

## Cannabinoidmimetika: Massenspektren und IR-ATR-Spektren neuer Verbindungen aus den Jahren 2009/2010

**Stefan Kneisel<sup>1</sup>, Folker Westphal<sup>2</sup>, Peter Rösner<sup>3</sup>, Volker Brecht<sup>4</sup>, Andreas Ewald<sup>5</sup>, Birgit Klein<sup>6</sup>, Michael Pütz<sup>7</sup>, Simone Thiemt<sup>8</sup>, Volker Auwärter<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Rechtsmedizin, Forensische Toxikologie, Albertstraße 9, 79104 Freiburg

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

<sup>3</sup>Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Universität zu Kiel, Olshausenstr. 40, 24118 Kiel

<sup>4</sup>Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Albertstraße 25, 79104 Freiburg

<sup>5</sup>Institut für Rechtsmedizin der Universität des Saarlandes, Gebäude 42, 66421 Homburg

<sup>6</sup>Hessisches Landeskriminalamt, Hölderlinstr. 1-5, 65187 Wiesbaden

<sup>7</sup>Bundeskriminalamt, Äppelallee 45, 65203 Wiesbaden

<sup>8</sup>Bayerisches Landeskriminalamt, Maillingerstr. 15, 80636 München

---

### Abstract

In Germany, five new cannabimimetics have been seized since the end of 2009 to November 2010. Particularly due to the insufficient mass spectrometric data available in the literature for these compounds, new emerging drugs have to be structurally elucidated by time consuming and extensive analyses. In this article, mass spectrometric and infrared spectroscopic data of some upcoming cannabimimetics are presented.

### Zusammenfassung

In Deutschland wurden zwischen Ende 2009 bis November 2010 insgesamt fünf neue Cannabinoidmimetika sichergestellt. Insbesondere die in der zu diesen Verbindungen publizierten Literatur unzureichenden massenspektrometrischen Daten führen bei jedem neu erscheinenden Derivat zur Notwendigkeit zeitaufwändiger und umfangreicher Untersuchungen zur Strukturaufklärung. In diesem Artikel werden massenspektrometrische und, soweit verfügbar, auch infrarotspektroskopische Daten neuer Cannabinoidmimetika zur Verfügung gestellt.

### 1. Einleitung

Zurzeit wird der Drogenmarkt von einer Flut neuer Cannabinoidmimetika überschwemmt. Die Entwicklung solcher synthetischer Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten geht auf die späten 1970er Jahre zurück. Damals forschte Pfizer an neuen Analgetika, die strukturell an  $\Delta^9$ -THC angelehnt waren. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde mit CP-47,497 eine Substanz entwickelt [1], die im Vergleich zu  $\Delta^9$ -THC eine vereinfachte Struktur aufwies, jedoch die pharmakologischen Effekte von  $\Delta^9$ -THC im Mausmodell übertraf [2]. In der Folgezeit suchte Sterling Winthrop nach alternativen nichtsteroidalen Antirheumatika mit geringeren gastro-intestinalen Nebenwirkungen. Hierbei kam es zur Entdeckung von Pravadolin, dessen Analoga mit Aminoalkylindol-Struktur zum Teil sehr hohe Affinitäten zu den Cannabinoid-Rezeptoren aufwiesen [3]. Im Zuge der intensiven Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen führten die Arbeiten von Sterling Winthrop sowie von John W. Huffman zur Synthese hunderter Aminoalkylindole mit zum Teil ausgesprochen hoher Affinität zu den Cannabinoid-Rezeptoren (z. B. JWH-018 oder JWH-073) [4].

Im Dezember 2008 konnten mit dem C8-Homologen von CP-47,497 und JWH-018 die ersten Cannabinoidmimetika in verschiedenen Kräutermischungen identifiziert werden. Seitdem folgten vor allem zahlreiche weitere Strukturanaloge der Aminoalkylindole [5- 8], von denen inzwischen die Mehrzahl auch in Blutproben analytisch erfasst werden kann [9]. Besonders

im Jahr 2010 ist bisher eine enorme Dynamik des Marktes zu verzeichnen, da hier bereits fünf neue Vertreter der Aminoalkylindole identifiziert werden konnten. Die Synthese und Charakterisierung der Cannabinoidmimetika ist umfangreich publiziert. Jedoch sind die publizierten analytischen Daten nicht auf eine gaschromatographisch-massenspektrometrische Identifizierung ausgelegt und auf diesem Gebiet oftmals sehr dürftig in den Publikationen ausgewiesen. In der Folge führt dies bei jedem Auftreten einer neuen Verbindung zu einem immensen Aufwand zur Isolierung und anschließenden Strukturaufklärung, regelmäßig unter Nutzung der Magnetkernresonanzspektroskopie (NMR), die an den wenigsten forensisch arbeitenden Institutionen zur Verfügung steht.

In diesem Artikel werden die Massenspektren und, soweit vorhanden, auch Infrarotspektren der von Ende 2009 bis November 2010 sichergestellten und in ihrer Struktur aufgeklärten Cannabinoidmimetika zur Verfügung gestellt. Weiterhin werden analytische Daten weiterer bereits jetzt käuflicher Cannabinoidmimetika dargestellt. Die Infrarotspektroskopie gewinnt hierbei, wie auch bei der Identifizierung anderer strukturisomerer Verbindungen, zunehmend eine besondere Bedeutung, da die Gaschromatographie in Verbindung mit der Massenspektrometrie oft nicht in der Lage ist, zwischen isomeren Verbindungen zu unterscheiden. Dies gilt insbesondere dann, wenn nicht alle Isomeren zum Vergleich vorliegen und die Isomerie im Substitutionsmuster des Aromaten liegt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Chemikalien**

1-Butyl-3-(1-(4-methylnaphthoyl))indol (**2**), 1-Pentyl-3-(1-(4-methoxynaphthoyl))indol (**3**, JWH-081), 1-Pentyl-3-(1-(4-methylnaphthoyl))indol (**4**, JWH-122), 1-Pentyl-3-(1-(4-methoxybenzoyl))indol (**5**, RCS-04) und 1-Pentyl-3-(1-(4-ethylnaphthoyl))indol (**6**, JWH-210) wurden aus Kräutermischungen extrahiert, die aus Sicherstellungen des Bayerischen Landeskriminalamtes, des Hessischen Landeskriminalamtes, des Bundeskriminalamtes und des Instituts für Rechtsmedizin Freiburg stammten. 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-3-(1-naphthoyl)indol (**7**, JWH-200), 1-Butyl-3-(1-(4-methoxybenzoyl))indol (**8**), WIN 55,212-2 (**9**), CP 55,940 (**10**), 1-(5-Fluorpentyl)-3-(2-iodbenzoyl)indol (**11**, AM-694), HU-308 (**12**), HU-331 (**13**), CB-25 (**14**), CB-52 (**15**) und 1-Pentyl-3-(2-chlorphenylacetyl)indol (**16**, JWH-203) wurden in so genannten „Research Chemicals“ von verschiedenen Anbietern im Internet vorgefunden.

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

Probenvorbereitung: Proben der sichergestellten Kräutermischungen wurden mit Ethanol extrahiert [8]. Pulverproben wurden in Methanol oder Ethanol in einer Konzentration von mindestens 100 µg/mL gelöst. 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 (CTC Analytics, Schweiz), gekoppelt mit einem TSQ7000 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer der Firma Thermo-Finnigan.

GC-Parameter: Die Aufgabe erfolgte splitless. Die Injektortemperatur betrug 220 °C. Trägergas war Helium (1 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 1 min und heizte an-

schließlich 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 pro Sekunde 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.

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

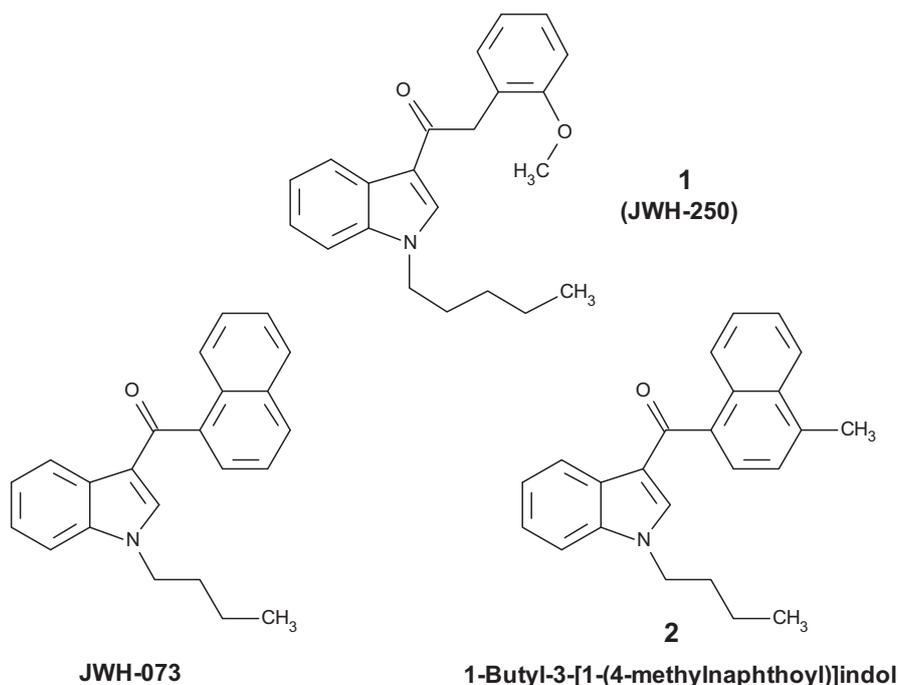
### 2.3. $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen

Die gekauften „Reinsubstanzen“ **5 – 8** und **16** wurden gaschromatographisch-massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch vermessen, um die Struktur zu bestätigen. Bei den in Kräutermischungen sichergestellten Verbindungen wurden nach präparativ chromatographischer Anreicherung Strukturbestätigungen mittels GC-MS und NMR vorgenommen oder die Verbindungen mittels der NMR-spektroskopisch abgesicherten gekauften Wirkstoffe unter Zuhilfenahme der Infrarotspektroskopie identifiziert. Die NMR-spektroskopischen Daten werden in diesem Artikel nicht präsentiert.

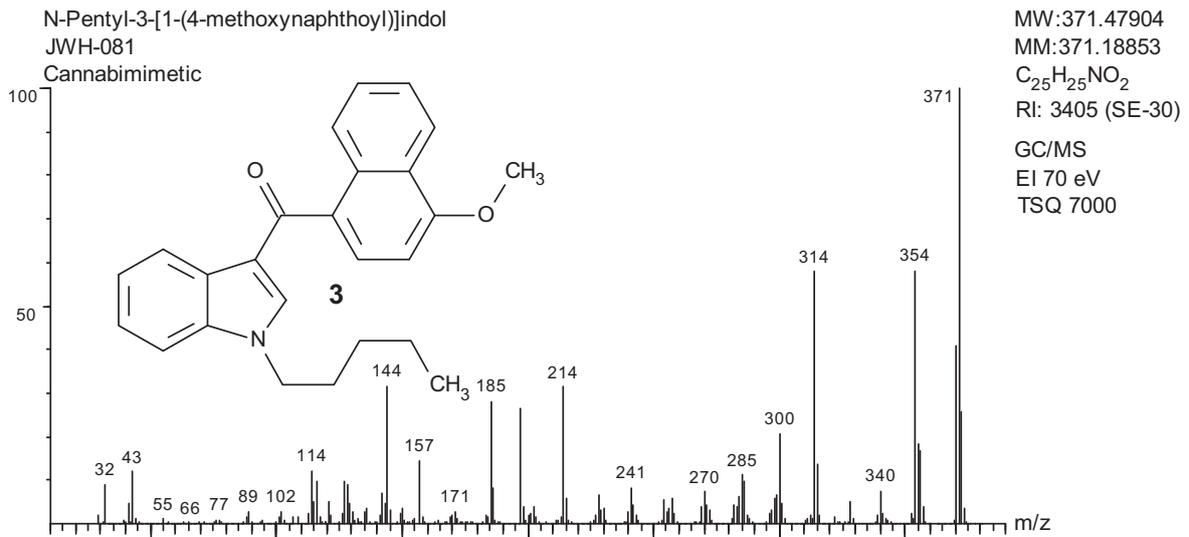
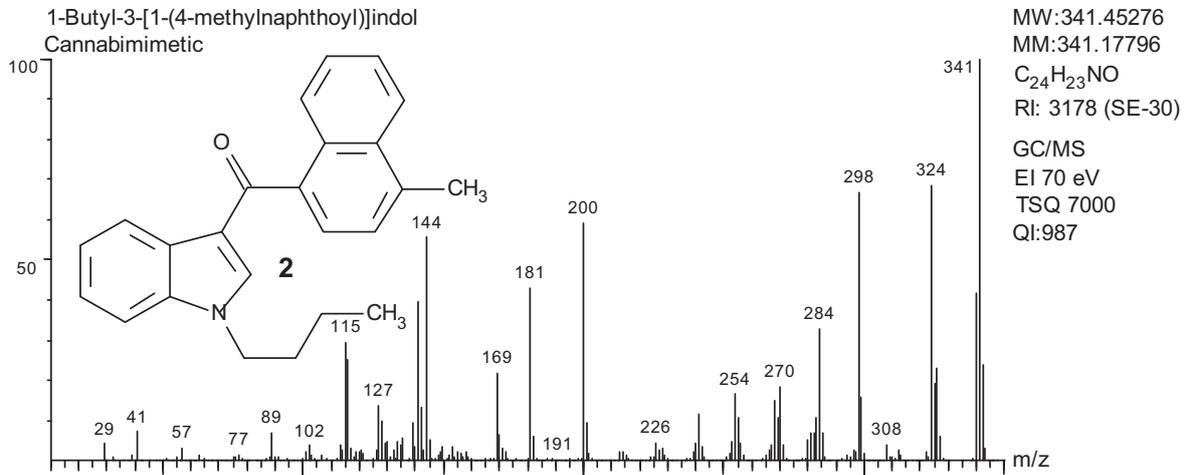
## 3. Massenspektren und IR-Spektren

### 3.1. Sichergestellte Cannabinoidmimetika seit Ende 2009 bis 2010

Über die Strukturaufklärung und die analytischen Daten von 1-Pentyl-3-(2-methoxyphenylacetyl)indol (**1**, JWH-250) wurde bereits berichtet [7,8]. Ebenfalls 2009 wurde das JWH-073-Homolog 1-Butyl-3-(1-(4-methylnaphthoyl))indol (**2**) im Gemisch mit JWH-073 in einer Kräutermischung aufgefunden [10].



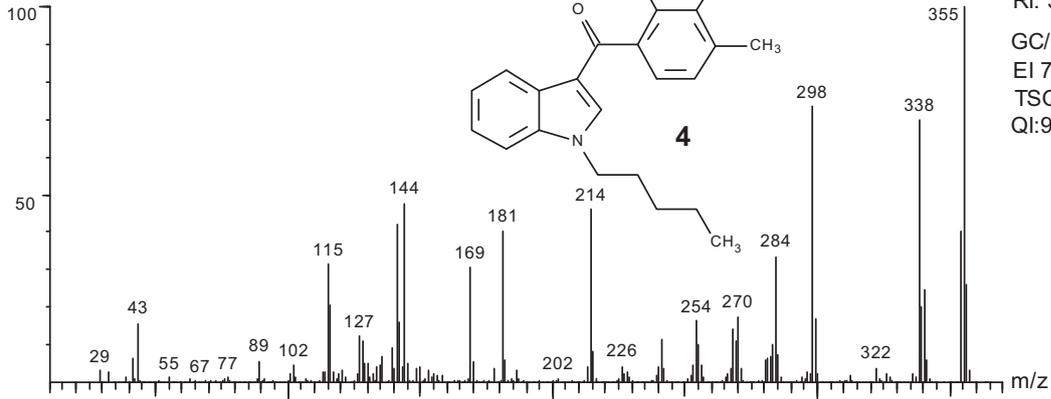
Im Jahr 2010 wurden Kräutermischungen mit den Inhaltsstoffen 1-Pentyl-3-(1-(4-methoxynaphthoyl))indol (**3**, JWH-081), 1-Pentyl-3-(1-(4-methylnaphthoyl))indol (**4**, JWH-122), 1-Pentyl-3-(1-(4-methoxybenzoyl))indol (**5**, RCS-04), 1-Pentyl-3-(1-((4-ethylnaphthoyl))indol (**6**, JWH-210) und 1-Hexyl-3-(1-naphthoyl)indol (JWH-019, [11]) sichergestellt.



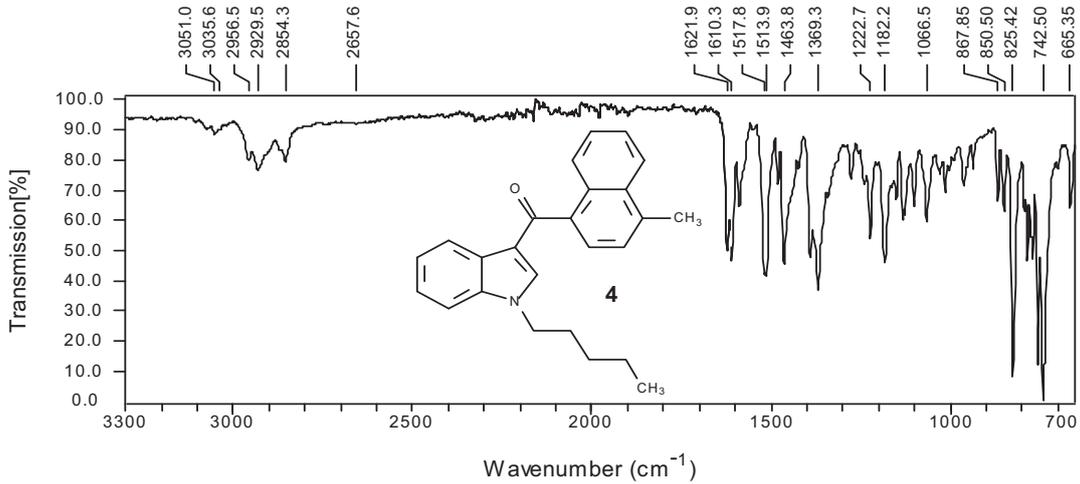
1-Pentyl-3-[1-(4-methylnaphthoyl)]indol  
 4-Methylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanon  
 JWH-122  
 Cannabimimetic

MW:355.47964  
 MM:355.19361  
 $C_{25}H_{25}NO$   
 RI: 3263 (SE-30)

GC/MS  
 EI 70 eV  
 TSQ 7000  
 QI:995



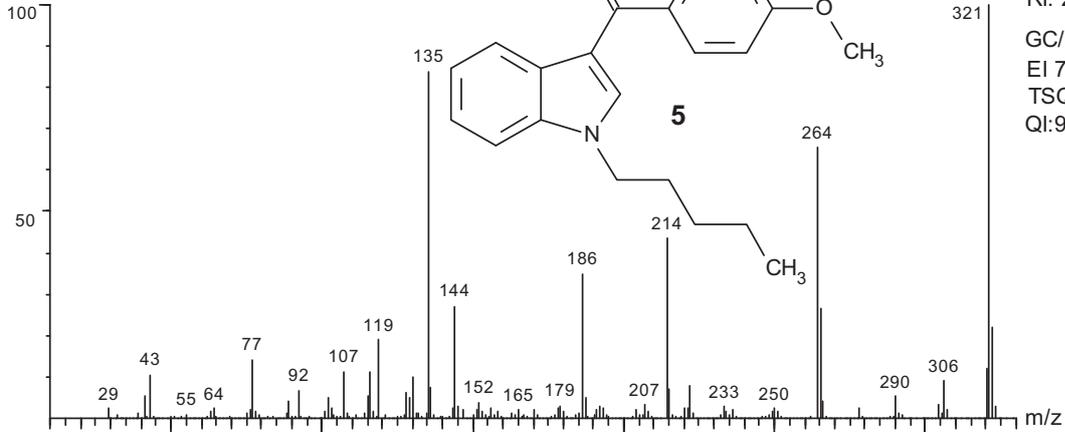
1-Pentyl-3-[1-(4-methylnaphthoyl)]indol  
 4-Methylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanon  
 JWH-122  
 Nicolet ATR-IR



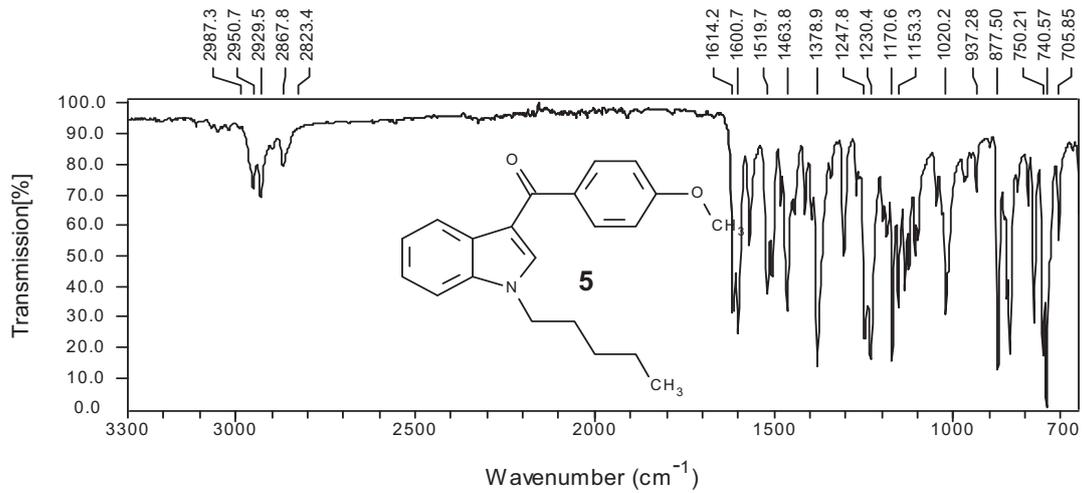
1-Pentyl-3-(3-methoxybenzoyl)indol  
 4-Methoxyphenyl-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanon  
 RCS-04  
 Cannabimimetic

MW:321.41916  
 MM:321.17288  
 $C_{21}H_{23}NO_2$   
 RI: 2981 (SE-30)

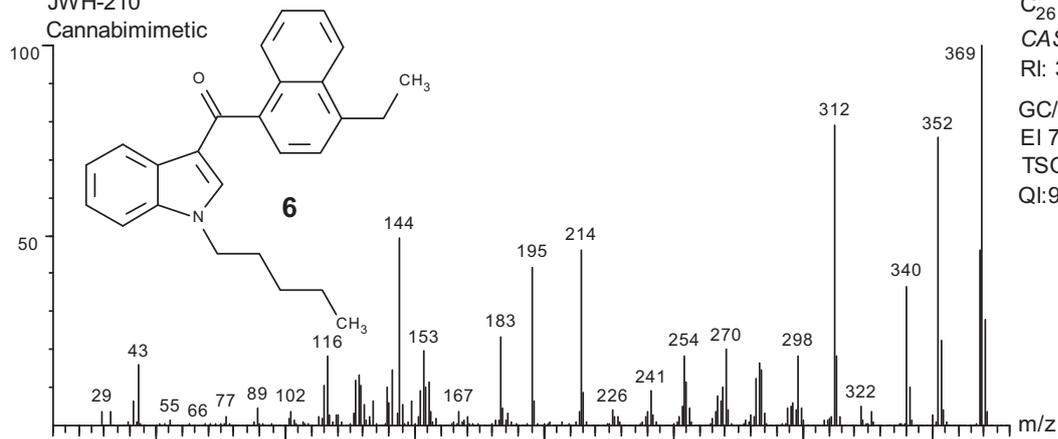
GC/MS  
 EI 70 eV  
 TSQ 7000  
 QI:997



1-Pentyl-3-(4-methoxybenzoyl)indol  
 RCS-04  
 Nicolet ATR-IR



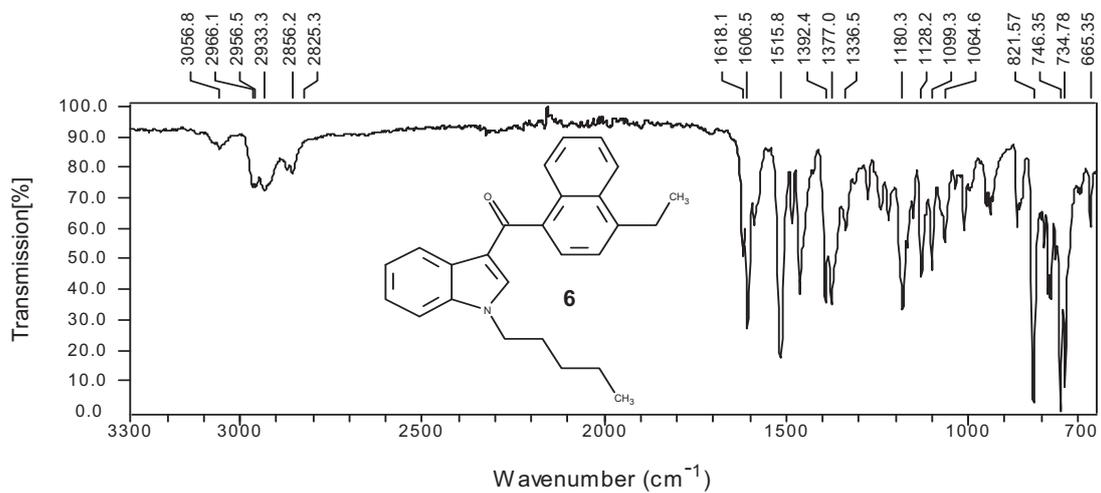
1-Pentyl-3-[1-(4-ethylnaphthoyl)]indol  
 4-Ethylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanon  
 JWH-210  
 Cannabimimetic



MW:369.50652  
 MM:369.20926  
 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO  
 CAS:824960-64-7  
 RI: 3323 (SE-30)

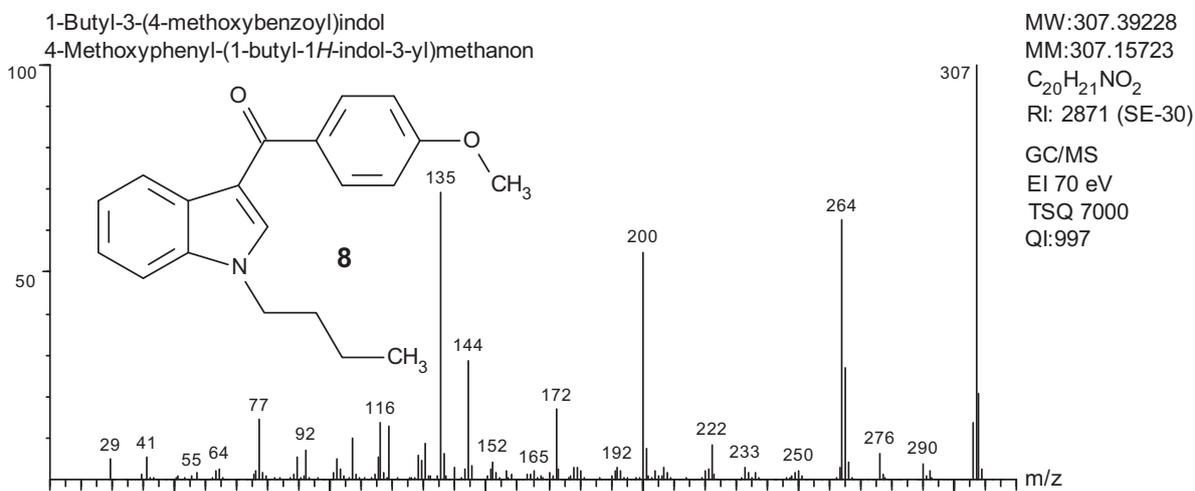
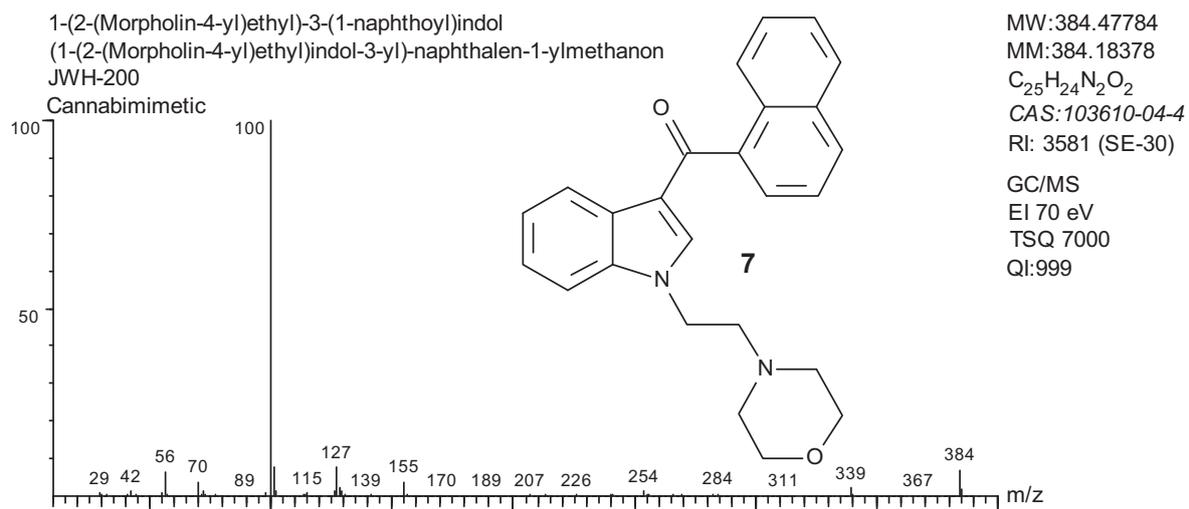
GC/MS  
 EI 70 eV  
 TSQ 7000  
 QI:995

1-Pentyl-3-[1-(4-ethylnaphthoyl)]indol  
 4-Ethylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanon  
 JWH-210  
 Nicolet ATR-IR



### 3.2. Bereits käufliche weitere Cannabinoidmimetika

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-3-(1-naphthoyl)indol (7, JWH-200), 1-Butyl-3-(1-(4-methoxybenzoyl))indol (8, als Verunreinigung in 5 enthalten), WIN 55,212-2 (9), CP 55,940 (10), 1-(5-Fluoropentyl)-3-(2-iodbenzoyl)indol (11, AM-694), HU-308 (12), HU-331 (13), CB-25 (14), CB-52 (15) und 1-Pentyl-3-(2-chlorphenylacetyl)indol (16, JWH-203) wurden in als „Research Chemicals“ bereits käuflichen Cannabinoidmimetika gefunden. Diese wurden bisher in Deutschland noch nicht in Kräutermischungen sichergestellt. Ihr Erscheinen darin ist aber sicherlich nur noch eine Frage der Zeit.



(R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylmethanon

WIN 55,212-2

CB1 Cannabinoid receptor agonist, cannabimimetic

MW:426.51512

MM:426.19434

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

CAS:131543-23-3

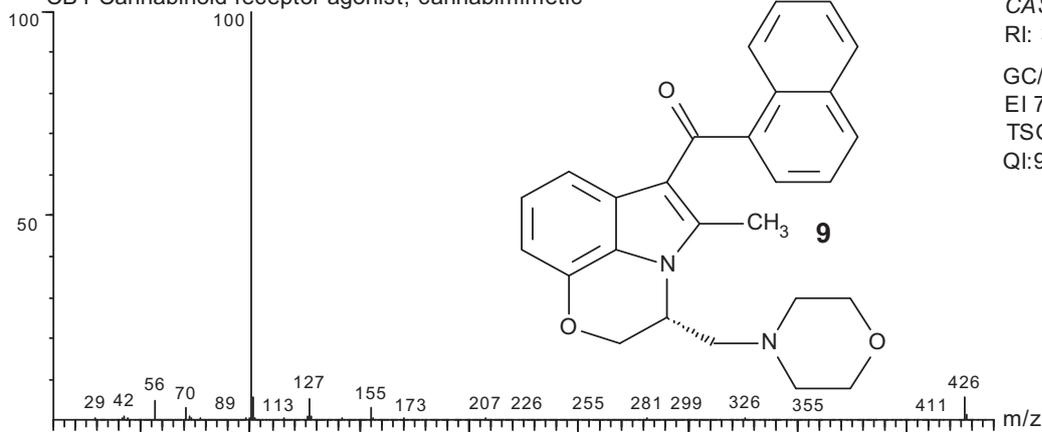
RI: 3853 (SE-30)

GC/MS

EI 70 eV

TSQ 7000

QI:982



2-[(1R,2R,5R)-5-Hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)cyclohexyl]-5-(2-methyloctan-2yl)phenol

CP 55,940

Cannabimimetic

MW:376.57980

MM: 376.297745

C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>

CAS:83002-04-4

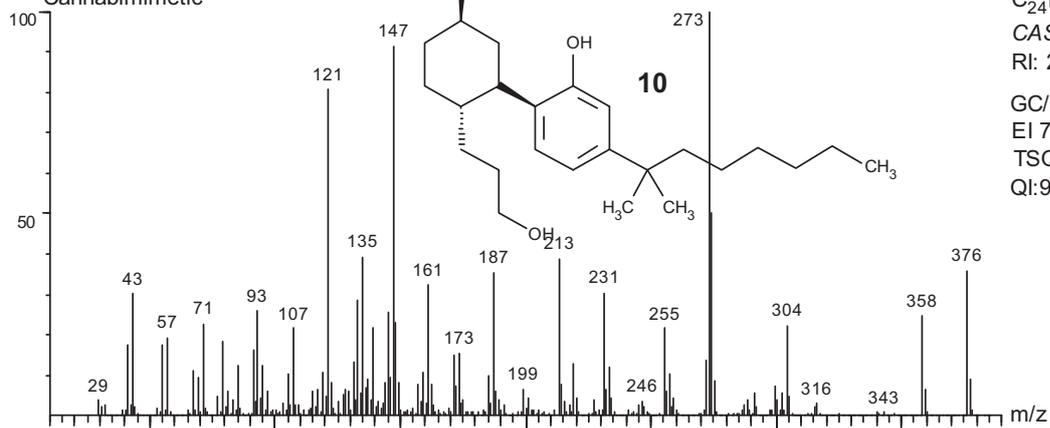
RI: 2966 (SE-30)

GC/MS

EI 70 eV

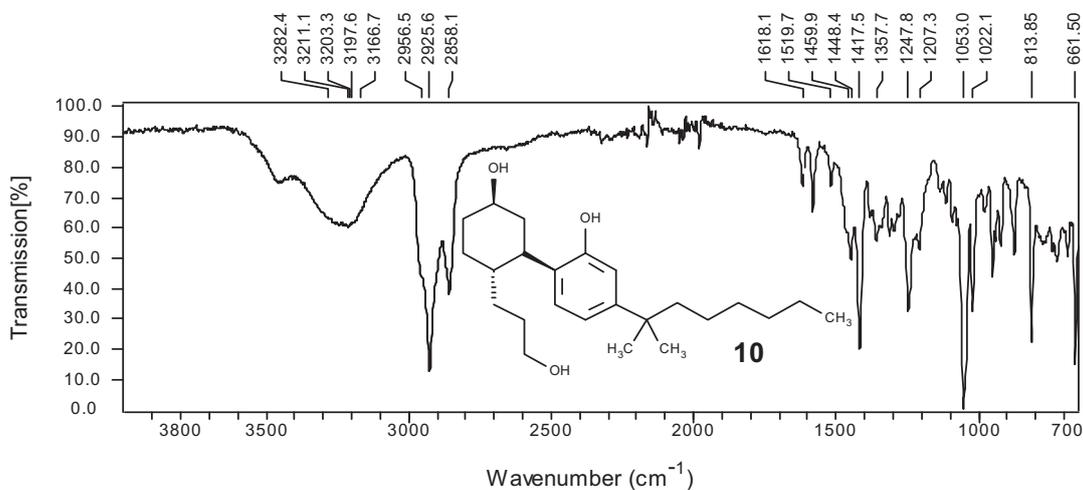
TSQ 7000

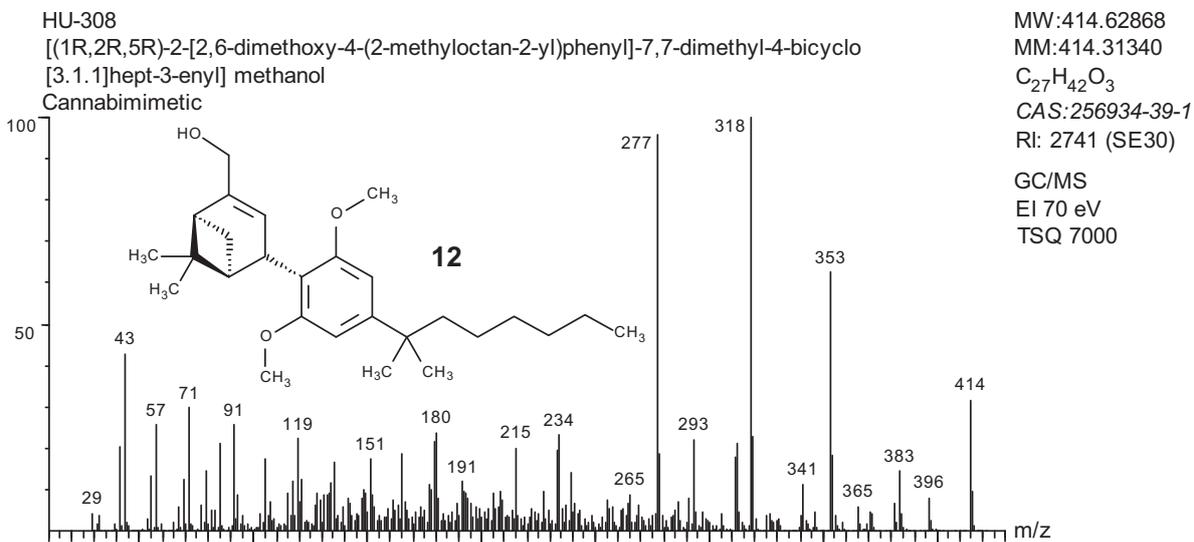
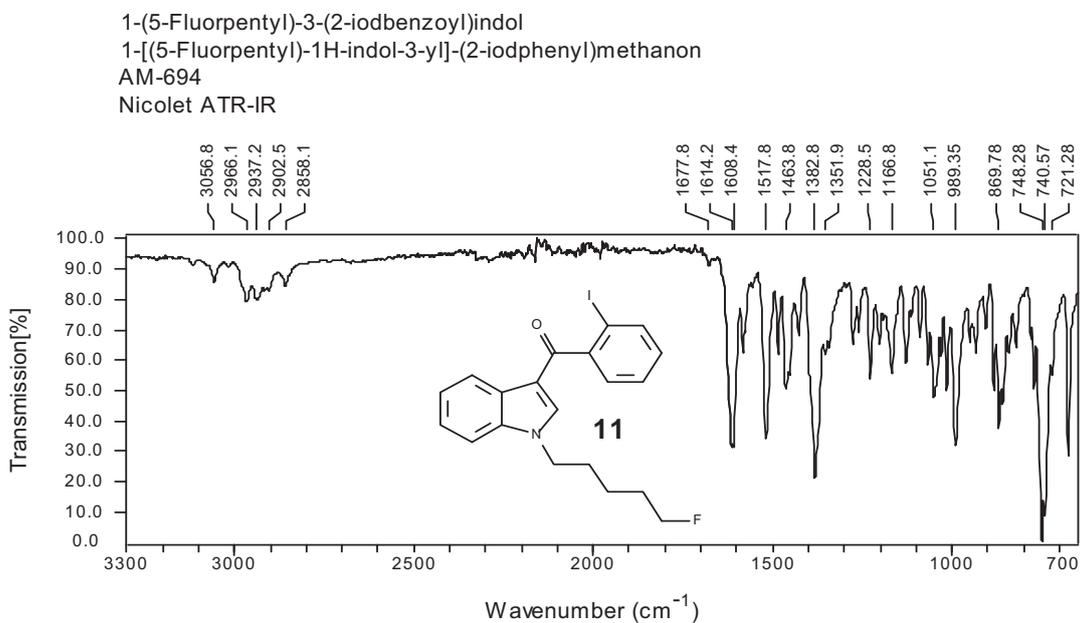
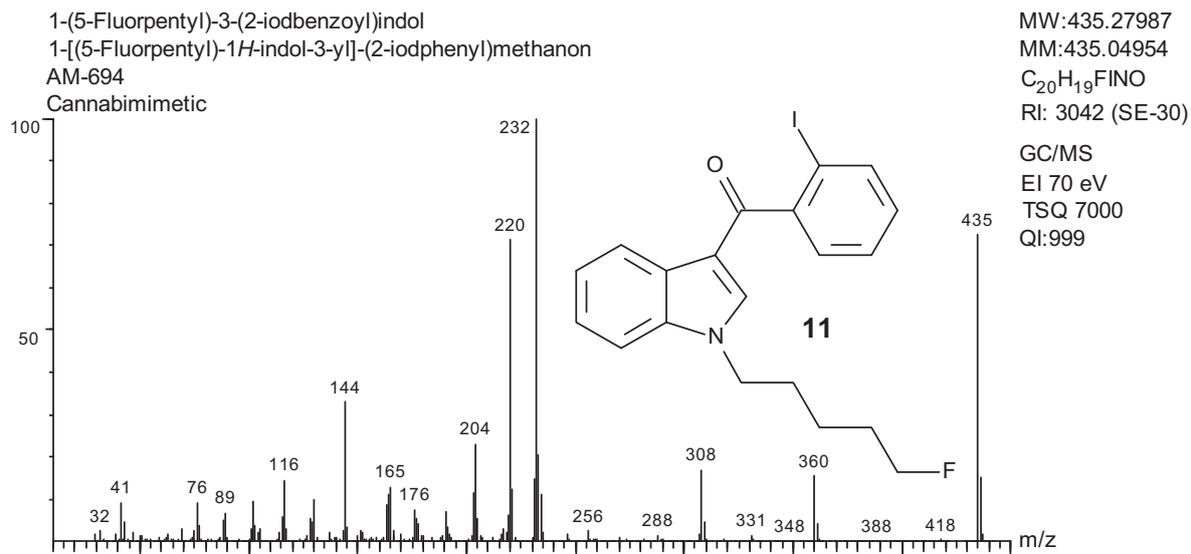
QI:995



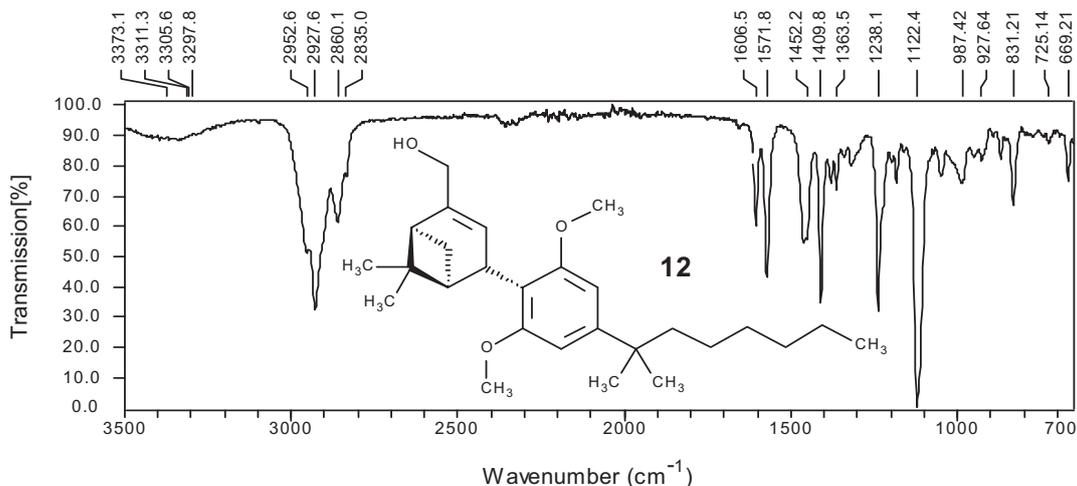
CP 55,940

Nicolet ATR-IR



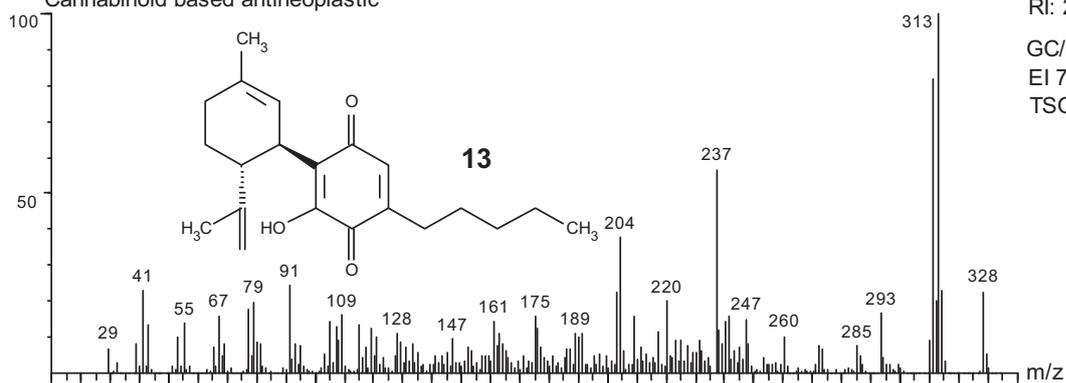


HU-308  
 [(1R,2R,5R)-2-[2,6-dimethoxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]-7,7-dimethyl-4-bicyclo[3.1.1]hept-3-enyl] methanol  
 Nicolet ATR-IR



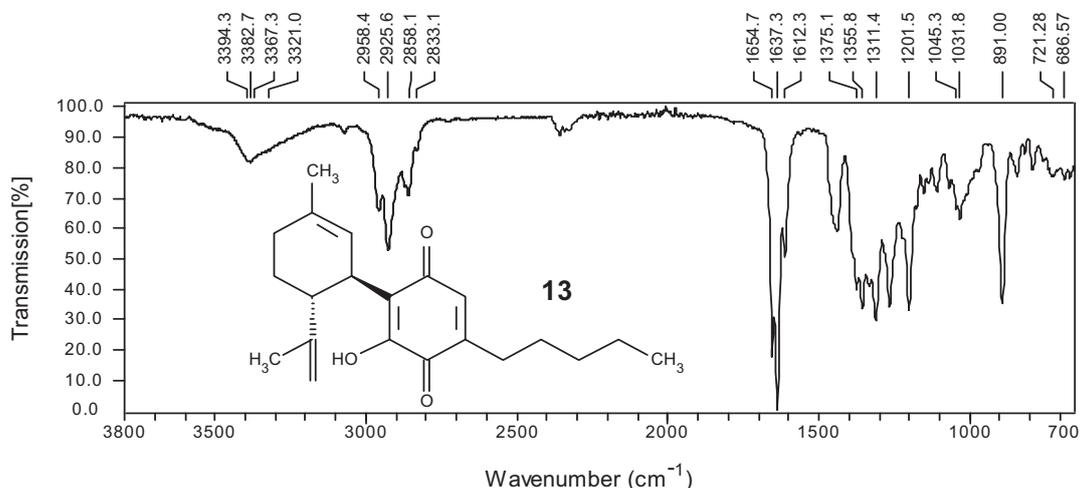
HU-331  
 3-Hydroxy-2-[(1R,6R)-3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dion  
 Cannabinoid based antineoplastic

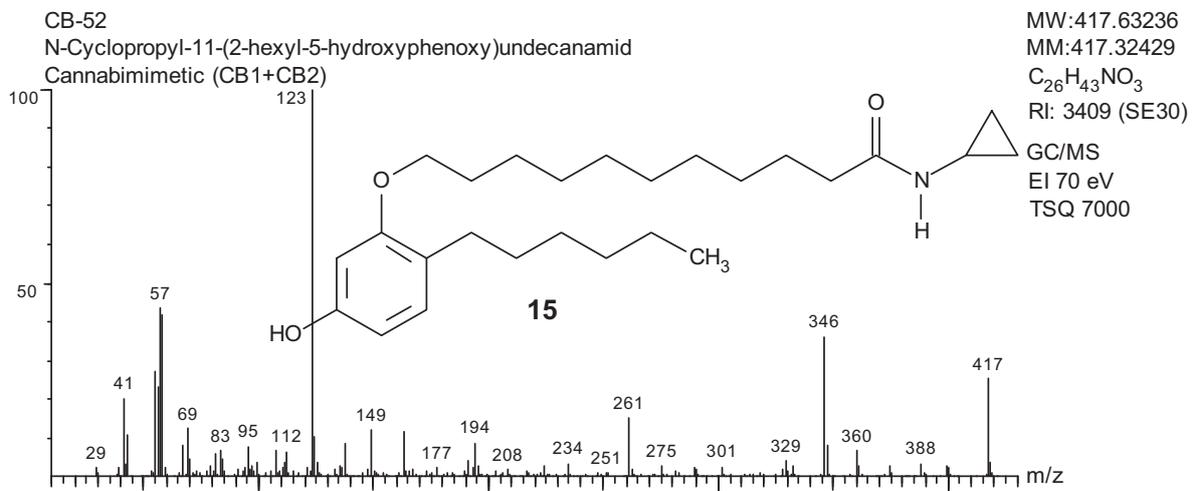
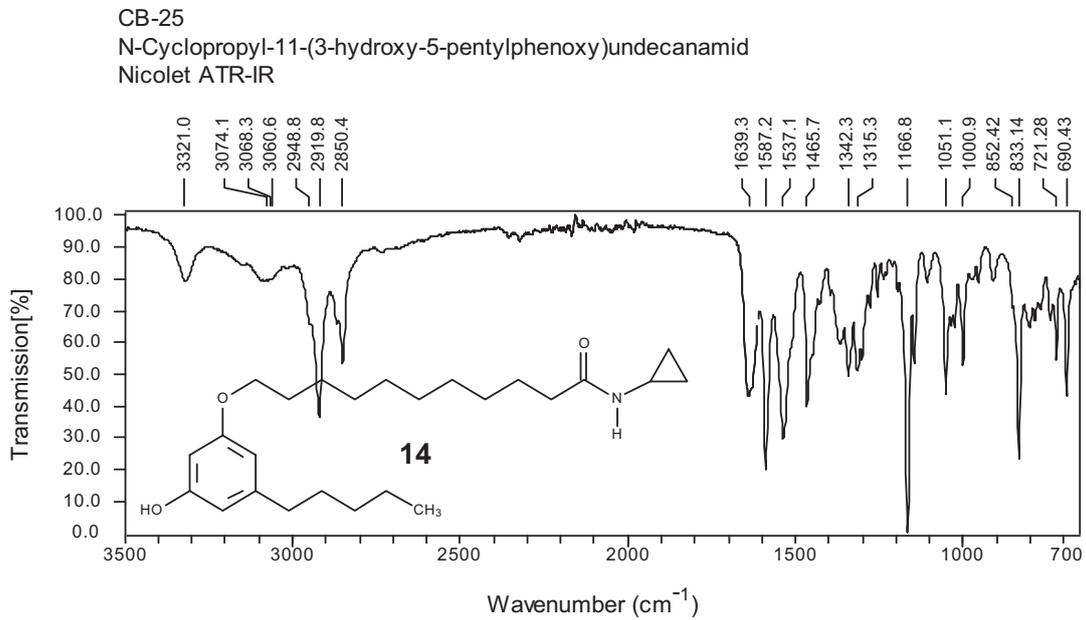
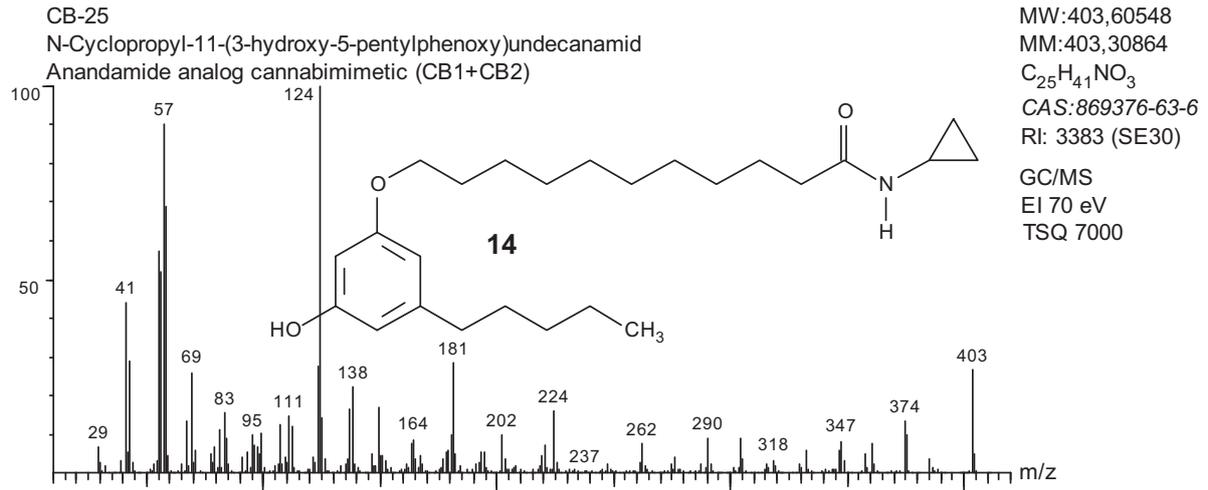
MW:328.45152  
 MM:328.20384  
 $C_{21}H_{28}O_3$   
 RI: 2298 (SE30)



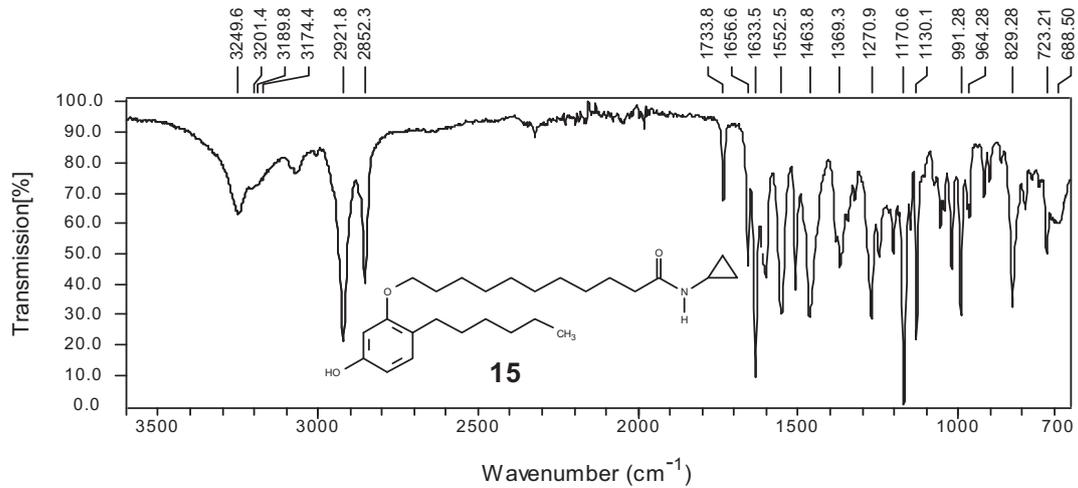
GC/MS  
 EI 70 eV  
 TSQ 7000

HU-331  
 3-Hydroxy-2-[(1R,6R)-3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-2,5-cyclohexadien-1,4-dion  
 Nicolet ATR-IR

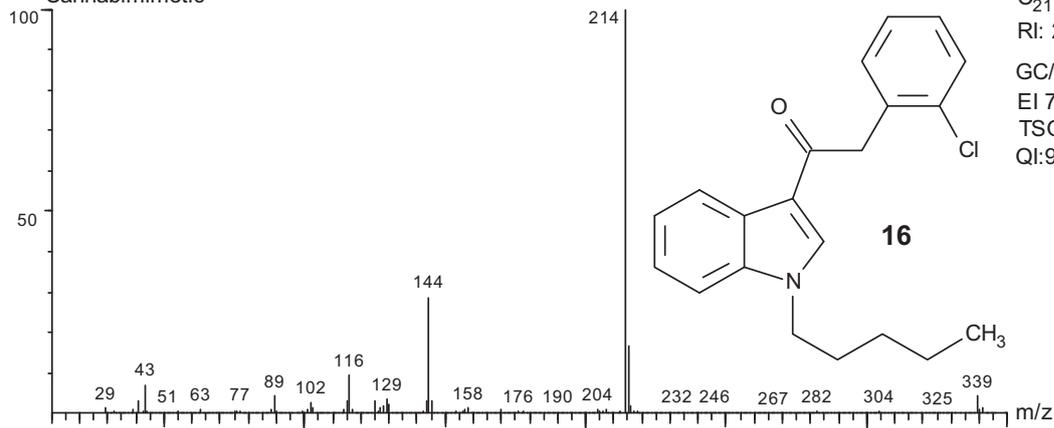




CB-52  
N-Cyclopropyl-11-(2-hexyl-5-hydroxyphenoxy)undecanamid  
Nicolet ATR-IR

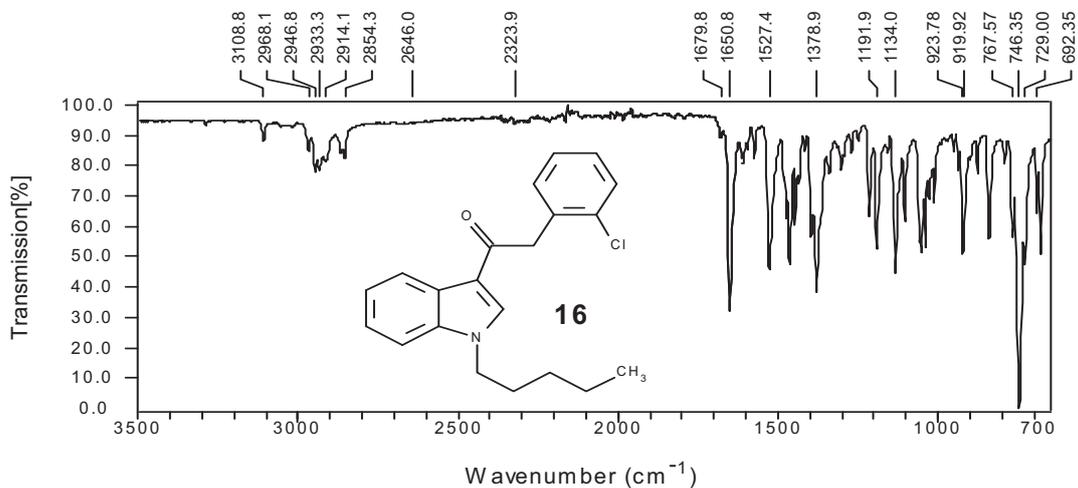


1-Pentyl-(2-chlorphenacetyl)indol  
JWH-203  
Cannabimimetic



MW:339.86452  
MM:339.13899  
C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClNO  
RI: 2913 (SE-30)  
GC/MS  
EI 70 eV  
TSQ 700  
QI:999

1-Pentyl-(2-chlorphenacetyl)indol  
JWH-203  
Nicolet ATR-IR



#### 4. Literatur

- [1] Melvin LS, Johnson MR, Harbert CA, Milne GM, Weissman A. A cannabinoid derived prototypical analgesic. *J. Med. Chem.* 1984;27(1):67-71.
- [2] Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992;260(1):201-209.
- [3] D'Ambra TE, Estep KG, et al. Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J. Med. Chem.* 1992;35(1):124-135.
- [4] Huffmanan JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenenes. *Curr. Med. Chem.* 2005;12(12):1395-1411.
- [5] Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J. Mass Spectrom.* 2009;44:832-837.
- [6] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Thematic Paper. Understanding the 'Spice' phenomenon. 2009.
- [7] Westphal F, Junge Th, Sönnichsen F, Rösner P, Schäper J. Ein neuer Wirkstoff in SPICE-artigen Kräutermischungen: Charakterisierung von JWH-250, seinen Methyl- und Trimethylsilylderivaten. *Toxicchem. Krimtech.* 2010;77(1):46-58.
- [8] Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann Z, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J. Mass Spectrom.* 2010;45:1186-1194.
- [9] Dresen S, Kneisel S, Weinmann W, Zimmermann R, Auwärter V. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J. Mass Spectrom.* 2010; accepted for publication.
- [10] Westphal F, Sönnichsen FD, Thiemt S. Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole in a herbal mixture. *Forensic Sci. Int.* 2010; submitted.
- [11] Westphal F, Rösner P, Junge Th. Mass spectra of N-alkylated 3-naphthoylindoles, drug variants possibly emerging as new designer drugs in SPICE-products. In: Pragst F, Arndt T (Hrsg.) XVI. GTFCh-Symposium. Toxikologie psychisch aktiver Substanzen. Psychopharmaka – Neue Drogen – Suchanalyse – Kasuistiken, Verlag Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie, 2009:123-135.