

Fünf tödliche Vergiftungen mit Methaqualon [2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon] in Schweden

A. C. MAEHLY und R. BONNICHSEN

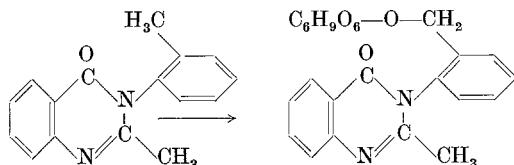
Staatliches Institut für gerichtliche Chemie (Statens Rättskemiska Laboratorium),
Stockholm 60 (Schweden) (Direktor: Prof. Dr. R. BONNICHSEN)

Eingegangen am 3. Juli 1965

Im Jahre 1955 fanden indische Forscher (GUJRAL u. Mitarb., 1955), daß gewisse Chinazolonderivate sedative Wirkung haben. Pharmakologische Untersuchungen folgten (GUJRAL u. Mitarb., 1956, BOISSIER u. Mitarb.). Das 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinon erwies sich hierbei als besonders aktiv. In den Vereinigten Staaten wird die Verbindung offiziell als „Methaqualone“ bezeichnet. Einige Handelsnamen sind: „Tuazole“ (Strasenburgh, USA), „Hyminal“ (Eisai, Japan), „Revonal“ (Merck, Deutschland) samt „Citexal“ (Draco) und „Nobedorm“ (Bofors) (Schweden). Außerdem ist es ein wirksamer Bestandteil mehrerer Kombinationspräparate (vgl. K.-H. BEYER).

GELDMACHER-MALLINCKRODT und LAUTENBACH haben 1963 drei Vergiftungsfälle mit Methaqualon beschrieben. Einer dieser Fälle hatte tödlichen Ausgang und wurde quantitativ chemisch untersucht. PAULUS und GOENECHEA konnten aus Organen und dem Mageninhalt eines Vergifteten reines Methaqualon isolieren und mit Hilfe des IR-Spektrums identifizieren. BEYER berichtete kürzlich von einem Selbstmord mit diesem Mittel und stellte eine ausführlichere Veröffentlichung in Aussicht.

Bei Verwendung therapeutischer Dosen konnten weder GELDMACHER-MALLINCKRODT und LAUTERBACH noch EBERHARDT und FREUNDT unverändertes Methaqualon im Harn nachweisen. Auch AKAGI u. Mitarb. fanden, daß das Mittel im Organismus (und zwar vor allem in der Leber) abgebaut wird. Diesen Autoren gelang es, aus dem Harn von Kaninchen einen hydroxylierten, an Glucuronsäure gebundenen Metaboliten, 2-Metyl-3-(oxymethylphenyl)-4(3H)-chinazolinon (II) zu isolieren.



Dagegen berichteten KUHN und KEIL über eine quantitative Bestimmung von Methaqualon im Harn von Patienten.

Methaqualon (I) kann leicht aus neutralen oder sauren Lösungen mit Chloroform, Äther, Hexan oder Essigsäureäthyläther extrahiert, durch Papier- oder Dünnschichtchromatographie gereinigt und mit Hilfe seines typischen Ultraviolettspektrums quantitativ bestimmt werden. Der Extinktionskoeffizient beim Maximum (364 nm) ist $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 315$. Die meisten dieser Eigenschaften sind schon von den oben genannten Verfassern beschrieben worden.

Zur Extraktion vom Methaqualon haben wir die von uns früher beschriebene Modifikation der Stas-Otto-Methode verwandt (BONNICH-

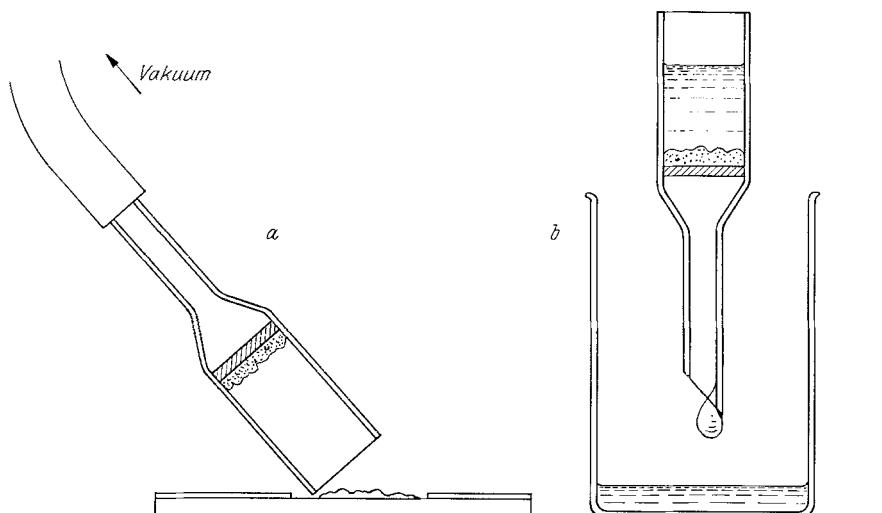


Abb. 1. Einfaches Verfahren zur Eluierung von Substanzen von Dünnschichtplatten
(vgl. dazu den Text)

SEN u. Mitarb.). Die aus den Organen erhaltenen Chloroformextrakte wurden mit 0,5 N Ammoniumhydroxyd geschüttelt, um eventuell vorhandene Barbitursäurederivate und Salicysäure abtrennen und für sich bestimmen zu können. Teile des so gereinigten Extraktes wurden eingedunstet und die Rückstände in saurer und ammonikalischer Äthylalkohollösung spektrophotometrisch untersucht. Im allgemeinen war hierzu keine chromatographische Reinigung von Nöten.

In einigen Fällen mußte indessen das extrahierte Methaqualon gereinigt werden. Dies geschah mit Hilfe unserer Standardmethode zur chromatographischen Reinigung isolierter Pharmaka:

MN-Kieselgel G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel & Co.) wird mit destilliertem Chloroform mehrmals ausgeschüttelt und jeweils auf einem großen Büchner-Trichter abgesaugt. Zuletzt wird erschöpfend trockengesaugt und das Gel 1–2 Tage lang an der Luft getrocknet. Diese Reinigung hat sich besonders für die IR- und UV-Spektrophotometrie als unerlässlich erwiesen. Das so erhaltene Kieselgel ist von

hervorragender Qualität und wird zur Herstellung von Dünnschichtplatten in üblicher Weise verwendet. Wir verwenden zwei Standardlaufmittel zur analytischen Siebung von Extrakten (Screening), über die später berichtet werden soll (BONNICHSEN u. Mitarb., in Vorbereitung). In Methanol: konz. NH₄OH (50:1) hat das Methaqualon *R*_f ca. 0,83.

Die Chloroformlösung wird auf etwa zehn Stellen aufgetragen und chromatographiert, die „Flecken“ im UV-Licht markiert, mit einem feinen Spatel losgekratzt und in ein gesiertes Glasfilterchen aufgesaugt (Öl- oder Wasserpumpe). Das Trichterchen wird sodann umgedreht und unter normalem Luftdruck mit Chloroform erschöpfend eluiert (Abb. 1). Nach Abblasen des Chloroforms auf dem Wasserbad (Überhitzen vermeiden!) kann das UV- oder auch IR-Spektrum aufgenommen werden.

Die Vergiftungsfälle

1. 46jährige verheiratete, doch getrennt lebende Frau mit jahrelangen psychischen und somatischen Störungen, die unter anderem zu Tablettensucht führten. Abschiedsbrief an den getrennt lebenden Mann. Die in der Wohnung gefundenen Tablettenverpackungen verschiedener Art hatten mit dem tatsächlichen Vergiftungstod nichts zu tun; Methaqualon wurde nicht gefunden. Bei der Obduktion fand man ein Lungenödem. Im Mageninhalt keine sichtbaren Tablettenreste.

2. 31jährige Frau mit Depressionszuständen. Abschiedsbrief mit Bitte an den Mann sich mit einer gesunden Frau zu verheiraten. Neben der Leiche leere Verpackungen mit „Vesparax“ (UCB) (Allyl-brom-allyl-malonylcarbamid, meballymal und Hydroxizinchlorid), „Citexol“ (Draco) (Methaqualon) und „Mebumal“ (ACO) (Nembutal). Bei der Obduktion fand man keine pathologischen Veränderungen im Gehirn. Lungenödem. Tablettenreste im Inhalt des Magens und Zwölffingerdarms.

3. 68jähriger männlicher Alkoholiker mit Depressionen und früherem Selbstmordversuch. Wurde bewußtlos auf dem Boden sitzend gefunden und starb 15 min später bei Ankunft im Krankenhaus. Leere Medizinverpackungen mit abgerissenen Etiketten und ein Glas mit weißem Bodensatz standen in der Nähe. Im Trinkglase wurde Methaqualon nachgewiesen.

4. 55jähriger geschiedener Mann mit Depressionszuständen. Auf dem Nachttisch eine fast leere „Nembutal“-Verpackung und eine leere „Nobedorm“- (Methaqualon-) Verpackung für 20 Tabletten à 0,2 g. Obduktionsbefunde: Im Mageninhalt keine sichtbaren Tablettenreste. Herzerweiterung und teilweise verkalkte Kranzarterien. Nieren vernarbt.

5. 38jährige verheiratete Frau mit langjährigen Depressionserscheinungen. Selbstmordversuch mit Tabletten 2 Jahre vorher. Intermittent in der Klinik. Am letzten Tage um 14 Uhr keine Symptome. Um 23 Uhr tot im Bett gefunden. Zweierlei „harmlose“ Tabletten und ein Glas Wasser auf dem Nachttisch. Obduktionsbefunde: Tablettenreste im Mageninhalt und leichtes Lungenödem. Sonst pathologisch-anatomisch nicht Ungewöhnliches.

Die in den fünf Fällen gefundenen Methaqualon-Konzentrationen sind in der Tabelle zusammengestellt. In den Fällen 1 und 2 fand man

Tabelle. Die Verteilung von Methaqualon in einigen Organen

Fall Nr.	mg Methaqualon per 100 g				Bemerkungen
	Blut	Leber	Niere	Harn	
1	3,2 (3,1)	4,5 (5,5)	4,2 (5,1)	—	Konzentration von Butenemal und Allylpropymal in mg/100 g in Klammern
2	0,5 (1,4)	5,8 (7,5)	5,1 (4,3)	3,4 ** (1,5)	Konzentration von Allylbromallyl-malonylcarbamid und Meballymal in mg/100 g in Klammern
3	0,9	3,8	2,2	1,2 12,5**	Ein Trinkglas neben dem Opfer enthielt Methaqualon
4	3,0	4,7	9,2	Blase leer	Barbiturate negativ. 5 mg Methaqualon per 100 g Mageninhalt. Wahrscheinlich 4 g eingenommen
5	1,2	3,9	2,6	Blase leer	
G-M*	—	2,7	—	6,0	Zwei leere „Revonal“-Packungen für 40 Tabletten à 0,20 g

* GELDMACHER-MALLINCKRODT u. LAUTENBACH.

** Nach Hydrolyse mit Salzsäure.

auch bedeutende Mengen von Barbitursäurederivaten, so daß gemischte Vergiftungen vorliegen. Die Verteilung des Methaqualons in den Organen wird hiervon nicht berührt. Bei einem sechsten letalen Vergiftungsfall wurde ebenfalls Methaqualon gefunden (0,2 mg per 100 g Blut und 0,8 mg per 100 g Leber), aber die Todesursache war eindeutig die Einnahme großer Mengen von Amytal und Äethylalkohol.

Literatur

- AKAGI, M., Y. OKETANI, and S. YAMANE: 2-Methyl-3-(o-hydroxymethylphenyl)-4(3H)-quinazolinone, a metabolite of 2-methyl-3-(o-tolyl)-4(3H)-quinazolinone in rabbit. Chem. pharm. Bull. **11**, 1216—1217 (1963).
- BEYER, K.-H.: Toxikologische Probleme. Mitt. dtsch. pharm. Ges. (Arch. Pharm.) **35**, 69—74 (1965).
- BOISSIER, J. R., A. DUMONT et CH. MALEN: Etude pharmacologique d'un hypnotique nouveau: 2-methyl-3-o-tolyl-4-quinazolone. Thérapie **13**, 30—45 (1958).
- BONNICHSEN, R., A. C. MAEHLY, and A. FRANK: Barbiturate analysis: Method and statistical survey. J. forens. Sci. **6**, 411 (1961).
- EBERHARDT, H., u. K. J. FREUNDT: Dünnschichtchromatographie beim toxikologischen Schlafmittelnachweis. Vortrag an der 3. Frühjahrstagg. der Dtsch.

- Pharmakol. Ges. 1962. Zit. nach GELDMACHER-MALLINCKRODT und LAUTENBACH.
- GELDMACHER-MALLINCKRODT, M., u. L. LAUTENBACH: Zum Nachweis der Revonalvergiftung. Arch. Toxikol. **20**, 31—37 (1963).
- GUJRAL, M. L., P. N. SAXENA, and B. K. KHAUNA: Potentiating effect of chlorpromazine hydrochloride on hypnosis induced by phenobarbitone and 2-ethyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolone. J. Indian med. Prof. **3**, 1098—1099 (1956). Zit. nach Chem. Abstr. **50**, 13283 g (1956).
- and R. S. TUVARI: Comparative evaluation of quinazolones, a new class of hypnotics. Ind. J. Res. **43**, 637—641 (1955).
- KUHN, A., u. E. KEIL: Klinische Beobachtungen und Untersuchungen bei der Verabreichung von Revonal als Schlafmittel. Ther. d. Gegenw. **100**, 574—576 (1961).
- PAULUS, W., u. S. GOENECHEA: IR-Nachweis von Revonal und Noludar im Leichenmaterial. Arch. Toxikol. **20**, 194—196 (1963).

Dr. A. C. MAEHLY

Staatl. Institut für gerichtliche Chemie
(Statens Rättskemiska Laboratorium)
Stockholm 60, Schweden

Prof. Dr. R. BONNICHSEN

Staatl. Institut für gerichtliche Chemie
(Statens Rättskemiska Laboratorium)
Stockholm 60, Schweden