

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

Von Dr. P. H. SCHULTZ

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

Der toxikologische Thallium-Nachweis in Harn oder Organen führt über die Zerstörung des organischen Materials, Befreiung von störenden Substanzen und weitgehende Einengung der Endlösung (0,25–0,5 cm³) zur Fällung des Metalls mit Kaliumjodid als Thallium(I)-jodid, dessen Identität spektroskopisch gesichert werden kann. Kleine Thallium-Mengen können derart nur annähernd quantitativ geschätzt werden.

Wir benötigen 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 80proz. Alkohol aufgewirbelt und erneut zentrifugiert (Vorgang wiederholen). Auf das Thallium(I)-jodid läßt man ein Gemisch von 1 cm³ Jodmonochlorid und 1 cm³ 38proz. Salzsäure einwirken und überführt das Reaktionsgemisch quantitativ in ein mit Glasstopfen verschlossenes Reagenzglas, das 0,5 cm³ Tetrachlorkohlenstoff enthält. Beim Schütteln löst sich eine dem Thallium entsprechende Menge Jod mit rotvioletter Farbe in Tetrachlorkohlenstoff. Je nach Tiefe der Färbung titriert man mit n/100 oder n/400 KJO₃ auf Farblosigkeit.

1 cm³ n/100 KJO₃ \approx 0,341 mg Tl.

0,1 cm³ n/400 KJO₃ \approx 8,5 γ Tl.

Einzelheiten der Methode werden anderenorts mitgeteilt werden.

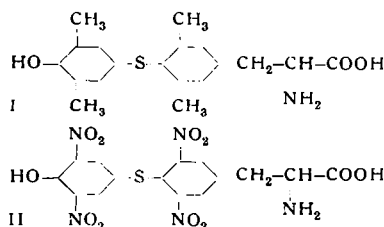
Eingeg. am 26. Oktober 1953 [Z 93]

Synthese des Tetramethyl- und des Tetranitro-thiothyronins

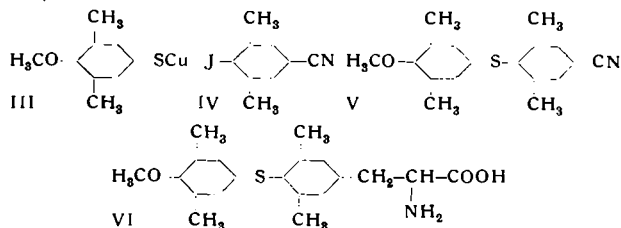
Von Privatdoz. Dr. HANS-JOACHIM BIELIG, ARNO
REIDIES und KARL SCHRÖDER

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

Als Analoga des von Harington¹⁾ synthetisierten Thiothyroxins wurden D,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-Dimethylanilin²⁾ (Kp₁₃ 94–95 °C, n_D²⁰ = 1,560) wird als Sulfat diazotiert und mit 3proz. Schwefelsäure zum 2,6-Dimethylphenol verköcht (kaum gelbe Nadeln, Fp 46–47 °C nach Dest.; Kp₁₈

89–91 °C³⁾). Man methyliert mit Dimethylsulfat — 10proz. Natronlauge zum farblosen 2,6-Dimethyl-anisol (Kp₁₃ 73–77 °C, n_D²⁰ = 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, Fp 89–90 °C aus Methanol). Direkte Nitrierung von 2,6-Dimethylphenol und nachfolgende Methylierung ergibt wesentlich geringere Ausbeuten^{4,5)}. Katalytische Hydrierung mit PtO₂ in warmem Äthanol führt in 4 h zum 2,6-Dimethyl-4-amino-anisol (schneeweiße Nadeln, Fp 58–60 °C aus Benzin). Als Sulfat diazotiert und mit Kalium-xanthogenat der Leuckard-sehen Reaktion⁶⁾ unterworfen, erhält man bei alkoholisch-alkalischer Verseifung des rohen Xanthogensäureesters nach Ansäuern mit 2n H₂SO₄ und Wasserdampfdestillation in Gegenwart von Zinkstaub 2,6-Dimethyl-4-mercapto-anisol (gelbliches, intensiv Mercaptan-artig riechendes Öl, Kp₁₄ 125–128 °C, n_D²⁰ = 1,561). Wird dies in Äthanol gelöst und unter Stickstoff zu einer wässrigen Lösung von Diammin-kupfer(I)-chlorid gegeben, so fällt Cu(I)-mercaptid, III, aus (gelbe Blättchen aus Pyridin).

2.) Halogen-Komponente(IV). 2,4-Dimethylanilin²⁾ wird mit Acetanhydrid in die N-Acetyl-Vorbindung (Fp 122–124 °C) übergeführt, durch Eintragen in Salpetersäure (d = 1,40) unterhalb 30 °C zum 2,4-Dimethyl-6-nitro-N-acetanilid nitriert (hellgelbe Prismen, Fp 172–174 °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 Fp 69 °C aus Methanol) verwandelt⁷⁾. 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, Fp 68–70 °C aus Methanol⁸⁾). Es läßt sich direkt in p-Stellung zur Nitro-Gruppe mit Jodchlorid in Anwesenheit von wasserfreiem Eisen(III)-chlorid und siedendem CCl₄ als Lösungsmittel innerhalb 12 h zum 3,5-Dimethyl-4-jod-nitrobenzol jodieren (fast farbl. Nadeln, Fp 132–134 °C aus Methanol). Katalytische Hydrierung mit PtO₂ in warmem Alkohol ergibt das an Luft unbeständige 3,5-Dimethyl-4-jod-anilin (farbl. Nadeln aus Methanol, Fp 115–117 °C), welches direkt durch Einleiten von HCl-Gas als farbloses, beständiges Chlorhydrat gefällt wird (Fp 229–231 °C aus Methanol). Zur Umwandlung in das 3,5-Dimethyl-4-jod-benzonitril IV (dünne, ockergelbe Prismen, Fp 136–138 °C aus Ligroin) wird das Chlorhydrat in Eisessig mit Amylnitrit diazotiert, mit frischbereiteter wässriger Lösung von Kupfer(I)-doppeyanid zunächst unterhalb 13 °C, dann bei 70 °C behandelt und das Reaktionsprodukt mit Benzol extrahiert.

3.) Verätherungsreaktion und Aufbau der Seitenkette: Versuche, das 2,6-Dimethyl-4-mercapto-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 Verdünnungsmittel während der Reaktion abdestilliert (2 h) und noch 2 h bei 235 °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 Fp 112–114 °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 HCl-haltigem Äther bei Raumtemperatur und nachfolgende Zersetzung mit verd. Salzsäure in den entspr. Benzaldehyd über (farbl. Prismen, Fp 107–108 °C aus Eisessig oder Methanol). Reduziert wird, nach Meerwein-Ponndorf⁹⁾, mit Aluminium-isopropylat zum Benzylalkohol (farbl. Nadeln, Fp 80–82 °C aus Benzin); chloriert, nach Harington¹⁾, mit PCl₅ in Chloroform zum Benzylehlorid, das mit Petroläther extrahiert wird (farbl. Prismen, Fp 99–100 °C aus Benzin). Zur Darstellung des 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-phenylacetamino-benzylecyanessigsäure-methylesters (rein weißes Nadeln, Fp 170–172 °C aus Methanol) wird in der von Ehrhart¹⁰⁾ angegebenen Weise mit dem Natrium-

¹⁾ E. Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2036 [1903].

²⁾ K. Auwers u. T. Markovits, ebenda 41, 2332 [1908].

³⁾ Th. C. Bruice, N. Kharasch u. R. J. Winzler, J. organ. Chem. 18, 83 [1953].

⁴⁾ R. Leuckard, J. prakt. Chem. (2) 41, 179 [1890].

⁵⁾ S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 303 [1896].

⁶⁾ P. Jacobson, Liebigs Ann. Chem. 427, 142 [1922].

⁷⁾ Th. Bersin, diese Ztschr. 53, 266 [1940].

⁸⁾ G. Ehrhart, Chem. Ber. 82, 60 [1949].

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

¹⁾ C. R. Harington, Biochemic. J. 43, 434 [1948].

²⁾ Präparat der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen.