

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Erlangen  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WEINIG)

## Gaschromatographische Studien zum Nachweis von Metasystox\*

Von

E. WEINIG, L. LAUTENBACH und M. GELDMACHER-MALLINCKRODT

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Januar 1961)

Metasystox gehört zu der Gruppe der insecticiden Phosphorsäureester. Das ursprüngliche Handelspräparat war ein Gemisch der Thionoform  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{OC}_2\text{H}_4\text{—S—C}_2\text{H}_5$  und der Thiolform  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{SC}_2\text{H}_4\text{—S—C}_2\text{H}_5$  der 0,0-Dimethyl-äthyl- $\beta$ -mercaptoäthyl-thiophosphorsäure im Verhältnis 70:30<sup>1</sup>. In neuerer Zeit wird Metasystox(i) geliefert. Beide Präparate enthalten Emulgator, ältere Metasystox-Chargen dazu Xylol.

Zu den Schwierigkeiten des Metasystoxnachweises haben sich FISCHER und SPECHT<sup>2</sup> in einer kritischen Untersuchung geäußert. Aus ihr geht hervor, daß ein einfacher, sicherer und zugleich schneller Nachweis noch nicht gefunden ist.

Wir untersuchten nunmehr das Verhalten von Metasystox und einigen Spaltprodukten bei der gaschromatographischen Analyse. Die beiden Isomeren des Metasystox selbst sind infolge ihres hohen Siedepunktes (Thiolform:  $K_p_{0,7\text{ mm}} = 112^\circ\text{ C}^3$ ) gaschromatographisch nicht nachweisbar.

### *Nachweis von flüchtigen Beimengungen*

Anlässlich eines Vergiftungsfalles, bei dem Verdacht auf die Einnahme eines Pflanzenschutzmittels bestand, die Vorproben auf E 605 jedoch negativ ausfielen, führten wir wegen des auffällig lauchartigen und zugleich aromatischen Geruches der Leichenteile gaschromatographische Untersuchungen durch. Dabei erhielten wir mit dem Wasserdampfdestillat der eingesandten Magenwand die in Abb. 1 wiedergegebene Kurve. Die Analyse der Zacken ergab neben Äthanol, offensichtlich von Fäulnis herrührend, wenig Äthylenbenzol sowie o-, m- und p-Xylol. Auch in Proben von Leber, Lunge und Gehirn konnten wir die gleichen Substanzen nachweisen.

Vergleichende gaschromatographische Untersuchungen mit einer Originalflasche Metasystox einer älteren Charge zeigten gleichfalls das

\* Vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Graz im Oktober 1960.

Vorliegen von Äthylenbenzol und Xylol. Damit kann Xylol gewissermaßen eine Leitsubstanz für das Auffinden von Metasystox werden.

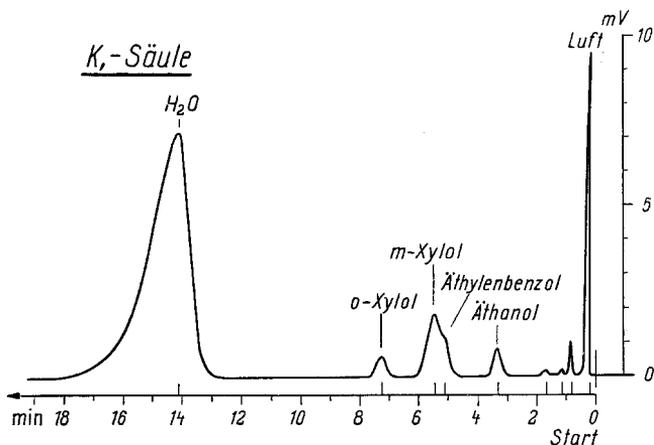


Abb. 1

*Nachweis von flüchtigen Spaltprodukten nach Hydrolyse*

Wir hydrolysierten sowohl reinen „Metasystox“- und „Metasystox-i“-Wirkstoff als auch die Handelspräparate durch einstündiges Kochen

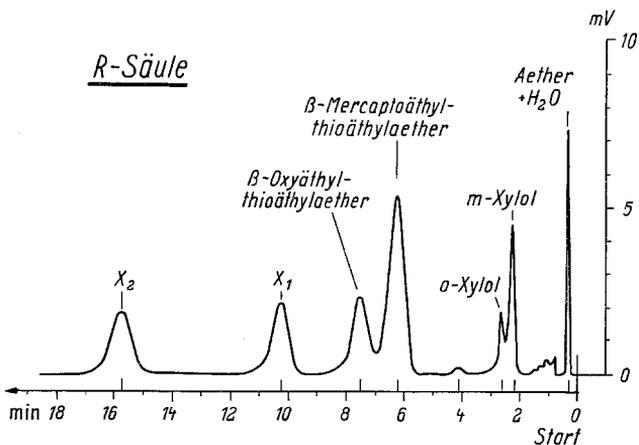


Abb. 2

mit Wasser, verdünnter Säure und Lauge und konnten nach Ausäthern im sauren Milieu gaschromatographisch in allen Fällen β-Mercaptoäthylthioäthyläther  $C_2H_5-S-C_2H_4-SH$  neben weniger β-Oxyäthylthioäthyläther  $C_2H_5-S-C_2H_4-OH$  feststellen. Außer diesen Äthern entstanden

beim Kochen mit verdünnter und noch mehr mit konzentrierter Lauge zwei weitere Verbindungen, die wir zunächst mit  $X_1$  und  $X_2$  bezeichneten. Die Ausbeute an den genannten flüchtigen Stoffen ist gering. Die Fraktogramme I (Abb. 2) und II (Abb. 3) geben das gaschromatographisch gewonnene Analysenergebnis wieder. Fraktogramm I wurde mit einer 1 m langen Trennsäule, die mit der stationären Phase „R“ von Perkin-Elmer gefüllt war, bei einer Arbeitstemperatur von  $130^\circ\text{C}$  und einem Helium-Strom von  $65\text{ cm}^3/\text{min}$  aufgenommen. Fraktogramm II zeigt

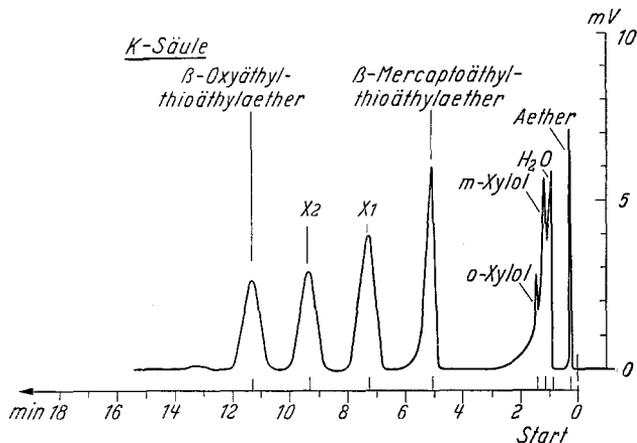


Abb. 3

das Verhalten derselben Probe an einer 1,5 m langen polaren Polyäthylen-glykol-Kieselgur-Säule. Erwartungsgemäß wurde dabei der Durchtritt des  $\beta$ -Oxyäthylthioäthyläthers stärker verzögert als bei Verwendung der unpolaren „R“-Säule. An der Reihenfolge der übrigen Zacken änderte sich dagegen nichts.

#### *Nachweis von flüchtigen Spaltprodukten nach Umsatz mit Natrium-Alkoholat*

Beim einstündigen Erhitzen der beiden Wirkstoffe und Handelspräparate Metasystox und Metasystox-i mit Natriummethylat in Methylalkohol fanden wir im Ätherextrakt des Reaktionsgemisches gaschromatographisch in allen Fällen wenig  $\beta$ -Oxyäthylthioäthyläther und  $\beta$ -Mercaptoäthylthioäthyläther sowie  $X_2$ , Substanz  $X_1$  aber in so guter Ausbeute, daß der Nachweis noch gelang, wenn wir von 250  $\gamma$  Wirkstoff ausgingen.

Die Natur von  $X_1$  und  $X_2$  ließ sich dadurch klären, daß sich auch beim Umsatz von Disyston  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$  mit Na-Methylat  $X_1$  neben wenig

$X_2$ , mit Na-Äthylat dagegen ausschließlich  $X_2$  bildet.  $X_2$  wurde nach Fraktionierung im Vakuum ( $Kp_{2\text{mm}} = 45^\circ \text{C}$ ) als eine farblose, übelriechende Flüssigkeit gewonnen. Die Elementaranalyse ergab Werte, die gut mit den für eine Verbindung  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{S}_2$  zu erwartenden übereinstimmen:

	C	H	S
Gefunden für $X_2$ . . .	47,53	9,15	42,29
Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{S}_2$	47,95	9,18	42,66

$X_2$  ist demnach offenbar der Äthandithiol-diäthyläther  $\text{C}_2\text{H}_5\text{—S—C}_2\text{H}_4\text{—S—C}_2\text{H}_5$ . Für die Verbindung  $X_1$  aus Disyston ( $Kp_{1,0\text{mm}} = 43^\circ \text{C}$ ), die allerdings durch etwas Äthandithioldiäthyläther verunreinigt war, ließ sich durch Elementaranalyse die Formel  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{S}_2$  wahrscheinlich machen.  $X_1$  ist also offenbar Äthandithiolmethyl-äthyläther.

Die Reaktion zwischen Metasystox und Na-Methylat scheint also ähnlich zu verlaufen, wie es PISHCHIMUKA<sup>4</sup> für den Umsatz zwischen Thiophosphorsäureestern und Alkoholat beschrieben hat.

Beim Umsatz von Metasystox mit Natriumäthylat sollte bei dieser Reaktion die Äthylverbindung  $X_2$  entstehen. Wir fanden hier jedoch ebenfalls die Methylverbindung  $X_1$ .

Es ist anzunehmen, daß die Methylgruppe, die zur Bildung des Äthandithiolmethyl-äthyläthers ( $X_1$ ) erforderlich ist, aus dem Metasystox-Molekül selbst stammt, wie ähnliches für die Reaktion einiger Thiophosphorsäureester des Typs  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{S})\text{SR}'$  mit Alkoholat bekannt ist, wobei die Bildung von Zwischenverbindungen und Umlagerungsvorgänge angenommen werden müssen<sup>5</sup>. Hierfür spricht auch die Bildung von  $X_1$  aus Metasystox beim Kochen mit Natronlauge allein ohne Methanol-Zusatz.

Ungeklärt ist noch das Auftreten des Äthandithiol-diäthyl-äthers ( $X_2$ ) beim Umsatz von Metasystox mit Na-Methylat. Man könnte hier an eine geringfügige Verunreinigung des Ausgangsmaterials denken.

Die bisher erwähnten Spaltprodukte nach Hydrolyse oder Umsatz mit Alkoholat fanden sich erwartungsgemäß auch bei Systox, dem 0,0-Diäthyl- $\beta$ -mercaptoäthylthiophosphorsäureester. Beim Umsatz von Systox mit Na-Methylat bildet sich — wie zu erwarten — vorwiegend  $X_1$ , beim Umsatz mit Na-Äthylat  $X_2$ .

Die Verwendung von Äthylat erlaubt es, in einem Arbeitsgang Metasystox durch die Verbindung  $X_1$  und Systox durch die Verbindung  $X_2$  voneinander zu unterscheiden. Hier haben wir einen Ansatz für eine Unterscheidungsreaktion von Metasystox und Systox. Wenden wir Methylat an, so erhalten wir sowohl aus Systox als auch aus Metasystox die gleiche Verbindung, nämlich  $X_1$ .

Mit E 605 und Tri-*o*-kresylphosphat, die wir als organische Phosphorsäureester gleichfalls prüften, erhielten wir mit Alkoholat keine flüchtige, unter unseren Bedingungen gaschromatographisch nachweisbare Verbindung.

Nach diesen Ergebnissen mit Wirkstoff tauchte jetzt die Frage nach der Isolierung von Metasystox aus dem Mageninhalt auf. Als Modellversuch versetzten wir 100 g Magenwand 48 Std post mortem mit 1 g „Metasystox-i“-Handelspräparat und homogenisierten mit Aceton. Nach Filtrieren und Abdampfen des Acetons extrahierten wir die verbleibende wäßrige Lösung, die neben dem Wirkstoff viel Fett enthält, mit Äther, verdampften diesen und gaben den mit wenig Aceton aufgenommenen Rückstand zur Trennung von Fett auf eine Kohlesäule. Von den ersten fettfreien Aceton-Eluaten wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit Äthylat zur Reaktion gebracht. Gaschromatographisch ließ sich anschließend eine starke Zacke an der für  $X_1$  charakteristischen Stelle feststellen.

Im Tierversuch konnte die Wirksubstanz in gleicher Weise im Mageninhalt nach Umsatz mit Äthylat eindeutig und reichlich nachgewiesen werden. Vergleichende Leerversuche verliefen negativ.

Nach diesen Vorversuchen wollen wir uns nun dem Schicksal des Metasystox im Organismus, insbesondere aber auch dem Nachweis intravital und postmortal entstehender Spaltprodukte zuwenden.

### Zusammenfassung

Metasystox, Metasystox-i und Systox lassen sich durch charakteristische flüchtige Spaltprodukte, die beim Kochen mit Säure, Lauge oder Natriumalkoholat entstehen, gaschromatographisch nachweisen.

Herrn Dr. G. SCHRADER, Wuppertal-Elberfeld, danken wir für seine verständnisvolle Unterstützung durch Überlassung von Reinsubstanzen.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat diese Arbeit durch die Bereitstellung einer Sachbeihilfe gefördert, wofür wir auch an dieser Stelle danken möchten.

### Literatur

- <sup>1</sup> SCHRADER, G.: Die insektiziden Phosphorsäureester. *Angew. Chem.* **69**, 86 (1957).
- <sup>2</sup> FISCHER, K., u. W. SPECHT: Kritische Bemerkungen zum Metasystox-Nachweis. *Arch. Toxikol.* **16**, 278 (1957).
- <sup>3</sup> MÜHLMANN, R., u. G. SCHRADER: Hydrolyse der insektiziden Phosphorsäureester. *Z. Naturforsch.* **12b**, 196 (1957).
- <sup>4</sup> PISHCHIMUKA, P. S.: Über die Umwandlung der Thio- und Selenophosphorsäureester. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **44**, 1406 (1912).
- <sup>5</sup> BACON, W. E., and W. M. LE SUER: Chemistry of the aliphatic esters of phosphorothioic acids. III. Alkoxide cleavage of O,O,S-Trialkyl phosphorodithioates. *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 670 (1954).

Prof. Dr. E. WEINIG,  
Institut für gerichtl. Medizin der Univ. Erlangen,  
Universitätsstraße 22