

# Sicherstellung des Metamfetamin-Derivats Methiopropamin - Zusammenfassung der infrarotspektroskopischen, NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten

Jan Schäper<sup>1</sup>, Folker Westphal<sup>2</sup>, Ulrich Girreser<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bayerisches Landeskriminalamt (BLKA), Maillingerstr. 15, 80636 München

<sup>2</sup>Landeskriminalamt Schleswig-Holstein, Mühlenweg 166, 24116 Kiel

<sup>3</sup>Pharmazeutisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Gutenbergstr. 76, 24118 Kiel

---

## Abstract

In Bavaria methiopropamine has been seized for the first time. We report about the analytic characterization of this compound and some derivatives. Methiopropamine is distributed as so called "research chemical". It is misused as a stimulant.

## Zusammenfassung

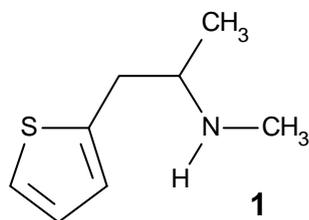
Dem Bayerischen Landeskriminalamt wurde erstmals die als Research Chemical deklarierte Substanz Methiopropamin (MPA) zur Untersuchung eingesandt. Die analytischen Daten (GC-MS, FT-IR, NMR) dieser Verbindung, die in einschlägigen Kreisen als Stimulans missbraucht wird, sowie die GC-MS-Daten einiger seiner Derivate werden zusammengefasst zur Verfügung gestellt.

## 1. Einleitung

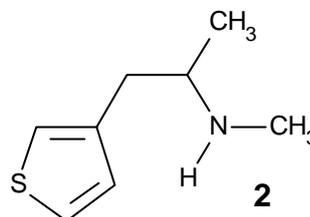
In einschlägigen Internetforen werden in den letzten Jahren immer wieder neue sogenannte Forschungskemikalien (Research Chemicals) diskutiert, die zu berauschenden Zwecken missbraucht werden. Der Zweck der Vermarktung solcher Research Chemicals ist darin zu sehen, dass die Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) bewusst umgangen werden sollen. Für den Konsumenten gehen von diesen Substanzen jedoch unkalkulierbare Gefahren aus: Zahlreiche dieser Verbindungen sind hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung und möglichen Nebenwirkungen kaum bzw. gar nicht erforscht worden. Viele Research Chemicals werden ferner in „Hinterhoflabors“ o. ä. aus dem vorwiegend asiatischen Raum produziert. Es muss bezweifelt werden, dass die Herstellung dieser Stoffe gemäß den anerkannten Richtlinien zur Herstellung von Arzneimitteln erfolgt. Somit muss damit gerechnet werden, dass die Qualität des Produkts z. B. durch enthaltene Synthesenebenprodukte nicht unerheblich gemindert ist. Ferner kommt es erfahrungsgemäß durchaus vor, dass sich in den Produkten ein anderer Wirkstoff als der auf der Packung deklarierte befindet. Dies kann bei den Konsumenten insbesondere dann, wenn der tatsächlich enthaltene Wirkstoff deutlich potenter ist (z. B. MDPV anstelle von Methylon) zu Überdosierungen mit den entsprechenden Nebenwirkungen führen.

Die Anzahl der Wirkstoffe, die intensiv vermarktet werden, nimmt ständig zu. Neben Piperazin-Derivaten, synthetischen Cathinonen, synthetischen Cannabimimetika und Aminoindan-Derivaten wurden von den Ermittlungsbehörden zuletzt auch mehrere am Phenylring oder der Aminogruppe substituierte Amfetamin-Derivate sichergestellt [1,2]. Der Austausch des Phenylrings durch einen Thiophenring stellt eine weitere Möglichkeit dar, eine Substanz mit vermutlich Amfetamin-ähnlichem Wirkungsprofil zu erhalten.

Dem BLKA wurde Methiopropamin (**1**, Abb. 1) erstmals im Mai 2011 zur Untersuchung eingesandt. In Headshops, die u. a. so genannte Legal-Highs und Research Chemicals vertreiben, wird Methiopropamin (MPA) jedoch schon seit einigen Monaten angeboten. Im Internet sind über Suchmaschinen ferner diverse Direktanbieter zu finden, die neben anderen Research Chemicals auch Methiopropamin verkaufen.



1-(2-Thienyl)-2-(methylamino)propan  
Methiopropamin



1-(3-Thienyl)-2-(methylamino)propan

Abb. 1. Strukturformeln von Methiopropamin (**1**) und seinem 3-Thienyl-Isomer (**2**).

Die Substanz Methiopropamin ist kein neu synthetisiertes Derivat, sondern schon länger bekannt [3]. Dies trifft für viele Research Chemicals zu. Da kommerziell bis vor kurzem keine analytischen Referenzstandards verfügbar waren, wurden für Methiopropamin und das entsprechende 3-Thienyl-Isomer kürzlich eine Syntheseanleitung und dazugehörige analytische Daten publiziert [4,5]. Die Synthese erfolgte jeweils analog zu einer allgemein bekannten Amfetamin- bzw. Metamfetaminsynthese. In Internetforen sind bereits zahlreiche Erfahrungsberichte bezüglich des Konsums von Methiopropamin nachzulesen. Den Konsumentenberichten zufolge wird Methiopropamin analog zu anderen Amfetaminen vorwiegend nasal oder oral aufgenommen. Die Konsumeinheit ist bei nasaler Applikation demnach bei etwa 50 – 100 mg anzusetzen. Die Wirkungsdauer liegt Userberichten zufolge bei etwa 2 bis 4 Stunden. Hinsichtlich der Wirkung von Methiopropamin gehen die Meinungen der Anwender - wie bei vielen anderen Research Chemicals - jedoch auseinander. Erwartungsgemäß wird die Wirkung teilweise mit der von Amfetamin verglichen. Andere Anwender sind jedoch der Meinung, dass Methiopropamin das Geld nicht wert sei. Bei einem Mischkonsum mit anderen Wirkstoffen wird auch vor möglichen Psychosen gewarnt.

Im Folgenden werden die analytischen Daten von Methiopropamin und einigen seiner Derivate zusammengefasst zur Verfügung gestellt.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen

Als stationäre Phase wurden TLC Silicagel 60 F<sub>254</sub>-Platten der Fa. Merck verwendet. Die verwendeten mobilen Phasen wiesen folgende Zusammensetzungen auf:

- Laufmittel 1: Cyclohexan/Diethylamin 9:1
- Laufmittel 2: Cyclohexan/Dichlormethan/Diethylamin 5:4:1

Das Anlösen der Wirkstoffe erfolgte in Methanol/Dichlormethan (1:1). Die Sichtbarmachung der Spots erfolgte durch Besprühen mit einer salzsauren Kaliumiodplatinat-Lösung. Zur Herstellung der Kaliumiodplatinat-Lösung wurden 3 ml 10%ige Hexachloroplatin(IV)säure-

Lösung mit 97 ml Wasser versetzt und 100 ml 6%ige Kaliumiodid-Lösung hinzugefügt. Diese Kaliumiodplatinat-Lösung wurde im Verhältnis 3:2 mit konzentrierter Salzsäure versetzt.

## 2.2. Infrarotspektroskopie

Zur Aufnahme der ATR-IR-Spektren wurde ein Nicolet 380 FT-IR mit einer Smart Golden Gate Diamant ATR verwendet. Die Wellenzahlauflösung wurde auf  $4\text{ cm}^{-1}$  eingestellt und die Spektren in einem Bereich von  $600 - 4000\text{ cm}^{-1}$  aufgenommen.

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

Probenvorbereitung:

Ca. 2 mg der Pulverprobe wurden in 1 ml demineralisiertem Wasser gelöst, mit 5 %iger Natronlauge alkalisiert und mit 2 ml Diethylether extrahiert.  $1\ \mu\text{L}$  dieses Extraktes wurde in das GC-MS-System injiziert.

Geräte:

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

GC-Parameter:

Die Aufgabe erfolgte splitless. Die Injektortemperatur betrug  $220\text{ }^\circ\text{C}$ . Trägergas war Helium ( $1\text{ mL/min}$ , constant flow). Für die Trennung wurde eine Fused Silica DB-1 Säule der Firma J&W, Länge 30 m, Innendurchmesser  $0,25\text{ mm}$ , Filmdicke  $0,25\ \mu\text{m}$ , verwendet.

Das Temperaturprogramm startete bei  $80\text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Haltezeit von 2 min und heizte anschließend mit  $15\text{ }^\circ\text{C/min}$  auf eine Endtemperatur von  $280\text{ }^\circ\text{C}$  auf, die 21 min gehalten wurde. Die Temperatur der Transferline zum Massenspektrometer betrug  $280\text{ }^\circ\text{C}$ .

MS-Parameter:

Es wurde ein Bereich von  $m/z = 29 - 600$  Thomson mit einem Scan pro Sekunde gemessen. Zur Aufnahme der EI-MS-Spektren wurde eine Stoßenergie von 70 eV bei einer Emissionsstromstärke von  $400\ \mu\text{A}$  verwendet. Die Temperatur der Ionenquelle betrug  $175\text{ }^\circ\text{C}$ .

Die Chemische Ionisation (CI) wurde mittels Methan als Reaktandgas bei einem Druck von  $1.5\text{ mmTorr}$  bei sonst gleichen Ionisationsbedingungen durchgeführt. Bei den CI-Spektren wurde ein Bereich von  $m/z = 50 - 600$  Thomson aufgenommen.

Retentionsindizes (RI):

Die RI sind als Kovats Indizes, berechnet nach Messung einer *n*-Alkan-Mischung mithilfe des oben angegebenen Temperaturprogramms, angegeben.

## 2.4. Kernresonanzspektroskopie (NMR)

4 mg des übersandten Pulvers wurden in  $550\ \mu\text{L}$  Deuteriochloroform gelöst. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Bruker Avance III 300 NMR-Spektrometer bei 300 K unter Verwendung von Standardpulsprogrammen des Herstellers.  $^1\text{H}$ -( $300\text{ MHz}$ )- und  $^{13}\text{C}$ -( $75\text{ MHz}$ )-Verschiebungen wurden auf internes Tetramethylsilan kalibriert. Es wurden sowohl ein eindimensionales  $^1\text{H}$ -NMR-, ein breitbandentkoppeltes  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und ein DEPT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum aufgenommen, um die Resonanzfrequenzen aller Protonen und Kohlenstoffatome zu erhalten. Außerdem wurden ein 2D-gradient selected  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, ein  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC und ein  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC aufgenommen, die geminale und vicinale Protonen,

Kohlenstoffatome mit ihren direkt verbundenen Protonen bzw. Kohlenstoffatome mit im Allgemeinen zwei oder drei Bindungen entfernten Protonen korrelieren.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Bei dem sichergestellten Material handelte es sich um eine feinkristalline Substanz, die den durchgeführten Untersuchungen zufolge in Form des Hydrochlorids vorlag. Bei der Reaktion mit dem Marquis-Reagenz, auf dessen Prinzip zahlreiche kommerziell verfügbare Drogenschnelltests basieren, ergab sich bei Methiopropamin (**1**) eine schnell fortschreitende Farbänderung von rot-grün nach violett-schwarz hin. Somit könnte Methiopropamin von polizeilicher Seite anhand geeigneter Drogenschnelltests von Metamfetamin, das mit dem Marquis-Reagenz eine orange-gelbe Färbung aufweist, unterschieden werden.

Gegenüber Metamfetamin wies Methiopropamin bei den dünnschichtchromatographischen Untersuchungen unter Verwendung von im BLKA verwendeten Routine-Laufmitteln einen geringfügig höheren  $R_f$ -Wert auf (Abb. 2). Die Entwicklung der DC-Platten mit einer salzsauren Kaliumiodplatinat-Lösung führte bei beiden Wirkstoffen zu einer rötlich-violetten Färbung der Spots.

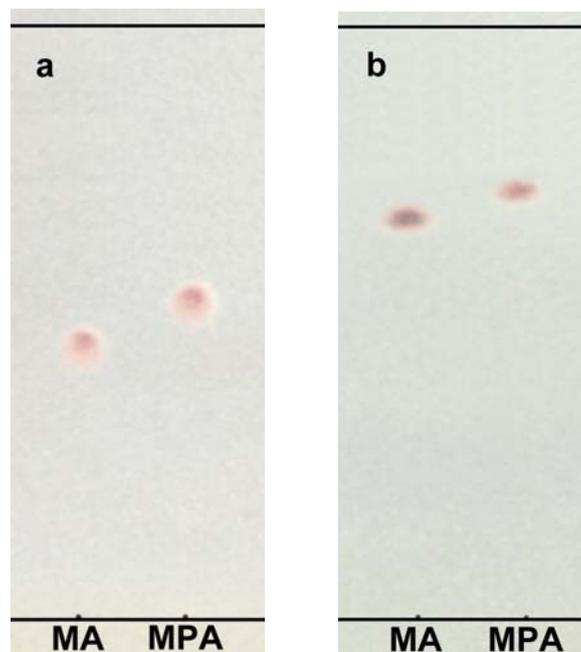


Abb. 2. Dünnschichtchromatogramme von Metamfetamin (MA) und Methiopropamin (MPA) a) Laufmittel Cyclohexan/Diethylamin 9:1 (v/v), b) Laufmittel Cyclohexan/Dichlormethan/Diethylamin 5:4:1 (v/v/v).

Die NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Untersuchungen belegen, dass es sich bei der vorliegenden Substanz um Methiopropamin (1-(2-Thienyl)-2-(methylamino)propan) handelt. Das EI-MS-Spektrum (Abb. 3) von Methiopropamin (RI: 1167 (DB-1)) wird analog zum Spektrum von Metamfetamin von dem durch eine  $\alpha$ -Spaltung hervorgerufenen Fragment mit  $m/z = 58$  dominiert. Ein intensitätsschwaches Fragment mit  $m/z = 97$  deutet auf das Vorliegen eines Thiophen-Rings hin. Auch das entsprechende Schwefelisotopenmuster dieses Signals ist zu erkennen. Das Molekülradikation ist im EI-Spektrum faktisch nicht zu sehen.

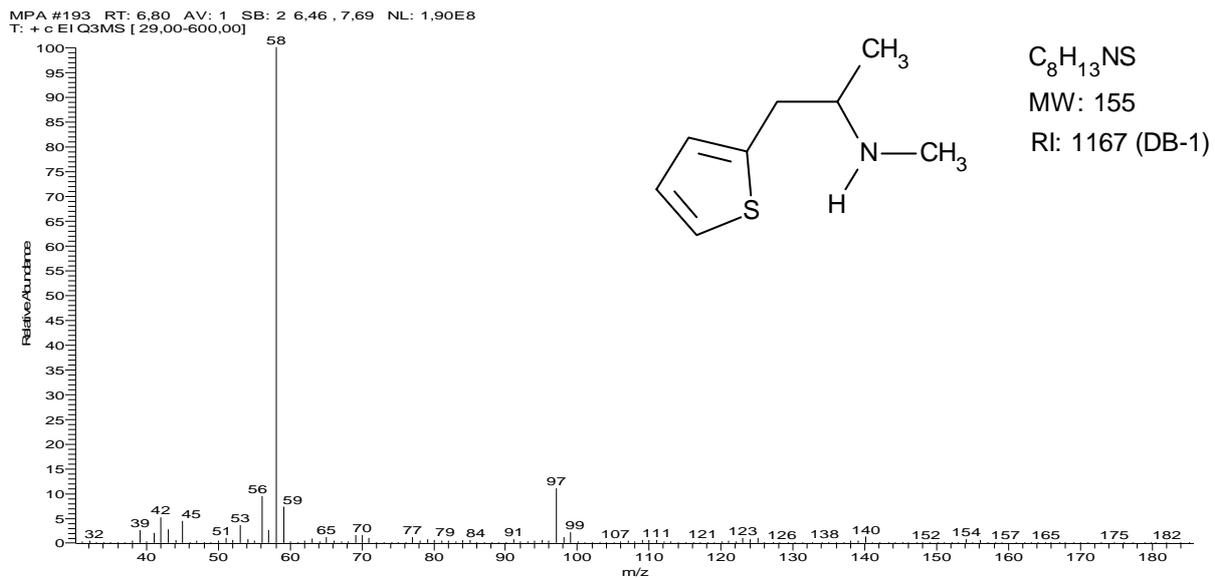


Abb. 3. EI-Massenspektrum (70 eV) von Methiopropamin.

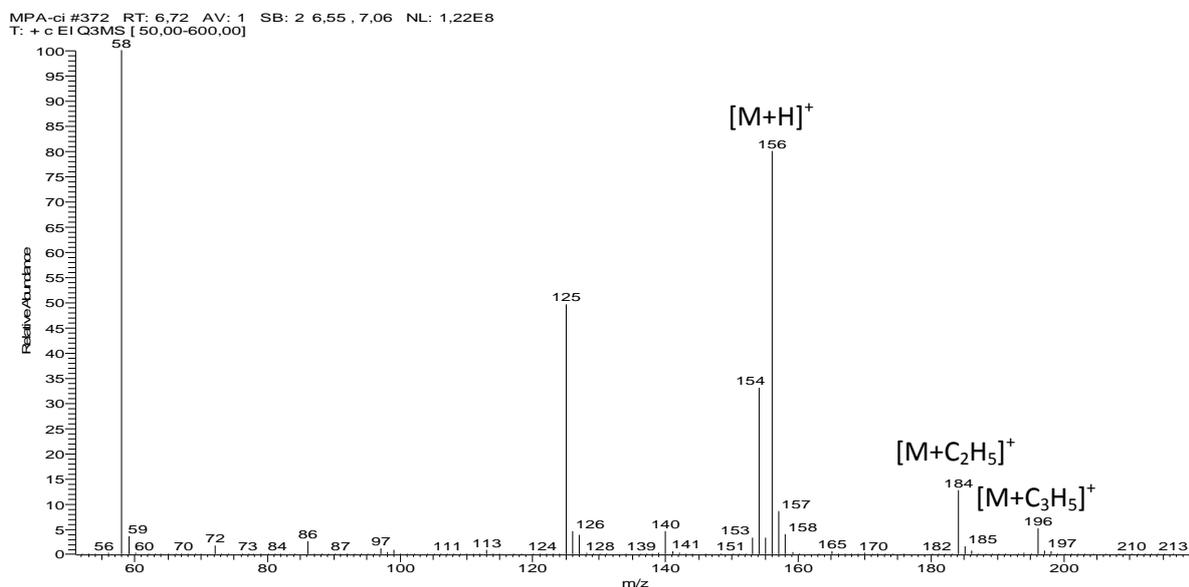


Abb. 4. CI-Massenspektrum (70 eV; Methan) von Methiopropamin.

Mittels chemischer Ionisation mit Methan als Reaktandgas wurde das Molekulargewicht von 155 amu bestätigt. Das CI-Spektrum weist ferner die für eine chemische Ionisation mit Methan typischen Anlagerungsprodukte bei  $[M+29]^+$  ( $m/z = 184$ ) und  $[M+41]^+$  ( $m/z = 196$ ) auf (Abb. 4). Die Schwefelfunktion lässt sich an den Isotopenmustern des  $M+H$ -( $m/z = 156$ ) Ions und den dazugehörigen Anlagerungsprodukten erkennen. Die Abspaltung von Methylamin (31 amu) als Neutralteil zum Fragment  $m/z = 125$  weist auf eine monomethylsubstituierte Aminogruppe hin. Das Immoniumion mit  $m/z = 58$  wurde nach Elektronenstoßionisation tochterionenspektroskopisch untersucht. Das Tochterionenspektrum war identisch mit dem eines in Alphastellung methylsubstituierten und am N-Atom monomethylsubstituierten Immonium-Ions und belegt somit die Aminopartialstruktur, wie sie im Methiopropamin vorliegt.

Die EI-Massenspektren von Methiopropamin und dem entsprechenden 3-Thienylderivat weisen nach Angelov et al. keine signifikanten Unterschiede auf und lagen bei der verwendeten Standardmethode hinsichtlich der Retentionszeit sehr nah beieinander [5]. Somit wäre

für eine sichere Unterscheidung mittels GC-MS Referenzmaterial zur Aufstockung und Differenzierung über die Retentionszeiten erforderlich.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den bereits in der Literatur publizierten [4,5]. Das 2-Thienyl-Substitutionsmuster des Methiopropamins ist dabei eindeutig vom 3-Thienyl-Substitutionsmuster seines Isomeren (**2**) zu unterscheiden. Die chemischen Verschiebungen ( $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ ), Kopplungskonstanten sowie die entsprechenden Signal-Zuordnungen, die durch 2D NMR-Experimente bestimmt wurden, werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1. NMR-Spektroskopische Daten von Methiopropamin (Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, s = Singulett, d = Dublett, m = Multipllett, br = breites Signal).

Position	$^1\text{H}$ (300 MHz) $\delta$ (Aufspaltung, $J$ in Hz, Integral)	$^{13}\text{C}$ (75 MHz) $\delta$
1a	3.18 (dd, 14.0/10.2, 1H) and	33.5
1b	3.62 (dd, 14.0/3.9, 1H)	
2	3.38 (br m, 1H)	57.2
3	1.43 (d 6.5, 3H)	15.8
N-Me	2.71 (s, 3H)	30.3
1'		137.6
2'	6.93 (br d, 3.5, 1H)	127.0
3'	6.95 (dd, 5.0/3.5, 1H)	127.3
4'	7.20 (dd, 5.0/1.4, 1H)	125.0
$\text{NH}_2^+$	9.75 (sehr br., s, 2H)	

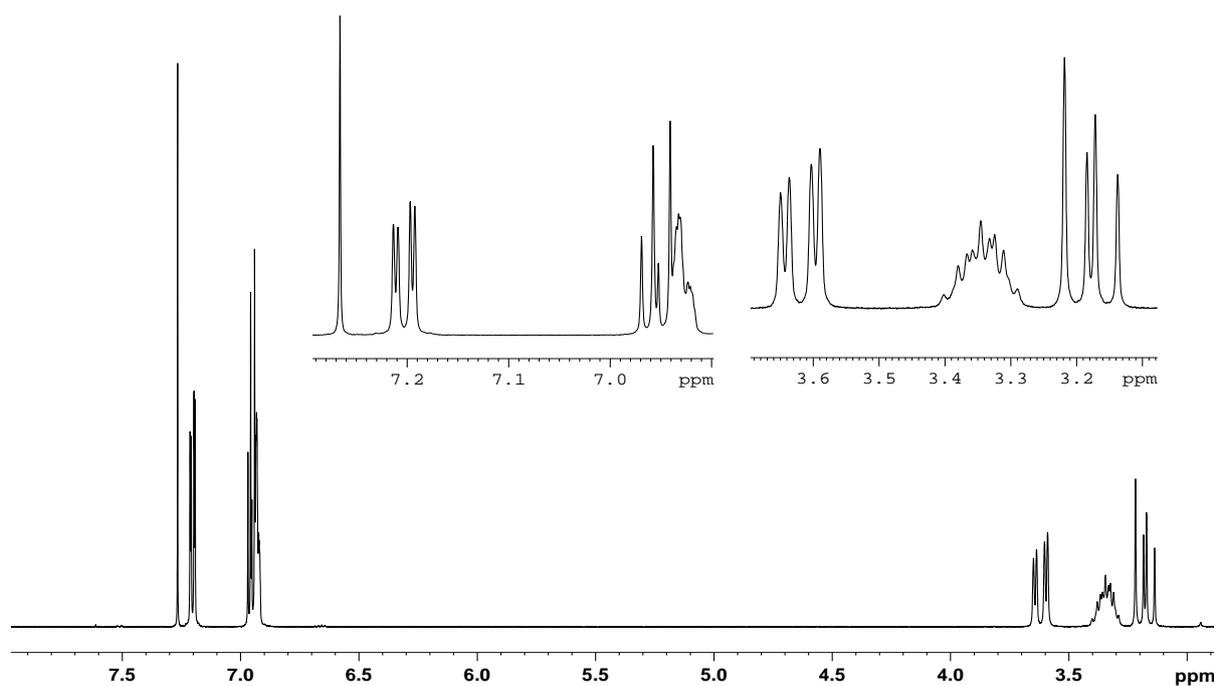
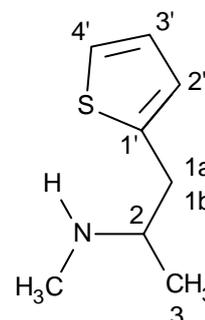


Abb. 5.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **1** mit Vergrößerung der koppelnden Signale.

Da die Infrarotspektroskopie sehr empfindlich Stellungsisomere unterscheiden kann, ist von einer sicheren Differenzierung der beiden Isomeren **1** und **2** mittels IR auszugehen. Für den Fall, dass eine Methiopropamin-Zubereitung mit nicht etherlöslichen Substanzen gestreckt wurde (z. B. anorganische Salze, Stärke oder Zucker), kann die Methiopropamin-Base durch einen basischen Etherextrakt isoliert und nach Abdampfen auf dem ATR-Kristall mittels IR-Spektroskopie untersucht werden. Die IR-Spektren von Methiopropamin-Hydrochlorid und der Methiopropamin-Base sind den Abbildungen 6 und 7 zu entnehmen.

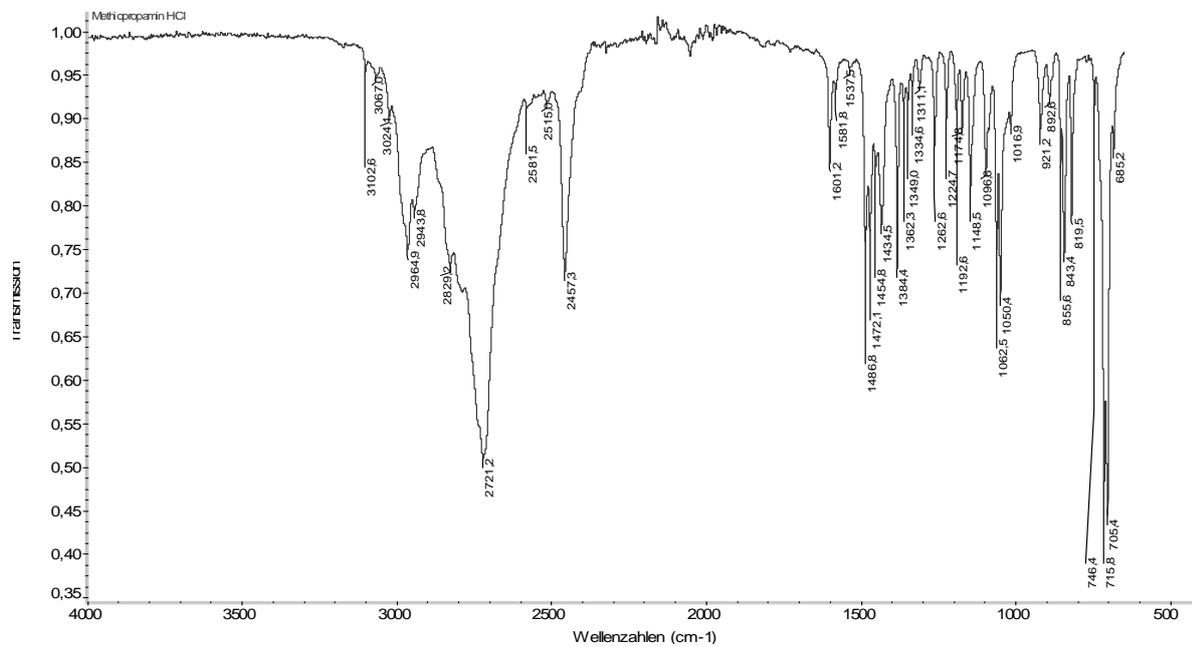


Abb. 6. IR-Spektrum von Methiopropamin-Hydrochlorid.

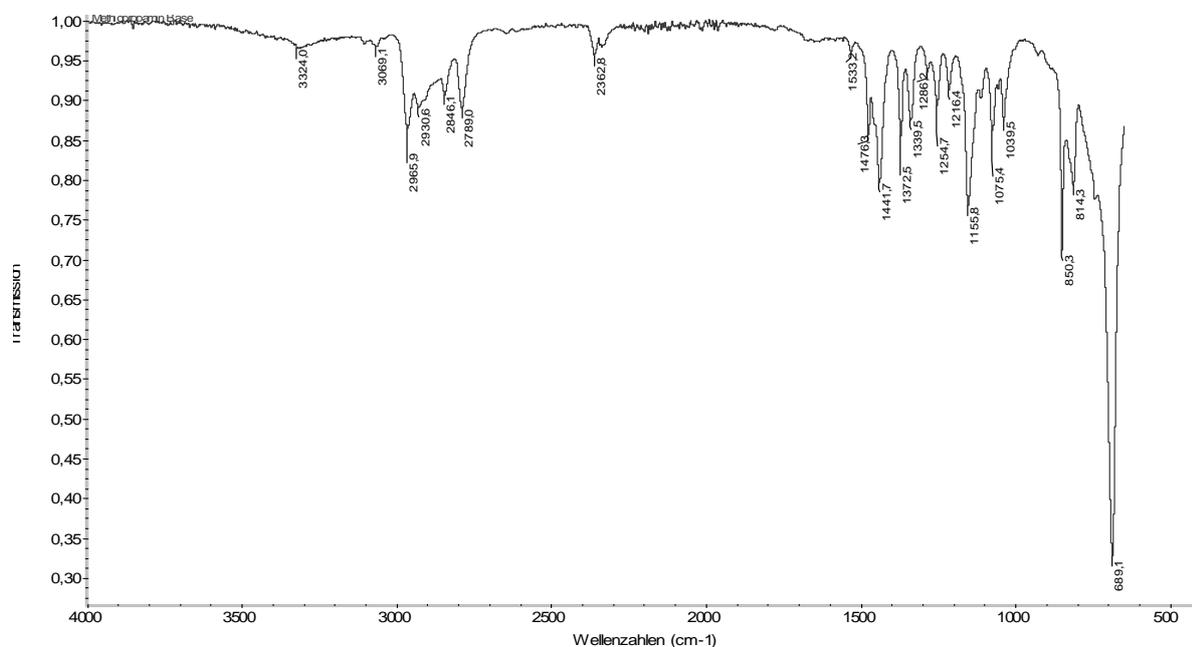
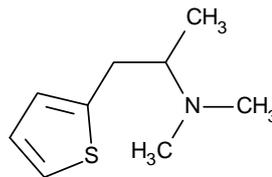
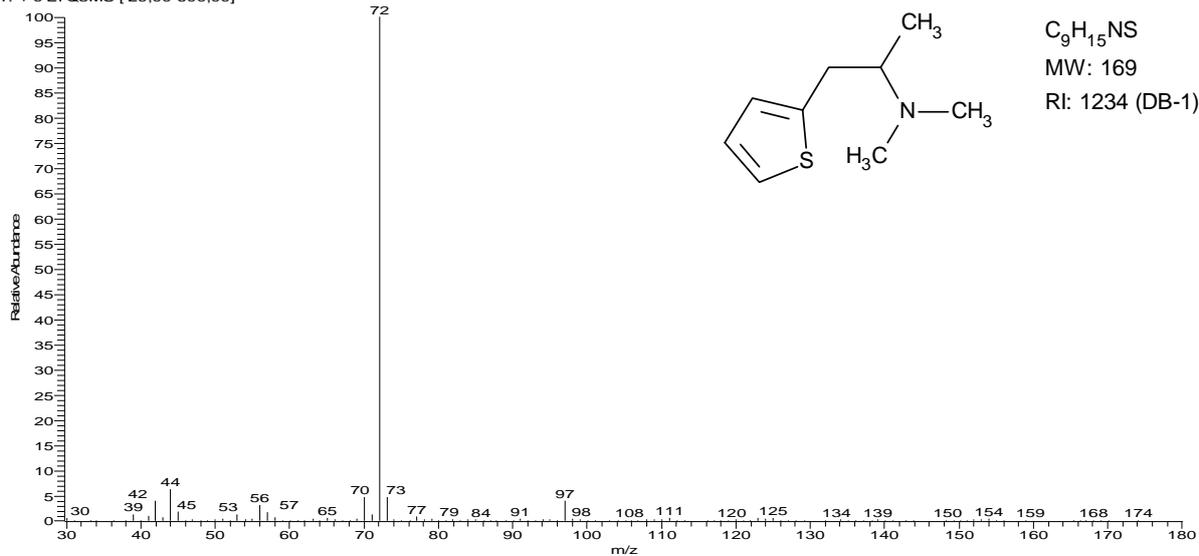


Abb. 7. IR-Spektrum der Methiopropamin-Base.

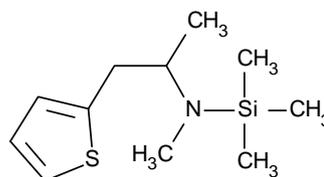
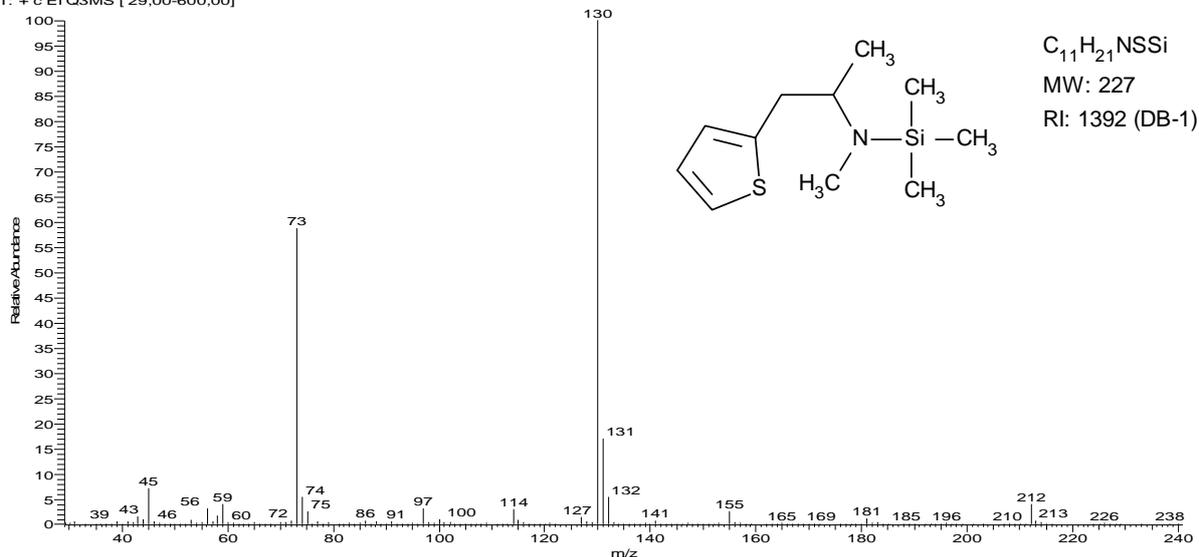
Im Folgenden sind ergänzend die EI-MS-Spektren einiger Methiopropamin-Derivate mit ihren Retentionsindizes abgebildet.

MTPA-ME\_5 #214 RT: 7.15 AV: 1 SB: 2 6,93, 7,35 NL: 1,18E7  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]



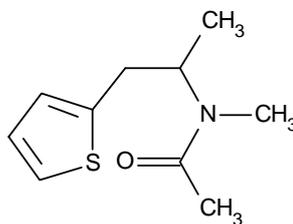
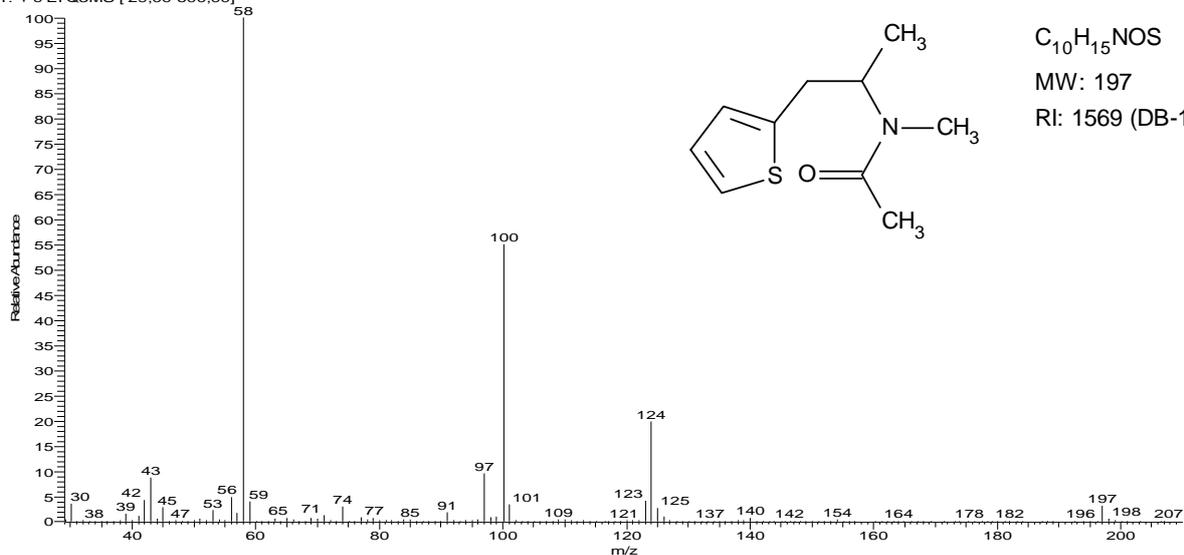
C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NS  
MW: 169  
RI: 1234 (DB-1)

MTPA-TMS\_2 #302 RT: 8.63 AV: 1 SB: 2 8,62, 8,78 NL: 1,54E8  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]



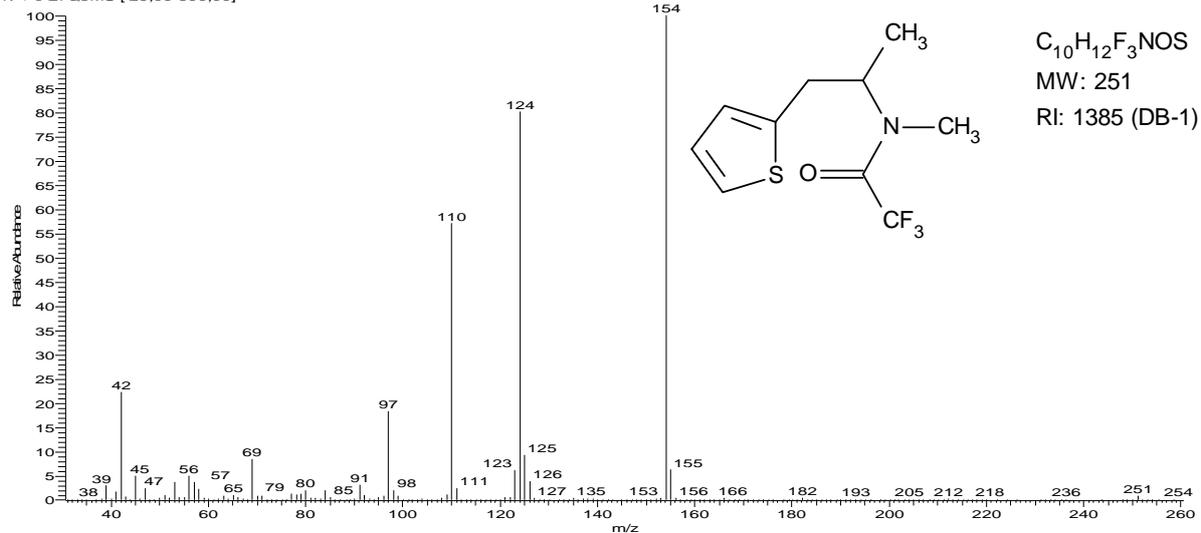
C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NSSi  
MW: 227  
RI: 1392 (DB-1)

MTPA-Ac #391 RT: 10.13 AV: 1 SB: 2 10,01, 10,28 NL: 1,36E8  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]

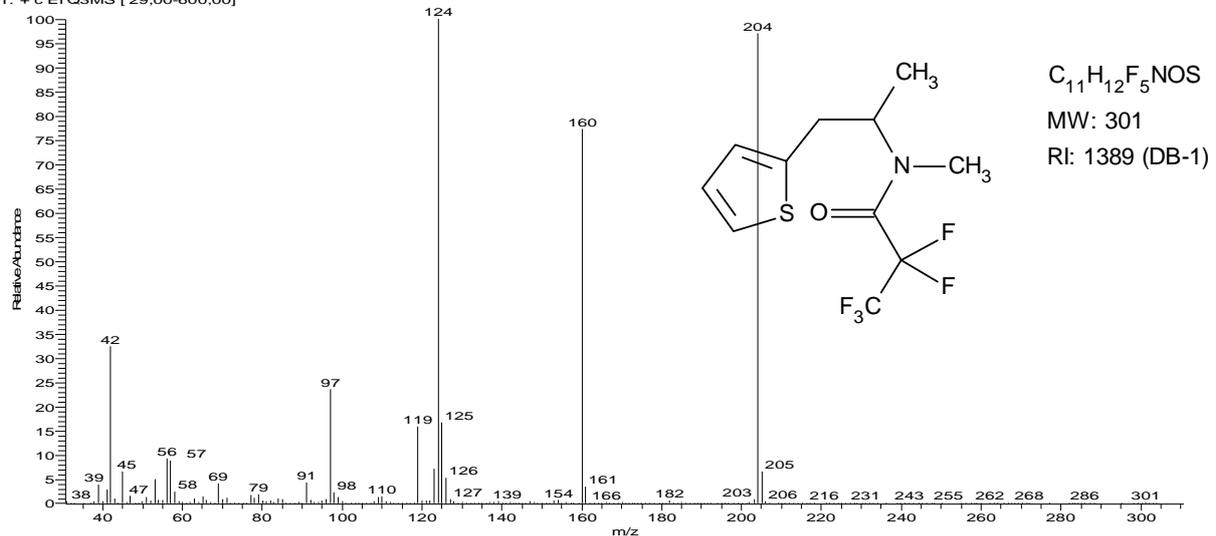


C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NOS  
MW: 197  
RI: 1569 (DB-1)

MTPA-tfa #298 RT: 8,56 AV: 1 SB: 2 8,45 , 8,68 NL: 1,98E7  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]



MTPA-PFP #300 RT: 8,60 AV: 1 SB: 14 8,29-8,38 , 8,68-8,80 NL: 2,67E7  
T: + c EI Q3MS [ 29,00-600,00]



#### 4. Ausblick

In der Zwischenzeit wurden im BLKA Methiopropamin-Spuren auch in einer Diclofenac-Lactose-Zubereitung nachgewiesen. Nach hier vorliegenden Informationen wurde Methiopropamin auch dem Landeskriminalamt Niedersachsen und dem Hessischen Landeskriminalamt zur Untersuchung eingesandt. Aufgrund der bisherigen Konsumentenberichte ist davon auszugehen, dass in Zukunft weitere Methiopropamin-Sicherstellungen folgen werden.

#### 5. Literatur

- [1] Westphal F, Schäfer Th, Zechlin L, Stoll S. Identification of 4-methylamphetamine in a seized amphetamine mixture. Toxichem Krimtech 2011;78/Special Issue:306-315.
- [2] Westphal F, Rösner P, Junge Th. Differentiation of regioisomeric ring-substituted fluorophenethylamines with product ion spectroscopy. J Forensic Sci 2010;194:53-59.
- [3] Blicke FF, Burckhalter JH.  $\alpha$ -Thienylaminoalkanes. J Am Soc 1942;64(3):477-480.
- [4] Casale JF, Hays PA. Methiopropamine: An analytical profile. Microgram Journal 2011;8(2):53-57.
- [5] Angelov D, O'Brien J, Kavanagh P. The syntheses of 1-(2-thienyl)-2-(methylamino)propane (methiopropamine) and its 3-thienyl isomer for use as reference standards. Drug Test. Analysis 2011: www.drugtestinganalysis.com, DOI 10.1002/dta.298.