



CLANDESTINE LABORATORY PRODUCING MEPHEDRONE (4-MMC) AND CLEPHEDRONE (4-CMC) – SUBSTANCE IDENTIFICATION AND HAZARD ANALYSIS

Wioleta WRZESIEN¹, Roman STANASZEK, Dariusz ZUBA, Bogumiła BYRSKA

Institute of Forensic Research, Kraków, Poland

Abstract

The article presents a case of seizure of a clandestine laboratory synthesizing mephedrone and clephedrone, compounds which represent the group of synthetic cathinones. In the seized material, presence of not only the final products, but also all necessary substrates (precursors), reagents, catalysts and solvents appropriate for the synthesis of both compounds and their intermediates was confirmed. The analysis of the traces detected on the equipment, laboratory glassware, lab coats, gloves and protective masks as well as the notebook and some documents containing notes with diagrams and reaction equations indicate, that a full and complete synthesis processes of mephedrone and clephedrone were performed.

The evidence samples were analyzed by using gas chromatography coupled with mass spectrometry, ultra-high performance liquid chromatography with a diode array detector and liquid chromatography coupled with a mass detector, a hybrid combination of a quadrupole and a time-of-flight analyzer.

The production capacity of the clandestine laboratory was estimated. The total amount of mephedrone contained in the seized material was 3.3 kg, and the weight of the main intermediate product in the synthesis of mephedrone, 2-bromo-4'-methylpropiophenone, approximately 11.9 kg. While, the total estimated amount of clephedrone from the whole seized material was 21.9 g and the main intermediate product in its synthesis, i.e. 2-bromo-4'-chloropropiophenone was about 13.3 kg. A clandestine laboratory has proven to be a particularly dangerous place due to the presence of harmful substances such as bromine, high concentrated inorganic acids, volatile organic solvents and toxic intermediates of identified psychoactive substances containing chlorine and bromine atoms in their structures.

Keywords

Clandestine laboratory; Synthesis of new psychoactive substances; Synthetic cathinones; Mephedrone; Clephedrone; Toxic intermediates.

Received 18 March 2019; accepted 1 July 2019

1. Introduction and purpose of the work

Every year, between a few and a dozen or so illegal laboratories producing synthetic drugs are dismantled in Poland. According to a 2018 report by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Poland is a transit country for drug trafficking and a production site for new psychoactive substances entering Western European markets. It is

one of the main producers of amphetamine on the European market, and in recent years: also of methamphetamine. In 2016, the police seized 24 laboratories, including 18 producing amphetamine, 3 – methamphetamine, 2 – mephedrone and one producing a relatively new psychoactive substance – clephedrone (Poland Drug Report, 2018).

The task of the experts providing opinions on clandestine laboratories is to identify the type of drug, the

method by which it was synthesized and how much it was produced, as well as the capacity of the production line. Due to the fact that the expert opinion is evidence in court, it is extremely important to carry out a detailed inspection of the illegal production site and to properly secure the evidence.

The aim of this paper is to present a case of seizure of a Polish clandestine laboratory involved in the production of psychoactive substances. The subject matter of the study is the expertise for which the examination of the evidence secured in the place of illegal production was carried out at the Institute of Forensic Research in Kraków. The main purpose of the analyses was to identify the substances secured at the scene. The tested material was analyzed for the presence of so-called "classic" drugs, new psychoactive substances, intermediates (precursors), solvents, catalysts, and/or other reagents and chemicals used to produce illegal substances. Laboratory equipment secured at the production site was also analyzed to determine if it was used or if it came into contact with substances used in synthesis. An attempt has been made to verify whether it is possible to determine the performance of a disclosed production line for psychoactive substances based on the number and type of protected substances, packaging and instruments. The identification method of the main intermediate products of the syntheses discussed, the analysis of which proved to be problematic, is briefly presented. The paper also draws attention to the risks associated with toxic substances used in the production of the foregoing compounds and the necessity to take special precautions in case of exposure to their effects.

2. Case description

After a precisely planned action, the police from the Drug Crime Unit dismantled an illegally operating laboratory producing psychoactive drugs. The search took place in the living quarters of a single-family house, which the police entered during the ongoing production of psychoactive substances. Significant quantities of ready-made psychoactive agents, semi-finished products used for their synthesis and several dozen containers with various types of liquids and suspensions, including solvents and post-production waste, were secured. Initially, it was believed that the disclosed laboratory produced so-called "classic" drugs, such as amphetamine, but after a preliminary examination of the site, it was found that other psychoactive substances could be produced there. In the premises of the clandestine laboratory, crystalline sub-

stances (Fig. 1), various types of laboratory glass containing reaction mixtures or residues thereof, such as flat-bottomed and round-bottomed flasks, separators, beakers, funnels, bottles, jars, as well as canisters, plastic buckets and containers with various types of liquids, solids or suspensions, were found drying on black plastic bags spread on the floor (Fig. 1). Several 5 to 20 liter canisters described as "Bromine", "HBr", "DMC anhydrous", "Isopropanol", "2Br3Cl", as well as plastic containers with capacity of 10 to 20 liters, labeled "IPA II KRYST", "Methylene chloride", "Acetone waste", "For dest." containing various types of liquids, and a bucket containing 5 kg of substances, labeled "Anhydrous aluminum chloride, $AlCl_3$ ", were all secured. The other containers and canisters were unlabeled. Additionally, the original sealed plastic containers with caffeine (1 kg each), with labels "Caffeine Anhydrous, Caffeine 99,9% anhydride", were secured.

During the described operation, help of a chemical rescue unit of the fire brigade was needed due to the fact that some chemical substances and reagents disclosed at the site posed a real threat to human life and health. An irritating, unpleasant smell was noticeable in the rooms, which, together with the description on the secured containers, suggested that toxic substances might have been present in the area of the clandestine laboratory. A pallet with bromine was added to the specialist secured inventory („Duże nielegalne laboratorium dopalaczy i narkotyków zlikwidowane", 2019).

During the search of the rooms, the police also secured laboratory equipment: filtration sets, magnetic stirrers, heating jackets, electronic scales and computers. In addition, various types of protective masks, gloves and overalls were revealed. Traces of substances on these objects suggested that they had been in contact with the protected substances, i.e. that they could be used for protective purposes by those working in the production process.

A file of printed paper documents containing, among others, chemical preparation procedures (in Polish and English) concerning the production of mephedrone and clephedrone and reduction of nitro compounds to amines (which may be used in the synthesis of amphetamine or its derivatives) has also been secured. Additionally, on 2 sheets of A4-size paper, there were schematics of the construction of chemical equipment (laboratory glass for synthesis), probably cost estimate and names of chemical companies supplying chemicals and laboratory equipment. A school notebook with partially stained and blurred handwritten notes containing chemical reactions, structural



Fig. 1. Pictures from the clandestine laboratory producing psychoactive substances (source: <https://malopolska.policja.gov.pl/aktualnosci/duze-nielegalne-laboratorium-dopalaczy-i-narkotykow-zlikwidowane>).

formulas, chemical and mathematical calculations of toluene acylation with propionyl chloride and further steps of mephedrone preparation, synthesis of 4-CMC (clephedrone) and 3-CMC (clophedrone) and obtaining benzylmethylketone (P2P, BMK) was also revealed.

3. Mephedrone and clephedrone – general information

Mephedrone and clephedrone are synthetic cathinones. These compounds are the second largest group of new psychoactive substances monitored by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Synthetic cathinones were the most frequently seized new psychoactive substances both in 2015 (25,000 seizures) and 2016 (more than 23,000

seizures), representing almost a third of the total number of seizures (European Drug Report. Trends and achievements, 2017; 2018).

In Europe, mephedrone appeared in 2007. It quickly gained a wide audience and became relatively easily accessible, and therefore very dangerous. It is used as a stimulant and empathogen. The growing popularity of mephedrone has led to the development of the assessment of risk associated with its use [Europol-EM-CDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), 2010]. Between 2008 and 2010, it became illegal in most European countries, and on 25 August 2010 in Poland it was classified as a psychotropic substance of the I-P group. The Council of the EU, by decision of 2 December 2010, ordered all Member States to take the necessary measures to bring mephedrone under control. Under the 1971 United Nations Convention on

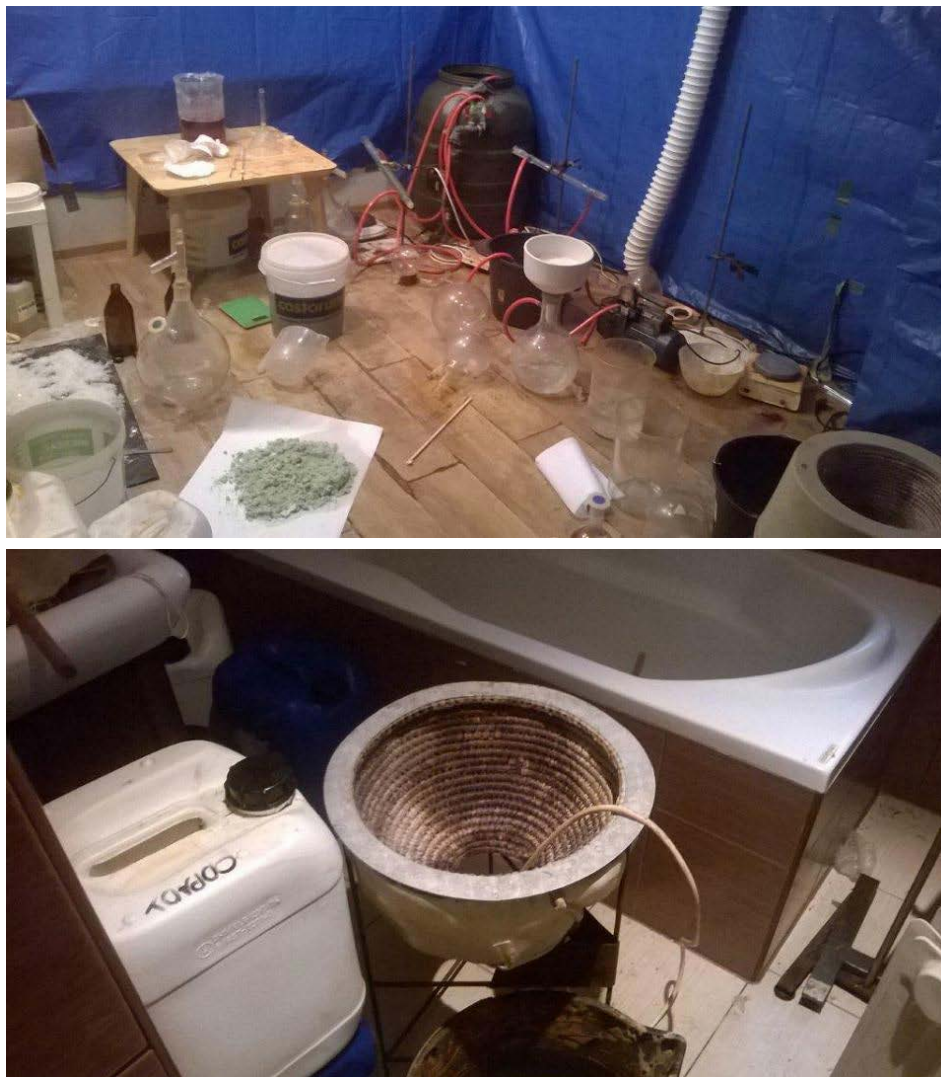


Fig. 2. Pictures from the clandestine laboratory producing psychoactive substances (source: <https://malopolska.policja.gov.pl/pl/aktualnosci/duze-nielegalne-laboratorium-dopalaczy-i-narkotykow-zlikwidowane>).

Psychotropic Substances, the possession, manufacture or placing this substance on the market will be punishable by criminal penalties.

Mephedrone on the drug market is usually found in the form of salt, hydrochloride or sulphate. The free base is a yellowish liquid at room temperature with an unpleasant characteristic odor. It is usually available in the form of crystals, powder, tablets or capsules [Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), 2010; Mephedrone Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth report, 2014].

4-CMC (clephedrone) differs from mephedrone in terms of substitution in the benzene ring. The methyl group in the 4-mephedrone position in case of

4-CMC was substituted by a chlorine atom. Clephedrone was first identified in Europe in July 2014 in Sweden, and in Poland in the first half of 2015. It was called the successor to mephedrone, which became illegal in most European countries after 2015. Since 2017, 4-CMC has been a controlled substance in several European countries, including Croatia, Finland, Denmark, the Czech Republic, Germany, Sweden, Hungary, as well as Turkey and China (Resolution No. 9/17 of the Team for the assessment of risks to human health and life from the use of new psychoactive substances, 2017; European Drug Report. Trends and achievements, 2017; 2018). In Poland, under the amended Act on Counteracting Drug Addiction of 20 July 2018, clephedrone was classified as a psychotropic substance of the I-P group.

4. Materials and methods

4.1. Seized materials and reference standards

The results of tests of samples secured during the raid on the location of illegal production of drugs and new psychoactive substances were analyzed for the purpose of this study. Powders, fluids and residual substances on the laboratory glass were analyzed.

Mephedrone hydrochloride (4-MMC) in the form of a 1.0 mg/mL solution in methanol and clephedrone hydrochloride (4-CMC) in the form of a 1.0 mg/mL solution in methanol, which were purchased from Cayman Chemicals (Ann Arbor, Michigan, USA), were used for quantitative analyses. Ultra pure boiled deionized water, acetonitrile (ACN) of gradient purity for LC/MS and pure methanol (MeOH), for HPLC analyses, both from Merck (Darmstadt, Germany) were used for sample dilution and as mobile phases in UPLC and LC analyses.

4.2. Applied methods

The qualitative analysis of the evidence secured at the site of illegal production was carried out by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). Gas chromatograph HP 6890N GC System coupled with the 5973 Network Mass Selective Detector with a quadrupole mass analyzer from Agilent Technologies (USA), were used in the study. Chromatographic separation of the tested compounds in the programmed temperature increase was carried out on the HP-5MS capillary column (30 m × 0.25 mm; 0.25 μm). The total analysis time was 31 minutes. The initial temperature of the column (75°C) was maintained for 1 min, then linearly (at 25°C/min) increased to 280°C, and remained unchanged for 21.8 min. The carrier gas was helium with a constant flow rate of 1.2 mL/min. The sample in the volume of 1 μL was dosed automatically in the splitless mode. The mass spectrometer was operated in positive electron ionisation mode (EI), and the energy beam was 70 eV. The acquisition was conducted in the scanning mode of the full mass range of m/z from 29 to 600 amu. Data collection and analysis was conducted using Agilent Technologies MSD ChemStation software (version E.02.01.1177). The following libraries of mass spectra were used to identify the substance: SWGDRUG MS Library (2016 version) and NIST Mass Spectral Library (1998 version).

Identification analysis of unknown substances was performed by liquid chromatography combined with mass spectrometry, a hybrid combination of quadru-

pole and time of flight analyzer (LC-MS/QTOF). The 1200 series liquid chromatograph and the 6520 Accurate-Mass QTOFMS mass spectrometer from Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA) were used. The separation was carried out on the Ascentis express C18 column (7.5 cm x 2.1 mm; 2.7 μm) from Supelco, thermostated at 35°C. A mixture of 0.1% formic acid in water (A, v/v) and acetonitrile (B, v/v) was used as a mobile phase. The flow through the column in the phase composition gradient system was 0.3 mL/min. The following gradient program was used (in relation to component B): 0 min – 5%, 11 min – 33%, 15 min – 37%, 15.2 min – 5%, 21 min – 5%. The ionization method used was electrospray with positive ion monitoring. The quadrupole was operated in the MS and MS/MS modes, with a tolerance of m/z of the selected ion $\Delta m/z = 1.3$. The fragmentor voltage was 100 V and the collision energy was 15 eV. The skimmer voltage was 65 V, and the capillary voltage was 3000 V. Nitrogen at 300°C with a flow rate of 10 L/min was used as a drying gas and as a nebulizer gas at 45 psi. During the analysis, spectra were automatically corrected by measuring the masses of two compounds of the reference mixture: purine ($[M + H]^+ = 121,0509$ da) and HP-921-hexakis(1H,1H,3Htetrafluorpropoxy)phosphazene ($[M + H]^+ = 922,0098$ da) to minimize the mass determination error. Data collection and analysis was carried out using MassHunter software from Agilent Technologies (version B.06.00).

Quantitative analysis was performed by ultra-high-performance liquid chromatography using a liquid chromatograph equipped with a spectrophotometric diode array detector (UPLC-PDA). The Shimadzu Nexera X2 chromatograph from Shimadzu (Japan) was used in the study. Chromatographic separation was performed on the Kinetex C18 column (50 mm × 2.10 mm; 1.7 μm) from Phenomenex in the reserved phase system, using gradient composition of the mobile phase. The mobile phase was a mixture of 0.01% phosphoric acid (V) in water (A, v/v) and acetonitrile (B, v/v). The mobile phase flow rate was 0.6 mL/min and the total time of analysis was 7.31 min. The following gradient program was used (in relation to component B): 0 min – 5%, 4.87 min – 55%, 5.29 min – 5%, 7.31 min – 5%. The thermostatic temperature of the column was 30°C. The sample was injected on the column by an automatic sample feeder. The volume of the sample applied on the column was 12 μL. Spectra of substances were recorded in the spectral range from 200 to 400 nm. Data collection and analysis was conducted using Shimadzu LabSolutions software (version 5.54 SP2).

4.3. Procedure for preparing samples for analysis

Powder samples were prepared as follows:

- qualitative analyses: 0.02 g powder was dissolved in 1 mL of MeOH, centrifuged and then diluted 1 : 50 with MeOH for GC-MS analysis and 1 : 1000 with water and formic acid (1000 $\mu\text{L/L}$ water) for LC-MS/QTOF analysis;
- quantitative analyses: 0.01 g powder was dissolved in 10 ml of MeOH mixture with water (1 : 1, v/v) and then diluted 1 : 200 with water with 85% phosphoric acid (V) (100 $\mu\text{L/L}$ water) for UPLC-PDA analysis.
The fluids were diluted 1 : 1000 MeOH, and then:
 - they were analyzed directly, without additional dilution, by GC-MS method;
 - the prepared solution was diluted 1 : 50 with water and 85% phosphoric acid (V) (100 $\mu\text{L/L}$ water) for UPLC-PDA analyses;
 - the prepared solution was diluted at 1 : 100 ratio with water with formic acid (1000 $\mu\text{L/L}$ water) for LC-MS/QTOF analyses.

Traces of substances and contaminants, as well as residues on laboratory glass and equipment were collected on swabs or washed with methanol and then, after appropriate dilution, analyzed using GC-MS, LC-MS/QTOF and UPLC-PDA methods.

Testing of some substances, including powders, some liquids and traces, was also carried out without preparation.

5. Methods of cathinone derivative synthesis on the example of mephedrone

Synthesis of cathinones is a relatively simple process and usually takes place in two steps. The first step is the synthesis of α -bromoketone from a suitable arylketone. The bromine atom is then subjected to nucleophilic substitution with a suitable amine to obtain a free cathinone base. Due to the instability of the free base, cathinones are converted into suitable salts, mainly hydrochlorides or hydrobromides (Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials, 2015).

The synthesis of mephedrone was first described and performed by Saem de Burnaga Sanchez in 1929. He used 4-methylpropiofenone, which is readily available on the market. As a result of bromination reaction, it produces 2-bromo-4'-methylpropiofenone, which, under the influence of methylamine hydrochloride in the presence of triethylamine, is converted to mephedrone hydrochloride, which should be recrystallized in order to obtain a pure product.

As a result of the described reaction, a racemic mixture of R and S enantiomers is formed (Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, 2011; Mephedrone Critical Review Report, 2014). All intermediates, precursors, catalysts and solvents needed to carry out these reactions are available on the market or can be obtained by simple synthesis. Therefore, obtaining mephedrone is a simple process that can be easily used in a clandestine laboratory.

Another known method of mephedrone synthesis, which does not require professional laboratory equipment, is the oxidation of 4-methylephedrine by potassium permanganate (VII) with the production of 4-methylmethcathinone. This method is stereoselective, however, due to the complexity of the production process of pure 4-methylephedrine enantiomers, it is rarely used in clandestine laboratories. The fact that the final product contains admixtures of toxic manganese compounds is an additional limitation of this method. Their complete removal requires a very thorough purification of the product, which is difficult to obtain in a clandestine laboratory. Other alternative methods of synthesis have been described in literature as the Hartung-Munch procedure. However, they are more complex and demanding (Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, 2011; Mephedrone Critical Review Report, 2014).

5.1. Synthesis of mephedrone (4-MMC)

The main method of producing mephedrone, due to the availability of substrates and reagents, is a three-step process starting with the Friedler-Crafts reaction, consisting of toluene acylation using propionyl chloride in the presence of aluminum chloride as a catalyst (I). Then, according to the Sanchez procedure, 4-methylpropiofenone (MPP) produced in the first step is brominated with bromine in the presence of bromic acid (II), followed by amination of the resulting intermediate product, 2-bromo-4'-methylpropiofenone (BMPP) with methylamine hydrochloride in the presence of triethylamine (III). The first step can be omitted and the synthesis begins with the bromination reaction of 4-methylpropiofenone (Santali, Cadogan, Dauid, Savage, Sutcliffe, 2011). This process is presented schematically by means of chemical equations (Fig. 3).

In the first step, toluene is added to a solution containing anhydrous aluminum chloride (acting as a catalyst) and propionyl chloride in methylene chloro-

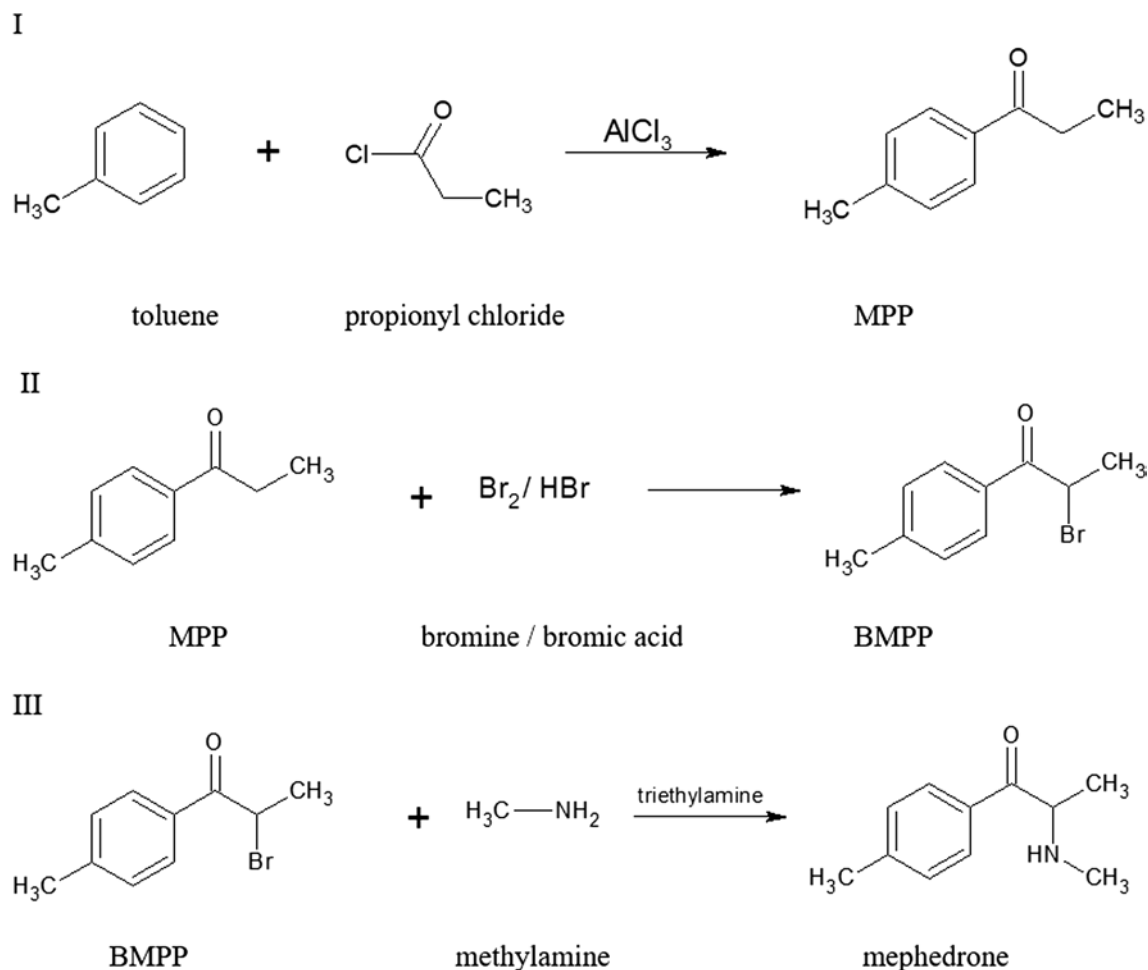


Fig. 3. Steps of mephedrone synthesis.

ride. The organic phase containing the obtained compound, i.e. MPP, is dried with e.g. anhydrous magnesium sulphate. In the second step, MPP dissolved in glacial acetic acid and methylene chloride is mixed with hydrochloric acid, adding bromine, resulting in BMPP. This intermediate product may be precipitated by the addition of water or, after dilution with water, extracted and recrystallized, e.g. with methylene chloride, isopropanol or diethylether. The organic phase containing BMPP is dried with anhydrous magnesium sulphate. In a third step, a solution of methylamine hydrochloride in potassium hydroxide and triethylamine is added to the dissolved BMPP (e.g. in methylene chloride or toluene). The resulting amine, i.e. mephedrone in its basic form, is extracted by means of an organic solvent, e.g. toluene, methylene chloride, isopropanol or diethyl ether. A hydrochloric acid solution is then added to the extract to convert the free base

mephedrone into mephedrone hydrochloride (Santali et al., 2011; 4-Methyl Methcathinone, 2003).

5.1.1. Analysis of the results obtained in relation to the mephedrone synthesis process

The evidence examined included all the substances necessary for the production of mephedrone. The analyses revealed the presence of starting compounds for the preparation of 4'-methylpropiophenone (MPP), i.e. toluene and propionyl chloride, a catalyst used in the first step of the synthesis, i.e. aluminum chloride, and an intermediate product which may also constitute a direct substrate for the production of mephedrone, i.e. 4'-methylpropiophenone (MPP). Reagents were also detected for the second step of the synthesis – conversion of MPP into an intermediate product (BMPP), i.e. bromine and hydrochloric acid, and a solvent in which the foregoing process takes place (step II), i.e.

acetic acid. The examined material also contained an intermediate product, i.e. 2-bromo-4'-methylpropio-phenone and reagents for the third step of synthesis, i.e. methylamine and triethylamine.

Additionally, during the analyses, the presence of organic solvents (methylene chloride, isopropanol and acetone) used in the process of mephedrone production to ensure a proper reaction environment and purification of the resulting intermediate products and the final product, was detected. The presence of reagents ensuring adequate reaction of solutions during synthesis and purification, i.e. potassium hydroxide and hydrochloric acid, was also found. Hydrochloric acid is also used to make mephedrone from a free base into salt, i.e. mephedrone hydrochloride. Among the seized materials, magnesium sulphate, a substance used for drying intermediate and final products formed in indirect reactions, was also detected.

In the end, the final product, i.e. mephedrone in the form of free base in solution and hydrochloride in crystalline form, was found in the tested material seized at the production site. The following contaminants were also detected in the studied materials: iso-mephedrone, *N*-methyl-*p*-toluamide, *N*-methylacetamide and 4-methylbenzoic acid, which may be formed during the first and second steps of mephedrone synthesis.

5.1.2. Identification of 2-bromo-4'-methylpropio-phenone, an intermediate in the synthesis of mephedrone

During the analysis of mephedrone synthesis intermediates, due to the lack of a certified reference standard, 2-bromo-4'-methylpropio-phenone (BMPP) was required for thorough identification analysis. Initially, the analysis of the samples containing this compound was performed using GC-MS method, and the BMPP spectrum obtained is shown in Fig. 4. In order to identify this substance it was necessary to use SWGDRUG Mass Spectra Library (2016).

In order to confirm the structure of the analyzed compound, the exact molecular mass was measured using the LC-MS/QTOF method. The results of this analysis are presented in Figure 5 and Table 1. The theoretical monoisotopic *m/z* value for the pseudo-molecular ion BMPP is 227.0066 Da, and a value obtained during tests from one of the samples containing this compound is 227.0059 Da. The error of determining the exact mass (calculated as the ratio of the difference in experimental mass and theoretical mass to theoretical mass) is very low and amounts to -3.1 ppm, which proves that the determined mass of the tested compound matches the theoretical calculations.

The presence of bromine atoms in the analyzed molecule additionally facilitated the identification of BMPP due to the fact that bromine occurs in nature in the form of two isotopes, i.e. ⁷⁹Br (50.6%) and ⁸¹Br (49.4%). Therefore, due to the BMPP mass spectrum, two signals of similar ion intensity were obtained (according to the isotopic distribution of bromine), i.e. *m/z* equal to 227.0059 Da and 229.0035 Da.

Table 1 compares both theoretical (calculated) and measured *m/z* values of BMPP pseudo-molecular ion (depending on the bromine isotope in the molecule), and relative intensities of specific ions also in relation to theoretical values. Low error in the determination of BMPP pseudo-molecular masses containing particular bromine isotopes confirms the identification of the compound. The relative intensities of these pseudo-molecular ions for the authentic sample correspond to the theoretical intensities determined on the basis of isotopic distribution of the bromine atom. The foregoing thesis, and at the same time the identification of the compound, is confirmed by the mass spectrum obtained by GC-MS method (Fig. 4), which shows signals of similar intensity corresponding to BMPP masses equal 226.1 and 228.1 for isotopes ⁷⁹Br and ⁸¹Br, respectively.

Table 1

Isotopic distribution of the pseudomolecular ion – 2-bromo-4'-methylpropio-phenone, theoretical and experimental values, uncertainty of mass determination

2-bromo-4'-methylpropio-phenone – C ₁₀ H ₁₁ BrO [M+H ⁺] = 227.0066 Da				
Theoretical values		Experimental values		Δ <i>m</i> [ppm]
[M+H ⁺]	Relative intensity [%]	[M+H ⁺]	Relative intensity [%]	
227.0066	100.0	227.0059	100.0	-3.1
228.0100	11.0	228.0085	12.1	-6.6
229.0046	98.0	229.0035	97.3	-4.8
230.0080	10.7	230.0093	9.5	5.7

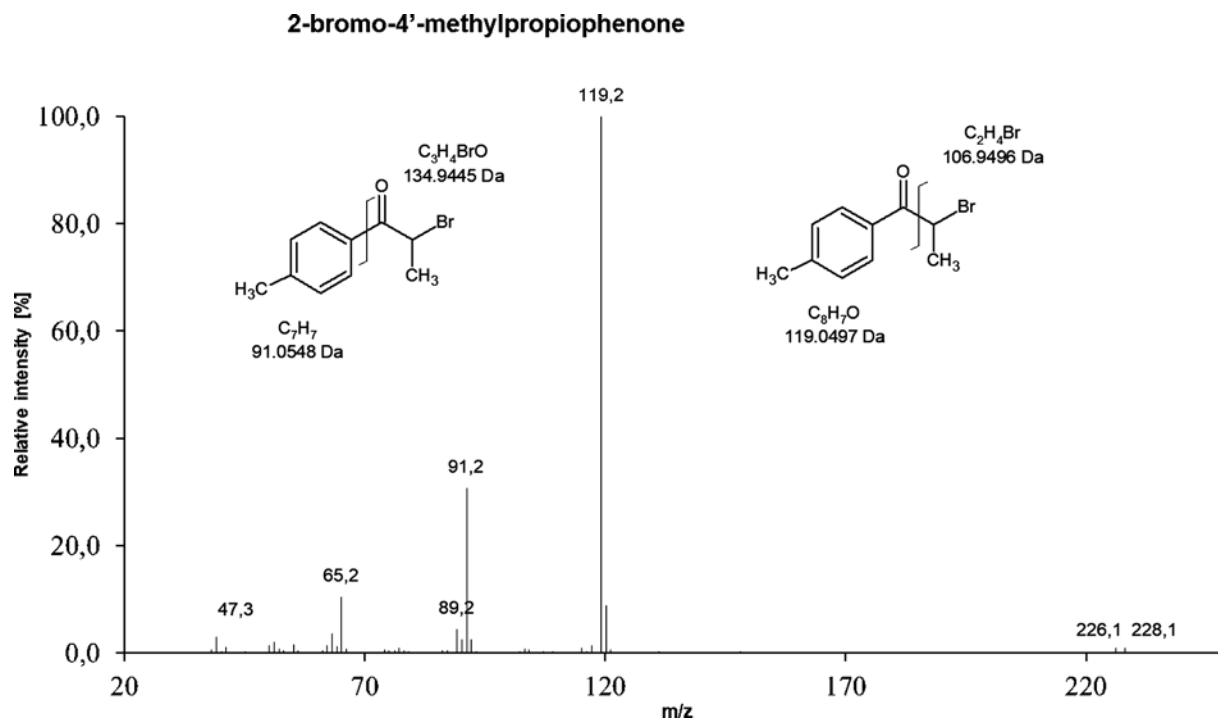


Fig. 4. GC-MS spectrum of 2-bromo-4'-methylpropiophenone.

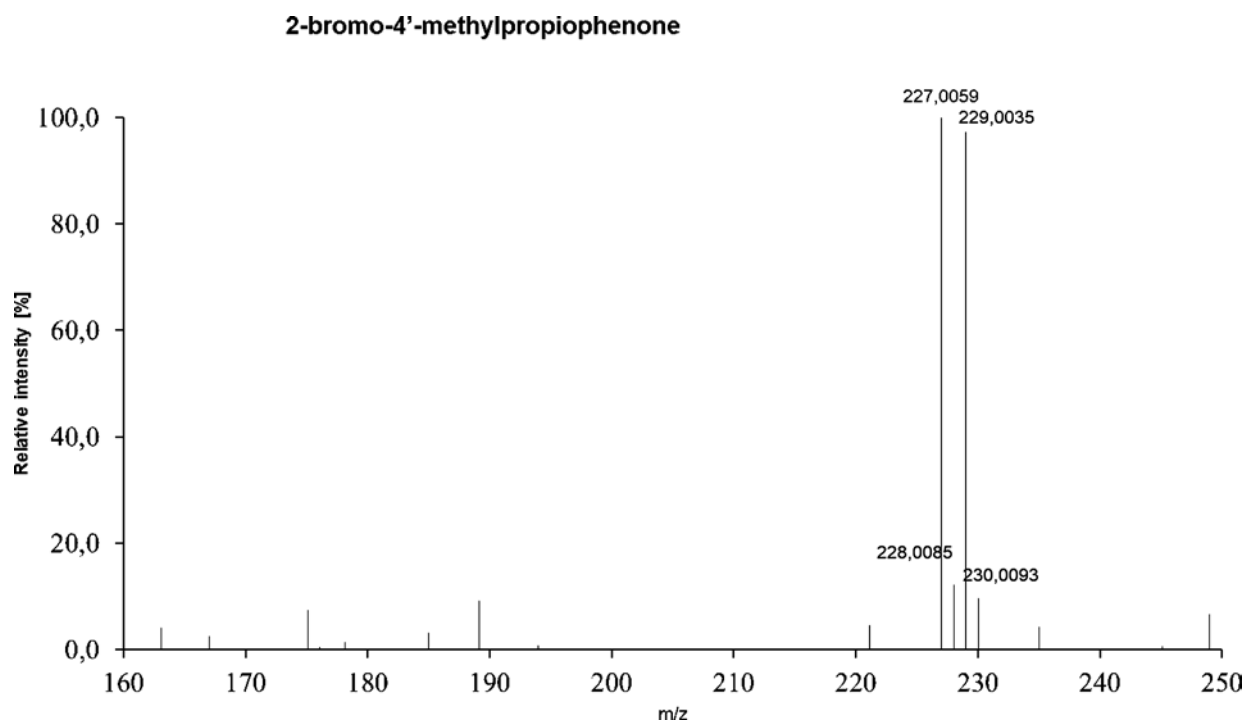


Fig. 5. Isotopic distribution of pseudomolecular ion 2-bromo-4'-methylpropiophenone, experimental values.

5.2. Description of the 4-CMC (clephedrone) synthesis process

4-CMC can be synthesized by a method analogous to that used for mephedrone synthesis. 4-Chloromethcathinone structurally differs in that instead of the methyl group in the benzene ring, which is present in the mephedrone molecule, it has a substituent in the form of a chlorine atom. The preparation of 4-CMC therefore consists of a three-step process starting with the Friedler-Crafts reaction, i.e. chlorobenzene acylation with propionyl chloride in the presence of aluminum chloride as a catalyst, followed by bromination of 4'-chloropropiophenone (CIPP) formed in the first step with bromine (and boric acid). The obtained intermediate product, 2-bromo-4'-chloropropiophenone (BCIPP), is then subjected to an amination using

methylamine in the presence of triethylamine. The first step can also be omitted, starting with the synthesis of 4'-chloropropiophenone. The final product of the synthesis is 4-chloromethcathinone (4-CMC). This process is presented schematically by means of chemical equations (Fig. 6).

The synthesis of clephedrone uses the same solvents, catalysts and reagents to recrystallize and convert 4-CMC from a free base into a salt form, as the synthesis of mephedrone described in item 5.1.

5.2.1. Analysis of the obtained analytical results in relation to the synthesis of clephedrone (4-CMC)

Similarly as in the case of mephedrone, referring the obtained analytical results to the process of 4-CMC synthesis presented in item 5.2, it was found that the

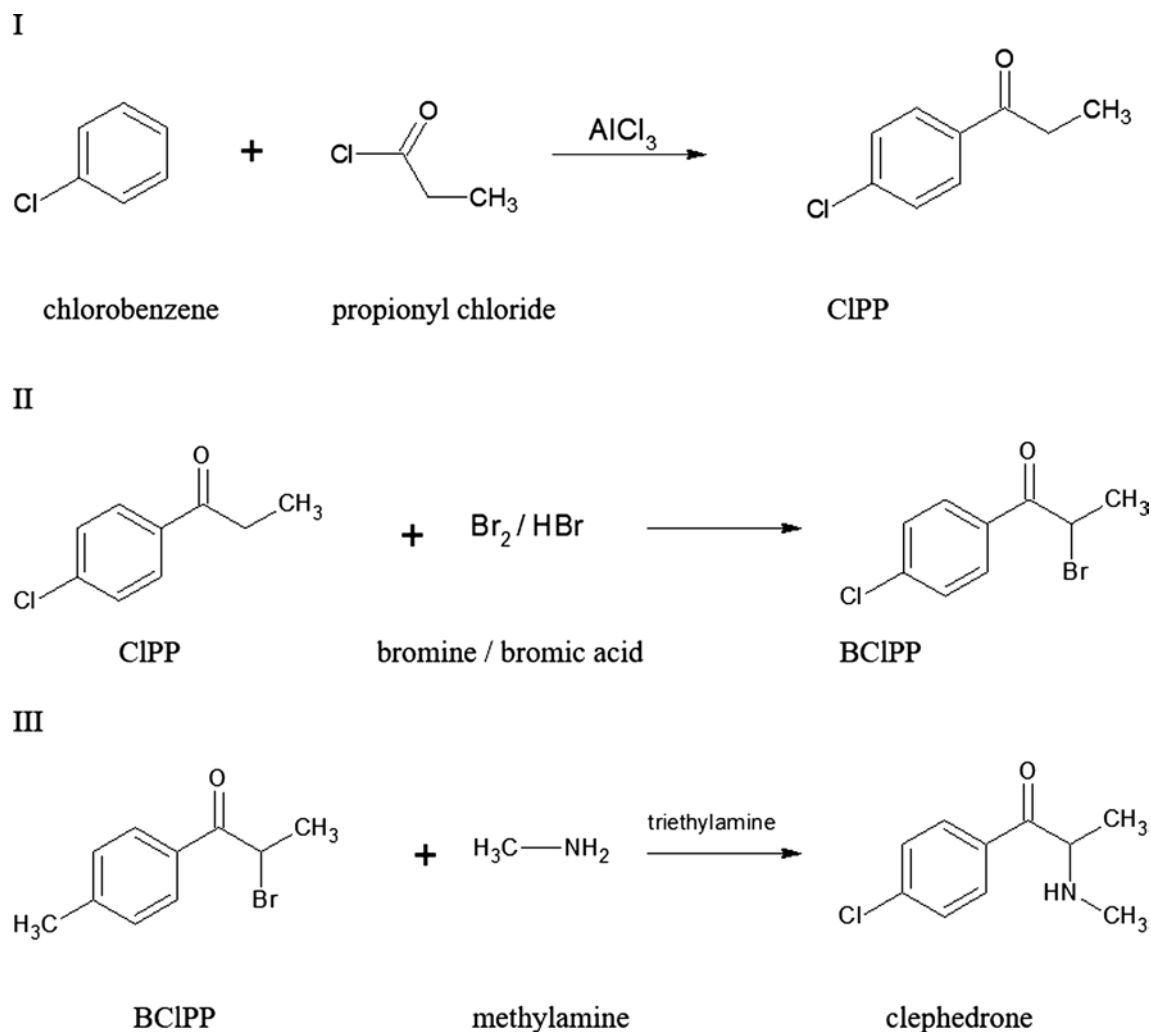


Fig. 6. Steps of clephedrone synthesis.

composition of the seized material includes, among others: starting compounds to obtain 4'-chloropropiophenone (CIPP), i.e. chlorobenzene and propionyl chloride, a catalyst used in the first step of synthesis, i.e. aluminum chloride, and an intermediate product which may also constitute a substrate (precursor) for the production of 4-CMC, i.e. 4-chloropropiophenone (CIPP). Reagents for the second step of the synthesis, i.e. the conversion of CIPP into an intermediate product (BCIPP), i.e. bromine and hydrochloric acid, were also detected. An intermediate product, i.e. 2-bromo-4'-chloropropiophenone and reagents for the third step of synthesis, i.e. methylamine and triethylamine, were found in the tested material. The analyses also detected organic solvents such as methylene chloride, isopropanol, acetone, used in the production process of both 4-MMC and 4-CMC. They are used to ensure an appropriate reaction environment and to purify the obtained intermediates and final products. The final product of the synthesis, i.e. 4-CMC in the form of free base in solution and hydrochloride in crystalline form, was also part of the secured material.

5.2.2. Identification of 2-bromo-4'-chloropropiophenone, an intermediate product in the synthesis of clephedrone

As in the case of identification of mephedrone synthesis intermediates, due to the lack of a certified reference standard, 2-bromo-4'-chloropropiophenone (BCIPP), which is an intermediate of 4-CMC synthesis required in-depth identification analysis. An additional difficulty in identification analyses of this compound was the lack of its mass and UV spectra in the available libraries. Initially, the analysis of the samples containing BCIPP was also performed using the GC-MS method, and one of the spectra obtained is shown in Fig. 7.

BCIPP was analyzed by analogy to the method of BMPP (an intermediate for mephedrone synthesis) identification. Comparing Fig. 4 and 7, it can be stated that both compounds, i.e. BMPP and BCIPP, fragment in a similar way. The most intensive peak comes from the fragment containing a benzene ring with a substituent in position 4 (methyl group for BMPP and chlorine atom for BCIPP, respectively) and carbonyl group in position 1. For both compounds, the second highest intensity peak is of the ion containing the benzene ring with the corresponding substituent (methyl group or chlorine atom). In both cases, peaks from the molec-

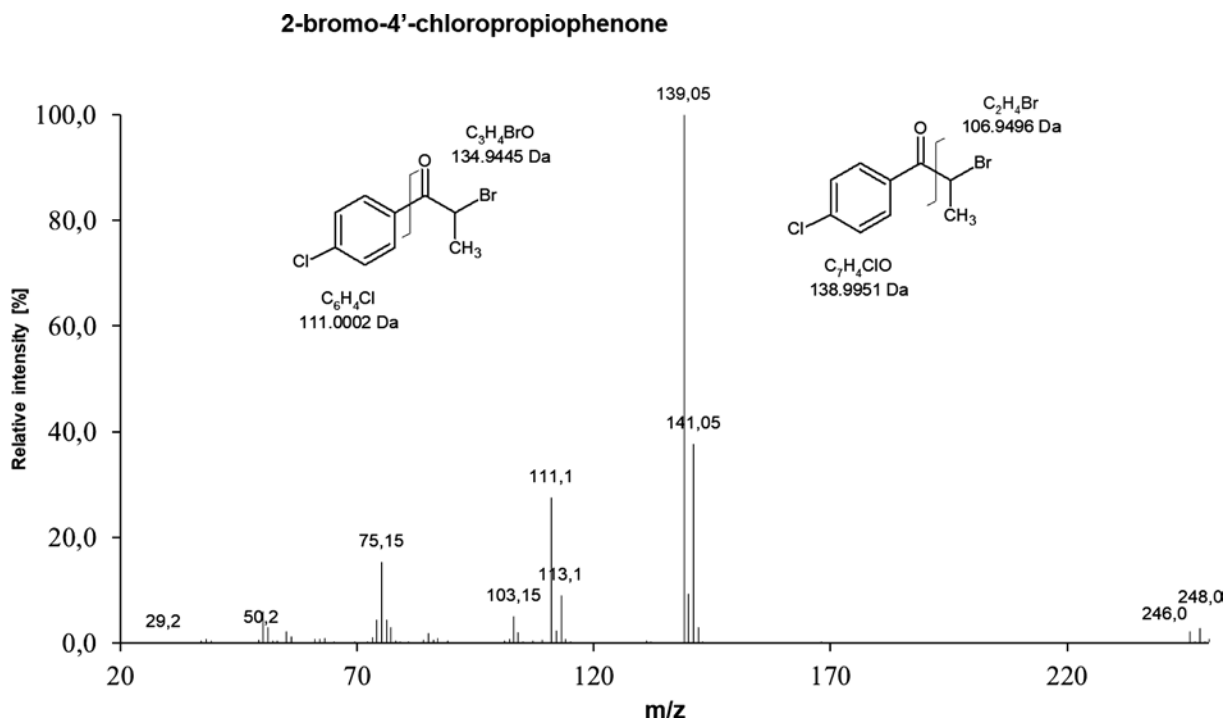


Fig. 7. GC-MS spectrum of 2-bromo-4'-chloropropiophenone.

ular ions of these compounds corresponding to their corresponding masses are also detected. Depending on the isotope of bromine in the molecule, the ions for BMPP are 226.1 and 228.1, and for BCIPP – 246.0 and 248.0.

To confirm the BCIPP structure, its exact molecular mass was measured using the LC-MS/QTOF method. The results are shown in Fig. 8 and Table 2. The theoretical monoisotopic m/z value for the BCIPP pseudo-molecular ion is 246.9520 Da, and the result obtained from the real sample containing this compound

is 246.9514 Da. The error of determining the exact mass is very low and amounts to -2.4 ppm, which proves the correspondence of the obtained mass of the tested compound with the theoretical calculations.

Table 2 compares both the theoretical and experimental values of pseudo-molecular ion obtained for measuring different bromine and chlorine isotopes in the BCIPP molecule, and the relative intensities of individual ions relative to theoretical values. Analyzing the obtained results, it can be concluded that the relative intensities of individual ions for the test sample

2-bromo-4'-chloropropiophenone

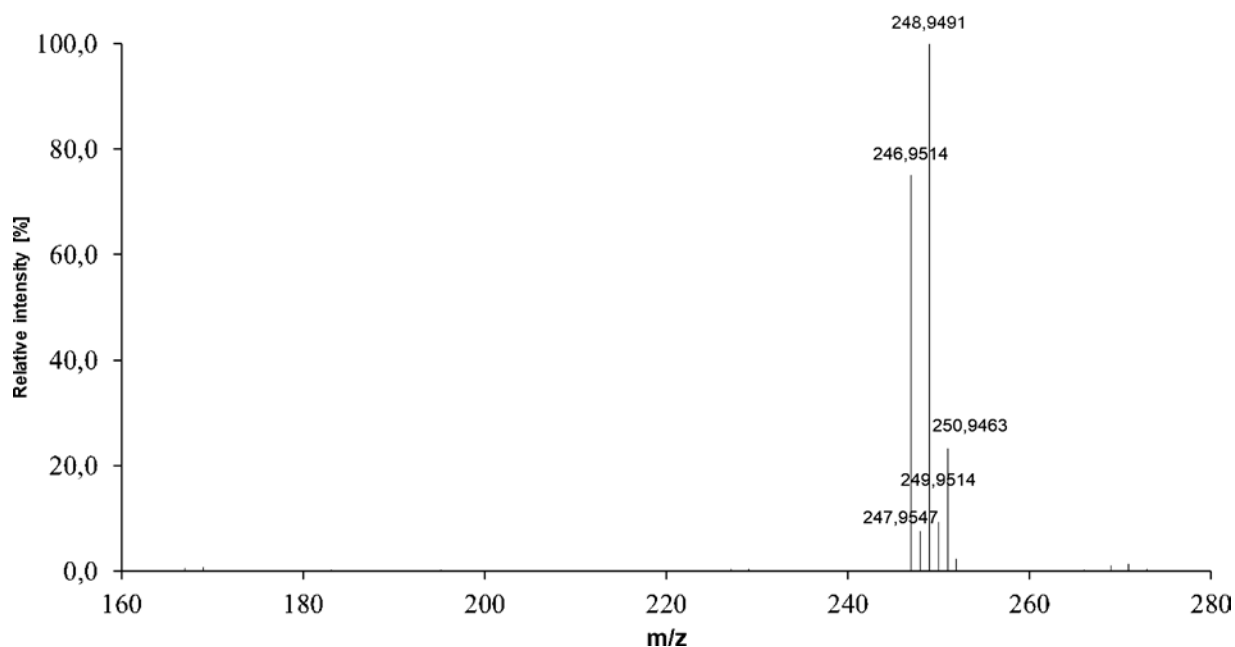


Fig. 8. Isotopic distribution of pseudomolecular ion – 2-bromo-4'-chloropropiophenone, experimental values.

Table 2

Isotopic distribution of the pseudomolecular ion – 2-bromo-4'-chloropropiophenone, theoretical and experimental values, uncertainty of mass determination

2-bromo-4'-chloropropiophenone – C ₉ H ₈ BrClO				
[M+H ⁺] = 246.9520 Da				
Theoretical values		Experimental values		
[M+H ⁺]	Relative intensity [%]	[M+H ⁺]	Relative intensity [%]	Δm [ppm]
246.9520	76.97	246.9514	75.10	-2.4
247.9554	7.60	247.9547	7.46	-2.8
248.9498	100.0	248.9491	100.0	-2.8
249.9531	9.85	249.9514	9.34	-6.8
250.9472	24.60	250.9463	23.19	-3.6
251.9505	2.40	251.9492	2.23	-5.2

match the theoretical ones, determined on the basis of the combination of isotopic distribution of bromine and chlorine atoms, which additionally confirms the identification of the compound.

6. Capacity of the mephedrone and clephedrone production line

It was estimated that the total amount of mephedrone (on free base basis) contained in the seized evidence was 3,275 g (3.275 kg). The mass, volume and content of mephedrone in particular materials were taken into account in the calculations. The mass of solids containing the intermediate product obtained during the preparation of mephedrone, i.e. 2-bromo-4'-methylpropiofenone, secured at the site, was approximately 11.9 kg. Assuming that the efficiency of the reaction BMPP converting into mephedrone is about 30–45% – compared to the stoichiometric efficiency (4-Methyl Methcathinone, 2003) – it can be estimated that from this amount it would be possible to produce additionally about 3.3–5.0 kg of mephedrone in the form of hydrochloride.

As in the case of mephedrone, taking into account the total 4-CMC content in particular materials and their mass and volume, the total amount of 4-CMC produced was estimated to be 21.9 g. The total weight of solids containing the intermediate product obtained during the production of 4-CMC, i.e. 2-bromo-4'-chloropropiofenone, seized on site was 13.3 kg. Assuming also that the BCIPP reaction efficiency in clephedrone is about 30–45%, it can be estimated that from this amount, an additional 3.8–5.0 kg of 4-CMC in the form of hydrochloride could be produced.

In the estimation of the amount of possible mephedrone and clephedrone, were not taken into account of intermediates, i.e. BMPP and BCIPP, which were present in the mixtures of liquids were not taken into account, because their content was not determined.

7. Discussion

The substances detected in the test material seized at the clandestine laboratory site are the complete set of substrates (precursors), reagents, agents and solvents suitable for the synthesis of mephedrone in a three-step (or two-step) process with intermediate products being MPP and BMPP. The physical evidence shows that the manufacturing process of clephedrone (4-CMC) was also carried out in the site. This is evidenced by the detection of chlorobenzene, a substrate

used in this synthesis, an intermediate product, i.e. 4-chloropropiofenone, an intermediate product, i.e. 2-bromo-4'-chloropropiofenone, and the final product, i.e. 4-CMC. Most of the additional reagents and solvents used in the production of mephedrone can be used for the synthesis of 4-CMC.

The detection of chemical compounds that are substrates, intermediates and final products, catalysts and solvents used in the synthesis of mephedrone and clephedrone, on the surface of items secured at the site (including laboratory glassware), confirms that they were used to produce the psychoactive substances listed above. The presence of mephedrone and 4-CMC on the surface of protective masks, gloves and overalls shows that these items were used for protective purposes in the manufacture of the foregoing substances. The notes with reactions and recipes of chemical preparation of the above mentioned psychoactive substances add to the completeness of the full-scale production line.

In addition, the presence of caffeine in its original sealed packaging suggests that there may have been preparation and portioning of synthesized psychoactive substances taking place in the dismantled laboratory, because caffeine, as a substance having a stimulant effect, is sometimes added to drugs and new psychoactive substances in order to dilute or modify their effect.

In several pieces of evidence, for example in the bottle with light yellow liquid described as “2Br3Cl”, and in the white crystalline substance of 384 g net weight placed in the crystallizer, intermediates for the synthesis of 3-CMC (clophedrone), i.e. 3-chloropropiofenone and 2-bromo-3'-chloropropiofenone, were detected. 3-CMC is a 4-CMC positional isomer. However, no final product itself, i.e. 3-CMC, was found in any pieces of the evidence. 1-phenyl-2-propane (phenylacetone, BMK), a precursor in the synthesis of amphetamine and its derivatives, was also detected in one piece of the evidence. However, none of the secured materials were found to contain amphetamine or amphetamine derivatives alone.

It is noteworthy that many toxic substances were present on the site of illegal production, for example chlorobenzene, a substrate in the production of 4-CMC, which is a flammable liquid that is harmful when inhaled and irritates the skin (Chlorobenzene, 2016).

Toluene, a substrate in the production of mephedrone, has similar effects (Toluene, 2016). In addition, many canisters with bromine, bromic acid, concentrated hydrochloric acid, sodium hydroxide and oth-

er harmful organic solvents were secured. Bromine is toxic if swallowed, causing severe skin burns, eye damage and poses a lethal threat if inhaled (Lyday, 1994).

Staying in an area where toxic substances are stored requires special precautions, following all rules of safety and hygiene at work. It is unacceptable to keep them in living quarters where people are present, as in this case. Working with the foregoing substances requires special conditions, which can only be met in professional laboratories equipped with, among others, extractors, appropriate laboratory equipment, various types of filters and appropriate protective clothing. Moreover, when working with such substances, it is important to ensure that chemical waste is properly segregated and disposed of. The dismantled clandestine laboratory threatened the lives and health of the people working or staying in it. Toxic and hazardous substances and their wastes and vapors posed a threat to the environment and the surroundings. The poisonous compounds secured were also a danger to forensic technicians who worked on site securing evidence, and to the staff of the forensic laboratory who carried out the analyses of samples.

8. Conclusions

The case of a seizure of a clandestine laboratory described in the article draws attention to the problem of illegal substance production, which we deal with, among others, in Poland. On one hand, the problem itself is the synthesis of illegal substances and, on the other, the danger posed by the reagents used to produce them.

The compounds detected in the test material secured at the illegal manufacturing site are a complete set of reagents, catalysts, solvents and other essential reagents suitable for the synthesis of mephedrone and clephedrone. This synthesis was carried out by bromination of a suitable arylketone, followed by nucleophilic substitution of the bromine atom with an appropriate amine, which resulted in obtaining an appropriate cathinone derivative in the free base form. Detected substances, laboratory equipment and glass, and substance residues on their surface and on secured clothing, as well as the notebook and other documents with schematics and reaction equation, prove that the complete synthesis process of these psychoactive substances took place at the site.

The presented process of cathinone derivative production described in the article (with the use of e.g. bromine) is extremely dangerous. Staying in rooms

where toxic substances are stored and organic synthesis is carried out requires all precautions to be taken. This requirement is not always met in the case of clandestine laboratories, e.g. due to housing constraints, low awareness of potential risks or lack of appropriate training. On the other hand, from the perspective of experts in matters related to dismantling illegal laboratories, it is very important to properly secure all the evidence and premises where the production line was located. Due to the specific nature of the hazards, a specially trained team of forensic technicians is required to adequately secure the production site and the evidence for this type of visual inspection of the site, while maintaining all the precautions.

References

1. 4-Methyl Methcathinone (2003). Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. <https://chemistry.mdma.ch/hiveboard/novel/000423945.html> (accessed 12 June 2019).
2. Chlorobenzene (2016). Washington: United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/chlorobenzene.pdf>.
3. Council decision of 2 December 2010 on submitting 4-methylmethcathinone (mephedrone) to control measures (2010). *Official Journal of the European Union*, 322, 44–45. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:322:0044:0045:EN:PDF>.
4. Duże nielegalne laboratorium dopalaczy i narkotyków zlikwidowane (2019). Komenda Wojewódzka Policji w Krakowie. <https://malopolska.policja.gov.pl/pl/aktualnosci/duze-nielegalne-laboratorium-dopalaczy-i-narkotykow-zlikwidowane> (accessed 12 June 2019).
5. Europejski raport narkotykowy. Tendencje i osiągnięcia (2017). Lizbona: Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001PLN.pdf>.
6. Europejski raport narkotykowy. Tendencje i osiągnięcia (2018). Lizbona: Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT-18001PLN_PDF.pdf.
7. Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone) (2010). Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/559/2010_Mephedrone_Joint_report_279863.pdf.

8. Grifell, M., Ventura, M., Carbón, X., Quintana, P., Galindo, L., Palma, A., Fornis, I., Gil, C., Farre, M., Torrens, M. (2017). Patterns of use and toxicity of new para-halogenated substituted cathinones: 4-CMC (clephedrone), 4-CEC (4-chloroethcathinone) and 4-BMC (brephephedrone). *Human Psychopharmacology*, 32(3), e2621. DOI:10.1002/hup.2621.
9. Lyday, P. A. (1994). Bromine. *Amazon Web Services*. <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/prd-wret/assets/palladium/production/mineral-pubs/bromine/130494.pdf>.
10. Mephedrone, basic information (2019). *Tripsit Factsheets*. <http://drugs.tripsit.me/mephedrone> (accessed 12 June 2019).
11. Mephedrone Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth report (2014). Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_12_review.pdf.
12. Narkotyki w obiektywie. Sprawozdanie Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (2011). Lizbona: Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/645/EMCDDA_DiF22_PL_318777.pdf.
13. Poland Drug Report (2018). Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11316/poland-cdr-2018-with-numbers.pdf>.
14. Power M., Parry S. (2010). The Chinese laboratories where scientists are already at work on the new ‘meow meow’. (2010). *Daily Mail*, 4 October 2010. <https://www.dailymail.co.uk/home/moslive/article-1267582/The-Chinese-laboratories-scientists-work-new-meow-meow.html> (accessed 12 June 2019).
15. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials (2015). Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime. https://www.unodc.org/documents/scientific/ST-NAR49_Synthetic_Cathinones_E.pdf.
16. Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances (2011). Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/571/TDAK-11001ENC_WEB-OPTIMISED_FILE_280269.pdf.
17. Santali, E. Y., Cadogan, A. K., Daeid, N. N., Savage, K. A., Sutcliffe, O. B. (2011). Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of (±)-4_-methylmethcathinone (mephedrone): A new “legal high”. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56, 246–255.
18. Toluene (2016). Washington: United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/toluene.pdf>.
19. Uchwała nr 9/17 Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych (2017). <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/06/Uchwa%5c%82a-nr-9-2017.pdf>.
20. Ustawa z dnia 10 czerwca 2010 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (2010). *Dziennik Ustaw*, 143, poz. 962.
21. Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (2018). *Dziennik Ustaw*, poz. 1490.

Corresponding author

Wioleta Wrzesień
Institute of Forensic Research
ul. Westerplatte 9
PL 31-033 Kraków
e-mail: wwrzesien@ies.gov.pl

NIELEGALNE LABORATORIUM PRODUKUJĄCE MEFEDRON (4-MMC) I KLEFEDRON (4-CMC) – IDENTYFIKACJA SUBSTANCJI I ANALIZA ZAGROŻEŃ

1. Wstęp i cel pracy

Co roku w Polsce podlega likwidacji od kilku do kilkunastu nielegalnych laboratoriów produkujących syntetyczne narkotyki. Zgodnie z raportem Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) z 2018 roku Polska jest krajem tranzytowym w handlu narkotykami i miejscem produkcji nowych środków psychoaktywnych, które trafiają na rynki Europy Zachodniej. Jest jednym z głównych producentów amfetaminy na rynku europejskim, a w ostatnich latach także metamfetaminy. W 2016 r. policja zamknęła 24 laboratoria, w tym 18 produkujących amfetaminę, 3 – metamfetaminę, 2 – mefedron i jedno produkujące stosunkowo nową substancję psychoaktywną, czyli klefedron (Poland Drug Report, 2018).

Zadaniem ekspertów sporządzających opinie dotyczące nielegalnych laboratoriów jest wskazanie rodzaju narkotyku, określenie, jaką metodą był syntezowany i ile tej substancji wyprodukowano oraz oszacowanie możliwości danej linii produkcyjnej. Ze względu na to, że opinia ekspercka jest dowodem w sądzie, niezwykle istotne jest szczegółowe przeprowadzenie oględzin miejsca nielegalnej produkcji oraz prawidłowe zabezpieczenie materiału dowodowego.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku likwidacji polskiego nielegalnego laboratorium zajmującego się produkcją substancji psychoaktywnych. Przedmiotem opracowania jest ekspertyza, do której badania zabezpieczonego w miejscu nielegalnej produkcji materiału dowodowego wykonywano w Instytucie Ekspertyz Sądowych w Krakowie. Głównym celem prowadzonych analiz była identyfikacja substancji zabezpieczonych na miejscu zdarzenia. Badany materiał analizowano pod kątem obecności tzw. „klasycznych” narkotyków, nowych substancji psychoaktywnych, półproduktów (prekursorów), rozpuszczalników, katalizatorów i/lub innych reagentów i odczynników służących do wytwarzania nielegalnych substancji. Analizie poddano także sprzęt laboratoryjny zabezpieczony na miejscu produkcji w celu stwierdzenia, czy był on wykorzystywany lub czy miał on kontakt z substancjami wykorzystywanymi w syntezie. Podjęto próbę ustalenia, czy na podstawie ilości i rodzaju zabezpieczonych substancji, opakowań oraz przyrządów możliwe jest określenie wydajności ujawnionej linii produkcyjnej przeznaczonej do wytwarzania substancji psychoaktywnych. Przedstawiono pokrótce sposób identyfikacji głównych półproduktów omawia-

nych syntez, których analiza okazała się problematyczna. W opracowaniu zwrócono także uwagę na zagrożenia związane z toksycznymi substancjami służącymi do wytwarzania powyższych związków i koniecznością zachowania szczególnych środków ostrożności w przypadku narażenia na ich działanie.

2. Opis przypadku

Po precyzyjnie zaplanowanej akcji policja z wydziału do walki z przestępczością narkotykową zlikwidowała nielegalnie działające laboratorium produkujące środki o działaniu psychoaktywnym. Przeszukanie nastąpiło w pomieszczeniach mieszkalnych jednorodzinnego domu, do którego policja weszła podczas trwającej produkcji substancji psychoaktywnych. Zabezpieczono znaczne ilości gotowych wyprodukowanych środków o działaniu psychoaktywnym, półproduktów służących do ich syntezy oraz kilkadziesiąt pojemników z różnego rodzaju cieczami i zawiesinami stanowiącymi m.in. rozpuszczalniki i odpady poprodukcyjne. Początkowo sądzono, że w ujawnionym laboratorium produkowane są tzw. „klasyczne” narkotyki, takie jak np. amfetamina, lecz już po wstępnych oględzinach miejsca stwierdzono, że mogą tam być wytwarzane inne substancje psychoaktywne. W pomieszczeniach nielegalnego laboratorium ujawniono suszące się na rozłożonych na podłodze czarnych plastikowych workach krystaliczne substancje (rys. 1), różnego rodzaju szkło laboratoryjne zawierające mieszaniny reakcyjne lub ich pozostałości, takie jak kolby płaskodenne i okrągłodenne, rozdzielacze, zlewki, lejki, butelki, słoiki, a także kanistry, plastikowe wiadra i pojemniki zawierające różnego rodzaju ciecze, ciała stałe lub zawiesiny (rys. 1 i 2). Zabezpieczono kilka kanistrów o pojemności od 5 do 20 litrów opisanych jako „Brom”, „HBr”, „DMC bezwodny”, „Izopropanol”, „2Br3Cl”, a także pojemniki z tworzywa sztucznego o pojemności od 10 do 20 litrów z etykietami „IPA II KRYST”, „Chlorek metylenu”, „Aceton odpady”, „Do dest.”, zawierające różnego rodzaju płyny oraz wiadro z zawartością substancji o wadze 5 kg z etykietą „Chlorek bezwodny glinu, AlCl₃”. Pozostałe pojemniki i kanistry były nieopisane. Dodatkowo zabezpieczono oryginalnie zamknięte plastikowe pojemniki z kofeiną (po 1 kg), z etykietami „Caffeine Anhydrous, Kofeina bezwodnik 99,9 %”.

Podczas opisywanej akcji konieczna była pomoc jednostki ratownictwa chemicznego straży pożarnej ze

względu na to, że część ujawnionych na miejscu substancji i odczynników chemicznych stwarzała realne zagrożenie dla życia i zdrowia ludzkiego. W pomieszczeniach wyczuwalny był drażniący, nieprzyjemny zapach, co w połączeniu z opisem na zabezpieczonych pojemnikach sugerowało, że w miejscu nielegalnego laboratorium mogły znajdować się toksyczne substancje. Do specjalistycznego zabezpieczenia trafiła m.in. paleta z bromem („Duże nielegalne laboratorium dopalaczy i narkotyków zlikwidowane”, 2019).

Podczas przeszukania pomieszczeń policja zabezpieczyła także sprzęt laboratoryjny: zestawy do sączenia, mieszałki magnetyczne, płaszcze grzejne, wagi elektroniczne oraz komputery. Dodatkowo ujawniono różnego typu maski ochronne, rękawiczki i kombinezon. Ślady substancji na tych przedmiotach sugerowały, że miały one kontakt z zabezpieczonymi substancjami, czyli że mogły być używane w celach ochronnych przez osoby pracujące przy produkcji.

Zabezpieczono także plik zadrukowanych papierowych dokumentów zawierający m.in. przepisy preparatyki chemicznej (w języku polskim i angielskim) dotyczące produkcji mefedronu i klefedronu, a także redukcji związków nitrowych do amin (mogące mieć zastosowanie w syntezie amfetaminy lub jej pochodnych). Dodatkowo na dwóch kartkach papieru formatu A4 znajdowały się schematy budowy aparatury chemicznej (szkła laboratoryjnego do syntezy), prawdopodobnie kosztorys oraz nazwy firm chemicznych dostarczających chemikalia i sprzęt laboratoryjny. Ujawniono również szkolny zeszyt z częściowo zaplamionymi i rozmazanymi ręcznymi zapiskami zawierającymi reakcje chemiczne, wzory strukturalne, obliczenia chemiczne i matematyczne dotyczące m.in. acylowania toluenu chlorkiem propionylu oraz dalszych etapów otrzymywania mefedronu, syntezy 4-CMC (klefedronu) i 3-CMC (klofedronu), a także otrzymywania benzylometyloketonu (P2P, BMK).

3. Mefedron i klefedron – informacje ogólne

Mefedron i klefedron to substancje należące do syntetycznych katynonów. Związki te są drugą co do wielkości grupą nowych substancji psychoaktywnych monitorowanych przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. Syntetyczne katynony były najczęściej konfiskowanymi nowymi substancjami psychoaktywnymi zarówno w 2015 (25 000 konfiskat), jak i 2016 roku (ponad 23 000 konfiskat), stanowiąc zarazem prawie jedną trzecią całkowitej liczby konfiskat (Europejski raport narkotykowy. Tendencje i osiągnięcia, 2017; 2018).

W Europie mefedron pojawił się w 2007 roku. Szybko zyskał szeroki krąg odbiorców i stał się stosunkowo łatwo dostępny, a przez to bardzo niebezpieczny. Sto-

sowany jest jako stymulant i empatogen. Wzrost popularności mefedronu doprowadził do prac nad oceną ryzyka związanego z jego zażywaniem [Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), 2010]. W latach 2008–2010 stał się nielegalny w większości państw europejskich, a 25 sierpnia 2010 r. w Polsce został sklasyfikowany jako substancja psychotropowa grupy I-P. Rada UE, na podstawie decyzji z 2 grudnia 2010 r., nakazała wszystkim państwom członkowskim podjąć niezbędne środki do objęcia mefedronu kontrolą. Zgodnie z Konwencją Narodów Zjednoczonych z 1971 r. o substancjach psychotropowych posiadanie, produkowanie lub wprowadzanie do obrotu tej substancji będzie zagrożone sankcjami karnymi.

Mefedron na rynku narkotykowym występuje zwykle w postaci soli jako chlorowodorek lub siarczan. Wolna zasada jest w temperaturze pokojowej żółtawą cieczą o nieprzyjemnym charakterystycznym zapachu. Dostępny jest zazwyczaj w postaci kryształków, proszku, tabletek lub kapsułek [Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), 2010; Mephedrone Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth report, 2014].

4-CMC (klefedron) od mefedronu różni się podstawnikiem w pierścieniu benzenowym. Grupa metylowa w pozycji 4- w mefedronie w przypadku 4-CMC została zastąpiona atomem chloru. Klefedron w Europie został zidentyfikowany po raz pierwszy w lipcu 2014 roku w Szwecji, natomiast w Polsce – w pierwszej połowie 2015 roku. Nazwany został następcą mefedronu, który po 2015 roku stał się nielegalny w większości państw europejskich. Od 2017 roku 4-CMC jest substancją kontrolowaną w kilku europejskich krajach, m.in. w Chorwacji, Finlandii, Danii, Czechach, Niemczech, Szwecji, na Węgrzech, a także Turcji i w Chinach (Uchwała nr 9/17 Zespołu do spraw oceny ryzyka zagrożeń dla zdrowia lub życia ludzi związanych z używaniem nowych substancji psychoaktywnych, 2017; Europejski raport narkotykowy. Tendencje i osiągnięcia, 2017; 2018). W Polsce, w ramach znowelizowanej Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 20 lipca 2018 roku, klefedron został zaklasyfikowany jako substancja psychotropowa grupy I-P.

4. Materiały i metody

4.1. Materiały i substancje wzorcowe poddane badaniom

Dla celów niniejszego opracowania analizie poddano wyniki badań próbek zabezpieczonych podczas ujawnienia miejsca nielegalnej produkcji narkotyków oraz no-

wych substancji psychoaktywnych. Przeanalizowano zabezpieczone tam proszki, płyny i pozostałości substancji na szkle laboratoryjnym.

Do analiz ilościowych stosowano wzorce chlorowodoru mefedronu (4-MMC) w postaci roztworu o stężeniu 1,0 mg/ml w metanolu oraz chlorowodoru klefedronu (4-CMC) w postaci roztworu o stężeniu 1,0 mg/ml w metanolu, które zostały zakupione w firmie Cayman Chemicals (Ann Arbor, Michigan, Stany Zjednoczone). Do rozcieńczenia próbek oraz jako fazy ruchome w analizach UPLC oraz LC stosowano ultraczystą przegotowaną wodę dejonizowaną, acetonitryl (AcCN) czystości gradientowej do LC/MS i metanol (MeOH), czysty, do analiz HPLC, obydwa firmy Merck (Darmstadt, Niemcy).

4.2. Zastosowane metody

Analizę jakościową zabezpieczonego w miejscu nielegalnej produkcji materiału dowodowego przeprowadzono metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). W badaniach wykorzystano chromatograf gazowy serii HP 6890N GC System sprzężony ze spektrometrem mas 5973 Network Mass Selective Detektor firmy Agilent Technologies (Stany Zjednoczone) będącym kwadrupolowym analizatorem mas. Chromatograficzny rozdział badanych związków w programowanym przyroście temperatury przeprowadzono na kolumnie kapilarnej HP-5MS (30 m × 0,25 mm; 0,25 μm). Całkowity czas analizy wynosił 31 min. Temperatura początkowa kolumny (75°C) utrzymywana była przez 1 min, a następnie liniowo (z szybkością 25°C/min) wzrastała do 280°C i pozostawała niezmienną przez 21,8 min. Jako gaz nośny zastosowano hel o stałym natężeniu przepływu wynoszącym 1,2 ml/min. Próbkę w objętości 1 μl dozowano automatycznie w trybie bez podziału strumienia gazu nośnego. Zastosowano jonizację strumieniem elektronów (EI), których energia wynosiła 70 eV. Analizowano jony dodatnie, a akwizycję prowadzono w trybie skanowania całego zakresu mas m/z od 29 do 600 amu. Zbieranie i analizę danych prowadzono za pomocą oprogramowania MSD ChemStation firmy Agilent Technologies (wersja E.02.01.1177). Do identyfikacji substancji wykorzystano następujące biblioteki widm masowych: SWGDRUG MS Library (wersja z 2016 roku) oraz NIST Mass Spectral Library (wersja z 1998 roku).

Analizę identyfikacyjną nieznaną substancji prowadzono metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas z połączeniem hybrydowym kwadrupola i analizatora czasu przelotu (LC-MS/QTOF). Wykorzystano chromatograf cieczowy serii 1200 oraz spektrometr mas 6520 Accurate-Mass QTOFMS firmy Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA). Rozdział przeprowadzono na kolumnie Ascentis express C18 (7,5 cm

× 2,1 mm; 2,7 μm) firmy Supelco, termostатовanej w temperaturze 35°C. Jako fazę ruchomą zastosowano mieszaninę 0,1% kwasu mrówkowego w wodzie (A, v/v) i acetonitrylu (B, v/v). Przepływ przez kolumnę w systemie gradientu składu fazy wynosił 0,3 ml/min. Użyto następującego programu gradientowego (w odniesieniu do składnika B): 0 min – 5%, 11 min – 33%, 15 min – 37%, 15,2 min – 5%, 21 min – 5%. Zastosowaną metodą jonizacji było elektrorozpylanie z monitorowaniem dodatnich jonów. Kwadrupol pracował w trybach MS oraz MS/MS z tolerancją wartości m/z wybranego jonu $\Delta m/z = 1,3$. Napięcie fragmentora wynosiło 100 V, a energia kolizji 15 eV. Napięcie skimmera wynosiło 65 V, a kapilary 3000 V. Azot o temperaturze 300°C i natężeniu przepływu 10 l/min został użyty jako gaz osuszający oraz jako gaz nebulizujący o ciśnieniu 45 psi. Podczas analizy widma były automatycznie korygowane poprzez pomiar mas dwóch związków mieszaniny referencyjnej: puryny ($[M + H]^+ = 121,0509$ da) oraz HP-921-heksakis(1H,1H,3Htetrafluoropropo-ksy)fosfazen ($[M + H]^+ = 922,0098$ da) w celu zminimalizowania błędu wyznaczenia masy. Zbieranie i analizę danych prowadzono za pomocą oprogramowania MassHunter firmy Agilent Technologies (wersja B.06.00).

Analizy ilościowej dokonano metodą ultrawysokosprawną chromatografią cieczową, stosując chromatograf cieczowy wyposażony w detektor spektrofotometryczny z szeregiem diod (UPLC-PDA). Do badań wykorzystano aparat Shimadzu Nexera X2 firmy Shimadzu (Japonia). Rozdział chromatograficzny przeprowadzono na kolumnie Kinetex C18 (50 mm × 2,10 mm; 1,7 μm) firmy Phenomenex w odwróconym układzie faz przy gradientowej zmianie składu fazy ruchomej. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina 0,01% kwasu fosforowego(V) w wodzie (A, v/v) i acetonitrylu (B, v/v). Natężenie przepływu fazy ruchomej wynosiło 0,6 ml/min, a całkowity czas analizy 7,31 min. Użyto następującego programu gradientowego (w odniesieniu do składnika B): 0 min – 5%, 4,87 min – 55%, 5,29 min – 5%, 7,31 min – 5%. Temperatura termostатовania kolumny wynosiła 30°C. Dozowanie próbki na kolumnę odbywało się przez automatyczny podajnik próbek. Objętość próbki nanoszonej na kolumnę wynosiła 12 μl. Widma substancji rejestrowano w zakresie spektralnym od 200 do 400 nm. Zbieranie i analizę danych prowadzono za pomocą oprogramowania LabSolutions firmy Shimadzu (wersja 5.54 SP2).

4.3. Procedura przygotowania próbek do analiz

Próbki proszków przygotowywano do badań w następujący sposób:

- analizy jakościowe: 0,02 g proszku rozpuszczano w 1 ml MeOH i odwirowywano, a następnie rozcieńczono w stosunku 1 : 50 MeOH do analizy metodą GC-MS oraz 1 : 1000 wodą z dodatkiem kwasu mrów-

kowego (1000 $\mu\text{l/l}$ wody) do analizy metodą LC-MS/QTOF;

- analizy ilościowe: 0,01 g proszku rozpuszczano w 10 ml mieszaniny MeOH z wodą (1 : 1, v/v), a następnie rozcieńczano w stosunku 1 : 200 wodą z dodatkiem 85% kwasu fosforowego(V) (100 $\mu\text{l/l}$ wody) do analizy metodą UPLC-PDA.

Płyny rozcieńczono w stosunku 1 : 1000 MeOH, a następnie:

- analizowano wprost, bez dodatkowego rozcieńczenia, metodą GC-MS;
- rozcieńczano przygotowany roztwór w stosunku 1 : 50 wodą z dodatkiem 85% kwasu fosforowego(V) (100 $\mu\text{l/l}$ wody) do analiz metodą UPLC-PDA;
- rozcieńczano przygotowany roztwór w stosunku 1 : 100 wodą z dodatkiem kwasu mrówkowego (1000 $\mu\text{l/l}$ wody) do analiz metodą LC-MS/QTOF.

Ślady substancji i zanieczyszczeń oraz pozostałości na szkle laboratoryjnym i aparaturze pobrano na wymazówki lub wypłukano metanolem, a następnie, po odpowiednim rozcieńczeniu, analizowano metodami GC-MS, LC-MS/QTOF oraz UPLC-PDA.

Badania niektórych substancji, w tym proszków, niektórych cieczy i śladów przeprowadzano także bez przygotowania.

5. Metody syntezy pochodnych katynonu na przykładzie mefedronu

Synteza katynonów jest stosunkowo prostym procesem i zazwyczaj przebiega dwuetapowo. Pierwszym etapem jest synteza α -bromoketonu z odpowiedniego aryloketonu. Następnie atom bromu poddaje się substytucji nukleofilowej odpowiednią aminą, aby uzyskać wolną zasadę katynonu. Ze względu na niestabilność wolnej zasady katynony są przekształcane w odpowiednie sole, głównie chlorowodorki lub bromowodorki (Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials, 2015).

Syntezę mefedronu po raz pierwszy opisał i wykonał Saem de Burnaga Sanchez w roku 1929. Zastosował łańcuch dostępny na rynku 4-metylopropiofenon. W wyniku reakcji bromowania powstaje z niego 2-bromo-4'-metylopropiofenon, który pod wpływem chlorowodorku metyloaminy w środowisku trietyloaminy ulega przekształceniu do chlorowodorku mefedronu, który musi zostać poddany procesowi rekrytalizacji w celu uzyskania czystego produktu. W wyniku opisanej reakcji powstaje mieszanina racemiczna enancjomerów R i S (Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, 2011; Mephedrone Critical Review Report, 2014). Wszystkie półprodukty, prekursorzy, katalizatory i rozpuszczalniki potrzebne do przeprowadzenia tych reakcji są dostęp-

ne na rynku lub można je otrzymać na drodze prostych syntez. W związku z tym otrzymywanie mefedronu jest mało skomplikowanym procesem, który może być z łatwością wykorzystany w nielegalnym laboratorium.

Inną znaną, niewymagającą profesjonalnego sprzętu laboratoryjnego metodą syntezy mefedronu, jest utlenianie 4-metyloefedryny za pomocą nadmanganianu(VII) potasu z wytworzeniem 4-metylometkatynonu. Metoda ta jest stereoselektywna, jednakże ze względu na złożoność procesu wytwarzania czystych enancjomerów 4-metyloefedryny jest rzadko stosowana w nielegalnych laboratoriach. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest fakt, że produkt końcowy zawiera domieszki toksycznych związków manganu. Ich całkowite usunięcie wymaga bardzo dokładnego oczyszczenia produktu, co jest trudne do uzyskania w warunkach nielegalnego laboratorium. Inne, alternatywne metody syntezy zostały opisane w literaturze jako procedura Hartung-Muncha. Są one jednak bardziej skomplikowane i wymagające (Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, 2011; Mephedrone Critical Review Report, 2014).

5.1. Synteza mefedronu (4-MMC)

Głównym ze sposobów wytworzenia mefedronu, ze względu na dostępność substratów oraz reagentów, jest trój etapowy proces rozpoczynający się od reakcji Friedlera-Craftsa, polegający na acylowaniu toluenu przy użyciu chlorku propionylu w obecności chlorku glinu jako katalizatora (I). Następnie, zgodnie z procedurą Sancheza, powstały w pierwszym etapie 4-metylopropiofenon (MPP) poddaje się reakcji bromowania za pomocą bromu w obecności kwasu bromowego (II), a następnie aminowaniu uzyskanego produktu pośredniego, jakim jest 2-bromo-4'-metylopropiofenon (BMPP), przy użyciu chlorowodorku metyloaminy w obecności trietyloaminy (III). Pierwszy etap może być pominięty, a syntezę zaczyna się od reakcji bromowania 4-metylopropiofenonu (Santali, Cadogan, Daeid, Savage, Sutcliffe, 2011). Proces ten przedstawiono schematycznie za pomocą równań chemicznych (rys. 3).

W pierwszym etapie toluen dodawany jest do roztworu zawierającego bezwodny chlorek glinu (spełniający rolę katalizatora) oraz chlorek propionylu w chlorku metylenu. Fazę organiczną zawierającą otrzymany związek, tj. MPP, osusza się np. bezwodnym siarczanem magnezu. W drugim etapie MPP rozpuszczony w lodowatym kwasie octowym i chlorku metylenu miesza się z kwasem bromowodorowym, dodając brom, w wyniku czego powstaje BMPP. Półprodukt ten może zostać wytrącony poprzez dodanie wody lub też – po rozcieńczeniu wodą – zostać wyekstrahowany i poddany rekrytalizacji, np. za pomocą chlorku metylenu, izopropanolu lub eteru die-

tylowego. Fazę organiczną zawierającą BMPP osusza się bezwodnym siarczanem magnezu. W trzecim etapie do rozpuszczonego BMPP (np. w chlorku metylenu lub toluenie) dodaje się roztwór chlorowodoru metyloaminy w wodorotlenku potasu oraz trietyloaminę. Utworzoną aminę, tj. mefedron w formie zasadowej, ekstrahuje się za pomocą rozpuszczalnika organicznego, np. toluenu, chlorku metylenu, izopropanolu lub eteru dietylowego. Następnie do ekstraktu dodaje się roztwór kwasu solnego celem przeprowadzenia mefedronu z postaci wolnej zasady w chlorowodorek mefedronu (Santali i in., 2011; 4-Methyl Methcathinone, 2003).

5.1.1. Analiza uzyskanych wyników w odniesieniu do procesu syntezy mefedronu

Przebadany materiał dowodowy zawierał wszystkie niezbędne substancje do produkcji mefedronu. W toku analiz stwierdzono obecność związków wyjściowych do otrzymania 4'-metylopropiofenonu (MPP), tj. toluenu oraz chlorku propionylu, katalizatora używanego w pierwszym etapie syntezy, czyli chlorku glinu, oraz produktu pośredniego mogącego stanowić również bezpośredni substrat do produkcji mefedronu, tj. 4'-metylopropiofenonu (MPP). Wykryto także reagenty do przeprowadzenia drugiego etapu syntezy – przetworzenia MPP w produkt pośredni (BMPP), czyli brom i kwas bromowodorowy oraz rozpuszczalnik, w którym przeprowadza się powyższy proces (etap II), tj. kwas octowy. W przebadanym materiale stwierdzono także obecność produktu pośredniego, czyli 2-bromo-4'-metylopropiofenonu oraz reagentów do przeprowadzenia trzeciego etapu syntezy, czyli metyloaminy i trietyloaminy.

Dodatkowo w toku analiz wykryto obecność rozpuszczalników organicznych (chlorek metylenu, izopropanol oraz aceton) używanych w procesie produkcji mefedronu do zapewnienia odpowiedniego środowiska reakcji oraz oczyszczenia powstałych półproduktów i produktu końcowego. Stwierdzono także obecność odczynników zapewniających odpowiedni odczyn roztworów podczas syntez oraz oczyszczania, czyli wodorotlenku potasu oraz kwasu solnego (chlorowodorowego). Kwas solny służy także do przeprowadzenia mefedronu z postaci wolnej zasady w postaci soli, czyli w chlorowodorek mefedronu. Wśród zabezpieczonych materiałów wykryto także siarczan magnezu, substancję służącą do osuszenia powstałych w reakcjach pośrednich półproduktów i produktu końcowego.

Ostatecznie w przebadanym materiale zabezpieczonym w miejscu produkcji stwierdzono obecność produktu końcowego, czyli mefedronu w formie wolnej zasady w roztworze oraz w postaci chlorowodoru w formie krystalicznej (rys. 1). W badanych materiałach wykryto ponadto zanieczyszczenia mogące powstać podczas pierwszego i drugiego etapu syntezy mefedronu, tj. izo-

-mefedron, *N*-metylo-*p*-toluamid, *N*-metyloacetamid oraz kwas 4-metylobenzoowy.

5.1.2. Identyfikacja 2-bromo-4'-metylopropiofenonu, półproduktu w syntezie mefedronu

W przypadku analizy półproduktów syntezy mefedronu ze względu na brak certyfikowanego wzorca odniesienia dogłębnej analizy identyfikacyjnej wymagał 2-bromo-4'-metylopropiofenon (BMPP). Wstępnie wykonano analizę badanych próbek zawierających ten związek metodą GC-MS, a otrzymane widmo BMPP przedstawiono na rys. 4. W identyfikacji tej substancji niezbędne było wykorzystanie biblioteki widm masowych, zastosowano SWGDRUG MS Library (2016).

Dla potwierdzenia struktury analizowanego związku dokonano pomiaru dokładnej masy molekularnej, wykorzystując metodę LC-MS/QTOF. Wyniki tej analizy zostały przedstawione na rys. 5 i w tabeli 1. Teoretyczna, monoizotopowa wartość m/z dla jonu pseudomolekularnego BMPP wynosi 227,0066 Da, a uzyskana w toku badań jednej z próbek zawierającej ten związek – 227,0059 Da. Błąd wyznaczenia dokładnej masy (liczony jako stosunek różnicy masy doświadczalnej i masy teoretycznej do masy teoretycznej) jest bardzo niski i wynosi -3,1 ppm, co świadczy o zgodności wyznaczonej masy badanego związku z obliczeniami teoretycznymi.

Obecność w analizowanej cząsteczce atomów bromu dodatkowo ułatwiła identyfikację BMPP dzięki temu, iż brom występuje w przyrodzie w postaci dwóch izotopów, tj. ^{79}Br (50,6 %) oraz ^{81}Br (49,4%). Z tego względu na widmie masowym BMPP (rys. 5) otrzymano dwa sygnały o zbliżonej intensywności jonów (zgodnie z rozkładem izotopowym bromu), tj. m/z równe 227,0059 Da oraz 229,0035 Da.

W tabeli 1 porównane zostały zarówno teoretyczne (obliczone), jak i uzyskane w wyniku pomiaru próbki rzeczywistej wartości m/z jonów pseudomolekularnych BMPP (w zależności od izotopu bromu w cząsteczce) oraz względne intensywności poszczególnych jonów również w stosunku do wartości teoretycznych. Niski błąd wyznaczenia mas jonów pseudomolekularnych BMPP zawierających poszczególne izotopy bromu potwierdza identyfikację związku. Względne intensywności poszczególnych jonów pseudomolekularnych dla próbki badanej zgadzają się teoretycznymi, wyznaczonymi w oparciu o rozkład izotopowy atomu bromu. Powyższą tezę, a zarazem identyfikację związku, potwierdza także widmo masowe uzyskane metodą GC-MS (rys. 4), na którym widoczne są sygnały o zbliżonej intensywności odpowiadające masom BMPP równym 226,1 i 228,1 odpowiednio dla izotopów ^{79}Br i ^{81}Br .

5.2. Opis procesu syntezy 4-CMC (klefedronu)

4-CMC może być zsyntetyzowany metodą analogiczną do tej, którą prowadzi się syntezę mefedronu. 4-chlorometkatynon strukturalnie różni się tym, że zamiast grupy metylowej w pierścieniu benzenowym, która jest obecna w cząsteczce mefedronu, posiada podstawnik w postaci atomu chloru. Wytwarzanie 4-CMC składa się zatem z trój etapowego procesu rozpoczynającego się od reakcji Friedlera-Craftsa, tj. acylowania chlorobenzenu przy użyciu chlorku propionylu w obecności chlorku glinu jako katalizatora, a następnie bromowania powstałego w pierwszym etapie 4'-chloropropiofenonu (CIPP) za pomocą bromu (i kwasu bromowego). W dalszej kolejności uzyskany produkt pośredni, tj. 2-bromo-4'-chloropropiofenon (BCIPP), poddaje się reakcji aminowania przy użyciu metyloaminy w środowisku trietyloaminy. Pierwszy etap również i tutaj można pominąć, zaczynając syntezę od 4'-chloropropiofenonu. Produktem końcowym syntezy jest 4-chlorometkatynon (4-CMC). Proces ten przedstawiono schematycznie za pomocą równań chemicznych (rys. 6).

W procesie syntezy klefedronu stosuje się takie same rozpuszczalniki, katalizatory i odczynniki służące do rekrytalizacji i przeprowadzenia 4-CMC z wolnej zasady w postaci soli, jak w przypadku syntezy mefedronu opisaną w punkcie 5.1.

5.2.1. Analiza uzyskanych wyników w odniesieniu do syntezy klefedronu (4-CMC)

Analogicznie jak w przypadku mefedronu, odnosząc uzyskane wyniki analiz do przedstawionego w punkcie 5.2. procesu syntezy 4-CMC, stwierdzono, że w skład przebadanego materiału wchodzi m.in.: związki wyjściowe do otrzymania 4'-chloropropiofenonu (CIPP), czyli chlorobenzen oraz chlorek propionylu, katalizator używany w pierwszym etapie syntezy, czyli chlorek glinu oraz produkt pośredni mogący stanowić również substrat (prekursor) do produkcji 4-CMC, tj. 4-chloropropiofenon (CIPP). Wykryto również reagenty do przeprowadzenia drugiego etapu syntezy, czyli przetworzenia CIPP w produkt pośredni (BCIPP), czyli brom i kwas bromowodorowy. W badanym materiale stwierdzono obecność produktu pośredniego, czyli 2-bromo-4'-chloropropiofenonu oraz reagentów do przeprowadzenia trzeciego etapu syntezy, czyli metyloaminy i trietyloaminy. W toku analiz wykryto także rozpuszczalniki organiczne, takie jak chlorek metylenu, izopropanol, aceton, używane w procesie produkcji zarówno 4-MMC, jak i 4-CMC. Służą one do zapewnienia odpowiedniego środowiska reakcji oraz oczyszczenia powstałych półproduktów i produktów końcowych. W skład zabezpieczonego materiału wchodził również produkt końcowy opisanej syntezy, tj. 4-CMC w formie wolnej zasady w roztworze oraz w postaci chlorowodoru w formie krystalicznej.

5.2.2. Identyfikacja 2-bromo-4'-chloropropiofenonu, półproduktu w syntezie klefedronu

Podobnie jak w przypadku identyfikacji półproduktów syntezy mefedronu ze względu na brak certyfikowanego wzorca odniesienia dogłębnej analizy identyfikacyjnej wymagał 2-bromo-4'-chloropropiofenon (BCIPP) będący półproduktem syntezy 4-CMC. Dodatkowym utrudnieniem w analizach identyfikacyjnych tego związku był brak jego widm masowych i UV w dostępnych bibliotekach. Początkowo również wykonano analizę badanych próbek zawierających BCIPP metodą GC-MS, a jedno z otrzymanych widm przedstawiono na rys. 7.

Poprzez analogię do sposobu identyfikacji BMPP (półproduktu do syntezy mefedronu) analizie poddano BCIPP. Porównując rys. 4 i 7, można stwierdzić, że obydwa związki, tj. BMPP i BCIPP, fragmentują w podobny sposób. Najbardziej intensywny jest pik pochodzący od fragmentu zawierającego pierścień benzenowy z podstawnikiem w pozycji 4- (odpowiednio grupą metylową w przypadku BMPP i atomem chloru w przypadku BCIPP) oraz grupę karbonylową w pozycji 1-. W przypadku obydwu związków drugi co do intensywności jest pik pochodzący od jonu zawierającego pierścień benzenowy z odpowiednim podstawnikiem (grupą metylową lub atomem chloru). W obu przypadkach widoczne są także piki pochodzące od jonów molekularnych tych związków odpowiadające ich masom. W zależności od izotopu bromu w cząsteczce dla BMPP są to jony 226,1 i 228,1, a dla BCIPP – 246,0 i 248,0.

Dla potwierdzenia struktury BCIPP dokonano także pomiaru jego dokładnej masy molekularnej, wykorzystując metodę LC-MS/QTOF. Uzyskane wyniki przedstawiono na rys. 8 i w tabeli 2. Teoretyczna, monoizotopowa wartość m/z dla jonu pseudomolekularnego BCIPP wynosi 246,9520 Da, a uzyskana w toku badań próbki zawierającej ten związek – 246,9514 Da. Błąd wyznaczenia dokładnej masy jest bardzo niski i wynosi -2,4 ppm, co świadczy o zgodności otrzymanej masy badanego związku z obliczeniami teoretycznymi.

W tabeli 2 porównano zarówno teoretyczne, jak i uzyskane w wyniku pomiaru próbki rzeczywiste wartości jonów pseudomolekularnych dla różnych izotopów bromu i chloru w cząsteczce BCIPF oraz względne intensywności poszczególnych jonów w stosunku do wartości teoretycznych. Analizując uzyskane wyniki, można stwierdzić, że względne intensywności poszczególnych jonów dla próbki badanej zgadzają się z teoretycznymi, wyznaczonymi w oparciu o kombinację rozkładu izotopowego atomów bromu i chloru, co dodatkowo potwierdza identyfikację związku.

6. Zdolność linii produkcyjnej mefedronu i klefedronu

Oszacowano, że całkowita ilość mefedronu (w przeliczeniu na wolną zasadę) znajdującego się w zabezpieczonym materiale dowodowym to 3 275 g (3,275 kg). W obliczeniach wzięto pod uwagę masę, objętość i zawartość mefedronu w poszczególnych materiałach. Masa zabezpieczonych na miejscu przeszukania substancji stałych zawierających półprodukt otrzymywany w trakcie wytwarzania mefedronu, czyli 2-bromo-4'-metylopropiofenon, wynosiła łącznie około 11,9 kg. Zakładając, że wydajność reakcji przeprowadzania BMPP w mefedron wynosi około 30–45% – względem wydajności stechiometrycznej (4-Methyl Methcathinone, 2003) – można oszacować, że z tej ilości BMPP możliwe byłoby wytworzenie dodatkowo około 3,3–5,0 kg mefedronu w postaci chlorowodoru.

Podobnie jak w przypadku mefedronu, biorąc pod uwagę całkowitą zawartość 4-CMC w poszczególnych materiałach oraz ich masę i objętość, oszacowano, że całkowita ilość wytworzonego 4-CMC to 21,9 g. Masa zabezpieczonych na miejscu przeszukania substancji stałych zawierających półprodukt otrzymywany w trakcie wytwarzania 4-CMC, czyli 2-bromo-4'-chloropropiofenon, wynosiła łącznie 13,3 kg. Zakładając również, że wydajność reakcji przeprowadzania BCIPP w klefedron wynosi około 30–45%, można oszacować, że z tej ilości możliwe było wytworzenie dodatkowo około 3,8–5,0 kg 4-CMC w postaci chlorowodoru.

W szacowaniu ilości możliwych do wytworzenia mefedronu i klefedronu nie uwzględniono półproduktów, tj. BMPP i BCIPP, które znajdowały się w mieszaninach cieczy, gdyż nie określono ich zawartości.

7. Dyskusja

Wykryte w przebadanym materiale zabezpieczonym na miejscu nielegalnej produkcji substancje stanowią pełny zestaw substratów (prekursorów), reagentów, odczynników i rozpuszczalników właściwych do przeprowadzenia syntezy mefedronu w trój etapowym (lub dwuetapowym) procesie, którego produktami pośrednimi jest MPP i BMPP. Zabezpieczone dowody wskazują, że na miejscu zdarzenia przeprowadzono także proces wytwarzania klefedronu (4-CMC). Świadczy o tym wykrycie chlorobenzenu, substratu wykorzystywanego w tej syntezie, produktu pośredniego, tj. 4-chloropropiofenonu, półproduktu, czyli 2-bromo-4'-chloropropiofenonu oraz samego produktu końcowego, czyli 4-CMC. Większość dodatkowych odczynników i rozpuszczalników wykorzystywanych w produkcji mefedronu może być wykorzystywana do syntezy 4-CMC.

Wykrycie na powierzchni zabezpieczonych na miejscu przeszukania przedmiotów (w tym także szkła laboratoryjnego) związków chemicznych stanowiących substraty, produkty pośrednie i końcowe, katalizatory i rozpuszczalniki stosowane w syntezie mefedronu i klefedronu potwierdza, że były one używane do wytwarzania wymienionych substancji psychoaktywnych. Obecność mefedronu i 4-CMC na powierzchni masek ochronnych, rękawiczek i kombinezonu świadczy o tym, że rzeczy te używane były w celach ochronnych przy produkcji ww. substancji. Zapiski z reakcjami i przepisami preparatyki chemicznej wymienionych substancji psychoaktywnych stanowią dopełnienie kompletności pełnowymiarowej linii produkcyjnej.

Dodatkowo obecność kofeiny w oryginalnie zamkniętych opakowaniach sugeruje, że w zlikwidowanym laboratorium mogło dochodzić do przygotowywania i porcjowania zsyntezowanych substancji psychoaktywnych, gdyż kofeina jako substancja wykazująca działanie pobudzające bywa dodawana do narkotyków i nowych substancji psychoaktywnych w celu ich rozcieńczenia lub modyfikacji działania.

W kilku dowodach, przykładowo w butelce z jasnożółtą cieczą opisaną „2Br3Cl” oraz w białej krystalicznej substancji o masie netto wynoszącej 384 g, umieszczonej w krystalizatorze, wykryto półprodukty do syntezy 3-CMC (klofedronu), czyli 3-chloropropiofenon i 2-bromo-3'-chloropropiofenon. 3-CMC jest izomerem położeniowym 4-CMC. W żadnym z dowodów nie wykryto jednak samego produktu końcowego, jakim jest 3-CMC. W jednym z dowodów wykryto także 1-fenyl-2-propan (fenyloaceton, BMK), prekursor w syntezie amfetaminy i jej pochodnych. Natomiast w żadnym z zabezpieczonych materiałów nie stwierdzono obecności samej amfetaminy lub jej pochodnych.

Na uwagę zasługuje fakt, iż na miejscu nielegalnej produkcji znajdowało się wiele toksycznych substancji, na przykład chlorobenzen, substrat w produkcji 4-CMC, który jest łatwopalną cieczą, szkodliwą po wdychaniu, działającą drażniąco na skórę (Chlorobenzene, 2016).

Podobne skutki wywołuje toluen, substrat w produkcji mefedronu (Toluene, 2016). Co więcej, zabezpieczono wiele kanistrów z bromem, kwasem bromowym, stężonym kwasem solnym, wodorotlenkiem sodu i innymi szkodliwymi rozpuszczalnikami organicznymi. Brom działa toksycznie po połknięciu, powoduje poważne oparzenia skóry i uszkodzenia oczu, a jego wdychanie grozi śmiercią (Lyday, 1994).

Przebywanie na terenie, gdzie przechowywane są toksyczne substancje, wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności z zachowaniem wszelkich reguł bezpieczeństwa i higieny pracy. Niedopuszczalne jest przechowywanie ich w pomieszczeniach mieszkalnych, gdzie przebywają ludzie, jak to miało miejsce w przypadku omawianej sprawy. Praca z ww. substancjami wyma-

ga specjalnych warunków, które mogą zostać spełnione jedynie w profesjonalnych laboratoriach wyposażonych m.in. w wyciągi, odpowiedni sprzęt laboratoryjny, różnego typu filtry i odpowiednią odzież ochronną. Co więcej, w przypadku pracy z takimi substancjami ważna jest dbałość o prawidłową segregację i utylizację odpadów chemicznych. Zlikwidowane nielegalne laboratorium zagrażało życiu i zdrowiu osób w nim pracujących bądź przebywających. Toksyczne i niebezpieczne substancje oraz ich odpady i opary stwarzały zagrożenie dla środowiska i otoczenia. Zabezpieczone trujące związki stanowiły także niebezpieczeństwo dla techników kryminalistyki, którzy pracowali na miejscu podczas zabezpieczania materiału dowodowego oraz dla personelu laboratorium sądowego, które wykonywało analizy próbek.

8. Wnioski

Opisany w artykule przypadek likwidacji nielegalnego laboratorium zwraca uwagę na problem produkcji nielegalnych substancji, z jakim mamy do czynienia m.in. w Polsce. Z jednej strony problemem jest sam w sobie proceder wytwarzania nielegalnych substancji, a z drugiej – niebezpieczeństwo wynikające ze stosowanych do produkcji odczynników.

Wykryte w przebadanym materiale zabezpieczonym na miejscu nielegalnej produkcji związki stanowią pełny zestaw reagentów, katalizatorów, rozpuszczalników i innych niezbędnych odczynników właściwych do przeprowadzenia syntezy mefedronu i klefedronu. Synteza ta prowadzona była metodą polegającą na bromowaniu odpowiedniego aryloketonu, a następnie substytucji nukleofilowej atomu bromu właściwą aminą, dzięki czemu uzyskiwano odpowiednią pochodną katynonu w postaci wolnej zasady. Wykryte substancje, aparatura i szkło laboratoryjne oraz pozostałości substancji na ich powierzchni i na zabezpieczonej odzieży, a także zeszyt z zapiskami i inne dokumenty ze schematami i równaniami reakcji, świadczą o tym, że na miejscu zdarzenia odbywał się kompletny proces syntezy tych substancji psychoaktywnych.

Przedstawiony proces produkcji pochodnych katynonu opisaną w artykule metodą (z wykorzystaniem m.in. bromu) jest bardzo niebezpieczny. Przebywanie w pomieszczeniach, w których przechowywane są toksyczne substancje oraz przeprowadzone z ich wykorzystaniem syntezy organiczne wymaga zachowania wszelkich środków ostrożności. Wymóg ten nie zawsze jest spełniony w przypadku nielegalnych laboratoriów, m.in. ze względu na ograniczenia lokalowe, małą świadomość potencjalnych zagrożeń lub brak odpowiedniego wykształcenia. Natomiast z punktu widzenia biegłych opiniujących w sprawach związanych z likwidacją nielegalnych laboratoriów bardzo istotne jest odpowiednie zabezpieczenie

całości materiału dowodowego i pomieszczeń, w których znajdowała się linia produkcyjna. Do tego typu oględzin miejsca zdarzenia, ze względu na specyfikę zagrożeń, wymagany jest specjalnie przeszkolony zespół techników kryminalistycznych, którzy odpowiednio zabezpieczą miejsce produkcji i dowody z zachowaniem wszelkich środków ostrożności.