

## Lefetamin-Derivate: alte Bekannte neu auf dem Drogenmarkt

Folker Westphal<sup>1</sup>, Thomas Junge<sup>1</sup>, Andrea Jacobsen-Bauer<sup>2</sup>, Peter Rösner<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Landeskriminalamt Baden-Württemberg, Taubenheimstrasse 85, 70372 Stuttgart

<sup>3</sup>Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Olshausenstr. 40, 24098 Kiel

### Zusammenfassung

In Baden-Württemberg wurden 2008 zwei Lefetamin-Abkömmlinge sichergestellt. Es handelte sich nach den Ergebnissen der Analysen mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) nach Elektronenstoßionisation (EI) und Chemischer Ionisation (CI) sowie nach tochterionenspektrometrischer Untersuchung (GC-MS/MS) um N-Ethyl-1,2-diphenylethylamin (ein Isobares von Lefetamin) und N-Isopropyl-1,2-diphenylethylamin. Das Substitutionsmuster am Stickstoff- und am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom wurde durch Mikrosynthese von N-alkylierten 1,2-Diphenylethylamin-Derivaten und anschließende tochterionenspektrometrische Untersuchungen der Immoniumionen nach Elektronenstoßionisation belegt. Die EI-GC-MS Spektren einiger synthetisierter N-Alkyl-1,2-diphenylethylamine sowie einiger ihrer Derivate werden hier zur Verfügung gestellt.

### 1. Einleitung

Im Jahr 2008 wurde bei der Durchsuchung eines illegalen Drogenlabors in Baden-Württemberg, neben zahlreichen Dimethoxyphenylethylaminen und Medikamenten, die Verbindung 1,2-Diphenylethylamin und die beiden Lefetamin-Derivate (**2** und **3** in Abb. 1) sichergestellt. Beide Verbindungen sind nicht neu und können z. B. über eine Leuckart-Wallach-Reaktion oder über eine Grignard-Reaktion hergestellt werden. Sie sind jedoch nach unserer Kenntnis zum ersten Mal in Deutschland sichergestellt worden und unterliegen keinen betäubungsmittelrechtlichen Bestimmungen.

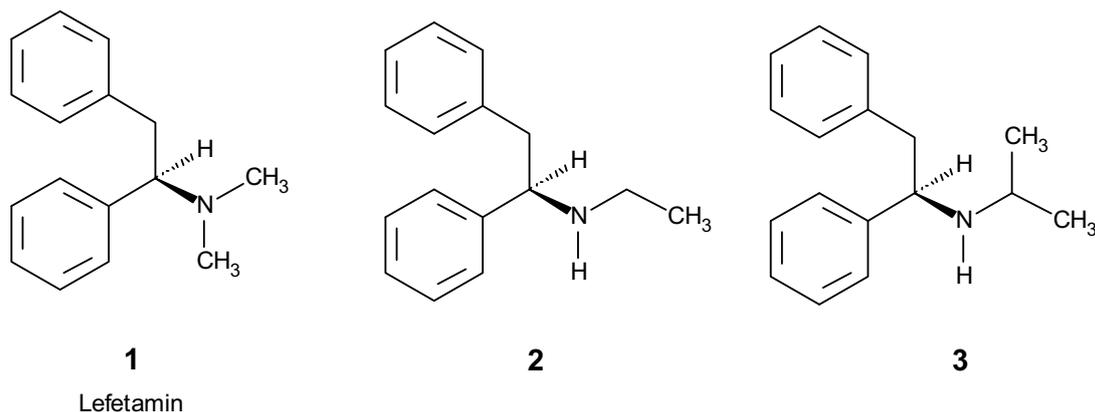


Abb. 1. Strukturformeln von Lefetamin (**1**), N-Ethyl-1,2-diphenylethylamin (**2**) und N-Isopropyl-1,2-diphenylethylamin (**3**).

Lefetamin (N,N-Dimethyl-1,2-diphenylethylamin, Abb. 1 [1]) untersteht der Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes und besitzt sowohl stimulierende als auch analgetische Wirkung. Aufgrund seiner chemischen Struktur bindet es an die Opioid-Rezeptoren bei gleichzeitiger Reuptake-Hemmung von Dopamin und Noradrenalin. Es wurde in den 40er Jahren entwickelt [2-4] und vor allem in Japan in den 50er Jahren auch missbräuchlich auf dem illegalen Markt verwendet [5-8].

Die Lefetamin-Derivate **2** und **3** (Abb. 1) wurden wie auch andere N-alkylierte Abwandlungsprodukte schon früh auf ihre mögliche therapeutische Anwendung beim Menschen getestet [9]. Beim N-Ethyl-Derivat **2** stellte man dabei eine bronchodilatierende Wirkung fest, während das N-Isopropyl-Derivat **3** eine schwache bronchokonstriktive Wirkung zeigte. Die Derivate **2** und **3** erzeugten intravenös, beim Hund verabreicht, einen Abfall des Blutdrucks gekoppelt mit einem beschleunigten Herzschlag. Bei dem N-Isopropyl-Derivat **3** wurde außerdem eine verlangsamte Atmung festgestellt. Es führte im Gegensatz zu Substanz **2** auch zu einer spontanen Bewegungsverlangsamung als Zeichen einer generalisierten zentral depressiven Wirkung. Bei beiden Komponenten wurden auch zentral stimulierende Wirkungen ähnlich der von Ephedrin bei Versuchen an Ratten festgestellt. Der stimulierende Effekt war dreimal stärker als der des unsubstituierten 1,2-Diphenylethylamins. Die Effekte wurden als zu gering für eine klinische Anwendung befunden und weitere Untersuchungen wurden eingestellt. Nach Untersuchungen von Goodson et al. [10] besitzen die Lefetamin-Derivate **2** und **3** keine analgetischen Eigenschaften.

Zur spektrometrischen Charakterisierung finden sich nur wenige Daten in der Literatur [11]. Die Massenspektren der beiden Verbindungen waren nicht in den von uns benutzten Spektrensammlungen enthalten. Wir beschreiben daher im Folgenden die Strukturaufklärung mittels EI-, CI- und Tochterionenmassenspektrometrie und stellen sowohl die Massenspektren der underivatisierten Amine wie auch einiger N-Alkyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl- und Pentafluorpropionyl-Derivate dar.

## 2. Material und Methoden

Eine Probe des sichergestellten weißen Pulvers wurde vom LKA Baden-Württemberg zur Analyse zur Verfügung gestellt. Alle benutzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden in p.a.-Qualität erworben.

### 2.1. GC-MS-Untersuchungen

Probenvorbereitung:

Zur GC-MS-Analyse wurden jeweils ca. 2 mg des Pulvers in 1 mL Wasser suspendiert, mit 5%iger Natronlauge alkalisiert und mit 2 mL Diethylether extrahiert. 1 µL dieser Extrakte 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 Electron mit Autosampler CTC CombiPAL, gekoppelt mit einem TSQ7000 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma Thermo-Finnigan.

GC-Parameter:

Die Probenaufgabe 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  $m/z = 29 - 600$  mit einem Scan/sec gemessen. Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Ionisations (EI)-Massenspektren wurde eine Ionisationsenergie von 70 eV bei einer Emissionsstromstärke von 400  $\mu\text{A}$  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 den CI-Spektren wurde ein Massenbereich von  $m/z = 50 - 600$  aufgenommen.

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 [12]. Dies gewährleistet die Reproduzierbarkeit der aufgenommenen Tochterionenspektren und die Nutzung einer Tochterionenspektren-Bibliothek zur Identifizierung der Struktur der Tochterionen [13].

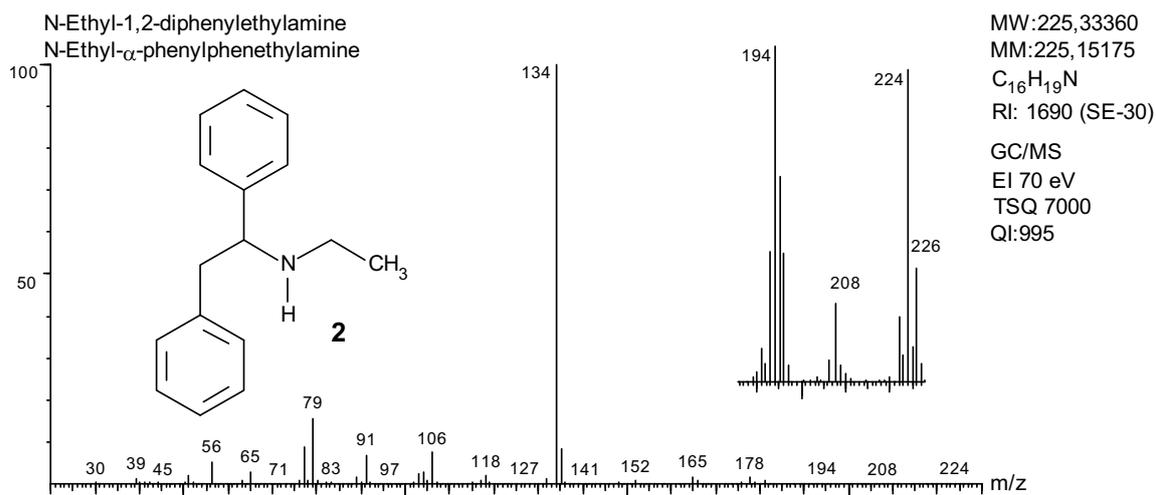
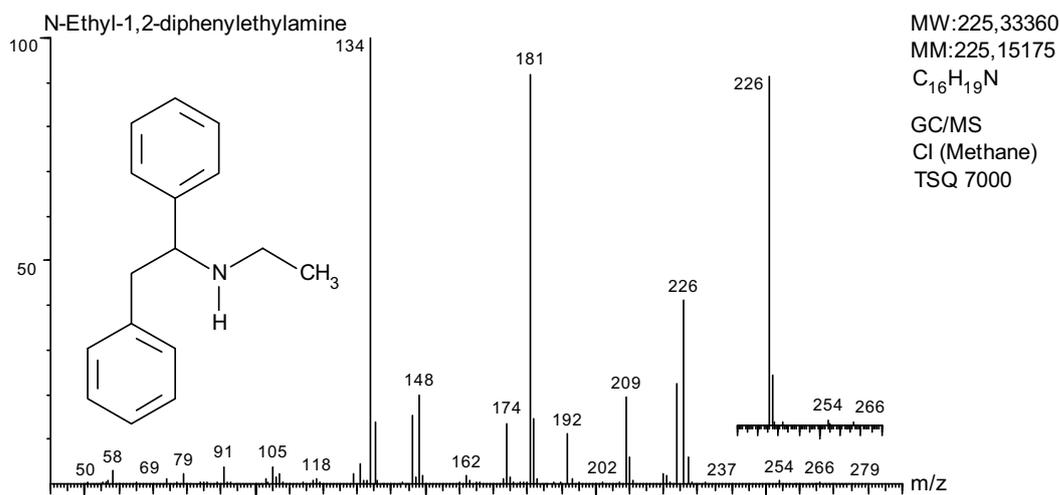
## 2.2. Synthese der N-alkylierten 1,2-Diphenylethylamin-Derivate

Zur Mikrosynthese der 1,2-Diphenylethylamin-Derivate wurde ein alkalischer Etherextrakt von 1,2-Diphenylethylamin-Hydrochlorid in 1,8 mL Glasvials abgefüllt und mit den entsprechenden Alkyliodiden oder -bromiden versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 70°C einige Stunden im verschlossenen Vial erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde 1  $\mu\text{L}$  des Gemisches in das GC-MS-System injiziert.

## 3. Ergebnisse und Diskussion

Das Massenspektrum von **2** nach EI ist in Abb. 2 dargestellt. Das Spektrum zeigt als Basispeak das nach Ionisierung am Stickstoffatom und  $\alpha$ -Spaltung zu erwartende Immoniumion bei  $m/z = 134$ . Weiterhin finden sich die typischen Fragmente der Phenylsubstituenten sowie das Fragment des Benzylkations nach Ionisierung im Benzylring und anschließender  $\alpha$ -Spaltung (Benzylspaltung). Die Molekularionenregion ist etwas ungewöhnlich und zeigt neben einem protonierten Molekülion auch ein deprotoniertes Molekülion mit  $m/z = 224$ .

Die Molmasse von **2** wurde durch Aufnahme eines Massenspektrums nach chemischer Ionisation mit Methan als Reaktandgas bestätigt (Abb. 3). Es zeigt neben dem zu erwartenden protonierten Molekülion bei  $m/z = 226$  die typischen Anlagerungsprodukte bei  $m/z = 254$   $[\text{M} + \text{C}_2\text{H}_5]^+$  und  $266$   $[\text{M} + \text{C}_3\text{H}_5]^+$ . Neben einem starken Fragment bei  $m/z = 134$  (Verlust von Toluol, Basepeak) und bei  $m/z = 148$  (Verlust von Benzol) entsteht auch ein Fragment bei  $m/z = 181$ , das aus dem protonierten Molekülion von **2** nach Abspaltung von Ethylamin gebildet wird. Theoretisch hätte es sich hierbei auch um das isobare Dimethylamin als Abspaltungsprodukt und damit um Lefetamin als Ausgangsverbindung handeln können. Das Substitutionsmuster am Stickstoffatom wurde jedoch durch tochterionenspektrometrische Untersuchungen eindeutig der Verbindung **2** zugeordnet (Abb. 4).

Abb. 2. EI-Massenspektrum (70 eV) von N-Ethyl-1,2-diphenylethylamin (**2**).Abb. 3. CI-Massenspektrum (Methan) von N-Ethyl-1,2-diphenylethylamin (**2**).

Hierzu wurden die Immoniumionen verschiedener N-alkylierter 1,2-Diphenylethylamine nach Kollision mit Argon untersucht. Das Tochterionenspektrum der Verbindung **2** zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Tochterionenspektrum des N-Ethyl-1,2-diphenylethylamins, das aus 1,2-Diphenylethan durch Ethylierung hergestellt wurde. Es unterscheidet sich eindeutig vom Tochterionenspektrum des isobaren N,N-Dimethyl-1,2-diphenylethylamins. Die Beobachtung, dass sich auch isobare, unterschiedlich substituierte Immoniumionen durch Tochterionenspektroskopie gut unterscheiden lassen, ist neben einer systematischen Untersuchung an alkylsubstituierten Immoniumionen bis zur Masse 72 [14] inzwischen an einer Reihe von Immoniumionen gezeigt worden [15-19].

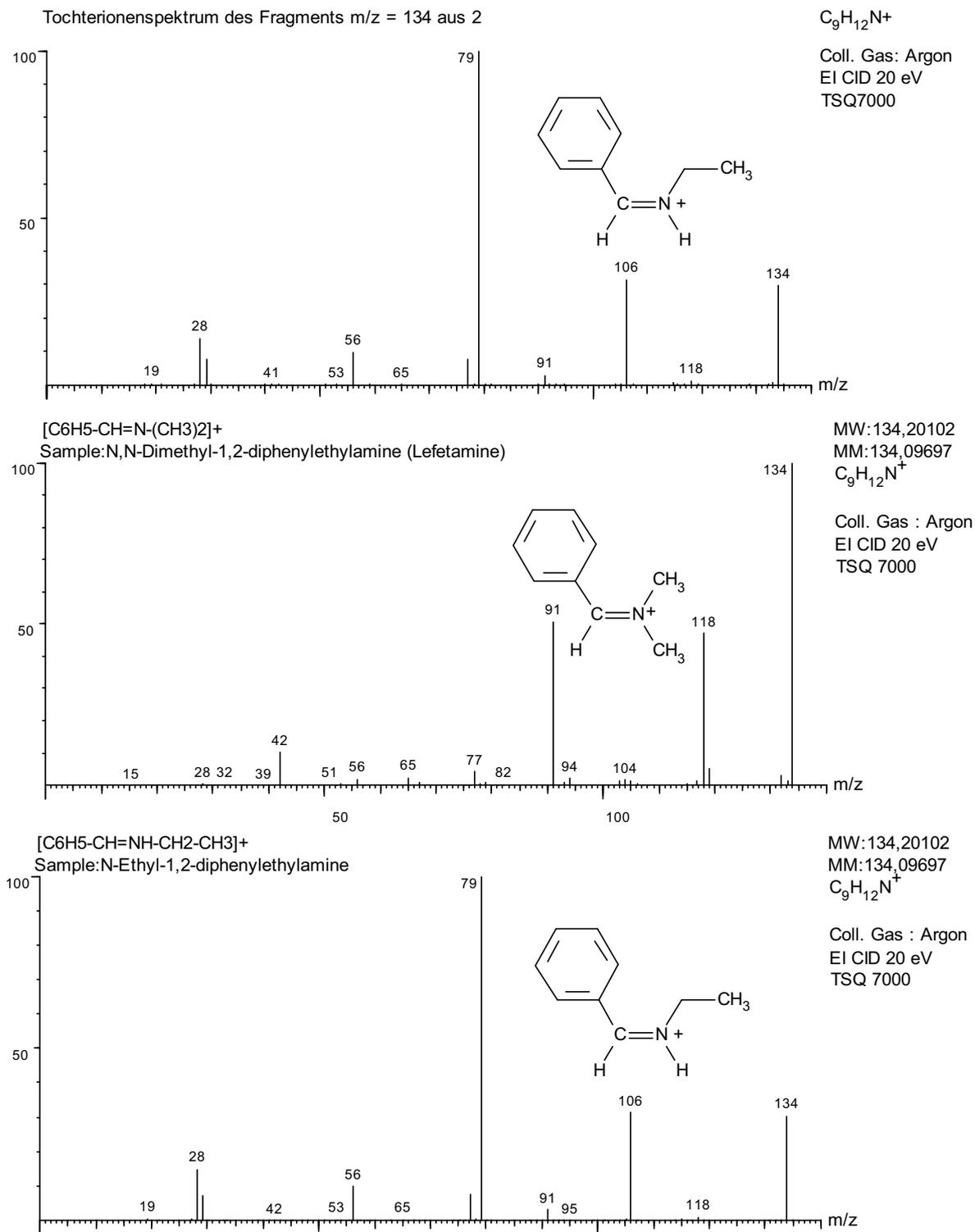


Abb. 4. Tochterionenspektren  $m/z = 134$  nach EI (70 eV) und Stoß mit Argonatomen von 2 (oben) sowie N,N-Dimethyl-1,2-diphenylethylamin (Mitte) und N-Ethyl-1,2-diphenylethylamin (unten).

Das Massenspektrum von **3** nach EI (Abb. 5) zeigt als Basispeak das nach Ionisierung am Stickstoffatom und  $\alpha$ -Spaltung erwartete Immoniumion ( $m/z = 148$ ), die typischen Fragmente der Phenylsubstituenten sowie das Fragment des Benzylkations nach Ionisierung im Benzylring und anschließender  $\alpha$ -Spaltung (Benzylspaltung). Die Molekularionenregion zeigt das protonierte Molekülion mit  $m/z = 240$ .

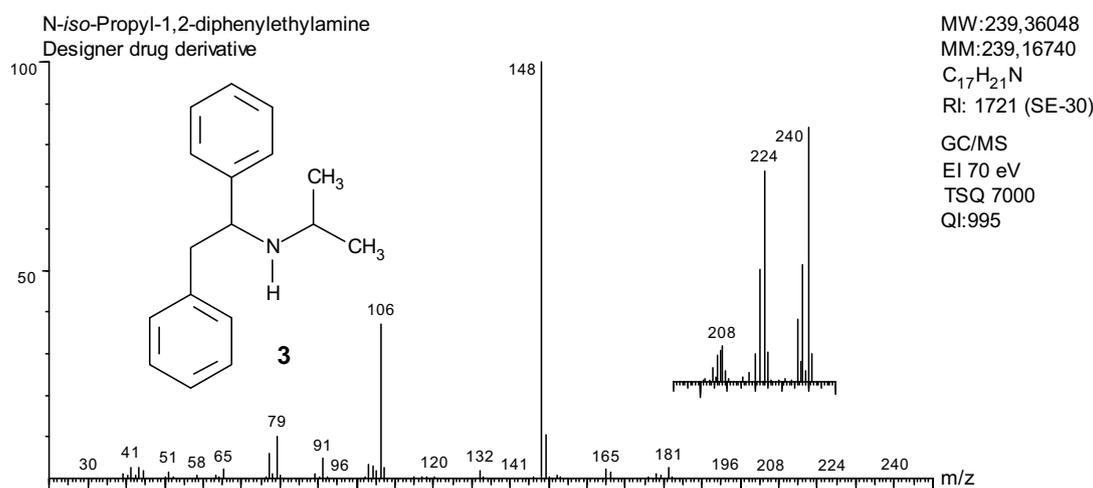


Abb. 5: EI-Massenspektrum (70 eV) von N-iso-Propyl-1,2-diphenylethylamin (**3**).

Die Molmasse von **3** wurde durch das Massenspektrum nach chemischer Ionisation mit Methan als Reaktandgas bestätigt (Abb. 6). Es zeigt neben dem erwarteten protonierten Molekularion bei  $m/z = 240$  die typischen Anlagerungsprodukte bei  $m/z = 268$  [ $M + C_2H_5$ ]<sup>+</sup> und 280 [ $M + C_3H_5$ ]<sup>+</sup>. Neben einem starken Fragment bei  $m/z = 148$  (Verlust von Toluol, Basepeak), bei  $m/z = 162$  (Verlust von Benzol) und bei  $m/z = 60$  (Verlust von 1,2-Diphenylethen) entsteht auch ein Fragment bei  $m/z = 181$ , das aus dem protonierten Molekularion von **3** nach Abspaltung von Isopropylamin gebildet wird. Dass es sich hierbei tatsächlich um die N-iso-propyl-substituierte Verbindung und nicht um eine der isobaren N-propyl- oder N-ethyl,N-methyl-substituierten Derivate handelt, wurde durch tochterionenspektrometrische Untersuchungen des Immoniumions in Kombination mit dem Retentionsverhalten bestätigt (Abb. 7).

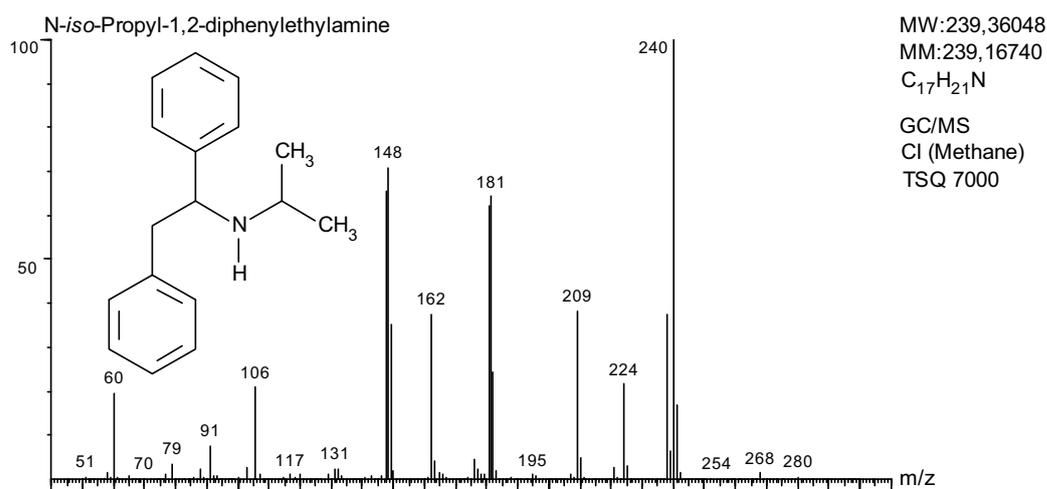


Abb. 6: CI-Massenspektrum (Methan) von N-iso-Propyl-1,2-diphenylethylamin (**3**).

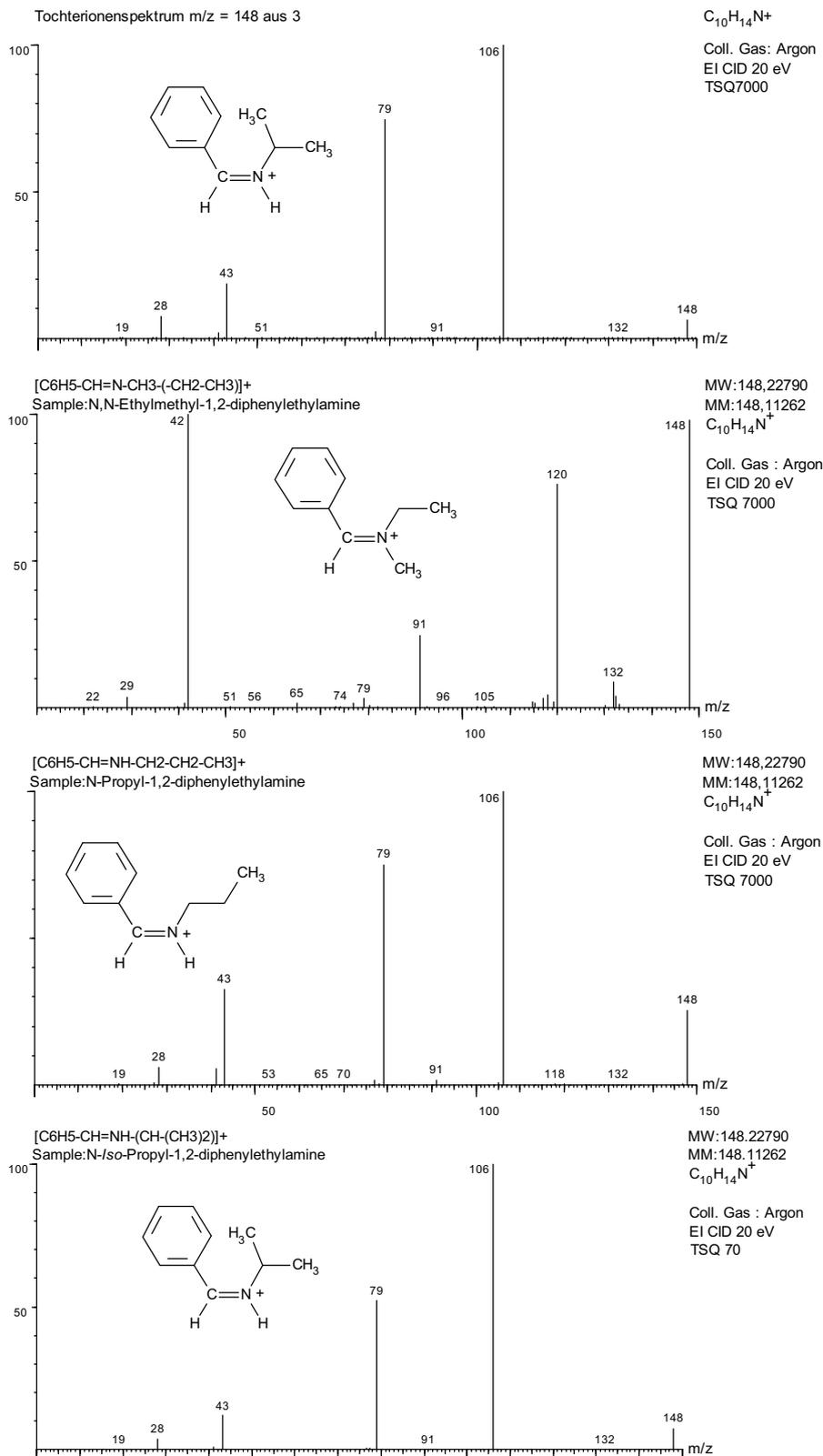


Abb. 7. Tochterionenspektren m/z = 148 nach EI (70 eV) und Stoß mit Argonatomen von 3 (oben) und verschieden N-alkylierten 1,2-Diphenylethylamin-Derivaten (unten).

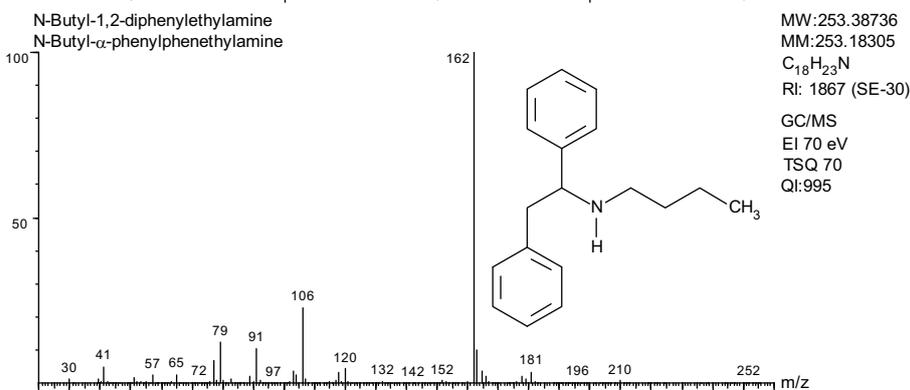
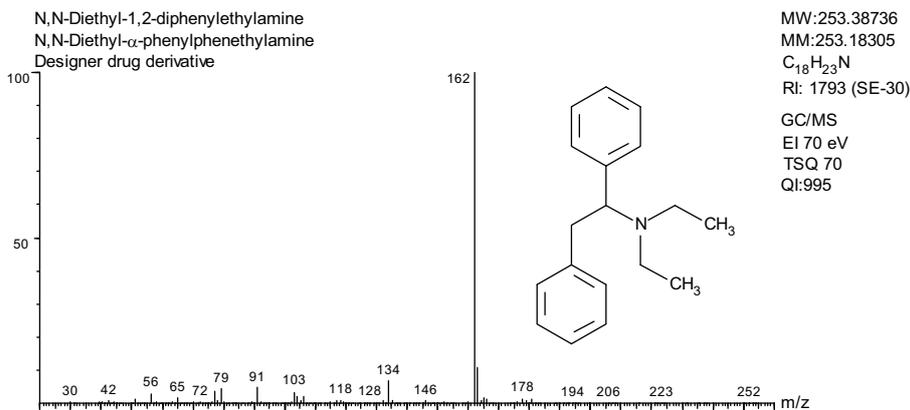
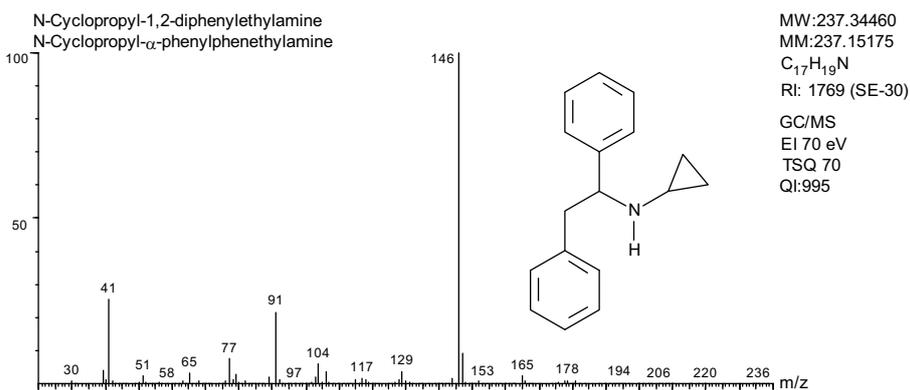
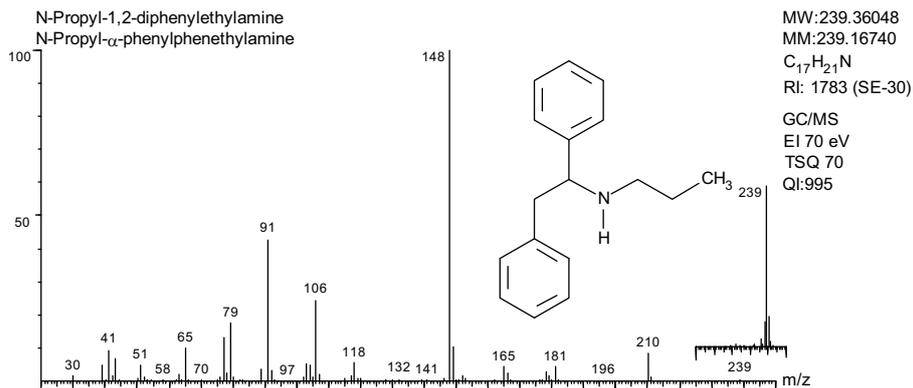
Auch in diesem Fall unterscheiden sich die Tochterionenspektren der N-propylierten Immoniumionen mit der Masse 148 eindeutig vom isobaren N-Ethyl,N-methyl-Derivat. Die Tochterionenspektren der Immoniumionen des N-Isopropyl- und des N-Propyl-Derivates unterscheiden sich hier nicht ausreichend, um eine eindeutige Identifizierung allein über das Tochterionenspektrum zu gewährleisten. Allerdings unterscheiden sich die beiden Retentionsindizes des N-Propyl-1,2-diphenylethylamins (RI 1783) und des N-*iso*-Propyl-1,2-diphenylethylamins (RI 1721) bei Vorliegen beider Vergleichssubstanzen ausreichend, um die Struktur von **3** zu bestätigen. Ferner zeigt das EI-Massenspektrum des N-Propyl-Derivates aufgrund der unverzweigten Alkylkette ein Fragment bei  $m/z = 210$  (Abspaltung eines Ethylradikals), das bei der N-*iso*-Propylverbindung **3** nicht entstehen kann.

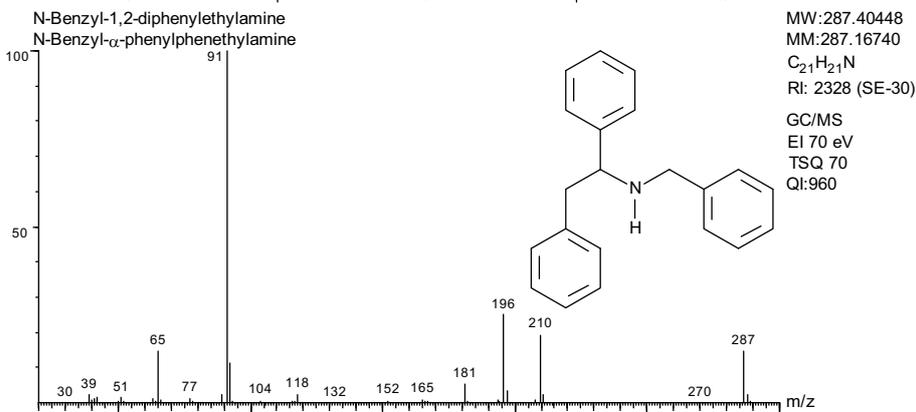
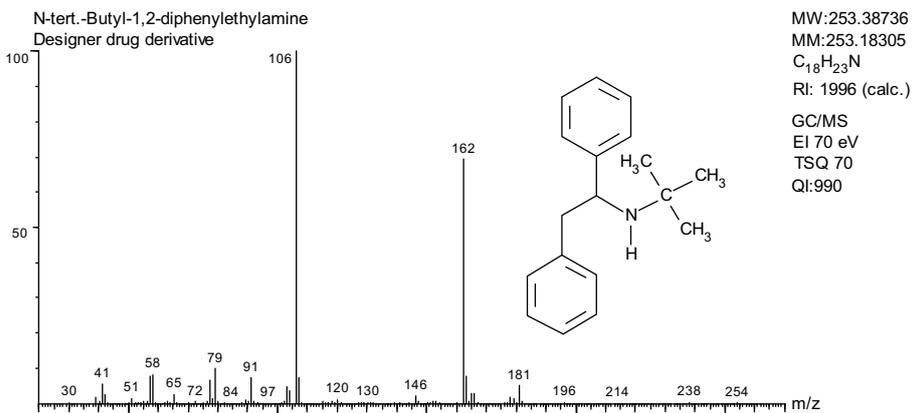
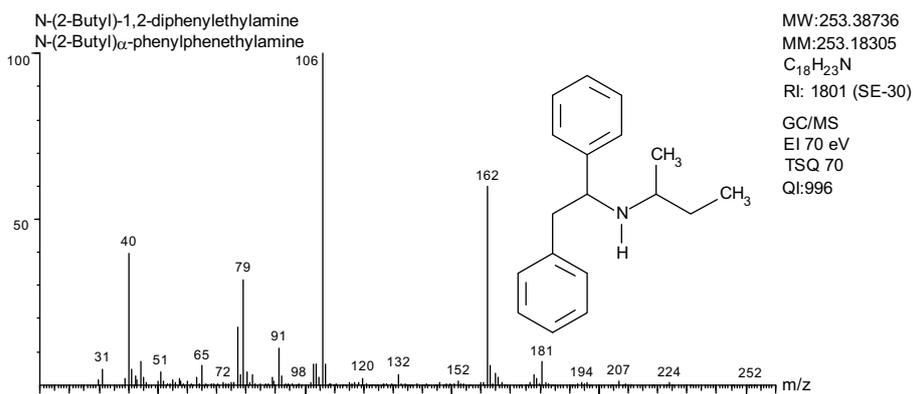
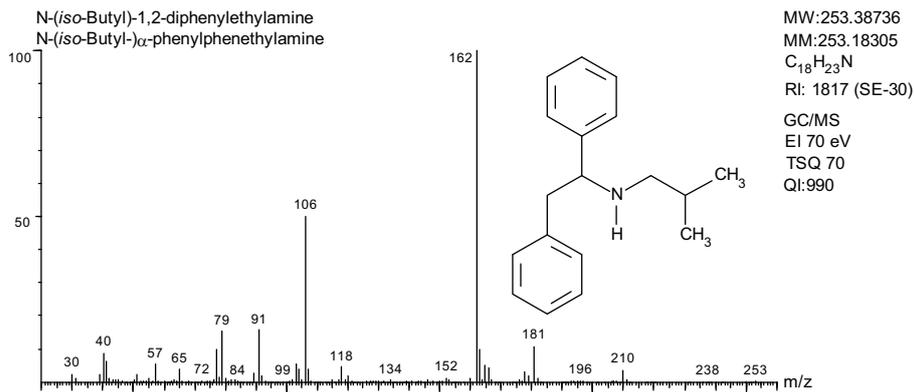
In den folgenden Abbildungen sind einige weitere der von uns im Mikromaßstab synthetisierten N-Alkyl- und N-Aryl-Derivate des 1,2-Diphenylethylamins sowie die acetylierten (AC), trifluoracetylierten (TFA) und pentafluorpropylierten (PFP) Derivate der Verbindungen **2** und **3** abgebildet. Die trimethylsilylierten Derivate von **2** und **3** ließen sich durch Umsetzung der Basen mit MSTFA nicht darstellen.

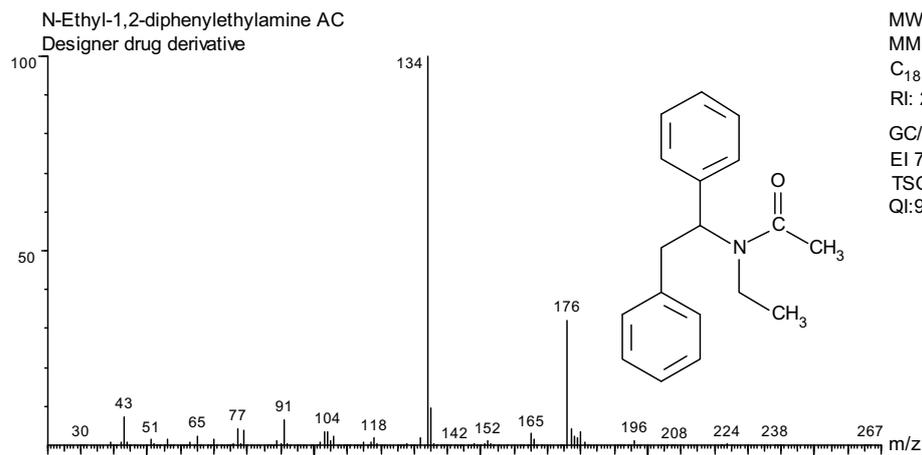
#### 4. Literatur

- [1] Alle Abbildungen sowie die Spektrendatenverarbeitung erfolgte mit der Software Chemograph plus Professional. Die Software wurde entwickelt von P. Rösner, A. Huth, O. Köppler: Köppler O. Chemisches Zeichnen und Spektrendatenbankverwaltung. Nachr Chem Techn Lab 2004;52:565.
- [2] Dodds EC, Lawson W, Simpson SA, Williams PC. Testing diphenylethylamine compounds for analgesic action. J Physiol 1945;104:47-51.
- [3] Galatulas I, Bossa R. A new analgesic: lefetamine. Clin Ther 1982;102(1):25-32.
- [4] De Montis MG, Devoto P, Bucarelli A, Tagliamonte A. Opioid activity of lefetamine. Pharmacol Res Commun 1985;17(5):471-478.
- [5] Ogiu K et al. J Pharm Soc Japan 1960;80:293.
- [6] Mannelli P, Janiri L, De Marinis M, Tempesta E. Lefetamine: new abuse of an old drug – clinical evaluation of opioid activity. Drug Alcohol Depend 1989;24(2):95-101.
- [7] Janiri L, Mannelli P, Pirrongelli C, Lo Monaco M, Tempesta E. Lefetamine abuse and dependence: clinical effects and withdrawal syndrome. Br J Addict 1989;84(1):89-95.
- [8] Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. Drug Alcohol Depend 1994;36(2):139-145.
- [9] Tainter ML, Luduena FP, Lackey RW, Neuru EN. Actions of a series of diphenylethylamines. J Pharmacol Exp Ther 1943;77:317-323.
- [10] Goodson LH, Wiegand CJW, Splitter JS. Analgesics: I. N-alkylated-1,2-diphenylethylamines prepared by the Leuckart reaction. J Am Chem Soc 1946;68:2174-2175.
- [11] Marcseková K, Wegener B, Doye S.  $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ -Catalysed addition of methyl- and ethylamine to alkynes. Eur J Org Chem 2005; 4843-4851. (einige ausgewählte Fragmente aus dem EI-MS von **2**).

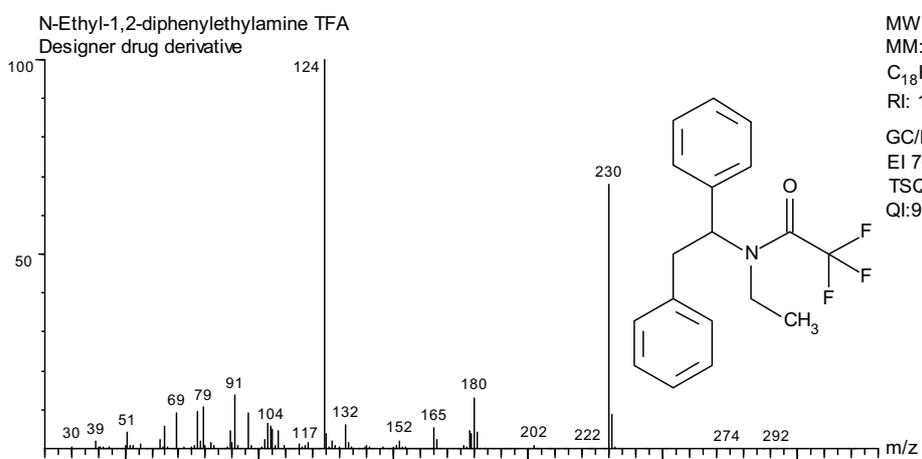
- [12] Dawson PH, Sun WF. A round robin on the reproducibility of standard operating conditions for the acquisition of library MS/MS spectra using triple quadrupols. *Int J Mass Spectrom Ion Proc* 1984;55:155-170.
- [13] Junge T, Rösner P, Westphal F. Daughter ion mass spectra of important organic ions. Eine kostenlose Druckversion kann von den Autoren angefordert werden.
- [14] Rösner P, Junge Th. Investigation of the alkylamino group of aliphatic and arylaliphatic amines by collision-induced dissociation mass spectra of C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup> immonium ions. *J Mass Spectr* 1996;31:1047-1053.
- [15] Rösner P, Junge Th. N-Methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-butanamin, ein Vertreter einer neuen Klasse von Designerdrogen. *Toxichem Krimtech* 1994;61(2):32-38.
- [16] Rösner P, Junge Th. Structure elucidation of new designer drugs by daughter ion mass spectroscopy. In: Pragst F, Aderjan R (Ed.). XII. GTFCh-Symposium in Mosbach, Verlag Dr. Dieter Heppenheimer, Heppenheimer, 2001, 130-142.
- [17] Rösner P, Zechlin L, Junge Th. N-Ethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propan-1-amin eine neue Designerdroge mit der Struktur eines beta-isomeren MDE (N-Ethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propan-1-amine – a new designer drug with a structure of a beta-isomeric MDE). *Toxichem Krimtech* 2003;70(2):82-86.
- [18] Westphal F, Junge Th, Rösner P, Fritschi G, Klein B, Girreser U. Mass spectral and NMR spectral data of two new designer drugs with an  $\alpha$ -aminophenone structure: 4'-methyl- $\alpha$ -pyrrolidinohexanophenone and 4'-methyl- $\alpha$ -pyrrolidinobutyrophenone. *Forensic Sci Int* 2007;169:32-42.
- [19] Westphal F, Junge Th, Giresser U, Schuster F. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxyprovalerone: A designer drug with  $\alpha$ -pyrrolidionophenone structure. *Forensic Sci Int* 2009;190:1-8.



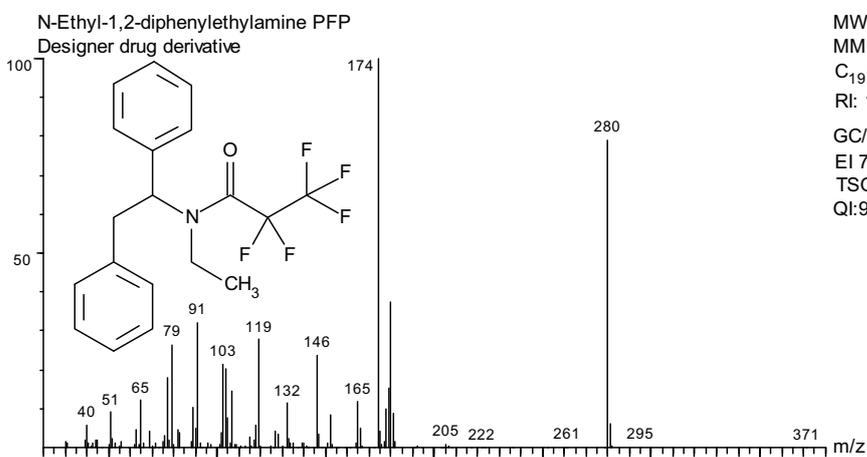




MW:267.37088  
MM:267.16231  
C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO  
RI: 2088 (SE-30)



MW:321.34227  
MM:321.13405  
C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO  
RI: 1878 (SE-30)



MW:371.35008  
MM:371.13086  
C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>NO  
RI: 1857 (SE-30)

