

Ein neues Designer-Benzylpiperazin: 4-Brom-2,5-dimethoxybenzylpiperazin

Folker Westphal^{a)}, Thomas Junge^{a)}, Ulrich Girreser^{b)}, Stefan Stobbe^{c)}, Sylvia Brunet Pérez^{c)} und Marit Pufahl^{c)}

a) Landeskriminalamt Schleswig-Holstein, Mühlenweg 166, 24116 Kiel

b) Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Gutenbergstr. 76, 24118 Kiel

c) Landeskriminalamt Hamburg, Bruno-Georges-Platz 1, 22297 Hamburg

Zusammenfassung

In Deutschland wurde zum ersten Mal ein neues Designer-Benzylpiperazin sichergestellt. Es handelte sich nach den Ergebnissen der Analysen mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), Tochterionenspektroskopie (GC-MS/MS) und Kernresonanzspektroskopie (NMR) um 4-Brom-2,5-dimethoxybenzylpiperazin. Die Struktur wurde nach der Synthese zweier möglicher Isomere aus käuflichen Ausgangsverbindungen gaschromatographisch-massenspektrometrisch aufgeklärt. Die Substanz wurde in sehr hoher Reinheit in geringer Menge neben anderen ebenfalls sehr reinen (Designer)drogen in Hamburg sichergestellt. Unter den sichergestellten Substanzen waren neben einigen neuen Designertryptaminen auch das dihydrofuranannelierte Phenethylamin Fly und das difuranannelierte Phenethylamin Bromodragonfly, die in Deutschland ebenfalls zum ersten Mal sichergestellt worden sind, deren Strukturen aber schon bekannt sind [1,2,3].

Einleitung

In einem Asservatenkomplex mit 56 Einzelsubstanzen wurden im Jahr 2006 vom Hamburger LKA etliche Gefäße mit z. T. geringen Einzelmengen, dafür jedoch hochreinen Verbindungen, bei einem Beschuldigten sichergestellt. Unter den Verbindungen waren sowohl einige interessante Designertryptamine als auch die ersten Sicherstellungen von Fly (**1**) und Bromodragon-Fly (**2**) in Deutschland (siehe Abb. 1). Die handschriftliche Beschriftung der Gefäße war in nahezu allen Fällen korrekt.

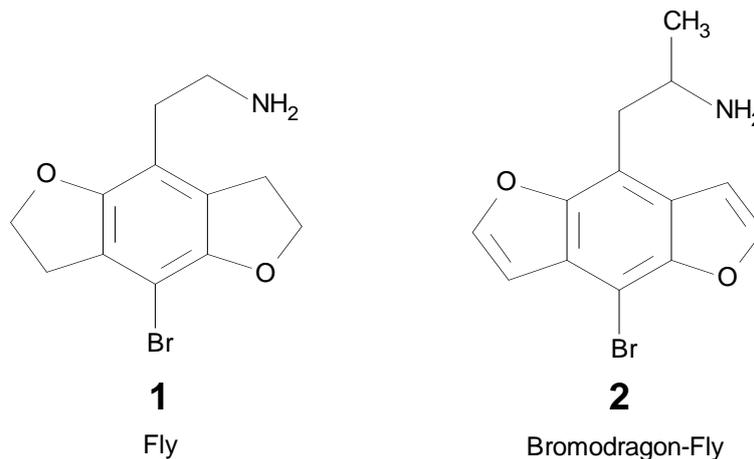


Abb. 1: Strukturformeln von Fly (**1**) und Bromodragon-Fly (**2**)

Unter den sichergestellten Asservaten befand sich ein Gläschen mit ca. 60 mg eines grauen Pulvers mit der Aufschrift „Br-BZP“, die auf ein bromhaltiges Benzylpiperazin hindeutete. Die Strukturaufklärung dieser Substanz (**3**) mithilfe von GC-MS, GC-MS/MS und NMR-Spektroskopie wird im Folgenden beschrieben sowie einige analytische Daten der Verbindung, ihrer Isomeren und einige Derivate dargestellt. Die vollständige Diskussion der analytischen - insbesondere der NMR-spektroskopischen - Daten, die analytischen Daten von Aus-

gangsverbindungen und Nebenprodukten, deren Derivaten sowie die detaillierten Synthesevorschriften werden in einem gesonderten Artikel publiziert werden.

Von den Piperazinen Benzylpiperazin, 1-(4-Fluorphenyl)piperazin (pFPP), 1-(3-Trifluormethyl)piperazin (TFMPP), 1-(2-Methylphenyl)piperazin (oMePP), 1-(3-Methylphenyl)piperazin (mMePP), 1-(4-Methylphenyl)piperazin (pMePP), 1-(2-Chlorphenyl)piperazin (oCPP), 1-(3-Chlorphenyl)piperazin (mCPP), 1-(4-Chlorphenyl)piperazin (pCPP), 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin (oMeOPP), 1-(4-Methoxyphenyl)piperazin (pMeOPP), 1,4-Dibenzylpiperazin (DBZP) (vergl. Abb. 2) untersteht lediglich das mCPP seit kurzem dem BtMG. Eine Unterstellung von BZP wird zurzeit geprüft. Benzyl- und Phenylpiperazine wirken ähnlich den Ecstasy-Amphetaminen.

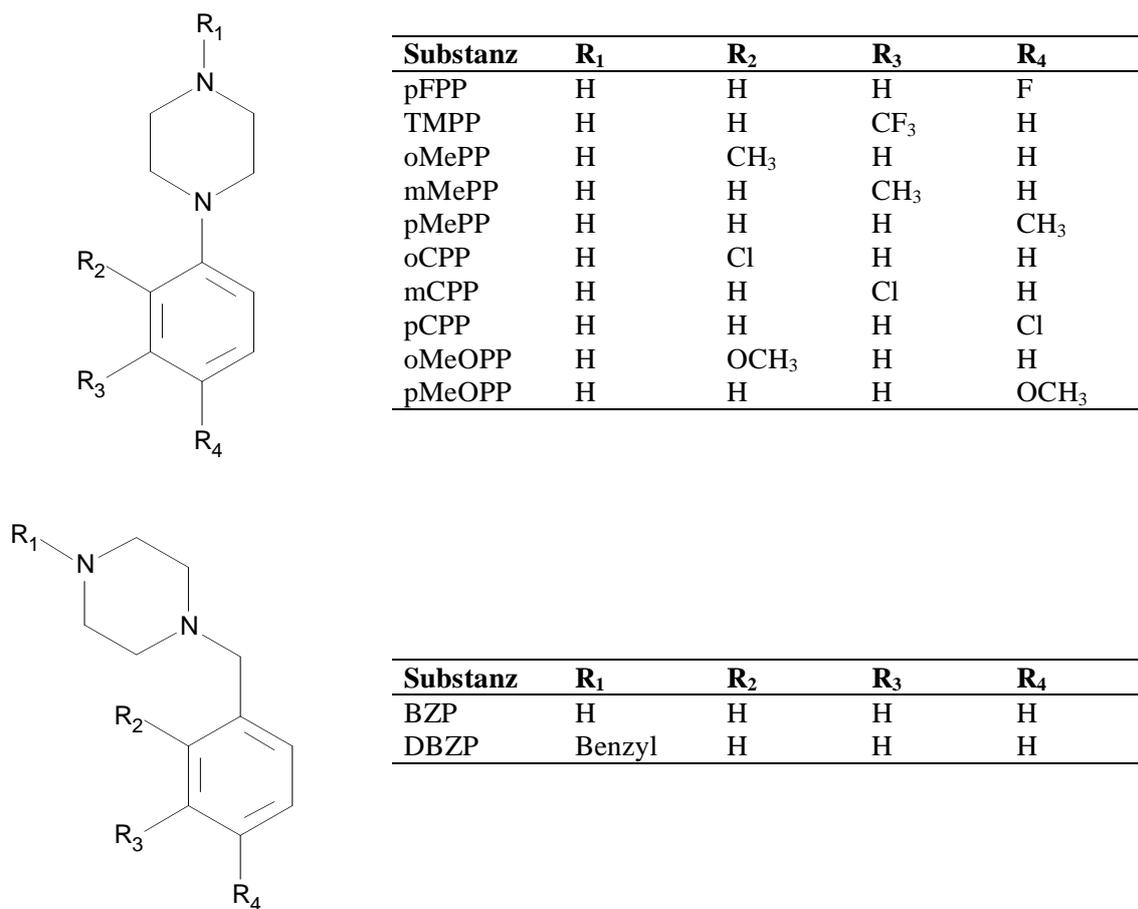


Abb. 2: Strukturformeln bereits bekannter Phenyl- und Benzylpiperazine

Material und Methoden

Eine Probe von ca. 20 mg des sichergestellten grauen Pulvers wurde vom LKA Hamburg zur Analyse zur Verfügung gestellt. Alle benutzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden in p.a.-Qualität erworben.

GC-MS-Untersuchungen

Probenvorbereitung:

Zur GC-MS-Analyse wurden ca. 2 mg des Pulvers in 1 ml Wasser suspendiert, mit 5%iger Natronlauge alkalisiert und mit 2 ml Diethylether extrahiert. 1 µl dieses Extraktes wurde in das GC-MS-System injiziert.

Geräte:

Die Analysen erfolgten auf einem GC-MS-System bestehend aus einem Gaschromatographen (Trace GC Ultra) der Firma Thermo Electron mit Autosampler CTC CombiPAL, gekoppelt mit einem TSQ7000 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma Thermo-Finnigan.

GC-Parameter:

Die Aufgabe erfolgte splitless. Die Injektortemperatur betrug 220 °C. Trägergas war Helium. Für die Trennung wurde eine Fused Silica DB-1 Säule der Firma J&W, Länge 30 m, Innendurchmesser 0,25 mm, Filmdicke 0,25 µm verwendet. Das Temperaturprogramm startete bei 80 °C mit einer Haltezeit von 1 min und heizte anschließend mit 15 °C/min auf eine Endtemperatur von 280 °C auf, die 20 min gehalten wurde. Die Temperatur der Transferline zum Massenspektrometer betrug 280 °C.

MS-Parameter:

Es wurde ein Massenbereich von 29 – 600 Dalton mit einem Scan pro Sekunde gemessen. Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Ionisations (EI)-Massenspektren wurde eine Ionisationsenergie von 70 eV bei einer Emissionsstromstärke von 400 µA verwendet. Die Temperatur der Ionenquelle betrug 175 °C. Die Chemische Ionisation (CI) wurde mittels Methan als Reaktandgas bei einem Druck von 1.5 mmTorr bei sonst gleichen Ionisationsbedingungen durchgeführt.

Bei der Tochterionenspektroskopie im EI- (EI-MS/MS) wurde als Kollisionsgas Argon unter den oben beschriebenen Ionisationsbedingungen verwendet. Die Kollisionsenergie wurde mit ca. 20 eV und der Kollisionsgasdruck mit ca. 1.5 mmTorr vorgegeben. Die exakten Parameter für Kollisionsenergie und Kollisionsgasdruck wurden mithilfe von n-Butylbenzol über die Fragmentintensitätsverhältnisse von m/z 92/91 auf 0.2 sowie m/z 65/91 auf 0.02 eingestellt [4]. Dies gewährleistet die Reproduzierbarkeit der aufgenommenen Tochterionenspektren und die Nutzung einer Tochterionenspektren-Bibliothek zur Identifizierung der Struktur der Tochterionen [5].

¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchungen [6]

Die NMR-Spektren wurden auf einem ARX 300 NMR-Gerät der Firma Bruker aufgenommen mit einer Resonanzfrequenz von 300.13 MHz für ¹H-NMR- bzw. 75.47 MHz für ¹³C-NMR-Spektren. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit Standardpulsprogrammen aufgenommen. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden unter ¹H-Entkopplung aufgezeichnet. Als Lösungsmittel wurde perdeuteriertes Dimethylsulfoxid verwendet. Die Konzentration der Substanz war ungefähr 5 mg/0.6 ml. Die Kalibrierung erfolgte mit Tetramethylsilan als internem Standard oder mithilfe des Lösungsmittelsignals (¹H: DMSO-d₆ bei 2.50 ppm, ¹³C: DMSO-d₆ bei 39.5 ppm). Die Proben wurden bei 300 K gemessen.

Synthese von zwei Isomeren [6]

Zur Synthese der beiden isomeren Benzylpiperazine 4-Brom-2,5-dimethoxybenzylpiperazin und 2-Brom-4,5-dimethoxybenzylpiperazin wurden die Aldehyde 4-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd (Apollo Scientific Intermediates for Research and Development, Bredbury, UK) und

6-Bromveratraldehyd (Sigma Aldrich), angelehnt an eine Vorschrift von Abdel-Magid et al. [7] bei Raumtemperatur unter Stickstoff mit Triacetyloxynatriumborhydrid in THF umgesetzt. Nach alkalischer Hydrolyse wurden die freien Basen sowie die als Nebenprodukte entstehenden Acetate und Dimere mit Ether extrahiert und der Eindampfrückstand mittels Umkristallisation aus Toluol aufgereinigt.

Ergebnisse und Diskussion

Erste GC-MS und GC-MS/MS-Analysenergebnisse

In Abb. 3 ist das GC-MS-Spektrum der unbekannt Substanz nach Elektronenstoßionisation (EI, oben) bzw. nach Chemischer Ionisation (CI, unten) abgebildet. Die Isotopencluster der höchsten Massenfragmente bestätigen die Anwesenheit eines Bromatoms in der Verbindung. Das CI-Spektrum bestätigte ein Molekulargewicht von 315 Dalton. Bei einem anwesenden Bromatom ließ sich damit die Anwesenheit einer geraden Anzahl von Stickstoffatomen im Molekül folgern.

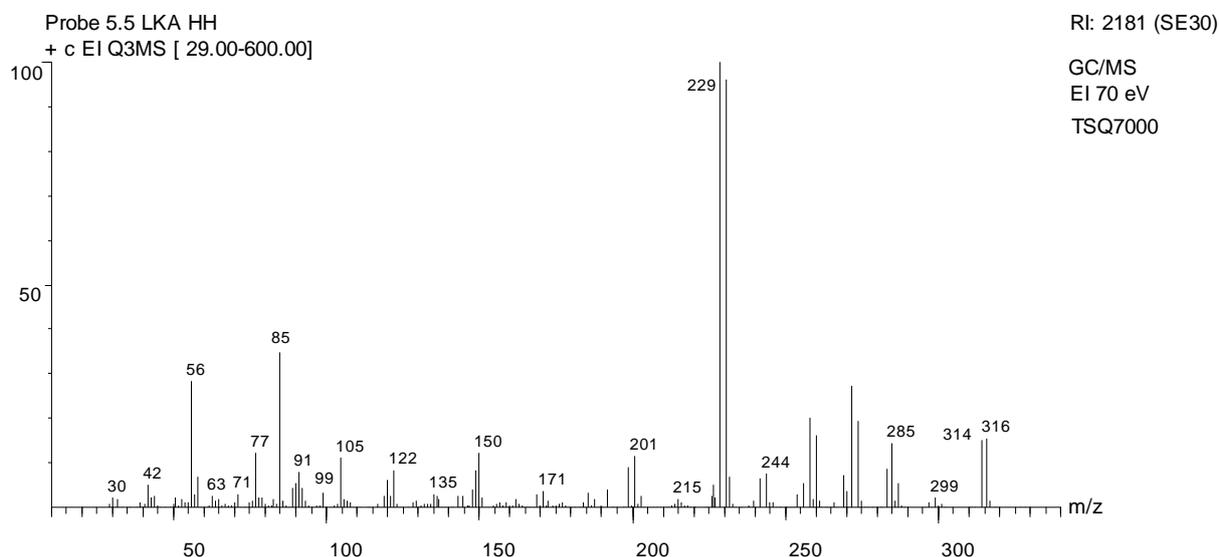
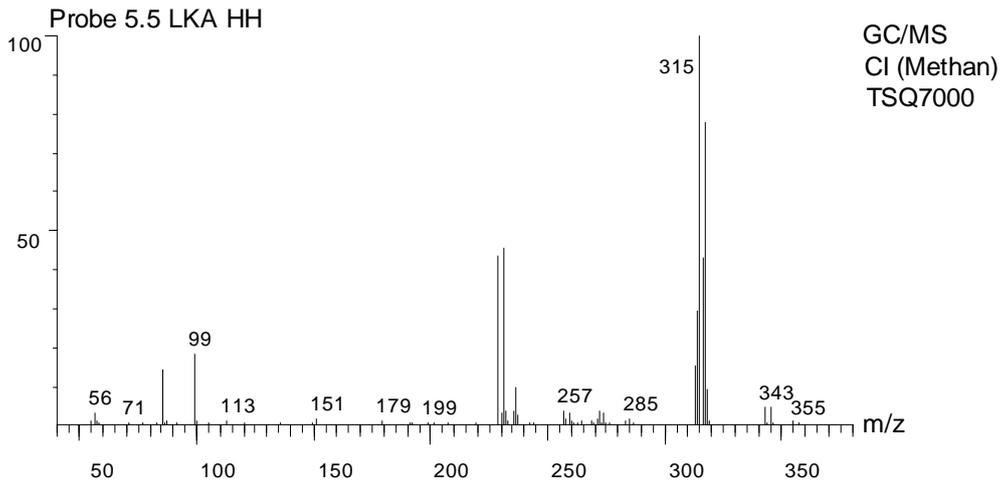
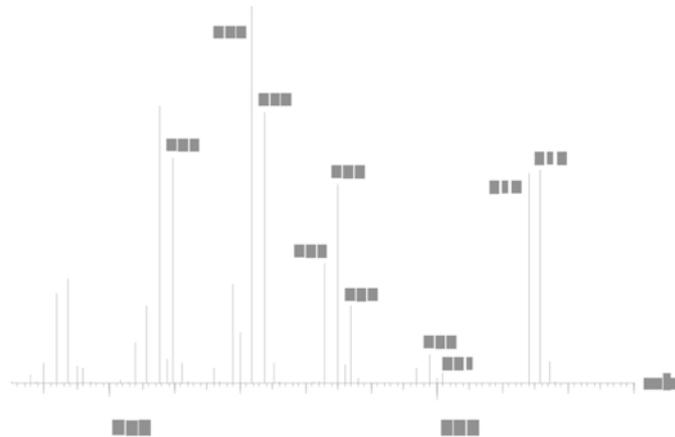


Abb. 3a: GC/MS-Spektren der Verbindung **3** nach EI.

Im EI-Spektrum verliert das Molekül einen Molekülteil mit der Masse von 85 Dalton und bildet die intensiven Fragmente bei $m/z = 229$ und 231 unter Erhalt des Bromatoms im Fragment. Das komplementäre Fragment mit $m/z = 85$ unter Verlust des bromhaltigen Molekülteils wird ebenfalls gebildet. Bei dem Fragment mit $m/z = 85$ sowie dem abgespaltenen Bruchstück mit der Masse von 85 Dalton konnte es sich möglicherweise um einen Piperazinyrest handeln. Eine tochterionenspektroskopische Untersuchung des Fragmentes $m/z = 85$ bestätigte diese Annahme. Das Tochterionenspektrum des Fragmentes $m/z = 85$ nach EI war mit dem des Fragmentes $m/z = 85$ von Piperazin nach EI identisch. Im EI-Spektrum tauchen weiterhin die Fragmente mit $m/z = 99$, ein möglicherweise um eine Methylengruppe größeres Piperaziny-Kation auf. Dies deutete auf die Anwesenheit eines Benzylpiperazins hin, wie es auch schon aus der Beschriftung des Gefäßes hervorging. Eine mit diesen Annahmen über die Molekülbruchstücke durchgeführte Massenbilanz (Molmasse 315 – Brom 80 – Piperazinyrest 85 – Benzylrest mit einem Substituenten 90) ergab ein Defizit von 60 Dalton.

Abb. 3b: GC/MS-Spektren der Verbindung **3** nach CI

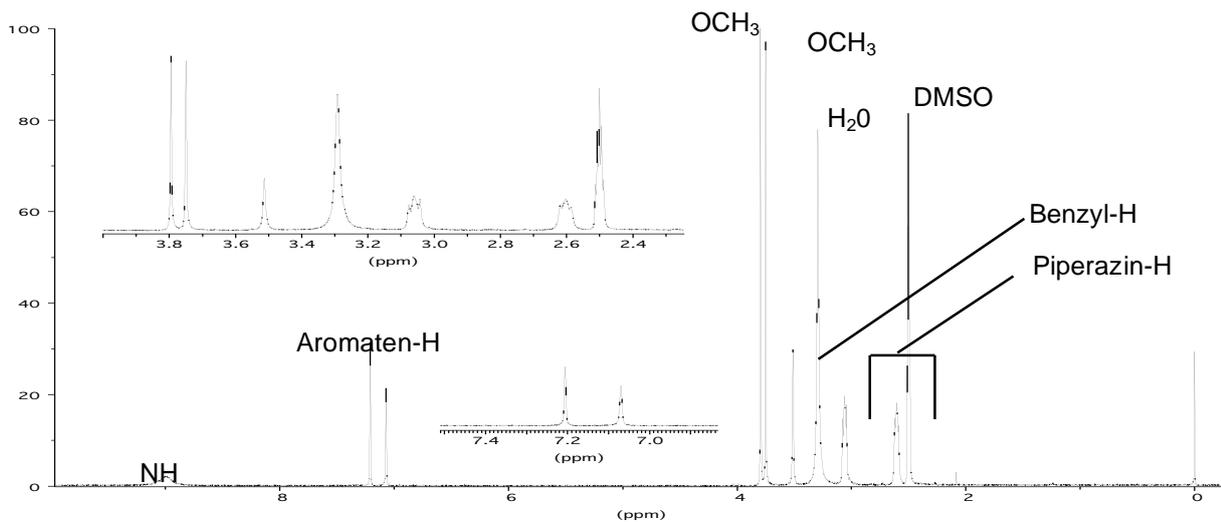
In Abb. 4 ist der Molekularregionbereich des EI-Spektrums der Verbindung **3** vergrößert dargestellt.

Abb. 4: Molekularionenregion von Verbindung **3**

Man erkennt einerseits eine Abspaltung eines Fragments von 15 Dalton (Methylradikal) unter Bildung der bromhaltigen Fragmente $m/z = 299$ und 301 sowie die Abspaltung eines Fragments von 29 Dalton (unter Bildung der bromhaltigen Fragmente mit $m/z = 285$ und 287) bzw. 31 Dalton (unter Bildung der bromhaltigen Fragmente mit $m/z = 283$ und 285). Diese können dem Verlust eines Formaldehydradikals (29 Dalton) bzw. dem Verlust eines Methoxyradikals (31 Dalton) zugeordnet werden. Insgesamt spricht dieses Fragmentationsmuster für die Anwesenheit einer oder mehrerer Methoxygruppe(n). Zu dem festgestellten Massendefizit von 60 Dalton würden 2 Methoxygruppen passen. Als mögliche Verbindung war daher ein trisubstituiertes Bromdimethoxybenzylpiperazin anzunehmen.

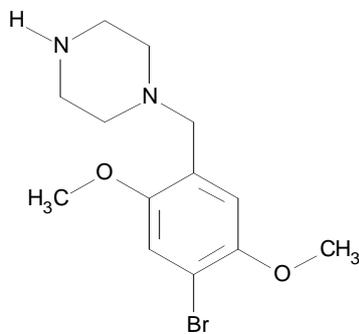
NMR-spektroskopische Untersuchungsergebnisse

Nach dem ^1H -NMR-Spektrum handelt es sich tatsächlich um ein Bromdimethoxybenzylpiperazin (Abb. 5). Es finden sich folgende Signale: Die Protonen des Piperazinrings bei 2,60 (4H, t) und 3,06 ppm (4H, t), die Benzylprotonen bei 3,51 ppm (2H, s), die Protonen der Methoxygruppen bei 3,75 ppm (3H, s) und 3,79 ppm (3H, s), die beiden aromatischen Protonen bei 7,07 ppm (1H, s) und 7,21 ppm (1H, s). Das Benzylpiperazin trägt eindeutig zwei Wasserstoffatomen in Parastellung am Ring, da keine Kopplung bei den beiden aromatischen Protonensignalen zu sehen ist.

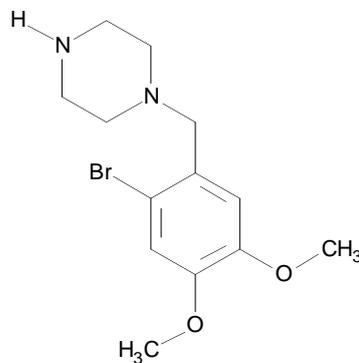
Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum und vergrößerte Ausschnitte der Substanz **3**

Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum war mit einem Bromdimethoxybenzylpiperazin vereinbar. Es fanden sich folgende Signale: Die Kohlenstoffatome des Piperazinringes bei 42,78 ppm und 48,91 ppm, das benzyliche Kohlenstoffatom bei 54,60 ppm, die Kohlenstoffatome der Methoxygruppen bei 56,28 ppm und 56,59 ppm, die Kohlenstoffatome des Aromaten bei 109,2 ppm, 114,5 ppm, 116,0 ppm, 125,5 ppm, 149,4 ppm und 151,8 ppm.

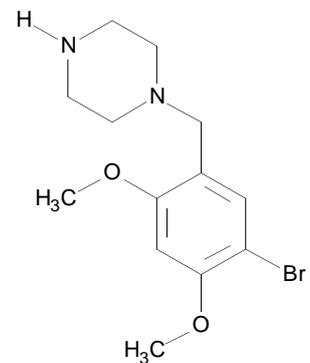
Nach diesen Ergebnissen ergaben sich drei Strukturmöglichkeiten für die Substanz **3** (siehe Abb. 6).

**3a**

Isomer A: 4-Brom-2,5-dimethoxy-BZP

**3b**

Isomer B: 2-Brom-4,5-dimethoxy-BZP

**3c**

Isomer C: 5-Brom-2,4-dimethoxy-BZP

Abb. 6: Strukturmöglichkeiten der Substanz **3**

In der Folge wurden mehrere NMR-Experimente vorgenommen, um über Fernkopplungen und räumliche Effekte die Verteilung der Substituenten am aromatischen Ring zu bestimmen. Das H,H -Longrange-Spektrum und NOESY-Spektrum zeigten jeweils Kreuzsignale für beide aromatische Protonen mit jeweils verschiedenen Methoxygruppen. Dies ist bei Isomer **3a** und **3b** möglich. Bei Isomer **3c** müsste ein Aromatenproton Kreuzsignale zu 2 verschiedenen Methoxygruppen zeigen. Damit schied Isomer **3c** aus. Die Stellung der Methoxygruppen zueinander (paraständig in Isomer **3a** oder benachbart in Isomer **3b**) konnte mit den NMR-

Experimenten nicht geklärt werden, da aufgrund der engen Nachbarschaft der Methoxysignale und ihrer starken Intensität unterscheidbare Kreuzsignale wahrscheinlich nicht zu beobachten sind. Es blieb daher nur die Möglichkeit der Totalsynthese der beiden Isomere und deren spektroskopischer Vergleich, um die Struktur der Substanz **3** aufzuklären.

Synthese der Isomere A und B:

Abb. 7 zeigt die Syntheseroute für die Isomere A und B.

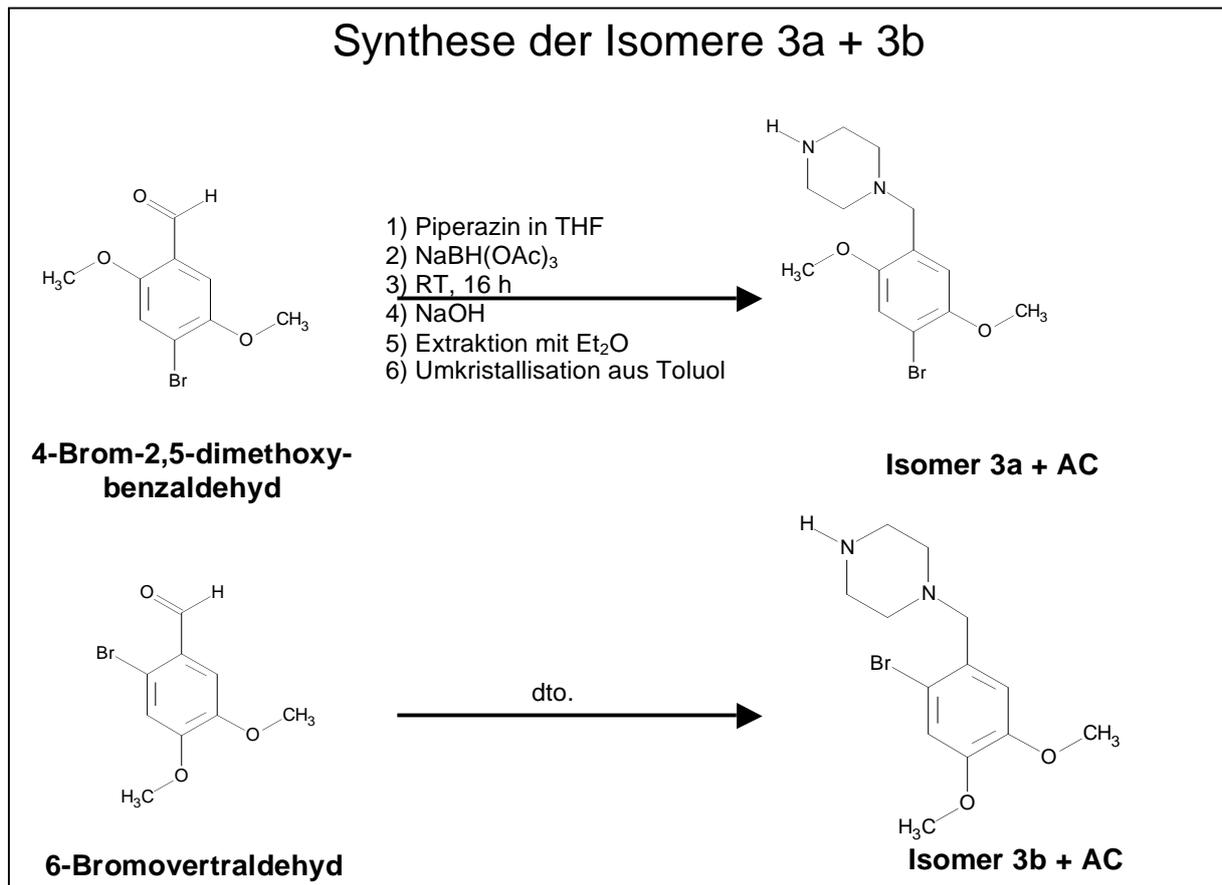
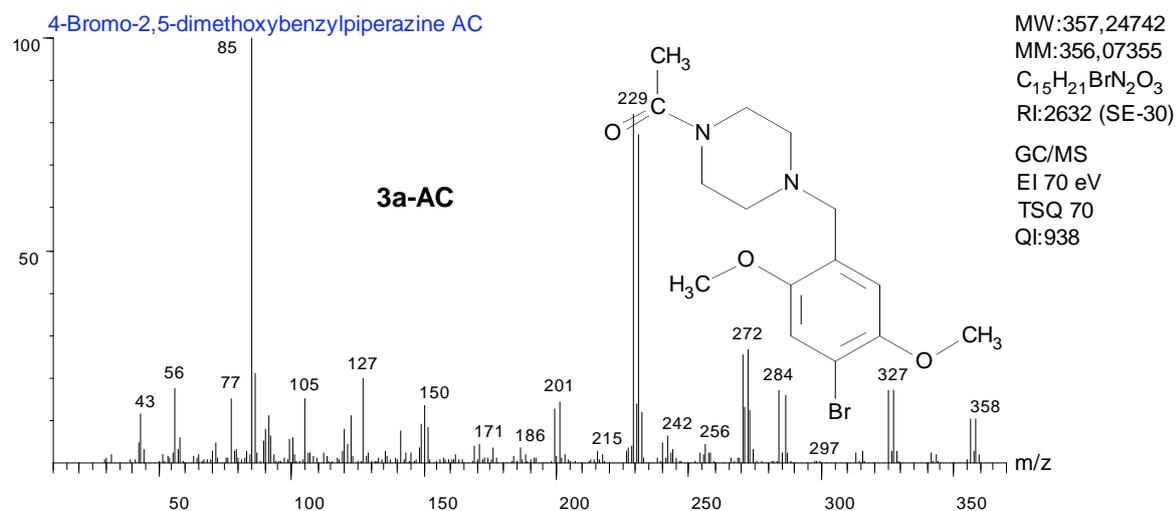
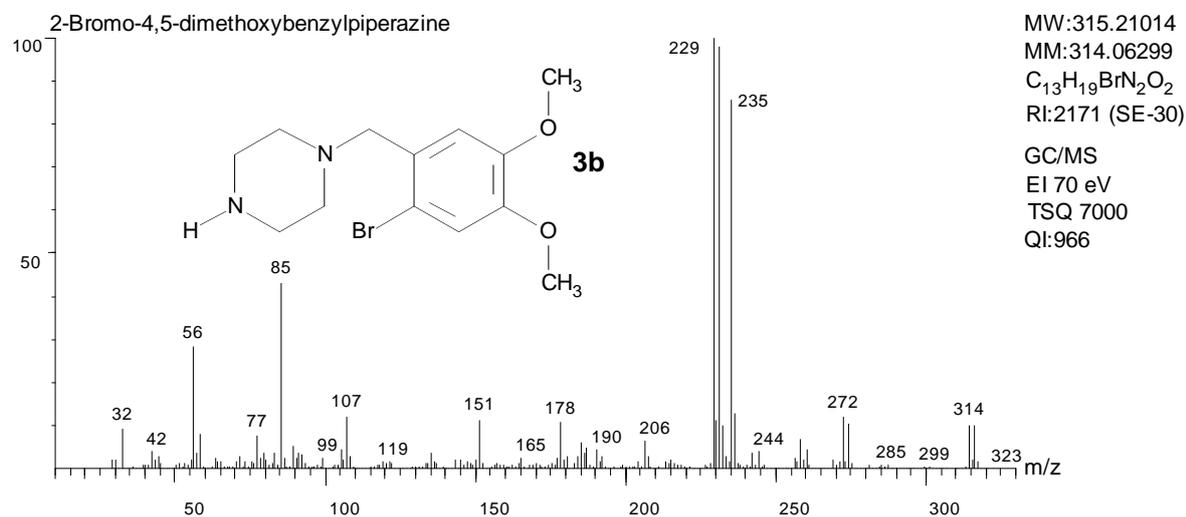
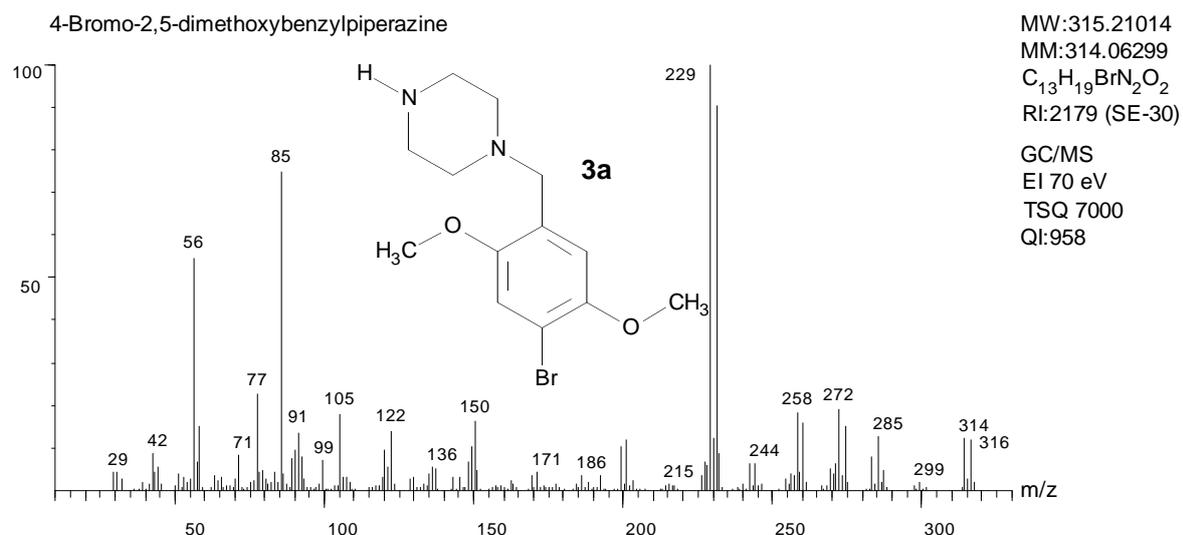


Abb. 7 Syntheseroute für die Isomere **3a** und **3b**

Die beiden käuflichen Aldehyde 4-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd und 6-Bromovertraldehyd wurden nach einer Vorschrift von Abdel-Magid et al. [7] zu einer Lösung von Piperazin in THF in Gegenwart von Triacetylnatriumborhydrid bei Raumtemperatur zu den entsprechenden Isomeren (**3a** und **3b**) und deren Acetaten (**3a-AC** und **3b-AC**) umgesetzt. Außerdem bildeten sich die jeweiligen Bis(bromdimethoxybenzyl)piperazine (**Bis-3a** und **Bis-3b**) als Nebenprodukte.

Die Strukturzuordnung erfolge anhand der charakteristischen Unterschiede im GC/MS-Spektrum nach der Elektronenstoßionisation. In Abb. 8 sind die GC/MS-Spektren der Produkte nach Umkristallisation aus Toluol sowie die Spektren einiger Nebenprodukte dargestellt.



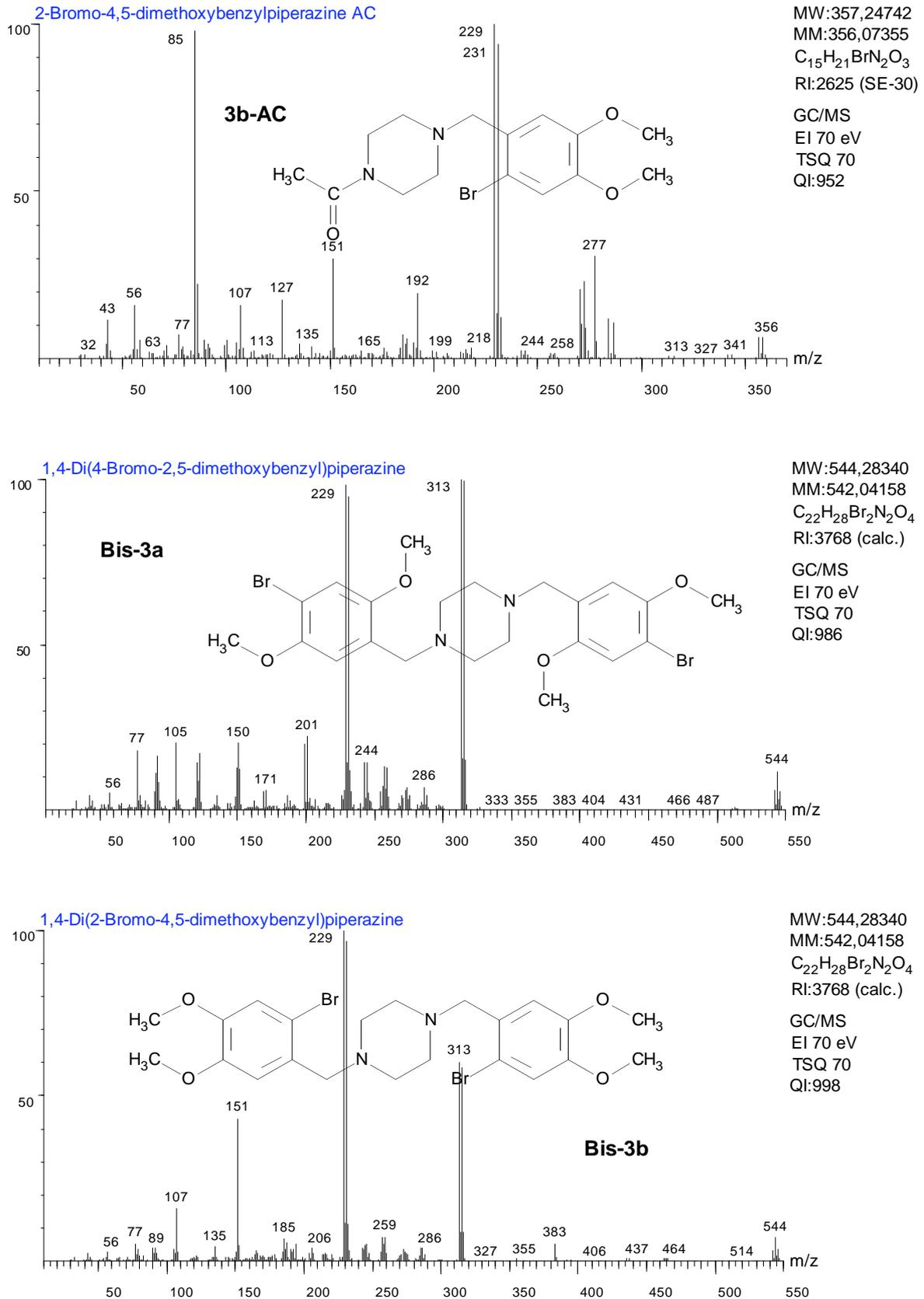


Abb. 8: GC/MS-Spektren (EI, 70 eV) der Isomere **3a** und **3b**, ihrer Acetate (**3a-AC** und **3b-AC**), sowie der beiden Bis(bromdimethoxybenzyl)piperazine (**Bis-3a** und **Bis-3b**)

Die GC/MS-Spektren der beiden Isomere **3a** und **3b** unterscheiden sich charakteristisch voneinander: Das Isomer **3a** zeigt ein relativ starkes Fragment bei $m/z = 285$ (Verlust eines

Methoxyradikals mit $m/z = 31$) im Gegensatz zu Isomer **3b**, das ein intensives Fragment bei $m/z = 235$ (Verlust eines Bromatoms) aufweist. Diese lassen sich mit den jeweils zugeordneten Strukturen durch die Abspaltung der zum Benzylrest orthoständigen Gruppen und die anschließende Stabilisierung der positiven Ladung im Ring durch Mesomerieeffekte gut erklären.

Abb. 9 zeigt im Vergleich die GC/MS-Spektren des synthetisierten Isomers **3a** und das der unbekanntes Substanz **3** aus der Sicherstellung. Das Spektrum der unbekanntes Substanz enthält die relativ intensive Fragmentgruppe um m/z 285 und es fehlt ein Fragment mit $m/z = 235$. Somit handelt es sich bei der Substanz **3** eindeutig um 4-Brom-2,5-dimethoxybenzylpiperazin.

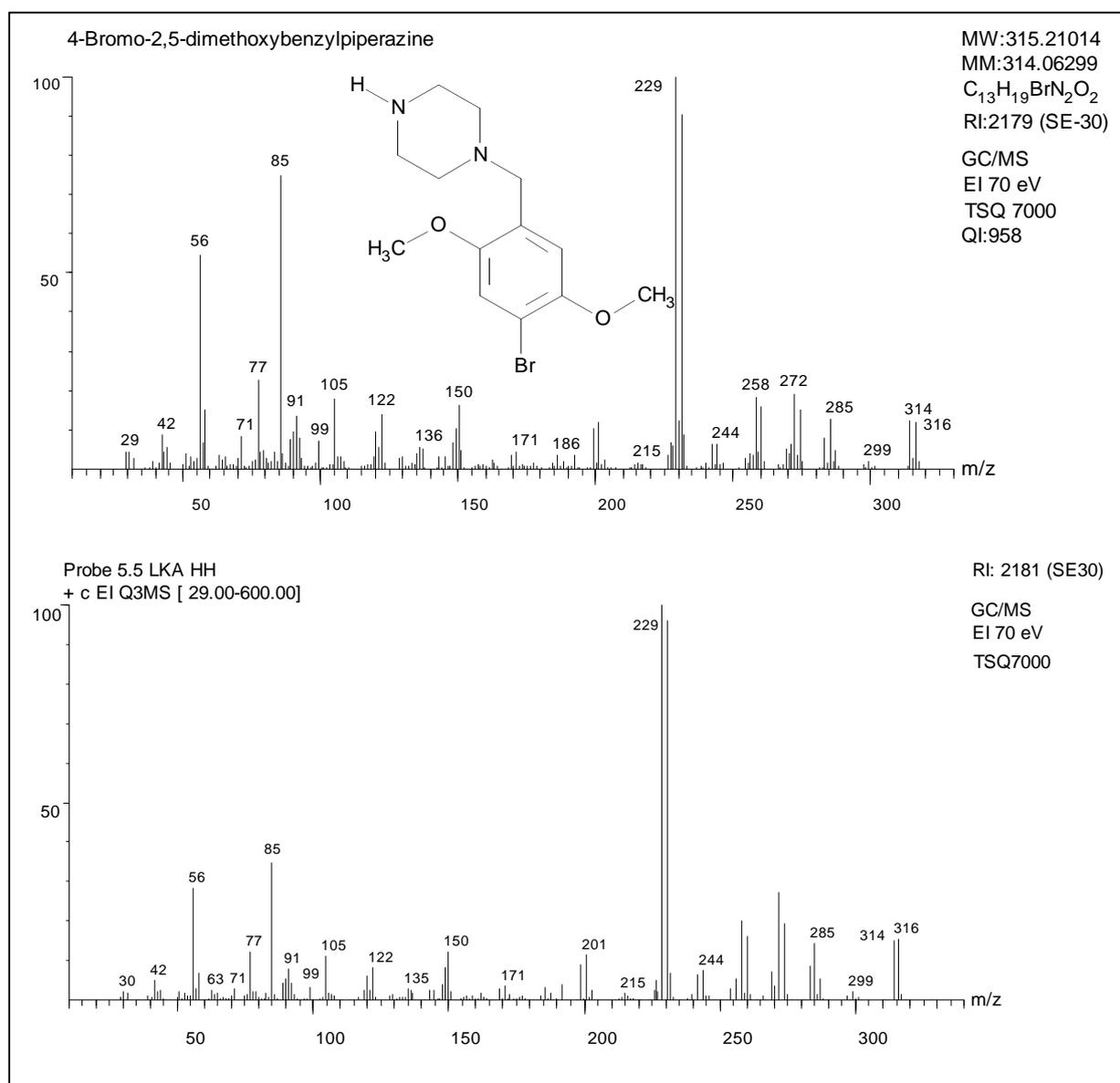


Abb. 9: GC/MS-Spektren (EI, 70 eV) des Isomeren **3a** (oben) und der unbekanntes Substanz **3** (unten)

4-Brom-2,5-dimethoxybenzylpiperazin ist noch nicht in der Literatur beschrieben und stellt damit ein neues Benzylpiperazin auf dem Markt dar. Inzwischen ist dieses neue Benzylpiperazin auch in Sachsen sichergestellt worden.

Literatur

- 1 Monte AP, Waldman SR, Marona-Lewicka D, Wainscott DB, Nelson DL, Sanders-Bush, E, Nichols DE (1997) Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens - 4. Mescaline derivatives J. Med. Chem. 40 2097-3008
 - 2 Parker MA, Marona-Lewicka D, Lucaites VL, Nelson DL, Nichols DE (1998) A novel (benzodifuranyl)aminoalkane with extremely potent activity at the 5-HT_{2A} receptor J. Med. Chem 41(26) 5148-5149
 - 3 Chambers JJ, Kurrasch-Orbaugh DM, Parker MA Nichols DE (2001) Enantiospecific synthesis and pharmacological evaluation of a series of super-potent, conformationally restricted 5-HT_{2A/2C} receptor agonists J. Med. Chem 44 (6) 1003-1010
 - 4 Dawson PH, Sun WF (1984) A round robin on the reproducibility of standard operating conditions for the acquisition of library MS/MS spectra using triple quadrupoles. Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc. 55 155-170
 - 5 Junge T, Rösner P, Westphal F: Daughter ion mass spectra of important organic ions, eine kostenlose Printversion kann von den Autoren angefordert werden
 - 6 Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen sowie die Synthesen wurden am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität Kiel durchgeführt.
 - 7 Abdel-Magid AF, Carson GC, Harris BD, Maryanoff CA, Sha RD (1996) Reductive amination fo aldehydes and ketones wih sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. J. Org. Chem. 61 3849-3862
-
-