

unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanol innerhalb 1 Std. wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 50 ml, dann mit 25 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der Ätherschichten mit Wasser wurden die vereinigten wässrigen Lösungen im Vakuum etwas eingengt, mit wenig Aktivkohle geschüttelt, filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Die kristalline, hellbraune Fällung wurde abgenutscht und feucht in 0,25N wässrigem Diäthylaminoäthanol gelöst, wieder mit Aktivkohle behandelt und mit Säure gefällt. Man erhielt so 1,85 g (46%) noch unreines Produkt, das zunächst aus Äthanol und aus Tetrahydrofuran-Benzin 1:3 umkristallisiert wurde. Dann löste man die Substanz in Tetrahydrofuran, perkolierte durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. I, WOELM) und eluierte mit Tetrahydrofuran. Die vereinigten, stark eingengten Eluate lieferten beim Versetzen mit Benzin farblose Kristalle, welche nach Kristallisieren aus Äthanol bei 216–217° schmolzen.

$C_{20}H_{18}O_5N_2S$  (398,44) Ber. C 60,29 H 4,55 N 7,03% Gef. C 60,32 H 4,58 N 7,08%

Die Analysen verdanken wir den Herren Dr. K. EDER, Laboratoire Microanalytique, Ecole de Chimie, Genève, und A. PEISKER, Brugg, und die Mikro-Titrationen ( $pK_{MCS}^*$ -Werte) Herrn P.D. Dr. W. SIMON, ETH, Zürich.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Herstellung des bisher nur unrein bekannten 2,2'-Di-hydroxyl-amino-diphenylsulfons (IV) als reine, haltbare Verbindung beschrieben. Daraus werden 5,6-Dihydro-dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VI), dessen N,N'-Di-acetylderivat VIII sowie die 2-Butyl-Hexyl- und -Tetrahydrofurfuryl-2,3-dihydro-1*H*-dibenzo[b,f]pyrazolo[1,2-d] [1,4,5]thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dione (II) synthetisiert.

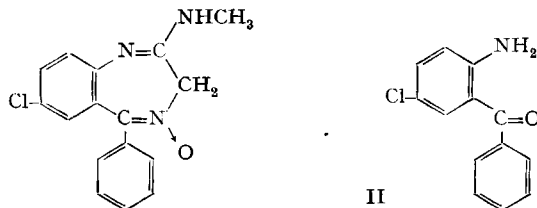
Wissenschaftliche Abteilung der HACO AG., Gümligen

### 273. Über den Nachweis von «Methaminodiazepoxid» (Librium®) und seiner Metaboliten

von J. Bäumler und S. Rippstein

(27. X. 61)

Aus der Vielfalt der in letzter Zeit entwickelten Substanzen mit psychotroper Wirkung hat Librium®<sup>1)</sup> in der ärztlichen Praxis eine besonders grosse Verbreitung gefunden. Neben seinen Eigenschaften als «Tranquilizer» besitzt es auch eine anti-depressive, leicht stimmungshobende Wirkung. Seine häufige Verwendung führt aber auch zum Missbrauch des Medikamentes; so sind uns aus der Literatur bis heute fünf Selbstmordversuche mit Librium bekannt. Es schien uns daher von besonderer Bedeutung, die Nachweismöglichkeiten und die Charakterisierung der Ausscheidungsprodukte beim Menschen zu ermitteln.



<sup>1)</sup> «Librium®» registrierte Marke der HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Das Hydrochlorid des «Methaminodiazepoxids» (I), ein gut wasserlösliches, weisses Pulver, schmilzt bei 230°. Die freie Base ist leicht in Äther löslich und kann aus wässriger alkalischer Lösung mit Äther extrahiert werden. Die UV.-Absorption besitzt bei 264 m $\mu$  ein Maximum, das gegen das kurzwellige Licht hin langsam abnimmt und bei 242–250 m $\mu$  ein kleines Plateau zeigt. Dünnschichtchromatographisch lässt sich Librium mit Hilfe des Reagens nach DRAGENDORFF unter Bildung von rotbraunen Flecken gut anfärben. Im Gemisch Methanol-Aceton-Triäthanolamin (1:1:0,03)<sup>2)</sup> als Fließmittel zeigt Librium einen Rf-Wert von 0,85; bei Verwendung von Benzol wandert es nicht.

*Nachweis des Hydrolysenproduktes.* In wässrigen Lösungen ist Librium instabil und bildet ein gelb gefärbtes Produkt (unter Lichteinwirkung tritt ebenfalls eine Zersetzung auf). Um die Struktur dieses Hydrolysenproduktes kennenzulernen, haben wir Libriumlösung zwei Stunden auf dem Wasserbad mit Salzsäure erwärmt, wobei sich die Lösung tiefgelb verfärbte. Das dadurch erhaltene Hydrolysenprodukt, welches mit der beim Stehen von wässrigen Lösungen auftretenden Substanz identisch ist, zeigte folgende chemische und physikalische Eigenschaften:

Smp. 96°. Feine stark gelb gefärbte Nadeln. – UV.-Absorption: Maximum bei 383 m $\mu$ ; Minimum bei 303 m $\mu$ . – Dünnschichtchromatographie: Rf = 0,5 (Fließmittel: Benzol); Rf = 0,8 (Fließmittel: Methanol-Aceton-Triäthanolamin 1:1:0,03). – Anfärbbarkeit im Chromatogramm: Bei der Diazotierung und Kupplung mit  $\beta$ -Naphthol entstehen rote Flecke. Keine Farb-reaktion mit DRAGENDORFF's Reagens, m-Dinitrobenzollösung und Eisenchloridlösung.

Auf Grund dieser Eigenschaften vermuteten wir, dass es sich um 2-Amino-5-chlor-benzophenon (II) handelt, dessen Bildung durch hydrolytische Aufspaltung des Siebenringes an seinen beiden –N=C-Bindungen zu erwarten war. Eine Mikroanalyse<sup>3)</sup> bestätigte diese Strukturformel:

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ONCl Ber. C 67,39 H 4,35 N 6,04% Gef. C 67,05 H 4,69 N 5,87%

2-Amino-5-chlor-benzophenon (Ausgangsmaterial bei der Libriumsynthese<sup>4)</sup>) wurde erstmals von CHATTAWAY<sup>5)</sup> und später von STERNBACH<sup>6)</sup> beschrieben. Die chemischen und physikalischen Daten stimmen mit den von uns festgestellten Eigenschaften des Librium-Hydrolysenproduktes überein.

Für den qualitativen Libriumnachweis eignet sich die Diazo-Reaktion des Hydrolysenproduktes sehr gut, lassen sich doch Bruchteile von einem  $\mu$ g noch sichtbar machen. Es ist dabei nicht nötig, 2 Std. lang zu erwärmen; kurzes Erhitzen und nachherige Behandlung mit Nitritlösung genügen. Nach Kupplung mit  $\beta$ -Naphthol in alkalischer Lösung bildet sich der rote Azofarbstoff 1-[4-Chlor-2-benzoyl-phenyl-(1)-azo]-2-hydroxy-naphthalin vom Smp. 184°<sup>6)</sup>.

*Nachweis in Urin- und Blutproben.* Da uns über die Ausscheidung und den Metabolismus von Librium nichts Genaueres bekannt war, haben wir zuerst den Urin in alkalischer und saurer Lösung mit Äther extrahiert. Alle Versuche verliefen jedoch negativ, es waren lediglich Harnstoff und Hippursäure nachweisbar. Die Stoffwechselprodukte von Librium mussten also in wasserlöslicher, ätherunlöslicher Form (an Glucuronsäure gebunden<sup>7)</sup>) vorliegen.

<sup>2)</sup> J. BÄUMLER & S. RIPPSTEIN, *Pharmac. Acta Helv.* **36**, 382 (1961).

<sup>3)</sup> Die Mikroanalyse verdanken wir dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung: E. THOMMEN).

<sup>4)</sup> L. H. STERNBACH, *DAS.* 1096362, zitiert nach E. JUCKER, *Chimia* **15**, 267 (1961).

<sup>5)</sup> F. C. CHATTAWAY, *J. chem. Soc.* **85**, 340 (1904).

<sup>6)</sup> K. DZIEWONSKI & L. H. STERNBACH, *Chem. Abstr.* **30**, 2972 (1936).

<sup>7)</sup> Versuche mit  $\beta$ -Glucuronidase bestätigten dies.

Da aus Librium durch Säurespaltung ein gut nachweisbares Produkt entsteht, war es naheliegend, dieses Verfahren auch bei der Untersuchung von Blut- und Urin-Proben anzuwenden. Durch die Säureeinwirkung wird nicht nur die Glucuronsäurebindung, sondern auch der Siebenring der Libriummolekel aufgespalten. Nach zweistündigem Erhitzen des Untersuchungsmaterials (Urin oder Serum) kann nach Neutralisieren das 2-Amino-5-chlor-benzophenon (II) mit Äther ausgeschüttelt werden. Zur Dünnschichtchromatographie lässt sich der Ätherextrakt direkt verwenden, zur UV.-Spektrophotometrie hingegen ist es nötig, ihn an einer kleinen Kieselsäule zu chromatographieren.

Diese Methode erlaubt uns, das Librium, bzw. seinen Metaboliten, selbst nach einmaliger Einnahme von nur 10 mg, in Blut und Urin nachzuweisen.

**Experimentelles.** – Das Untersuchungsmaterial (20–200 ml Urin, abzentrifugiertes Serum aus 10–20 g Blut, oder Tablettenmaterial) wird mit 10–30 ml Salzsäure (36-proz.) 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird mit festem Natriumhydroxid neutralisiert, ausgeäthert und der ätherische Auszug eingedampft.

*Dünnschichtchromatographie des Ätherrückstandes:* Kiesegelplatten. Fließmittel: Benzol. Sichtbarmachung: Diazotierung mit Nitritlösung und Kupplung in alkalischer  $\beta$ -Naphthollösung ergibt rote Flecke. Rf-Wert von 2-Amino-5-chlor-benzophenon = 0,5.

*Spektrophotometrie:* Der Ätherrückstand wird in Benzol aufgenommen und an einer Säule (8 cm lang,  $\varnothing = 0,8$  cm) mit Kiesegel (0,2–0,5 mm) chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol löst sich sofort eine gelbliche Zone, die isoliert wird und zur Spektrophotometrie ( $E_{max}$  bei 383  $m\mu$ ) genügend rein ist.

Herrn Prof. Dr. J. IM OBERSTEG danken wir für sein Interesse an der Arbeit sowie für seine wertvollen Ratschläge.

#### SUMMARY

The formation of 2-amino-5-chloro-benzophenone from «Methaminodiazepoxide» (Librium<sup>®</sup>) is used for the detection of this drug in powders, blood and urine.

Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität Basel

---