

DIVISION DES STUPÉFIANTS
Vienne

**MÉTHODES
RECOMMANDÉES POUR
L'IDENTIFICATION
DES DÉRIVÉS
AMPHÉTAMINIQUES
SUBSTITUÉS
AU NIVEAU DU
NOYAU BENZÉNIQUE**

MANUEL A L'USAGE
DES LABORATOIRES NATIONAUX
DE STUPÉFIANTS



NATIONS UNIES
New York, 1988

ST/NAR/12

TABLE DES MATIERES

| | <u>Page</u> |
|--|-------------|
| INTRODUCTION | 6 |
| I. DESCRIPTION DES COMPOSES A L'ETAT PUR | 9 |
| II. PRODUCTION ET CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DES DERIVES AMPHETAMINIQUES SUBSTITUES AU NIVEAU DU NOYAU BENZENIQUE | 14 |
| III. APPARENCE EXTERIEURE DES DERIVES AMPHETAMINIQUES ILLICITES SUBSTITUES AU NIVEAU DU NOYAU BENZENIQUE | 17 |
| IV. ANALYSE DES SUBSTANCES CONTENANT DES DERIVES AMPHETAMINIQUES SUBSTITUES AU NIVEAU DU NOYAU BENZENIQUE | 18 |
| A. Prélèvement d'échantillons | 18 |
| 1. Poudres | 18 |
| a) Prélèvement d'échantillons dans un seul emballage | 18 |
| b) Prélèvement d'échantillons dans plusieurs emballages | 19 |
| c) Prélèvement d'échantillons de substances contenant des agrégats visqueux ou volumineux | 20 |
| 2. Buvards, comprimés et capsules - Origine illicite | 20 |
| a) Un seul emballage | 20 |
| b) Plusieurs emballages | 21 |
| 3. Solutions aqueuses - Origine illicite | 21 |
| 4. Résidus des seringues ou de la verrerie des laboratoires clandestins | 22 |
| B. Tests d'identification présumptive | 22 |
| 1. Tests de coloration | 22 |
| a) Réactif de Marquis | 22 |
| b) Réactif de Simon | 22 |
| c) Réaction à l'acide gallique | 22 |
| C. Chromatographie sur couche mince | 24 |
| D. Chromatographie gaz-liquide | 26 |
| 1. Technique de la colonne à remplissage | 26 |
| 2. Technique de la colonne capillaire | 27 |
| E. Chromatographie en phase liquide à haute pression | 29 |
| 1. Technique isocratique | 29 |
| a) Phase normale | 29 |
| b) Phase inversée | 29 |

| | <u>Page</u> |
|--|-------------|
| F. Autres techniques | 31 |
| 1. Spectroscopie infrarouge | 31 |
| 2. Spectroscopie par ^1H résonance magnétique nucléaire (RMN) | 32 |

INTRODUCTION

Historique

Depuis quelques années, on constate une très forte augmentation du nombre des substances inscrites aux tableaux des conventions et placées sous contrôle international. Cette augmentation reflète la diversification rapide des drogues dont il est fait abus et, en conséquence, l'intensification des mesures de réglementation qui font, d'une part, que les substances placées sous contrôle sont plus nombreuses et, d'autre part, que les dispositions législatives et pénales en vigueur dans les divers pays sont plus satisfaisantes mais en même temps plus rigoureuses. Parallèlement, les saisies de drogues déjà placées sous contrôle (opiacés, cocaïne, pâte de coca, produits à base de cannabis, amphétamines et composés apparentés) ont aussi augmenté de façon alarmante et sans précédent dans certaines régions. Cette situation nouvelle, caractérisée par un accroissement tant de la fréquence que du volume des saisies, pose un problème difficile non seulement aux services nationaux de répression, mais aussi au personnel scientifique et technique des laboratoires médico-légaux.

Les producteurs et les trafiquants font preuve de tant d'ingéniosité que de nouvelles drogues ou combinaisons de drogues illicites apparaissent de façon inattendue sur le marché illicite, ce qui oblige les chimistes légistes à agir rapidement et efficacement en faisant preuve eux aussi d'ingéniosité. De même, la multiplication des substances placées sous contrôle et des dispositions législatives correspondantes apporte un surcroît de travail aux laboratoires des stupéfiants et aux laboratoires médico-légaux, ainsi qu'à leur personnel. Les analystes doivent manipuler un plus grand nombre de substances et de préparations, et ils doivent aussi utiliser des méthodes d'identification et d'analyse plus rapides, plus précises et plus spécifiques. De plus, le caractère international du trafic de drogues exige l'échange rapide de données analytiques entre les laboratoires et les services de répression des délits, aux niveaux tant national qu'international. Ces objectifs seraient beaucoup plus faciles à atteindre si l'on mettait au point des méthodes d'analyse internationalement acceptables. Cette question est d'ailleurs à l'étude depuis quelque temps déjà.

A sa trente-deuxième session, en février 1987, la Commission des stupéfiants a examiné le point relatif à la mise en oeuvre de la Stratégie internationale de lutte contre l'abus des drogues et du programme quinquennal d'action, en s'attardant plus longuement sur les projets techniques et scientifiques. Elle a souligné qu'il importait que des groupes d'experts se réunissent en temps voulu pour échanger des informations scientifiques et que la Division des stupéfiants poursuive son programme de services consultatifs aux Etats Membres en préparant et en distribuant des manuels pratiques. La Commission a aussi reconnu que ces manuels techniques permettaient de mieux diffuser les données scientifiques et d'harmoniser les activités au niveau international. Elle a en outre encouragé la Division des stupéfiants à servir de centre pour les diverses activités liées à l'assistance scientifique et technique.

Objectif du manuel

Pour donner suite à la demande de la Commission, la Division des stupéfiants a réuni un groupe de neuf experts et un consultant à l'invitation du Gouvernement argentin à Buenos Aires, en septembre 1987, le présent manuel, publié par la Division des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies,

tient compte des conclusions du groupe d'experts et a pour but d'apporter une aide pratique aux autorités nationales par la description des méthodes recommandées aux laboratoires médico-légaux pour l'analyse et l'identification des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique. Il pourra aussi servir de guide aux autorités nationales dans l'évaluation des méthodes appliquées par les laboratoires d'Etat et par ceux des universités.

Le présent ouvrage fait partie d'une série qui présente les moyens d'analyser et d'identifier divers groupes de drogues placées sous contrôle international; il a été précédé de manuels sur l'analyse de l'héroïne (ST/NAR/6), de la cocaïne (ST/NAR/7), du cannabis (ST/NAR/8) et de l'amphétamine et de la métamphétamine (ST/NAR/9).

Ces manuels proposent à l'analyste médico-légiste des méthodes propres à lui faciliter le choix de la technique qui convient à l'échantillon examiné. L'analyste peut ensuite opter pour une des méthodes décrites, car chacune donnera des informations analytiques sûres pour les échantillons auxquels elle est appliquée. Chaque méthode est utilisée depuis plusieurs années dans des laboratoires médico-légaux réputés et a été exposée dans des publications scientifiques. Quand il a sélectionné ces méthodes, le groupe d'experts n'ignorait pas que de nombreuses autres donnaient des renseignements utiles et acceptables à l'analyste médico-légiste et que divers autres procédés aussi satisfaisants étaient décrits dans les publications médico-légales.

Utilisation du manuel

Peu de méthodes sont parfaites, surtout dans le domaine de l'analyse médico-légale des drogues où l'on doit s'attendre à de notables variations de la forme physique et de la composition chimique des substances examinées. Il appartient à l'analyste qui travaille dans son propre pays de décider de la méthodologie à suivre et de l'optique à adopter. L'analyste est seul à avoir vu la substance suspecte, et il est mieux placé que quiconque pour juger de la manière correcte d'aborder le problème. De plus, le choix des méthodes diffère nécessairement selon les matériaux de référence et les moyens existants.

Il n'est pas nécessaire d'appliquer toutes les méthodes décrites à tous les échantillons supposés contenir des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique. Les exigences diffèrent du fait, par exemple, que les échantillons recueillis varient d'un endroit à l'autre, et en fonction des installations disponibles et des preuves normalement admises par le système judiciaire qui est celui de l'analyste. Les méthodes les plus complexes ne s'imposent que pour répondre à certaines exigences médico-légales, par exemple pour comparer des échantillons ou en déterminer la provenance.

Pour identifier une drogue placée sous contrôle, il faudrait disposer d'au moins deux paramètres analytiques indépendants. Chaque fois, ces paramètres devraient être choisis en fonction de la drogue considérée et des moyens de laboratoire à la disposition de l'analyste. C'est ainsi que deux systèmes CCM distincts compteraient comme deux paramètres. Par systèmes CCM distincts on entend ici que les systèmes de solvants ou les couches étalées sur les plaques sont entièrement différents. Si possible, on utilisera trois techniques analytiques différentes, par exemple : test de coloration, chromatographie (CCM, CGL ou CLHP) et spectroscopie (IR ou UV). Dans la pratique, le choix des paramètres est laissé à la discrétion du chimiste.

L'analyse des amphétamines substituées au niveau du noyau benzénique présente dans certains pays un problème particulier. Lorsque l'analyste doit procéder à une identification irréfutable et qu'il existe des preuves que d'autres isomères susceptibles de se fixer sur le noyau benzénique sont disponibles sur le marché illicite du pays, il lui faut recourir à des techniques plus complexes. Le groupe d'experts a donc estimé qu'il convenait d'inclure dans le présent manuel la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN). Il se rend compte que cette technique est coûteuse et demande de grandes compétences, aussi ne l'a-t-il recommandée que pour les pays où la législation en vigueur et l'importance du problème la justifient.

L'attention est également attirée sur l'importance capitale des ouvrages traitant des drogues dont il est fait abus et des techniques analytiques. En outre, l'analyste doit suivre constamment l'évolution des tendances et prendre régulièrement connaissance de ce qui se publie sur les analyses et les questions médico-légales. A cet égard, il y a lieu de signaler l'existence du Dictionnaire multilingue des stupéfiants et des substances psychotropes placés sous contrôle international (ST/NAR/1), outil indispensable dans un laboratoire médico-légal, et du manuel intitulé Compétences requises et équipement de base pour un laboratoire de stupéfiants (ST/NAR/2) publiés l'un et l'autre par la Division des stupéfiants. On trouvera dans cette dernière publication des indications bibliographiques et une sélection de revues spécialisées réputées. Il serait bon que les analystes se reportent à ces ouvrages et aux précédents manuels de la même série où ils trouveront décrites dans leurs grandes lignes les techniques d'analyse exposées ici.

Des relations étroites entre les services nationaux de répression et les autorités judiciaires, ainsi qu'entre les laboratoires nationaux et régionaux des stupéfiants peuvent conduire à une meilleure connaissance des tendances les plus récentes dans la présentation des drogues, le trafic illicite, les techniques de contrebande et l'établissement des preuves à présenter devant les tribunaux. Il sera ainsi possible de faire un choix plus judicieux des techniques analytiques à appliquer aux dernières substances présentées.

Il est tout aussi important de diffuser rapidement les dernières informations sur les changements apportés aux drogues disponibles sur le marché illicite. Mieux vaut souvent le faire avant de publier un article dans des périodiques spécialisés dans les analyses médico-légales ou autres analyses chimiques, car ces publications n'atteignent les milieux médico-légaux que deux ou trois ans après qu'on a connaissance de ces changements. On ne saurait trop insister sur l'intérêt de la diffusion fréquente de rapports nationaux signalant le dernier état de l'évolution des drogues, ainsi que les travaux en cours et les résultats des analyses faites dans les divers laboratoires.

Toutes observations sur le contenu et l'utilité du présent manuel seront les bienvenues. On peut adresser observations et suggestions à l'adresse suivante :

Division des stupéfiants
Organisation des Nations Unies
Centre international de Vienne
B.P. 500
A-1400 Vienne
Autriche

COMPOSES AMPHETAMINIQUES

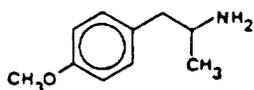
I. DESCRIPTION DES COMPOSES A L'ETAT PUR

METHOXY-4 AMPHETAMINE

méthoxy-4 &-méthylbenzèneéthanamine
p-méthoxy &-méthylphénéthylamine
PMA

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

méthoxy-4 amphétamine

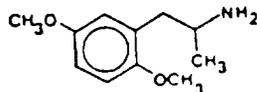


DIMETHOXY-2,5 AMPHETAMINE

diméthoxy-2,5 &-méthylbenzèneéthanamine
diméthoxy-2,5 &-méthylphénéthylamine
DMA

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

diméthoxy-2,5 amphétamine



$C_{11}H_{17}NO_2$
Poids mol. = 195,3

base
huile incolore

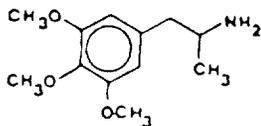
chlorhydrate
pt.fus. = 110-113 °C

TRIMETHOXY-3,4,5 AMPHETAMINE

triméthoxy-3,4,5 &-méthylbenzèneéthanamine
triméthoxy-3,4,5 &-méthylphénéthylamine
TMA

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

triméthoxy-3,4,5 amphétamine



$C_{12}H_{19}NO_3$
Poids mol. = 225,3

base
huile incolore

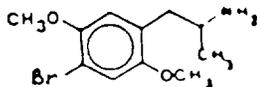
chlorhydrate
pt.fus. = 219-220 °C

DIMETHOXY-2,5 BROMO-4 AMPHETAMINE

diméthoxy-2,5 bromo-4 &-méthylbenzèneéthanamine
diméthoxy-2,5 bromo-4 &-méthylphénéthylamine
DOB

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

diméthoxy-2,5 bromo-4 amphétamine



$C_{11}H_{16}BrNO_2$
Poids mol. = 274,2

base
pt. fus. = 63-65 °C

chlorhydrate
pt.fus. = 198-199 °C

DIMETHOXY-2,5 IMETHYL-4 AMPHETAMINE

méthyl-4 diméthoxy-2,5 &-méthylbenzèneéthanamine

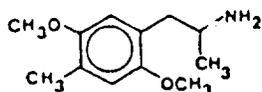
méthyl-4 diméthoxy-2,5 &-méthylphénéthylamine

STP

DOM

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

diméthoxy-2,5 méthyl-4 amphétamine



C₁₂H₁₉NO₂

Poids mol. = 209,3

base

pt.fus. = 60,5-61 °C

chlorhydrate

pt.fus. = 190-191 °C

DIMETHOXY-2,5 ETHYL-4 AMPHETAMINE

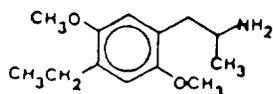
diméthoxy-2,5 éthyl-4 &-méthylbenzèneéthanamine

diméthoxy-2,5 éthyl-4 &-méthylphénéthylamine

DOET

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

diméthoxy-2,5 éthyl-4 amphétamine



C₁₃H₂₁NO₂

Poids mol. = 223,3

base

pt. fus. = 61-61,5 °C

chlorhydrate

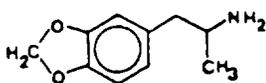
pt.fus. = 195 °C

METHYLENEDIOXY-3,4 AMPHETAMINE

&-méthylbenzodioxole-1,3 éthanamine-5
méthylènedioxy-3,4 &-méthylphénéthylamine
MDA

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

méthylènedioxy-3,4 amphétamine



C₁₀H₁₃NO₂
Poids mol. = 179,2

base
huile incolore

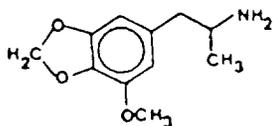
chlorhydrate
pt.fus. = 183-185 °C

METHOXY-3-METHYLENEDIOXY-4,5 AMPHETAMINE

méthoxy-7 &-méthylbenzodioxole-1,3 éthanamine-5
&-méthyléthanamine-5 méthoxy-7 benzodioxole-1,3
MMDA

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

méthoxy-3 méthylènedioxy-4,5 amphétamine



C₁₁H₁₅NO₃
Poids mol. = 209,2

base
huile incolore

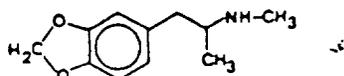
chlorhydrate
pt.fus. = 190-191 °C

METHYLENEDIOXY-3,4 METHAMPHETAMINE

N, &-diméthylbenzodioxole-1,3 éthanamine-5
N, &-diméthyl méthylènedioxy-3,4 phénéthylamine
N, &-diméthyléthanamine-5 benzodioxole-1,3
N-méthyl-3,4-méthylènedioxyamphétamine
MDMA

Substance inscrite aux tableaux en application de la "Convention de 1971 sur les substances psychotropes"

méthylènedioxy-3,4 méthamphétamine



$C_{11}H_{15}NO_2$
Poids mol. = 193,2

base
huile incolore

chlorhydrate
pt.fus. = 147-148 °C

Solubilité

Généralement insolubles dans l'eau, les bases libres sont solubles dans des solvants organiques comme l'éthanol, l'éther éthylique et le chloroforme.

Les chlorhydrates sont solubles dans l'eau et l'éthanol, peu solubles dans le chloroforme et insolubles dans l'éther éthylique.

II. PRODUCTION ET CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DES DERIVES AMPHETAMINIQUES SUBSTITUES AU NIVEAU DU NOYAU BENZENIQUE

Aucun des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique étudiés dans le présent manuel n'a été autorisé à la vente. Certes, la DMA sert dans l'industrie photographique et il se peut qu'il en soit détourné certaines quantités à la source licite, mais la majorité des substances offertes sur le marché illicite proviennent de laboratoires clandestins. Les bases libres, sauf celles de la DOB, de la DOET et de la STP sont des huiles instables incolores ou de couleur brunâtre. Pratiquement toutes ces substances contiennent la drogue sous forme de chlorhydrate. Elles se présentent en poudre, en comprimés ou en capsules et, pour la DOB, en papier imprimé (buvards).

La STP (sérénité, tranquillité, paix) est la première qui ait été offerte sur le marché illicite. Synthétisée en 1963 pour la première fois, elle est apparue en 1967 aux Etats-Unis sous forme de comprimés de 10 mg. Comme hallucinogène, la STP est cent fois plus active que la mescaline. Du fait de sa mauvaise réputation, on ne la voit pratiquement plus dans la rue. Elle a été inscrite aux tableaux en application de la Convention en 1977.

La première synthèse de la MDA date de 1910 et la première étude de ses effets sur les animaux, de 1939. Elle est vendue comme spécialité pharmaceutique antitussive, ataraxique et anorexigène. On a fait des recherches sur les propriétés chimiques de l'isomère R(-), trois fois plus actif que l'isomère S(+), qui en font un coupe-faim et un antidépresseur, mais il n'a jamais été vendu sur le marché. Pratiquement toute la MDA illicite est proposée sous forme racémique en capsules de 200 à 230 mg. L'usage illicite de la MDA était fréquent à la fin des années 60 et au début des années 70, époque à laquelle on l'appelait la douce drogue de l'Amérique (Mellow Drug of America) ou la drogue d'amour (Love Drug). Bien que sa popularité soit en baisse depuis 1973, année où elle aurait provoqué plusieurs décès, on la trouve encore dans plusieurs pays. Elle a été inscrite aux tableaux en application de la Convention en 1985.

La DMA n'a pas d'utilisation médicale licite, mais est très demandée par l'industrie photographique. Huit fois plus puissante que la mescaline, elle est apparue en 1970 sous forme de capsules sur le marché illicite du Canada et des Etats-Unis. Elle a été ajoutée au Tableau I de la Convention en 1986.

La synthèse de la MDMA a été réalisée en 1962. Elle faisait partie d'une série de composés destinés à l'étude de l'activité combinée de la mescaline et de l'amphétamine. Elle est chimiquement comparable à la myristicine, principal constituant de la noix muscade et du macis. Trois fois plus active que la mescaline et efficace par voie orale à 150 mg, elle était considérée comme une drogue psychédélique très douce. Le Canada et les Etats-Unis l'ont inscrite à leurs tableaux en 1970, et elle a été ajoutée au Tableau I de la Convention en 1986.

La PMA est d'abord apparue au Canada, en 1973, puis aux Etats-Unis. Cinq fois plus active que la mescaline et efficace à 50 mg, elle a provoqué plusieurs décès. Le Canada et les Etats-Unis l'ont rapidement inscrite à leurs tableaux dès 1973, et elle a été inscrite aux tableaux de la Convention en 1986.

La première synthèse de la TMA date de 1947. C'est un homologue de la mescaline et son activité pharmacologique a été étudiée en 1963. Elle est apparue sur le marché illicite au début des années 70. Elle est deux fois plus active que la mescaline avec une dose efficace de 160 à 200 mg. La TMA a été inscrite aux tableaux en 1986.

En 1971, on a trouvé que la DOB était 200 fois plus puissante que la mescaline et qu'elle était pleinement active à des doses de 0,8 à 2 mg. Elle est apparue sur le marché illicite des Etats-Unis en 1972 et au Canada, en Australie et en Europe à la fin des années 70 et au début des années 80. Elle est vendue en comprimés et en poudre mais aussi sur papier imprégné et d'autres supports comme les pâtes alimentaires. Elle a été inscrite aux tableaux en 1985.

La MDMA est récemment réapparue sur le marché illicite sous le nom d'"Extase", "XCT" et "ADAM". Il en est fait état pour la première fois comme spécialité pharmaceutique en 1914, mais les premières données biologiques, tirées des travaux faits par l'armée américaine en 1953 et 1954, n'ont été publiées qu'en 1973. Elle est apparue sur le marché clandestin à la fin des années 70. Actuellement, elle ne fait pas partie de la pharmacopée bien que, selon certains, elle présente des possibilités thérapeutiques très intéressantes en psychiatrie et a été utilisée en psychothérapie sans autorisation. Selon certaines informations, on ferait en Amérique du Nord et en Europe la synthèse clandestine de comprimés, de capsules et de poudre contenant en moyenne 50 à 100 mg de substance. La MDMA a été inscrite au Tableau I en application de la Convention en 1986.

La DOET a été autorisée comme spécialité pharmaceutique stimulante en 1970 en même temps que la STP. Elle est cent fois plus active que la mescaline et efficace à des doses de 1,5 à 4 mg. L'énantiomère R(-) est quatre fois plus efficace que l'énantiomère S(+). Récemment, on a découvert pour la première fois au Canada des produits chimiques servant à la fabrication clandestine de la DOET. Cette substance a été inscrite aux tableaux en application de la Convention en 1986.

Les échantillons de substances amphétaminiques d'origine illicite se caractérisent par le fait que leur qualité n'est pas contrôlée et que leur degré d'activité varie. Ils contiennent souvent des sous-produits et des intermédiaires parce que la substance de départ était impure, la réaction a été incomplète ou les intermédiaires et le produit synthétique fini n'ont pas été correctement purifiés. Ces sous-produits et intermédiaires peuvent donner des informations intéressantes sur les méthodes de fabrication illicite. Il importe de connaître les impuretés pour plusieurs raisons : on peut en évaluer les effets nocifs, faire connaître au public les risques qu'elles présentent et, le cas échéant, prévoir un traitement. La présence ou l'absence de telle ou telle impureté aide à déterminer la méthode de synthèse employée, à savoir si les échantillons sont tous de même origine et s'ils sont de production licite ou illicite. Il est bon que l'analyste légiste soit averti de la présence de certaines impuretés, car elles peuvent entraver le bon déroulement des méthodes employées pour analyser la pièce à conviction.

Le type et les quantités d'impuretés présentes dépendent de la méthode de synthèse, des proportions et de l'origine des matières premières, de la durée et de la température des réactions, des conditions d'hydrolyse des intermédiaires et des procédés de purification éventuellement utilisés. La plupart des impuretés sont faiblement basiques ou neutres et constituent normalement moins de 2 à 3 % du produit fini.

Il existe diverses méthodes de synthèse* de ces composés amphétaminiques substitués; le choix de la technique retenue étant fonction de la substance de départ dont on dispose. La réaction de Leuckart est la plus courante, car elle permet une synthèse simple, rapide, de bon rendement et sans grand danger. La phénylacétone, intermédiaire de la MDA, est en vente sur le marché ainsi que les précurseurs de type benzaldéhyde substitués des substances suivantes : MDA, PMA, DMA, DOB, STP, DOET, TMA et MDMA. Ceux-ci servent de substance de départ pour la méthode du "nitrostyrène" dans laquelle on utilise de la butyl-n amine ou de l'acétate d'ammoniac pour condenser le benzaldéhyde avec du nitroéthane. L' α -nitrostyrène qui en résulte est alors réduit au moyen de réactifs de transfert d'hydrures comme LiAlH_4 et NaBH_3CN ou de réactifs de transfert d'électrons comme l'amalgame de sodium et le sodium-éthanol.

On a préparé au tétranitrométhane les nitrostyrènes nécessaires lorsque les précurseurs étaient des phénylpropènes, comme la myristicine pour la MDMA, l'isosafrole et le safrole pour la MDA et l'élémicine pour la MDA. Selon des rapports récents, un nouveau réactif, NO_2 , produit *in situ* à partir de $\text{AgNO}_2/2$, permettrait de produire davantage de nitrostyrène à partir des styrènes.

La bromine contenue dans la DOB peut être introduite par bromination élémentaire, soit au début de l'opération, dans le diméthoxy-2,5 benzaldéhyde qui sert de matière base, soit à la fin dans la diméthoxyamphétamine qui est le produit final.

L'amine secondaire MDMA est préparée à partir du précurseur phénylacétone de la MDA par amination réductrice pour laquelle on emploie de la méthylamine et NaBH_3CN et par formylation ou acylation de la MDA suivie de réduction au LiAlH_4 .

Toutes les méthodes clandestines mentionnées ci-dessus donnent des composés sous forme de mélange racémique. Des énantiomères optiquement purs ont été préparés pour la plupart de ces substances amphétaminiques à partir de l'intermédiaire P-2-P substitué par formation d'amine *in situ* avec de l' α -méthylbenzylamine optiquement active suivie d'une réduction au nickel de Raney/hydrogène et de la cristallisation du produit obtenu. La N-débenzylation par catalyse donne l'isomère optique pur.

La pureté des drogues non coupées vendues dans la rue peut se situer entre 75 et 99 %. Aux fins du trafic, elles sont généralement coupées au moins à 40 % avec un hydrate de carbone (glucose, lactose, sucrose, mannitol), du sulfate de magnésium, de la caféine, de l'éphédrine, etc.

* Voir la description des manipulations chimiques dans le numéro précédent de la série consacré à l'amphétamine et à la méthamphétamine.

III. APPARENCE EXTERIEURE DES DERIVES AMPHETAMINIQUES ILLICITES
SUBSTITUES AU NIVEAU DU NOYAU BENZENIQUE

Les produits illicites sont de couleurs diverses; ils se présentent sous forme de poudre allant du blanc au blanc cassé, au jaune et au brun, suivant le type et la quantité d'impuretés et d'adultérants. Ils sont souvent humides et dégagent une odeur désagréable caractéristique due à la présence de résidus de solvants. Ils sont fréquemment vendus dans le commerce illicite en petites capsules de gélatine et en comprimés unis ou tachetés. La DOB est généralement vendue en papier imprégné, comme le LSD. Dans certains pays, les bases libres sont vendues sous forme d'huiles brunes sur le marché illicite.

IV. ANALYSE DES SUBSTANCES CONTENANT DES DERIVES AMPHETAMINIQUES SUBSTITUES AU NIVEAU DU NOYAU BENZENIQUE

A. Prélèvement d'échantillons

Le but principal d'une méthode de prélèvement d'échantillons est la réalisation d'une analyse chimique correcte et significative. Comme la plupart des méthodes - qualitatives et quantitatives - utilisées dans les laboratoires médico-légaux pour l'examen des drogues ne nécessitent que de petites quantités déterminées de substance, il est essentiel que ces quantités soient parfaitement représentatives de la masse de laquelle elles ont été tirées. Il convient de prélever les échantillons en se conformant aux principes de la chimie analytique qui sont énoncés, par exemple, dans les pharmacopées nationales ou par des organismes comme l'Association of Official Analytical Chemists (Association des chimistes analytiques officiels).

Il peut arriver que des raisons juridiques empêchent de suivre les procédures normales de prélèvement et d'homogénéisation des échantillons. C'est le cas par exemple quand l'analyste souhaite conserver une partie de la substance comme pièce à conviction. On peut aussi se trouver dans l'obligation de procéder à deux essais distincts pour deux substances en poudre au lieu de les mélanger pour faire une seule analyse, cela parce que les deux poudres ont été présentées séparément par le fonctionnaire qui a opéré la saisie et parce que le système judiciaire qui est celui de l'analyste impose la communication de résultats particuliers pour chaque pièce à conviction présentée au tribunal.

Pour éviter tout gaspillage de ressources et de temps, les analystes médico-légistes doivent, chaque fois que c'est possible, utiliser une méthode d'échantillonnage reconnue et réduire ainsi le nombre des déterminations quantitatives nécessaires. Pour se faciliter la tâche, l'analyste devra peut-être examiner les cas particuliers avec les fonctionnaires responsables des saisies et le personnel judiciaire avec lequel il est en relations de travail.

Comme aucune de ces amphétamines substituées au niveau du noyau benzénique n'a encore sa place dans la pharmacopée officielle, elles ne sont pas produites pour le marché licite, mais bien pour le marché illicite et par des laboratoires clandestins.

Les bases libres, sauf celles de la DOB, de la DOET et de la STP, sont liquides et pratiquement tous les produits se trouvent sous forme de chlorures, que ce soit en poudre fine ou de consistance collante, en comprimés ou en capsules. La DOB est généralement absorbée par du papier ou d'autres substances et vendue sous forme de tickets ou de buvards. Les feuilles sont trempées dans une solution de la drogue ou imprégnées de cette solution par vaporisation. A mesure que la feuille sèche, la drogue émigre vers les bords et il se forme un gradient de concentration en travers de la feuille qui est alors coupée en carrés de concentration variée d'un centimètre de côté.

1. Poudres

a) Prélèvement d'échantillons dans un seul emballage

Le cas le plus simple est celui dans lequel les quantités à analyser se trouvent dans un seul emballage - dans le cas des substances amphétaminiques, le produit se présente le plus souvent sous forme de poudre. On retire la

substance de son emballage, puis on la place dans un sac propre transparent en plastique et on la pèse pour obtenir son poids net. La substance doit être ensuite parfaitement homogénéisée avant d'être soumise à la série d'essais chimiques, mais on peut déjà faire à ce stade des tests d'identification présomptive si l'échantillonnage ou l'homogénéisation risquent d'être longs et si des doutes subsistent sur l'identité de la substance. Pour homogénéiser une poudre, le plus simple est de l'agiter longuement dans le sac en plastique transparent dans lequel on l'a mise. Si la poudre contient des agrégats, on peut les désagréger en la faisant passer dans des tamis de plus en plus fins, en la pilant dans un mortier ou encore en utilisant un mixeur ou un robot de cuisine adapté à cet usage.

La technique du quartage peut aussi être utilisée. La substance est alors agitée ou brassée et, au besoin, les gros fragments sont réduits. Elle est ensuite versée sur une surface plane de façon à former un cône. Ce "cône" ayant été aplati, on divise la substance en quartiers selon deux diamètres qui se coupent à angle droit. Deux quartiers opposés forment un échantillon et le reste est replacé dans le sac où la substance avait été prise. S'il apparaît souhaitable de pousser plus loin le quartage pour obtenir un échantillon plus petit, on réduit encore la taille des particules, puis après avoir mélangé vigoureusement la substance, on la verse sur une surface plane et on la divise comme ci-dessus.

b) Prélèvement d'échantillons dans plusieurs emballages

L'analyste devra procéder à un examen visuel du contenu de tous les emballages et, éventuellement, à un test simple de coloration ou une chromatographie sur couche mince pour déterminer :

1. Si tous les emballages contiennent ce qu'on suppose être une substance suspecte, et/ou
2. Si un ou plusieurs emballages contiennent une substance différente de celle de la majorité des emballages. L'indicateur le plus simple est l'aspect de la poudre. Si un ou plusieurs emballages diffèrent manifestement par leur contenu, il faut les mettre à part et en faire une analyse distincte.

Pour la préparation d'un échantillon composé de substances tirées de plusieurs emballages, on procédera comme suit :

- a) S'il y a moins de 10 emballages - prélever un échantillon dans chacun;
- b) S'il y en a de 10 à 100 - prendre 10 emballages au hasard;
- c) S'il y en a plus de 100 - prendre au hasard un nombre d'emballages égal à la racine carrée du nombre total d'emballages arrondi au nombre entier supérieur.

Si on constate que les poudres sont les mêmes, on peut mettre ensemble le contenu de plusieurs emballages; la masse obtenue peut être homogénéisée, par exemple dans un robot de cuisine adapté à cet usage. Autre solution possible, le quartage de la masse.

Quand différents types de substances ont été identifiées dans les divers emballages, il faut préparer comme ci-dessus un échantillon composite pour chaque sous-groupe.

Les erreurs d'échantillonnage inhérentes aux méthodes quantitatives sont moindres quand de grosses quantités déterminées de substance font l'objet de dilutions successives avec le solvant utilisé. Si l'échantillon total est de grande taille, cette méthode peut s'appliquer. Cependant, quand de grandes quantités de substance sont dissoutes la première fois, il peut falloir ajouter le solvant à la pipette pour éviter des erreurs dues à des matières insolubles. Il y a fréquemment des adjuvants insolubles dans les échantillons de drogues vendues à la sauvette dans tous les pays.

c) Prélèvement d'échantillons de substances contenant des agrégats visqueux ou volumineux

Si les particules sont faciles à réduire en poudre, il convient de les broyer et d'appliquer ensuite la méthode de prélèvement indiquée plus haut. La réduction en poudre peut se faire dans un mortier avec un pilon, dans un mixeur ou un robot de cuisine ordinaire ou dans un broyeur industriel. Si la substance n'est pas facile à dissocier, il faut alors prélever au hasard des particules de tailles diverses prises dans trois parties au moins de la quantité de substance à étudier. Il convient de prélever au moins un gramme de substance, de faire une pesée précise et d'en faire l'analyse.

2. Buvards, comprimés et capsules - Origine illicite

Pour les préparations illicites, le contrôle de la qualité est, pour ainsi dire, inexistant. On peut supposer qu'il y a de grandes différences dans la composition des comprimés, mais que dans la plupart des cas, chacun contiendra des constituants actifs. Il faut donc examiner autant que possible les unités ou les emballages séparément.

a) Un seul emballage

Déterminer le nombre total d'unités de prise (up) et le poids moyen de l'unité.

Lorsque le nombre d'up est compris entre 1 et 10 -- examiner toutes les unités de prise.

De 11 à 27 up -- prendre au hasard et examiner les 3/4 du nombre total d'unités de prise en arrondissant au nombre entier supérieur.

Plus de 28 up -- prendre au hasard et examiner la moitié du nombre total d'unités en arrondissant au nombre entier supérieur, dans une fourchette comprise entre 21 et 50 up.

Suivant les résultats de cet examen, procéder comme suit :

1. S'il apparaît que toutes les unités de prise sont identiques, les réduire en une poudre composite comme il est indiqué pour les préparations licites en faire l'analyse.
2. Si l'on est en présence de deux formes pharmaceutiques, en faire deux groupes. Si nécessaire, examiner le nombre voulu d'unités de prise supplémentaires pour que les deux groupes contiennent assez de substance pour procéder à une analyse, puis constituer deux poudres composites et les analyser.

3. Si l'on est en présence de plus de deux formes pharmaceutiques, on réduira d'abord en une poudre composite celle que l'on trouve en plus grande quantité, puis on rajoutera des unités de prise jusqu'à ce qu'on obtienne un échantillon de même volume ne contenant que les formes présentes en moindre quantité. On poursuivra l'opération jusqu'à l'obtention d'une poudre composite pour chaque forme pharmaceutique ou jusqu'à l'épuisement de l'échantillon.

On peut évaluer le pourcentage d'unités de prise qui contiennent une substance placée sous contrôle ou un autre constituant actif donné à partir du pourcentage d'unités prises au hasard et examinées dont on constate qu'elles contiennent cette substance.

b) Plusieurs emballages

Prendre au hasard un certain nombre d'unités de prise dans chacun des emballages eux-mêmes pris au hasard en nombre n. Examiner chaque unité.

Suivant les résultats de cet examen, procéder comme suit :

1. S'il apparaît que toutes les unités sélectionnées sont les mêmes, les réduire toutes ensemble en une poudre composite.
2. Dans le cas contraire, traiter chaque emballage séparément en procédant suivant les indications données ci-dessus pour un emballage unique.

3. Solutions aqueuses - Origine illicite

On trouve sur le marché illicite de certains pays des solutions aqueuses de ces substances. Comme par leur nature même les solutions sont homogènes, un échantillon relativement petit (10 ml) représente le volume entier.

a) Un seul emballage

Si le volume de solution le permet, en prélever à la pipette au moins 10 ml pour l'analyse.

b) Plusieurs emballages

Regrouper les contenants par numéro de lot ou selon d'autres caractéristiques et traiter chaque groupe comme il est indiqué à la rubrique 1.b ci-dessus. Indiquer les résultats séparément pour chaque groupe.

Calculer la racine carrée du nombre total de contenants de chaque groupe. En prendre au hasard un nombre équivalent au chiffre obtenu, arrondi au nombre entier supérieur.

Prélever dans chacun des contenants sélectionnés un échantillon de 10 ml ou plus si leur volume le permet pour en faire une solution composite.

Si le volume le permet, prélever au moins 10 ml de cette solution pour l'analyser.

4. Résidus des seringues ou de la verrerie des laboratoires clandestins

La drogue n'étant généralement présente qu'à l'état de trace dans les seringues hypodermiques saisies sur des personnes et dans la verrerie et autre matériel trouvés dans les laboratoires clandestins, l'analyste ne tentera pas de tests d'identification présomptive, mais passera directement à l'analyse concluante.

Laver la seringue ou le verre au méthanol, en quantité minimale, que l'on évapore complètement sous jet d'azote, puis procéder aux tests choisis.

B. Tests d'identification présomptive

1. Tests de coloration

Il faut souligner que les résultats positifs d'un test de coloration permettent seulement de présumer la présence éventuelle de dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique. De nombreuses substances, qu'il s'agisse d'amphétamines substituées ou de produits inoffensifs non contrôlés par la législation nationale ou les traités internationaux, peuvent donner des couleurs analogues avec les réactifs utilisés pour les tests. Certains agents de coupage peuvent aussi donner des réactions faussement positives ou négatives; tel est le cas en particulier, avec le réactif de Simon. L'analyste doit donc impérativement confirmer les résultats qu'il obtient en recourant à d'autres techniques.

a) Réactif de Marquis

Se prépare en ajoutant à 3 ml d'acide sulfurique concentré 2 à 3 gouttes d'une solution de formaldéhyde à 40 %.

METHODE

Déposer une petite quantité de l'échantillon (1 à 2 mg de poudre ou 1 ou 2 gouttes de liquide) dans un creux d'une plaque à cavités; ajouter le réactif goutte à goutte (pas plus de trois gouttes). La limite inférieure de détection est d'environ un µg.

b) Réactif de Simon

Solution A Solution aqueuse de carbonate de sodium à 2 %

Solution B Ajouter 10 % (vol./vol.) d'acétaldéhyde à une solution aqueuse de nitroprussiate de sodium à 1 %.

METHODE

Déposer une petite quantité de l'échantillon sur une plaque à cavités et mélanger avec une goutte de la solution A. Ajouter 2 gouttes de la solution B. Ce test peut servir à faire la distinction entre amines primaires et secondaires. Il faut noter cependant que la présence de certains agents de coupage peut donner une réaction faussement négative.

c) Réaction à l'acide gallique

Dissoudre 0,1 g d'acide gallique dans 20 ml d'acide sulfurique concentré.

METHODE

Mettre une petite quantité de l'échantillon (1 à 2 mg de poudre) dans une petite éprouvette. Ajouter une goutte de la solution contenant le réactif. Cette réaction peut servir à identifier les substances qui contiennent le substituant de type méthylènedioxy. La MDA, la MMDA et la MDMA donnent une réaction qui va du vert vif au vert foncé.

RESULTATS

Tests de coloration pour l'identification des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique

| <u>COMPOSE</u> | <u>REACTIF DE MARQUIS</u> | <u>REACTIF DE SIMON</u> |
|----------------|---------------------------|-------------------------|
| Amphétamine | orange vif - brun | brun/RN |
| PMA | RN - vert clair | rose clair* |
| DMA | vert - vert foncé | rose éteint* |
| DOB | vert jaune - vert | rose clair* |
| DOET | brun jaune | rose clair* |
| STP | jaune | rose clair* |
| MDA | noir | rose clair* |
| TMA | rouge orangé | rose clair* |
| MMDA | violet | rose clair* |
| MDMA | noir | bleu foncé |
| métamphétamine | orange/brun rouge | bleu foncé |

RN = réaction nulle

* = couleur du réactif, à considérer comme négatif

C. Chromatographie sur couche mince

PLAQUES

Gel de silice activé G sur plaques de verre; la couche (0,25 mm d'épaisseur) contient un additif fluorescent qui entre en fluorescence à 254 nm.

SOLVANTS DE DEVELOPPEMENT

SYSTEME A : Méthanol 100
Ammoniaque concentrée 1,5

SYSTEME B : Acétate d'éthyle 85
Méthanol 10
Ammoniaque concentrée 5

Préparation des solutions à appliquer sur les plaques CCM

Poudre : Préparer une solution d'une concentration de 5 mg par ml dans du méthanol.

Capsules : Prélever le contenu d'un échantillon représentatif de capsules (selon le procédé décrit plus haut) et préparer une solution contenant l'équivalent d'environ 5 mg de la drogue par ml dans du méthanol.

Comprimés : Broyer un nombre représentatif de comprimés en une poudre fine et préparer une solution contenant l'équivalent d'environ 5 mg de la drogue par ml dans du méthanol.

Buvards : Placer un nombre représentatif de carrés de buvard dans une quantité suffisante de méthanol pour donner une solution contenant environ 5 mg de la drogue par ml. Mettre la solution dans un bain à ultrasons pendant 20 minutes avant de déposer les taches.

Solutions aqueuses : Déposer directement, ou l'équivalent de 5 mg par ml si la concentration de la drogue est connue.

Solutions témoins : Pour toutes ces solutions, la concentration est de 5 mg par ml dans du méthanol.

Déposer sur la plaque 1 µl d'une solution (à 5 mg par ml) de la drogue dans du méthanol.

Dans les cas où l'on est fondé à penser que la concentration de la drogue dans l'échantillon est très faible, pour cause d'adultération ou autre, il peut être nécessaire de préparer une solution dix fois plus concentrée pour l'analyse.

Peu importe que la solution témoin et la pièce à conviction soient un sel ou une base. Les deux donneront satisfaction. Les solvants de développement étant basiques, en chromatographie les composés ont le même comportement que les bases libres.

VISUALISATION

Les plaques doivent être séchées avant la visualisation. Le séchage peut se faire dans un four à 120 °C pendant 10 minutes ou, plus rapidement, à l'air chaud pulsé. Cependant, pour que la couleur se développe correctement, il faut éliminer de la plaque toutes les traces d'ammoniaque.

Méthodes de visualisation

a) Réactif à la ninhydrine

Préparer une solution à 10 % dans de l'éthanol.

METHODE

Vaporiser le réactif à la ninhydrine et chauffer dans un four à 120 °C pendant au moins 15 minutes. Les amines primaires comme les amphétamines donnent des taches violettes ou roses et les amines secondaires, comme la MDMA, des taches plus intenses.

b) Réactif "Fast Black K"

Solution A 1 % de Fast Black K dans de l'eau.

Solution B N NaOH.

METHODE

Vaporiser la solution A sur les plaques et observer les taches de couleur qui pourraient se former. Les amines secondaires comme la MDMA donnent des taches immédiatement - en vaporisant la solution B par-dessus, on obtient des taches de couleur pour les autres amphétamines substituées. Sécher les plaques à l'air et vaporiser de nouveau la solution A. On obtient des taches de couleur plus intense. Les couleurs peuvent aller du violet pour les amines primaires à l'orangé pour les amines secondaires comme la méthamphétamine et la MDMA.

RESULTATS

CCM Valeurs de Rf x 100

| COMPOSE | SOLVANT DE DEVELOPPEMENT | |
|---------|--------------------------|----|
| | A | B |
| AMP | 44 | 66 |
| PMA | 41 | 62 |
| DMA | 37 | 65 |
| DOB | 37 | 62 |
| DOET | 36 | 61 |
| STP | 35 | 63 |
| MDA | 41 | 62 |
| TMA | 35 | 48 |
| MMDA | 40 | 61 |
| MDMA | 31 | 62 |
| METH | 33 | 63 |

D. Chromatographie gaz-liquide

1. Techniques de la colonne à remplissage

Conditions de travail :

Détecteur : DIF

Colonne : 6 pieds (ou 2 m) de longueur, diamètre intérieur : 2 à 4 mm, verre

Corps de remplissage : SE-30 ou OV-1 à 3 % sur Chromosorb W HP de 80 à 100 mailles

Gaz porteur : Azote à 30 ml par minute

Température de la colonne : Programmée de 130° à 260 C°

Étalons internes : n-tétradécane ou autres n-alcanes

METHODE

On prépare les solutions des substances témoin (1 mg base/ml) en dissolvant dans de l'eau une portion du sel pesée avec précision. La solution est alcalinisée par addition de quelques gouttes de N NaOH. Ajouter un volume égal de solvant d'extraction (hexane ou acétate d'éthyle); agiter et laisser se former les différentes couches. Sécher la couche organique sur MgSO₄ anhydre. La concentration finale devrait être d'environ 1 mg de base et 1 mg d'étalon interne par ml.

Traiter l'échantillon illicite de la même manière, en en utilisant une quantité suffisante pour donner une concentration de drogue à peu près égale à celle de la solution témoin.

Injecter, suivant les besoins, 1 à 2 µl de la couche organique.

Pour le calcul quantitatif, ajouter l'étalon interne à l'acétate d'éthyle utilisé comme solvant d'extraction.

N.B. : Etant donné la forme des pics des amphétamines substituées et le pouvoir de résolution de la technique de la colonne à remplissage, la chromatographie en phase gazeuse n'est guère fiable pour l'analyse quantitative.

La teneur (en pourcentage) de chaque élément peut être calculée selon la formule générale ci-après :

$$C_x \% = \frac{C_{r. \text{ std.}}}{C_{\text{sam.}}} \times \frac{A_x/A_{\text{int. std. in sam. chrom.}}}{A_{r. \text{ st.}}/A_{\text{int. std. in std. chrom.}}} \times 100$$

où :

- $C_x\%$ = Teneur de l'élément x dans l'échantillon (poids/poids en %)
- $C_{r. \text{ std.}}$ = Concentration de la substance x dans la solution témoin de référence (poids/vol en %).
- $C_{\text{sam.}}$ = Concentration de l'échantillon (poids/vol. en %)
- A_x = Aire de pic pour la substance x obtenue sur le chromatogramme de l'échantillon
- $A_{r. \text{ std.}}$ = Aire de pic pour la substance x obtenue sur le chromatogramme du témoin
- $A_{\text{int. std. in sam. chrom.}}$ = Aire de pic de l'étalon interne obtenue sur le chromatogramme de l'échantillon
- $A_{\text{int. std. in std. chrom.}}$ = Aire de pic de l'étalon interne obtenue sur le chromatogramme du témoin

2. Technique de la colonne capillaire

Conditions de travail :

- Détecteur : DIF
- Colonne : Silice fondue, méthyl silicone ou méthylphényl silicone chimiquement liés et réticulés, comme SE-54, DB-1, DB-5 ou l'équivalent
- Epaisseur de la pellicule : 0,25 μm
- Longueur : 10 à 30 m, diamètre intérieur : 0,25 mm
- Gaz porteur : Hélium, 40 cm/sec.
- Taux d'échappement : 40:1
- Température de la colonne : Programme : 2 min à 75 °C, élever de 10° par minute jusqu'à 280 °C
- Etalon interne : n-tétradécane ou autres n-alcanes

METHODE

Préparer des solutions témoin de drogue et des solutions de l'échantillon inconnu à une concentration d'1 mg de la base libre par ml d'H₂O, comme pour la méthode de la colonne à remplissage décrite plus haut.

RESULTATS

PROFILS D'ELUTION POUR QUELQUES COLONNES (indices de rétention)

| COMPOSE | OV-1 ou SE-30 | DB-1 capillaire |
|---------|---------------|------------------|
| AMP | 1123 | 1095 (2,13 min)* |
| PMA | 1412 | 1346 |
| DMA | 1558 | 1527 |
| DOB | 1809 | 1786 (9,62 min) |
| DOET | 1654 | 1654 |
| STP | 1618 | 1593 |
| MDA | 1477 | 1444 |
| TMA | 1739 | 1684 |
| MMDA | 1705 | 1666 |
| MDMA | 1585 | 1501 |
| METH | 1176 | 1164 |

* Temps de rétention

E. Chromatographie en phase liquide à haute pression

1. Technique isocratique

a) Phase normale

Colonne : 125 mm, diamètre intérieur : 4,9 mm

Corps de remplissage : Silice qualité CLHP, diamètre : 5 μ (Sphérisorb S5W ou équivalent)

Phase mobile : Méthanol : solution tampon aqueuse de nitrate d'ammonium (90:10 vol./vol.). Cette solution se prépare par addition de 94 ml d'ammoniaque concentrée et de 21,5 ml d'acide nitrique concentré à 884 ml d'eau; on ajoute de l'ammoniaque pour obtenir un pH de 10

Débit : 2,0 ml par minute

Détection : UV à 254 nm

Préparation de l'échantillon : Toutes les substances sont dissoutes dans du méthanol pour donner une concentration d'environ 1 mg de base libre par ml

Solution témoin : Dissoudre une quantité suffisante de drogue témoin pour obtenir une solution contenant 1 mg de base libre par ml de méthanol

Volume d'injection : 1 à 5 μ l à la seringue ou à l'injecteur à boucle

Quantification : Par aires de pic, méthode de l'étalon externe

b) Phase inversée

Colonne : 250 mm, diamètre intérieur : 4 mm

Corps de remplissage : Octadécyl-silice qualité CLHP, 5 μ de diamètre (LiChrosorb RP-18 ou l'équivalent)

Phase mobile : Acétonitrile : solution aqueuse d'acétate d'ammonium à 1 % : solution aqueuse de diéthylamine à 2,5 % (40 : 45 : 15). Pour obtenir un pH entre 8 et 9, ajouter de l'ammoniaque ou de l'acide acétique

Débit : 1,5 ml par minute

Température : 35 °C

Détecteur : UV à 254 nm

Préparation des échantillons : Toutes les substances sont dissoutes dans un mélange de deux parties d'eau pour une partie d'acétonitrile de façon à donner une concentration approximative de 2 à 6 mg par ml

Volume d'injection : 10 à 20 μ l, à l'injecteur à boucle

Quantification : Par aires de pic, méthode de l'étalon interne avec de la lidocaïne ou de la procaïne, ou méthode de l'étalon externe

RESULTATS

Les taux de capacité (valeurs de K') ou temps de rétention (en minutes) sont les suivants :

| COMPOSE | PHASE NORMALE | PHASE INVERSEE |
|---------|-----------------|----------------|
| AMP | 0,46 (2,77 min) | 5,24 (9,9 min) |
| PMA | 0,57 | 4,61 |
| DMA | 0,54 | 4,61 |
| DOB | 0,58 | 10,36 |
| DOET | 0,51 | 15,52 |
| STP | 0,53 | 9,16 |
| MDA | 1,23 | 3,84 |
| TMA | 0,77 | 2,73 |
| MMDA | 0,53 | 3,60 |
| MDMA | 1,17 | 8,09 |
| METH | 1,14 | 11,41 |

F. Autres techniques

1. Spectroscopie infrarouge

Théoriquement, chaque substance a un spectre infrarouge unique et cette méthode permettrait d'identifier sans équivoque possible tous les dérivés amphétaminiques. Cependant, avec les échantillons illicites, il est essentiel au préalable de séparer et d'isoler la drogue sous sa forme pure des diluants et adultérants pour identifier de manière concluante les composés étroitement apparentés substitués au niveau du noyau benzénique. On peut y parvenir par la technique de la chromatographie sur colonne ou de la chromatographie préparative sur couche mince, de l'extraction acide/base ou de l'extraction directe (à sec).

Isolation de la drogue pure de l'échantillon

a) Pour isoler la base libre de l'amphétamine :

Dissoudre 25 à 50 mg de l'échantillon dans un ml de 0,1 N acide tartarique. Ajouter 4 ou 5 gouttes d'hydroxide d'ammoniaque et extraire avec CHCl_3 . Passer la couche CHCl_3 dans une petite colonne contenant un tampon de coton et de la célite pour retenir les particules en suspension. Laisser une partie de la solution de CHCl_3 s'évaporer directement sur un disque à KBr et enregistrer le spectre infrarouge de la base libre selon la technique de la pellicule fine sur disques à KBr.

b) Pour isoler le sel d'amphétamine :

Triturer de 20 à 50 mg de l'échantillon avec 1 à 2 ml de CHCl_3 . Filtrer, recueillir l'extrait et procéder à l'évaporation complète. Induire la cristallisation et obtenir le spectre infrarouge du sel d'amphétamine qui en résulte par la méthode du disque à KBr.

METHODE

Les méthodes courantes (du disque d'haloïde, du microdisque d'haloïde, de la pâte à l'huile Nujol) sont exposées dans les précédents manuels de la même série. Tant les bases libres que les sels peuvent servir à l'identification. Comme même les sels tendent à être hygroscopiques, il sera souvent très difficile d'obtenir un disque à KBr propre à l'utilisation.

RESULTATS

En général, les spectres des hydrochlorures des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique sont enregistrés à partir d'échantillons préparés suivant la méthode du disque d'haloïde et les bases libres, qui sont des liquides huileux, sont étalées en fines pellicules. Les bases libres de la DOB, de la DOET et de la STP sont des poudres et on utilise pour elles la méthode du disque d'haloïde.

Les bandes d'absorption significatives destinées à faciliter l'identification figurent sur les spectres des substances de référence pures ci-après. Mais les intensités peuvent varier d'un échantillon à l'autre.

2. Spectroscopie par ^1H résonance magnétique nucléaire (RMN)

Comme les matériaux de départ sont faciles à obtenir et la synthèse aisée, on trouve dans certains pays toute une variété d'isomères de ces dérivés amphétaminiques susceptibles de se fixer sur le noyau benzénique. Leur analyse correcte et leur identification incontestable sont une tâche extrêmement complexe, même dans les laboratoires les mieux équipés. La résonance magnétique nucléaire permet à l'analyste de distinguer sans équivoque les différents dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau benzénique, même en présence de diluants et autres adjuvants. Bien que certains schémas de substitution se ressemblent dans la zone qui correspond aux protons du substituant alkyle, le spectre intégré et le schéma des signaux des protons aromatiques permettent de les distinguer les uns des autres. En raison du coût et de l'expertise technique nécessaire, la RMN n'est pas recommandée pour une analyse de routine. Elle ne sera nécessaire que dans les laboratoires où le nombre d'échantillons et les dispositions réglementaires du pays justifient la dépense.

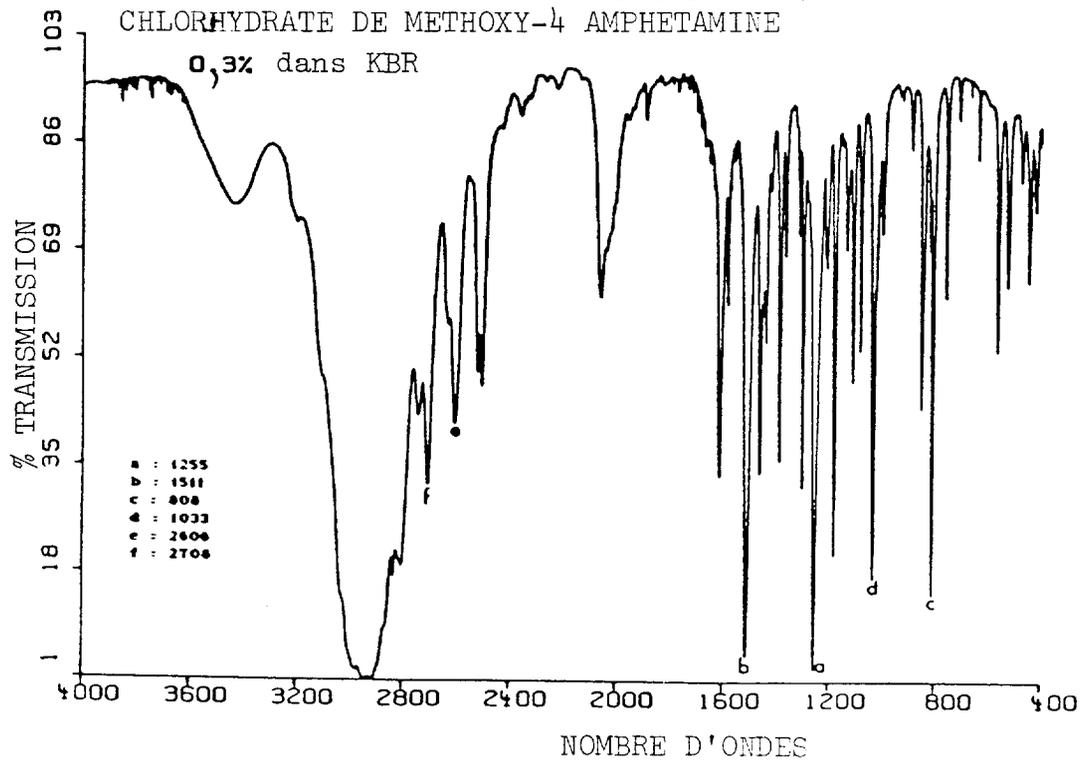
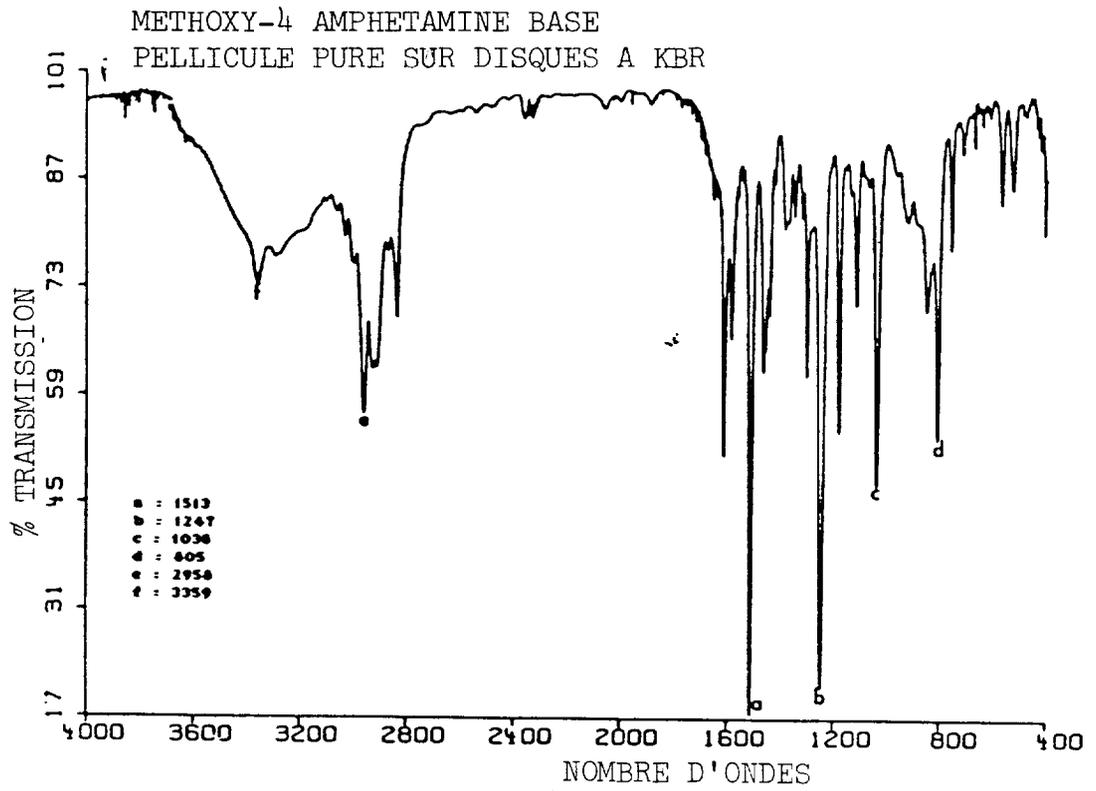
METHODE

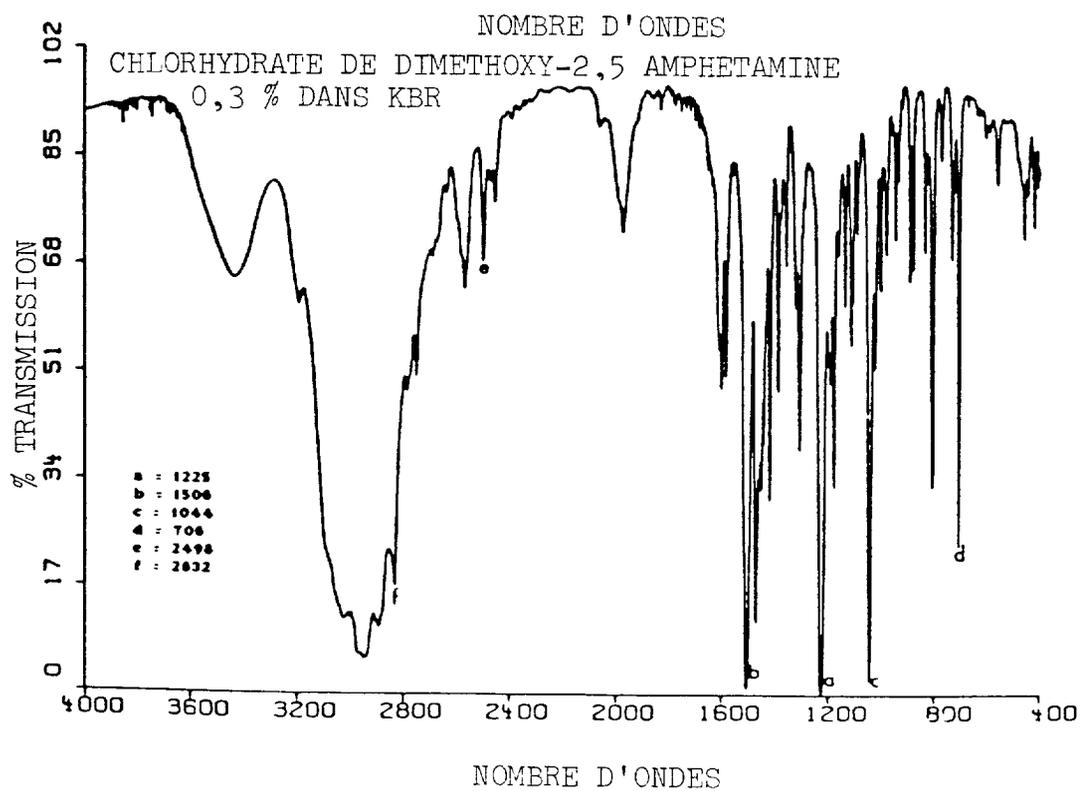
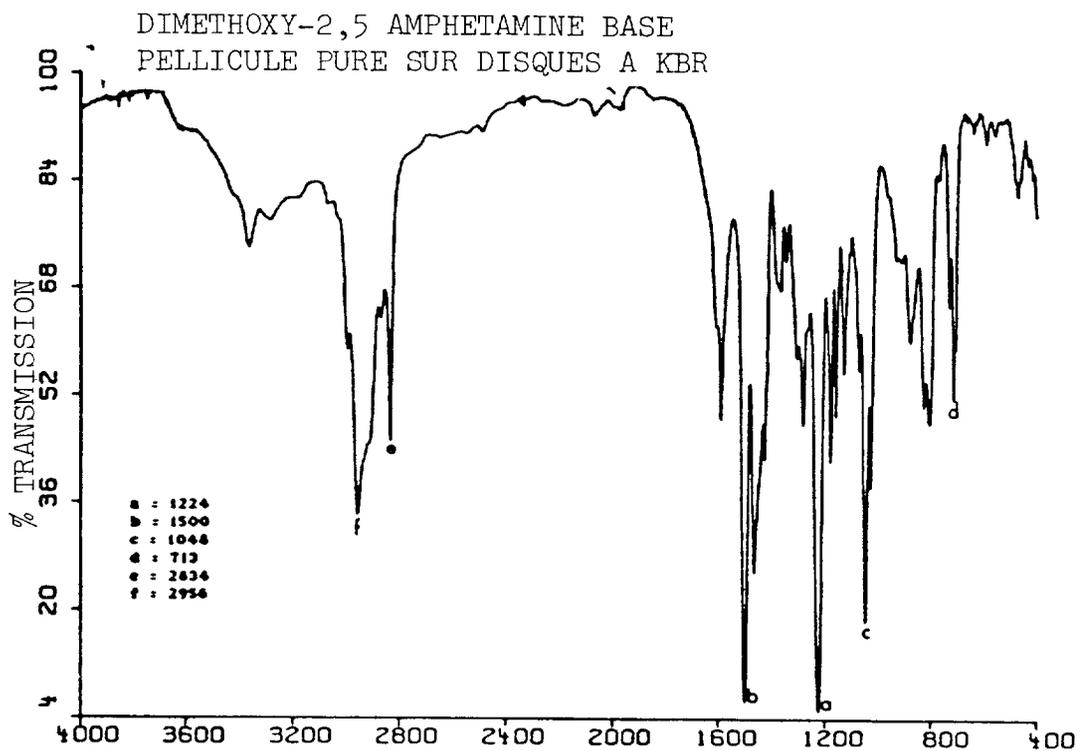
Dissoudre environ 20 mg de l'échantillon de la drogue dans 1 ml de D_2O . S'il contient des matériaux insolubles, centrifuger ou transférer directement le liquide surnageant dans un tube pour RMN. Enregistrer le spectre de cette solution qui contient l'hydrochlorure du dérivé amphétaminique.

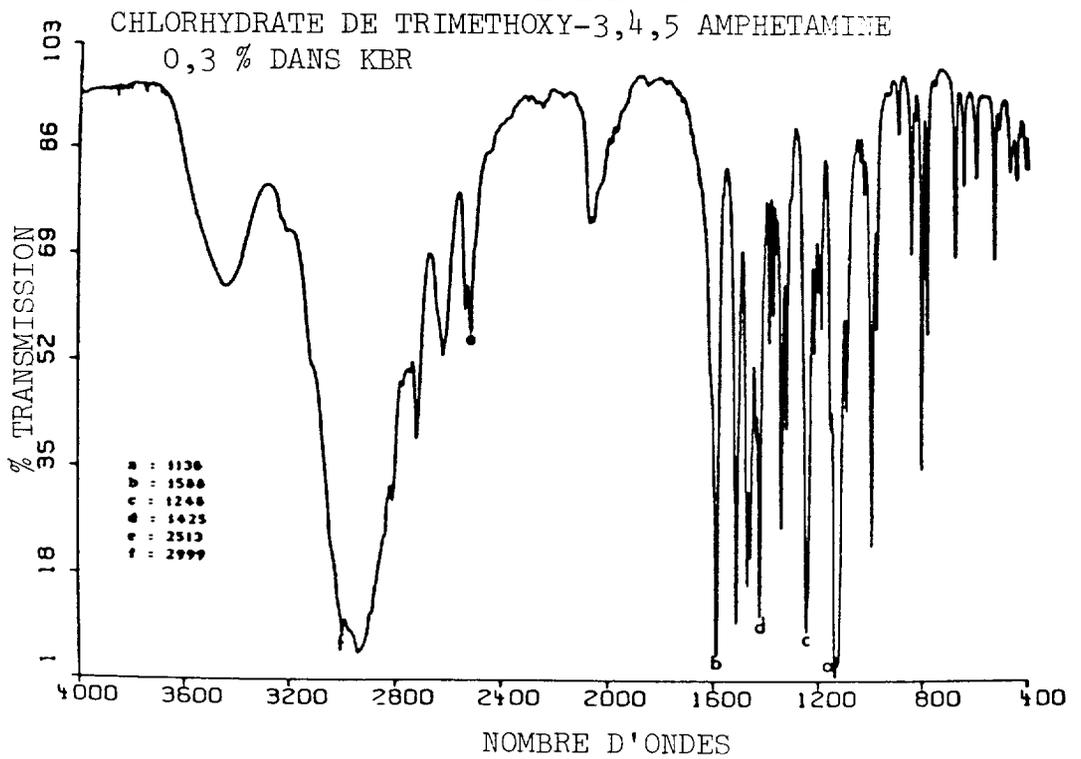
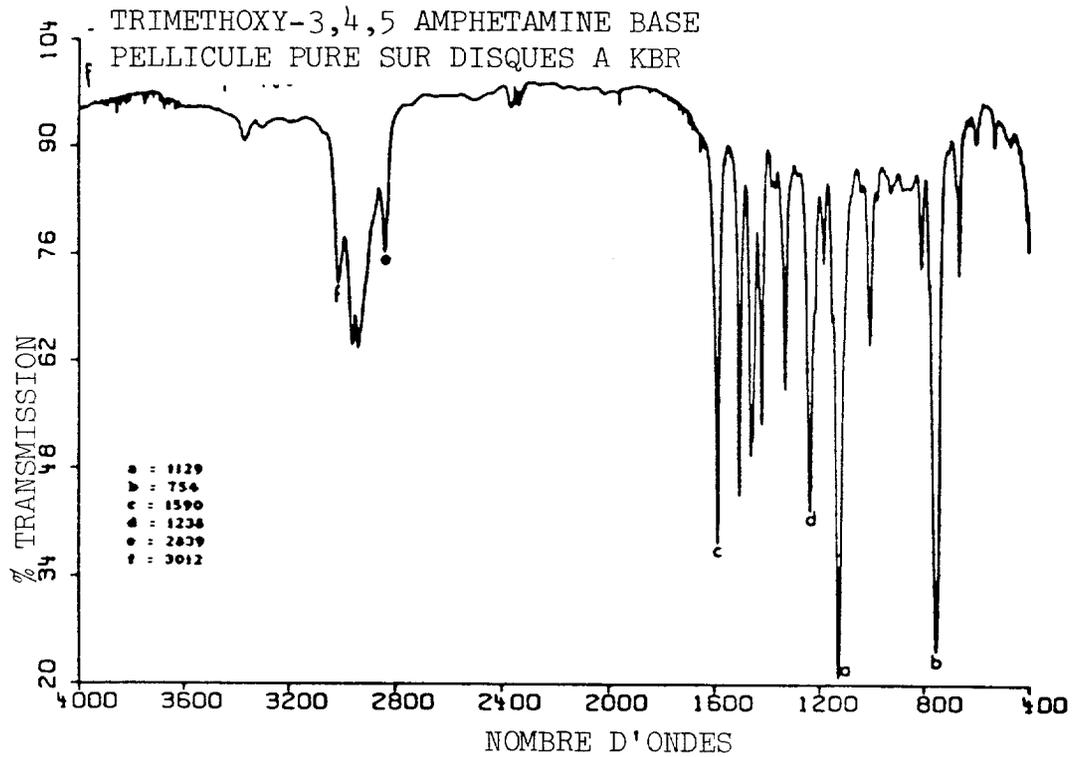
Libérer la base libre de l'amphétamine in situ par addition de 20 à 30 mg de K_2CO_3 solide et de 0,5 ml de CDCl_3 et enregistrer le spectre de la base libre. Comparer le spectre de la substance inconnue aux spectres de référence enregistrés sur un instrument de transformée de Fourier à 80 MHz en utilisant un angle d'oscillation de 18° (1 usec.) sans délai après l'acquisition des données.

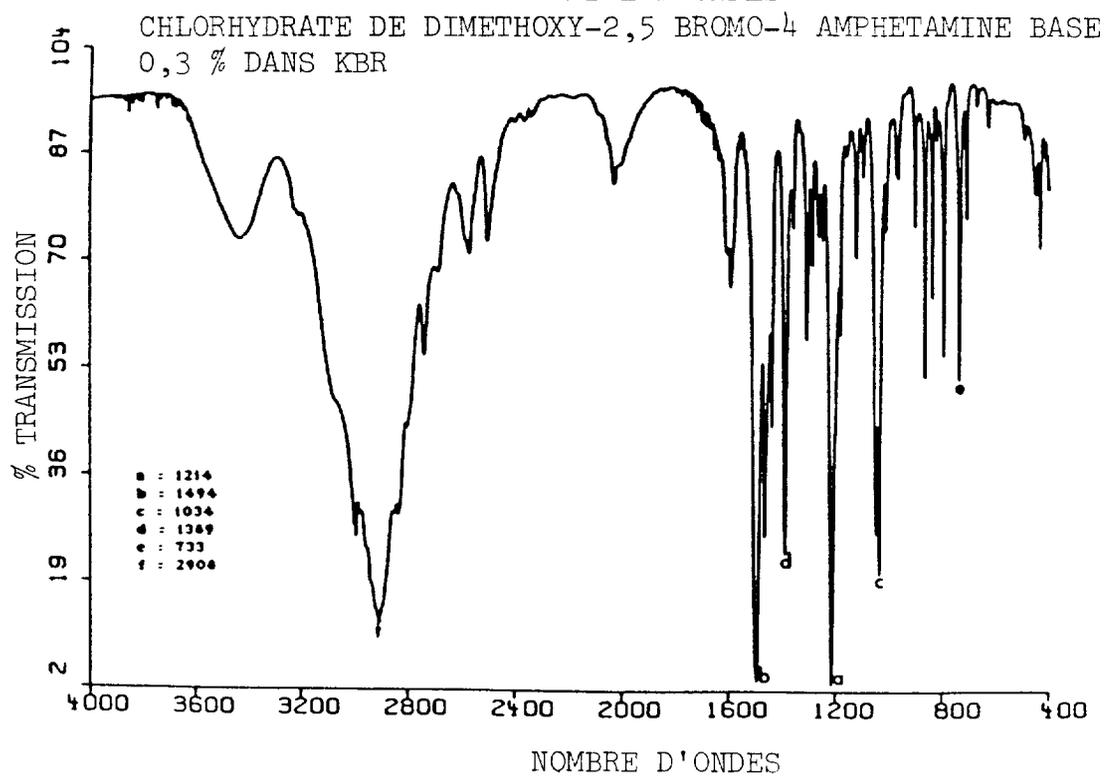
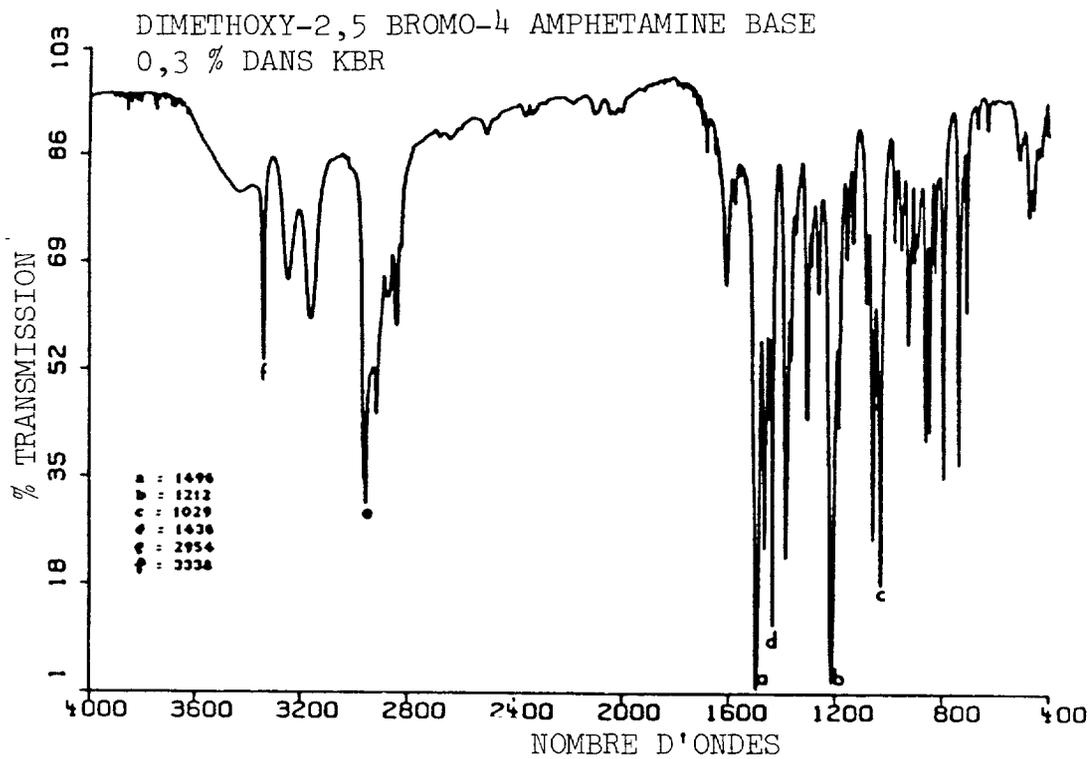
Pour de plus amples informations sur la ^1H -RMN ou la ^{13}C -RMN pour l'identification des dérivés amphétaminiques substitués au niveau des noyaux benzéniques, le lecteur se reportera aux ouvrages suivants :

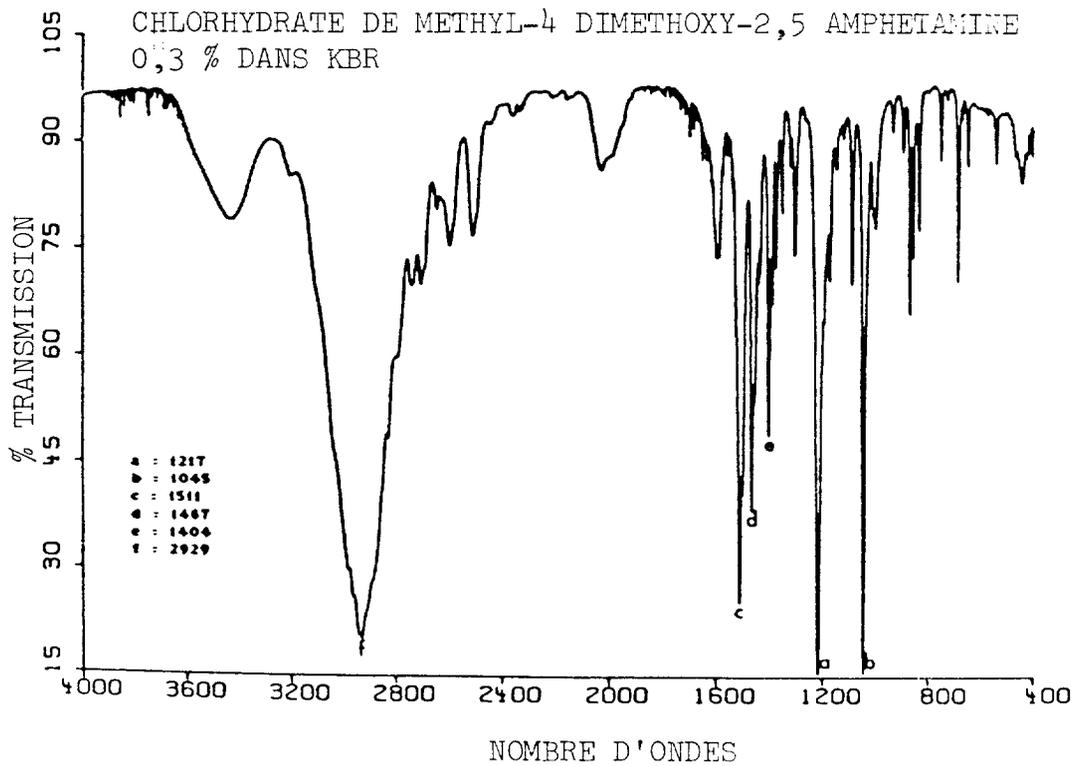
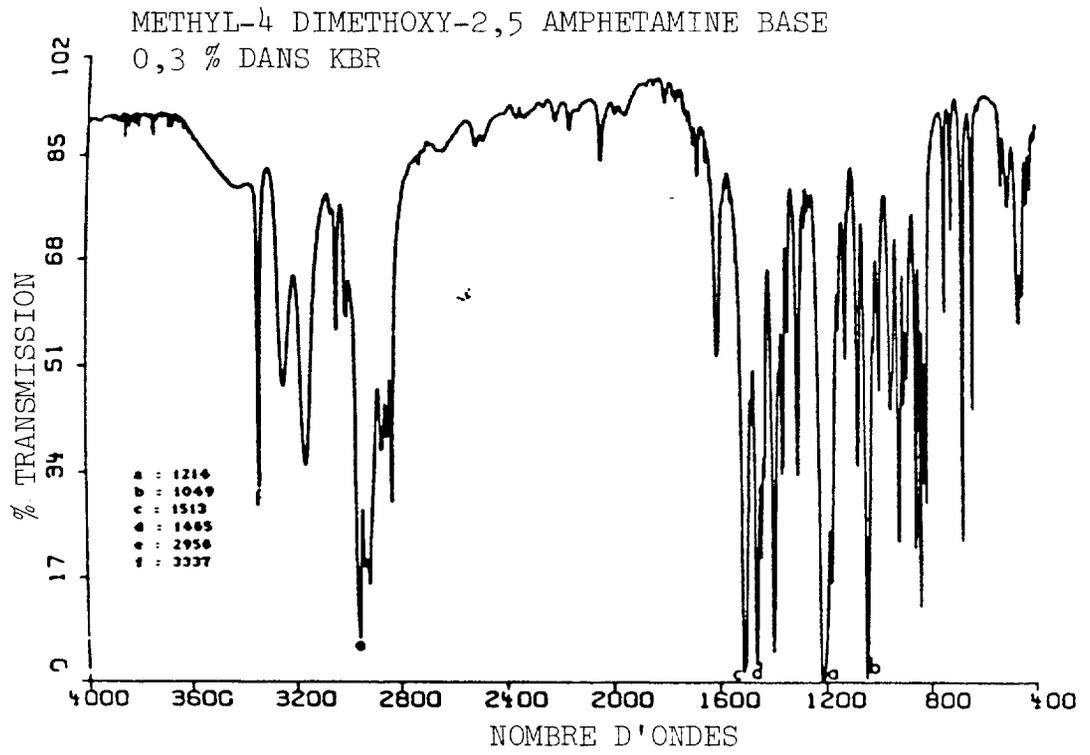
1. J.A.O.A.C. 57 (1974) p. 70 à 78.
2. J.A.O.A.C. 59 (1976) p. 1162 à 1169.
3. J. Pharm. Sci. 65 (1976) p. 412 à 417.
4. J. Forensic Sci. 26 (1981) p. 27 à 34.
5. Org. Mag. Resonance 21 (1983) p. 391 à 396.
6. J. Forensic Sci. 28 (1983) p. 386 à 390.
7. Applied Spect. 39 (1985) p. 604 à 610.
8. J. Pharm. Biomed. Analysis 5 (1987) p. 119 à 129.

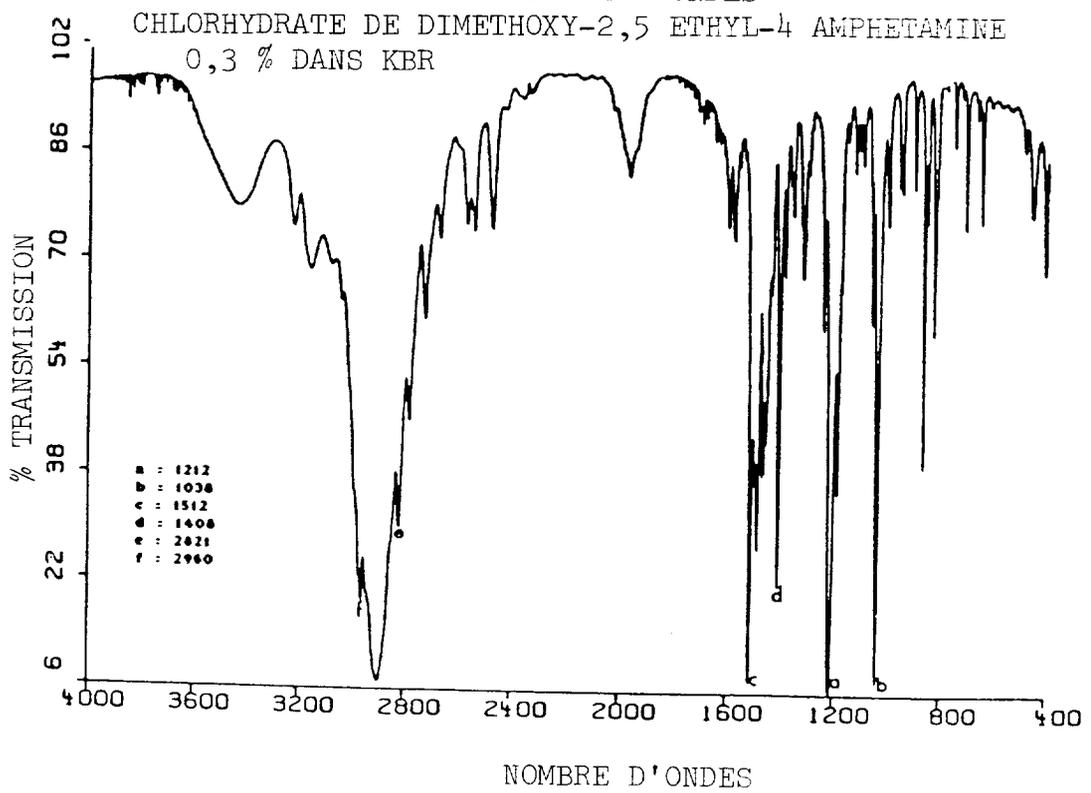
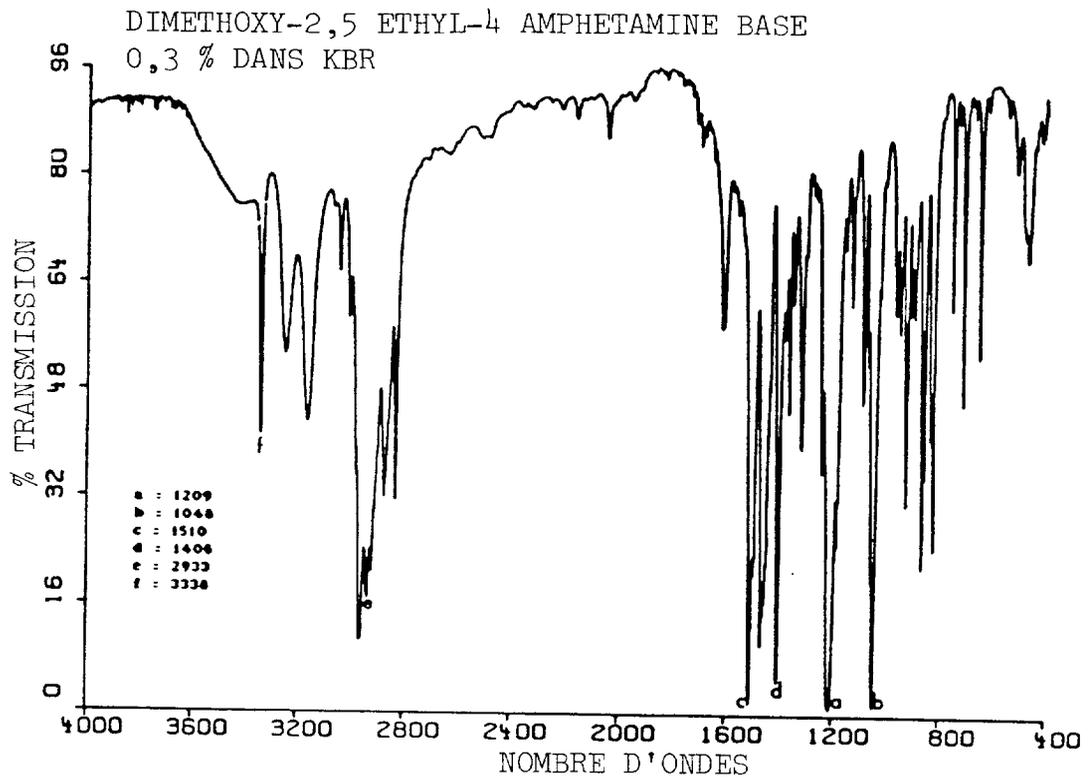


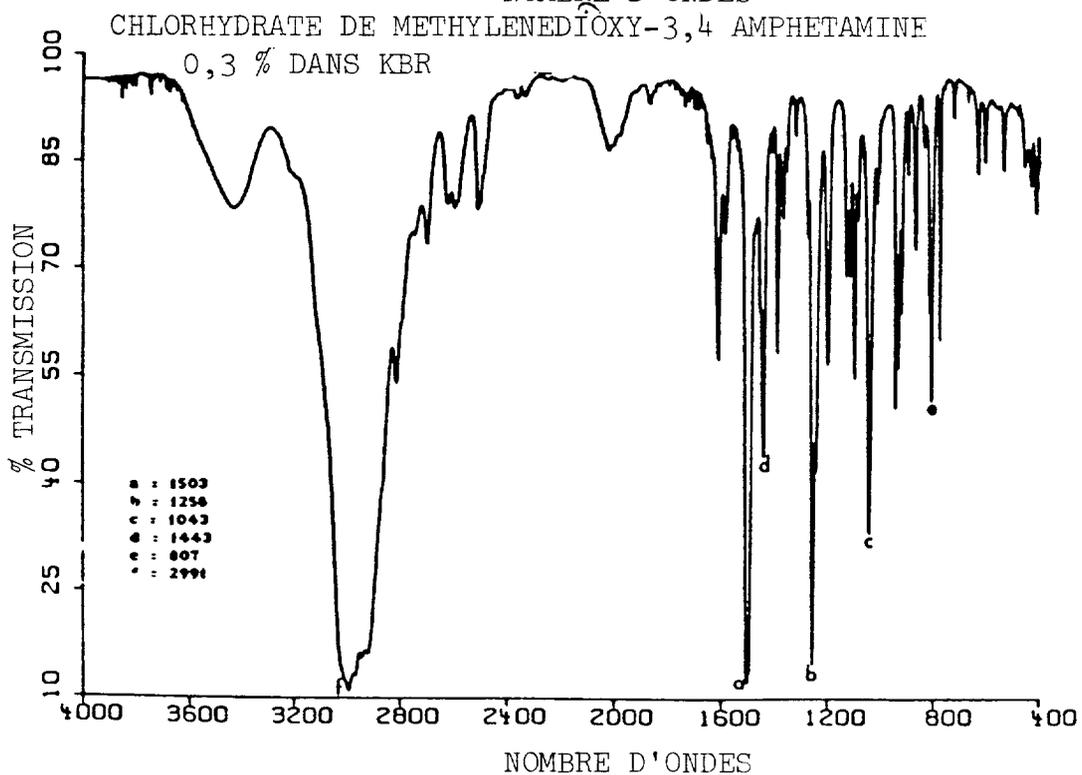
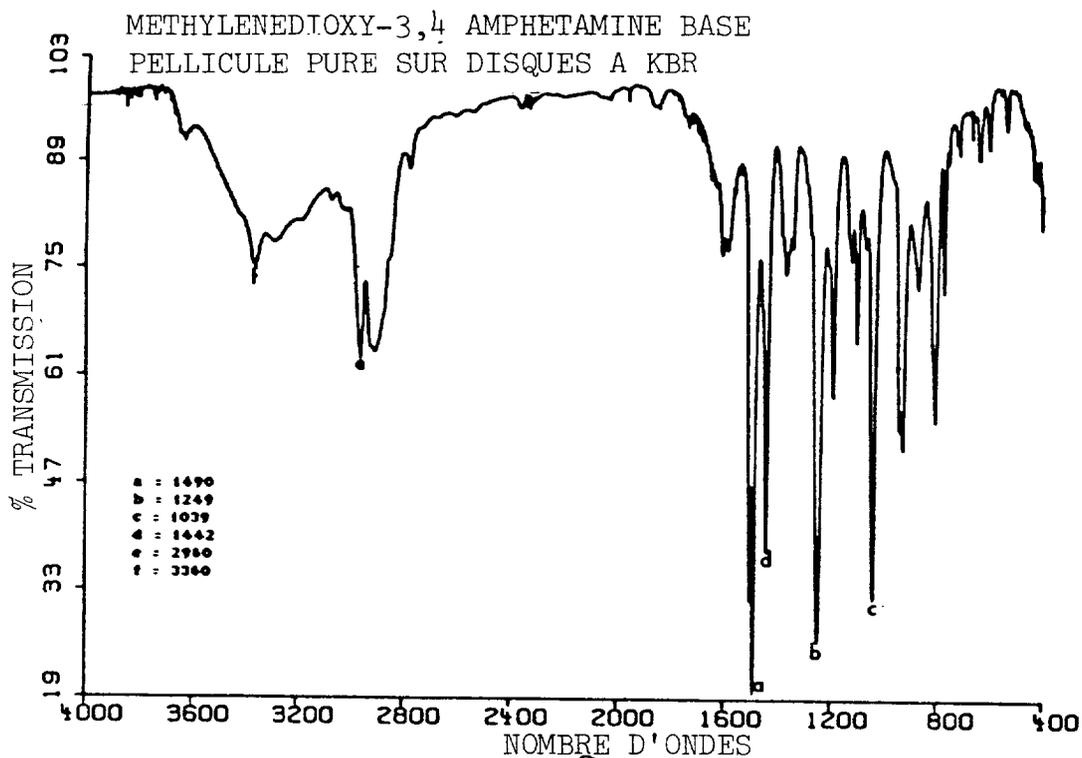




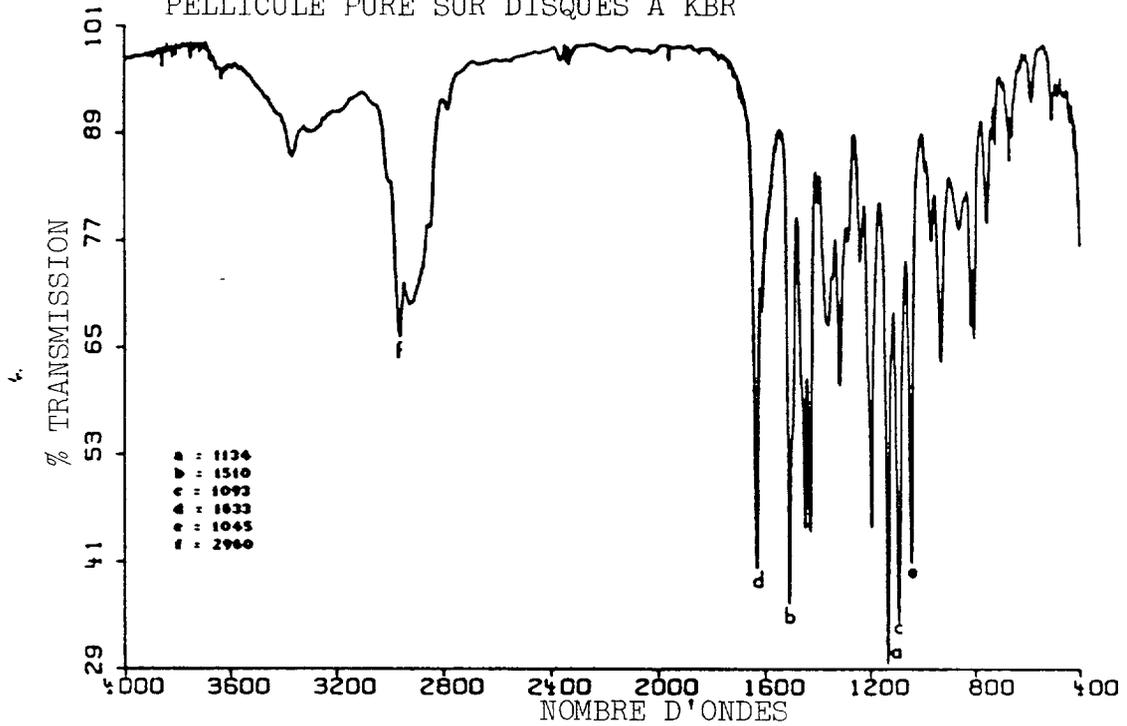




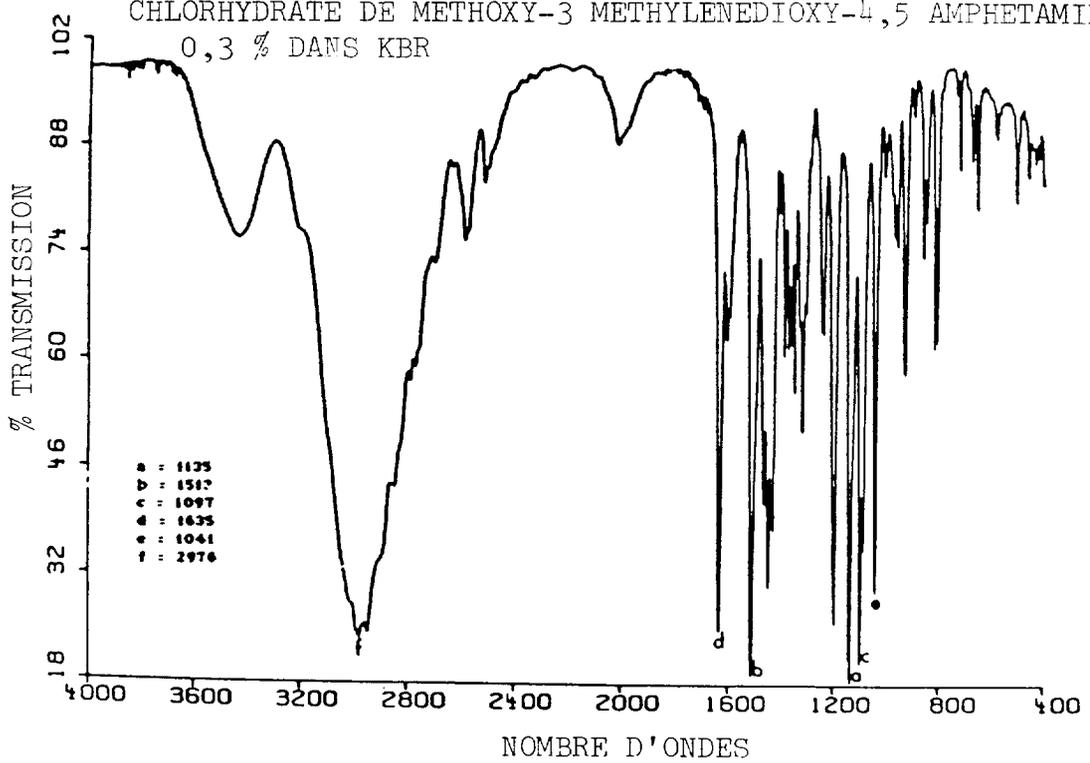


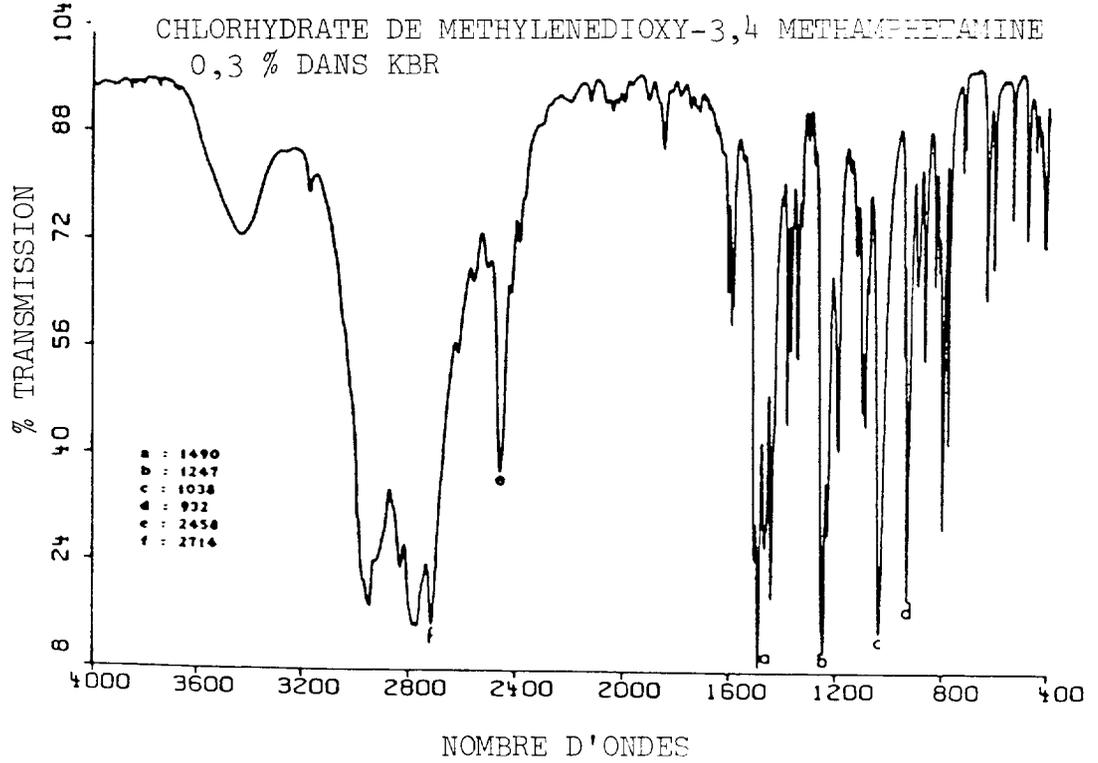
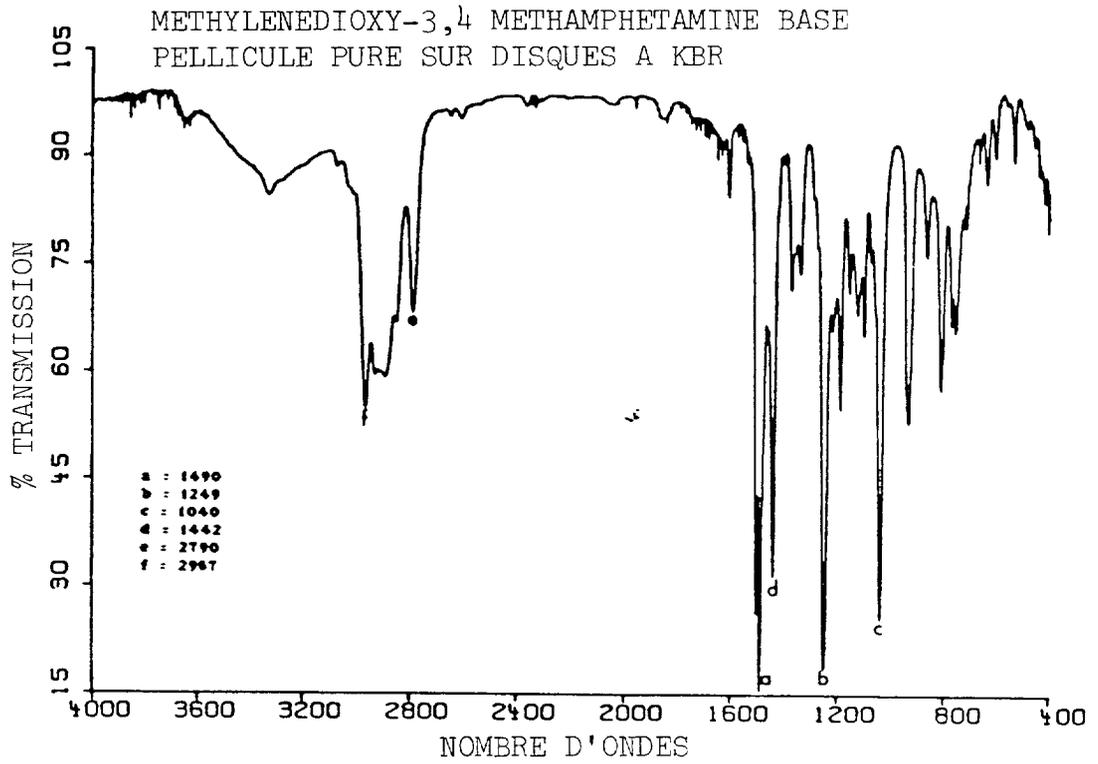


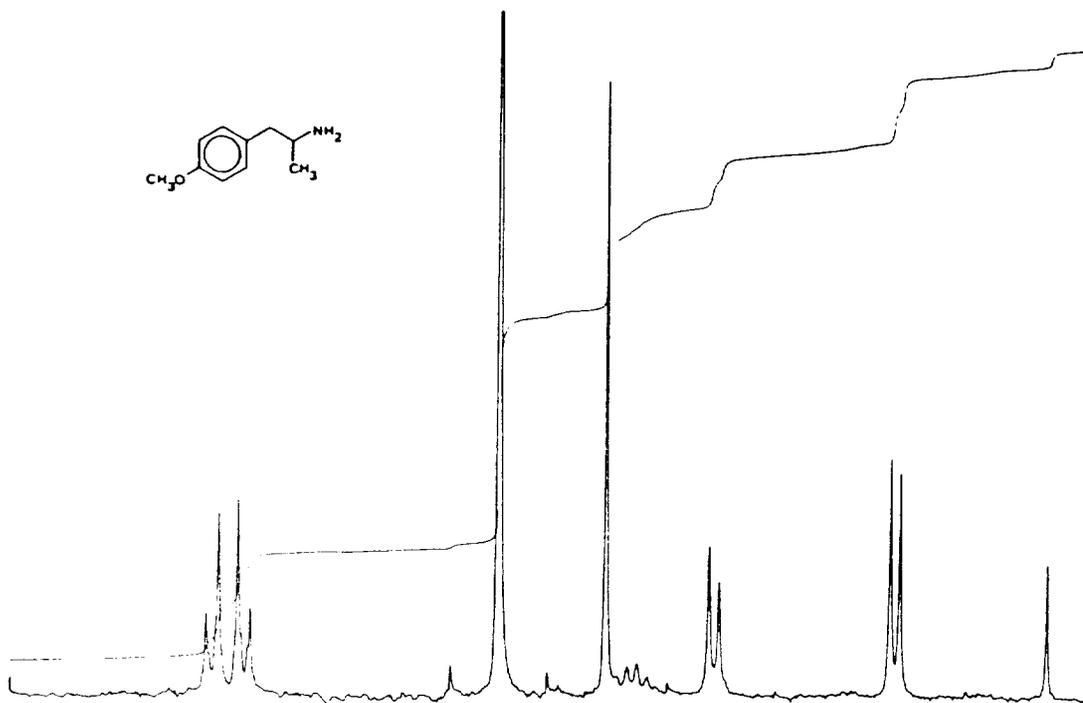
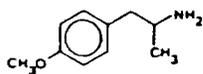
METHOXY-3 METHYLENEDIOXY-4,5 AMPHETAMINE BASE
PELLICULE PURE SUR DISQUES A KBR



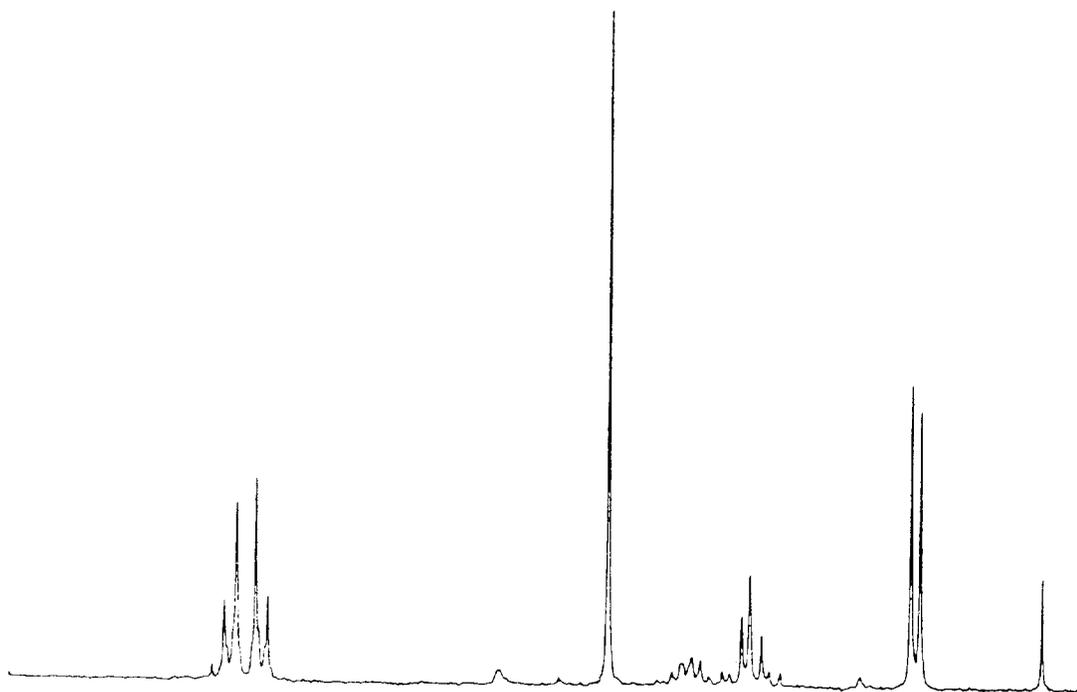
CHLORHYDRATE DE METHOXY-3 METHYLENEDIOXY-4,5 AMPHETAMINE
0,3 % DANS KBR





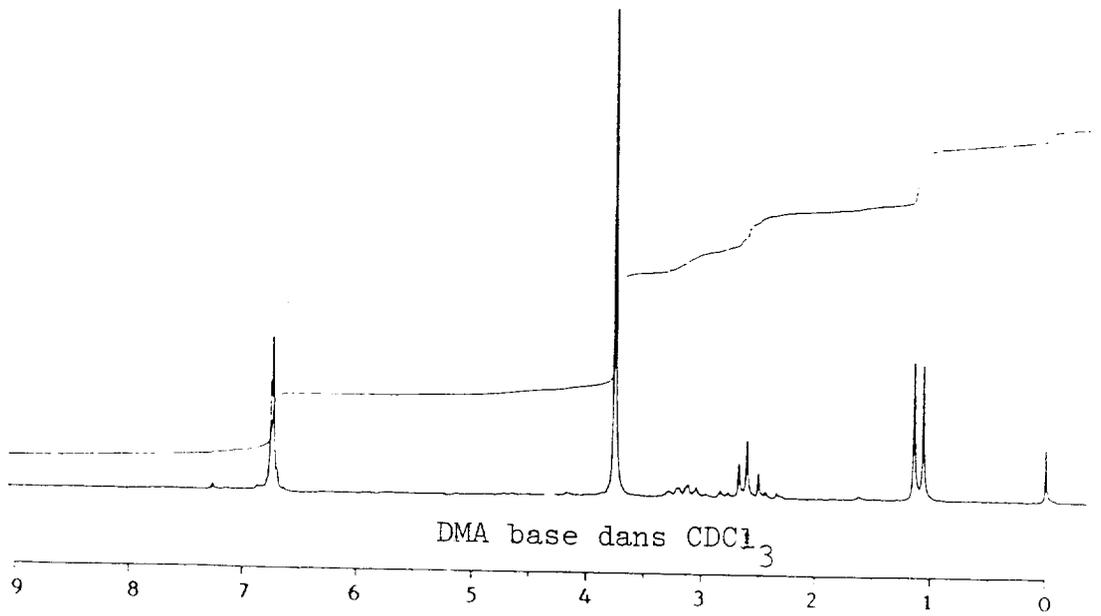
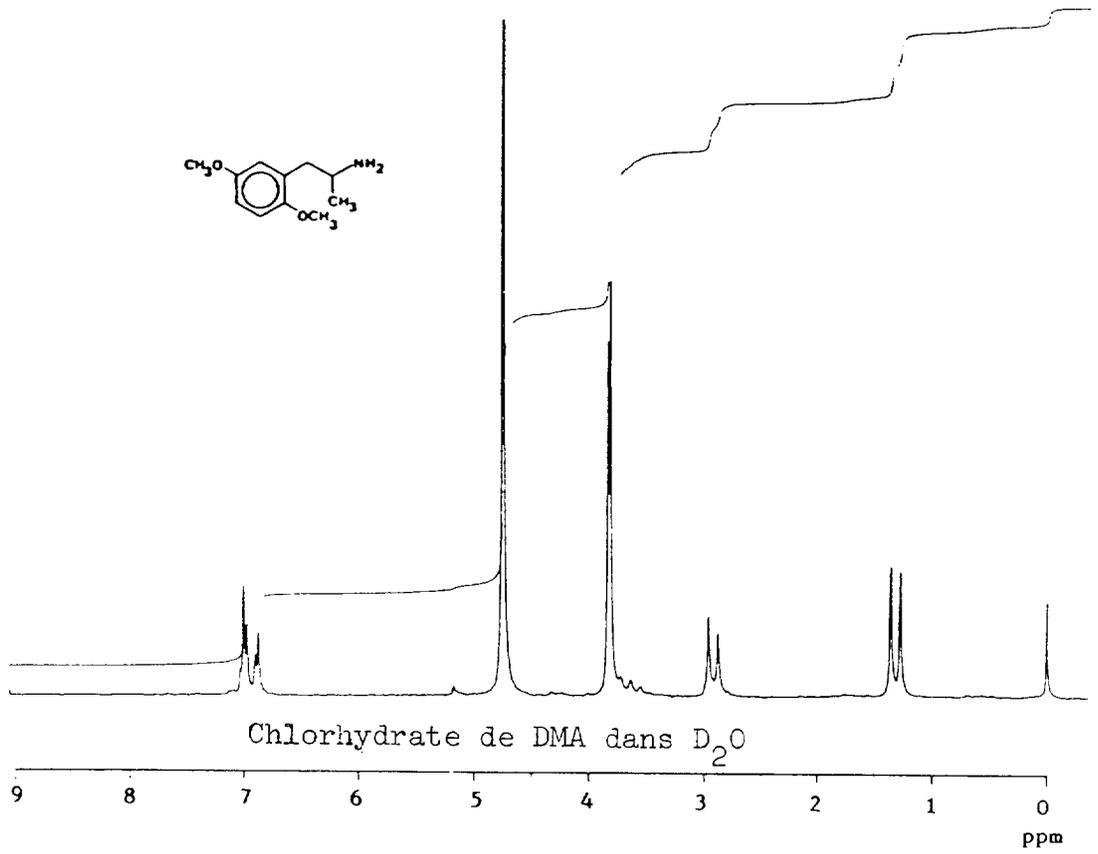
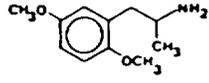


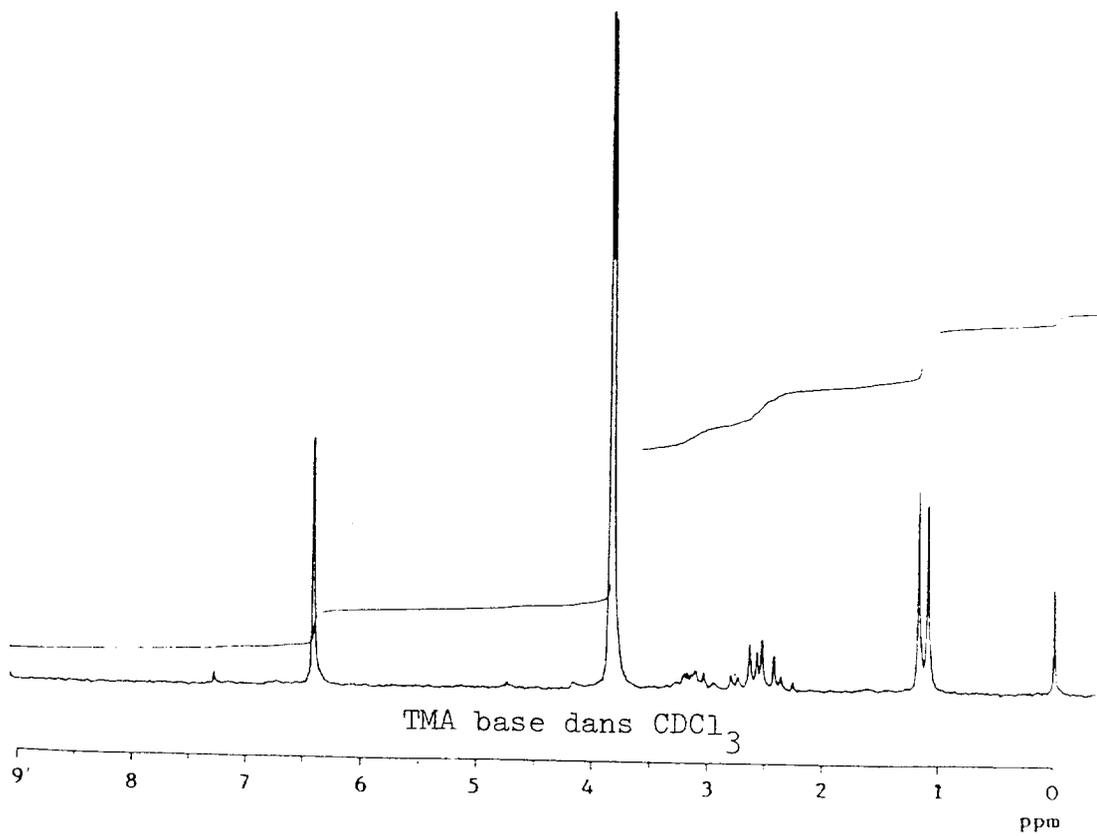
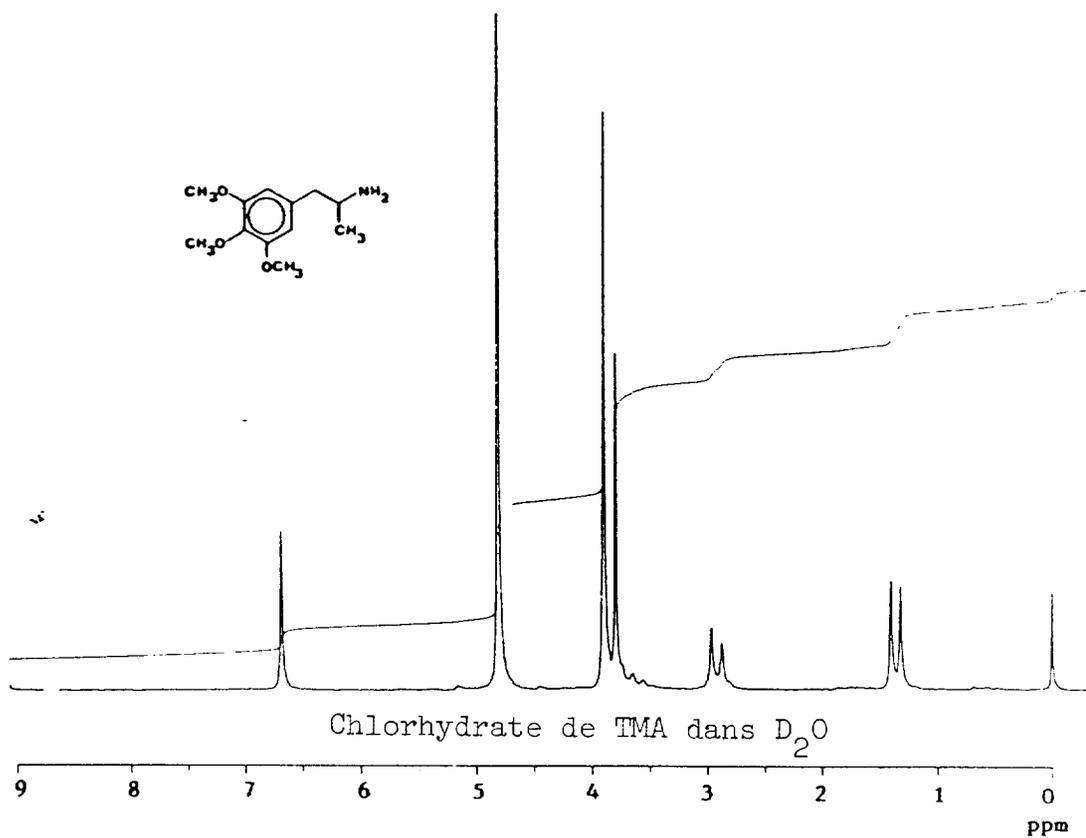
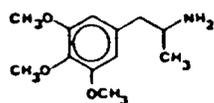
Chlorhydrate de PMA dans D₂O

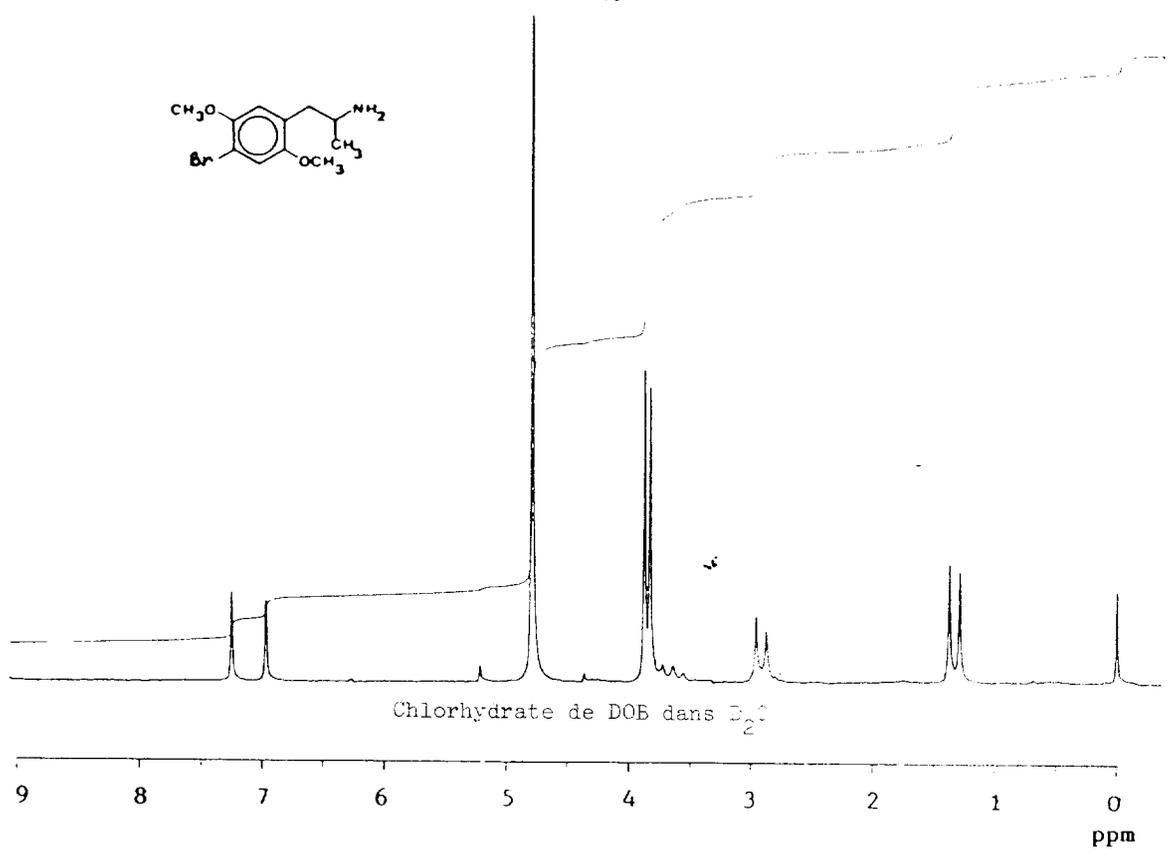
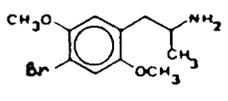


PMA base dans CDCl₃

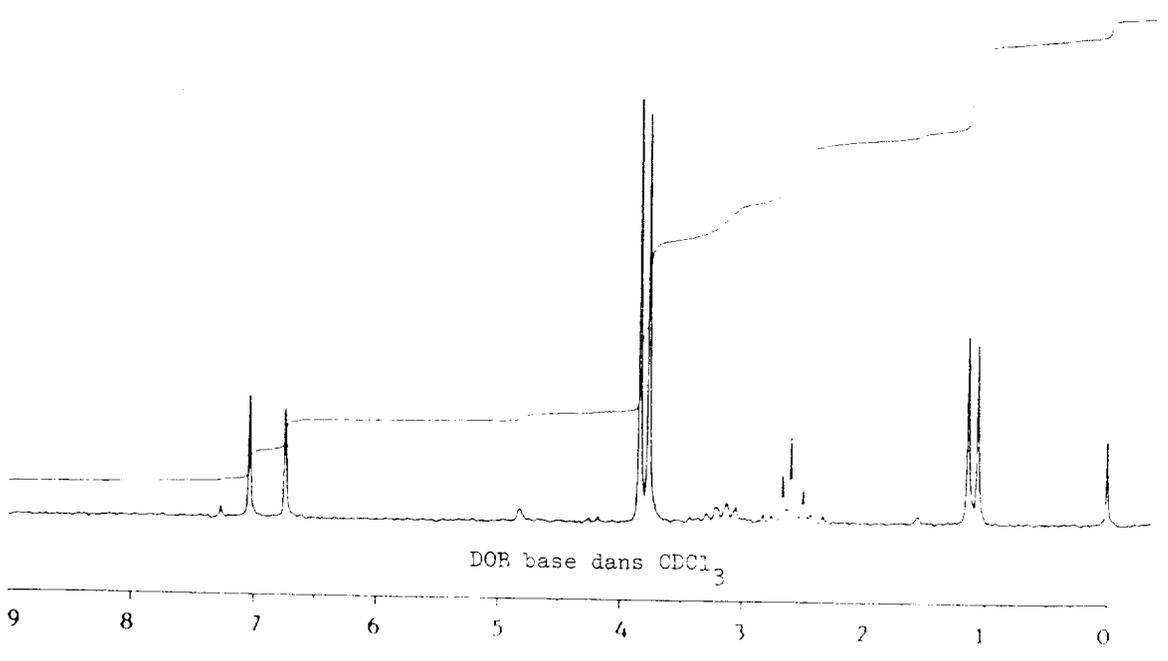




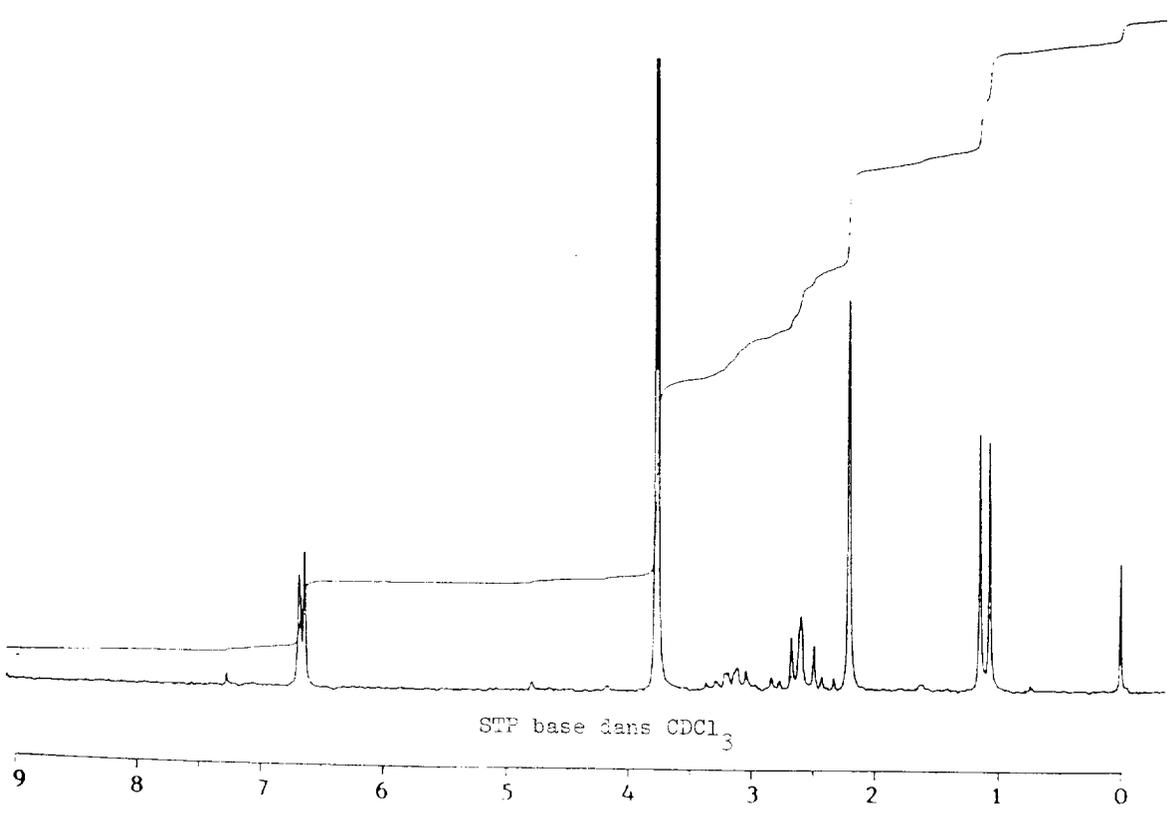
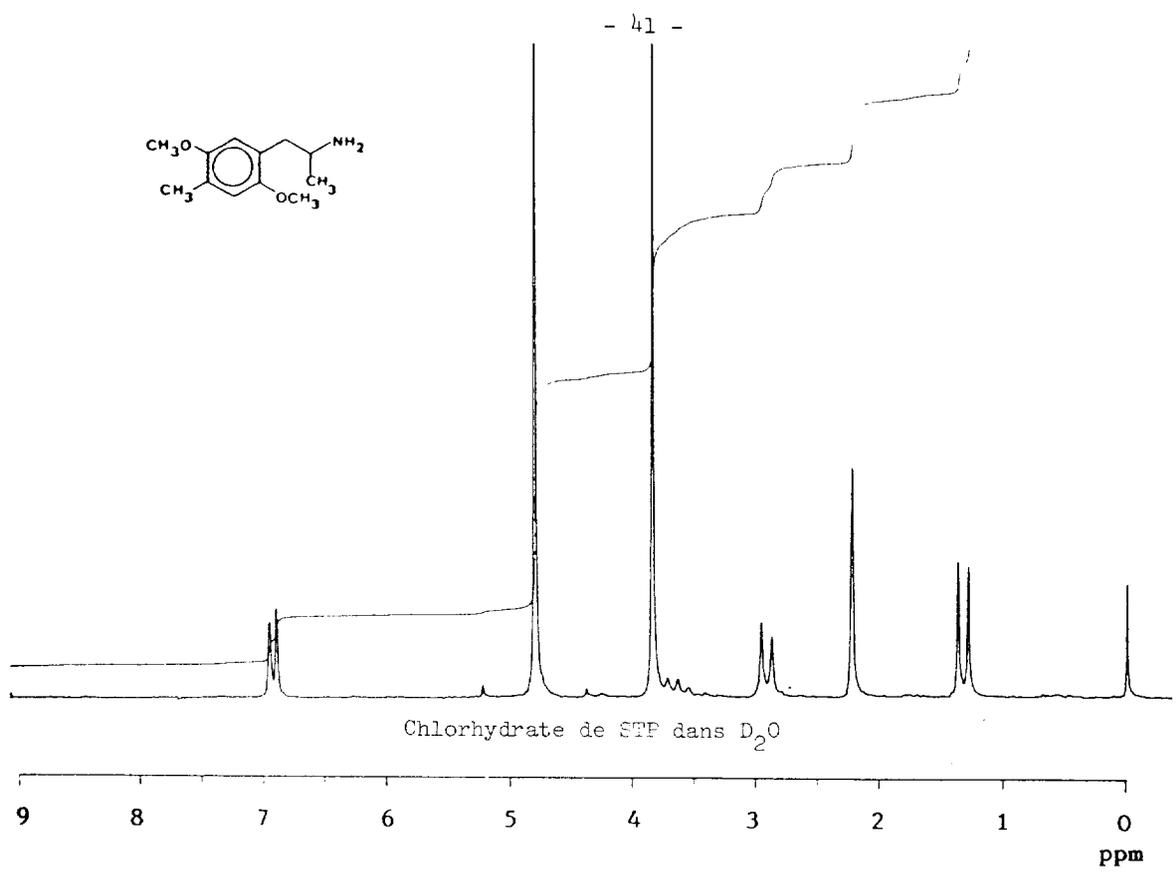


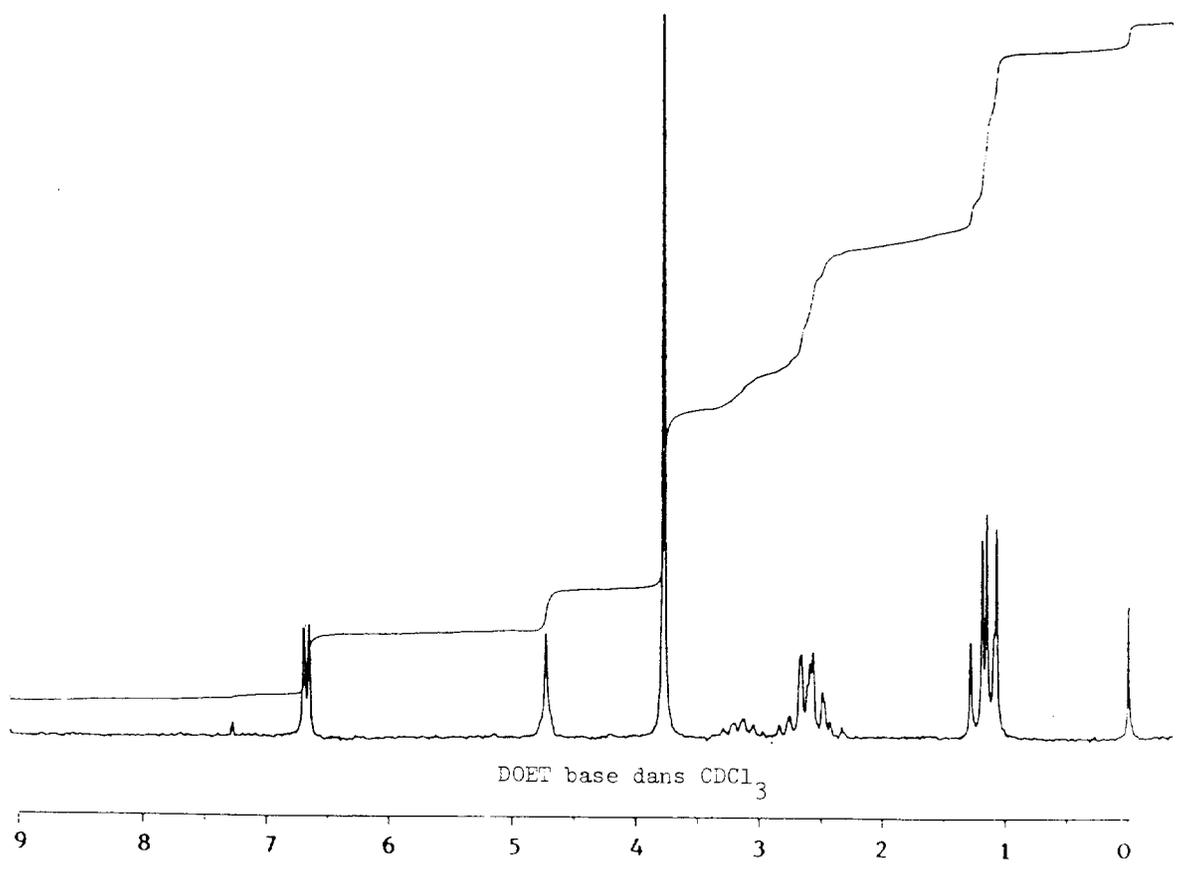
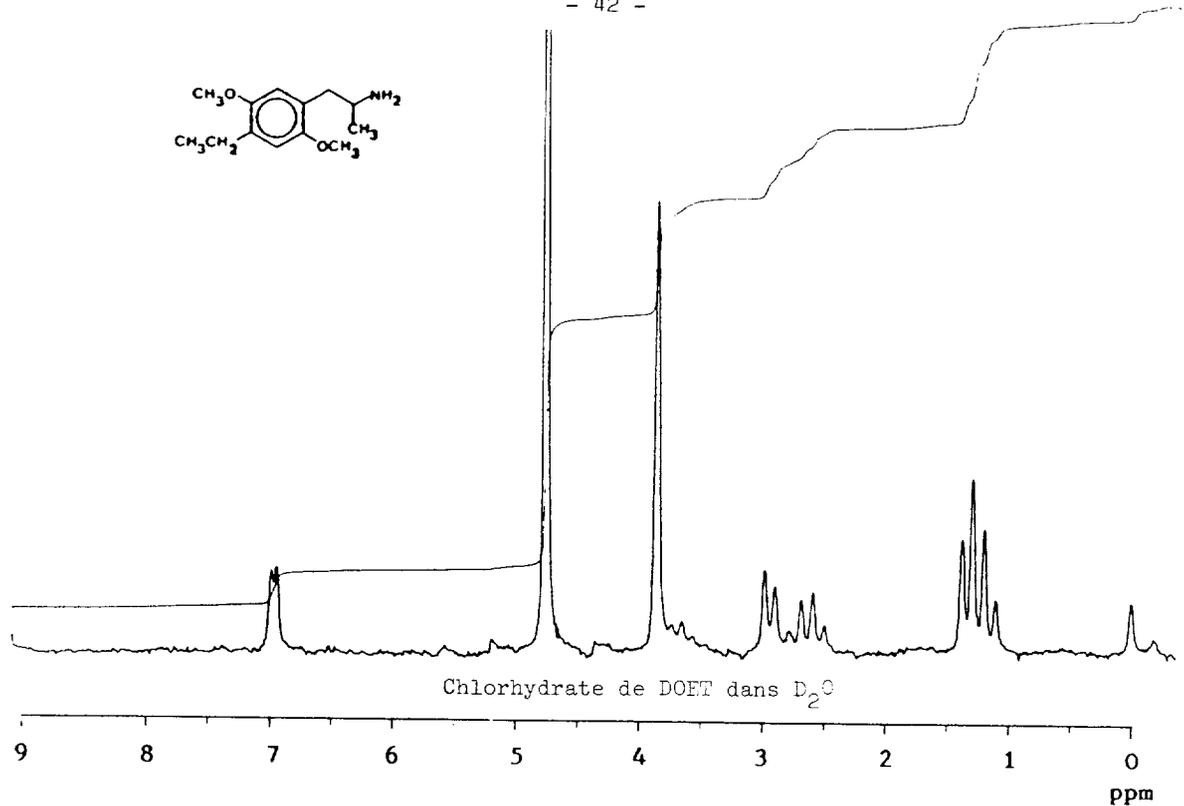
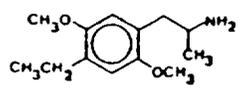


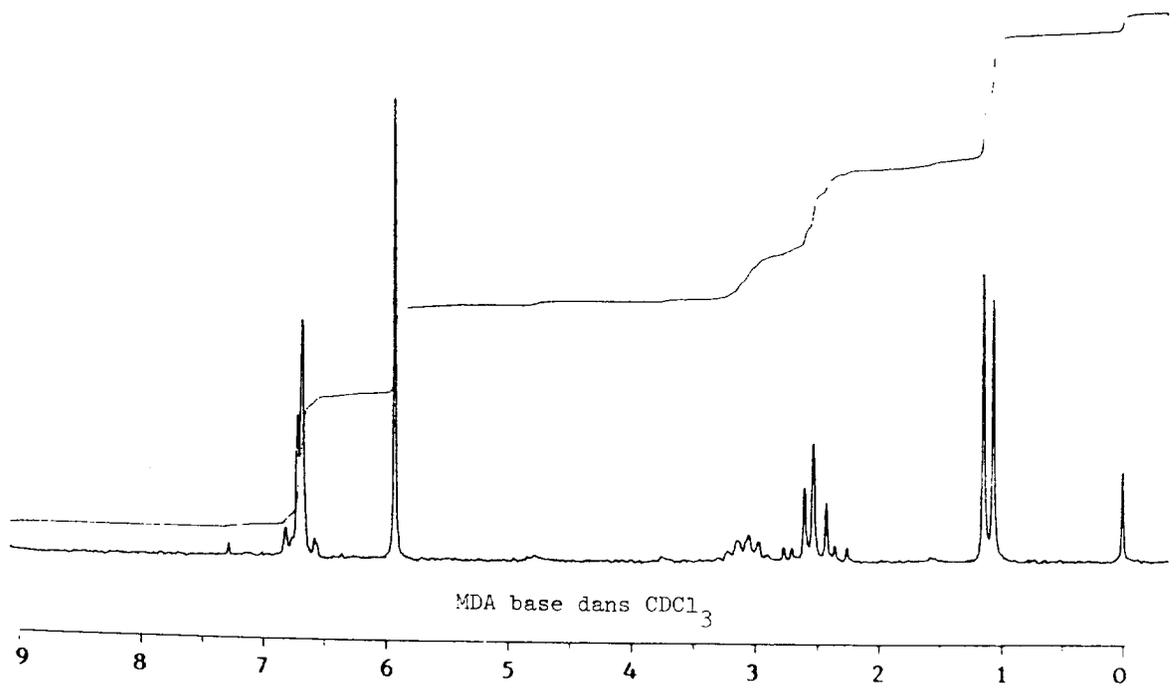
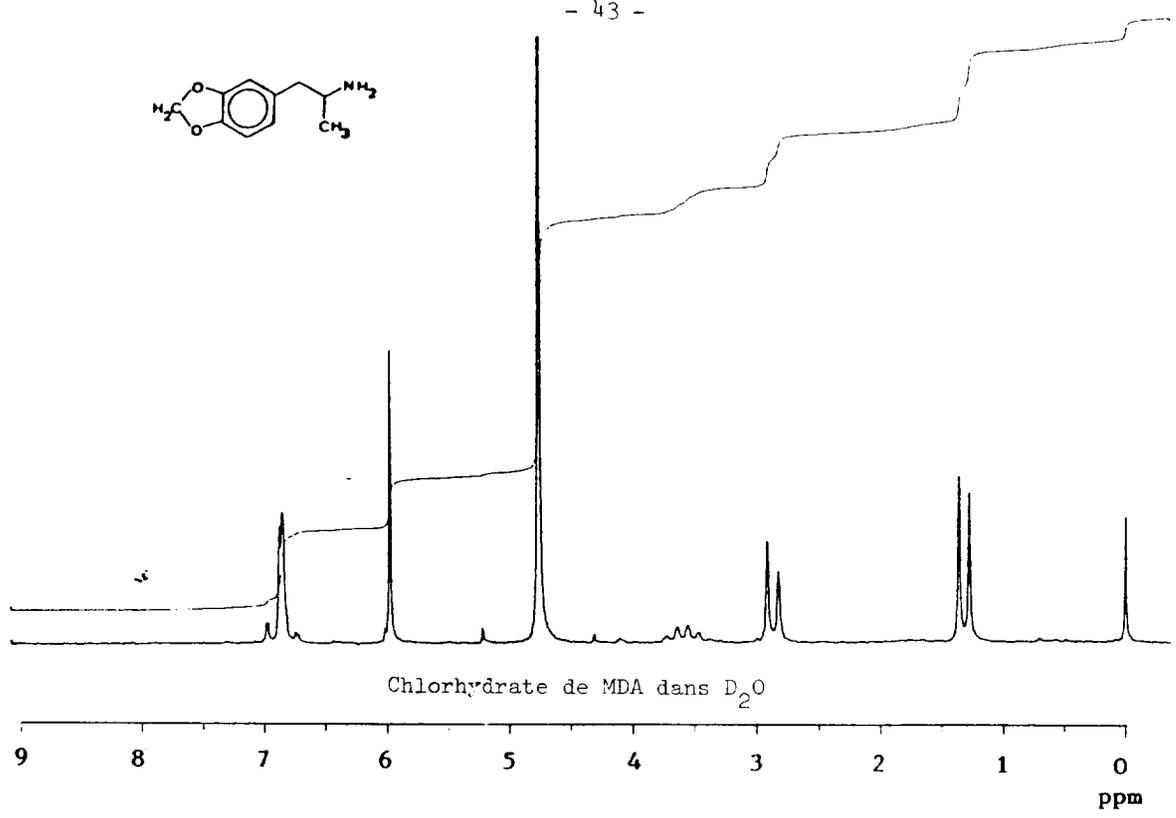
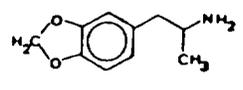
Chlorhydrate de DOB dans D₂O

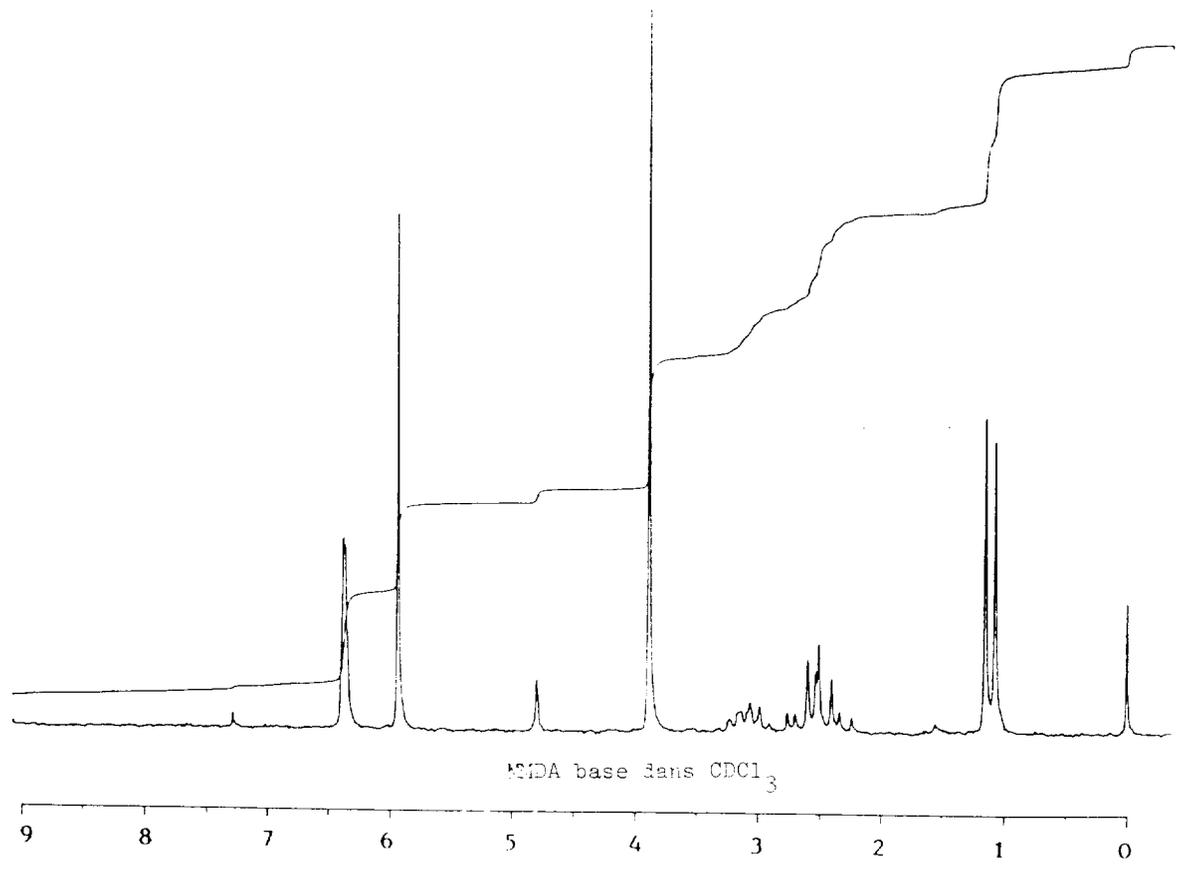
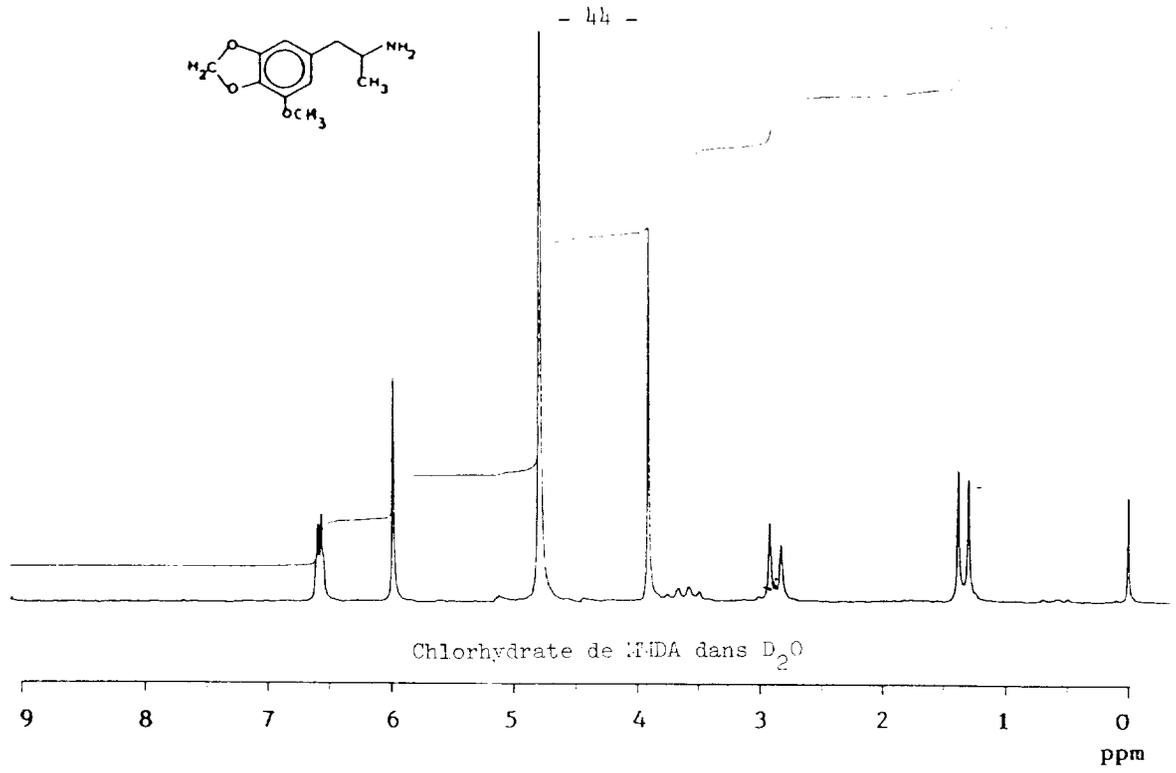
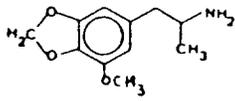


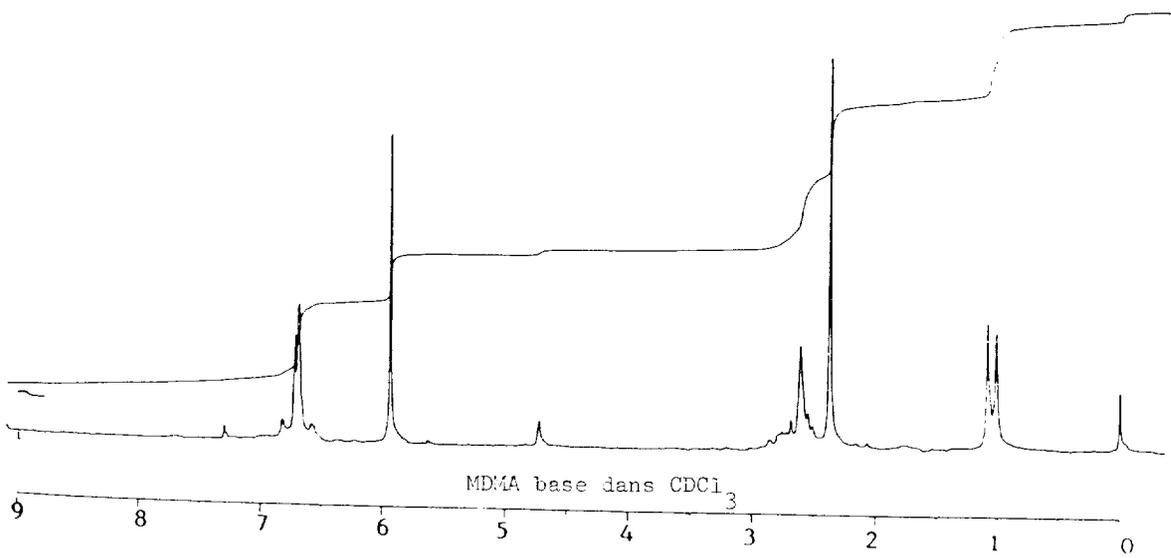
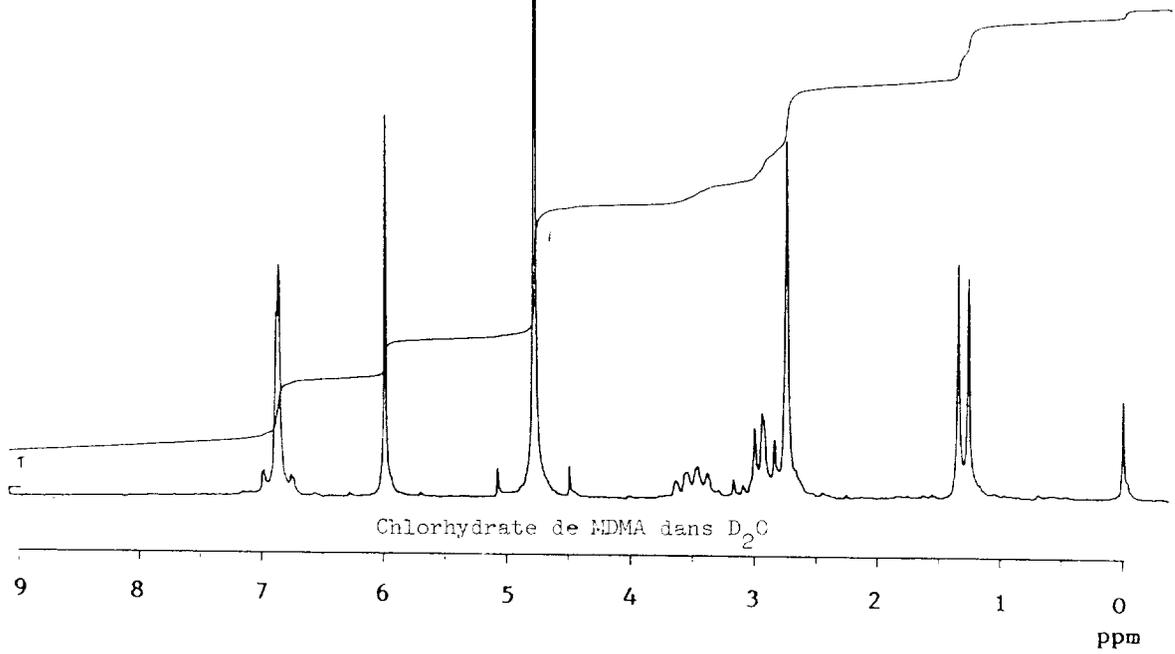
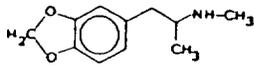
DOB base dans CDCl₃











Printed in Austria
V.88-24664—July 1988—1,000

ST/NAR/12