

**Zur toxikologischen Thallium-Bestimmung**  
Mikrotitration von Thallium(I)-jodid

Von Dr. P. H. SCHULITZ

Aus der chemisch-physiologischen Abteilung des Allgemeinen  
Krankenhauses Barmbek in Hamburg

Der toxikologische Thallium-Nachweis in Harn oder Organen führt über die Zersetzung des organischen Materials, Befreiung von störenden Substanzen und weitgehende Einengung der Endlösung ( $0,25\text{--}0,5 \text{ cm}^3$ ) zur Fällung des Metals mit Kaliumjodid als Thallium(I)-jodid, dessen Identität spektroskopisch gesichert werden kann. Kleine Thallium-Mengen können derart nur an nähernd quantitativ geschätzt werden.

Wir benötigten ein quantitatives Verfahren für kleine Thallium(I)-jodid-Mengen, das auch bei Vergiftungen exakte Angaben ermöglicht. Die bisher bekannten gravimetrischen oder titrimetrischen Methoden setzen zu große Thallium-Mengen voraus.

Es gelang uns, das Thallium(I)-jodid in Anlehnung an eine von uns angegebene Mikrotitration\* von Quecksilber(II)-jodid titrimetrisch zu bestimmen (Fehlergrenze bei etwa  $100 \gamma \pm < 2\%$ ). Dabei wird das Thallium(I)-jodid mit Jodmonochlorid umgesetzt und das frei werdende Jod mit Kaliumjodat titriert. Zu diesem Zweck wird das zentrifugierte Thalliumjodid zur Entfernung von überschüssigem Kaliumjodid nach Abgießen der überstehenden Lösung mit 80 proz. Alkohol aufgewirbelt und erneut zentrifugiert (Vorgang wiederholen). Auf das Thallium(I)-jodid lässt man ein Gemisch von  $1 \text{ cm}^3$  Jodmonochlorid und  $1 \text{ cm}^3$  38 proz. Salzsäure einwirken und überführt das Reaktionsgemisch quantitativ in ein mit Glasstopfen verschlossenes Reagenzglas, das  $0,5 \text{ cm}^3$  Tetrachlorkohlenstoff enthält. Beim Schütteln löst sich eine dem Thallium entsprechende Menge Jod mit rot-violetter Farbe in Tetrachlorkohlenstoff. Je nach Tiefe der Färbung titriert man mit  $n/100$  oder  $n/400 \text{ KJO}_3$  auf Farblosigkeit.

$$1 \text{ cm}^3 n/100 \text{ KJO}_3 \sim 0,341 \text{ mg Tl.}$$

$$0,1 \text{ cm}^3 n/400 \text{ KJO}_3 \sim 8,5 \gamma \text{ Tl.}$$

Einzelheiten der Methode werden anderenorts mitgeteilt werden.

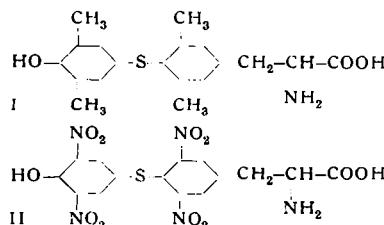
Eingeg. am 26. Oktober 1953 [Z 93]

**Synthese des Tetramethyl- und des  
Tetranitro-thiothyronins**

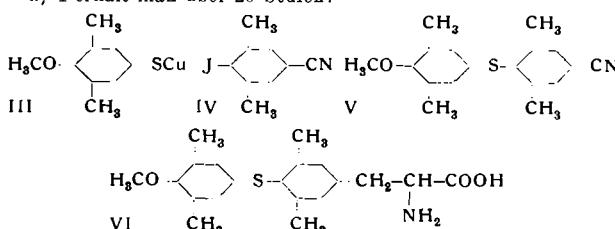
Von Privatdoz. Dr. HANS-JOACHIM BIELIG, ARNO  
REIDIES und KARL SCHRÖDER

Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,  
Institut für Chemie

Als Analoga des von Harington<sup>1)</sup> synthetisierten Thioryoxins wurden  $\alpha$ -L-3,5,3',5'-Tetramethyl-thiothyronin (I) und L-3,5,3',5'-Tetranitro-thiothyronin (II) dargestellt.



a) I erhält man über 20 Stufen:



1.) Mercaptid-Komponente(III): Frisch destilliertes 2,6-Dimethylanilin<sup>2)</sup> ( $K_{p_{13}} 94\text{--}95^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{18} = 1,560$ ) wird als Sulfat diaziotiert und mit 3 proz. Schwefelsäure zum 2,6-Dimethylphenol verkocht (kaum gelbe Nadeln,  $F_p 46\text{--}47^\circ\text{C}$  nach Dest.;  $K_{p_{18}}$

\*) Arch. Pharmazie u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges., erscheint demnächst.

<sup>1)</sup> C. R. Harington, Biochemic. J. 43, 434 [1948].

<sup>2)</sup> Präparat der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen.

$89\text{--}91^\circ\text{C}$ <sup>3)</sup>. Man methyliert mit Dimethylsulfat — 10 proz. Natronlauge zum farblosen 2,6-Dimethyl-anisol ( $K_{p_{13}} 73\text{--}77^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{18} = 1,510$ ), das in einem siedenden Gemisch von Eisessig — Acetanhydrid (2:1) beim Zutropfen von Salpetersäure ( $d = 1,49$ ) und Fällung mit Eiswasser das 2,6-Dimethyl-4-nitroanisol liefert (farbl. Nadeln,  $F_p 89\text{--}90^\circ\text{C}$  aus Methanol). Direkte Nitrierung von 2,6-Dimethylphenol und nachfolgende Methylierung ergibt wesentlich geringere Ausbeuten<sup>4,5)</sup>. Katalytische Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in warmem Äthanol führt in 4 h zum 2,6-Dimethyl-4-amino-anisol (schneeweisse Nadeln,  $F_p 58\text{--}60^\circ\text{C}$  aus Benzин). Als Sulfat diaziotiert und mit Kalium-xanthogenat der Leuckardschen Reaktion<sup>6)</sup> unterworfen, erhält man bei alkoholisch-alkalischer Verseifung des rohen Xanthogensäureesters nach Ansäuern mit 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und Wasserdampfdestillation in Gegenwart von Zinkstaub 2,6-Dimethyl-4-mercaptop-anisol (hellgelbes, intensiv Mercaptan-artig riechendes Öl,  $K_{p_{14}} 125\text{--}128^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{20} = 1,561$ ). Wird dies in Äthanol gelöst und unter Stickstoff zu einer wässrigen Lösung von Diammin-kupfor(I)-chlorid gegeben, so fällt  $\text{Cu}(I)\text{-mercaptid}$ , III, aus (gelbe Blättchen aus Pyridin).

2.) Halogen-Komponente(IV). 2,4-Dimethylanilin<sup>2)</sup> wird mit Acetanhydrid in die N-Acetyl-Vorbindung ( $F_p 122\text{--}124^\circ\text{C}$ ) übergeführt, durch Eintragen in Salpetersäure ( $d = 1,40$ ) unterhalb  $30^\circ\text{C}$  zum 2,4-Dimethyl-6-nitro-N-acetanilid nitriert (hellgelbe Prismen,  $F_p 172\text{--}174^\circ\text{C}$  aus Methanol) und dieses durch Entacetylierung mittels siedender Salzsäure ( $d = 1,19$ ) in das freie 2,6-Dimethyl-6-nitro-anilin (ziegelrote, dünne Prismen vom  $F_p 69^\circ\text{C}$  aus Methanol) verwandelt<sup>7)</sup>. Die Amino-Gruppe eliminiert man nach Diazotierung in alkoholisch-schwefelsaurer Lösung durch 20 min Erwärmen auf dem Wasserbad und treibt das 3,5-Dimethyl-nitrobenzol mit Wasserdampf ab (hellgelbe Prismen,  $F_p 68\text{--}70^\circ\text{C}$  aus Methanol)<sup>8)</sup>. Es lässt sich direkt in p-Stellung zur Nitro-Gruppe mit Jodchlorid in Anwesenheit von wasserfreiem Eisen(III)-chlorid und siedendem  $\text{CCl}_4$  als Lösungsmittel innerhalb 12 h zum 3,5-Dimethyl-4-jod-nitrobenzol jodieren (fast farbl. Nadeln,  $F_p 132\text{--}134^\circ\text{C}$  aus Methanol). Katalytische Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in warmem Alkohol ergibt das an Luft unbeständige 3,5-Dimethyl-4-jod-anilin (farbl. Nadeln aus Methanol,  $F_p 115\text{--}117^\circ\text{C}$ ), welches direkt durch Einleiten von  $\text{HCl}\text{-Gas}$  als farbloses, beständiges Chlorhydrat gefällt wird ( $F_p 229\text{--}231^\circ\text{C}$  aus Methanol). Zur Umwandlung in das 3,5-Dimethyl-4-jodbenzonitril IV (dünne, ockergelbe Prismen,  $F_p 136\text{--}138^\circ\text{C}$  aus Ligroin) wird das Chlorhydrat in Eisessig mit Amylnitrit diazotiert, mit frischbereiteter wässriger Lösung von Kupfer(I)-dopelycyanid zunächst unterhalb  $13^\circ\text{C}$ , dann bei  $70^\circ\text{C}$  behandelt und das Reaktionsprodukt mit Benzol extrahiert.

3.) Verätherungsreaktion und Aufbau der Seitenkette: Versuche, das 2,6-Dimethyl-4-mercaptop-anisol wie üblich als Natriumsalz mit der Halogenkomponente zum aromatischen Thioäther zu verknüpfen, waren erfolglos. Die Verätherung gelingt aber glatt mit dem Kupfer(I)-mercaptid III und dem 3,5-Dimethyl-4-jod-benzonitril IV in siedendem Phenol, wenn das Verdunstungsmittel während der Reaktion abdestilliert (2 h) und noch 2 h bei  $235^\circ\text{C}$  gehalten wird. Nach Extraktion mit Äther, Kristallisieren aus Methanol und Waschen mit Benzin hinterbleibt das 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-benzylecyanid V (farbl. Prismen vom  $F_p 112\text{--}114^\circ\text{C}$  aus Benzin). Die Umsetzung der Kupfer(I)-mercaptide hat sich uns noch in weiteren Fällen zur Darstellung sonst schwer zugänglicher aromatischer Sulfide als geeignet erwiesen.

Das in Chloroform gelöste Nitril V führt man durch 12 h Einwirkung von Zinn(II)-chlorid in  $\text{HCl}$ -haltigem Äther bei Raumtemperatur und nachfolgende Zersetzung mit verd. Salzsäure in den entspr. Benzaldehyd über (farbl. Prismen,  $F_p 107\text{--}108^\circ\text{C}$  aus Eisessig oder Methanol). Reduziert wird, nach Meerwein-Ponndorf<sup>9)</sup>, mit Aluminium-isopropylat zum Benzylalkohol (farbl. Nadeln,  $F_p 80\text{--}82^\circ\text{C}$  aus Bonzin); chloriert, nach Harington<sup>1)</sup>, mit  $\text{PCl}_5$  in Chloroform zum Benzylchlorid, das mit Petroläther extrahiert wird (farbl. Prismen,  $F_p 99\text{--}100^\circ\text{C}$  aus Benzin). Zur Darstellung des 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-phenacylamino-benzylecyanigsäure-methylesters (rein weiße Nadeln,  $F_p 170\text{--}172^\circ\text{C}$  aus Methanol) wird in der von Ehrhart<sup>10)</sup> angegebenen Weise mit dem Natrium-

<sup>3)</sup> E. Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2036 [1903].

<sup>4)</sup> K. Auwers u. T. Markovits, ebenda 41, 2332 [1908].

<sup>5)</sup> Th. C. Bruice, N. Kharasch u. R. J. Winzler, J. organ. Chem. 18, 83 [1953].

<sup>6)</sup> R. Leuckard, J. prakt. Chem. (2) 47, 179 [1890].

<sup>7)</sup> S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 303 [1896].

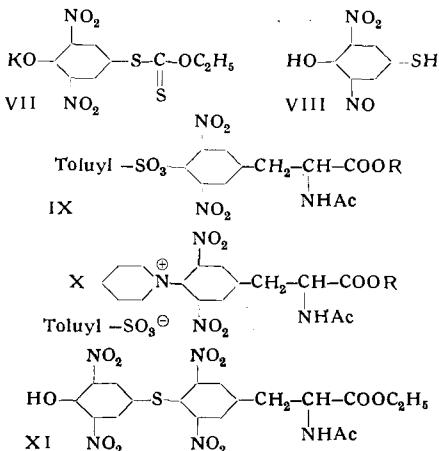
<sup>8)</sup> P. Jacobson, Liebigs Ann. Chem. 427, 142 [1922].

<sup>9)</sup> Th. Bersin, diese Ztschr. 53, 266 [1940].

<sup>10)</sup> G. Ehrhart, Chem. Ber. 82, 60 [1949].

salz des Phenacylamino-cyanessigsäure-methylesters<sup>11)</sup> in Isopropanol umgesetzt, wobei sich hier ein Zusatz von Natriumjodid empfiehlt. Nach 6 h Hydrolyse mit konz. Salzsäure – Eisessig (1:1) unter Rückfluß und Kühlung mit Eis kristallisiert das 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-phenylalanin VI als Chlorhydrat (farbl. Prismen, Zersp. 246–248 °C aus Eisessig; Ber.: C 60,67, H 6,65, N 3,55, S 8,10, Cl 9,02, OCH<sub>3</sub> 7,84; Gef.: C 60,63, H 6,51, N 3,46, S 8,56, Cl 9,08, OCH<sub>3</sub> 6,79). Aus dem Rohkristallizat wird die abgespalte Phenylessigsäure mit Äther entfernt. Die Spaltung des Methylläthers geschieht mit 66 proz. Bromwasserstoffsäure – Eisessig (1:2) in 3 h bei Siedetemperatur. Aus dem in Wasser gelösten Abdampfrückstand fällt I nach Zusatz gesättigter, wässriger Natriumacetat-Lösung bei pH 5 in voluminösen Flocken an. Rötliche Beimengungen entfernt man durch Ausziehen der getrockneten Substanz mit Äther. Nach mehrmaligem Umfällen aus Salzsäure mit Natriumacetat bildet das 3,5,3',5'-Tetramethyl-thiothyronin (I) prismatische Kristalle vom Zersp. 223–225 °C (Monohydrat: Ber.: C 62,78, H 6,93, N 3,85, S 8,82; Gef.: C 62,33, H 6,64, N 4,04, S 9,36). Gesamtausbeute, bezogen auf 2,6- und 2,4-Dimethylanilin, 0,6 % der Theorie.

b) II wird in 14 Stufen synthetisiert:



1.) Thiolische Komponente (VIII): Technisches 4-Aminophenol wird unmittelbar mit Acetanhydrid – Eisessig (1:1) auf dem Dampfbad in die N-Acetyl-Verbindung (Fp 165–167 °C aus Eisessig) verwandelt. Mit Salpetersäure ( $d = 1,52$ ) erhält man in Eisessig unterhalb 5 °C das 2,6-Dinitro-4-acetamino-phenol (orangegegelbe Prismen, Fp 175–177 °C aus 66 proz. Essigsäure). Die Abspaltung der Acetyl-Gruppe geschieht mit siedender halbkonz. Salzsäure bis zur vollständigen Lösung. Ohne das freie 2,6-Dinitro-4-aminophenol (goldglänzende Blättchen, Fp 164 bis 165 °C aus Äther) zu isolieren, wird die salzaure Lösung des Chlorhydrates mit einer konz. Lösung von Natriumnitrit unterhalb 10 °C diazotiert, wobei sich das farblose aus siedendem Wasser umkristallisierbare 2,6-Dinitro-4-diazophenol gut kristallisiert abscheidet. Zur Leuckardschen Reaktion<sup>14)</sup> mit Kalium-xanthogenat, das durch Umfällen aus alkoholischer Lösung mit Äther gereinigt werden muß, wird dieses innere Diazoniumsalz abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und mit Methanol angeteigt. Die Bildung des Diazo-xanthogenesters und dessen Zerfall zum Kaliumsalz des 4-Äthylxanthogensäure-2,6-dinitrophenols VII (quadratische, hellrote Blättchen aus Wasser) geschieht in wässriger Lösung bei Raumtemperatur. Aus dem Kaliumsalz erhält man das 4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetranitro-diphenyl-disulfid (gelbe Prismen, Fp 142–143 °C aus Eisessig oder wässrigem Dioxan) durch 3 h Kochen mit Bromwasserstoffsäure ( $d = 1,9$ ) und Eisessig (2:1) unter Belüftung, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Das Disulfid wird mit Arsen(III)-oxyd in 1 n Natronlauge bei 90 °C zum 2,6-Dinitro-4-mercaptop-phenol VIII reduzierend gespalten (orangegegelbe Nadelchen, Fp 143–144 °C aus Benzol-Benzin). Auf ähnlichem oder anderem Wege waren bereits die obengenannte N-Acetyl-Verbindung<sup>12)</sup>, 2,6-Dinitro-4-acetamino-phenol, 2,6-Dinitro-4-aminophenol und 2,6-Dinitro-4-diazophenol<sup>13)</sup> dargestellt worden.

2.) Pyridiniumsalz-Komponente (X). L-Tyrosin wird in Kombination der Methoden von Waser<sup>14)</sup> und Chalmers<sup>15)</sup> und

<sup>11)</sup> Das Präparat verdanken wir den Farbwerken Hoechst, Frankfurt/M.-Höchst.

<sup>12)</sup> P. Friedlaender, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 172 [1893].

<sup>13)</sup> R. Meldola u. F. S. Stephan, J. Chem. Soc. [London] 87, 1199 [1904].

<sup>14)</sup> E. Waser, A. Labouchère u. H. Sommer, Helv. Chim. Acta 8, 773 [1925].

<sup>15)</sup> J. R. Chalmers, G. T. Dickson, J. Elks u. B. A. Hems, J. Chem. Soc. [London] 1949, 3424.

Mitarbeitern durch Eintragen in ein Gemisch aus 65 proz. Salpetersäure – konz. Schwefelsäure (1:7) bei 0 °C nitriert. Nach Zufügen von  $\frac{2}{3}$  der zur Neutralisation erforderlichen Menge tiefgekühlter 30 proz. Natronlauge scheidet sich die Hauptmenge an 3,5-Dinitro-L-tyrosin in goldgelben Blättchen mit 1 Mol Kristallwasser ab; den Rest isoliert man über das bei vollständiger Neutralisation ausfallende Mono-natriumsalz. Die Acetylierung in 2 n NaOH mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur zur N-Acetylverbindung (gelbe Kristalle, Fp 189 °C aus Äthanol); die durch p-Toluolsulfosäure katalysierte Veresterung der Carboxyl-Gruppe mit Äthanol in Chloroform zum Äthylester (hellgelbe, zu Drusen vereinigte Nadeln, Fp 115–116 °C aus Essigester-Petroläther); die Darstellung des 4-Toluolsulfosäure-esters, IX (farblose, gläserige Lamellen), mittels Toluolsulfochlorid und 2 n NaOH in Aceton sowie die beim Erwärmen mit Pyridin eintretende Bildung des Pyridiniumsalzes, X (zähe, gelbbraune Masse), entsprachen der Literatur<sup>16), 17)</sup>.

3.) Verätherungsreaktion und Hydrolyse. Zum Umsatz des Thiols VIII mit dem quaternären Salz X braucht letzteres nicht isoliert zu werden. Man erhält in 10 min mit IX in siedendem Pyridin, vorteilhaft unter Stickstoff, den beim Ansäuern mit verd. Salzsäure auskristallisierenden 3,5-Dinitro-4-(3',5'-dinitro-4'-oxy)-phenylsulfido-N-acetyl-phenylalanin-äthylester XI (schwach gelbe, verfilzte Nadeln aus Methanol oder quadratische Blättchen aus halbkonz. Essigsäure; Fp 177–179 °C). Hydrolysiert wird durch 2 h Kochen mit Salzsäure ( $d = 1,19$ ) und Eisessig (1:1) zum in der Kälte auskristallisierenden Chlorhydrat des 3,5-Dinitro-4-(3',5'-dinitro-4'-oxy)-phenylsulfido-phenylalanin. Aus diesem entsteht beim Behandeln mit 30 proz. Essigsäure das freie 3,5,3',5'-Tetranitro-thiothyronin II (orangegegelbe, glänzende, intensiv bittere Blättchen, Zersp. 240 °C;  $[\alpha]_{D}^{25} -105^{\circ} \text{m} \mu = -18 \pm 1^{\circ}$  in Dimethylformamid; Ber.: C 38,30, H 2,35, N 14,91, S 6,81; Gef.: C 38,06, H 2,81, N 14,89, S 6,68). Gesamtausbeute an I, bezogen auf 4-Aminophenol und L-Tyrosin, 2,5 % der Theorie.

Herr Arno Reidies dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die Erteilung eines Stipendiums.

Eintrag am 21. September 1953 [Z 86]

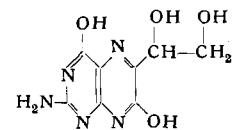
## Die Konstitution des Fluorescyanins

Von Prof. Dr. R. TSCHESCHE und Dr. F. KORTE  
Biochemische Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der  
Universität Hamburg

Polonovski und Busnel<sup>1)</sup> isolierten aus Eiern und Puppen der Seidenraupe (*Bombyx mori*) 1948 eine als ein Pteridin angesehene Verbindung, der sie den Namen Fluorescyanin gaben<sup>2)</sup>. Sie sollte eine charakteristische Mitwirkung bei der Melaninbildung zeigen<sup>3)</sup>, die derjenigen von Pyrrol-chrom<sup>4)</sup> aus der Haut des Frosches ähnlich wäre. Fluorescyanin ist nicht identisch mit Ichthyopterin, wie schon Y. Hirata, S. Nawa und H. Kakizawa<sup>5)</sup> fanden, doch wird die Identität beider Pteridine in der Literatur als möglich erachtet. Die UV-Spektren sind sehr ähnlich, die R<sub>F</sub>-Werte im Papierchromatogramm weisen deutliche Unterschiede auf.

Wir haben Fluorescyanin mit Perjodsäure abgebaut und konnten 2-Amino-6,9-dioxy-pteridinaldehyd-8 als Phenylhydrazone isolieren. Bei der Weiteroxydation mit Permanganat entsteht aus ihm Isoxanthopterin-carbonsäure. Demnach können Fluorescyanin und Ichthyopterin<sup>6)</sup> sich nur im Aufbau der Seitenkette an C<sub>8</sub> unterscheiden. Fluorescyanin hat sehr wahrscheinlich an diesem C-Atom eine Glycol-Gruppierung, während Ichthyopterin den Rest –CH<sub>2</sub>-COOH enthält. Dem Fluorescyanin sollte daher die nachfolgende Konstitutionsformel zukommen:

Wir konnten ferner durch direkten Vergleich ermitteln, daß Pyrrol-chrom nicht mit Fluorescyanin oder Ichthyopterin identisch ist<sup>7)</sup>. Die papierchromatographische Untersuchung zeigt, daß Pyrrol-chrom ein Gemisch von



<sup>1)</sup> J. H. Barnes, R. C. Cookson, G. T. Dickson, J. Elks u. V. D. Poole, ebenda 1953, 1448.

<sup>2)</sup> M. Polonovski u. R. G. Busnel, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 226, 1047 [1948].

<sup>3)</sup> Wir danken Prof. Dr. Polonovski und Dr. Busnel vielmals für die Überlassung von Eiern von *Bombyx mori*.

<sup>4)</sup> P. Gonnard u. O. Svinareff, Ann. pharmac. franç. 4, 241 [1951].

<sup>5)</sup> T. J. Goda u. T. Fuyii, Fac. Sci. Univers. imp. Tokio 6, 439 [1944].

<sup>6)</sup> Y. Hirata, S. Nawa u. H. Kakizawa, Experientia 9, 339 [1952].

<sup>7)</sup> R. Tschesche u. F. Korte, Chem. Ber. 84, 801 [1952].

<sup>7)</sup> Dr. T. Fuyii sei auch hier gedankt für die Übersendung einer Probe Pyrrol-chrom.