

podinsp. mgr inż. Małgorzata Galarda

dr Robert Bachliński

Centralne Laboratorium Kryminalistyczne Policji, Zakład Chemii

Identyfikacja 2-acetylo-2-fenylacetamidu (APAA) – prekursora do produkcji benzylometyloketonu (BMK, P2P)

Streszczenie

W artykule przedstawiono możliwości zastosowania chromatografii gazowej i cieczowej z detekcją MS (GC-MS, HPLC-Q-TOF) do identyfikacji 2-acetylo-2-fenylacetamidu (APAA) – pre-prekursora do produkcji benzylometyloketonu (BMK, P2P). APAA w ostatnich latach stał się bardzo popularny na nielegalnym rynku narkotykowym, a jego identyfikacja wyżej wymienionymi metodami budzi wątpliwości interpretacyjne. Jest to związane z pojawiającą się niewielką ilością BMK oraz niejednoznacznym obrazem chromatograficznym (GC i HPLC), na który składają się dwa piki o różnych czasach retencji, ale o jednakowym widmie masowym. Stanowi to konsekwencję występowania APAA w dwóch formach tautomerycznych – ketonowej i enolowej. Zachodzące tu zjawisko tautomerii keto-enolowej jest szczególnym przypadkiem izomerii.

Słowa kluczowe: APAA, konwersja, BMK (P2P), tautomeria

Cel pracy

Celem pracy jest omówienie problemu związanego z identyfikacją jednego z prekursorów do produkcji BMK, czyli 2-acetylo-2-fenylacetamidu (APAA), związku, który staje się coraz bardziej popularny na rynku narkotykowym w Polsce i w Europie. Ze względu na niejednoznaczną interpretację wyników analiz chromatograficznych (GC, HPLC) taka dyskusja jest bardzo istotna dla środowiska laboratoriów kryminalistycznych w Polsce.

Wstęp

Amfetamina to jeden z najbardziej popularnych narkotyków syntetycznych na świecie. Produkuje się ją głównie w Polsce, Belgii, Holandii i Niemczech oraz w mniejszym stopniu w krajach bałtyckich (*Europejski...*, 2016). Jest to substancja najczęściej konfiskowana w Europie Północnej i Środkowej (między innymi w krajach skandynawskich, Polsce, Niemczech, Estonii i na Węgrzech). Część amfetaminy produkowana jest także na rynki pozaeuropejskie, szczególnie na Bliski Wschód, gdzie istnieje rynek zbytu na captagon (czyli fenetylinę), oraz na Daleki Wschód i do Oceanii.

Wśród wielu metod syntezy amfetaminy w nielegalnych laboratoriach w Polsce zastosowanie znalazła przede wszystkim metoda Leuckarta, wykorzystująca jako prekursor benzylometyloketon (BMK, P2P) oraz mrówczan amonu (Krawczyk, 2005). BMK jest

objęty międzynarodową kontrolą i został wyszczególniony w Tabeli I Konwencji Narodów Zjednoczonych z 1988 r. oraz w Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 273/2004 z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie prekursorów narkotykowych z późniejszymi zmianami. Prawdopodobnie ze względu na to, że BMK jest substancją kontrolowaną i jego dostępność jest ograniczona, od 2009 r. przestępcy szukają innych substancji niepodlegających przepisom prawnym. Zaczęto zatem sprowadzać do Europy APAAN (α -fenylacetonoacetonitryl). Jest to produkt pośredni powstający podczas syntezy BMK z cyanku benzylu, a jego konwersja do BMK jest stosunkowo łatwa. W latach 2010–2014 APAAN był sprowadzany do Europy w ogromnych ilościach, głównie z Chin. W 2013 r. konfiskaty dochodziły do 36 ton rocznie w Holandii, 5,4 tony w Belgii i 1,4 tony w Polsce. W związku z dużą liczbą jego konfiskat w Europie w grudniu 2013 r. również ten związek został ujęty we wspomnianym rozporządzeniu nr 273/2004, natomiast kontrolą międzynarodową objęto go w październiku 2014 r. (*EU Drug Markets...*, 2016).

Badania przeprowadzone w laboratoriach kryminalistycznych w Niemczech i w Holandii pozwoliły określić wydajność procesu konwersji na 50–75% (Müller i in., 2016; *Conversion...*, 2013), a dane literaturowe podają wydajność konwersji na poziomie 77–86% (*Conversion...*, 2013).

Ze względu na to, że BMK i APAAN stały się substancjami kontrolowanymi przez przepisy prawne, przestępcy zaczęli poszukiwać kolejnych pre-kursorów do produkcji amfetaminy, których wykorzystanie nie wiązałoby się z sankcjami karnymi. Następną innowacją na rynku prekursorów do wytwarzania BMK stał się APAA (2-acetylo-2-fenylacetamid, 2-fenylacetamid, 3-oxo-2-fenylbutanamid). Jest to produkt pośredni powstający podczas konwersji APAAN do BMK podczas hydrolizy grupy nitrylowej ze stężonym kwasem. Na tym etapie reakcja jest przerywana i jej produkt jest oferowany i sprzedawany, głównie za pośrednictwem stron internetowych (czasami nawet opisany jako *BMK intermediate*).

APAA został po raz pierwszy skonfiskowany w 2015 r. i zidentyfikowany w mieszaninie z APAAN podczas konfiskaty w Niemczech (200 kg APAA + 35 kg APAAN). Następnie APAA zaczął się pojawiać w konfiskatach na terenie całej Europy. Do 2016 r. zatrzymano ponad 5,6 tony tej substancji (*EU Drug Markets...*, 2016; *Precursors...*, 2016). W Polsce też coraz częściej zdarzają się przypadki konfiskowania APAA, a próbki są przysyłane do badań do Centralnego Laboratorium Kryminalistycznego Policji (CLKP).

Wspomniana już konwersja APAAN do BMK jest najczęściej stosowana w nielegalnych laboratoriach w Holandii, ale także w Polsce, i przebiega w następujących etapach (ryc. 1):

- a) hydroliza grupy nitrylowej (reakcja APAAN ze stężonym kwasem siarkowym, ortofosforowym lub solnym w środowisku wodnym) – produktem jest kwas 2-acetylo-2-fenylacetowy;
- b) dekarboksylacja (z wydzieleniem dwutlenku węgla z grupy kwasowej) – produktem jest BMK (*Conversion...*, 2013).

Materiał do badań i wykorzystane metody

Do CLKP dostarczono do badań 20 próbek substancji o podobnych cechach fizycznych, które pobrano z 20 pakunków zawierających po 25 kg beżowego, częściowo zgranulowanego proszku (ryc. 2–4).

W celu przeprowadzenia wybranych badań niewielką ilość proszku oczyszczono, stosując metodę rozpuszczenia na gorąco w etanolu i odsączenia kryształów po schłodzeniu. Po oczyszczeniu otrzymano lekko przezroczyste kryształy o pokroju wydłużonych słupków (ryc. 5).

Do badań zastosowano następujące metody instrumentalne:

- chromatografię gazową sprzężoną ze spektrometrią mas (GC-MS), wykorzystano GCMS HP-6890(+) MSD-5973 firmy Hewlett Packard; kolumna: Rxi-5ms (firmy RESTEK), długość: 30 m, średnica: 0,25 mm, grubość filmu fazy stałej: 0,25 μ m. Jako gazu nośnego używano helu o przepływie 1,2 ml/min; temperatura komory nastrzykowej 250°C; nastrzyk 1 μ l z podziałem nastrzyku 80:1. Zastosowany program temperaturowy: 100°C przez 0,50 min,

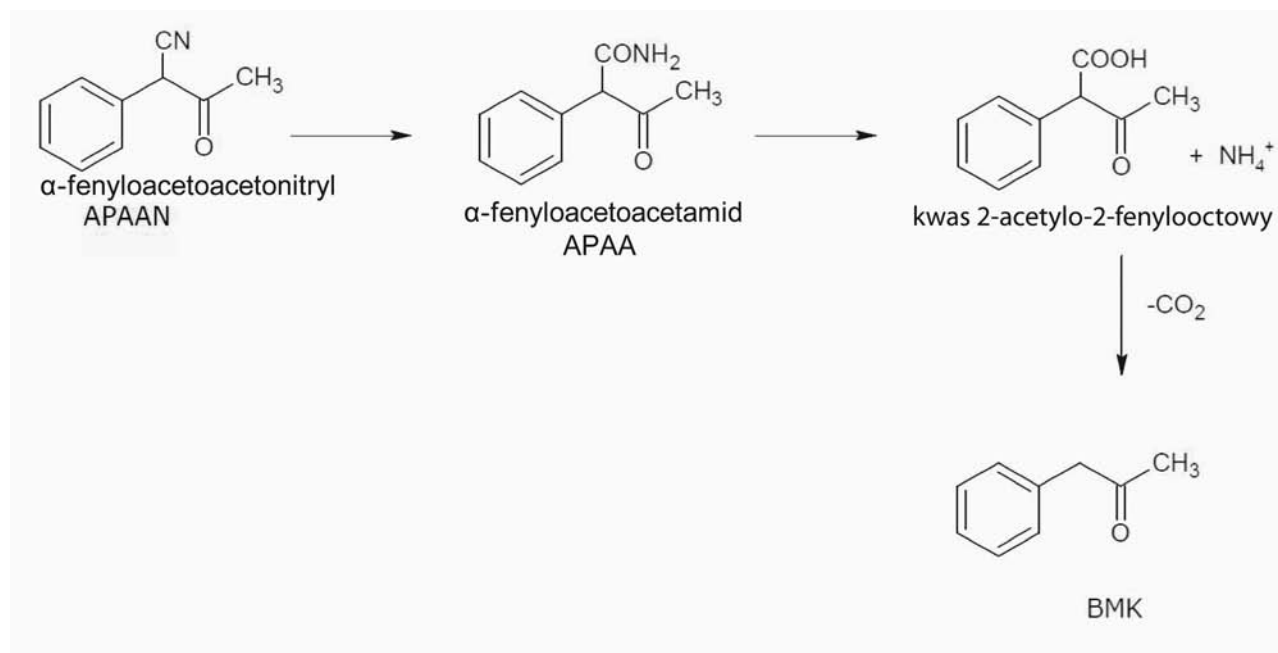
grzanie 15°C/min od 100°C do 290°C, 290°C przez 10 min; zakres mas 40,5–550 m/z. Do ekstrakcji wykorzystano metanol, chloroform, toluen, acetonitryl oraz przeprowadzono derywatyzację za pomocą BSA (N,O-bis(trimetylosilylo)acetamidu) (procedura derywatyzacji: 1–2 mg proszku + 200 μ l BSA + 1 ml acetonitrylu ogrzewane przez 15 min w 70°C); w tych samych warunkach analizowano wzorzec BMK w celu potwierdzenia czasu retencji (RT);

- spektroskopię w podczerwieni FT-IR techniką ATR, wykorzystano Nicolet iS50 firmy Thermo Scientific; zakres pomiarowy 4000–400 cm^{-1} , liczba skanów: 32, rozdzielczość: 4;
- ultrawysokosprawną chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas z kwadropolowym analizatorem mas czasu przelotu (Q-TOF), wykorzystano TripleTOF4600 firmy ABSciex; użyta kolumna: Luna® (firmy Phenomenex), długość: 100 mm, średnica 2 mm, wypełnienie C18(2) 100 Å 2,5 μ m. Zastosowana faza ruchoma: A – woda (z dodatkiem 0,1% kwasu mrówkowego); B – acetonitryl (także z dodatkiem 0,1% kwasu mrówkowego); przepływ gradientowy – start: przepływ izokratyczny 90:10 (A:B) przez 1 min; dalej gradient do 10:90 (A:B) przez 8 min i dalej przepływ izokratyczny 10:90 (A:B) przez 1 min; całkowity czas analizy: 10 min; prędkość przepływu: 200 μ l/min. Interpretacji wyników dokonano na podstawie porównania otrzymanych jonów masowych z danymi literaturowymi oraz porównania jonów fragmentacyjnych ze wzorem strukturalnym.

Wyniki i dyskusja

W badaniach metodą GC-MS uzyskano chromatogram, na którym dla pików o czasie retencji RT = 7,00 min otrzymano widmo masowe odpowiadające widmu masowemu 2-fenylacetato-acetamidu (APAA) (ryc. 6). Jednak oprócz pików dla 2-fenylacetato-acetamidu na chromatogramie widnieje jeszcze drugi pik przy czasie retencji RT = 3,39 min odpowiadającym czasowi retencji i widmu masowemu wzorca BMK (benzylometylketonu) (ryc. 7).

Wszystkie próbki proszków, które zostały nadesłane do CLKP, przebadano metodą GC-MS, a z analiz tych uzyskano szacunkowe informacje, że ww. proszki zawierają od około 3% do 16% BMK. Z uwagi na to, że BMK jest cieczą, a wszystkie proszki wyglądały bardzo podobnie (nie było znaczącej różnicy w ich wilgotności), były to mało wiarygodne wyniki. W celu potwierdzenia obecności BMK w proszkach dwa z nich, o najniższej (ok. 3%) i najwyższej (ok. 16%) zawartości BMK, zbadano za pomocą UHPLC-Q-TOF. Dodatkowo analizy przeprowadzono dla próbki proszku, do której dodano niewielką ilość BMK, służącej jako wzorzec. Wyniki badania metodą UHPLC-Q-TOF potwierdziły obecność niewielkiej ilości BMK w obydwu próbkach. Ponadto otrzymano dwa piki chromatograficzne dla tej samej masy odpowiadającej 2-fenylacetatoacetamidowi (APAA) (ryc. 8, 9). Również pik chromatograficzny



Ryc. 1. Konwersja APAAN do BMK z produktem pośrednim, tzw. APAA (2-fenylacetoacetamidem).



Ryc. 2. Przykładowy pakunek dostarczony do CLKP zawierający APAA.



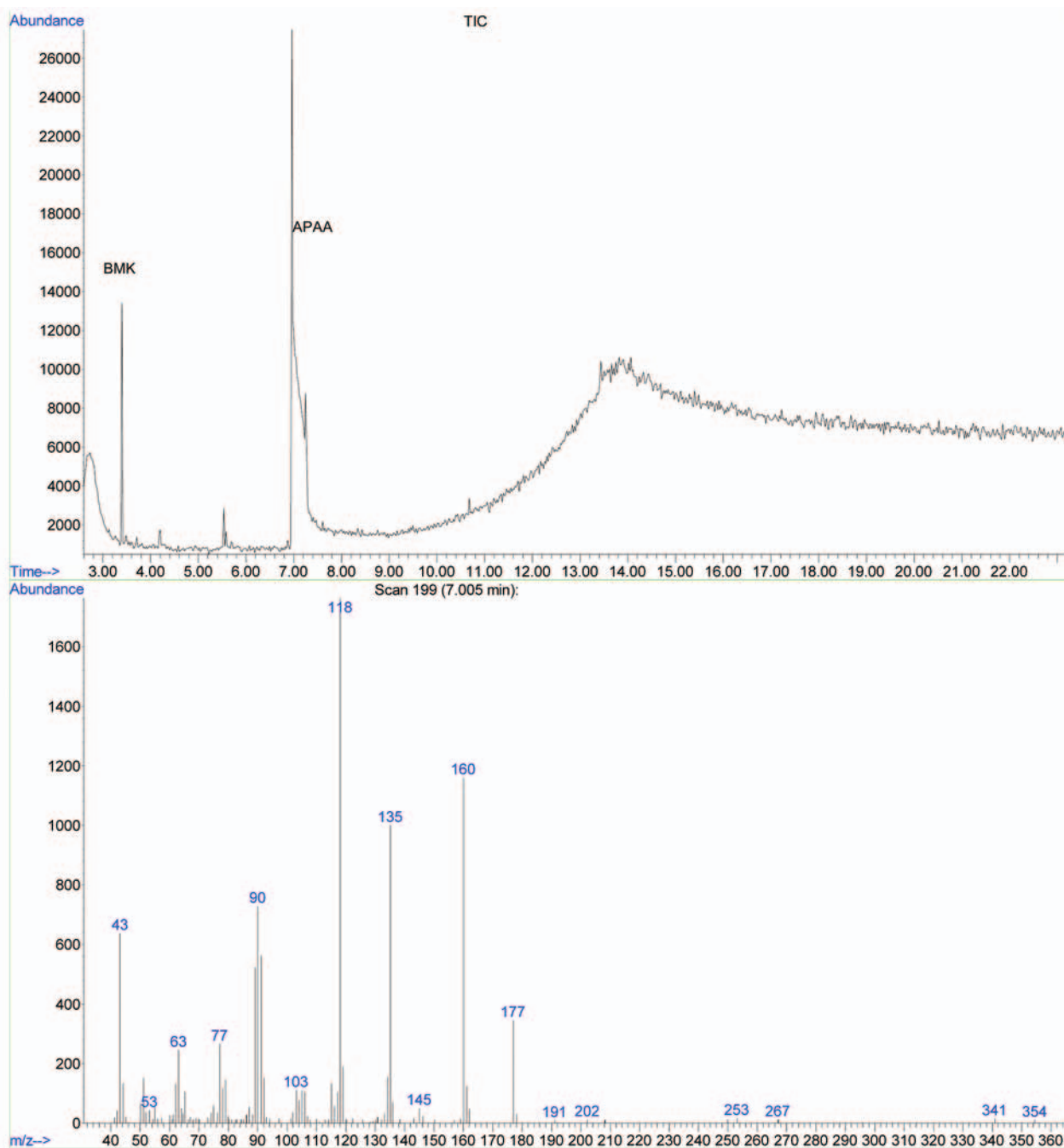
Ryc. 3. Wnętrze dostarczonego do CLKP pakunku zawierającego APAA.



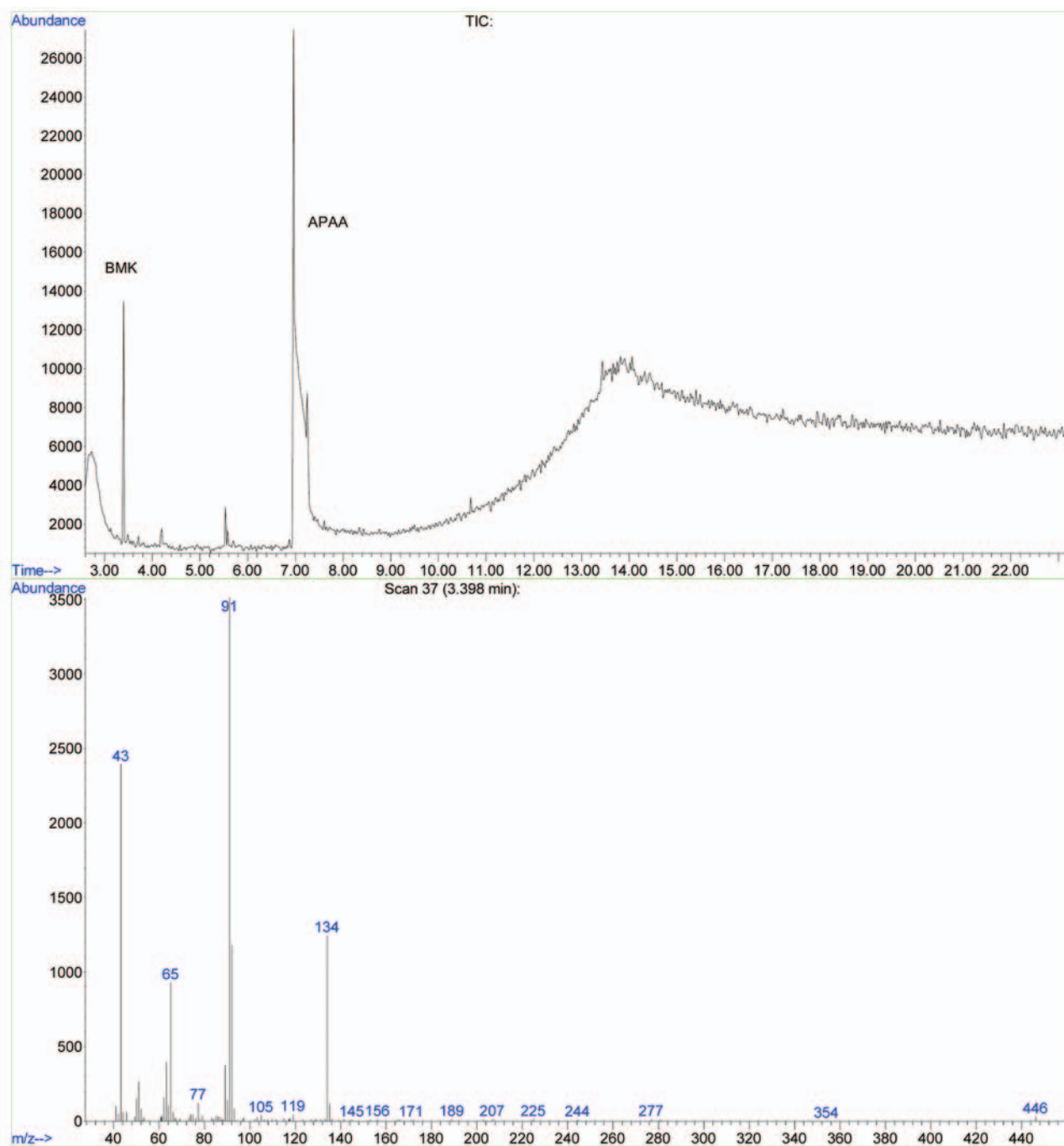
Ryc. 4. Nieoczyszczony, surowy materiał badawczy (zdjęcie wykonane za pomocą mikroskopu stereoskopowego MZAPO firmy Leica przy powiększeniu 8×).



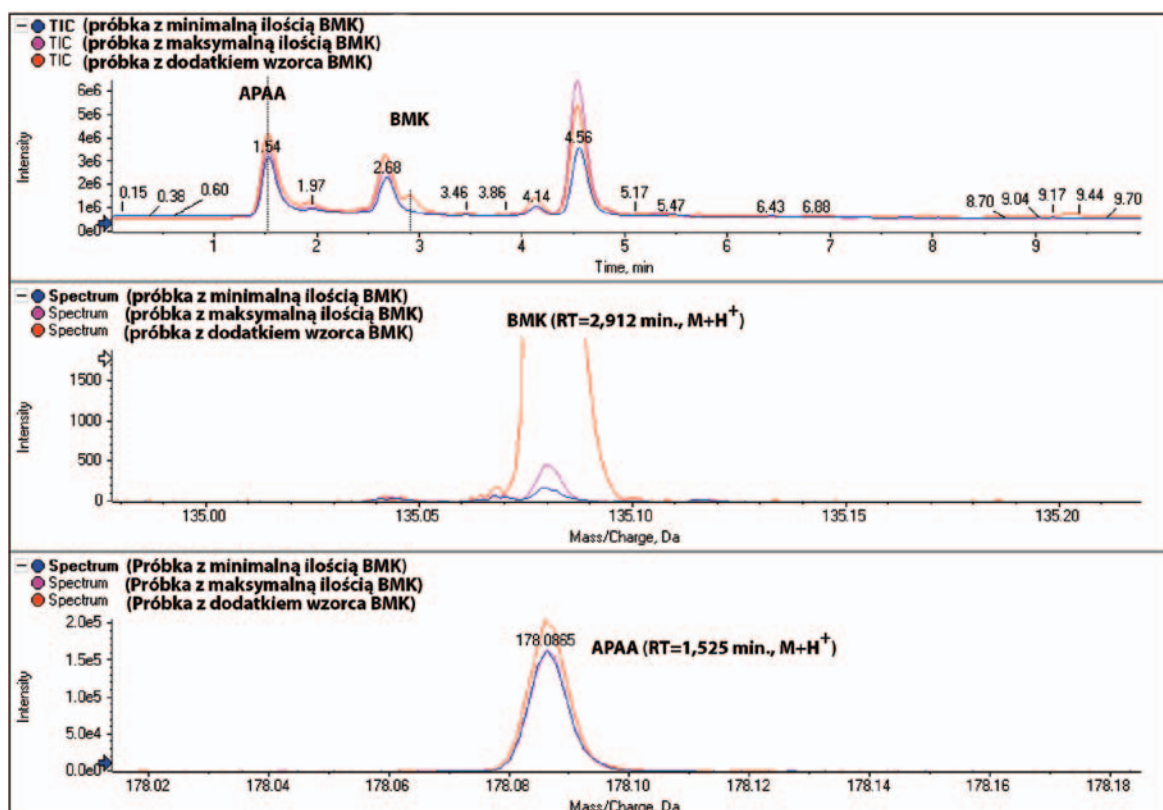
Ryc. 5. Oczyszczony materiał badawczy zastosowany do dalszych pomiarów instrumentalnych (zdjęcie wykonane za pomocą mikroskopu stereoskopowego MZAPO firmy Leica przy powiększeniu 8×).



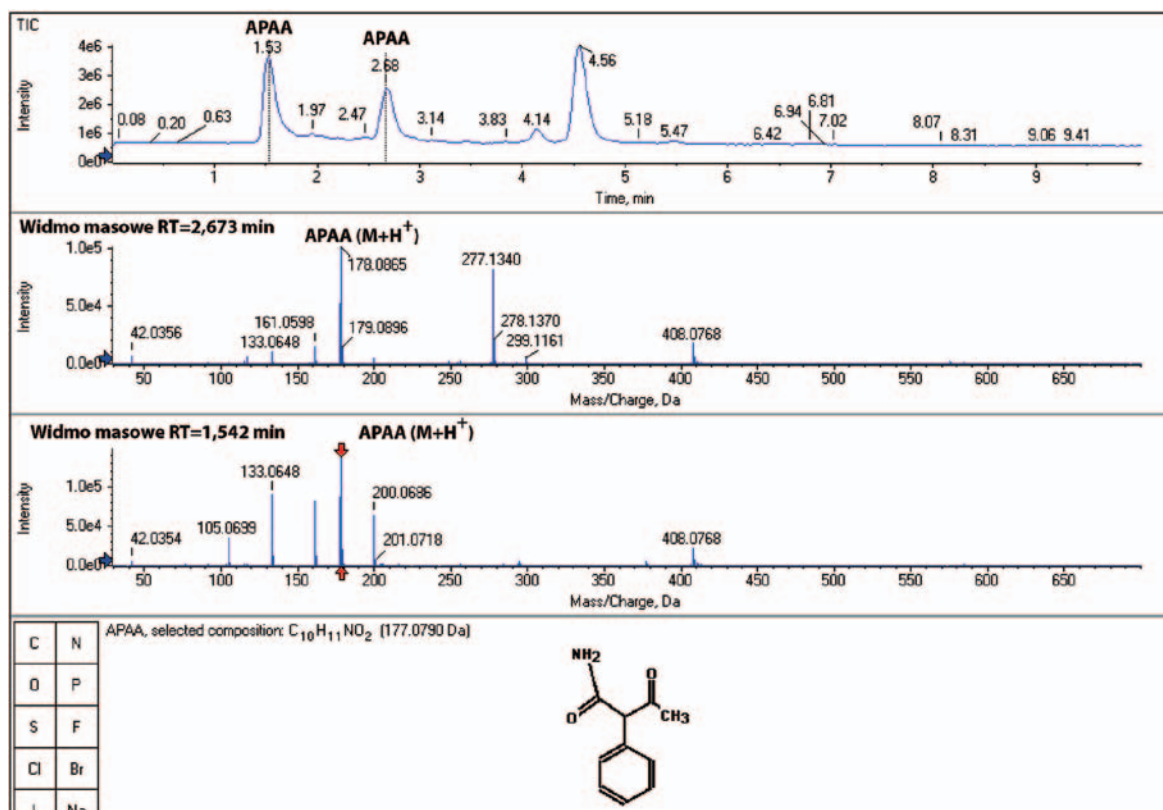
Ryc. 6. Analiza GC-MS: chromatogram i widmo masowe APAA (RT = 7,0 min).



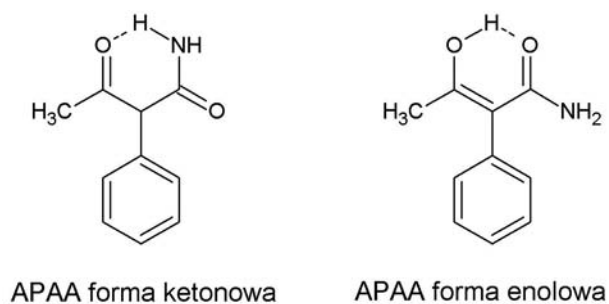
Ryc. 7. Analiza GC-MS: chromatogram i widmo masowe BMK (RT = 3,4 min).



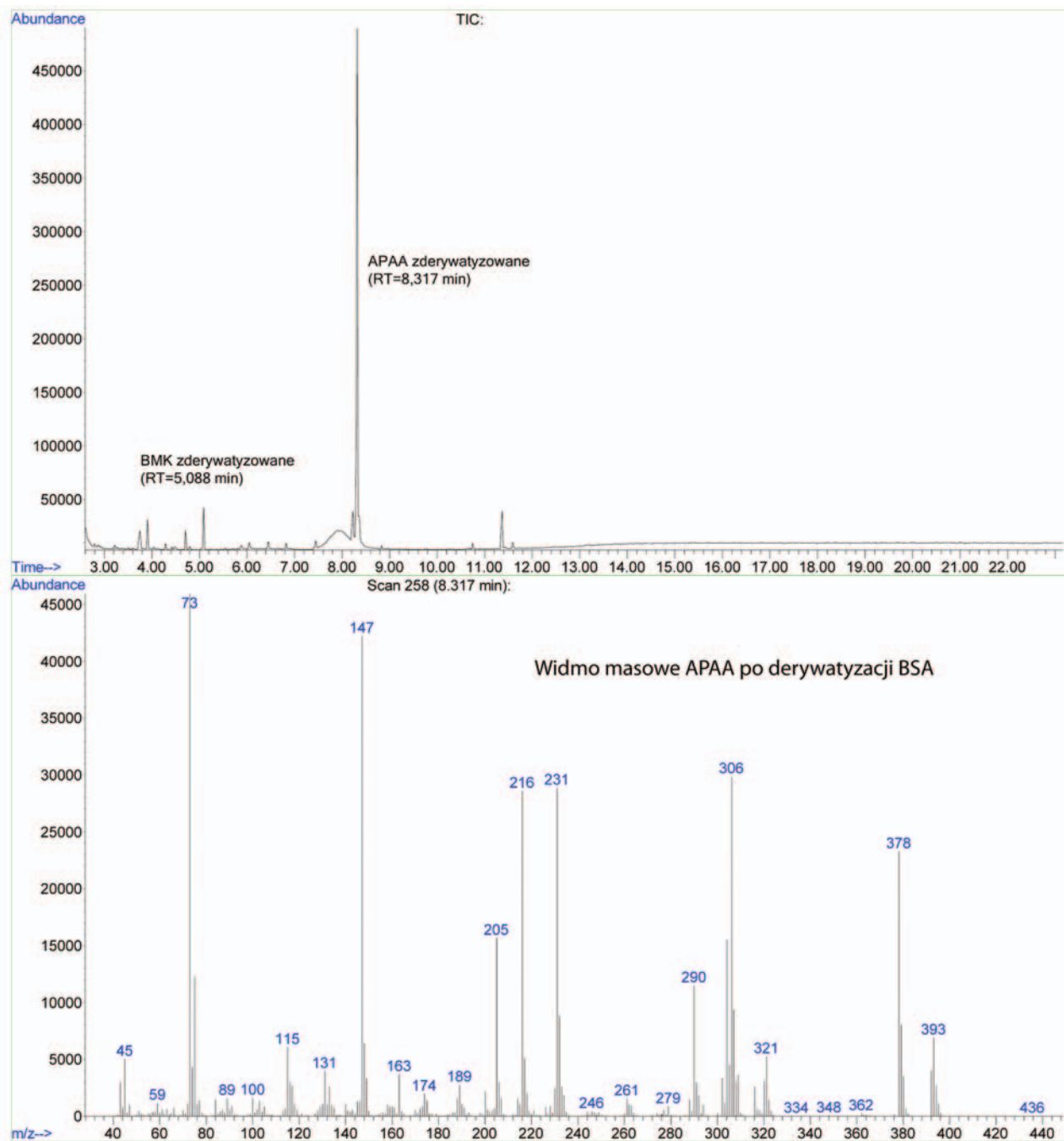
Ryc. 8. Analiza HPLC-Q-TOF: chromatogram i piki masowe od BMK (RT = 2,912 min) oraz od APAA (RT=1,525 min) dla 3 próbek (w tym jednej z dodatkiem wzorca BMK).



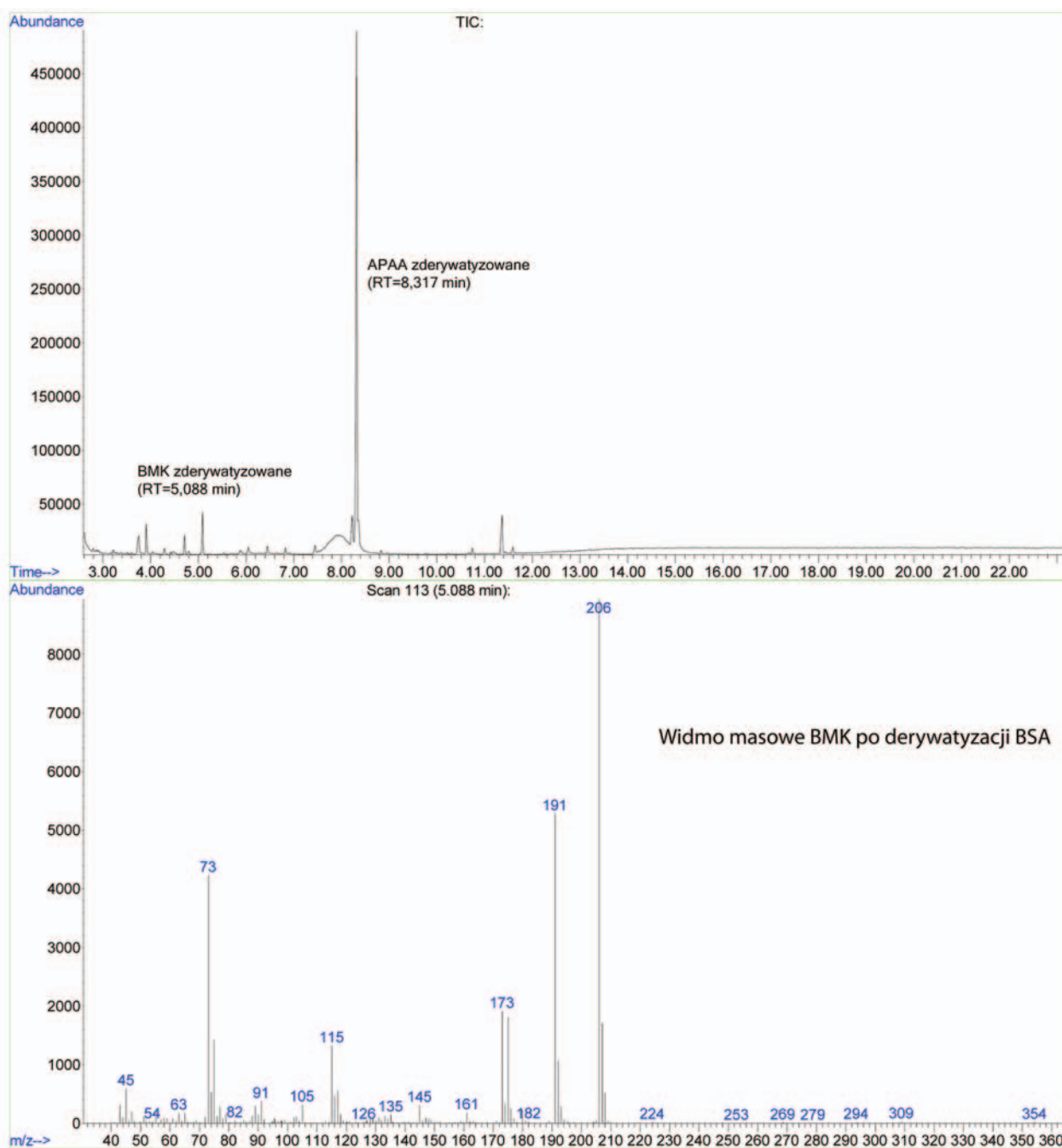
Ryc. 9. Analiza HPLC-Q-TOF: chromatogram z widocznymi dwoma pikami od APAA (forma ketonowa i enolowa) przy czasach retencji RT = 1,542 min i 2,673 min.



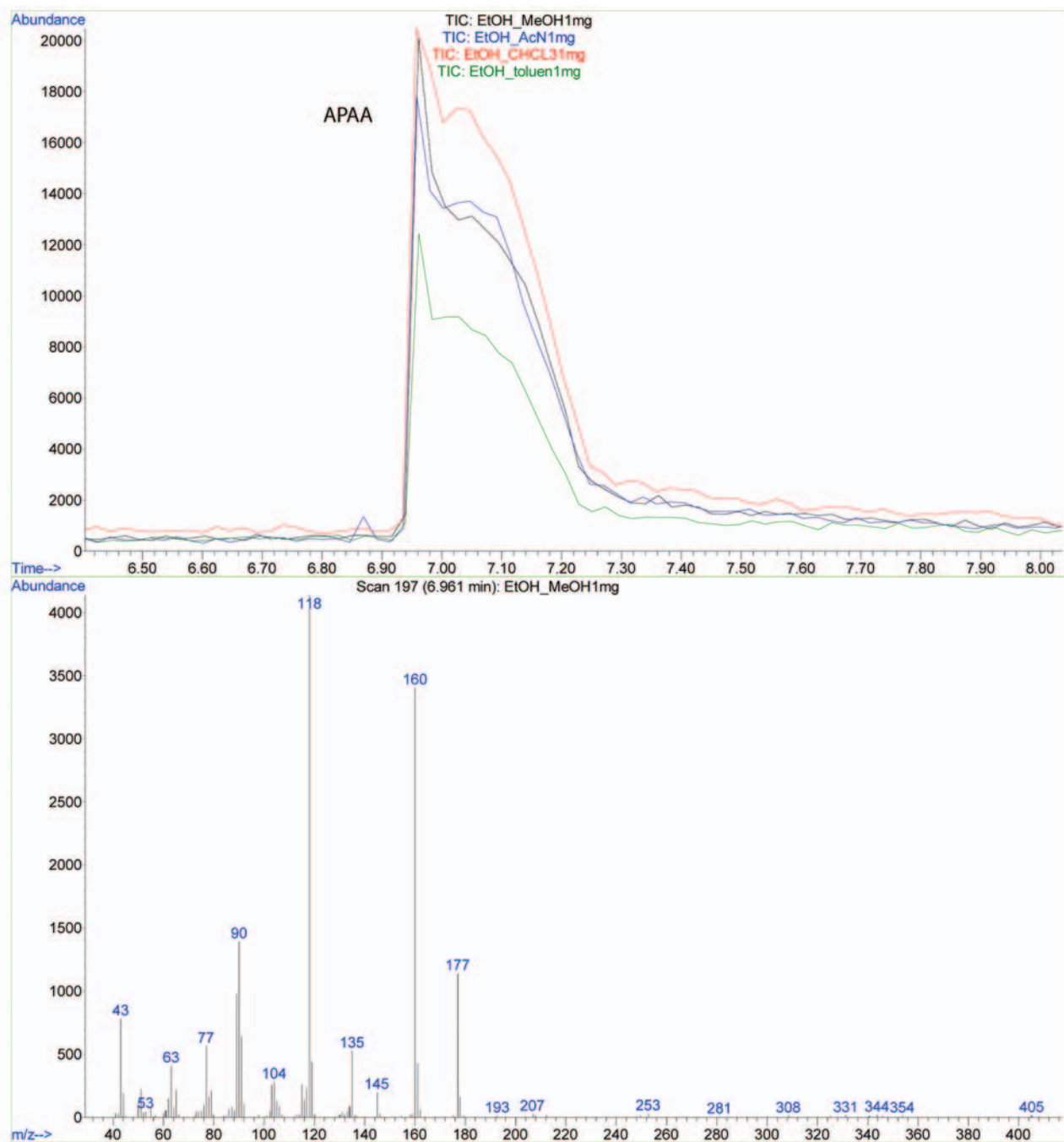
Ryc.10. APAA – forma ketonowa i enolowa.



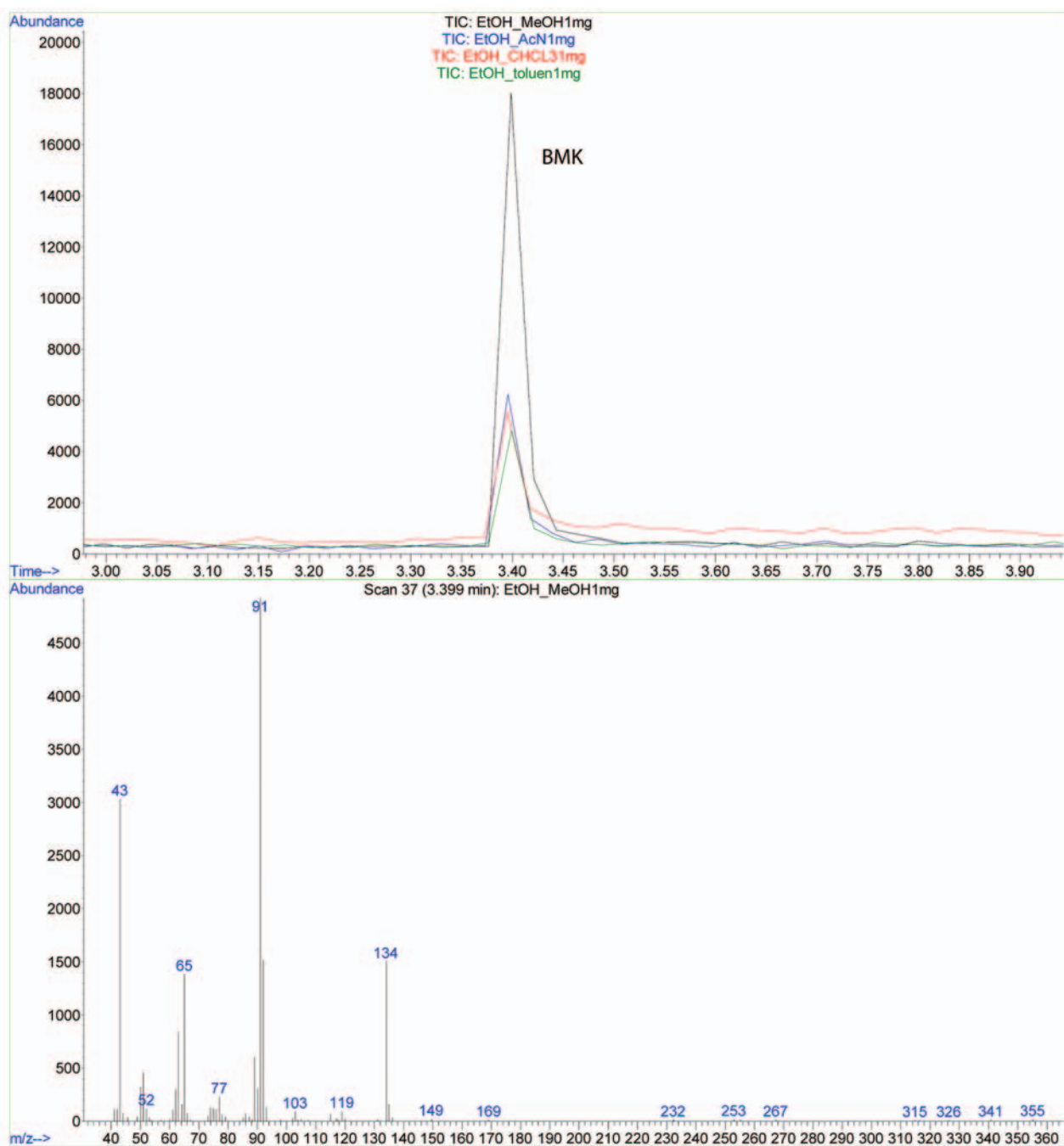
Ryc. 11. Analiza GC-MS: chromatogram i widno masowe od APAA po derywatacji BSA.



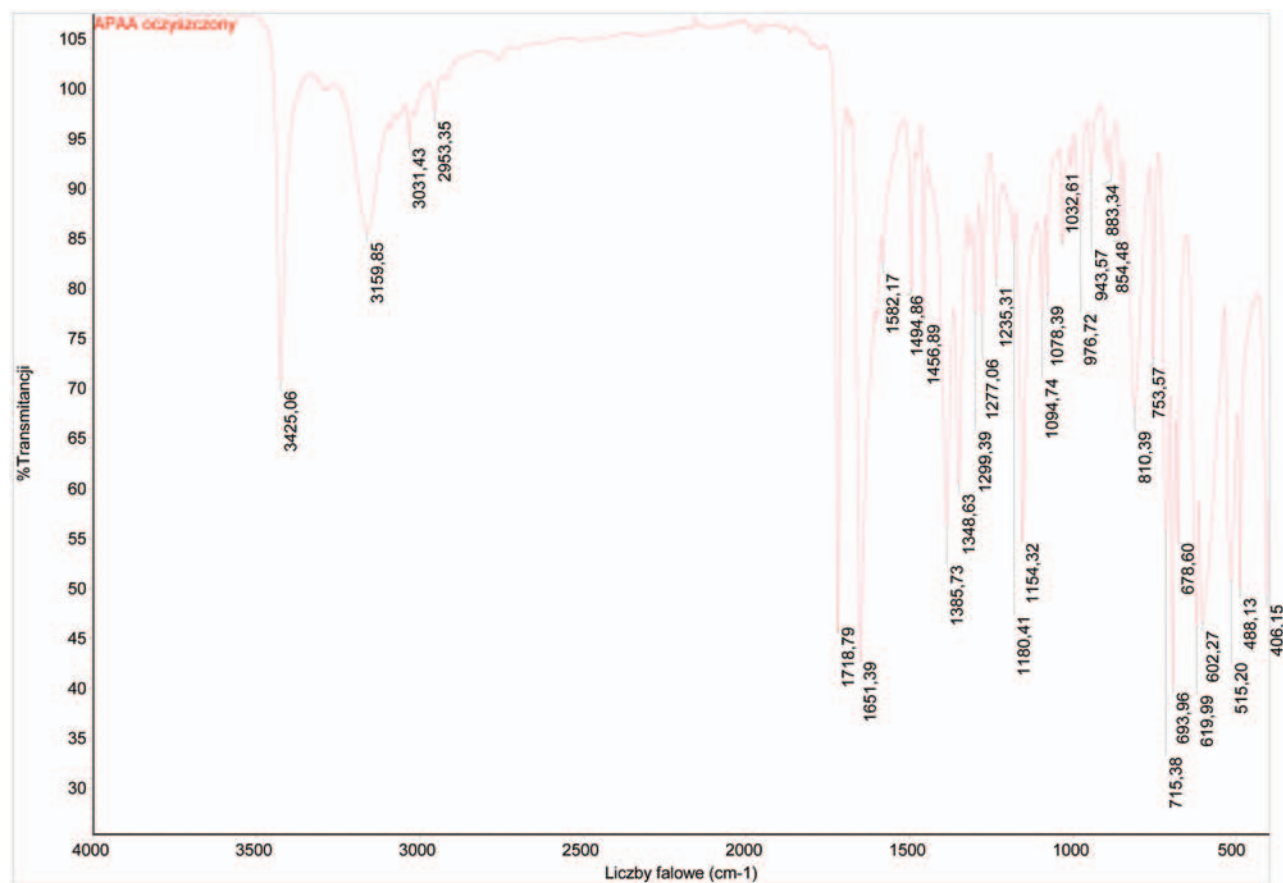
Ryc. 12. Analiza GC-MS: chromatogram i widmo masowe od BMK po derywatacji BSA.



Ryc. 13. Analiza GC-MS: chromatogram i widmo masowe od APAA dla czterech różnych rozpuszczalników (metanolu, acetonitrylu, chloroformu i toluenu).



Ryc. 14. Analiza GC-MS: chromatogram i widmo masowe od BMK dla czterech różnych rozpuszczalników (metanolu, acetonitrylu, chloroformu i toluenu).



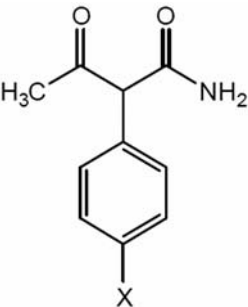
Ryc. 15. Analiza APAA metodą spektroskopii w podczerwieni (FTIR-ATR).

otrzymany dla APAA metodą chromatografii gazowej jest podzielony (ryc. 6). Jest to związane z tym, że APAA występuje w dwóch formach – ketonowej i enolowej (ryc. 10). Warto podkreślić, że zjawisko tautomerii keto-enolowej jest szczególnym przypadkiem izomerii, w którym izomery różniące się położeniem atomu wodoru i wiązania wielokrotnego pozostają ze sobą w łatwo ustalającej się równowadze. Polaryzacja grupy karbonylowej (centrum dodatnie na atomie węgla) indukuje polaryzację wiązania pomiędzy atomami węgla – karbonylowym i sąsiednim (tzw. atom węgla α) i następnie polaryzację wiązań atomu węgla α z atomami wodoru. Dzięki temu atomy wodoru w położeniu α mogą zostać oderwane od cząsteczki związku karbonylowego w postaci protonów nawet przez stosunkowo słabą zasadę. W wyniku ponownego przyłączenia protonu do ujemnego centrum karboanionu na atomie węgla powstaje wyjściowy związek karbonylowy, a w wyniku przyłączenia protonu do ujemnego centrum karboanionu na atomie tlenu – nienasycony alkohol, czyli enol. Ponieważ oderwanie protonu od atomu węgla α związku karbonylowego jest łatwe, rolę zasady w tym procesie może odgrywać rozpuszczalnik lub sama grupa karbonylowa. W związkach karbonylowych dochodzi więc do reakcji przechodzenia formy karbonylowej w enolową, w wyniku czego ustala się pewien stan równowagi

między obiema formami, zwany równowagą keto-enolową (Białecka-Floriańczyk, Włostowska, 2007). Wpływ na tę równowagę ma nie tylko użyty rozpuszczalnik (którego oddziaływanie jest zdecydowanie największe), lecz także temperatura, w jakiej badana była równowaga keto-enolowa, oraz podstawniki, które znajdują się dodatkowo w danej cząsteczce. Jak pokazano w tabeli 1, rozpuszczalnik polarny DMSO (dimetylosulfotlenek) powoduje przesunięcie równowagi keto-enolowej w stronę formy ketonowej, natomiast chloroform, który jest niepolarny, działa odwrotnie i przesuną równowagę w stronę formy enolowej (Laurella i in., 2012).

W związku z tym, że wyniki analityczne otrzymane przy użyciu analizatora czasu przelotu (Q-TOF) nie wskazywały na tak dużą zawartość BMK w badanych próbkach, przeprowadzono derywatyzację zarówno w badanych próbkach proszków, jak i we wzorcu BMK. W procesie tym wykorzystano BSA (N,O-bis(trimetylosilylo)acetamid). Celem tego eksperymentu było określenie ilości BMK i potwierdzenie, czy w komorze natrykowej chromatografu może zachodzić reakcja konwersji. Uzyskane rezultaty potwierdziły, że w próbkach znajduje się niewielka ilość BMK, jest ona zdecydowanie mniejsza (szacunkowo od 0,47% do 1,41%) niż w przypadku próbek niezderwatyzowanych (ryc. 11, 12).

Tabela 1. Równowaga keto-enolowa w temperaturze 25°C w zależności od użytego rozpuszczalnika.

Związek	Rozpuszczalnik	% enol	% keto
 I X = H II X = OCH₃ III X = Cl	CDCl ₂	79,2	20,8
	DMSO-d ₆	17,3	82,7
	CDCl ₃	75,5	24,5
	DMSO-d ₆	16,5	83,5
	CDCl ₃	79,5	20,5
	DMSO-d ₆	18,0	82,0

Dodatkowo, tak jak wspomniano wcześniej, nadesłany do badań proszek został oczyszczony przez rozpuszczenie na gorąco w etanolu i odsączenie kryształów po schłodzeniu (ryc. 5). Oczyszczone kryształy rozpuszczono w czterech różnych rozpuszczalnikach: metanolu, chloroformie, toluenie i acetonitrylu w ilości 1 mg/ml. Taka ilość badanej substancji dobrze rozpuściła się prawie we wszystkich rozpuszczalnikach poza tolueniem (w tym przypadku pozostały nieliczne nierozpuszczone kryształki). Wszystkie uzyskane ekstrakty były analizowane metodą GC-MS. Uzyskane wyniki pokazują, że pik dla APAA jest najniższy dla ekstraktu toluenowego (ryc. 13) – co wiąże się najprawdopodobniej z jego słabszą rozpuszczalnością w tym rozpuszczalniku – a najwyższy dla ekstraktu chloroformowego. Zawartość BMK w badanych ekstraktach APAA jest wyraźnie największa dla roztworu metanolowego (ryc. 14). Powyższe wyniki wspierają hipotezę o możliwości wystąpienia reakcji konwersji APAA do BMK, która w pewnym stopniu może zachodzić w komorze nastrzykowej chromatografu gazowego. Ze względu na to, że konwersja APAA do BMK najszybciej przebiega w środowisku kwaśnym i w podwyższonej temperaturze, ekstrakt metanolowy i komora nastrzykowa są dogodnymi warunkami do przebiegu takiej reakcji. To zjawisko może powodować zafałszowanie wyników analitycznych otrzymywanych metodą GC-MS, szczególnie dla ekstraktów metanolowych, które są często używane w laboratoriach analitycznych. Jest to bardzo istotne, gdyż w obecnym stanie prawnym APAA jest substancją niekontrolowaną, natomiast BMK jest kontrolowanym prekursorem do produkcji między innymi amfetaminy.

Poza tym w celu pozyskania dodatkowych informacji przeprowadzono analizy oczyszczonego 2-fenylacetoacetamidu (APAA) metodą spektroskopii w podczerwieni FT-IR techniką ATR (ryc. 15).

Wnioski

APAA jest substancją coraz częściej pojawiającą się w konfiskatach na terenie Polski i Europy, zatem ważne jest, aby szybko i jednoznacznie przeprowadzić jej identyfikację. Należy przy tym pamiętać, że badana próbka może zawierać w swoim składzie również benzylometyloketon (BMK), który jest substancją kontrolowaną przepisami prawnymi jako prekursor do produkcji narkotyków. Jest to związane z tym, że APAA powstaje jako produkt pośredni w procesie konwersji APAA do BMK. Wprawdzie konwersja może być przerwana na etapie powstania APAA, jednak można przypuszczać, że proces konwersji do BMK będzie samoistnie zachodził dalej w kierunku otrzymania BMK, co wiąże się z tym, że w badanych próbkach oprócz APAA identyfikowany będzie również BMK. Co więcej, na podstawie badań przeprowadzonych w CLKP potwierdzono, że zawartość BMK w badanym proszku zwiększała się z czasem. Istotny jest w związku z tym dobór rozpuszczalnika, który ma być użyty do rozpuszczenia próbki analitycznej. Należy mieć na uwadze rozpuszczalność APAA (słaba rozpuszczalność w toluenie) i potencjalne środowisko, które będzie stwarzać warunki sprzyjające konwersji APAA do BMK podczas analiz (metanol). W komorze nastrzykowej chromatografu gazowego może zachodzić w pewnym stopniu konwersja APAA do BMK, co zwiększy szacunkową ilość BMK uzyskaną na podstawie wyników analiz. Aby uniknąć takiego zafałszowania wyniku, można zastosować proces derywatywacji, co pozwoli szacunkowo określić zawartość BMK w badanych próbkach. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki badań, należy podkreślić, że identyfikacja APAA nie jest procesem szybkim i rutynowym.

Źródło rycin i tabeli**Tabela 1:** Laurella i in., 2012**Rycina 1:** *Conversion...*, 2013**Ryciny 2–9, 11–15:** CLKP**Rycina 10:** *Conversion...*, 2013**Bibliografia**

1. Białecka-Floriańczyk, E., Włostowska, J. (2007). *Chemia organiczna*. Warszawa: Wydawnictwa Naukowo-Techniczne.
2. *Conversion of APAAN (α -phenylacetoacetonitrile) into BMK (benzylmethylketone)* (2013). Netherlands Police Agency, National Dismantling Facility (LFO), Confidential for internal use only, English version obtainable on request, published by Council of Europe, Pompidou Group.
3. *EU Drug Markets Report. In-depth Analysis* (2016). Lisbon–The Hague: EMCDDA – Europol.
4. *Europejski Raport Narkotykowy 2016 – Tendencje i osiągnięcia* (2016). Lizbona: EMCDDA.
5. Krawczyk, W. (2005). *Nielegalne laboratoria narkotykowe*. Warszawa: Wydawnictwo Centralnego Laboratorium Kryminalistycznego KGP.
6. Laurella, S., González-Sierra, M., Furlong, J., Allegretti, P. (2012). Analysis of tautomerism in β -ketobuanamides by Nuclear Magnetic Resonance: Substituent, temperature and solvent effects. *Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling*, 1.
7. Müller, L., Martin, N., Rößler, T., Pütz, M. (2013). APAAN – a new precursor substance for the illicit production of amphetamine. *Toxichem Krimtech*, 80 (Special Issue).
8. *Precursors and Chemicals Frequently Used in the Illicit Manufacture of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances* (2016). Vienna: International Narcotics Control Board.
9. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 273/2004 z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie prekursorów narkotykowych z późniejszymi zmianami, Dz. Urz. L 47 z 18.2.2004, s. 1.