tabletter)	2 (kapslar, tabletter)
Tullverkets laboratorium	0	0	0	0	0	0
Rättsmedicinalverket*	-	-	-	-	-	-
Giftinformationscentralen	0	0	0	0	0	0

\*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (november 2018) och därmed kan inte 2C-H bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt Förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Ett beslut om förstörande har inkommit till myndigheten. Identifierad i Sverige första gången maj 2005 i beslag. Mellan 2005 till 2012 gjordes 22 beslag av pulver och tabletter. I de beslag som gjorts har 2C-H identifierats ensamt i fyra.

([GIC, 2018](#); [NFC, 2018](#); [RMV, 2018](#); [TVL, 2018](#))

*b) Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i februari 2008 hos EMCDDA men noterades i beslag redan i maj 2004. Har identifierats i beslag (Danmark, Frankrike, Italien, Kroatien, Nederländerna, Polen, Schweiz, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tyskland och Österrike).

([EMCDDA, 2018](#); [UNODC, 2018](#))

*c) Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i september 2013 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Australien, Brasilien, Canada, Colombia, Singapore, Ryssland och USA) .

([UNODC, 2018](#))

*d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver, tabletter och kapslar ([EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#)).

En person som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 15 mg 2C-H från framställs av användaren. Substansen löstes upp i munnen, dvs peroralt, sublingvalt och/eller buckalt intag ([Drogforum, 2018](#)).

Missbruksdosen för en ej tillvagd brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

I beslag har 2C-H oftast identifieras tillsammans med 2C-B och 2C-I ([NFC, 2018](#)).

9. Hälsorisker

*a) Substansspecifika*

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

I en rusrapport beskrivs symtom som eufori som beskrivs som upprymdhet och glädje efter att pulver lösts upp i munhåla. Symtomen uppkom snabbt och var kortverkande (ca 20 minuter). Övriga symtom var dilaterade pupiller, svettningar och hjärtklappning. Huvudvärk beskrevs i efterförloppet av ruset. Det spekuleras i att 2C-H nedbryts snabbt i kroppen efter peroralt intag och därmed saknar psykoaktiv effekt ([Drogforum, 2018](#); [Shulgin & Shulgin, 1991](#)).

*b) Grupppecifika*

Det finns vetenskapliga rapporter om både patient- och dödsfall och som är kopplade till 2C-droger. Den kliniska symtombilden beskrivs vara hallucinationer, agitation, aggression, våld, dysfori, hypertoni, takykardi, kramper och hypertermi. Symtomen är sympatomimetiska eller överensstämmer med serotoninintoxicitet. Tillståndet exciterat delirium verkar ha förekommit i dödsfall kopplat till substansgruppen ([Dean et al., 2013](#)).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen 2C-H kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån

information från expertnätverk (NADiS) är att användning av syntetiska fentylaminer förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka lagliga psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till syntetiska fenetylaminers potential för beroende och missbruk ([NADiS, 2018](#)).

#### 10. Tillgänglighet

Substansen kan införas, hanteras och säljas lagligt i avsaknad av klassificering. Ökad tillgänglighet och därmed ökad användning kan befaras då bruk och införsel inte är straffbart.

#### 11. Nuvarande kontrollstatus

Oreglerad i Sverige. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Reglerad i Canada, Litauen, Storbritannien, Turkiet, Ungern och USA.

#### 12. Övrig information

Identifiering av 2C-substanser i urin och blod är inte en specifik markör för exponering eftersom 25I-NBOMe metaboliseras till bl. a. 25I-NBOH och 2C-I ([Hermanns-Clausen et al., 2017](#); [Nielsen et al., 2017](#); [Stellpflug et al., 2014](#)).

#### 13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 2,5-dimetoxifenetylamin förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2,5-dimetoxifenetylamin *med kortnamn* 2C-H förs upp på Förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

#### 14. Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

#### 15. Referenser

- Blaazer, A. R., Smid, P. & Kruse, C. G. (2008). Structure-activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT(2A) receptors. *Chem Med Chem*, 3(9), 1299-1309.
- Bosak, A., LoVecchio, F. & Levine, M. (2013). Recurrent seizures and serotonin syndrome following "2C-I" ingestion. *J Med Toxicol*, 9(2), 196-198.
- Braden, M. R., Parrish, J. C., Naylor, J. C. & Nichols, D. E. (2006). Molecular interaction of serotonin 5-HT2A receptor residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists. *Mol Pharmacol*, 70(6), 1956-1964.
- Buck, J. S. (1932). Hydroxy- and dihydroxyphenylethylmethylamines and their ethers. *Journal of the Chemical Society*, 54 (9), 3661–3665.

Dean, B. V., Stellpflug, S. J., Burnett, A. M. & Engebretsen, K. M. (2013). 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J Med Toxicol*, 9(2), 172-178.

Drogforum (2018).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2018). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2018).

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1586). Tillgängligt från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554) (inhämtat november 2018).

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2018:1587). Tillgängligt från: [http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud\\_sfs-1999-58/](http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/) (inhämtat november 2018).

Giftinformationscentralen (GIC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res*, 277, 99-120.

Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J. & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*, 27(6), 479-496.

Hermanns-Clausen, M., Angerer, V., Kithinji, J., Grumann, C. & Auwarter, V. (2017). Bad trip due to 25I-NBOMe: a case report from the EU project SPICE II plus. *Clin Toxicol (Phila)*, 55(8), 922-924.

Leth-Petersen, S., Bundgaard, C., Hansen, M., Carnerup, M. A., Kehler, J. & Kristensen, J. L. (2014). Correlating the metabolic stability of psychedelic 5-HT(2)A agonists with anecdotal reports of human oral bioavailability. *Neurochem Res*, 39(10), 2018-2023.

Liechti, M. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly*, 145, w14043.

Läkemedelsverket. (2018). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf)

Meyer, M. R. & Maurer, H. H. (2010). Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review. *Curr Drug Metab*, 11(5), 468-482.

Montgomery, T., Buon, C., Eibauer, S., Guiry, P. J., Keenan, A. K. & McBean, G. J. (2007). Comparative potencies of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogues as inhibitors of [3H]noradrenaline and [3H]5-HT transport in mammalian cell lines. *Br J Pharmacol*, 152(7), 1121-1130.

Moya, P. R., Berg, K. A., Gutierrez-Hernandez, M. A., Saez-Briones, P., Reyes-Parada, M., Cassels, B. K. & Clarke, W. P. (2007). Functional selectivity of hallucinogenic phenethylamine and phenylisopropylamine derivatives at human 5-hydroxytryptamine (5-HT)2A and 5-HT2C receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 321(3), 1054-1061.

Nationellt Forensiskt Centrum (NFC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacol Ther*, 101(2), 131-181.



Nielsen, L. M., Holm, N. B., Leth-Petersen, S., Kristensen, J. L., Olsen, L. & Linnet, K. (2017). Characterization of the hepatic cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of 25I-NBOMe and 25I-NBOH. *Drug Test Anal*, 9(5), 671-679.

Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2018). Information delat inom nätverket.

Rickli, A., Luethi, D., Reinisch, J., Buchy, D., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. (2015). Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology*, 99, 546-553.

Rättsmedicinalverket (RMV) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Saez, P., Borges, Y., Gonzalez, E. & Cassels, B. K. (1994). Alpha-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub>-serotonergic effects of some beta-phenylethylamines on isolated rat thoracic aorta. *Gen Pharmacol*, 25(1), 211-216.

Shulgin, A. T. & Shulgin, A. (1991). *PiHKAL: A Chemical Love Story* Berkley, CA: Transform Press.

Simmler, L. D., Buchy, D., Chaboz, S., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. (2016). In Vitro Characterization of Psychoactive Substances at Rat, Mouse, and Human Trace Amine-Associated Receptor 1. *J Pharmacol Exp Ther*, 357(1), 134-144.

Scifinder (2018). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat september 2018).

Stellpflug, S. J., Kealey, S. E., Hegarty, C. B. & Janis, G. C. (2014). 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): clinical case with unique confirmatory testing. *J Med Toxicol*, 10(1), 45-50.

Tullverkets laboratorium (TVL) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2018). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat november 2018).

Wagmann, L., Brandt, S. D., Stratford, A., Maurer, H. H. & Meyer, M. R. (2018). Interactions of phenethylamine-derived psychoactive substances of the 2C-series with human monoamine oxidases. *Drug Test Anal*. doi: 10.1002/dta.2494. [Epub ahead of print].