

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  $n/400$   $\text{KJ}_3$  auf Farblosigkeit.

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

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

Einzelheiten der Methode werden anderenorts mitgeteilt werden.

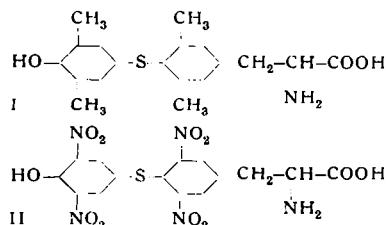
Eingeg. am 26. Oktober 1953 [Z 93]

Synthese des Tetramethyl- und des  
Tetranitro-thiothyronins

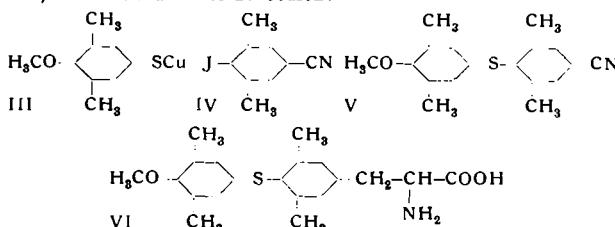
Von Privatdoz. Dr. HANS-JOACHIM BIELIG, ARNO  
REIDIES und KARL SCHRÖDER

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

Als Analoga des von Harington<sup>1)</sup> synthetisierten Thiothyroxins wurden  $\alpha$ -L-3,5,3',5'-Tetramethyl-thiothyronin (I) und  $\alpha$ -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> ( $K_{p13}$  94–95 °C,  $n_D^{18} = 1,560$ ) wird als Sulfat diazotiert und mit 3 proz. Schwefelsäure zum 2,6-Dimethylenphenol verkocht (kaum gelbe Nadeln,  $F_p$  46–47 °C nach Dest.;  $K_{p18}$

\*) 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.

89–91 °C<sup>3)</sup>). Man methyliert mit Dimethylsulfat — 10 proz. Natronlauge zum farblosen 2,6-Dimethyl-anisol ( $K_{p13}$  73–77 °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,  $F_p$  89–90 °C aus Methanol). Direkte Nitrierung von 2,6-Dimethylenphenol 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,  $F_p$  58–60 °C aus Benzin). Als Sulfat diazotiert und mit Kalium-xanthogenat der Leuckardschen Reaktion<sup>6)</sup> unterworfen, erhält man bei alkoholisch-alkalischer Verseifung des rohen Xanthogensäureesters nach Ansäubern 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,  $K_{p14}$  125–128 °C,  $n_D^{20} = 1,561$ ). Wird dies in Äthanol gelöst und unter Stickstoff zu einer wässrigen Lösung von Diammin-kupfer(I)-chlorid gegeben, so fällt  $\text{Cu}(\text{I})$ -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 ( $F_p$  122–124 °C) übergeführt, durch Eintragen in Salpetersäure ( $d = 1,40$ ) unterhalb 30 °C zum 2,4-Dimethyl-6-nitro-N-acetanilid nitriert (hellgelbe Prismen,  $F_p$  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 mit  $F_p$  69 °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,  $F_p$  68–70 °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,  $F_p$  132–134 °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,  $F_p$  115–117 °C), welches direkt durch Einleiten von  $\text{HCl}$ -Gas als farbloses, beständiges Chlorhydrat gefällt wird ( $F_p$  229–231 °C aus Methanol). Zur Umwandlung in das 3,5-Dimethyl-4-jod-benzonitril IV (dünne, ockergelbe Prismen,  $F_p$  136–138 °C aus Ligroin) wird das Chlorhydrat in Eisessig mit Amylinitrit diazotiert, mit frischbereiteter wässriger Lösung von Kupfer(I)-dopelycyanid 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-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 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 Benz in hinterbleibt das 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-benzylecyanid V (farbl. Prismen vom  $F_p$  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  $\text{HCl}$ -haltigem Äther bei Raumtemperatur und nachfolgende Zersetzung mit verd. Salzsäure in den entspr. Benzaldehyd über (farbl. Prismen,  $F_p$  107–108 °C aus Eisessig oder Methanol). Reduziert wird, nach Meerwein-Ponndorf<sup>9)</sup>, mit Aluminium-isopropylat zum Benzylalkohol (farbl. Nadeln,  $F_p$  80–82 °C aus Benzin); chloriert, nach Harington<sup>1)</sup>, mit  $\text{PCl}_5$  in Chloroform zum Benzylchlorid, das mit Petroläther extrahiert wird (farbl. Prismen,  $F_p$  99–100 °C aus Benzin). Zur Darstellung des 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-phenacetylarnino-benzylecyanessigsäure-methylesters (rein weiße Nadeln,  $F_p$  170–172 °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].