

Arch. Krim. 200(1-2), 8-16 (1997)

Aus der Abteilung Kriminalwissenschaft und -technik
des Hessischen Landeskriminalamtes Wiesbaden (Leiter: Dr. Klaus Knuth)
und
der Abteilung Naturwissenschaftliche Kriminaltechnik
des Landeskriminalamtes Schleswig-Holstein, Kiel (Leiter: Jochen Rathleff)

Neue, bisher auf dem illegalen Drogenmarkt nicht in Erscheinung getretene Amphetaminderivate mit Propiophenon- Partialstruktur

Von

Dr. Giselher Fritschi, Dr. Birgit Klein und Dr. Peter Rösner

(Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle)

I. Einleitung

Bei mehreren Sicherstellungen konnten in Hessen, Niedersachsen und Berlin u.a. 2 Verbindungen bestimmt werden, die bis dato nicht im Untersuchungsgut der Rauschgiftabteilungen der Landeskriminalämter und des Bundeskriminalamtes vorlagen.

Die erste in Hessen in Kapseln mit ca. 300 mg weißer kristalliner Füllung sichergestellte Verbindung konnte zwar relativ rasch dahingehend charakterisiert werden, daß eine Stickstoffbase vorlag. Die Infrarotspektroskopie wie auch die Massenspektroskopie gaben jedoch keine schlüssige Information zur Struktur der unbekanntem Verbindung.

Die Reaktionen mit verschiedenen Reduktionsmitteln, Säure/Ba-
seumsetzungen, Abbaureaktionen und Derivatisierungsversuche führten zur Erkenntnis, daß die unbekanntem Verbindung einem 3,4-Methy-
lendioxyphenyl-Grundkörper, möglicherweise eine Propionyl-Seiten-
kette und einen tertiären Stickstoff besitzt sowie ein Doppelbindungs-
äquivalent im stickstoffhaltigen Substituent. Für diesen Substituenten
ergaben sich jedoch nicht die insbesondere aus den Abbaureaktionen
erhofften Hinweise auf seine Struktur. Erst auf der Basis von kernre-
sonanzspektroskopischen Messungen konnte nunmehr eindeutig die
Struktur der unbekanntem Verbindung als 2-Pyrrolidino-3',4'-methy-
lendioxypropiofenon (IXX) belegt werden. Es handelt sich somit um
ein Amphetamin mit einer Propiophenon-Partialstruktur.

Ein bekannter Vertreter dieser Substanzklasse, das Diäthylamino-
propiofenon (VII), ist als Wirkstoff in dem Antiadiposum Diäthyl-
propion (Amfepramon) zu finden, und wegen seines Mißbrauchpoten-
tials ist er in der Anlage III C des Betäubungsmittelgesetzes (BtmG)
aufgenommen.

Die über die spektroskopischen Methoden festgelegte Struktur der
unbekanntem Verbindung paßte nunmehr auch zu einer Aussage des
Besitzers des Kapselmaterials, wonach sie ihm sein Lieferant mit der
Beschreibung übergeben habe, es sei kein Ecstasy, wirke aber wie die-
ses.

Im weiteren waren folgende Fragen von Interesse:

- Wird/wurde 2-Pyrrolidino-3',4'-methyldioxypropiofenon als
pharmazeutischer Wirkstoff eingesetzt?
- Welcher Hersteller produzierte diesen Wirkstoff, so daß Vergleichs-
substanz erhältlich wäre?
- Gibt es Informationen zur Wirkungsweise, Einsatz, Dosierung, Toxi-
zität usw. dieses Wirkstoffs?
- Ist mit weiteren Varianten aus dieser Reihe zu rechnen, weil die Syn-
thesen leicht durchzuführen sind?

Die Frage nach weiteren Varianten wurde vorab durch die Sicher-
stellung von 2-Pyrrolidino-propiofenon (X) beantwortet. Hier han-
delt es sich um ein Propiophenon-Derivat, bei dem, verglichen mit 2-
Diäthylaminopropiofenon (VII), lediglich die Seitenkette der Verbin-
dung verändert ist. Die spektroskopischen Daten (IR, MS) zeigen ein
weitgehend vergleichbares Bild zur methyldioxy-substituierten Ver-
bindung. Bei einer Sicherstellung dieser Komponente gelangten auch
Angaben zur Struktur und zur Synthese in die Hände der Ermittler, so
daß die Identität kaum anzuzweifeln war.

Die Frage, welche Ansprüche Synthesen von Propiophenonderiva-
ten an den Synthetiker stellen, wurde versucht zu beantworten, in dem
in der Literatur beschriebene Synthesen ausgehend von 3,4-Methylen-
dioxypropiofenon (IV) bzw. Propiophenon (I) ausgeführt wurden.

Die ursprünglich bei 2-Pyrrolidino-3',4'-methyldioxypropiophe-
non geplante Synthese zur Identitätsabsicherung war inzwischen nicht
mehr von Relevanz, da nunmehr eine Referenzprobe aus der Pharmain-
dustrie zur Verfügung stand. Lediglich der Aspekt der Beurteilung des
Schwierigkeitsgrades der Synthese war verblieben.

Ausgehend von 3,4-Methyldioxypropiofenon (IV) und Propio-
phenon (I) sollte jeweils das 2-Pyrrolidino-Derivat hergestellt werden.
Zusätzlich war die Synthese des Diäthylamino-, des N-n-Propylamino-
, des Cyclohexylamino-, des Piperidino-, des 4-Methylpiperidino- und
des Morpholinoderivats von Propiophenon geplant.

Auf die Herstellung der entsprechenden Verbindungen im 3,4-Methylendioxypropiofenonsystem wurde verzichtet, da das Ausgangsketon teuer und eine gesonderte Synthese relativ umständlich ist.

Die eigentliche Synthese erfolgte in beiden Reihen ausgehend vom jeweiligen Keton, das schonend mit Brom umgesetzt wird. In einem zweiten Syntheseschritt wird das in α -Stellung zur Ketogruppe eingeführte Bromatom nucleophil durch die jeweiligen Basen (Abb. 1) substituiert.

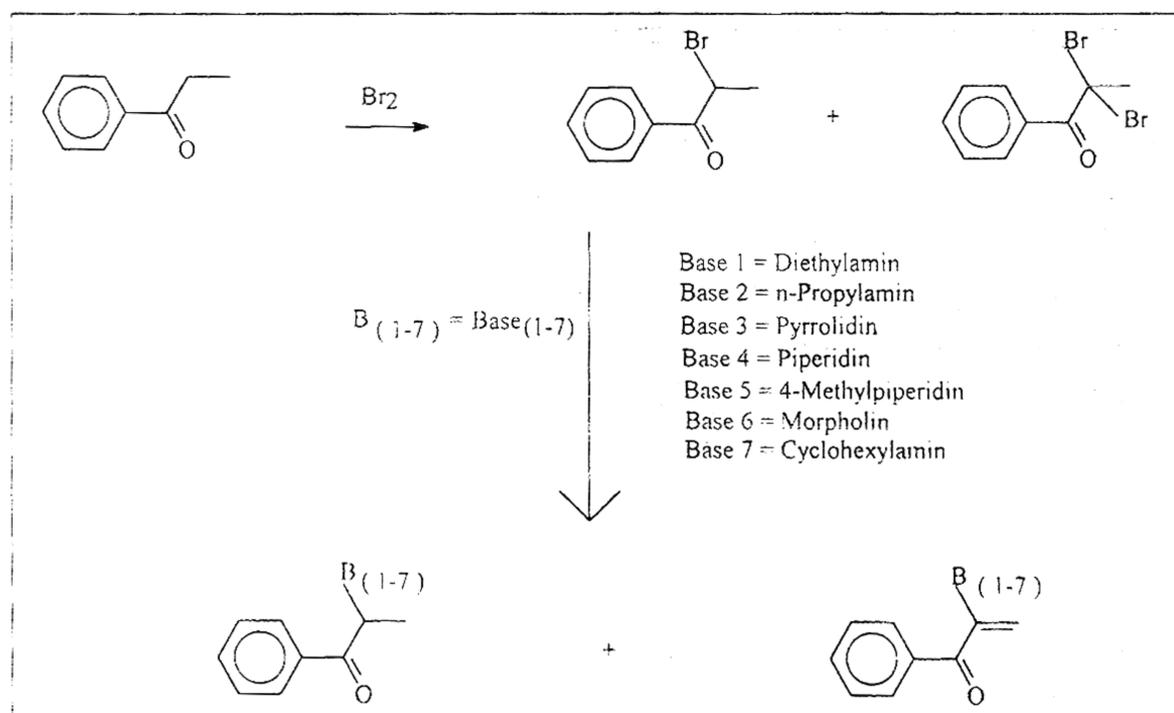


Abb. 1: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von α -Aminopropiofenonderivaten

II. Experimentelles

a) Der Reaktionsfortschritt wurde soweit möglich gaschromatographisch-massenspektroskopisch verfolgt. Auf eine detaillierte Beschreibung der Synthese(n) wird aus Sicherheitsgründen verzichtet. Sie ist in der einschlägigen Literatur zu finden.

Die wesentlichen MS-Daten der Ausgangsverbindungen, der Zwischenprodukte, der Endprodukte und Nebenprodukte sind in der Tab. 1 wiedergegeben. Auf eine graphische Darstellung der Massenspektren der α -Aminopropiofenonderivate wurde verzichtet, da die Spektren dieser Verbindungen ähnlich wie die der Amphetamine nur durch einen intensiven Basepeak im unteren Massenbereich charakterisiert sind.

b) GC-MS-Daten

Bei dem eingesetzten GC-MS-System handelt es sich um ein GCQ-Iontrap-Massenspektrometer, das mit einem 9001-GC der Fa. Finnigan gekoppelt ist. Als Trägergas für die Kapillarsäulen des Typs SE 54 wurde Helium bzw. Wasserstoff eingesetzt. Bei den Temperatureinstellungen für GC-Ofen, Injektor, MS-Transferline und Ionenquelle han-

Tab. 1: MS-Daten von α -Aminopropiofenonderivaten, deren Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukte

Nr.	Name	MG	Basepeak	Fragmente [m/z(%)]
I	Propiofenon	134	105	77(30), 79(24), 106(9), 134(7)
II	2-Brompropiofenon	212	105	77(28), 51(11), 79(10), 133(0,5)
III	Dibrompropiofenon	290	105	77(31), 51(11), 79(10), 106(8)
IV	3,4-Methylendioxypropiofenon	178	149	178(32), 121(21), 65(18), 150(9)
V	2-Brom-3',4'-methylendioxypropiofenon	256	149	121(14), 65(14), 91(11), 256(4), 258(4)
VI	Dibrom-3',4'-methylendioxypropiofenon	334	149	121(10), 334(0,5), 336(0,9), 338(0,4)
VII	2-Diäthylaminopropiofenon	205	100	206(23), 72(12), 44(16), 101(7), 207(3)
VIII	2-Diäthylaminopropiofenon-2H	203	203	188(79), 175(55), 98(51), 70(47), 160(21)
IX	2-n-Propylaminopropiofenon	191	86	44(98), 77(12), 105(10), 91(8), 134(7), 148(5)
X	2-Pyrrolidinopropiofenon	203	98	56(15), 99(7), 77(2), 44(4), 105(2), 96(2)
XI	2-Pyrrolidinopropiofenon-2H	201	172	96(77), 201(58), 173(44), 158(26), 54(25)
XII	2-Piperidinopropiofenon	217	112	84(7), 56(4), 69(3), 44(3), 77(2), 96(1)
XIII	2-Piperidinopropiofenon-2H	215	186	214(74), 215(67), 110(33), 79(22), 56(17)
XIV	2-(4-Methylpiperidino)propiofenon	231	126	84(16), 58(7), 56(4), 77(2), 105(1), 232(1)
XV	2-(4-Methylpiperidino)propiofenon-2H	229	228	200(98), 229(90), 56(32), 98(19), 124(18)
XVI	2-Morpholinopropiofenon	219	114	220(22), 84(8), 70(7), 42(4), 218(2), 86(3)
XVII	2-Morpholinopropiofenon-2H	217	188	216(21), 217(21), 100(20), 112(12), 131(10)
XVIII	2-Cyclohexylaminopropiofenon	231	126	44(52), 230(9), 232(7), 877(4), 82(1)
XIX	2-Pyrrolidino-3',4'-methylendioxypropiofenon	247	98	99(9), 56(17), 149(3), 69(3), 70(3), 121(2)
XX	2-Pyrrolidino-3',4'-methylendioxypropiofenon-2H	245	216	217(44), 245(40), 146(19), 96(17), 70(16)

delt es sich um Standardeinstellungen, die aus dem Routinebetrieb übernommen wurden. Besondere Tuningmaßnahmen am Ion-Trap wurden nicht ausgeführt.

c) IR-Daten

Die IR-Daten (KBr) wurden mit einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer der Fa. Bruker von den beiden Pyrrolidinoderivaten (X +,

IXX), vom Morpholino (XVI)-, Piperidino (XII)- und Diäthylaminopropiophenon (VII) in Form ihrer Hydrochloride gewonnen.

Zusätzlich wurden die Spektren der freien Basen von Piperidino-propiophenon (XII), Morpholinopropiophenon (XVI) und von 2-(4-Methylpiperidino)-propiophenon (XIV) aufgenommen (vgl. Abb. 2a u. b).

Die Umsetzungsprodukte von Cyclohexylamin bzw. n-Propylamin waren wegen ihrer fehlenden Reinheit nicht für IR-Aufnahmen geeignet, obwohl die gewünschten Produkte, wenn auch nur in kleinen Anteilen, gebildet wurden.

d) NMR-Daten

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von IXX zeigt bei 7,6, 7,4 und 7,0 ppm drei aromatische Protonen und bei 6,1 ppm das charakteristische Singulett der beiden Oxymethylenprotonen. Bei 5,1 ppm befindet sich das Signal des Protons in α -Stellung zum N-Atom, das durch die Methylgruppe zum Quartett aufgespalten ist. Bei 2,1 ppm findet man das breite Signal der 4 Protonen des Pyrrolidinringes und bei 1,6 ppm das Dublett der Methylgruppe.

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von X weist 3 Singulets (154,49, 149,33, 128,01) für die quartären sowie 3 Dubletts (127,56, 109,66, 108,8) für die tertiären aromatischen C-Atome auf. Das Singulett des carbonylischen C-Atoms ist bei 196,29 und das Triplett des Oxymethylen-C-Atoms bei 103,71 ppm zu finden. Das Quartett des C-Atoms in α -Stellung zum N-Atom liegt bei 66,16 ppm und die Dubletts der 4 Methylenprotonen des Pyrrolidinringes bei 54,44 und 23,93. Die Methylprotonen schließlich treten bei 17,20 ppm auf.

III. Ergebnisse und Diskussion

Die Umsetzung der Ketone (I u. IV) mit Brom verläuft nicht einheitlich. In beiden Fällen ist trotz Einhaltung der Synthesevorschriften eine deutliche Zweifachsubstitution mit Brom in der Seitenkette zu beobachten. Es handelt sich hier wahrscheinlich um die bekannte geminale Disubstitution von Ketonen. Wegen der geringen Substanzmengen wie auch der im höheren Massenbereich wenig aussagekräftigen Massenspektren war eine exakte Strukturzuordnung jedoch nicht möglich.

Eine elektrophile Addition von Brom an den Ring war nur bei 3,4-Methylendioxypropiophenon in geringem Umfang zu beobachten.

Die Phenacylbromide aus beiden Reihen wurden zum einen wegen der geringen zur Verfügung stehenden Ansatzmengen (Methylendioxy-system) und zum anderen wegen der unangenehmen tränenreizenden Eigenschaften der Phenacylbromide ohne Aufreinigung direkt mit den Basen umgesetzt. Die erwarteten Amine wurden in allen Fällen gebildet, wobei die Umsetzungen mit den primären Aminen: Cyclohexyla-

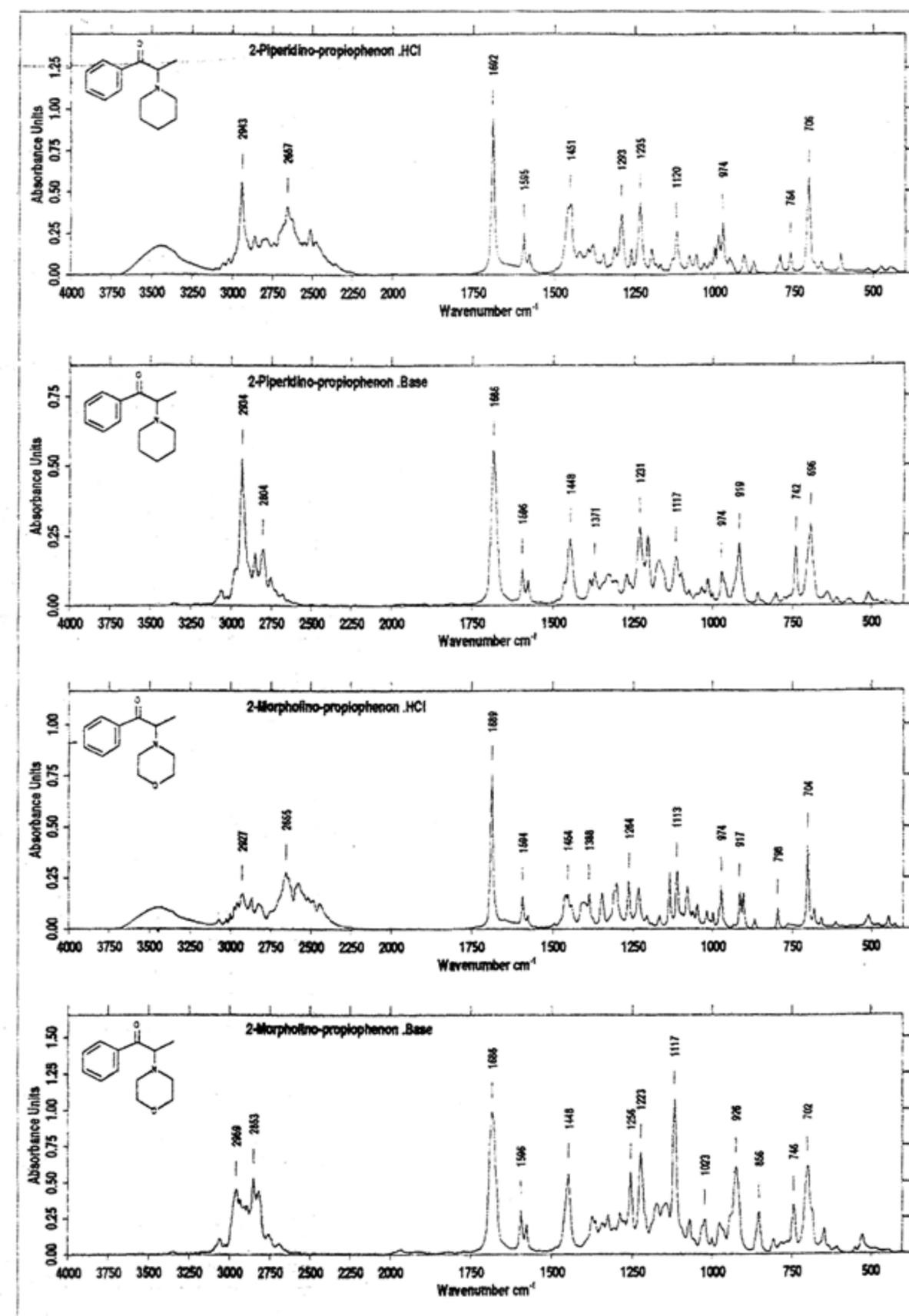


Abb. 2a und 2b:
Von α -Aminopropiophenonderivaten in Form der Salze und freien Basen

min und n-Propylamin wie erwartet zu einem deutlich komplexer zusammengesetzten Rohprodukt mit geringerer Ausbeute an gewünschter Verbindung führte. Aufreinigungsversuche führten zu keinem Erfolg.

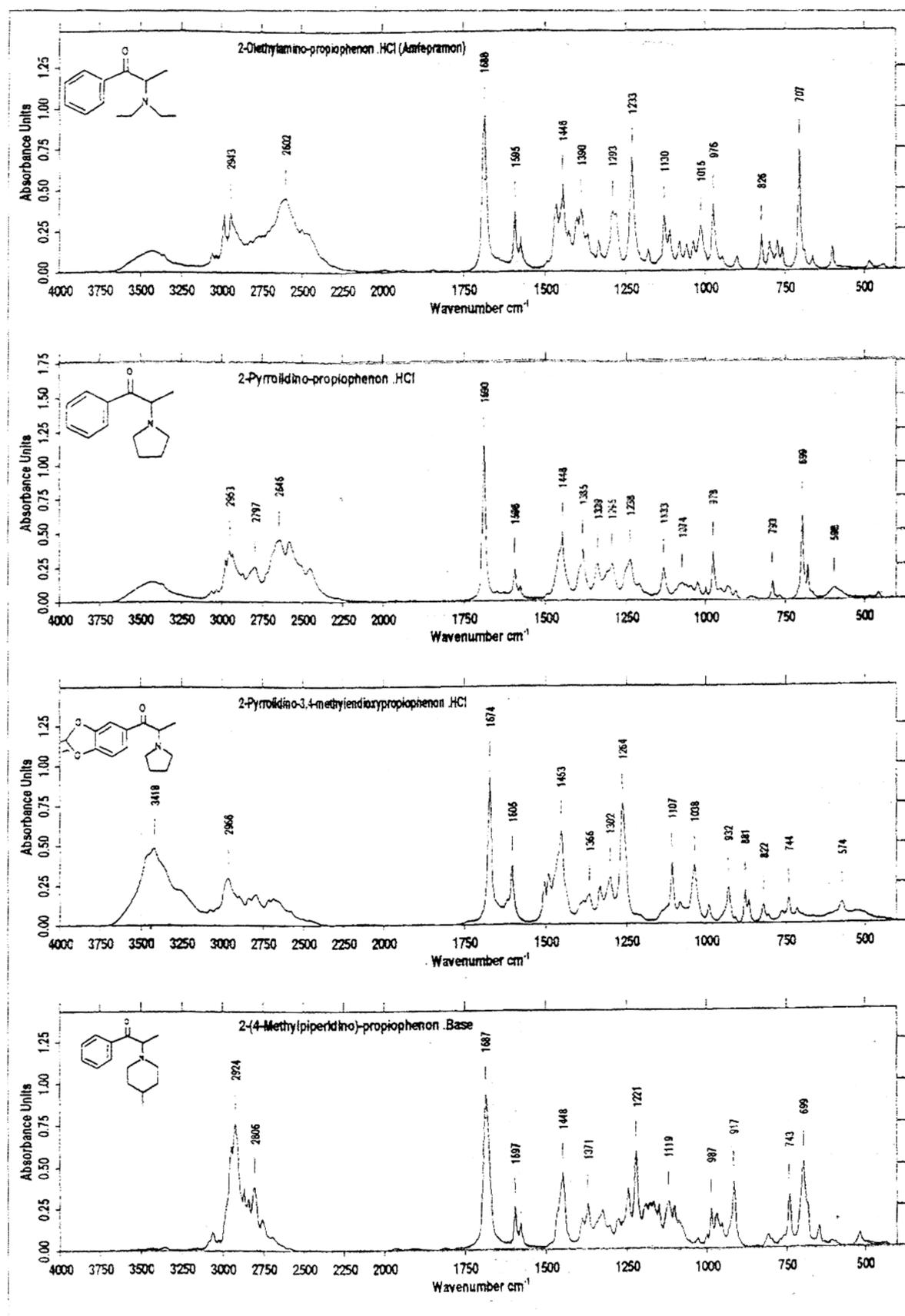


Abb. 2b

Bei den tertiären Amin-Derivaten waren die entsprechenden dehydrierten Verbindungen in kleinen Mengen als Ergebnis einer Dehydrohalogenierung der Phenacyldibromide zu beobachten. Aufgrund der geringen strukturellen Unterschiede war jedoch eine Abtrennung der dehydrohalogenierten Verbindungen nicht möglich. Diese Verunreini-

gungen konnten im sichergestellten Material und auch bei der Referenzprobe aus der pharmazeutischen Industrie festgestellt werden.

Aufgrund ihrer im Gegensatz zu den Muttersubstanzen aussagekräftigeren Massenspektren liefern die Dehydrokomponenten jedoch eine wertvolle zusätzliche Information beim Nachweis dieser neuartigen Komponenten und geben gleichzeitig einen Hinweis auf einen möglichen Syntheseweg.

Die Frage, inwieweit künftige Produkte aus beiden Systemen zu erwarten sind, läßt sich auf der Basis unserer bisherigen Erfahrungen folgendermaßen beantworten: Im Methylendioxy-System verbietet sich aus Kostengründen der direkte Einsatz von 3,4-Methylendioxypropiofenon als Ausgangssubstanz. Geht man davon aus, daß hier der gezielte Versuch vorliegt, ecstasyartige Komponenten, die nicht dem Betäubungsmittelgesetz (BtmG) unterstellt sind, zu synthetisieren und gleichzeitig auffällige bzw. dem Grundstoffüberwachungsgesetz (GÜG) unterliegende Chemikalien zu meiden, müssen Ersatzsynthesen durchgeführt werden. Die hier unternommenen Versuche zur Gewinnung von 3,4-Methylendioxypropiofenon als Ausgangssubstanz auf der Basis scheinbar einfacher Synthesewege schlugen fehl, so daß auf umständlichere, mehrstufige Ersatzsynthesen ausgewichen werden müßte.

Die äußerst unangenehme, tränenreizende Wirkung der Brompropiofenon-Zwischenstufe ist primär für den Synthetiker wie sekundär hinsichtlich der Auffälligkeit gegenüber Außenstehenden hinderlich. Eine Durchführung der Synthese unter den Bedingungen der einfachen Amphetamin-Herstellung ist nicht wahrscheinlich. Ein Einsatz von professionellem Gerät, Belüftung, evtl. Atemschutz erscheint notwendig. Leider muß aus der Tatsache des Vorliegens der beiden Pyrrolidinoderivate auf eine professionelle Ausrüstung sowie die „ungestörte“ Möglichkeit zur Produktion geschlossen werden. Mit weiteren Derivaten muß gerechnet werden, zumal dem Produzenten die Synthese auch anderer bislang auf dem illegalen Markt erstmalig aufgetretener Wirkstoffe mit einiger Sicherheit unterstellt werden kann.

Zu den pharmakologischen Eigenschaften beider Pyrrolidinopropiofenone liegen nahezu keine Informationen vor. Die Dosierungsempfehlung des mutmaßlichen Herstellers von 2-Pyrrolidino-propiofenon mit 200 mg läßt sich mit wissenschaftlich begründeten Daten nicht belegen oder daraus ableiten. Aus den Sicherstellungen, bei denen es sich um Zubereitungen mit anderen Wirkstoffen wie zum Beispiel Coffein und Acetylsalicylsäure handelte, können ebenfalls keine Rückschlüsse auf eine Dosierung gezogen werden.

Bezeichnenderweise beziehen sich die angegebenen, Wissenschaftlichkeit vorgebenden Literaturzitate auf den Wirkstoff Prolintan (1-Phenyl-2-pyrrolidinopentan) mit einer angegebenen mittleren Tages-

dosis von ca. 20–30 mg und eine weitere Komponente, die nach unseren Unterlagen unter der Medikamentenbezeichnung Centroton/Thymergix auf den Markt (CH) kam. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um amphetaminartige Stimulantien. Sie besitzen jedoch eine deutlich modifizierte Struktur, so daß schwerlich zuverlässige Schlüsse auf die Eigenschaften von 2-Pyrrolidinopropiophenon gezogen werden können.

Die Dosierungsmenge für das Stimulans 2-Pyrrolidino-3',4'-methylendioxypropiofenon (Füllmenge der sichergestellten Kapseln ca. 300 mg Hydrochlorid) ist ebenfalls nicht mit Literaturdaten zu begründen.

Zusammenfassung

Über die Sicherstellung zweier nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegender Amphetaminderivate mit Propiophenon-Grundstruktur wird berichtet. NMR, IR und MS-Daten dieser Verbindungen und zusätzlich synthetisierter Vertreter dieser Stoffklasse werden mitgeteilt.

Summary

Two new clandestine synthesized derivatives of amphetamine were seized in the FRG. They show a propiophenone-structure. A well known representative of this class of compounds is 2-Diethylaminopropiophenone.

The compounds are not submitted under the German Law. NMR, IR- and MS-datas of these compounds and additionally synthesized derivatives are reported.

Literaturverzeichnis

Auf eine Angabe von Literaturziten wird aus naheliegenden Gründen verzichtet. Es handelt sich um allgemein gültige und leicht übertragbare präparative sowie mißbräuchlich anzuwendende Vorschriften. Zur Pharmakologie/Toxikologie liegen nur wenige Zitate vor. Sie können bei den Verfassern angefordert werden.

Anschrift der Verfasser:

Dr. Birgit Klein
Dr. Giselher Fritschi
c/o Hess. Landeskriminalamt
Hölderlinstr. 5
65187 Wiesbaden

Dr. Peter Rösner
c/o Landeskriminalamt
Schleswig-Holstein
Mühlenweg 166
24116 Kiel