

# Sicherstellung von Ethylphenylpropionoxypiperidin (EPPP) – Zusammenfassung der gaschromatographisch-massenspektroskopischen, flüssigchromatographisch-massenspektroskopischen (LC-QTOF-MS) und NMR-spektroskopischen Daten

Holger Martin<sup>1</sup>, Ullrich Girreser<sup>2</sup>, Folker Westphal<sup>3</sup>, Birgit Klein<sup>1</sup>, Wolfgang Hümmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hessisches Landeskriminalamt, Hölderlinstr. 1-5, 65187 Wiesbaden

<sup>2</sup> Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Gutenbergstr. 76, 24118 Kiel

<sup>3</sup> Landeskriminalamt Schleswig Holstein, Mühlenweg 166, 24116 Kiel

## Abstract

This manuscript deals with the identification of 1-Ethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidin (EPPP). For structure elucidation gaschromatographic-mass spectrometric, liquid chromatographic-mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectroscopic methods were applied. NMR and mass spectrometric data are given. EPPP is an analogue of the analgesic MPPP which is under the control of the German Narcotics Law (Betäubungsmittelgesetz, BtMG). EPPP can be denoted as a designer drug and has for the first time been noticed on the German illegal drug market.

## 1. Einleitung

Das Hessische Landeskriminalamt erhielt im Februar 2011 von einer Polizeidienststelle in Mittelhessen neben einer Heroinzubereitung, Cannabisharz und weiteren Betäubungsmitteln 1,89 g dunkelweißes krümeliges Material in einer Plastiktüte zur Untersuchung. Die Aufschrift auf der Plastiktüte lautete: „2 g EPPP“. Zunächst wurde vermutet, dass es sich um eine strukturverwandte Verbindung der bereits bekannten, dem BtMG Anl. I unterstellten, Verbindungen PPP (1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (1) bzw. 2-(Pyrrolidin-1-yl)-1-(p-tolyl)propan-1-on (2) (Abb. 1) handeln könnte, die als Designerdrogen aus der Gruppe der Cathinonderivate anzusehen sind.

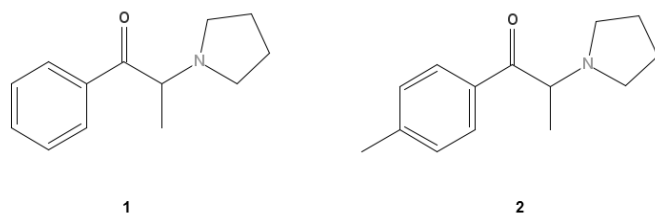


Abb. 1. Strukturformeln von PPP (1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (1) und 2-(Pyrrolidin-1-yl)-1-(p-tolyl)propan-1-on (2).

Zur Strukturaufklärung wurden gaschromatographisch- und flüssigkeitschromatographisch-massenspektrometrische Methoden sowie kernresonanzspektroskopische Methoden (NMR) eingesetzt.

## 2. Material und Methoden

Die Extraktion erfolgte mit Ethylacetat im Alkalischen (NaHCO<sub>3</sub>, pH 10). SupraSolv. Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonat (reinst) wurde von der Firma Merck bezogen. Ammoniumacetat wurde bei Sigma-Aldrich (Steinheim), Wasser und Methanol bei Carl-Roth (Karlsruhe) beschafft. Die Chemikalien hatten jeweils LC-MS Reinheit.

## 2.1. Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS)

Elektronenstoßionisation (EI): Gaschromatograph Agilent 7890 A mit MSD 5975C und NP-Detektor. Trennsäule: 15 m ZB-5MS- Kapillarsäule (Fa. Zebron), 0,32 mm i. D., 0,25  $\mu$  Phasenstärke. Autosampler Agilent 7683 B Series, Software MSD Chem Station E.02.00.493 Agilent Technologies. Trägergas: Helium, injection pressure 13,9 psi. Injektionsmethode: pulsed splitless injection, pulse pressure 25 psi bis 1,3 min, Injektortemperatur: 280°C. Temperaturprogramm: 1,5 min. 60 °C isotherm, 60 °C/min. bis 90 °C, 25°C/min. bis 340 °C, 3 min. Endisotherme. MS-Scan m/z 40-500.

Chemische Ionisation (CI): Gaschromatograph: Trace GC Ultra mit DSQ II Detektor der Firma Thermo Scientific und NP-Detektor. Trennsäule: 15 m ZB-5MS- Kapillarsäule (Fa. Zebron), 0,32 mm i. D., 0,25  $\mu$  Phasenstärke. Autosampler Triplus, Software Xcalibur. Trägergas: Helium constant flow 1,1 ml/min. Injektionsmethode: splitless w/surge, Injektortemperatur: 320°C. Temperaturprogramm: 3 min. 60°C isotherm, 30 °C/min. bis 90 °C, 100 °C/min. bis 150 °C, 20 °C/min bis 340°C, 5 min. Endisotherme. MS-Scan m/z 40-700. Positive Ionisierung mittels Methan als Reaktionsgas.

## 2.2. Flüssigchromatographie-hochauflösende Massenspektrometrie (LC-QTOF-MS)

Die Analyse erfolgte auf einem LC-QTOF-MS der Firma Agilent, bestehend aus einer Agilent 1260 HPLC-Anlage und einem Agilent QTOF 6530. Die Trennung der Substanzen erfolgte mit einem linearen Gradienten innerhalb von 24 Minuten von 95 % Wasser (10 mM Ammoniumacetat) auf 99 % Methanol. Als Trennphase diente eine Poroshell C<sub>18</sub>-Säule (100 mm x 2,1 mm, 2,7  $\mu$ m; Agilent, Waldbronn).

MS-Parameter: Der Massenbereich betrug jeweils m/z 100-1000 (MS-Scan) bzw. 50-1000 (MS/MS), wobei mit einer Scanrate von 1 Hz im positiven Modus gemessen wurde. Die Temperatur des Trockengases betrug 320°C bei einem Fluss von 8 l/min. Die Temperatur des Sheathgases betrug 380°C bei einem Fluss von 11 l/min. Der Nebulizer hatte einen Druck von 35 psi. Die VCap-Spannung betrug 3000 V, die Nozzle-Spannung 500 V, die Fragmentor-Spannung 175 V und die Skimmerspannung 65 V. Als Kollisionsgas wurde Stickstoff verwendet.

## 2.3. Kernresonanzspektrometrie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden mit einem Avance III 300 NMR-Gerät der Firma Bruker aufgenommen mit einer Resonanzfrequenz von 300,13 MHz für <sup>1</sup>H-NMR- bzw. 75,47 MHz für <sup>13</sup>C-NMR-Spektren. Die Spektren wurden mit Standardpulsprogrammen aufgenommen. Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden unter <sup>1</sup>H-Entkopplung aufgezeichnet. Ungefähr 10 mg des Substanzgemisches wurden in 550  $\mu$ l DMSO-d<sub>6</sub> gelöst und gegen das undeuterte Lösungsmittelsignal ( $\delta_{\text{H}} = 2,49$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 39,5$  ppm) vermessen.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

### 3.1. Untersuchung mit Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Das Chromatogramm (Abb. 2) zeigt neben dem Peak für die zunächst unbekannteste Hauptkomponente EPPP (**3**) (RT: 7,02 min; RI 1892) und dem Peak für den internen Standard TBA (RT: 8,60 min) drei weitere Peaks (RT: 6,24 min; RI 1715 (**4**), RT: 5,87 min (**5**) und RT: 4,86 min (**6**)). In Abb. 3 ist das Massenspektrum (EI) der Hauptkomponente **3** dargestellt.

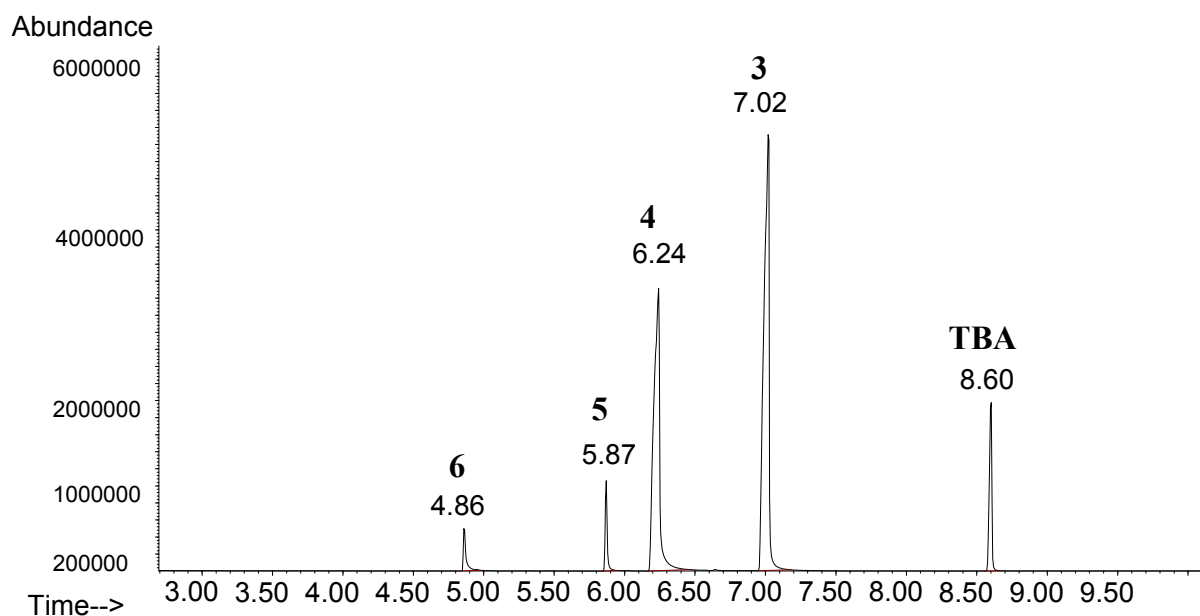


Abb. 2. Totalionenchromatogramm des sichergestellten Materials und des Internen Standards Tribenzylamin (TBA).

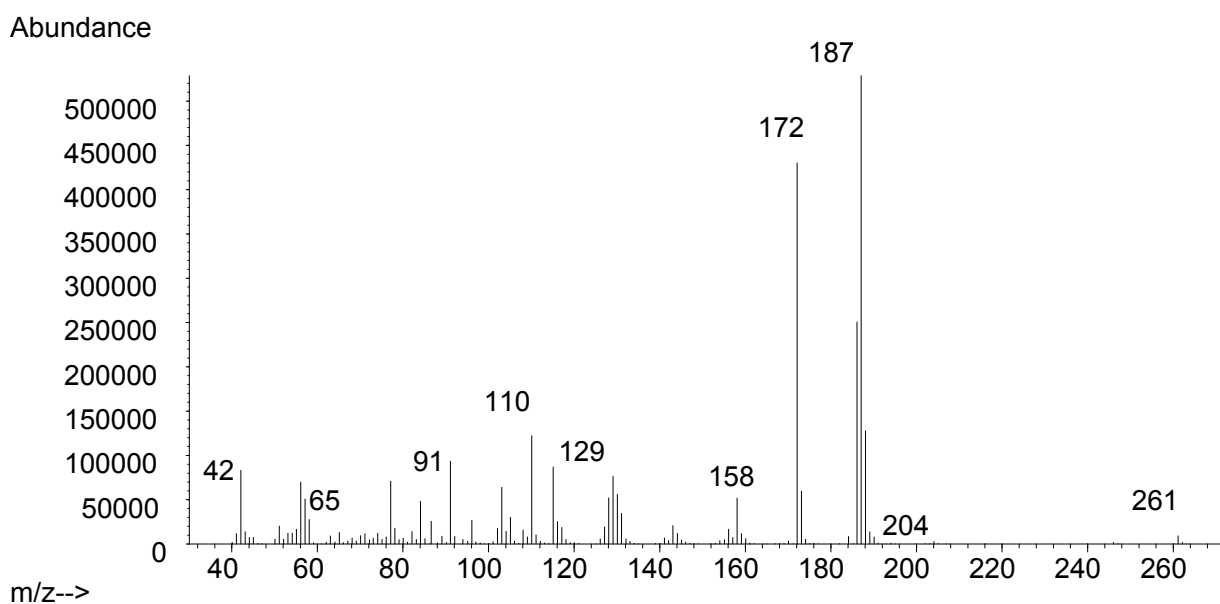


Abb. 3. EI-Massenspektrum der Hauptkomponente EPPP (3).

Das Massenspektrum nach chemischer Ionisation (CI) mit Methan als Reaktandgas der Hauptkomponente EPPP (Abb. 4) zeigt das protonierte Moleklion  $[M+H]^+$  ( $m/z = 262$ ) und seine Adduktionen  $[M+C_2H_5]^+$  ( $m/z = 290$ ) sowie  $[M+C_3H_5]^+$  ( $m/z = 302$ ).

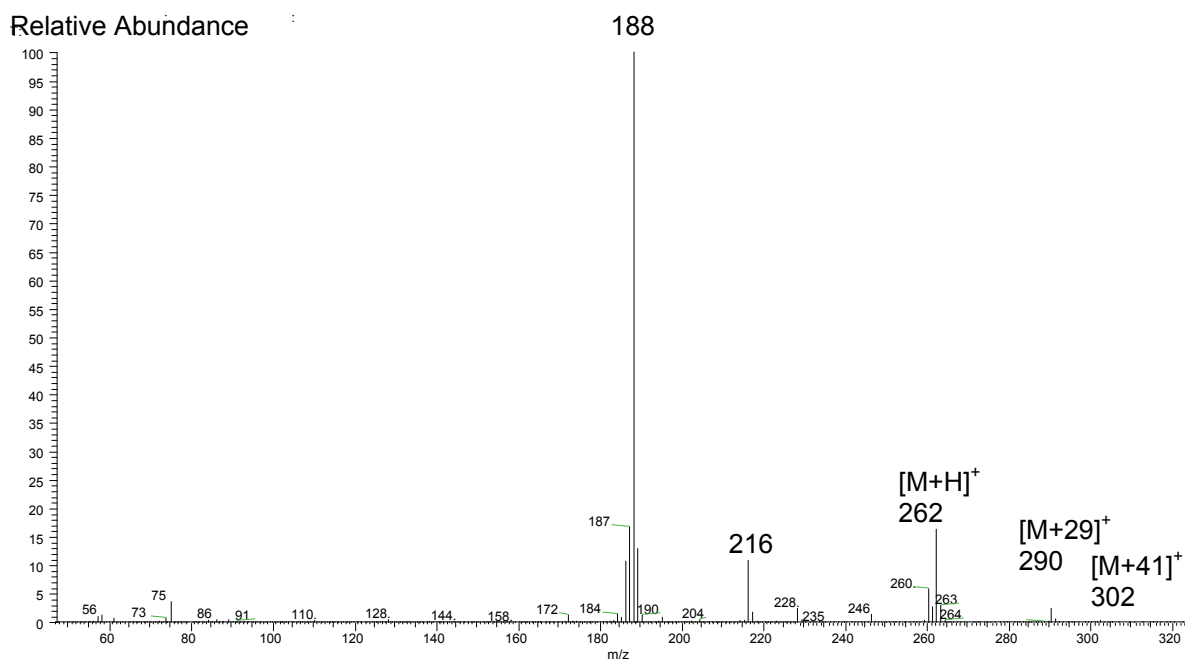


Abb. 4. CI-Massenspektrum der Hauptkomponente EPPP (3).

### 3.2. Hochauflösende Massenspektrometrie (LC-QTOF-MS)

Bei der Analyse des Materials mittels LC-QTOF-MS eluierten zwei Substanzen (4 und 3) bei 6,78 min bzw. 11,11 min mit m/z 206,1534 (4) bzw. m/z 262,1802 (3) (siehe Abb. 5).

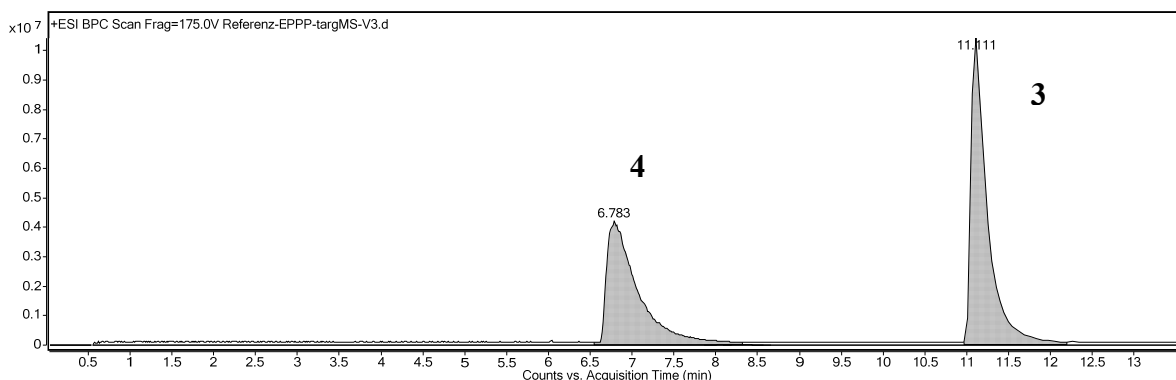


Abb. 5. LC-MS Totalionenchromatogramm.

Eine Berechnung der Summenformel durch die Software Masshunter der beiden Substanzen ergab  $C_{13}H_{20}NO$  (4) bzw.  $C_{16}H_{24}NO_2$  (3), jeweils für das protonierte Molekölion. Bei den weiterführenden MS/MS-Experimenten zeigte sich, dass sich beide Substanzen nur in der Intensität ihrer Tochterionen unterscheiden (Abb. 6 und 7). Es war also wahrscheinlich, dass die Substanz mit der Summenformel  $C_{13}H_{17}NO$ , ein Abbauprodukt des EPPP war. Diese Vermutung wurde durch die NMR-spektroskopische Untersuchung bestätigt.

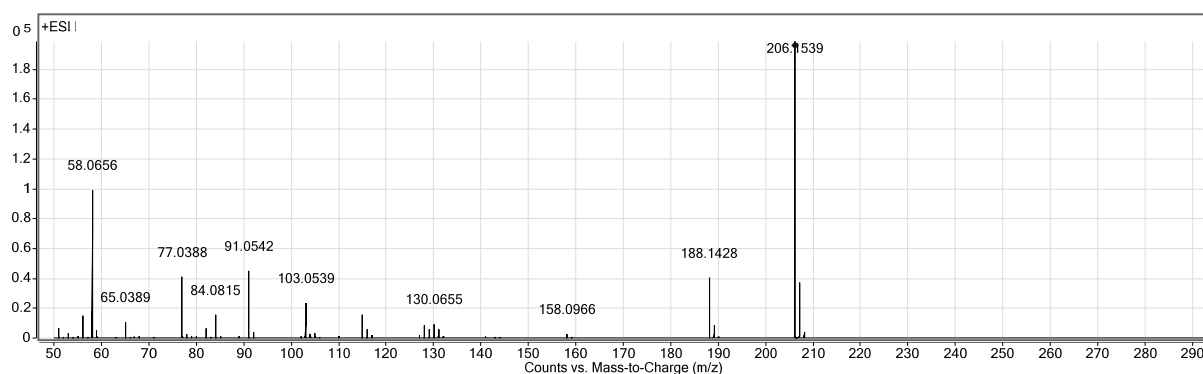


Abb. 6. MS/MS-Spektrum von 206,1534 bei CID=10V (Komponente 4).

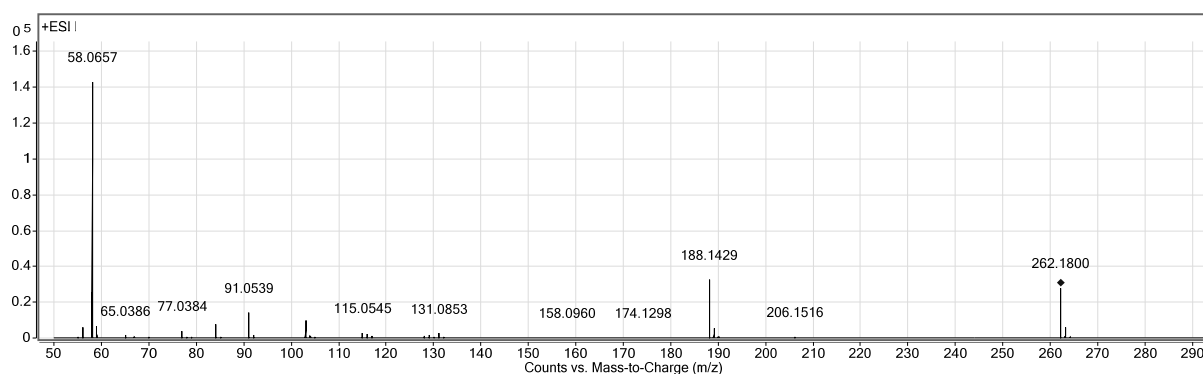


Abb. 7. MS/MS-Spektrum von 262,1802 bei CID=10V (Komponente 3).

Tab. 1. Massen und Summenformeln der gemessenen Fragmentionen von EPPP.

m/z (gemessen)	m/z (theoretisch)	Summenformel (berechnet)
262,1813	262,1807	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub>
188,1442	188,1434	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N
174,1292	174,1277	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N
131,0857	131,0855	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub>
115,0565	115,0542	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub>
103,0560	103,0542	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>
91,0541	91,0542	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>
77,0383	77,0386	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
58,0656	58,0651	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N

Da die GC- und LC-MS-Untersuchungen zu keiner vollständigen Strukturaufklärung führten, war zusätzlich eine NMR-spektroskopische Untersuchung notwendig.

### 3.3. Kernresonanzmagnetische Untersuchungen (NMR)

Das Substanzgemisch wurde ohne weitere Aufreinigung NMR-spektroskopisch vermessen (Abb. 8 und 9). Dabei konnte sowohl die Struktur der Hauptkomponente EPPP (**3**) als auch die Vorstufe/das Hydrolyseprodukt **4** in der Struktur vollständig aufgeklärt werden. Es handelte sich danach bei der Hauptkomponente **3** um 1-Ethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidin (EPPP) und bei der Substanz **4** um 1-Ethyl-4-hydroxy-4-phenylpiperidin (Strukturen in Abb. 10).

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist in Abb. 8 und das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in Abb. 9 abgebildet.

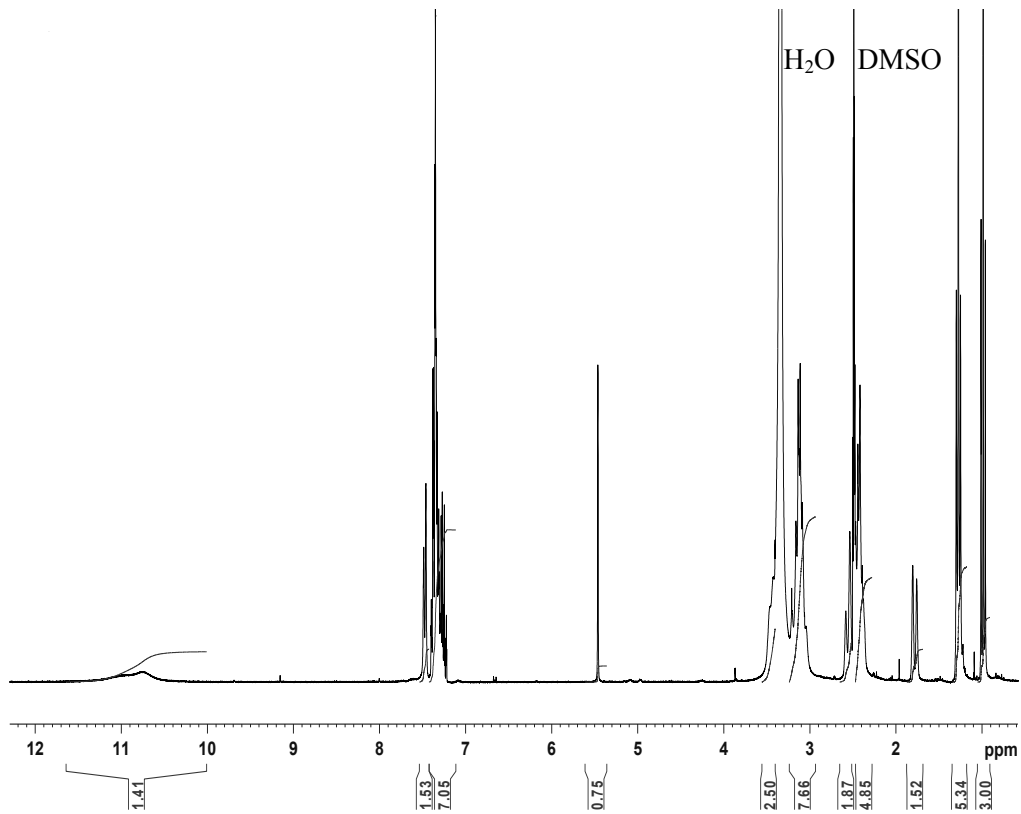


Abb. 8.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Gemisches aus **3** und **4**.

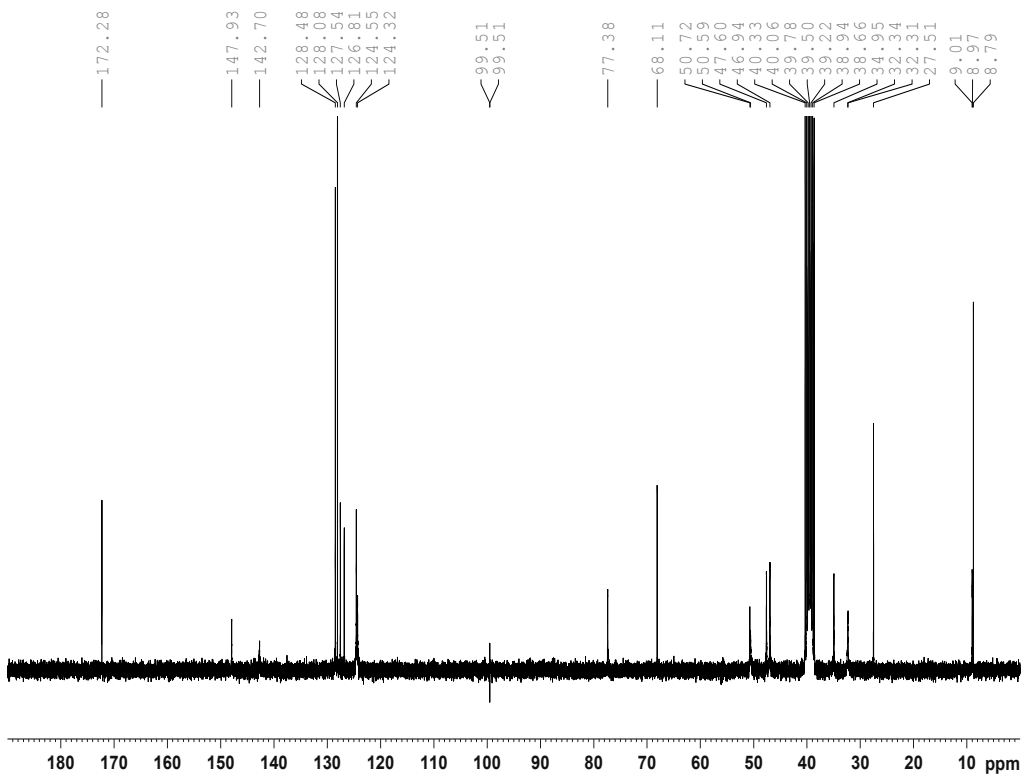


Abb. 9.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Gemisches aus **3** und **4**.

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome wurde durch die breiten und überlappenden Multipletts im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum insbesondere der Methylengruppen und zweier Methylgruppen erschwert. Die Multipletts entstehen durch Kopplungen höherer Ordnung und durch Diastereotopie der Protonen des Piperidinringes. Weiterhin wurde das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum überlagert durch Signale von DMSO- $d_5$  bei 2,49 ppm und das Wassersignal bei 3,3 ppm aus dem verwendeten Lösungsmittel DMSO- $d_6$ . Die Zuordnung der Signale war durch die Auswertung der  $^1\text{H}$ -Integrale und der zweidimensionalen Spektren, insbesondere des H,C-HSQC (Abb. 11) und des H,H-COSY (Abb.12) dennoch möglich.

Die Mischung bestand annähernd aus einer 3:2-Mischung der Hauptkomponente EPPP (**3**) und dem Hydrolyseprodukt/der Vorstufe **4** (Strukturen in Abb. 10). Dieses Verhältnis ergibt sich bei der Auswertung des Integrals der OH-Gruppe bei ca. 5,5, ppm und des Methylgruppenintegrals bei ca. 1,0 ppm im  $^1\text{H}$ -Spektrum (Mischungsverhältnis von ca. 57 % **3** und ca. 43 % **4**). Diese Information konnte wiederum bei der Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -Signale verwendet werden.

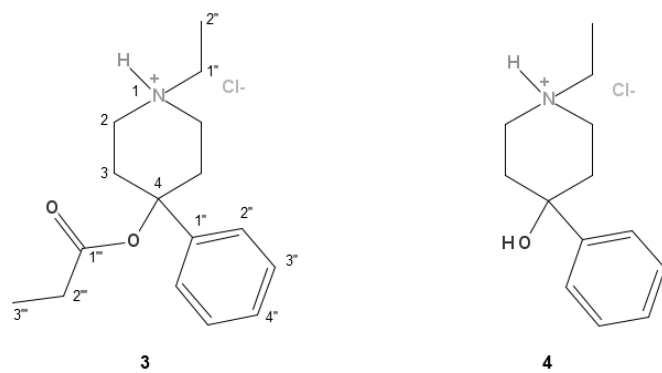


Abb. 10. Strukturen von EPPP (**3**) und dem Hydrolyseprodukt/der Vorstufe (**4**).

Tab. 2. NMR-Signalszuordnung: der Mischung aus EPPP (**3**) und **4**.

Atom	$\delta^{13}\text{C}$ [ppm]		$\delta^1\text{H}$ [ppm] (Multiplizität, J [Hz], Integral)	
	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1			NH <sup>+</sup> : 11,0 br, s	NH <sup>+</sup> : 10,75 br, s
2	47,0	47,6	3,08/3,45, 2 × m	3,17/3,37, 2 × m
3	32,3 sehr br	35,0	2,45/2,56, 2 × br, m	1,72/2,41, 2 × br, m
4	77,4	68,1		OH: 5,46, s
1'	147,9	142,7		
2'	124,3 br	124,6	7,35, m	7,49, m
3'	128,1	128,5	7,36, m	7,36, m
4'	127,5	126,8	7,29, m	7,25, m
1''	50,7 br	50,6 br	3,10 br, m	3,10 br, m
2''	8,97	9,01	1,274, t, J = 7,2 Hz	1,277, t, J = 7,2 Hz
1'''	172,3			
2'''	27,5		2,44, q, J ca. 7,5 Hz	
3'''	8,79		0,99, t, J = 7,5 Hz	

br = verbreitert, m = Multiplett, s = Singulett, t = Triplet, q = Quartett

Speziell für die aromatischen Signale konnten die unterschiedlichen Intensitäten und die auffällige Signalverbreiterung der *ortho*-Kohlenstoffatome hilfreich zur Auswertung herangezogen werden. Die Signalverbreiterung der *ortho*-Kohlenstoffatome beruht vermutlich auf der sterisch anspruchsvollen Tetrasubstitution des Kohlenstoffatoms 4 am Piperidinring.

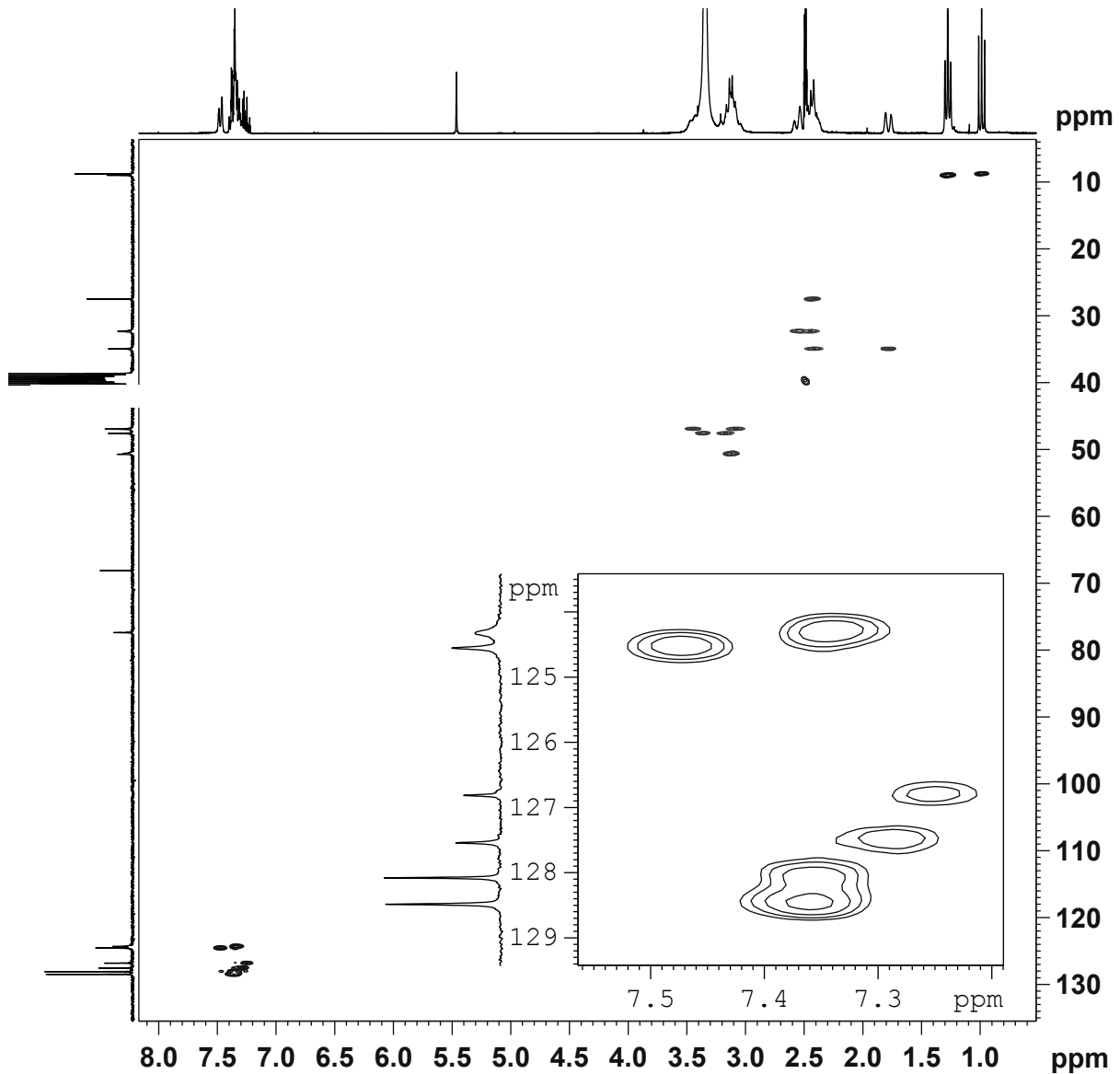


Abb. 11. H,C-HSQC-Spektrum des Gemisches aus **3** und **4**.

EPPP ist strukturverwandt zu dem im BtMG Anl. I aufgeführten MPPP (1-Methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidin, **7**) (Abb. 13). Bei MPPP (**7**) handelt es sich um eine Verbindung, die sich vom Pethidin (**8**) ableitet und bei der im Vergleich zum Pethidin in der Ester-Funktion in der Seitenkette die beiden Sauerstofffunktionen ihren Platz getauscht haben (reverse Ester). MPPP ist nach unserem Kenntnisstand bisher in Deutschland nicht oder nicht häufig aufgetreten. Damit gehört das EPPP aus Hessen zu einer in Deutschland bisher wenig bekannten Substanzklasse und kann als eine mit MPPP verwandte Designerdroge angesehen werden.



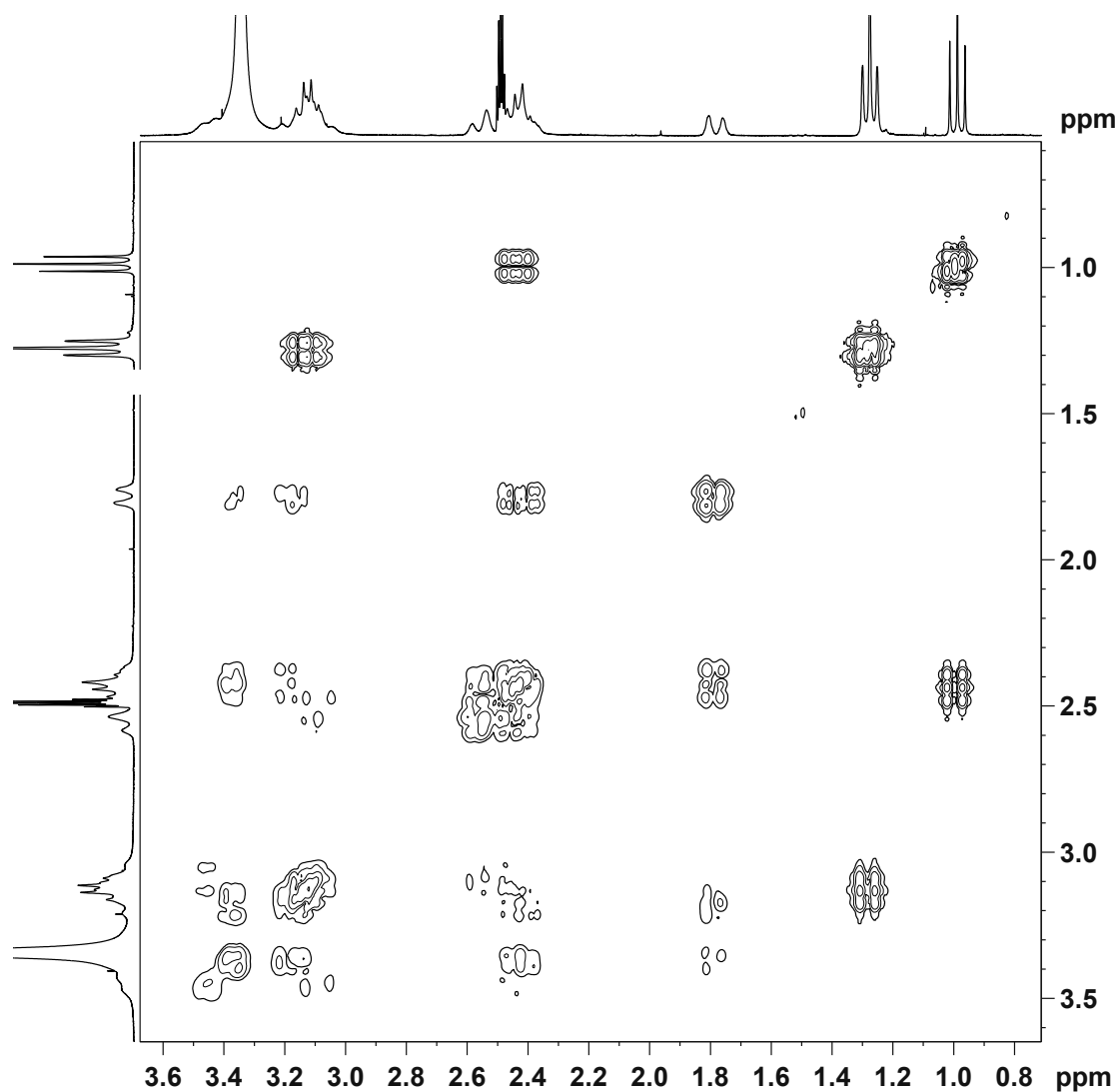


Abb. 12. Vergrößerung des Aliphatenbereichs des H,H-COSY-Spektrums des Gemisches aus 3 und 4.

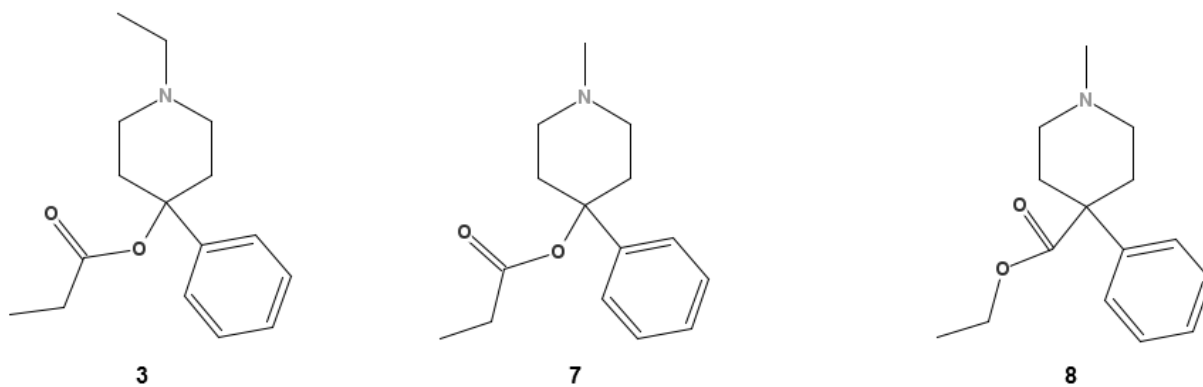


Abb. 13. Strukturen von 1-Ethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidin (EPPP, 3), Methylphenylpropionoxypiperidin (MPPP, 7) und Pethidin (8).

Über EPPP gibt es nur Literatur vor 1960, die jedoch keine spektroskopischen Daten enthält. So findet sich die Synthese sowohl von MPPP als auch von EPPP und anderer alkyl- oder estersubstituierter Analoga in einigen Patenten und Literaturstellen [1,2,3], ihre Charakterisierung beschränkt sich jedoch lediglich auf die Angabe von Schmelz- und Siedepunkten. In der Literatur wird eine analgetische Wirkung dieser Komponenten ähnlich oder stärker als die des Morphins beschrieben, wobei den Propionaten die stärkste analgetische Wirkung zugeschrieben wird [1,4].

Bei den beiden nicht näher aufgeklärten Komponenten **5** und **6** handelt es sich aufgrund der Spektren vermutlich um Synthesezwischenstufen oder Zersetzungsprodukte der Hauptkomponente. Die Strukturen wurden jedoch noch nicht abgesichert und deshalb wird auf die Darstellung der Spektren verzichtet.

#### **4. Zusammenfassung**

Die Aufschrift „2 g EPPP“ auf einer sichergestellten Plastiktüte mit krümeligem Material führte zunächst zu der Vermutung, dass es sich um eine strukturverwandte Verbindung der bereits bekannten, dem BtMG Anl. I unterstellten, Verbindungen PPP (1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on bzw. 2-(Pyrrolidin-1-yl)-1-(p-tolyl)propan-1-on handeln könnte. Die Auswertung der umfangreichen analytischen Daten zur Strukturaufklärung führte jedoch zu dem Ergebnis, dass es sich bei EPPP um 1-Ethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidin handelt, das strukturverwandt zu dem im BtMG Anl. I aufgeführten MPPP (Methylphenylpropionoxypiperidin) ist und ebenfalls morphinähnliche analgetische Eigenschaften besitzt.

#### **5. Literatur**

- [1] Jensen KA, US 2589943 19520318, 1952
- [2] Schmidle CJ, Mansfield RC. US 2765314 19561002, 1956
- [3] Schmidle CJ, Mansfield RC. The aminomethylation of olefins. II. A new synthesis of 1-alkyl-4-aryl-4-piperidinols. J. Am. Chem. Soc. 1955;77:5698-5700.
- [4] Foster RHK, Carman AJ. Analgesia: piperidine derivatives with morphine-like activity. J. Pharm. Exp. Ther. 1947;91:195-209.