

Thioharnstoff-Derivate als Rodentizide und ihr Nachweis bei Tierversgiftungen

Von Prof. Dr. A. SCHÖBERL und Dipl.-Chem. G. WIEHLER

Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover

α -Naphthyl-thioharnstoffe und Chlor-substituierte Aryldiazo-thioharnstoffe haben sich als Rodentizide bewährt. Da sie auch für Haustiere giftig sind, wurde ein Nachweisverfahren entwickelt, bei dem die Wirkstoffe zunächst mit Methanol extrahiert und dann über Amin-Zwischenstufen in rote, kolorimetrisch bequem vermeßbare Azofarbstoffe umgewandelt werden. Die Arbeitsweise und die mit ihr erhaltenen Ergebnisse werden in Einzelheiten mitgeteilt.

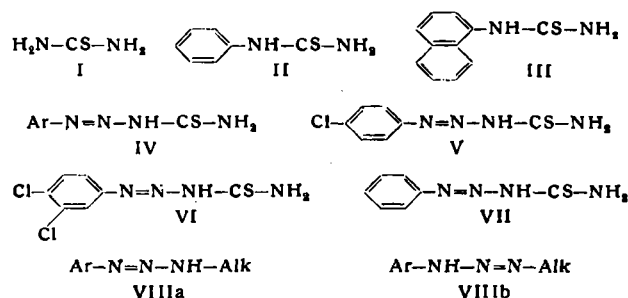
Die Bekämpfung von Ratten (und anderen Nagetieren) ist nach wie vor notwendig und wichtig¹⁾. Altbekannte Rattenbekämpfungsmittel (Rodentizide) sind Arsenik, Thalliumsulfat, Zinkphosphid, Bariumcarbonat, Strychnin, Meerzwiebelpräparate (mit dem Glykosid Scillirosid als Wirkstoff aus der roten Varietät von *Scilla maritima*) und andere, denen aber manche Mängel in Anwendungsweise und Wirksamkeit anhaften. Ihnen gesellten sich während und nach dem Kriege zwei neue Gruppen von Rodentiziden mit bemerkenswerten Vorteilen hinzu. Die eine Gruppe umfaßt Verbindungen auf Cumarin-Basis, wie etwa das Dicumarol oder das 3-(α -Phenyl- β -acetyl-äthyl)-4-oxycumarin, die als Anticoagulantien eine Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes bewirken und damit ein neues Prinzip in die Nagetierbekämpfung einführen²⁾. Bei der zweiten Klasse handelt es sich um Derivate des Thioharnstoffs (I) mit spezifischer Wirksamkeit.

Das Interesse an Thioharnstoff-Derivaten ist in den letzten Jahren dadurch erheblich gestiegen, daß viele von ihnen (etwa die Thiosemicarbazone³⁾) in der Chemotherapie der Tuberkulose eine Rolle spielen⁴⁾. Man findet unter ihnen aber auch Substanzen mit antihyretroper, hypnotischer, anästhetischer und antibakterieller Wirksamkeit und Insektizide⁴⁾.

Die ersten Rattengifte auf Thioharnstoff-Basis wurden etwa ab 1942 von einem größeren Arbeitskreis in der Psychiatrischen Klinik des John Hopkins Hospitals in Baltimore entwickelt. Die USA waren damals von den Erzeugungsländern der roten Meerzwiebel im Mittelmeergebiet abgeschnitten. 1945 konnte C. P. Richter über diese Untersuchungen berichten⁵⁾.

Schon über 20 Jahre lang spielt Phenyl-thioharnstoff (II) als ungiftiger Geschmacksstoff in der erbiologischen Forschung, z. B. bei Vaterschaftsgutachten, eine Rolle. Denn die Fähigkeit, den stark bitteren Phenyl-

thioharnstoff zu schmecken, ist dominant erblich⁶⁾. Zur Klärung dieser merkwürdigen Zusammenhänge sollten Untersuchungen über die Reizleitung der Rattenzunge angestellt werden und C. P. Richter und Mitarbeiter⁵⁾ brachten einige Kristalle von Phenylthioharnstoff auf die Zunge von



sechs Ratten. Überraschenderweise waren sämtliche Versuchstiere am nächsten Morgen verendet. Die letale Dosis (D_{lm}) wurde zu nur 3–4 mg/kg gefunden, so daß sich Phenylthioharnstoff für Ratten genau so toxisch wie etwa Strychnin erwies. Trotz der hohen Toxizität für Ratten und der Gefährlosigkeit für den Menschen war die Substanz als Gift in der Praxis⁷⁾ nicht brauchbar, weil die Ratten durch den bitteren Geschmack gewarnt werden.

Bei der systematischen Durchmusterung von über einhundert Thioharnstoff-Derivaten stießen Richter und Mitarbeiter⁵⁾ auf den seit 1876 bekannten α -Naphthylthioharnstoff (III), der von ihnen als ANTU bezeichnet wurde⁸⁾ und der bei hoher Giftigkeit für Ratten nicht bitter schmeckt und daher in Ködern ohne weiteres angenommen wurde. Mit ANTU begann man noch in den Kriegsjahren in den USA mit wirksamen, großen Aktionen gegen die Rattenplage. Die hohe Toxizität von ANTU für die damit besonders gut zu bekämpfende Wanderratte liegt bei etwa 7 mg/kg, für die Hausratte allerdings nicht unbeträchtlich höher (ca. 200 mg/kg). Nach dem Kriege wurde dieser Wirkstoff auch in Deutschland zugelassen und es kamen viele Handelspräparate auf den Markt. Dennoch haften

¹⁾ Die im Zusammenhang mit solchen Maßnahmen zu beachtende Rattenbiologie kann im Rahmen dieses Berichts nicht behandelt werden (vgl. dazu F. Steiniger: „Rattenbiologie und Rattenbekämpfung einschließlich der Toxikologie gebräuchlicher Rattengifte“, Stuttgart 1952).

²⁾ Vgl. F. Steiniger, Dtsch. Tierärztl. Wschr. 60, 245 [1953].

³⁾ F. Mietzsch, diese Ztschr. 63, 250 [1951]; Verh. Ges. dtsh. Naturf. u. Ärzte 1951, 29.

⁴⁾ Vgl. die Zusammenfassung von D. C. Schroeder, Chem. Reviews 55, 181 [1955].

⁵⁾ C. P. Richter, J. Amer. Med. Assoc. 129, 927 [1945].

⁶⁾ A. L. Fox, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 18, 115 [1932]; A. F. Blakeslee, A. L. Fox, J. Heredity 23, 97 [1932]; L. H. Snyder, Ohio J. Sci. 32, 436 [1932].

⁷⁾ C. P. Richter u. K. H. Clisby, Arch. für Pathologie, Moskau 33, 46 [1942].

⁸⁾ Abkürzung für englische Bezeichnung.

auch diesen Rattenbekämpfungsmitteln Mängel an. ANTU ist nämlich auch für Haustiere, vor allem für Hunde, etwas weniger für Geflügel, giftig und Ratten können sich weitgehend an ihn gewöhnen. Außerdem bleiben vergiftete Köder infolge der chemischen Beständigkeit des Wirkstoffes lange wirksam und können damit zu unerwünschten Vergiftungen Anlaß geben.

Einen weiteren Fortschritt erzielte die Fa. *Farbenfabriken Bayer* in Leverkusen, die 1948 in zwei Patenten⁹⁾ Aryldiazo-thioharnstoffe (IV) zur Rattenbekämpfung vorschlug und diese in ihren „Muritan“-Präparaten in den Handel brachte. Als spezieller Wirkstoff wird in diesen „Muritan“-Präparaten (W.Z.) das Natriumsalz von 4-Chlor-phenyldiazo-thioharnstoff (V) (= „Promurit“) bzw. von 3,4-Dichlor-phenyldiazo-thioharnstoff (VI) (= „Chlorpromurit“) benutzt. Die Natriumsalze werden von der Mercapto-Form der Thioharnstoffe abgeleitet. Wie die Struktur erkennen läßt, handelt es sich um reaktionsfähige Diazoamino-Verbindungen bzw. Triazene, die gleichzeitig Thioharnstoff-Natur besitzen. Auch dieser Substanztyp war bekannt. *L. Wolff* und *H. Lindenhayn*¹⁰⁾ haben schon Phenyldiazo-thioharnstoff (VII) aus 1-Phenyl-3-cyan-triazinen durch Addition von Schwefelwasserstoff dargestellt.

Diese Diazo-thioharnstoffe mit einem oder mehreren Substituenten im Aryl-Rest sind wegen ihrer hohen Giftigkeit und ihrer chemischen Eigenschaften sehr gute Rodentizide. Sie sind in mancher Hinsicht dem ANTU überlegen und ergänzen ihn. Die Dlm liegt bei höchstens 1–2 mg/kg, wobei zwischen Wander- und Hausratte kein Unterschied besteht¹¹⁾. Außerdem verlieren ausgelegte Köder infolge der Zersetzlichkeit des Wirkstoffes unter dem Einfluß von Feuchtigkeit und Ansäuerung in wenigen Tagen ihre Giftigkeit. Promurit besitzt keinen Eigengeruch und -geschmack und ruft keine Gewöhnung hervor. Interessant ist auch eine auffallend geringe Spanne zwischen schädigender und tödlicher Dosis¹²⁾. 75% der tödlichen Dosis verursachen noch keine Schädigung, auch wenn diese Dosis wiederholt verfüttert wird¹³⁾. Diese Kumulationsversuche beweisen mit Sicherheit, daß eine nicht tödliche Dosis innerhalb von 24 Stunden restlos vom Körper entgiftet bzw. ausgeschieden wird. Ein Nachteil der Diazo-thioharnstoffe ist ihre gegenüber ANTU höhere Giftigkeit auch für Haustiere, was bei der Anwendung zu beachten ist.

Die Symptome einer Thioharnstoff-Vergiftung sind sehr charakteristisch und pathologisch leicht erkennbar¹⁴⁾. ANTU und Aryldiazo-thioharnstoffe haben durchaus ähnliche pharmakologische Wirksamkeit, so daß es sich um eine spezifische Wirkung monosubstituierter Thioharnstoffe zu handeln scheint. Die Sektion der Tiere zeigt eine Schädigung des ganzen Blutgefäßsystems, erhebliche Flüssigkeitsansammlungen in Brust- und Leibeshöhle und vor allem ausgeprägte Lungenödeme, die durch eine starke Erhöhung der Permeabilität der Lungenkapillaren verursacht werden. Der Mechanismus der erhöhten Permeabilität der kapillaren Membranen ist noch unbekannt. Man hat an eine Schädigung von Enzymsystemen oder an eine antioxygene Wirkung dieser Rodentizide gedacht.

Im Zusammenhang damit stehen Effekte, die Thioharnstoffe bei Dauerzufuhr an Ratten auf die Pigmentierung von Haut und Haaren und auf das Haarwachstum ausüben. *Richter* und Mitarbeiter⁵⁾ beobachteten, daß bei nichtletalen Dosen Phenyldiazo-thioharnstoff in Haut und Haaren die Pigmentierung zerstört, während das Haarwachstum nicht beeinflußt wird. Andererseits

stoppt ANTU Pigmentbildung und Haarwuchs völlig. Ein Absetzen der Thioharnstoffe führt in kurzer Zeit wieder zur Normalisierung. Ferner soll Zufütterung von Cystin den ANTU-Effekt auf den Haarwuchs aufheben. Offenbar greifen also die Thioharnstoffe auch in den Eiweiß- und Aminosäure-Stoffwechsel ein.

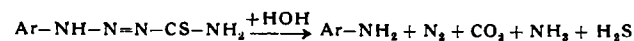
Die Praxis hat gezeigt, daß Thioharnstoff-Derivate Anlaß zu Haustiervergiftungen, besonders von Hunden und Katzen, sein können¹⁵⁾. Gelegenheiten dazu können sich bei Bekämpfungsmaßnahmen oder in böswilliger Absicht wohl immer wieder ergeben. Der Analytiker hat dann die Gifte spezifisch im Tierkörper nachzuweisen und u. U. quantitativ zu bestimmen¹⁶⁾. Wie bei allen toxikologischen Nachweismethoden sind Resorbierbarkeit, Passage und Ablagerung der Thioharnstoffe im Organismus, aber auch ihr Ab- und Umbau durch Stoffwechselprozesse zu berücksichtigen. Hierüber ist man in dem vorliegenden Fall noch ganz ungenügend unterrichtet. Bei der prompten Wirkung kann wie bei jeder peroralen Vergiftung die Untersuchung des Mageninhaltes herangezogen werden. Unsere über einen längeren Zeitraum sich erstreckenden Erfahrungen weisen aber darauf hin, daß im Tierkörper als Abwehrreaktion eine rasche Ausschwemmung durch die Niere eintritt, so daß der Urin ein besonders günstiges Untersuchungsmaterial darstellt. Man darf an die Befunde von *J. Schulmann jr.* und *R. P. Keating*¹⁶⁾ erinnern, wonach bei Fütterung von Ratten mit ³⁵S-haltigem Thioharnstoff nach 48 h 98 % der Aktivität im Urin ausgeschieden waren. Auch die Niere mag u. U. noch ein positives Ergebnis liefern.

Wir haben in den tierischen Materialien den Nachweis von ANTU und der Aryldiazo-thioharnstoffe auf der Erzeugung von roten, kolorimetrisch bequem vermeßbaren Azofarbstoffen aus aromatischen Aminen aufgebaut, in die die Rodentizide durch Abbaureaktionen übergeführt werden können. Die aromatischen Amine können den komplexen Reaktionsansätzen tierischer Herkunft durch Wasserdampfdestillation entzogen werden.

Wie bereits *G. A. Hunold*¹⁷⁾ gezeigt hat, läßt sich aus ANTU durch saure Hydrolyse α -Naphthylamin abspalten, das dann vorteilhaft mit diazotierter Sulfanilsäure zum Azofarbstoff gekuppelt wird.

Die Amin-Bildung aus den Aryldiazo-thioharnstoffen, die für Nachweis und Schicksal dieser Gifte von besonderem Interesse ist, offenbart die im Prinzip bei Triazenen wohlbekannte Reaktionsfähigkeit und Instabilität dieser Stoffklasse gegenüber hydrolytischen Einflüssen¹⁸⁾. Schon *Wolff* und *Lindenhayn*¹⁰⁾ haben sich mit der großen Empfindlichkeit von 1-Phenyl-3-cyan-triazinen und seines Kaliumsalzes in wäßrigen, sauren und alkalischen Lösungen beschäftigt und dabei u. a. Anilin als Spaltprodukt gefunden. Die Säureempfindlichkeit von Alkyl- und Alkyl-aryl-triazinen, die allgemein zu Aminen führt, ist bekannt. Bei solchen Untersuchungen hat man vor allem auch die Frage einer tautomeren Formulierung dieser Verbindungen nach VIIIa und VIIIb diskutiert.

Wie wir in Modellversuchen fanden, werden Promurit und Chlorpromurit¹⁹⁾ durch Wasser bzw. Säuren bereits bei gewöhnlicher oder schwach erhöhter Temperatur unter Bildung beträchtlicher Mengen von 4-Chlor- bzw. 3,4-Dichlor-anilin zersetzt. Unter Annahme der Verschiebung des Iminowasserstoffs an den kernbenachbarten Stickstoff ist die Zersetzung wie folgt zu formulieren²⁰⁾:



¹⁵⁾ Vgl. *A. Schöberl*, Dtsch. Tierärztl. Wschr. 62, 3 [1955].

¹⁶⁾ *J. Schulmann jr.* u. *R. P. Keating*, J. biol. Chemistry 183, 215 [1950].

¹⁷⁾ *G. A. Hunold*, Arzneimittelforsch. 2, 124 [1952].

¹⁸⁾ Vgl. *K. Holzach*: Die aromatischen Diazoverbindungen, S. 110 u. ff., Stuttgart 1947.

¹⁹⁾ Die gelben, kristallinen Wirkstoffe wurden als Natriumsalze (mit etwas Kochsalz verunreinigt) freundlicherweise von der Fa. Farbenfabriken Bayer A.G., Abt. Pflanzenschutz, Leverkusen, zur Verfügung gestellt. Aus den wäßrigen Lösungen der Natriumsalze lassen sich dann durch Einleiten von CO₂ die sauren Aryldiazo-thioharnstoffe in Freiheit setzen.

²⁰⁾ Dies ist nicht die einzige Möglichkeit des Zerfalls. Jedoch würden zur Klärung sämtlicher Reaktionsmöglichkeiten der Diazo-thioharnstoffe gesonderte Studien nötig sein.

⁹⁾ DBP. 833273 v. 15. 12. 1948, Erf. *W. Salzer*, *M. Meisenheimer* u. *W. Bonrath*; DBP. 818049 v. 29. 12. 1948, Erf. *W. Salzer*.

¹⁰⁾ *L. Wolff* u. *H. Lindenhayn*, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2374 [1904].

¹¹⁾ Eine systematische Überprüfung der Giftigkeit von Promurit für Ratten und andere Nagetiere stammt von *K. W. Cochran* u. *K. P. du Bois*, J. Pharmacol. Exp. Biol. Therap. 97, 105 [1949].

¹²⁾ *H. Wiese*, Höfchen-Briefe 2, 11 [1949].

¹³⁾ Versuche an Katzen mit jeweils 1 mg/kg an 6 aufeinanderfolgenden Tagen.

¹⁴⁾ Vgl. Dissertation *W. Becker* aus dem Pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 1952.

Man muß annehmen, daß sich derartige Umsetzungen auch im Organismus vollziehen. Für den toxikologischen Nachweis wurden dann die direkt oder durch Säureeinwirkung gebildeten aromatischen Amine diazotiert und mit N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin zum Azofarbstoff gekuppelt. Während also hier die anfallenden Amine diazotiert werden, wird beim ANTU-Nachweis α -Naphthylamin als Kupplungskomponente benutzt. Dieser Unterschied in der Azofarbstoffbildung gestattet es sogar, ANTU neben den Diazo-thioharnstoffen nachzuweisen. Trotz der Empfindlichkeit der kolorimetrischen Meßmethoden ist natürlich bei quantitativen Aussagen die übliche Berücksichtigung der Gesamtsituation erforderlich²¹⁾.

Beschreibung der Versuche

1.) Extraktion der Wirkstoffe: Je nach Untersuchungsmaterial (Magen mit Inhalt, Niere oder Futterprobe) werden 200 g zerkleinert oder durch einen Fleischwolf gemahlen. Dieses Gemenge wird auf dem Wasserbad unter Rückfluß zweimal mit je 200 cm³ Methanol etwa $\frac{1}{2}$ h erhitzt und die Lösung abdekantiert. Man zentrifugiert, gießt die klare Lösung ab und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Es verbleibt im allgem. eine geringe Menge eines gelbbraunen, halbfesten Rückstandes.

2.) Hydrolyse mit Schwefelsäure: Der Rückstand wird mit etwa 25 cm³ 60 Gew.-proz. Schwefelsäure unter gelegentlichem Umschwenken am Rückflußkühler 1 h im Ölbad auf ca. 140 °C zum gelinden Sieden erhitzt. Liegt Urin zur Untersuchung vor, so versetzt man 10 cm³ mit soviel konz. Schwefelsäure, bis ein 60proz. Säuregemisch entsteht, das man dann wie beschrieben erhitzt²²⁾.

Das jetzt dunkelbraune Gemisch wird nach dem Abkühlen quantitativ in einen 1-l-Kolben übergeführt. Man macht nunmehr unter Wasserkühlung durch portionsweise Zugabe einer Lösung von 30–35 g Natriumhydroxyd in 70–80 cm³ Wasser alkalisch. Die nun freien aromatischen Amine lassen sich leicht durch Wasserdampfdestillation abtrennen. Diese wird abgebrochen, wenn die Menge des farblosen, klaren Destillates 200–300 cm³ beträgt.

3.) Nachweis und quantitative Bestimmung von ANTU: Je nach Konzentration (Vorprobe!) werden der wäßrigen Lösung des α -Naphthylamins 1–20 cm³ entnommen und in einen 50 cm³-Meßkolben einpipettiert. Dazu gibt man 20–25 cm³ Methanol und 5–6 Tropfen einer Lösung von diazotierter Sulfanilsäure (vgl. unten). Zur Beschleunigung der Bildung des roten Farbstoffes wird 10 min im Wasserbad auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen füllt man mit Methanol bis zur Marke auf.

Die quantitative photometrische Vermessung der roten Farblösung kann im Pulfrich-Photometer mit Wechsellichtzusatzgerät geschehen. Mit Filter Nr. 5 (S 53) nimmt man vorher mit Hilfe einer Stammlösung von 10 mg α -Naphthylamin in 100 cm³ Methanol (1 cm³ = 0,1 mg α -Naphthylamin) in üblicher Weise eine Eichkurve auf. Unter Berücksichtigung des erhaltenen Eichfaktors für α -Naphthylamin läßt sich die Konzentration (c) an α -Naphthylthioharnstoff errechnen. Für ANTU beträgt der Faktor $F_2 = 0,229$. Mit Hilfe der gefundenen Extinktion E (s = 1 cm) erhält man die gesuchte Konzentration c aus: $c = F_1 \cdot E$ (mg in 50 cm³ Farblösung).

Diazotierung von Sulfanilsäure: 5,0 g Sulfanilsäure werden in 50 cm³ konz. Salzsäure unter Erwärmen gelöst und die Lösung auf 500 cm³ verdünnt. 10 cm³ werden in Eis gekühlt und 5 cm³ kalte 5proz. Natriumnitrit-Lösung hinzugefügt. Man hält die Mischung 15 min auf 0 °C. Freie salpetrige Säure beseitigt man zum Schluß mit 5 cm³ 10proz. Lösung von Ammoniumsulfaminat. In dunkler Flasche und im Eisschrank aufbewahrt ist das Reagens mehrere Wochen haltbar.

Beispiel: 16 cm³ Urin eines vergifteten Hundes wurden mit 24 g konz. Schwefelsäure versetzt und aufgearbeitet. Die Wasserdampfdestillation lieferte 200 cm³ Destillat. Hiervon ergaben 10 cm³ nach dem Kuppeln mit diazotierter Sulfanilsäure eine Farblösung mit $E = 0,606$. Die Konzentration betrug daher 0,139 mg ANTU in 10 cm³ Destillat. In der Gesamtmenge des Destillates lagen also 2,78 mg ANTU vor.

4.) Nachweis und quantitative Bestimmung von „Muritan“: Der durch Wasserdampfdestillation erhaltenen Lösung werden 1–20 cm³ entnommen. Man pipettiert in einen 50 cm³-Meßkolben und ergänzt gegebenenfalls mit Wasser auf 20 cm³. Nach

²¹⁾ Die im Rahmen unserer Arbeiten notwendigen tierexperimentellen Untersuchungen wurden freundlicherweise im Pathologischen Institut unserer Hochschule (Direktor: Prof. Dr. P. Kohrs) unter besonderer Mitwirkung von Privatdozent Dr. H. Köhler ausgeführt.

²²⁾ Steht weniger Urin zur Verfügung (es sollten mindestens 2 cm³ sein), wird mit Wasser auf etwa 10 cm³ verdünnt.

dem Ansäuern mit 2 cm³ 2-n-Salzsäure läßt man 5–10 min in einem Eisbad abkühlen und fügt 1 cm³ einer 0,1proz. Natriumnitrit-Lösung hinzu. Nach genau 3 min entnimmt man das Kölbchen dem Eisbad, versetzt mit 1 cm³ 0,5proz. Ammoniumsulfaminat-Lösung, wartet 2 min und vermischt schließlich mit 1 cm³ 0,1proz. N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin-hydrochlorid-Lösung.

Beim Vorliegen von p-Chloranilin (aus Promurit), was sich durch eine langsame Bildung des roten Farbstoffes zu erkennen gibt, wird das Meßkölbchen 10 min auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen füllt man bis zur Marke mit Wasser auf²³⁾.

Bei Anwesenheit von 3,4-Dichloranilin (aus Chlorpromurit) bildet sich der rote Azofarbstoff rascher. Die Farbe ist auch in methylalkoholischer Lösung beständig. Hier füllt man daher mit Methanol bis zu einem Volumen von 50 cm³ auf und kann dann ohne vorherige Erwärmung nach etwa 20 min bei Raumtemperatur photometrieren. Zur Herstellung der Eichkurven wird eine Stammlösung von 10 mg p-Chloranilin (bzw. 3,4-Dichloranilin²⁴⁾) in 1000 cm³ n-Salzsäure verwendet (1 cm³ = 1 γ aromatisches Amin):

Für p-Chlorphenyl-diazothioharnstoff wurde aus den Messungen ein Eichfaktor F_2 von 0,195, für 3,4-Dichlorphenyl-diazothioharnstoff ein solcher von $F_2 = 0,241$ errechnet²⁵⁾.

Beispiel: 10 cm³ Urin eines mit Promurit vergifteten Hundes wurden mit 15 g konz. Schwefelsäure versetzt und wie beschrieben aufgearbeitet. Aus der Wasserdampfdestillation erhielt man 300 cm³ Destillat. 10 cm³ davon ergaben nach der Diazotierung und Kupplung eine Farblösung mit $E = 0,375$. Hieraus berechnen sich 2,19 mg Diazo-thioharnstoff in 300 cm³ Destillat.

Zersetzung von Promurit durch Wasser bzw. Säuren. 100 mg Promurit wurden in 142 cm³ 0,5proz. Salzsäure suspendiert, die Mischung im Thermostaten auf 37 °C erwärmt und nach 2 h filtriert. In 2,5 cm³ Filtrat wurde durch Diazotierung und Kupplung das entstandene p-Chloranilin ermittelt. Aus $E = 1,044$ ergab sich ein Umsatz von 20,6 % d.Th. Nach 3 h wurden 40,8 %, nach 4 h 52,0 % d.Th. an p-Chloranilin bestimmt. Eine Zersetzung von 100 mg Promurit mit 60 Gew.-proz. Schwefelsäure mit anschließender Wasserdampfdestillation aus alkalischer Lösung erbrachte eine Ausbeute von 6,5 % an p-Chloranilin.

Es wurden ferner 100 mg Promurit in Wasser aufgeschlämmt (die gelbe wäßrige Lösung reagiert stark alkalisch) und 5 min bei 20 °C geschüttelt. Direkt in der Lösung (ohne vorherige Wasserdampfdestillation) ließen sich photometrisch 72,3 % d.Th. p-Chloranilin nachweisen, durch eine Wasserbehandlung bei 37 °C nach 4 h sogar 83,2 % d.Th.

Isolierung von p-Chloranilin durch Promurit-Zersetzung

Aus einer Suspension von 10 g Promurit in 200 cm³ Wasser wurde mit Wasserdampf das in der heißen Lösung entstandene p-Chloranilin abdestilliert. Das milchige Destillat (800 cm³), aus dem das p-Chloranilin teilweise auskristallisierte, ätherte man aus, trocknete die ätherische Lösung mit Calciumchlorid und destillierte den Äther im Vakuum ab. Der gelbbraune, ölige Rückstand erstarrte nach dem Abkühlen.

Zur Identifizierung wurden 0,4 g Rückstand mit 5 cm³ 10proz. Natronlauge vermischt und mit 0,4 cm³ Benzolsulfochlorid versetzt. Nach kräftigem Schütteln trat Reaktion unter Wärmeentwicklung ein (Acylierung des aromatischen Amins). Nach dem Abkühlen filtrierte man ab und säuerte das farblose Filtrat mit Salzsäure an. Das zunächst ölig ausfallende Benzolsulfonsäure-(4-chloranilid) wurde sehr bald kristallin. Nach Umfällen aus äthanolischer Lösung mit Wasser lag der Fp bei 119–120 °C. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Benzolsulfonanilid zeigte keine Depression.

Der nach der Wasserdampfdestillation verbliebene Rückstand wurde mit Schwefelsäure angesäuert und erneut einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei ging neben wenig p-Chloranilin eine schon im Kühlrohr erstarrende Substanz vom Fp 83–87 °C über. Diese konnte noch nicht identifiziert werden. Als Rückstand verblieb ein in Wasser unlösliches braunes Harz, das stark nach Phenol roch.

Isolierung von 3,4-Dichloranilin durch Chlorpromurit-Zersetzung

In der gleichen Weise wurden 10 g Chlorpromurit mit heißem Wasser zersetzt und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Das entstehende 3,4-Dichloranilin wurde außer durch die Farbreaktion ebenfalls noch als Benzolsulfonsäure-(3,4-dichloranilid) vom Fp 128–128,5 °C identifiziert.

²³⁾ Methanol ist hier unbrauchbar, da er die Farbe zum Verschwinden bringt.

²⁴⁾ Gestiftet von der Fa. Badische Anilin- u. Sodafabrik in Ludwigshafen a. Rh. Das technische Produkt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt.

²⁵⁾ Die Eichfaktoren wurden also für die freien Diazothioharnstoffe, nicht für deren Natriumsalze, errechnet. Will man die Werte auf Promurit bzw. Chlorpromurit beziehen, so hat man zu bedenken, daß in diesen Präparaten ein 59,8proz. bzw. 62proz. Natriumsalz des entspr. Diazothioharnstoffes vorlag.

Vers.-Nr.	Untersuchungs-objekt	Organ	mg ANTU gef.
1.	Modellversuch	Hundemagen mit Speiseresten (200 g)	0,91
2.	Testvergiftung Hund 6,4 kg	Urin (16 ccm)	2,80
		Magen m. Magensaft	0,109
		Niere	0,101
		Lunge	0,09
		Leber	—
1015a	Hund	Magen mit Speiseresten	0,415
1014	Katze	Magen mit Maus	0,05
1018	Hund	Magen m. Inhalt	0,05
1023	Hund	Urin (50 cm ³)	3,65
1034	Hund	Urin (32 cm ³)	1,87
1057	Hund	Urin (1 cm ³)	0,05
1071	Hund	Magen, schleimiger Inhalt	0,10

Tabelle 1. Nachweis von ANTU bei Tierverschüttungen^{*)}
 Nr. 1: In den Magen wurden 100 mg Muritanyl (30 mg ANTU) gegeben. — Nr. 2: Der Hund wurde mit 1,28 g Muritanyl (0,384 g ANTU = 60 mg/kg) vergiftet. Er verendete nach 10–14 Stunden. Die Sektion ergab starkes Lungenödem.

^{*)} Bei den experimentellen Vergiftungen perorale Verabreichung.

Vers.-Nr.	Untersuchungs-objekt	Organ	Giftnachweis
3.	Testvergiftung, Hund, 11,4 kg	Urin (10 cm ³)	+
		Magen mit Inhalt	+
		Leber	—
1030	Hund	Magen mit Inhalt	+
4.	Testvergiftung, Hund, 18 kg	Urin (10 cm ³)	3,9 mg Promurit
			0,05 mg ANTU
1036	Schwein	Mageninhalt (Erbrochenes)	+

Tabelle 2

Nachweis von „Muritan“ bei Tierverschüttungen

Nr. 3: Dosis 1,98 g Chlorpromurit (180 mg/kg); Intoxikationszeit 7,5 Stunden. — Nr. 1030: Das Tier hatte ein von Hund Nr. 3 erbrochenes, vergiftetes Stück Fleisch gefressen und war einige Stunden später tot. — Nr. 4: Dosis 2,52 g Promurit + 0,72 g ANTU. Intoxikationszeit 30 Minuten. — Nr. 1036: Vorsätzliche Vergiftung in Bestand von 3 Schweinen; es kam nicht zum Exitus.

Eingeg. am 4. April 1955 [A 652]

Analytisch-technische Untersuchungen

Über die p_H -Bereiche der Fällung einiger Metall-Oxychinolin-Verbindungen^{*)}

Von Dr. RUDOLF BOCK, Frankfurt/M.-Höchst, Analytisches Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG., und Dr. FRITZ UMLAND, Hannover, Institut für Anorganische Chemie der Technischen Hochschule

Die Kenntnis des p_H -Bereiches der Oxinat-Fällung ist Vorbedingung für ein gesichertes Analysenverfahren. Unter einheitlichen Bedingungen wurde außerdem geprüft, ob die jeweiligen Fällungen vollständig waren und ob die Niederschläge Metall und Oxin in stöchiometrischen und konstanten Mengen enthielten. Die nach den Gruppen des Periodensystems geordneten Ergebnisse werden mit Angaben der Literatur verglichen.

Im Anschluß an Arbeiten von F. L. Hahn¹⁾, R. Berg²⁾, H. R. Fleck³⁾ und H. Goto⁴⁾ wurde bei einheitlich festgelegten Bedingungen die Abhängigkeit der Oxin-Fällung vom p_H -Wert für eine Reihe von Metallen untersucht, bei denen keine genaueren Angaben zu finden waren oder eine Nachprüfung bereits vorhandener Werte zweckmäßig erschien. Ziel der Arbeit war es, auf eng begrenztem Gebiet einen Beitrag zur Systematik der analytischen Chemie zu liefern.

Der sog. „Fällungs- p_H -Bereich“, in dem die Oxinat-Fällung quantitativ ist, stellt keine konstante Größe dar, sondern ist von der Temperatur, der Konzentration des zu fällenden Metalles und von dem Reagensüberschuß abhängig. Ferner kann er durch etwa anwesende Neutralsalze, besonders wenn diese unter Komplexbildung reagieren, und wahrscheinlich auch durch die Wahl des Anions beeinflusst werden.

Trotzdem hat eine Untersuchung unter alleiniger Variation des p_H -Wertes als der zweifellos wichtigsten Größe bei sonst konstant bleibenden Faktoren ihre Bedeutung,

selbst wenn die Ergebnisse in der analytischen Praxis nicht unmittelbar benutzt werden können. Denn die Kenntnis der Fällungs- p_H -Bereiche ist in jedem Falle die Vorbedingung für ein gesichertes Analysenverfahren. So kann man aus der Breite dieser Bereiche wertvolle Hinweise darüber erhalten, ob die Analysenvorschrift genau einzuhalten ist oder ob hinsichtlich der Azidität bzw. Alkalität der Lösung ein größerer Spielraum besteht. Weiterhin kann man beim Vergleichen der Lage der Fällungsbereiche verschiedener Elemente vorläufige Schlüsse ziehen, ob Trennungen überhaupt möglich erscheinen oder infolge von Überschneidungen prinzipiell ausgeschlossen sind. Da Störungseffekte wie Mitreißen usw. bei der Einzelbestimmung nicht erfaßt werden, müssen die Verhältnisse natürlich noch bei jedem System von zu trennenden Elementen eingehend experimentell geklärt werden (vgl. z. B. T. Tanaka und K. Hayashi⁵⁾). Schließlich erkennt man aus solchen Untersuchungen leicht, ob ein Fällungsmittel als Gruppenreagens Verwendung finden kann oder ob es in bestimmten p_H -Bereichen selektiv oder sogar spezifisch ist.

Versuchsausführung

Im allg. wurde eine schwach saure Chlorid-Lösung (Ausnahmen: Ag und Hg¹⁾) von 20–30 mg des zu untersuchenden Metalles zunächst mit 5 g Ammoniumacetat versetzt. Dann gab man 10 ml Oxin-Lösung (2 g Oxin in 100 ml 1n CH₃COOH) zu, brachte das Volumen auf 150 ml, erhitze und hielt 5 min in schwachem Sieden, ließ erkalten und saugte die Lösung durch einen Filtertiegel in ein trockenes

⁵⁾ T. Tanaka u. K. Hayashi, J. Chem. Soc. Japan 73, 44 [1952].

^{*)} Gemeinschaftsarbeit im Institut für Anorganische Chemie der Technischen Hochschule Hannover (1952). Mitarbeiter: K. Blankenstein, G. Braune, G. Bretschneider, G. Czerwony, P. Ehrlich, W. Freese, L. Gentsch, K.-G. Hackstein, W. Harre, K.-H. Heffels, H. J. Hein, H. Heitsch, M. Herrmann, J. Müller, K.-E. Niemann, R. Paul, G. Pietzka, F. Plöger, W. Rachwitz, K. Winkler. — Die Ergebnisse wurden von W. Proding, „Organische Fällungsmittel in der quantitativen Analyse“, 3. Aufl. Stuttgart, 1954, in Tab. 8, S. 99/100, berücksichtigt.

¹⁾ F. L. Hahn, Vortr.-Ref., diese Ztschr. 39, 1198 [1926]; Chemiker-Ztg. 50, 754 [1926]. Es wird oft übersehen, daß Hahn als erster auf den analytischen Wert des Oxins hingewiesen hat.

²⁾ R. Berg: Das o-Oxychinolin, „Oxin“, Stuttgart 1935.

³⁾ H. R. Fleck u. A. M. Ward, Analyst 58, 388 [1933]; H. R. Fleck, ebenda 62, 378 [1937].

⁴⁾ H. Goto, Sci. Rep. Tohoku Imper. Univ. [1], 26, 391 u. 418 [1937].