

## Synthese von DOC (2,5-Dimethoxy-4-chloramphetamin)

Dorothea Ehlers und Johanna Schänig

Technische Fachhochschule Berlin, FB V, Kurfürstenstrasse 141, D-12103 Berlin,  
e-mail: ehlers@tfh-berlin.de

### Zusammenfassung

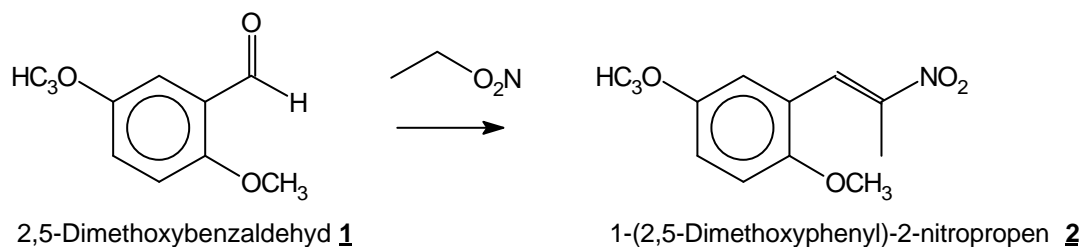
Es wird ein Syntheseweg zur Herstellung von DOC (2,5-Dimethoxy-4-chloramphetamin) als Referenzsubstanzen für die toxikologische Analyse beschrieben. Die Einführung des Chloratoms in die 4-Position des aromatischen Rings erfolgt dabei über eine Sandmeyer-Reaktion. Endprodukt der 8-Stufen-Synthese ist DOC-Hydrochlorid.

DOC (2,5-Dimethoxy-4-chloramphetamin) ist im Handel nicht erhältlich. Die Synthese von DOC als Vergleichssubstanz für die Drogenanalytik ist daher von besonderem Interesse.

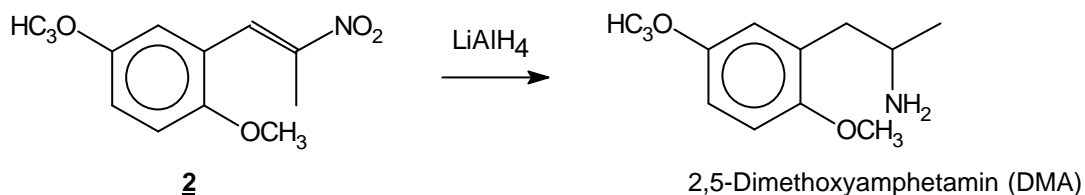
Wir haben zunächst den von A. Shulgin & A. Shulgin in dem Buch „Pikhal“ [1] beschriebenen Syntheseweg nachgearbeitet. Danach soll DMA (2,5-Dimethoxyamphetamin) mit flüssigem Chlor zu DOC umgesetzt werden. Die Herstellung von flüssigem Chlor wird von den Autoren nicht näher beschrieben. Wir haben sie durch Umsetzung von  $\text{KMnO}_4$  mit konzentrierter Salzsäure und anschließender Verflüssigung des gebildeten Chlorgases in einem Aceton-Trockeneisbad bei  $-85\text{ }^\circ\text{C}$  vorgenommen. Das flüssige Chlor wurde entsprechend der Arbeitsvorschrift mittels einer Pipette einer Lösung von DMA in Eisessig bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  hinzugefügt. Nach dem Ergebnis der GC/MS- sowie der NMR-Untersuchung wurde als Reaktionsprodukt ein Gemisch erhalten, welches zu 35% aus Monochlor-, zu 35% aus Dichlor- und zu 5% Trichlor-DMA-Isomeren bestand und zusätzlich noch deutliche Mengen an Ausgangsprodukt enthält. Flüssiges Chlor ist bekanntlich sehr reaktiv und eignet sich offenbar für eine spezifische Substitution in der hier gewünschten 4-Position nicht.

Als Alternative zu dieser Vorschrift fanden wir in der Literatur eine andere Methode, bei der die Einführung des Chloratoms mittels Sandmeyer-Reaktion vorgeschlagen wird [2]. Wir haben diese Methode in vereinfachter, modifizierter Form wie folgt durchgeführt:

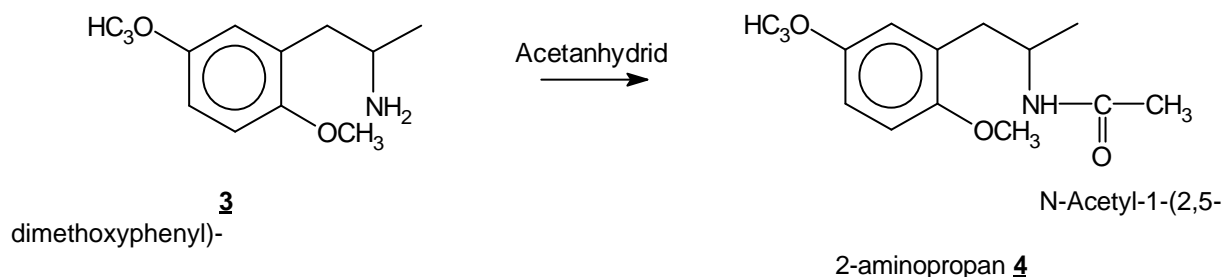
### Stufe 1



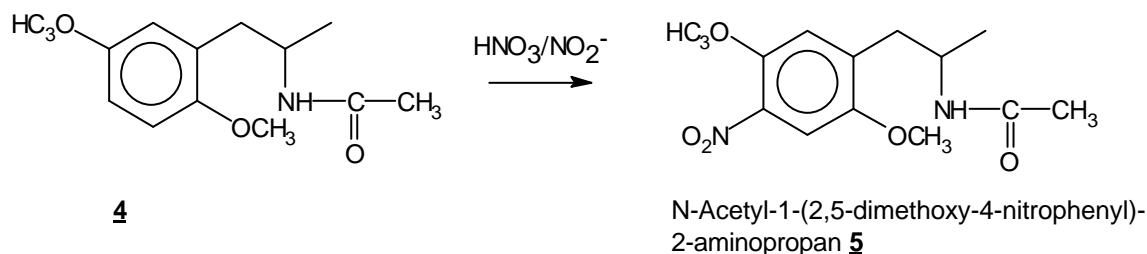
Eine Lösung von 75 g **1** in 375 ml Eisessig wurde mit 49 ml Nitroethan und 31,2 g wasserfreiem Ammoniumacetat versetzt. Diese Mischung wurde auf einem Ölbad von  $135\text{ }^\circ\text{C}$  3 h lang erhitzt und dann das Lösungsmittel mittels Vakuumdestillation entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgeschlämmt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt ergab nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol **2**, Schmelzpunkt  $72\text{--}75\text{ }^\circ\text{C}$ , Ausbeute 50,6 %.

**Stufe 2****3**

Eine Lösung von 17 g **2** in 500 ml wasserfreiem Diethylether wurde langsam zu einer gutgerührten Suspension von 12 g Lithiumaluminiumhydrid in 700 ml wasserfreiem Ether hinzugefügt. Diese Mischung wurde dann unter Rückfluss 20 h erhitzt, anschließend mit einem externen Eisbad abgekühlt und das überschüssige Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 500 ml Wasser zerstört. Anschließend wurde 300 g Natrium-Kalium-Tartrat hinzugefügt. Die beiden Phasen wurden in einem Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert und anschließend verworfen. Die vereinigten Etherphasen wurden neutralgewaschen und durch Zugabe von wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das klare Filtrat zur Trockne eingengt. Wir erhielten **3** als hellbraunes Öl in einer Ausbeute von 82,5 %.

**Stufe 3**

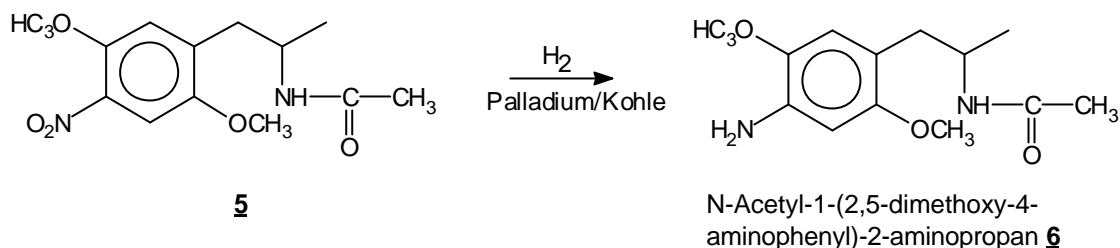
200 ml Acetanhydrid wurde zu einer Lösung von 24,5 g **3** und 122,5 g Natriumacetat in 1,5 L Wasser hinzugefügt. Die Mischung wurde kräftig bis zum Stillstand der exothermen Reaktion geschüttelt. Nach 3tägigem Stehen lassen im Kühlschrank wurde der Niederschlag abfiltriert und in Ethanol umkristallisiert. Wir erhielten **4** in einer Ausbeute von 25 %, Schmelzpunkt 104°C.

**Stufe 4**

Eine Lösung aus 10 ml 70%iger Salpetersäure und 72 ml Wasser wurde einer Mischung aus 7,3 g **4**, 0,1 g Natriumnitrit und 73 ml Eisessig hinzugefügt. Das Gemisch wurde 4 h im Ölbad bei einer Badtemperatur von 125 °C unter Rückfluss gerührt, anschließend abgekühlt und mit 73 ml Wasser verdünnt. Das Reaktionsprodukt **5** fiel nach mehrtägigem Stehen lassen im Kühlschrank in gelben,

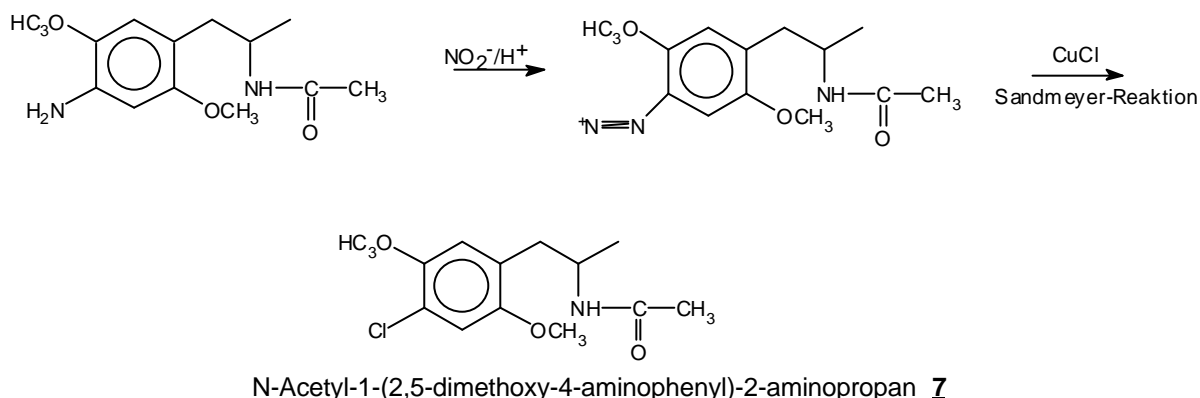
nadelförmigen Kristallen aus. Wir erhielten **5** in einer Ausbeute von 32 %, Schmelzpunkt 165-168°C.

### Stufe 5

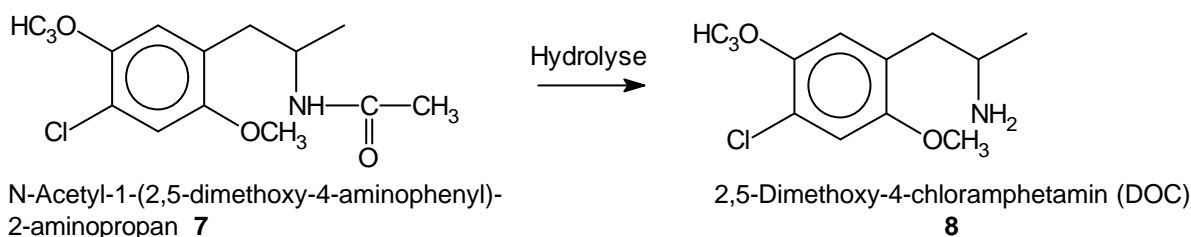


Eine Lösung von 2,7 g **5** in 400 ml Ethanol wurde 3 Tage lang unter Verwendung von 0,1 g 10%-Palladium/Aktivkohle als Katalysator hydriert. Der Katalysator wurde anschließend abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in ca. 30 ml 5%iger wässriger NaOH suspendiert und 3 x mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde neutral gewaschen, mit wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Wir erhielten nach Umkristallisation des Rückstandes in Ethanol **6** in einer Ausbeute von 67 %, Schmelzpunkt 183-186°C.

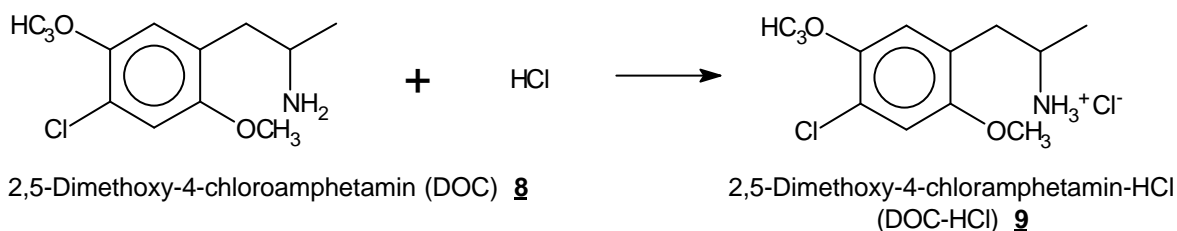
### Stufe 6



Eine Lösung von 1,6 g **6** in 5,5 ml HCl konz. und 11 ml Wasser wurde unter Rühren in einem Eis/Kochsalzbad auf -6 °C heruntergekühlt. Zu diesem Gemisch wurde unter ständigem Rühren ein Gemisch aus 0,5 g Natriumnitrit in 3,7 ml Wasser, gekühlt auf 0 °C, langsam hinzugefügt. Dieser kalten Diazoniumsalzlösung wurde unter ständigem Rühren eine in einem Eis/Kochsalzbad auf -8 °C herabgekühlte Lösung von 0,9 g Kupfer(I)-chlorid in 3,3 ml HCl konz. hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde unter Rühren langsam auf Raumtemperatur gebracht, dann auf 70 °C erwärmt, 60 min bei dieser Temperatur gehalten und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen und in Ethanol umkristallisiert. Wir erhielten **7** in einer Ausbeute von 75,5 %, Schmelzpunkt 148 °C.

**Stufe 7**

0,9 g **7** wurde mit einer Lösung von 3 g NaOH in 15 ml Wasser und 30 ml Ethylenglykol vermischt und 22 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur 140 °C). Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert, die vereinigte organische Phase neutralgewaschen, mit wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Wir erhielten **8** in einer Ausbeute von 93 %, Schmelzbereich 95-102 °C.

**Stufe 8**

In eine Lösung von 0,7 g **8** in 300 ml wasserfreiem Ether wurde wasserfreies HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 1,5 ml Ether/Ethanol 1+1 gelöst. Nach zweitägigem Stehen lassen im Gefrierfach wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Ether/Ethanol 1+1 nachgewaschen. Wir erhielten **9** in einer Ausbeute von 70,3 %, Schmelzpunkt 188-192 °C.

DOC wurde durch Massenspektrum, H<sup>1</sup>- und C<sup>13</sup>-NMR-Spektren, IR-Spektrum und UV-Spektrum charakterisiert. Die Spektren sind in den Abbildungen 1 bis 5 dargestellt.

**Danksagung**

Wir bedanken uns bei Herrn Dr. Reinhard Zeisberg und bei Herrn Dr. Gerhard Höhne vom Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin für die Messung der NMR- und der Massenspektren.

SPEC: ehlers5 12-Apr-01 Elapse: 01:21.2 66  
Samp: Droge Start : 13:42:00 68  
Comm: EI-MS  
Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
Oper: Hoehne Client: TFH Inlet : DIP 180 Grad  
Base: 186.1 Inten : 114717696 Masses: 50 > 500  
Norm: 186.1 RIC : 561541378 #peaks: 566  
Peak: 1000.00 mmu

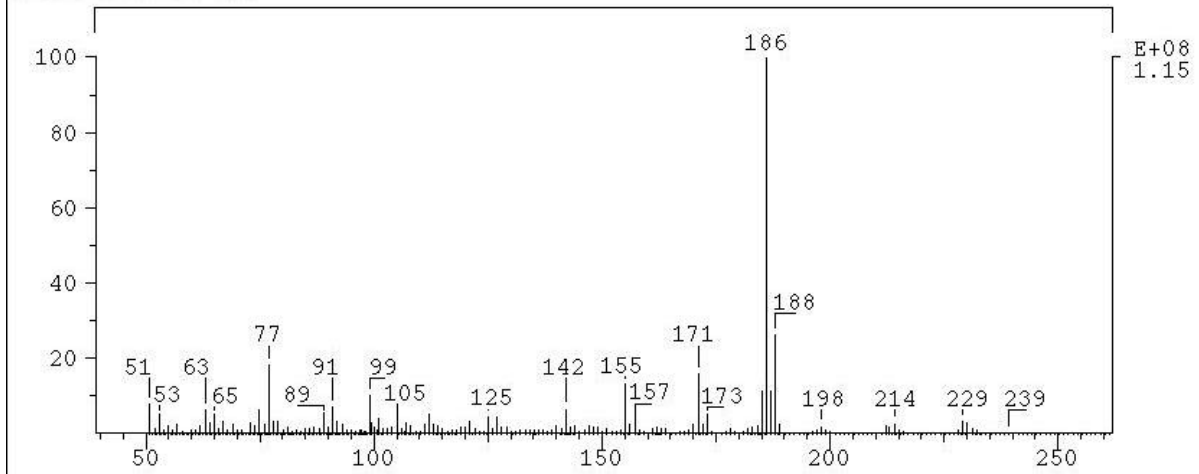


Abb. 1: Massenspektrum von DOC-HCl (Gerät: MAT 95ST der Firma Finnigan, Sektorfeldgerät mit Ion Trap kombiniert)

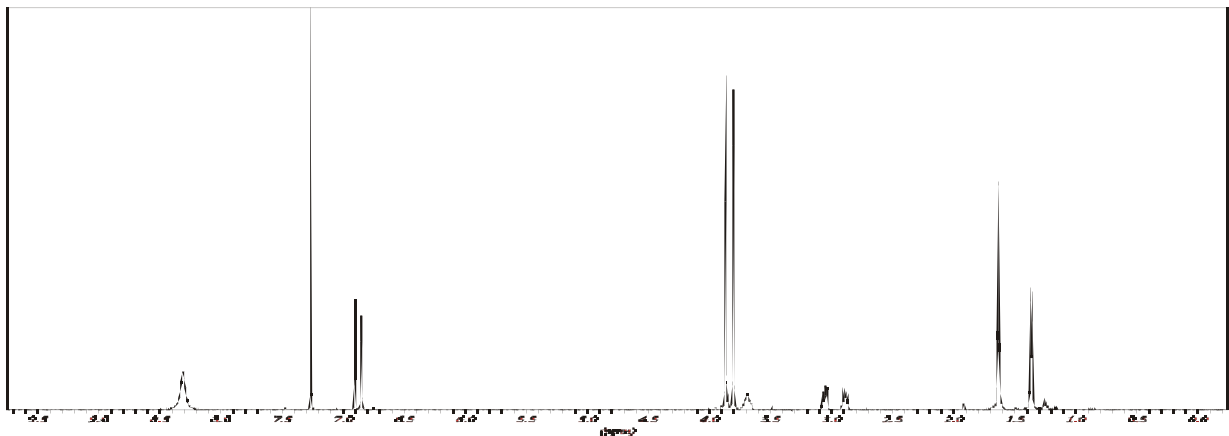


Abb. 2: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von DOC-HCl (500 MHz, Gerät: Bruker DRX 500, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>)

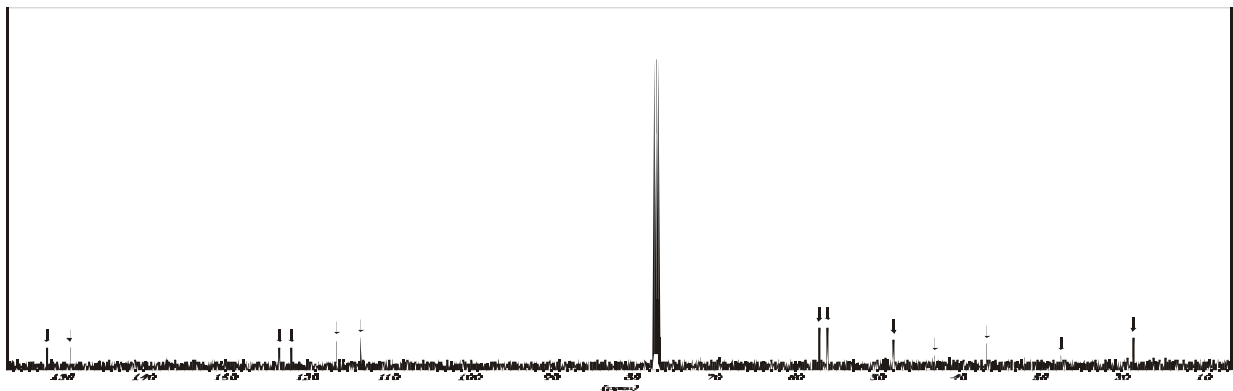
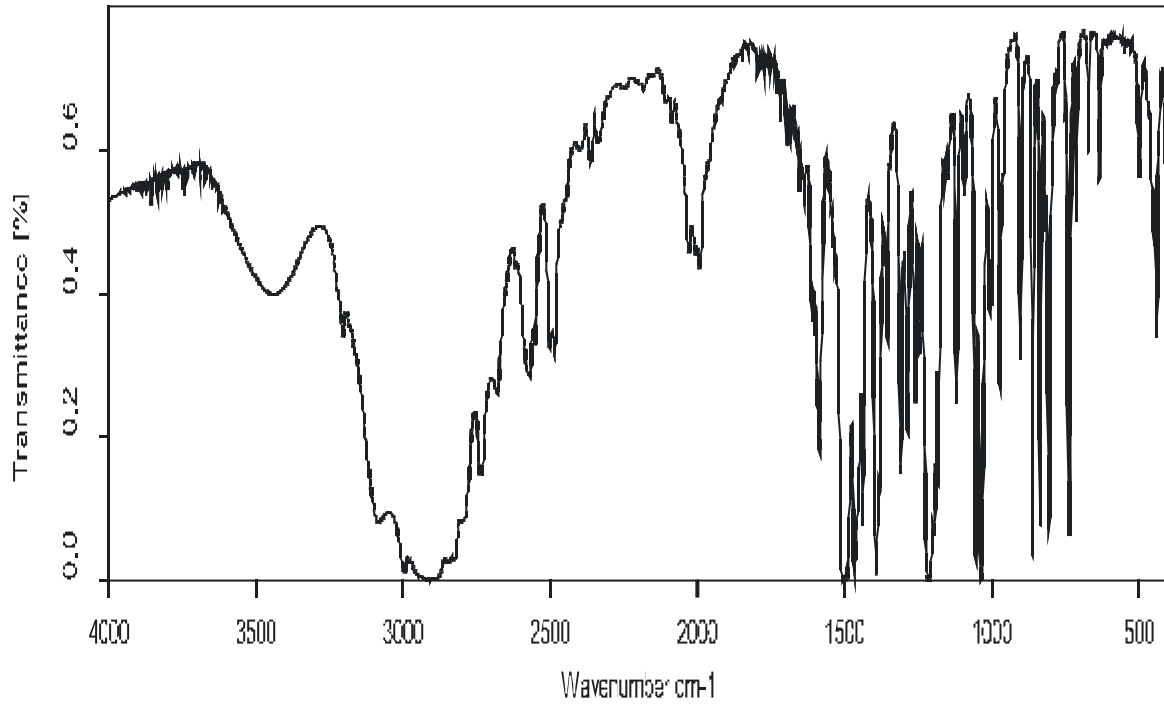
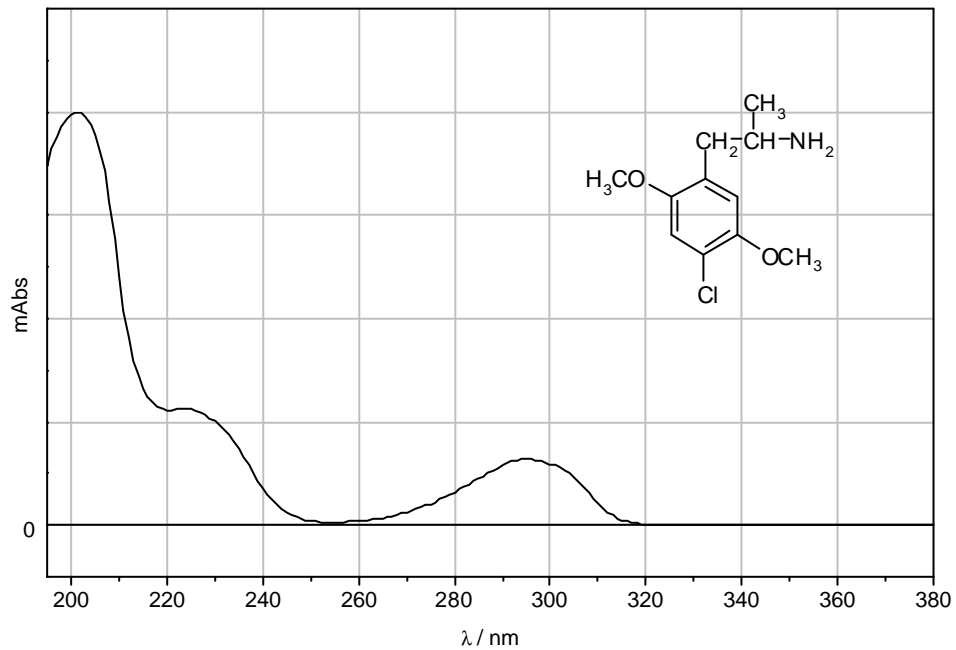


Abb. 3: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von DOC-HCl (500 MHz, Gerät: Bruker DRX 500, Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>)



**Abb. 4:** IR-Spektrum von DOC-HCl (als KBr-Preßling, Gerät Bruker FT-IR IFS 28)



**Abb. 5:** UV-Spektrum von DOC-HCl, gemessen durch HPLC-DAD. Mobile Phase: Acetonitril – Phosphatpuffer pH 2,3 (37 : 63 v/v), Gerät: SPD-M10AVP (Shimadzu)

## Literatur

1. Shulgin Alexander und Shulgin Ann, PIHKAL, Transform Press, Berkeley, CA (1995)
2. Coutts R. T. und Malicky J. L., The Synthesis of Some Analogs of the Hallucinogen 1-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane (DOM), Can. J. Chem. 1402-1409 (1973)

