

ein Perchlorat von der Formel IV, bei der oxydierenden Einwirkung von Überchlorsäure auf Phenylsulfid in einer Nebenreaktion entstanden wäre. Es muß jedoch bemerkt werden, daß das halbe Mol. Wasser der angeführten Formel kein Krystallwasser ist, denn es läßt sich durch Erwärmen nicht austreiben. Die Formulierung bedarf daher noch einer weiteren Begründung und Erläuterung<sup>4)</sup>.

21.29 mg Subst. (über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getrockn.): 46.375 mg  $\text{CO}_2$ , 7.475 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{SO}_3 + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 59.75, H 3.73. Gef. C 59.4, H 3.89.

## 16. Erich Krause:

### Eine wirkungsvolle Beeinflussung des experimentellen Mäuse-Carcinoms durch organische Bleiverbindungen.

Aus d. Anorgan.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 26. November 1928.)

Bei der ursprünglich rein chemisch-theoretischen Zwecken dienenden Bearbeitung der metallorganischen Verbindungen wurde häufig die Frage aufgeworfen, ob nicht einige der neu dargestellten bzw. durch die Hände gehenden Präparate Heilzwecken nutzbar gemacht werden könnten. Interesse hierfür schien jedoch, soweit es sich um Organo-Derivate therapeutisch nicht benutzter Metalle, auch der metallorganischen Bleiverbindungen, handelte, auf Seiten der Pharmakologen bisher nicht vorhanden zu sein, zumal die Forderung von Wasser-Löslichkeit meist nicht erfüllt werden konnte.

Hr. Dr. W. A. Collier unternahm es, angeregt durch die Ergebnisse von Blair-Bell<sup>1)</sup>, der mit Hilfe des Bleies maligne Tumoren bisweilen in günstigem Sinne beeinflussen konnte, einige von uns dargestellte organische Bleiverbindungen — nebenher auch einige Zinnverbindungen — in ihrer Wirkung auf Krebs-Erkrankung chemo-therapeutisch zu untersuchen. Die Wasser-Unlöslichkeit der meisten der Präparate schien kein Hinderungsgrund, weil die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt hatten, daß beispielsweise unlösliche Wismutverbindungen einen günstigeren Einfluß auf Kankern-Syphilis ausüben als lösliche<sup>2)</sup>.

In Ergänzung unserer Arbeiten über organische Blei- und Zinnverbindungen erscheint es angebracht, über die vielversprechenden Ergebnisse der chemo-therapeutischen Prüfung an dieser Stelle kurz zu berichten<sup>3)</sup>, zumal einige Beziehungen zwischen Toxizität und Konstitution für den Chemiker von Interesse sein dürften.

Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse, denen die Präparate, in 1 cem 20-proz. Gummi-arabicum-Lösung zu feiner Emulsion verrieben, in die

<sup>4)</sup> Vielleicht liegt ein Anhydrid der Verbindung  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—}\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}\text{—}\text{C}_6\text{H}_5$  (2 Mol. — 1 Mol.  $\text{SO}(\text{OH})_2$ ) vor.

<sup>1)</sup> Blair-Bell, *Lancet* **1924**, 9. Febr., S. 267. **1925**, 14. Nov., S. 1003. **1926**, 27. März, S. 657. <sup>2)</sup> Levaditi, Kolle u. a.

<sup>3)</sup> Die Einzelheiten der Versuchsergebnisse wird Hr. Dr. Collier demnächst in der *Ztschr. für Hygiene* veröffentlichen.

Hautfalte am Nacken eingespritzt wurden. Zuerst wurde die Toxizität der so applizierten Verbindungen bestimmt. Die folgende Tabelle gibt die Dosis tolerata in g Substanz auf 20 g Mäuse-Gewicht.

	Dosis tolerata in g
<b>Aliphatische Bleiverbindungen.</b>	
Tri- <i>n</i> -propyl-bleifluorid, $(n-C_3H_7)_3Pb.F$ .....	$1/500$
Tri- <i>i</i> -butyl-bleibromid, $(i-C_4H_9)_3Pb.Br$ .....	$1/150$
Tri- <i>i</i> -amyl-bleibromid, $(i-C_5H_{11})_3Pb.Br$ .....	$1/200$
<b>Hydro-aromatische Bleiverbindungen.</b>	
Tri-cyclohexyl-blei, $(C_6H_{11})_3Pb$ .....	$1/200$
Tri-cyclohexyl-bleijodid, $(C_6H_{11})_3Pb.J$ .....	$1/200$
Triphenyl-cyclohexyl-blei, $(C_6H_5)_3Pb.C_6H_{11}$ .....	$1/100$
<b>Aromatische Bleiverbindungen.</b>	
Bleitetraphenyl, $(C_6H_5)_4Pb$ .....	$1/100$
Bleitriphenyl, $(C_6H_5)_3Pb$ .....	$1/500$
Triphenyl-bleibromid, $(C_6H_5)_3Pb.Br$ .....	$1/2000$
Triphenyl-bleifluorid, $(C_6H_5)_3Pb.F$ .....	$1/5000$
Diphenyl-bleidibromid, $(C_6H_5)_2Pb.Br_2$ .....	$1/100$
<b>Aromatische Zinnverbindungen.</b>	
Zinntetraphenyl, $(C_6H_5)_4Sn$ .....	$1/300$
Zinntriphenyl, $(C_6H_5)_3Sn$ .....	$1/200$
Triphenyl-zinnbromid, $(C_6H_5)_3Sn.Br$ .....	$1/2000$
Triphenyl- <i>n</i> -propyl-zinn, $(C_6H_5)_3Sn(n-C_3H_7)$ .....	$1/1000$

Die Giftigkeit der metallorganischen Verbindungen ist, wie die Tabelle zeigt, nicht so sehr von der Wasser-Löslichkeit, die nur das Tri-*n*-propyl-bleifluorid in merklichem Grade besitzt, wie von konstitutiven Einflüssen abhängig. So erweisen sich z. B. das schwer lösliche, sehr beständige Triphenyl-bleifluorid und das Triphenyl-bleibromid als relativ giftig, und zwar als giftiger wie Verbindungen mit anorganisch gebundenem zweiwertigen Blei. Offenbar wirkt der Organoblei-Rest,  $R_3Pb$ , wie ein neues Metall im Organismus. Diese Auffassung wird auch dadurch gestützt, daß z. B. das Radikal Tri-cyclohexyl-blei und sein Jodid gleiche Giftigkeit, ähnlich der des Tri-*i*-butyl- und Tri-*i*-amyl-bleibromids besitzen, so daß also die Toxizität des aliphatischen Triorganoblei-Restes annähernd einen bestimmten Wert zeigt. Dieser liegt viel niedriger als beim Triarylblei-Rest, was mit der chemischen Sonderstellung der aromatischen Bleiverbindungen in Einklang steht. Interessant ist noch, daß sich die gesteigerte chemische Reaktionsfähigkeit des gemischten Triphenyl-*n*-propyl-zinns gegenüber dem Tetraphenylzinn in stark erhöhter Toxizität äußert und bei gleicher Giftigkeit von Triphenyl-blei- und Triphenyl-zinnbromid das sehr beständige Zinntriphenyl bzw. Hexaphenyl-distannan weniger giftig ist als das reaktionsfähigere Bleitriphenyl.

Nach Feststellung der Dosis tolerata wurden die Versuche über die Einwirkung auf das experimentelle Mäuse-Carcinom durchgeführt. Hierzu wurden Mäuse mit Carcinom-Emulsion infiziert; 1–2 Stdn. danach erhielt die Hälfte der Tiere eine einmalige Einspritzung der metallorganischen Präparate. Während die Kontrolltiere unter gleichmäßig zunehmender Tumorbildung nach 4–6, ausnahmsweise 8 Wochen, starben, ergab sich

bei einigen der bleiorganischen Verbindungen eine unzweifelhafte Beeinflussung, die durch wiederholte Kontrollversuche bestätigt wurde. Einige der Präparate verhinderten überhaupt die Tumorbildung, oder es kam zwar, was noch interessanter ist, zur teilweisen Ausbildung eines Tumors, jedoch bildete sich dieser unter dem Einfluß des Medikamentes zurück, und das Tier blieb gesund.

Besonders wirksam erwies sich das Tri-*n*-propyl-bleifluorid, durch das 50% der Tiere sterilisiert und 71.4% günstig beeinflusst wurden. Gut wirksam bei Berücksichtigung der Dosis tolerata war auch das Tri-*i*-butyl-bleibromid. Von aromatischen Bleiverbindungen zeichnete sich das relativ ungiftige Bleitetraphenyl durch gute Wirksamkeit aus. Auch das Tri-cyclohexyl-blei war relativ wirksam. Die übrigen Körper waren weniger brauchbar, und auch die Zinnverbindungen waren ungeeignet.

---

### 17. K. H. Slotta und R. Tschesche: Über Isocyanate, VI.: Kondensationen von Methylisocyanat mit Cyanamid unter dem Einfluß von Triäthyl-phosphin.

Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 26. November 1928.)

Seitdem der eine von uns mit Lorenz<sup>1)</sup> ein bequemes Darstellungsverfahren für aliphatische Isocyanate gefunden hatte, war es möglich, über das Methylisocyanat, seine normale und anomale Polymerisation und seine Umsetzungen, vor allem mit Kohlensäure, Stickstoffwasserstoffsäure und Blausäure, eine Reihe von Untersuchungen anzustellen<sup>2)</sup>. In der letzten dieser Arbeiten hatten wir nun bereits mitgeteilt, daß wir noch mit der Aufklärung von Stoffen beschäftigt wären, die wir bei der Kondensation von Cyanamid mit Methylisocyanat erhalten hatten.

Diese Aufklärung hat größere Schwierigkeiten gemacht und mehr Zeit gekostet, als wir damals annehmen konnten. Die Umsetzungs-Freudigkeit der Ausgangskörper übertrug sich in vollem Maße auf die Reaktionsprodukte, und die genetischen Beziehungen der entstehenden Körper zueinander liegen erst jetzt vollkommen klar.

Als Ausgangsmaterial diente uns Cyanamid, das wir bei Bedarf immer durch Einleiten von Ammoniak in eine ätherische Lösung von Bromcyan frisch herstellten. Wenn man Cyanamid mit Methylisocyanat in Äther zusammenbringt, tritt keine Umsetzung ein; erst auf Zusatz von Triäthylphosphin beginnt sich ein fester Körper auszuschcheiden. Unser schon früher oft erprobter Polymerisations-Katalysator Triäthylphosphin muß also die Isocyanat-Molekeln erst aktivieren, ehe sie mit Cyanamid in Reaktion treten. Theoretische Vorstellungen, die wir uns über eine solche Aktivierung durch Triäthylphosphin gebildet haben, finden sich in der Arbeit II dieser Reihe.

Jedenfalls erhalten wir unter dem Einfluß von Triäthylphosphin, gleichgültig welche Mengen von Cyanamid und Methylisocyanat im Äther vor-

---

<sup>1)</sup> K. H. Slotta und L. Lorenz, B. **58**, 1320 [1925].

<sup>2)</sup> K. H. Slotta und R. Tschesche, B. **60**, 295, 301, 1011, 1021 [1927].