

La RMN : Un outil prometteur pour contrôler les substances illicites

Contrôle des stupéfiants et nouveaux produits de synthèse, une course permanente

Les stupéfiants représentent un défi constant pour les autorités chargées de leur détection et de leur contrôle. En France, les laboratoires des douanes, ceux de la police scientifique ou encore, au niveau européen, l'agence de l'union européenne sur les drogues (EUDA) sont des instances institutionnelles impliquées dans ces contrôles.

Sur le territoire français, différentes drogues sont en circulation, les plus connues étant le cannabis, l'héroïne, la cocaïne ou l'ecstasy qui sont facilement détectées et identifiées. Le défi actuel pour les laboratoires de contrôle est de caractériser et de surveiller l'émergence de nouvelles molécules, appelées « nouveaux produits de synthèse » (NPS) ou « nouvelles substances psychoactives ». En termes de structure chimique, ces NPS peuvent appartenir à diverses familles, et plusieurs méthodes de classification ont été proposées [1]. Parmi ces molécules, on retrouve des cathinones, des phényléthylamines, des tryptamines, des pipérazines, des amino-indanes, ainsi que

des cannabinoïdes de synthèse. L'observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) et l'EUDA tiennent à jour et publient régulièrement les tendances observées concernant ces substances psychoactives, respectivement en France [2] et en Europe [3].

Dans cette lutte constante pour scruter les nouvelles substances illicites, des méthodes d'analyse doivent continuellement se développer pour demeurer efficaces dans la détection et l'identification de ces molécules. Dans cette fiche, nous vous présentons le rôle de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) comme outil d'analyse et de caractérisation.

La RMN, une seule technique pour diverses approches

La RMN, offre des avantages cruciaux dans la lutte contre les substances illicites qui permettent d'envisager différentes approches :

• **La RMN comme outil de détermination structurale.** Tous les chimistes de synthèse ont recours à la RMN pour caractériser leurs structures chimiques. Il en sera de même si une molécule inconnue fait son apparition sur le marché des stupéfiants. Pour établir sa structure chimique, les expériences RMN qui sont classiquement mises en œuvre seront des expériences de RMN monodimensionnelles du proton (^1H) et du carbone-13 (^{13}C) ainsi que des expériences de RMN bidimensionnelles telles que les expériences de corrélations homonucléaire $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY: COrrélation SpectroscopY) et hétéronucléaires $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ permettant d'observer des corrélations entre noyaux séparés par une liaison (HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation) ou par plusieurs liaisons (HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation). Un exemple de spectres théoriques sur la molécule de cathinone est présenté dans la figure 1. Actuellement, la RMN est un outil

structural pleinement intégré dans les protocoles analytiques européens pour l'élucidation des structures des NPS [4].

• **La RMN comme outil de profilage.** Un avantage majeur de la RMN est son aspect holistique. En effet, si l'on prend le cas de la RMN du proton, toute molécule contenant des protons sera détectable par RMN, à condition qu'elle soit soluble dans le solvant deutéré d'analyse et en concentration suffisante. Ainsi, le spectre RMN de chaque substance potentiellement illicite va constituer une empreinte spectrale qui lui est spécifique. Dans la figure 2A, les spectres RMN de trois cannabinoïdes de synthèse sont présentés. Chacun de ces spectres montre un profil spectral unique et caractéristique de chaque cannabinoïde. Cette approche peut s'appliquer à des molécules pures mais également à des mélanges. Ainsi, dans la figure 2B présentant le spectre RMN d'un mélange de trois composés, il est possible d'identifier chacun des constituants, par au moins, un signal caractéristique.

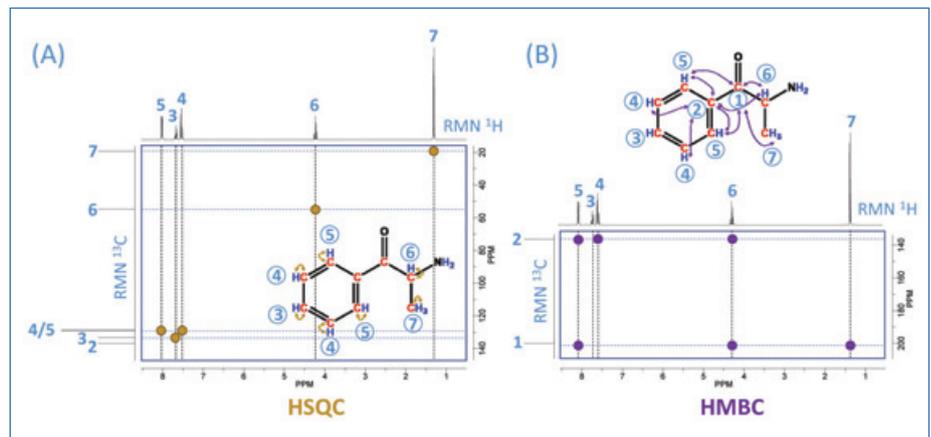


Figure 1 - Spectres RMN bidimensionnels hétéronucléaires théoriques de la cathinone. Les taches de corrélations symbolisées permettent de voir les corrélations entre noyaux de ^1H et ^{13}C séparés par une liaison (HSQC) ou 2 et 3 liaisons (HMBC). Seules les corrélations des carbones quaternaires 1 et 2 sont schématisées dans le spectre HMBC.

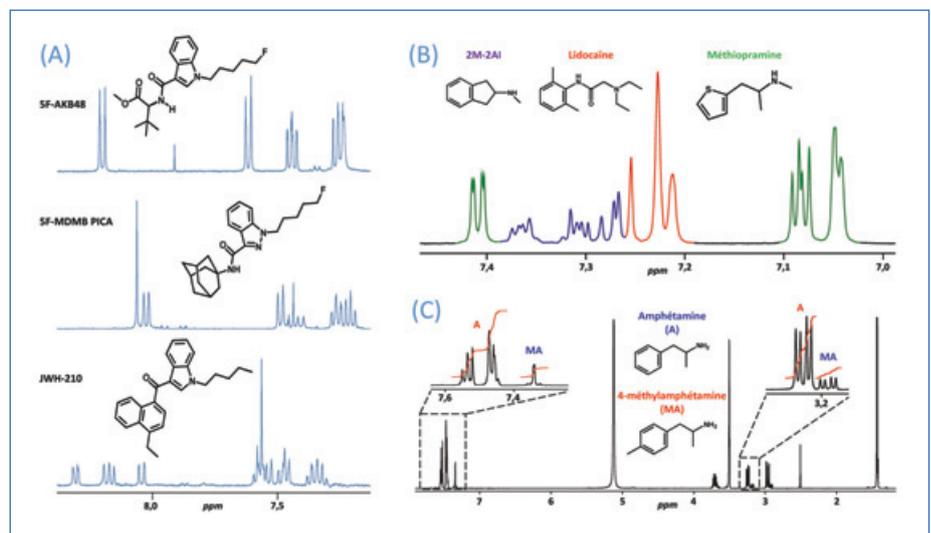


Figure 2 - Spectres RMN du proton enregistrés à 500 MHz (A) Spectres de 3 cannabinoïdes de synthèse (zoom 7.1- 8.4 ppm) (B) Spectre d'un mélange de 3 composés dans un produit de saisie (zoom 7.0- 7.45 ppm), chaque couleur correspond aux signaux d'un des composés (C) Spectre d'un produit de saisie contenant un mélange de deux amphétamines.

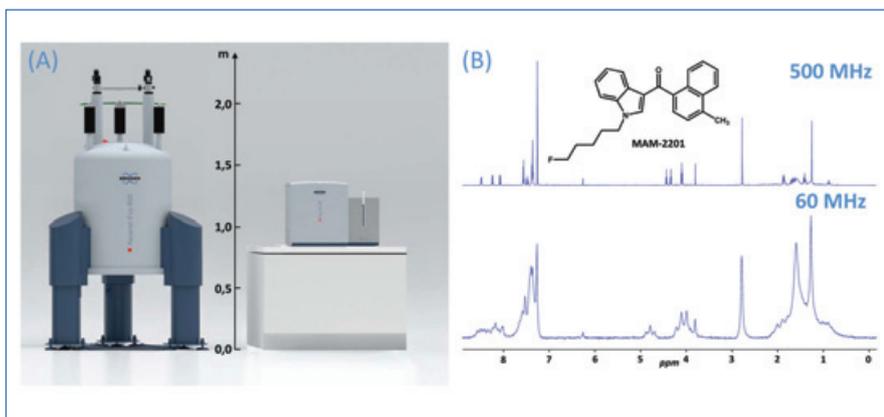


Figure 3 - RMN haut champ versus RMN bas champ. (A) Comparaison de la taille des spectromètres RMN à haut champ et de bas champ de paillasse (©Bruker) (B) Spectres RMN ¹H d'un cannabinoïde de synthèse en solution dans CDCl₃ enregistrés à 500 MHz et 60 MHz.

• **La RMN comme outil de quantification.** La RMN est une technique quantitative par nature dans la mesure où l'aire d'un signal RMN est proportionnelle au nombre de noyaux qui donnent naissance à ce signal, si l'on veille à enregistrer les spectres dans des conditions idoines [5]. Dans la *figure 2C*, présentant le spectre d'un mélange de deux amphétamines, les intégrations permettent ici les quantifications relatives de chaque molécule. L'utilisation d'un composé de référence de concentration connue et l'intégration de son signal permettront ensuite une quantification absolue de chaque constituant du mélange, ceci sans nécessiter la disponibilité de la molécule standard. Cela constitue un atout majeur pour les laboratoires de contrôle.

Quels appareils de RMN pour le contrôle de stupéfiants ?

De façon évidente, les appareils de RMN à haut champ sont les plus performants pour élucider la structure d'une molécule inconnue. Pour cela, des spectromètres avec aimants supraconducteurs et des radiofréquences en proton de 300 à 800 MHz seront classiquement utilisés. Cependant, l'inconvénient majeur de tels équipements est le coût très élevé de l'appareillage, auquel il faut ajouter le coût de la maintenance cryogénique (azote et hélium liquides) et celui du personnel qui doit posséder un haut niveau de technicité. Face à ces contraintes, les appareils RMN à bas champ aussi appelés RMN de paillasse, ont fait leur apparition durant la dernière décennie comme des moyens alternatifs intéressants pour les laboratoires institutionnels de contrôle. Différents constructeurs (Magritech, Nanalysis, Bruker, Oxford Instruments) ont récemment mis sur le marché des spectromètres RMN de paillasse à bas champ (60 à 100 MHz en proton) dont les coûts d'achat et de maintenance sont fortement diminués, car ils font appel à des aimants permanents ne nécessitant pas de cryogénie. De plus, ils sont plus simples d'utilisation et peuvent donc être manipulés par des personnels moins qualifiés. Toutefois, une baisse de la résolution et de la sensibilité est observée pour ces spectromètres de paillasse. Il sera alors préférable de travailler à des concentrations d'au moins un millimolaire, alors que les limites de quantification sont de l'ordre du micromolaire pour un appareil à haut champ. La *figure 3A* permet de visualiser la différence de taille entre les deux types de spectromètres. Plusieurs articles dédiés à l'analyse de substances stupéfiantes ont déjà permis de démontrer la pertinence des RMN de paillasse pour la détection de produits illicites [6,7]. La *figure 3B* compare des spectres RMN du proton d'un cannabinoïde de synthèse enregistrés à 60 et 500 MHz.

Malgré la perte de résolution sur le spectromètre de paillasse, un profil spectral caractéristique est obtenu pouvant permettre la détection et la quantification de la substance.

Le défi de la gestion et l'analyse des données

La RMN comme beaucoup de méthodes de chimie analytique n'échappe pas à la difficulté de traitement des données. Dans le domaine des stupéfiants, un défi majeur est la variété des structures chimiques rencontrées et le nombre important d'échantillons à gérer pour les laboratoires de contrôle. L'automatisation du traitement des données RMN, passe inévitablement par la constitution de bases de données et des analyses de spectres automatisées. Différentes bases de données existent, telles que le « NPS data hub », une base de données internationale mutualisée

au sein de la communauté scientifique, afin de faciliter l'identification rapide de ces substances [8]. Le développement d'un algorithme a déjà été proposé pour faire de l'identification automatique des NPS à partir de spectres RMN à bas champ [9] mais le challenge dans ce domaine reste considérable avec les développements actuels liés à l'intelligence artificielle [10].

En conclusion, la RMN est un outil incontournable dans le contrôle des substances illicites, grâce à sa capacité à détecter, quantifier et déterminer la structure de composés inconnus. Que ce soit à haut ou à bas champ, la RMN offre une solution adaptée aux besoins des laboratoires de contrôles de stupéfiants institutionnels ou ceux de toxicologie. Avec l'émergence de l'analyse automatisée et l'intégration des outils d'intelligences artificielles, la RMN promet d'être au cœur des avancées futures dans la lutte contre le trafic de drogue.

- [1] F. Zapata *et al.*, Chemical classification of new psychoactive substances (NPS), *Microchemical Journal*, **2021**, 163, 105877.
- [2] Observatoire français des drogues et des tendances addictives, Nouveaux produits de synthèse, 2022, <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/> (consulté le 4/06/2024).
- [3] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023), European Drug Report 2023: Trends and Developments, https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en (consulté le 4/06/2024).
- [4] E.D. Tsochatzis *et al.*, Drugs analysis and citizens safety, Workflows for chemical analysis and structural elucidation of new psychoactive substances in the EU, *Safety Science*, **2021**, 137, 105126.
- [5] T. Schoenberger *et al.*, Guideline for qNMR analysis. European Network of Forensic Science Institutes: Wiesbaden, Germany, 2019 https://enfsi.eu/wp-content/uploads/2017/06/qNMR-Guideline_version001.pdf (consulté le 4/06/2024).
- [6] G. Assemat *et al.*, Screening of "spice" herbal mixtures: From high-field to low-field proton NMR, *Forensic Science International*, **2017**, 279, p. 88-95.
- [7] T. Castaing-Cordier *et al.*, High-field and benchtop NMR spectroscopy for the characterization of new psychoactive substances, *Forensic Science International*, **2021**, 321, 110718.
- [8] Novel Psychoactive Substance (NPS) Data Hub, <https://nps-datahub.com/> (consulté le 4/06/2024).
- [9] L.H. Antonides *et al.*, Rapid Identification of Novel Psychoactive and Other Controlled Substances Using Low-Field ¹H NMR Spectroscopy, *ACS Omega*, **2019**, 4, p. 7103-7112.
- [10] Artificial Intelligence in NMR, Bruker, <https://www.bruker.com/fr/landingpages/bbio/artificial-intelligence-in-nmr.html> (consulté le 4/06/2024).

Cette fiche a été préparée par **Véronique GILARD**, professeur (veronique.gilard-poteau@univ-tlse3.fr) et **Stéphane BALAYSSAC**, maître de conférences, Laboratoire Softmat UMR 5623 CNRS, Université Paul Sabatier, Toulouse 3.

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.