

Methamphetamin — ein Metabolit der Appetitzügler Benzphetamin und Furfenorex

JOŽEF MARSEL*, GERHARD DÖRING**, Gerd REMBERG und GERHARD SPITELLER
Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen (BRD)

Eingegangen am 26. Januar 1972

Methamphetamine — a Metabolite of the Anorectics Benzphetamine and Furfenorex

Summary. The anorectics Didrex (1) [1-Phenyl-2-(N, N'-methyl-benzyl-amino)propane = Benzphetamine] and Frugalan (2) [1-Phenyl-2-(N, N'-methyl-furfuryl-amino)propane = Furfenorex] are metabolized to methamphetamine (3) (1-Phenyl-2-methylamino-propane) in man as demonstrated by GC-MS-analysis. Commercially available samples of the two drugs contained — besides other impurities — traces of methamphetamine (3).

Zusammenfassung. Die Appetitzügler Didrex (1) [1-Phenyl-2-(N, N'-methyl-benzyl-amino)propan — Benzphetamin] und Frugalan (2) [1-Phenyl-2-(N, N'-methyl-furfuryl-amino)propan = Furfenorex] werden — wie GC-MS-Analysen ergaben — beim Menschen zu Methamphetamin (3) (1-Phenyl-2-methylamino-propan) metabolisiert. Käufliche Muster beider Präparate enthielten neben anderen Verunreinigungen Spuren von Methamphetamin (3).

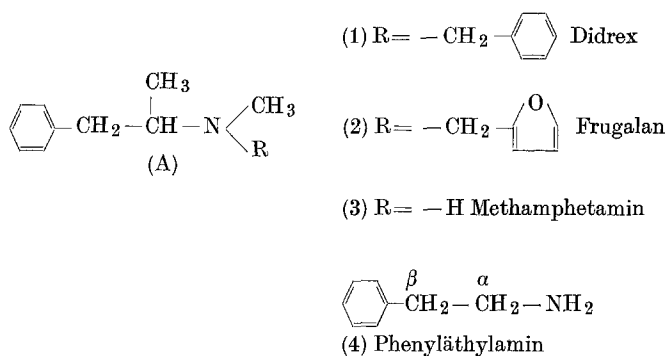
Key words: Appetitzügler, Metaboliten — Benzphetamin — Furfenorex — Methamphetamin, Metabolit des Benzphetamins.

Im Rahmen von Untersuchungen über Stoffwechselprodukte von Sympathomimetica mit Phenyläthylamin-Struktur (4) studierten wir den in vivo-Abbau von Verbindungen, die das Strukturelement (A) enthalten: Urinproben von Versuchspersonen, die die Appetitzügler Benzphetamin oder Furfenorex genommen hatten, wurden in der üblichen Weise gesammelt, auf Basen aufgearbeitet und die Extrakte mit der Kombination Gaschromatograph-Massenspektrometer untersucht (Bonnichsen et al., 1970; Hunneman, 1971) (s. exp. Teil). In allen Fällen wurde bei der GC-MS-Analyse in relativ großen Mengen als Hauptmetabolit der basischen Fraktion (Abb. 1 u. 4) Methamphetamin nachgewiesen: einerseits durch die Identität der Massenspektren von Metabolit (Abb. 2a) und Methamphetamin-Vergleichsprobe (Abb. 2b), andererseits gaschromatographisch durch Zugabe von Methamphetamin zur Probe des Harn-Extraktionsproduktes (Anwachsen des dem Methamphetamin entsprechenden Peaks im Gaschromatogramm der Probe).

Die gefundene Menge an Methamphetamin unterliegt Schwankungen, die u. a. von der Zeit der Probenahme und der Aufarbeitung abhängen. So wurde bei Versuchsperson D nach Einnahme von Frugalan (Tabelle 1) noch nach 72 Std

* Forschungsstipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes am Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen 1970; jetzt: Institut „Jožef Stefan“, YU-61001 Ljubljana, Jugoslawien.

** Institut für Rechtsmedizin der Universität Göttingen.



eindeutig Methamphetamin im Urin nachgewiesen. Außerdem genügt ein 5maliges Ausschütteln des Urins aus ammoniakalischer Lösung nicht, um alles Methamphetamin zu entfernen; denn anschließend konnte nach Alkalisieren der Lösung auf pH 13 (2 n NaOH) noch immer eine nachweisbare Menge an Metabolit extrahiert werden.

Tabelle 1. *Nachweis von Methamphetamin als Frugalanmetabolit*

Versuchspersonen	Eingenommene Dosis	Gefundene Konzentration	Nachgewiesene Menge an Methamphetamin in $\mu\text{g}/\text{Kapsel}$
A (36 Std-Sammelurin)	$2 \times 120 \text{ mg/die}$	$900 \mu\text{g}/2 \text{ l}$	150
B (36 Std-Sammelurin)	$2 \times 120 \text{ mg/die}$	$720 \mu\text{g}/3 \text{ l}$	120
C (48 Std-Sammelurin)	120 mg/die	$285 \mu\text{g}/2 \text{ l}$	95
D (24 Std-Sammelurin)	120 mg/die	$183 \mu\text{g}/1 \text{ l}$	61

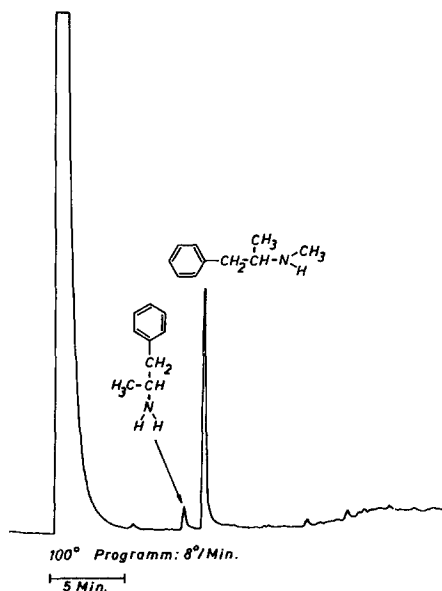


Abb. 1. Gaschromatogramm eines Basenextraktes aus Urin mit Metaboliten aus Frugalan (2)

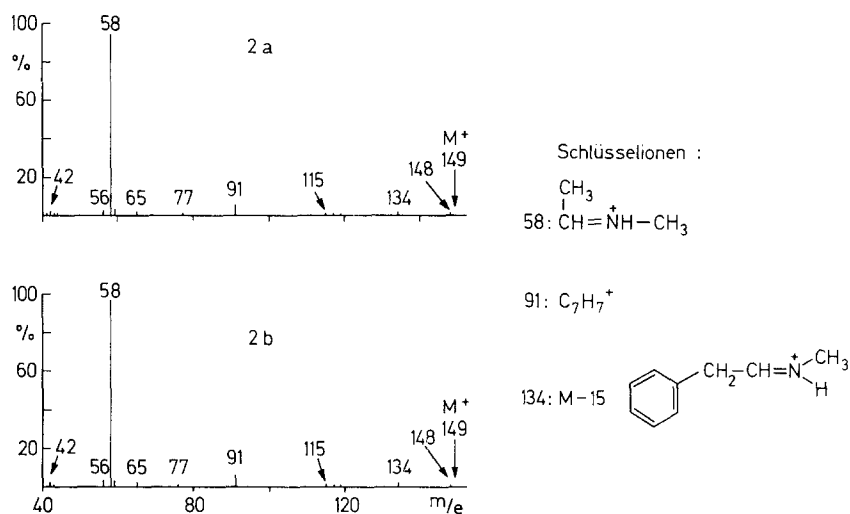


Abb. 2. a Massenspektrum des Hauptmetaboliten der basischen Fraktion von Frugalan (2) (ist identisch mit dem Hauptmetaboliten der basischen Fraktion von Didrex (1)). b Massenspektrum einer Methamphetamin (3)-Vergleichsprobe

Um auszuschließen, daß das gefundene Methamphetamin evtl. schon als Beimengung in den Appetitzüglern vorhanden war, untersuchten wir 2 verschiedene käufliche Frugalan-Proben. Es zeigte sich, daß die Präparate neben anderen Verunreinigungen bereits Methamphetamin enthielten (Abb. 3), und zwar in einer Menge von 20 µg/Kapsel. Wie aus der Tabelle hervorgeht, liegt die mit dem Appetitzügler aufgenommene jedoch deutlich unter der pro Kapsel ausgeschiedenen Methamphetaminmenge. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß die nachgewiesene Methamphetaminmenge nicht nur wegen der Aufarbeitungsverluste, sondern auch wegen der zeitlichen Begrenzung der Urinabnahme zu niedrig gefunden wurde.

Das Methamphetamin kann daher nur zum Teil von den Verunreinigungen der Präparate herrühren. In der Hauptmenge muß es durch Abbau des Furfenorex entstanden sein.

Der Vorpeak im Gaschromatogramm der Abb. 1 erwies sich auf Grund der Retentionszeit und des Massenspektrums als Amphetamin (1-Phenyl-2-amino-propan), das offensichtlich ebenfalls ein Metabolit ist (Beckett et al., 1967). Unverändertes Furfenorex war in den Urinproben der Versuchspersonen in nennenswerter Menge nicht nachweisbar; wohl aber in einer Urinprobe, welcher der Wirkstoff vor der Aufarbeitung zugesetzt worden war (Abb. 3).

Eine analoge Untersuchung mit 2 Versuchspersonen ergab, daß auch der Appetitzügler Didrex (1) zu Methamphetamin und einer kleinen Menge Amphetamin abgebaut wird (Abb. 4). Auch in diesem Fall wurde kein unveränderter Wirkstoff im Urin gefunden.

Das Ausgangsmaterial enthielt ebenfalls Methamphetamin, jedoch nur ca. 40 µg/Tablette, während im 36 Std.-Sammelurin einer Versuchsperson nach Einnahme von 6 Tabletten Didrex 133 µg Methamphetamin pro eingenommener Tablette nachgewiesen wurden.

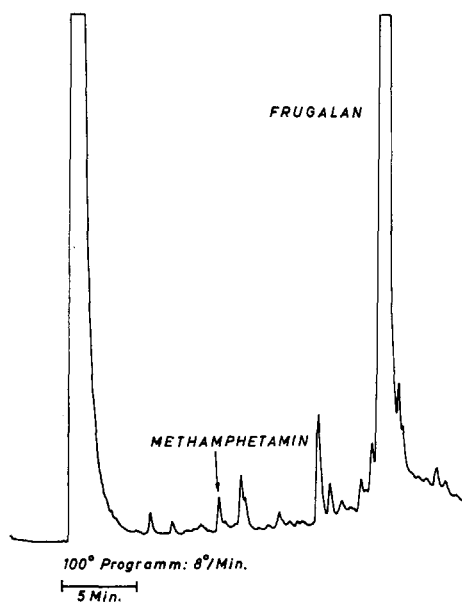


Abb. 3. Gaschromatogramm eines Basenextraktes einer Tablette Frugalan (2), die in 1 l Urin gelöst wurde

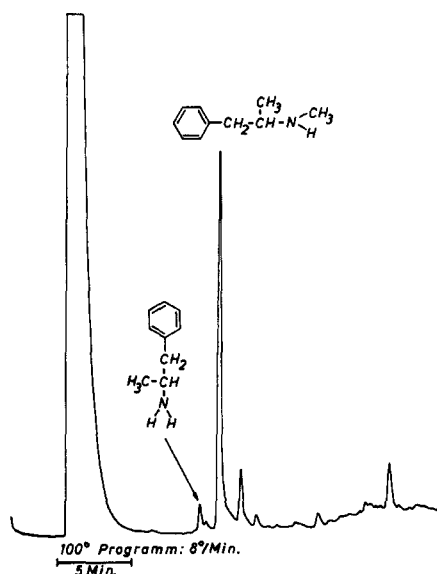


Abb. 4. Gaschromatogramm eines Basenextraktes aus Urin mit Metaboliten aus Didrex (1)

Der Gehalt an Methamphetamin in Didrex dürfte dadurch zu erklären sein, daß diese Verbindung durch Alkylierung von Methamphetamin mit Benzylchlorid synthetisiert wird (Heinzelman u. Aspergren, 1952).

Die Bildung von Methamphetamin beim Abbau von Verbindungen der Struktur (1) und (2) ist nach Beobachtungen von Beyer u. Vernon Lee (1942) durchaus verständlich: Beyer beschreibt, daß sympathomimetische Amine des Typs (4), die am α -C-Atom unverzweigt sind, sehr leicht enzymatisch abgebaut und daher nach oraler Einnahme nicht im Urin ausgeschieden werden, während Verbindungen, deren Aminogruppe an einem sekundären C-Atom steht, sehr viel stabiler gegenüber enzymatischen Angriffen sind. Dementsprechend ist Methamphetamin auch peroral wirksam. Didrex (1) und Frugalan (2) enthalten im Benzyl- bzw. Furfuryl-Rest ebenfalls der Aminogruppe benachbarte unverzweigte C-Atome und sollten daher leicht zu Methamphetamin abgebaut werden können.

Tatsächlich beobachteten Boissier et al. (1968), daß Ratten nach Verfütterung von Furfenorex in geringer Menge 4 Metaboliten ausschieden, von denen der Hauptbestandteil als Methamphetamin identifiziert wurde. Angaben über Methamphetamin als Stoffwechselprodukt der beiden Appetitzügler beim Menschen konnten wir in der uns zugänglichen Literatur nicht finden. Vree et al. (1969) erwähnen ohne Quellenangabe Amphetamin als Stoffwechselprodukt des Benzphetamins.

Auf Grund unserer Befunde wird man bei einem Nachweis kleiner Mengen von Methamphetamin und Amphetamin im Urin nicht unter allen Umständen auf die Einnahme eines diese Verbindungen als Wirkstoffe enthaltenden Präparates schließen können, was z. B. im Hinblick auf die Dopingkontrolle von Interesse ist (Chundela, 1969). Der Verdacht auf den Gebrauch von Dopingmitteln nach Einnahme von Benzphetamin (1) und Furfenorex (2) könnte vor allem deswegen entstehen, weil neben Methamphetamin keine augenfälligen Mengen der Ausgangsverbindungen oder anderer Abbauprodukte im Basenextrakt des Urins nachweisbar sind.

Experimenteller Teil

Aufarbeitung der Urinproben

Die gesammelten Urinproben (Tabelle 1) wurden jeweils mit 2 n HCl auf pH 1 eingestellt und 3mal mit 100 ml Äther extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Lösung mit NH_3 -Lösung auf pH 10 gebracht und erneut 5mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach Einengen der vereinigten Ätherextrakte aus basischer Lösung am Rotationsverdampfer bei Zimmertemperatur wurde die Lösung über wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet und das restliche Lösungsmittel unter Stickstoff abgedampft.

Bestimmungen der Methamphetamin-Menge nach Tabelle 1

Der Urin wurde wie oben beschrieben auf Basen aufgearbeitet. Nach Einspritzen einer Probe in das Kombinationsgerät wurden von jedem GC-Peak Massenspektren aufgenommen und somit die Lage des Methamphetamin-Peaks im Gaschromatogramm festgelegt. Dann wurde ein aliquoter Teil des Basenextraktes auf die gleiche Säule in einen Gaschromatographen gespritzt, der mit einem FID-Detektor ausgerüstet war. Durch Vergleich der Peakhöhe mit einer Methamphetamin-Eichkurve konnte die Menge des entstandenen Metaboliten ermittelt werden.

Aufnahme der Massenspektren und Gaschromatogramme

Alle Massenspektren wurden mit einem Kombinationsgerät CH-7 der Firma Varian-MAT GmbH aufgenommen. Der Gaschromatograph war ein Varian-Aerograph der Serie 1700. Wir benutzten ein „Ganz-Glas-System“. Die Säule von ca. 1,80 m Länge (1,5 mm Innendurchmesser) war gefüllt mit Chromosorb W, AW-DMCS (80—100 mesh), vorbehandelt mit 10% KOH und belegt mit 10% Apiezon L.

Einspritzblocktemperatur 250°, Säulentemperatur 100—270°: programmiert mit 8°/min, Detektorraumtemperatur 270°.

Hersteller der Präparate. Didrex: The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan. Frugalan: Laboratoires Diamant S.A., Puteaux (Hauts-de-Seine).

Literatur

- Beckett, A. H., Tucker, G. T., Moffat, A. C.: Routine detection and identification in urine of stimulants and other drugs, some of which may be used to modify performance in sport. *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 273—294 (1967).
- Beyer, K. H., Vernon Lee, W.: The fate of certain sympathomimetic amines in the body. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **74**, 155—162 (1942).
- Boissier, J. R., Hirtz, J., Dumont, C., Gérardin, A.: Le métabolisme du cyclohexylsulfamate de (+)N-méthyl-N-(furyl-2-méthyl)-phénylisopropylamine (cyclohexylsulfamate de fufénorex) chez le rat. *Ann. pharm. franç.* **26**, 215—226 (1968).
- Bonnichsen, R., Maehly, A. C., Mårde, Y., Ryhage, R., Schubert, B.: Determination and identification of sympathomimetic amines in blood samples from drivers by a combination of gas chromatography and mass spectrometry. *Z. Rechtsmedizin* **67**, 19—26 (1970).
- Chundela, B.: Erfahrungen mit der Doping-Kontrolle. *Beitr. gerichtl. Med.* **26**, 242—247 (1969).
- Heinzelman, R. V., Aspergren, B. D.: Physiologically active amines. Tertiary amines and quaternary salts related to β -(o-methoxy-phenyl)-isopropyl-N-methylamine. *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 925—927 (1952).
- Hunneman, D. H.: GC-MS bei der Drogenmißbrauch-Kontrolle. *Beitr. gerichtl. Med.* **28**, 268—276 (1971).
- Vree, T. B., Muskens, A. Th. J. M., van Rossum, J. M.: Some physico-chemical properties of amphetamine and related drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* **21**, 774—775 (1969).

Dr. J. Marsel
Organisch-Chemisches Institut der Universität
D-3400 Göttingen
Deutschland