

## Verunreinigungen in illegalem Amphetamin

### 6. Identifizierung von Phenylpropanol-2, Amphetamin und N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin in Methamphetamin

Von

Drs. A. M. van der Ark, Ing. A. B. E. Theeuwen und Dr. A. M. A. Verweij

(Mit 1 Abbildung)

#### *I. Einleitung*

In den letzten zwei Jahren wurden verschiedene Werkstätten, die für die Produktion von illegalem Amphetamin ausgerüstet waren, in den Niederlanden entdeckt. Das Amphetamin wurde hauptsächlich für den skandinavischen Drogenmarkt produziert, aber ein kleiner Teil davon wurde in Holland verkauft.

Es fiel auf, daß die Substanz nicht ganz weiß und manchmal ein bißchen gelb war und daß sie meistens eigenartig roch.

In fast allen Fällen wurde das Amphetamin über eine Leuckart-Reaktion synthetisiert, bei der Benzylmethylketon mit dem doppelten Volumen Formamid erhitzt wird. Es ist klar, daß bei dieser Art der Kondensationsreaktion leicht unvollständige Umsetzungen und Nebenreaktionen auftreten können, so daß viele Verunreinigungen in illegalem Amphetamin erwartet werden konnten, wobei der tatsächliche Gehalt davon abhängt, ob das rohe Amphetamin richtig gereinigt wird. Mit Hilfe der Massenspektrometrie und der NMR-Spektroskopie gelang uns die Identifizierung von zwei Pyrimidinen (1), einem Dihydropyridon (2) und fünf Pyridinen (3, 4, 5) als Verunreinigungen in Leuckart-Amphetamin.

Bisher ist Methamphetamin in diesem Land nicht wie in den USA üblich durch Leuckart-Synthese hergestellt worden, obwohl kürzlich eine Produktionsstätte entdeckt wurde, in der Methamphetamin durch reduktive Aminierung synthetisiert wurde. Das Verfahren wurde folgendermaßen durchgeführt: In einem Hochdruckgefäß mit äußerem Heizmantel wurde Wasserstoff unter hohem Druck in ein erhitztes Gemisch aus Benzylmethylketon, Methylamin und Raney-Nickel in Methanol eingeleitet. Nach kurzer Zeit war die Reaktion abgelaufen und das Methamphetamin wurde aus dem filtrierten Reaktionsgemisch unter verringertem Druck abdestilliert. Dann wurde das Methamphetamin mit Salzsäure versetzt, umkristallisiert und getrocknet.

Im vorliegenden Bericht beschreiben wir Amphetamin, N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin und Phenylpropanol-2 als Verunreinigungen in Methamphetamin, das durch reduktive Aminierung unter Überdruck erhalten wurde. Da die Verunreinigungen in Methamphetamin, das nach der Leuckart-Methode hergestellt wurde, ganz anderer Art sind (Verbindungen wie  $\alpha$ -Benzyl-N-methylphenyläthylamin, N-Methyldiphenyläthylamin,  $\alpha,\alpha^1$ -Dimethyldiphenyläthylamin und N, $\alpha,\alpha^1$ -Trimethyldiphenyläthylamin sind aus der Literatur bekannt (6)), meinen wir, daß eine Unterscheidung zwischen den beiden Synthesewegen für Methamphetamin durch Vergleich der Verunreinigungen möglich ist.

## II. Experimentelles

Ein Teil des sauren Reaktionsgemisches wurde auf einem Wasserbad konzentriert und nach Abkühlen mit Diäthyläther extrahiert. Dann wurde die wäßrige Phase alkalisch gemacht und erneut mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde aus saurem Milieu (pH 2,0) reextrahiert und die wäßrige Phase, die alkalisch gemacht wurde (pH 9,0), wieder mit Äther extrahiert.

Ein Mikroliter des letztgenannten Extraktes wurde in eine Varian MAT 111 GC-MS-Kombination injiziert, die mit einem Varian MAT Spektro-System-100 MS ausgerüstet war. Dabei wurde das in Abb. 1 dargestellte Chromatogramm erhalten.

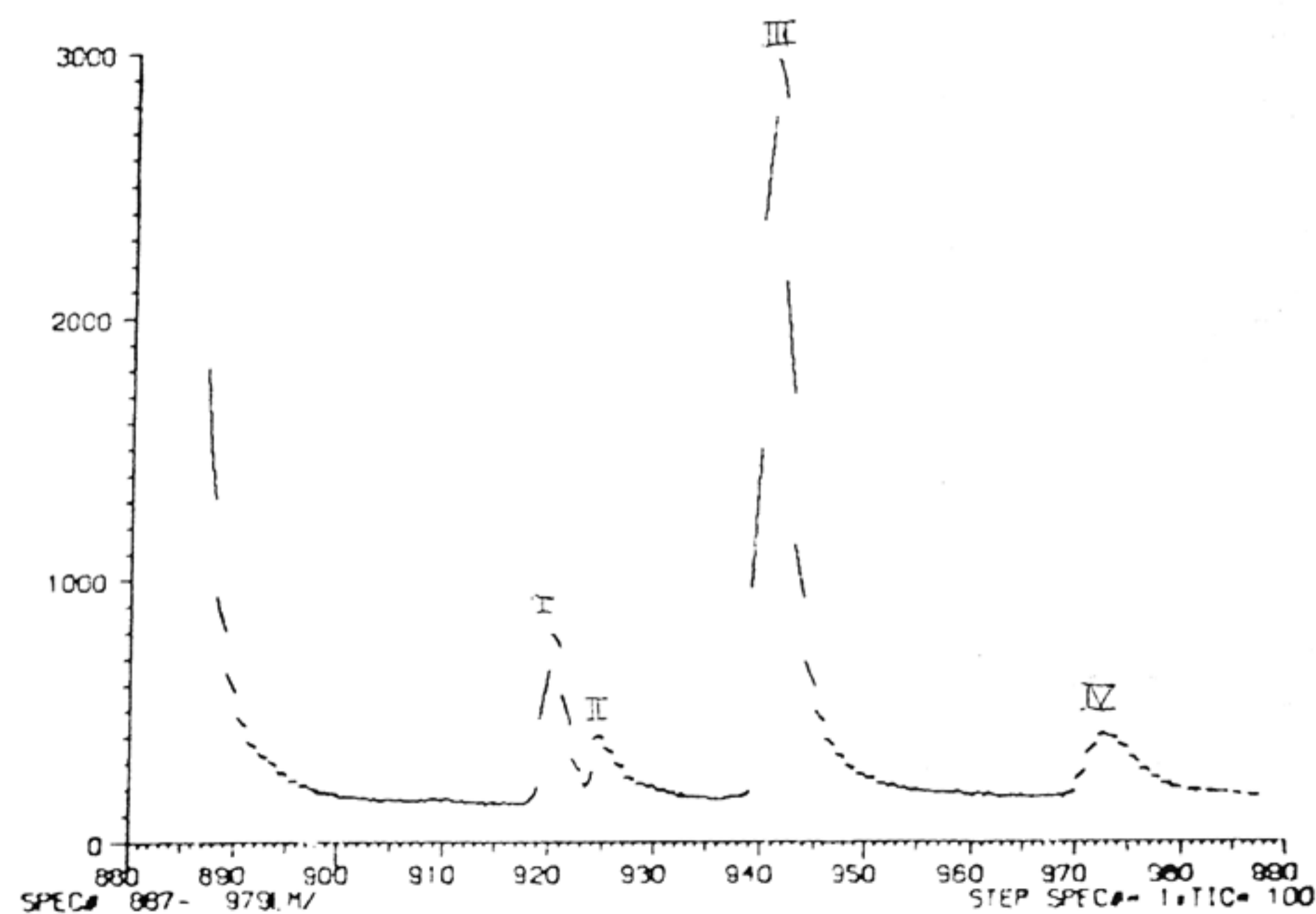


Abb. 1

Mit Computer rekonstruiertes Chromatogramm des extrahierten Reaktionsgemisches.

- I Phenylpropanol-2
- II Amphetamin
- III Methamphetamin
- IV N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin

Die chromatographischen Bedingungen waren: 2 m Stahlsäule,  $\phi$  1/8 Inch, gefüllt mit Apiezon L/KOH 10 % / 10 % auf Chromosorb G DMCS 80—100 mesh; Temperatur des Säulenofens 100° C; Trägergas Helium, Strömungsgeschwindigkeit 10 ml/min. Es wurden 70 eV-Elektronenstoß-Massenspektren aufgenommen.

Aus den Massenspektren und den Retentionszeiten der reinen Verbindungen konnte geschlossen werden, daß es sich bei den Peaks offenbar um Phenylpropanol-2 (I), Amphetamin (II), Methamphetamin (III) und N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin (IV) handelte.

## III. Diskussion

Bisher diskutierten wir die Verunreinigungen, die im Reaktionsgemisch gefunden wurden; sie sind jedoch auch in dem mehr oder weniger gereinigten Endprodukt enthalten. Abgesehen von den beschriebenen Verunreinigungen wurde Coffein im gereinigten Präparat nachgewiesen. Diese Substanz wurde dem Methamphetamin vom Hersteller aus ungeklärten Gründen bis zu einem Gehalt von 10 % beigemischt.

Die Erklärung für das Vorhandensein von Phenylpropanol-2, der Hauptverunreinigung — deren Gehalt in der Größenordnung von Prozenten liegt — ist einfach. Diese Verbindung dürfte von der Hydrogenierung des Benzylmethylketons, eines der Ausgangsprodukte, herühren. Das Vorkommen der beiden anderen Verunreinigungen, die in viel geringeren Mengen — Zehntel eines Prozentes — gefunden werden, ist schwerer zu erklären. Nach unserer Ansicht entsteht diese Substanz durch reduktive Aminierung mit Ammoniak und Dimethylamin aus dem zweiten Ausgangsmaterial Methylamin, das technisch durch die Reaktion von Ammoniak und Methanol hergestellt wird.

Obwohl das Vorkommen von N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin in Methamphetamin, das über die Leuckart-Reaktion hergestellt wurde, bekannt ist (6), glauben wir, daß die gleichzeitige Gegenwart der obengenannten Verunreinigungen uns eine gute Möglichkeit gibt, zu unterscheiden, ob Methamphetamin durch reduktive Aminierung oder durch die Leuckart-Reaktion synthetisiert wurde. Das gilt um so mehr, als im letzteren Fall kompliziert gebaute Verunreinigungen wie Phenyläthylamine (6) gefunden werden sollten.

### Danksagung

Die Autoren danken Drs. H. C. J. Ketelaar für die großzügige Überlassung von N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin.

### Zusammenfassung

Mit Hilfe der GC-MS-Analyse konnten drei Verunreinigungen-Amphetamin, N,N<sup>1</sup>-Dimethylamphetamin und Phenylpropanol-2, in Methamphetamin gefunden werden, das durch reduktive Aminierung von Methylamin und Benzylmethylketon unter hohem Druck synthetisiert worden war.

## Impurities in illicit amphetamine

### 3. Identification of phenylpropanol-2, amphetamine and N,N<sup>1</sup>-dimethylamphetamine in methylamphetamine.

#### I. Introduction.

In the last two years several workshop equipped for the production of illicit amphetamine were discovered in the Netherlands. The amphetamine was produced mainly to supply the Scandinavian drugmarket, but a minor portion of it was sold in Holland.

It appeared that the substance was off-white and sometimes a bit yellow and mostly it smelled peculiar.

In nearly all cases the amphetamine was synthesized by means of a Leuckart reaction in which benzylmethylketone is heated at elevated temperatures with twice its volume of formamide. It is clear that incomplete conversions and side reactions can easily take place in this type of condensation reactions and many impurities could thus be expected in illegal amphetamine, the actual presence depending on the fact whether or not the crude amphetamine is purified in the right way. By means of Mass spectrometry and N. M. R. spectroscopy we succeeded in identification of two pyrimidines (1), a dihydropyridone (2) and five pyridines (3, 4, 5) as impurities in Leuckart amphetamine.

Until now methylamphetamine has not been produced in this country by the Leuckart synthesis, as is usually done in the U. S. A., although recently a production location was discovered, in which methylamphetamine was synthesized by a reductive amination. The general procedure was as follows: In a high pressure vessel supplied with an external heating mantle, hydrogen at high pressure was let in a heated mixture of benzylmethylketone, methylamine and Raney nickel in methanol. After a short time the reaction had taken place and the methylamphetamine was distilled from the filtered reaction mixture under lowered pressure. Further on the methylamphetamine was treated with hydrochloric acid, recrystallized and dried.

In this report we describe amphetamine, N,N<sup>1</sup>-dimethylamphetamine and phenylpropanol-2 as impurities in methylamphetamine obtained by high pressure reductive amination. As the impurities in methylamphetamine produced by the Leuckart method are of quite different nature: compounds like  $\alpha$ -benzyl-N-methylphenethylamine, N-methyldiphenethylamine,  $\alpha,\alpha^1$ -dimethyldiphenethylamine and N, $\alpha,\alpha^1$ -trimethyldiphenethylamine are known from literature (6), we are of opinion that differentiating between the two-modes of synthesizing methylamphetamine is possible by merely comparing the impurities.

#### II. Experimental.

A portion of the acidic reaction mixture was concentrated on a waterbath and extracted after cooling with diethylether. Next the water layer was made alkaline and extracted with diethylether again. The organic layer was reextracted under acidic conditions (pH 2.0) and the water layer which was made alkaline (pH 9.0) was extracted again with diethylether.

One microliter of the latter extract was injected in a Varian MAT 111 GC-MS combination fitted with a Varian MAT Spectro System 100 MS, giving rise to the reconstructed chromatogram of Figure (see Abb. 1 German Version). The chromatographic conditions were: column two meter s. s.,  $\phi$  1/8 inch filled with Apiezon L / KOH 10% / 10% on Chromosorb G DMCS 80-100 mesh; Columnoven-temperature 100° C.; carriergas helium, flowrate 10 ml./min. 70 eV. Electronimpact mass spectra were taken.

From the mass spectra and the retention times of the pure compounds it could be concluded that the peaks appeared to be phenylpropanol-2 (I), amphetamine (II), methylamphetamine (III) and N,N<sup>1</sup>-dimethylamphetamine (IV).

#### III. Discussion.

So far we discussed the impurities found in the reaction mixture, but they are present too in the final product, being more or less purified. Apart from the described impurities caffeine was found in the latter, this substance was mixed with methylamphetamine — in percentages up till ten — by the producer for unclear reasons.

The explanation of the existence of phenylpropanol-2, the major impurity — to be found in percentages of the total weight — is straight forward. It can be thought in originating by hydrogenation of benzylmethylketone, one of the starting products. The occurrence of the other two impurities found in much smaller quantities — tenths of percent — present more difficulties. In our view these substances emanate from reductive amination with ammonia and dimethylamine present in the other starting material methylamine, which is processed in bulk by the reaction of ammonia and methanol.

Although the occurrence of N,N<sup>1</sup>-dimethylamphetamine in methylamphetamine produced by Leuckart reaction is known (6), we believe that the simultaneously presence of the above mentioned impurities gives us a good means in differentiating of methylamphetamine synthesized by reductive amination and the Leuckart reaction. The more as complicated impurities like phenethylamines (6) should be found in the latter case.

#### Acknowledgement.

The authors wish to thank Drs. H. C. J. Ketelaar for generous supply of N, N<sup>1</sup>-dimethylamphetamine.

#### Summary.

By means of GC-MS analysis three impurities, amphetamine, N,N<sup>1</sup>-dimethylamphetamine and phenylpropanol-2 could be found in methylamphetamine synthesized by a high pressure reductive amination of methylamine and benzylmethylketone.

#### Literatur

1. A. M. v. d. Ark, A. B. E. Theeuwen and A. M. A. Verweij: Pharmaceutisch Weekblad, **112** (1977), 977—979.
2. A. M. v. d. Ark, A. Sinnema, J. M. v. d. Toorn and A. M. A. Verweij: Pharmaceutisch Weekblad, **112** (1977), 980—982.
3. A. M. v. d. Ark, A. Sinnema, J. M. v. d. Toorn, A. B. E. Theeuwen and A. M. A. Verweij: Pharmaceutisch Weekblad, **113** (1978), 41—45.
4. A. M. v. d. Ark, A. Sinnema, J. M. v. d. Toorn and A. M. A. Verweij: Pharmaceutisch Weekblad, im Druck.
5. A. M. v. d. Ark, A. Sinnema and A. M. A. Verweij: Journal of Forensic Sciences, im Druck.
6. T. C. Kram and A. V. Kruegel: Journal of Forensic Sciences, **22** (1977), 40—52.

Anschrift der Verfasser:

Dr. A. M. A. Verweij  
Forensic Science Laboratory  
Department of Justice  
Volmerlaan 17  
2288 GD Rijswijk / The Netherlands