

Die Aufklärung der Noludarzywischenfälle im Hamburger Hafenviertel (St. Pauli) mit Hilfe kombinierter Analysenmethoden

Präparative Dünnschichtchromatographie,
IR- und Massenspektrographie *

W. ARNOLD und H. F. GRÜTZMACHER

Chemisch-toxikologische Abteilung des Institutes für gerichtliche Medizin
und Kriminalistik (Direktor: Prof. Dr. E. FRITZ)
und Staatsinstitut für Organische Chemie (Direktor: Prof. Dr. K. HEYNS)
der Universität Hamburg

Eingegangen am 8. Oktober 1968

Aus der Gruppe der Piperidindione ist Noludar (Methyprylon) als ein Schlafmittel mit einer besonders ausgeprägten optimalen hypnotischen Wirkung zu bezeichnen. Es wurde im Jahre 1955 von der Firma Hoffmann-La Roche herausgebracht [8] und nimmt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften eine Mittelstellung zwischen den „short“- und „long acting“-Schlafmitteln ein. Es ist, wie aus verschiedenen klinischen Arbeiten hervorgeht, besonders geeignet zur Behandlung vorwiegend nervös bedingter Schlafstörungen sowie auch ausgesprochener Erregungszustände [7, 9]. Nach therapeutischer Gabe setzt ca. 30 min später die Wirkung ein, welche ungefähr 6—8 Std anhält. Sowohl nach längerer Anwendung als auch höheren, aber nichttoxischen Dosen werden unangenehme Begleiterscheinungen (Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen u. a.), wie sie sich bei Barbituraten häufig finden, kaum beobachtet.

In der Literatur sind einige Vergiftungsfälle hauptsächlich suicidalen Genese beschrieben worden. Meist gelang es jedoch, die betreffenden Personen am Leben zu erhalten, auch blieben keine bleibenden Schädigungen zurück, wenn eine rechtzeitige ärztliche Behandlung erfolgte. Die wenigen Noludar-Todesfälle sind, von einigen Ausnahmen abgesehen, nicht allein auf dieses Mittel, sondern auf zusätzliche, konkurrierende Todesursachen, u. a. auch auf die gleichzeitige Einnahme eines weiteren Giftes zurückzuführen. Auch die Sektionsergebnisse von tödlichen Noludaryergiftungen an unserem Institut bestätigen diese Annahme.

Im Rahmen pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungen wurden Stoffwechsel, Verteilung und Ausscheidung des Noludars sowohl tieryperimentell als

* Herrn Professor Dr. E. FRITZ zum 70. Geburtstag gewidmet.

auch am Menschen geprüft. PRIBILLA [12—14] gelang es, mit Hilfe physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden (UV, z.T. auch IR-Spektralanalyse) aus menschlichem Urin einige Metaboliten des Noludars, hierbei u.a. 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-hydroxymethyl-tetrahydropyridin zu isolieren und zu identifizieren. Vor kurzem wurde von BÖSCHE und SCHMIDT [2] ein neuer Noludar-Metabolit 2,4,6-Trioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin nachgewiesen.

Inzwischen hat sich gezeigt, daß Noludar wahrscheinlich doch nicht das in jeder Beziehung ideale Schlafmittel mit geringer Toxizität und optimaler therapeutischer Wirkung ist. In den letzten Jahren wurde bei vielen Personen eine Sucht, eine Abhängigkeit von Noludar festgestellt, die bei Entziehungskuren auch zu Abstinenzsymptomen führte. Möglicherweise beruhte dies auf der freien Verkäuflichkeit des Mittels in Apotheken¹. Außerdem erweckt wahrscheinlich die z.T. recht intensive Werbung und große Verbreitung von Noludar bei medizinischen Laien den Eindruck, daß es sich um ein besonders harmloses Schlafmittel handelt.

PETERS [10, 11] berichtete kürzlich, daß einige Noludarsüchtige die Schlafmitteleinnahme mit dem Genuß alkoholischer Getränke kombinieren, um über das Stadium einer angenehm empfundenen Euphorie nach meist wenigen Minuten in einen tiefen traumlosen Schlaf zu fallen. Aufgrund eigener klinischer Versuche stellte PETERS u.a. fest, daß die gleichzeitige Einnahme von Noludar zusammen mit alkoholischen Getränken einen narkotischen Zustand, meist in Verbindung mit einer retrograden Amnesie hervorrief. Es war daher zu befürchten, inzwischen hat sich dies auch bestätigt, daß von kriminellen Elementen diese Kombinationswirkung von Noludar und Alkohol dazu benutzt werden könnte, einen Menschen bewußtlos und damit wehrlos zu machen, um ihn dann ohne Gegenwehr auszurauben und anderen verbrecherischen Handlungen auszusetzen.

Schon seit einigen Jahren bestand in unterrichteten Kreisen der Hamburger Polizei der Verdacht, daß die besondere Umweltsituation und Atmosphäre im Hamburger Hafenviertel, vor allem in St. Pauli, von Verbrecherkreisen dazu benutzt wurde, bereits alkoholisierten Besuchern dieses Vergnügungsviertels ein schnell und sicher wirkendes Betäubungs- oder Schlafmittel zu verabreichen, um sie dann auszuplündern. Wenn auch in vielen derartigen Verbrechensfällen sowohl die Tatortsituation als auch die gesamte Sachlage in diese Richtung wies, so war es längere Zeit nicht möglich gewesen, einen der in Frage kommenden Täter zu überführen.

Anläßlich einer Polizeirazzia in St. Pauli fanden sich bei verschiedenen Zuhältern und anderen zweifelhaften Elementen kleine Arzneitropffläschchen, deren Etikett weitgehend entfernt war und die eine visköse,

1. Noludar unterliegt neuerdings der Rezeptpflicht.

nach Anis riechende Flüssigkeit enthielten. Eine chemische Untersuchung dieser Flüssigkeit ergab ihre Identität mit Noludartropfen. Einige Wochen später [1] erhielten wir von einer Polizeirevierwache in St. Pauli eine Urinprobe eines Beraubten zur Untersuchung auf berauschende und sedierende Substanzen übermittelt. Der Tathergang sprach für die unwissentliche Aufnahme eines schnellwirkenden Schlafmittels durch den Geschädigten.

Im Rahmen einer üblichen toxikologischen Harnanalyse — es standen leider nur 20 ml Urin zur Verfügung — fand sich in der Neutralfraktion des Analysenganges nach STAS-OTTO eine Fremdschubstanz, die ein IR-Spektrum zeigte, das eine gewisse Ähnlichkeit mit Noludar und dessen bis dahin bekannten Metaboliten aufwies, ohne jedoch mit diesen identisch zu sein. Zur Klärung wurden daher von einigen synthetischen Noludarderivaten²

1. 4,6-Dioxo-5,5-diäthyl-tetrahydronicotinsäure (Ro 1 — 9886);
2. 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-hydroxymethyl-tetrahydroxypyridin (Ro 1 7413);
3. 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyltetrahydropyridin (Ro 1 6462);
4. 2,4,6-Trioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin

die IR-Spektrogramme im Bereich von 1—15 sowie von 10—24 μ aufgenommen.

Ein Vergleich der IR-Spektren (s. S. 47—49) der verschiedenen Noludarivate mit dem Spektrum der aus der Urinprobe isolierten Fremdschubstanz — als St. Pauli-Metabolit (Noludar-Metabolit 5) deklariert — zeigt, daß zwar Übereinstimmungen in der Lage einiger Banden vorliegen, daß aber zusätzliche, besonders ausgeprägte Banden gegen eine Identität des unbekanntes Stoffes mit einem der bekannten Noludar-Metaboliten sprechen. Die Vermutung, daß diese differierenden Banden möglicherweise auf eingeschleppte Verunreinigungen bei der chemischen Aufarbeitung des Untersuchungsurins zurückzuführen waren, bestätigte sich nicht, auch nicht nach mehrfacher diffiziler Reinigung der isolierten Fremdschubstanz und nochmaliger Aufnahme eines IR-Spektrums.

Zum gleichen Zeitpunkt wurden von der Prosektur des Institutes Leichenasservate eines tödlichen Noludarvergiftungsfalles (suicidale Einnahme von ca. 50 g Reinschubstanz des Schlafmittels) zur Untersuchung übergeben. Bei der sorgfältigen Analyse der vorliegenden Organsubstrate fand sich nach mehrfacher dünnschichtchromatographischer Auftrennung der Stas-Otto-Neutralfraktionen einzelner Asservate ein IR-Spektrum, das sich mit dem Spektrum der Fremdschubstanz aus dem Untersuchungsurin als weitgehend identisch erwies. Damit war praktisch die

² Der Firma Hoffmann-La Roche sowie Herrn Prof. Dr. G. SCHMIDT, Tübingen, sei für die Überlassung der entsprechenden Substanzen vielmals gedankt.

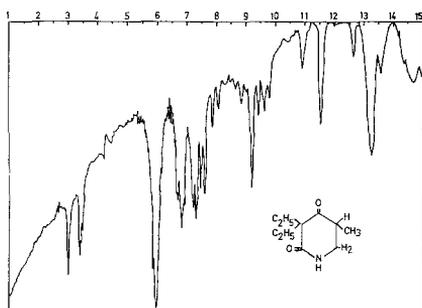


Abb. 1. Noludar.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin

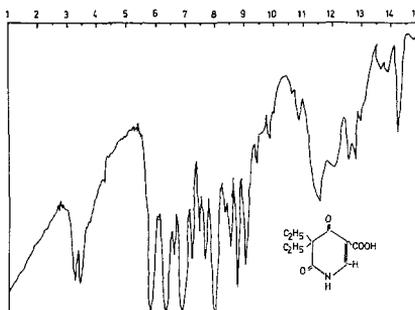


Abb. 2. Noludarmetabolit 1. 4,6-Dioxo-
5,5-diäthyl-tetrahyronicotinsäure

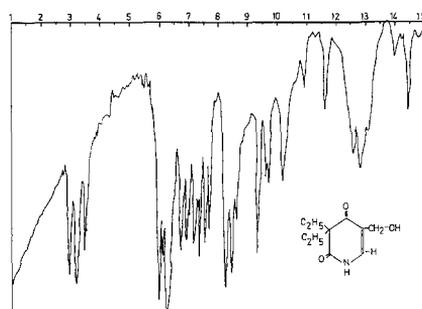


Abb. 3. Noludarmetabolit 2.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-hydroxymethyl-
tetrahydropyridin

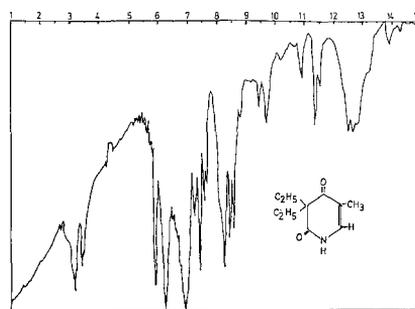


Abb. 4. Noludarmetabolit 3.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-
tetrahydropyridin

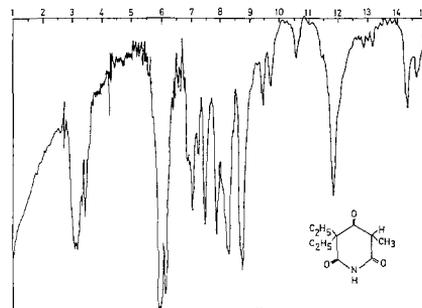


Abb. 5. Noludarmetabolit 4.
2,4,6-Trioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin

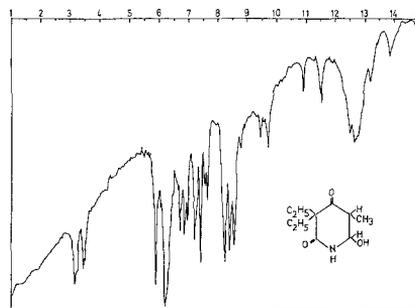


Abb. 6. Noludarmetabolit 5 (St. Pauli).
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-
methyl-6-hydroxypiperidin

Abb. 1—6. IR-Spektren von Noludar und seinen Metaboliten (1—5) im Bereich von 1—15 μ

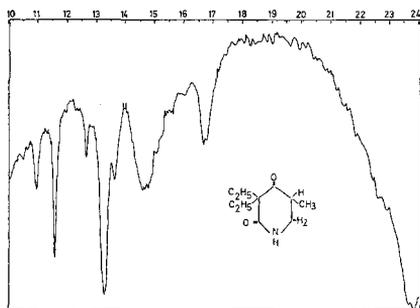


Abb. 7. Noludar.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin

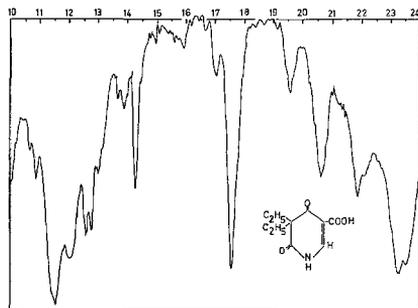


Abb. 8. Noludarmetabolit 1. 4,6-Dioxo-
5,5-diäthyl-tetrahydronicotinsäure

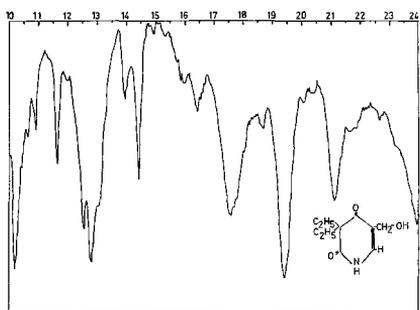


Abb. 9. Noludarmetabolit 2.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-hydroxymethyl-
tetrahydropyridin

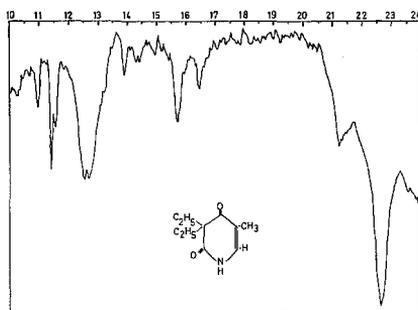


Abb. 10. Noludarmetabolit 3.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-
methyl-tetrahydropyridin

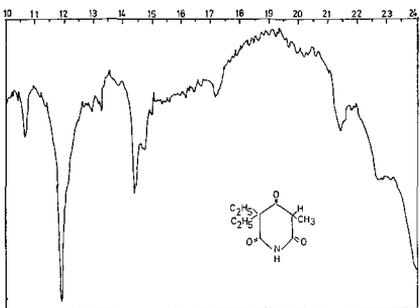


Abb. 11. Noludarmetabolit 4.
2,4,6-Trioxo-3,3-diäthyl-
5-methylpiperidin

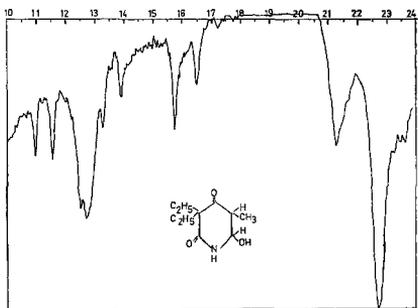


Abb. 12. Noludarmetabolit 5 (St. Pauli)
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-
6-hydroxypiperidin

Abb. 7—12. IR-Spektren von Noludar und seinen Metaboliten (1—5 im Bereich von 10—24 μ)

cm ⁻¹	Nolidar	N-Metabolit 1	N-Metabolit 2	N-Metabolit 3	N-Metabolit 4	N-Metabolit 5 (Sankt Pauli)
1500						
90	1489		1498	1492		1482
80	1482					
70						
60	1463, 1460	1464	1458	1462	1460	1453
50		1450		1454	1453	
40	1441	1443	1442			1436
30						
20					1422	
10						
1400			1405			
90		1392	1387	1389, 1385	1389	1376
80	1380				1380	
70						
60	1362		1366			1352
50				1355		
40		1342			1341	
30	1330		1333	1329		1323
20				1313		
10	1310	1307	1309			1308
1300						
90						
80						
70					1273	
60	1264	1259				
50						
40						
30	1230			1236, 1233		
20			1222	1219		
10					1212	
1200		1200				1215

Abb. 13. Lage der wichtigsten IR-Banden von Nolidar und seinen Metaboliten (1—5) im Fingerprintgebiet

Beweiskette geschlossen, daß es sich bei diesem unbekanntem Fremdstoff, aus dem Urin des St. Pauli-Opfers isoliert, um ein Abbauprodukt von Nolidar handelte.

Durch massenspektrographische Untersuchungen der einzelnen Nolidar-derivate und des St. Pauli-Metaboliten war es möglich, dieses strukturell noch unbekanntes Abbauprodukt als 3,3-Dioxo-5-diäthyl-5-methyl-6-hydroxypiperidin zu identifizieren. Wahrscheinlich ist dieser neue Metabolit eine Oxydationsvorstufe des von BÖSCHE und SCHMIDT [2] entdeckten Derivates.

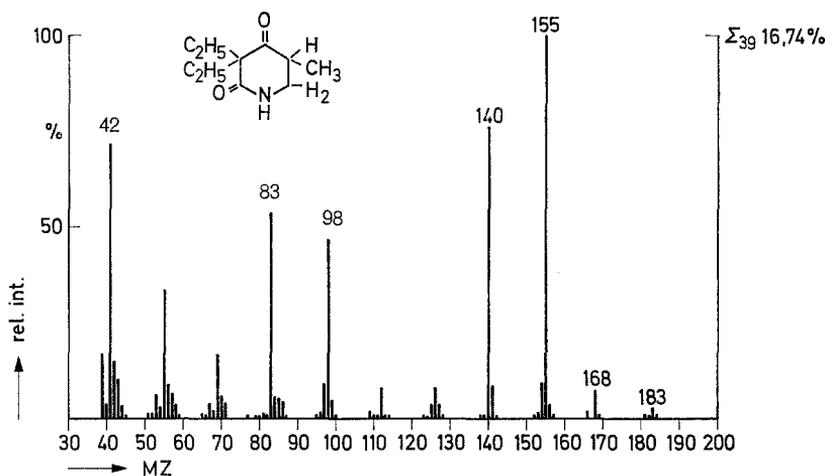


Abb. 14. Massenspektrum von Noludar. 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin

Bei Betrachtung der einzelnen Massenspektren fällt auf, daß alle untersuchten Noludarderivate meist sehr ausgeprägte Peaks der Massenzahlen 98 und 83 zeigen. Die Entstehung dieser beiden Peaks ist jedoch nicht einheitlich. So kommt es bei Noludardervaten ohne Ringdoppelbindung im Rahmen einer cyclischen Elektronenumlagerung zur Aufspaltung des Ringes in 3 Bruchstücke mit den Massenzahlen 98, 43 und 42 (Beispiel Noludar), wobei das Ion mit der Massenzahl 98 die beiden Äthylradikale enthält, welche an einer C=C-Doppelbindung substituiert sind. An dem zweiten C-Atom der Doppelbindung hängt noch ein Sauerstoffatom. Das Radikal mit der Massenzahl 43 entspricht dem NHCO-Bruchstück, das sich auch beim massenspektrographischen Zerfall von Barbitursäurederivaten findet [4—6]. Aus dem Ion mit der Massenzahl 98 entsteht durch Abspaltung eines CH₃-Radikals ein Ion mit der Massenzahl 83 (s. Abb. 22, S. 55).

Bei Noludarverbindungen mit Doppelbindungen im Ring (Beispiel 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyltetrahydropyridin, Massenzahl 181) kann bei einer Ringspaltung ebenfalls, wie vorstehend beschrieben, ein Ion mit der Massenzahl 98 entstehen. Das zugleich gebildete Ion mit der Massenzahl 83 enthält dann neben einer C=C-Doppelbindung eine Methylgruppe sowie ein mit 2 H-Atomen substituiertes Stickstoffatom (s. Abb. 23, S. 55).

Wieder anders verläuft die Ringspaltung bei dem Trioxo-methylon-Metaboliten. Hier finden sich neben dem wie vorstehend konfigurierten Ion mit der Massenzahl 98, aus dem weiter durch CH₃-Abspaltung ein Ion der Massenzahl 83 entsteht, noch Ionen mit der Massenzahl 97 und 100 (s. Abb. 24, S. 56).

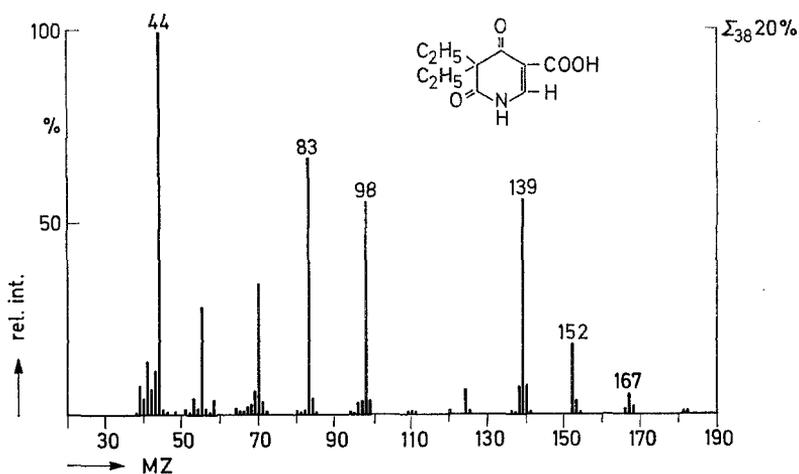


Abb. 16. Massenspektrum von Nocard-Metabolit 1.
4,6-Dioxo-5,5-diäthyl-tetrahydronicotinsäure

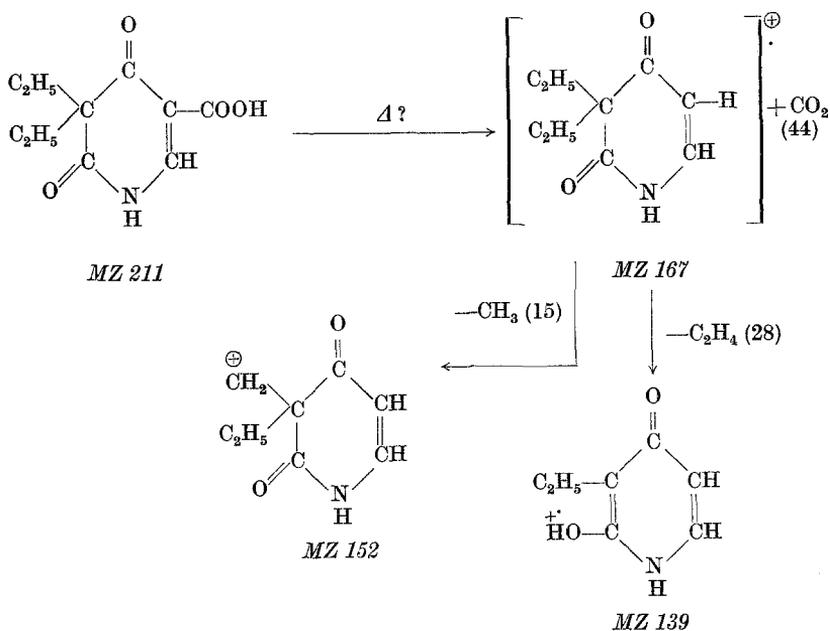


Abb. 17. Massenspektrographisches Zerfallsschema von Nocard-Metabolit 1

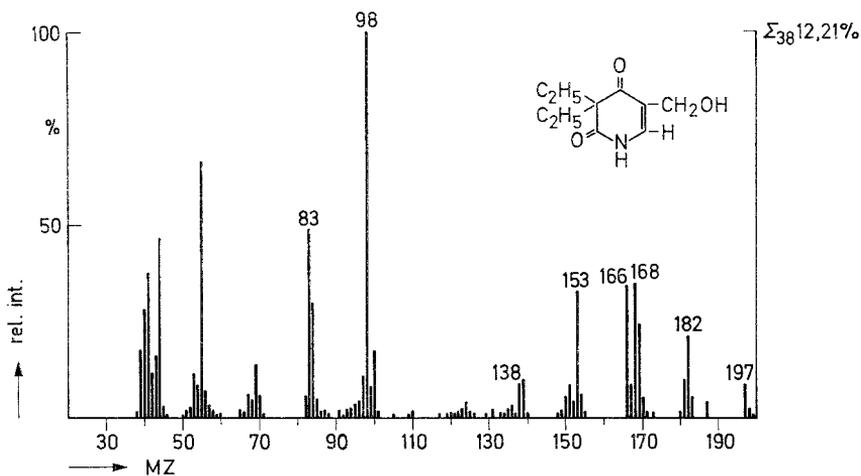


Abb. 18. Massenspektrum von Noludar-Metabolit 2.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-hydroxymethyl-tetrahydropyridin

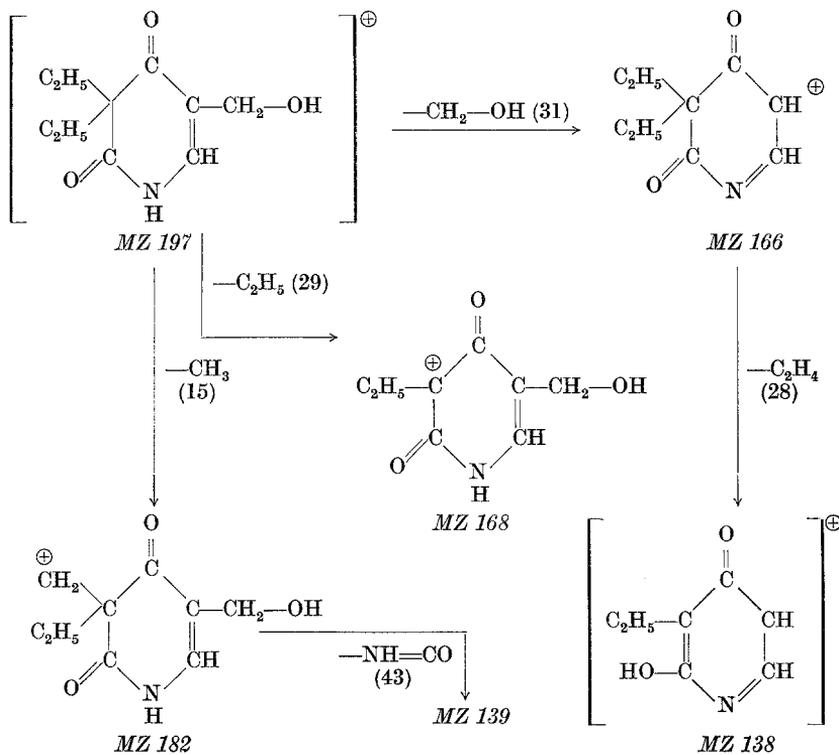


Abb. 19. Massenspektrographisches Zerfallsschema von Noludar-Metabolit 2

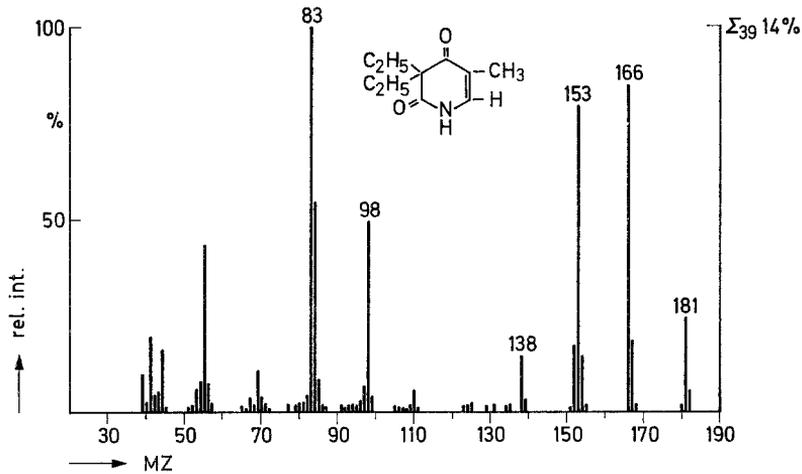


Abb. 20. Massenspektrum von Noludar-Metabolit 3.
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-tetrahydropyridin

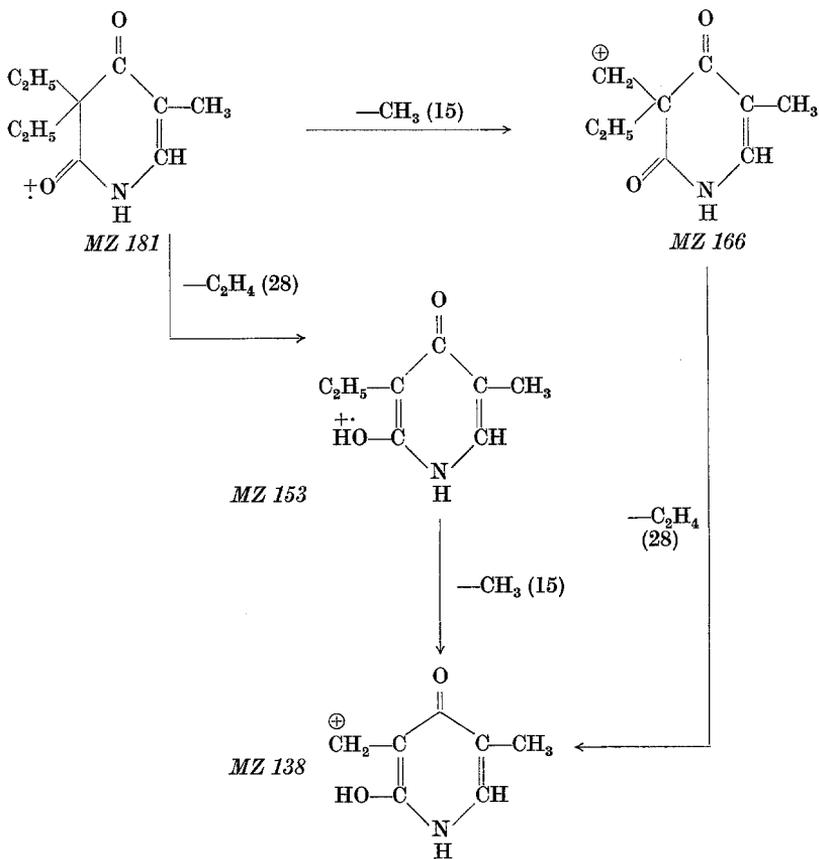


Abb. 21. Massenspektrographisches Zerfallsschema von Noludar-Metabolit 3

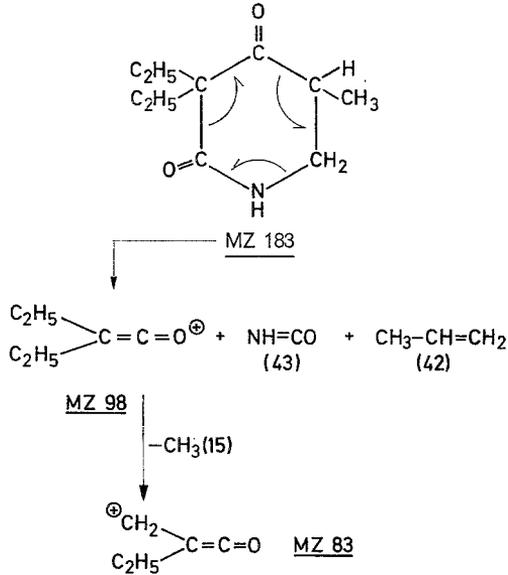


Abb. 22. Massenspektrographische Teilerfallsschema für alle Nolidarivate (Metaboliten) ohne Doppelbindung im Ring

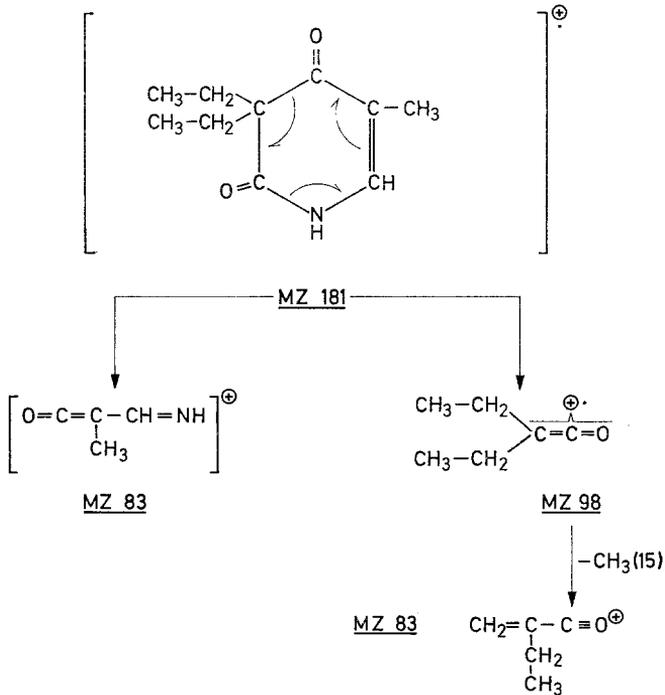


Abb. 23. Massenspektrographisches Teilerfallsschema für alle Nolidarivate (Metaboliten) mit Doppelbindung im Ring

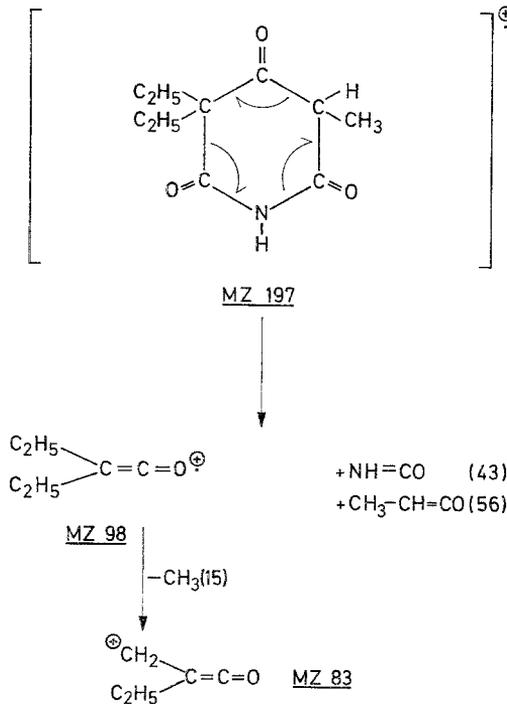


Abb. 26. Massenspektrographisches Zerfallsschema II von Noludar-Metabolit 4

beobachtet wurde³. Das richtige Molekulargewicht des isolierten Metaboliten beträgt daher 199.

Bei eingehender Überprüfung der vorstehenden Massenspektren einschließlich ihrer Zerfallsschemata geht hervor, daß Noludar und seine Derivate in ihrem massenspektrographischen Verhalten eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Barbituraten aufweisen.

In den weiteren Monaten des Jahres 1966 wurde eine große Zahl weiterer Noludarverbrechen an Hand des geglückten Noludarnachweises in Urinproben von geschädigten Personen aufgedeckt. Die Täter wurden ihrer Aburteilung zugeführt [3]. Inzwischen wurden von der Herstellerfirma Hoffmann-La Roche aufgrund dieser gerichtlich erwiesenen Gefährlichkeit die Noludartropfen aus dem Handel gezogen, so daß seit

3. UV-Kurve, Schmelzpunktbestimmung und Elementaranalyse des neuen Metaboliten konnten nicht aufgenommen bzw. durchgeführt werden, da sich aus biologischem Material zu geringe (maximal 200—300 µg), meist auch noch etwas verunreinigte Substanzmengen isolieren ließen. Auch war bisher aus technischen Gründen eine synthetische Darstellung dieses Noludar-Derivates noch nicht möglich, um auf diesem Wege die vorgenannten analytischen Daten zu erhalten. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird demnächst berichtet.

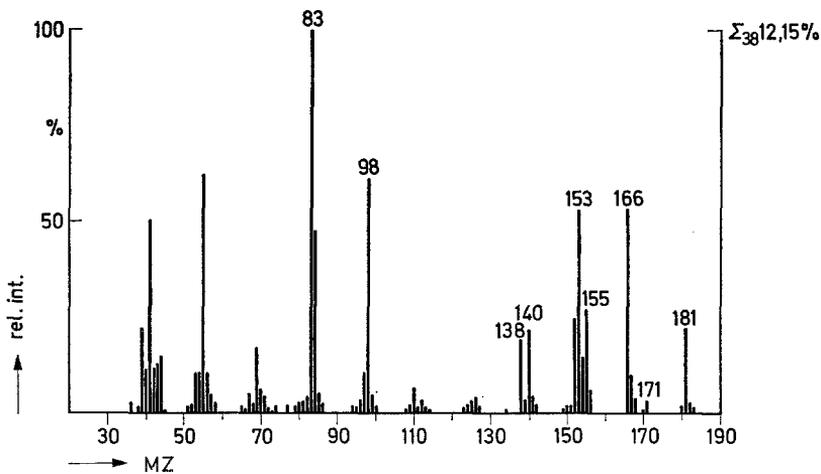


Abb. 27. Massenspektrum von Noludar-Metabolit 5 (St. Pauli).
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-6-hydroxypiperidin

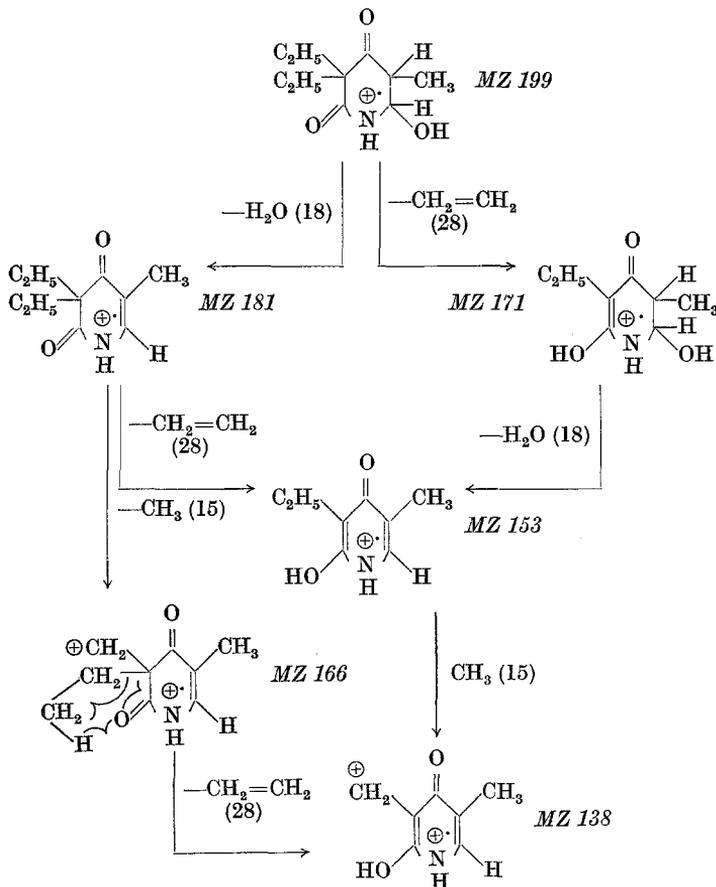


Abb. 28. Massenspektrographisches Zerfallsschema von Noludar-Metabolit 5
(St. Pauli). 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-6-hydroxypiperidin

Anfang 1967 derartige Delikte in St. Pauli, von einigen wenigen Fällen abgesehen, nicht mehr vorkommen.

Zusammenfassung

In den Jahren 1965/66 kam es vermehrt zu Beraubungsdelikten im Hamburger Hafenviertel (St. Pauli). Nach den Tatumständen war anzunehmen, daß wahrscheinlich den meist mehr oder weniger alkoholisierten Opfern unbeobachtet ein schnell wirkendes Schlaf- oder Betäubungsmittel beigebracht wurde. Die chemische Untersuchung polizeilich sichergestellter Urinproben der Geschädigten führte zur Isolierung eines Fremdstoffes aus einzelnen dieser Harnasservate, der mit Hilfe kombinierter Analysenmethoden (präparative Dünnschichtchromatographie, IR- und Massenspektrographie) als ein neuer Noludar-Metabolit (2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-6-hydroxypiperidin) identifiziert wurde.

Summary

In 1965/1966 the deprivation delicts in the port-quarter of St. Pauli, Hamburg, increased. According to the facts of these cases one could suppose that instantly effective sleeping-drugs or narcotics were given to the more or less alcoholized victims without their knowledge. By chemical investigations of portions of urine of these persons, secured by the police, an unknown substance was isolated. This substance was identified by aid of combined analytical methods (preparative thin-layer chromatography, IR-, and mass-spektrography) as a new Noludar metabolite (2,4-Dioxo-3,3-diethyl-5-methyl-6-hydroxypiperidine).

Literatur

1. ARNOLD, W.: Unbemerkte Beibringung von Schlafmitteln in alkoholischen Getränken. *Kriminalistik* **20**, 363 (1966).
2. BÖSCHE, J., u. G. SCHMIDT: Der Methyprylon-Metabolit 2,4,6-Trioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin. *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 548—550 (1966).
3. GERKENS, E.: Noludar-Tropfen als Werkzeug zum Raub. *Kriminalistik* **21**, 253—255 (1967).
4. GRÜTZMACHER, H. F.: Massenspektrometrie und ihre Anwendung zur Analyse von Arzneimitteln. *Dtsch. Apoth.-Ztg* **106**, 377—382 (1966).
5. —, u. W. ARNOLD: Massenspektren von Barbitursäurederivaten Tetrahedron. *Letters* **13**, 1465—1374 (1966).
6. — — Massenspektrophotometrische Strukturanalysen von Barbitursäuren. Vortrag, Chemie-Dozenten Tagung, Würzburg 1966.
7. N. N.: Über das Verhalten eines neuen Schlafmittels aus der Piperidinreihe im Stoffwechsel. Noludar, Sammelreferat B, Persedon „Roche“, Sammelreferat A, Dt. Hoffmann-La Roche AG., Wiss. Abt.
8. Erfahrungen mit einem neuen barbituratfreien Schlaf- und Beruhigungsmittel. Noludar, Noludaretten, Sammelreferat A, Dt. Hoffmann-La Roche AG., Wiss. Abt.

9. PELLMONT, B., A. STUDER u. R. JÜRGENS: „Noludar“, ein neues Schlafmittel der Piperidinreihe. Schweiz. med. Wschr. **85**, 350—354 (1955).
10. PETERS, U. H.: Kriminologische Bedeutung einer Kombination von Alkohol und Schlafmittel. Kriminalistik **20**, 455—456 (1966).
11. — Kombination von Noludar und Alkohol, Sucht und einmalige Vergiftungen. Med. Klin. **61**, 1455—1458 (1966).
12. PRIBILLA, O., u. G. ZILLINGER: Die Ausscheidung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin beim Menschen und ihre Beeinflussung durch einige Arzneimittel. Arzneimittel-Forsch. **6**, 681—685 (1956).
13. PRIBILLA, O.: Ein Ausscheidungsprodukt nach Gaben von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpyridin beim Menschen Arzneimittel-Forsch. **6**, 756—760 (1956).
14. — Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydro-pyridin- und Piperidin-Reihe. Arch. Toxikol. **18**, 1—86 (1959).

Dozent Dr. med. Dr. rer. nat. WOLFGANG ARNOLD
2 Hamburg-Lokstedt, Butenfeld 34

Dozent Dr. H. F. GRÜTZMACHER
2 Hamburg 13, Papendamm 6