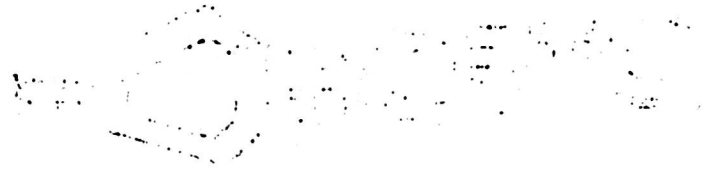




Toxicchem



madaxiwa

d



GESELLSCHAFT FÜR TOXIKOLOGISCHE UND FORENSISCHE CHEMIE

Toxichem

Mitteilungsblatt der
Gesellschaft für toxikologische und forensische Chemie
und der
Arbeitsgruppe forensische und toxikologische Chemie der
Fachgruppe Lebensmittel- und Gerichtliche Chemie der GDCh

INHALT

- Bericht über die Senatskommission für
Klinisch-toxikologische Analytik
der Deutschen Forschungsgemein-
schaft M. Geldmacher
- Umfrage über Datenverarbeitung im Labor H.J. Battista
- Workshop 1981 in Köln
- Aus den Laboratorien
- Phenylbutazonspiegel im Liquor (CSF) W. Gielsdorf
- Zur Herstellung von 4-Brom-2,5-dime-
thoxyamphetamin (DOB) E.F. Fuchs und
H. Neumann

Bericht über die Senatskommission für Klinisch-Toxikologische Analytik der Deutschen Forschungsgemeinschaft

M. GELDMACHER-VON MALLINCKRODT

(Institut für Rechtsmedizin Erlangen)

Akute Vergiftungen spielen heute als Krankheitsursache und sozialer Faktor in der Bundesrepublik Deutschland und in ihren Nachbarländern eine wichtige Rolle. Viele Erhebungen zeigen, dass die Zahl der exogenen akuten Vergiftungen ansteigt: In der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes der BRD für 1974 waren Vergiftungen mit 6'000 Todesfällen erstmals ebenso häufig wie Todesfälle durch sämtliche Infektionskrankheiten zusammen. Auf manchen Intensivstationen ist die Zahl der behandelten schweren Vergiftungsfälle sogar noch höher als die Zahl der akuten Herzinfarkte. Viele Kliniker stimmen darin überein, dass Vergiftungen heute 7 - 10 % aller Patienten einer internen Station ausmachen.

Da das klinische Bild einer Vergiftung meist untypisch ist, kommt dem Giftnachweis eine besondere Bedeutung zu, umsomehr, als heute bereits für eine Reihe von Giften spezifische Behandlungsverfahren oder Gegengifte, die lebensrettend sein können, bekannt sind. Dabei kommt es neben der Ermittlung der Giftart auch wesentlich auf die quantitative Giftbestimmung besonders im Blut an.

Trotz dieser Situation ist die klinisch-toxikologische Analytik bisher ein vernachlässigtes Fach. Die Zahl der Institutionen in der Bundesrepublik Deutschland, die bei Vergiftungen die erforderlichen chemischen Analysen durchführen können, ist ausserordentlich gering. Dabei handelt es sich zum grössten Teil um gerichtsmedizinische Institute. Systematische Untersuchungen über das zweckmässige Vorgehen und geprüfte Methoden fehlen weitgehend.

Aufgrund dieser Situation hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Jahre 1978 eine Senatskommission "Klinisch-toxikologische Analytik" eingerichtet mit der Zielsetzung:

1. Einfache, möglichst sichere Screening-Methoden zur qualitativen Erkennung der in Frage kommenden Gifte
 2. Empfindliche und spezifische qualitative Verfahren zur Sicherung der erhobenen Befunde
 3. Verfahren zur quantitativen Bestimmung der gefundenen Giftstoffe, insbesondere im Blut
- und
4. die Grundlagen für die richtige Beurteilung erhaltener Befunde zu erarbeiten.

Trotz der vielen tausend potentiell giftigen Substanzen erscheint eine praxisnahe Lösung dieser Aufgabe möglich, da nach Ansicht der meisten toxikologisch tätigen Kliniker nur etwa 10 - 12 Gifte bzw. Giftgruppen für 80 - 90 % aller vorkommenden akuten Intoxikationen verantwortlich sind.

Die neue Senatskommission unter Leitung von Frau Prof. Dr. Dr. Geldmacher-von Mallinckrodt hat ihre Arbeit mit 7 Arbeitsgruppen aufgenommen. Diese sind

AG Methodische Grundlagen - Leiter: Prof. Dr. Dr. H. Büttner, Hannover.

AG Analytik - Leitung: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt, Erlangen.

AG Qualitätskontrolle - Leitung: Prof. Dr. Dr. D. Stamm, München.

AG Analytisch-technische Entwicklungen - Leitung: Prof. Dr. H. Brandenberger, Zürich.

AG Klinische Interpretation - Leitung: PD Dr. M. v. Clarmann, München.

AG Dokumentation - Leitung: Prof. Dr. R. De Zeeuw, Groningen.

AG Drug Monitoring - Leitung: Prof. Dr. R.A.A. Maes, Utrecht.

In den Gruppen arbeiten viele deutsche und ausländische Kollegen mit dem Ziel, so rasch wie möglich eine Verbesserung der Situation der klinisch-toxikologischen Analytik zu erreichen.

Besonders interessieren dürfte die Arbeit der Gruppe Qualitätskontrolle, die sich bemüht, in Kürze geeignete Kontrollproben für die interne und externe (Ringversuche) Qualitätskontrolle zur Verfügung zu stellen. Dabei sollen die Proben so wirklichkeitsnah wie möglich sein, und z.B. auch Glukuronide enthalten, damit der Hydrolyseschritt in die Qualitätskontrolle einbezogen wird. Die Arbeitsgruppe hofft, dass ihre Ringversuche eine lebhafte Beteiligung finden werden.

Auf besonders breiter Basis müssen die Arbeiten der Arbeitsgruppe Analytik durchgeführt werden. Kollegen, die bereit sind, sich an der Darstellung, Entwicklung und Prüfung der geeigneten qualitativen und quantitativen Verfahren zu beteiligen, werden gebeten, sich an

Frau
Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt
Institut für Rechtsmedizin
Universitätsstrasse 22
D-8520 Erlangen

zu wenden.

Umfrage über Datenverarbeitung im Labor

H. J. BATTISTA

(Institut für gerichtliche Medizin Innsbruck)

Die Toxikologie umfasst ein weit gespanntes interdisziplinäres Arbeitsgebiet. Aufgrund der Vielzahl der Stoffe und Substanzen, die nachgewiesene oder potentielle Giftwirkungen haben, ist eine umfassende, rasch verfügbare Information über physikalische, physikalisch-chemische, klinisch-toxikologische und klinische Daten von Arzneimitteln und Giften für die klinisch-toxikologische Analytik zwingend notwendig geworden.

Diese Notwendigkeit hat schon vor einiger Zeit zur Schaffung von Datensammlungen der verschiedensten Art geführt. Diese Datensammlungen wurden von einzelnen Analytikern oder von Arbeitsgruppen geschaffen; sie sind weit verstreut, nach den verschiedensten Gesichtspunkten geordnet und oft methodisch nicht vergleichbar angelegt. Daher besitzen diese Datensammlungen nur einen eingeschränkten Anwendungsbereich; der Zugang zu den Daten ist für den Aussenstehenden oft nur schwierig oder gar nicht möglich. Darüberhinaus müssen Urheberrechte und die technischen Voraussetzungen für den Zugriff zu den Daten beachtet werden.

Auf nationaler Ebene existieren in den grösseren Staaten verschiedene toxikologische Informationssysteme, u.a.:

TDB: Toxicologic Data Bank (USA)
RTECS: Register of Toxic Effects (USA)
CSIN: Chemical Substances Information Network (USA)
AMIS und TOXIS (BRD)
Giftpool (BRD)

Daneben existieren verschiedene kleinere Systeme, die meist von einzelnen Anwendern aufgebaut wurden und auf deren spezielle Bedürfnisse und Anforderungen zugeschnitten sind.

Der Zugang zu umfassenden Literaturdokumentationssystemen und Datenbanken ist relativ schwierig und teuer, z.T. auch sehr zeitraubend. Andererseits wird in der Literatur häufig die enorme Wichtigkeit einer schnellen toxikologischen Notfalluntersuchung hervorgehoben, z.B. sind nach LENZ (Deutsche Medizinische Wochenschrift 105, 938 (1980) bis zu 25 % der Fälle von Koma unbekannter Ursache auf eine Intoxikation zurückzuführen.

Wünschenswert für die tägliche - und nächtliche - Routinearbeit im toxikologischen und forensischen Laboratorium, bzw. bei klinisch-toxikologischen Notfalluntersuchungen ist der

sofortige Zugriff auf festumrissene Datenbestände. Dadurch kann eine Erhöhung der Analysensicherheit und vor allem eine Verkürzung des Zeitbedarfs für die Analyse und für die Bewertung der Analyseergebnisse erreicht werden. Insbesondere bei Untersuchungen für den klinisch-toxikologischen Notfall ist dieser Zeitgewinn erheblich.

Die toxikologisch-chemische Analytik benötigt insbesondere bei der Untersuchung von klinisch-toxikologischen Notfällen eine grosse Zahl von Vergleichsparametern, die in Form von Listen, Karteien, Sammlungen etc. parat sein müssen. Diese Sammlungen haben einen solchen Umfang angenommen, dass sie mit konventionellen Mitteln nicht mehr rasch genug - wenn überhaupt - überblickbar sind, um Antworten auf während der Analyse auftauchende Fragen zu geben und die Analyseergebnisse angemessen und sicher zu beurteilen.

Auch die forensisch-toxikologische Analytik wird durch die Fülle des zu berücksichtigenden Datenmaterials zunehmend erschwert.

Daran zu denken ist, dass sich die Daten u.U. vorteilhaft in zwei Gruppen aufteilen lassen:

- a) Daten, die sofort griffbereit sein müssen bei Notfall- oder Schnellanalysen, und
- b) Daten, die nicht unmittelbar im schnellen Zugriff benötigt werden, die dafür aber umfangreicher sind.

Aktivitäten zur Sammlung klinisch-toxikologischer und forensisch-toxikologischer Daten in vergleichbarer Form werden u.a. von folgenden Arbeitsgruppen und Gesellschaften unternommen:

Arbeitsgruppe "Dokumentation" der Senatskommission für Klinisch-toxikologische Analytik der Deutschen Forschungsgemeinschaft,

Komitee "Systematische toxikologische Analyse" der International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT),

Gesellschaft für toxikologische und forensische Chemie (GTFCH), Datenblätter-Sammlung.

Es gilt nicht nur, möglichst viele, geprüfte Daten zu sammeln, sondern sie auch so zu ordnen, dass sie leicht verwertbar sind. Darunter soll verstanden werden:

- Zugriff im eigenen Institut
- Hilfe bei der eigenen Literatursammlung
- Anregung durch Literaturzitate von Kollegen.

Daraus ergeben sich folgende Notwendigkeiten:

1. Aufbau vergleichbarer Datenbestände,
2. für alle akzeptierbare Systematik,
3. Kompatibilität der maschinellen Hilfsmittel:
flexible disk,
Listen (Computerausdruck)
Microfiche.

Als Informationsprodukte zur unmittelbaren Verwendung können angesehen werden:

Computerlisten,
Microfiche.

Informationsprodukte zum Zweck der Weiterverarbeitung können sein:

Lochkarten (ISTOC),
Floppy Disk,
Bandkassetten,
OCR-Belege,
Telefonleitung.

Um diese Anforderungen zu erfüllen, bedarf es einer gewissen Standardisierung unter der Berücksichtigung bereits vorhandener Anlagen und der Wünsche der Interessenten.

Es ist beabsichtigt, ein Software-System zu erarbeiten, welches auf möglichst vielen Laborcomputern betrieben werden kann. Daneben soll zur Erleichterung des Datenaustausches eine gewisse Kompatibilität der elektronischen Speichermedien durch entsprechende Spezifikationen erreicht werden.

Eine Grundlage für die hierzu notwendigen systemanalytischen Arbeiten soll u.a. das Ergebnis einer Umfrage sein, die mit dem folgenden Fragebogen durchgeführt werden soll. Ueber das Ergebnis der Umfrage und daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen wird in einem der nächsten Hefte von TOXICHEM berichtet werden.

Es wird gebeten, den Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen und an die angegebene Anschrift zurückzusenden.

Abs.:

Herrn Dr. Hans J. B a t t i s t a
Institut für gerichtliche Medizin
Müllerstrasse 44
A-6020 I n n s b r u c k
Austria

Betrifft: Umfrage über vorhandene Labor-EDV-Anlagen und deren Einsatzgebiete

Wir bitten um Beantwortung folgender Fragen:

Haben Sie bereits eine laboreigene Anlage: ja nein

Wenn ja: Marke:

Typ:

Speicherkapazität:

Betriebssystem:

Programmiersprachen:

Assembler Basic

FORTRAN PASCAL

.....

Peripherie:

Platte Speicherkapazität:

Diskette Speicherkapazität:

Band Speicherkapazität:

Kassette Speicherkapazität:

Bildschirm Drucker

Plotter

On-line angeschlossene Geräte:

.....
.....
.....

hier abtrennen

Werden bereits Daten und/oder Literatursammlungen be-
nützt:

Wenn ja, welche:
.....
.....
.....

Gewünschte Anwendungen:

- Literatursammlung
- Datei von Fakten und Analysen-
parametern
- On-line-Anschluss von Analysen-
geräten
- Administrative Anwendungen:
 - Falldatei
 - Laborstatistik
 - Laborjournal
 - Textverarbeitung
(f. Publikationen, Befunde)

Haben Sie Interesse, am Aufbau entsprechender Datensamm-
lungen und/oder Software mitzuarbeiten:

ja nein

Haben Sie irgendwelche zusätzlichen Wünsche, Anregungen,
Vorschläge:

Absender:

W O R K S H O P 1 9 8 1
am 15./16.10. in Köln

GDCh-Fachgruppe Lebensmittelchemie und Gerichtliche Chemie
(Arbeitsgruppe: "Forensische und toxikologische Chemie")
Gesellschaft f. Toxikologische u. Forensische Chemie (GTFCh)

GASCHROMATOGRAPHIE - ANALYTIK UND DERIVATISIERUNG

Donnerstag, den 15.10.1981:

14.00 - 15.40 Uhr: Vorträge Donike und Mitarbeiter;
Gloger; Kauert

P a u s e

16.00 - 18.30 Uhr: 3 Gruppen:

I. : GC-Screening	V : Silylierung (Morphin)
II : N-Referenzsubstanzen	VI : Nachweis von Heroin
III: Datensystem	VII: Extraktive Derivati-
IV : Alkylierung	sierung

Freitag, den 16.10.1981:

08.30 - 10.10 Uhr: 2 Gruppen

P a u s e

10.30 - 12.10 Uhr: 2 Gruppen

12.30 Uhr: Mittagessen

13.30 - 15.00 Uhr: Diskussion

Teilnehmerzahl: 42 Personen

Teilnahmegebühr: 100.- DM; Ueberweisung auf
Konto-Nr. 183 2047 bei der Stadtsparkasse Köln (BLZ: 370 501 98)

Anmeldung: schriftlich bis spätestens 30.8.1981
bei Prof. Dr. M. Donike

Ort: Institut für Biochemie der Deutschen
Sporthochschule, 5000 Köln 41,
Postfach 450 327, Carl-Diem-Weg 2.
Leitung: Prof. Dr. M. Donike

Unterbringung: Bundes- und Landes-Leistungszentrum
für Hockey, Judo und Schwimmen.
Zimmerpreis: 30.- DM
Von hier 5 min Fussweg zum Institut.

A U S D E N L A B O R A T O R I E N

Phenylbutazon-Spiegel im Liquor (CSF)

W. GIELSDORF

(Polizeipräsident Berlin)

Nach intrathekaler Applikation (d.h. in den Liquorraum) von 400 mg Phenylbutazon kam es zu einer Querschnittslähmung des Patienten.

Nach der von Donike et al. *) angegebenen Methode wurde der Liquor(!) mit Ether extrahiert und anschliessend gaschromatographisch/massenspektrometrisch untersucht. Die quantitativen Bestimmungen wurden über den direkten Vergleich der peak-Flächen der für Phenylbutazon charakteristischen Ionenstromprofile (m/e 77, 183 und 308) mit einer externen Standardlösung durchgeführt. Dabei ergaben sich folgende Phenylbutazon-Konzentrationen:

Probe:	ug/ml (ppm)
13 ⁰⁰	24.2
15 ⁰⁰	5.3
18 ⁰⁰	0.51

Die bei intramuskulärer Applikation theoretisch zu erwartenden Plasmaspiegel würden bei 30 - 70 ug/ml liegen.

*) M. Donike, W. Gielsdorf und W. Schänzer:

Der analytische Nachweis von Phenylbutazon in Plasma und Urin

Der prakt. Tierarzt 61(10), 884, (1980).

Zur Herstellung von 4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin (DOB)

E.-F. FUCHS

(Hessisches Landeskriminalamt Wiesbaden)

und

H. NEUMANN

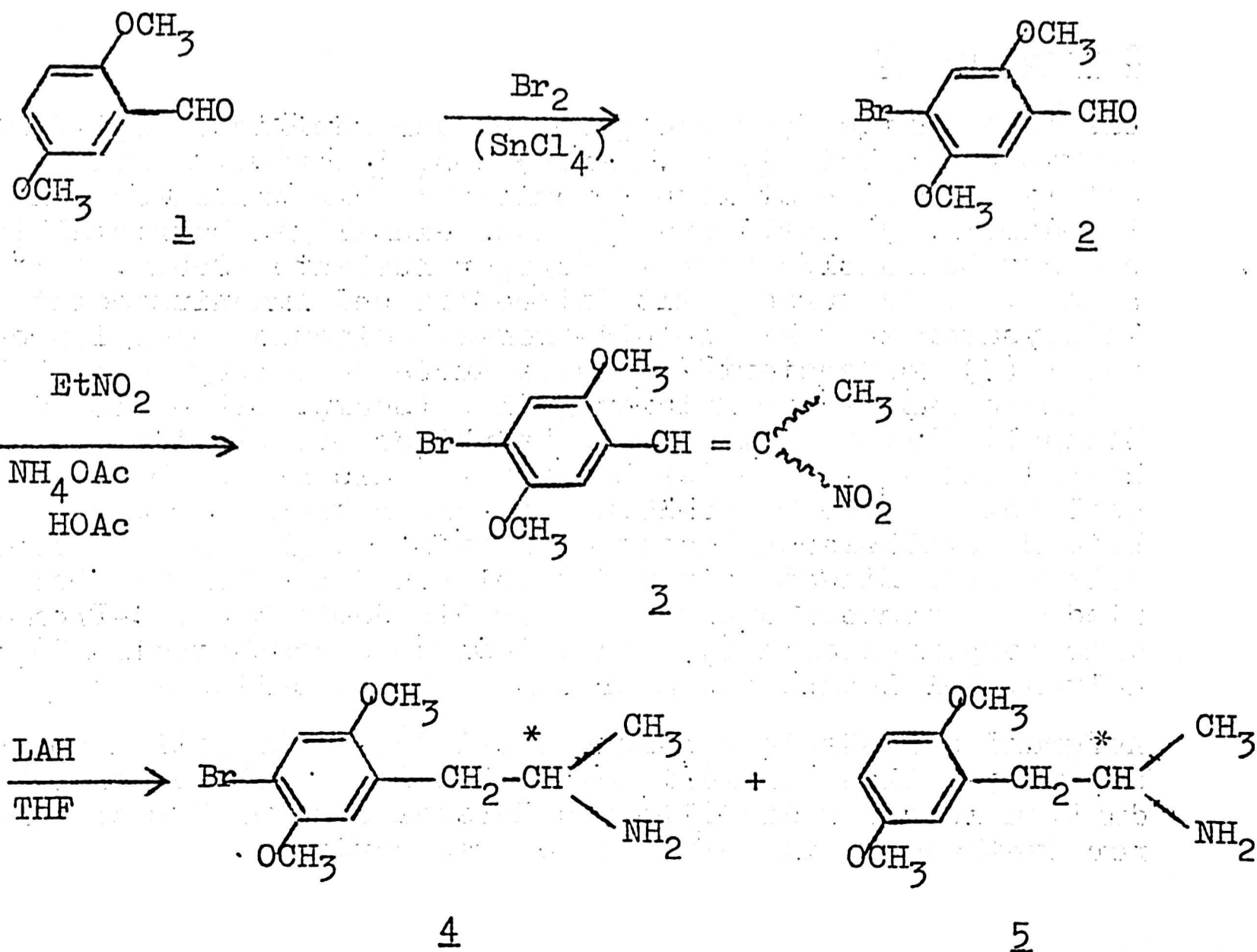
(Bundeskriminalamt Wiesbaden)

4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin (DOB, 4) findet sich in letzter Zeit als LSD-Ersatz verstärkt auf dem illegalen Drogenmarkt.

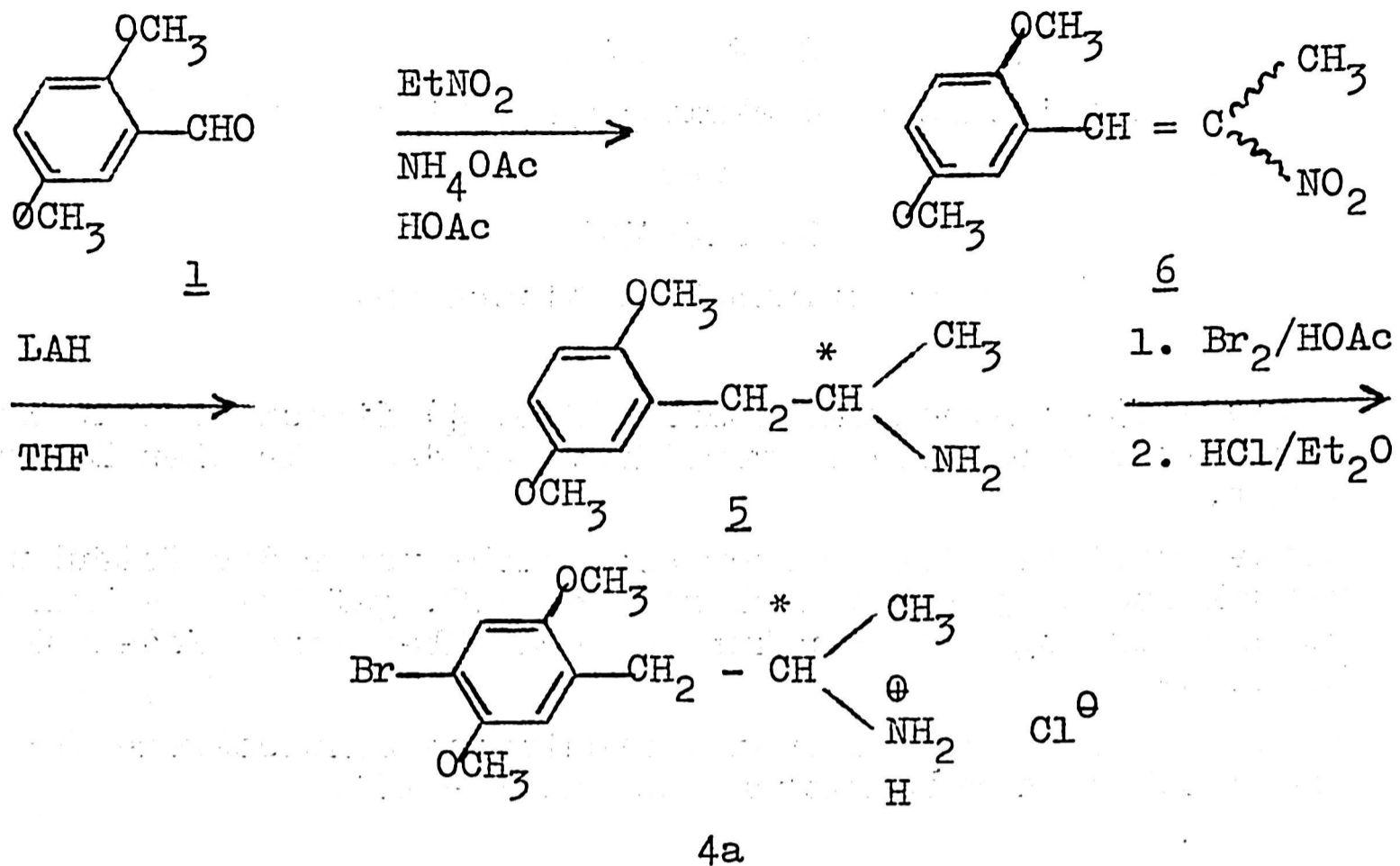
Diese Substanz fällt bisher noch nicht unter das Betäubungsmittelgesetz, zeigt jedoch starke, z.T. gefährliche halluzinogene Wirkung^{1,2)}. Vor kurzem wurde über einen Todesfall berichtet³⁾.

In der Literatur sind zwei verschiedene Synthesewege für diese Substanz beschrieben (Schema I + II).

Weg I:



Weg II:



Syntheseweg I

Die dreistufige Synthese geht von dem käuflichen 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (1, Fa. Merck) aus, 1 wird mit SnCl_4 als Katalysator in 4-Stellung bromiert⁴⁾. Wir erhielten 4-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd (2) nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser in 66%iger Ausbeute (Schmp. 131°C). Anschliessend wurde 2 mit Nitroethan und Ammoniumacetat als Katalysator zu 2-Nitro-1-(4-brom-2,5-dimethoxyphenyl)propan-1 (3) kondensiert⁵⁾. Unsere Ausbeute betrug nach säulenchromatographischer Reinigung 41% (Schmp. $112 - 114^\circ \text{C}$ aus Ethanol). Die anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) wird in der Literatur⁴⁾ als heikel beschrieben, weil leicht eine Debromierung erfolgen kann. Wir machten beim Nachvollziehen dieses Schrittes die gleiche Erfahrung. Selbst beim Einsatz einer äquimolaren Menge LAH und bei niedrigen Temperaturen wurde nur ein Gemisch aus 4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin (4) und 2,5-Dimethoxyamphetamin (5) erhalten. Bei Zugabe von mehr LAH fiel ausschliesslich 5 an.

Aufgrund der mässigen Ausbeute bei der Kondensation und den experimentellen Schwierigkeiten bei der anschliessenden Reduktion muss für die illegale Herstellung von DOB ein anderer Syntheseweg in Betracht gezogen werden.

Syntheseweg II

Bei dieser ebenfalls dreistufigen Synthese erfolgt die Bromierung im Gegensatz zum Syntheseweg I erst im letzten Schritt. Dadurch wird eine Debromierung durch Lithiumaluminiumhydrid vermieden.

Im ersten Schritt wird der Aldehyd 1 mit Nitroethan und Ammoniumacetat als Katalysator⁵⁾ zu 2-Nitro-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-propen-1 (6) kondensiert. Wir erhielten 6 nach Umkristallisation (Ethanol/Hexan oder Ethanol/Wasser in ca. 60%iger Ausbeute (Schmp. 77 - 78° C). Die anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF ergab das Amphetamin 5 als Base nach Säulenchromatographie in kristalliner Form mit ca. 85 % Ausbeute (Schmp. 88 - 89° C). Die Behandlung von 5 in Essigsäure mit einer äquimolaren Menge Brom⁶⁾ ergab 4, das nach einer anschliessenden Behandlung mit HCl-Gas in Ether als Hydrochlorid 4a in ca. 60%iger Ausbeute isoliert wurde. Die Substanz kann aus Ethanol/Ether umkristallisiert werden (Schmp. 195 - 196° C). Das IR-Spektrum von 4a stimmte gut mit den in der Literatur^{7,8,9)} publizierten Spektren überein.

Aufgrund unserer Erfahrungen bei den beiden möglichen Synthesewegen zur Herstellung von DOB ist es wahrscheinlich, dass bei der illegalen Herstellung der Syntheseweg II angewandt wird.

Analytik

Die Zwischen- und Endprodukte wurden hochdruckflüssigkeitschromatographisch auf ihre Reinheit überprüft.

Bedingungen:

Säule: 30 cm - μ - Bondapak-C 18 (10 μ)
Eluens: 60 % Acetonitril
40 % 0,3%ige $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösung
Fluss: 2 - 2,5 ml/min
Detektion: UV bei 280 nm
Temp.: 35° C

Bei der gaschromatographischen Analyse von 4a wurde schon bei Injektortemperaturen von 180° C grösstenteils Zersetzung des DOBs zu 2,5-Dimethoxyamphetamin 5 beobachtet. Bei Injektion auf die kalte Säule trat dies nicht ein.

Nähere Auskünfte sowie Substanzproben sind bei den Autoren erhältlich.

Wir danken Herrn Schönamsgruber, LKA Nordrhein-Westfalen, für die Mitteilung seiner Erfahrungen.

Literatur:

- 1) A.T. Shulgin, T. Sargent u. C. Naranjo,
Nature 221, 537 (1969).
- 2) A.T. Shulgin, T. Sargent u. C. Naranjo,
Pharmacology 5, 103 (1971).
- 3) G. Bohn,
Toxichem 14, (Februar 1981), 15.
- 4) C.F. Barfknecht u. D.E. Nichols,
J. Med. Chem. 14, (4), 370 (1971).
- 5) C.B. Gairaud u. G.R. Lappin,
J. Org. Chem. 18, 1 (1953).
- 6) D.E. Nichols, C.F. Barfknecht u. D.B. Rusterholz,
J. Med. Chem. 16, (5), 480 (1973).
- 7) J.A. Heagy,
Microgram Vol. V (No. 11, November 1972), 125.
- 8) K. Bailey, D.R. Gangné, R.K. Pike,
J. of the AOAC 59, (5), 1162 (1976).

Anmerkung der Redaktion:

Während des Drucks dieses Heftes, der sich etwas hinausgezögert hat, haben W. Gielsdorf und E. Klug über den Nachweis von DOB berichtet.

Wir möchten auf diese Publikation hinweisen:

Dtsch. Apoth. Ztg. 121, 1003 (1981).

Redaktion und für den Inhalt verantwortlich, soweit nicht namentlich gezeichnet:

Dr. J. Bäumlner, Postfach 282, CH-4012 Basel.

Prof. M. Geldmacher, Institut für Rechtsmedizin
Universitätsstrasse 22,
D-852 Erlangen.

Prof. H. Raudonat, Institut für Rechtsmedizin
Kennedyallee 104,
D-6 Frankfurt a/M.
