

# Methodenentwicklung zum Nachweis von Bromdiphenylmethan im Spurenbereich

Hausherr Matthias

Bachelorarbeit 2011  
Molecular Life Sciences 2008, Chemie

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde beobachtet, dass der indirekte Nachweis von Bromdiphenylmethan eine höhere Empfindlichkeit aufweist. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, welche sich für den indirekten Nachweis gut eignen. Als Lösemittel sollte DMSO verwendet werden, da es die grösste Probenlöslichkeit aufweist. Es wurden Versuche durchgeführt, um zu bestimmen, welche Derivate in den verschiedenen Lösemitteln entstehen können. Die Probe weist eine Verunreinigung durch das Derivat (Diphenylcarbinol) von Bromdiphenylmethan auf. Es konnte nicht bestätigt werden, woher die Verunreinigung stammt.

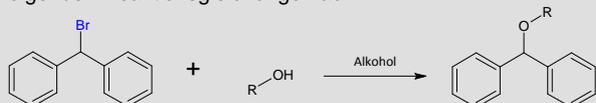
## AUFGABENSTELLUNG

Bei der Synthese von  $\beta$ -Lactam Antibiotika kann es zu einer Verunreinigung mit Bromdiphenylmethan kommen. Ziel dieser Arbeit ist es, eine analytische Methode zu entwickeln, um Bromdiphenylmethan im  $\beta$ -Lactam Antibiotika Wirkstoff, beziehungsweise dessen Produktionsvorstufen, nachweisen zu können. Die neue Methode soll empfindlich genug sein, um Spuren unter 5ppm beweisen zu können.

Zusätzlich soll der Einfluss der Matrixeffekte und der Geräteparameter auf die analytische Methode überprüft werden. Ebenfalls sollen verschiedene analytische Kenngrössen abgeschätzt und überprüft werden, um die Methode zu verifizieren. Abschliessend sollen Proben gemessen werden und bei den gemessenen Werten beurteilt werden, ob die Verunreinigung den erlaubten Grenzwert allenfalls überschreitet.

## RESULTATE

Das Bromdiphenylmethan wurde mittel GC/MS untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass in verschiedenen Lösemitteln eine Derivatisierung zu beobachten ist. Die Derivatisierungen laufen nach folgenden Reaktionsgleichungen ab:



In Alkoholen entsteht der entsprechende Ether.



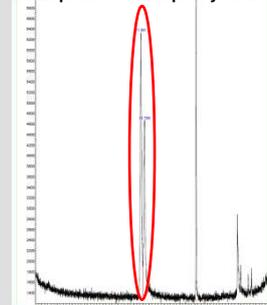
In DMSO und DMF entsteht das Diphenylcarbinol, da das Bromdiphenylmethan mit den darin enthaltenen Wasserspuren reagiert. Diese Derivatisierungen haben eine Erhöhung der Empfindlichkeit zur Folge, was somit den Nachweis geringerer Mengen an Bromdiphenylmethan ermöglicht.

Um den Wirkstoff und das Bromdiphenylmethan (Analyt) in Lösung zu bringen, wird DMSO verwendet, da es für die beiden Substanzen die höchste Löslichkeit aufweist.

Das Trennprogramm des GC konnte die beiden Substanzen, das Benzophenon und das Diphenylcarbinol, nicht vollständig voneinander abtrennen.

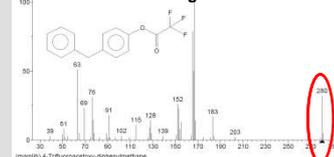
Das Benzophenon ist im Wirkstoff enthalten und das Diphenylcarbinol wird in DMSO und DMF gebildet. Durch die Probeninjektion wird der Liner stark belastet, dadurch werden sehr viele Blanks zwischen den einzelnen Injektionen nötig. Es hat sich gezeigt, dass 8 Blanks genügen, um das Problem zu lösen.

Benzophenon und Diphenylcarbinol



Da die meisten entstandenen Fragmente sehr ähnlich zu den anderen Derivaten von Bromdiphenylmethan sind, sollte ein spezielles Reagenz im Überschuss verwendet werden, um ein sehr spezifisches Fragment zu erhalten und somit die Spezifität erheblich zu steigern.

Derivat mit Trifluoressigsäurezusatz



Bei der Probe wurde die Abwesenheit des Bromdiphenylmethans nicht vollständig geklärt und sollte überprüft werden, da das Derivat (Bromdiphenylmethan) schon in der Probe direkt gemessen werden konnte.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Die Derivatisierung mit Wasser im Lösemittel DMSO hat sich als die Beste herausgestellt, da dadurch die Empfindlichkeit der Methode erheblich verbessert werden konnte und auch die Probenlöslichkeit kein Problem darstellt. Für das Temperaturprogramm musste darauf geachtet werden, dass alle Substanzen basisliniengetreunt werden konnten. Dies konnte nicht erreicht werden, da die beiden Substanzen einen zu ähnlichen Siedepunkt aufweisen.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass in der Probe bereits das Diphenylcarbinol vorhanden ist. Das würde den Schluss zulassen, dass in der Probe noch Bromdiphenylmethan vorhanden ist, welches einen viel höheren Gehalt als 5ppm aufweist und deshalb entfernt werden müsste. Dazu könnte man eine zusätzliche Kristallisation in Betracht ziehen.

## AUFTRAGGEBER

Basilea Pharmaceutica  
International Ltd.  
Grenzacherstrasse 487  
PO Box  
4005 Basel



## BEGLEITDOZENT: Prof. Dr. Götz Schlotterbeck

EXPERTE: Dr. Markus Ehrat