

## Analytische Daten neuer 2-aminosubstituierter Methylenedioxyvalerophenon-Derivate

Folker Westphal<sup>1,\*</sup>, Ulrich Girreser<sup>2,\*</sup>, Verena Angerer<sup>3</sup>, Volker Auwärter<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Landeskriminalamt Schleswig-Holstein, Mühlenweg 166, 24116 Kiel

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

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Rechtsmedizin, Forensische Toxikologie,  
Albertstr. 9, 79104 Freiburg

\*Erstautorenschaft zu gleichen Teilen; dr.-folker.westphal@polizei.landsh.de

### Abstract

The following methylenedioxyvalerophenone derivatives were purchased from an online vendor: two alpha-bromomethylenedioxyvalerophenones and four MDPV-derivatives titulated as Azepanyl-MDPV, ME-MDPV, MeO-MDPV and MeO-MDPV isomer. The structures of the compounds were elucidated by EI- and CI-mass spectrometry and NMR spectroscopy. The spectra are discussed. With the example of the “MeO-MDPV isomer” it is shown that NMR spectroscopic structure elucidation can be complicated. In the presented case NMR shift prediction of <sup>13</sup>C atoms was shown to be a powerful tool in the structure elucidation process. The comparison of measured and predicted <sup>13</sup>C-NMR shifts is a good and simple possibility to distinguish regioisomers and to predict possible unknown regioisomeric structures for these highly substituted benzene derivatives. Of course, in the structure elucidation process, besides shift prediction, known NMR spectroscopic techniques have been included (i. e. HMBC and NOESY spectra). Of the three NMR shift prediction tools employed CSEARCH showed the best congruence with the measured values independent of the solvent used. Further on the IR spectroscopic data of the valerophenones are presented. Finally, the following compounds have been identified:  $\alpha$ -bromo-3',4'-methylenedioxyvalerophenone (**1**),  $\alpha$ -bromo-2'-methoxy-4',5'-methylenedioxyvalerophenone (**2**), 3',4'-methylenedioxy-2-(azepan-1-yl)valerophenone (**3**), 2'-methyl-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenone (**4**), 2'-methoxy-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenone (**6**) und 5'-bromo-4'-methoxy-2',3'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenone (**5**).

### Zusammenfassung

Es wurden einige Research Chemicals bezogen, die lt. Aussage des Vertreibers Derivate vom Methylenedioxyvalerophenon sein sollten. Darunter waren zwei alpha-Brom-methylenedioxyvalerophenone, eine als Azepanyl-MDPV, eine als Me-MDPV, eine als MeO-MDPV und eine als MeO-MDPV-Isomer bezeichnete Substanz. Die Strukturen der Substanzen wurden mittels EI- und CI-Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Die Spektren werden diskutiert und am Beispiel des „MeO-MDPV-Isomers“ dargestellt, dass auch die NMR-spektroskopische Aufklärung mitunter mit Haken verbunden sein kann. Im vorliegenden Fall wurden auch Vorhersageprogramme für chemische NMR-Verschiebungen in die Strukturaufklärung einbezogen. Der Vergleich von berechneten und gemessenen <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen stellt eine einfache Möglichkeit dar, Regioisomere zu unterscheiden und wahrscheinliche Strukturen zu identifizieren, dabei müssen natürlich alle bekannten Informationen (z. B. aus dem HMBC- und dem NOESY-Spektrum) berücksichtigt werden. Von den drei Vorhersageprogrammen zeigte CSEARCH die beste Übereinstimmung mit den gemessenen Werten, unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel. Weiterhin werden die infrarotspektroskopischen

Daten der Valerophenone präsentiert. Folgende Verbindungen lagen nach den Untersuchungsergebnissen vor:  $\alpha$ -Brom-3',4'-methylenedioxyvalerophenon (**1**),  $\alpha$ -Brom-2'-methoxy-4',5'-methylenedioxyvalerophenon (**2**), 3',4'-Methylenedioxy-2-(azepan-1-yl)valerophenon (**3**), 2'-Methyl-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon (**4**), 2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon (**6**) und 5'-Brom-4'-methoxy-2',3'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon (**5**).

## 1. Einleitung

Nach den synthetischen Cannabimimetika sind die Cathinonderivate die nächst stärkere Gruppe unter den derzeitig neu aufkommenden Designerdrogen und beinhaltet als Untergruppe die Pyrrolidinophenone. Von den Methylenedioxy-pyrrolidinophenonen sind das 3,4-Methylenedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinopropiophenon (MDPPP, [1]), das 3,4-Methylenedioxy-pyrrolidinovalerophenon (MDPV) [2 - 4] sowie sein C<sub>4</sub>-Homolog, das 3,4-Methylenedioxy-pyrrolidinobutyrophenon (MDPBP) [5, 6] bereits auf dem Drogenmarkt aufgetreten und einige weitere Isomere bereits synthetisiert worden [7]. Von einem Internetanbieter wurden folgende sechs Methylenedioxyphenone erworben: zwei  $\alpha$ -Brommethylenedioxyvalerophenone (**1 + 2**), eine als Azepanyl-MDPV (**3**), eine als Me-MDPV (**4**), eine als MeO-MDPV-Isomer (**5**) und eine als MeO-MDPV (**6**) bezeichnete Substanz. Während die ersten beiden Substanzen eindeutig Edukte zur Synthese von 2-aminosubstituierten Valerophenonen sind, stellen die Substanzen zu Nr. **3 – 6** neue vom Methylenedioxyvalerophenon abstammende Designerdrogen dar.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Chemikalien

Die Verbindungen zu Nr. **1 – 6** wurden durch das Institut für Rechtsmedizin Freiburg von einem Internethändler als Research Chemical erworben. Die Substanzen zu Nr. **3 + 6** lagen in Form ihrer Hydrochloride, die Substanzen zu Nr. **4 + 5** in Form ihrer Hydronitrate vor. Die zur Analyse benötigten Lösungsmittel hatten alle p.a.-Qualität.

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

Probenvorbereitung: Von den Substanzen zu Nr. **1 + 2** wurden jeweils 1 – 2 mg in 1 mL Chloroform aufgenommen. Von den Substanzen zu Nr. **3 – 6** wurden jeweils ca. 2 mg in 1 mL demineralisiertem Wasser gelöst, die Lösung mit zwei Tropfen 5 %iger Natronlauge alkalisiert und anschließend einmal mit 2 mL Diethylether extrahiert. Je 1  $\mu$ L der Lösungen bzw. Extrakte 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 (CTC Analytics, Schweiz), gekoppelt mit einem TSQ 7000 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma Thermo-Finnigan.

GC-Parameter: Die Aufgabe erfolgte splitless. Die Injektortemperatur betrug 220 °C. Trägergas war Helium (1 mL/min, constant flow). Für die Trennung wurde eine Fused Silica DB-1 Säule der Firma J&W, Länge 30 m, Innendurchmesser 0,25 mm, Filmdicke 0,25  $\mu$ m 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 21 min gehalten wurde. Die Temperatur der Transferline zum Massenspektrometer betrug 280 °C.

MS-Parameter: Es wurde ein Massenbereich von  $m/z = 29 - 600$  mit einem Scan pro Sekunde gemessen. Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Ionisations (EI)-Massenspektren und der Massenspektren nach Chemischer Ionisation (CI) wurde jeweils eine Ionisationsenergie von 70 eV bei einer Emissionsstromstärke von 200  $\mu\text{A}$  verwendet. Die Temperatur der Ionenquelle betrug 175 °C. Als Reaktandgas bei der CI diente Methan.

MS/MS-Parameter: Bei der Tochterionenspektroskopie (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 [8]. Dies gewährleistet die Reproduzierbarkeit der aufgenommenen Tochterionenspektren und die Nutzung einer Tochterionenspektren-Bibliothek zur Identifizierung der Struktur der Tochterionen [9].

Retentionsindizes (RI) sind als Kovats-Indizes berechnet nach Messung einer *n*-Alkanmischung mithilfe des oben angegebenen Temperaturprogramms.

### 2.3. Kernmagnetresonanzspektroskopische Untersuchungen (NMR)

Probenvorbereitung: Es wurden jeweils 10–15 mg der Verbindungen in 0,55 mL  $\text{CDCl}_3$  bzw.  $\text{DMSO-d}_6$  gelöst.

Die Messungen wurden mit einem Bruker Avance III 300 bei 298 K in 5 mm-NMR-Röhrchen durchgeführt ( $^1\text{H-NMR}$ : 300 MHz,  $^{13}\text{C-NMR}$ : 75 MHz). Es wurden die Standardpulsprogramme des Herstellers verwendet. Zur detaillierten Untersuchung der Substanz **5** wurden NOESY-Spektren mit Mischzeiten von 0,3 bis 1,0 s verwendet,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC-Experimente wurden für weitreichende Kopplungen von 2, 4 und 8 Hz eingestellt.

### 2.4. Infrarotspektroskopische Untersuchungen (IR)

Die IR-ATR-Spektren der Valerophenone **1** und **2**, der Salze der Verbindungen zu Nr. **3** – **6** und der freien Basen zu **4** und **6** als Film wurden auf einem Nicolet 380 FT-IR mit Smart Golden Gate Diamant ATR bei einer Wellenzahlauflösung von  $4\text{ cm}^{-1}$  im Bereich von  $600 - 4000\text{ cm}^{-1}$  mit 32 Scans pro Spektrum aufgenommen. Zur Herstellung der Film-IR-Spektren wurden jeweils 2 mg der Salze zu **4** und **6** in je 1 mL demineralisiertem Wasser gelöst, die Lösungen mit zwei Tropfen 5 %iger Natronlauge alkalisiert und anschließend je einmal mit 2 mL Diethylether extrahiert. Die Diethyletherphase wurde anschließend in ein Gefäß abpipettiert und unter Stickstoff bei Raumtemperatur auf ca. 100  $\mu\text{l}$  eingengt. Dieses Konzentrat wurde mit einer Glaspipette aspiriert und unter vorsichtigem Pusten direkt auf dem IR-ATR-Kristall eingedampft. Sobald die Lösungsmittelsignale verschwunden waren, wurden die ATR-IR-Spektren der freien Basen aufgenommen.

### 2.5. Gaschromatographisch-infrarotspektroskopische Untersuchungen (GC-IR)

Die etherischen Lösungen der Derivate zu Nr. **3** – **6** wurden auf einem GC-Festphasen-IR-System bestehend aus einem Agilent GC 7890B (Waldbronn, Germany) mit einem Agilent G4567A Probensammler und einem DiscovIR-GC™ (Spectra Analysis, Marlborough, Massachusetts, USA) vermessen. Dabei wurde der Eluentenstrom aus der GC-Säule auf eine mit flüssigem Stickstoff gekühlten spiralförmig rotierenden ZnSe-Scheibe ausgefroren. Die IR-Spektren wurden direkt durch die IR-transparente ZnSe-Scheibe mithilfe eines flüssigstickstoffgekühlten MCT-Detektors gegen einen Untergrund an einem unbelegten Punkt auf der ZnSe-Disk aufgenommen.

GC Parameter: Die Injektion erfolgte splitless. Die Injektortemperatur betrug 240 °C. Trägergas war Helium (2,5 mL/min, constant flow). Für die Trennung wurde eine Fused Silica DB-1 Säule der Firma J&W, Länge 30 m, Innendurchmesser 0,32 mm, Filmdicke 0,25 µm verwendet. Das Temperaturprogramm startete bei 80 °C mit einer Haltezeit von 2 min und heizte anschließend mit 20 °C/min auf eine Endtemperatur von 290 °C auf, die 25 min gehalten wurde. Die Temperatur der Transferline betrug 280 °C.

IR-Parameter: Die Ofentemperatur, Restriktortemperatur, Temperatur der ZnSe-Scheibe und die Temperatur der Dewarkappe betrug 280 °C, 280°C, -40 °C bzw. 35 °C. Das Vakuum wurde auf 0.2 mTorr eingestellt. Die ZnSe-Scheibe rotierte mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/s bei einem Spiralabstand von 1 mm. Die IR-Spektren wurden mit einer Wellenzahlauflösung von 4 cm<sup>-1</sup> im Bereich von 650–4000 cm<sup>-1</sup> aufgenommen. Es wurden 64 Scans pro Spektrum akquiriert. Die Daten wurden mit der Software GRAMS/AI Ver. 9.1 (Grams Spectroscopy Software Suite, Thermo Fischer Scientific) und anschließend mithilfe der Software OMNIC, Ver. 7.4.127 (Thermo Electron Corporation) verarbeitet.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Massenspektrometrische Untersuchungen

Die beiden Valerophenone **1** + **2** waren vom Hersteller als alpha-Brom-3,4-methylenedioxyvalerophenon (**1**) und als alpha-Brom-2-methoxy-4,5-methylenedioxyvalerophenon (**2**) angegeben worden. Aufgrund dieser Angaben, der für die Substanzen **3** – **6** angegebenen Akronyme des Herstellers und der ersten massenspektrometrischen Untersuchungsergebnisse wurden die in Abbildung 1 dargestellten Arbeitshypothesen für die Strukturen der Verbindungen **1** – **6** aufgestellt.

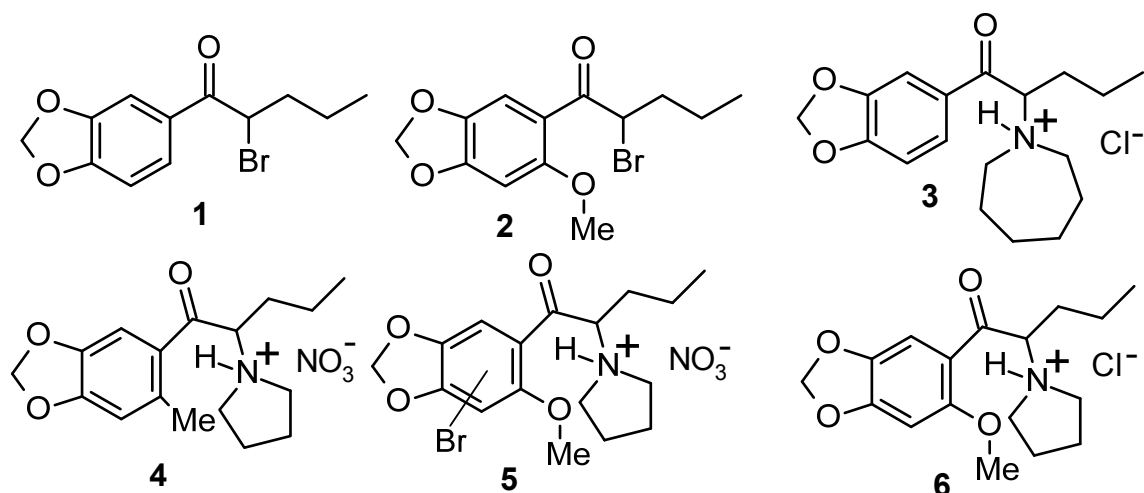


Abb. 1. Postulierte Strukturen für die Verbindungen **1** – **6**.

In den Abbildungen 2 – 8 sind die EI- und die CI-Massenspektren der Verbindungen **1** – **6** und das Tochterionenspektrum von  $m/z$  154 der Verbindung **3** dargestellt.

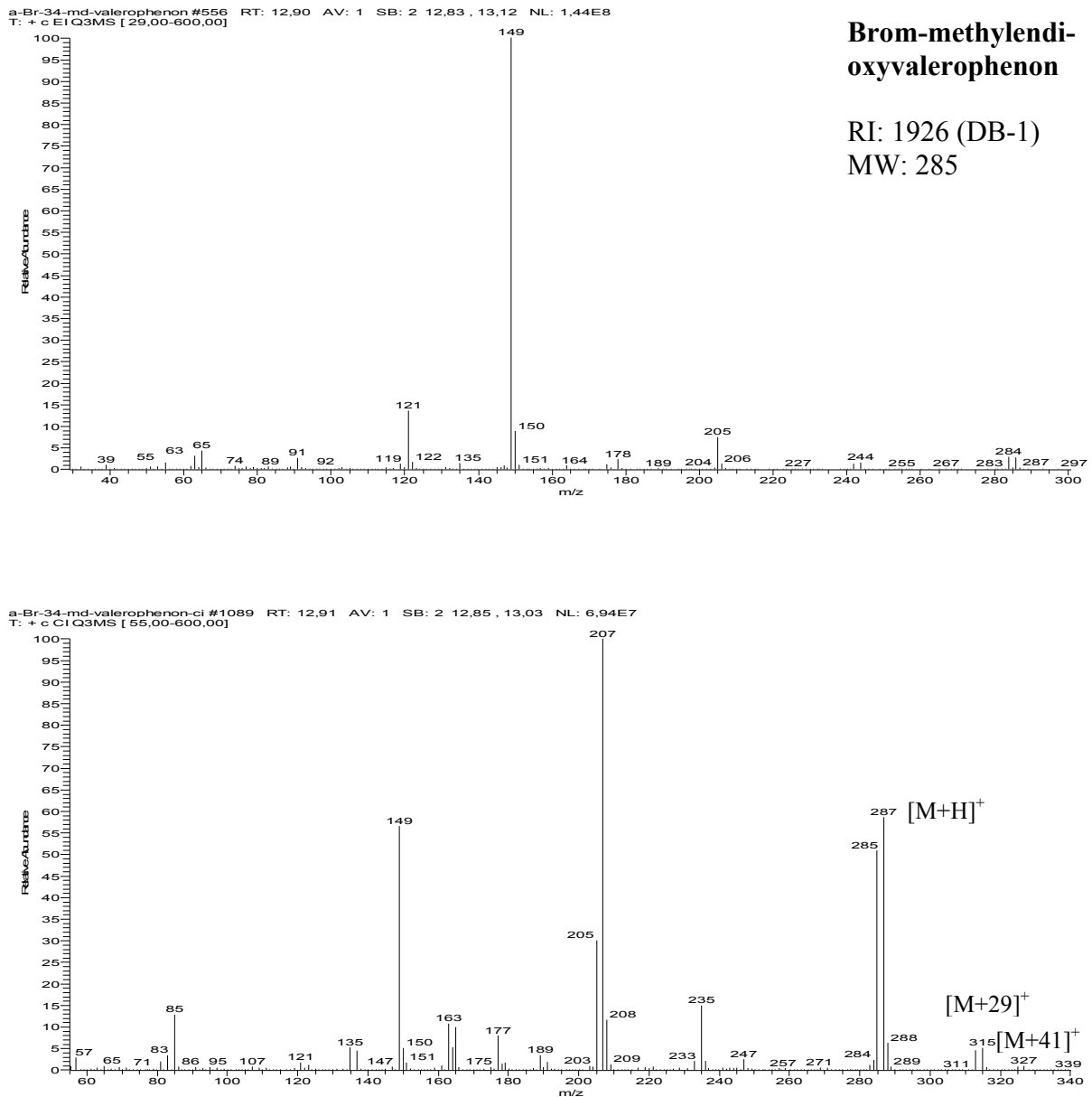


Abb. 2. EI- (oben) und CI-Massenspektrum (unten) von Verbindung 1.

Die EI- und CI-Massenspektren belegen eindeutig die Anwesenheit eines Bromatoms im Isotopencluster des Molekularions bzw. des protonierten Molekularions sowie in einigen der Fragmente. Auch die Molekülmasse von 285 u, resultierend aus den beiden Bromisotopen 284 u und 286 u wird im CI-MS bestätigt. Mit  $m/z$  149 und  $m/z$  121 finden sich das Fragment des Methylendioxybenzoylkations bzw. des Methylendioxyphenylkations. Um die Masse eines Bromatoms erhöhte Fragmente mit dem entsprechenden Isotopenpeak sind nicht im Massenspektrum vorhanden, was belegt, dass das Bromatom nicht im aromatischen Teil des Moleküls liegt. Zur eindeutigen Bestätigung der 3,4-Methylendioxy substitution und der  $\alpha$ -Bromsubstitution in der Kette wurden NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt (siehe unten).

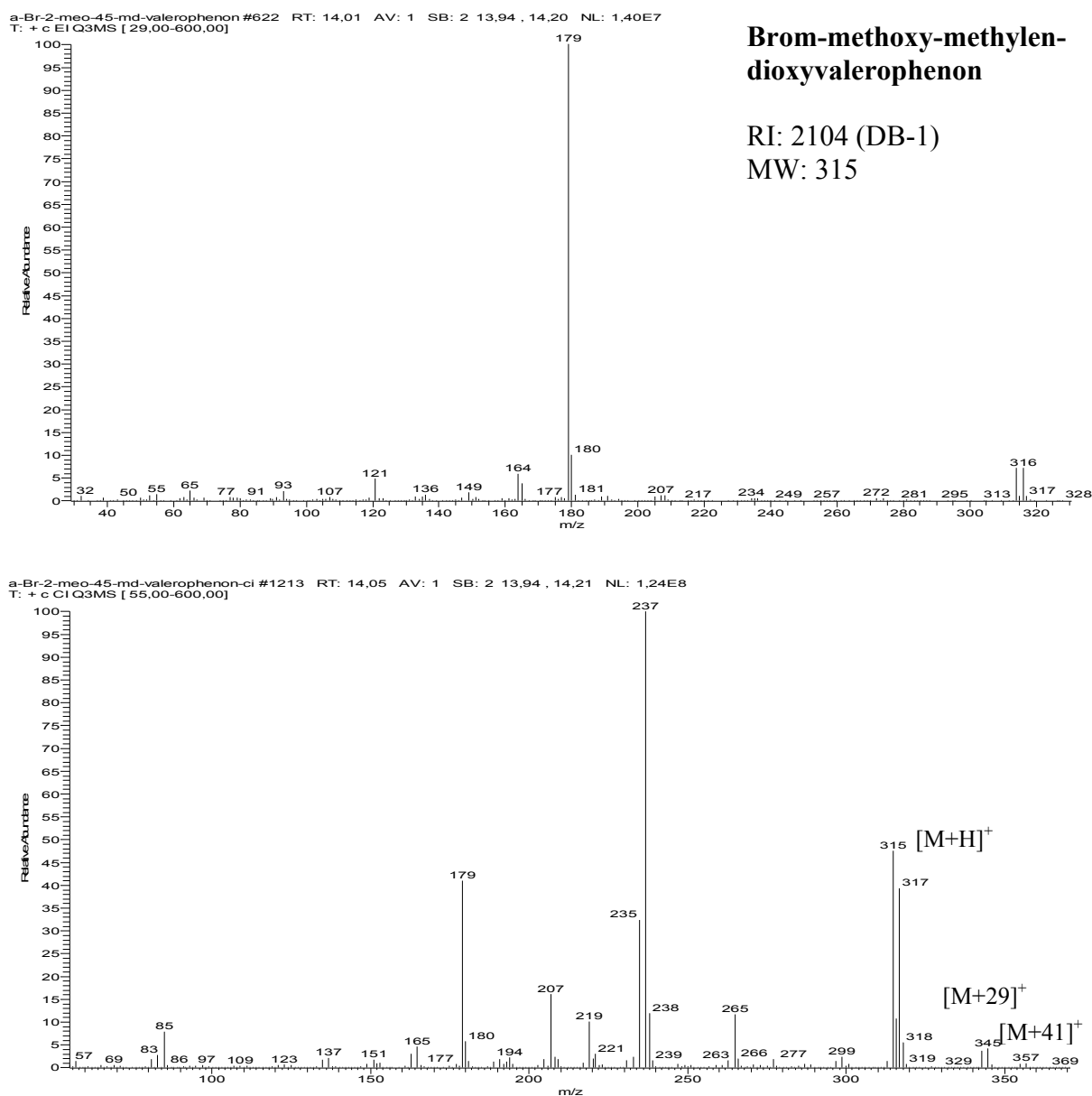


Abb. 3. EI- (oben) und CI-Massenspektrum (unten) von Verbindung 2.

Auch hier belegen die EI- und CI-Massenspektren eindeutig die Anwesenheit eines Bromatoms im Molekül. Im CI-Massenspektrum wird die Molekülmasse von 315 u, resultierend aus den beiden Bromisotopen 314 u und 316 u bestätigt. Anstelle der Fragmente  $m/z$  149 und  $m/z$  121 der Verbindung 1 finden sich hier die Fragmente  $m/z$  179,  $m/z$  149 und  $m/z$  121, die einem methoxysubstituierten Methylenedioxybenzoylkation, dem Methylenedioxybenzoylkation nach Verlust von Formaldehyd bzw. dem Methoxyphenylkation nach weiterem CO-Verlust entsprechen. Auch hier ist aus den Massenspektren zu erkennen, dass die Bromsubstitution in der aliphatischen Seitenkette liegen muss. Zur eindeutigen Bestätigung der 2-Methoxy-4,5-methylenedioxy substitution und der  $\alpha$ -Bromsubstitution in der Kette wurden NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt (siehe unten).

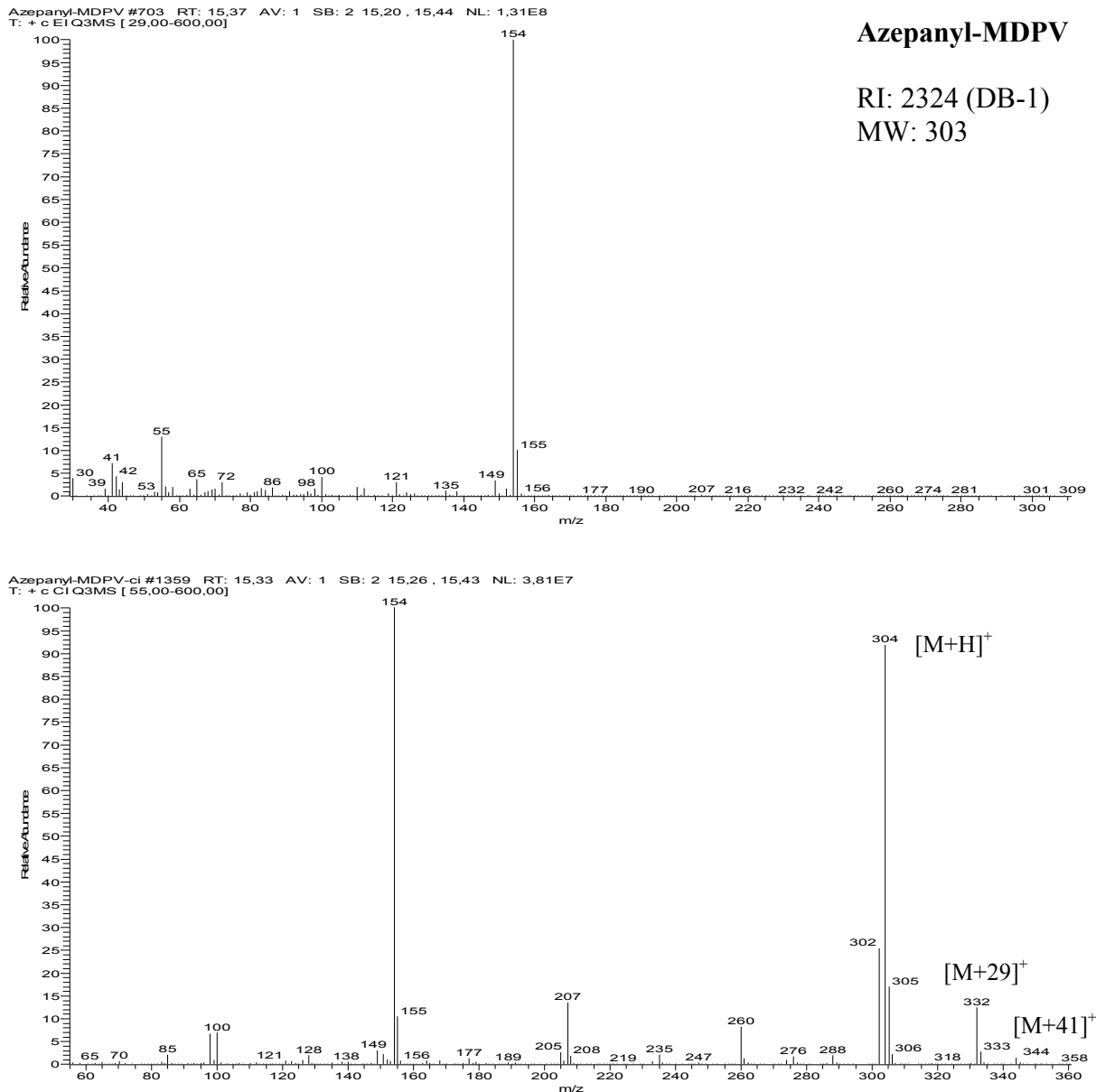


Abb. 4. EI- (oben) und CI-Massenspektrum (unten) von Verbindung **3**.

Das CI-Massenspektrum belegt die für die Substanz erwartete Molekülmasse von 303 u. Im EI- und CI-MS ist weiterhin das für ein Azepanyl-Derivat zu erwartende Immoniumion mit  $m/z$  154 zu erkennen sowie ein Fragment  $m/z$  149, das mit dem Strukturfragment eines Methylenedioxybenzoylkations in Übereinstimmung ist. Dass bei der Verbindung in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe weder ein Pyrrolidinring an einer unverzweigten  $C_6$ -Kohlenstoffkette noch ein Piperidinring an einer unverzweigten  $C_5$ -Kette vorliegt, wurde durch tochterionenmassenspektrometrische Untersuchung des Immoniumions  $m/z$  154 bewiesen: Das Tochterionenspektrum des vorliegenden Immoniumions war nicht identisch mit den Tochterionenspektren dieser Isomeren (Abb. 5). Zur eindeutigen Bestätigung des Substitutionsmusters am aromatischen Ring und des Azepanrestes in 2-Position war die Durchführung NMR-spektroskopischer Untersuchungen notwendig (siehe unten). Die Substanz war mit 2,0 Äquivalenten, d. h. mit ca. 44 Gew-% Azepan-Hydrochlorid verunreinigt. Azepanyl-Methylenedioxyvalerophenon ist zwar bereits für massenspektrometrische Untersuchungen synthetisiert worden [7], NMR-Daten dieser Verbindung sind bisher jedoch nicht veröffentlicht.

Azepanyl-MDPV-d154 #1377-1384 RT: 15,31-15,37 AV: 8 SB: 2 15,27, 15,42 NL: 3,46E6  
 T: + c EI ms2 154,00@20,00 [ 10,00-160,00]

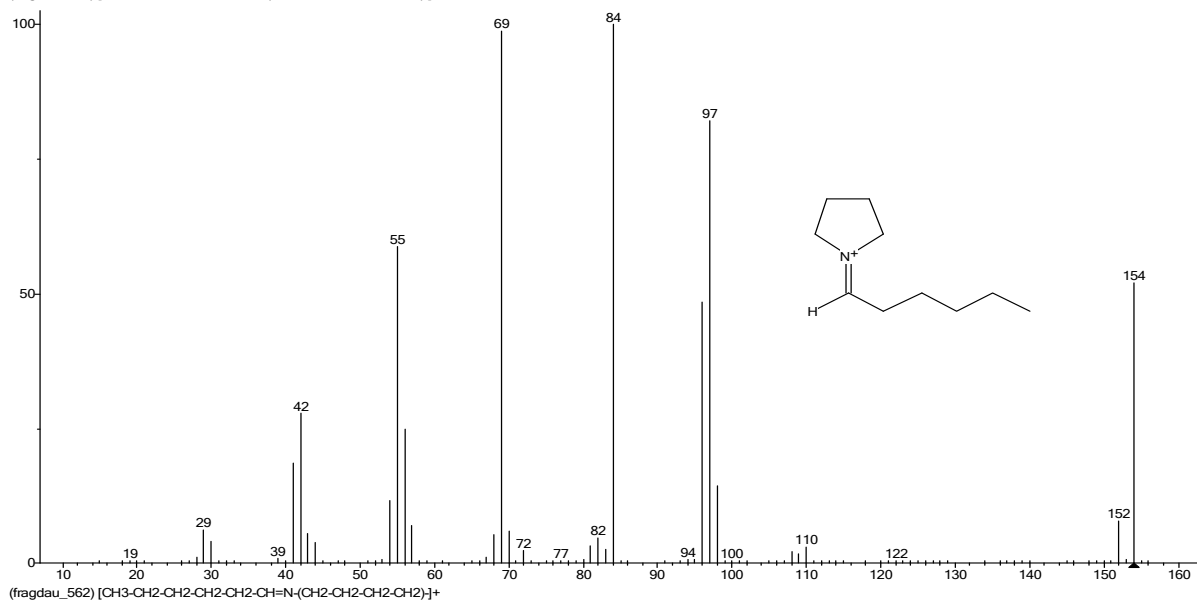
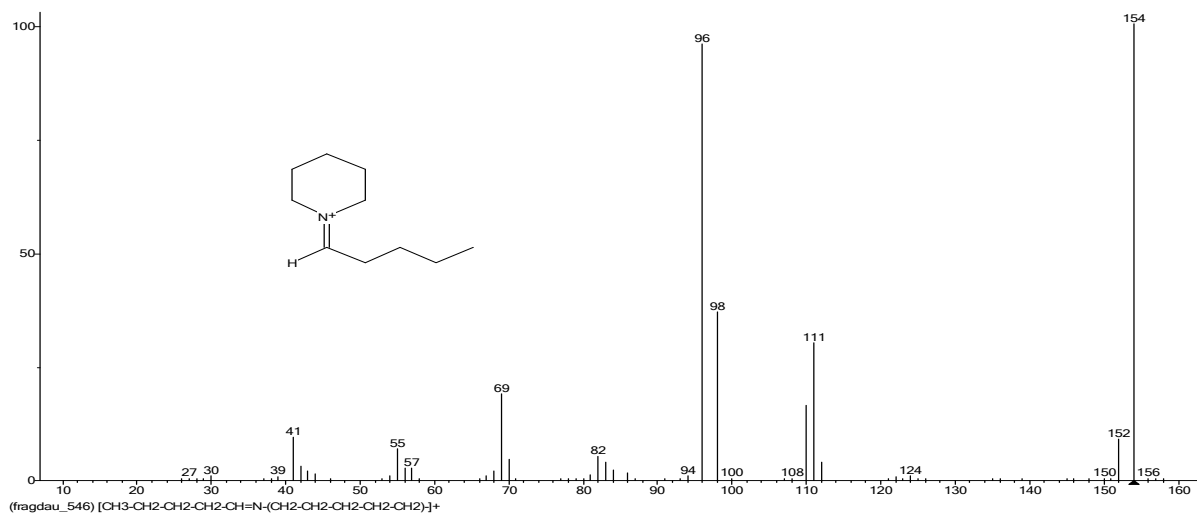
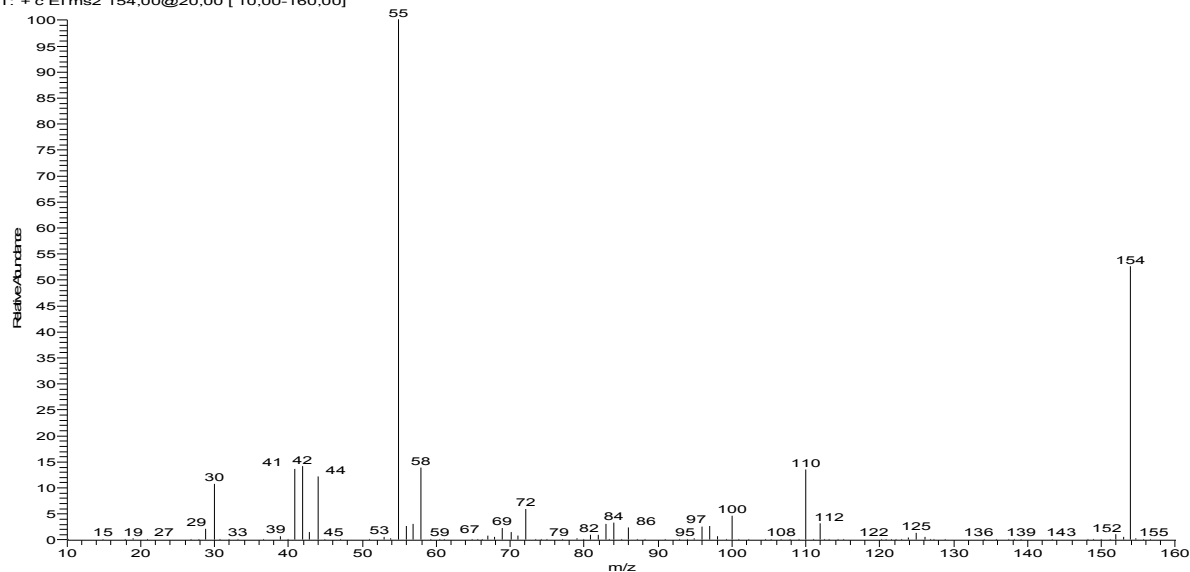
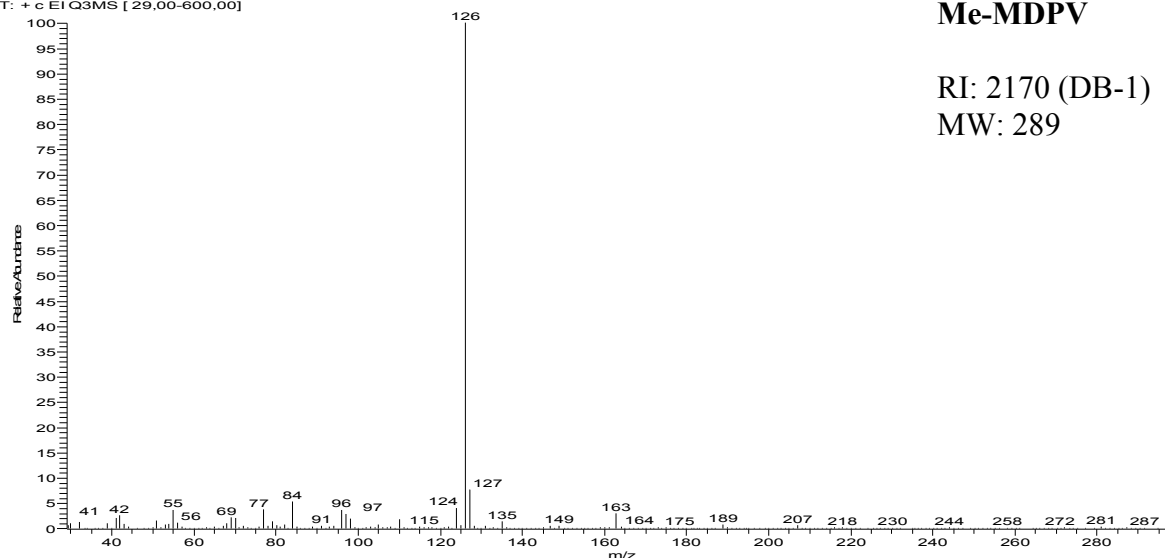


Abb. 5. Tochterionenspektrum des Immoniums  $m/z$  154 von Verbindung **3** (oben) und Bibliothekstreffer aus der Tochterionenspektrenbibliothek (Mitte und unten).



ME-MDPV #651 RT: 14,49 AV: 1 SB: 2 14,36 , 14,56 NL: 1,54E7  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]

**Me-MDPV**

RI: 2170 (DB-1)

MW: 289

ME-MDPV-ci #1255 RT: 14,44 AV: 1 SB: 2 14,39 , 14,51 NL: 7,06E7  
T: + c CI Q3MS [ 55,00-600,00]

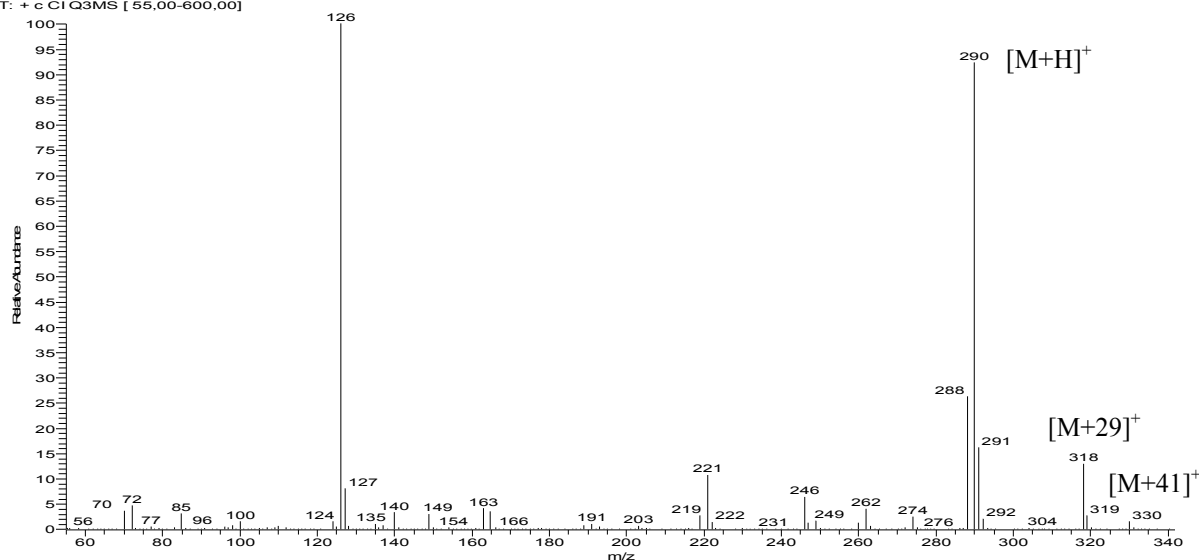


Abb. 6. EI- (oben) und CI-Massenspektrum (unten) von Verbindung 4.

Das CI-Massenspektrum belegt die für die Substanz erwartete Molekülmasse von 289 u. Im EI-Massenspektrum ist weiterhin das für ein MDPV-Derivat zu erwartende Immoniumion mit  $m/z$  126 zu erkennen sowie ein Fragment  $m/z$  163, das mit dem Strukturfragment eines methylsubstituierten Methylendioxybenzoylkations in Übereinstimmung ist. Dass bei der Verbindung ein Pyrrolidinring in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe an einer unverzweigten Kohlenstoffkette vorliegt, wurde durch tochterionenmassenspektrometrische Untersuchung des Immoniumions  $m/z$  126 bewiesen (Einzelheiten dazu siehe unter [2]). Die eindeutige Bestätigung des Substitutionsmusters am aromatischen Ring erfolgte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen (siehe unten).

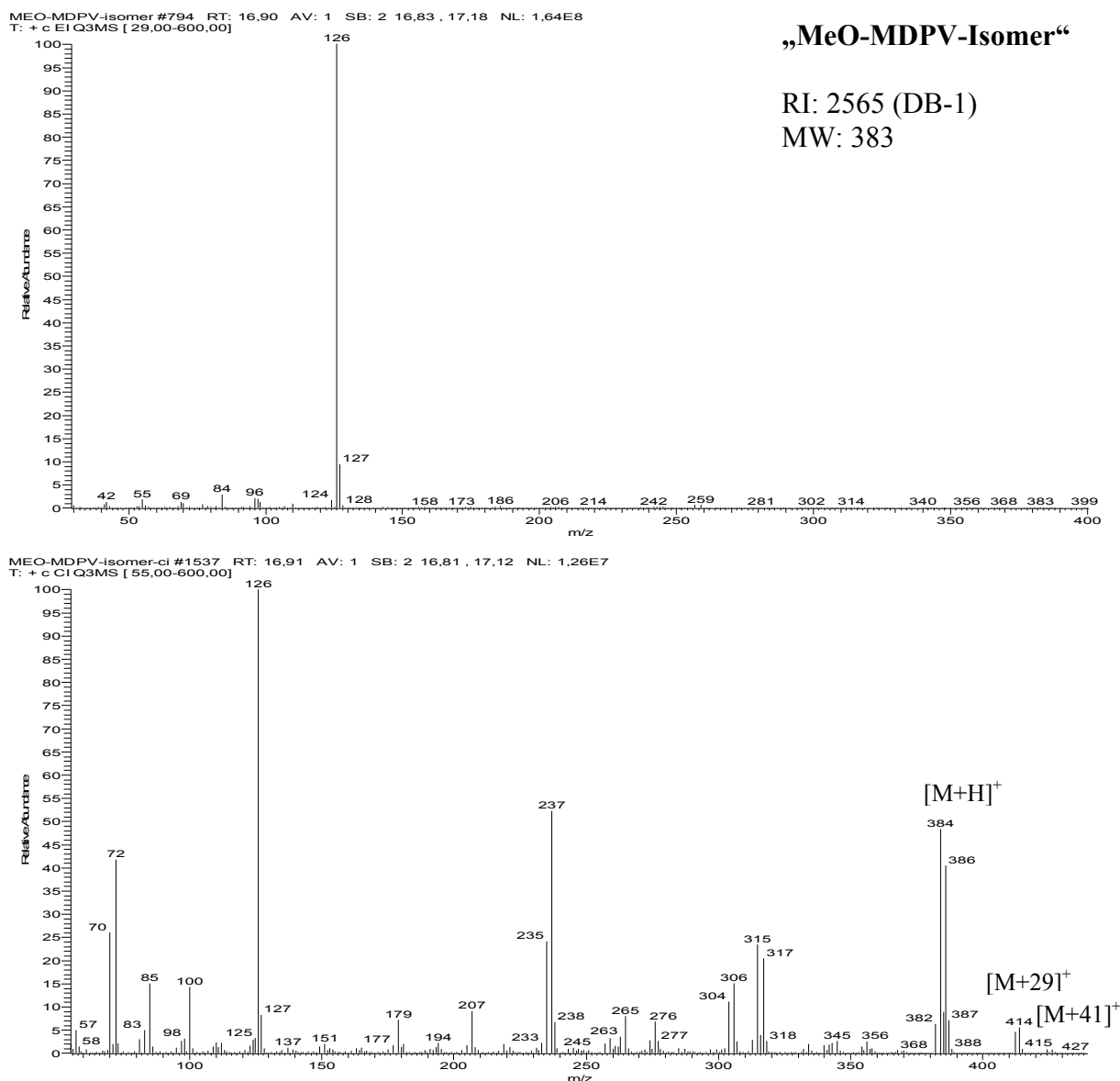
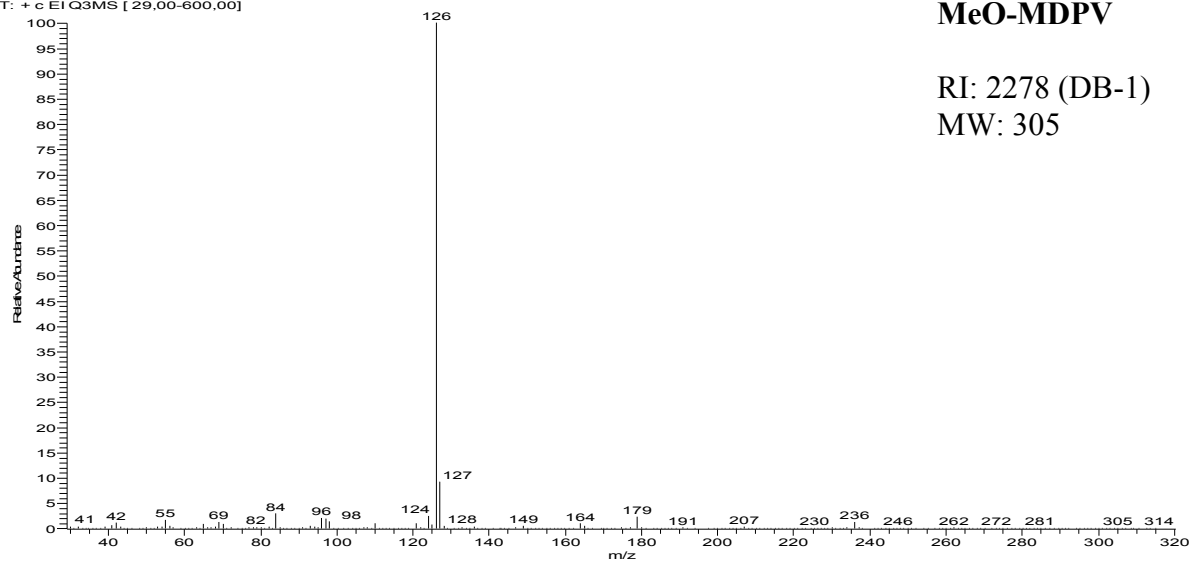


Abb. 7. EI- (oben) und CI-Massenspektrum (unten) von Verbindung 5.

Das CI-Massenspektrum belegt für die Substanz eine Molekülmasse von 384 u mit der Anwesenheit eines Bromatoms im Molekül. Im EI-Massenspektrum ist weiterhin das für ein MDPV-Derivat zu erwartende Immoniumion mit  $m/z$  126 zu erkennen sowie ein Fragment  $m/z$  257/259, das mit der Struktur eines brommethoxysubstituierten Methylendioxybenzoylkations in Übereinstimmung ist. Dass bei der Verbindung ein Pyrrolidinring in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe an einer unverzweigten Kohlenstoffkette vorliegt, wurde durch eine tochterionenmassenspektrometrische Untersuchung des Immoniums  $m/z$  126 bewiesen (Einzelheiten dazu siehe unter [2]). Damit konnte es sich nicht – wie vom Hersteller angegeben – um ein MeO-MDPV-Isomer handeln, sondern es musste hier ein im aromatischen Ring bromiertes MeO-MDPV vorliegen. Zur eindeutigen Bestätigung des Substitutionsmusters am aromatischen Ring war die Durchführung NMR-spektroskopischer Untersuchungen notwendig, dessen Auswertung sich aufgrund des hohen Substitutionsgrades des Aromaten nicht einfach gestaltete (siehe unten). Die Substanz war den Massenspektren nach noch mit einem weiteren Brom-Methoxy-MDPV-Isomer sowie einem weiteren Methoxy-MDPV-Isomer, das der Retentionszeit nach nicht mit der Verbindung 6 identisch war, verunreinigt. Die Strukturen dieser Verunreinigungen konnten im Gemisch nicht aufgeklärt werden.

MEO-MDPV #684 RT: 15,05 AV: 1 SB: 2 15,00, 15,22 NL: 9,73E7  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]



**MeO-MDPV**

RI: 2278 (DB-1)

MW: 305

MEO-MDPV-cl #1330 RT: 15,07 AV: 1 SB: 2 15,01, 15,26 NL: 5,50E7  
T: + c CI Q3MS [ 55,00-600,00]

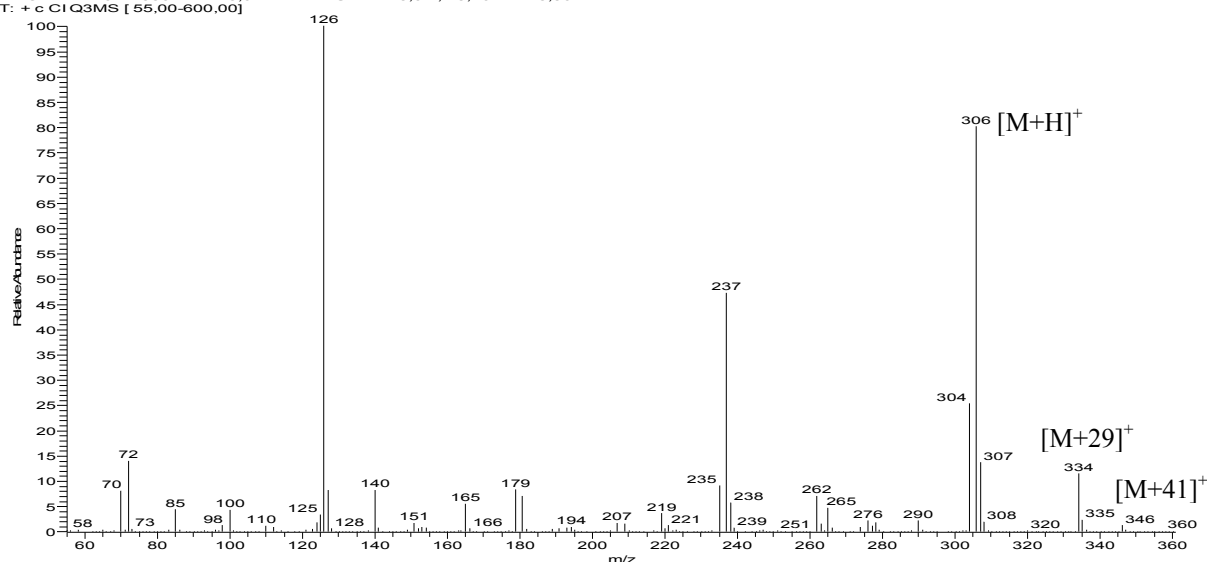


Abb. 8. EI- (oben) und CI-Massenspektrum (unten) von Verbindung **6**.

Das CI-Massenspektrum belegt die für die Substanz erwartete Molekülmasse von 305 u. Im EI-Massenspektrum ist weiterhin das für ein MDPV-Derivat zu erwartende Immoniumion mit  $m/z$  126 zu erkennen sowie ein Fragment  $m/z$  179, das mit dem Strukturfragment eines methoxysubstituierten Methylenedioxybenzoylkations in Übereinstimmung ist. Dass bei der Verbindung ein Pyrrolidinring in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe an einer unverzweigten Kohlenstoffkette vorliegt, wurde durch eine tochterionenmassenspektrometrische Untersuchung des Immoniumions  $m/z$  126 belegt (Einzelheiten dazu siehe unter [2]). Die eindeutige Bestätigung des Substitutionsmusters am aromatischen Ring erfolgte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen (siehe unten).

### 3.2. NMR-spektroskopische Untersuchungen

Umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen der Substanzen waren erforderlich, da das Substitutionsmuster am Aromaten der Methylenedioxybenzolderivate nicht eindeutig aus den Massenspektren zu ermitteln waren, im Fall des Azepan-Derivates der Azepanylrest und

seine Position sowie der Verzweigungsgrad der C-Kette bestimmt werden musste und Referenzspektren zu den Substanzen fehlten.

Als alternatives Werkzeug der Strukturaufklärung wurden bei nicht vorhandenen Referenzspektren für alle Verbindungen die berechneten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen (Spektrenvorhersage) mit den gemessenen Werten verglichen. Statt die Vorhersage unter Verwendung tabellierter Inkrementwerte manuell durchzuführen [10, 11], wurde auf die über Internetportale frei zugänglichen Spektrenvorhersage- und Zuordnungsprogramme NMRShiftDB – Universität Zürich [12], nmrdb.org – Universität Köln [13] und CSEARCH – Universität Wien [14] zurückgegriffen. [15] Um die Effizienz der Vorhersagen gezielt zu prüfen und den Rechenaufwand niedrig zu halten, wurden nur die Ringkohlenstoffe des aromatischen Systems betrachtet, da die Substituenten des Aromaten (Brom-, Methoxy-, Methylendioxy- und Acylsubstituent) sich eindeutig aus den Fragmenten und dem Isotopenmuster (für den Bromsubstituenten) in den Massenspektren und den jeweiligen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ergeben. Weiterhin wurde auf die Betrachtung und den Vergleich der Protonenverschiebungen mit vorhergesagten Werten verzichtet, da sich speziell die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen deutlich innerhalb regioisomerer Strukturen ändern, eine Lösungsmitteländerung einen größeren Einfluss auf die Protonenverschiebungen hat, und bei den hier untersuchten Valerophenonderivaten der hohe Substitutionsgrad des Aromaten mit nur wenigen aromatischen Protonen einhergeht.

Um die Übereinstimmung zwischen berechneten und vorhergesagten Werten in einer Kenngröße zusammenfassen zu können, wurde der Mittelwert der absoluten Abweichungen berechnet. Alle chemischen Verschiebungsangaben und der Mittelwert der absoluten Abweichung sind in ppm angegeben, bei den gemessenen Werten in  $\text{CDCl}_3$  relativ zu Tetramethylsilan oder dem Lösungsmittel  $\text{DMSO-d}_6$ .

Die Gegenüberstellung der gemessenen und der berechneten Werte ist exemplarisch für Verbindung **1** in Abbildung 9 dargestellt, deren Struktur bereits eindeutig schon aus den eindimensionalen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bestätigt werden konnte. Es ergab sich mit den vorhergesagten Werten des Programms von NMRShiftDB z. B. eine mittlere absolute Abweichung der Verschiebungen von 1,8 ppm, was als sehr gute Übereinstimmung gilt [16].

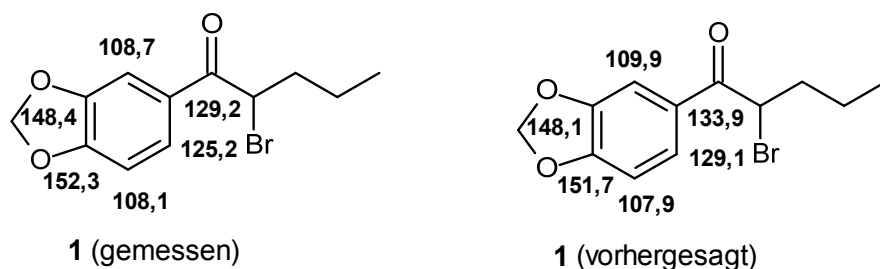


Abb. 9. Gegenüberstellung gemessener und berechneter Verschiebungen (NMRShiftDB) von Verbindung **1** in  $\text{CDCl}_3$ , alle Zahlenangaben in ppm.

In allen Fällen, in denen ein Zweifel an der postulierten Struktur bestand, wurden zweidimensionale Techniken ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC- und  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY-Messungen) eingesetzt. In der folgenden Auflistung sind die NMR-Verschiebungen der Verbindungen **1** – **6** angegeben, wobei die  $^{13}\text{C}$ -Daten um die Information der Multiplizität (Vorzeichen, entweder aus dem eindimensionalen DEPT-Experiment mit einem  $135^\circ$ -Pulswinkel oder dem editierten  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC-Experiment) ergänzt worden sind. Aufgrund des chiralen Zentrums und der Protonierung des Stickstoffatoms bei Verbindungen **3** – **6** ergeben sich durch Diastereotopie bedingte Aufspaltungen zum einen der Protonen der Methylendioxygruppe und der Methylen-

gruppen des Alkylrests und des Azepanyl- oder Pyrrolidinyrests, aber auch der entsprechenden Kohlenstoffsignale dieses Azepanyl- oder Pyrrolidinyrests. Ausschließlich für Verbindung **1** und **3** fanden sich teilweise spektroskopische Daten in der Fachliteratur [7,17].

NMR-Verschiebungen für Verbindung **1** (CDCl<sub>3</sub>, Referenz TMS)

<sup>1</sup>H: δ 1,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1,34–1,62 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2,12 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 5,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H, CHBr), 6,06 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H-5), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H, Ar-H-2), 7,63 ppm (dd, *J* = 8,2/1,6 Hz, m 1 H, Ar-H-6).

<sup>13</sup>C: δ 13,6 (+), 20,8 (-), 35,6 (-), 46,9 (+), 102,0 (-), 108,0 (+), 108,7 (+), 125,2, 129,2 (+), 148,4, 152,3, 191,5 ppm.

NMR-Verschiebungen für Verbindung **2** (CDCl<sub>3</sub>, Referenz TMS)

<sup>1</sup>H: δ 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1,38–1,65 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 1,93–2,20 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,89 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 5,45 (dd, *J* = 8,0/5,9 Hz, 1 H, CHBr), 6,00 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,54 (s, 1 H, Ar-H-5), 7,30 ppm (s, 1 H, Ar-H-2). <sup>13</sup>C: δ 13,6 (+), 20,8 (-), 35,9 (-), 53,5 (+), 56,6 (+), 94,3 (+), 102,2 (-), 110,1 (+), 118,3, 142,1, 153,0, 156,4, 193,8 ppm.

NMR-Verschiebungen für Verbindung **3** (DMSO-d<sub>6</sub>, Referenz DMSO-d<sub>5</sub> bei 2,50 ppm und DMSO-d<sub>6</sub> bei 39,5 ppm)

<sup>1</sup>H: δ 0,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1,12 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 1,96 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,21 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,31/3,55 (2 × m, 2 × 1 H, -CH<sub>2</sub>-), 5,33 (m, 1 H, CHN), 6,20 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>O-), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H, Ar-H-5), 7,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H, Ar-H-2), 7,82 (dd, *J* = 8,3/1,7 Hz, 1 H, Ar-H-6), 10,37 ppm (br s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C: δ 13,8 (+), 18,2 (-), 22,9/23,2 (-), 25,9/26,1 (-), 30,4 (-), 52,0/53,1 (-), 66,0 (+), 102,6 (-), 107,9 (+), 108,5 (+), 126,2 (+), 130,0, 148,3, 153,1, 194,6 ppm.

Als Verunreinigung war Azepanhydrochlorid enthalten:

<sup>1</sup>H: δ 1,60 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 1,77 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,04 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 9,25 ppm (br s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C: δ 24,4 (-), 26,1 (-), 44,8 ppm (-).

NMR-Verschiebungen für Verbindung **4** (DMSO-d<sub>6</sub>, Referenz DMSO-d<sub>5</sub> bei 2,50 ppm und DMSO-d<sub>6</sub> bei 39,5 ppm)

<sup>1</sup>H: δ 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1,00/1,20 (2 × br m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 1,80–2,10 (br m, 6 H, 3 × -CH<sub>2</sub>-), 2,40 (d, *J* = 0,6 Hz, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3,05/3,15 (2 × m, 2 × 1 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,53 (br m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 5,25 (dt, *J* = 8,7/5,5 Hz, 1 H, CHN), 6,16 (AB-Multiplett, *J* = 0,9 Hz, 2 H, -OCH<sub>2</sub>O-), 7,04 (q, *J* = 0,6 Hz, 1 H, Ar-H-5), 7,64 (s, 1 H, Ar-H-2), 9,94 ppm (br s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C: δ 13,7 (+), 17,1 (-), 21,4 (+), 22,8 (-), 31,8 (-), 54,2 (-), 68,9 (+), 102,4 (-), 109,7 (+), 112,4 (+), 126,8, 136,9, 145,8, 151,3, 196,8 ppm.

NMR-Verschiebungen für Verbindung **5** (DMSO-d<sub>6</sub>, Referenz DMSO-d<sub>5</sub> bei 2,50 ppm und DMSO-d<sub>6</sub> bei 39,5 ppm): <sup>1</sup>H: δ 0,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1,05/1,30 (2 × br m, 2 × 1 H, -CH<sub>2</sub>-), 1,95 (br m, 6 H, 3 × -CH<sub>2</sub>-), 3,04/3,20 (2 × br m, 2 × 1 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,51 (br m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 4,13 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 4,99 (m, 1 H, CHN), 6,25/6,32 (2 × d, *J* = 0,9 Hz, 2 × 1 H, -OCH<sub>2</sub>O-), 7,64 (s, 1 H, Ar-H), 9,98 ppm (br s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C: δ 13,6 (+), 16,6 (-), 22,7 (-), 30,7 (-), 51,6/54,3 (-), 60,2 (+), 70,0 (+), 103,5 (-), 106,8, 111,8, 124,7 (+), 137,2, 144,4, 150,4, 190,7 ppm.

NMR-Verschiebungen für Verbindung **6** (DMSO-d<sub>6</sub>, Referenz DMSO-d<sub>5</sub> bei 2,50 ppm und DMSO-d<sub>6</sub> bei 39,5 ppm)

<sup>1</sup>H: δ 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>), 1,09/1,34 (2 × m, 2 × 1 H, -CH<sub>2</sub>-), 1,80–2,10 (br m, 6 H, 3 × -CH<sub>2</sub>-), 2,99/3,24 (2 × m, 2 × 1 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,50 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 3,91 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>), 5,56 (m, 1 H, >CHN), 6,14 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>O-), 7,01/7,26 (2 × s, 2 × 1 H, 2 × Ar-H), 10,29 ppm (br s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C: δ 13,8 (+), 17,1 (-), 22,75/22,80 (-), 31,2 (-), 51,5/53,8 (-), 57,0 (+), 71,3 (+), 95,3 (+), 102,7 (-), 107,9 (+), 116,3, 141,8, 154,2, 157,7, 193,8 ppm.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der Verbindungen zu Nr. **1** – **4** und **6** und deren Aufspaltungen bestätigten jeweils die angenommenen Strukturen und schlossen alternative Isomere aus; speziell das Aufspaltungsmuster der Aromatensignale (für Verbindungen **1** und **3**) und die fehlende Kopplung der Protonen im hochsubstituierten Benzolring (Verbindungen **2**, **4**, und **6**) waren eindeutig [16].

Für einen mit mehreren Alkoxygruppen substituierten Aromaten liegen vicinale  $^3J$ -Kopplungen im Bereich von 8 Hz und  $^4J$ -(*meta*)-Kopplungen sind deutlich zu erkennen (größer als 1 Hz). Die Übereinstimmung der berechneten mit den gemessenen  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen war sehr gut (kleiner 2 ppm) bis gut (kleiner 3 ppm) (Tabelle 1).

Tab. 1. Vergleich der vorhergesagten Werte mit den gemessenen  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen.

Verbindung und Lösungsmittel	Absolute mittlere Abweichung zur Vorhersage und maximal beobachtete Abweichung für ein einzelnes Kohlenstoffatom in Klammern			
	NMRShiftDB	nmrdb.org	CSEARCH	Mittelwert
<b>1</b> in $\text{CDCl}_3$	1,8 (4,7)	2,7 (5,8)	0,9 (2,1)	1,8
<b>2</b> in $\text{CDCl}_3$	2,2 (4,8)	2,3 (4,8)	2,4 (4,3)	2,3
<b>3</b> ·HCl in $\text{DMSO-d}_6$	1,6 (3,9)	2,4 (5,2)	0,9 (2,1)	1,7
<b>4</b> ·HNO <sub>3</sub> in $\text{DMSO-d}_6$	3,5 (6,4)	3,0 (6,3)	1,5 (2,6)	2,6
<b>5a</b> (2-Bromderivat)·HNO <sub>3</sub> in $\text{DMSO-d}_6$	12,9 (31,7)	12,2 (29,8)	12,9 (29,7)	<b>12,5</b>
<b>5b</b> (5-Bromderivat) HNO <sub>3</sub> in $\text{DMSO-d}_6$	10,7 (21,4)	10,0 (21,3)	9,7 (16,4)	<b>10,2</b>
<b>6</b> ·HCl in $\text{DMSO-d}_6$	2,8 (5,9)	2,2 (5,4)	2,3 (5,8)	2,4

Auch alle anderen erhaltenen NMR-Daten bestätigten die gezeigten Strukturen **1** – **4** und **6** in Abbildung 1. Nur für die beiden zunächst postulierten Isomere von Verbindung **5** mit einem Bromsubstituenten in 2- bzw. 5-Position (**5a** und **5b** in Abbildung 10) ergaben sich jeweils starke Abweichungen von über 10 ppm von den gemessenen zu den vorhergesagten Werten (siehe Tabelle 1).

Diese sehr deutliche Abweichung von vorhergesagten und gemessenen Verschiebungen kann nicht ausschließlich durch den hohen Substitutionsgrad des Aromaten erklärt werden. Daher wurden für Struktur **5** die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen des Aromaten für alle denkbaren 2,3-Methylenedioxy- und 3,4-Methylenedioxyderivate berechnet. Ausgehend von einem Methylenedioxybenzol-Grundgerüst ergeben sich vier freie Positionen, denen vier verschiedene Substituenten zugeordnet werden müssen. Damit ergeben sich 4! Kombinationen. Da jedoch die Positionierung 1 (z. B. Acylrest), 2 (z. B. Brom), 3 (z. B. Methoxygruppe), 4 (Proton), aus Symmetriegründen identisch mit der Positionierung 4-3-2-1 ist, verbleiben zwölf Isomere.

Bei der Zuordnung der Signale müssen die Korrelationen aus dem Standard-HSQC- und HMBC-Spektrum berücksichtigt werden. So sitzt das Proton am Kohlenstoffatom mit der Verschiebung 124,7 ppm ( $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplung), die Methoxygruppe am Kohlenstoffatom mit der Verschiebung 144,4 ppm ( $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung) und die Methylenedioxygruppe an den beiden Kohlenstoffatomen mit den Verschiebungen 137,2 und 150,4 ppm ( $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung).  $^2J$ - und  $^3J$ -Kopplungen sind nicht einfach unterscheidbar und  $^4J$ -Kopplungen gelegentlich sichtbar [18]. Üblicherweise sind die starken Signale in mit 8 Hz parametrisierten HMBC-Spektren in Benzolderivaten jedoch den  $^3J$ -Kopplungen zuzuordnen.

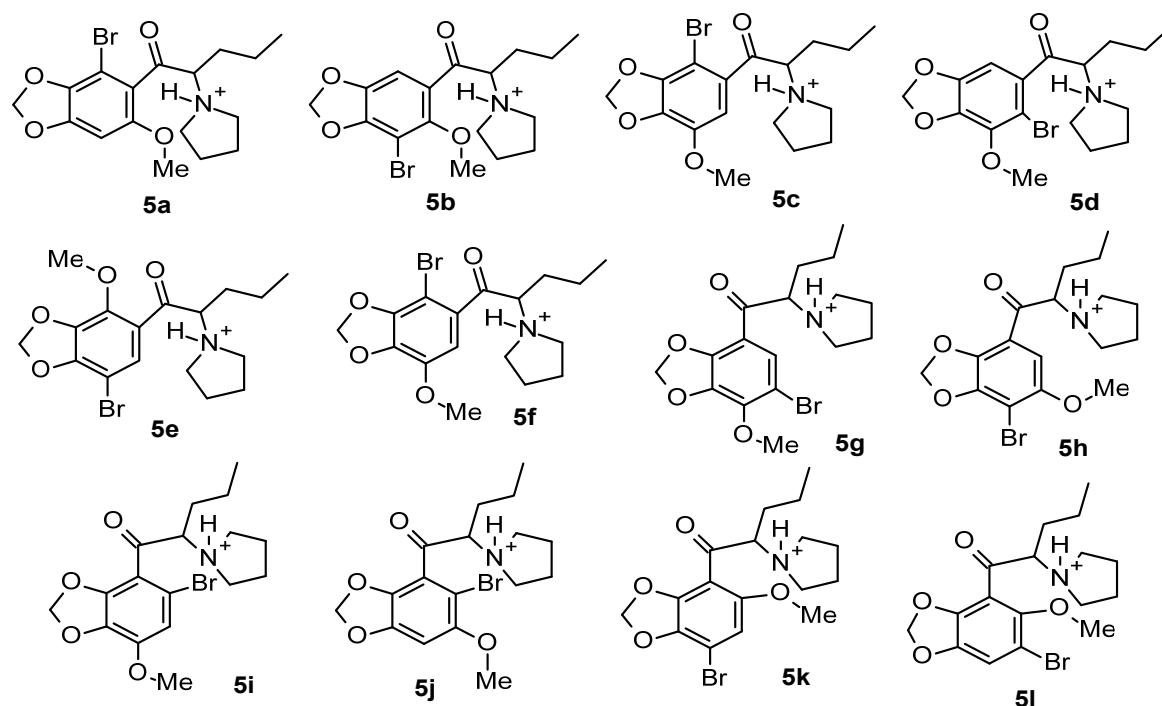


Abb. 10. Alle denkbaren isomeren Methylendioxy-2-pyrrolidinovalerophenone **5a** – **5l** mit vier verschiedenen Substituenten.

Tab. 2. Vergleich der vorhergesagten Werte mit den gemessenen  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen für die Isomere **5a** – **5l**.

Struktur <sup>a)</sup>	Absolute mittlere Abweichung zu gemessenen Werten und maximal beobachtete Abweichung für ein einzelnes Kohlenstoffatom in Klammern			
	NMRShiftDB	Nmrdb.org	CSEARCH	Mittelwert
<b>5a</b> ·HNO <sub>3</sub>	12,9 (31,7)	12,2 (29,8)	12,9 (29,7)	12,7
<b>5b</b> ·HNO <sub>3</sub>	10,7 (21,4)	10,0 (21,3)	9,7 (16,4)	10,1
<b>5c</b> ·HNO <sub>3</sub>	10,8 (29,4)	9,4 (29,0)	9,3 (23,0)	9,8
<b>5d</b> ·HNO <sub>3</sub>	9,0 (29,4)	9,3 (29,0)	8,8 (21,3)	9,0
<b>5e</b> ·HNO <sub>3</sub>	5,6 (7,8)	5,1 (7,7)	3,7 (8,6)	<b>4,8</b>
<b>5f</b> ·HNO <sub>3</sub>	7,7 (17,1)	7,8 (17,1)	8,7 (21,9)	<b>8,1</b>
<b>5g</b> ·HNO <sub>3</sub>	4,1 (7,8)	5,5 (9,8)	2,1 (5,1)	<b>3,9</b>
<b>5h</b> ·HNO <sub>3</sub>	9,4 (13,2)	8,4 (13,7)	14,3 (8,6)	10,7
<b>5i</b> ·HNO <sub>3</sub>	8,1 (17,1)	8,5 (17,1)	6,4 (13,1)	<b>7,7</b>
<b>5j</b> ·HNO <sub>3</sub>	11,4 (24,9)	11,1 (25,4)	11,0 (27,5)	11,2
<b>5k</b> ·HNO <sub>3</sub>	6,0 (11,7)	7,6 (11,4)	6,6 (14,2)	<b>6,7</b>
<b>5l</b> ·HNO <sub>3</sub>	4,9 (9,9)	5,0 (8,9)	6,8 (11,1)	<b>5,6</b>

a) Die Vorhersagen wurden für die protonierten Amine erstellt, die Art des Gegenions wird bei der Spektrenvorhersage nicht berücksichtigt.

Aufgrund der Ergebnisse in Tabelle 2 gibt es eine ausreichende Anzahl von Isomeren mit einer besseren Übereinstimmung als bei den zunächst postulierten Strukturen **5a** und **5b** (Tabelle 2, fett hervorgehoben).

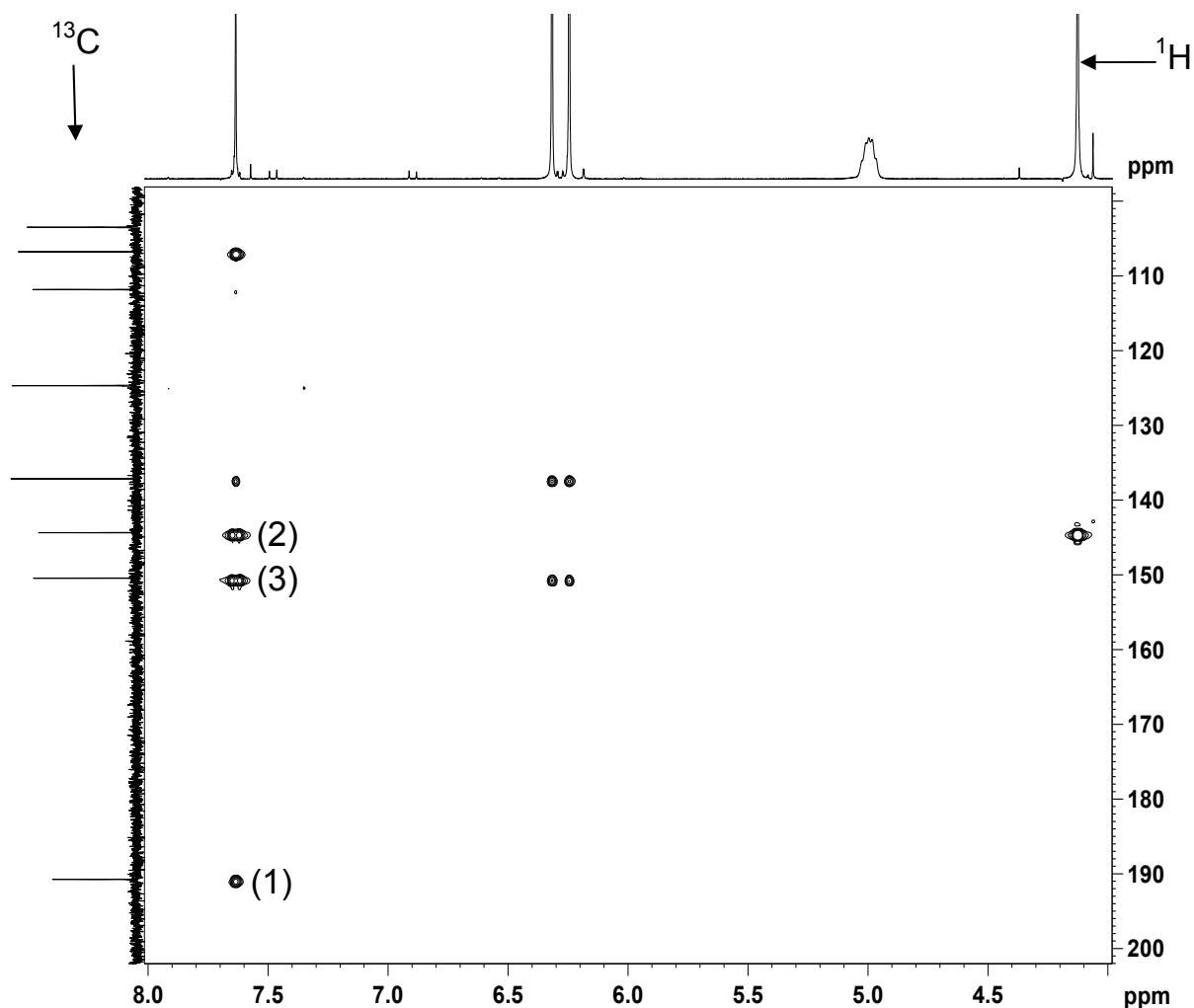


Abb. 11. Ausschnitt aus dem  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum von Verbindung **5**.

Aus dem Standard-HMBC-Spektrum wurden Kreuzsignale für weitreichende H,C-Kopplungen erhalten, die – wie oben beschrieben – schon bei der Zuordnung von berechneten Verschiebungswerten berücksichtigt wurden:

1. Es wird ein starkes Kreuzsignal zwischen dem aromatischen Proton und dem Carbonylkohlenstoffatom beobachtet (Abb. 11, (1)). Dies ist bei einer  $^3J$ -Kopplung der Fall. Die Nachbarschaft von Proton und Acylrest wird durch ein starkes Kreuzsignal im NOESY-Spektrum zwischen Aryl-H und dem Methinproton des Acylrests bestätigt (Abb. 12, (1')). Diese Nachbarschaft findet sich in den Isomeren **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g** und **5h**.
2. Es finden sich im HMBC-Spektrum weiterhin zwei  $^3J$ -Kopplungen des aromatischen Protons zu den zwei Kohlenstoffatomen, an denen die Methoxygruppe und die Methylendioxygruppe sitzt (Abb. 11, (2) und (3)). Dies ist möglich bei den Isomeren **5b**, **5e**, **5g** und **5l**.
3. Man beobachtet ein Kreuzsignal im NOESY-Spektrum für die Nachbarschaft von Methoxy- und Methylendioxygruppe (Abb. 12, (2')). Dies ist bei den Isomeren **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g** und **5i** möglich.

Alle drei Bedingungen werden nur von den Isomeren **5e** und **5g** erfüllt.



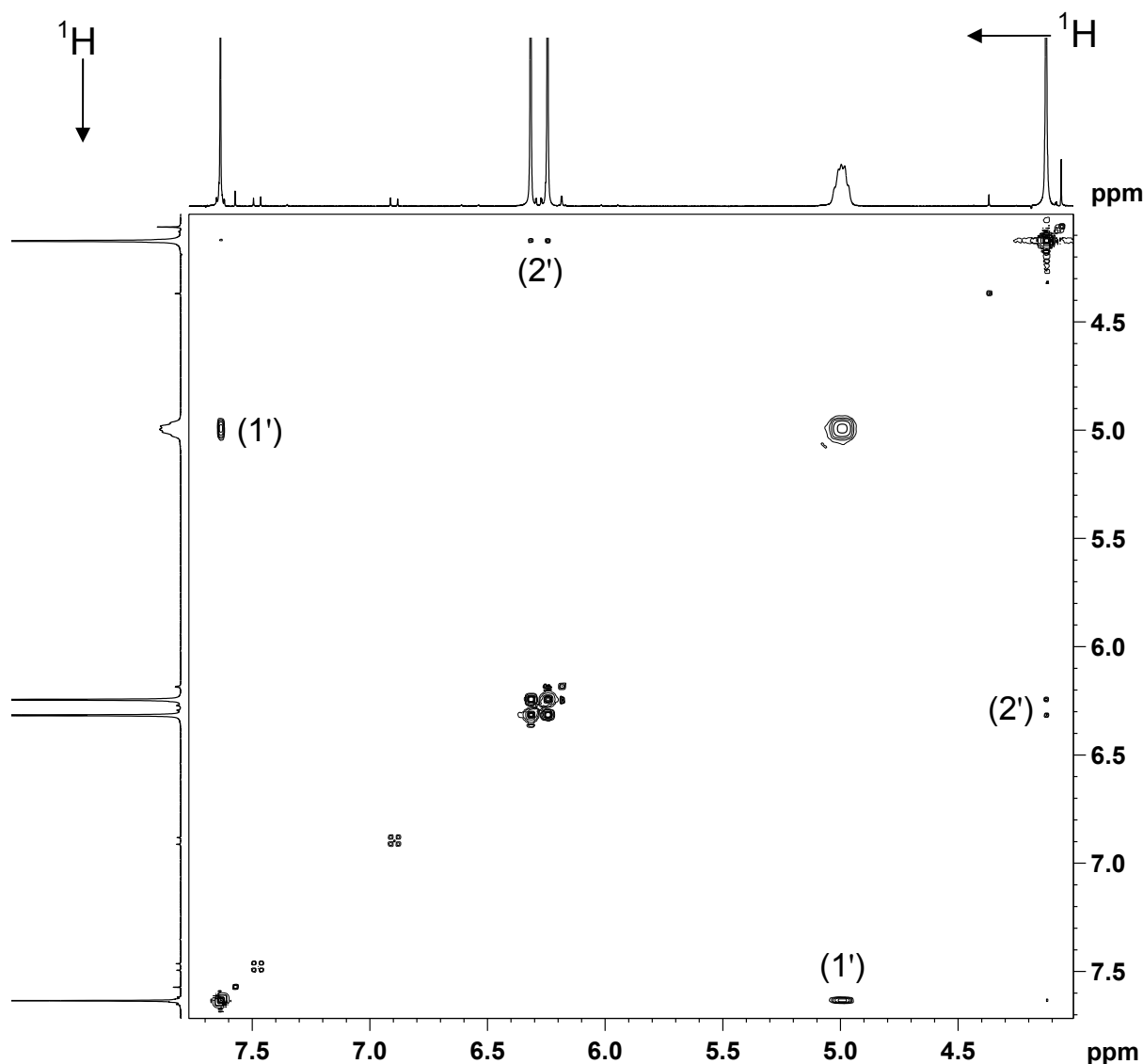


Abb. 12. Ausschnitt aus dem symmetrisierten  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von Verbindung **5g** (Mischzeit 0,7 s).

Für Valerophenon **5e** ist im  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY-Experiment ein Kreuzsignal für die Methoxygruppe mit dem Methinproton des Acylrests zu erwarten, dieses kann bei Verbindung **6** mit ähnlicher Struktur unter identischen Messbedingungen deutlich beobachtet werden (Abb. 13, (1'')), jedoch nicht bei der untersuchten Verbindung.

Um diese Wechselwirkung zu verdeutlichen, sind die beobachteten Kreuzsignale mit den relativen Intensitäten und die jeweiligen Abstände der Atome im Molekül gegenübergestellt (Tabelle 3).

Die Abstände wurden nach Optimierung der Molekülgeometrie der Verbindungen **5g** und **6** (OpenBabel 2.3.0 und AutoDockTools-1.5.4) über ein Internetportal [19] und Rotation von Einfachbindungen in diesen Strukturen mit dem Programm Rasmol [20] ermittelt. Als wichtigste Größe für die Intensität eines Kreuzsignals in einem NOESY-Spektrum ist sicherlich der Abstand der Protonen anzusehen, es gibt jedoch viele andere Parameter, z. B. die Relevanz der jeweiligen Konformation, die die Signalintensität beeinflussen. Daher sollen die Intensitäten nur vergleichend betrachtet werden.

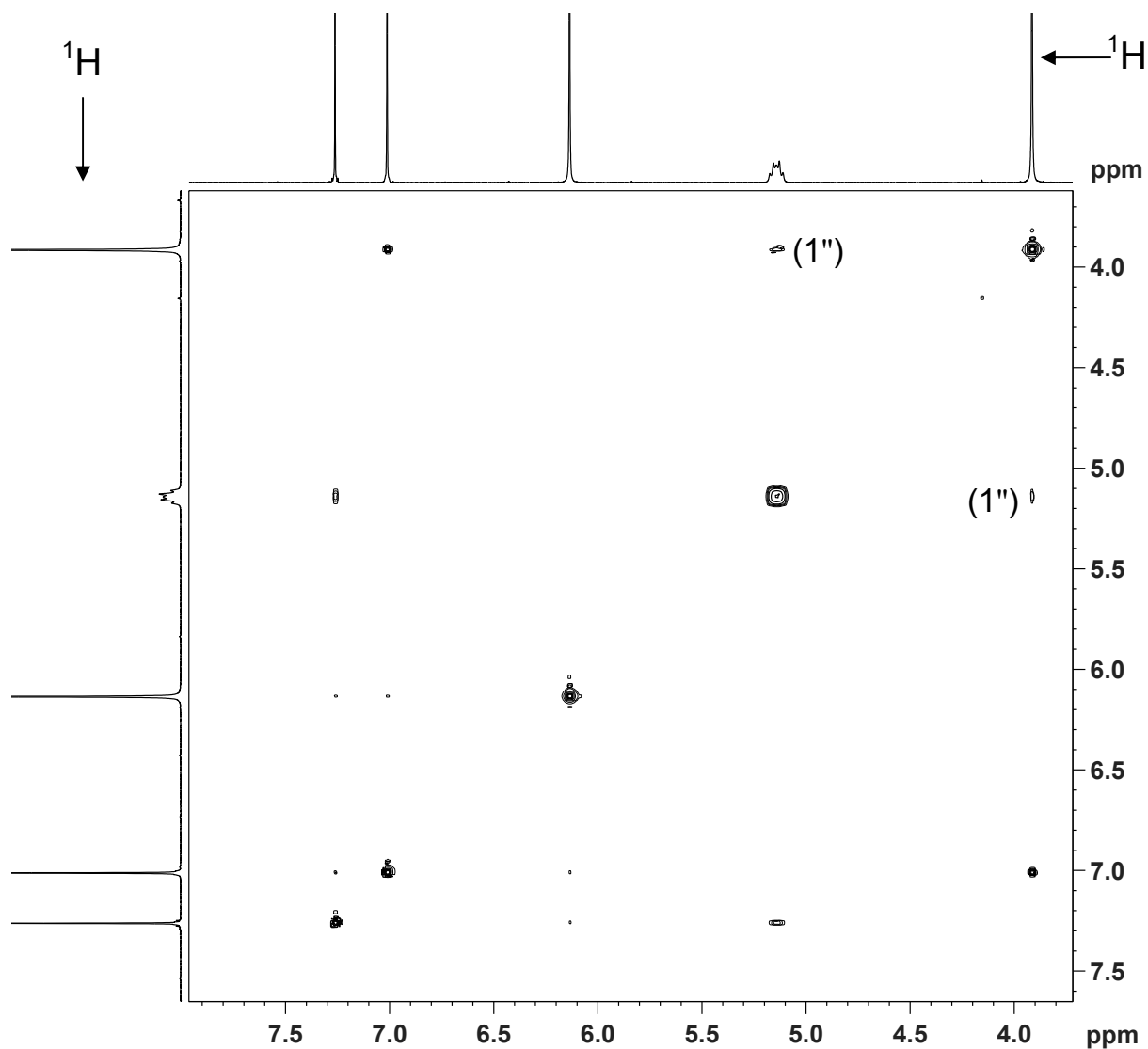


Abb. 13. Ausschnitt aus dem symmetrisierten  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von Verbindung **6** (Mischzeit 0,7 s).

Tab. 3. Gemessene Abstände und beobachtete Intensitäten der Kreuzsignale im relevanten Aromatenbereich in den NOESY-Spektren (Mischzeit 0,7 s) von Verbindung **5g** und **6**.

Protonen	Abstand [ $\text{\AA}$ ]	Relative Intensität
<b>Verbindung 5g</b>		
Methin-H – Aryl-H6	1,8	1,0
O-Methyl-H – Methylendioxy-H <sub>A</sub>	4,3	0,10
O-Methyl-H – Methylendioxy-H <sub>B</sub>	4,3	0,10
O-Methyl-H – Aryl-H6	5,3	0,08
Aryl-H6 – Methylendioxy-H <sub>A/B</sub>	6,2	–
<b>Verbindung 6</b>		
O-Methyl-H – Aryl-H5	2,5	1,0
Methin-H – Aryl-H2	1,7	0,20
Methin-H – O-Methyl-H	2,1	0,09
Aryl-H2 – Methylendioxy-H <sub>A/B</sub>	4,7	0,03
Aryl-H5 – Methylendioxy-H <sub>A/B</sub>	4,7	0,03
O-Methyl-H – Aryl-H2	5,3	–
O-Methyl-H – Methylendioxy-H <sub>A/B</sub>	6,3	–

Einige Abstände sind in den folgenden Abbildungen kenntlich gemacht.

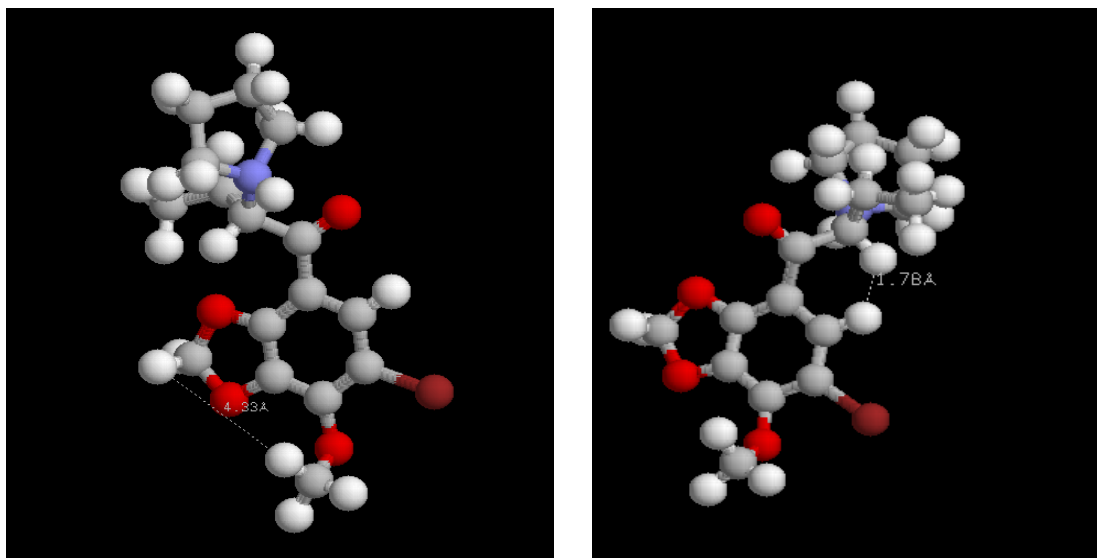


Abb. 14. Darstellung der Nachbarschaft von Methin-H und Aryl-H (rechts) und Methylendioxy-H und OMe-H (links) von Verbindung **5g**.

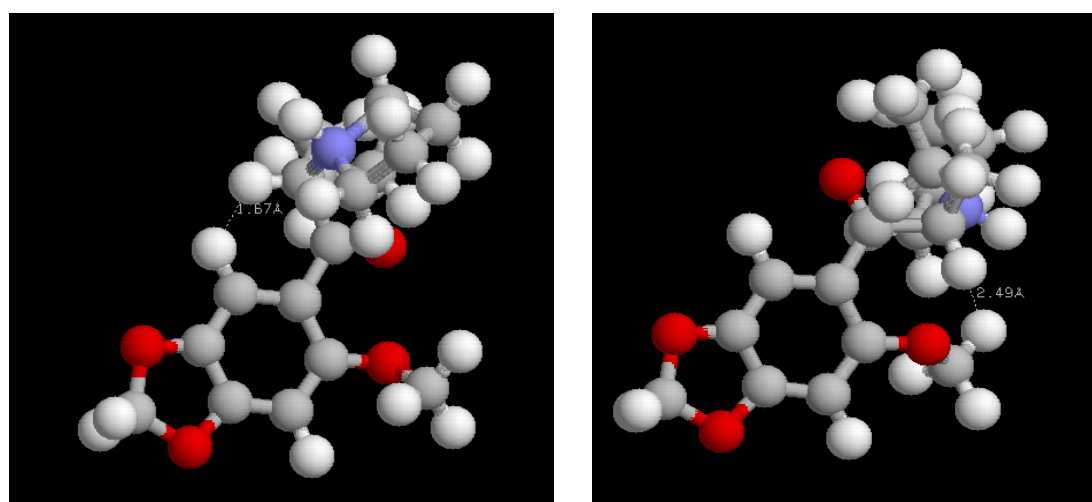


Abb. 15. Darstellung der Nachbarschaft von Methin-H und Aryl-H2 (links) und Aryl-H5 und OMe-H (rechts) von Verbindung **6**.

Weitere Kreuzsignale wurden bei modifizierten Messparametern für die beiden 2D-Experimente (HMBC- und NOESY-Experiment) nicht gefunden, daher handelt es sich bei der Substanz **5** um das Isomer **5g**.

Damit wird der durch die Spektrenvorhersage erhaltene Verdacht bestätigt, dass es sich bei Verbindung **5** nicht um eines der Isomeren **5a** oder **5b** handelt, es wird genau dasjenige Isomere bei der detaillierten Strukturanalyse identifiziert, welches die kleinsten Abweichungen bei der Spektrenvorhersage liefert, nämlich das Isomer **5g**. Dies ist in der Reihe der sichergestellten Substanzen insofern ungewöhnlich, da es sich hier abweichend von den anderen Methylendioxyvalerophenonen um ein 2,3-Methylendioxyvalerophenon handelt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Vergleich von berechneten und gemessenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen eine einfache Möglichkeit darstellt, regioisomere hochsubstituierte Benzolderivate zu unterscheiden und unwahrscheinliche Strukturen zu identifizieren bzw.

auszuschließen, dabei müssen natürlich alle bekannten Informationen (z. B. wie hier aus den HSQC-, HMBC- und NOESY-Spektren) berücksichtigt werden. Von den drei Vorhersageprogrammen zeigte CSEARCH die beste Übereinstimmung mit den gemessenen Werten, unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel. Neben dem hier erfolgreich eingesetzten NOESY-Spektrum zur Ermittlung der Nachbarschaft von funktionellen Gruppen bleibt nur die ultimative Bestimmung des Kohlenstoffverknüpfungen und damit des Kohlenstoffgerüsts über INADEQATE- oder ADEQUATE-NMR-Experimente als weitere Möglichkeit der Gerüstauflösung. [18, 21] Diese erfordern jedoch höhere Magnetfeldstärken und/oder Kryoprobeköpfe mit erhöhter Empfindlichkeit.

### 3.3. Infrarotspektren der Methylendioxyvalerophenon-Derivate

In den folgenden Abbildungen 16 – 25 sind, soweit die Substanzen rein genug waren, die Festphasen-ATR-IR-Spektren und in zwei Fällen die Film-ATR-Spektren der freien Basen (Substanzen **4** und **6**) dargestellt. Weiterhin wurden die Basenspektren mittels GC-Festphasen-IR für die Verbindungen **3** – **6** aufgenommen. Es wird jeweils nur ein vergrößerter Ausschnitt des Fingerprintbereiches unterhalb von  $1900\text{ cm}^{-1}$  abgebildet. Die vollständigen IR-Spektren finden sich im elektronischen Supplement [16].

In den Fällen, in denen die IR-Spektren der freien Basen sowohl als Film direkt auf dem ATR-Kristall und mittels GC-Festphasen-IR aufgenommen worden sind (Verbindungen **4** und **6**) ist zu erkennen, dass die GC-Festphasen-IR-Spektren im Rahmen der Wellenzahlauflösung von  $4\text{ cm}^{-1}$  im Wesentlichen identisch sind mit den Film-IR-Spektren der freien Basen. Dies ist allgemein bei den GC-Festphasen-IR-Spektren zu beobachten, wenn bei dem Ausfrierprozess auf der ZnSe-Disk nicht eine kristalline Phase entsteht. Solange eine amorphe Festphase entsteht, ist diese nicht von einem (amorphen) Film zu unterscheiden.

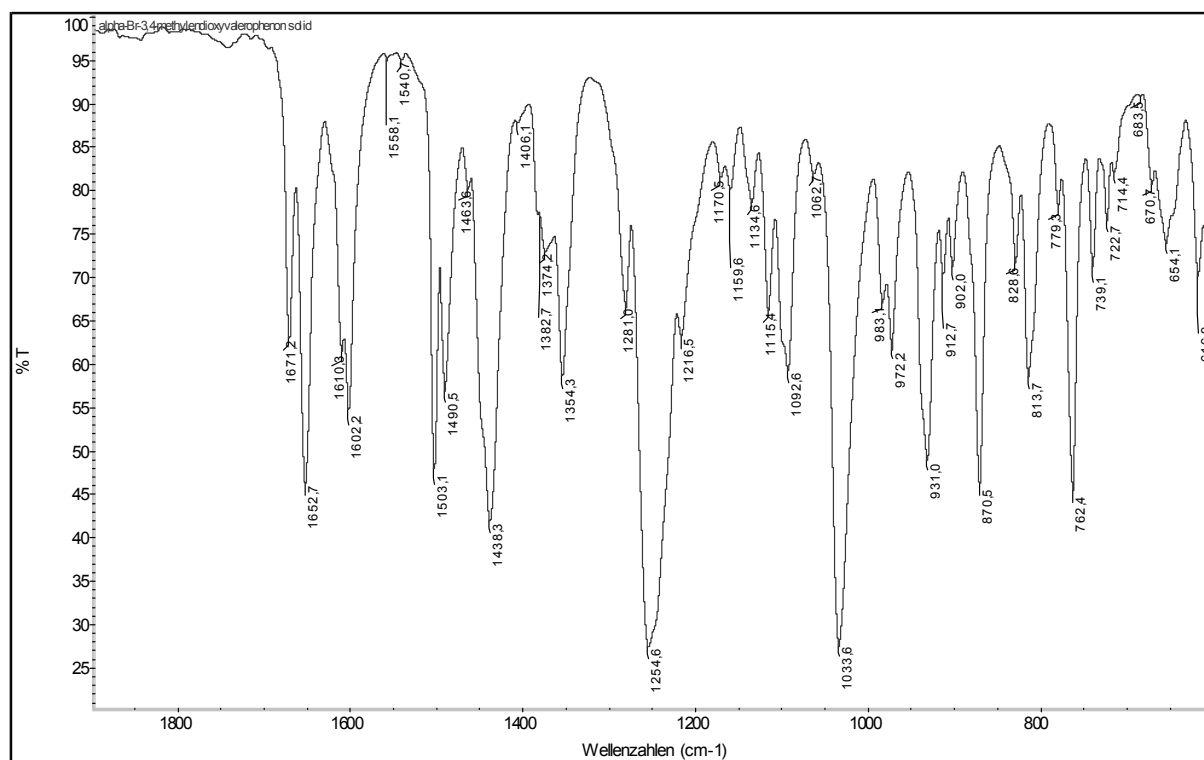


Abb. 16. ATR-IR:  $\alpha$ -Brom-3',4'-methylenedioxyvalerophenon solid ((Verbindung **1**), Ausschnitt).

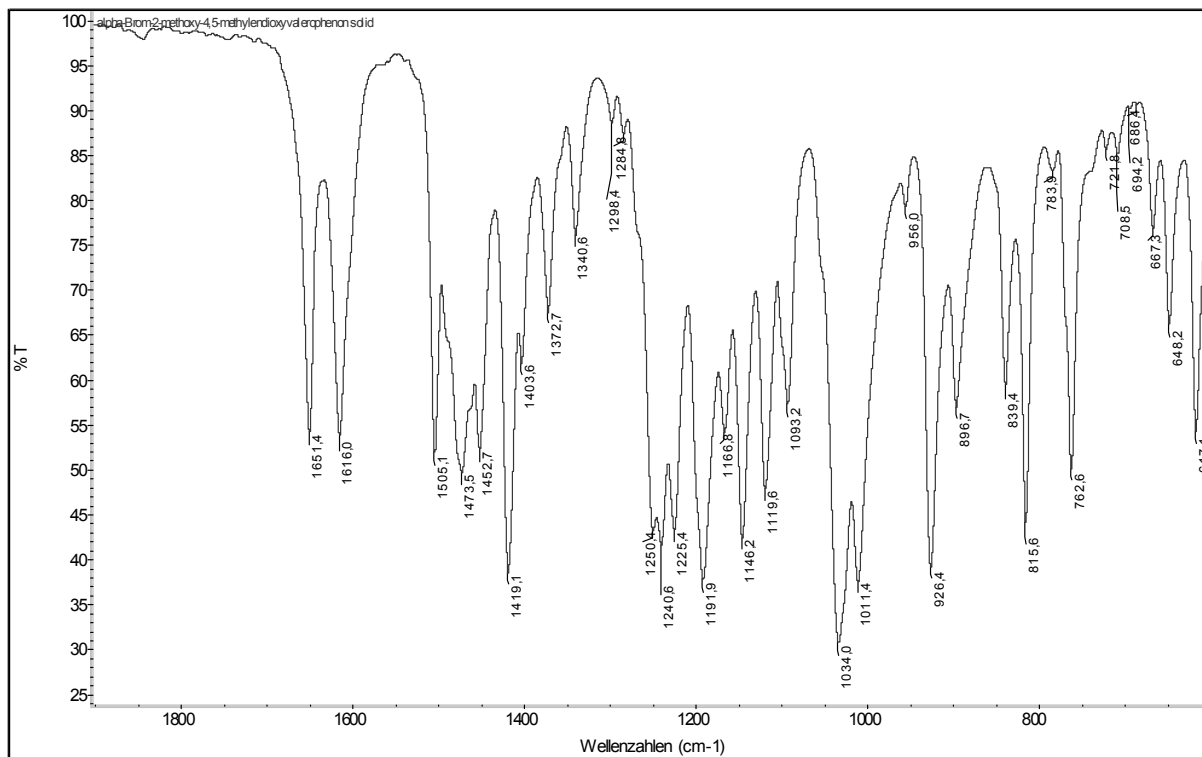


Abb. 17. ATR-IR:  $\alpha$ -Brom-2'-methoxy-4',5'-methylenedioxyvalerophenon solid ((Verbindung 2), Ausschnitt).

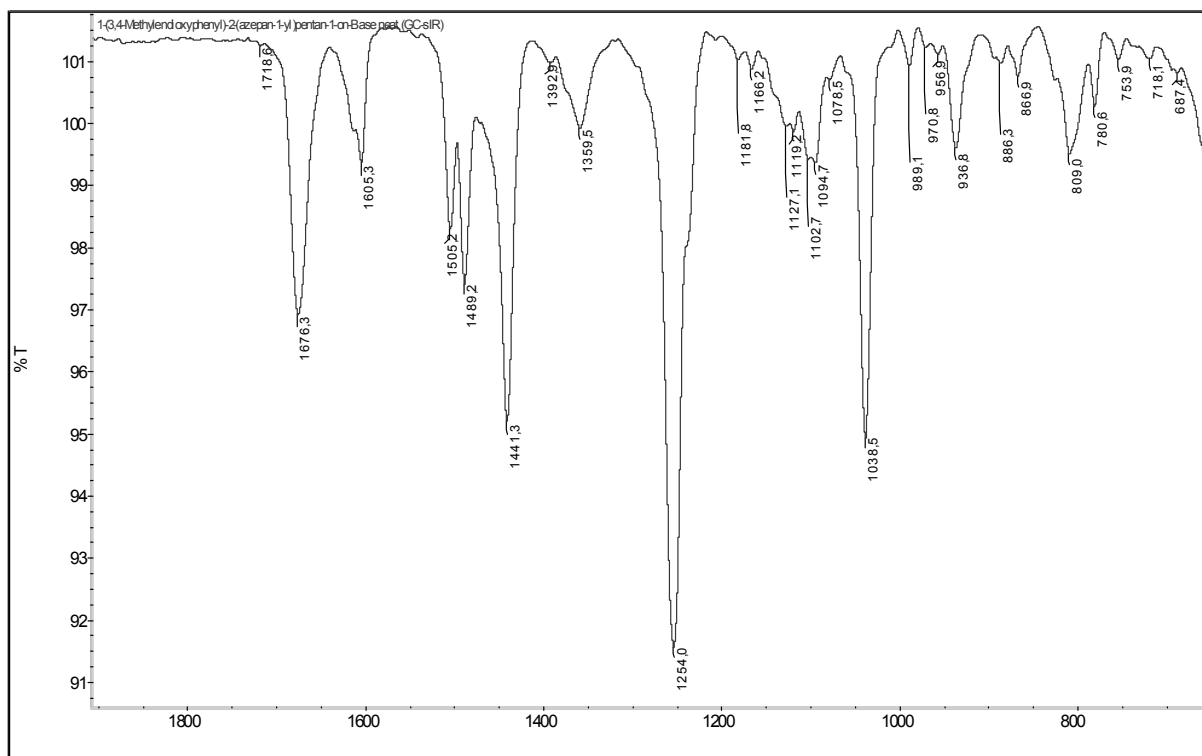


Abb. 18. ATR-IR: 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(azepan-1-yl)valerophenon-Base neat GC-sIR ((Verbindung 3), Ausschnitt).

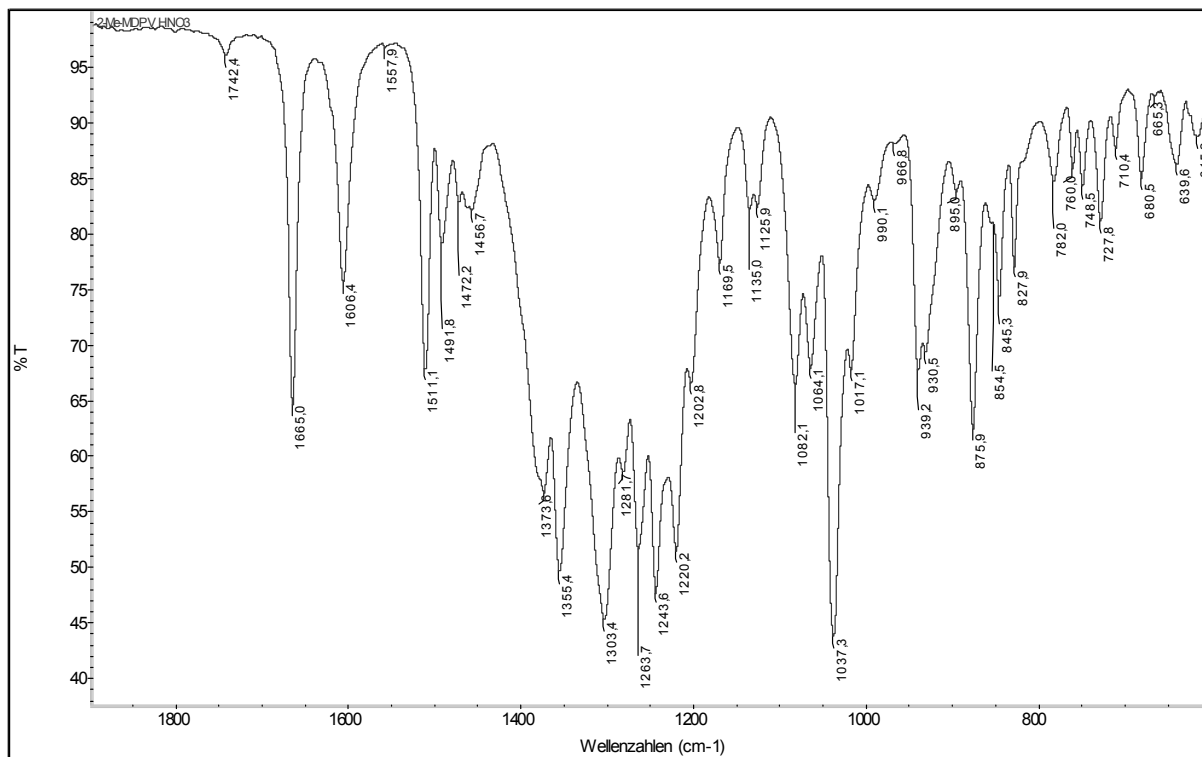


Abb. 19. ATR-IR: 2'-Methyl-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon HNO<sub>3</sub> ((Verbindung 4), Ausschnitt).

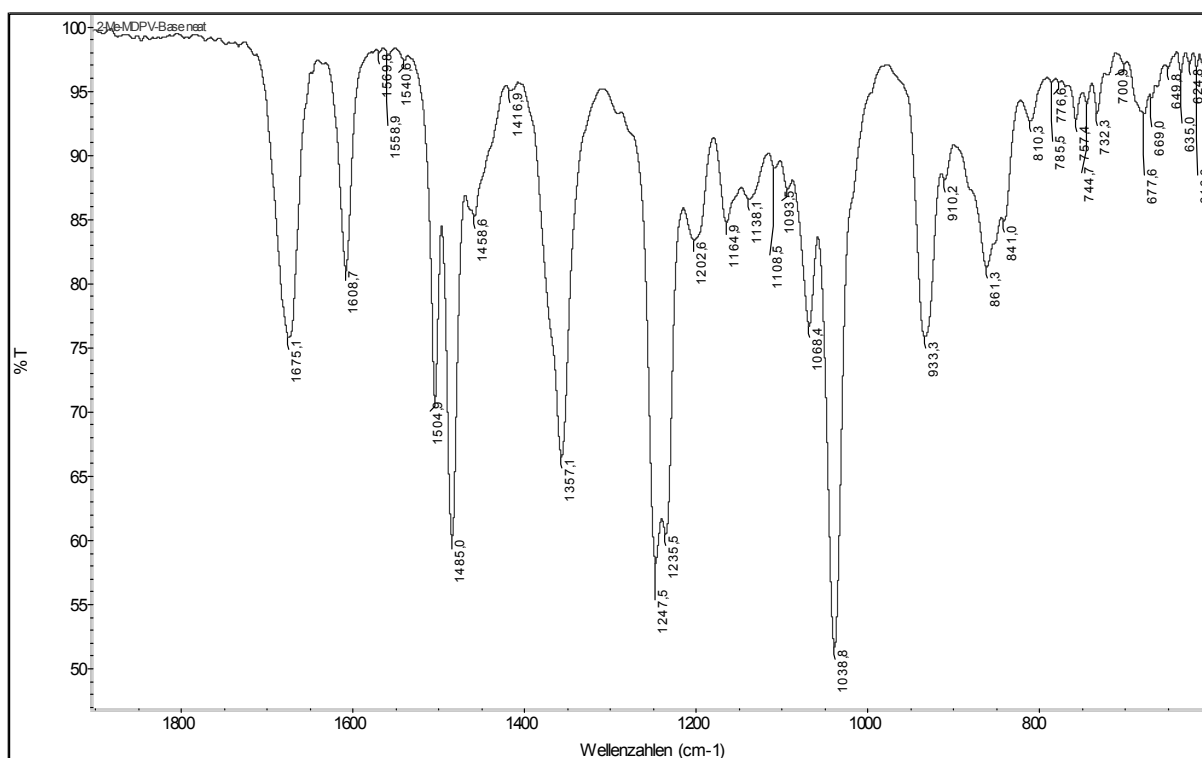


Abb. 20. ATR-IR: 2'-Methyl-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon-Base neat ((Verbindung 4), Ausschnitt).

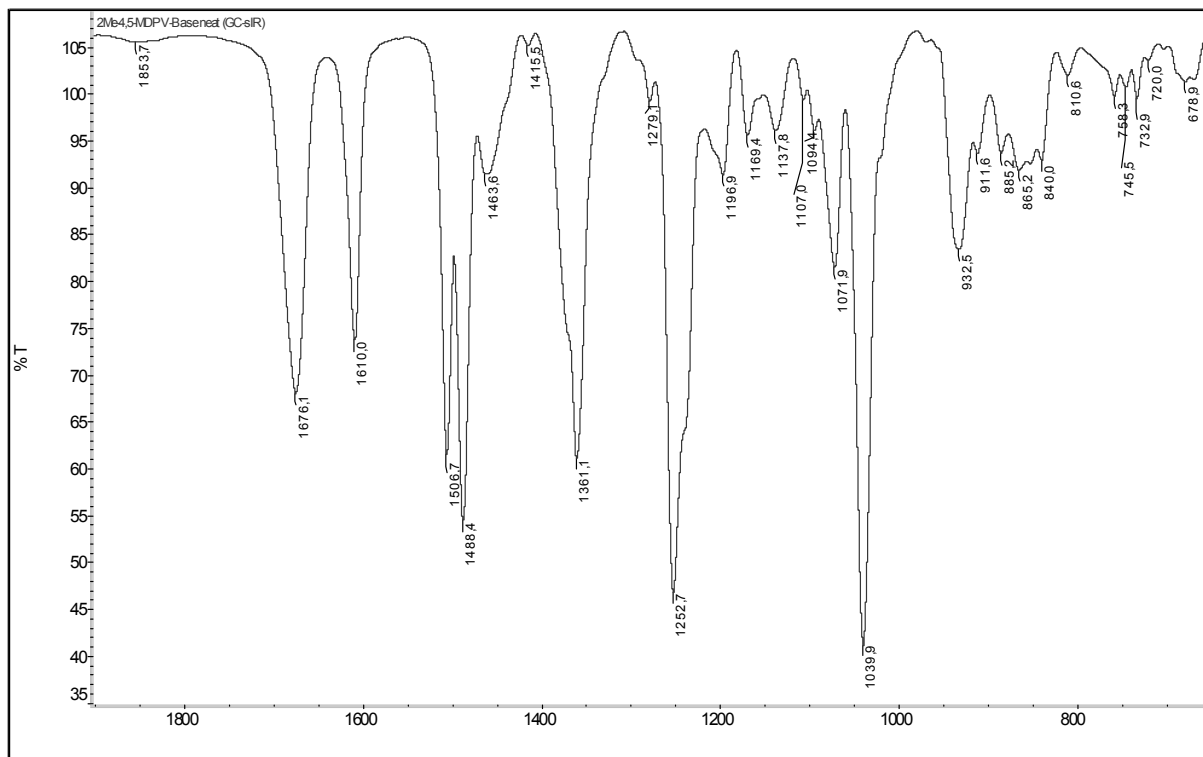


Abb. 21. ATR-IR: 2'-Methyl-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon-Base neat GC-sIR ((Verbindung **4**), Ausschnitt).

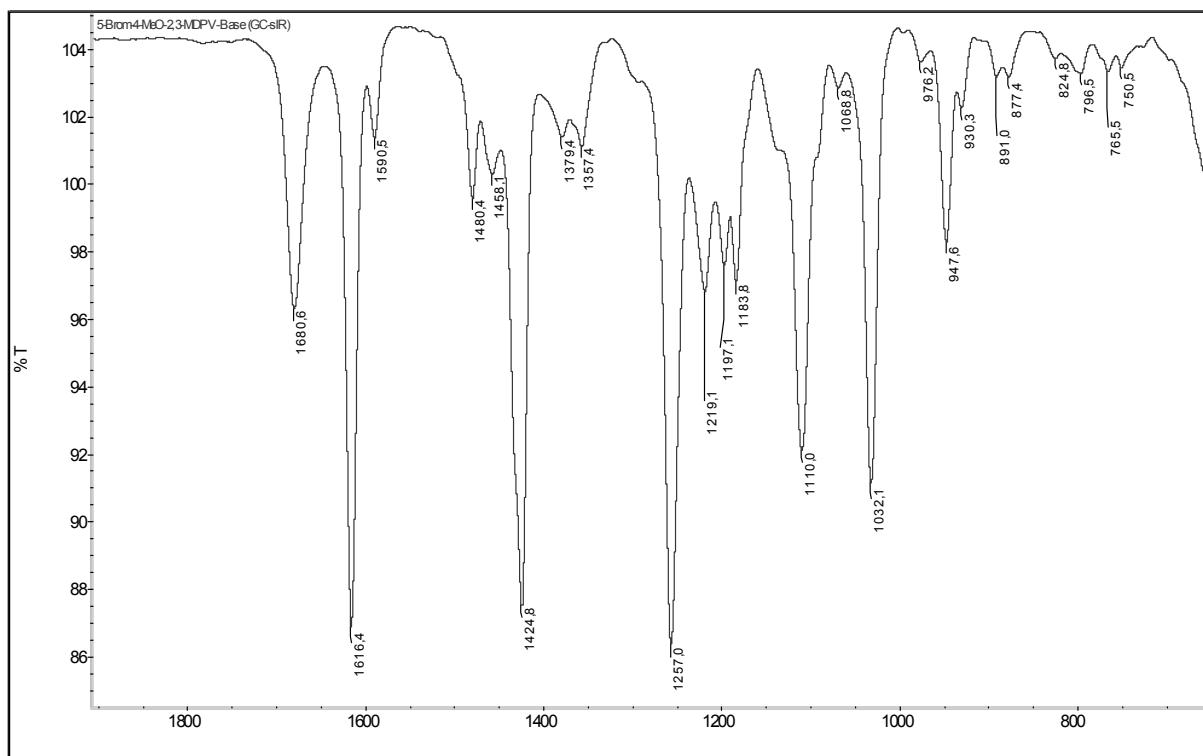


Abb. 22. ATR-IR: 5'-Brom-4'-methoxy-2',3'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon-Base GC-sIR ((Verbindung **5g**), Ausschnitt).

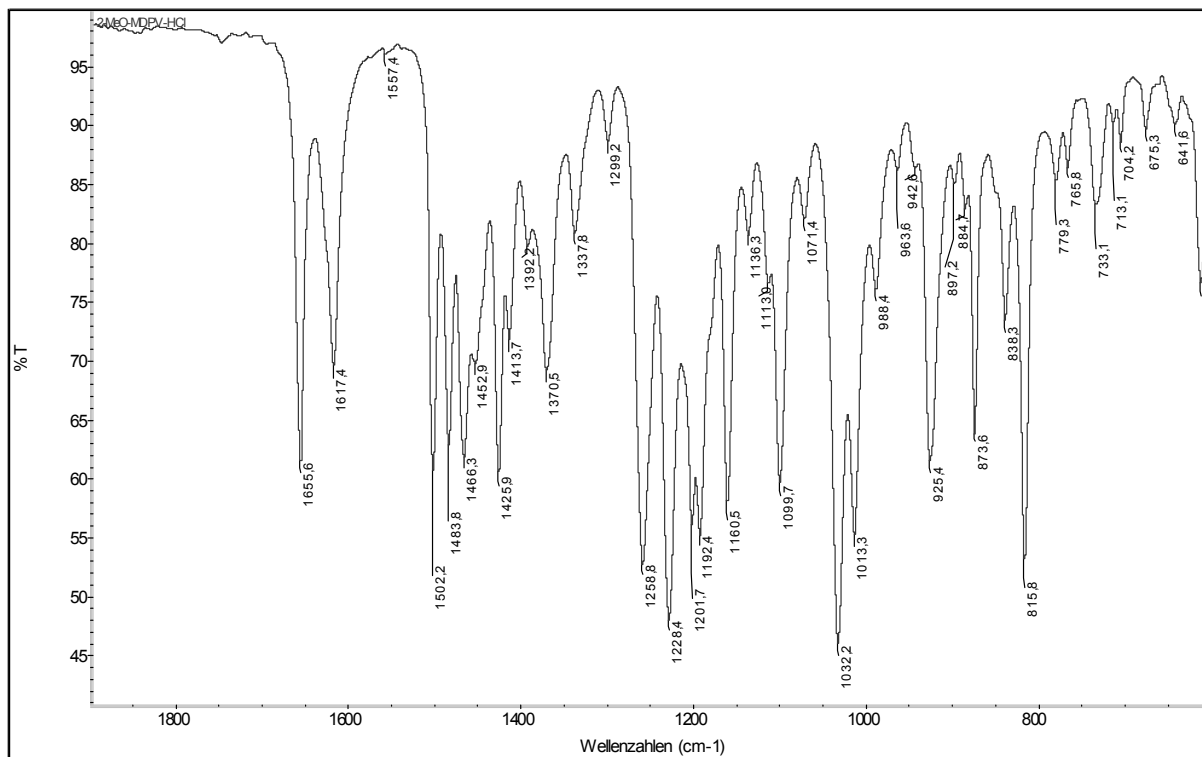


Abb. 23. ATR-IR: 2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon HCl ((Verbindung 6), Ausschnitt).

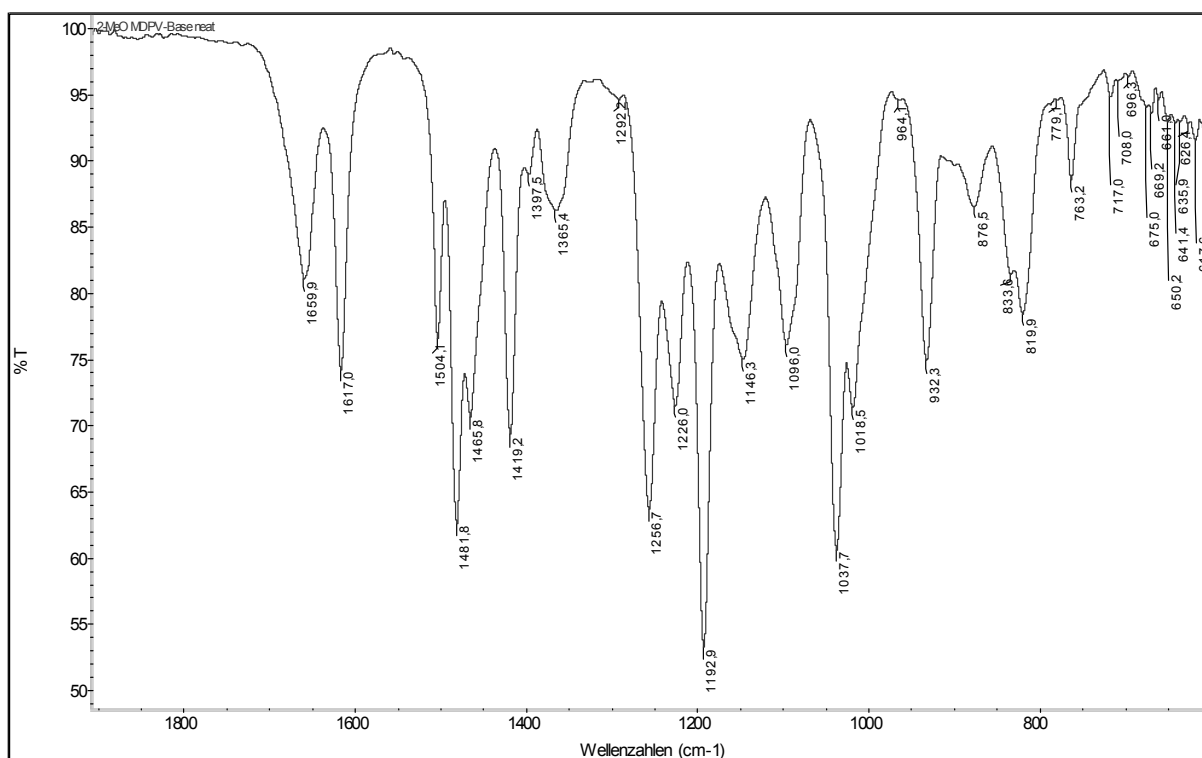


Abb. 24. ATR-IR: 2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon-Base neat ((Verbindung 6), Ausschnitt).



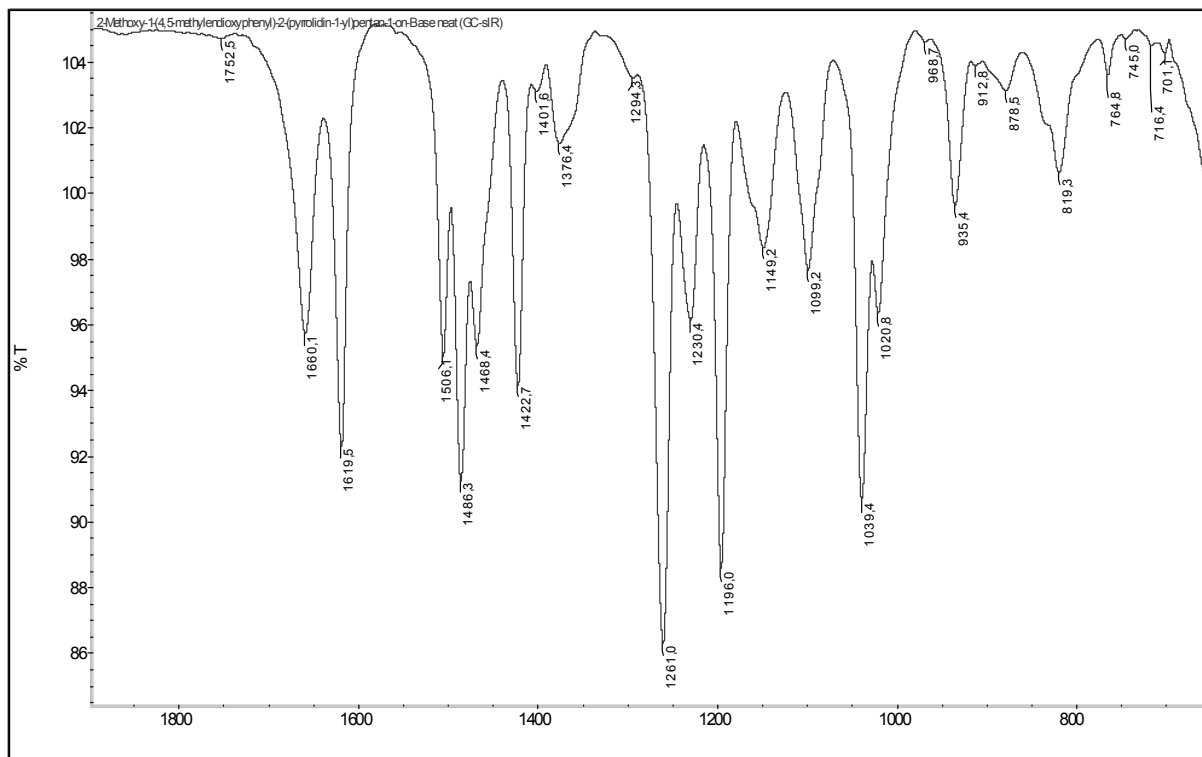


Abb. 25. ATR-IR: 2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy-2-(pyrrolidin-1-yl)valerophenon-Base neat GC-sIR ((Verbindung 6), Ausschnitt).

#### 4. Literatur

- [1] Springer D., Fritschi G., Maurer H.H.: Metabolism and toxicological detection of the new designer drug 3',4'-methylenedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinopropiophenone studied in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatography B* 2003 793:377-388.
- [2] Westphal F., Junge T., Rösner P., Sönnichsen F., Schuster F.: Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypropylvalerone: A designer drug with  $\alpha$ -pyrrolidinophenone structure. *Forensic Sci. Int.* 2009 190:1-8.
- [3] Brandt S. D., Freeman, S., Sumnall H. R., Measham F., Cole, J.: Analysis of NRG legal highs' in the UK: identification and formation of novel cathinones, *Drug Test. Anal.* 2011, 3: 569-575.
- [4] Kolanos R., Solis J. E., Sakloth F., De Felice J. J., Glennon R. A.: "Deconstruction" of the Abused Synthetic Cathinone Methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and an Examination of Effects at the Human Dopamine Transporter, *ACS Chem. Neurosci.* 2013, 4:1524-1529.
- [5] Westphal F., Junge T., Klein B., Fritschi G., Girreser U.: Spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypropylpyrrolidinobutyrophenone: A new designer drug with  $\alpha$ -pyrrolidinophenone structure. *Forensic Sci. Int.* 2011 209:126-132.
- [6] Meyer M.R., Mauer S., Meyer G.M.J., Dinger J., Klein B., Westphal F., Maurer H.H.: The in vivo and in vitro metabolism and detectability in urine of 3',4'-methylenedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinobutyrophenone (MDPBP), a new pyrrolidinophenone-type designer drug, studied by GC-MS and LC-MSn. *Drug Test. Analysis* 2014 6:746-756.
- [7] Hamad Abiedalla Y. F., Abdel-Hay K., DeRuiter J., Clark C. R.: Synthesis and GC-MS analysis of a series of homologs and regioisomers of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV), *Forensic Sci. Int.* 2012 223:189-197.
- [8] Dawson P.H., Sun W.F.: 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.* 1984 55:155-170.

- [9] Junge T., Rösner P., Westphal F.: Daughter ion mass spectra of important organic ions, eine kostenlose Printversion kann von den Autoren angefordert werden.
- [10] Pretsch E., Bühlmann P., Badertscher M.: Structure Determination of Organic Compounds, 4th Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2009.
- [11] Kalinowski H.-O., Berger S., Braun S.:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1984.
- [12] <http://nmrshiftdb.nmr.uni-koeln.de/> (Juni 2015), freier Zugang
- [13] Castillo A. M., Patiny LWist., J.: Fast and accurate algorithm for the simulation of NMR spectra of large spin systems, *J. Magn. Res.* 2011, 209, 123; <http://www.nmrdb.org/> (Juni 2015); freier Zugang.
- [14] Haider N., Robien W.: <http://nmrpredict.orc.univie.ac.at/c13robot/robot.php> (Juni 2015), freier Zugang nach Registrierung.
- [15] Girreser U., Rösner P., Vasilev A.: Structure elucidation of the designer drug N-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-3-(4-fluorophenyl)-pyrazole-5-carboxamide and the relevance of predicted  $^{13}\text{C}$  NMR shifts – a case study. *Drug Test Analysis*; available online 27.05.2015. DOI 10.1002/dta.1820.
- [16] Die eindimensionalen  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{13}\text{C}$ -DEPT-Spektren, die detaillierte Zusammenstellung der vorhergesagten Verschiebungen und der Berechnung der Tabellen aller Verbindungen mit allen Vorhersageprogrammen sowie die vollständigen IR-Spektren sind als elektronisches Supplement beigefügt oder von den Autoren per E-Mail erhältlich. Die Präsentation der NMR-Spektren wurde mit den Programmen TopSpin 2.6 (Bruker, Rheinstetten) und SpinWorks 4.1.0 (Copyright © 2014, Kirk Marat, University of Manitoba) erstellt, kostenfreier Download der Software Spinworks ist möglich.
- [17] Yamauchi S., Taniguchi E.: Synthesis and Insecticidal Activity of Sesquignnan Analogs with 2-Alkyl-6-methoxy-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4-benzodioxanyl Group, *Biosci. Biotech. Biochem.* 1992 56:1751-1759.
- [18] Martin G. E., Hilton B. D., Blinov K. A., HSQC-1,1-ADEQUATE and HSQC-1,n-ADEQUATE: Enhanced Methods for Establishing Adjacent and Long-Range  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  Connectivity Networks, *J. Nat. Prod.* 2011 74:2400-2407.
- [19] Li Q., Xiang J.-F., Yang Q.-F., Sun H.-X., Guan A.-J., Tang J.-L.: G4LDB: a database for discovering and studying G-quadruplex ligands, *Nuc. Acids Res.* 2013 41: D1115–D1123; [www.gl4db.org](http://www.gl4db.org) (Juni 2015); freier Zugang.
- [20] rasmol, windows version 2.7.5.2 kostenfreier Download der Software möglich; [www.rasmol.org](http://www.rasmol.org).
- [21] Berger S., Braun S.: 200 and More NMR Experiments, Wiley-VCH, New York, 2004.