



ONUDC

Office des Nations Unies
contre la drogue et le crime



Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse des pipérazines contenues dans des substances saisies

*MANUEL À L'USAGE DES LABORATOIRES NATIONAUX
D'ANALYSE DES DROGUES*

Photos:

Photothèque ONUDC; ONUDC/Ioulia Kondratovitch; Alessandro Scotti.

Section scientifique et du laboratoire
OFFICE DES NATIONS UNIES CONTRE LA DROGUE ET LE CRIME
Vienne

**Méthodes recommandées
pour l'identification et l'analyse
des pipérazines contenues
dans des substances saisies**

MANUEL À L'USAGE DES LABORATOIRES NATIONAUX
D'ANALYSE DES DROGUES



NATIONS UNIES
New York, 2013

Note

Les conditions de mise en œuvre et d'expérimentation sont reproduites à partir des textes de référence d'origine, y compris des méthodes non publiées, et sont validées et utilisées dans certains laboratoires nationaux signalés dans la liste de références. Des modifications de certaines conditions et le remplacement de produits commercialisés cités peuvent souvent donner des résultats comparables, mais il importe de faire valider toute modification avant de l'intégrer aux procédures de routine des laboratoires.

ST/NAR/47

Original: anglais

© Nations Unies, novembre 2013. Tous droits réservés pour tous pays.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat des Nations Unies aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La présente publication n'a pas fait l'objet d'une mise au point rédactionnelle.

Production éditoriale: Section des publications, de la Bibliothèque et des services en anglais, Office des Nations Unies à Vienne.

Remerciements

La Section scientifique et du laboratoire (dirigée par M. Justice Tettey) de l'ONUDDC tient à remercier chaleureusement M^{me} Pamela Smith pour la préparation de la première version du présent manuel.

La Section tient également à remercier M. Jeffrey Comparin de la Drug Enforcement Administration des États-Unis d'Amérique, M. Paul Loo, M. Chad Mehaux et M^{me} Valérie Bélisle de l'Agence des services frontaliers du Canada et M. Mark Baron de l'Université de Lincoln (Royaume-Uni) pour leurs remarques avisées et leur précieuse contribution.

La préparation du présent manuel a été coordonnée par M. Conor Crean. Nous tenons particulièrement à remercier deux membres ou stagiaires de l'ONUDDC, M^{me} Bridgette Webb et M. Diego Pazos, pour leur participation à ce travail.

Table des matières

1. Introduction	1
1.1 Contexte	1
1.2 Objectif et utilisation du manuel	2
2. Aspects généraux	5
2.1 Description des composés purs	5
2.2 Usages licites	8
2.3 Mesures de contrôle applicables	8
2.4 Produits et usage illicites	8
2.5 Pharmacologie	9
3. Description des composés purs	11
3.1 Fabrication illicite	11
4. Analyse qualitative et quantitative des substances contenant des pipérazines	13
4.1 Échantillonnage	13
4.2 Solubilité	14
4.3 Tests de dépistage	14
4.4 Réactions microcristallines	19
4.5 Chromatographie sur couche mince (CCM)	21
4.6 Chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec détection par ionisation de flamme (CPG/FID)	25
4.7 Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CPG/SM)	27
4.8 Chromatographie en phase gazeuse à détection infrarouge (CPG/IR) [39, 40]	30
4.9 Chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP)	31
4.10 Électrophorèse capillaire (EC)	34
4.11 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier	36
5. Bibliothèques	39
5.1 Spectrophotométrie dans l'ultraviolet	39
5.2 Données de CPG/SM pour certaines pipérazines	39
Références	47

1. Introduction

1.1 Contexte

La pipérazine, un composé hétérocyclique à six chaînons qui contient deux atomes d'azote en positions 1 et 4, fait partie des molécules formées à partir d'éthylène-diamine [1, 2]. L'abus de dérivés substitués de la pipérazine a été signalé pour la première fois aux États-Unis d'Amérique en 1996 et s'est depuis étendu à plusieurs autres pays [3]. L'usage à grande échelle de dérivés synthétiques de la pipérazine comme succédanés ou imitations de l'"ecstasy" a commencé en Nouvelle-Zélande au début des années 2000 et est devenu courant en Europe après 2004 [4].

Le premier dérivé pipérazinique découvert a été la benzyl-1 pipérazine (BZP). Celle-ci fait partie d'une série de pipérazines substituées par un groupement phényle ou benzyle qui sont aujourd'hui répandues dans le monde entier, surtout sur les marchés traditionnels de la méthylènedioxy-3,4 méthamphétamine (MDMA). Parmi les autres pipérazines consommées dans de grandes proportions, on peut citer la (chloro-3 phényl)-1 pipérazine (*m*CPP) et la (trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine (TFMPP), cette dernière étant très fréquemment associée à la BZP.

La BZP elle-même est un stimulant du système nerveux central et sa puissance s'élève à environ 10 % de celle de la dexamphétamine [4]. Elle stimule la libération de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine et inhibe leur recapture. Elle imite donc l'amphétamine et se rencontre le plus souvent sous forme de comprimés, seule ou associée à d'autres pipérazines ou à l'amphétamine, la cocaïne, la kétamine ou la MDMA.

Ni la BZP ni aucune autre pipérazine substituée ne sont inscrites aux Tableaux de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. Toutefois, en 2007, l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) a demandé à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) d'envisager d'examiner les composés dérivés de la pipérazine en vue d'une éventuelle inscription à un des Tableaux de la Convention de 1971. Indépendamment de cet événement, de nombreux pays ont adopté des lois afin de contrôler l'usage de la BZP. Parmi ceux-ci, on peut citer les États-Unis et les États membres de l'Union européenne, cette dernière ayant soumis la BZP à un contrôle européen en 2008 à la suite d'une évaluation des risques réalisée à l'aide du système d'alerte rapide de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT)[5].

1.2 Objectif et utilisation du manuel

Le présent manuel fait partie d'une série de publications similaires qui portent sur l'identification et l'analyse de diverses catégories de drogues placées sous contrôle international. Ces manuels sont le fruit d'un programme engagé par l'ONUDC depuis le début des années 1980 et dont l'objectif est d'harmoniser et d'établir des méthodes recommandées pour les examens effectués par les laboratoires nationaux d'analyse des drogues.

Le présent manuel a été élaboré en tenant compte de la résolution 55/1 de la Commission des stupéfiants, intitulée "Promouvoir la coopération internationale face aux problèmes posés par les nouvelles substances psychoactives", laquelle encourage l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime et les autres organisations internationales concernées à fournir aux États Membres qui en font la demande une assistance technique, visant notamment à renforcer les capacités en matière de criminalistique et de toxicologie, pour faire face aux problèmes posés par les nouvelles substances psychoactives.

Conformément à l'objectif général de cette série de publications, le présent manuel propose des techniques qui peuvent aider les analystes à choisir des méthodes pertinentes pour l'échantillon à examiner et fournit des données utiles à cette fin, tout en laissant la porte ouverte à des adaptations en fonction du degré de sophistication des différents laboratoires et des diverses exigences légales. La majorité des méthodes qui figurent dans le présent manuel sont des méthodes validées qui ont été appliquées pendant plusieurs années dans des laboratoires réputés et dans le cadre d'essais interlaboratoires, d'exercices collaboratifs et d'essais d'aptitude. Cependant, le lecteur doit être conscient qu'il existe d'autres méthodes, décrites par exemple dans les publications de criminalistique, qui peuvent donner des résultats satisfaisants. **Toute nouvelle méthode destinée à être appliquée dans le laboratoire du lecteur devra être validée et/ou vérifiée avant d'être utilisée en routine.**

En outre, il existe aussi plusieurs techniques plus sophistiquées mais qui ne sont pas nécessairement utiles pour les analyses de routine. Par conséquent, les méthodes décrites ici doivent être considérées comme des orientations, c'est-à-dire que de petites modifications pour s'adapter à la situation locale ne doivent en principe pas affecter la validité des résultats. Le choix de la méthode et de la démarche d'analyse ainsi que la décision d'appliquer ou non des méthodes complémentaires restent du ressort de l'analyste et peuvent également dépendre de la disponibilité des équipements nécessaires et de ce qui constitue une preuve légalement recevable dans l'espace juridique où travaille l'analyste.

Il convient également de souligner que les analystes doivent absolument disposer de documents de référence et de livres sur les drogues qui donnent lieu à des abus et sur les techniques d'analyse appliquées pour les identifier. Ils doivent aussi se tenir informés des dernières évolutions en matière d'analyse des drogues en

consultant régulièrement les publications qui concernent les sciences analytiques et la criminalistique.

La Section scientifique et du laboratoire de l'ONU DC accueillera avec intérêt toute remarque sur le contenu et l'utilité du présent manuel. Les commentaires et suggestions peuvent être adressés à:

Section scientifique et du laboratoire
Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
Centre international de Vienne
B.P. 500
1400 Vienne
Autriche

Télécopie: (+43-1) 26060-5967

Courriel: Lab@unodc.org

Toute demande de manuels, de principes directeurs et d'autres publications scientifiques et techniques doit être envoyée à l'adresse ci-dessus.

2. Aspects généraux

2.1 Description des composés purs

Le tableau ci-après présente la structure des trois pipérazines les plus courantes et quelques données associées à celles-ci. On trouvera une liste complète des pipérazines dans le tableau 2.

Tableau 1. Description des pipérazines les plus courantes

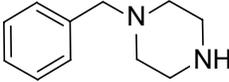
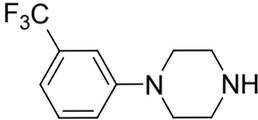
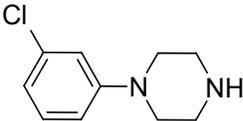
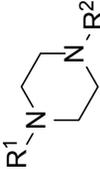
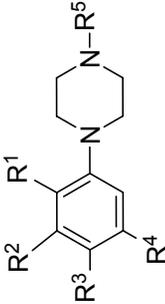
Benzyl-1 pipérazine (BZP) 	Formule brute: Numéro CAS: Masse molaire: Indice de réfraction: Densité: Aspect physique:	$C_{11}H_{16}N_2$ 2759-28-6 176,26 g/mol 1,5470 1,014 g/ml liquide clair ou jaunâtre
(Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine (TFMPP) 	Formule brute: Numéro CAS: Masse molaire: Indice de réfraction: Densité: Aspect physique:	$C_{11}H_{13}F_3N_2$ 15532-75-9 230,23 g/mol 1,521 1,226 g/ml poudre blanche
(Chloro-3 phényl)-1 pipérazine (mCPP) 	Formule brute: Numéro CAS: Masse molaire: Indice de réfraction: Densité: Aspect physique:	$C_{10}H_{13}ClN_2$ 6640-24-0 196,68 g/mol 1,598-1,600 1,19-1,195 g/ml liquide clair ou jaunâtre

Tableau 2. Structure chimique et description de certaines pipérazines

					
Nom courant	Abréviation	Numéro CAS	R ₁	R ₂	
Pipérazine		110-85-0	H	H	
Benzyl-1 pipérazine	BZP	2759-28-6	Ph-CH ₂	H	
Benzyl-1 méthyl-4 pipérazine	MBZP	374898-00-7	Ph-CH ₂	CH ₃	
Dibenzyl-1,4 pipérazine	DBZP	1034-11-3	Ph-CH ₂	C ₇ H ₇	
(Thiényl-3-méthyl)-1 pipérazine	3-TMP	130288-91-4	C ₅ H ₅ S	H	
(Phényl-2 éthy)-1 pipérazine	2-PEP	5321-49-3	Ph-CH ₂ -CH ₂	H	
(Méthylène-3 dioxy-4 benzyl)-1 pipérazine	MDBZP	55827-51-5	Méthylène-3 dioxy-4 benzyl	H	

					
Nom courant	Abréviation	Numéro CAS	R ₁	R ₂	R ₅
(Méthoxy-2 phényl)-1 pipérazine	2-MeOPP / oMeOPP	35386-24-4	OCH ₃	H	H
(Méthoxy-3 phényl)-1 pipérazine	3-MeOPP / mMeOPP	16015-71-7	H	OCH ₃	H

(Méthoxy-4 phényl)-1 pipérazine	4-MeOPP / pMeOPP	38212-30-5	H	H	OCH ₃	H	H
(Trifluorométhyl-2 phényl)-1 pipérazine	oTFMPP	3854-31-9	CF ₃	H	H	H	H
(Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine	TFMPP / mTFMPP	15532-75-9	H	CF ₃	H	H	H
(Trifluorométhyl-4 phényl)-1 pipérazine	pTFMPP	30459-17-7	H	H	CF ₃	H	H
Méthyl-2 phényl/pipérazine	2-MePP / oMePP	39512-51-1	CH ₃	H	H	H	H
Méthyl-3 phényl/pipérazine	3-MePP / mMePP	41186-03-2	H	CH ₃	H	H	H
Méthyl-4 phényl/pipérazine	4-MePP / pMePP	39593-08-3	H	H	CH ₃	H	H
(Bromo-4-diméthoxy-2,5 benzy)-1 pipérazine	2C-B BZP	1094424-37-9	OCH ₃	H	Br	OCH ₃	H
(Chloro-2 phényl)-1 pipérazine	2CPP / oCPP	41202-32-8	Cl	H	H	H	H
(Chloro-3 phényl)-1 pipérazine	mCPP	6640-24-0	H	Cl	H	H	H
(Chloro-4 phényl)-1 pipérazine	4-CPP / pCPP	38212-33-8	H	H	Cl	H	H
(Fluoro-2 phényl)-1 pipérazine	2-FPP / oFPP	1011-15-0	F	H	H	H	H
(Fluoro-4 phényl)-1 pipérazine	4-FPP / pFPP	2252-63-3	H	H	F	H	H
(Diméthyl-2,3 phényl)-1 pipérazine	2,3-XP	1013-22-5	CH ₃	CH ₃	H	H	H
(Diméthyl-3,4 phényl)-1 pipérazine	3,4-XP	1014-05-7	H	CH ₃	CH ₃	H	H
(Diméthyl-2,5 phényl)-1 pipérazine	2,5-XP	1013-25-8	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
(Diméthyl-2,4 phényl)-1 pipérazine	2,4-XP	1013-76-9	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
(Chloro-3 phényl)-1 (chloro-3 propyl)-4 pipérazine	mCPCPP	39577-43-0	H	Cl	H	H	C ₃ H ₆ Cl

2.2 Usages licites

La benzyl-1 pipérazine (BZP) et les autres pipérazines substituées recensées dans les tableaux 1 et 2 n'ont d'usage pharmaceutique chez l'homme ou l'animal dans aucun pays, même si la pipérazine elle-même est utilisée comme vermifuge. Certains dérivés de la pipérazine sont des précurseurs ou des produits intermédiaires dans la synthèse de nombreux composés actifs sur le plan pharmaceutique comme la ciprofloxacine, les quinolones, les phénothiazines, le sildénafil, le tadalafil et des vermifuges [6, 7, 8, 9].

Parmi les pipérazines substituées qui ont été utilisées de manière illicite, la *mCPP* est un précurseur synthétique qui sert à fabriquer trois antidépresseurs, la trazodone, la néfazodone et l'étopéridone, et constitue un métabolite actif de ceux-ci [10, 11]. La (méthylène-3 dioxy-4 benzyl)-1 pipérazine (MDBZP) est un métabolite d'un médicament nootrope aujourd'hui retiré du marché, le Fipexide, et la (méthoxy-4 phényl)-1 pipérazine (MeOPP) est un métabolite connu de plusieurs médicaments soumis à prescription dont l'Enciprazine, la Milipertine et l'Urapidil [11].

2.3 Mesures de contrôle applicables

Aucune des pipérazines substituées par un groupement phényle ou benzyle étudiées dans le présent manuel n'est inscrite aux Tableaux de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes. De nombreux pays ont cependant mis en place des mesures de contrôle nationales pour certaines pipérazines. Aux États-Unis, la BZP a par exemple été inscrite au tableau 1 des substances placées sous contrôle tandis que l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) a soumis cette même molécule à un contrôle européen en 2008 à la suite d'une évaluation des risques. La (chloro-3 phényl)-1 pipérazine (*mCPP*) n'est pas placée sous contrôle international, car elle est utilisée pour synthétiser des médicaments et n'a pas non plus été soumise à une évaluation des risques dans le cadre de l'Union européenne, même si plusieurs pays européens ont mis en place des mesures de contrôle de manière indépendante [12]. Lors d'une réunion récente du Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance, plusieurs membres de la famille des pipérazines ont fait l'objet d'un préexamen (BZP, TFMPP, *mCPP*, MeOPP et MDBZP) [11].

2.4 Produits et usage illicites

La poudre en vrac utilisée pour la préparation des pipérazines est directement disponible auprès de fournisseurs privés en Chine ou en Inde. Cette substance est ensuite coupée avec des sucres et/ou d'autres drogues avant d'être transformée en gélules ou en comprimés qui sont vendus à un prix similaire à celui de l'ecstasy.

La BZP apparaît le plus souvent sous forme de comprimés blanc cassé ou colorés qui portent souvent une empreinte similaire à celles que l'on voit sur les comprimés de MDMA et qui de fait sont souvent vendus comme de l'"ecstasy". Ces préparations contiennent en général entre 50 et 200 mg de BZP. Dans les comprimés saisis, la quantité de *m*CPP est comprise entre 90 et 110 mg [13]. Ces produits contiennent souvent un mélange de pipérazines substituées, coupées avec de la caféine et des substances placées sous contrôle comme la MDMA, la kétamine ou l'amphétamine [4, 14].

Les pipérazines sont généralement ingérées sous forme de comprimés ou de gélules. Cependant, en cas d'usage prolongé, le consommateur souhaite souvent que la drogue agisse plus rapidement et, en général, à cette fin, elle est fumée, inhalée ou, plus rarement, injectée. L'inhalation et l'injection entraînent des effets secondaires désagréables comme des brûlures des voies nasales pour la première et une sensation de brûlure pour la seconde. Ces effets résultent de ce que les composés formés à partir de la pipérazine sont généralement très caustiques (pH de 12). C'est pour cette raison que la pipérazine est souvent associée à de l'alcool ou à une autre drogue afin de limiter autant que possible ces effets indésirables. Cette catégorie de drogues semble attirer une population non négligeable de nouveaux consommateurs, peut-être parce qu'elles sont perçues comme licites ou sûres. Les usagers des pipérazines substituées paraissent plus enclins à la polyconsommation de drogues que ceux qui prennent de la MDMA, l'alcool, le cannabis et les cannabinoïdes de synthèse étant, d'après ce que l'on sait, les drogues les plus fréquemment associées à ces substances [8, 15, 16, 17].

2.5 Pharmacologie

La majorité des études pharmacologiques sur les pipérazines ont porté leurs efforts sur la BZP et ont fait apparaître qu'elle agit de la même manière que la dexamphétamine avec une puissance égale au dixième de celle de cette dernière. D'après les recherches effectuées, la BZP présente un risque d'abus et de dépendance similaire à celui de l'amphétamine et provoque un effet semblable à un stimulus en accélérant le rythme cardiaque et en augmentant la pression artérielle systolique. En outre, les résultats de l'expérimentation animale montrent que ce composé stimule la libération de dopamine, de sérotonine (5-HT) et de noradrénaline et inhibe leur recapture [17].

Les recherches qui ont été menées sur les mélanges de BZP et de TFMPP (effectuées parce que ces deux substances sont souvent découvertes mélangées) ont fait apparaître une libération de dopamine et de sérotonine par des mécanismes qui dépendent de leur transporteur [18]. Il a également été démontré que l'association de BZP et de TFMPP dans des proportions relatives comprises entre 2/1 et 10/1 permet d'imiter l'action moléculaire de la MDMA et de provoquer des effets entactogènes similaires, ce qui en fait un succédané de la MDMA répandu [17, 19, 20].

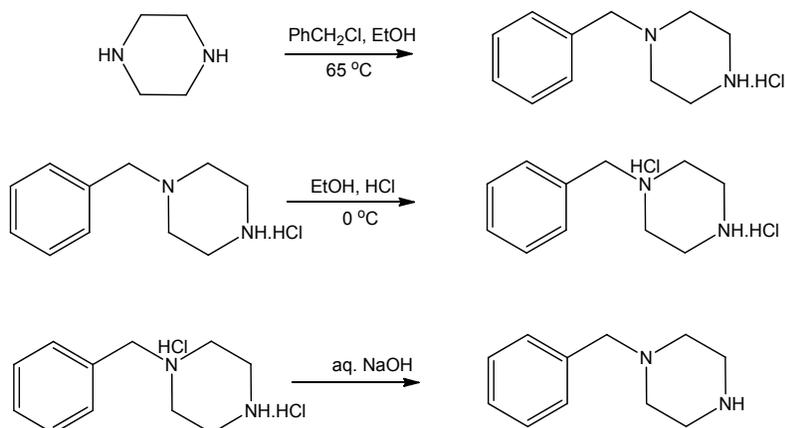
On manque d'études détaillées sur de nombreux dérivés pipéraziniques, mais quelques recherches ont été menées sur la mCPP, la MDBZP et la pMeOPP, quoique essentiellement sur leur métabolisme plutôt que sur leurs effets toxicologiques [21]. On sait également que le syndrome sérotoninergique, qui se traduit par des symptômes comme l'anxiété, des vertiges, une confusion mentale, des frissons et une sensibilité à la lumière et au bruit, peut se déclarer à la suite d'une consommation de mCPP [4]. Lors d'expérimentations animales, on a observé que des doses élevées de BZP ou de TFMPP provoquaient des crises chez le rat. Chez l'être humain, on a constaté un nombre élevé d'effets indésirables, dont une grave toxicité et des crises, en cas de consommation de comprimés de BZP ou de TFMPP dans un cadre récréatif, avec ou sans absorption simultanée d'alcool [22, 23, 24, 25].

3. Description des composés purs

3.1 Fabrication illicite

La BZP est synthétisée par réaction de la pipérazine et du chlorure de benzyle mais, si la pipérazine est utilisée sous forme de base libre, cette réaction donne également naissance à un sous-produit, la dibenzyl-1,4 pipérazine (DBZP). La méthode décrite dans la figure I, qui utilise un mélange de chlorhydrate de pipérazine et de pipérazine hexahydratée, n'entraîne la formation d'aucun composé dibenzylé [26]. La réaction, effectuée à 65 °C, produit le sel de monochlorhydrate, lequel, après refroidissement et traitement à l'acide chlorhydrique, forme le sel de dichlorhydrate. La base libre peut être isolée en augmentant le pH (> 12) et en l'extrayant avec du chloroforme. La synthèse est simple et rapide et son rendement est très élevé (84-85 %). Celui-ci peut être porté à 95-96 % et la quantité de sous-produits de la réaction, y compris la dibenzyl-1,4 pipérazine (DBZP), diminuée en appliquant une méthode qui utilise des micro-ondes, la transformation de l'énergie micro-ondes en chaleur permettant des vitesses de réaction et des rendements plus élevés [27].

Figure I. Synthèse de la benzyl-1 pipérazine (BZP)



Il existe plusieurs voies de synthèse pour la (chloro-3 phényl)-1 pipérazine (*m*CPP), la plus courante étant la réaction de la diéthanolamine avec la *m*-chloroaniline. D'autres méthodes consistent à faire réagir de la *m*-chloroaniline avec de la bis(chloro-2 éthyl)amine ou de la pipérazine avec du *m*-dichlorobenzène. Comme pour la BZP, les voies de synthèse classiques sont simples et donnent des rendements élevés (84-86 %) [2, 28, 29, 30]. Il est cependant peu probable que la BZP, la TFMPP ou la *m*CPP détectées dans des produits illicites aient été synthétisées dans un laboratoire clandestin, car il est facile de se procurer ces composés et leurs précurseurs sur le marché. De fait, peu de laboratoires clandestins de pipérazines ont été découverts: le cas le plus récent signalé dans un document publié concernait le Colorado (États-Unis) et date de 2008 [29].

4. Analyse qualitative et quantitative des substances contenant des pipérazines

En général, lorsqu'on cherche à établir l'identité d'une drogue placée sous contrôle contenue dans une substance suspecte, la méthode d'analyse choisie doit permettre de déterminer la valeur d'au moins deux paramètres non corrélés. L'un d'entre eux doit donner des informations sur la structure chimique de l'analyte (par exemple par une méthode infrarouge, par spectrométrie de masse ou par une méthode associant deux techniques différentes comme la CPG/SM).

On admet que le choix de ces paramètres dans un cas précis doit tenir compte de la drogue concernée et des moyens dont dispose l'analyste au sein du laboratoire. On reconnaît également que les exigences spécifiques des différents pays peuvent imposer aux laboratoires de recourir à certaines méthodes.

4.1 Échantillonnage

Le principal intérêt des procédures d'échantillonnage est qu'elles permettent d'effectuer une analyse chimique précise et significative. Étant donné que la plupart des méthodes qualitatives et quantitatives appliquées dans les laboratoires d'analyse des drogues ne nécessitent que de très petits aliquots des substances, il est essentiel que ceux-ci soient représentatifs de l'amas dont ils ont été extraits. L'échantillonnage doit respecter les principes de la chimie analytique tels qu'ils figurent, par exemple, dans les pharmacopées nationales ou tels qu'ils sont édictés par des organisations régionales ou internationales. Pour les aspects généraux de l'échantillonnage qualitatif multiunités, consulter le manuel *Guidelines on Representative Drug Sampling*.

http://www.unodc.org/unodc/en/scientists/publications_manuals.html.

Pour les substances saisies qui présentent des caractéristiques externes manifestement différentes, on pourra préférer une méthode d'échantillonnage basée sur un modèle bayésien à une approche hypergéométrique.

4.2 Solubilité

Les propriétés de solubilité qui figurent dans le tableau 3 ci-après peuvent être utilisées pour séparer les pipérazines des diluants et des adultérants [31]. On peut ainsi se servir d'éther ou d'acétone pour isoler la BZP de la 3-MeOPP et de la 2-MeOPP étant donné qu'aucun de ces deux derniers composés n'est très soluble dans l'éther ou dans l'acétone. La BZP est, elle aussi, insoluble dans l'eau et cette propriété peut être utilisée pour la séparer des sels de chlorhydrate.

Composé	Acétone	Chloroforme	Éther	Hexane	Méthanol	Eau
BZP	TS	AS	FS	TPS	S	I
TFMPP.HCl	PS	S	TPS	I	FS	TS
2-MeOPP.HCl	I	FS	TPS	I	FS	TS
3-MeOPP.2HCl	I	TPS	TPS	I	S	TS
4-MeOPP.2HCl	TPS	FS	I	I	FS	FS

Tableau 3. Solubilité de certaines pipérazines [32]

<i>Termes descriptifs</i>	<i>Parties de solvant requises pour une partie de soluté</i>
Très soluble (TS)	Moins de 1
Facilement soluble (FS)	Entre 1 et 10
Soluble (S)	Entre 10 et 30
Assez soluble (AS)	Entre 30 et 100
Peu soluble (PS)	Entre 100 et 1 000
Très peu soluble (TPS)	Entre 1 000 et 10 000
Insoluble (I)	Plus de 10 000

4.3 Tests de dépistage

Un test de dépistage est un examen préliminaire qui permet d'indiquer la présence ou l'absence d'une catégorie ou d'un groupe de drogues. Il sert aussi à restreindre le champ d'investigation et à orienter l'analyse. Après évaluation du résultat obtenu, d'autres tests s'imposent, lesquels peuvent permettre de confirmer l'identité de la substance inconnue.

4.3.1 Tests colorimétriques

En analyse des drogues, les tests colorimétriques constituent une méthode rapide pour établir une présomption de la présence ou de l'absence d'une drogue ou d'une catégorie de drogue particulière dans un échantillon examiné. Pour chaque test, la couleur obtenue peut varier en fonction des conditions de l'essai, de la quantité de substance présente et des substances étrangères contenues dans l'échantillon. On effectue un test colorimétrique en mettant un petit peu d'échantillon dans un puits de microplaque. On ajoute ensuite une petite quantité d'un réactif particulier et on observe tout éventuel changement de couleur qui en résulte. Les réactifs utilisés doivent être contrôlés avec des substances connues lorsqu'ils sont préparés et un blanc doit être testé à côté de l'échantillon afin d'éviter les faux positifs.

Les tests colorimétriques ne sont souvent pas spécifiques par nature et servent à supposer (ou à exclure) la présence d'un large éventail de composés. Cependant, certaines réactions colorées peuvent être plus spécifiques et démontrer la présence ou l'absence de certains groupes fonctionnels. En appliquant une série de tests colorimétriques différents à un échantillon inconnu, l'analyste peut restreindre la liste des substances possibles pour le(s) composant(s) présent(s). Il est impératif que les analystes confirment les résultats obtenus en utilisant d'autres techniques. On trouvera ci-après des indications sur la préparation des réactifs utilisés et le tableau de la page suivante présente les changements de couleur observés avec diverses quantités des différentes pipérazines testées.

a) Réactif de Marquis [33]:

Réactif A: Solution de formaldéhyde à 40 %
Réactif B: Acide sulfurique (concentré)

Méthode

Mélanger une goutte de la solution de formaldéhyde et 1 ml d'acide sulfurique concentré. Mettre l'échantillon à analyser dans un puits de microplaque et ajouter trois gouttes des réactifs mélangés.

b) Réactif de Simon [33]:

Réactif A: Solution aqueuse de carbonate de sodium à 20 %
Réactif B: Solution d'éthanol et d'acétaldéhyde à 50 %
Réactif C: Solution aqueuse de nitroprussiate de sodium à 1 %

Méthode

Les réactifs préparés devraient être réfrigérés et conservés dans des récipients séparés. Mettre l'échantillon à analyser dans le puits d'une microplaque et ajouter une goutte du réactif A, puis la même quantité de réactif B et enfin une goutte du réactif C.

c) Réactif de Dragendorff [33]:

- Réactif A: Sous-nitrate de bismuth (1 g)
 Réactif B: Acide chlorhydrique (concentré)
 Réactif C: Ammoniaque (à 25 % en solution aqueuse)
 Réactif D: Iodure de potassium (3 g)
 Réactif E: Acide acétique (à 70 % en solution aqueuse)

Méthode

Dissoudre un gramme de sous-nitrate de bismuth dans une petite quantité d'acide chlorhydrique concentré. Ajouter de l'ammoniaque à 25 % goutte à goutte jusqu'à ce qu'elle ne forme plus de précipité. Filtrer et conserver le précipité, le laver à l'eau puis le dissoudre dans 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Préparer une solution en versant trois grammes d'iodure de potassium dans 1 ml d'eau. L'ajouter à la solution formée à partir du précipité. À la solution obtenue, ajouter 48 ml d'acide acétique à 70 % en solution aqueuse. Mettre l'échantillon à analyser dans le puits d'une microplaque et verser trois gouttes du réactif préparé.

Interprétation des tests colorimétriques

Lorsqu'il interprète les résultats d'un test colorimétrique, l'analyste doit se poser deux questions:

1. Une couleur est-elle visible?
2. Quelle est la signification de la couleur observée (ou de l'absence de couleur)?

Tableau 4. Résultats des tests colorimétriques pour les pipérazines [33, 34]

Composé	Marquis		H_2SO_4 concentré	Simon		Dragendorff	
	3 mg	10 mg	10 mg	3 mg	10 mg	3 mg	10 mg
BZP	Précipité blanc à brun-vert avec dégagement de vapeurs	Précipité blanc à brun-vert avec dégagement de vapeurs	Précipité blanc à vert foncé avec dégagement de vapeurs	Bleu pâle	Bleu franc	Précipité rouge	Précipité rouge
2-MePP	Aucune réaction	Non testé	Non testé	Bleu	Bleu	Précipité rouge	Précipité rouge
3-MePP	Aucune réaction	Non testé	Non testé	Aucune réaction	Aucune réaction	Non testé	Non testé

Composé	Marquis		H_2SO_4 concentré	Simon		Dragendorff	
	3 mg	10 mg		3 mg	10 mg	3 mg	10 mg
4-MePP	Aucune réaction	Non testé	Non testé	Aucune réaction	Aucune réaction	Non testé	Non testé
2-MeOPP	Aucune réaction	Couleur rose graduelle	Couleur rose graduelle	Bleu pâle	Bleu	Précipité rouge	Précipité rouge
4-MeOPP	Aucune réaction	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Bleu pâle	Bleu	Précipité rouge	Précipité rouge
3-CPP/ mCPP	Aucune réaction	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Aucune réaction	Aucune réaction	Précipité rouge	Précipité rouge
3-CPP.HCl / mCPP.HCl	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Légèrement violet à bleu	Bleu virant lentement au jaune	Précipité rouge	Précipité rouge
4-CPP.HCl	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Légèrement violet à bleu	Bleu virant lentement au jaune	Précipité rouge	Précipité rouge
3-TFMPP	Précipité blanc à brun pâle	Précipité blanc à brun pâle	Précipité blanc avec dégagement de vapeurs	Aucune réaction	Bleu	Précipité rouge	Précipité rouge
2-TFMPP	Précipité blanc à brun pâle	Précipité blanc à brun pâle	Précipité blanc	Aucune réaction	Bleu	Précipité rouge	Précipité rouge
4-TFMPP	Couleur rouge brunâtre graduelle	Couleur rouge brunâtre graduelle	Pétillissement Aucun changement de couleur	Aucune réaction	Bleu	Précipité rouge	Précipité rouge

Tableau 4. (suite)

Composé	Marquis		H_2SO_4 concentré	Simon		Dragendorff	
	3 mg	10 mg		3 mg	10 mg	3 mg	10 mg
2-FPP	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Violet à bleu	Bleu virant lentement au jaune	Précipité rouge	Précipité rouge
4-FPP	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Pétillissement Aucun changement de couleur	Bleu	Bleu virant lentement au jaune	Précipité rouge	Précipité rouge
Méthamphétamine.HCl	Orange-brun	Non testé	Non testé	Bleu	Non testé	Précipité rouge	Non testé
MDMA.HCl	Noir	Non testé	Non testé	Bleu	Non testé	Précipité rouge	Non testé
Diméthylamphétamine.HCl	Brun	Non testé	Non testé	Aucune réaction	Non testé	Précipité rouge	Non testé

*Notes d'analyse***Réactif de Marquis**

Il provoque des changements de couleur avec un grand nombre de composés hétérocycliques. Cependant, comme l'acide sulfurique contenu dans ce réactif entraîne des changements de couleur lorsqu'il est utilisé seul, il est indispensable de se servir d'acide sulfurique (trois gouttes) pendant le test à titre de témoin.

Pour les composés similaires à la BZP, le réactif de Marquis donne des résultats négatifs ou une couleur pâle. Pour la plupart des composés, les résultats sont proches de ceux que donne l'acide sulfurique utilisé comme témoin. Pour faciliter les comparaisons, notons que ce réactif fait apparaître une couleur rouge-orangé franche avec les amphétamines, tandis que les composés similaires à la MDMA donnent une couleur bleu-noir.

Réactif de Simon

Une couleur bleue indique la présence d'une amine secondaire et, pour certaines pipérazines, la couleur vire progressivement du bleu au jaune. Le réactif de Simon est moins sensible aux composés similaires à la BZP qu'à des drogues comme la méthamphétamine ou la MDMA, il ne permet donc pas de détecter ces composés lorsque celles-ci sont également présentes.

Le réactif de Simon seul ne permet guère de distinguer la méthamphétamine ou la MDMA des pipérazines. En revanche, l'association du réactif de Marquis et du réactif de Simon peut permettre de distinguer certaines pipérazines de la méthamphétamine ou de la MDMA sur le terrain.

Réactif de Dragendorff

Un précipité orange, rouge-orangé ou brun-orangé suggère la présence d'une base alcaloïdique et les amines tertiaires donnent souvent un résultat nettement positif. Le résultat obtenu avec les pipérazines, même s'il est positif, n'est pas aussi clair que ce que l'on observe avec la diméthylamphétamine.

4.4 Réactions microcristallines

Les réactions microcristallines sont des tests basés sur une précipitation chimique, qui sont rapides, simples et extrêmement sensibles et qui ne requièrent qu'une petite quantité d'échantillon. Elles sont utilisées pour connaître l'identité d'un composé ou pour déterminer lequel de ses isomères optiques est présent.

Les cristaux issus de la réaction entre le composé cible et un réactif sont analysés au moyen d'un microscope polarisant puis comparés à des substances de référence. Il est parfois difficile d'obtenir une concordance parfaite entre l'échantillon et la substance de référence, par exemple lorsque d'autres composés susceptibles de provoquer une déformation des cristaux sont également présents.

Les réactions microcristallines peuvent être effectuées d'une des manières suivantes:

1. *Ajout direct*: On place une partie de l'échantillon en poudre sur une lame de microscope puis on verse une goutte de réactif près de l'échantillon sur la lame. On les met ensuite en contact à l'aide d'une tige de verre.

Exemple: Test de la présence de caféine en utilisant du chlorure d'or à 5 % dans de l'acide phosphorique dilué.

2. *Mélange en solution*: On commence par dissoudre une partie de l'échantillon en poudre dans un solvant (souvent directement sur la lame de microscope). On verse une goutte de réactif à côté puis on l'intègre lentement à la solution à l'aide d'une tige de verre.

Exemple: Dissolution d'une petite quantité d'un échantillon de cocaïne directement dans de l'acide acétique à 20 %, suivie par l'ajout de chlorure d'or à 5 %.

3. *Technique de la goutte suspendue*: Cette méthode dépend de la volatilité du composé analysé et est très souvent appliquée pour établir la présence d'isomères optiques de certaines amines, en particulier l'amphétamine et la méthamphétamine.

Exemple: On met une petite quantité d'échantillon sur une microplaque et on ajoute une goutte de base sur l'échantillon. On verse ensuite une goutte du réactif sur une lamelle et on la retourne sur le puits qui contient l'échantillon. Après avoir laissé reposer pendant 5 à 10 minutes, on peut observer les cristaux obtenus.

4.4.1 Réaction microcristalline pour les pipérazines (bromure de platine (IV) dans de l'acide sulfurique)

Réactif

Dissoudre un gramme de chlorure de platine (IV) ($\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) dans 1,7 ml d'acide bromhydrique (à 40 %). Compléter à 20 ml avec deux volumes d'acide sulfurique concentré pour trois volumes d'eau.

Méthode

Ajouter le réactif à une goutte de la solution à tester et faire évaporer le mélange.

Tableau 5. Résultats des réactions microcristallines pour les pipérazines lorsqu'on utilise du bromure de platine (IV) dans de l'acide sulfurique [31]

Composé	Cristal obtenu
BZP	Rectangles dont les côtés sont dentelés
TFMPP	Huiles, puis formation de faisceaux de bâtonnets partant d'un noyau central (nœuds papillons surdéveloppés)
2-MeOPP	Faisceaux de bâtonnets (larges lames/bâtonnets partant d'un noyau)
3-MeOPP	Croix à bords en peigne
4-MeOPP	Cristaux de forme rhomboïdale (bâtonnets ou plaquettes comportant des aspérités)

4.4.2 Réaction microcristalline pour les pipérazines (chlorure de mercure)

Réactif

Solution aqueuse de chlorure de mercure (à 10 g/L),

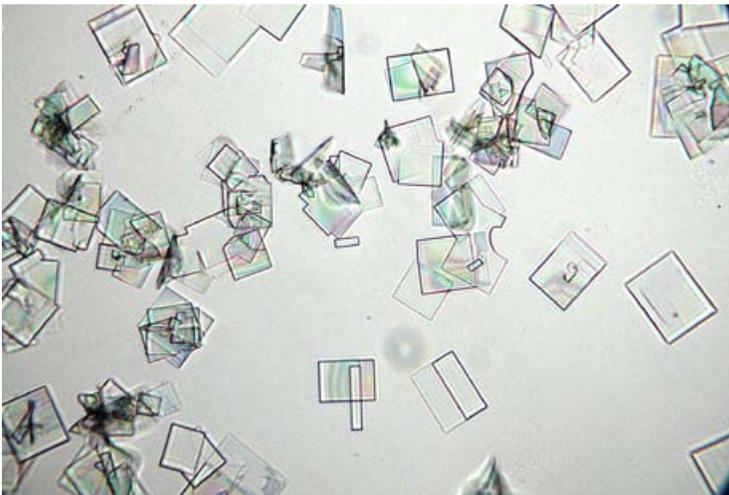
Méthode

Mélanger un aliquot (10 μ l) de la solution à tester (à 1 g/L) avec 10 μ l du réactif sur une lame. On se sert d'une pipette en plastique pour faciliter la nucléation et la formation de cristaux [35].

Résultats

Avec la BZP, on obtient des plaquettes rectangulaires transparentes, comme le montre la figure II, tandis qu'avec la TFMPP un précipité blanc apparaît mais aucun cristal ne se forme.

Figure II. Réaction microcristalline avec du chlorure de mercure pour la BZP [36]



4.5 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La CCM est une technique fréquemment utilisée pour séparer et identifier les drogues illicites. Elle est peu coûteuse, rapide, sensible (moins d'un milligramme d'analyte est nécessaire), souple quant au choix des phases mobile et stationnaire et peut être utilisée pour un large éventail de substances, sous forme de bases ou de sels, des plus polaires jusqu'aux substances apolaires.

Plaques CCM (phase stationnaire)

Couche: Gel de silice d'une épaisseur de 0,25 mm et contenant un indicateur inerte qui émet une fluorescence lorsqu'il est soumis à des UV d'une longueur d'onde de 254 nm (gel de silice GF254).

Taille habituelle des plaques: 20 * 20 cm, 20 * 10 cm, 10 * 5 cm (cette dernière doit être utilisée en plaçant le côté de 10 cm de longueur verticalement par rapport à la cuve chromatographique).

Les plaques préparées par l'analyste doivent être activées avant usage en les plaçant dans une étuve à 120 °C pendant 10 à 30 minutes. Les plaques sont ensuite disposées sur du gel de silice dans un dessiccateur exempt de graisse. Pour les plaques vendues dans le commerce, l'activation par chauffage n'est pas nécessaire.

Systèmes solvants

Préparer les systèmes solvants (système A, B, C, D et E, présentés dans le tableau 6) de manière la plus précise possible à l'aide de pipettes, de dispensettes et d'éprouvettes graduées [33]. Laisser le système solvant dans la cuve suffisamment longtemps pour que la saturation de la phase vapeur soit achevée avant d'effectuer l'analyse (avec des cuves doublées de papier adsorbant, cela prend environ cinq minutes).

Tableau 6. Systèmes solvants et méthodes de révélation utilisés pour l'analyse des pipérazines par CCM [33]

<i>Système</i>	<i>Solvants</i>	<i>Proportions respectives de solvant</i>	<i>Méthode de révélation</i>
A	butane-2-one diméthylformamide ammoniaque (à 25 %)	13 0,9 0,1	Lumière ultraviolette
B	propane-2-ol ammoniaque (à 25 %)	95 5	Réactif de Dragendorff
C	acétone toluène ammoniaque (à 25 %)	20 10 1	Réactif de Simon
D	méthanol ammoniaque (à 25 %)	100 1,5	Réactif à base d'iodoplatinate
E	butane-1-ol acide acétique eau	2 1 1	Solution de méthanol contenant 1 % d'iode

Méthodes de révélation

A. Lumière ultraviolette

B. Réactif de Dragendorff

Préparé selon le protocole décrit au paragraphe 4.3.1.c.

C. Réactif de Simon (modification du réactif utilisé au paragraphe 4.3.1.b)

Préparer les solutions A (solution aqueuse de carbonate de sodium à 20 %) et B (solution aqueuse de nitroprussiate de sodium à 1 %). Mélanger deux volumes identiques des solutions A et B et vaporiser les plaques. Après vaporisation, exposer les plaques à de l'acétaldéhyde gazeux.

D. Réactif à base d'iodoplatinate

Solution A: solution aqueuse d'hydrogène hexachloroplatinate hexahydraté à 10 %

Solution B: solution aqueuse d'iodure de potassium à 4 %

Mélanger les solutions A et B et de l'eau dans des proportions de 1, 25 et 24 en volume.

E. Solution de méthanol contenant 1 % d'iode (en m/v)

Dépôt et développement

Déposer des touches distinctes de 1 μ l et de 5 μ l d'aliquots de la solution à examiner, de 2 μ l des solutions étalons et de 2 μ l de solvant (à titre de contrôle négatif) sur la plaque CCM. Le dépôt doit être effectué avec soin afin de ne pas endommager la surface de la plaque.

Notes d'analyse

- Le point de départ de la migration, c'est-à-dire la "ligne de dépôt", doit être situé à au moins 2 cm du bord inférieur de la plaque.
- La distance entre les applications de l'échantillon (touches) doit être d'au moins 1 cm et les dépôts ne doivent pas être effectués à moins de 1,5 cm des bords latéraux de la plaque.
- Pour éviter l'apparition de taches diffuses au cours du développement, les touches d'échantillon doivent être aussi petites que possible (2 mm). À cette fin, déposer la solution sous forme d'aliquots plutôt qu'en la déversant en une seule fois.

- Laisser sécher les dépôts et placer la plaque dans la cuve saturée de solvant (la saturation de la phase vapeur est obtenue grâce à des tampons saturés de solvant ou à du papier filtre qui double les parois de la cuve).
- Retirer la plaque de la cuve de développement dès que le solvant atteint la ligne de développement (située à 10 cm de la ligne de dépôt) tracée au préalable; sinon des taches diffuses apparaîtront.

Révélation/détection

Les plaques doivent être séchées avant révélation. On peut laisser le solvant s'évaporer à température ambiante ou procéder à un séchage par air chaud pulsé. Dans ce dernier cas, il faut s'assurer qu'aucun composé intéressant n'est thermolabile. Pour que les couleurs apparaissent correctement, il faut obligatoirement éliminer de la plaque toute trace d'ammoniaque ou d'autres bases.

Interprétation

Après révélation, marquer la position des taches (au crayon, par exemple) et calculer les valeurs du rapport frontal (R_f).

$$R_f = \frac{\text{Distance de migration: de l'origine au centre de la tache}}{\text{Distance de développement: de l'origine au front du solvant}}$$

Tableau 7. Résultats d'une CCM pour les pipérazines [33]

Composé	Système solvant (R_f)				
	A	B	C	D	E
BZP	0,03	0,15	0,13	0,25	0,66
2-TFMPP	0,11	0,41	0,36	0,33	0,8
<i>m</i> TFMPP	0,11	0,37	0,36	0,38	0,78
4-TFMPP	0,11	0,37	0,36	0,33	0,77
2-MeOPP	0,05	0,26	0,18	0,28	0,74
4-MeOPP	0,05	0,25	0,2	0,28	0,72
<i>m</i> CPP/3-CPP	0,11	0,38	0,37	0,32	0,77
4-CPP	0,07	0,3	0,3	0,27	0,77
2-FPP	0,12	0,4	0,36	0,28	0,74
4-FPP	0,07	0,3	0,25	0,24	0,74
Méthamphétamine	0,09	0,37	0,32	0,21	0,76
Diméthylamphétamine	0,25	0,42	0,51	0,28	0,7
MDMA	0,09	0,36	0,32	0,21	0,74

Notes d'analyse

- Les valeurs du R_f ne sont pas toujours reproductibles en raison de petites différences dans la composition et dans l'activation des plaques, dans les systèmes solvants, dans la saturation de la cuve ou dans la distance de développement. Par conséquent, les valeurs du R_f fournies ne constituent qu'une indication du comportement chromatographique des substances considérées.
- Il est indispensable que les étalons de référence soient appliqués simultanément sur la même plaque.
- Pour les besoins de l'identification, il faut toujours tenir compte à la fois de la valeur du R_f et de la couleur des taches après vaporisation des révélateurs adéquats.

4.6 Chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec détection par ionisation de flamme (CPG/FID)

L'appareil de CPG de choix pour les analyses de routine est le chromatographe en phase gazeuse doté de colonnes capillaires dont le diamètre intérieur est compris entre 0,2 et 0,32 mm.

4.6.1 Méthode de CPG/FID qualitative

Four du chromatographe:	Température de la colonne fixée initialement à 100 °C, maintenue constante pendant une minute, portée progressivement à 280 °C à la vitesse de 25 °C/mn et maintenue à la température finale pendant trois minutes.
Colonne:	5 % phényl, 95 % méthyl silicone, longueur 10 m, Ø intérieur 0,32 mm, épaisseur de film 0,52 µm
Paramètres d'injection:	Mode: Avec division (50/1), 280 °C, injection de 1 µl
Gaz vecteur:	Hydrogène, 1,8 ml/mn
Détecteur:	FID, température du détecteur: 280 °C

Tableau 8. Temps de rétention relatifs (TRR) pour des échantillons dissous dans du méthanol

<i>Composé</i>	<i>Temps de rétention relatif (TRR)</i>
Diméthylsulfone	0,277
Méthamphétamine	0,615
Diméthylphtalate	0,947
BZP	1,00 (4,212 mn)
TFMPP	1,039
MDMA	1,043
2-MeOPP	1,155
4-MeOPP	1,287
3-MeOPP	1,303
Caféine	1,362

4.6.2 Méthode de CPG quantitative

Solution mère étalon interne

Préparer une solution de diméthylphtalate à 0,25 mg/ml dans du méthanol.

Préparation de la solution étalon

Préparer une solution en dissolvant la pipérazine à analyser à une concentration d'environ 1 mg/ml dans la solution mère étalon interne.

Préparation de l'échantillon

Peser avec précision une partie de l'échantillon à analyser dans une fiole jaugée et compléter au trait avec la solution mère étalon interne. Si nécessaire, diluer l'échantillon de sorte que sa concentration finale soit à peu la même que celle de la solution étalon.

Four du chromatographe: Température de la colonne fixée initialement à 130 °C, maintenue constante pendant une minute, portée progressivement à 200 °C à la vitesse de 25 °C/mn et maintenue à la température finale pendant trois minutes.

Colonne: 10 m x 0,32 mm, épaisseur de film 0,52 µm

Phase: 5 % phényl 95 % méthyl silicone

Gaz vecteur: Hydrogène à 1 ml/mn

Paramètres d'injection: Mode: Avec division (50/1), 280 °C, injection de 1 µl

Détecteur: FID

Résultats

Plage linéaire: 0,050-1,206 mg/ml

Répétabilité: Coefficient de variation inférieur à 0,5 %

Coefficient de corrélation: 0,999

Exactitude: Marge d'erreur inférieure à 5 %

Tableau 9. TRR pour des échantillons dissous dans une solution mère étalon interne

Composé	Temps de rétention relatif (TRR)
Méthamphétamine	0,472
2-MeOPP	1,279
BZP	1,00 (2,23)
TFMPP	1,073
3-MeOPP	1,506
Diméthylphthalate	0,917
Caféine	1,969
4-MeOPP	1,547

4.7 Chromatographie en phase gazeuse/ spectrométrie de masse (CPG/SM)

La CPG/SM est l'une des techniques les plus fréquemment employées pour identifier les échantillons de drogue soumis à une analyse médico-légale. Cette technique composite allie le pouvoir de séparation et la sensibilité de la CPG à la prise en compte de la spécificité de l'analyte en spectroscopie. Elle peut fournir des données spectrales très précises sur chacun des composés d'un mélange complexe qui n'a pas préalablement subi de séparation.

4.7.1 Première méthode de CPG/SM [37]

Four du chromatographe: Température de la colonne fixée initialement à 100 °C, maintenue constante pendant cinq minutes, portée progressivement à 290 °C à la vitesse de 10 °C/mn et maintenue à la température finale pendant 20 minutes.

Colonne:	5 % phényl 95 % méthyl silicone, longueur 30 m, Ø intérieur 0,25 mm, épaisseur de film 0,25 µm
Paramètres d'injection:	Sans division, injection de 1 µl Température de l'injecteur: 250 °C,
Gaz vecteur:	Hélium, 1,1 ml/mn
Détecteur:	Mode d'ionisation: électronique, 70 eV Température ligne de transfert: 290 °C Température de la source d'ionisation: 200 °C
Paramètres de la SM:	Paramètres d'acquisition: TIC Gamme d'uma: 30-350

Tableau 10. Temps de rétention (TR) et temps de rétention relatif (TRR) en CPG pour des échantillons dissous dans du méthanol

<i>Composé</i>	<i>TR en CPG</i>	<i>TRR en CPG</i>
4-FPP	13,37	0,97
2-MeOPP	14,85	1,08
Phényl-1 pipérazine	13,75	1,00
3-MeOPP	16,47	1,20
3-FPP	13,71	1,00
4-MeOPP	16,15	1,17
2-FPP	12,77	0,93
2-CPP	14,64	1,06
3-CPP/mCPP	15,99	1,16
4-CPP	16,04	1,17
2,3-XP	15,26	1,11
3,4-XP	16,25	1,18
mTFMPP	14,65	1,07
2,5-XP	14,81	1,08
2,4-XP	14,87	1,08
2-TFMPP	13,53	0,98
3-TMP	13,32	0,97
MBZP	13,05	0,95
BZP	13,10	0,95
MDBZP	17,32	1,26
2-PEP	15,00	1,09

Note: Les temps de rétention relatifs ont été calculés à partir des valeurs qui figurent dans le tableau 3 de la référence 37.

4.7.2 Deuxième méthode de CPGISM [38]

Four du chromatographe:	Température de la colonne fixée initialement à 80 °C, maintenue constante pendant quatre minutes, portée progressivement à 280 °C à la vitesse de 20 °C/mn et maintenue à cette valeur pendant huit minutes. Elle est ensuite portée progressivement à 290° C à la vitesse de 20 °C mn et maintenue à cette valeur pendant 11 mn 30 s.
Colonne:	GCMS-QP2010 de Shimadzu associée à une colonne HP-5MS (30 m x 0,25 mm, 0,50 µm)
Paramètres d'injection:	Mode: Sans division; température de l'injecteur: 225 °C, injection de 1 µl
Gaz vecteur:	Hélium, 1 ml/mn; pression: 0,65 bar
Détecteur:	Mode d'ionisation: électronique, 70 eV Température ligne de transfert: 300 °C Température de la source d'ionisation: 230°C
Paramètres de la SM:	Durée d'élution: 3 mn Mode d'acquisition: TIC Gamme d'uma: 40-450; durée d'acquisition: 1 s

Tableau 11. TR et TRR pour des échantillons dissous dans du méthanol

Composé	TR (mn)	TRR (mn)
Quinoléine	9,049	0,82
BZP	10,989	1,00
4-FPP	11,132	1,01
TFMPP	11,185	1,02
3-MePP	11,800	1,07
4-MePP	11,800	1,07
2-CPP	11,867	1,08
2-MeOPP	11,861	1,08
mCPP	12,600	1,15
4-MeOPP	12,639	1,15
4-CPP	12,639	1,15
Pyribenzamine	13,941	1,27
DBZP	14,919	1,36

4.7.3 Troisième méthode de CPG/SM [39, 40]

Préparation des échantillons: Échantillons dissous dans de l'acétonitrile.

Four du chromatographe:	Température de la colonne fixée initialement à 100 °C, maintenue constante pendant une minute, portée progressivement à 180 °C à la vitesse de 12 °C/mn et maintenue à cette valeur pendant deux minutes. Elle est ensuite portée progressivement à 200 °C à la vitesse de 10 °C mn et maintenue à cette valeur finale pendant cinq minutes.
Colonne:	Chromatographe 7890A Agilent avec une colonne capillaire en trifluoropropylméthylpolysiloxane (Rtx-200) (30 m x 0,25 mm, 0,50 µm)
Paramètres d'injection:	Mode: Sans division, 250 °C, injection de 1 µl
Gaz vecteur:	Hélium, 0,7 ml/mn; Pression: 0,69 bar
Détecteur:	Mode d'ionisation: électronique, 70 eV Température ligne de transfert: 280 °C Température de la source d'ionisation: 230 °C Température d'interface: 250 °C

4.8 Chromatographie en phase gazeuse à détection infrarouge (CPG/IR) [39, 40]

Les récents progrès de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et de la chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire ont permis de fabriquer des appareils combinant la CPG et la FTIR. Ces appareils se servent des propriétés de la chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire pour vaporiser et séparer les composés individuels puis déterminent le spectre infrarouge de chacun d'entre eux en phase vapeur.

Préparation des échantillons: Échantillons dissous dans de l'acétonitrile.

Conditions de fonctionnement de la CPG/IIR

Four du chromatographe:	Température de la colonne fixée initialement à 100 °C, maintenue constante pendant une minute, portée progressivement à 230 °C à la vitesse de 20 °C/mn et maintenue à cette valeur finale pendant 15 minutes.
Colonne:	Chromatographe Hewlett-Packard 5890 Series II avec une colonne capillaire constituée de 50 % phényl, 50 % méthylpolysiloxane (Rxi-50) (30 m, Ø intérieur 0,25 mm, 0,5 µm)
Paramètres d'injection:	Mode: Sans division, 1 µl
Gaz vecteur:	Hélium, 0,7 ml/mn, pression: 0,69 bar
Plage infrarouge:	4000-650 cm ⁻¹
Résolution	8 cm ⁻¹
Détection:	Vitesse d'acquisition: 1,5 acquisition/s Température de la cuve à circulation: 280 °C Température ligne de transfert: 280 °C

4.9 Chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP)

Comme la CPG, la CLHP est une technique de séparation importante qui est utilisée pour analyser des drogues. La chromatographie en phase inverse est la méthode la plus fréquemment appliquée pour analyser les drogues contenues dans des substances saisies et la colonne la plus universelle et la plus polyvalente est une colonne en silice greffée octadécyle (C18). Il convient de tenir compte de la longueur, du diamètre, de la taille des particules, de la porosité et du taux de carbone des colonnes existantes avant d'effectuer un choix définitif. Étant donné que l'analyste dispose d'un large choix possible de phases stationnaires et de phases mobiles, toutes les méthodes doivent être correctement validées et/ou vérifiées avant d'être utilisées en routine.

4.9.1 Première méthode de CLHP (qualitative) [37]

Préparation de l'échantillon

Dissoudre environ 10 mg d'échantillon dans 10 ml d'une solution contenant un mélange d'acide chlorhydrique et de méthanol (1/1) à 20 mM. Diluer 1 ml de la solution dans du méthanol afin d'atteindre un volume total de 10 ml. Passer ce liquide à travers un filtre à membrane dont les pores ont un diamètre de 0,45 micron.

Colonne:	C18, 4,6 mm (Ø intérieur) x 250 mm, 5 µm, thermostatée à 40 °C
Phase mobile:	A) Acétonitrile B) Acide heptafluorobutyrique à 5 mM Un programme de gradient a été utilisé. 0 mn 18:82, A:B 10 mn 18:82, A:B 25 mn 28:72, A:B 50 mn 30:70, A:B
Débit:	1 ml/mn
Volume d'injection:	10 µl
Détection:	Barrette de photodiodes, 199-360 nm

Tableau 12. TR et TRR par rapport à la phényl-1 pipérazine pour certaines pipérazines

<i>Composé</i>	<i>TR</i>	<i>TRR</i>
4-FPP	4,20	0,68
2-MeOPP	8,02	1,29
Phényl-1-pipérazine	6,21	1,00
3-MeOPP	9,50	1,53
3-FPP	10,82	1,74
4-MeOPP	8,02	1,29
2-FPP	9,42	1,52
2-CPP	16,15	2,60
3-CPP/mCPP	19,03	3,06
4-CPP	19,38	3,12
2,3-XP	26,63	4,29
3,4-XP	22,26	3,58
4-TFMPP	31,66	5,10

Composé	TR	TRR
2,5-XP	29,41	4,74
2,4-XP	30,83	4,96
TFMPP	30,06	4,84
3-TMP	5,73	0,92
MBZP	6,80	1,09
BZP	6,60	1,06
MDBZP	7,05	1,14
2-PEP	8,12	1,31

Note: Les TR et les TRR ont été calculés à partir des valeurs qui figurent dans le tableau 3 de la référence 37.

4.9.2 Deuxième méthode de CLHP (qualitative et quantitative) [31]

Préparation de l'échantillon

Peser avec précision une partie de l'échantillon dans une fiole jaugée et la diluer dans de l'acide chlorhydrique à 0,01 M. Si nécessaire, diluer l'échantillon de sorte que la concentration finale soit à peu près égale à la valeur habituelle.

Conditions de fonctionnement de la CLHP

Colonne:	C18, 4,6 mm x 250 mm, 10 µm,
Phase mobile:	86 % d'un tampon, le phosphate de sodium et d'hexylammonium (NaHAP), et 14 % d'acétonitrile Préparation du tampon: 4 L d'eau distillée, 10 g d'hydroxyde de sodium, 30 ml d'acide phosphorique et 8 ml d'hexylamine
Débit:	1 ml/mn
Volume d'injection:	3 µl
Détection:	UV, 210 nm

Résultats

Plage linéaire: 0,051-0,508 mg/ml

Répétabilité: Coefficient de variation inférieur à 3 %

Coefficient de corrélation: 0,9993

Exactitude: Marge d'erreur inférieure à 5 %

Tableau 13. Temps de rétention relatifs pour certaines pipérazines

<i>Composé</i>	<i>TRR</i>
2-MeOPP	1,0 (5,13 mn)
BZP	0,45
3-MeOPP	1,10
4-MeOPP	0,87
TFMPP	5,11

4.10 Électrophorèse capillaire (EC)

L'électrophorèse capillaire est une technique d'analyse qui consiste à séparer des espèces chimiques chargées en appliquant un champ électrique dans un tube capillaire en silice fondue. Le paragraphe suivant présente, pour certaines pipérazines, une méthode d'analyse qualitative et quantitative qui repose sur ce principe.

4.10.1 Méthode qualitative et quantitative d'électrophorèse capillaire [31]

Solution mère étalon interne

Préparer une solution aqueuse de chlorhydrate de thiamine à une concentration de 0,2 mg/ml.

Préparation de la solution étalon

Préparer une solution étalon en dissolvant la pipérazine à analyser à une concentration d'environ 0,4 mg/ml dans la solution mère étalon interne.

Préparation de l'échantillon

Peser avec précision une partie de l'échantillon à analyser et le dissoudre dans la solution mère étalon interne. L'échantillon doit alors être dilué dans la solution mère de sorte que sa concentration soit à peu près la même que celle de la solution étalon.

Mode:	Solution libre
Tube capillaire:	Tube capillaire en silice fondue de 34 cm x 50 µm
Tampon de migration:	Tampon de phosphate de lithium à 100 mM (pH 2,3)
Détecteur:	UV, 210 nm
Tension:	20 kV
Température:	20 °C, refroidi par air
Injection:	Hydrodynamique, 50 mbars pendant 2,5 s
Durée de fonctionnement:	6 mn
Durée de rinçage:	1 mn

Résultats

Plage linéaire: 0,05-1,2 mg/ml

Répétabilité: Coefficient de variation inférieur à 3 %

Coefficient de corrélation: 0,999

Exactitude: Marge d'erreur inférieure à 5 %

Tableau 14. Durées de migration relatives (DMR)

Composé	DMR
Thiamine	0,892
BZP	1,0 (3,525 mn)
TFMPP	1,417
2-MeOPP	1,337
3-MeOPP	1,349
4-MeOPP	1,296

4.11 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

La FTIR permet de confirmer l'identité d'une substance. Il est donc possible d'identifier de manière certaine une pipérazine spécifique grâce à l'unicité de son spectre. Le spectre infrarouge des poudres qui, grâce à l'analyse chromatographique antérieure, ont été jugées relativement pures peut être obtenu directement à l'aide d'une pastille de KBr afin de le comparer à celui de la base libre ou du sel de chlorhydrate d'une pipérazine particulière. Pour les comprimés, les gélules et les mélanges de poudres, il faut effectuer une extraction afin d'obtenir une base libre.

Notes d'analyse

- La technique des pastilles de KBr consiste à réduire un échantillon sec en poudre très fine puis à mélanger à peu près 2 mg de l'échantillon homogénéisé à 200 mg de bromure de potassium soigneusement séché et broyé. Ce mélange est ensuite pressé afin d'obtenir une fine pastille transparente.
- Le bromure de potassium doit être de "qualité infrarouge" et séché à 105 °C pendant au moins une heure. Il peut être conservé dans un dessiccateur contenant un déshydratant puissant (gel de silice) ou laissé dans le four puis retiré en temps utile.

Tableau 15. Bandes spectrales infrarouges caractéristiques de certaines pipérazines (les échantillons liquides ont été analysés sous forme de film fin déposé entre des pastilles de NaCl et les solides sous forme de pastilles de KBr; plage de nombres d'ondes: 600 cm^{-1} -4 000 cm^{-1}) [33]

<i>Substance</i>	<i>Bandes infrarouges caractéristiques (nombre d'onde, en cm^{-1})</i>
BZP	698, 739, 1142, 1319, 1454
TFMPP	1120, 1163, 1319, 1354, 1450
2-TFMPP	1036, 1109, 1136, 1315, 1454
4-TFMPP	1068, 1109, 1244, 1325, 1614
2-MeOPP	748, 1028, 1240, 1450, 1500
BZP.2HCl	702, 748, 957, 1074, 1431

TFMPP.HCl	1120, 1165, 1321, 1352, 1589
4-MeOPP.2HCl	835, 1018, 1255, 1444, 1518
4-CPP.HCl	818, 1147, 1253, 1454, 1497
4-FPP.2HCl	845, 1165, 1228, 1423, 1512
2-FPP.HCl	764, 1149, 1209, 1252, 1500
3-CPP/mCPP.HCl	750, 945, 1253, 1489, 1595

5. Bibliothèques

Il y a peu de bibliothèques qui permettent d'identifier les composés pipéraziniques et celles qui existent sont onéreuses. Takahashi *et al.* ont présenté une méthode qui permet de créer une bibliothèque de ce type [37].

5.1 Spectrophotométrie dans l'ultraviolet

La longueur d'onde correspondant au pic d'absorption en milieu acide aqueux pour certaines pipérazines est présentée dans le tableau suivant.

Tableau 16. Données spectroscopiques dans l'ultraviolet pour certaines pipérazines [31]

<i>Composé</i>	<i>Pic d'absorption (en nm)</i>
BZP	193
2-MeOPP	206
3-MeOPP	210
4-MeOPP	196
TFMPP	202

5.2 Données de CPG/SM pour certaines pipérazines

Les caractéristiques de fragmentation de certaines pipérazines ont été obtenues par ionisation électronique à une énergie de 70 eV. Les ions sont énumérés par ordre décroissant d'intensité des pics dans les conditions expérimentales appliquées.

Tableau 17. Ions caractéristiques du spectre de masse obtenu par ionisation électronique pour certaines pipérazines [33]

<i>Substance</i>	<i>Ions caractéristiques (m/z)</i>
BZP	91, 134, 56, 120, 176 (M ⁺)
<i>m</i> TFMPP	188, 145, 172, 56, 230 (M ⁺)
<i>o</i> TFMPP	188, 145, 172, 56, 230 (M ⁺)
<i>p</i> TFMPP	188, 145, 172, 56, 230 (M ⁺)
<i>o</i> MeOPP	150, 135, 120, 192 (M ⁺)
<i>p</i> MeOPP	150, 135, 120, 192 (M ⁺)
<i>m</i> CPP	154, 56, 196 (M ⁺)
<i>p</i> CPP	154, 56, 196 (M ⁺)
<i>o</i> FPP	138, 122, 56, 180 (M ⁺)
<i>p</i> FPP	138, 122, 56, 180 (M ⁺)

Autres ouvrages à consulter

Aitchison L., *Exposure to benzylpiperazine (BZP) in adolescent rats: Adulthood changes in anxiety-like behaviour*. Master, Université de Canterbury, 2006.

Alansari M. et Hamilton D., Nephrotoxicity of BZP-based herbal party pills: a New Zealand case report, *The New Zealand Medical Journal*, 119 (1233) (2009) 1-3.

Analysis of the Recreational Drug N-Benzylpiperazine in Serum, centre antipoison Guy et Saint-Thomas, Université Saint-Georges de Londres, Londres, Royaume-Uni. www.iatdmct.org/images/File/young%20scientists/BZP_Final_Ariel.pdf.

Antia U., Lee H. S., Kydd R. R., Tingle M. D. et Russell B. R., Pharmacokinetics of 'party pill' drug N-benzylpiperazine (BZP) in healthy human participants, *Forensic Science International*, 186 (1-3) (2009) 63-67.

Baltzly R., Buck J. S., Lorz E. et Schon W., The Preparation of N-Mono-substituted and Unsymmetrically Disubstituted Piperazines, *Journal of the American Chemical Society*, 66 (2) (1944) 263-266.

Bishop S. C., *Advanced Capillary Electrophoretic Techniques for the Detection of Date-Rape and Club Drugs for a Forensic Setting*, thèse de doctorat, Université de l'Ohio, 2004.

Boissier J. R., Ratouis R. et Dumont C., Synthesis and Pharmacological Study of New Piperazine Derivatives. I. Benzylpiperazines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 6 (5) (1963) 541-544.

Bossong M. G., Van Dijk J. P et Niesink R. J. M., Methylone and mCPP, two new drugs of abuse?, *Addiction Biology*, 10 (2005) 321-323.

Bossong M. G., Brunt T. M., Van Dijk J. P., Righter S. M., Hoek J., Goldschmidt H. M. J. et Niesink R. J. M., mCPP: an undesired addition to the ecstasy market, *Journal of Psychopharmacology*, 24 (9) (2009) 1395-1401.

Brevet européen n° 048 044 A1, *Phenyl piperazine derivatives having anti-aggressive activity*.

Brevet WO 2008/043839, *Aryl piperazine derivatives useful for the treatment of neuropsychiatry disorders*.

Bryson-Hammond K. A., *Recreational Drug Using Behaviour and Legal Benzylpiperazine Party Pills*, thèse de doctorat, Université Victoria de Wellington (2008).

Butler R. A. et Sheridan J. L., Highs and lows: patterns of use, positive and negative effects of benzylpiperazine-containing party pills (BZP-party pills) amongst young people in New Zealand, *Harm Reduction Journal*, 4 (2007) 18.

Bye C., Munro-Faure A. D., Peck A. W. et Young P. A., A comparison of the effects of 1-benzylpiperazine and dexamphetamine on human performance tests. *European journal of Clinical Pharmacology*, 6 (1973) 163-169.

Campbell H., Cline W., Evans M., Lloyd J. et Peck A.W., Comparison of the effects of dexamphetamine and 1-benzylpiperazine in former addicts, *European journal of Clinical Pharmacology*, 6 (1973) 170-176.

Cao J., Kulkarni S., Husbands S. M., Bowen W. D., Williams W., Kopajtic T., Katz J. L., George C. et Newman A. H., Dual probes for the dopamine transporter and σ_1 receptors: novel piperazinyl alkyl-bis (4'-fluorophenyl)amine analogues as potential cocaine-abuse therapeutic agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2003) 2589-2598.

Chaudhary P., Nimesh S., Yadav V., Verma A. Kr. et Kumar R., Synthesis, characterization and *in vitro* biological studies of novel cyano derivatives of N-alkyl and N-aryl piperazine, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (4) (2007) 471-476.

Clark R. B. et Elbaum D., An orthogonal protection strategy for the synthesis of 2-substituted piperazines, *Tetrahedron*, 63 (2007) 3057-3065.

Cohen, B. M. et Butler, R., BZP-party pills: A review of research on benzylpiperazine as a recreational drug, *International Journal of Drug Policy*, 22 (2011) 95-101.

De Boer D., Bosman I. J. Hidvégi E., Manzoni C., Benko A. A., Dos Reys L. et Maes R. A. A., Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European Market, *Forensic Science International*, 121 (1-2) (2001) 47-56.

Denis C. M. et Baryla N. E., Determination of piperazine in pharmaceutical drug substances using capillary electrophoresis with indirect UV detection, *Journal of Chromatography A*, 1110 (1-2) (2006) 268-271.

Gadzala-Kopciuch, R., Accurate HPLC Determination of Piperazine Residues in the Presence of Other Secondary and Primary Amines, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 28 (2005) 2211-2223.

Hashimoto K., Maeda H. et Goromaru T., Effects of benzylpiperazine derivatives on the neurotoxicity of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine in rat brain, *Brain Research*, 590 (1-2) (1992) 341-344.

Herndon J. L., Pierson M. E. et Glennon R. A., Mechanistic investigation of the stimulus properties of 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine, *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 43 (1992) 739-748.

Johanson C. E., Kilbey M., Gatchalian K. et Tancer M., Discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans trained to discriminate among d-amphetamine, *meta*-chlorophenylpiperazine and placebo, *Drug and Alcohol Dependence*, 81 (2006) 27-36.

Kikura-Hanajiri R., Uchiyama N. et Goda Y., Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan, *Legal Medicine*, 13 (2011) 109-115.

Legal ecstasy (MDMA), *Forensic Drug Abuse Advisor*, 13(8) (2001) 60.

Machado A., Tejera E. et Rebelo I., Influence of arylpiperazines aromatic structure over differential affinity for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors, *Electronic Journal of Biomedicine*, 2 (2009) 9-19.

Maurer H. H., Mass spectra of Select Benzyl- and Phenyl- Piperazine Designer Drugs, *Microgram Journal*, 2 (1-4) (2004) 22-26.

Moloney G. P., Garavelas A., Martin G. R., Maxwell M. et Glen R. C., Synthesis and serotonergic activity of variously substituted (3-amido)phenylpiperazine derivatives and benzothiophene-4-piperazine derivatives: novel antagonists for the vascular 5-HT_{1B} receptor, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (2004) 305-321.

Nikolova I. et Danchev N., Piperazine based substances of abuse: a new party pills on Bulgarian drug market, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 22 (2) (2008) 652-655.

Peters F. T., Schaefer S., Staack R. F., Kraemer T. et Maurer H. H., Screening for and validated quantification of amphetamines and of amphetamine- and piperazine-derived designer drugs in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry, *Journal of Mass Spectrometry*, 38 (2003) 659-676.

Rajkumar R., Pandey D. K., Mahesh R. et Radha R., 1-(*m*-Chlorophenyl)piperazine induces depressogenic-like behaviour in rodents by stimulating the neuronal 5-HT_{2A} receptors: Proposal of a modified rodent antidepressant assay, *European Journal of Pharmacology*, 608 (2009) 32-41.

Russell M. J. et Bogun B., New “party pill” components in New Zealand: the synthesis and analysis of some β -ketone analogues of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) including β k-DMBDB (β -ketone-N,N-dimethyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine), *Forensic Science International*, 210 (2011) 174-181.

Sheridan J. et Butler R. "They're legal so they're safe, right?" What did the legal status of BZP-party pills mean to young people in New Zealand?, *International Journal of Drug Policy*, 21 (2010) 77-81.

Song K., Lee S., Chun H. J., Kim J. Y., Jung M. E., Ahn K., Kim S., Kim, J. et Lee J., Design, synthesis and biological evaluation of piperazine analogues as CB1 cannabinoid receptor ligands, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (7) (2008) 4035-4051.

Staack R., Piperazine designer drugs of abuse, *The Lancet*, 369 (9571) (2007) 1411-1413.

Staack R. F., Theobald D. S., Paul L. D., Springer D., Kraemer T. et Maurer H. H., *In vivo* metabolism of the new designer drug 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (MeOPP) in rat and identification of the human cytochrome P450 enzymes responsible for the major metabolic step, *Xenobiotica*, 34 (2) (2004) 179-192.

Staack R. F., Fritschi G. et Maurer H. H., Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug *N*-Benzylpiperazine in urine using gas chromatography-mass spectrometry, *Journal of Chromatography B*, 773 (2002) 35-46.

Tancer M. E. et Johanson C. E., The subjective effects of MDMA and *m*CPP in moderate MDMA users, *Drug and Alcohol Dependence*, 65 (2001) 97-101.

Tancer M. E. et Johanson C. E., Reinforcing, subjective, and physiological effects of MDMA in humans: a comparison with d-amphetamine and *m*CPP, *Drug and Alcohol Dependence*, 72 (2003) 33-44.

Tanemura K., Suzuki T., Nishida Y., Satsumabayashi K. et Horaguchi T., Halogenation of Aromatic Compounds by *N*-chloro-, *N*-bromo-, and *N*-iodosuccinimide, *Chemistry Letters*, 32 (10) (2003) 932-933.

US Patent 2008/0119484 A1 May 22, 2008, *Novel use of 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine and its physiologically acceptable salts*, Gerd Bartoszyk, Arlington, Virginie (États-Unis).

US Patent 2008/0119485, *Novel Benzofurans and Indols*.

US 6,573,264 Jun 3, 2003, *Heteroaryl alkyl piperazine derivatives*, Zablocki J., Mountain View, Californie (États-Unis).

US 7,067,513 Jun 27, 2006, *Phenylpiperazines*, Van Hes R., Weesp (Pays-Bas).

US 2003/0216409 A1 Nov 20, 2003, *Heteroaryl Alkyl Piperazine Derivatives*, Zablocki J., Mountain View, Californie (États-Unis).

US 2006/0293313 A1 Dec 28, 2006, *New Phenylpiperazines*, Van Hes R., Weesp (Pays-Bas).

- Wenzel T. J. et Chisholm C. D., Using NMR spectroscopic methods to determine enantiomeric purity and assign absolute stereochemistry, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 59 (2011) 1-63.
- Westphal F., Junge T., Girreser U., Stobbe S. et Brunet Perez S., Structure elucidation of a new designer benzylpiperazine: 4-Bromo-2,5-dimethoxybenzylpiperazine, *Forensic Science International*, 187 (2009) 87-96.
- Wikstrom M., Holmgren P. et Ahlner J., A2 (*N*-Benzylpiperazine) a New Drug of Abuse in Sweden. *Journal of Analytical Toxicology*, 28 (2004) 67-70.
- Wood D. M., Dargan P. I., Button J., Holt D. W., Ovaska H., Ramsey J. et Jones A. L., Collapse, reported seizure—and an unexpected pill, *The Lancet*, 369 (2007) 1490.
- Wu N., Yehl P. M., Gauthier D. et Dovletoglou A., Retention and Thermodynamic Studies of Piperazine Diastereomers in Reversed-Phase Liquid Chromatography, *Chromatographia*, 59 (2004) 189-195.
- Yarosh H. L., Katz E. B., Coop A. et Fantegrossi W. E., MDMA-like behavioral effects of *N*-substituted piperazines in the mouse, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 88 (2007) 18-27.
- Zhang Y., Rothman R., Dersch C. M., de Costa B. R., Jacobson, A. E. et Rice K. C., Synthesis and transporter binding properties of bridged piperazine analogues of 1-[2-[bis(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine (GBR 12909), *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2000) 4840-4849.

Références

1. Doemling A., (2005), *Ethylenediamines* — Dow Chemical.
2. Doemling A., Convergent and Fast Route to Piperazines via IMCR, *Organic Chemistry Highlights* (2005), disponible sur: <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05July.shtm>.
3. Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS), *Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2007*, Vienne, Autriche (2008).
4. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), *BZP et autres pipérazines*, disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp/fr>.
5. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), *Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances*, Lisbonne, Portugal (2009).
6. Piperazine, disponible sur: <http://chemindustry.ru/Piperazine.php>.
7. Piperazine Chips, disponible sur: http://www.basf.com/group/corporate/en/brand/PIPERAZINE_CHIPS.
8. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC), *Rapport mondial sur les drogues 2011*, Vienne (2011).
9. Piperazine, disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00592>
10. Office européen de police (Europol) et Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), *Europol-EMCDDA Active Monitoring Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP)*, Lisbonne, Portugal (2007).
11. Organisation mondiale de la Santé, Comité d'experts de la pharmacodépendance, 2012.
12. Office européen de police (Europol) et Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), *Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP)*, Lisbonne (2005).

13. Deprez N. et Roelands M., *Analyses of illegal drugs in Belgium, 2008*, Institut scientifique de santé publique, Bruxelles, Belgique (2009).
14. King L. A. et Kicman A. T., A brief history of 'new psychoactive substances', *Drug Testing and Analysis*, 3 (2011) 401-403.
15. Sheridan J. et Butler R., "They're legal so they're safe, right?" What did the legal status of BZP-party pills mean to young people in New Zealand?, *International Journal of Drug Policy*, 21 (1) (2010) 77-81.
16. Bassindale, T., Benzylpiperazine: the New Zealand legal Perspective. *Drug Testing and Analysis*, 3 (2011) 428-429.
17. Cohen, B. M. et Butler, R., BZP-party pills: A review of research on benzylpiperazine as a recreational drug, *International Journal of Drug Policy*, 22 (2011) 95-101.
18. Arbo M. D., Bastos M. L. et Carmo H. F., Piperazine compounds as drugs of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 122 (3) (2012) 174-185.
19. Nikolova I. et Danchev N., Piperazine Based substances of abuse: a new party pills on Bulgarian drug market. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 22 (2) (2008) 652-655.
20. Baumann M. H., Clark R. D., Budzynski A. G., Partilla J. S., Blough B. E. et Rothman R. B., N-Substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'), *Neuropsychopharmacology*, 30 (2005) 550-560.
21. Elliott S., Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology. *Drug Testing and Analysis*, 3 (2011) 430-438.
22. Baumann M. H., Clark R. D., Budzynski A. G., Partilla J. S., Blough B. E. et Rothman R. B., Effects of "Legal X" Piperazine Analogs on Dopamine and Serotonin Release in Rat Brain, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025 (2004) 189-197.
23. Thompson I., Williams G., Aldington S., Williams M., Caldwell B., Dickson S., Lucas N., MacDowall J., Weatherall M., Frew A., Robinson G. et Beasley R., *Report for the Ministry of Health, November 24, 2006, The benzylpiperazine (BZP) / trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) and alcohol safety study.*
24. Schep L. J., Slaughter R. J., Vale J. A., Beasley D. M. et Gee P., The clinical toxicology of the designer "party pills" benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine, *Clinical Toxicology*. 49 (2011) 131-141.

25. Wilkins C., Girling M., Sweetser P., Huckle T. et Huakau J., *Legal party pill use in New Zealand: Prevalence of use, availability, health harms and 'gateway effects' of benzylpiperazine (BZP) and trifluorophenylmethylpiperazine (TFMPP)*, Centre for Social and Health Outcomes Research and Evaluation (SHORE), Auckland, Nouvelle-Zélande (2006).
26. Craig J. C. et Young R. J., 1-Benzylpiperazine. *Organic Syntheses*, Coll. 5(88) (1973).
27. Pai N. R., Dubhashi D. S., Vishwasrao S. et Pusalkar D., An efficient synthesis of neuroleptic drugs under microwave irradiation, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(5) (2010) 506-517.
28. Díaz-Ortiz Á., de la Hoz A., Alcázar J., Carrillo J. R., Herrero M. A., Muñoz J. M., Prieto P. et de Cózar A., Reproducibility and Scalability of Microwave-Assisted Reactions, *Microwave Heating*, In-Tech, chapitre 7: 137-162.
29. McKibben T., *Investigation of Brytanl - Illicit Manufacturing of BZP and Cocaine Analogues*. présentation effectuée lors du 18^e Séminaire annuel de formation technique de la CLIC à San Antonio (Texas) le 3 septembre 2008.
30. Lednicer D. et Mitscher L. A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley and Sons, vol. 2: 278-308.
31. Méthodes qualitatives et quantitatives appliquées par la DEA.
32. Moffat A. C., *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*, Pharmaceutical Press, Londres, Royaume-Uni (2004).
33. Inoue H., Iwata Y. T., Kanamori T., Miyaguchi H., Tsujikawa K., Kuwayama K., Tsutsumi H., Katagi M., Tsuchihashi H. et Kishi T., Analysis of Benzylpiperazine-like Compounds, *Japanese Journal of Science and Technology for Identification*, 9 (2) (2004) 165-184.
34. Aunan J. et Ely R., *The Forensic Examination of Benzylpiperazine and Phenylpiperazine Homologs*, présentation effectuée lors du 9^e Séminaire annuel de formation technique de la Clandestine Laboratory Investigating Chemists Association (CLIC) à Toronto, Ontario (Canada) en 1999.
35. Elie L., Baron M., Croxton R. et Elie M., Microcrystalline identification of selected designer drugs. *Forensic Science International*, 214 (1-3) (2012) 182-188.
36. Image envoyée par Mark Baron (département des sciences de la vie, Université de Lincoln, Royaume-Uni) et reproduite avec son aimable autorisation.

37. Takahashi M., Nagashima M., Suzuki J., Seto T., Yasuda I. et Yoshida T., Creation and application of psychoactive designer drugs data library using liquid chromatography with photodiode array spectrophotometry detector and gas chromatography-mass spectrometry, *Talanta*, 77 (2009) 1245-1272.
38. Monographies sur les pipérazines réalisées par le London Toxicology Group.
39. Abdel-Hay K. M., Awad T., DeRuiter J. et Clark C. R., Differentiation of methylenedioxybenzylpiperazines (MDBPs) and methoxymethylbenzylpiperazines (MMBPs) by GC-IRD and GC-MS, *Forensic Science International* 210 (2011) 122-128.
40. Abdel-Hay K. M., Awad T., DeRuiter J. et Clark C. R., Differentiation of methylenedioxybenzylpiperazines (MDBP) by GC-IRD and GC-MS. *Forensic Science International*, 195 (2010) 78-85.



ONU DC

Office des Nations Unies
contre la drogue et le crime

Centre international de Vienne, Boîte postale 500, 1400 Vienne, Autriche
Téléphone: (+43-1) 26060-0, Télécopie: (+43-1) 26060-5866, www.unodc.org

Publication des Nations Unies
Imprimé en Autriche



V.13-84520 — Novembre 2013