

DR. RER. NAT. HABIL. KARLHEINZ LOHS

DIPL.-CHEMIKER

SYNTHETISCHE GIFTE

Zweite, überarbeitete und ergänzte Auflage

CHEMIE, WIRKUNG
UND MILITÄRISCHE BEDEUTUNG

Scanned by PAC

DEUTSCHER MILITÄRVERLAG • BERLIN 1963

Fußnoten, die der Erläuterung eines Begriffes usw. dienen, sind mit *) gekennzeichnet und erscheinen auf der jeweiligen Seite. Zusätzliche Literaturhinweise sind durch Numerierung im Text kenntlich gemacht und sind im Fußnotenverzeichnis am Ende des Buches zu finden.

BERICHTIGUNG

Seite	Zeile	Es muß richtig heißen
310	Tabelle 18, rechts, 2. von unten	pH 11,5 (+ 0,01 n NaOH)
327	3. von oben	Thioverbindung
391	Tabelle 25, rechts, 2. von oben	Hydroxytryptophan

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2. Auflage.....	15
-----------------------------	----

Allgemeiner Teil

A. <i>Die Systematik der Gifte</i>	19
I. Die Systematik nach physikalischen Gesichtspunkten .	20
II. Die Systematik nach chemischen Gesichtspunkten ...	21
III. Die Systematik nach toxikologischen und verwandten Gesichtspunkten	22
IV. Die Systematik nach militärischen Gesichtspunkten ...	24
B. <i>Die Eigenschaften der Gifte</i>	26
I. Wichtige physikalische Eigenschaften der Gifte	26
1. Der Schmelzpunkt und der Siedepunkt	26
2. Der Dampfdruck	27
3. Die Flüchtigkeit und die Seßhaftigkeit	27
II. Wichtige chemische Eigenschaften der Gifte	30
1. Die Beständigkeit gegen Wasser	30
2. Die Beständigkeit gegen Reduktions- und Oxydations- mittel sowie gegen sonstige Agenzien.....	31
3. Zerfallsprozesse, die Einfluß auf die Lagerfähigkeit nehmen	32
4. Das chemische Verhalten gegenüber den Lager- und Transportgefäßen	33
5. Die Beständigkeit gegen Detonationen	34

III. Wichtige physiologische Eigenschaften der Gifte	37
1. Die untere Reizgrenze	38
2. Die Erträglichkeitsgrenze	39
3. Die tödliche Dosis	41
C. <i>Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer, insbesondere pathophysiologischer Wirkung</i> .	44
I. Allgemeines	44
II. Spezielles	46
1. Der Einfluß der Halogene, insbesondere des Fluors und des Chlors, in Giften auf deren Wirksamkeit im menschlichen und tierischen Organismus	48
2. Der Einfluß des Schwefels auf die physiologische Wirksamkeit giftiger Substanzen	51
3. Der Einfluß des Stickstoffs auf die physiologische Wirksamkeit der Gifte	53
a) Der Einfluß der Nitrogruppe	54
b) Der Einfluß der Oximgruppe	55
c) Der Einfluß der Amingruppierung (—NH ₂ oder —NR ₂)	56
d) Der Einfluß der Cyangruppe	57
4. Der Einfluß des Arsens auf die physiologische Wirksamkeit der Gifte	58
5. Der Einfluß des Phosphors auf die physiologische Wirksamkeit der Gifte	60
Spezieller Teil	
Erster Abschnitt	
Vorbemerkung	65
A. <i>Reizstoffe mit vornehmlich lacrimogener Wirkung</i>	65
I. Allgemeines	65
II. Geschichtliches	67
III. Halogenierte aliphatische Augenreizstoffe	68

1. Halogenierte aliphatische Äther	68
2. Halogenierte aliphatische Ketone	69
3. Halogenierte aliphatische Carbonsäureester (mit Ausnahme der Fluorcarbonsäureester)	71
4. Aliphatische Mercaptane	72
5. Halogenocyane	74
IV. Halogenierte aromatische Augenreizstoffe	76
1. Seitenkettenhalogenierte Aromaten	76
2. Aromatische Halogenketone	78
3. Stickstoffhaltige aromatische Augenreizstoffe	81
V. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Augenreizstoffe	83
VI. Erste Hilfe bei der Einwirkung von Augenreizstoffen	88
B. <i>Phosgen und wirkungsverwandte Verbindungen, die als lungenschädigende Kampfstoffe wirken</i>	89
I. Allgemeines	89
II. Geschichtliches	91
III. Physikalische Eigenschaften	92
1. Phosgen	92
2. Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) ..	92
3. Hexachlordimethylcarbonat (Triphosgen)	92
4. Chlorpikrin (Trichlornitromethan)	93
IV. Darstellung und Reaktionen	93
1. Phosgen	93
2. Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) ..	96
3. Hexachlordimethylcarbonat (Triphosgen)	97
4. Chlorpikrin (Trichlornitromethan)	98
V. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Phosgens und seiner wirkungsverwandten Verbindungen	100
VI. Erste Hilfe bei der Einwirkung lungenschädigender Kampfstoffe	104

C. <i>Nasen- und Rachenreizstoffe (Sternutatoren) aus der Reihe organischer Arsen- sowie organischer Bleiverbindungen</i>	106
Erste Gruppe (Arsenorganische Verbindungen)	106
I. Geschichtliches	106
II. Physikalische Eigenschaften	108
1. Diphenylarsinchlorid (Clark I)	108
2. Diphenylarsincyamid (Clark II)	109
3. Phenarsazinchlorid (Adamsit)	109
III. Darstellung und Reaktionen	109
1. Diphenylarsinchlorid (Clark I)	109
2. Diphenylarsincyamid (Clark II)	111
3. Phenarsazinchlorid (Adamsit)	112
IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Nasen- und Rachenreizstoffe aus der Reihe aromatischer arsenorganischer Verbindungen	114
V. Erste Hilfe bei der Einwirkung von Nasen- und Rachenreizstoffen	118
Zweite Gruppe (Bleiorganische Verbindungen)	120
Allgemeiner Überblick	120
D. <i>Toxische aliphatische Arsenverbindungen, die vornehmlich als hautschädigende Kampfstoffe wirksam sind</i>	126
I. Allgemeines	126
II. Geschichtliches	127
III. Physikalische Eigenschaften	129
1. Methylarsindichlorid	129
2. Äthylarsindichlorid	129
3. 2-Chlorvinylarsindichlorid (α -Lewisit)	129
IV. Darstellung und Reaktionen	130
V. Zur Pharmakologie und Toxikologie aliphatischer Arsenverbindungen	135
VI. Erste Hilfe bei Einwirkung toxischer aliphatischer Arsenverbindungen	139

E. <i>Toxische organische Schwefelverbindungen, insbesondere 2,2'-Dichlordiäthylsulfid</i>	140
I. Allgemeines	140
II. Geschichtliches	141
III. Physikalische Eigenschaften	143
IV. Darstellung und Reaktionen	146
V. Zur Pharmakologie und Toxikologie des 2,2'-Dichlor- diäthylsulfids	157
VI. Erste Hilfe bei der Einwirkung hautschädigender Kampfstoffe	164
F. <i>Toxische aliphatische Amine</i>	167
I. Allgemeines	167
II. Geschichtliches	170
III. Physikalische Eigenschaften	171
1. Trichlortriäthylamin	171
2. Methyl-(dichlordiäthyl)-amin	174
IV. Darstellung und Reaktionen	174
V. Zur Pharmakologie und Toxikologie der tertiären ali- phatischen Amine	187
G. <i>Halogenierte Oxime und andere Nesselstoffe</i>	194
I. Allgemeines	194
II. Physikalische Eigenschaften, Darstellung und Reak- tionen	196
1. Monochlorformoxim	196
2. Dichlorformoxim	197
3. Trichlormethylchlorformoxim	197
III. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Nesselstoffe	198

Zweiter Abschnitt

Vorbemerkung 199

Erste Gruppe

A. <i>Cyanwasserstoffsäure (Blausäure)</i>	200
I. Allgemeines	200
II. Physikalische Eigenschaften	202
III. Darstellung und Reaktionen	203
IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Blausäure..	205
V. Erste Hilfe und Hinweise für die Behandlung bei Blausäurevergiftungen	208
B. <i>Arsenwasserstoff</i>	210
I. Allgemeines	210
II. Physikalische Eigenschaften	211
III. Darstellung und Reaktionen	211
IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Arsenwasserstoffs	212
V. Erste Hilfe und Hinweise für die Behandlung bei Arsenwasserstoffvergiftungen	214
C. <i>Phosphorwasserstoff</i>	214
I. Allgemeines	214
II. Physikalische Eigenschaften	215
III. Darstellung und Reaktionen	215
IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Phosphorwasserstoffs	216
V. Erste Hilfe bei Phosphorwasserstoffvergiftungen	217
D. <i>Die Carbonyle</i>	217
I. Allgemeines	217
II. Spezielle Carbonyle	218

1. Eisenpentacarbonyl	218
a) Physikalische Eigenschaften	218
b) Darstellung und Reaktionen	219
2. Nickeltetracarbonyl	220
a) Physikalische Eigenschaften	220
b) Darstellung und Reaktionen	220
III. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Metallcarbonyle	221
IV. Erste Hilfe bei Metallcarbonylvergiftungen	223
E. <i>Bleitetraäthyl</i>	224
I. Allgemeines	224
II. Physikalische Eigenschaften	225
III. Darstellung und Reaktionen	226
IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Bleitetraäthyls	228
V. Zur Ersten Hilfe und den Behandlungsmöglichkeiten bei Bleitetraäthylvergiftungen	231
Zweite Gruppe	
A. <i>Toxische aliphatische Fluorcarbonverbindungen</i>	232
I. Allgemeines	232
II. Physikalische Eigenschaften	235
III. Darstellung und Reaktionen	239
IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie der aliphatischen Fluorcarbonverbindungen	252
V. Hinweise für die Erste Hilfe und ärztliche Behandlung bei Schädigungen durch toxische aliphatische Fluorcarbonverbindungen	263
B. <i>Stark toxische organische Phosphorderivate</i>	266
I. Allgemeines	266
II. Geschichtliches	269

III. Physikalische Eigenschaften	273
1. Tetraäthylpyrophosphorsäureester (TEPP)	273
2. Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester (Paraoxon, E 600)	273
3. Diisopropylfluorophosphorsäureester (DFP)	274
4. Dimethylaminocyanphosphorsäureäthylester (Tabun)	274
5. Methylfluorophosphonsäureisopropylester (Sarin)	274
6. Methylfluorophosphonsäurepinakolyester (Soman)....	275
7. Methylfluorophosphonsäuredimethylaminoäthylester ..	275
IV. Darstellungsmethoden	276
1. Tetraäthylpyrophosphorsäureester (TEPP)	276
2. Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester (Paraoxon, E 600)	278
3. Diisopropylfluorophosphorsäureester (DFP)	280
4. Dimethylaminocyanphosphorsäureäthylester (Tabun)	283
5. Methylfluorophosphonsäureisopropylester (Sarin)	285
6. Methylfluorophosphonsäurepinakolyester (Soman) ...	289
7. Methylfluorophosphonsäurecholinester (Tammelinsche Ester)	291
V. Zur Reaktivität phosphororganischer Verbindungen..	293
1. Allgemeines	293
2. Die Hydrolyse in verschiedenen pH-Bereichen	295
3. Die katalytisch beeinflusste Hydrolyse	301
4. Umsetzungen mit nukleophilen Reagenzien	312
5. Isomerisierungsreaktionen	324
VI. Die Analytik phosphororganischer Verbindungen ...	328
VII. Die Wirkungsweise phosphororganischer Gifte (Symptomatologie).....	335
1. Allgemeines	335
2. Charakteristische Vergiftungswirkungen spezieller phosphororganischer Verbindungen	337
VIII. Zum biochemischen Mechanismus der Vergiftung durch phosphororganische Verbindungen	355
IX. Pharmakologische Möglichkeiten eines Schutzes der Cholinesterasen vor der Inhibition durch phosphor- organische Verbindungen	367

X. Die Reaktivierung inhibierter Cholinesterasen	370
XI. Schutz- und Überwachungsmaßnahmen sowie Hinweise für die Erste Hilfe und Therapie bei Schädigungen durch phosphororganische Verbindungen	374
<i>C. Schlußbetrachtungen</i>	
<i>Entwicklungstendenzen auf dem Gebiet der militärisch bedeutsamen Gifte und allgemeiner Ausblick</i>	<i>378</i>
Fußnotenverzeichnis	401
Literaturhinweise	412

Vorwort zur 2. Auflage

Der außerordentlich günstige Widerhall, den die erste Auflage dieses Buches im In- und Ausland gefunden hat, ermutigte den Verfasser, eine zweite, weitgehend überarbeitete und ergänzte Auflage vorzubereiten. Der Deutsche Militärverlag ist hierbei verständnisvoller Berater und Förderer gewesen. Dem Dank an den Verlag schließt sich die Dankbarkeit gegenüber zahlreichen Fachkollegen an, die durch sachkundige und wohlmeinende Hinweise der Überarbeitung sehr genützt haben. Ganz besonderer Dank gebührt meiner Frau, Diplom-Chemikerin Ilse Lohs, die an der Ausarbeitung und technischen Gestaltung beider Auflagen maßgeblichen Anteil hat.

Möge das Buch im militärischen und im zivilen Bereich all denen von Nutzen sein, die mit dem Schutz unserer arbeitenden Menschen beauftragt sind. Das Buch hat seinen Sinn und Zweck erfüllt, wenn aus der Kenntnis der mörderischen Möglichkeiten, die zahlreiche synthetische Gifte in sich bergen, der Wille noch mehr gefestigt wird und die Anstrengungen erhöht werden, alles für die weitere Erhaltung und Festigung des Friedens zu tun.

Leipzig, 14. 7. 1962

Dr. Karlheinz Lohs

Allgemeiner Teil

A. Die Systematik der Gifte

In hohem Maße besteht wissenschaftliche Arbeit im Ordnen der Begriffe, der Erscheinungen und Gegenstände. Nicht zuletzt spiegelt sich der hohe Stand moderner Naturwissenschaft in ihrer sich auf naturgesetzlicher Notwendigkeit aufbauenden Systematik, die die einzelnen Wissenschaftszweige scheidet, ihrerseits sinnvoll untergliedert und dadurch erst die inneren Zusammenhänge erkennen läßt. Ein überzeugendes Beispiel konstruktiver Systematik bietet die organische Chemie, in der die vielen hunderttausend Kohlenstoffverbindungen sowohl hinsichtlich ihrer qualitativen Merkmale als auch ihrer quantitativen Verschiedenheit nach relativ einfachen Prinzipien geordnet sind. Die fortschreitende Spezialisierung in der naturwissenschaftlichen Arbeit verlangt nach immer weitgehenderen Untergliederungen einzelner Fachgebiete. So genügt uns die noch vor fünfzig Jahren ausreichende Einteilung der organischen Chemie in die großen Klassen der aliphatischen, aromatischen und heterozyklischen Verbindungen bei weitem nicht mehr. Jede dieser Gruppierungen ist in sich bereits mehrfach gegliedert, und oftmals ist das über eine einzelne Verbindung veröffentlichte wissenschaftliche Material umfangreicher als noch vor wenigen Jahrzehnten das gesamte Arbeitsgebiet, das die betreffende Verbindung, wenn überhaupt bekannt, als eine unter vielen registrierte. Denken wir beispielsweise an die phosphororganischen Verbindungen, die noch vor dreißig Jahren eine nur wenige Grundlagenforscher interessierende Verbindungsklasse am Rande der organischen Chemie darstellten, und betrachten wir das wissenschaftliche Material, welches heute lediglich über das Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat

(E 605) vorliegt. Ein anderes Beispiel ist die Fluorchemie. Noch vor wenigen Jahrzehnten war das Fluor ein kaum beachteter Sonderling in der bunten Familie der Elemente, heute baut sich eine Großindustrie auf den in wenigen Jahren vom Fluor abgeleiteten Verbindungen auf. Mit der Chemie der Silikone, der Azetylen- und Äthylenchemie, mit den metallorganischen Verbindungen und vielen anderen Verbindungsklassen ist es ähnlich.

Dehnen wir diese Betrachtungen auf die Chemie der uns interessierenden Gifte aus, sehen wir uns einer Vielzahl organisch-chemischer Verbindungen gegenüber, die den verschiedensten Spezialgebieten der organischen Chemie angehören und deren Einteilung nach physikalischen, chemischen, toxikologischen oder militärischen Gesichtspunkten nicht ohne eine gewisse Willkür möglich ist.

Nachstehend sollen die wesentlichsten Unterteilungsmöglichkeiten und die wichtigsten Merkmale, nach denen diese Gifte zu beurteilen sind, kritisch erörtert werden.

I. Die Systematik nach physikalischen Gesichtspunkten

Naheliegender ist eine Einteilung nach den Aggregatzuständen oder nach bestimmten Zustandspunkten innerhalb des jeweiligen Aggregatzustands. Sie ist jedoch zu allgemein, weil der Aggregatzustand durchaus nicht das wesentlichste Charakteristikum eines Gifts ist. Abgesehen davon, daß diese Einteilung von äußeren Faktoren wie Druck und Temperatur abhängt, können durch relativ einfache technische Hilfsmittel von ein und derselben Substanz sowohl die drei Aggregatzustände wie auch entsprechende Zwischenzustände (beispielsweise durch Aerolisierung) verwirklicht werden. Trotzdem ist der Vergleich der Aggregatzustände bei Zimmertemperatur zur ersten, groben Unterscheidung von Nutzen, weil ja die Methoden der Handhabung an den jeweils vorliegenden Aggregatzustand gebunden sind.

Nach Aggregatzuständen unterteilt man die in diesem Buch erörterten Verbindungen wie folgt:

gasförmige Verbindungen, zum Beispiel Phosgen;

flüssige Verbindungen, zum Beispiel Dichlordiäthylsulfid, Chlorpikrin, Bromaceton, Bleitetraäthyl, Tabun, Sarin, Soman;

feste Verbindungen, zum Beispiel Diphenylarsinchlorid, Diphenylarsincyanid, Chloracetophenon, Phenarsazinchlorid, Natriumfluoracetat.

II. Die Systematik nach chemischen Gesichtspunkten

Bereits 1918 versuchten *Tschugajew* und *Zitovic* die damals bekannten chemischen Kampfstoffe nach chemischen Gesichtspunkten zu unterteilen. Später haben die Einteilungsvorschläge von *Jankowsky* und von *Engel* neben anderen eingehende Erörterung in der Fachliteratur gefunden. Bei oberflächlicher Betrachtung mag es leicht erscheinen, die Einteilung nach Lage und Zahl der Atome im Molekül, also nach dem chemischen Charakter, vorzunehmen. Es sind jedoch im Verlauf der Jahre alle dahingehenden Vorschläge als zu schematisch und am Kern des Problems vorbeigehend wieder verworfen worden. Am sinnvollsten sind noch die Vorschläge, denen die in der organischen Chemie übliche Einteilung in Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Aldehyde, Ketone usw. zugrunde liegt.

Da man es bei Giften mit Stoffen zu tun hat, die nicht ausschließlich nach chemischen Gesichtspunkten zu beurteilen sind, sondern bei denen die physikalischen oder die pharmakologischen Eigenschaften neben noch anderen Merkmalen für die Beurteilung ausschlaggebend sind, ist die Systematik nach chemischen Gesichtspunkten von vornherein einseitig und willkürlich.

III. Die Systematik nach toxikologischen und verwandten Gesichtspunkten

Die Einteilung der Gifte nach dem Grad ihrer Giftigkeit, der Art der Giftwirkung beziehungsweise nach den durch das Gift betroffenen Bereichen des Organismus ist für die diesem Forschungsgebiet zugrunde liegende Konzeption die sinnvollste. Allerdings gelingt es auch in diesem Falle nicht, die Systematisierung konsequent und stichhaltig durchzuführen. Einmal sind toxikologische wie auch pharmakologische Daten sowie die Wirkungsbereiche der jeweiligen Gifte zu sehr abhängig vom Bezugssystem (Maus, Katze, Hund, Mensch usw.), zum anderen ist die Art der Einwirkung (subkutan, per os, intramuskulär, intravenös) und damit verbunden der Wirkungsschwerpunkt für den Grad der Wirksamkeit ausschlaggebend.

Nach den Wirkungsbereichen im Organismus und den auffälligsten Vergiftungserscheinungen kann man die hier interessierenden Gifte nach physiologischen Merkmalen wie folgt einteilen:

Augenreizstoffe, zum Beispiel Bromaceton, Bromessigsäureäthylester;

lungenschädigende Kampfstoffe, zum Beispiel Phosgen und Chlorpikrin;

Nasen- und Rachenreizstoffe, zum Beispiel organische As-Verbindungen wie Clark, Adamsit;

hautschädigende Kampfstoffe, zum Beispiel organische As-Verbindungen wie Äthylarsindichlorid, S-Lost, N-Lost usw.;

blut- und nervenschädigende Kampfstoffe, zum Beispiel metallorganische Verbindungen, Blausäure, organische Phosphorsäureester.

Eine dieser Einteilung verwandte Gliederung stammt von *N. A. Soschestwenski*; danach unterscheidet man drei Stoffgruppen:

- I. Stoffe, die einen akuten Sauerstoffmangel hervorrufen (asphyktische Gifte, das heißt Erstickungsgifte)

- Gruppe 1: Stoffe, die eine Asphyxie infolge mangelhafter Sauerstoffzufuhr hervorrufen (Lungenanoxämie), zum Beispiel Chlor, Chlorpikrin, Phosgen und Diphosgen;
- Gruppe 2: Stoffe, die eine Asphyxie infolge Störung der Atmungsfunktionen des Blutes hervorrufen (Blutanoxämie), zum Beispiel Kohlenmonoxyd, Arsenwasserstoff, andere Arsenverbindungen, Nitroverbindungen;
- Gruppe 3: Stoffe, die eine Asphyxie infolge Paralyse der Gewebsatmung hervorrufen (Gewebsanoxämie), zum Beispiel Blausäure, andere Cyanverbindungen.
- II. Stoffe, die entzündliche Prozesse und Nekrosen hervorrufen (inflammative Gifte, das heißt entzündungserregende Gifte)
- Gruppe 1: Stoffe, die vorwiegend seröse und eitrige Entzündungen hervorrufen, zum Beispiel Schwefel-Yperit;
- Gruppe 2: Stoffe, die entzündliche Prozesse und tiefe Nekrosen mit stark ausgeprägter allgemeintoxischer Wirkung hervorrufen, zum Beispiel Lewisit und andere arsenhaltige Verbindungen oder Stickstoff-Yperit.
- III. Stoffe, die pathologische Reflexe hervorrufen (reflektori-sche Gifte)
- Gruppe 1: Stoffe, durch die Reflexe an den Sehorganen entstehen (Augenreizstoffe), zum Beispiel Chloracetophenon, Brombenzylcyanid und andere;
- Gruppe 2: Stoffe, die Reflexe der Verdauungs- und Atmungsorgane hervorrufen (Husten-, Nies- und Brechmittel), zum Beispiel Diphenylarsin-chlorid, Adamsit, Diphenylarsincy-anid und andere giftige Nebel.

Diese Einteilungen erweisen sich bei eingehender Überprüfung als zu grob und ungenau. So sind die blut- und nervenschädigenden Kampfstoffe besser als spezifische Fermentinhibitoren zu kennzeichnen und die betroffenen Fermentbereiche zur Systematisierung heranzuziehen. Diese Art der Untergliederung scheidet jedoch noch an der äußerst lückenhaften Kenntnis der sich bei der Gifteinwirkung abspielenden enzymatischen Reaktionen.*

Auch die haut- und lungenschädigenden Kampfstoffe sind enzymwirksam. Aber auch hier bezieht man sich noch auf die äußerlichen Vergiftungssymptome, um diese Stoffe in bestimmte Gruppen einzugliedern, weil umfassende Unterlagen über die jeweils betroffenen Enzymbereiche noch fehlen.

Immerhin gibt es heute doch schon überzeugende und auffällige Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung, die zur Systematisierung der Gifte herangezogen werden können.

Wir werden in dem Abschnitt „Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung“ nochmals auf die Frage der Systematik zurückkommen.

IV. Die Systematik nach militärischen Gesichtspunkten

Der Vollständigkeit halber muß auf die im ersten Weltkrieg eingeführte und in Deutschland sowie einigen europäischen Ländern bis 1945 beibehaltene Einteilung der Gifte, die als Kampfstoffe Verwendung fanden, eingegangen werden.

Nach der Markierung der Kampfstoffmunition erhielten die verschiedenen Kampfstoffgruppen ihre Bezeichnungen.

* Eine Unterteilung in Gifte und Ultragifte, wobei zu den letzteren diejenigen Substanzen gezählt werden sollen, deren LD_{50} gleich oder größer der LD_{50} des Diisopropylfluorophosphats (oder der Cyanwasserstoffsäure) ist, hat sich vorerst noch nicht allgemein durchsetzen können.

- Weißkreuz: In dieser Gruppe faßte man alle tränenerregenden Kampfstoffe zusammen.
- Grünkreuz: Diese Gruppe vereinigte Kampfstoffe mit erhöhtem Dampfdruck, die vornehmlich auf die Atemwege wirken.
- Blaukreuz: Die Kampfstoffe dieser Gruppe besitzen geringe Flüchtigkeit und große Reizwirkung, vornehmlich auf die Lunge.
- Gelbkreuz: In dieser Gruppe wurden die als Hautgifte bekannten Kampfstoffe zusammengefaßt.
- Rotkreuz: In dieser Gruppe faßte man vorübergehend eine Untergruppe der Hautgifte, die sogenannten Nesselstoffe, zusammen.

In den letzten Jahren ist diese Gliederung kaum noch angewandt worden. Die militärwissenschaftliche Literatur des In- und Auslands beschränkt sich jetzt auf eine einfache Unterteilung in flüchtige Kampfstoffe, zum Beispiel Phosgen oder Blausäure, und in seßhafte Kampfstoffe, zum Beispiel Dichlordiäthylsulfid oder Tabun.

Man muß berücksichtigen, daß durch Aerolisierung praktisch jeder Kampfstoff in eine leichtflüchtige Form gebracht werden kann und daher auch diese auf ein Minimum an Unterteilung beschränkte Gliederung nur bedingt anwendbar ist. Das gleiche gilt für die im militärmedizinischen Schrifttum zu findende Unterteilung nach der Wirkungsgeschwindigkeit in Kampfstoffe mit spontaner Wirkung (Nasen- und Rachenreize, Augenreize, Krampfgifte usw.) und in Kampfstoffe mit verzögerter Wirkung beziehungsweise hoher Latenzzeit (z.B. Yperit).

B. Die Eigenschaften der Gifte

I. Wichtige physikalische Eigenschaften der Gifte

Die für die militärische Beurteilung eines Giftstoffs wichtigsten physikalischen Eigenschaften sind der Schmelzpunkt und der Siedepunkt, der Dampfdruck, die Flüchtigkeit und die Seßhaftigkeit.¹

1. Der Schmelzpunkt und der Siedepunkt

Bei der Mehrzahl militärisch bedeutsamer Giftstoffe handelt es sich unter Normalbedingungen (20°C, 760 Torr) um Flüssigkeiten. Die Spanne der Siedepunkte ist sehr groß, sie reicht von 26,5°C bei der Blausäure bis weit über 200°C bei den meist nur unter vermindertem Druck destillierbaren phosphororganischen Verbindungen.

Außer den chemisch sehr unbeständigen, kristallinen Halogenoximen kennt man bis heute nur wenige für militärische Zwecke geeignete Giftstoffe, die in festem Zustand Verwendung finden; die bekanntesten sind Diphenylarsinchlorid (Clark I), Diphenylarsincyanoimid (Clark II), Phenarsazinchlorid und Chloracetophenon. Um diese festen Gifte wirkungsvoll anzuwenden, werden sie in Partikel von der Größenordnung 0,5 bis 5 μ zerstäubt (Aerosolzustand).

Zwischen dem Siedepunkt und der Flüchtigkeit einer Substanz bestehen insofern Zusammenhänge, indem die Flüchtigkeit um so größer, je niedriger der Siedepunkt ist. Demnach lassen sich mit Giftstoffen, die einen niedrigen Siedepunkt haben, nur für kurze Zeit hohe Giftkonzentrationen schaffen; Verbindungen mit einem hohen Siedepunkt sind zum Erzielen langdauernder Wirkungen geeigneter, wenn hier natürlich auch die Konzentration des Giftstoffs in der Atmosphäre entsprechend geringer ist.

Für die praktische Handhabung einer giftigen Substanz ist die

Lage ihres Siedepunkts wichtig. Er bestimmt die beim Umgang mit diesem Gift zu treffenden Vorsichtsmaßregeln, die Art der Aufbewahrung, das Ab- und Umfüllen, die militärische Brauchbarkeit und die Auswahl der Einsatzgefäße. Für das Aufbewahren und Abfüllen wie auch für die Materialkonstanten einer Granate, die mit Blausäure gefüllt werden soll, muß beispielsweise ein ganz anderer Maßstab angelegt werden als etwa für Stickstoff-Lost oder gar für Chloracetonphenon.

2. Der Dampfdruck²

In gesetzmäßiger Abhängigkeit von der Temperatur kommt jedem Stoff anorganischer und organischer Natur im festen wie im flüssigen Zustand ein mehr oder minder großer Dampfdruck zu. Dieser Dampfdruck ist ein Maß für die Anzahl der Moleküle, die die Oberfläche einer festen oder flüssigen Substanz verlassen. Ist der Dampfdruck der betreffenden Substanz gleich dem äußeren Druck, normalerweise also dem Luftdruck, siedet die Substanz. Am Siedepunkt sind sich also Dampfdruck und äußerer Druck gleich.

Für die Beurteilung der militärischen Brauchbarkeit einer giftigen Substanz ist die Kenntnis ihres Dampfdrucks unter den gegebenen Bedingungen sehr wichtig. Die Dampfdrucke der militärisch verwendbaren Giftstoffe differieren beträchtlich. Manche der modernen Kampfstoffe haben einen so geringen Dampfdruck, daß man sich besonderer Verfahren bedienen muß, um diese Substanzen in eine dem Dampfzustand angenäherte physikalische Form zu bringen, damit sie wirkungsvoll eingesetzt werden können.

3. Die Flüchtigkeit und die Selbsthaftigkeit

Bei gegebener Temperatur hängt die Menge einer festen oder flüssigen Substanz, die in den gasförmigen Zustand übertritt, sich also verflüchtigt, vom Partialdruck und dem Molekulargewicht der betreffenden Substanz ab.³

Der formelmäßige Ausdruck hierfür lautet:

$$F_t = \frac{M \cdot 273 \cdot p \cdot 10^6}{22,4 (273 + t) \cdot 760}$$

beziehungsweise

$$F_t = 1,6037 \cdot 10^4 \frac{M \cdot p}{(273 + t)} ;$$

hierbei bedeuten

F_t = Flüchtigkeit (bei gegebener Temperatur)

M = Molekulargewicht in Gramm

p = Partialdruck in Torr bei der Temperatur t

Die Abhängigkeit der Flüchtigkeit von der Temperatur ist beträchtlich. Nach *Herbst* gilt hierfür als Faustregel:

„In der Nähe der Zimmertemperatur verdoppelt die Flüchtigkeit ihren Wert bei einer Temperatursteigerung um etwa 10°C. In der Nähe der Zimmertemperatur entspricht also einer Temperaturänderung um 1°C eine Flüchtigkeitsänderung um etwa 10%.“

In welch weiten Grenzen die Flüchtigkeit der chemischen Kampfstoffe schwankt, wird an den folgenden Werten für die Flüchtigkeit bei 20°C deutlich:

Diphenylarsincyanid (Clark II)	0,17 mg/m ³
Dichlordiäthylsulfid	625,00 mg/m ³
Methylarsindichlorid	74400,00 mg/m ³
Chlorpikrin	184000,00 mg/m ³

Aufschluß über die Größe der Flüchtigkeit kann man durch den Siedepunkt einer Substanz erhalten. Dafür gelten die von *Herbst* abgeleiteten Beziehungen zwischen Siedepunkt und Flüchtigkeit bei 20°C:

„Bei Siedetemperaturen zwischen 300° und 230°C entspricht einer Verminderung der Siedetemperatur um 10°C eine Verdoppelung der Flüchtigkeit.“

Ferner:

„Bei Siedetemperaturen unter 230°C entspricht einer Verminderung der Siedetemperatur um 10°C eine Vergrößerung der Flüchtigkeit um das 1,5–1,6fache.“

In engem Zusammenhang mit der Flüchtigkeit eines chemischen Kampfstoffs steht die Seßhaftigkeit. Sie ist ein Maß für die Zeit, während der die betreffende Substanz an einem offenen Ort zu bleiben vermag. Die Angabe der Seßhaftigkeit ist damit gleichbedeutend mit der der Wirkungsdauer. Je nach der beabsichtigten Wirkung eines militärischen Einsatzes von Giften wählt man unter den in Frage kommenden Substanzen flüchtige oder seßhafte aus. Einige Beispiele seien hier angeführt:

HCN	5...10 Minuten seßhaft
Sarin	1...2 Stunden seßhaft
Yperit	12...24 Stunden seßhaft
Zähyperit	über 24 Stunden seßhaft

Man kennt heute Verfahren, um sowohl die Flüchtigkeit als auch die Seßhaftigkeit zu regulieren und damit dem jeweiligen militärischen Bedürfnis anzupassen. Beispielsweise läßt sich Schwefel-Lost durch latexartige Zusätze in eine noch seßhaftere, schwererentgiftbare Form überführen. Man kann aber auch die schwerflüchtigsten Substanzen durch moderne Aerosolisierungsverfahren so fein zerteilen, daß eine weiträumige Verteilung einerseits und eine zeitlich kurze, jedoch hohe Konzentration andererseits erzielt wird. Abgesehen von der künstlichen Beeinflussung der Seßhaftigkeit hängt diese vor allem von der Verdampfungsgeschwindigkeit ab, die ihrerseits wiederum vom Dampfdruck und der Lufttemperatur bestimmt wird.

Nach einer von *Leitner* aufgestellten Formel für die Seßhaftigkeit erlangt man Näherungswerte, die einen relativen Vergleich verschiedener Substanzen miteinander ermöglichen. Die Formel gibt die Zeit der Verdampfung einer Substanz im Verhält-

nis zu der Zeit an, die die gleiche Menge Wasser unter den gleichen Bedingungen bei 15°C zum Verdampfen benötigt:

$$S = \frac{C_1}{C} = \frac{p_1}{p} \sqrt{\frac{M_1 T}{M T_1}}$$

S = Seßhaftigkeit

M_1 = Molekulargewicht des Wassers

M = Molekulargewicht der betreffenden Substanz

p_1 = Dampfdruck des Wassers bei 15°C (T_1) = 12,7 Torr

p = Dampfdruck der betreffenden Substanz bei T_1

T = absolute Temperatur

C_1 = Verdampfungsgeschwindigkeit des Wassers

C = Verdampfungsgeschwindigkeit der Substanz

Die mit Hilfe der *Leitnerschen* Formel ermittelten Werte berücksichtigen allerdings weder atmosphärische Bedingungen noch die Beständigkeit einer Substanz und die für die Seßhaftigkeit wesentliche Geländebeschaffenheit. Der Wert solcher Messungen ist also für die Praxis recht gering.

II. Wichtige chemische Eigenschaften der Gifte

Folgende chemische Eigenschaften der militärisch bedeutsamen Gifte verdienen besondere Beachtung: die Beständigkeit gegen Wasser, die Beständigkeit gegen Reduktions- und Oxydationsmittel sowie gegen sonstige Agenzien, Zerfallsprozesse, die Einfluß auf die Lagerfähigkeit nehmen, das chemische Verhalten gegenüber den Lager- und Transportgefäßen sowie die Beständigkeit gegen Detonationen.

1. Die Beständigkeit gegen Wasser

Die Entwicklung chemischer Kampfstoffe mit möglichst hoher Beständigkeit gegen Wasser erschien von jeher verlockend,

weil chemische Substanzen, die hydrolytischen Einflüssen nur schlecht widerstehen, sich für eine militärische Verwendung, zum Beispiel für einen Einsatz in regenfeuchtem Gelände, nicht eignen. Außerdem sind solche Kampfmittel von den davon Betroffenen relativ leicht unschädlich zu machen. Die gegenüber Feuchtigkeit äußerst empfindlichen Substanzen fordern zudem besonders sorgfältige Lagerung und Handhabung und sind schon dadurch nur bedingt anwendbar.

Als Beispiel einer gegen hydrolytische Einflüsse sehr unbeständigen Substanz kann das im ersten Weltkrieg als eines der ersten *Giftgase* angewandte Phosgen genannt werden. Sein Einsatz, trotz der Unbeständigkeit gegenüber Wasser, ist sowohl auf seine hohe und unmittelbare Giftwirkung wie auch auf seine Wirtschaftlichkeit und die unkomplizierte großtechnische Herstellung zurückzuführen. Unter den modernen Ultragiften kennt man Substanzen, die nicht nur eine beträchtliche Beständigkeit gegenüber Wasser aufweisen, sondern die sich darüber hinaus sogar in Wasser lösen; einige Fluorcarbonsäuren und ihre Derivate sowie das Sarin sind dafür Beispiele. Neben der Wasserbeständigkeit ist die Beständigkeit gegenüber sauren und alkalischen Reagenzien für den Einsatz und die Entgiftung sehr wichtig. Die meisten der militärisch bedeutsamen Gifte sind hauptsächlich gegen Alkalien unbeständig. Man kennt jedoch einige wichtige Giftstoffe, die mäßigen Alkalikonzentrationen mehrere Stunden ausgesetzt werden können, ohne daß sich ihre Wirkung merklich vermindert. Die Beständigkeit gegenüber Säuren ist in der Regel besser als die Alkalibeständigkeit.

2. Die Beständigkeit gegen Reduktions- und Oxydationsmittel sowie gegen sonstige Agenzien

Geringfügige strukturelle Änderungen, die an einem Molekül erfolgen, vermögen den Charakter der betreffenden Verbindung grundlegend zu ändern. So wird beispielsweise durch Überführung des Dichlordiäthylsulfids in das Dichlordiäthylsulfoxid

die Giftigkeit der erstgenannten Verbindung wesentlich gemindert. Reduziert man die Ester des fünfwertigen Phosphors zu solchen des dreiwertigen Phosphors, wird dadurch die Giftigkeit beträchtlich herabgesetzt oder gar aufgehoben. Die wichtigsten Entgiftungsmittel sind entweder Oxydations- oder Reduktionsmittel. Sie verändern allerdings meist noch zusätzlich den zu entgiftenden Stoff durch Spaltung, Chlorierung oder durch andere Reaktionen. Am bekanntesten ist wohl der Chlorkalk, dessen gleichzeitig oxydierende und chlorierende Wirkung ihn zu einem geschätzten Entgiftungsstoff macht.

Man kennt noch andere chemische Mittel, denen gegenüber die jeweiligen Kampfstoffe empfindlich sind. Man kann zum Beispiel durch Komplexbildung, durch Kondensationsreaktionen oder durch chlorierende Spaltung die Wirkung der angewandten Substanzen mindern oder aufheben. Keines der bisher bekannten militärisch bedeutsamen Gifte ist chemischen Eingriffen gegenüber so beständig wie etwa die Kohlenwasserstoffe, dazu handelt es sich dem Charakter der zgedachten Verwendung nach um viel zu reaktionsfähige Verbindungen. Selbstverständlich ist aber nur ein verschwindend geringer Prozentsatz der chemischen Substanzen, mit denen die Gifte reagieren, als Entgiftungsstoffe geeignet. Wenn man daher in der militärwissenschaftlichen Literatur über die mehr oder weniger geringe Beständigkeit der interessierenden Giftstoffe diskutiert, so geschieht das stets im Hinblick darauf, ob die Mittel zur Entgiftung aggressiv genug sind und sich auch wirtschaftlich und technisch für einen solchen Zweck eignen.

3. Zerfallsprozesse, die Einfluß auf die Lagerfähigkeit nehmen

Die Reaktionsfähigkeit der Gifte ist nicht immer an die Anwesenheit von Reaktionspartnern gebunden, die sich in stöchiometrischen Verhältnissen mit dem betreffenden Giftstoff umzusetzen vermögen. Sie können auch durch inter- oder intramolekulare Reaktionen verändert und damit meist wirkungsgemindert werden. Derartige Zerfallsprozesse können durch geeignete

Stabilisatoren verhindert oder zumindest verzögert werden. Allerdings ist das Problem geeigneter Stabilisatoren noch längst nicht für sämtliche dafür in Frage kommenden Gifte gelöst. Verbindungen mit reduzierter Lagerfähigkeit sind beispielsweise die Halogenoxime, die in verschiedenartiger Weise, oft explosionsartig, zu zerfallen vermögen. Auch die wasserfreie Blausäure ist selbst bei Zusatz eines Stabilisators durch Übergang in polymere Produkte recht unbeständig. Bromaceton und andere Halogenketone oder Äther sind nur nach Zusatz von Magnesiumoxyd längere Zeit haltbar. Auch zahlreiche Phosphorsäureester sind nur bei Anwesenheit geeigneter Stabilisatoren und bei hinreichendem Reinheitsgrad längere Zeit beständig. Wie bei den meisten anderen chemischen Verbindungen auch, vermögen schon Spuren geeigneter Verunreinigungen katalytisch solche Zerfallsprozesse zu beschleunigen. Da es sich bei den militärisch bedeutsamen Giften meist um Substanzen von nur technischen Reinheitsgraden handelt, ist die Kenntnis der Lagerfähigkeit dieser Stoffe und die dauernde analytische Kontrolle des Materials unumgänglich.

4. Das chemische Verhalten gegenüber den Lager- und Transportgefäßen

Bei den hier betrachteten Giften handelt es sich meist um halogenierte organische Verbindungen. Es ist nicht unwesentlich, genauestens über Art und Umfang der Einwirkung solcher Stoffe auf das Material der Lager- und Transportgefäße Bescheid zu wissen. Abgesehen davon, daß zahlreiche halogenierte organische Verbindungen durch geringe Mengen freien Halogens, Halogenwasserstoffs oder durch Zersetzungs- und Nebenprodukte, die von der Herstellung her noch dem Produkt anhaften, das Material der jeweiligen Gefäße anzugreifen vermögen, ist auch die Rückwirkung der durch den Materialzerfall entstehenden Fremdkörper auf die Zersetzlichkeit des betreffenden Gifts zu berücksichtigen. Man muß also bei der Auswahl metallener Lager- und Transportgefäße eingehende Korrosionsprüfungen

und bei der Verwendung von Kunststoffgefäßen Untersuchungen über Löslichkeit, Quellung, Erweichung und Durchlässigkeit anstellen. Es gibt keinen Universalstoff, der alle mechanischen und chemischen Eignungen in sich vereint. Man kennt jedoch moderne Kunststoffe, beispielsweise Polyäthylen, die hervorragende chemische Beständigkeit mit ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften vereinen. Gegebenenfalls muß durch Emaillieren, Verzinnen, Verbleien oder durch Einsatz von Hilfsbehältern aus Glas oder keramischen Werkstoffen das Mantelgefäß geschützt werden.

Die Verfahrenstechniker der Produktionsstätten von Giften stehen allerdings oft vor kaum löslichen Materialfragen, wie es das Beispiel der Sarinherstellung zeigte.

Für die Kampfstoffmunition sind derartige Beständigkeitsfragen von ausschlaggebender Bedeutung, im Rahmen unserer Betrachtungen braucht darauf jedoch nicht eingegangen zu werden.

Abschließend sei darauf hingewiesen, wie wichtig die Kenntnis des Verhaltens chemischer Kampfstoffe gegenüber dem täglichen Gebrauchsmaterial, zum Beispiel gegenüber Holz, Ziegeln, Textilien, Leder, Gummi usw., ist. Im Falle eines geringeren Überfalls mit chemischen Kampfstoffen muß mit der Vergiftung aller der genannten Dinge gerechnet werden. Kennt man die Eindringfähigkeit und Eindringtiefe, also den Grad der Vergiftung dieser Materialien, so können die erforderlichen Entgiftungsmaßnahmen schneller eingeleitet und zielstrebig durchgeführt werden.

5. Die Beständigkeit gegen Detonationen

Sollen Gifte in Granaten verschossen werden, müssen die in Betracht gezogenen Substanzen eine hinreichende Beständigkeit gegen hohe Temperaturen und Drücke zeigen, wie sie bei der Geschossexplosion auftreten. So ist beispielsweise Brombenzylcyanid als Geschosßfüllung auf Grund seiner Empfindlichkeit gegenüber hohen Temperaturen ungeeignet, während Sub-

stanzen wie Chloracetophenon, Diphenylarsinchlorid oder Phenarsazinchlorid dafür verwendet werden können. Die modernen Einsatzmöglichkeiten chemischer Kampfstoffe, zum Beispiel das Absprühen oder Aerolisieren von Flugzeugen oder Raketen aus, ermöglichen die Verwendung auch detonationsunbeständiger Verbindungen.

Der Bedeutung entsprechend fügen wir hier einige Bemerkungen über Aerosole und Aerolisierbarkeit ein.

Unter einem Aerosol versteht der Physiker ein kolloides System, bei dem in einem gasförmigen Dispersionsmittel (im einfachsten Falle Luft) feste Stoffe oder Flüssigkeiten in einer Teilchengröße zwischen 10^{-6} und 10^{-4} cm quasistabil zerteilt sind. Derartige Aerosole, oft auch Schwebstoffe genannt, sind normalerweise dem Auge unsichtbar beziehungsweise werden erst durch Sedimentation oder Kondensation, also beim Übergang zu konzentriert-dispersen Systemen, als Staub, Rauch oder Nebel sichtbar. Grundsätzlich können wir demnach jede Atmosphäre, die nicht ausschließlich aus reinen Gasen besteht, als Aerosol betrachten. Abgesehen von der natürlichen Bildung der Aerosole, zum Beispiel im meteorologischen Geschehen, kann man Aerosole auch künstlich erzeugen. Das ist durch Dispersionsmethoden möglich, also durch Versprühen von Flüssigkeiten mittels Druckluft oder Ultraschall sowie durch Zerstäuben fester Substanzen durch Druckluft oder durch explosionsartige Vorgänge. Die Aerosolerzeugung ist auch durch Kondensationsmethoden möglich. Beispiele dafür sind die Unterkühlung von Dämpfen, die Staub- und Rauchbildung durch Sublimationskondensation, die Ultraschall-Koagulation von kolloiden Stäuben oder Dämpfen usw. Außerdem können Aerosole durch chemische Reaktionen erzeugt werden. Das ist sowohl durch Bildung fester oder flüssiger Reaktionsprodukte bei der Reaktion von zwei oder mehr gasförmigen Phasen wie auch durch kombinierte Verdampfung fester oder flüssiger Stoffe mit nachfolgender Kondensation möglich, wie dies bei zahlreichen pyrogenen Prozessen der Fall ist. Eine in den letzten Jahren sich ständig

verbreiternde Methode, Aerosole zu erzeugen, ist die der Verwendung von sogenannten Treibgasen, etwa vom Typ der Frigene oder Frigedohne. Dabei wird die zu aerolisierende Substanz in dem betreffenden Treibgas gelöst, suspendiert oder durch Lösungsvermittler in Lösung gehalten. Tritt das verflüssigte Gas in die Atmosphäre, werden die zu aerolisierenden Stoffe mitgeführt. Nachdem sich das Treibgas verflüchtigt hat, verbleibt die betreffende Substanz je nach ihrem Aggregatzustand in fester oder flüssiger Form als Aerosol. Es kann allerdings passieren, daß bei ungenügendem Druck des verwendeten Treibgases kein echtes Aerosol zustande kommt, sondern nur ein mehr oder weniger feuchter Spray entsteht.

Da praktisch jede Substanz nach dem einen oder anderen der erwähnten Verfahren in Aerosolform überführt und in Abhängigkeit von der bei der Aerolisierung erzielten Teilchengröße stunden-, tage-, wochen-, ja sogar monatelang schwebefähig gehalten werden kann, eröffnen sich der militärischen Anwendung atomarer, biologischer wie auch chemischer Giftstoffe vielerlei Möglichkeiten. Obwohl bereits während des ersten Weltkriegs feste Giftstoffe in entsprechend konstruierten Granaten durch die bei der Explosion frei werdende Energie in Aerosolform zerteilt wurden und man sich beim Verschwelen von Giftstoffen und Nebelmischungen der Aerosoltechnik bediente, sind die Probleme der toxischen Schwebstoffe erst in den letzten Jahren im Zusammenhang mit den Fragen der Industriehygiene und der allgemeinen Lufthygiene in ihrer ganzen Tragweite erkannt worden. Die eminente militärische Bedeutung des Aerosolzustands wurde in den letzten Jahren besonders durch die bei den Kernwaffendetonationen auftretenden radioaktiven Aerosole deutlich. Nachdem derartige radioaktive Wolken sich als monatelang schwebefähige Aerosole praktisch um die ganze Erde verteilt hatten und das radioaktive *Fallout* an verschiedenen Stellen der Erde bedenklichen Umfang angenommen hatte, begann die Militärtechnik sich

eingehender mit den Möglichkeiten solcher Großraum-aerosole zu befassen. Hinzu kommt noch, daß in jüngster Zeit die Anwendung biologischer Kampfmittel immer häufiger diskutiert wird und die Sachverständigen in der Aerosoltechnik die geeignete Form sehen, um Viren und Toxine über größere Flächen zu verteilen. Für die Mehrzahl der chemischen Kampfstoffe dürfte heute der Einsatz in Aerosolform als der wirkungsvollste angesehen werden. Die besondere Lungengängigkeit der Aerosolpartikel führt zum augenblicklichen Wirkungseintritt der Vergiftung bei ungeschützten Personen. Aber auch sonst wird durch die mikrofeine Verteilung der modernen, extrem toxischen Kampfstoffe in dem betroffenen Geländeabschnitt beziehungsweise der dadurch vergifteten Ausrüstung die militärische Entgiftungspraxis vor schwierige und zeitraubende Aufgaben gestellt. Hinsichtlich genauerer Einzelheiten über Einsatzweise und spezielle Bedingungen der Kampfstoffanwendung muß auf die entsprechende Literatur verwiesen werden.⁴

III. Wichtige physiologische Eigenschaften der Gifte

Die physiologische Wirksamkeit der Gifte, die für den militärischen Einsatz in Frage kommen, ist hinsichtlich der Art und der Intensität sehr unterschiedlich. Es sind sowohl tränen-erregende, erstickende, reizende und blasenziehende Giftstoffe wie auch Giftstoffe ohne zunächst äußerlich erkennbare Wirkung bei einem gegnerischen Kampfstoffeinsatz zu erwarten. Abgesehen von der Symptomatologie ist es wichtig zu wissen, durch welche Mengen des Gifts die Wirkungen ausgelöst werden und welche Applikationsart zur maximalen Giftwirkung führt, ob also durch die perkutane Einwirkung oder durch Inhalation die gewünschten Effekte schneller erzielt werden. Für den Physiologen und auch für den Toxikologen ist zur Beurteilung der Wirkung und der Einsatzmöglichkeit eines Giftstoffs die Kenntnis folgender Angaben von Wert: die

untere Reizgrenze, die Erträglichkeitsgrenze und die tödliche Dosis.

1. Die untere Reizgrenze

Als untere Reizgrenze, auch Reizschwellenwert oder minimale Wirkungs-dosis genannt, definiert man jene kleinste Konzentration (in Milligramm je Kubikmeter), die auf den Teil des Organismus, auf den die betreffende Substanz vorzugsweise wirkt, einen eben noch fühlbaren Reiz respektive ein für die zur Einwirkung gelangte Substanz typisches Symptom auslöst. Für die Augenreizstoffe sowie für die Nasen- und Rachenreizstoffe ist die Feststellung dieser unteren Reizgrenze an dem beginnenden Tränenfluß und am Niesen recht leicht erkennbar. Bei den hautschädigenden Kampfstoffen nimmt man das Auftreten einer ersten Hautrötung als Merkmal an, und für einen Teil der organischen Phosphorsäureester kann die beginnende Miosis zur Ermittlung der minimalen Wirkungs-dosis dienen. Die Ermittlung solcher Reizschwellenwerte ist aber an viele schwer- oder nichtbestimmbare Umstände gebunden, zum Beispiel an die wechselnde Empfindlichkeit der Versuchspersonen, die vom Geschlecht, der Hautfarbe, dem physischen und psychischen Allgemeinbefinden sowie von der klinischen Vorgeschichte, den klimatischen Bedingungen, dem jeweiligen physikalischen Zustand des Giftstoffs, von der Anwesenheit scheinbar indifferenten Fremdpartikel, der Teilchengröße des versprühten, verstäubten oder anderweitig zerkleinerten Giftstoffs usw. beeinflußt wird. Deshalb haben die Angaben der unteren Reizgrenze keinen eindeutigen wissenschaftlichen Wert, ganz abgesehen davon, daß es zahlreiche Gifte gibt, die sich zu Beginn ihrer Wirkung gar nicht an charakteristischen Symptomen erkennen lassen beziehungsweise deren Wirkungsbeginn nur mit komplizierten physikalisch-chemischen und klinischen Untersuchungsmethoden erkannt werden kann.

Trotz aller Einschränkungen ist die Ermittlung der minimalen Wirkungs-dosis für die Physiologen, Pharmakologen und Toxi-

kologen wichtig, weil sie an Hand solcher Relativwerte oftmals aufschlußreiche Wirkungsvergleiche anstellen können (Tabelle 1, S. 86; Tabelle 4, S. 117).

2. Die Erträglichkeitsgrenze

Als Erträglichkeitsgrenze definiert man diejenige Konzentration einer Substanz, die ein normaler Mensch ohne nachweisbare Schädigung seines Organismus eine Minute lang ertragen kann (Tabelle 2, S. 87; Tabelle 5, S. 117. Für die Ermittlung der Erträglichkeitsgrenze gelten sinngemäß die gleichen Einschränkungen, wie sie bereits für die Ermittlung des unteren Reizschwellenwerts angeführt worden sind. Der Wert für die Erträglichkeitsgrenze hat also ebenfalls nur eine relative Bedeutung. In diesem Zusammenhang muß auf eine für die allgemeine Toxikologie und für die Hygiene der Luft wichtige Größe hingewiesen werden, die in letzter Zeit in steigendem Maße zur Beurteilung gesundheitsschädlicher Gase, Dämpfe und Staube sowie anderer toxischer Aerosole herangezogen wird. Es ist dies die MAC (Maximum Allowable Concentration) oder, nach dem Vorschlag von *Oettel*, die MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration). Nach *Oettel* definiert man die MAK wie folgt:⁵

„Es handelt sich hierbei um die maximal zulässige Konzentration eines Gases, Dampfes oder Staubes, die an einem Arbeitsplatz bei täglicher achtstündiger Inhalation ohne irgendwelche gesundheitlichen Nachteile, d.h. auch bei jahrelanger Exposition, vertragen wird.“

Auch bei der Ermittlung der Werte für die MAK muß man berücksichtigen, daß es sich um Erfahrungswerte aus der täglichen industriellen Praxis und langzeitigen Tierversuchen handelt. Es sind also keine mit exakten Meßmethoden feststellbare, eindeutige Maßzahlen. Da diese MAK-Werte keinen Schluß auf die Gefahren kurzzeitiger Einwirkungen höherer Konzentration zulassen, sind sie im Rahmen unserer Betrachtungen nur von allgemeinem Interesse.

Nachstehend geben wir auszugsweise zwei Tabellen von MAK-Werten wieder.

Toxische Staube und Dämpfe (in Milligramm je Kubikmeter Luft)⁶

Arsen	0,5
Blei	0,15
Cyanide	5
Fluoride	2,5
Parathion	0,1
Quecksilber	0,1

MAK-Werte (Gase, Dämpfe)^{7,8}

ppm* = cm³ Gas (Dampf) je m³ Luft

Acrolein	CH ₂ =CH—CHO	0,5
Äthylamin	C ₂ H ₅ —NH ₂	25
Äthylbromid	C ₂ H ₅ —Br	200
Äthylchlorid	C ₂ H ₅ —Cl	1000
Äthylenchlorhydrin	CH ₂ Cl—CH ₂ OH	5
Äthylenoxyd	(CH ₂) ₂ O	100
Ammoniak	NH ₃	100
Arsenwasserstoff	AsH ₃	0,05
Brom	Br ₂	1
Chlor	Cl ₂	1
Chlorbenzol	C ₆ H ₅ Cl	75
Chloroform	CHCl ₃	100
Chlorwasserstoff	HCl	5
Cyanwasserstoff	HCN	10
Dibromäthan-1,2	CH ₂ Br—CH ₂ Br	25
Dichloräthan-1,2	CH ₂ Cl—CH ₂ Cl	100
Dichloräthyläther	C ₂ H ₄ Cl—O—C ₂ H ₄ Cl	15
Dichlordifluormethan	CCl ₂ F ₂	1000

* Es hat sich eingebürgert, bei Gasen und Dämpfen die MAK-Werte in ppm (d. h. parts pro million), bezogen auf 25°C und 760 Torr anzugeben, also in Kubikzentimeter Gas oder Dampf je Kubikmeter Luft. Für Staube findet sich in der Literatur die Angabe meist in Milligramm je Kubikmeter Luft.

Dichlormonofluormethan	CHFCl_2	1000
Dichlortetrafluoräthan	$\text{CF}_2\text{Cl}-\text{CF}_2\text{Cl}$	1000
Dimethylsulfat	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$	1
Fluor	F_2	0,1
Fluortrichlormethan	CFCl_3	1000
Fluorwasserstoff	FH	3
Nickelcarbonyl	$\text{Ni}(\text{CO})_4$	1
Nitroglycerin	$\text{C}_3\text{H}_5(\text{ONO}_2)_3$	0,5
Phosgen	COCl_2	1
Phosphortrichlorid	PCl_3	0,5
Phosphorwasserstoff	PH_3	0,05
Schwefelchlorür	S_2Cl_2	1
Schwefelkohlenstoff	CS_2	20
Schwefelwasserstoff	H_2S	20
Tetrachloräthan-1,1; 2,2	$\text{CHCl}_2-\text{CHCl}_2$	5
Tetrachloräthylen	$\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$	200

3. Die tödliche Dosis

Zunächst wollen wir eine Vergleichszahl behandeln, die in der militärchemischen Literatur bis vor wenigen Jahren eine große Rolle gespielt hat, es ist das sogenannte *Habersche* Tödlichkeitsprodukt, auch Tödlichkeitsindex, *Habersches* Produkt beziehungsweise Wirkungsprodukt genannt. Dieses in Tierversuchen ermittelbare Tödlichkeitsprodukt ist das Produkt aus der Konzentration C eines beliebigen Giftstoffs in der Luft (in Milligramm je Kubikmeter) und der Einwirkungsdauer t (in Minuten), welches zu einer Schädigung mit tödlichem Ausgang führt.

Als Formel:

$$C \cdot t = W$$

Das Tödlichkeitsprodukt ist also der Giftigkeit der untersuchten Substanz umgekehrt proportional, das heißt, die Giftigkeit ist um so größer, je kleiner der Wert für dieses Produkt ausfällt. Man hat dieses Tödlichkeitsprodukt hauptsächlich zur

Kennzeichnung von Lungengiften und Hautgiften herangezogen. Wie bei der Ermittlung der unteren Reizschwelle, der Erträglichkeitsgrenze oder der MAK-Werte, soll man sich auch bei der Feststellung dieses Tödlichkeitsprodukts der Abhängigkeit solcher Meßwerte von den jeweiligen Umständen bewußt bleiben. Um überhaupt zu reproduzierbaren Werten für das Tödlichkeitsprodukt im Tierversuch zu gelangen, muß man nach *Flury-Zernik* bei nicht allzu hohen Konzentrationen arbeiten; allerdings sind zu niedrige Konzentrationen ebenfalls für derartige Versuche ungeeignet. Die Tierart und der Ernährungszustand der Tiere spielen natürlich eine große Rolle bei solchen Ermittlungen. Man sieht aus diesen knappen Hinweisen, daß das Tödlichkeitsprodukt für die toxikologische Testung nur mit beträchtlichen Einschränkungen geeignet ist. In der internationalen wissenschaftlichen Literatur auf toxikologischem und pharmakologischem Gebiet wurde in den letzten Jahren der Begriff der tödlichen Dosis eingeführt, der zur Beurteilung solcher Gifte geeignet ist, die als chemische Kampfstoffe in Betracht gezogen werden müssen. Meist spricht man in der wissenschaftlichen Literatur Europas und der USA von der mittleren letalen Dosis (LD_{50}), die diejenige Menge eines Gifts angibt, welche 50% der Versuchstiere tötet.

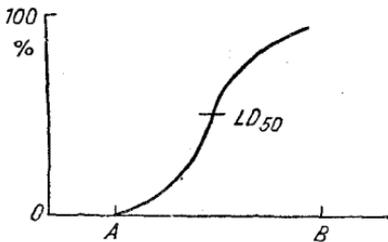


Bild 1 Schematische Veranschaulichung des LD_{50} -Wertes

Aus der Kurve (Bild 1) geht hervor, daß unterhalb der Dosis A kein Versuchstier stirbt und daß oberhalb der Dosis B alle Versuchstiere verenden. An der steilsten Stelle der Kurve liegt die mittlere letale Dosis, der Wert für die LD_{50} . Man hat bis heute

von nahezu 4000 pharmakologisch interessierenden Substanzen die LD_{50} ermittelt und publiziert. Natürlich sind derartige Werte am Menschen nicht experimentell zu ermitteln, aber der Gewerbetoxikologe vermag auf Grund von Erfahrungswerten und Analogieschlüssen sowie vergleichenden Untersuchungen an Großtieren (z. B. Affen) die toxischen Werte für den Menschen annähernd festzulegen. Man gibt die LD_{50} in Milligramm oder Gramm je Kilogramm des Körpergewichts an.

Die Angabe der Giftmenge je Kilogramm Körpergewicht beinhaltet indirekt die Forderung, daß tatsächlich die gesamte Giftmenge im Körper wirksam werden kann, also das Gift dem Versuchstier per os, subkutan, intravenös, rektal usw. appliziert wird. Bei sehr kleinen Tieren, zum Beispiel bei den Insekten oder Würmern, ist diese Forderung meist nicht oder nur ungenügend zu verwirklichen, so daß man hier noch die tödliche Konzentration (LC) eingeführt hat, die die Giftmenge in einem bestimmten Volumen Luft angibt. (Definitionsgemäß gibt man die Werte der LC_{50} oder öfter auch der LC_{100} in Milligramm je Liter oder in Milligramm je Kubikmeter beziehungsweise Gramm je Kubikmeter an.)⁹

Es braucht nicht näher ausgeführt zu werden, daß die Angabe der LD_{50} eines Gifts nur dann hinreichenden Aufschluß über den toxikologischen oder pharmakologischen Wert zu geben vermag, wenn neben der Applikationsart auch nähere Hinweise auf das Alter, den Ernährungszustand sowie auf geschlechtliche und rassische Merkmale der verwandten Tiere beigefügt werden. Da es sich bei der LD_{50} naturgemäß um einen statistischen Wert handelt, soll man möglichst einheitliches Tiermaterial verwenden. Nur so ist ein annähernder Vergleich von Untersuchungsergebnissen getrennt arbeitender Forschungsstellen möglich. Eine weitere nützliche Vervollständigung der Angaben zur LD_{50} ist die Mitteilung der Zeit, innerhalb der 50% aller Tiere den Tod fanden. Diese Zeitangabe ist bei der Angabe der LC_{50} oder der LC_{100} unerlässlich, denn beim Tod durch Giftaufnahme per inhalationem vermag man die

tatsächlich vom Körper resorbierte Menge des Gifts nur sehr grob zu schätzen. In diesem Falle ist die Zeit der ausschlaggebende Faktor für die Beurteilung eines Gifts oder den Vergleich zweier Gifte.

C. Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer, insbesondere pathophysiologischer Wirkung

I. Allgemeines

Jeder, dem die Grundgesetze der Struktur der Materie hinreichend vertraut sind, weiß, daß die Vielfalt materieller Eigenschaften in gesetzmäßig strukturellen Beziehungen der die betreffenden Gegenstände aufbauenden Atomgruppierungen und Molekülanordnungen begründet liegt. Mit anderen Worten: Form, Farbe, Geruch, Geschmack, Festigkeit, Beständigkeit usw. der uns umgebenden Gegenstände sind in ihrer oftmals mit unserem Denken und Empfinden unvereinbaren Gegensätzlichkeit letztlich auf scheinbar geringfügige qualitative und quantitative Unterschiede ihres atomaren oder molekularen Aufbaus zurückzuführen.

Das ureigenste Streben des Naturforschers im allgemeinen und des Chemikers und Physikers im besonderen ist darauf gerichtet, die Gesetzmäßigkeit der Eigenschaften der Materie zu ergründen. Man hat heute weitreichende Kenntnisse über die Entstehungs- und Wachstumsgesetze, die den verschiedenen Kristallstrukturen und den dadurch bedingten Eigenschaften der Kristalle, Minerale, Erze und Gesteine zugrunde liegen. Heute weiß man sowohl die Farbe des Himmels wie auch die der Blüten und Blätter zu erklären, weil die physikalischen Gesetze der Himmelsfärbung aufgeklärt und die chemische Struk-

tur der Blütenfarbstoffe enträtselt werden konnten. Der Wissenschaftler unserer Tage vermag in hohem Maße nach bestimmten Bauplänen molekulare Strukturen mit bewußt gewollten Eigenschaften zu schaffen. In den Laboratorien und Werkstätten sind durch die Größe und Macht menschlichen Forscher- und Erfindergeistes herrliche Farb- und Werkstoffe entwickelt worden, die in ihren gewünschten Eigenschaften oftmals die Naturprodukte übertreffen; es wurden Heilmittel gegen die entsetzlichsten Krankheiten gefunden. Dem menschlichen Forscher- und Erfindergeist gelang auf der Suche nach alles überbietenden Vernichtungsmitteln aber auch die Entwicklung verheerender Gifte!

Zwar ist die Kenntnis der Giftwirkung mancher Pflanzen, Tiere und Mineralien für den Menschen so alt wie die Menschheitsgeschichte überhaupt, und die Suche nach neuen Giften zur Vernichtung der Feinde, zur Betäubung von Schmerzen oder Stimmungen geht bis in die Vorzeit zurück. Es sind aber erst wenige Jahrzehnte verflossen, seit es gelang, Aufklärung über die Zusammenhänge zwischen physiologischer Wirkung der Gifte und ihrer chemischen Struktur zu gewinnen. Gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts beschäftigten sich die Chemiker auf dem Gebiet synthetischer Heilmittel, angeregt durch die bei der planmäßigen Synthese künstlicher Farbstoffe erzielten Erfolge, mit Versuchen, *gezielte* Therapeutika zu entwickeln. Sie wollten also durch vorgegebene Molekülstrukturen gewünschte Wirkungsbereiche im Organismus erfassen. Zu welchen Erfolgen es die auf *Ehrlich* zurückgehende *Chemotherapie* in diesen wenigen Jahrzehnten gebracht hat, bedarf keiner eingehenderen Erwähnung.

Nun liegen aber heilende und zerstörende Wirkung chemischer Verbindungen oftmals bedenklich nahe beieinander. Deshalb begann man bereits im ersten Weltkrieg, nachdem die Anwendung chemischer Gifte die ersten Erfolge gebracht hatte, in zahlreichen Ländern der Erde mit der planmäßigen Erforschung der Zusammenhänge zwischen physiologischer Wirksamkeit,

insbesondere der Giftigkeit, und chemischer Struktur. Man fand unter den damals durch die Arbeiten *Ehrlichs* interessant gewordenen organischen Arsenverbindungen zahlreiche toxische Substanzen, die sich zum Teil als Kampfstoffe eigneten. Auch unter den organischen Schwefelverbindungen und den bedeutsamen aliphatischen Aminen fand man für den militärischen Einsatz geeignete Giftstoffe. Selbstverständlich war das Suchen und Finden dieser Gifte von zahlreichen Zufällen begleitet. Aber allmählich lernte man, wie bei den Pharmaka und Farbstoffen, die Wechselbeziehungen zwischen Struktur und Wirkung auf grundlegende Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen. Das bisher eindrucksvollste Beispiel systematischer Erforschung der Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirksamkeit bietet das durch *Schrader* und seine Mitarbeiter erschlossene Gebiet der organischen Phosphorsäurederivate. Die ursprünglich geplante Suche nach synthetischen Giften zur Abwehr und Vernichtung pflanzlicher und tierischer Schädlinge führte zur Entdeckung der bisher wirksamsten Gifte für den menschlichen Organismus.

Sozusagen auf dem Umweg über die hochtoxischen phosphororganischen Kampfstoffe sind dann *Schrader* und seine Mitarbeiter wiederum auf mindertoxische Phosphorderivate gestoßen, die hervorragend für den Pflanzenschutz und die Schädlingsbekämpfung geeignet sind.

II. Spezielles

In dem folgenden Abschnitt soll versucht werden, auf Grund des vorliegenden experimentellen Materials einige Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirksamkeit der in diesem Buch behandelten Gifte zu verdeutlichen. Es sei aber gleich zu Beginn dieser Betrachtungen betont, daß allgemeingültige Schlußfolgerungen nicht gezogen werden können, da außer den Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung

der Charakter eines Giftstoffs noch von zusätzlichen physikalischen und physikalisch-chemischen sowie biochemischen Eigenschaften abhängt, die auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen prinzipiell unmöglich erscheint. Es ist aber trotz dieser Einschränkungen nützlich und für die Kenntnis der Zusammenhänge notwendig, vergleichende Untersuchungen anzustellen.¹⁰

Betrachtet man die militärisch bedeutsamen Gifte, so fällt zunächst auf, daß es sich nahezu ausschließlich um organische Verbindungen handelt. Abgesehen von einigen zur Trinkwasservergiftung geeigneten Berylliumsalzen und den allgemeinschädigenden Giften Arsenwasserstoff und Phosphorwasserstoff, die sich allerdings durch ungünstige physikalische Eigenschaften auszeichnen, findet man in der anorganischen Chemie keine Giftstoffe, die für den militärischen Einsatz geeignet wären. Unter den metallorganischen Verbindungen, die eine Zwischenstellung zwischen den heute ohnehin nicht mehr scharf zu trennenden Gebieten der anorganischen und organischen Chemie einnehmen, sind einige Metallcarbonyle und das Bleitetraäthyl Gifte von beträchtlicher Stärke, die gegebenenfalls militärische Bedeutung erlangen könnten. Für die Vielzahl der als chemische Kampfstoffe in Frage kommenden Gifte aus der Reihe der organischen Verbindungen ist es typisch, daß sie sämtlich Heteroatome enthalten. Gifte ausreichender Stärke (und solche interessieren hier nur) sind nur selten auf die drei wesentlichsten Elemente der organischen Chemie, Kohlenstoff, Sauerstoff und Wasserstoff, zurückführbar (abgesehen von einigen Giften des Tier- und Pflanzenreichs, zum Beispiel Cantharidin; abgesehen auch vom Kohlenmonoxyd). Hauptsächlich sind es folgende Elemente, durch deren Anwesenheit die betreffende Verbindung pathophysiologische Aktivität im Sinne einer Giftwirkung auf den Warmblüterorganismus erlangt: Fluor, Chlor, Schwefel, Stickstoff, Phosphor und Arsen. Nicht berücksichtigt sind hier die für die metallorganischen Verbindungen in Frage kommenden Elemente.

Eine Betrachtung des Perioden-Systems der Elemente zeigt, daß die genannten Elemente mit Ausnahme des Arsens in den ersten beiden Achterperioden der V., VI. und VII. Gruppe stehen. Bevor wir aus dieser Tatsache weitere Schlüsse ziehen, wollen wir zunächst die für die Gifte bedeutsamen Heteroatome und die Kennzeichen ihrer Wirksamkeit im Organismus behandeln.

1. Der Einfluß der Halogene, insbesondere des Fluors und des Chlors, in Giften auf deren Wirksamkeit im menschlichen und tierischen Organismus

Schon elementares Halogen wie auch die Halogenionen wirken schädigend auf den Warmblüterorganismus. Diese schädigende Wirkung ist beim Fluor am größten und nimmt zum Jod hin ab. Für das organisch gebundene Halogen gilt sinngemäß dasselbe, doch muß man bei der Beurteilung der Wirksamkeit die oftmals unterschiedliche Beweglichkeit des Halogens berücksichtigen, die ihre Ursache sowohl in sterischen Gründen wie auch in unterschiedlichen Ladungsschwerpunkten im betreffenden Molekül haben kann. Es ist beispielsweise bekannt, daß das Fluoratom in den Molekülen der meisten Fluorkohlenwasserstoffe oder Fluorhalogenkohlenwasserstoffe so fest gebunden ist, daß einmal durch diese Bindung, zum anderen durch die sonstige chemische Indifferenz dieser Verbindungsklasse derartige Fluorverbindungen keine toxischen Effekte haben. Die Fluorcarbonsäurederivate dagegen sind physiologisch äußerst aktive Verbindungen.

Andererseits sind die meisten aromatischen Fluorverbindungen für den Warmblüterorganismus unwirksam.

Zu beachten ist ferner, daß die elektrische Ladung des jeweiligen Halogenatoms sowie seine Größe wichtig sind. Das stark elektronegative Fluor ist wesentlich reaktionsfähiger als das gegebenenfalls sogar elektropositive Jod, welches zudem noch wegen seines weitaus größeren Atomvolumens an manchen Reaktionen nicht teilnehmen kann. Am Beispiel der Augen-

reizstoffe soll die Unterschiedlichkeit der einzelnen Halogene etwas eingehender demonstriert werden.

Während beispielsweise die Fluoressigsäureester keinerlei Tränenreiz bewirken, sind die entsprechenden Chloressigsäureester und in steigendem Maße die Brom- und die Jodessigsäureester ausgesprochene Augenreizstoffe.

Dieses Ansteigen der lacrimogenen Wirkung zum Jod hin kann man beim Vergleich des Chloracetons mit Bromaceton sowie beim Vergleich des Benzylbromids mit dem entsprechenden Jodid beobachten. Dagegen steht die Giftigkeit der genannten Verbindungen im umgekehrten Verhältnis zur Tränenreizwirkung, das heißt, die giftigsten Halogencarbonsäureester finden sich unter den Fluorcarbonsäureestern! Diese Zunahme der giftigen Eigenschaften von den Jod- zu den Fluorverbindungen kann auch an Hand der Dihalogendiäthylsulfide studiert werden, die als hautschädigende Kampfstoffe wirksam sind und unter denen besonders das technisch leicht zu gewinnende 2,2'-Dichlordiäthylsulfid bedeutungsvoll ist.

Zahlreiche Ultragifte, die in den letzten beiden Jahrzehnten für vorwiegend militärische Belange entwickelt wurden, sind Fluorverbindungen. Besonders augenfällig ist dies in der Reihe der Halogenphosphorsäure- und Halogenphosphonsäureester, wengleich man auch unter den phosphororganischen Giften hoher Toxizität halogenfreie Vertreter findet.

Es ist nicht bedeutungslos, wie viele Halogenatome in ein Molekül eingeführt werden; man weiß, daß die Erhöhung der Zahl der Halogenatome in der Chlorameisensäure den Tränenreiz abschwächt, dafür steigt die erstickende Wirkung an. So ist der Chlorameisensäuremonochlormethylester ein reiner Augenreizstoff, während Chlorameisensäuretrichlormethylester nur schwach lacrimogen wirkt, dafür aber ein lungenschädigender Kampfstoff mit erstickender Wirkung ist (sog. Diphosgen). Die Erhöhung des Halogenanteils kann allerdings auch die Giftwirkung beträchtlich schwächen oder gar aufheben. Beispiele hierfür sind das Dichlordiäthylsulfid, das Diphenylarsinchlorid

und die Monofluoressigsäure, bei denen die Einführung weiterer Halogenatome, deren ursprüngliche Toxizität erheblich schwächt. Wie aus der allgemeinen organischen Chemie bekannt ist, ist die Stellung des betreffenden Halogenatoms im jeweiligen Molekül charakteristisch für dessen schädliche Eigenschaften: Die seitenkettenhalogenierten Alkylbenzole sind zum Beispiel mehr oder weniger starke Augenreizstoffe, wogegen die kernhalogenierten Verbindungen in dieser Hinsicht unwirksam sind. Ähnliche Verhältnisse liegen auch in der aliphatischen Reihe vor.

Für die Fluorcarbonsäureester hat *Sartori* folgende Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung zusammengestellt:¹¹

„Verbindungen, die in der Lage sind, durch Oxydation oder durch Hydrolyse das Radikal $\text{FCH}_2\text{—CO—}$ zu bilden, sind mit toxischen Eigenschaften ausgestattet. Jeglicher Ersatz in diesem Radikal vermindert oder vernichtet die Toxizität.

Die Ester vom Typ $\text{F(CH}_2)_n\text{COOC}_2\text{H}_5$ sind dann giftig, wenn n eine ungerade Zahl ist, während sie bei einem geradzahligen n praktisch ungiftig sind.

Der wechselnde Grad der Giftigkeit wird erklärt mit der Theorie der β -Oxydation von Fettsäuren mit langer Kette, die im tierischen Organismus stattfindet. Ist n ungerade, so hat nach *Saunders* die giftige Fluorverbindung ihren Ursprung in dieser β -Oxydation, während Verbindungen mit geradem n zur β -Fluorpropionsäure abgebaut werden. Letztere kann aber durch β -Oxydation nicht in Fluoressigsäure verwandelt werden.

Ein Anwachsen des n im Molekül der obengenannten Ester verursacht auch ein Anwachsen der Giftigkeit, die ihren Höhepunkt erreicht, wenn $n = 5$ ist. Über diesen Wert hinaus vermindert sich die Giftigkeit aufs neue.

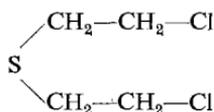
Ist bei diesem Typ von Estern n ungerade und unter 9, so steigert sich die Giftigkeit, wenn die Äthylgruppe durch eine 2-Fluoräthylgruppe ersetzt wird.“

In der Reihe der Chlorpropionsäuren sind die in α -Stellung

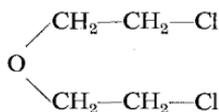
monochlorierten Ester weniger augenreizend als die in β -Stellung monochlorierten. Interessanterweise tritt bei den β -dichlorierten Propionsäureestern eine intensive Hautwirksamkeit zutage, die diese Verbindungen mit den hautschädigenden Kampfstoffen des Yperit-Typs vergleichbar macht.

2. Der Einfluß des Schwefels auf die physiologische Wirksamkeit giftiger Substanzen

Elementarer Schwefel ist im Gegensatz zu den elementaren Halogenen physiologisch relativ harmlos. Inwieweit der Schwefel in anorganischen oder organischen Verbindungen pharmakologisch oder toxikologisch wirksam wird, ist in entscheidendem Maße von der Wertigkeit des Schwefelatoms in diesen Verbindungen abhängig. Abgesehen von den zahlreichen Pharmaka, die Schwefel enthalten (Sulfonamide, SH-gruppenhaltige Strahlenschutzmittel sowie einige als Schlafmittel bekannte Sulfone), finden sich physiologisch aktive Schwefelverbindungen fast ausschließlich in der Reihe der Sulfide. Von den in Frage kommenden Substanzen interessiert uns besonders der hautschädigende Kampfstoff 2,2'-Dichlordiäthylsulfid:

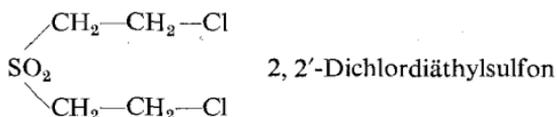
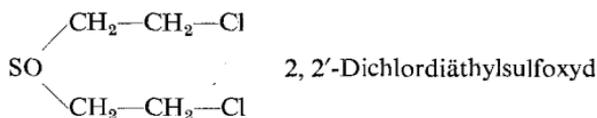


Die stark blasenziehenden Eigenschaften dieses 2,2'-Dichlordiäthylsulfids verschwinden fast völlig, wenn man im Molekül das Schwefelatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt:

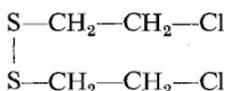


Allerdings genügt auch der Ersatz der beiden Chloratome durch Hydroxylgruppen (Thiodiglykol) oder durch Wasserstoffatome (Diäthylthioäther), um die Hautwirksamkeit zum

Verschwinden zu bringen. Führt man durch Oxydation das Dichlordiäthylsulfid in Dichlordiäthylsulfoxyd oder -sulfon über, sinkt mit steigender elektropositiver Wertigkeit des Schwefels die Toxizität der entstehenden Verbindungen:



Parallel mit diesem Wertigkeitsanstieg sinkt die Lipidlöslichkeit der jeweiligen Verbindungen, was als eine gewisse Erklärung für die Abnahme der Hautwirksamkeit angesehen werden kann. Auf Grund der Untersuchungen von *Bennett* soll eine Erhöhung der Anzahl der Schwefelatome im Dichlordiäthylsulfidmolekül dessen blasenziehende Wirkung herabsetzen; so ist beispielsweise das Dichlordiäthylsulfid

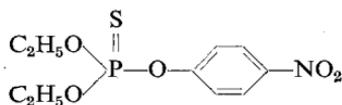


gegenüber dem Dichlordiäthylsulfid um ein Drittel in seiner physiologischen Aktivität gemindert.*

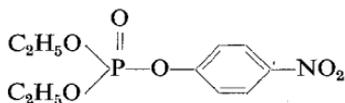
In der Reihe der organischen Phosphorsäurederivate haben wir ein interessantes Beispiel dafür, daß die Giftigkeit einer Substanz erst nach Ersatz des Schwefels durch Sauerstoff auftritt. Es handelt sich um das E 605 (Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphorsäureester). Dieses Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat ist physiologisch unwirksam, und die ursprünglich als Giftwirkung des E 605 betrachteten Symptome treten erst durch die im

* Es sind allerdings Dichlordiäthylpolysulfide ($\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{S})_x-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$) bekannt, deren Hautwirksamkeit an die des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids herantreibt (sog. *Levinsteinlost*).

Organismus stattfindende Umsetzung zum Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester auf, der als der wirksame Giftstoff zu betrachten ist.



E 605



E 600

Andererseits kennt man heute hochtoxische schwefelhaltige Phosphorsäure- und Phosphonsäurederivate, bei denen der Ersatz oder die Umgruppierung des Schwefelatoms die Toxizität mehr oder weniger stark mindert. Wie in der Reihe der Systox-Verbindungen gezeigt werden kann, ist es für die Toxizität dieser Verbindungen entscheidend, ob der Schwefel in der Thio- oder in der Thiolform vorliegt und ob sich zusätzliche Sulfoniumverbindungen ausbilden können.

3. Der Einfluß des Stickstoffs auf die physiologische Wirksamkeit der Gifte

Um den Einfluß des Stickstoffs auf den Charakter einer chemischen Verbindung zu diskutieren, muß man berücksichtigen, in welcher Bindungsform das Stickstoffatom dem betreffenden Molekül angehört. Man hat zu unterscheiden zwischen dem Amin-Stickstoff, dem Stickstoff der Nitro- oder Nitrosogruppe und anderen stickstoffhaltigen Substituenten. Bei unserer Besprechung berücksichtigen wir folgende Gruppierungen: die Nitrogruppe $-\text{NO}_2$, die Oximgruppe $=\text{NOH}$, die Aminogruppe $-\text{NH}_2$ beziehungsweise $-\text{NR}_2$ und die $-\text{CN}$ -Gruppe.

a) Der Einfluß der Nitrogruppe

Gifte, die Nitrogruppen tragen, sind verhältnismäßig selten.* Im Rahmen der uns interessierenden Verbindungen wären folgende Gifte zu nennen: Chlorpikrin, Brompikrin, Trichlornitrosomethan, Tetrachlordinitroäthan und o-Nitrobenzylchlorid sowie der Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester. Beim o-Nitrobenzylchlorid wird der Einfluß der Nitrogruppe, wenn wir diesen Augenreizstoff mit dem nitrogruppenfreien Benzylchlorid vergleichen, deutlich. Die Reizwirkung des o-Nitrobenzylchlorids ist beträchtlich stärker als die des Benzylchlorids.

Im Hinblick auf andere Nitroverbindungen mit Tränenreizcharakter kann man die allgemeingültige Feststellung treffen, daß der Eintritt einer oder mehrerer Nitrogruppen in ein geeignetes Molekül (vorwiegend solche, die bereits Halogenatome enthalten) die Reizwirkung erhöht.

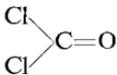
Interessant ist der Einfluß der Nitrogruppe beim Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester. Ausgedehnte Versuche haben gezeigt, daß jede Verlagerung des Nitrosubstituenten in eine andere Stellung am Kern zur Herabsetzung oder zum völligen Verlust der giftigen Eigenschaften dieser Verbindung führt. Auch die Versuche, die Nitrogruppe etwa durch Chlor-, Cyan-, Rhodan- oder Carbonsäureestergruppen zu ersetzen, ergaben keine wirkungsgleiche Verbindung, wie sie in dem p-nitrosubstituierten Diäthylphenylphosphorsäureester vorliegt. Nur bei Ersatz eines der p-Nitrogruppe benachbarten Wasserstoffatoms im Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphorsäureester durch Chlor erhält man eine insektizidwirksame Substanz, die unter dem Namen Chlorthion bekannt ist (*Schrader*). Die Giftigkeit des Chlorthions (Diäthyl-[3-chlor-4-nitro-phenyl-]thiophosphat) ist jedoch durch das in 3-Stellung am Phenylkern ein-

* Wenn es auch nur wenige militärisch bedeutsame Gifte gibt, die Nitrogruppen enthalten, so sind doch die organischen Nitroverbindungen in ihrer Gesamtheit giftig. Nitrobenzol ist zum Beispiel im Sinne der Gewerbetoxikologie schon ein beträchtliches Gift.

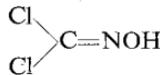
gefügte Chloratom gegenüber der chlorfreien Verbindung beträchtlich gemindert. So ergab diese anscheinend geringfügige konstitutionelle Veränderung eine Senkung der Warmblütertoxizität auf eine LD₁₀₀ (oral) von 500 mg/kg für die Ratte gegenüber 6,4 mg/kg beim Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphorsäureester (E 605).

b) Der Einfluß der Oximgruppe

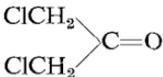
Gifte, die Oximgruppen tragen, begegnen uns im Rahmen dieser Betrachtungen bei den Nesselstoffen. Die Untersuchungen über die interessante Gruppe der Nesselstoffe sind jedoch noch im Fluß, so daß man im Moment nicht mit Sicherheit zu sagen vermag, ob die ausgeprägte Hautwirksamkeit dieser Gifte auf das Vorhandensein der =NOH-Gruppierung zurückzuführen ist. Man kennt auch bei stickstofffreien Verbindungen, zum Beispiel beim Chloracetophenon, eine wenn auch abgeschwächte Nesselwirkung. Sicher ist jedenfalls, daß durch den Eintritt der Oximgruppe in einige halogenierte Verbindungen die physiologische Wirksamkeit dieser Verbindungen maßgeblich umgestaltet wird. Als Beispiele seien angeführt:



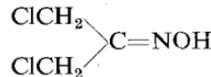
Phosgen (Lungenreizstoff ohne Hautwirkung)



Phosgenoxim beziehungsweise Dichlorformoxim (ausgeprägte Nesselwirkung, bei Inhalation zusätzliche Reizwirkung)



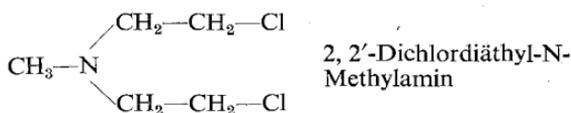
Dichloraceton (Tränenreizstoff mit geringfügiger Hautwirkung)



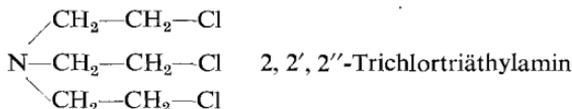
Dichloracetonoxim (Nesselstoff mit stark abgeschwächter Tränenreizwirkung)

c) *Der Einfluß der Amingruppierung (—NH₂ oder NR₂)*

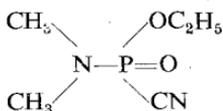
Es sind bisher keine als Kampfstoffe bedeutsamen Gifte bekannt geworden, die freie Aminogruppen (—NH₂) enthielten, wohl aber gibt es eine große Zahl von Verbindungen, die —NH₂-Gruppen tragen und toxikologisch, vornehmlich gewerbetoxikologisch, eine außerordentliche Rolle spielen. Giftstoffe mit Kampfstoffbedeutung finden sich unter den alkylierten Aminen. Die Stickstoff-Loste sind solche alkylierte Amine, zum Beispiel



oder



Die Alkylamingruppierung findet sich auch in einem der uns besonders interessierenden Gifte, dem Tabun. Man kann das Tabun als ein cyanphosphorsäureäthylestersubstituiertes Dimethylamin auffassen:



Für die als Kampfstoffe bedeutsamen Verbindungen aus der Reihe der alkylierten Amine ist charakteristisch, daß es sich stets um substituierte, überwiegend halogenierte Alkylamine handelt.

Die Giftwirkung sowie die chemische und physikalische Beständigkeit und damit verbunden auch die physiologische Wirksamkeit ist bei den unsubstituierten Alkylaminen für die im militärischen Einsatz beabsichtigten Wirkungen nicht ausreichend.

Sartori hat für die militärisch bedeutsamsten Alkylamine, die sogenannten Stickstoff-Loste, folgende Beziehungen zwischen chemischer Struktur und toxikologischer Wirksamkeit aufgestellt:¹²

„Die Anwesenheit von zwei 2-Halogenäthylgruppen scheint nötig zu sein, um den Substanzen toxische Eigenschaften zu verleihen. Eine Vermehrung des Moleküls im ganzen ruft gewöhnlich eine Verminderung der toxischen Eigenschaften hervor. Bei den N-Aryl-2,2'-Dichlordiäthylaminen ruft ein Kernersatz eine Verminderung der Toxizität hervor, sofern dieser in der Lage ist, die Reaktionsfähigkeit der Halogenatome zu reduzieren.“
Man ist geneigt, die toxikologisch bedeutsamen Stickstoffverbindungen ebenso wie die toxischen Verbindungen des organisch gebundenen Schwefels mit den Verbindungen dieser beiden Elemente, die im normalen Stoffwechselgeschehen des Warmblüterorganismus eine Rolle spielen, in Zusammenhang zu bringen. Sicher ist es kein Zufall, daß gerade die Gifte, die sich von den in Frage kommenden Schwefel- oder Stickstoffverbindungen ableiten, zumeist Hautgifte sind. Es drückt sich in dieser Tatsache eine gewisse Verwandtschaft der giftigen Schwefel- und Stickstoffderivate zu den strukturell ähnlichen Bausteinen besonders der Haut und des Gewebes aus. Es sind also *organverwandte Gifte*, und zwar aus ähnlichen Gründen wie die organischen Phosphorsäureverbindungen, die vornehmlich auf dem Wege der Enzymhemmung als Nervengifte wirksam werden. Dieser Gruppe *organbezogener Gifte* stehen die *organfremden Gifte* vom Typ der Arsenverbindungen oder der metallorganischen Verbindungen (Bleitetraäthyl und Nickel-tetracarbonyl) gegenüber.

d) Der Einfluß der Cyangruppe

Die Giftigkeit der Blausäure findet sich abgeschwächt oder auch verstärkt in den cyansubstituierten organischen Verbindungen wieder. Als Beispiele seien genannt:



Eigenartigerweise schwächt der Eintritt einer zweiten Cyan-
gruppe in ein Molekül im allgemeinen die Giftigkeit ab.
Sind in einem Molekül sowohl die Cyangruppierung als auch
die Halogenatome vereinigt, so wird die Giftigkeit der Cyan-
gruppe abgeschwächt, und eine tränenerrgende Wirkung tritt
in den Vordergrund. Das ist zum Beispiel bei den Halogen-
cyanen oder beim Brombenzylcyanid sowie beim Phenylcarbyl-
aminchlorid der Fall. Während bei den meisten Giftstoffen der
Abbau im Organismus oder der durch chemische Mittel be-
wirkte Zerfall des betreffenden Gifts zu ungiftigen Spalt-
produkten führt, wird bei den Cyanverbindungen als Spalt-
produkt die giftige Blausäure frei, die ihrerseits zu sekundären
Vergiftungseffekten führen kann.

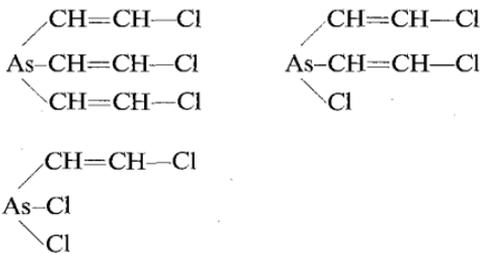
4. Der Einfluß des Arsens auf die physiologische Wirksamkeit der Gifte

Die Verbindungen des Arsens, hauptsächlich des dreiwertigen
Arsens, sind sämtlich mehr oder weniger starke Gifte für den
Warmblüterorganismus. Ebenso wie bei den bereits besproche-
nen Verbindungen des Schwefels und des Stickstoffs sind auch
bei den Arsenverbindungen, die als chemische Kampfstoffe
bedeutsam sind, gleichzeitig mit dem Arsenatom noch zusätz-
lich Halogenatome oder Cyangruppen im Molekülverband
vorhanden.

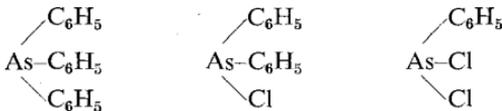
Im Hinblick auf ihre Verwendung als chemischer Kampfstoff
kann man als allgemeingültige Regel für die physiologische
Wirksamkeit einer organischen Arsenverbindung feststellen,
daß, wenn zwei Valenzen des Arsenatoms mit zwei gleich-
artigen Atomen oder Atomgruppierungen abgesättigt sind,
die dritte Valenz von einem Atom oder einer Atomgruppierung
anderer Art gebunden sein muß.

Deutlich wird dies an den folgenden Beispielen. In der Reihe
der Chlorvinylarsine ist das 2,2',2''-Trichlortrivinylarsin in
seiner physiologischen Wirksamkeit gegenüber dem 2,2'-Di-
chlordivinylarsinchlorid und dem 2-Chlorvinylarsindichlorid

von untergeordneter Bedeutung:



Aus dem gleichen Grunde sind die Verbindungen Phenylarsindichlorid und Diphenylarsinchlorid physiologisch weitaus wirksamer als das Triphenylarsin:



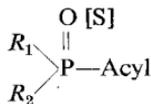
Gleiche Betrachtungen wie für diese Phenylderivate gelten auch für die Alkylarsinverbindungen.

Unter den bedeutsamen Arsenverbindungen für den militärischen Einsatz sind noch einige andere strukturelle Beziehungen bemerkenswert.

Analog zu den Chloräthylgruppierungen der Thio- und der Aminverbindungen sind die Arsenverbindungen, die Chlorvinylgruppen tragen, vorwiegend Hautgifte. Der Reizstoffcharakter tritt besonders bei den Dialkyl- und noch mehr bei den Diphenylarsenverbindungen hervor. Die Reizwirkung wird abgeschwächt, wenn man von den Phenylderivaten zu alkylierten Phenylen übergeht. Ein Maximum an Giftigkeit und Reizwirkung wird bei den organischen Arsenverbindungen erreicht, die direkt an das Arsen gebunden eine Cyangruppe tragen; es folgen die Arsenchloride; die Giftigkeit und Reizwirkung nimmt über die Brom- zu den Jodverbindungen hin ab.

5. Der Einfluß des Phosphors auf die physiologische Wirksamkeit der Gifte

Das im Sinne der Überschrift „*Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung*“ für den Chemiker und Toxikologen interessanteste Gebiet ist das der organischen Phosphorsäureester. Einer der bedeutendsten Forscher auf diesem Gebiet, *Schrader*, hat bereits 1937, als er mit der Erschließung dieses Forschungsgebiets begann, eine Grundformel aufgestellt, die ihre Allgemeingültigkeit bis heute behalten hat und die Strukturbedingtheit biologischer Wirkungen überzeugend demonstriert. Die *Schradersche* Grundformel lautet:



Sie besagt in ihrer allgemeinsten Fassung:¹³

„Wirksame organische Phosphorsäureester werden dann erhalten, wenn an dem Zentralatom neben doppelt gebundenem Sauerstoff oder Schwefel zwei gleiche oder verschiedene Substituenten vorhanden sind und außerdem an dem Zentralatom Phosphor noch eine saure Gruppe anorganischer oder organischer Herkunft gebunden ist.“

Mit anderen Worten: Man darf also biologisch aktive Phosphorsäurederivate immer dann erwarten, wenn fünfwertiger Phosphor als Zentralatom mit doppelt gebundenem Sauerstoff (oder Schwefel) verbunden ist und an Stelle der in der Grundformel mit R_1 und R_2 bezeichneten Gruppen neutrale Reste, beispielsweise Alkyl- oder Alkoxy-Reste, gegebenenfalls aber auch Reste primärer oder sekundärer Basen [zum Beispiel $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ —] stehen. Die fünfte Valenz des Phosphors wird durch eine Acylgruppe besetzt, wobei als Acylreste beispielsweise die Säurereste der Halogenwasserstoffsäuren (Fluor, Chlor, Brom oder Jod), aber auch die Reste der Cyanwasserstoffsäure oder sonstiger acider Verbindungen fungieren können.

Die Fortschritte auf dem Gebiet der phosphororganischen Verbindungen, die in den letzten zehn Jahren erzielt worden sind, haben zwar einerseits die prinzipielle Gültigkeit der *Schraderschen* Grundformel immer wieder erwiesen, aber andererseits hat die Vielzahl der Substituenten und der damit verbundenen Steigerung und Abschwächung giftiger Eigenschaften sehr deutlich gezeigt, daß detaillierte Vorhersagen nur in ganz engen Bereichen gemacht werden können. Beispielsweise kann annähernd vorausgesagt werden, wie sich die Toxizitäten der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- und Isobutylgruppierungen verhalten werden, oder welche toxischen Effekte auftreten beziehungsweise verschwinden werden, wenn die Thio- gegen die Thiolgruppierung ausgetauscht wird. Trotz des riesigen Forschungsumfanges, den gerade das Gebiet der physiologisch aktiven phosphororganischen Verbindungen eingenommen hat und auch heute noch ausfüllt, muß vorerst der etwas resignierenden Äußerung *G. Unterstenhöfers* beigepflichtet werden, der in einem in Moskau kürzlich gehaltenen Vortrag über phosphororganische Verbindungen ausführte:¹⁴

„... Wenn auch die synthetischen Insektizide perkutane und zeitgebundene Giftwirkung gemeinsam besitzen, so bestehen doch sowohl zwischen den verschiedenen Gruppen wie auch zwischen den einzelnen Wirkstoffen deutliche Unterschiede im Wirkungsspektrum und in den Nach- und Nebenwirkungen. Jeder Wirkstoff hat seine nur ihm eigenen toxikologischen Charakteristika. Diese werden erst nach gründlicher Prüfung bekannt, lassen sich also auch nicht annähernd aus der chemischen Konstitution mit einer Zuverlässigkeit ableiten, die den Anspruch erheben könnte, für die chemisch-präparative Forschung konstruktiv zu sein – obwohl eine solche Kenntnis verständlicherweise sehr erwünscht wäre. Die Erklärung dafür, daß lediglich das biologische Experiment eine eindeutige Antwort auf die vielfältigen Fragen zu geben vermag, die jede neue Verbindung aufwirft, liegt in dem art-, stadien- und rassen-

spezifischen Verhalten der Organismenwelt begründet, das sich bis jetzt noch einer kausalen Deutung entzieht ...“

In sinnverwandter Weise äußert sich auch *W.A.Sexton* in seiner schon erwähnten Monographie.

So nützlich wie eine „vergleichende Anatomie“ bestimmter chemischer Gruppen beziehungsweise Molekülbereiche für begrenzte Betrachtungen ist, so erlauben es uns unsere Kenntnisse vorerst noch nicht, aus der Funktion einzelner Molekülteile die Eigenschaften des Gesamtmoleküls abzuleiten. Da aber die biologische Wirkung einer chemischen Verbindung als eine Funktion des Molekülganzen aufgefaßt werden muß und dieses Molekülganze von der jeweiligen „chemischen Umwelt“ und ihrer physikalischen Gesetzmäßigkeit abhängt, wird der Weg zur tieferen Kenntnis der strukturellen Wirkungsbeziehungen noch sehr lang sein.

Spezieller Teil

Erster Abschnitt

Vorbemerkung

Im ersten Abschnitt des speziellen Teils werden solche Gifte besprochen, deren Wirkungen durch ausgesprochene Reizerscheinungen (Augen, Nasenrachenraum, Lunge, Haut) gekennzeichnet sind.

Ein großer Teil dieser Gifte hat in der Vergangenheit bereits militärische Verwendung gefunden. Einige der näherbeschriebenen Substanzen gehören auch heute noch zum Arsenal chemischer Kampfmittel.

A. Reizstoffe mit vornehmlich lacrimogener Wirkung

I. Allgemeines

Bei den Reizstoffen mit vornehmlich lacrimogener Wirkung (im folgenden kurz Augenreizstoffe genannt) handelt es sich um halogenierte aliphatische Äther, halogenierte aliphatische und halogenierte aromatische Ketone, um Halogencarbonsäureester sowie um halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe und deren Derivate. Außerdem rechnet man noch die Halogenocyane hinzu, die hinsichtlich ihrer toxischen Wirkung

der Blausäure verwandt sind.* Die Augenreizstoffe gehören also den verschiedensten Klassen der organischen Chemie an. Man kennt aber auch noch in anderen Verbindungsklassen Stoffe mit augenreizenden Eigenschaften, die jedoch nicht an die pathophysiologische Wirksamkeit, die chemische Beständigkeit, die Wirtschaftlichkeit der Herstellungsprozesse und die einfache Handhabung im militärischen Einsatz der hier zu besprechenden Augenreizstoffe heranreichen. Die in diesem Abschnitt näher beschriebenen chemischen Verbindungen mit augenreizenden Eigenschaften haben nicht nur militärische Bedeutung, sondern spielen auch als organische Zwischenprodukte bei zahlreichen, teils im chemischen Maßstab durchgeführten Synthesen eine Rolle.

In der medizinischen Literatur werden gelegentlich die Augenreizstoffe im Zusammenhang mit den lungenschädigenden Kampfstoffen besprochen, obwohl die augenreizenden Verbindungen nicht oder nur in praktisch unwahrscheinlichen Konzentrationen auf die Lunge wirken und auch die lungenschädigenden Kampfstoffe, abgesehen vom Chlorpikrin, keinen oder nur geringen Augenreiz hervorrufen.

Unter den Augenreizstoffen finden sich Verbindungen, die man mit einer gewissen Berechtigung auch zu den Nesselstoffen rechnen könnte (z. B. Chlor- und Bromacetophenon, Trichloracetophenon, Dichloraceton u. a.), weil ihre Wirkung auf die Haut zu nicht unerheblichen Dermatitiden führt.

Andererseits üben auch die ausgesprochenen Nesselstoffe teilweise eine lacrimogene Wirkung aus (siehe Seite 195). Schließlich findet man in der Reihe der arsenorganischen Verbindungen, die vorwiegend als Sternutatoren wirksam sind (siehe Seite 114), ebenfalls Derivate mit augenreizender Wirkung (z. B. Dimethylarsinchlorid, Dimethylarsincyanid, Trialkylarsin, Propylarsindijodid u. a.).

* Der Eingliederung der Halogenocyane in die Gruppe der Augenreizstoffe haftet eine gewisse Willkür an, die jedoch ebenso vorhanden wäre, wollte man die Halogenocyane unter die typischen Nervengifte rechnen.

II. Geschichtliches

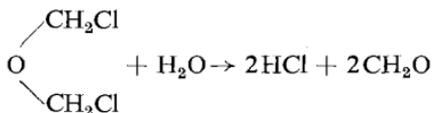
Die Geschichte der Augenreizstoffe reicht bis in die Vorzeit der Menschheit zurück. Schon frühzeitig bemerkte der Mensch die erstickende und tränenerregende Wirkung, die der Rauch feuchten Holzes, Strohhs usw. hervorruft. Um unliebsames Gekier zu vertreiben oder um einen Feind auszuräuchern, wurden bereits in frühester Zeit in primitiver Form Augenreizstoffe angewandt. Im Altertum, im Mittelalter, in neuerer Zeit in den Feldzügen Napoleons, im Krimkrieg und natürlich im ersten Weltkrieg fanden Augenreizstoffe Anwendung. Aber schon im ersten Weltkrieg wurden die Augenreizstoffe durch die wirkungsvolleren lungenschädigenden und hautschädigenden Kampfstoffe abgelöst. Trotzdem haben sie bis heute noch nicht ihre Bedeutung restlos eingebüßt. In vielen kapitalistischen Ländern dienen sie zum Beispiel der Polizei als Waffe, um Demonstrationen der Bevölkerung auseinanderzutreiben. Auch bei militärischen Übungen spielen einige Augenreizstoffe, hauptsächlich Bromaceton, Bromessigsäureäthylester, Chloracetophenon und Brombenzylcyanid, noch heute eine beachtliche Rolle.

Neuerdings sind hochwirksame Augenreizstoffe noch unbekannter Struktur von imperialistischen Staaten bei begrenzten militärischen Konflikten und zur Bekämpfung der um ihre Unabhängigkeit ringenden Kolonialstaaten eingesetzt worden (z. B. in Algerien, Kongo, Angola, Westirien). Nach US-amerikanischen Darstellungen kommt einer Gruppe neuer, nicht näher beschriebener, höchstwirksamer Augenreizstoffe militärische Bedeutung im Rahmen der chemischen Kriegführung mit psychoaktiven Kampfmitteln zu. Man läßt sich hierbei von der Überlegung leiten, daß derartig hochwirksame Augenreizstoffe zwangsläufig sekundäre psychische Reaktionen wie Angst und Furcht und damit Panikstimmung, Verwirrung, Desorganisation und schließlich Chaos nach sich ziehen. In Kombination mit anderen, psychoaktiven Wirkstoffen erscheint es ohne

Symmetrischer Dichlordimethyläther ist eine wasserhelle Flüssigkeit, die bei 760 Torr bei 105°C siedet. Das spezifische Gewicht bei 20°C beträgt 1,315. Die Flüchtigkeit ist bei 20°C mit 180000 mg/m³ sehr hoch.

Symmetrischer Dibromdimethyläther siedet bei 155°C (760 Torr). Das spezifische Gewicht beträgt 2,2. Die Flüchtigkeit wird mit 21100 mg/m³ bei 20°C angegeben.

Beide Verbindungen sind in zahlreichen organischen Lösungsmitteln löslich. Von Wasser werden sie sehr schnell hydrolysiert. Diese Zersetzung mit Wasser kann zur Entgiftung derartiger Substanzen ausgenutzt werden, doch baut sich auf dieser Umsetzung auch eine analytische Bestimmung auf. Dabei wird der entstehende Formaldehyd jodometrisch bestimmt, zum Beispiel:



Andere Umsetzungen dieser sehr reaktionsfähigen Verbindungen interessieren in diesem Zusammenhang nicht.

2. Halogenierte aliphatische Ketone

Das bekannteste und wirksamste aliphatische Halogenketon ist das Bromaceton, dem als Kampfstoff zwar keine Bedeutung mehr zukommt, das aber in einigen Ländern von der Polizei als Tränengas eingesetzt wird. Chloraceton und Brommethyläthylketon dienten im ersten Weltkrieg als Ersatz für das Bromaceton, weil auf französischer Seite zeitweise nicht genügend Brom verfügbar war und in Deutschland das Aceton für den Bedarf der Sprengstoffindustrie kaum ausreichte.

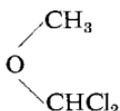
Die Darstellung der halogenierten Ketone erfolgt durch Einwirkung des betreffenden Halogens auf das jeweilige Keton und bietet keine präparativen Schwierigkeiten.

weiteres denkbar, daß vornehmlich die Zivilbevölkerung oder überraschend überfallene rückwärtige Truppenteile auch unter den Bedingungen des modernen Krieges ernstlich geschädigt werden können.

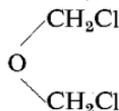
III. Halogenierte aliphatische Augenreizstoffe

1. Halogenierte aliphatische Äther

Der symmetrische Dichlordimethyläther und der symmetrische Dibromdimethyläther wurden im ersten Weltkrieg in geringem Umfange als Kampfstoffe und als Lösungsmittel für andere Kampfstoffe (z. B. für Arsine oder Dichlordiäthylsulfid) eingesetzt. Die enorme Wasserempfindlichkeit, das heißt in diesem Falle die geringe Hydrolysebeständigkeit, hat sie bald aus dem Arsenal der chemischen Kampfstoffe verdrängt. Interessant für uns ist die Tatsache, daß die symmetrischen Halogenäther eine beträchtliche Reizwirkung zeigen und daß demgegenüber die asymmetrischen Verbindungen keine oder nur unbedeutende Reizerscheinungen auslösen.

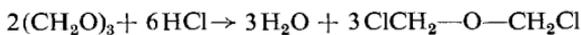


asymmetrischer Dichlor-
dimethyläther



symmetrischer Dichlor-
dimethyläther

Zur Darstellung dieser symmetrischen Halogenäther kann der betreffende Äther direkt halogeniert werden. Bei den halogenierten Methyläthern bedient man sich des Paraformaldehyds. Die Einwirkung von Halogenwasserstoffsäure führt über den entsprechenden Halogenmethylalkohol zum gewünschten Äther, zum Beispiel:



Reines Bromaceton ist eine farblose Flüssigkeit mit stechendem Geruch. Unter einem Druck von 760 Torr siedet Bromaceton mit teilweiser Zersetzung bei 136°C. Zweckmäßig destilliert man die Substanz unter vermindertem Druck (z.B. bei 8 Torr und 32°C). Das spezifische Gewicht beträgt 1,631. Die Flüchtigkeit wird mit 75000 mg/m³ bei 20°C angegeben.

Bromaceton löst sich in zahlreichen organischen Lösungsmitteln. Es ist auch in reinem Zustand nur bei Zusatz von Stabilisatoren, beispielsweise von Magnesiumoxyd, längere Zeit haltbar, weil besonders Licht und Wärme zersetzend auf die Substanz einwirken und es zur Abscheidung harzartiger Schmierungen kommt.

Chloraceton, eine wasserklare Flüssigkeit, siedet bei 119°C unter Normaldruck. Das spezifische Gewicht bei 16°C beträgt 1,162, die Flüchtigkeit bei 20°C etwa 61000 mg/m³. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist gut. Ähnlich wie das Bromaceton ist es nur in Gegenwart von Stabilisatoren längere Zeit haltbar. Von festem Kaliumcarbonat wird Chloraceton zu nicht näher bekannten Produkten zersetzt.

Brommethyläthylketon ist eine farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit, die unter teilweiser Zersetzung bei 145°C siedet (760 Torr). Das spezifische Gewicht beträgt 1,43. Die Verbindung ähnelt in ihrem Verhalten dem Bromaceton.

Spezielle chemische Reaktionen dieser drei halogenierten aliphatischen Ketone bedürfen in dieser Darstellung keiner besonderen Erörterung.

Zur qualitativen Analyse dieser Augenreizstoffe sind unsere Sinnesorgane die besten Indikatoren. Zur detaillierten Bestimmung sowie zur quantitativen Analyse bedient man sich zahlreicher Verfahren. Eines davon besteht in der Abspaltung des Halogens in alkoholischer Alkalilösung mit nachfolgender Halogenfällung, beispielsweise durch Silbernitrat. Eine andere Möglichkeit ist die Ermittlung der Oximzahl durch Umsatz mit Hydroxylamin.

Zum qualitativen Nachweis kann die Reaktion mit Vanillin in stark saurer Lösung dienen, dabei werden Chlor- und Bromaceton durch intensive Grünfärbung angezeigt, Brommethyläthylketon erzeugt eine Rotfärbung.

Für die Entgiftung der halogenierten Ketone eignet sich eine von *Sartori* empfohlene Entgiftungslösung, bestehend aus 240 g Schwefelleber und 140 cm³ einer Seifenlösung, beides gelöst in 10 l Wasser.

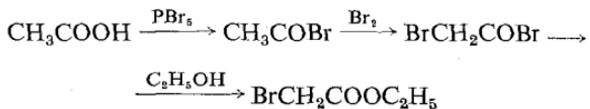
Lösungen von Natrium- oder Kaliumsulfid eignen sich im allgemeinen sehr gut zur Entgiftung halogenierter Ketone, Ester, Halogenocyane und seitenkettenhalogenierter Aromaten.

3. Halogenierte aliphatische Carbonsäureester (mit Ausnahme der Fluorcarbonsäureester)

In der Kampfstoffchemie spielten vor allem die halogenierten Ameisensäuremethylester, die halogenierten Essigsäureäthylester und die halogenierten Kohlensäureester eine Rolle.

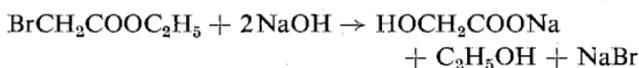
Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) und Hexachlordimethylcarbonat (Triphosgen) werden als lungenschädigende Kampfstoffe im nächsten Kapitel besprochen. Neben diesen beiden Estern hat heute nur noch der Bromessigsäureäthylester für Tränengas-Munition eine gewisse Bedeutung.

Bei der Bromessigsäureäthylesterdarstellung, die auch auf andere halogenierte Carbonsäureester übertragbar ist, wird Essigsäure in Gegenwart von rotem Phosphor mit Brom umgesetzt (*Selinski*). Es bildet sich intermediär Phosphorpentabromid, das seinerseits mit Essigsäure Acetylbromid bildet. Das Acetylbromid setzt sich mit überschüssigem Brom zu Bromacetylbromid um, welches dann mit Alkohol, im vorliegenden Fall mit Äthylalkohol, den gewünschten Ester bildet. Summarisch:



Natürlich gibt es neben dieser Methode noch zahlreiche andere Synthesemöglichkeiten für Halogencarbonsäureester; sie zu behandeln hieße den Rahmen dieses Buches sprengen. Erwähnt sei nur, daß der Chloressigsäureäthylester durch direkte Veresterung der Monochloressigsäure und der Jodessigsäureäthylester durch Umsetzung des Chloressigsäureäthylesters mit Kaliumjodid darstellbar ist.

Bromessigsäureäthylester ist eine wasserklare, bei 168°C (760 Torr) siedende Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 1,53 bei 4°C. Seine Flüchtigkeit beträgt 21 000 mg/m³ (bei 20°C). Die Verbindung ist nicht hydrolysebeständig. Wäßriges Alkali spaltet den Ester in folgender Weise:



Diese Umsetzung kann sowohl zur analytischen Bestimmung wie auch zur Entgiftung des Bromessigsäureäthylesters herangezogen werden.

Kräftige Oxydationsmittel, zum Beispiel Wasserstoffperoxyd, Kaliumpermanganat, Salpetersäure oder Chromsäure, zerstören den Ester.

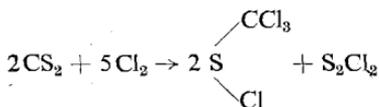
Der Bromessigsäureäthylester ist ein geeignetes Ausgangsprodukt für zahlreiche Esterkondensationen, die in der präparativen organischen Chemie von großer Bedeutung sind.

Neuerdings werden verschiedene Bromacetate als Nematocide empfohlen.

4. Aliphatische Mercaptane

Aliphatische Mercaptane sind Alkylderivate des Schwefelwasserstoffs. Wir haben hier zunächst eine Substanz zu behandeln, die als Kampfstoff im ersten Weltkrieg nur kurze Zeit zum Einsatz kam. Es handelt sich um das Perchlormethylmercaptan. Perchlormethylmercaptan ist ein Augenreizstoff, der einen so penetranten Geruch verbreitet, daß die Geruchsbelästigung fast unerträglich ist als der Tränenreiz. Die Dar-

stellung dieser 1873 von *Rathke* entdeckten Verbindung geschieht durch Chlorierung des Schwefelkohlenstoffs:



Die ölige, hellgelbe Flüssigkeit siedet unter Zersetzung bei Normaldruck bei 148 °C. Das spezifische Gewicht beträgt bei 0 °C 1,722, die Flüchtigkeit 18000 mg/m³. Die Substanz ist nicht hydrolysebeständig. Oxydationsmittel wirken unter Bildung von Trichlormethylsulfochlorid auf sie ein (Entgiftungsmöglichkeit). Reduktionsmittel üben verschiedenartigen Einfluß auf Perchlormethylmercaptan aus, mit Zinn-II-chlorid bildet sich zum Beispiel Thiophosgen. Bei der Einwirkung von Chlor auf das Thiophosgen erhält man erneut Perchlormethylmercaptan. Wirkt Chlor in der Wärme auf das Perchlormethylmercaptan ein, zerstört es die Verbindung unter Bildung von Schwefeldichlorid und Tetrachlorkohlenstoff.

Perchlormethylmercaptan wird in der organisch-chemischen Industrie zur Herstellung von Insektiziden, Fungiziden, Brennstoffadditiven und für Farbstoffsynthesen verwendet. Durch Oxydation des Perchlormethylmercaptan gelangt man zu einer weiteren, stark augenreizenden Verbindung, dem Trichlormethansulfonylchlorid, Cl₃CSOCl.

Trichlormethansulfonylchlorid ist eine weißkristalline Substanz, die bei 142 °C schmilzt und bei 170 °C unter Normaldruck siedet. Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich. Unlöslich ist sie in Wasser, ihre Hydrolysebeständigkeit ist gut. Die Verbindung ist sehr reaktionsfreudig und geht zahlreiche Kondensationsreaktionen ein. Sie wird in der chemischen Industrie als Zwischenprodukt für Farbstoffe, Pharmazeutika und zur Kautschukvulkanisation eingesetzt.

5. Halogenocyane

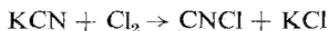
Die lacrimogenen Halogenocyane sind im Gegensatz zu den bisher besprochenen Augenreizstoffen toxische Substanzen, die allerdings an die Giftwirkung der ihnen nahestehenden Blausäure nicht heranreichen.

Fluorcyan wird durch Einwirkung von Silberfluorid auf Brom- oder Jodcyan dargestellt, zum Beispiel:



Fluorcyan ist ein farbloses Gas. Bei -72°C sublimiert die bei dieser Temperatur pulverige Kristallmasse.

Chlorcyan wurde im Gemisch mit Arsenrichlorid im ersten Weltkrieg auf französischer Seite eingesetzt. Die Substanz wird durch Einwirkung von Chlor auf Alkalicyanid dargestellt, zum Beispiel:



H. O. Bang berichtet von einer unerwarteten Chlorcyanbildung bei Einwirkung von Schwefelsäure auf verdünnte Monochloraminlösung. Diese nichtvorhergesehene Reaktion hatte einen schweren Vergiftungsfall zur Folge. Nach Literaturangaben wirken 400 mg/m^3 für einen erwachsenen Menschen innerhalb von 10 Minuten mit Sicherheit tödlich.

Chlorcyan ist eine farblose, bei $12,5^{\circ}\text{C}$ siedende und bei $-6,5^{\circ}\text{C}$ kristallartig erstarrende Verbindung.

Das spezifische Gewicht beträgt 1,2. Die Dampfdichte gegenüber Luft ist 2,2, der Dampfdruck bei 20°C 1001,87 Torr. Die Verdampfungswärme bei 0°C wird mit 109 cal je Mol angegeben. Die Flüchtigkeit ist mit $3\,300\,000 \text{ mg/m}^3$ beträchtlich. Chlorcyan ist in organischen Lösungsmitteln und auch in Wasser löslich, das Wasser wirkt jedoch langsam hydrolysierend auf die Verbindung.

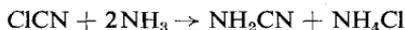


Alkalien fördern diese Hydrolyse. Mit konzentrierten Alkalilösungen können Chlorcyan und die anderen Halogenocyane bei

Zimmertemperatur schnell zerstört, das heißt entgiftet werden. Die Umsetzung der Natronlauge wird zur quantitativen Bestimmung des Chlorcyans benutzt, als Indikator dient Phenolphthalein:



Wasser sowie Chlor und die Salzsäure fördern schon in geringer Menge die Trimerisierung zum Cyanurchlorid $(\text{CNCl})_3$, einer kristallinen, physiologisch unwirksamen Verbindung. Chlorcyan wird im Zyklon B der Cyanwasserstoffsäure als Polymerisationsverhinderer sowie als Warnsubstanz zugesetzt. Mit Ammoniak reagiert Chlorcyan quantitativ unter Bildung von Cyanamid:



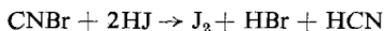
Jodwasserstoffsäure spaltet Chlorcyan unter Abscheidung von Jod:



Für den Kampfstoffeinsatz kann Chlorcyan mit Dichlordiäthylsulfid (Lost, Yperit) und mit Chlorpikrin gemischt werden.

Das Bromcyan wurde 1917 von Österreich im Gemisch mit Bromaceton als Kampfstoff eingesetzt. Die Darstellung ist der des Chlorcyans vergleichbar (Einwirkung von Brom auf Kaliumcyanid).

Bromcyan schmilzt bei 52°C und siedet bei $61,3^\circ\text{C}$ (760 Torr). Das spezifische Gewicht beträgt 1,92. Die Flüchtigkeit bei 16°C wird mit 150000 mg/m^3 angegeben. Bromcyan ist wenig wasserlöslich. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist befriedigend. Die chemische Reaktionsfähigkeit des Bromcyans ist der des Chlorcyans vergleichbar. Zu seiner analytischen Bestimmung kann die Umsetzung mit Jodwasserstoff herangezogen werden:



Das in Freiheit gesetzte Jod wird mit Natriumthiosulfatlösung bestimmt.

Eine andere Möglichkeit ist die Bestimmung mit überschüssigem Ammoniak, wobei man das gebildete Ammoniumbromid bestimmt beziehungsweise das Bromid mit Silbernitrat ausfällt.

Jodcyan, ein kräftiger Augenreizstoff, ist im ersten Weltkrieg nicht eingesetzt worden. Es wird dargestellt durch Einwirkung von Jod auf Quecksilbercyanid oder Natriumcyanid. Die kristalline, zersetzliche Substanz schmilzt bei 146°C. In warmem Wasser sowie in Alkohol und Äther ist Jodcyan leicht löslich. Chemisch ist es reaktionsfähiger als die anderen Halogenocyane. Zur analytischen Bestimmung dient die Reaktion mit überschüssigem Natriumarsenit. Das nicht umgesetzte Natriumarsenit wird mit Jod zurücktitriert:



IV. Halogenierte aromatische Augenreizstoffe

1. Seitenkettenhalogenierte Aromaten

Während kernhalogenierte Aromaten keine oder nur geringfügige Reizwirkungen aufweisen, befinden sich unter den in der Seitenkette halogenierten aromatischen Verbindungen starke Augenreizstoffe. Die lacrimogenen Eigenschaften dieser seitenkettenhalogenierten Aromaten steigen von den Fluor- zu den Jodderivaten stark an.

Allerdings sind die chlorierten und bromierten Aromaten aus wirtschaftlichen und technischen Gründen den Jodverbindungen vorgezogen worden.

Die Einführung der $-\text{NO}_2$ -Gruppe in solche seitenkettenhalogenierte Verbindungen erhöht deren Tränenreizwirkung und verleiht einigen von ihnen bläsenziehende Eigenschaften.

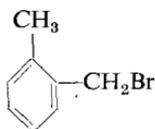
Benzylchlorid spielt als Kampfstoff keine Rolle mehr, weil es durch weitaus wirksamere Augenreizstoffe verdrängt worden

ist. Als Zwischenprodukt für zahlreiche organische Synthesen hat es aber heute noch industrielle Bedeutung.

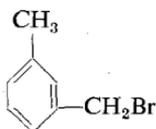
Benzylbromid, ein 1915 auf deutscher Seite eingesetzter Kampfstoff, wurde bald wieder zurückgezogen, weil es am Ausgangsstoff Toluol mangelte und überdies wirkungsvollere Verbindungen entdeckt worden waren. Heute kommt dieser wasserklaren, bei 198 bis 199 °C (760 Torr) siedenden Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1,438 nur noch industrielle Bedeutung als Zwischenprodukt zu.

Das o-Nitrobenzylchlorid wurde nach *Lindemann* im ersten Weltkrieg auf französischer Seite eingesetzt. Man kann o-Nitrobenzylchlorid sowohl durch Nitrierung von Benzylchlorid als auch durch Halogenierung von o-Nitrotoluol herstellen. Die Verbindung schmilzt bei 49 °C, ist wie die anderen Halogenbenzylverbindungen in Wasser unlöslich und wird nur nach längerer Einwirkung von diesem zersetzt. In zahlreichen organischen Lösungsmitteln ist o-Nitrobenzylchlorid gut löslich. Neben dem Tränenreiz weist die Substanz blasenziehende Eigenschaften auf.

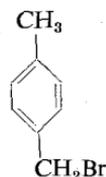
Xylylbromid, ein im ersten Weltkrieg unter der Bezeichnung T-Stoff oder Fliedergas eingesetzter Augenreizstoff, wird durch Bromierung von Xylol hergestellt, wobei man im technischen Maßstab das Gemisch der isomeren o-, m- und p-Xylole verwendet.



ortho-



meta-



para-Xylylbromid

Wasser greift den Kampfstoff nur langsam an. Die Reizwirkung ist beträchtlich. In großer Verdünnung riecht die zwischen 210 und 220 °C siedende Flüssigkeit angenehm fliederartig. Mit

Antimonpentachlorid erhält man eine rotbraune Färbung, diese Reaktion kann zum qualitativen Nachweis benutzt werden.

2. Aromatische Halogenketone

Die aromatischen Halogenketone sind gegenwärtig die wichtigsten Augenreizstoffe für den militärischen Einsatz. Gegenüber den aliphatischen Halogenketonen weisen sie eine höhere Tränenreizwirkung auf und sind wesentlich stabiler und lagerfähiger; darüber hinaus haben einige Vertreter dieser Verbindungsklasse neben der Tränenreizwirkung noch eine Nesselwirkung (Hautwirkung).

Die wichtigsten Vertreter der als Augenreizstoffe militärisch bedeutsamen aromatischen Halogenketone sind das ω -Chloracetophenon und das ω -Bromacetophenon.

Das ω -Chloracetophenon wurde 1871 von *Graebe* durch Chlorierung von Acetophenon dargestellt.

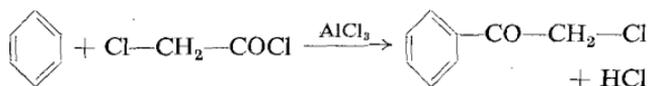
Chloracetophenon schmilzt bei 58 bis 59°C, der Siedepunkt beträgt unter Normaldruck 245°C, das spezifische Gewicht bei 25°C 1,313, die spezifische Wärme 0,264, die Verdampfungswärme 89 cal. Der Dampfdruck wird bei 25°C mit 0,0198 Torr angegeben. Für die Flüchtigkeit bei 20°C findet man den Wert von 105 mg/m³.

Im Vergleich zum Benzylchlorid, dessen Erträglichkeitsgrenze bei 85 mg/m³ liegt, ist das ω -Chloracetophenon wesentlich unerträglicher, hier liegt die Grenze bei nur 4,5 mg/m³. Unter den vergleichbaren aliphatischen Verbindungen weist CH₃CH₂Cl keine lacrimogene Wirkung auf und für CH₃COCH₂Cl, also Chloracetone, liegt die Erträglichkeitsgrenze bei 100 mg/m³.

Chloracetophenon ist in zahlreichen organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel in Chloroform, Alkohol, Benzol, Äther und Schwefelkohlenstoff sowie in Phosgen löslich. Die Wasserlöslichkeit ist mit 0,1% sehr gering. Am wirksamsten wird dieser Kampfstoff im Aerosolzustand angewandt. Eine solche Aerosolisierung des Kampfstoffs wird beispielsweise durch das Ab-

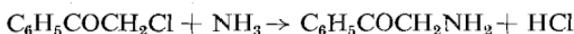
brennen von Giftrauchkörpern erreicht, die aus einem Gemisch von Chloracetophenon, Magnesiumoxyd und Nitrocellulose bestehen.

Die Darstellung des Chloracetophenons erfolgt entweder durch Chlorierung von Acetophenon oder aber durch Umsetzen von Benzol mit Chloracetylchlorid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid.



Chloracetophenon ist einer der stabilsten chemischen Kampfstoffe. Siedendes Wasser vermag die Verbindung nicht zu hydrolysieren. Alkalilösungen hinreichender Stärke verwandeln *o*-Chloracetophenon in Oxymethylphenylketon. Starke Oxydationsmittel, zum Beispiel Kaliumpermanganat, oxydieren Chloracetophenon zu Benzoesäure, während Salpetersäure sowohl oxydierend als auch nitrierend wirkt. Chlor vermag in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, zum Beispiel Jod oder Eisen-III-chlorid, Chloracetophenon zum Dichloracetophenon und, bei höherer Temperatur sowie im ultravioletten Licht, zu Trichloracetophenon zu chlorieren.

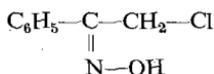
Ammoniak wirkt in alkoholischer Lösung auf Chloracetophenon unter Bildung von *o*-Aminoacetophenon ein:



Entsprechend bildet Anilin Phenacylanilin.

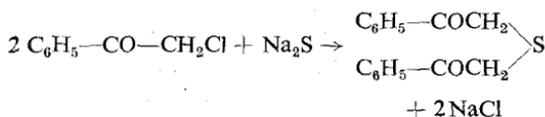
Bei Verwendung von starker alkoholischer Ammoniaklösung bildet sich nach längerem Stehen in der Kälte Indol, das mit Perhydrol in Indigo übergeführt werden kann. Diese Reaktion kann zum Nachweis des *o*-Chloracetophenons herangezogen werden. Diese Indigobildung wird auch durch Kochen des Chloracetophenons mit alkoholischer Schwefelammoniumlösung erreicht. Eine weitere Nachweismöglichkeit ist die Umsetzung mit *m*-Dinitrobenzol, die zu tiefroten bis rotvioletten Färbungen führt.

Das Oxim des ω -Chloracetophenons



(Schmelzpunkt 88,5 bis 89°C) ist ebenfalls ein starker Augenreizstoff und verursacht intensive, langwierige Hautreizungen (siehe Nesselstoffe).

Auch anorganische Salze wirken auf das ω -Chloracetophenon ein, besonders, wenn dies in der Wärme geschieht und das Chloracetophenon in alkoholischer Lösung vorliegt. So reagiert Natriumjodid unter Bildung von ω -Jodacetophenon, Natriumthiosulfat setzt sich zu phenacylthiosulfosauerm Natrium um, und Natriumsulfid führt zur Abscheidung des kristallinen Phenacylsulfids:



Die Umsetzungen mit den zuletzt genannten Salzen können zur Entgiftung derartiger halogener Ketone herangezogen werden.

Emmerling und *Engler* stellten 1871 das ω -Bromacetophenon (Phenacylbromid) durch Einwirkung von Brom auf Acetophenon her:

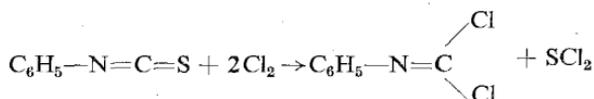


Die kristalline Substanz schmilzt bei 50°C und siedet bei normalem Druck bei 260°C unter Zersetzung. Genau wie ω -Chloracetophenon wird es selbst von siedendem Wasser nicht angegriffen. Die Verbindung gleicht auch sonst in ihrem chemischen Verhalten so sehr dem Chloracetophenon, daß sich hier eine eingehendere Besprechung spezieller Reaktionen erübrigt. Die physiologische Wirksamkeit des ω -Bromacetophenons ist gegenüber dem ω -Chloracetophenon etwas abgeschwächt.

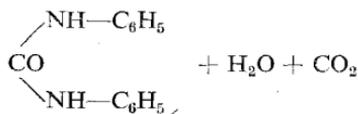
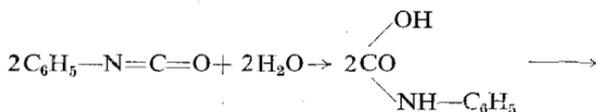
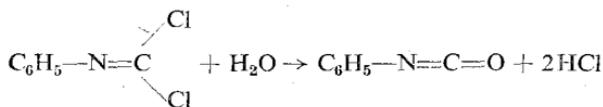
3. Stickstoffhaltige aromatische Augenreizstoffe

Zwei Verbindungen mit Kampfstoffcharakter sind zu besprechen, das zu den Isonitrilen gehörige Phenylcarbylaminchlorid und das mit den Halogencyananen vergleichbare Brombenzylcyanid. Beide Verbindungen rechnet man zu den seßhaften Kampfstoffen, sie wurden im ersten Weltkrieg eingesetzt. Ob ihnen heute noch militärische Bedeutung zukommt, ist umstritten.

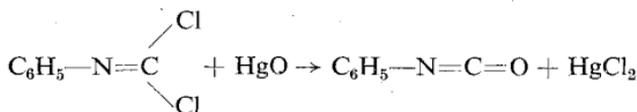
Das Phenylcarbylaminchlorid ist eine ölige, schwach gelbliche Flüssigkeit mit einem stechenden, an Zwiebeln erinnernden Geruch. Der Siedepunkt beträgt unter Normaldruck 208 bis 210°C. Das spezifische Gewicht ist 1,30 bei 15°C. Die Flüchtigkeit wird mit 2100 mg/m³ angegeben. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist gut, in Wasser ist die Substanz unlöslich. Phenylcarbylaminchlorid wird nach *Sell* und *Zierold* durch Chlorierung von Phenylsenföf dargestellt:



Gegen Wasser ist die Verbindung in der Kälte beständig, siedendes Wasser wirkt allmählich unter Bildung von Diphenylharnstoff auf sie ein, wobei als Zwischenprodukt Phenylisocyanat gebildet wird:



Starke Oxydationsmittel zerstören Phenylcarbylaminchlorid. Schwache Oxydationsmittel, zum Beispiel Quecksilberoxyd, reagieren mit der Verbindung unter Bildung von Phenylisocyanat:



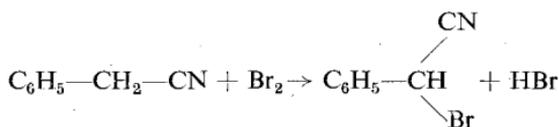
Mit Schwefelwasserstoff setzt sich Phenylcarbylaminchlorid quantitativ unter Bildung von Phenylsenföl um.

Das Phenylcarbylaminchlorid reagiert auf Grund der allen Isonitrilen eigenen Reaktionsfreudigkeit noch mit zahlreichen anderen Verbindungen, doch sind diese Umsetzungen im Rahmen unserer Betrachtung von untergeordnetem Interesse.

Brombenzylcyanid wird als einer der wirksamsten Augenreizstoffe betrachtet.

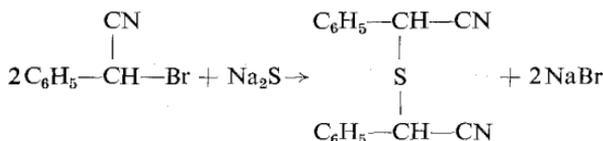
Die Substanz besteht aus weißen bis schwach rosa gefärbten Kristallen, die bei 25,4°C schmelzen. Der Siedepunkt liegt bei 132 bis 134°C bei einem Druck von 12 Torr. Das spezifische Gewicht beträgt 20°C 1,516. Der Dampfdruck wird bei 20°C mit 0,0120 Torr angegeben, die Verdampfungswärme mit 58,7 cal und die Flüchtigkeit bei 20°C mit 130 mg/m³. Brombenzylcyanid ist in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. In Wasser löst sich die Substanz nicht.

Die labormäßige wie auch die industrielle Darstellung des Brombenzylcyanids geschieht nach der durch *Steinkopf* vervollkommenen Methode von *Reimer* durch Einwirkung von Brom auf Benzylcyanid unter ultravioletter Bestrahlung bei 105°C:



Die Substanz ist chemisch recht widerstandsfähig. Wasser und verdünnte Alkalien wirken in der Kälte nur langsam auf sie ein. Selbst starke Oxydationsmittel, zum Beispiel Kaliumperman-

ganat oder die Peroxyde, vermögen erst nach längerer Einwirkung die Substanz anzugreifen. Metalle und zahlreiche Metallsalze wirken mehr oder weniger heftig zersetzend auf Brombenzylcyanid ein, lediglich Blei bildet eine Ausnahme. In alkoholischer Lösung wird Brombenzylcyanid durch Natriumsulfid schon in der Kälte in Dicyanbenzylsulfid übergeführt:



Diese Reaktion wird zur Entgiftung benutzt.

Der Nachweis beziehungsweise die Bestimmung des Brombenzylcyanids ist möglich, wenn man die Substanz durch starkes Alkali zerstört und den frei werdenden Cyanwasserstoff bestimmt. Der militärische Einsatz des Brombenzylcyanids wird durch seine geringe Detonationsbeständigkeit eingeschränkt.

V. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Augenreizstoffe

Die nachfolgenden Erörterungen berücksichtigen nicht die Halogenocyane, da deren lacrimogene Wirkung im Vergleich zu den anderen Augenreizstoffen keine Besonderheit darstellt und ihre allgemeintoxischen Wirkungen besser bei der Besprechung der Cyanwasserstoffsäure erwähnt werden.

Die Augenreizstoffe führen nur in anormal hohen Konzentrationen zu ernstesten Schädigungen des Organismus. Die Reizwirkung auf die Schleimhäute der Augen, die sich bis zur zeitweiligen Blindheit zu steigern vermag, ist vorübergehender Natur, zerstörende Prozesse sind nicht zu befürchten. Die Rötung der Augapfel- und Fornixbindehaut ist in der Regel bereits 24 Stunden nach der Entfernung aus der vergifteten Atmo-

sphäre verschwunden. Eine gewisse Lichtscheu kann noch einige Tage anhalten. Diese augenreizenden Substanzen können in größerer Konzentration als Lungengifte wirksam werden. Das dabei auftretende Vergiftungsbild gleicht weitgehend dem des Phosgens und der phosgenverwandten Verbindungen.

In der Literatur wurde kürzlich zum erstenmal von einer tödlich verlaufenen Vergiftung durch Chloracetophenon berichtet.¹⁵ Ein 24jähriger Mörder starb 7 $\frac{1}{2}$ Stunden nach einer 20 Minuten langen Einwirkung von Tränengas an einem schweren Lungenödem und Kreislaufversagen.

In den letzten Jahren ist der Hautwirkung einiger halogenierter Ketone steigende Aufmerksamkeit geschenkt worden. Bei den Halogencyananen beobachtete man, vor allem bei höheren zur Einwirkung gelangten Konzentrationen, Vergiftungssymptome, die auf die Cyangruppierung zurückzuführen waren.

Der Dichlordimethyläther soll auf das Labyrinth (inneres Ohr) wirken und dadurch Gleichgewichtsstörungen auslösen. (Deshalb wird dieser Reizstoff in Frankreich auch als *labyrinthiques* bezeichnet.)

Das Perchlormethylmercaptan führt auf Grund seines penetranten Geruchs zu allgemeiner Übelkeit und Erbrechen.

Beim Phenylcarbylaminchlorid ist zu beachten, daß dieses Gift in beträchtlichem Maße auch resorptiv wirkt und allgemeintoxische Wirkungen auslöst (Übelkeit, Schwindel, Durchfall, Beklemmungsgefühle).

Die ausgeprägte lacrimogene Wirkung der besprochenen Verbindungen ist die beste Warnung vor etwaiger Vergiftungsgefahr. Es kann nur bei Beschränkung der Bewegungsfreiheit, zum Beispiel bei Schwerverwundeten, Verschütteten oder den von einer Laboratoriums- beziehungsweise Fabrikexplosion Betroffenen, zu lebensgefährlichen Schädigungen kommen.

Eine aufschlußreiche Arbeit über Vergiftungen durch „versenktes“ Xylylbromid in der Ostsee hat *J. Martinus* publiziert.¹⁶

Über die biochemische Wirksamkeit der Augenreizstoffe ist verhältnismäßig wenig erarbeitet worden. Eine sehr wesentliche Arbeit auf diesem Gebiet leistete *J.F.Mackworth*.¹⁷ Seine Untersuchungen zeigen, daß durch Augenreizstoffe nur solche Enzyme inhibiert werden, deren Aktivität auf Sulfhydrylgruppen beruht.

Nach *Mackworth* kann man folgende Unterteilung treffen:

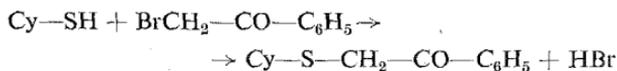
Enzyme, die nicht durch Augenreizstoffe inhibiert werden

Cytochromoxydase	Zymohexase
Carbonsäureanhydrase	Glucosedehydrogenase
Carboxylase	Muskelmilchsäuredehydrogenase
Diaphorase	Hefemilchsäuredehydrogenase
D-Aminosäureoxydase	Maleinsäuredehydrogenase

Enzyme, die stark durch Augenreizstoffe inhibiert werden

Papain	Bernsteinsäuredehydrogenase
Urease	Triosephosphatdehydrogenase
Cholindehydrogenase	Hefe-Alkoholdehydrogenase
Xanthinoxydase	Pyruvsäureoxydase
Hexokinase	

*M.Dixon*¹⁸ hat festgestellt, daß Augenreizstoffe in neutraler, wäßriger Lösung sowohl in den —SH-Gruppen des Cysteins als auch mit denen der Proteine reagieren, zum Beispiel:



Diese Umsetzung ist nicht nur für die gesättigte halogenhaltige Verbindung zutreffend, sondern auch ungesättigte Verbindungen reagieren mit SH-Gruppen (z.B. Acrolein oder Acrylsäureester). Es liegt nun aber keinesfalls eine für Augenreizstoffe typische Enzymreaktion vor. Eine Reihe organischer

Tabelle 1. Reizschwelle von Augenreizstoffen*

Bezeichnung der Substanz	Reizschwelle in mg/m ³
Brombenzyleyanid	0,3
Chloracetophenon	0,3
Bromaceton	1,0
Jodessigsäureäthylester	1,4
Äthylarsindichlorid	1,5
Brommethyläthylketon	1,6
m - Xylolbromid	1,8
o - Nitrobenzylchlorid	1,8
Benzyljodid	2,0
Methylarsindichlorid	2,0
Chlorameisensäuremonochlormethylester	2,0
Chlorsulfonsäuremethylester	2,0
Chlorsulfonsäureäthylester	2,0
Chlorcyan	< 2,5
Phenylcarbylaminchlorid	3,0
Benzylbromid	4,0
Chlorameisensäuretrichlormethylester	5,0
Bromcyan	< 6,0
Acrolein	7,0
Bromessigsäureäthylester	10,0
Perchlormethylmercaptan	10,0
Chlorpikrin	14,0
Dichlordimethyläther	14,0
Chloraceton	18,0
Dibromdimethyläther	20,0
Brompikrin	30,0

* Zusammengestellt nach Literaturangaben.

Tabelle 2. Erträglichkeitsgrenze von Augenreizstoffen*

Bezeichnung der Substanz	Erträglichkeitsgrenze in mg/m ³
Chloracetophenon	4,5
Äthylarsindichlorid	5,0
Brombenzylcyanid	5,0
Bromaceton	10,0
Brommethyläthylketon	11,0
Xylylbromid	15,0
Jodessigsäureäthylester	15,0
Phenylarsindichlorid	16,0
Benzyljodid	25,0
Methylarsindichlorid	25,0
Phenylcarbylaminchlorid	30,0
Chlorsulfonsäuremethylester	30,0
Bromessigsäureäthylester	40,0
Dichlordimethyläther	40,0
Bromcyan	40,0
Chlorameisensäuretrichlormethylester	40,0
Chlorcyan	< 50,0
Chlorameisensäuremonochlormethylester	50,0
Dibromdimethyläther	50,0
Trichlornitromethan (Chlorpikrin)	50,0
Acrolein	50,0
Chlorsulfonsäureäthylester	50,0
Benzylbromid	60,0
Perchlormethylmercaptan	70,0
Chlorameisensäuredichlormethylester	75,0
Benzylchlorid	85,0
Chloraceton	100,0
Chlorpikrin	100,0

* Zusammengestellt nach Literaturangaben.

Arsen- und Bleiverbindungen reagiert gleichfalls mit —SH-Gruppierungen in verschiedenen Enzymen, und von einer Reihe lacrimogener Verbindungen weiß man mit ziemlicher Sicherheit, daß sie nicht mit enzymatischen SH-Gruppen reagieren.

VI. Erste Hilfe bei der Einwirkung von Augenreizstoffen

Bei den in geringen Mengen wenig toxischen Augenreizstoffen ist eine Behandlung nur bei längerer Reizung der Bindehaut nötig. Man spült die Augen mit 3%igem Borwasser oder mit einer 3%igen bis 5%igen Natriumbicarbonatlösung. Eventuell wird alkalische Augensalbe eingestrichen.

Reizlindernd wirken auch Augenspülungen mit Kamillenaufguß sowie das Einträufeln 3%iger Targesinlösung. Jedes Reiben der Augen ist zu vermeiden, keinesfalls dürfen straffe Verbände angelegt werden. Gegebenenfalls ist dem Geschädigten eine Dunkelbrille aufzusetzen. Bei ernststen Sehstörungen soll man den Patienten psychisch mit dem Hinweis beruhigen, daß diese Störungen, ja selbst momentane Blindheit, nach einigen Tagen abklingen.

Ernste Fälle, bei denen konzentrierte Augenreizstofflösungen in die Augen gekommen sind oder die Augen gleichzeitig mechanische Verletzungen (Splitterwunden) erlitten, bedürfen sofortiger fachärztlicher Spezialbehandlung. Spätfolgen durch Augenreizstoffe sind in der Literatur nicht beschrieben worden. Ist es, was allerdings selten vorkommt, zu einer Lungenschädigung durch in größerer Menge inhalierte Augenreizstoffe gekommen, so wende man zusätzlich die im folgenden Abschnitt angegebenen Maßnahmen der Ersten Hilfe für die durch lungenschädigende Kampfstoffe Verletzten an und Sorge für sofortiges fachärztliches Eingreifen.

Wenn flüssige Augenreizstoffe auf die ungeschützte Haut gelangen, kann es zu Rötungen der Haut, zu Ekzemen- und

Blasenbildungen kommen. In derartigen Fällen beachte man die auf Seite 164 gegebenen Hinweise für die Erste Hilfe bei der Einwirkung hautschädigender Kampfstoffe.

B. Phosgen und wirkungsverwandte Verbindungen, die vorwiegend als lungenschädigende Kampfstoffe wirken

I. Allgemeines

In diesem Kapitel sollen die lungenschädigenden Kampfstoffe Phosgen, Diphosgen, Triphosgen sowie Chlorpikrin besprochen werden. Von diesen Giftstoffen ist das Phosgen als die bedeutendste Verbindung zu betrachten. Dem Phosgen kommt nicht nur eine militärchemische Rolle zu, es ist darüber hinaus auch in der organischen Grundstoffchemie für die Synthese von Farbstoffen sowie für einige Pharmazeutika und Kunststoffvorprodukte wichtig.

Das Chlorpikrin wird außer als Kampfstoff auch zur Schädlingsbekämpfung eingesetzt.

Den anderen Verbindungen dieses Kapitels kommt im nicht-militärischen Bereich nur untergeordnete Bedeutung bei speziellen Synthesen zu.

Es sollen an dieser Stelle einige interessante Ausführungen eingefügt werden, die Professor *Haber* 1920 in einem Vortrag vor Reichswehroffizieren machte und die an Allgemeingültigkeit noch nichts eingebüßt haben. Diese Bemerkungen sind nicht auf die in diesem Kapitel erörterten Verbindungen beschränkt, obwohl sie seinerzeit unter dem Eindruck des gerade beendeten Kampfstoffeinsatzes von Chlor, Phosgen, Diphosgen und ähnlicher Giftstoffe vorgetragen worden sind. *Haber* sagte:¹⁹

„... Alle modernen Kampfmittel, obgleich sie auf den Tod des Gegners abgestellt zu sein scheinen, verdanken ihren Erfolg in

Wahrheit lediglich dem Nachdrucke, mit dem sie die seelische Kraft des Gegners vorübergehend erschüttern. Die Schlachten, die über den Ausgang des Krieges entscheiden, werden nicht durch die physische Vernichtung des Gegners, sondern durch die seelischen Imponderabilien gewonnen, die in einem entscheidenden Augenblicke seine Widerstandskraft versagen und die Vorstellung des Besiegteins entstehen lassen. Diese Imponderabilien machen aus Truppen, die ein Schwert in der Hand des Führers sind, einen Haufen verzagender Menschen. Das wichtigste Hilfsmittel der Kriegstechnik zur Hervorbringung dieser seelischen Erschütterung ist die Artillerie. Aber ihre Wirkung war begrenzt, weil die Sensation, die das Einschlagen der Granaten auf dem Zielfeld begleitete, immer von derselben Art war und eine Abstumpfung hervorbrachte. Eine Granate kann doppelt und viermal so groß sein wie eine andere, sie kann dementsprechend tiefer eindringen und fürchterlicher krachen; am Ende aber bleibt es immer dasselbe, und ein mäßiger Unterschied im Abstand von der Einschlagstelle gleicht die quantitative Verschiedenheit in der Wirkung von Detonation und Splitter aus. Die Existenz im Unterstand, den der Volltreffer durchschlagen oder verschütten kann, stellt einen entsetzlichen Anspruch an die Nerven, aber die Kriegserfahrung lehrt, daß der Anspruch ertragen wird, weil das Empfinden sich dagegen abstumpft, wie es sich gegen alles abstumpft, was als gleichartiger Reiz immer wieder auf den Menschen einwirkt.

Bei den Gaskampfmitteln liegt alles umgekehrt. Das Wesentliche bei ihnen ist, daß ihre physiologische Einwirkung auf den Menschen und die Sensation, die sie hervorrufen, tausendfältig wechseln. Jede Veränderung des Eindrucks, den Nase und Mund verspüren, beunruhigt die Seele mit der Vorstellung einer unbekanntem Wirkung und ist ein neuer Anspruch an die moralische Widerstandskraft des Soldaten in einem Augenblicke, in dem seine ganze seelische Leistung ungeteilt für seine Kampfaufgabe verlangt wird...

II. Geschichtliches

Phosgen wurde 1812 von *Davy* entdeckt. Als Kampfstoff kam es nach *Sartori* erstmals im Dezember 1915 zum Einsatz. Es hat sich bis zum Ende des ersten Weltkriegs behauptet. Nahezu 80% aller durch Kampfstoff im ersten Weltkrieg Getöteten sind Opfer des Phosgens geworden. Heute dürfte dem Phosgen nur noch untergeordnete militärchemische Bedeutung zukommen. Weil es aber in der chemischen Industrie noch in großem Maße verwandt wird, ist das charakteristische Vergiftungsbild des Phosgens nach wie vor von allgemeinem Interesse. Deshalb soll auch näher darauf eingegangen werden.

Der Chlorameisensäuretrichlormethylester (Perstoff oder Diphosgen), erstmals 1887 von *Hentschel* dargestellt, wurde als einer der sogenannten Grünkreuzkampfstoffe während des ersten Weltkriegs hauptsächlich auf deutscher Seite eingesetzt. Das bei seiner Herstellung als Nebenprodukt anfallende Hexachlordimethylcarbonat (Triphosgen) ist auf Grund seiner dem Phosgen gleichenden Wirkung ebenfalls als Kampfstoff in Betracht gezogen worden. Das Gemisch des Chlorameisensäuremonochlormethylesters und des Chlorameisensäuretrichlormethylesters ist auf französischer Seite während des ersten Weltkriegs unter dem Decknamen Palite in großem Maßstab zum Einsatz gekommen. Über den Kampfstoffeinsatz des Triphosgens ist nichts bekannt.

Das 1848 von *Stenhouse* entdeckte Chlorpikrin wurde 1916 erstmalig auf russischer Seite als Kampfstoff eingesetzt. Die billige und einfache Herstellung sowie seine Kampfstoffeignung haben dazu geführt, daß die kriegführenden Länder die Großproduktion dieses Giftes aufnahmen. Zur Bereitung taktischer Mischungen dürfte es unter Umständen auch heute noch Beachtung verdienen.

III. Physikalische Eigenschaften

1. Phosgen

Phosgen ist unter Normalbedingungen (20°C, 760 Torr) ein farbloses Gas mit einem an Heu oder fauliges Obst erinnernden Geruch. Der Siedepunkt liegt bei 8,2°C. Bei -118°C erstarrt die farblose Flüssigkeit zu einer kristallinen Masse. Das spezifische Gewicht bei 20°C ist 1,3760. Der Dampfdruck bei dieser Temperatur beträgt 1173,4 Torr. Die spezifische Wärme wird mit 0,243 cal und die Verdampfungswärme mit etwa 60 cal angegeben.

Phosgen löst sich leicht in vielen organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel in Benzol, Toluol, Xylol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Eiessig. Aus diesen Lösungen läßt es sich durch einen trockenen Luftstrom oder durch andere trockene inerte Gase wieder austreiben.

In Ölen und Fetten ist Phosgen unlöslich. Besonders gut löst es sich in Arsenrichlorid und in Schwefelmonochlorid.

2. Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen)

Diphosgen ist eine farblose Flüssigkeit mit einem erstickenden, phosgenähnlichen Geruch, die unter Normaldruck bei 127,5°C siedet. Das spezifische Gewicht bei 15°C beträgt 1,65, die Dampfdichte 6,9, der Brechungsindex für 22°C 1,45664 und der Dampfdruck bei 20°C 10,3 Torr.

Es ist in zahlreichen organischen Lösungsmitteln gut löslich (Benzol, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff u. a.).

3. Hexachlordimethylcarbonat (Triphosgen)

Triphosgen hat einen Schmelzpunkt von 79°C; die weißen Kristalle haben einen an Phosgen erinnernden Geruch. Die Substanz siedet bei Normaldruck unter Zersetzung bei 205 bis 206°C. Das spezifische Gewicht beträgt etwa 2. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Azeton, Äther und Tetrachlorkohlenstoff, ist gut.

4. Chlorpikrin (Trichlornitromethan)

Chlorpikrin ist eine farblose, stark lichtbrechende, ölige Flüssigkeit mit stechendem Geruch. Der Siedepunkt bei 760 Torr beträgt 112°C . Es ist mit Wasserdampf ohne Zersetzung flüchtig. Das spezifische Gewicht bei 20°C wurde mit 1,6579 bestimmt. Die spezifische Wärme bei 20°C beträgt 0,235, die Verdampfungswärme 59 cal, die Dampfdichte 5,69, der Dampfdruck bei 20°C 16,91. Die Flüchtigkeit ist 184000 mg/m^3 .

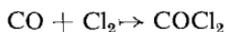
Chlorpikrin löst sich wenig in Äther, gut dagegen in Benzin und Schwefelkohlenstoff.

IV. Darstellung und Reaktionen

1. Phosgen

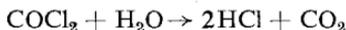
Die labormäßige Darstellung des Phosgens geschieht am einfachsten entweder nach *Emmerling* durch die Umsetzung von Chloroform mit einem Chromsäuregemisch oder nach *Erdmann* durch Einwirkung rauchender Schwefelsäure auf Tetrachlorkohlenstoff.

Für die großtechnische Darstellung des Phosgens kommt heute nur noch die katalytische Umsetzung zwischen Kohlenoxyd und Chlor in Betracht:



Als Katalysator dient im einfachsten Falle Holzkohle.

Von Wasser wird Phosgen als Säurechlorid sehr schnell hydrolysiert:



Nach dem Deutschen Bundespatent 961681 kann Phosgen in einer für technische Verhältnisse sehr einfachen und wirtschaftlichen Weise vernichtet werden, wenn man es in innige Berührung mit Aktivkohle und Wasser bringt. Die Hydrolyse wird angeblich katalytisch beschleunigt und verläuft doppelt so schnell wie in Abwesenheit der Aktivkohle.

Auch mit Alkali- und Erdalkalihydroxyden verläuft die Umsetzung sehr schnell, deshalb gibt man zum Beispiel den Filterfüllungen Natronkalk als Neutralisationsmittel bei:

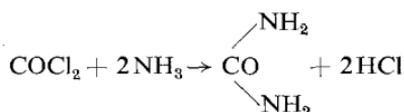


In Abwesenheit von Wasser wird Phosgen von einer acetonischen Natriumjodid- oder Lithiumbromidlösung quantitativ zersetzt:



Diese Reaktion wurde von der Chemisch-Technischen Reichsanstalt 1926 als Phosgenbestimmungsmethode für die quantitative Analyse ausgearbeitet.

Hinreichend bekannt ist die Reaktion des Phosgens mit Ammoniak, die zur Bildung von Harnstoff führt:



Verschiedentlich findet man in der Literatur den Hinweis, daß man in der Atmosphäre befindliches Phosgen praktisch momentan entgiften könne, indem man Ammoniak abblase. Eine kürzlich im *Drägerwerk* durchgeführte Untersuchung der Umsetzung zwischen Phosgen und Ammoniak in Luft verschiedenen Feuchtigkeitsgehalts brachte ganz unerwartete Resultate zutage.²⁰ Die Umsetzungsgeschwindigkeiten des Phosgens mit Ammoniak und seine Hydrolyse durch Wasserdampf verlaufen wesentlich langsamer, als man aus chemischen Gründen erwarten sollte (Tabelle 3).

Die Reaktion mit Anilin ergibt Diphenylharnstoff:

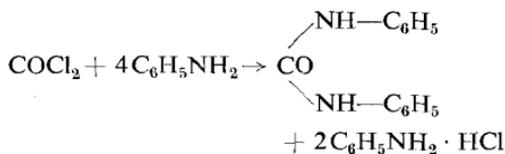


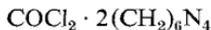
Tabelle 3

Zeitlicher Verlauf der Phosgenzersetzung in Gegenwart von Feuchtigkeit beziehungsweise von Ammoniak. Die Gaskonzentrationen wurden in einer 50 Liter fassenden Glasflasche eingestellt. Messungen bei Raumtemperatur.

Eingestellt:			
Phosgen	12,5 ppm	12,5 ppm	12,5 ppm
Ammoniak	—	100 ppm	100 ppm
Wasserdampf	20 000 ppm	7000 ppm	20 000 ppm
Zeit (Stunden)	gefunden Phosgen in % der eingestellten Konzentration:		
0	100	100	100
1/2	94	94	90
1	88	88	82
2	—	80	72
4	70	68	56
6	—	60	46
10	56	50	34
16	48	40	24
22	42	38	18

Hierauf gründet sich ebenfalls eine analytische Bestimmungsmethode des Phosgens.

Phosgen bildet mit Hexamethylentetramin ein Additionsprodukt der Formel:



Dieses Phosgenbindungsvermögen des Hexamethylentetramins macht man sich in den Schutzmaskenfilterfüllungen zunutze. Um Phosgen im Laboratorium, in Lagerbehältern oder in Granaten zu entgiften, kann man sich der Umsetzung mit wässrigem Alkali bedienen. Man leitet dann das Phosgen in die alkalische Lösung ein oder öffnet zweckmäßigerweise den Behälter erst in der alkalischen Lösung. Notfalls kann man das Phosgen auch mit Wasser vernichten, soweit es in genügendem Überschuß vorhanden ist und die bei der Zersetzung gebildete Salzsäure ausreichend verdünnt wird.

Wie bereits angeführt, wirkt in letzterem Falle der Zusatz von Aktivkohle günstig auf die hydrolytische Zersetzung des Phosgens.

Für den Nachweis des Phosgens sind sehr viele Methoden ausgearbeitet worden. Neben den bereits erwähnten Umsetzungen mit Anilin und mit Natriumjodid, die hauptsächlich zur quantitativen Bestimmung dienen, sind für den qualitativen Nachweis noch zwei Reaktionen besonders zu erwähnen. Nach *Suchier* lassen sich mit einem Dimethylaminobenzaldehyd-Diphenylamin-Reagenzpapier noch 4 mg Phosgen je Kubikmeter Luft nachweisen. Mit einem Nitrosodimethylaminophenol-Reagenzpapier werden sogar noch 0,8 mg Phosgen je Kubikmeter erfaßt.

Auf weitere Umsetzungen des sehr reaktionsfähigen Phosgens kann hier nicht eingegangen werden; es sei auf die einschlägigen Lehr- und Handbücher der technischen Chemie verwiesen.

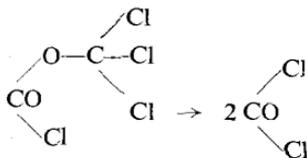
2. Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen)

Zur Darstellung des Chlorameisensäuretrichlormethylesters chloriert man in ultraviolettem Licht Ameisensäuremethylester. Das dabei anfallende Gemisch verschieden chlorierter Ester wird durch fraktionierte Destillation aufgearbeitet. Man erhält den gewünschten Chlorameisensäuretrichlormethylester in etwa 70%iger Ausbeute.

Chlorameisensäuretrichlormethylester wird von kaltem Wasser langsam, von heißem Wasser sehr schnell hydrolysiert:

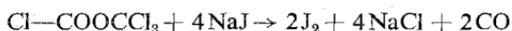


Die Verbindung ist nicht temperaturbeständig; sie zerfällt beim Erhitzen in zwei Moleküle Phosgen (daher der Name Diphosgen):



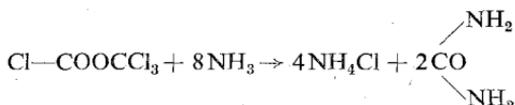
Poröse Substanzen, wie Aktivkohle, Silicagel oder Eisenoxyd, bewirken diesen Zerfall schon bei Zimmertemperatur. In gleichem Sinne wirken auch tertiäre Amine.

Natriumjodid und Lithiumbromid reagieren in acetonischer Lösung quantitativ mit Chlorameisensäuretrichlormethylester:



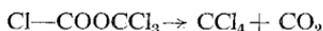
Für Laboratoriumszwecke eignet sich diese Reaktion zur schnellen Entgiftung des Diphosgens.

Mit Ammoniak bildet sich Ammoniumchlorid und Harnstoff:



Entsprechend reagiert die Verbindung mit Anilin zum Diphenylharnstoff; das ist eine Reaktion, die zum Nachweis und zur Bestimmung des Diphosgens herangezogen wird.

Interessant ist die Reaktion mit Eisenchlorid oder wasserfreiem Aluminiumchlorid, die zur katalytischen Zersetzung des Chlorameisensäuretrichlormethylesters in Tetrachlorkohlensstoff und Kohlendioxyd führt:

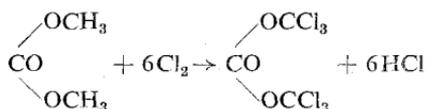


Mit Hexamethylenetetramin bildet sich das gleiche Additionsprodukt wie mit Phosgen.

Zum qualitativen und quantitativen Nachweis des Chlorameisensäuretrichlormethylesters dienen im Prinzip die gleichen Methoden wie zum Nachweis des Phosgens.

3. Hexachlordimethylcarbonat (Triphosgen)

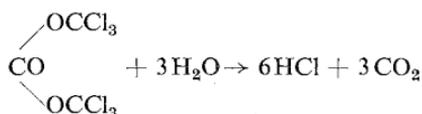
Das Triphosgen wird nach der 1880 von *Coumcler* beschriebenen Methode durch Chlorierung von Dimethylcarbonat hergestellt:



Es entsteht unter bestimmten Bedingungen auch als Nebenprodukt bei der Darstellung des Chlorameisensäuretrichlor-methylesters.

Die Verbindung zerfällt beim Erwärmen in Phosgen und Diphosgen, letzteres in einer Folgereaktion in zwei Moleküle Phosgen. Insgesamt werden also drei Moleküle Phosgen beim Zerfall des Hexachlordimethylcarbonats gebildet. Auch hier kann der Zerfall katalytisch schon bei Zimmertemperatur herbeigeführt werden.

Die Hydrolyse ergibt Salzsäure und Kohlendioxyd:



Wie das Phosgen und Diphosgen reagiert das Triphosgen mit acetonischer Natriumjodidlösung. Dabei wird Jod ausgeschieden und Kohlenoxyd und Natriumchlorid gebildet.

Die analytischen Nachweise sind die gleichen wie die des Phosgens.

4. Chlorpikrin (Trichlornitromethan)

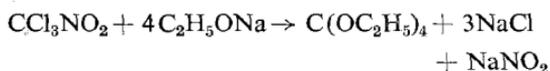
Für die Darstellung des Trichlornitromethans sind zahlreiche Methoden bekannt. Zur labormäßigen Darstellung eignet sich die Oxydation von Natriumpikrat mit Chlorkalk (*Hoffmann*). Auch die industriellen Verfahren sind dieser *Hoffmannschen* Methode angepaßt.

Von Wasser wird Chlorpikrin nicht hydrolysiert. Auch gegenüber Mineralsäure ist die Verbindung beständig, und zwar sowohl in der Wärme wie auch in der Kälte.

Durch rauchende Schwefelsäure (20% Anhydridgehalt), durch ultraviolette Bestrahlung wie auch beim Sieden unter Normaldruck wird Chlorpikrin in gewissem Umfange in Phosgen und Nitrosylchlorid gespalten:

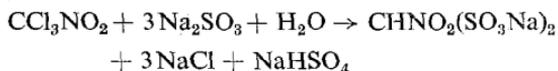


Verdünnte wäßrige Natronlauge und Kalilauge greifen Chlorpikrin nicht an. Verwendet man aber alkoholische Natron- oder Kalilauge, wird nach einiger Zeit Natrium- oder Kaliumchlorid ausgeschieden. Auch wäßrige Ammoniaklösung reagiert nicht mit Chlorpikrin. Alkoholische Ammoniaklösung dagegen führt zur Bildung von Ammoniumchlorid und Ammoniumnitrat. Der analytische Nachweis des Chlorpikrins kann mit Natriumäthylat beziehungsweise mit Natrium in alkoholischer Lösung nach folgender Gleichung durchgeführt werden (*Aksenow-Methode*):



Chlorid oder Nitrit kann dann auf einfache Weise bestimmt werden.

Ein quantitativer Nachweis des Chlorpikrins durch Umsetzung mit einer wäßrigen alkoholischen Lösung von Natriumsulfit sowie die Bestimmung des frei werdenden Chlorids beruht auf folgendem Reaktionsablauf:



Mit Dimethylaminpapier (Farbumschlag von weiß nach gelbbraun) kann Chlorpikrin ebenfalls erkannt werden.

Ein neuer Nachweis von Chlorpikrin stammt von *Daecke* und *Kraul*, er beruht auf der Umsetzung mit Kaliumbromid zu Brompikrin, welches mit Kaliumcyanid Bromcyan bildet. Das Bromcyan gibt mit Anilin und Pyridin ein gelb bis rot gefärbtes Derivat des Glutaconaldehyds. Es lassen sich auf diese Weise 0,3 bis 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Chlorpikrin in Luft nachweisen.

Zur Entgiftung beziehungsweise zur Vernichtung des Chlorpikrins dient die Umsetzung mit alkoholischer Natriumsulfidlösung, die zur völligen Zersetzung der Substanz führt. Durch Hydrazin wird Chlorpikrin ebenfalls zersetzt.

V. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Phosgens und seiner wirkungsverwandten Verbindungen

Die medizinische Literatur faßt die in diesem Kapitel besprochenen Verbindungen unter dem Begriff „Lungenreizstoffe“ (besser: lungenschädigende Kampfstoffe) zusammen und charakterisiert damit die örtlich begrenzte Primärwirkung dieser Verbindungen im Organismus. Die sehr unterschiedlichen pathophysiologischen Folgereaktionen, die sich hauptsächlich im enzymatischen Geschehen widerspiegeln, sind bisher nur unvollkommen geklärt.

Vor allem in der deutschen militärmedizinischen Literatur wurden die lungenschädigenden Kampfstoffe meist mit den Augenreizstoffen als sogenannte Grünkreuzgruppe zusammenfassend behandelt. In hohen Konzentrationen können die Augenreizstoffe, wie schon erwähnt, zu Symptomen führen, die denen der lungenschädigenden Kampfstoffe gleichen; andererseits können Chlorameisensäuretrichlormethylester und besonders Chlorpikrin zu den augenreizenden Stoffen gezählt werden.

Allerdings sind die Reizwirkungen dieser Stoffe auf die Augen toxikologisch ohne große Bedeutung, weil sie keine zerstörenden Prozesse auslösen. Mehrstündiges Einwirken hoher Konzentrationen, das dann zu Trübungen der Hornhaut führen könnte, dürfte militärisch praktisch kaum vorkommen.

In den militärmedizinischen und militärchemischen Büchern der Vergangenheit wird bei der Besprechung der lungenschädigenden Kampfstoffe auch auf das im ersten Weltkrieg mit militärischem Erfolg angewandte Chlor eingegangen. Da dem Chlor als Kampfstoff nur eine zeitlich engbegrenzte Bedeutung zukam und sich in den Fachbüchern der Gewerbetoxikologie umfangreiches Material über diese Verbindung findet, sei in diesem Buch auf die Behandlung des Chlors verzichtet.

Neben dem 2,2'-Dichlordiäthylsulfid ist nach dem ersten Weltkrieg wohl kaum ein Kampfstoff von medizinischer Seite so eingehend behandelt worden wie das Phosgen. Das Vergiftungs-

bild der lungenschädigenden Kampfstoffe ist bei einer Phosgenvergiftung am charakteristischsten. Die Phosgenvergiftung kann geradezu als Prototyp einer Kampfstoffverletzung dienen. Das Phosgen wirkt unmittelbar auf die Lunge; alle weiteren Erscheinungen in anderen Organen sind die sekundären Wirkungen der lokalen primären Lungenschädigung. Die letale Dosis für den Fall einer einminütigen Inhalation liegt im Tierversuch (Ratte) bei 0,2 mg/l und bei einer Einwirkungszeit von 20 Minuten für die Katze bei 0,5 mg/l (das sind 12,4 ppm).

Die Heimtücke einer Phosgenvergiftung sei an Hand einer Krankengeschichte, die *Hegler* im Zusammenhang mit der Hamburger Phosgenkatastrophe von 1928 mitteilte, veranschaulicht:²¹

„Ein etwa 19jähriger kräftiger gesunder Mann stieß beim Rudern, mit dem er sich an jenem Unglücksnachmittage vergnügte, auf die heranziehende Phosgenwolke. Er suchte sich durch rasches Wegrudern an Land der ungewohnten Atmosphäre zu entziehen und begab sich, da er Hustenreiz verspürte, zum Arzt, der gewissenhaft untersuchte, aber nichts Auffälliges feststellen konnte. Dem Rate des Arztes folgend, erging sich der junge Mensch in der frischen Luft, um dadurch seine geringen Beschwerden zu beheben. Aber bereits 4 Stunden nach der Einatmung des Giftes wurde er in sterbendem Zustand ins Krankenhaus eingeliefert, wo schwerstes Lungenödem bei hochgradiger Zyanose, aber zunächst noch gute Herztätigkeit festgestellt wurde. Beim Verbringen ins Bett trat Exitus ein, 4^{1/2} Stunden nach Aufnahme des Giftgases.“

Im Zusammenhang mit der Beschreibung des Zustands der Phosgenvergifteten kurz vor dem Exitus finden sich bei *Muntsch* folgende aufschlußreiche Worte dieses bedeutenden Kenners der Kampfstoffkrankungen:²²

„..., die Zyanose und Dyspnoe erreicht stärkste Grade, die Kranken ringen ächzend und stöhnend nach Luft. In diesem Zustand bietet der Kranke für die Umgebung ein schaudervolles Bild des Jammers. Man sieht förmlich, wie der Kranke

in der eigenen Flüssigkeit ertrinkt, die sich in die Lungen ergossen hat... Man hat seit dem Weltkrieg manches Wort über die Humanität des Gaskrieges gehört: Wer jemals einen Gas-kranken in dem beschriebenen Stadium des Höhepunktes des Lungenödems gesehen hat, der muß, wenn er noch einen Funken von Menschlichkeit besitzt, verstummen.“

Das akute toxische Lungenödem ist typisch für das Krankheitsbild der lungenschädigenden Kampfstoffe.

Es wäre aber verfehlt, wollte man Phosgen mit dem Begriff „Lungengift“ abtun und die anderen, weniger augenfälligen Wirkungen übersehen. Die Auswertung der Phosgenschädigungen des ersten Weltkrieges ergab, daß gleichzeitig auch Schäden des Zentralnervensystems, und zwar am Gehirn wie auch am Rückenmark, auftraten. *Ricker* wie auch *Minkowski* wiesen auf anatomische Hirnveränderungen hin, insbesondere auf purpuraähnliche Blutextravasate der weißen Substanz (diffuse Purpura cerebri). *Petri* erwähnt regressive Umwandlungen der Rindenganglienzellen. *Businco* hat mit Phosgen aufschlußreiche Tierexperimente durchgeführt und hämorrhagische Hirnherde durch Gefäßintimaschädigungen infolge Anoxämie festgestellt. Von großem Interesse sind schließlich auch die Fragen nach psychopathologisch-neurologischen Schäden als Folge der Phosgenvergiftung. *Galdston* und Mitarbeiter beobachteten an drei von sechs akut Phosgengeschädigten ausgesprochene psychopathologische Symptome mit neurasthenischem, depressiv-ängstlichem und hypochondrischem Gepräge. Nervöse und hypochondrische Beschwerden registrierte auch *Hegler*. Als häufige Nachkrankheit oder Spätwirkungen vermerkt die Literatur Encephalose, Asthma bronchiale, Emphyse und Stoffwechselschäden. Die hier nur in großen Zügen angedeutete Problematik der psychopathologisch-neurologischen Schädigung nach Einwirkung von Phosgen sowie anderer synthetischer Gifte erfährt eine ausgezeichnete, auf eigene Beobachtungen wie auf die Literaturlauswertung gestützte Darstellung in einer Monographie von *U. Spiegelberg*. Wir werden

noch mehrfach Gelegenheit haben, auf diese wertvolle Veröffentlichung hinzuweisen.

Die Wirkungsweise der lungenschädigenden Kampfstoffe im Organismus wird im wissenschaftlichen Schrifttum nicht einheitlich beschrieben. Ein großer Teil der Autoren baut seine Erklärungen auf der Theorie der Azidose auf, das heißt, er sieht in der Reaktion des Phosgens oder des Chlorameisensäuretrichlormethylesters mit Wasser, die zur Bildung von Salzsäure und CO_2 führt, das Entscheidende. Die so gebildete Salzsäure soll dann für die Störung des Säure-Base-Gleichgewichts, für die Verminderung der Alkalireserve und die Verschiebung der Membranpotentiale in den Alveolen verantwortlich sein. Nun haben aber eingehende Versuche gezeigt, daß beim Einatmen relativ geringer Phosgenmengen, die ebenfalls zum akuten Lungenödem führen, die dabei entstehende Salzsäure unmöglich für das Gesamtbild der Vergiftung in Frage kommen kann. Parallelversuche, die *Groscurth* mit Salzsäuredämpfen anstellte, zeigten, daß äquivalente Salzsäuremengen niemals das typische Bild der Vergiftung herbeiführen können, die mit den Giften der Grünkreuzgruppe erzielt werden. Zu bedenken ist ferner, daß Phosgen etwa 800mal giftiger ist als die eingeatmete Salzsäure. Es scheint demnach auf eine spezifische Wirkung des Phosgenmoleküls anzukommen, doch hat man dafür noch keine eindeutigen Beweise erbringen können.

Es darf gegenwärtig als feststehend angesehen werden, daß die Giftwirkung des Phosgens sofort nach der Inhalation beginnt, also schon lange vor Auftreten des Lungenödems.

Man muß also in einer Phosgenvergiftung eine generelle Intoxitation des Organismus sehen, denn die Lunge ist nicht etwa eine unüberwindliche Barriere für das Phosgen, sondern eher eine sehr breite Angriffsfläche. *Rothlin* hat in diesem Sinne die Meinung zahlreicher Autoren zusammengefaßt, wenn er für die Bildung des Lungenödems nicht ausschließlich den chemischen Korrosionswirkungen, sondern in hohem Maße auch nervösen Faktoren entscheidende Bedeutung beimißt.

Für die Giftwirkung des Chlorpikrins, die im Endeffekt ebenfalls zum akuten, toxischen Lungenödem führt und auch anatomische Hirnveränderungen mit allen daraus sich ableitenden Symptomen nach sich zieht, hat man wahrscheinlich einen etwas anderen Wirkungsmechanismus als für Phosgen, Diphosgen und Triphosgen anzunehmen. Eventuell hat dies seinen Grund im unterschiedlichen Verhalten des Chlorpikrins gegenüber Wasser, denn im Gegensatz zu den anderen lungenschädigenden Kampfstoffen vom Phosgentyp ist Chlorpikrin hydrolysebeständig. Diese Hydrolysebeständigkeit führt zur resorptiven Aufnahme des unveränderten Gifts und damit zu einer unmittelbaren Allgemeinschädigung auch in lungenfernen Organen. So erstreckt sich die Zellgiftwirkung auch auf das Herz, die Leber und die Nieren, ohne daß dies zunächst aus dem akuten Krankheitsbild ersichtlich ist.

Wirken 0,8 mg/l Chlorpikrin in der Atemluft auf ein Meerschweinchen 20 Minuten lang ein, so stirbt dieses Tier spätestens nach 2 Tagen; eine Katze, die die gleiche Dosis inhaliert hat, kann noch bis zu 14 Tagen leben, geht dann aber gleichfalls ein. In der Vergangenheit wurde oftmals das Chlorpikrin in seiner Giftigkeit mit dem Phosgen gleichgesetzt; es wurde aber inzwischen einwandfrei erwiesen, daß die Giftigkeit des Chlorpikrins nur etwa ein Viertel von der des Phosgens beträgt.

VI. Erste Hilfe bei der Einwirkung lungenschädigender Kampfstoffe

Die bereits zur Einwirkung gekommenen lungenschädigenden Kampfstoffe können nicht mehr unschädlich gemacht werden. Die Erste Hilfe konzentriert sich also auf die unmittelbaren Krankheitserscheinungen, die in den Reizungen der Schleimhäute und der Schädigung des Lungengewebes (Lungenödem) deutlich werden.

Wichtig ist eine möglichst vollkommene Ruhigstellung des Verletzten; vor allem völlige Muskelruhe ist notwendig, um die geschädigte Lunge nicht mehr als nötig zu belasten und den Bedarf an Atemluft und damit den Sauerstoffverbrauch möglichst klein zu halten. Körperliche Untersuchungen offensichtlich Verletzter sind auf ein Minimum zu beschränken!

Der Verletzte ist nur in unbedingt notwendigen Fällen zu transportieren! Bei unvermeidlichem Kleiderwechsel (wenn die Kleidung vergiftet ist) hat jede Abkühlung des Patienten zu unterbleiben (warme Decken, Wärmflaschen usw. bereithalten). Die Erste Hilfe beschränkt sich zunächst auf das Abwenden der unmittelbaren Lebensgefahr. Die wichtigste Behandlung, die, falls fachärztliche Hilfe nicht sofort möglich ist, auch von geschultem Sanitätspersonal durchgeführt werden kann, ist die Sauerstoffbeatmung mit einem Sauerstoffgerät. Es genügen in der Regel 10 bis 12 l/min. (Dem Sauerstoff darf keinesfalls Kohlensäure zugesetzt sein, weil der Körper des Kampfstoffverletzten ohnehin mit Kohlensäure überladen ist!) Man läßt zunächst etwa 10 Minuten atmen, setzt aus und gibt dann Wasserdampf zur Inhalation, um ein Austrocknen des Rachens und der Kehle zu vermeiden. Die Sauerstoffbeatmung wird anschließend fortgesetzt, auch bei einem eventuellen Transport des Verletzten. Künstliche Atmung oder Beatmung mit einem Pulmotorgerät (Sauerstoff unter Druck) ist auch bei schwerster Atemnot zu unterlassen! Nur in Ausnahmefällen kann unter Aufsicht eines Arztes bei völligem Atemstillstand des Patienten künstliche Beatmung durchgeführt werden. Die ärztliche Behandlung besteht zunächst in einem ausgiebigen Aderlaß und der Verabreichung von Herzmitteln. Quälender Hustenreiz kann mit Codein bekämpft werden, keinesfalls gebe man Morphium, weil schon kleine Dosen die Erregbarkeit des Atemzentrums herabsetzen. Der brennende Durst des Verletzten kann durch kühles Wasser, dem ein wenig echter Rum, Weinbrand oder Wein zugesetzt werden darf, gestillt werden. Alkohol in größeren Mengen schadet. Kaffee oder Tee sind erlaubt.

Im Stadium der Rekonvaleszenz braucht der Verletzte größte Schonung. Vorsichtige Atemübungen sowie Herzgymnastik und allmähliche Gewöhnung an die Arbeit sind erforderlich. Günstig ist Klimawechsel, vor allem waldreiche Mittelgebirgsorte sind ratsam. Dem Kranken wie dem Genesenden ist Rauchen auf das strengste zu verbieten!

Bei akuten Chlorgasvergiftungen ist in den letzten Jahren mit Erfolg die Panthothensäure beziehungsweise entsprechende Panthenolpräparate (z. B. Bepanthen Roche) zur Linderung der Reizerscheinungen und Behandlung der Entzündungen der Schleimhäute im Bereich der oberen Luftwege eingesetzt worden. So hat man Panthothensäurepräparate unter anderem auch in Aerosolform zur Anwendung gebracht. Es liegt nahe, die dabei gemachten guten Erfahrungen auch für die Behandlung Phosgenverletzter zu nutzen.

C. Nasen- und Rachenreizstoffe (Sternutatoren) aus der Reihe organischer Arsen- sowie organischer Bleiverbindungen

Erste Gruppe (Arsenorganische Verbindungen)

I. Geschichtliches

Der Einsatz gasförmiger und flüssiger Kampfstoffe im ersten Weltkrieg hatte eine intensive Forschungs- und Entwicklungstätigkeit auch auf dem Gebiete des Atemschutzes mit sich gebracht. Wenige Monate nach dem ersten Großeinsatz des Chlors durch die kaiserliche deutsche Armee waren bereits bei allen kriegführenden Staaten die ersten primitiven Schutzhäuben und Schutzmasken entwickelt. Der auf das Chlor fol-

gende Einsatz mit Phosgen und später mit Lost (Yperit) hat die weitere Verbesserung dieser Schutzmasken und sonstigen Schutzmaterialien notwendig gemacht. Es fand so ein Wettlauf zwischen neuen chemischen Angriffsmitteln und Mitteln des chemischen Schutzes statt. Als die Schutzmasken bereits einen relativ hohen Entwicklungsstand erreicht hatten, aber über noch keine Schwebstoffeinsätze verfügten, kam im Sommer 1917 an der deutsch-französischen Front erstmals ein sogenannter „Maskenbrecher“ zum Einsatz. Es handelte sich um den Kampfstoff Clark I (Diphenylarsinchlorid). Diese kristalline Verbindung kam als Aerosol zur Anwendung und durchschlug in dieser mikrofeinen Zerteilung die bis dahin gebräuchlichen Filtereinsätze der Schutzmasken. Arsenorganische Verbindungen hatten seit Beginn des Kampfstoffwettrüstens in den Entwicklungslaboratorien aller imperialistischen Staaten im Mittelpunkt des Interesses gestanden. Wir werden bei der Besprechung der aliphatischen organischen Arsenderivate nochmals auf diese Entwicklung zurückkommen.

Unter den Nasen- und Rachenreizstoffen aus der Reihe arsenorganischer Verbindungen sind im Rahmen unserer Betrachtungen heute noch drei Vertreter von vorrangigem Interesse: das Diphenylarsinchlorid, das 1880 von *La Coste* und *Michaelis* entdeckt und 1917 erstmals auf deutscher Seite als Kampfstoff eingesetzt wurde, das Diphenylarsincyanid, das *Sturniolo* und *Bellinzoni* darstellten und das erstmalig im Mai 1918 zum Einsatz kam, sowie das Phenarsazinchlorid, das *Wieland* 1915 darstellte und das unabhängig von ihm 1918 von *Adams* auf alliierter Seite neu entdeckt und hinsichtlich seiner Kampfstoffeignung auch richtig beurteilt wurde.

In der wissenschaftlichen Literatur haben sich für diese Kampfstoffe, die hauptsächlich in den USA unter der Bezeichnung Sternutatoren zusammengefaßt werden, die Decknamen Clark I (für Diphenylarsinchlorid), Clark II (für Diphenylarsincyanid) und Adamsit (für Phenarsazinchlorid) eingebürgert. Es braucht nicht näher erläutert zu werden, daß neben diesen Verbindungen

noch zahlreiche andere organische Arsenverbindungen auf ihre Brauchbarkeit als Kampfstoffe geprüft wurden. Erwähnung soll hier nur noch das Phenylarsinchlorid (oft Pfiffikus genannt) finden, das während des ersten Weltkriegs auf deutscher Seite als Lösungsmittel für Clark II und von den Franzosen im Gemisch mit Clark I eingesetzt wurde. Während des zweiten Weltkriegs lagerten auf deutscher Seite bedeutende Mengen Clark I, Clark II und vor allem Adamsit.

Ob die vorgenannten aromatischen Arsenverbindungen heute noch eine militärchemische Bedeutung haben, kann vom Verfasser nicht beurteilt werden. Es ist aber naheliegend, daß die in den imperialistischen Staaten noch vorhandenen großen Vorräte aus der Zeit des ersten und zweiten Weltkriegs zur Erzeugung von Panik und Desorganisation gegen die ungeschützte Zivilbevölkerung eingesetzt werden, und man darf sicher sein, daß verbrecherische Militärs nicht davor zurückschrecken werden, durch solche Gifte militärische Vorhaben zu ihren Gunsten zu beeinflussen.

II. Physikalische Eigenschaften

1. Diphenylarsinchlorid (Clark I)

Reines Diphenylarsinchlorid besteht aus farblosen, bei 41 °C schmelzenden Kristallen. Nach nicht einheitlichen Literaturangaben soll Diphenylarsinchlorid aus zwei kristallinen Modifikationen bestehen, die sich im Schmelzpunkt (18,4 und 38,9 °C) unterscheiden.

In Kohlendioxidatmosphäre siedet Diphenylarsinchlorid bei 333 °C. Der Siedepunkt bei 10 Torr beträgt 180 °C. Das spezifische Gewicht der kristallinen Substanz ist bei 40 °C 1,363, das der geschmolzenen bei 45 °C 1,358. Der Dampfdruck bei 20 °C wird mit 0,0005 Torr angegeben, die Flüchtigkeit mit 0,68 mg/m³ bei 20 °C. Die spezifische Wärme wurde mit 0,217 cal je Mol, die Verdampfungswärme mit 56,6 cal bestimmt.

Die Wasserlöslichkeit ist gering. In organischen Lösungsmitteln löst sich Clark I gut, ebenso in Phosgen, Phenylarsindichlorid und Chlorpikrin.

2. Diphenylarsincyanid (Clark II)

Das schwach bittermandelartig riechende Diphenylarsincyanid kristallisiert in farblosen Prismen, die bei 35°C schmelzen und bei 20 Torr bei 200°C sieden. Der Dampfdruck beträgt bei 20°C nur 0,0002 Torr, die Flüchtigkeit bei derselben Temperatur etwa 1,5 mg/m³. Die Löslichkeit entspricht der des Clark I.

3. Phenarsazinchlorid (Adamsit)

Reines Phenarsazinchlorid ist eine kanariengelbe Substanz, die bei 195°C schmilzt. Der berechnete Siedepunkt liegt bei 410°C bei 760 Torr ($K_{p_{10}}$ 121°C). Die spezifische Wärme ist 0,268 cal je Mol, die Verdampfungswärme 54,8 cal, der Dampfdruck bei 20°C $2 \cdot 10^{-13}$ Torr und die Flüchtigkeit bei 20°C 0,02 mg/m³. Das spezifische Gewicht beträgt bei 20°C 1,6766.

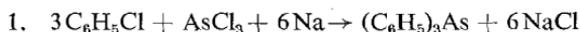
Phenarsazinchlorid ist in Wasser praktisch unlöslich. Die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ist ebenfalls gering. In Arsenrichlorid geht die Substanz mit dunkelgrüner Färbung in Lösung.

III. Darstellung und Reaktionen

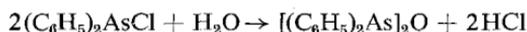
1. Diphenylarsinchlorid (Clark I)

Für die Darstellung des Diphenylarsinchlorids sind auf deutscher und auf alliierter Seite zahlreiche Methoden ausgearbeitet worden. Wir geben nur eine der Darstellungsmöglichkeiten an, die vor allem für die labormäßige Herstellung geeignet ist. Die Methode geht auf *Michaelis* zurück, der durch Umsatz von Chlorbenzol mit Arsenrichlorid und metallischem Natrium

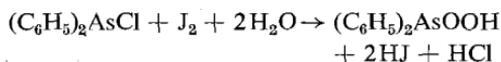
Triphenylarsin erzeugt und dieses mit weiteren Arsen-trichlorid reagieren ließ.



In wäßrigem Medium, besonders nach Zusatz von Alkalien, hydrolysiert Clark I gemäß der Gleichung



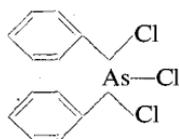
Sowohl die Hydrolyse des Clark I wie auch die des Clark II führt bei Zusatz von Jod zur Bildung von Diphenylarsonsäure:



Die Reaktion kann zur quantitativen Bestimmung des Clark I und des Clark II benutzt werden.

Durch Zusatz von Olivenöl oder anderen Ölen wird die Hydrolyse des Clark infolge der emulgierenden Wirkung dieser Öle beschleunigt, wovon man bei der Entgiftung des Clark I und II Gebrauch macht. Wasserfreies Ammoniak in benzolischer Lösung führt zur Bildung von Diphenylarsinamid.

Chlorwasser oxydiert das Clark I zu Diphenylarsonsäure $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{AsOOH}$, während im wasserfreien Medium, zum Beispiel in Tetrachlorkohlenstoff, sich mit Chlor aus dem Diphenylarsinchlorid das Diphenylarsintrichlorid bildet:



Das Diphenylarsintrichlorid wird mit Wasser über die Stufe des Diphenylarsonsäurechlorids in Diphenylarsonsäure verwandelt. Chlorwasserstoffsäure führt nach *Rasuvajew* Diphenylarsinchlorid in Triphenylarsin und Arsen-trichlorid über:



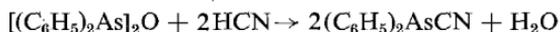
Salpetersäure oxydiert das Diphenylarsinchlorid zu Diphenylarsonsäure, die weder durch überschüssige Salpetersäure noch durch Chromsäure zerstört werden kann.

Leitet man Schwefelwasserstoff in eine alkoholische Diphenylarsinchloridlösung, scheiden sich die Kristalle des Diphenylarsinsulfids $[(C_6H_5)_2As]_2S$ ab, das seinerseits durch Quecksilber- oder Silbercyanid in Diphenylarsincyanid (Clark II) übergeführt wird.

Mit Chloramin T reagiert Diphenylarsinchlorid unter Bildung von Diphenylarsonsäure.

2. Diphenylarsincyanid (Clark II)

Wie oben bereits erwähnt, kann man mit Schwermetallcyaniden das Diphenylarsinsulfid in Diphenylarsincyanid überführen. Nach *Steinkopf* ist für die labormäßige Darstellung die Umsetzung des Diphenylarsinoxyds mit Cyanwasserstoffsäure im Bombenrohr besonders gut geeignet:

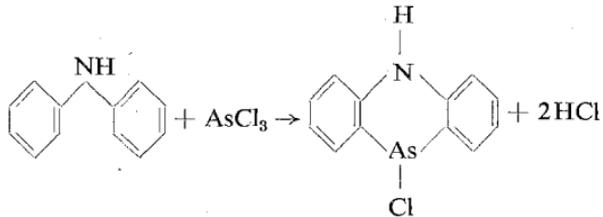


Eine weitere Darstellungsmethode, die hauptsächlich während des ersten Weltkriegs in Deutschland angewendet wurde, ist die der Einwirkung von wäßriger Kaliumcyanidlösung auf Diphenylarsinchlorid.

In seinem chemischen Reaktionsvermögen gleicht das Diphenylarsincyanid dem bereits besprochenen Diphenylarsinchlorid. Wasser wirkt unter Bildung von Diphenylarsinoxyd auf die Verbindung ein. Chlorwasser bildet mit ihr Diphenylarsonsäure; diese bildet sich auch, wenn man das Diphenylarsincyanid mit Salpetersäure oder Wasserstoffperoxydlösung behandelt. Neben der schon bei der Besprechung des Clark I erwähnten analytischen Bestimmungsmöglichkeit kann Clark II qualitativ durch Benzidin-Kupferazetat bestimmt werden, weil die sehr labile Cyangruppe des Clark II diese Reaktion auf Cyanwasserstoffsäure ermöglicht.

3. Phenarsazinchlorid (Adamsit)

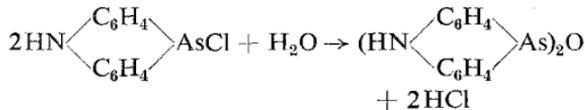
Von den in der wissenschaftlichen und Patentliteratur angegebenen Darstellungsverfahren geben wir hier das von *Wieland* wieder, der 1915 das Phenarsazinchlorid durch Reaktion zwischen Diphenylamin und Arsintrichlorid darstellte:



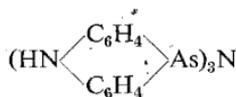
Nach diesem Verfahren produzierten die USA in Edgewood diese Verbindung im industriellen Maßstab.

Im Gegensatz zu Clark I und Clark II wird das Adamsit von Wasser nur langsam angegriffen.

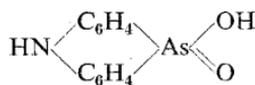
Wäßriges Alkali führt Phenarsazinchlorid in Phenarsazinoxid über:



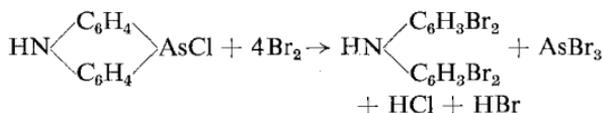
Als Entgiftungsreaktion eignet sich diese Umsetzung nur bei Verwendung von mindestens halbkonzentrierter Natronlauge. Trockenes Ammoniakgas führt das Phenarsazinchlorid in benzolischer Lösung in Triphenarsazinamin über:



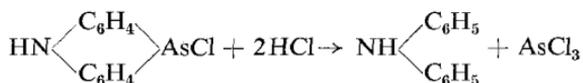
Salpetersäure wirkt unter bestimmten Bedingungen nitrierend auf das Adamsit, während Wasserstoffperoxyd in saurer Lösung das Phenarsazinchlorid zu Phenarsazinsäure oxydiert:



Wirkt Brom auf Phenarsazinchlorid ein, zerfällt dieses unter Abscheidung von Tetrabromdiphenylamin:



Ebenfalls spaltend wirken Chlorwasserstoffsäure und Jodwasserstoffsäure auf das Phenarsazinchlorid ein:



Da sich das hierbei bildende Diphenylamin sehr leicht nachweisen läßt, wird diese Umsetzung zum indirekten analytischen Nachweis von Adamsit benutzt.

Ein weiterer qualitativer Nachweis ist die intensive Rotfärbung, die auftritt, wenn Adamsit mit konzentrierter Schwefelsäure zusammengebracht wird.

Das Phenarsazincyanid läßt sich aus dem Chlorid durch Umsetzung mit Silbercyanid gewinnen. Obwohl dieses Cyanid bessere Kampfstoffeigenschaften hat als Diphenylarsincyanid (Clark II), ist mit seinem Einsatz nicht zu rechnen, weil es gegen Erwärmung und Detonation sehr instabil ist, wodurch sein militärischer Wert herabgemindert wird.

Auf Adamsit wirkt Chloramin T unter Bildung von Phenarsazinsäure ein.

Nach dem ersten und auch nach dem zweiten Weltkrieg sind unter anderen auch arsenhaltige Kampfstoffe in die Ostsee versenkt worden. Auf die hohe Hydrolysebeständigkeit solcher Arsenverbindungen, vor allem des Adamsit, hat kürzlich *Martinius* nachdrücklich hingewiesen²³. Er konnte nachweisen, daß trotz jahrelanger Einwirkung des Seewassers der Kampfstoff chemisch wie toxikologisch kaum verändert war. Diese Feststellung deckt sich mit Beobachtungen des Verfassers, der in

knapp ein Meter Tiefe vergrabenes Adamsit nach 15jähriger Lagerung begutachtete und gleichfalls nahezu ungeminderte Wirksamkeit feststellte.

IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Nasen- und Rachenreizstoffe aus der Reihe aromatischer arsenorganischer Verbindungen

Die aromatischen Arsenverbindungen, die als Kampfstoffe von Bedeutung sind, Clark I, Clark II und Adamsit, werden im Einsatz vorwiegend in Aerosolform zur Anwendung gebracht. Aerosole sind auf Grund ihres Größenspektrums in hohem Grade lungengängig und vervielfältigen die Wirkung dieser Kampfstoffe beträchtlich. Es sind vor allem drei verschiedene Symptomkomplexe, die die Wirkung der Nasen- und Rachenreizstoffe charakterisieren: Bereits in aller kleinsten Konzentrationen ($0,1 \text{ mg/m}^3$) und nach wenigen Sekunden Einwirkungszeit rufen diese Verbindungen hochgradige Reizerscheinungen in den oberen Atemwegen und den sensiblen peripheren Nerven hervor; in hohen Konzentrationen oder bei längerer Einatmung werden auch die tieferen Atemwege angegriffen. Sie schädigen ferner die Haut und erzeugen Reize an den Augen. (Bei Clark I bleibt der Augenreiz aus.) Die Giftwirkung dieser Reizstoffe ist sehr nachhaltig und erreicht ihr Wirkungsmaximum erst nach Entfernung aus der kampfstoff betroffenen Zone, um schließlich, wenn keine letalen Konzentrationen inhaliert wurden, innerhalb von 4 bis 6 Stunden allmählich abzuklingen. Der Betroffene weiß sich vor Hustenreiz, Stirnhöhenschmerz, bis zur vorübergehenden Blindheit gesteigertem Tränenfluß, quälenden Schmerzen am Brustbein und Atemnot, verbunden mit einer Angstpsychose, nicht mehr zu helfen. Selbst bei leichten Fällen bietet sich anfangs ein äußerst besorgniserregendes Krankheitsbild. Wer an sich selbst die furchtbare Wirkung dieser Kampfstoffe gespürt oder ohne Kenntnis der Hilfsmöglich-

keiten Menschen gesehen hat, die gerade unter der Wirkung eines solchen Kampfstoffs litten, behält einen unauslöschlichen Eindruck von der Grausamkeit dieser chemischen Kampfmittel.

Die Hautwirkung dieser Kampfstoffgruppe ist in ihrer Intensität mit der der eigentlichen hautschädigenden Kampfstoffe nicht zu vergleichen, zudem ist die Heiltendenz sehr günstig (*Büscher*).

Es sei dem Verfasser gestattet, Worte des bedeutenden Toxikologen *Flury*, der Hunderte organischer Arsenverbindungen getestet hat, wiederzugeben. *Flury* faßte seine umfangreichen Untersuchungen wie folgt zusammen:²⁴

„Die intensive Zellgiftwirkung äußert sich überall, wo die Substanzen in fester, flüssiger Form oder als Dampf mit lebenden Zellen in Berührung kommen. Sie unterscheiden sich von den starken Ätzmitteln dadurch, daß sie bereits in allergeringsten Konzentrationen schwere Entzündungserscheinungen und Nekrose der betroffenen Gewebe hervorrufen. In qualitativer Hinsicht bestehen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Wirkungen der anderen Reizstoffe. Auch die Arsenverbindungen wirken auf die Atemwege und die Lungen, das Sehorgan und die äußere Haut und verursachen dadurch akutes toxisches Lungenödem, schwere Kapillarschädigungen, Bildung von Pseudomembranen in der Luftröhre, Bindehautentzündungen und Nekrose des Hornhautepithels am Auge und unter Umständen auch Entzündung der äußeren Haut mit Blasenbildung und tieferer Gewebszerstörung. Der allgemeine Charakter der Wirkung gleicht bald mehr der Wirkung des Phosgens, bald mehr dem Typus der schwefelhaltigen Reizstoffe wie dem Dichloräthylsulfid. Trotzdem bestehen bei den Arsenverbindungen gewisse Eigentümlichkeiten. Die Reizung der sensiblen Nerven übertrifft an Intensität die Wirkung aller bis jetzt bekannten, chemisch genau definierten Verbindungen bei weitem. Die Reizwirkung erstreckt sich aber nicht nur auf die direkt und zunächst betroffenen Schleimhautbezirke, sondern sie greift

auch in charakteristischer Weise auf das Gebiet der sog. Nebenhöhlen über.“*

Auf neurotoxische Wirkungen sowie auf Spät- und Dauerschäden gehen wir bei der Besprechung der aliphatischen Arsenverbindungen näher ein. Die dort gemachten Ausführungen treffen zum Teil auch auf die hier besprochenen aromatischen arsenorganischen Verbindungen zu (siehe Seite 126).

Über den Wirkungsmechanismus dieser aromatischen Arsenkampfstoffe auf den Organismus herrscht in der einschlägigen Literatur keine Einmütigkeit. *Flury* nimmt eine Schädigung lebenswichtiger Enzymsysteme an, während *Muntsch* neben der Schädigung des Gewebes und der Zellen die der Kapillaren und Nerven hervorhebt. Ob im Organismus das chemisch unveränderte Molekül oder ein durch Hydrolyse oder Oxydation verändertes Molekül die Symptome auslöst, ist noch ungeklärt. Der sehr eingehend studierte Wirkungsmechanismus arsenhaltiger Chemotherapeutika gibt mancherlei Hinweise grundsätzlicher Natur über das Verhalten organischer Verbindungen im Organismus. So ist beispielsweise von Interesse, daß das in der Luestherapie hochgeschätzte Salvarsan (3,3'-Diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol) erst durch Spaltung des Moleküls wirksam wird. Das bei dieser Spaltung gebildete 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd ist 10- bis 15mal toxischer als Salvarsan, besitzt aber auch eine 10- bis 15mal größere chemotherapeutische Wirksamkeit, so daß man heute beginnt, das 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd direkt anzuwenden.

Zu Arsenintoxikationen, wie sie beispielsweise bei Arsenikvergiftungen gefürchtet sind, kann es bei Kampfstoffeinwirkung kaum kommen. Die intensive Wirkung der Kampfstoffe schließt so oder so ein längeres Verweilen in der vergifteten Atmosphäre aus. Eine Spurenanreicherung des Arsens ist im militärischen Einsatz nicht zu befürchten, ausgenommen sind die Produktions-, Lager- oder Abfüllstätten solcher Kampf-

* Diese summarische Feststellung trifft zu einem beträchtlichen Teil auch auf die toxischen aliphatischen Arsenkampfstoffe zu.

stoffe. Man weiß aus der Chemotherapie, daß organische Arsenverbindungen in der Leber und im Retikuloendothel gespeichert und gespalten werden. Bis 50% des Arsens erscheinen in Galle, Urin und Stuhl. Der größte Teil wird mit dem Harn ausgeschieden. Selbst bei einmaliger Einwirkung finden sich noch nach Monaten Arsen Spuren im Harn und im Gewebe, die, wenn es bei der einmaligen Anwendung bleibt, toxisch unwirksam bleiben.

Tabelle 4

Reizschwelle von aromatischen arsenorganischen Nasen- und Rachenreizstoffen im Vergleich zu aliphatischen arsenorganischen Giften

<i>Bezeichnung der Substanz</i>	<i>Reizschwelle in mg/m³</i>
Diphenylarsincyanid (Clark II)	0,005
Phenarsazinchlorid (Adamsit)	0,1
Diphenylarsinchlorid (Clark I)	0,1
2-Chlorvinylarsindichlorid	0,8
Äthylarsindichlorid	1,5
Methylarsindichlorid	2,0

Tabelle 5

Erträglichkeitsgrenze von aromatischen arsenorganischen Nasen- und Rachenreizstoffen im Vergleich zu aliphatischen arsenorganischen Giften

<i>Bezeichnung der Substanz</i>	<i>Erträglichkeitsgrenze in mg/m³</i>
Diphenylarsincyanid (Clark II)	0,25
Phenarsazinchlorid (Adamsit)	0,4
Diphenylarsinchlorid (Clark I)	1,0
Äthylarsindichlorid	5,0
Phenylarsindichlorid	16,0
Methylarsindichlorid	25,0

Abschließend geben wir noch eine tabellarische Übersicht über die Reizschwellenwerte und die Erträglichkeitsgrenzen der vorstehend besprochenen Kampfstoffe im Vergleich zu den noch zu erörternden aliphatischen arsenorganischen Verbindungen (Tabelle 4 und 5).

V. Erste Hilfe bei der Einwirkung von Nasen- und Rachenreizstoffen

In leichten Fällen läßt man den Verletzten mentholhaltige Lösung oder noch besser die Dämpfe einer Lösung aus

Äthylalkohol	40,0
Chloroform	40,0
Äther	15,0
Ammoniak	5,0

inhalieren.

Auch das Einatmen von Chlordämpfen geringster Konzentration, zum Beispiel Riechen an Chlorkalkpulver, wird empfohlen. Der Kranke kann warme Milch oder kleine Mengen Kognak trinken, darf aber keinesfalls rauchen!

Ist es zur Lungenschädigung gekommen, wende man die im vorherigen Abschnitt angegebenen Maßnahmen an, benachrichtige sofort einen Facharzt und Sorge dafür, daß der Geschädigte möglichst ruhig bleibt, soweit dies in solch ernsten Fällen überhaupt möglich ist. Ein Transport des Verletzten wird nicht empfohlen.

Bei ernsten Schädigungen muß die weitere Behandlung unter fachärztlicher Aufsicht erfolgen. Die Entscheidung über eine BAL-Therapie trifft nur der Facharzt!

Bei eventueller Hautreizung ist folgende Behandlung angebracht. Die betroffenen Stellen werden kräftig mit alkoholischem Ammoniak abgerieben (20 Teile konzentriertes Ammoniak auf 1 l 96%igen Alkohol) und dann halbstündlich zwei-

mal mit Leinöl eingerieben. Anschließend wird Zinksalbe auf die betreffenden Hautstellen aufgetragen und ein Verband angelegt.

Besondere Beachtung verlangen die möglicherweise auftretenden Augenschädigungen. *Fischer* empfiehlt folgende Behandlungsweise:²⁵

„Auge: Spülungen mit 2–3%iger Natriumbicarbonatlösung bilden das beste Mittel, um das Gift im Auge unschädlich zu machen, wobei aber eine ausgiebige Spülung mit größerer Flüssigkeitsmenge vorgenommen werden muß, um sicher zu sein, daß nicht in den Bindehautfalten Reste zurückbleiben, welche nachträglich noch schädigen und zur Infektion Veranlassung geben. Augenspülung unter Ektropionierung ist bei schwer Blaukreuzkampfstoffgeschädigten unerlässlich, aber häufig schwierig, das heißt infolge der enormen Reizwirkung. Der Spülung muß dann eine Anästhesierung des Auges vorausgehen...

... Es sollte deshalb ... ein ausgesprochenes Oberflächenanästhetikum aufgenommen werden, etwa vom Typus des Percains (1%), des Panthesins (2%) oder des Larocains (2%), ...

Wenn keine Alkalien zur Augenspülung zur Verfügung stehen, ist es unbedingt notwendig, daß das Auge reichlich mit frischem Wasser ausgespült wird. Auch dies bedeutet einen wesentlichen prophylaktischen Schutz gegen schwere Folgen, namentlich gegen Ulzeration und gegen Infektion.

Zur Anämisierung des hyperämischen Auges Zinktropfen ($1^0/00$) oder Privin ($1^0/00$), was nach bisherigen Erfahrungen am Auge sehr gut ertragen wird. Bei schwerer Hornhautschädigung und bei Pupillen- und Akkomodationskrampf Atropin (1%) oder Scopolamin (0,25%).

Gegen die Infektion am Auge: kolloidale Silberpräparate wie Collargol, Syrgol, noch besser Targesin (5%), da es nicht nur antiseptisch, sondern gleichzeitig anämisierend und etwas anästhesierend wirkt. Als Antiseptika am Auge kommen auch in Frage Marfen-Augensalbe und Cibazolsalbe...

Schwer Augengeschädigte sollten möglichst rasch der spezialärztlichen Behandlung zugeführt werden, das heißt sobald die Erscheinungen über die intensive Konjunktivalreizung hinausgehen.“

Zweite Gruppe (Bleiorganische Verbindungen)

Allgemeiner Überblick

Wir geben nunmehr einen Überblick über Nasen- und Rachenreizstoffe aus der Reihe der bleiorganischen Verbindungen. Es sind Verbindungen, die vornehmlich von *H. McCombie* und *B. C. Saunders* in England kurz vor und während des zweiten Weltkriegs synthetisiert und eingehender untersucht wurden. Die ursprüngliche Absicht der genannten Forscher war es, hochtoxische Inhalationsgifte des Typ PbR_4 (also dem Bleitetraäthyl analoge Verbindungen) herzustellen, da damals in Großbritannien das Arsen knapp war und man für die Kampfstoffproduktion nach Auswegen suchte. Für die geplanten Untersuchungen wurden als Ausgangsprodukt größere Mengen Triäthylbleichlorid $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PbCl}$ benötigt. So oft nun *Saunders* an der Darstellung des Triäthylbleichlorids arbeitete, wurde er von schweren Influenzaanfällen geplagt, die aber über Nacht jeweils wieder abklangen. Man fand bald heraus, daß das Triäthylbleichlorid die Ursache für die Influenzaerscheinungen war und noch in einer Konzentration von 1:1000000 eine Niesreizwirkung hatte sowie das Atmen erschwerte. Es wurde daraufhin das Gebiet der Trialkylbleisalze intensiv bearbeitet. Man stellte so mehrere hundert, zum Teil hochaktive und über Jahre hin beständige bleiorganische Verbindungen her und testete sie an Freiwilligen. Die Testung nahm man in der Weise vor, daß in einer 10-m^3 -Kammer die betreffende bleiorganische Verbindung zerstäubt und Versuchskonzentrationen von 1:1000000, 1:10000000 und 1:25000000 erzeugt wurden.

Die Versuchspersonen registrierten die bei ihnen auftretenden Reizwirkungen (Nase, Kehle, Brust und Zahnfleisch) und verblieben 10 Minuten in der Kammer, falls die Konzentration der jeweiligen Verbindung dies zuließ. Das Triäthylbleichlorid diente hierbei als willkürlicher Standard. Hinsichtlich des Niesreizes und der Brustbeklemmung waren die folgenden Verbindungen dem Triäthylbleichlorid überlegen:

- Triäthylbleiacetat
- Triäthylbleicyanid
- Triäthylbleicrotonat
- Triäthylbleiisovalerat
- Triäthylblei-*p*-toluolsulfonat
- Triäthylbleirhodanid
- Triäthylblei-2-chlorpropionat

Interessanterweise erwiesen sich sämtliche der dargestellten Trimethylbleisalze den Salzen der Triäthylbleireihe deutlich unterlegen. In einer Konzentration von 1 : 1 Million verursachten die Trimethylbleisalze nur geringes Unbehagen. Demgegenüber sind die Tri-*n*-propylbleisalze noch wesentlich wirkungsvoller als die Triäthylbleiderivate. Besonders bemerkenswerte Tri-*n*-propylbleisalze sind die folgenden:

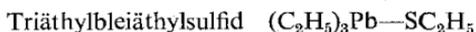
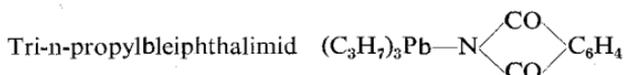
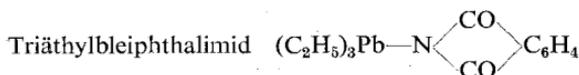
- Tri-*n*-propylbleiacetat
- Tri-*n*-propylbleibromacetat
- Tri-*n*-propylbleijodacetat
- Tri-*n*-propylbleitrichloracetat
- Tri-*n*-propylblei-2-chlorpropionat
- Tri-*n*-propylblei-*n*-butyrat
- Tri-*n*-propylblei-isovaleriat
- Tri-*n*-propylblei-*acrylat* (wirkungsvollste Verbindung dieser Reihe)
- Tri-*n*-propylblei-*o*-toluolsulfonat
- Tri-*n*-propylblei-*p*-toluolsulfonat

Die gleichfalls untersuchten Tri-*n*-butylbleisalze und die Tri-*iso*-butylbleisalze sind zwar den Derivaten der Triäthylbleiserie

überlegen, sie erreichen jedoch nicht die Wirksamkeit der Tri-n-propylbleisalze. Beispiele für solche Tributylbleisalze, die sich in ihren Wirkungen dem Triäthylbleichlorid überlegen zeigten, sind nachstehend aufgeführt:

- Tri-n-butylbleichlorid
- Tri-n-butylbleiacetat
- Tri-n-butylbleibromacetat
- Tri-n-butylbleijodacetat
- Tri-n-butylbleitrichloracetat
- Tri-n-butylbleipropionat
- Tri-n-butylblei-2-chlorpropionat
- Tri-n-butylbleicrotonat
- Tri-iso-butylbleichlorid
- Tri-iso-butylbleiacetat
- Tri-iso-butylbleibutyrat
- Tri-iso-butylblei-p-toluolsulfonat

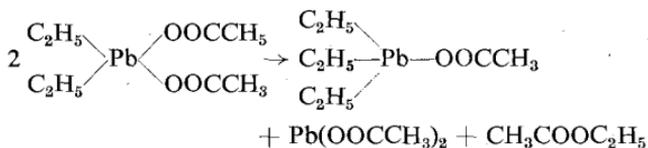
Es sind von der englischen Forschergruppe noch andere bleiorganische Verbindungen hergestellt worden, die dem Triäthylbleichlorid analoge Wirkungen zeigten. Beispiele sind



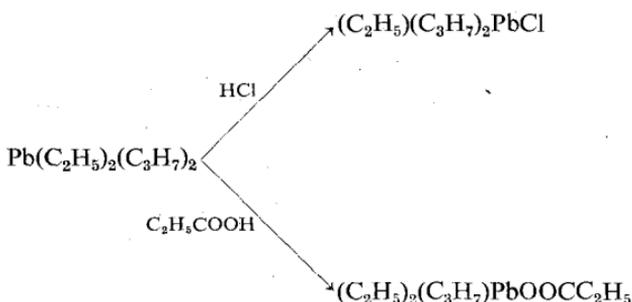
Triäthylbleiäthylsulfid ist eine knoblauchartig scharfriechende im Vakuum destillierbare Flüssigkeit, die aus Triäthylbleihydroxyd und Äthylmercaptan hergestellt werden kann. Das entsprechende Phenylderivat ist gleichfalls flüssig, während die Phthalimidverbindungen kristalline Körper sind.

Erstaunlicherweise erwiesen sich sämtliche *Dialkyl*bleisalze als praktisch wirkungslos. Diese Tatsache ist um so erstaunlicher,

als gewisse Dialkylbleisalze leicht zur Disproportionierung neigen, zum Beispiel

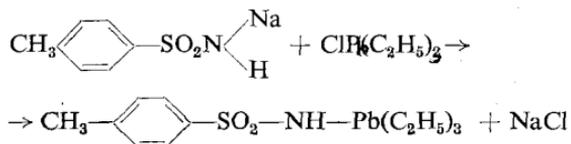


Zu Verbindungen mit Eigenschaften, die starken Niesreiz und Brustbeklemmung hervorrufen, gelangt man ferner, wenn man von tetrasubstituierten bleiorganischen Verbindungen ausgeht und diese durch Einwirkung von Säuren zu gemischten Trialkylbleisalzen umsetzt, zum Beispiel:



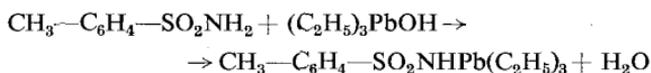
Welche Alkylgruppierung ausgetauscht wird, hängt von der Stärke der angewandten Säure ab.

Abschließend ist noch eine besonders wirkungsvolle Klasse bleiorganischer Verbindungen eingehender zu erörtern. Es sind dies die Alkylbleisulfonamide. Setzt man p-Toluolsulfonamidnatrium in heißer alkoholischer Lösung mit Triäthylbleichlorid um, so bildet sich in hoher Ausbeute ($\approx 70\text{--}75\%$) Triäthylblei-p-toluolsulfonamid:

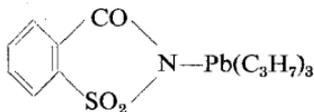


Die gut kristallisierende Verbindung kann aus Benzol umkristallisiert werden, sie erzeugt noch in einer Verdünnung von 1:10000000 unerträgliche Reizungen des Nasenrachenraums, verbunden mit Brustbeklemmungen.

In gleicher Weise kann aus Äthyl-di-n-propylbleichlorid das Äthyl-di-n-propylblei-p-toluolsulfonamid dargestellt werden. Eine vereinfachte Synthesemöglichkeit ergab sich ferner im Umsatz von kalten alkoholischen Lösungen des p-Toluolsulfonamids mit Triäthylbleihydroxyd und Abscheidung des Reaktionsprodukts durch Wasser. Die Ausbeute beträgt bei diesem Verfahren 80 %.



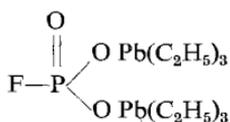
Im Falle der analogen Synthese des Tri-n-propylbleibenzolsulfonamids erreicht man 93 % Ausbeute. Diese letztgenannte Verbindung zeigt noch stärkere Reizeigenschaften als das entsprechende Triäthylderivat. Eine Konzentration von 1:10000000 wird nur 4 sec ertragen. Neben den sternutatorischen Wirkungen treten hier noch zusätzliche Wirkungen an den Händen und im Gesicht auf (Hautreizungen?). Unter den anderen in der Reihe der bleiorganischen Sulfonamide dargestellten Verbindungen ragt das Tri-n-propylbleimethansulfonamid als die mit Abstand wirkungsvollste Verbindung heraus; hier sind Konzentrationen von 1:25000000 noch unerträglich. Zwei weitere wirkungsvolle Verbindungen, für die aber nähere Zahlenangaben fehlen, sind das Tri-n-propylblei-o-sulfobenzimid



(erwartungsgemäß hinterläßt die Verbindung neben hochgradigen Reizwirkungen noch in millionenfacher Verdünnung einen süßen Geschmack) und das Triäthylbleivinylsulfoanilid.

Bei den Ausführungen über toxische aliphatische Fluorverbindungen ist eine weitere Entwicklungsrichtung bleiorganischer Kampfstoffe angedeutet, und zwar die Kombination nasenrachenreizender und konvulsiver Eigenschaften, wie sie im Triäthylbleifluoracetat vorliegen.

In gleichem Sinne interessant ist eine von *Saunders* und seinen Mitarbeitern synthetisierte Kombination eines Fluorphosphorsäureesters mit Triäthylbleisalz, das Di-(triäthylblei-)fluorophosphat



Es ist ein kristallisierter Körper mit starken nasen- und rachenreizenden Eigenschaften, die noch in einer Konzentration von $1 : 10^8$ wahrnehmbar sind.

Es kann abschließend nur angedeutet werden, daß außer diesen Untersuchungen in der Reihe der bleiorganischen Verbindungen auch umfangreiche militärchemische und toxikologische Forschungs- und Entwicklungsarbeiten über zinnorganische, wismutorganische, thalliumorganische und quecksilberorganische Kampfstoffe durchgeführt wurden. Bisher sind hierüber in der öffentlichen wissenschaftlichen Literatur nur Andeutungen veröffentlicht.

Einzelheiten über die Pharmakologie, über biochemische Mechanismen sowie über therapeutische Hilfsmaßnahmen bei Einwirkung der vorstehend beschriebenen nasen-rachenreizenden bleiorganischen Verbindungen sind nicht bekannt, beziehungsweise die spärlichen Literaturangaben sind widersprüchlich, so daß eine Erörterung hier unterbleiben muß.

D. Toxische aliphatische Arsenverbindungen, die vornehmlich als hautschädigende Kampfstoffe wirksam sind

I. Allgemeines

Während sich bei den organischen Schwefel- und Stickstoffverbindungen neben Verbindungen mit ausgeprägter Giftwirkung auch solche von lebensnotwendiger Bedeutung befinden (z. B. Aminosäuren), sind die Verbindungen des Arsens, und zwar sowohl die anorganischen wie auch die organischen, stets mehr oder minder für den Organismus giftig. Man kennt im biologischen Bereich keine arsenhaltige Verbindung, die für den Ablauf irgendwelcher Lebensprozesse notwendig wäre, wenn man von den noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärten Wirkungen der lebenswichtigen Spurenelemente absieht, zu denen eventuell auch Arsen zählt. Nun kann man diese für manche Lebensprozesse so giftigen Eigenschaften der organischen Arsenverbindungen in der Arzneimittelchemie nützen und durch planmäßigen Aufbau organischer Arsenverbindungen zu Arzneimitteln kommen, die ihre toxikologischen Eigenschaften nur gegen genau abgegrenzte Organismen wirksam werden lassen, zum Beispiel gegen die dem menschlichen Organismus fremden Krankheitserreger. So sind beispielsweise einige aromatische Arsenverbindungen durch die bedeutenden Forschungen *Ehrlichs* zu einer wichtigen Klasse der Heilstoffchemie geworden.

Die bisher bekannt gewordenen aliphatischen arsenorganischen Verbindungen haben noch keine zivile Verwendung gefunden.²⁶ Außer den nachfolgend zu besprechenden aliphatischen Arsenkampfstoffen, die hauptsächlich als hautschädigende Kampfstoffe gefürchtet sind, haben wir bereits bei der Erörterung der Nasen- und Rachenreizstoffe arsenorganische Verbindungen der aromatischen Reihe kennengelernt. In vielerlei Hinsicht be-

steht zwischen den aliphatischen und den aromatischen Arsenkampfstoffen Wirkungsverwandtschaft (vor allem was die all-gemeinschädigenden Eigenschaften betrifft). Zweifellos sind die nachfolgend zu besprechenden aliphatischen Vertreter die giftigeren und für eine akute Schädigung gefährlicheren. Hinsichtlich der chemischen Beständigkeit gebührt demgegenüber den aromatischen arsenorganischen Verbindungen der Vorrang. In welchem Umfang den hier besprochenen Arsenverbindungen heute noch ernsthafte militärchemische Bedeutung zukommt, kann der Verfasser nicht beurteilen. Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß ganz neuartige Arsenkampfstoffe zwischenzeitlich entdeckt worden sind.

II. Geschichtliches

1760 stellte *Cadet* die erste organische Arsenverbindung her, die von *Berzelius* den Namen Kakodyl (griechisch: stinkend) erhielt. Dem Kakodyl und verwandten Arsenverbindungen hat in der Mitte des vorigen Jahrhunderts *Bunsen* seine Arbeit und seine Gesundheit geopfert. Ende des vorigen Jahrhunderts sind von *Michaelis* und seinen Schülern eine große Zahl organischer Arsenverbindungen dargestellt und beschrieben worden. Aber erst mit den epochemachenden Versuchen *Ehrlichs*, der 1909 das Salvarsan entdeckte und damit das erste vollwirksame Mittel gegen die Syphilis fand, rückten die organischen Arsenverbindungen in den Mittelpunkt des allgemeinen wissenschaftlichen Interesses. Heute sind weit über 6000 organische Arsenverbindungen bekannt. Es nimmt nicht wunder, daß sich während und nach dem ersten Weltkrieg die militärchemische Forschung den organischen Arsenverbindungen zuwandte. Ihre Toxizität einerseits und ihre chemotherapeutische Wirksamkeit andererseits wurden gerade in den ersten beiden Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts eingehend erforscht.

Von den aliphatischen Arsenverbindungen wurde gegen Kriegsende, im März 1918, auf deutscher Seite das Äthylarsinchlorid als Offensivkampfstoff eingesetzt, das auf Grund seiner sofortigen Hautwirkung und infolge seiner geringen Seßhaftigkeit bei Angriffshandlungen das Dichlordiäthylsulfid ersetzen sollte. Nach Angaben von *Fries* haben die Alliierten das 1858 von *Bayer* entdeckte Methylarsindichlorid in geringem Umfange eingesetzt. 1917 entdeckte der amerikanische Chemiker *Lewis* den sogenannten Todestau, das Chlorvinylarsindichlorid. Die Amerikaner versprachen sich von ihm als Kampfstoff sehr viel. Sie bauten in Wilongsby in Cleveland eine große Produktionsstätte, die allerdings erst gegen Kriegsende fertig war, so daß der Kampfstoff das europäische Schlachtfeld nicht mehr erreichte. Den Amerikanern war nicht bekannt, daß bereits 1917 in Deutschland *Wieland* die Chlorvinylarsinchloride dargestellt und nach der Eignungsprüfung für den Kampfstoffeinsatz verworfen hatte. Noch zu Beginn des zweiten Weltkriegs sind in verschiedenen nordamerikanischen Forschungslaboratorien die aliphatischen Arsenverbindungen intensiv bearbeitet worden. Insbesondere das Kakodylchlorid und cyanhaltige aliphatische Arsenverbindungen wurden auf ihre militärchemische Verwendbarkeit getestet.

Die nach 1945 in Deutschland aufgefundenen Kampfstoffbestände erbrachten den Beweis, daß auch die deutschen Faschisten trotz der ihnen damals schon bekannten phosphororganischen Ultragifte den aliphatischen Arsenverbindungen beträchtliche Bedeutung beigemessen haben. *Spiegelberg* stellt 1961 auf Grund der von ihm gesammelten Erfahrungen über Kampfstoffvernichtungsarbeiten unter anderem fest: „Die praktische Relevanz für unsere Untersuchung erhellt aus der Tatsache, daß von der deutschen Wehrmacht in großem Umfange hochtoxische Arsinverbindungen, teilweise in Mischung ... mit Lostderivaten fabriziert und bereitgestellt wurden.“²⁷

III. Physikalische Eigenschaften

1. Methylarsindichlorid

Methylarsindichlorid ist eine farblose, lauchartig riechende Flüssigkeit, die unter Normaldruck bei 132 bis 133 °C siedet und bei -42,5 °C erstarrt. Das spezifische Gewicht beträgt bei 20 °C 1,838, der Dampfdruck bei 25 °C 10,83 Torr. Die Flüchtigkeit bei 20 °C wird mit 74440 mg/m³ angegeben und die Dampfdichte mit 5,5.

2. Äthylarsindichlorid

Äthylarsindichlorid ist gleichfalls eine farblose Flüssigkeit, sie riecht knoblauchartig, in großer Verdünnung jedoch nach Früchten. Der Siedepunkt unter Normaldruck beträgt 156 °C (Zersetzung). Der Schmelzpunkt ist -65 °C, das spezifische Gewicht bei 14 °C 1,742. Die Dampfdichte beträgt 6, der Dampfdruck bei 21,5 °C 2,29 Torr, die Flüchtigkeit bei 20 °C 20000 mg/m³. Die Verbindung ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich, von Wasser wird sie zersetzt, die Substanz riecht noch schwach obstartig.

3. 2-Chlorvinylarsindichlorid (α -Lewisit)

Wir erörtern hier nur die Eigenschaften des α -Lewisits und verzichten auf Angaben über Di-(2-chlorvinyl)-arsinchlorid (β -Lewisit) und Tri-(2-chlorvinyl)-arsin, da den letztgenannten beiden Verbindungen kein spezielles militärchemisches Interesse zukommt.

Das 2-Chlorvinylarsindichlorid ist eine wasserklare, mit den meisten organischen Lösungsmitteln sowie in zahlreichen Fetten und Ölen mischbare Flüssigkeit. Als 1,2-substituiertes Äthylenderivat kommt α -Lewisit in einer cis- und in einer trans-Form vor. Die trans-Form geht bei der Bestrahlung (3000–4000 Å) in die cis-Form über. Nach Angaben des US-Armed Forces Chemical Journal haben die trans- und

die cis-Form des α -Lewisits folgende physikalische Konstanten:

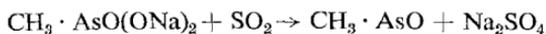
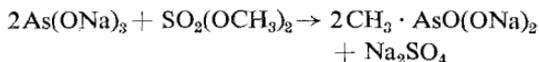
trans		cis
- 2,4	Fp	- 44,7
196,6	Kp ₇₆₀	169,8
1,8793	d ₄ ²⁵	1,8598
1,6076	n _D ²⁵	1,5859

In der Literatur finden sich für das „gemischte“ α -Lewisit folgende physikalische Konstanten: Siedepunkt 190°C bei Normaldruck, 82°C bei 16 Torr, spezifisches Gewicht bei 20°C 1,888, Dampfdruck bei 20°C 0,395 Torr, Flüchtigkeit bei 20°C 2300 mg/m³. Der Geruch des α -Lewisits erinnert an Geranien. Reinstes α -Lewisit soll allerdings völlig geruchlos sein.

IV. Darstellung und Reaktionen

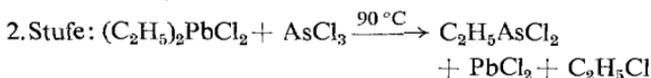
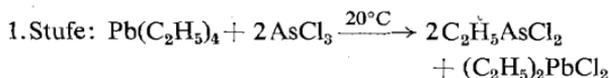
Zur Darstellung der aliphatischen Arsine sind zahlreiche Methoden bekannt.

Man kann beispielsweise durch Methylierung des Natriumarsenits mit Dimethylsulfat das Natriumsalz der Methylarsinsäure darstellen, das mit Schwefeldioxyd sich zu Methylarsin-oxyd reduzieren läßt. Dieses wird dann durch Chlorwasserstoff in Methylarsindichlorid umgewandelt.



Ähnlich verläuft auch die Darstellung der Äthylverbindung (*Nekrassow*), nur nimmt man an Stelle des Dimethylsulfats Äthylchlorid, was im industriellen Prozeß einige technische Besonderheiten erfordert.

Kharasch (USA) hat in den Jahren 1940/41 eine neue Synthese für das Äthylarsindichlorid entwickelt:



Summarisch also:



Methylarsindichlorid ist im Wasser nicht beständig. Die Hydrolyse liefert Methylarsinoxyd:



Methylarsinoxyd bildet sich auch bei Einwirkung von wäßrigem Alkali.

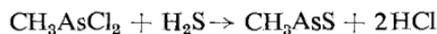
Mit Bromwasser bildet sich Methylarsinsäure:



Die Methylarsinsäure bildet sich auch bei der Einwirkung anderer Oxydationsmittel, beispielsweise von Wasserstoffperoxyd auf Methylarsindichlorid.

In salpetersaurer Quecksilbernitratlösung scheidet Methylarsindichlorid wie auch Äthylarsindichlorid metallisches Quecksilber ab. Chlorvinylarsindichlorid gibt unter gleichen Bedingungen zunächst einen weißen Niederschlag, der allmählich grau wird. Dieses Verhalten gegenüber salpetersaurer Quecksilbernitratlösung kann zur qualitativen Unterscheidung dieser aliphatischen Arsine dienen.

Ammoniak bildet mit Methylarsindichlorid Methylarsinimid $\text{CH}_3\text{—As=NH}$. Schwefelwasserstoff reagiert unter Methylarsinmonosulfidbildung (Kristalle vom Schmelzpunkt 110°C):

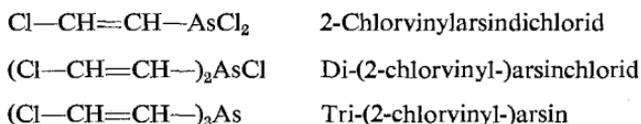


Diese Reaktion ist für den Nachweis primärer Arsine geeignet. Eine für sämtliche Arsenkampfstoffe geeignete qualitative Nachweisreaktion ist die beim Umsatz mit unterphosphoriger Säure auftretende gelbe bis braune Niederschlagsbildung.

Die Reaktionen des Äthylarsindichlorids gleichen denen der Methylverbindungen. Die Hydrolyse liefert Äthylarsinoxyd. Oxydationsmittel, zum Beispiel Salpetersäure und Wasserstoffperoxyd, führen zu Äthylarsinsäure, Schwefelwasserstoff zu Äthylarsinmonosulfid usw. Als Entgiftungsmittel für die Alkylarsindichloride kommen hinreichend stark alkalische sowie Hypochloritlösungen und Aufschlämmungen des Chlorkalks in Frage.

2-Chlorvinylarsindichlorid (α -Lewisit) läßt sich auf drei verschiedenen Wegen darstellen. Die bekannteste und unten noch eingehender erörterte Darstellung geht von Acetylen aus, welches in Gegenwart eines *Friedel-Crafts*-Katalysators mit Arsen-trichlorid umgesetzt wird. Eine zweite Darstellung benutzt als Zwischenprodukt 2-Chlorvinylarsonsäure und reduziert diese mit Schwefeldioxyd in Gegenwart von katalytisch wirkendem Jodwasserstoff. Schließlich kann man das bei der erstgenannten Synthese als Nebenprodukt anfallende Tri-(2-chlorvinyl-)arsin mit Arsen-trichlorid bei 220°C im Druckrohr zu α -Lewisit umsetzen.

Setzt man Arsen-trichlorid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid, Quecksilber-II-chlorid oder Kupfer-I-chlorid als Katalysator mit Acetylen um und hydrolysiert dieses Reaktionsprodukt, so erhält man dabei folgende drei Chlorvinylarsinchloride:



Durch fraktionierte Destillation läßt sich das 2-Chlorvinylarsindichlorid leicht abtrennen. (Das technische Lewisit ent-

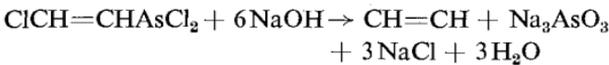
hält stets noch mehr oder weniger große Beimengungen an Di- und Trichlorvinylprodukten.) Nach diesem ausschließlich heute gebräuchlichen Verfahren entsteht vorwiegend die Form des α -Lewisits.

Das 2-Chlorvinylarsindichlorid wird durch Wasser oder feuchte Luft bereits bei Zimmertemperatur zu 2-Chlorvinylarsinoxyd hydrolisiert:

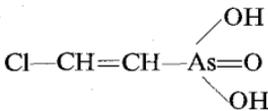


Diese ohnehin schnell ablaufende Reaktion wird durch verdünnte Ammoniaklösung stark beschleunigt; jedoch ist das 2-Chlorvinylarsinoxyd noch physiologisch wirksam und man kann daher nicht von einer Entgiftungsreaktion sprechen.

Wäßriges Alkali zersetzt 2-Chlorvinylarsindichlorid in heftiger Reaktion zu arseniger Säure und Acetylen:



Von den Oxydationsmitteln führt die Salpetersäure das 2-Chlorvinylarsindichlorid in 2-Chlorvinylarsonsäure über:



Zum gleichen Reaktionsprodukt führt auch die Oxydation mit Wasserstoffperoxyd.

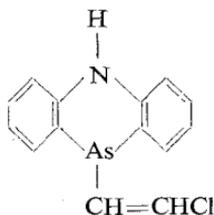
Die Halogene wirken leicht auf das 2-Chlorvinylarsindichlorid ein. Die Halogene lagern sich an die Doppelbindungen der Vinylgruppe an beziehungsweise substituieren sich gegenseitig, wie zum Beispiel die Chloratome durch Brom verdrängt werden.

Schwefelwasserstoff setzt sich mit dem 2-Chlorvinylarsindichlorid ebenfalls um; es bildet sich 2-Chlorvinylarsinsulfid, $\text{ClCH}=\text{CHAsS}$, eine widerlich stinkende kristalline Verbindung mit starken Reizwirkungen.

Ein Gemisch aus konzentrierter Salzsäure und Kaliumjodid wirkt auf 2-Chlorvinylarsindichlorid unter Bildung von 2-Chlorvinylarsindijodid ein.

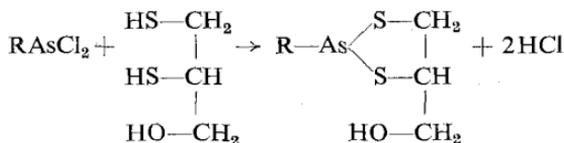
Mit Diphenylamin reagiert 2-Chlorvinylarsindichlorid unter Bildung von 10-Chlor-5,10-dihydrophenarsazin (Adamsit).

Unter schonenden Reaktionsbedingungen führt diese Umsetzung zu 6-(2-chlorvinyl-)dihydrophenarsazin



Analog reagiert Phenyl- α -naphthylamin mit α -Lewisit unter Bildung von 7-(2-chlorvinyl)-7,12-dihydro- γ -benzophenarsazin.

Danielli und Mitarbeiter haben die *in vitro*-Reaktion verschiedener Alkylarsinchloride mit Dithioglyzerin (BAL) studiert und dabei folgende generelle Umsetzung nachweisen können:



Einen Überblick über die analytische Untersuchung der arsenhaltigen Kampfstoffe unter Feldbedingungen gibt *S. Guglielminetti*.²⁸ Auf die Monographie von *Tomeček* und *Matoušek* sei in diesem Zusammenhang nachdrücklich verwiesen.

V. Zur Pharmakologie und Toxikologie aliphatischer Arsenverbindungen

Wir befassen uns nachstehend zunächst mit den Alkylarsinhalogeniden, insbesondere mit Methyl- und Äthylarsindichlorid.

R. Bunsen hat in seinen klassischen Untersuchungen über aliphatische Arsenderivate bereits nachdrücklich auf die Reiz- und Giftwirkung der Mehrzahl dieser Substanzen hingewiesen: „Der Geruch, den der größte Teil derselben verbreitet, ist furchtbar. Er bewirkt bei sensiblen Personen augenblicklich Erbrechen, und scheint, wenn man sich anhaltend seinen Einflüssen aussetzt, besonders die Nerven zu affizieren. ... Schon in kleinen Mengen reizt er auf das heftigste zu Tränen, und bringt einen fast unerträglichen, sehr lange anhaltenden Reiz auf die Schleimhaut der Nase hervor. Wenn man sich den Dämpfen längere Zeit aussetzt, so bewirken sie Übelkeit und Brustbeklemmung. ... In kleinen Mengen auf die Haut gebracht, bewirkt das Alkarsin ein heftiges Jucken. ... Setzt man sich der Atmosphäre eines Zimmers aus, in das nur einige Gran bei gewöhnlicher Temperatur verdampft sind (*Bunsen* spricht hier vom Dimethylarsincyanid-K.L.), so tritt plötzlich Einschlafen der Hände und Füße, Schwindel und Betäubung ein, die sich bis zur völligen Bewußtlosigkeit steigern kann...“ Vom Dimethylarsinchlorid sagt *Bunsen* unter anderem: „... In größerer Menge bewirkt der Stoff einen solchen Reiz auf die Schleimhaut der Nase, daß diese anschwillt und die Augen mit Blut unterlaufen...“ *La Coste*, der sich gleichfalls um die Erforschung arsenorganischer Verbindungen verdient gemacht hat, schreibt 1891 über die Gefährlichkeit des Äthylarsindichlorids unter anderem folgendes: „Es reizt die Schleimhaut der Augen und Ohren (?) sehr heftig, bringt auf der Haut schmerzhaft Brandblasen hervor und ist für den Arbeiter sehr gefährlich, da seine Dämpfe Atemnot, Ohnmacht und lange andauernde Lähmung und Gefühllosigkeit der Extremitäten bewirken...“²⁹

Nach dem ersten Weltkrieg hat *F. Flury* grundlegende Untersuchungen über lokal reizende Arsenverbindungen durchgeführt und dabei seine Tests an größeren Gruppen Freiwilliger vorgenommen.³⁰

Schon in geringsten Konzentrationen erzeugen diese Substanzen schwere Entzündungserscheinungen und Nekrosen. Neben der unmittelbaren Wirkung auf die Atemwege und die Lunge kommt es zur Bildung von Pseudomembranen in der Luftröhre und schweren Kapillarschädigungen; Schleimhautschwellungen bewirken außerdem Zahn- und Kieferschmerzen. Es stellt sich Druck in der Stirngegend und in den Ohren ein. Die Reizung der sensiblen Nerven vermag sich bis zur Unerträglichkeit zu steigern, wobei der ursprüngliche Reiz sich nach einiger Zeit noch wesentlich verstärkt. An den Augen führen derartige Substanzen zu Bindehautentzündungen und zur Nekrose des Hornhautepithels.

Die Hautwirksamkeit des Methyl- und des Äthylarsindichlorids ist nicht so markant wie im Falle des α -Lewisits. Die unterste Schwelle der Reizwirkung beträgt nach *Flury-Zernik* 1–2 mg/cm² (Rötung und Brennen nach 24 Stunden). Bei 5 mg tritt bereits nach 15 Minuten die Rötung auf, nach 3 bis 4 Stunden kommt es zu Schwellungen und nachfolgender Blasenbildung. Von *Muntsch* wird auf die eigenartige schmerzhaftige Wirkung des Äthylarsindichlorids hingewiesen, die auftritt, wenn die Substanz unter die Fingernägel gelangt und dort neuritische Entzündungen hervorruft.

Für das Äthylarsindichlorid teilen *Flury* und *Zernik* die folgenden an Menschen ermittelten Reizwirkungen mit (siehe Tabelle 6).

Wenden wir uns nun noch den Wirkungen des α -Lewisits zu. Analog dem Methyl- und Arsindichlorid besitzt auch das 2-Chlorvinylarsindichlorid nasen- und rachenreizende und hautschädigende Eigenschaften, jedoch ist die Hautwirksamkeit hier besonders stark ausgeprägt. Die Verbindung erzeugt auf der menschlichen Haut schon nach 20 bis 40 Minuten

Tabelle 6. (entnommen: Flury-Zernik, Schädliche Gase, Berlin 1931, S. 187)

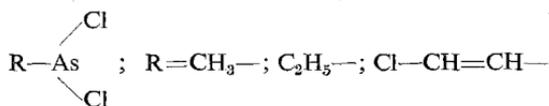
mm^3 Flüssigkeit im m^3	mg/m^3 (etwa)	Teile Dampf in 1 Million (cm^3/m^3)	Dauer der Ein- wirkung (min)	Wirkung
0,1	0,17	0,024	5	Geruch noch nicht wahrnehmbar, kein Reiz. Geruch wahrnehmbar, leichter Nasenreiz. Starker Nasen- und Rachenreiz. Zunehmender Reiz; bis 24 Stunden anhaltende Nachwirkung.
0,5	0,85	0,12	5	
1,0	1,7	0,24	5	
5,0	8,5	1,2	5	
20,0	34,0	4,8	nur wenige Atemzüge	Unerträglich; lange anhaltende Nachwirkung mit asthmaähnlichen Symptomen, in der fol- genden Nacht öfters erhebliche Beklemmun- gen.
3 ... 4	5 ... 7	0,7 ... 1,0	1	Grenze des Erträglichchen.

Rötung und schmerzhafte Blasenbildung. Somit unterscheidet sich α -Lewisit vom Schwefel- und vom Stickstoff-Lost durch eine schnellere und zunächst intensivere Wirkung, jedoch ist die Heilungstendenz weitaus günstiger. Oftmals sind Hautschäden, die durch aliphatische arsenorganische Kampfstoffe erzeugt wurden, schon nach zwei bis drei Wochen vernarbt. Wenn α -Lewisit auch das intensivste der bisher bekannt gewordenen arsenorganischen Hautgifte ist, so ist doch in dem früher in der Presse der USA geprägten Superlativ „Todestau“ keine reale Einschätzung, sondern eine typische journalistische Übertreibung zu sehen.

In der wissenschaftlichen Literatur wird den möglichen resorptiven Schäden, die von Methyl-, Äthyl-, 2-Chlorvinyl- und anderen Arsindichloriden ausgehen können, nicht immer die angemessene Beachtung geschenkt. Es kann aber an Hand der über Arsenschäden gesammelten Unterlagen als sicher gelten, daß eine Vielzahl von Organschädigungen (Leber, Milz, Nieren) und vor allem auch Schädigungen des Nervensystems auftreten. In diesem Sinne ist auch die Frage nach Spät- und Dauerschäden zu bejahen.³¹

Vom genauen biochemischen Wirkungsmechanismus hat man trotz der zahlreichen Arbeiten, die gerade über arsenorganische Verbindungen ausgeführt wurden, noch keine einheitlichen Vorstellungen.

Dixon und *Needham* halten eine enzymischschädigende Wirkung aliphatischer Arsenverbindungen für erwiesen, wobei analog dem Lost und analog der Augenreizstoffe die Brenztraubensäure-Oxydase- sowie die Hexokinase- und die Succinyldehydrasesysteme besonders empfindlich seien. Auf jeden Fall wird die Blockierung sulfhydrylgruppentragender Enzyme entscheidende Bedeutung haben.



Die enge Verwandtschaft in der pharmakologischen Wirkung der drei besprochenen aliphatischen Arsine findet chemisch ihren Ausdruck in der vorstehenden Gruppierung.

Daß beim Lewisit die dem Dichlordiäthylsulfid ähnliche Hautwirkung in der strukturellen Ähnlichkeit der Chloräthyl- und der Chlorvinylgruppierung begründet liegt, scheint auf den ersten Blick erwiesen, jedoch zeigt der Vergleich zwischen dem stark hautwirksamen Tri-(2-chloräthyl)-amin und dem ganz gering hautwirksamen Tri-(2-chlorvinyl)-arsin, wie zurückhaltend man mit solchen Analogieschlüssen sein muß.

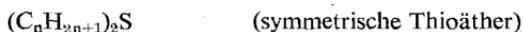
VI. Erste Hilfe bei Einwirkung toxischer aliphatischer Arsenverbindungen

Die Hautentgiftung bereitet, wenn sie unmittelbar nach dem Auftreffen des Kampfstoffs durchgeführt wird, keine besonderen Schwierigkeiten, da schon mäßig konzentrierte alkalische Lösungen die Zersetzung der aliphatischen Arsenderivate bewirken. Die äußerst bedenklichen Schädigungen der Augen sind in der auf Seite 166 beschriebenen Weise zu behandeln. Resorptivschäden müssen in jedem Falle dem Facharzt vorgestellt werden.

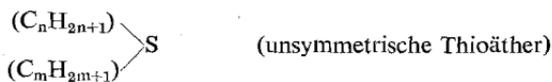
E. Toxische organische Schwefelverbindungen, insbesondere 2,2'-Dichlordiäthylsulfid

I. Allgemeines

Die Chemie der organischen Schwefelverbindungen ist im Laufe der letzten Jahrzehnte zu einem kaum noch überschaubaren Forschungsgebiet geworden. Nehmen die Schwefelverbindungen in der anorganischen Chemie schon einen bedeutenden Platz ein, so ist ihre Bedeutung in der organischen Chemie nicht minder groß. Erinnert sei an die universelle Bedeutung der organischen Sulfosäuren für die Farbstoffindustrie, an die heilende Wirkung der in der ganzen Welt angewandten Sulfonamide und anderer schwefelorganischer Verbindungen in der Therapie (Thiosemicarbazone, Thiourazole, Thiobarbitursäuren, BAL). Doch nicht nur Farben, Pharmazeutika, Desinfektika oder Schädlingsbekämpfungsmittel enthalten den Schwefel als wesentlichen Baustein, auch manche bedeutenden Naturprodukte und lebenswichtigen Bestandteile tierischen und pflanzlichen Stoffwechsels sind schwefelorganische Verbindungen (Aminosäuren, Eiweißkörper, Vitamine, Antibiotika usw.). Aus der umfangreichen Palette der organischen Schwefelverbindungen seien nur die Thioäther, insbesondere die halogenierten aliphatischen Thioäther, herausgegriffen. Diese Thioäther sind Dialkylderivate des Schwefelwasserstoffs von der allgemeinen Formel:

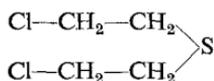


oder



Solche Alkylsulfide sind toxikologisch relativ harmlose Verbindungen. Ersetzt man allerdings die Alkylgruppen durch Halogenalkylgruppen, gelangt man zu Haut- und Stoffwechsel-

giften ersten Ranges. Unter den zahlreich dargestellten halogenierten Alkylsulfiden ragt eine Verbindung auf Grund ihrer ausgezeichneten Kampfstoffeigenschaften besonders hervor. Es ist dies das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid:



Mit dieser Verbindung beschäftigt sich dieses Kapitel vor allem.

II. Geschichtliches

Das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid wurde 1822 von *Desprez* bei Untersuchungen über die Einwirkung von Schwefelchlorid auf Äthylen entdeckt. 1854 stellte *Riche* und 1860 *Guthrie* diese Verbindung dar. Letzterer wies bereits damals auf die Hautwirkung des Dichlordiäthylsulfids hin. Der erste, der sich intensiv mit dem 2,2'-Dichlordiäthylsulfid beschäftigte, war *V. Meyer*. Er stellte die Substanz erstmals rein dar und beschrieb eingehend die physikalischen, chemischen und physiologischen Eigenschaften. In Deutschland haben *Lommel* und *Steinkopf* (daher der Name Lost) während und nach dem ersten Weltkrieg die Eigenschaften und Darstellungsmöglichkeiten dieser Verbindung untersucht. Auf ihre Arbeiten ist die Verwendung des LOST im ersten Weltkrieg zurückzuführen.

Im Juli 1917 wurde das LOST in einem gelungenen Überraschungsangriff als sogenanntes Gelbkreuz von der deutschen Heeresleitung zum Einsatz gebracht. Bereits 1918 betrug die deutsche Produktion über 1000 t monatlich. Der vor allem als Hautgift wirkende, seßhafte Kampfstoff hat seither in gleicher Weise die Aufmerksamkeit militärischer Kreise und das Interesse der Chemiker, Pharmakologen, Toxikologen und der Mediziner erregt. Diesem König der Kampfstoffe, wie das 2,2'-

Dichlordiäthylsulfid bald nach Bekanntwerden seiner Eigenschaften genannt wurde, sind Hunderte von wissenschaftlichen Veröffentlichungen gewidmet worden.

In Hitlerdeutschland wurden seinerzeit große Produktionsstätten errichtet, die in wenigen Jahren den deutschen Vorrat an Dichlordiäthylsulfid auf annähernd 25 000 t anwachsen ließen. Die Vernichtung dieser Vorräte hat bis zehn Jahre nach dem Kriege angedauert.

Man kann den unter dem Namen Lost (Deutschland), Yperit (Frankreich und Sowjetunion), Senfgas beziehungsweise Mustard-Gas (England und USA) bekannten und berüchtigten Kampfstoff auch heute noch, trotz der Existenz der hochtoxischen Nervengifte, zu den erfolgversprechendsten chemischen Kriegsmitteln rechnen.

Besonders als Zusatz zu taktischen Mischungen sowie als Zähllost (verdickt durch Zusatz von Oppanol oder anderer quellfähiger Kautschuk- und Kunststoffarten), weiterhin im Gemisch mit gefrierbeständigen Zusätzen (sogenanntes Winter-Lost) spielt das Dichlordiäthylsulfid eine bevorzugte Rolle in den militärchemischen Überlegungen imperialistischer Militärs.

Das 2,2'-Dibromdiäthylsulfid (Brom-Lost) sowie das 2,2'-Dijoddiäthylsulfid (Jod-Lost) wurden nach dem ersten Weltkrieg dargestellt (*Helferich* und *Steinkopf*) und auf ihre Brauchbarkeit als Kampfstoff geprüft. Die beiden Verbindungen sind von ähnlicher Wirksamkeit wie das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid. Auf Grund ihrer weitaus größeren Herstellungskosten lohnt sich jedoch ihre Verwendung nicht, zumal die Wirkung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids durch die Brom- und Jodverbindungen nicht überboten wird.

1952 berichteten *P. Malatesta* und *B. D'Atri* über die Darstellung und einige Umsetzungen des 2,2'-Difluordiäthylsulfids (Fluorlost). Die Verbindung gleicht in ihren Eigenschaften dem 2,2'-Dichlordiäthylsulfid. Genauere toxikologische Angaben fehlen.

III. Physikalische Eigenschaften

Das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid ist unter Normalbedingungen (20 °C, 760 Torr) ein farbloses Öl mit etwas süßlichem, nur wenig an Schwefelverbindungen erinnernden Geruch. Spuren von Verunreinigungen, die selbst bei sorgfältiger Darstellung dem Produkt anhaften, verleihen dem 2,2'-Dichlordiäthylsulfid eine gelbliche Farbe sowie einen Geruch, der an Senf, Meerrettich, fauligen Kohl, Knoblauch und Zwiebel erinnert. Die Schmelzpunktangaben der Literatur streuen von 13,0 bis 14,4 °C.

2,2'-Dichlordiäthylsulfid siedet unter Zersetzung bei 216,8 °C. Weitere Siedepunktangaben der Literatur sind folgende: 110 °C bei 20 Torr, 105 °C bei 14 Torr, 95 °C bei 10 Torr, 84 °C bei 5 Torr, 54–55 °C bei 1 Torr. Die Dampfdichte wurde mit 5,4 errechnet. Als Dichte wurden bei 0 °C 1,362 und bei 13 °C 1,338 ermittelt. Die Dichte der flüssigen Substanz bei 15 °C beträgt 1,285. (Andere Angaben sind D_{21}^{21} 1,2732; D_{4}^{25} 1,2688.) Der Brechungsindex wird mit n_D^{25} 1,52489 angegeben.

Im Hinblick auf die besondere Bedeutung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids als selbsthafter Kampfstoff interessiert besonders die Flüchtigkeit der Verbindung bei verschiedenen Temperaturen.

Schließlich sei in einer weiteren Tabelle die Flüchtigkeit des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids seinem Dampfdruck gegenübergestellt (siehe Tabelle 8).

Nach *Pauling* hat 2,2'-Dichlordiäthylsulfid eine plane Struktur mit Transkonfiguration der Chloräthylgruppen. Die Wasserlöslichkeit ist mit 0,0043 Mol je Liter bei 25 °C gering. Die Substanz ist nicht hydrolysebeständig; das bei Hydrolyse entstehende, wasserlösliche Thiodiglykol erhöht die Löslichkeit des Dichlordiäthylsulfids in Wasser. In Alkohol ist Dichlordiäthylsulfid begrenzt löslich, während sich die Substanz in Äther, Benzol, Chloroform sowie in tierischen und pflanzlichen Ölen leicht löst. Die Löslichkeit in anderen flüssigen Kampf-

Tabelle 7

Flüchtigkeit des Dichlordiäthylsulfids in Luft

Bei 14° verdampfen	364 mg/m ³ , berechnet	— mg/m ³
15° verdampfen	401 mg/m ³ , berechnet	401 mg/m ³
16° verdampfen	439 mg/m ³ , berechnet	441 mg/m ³
17° verdampfen	480 mg/m ³ , berechnet	482 mg/m ³
18° verdampfen	525 mg/m ³ , berechnet	528 mg/m ³
19° verdampfen	573 mg/m ³ , berechnet	577 mg/m ³
20° verdampfen	625 mg/m ³ , berechnet	630 mg/m ³
21° verdampfen	682 mg/m ³ , berechnet	687 mg/m ³
22° verdampfen	743 mg/m ³ , berechnet	750 mg/m ³
23° verdampfen	810 mg/m ³ , berechnet	817 mg/m ³
24° verdampfen	881 mg/m ³ , berechnet	891 mg/m ³
25° verdampfen	958 mg/m ³ , berechnet	969 mg/m ³
39° verdampfen	2980 mg/m ³ , berechnet	— mg/m ³

Tabelle 8

Temperatur °C	Dampfdruck Torr	Flüchtigkeit mg/m ³
15	0,0417	401
16	0,0457	439
17	0,0499	480
18	0,0546	525
19	0,0596	573
20	0,0650	625
21	0,0709	682
22	0,0773	743
23	0,0842	810
24	0,0916	881
25	0,0996	958
30	0,1500	1443
35	0,2220	2135

stoffen ist ebenfalls gut. Um die Einsatzfähigkeit dieses Kampfstoffs auch bei stärkstem Frost zu gewährleisten, hat man durch Beimischungen, zum Beispiel von Benzol oder Nitrobenzol, geeignete taktische Gemische hergestellt. Sie haben zudem noch den Vorteil, daß sie schwerer zu identifizieren sind. Versuche von *Saunders* und Mitarbeitern haben gezeigt, daß Diisopropylfluorphosphat sich als ein geeigneter Zusatz zu taktischen Wintermischungen bewährt. Es erstarrt beispielsweise ein Gemisch aus 30% Dichlordiäthylsulfid und 70% Diisopropylfluorphosphat erst bei -15°C . Das Gemisch aus 13% Dichlordiäthylsulfid und 87% Diisopropylfluorphosphat erstarrt bei -36°C . Außerdem kann man, wie schon erwähnt, den Anwendungsbereich des Dichlordiäthylsulfids durch Zusätze hochviskoser Substanzen vergrößern. Das so hergestellte Zählrost erschwert das Entgiften der betroffenen Menschen und Materialien ungemein.

Gasförmiges Dichlordiäthylsulfid dringt in poröses Material, zum Beispiel in gewöhnliche Ziegel, unlackiertes Holz, Textilien usw., schnell ein. Dieses Eindringvermögen steigt noch an, wenn der Kampfstoff in flüssiger Form mit solchen Materialien in Berührung kommt. Die Kampfstoffbeständigkeit vor allem der Textilien, Kunststoffe und Gummiarten ist für die Herstellung von Schutzbekleidung aller Art von ausschlaggebender Bedeutung. Man ermittelt die Brauchbarkeit des betreffenden Materials durch eine Durchschlagprobe, das heißt, man stellt die Zeit fest, die das auf einer Materialprobe aufgebrachte Dichlordiäthylsulfid benötigt, um durch das Material zu dringen. Der Durchschlag wird von einem geeigneten Indikator, der sich in der Prüfapparatur unter der jeweiligen Materialprobe befindet, angezeigt. Je nach der Stärke des Materials und seiner Qualität schwanken die Durchschlagszeiten zwischen Sekunden und Tagen. Man kennt heute Gummisorten vom Neopren-Typ und Kunststoffpolymerisate, die schon in Millimeterstärke Dichlordiäthylsulfid (und auch andere Kampfstoffe) mehrere Tage lang nicht zum Durchschlag kommen lassen.

Die physikalischen Eigenschaften sowie die physiologischen Wirkungen des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids machen diesen seßhaften Kampfstoff zu einer wichtigen Substanz der chemischen Kriegführung.

Der Vollständigkeit halber sollen noch die physikalischen Daten des 2,2'-Difluor-, des 2,2'-Dibrom- und des 2,2'-Dijoddiäthylsulfids genannt werden. Difluordiäthylsulfid ist eine klare, ölige Flüssigkeit mit senfartigem Geruch, die bei 30 Torr und 95 bis 96°C siedet. Die Dichte wird mit 1,2354 (ohne Bezugstemperatur) angegeben.

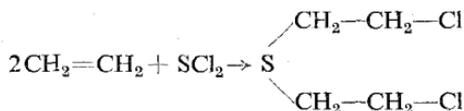
Das 2,2'-Dibromdiäthylsulfid schmilzt bei 34°C und siedet unter Zersetzung bei einem Druck von 760 Torr bei 240°C. Das spezifische Gewicht bei 15°C beträgt 2,05. Die Flüchtigkeit bei 20°C wird mit 400 mg/m³ angegeben.

Das 2,2'-Dijoddiäthylsulfid kristallisiert in hellgelben Prismen, die bei 68 bis 70°C schmelzen. Unter der Einwirkung des Lichtes oder durch Erwärmen auf 100°C zerfällt die Verbindung.

IV. Darstellung und Reaktionen

Es sind in der Literatur zahlreiche Darstellungsvarianten für 2,2'-Dichlordiäthylsulfid angegeben worden. Für die industrielle wie die labormäßige Herstellung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids kommen hauptsächlich drei Wege in Frage.

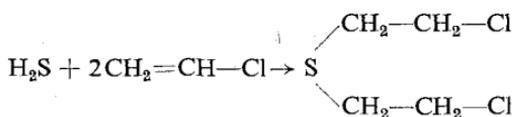
Das erste, auf Guthrie zurückgehende und von zahlreichen Bearbeitern vervollkommnete Verfahren bringt Äthylen mit Schwefeldichlorid zur Umsetzung:



Die Umsetzung gelingt auch mit Schwefelmonochlorid.

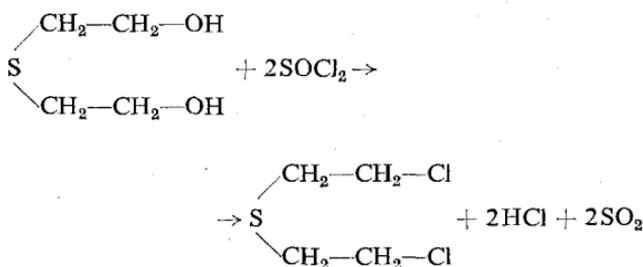
Nach diesen Verfahren erhält man stets mehr oder weniger große Anteile von Polysulfiden und nicht näher aufgeklärten Polymerisationsprodukten. Diese Nebenprodukte sind oftmals nicht unerwünscht, da ein solches technisches Gemisch ohne weitere Zusätze für spezielle taktische Einsätze (z. B. als Winter-Lost) verwandt werden kann (*Saikow-Yperit* oder *Levinstein-Lost*).

Ein zweites Verfahren wurde während des zweiten Weltkriegs (1942) von *Lazier* in den USA ausgearbeitet. Bei dieser Synthese wird Schwefelwasserstoff mit Vinylchlorid unter ultravioletter Bestrahlung in Gegenwart organischer Peroxyde (Katalysatoren) umgesetzt und das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid in 75%iger Ausbeute erhalten:



Wird an Stelle von H_2S Äthylmercaptan verwandt, erhält man (2-Chloräthyl)-Äthylsulfid, das sogenannte einarmige Lost. (Sein Siedepunkt beträgt 156°C bei 760 Torr beziehungsweise 59°C bei 20 Torr; die Dichte bei 20°C ist 1,0664, die Brechung n_{D}^{20} 1,4878.)

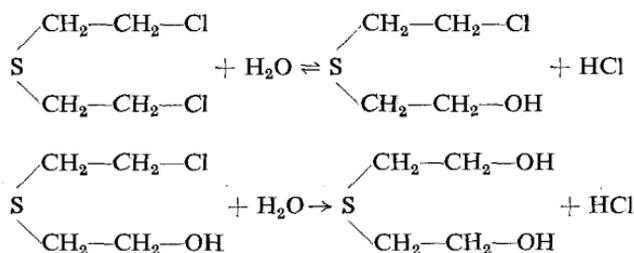
Das dritte Verfahren geht auf *V. Meyer* zurück. Bei dieser Darstellung wird Thiodiglykol mit chlorierenden Mitteln, wie HCl , PCl_3 , PCl_5 oder SOCl_2 , umgesetzt. Zum Beispiel:



Ausgehend vom Thiodiglykol kann auch das 2,2'-Dibromdiäthylsulfid gewonnen werden. Die entsprechende Jodverbindung erhält man durch Einwirkung von Natriumjodid auf das Dichlordiäthylsulfid.

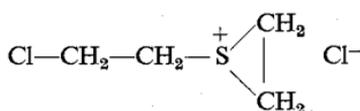
Diesen hier summarisch wiedergegebenen Verfahren sind eine große Zahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen und Patente gewidmet worden. Es entspricht nicht dem Charakter des vorliegenden Buches, diesen Darstellungsmethoden und ihren Abwandlungen breiteren Raum zu gewähren.

Betrachten wir zunächst das sehr gründlich studierte Verhalten des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids gegenüber dem Wasser. Dichlordiäthylsulfid hydrolysiert bei gewöhnlicher Temperatur in neutralem wäßrigen Medium über die Zwischenstufe des 2-Chlor-2'-Hydroxydiäthylsulfids zum 2,2'-Dihydroxydiäthylsulfid, dem Thiodiglykol:



Die erste Stufe dieser Hydrolysereaktion ist reversibel. Wesentlich für die Geschwindigkeit und die Vollständigkeit der Hydrolyse ist die Temperatur des Wassers. Außerdem ist es wichtig, ob das Wasser in genügendem Überschuß vorhanden ist, ob Beimengungen des Wassers die Hydrolyse fördern oder zurückdrängen und ob durch ausreichende Durchmischung der beiden nicht mischbaren Komponenten Wasser und Dichlordiäthylsulfid die Reaktionsmöglichkeit ständig erhalten bleibt. Die im Laboratorium mit relativ kleinen Dichlordiäthylsulfidmengen ermittelten Hydrolysegeschwindigkeiten können nur mit Einschränkungen auf größere Mengen Dichlordiäthylsulfid, wie sie

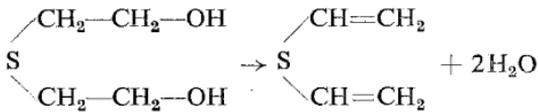
im Kriegsfall nötig sind, übertragen werden. Während der Kampfstoffvernichtungsaktionen nach dem ersten und zweiten Weltkrieg mußte man immer wieder die den Laboratoriumsergebnissen scheinbar widersprechende Feststellung machen, daß Dichlordiäthylsulfid im Gelände, in demontierten Produktionsanlagen und in schadhaft gewordenen Vorratsgefäßen durch jahrelangen Witterungseinfluß nur wenig an Aktivität einbüßt, also nur in geringem Maße hydrolysiert wird. Durch Regenwasser, das in einem nur teilweise gefüllten Transportgefäß das Dichlordiäthylsulfid bedeckt, kann der Kampfstoff lange Jahre regelrecht konserviert werden. Bei Literaturangaben, nach denen durch Hydrolyse das Dichlordiäthylsulfid nach 60 Minuten und bei einer Reaktionstemperatur von 20°C zu 85% unschädlich wird, ist zu berücksichtigen, daß bei der Ermittlung solcher Werte im Laboratorium für eine ständige, intensive Durchmischung der Reaktionspartner gesorgt wurde. Außerdem gelten diese Angaben nur für den Teil des Dichlordiäthylsulfids, der tatsächlich im Wasser gelöst ist. Auf die extrem langsame Hydrolyse weist unter anderen *Price* auf Grund seiner 1941 durchgeführten Studien hin. Nach *Price* kommt es bei der Hydrolyse des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids zur vorübergehenden Bildung eines cyclischen Sulfoniumions



Bergmann, Fruton und *Stein* haben unter Bezug auf die physiologischen Bedingungen von Temperatur und Wasserstoffionenkonzentration während des zweiten Weltkriegs folgendes Hydrolyseschema für das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid aufgestellt (siehe Seite 150).

Behandelt man Dichlordiäthylsulfid mit alkalischen Lösungen, schreitet, das oben Erwähnte vorbehalten, die Hydrolyse schnell voran, und man erhält in quantitativer Ausbeute Thio-

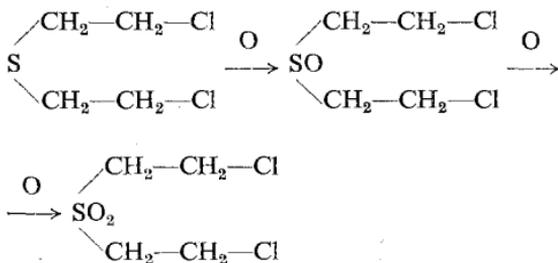
diglykol. Wird aber die Einwirkung wäßriger oder auch alkoholischer Alkalien in der Hitze, etwa bei Siedetemperatur, vorgenommen, kommt es je nach den Konzentrationsverhältnissen zur Bildung von Divinylsulfid:



Nach *Boulin* und *Simon* stellt sich bei einer Verdünnung von einem Teil Lost auf 200 Teile Wasser das Verhältnis zwischen der totalen Hydrolysezeit bei 20 °C, 50 °C und 100 °C zu 1 : 7,5 : 30 ein. *Kramer* hat gezeigt, daß, wenn 2,2'-Dichlordiäthylsulfid mit einer 1%igen Lösung aus Natriumsilikat geschüttelt wird, nach Ablauf von 2 Stunden jeder Lostropfen von einer Hülle aus kolloidaler Kieselsäure umgeben ist und nach 48 Stunden das ganze Reagenzglas mit kolloidalem Kieselsäuregel gefüllt ist. Das Sulfid wird zu Dihydroxydiäthylsulfid hydrolysiert, und die dabei gebildete Salzsäure setzt kolloidale Kieselsäure frei. Diese Umsetzung ist als Demonstrationsversuch sehr geeignet.

Wenden wir uns nun den Einwirkungen von Oxydations- und Reduktionsmitteln auf das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid zu.

Als Thioäther läßt sich das Dichlordiäthylsulfid mit den herkömmlichen Oxydationsmitteln (Wasserstoffperoxyd, Kaliumpermanganat, Chromsäure, Salpetersäure, Selendioxyd usw.) über das entsprechende Sulfoxyd in das Sulfon überführen:



Dieses Sulfoxyd und vor allem das Sulfon sind ihrerseits pharmakologisch noch wirksam, wenn auch in einem zum Vergleich mit dem Sulfid sehr geringen Maße. Einige dieser Oxydationsmittel sind zur analytischen Bestimmung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids herangezogen worden. So wird beispielsweise eine 0,003%ige Kaliumpermanganatlösung schon durch 0,15 mg Dichlordiäthylsulfid entfärbt. Die in dieser Hinsicht wichtigste Reaktion ist die nach *Yablich* mit Selendioxyd (gelöst in verdünnter Schwefelsäure), die durch Abscheidung von elementarem Selen noch 5 mg Dichlordiäthylsulfid in 1 m³ Luft anzeigt. Kräftige Oxydationsmittel, zum Beispiel rauchende Salpetersäure, führen das Dichlordiäthylsulfid in 2-Chloräthansulfonsäure über. Mit Chlor, Brom und Jod sowie mit Jodtrichlorid erhält man bei Temperaturen unter 0°C instabile Additionsverbindungen.

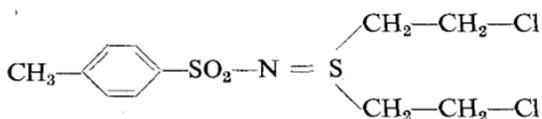
Bei der Einwirkung von Chlor auf das Dichlordiäthylsulfid kommt es zur Bildung verschieden chlorierter Dialkylsulfide und Sulfoxyde, die sämtlich noch pathophysiologisch wirksam sind, wenn auch in abgeschwächtem Maße.

Die für die Entgiftung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids wichtige Einwirkung des Chlorkalks ist sehr gründlich studiert worden. Der Chlorkalk ist zweifellos auch heute noch die wirtschaftlichste Chemikalie, um das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid unschädlich zu machen. Es ist eine Unzahl von Vorschriften für den Gebrauch des Chlorkalks und anderer Hypochlorite zur Zerstörung des Schwefel-Losts ausgearbeitet worden. Wesentlich ist in jedem Fall, daß man den möglichst hochprozentigen Chlorkalk in wäßriger Aufschlämmung im Überschuß anwendet, für kräftige Durchmischung beziehungsweise innige Berührung der vergifteten Teile sorgt und sich nach mehrstündiger Einwirkung des Entgiftungsmittels durch spezifische analytische Reaktionen von der Vollständigkeit der Entgiftungsreaktion überzeugt.

Trockener Chlorkalk wirkt äußerst heftig, oft unter Flammenbildung auf Dichlordiäthylsulfid ein. Er wirkt teils oxydierend,

teils chlorierend. Es bildet sich eine Vielzahl von Produkten, vor allem unterschiedlich chlorierte Sulfoxyde sowie Chloral, Chloroform, Salzsäure und Kohlendioxyd. Die weniger heftige Reaktion des Chlorkalks in wäßriger Lösung oder Aufschläm- mung führt außer zu chlorierten und oxydierten Produkten auch noch zu unterschiedlichen Hydrolyseprodukten. In ihrer Gesamtheit sind die sich bei der Chlorkalkeinwirkung ab- spielenden Reaktionen und die daraus resultierenden Um- setzungsprodukte noch nicht restlos erfaßt.

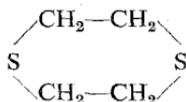
Recht bedeutungsvoll für die Entgiftung des 2,2'-Dichlordi- äthylsulfids (und anderer Kampfstoffe) sind in den letzten zwanzig Jahren die Chloramine geworden. Die für die prak- tische Entgiftung wichtige Umsetzung des Dichlordiäthylsulfids mit dem Natriumsalz des p-Toluolsulfochloramids (Chloramin T) ist gegenüber der komplexen Wirkung des Chlorkalks ein- facher. Der zweiwertige Schwefel des Dichlordiäthylsulfids wird in diesem Falle zur Vierwertigkeit oxydiert, und es bildet sich die Sulfiminverbindung mit der Formel:



Nach *Adkins* wird durch die Chloramine das 2,2'-Dichlordi- äthylsulfid chloriert und oxydiert; es bilden sich beispielsweise 1,2,2'-Trichlordiäthylsulfid und 1,2,2'-Trichlordiäthylsulfoxyd. Während des zweiten Weltkriegs ist in den USA ein Standard- Armee-Entgiftungsmittel entwickelt worden, das vor allem für die Geräteentgiftung und die Entgiftung der Fahrzeuge geeig- net ist. Dieses Entgiftungsgemisch enthielt Kaliumoleat in Tetrachloräthylen; kurz vor dem Gebrauch wurde Chloramin zugesetzt. Eine derartige Zubereitung eignet sich sowohl zur Entgiftung von Schwefel-Lost und Lewisit wie auch von Chlor- acetophenon. Nach Zusatz bestimmter Wachsorten soll auch die Entgiftung des Stickstoff-Losts möglich sein.

Man kennt heute zahlreiche Halogenamine, die zur Entgiftung des Dichlordiäthylsulfids (und anderer Kampfstoffe) geeignet sind. Trotz der oft besseren Entgiftungswirkung der Halogenamine, ihrer gefälligeren Handhabung sowie der besseren Beständigkeit bei langjähriger Lagerung werden die Halogenamine vorerst den Chlorkalk und die ihm verwandten Verbindungen nicht ersetzen können. Es sind vorwiegend wirtschaftliche Gründe und in gewissem Umfange auch Rohstofffragen, die hier eine Rolle spielen, weil im Falle eines Einsatzes chemischer Kampfstoffe viele tausend Tonnen derartiger Entgiftungsmittel notwendig wären.

Eine weitere für die Entgiftung und den Nachweis des Dichlordiäthylsulfids brauchbare Umsetzung ist die mit Natrium- oder Kaliumsulfid. Es bildet sich hierbei Diäthylendisulfid (Dithian):

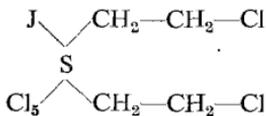


Diese bei 112°C schmelzende und bei 115,6°C (60 Torr) siedende Verbindung ist ungiftig; sie läßt sich mit Wasserstoffperoxyd zum entsprechenden Sulfon oxydieren. Für spezielle Fälle der Laboratoriumspraxis macht man von dieser Umsetzung Gebrauch. Gegenüber den bisher genannten Entgiftungsmitteln haben die Alkalisulfide selbstverständlich nur beschränkte Bedeutung.

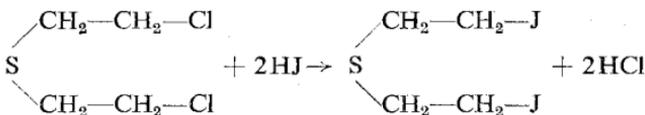
In den USA haben während des letzten Krieges *Fuson* und seine Mitarbeiter im Natriumthiosalicylat ein zur 2,2'-Dichlordiäthylsulfidentgiftung bestens geeignetes Mittel gefunden. Einzelheiten über die Wirkung dieser Verbindung wurden allerdings bisher nicht mitgeteilt. Im Rahmen dieser Versuche ist von *Bartlett* das Harnstoffperoxyd auf seine Brauchbarkeit als Entgiftungsmittel geprüft worden. Wie die Untersuchungen ergaben, ist eine rapide Entgiftungswirkung vorhanden, allerdings nur in stark saurer Lösung. Ähnliche Versuche von *Kharasch* führten zur Entwicklung eines Hautentgiftungsmittels

in Pulver- beziehungsweise Tablettenform; es besteht aus Natriumperboratmonohydrat sowie primärem Natriumphosphatmonohydrat (50 : 50).

Wie bereits erwähnt, bildet Dichlordiäthylsulfid mit Jodtrichlorid eine Additionsverbindung; ist dabei freies Chlor oder überschüssiges Jodtrichlorid vorhanden, erhält man eine kristalline, zum analytischen Nachweis geeignete Verbindung der Formel:

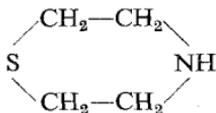


Jodwasserstoff setzt sich in charakteristischer Weise mit dem Dichlordiäthylsulfid um:



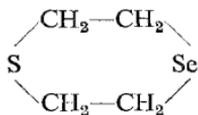
Grignard hat diese Reaktion als analytisches Bestimmungsverfahren für Dichlordiäthylsulfid ausgearbeitet.

Alkoholische Ammoniaklösung reagiert unter Druck bei 60°C mit Dichlordiäthylsulfid unter Bildung von 1,4-Thiazan:



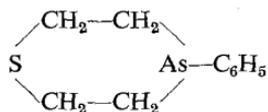
Nach dem gleichen Prinzip, allerdings ohne Überdruck, reagieren auch aliphatische und aromatische primäre Amine.

Ebenfalls zum Ringschluß führt die Umsetzung des Dichlordiäthylsulfids mit Natriumselenid:



Das 1,4-Selenothian schmilzt bei 107°C; es ist dem Dithian verwandt.

Schließlich sei noch das bei der Umsetzung mit Phenylmagnesiumarsin entstehende Phenylthiarsin erwähnt:



Zahlreiche organische Schwefelverbindungen reagieren mit Schwermetallsalzen, so auch das Dichlordiäthylsulfid. Erwähnt seien nur die Additionsverbindungen mit Kupfer-, Quecksilber-, Gold-, Platin- sowie Zink- und Titanchlorid. Auf diesen Reaktionen beruhen einige analytische Bestimmungsmethoden, deren wichtigste die mit Gold-II-chlorid ist.

Diese Goldchlorid-Reaktion nach *Schröter*, die bei Anwesenheit von Dichlordiäthylsulfid durch einen gelblichen Niederschlag, bei hohen Konzentrationen des Dichlordiäthylsulfids durch Abscheiden rötlichgelber, öligler Tröpfchen gekennzeichnet wird, zeigt noch 10 mg des Schwefel-Losts in 1 m³ Luft an.

Hollely hat eine quantitative Bestimmungsmethode für Dichlordiäthylsulfid angegeben, die auf der Bildung eines Doppelsalzes mit Kupfer-I-chlorid beruht:

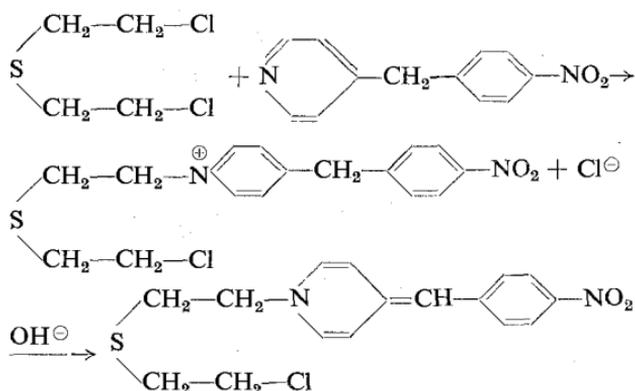


Auf der Bildung gefärbter Additionsprodukte beruht auch der Dichlordiäthylsulfid-Nachweis mit Natriumplatinjodid-Papier, das sich je nach der Dichlordiäthylsulfidkonzentration rötlich bis violett färbt.

Leitet man einen dichlordiäthylsulfidhaltigen Luftstrom durch wäßrige Kaliumquecksilberjodidlösung, scheidet sich ein gelblichweißer Niederschlag ab. *Buruiana* hat aus dieser Umsetzung eine quantitative Bestimmungsmethode entwickelt.

W. G. Brown übertrug 1941 eine schon 1925 von *E. Koenigs* und seinen Mitarbeitern entdeckte Reaktion des Gamma-(4-Nitrobenzyl-)pyridins und des 2- und 4-Benzylpyridins auf den Nach-

weis des Schwefel-Losts. 1944 entwickelte *Holzman* darauf aufbauend eine elegante Bestimmungsmethode für 2,2'-Dichlordiäthylsulfid (S-Lost) und Tri-(2-chloräthyl-)amin (N-Lost). *Holzman* isolierte und identifizierte die Reaktionsprodukte der Umsetzung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfid mit Gamma-(4-nitrobenzyl)pyridin:



Weitere für den Nachweis von 2,2'-Dichlordiäthylsulfid wichtige Reaktionen sowie detaillierte Angaben zur Analytik dieser und verwandter Verbindungen findet der interessierte Leser in der Monographie von *J. Tomeček* und *J. Matoušek*.

Die Reaktionen des 2,2'-Difluordiäthylsulfids, des 2,2'-Dibromdiäthylsulfids und des 2,2'-Dijoddiäthylsulfids bedürfen keiner besonderen Erwähnung, da sie in den uns hier interessierenden Fällen dem 2,2'-Dichlordiäthylsulfid weitgehend gleichen.

V. Zur Pharmakologie und Toxikologie des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids

Das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid wirkt hauptsächlich als hautschädigender Kampfstoff, doch sind die Wirkungen auf die Augen und auf den Respirationstraktus nicht weniger gefährlich. Der Einsatz dieses Kampfstoffs zwingt die davon Betroffenen zu radikalen Schutzmaßnahmen. Ein mit Dichlor-

diäthylsulfid vergiftetes Gelände ist nur in Schutzbekleidung, die die gesamte Körperoberfläche schützt, zu betreten.

Betrachten wir zunächst die Hautwirkung. Das Auftreffen des Kampfstoffs ist zunächst durch keinerlei spürbare Merkmale, etwa durch Brennen oder Jucken der betreffenden Hautpartien, zu erkennen. Selbst nach völligem Eindringen, für das man etwa 20 Minuten rechnen kann, sind noch keinerlei Symptome wahrnehmbar. Erst nach einer Latenzzeit von 2 bis 6 Stunden werden Schwellungen und Rötungen sichtbar. Der Kampfstoff schädigt also zunächst die Oberhaut kaum und wird erst in der Lederhaut als Zellgift und als Kapillargift wirksam. Es bilden sich große Blasen, die zur vollkommenen Trennung von Ober- und Lederhaut führen. Als Folge der Nekrose der Oberhaut treten langwierige Eiterungen auf, weil das nekrotische Gewebe zum Nährboden für Keime aller Art wird. Die Behandlung solcher Hautschädigungen nimmt Wochen, wenn nicht Monate in Anspruch. Wirken 60 mg/kg Dichlordiäthylsulfid für mindestens eine Stunde auf die Körperoberfläche ein, ohne daß Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, so tritt innerhalb von 3 Tagen der Tod ein. Bei 600 mg/kg perkutaner Einwirkung ohne Gegenmaßnahmen ist bereits nach wenigen Stunden mit dem Tod zu rechnen.

Die Gefährlichkeit dampfförmiger LOSTS in der Atmosphäre geht aus folgenden Werten hervor (Mittelwerte für den Menschen): 0,001 mg LOST pro Liter Luft rufen an empfindlichen Körperstellen bereits nach 1 Stunde deutliche Rötungen hervor; Konzentrationen von 0,0005 mg/l führen nach 2 bis 3 Stunden und 0,0001 mg/l nach 6 bis 8 Stunden noch zu Rötungen. In den Kampfstoffproduktionsstätten der USA gilt als MAK-Wert 0,00005 mg/l.

Nach *Anslow*³² gelten folgende Werte für LD₅₀:

Maus	s. c. 26 mg/kg	i. v. 8,6 mg/kg
Ratte	s. c. 3,2 mg/kg	i. v. 0,7 mg/kg
Kaninchen	s. c. —	i. v. 2,7 mg/kg

Erstaunlich ist hierbei der sehr hohe Wert für die Maus. Schon *Levie* hat festgestellt, daß die Empfindlichkeit für Lost stark von der jeweiligen Entwicklungsstufe der Haut abhängt und parallel mit der Differenzierung der Talgdrüsen und Nerven-elemente ansteigt. Interessanterweise sind nach *Levie* Ratten in den ersten 5 Lebenstagen unempfindlich für auf die Haut gebrachtes Lost.

Es seien hier noch einige toxische Dosen für den Hund nachgetragen. Die absolute tödliche Dosis beträgt nach *Anslow* s. c. 100 mg/kg, i. m. 14 mg/kg und i. v. 11 mg/kg. *Marshall* nennt als letale Konzentrationen in der Atemluft 0,01 mg/l = 1 ppm (Tod nach 8 Stunden) und 0,5 mg/l = 77 ppm (Tod innerhalb von 5 Minuten).

Bei Einwirkung auf die Augen ruft das Dichlordiäthylsulfid schon in den oben angegebenen geringen Mengen Entzündungen im vorderen Augenabschnitt hervor. (Im Gegensatz beispielsweise zu Phosgen, das erst in großen Konzentrationen die hinteren Augenabschnitte in Mitleidenschaft zieht.) Es kommt bereits nach kurzer Latenzzeit zu Tränenfluß und Lichtscheu sowie zu akuter eitriger Konjunktivitis, zur Entzündung der Hornhaut und zu ausgedehnten Geschwürbildungen. Während die Bindehautnekrosen bereits nach 4 bis 5 Wochen bei sachgemäßer ärztlicher Behandlung abheilen, bleibt oft noch monatelang ein gewisser Reizzustand der Augen mit Lichtscheu, Tränenfluß und Fremdkörpergefühl zurück.

Wirkt das Dichlordiäthylsulfid auf die Atmungsorgane, kommt es zu entzündlichen Ausschwitzungen, zu Blutungen in den Luftwegen, zu Epithelnekrosen sowie zur Ausbildung von Eiter- und Gangränherden. Bei Zerfall der eitrigem Einschmelzungen kann sich ein akutes interstitielles Emphysem ausbilden.

In sehr leichten Fällen spürt man außer der Hautwirkung nur Trockenheit und Kratzen im Hals sowie Heiserkeit. Diese Erscheinungen können sich im Laufe einiger Tage noch steigern, die Schleimhäute des Nasenrachenraums schwellen an, Schluckbeschwerden sowie schwer zu beschreibende Schmerzen

hinter dem Brustbein treten auf. Selbst in solchen Fällen ist die Gefahr sekundärer Infektionen der Lunge mit tödlichem Ausgang groß.

Man hat jahrzehntelang im 2,2'-Dichlordiäthylsulfid das Hauptgift par excellence gesehen und dabei in nicht genügendem Maße seine allgemein-toxische Wirkung beachtet. *G. A. Lewitinaja* und *S. A. Palatnik* haben auf experimentellem Wege nachgewiesen, daß bei einer Lostapplikation durch die Haut Veränderungen des funktionellen Zustands der Großhirnrinde weitaus früher auftreten als die Hautverletzungen selbst.

Bereits *Gillert* hat nachdrücklich darauf hingewiesen, daß durch die hohe Lipoidlöslichkeit des Loss seine resorptiven Wirkungen in allen Organen in Erscheinung treten können, unabhängig davon, ob die Verbindung vom Magen, von den Atmungsorganen oder der Haut her in den Organismus eingedrungen ist. *Van den Velden* hat die klinischen Erfahrungen des ersten Weltkrieges in einer vielbeachteten Arbeit zusammengefaßt³³. An allgemeintoxischen Auswirkungen wird in dieser Arbeit genannt: Benommenheit, Unruhe, Stirnkopfschmerzen, Ohrensausen, Händezittern, teilweise kam es zu hochgradiger Apathie, zu Appetitlosigkeit und starkem Kräfteverfall. Der apathische Patient ist bei vollem, oft sogar überwachtem Bewußtsein. Dabei ist zu beachten, daß auch bei akuten Vergiftungen die resorptiven Schäden nur allmählich und schleichend in Erscheinung treten. Rückwirkend bedingen resorptive Schäden, daß selbst kleine Lostverletzungen der Haut stark verzögert abheilen. *Spiegelberg* hat in seiner Monographie die bei Lostgeschädigten festgestellten organoneurologischen Störungen zusammengestellt; er nennt das Vorkommen von Nystagmus und *Romberg'schen* Phänomen bei akuten Vergiftungen, ferner das Fehlen des Kornealreflexes und sonstige Störungen der Reflexerregbarkeit, weiterhin krankhafte Bewegungsarmut und verzweifelte Gleichgültigkeit. Auch Angst- und Erregungszustände können auftreten, meist folgt diesen Erregungszuständen tiefe Bewußtlosigkeit als Zeichen eines nahen Todes. Die schweren

Schäden am Zentralnervensystem sind eine Folge von Degenerationen der Hirnzellen (z. B. Ganglienzellveränderungen), ihrem Zerfall und ihrem Verschwinden. Es nimmt nach all dem nicht wunder, daß Spätschäden nach Einwirkung von Lost keine Seltenheit sind. Ja, man kann sagen, daß praktisch jeder, der einmal eine akute Lostvergiftung gehabt hat, mehr oder weniger ausgeprägte chronische Folgezustände durchzumachen hat. An derartigen Folgezuständen oder Nachkrankheiten sind besonders zu nennen: die Bereitschaft zu sekundären Krankheitszuständen, allgemeines Elendsein, frühzeitiges Altern, Kräfteverfall, depressive Verstimmungen, die den Verdacht einer Neurose erwecken können, sowie langwierige Störungen des Verdauungsapparats. Wir zitieren hier eine Arbeit von *Spiegelhoff* und *Watrin*³⁴, die sowohl akute wie Spätschäden aufschlußreich darstellt:

„Beim Einpressen von Schrott aus Wehrmachtsbeständen kam es am 2. August 1950 bei zwölf Arbeitern zu einer Vergiftung mit Gelbkreuz. Nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden zeigten sich bei fast allen Patienten Reizerscheinungen an den Augen und am Respirationstrakt. Wegen eines schweren Lungenödems wurden zwei Patienten unserer Klinik zugewiesen. Die übrigen Patienten kamen in den nächsten Tagen wegen teils ausgedehnter Hautverätzung in Behandlung der Dermatologischen Universitätsklinik...

Bei zwei der am schwersten betroffenen Patienten erfolgte auf Veranlassung der Berufsgenossenschaft ein Jahr nach der Vergiftung eine Nachuntersuchung. Bei beiden Patienten bestand eine chronische Bronchitis mit Auswurf und anfallsweiser Atemnot besonders nach Anstrengungen. Es handelt sich hier um Folgen der Schleimhautläsionen nach Lostvergiftungen. Dyseptische Beschwerden veranlaßten uns zu einer Untersuchung des Magen-Darm-Traktes. Dabei fanden sich Veränderungen besonders der Magensaftsekretion, so daß wir uns veranlaßt sahen, auch den übrigen betroffenen Personenkreis zu untersuchen. Von den zwölf Patienten konnte bei sechs Per-

sonen eine umfassende Untersuchung etwa ein Jahr nach der akuten Vergiftung vorgenommen werden.

Wir finden bei allen untersuchten Patienten deutliche Störungen der Magensekretion im Sinne einer teilweise eindeutigen Subfermentie und Subazidität. Bei zwei Patienten ergab der Röntgenbefund eine Gastritis. In einem dieser Fälle wurde gastroscopisch eine Gastritis mit flachen Schleimhauterosionen festgestellt. Die übrigen Mägen zeigten röntgenologisch und auch gastroscopisch keinerlei krankhafte Veränderungen, insbesondere bestand keine Atrophie der Schleimhaut. Die Hälfte der Patienten klagte über dyspeptische Beschwerden, während bei den restlichen die teilweise ausgeprägten Sekretionsstörungen subjektiv nicht in Erscheinung traten.

Noch wesentlicher scheint uns aber zu sein, daß bei allen Patienten eine tiefgreifende Störung der Fermentsekretion des Magens nachweisbar war. Speziell diese Funktionsstörungen möchten wir aber als typische und regelmäßig vorkommende Spätschädigungen nach Lostvergiftungen betrachten. Dagegen treten die klinischen Zeichen einer Gastritis mit den entsprechenden organpathologischen Veränderungen nicht mit dieser Regelmäßigkeit auf. Es besteht auch zwischen anatomischem Befund und Funktionsstörung, insbesondere der Fermentsekretion, keine direkte Beziehung.

Diese Befunde können die Beobachtungen deuten, daß bei einer Reihe von Lostvergifteten Folgezustände festgestellt wurden, die von allgemeinem Elendsein und Anämien verschiedenster Art begleitet wurden.“

Interesse verdient weiterhin eine Arbeit von *Sommer*, die sich mit Spätschäden der Augen befaßt.³⁵ Sechseinhalb und zehn Jahre nach einer Lostverletzung traten Hornhauterkrankungen auf. Als typisch für diese Erkrankungen wurden eigenartig varicöse Gefäßveränderungen der Augapfelbindehaut neben oberflächlichen und tieferen Hornhautdegenerationen beobachtet. Die Sensibilität der Hornhaut war herabgesetzt. Es wird eine Art Keratitis neuroparalytica vermutet.

Der Mechanismus dieser vielfältigen Wirkungen ist bisher nur in großen Zügen aufgeklärt. Nach *Flury* handelt es sich um eine Zellgiftwirkung auf Grund einer intrazellulären Säureabspaltung, die zur irreversiblen Nekrose der unmittelbar betroffenen Zellen führt und auf Grund der Zersetzungsprodukte lange dauernde Schädigungen der Nachbarzellen bewirkt. Der Amerikaner *Allen* dagegen nimmt eine unmittelbare Reaktion des Dichlordiäthylsulfids mit dem Zelleiweiß beziehungsweise mit lebenswichtigen Stoffwechselprodukten der Zelle an, zum Beispiel Reaktion mit den Aminogruppen derartiger Substanzen. Schon *Muntsch* hat im Zusammenhang mit der von ihm für die Therapie vorgeschlagenen Cysteinverabfolgung die Vermutung geäußert, daß sich Lost mit Cystein unter Abspaltung von Salzsäure zu einem ungiftigen Kondensationsprodukt vereinigt. *Dählmann* vermutet, daß solche hautentzündenden und blasenziehenden Toxika wie Lost, Lewisit und die Nesselstoffe in einer Art Konkurrenzreaktion mit biochemisch wichtigen Sulfhydrylverbindungen eine falsche und pathologische Orientierung der Hautatmung bewirken.³⁶

Auch *Gillert* weist auf die Tatsache hin, daß Lost die Zellatmung stark steigere und die Glykolyse unterdrücke. Nach neueren Forschungen handelt es sich bei der Dichlordiäthylsulfidwirkung um eine Schädigung lebenswichtiger fermentativer Prozesse. So inhibiert das 2,2'-Dichlordiäthylsulfid unter anderen die Serumpeptidase. *Cori* untersuchte während des letzten Kriegs die Wirkung auf die Hexokinase und *Hellermann* die auf die Succinyldehydrogenase und die Lipase. Eine derartige enzymologische Betrachtung wird der vielgestaltigen Wirkung des 2,2'-Dichlordiäthylsulfids am besten gerecht.

Abschließend sei noch vermerkt, daß 2,2'-Dichlordiäthylsulfid und analoge schwefelhaltige Halogenalkylverbindungen zeitweise als tumorhemmende Substanzen für therapeutische Zwecke in Betracht gezogen wurden³⁷. Wir werden im Kapitel über die toxischen aliphatischen Amine jedoch cytostatische Verbindungen kennenlernen, die auf Grund ihrer weitaus grö-

deren Wirksamkeit inzwischen Eingang in die Behandlung und Heilung des Krebses beziehungsweise bösartiger Geschwülste gefunden haben.

VI. Erste Hilfe bei der Einwirkung hautschädigender Kampfstoffe

Obwohl gerade die hautschädigenden Kampfstoffe von chemischer und medizinischer Seite aufs gründlichste untersucht worden sind, stellen sie noch immer, je nach dem Ausmaß der Schädigung und den betroffenen Körperpartien, den behandelnden Arzt vor schwierige Probleme. Der Grund liegt einmal in der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Betroffenen und zum anderen in der oft erst zu spät einsetzenden Behandlung auf Grund der Latenzzeit einiger dieser Kampfstoffe. Häufig sind aber auch mangelnde Kenntnis des Vergiftungsbildes und dadurch bedingte falsche, zur Verschlechterung des Gesamtzustandes führende Behandlungsmaßnahmen die Ursache. Solange die Möglichkeit eines chemischen Angriffs unter Verwendung hautschädigender Kampfstoffe, beispielsweise 2,2'-Dichlordiäthylsulfid oder 2,2', 2''-Trichlortriäthylamin besteht, ist die sachkundige Ausbildung von Sanitätspersonal durch Spezialärzte eine Grundforderung des zivilen wie auch des militärischen Schutzes. Neben den Nervengiften sind die Hautgifte die chemischen Kampfstoffe, deren Einsatz im Kriegsfall am wahrscheinlichsten ist und die daher die besondere Aufmerksamkeit des medizinischen und ärztlichen Personals erfordern. Hinreichenden Schutz gegen die Vergiftung mit hautschädigenden Kampfstoffen bietet nur eine die gesamte Körperoberfläche bedeckende Schutzbekleidung, zum Beispiel aus Gummi oder Kunststoff, mit eingearbeiteter Schutzmaske. Erfolgt die Erste Hilfe durch das Sanitätspersonal unmittelbar im vergifteten Gelände, muß das Hilfspersonal im Besitz derartiger Schutzbekleidung sein, um nicht selbst in kürzester Zeit behandlungs-

bedürftig zu werden. Außerhalb des unmittelbaren Vergiftungsbereichs sind die Vergifteten nur mit Gummihandschuhen zu berühren, die jeweils nach einer halben Stunde ausgewechselt werden müssen, weil der dünne Gummi der Operationshandschuhe nicht lange den unter Umständen an ihnen haften gebliebenen Hautgiften standhält. Außerdem soll man sich im Laufe der Behandlung die behandschuhten Hände mehrmals mit Entgiftungslösung waschen.

Zur Behandlung:

Zunächst werden Tropfen oder Spritzer des Kampfstoffs, die auf der Haut noch sichtbar sind, ohne sie zu verreiben, von der Haut abgetupft oder durch Fließpapier aufgesaugt. Tupfer und Fließpapier werden verbrannt. Der Geschädigte darf, solange er nicht völlig entgiftet ist, weder seinen Körper noch Gegenstände seiner Umgebung betasten.

Solange der Kampfstoff noch nicht oder nur teilweise in die Haut eingedrungen ist, lassen sich durch Auftragen (nicht Verreiben!) von geeigneten Oxydationsmitteln, zum Beispiel von Kaliumpermanganat, Wasserstoffperoxyd und vor allem durch Chlorkalkbrei und die verschiedenen Chloramine sowie durch die ausgezeichnet wirkende Hexamethylentetraminlösung, weitere tiefgehende Schädigungen vermeiden. Augenschädigungen sind extra zu behandeln. Keinesfalls bringe man etwa Chlorkalkbrei in die Augen, die Hornhaut könnte geschädigt werden. Auch die Genitalien sind gegen Chlorkalk empfindlich, man wende hier lieber die milderen Oxydationsmittel an oder beschränke sich auf gründliches Waschen, falls andere Entgiftungsmittel zunächst nicht greifbar sind. Selbstverständlich sind sämtliche Kleidungsstücke, die im Verdacht stehen, vergiftet zu sein, sofort abzulegen und der Entgiftung zuzuleiten. Sind größere Hautpartien des Körpers von dem Hautgift befallen, bewährt sich im Anfangsstadium der Gifteinwirkung ein Vollbad in 5%iger Kaliumpermanganatlösung. Anschließend soll der gesamte Körper gründlich abgeseift werden.

Die Alliierten und später auch die deutschen Truppen verfügten zu diesem Zweck über sogenannte fahrbare Bade-Entgiftungsabteilungen, deren Nützlichkeit außer Zweifel steht. Nach dem ersten Weltkrieg haben amerikanische und sowjetische Autoren darauf hingewiesen, daß eine wertvolle Erste Hilfe nach einem Befall mit hautschädigenden Kampfstoffen darin besteht, die Haut mit organischen Lösungsmitteln, wie Kerosin, Aceton, Alkohol, Benzin, Benzol usw., einzureiben, um den Kampfstoff herauszuziehen. Erfolgt diese Maßnahme innerhalb der ersten halben Stunde nach Einwirkung des Gifts, lassen sich, wie *Muntsch* bestätigt, mit dieser Methode gute Erfolge erzielen.

Ist hautschädigender Kampfstoff in die Augen gedrungen, kann sich die Erste Hilfe nur auf ständiges Spülen und Waschen mit Wasser oder, soweit vorhanden, mit 2- bis 3%iger Bor- oder 1- bis 2%iger Sodalösung beschränken, um den dauernden Sekretabfluß zu gewährleisten. Man Sorge dafür, daß der Verletzte nicht starkem Licht ausgesetzt wird. Starke Schmerzen lindere man durch kühlende Umschläge. Anderweitige Eingriffe und Verwendung spezieller Heilmittel müssen dem Facharzt überlassen bleiben.

Hat der Betroffene den hautschädigenden Kampfstoff eingeatmet, ist als Erste Hilfe Gurgeln mit schwach alkalischen Lösungen, mit 1%iger Kaliumpermanganat- oder Hexamethylentetraminlösung, anzuwenden. Inhalation eines Menthol-Wasserdampfgemischs wirkt ebenfalls günstig. Schnellste fachärztliche Hilfe ist jedoch das dringendste Gebot für derartig Verletzte.

Die fachärztliche Behandlung der durch hautschädigende Kampfstoffe Verletzten kann hier nur angedeutet werden. Die betroffenen Hautstellen sind stets feucht (!) zu behandeln, zum Beispiel mit Carrel-Dakinscher Lösung. Das Hauptaugenmerk soll sich auf das Fernhalten infektiöser Prozesse (Antibiotika!) und die Eindämmung der Nekrose richten. Die für solche Verletzungen charakteristischen Blasen werden nicht abgetragen,

sondern nur steril geöffnet. Es sind stets lockere Verbände anzulegen.

Wenn die Augen betroffen worden sind, wende man auch hier eine feuchte Spezialbehandlung an; Kokain ist zu vermeiden, Atropin zu empfehlen, desgleichen die Verwendung von Hydrocortison.

Sind die Atemwege ernstlich geschädigt, richtet man sich nach den von *Muntsch* und von *Büscher* angegebenen Behandlungshinweisen. Die Abhandlungen beider Autoren enthalten weitere Literaturhinweise sowie kritische Beurteilungen einschlägiger Publikationen. (Siehe Literaturhinweise am Schluß des Buches.) Über die gleichzeitige Behandlung neurologischer Symptome finden sich in der Literatur nur spärliche Hinweise. Übereinstimmung besteht bei allen Autoren darin, daß Verletzte (durch Schwefel- und Stickstoff-Lost, Lewisit) dringendst der Ruhe bedürfen und jegliche Aufregungen von ihnen fernzuhalten sind. Die heute in großem Umfang vorhandenen Psychose-dativa und sonstige Psychopharmaka ermöglichen dem Arzt eine angemessene Behandlung derartiger Kampfstoffverletzter.

F. Toxische aliphatische Amine

I. Allgemeines

Die von *Wurtz* entdeckten aliphatischen Amine sind Alkyl-derivate des Ammonjaks. Je nach der Anzahl der durch Alkylgruppen ersetzten Wasserstoffatome spricht man von primären $[R-NH_2]$, sekundären $[(R)_2=NH]$ tertiären $[(R)_3\equiv N]$ Aminen. Ferner kennt man die vollkommen alkylierten Ammoniumsalze, deren Bildung auf Grund des einsamen Elektronenpaares des dreiwertigen Stickstoffs möglich ist und so diese Alkylammoniumsalze mit anderen Oniumverbindungen (zum Bei-

spiel den Oxonium- oder den Sulfoniumverbindungen) vergleichbar macht. Die Ammoniumsalzbildung kann auch intramolekular erfolgen. Ein Beispiel dafür sind die Betaine.

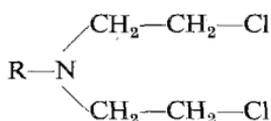
Die aliphatischen Amine haben ähnlich wie die aromatischen Amine in Chemie, Biologie und Technik eine große, ständig wachsende Bedeutung. Wichtige Farbstoffe, bedeutende Pharmazeutika, moderne Kunststoffe sowie lebenswichtige Naturstoffe, zum Beispiel die strukturell komplizierten Eiweiße, die Glukosamine, die Lipoproteide oder der relativ einfach gebaute Geruchsträger der Samenflüssigkeit, das Spermin, enthalten die Amingruppierung in vielerlei Abwandlungen. Die sowohl von pflanzlichen wie auch von tierischen Makro- oder Mikroorganismen gebildeten niedermolekularen Amine faßt man als sogenannte biogene Amine zusammen. Ihre Bedeutung für den Ablauf der Lebensprozesse ist erheblich, wenn sie auch noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist. Man weiß, daß diese Amine im Pflanzenreich zum Beispiel als Vorstufen der Alkaloide fungieren und daß im tierischen Organismus wichtige Wirkstoff- und Eiweißsynthesen von solch niederen, aliphatischen Aminen ihren Ausgang nehmen. Man weiß ferner, daß Fäulnis- und Zersetzungsprodukte, zum Beispiel die Leichengifte (Ptomaine) Putreszin und Kadaverin, wiederum niedermolekulare Amine sind. Die universelle Bedeutung der aliphatischen Amine wird schließlich auch an den biogenen Aminen vom Typ des Acetylcholins und des Adrenalins deutlich. Die pharmakologische Aktivität der einfachen aliphatischen Amine ist im Hinblick auf ihre Herz- und Kreislaufwirkung beträchtlich.

Bezieht man in solche Betrachtungen noch die Aminoalkohole und folgerichtig die daraus darzustellenden Halogenamine ein, sieht man sich einer kaum übersehbaren Fülle bedeutsamer Verbindungen gegenüber, die Querverbindungen zu sämtlichen Zweigen der Chemie vermitteln.

Im Rahmen unserer Betrachtung interessiert uns besonders eine Gruppe halogenierter aliphatischer Amine, die biologisch-

pharmakologisch wie auch chemisch-technisch eine Rolle spielen, die sogenannten Stickstoff-Lost-Verbindungen, auch Stickstoff-Senf-gase oder Stickstoff-Yperite genannt.

Die Gruppe der Stickstoff-Lost-Verbindungen läßt sich auf die Grundformel



zurückführen, es handelt sich also um tertiäre Halogenalkylamine, insbesondere 2,2'-Dichlordiäthylamine. (R kann dabei eine Aryl-, Alkyl- oder eine Halogenalkylgruppe sein.)

Die in der Literatur am häufigsten beschriebenen Verbindungen der N-Lost-Gruppe sind das N-Methyl-2,2'-Dichlordiäthylamin (vor allem in Westeuropa und den USA bearbeitet) und das 2,2', 2''-Trichlortriäthylamin (vor allem auf deutscher Seite erforscht und für den militärischen Einsatz vorbereitet).

Eine Zusammenstellung wichtiger Halogenalkylamine befindet sich auf Seite 172/73. Darüber hinaus werden wir bei der Besprechung der pharmakologischen Eigenschaften weitere toxische Amine, vor allem Dichlordiäthylamine, kennenlernen.

Die Bezeichnung Stickstoff-Lost-Verbindungen rührt daher, daß dieser Verbindungstyp auf Grund der ihm eigenen Halogenalkyle, besonders der Chloräthylgruppen, an das Schwefel-Lost erinnert. Hinzu kommt noch, daß die Stickstoff-Loste wie das Schwefel-Lost hautschädigende Kampfstoffe sind und sich auch sonst das S-Lost und die N-Loste in vieler Hinsicht ähneln.

In der Literatur findet man noch die Bezeichnung Strahlungs-gifte, weil die Einwirkung solcher N-Loste auf den menschlichen Organismus zu Krankheitsbildern führt, die denen bei der Einwirkung ionisierender Strahlen gleichen.

II. Geschichtliches

Die Forschungsarbeit auf diesem Gebiet geht auf *McCombie* und *Purdie* sowie auf *Ward* zurück, die 1935 das 2,2', 2''-Trichlortriäthylamin und andere Halogenalkylamine synthetisierten. Diese Autoren sowie *Alphen* und *Mohler* nebst Mitarbeiter studierten vor allem die Eigenschaften des Trichlortriäthylamins. *Predtentschinski* beschrieb als erster die pathologischen Wirkungen und *Vlassopoulos* stellte erste theoretische Betrachtungen über die Wirksamkeit dieser Verbindung als Kampfstoff an. Während in Westeuropa und den USA hauptsächlich das N-Methyl-Dichlordiäthylamin als Kampfstoff in Erwägung gezogen wurde, konzentrierte sich die Forschung auf deutscher Seite auf das 2,2', 2''-Trichlortriäthylamin.* Das Trichlortriäthylamin wurde in Deutschland auf Grund seiner militärischen Bedeutung während des zweiten Weltkriegs industriell produziert. Den Alliierten fielen 1945 etwa 2000 t dieser Verbindung in die Hände.

Durch *Goodman*, *Gilman* und Mitarbeiter wurde nach dem zweiten Weltkrieg auf die therapeutischen Effekte der N-Loste hingewiesen.

In den letzten Jahren sind zahlreiche N-Lost-Derivate synthetisiert worden, die in der Behandlung und Heilung der Krebserkrankungen sowie anderer bösartiger Geschwülste heute eine beachtenswerte Rolle spielen, wenngleich die anfänglich gehegten Erwartungen nicht erfüllt wurden, da bis jetzt noch kein universell wirksames Medikament zur Bekämpfung maligner Tumore und Carzinome gefunden werden konnte.

Die militärische Bedeutung der N-Loste ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt schwer einzuschätzen. Der Umstand, daß N-Loste

* Als Zwischenprodukt für die Dolantin-Synthese (Dolantin: 1-Methyl-4-phenyl-Piperidin-4-carbonsäureäthylesterhydrochlorid) spielt das N-Methyl-Dichlor-diäthylamin eine Rolle. Dolantin ist ein Medikament, das die vaguslähmende, muskelkrampflösende Wirkung des Atropins mit der schmerzlindernden Wirkung des Morphins vereinigt (*Eisleb* und *Schaumann*, 1939).

schwierig vollständig entgiftet werden können, legt ihre weitere Verwendung als seßhafte Kampfstoffe nahe.

III. Physikalische Eigenschaften

Die tertiären 2,2'-Dihalogendialkylamine sind in reinem Zustand farblose, kaum riechende Flüssigkeiten (Schmelzpunkt, Siedepunkt, Dichte usw. siehe Tabelle). Selbst die technischen Produkte, die eine gelbbraune Farbe haben und schwach aromatisch, geranienähnlich riechen (nicht lewisitartig!), sind geruchlich im Gelände nur schwer wahrzunehmen. Zum Teil sind diese Verbindungen wasserlöslich und auch für mehrere Stunden hydrolysebeständig. In polaren Lösungsmitteln sind sie nicht stabil. Lösungen in Aceton oder Äther sind dagegen mehrere Tage lang absolut beständig, das heißt, es lassen sich keine Zersetzungerscheinungen feststellen. Einige, vor allem die N-Aryl-2,2'-Dichlordiäthylamine, sind lichtempfindlich.

1. Trichlortriäthylamin nimmt unter den militärisch bedeutsamen N-Losten einen bevorzugten Platz ein. Die freie Base schmilzt bei -4°C , das kristalline Hydrochlorid hat einen Schmelzpunkt von 133°C . Der Siedepunkt bei 3 Torr beträgt 103 bis 105°C , bei 10 Torr 124° bis 125°C ; unter Normaldruck ist die Substanz nicht destillierbar.

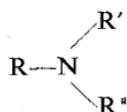
Das spezifische Gewicht liegt bei $d_{20} = 1,2348$, der Brechungsindex hat den Wert $n_{20} = 1,4957$, die Mol-Refraktion ist gleich $47 \cdot 20$ (berechnet $47 \cdot 84$). Der Dampfdruck bei 20°C ist geringer als $0,007$ Torr, die Flüchtigkeit wurde mit 70 mg/m^3 bei 20°C bestimmt. Trichlortriäthylamin ist also bedeutend weniger flüchtig als Dichlordiäthylsulfid.

In zahlreichen organischen Lösungsmitteln sowie in Ölen und Fetten löst sich Trichlortriäthylamin sehr gut. Auch in anderen flüssigen chemischen Kampfstoffen, beispielsweise in Chlorpikrin und Dichlordiäthylsulfid, ist die Löslichkeit gut.

Tabelle 9

Tertiäre 2,2'-Dihalogenialkylamine (nach Sartori)

Nr.	R	R'	R''	Siedepunkt mm
1	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	71/9
2	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	85,5/12
3	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	96/10
4	i-C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	90/8
5	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	106,3/9
6	i-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	79/2
7	sec.-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	100/7,5
8	tert.-C ₄ H ₉	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	71-72/2
9	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃ Cl	104-106/23
10	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CHClCH ₃	94-94,5/21
11	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Cl	
12	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	COCH ₂ Cl	110-112/0,8
13	CH ₃	CH ₂ CHClCH ₃	CH ₂ CHClCH ₃	82/9
14	CH=CHCH ₂	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	80/3
15	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	94/1
16	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	116/1,3
17	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CHClCH ₃	CH ₂ CHClCH ₃	117/3
18	CH ₂ CH ₂ Br	CH ₂ CH ₂ Br	CH ₂ CH ₂ Br	145/0,05
19	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ F	123-124/762
20	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	115/13
21	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ F	95-97/19
22	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ F	73-74/25
	(a) $n_D^{27^\circ}$	(b) $n_D^{20^\circ}$	(c) $n_D^{22^\circ}$	(d) $n_D^{17^\circ}$



$n_D^{25^\circ}$	$d_4^{25^\circ}$	Dampfdruck- konstante		Hydro- chlorid Schmelz- punkt	Pikrat Schmelz- punkt
		a	b		
1,4653	1,0861 g	9,01892	2868,9	110	133
1,4629a	1,05929g	9,01884	2966,7	141	100
				216	99
1,4637	1,027h	9,28361	3169,8		75
1,4597a	1,0328i	9,42242	3152,5		
1,4655	1,0455	9,16684	3109,5		
1,4710b	1,0484j	9,13430	3050,9		
1,4640c					75
1,4622d					122—123
				66	59
1,5010e					110
1,4585f					
1,4925	1,2093	9,41621	3393,4		93—94
1,4936d					117,5
					121

(e) $n_D^{18^\circ}$

(f) $n_D^{19^\circ}$

(g) $d_4^{23^\circ}$

(h) $d_4^{26^\circ}$

(i) $d_4^{20^\circ}$

(j) $d_4^{22^\circ}$

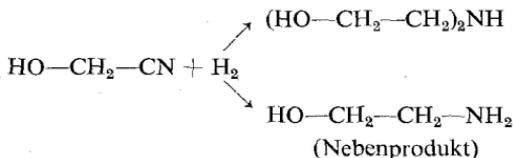
2. Methyl-(dichlordiäthyl)-amin siedet bei 71 °C und 9 Torr, das Hydrochlorid schmilzt bei 110 °C. Die Dichte d_{25} beträgt 1,0861, der Brechungsindex hat den Wert n_D 1,4661. In den Lösungs- und Mischungsverhältnissen stimmt das Methyl-(dichlordiäthyl)-amin weitgehend mit der Triverbindung überein.

Das Eindringvermögen der Stickstoff-Loste in Baumaterialien, zum Beispiel in Holz, in Leder, in Gummi und Kunststoffe sowie in Textilien, ist geringer beziehungsweise verlangsamt im Vergleich zum Eindringvermögen des Schwefel-Losts. Diese Tatsache ist für die Entgiftungsmaßnahmen wichtig, wenn sie auch durch den größeren Widerstand der Stickstoff-Loste gegenüber den chemischen Entgiftungsmitteln wieder eingeschränkt wird. Die physikalischen Eigenschaften des Trichlortriäthylamins und auch die der anderen tertiären Halogenalkylamine charakterisieren die N-Loste als seßhafte Kampfstoffe.

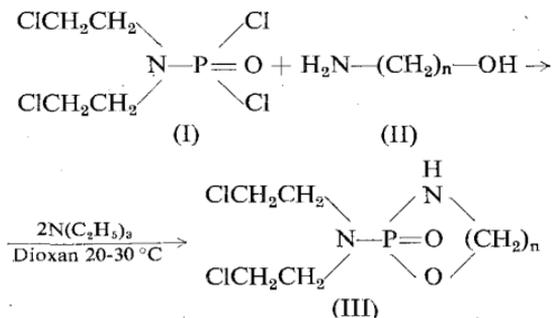
IV. Darstellung und Reaktionen

Die Synthesen der verschiedensten 2,2'-Dichlordiäthylamine gehen sämtlich von den entsprechenden 2,2'-Dihydroxydialkylaminen beziehungsweise deren Chlorhydraten aus.

Während des zweiten Weltkriegs sind in den USA nach einem Verfahren von *Loder* und seinen Mitarbeitern derartige 2,2'-Dihydroxydialkylamine nach dem folgenden Schema, ausgehend vom Formaldehyd und der Cyanwasserstoffsäure dargestellt worden:



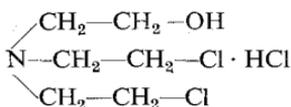
Weise aus N,N-Di-(2-chloräthyl)-phosphoramiddichlorid (I) und α , ω -Alkanolaminen (II) zugänglich:



Es werden vorzugsweise Alkanolamine mit 2 bis 6 Methylengruppen in gerader oder verzweigter Kette verwandt; hierbei entstehen stets die cyclischen Phosphoamidester (III) mit fünf bis neun Ringgliedern ($n = 2$ bis 6). Die Tendenz der Phosphorsäure, stabile Heteroringe höherer Gliederzahl zu bilden, war bis dahin nicht bekannt.

Der Verknüpfung der Dichlordiäthylamingruppierung mit anderen biologisch aktiven Verbindungen kommt eine generelle Bedeutung zu, die auch im Hinblick auf neuartige Variationen in der Kampfstoffchemie nicht zu unterschätzen ist.

Von den Reaktionen der N-Loste sollen zunächst die mit Wasser besprochen werden. Die Wasserlöslichkeit eines Teils der 2,2'-Dichlordiäthylamine beziehungsweise ihrer Salze und damit verbunden die Möglichkeit, sie zur Trinkwasservergiftung heranzuziehen, hat zu einem ausgedehnten Studium des Verhaltens dieser Verbindungsklasse im Wasser geführt. 2,2',2''-Trichlortriäthylamin hydrolysiert bei gewöhnlicher Temperatur nur sehr langsam. Als Hauptprodukt der Hydrolyse findet sich nach 20 Stunden Einwirkung des Wassers das 2,2'-Dichlordiäthyl-2''-Hydroxyäthylaminhydrochlorid:

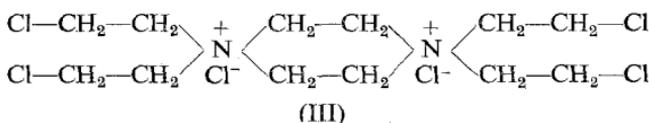
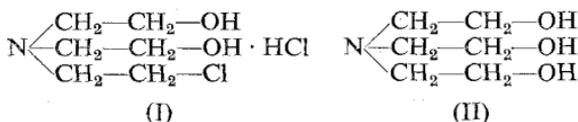


Nach 72 Stunden sind folgende Reaktionsprodukte nachzuweisen:

2,2'-Diäthanol-2''-Chloräthylaminhydrochlorid (I)

2,2,2''-Trihydroxyäthylamin (II) sowie etwas

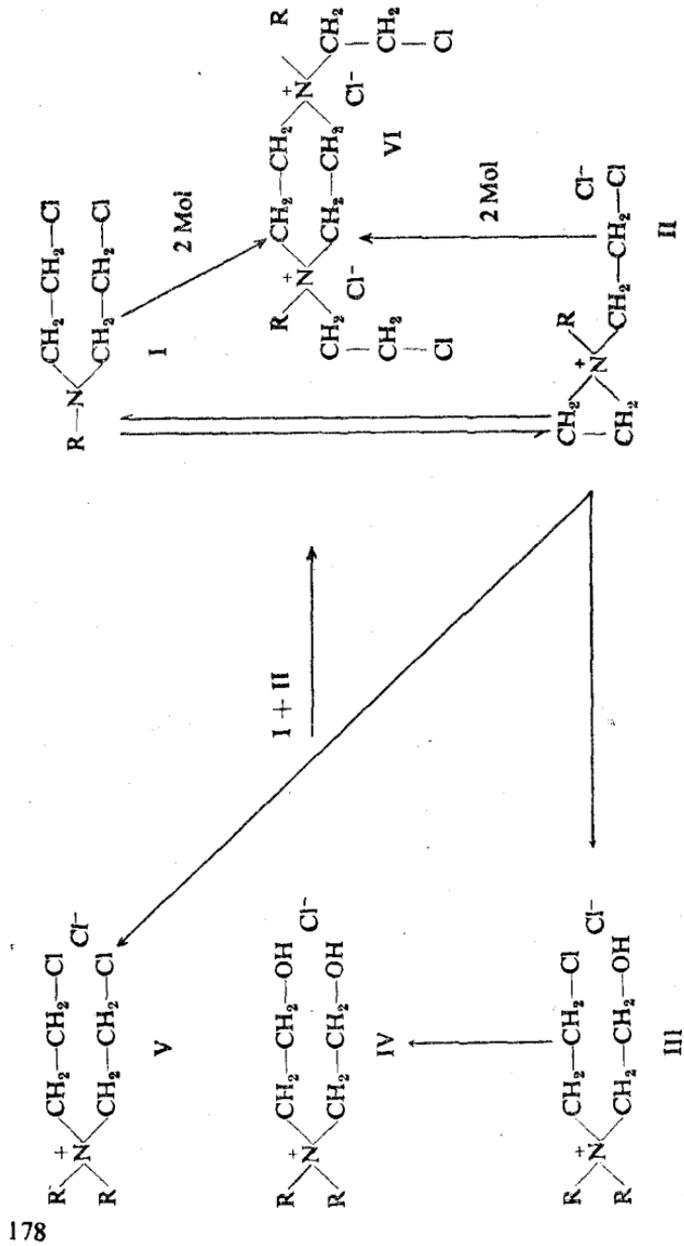
1,1',4,4'-Tetra-(2-chloräthyl-)piperazindichlorid* (III)



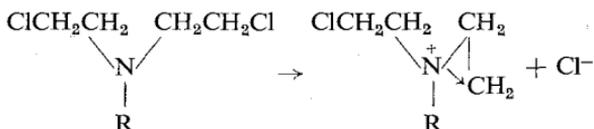
Für die halogenierten N-Alkylamine kann man die sich bei der Hydrolyse abspielenden Reaktionen an Hand des folgenden Schemas deutlich machen.

Die Umlagerung des Amins (I) in das Chlorid des 1-Alkyl-1-(2-chloräthyl-)aziridins (II) erfolgt schnell und in großem Umfang. Im Laufe der Zeit wird dieses zu 2-(Chloräthyl-)alkylamin-äthanolhydrochlorid (III) und N-Alkyl-2,2'-Dihydroxydiäthylhydrochlorid hydrolysiert. In geringem Umfang bildet sich aus 1-Alkyl-1-(2-chloräthyl-)aziridin (II) das Ausgangsamin, allerdings als Hydrochlorid, zurück. Schließlich können sich das Ausgangsamin (I) und das 1-Alkyl-1-(2-chloräthyl-)aziridin (II) zu 1,4-Dialkyl-1,4- bis-(2-chloräthyl-)piperazindichlorid (VI) dimerisieren. In wäßriger Bicarbonatlösung (pH 8) haben sich nach 72 Stunden (bei 25°C) aus den N-Alkyl-2,2'-Dichlordiäthylaminen die entsprechenden Hydroxy-Verbindungen der betreffenden Alkylamine sowie je nach der Ausgangskonzentration die Hydroxyalkylpiperazindichloride gebildet.

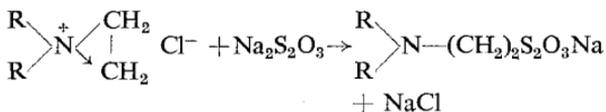
* Wie C.W.Crane und H. N. Rydon zeigen konnten, entsteht dieses Piperazinderivat (als Produkt einer Dimerisation) auch bei längerem trockenem Aufbewahren oder mehrstündigem Erwärmen des Amins mit 98%iger Ameisensäure.



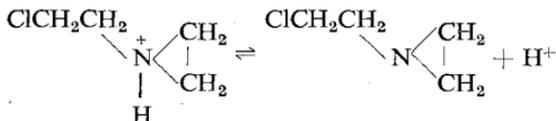
Die Abhängigkeit der Hydrolyse der N-Loste vom jeweiligen Puffersystem ist beträchtlich. So verläuft die Hydrolyse des Methyl-di-(chloräthyl-)amins in rein wäßrigem oder in phosphatgepuffertem Medium dergestalt, daß durch nukleophilen Angriff des Aminstickstoffs auf ein β -ständiges Kohlenstoffatom eine Äthylenimoniumstruktur ausgebildet wird (im angelsächsischen Schrifttum oft als Aziridinionen bezeichnet):



Die Ausbildung der Äthylenimoniumstruktur kann durch die schnelle Umsetzung mit Thiosulfat quantitativ verfolgt werden (Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung der N-Loste):



N. Brock und Mitarbeiter haben in sehr aufschlußreichen Untersuchungen über das *in vitro* und *in vivo* Verhalten des Di-(2-chloräthyl-)amins nachgewiesen, daß, abhängig vom pH-Wert der Lösung, sich ein Gleichgewicht zwischen einer Äthylenimonium- und einer Äthylenimingruppierung einstellt:



Studiert man die Hydrolyse des Di-(2-chloräthyl-)amins in bicarbonatgepuffertem Lösung, so ist die Ausbildung von Äthylenimoniumionen nicht beweisbar (kein Thiosulfatumsatz). Man nimmt daher an, daß in Gegenwart von Bicarbonationen ein direkter Angriff dieser Bicarbonationen auf ein 2-ständiges C-Atom und Hydrolyse der 2-Halogen-Kohlenstoffbindung erfolgt.

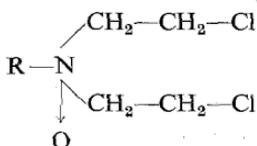
Es gibt demnach für sekundäre N-Loste in wäßriger Lösung zwei Reaktionsmöglichkeiten, nämlich die unmittelbare Substitution eines 2-ständigen Chlors durch nukleophile Ionen und für den Fall, daß keine nukleophilen Partner verfügbar sind, die intramolekulare Ausbildung der Äthylenimoniumbeziehungsweise Äthylenimingruppierung. Inwieweit die vorstehende Feststellung Allgemeingültigkeit für alle Halogenalkylamine hat, ist noch nicht zu übersehen. Für das Tri-(2-chloräthyl-)amin findet man in der Literatur die Bemerkung, daß in wäßriger Bicarbonatlösung das erste Chloräquivalent bereits nach 15 Minuten freigesetzt wird und die Reaktion aber auch hier über eine Äthylenimoniumgruppierung verlaufe und die anderen beiden Chloräquivalente mit großer Verzögerung abgespalten würden. Die totale Hydrolyse des Tri-(2-chloräthyl-)amins zur entsprechenden Trihydroxyverbindung benötigt in bicarbonathaltiger Lösung bei Raumtemperatur 24 Stunden.

Daß die bei der Untersuchung des Di-(2-chloräthyl-)amins gemachten Erfahrungen nur bedingt auf die tertiären Halogenalkylamine übertragen werden dürfen, beweist der Umstand, daß die hydrolytische Spaltung des sekundären Halogenalkylamins nur bis etwa zum pH 5 ansteigt und dann die Verbindung auch im alkalischen Bereich stabil bleibt (*Friedman* und *Boger*), während bei tertiären Halogenalkylaminen die Hydrolysegeschwindigkeit auch über den pH 5 hinaus weiter ansteigt und bei pH 10 bis 11 für zahlreiche N-Loste zur 100%igen Abspaltung der Halogenatome führt. Das bei der Besprechung des Schwefel-Losts bereits erwähnte NBP-Reagens, Gamma-(p-nitrobenzyl-)pyridin, ist von *J. Epstein*, *R. Rosenthal* und *R. Ess* auf die Bestimmung der Äthylenimine und einer Reihe alkylierender Reagenzien erfolgreich angewendet worden. Darauf aufbauend haben kürzlich *O. Friedman* und *E. Boger* eine kolorimetrische N-Lost-Bestimmung entwickelt. Das NBP-Reagens greift hier als nukleophiles Agens das zur Alkylierung befähigte Halogenalkylamin an und bildet

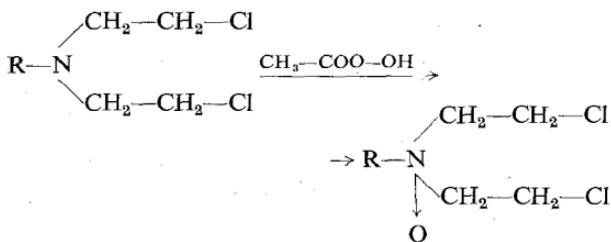
ein Pyridiniumsalz, welches durch Alkali unter Verlust eines Protons in einen intensiv blaufärbten Farbstoff übergeht.

Wenden wir uns nunmehr der Einwirkung von Oxydations- und Reduktionsmitteln auf N-Lostverbindungen zu. Neben der hydrolytischen Spaltung kommt den Oxydations- und Reduktionsreaktionen die größte Bedeutung für die militärische Entgiftungspraxis zu.

Tertiäre Halogenalkylamine werden lediglich von starken Oxydationsmitteln angegriffen. Nitrosylschwefelsäure reagiert innerhalb von 24 Stunden nicht mit Trichlortriäthylamin. Selbst Kaliumpermanganat reagiert in saurer Lösung nur langsam mit Trichlortriäthylamin. Von hochprozentigem Wasserstoffperoxyd wird das Trichlortriäthylamin erst beim Eindampfen angegriffen. Rauchende Salpetersäure bewirkt allerdings eine starke Umsetzung mit dem Trichlortriäthylamin. Der genaue Reaktionsverlauf ist nicht bekannt. Wirkt ozonisierte Luft auf tertiäre Halogenalkylamine ein, führt diese neben harzartigen Produkten ungekannter Struktur auch zu den N-Oxyden dieser Verbindungen.



Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang die Reaktion der tertiären 2,2'-Dichlordiäthylamine mit Persäuren, zum Beispiel mit Peressigsäure, die ebenfalls zur Bildung von N-Oxyden führt:



Diese Oxydation verläuft in alkalischer Lösung wesentlich schneller als in Säure und liefert bis zu 85% N-Oxyde. Diese hohe Ausbeute beweist, daß die N-Oxydbildung wesentlich schneller verläuft als die Hydrolyse der Chloräthylgruppen. Die N-Oxyde besitzen eine erhebliche Giftigkeit. Es handelt sich demnach um eine für die Entgiftung unbrauchbare Reaktion.

Diesen N-Oxyden kommt in der Krebstherapie eine gewisse Bedeutung zu. Derartige N-Oxyde der Stickstoff-Lost-Gruppe haben gegenüber den anderen N-Losten einen stärkeren cyto-statischen Effekt bei geringerer Toxizität. Beispielsweise wird Methyl-Di-(chloräthyl)-amin-N-oxyd als Hydrochlorid zur Bekämpfung der Lymphogranulomatose sowie für spezielle Sarkome eingesetzt.

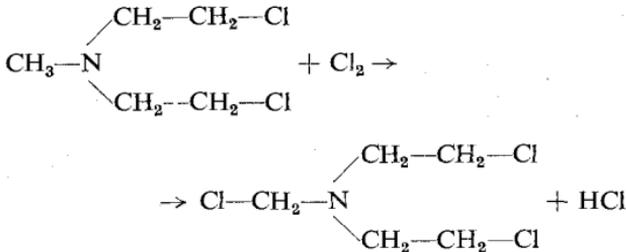
Militärisch von besonderem Interesse ist die Einwirkung von Hypochloriten in wäßriger Lösung oder Aufschlammung auf N-Lostverbindungen. Es spielen sich sehr komplizierte Vorgänge ab, die zu einer Fülle von Reaktionsprodukten führen. Läßt man beispielsweise die Umsetzung eines in Frage kommendenamins in natriumbicarbonatgepufferter Lösung mit Natriumhypochlorit (bei pH 8) ablaufen, bildet sich unter anderem das N-2,2'-Trichlordiäthylamin:



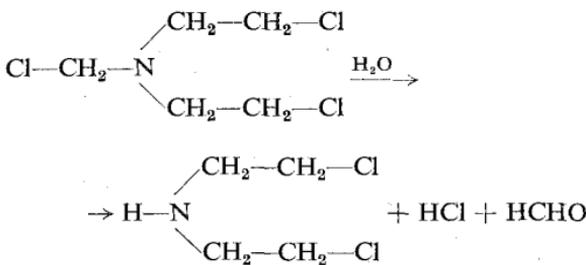
Dieses Reaktionsprodukt läßt sich durch Salzsäure in 2,2'-Dichlordiäthylamin überführen, wobei das Chlor gasförmig entweicht.

Die genannten Reaktionen mit chlorierenden Agenzien sind für die N-Alkyl-2,2'-Dichlordiäthylamine typisch. Es kommt also zu einer Dealkylierung vorwiegend der von der Chlorierung betroffenen Alkylgruppe. In organischen Lösungsmitteln sind diese Verhältnisse etwas einfacher als in wäßriger Phase.

Wirkt beispielsweise Chlor auf eine Lösung von N-Alkyl-2,2'-Dichloräthylamin in Tetrachlorkohlenstoff ein, wird die Hälfte des Amins als Hydrochlorid gefällt, während der andere Teil an der Alkylgruppe chloriert wird.



Die Einwirkung von Wasser auf die Tetrachlorkohlenstofflösung ergibt in übersichtlicher Reaktion:



In gewissem Umfange ist eine solche Entalkylisierung mit einer Entgiftung verbunden, denn beispielsweise beträgt die mittlere letale Dosis für Methyl-Di-(chloräthyl)-amin 1,6 mg/kg gegenüber 100 mg/kg für Di-(chloräthyl)-amin. Von einer Entgiftung mit militärischem Wert kann man hier allerdings nicht sprechen, denn die Hautschädigung und Allgemeintoxizität des Di-(chloräthyl)-amins ist für ungeschützte Personen noch beträchtlich.

An weiteren Reaktionen soll die Salzbildung der tertiären Halogenalkylamine erwähnt werden.

Die Fähigkeit, Säuren anzulagern, haben alle primären, sekundären und tertiären Amine. Sie findet ihre Erklärung im Be-

streben des koordinativ ungesättigten Stickstoffs der Amine, durch eine solche Salzbildung in einen Onium-Komplex mit vierbindigem Stickstoff überzugehen und somit das einsame Elektronenpaar unter Beibehaltung der Dreiwertigkeit abzusättigen. So erhält man durch direkte Einwirkung konzentrierter Salzsäure auf N-Alkyl-2,2'-Dichlordiäthylamine die Hydrochloride dieser Amine, sehr stabile Verbindungen, die die Lagerung solcher Amine über Jahre hinweg ermöglichen. Die Hydrochloride sind fast ausnahmslos in Wasser gut löslich und werden durch Laugen beziehungsweise Alkalien wieder in die freie Stickstoffbase übergeführt. Sie können auf Grund definierter Schmelzpunkte zur Identifizierung dieser Amine herangezogen werden. Trichlortriäthylaminhydrochlorid, das in geruchlosen, rhombischen weißen Tafeln kristallisiert, schmilzt bei 131°C. Da dieses Hydrochlorid in Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Benzin, Benzol und Äther schwer sowie in Hexan überhaupt nicht löslich ist, ist es möglich, aus Extrakten solcher Lösungsmittel, die beispielsweise von Erdproben angefertigt werden, den Kampfstoff als Hydrochlorid abzuscheiden. Für solche Salzbildung kommen im Hinblick auf ihre analytische Brauchbarkeit noch folgende Säuren in Frage: Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, Ferrocyanwasserstoffsäure sowie einige Heteropolysäuren, zum Beispiel Silicowolframsäure, Phosphorwolframsäure, Phosphorantimonsäure, Phosphormolybdänsäure, Phosphorjodsäure und andere. Aus der Reihe der organischen Säuren, die für die Salzbildung mit tertiären Aminen des hier besprochenen Typs in Frage kommen, können die Pikrinsäure, die Pikrolonsäure, die Rufian- und die Flavian-säure genannt werden. Vor allem die beiden erstgenannten Säuren eignen sich auf Grund dessen, daß sich ihre Salze in Wasser und zahlreichen organischen Lösungsmitteln schwer lösen sowie wegen der scharfen Schmelzpunkte dieser Salze ausgezeichnet zur Abscheidung und Charakterisierung tertiärer Amine.

Zur Charakterisierung der tertiären Halogenalkylamine können außer der Salzbildung mit den genannten Säuren ferner die Reaktionen mit einigen anorganischen Salzen dienen, die zu verschiedenartigen, oft typisch gefärbten Komplexsalzen führen. Von den dafür geeigneten Salzen werden die genannt, die sich beispielsweise zur Charakterisierung des Trichlortriäthylamins eignen; es sind dies unter anderen: Platinchlorid, Goldchlorid, Jodmonochlorid, Jodtrichlorid, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumplatinrhodanid, Bariumnickelcyanid, Uranylacetat, *Neßlers-Reagens*, Reineckesalz und Kaliumwismutjodid (als *Dragendorff-Krautsches Reagens*).

Die Reaktionsfähigkeit der tertiären Halogenalkylamine soll noch an Hand des Umsatzes mit einigen organischen Verbindungen unterstrichen werden. Beim Umsatz mit Aminen, beispielsweise Anilin, reagieren N-Alkyl-2,2'-Dichlordiäthylamine unter Bildung von Piperazinderivaten. Die 2-Chloräthyl-Gruppen der tertiären 2,2'-Dichlordiäthylamine sind aber auch gegenüber den Aminogruppen der Aminosäuren und der Peptiden sehr reaktionsfähig. Diese Tatsache ist im Hinblick auf die physiologischen Wirkungen dieser halogenierten Alkylamine von Interesse.

Die erhöhte Reaktionsfähigkeit ist nicht nur auf den Umsatz mit NH_2 -Gruppen beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf Phenolate, Mercaptide, Carbamate, Thiocarbamate und andere Thioverbindungen, die sämtlich mit Halogenalkylaminen Kondensationsreaktionen eingehen. In einigen Fällen gelang es, die Kondensationsprodukte zu isolieren und näher zu charakterisieren, wie beispielsweise das Kondensationsprodukt aus Methyl-Di-(chloräthyl-)amin und Hexamethylentetramin. Auch chlorierte Chinone wie Chloranil, Tetranitromethan und verschiedene heterocyclische Verbindungen reagieren mit Halogenalkylaminen; doch sind die genauen Reaktionsverläufe nicht näher untersucht worden. Unter der Vielzahl der mit N-Losten zur Reaktion gebrachten Verbindungen hat sich bis jetzt keine gefunden, die hinsichtlich Umsetzungsgeschwindigkeit

keit und -zeit sowie wirtschaftlich vertretbarem Preis einen wirklichen Fortschritt für die militärische Entgiftungspraxis gebracht hätte. Die herkömmlichen Entgiftungsmittel, wie Chlorkalk, Dichloramin oder Monochloramin, reagieren nicht in befriedigendem Maße mit den N-Losten. Es bedarf konzentrierter Lösungen beziehungsweise Aufschlammungen dieser Entgiftungsmittel sowie der doppelten und dreifachen Einwirkungszeit im Vergleich zum S-Lost, um die Entgiftung des N-Losts in ausreichendem Umfange voranzubringen.

Um Verbindungen vom Typ der Stickstoff-Loste unschädlich zu machen, eignet sich für die Glas- und Porzellaneräte der Laboratorien am besten rauchende Salpetersäure oder Chromschwefelsäure. Mehrstündige Lagerung der Geräte in acetonischer Permanganatlösung bewirkt ebenfalls eine wenn auch verzögerte Entgiftung. Die Entgiftung mit Chlorkalk ist nur zu empfehlen, wenn man der Chlorkalkaufschlammung ausreichend Salzsäure zusetzt, um so Chlor in statu nascendi freizusetzen. Um die Stickstoff-Loste, falls sie als freie Basen vorliegen, im Gelände unschädlich zu machen, wendet man Natriumbisulfat an, und zwar in Wasser gelöst oder kristallin. Eine 3- bis 5%ige Natriumbisulfatlösung (eventuell noch mit verdünnter Salzsäure) kann zur „Entgiftung“ von Schutzbekleidung verwendet werden.* Zur Vorentgiftung wird in speziellen Fällen das beträchtliche Adsorptionsvermögen pulverförmiger Aktivkohle für derartige halogenierte Amine ausgenutzt. Über den Umfang der Verwendbarkeit der Chloramine zur Entgiftung der Stickstoff-Loste liegen noch keine abschließenden Untersuchungen vor.

Selbstverständlich kennt man hochwirksame Chloramine, die auch N-Loste zu zerstören vermögen, jedoch ist die Herstellung und Handhabung derartiger hochreaktiver Verbindungen technisch und auch ökonomisch problematisch. Es sind in

* Eine echte Entgiftung liegt hier nicht vor, denn das Bisulfat führt die freie Base lediglich in ihr wasserlösliches Salz über, welches im weiteren Verlauf des Entgiftungsvorganges leicht von der Schutzbekleidung abgespült werden kann.

diesem Zusammenhang hier folgende, technisch zugängliche Chloramine zu nennen: Tri- oder Hexachlormelamin, Methansulfonsäuredichloramid und Trichlorisocyanursäure. Soweit diese vorgenannten Chloramine in die Hände des chemischen Armeedienstes kamen (z. B. bei der faschistischen Wehrmacht und der US-Army), wurden nur die Lösungen dieser Verbindungen in Dichloräthan ausgegeben. Die Reaktionsfähigkeit solcher hochaktiver Chloramine läßt sie im unverdünnten Zustand mit einer Vielzahl organischer Verbindungen stürmisch, teilweise unter Flammenbildung reagieren. Die Schlagempfindlichkeit des pulverförmigen Methansulfonsäuredichloramids ist etwa vergleichbar mit der des Trinitrotoluols. Es ist daher verständlich, daß trotz der durchgreifenden Wirkung gegenüber den N-Lostverbindungen solche Chloramine nur bedingt militärisch bedeutsam sind. Interessanterweise gewinnt die oben genannte Trichlorisocyanursäure neuerdings als Zusatz zu desinfizierenden Waschmitteln Bedeutung, ein Umstand, der für kombinierte Waschentgiftungs- und Entseuchungsprozesse auch seitens der Armee Beachtung verdient.

V. Zur Pharmakologie und Toxikologie der tertiären aliphatischen Amine

Die tertiären Halogenalkylamine beziehungsweise die N-Loste im engeren Sinne gehören militärtoxikologisch zur Klasse der vorzugsweise hautschädigenden Kampfstoffe. In diesem Sinne weisen sie ähnliche und teilweise gleichartige Eigenschaften wie die S-Loste auf. Gegenüber den S-Lost-Verbindungen tritt die hautschädigende Wirkung meist um 2 bis 6 Stunden verzögert auf. Die Augenschädigung tritt jedoch im Vergleich zum S-Lost schneller auf. 0,007 mg N-Lost pro Liter Luft zeigen an den Augen schon nach 15 Minuten ihre Wirkung. Im Falle der Inhalation tertiärer Halogenalkylamine ist im Ver-

gleich zu den S-Lost-Verbindungen die lungenschädigende Wirkung stärker ausgeprägt.

Werden die Hydrochloride der N-Loste in wäßriger Lösung getrunken, so kommt es zu sehr schweren neurotoxischen Schädigungen mit fast ausschließlich tödlichem Ausgang. Bei der Resorption unterschwelliger Dosen dieser Amine wird eine Erschöpfung der Funktion der Nebennierenrinde festgestellt. Bei der Besprechung der Schwefel-Lost-Wirkungen haben wir bereits auf die Problematik der Dauer- und Spätschäden sowie der psychopathologisch-neurologischen Schäden eingehend hingewiesen. Auch beim N-Lost ist die Frage nach möglichen Spätschäden zu bejahen, wenngleich hier wenig veröffentlichtes Material vorliegt und sich dieses Material vorwiegend auf solche Schadensfälle bezieht, die im Zusammenhang mit einer erfolgten N-Lost-Therapie stehen.

Das Auftreten von Psychosen durch Schädigung mit N-Lost ist als erwiesen anzusehen. Solche Psychosen (Bewußtseins-trübung, Euphorie, Antriebssteigerung, motorische Unruhe, Wahnideen, optische und akustische Halluzinationen usw.) können vier Wochen und länger andauern.

Es sei an dieser Stelle nochmals auf die schon erwähnte Arbeit von *U. Spiegelberg* verwiesen. Dort wird eine vom fachärztlichen Standpunkt diktierte klare Darlegung der einschlägigen Spezialliteratur gegeben.

Die tertiären Halogenalkylamine wirken als Inhibitoren einer Reihe wichtiger Enzyme, wie Phosphokinase, Deaminase, Cholinoydase, und interessanterweise hemmen sie auch die Cholinesterasen, letztere natürlich nicht im gleichen Umfange wie die organischen Phosphorsäurederivate.

Über den in vivo-Wirkungsmechanismus der Halogenalkylamine ist viel diskutiert worden, da man mit der Klärung des Reaktionsgeschehens nicht nur in der Heilung eventueller Kampfstoffschädigungen weiter zu kommen hofft, sondern weil man damit vor allem wesentliche Aufschlüsse für die Therapie der Krebserkrankungen gewänne. Zu einer ab-

schließenden Klärung des Wirkungsmechanismus ist man jedoch bis jetzt noch nicht gelangt. Nach *W. C. J. Ross* wird angenommen, daß das in vivo-Verhalten der N-Loste in hohem Maße von der Beweglichkeit der 2-ständigen Chloratome abhängt und die Abspaltung dieser Chloratome zur Ausbildung einer biologisch besonders aktiven Radikalform mit alkylierenden Eigenschaften führt. Das auf solche Weise entstehende Aziridinion respektive die Äthylenimoniumstruktur reagiert dann leicht mit biologisch wichtigen Molekülgruppierungen, die aktive Wasserstoffatome besitzen, wie die Amino-, Imino- und Sulfhydrylgruppen, daß die gleichartigen Wirkungen der S-Loste und der N-Loste auf die strukturell nahe verwandte Sulfonium- und Imoniumstruktur zurückgeführt werden können:



Andererseits sind zahlreiche pathologische Erscheinungen der N-Loste nur mit der Anwesenheit des Stickstoffs im Molekül zu erklären. Das wird schon dadurch deutlich, daß in der Reihe der Dialkylsulfide der Ersatz der Halogenatome zu relativ harmlosen Verbindungen führt, während unter den halogenfreien Alkylaminen beziehungsweise Hydroxyalkylaminen sich noch zahlreiche Verbindungen mit ausgeprägter Hautwirkung befinden. So wirken das sekundäre Dioxydiäthylamin, das Dioxydiäthylmethylamin, das Dioxydiäthyläthylamin, das Dioxydiäthylpropylamin, das Oxyäthylisopropylamin, das Oxyäthylamin und viele andere hautreizend. Man denke in diesem Zusammenhang auch an die physiologisch so wirksamen Verbindungen Cholin und Muskarin, die strukturell den N-Losten nahestehen, für die es aber keine analogen Schwefelverbindungen gibt.

Nachstehend geben wir in Anlehnung an *W. P. Anslow* die toxischen Dosen einiger N-Loste wieder.

<i>N-Lost-Derivat</i>	<i>Tierart</i>	<i>LD₅₀ mg/kg</i>			
		<i>cutan</i>	<i>subcutan</i>	<i>i. v.</i>	<i>oral</i>
H N 1	Maus	13	1,2	—	—
	Ratte	17	1,0	0,5	—
	Kaninchen	≈ 15	—	≈ 2,0	—
H N 2	Maus	29	2,6	≈ 2,0	20
	Ratte	22	1,9	1,1	10
	Kaninchen	≈ 15	—	≈ 1,6	—
H N 3	Maus	7	2,0	—	—
	Ratte	4,9	—	0,7	—
	Kaninchen	19	—	2,5	—
H N 4	Maus	—	26	7,5	—
	Ratte	—	19	3,8	—
	Kaninchen	—	—	2,5	—

Hierbei bedeutet:

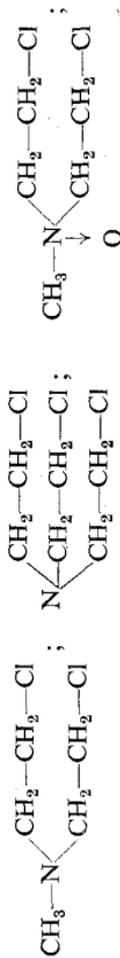
- H N 1 Äthyl-di-(2-chloräthyl)-amin-Hydrochlorid
H N 2 Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin-Hydrochlorid
H N 3 Tri-(2-chloräthyl)-amin-Hydrochlorid
H N 4 N,N,N',N'-tetra-(2-chloräthyl)-äthylendiamin-Dihydrochlorid

Die tödliche Dosis für den Menschen wird in der Literatur mit 6 bis 10 mg/kg angegeben.

Es wurde voranstehend schon mehrfach auf die Tatsache hingewiesen, daß die N-Lost-Verbindungen nach dem zweiten Weltkrieg Eingang in die Krebstherapie gefunden haben und für die Behandlung der Hämoblastosen, vornehmlich der Retikulosen und Lymphogranulomatosen, ferner zur Bekämpfung spezieller Sarkome, Plasmazytome und maligner epithelialer Tumore erfolgreich eingesetzt werden. Es ist bemerkenswert, daß im Verlauf der nahezu 15jährigen Entwicklungsgeschichte dieser Cytostatika der N-Lost-Reihe die chloräthylgruppentragenden Vertreter durch halogenfreie Äthyleniminoverbin-

Tabelle 10

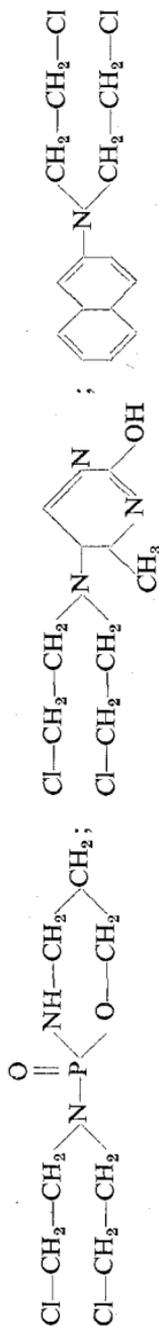
Auswahl einiger N-Löste, die als Cytostatika Bedeutung erlangt haben



(Dimitan, Dichloren)

(Trimitan, Sinalost)

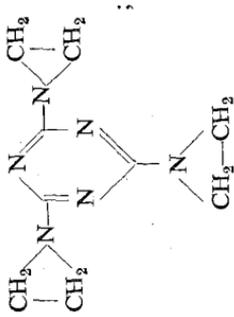
(Mitomen, Nitromin)



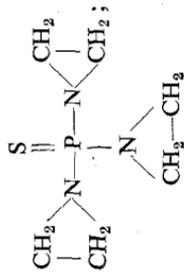
(Endoxan)

(Dopan)

(Chloronafina)

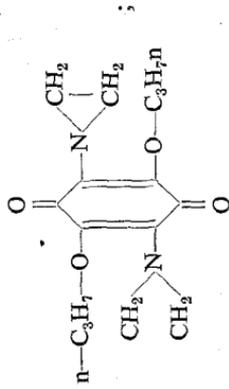


TEM (Tri-äthylmimino-melamin)

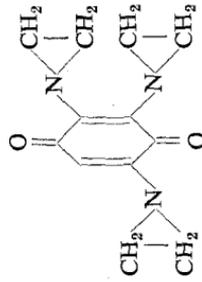


(Thio-TEPA)

(Triäthylmimino-)thiophosphat



(Bayer E 39)



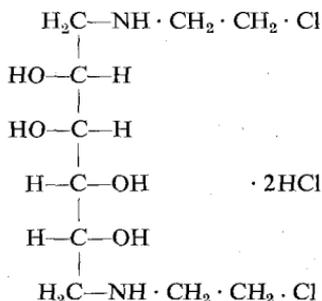
(Trenimon)

dungen zurückgedrängt wurden, was darauf hindeutet, daß die Äthyleniminogruppierung das wirksame Prinzip praktisch aller dieser N-Loste ist. Es wird bei der Entwicklung neuartiger Cytostatika darauf ankommen, die geeignete Transportform zu finden beziehungsweise den Molekülverband, der die Äthyleniminogruppierung an den eigentlichen Wirkungsherd heranhöhrt, ohne daß vorherige und zusätzliche unangenehme Nebenwirkungen auftreten. Bekanntlich sind bisher der Therapie mit N-Lost-Derivaten sehr enge Grenzen gesetzt, weil nicht nur entartete, sondern bei geringfügiger Überdosierung auch normale Zellen angegriffen werden. Unter diesem Gesichtspunkt stellt das Trenimon-Bayer (chemisch: 2,3,5-Tri(äthylenimino-)chinon) das bisher beste Cytostatikum dar, denn es zeigt eine um das 50fache gesteigerte Wirksamkeit gegenüber dem seinerzeit schon als sehr beachtlich empfundenen Bayer E 39 (Formel siehe Tab.10); es ist oral wirksam, hat geringe Nebenwirkungen auf das leukozytäre Blutbild und führt zur Rückbildung der Metastasen.

1959 konnten *H. J. Wolf* und *N. Gerlich* auf der 65. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin mitteilen, daß es gelungen ist, durch Trenimon Krebskranke soweit zu heilen, daß sie ihre Arbeitsfähigkeit wiedererlangten.

Bemerkenswerte Entwicklungen in der N-Lost-Reihe mit dem Ziel, neue Krebsheilmittel zu erschließen, sind in den letzten Jahren in Ungarn durchgeführt worden. *L. Vargha* gelang die Synthese einer inzwischen unter dem Handelsnamen Degranol erhältlichen N-Lost-Verbindung, die bei stark tumorhemmender Wirkung geringes allgemeintoxisches Verhalten zeigt. Chemisch handelt es sich bei Degranol um 1,6-di-(2-chloräthylamino-)1,6-desoxy-D-mannit-Dichlorhydrat (siehe Formel Seite 194). Wir geben nachstehend einige weitere Formelbilder solcher N-Loste wieder, die als Cytostatika Bedeutung erlangt haben (Tabelle 10). Wenn auch auf nähere Einzelheiten dieser Verbindungen im Rahmen dieses Buches nicht eingegangen werden kann, so ist doch von allgemeinem Interesse, wie durch

strukturelle Abwandlung eines Moleküls bestimmte gewünschte Eigenschaften „herausgearbeitet“ werden können und man so von einem ursprünglich als Massenvernichtungsmittel vorgesehenen chemischen Kampfstoff zu Heilmitteln gegen eine der furchtbarsten Krankheiten der Menschheit, den Krebs, gelangt.



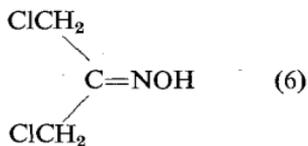
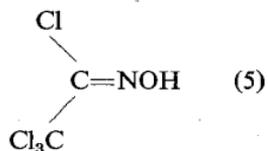
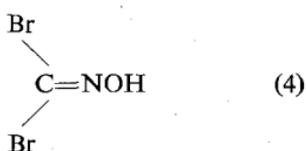
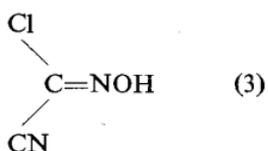
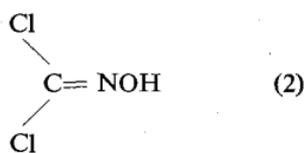
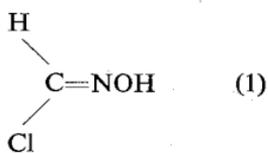
G. Halogenierte Oxime und andere Nesselstoffe

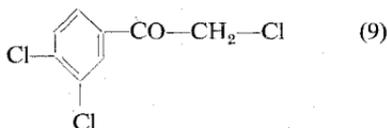
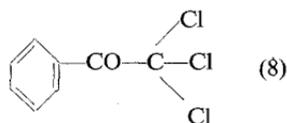
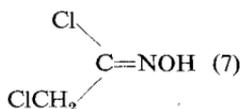
I. Allgemeines

Die Gruppe der sogenannten Nesselstoffe umfaßt hautschädigende Kampfstoffe, die sich im Gegensatz zum Schwefel- und Stickstoff-Lost durch eine sofortige Hautschädigung auszeichnen. *Hackmann* befaßte sich bereits 1934 mit dem möglichen Einsatz solcher hautwirksamen Verbindungen in einem eventuellen chemischen Krieg. 1938 wies *Leipert* auf diese als Offensivkampfstoffe geeigneten Gifte hin. 1940 beschäftigte sich *Mohler* eingehender mit den von ihm als Rotkreuz bezeichneten Verbindungen. In Deutschland haben sich in den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts neben anderen *Brintzinger* und seine Mitarbeiter mit diesen Verbindungen befaßt.

Ursprünglich rechnete man nur die Phosgenoxime zu den Nesselstoffen, doch ergab das genauere Studium anderer Oxime sowie einiger halogener Ketone, daß die charakteristische Nesselwirkung auch durch andere Verbindungen hervorgerufen wird. So kann man beispielsweise bei ω -Chloracetophenon oder bei symmetrischen Dichloracetone neben der intensiven Augenreizwirkung eine Nesselwirkung bei unmittelbarer Einwirkung auf die Haut feststellen. Interessant ist beispielsweise auch der Dichlordiäthyläther des Äthylendithioglykols, der sich ebenfalls durch eine Nesselwirkung auszeichnet (*Sartori*) und sich somit von dem verwandten Dichlordiäthylsulfid charakteristisch unterscheidet. Von den in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Stoffen mit unmittelbarer, vorherrschender Nesselwirkung sind folgende für diesen Typ der Kampfstoffe charakteristisch: Monochlorformoxim (1), Dichlorformoxim (2), Chlorcyanformoxim (3), Dibromformoxim (4), Trichlormethylchlorformoxim (5), Di-(Chlormethyl-)formoxim (6), Chlormethylchlorformoxim (7), ω -Trichloracetophenon (8) und ω -3,4-Trichloracetophenon (9).

Ihre Formeln sind:



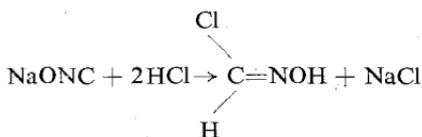


Drei der genannten Verbindungen sollen etwas eingehender beschrieben werden.

II. Physikalische Eigenschaften, Darstellung und Reaktionen

1. Monochlorformoxim

(auch *Formylchloridoxim* genannt) ist eine stechend, in großer Verdünnung blausäureartig riechende, kristalline Substanz, die bei 0°C längere Zeit haltbar ist. Bei Zimmertemperatur ist die Substanz schneller der Zersetzung unterworfen, bei 40°C verläuft die Zersetzung fast explosionsartig. Zur Darstellung setzt man knallsaures Natrium bei 0°C mit Salzsäure um:



Die Substanz ist in Petroläther nahezu unlöslich, schwer löslich in Schwefelkohlenstoff und leicht löslich in den übrigen organischen Lösungsmitteln sowie in Wasser, das über längere Zeit hinweg zersetzend auf die Substanz wirkt. Konzentrierte Salzsäure spaltet das Oxim quantitativ.

2. Dichlorformoxim (Phosgenoxim)

kristallisiert in hygroskopischen, leicht flüchtigen Prismen, die bei 39 bis 40°C schmelzen. Unter Normaldruck siedet die Verbindung bei 129°C (Siedepunkt bei 28 Torr 53 bis 54°C). Der Geruch ist unangenehm stechend. Absolut trocken aufbewahrt, ist die Substanz beständig. Feuchtigkeit und Licht wirken allmählich zersetzend auf sie ein.

Dichlorformoxim wird zum Beispiel dargestellt durch Reduktion von Trichlornitrosomethan, als Reduktionsmittel kann Schwefelwasserstoff oder Aluminiumamalgam benutzt werden. Ein modernes Verfahren erzeugt Dichlorformoxim durch kathodische Reduktion von Trichlornitromethan (*Brintzinger*).

Die Verbindung ist in Wasser und in organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Die wäßrige Lösung zersetzt sich allmählich unter Bildung von Hydroxylaminhydrochlorid. Alkalien und Ammoniak zersetzen die Substanz unter Gas- und Wärmeentwicklung. Kautschuk, Gummi und Kork werden von den Dämpfen des Dichlorformoxims angegriffen. In Gegenwart geeigneter Stabilisatoren kann Dichlorformoxim lagerfähig gehalten werden.

3. Trichlormethylchlorformoxim

(auch *Perchloracetaldoxim* genannt) wurde erstmalig 1952 in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben. Dieser interessante Nesselstoff ist bei gleichen physiologischen Eigenschaften wie die beiden eben genannten Verbindungen im Gegensatz zu ihnen eine beständige Verbindung, die jahrelang unzersetzt aufbewahrt werden kann. Das Trichlormethylchlorformoxim riecht stickoxydartig scharf; es kristallisiert in weißen Nadeln, die nach anfänglichem Sintern bei 60°C schmelzen; unter einem Druck von 15 Torr siedet die Substanz bei 100°C. Die Verbindung ist in Wasser kaum, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln dagegen gut löslich.

Das Trichlormethylchlorformoxim wird durch Chlorierung des Trichlormethylformoxims (Chloraloxim) dargestellt:



Über spezielle Reaktionen dieser Verbindung ist bisher nichts veröffentlicht worden.

Die Entgiftung der Halogenoxime bereitet keine Schwierigkeiten, weil sowohl mäßig starke Alkalilösungen wie auch die Mineralsäuren sehr rasch zersetzend auf die Halogenoxime wirken. Alkoholische oder wäßrige Ammoniaklösung zerstört diese Verbindungen ebenfalls in kürzester Zeit.

III. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Nesselstoffe

Die Nesselstoffe haben neben mehr oder minder starker Reizwirkung auf die Augen, den Nasenrachenraum und die Lunge vor allem eine akute Nesselwirkung. Diese Hautschädigung tritt ohne vorherige Latenzzeit auf. Es bilden sich zunächst schmerzhaft weiße Blasen und Quaddeln mit beträchtlichem Juckreiz, denen tiefe, langsam heilende Wunden folgen. Diese Erscheinungen können von starken Kopfschmerzen, Angstgefühlen und Krämpfen der Bronchialmuskulatur begleitet sein. Die Wirkung der Nesselstoffe erinnert an die durch gewisse Nesselquallen und Giftfische des Meeres, zum Beispiel durch das in der Nordsee vorkommende Petermännchen (*Trachinus Draco*), hervorgerufenen Symptome.

Im taktischen Gemisch mit anderen hautschädigenden Kampfstoffen, zum Beispiel mit 2,2'-Dichlordiäthylsulfid, dienen die Nesselstoffe dazu, durch den unmittelbaren Angriff auf die Haut das Eindringen der gefährlicheren Hautgifte zu beschleunigen und damit die Therapie zu erschweren.

Über den biochemischen Mechanismus dieser Nesselstoffwirkungen ist noch nichts Genaueres bekannt. Da die Erscheinungen aber sofort eintreten, kann man annehmen, daß das unveränderte Molekül und nicht seine Folgeprodukte die Giftwirkung hervorbringen. Eine unmittelbare Reaktion der Halogenatome dieser Oxime mit den —SH- und —NH₂-Gruppen beispielsweise der Eiweißverbindungen ist denkbar.

Zweiter Abschnitt

Vorbemerkung

Der zweite Abschnitt des speziellen Teils umfaßt zwei Gruppen militärtoxikologisch interessierender Giftstoffe. In der ersten Gruppe werden solche Substanzen besprochen, die auf Grund ihrer enormen Toxizität und ihrer Bedeutung für die zivile chemische Industrie unter Kriegs- oder Katastrophenbedingungen besondere Schutz- und Abwehrmaßnahmen notwendig machen. Unter Umständen ist auch der militärische Einsatz des einen oder anderen Giftstoffs dieser ersten Gruppe zu befürchten.

Die in der zweiten Gruppe dieses Abschnitts beschriebenen hochtoxischen Substanzen zählen zu den wichtigsten chemischen Massenvernichtungsmitteln, die gegenwärtig in den Arsenalen imperialistischer Staaten bereitgehalten werden.

Im Gegensatz zu den im ersten Abschnitt besprochenen synthetischen Giften zeichnen sich die nachstehend zu besprechenden hochtoxischen Verbindungen durch keinerlei äußerliche Reizerscheinungen aus. Es sind sämtlich Giftstoffe, deren Wirkung sich hauptsächlich auf das Nervensystem beziehungsweise auf lebenswichtige Enzymsysteme erstreckt.

Erste Gruppe

A. Cyanwasserstoffsäure (Blausäure)

I. Allgemeines

Die Cyanwasserstoffsäure ist einer der stärksten klassischen Giftstoffe. Die Bezeichnung „klassischer Giftstoff“ ist hierbei insofern gerechtfertigt, da seit dem zweiten Weltkrieg neuartige Giftstoffe bekannt wurden, die in ihrer Toxizität die Cyanwasserstoffsäure um ein Vielfaches übertreffen.

Als Kampfstoff wurde die 1782 von *Scheele* entdeckte Verbindung während des ersten Weltkriegs ausschließlich auf französischer Seite eingesetzt (im Gemisch mit Arsenichlorid, Zinntetrachlorid und Chloroform unter der Bezeichnung Vincennite). Diesem Einsatz war auf Grund des hohen Dampfdrucks und des niedrigen spezifischen Gewichts der Verbindung kein dauernder Erfolg beschieden. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, Mittel zu finden, mit denen eine hohe Cyanwasserstoffkonzentration in freiem Gelände erzielt werden kann. In den letzten Jahren mehren sich die Stimmen, daß es Möglichkeiten gibt, die für einen wirksamen Kampfstoffeinsatz erforderliche Konzentration des Gifts hinreichend lange aufrechtzuerhalten (eventueller Einsatz als gefrorene, das heißt feste Substanz).

Damit wäre die Cyanwasserstoffsäure als leicht zugängliches, billiges Gift in die vorderste Reihe chemischer Kampfstoffe aufzunehmen.

In den Konzentrationslagern des faschistischen Deutschlands sind mit Blausäure viele Menschen vergast worden. Dieser verbrecherische Gebrauch eines Gifts in derartigem Ausmaß findet in der Menschheitsgeschichte nicht seinesgleichen.

In den autobiographischen Aufzeichnungen des Kriegsverbrechers *Rudolf Höss*, ehemals Kommandant in Auschwitz, findet sich dazu folgendes Geständnis:

„Eichmann machte mich bekannt mit der Tötung durch die Motorenabgase in Lastwagen, wie sie bisher im Osten durchgeführt wurde. Dies käme aber für die zu erwartenden Massentransporte in Auschwitz nicht in Frage. Die Tötung durch Kohlenoxydgas, durch Brausen in einem Baderaum, wie die Vernichtung der Geisteskranken an einigen Stellen im Reich durchgeführt wurde, erforderte zuviel Baulichkeiten...

Ende November war in Berlin bei der Dienststelle Eichmann eine Dienstbesprechung des gesamten Judenreferats, zu der auch ich hinzugezogen wurde. Die Beauftragten Eichmanns in den einzelnen Ländern berichteten über den Stand der Aktionen und über die Schwierigkeiten, die der Durchführung der Aktionen entgegenstanden, wie Unterbringung der Verhafteten, Bereitstellung der Transportzüge, Fahrplankonferenz u. ä. Den Beginn der Aktionen konnte ich noch nicht erfahren. Auch hatte Eichmann noch kein geeignetes Gas aufgetrieben...

Im Herbst 1941 wurden durch einen Geheimen Sonderbefehl in den Kriegsgefangenenlagern die russischen Politruks, Kommissare und besonderen politischen Funktionäre durch die Gestapo ausgesondert und dem nächstgelegenen Konzentrationslager zur Liquidierung zugeführt. In Auschwitz trafen laufend kleinere Transporte dieser Art ein, die durch Erschießen in der Kiesgrube bei den Monopolgebäuden oder im Hof des Blocks II getötet wurden. Gelegentlich einer Dienstreise hatte mein Vertreter, der Hauptsturmführer Fritsch, aus eigener Initiative Gas zur Vernichtung dieser russischen Kriegsgefangenen verwendet, und zwar derart, daß er die einzelnen im Keller gelegenen Zellen mit den Russen vollstopfte und unter Verwendung von Gasmasken Zyklon B in die Zellen warf, das den sofortigen Tod herbeiführte...

In der ersten Zeit wurde dieses Giftgas, ein Blausäurepräparat, nur durch Angestellte der Firma Tesch & Stabenow unter

größten Vorsichtsmaßnahmen angewandt, später wurden einige SDG (Sanitätsdienstgrade) als Desinfektoren bei der Firma ausgebildet...

Beim nächsten Besuch Eichmanns berichtete ich ihm über diese Verwendung von Zyklon B und wir entschlossen uns, bei der zukünftigen Massenvernichtung dieses Gas zur Anwendung zu bringen.“

II. Physikalische Eigenschaften

Reine, wasserfreie Blausäure ist eine wasserhelle, leichtbewegliche Flüssigkeit mit einem an bittere Mandeln erinnernden Geruch*, die mit Wasser, Alkohol und Äther in jedem Verhältnis mischbar ist. Der Siedepunkt der Blausäure liegt bei $25,7^{\circ}\text{C}$, der Erstarrungspunkt bei $13,4^{\circ}\text{C}$. Das spezifische Gewicht bei 18°C wurde mit 0,6969 bestimmt, der Dampfdruck bei 18°C mit 567 Torr. Die Verdampfungswärme beträgt $210,7 \text{ cal/g}^{**}$. Die Flüchtigkeit bei 20°C ist 873000 mg/m^3 . Reine Blausäure ist bei Luftabschluß monatelang beständig; früher oder später zersetzt sie sich explosionsartig und geht dabei in eine braune bis schwarze Masse über. Beginnende Gelb- oder Braunfärbung wasserfreier Blausäure ist ein Alarmzeichen dafür, daß mit dieser spontanen Zersetzung zu rechnen ist. (Größte Vorsicht vor allem bei Blausäure, die in Glasampullen aufbewahrt wird!) Durch Zusatz geringer Mengen Mineral- oder Oxalsäure sowie durch SO_2 oder Calciumchlorid kann dieser Zerfall verhindert oder zumindest verzögert werden. Bei der Vernichtung von Kampfstoffmunition nach dem

* In reiner Form, gasförmig, flüssig oder in konzentrierter wäßriger Lösung reizt Blausäure bei kurzer Expositionszeit die Kehle und schmeckt bitter. Doch ist dieser Eindruck nur von kurzer Dauer, weil, abgesehen von sonstigen Giftwirkungen, die Substanz schon in kleinsten Mengen die Geschmacks- und Geruchsnerven lähmt.

** Ein Tropfen Blausäure verdunstet an der Luft so schnell, daß infolge der Verdunstungskälte ein Teil des Tropfens erstarrt.

zweiten Weltkrieg fand man, daß die in Granaten abgefüllte Blausäure durch solche stabilisierenden Zusätze noch zu 50% und mehr unzersetzt war. Blausäure-Luft-Gemische neigen in gewissen Grenzen bei Entzündung zur Explosion.

Blausäure ist eine schwache Säure, die bereits durch Kohlensäure aus ihren Salzen verdrängt werden kann.

III. Darstellung und Reaktionen

Für die industrielle Darstellung sind mehrere Verfahren entwickelt worden, die ausnahmslos auf katalytischen Vorgängen beruhen, zum Beispiel auf dem Umsatz von Ammoniak mit Kohlenoxyd bei 500 bis 700°C in Gegenwart von Al_2O_3 . Auch durch partielle Oxydation eines Ammoniak-Methan-Gemischs mit Luftsauerstoff an Platin beziehungsweise Platin-Rhodium-Netzkatalysatoren kann Blausäure dargestellt werden:

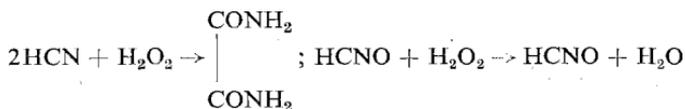


Die im Laboratorium benötigten Mengen stellt man durch Umsatz der Salze der Blausäure, zum Beispiel von Calciumcyanid, mit halbkonzentrierter Schwefelsäure dar; das entweichende HCN-Gas kann in einer gekühlten Vorlage kondensiert werden. Zur Erklärung der Reaktionen der Blausäure diskutiert man zwei Strukturformeln, eine Nitrilform $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$ und eine Isonitrilform $\text{H}-\text{N}=\text{C}$, doch dürfte die Nitrilform die vorwiegende Struktur sein.

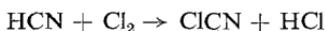
Blausäure reagiert mit Wasser schon bei gewöhnlicher Temperatur, wenn auch verhältnismäßig langsam. Endprodukt dieser hydrolytischen Spaltung ist die Ameisensäure, als deren Nitril die Blausäure zu betrachten ist:



Gegen Oxydationsmittel ist Blausäure nicht beständig. Die Einwirkung von Wasserstoffperoxyd führt unter geeigneten Bedingungen zur Bildung des ungiftigen Oxamids, sonst zur Bildung von Cyansäure, HCNO.

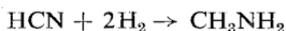


Chlor wirkt auf eine wäßrige Blausäurelösung unter Bildung des giftigen Chlorcyans ein:



Durch Chlor in alkoholischer Lösung wird Chloräthylidurethan gebildet.

Naszierender Wasserstoff reduziert die Blausäure zu Methylamin:



Natriumthiosulfat verwandelt die Blausäure in Gegenwart eines Oxydationsmittels, zum Beispiel Luft, in Rhodanwasserstoffsäure:



Zum qualitativen Nachweis der Cyanwasserstoffsäure bedient man sich meist der sehr empfindlichen Reaktion nach *Pertusi-Gastaldi*. Ein Filterpapierstreifen wird mit wäßriger Kupferacetatlösung und mit einer wäßrigen Lösung von Benzidinacetat getränkt. Dieses Reagenzpapier zeigt noch 0,01 mg/l Cyanwasserstoffsäure durch eine deutliche Blaufärbung an.

Zur quantitativen Bestimmung wird nach *Wieland* die Cyanwasserstoffsäure in überschüssige Jodlösung eingeleitet und das unverbrauchte Jod mit Thiosulfat zurücktitriert:



IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Blausäure

Die Literatur über die physiologischen Wirkungen der Blausäure und ihrer Salze ist recht umfangreich, weil die Blausäure und ihre Salze in Wissenschaft und Technik vielerlei Verwendung finden (Verwendung beispielsweise für organische Synthesen, als Schädlingsbekämpfungsmittel, in der Galvanoplastik, in der Photographie usw.). Daneben spielen noch die suizidalen Anwendungen eine Rolle. Blausäure- beziehungsweise Cyanidvergiftungen sind überwiegend akuter Natur, chronische Vergiftungen sind äußerst selten. Nach *Muntsch* ist die Vergiftung nicht nur durch Inhalation oder durch beabsichtigte beziehungsweise unbeabsichtigte Einnahme des Gifts möglich, sondern auch infolge Aufnahme der Blausäure durch die Haut.

Als tödliche Dosis für den Menschen gelten folgende Werte:

für Blausäure	1,0 mg/kg Körpergewicht
für Calciumcyanid	2,5 mg/kg Körpergewicht
für Natriumcyanid	1,8 mg/kg Körpergewicht

Es ist aber zu beachten, daß die individuelle Empfindlichkeit für Blausäure sehr unterschiedlich sein kann. So teilt *Moeschlin* einen von *Liebowitz* beobachteten Fall mit, bei welchem ein Patient einen Blutspiegel von 20 mg % Blausäure (das sind etwa 30 mg/kg!) aufwies und der trotzdem ohne Anwendung einer spezifischen Therapie diese Vergiftung überlebte.

Der MAK-Wert für Blausäure liegt bei 10 ppm; bei 100 bis 150 ppm kann der Tod bereits innerhalb einer halben bis einer Stunde und bei 300 ppm schon nach wenigen Minuten eintreten. Für feldmäßige Bedingungen gelten 50 bis 60 ppm als höchstzulässige Konzentration in der Atmosphäre (mehrstündiger Aufenthalt führt auch hier zu Vergiftungssymptomen).

Für den Affen, den Hund und die Katze beträgt nach *Flury* die letale Konzentration in der Atemluft 0,35 mg/l (317 ppm); liegt eine derartige Konzentration vor, so tritt der Tod praktisch

sofort ein. Bei 0,2 mg/l (181 ppm) sterben die obengenannten Tiere nach 5 bis (maximal) 10 Minuten.

Die schädliche Dosis für Blausäure ist nicht exakt zu bestimmen, da die Giftwirkung von der Konzentration des Gifts in der Atemluft abhängig ist. Der menschliche Körper ist in der Lage, einen gewissen Prozentsatz der eingeatmeten Blausäure durch Überführung in Thiocyanat zu entgiften, diese Fähigkeit ist jedoch individuell verschieden.

Die Vergiftungserscheinungen einer akuten Blausäurevergiftung sind unterschiedlich, je nach der eingeatmeten oder der eingenommenen Blausäuremenge.

Sind größere Giftmengen zur Einwirkung gekommen, stürzt der Vergiftete entweder plötzlich tot zusammen, oder der Tod tritt unter höchster Atemnot und Krämpfen, die oft von schrillen Schreien begleitet sind, sowie unter einer maximalen Pupillenerweiterung innerhalb weniger Minuten ein.

Sind geringe Mengen Blausäure vom Organismus aufgenommen worden, so sind die ersten Vergiftungssymptome Reizerscheinungen der Schleimhäute, Kratzen im Hals, Rötung der Augenbindehaut, Gliederschwere, Brechreiz und Stirndruck. Mittlere Dosen bewirken dyspnoische Unruhe, bei rosiger Gesichtsfarbe (typisch!) ausgesprochene Angstgefühle, Atembeschleunigung, Schwindelgefühl, tetanische und klonisch-tonische Krämpfe. Wird in diesem Stadium ärztlicherseits nicht eingegriffen, geht die Vergiftung in ein asphyktisches Stadium mit Verflachung der Atmung, Absinken der Körpertemperatur und tiefer Bewußtlosigkeit über, bis durch Herzstillstand dann der Tod eintritt.

Patienten, die eine Blausäurevergiftung überstanden haben, können gegebenenfalls als Folge der erlittenen Gehirnasphyxie neurologische Störungen als Spätwirkung zeigen (analog denen nach akuten Kohlenmonoxydvergiftungen).

Die Literatur nennt hier cerebellar-spastisch-ataktische Störungen, Hypertonie der Muskulatur mit gesteigerten Reflexen, vegetative Störungen usw. Diesen Erscheinungen kommt im

Hinblick auf die Tabunschädigungen erhöhtes Interesse zu.

G. Hertting und Mitarbeiter haben in einer Arbeit über die chronische Verabreichung akut toxischer Dosen von NaCN an Hunden³⁸ zu Recht festgestellt, daß die verschiedengradige Schädigung cerebraler und cerebellarer Zentren eine Erklärung für die große Vielfalt der Vergiftungssymptome darstellen. So können bisweilen Vergiftungsbilder echter Cranioplegien, extrapyramidaler Erkrankungen vom Typ des Parkinsonsyndroms aber auch poliomyelitische Erscheinungen auftreten.

Die Verfasser beantworten die Frage einer allfälligen Kumulation von Thiocyanationen als potentieller Faktor einer chronischen Schädigung dahingehend, daß die aus Cyanid entstehenden Thiocyanationen für die Entwicklung von Dauerschäden ätiologisch bedeutungslos sind. An Hand von Tierversuchen ließ sich zeigen, daß die auf dem Höhepunkt der akuten Vergiftung auftretenden anoxischen Schädigungen bestimmter Ganglienzellen des Zentralnervensystems den Ausgangspunkt für die Entwicklung degenerativer Veränderungen im Verlaufe wiederholter Cyanideinwirkungen darstellen. Ausmaß und Lokalisation dieses in der akuten Vergiftungsphase entstandenen Ganglienzellschadens kommt demnach die entscheidende Bedeutung für auftretende Spät- und Dauerwirkungen zu.

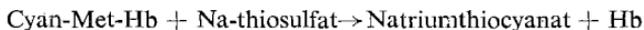
Zum biochemischen Mechanismus kann kurz das Folgende gesagt werden. Die Blausäurevergiftung beruht auf einer Lähmung des Atemzentrums. Nach *Warburg* wird die intrazelluläre Gewebsatmung dadurch gehemmt, daß das für Zellatmung unentbehrliche Eisen des Atmungsferments in eine katalytisch unwirksame Form übergeführt wird, so daß kein Sauerstoff mehr vom Oxyhämoglobin auf die Gewebe übertragen werden kann, obwohl der Sauerstofftransport im Blut, im Gegensatz zu einer kleinen Kohlenmonoxydvergiftung, nicht beeinträchtigt ist. Die Leichenfäulnis setzt bei Blausäurevergifteten oftmals später ein als normal, da die Oxydationsfermente der für die Leichenfäulnis verantwortlichen Mikroorganismen

durch die noch vorhandene Blausäure gelähmt oder vergiftet werden.

V. Erste Hilfe und Hinweise für die Behandlung bei Blausäurevergiftungen

Schnellste Entfernung aus dem Bereich der Giftwirkung ist oberstes Gebot der Hilfeleistung. Bei Atemstillstand wende man sofort künstliche Atmung an, die auch bei vermeintlichem Herzstillstand fortzusetzen ist und erst abgebrochen werden darf, wenn sichere Todeszeichen vorliegen. Nach *Moeschlin* wird der Injektion von Methylenblau oder noch besser Natriumnitrit und Natriumthiosulfat sowie der Inhalation von Amylnitrit größte Bedeutung für eine wirksame Behandlung bei Blausäurevergiftungen beigemessen.*

Die Wirksamkeit der Nitrit-Thiosulfatbehandlung beruht darauf, daß die Affinität des Cyanidions zum Methämoglobin größer ist als zu den Gewebsfermenten. Wenn man also durch die Verabreichung von Nitriten Methämoglobin erzeugt, „lenkt“ man sozusagen das Cyanid von den gefährdeten Fermenten ab; gleichzeitig muß man nun aber den für den lebensnotwendigen Sauerstofftransport im Blut nicht geeigneten Cyanid-Methämoglobin-Komplex schnell wieder entgiften – und dies geschieht durch das unmittelbar anschließend verabfolgte Natriumthiosulfat, welches das Cyanid in ungiftiges Thiocyanat überführt:



Es ist angebracht, hier die Erste-Hilfe-Anweisung wiederzugeben, wie sie von der *DEGUSSA, Deutsche Gold- und Silberscheideanstalt* vorm. Roessler, Frankfurt/M., ausgearbeitet wurde.³⁹

* *Muntsch* dagegen behauptet, daß die Natriumnitrit- und die Amylnitritbehandlung bei einer tödlichen Blausäurevergiftung nicht lebensrettend wirken und diesen Mitteln nur prophylaktische Bedeutung zukäme.

„Ruhe bewahren! Schnell handeln! Den Verunglückten aus der giftigen Atmosphäre herausbringen, evtl. benetzte und alle einengenden Kleidungsstücke sofort abreißen, den Patienten warm halten (Decken, Heizkissen) und durch einen zweiten Helfer Sanitäter und Arzt benachrichtigen lassen!

A) Ist der Patient *noch bei Bewußtsein*, so zerbrich alle 5 Minuten eine Amylnitritampulle und lasse den Verunglückten 10 bis 15 sec lang das Amylnitrit einatmen, jedoch insgesamt nicht mehr als 8mal. Falls Cyanide verschluckt wurden, so rühre eine Mischung von 2 g Fe(II)-Sulfat und 10 g Magnesiumoxyd in 100 ccm Wasser an, gib dem Verunglückten diese Mischung zu trinken (nie bei Bewußtlosen!) und führe Erbrechen herbei.

B) Ist der Verunglückte *bewußtlos*, so führe sofort eine kräftige künstliche Atmung durch nach der Methode *Schäfer* oder mittels eines Sauerstoffgerätes oder einer Elektrolunge. Gib Amylnitrit wie unter A) und spritze zusätzlich 2 ccm Lobelin und 1,7 ccm Coramin* unter die Haut. Unterbrich die künstliche Beatmung nicht, insbesondere nicht durch einen Transport ins Krankenhaus, und führe sie bis zur Rückkehr des Bewußtseins durch.

Sobald der Arzt eingetroffen ist, wird empfohlen, daß dieser langsam 10 ccm einer 4%igen Natriumnitritlösung und anschließend durch die gleiche Kanüle 25 ccm einer 50%igen Natriumthiosulfatlösung spritzt. Jede Gabe von Opiaten ist kontraindiziert.

C) Gelangte Cyanid in Wunden oder Hautabschürfungen oder spritzte flüssige Blausäure auf die Haut, so spüle man kräftig mit Wasser und anschließend mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung. Brandwunden von schmelzflüssigem Cyanid dürfen nur durch den Arzt behandelt werden. Bei Spritzern ins Auge muß eine besonders sorgfältige und lang andauernde Spülung stattfinden und der Patient dem Augenarzt zugeführt werden.“

* In der Deutschen Demokratischen Republik entspricht dem Coramin das Corvitol oder das Citocor.

Neuerdings erwiesen sich im Tierversuch organische Cobaltkomplexe (z. B. EDTA—Co₂) als bestens geeignete Antidots bei Blausäurevergiftungen (*Paulet*). Sollten sich diese eindrucksvollen Ergebnisse in der Klinik bestätigen, hätte man die bestmögliche Therapie gefunden.

B. Arsenwasserstoff

I. Allgemeines

Bereits im ersten Weltkrieg versuchte man die enorme Giftigkeit des Arsenwasserstoffs für die chemische Kriegführung auszunutzen, doch gab man seinerzeit diese Versuche wieder auf, weil sich wegen der Unbeständigkeit und der hohen Flüchtigkeit keine wirksamen Konzentrationen erzielen ließen (*Sartori*). In neuerer Zeit wies nun *Lendle* in einem Vortrag vor beamteten Ärzten der Bundesrepublik (gehalten an der Bundeschule für zivilen Luftschutz in Bad Godesberg) mit Nachdruck auf den Arsenwasserstoff als chemisches Kampfmittel hin. Es finden sich bei *Lendle* folgende aufschlußreiche Worte:⁴⁰

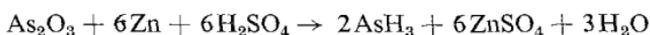
„... AsH₃ und HCN hat man noch am Beginn des letzten Krieges als praktisch wenig bedeutend beurteilt, weil man noch nicht übersah, daß damals schon Möglichkeiten bestanden, diese Stoffe in genügend hohen Konzentrationen zur Einwirkung zu bringen... Es ist wichtig zu wissen, daß es heute gelingt, durch Einsatz von Aluminiumarsenid bei genügender Luftfeuchtigkeit über viele Tage mäßige oder auch höhere Konzentrationen des Gases sogar im freien Gelände zu erzeugen...“

II. Physikalische Eigenschaften

Der 1755 von *Scheele* entdeckte Arsenwasserstoff ist ein farbloses, unangenehm knoblauchartig riechendes Gas, das bei $-58,5^{\circ}\text{C}$ siedet und bei -111°C schmilzt. Die Dichte des flüssigen Arsenwasserstoffs beim Siedepunkt ist 1,621, das Litergewicht des Gases beträgt 3,24 g. Arsenwasserstoff ist gering wasserlöslich, die Löslichkeit in Terpentinöl ist gut. In reinem Zustand ist Arsenwasserstoff beständig, er zersetzt sich jedoch beim Erwärmen unter Abscheidung von Arsen.

III. Darstellung und Reaktionen

Arsenwasserstoff bildet sich bei der Einwirkung von naszierendem Wasserstoff auf Arsenverbindungen, zum Beispiel:



Zur Darstellung größerer Mengen zersetzt man Arsenide, zum Beispiel Zinkarsenid, mit verdünnten Säuren:



Diese Zersetzung kann auch durch Wasser, zum Beispiel durch die Luftfeuchtigkeit, bewirkt werden:



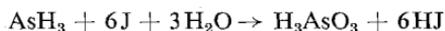
Arsenwasserstoff als starkes Reduktionsmittel ist gegen Oxydationsmittel sehr unbeständig, er verbrennt mit fahlblauer Flamme zu Arsenrioxyd und Wasser:



Das Reduktionsvermögen zeigt sich auch im Verhalten gegen wäßrige Silbernitratlösung, aus der Arsenwasserstoff metallisches Silber fällt:



Man macht sich die Reaktion zum analytischen Nachweis zunutze, indem man mit Silbernitratlösung getränktes Filterpapier verwendet. Der auftretende schwarze Fleck ist jedoch nicht spezifisch, da auch Antimon- und Phosphorwasserstoff diese Schwärzung ergeben. Zur quantitativen Bestimmung kann man den Arsenwasserstoff in Wasser einleiten und diese Lösung mit n/100 Jodlösung in Gegenwart von gelöster Stärke titrieren:



Eine andere quantitative Bestimmungsmethode beruht auf der Umsetzung mit schwach schwefelsaurer Kaliumjodatlösung, indem man das ausgeschiedene Jod mit Thiosulfat titriert:



Bei der Umsetzung von Arsenwasserstoff mit Silberdiäthylthiocarbamat erhält man einen stabilen, löslichen Farbkomplex, dessen Farbtiefe in weiten Bereichen der Arsenkonzentration proportional ist. Diese Umsetzung eignet sich zur kolorimetrischen AsH_3 -Bestimmung.

Zur Entgiftung des Arsenwasserstoffs im Laboratorium kann man sich einer der genannten Methoden bedienen. Die Entgiftung hoher Konzentrationen im Freien ist schwierig und kostspielig. Im allgemeinen wird durch die natürliche Luftbewegung das giftige Gas schnell verdünnt und so seine Wirkung abgeschwächt.

IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Arsenwasserstoffs

Arsenwasserstoff ist ein Blut- und ein Nervengift, wobei die Wirkung als Nervengift vorwiegend das Zentralnervensystem betrifft, während die peripheren Nerven unbeeinflusst bleiben. Das klinische Bild einer Arsenwasserstoffvergiftung, das sich, mit Ausnahme schwerster Vergiftungen, nach einer Latenzzeit

von 4 bis 5 Stunden zeigt, wird durch eine akute Hämolyse mit all ihren Folgeerscheinungen charakterisiert. Erste Anzeichen sind Kältegefühl und Parästhesien in den Extremitäten, allgemeine Übelkeit mit Erbrechen und Kopfschmerzen. Der Harn ist 8 bis 12 Stunden nach der Gifteinwirkung auf Grund seines Gehalts an Hämoglobin und Hämosiderin neben Methämoglobin rot bis dunkelrot gefärbt.

Die Haut nimmt anfangs eine blaßgelbliche, später eine dunkelrote Farbe an, wobei auch die Skleren durch frei werdenden Blutfarbstoff sich intensiv gelbrot färben. Durch die Hämolyse werden Nieren, Milz und Leber schwer geschädigt. Hämolytischer extrahepatischer Ikterus, Urämie sowie zentrale Lähmung durch Anoxämie führen in schweren Fällen zum Tod.

Der Tod infolge akuter Arsenwasserstoffvergiftung erfolgt meist erst nach Tagen (zwischen 2 und 8), und zwar mit allen Anzeichen eines körperlichen Verfalls. Im letzten Stadium der Krankheit leidet der Vergiftete an Atemnot, gegebenenfalls tritt Cyanose auf, auch Delirien und Krämpfe stellen sich ein. Von den in der Literatur bekannt gewordenen Vergiftungen mit Arsenwasserstoff endeten im Mittel etwa 30% tödlich.

Als sofort tödliche Konzentration gibt *Lehmann* 5 mg/l Luft an. Der letale Ausgang einer Arsenwasserstoffvergiftung kann bereits durch $300 \text{ cm}^3/\text{m}^3$ Luft (0,03 Vol.%) bewirkt werden. Noch in einer Verdünnung von 1 : 20000 wirkt der Arsenwasserstoff als schweres Gift (*Taeger*).

Der MAK-Wert ist mit 0,05 ppm festgelegt worden.

Tiere zeigen unterschiedliche Empfindlichkeit gegen Arsenwasserstoff. Nach *Flury-Zernik* sind Frösche widerstandsfähiger als Mäuse und diese wiederum widerstandsfähiger als Katzen oder Hunde. Sehr empfindlich sind beispielsweise Kanarienvögel, weshalb vorgeschlagen wurde, in durch Arsenwasserstoff gefährdeten Räumen als Gasindikator Käfige mit diesen Vögeln anzubringen (*Flury-Zernik*).

Der Wirkungsmechanismus des Arsenwasserstoffs wird mit einer Blockierung des Enzyms Katalase in den Erythrozyten erklärt

(Jung). Das sich dadurch bildende Wasserstoffperoxyd löst die hämolytische Wirkung aus. Es sind jedoch noch nicht alle Faktoren des Vergiftungsbildes hinsichtlich des ihnen zugrunde liegenden Mechanismus aufgeklärt.

V. Erste Hilfe und Hinweise für die Behandlung bei Arsenwasserstoffvergiftungen

Bei Atemnot ist Sauerstoffzufuhr nötig. Durch den Arzt ist sofort BAL* zu verabreichen.

Zur Alkalisierung des Urins sind fortlaufend Gaben von Na_2CO_3 und Natriumzitat, eventuell isotonische Natriumbicarbonatlösungen i.v. zur Anregung starker Diurese nützlich. Flüssigkeitszufuhr durch Traubenzuckerinfusionen ist ebenfalls zu empfehlen. Die Anämie wird durch Bluttransfusion bekämpft. Bei Kollapserscheinungen wende man periphere Stimulantia an.

C. Phosphorwasserstoff

I. Allgemeines

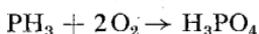
Auch der Phosphorwasserstoff ist ein starkes Nerven- und Stoffwechselgift, er spielt toxikologisch bei den Seestreitkräften eine Rolle. *Muntsch* weist auf die Vergiftungsmöglichkeit mit Phosphorwasserstoff auf U-Booten und Torpedobooten hin. Bei unsachgemäßem Umgang mit den Torpedoleuchtspitzen kann sich Phosphorwasserstoff (aus Calciumphosphid) bilden. Derartige Vergiftungen sind während des Kriegs bei allen Seemächten aufgetreten.⁴¹

* BAL ist eine in der internationalen medizinischen Literatur eingebürgerte Kurzbezeichnung für „British-Anti-Lewisit“. Es wird unter den verschiedensten Firmennamen gehandelt, in der DDR zum Beispiel als Dithioglyzerin (Rodleben).

II. Physikalische Eigenschaften

Man kennt vom Phosphor zwei leichtflüssige Wasserstoffverbindungen: das bei gewöhnlicher Temperatur gasförmige Phosphin (PH_3) und das bei gewöhnlicher Temperatur flüssige Diphosphin (P_2H_4).

Phosphin ist ein farbloses, unangenehm nach fauligen Fischen oder Knoblauch riechendes Gas, das verflüssigt bei $-87,4^\circ\text{C}$ siedet und bei -133°C erstarrt. Es ist etwas wasserlöslich. Auf etwa 150°C erhitzt, verbrennt es zu Phosphorsäure:



Enthält Phosphin noch Spuren von Diphosphin, was normalerweise der Fall ist, so ist es selbstentzündlich. Das Diphosphin läßt sich durch Eiskühlung als Kondensat aus dem Phosphin abscheiden. Diphosphin siedet bei $51,7^\circ\text{C}$, sein Schmelzpunkt beträgt -99°C .

III. Darstellung und Reaktionen

Reines Phosphin erhält man durch Einwirkung von Wasser oder besser von Kalilauge auf Phosphoniumjodid (PH_4)₂J. Ähnlich wie der Arsenwasserstoff läßt sich Phosphorwasserstoff durch Zersetzen der Phosphide des Calciums, des Magnesiums, des Zinks, des Aluminiums usw. darstellen. Bei dieser Darstellung ist jedoch in geringer Menge Diphosphin beigemischt. Das ist auch dann der Fall, wenn man Phosphorwasserstoff durch Einwirkung von Kalilauge auf weißen Phosphor darstellt:



Mit seinen chemischen Eigenschaften und Reaktionen nimmt der Phosphorwasserstoff eine Mittelstellung zwischen dem Ammoniak und dem Arsenwasserstoff ein. Von letzterem unterscheidet er sich durch das wegen seiner Verwandtschaft zum

NH_3 noch vorhandene Vermögen, Phosphoniumionen zu bilden. Das Reduktionsvermögen des Phosphorwasserstoffs ist nicht so stark wie das des Arsenwasserstoffs, aber bereits wesentlich ausgeprägter als das des Ammoniaks. Spezielle Reaktionen interessieren hier nicht, sie finden sich in den Handbüchern der anorganischen Chemie.

Nachweis und Bestimmungsmethoden lese man in den zusammenfassenden Arbeiten von *G. Laue* nach.

IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Phosphorwasserstoffs

Etwa 800 bis 1000 cm^3 Phosphorwasserstoff je Kubikmeter Luft (0,08 bis 0,1 Vol %) wirken auf den menschlichen Organismus innerhalb von 5 bis 10 Minuten tödlich. Die Vergiftungssymptome ähneln denen der Arsenwasserstoffvergiftung, jedoch fehlt die starke Hämolyse, die nur bei genügender Sauerstoffzufuhr und mindestens 150 bis 200 mg Phosphorwasserstoff pro Kubikmeter Luft auftritt.

Typisch sind bei einer Phosphorwasserstoffvergiftung Erbrechen, Kopfschmerzen, Atemnot und Herzschädigung, der Puls ist verlangsamt, die Pupillen sind meist weit geöffnet, Schmerzen in der Zwerchfellgegend sowie hinter dem Brustbein und im Hinterkopf treten auf. Mitunter kommt es zu verstärkten Atmungsgeräuschen und trockenem Husten; Schwindelgefühle mit allmählichem Bewußtseinsverlust führen zum Tode durch Lungenödem sowie durch Lähmung der motorischen Zentren und der Herzmuskulatur. Wird durch ärztliche Kunst der Vergiftete am Leben erhalten, können Leber- und Nierenschädigungen als Folge der Gifteinwirkung auftreten.

Tiere zeigen gegenüber dem Phosphorwasserstoff unterschiedliche Empfindlichkeit. Frösche haben gegenüber den Warmblütern die größte Widerstandsfähigkeit.⁴²

V. Erste Hilfe bei Phosphorwasserstoffvergiftungen

Die Angaben über die bei Phosphorwasserstoffvergiftungen anzuwendende Erste Hilfe sowie über die weitere Behandlung sind recht spärlich. Es wird Sauerstoffzufuhr und die Verabreichung von Herz- und Kreislaufmitteln sowie von Calciumgluconat und Natriumthiosulfat i. v. empfohlen (*Muntsch und Moeschlin*).

D. Die Carbonyle

I. Allgemeines

Die enorme Giftigkeit des Kohlenmonoxyds, seine einfache und wirtschaftliche Darstellung erweckten bereits im ersten Weltkrieg das Interesse der Kampfstoffspezialisten. Die physikalischen Eigenschaften dieses Gases schlossen jedoch eine Anwendung als chemischer Kampfstoff aus. Deshalb versuchte man, an Stelle des Kohlenmonoxyds Metallcarbonyle, das heißt Kohlenoxydverbindungen der Metalle, zum Einsatz zu bringen, weil diese Carbonyle in Gegenwart geeigneter Katalysatoren in Metall und Kohlenoxyd zerfallen. Ein solcher Katalysator ist beispielsweise die Aktivkohle der Maskenfilter.

Heute interessieren die äußerst reaktionsfähigen Metallcarbonyle weitaus mehr im Hinblick auf ihre allgemeintoxische Wirkung als Nervengifte. Ob ihnen sowie anderen metallorganischen Verbindungen, beispielsweise dem Bleitetraäthyl, neben den Nervengiften aus der Reihe der organischen Phosphorsäureester und der Fluorcarbonsäurederivate noch militärchemische Bedeutung zukommt, kann hier nicht entschieden werden. Ihre interessanten toxikologischen Eigenschaften rechtfertigen allerdings eine Erörterung.

Die um 1890 von *Mond* und *Langer* entdeckte Verbindungs-
klasse der Metallcarbonyle rechnet man heute zu den Komplex-
verbindungen. Doch nehmen die Carbonyle unter den Kom-
plexverbindungen insofern eine Sonderstellung ein, als ihre Zu-
sammensetzung nicht durch das Streben nach einer beständigen
Koordinationszahl der in Frage kommenden Metalle bestimmt
wird. Ausschlaggebend ist die Tendenz zur Ausbildung ab-
geschlossener Elektronenschalen.⁴³

Abgesehen von einer möglichen militärchemischen Verwendung
einer Carbonyle kommt heute diesen Verbindungen insofern
technische Bedeutung zu, als wichtige Verfahren der Erzauf-
bereitung sowie der Reindarstellung gewisser Metalle auf der
Fähigkeit zur Carbonylbildung der in Frage kommenden Me-
talle aufbauen. Auch als Katalysatoren finden die Carbonyle
Verwendung. Ihr Einsatz, vor allem der des Eisenpentacarbonyls,
als Antiklopfmittel hat nur noch historisches Interesse. In den
letzten Jahrzehnten haben sich besonders *Hieber* und seine Mit-
arbeiter um die Erforschung der Carbonyle verdient gemacht.

II. Spezielle Carbonyle

Von folgenden Metallen sind Carbonyle bekannt geworden:
Chrom, Molybdän, Wolfram, Mangan, Rhenium, Eisen, Ru-
thenium, Osmium, Cobalt, Rhodium, Iridium, Nickel. Wir
wollen nur zwei typische Vertreter der Metallcarbonyle, das
Nickeltetracarbonyl und das Eisenpentacarbonyl, besprechen,
wobei es dahingestellt sein soll, ob nicht auch andere Carbonyle
von militärchemischem Interesse sein können.

1. Eisenpentacarbonyl

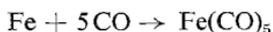
a) *Physikalische Eigenschaften*

Eisenpentacarbonyl ist eine gelbliche Flüssigkeit vom Siede-
punkt $102,7^{\circ}\text{C}$ (767 Torr), die bei -20°C schmilzt. Die Dichte
bei 18°C ist 1,466, die Verdampfungswärme wird mit $39,45 \text{ cal/g}$

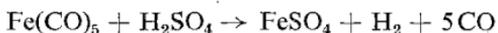
angegeben. Der Dampfdruck bei 18°C beträgt 18 Torr, die Flüchtigkeit bei dieser Temperatur 310 mg/l. Beim Erhitzen auf etwa 200°C zerfällt Eisenpentacarbonyl in Eisen und Kohlenmonoxyd. Der Zerfall tritt in Gegenwart von Aktivkohle schon bei gewöhnlicher Temperatur ein. Unter Luftwirkung und ultravioletter Bestrahlung sind die Zerfallsprodukte Kohlenmonoxyd und Eisenoxyd. Eisenpentacarbonyl ist in Wasser unlöslich, dagegen gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

b) Darstellung und Reaktionen

Nach *Mond* erhält man Eisenpentacarbonyl, wenn man Kohlenmonoxyd bei 150 bis 200°C unter einem Druck von etwa 150 atü auf feinverteiltes Eisen einwirken läßt:

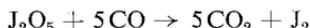


Wasser wirkt zersetzend auf das Eisenpentacarbonyl. Wasserstoffperoxyd zersetzt es unter Abscheidung von kolloidalem Eisen. Chlor reagiert heftig mit Eisenpentacarbonyl unter Bildung von Eisenchlorid und Kohlenmonoxyd. Konzentrierte Schwefelsäure und auch Salpetersäure wirken in folgender Weise ein:



In alkoholischer Natrium- oder Kaliumcarbonatlösung löst sich das Eisenpentacarbonyl gut und wirkt in dieser Form besonders intensiv reduzierend, es führt zum Beispiel Nitrobenzol in Anilin oder Ketone in Alkohole über. Zum Nachweis der Carbonyle, besonders des Eisenpentacarbonyls und des Nickel-tetracarbonyls, kann man sich im einfachsten Falle des starken Reduktionsvermögens dieser Verbindungen bedienen. So wird beispielsweise aus ammoniakalischer Silbernitratlösung elementares Silber und aus wäßriger Palladiumchloridlösung Palladium abgeschieden.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Zersetzung der Carbonyle mit konzentrierter Schwefelsäure und im Nachweis der Metalle durch die üblichen Reaktionen (Eisen mit Ammoniumrhodanid oder mit Blutlaugensalz, Nickel mit Dimethylglyoxim usw.). Das bei dieser Zersetzung frei werdende Kohlenmonoxyd läßt sich quantitativ bestimmen, wenn man es in Jodsäure einleitet oder mit Jodpentoxyd gemäß folgender Gleichung zur Reaktion bringt:



Das sich bildende Jod wird mit Natriumthiosulfat titriert. Selbstverständlich ist auch die Bestimmung des Kohlenmonoxyds nach katalytischer Oxydation als Kohlendioxyd möglich. Um Carbonyle zu entgiften, kann man sich eines Gemisches aus feinkörniger Aktivkohle und Hopkalit (Gemisch aus Mangandioxyd und Kupferoxyd) bedienen. Die Aktivkohle sorgt für die Zersetzung der Carbonyle, während durch das Hopkalit das giftige Kohlenmonoxyd zu ungiftigem Kohlendioxyd oxydiert wird.

Die Besprechung der physiologischen Wirkung des Eisenpentacarbonyls erfolgt zusammen mit der des Nickeltetracarbonyls.

2. Nickeltetracarbonyl

a) *Physikalische Eigenschaften*

Das Nickeltetracarbonyl ist eine farblose, wasserunlösliche, in organischen Lösungsmitteln dagegen gut lösliche Flüssigkeit mit rußähnlichem Geruch. Es siedet bei 43°C und erstarrt bei -25°C. Die Dichte beträgt 1,31 bei 20°C. Es zerfällt bei höherer Temperatur sowie unter der Einwirkung von Luft und ultravioletter Bestrahlung.

b) *Darstellung und Reaktionen*

Nach einem Verfahren der *IG-Farben* wird Nickeltetracarbonyl durch Erhitzung des Nickel-Kupfer-Steins auf 200 bis 250°C unter gleichzeitiger Einwirkung von Kohlenoxyd bei 200 atü

Druck dargestellt. Nach einem neuen BASF-Verfahren geschieht dies durch Einwirkung von Kohlenoxyd auf ammoniakalische Nickelchloridlösung bei 80°C und 100 bis 200 atü Druck. Durch Zersetzung des Nickeltetracarbonyls bei 200°C unter gewöhnlichem Druck gewinnt man Nickel von 99,99% Reinheit. In seinen allgemeinen chemischen Reaktionen gleicht das Nickeltetracarbonyl weitgehend dem Eisenpentacarbonyl. Spezielle Reaktionen lese man in der einschlägigen Literatur nach.

III. Zur Pharmakologie und Toxikologie der Metallcarbonyle

Die Giftigkeit der Metallcarbonyle ist unterschiedlich. Als besonders toxisch gelten die bei Normalbedingungen flüssigen Metallcarbonyle. Sie können sowohl durch Inhalation als auch durch ihre enorme Fettlöslichkeit über die Haut in den Organismus eindringen und dort zu schweren Störungen bestimmter Fermentsysteme führen.

Ni(CO)₄ ist eine der giftigsten, technisch verwendeten Verbindungen überhaupt. Die zulässige Verträglichkeitsgrenze übertrifft die der Blausäure bei weitem. Nur 1/250 der Toleranzdosis der HCN ist für Ni(CO)₄ noch zulässig, das heißt, der MAK-Wert für Nickeltetracarbonyl liegt bei 0,04 ppm. Die US-Firma RÖHM & HAAS Co, Philadelphia (Pa), hat über 400 000 Dollar ausgegeben, um die physiologischen Eigenschaften dieses Carbonyls zu studieren und Methoden zu seinem Nachweis auszuarbeiten. Weitere 2 000 000 Dollar waren notwendig, um in einer neu errichteten Fabrik für Ni(CO)₄ zweckentsprechende Sicherungsmaßnahmen für das Bedienungspersonal einzuführen.

Atmet man Nickeltetracarbonyl ein, kommt es schon bei kleinen Dosen auf Grund des starken Reduktionsvermögens dieser Verbindung zu schweren Schädigungen der Bronchialschleimhaut und der Alveolen. Wirken größere Mengen ein, treten Schädi-

gungen des Gehirns auf. Unter Reizhusten, Kopfschmerzen, Fieber und zunehmendem Schwindelgefühl kommt es zu Atemnot und Zyanose. Nach einer Latenzzeit von einer halben Stunde bis zu mehreren Stunden kann sich ein Lungenödem entwickeln, das dann rasch zum Tode führt. Allerdings kann der Tod auch durch Bronchopneumonie auf Grund starker Epithelschädigungen eintreten. *Moeschlin* teilt folgenden, mittelschweren Vergiftungsfall eines 24jährigen Chemiestudenten (KG 104a/293, 1948) mit, der als typisch gelten kann.⁴⁴

„... Beim Abfüllen von Nickel-tetracarbonyl im Laboratorium atmet er eine ihm unbekannt Menge ein. Nach wenigen Minuten Brechreiz, Schwindel und Kopfschmerzen. Nach einer halben Stunde Auftreten von Atemnot, Schmerzen unter den Rippenbögen bds. bei jedem Atemzug, starkes Schwitzen, Einweisung. Befund (3 Stunden nach Einatmung des Gases): Macht einen schwerkranken Eindruck, passive Rückenlage, vermeidet ängstlich jede Bewegung, Sensorium frei. Gesicht gerötet und cyanotisch. Klagt über starke Schmerzen unter dem Brustbein und sehr hartnäckigen Hustenreiz. Atemnot und Schwindel. Atmung oberflächlich, leicht beschleunigt, 32, Nasenflügelatmen. Puls 110, Temp. 37,6, Blutdruck 115/80. Lungen auskultatorisch und perkutorisch o. B. Thoraxaufnahme zeigt leichte Verdichtung der Lungenzeichnung vor allem rechts basal... Neurologisch deutlicher horizontaler Nystagmus, sonst o. B. Leukozyten: 17'800, 90% neutrophile, 29,5 stabkernige, kleine eosinophile, Lymphozyten $3\frac{1}{2}$ O. Dauerndes Erbrechen macht Infusion nötig. Hustenreiz und Schmerzen müssen mit Dilaudid-Atropin bekämpft werden. Calcium i. v. kein Erfolg. Sauerstoff leichte Besserung. Prophylaktisch Penicillin.

Verlauf: Zustand bleibt in den folgenden Tagen noch ziemlich schwer. Respiration steigt am 4. Tag bis auf 40 und normalisiert sich erst am 7. Tag. Tachykardie hält bis zum 3. Tag an, dann allmählicher Abfall. Trotz Penicillin Temp. bis auf 38, am 5. Tag afebril. Die SR steigt von 12 mm am 2. Tag auf 34 am 5. Tag. Wegen der ständigen Kopfschmerzen Lumbalpunktion

(8. Tag) o.B. Galaktosebelastung (6. Tag) negativ. Chemische Blutwerte o.B. Im EKG wird die anfänglich positive T-Welle in Ableitung III am 4. Tag negativ, 3 Tage später wieder flach positiv. Pat. erholt sich nur allmählich; nach 2 Wochen Klinik-aufenthalt beschwerdefrei entlassen. Lungenzeichnung wieder o.B.

Bei seinem Arbeitskollegen, der im gleichen Raum arbeitete (kleiner Kühlraum), traten nach einer Latenzzeit von 6 Stunden ebenfalls Atemnot, starker Hustenreiz und Brechreiz sowie Schwitzen und Hitzegefühl auf. Der Hustenreiz hielt 3 Tage an.“

Über den genauen Wirkungsmechanismus der Metallcarbonyle im Organismus besteht noch keine Klarheit. Man weiß lediglich, daß wesentliche Enzymreaktionen gehemmt werden. Neben der akuten Giftwirkung der unzersetzten Metallcarbonyle dürften die bei der Spaltung frei werdenden äußerst reaktionsfähigen Metalle sowie das Kohlenmonoxyd sekundär das Vergiftungsbild mitbestimmen. Nach *Rieux* und *Bouillot* sind bei Nickeltetra-carbonylvergiftungen chronische Folgen in Form nervöser und hepatischer Schädigungen sowie Anämien zu beobachten, was den Charakter dieser Carbonyle als Blut- und Nervengifte unterstreicht.⁴⁵

IV. Erste Hilfe bei Metallcarbonylvergiftungen

Bei einer Vergiftung durch Nickeltetra-carbonyl empfiehlt *Moeschlin* folgende Therapie:

In schweren Fällen gegen Atemnot Sauerstoff. Gegen den schweren Hustenreiz und die pleuralen Reizerscheinungen alle 4 bis 6 Stunden 1 Ampulle à 2 mg Dilaudid mit $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ mg Atropin. Prophylaktisch gegen sekundäre Bronchopneumonie und eitrige Bronchiden täglich 900 000 Einheiten Penicillin plus 1 g Streptomycin. Die BAL-Anwendung ist umstritten.

Für die Eisenpentacarbonylvergiftung ist das wichtigste Therapeutikum die Calciumäthylendiamintetraessigsäure (Ca—EDTA). *Moeschlin* warnt vor der Anwendung des BAL, weil der BAL-Eisenkomplex selbst äußerst toxisch sein soll.

E. Bleitetraäthyl

I. Allgemeines

Nachdem wir bereits eine Reihe militärchemisch bedeutsame toxische organische Bleiverbindungen kennengelernt haben, ist nachfolgend noch einiges zu einer technisch bedeutsamen und toxikologisch interessanten organischen Bleiverbindung, dem Bleitetraäthyl, mitzuteilen.

Bleitetraäthyl wird seit über drei Jahrzehnten als sogenanntes Antiklopfmittel den Motorbrennstoffen zugesetzt und auf Grund des enormen Bedarfs der Fahrzeug- und Flugzeugindustrie großtechnisch hergestellt. Die außerordentliche Giftigkeit dieser Verbindung läßt die Vermutung zu, daß eine Verwendung des Bleitetraäthyls als Kampfstoff erwogen wird. Bereits 1932 hat *Mielenz* in einem Artikel über die Weiterentwicklung der chemischen Waffe das Bleitetraäthyl berücksichtigt. Während des zweiten Weltkriegs sind in Deutschland praktische Versuche angestellt worden, dieses Ultragift als chemischen Kampfstoff anzuwenden. Sie wurden wieder eingestellt, weil die Rohstofflage und die Produktionskapazität eine Befriedigung des Bedarfs im Falle der militärischen Verwendung dieses Gifts nicht zuließen. Zudem glaubte man in den Phosphorsäureesterderivaten einen ausreichenden Trumpf für einen chemischen Krieg in den Händen zu haben.

Nach dem zweiten Weltkrieg sind auf Grund alliierter Vereinbarungen zusammen mit den enormen Kampfstoffvorräten

auch die Vorräte an Bleitetraäthyl sowie die Produktionsstätten für diese Verbindung vernichtet worden. Die dabei vorgekommenen Vergiftungsfälle zeigen mit aller Deutlichkeit, welche katastrophale Folgen eine Anwendung des Bleitetraäthyls auf ungeschützte Personen haben kann. Unabhängig davon, ob Bleitetraäthyl heute noch zu den chemischen Kampfstoffen gezählt werden kann, wird die Besprechung dieser Verbindung in diesem Buch schon dadurch gerechtfertigt, daß im militärischen Bereich durch die komplette Motorisierung der Landstreitkräfte und den riesigen Treibstoffbedarf der Luftstreitkräfte außerordentlich große Mengen mit Bleitetraäthyl versetzten Benzins ab- und umzufüllen sind. Teilweise wird sogar das „Verbleiben“ des Benzins und damit der Umgang mit unverdünntem Bleitetraäthyl in bestimmten Versorgungszentren der Armee nicht zu umgehen sein.

In den USA soll neuerdings an Stelle des bisher für Antiklopfbenzine verwandten reinen Bleitetraäthyls das „Tetramix“, ein Gemisch aus Bleitetramethyl, Bleitetraäthyl, Bleitrimethyläthyl und Dimethylbleidiäthyl verwandt werden, um bessere Motorleistungen zu erzielen.

II. Physikalische Eigenschaften

Bei Bleitetraäthyl handelt es sich um eine farblose, ölige Flüssigkeit mit süßlichem, leicht aromatischem Geruch. Sie siedet unter Zersetzung bei 200°C (K_p 13 Torr 83°). Die Verbindung hat eine Dichte von 1,62 bei 15°C und eine Kältebeständigkeit bei -156°C . Der Dampfdruck des Bleitetraäthyls beträgt bei $20,2^{\circ}\text{C}$ 0,260 Torr. Es ist unlöslich in Wasser und löslich in organischen Lösungsmitteln sowie in tierischen und pflanzlichen Fetten.

Das vor 1945 in Deutschland von der Ethyl GmbH, Berlin, in Gapel (Westhavelland) erzeugte Bleitetraäthyl wurde dem Benzin zugesetzt und als sogenanntes Ethyl-Fluid in zwei Arten in

den Handel gebracht: 1-T-Fluid für Fliegerkraftstoffe und Q-Fluid für Autokraftstoffe. Außerdem enthielt solches Ethyl-Fluid noch bis zu 35,68 Gew.-% Äthylendibromid, um das bei der Verbrennung im Motor entstehende und sich im Innern des Motors absetzende Bleioxyd in flüchtige Bleihalogenide überzuführen.

III. Darstellung und Reaktionen

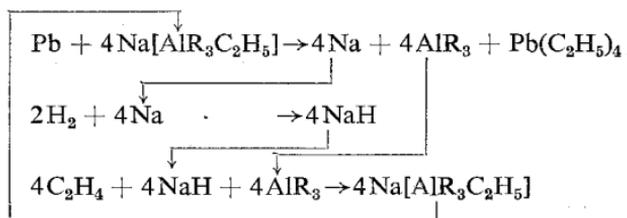
Bei der bis vor kurzem verbreitetsten Darstellungsmethode für Bleitetraäthyl bedient man sich einer Bleinatriumlegierung, (PbNa_4), die mit Äthylchlorid unter Druck umgesetzt wird:



1955 haben *K. Ziegler* und Mitarbeiter eine neue interessante Synthese des Bleitetraäthyls ausgearbeitet, die auf der Elektrolyse einer komplexen Organoaluminiumnatriumverbindung, $\text{Na}(\text{AlR}_3\text{C}_2\text{H}_5)_2$, bei 100°C beruht.

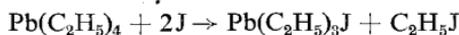
Die Anode besteht aus Blei. Bei diesem Prozeß wird direkt in 100%igem Umsatz Tetraäthylblei gebildet. Das an der Kathode entstehende flüssige Natrium fließt kontinuierlich aus der Zelle ab. Die Organoaluminiumverbindung und das Bleitetraäthyl können leicht voneinander getrennt werden. Der Aufwand an elektrischer Energie beträgt maximal 1500 kWh/t Tetraäthylblei, das ist genau die Hälfte des Energiebedarfs des herkömmlichen Bleitetraäthylprozesses. Das bei der Elektrolyse anfallende Natrium wird in einem Kohlenwasserstoff suspendiert und bei 200°C unter 10 atm mit Wasserstoff behandelt; hierbei erhält man ohne besondere Schwierigkeiten eine Suspension von Natriumhydrid. Diese Suspension wird mit der bei der Elektrolyse anfallenden aluminiumorganischen Verbindung sowie mit Äthylen unter Druck umgesetzt und damit der zur Elektrolyse erforderliche komplexe Elektrolyt gebildet. Die

technologisch sinnvolle Kombination dieses Prozesses geht aus folgendem Schema hervor.

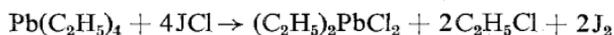


Unter den metallorganischen Verbindungen zeigt Bleitetraäthyl eine relativ hohe Beständigkeit.

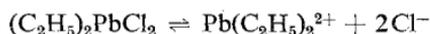
Von Wasser wird Bleitetraäthyl nur sehr langsam angegriffen, wobei es zur stufenweisen Substitution der Äthylgruppen durch OH-Gruppen kommt. Die durch ultraviolette Bestrahlung allmählich zu zersetzende Verbindung ist chemisch recht instabil, so daß oxydierende oder halogenierende Agenzien das Bleitetraäthyl in anorganische Bleiverbindungen zu überführen vermögen. Dabei ist zu beachten, daß die als Zwischenprodukte auftretenden basischen oder halogenierten Bleiäthylverbindungen ebenfalls erheblich toxisch sind. Als Beispiel einer teilweisen Halogenierung sei die für die analytische Bestimmung des Bleitetraäthyls bedeutsame Umsetzung mit Jod in methanolischer Lösung angeführt:



Zur teilweisen Halogenierung führt auch die ebenfalls für die analytische Bestimmung des Bleitetraäthyls wichtige Reaktion mit Jodmonochlorid, die Diäthylbleichlorid ergibt:



Das ausfallende Diäthylbleichlorid wird abgesaugt und in Methanol gelöst, wobei sich ein Gleichgewicht einstellt:



Durch Titration der Chlorionen mit Quecksilber-II-perchlorat werden diese aus dem Gleichgewicht entfernt; so wird die quantitative Bestimmung ermöglicht.

Eine weitere einfache analytische Bestimmung ist durch die Zerstörung des Bleitetraäthyls mit konzentrierter Schwefelsäure und durch den Nachweis des Bleis als Sulfat oder Sulfid möglich.

Um mit Bleitetraäthyl vergiftete Gelände- und Gebäudeteile oder korrosionsbeständiges Material wirkungsvoll zu entgiften, bedient man sich eines Gemischs aus Petroleum und Sulfurylchlorid. Empfindlichere Materialien oder korrosionsgefährdete Geräteteile müssen mit organischen Lösungsmitteln, im einfachsten Falle mit technischem Benzin oder Petroleum, abgewaschen werden. Dabei wird der größte Teil des Bleitetraäthyls abgelöst beziehungsweise herausgelöst. Derartige organische Reinigungsmittel werden durch Zusatz von Sulfurylchlorid oder durch Schütteln mit konzentrierter Schwefelsäure entgiftet und können, falls es sich wirtschaftlich lohnt, durch Destillation wieder aufbereitet werden.

IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie des Bleitetraäthyls

Bleitetraäthyl kann mit Recht als eines der tückischsten Nervengifte bezeichnet werden. Der in den USA gültige MAK-Wert beträgt $0,005 \text{ mg/m}^3$ an Arbeitsplätzen und $0,0005 \text{ mg/m}^3$ im Freien.

Die Vergiftung durch Bleitetraäthyl zeichnet sich durch einige Besonderheiten aus, die keinen direkten Vergleich mit den Vergiftungserscheinungen anorganischer Bleiverbindungen gestatten. Mitbestimmend für die hohe Giftigkeit des Bleitetraäthyls ist die enorme Fett- und Lipoidlöslichkeit dieser Verbindung, die die Ablagerung des Bleis im Nervensystem begünstigt. Bereits seit 1924 ist diese enorme Giftigkeit bekannt,

nachdem bei der Herstellung und beim Vertrieb der als Antiklopfmittel für Motorentreibstoffe verwandten Verbindung in besagtem Jahr 138 Vergiftungen vorkamen, von denen 13 tödlich verliefen. Im Laufe der Jahre wurden in der medizinischen Literatur wiederholt Bleitetraäthylvergiftungen beschrieben, die trotz der von der Ethyl-Fluid GmbH ausgearbeiteten Sicherheitsbedingungen infolge unsachgemäßer Handhabung oder aus Unkenntnis der Giftigkeit dieser Verbindung auftraten. Nach 1945 sind bei Aufräumarbeiten in demontierten Bleitetraäthylproduktionsstätten einige schwere Vergiftungen vorgekommen.

Moeschlin zitiert einen tödlichen Vergiftungsfall, der während einer Eisenbahnfahrt durch Rückstände von Armeeflugbenzin, die in einem „chemisch gereinigten“ Kindermantel hafteten, verursacht worden ist.

Nachfolgende Krankengeschichte kann als typisch für eine mittelschwere Bleitetraäthylvergiftung gelten.⁴⁶

„St., Willy:

Der Patient war im Winter 1949/50 bei der Restbleigewinnung an Bleitetraäthyl vergiftet worden, hatte jedoch wegen Geringfügigkeit seiner Beschwerden keinen Arzt aufgesucht. 6 Wochen nach erneuter Beschäftigung mit Restbleigewinnung traten bei ihm Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Schwarzwerden vor den Augen auf, dann Schmerzen in Muskeln und Gelenken, Appetitlosigkeit, unruhiger Schlaf mit wirren, angstvollen Träumen, Erschwerung des Ganges und der Sprache. 2 Wochen später wurde er bei uns eingewiesen. Der 42jährige Patient war in stark reduziertem Ernährungszustand (165 cm, 54 kg). Als pathologisch seien folgende Befunde genannt: Reflexe gesteigert, doch seitengleich, Gang unsicher, Sprache schwerfällig, langsam. Der Blutdruck war niedrig (RR 115/80), die Blutsenkung leicht erhöht (10/25). Temp. 36°, Puls 48/min. Das Blutbild bot keine wesentlichen Besonderheiten, einige Leberfunktionsproben wiesen auf einen leichten Leberschaden

(Weltmann: 4. Röhrrchen, Takata-Ara (+), Serum Bilirubin 0,96 mg%). Der Bleigehalt betrug im Urin 0,348 mg/l, im Blut 0,03 mg%.

Gegen Abend des 2. Krankenhaustages trat bei dem Patienten plötzlich schwerste geistige Verwirrung mit stärkster motorischer Unruhe ein. Er sah überall Verfolger, demolierte das Krankenzimmer und zeigte trotz seines reduzierten Ernährungszustandes eine derartige Kraftentwicklung, daß er nur mit Hilfe mehrerer Personen niedergehalten werden konnte. Er wurde in eine Einzelzelle verlegt, wo wir ihn 3 Tage unter SEE, Luminal und Chloralhydrat hielten. Danach verlor sich dieser zerebrale Reizzustand allmählich; ab der 3. Woche begann das Gewicht zu steigen, die Hypotonie blieb bis zur Entlassung, die Körpertemp. wurde normal. Der Patient war geistig völlig klar; Sprache und Gang waren ohne Befund, als er am 38. Tage entlassen wurde.“

Im oben beschriebenen Falle hat der Proband infolge unterschwelliger Dosen eine stark verzögerte Vergiftung erlitten, die aber gleichzeitig einen Hinweis darauf gibt, daß das Bleitetraäthyl und seine in vivo Abbauprodukte kumulativ zu wirken vermögen. Hinreichend hohe Konzentrationen können schon innerhalb einiger Minuten, spätestens innerhalb von 12 Stunden die Vergiftungssymptome auslösen.

Bei akuten, schweren Vergiftungsfällen kommt es zu Delirien mit manischem Charakter, zu schizophrenen Verwirrungen, ferner zum Abfall der Temperatur und des Blutdrucks sowie zur Reflexsteigerung. Kann der Exitus durch ärztliche Kunst verhindert werden, verschwinden die Symptome nach wochen- bis monatelanger Erkrankung allmählich.

Der Frage der Spät- beziehungsweise Dauerschäden durch Vergiftung mit Bleitetraäthyl haben *H.* und *U. Spiegelberg* in einer sehr bemerkenswerten Arbeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

In ihrer Veröffentlichung beschrieben die Autoren den Fall eines ehemaligen deutschen Soldaten, der im Dezember 1942

mit noch 20 anderen Soldaten eine akute Bleitetraäthylvergiftung durchgemacht hatte und nun eingehend klinisch psychiatrisch auf zentralnervöse Spätschäden zu untersuchen war. Die 1942/43 durchgemachte Vergiftung des Probanden brachte eine mehrere Wochen dauernde schwere delirante Psychose mit ausgesprochen verzögerter Rekonvaleszenz mit sich. Erst nach dem Kriege (1946) fühlt sich der Geschädigte einigermaßen beschwerdefrei, jedoch auch nur dann, wenn keine belastenden Umwelteinflüsse für ihn spürbar werden. Treten Belastungssituationen auf, so kommt es zu vegetativ bedingten Beschwerden und Funktionsstörungen sowie ängstlich-depressiven Erscheinungen, Angst- und Schreckträumen usw. Diese Verstimnungs- und Dekompensationszustände können die Dauer von Stunden bis zu einigen Wochen haben. Die 14 Jahre nach der Vergiftung erfolgte internistische Untersuchung ergab keinen abnormen Befund, der Patient machte einen voll orientierten, besonnenen und bewußtseinsklaren Eindruck. Nach wie vor suchten aber schwere Dekompensationszustände und ängstlich-depressive Verstimnungen sowie grauenhafte Träume den Patienten heim, so daß nach eingehender psychiatrisch-neurologischer Untersuchung ein zerebraler Dauerschaden konstatiert werden mußte.

V. Zur Ersten Hilfe und den Behandlungsmöglichkeiten bei Bleitetraäthylvergiftungen

Vom Bleitetraäthyl benetzte Haut muß man sofort mit Petroleum, Petroläther oder Benzol 10 bis 15 Minuten lang gründlich abreiben. Benetzte Kleidungsstücke sind sofort auszuziehen! Für leichte Fälle empfiehlt *Moeschlin* neben sofortiger Entfernung aus der Gefahrenzone hohe Dosen Vitamin B₁ sowie Roborantia und Schlaf- und Beruhigungsmittel. Anschließend der Höhengenaufenthalt wirkt günstig und hilft, leichte Fälle innerhalb einiger Wochen zu heilen.

Die i. v. Behandlung mit Ca—EDTA ist in allen Fällen zu empfehlen. *Taeger* empfiehlt die per os Verabreichung von täglich 20 bis 30 g einer Mischung von Natriumcarbonat, Natriumzitat, Magnesiumoxyd und Calciumcarbonat.

Schwere Fälle sind nach *Moeschlin* mit Chlorpromazin (Einzeldosis 25 mg, pro Tag bis zu 150 mg) zu behandeln. Vor der Anwendung von Morphiaten und Chloralhydrat wird nachdrücklich gewarnt. Die Internierung in einer Klinik oder psychiatrischen Heilanstalt ist ratsam.

Zweite Gruppe

A. Toxische aliphatische Fluorcarbonverbindungen

I. Allgemeines

Aliphatische Fluorcarbonverbindungen sind bereits seit dem vorigen Jahrhundert bekannt. In den nachfolgenden Betrachtungen werden unter den aliphatischen Fluorcarbonverbindungen die Fluoressigsäure und ihre Derivate einen bevorzugten Platz einnehmen. Die Entdeckung der Fluoressigsäure geht auf *Swarts* in Belgien zurück, der diese Verbindung 1896 synthetisierte.* *Swarts* war es auch, der 1914 den erst zwanzig Jahre später bedeutsam werdenden 2-Fluoräthylalkohol darstellte. Ähnlich wie in der Geschichte der organischen Phosphorsäureester, fanden die Fluorcarbonverbindungen zunächst kaum Beachtung. So blieben auch die hochtoxischen Eigenschaften zahlreicher aliphatischer Fluorcarbonverbindungen lange unbeachtet beziehungsweise unbekannt. 1930 wurde erstmals eine praktische Anwendung der Fluoressigsäure bekannt; in einer

* Im Zuge der systematischen Erforschung der Fluorcarbonverbindungen konnte nachgewiesen werden, daß Fluorcarbonsäuren auch in der Natur vorkommen, und zwar Fluoressigsäure in *Dichapetalum cymosum* sowie langkettige ω -Fluorcarbonsäuren in *Dichapetalum toxicorum*.

Patentanmeldung wird die Verbindung als Mottenschutzmittel genannt.

Die systematische Erforschung toxischer Fluorcarbonverbindungen begann im Jahre 1934, als *Schrader* im Auftrag der IG-Farben organische Säurefluoride auf ihre Verwendungsmöglichkeit als Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel erforschte. Schon die ersten Versuchsreihen führten zu dem hinsichtlich seiner Giftigkeit an Blausäure erinnernden Methansulfosäurefluorid. Die toxischen Eigenschaften dieser bereits 1932 von *Davies* und *Dick* in England hergestellten Verbindung wurden erst im IG-Werk Elberfeld von *Schrader*, *Groß* und *Kükenthal* richtig erkannt. Da Methansulfosäurefluorid von Getreide und Lebensmitteln zu stark absorbiert wird und somit die Giftigkeit diese Waren längere Zeit ungenießbar macht, wurde dieses Gift als Pflanzenschutzmittel wieder verworfen. Im Verlaufe dieser Arbeiten stellte das *Schradersche* Kollektiv auch zahlreiche Ester des 2-Fluoräthylalkohols mit anorganischen und organischen Säuren her. Es gelang auf diese Weise, erstmals zu synthetischen Stoffen mit stark kontaktinsektiziden Eigenschaften zu kommen. *Groß* erkannte die enorme Giftigkeit des 2-Fluoräthylalkohols und seiner Derivate für Menschen und Tier. Die Giftigkeit schränkte eine Verwendung dieser Verbindungen als Pflanzenschutzmittel ein; hinzu kam noch, daß die technische Darstellung des 2-Fluoräthylalkohols auf beträchtliche Schwierigkeiten stieß, so daß trotz einiger Erfolge *Schrader* diese Verbindungsklasse nicht weiter bearbeitete.

Auch als 1938 *Schrader* und seine Mitarbeiter auf die hohe Toxizität der Fluoressigsäure und ihrer Derivate stießen, wurde auf Grund der hohen Warmblütertoxizität die weitere Bearbeitung für Schädlingsbekämpfungszwecke eingestellt. Sicherlich ist damals die inzwischen erfolgte Erschließung der organischen Phosphorsäurederivate ausschlaggebend für die Einstellung aller dieser Arbeiten über toxische aliphatische Fluorcarbonverbindungen gewesen.

Es ist nun von Interesse, daß unabhängig von den Forschungen

der IG-Farben auch in Polen grundlegende Arbeiten über aliphatische Fluorcarbonverbindungen ausgeführt wurden. Am Warschauer Polytechnikum haben *Gryszkiewicz-Trochimowski* und Mitarbeiter in den Jahren 1935 bis 1939 zahlreiche Arbeiten über 2-Fluoräthylalkohol und Fluoressigsäurederivate ausgeführt. Unter anderem wurden zu dieser Zeit in Polen auch Versuche angestellt, neue Augenreizstoffe für militärische Zwecke aufzufinden. So suchte man beispielsweise nach einer Möglichkeit, das Auftreten der charakteristischen und für die militärische Verwendung verräterischen purpurnen Wolke beim Detonieren solcher Reizstoffgranaten, die mit Jodessigsäuremethylester gefüllt waren, zu umgehen. Als man an Stelle des Jodessigsäuremethylesters den Fluoressigsäuremethylester einsetzte, stieß man auf die extreme Toxizität des Fluoressigsäuremethylesters und erkannte sofort die militärische Tragweite dieser Entdeckung. 1939 gelang den an diesen Arbeiten beteiligten polnischen Chemikern die Flucht nach England. Die englische Armee griff die in Polen gemachten Entdeckungen sofort auf und organisierte ein großangelegtes militärchemisches Forschungsprogramm. Nach 1945 konnten *Saunders, McCombie, Stacy* und ihre Mitarbeiter eine Reihe bedeutsamer Ergebnisse dieser im zweiten Weltkriege ausgeführten Arbeiten publizieren. Obwohl im Zuge dieser Arbeiten auch das Gebiet der Fluorosphorsäurederivate erschlossen wurde, scheint man seinerzeit in England und in Kanada den Fluorcarbonverbindungen die größere militärische Bedeutung zugesprochen zu haben. Als nach 1945 die umfangreichen militärchemischen Arbeiten der IG-Farben und der faschistischen Wehrmacht über hochtoxische organische Phosphorsäurederivate bekannt wurden, verloren die toxischen Fluorcarbinderivate einen beträchtlichen Teil ihrer militärischen Bedeutung. Es wäre jedoch verfehlt, wollte man diese Verbindungsklasse aus dem Arsenal der militärisch bedeutsamen Giftstoffe streichen. Als Sabotagegifte verdienen zahlreiche aliphatische Fluorcarbinderivate, vor allem die Fluoressigsäure und ihre Ester, große Beachtung.

1959 hat *F.L.M. Pattison* eine in diesem Zusammenhang wertvolle Monographie über toxische aliphatische Fluorverbindungen publiziert. An Hand eigener Arbeiten und in Auswertung von über vierhundert zitierten Literaturstellen zeichnet *Pattison* ein eindrucksvolles Bild dieser interessanten Verbindungsklasse. *Pattison* nennt eingangs seiner Monographie sieben Kriterien, die man an ein zum „perfekten Mord“ geeignetes Gift stellen muß: hohe Toxizität; Unauffälligkeit hinsichtlich Geruch und Geschmack; chemische und physikalische Beständigkeit; verzögerter Wirkungseintritt, damit Zeit zum Verwischen der Spuren des Gifanwenders bleibt; es soll keine sichtbaren pathologischen Veränderungen hinterlassen und so die postmortale Untersuchung erschweren; die analytische Kennzeichnung im Körper des Opfers soll unmöglich sein; keine Gegenmittel sollen nach dem Auftreten der ersten Symptome zur Rettung geeignet sein. *Pattison* folgert zu Recht, daß die Fluor-essigsäure und einige ihrer Derivate tatsächlich Gifte sind, die diesen „Idealforderungen“ weitgehend nahekommen.

Die nachfolgend eingehender beschriebenen Fluorcarbon-derivate sind willkürlich ausgewählte Beispiele, die keinen unmittelbaren Rückschluß auf die tatsächliche militärchemische Bedeutung dieser oder jener Verbindung zulassen. Es ist aber anzunehmen, daß die Fluor-essigsäure und ihre Derivate schon aus ökonomischen Gründen an der Spitze solcher toxischer aliphatischer Fluorcarbon-derivate stehen werden, die in die engere Wahl als mögliche chemische Kampfstoffe (z.B. zur Trinkwasservergiftung oder zur Vernichtung des Nutztviehs) kommen.

II. Physikalische Eigenschaften

Unter den toxischen aliphatischen Fluorcarbonverbindungen nehmen die Fluorcarbonsäuren und unter diesen die Fluor-essigsäure, $F-CH_2COOH$, sowie ihre Derivate eine bevorzugte Stellung ein.

Fluoressigsäure ist eine farb- und geruchlose Flüssigkeit, die unter Normaldruck bei 167 bis 168,5°C siedet. Für die praktische Anwendung, sowohl als Rattengift wie auch als Sabotagemittel, wird das farb- und geschmacklose, wasserlösliche Natriumsalz, sogenanntes Natriumfluoracetat (NFA), eingesetzt. Die Tabelle 11 gibt einige toxikologisch wichtige Derivate der Fluoressigsäure wieder.

Von den Estern der Fluoressigsäure wurden während des zweiten Weltkrieges der Fluoressigsäuremethylester (Methylfluoracetat) und der Fluoressigsäure-2-fluoräthylester als mögliche Kampfstoffe in Betracht gezogen.

Methylfluoracetat (MFA) ist eine farblose und nahezu geruchlose Flüssigkeit, die bei 104°C siedet und bei -32°C erstarrt. Den Wert für die Dichte gibt *Saunders* mit d_4^{20} 1,1744 und den für die Brechung mit n_D^{20} 1,3679 an. Die Giftigkeit des Methylfluoracetats wird mit der $LC_{50} = 0,1$ mg/l für Kaninchen, Meerschweinchen und Läuse angegeben. (LC_{50} ist hier die Konzentration in Milligramm je Liter, die nötig ist, um in 10 Minuten 50% der dem Gift ausgesetzten Tiere zu töten.)

Die LD_{50} beträgt für Kaninchen i. v. 0,25 mg/kg. Beim Frosch liegt die LD_{50} s. c. mit 150 mg/kg sehr hoch.

Die Verbindung ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln sowie in 2,2'-Dichlordiäthylsulfid löslich. Nach *Saunders* beträgt die Wasserlöslichkeit etwa 15%.

Der bekannteste Vertreter der 2-Fluoräthylester ist der Fluoressigsäure-2-fluoräthylester, eine farblose, kaum riechende Flüssigkeit, die bei 760 Torr bei 158°C siedet (Siedepunkt bei 58 Torr 90,5 bis 91°C). Die Substanz erstarrt bei -25,4°C. Die Dichte bei 20°C wird mit 1,29 angegeben. Der Dampfdruck bei 15°C beträgt 1,28 Torr. Die LC_{50} wird für Kaninchen mit 0,05 mg/l angegeben.

Es seien hier noch einige Eigenschaften des 2-Fluoräthylalkohols angeführt.

Der 2-Fluoräthylalkohol ist eine farblose, bei 104,5°C siedende Flüssigkeit mit äthylalkoholartigem Geruch. Der Erstarrungs-

Tabelle 11

Verbindung	Formel	LD ₅₀ (Maus) mg/kg	Siedepunkt
Fluoressigsäure	FCH ₂ COOH	6 ... 10	167 ... 168,5°
Fluoracetaldehyd	FCH ₂ CHO	6	64 ... 65°
Natriumfluoracetat	FCH ₂ COONa	6 ... 10	—
Fluoressigsäuremethylester	FCH ₂ COOCH ₃	6 ... 10	104,5°
Fluoressigsäureäthylester	FCH ₂ COOC ₂ H ₅	6 ... 10	115 ... 117°
Fluoressigsäure-n-propylester	FCH ₂ COOCH ₂ CH ₂ CH ₃	6 ... 10	135 ... 137°
Fluoressigsäureisopropylester	FCH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	6 ... 10	148,5°
Fluoressigsäureallylester	FCH ₂ COOCH ₂ CH=CH ₂	6	136 ... 137°
Fluoressigsäurephenylester	FCH ₂ COOC ₆ H ₅	—	—
Fluoracetylsalicylsäure	FCH ₂ COOC ₆ H ₄ COOH	15	m.p. 131,6°
Fluorthioessigsäuremethylester	FCH ₂ COSCH ₃	6 ... 10	119 ... 120°
Fluorthioessigsäureäthylester	FCH ₂ COSC ₂ H ₅	6 ... 10	135 ... 136°
Methylen-bis-fluoracetat	(FCH ₂ COO) ₂ CH ₂	10	m.p. 57°
Fluoracetamid	FCH ₂ CONH ₂	6 ... 10	m.p. 108°
N-Methylfluoracetamid	FCH ₂ CONHCH ₃	6 ... 10	m.p. 64°
N-Nitroso-N-methylfluoracetamid	FCH ₂ CON(NO)CH ₃	—	b.p. 84°/14mm
N-2-Chloräthylfluoracetamid	FCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ Cl	15	m.p. 65°
Fluoracetylchlorid	FCH ₂ COCl	6 ... 10	71,5 ... 73°
Fluoracetylfluorid	FCH ₂ COF	6 ... 10	50,5 ... 51°
Fluoressigsäureanhydrid	(FCH ₂ CO) ₂ O	6 ... 10	88 ... 89°/12mm

Tabelle 12

<i>Verbindung</i>	<i>Formel</i>	<i>LD₅₀ (Maus) mg/kg</i>	<i>Siedepunkt</i>
2-Fluoräthanol	$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	10	100 ... 101°
Essigsäure-2-fluoräthylester	$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	18,6	116 ... 117,5°
Chloressigsäure-2-fluoräthylester	$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{Cl}$	6 ... 10	178°
Aminoessigsäure-2-fluoräthylester- hydrochlorid	$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{NH}_3\text{Cl}$	10	m. p. 150 ... 150,5°
Äthylkohlenensäure-2-fluoräthylester	$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OCOOC}_2\text{H}_5$	6 ... 10	56 ... 57°/ 14 mm
Bis-2-fluoräthylcarbonat	$(\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CO}$	10 ... 15	89 ... 90°/ 14 mm
Bis-2-fluoräthylsulfid	$(\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{SO}$	10 ... 15	108°/17 mm

punkt liegt bei -43°C . Die Dichte bei 20°C wird mit 1,104 angegeben. Der Dampfdruck bei 15°C beträgt 14,3 Torr. Die LD_{50} - und die LC_{50} -Werte entsprechen denen des Methylfluoracetats. Hunde sind besonders empfindlich gegen 2-Fluoräthylalkohol; mit einer subkutanen Injektion von 1 mg/kg Körpergewicht kann ein Hund bereits getötet werden. Die Substanz ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar.

Einige toxische Derivate des Fluoräthylalkohols gibt die Tabelle 12 wieder.

In der Tabelle 13 sind einige besonders wichtige beziehungsweise toxikologisch bemerkenswerte aliphatische Fluorcarbonverbindungen zusammengestellt. Der Leser erkennt aus dieser Zusammenstellung, daß neben den ω -Fluorcarbonsäuren, den Fluoralkoholen und Fluoraldehyden auch unter den Fluorkohlenwasserstoffen, den Fluoräthern, -sulfosäuren, -ketonen, -aminen, -rhodaniden und anderen Derivaten hochtoxische Verbindungen zu finden sind. Der Militärtoxikologe darf auf weitere Überraschungen gefaßt sein, denn die organische Fluorchemie steht erst am Anfang ihrer Entwicklung, und neben *neuartigen* Fluororganika dürften in naher Zukunft auch solche fluororganische Verbindungen in den Blickpunkt des militärchemischen Interesses treten, die heute zwar bereits bekannt, aber technisch noch schwierig herzustellen sind.

III. Darstellung und Reaktionen

In der Literatur finden sich eine Reihe von Darstellungsverfahren für die Fluoressigsäure und ihre Derivate. Unter den Darstellungsmethoden für die Fluoressigsäure und ihres zu Schädlingsbekämpfungszwecken zeitweise im industriellen Maßstabe hergestellten Natriumsalzes nehmen solche den wichtigsten Platz ein, die von den Alkylestern der Chloressigsäure ausgehen und diese mit wasserfreiem Kaliumfluorid umsetzen.

Tabelle 13
240

Verbindung	Formel	LD_{50} (Maus, i.p.) mg/kg	Siedepunkt
Fluoressigsäure	FCH_2COOH	6,6	167 ... 168°
4-Fluorbuttersäure	$F(CH_2)_3COOH$	0,65	78 ... 79°/6 mm
6-Fluorhexansäure	$F(CH_2)_5COOH$	1,35	114°/6 mm
8-Fluorooctansäure	$F(CH_2)_7COOH$	0,64	145 ... 148°/ 10 mm
10-Fluorodekansäure	$F(CH_2)_9COOH$	1,5	m. p. 49 ... 49,5°
12-Fluordodekansäure	$F(CH_2)_{11}COOH$	1,25	m. p. 59,5 .. 61°
18-Fluorstearinsäure	$F(CH_2)_{17}COOH$	5,7	m. p. 68,5 .. 69°
4-Fluorbuttersäuremethylester	$F(CH_2)_3COOCH_3$	0,7	78,5°/100 mm
6-Fluorhexansäuremethylester	$F(CH_2)_5COOCH_3$	1,6	70 ... 71°/9 mm
6-Fluorhexansäureäthylester	$F(CH_2)_5COOC_2H_5$	4	82 ... 84°/14 mm
8-Fluorooctansäureäthylester	$F(CH_2)_7COOC_2H_5$	1,75	106,5 ... 107°/ 9 mm
10-Fluorodekansäureäthylester	$F(CH_2)_9COOC_2H_5$	1,65	136 ... 136,5°/ 11 mm
16-Fluorhexadecansäureäthylester	$F(CH_2)_{15}COOC_2H_5$	7	etwa 135°/ 0,9 mm
6-Fluorhexansäure-2-fluoräthylester	$F(CH_2)_5COOCH_2CH_2F$	2,5	103 ... 105°/ 14 mm

<i>Verbindung</i>	<i>Formel</i>	<i>LD₅₀ (Maus, i.p.) mg/kg</i>	<i>Siedepunkt</i>
8-Fluoroctansäure-2-fluoräthylester	$F(CH_2)_7COOCH_2CH_2F$	7	128 ... 130°/ 13 mm
10-Fluordecansäure-2-fluoräthylester	$F(CH_2)_9COOCH_2CH_2F$	10	145 ... 149°/ 12 mm
6-Fluorhexansäureamid	$F(CH_2)_5CONH_2$	0,7	m.p. 78,5 ... 79°
4-Fluorcrotonsäureäthylester	$FCH_2CH=CHCOOC_2H_5$	1,25	53,5 ... 54°/ 11 mm
12-Fluordodekan-2-en-säure	$F(CH_2)_9CH=CHCOOH$	1,55	m.p. 37 ... 37,5°
Fluoracetessigsäureäthylester	$FCH_2COCH_2COOC_2H_5$	2,5	78 ... 80°/12 mm
8-Fluor-3-oxo-octansäureäthylester	$F(CH_2)_5COCH_2COOC_2H_5$	1,3	107°/3 mm
12-Fluor-3-oxo-dodekansäureäthylester	$F(CH_2)_9COCH_2COOC_2H_5$	1,9	m.p. 47 ... 47,5°
1-Fluorhexan	$CH_5(CH_2)_5F$	1,7	91 ... 92°
1-Fluoroctan	$CH_3(CH_2)_7F$	2,7	144 ... 146°
1-Fluordecen	$CH_3(CH_2)_9F$	1,7	186 ... 188°
1-Fluordodekan	$CH_3(CH_2)_{11}F$	2,5	93 ... 95°/3 mm
1,4-Difluorbutan	$F(CH_2)_4F$	3,4	77,8°
1,8-Difluoroctan	$F(CH_2)_8F$	1,6	75 ... 75,5°/ 13 mm
1,10-Difluordecen	$F(CH_2)_{10}F$	2,1	98°/12 mm
1,12-Difluordodekan	$F(CH_2)_{12}F$	2,5	120°/10 mm

Verbindung	Formel	LD_{50} (Maus, i.p.) mg/kg	Siedepunkt
1,14-Difluortetradekan	$F(CH_2)_{14}F$	2,3	148°/11 mm
5-Fluor-1-penten	$F(CH_2)_3CH=CH_2$	5,4	61 ... 62°
6-Fluor-1-hexen	$F(CH_2)_4CH=CH_2$	2,8	91,5°
11-Fluor-1-undecen	$F(CH_2)_9CH=CH_2$	9,3	84 ... 85°/11 mm
1,4-Difluor-2-buten	$FCH_2CH=CHCH_2F$	6,1	73°
6-Fluor-1-hexin	$F(CH_2)_4C\equiv CH$	5,7	106 ... 106,5°
8-Fluor-1-octin	$F(CH_2)_6C\equiv CH$	7,5	77 ... 78°/50 mm
4-Fluorbutylchlorid	$F(CH_2)_4Cl$	1,2	114 ... 114,5°
4-Fluorbutylbromid	$F(CH_2)_4Br$	8,2	134 ... 135°
4-Fluorbutyljodid	$F(CH_2)_4J$	5,2	52,5 ... 53,5°/ 13 mm
5-Fluoramylijodid	$F(CH_2)_5J$	8,5	71 ... 72°/11 mm
6-Fluorhexylchlorid	$F(CH_2)_6Cl$	5,8	61,5 ... 62°/ 15 mm
6-Fluorhexylbromid	$F(CH_2)_6Br$	12,8	67 ... 68°/11 mm
6-Fluorhexyljodid	$F(CH_2)_6J$	4,5	89 ... 89,5°/ 13 mm
8-Fluoroctylchlorid	$F(CH_2)_8Cl$	2,3	87 ... 87,5°/ 10 mm

Fortsetzung Tabelle 13

Verbindung	Formel	LD ₅₀ (Maus, i. p.) mg/kg	Siedepunkt
10-Fluordecylchlorid	$F(CH_2)_{10}Cl$	5,0	115 ... 115,5° 9 mm
2-Fluoräthanol	FCH_2CH_2OH	10	100 ... 101°
4-Fluorbutanol	$F(CH_2)_4OH$	0,9	57,5 ... 58° 15 mm
6-Fluorhexanol	$F(CH_2)_6OH$	1,2	85 ... 86°/14 mm
8-Fluoroctanol	$F(CH_2)_8OH$	0,6	106 ... 107° 10 mm
10-Fluordecanol	$F(CH_2)_{10}OH$	1,0	136 ... 137° 15 mm
12-Fluordodekanol	$F(CH_2)_{12}OH$	1,5	88 ... 92,5° 0,15 mm
18-Fluorooctadecanol	$F(CH_2)_{18}OH$	4,0	140 ... 141° 0,01 mm
Essigsäure-4-fluorbutylester	$F(CH_2)_4OCOC_2H_3$	0,9	56 ... 57°/12 mm
Benzoessäure-4-fluorbutylester	$F(CH_2)_4OCOC_6H_5$	1,7	142 ... 143° 10 mm
Methansulfonsäure-4-fluorbutylester	$F(CH_2)_4OSO_2CH_3$	1,0	89 ... 90°/0,5 mm
Salpetersäure-4-fluorbutylester	$F(CH_2)_4ONO_2$	0,95	65°/12 mm
Essigsäure-8-fluorocetylter	$F(CH_2)_8OCOC_2H_3$	1,3	96 ... 97°/6 mm

Verbindung	Formel	LD_{50} (Maus, i. p.) mg/kg	Siedepunkt
4-Fluoracetaldehyd	FCH_2CHO	6,0	64 ... 65°
4-Fluorbutanal	$F(CH_2)_3CHO$	2,0	49°/50 mm
6-Fluorhexanal	$F(CH_2)_5CHO$	0,58	65 ... 68°/12 mm
8-Fluoroctanal	$F(CH_2)_7CHO$	2,0	85 ... 86°/9 mm
10-Fluordekanal	$F(CH_2)_8CHO$	1,9	119 ... 120°/ 15 mm
1-Fluor-2-octanon	$FCH_2CO(CH_2)_6CH_3$	8	70°/11 mm
1-Fluor-2-dekanon	$FCH_2CO(CH_2)_7CH_3$	7,5	99°/11,5 mm
1,7-Difluor-2-heptanon	$FCH_2CO(CH_2)_5F$	0,7	102 ... 104°/ 42 mm
8-Fluor-2-octanon	$F(CH_2)_6COCH_3$	3	87 ... 88°/11 mm
10-Fluor-2-dekanon	$F(CH_2)_8COCH_3$	1,2	113 ... 113,5°/ 9 mm
12-Fluor-2-dodekanon	$F(CH_2)_{10}COCH_3$	1,5	138 ... 138,5°/ 9,5 mm
12-Fluor-6-dodekanon	$F(CH_2)_6CO(CH_2)_4CH_3$	4,5	138,5 ... 139°/ 13 mm
1,12-Difluor-6-dodekanon	$F(CH_2)_6CO(CH_2)_5F$	2,2	136 ... 136,5°/ 4 mm

Fortsetzung Tabelle 13

Verbindung	Formel	LD ₅₀ (Maus, i. p.) mg/kg	Siedepunkt
1,13-Difluor-7-tridekanon	$F(CH_2)_6CO(CH_2)_6F$	9,6	99 ... 99,5°/ 0,18 mm
2-Fluoräthylmethyläther	$FCH_2CH_2OCH_3$	15	56 ... 57°
2-Fluor-2'-hydroxydiäthyläther	$FCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	15-20	81°/22 mm
2-Fluor-2'-cyandiäthyläther	$FCH_2CH_2OCH_2CH_2CN$	10-20	103 ... 104°/ 15 mm
4-Fluor-4'-chloridibutyläther	$F(CH_2)_4O(CH_2)_4Cl$	1,32	100,5 ... 101°/ 10 mm
4-Fluor-4'-cyandibutyläther	$F(CH_2)_4O(CH_2)_4CN$	1,5	134,5 ... 135°/ 10 mm
4,4'-Difluordibutyläther	$F(CH_2)_4O(CH_2)_4F$	0,82	73,5 ... 74°/ 10 mm
4-Fluorbutyl-1', 2', 2', 2'-tetrachloräthyl- äther	$F(CH_2)_4OCHClCCl_3$	6	124 ... 125°/ 16 mm
6-Fluorhexylmethyläther	$F(CH_2)_6OCH_3$	4,0	150 ... 151°
3-Fluorpropionitril	$F(CH_2)_2CN$	10	44 ... 45°/12 mm
4-Fluorbutyronitril	$F(CH_2)_3CN$	16	58,5 ... 59°/ 16 mm
5-Fluorvalerionitril	$F(CH_2)_4CN$	1,0	71,5 ... 72°/ 14 mm

Fortsetzung Tabelle 13

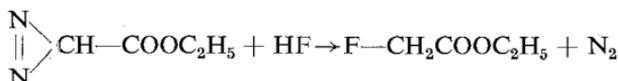
Verbindung	Formel	LD ₅₀ (Maus, i. p.) mg/kg	Siedepunkt
7-Fluorheptanonitril	$F(CH_2)_6CN$	2,7	97 ... 98°/12 mm
6-Fluorhexylamin	$F(CH_2)_6NH_2$	0,9	54 ... 55°/13 mm
8-Fluorocetylamin	$F(CH_2)_8NH_2$	0,76	93 ... 94°/15 mm
2-Fluoräthylrhodanid	$F(CH_2)_2SCN$	15	78 ... 79°/20 mm
4-Fluorbutylrhodanid	$F(CH_2)_4SCN$	2,6	97 ... 98°/13 mm
6-Fluorhexylrhodanid	$F(CH_2)_6SCN$	5,0	124 ... 125°/ 11 mm
6-Fluorhexylmercaptan	$F(CH_2)_6SH$	1,25	68 ... 69°/16 mm
2-Fluoräthansulfonsäurefluorid	$F(CH_2)_2SO_2F$	8,8	62 ... 63°/14 mm
6-Fluorhexansulfonsäurechlorid	$F(CH_2)_6SO_2Cl$	9	150 ... 151°/ 15 mm
4-Fluorbutylisocyanat	$F(CH_2)_4NCO$	4,7	72 ... 72,5°/ 42 mm
N, N'-Bis-4-fluorbutylurethan	$[F(CH_2)_4NH]_2CO$	4,4	m. p. 67 ... 67,5°

Als Beispiel für die Darstellung des Fluoressigsäuremethylesters sei die Methode von *Gryszkiewicz-Trochimowski* sowie von *McCombie* angeführt, wonach Chloressigsäuremethylester mit überschüssigem Calciumfluorid im Autoklaven erhitzt wird:



Man kann diese Umsetzung auch unter Normaldruck ausführen, jedoch bedarf es dazu einer vielständigen Reaktionszeit, wenn man überhaupt eine einigermaßen befriedigende Ausbeute erzielen will.

Für die Darstellung von Fluoressigsäureäthylester hat *Jonas* (und *Schrader*) bereits vor dem zweiten Weltkrieg in Leverkusen die Umsetzung des Diazoessigsäureäthylesters mit Flußsäure als brauchbar gefunden:



W.T. Miller und *M. Prober* entwickelten eine Methode der direkten Fluorierung des Acetylfluorids mit elementarem Fluor und anschließender Veresterung mit Äthylalkohol zum Fluoressigsäureäthylester:



Chloracetamid kann durch Umsetzung mit Calciumfluorid in Fluoracetamid und dieses durch Reaktion mit Wasser schließlich in Fluoressigsäure umgewandelt werden.

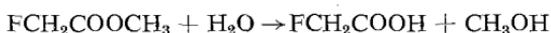
Von Interesse ist weiterhin eine Methode zur Darstellung der freien Fluoressigsäure (Brit. Patent 527644 vom 14. Okt. 1940), die auf der Umsetzung von Fluorwasserstoff mit Formaldehyd und Kohlenmonoxyd bei 160°C und 750 Atmosphären beruht:



Hinsichtlich ihrer Toxizität und der militärischen Einsatzmöglichkeiten sind die Ester der Fluoressigsäure von vorrangigem

Interesse. Es seien deshalb hier einige Beispiele für die Reaktivität dieser Ester eingefügt. Da alle diese Reaktionen durch die hohe Beständigkeit der C-F-Bindung gekennzeichnet sind und damit sämtlich auch als typisch für die freie Fluoressigsäure angesehen werden können, erübrigt sich eine getrennte Erörterung der Reaktionsfähigkeit der Fluoressigsäure. Das nachstehend für den Methylester der Fluoressigsäure Gesagte gilt gleichermaßen für die anderen Ester der Fluoressigsäure.

Die Wasserbeständigkeit dieser Fluorester ist sehr gut. Die Hydrolyse des Fluoressigsäuremethylesters verläuft nach der Gleichung:

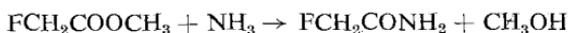


bei normaler Temperatur sehr langsam (nach 60 Stunden sind erst 2,5 % hydrolysiert). Bei 25°C sind 50 % des Esters erst nach 14 Tagen hydrolytisch gespalten. Alkalien und Säuren beschleunigen die Hydrolyse, doch ist die entstehende Fluoressigsäure noch eine Substanz solcher Toxizität, daß die Hydrolyse keinesfalls eine Entgiftungsreaktion wie etwa beim Phosgen ist. Erst nach zwanzigstündigem Kochen mit alkoholischer Kaliumcarbonatlösung am Rückfluß werden 50% des Fluoressigsäuremethylesters unter Bildung von Kaliumfluorid zersetzt (*Saunders*).

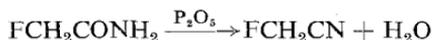
Natriumhypochloritlösung oder Chlorkalkaufschlämmung greifen Fluoressigsäuremethylester nur sehr langsam an.

Es gelingt in diesem Falle zwar, den Ester zu spalten, aber eine Lösung der Fluorkohlenstoffbindung in praktisch verwertbarem Maße ist nicht möglich. Unvollständigen Literaturangaben zufolge entstehen im Zuge der oxydativen Chlorierung gemischte Fluor-Chlor-Essigsäuren geringerer Toxizität.

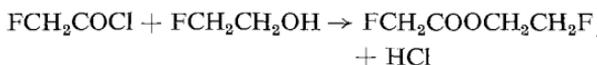
Starke Oxydationsmittel, wie Kaliumpermanganat oder Chromschwefelsäure, führen zur völligen Zerstörung der Substanz. Wäßrige Ammoniaklösung verwandelt den Fluoressigsäuremethylester leicht in das hochtoxische Fluoracetamid:



Fluoracetamid wird seinerseits mit Phosphorpentoxyd in das giftige Fluoracetonitril übergeführt:

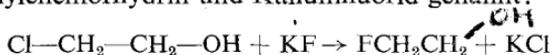


Die 1943 erstmals durchgeführte Darstellung des 2-Fluoräthylesters der Fluoroessigsäure bediente sich der bekannten Reaktion zwischen Halogencarbonsäurehalogenid und halogeniertem Alkohol, in diesem Falle:



Gegen hydrolysierende und oxydierende Reagenzien sind die Fluoräthylester der Fluorcarbonsäuren sehr widerstandsfähig. Starke Oxydationsmittel, zum Beispiel Chromsäure, zerstören die Verbindungen vollständig. Natriummetall oder Natriumalkoholat reagieren stürmisch mit diesen Estern und bilden noch nicht näher aufgeklärte Kondensationsprodukte. Hier seien einige Hinweise auf die Darstellungen und Umsetzungen des Fluoräthylalkohols eingefügt.

Für die Darstellung des 2-Fluoräthylalkohols sind zahlreiche Methoden entwickelt worden. Als Beispiel sei die Darstellung aus Äthylenchlorhydrin und Kaliumfluorid genannt:



Diese Darstellung wird bei 135°C im Autoklaven vorgenommen.

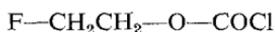
Bemerkenswert ist auch die Umsetzung zwischen Äthylenoxyd und Fluorwasserstoff in Gegenwart katalytisch wirksamer Spuren von Wasser.



Ebenso wie die Fluorcarbonsäurederivate ist auch der Fluoräthylalkohol gegen Oxydationsmittel sehr beständig. Beispielsweise vermag selbst Chromschwefelsäure nur in geringem Umfange den Fluoräthylalkohol zum Fluoracetaldehyd zu oxy-

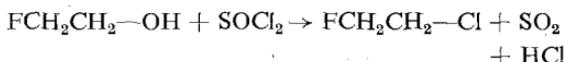
dieren. Auch die Oxydation mit Kaliumpermanganatlösung in einem alkalischen Medium ergibt nur kleine Mengen Fluor-essigsäure.

Thionylchlorid wirkt in der Wärme auf Fluoräthylalkohol unter Bildung von 1-Chlor-2-fluoräthan ein. Nach *Schrader* wird bei dieser Einwirkung des Thionylchlorids 2,2-Difluordiäthylsulfid gebildet, eine Verbindung mit insektiziden Eigenschaften, dem Nikotin vergleichbar. Phosgen reagiert mit Fluoräthylalkohol bereits bei 0°C unter Bildung des 2-Fluoräthylchlorcarbonats:

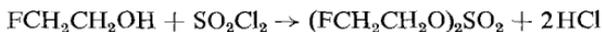


Das 2-Fluoräthylchlorcarbonat ist eine die Schleimhäute reizende Substanz. Mit Phosphortrichlorid und Pyridin setzt sich Fluoräthylalkohol zu dem als Nervengift wirksamen Tri-(2-fluoräthyl-)phosphit, $(\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}$, um.

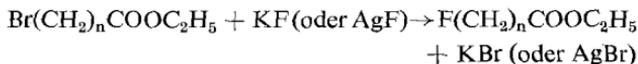
Die Umsetzung des Fluoräthylalkohols mit Thionylchlorid liefert 2-Fluoräthylchlorid-(1):



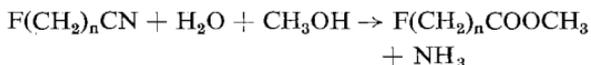
Mit Sulfurylchlorid wird Di-(2-Fluoräthoxy-)sulfon gebildet:



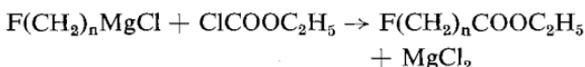
Nunmehr wenden wir uns einigen Darstellungsmöglichkeiten für ω -Fluorcarbonsäuren beziehungsweise ω -Fluorcarbonsäureestern zu. Ausgehend von den entsprechenden Bromcarbonsäureestern, führt die Umsetzung mit wasserfreiem Calciumfluorid oder mit reinem, trockenem Silberfluorid zu den gewünschten Fluorverbindungen:



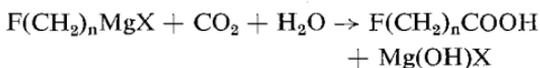
Eine andere Möglichkeit ist die Alkolyse der jeweiligen ω -Fluornitrile:



Auch über die Grignardverbindungen sind ω -Fluorcarbonester wie auch die freien Säuren zugänglich:



beziehungsweise



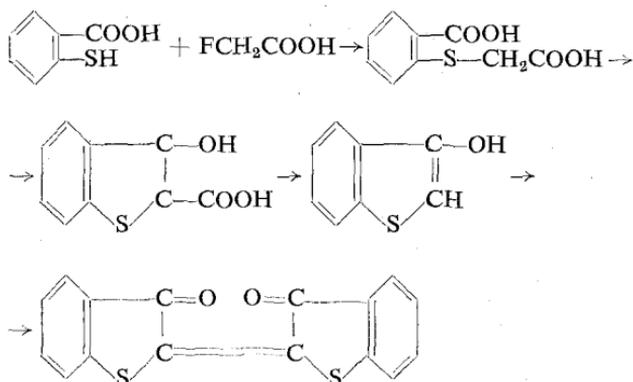
Durch Oxydation der zugrunde liegenden ω -Fluoralkohole sind sowohl die ω -Fluoraldehyde wie auch die freien ω -Fluorcarbon-säuren darstellbar. Auf weitere spezielle Darstellungsverfahren kann nicht eingegangen werden.

Über selektive Nachweisreaktionen für organische Fluorverbindungen, besonders für Fluorcarbonsäurederivate, ist bisher in der Literatur sehr wenig Material veröffentlicht worden.

Zur unspezifischen quantitativen Bestimmung des in organischen Verbindungen enthaltenen Fluors kann nach Aufschluß der fraglichen Substanz das Fluorid auf einem der üblichen Wege bestimmt werden (etwa in der *Wickbold*-Apparatur). Um Fluoracetatdämpfe in der Luft zu bestimmen, leitet man die zu prüfende Luft durch einen höheren Alkohol, meist Hexylalkohol, wobei die Fluorverbindungen absorbiert werden. Zugabe von metallischem Natrium und anschließendes Kochen zersetzt die Fluorcarbonsäure beziehungsweise das jeweilige Derivat. Das Fluorid kann dann in üblicher Weise bestimmt werden. In wäßriger Lösung kann eine derartige Zersetzung durch Kochen mit Perchlorsäure oder einem Perjodat erfolgen.

Für den qualitativen Nachweis der Monofluoressigsäure kann die Bildung von Thioindoxyl bei der Reaktion zwischen Mono-

fluoressigsäure und Thiosalicylsäure und dessen Oxydation durch Luftsauerstoff in Gegenwart von Alkali und Kaliumferricyanid zu Thioindigo ausgenutzt werden (*Ramsey und Patterson 1951*).



IV. Zur Pharmakologie und Toxikologie der aliphatischen Fluorcarbonverbindungen

Um die Pharmakologie und Toxikologie der aliphatischen Fluorcarbonverbindungen haben sich vornehmlich *Peters* in England und *Chenoweth* in den USA verdient gemacht. Zunächst sollen die Wirkungsweisen sowohl der anorganischen wie auch der organischen Fluorverbindungen auf Menschen und höhere Tiere betrachtet werden. *Prissok* hat 1945 auf vier charakteristische Wirkungsbereiche des Fluors im Organismus hingewiesen:

1. Die calcicoprive Wirkung, die mit den Vergiftungssymptomen calciumfällender Verbindungen wie Oxalsäure oder Zitronensäure vergleichbar ist, äußert sich in mehr oder weniger manifestierter Tetanie, daher auch die Bezeichnung Krampfgifte.

2. Eine Wirkung auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel, die zum Beispiel durch Verhinderung der Hexosemono- und -diphosphorsäureabspaltung die Bildung der Milchsäure unterbindet.
3. Eine Cholinesteraseinhibierung und dadurch ausgelöste Parasympathicusreizung infolge der Überschwemmung des Gewebes mit Acetylcholin.
4. Wirkung auf die Schilddrüse dergestalt, daß Fluor als Antagonist des Jods betrachtet werden kann.

Peters und seine Mitarbeiter konnten dann nach 1950 in ihren Arbeiten die tatsächlichen biochemischen Zusammenhänge endgültig aufklären.

Zunächst noch einige allgemeine Überlegungen.

Der Vergleich der hochtoxischen aliphatischen Fluorcarbonsäurederivate mit den nahezu ungiftigen aliphatischen Fluorcarbonen vom Typ der Halogenfluormethane und -äthane läßt die Vermutung zu, daß die Festigkeit der Fluor-Kohlenstoff-Bindung ausschlaggebend für den Giftigkeitsgrad ist.

Bei den Fluorcarbonsäureestern wirken die Carboxylgruppe beziehungsweise die Carboxylderivate lockernd auf die C-F-Bindung, wodurch die Reaktionsfähigkeit des Fluoratoms erhöht wird. Dies kann sich einerseits in einer besonders leicht zustande kommenden Bindung des Fluorcarbonsäureesters an enzymatischen Gruppierungen äußern, andererseits läßt sich das Fluor aus den jeweiligen Fluorcarbonsäurederivaten leicht abspalten und an wichtige Zwischenprodukte des Stoffwechsels anlagern.

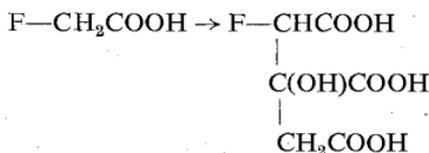
Nach *Saunders* ist nicht das Fluoratom oder -ion, sondern die Gruppierung $\text{FCH}_2\text{—CO—}$ für die toxischen Eigenschaften verantwortlich.*

Es ist das große Verdienst von *Peters*, lückenlos nachgewiesen zu haben, daß die Vergiftungen mit Fluoressigsäure und ihren

* Siehe dazu S. 50/51 dieses Buches.

Derivaten auf einer Blockierung des Tricarbonsäurezyklus beruhen (Bild 2).

Die Fluorcarbonsäure greift in diesen Zyklus ein, indem sie ihr Fluor an die Zitronensäure abgibt.



Die Tätigkeit des in den Mitochondrien vorkommenden Enzyms Aconitase, welches für die Umwandlung von cis-Aconit-

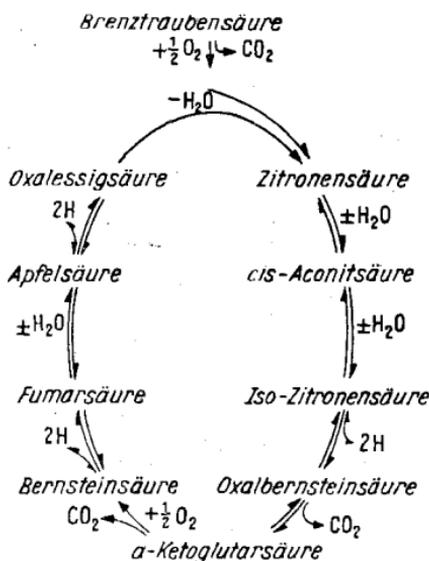


Bild 2 Zitronensäurezyklus

säure in Zitronen- oder iso-Zitronensäure verantwortlich ist, wird dadurch beeinträchtigt. Es läßt sich zeigen, daß die Fluorzitronensäure mit der Zitronensäure um die Aconitase konkurriert und daß hierbei die fluorierte Zitronensäure die Aconitase für sich beansprucht, was zu einer pathologischen Anreicherung von Zitronensäure führt. Dieser biochemische Me-

chanismus, der nur als in vivo-Reaktion vonstatten geht, ist ein eindrucksvolles Beispiel einer sogenannten letalen Synthese, das heißt der Bildung der eigentlichen toxischen Komponente im Moment des Eingriffs in das biochemische Geschehen eines Organismus (siehe dazu die Umwandlung des Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphorsäureesters in den Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester Seite 279). Aus der Fülle der Versuchsunterlagen über Fluoracetate läßt sich eine generelle Folgerung ableiten. Jede Verbindung, die Fluoroessigsäure durch einen einfachen biochemischen Prozeß bilden kann, ist toxisch. Das heißt, daß auch alle Ester, Salze, Amide, Halogene und die Anhydride sowie Verbindungen, die Fluoroessigsäure durch Oxydation bilden können, genauso toxisch sind wie die Fluoroessigsäure selbst (Tabelle 14).

Tabelle 14. Die Toxizität des Natriumfluoracetats (nach Chenoweth)

<i>Tiergattung</i>	<i>LD₅₀ mg/kg</i>	<i>Art der Verabreichung</i>
Hund	0,06	i. v.
Katze	0,2	i. v.
Schaf	0,3	o.
Meerschweinchen	0,35	i. p.
Kaninchen	0,5	i. v.
Pferd	1,0	o.
Mensch	2 bis 10 (mit Vorbehalt)	o.
Ratte	5	i. p. oder s. c.
Maus	7	i. p.
Frosch	150	s. c.
Südafrikanische Klaurenkröte	500	i. p.

Die Toxizität der ω -Fluorcarbonsäuren wird in der Tabelle 15 wiedergegeben. Man erkennt deutlich, daß die Fluorcarbonsäuren mit gerader Zahl der Kohlenstoffatome die weitaus

höhere Toxizität aufweisen (Prinzip der β -Oxydation aliphatischer Carbonsäuren; siehe dazu Lehrbücher der physiologischen Chemie).

Tabelle 15

Formel der Säure	LD ₅₀ für Mäuse (intraperitoneal) mg/kg
FCH ₂ COOH	6,6
F(CH ₂) ₂ COOH	60
F(CH ₂) ₃ COOH	0,65*
F(CH ₂) ₄ COOH	> 100
F(CH ₂) ₅ COOH	1,35
F(CH ₂) ₆ COOH	40
F(CH ₂) ₇ COOH	0,64
F(CH ₂) ₈ COOH	> 100
F(CH ₂) ₉ COOH	1,5*
F(CH ₂) ₁₀ COOH	57,5
F(CH ₂) ₁₁ COOH	1,25
F(CH ₂) ₁₇ COOH	5,7

* es wurde Natriumsalz verwandt.

Auch aus der Tabelle 16, die die Toxizität der ω -Fluoralkohole wiedergibt, ist ersichtlich, daß die geradzahigen Kohlenstoffgehalte in direkter Beziehung zur erhöhten Giftigkeit stehen. Wie aus der Tabelle 14 (Seite 255) hervorgeht, sind die toxischen Konzentrationen für die einzelnen Tierarten sehr unterschiedlich. Eine Übereinstimmung in den Ergebnissen der Versuche an den verschiedensten Tiergattungen besteht in der Tatsache, daß selbst bei letalen Konzentrationen die typischen Symptome erst nach einer Latenzzeit von 30 bis 40 Minuten auftreten. Über die Giftwirkung auf den Menschen liegen einander widersprechende Angaben vor. Von der Monofluoressigsäure soll der Mensch das etwa 50fache der für einen Hund letalen Dosis vertragen.

Tabelle 16

Formel des Alkohols	LD_{50} für Mäuse (intraperitoneal) mg/kg
FCH_2CH_2OH	10
$F(CH_2)_3OH$	46,5
$F(CH_2)_4OH$	0,9
$F(CH_2)_5OH$	> 100
$F(CH_2)_6OH$	1,24
$F(CH_2)_7OH$	80
$F(CH_2)_8OH$	0,6
$F(CH_2)_9OH$	32
$F(CH_2)_{10}OH$	1,0
$F(CH_2)_{11}OH$	> 100
$F(CH_2)_{12}OH$	1,5
$F(CH_2)_{18}OH$	4,0

F.L.Pattison berichtet, daß ein Wissenschaftler eine solche Dosis Fluoressigsäure zu sich genommen hatte, die noch einen für ein Meerschweinchen tödlichen Urin erzeugte, den Betreffenden jedoch nicht ernstlich schädigte. Nach Angaben von *Gryszkiewicz-Trochimowski* und *Wnuk* starb ein Pferd, nachdem es einen Eimer Wasser getrunken hatte, dem nur wenige Tropfen Monofluoressigsäure zugesetzt waren. Hunde, die man mit dem Fleisch dieses Pferdes fütterte, gingen nach Verzehr einer kleinen Menge Fleisches zugrunde.

Die hohe Empfindlichkeit zahlreicher Nutztiere gegenüber der Fluoressigsäure und ihrer Derivate weist auf die Gefahr hin, die bei Anwendung solcher Fluoracetate im Kriegsfall oder zu Sabotagezwecken der Volkswirtschaft droht.

Dort, wo die schon erwähnte Giftpflanze *Dichapetalum cymosum* gedeiht, wie beispielsweise in Südafrika, kann es zu unbeabsichtigten Vergiftungsfällen kommen. Der in Südafrika für die Pflanze gebräuchliche Name „gifblaar“ (Giftblatt) deutet bereits auf die unangenehmen Erfahrungen hin, die zahlreiche Farmer dieses Landes machen mußten, denn 20 Gramm der jungen Blätter töten schon eine Ziege.

D. G. Steyn hat 1928 eine anschauliche Schilderung der Vergiftung des Nutztviehs durch „gifblaar“ gegeben, ohne natürlich den eigentlichen Giftstoff dieser Pflanze zu kennen.

Steyn beschreibt seine Beobachtungen wie folgt:

„Beim Vieh können die Symptome innerhalb von 12 Stunden nach dem Einnehmen der Pflanze auftreten. Das Tier liegt mit dem Kopf nach hinten auf dem Boden, und wenn es zum Aufstehen gezwungen wird, taumelt es auf seinen Füßen, die es abnormal hochhebt. Es uriniert sehr häufig und legt sich sofort wieder hin. Beim Stehen werden die Vorderfüße gut nach vorn gestreckt und die Hinterbeine unter den Rumpf gezogen. Die Herzätigkeit wird erhöht, und der Puls ist sehr schwach und kaum wahrnehmbar. Die Atemtätigkeit wird gesteigert, wobei sie seicht bleibt, und die Tiere stöhnen zuweilen beim Ausatmen. Wasser und Nahrung werden verweigert und ein Wiederkäuen findet nicht statt. Das Tier zeigt großes Unwohlsein und Unruhe, wobei es sich ständig erhebt, hinlegt und sich von einer Seite auf die andere bewegt. Ausgeprägte Symptome der Hyperästhesie liegen vor. Weiterhin ist ein Zittern der Muskeln zu beobachten, besonders der Schultermuskeln, und alle Reflexe werden übertrieben. Das Sehvermögen der Tiere ist beeinträchtigt, so daß es beim Laufen vor ihm liegende Gegenstände nicht umgeht, sondern direkt auf sie zugeht. Der Speichelfluß nimmt zu und das Tier mahlt sehr häufig mit den Zähnen, wobei ein schaumiger Ausfluß aus dem Mund kommt. Nach einiger Zeit wird das Tier sehr stumpfsinnig, die Ohren hängen herab, und es kann sich nicht mehr aufrichten. Diarrhöe kommt selten vor. Der Tod kann 12 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome eintreten.“

An Hand eines umfangreichen Beobachtungsmaterials kommt *Pattison* zu dem Schluß, daß bei Tierversicherungen die Symptome in charakteristischen Zyklen auftreten und jeder Zyklus jeweils drei Phasen durchläuft:

„1. träge und apathisch (30–120 Minuten), 2. erregbar, unfähig, Hindernisse zu sehen, wütend (ungefähr 30 Minuten), und 3.

Krämpfe (2–4 Minuten). Nach dem Verlauf von 2–4 solcher Zyklen verendeten die Tiere an Asphyxie mit konvulsiven Symptomen. Es konnten keinerlei post-mortem Schädigungen beobachtet werden.“

Wenngleich der Mensch, wie bereits erwähnt, im Vergleich zu zahlreichen Tieren eine *relativ* höhere Widerstandsfähigkeit gegenüber toxischen aliphatischen Fluorcarbonverbindungen zeigt, sind es trotzdem auch für ihn hochgiftige Verbindungen (toxische Dosis 2–10 mg/kg).

Die hauptsächlichsten toxischen Wirkungen der Fluoressigsäure und ihrer Derivate betreffen beim Menschen das zentrale Nervensystem und das Herz. *Saunders* teilt mit, daß bei Pflanzenfressern die Herzsymptome und bei Fleischfressern Krämpfe und Störungen des zentralen Nervensystems im Vordergrund stehen. Bei Allesfressern kombinieren sich die Wirkungen. Fische sind unempfindlich gegenüber den Fluoracetaten.

Pattison faßt diese Symptome in seiner Monographie wie folgt zusammen:

„Epileptiforme Krämpfe wechseln mit Bewußtlosigkeit und Schwächezuständen ab (die das Rückenmark mit einschließen können). Kardiale Unregelmäßigkeiten und plötzlicher Herzstillstand sind die hervorstechenden Merkmale. Diesen Symptomen geht gewöhnlich eine anfängliche Latenzzeit bis zu sechs Stunden voraus, die durch Übelkeit, Erbrechen, übermäßigen Speichelfluß, Taubheit, Kribbelgefühle, epigastrische Schmerzen und seelische Furchtvorstellungen charakterisiert ist. Andere Anzeichen und Symptome, die sich nachfolgend entwickeln können, umfassen Muskelzuckungen, niedriger Blutdruck und verschwommene Sicht. Die Krämpfe sind oft sehr ernst. Der Schwächezustand kann tiefgehend sein und von einem Aussetzen der Atmung begleitet sein. Kammerflimmern und Herzmuskelschwäche können plötzlich auftreten. Der Tod kann durch Herzstillstand, Sauerstoffmangel während der Krämpfe oder durch Aussetzen der Atmung eintreten. Sekundäre Infektion (besonders der Lungen) oder Nervenschöck können zu

dem tödlichen Ausgang beitragen. Es ist jedoch die Wirkung auf das Herz, die als die Hauptursache des Todes betrachtet wird. Deshalb sollte der Herzzustand sorgfältig beachtet werden, vorzugsweise mit Hilfe des Elektrokardiographen. (Angaben über Arrhythmie und merkbare Veränderungen in der Form der T-Wellen sind von großer prognostischer Bedeutung.)“

A. T. Williams beschrieb 1948 den Fall einer nichttödlichen Natriumfluoracetatvergiftung (*Hospital Corps Quarterly* 21, S. 16): „Der Patient, ein Marinesanitätsoffizier der U.S.A. (A.T.W.) führte im pazifischen Raum Feldversuche mit Natriumfluoracetat aus, als ein plötzlicher Windstoß eine unbestimmte Menge des Pulvers in sein Gesicht blies. Etwas davon wurde von ihm inhaliert. Es wurde ein herber, säuerlicher Geschmack festgestellt, dem fast unmittelbar danach ein Kribbelgefühl um die Mundwinkel und im Nasengang folgte. Dadurch beunruhigt, suchte er medizinische Hilfe. Bald war das ganze Gesicht gefühllos geworden. Dieser Zustand war von einem übermäßigen Speichelfluß und dem Verlust der Sprache begleitet. Das Kribbelgefühl verbreitete sich geschwind über die Arme und Beine. Die Sicht war gleich von Anbeginn verschwommen, und die Augen konnten nicht auf Gegenstände konzentriert werden. Es traten spasmodische Kontraktionen der willkürlichen Muskeln auf, denen heftige Krämpfe und Bewußtlosigkeit folgten (zwei und eine halbe Stunde nach Einnahme des Giftes). Weitere Krämpfe traten in sporadischen Zwischenräumen mit variierter Intensität einige Stunden lang auf. Wenn man ihn kurz sah, dann befand sich der Patient in einem Zustand eines großen epileptischen Anfalls mit epileptiformen Krämpfen und erweiterten Pupillen, mit Schaum um den Mund, rollenden Augäpfeln, und er strampelte vor und nach den Anfällen. Die karpalen Spasmen waren ausgeprägt, mit nach innen gekehrten Daumen und konusförmig geknickten Fingern. Die entblößte Haut war merklich cyanotisch, und es waren Wassertropfen auf dem Gesicht, den Lippen und der

260

Stirn. Andere Symptome umfaßten ein allgemeines ruckartiges Zucken der Arme und Beine, ein Aufeinanderbeißen der Zähne, ein röchelnder Atem mit Schaum und dickem Nasenschleim..., Augenzittern und unregelmäßiger Herzschlag.

Der Patient erholte sich allmählich nach ziemlich heroischer Behandlung. Die außerordentliche Schwierigkeit der Atmung bei Bauchlage wurde durch Verwendung einer Rückenlage bei 45° und Sauerstofftherapie gemeistert. Nach der Genesung wurden keine Nachwirkungen spürbar.

Es ist von bedeutendem Interesse, zu vermerken, daß während der gesamten Dauer der Krankheit außer Unruhe und Ängstlichkeit keine wirklichen Schmerzen oder Beschwerden festgestellt wurden. Der Patient erinnerte sich an kutane Hyperästhesie, bei der sich das Bettleinen wie Segeltuch anfühlte.“

Zum Abschluß unserer Betrachtungen über die Pharmakologie und Toxikologie der aliphatischen Fluorcarbonverbindungen seien noch einige Hinweise auf toxikologisch interessante „Außenseiter“ sowie auf pharmakologisch bemerkenswerte Eigenschaften einiger Fluororganika gestattet.

Der Di-(2-Fluoräthyl)fluorosphorsäureester ($\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) POF vereinigt die toxischen Wirkungen der Fluoracetate mit denen der Fluorphosphate, er erzeugt Miosis und ruft an Ratten eine bis zur Aggressivität gesteigerte Hyperaktivität hervor, gefolgt von atypischen Krämpfen, Bewußtlosigkeit und Tod (*Chapman und Saunders*).

Demgegenüber ist erwartungsgemäß Diäthyl-2-fluoräthylphosphorsäureester untoxisch. In gleicher Weise vereinigt Triäthylbleifluoracetat, $\text{FCH}_2\text{—COO—Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, (Fp. 180,5 unter Zersetzung) die nasen- und rachenreizenden Eigenschaften der Trialkylbleisalze mit den konvulsiven Eigenschaften der Fluoracetate. Fluoracetylcholinbromid, $\text{FCH}_2\text{COO—CH}_2\text{CH}_2\text{—N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$, soll gleichfalls die parasymphatikomimetischen Eigenschaften des Acetylcholin mit den toxischen Fluoracetatwirkungen vereinigen (*Pattison*). Jedoch gibt es auch unter den relativ ungiftigen fluororganischen Verbindungen Substanzen

mit überraschenden Eigenschaften, wie es die Entdeckung des Hexafluoräthyläthers beweist. Diese heute unter dem Namen „Indoklon“ in der Psychiatrie als Ersatz für die physikalische Elektroschocktherapie verwendete Substanz ist eine bei 64°C siedende farblose, flüchtige, nicht entzündbare und angenehm riechende Flüssigkeit, die bei zahlreichen Tieren genau wie beim Menschen epileptische Anfälle beziehungsweise Krämpfe erzeugt. Inhaliert ein Mensch etwa 0,5 cm³ Indoklon, so fällt er innerhalb 20 Sekunden in Bewußtlosigkeit und dann für 15 bis 30 Sekunden in einen tonischen Krampf, dem sich eine klonische Phase anschließt (15 bis 35 Sekunden). Nach 2 bis 15 Minuten erholt sich der Mensch wieder, falls er kein weiteres Indoklon inhaliert.

Es ist interessant, daß auch die Fluoracetate, obwohl zu den Ultragiften gehörig, interessante therapeutische Effekte zeigen. Bekanntlich reagieren Zitrationen unter physiologischen Bedingungen mit zweiwertigem Blei. Sie bilden eine beständige Komplexverbindung, die vom Körper ausgeschieden wird; damit ist in einigen Fällen von Bleivergiftung eine symptomatische Erleichterung zu erzielen. Verwendet man zu einem derartigen Zweck Natriumzitat, so ist eine sehr hohe Dosierung notwendig. *Fried, Rosenthal* und *Schubert* haben nun zeigen können, daß man abnormal hohe intrazelluläre Zitratkonzentrationen erzeugen kann, wenn man subletale Mengen Fluoracetat verabreicht. Im Tierversuch überlebten 53% der Ratten, die mit einer der LD₅₀ entsprechenden Bleinitratmenge vergiftet worden waren, während die nicht mit Natriumfluoracetat behandelte Tiergruppe eine Überlebensrate von nur 10% aufwies.

Noch interessanter ist die Verwendung des Natriumfluoracetats als Strahlenschutzmittel, wie dies erstmals von *Bacq* und Mitarbeiter gezeigt werden konnte. Bekanntlich schädigt energiereiche Strahlung die lebende Zelle. Man nimmt an, daß dabei die lebenswichtige Desoxyribonukleinsäure des Zellkerns durch das Enzym Desoxyribonuklease, welches in den Mitochondrien vorkommt, zerstört wird. Diese enzymatische Reaktion wird

durch Magnesiumionen katalysiert. Injiziert man nun vor der Einwirkung der energiereichen Strahlung Fluoracetat, so wird in den Mitochondrien Zitronensäure angereichert, die ihrerseits die Magnesiumionen bindet und diese somit nicht in das enzymatische Geschehen eingreifen läßt. Verabreicht man beispielsweise an Mäuse 4 bis 5 Stunden vor der Bestrahlung eine LD₅₀-Dosis Natriumfluoracetat (4 bis 5 mg/kg), so sind sieben Tage nach der Strahleneinwirkung noch alle Tiere am Leben, während von den ungeschützten Kontrolltieren 42 % gestorben sind. Es ist allerdings zweifelhaft, ob man das Risiko einer Fluoracetatvergiftung in Kauf nehmen soll, vor allem da man in der Mehrzahl der Fälle nie voraussehen kann, wann eine rechtzeitige Fluoracetatverabreichung notwendig ist. Zahlreiche Untersuchungen über die Einwirkung von aliphatischen Fluorverbindungen, insbesondere von Fluoracetaten, auf Mikroorganismen und Viren sowie Untersuchungen am Tumorgewebe sind bisher noch zu keinen solchen Ergebnissen gelangt, daß sie im Rahmen unserer Übersichtsdarstellung eine Besprechung rechtfertigen würden.

V. Hinweise für die Erste Hilfe und ärztliche Behandlung bei Schädigungen durch toxische aliphatische Fluorcarbonverbindungen

Über die Therapie der Vergiftungen durch aliphatische Fluorverbindungen, insbesondere der Vergiftungen durch Fluoressigsäure und ihrer Derivate ist noch sehr wenig bekannt. Ein ausgesprochenes Antidot ist bisher nicht gefunden worden. In der Vorkriegsliteratur findet sich bei der Beschreibung von Vergiftungsfällen durch fluoracetathaltige Pflanzen der übereinstimmende Hinweis auf die heilsame Wirkung hoher Dosen hochprozentiger alkoholischer Getränke (z. B. Whisky pure). Sowohl bei Tierversgiftungen als auch bei Vergiftungen des Menschen ist eine derartige Alkoholtherapie mit Erfolg an-

gewandt worden, wenn der Alkohol in einem möglichst frühen Vergiftungsstadium gegeben wurde. Widersprechende Angaben liegen über kombinierte Verwendung von Äthanol und Barbituraten in der Therapie vor; während *Tourtelotte* und *Coon* im Tierversuch eine günstige Wirkung sahen, lehnt *Foss* die Verwendung der Barbiturate wegen der Gefahr einer Atemlähmung ab. Unter der Vielzahl der als mögliche Gegenmittel getesteten Verbindungen haben lediglich zwei Verbindungen in begrenztem Umfang einen günstigen Einfluß auf die Vergiftung. Diese beiden Mittel sind das von *M. B. Chenoweth* und seinen Mitarbeitern 1951 aufgefundene Glycerinmonoacetat (*J. Pharmacol. Exptl. Therap.* Band **102**, Seite 31) sowie das von *S. Gitter* und seinen Mitarbeitern zur Therapie der Fluoracetatvergiftung eingeführte Acetamid (*Biochem. J.* 1956, Band **63**, S. 182; siehe auch *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc. Ser. C*, **56**, S. 423).

Bei Verwendung von Glycerinmonoacetat (Monoacetin) wird die Sterblichkeitsrate merklich gesenkt, wenn es spätestens 30 Minuten nach Giftaufnahme verabfolgt wird. Acetamid muß schon 8 Minuten nach Giftaufnahme gegeben werden, wenn noch Aussicht auf Wirkung bestehen soll.

M. B. Chenoweth und, in enger Anlehnung an ihn, *Pattison* geben folgende Behandlungshinweise für Menschen, die durch Fluoressigsäure und ihre Derivate geschädigt wurden (eine Übertragung auf Vergiftungen durch andere ω -Fluorcarbonverbindungen ist nicht in jedem Falle möglich; genauere Hinweise dazu fehlen vorerst noch in der öffentlichen wissenschaftlichen Literatur):

Für die Behandlung ist größte Eile geboten. Erfolgte die Vergiftung durch Einnahme des Gifts und hat der Patient noch keine Krämpfe und ist er außerdem bei Bewußtsein, so versuche man ihn zum Erbrechen zu bringen (z. B. Trinken einer gesättigten Kochsalzlösung oder mechanische Reizung des Gaumens). Zwischenzeitlich ist unbedingt ein Arzt zu rufen. Der Patient ist warm und ruhig zu halten. Falls vorhanden, gibt

man dem Vergifteten eine Lösung von 100 cm³ Glycerinmonoacetat in 500 cm³ Wasser zu trinken. Hierbei spielt die Reinheit des Glycerinmonoacetats eine untergeordnete Rolle. Der Geschmack dieser Lösung ist recht unangenehm und kann zu weiterem Erbrechen führen, jedoch erwächst hieraus dem Patienten kein Schaden. Verzögert sich die Ankunft des Arztes, so soll man nach Verlauf einer Stunde dem Patienten abermals eine gleiche Dosis Glycerinmonoacetat in Wasser einflößen. Der Arzt kann durch Barbituratgaben schwere konvulsive Zustände unter Kontrolle bringen und in einer Dosierung von 6 bis 30 cm³ Glycerinmonoacetat intramuskulär injizieren. Die hierbei auftretenden Schmerzen und Ödeme sowie eventuelle Begleiterscheinungen des Glycerinmonoacetats (z.B. leichte Atemreizung, Gefäßerweiterung) sind unbedenklich, da die Toxizität der Verbindung sehr niedrig ist.

Falls Glycerinmonoacetat nicht verfügbar ist, kann Acetamid, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in der annähernd gleichen Dosierung verwendet werden. Zusätzliche Sauerstofftherapie ist nützlich. Da sich der Zustand des Patienten trotz der therapeutischen Maßnahmen unerwartet schnell verschlechtern kann, muß die Anwesenheit eines Arztes für mindestens 48 Stunden gewährleistet sein.

Schreitet trotz aller therapeutischen Maßnahmen (vielleicht weil diese zu spät eingeleitet wurden) die Vergiftung fort, so zeigen ventrikuläre Extrasystolen zunehmender Häufigkeit das Nahen des Todes an, der meist durch Kammerflimmern oder Herzmuskelschwäche ausgelöst wird. Postmortale Schädigungen, die als spezifisch für Vergiftungen durch aliphatische Fluorcarbonverbindungen gelten können, sind nicht bekannt.

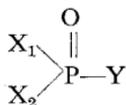
B. Stark toxische organische Phosphorderivate

I. Allgemeines

Neben der enormen industriellen Bedeutung des anorganisch gebundenen Phosphors, erinnert sei nur an die Rolle der Phosphate als Düngemittel, wächst die Bedeutung der organischen Phosphorverbindungen sowohl im biochemischen als auch im technisch-industriellen Bereich ständig. Der Phosphor zählt zu den lebenswichtigen Elementen. Er hat als Phosphatgruppierung im biologischen Geschehen, vor allem im Intermediärstoffwechsel, eine zentrale Stellung inne. Die durch oxydative Phosphorylierung aus anorganischem Phosphat gebildeten organischen Phosphorsäureverbindungen sind im Energiestoffwechsel des Organismus von ausschlaggebender Bedeutung. Durch Transphosphorylierungen werden biochemische Reaktionsabläufe möglich, die ohne die energiereiche Phosphatbindung nur in unmeßbarem Umfange vor sich gehen würden. Der über das Adenosintriphosphat verlaufende Phosphatzyklus zählt zu den wichtigsten und interessantesten Reaktionen der Biochemie.

Wie die biochemische Bedeutung des Phosphors lediglich angedeutet werden kann, so sei auch nur stichwortartig auf die wissenschaftlich-technische und industrielle Bedeutung synthetischer organischer Phosphorverbindungen hingewiesen. Neben den noch eingehender zu besprechenden Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln auf der Basis organischer Phosphorsäurederivate gewinnen in steigendem Maße phosphorylierte Kunststoffe, die verschiedenartigste Phosphorsäuregruppierungen enthaltenden Lösungsmittel, Weichmacher, Vulkanisationsbeschleuniger sowie Textilhilfsmittel und Pharmaka ständig an Bedeutung. Dabei waren die synthetischen organischen Phosphorverbindungen noch vor 25 Jahren lediglich für die Grundlagenforschung von Interesse.

Die hier interessierenden organischen Phosphorsäurederivate sind sämtlich auf eine Grundformel beziehungsweise auf ein Bauprinzip zurückzuführen:



Die Phosphorsäureester, mit denen wir uns vorwiegend befassen wollen, haben an Stelle des Y in obiger Grundformel ein Halogenatom, eine Cyangruppe oder eine Acylgruppierung,

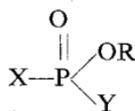
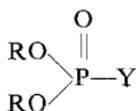
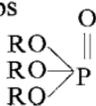
etwa $-\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ oder $-\text{O}-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2=\text{O}$ Für X_1 und X_2 sind

Alkoxylreste ($-\text{OR}$), Alkyl- oder Cycloalkyl- ($-\text{R}$) sowie die Dialkylaminogruppierung ($-\text{NR}_2$) möglich. Bei speziellen Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln sind noch andere chemische Gruppierungen möglich, die in dieser Grundformel das X oder Y ersetzen können.

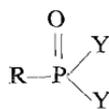
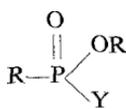
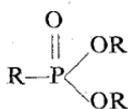
Die obige Prinzipformel wurde von *G. Schrader* bereits 1937 aufgestellt und in den Geheimpatenten 155/39 und 169/39 niedergelegt. Sie diente *Schrader* und nach dem Krieg zahlreichen anderen Forschern als Richtschnur für die Synthese vieler hundert phosphororganischer Verbindungen.

Über die Nomenklatur der phosphororganischen Verbindungen ist in den letzten Jahren viel geschrieben worden, ohne daß sich eine einheitliche Bezeichnung hat durchsetzen können.

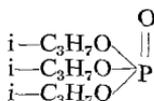
Für die in diesem Kapitel zu besprechenden Phosphororganika lehnen wir uns an die heute in Deutschland am häufigsten verwandte, allerdings mit der angelsächsischen und der skandinavischen Bezeichnungsweise teilweise im Widerspruch stehende Benennung phosphororganischer Verbindungen an. Danach unterscheidet man zwischen Phosphorsäureestern des allgemeinen Typs



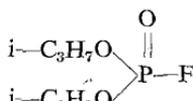
und den Phosphorsäureestern des allgemeinen Typs



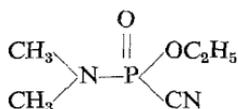
Beispiele für nachstehend eingehender beschriebene Phosphorsäureester wären:



Triisopropylphosphorsäureester oder Phosphorsäuretriisopropylester

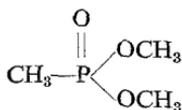


Diisopropylfluorphosphorsäureester oder Fluorphosphorsäurediisopropylester

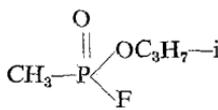


Dimethylaminocyanphosphorsäureäthylester

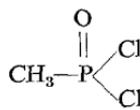
Für die hier näher interessierenden Phosphorsäureester seien folgende Nomenklaturbeispiele angeführt:



Methylphosphorsäuredimethylester



Methylfluorphosphorsäureisopropylester



Methylphosphorsäuredichlorid

Der Unterschied zwischen den Phosphorsäure- und den Phosphorsäurederivaten besteht also darin, daß sich die letzteren durch eine direkte Phosphor-Kohlenstoffbindung auszeichnen. Für die organischen Phosphorsäurederivate wird im deutschen

Schrifttum gelegentlich auch die Bezeichnung Phosphate und für Phosphonsäurederivate die Bezeichnung Phosphonate benutzt.*

II. Geschichtliches

Synthetische organische Phosphorsäureester sind bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts bekannt geworden. *Michaelis* und seine Schüler begannen am Ende des 19. Jahrhunderts mit der systematischen Bearbeitung dieses Gebiets. Den damaligen Bearbeitern waren wohl giftige Eigenschaften eines Teils der dargestellten und untersuchten Verbindungen bekannt, doch die an den Umgang mit starken Giften gewöhnten Chemiker sahen darin nichts Besonderes. Selbst als 1932 *Lange* und *Krüger* auf die besonders toxischen Eigenschaften der Dialkylfluorophosphate hinwiesen und einige Symptome beschrieben, die nach der Einwirkung solcher Phosphorsäureester auftreten, dachte wohl niemand an einen praktischen Nutzen dieser Beobachtungen. Es blieb dem damaligen IG-Farben-Chemiker *Dr. Schrader* und seiner Arbeitsgruppe (mit *Kükenthal* sowie *Wirth*, *Hecht*, *Groß* und anderen) vorbehalten, Fluch und Segen dieser Stoffklasse der organischen Chemie zu erkennen.

1934 hatte *Schrader* vom Leiter des wissenschaftlichen Hauptlaboratoriums in Leverkusen, *Bayer*, den Auftrag erhalten, importunabhängige Pflanzenschutzmittel zu entwickeln. Zu dieser Zeit zog das bis dahin wenig beachtete Element Fluor die Aufmerksamkeit der Chemiker auf sich. Deshalb wollte man auch organische Säurefluoride auf ihre Eignung als Insektizide prüfen. Die *Schraderschen* Arbeiten führten nun zwar zu

* Wenn wir nachstehend die Begriffe Phosphorsäureester oder phosphororganische Verbindungen verwenden, so verstehen wir im allgemeinen darunter sowohl die Phosphorsäure – als auch die Phosphonsäureverbindungen. Dort, wo es die Besonderheiten im reaktiven Verhalten der verschiedenen Verbindungen erforderlich machen, wird dies entsprechend hervorgehoben beziehungsweise werden die Phosphonsäurederivate besonders erwähnt.

interessanten wissenschaftlichen Ergebnissen – so wurden in der Reihe der Methansulfosäurefluoride sowie der Fluoräthylalkoholderivate zahlreiche insektizidwirksame Verbindungen gefunden –, doch durch die enorme toxische Wirkung dieser Verbindungen auf den Warmblüterorganismus waren sie als brauchbare Insektizide ungeeignet. *Schrader* wandte sich deshalb 1936 vorübergehend den Weichmachern und Quellmitteln für Kunststoffe sowie Alterungsschutzmitteln für synthetischen Kautschuk zu. Die bei diesen Arbeiten erprobten Ester und Amide der Phosphorsäure wurden der Vollständigkeit halber unter anderen auch von *Kükenthal* auf eventuelle insektizide Wirksamkeit untersucht. Man stieß dabei auf die bis dahin wenig beachteten toxischen Eigenschaften der organischen Phosphorsäurederivate und entdeckte die enormen insektiziden Eigenschaften einiger dieser Verbindungen. Zielstrebig wurde nun die systematische Erforschung der organischen Phosphorsäurederivate in Angriff genommen. Diese Arbeiten führten zu äußerst wirksamen Pflanzenschutzmitteln. Nach dem zweiten Weltkrieg haben diese Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel auf der ganzen Welt Verbreitung gefunden.

Parallel mit diesen Forschungen ging die unheilvolle Entwicklung militärisch bedeutsamer Ultragifte auf der Basis eben dieser organischen Phosphorsäurederivate. Das vorliegende geschichtliche Material über die Entwicklung und Erprobung der von deutscher Seite als Kampfstoffe in Aussicht genommenen organischen Phosphorsäureester ist spärlich und widerspruchsvoll. Fest steht, daß auf Grund einer auf das Jahr 1935 zurückgehenden Anordnung der faschistischen deutschen Regierung sämtliche Erfindungen, die militärische Bedeutung hätten erlangen können, dem Kriegsministerium bekanntzugeben waren.

Bereits 1937 war das deutsche Kriegsministerium im Besitz von einem Kilo Tabun (ursprünglich Taboon oder Hundert genannt), das im selben Jahre von *Schrader* in den IG-Farben-Laboratorien Elberfeld als ein mögliches Pflanzenschutz-

beziehungsweise Schädlingsbekämpfungsmittel synthetisiert worden war.*

Unter der Versuchsnummer 113 stellte 1938 *Schrader* den Äthylester der Methylfluorphosphorsäure her, der durch die noch weitaus toxischere Versuchsnummer T 144, das spätere Sarin, abgelöst wurde. In den folgenden Jahren wurden einige Kilogramm Sarin zur Erprobung an das Kriegsministerium geliefert. Im deutschen Generalstab erkannte man die Brauchbarkeit solcher Phosphorsäureester als chemische Kampfstoffe sehr bald. In Zusammenarbeit mit den Forschungslaboratorien des IG-Farbenkonzerns und maßgeblichen Hochschulinstitutionen wurde ein umfassendes Entwicklungsprogramm verwirklicht. Die Entwicklungen standen unter der Leitung des faschistischen Ministerialrates *Dr. Schmidt* sowie des faschistischen Generals *Ochsner*. Noch im Jahre 1939 richtete man in Spandau sowie in Raubkammer Speziallaboratorien ein, um diese Kampfstoffe militärisch zu erproben. Maßgeblich an diesen Arbeiten beteiligt war *Dr. Koch* vom faschistischen Heereswaffenamt in Berlin.

Im selben Jahr wurde mit der Projektierung der großtechnischen Produktion begonnen. Bereits im Januar 1940 lief bei Dyhernfurth an der Oder der Bau eines sich über einen Quadratkilometer erstreckenden Werkes für etwa 3000 Arbeiter an. Ein weiteres Werk wurde bei Schwansee in der Nähe von Frankfurt an der Oder in Angriff genommen. Im Werk Dyhernfurth begann im Mai 1943 die technische Tabunproduktion, während Sarin erst ab Juni 1944 in kleinem Maßstab produziert werden konnte. Rohstoffschwierigkeit und der Mangel an qualifizierten Arbeitskräften sollen dem Auf- und Ausbau dieser Produktionsstätten hindernd im Wege gestanden haben. Bis zum Kriegsende sind nach Angaben der Alliierten allein in

* Der von deutscher Seite für diese neuartigen Kampfstoffe gewählte Sammelname Trilone soll nach Meinung von *Collomp* zur bewußten Irreführung gedient haben, da unter der Bezeichnung Trilon von der IG-Farben Textil- und Färbehilfsmittel auf der Basis der Natriumsalze der Äthylendiamintetraessigsäure (Trilon B) und der Nitrilotriessigsäure (Trilon A) in den Handel gebracht worden waren.

Dyhernfurth etwa 12000 t Tabun produziert worden. Für Sarin waren 1945 zwei Produktionsanlagen für insgesamt 600 t pro Monat im Bau. Der gefährlichste Stoff dieser Reihe, das 1944 entdeckte Soman, befand sich beim Zusammenbruch des faschistischen Deutschlands noch in der labormäßigen Erprobung.⁴⁷

In der internationalen wissenschaftlichen Literatur wurden erst in den Nachkriegsjahren konkrete Unterlagen über einige dieser Ultragifte bekannt. Man erfuhr, daß seit 1940 in England durch *McCombie*, *Saunders*, *Kilby* und ihre Mitarbeiter neben der Entwicklung toxischer Fluorcarbonsäureester die Erforschung der organischen Phosphorsäureester, besonders der Fluorphosphorsäureester, vorangetrieben worden war. In England hatte man besonders auf das Diisopropylfluorphosphat als Kampfstoff große Hoffnung gesetzt. Am Kriegsende verfügte England ebenfalls über bedeutende Vorräte an derartigen modernen Giften.

In den USA hatten seit 1942 die militärchemischen Laboratorien ebenfalls an den Fluorphosphorsäureestern gearbeitet (*Bailar*, *Kharasch*, *Fuson*). Vor allem der Dimethyl- und der Diisopropylfluorphosphorsäureester waren als eventuelle Kampfstoffe getestet worden. Ob bereits während des zweiten Weltkriegs in England und in den USA die ganze Tragweite der Entwicklung hochtoxischer Phosphorsäurederivate erkannt wurde, ist nicht bekannt. Nach dem Kriege haben aber vornehmlich die USA ein beträchtliches Entwicklungsprogramm auf dem Gebiet der phosphororganischen Kampfstoffe durchgeführt und riesige Produktionsstätten errichtet. In den letzten zehn Jahren sind in Schweden im Research Institute of National Defence (Sundbyberg) unter der Leitung von *G. Ljunggren* wichtige Arbeiten über phosphororganische Kampfstoffe ausgeführt worden (*B. Holmstedt*, *L. Larsson*, *L. E. Tammelin*). Besonders die von *L. E. Tammelin* synthetisierten Cholinester der Phosphor-, Phospon- und Thio- sowie Thiolphosphorsäuren haben beträchtliches Aufsehen erregt, da diese Verbindungen

zu den höchsttoxischen Organika zählen, die man bisher kennt. In diesem Zusammenhang kommt auch einigen von *K.J.M. Andrews* in England synthetisierten halogenfreien Phosphorsäureestern hoher Toxizität gesteigertes Interesse zu.

Neben diesen von militärischen Interessen diktierten Entwicklungen hat die Chemie der Phosphorsäureester einen ungeahnten Aufschwung im Hinblick auf die Schaffung neuer Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel⁴⁸ sowie auch wirksamer Heilmittel genommen. Welche Bedeutung die Schädlingsbekämpfung und damit auch die phosphororganischen Schädlingsbekämpfungsmittel für die Welternährung haben, wird aus der Tatsache ersichtlich, daß nach einem UNO-Bericht jährlich 30 Millionen Tonnen Nahrungsmittel durch Schädlinge vernichtet werden.⁴⁹

Es spannen also phosphororganische Verbindungen einen Bogen von den abscheulichen Massenvernichtungsmitteln über wertvolle Präparate zur Hygiene, zum Pflanzen- und Vorratenschutz sowie der Schädlingsbekämpfung bis hin zu aussichtsreichen Medikamenten gegen den Krebs und anderen schweren Krankheiten.⁵⁰

III. Physikalische Eigenschaften

1. Tetraäthylpyrophosphorsäureester (TEPP)

ist eine gelbliche bis farblose, angenehm fruchtartig riechende Flüssigkeit, die sich mit Wasser in jedem Verhältnis mischt. Die Verbindung ist thermisch labil und wird bei ihrem Siedepunkt unter Normalbedingungen (170°C) schnell zersetzt. Der Siedepunkt bei 2 Torr beträgt 140 bis 142°C (0,8 Torr 104 bis 110°C), die Dichte D_4^{20} 1,1840, die Brechung n_D^{25} 1,4177.

2. Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester (Paraoxon, E 600)

ist ein gelbliches, fast geruchloses Öl, das unter 0,1 Torr bei 118°C siedet. Die Dichte D_4^{20} beträgt 1,2736, die Brechung n_D^{20} 1,5105.

3. Diisopropylfluorphosphorsäureester (DFP)

ist eine farblose, schwach fruchtartig riechende Flüssigkeit, die unter Normaldruck bei 183 °C unter Zersetzung siedet. ($K_{p_{10}}$ 63 bis 66 °C; K_{p_2} 42 bis 43 °C). Die Dichte beträgt D_4^{25} 1,0571, die Brechung n_D^{20} 1,3814. Bei etwa - 82 °C erstarrt DFP. Es ist in Wasser zu etwa 1,5 % löslich; sehr gut ist seine Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und Kampfstoffen; so war während des zweiten Weltkriegs ein taktisches Gemisch aus DFP und Schwefel-Lost (S-Yperit) von englischer Seite für den Einsatz vorgesehen.

4. Dimethylaminocyanphosphorsäureäthylester (Tabun)

ist eine farblose Flüssigkeit, die in reinem Zustand schwach fruchtartig, aber bei geringster Zersetzung bittermandelartig riecht. Bei technischen Produkten, die mehr oder weniger bräunlich verfärbt sind, überwiegt ein fischartiger Geruch. Diese Geruchsangaben (auch die der folgenden Verbindungen) sind keinesfalls als Kriterium und schon gar nicht als Erkennungsmerkmal dieser Verbindungen zu werten, denn das Inhalieren einer geruchlich wahrnehmbaren Menge dieser Ultragifte wird in den meisten Fällen zum Tode führen. Tabun siedet unter Zersetzung bei 237 ° bis 240 °C (760 Torr). Unter einem Druck von 10 Torr beträgt der Siedepunkt 120 °C. Die Dichte wird mit 1,0800 (D_4^{20}) und die Brechung mit n_D^{20} 1,4250 angegeben.

5. Methylfluorphosphonsäureisopropylester (Sarin)

ist eine farblose, in reinem Zustand geruchlose, sonst schwach esterartig riechende Flüssigkeit mit guter Löslichkeit in Wasser und zahlreichen organischen Lösungsmitteln. Der Siedepunkt beträgt unter Normalbedingungen 147,3 °C bei teilweiser Zersetzung. (K_{p_8} 46 °C; $K_{p_{11}}$ 50 °C; $K_{p_{16}}$ 56 °C). Die Dichte beträgt bei 20 °C 1,0946, bei 25 °C 1,0887 und bei 30 °C 1,0829. Die Brechung wird mit n_D^{20} 1,3830 angegeben. Der Dampfdruck ist bei 20 °C 1,57 Torr, bei 45 °C 9,4 Torr, bei 65 °C 26,4 Torr

und bei 80°C 53,2 Torr. (Weitere physikalische Angaben bei *Bryant* u. Mitarb.).

6. Methylfluorphosphonsäurepinakolyester (Soman)

Die in der öffentlichen wissenschaftlichen Literatur publizierten Zahlenangaben über Soman sind sehr widersprüchlich. Die nachstehenden Werte sind daher mit Zurückhaltung aufzunehmen. Soman ist eine farblose, praktisch geruchlose Flüssigkeit (tödliche Konzentrationen sollen kurzzeitig kampferartig riechen, jedoch hat auch Pinakolyalkohol kampferartigen Geruch). Die Angaben über den Siedepunkt des Somans unter Normalbedingungen schwanken zwischen 167 und 200°C. (Kp_{15} 85°C; Kp_{20} 95°C). Die Dichte bei 20°C wird mit 1,0131 bis 1,0182 angegeben. Für die Brechung findet sich der Wert n_D^{20} 1,4080. Die Substanz ist begrenzt wasserlöslich, gut löslich ist sie in den meisten organischen Lösungsmitteln. Die Dampfdruckangaben schwanken zwischen 0,26 und 0,80 Torr bei 20°C.

7. Methylfluorphosphonsäuredimethylaminoäthylester,

als ein typischer Vertreter des *Tammelin*schen Ester, ist ein farbloses, wasserlösliches Öl mit schwachem aminartigem Geruch. Der Siedepunkt bei 0,2 Torr beträgt 40°C, die Dichte wird mit D_4^{25} 1,14, der Brechungsindex mit n_D^{25} 1,413 von *Tammelin* angegeben. Die Verbindung ist sehr instabil und zyklisiert bei Raumtemperatur zu einer kristallinen Verbindung (siehe Seite 291/92). Durch Herstellung einer quaternären Verbindung mit Methyljodid kann man den Methylfluorphosphonsäuredimethylaminoäthylester in das Methylfluorphosphonsäurecholinesterjodid, eine wasserlösliche kristalline Verbindung, überführen.

Bei den von *K.J.M. Andrews* synthetisierten hochtoxischen Phosphorsäureestern der Chinolinreihe handelt es sich im Falle des 3-(N-Methylchinolin-)phosphorsäurediäthylester-Methylsulfats um ein kristallines, hykoskopisches, wasserlösliches

Salz und bei dem 3-(Chinolin-)phosphorsäurediäthylester um eine ölige Flüssigkeit. Nähere Angaben über die physikalischen Eigenschaften sind uns nicht bekannt.

IV. Darstellungsmethoden

Die nachstehend angeführten Darstellungsmethoden für hochtoxische organische Phosphorderivate sind eine willkürliche Auswahl der in der öffentlichen wissenschaftlichen Literatur publizierten Methoden. Rückschlüsse auf die heute üblichen Industrieverfahren können und sollen nicht gezogen werden beziehungsweise würden dem Charakter dieses Buches nicht entsprechen.

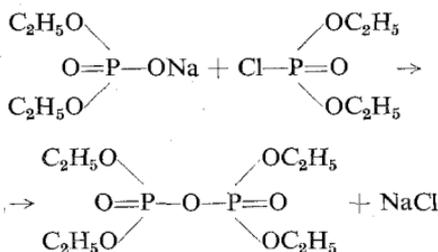
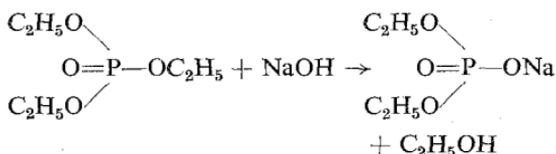
1. Tetraäthylpyrophosphorsäureester (TEPP)

Den Anstoß zu Synthesen in der Reihe der Pyrophosphorsäureester gab seinerzeit für die *Schradersche* Arbeitsgruppe die Tatsache, daß bei früheren Arbeiten mit dem β -Fluoräthylalkohol eine Verdoppelung des Moleküls neue kontaktinsektizide Eigenschaften der so synthetisierten Verbindungen hervorbrachte.

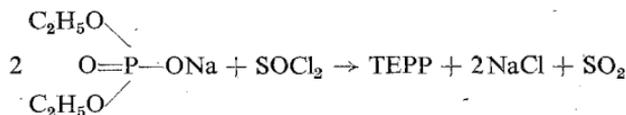
Der Tetraäthylpyrophosphorsäureester wurde erstmalig 1850 von *Moschnin* dargestellt. In den folgenden Jahrzehnten wurde seine Darstellung in der wissenschaftlichen Literatur wiederholt beschrieben. Alle vorgeschlagenen Methoden sind jedoch zeitraubend und umständlich, so daß 1938 *Schrader* nach neuen Synthesemöglichkeiten suchte und diese auch bald fand.

Die *Schradersche* Synthese geht aus vom Triäthylphosphat, einer im technischen Maßstab als Weichmacher produzierten Verbindung, die bei der Marine als Waffenöl verwendet wird. Dieses Triäthylphosphat geht beim Verseifen mit einem Äquivalent Natriumhydroxyd quantitativ in das Natriumsalz der Diäthylphosphorsäure über. Setzt man das Natriumdiäthyl-

phosphat mit Diäthylphosphorsäurechlorid um, erhält man das gewünschte Tetraäthylpyrophosphat in guter Ausbeute:



Darüber hinaus entwickelte *Schrader* eine technisch brauchbare Synthese, die sich auf den Alkalisalzen der Diäthylphosphorsäure aufbaut, die mit Säurechloriden in Tetraäthylpyrophosphorsäureester übergehen, zum Beispiel:



Nachdem die Arbeiten über TEPP und die Ergebnisse der pharmakologischen sowie toxikologischen Prüfung dem damaligen Heereswaffenamt bekannt geworden waren, wurde die Patentanmeldung der IG-Farbenindustrie zum Geheimpatent erklärt und damit jegliche gewerbliche Verwendung untersagt. In Anlehnung an das *Schradersche* Verfahren zur Herstellung des Bladan (ein Gemisch verschiedener Phosphorsäureester, darunter auch TEPP) hat kürzlich *Rentsch* eine Variante dieses Verfahrens mitgeteilt, die es ermöglichen soll, Laboratoriumsausbeuten von 80 bis 85 % TEPP zu erzielen.⁵¹

Dyhernfurth etwa 12000 t Tabun produziert worden. Für Sarin waren 1945 zwei Produktionsanlagen für insgesamt 600 t pro Monat im Bau. Der gefährlichste Stoff dieser Reihe, das 1944 entdeckte Soman, befand sich beim Zusammenbruch des faschistischen Deutschlands noch in der labormäßigen Erprobung.⁴⁷

In der internationalen wissenschaftlichen Literatur wurden erst in den Nachkriegsjahren konkrete Unterlagen über einige dieser Ultragifte bekannt. Man erfuhr, daß seit 1940 in England durch *McCombie, Saunders, Kilby* und ihre Mitarbeiter neben der Entwicklung toxischer Fluorcarbonsäureester die Erforschung der organischen Phosphorsäureester, besonders der Fluorphosphorsäureester, vorangetrieben worden war. In England hatte man besonders auf das Diisopropylfluorophosphat als Kampfstoff große Hoffnung gesetzt. Am Kriegsende verfügte England ebenfalls über bedeutende Vorräte an derartigen modernen Giften.

In den USA hatten seit 1942 die militärchemischen Laboratorien ebenfalls an den Fluorphosphorsäureestern gearbeitet (*Bailar, Kharasch, Fuson*). Vor allem der Dimethyl- und der Diisopropylfluorphosphorsäureester waren als eventuelle Kampfstoffe getestet worden. Ob bereits während des zweiten Weltkriegs in England und in den USA die ganze Tragweite der Entwicklung hochtoxischer Phosphorsäurederivate erkannt wurde, ist nicht bekannt. Nach dem Kriege haben aber vornehmlich die USA ein beträchtliches Entwicklungsprogramm auf dem Gebiet der phosphororganischen Kampfstoffe durchgeführt und riesige Produktionsstätten errichtet. In den letzten zehn Jahren sind in Schweden im Research Institute of National Defence (Sundbyberg) unter der Leitung von *G. Ljunggren* wichtige Arbeiten über phosphororganische Kampfstoffe ausgeführt worden (*B. Holmstedt, L. Larsson, L. E. Tammelin*). Besonders die von *L. E. Tammelin* synthetisierten Cholinester der Phosphor-, Phosphon- und Thio- sowie Thiolphosphorsäuren haben beträchtliches Aufsehen erregt, da diese Verbindungen

zu den höchsttoxischen Organika zählen, die man bisher kennt. In diesem Zusammenhang kommt auch einigen von *K.J.M. Andrews* in England synthetisierten halogenfreien Phosphorsäureestern hoher Toxizität gesteigertes Interesse zu.

Neben diesen von militärischen Interessen diktierten Entwicklungen hat die Chemie der Phosphorsäureester einen ungeahnten Aufschwung im Hinblick auf die Schaffung neuer Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel⁴⁸ sowie auch wirksamer Heilmittel genommen. Welche Bedeutung die Schädlingsbekämpfung und damit auch die phosphororganischen Schädlingsbekämpfungsmittel für die Welternährung haben, wird aus der Tatsache ersichtlich, daß nach einem UNO-Bericht jährlich 30 Millionen Tonnen Nahrungsmittel durch Schädlinge vernichtet werden.⁴⁹

Es spannen also phosphororganische Verbindungen einen Bogen von den abscheulichen Massenvernichtungsmitteln über wertvolle Präparate zur Hygiene, zum Pflanzen- und Vorratsschutz sowie der Schädlingsbekämpfung bis hin zu aussichtsreichen Medikamenten gegen den Krebs und anderen schweren Krankheiten.⁵⁰

III. Physikalische Eigenschaften

1. Tetraäthylpyrophosphorsäureester (TEPP)

ist eine gelbliche bis farblose, angenehm fruchtartig riechende Flüssigkeit, die sich mit Wasser in jedem Verhältnis mischt. Die Verbindung ist thermisch labil und wird bei ihrem Siedepunkt unter Normalbedingungen (170 °C) schnell zersetzt. Der Siedepunkt bei 2 Torr beträgt 140 bis 142 °C (0,8 Torr 104 bis 110 °C), die Dichte D_4^{20} 1,1840, die Brechung n_D^{25} 1,4177.

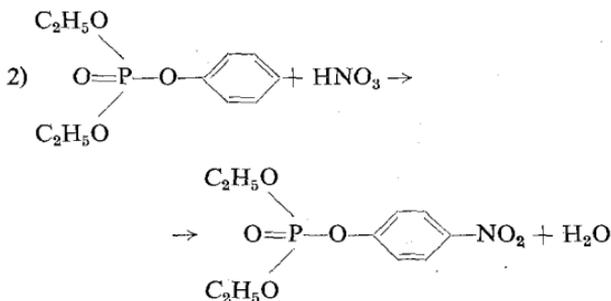
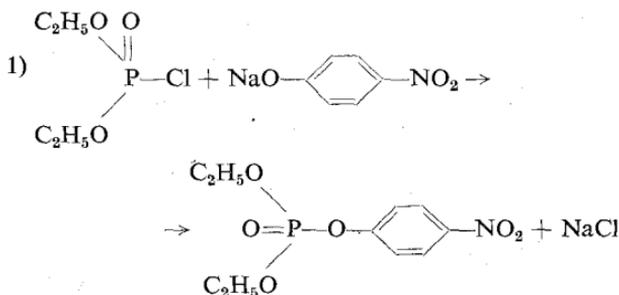
2. Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester (Paraoxon, E 600)

ist ein gelbliches, fast geruchloses Öl, das unter 0,1 Torr bei 118 °C siedet. Die Dichte D_4^{20} beträgt 1,2736, die Brechung n_D^{20} 1,5105.

2. Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester (Paraoxon, E 600)

Im Jahre 1944 gelang *Schrader* und seinen Mitarbeitern die Synthese des 0,0-Diäthyl-0-p-nitrophenylphosphats. Diese Verbindung erwies sich als ein außerordentlich starkes Gift mit einer nahezu universellen Wirkungsbreite gegen niedere und höhere Tiere sowie gegen den Menschen. Ein Einsatz dieser Verbindung als Schädlingsbekämpfungsmittel war und ist auf Grund der enormen Warmblütertoxizität unmöglich.

Nach *Schrader* ist das E 600 einmal durch Reaktion des Chlorphosphorsäurediäthylesters mit dem Natriumsalz des p-Nitrophenols (Gleichung 1), zum anderen durch Nitrierung des 0,0-Diäthylphosphor-0-phenylesters leicht zugänglich (Gleichung 2).

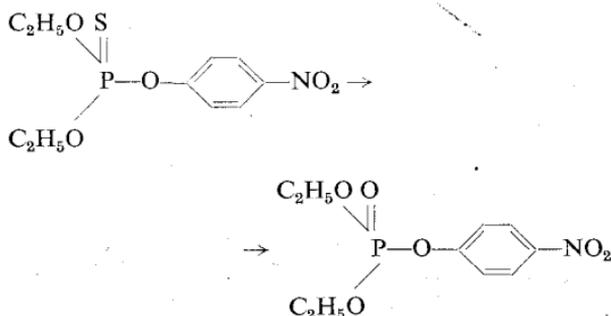


Neben diesen beiden Darstellungsmethoden für den Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester sind in der Patentliteratur noch

andere Synthesen beschrieben worden, denen jedoch keine grundsätzliche Bedeutung zukommt.

Der Entdeckung des E 600 folgte die des berühmten E 605 (Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat), also einer chemisch sehr verwandten Verbindung, die sich nur durch den Austausch eines Sauerstoffatoms gegen das Schwefelatom vom E 600 unterscheidet. Das E 605 ist in seiner Toxizität für Warmblüter gegenüber dem E 600 abgeschwächt, doch ist die Giftigkeit noch so enorm, daß nur sachkundige Handhabung ernstliche Unglücksfälle ausschließt. In zahlreichen Fällen hat das E 605 Mördern und Selbstmördern als Gift gedient und dadurch eine durch journalistische Manier ins Unsachliche gesteigerte Popularität erlangt.

Für unsere Betrachtung ist es interessant zu wissen, daß die Giftigkeit des E 605 darauf beruht, daß im Organismus eine Umwandlung des Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphorsäureesters in Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester stattfindet:

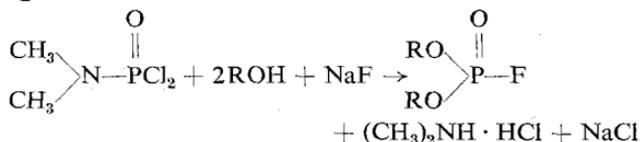


Dieser Sauerstoffester, also das E 600, ist für die eigentliche Giftwirkung des E 605 verantwortlich.

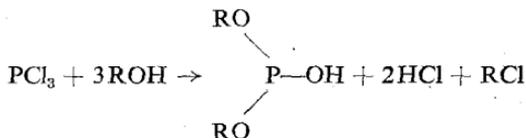
Dieser Metabolismus ist nicht auf das E 605 beschränkt, sondern auch zahlreiche andere Phosphorsäureester unterliegen im Organismus interessanten Umwandlungen, die erst zur eigentlichen toxischen Verbindung führen (siehe dazu die Monographien von *O'Brien, Rosival, Saunders* u. a.).

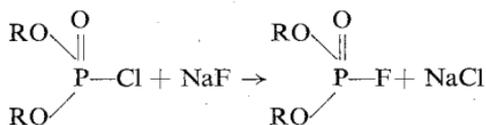
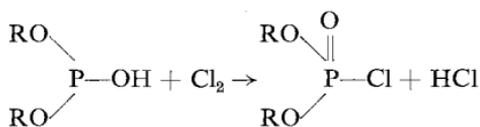
3. Diisopropylfluorophosphorsäureester (DFP)

Bereits 1938/39 befaßte man sich in den IG-Laboratorien mit der Darstellung von Fluorphosphorsäureestern im Hinblick auf eine eventuelle großtechnische Erzeugung. Anknüpfend an die 1932 von *Lange* und *Krueger* durchgeführten Arbeiten über das Dimethyl- und das Diäthylfluorophosphat und in Fortführung der Arbeiten über die Alkylaminohalogenphosphorsäureester fand *Schrader* eine neuartige Darstellungsweise für Fluorphosphorsäuredialkylester. Danach reagieren bei Temperaturen von 65 bis 70°C vorwiegend die primären Alkohole (in gewissem Umfange aber auch sekundäre und tertiäre Alkohole) mit Dichlorphosphorsäuredimethylamid gemäß folgender Gleichung:



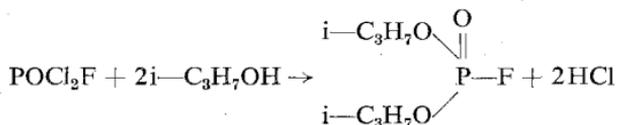
In England, wo seit 1940 die Fluorphosphorsäuredialkylester im Mittelpunkt des militärischen Interesses standen, ist für die industrielle Produktion dieser Verbindungen von *McCombie*, *Saunders* und *Stacey* eine geeignete Methode ausgearbeitet worden. Das Prinzip dieses Verfahrens ist folgendes: Phosphor-trichlorid wird mit dem betreffenden Alkohol in Gegenwart einer tertiären Base zu dem entsprechenden Dialkylphosphit mit 90%iger Ausbeute umgesetzt. Diese Dialkylphosphite gehen durch Behandlung mit Chlor bei 0°C leicht in die Dialkylchlorphosphate über, die ihrerseits durch Einwirkung von Natriumfluorid bei Siedetemperatur in 90%iger Ausbeute die gewünschten Dialkylfluorophosphate beziehungsweise Fluorphosphorsäuredialkylester liefern. Als Reaktionsgleichungen:





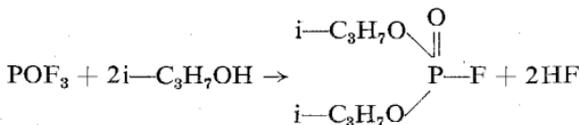
Bei der Darstellung des Diisopropylfluorphosphats erreicht man nach diesem Verfahren eine Ausbeute von 75%, berechnet auf das zum Einsatz gekommene Phosphortrichlorid.

Chapman und *Saunders* veröffentlichten 1948 eine Darstellungsmethode für Dialkylfluorphosphorsäureester, die vom Phosphoroxydichlorfluorid ausgeht und dieses mit dem betreffenden Alkohol umsetzt, zum Beispiel:



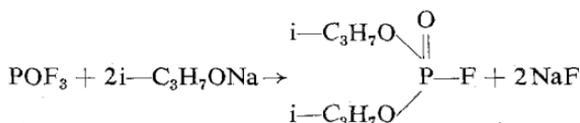
Die Darstellung des Phosphoroxydichlorfluorids gestaltet sich jedoch sehr schwierig.

Olah und *Oswald* publizierten 1959 eine wesentlich elegantere Synthese für DFP beziehungsweise ganz allgemein für Dialkylfluorphosphorsäureester. Sie benutzen das aus Phosphoroxychlorid und Antimontrifluorid relativ leicht zugängliche Phosphoroxylfluorid POF_3 . Die Umsetzung mit dem betreffenden Alkohol ergibt in guter Ausbeute den gewünschten Ester, zum Beispiel:



Der dabei entstehende Fluorwasserstoff wird vor der Destillation mit trockenem Ammoniakgas oder durch Pyridin gebunden.

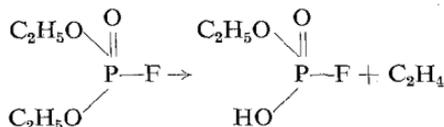
Gleichfalls auf *Olah* und Mitarbeiter geht die Umsetzung des Phosphoroxylfluorids mit den betreffenden Natriumalkoholaten zurück, zum Beispiel:



Da bei diesem Verfahren keinerlei freie Säure auftritt, werden Nebenreaktionen weitgehend unterdrückt und somit in guter Ausbeute sehr reine Produkte erhalten.⁵²

Es sei darauf hingewiesen, daß Fluorphosphorsäureester bei plötzlichem Erhitzen thermisch gespalten werden können. Während man diese thermische Spaltung in der Reihe der Thio- und Thiolester eingehend untersucht hat, weiß man in der Reihe der Fluorphosphorsäure- und Fluorphosphorsäureester noch relativ wenig über die thermischen Spaltungs- und Isomerisierungsvorgänge, die beispielsweise bei der Destillation unter ungenügendem Vakuum vor sich gehen und die Ausbeute merklich beeinflussen.

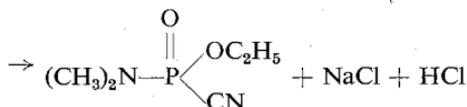
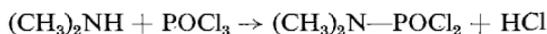
A. Simon und *C. Stölzer* wiesen kürzlich auf eine thermische Zersetzungsreaktion des Fluorphosphorsäurediäthylesters hin, die zur Abspaltung von Äthylen führt.⁵³



Dieser Olefinabspaltung kommt sicherlich allgemeine Bedeutung zu, jedoch fehlen vorerst eingehendere Untersuchungen darüber.

4. Dimethylaminocyanphosphorsäureäthylester (Tabun)

Die Patentierung des Verfahrens zur Tabunherstellung (Erfinder *Schrader* und *Gebhardt*) wurde 1939 von den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, beantragt. Dem Darstellungsverfahren liegt folgendes Reaktionsschema zugrunde:



Die großtechnische Darstellung verläuft in zwei Produktionsphasen. Zunächst stellt man das Dimethylaminophosphoryldichlorid (Deckbezeichnung Produkt 39 oder D 4) durch Einwirkung von gasförmigem Dimethylamin auf Phosphoroxychlorid her.

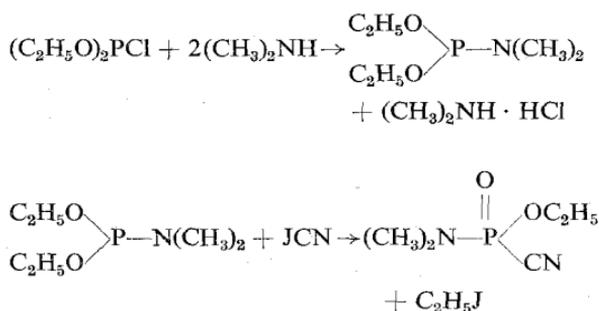
Damit das Reaktionsprodukt wegen der Salzbildung möglichst nicht eindickt, wendet man das Phosphoroxychlorid im Überschuß an und erhält so ein 60%iges Produkt 39. Durch fraktionierte Destillation gewinnt man das Dimethylaminophosphoryldichlorid in 99,5% Reinheit und 90%iger Ausbeute.

Die zweite Produktionsphase setzt das Dimethylaminophosphorylchlorid gemäß der oben angeführten Gleichung mit Natriumcyanid und Äthylalkohol um. Das Cyanid ist feingepulvert im Überschuß anzuwenden, vom 99%igen Äthylalkohol wird die theoretische Menge zugegeben. Als Lösungsmittel und Verdünnungsmittel dient Chlorbenzol. Das Reaktionsprodukt enthält 25% Tabun neben 75% Chlorbenzol. Durch Vakuumdestillation erhält man das Tabun in 83%iger Ausbeute. (Ehemalige Wehrmachtsbezeichnung Trilon 83 oder T 83 beziehungsweise gemäß Armeekodex D 7.)*

* Mit 20% Chlorbenzol verdünnt, wurde das Tabun während des zweiten Weltkriegs in den Vorratsbehältern aufbewahrt. Dieses Gemisch wurde als Tabun B bezeichnet und so in die Granaten abgefüllt. Anfangs diente ein Gemisch aus 95%

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurden während des zweiten Weltkriegs in Dyhernfurth an der Oder 10- bis 12000 t Tabun hergestellt. Die in 12 Produktionseinheiten aufgeteilte Fabrik vermochte in 24 Stunden je Produktionseinheit eine Tonne Tabun herzustellen. Detaillierte Angaben über den Produktionsablauf sowie ein Fabrikationsschema finden sich in der Veröffentlichung von *Collomp*.

Dem in England während des zweiten Weltkriegs von *Saunders* und *Stacey* entwickelten Verfahren zur Tabunherstellung liegt folgendes Reaktionsschema zugrunde:



Für die Laboratoriumsdarstellung des Tabun finden sich detaillierte Angaben in der bedeutsamen Veröffentlichung von *B. Holmstedt*. Weitere Angaben sind den Arbeiten von *Gordon*, *Collomp* und *Saunders* zu entnehmen (siehe Literaturverzeichnis).

Interessant ist, daß die dem Tabun sehr ähnliche Verbindung Diäthylaminocyanphosphorsäureäthylester bereits 1898 von *Schall*, einem Schüler von *Michaelis*, dargestellt worden ist, ohne daß *Schall* auf die hohe Toxizität dieser Verbindung aufmerksam wurde (falls er sie tatsächlich in der Hand hatte).

Tabun und 5% Chlorbenzol (Tabun A) zur Geschosßfüllung. Die Erhöhung des Chlorbenzolgehalts erwies sich günstig für die Stabilisierung des Tabuns.

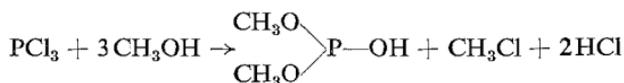
Nach französischen Angaben wurde das Tabun in Deutschland in 10,5-cm- und in 15-cm-Granaten, in 250-kg-Bomben sowie in Raketen-geschosse abgefüllt.

5. Methylfluorosphonsäureisopropylester (Sarin)

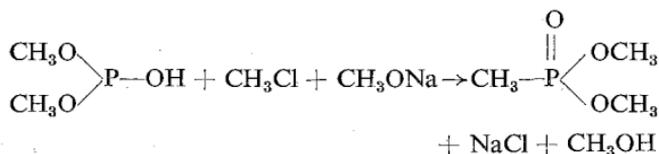
Für das Sarin (zuerst T 144, später bei der faschistischen Wehrmacht auch Trilon 46 oder T 46 genannt) wurden zwei technische Verfahren ausgearbeitet. Das Werk Dyhernfurth an der Oder war in der Lage, nach beiden Verfahren zu produzieren. Es waren dies das Salinverfahren und das Transpositionsverfahren. Die Produktionsgefäße für diese Verfahren waren in kleinen Räumen durch doppelte Glaswände vom Bedienungspersonal getrennt und weitgehend automatisiert. Wir geben einen gedrängten Überblick über beide Verfahren.

a) Das vierstufige Salinverfahren

Als erste Stufe wird in 80%iger Ausbeute und mit 97% Reinheit das Dimethylphosphit in exothermer Reaktion bei 0 bis 10°C in einer Edelstahlapparatur aus reinstem Phosphortrichlorid wasserfreiem Methylalkohol gebildet:

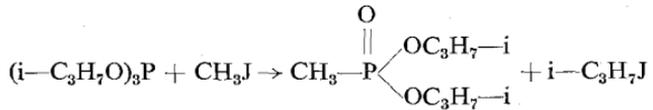


In der zweiten Reaktionsphase wird in einer eisernen Apparatur Dimethylphosphit in Benzol oder noch besser in Methanol gelöst und mit Natriummethylat in Gegenwart von Methylchlorid bei 28 bis 30°C gemäß folgender summarischer Gleichung umgesetzt:

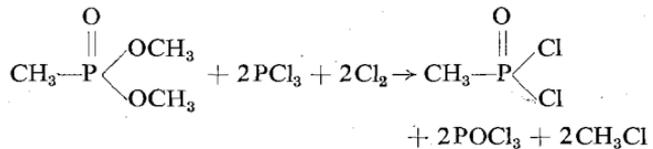


Dieser Reaktion liegt die *Arbusow*-Umlagerung zugrunde. Auf Einzelheiten und die zahlreichen Varianten dieser Reaktion können wir hier nicht eingehen, das Studium der Spezialliteratur sei aber ausdrücklich empfohlen (siehe Monographie von *B. C. Saunders*, von *G. M. Kosolapoff* u. a.). Es sei nur noch

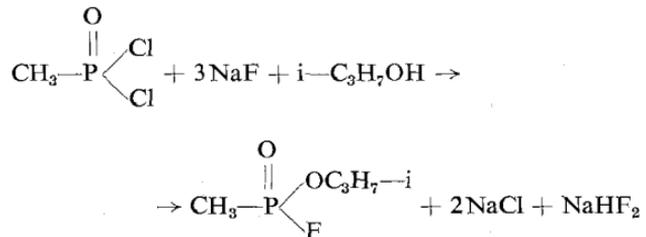
erwähnt, daß man, ausgehend vom Triisopropylphosphit, in Anwesenheit von Methyljodid diese *Arbusow*-Umlagerung in guter Ausbeute durchführen kann:



Die betreffenden Dialkylester der Methylphosphonsäure können in einer Bleiapparatur bei 70° bis 90°C mit Phosphortrichlorid und Chlor in das Dichlorid der Methylphosphonsäure umgewandelt werden, zum Beispiel:



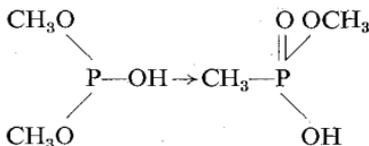
In den faschistischen Produktionsstätten wurde aus dem Methylphosphonsäuredichlorid in einer Apparatur aus reinem Silber bei 60°C durch Zugabe von überschüssigem Natriumfluorid und Isopropylalkohol das Sarin hergestellt:



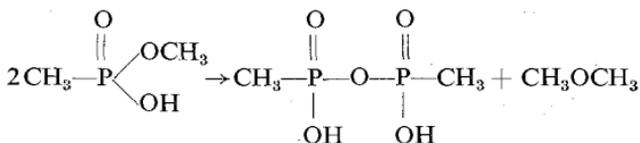
b) Das vierstufige Transpositionsverfahren

Die erste Stufe dieses Verfahrens ist mit der des Salinverfahrens identisch. Es wird aus Phosphortrichlorid und Methylalkohol Dimethylphosphit gebildet.

Oberhalb 100°C bildet sich aus Dimethylphosphit der Monomethylester der Methylphosphorsäure:



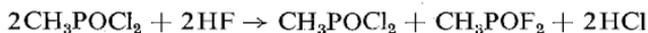
Außerdem findet noch folgende Nebenreaktion zwischen zwei Molekülen dieses Monomethylesters der Methylphosphorsäure statt:



Als Endprodukt der Reaktion erhält man ein Gemisch von 40 % des Monomethylesters und 60 % Dimethylpyrophosphorsäure. Auch diese Reaktion ist in einer Apparatur aus reinem Silber durchzuführen.

Das in der zweiten Reaktionsstufe erhaltene Gemisch aus Monomethylester und Dimethylpyrophosphorsäure wird bei 70°C mit Chlor in Gegenwart von Phosphortrichlorid in das Dichlorid der Methylphosphorsäure umgewandelt.

Durch Einwirkung von wasserfreier Fluorwasserstoffsäure bei 70 bis 80°C auf das Methylphosphorsäuredichlorid in einer aus Blei und Silber bestehenden Apparatur erhält man ein äquimolekulares Gemisch des Dichlorids und des Difluorids der Methylphosphorsäure



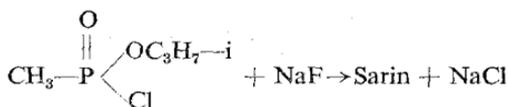
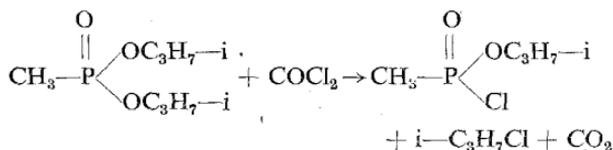
Ohne dieses Gemisch durch Destillieren zu reinigen, wird es bei 50°C mit einem geringen Überschuß von Isopropylalkohol zum Sarin umgesetzt.

Über den genauen Produktionsumfang des IG-Werks in

Dyhernfurth an der Oder ist nichts Genaues bekannt geworden. Allerdings weiß man, daß in diesem Werk eine Produktionskapazität für Dimethylphosphit von 40 t pro Monat vorhanden war. Schwierige Korrosionsprobleme und damit verbundene Materialschwierigkeiten haben glücklicherweise eine Großproduktion in der militärisch und wirtschaftlich aussichtslosen Situation der letzten beiden Kriegsjahre verhindert. Ob Sarin in Geschosse abgefüllt wurde, ist nicht bekannt geworden.⁵⁴

Von den in England entwickelten Darstellungsverfahren für Sarin seien die beiden von *Bryant, Ford-Moore, Perry, Wardrop* und *Watkins* hervorgehoben.

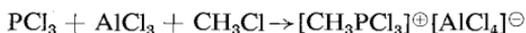
Nach dem ersten Verfahren wird Methylphosphonsäurediisopropylester mit Phosgen zum Methylchlorphosphonsäureisopropylester umgesetzt und dieser mit Natriumfluorid in heißem inertem Lösungsmittel in Sarin überführt:



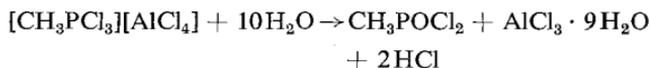
Das zweite Verfahren entspricht dem deutschen Transpositionsverfahren insofern, als ein äquimolares Gemisch aus Methylphosphonsäuredichlorid, Methylphosphonsäuredifluorid und Isopropanol in inertem Lösungsmittel umgesetzt wird.

Zurückgehend auf das von *Kinnear* und *Clay* für die Darstellung von Alkylphosphonsäuredichloriden ausgearbeitete Verfahren, haben *Reesor, Perry* und *Sherlock* in Kanada eine Synthese für radioaktives Sarin (P^{32}) ausgearbeitet. Zunächst wird

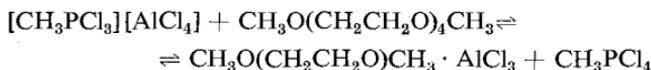
aus Phosphortrichlorid, wasserfreiem Aluminiumchlorid und Methylchlorid eine Komplexverbindung gebildet



Dieser Komplex ergibt bei der Hydrolyse Methylphosphonsäuredichlorid:



In einer Variante dieses Verfahrens kann man an Stelle des Wassers den Komplex auch mit Dimethoxytetraglykol zersetzen:



Das hierbei gebildete Methylphosphonsäuretetrachlorid geht durch Umsetzung mit Schwefeldioxyd in Methylphosphonsäuredichlorid über:



Die weiteren Umsetzungen sind analog den vorbesprochenen Synthesewegen.

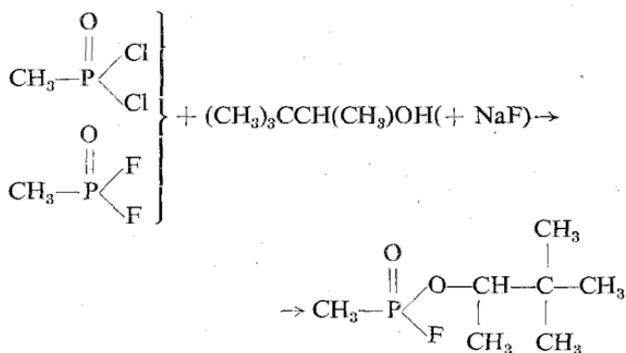
Reesor hat in übersichtlicher Weise die Reaktionswege vom elementaren Phosphor zum Sarin in einem Schema zusammengestellt (Bild 3).⁵⁵

6. Methylfluorphosphonsäurepinakolyester (Soman)

Das Soman war am Ende des zweiten Weltkriegs nur in Laboratoriumsmengen vorhanden. Es gilt heute als einer der aussichtsreichsten chemischen Kampfstoffe. In der außerordentlichen militärischen Bedeutung liegt es sicherlich begründet, daß nur ganz spärliche Mitteilungen über diese Verbindung in der öffentlichen wissenschaftlichen Literatur vorliegen.

Die Darstellung des Somans geht analog der des Sarins vor

sich. Man kann also sowohl von Methylphosphonsäure-dichlorid als auch von Methylphosphonsäuredifluorid oder aber vom Gemisch beider ausgehen:



Wie bei den anderen Phosphorderivaten kommt es auch bei der Somansynthese auf besonders reine Ausgangsprodukte an. Der Pinakolyalkohol (Somol) wird hier einige Schwierigkeiten bereiten, da bei den in der Literatur bekannten Darstellungsverfahren (entweder aus Aceton über das Pinakon und das Pinakolin oder durch *Grignard*reaktion aus Isobutylmagnesiumbromid und Umsetzung mit Acetaldehyd) destillativ schwer entfernbare Nebenprodukte entstehen. Aus Analogieschlüssen darf man folgern, daß ohne spezielle Stabilisatoren Soman und verwandte Verbindungen nicht über längere Zeit ohne merkliche Zersetzungserscheinungen aufbewahrt werden können.

7. Methylfluorophosphonsäurecholinester (*Tammelinsche Ester*)

Wie bereits erwähnt, sind in den Jahren 1955–57 in Schweden bedeutsame Untersuchungen über Phosphorsäure- und Phosphonsäurecholinester ausgeführt worden.

Vom militärtoxikologischen Standpunkt aus sind die Methylfluorophosphonsäurecholinester auf Grund ihrer extremen Toxizität von vorrangigem Interesse. Die Synthese dieser Verbindungen gestaltet sich relativ einfach und lehnt sich weitgehend

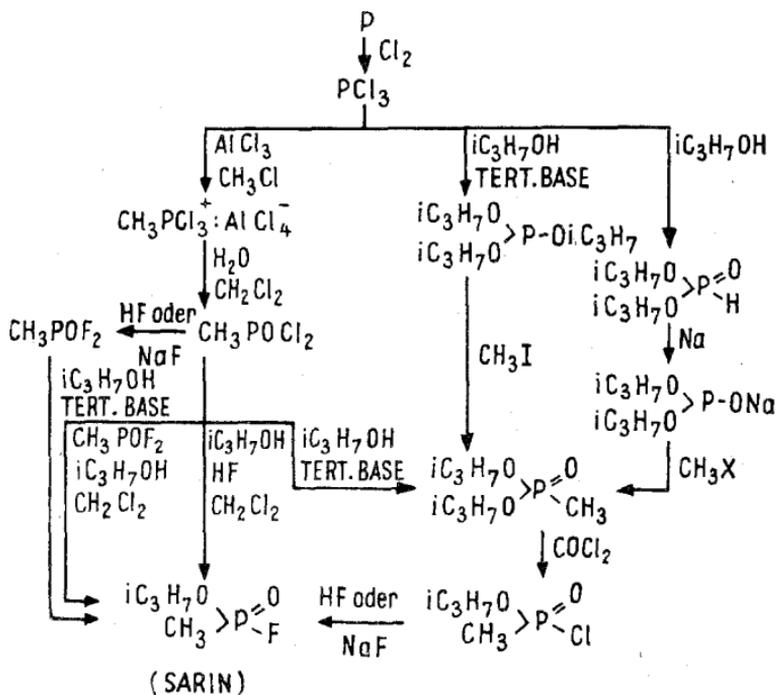
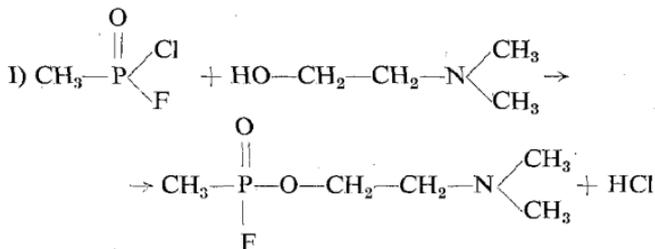
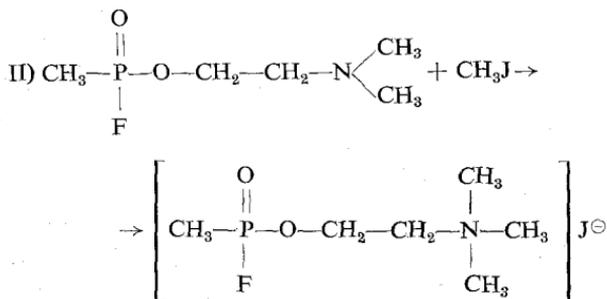


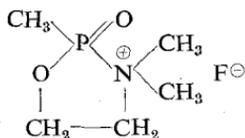
Bild 3 Schematische Übersicht über die Herstellungswege des Sarins

an die Darstellungsweise des Sarins und Somans an. 2-Dimethylaminoethanol wird mit Methylfluorophosphonchlorid in wasserfreiem Äther in Gegenwart von Triäthylamin zusammengegeben, eine Stunde am Rückfluß erhitzt, vom Salz abfiltriert und im Vakuum destilliert. Das destillierte Dimethylaminoäthoxy-methylphosphonsäurefluorid respektive der Methylfluorophosphonsäuredimethylaminoäthylester kann in ätherischer Lösung bei Raumtemperatur mit Methyljodid quarterniert werden.

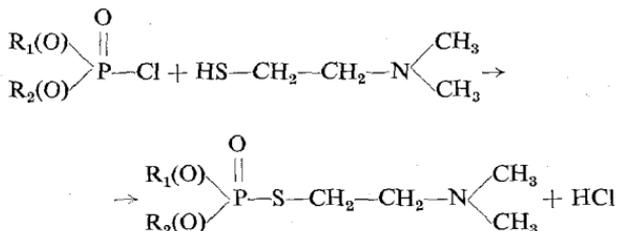




Diese Umsetzung des Methylfluorosphosphorsäurechlorids kann auch mit anderen Dialkylaminoalkanolen durchgeführt werden. Setzt man den in der ersten Stufe der Reaktion erhaltenen Dimethylaminoester der Methylfluorosphosphorsäure nicht mit Methyljodid um, so geht die flüssige Substanz innerhalb weniger Tage infolge intramolekularer Quarternisierung in den festen Zustand über. Es bildet sich eine zyklische Verbindung folgender Struktur:



Die toxikologisch gleichfalls interessierenden Dialkoxyphosphoryl- und die Alkoxyalkylphosphorylcholin- wie auch thiocholinverbindungen sind in prinzipiell gleicher Weise darstellbar:



Hierbei wird die Salzsäure durch gleichzeitig anwesende freie Basen gebunden oder aber man verwendet die entsprechenden Alkoholate beziehungsweise Thiolate. Die Quarternisierung wird mit Methyljodid ausgeführt. Die nach diesem Verfahren hergestellten Produkte zeichnen sich durch große Reinheit aus. (Auf Umlagerungs- und Isomerisierungsreaktionen dieser Verbindungen gehen wir im nächsten Abschnitt ein.) Dort, wo es nicht auf besonders reine Produkte ankommt, beispielsweise bei technischen Synthesen von Insektiziden, geht man von Thiophosphor- und Thiophosphonsäurehalogeniden aus und lagert die entstehenden Thioester durch Hitzebehandlung oder katalytisch in die Thiolverbindungen um.

Weitere Einzelheiten über die Synthese dieser *Tammelinschen* Ester sind der Originalliteratur zu entnehmen.⁵⁶

V. Zur Reaktivität phosphororganischer Verbindungen

1. Allgemeines

Es sind besonders zwei Gesichtspunkte, die das toxikologische wie das militärchemische Interesse an der Reaktivität phosphororganischer Verbindungen bestimmen; die Reaktionsmöglichkeiten, die zum Nachweis dieser Verbindungen geeignet sind und solche Reaktionen, die eine entgiftende Spaltung phosphororganischer Verbindungen zur Folge haben.

Wir werden nachfolgend sehen, daß man das Reaktionsgeschehen nicht willkürlich in analytische und entgiftende Reaktionen phosphororganischer Verbindungen trennen kann. Es ist sinnvoller, das Reaktionsverhalten der Phosphorsäure- und Phosphonsäurederivate einheitlich darzustellen und nur in den praktischen Folgerungen auf die Problematik des Nachweises, der Entgiftung usw. hinzuweisen. Das Reaktionsverhalten einer chemischen Verbindung ist der integrale Ausdruck einer Vielzahl beeinflussender Faktoren, die durch die einzelnen Atome und Atomgruppen, ihre Bindungsverhältnisse

untereinander, ihre räumliche Lagerung und nicht zuletzt durch die „chemische Umwelt“, das heißt, das Reaktionsmedium und die von diesem Medium induzierten Ladungsverschiebungen innerhalb eines Moleküls oder zwischen gleichartigen wie auch verschiedenartigen Molekülen dieses Mediums, bedingt werden.

Das Molekül eines Phosphorsäure- oder eines Phosphonsäureesters läßt sich formal in drei Reaktionsbereiche aufteilen, die sich untereinander beeinflussen und nach außen hin in der Summation ihrer Eigenschaften den Charakter und die Reaktivität des Moleküls bestimmen.

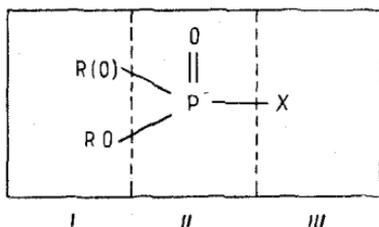


Bild 4 Reaktionsbereiche organischer Phosphorderivate

Die R- beziehungsweise RO-Gruppierungen können in den uns hier besonders interessierenden Fällen Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppierungen sein. Ihre Bindung an das zentrale Phosphoratom ist im Falle der Alkylgruppierungen (Phosphonsäurederivate) für normale chemische Reaktionen nicht spaltbar, im Falle der Alkoxygruppierungen (Phosphorsäureester) kann die Bindung nur durch energische Reaktionsbedingungen gelöst werden, so daß einer solchen Reaktion für analytische wie für entgiftende Spaltungsvorgänge keine erst-rangige Bedeutung zukommt. Schließlich ist für den Fall, daß an Stelle des R eine Alkylaminogruppierung im Molekül vorhanden ist, die Bindung zwischen Stickstoff und dem Phosphor verhältnismäßig leicht zu lösen (pH-abhängig). Die Alkyl-, die

Alkoxy- und die Alkylaminogruppierungen beeinflussen maßgeblich die Elektronenverteilung und damit die Polarisierung des Moleküls, darüber hinaus wird durch diesen Reaktionsbereich I die sterische Disposition des jeweiligen Phosphorsäure- oder Phosphonsäureesters festgelegt. Ladungsbeeinflussung und sterischer Faktor sind es also, die auf den Reaktionsbereich II einwirken und das Ausmaß der Polarisierung der Phosphor-Sauerstoff-Bindung bedingen. Wir werden noch sehen, daß diese Polarisierung der P=O-Bindung Art und Ausmaß zahlreicher Reaktionen der Phosphorsäure- und Phosphonsäurereihe bestimmt und daß damit auch das Reaktionsverhalten des Reaktionsbereiches III beeinflußt wird.

Dieser Reaktionsbereich III wird natürlich im wesentlichen durch die jeweilige Acylgruppierung – beispielsweise durch das betreffende Halogenatom oder die CN-Gruppe – charakterisiert. Die P-X-Gruppierung des Reaktionsbereiches III ist die reaktive Schlüsselposition für alle in vitro- und in vivo-Reaktionen der Phosphorsäure- und Phosphonsäurederivate. Sterische Effekte, Ladungsverteilungen innerhalb des Moleküls, induktive Einflüsse des Reaktionsmediums oder reaktiver Partner – alle diese Faktoren finden ihren qualitativen und quantitativen Ausdruck in der Reaktivität der P-X-Gruppierung.

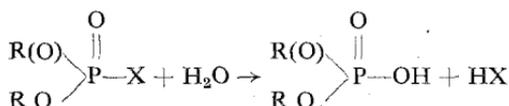
Mit Abstand die wichtigste Reaktion der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester stellt die Trennung der P-X-Bindung durch *Hydrolyse* dar.

2. Die Hydrolyse in verschiedenen pH-Bereichen

Die hydrolytische Spaltung der hier interessierenden phosphororganischen Verbindungen ist gleichbedeutend mit ihrer Entgiftung, denn die dabei entstehenden acylfreien Phosphor- und Phosphonester sind weitgehend ungefährlich und gering toxisch. Für die militärische Verwendung phosphororganischer Kampfstoffe wird demnach eine relativ hohe hydrolytische Beständigkeit im Interesse des Anwenders liegen, beziehungsweise

er muß den meteorologischen Bedingungen, der Geländebeschaffenheit und den hydrotechnischen Möglichkeiten Rechnung tragen. Die praktische Bedeutung der Hydrolyse phosphororganischer Verbindungen ist also offenkundig.

Summarisch läßt sich die Hydrolysereaktion der hier interessierenden Phosphorsäure- und Phosphonsäureester durch folgende Gleichung wiedergeben:



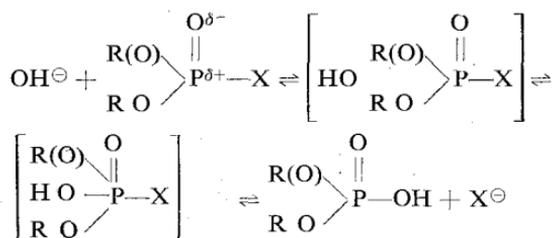
Wie bereits erwähnt, wird eine hydrolytische Spaltung der RO-Gruppierung nur durch massive Reaktionsverbindungen (z. B. Kochen mit Lauge) erreicht, und sie tritt deshalb in ihrer praktischen Bedeutung in den Hintergrund.*

Die obige summarische Gleichung spiegelt die Reaktionsverhältnisse nur unvollkommen wider. Eingehende Untersuchungen haben gezeigt, daß die hydrolytische Spaltung der P-X-Bindung durch OH^\ominus -Ionen katalysiert wird und daß auch im neutralen Bereich das Wasser als modifiziertes Hydroxylion OH(H) in einer nukleophilen Substitutionsreaktion den jeweiligen Acylrest ersetzt. Diese Substitutionsreaktion verläuft nach einem bimolekularen Mechanismus, das heißt, daß die Hydrolysegeschwindigkeit sowohl der Esterkonzentration als auch der Hydroxylionenkonzentration proportional ist:

$$\text{Hydrolysegeschwindigkeit} = k \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R(O)} \diagup \text{P} \text{---} \text{X} \\ \text{R O} \diagdown \end{array} \right] \left[\text{OH}^\ominus \right]$$

* Die Frage, ob eine derartige Spaltung zwischen der P-O-Bindung oder der R-O-Bindung vor sich geht, ist nicht generell zu beantworten. Für eine Reihe von Fällen weiß man, daß bei der alkalischen Hydrolyse die P-O-Spaltung und bei der Hydrolyse im neutralen Medium die R-O-Spaltung vorherrscht.

Man deutet heute den Reaktionsmechanismus derart, daß sich das OH^\ominus -Ion dem Ester nähert und sich zunächst an das elektrophile Phosphoratom anlagert (hierbei setzt man voraus, daß durch Verschiebung der Elektronendichte eine Ladungstrennung zwischen dem Phosphor- und dem Sauerstoffatom stattfindet). Die sich vorübergehend bildenden Zwischenverbindungen sind nicht faßbar.



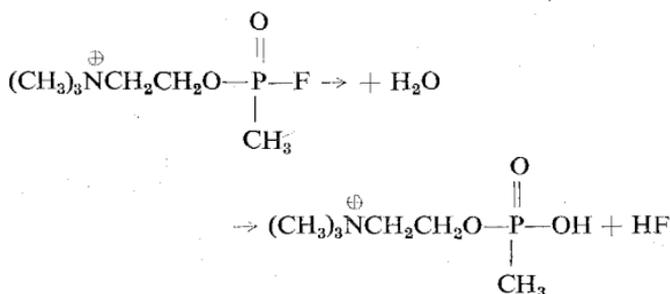
Kilpatrick nimmt als primären Schritt die Anlagerung eines Wasser-Moleküls an den Phosphorsäureester an. Da ein Elektronenpaar des Wassers in diesem Phosphorsäureester-Komplex wandern kann, liegt ein mesomeriefähiges System vor.

Außer der Elektrophilität beziehungsweise der Nukleophilität der Substituenten, dem sterischen Faktor und dem Reaktionsmedium spielen die Temperatur und der pH-Wert eine beeinflussende Rolle für den zeitlichen Ablauf der hydrolytischen Spaltung. Wir werden im Folgenden sehen, daß zusätzliche katalytische Faktoren die Hydrolysegeschwindigkeit beträchtlich beschleunigen können.

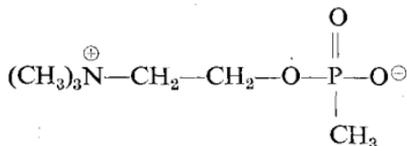
Auf Einzelheiten des Substituenteneinflusses können wir im Rahmen unserer Betrachtungen nicht näher eingehen. Es genügt für unsere Betrachtungen zu wissen, daß elektrophile Substituenten auf Grund ihres Bestrebens, Elektronen an sich zu ziehen, das Phosphoratom „entblößen“ und einem nukleophilen Hydroxylionenangriff leichter aussetzen. Dagegen vermitteln nukleophile Substituenten dem betreffenden Phosphorsäurederivat eine größere hydrolytische Stabilität.⁵⁷ Hierbei ist zu berücksichtigen, daß, wie wir bereits sahen, das Phosphor-

atom auf induktivem Wege durch das Sauerstoffatom elektrophile Eigenschaften erhält. Es sei noch ergänzend bemerkt, daß in der Reihe der schwefelhaltigen Phosphorderivate die Thioester langsam und die Thionoester beziehungsweise Thiolverbindungen schneller hydrolysieren als die entsprechenden schwefelfreien Ester. Schließlich wird in jedem Falle die Hydrolysegeschwindigkeit noch durch die Acidität der entstehenden Säure HX beeinflußt. Je schwächer die entstehende Säure ist, um so kleiner ist die Hydrolysegeschwindigkeit, beziehungsweise je stärker der entstehende Säurerest X ist, um so größer ist sie im allgemeinen.

Auf den ersten Blick erscheint es verwunderlich, daß analog zu den Phosphorsäureestern vom Typ des Sarins und Somans auch die Phosphonsäurecholinester im alkalischen Medium unter Abspaltung des Halogenwasserstoffrestes hydrolysieren.



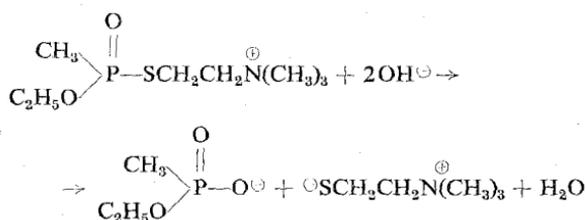
Daß es nicht zur Abspaltung des Cholinrestes kommt, scheint dadurch erklärbar, daß im alkalischen Medium durch eine sich ausbildende Betainstruktur eine gewisse Stabilisierung erreicht wird.



Die Hydrolysegeschwindigkeit der Cholinester gegenüber den Alkylestern ist wesentlich größer. Beispielsweise beträgt für

Sarin bei einem pH-Wert von 8 die hydrolytische Halbwertszeit 320 Minuten, unter gleichen Bedingungen ist der Methylfluorphosphorsäurecholinester bereits nach 9 Minuten zur Hälfte hydrolytisch gespalten.

Anders liegen die Verhältnisse bei der hydrolytischen Spaltung der Dialkoxylphosphorylthiocholin- und der Alkoxyalkylphosphonylthiocholinverbindungen. Sie sind im Vergleich zu Verbindungen des Typs DFP, Sarin oder der Methylfluorphosphorsäurecholinester erwartungsgemäß beständig gegen hydrolytische Einflüsse. Erst bei einem pH-Wert von 10 werden sie langsam gemäß folgender Gleichung hydrolysiert, zum Beispiel:



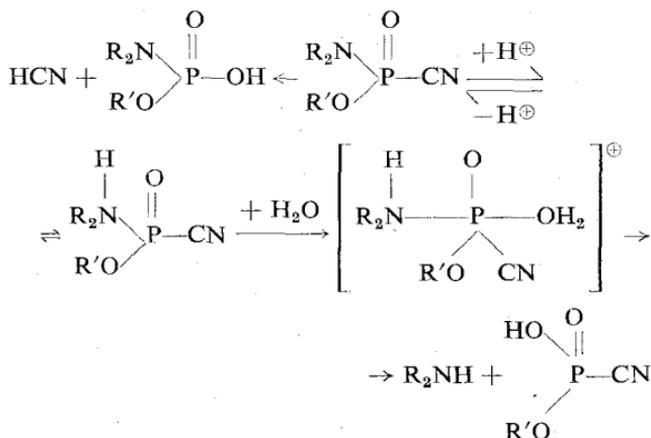
In zahlreichen Fällen hat man einen gewissen Zusammenhang zwischen der Leichtigkeit der hydrolytischen Spaltung und der Toxizität des jeweiligen Phosphorsäureesters festgestellt, dergestalt, daß leichte Hydrolysierbarkeit gleichbedeutend mit hoher Toxizität ist. Eine Verallgemeinerung dieser Beobachtungen ist keinesfalls statthaft, wengleich eine gewisse minimale Hydrolysetendenz des Phosphorsäureesters unbedingt vorhanden sein muß, um in vivo wirksam zu werden.

Wenn auch der Hydrolyse im alkalischen Medium und der spontanen Hydrolyse im neutralen Medium das größte Interesse zukommt, so darf doch nicht übersehen werden, daß auch im sauren Medium beziehungsweise unter dem katalytischen Einfluß von Wasserstoffionen zahlreiche Phosphorsäureester hydrolytisch gespalten werden (Beispiele sind das DFP und TEPP). Es sei in diesem Zusammenhang auf die als klassisch

zu bezeichnenden Arbeiten über die Hydrolyse des DFP von *M.L.* und *M.Kilpatrick* sowie *Waters* und *de Worms* hingewiesen.⁵⁸

Besonderes Interesse verdient die saure Hydrolyse des Tabuns und verwandter Verbindungen, die eine oder wie im Falle des Dimefox (Tetramethyldiaminofluorphosphorsäure) zwei Dimethylaminogruppen im Molekül enthalten. *B.Holmstedt* und später *L.Larsson*⁵⁹ haben in bemerkenswerten Untersuchungen die Hydrolyse des Tabuns untersucht und festgestellt, daß im alkalischen Bereich die Abspaltung der Cyangruppe erfolgt, während im sauren Medium die Dimethylaminogruppierung abgespalten wird.

Nach *L.Larsson* ist für die hydrolytische Spaltung des Tabuns und verwandte Verbindungen folgendes Schema anzunehmen:



Nach diesem Schema von *Larsson* wird durch das Wasserstoffion die Mesomeriefähigkeit am Stickstoff aufgehoben und dadurch das Phosphoratom den nukleophilen Angriffen der Wassermoleküle gegenüber „verwundbarer“ gemacht; dies ist aber gleichbedeutend mit einer leichten Abspaltbarkeit der Alkylaminogruppierung. *Heath* weist darauf hin, daß Tabun 10^7 mal schneller hydrolysiert wird als Paraoxon, obwohl die

Dimethylaminogruppe nukleophil ist, während doch im Paraoxon die elektrophilen Äthoxygruppen die Hydrolyse begünstigen sollten; außerdem ist die Cyangruppierung des Tabuns weniger elektrophil als der p-Nitrophenolrest des Paraoxons. Man kann diese scheinbaren Widersprüche nur durch die Annahme zusätzlicher induktiver Effekte erklären. Der Vergleich zwischen Tabun und Paraoxon zeigt, daß man sich vor formalen Verallgemeinerungen hüten muß.

Nachdem wir die generellen Faktoren der Beeinflussung der Hydrolyse von Phosphorsäure- und Phosphonsäureestern in alkalischer, neutraler und saurer wäßriger Lösung betrachtet haben, gilt nun unser Interesse der durch Anionen sowie Kationen katalytisch beeinflussten Hydrolyse. In gewissem Sinne konnte bei der Beeinflussung der Hydrolyse phosphororganischer Ester durch Hydroxyl- oder durch Wasserstoffionen bereits von einer Katalyse gesprochen werden, jedoch kam es dabei zu einem äquimolaren Verbrauch dieser Ionen, der lediglich durch den relativ großen Überschuß der Hydroxyl- beziehungsweise Wasserstoffionen sich nicht auf die weitere Umsetzung auswirkte.

3. Die katalytisch beeinflusste Hydrolyse

Wir betrachten zunächst die durch Kationen katalysierte hydrolytische Spaltung der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester. Die ersten Beobachtungen der kationenkatalysierten Hydrolyse gehen auf *E. Bamann* zurück, der bereits vor dem zweiten Weltkrieg den Einfluß der Hydroxyde seltener Erden auf die hydrolytische Spaltung physiologisch interessanter Phosphorsäureester untersucht und dabei die teilweise beträchtliche katalytische Aktivität dieser Metallhydroxyde festgestellt hatte. Die katalytisch wirksamere Form dürften hier die Aquohydroxokomplexe dieser Metallionen sein $[\text{Me}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{x-1}]^{z-1}$. Man hat damit in derartigen katalytisch aktiven Metallhydroxoverbindungen Fermentmodelle für die Phosphatasen vor sich. In diesem Zusammenhang soll daran erinnert

werden, daß die im Organismus vorkommenden alkalischen Phosphatasen durch gewisse zweiwertige Ionen, vor allem Mg^{++} , aber auch Co^{++} und Zn^{++} , wesentlich aktiviert werden.

Vor etwa zehn Jahren stieß man in den USA im Rahmen des militärmedizinischen Forschungsprogramms auf die durch Metallionen katalysierte Spaltung solcher phosphororganischer Verbindungen, die als Kampfstoffe von Bedeutung sind. Diese hauptsächlich unter der Leitung von *Th. Wagner-Jauregg* ausgeführten Untersuchungen waren von weittragender Bedeutung für die Aufklärung der biochemischen Zusammenhänge des Inhibitionsprozesses, ferner für die Entwicklung analytischer Methoden und schließlich auch für praktische Fragen der Entgiftung phosphororganischer Verbindungen. Das Interesse der Arbeitsgruppe *Wagner-Jauregg* konzentrierte sich zunächst auf geeignete Fermentmodelle, um Aufschluß über die Art und Weise der Phosphorylierung im aktiven Zentrum der Cholinesterasen oder anderer durch phosphororganische Verbindungen inhibierbare Fermente zu erhalten. In den Phenolen, vor allem in ortho-Dihydroxy- und in Polyhydroxybenzolen, fand man aktive Fermentmodelle beziehungsweise Verbindungen, die der Phosphorylierung relativ leicht zugänglich waren (wir kommen später darauf noch einmal zurück). Es war nun die Frage, ob in den Fermenten zusätzliche aktivierende beziehungsweise katalytisch wirkende Gruppen vorhanden sind, die die Phosphorylierung beschleunigen, denn die Reaktionsgeschwindigkeit beispielsweise zwischen DFP und dem Fermentmodell Brenzkatechin ist vergleichsweise gering gegenüber der Reaktionsgeschwindigkeit des DFP mit Acetylcholinesterase oder Chymotrypsin. Unter den in die Prüfung einbezogenen Aminosäuren zeigte einen derartig aktivierenden Einfluß nur das Histidin. Zwar wird diese Aminosäure durch DFP nicht phosphoryliert, aber sie wirkt in geringem Maße als Katalysator der hydrolytischen Spaltung von Fluorphosphorsäureestern. Als aktives Prinzip des Histidins erwies sich der Imi-

dazolring, denn Imidazol beschleunigt die DFP-Hydrolyse in dem gleichen Umfange wie Histidin. Da sich herausstellte, daß auch Pyridin (allerdings in stark abgeschwächtem Maße) die hydrolytische DFP-Spaltung beschleunigt, war es naheliegend, daß der tertiäre Stickstoff der eigentliche Katalysator der Hydrolyse phosphororganischer Ester – im untersuchten Falle des DFP – ist. Diese Untersuchungen waren von grundlegender Bedeutung für die spätere Erklärung des biochemischen Wirkungsmechanismus der Inhibition der Cholinesterasen (siehe dazu Seite 355).

Für die in diesem Kapitel anzustellenden Betrachtungen über die katalysierte Hydrolyse ist es wesentlich, daß *Wagner-Jauregg* und Mitarbeiter die Frage aufwarfen, ob analog der bei gewissen Phosphatasen zu beobachtenden Fermentaktivierung durch Metallionen sich auch die katalytische Aktivität des Imidazols durch Metallionen steigern läßt. Es zeigte sich, daß unter den geprüften Metallionen Kobalt und Nickel einen geringen, aber Kupfer einen stark aktivierenden Einfluß ausüben. Wie weitere Untersuchungen ergaben, wird die Aktivität des Imidazol-Kupfer-Komplexes bei Verwendung von Kupferchelatkomplexen noch wesentlich überboten. Die Tabelle 17 gibt die 1952/53 von *Wagner-Jauregg* ermittelten Werte wieder (siehe Seite 304).

Diese Untersuchungen wurden durch *A. E. Martell*, *S. C. Chaberek* und Mitarbeiter erweitert und in einer 1957 veröffentlichten Arbeit über die katalytische Beeinflussung der Hydrolyse des DFP und Sarins durch Kupfer-II-Chelate mitgeteilt.⁶¹ Von den untersuchten Kupfer-II-Komplexen erwiesen sich für die katalytische Beschleunigung der DFP-Hydrolyse folgende drei Komplexverbindungen des Kupfers am geeignetsten (geordnet nach fallender katalytischer Aktivität):

1. Cu-II-N, N, N', N'-Tetramethyläthylendiamin
2. Cu-II-Dipyridyl
3. Cu-II-Diaminoäthan

Tabelle 17⁶⁰

Wirksame Cu(II)-Chelat-Katalysatoren der DFP-Hydrolyse. Die Reaktionsgemische enthielten 1×10^{-5} Mole DFP und 5×10^{-5} Mole $\text{CuSO}_4 + 5 \times 10^{-5}$ Mole Amin oder Aminosäure in einem Volumen von $2,2 \text{ cm}^3$ $\text{NaHCO}_3\text{-CO}_2$ -Puffer, pH 7,6; $t = 38^\circ$

	Halbe Lebensdauer* (in min)
DFP (allein)	2500–3000
Imidazol (allein)	~ 750
DFP + Cu(II)-Chelat von:	
DL-Serin	37
DL-Alanin	27
L-Arginin	23
L-Lysin	23
DL-Threonin	18
Äthylendiamin	16
Imidazol	14
Phenanthrolin	14
L-Histidin	9
4,4'-Dimethyl-2,2'-dipyridyl	9
2,2'-Dipyridyl	4,5

* Die für die 50%ige Hydrolyse des DFP erforderliche Zeit.

Die Halbwertzeiten der Hydrolyse verhalten sich bei diesen ausgewählten Verbindungen wie 1:1,5:4.

Von 29 für die Sarinhydrolyse untersuchten Cu-II-Chelaten sind die folgenden drei Komplexverbindungen von höchster katalytischer Wirksamkeit:

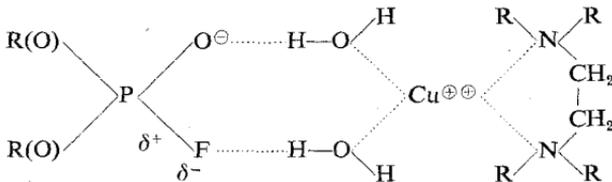
1. Cu-II-N, N, N', N''-Tetramethyldiaminoäthan
2. Cu-II-N, N'-Dimethylaminoäthan
3. Cu-II-1,3-Diaminopropan

Hier verhalten sich die Halbwertzeiten der Hydrolyse-reaktion etwa wie 2:3,5:4.

Nach diesen Untersuchungen ist Tetramethyläthylendiamin-Cu-II-Chelat sowohl für die Hydrolyse des DFP wie auch für die des Sarins die katalytisch aktivste Verbindung.

Neben den Kupfer-II-Chelaten wurden auch Uranyl-II-, Lanthan-III-, Vanadyl-II-, Eisen-III-, Molybdyl-IV-, Zirkonyl-II-, Chrom-III-, Titan-IV- und Zinn-IV-Chelate in die Untersuchungen einbezogen, doch lediglich die ZrO-II-, die UO₂-II- und die MoO₂-VI-Chelate zeigten eine vergleichbare katalytische Aktivität für die Sarinhydrolyse.

Es wird angenommen, daß durch das elektrophile Kupfer-II-Ion die Fluor-Phosphor-Bindung polarisiert wird, wodurch die Annäherung des Hydroxylions an das Phosphoratom und damit die Abspaltung des Fluors erleichtert wird. Das reaktive Intermediärprodukt stellen sich die Bearbeiter zunächst als eine lose Anheftung des Phosphorsäureesters an den Chelatkomplex (eventuell über Wasserstoffbrücken) vor:



Ketelaar und Mitarbeiter haben unabhängig von den vorgenannten Untersuchungen die hohe katalytische Aktivität des Kupfers auf die hydrolytische Spaltung insektizider Phosphorsäureester (z. B. Parathion) festgestellt.*

Bisher wurde noch kein Metallion und keine Chelatverbindung bekannt, die das Kupfer und seine Chelate in ihrer katalytischen Aktivität der Hydrolyse phosphororganischer Ester übertrifft. Eine abgeschlossene theoretische Deutung des Wie und Warum der Kupferchelatewirkung auf die Hydrolyse der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester liegt noch nicht vor.

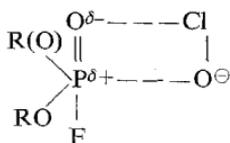
Wir wenden uns nun der durch Anionen katalysierten Hydrolyse phosphororganischer Ester zu.

* Für die Thiophosphorsäureester ist auf Grund des freien Elektronenpaares am Schwefel beziehungsweise der gegenüber dem Sauerstoff höheren Elektronegativität des Schwefels die Tendenz zur Komplexbildung größer.⁶²

Das mit Abstand wichtigste Anion ist hier das Hypochlorit. Hypochloritionen haben von jeher eine bedeutsame Rolle für die Entgiftungspraxis und auch für zahlreiche Desinfektionsvorgänge gespielt. Während aber bei den meistgebrauchten technischen Hypochloriten (Natriumhypochlorid in wäßriger Lösung und Calciumhypochlorid als pulverförmiger, in Wasser nur begrenzt löslicher Chlorkalk unterschiedlicher Qualität) die entgiftungsaktiven Eigenschaften auf der hohen Reaktionsfähigkeit und den damit verbundenen Oxydations- und chlorierenden Wirkungen beruhen (siehe beispielsweise die Entgiftung des S-Losts durch Chlorkalk, Seite 152/53), tritt hier erstmals das Hypochlorit als an der Entgiftungsreaktion zwar entscheidend beteiligtes, aber sich dabei selbst nicht veränderndes Entgiftungsmittel auf. Die praktischen Folgerungen für die Entgiftung der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester sind weittragend. Natürlich darf man mit der zeitlich unbegrenzten katalytischen Aktivität im speziellen Falle des Hypochlorits nicht rechnen, denn in sekundären Reaktionen wird das Hypochlorit durch sein hohes Reaktionsvermögen durch Spalt- und Nebenprodukte verschiedener Art verbraucht. Hier interessiert nur die katalytische Wirksamkeit des Hypochlorits für die Hydrolyse phosphororganischer Ester. *J. Epstein* und Mitarbeiter haben erstmals 1956 über die hypochloritkatalysierte Sarinhydrolyse in einer bemerkenswerten Arbeit berichtet.⁶³

Die katalytische Wirksamkeit ist der Cl_2 -Konzentration direkt proportional: Hydrolysegeschwindigkeit = $k[\text{Sarin}][\text{Cl}_2]$. Man nimmt an, daß das Hypochlorit direkt in einem bifunktionellen Angriff auf den betroffenen Ester einwirkt, dadurch die uns schon mehrfach begegnete Polarisierung der $\text{P} \rightarrow \text{O}$ -Bindung bewirkt und so die Loslösung des Fluors aus dem Molekülverband erleichtert.*

* Wichtig ist, daß Chloramine, zum Beispiel Chloramin T, die Hydrolysegeschwindigkeit des Sarins und verwandter Phosphorderivate nicht beeinflussen. Die Wirkungslosigkeit der Chloramine auf die Hydrolyse phosphororganischer Ester



Von den anderen katalytisch wirksamen Anionen sind noch das Chromat, das Molybdat und das Wolframat zu erwähnen, wiewohl ihre Wirksamkeit und die praktische Bedeutung bei weitem nicht an das Hypochlorit heranreicht.⁶⁴ Bei manchen Phosphorsäureestern hat man eine katalytische Beeinflussung der Hydrolyse bemerkt, die auf das in der Lösung anwesende Puffergemisch zurückzuführen ist, doch sind darüber die Angaben nicht einheitlich.

Bevor wir die Ausführungen über die hydrolytische Spaltung der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester beschließen, sind einige praktische Fragen der Trinkwasservergiftung und -reinigung angebracht.

Nach amerikanischen Angaben⁶⁵ ist Trinkwasser noch mit einem Gehalt von 25 ppm Blausäure oder 20 ppm Lewisit etwa für eine Woche ohne Bedenken zu genießen, wenn dieses Wasser den normalen Reinigungsverfahren, wie sie für Trinkwasser vorgeschrieben sind, unterworfen wird. Es kommen also derartige Kampfstoffe zur Wasservergiftung praktisch nicht in Frage, denn man müßte den Kampfstoff schon „tonnenweise“ in die Wasservorratsbehälter werfen, wollte man merkliche Wirkungen erreichen. Gleiche Überlegungen lassen sich für Giftstoffe wie Chlorpikrin, Clark I und Clark II oder Adamsit anstellen.⁶⁶

Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn wir unsere Betrachtungen auf den Einsatz der hochtoxischen phosphororganischen Kampfstoffe ausdehnen.

wird unter anderem dadurch belegt, daß der Zusatz von Ammonsalzen die katalytische Wirkung des Hypochlorits auf die Geschwindigkeit der Hydrolyse zunichte macht. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß Hypochlorit durch Ammoniumionen sehr rasch in Chloramin verwandelt wird.

In den USA beträgt die zulässige Sarinkonzentration im Trinkwasser 0,5 ppm, falls am Tage keine größere Menge als 5 Liter und dieses Wasser insgesamt nur 3 Tage genossen wird (diese Werte gelten für Erwachsene; Kinder und Säuglinge vertragen nur ein Zehntel bis ein Hundertstel dieser Menge), dies bedeutet 2,5 mg Sarin als maximale Tagesdosis beziehungsweise 7,5 mg in drei Tagen. Für Tabun beträgt die zulässige Menge 1,5 bis 2 ppm. Es liegt also durchaus im Bereich der Möglichkeiten, größere Wasserbehälter im Kriegsfall wirksam zu vergiften.

Aus den Darlegungen über die Hydrolyse der Phosphorsäureester lassen sich für die Zersetzung solcher Phosphorsäureesterkampfstoffe wie Tabun oder Sarin im Trinkwasser gewisse praktische Folgerungen ziehen.

J. Epstein hat eine Gleichung formuliert, die es gestattet, die hydrolytische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) des Sarins in Wasser bei 25°C

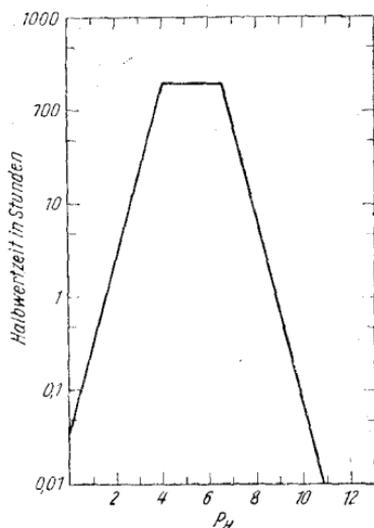


Bild 5 Die Beziehung zwischen der Halbwertszeit des Sarins bei 25°C und dem pH-Wert des Wassers

in Abwesenheit großer Salzmengen und unter Annahme eines konstanten pH-Wertes im pH-Bereich von 6,5 bis 13,0 zu berechnen; diese Gleichung lautet:

$$t_{1/2} = (5,4 \cdot 10^8)(10^{-\text{pH}}).$$

Nach dieser Gleichung ist die hydrolytische Halbwertzeit für Sarin in Wasser (bei 25°C und einem pH-Wert von 7) 54 Stunden. Unterhalb des pH-Wertes von 6,5 (zwischen pH 6,5 und pH 4) erreicht die Hydrolysegeschwindigkeit des Sarins ein Minimum; die hydrolytische Halbwertzeit beträgt in diesem Bereich etwa 175 Stunden. Reicht die normale Pufferkapazität eines natürlichen Wassers nicht aus oder ist die Sarinkonzentration höher als 5 ppm, so kann durch die bei der Hydrolyse gebildete Säure der pH-Wert des Wassers in einen solchen Bereich vorgeschoben werden, in dem das Sarin durch diese Zeretzungsprodukte regelrecht stabilisiert wird. Bild 5 gibt die Beziehung zwischen der hydrolytischen Halbwertzeit und des Sarins bei 25°C und dem pH-Wert des Wassers graphisch wieder (nach *Epstein*).

Wir bringen hierzu eine von *Beach* und *Sass* veröffentlichte Tabelle der 1%igen und 99%igen Hydrolyse des Sarins (siehe Seite 310).⁶⁷

Auf die katalytische Beschleunigung der Hydrolyse organischer Phosphorderivate wurde bereits eingegangen (siehe Seite 306/07). Auch unter natürlichen Bedingungen kann die katalytische Aktivität von in Spuren vorhandenen Magnesium-, Calcium-, Kupfer- oder Manganionen unter anderem spürbar werden. Unter solchen Umständen hat dann die Gleichung für die hydrolytische Halbwertzeit keine Gültigkeit mehr. So genügt beispielsweise die Anwesenheit von 1 ppm Kupferionen, um bei einem pH-Wert von 6,5 und 25°C die hydrolytische Halbwertzeit des Sarins von 175 Stunden auf 2 Stunden herabzusetzen, andererseits sind Kupferionen auf die Sarinhydrolyse bei einem pH-Wert von 8,5 (25°C) ohne Einfluß; dagegen reduzieren hier die im sauren Bereich unwirksamen Magnesiumionen in

Tabelle 18

Hydrolyse von GB (Sarin) bei $25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ und verschiedenen pH-Werten (10^{-3} molare Lösungen)

Zeit, um 1% zu hydrolysieren in Minuten

pH 1 (0,1 n HCl)	pH 3 (Rohes GB)	pH 5-6 (Methylrot)	pH 9,5	pH 11,5 0,01 n NaOH
2	15	120	0,14	0,003

Zeit, um 99% zu hydrolysieren in Minuten

pH 1	pH 3	pH 5-6	pH 9,5	pH 11,5 (+ 0,001 n NaOH)
100	6000	10^{-5}	66	1,3

einer Konzentration von 100 ppm die hydrolytische Halbwertszeit des Sarins von 1,7 Stunden auf 0,5 Stunden. Hier ist also die Wirkung der Magnesiumionen ausgeprägter als die Alkalität des pH 8,5; analoge Verhältnisse herrschen bei Anwesenheit größerer Mengen Calcium (sehr hartes Wasser) oder in sehr carbonat- oder phosphatreichen Wässern.

Das hier Mitgeteilte gilt natürlich nicht nur für das Sarin, sondern prinzipiell für alle verwandten Phosphonsäure- und Phosphorsäureester.

Welche Möglichkeiten zur Entgiftung des Trinkwassers unter Feldbedingungen können empfohlen werden?

Die Testung der gebräuchlichen Wasserreinigungsverfahren hat gezeigt, daß nahezu alle diese Verfahren entweder zu großen Aufwand erfordern, zu teuer oder nicht verlässlich genug sind. Für kleinere Wasserreinigungsgeräte (etwa Tornistergeräte) werden in den NATO-Armeen synthetische Ionenaus-

tauscher eingesetzt, die sowohl die hydrolytische Spaltung der Phosphorsäureester-Kampfstoffe zu katalysieren vermögen und bei entsprechender Kombination des Austauschmaterials eine zusätzliche Reinigung und vollständige oder teilweise Entionisierung ermöglichen. In der Literatur werden hierfür zum Beispiel die amerikanischen Austauscher Amberlite IRA-400 (ein stark basischer Austauscher) und der Austauscher Dowex 50, ein stark saures Polystyrolsulfosäureharz (vergleichbare Produkte der DDR sind die Wofatite SB 400 und KPS 200) als geeignet befunden.

Die Verwendung derartiger Kunstharzaustauscher zur großangelegten Wasserentgiftung ist jedoch wirtschaftlich nicht tragbar. Die geeignetste Methode zur Zerstörung der Kampfstoffe vom Typ des Tabuns, Sarins und Somans in Wasser ist die Umsetzung mit Hypochlorit. Über die katalytische Wirksamkeit der Hypochloritionen auf die Hydrolyse der Phosphorsäureester wurde genau wie auf die Inhibierung dieses Prozesses durch Amine und Amoniumverbindungen (Chloraminbildung) bereits hingewiesen (siehe Seite 306).

Diese Hypochloritwirkung ist stark pH-abhängig. In der Praxis zeigt es sich, daß beim pH 7 (25°C) nur etwa ein Achtel der Chlorkonzentration zur Entgiftung nötig ist wie vergleichsweise beim pH 6. Beim pH 8 wird gegenüber pH 7 ein Drittel der Chlorkonzentration benötigt. Was die Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von der Temperatur anbelangt, so zeigt sich, daß beispielsweise bei pH 6 (in Abwesenheit von Chlor oder Hypochlorit) ein Temperaturanstieg um jeweils 10°C die Zersetzungsgeschwindigkeit nahezu verdoppelt. Wesentlich ist außerdem noch der Zeitfaktor; denn wenn man genügend lange Verweilzeiten zur Verfügung hat, kann die Chlor- und damit die Hypochloritkonzentration beträchtlich verringert werden. Beispielsweise wird beim pH 8 eine Sarinkonzentration von 30 ppm schon von 5 ppm Chlor innerhalb von 3 Stunden auf 0,1 ppm Sarin herabgesetzt.

Hat man kein Chlor zur Verfügung, so ist eine großangelegte

Trinkwasserentgiftung auch noch durch Erhöhung des pH-Wertes auf 10 möglich (beispielsweise durch Soda, gelöschten Kalk, Magnesiumoxyd usw.). Ist mit einem solchen Zusatz die Phosphorsäureesterkonzentration auf 0,1 ppm herabgedrückt worden, setzt man ein Koagulierungsmittel (z.B. Eisenammoniumsulfat oder Eisenchlorid) zu und filtriert in der üblichen Weise.

Alles in allem ist das Problem der Trinkwasserentgiftung, von Extremfällen abgesehen, lösbar. Voraussetzung für den Erfolg der angewandten Methoden ist eine qualifizierte analytische Kontrolle, denn nur sie vermag eine objektive Entscheidung über die Genießbarkeit des fraglichen Wassers zu geben.

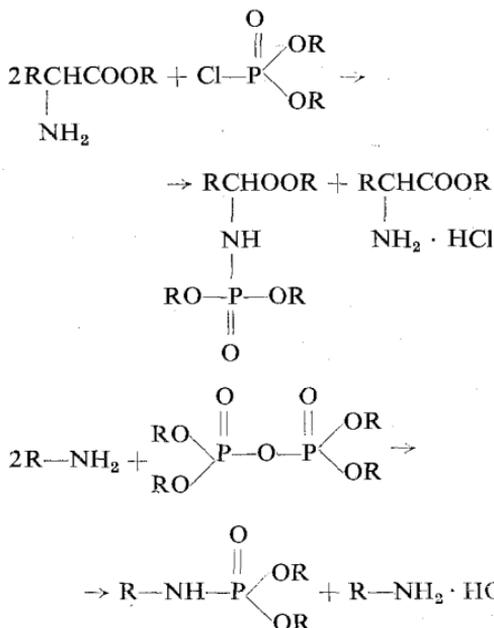
4. Umsetzungen mit nukleophilen Reagenzien

Nachfolgend belegen wir die Reaktivität phosphororganischer Verbindungen mit einigen Umsetzungen, die für die Aufklärung des biochemischen Wirkungsmechanismus und für die analytische Kennzeichnung besondere Bedeutung erlangt haben.

TH. Wagner-Jauregg hat zu Beginn seiner Arbeiten über Modellreaktionen phosphororganischer Fermentinhibitoren festgestellt, daß die NH_2 -Gruppierung primärer Amine und Aminosäuren im nichtwäßrigen Medium durch Chlorphosphorsäureester (z.B. Chlorphosphorsäurediisopropylester) und manche Pyrophosphorsäureester (z.B. Tetraäthylpyrophosphorsäureester, TEPP) in glatter Reaktion phosphoryliert werden, wobei die entstehenden Phosphorylierungsprodukte bei Zimmertemperatur in neutraler, wäßriger Lösung ziemlich beständig sind und offenbar mit den in vivo vorhandenen Phosphorylierungsprodukten der Eiweißkomponenten von Fermenten identisch sind (siehe Seite 313).

Im Falle der phosphorylierten Aminosäureester kann man nach Verseifung des Esters die freien phosphorylierten Aminosäuren als Bariumsalze abscheiden oder durch die gut kristallisierenden Guanidinsalze charakterisieren.

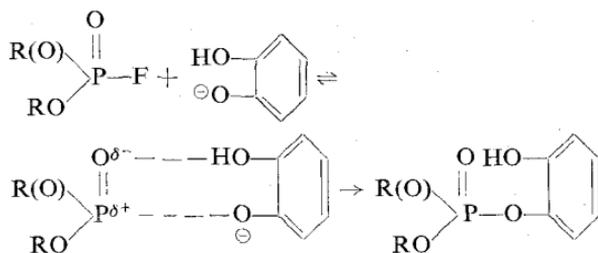
Die entsprechenden Fluorphosphorsäureester reagieren mit den Aminogruppen wesentlich schlechter als die analogen Chlorverbindungen.⁶⁸



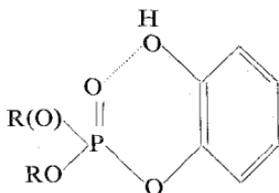
Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stieß man auf die beträchtliche Reaktionsfähigkeit der Fluorphosphorsäure- und der Fluorphosphorsäureester mit Phenolen und Polyphenolen. Vor allem die vicinalen Di- und Polyphenole zeigten sich außerordentlich reaktionsfreudig. Wie von mehreren Forschern übereinstimmend festgestellt wurde, ist diese Umsetzung an das alkalische Milieu gebunden, wobei im Falle der Di- und Polyphenole das jeweilige Monophenolation, also beispielsweise ein Brenzkatechinanion, als das reaktive nukleophile Agens wirkt.⁶⁹

J. Epstein und Mitarbeiter, die die Kinetik der Reaktion des Sarins mit Brenzkatechin eingehender untersuchten⁷⁰, nehmen an, daß analog zu anderen Reaktionen der Phosphorsäure-

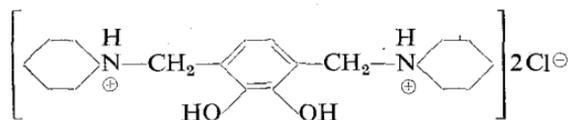
und Phosphonsäureester bei Annäherung des Phenolat- beziehungsweise Brenzkatechinanions eine Polarisation der $P=O$ — (evtl. auch der $P-F$ —) Bindung eintritt, wobei sich ein intermediäres Anlagerungsprodukt bildet (letzteres konnte 1958 von *L. Larsson* infrarotspektroskopisch sichergestellt werden); dann erst kommt es zur Abspaltung des Fluorions beziehungsweise zur Bildung des Phosphorylierungsprodukts.



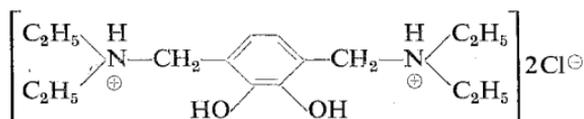
Wahrscheinlich ist die Möglichkeit der Ausbildung einer Sechsringstruktur für die besondere Reaktionsfreudigkeit der ortho-Diphenole verantwortlich zu machen.



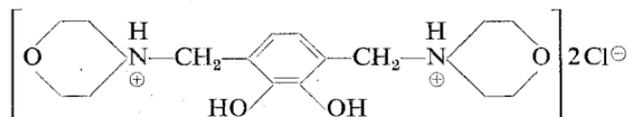
Schwartz hat in seiner Dissertation⁷¹ die Reaktivität des Sarins mit einigen Mannichbasen der Brenzkatechinreihe untersucht. Dies ist insofern von Interesse, da diese Mannichbasen sowohl eine nukleophile Gruppe als auch quaternären Stickstoff im Molekül enthalten. Beispiele derartiger Mannichbasen sind folgende:



3,6-Bis(piperidinomethyl-)brenzkatechindihydrochlorid



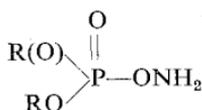
3,6-Bis(diäthylaminomethyl)-brenzkatechindihydrochlorid



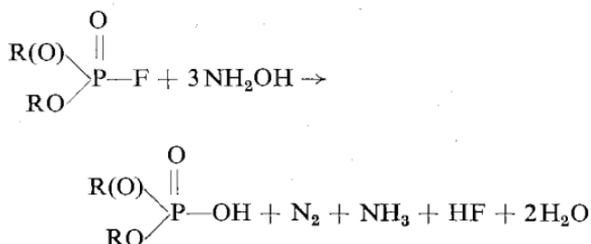
3,6-Bis(morpholinomethyl)-brenzkatechindihydrochlorid

Bei diesen Mannichbasen des Brenzkatechins ist die reaktive Form die eines Zwitterions. Man erhält Monophosphorylierungsprodukte, die ihrerseits nur äußerst langsam hydrolysiert werden. Die Analogien zu den Verbindungen der PAM-Reihe sind augenfällig; daß jedoch derartigen Mannichbasen therapeutisches Interesse zukommt, erscheint zweifelhaft.

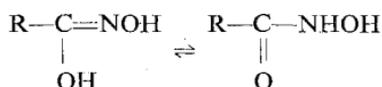
B.J. Jandorf stellte 1951 fest, daß Hydroxylamin direkt mit Fluorphosphorsäure- und Fluorphosphonsäureestern (z. B. DFP oder Sarin) reagiert.⁷² Hierbei bildet sich zunächst ein nicht isolierbares Zwischenprodukt der Formel



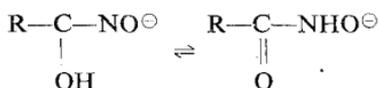
Summarisch stellt sich die Umsetzung mit Hydroxylamin in folgender Gleichung dar:



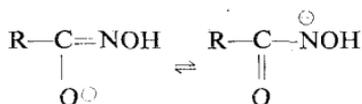
Bereits 1945 hatten *Lipman* und *Tuttle* die Umsetzung von Acylphosphaten mit Hydroxylamin zur quantitativen Bestimmung der Acylphosphate benutzt. Unabhängig von *Jansdorfs* Versuchen war gleichfalls 1951 von *I.B. Wilson* festgestellt worden, daß durch TEPP gehemmte Cholinesterase durch Hydroxylamin reaktiviert werden kann. Es lag nun nahe, die Derivate des Hydroxylamins auf ihre Umsetzungsmöglichkeiten mit Phosphorsäure- und Phosphonsäureestern zu prüfen. *Wagner-Jauregg* und sein Mitarbeiterkreis stießen bereits 1953 auf die große Reaktionsfähigkeit der Hydroxamsäuren mit phosphororganischen Verbindungen.⁷³ Für die betreffenden Hydroxamsäuren kann man folgende tautomere Formen annehmen:



beziehungsweise für das alkalische Medium

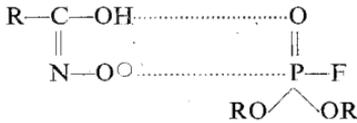


oder

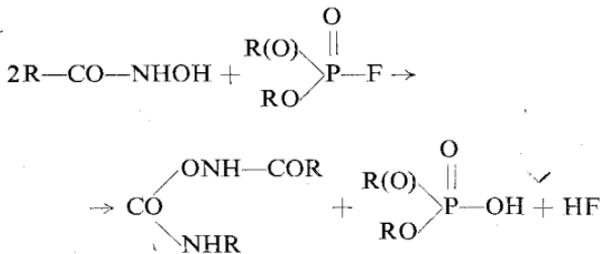


Es ist aber nicht gesagt, daß nur tautomerisierbare N-Hydroxyverbindungen mit den hier zur Diskussion stehenden Verbindungen reagieren können, denn wie *Green* und andere feststellten, reagiert beispielsweise auch N-Hydroxyphthalimid mit Sarin. Bei der Umsetzung der Hydroxamsäuren mit Fluorphosphorsäure- und Fluorphosphonsäureestern findet eine nukleophile Substitutionsreaktion des Hydroxamsäureanions

nach vorangegangener Polarisierung der P → O-Bindung statt, zum Beispiel:



Das instabile, nicht faßbare Phosphorylierungsprodukt wird unter *Lossenscher* Umlagerung zersetzt. Als Endprodukt erhält man ein N-Alkylcarbonyl-O-hydroxamat und den betreffenden, nunmehr halogenfreien Phosphorsäureester oder Phosphonsäureester. Summarisch wird die Reaktion durch folgende Gleichung wiedergegeben:



Im Gegensatz zu den durch Carbonsäuren oder Sulfosäuren acylierten Hydroxamsäuren sind die phosphorylierten Hydroxamsäuren nicht faßbar, lediglich die Phosphorylierungsprodukte quaternärer Hydroxamsäuren (etwa bei Verwendung von Nikotinhydroxamsäuremethyljodid) sind begrenzt beständig.

Demgegenüber kann man die Phosphorylierungsprodukte, die bei den Umsetzungen etwa des DFP oder des Sarins mit den Iminoanalogen der Hydroxamsäuren, den Amidoximen und den N-Oxyphenylcarbamaten entstehen, in kristalliner Form isolieren. Die Umsetzung der N-Oxyphenylcarbamate mit Fluorphosphorsäure- und Fluorphosphonsäureestern kann man zur Identifizierung dieser phosphororganischen Verbindungen benutzen.⁷⁴

große praktische Bedeutung erlangt. Hydroxamsäuren und Oxime der Pyridinreihe spielen heute eine wichtige Rolle als therapeutisch verwertbare Reaktivatoren der inhibierten Cholinesterasen. Als eine der wirkungsvollsten und die heute wohl bekannteste Verbindung ist das von *J. B. Wilson* und seinen Mitarbeitern erschlossene Pyridinaldoxim-Methyljodid zu nennen.

Neben diesen klinischen Anwendungsmöglichkeiten haben vor allem die Mono- und die Dinitrosoketone zum qualitativen und quantitativen Nachweis der toxischen Phosphorsäure- und Phosphonsäureverbindungen besondere Bedeutung erlangt.

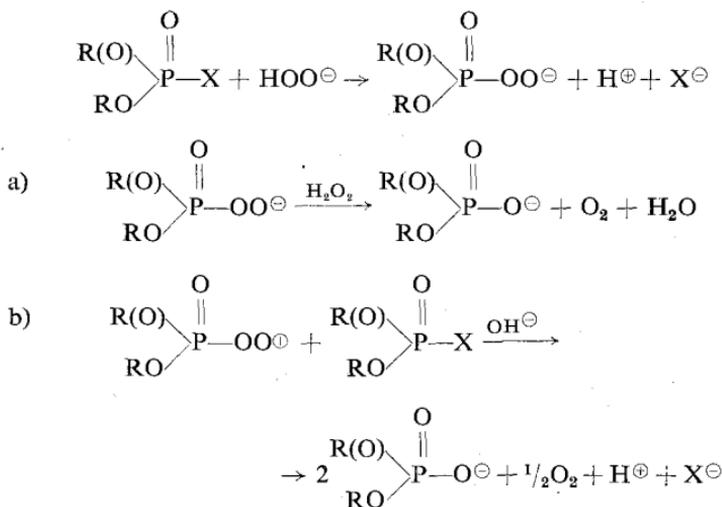
Wir wenden uns nunmehr den Umsetzungen phosphororganischer Verbindungen mit Wasserstoffperoxyd und Peroxyden zu. Diese Reaktionen beanspruchen deshalb besonderes Interesse, weil die bis heute bedeutsamste Nachweisreaktion für zahlreiche Phosphorsäure- und Phosphonsäureverbindungen mit dieser Umsetzung verbunden ist.

Die 1944 in Deutschland bei den Arbeiten über die Trilonkampfstoffe entwickelte Nachweisreaktion ist unter dem Namen „*Schönemann-Reaktion*“ bekannt geworden und wurde seither intensiv bearbeitet. Das Prinzip dieser Reaktion beruht auf der Beschleunigung der Oxydationsgeschwindigkeit von aromatischen Aminen und Diaminen durch Phosphorsäure- und Phosphonsäureester; hierbei wird der zur Oxydation erforderliche Sauerstoff von Wasserstoffperoxyd oder von geeigneten Perverbindungen, wie Natriumperoxyd, Bariumperoxyd, Natriumpyrophosphatperoxyd und Harnstoffperoxyd geliefert.

Die *Schönemann-Reaktion* wurde bisher in drei verschiedenen Varianten angewandt: einem kolorimetrischen Verfahren, einem Fluoreszenzverfahren und einem Chemolumineszenzverfahren. Die Verfahren unterscheiden sich durch verschiedene apparative Anordnungen und die Art der verwandten Amine. So wird beim kolorimetrischen Verfahren gemäß der obigen Reaktionsgleichung als primäres Amin beispielsweise *o*-Dianisidin oder Benzidin verwandt. Das Fluoreszenzverfahren be-

dient sich des Indols, das durch Oxydation über fluoreszierendes Indoxyl sowie Indigo-Weiß Indigo bildet. Bei der Chemolumineszenzmethode wird das Luminol (3-Aminophthal-säurehydrazid) verwandt.

Man weiß heute, daß die *Schönemann*-Reaktion über einen intermediär gebildeten Perphosphor- beziehungsweise Perphosphonsäureester verläuft, der seinerseits die Oxydation des betreffenden Amins bewirkt. Die Umsetzung der Phosphorsäure- und der Phosphonsäureester mit Wasserstoffperoxyd beziehungsweise mit dem Perhydroxylon erhält damit vorrangige Bedeutung. Um die Aufklärung des Reaktions-geschehens hat sich unter anderen *L. Larsson* in Schweden besonders verdient gemacht.⁷⁷ Nach den Untersuchungen *Larsson*s (ausgeführt am Beispiel der Umsetzung zwischen Sarin und H_2O_2) findet analog zur alkalischen Hydrolyse ein nukleo-philer Angriff des Perhydroxylions auf die P → O-Bindung des betreffenden phosphororganischen Esters statt. Der gebildete Peroxydphosphonsäureester (bzw. der Peroxydphosphorsäure-ester) kann nun bei Abwesenheit eines oxydierbaren Amins auf zweierlei Weise weiterreagieren:



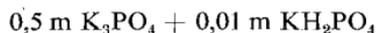
Man konnte den Beweis erbringen, daß die Geschwindigkeit der Persäurebildung etwa 50mal schneller verläuft als die Umsetzung mit den weitaus stärker basischen Hydroxylion. Es wird daher angenommen, daß auch in diesem Falle vor der Abspaltung des Fluors eine Anlagerung des Perhydroxylions an die polarisierte Phosphor-Sauerstoffbindung erfolgt. Die pH-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Einwirkung von H_2O_2 auf Sarin in Gegenwart verschiedener Puffersysteme haben *Marsh* und *Neale* untersucht.⁷⁸

Tabelle 21

Halbwertzeit (in Stunden) der Sarinhydrolyse bei 25°C

Verwendeter Puffer	pH-Wert	$t_{1/2}$ ohne H_2O_2	$t_{1/2}$ bei Zusatz von 0,1% H_2O_2
HCl/KCl in wäßrigem Aceton	1,2	1,7	1,7
wäßrige Acetatlösung	5,0	6,7	6,3
wäßrige Bicarbonatlösung	7,4	8,0	1,4
wäßrige Phosphatlösung	8,4	1,4	0,2
Phosphat in wäßrigem Aceton	8,4	2,5	0,5
Phosphat in wäßrigem Aceton	11,0	6,5	(1,8 Sekunden)

Anmerkung: Zusammensetzung des Phosphatpuffers:

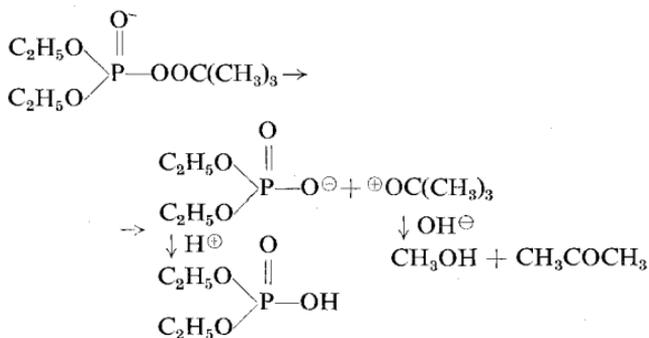


Die Tabelle 21 veranschaulicht eindrucksvoll die Stabilität des Sarins in saurer sowie in schwach saurer Lösung und die Wirkungslosigkeit des H_2O_2 in diesem Milieu. Im alkalischen Bereich ist die Verkürzung der Hydrolysezeit durch H_2O_2 augenfällig. Während bei pH 8,5 die Sarinhydrolyse durch die Verwendung des wasserlöslichen Acetons abgebremst wird, vermag bei Zusatz von H_2O_2 die teilweise Verdrängung des Was-

sers durch das organische Lösungsmittel Aceton die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit nicht aufzuhalten.

Die Umsetzungen der anderen Phosphorsäure- und Phosphonsäurederivate mit H_2O_2 und Perverbindungen verlaufen in prinzipiell gleicher Weise, wenn natürlich auch mit graduell verschiedenen Geschwindigkeiten. Einen derartigen nukleophilen Angriff des Perhydroxylions kann man, außer bei den Phosphorsäure- und Phosphonsäureestern, auch bei Carbonsäureestern erwarten, nämlich dann, wenn der Carbonylkohlenstoff der Karbäthoxygruppe besonders elektrophil ist. So wird die *Schönemann*-Reaktion auch von Acetylcholin und anderen Cholinacetaten gegeben. In solchen Fällen ist jedoch nicht allein die Elektrophilität des Carbonylkohlenstoffs ausschlaggebend, sondern der quaternäre Stickstoff dürfte eine zusätzliche Stabilisierung des Übergangszustands mit sich bringen.⁷⁹

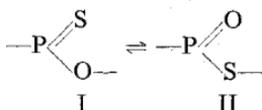
G. Hilgetag und Mitarbeiter konnten kürzlich erstmals einen Peroxyphosphorsäureester isolieren. Sie setzten Chlorphosphorsäurediäthylester mit tertiärem Butylhydroperoxyd in überschüssigem Pyridin bei -10° bis $+20^\circ\text{C}$ und erhielten so die Peroxyverbindung in 80%iger Ausbeute. Der Butylperoxyphosphorsäurediäthylester ist eine angenehm riechende, farblose und bei Zimmertemperatur hinreichend stabile Flüssigkeit. In Wasser zerfällt der Ester wahrscheinlich auf folgende Weise:



Bisher ist es noch nicht gelungen, die Phosphorsäureesterhydroperoxyde beziehungsweise die freien Peroxyphosphorsäurederivate, wie sie im Verlaufe der *Schönemann*-Reaktion gebildet werden, zu isolieren oder präparativ zu gewinnen. Bevor wir die Ausführungen über die Reaktivität phosphororganischer Verbindungen abschließen, soll noch auf einige reaktive Besonderheiten der Thio- und Thiolester hingewiesen werden.

5. Isomerisierungsreaktionen

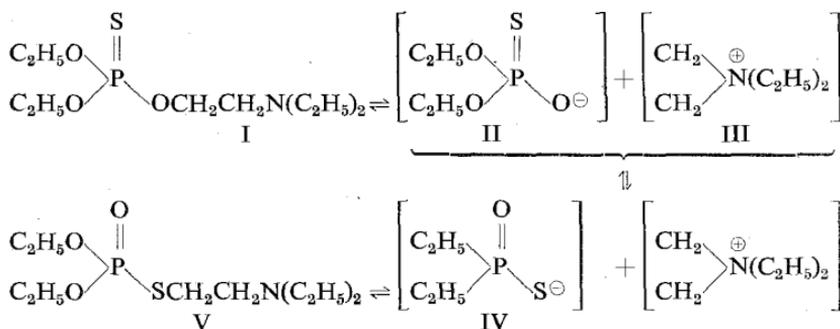
Seit Anfang der fünfziger Jahre ist bekannt, daß Thiophosphorverbindungen zu isomerisieren vermögen und dabei zu chemisch wie toxikologisch neuartigen Thiolverbindungen führen:



Das Gleichgewicht liegt meist mehr auf der Seite der Thiolgruppierung (II). Man kennt zwei Arten dieser Isomerisation. Die erste Art verläuft relativ langsam und bedarf massiver Bedingungen (z. B. mehrstündiges Erhitzen bei 150°C und höher). Beispiele dafür sind die Isomerisation der bekannten Insektizide Parathion und Malathion. In dem Fall, wo eine stabile Zwischenverbindung auf dem Wege von I nach II gebildet werden kann, verläuft die Umlagerung schnell und ohne zusätzliche Steigerung der Reaktionsbedingungen. Das wohl bekannteste Beispiel hierfür sind die Systeminsektizide vom Typ Systox.⁸⁰ Beschleunigend auf diese Isomerisierungsreaktionen wirken Wärme und Licht und gegebenenfalls polare Lösungsmittel, wobei die umlagernde Wirkung der Polarität des Lösungsmittels proportional ist. Die Isomerisierung von I zu II erhöht die Wasserlöslichkeit der Verbindung und steigert die Anfälligkeit gegen hydrolytische Einflüsse. Die Anticholinesteraseaktivität wird meist beträchtlich gesteigert. Es kann

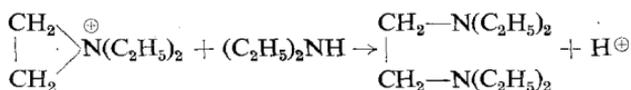
also schon ein relativ geringer Isomerisierungsgrad zu tiefgreifenden Veränderungen der chemischen wie toxikologischen Eigenschaften führen.

Eindrucksvoll und im Hinblick auf verwandte Thiolverbindungen mit militärchemischer Bedeutung mitteilenswert ist die von *Fukuto* und *Stafford* näher untersuchte Isomerisierung des Tetrams (I).

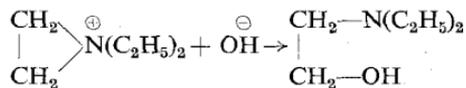


Daß III tatsächlich im Reaktionsgeschehen vorhanden ist und damit die Isomerisierung über eine Zwischenverbindung verläuft, konnte auf dreierlei Art chemisch bewiesen werden:

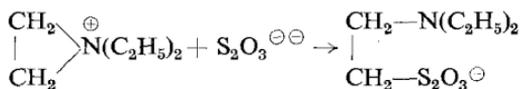
a) Zugabe von Diäthylamin ergibt Tetraäthyläthylendiamin:



b) Alkalibehandlung führt zu 2-Diäthylaminoäthanol:



c) Thiosulfationen führen zu einer Additionsreaktion:



Besonders die Reaktion c) ist sehr beweiskräftig, da sie typisch für Immoniumsalze beziehungsweise für Verbindungen, die sich im Gleichgewicht mit Immoniumionen befinden, ist.⁸¹ (Vergleiche die Reaktion der N-Loste mit Thiosulfat.)

Mit diesen Isomerisierungsreaktionen sind die Umlagerungserscheinungen in der Thiophosphor- beziehungsweise Phosphorthiolreihe noch nicht erschöpft. Nachstehend mitgeteilte Untersuchungen, die vornehmlich auf die ausgezeichneten Arbeiten von *Heath* und *Vandekar* zurückgehen, zeigen sehr eindrucksvoll, welchen zunächst unerwarteten Toxizitätssteigerungen sich der Chemiker und Toxikologe im Umgang mit diesen Verbindungen gegenübersehen und welche Konsequenzen sich auch auf militärchemischem Gebiet daraus ergeben. Nicht zu unterschätzen sind auch die beträchtlichen Schwierigkeiten, die solche Umlagerungsreaktionen für die eindeutige analytische Charakterisierung dieser Verbindungen mit sich bringen.

Heath und *Vandekar*⁸² haben an systoxähnlichen Verbindungen Umlagerungserscheinungen festgestellt, die den Charakter von Transalkylierungen haben und bei längerer Aufbewahrung dieser Verbindungen sowohl in wäßriger Lösung als auch im unverdünnten Zustand auftreten. Die dabei auftretende Toxizitätssteigerung ist ganz erheblich. Beispielsweise steigt die Toxizität einer Lösung des Thioisomeren des Systox (technische Qualität) nach einstündiger Aufbewahrung bei 37°C von 220 mg/kg auf 2 mg/kg. Im folgenden Beispiel ist die Verbindung III sogar 1000mal toxischer als Verbindung I.

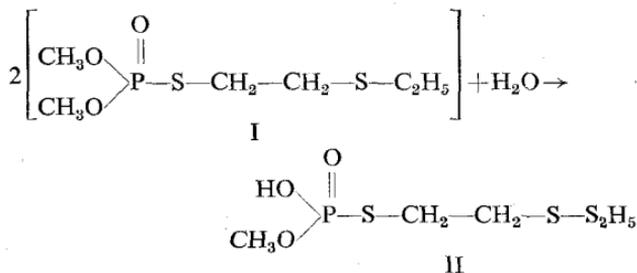


Tabelle 22

Verbindung	LD ₅₀ (Ratte) (in mg/kg)	
	i. v.	oral
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S} \text{---} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	65	63
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^{\oplus} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	0,06	9,8
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^{\oplus} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	0,016	20
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{S} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^{\oplus} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	0,010	—

wie es die moderne militärchemische Ausbildung erfordert, zu ersetzen, es soll vielmehr als eine erste Orientierung dienen und das Interesse für eine wissenschaftliche Durcharbeitung der einschlägigen Monographien wecken.

VI. Die Analytik phosphororganischer Verbindungen

Nachstehend soll nur einiges Prinzipielles zur Analytik phosphororganischer Verbindungen gesagt werden. Dieses gegenwärtig intensiv bearbeitete Gebiet läßt vorerst für den Militärchemiker und den Toxikologen noch einige Hoffnungen offen. Das Ziel der Arbeiten über die feldmäßige Analytik toxischer

Phosphororganika ist die weitgehende Kombination hoher Anzeigespezifität mit möglichst geringer Anzeigzeit bei kontinuierlicher beziehungsweise automatischer Anzeigeweise. Die gegenwärtig bekannten analytischen Methoden und Möglichkeiten sind durch die extreme Toxizität der militärischen bedeutsamen phosphororganischen Verbindungen überfordert. Wohl kann man mit modernen physikalischen Nachweis- und Bestimmungsmethoden, wie etwa der Kernresonanzspektroskopie⁸³ oder anderen spektroskopischen Verfahren, meisterhafte analytische Untersuchungen durchführen; für die Belange der Luftüberwachung in gefährdeten Industrieanlagen oder in kriegsbedrohten Gebieten sind derartige Methoden auf Grund des Geräteaufwands und der technischen Störanfälligkeit nicht brauchbar. Der Verfasser hat in Buchform über die gegenwärtigen technischen Möglichkeiten des Kampfstoffnachweises, insbesondere auch der phosphororganischen Verbindungen, bereits berichtet.⁸⁴ In einer weiteren Publikation des Verfassers sind die Ergebnisse über die Analytik toxischer Phosphorderivate mitgeteilt.⁸⁵ Unter Hinweis auf diese Publikationen beschränken wir uns auf zusammenfassende und ergänzende Bemerkungen.

Ohne daß hier näher darauf eingegangen werden kann, muß gleich zu Beginn mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die Analytik phosphororganischer Verbindungen entscheidend von der Art und Weise der Probenahme, der Anreicherung und der Aufarbeitung des Untersuchungsguts abhängt. Da in Kriegs- und Katastrophenfällen neben den Luftproben vor allem Bodenproben und Lebensmittelproben zur Untersuchung gelangen werden, ist der sich daraus ergebenden Vorarbeit große Aufmerksamkeit zuzuwenden.⁸⁶

Es ist prinzipiell möglich, phosphororganische Verbindungen oxydativ zu zerstören und das gebildete Orthophosphat nachzuweisen. Ist die betreffende organische Phosphorverbindung bekannt, so kann man die Orthophosphatbestimmung quantitativ gestalten. Letzteres ist auch möglich durch die Bestimmung

der Verseifungszahl des jeweiligen Esters oder der quantitativen Abspaltung des Fluorids, Cyanids oder sonstigen Acylrestes. Diese für das Laboratorium (etwa zur Reinheitskontrolle bekannter Phosphorderivate) geeigneten Methoden sind in der einschlägigen Literatur ausführlich beschrieben.

Für den analytischen Nachweis der hier besonders interessierenden toxischen Phosphorverbindungen ist die bereits erwähnte *Schönemann*-Reaktion das vorerst noch gebräuchlichste Verfahren. Durch das intermediär gebildete Perphosphorsäurebeziehungsweise Perphosphonsäurederivat wird das betreffende Amin oder Diamin in einen meist chinoiden Farbstoff übergeführt, der kolorimetrisch bestimmt werden kann.

Wichtig für die analytische Ausbeute dieser Reaktion ist die Einhaltung eines optimalen pH-Wertes zwischen 9,5 und 10,5, da in saurer Lösung die Reaktion zwischen Phosphorsäureester und Peroxyd sehr langsam verläuft und im alkalischen Medium oberhalb pH 12 die durch Peroxyd katalysierte Hydrolysegeschwindigkeit der meisten Phosphorsäureester nahezu linear mit dem pH-Wert ansteigt, so daß das Farbmaximum nicht erreicht wird. Als Störsubstanzen wirken Aldehyde und alle zur Persäurebildung geeigneten Verbindungen (deshalb peinlichste Reinigung solcher Lösungsmittel wie Aceton, Alkohol usw.), ferner stören Kupfer-, Molybdän-, Eisen- und Mangansalze, die aus der Reaktion durch Zusatz geeigneter Komplexbildner wie Natriumhexametaphosphat ausgeschaltet werden können, und schließlich stören Reduktionsmittel (wie z.B. Thiosulfat) und Oxydationsmittel. Zahlreiche anorganische und organische Säurechloride und Anhydride (z. B. PCl_3 , POCl_3 , $\text{CH}_3\text{—POCl}_2$, Benzoylchlorid, Phthalsäureanhydrid) stören, da sie die gleiche Reaktion geben.

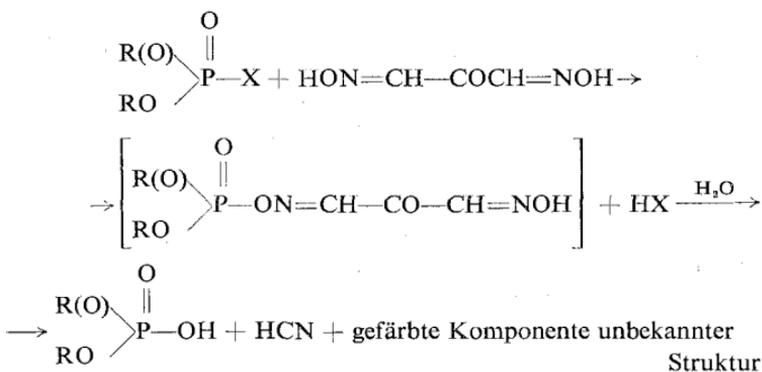
Die kolorimetrische Variante der *Schönemann*-Reaktion gestattet die Erfassung 1 bis 0,1 $\mu\text{g/ml}$ Untersuchungslösung.

Durch *Gehauf* und *Goldenson* wurde erstmals Indol in die Arbeiten über die *Schönemann*-Reaktion einbezogen. Hier bewirkt die intermediäre Persäure die Oxydation des Indols zu Indoxyl,

welches auf Grund seiner starken blaugrünen Fluoreszenz fluorometrisch bestimmt werden kann. Die Vorteile dieser fluorometrischen Methode gegenüber der kolorimetrischen liegen in einer geringeren Störanfälligkeit, einer schnelleren Durchführbarkeit (Fluoreszenzmaximum wird nach 1 Minute erreicht, während Farbmaximum erst im Verlaufe von 20 bis 50 Minuten erreicht wird) und einer höheren Empfindlichkeit, die für Sarin wie für Soman bei 0,01 µg/ml liegt.

Eine andere Erweiterung der *Schönemann*-Reaktion erfolgte durch *Goldenson*, der das Luminol an Stelle der bis dahin verwandten Amine in den Phosphorsäureesternachweis einbezog. Die auftretende Chemolumineszenz kann mit Hilfe von Sekundärelektronenvervielfachern erfaßt und so bis zu 0,05 µg phosphororganische Verbindung im Milliliter nachgewiesen werden.

Sass und Mitarbeiter haben eine von der *Schönemann*-Reaktion abweichende Nachweismöglichkeit für phosphororganische Ester in der Reaktion dieser Verbindungen mit Diisonitrosoketonen gefunden. Hierbei wird ein noch nicht näher bekannter Farbstoff gebildet, dessen Farbmaximum bei 480 bis 580 mµ liegt. Man nimmt folgenden Reaktionsmechanismus an:



Diese Reaktion ist zwar leicht durchführbar, wird jedoch ebenso wie die *Schönemann*-Reaktion von zahlreichen Stör-

faktoren beeinflusst. Die Empfindlichkeit liegt im Bereich von 1 bis 10 $\mu\text{g/ml}$.

Saville benutzt die von *Green* und *Saville* gefundene Reaktion der Phosphorsäureester mit Monoisonitrosoaceton zu deren Bestimmung, indem er die in der Reaktion gebildete Blausäure nach einem von *Epstein* angegebenen Verfahren mit Chloramin-Pyridin/Pyrazolon-Reagens bestimmt. Jedoch bringt diese Reaktion keinerlei Vorteile gegenüber den vorstehend aufgeführten Reaktionen, da sie schwierig zu handhaben und wenig spezifisch ist und durch acylierende Substanzen, freie Halogene und Peroxyde sowie durch Quecksilbersalz gestört wird. Die ermittelte Empfindlichkeit beträgt $\mu\text{g/ml}$ bei etwa 30 Minuten Reaktionszeit. Der Vollständigkeit halber sei noch auf das von *Epstein* und Mitarbeiter zum Nachweis organischer Phosphorsäure- und Phosphonsäureester eingesetzte γ -(p-Nitrobenzyl-)pyridin erwähnt. Das Reagens ist jedoch ungenügend spezifisch und nicht ausreichend empfindlich.

Die der Toxizität zahlreicher phosphororganischer Verbindungen entsprechenden Nachweismethoden (hinsichtlich hoher Empfindlichkeiten und relativer Spezifitäten) nutzen biochemische Reaktionen für die Anzeige und die Bestimmung des jeweiligen Giftstoffs aus. Vorzugsweise werden hierzu angereicherte Cholinesterasepräparate benutzt. Der betreffende Phosphorsäure- oder Phosphonsäureester mindert die Aktivität des Fermentpräparats, dies wiederum drückt sich im Grad der Spaltung des zugesetzten Acetylcholins aus und wird als Änderung der Wasserstoffionenkonzentration kolorimetrisch oder elektroanalytisch registriert. Eine andere Variante ist die Umsetzung der bei der Acetylcholinspaltung entstehenden Essigsäure mit Hydroxylamin zur entsprechenden Hydroxamsäure, die als intensiv farbiger Eisen-III-Komplex kolorimetrisch bestimmt werden kann und die Umrechnung auf die Menge der zur Inhibierung erforderlichen phosphororganischen Verbindung ermöglicht.

An Stelle des Acetylcholins kann man auch andere Acetate be-

nutzen, die durch Cholinesterasen spaltbar sind. Beispielsweise führt die bei pH 8 durch Acetylcholinesterase bewirkte optimale Spaltung von N-(4'-Acetoxyphenyl)-p-chinonimin (oder auch anderer „Indophenolacetate“) zu dem gut kolorimetrierbaren Indophenolimin; das durch die Esterase des Pferdeserums spaltbare 2-Azobenzol-1-naphtholacetat gibt das tiefrote 2-Azobenzol-1-naphthol, welches gleichfalls kolorimetrisch bestimmbar ist.

Es können nun aber an Stelle der Cholinesterasen auch andere Fermente für einen derartigen indirekten Nachweis phosphororganischer Verbindungen verwandt werden. So werden in der Literatur beispielsweise die Katalasen mit ihrem Substrat Wasserstoffperoxyd oder das Ferment Carboxylase mit Substrat Brenztraubensäure genannt. Für den Nachweis phosphororganischer Insektizide in der Luft nennt die Bundespatentauslegeschrift 1126650 (D 21652 IXb/42 I), Ausgabedatum 29. 3. 62, als Beispiel die Verwendung des Ferments Urease und seines Substrats Harnstoff. Wir zitieren auszugsweise diese Patentanmeldung:

„...Versetzt man eine Harnstofflösung bestimmter Konzentration mit einer bestimmten Ureasemenge, so entwickelt das biologische System in der Zeiteinheit eine bestimmte Menge Kohlendioxyd. Diese CO₂-Menge kann in üblicher Weise gemessen werden, zum Beispiel in einem Gärrohr. Enthält nun das System einen Hemmstoff, in diesem Fall also das Insektizid, so verringert sich die in der Zeiteinheit entwickelte Gasmenge. Das Insektizid (Phosphorsäureester) hemmt die Ureaseaktivität. Aus dem Unterschied der in der Zeiteinheit entwickelten Gasmengen beim Blindversuch gegenüber dem Hauptversuch kann man auf die Menge des hemmenden Stoffs, also des Schädlingsbekämpfungsmittels, schließen...“

Der gegenwärtige Stand der Entwicklung biochemischer Nachweismethoden läßt erkennen, daß in dieser Richtung bedeutungsvolle Fortschritte für den Spurennachweis und die Bestimmung phosphororganischer Verbindungen zu erwarten sind. Bis zu

einer apparativ-technischen Nutzung der Laborergebnisse ist es allerdings ein weiter Weg, und vorerst erfordern die biochemischen Nachweismethoden noch ein gut geschultes Laborantenteam.

In der Tabelle 22 sind die in der Literatur mitgeteilten Werte für die Empfindlichkeit der Nachweis- und Bestimmungsmethoden toxischer Phosphorderivate zusammengestellt.

Tabelle 22

Empfindlichkeit der Methoden für die Bestimmung toxischer Phosphorsäurederivate

<i>Methode</i>	<i>Verbindung</i>	<i>Angenäherte Empfindlichkeit $\mu\text{g/ml}$</i>	<i>Störungen</i>
<i>Schönemann Reaktion</i>	Sarin	0,1	{ Äthyl-p-nitrobenzoat Halogenycane NO_2 Cl_2
	Tabun	0,3	
	DFP	0,2	
	TEPP	3	
γ -(p-Nitrobenzyl-)pyridin-Methode nach <i>Epstein</i>	Sarin	25	{ Alkylierende Stoffe Halogenycane
	Tabun	75	
	DFP	50	
	TEPP	150	
Diisonitrose-aceton-Methode nach <i>Sass</i>	Sarin	1	{ Halogenycane p-Nitrobenzoylchlorid, NO_2Cl_2
	Tabun	1,5	
	DFP	3	
	TEPP	20	
Enzymatische Methoden	Sarin	0,001	{ Quartäre Ammoniumverbindungen Carbamate Chinone Schwermetalle
	Tabun	0,001	
	DFP	0,005	
	TEPP	0,01	

Weitere Einzelheiten über die Analytik phosphororganischer Verbindungen sind der Literatur zu entnehmen.⁸⁷

VII. Die Wirkungsweise phosphororganischer Gifte (Symptomatologie)

1. Allgemeines

Phosphorsäureester wie auch Phosphonsäureester können sowohl durch Inhalation über die Luftwege und die Lunge als auch oral über den Magen-Darm-Kanal und schließlich noch (was besonders zu beachten ist) perkutan, das heißt durch Resorption über die Haut in den Organismus gelangen und dort wirksam werden. Der Eintritt dieser praktisch geruch- und geschmacklosen Verbindungen in den Organismus erfolgt ohne sichtbare oder spürbare Reizwirkungen, das heißt, er geschieht völlig unbemerkt, beziehungsweise er wird erst an den bereits lebensgefährlichen Vergiftungssymptomen vom Betroffenen erkannt. Man hat zwischen muskarin- und nikotinartigen Vergiftungssymptomen sowie allgemeintoxischen Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem zu unterscheiden.

Als Zeichen der muskarinartigen Wirkung können hierbei gelten: Miosis, Akkomodationskrampf, Bronchokonstriktion, Bronchospasmus, Bradykardie, Übelkeit, Blässe, Speichelfluß, unfreiwilliger Urin- und Kotabgang, Leibkrämpfe und Erbrechen.

Bei Nikotinwirkung treten auf:

Muskelzittern, Muskelschwäche, eventuell auch Muskellähmung.

Die Auswirkung auf das zentrale Nervensystem ruft hervor:

Schwindel, Kopfschmerzen bis zur Unerträglichkeit, Bewußtlosigkeit, Angstgefühle, Sprach- und Gleichgewichtsstörungen, Rückwirkungen auf das Atemzentrum.

Neben den akuten toxischen Wirkungen sind die durch kumulative Effekte auftretenden verzögerten Wirkungen besonders heimtückisch. In den letzten Jahren hat es sich immer deutlicher gezeigt, daß psychopathologisch-neurologische Spätschäden

als Folge überwundener akuter Vergiftungen wie auch durch scheinbar geringfügige subtoxische Dauereinwirkungen nachweisbar sind. Bevor wir auf Einzelheiten der Vergiftungsbilder näher eingehen, seien aus der bekannten Publikation von *W. Lange* und *G. v. Krueger* die dort erstmalig erwähnten Symptome von Fluorphosphorsäureestervergiftungen zitiert:⁸⁸ „Interessant ist die starke Wirkung der Monofluorphosphorsäurealkylester auf den menschlichen Organismus. Die Dämpfe dieser Verbindung riechen angenehm und kräftig aromatisch. Doch schon einige Minuten nach dem Einatmen stellt sich ein starker Druck auf den Kehlkopf ein, verbunden mit Atemnot. Dann treten leichte Bewußtseinstrübungen auf und Blendungs-Erscheinungen mit schmerzhafter Überempfindlichkeit des Auges gegen Licht. Erst nach mehreren Stunden klingen diese Erscheinungen ab. Sie werden anscheinend nicht von sauren Zersetzungsprodukten der Ester verursacht, sondern sie sind wahrscheinlich den Dialkylmonofluorphosphaten selbst zuzuschreiben. Die Wirkungen werden von sehr kleinen Mengen ausgeübt.“

Wenn hier die Verfasser noch von „angenehm und kräftig aromatisch“ riechenden Verbindungen sprechen können, so deshalb, weil die Dimethyl- und Diäthylfluorphosphorsäureester noch nicht die Giftigkeitsgrade erreichen wie etwa das Sarin und Soman, bei denen der geruchliche Erkennungsversuch lebensgefährlich wäre. Wir zitieren schließlich noch eine zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Vergiftungssymptome wie sie *W. Sturm* seinerzeit im deutschen Nachkriegsschrifttum in dieser Vollständigkeit wohl erstmalig gegeben hat:⁸⁹

„Hinsichtlich ihrer (der organischen Phosphorverbindungen -K.L.) Einwirkung auf den Menschen steht... eine intensive Vaguswirkung im Vordergrund... Berichtet wurden u.a. Erscheinungen wie Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen, Leibschmerzen, Durchfälle, Par- und Hyperästhesien, Polyneuritiden, Paresen, verschiedenartige Lähmun-

gen, Areflexie, Neuralgien, Schienbeinschmerzen, trophische Störungen, Inkontinenz, tonisch-klonische Spasmen der glatten und Skelettmuskulatur, allgemeine Schwäche, muskuläre Dys-tonien, Zuckungen, Akkomodationskrampf, Miosis, Seh- und Hörstörungen, Myokardveränderungen, Bradykardie, Bronchitis, asthmoide Zustände, Zyanose, Lungenödem, Herzbeklemmungen, neurasthenische Erscheinungen, Gedächtnis-schwund, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen. Atemnot, Schwindel, Unsicherheit, Hypo-thermie, ‚kalte‘ Schweißausbrüche, Speichelfluß, Nystagmus, Kreislaufkollaps, Leberschwellung, Libidoverlust, komatöse Zustände und andere mehr. Pathologisch-anatomisch zeigten aufgetretene Todesfälle folgende Befunde: Gastroenteritis be-ziehungsweise Gastrose, atonische Weitstellung der Venen, Hyperämie, Vasodilatation der Lungen, Tracheobronchitis und Bronchiolitis, Lungenödem, Randemphysem, Dilatation des Herzens, Kongestion der Meningen, trübe Schwellung der Nieren, allgemeine Blutstauung mit Petechin und punktförmi-gen Hirnblutungen, Ödem und Zellschädigung der Leber, toxi-sche Verfettung der Retikuloendothelien.“

Nachfolgend seien die Wirkungen phosphororganischer Gift-stoffe am Beispiel der militärtoxikologisch besonders wichtigen Verbindungen etwas eingehender besprochen. Unsere Dar-stellung konzentriert sich hierbei besonders auf die bei Tabun- und Sarinvergiftungen gemachten Beobachtungen, da hier das umfangreichste Material veröffentlicht wurde und die Rück-schlüsse auf die anderen militärisch bedeutsamen, aber noch weitgehend geheimgehaltenen Phosphororganika am ehesten zu ziehen sind.

2. Charakteristische Vergiftungswirkungen spezieller phosphor-organischer Verbindungen

Der Tetraäthylpyrophosphorsäureester (TEPP) erfordert keine besondere Besprechung. Das Vergiftungsbild weist gegenüber den bereits erwähnten Symptomen keine Besonderheiten auf.

Die Werte für die akute Toxizität des TEPP (LD₅₀-Werte) sind folgende:⁹⁰

Maus	Ratte
i.p. 0,85 mg/kg	i.p. 0,65 mg/kg
s.c. 1 mg/kg	perkutan 10,0 mg/kg
p.o. 7 mg/kg	p.o. 1,4 mg/kg

Für den Menschen gelten als absolut tödliche Dosen: bei oraler Applikation 100 mg und bei perkutaner Einwirkung 350 bis 600 mg.

Die Toxizität des Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureesters (Paraoxon, E 600) äußert sich in den für Phosphorsäureester üblichen Vergiftungssymptomen, wobei die miotische Wirkung besonders ausgeprägt ist. Die Verbindung wird daher als Ersatz für das Alkaloid Eserin (Physostigmin) in der Augenheilkunde zur Herabsetzung des intraokularen Druckes verwandt (Firmenname Miotisal, VEB Farbenfabrik Wolfen; Mintacol, Farbenfabriken Bayer Leverkusen). Die Tabelle 23 auf Seite 340 gibt die Wirkung des Paraoxons (Mintacol) am Auge von Katze und Kaninchen eindrucksvoll wieder.

Die in Tierversuchen ermittelten Toxizitätsangaben (LD₅₀-Werte) sind folgende:⁹²

Maus i.p. 0,6 mg/kg	Ratte i.p. 1,2 mg/kg
Maus s.c. 1,25 mg/kg	Ratte p.o. 3,5 mg/kg

Über die Toxizität des Diisopropylfluorophosphorsäureesters (DFP) liegt umfangreiches Literaturmaterial vor.

Unter den Vergiftungssymptomen ragen die intensive Miosis und schmerzhaftige Lichtscheu durch Ciliaskrampfen sowie die schon von geringsten Mengen ausgelösten Beklemmungserscheinungen im Brustraum hervor. Übereinstimmend betonen zahlreiche Verfasser den unerträglichen Frontalkopfschmerz. Die Frau reagiert während der Schwangerschaft besonders empfindlich auf DFP und verwandte Substanzen, schon geringste Dosen werden uteruswirksam und können Fehl- und

Frühgeburten auslösen. *Saunders* teilt eine vermutliche chronische oder Spätwirkung bei wiederholter Miosis über mehr als ein Jahrzehnt hinweg mit. Danach erscheinen weiße Oberflächen gelb; dies ist wahrscheinlich auf eine Veränderung der Linsenstruktur im Gebiet der Sehachse des Auges zurückzuführen. Aus der Literatur wurden nachfolgende, bei mehreren Autoren übereinstimmende LD₅₀-Werte ausgewählt (hervorzuheben ist die steigende Giftigkeit beim Übergang vom Kleintier zum Großtier):

Maus	s.c.	3,7 mg/kg
Ratte	s.c.	3,0 mg/kg
Kaninchen	s.c.	1,0 mg/kg
Kaninchen	i.v.	0,3 mg/kg
Katze	i.v.	1,6 mg/kg
Katze	p.o.	1,8 mg/kg
Hund	s.c.	3,0 mg/kg
Hund	i.v.	2,0 mg/kg
Ziege	s.c.	1,0 mg/kg
Ziege	i.v.	0,8 mg/kg
Affe	i.v.	0,25 mg/kg

Die LC₅₀-Werte für die Maus werden mit 5 mg/l (664 ppm) bei einminütiger Einwirkungszeit und mit 0,4 bis 0,6 mg/l (80 ppm) angegeben.

Einen leichten Vergiftungsfall, der aber im Hinblick auf die angewandte Therapie und das Verhalten der Blutesteraseaktivität aufschlußreich ist, teilten *W.D.Erdmann* und *O.Latki* mit.⁹³ Wir geben hier die Schilderung dieses Vergiftungsfalls wieder, da die Verfasser auf Grund umfangreicher eigener Arbeiten auf dem Phosphorsäureestergebiet die Gewähr für eine kritische Darstellung des Vergiftungsgeschehens geben:

„Am 25.10.58 kam es zwischen 9.30 und 9.45 Uhr beim Abmessen von DFP zu einem Zwischenfall in unserem Laboratorium, wobei wir zunächst unbemerkt DFP inhalierten. Um 10.00 bis 10.15 Uhr waren einheitlich folgende Symptome auf-

Tabelle 23 Wirkung von Mintacol am Auge von Katze und Kaninchen

<i>Verdünnung</i>	<i>Versuchstier</i>	<i>Eintritt der Wirkung</i>	<i>Höhepunkt der Wirkung</i>
1 : 500	Katze	Nach 10 min Pupille deutlich verengt.	Ab 15 min bis 4–5 Std. Pupille maximal verengt, im Dunkeln keine Öffnung.
1 : 500	Kaninchen	Nach 5–10 min Pupille stark verengt.	Ab 15 min bis 8 Std. Pupille maximal verengt, im Dunkeln keine Öffnung.
1 : 1000	Katze	Nach $\frac{1}{4}$ Std. Pupille deutlich verengt.	Ab 30 min bis 3 Std. Pupille maximal verengt, öffnet sich nicht im Dunkeln.
1 : 1000	Kaninchen	Nach $\frac{1}{4}$ Std. Pupille deutlich verengt.	Nach $\frac{1}{2}$ –3 Std. Pupille sehr stark verengt.
1 : 6000	Katze	Nach $\frac{1}{2}$ Std. Pupille deutlich verengt.	Nach 1–3 Std. sehr stark bis maximal verengt, im Dunkeln nur geringe Erweiterung.
1 : 10000	Katze	Nach $\frac{1}{2}$ Std. deutlich verengt.	Nach 1–3 Std. stark verengt, im Dunkeln teilweise Erweiterung.
1 : 20000	Katze	Nach 1 Std. schwach verengt.	Nach $1\frac{1}{2}$ –4 Std. deutlich enger als am Kontrollauge.
1 : 40000	Katze	Nach 1 Std. schwach verengt.	Nach 2–3 Std. deutlich enger als am Kontrollauge.
1 : 100000	Katze	Nach 1 Std. andeutungsweise verengt.	Nach 1–3 Std. andeutungsweise verengt.
1 : 200000	Katze	Keine Wirkung	Keine Wirkung

In dieser Tabelle bedeutet: Maximale Verengung: Pupille völlig geschlossen, bezogen auf das Kontrollauge. Deutliche Verengung: Pupille etwa $\frac{1}{4}$ geschlossen, bezogen auf das Kontrollauge. auf das Kontrollauge.

(nach W. Wirth⁹¹)

<i>Abklingen der Wirkung</i>	<i>Örtliche Reizerscheinungen</i>
Nach 6 Std. noch stark verengt. Nach 24 Std. noch leicht verengt. Nach 2-3 Tagen meist normal. Vielfach wochenlang andeutungsweise enger.	keine
Nach 24-48 Std. noch deutlich verengt. Nach 3 Tagen meist normal.	Deutlich Rötung der Augenbindehaut und Sklera, nach 1 Tag wieder normal.
Nach 6 Std. noch stark verengt, im Dunkeln wieder leichte Öffnung, nach 24 Std. oft noch leicht verengt, nach 2 Tagen normal oder in Folgezeit noch andeutungsweise Verengerung.	keine
Nach 5 Std. noch stark verengt, nach 1 bis 2 Tagen meist wieder normal.	Flüchtige, geringfügige Rötung der Augenbindehaut.
Nach 5 Std. noch deutlich verengt, nach 24 Std. vielfach noch leicht bis angedeutet verengt, nach 1-2 Tagen wieder normal, gelegentlich auch in Folgezeit noch andeutungsweise enger als Kontrollauge.	keine
Nach 6 Std. noch deutlich verengt, nach 24 Std. noch leicht bis angedeutet verengt oder normal.	keine
Nach 5 Std. noch schwach verengt, nach 24 Std. meist normal, gelegentlich andeutungsweise verengt.	keine
Nach 5 Std. andeutungsweise bis schwach verengt, nach 24 Std. normal, gelegentlich noch andeutungsweise verengt.	keine
Nach 5 Std. noch andeutungsweise verengt. Nach 24 Std. normal.	keine
Keine Wirkung.	keine

geschlossen (strichförmig). Starke Verengung: Pupille etwa $\frac{3}{4}$ gepille etwa $\frac{1}{2}$ geschlossen, bezogen auf das Kontrollauge. Leichte Verengung: Pupille weniger als $\frac{1}{4}$ geschlossen, bezogen

getreten: sehr starke Miosis, dünnflüssige Sekretionen aus der Nase, schmerzhaftes Ziehen in der Speicheldrüsengegend, Schwäche in den Beinen. Der am meisten DFP-Exponierte von uns (O. L., er zeigte auch die stärkste Senkung der Esteraseaktivität) hatte außerdem zwischen 11.30 und 12.30 Uhr kolikartige Leibscherzen.

Da es sich um nur leichte bis mäßige DFP-Vergiftungen handeln konnte, verzichteten wir auf eine Atropinbehandlung. Statt dessen wurden um 10.15 beziehungsweise 11.15 Uhr und um 14.45 Uhr je etwa 500 mg Pyridin-2-aldoxim-methjodid (PAM) oral eingenommen. Am Nachmittag wurde über keine Symptome mehr geklagt, außer über eine lästige und extreme Miosis, die noch 8 bis 10 Tage anhielt und in einem Falle von sehr starker Conjunctivitis begleitet war.“

Die Verfasser haben den Wiederanstieg der Blutesteraseaktivität verfolgt und durch vergleichende Tierversuche die Annahme erhärtet, daß die Erhöhung der Blutesteraseaktivität als ein Erfolg der PAM-Gabe, und zwar der ersten, zu werten ist. Wir kommen bei der Erörterung der Gegenmittelwirkungen nochmals auf diesen Umstand zurück.

Die Vergiftungssymptome des Dimethylaminocyanphosphorsäureäthylesters (Tabun) gleichen im Anfangsstadium der Vergiftung weitgehend denen des DFP. Wir geben hier zunächst einige Angaben aus einer Veröffentlichung von *Collomp* wieder. Diese Veröffentlichung aus dem Jahre 1949 gab erstmals eine zusammenfassende Darstellung der Vergiftungssymptome des Tabuns. *Collomp* faßt die beobachteten Symptome in folgender Schilderung zusammen:⁹⁴

„10 Min. nach der Injektion oder nach Beginn der Inhalation stellt man eine gewisse Unruhe fest, die von einer Periode heftiger Lebhaftigkeit abgelöst wird. Zur gleichen Zeit treten Übelkeit und manchmal Erbrechen auf. Das vorherrschende Symptom sind allerdings Anzeichen von paralytischen Anfällen, die das Opfer mit aller Heftigkeit heimsuchen. Der Gang wird zuerst unsicher, das Opfer schwankt hin und her und fällt

schließlich hin. Seine Glieder werden von heftigen Erschütterungen und Schocks durchbebt. Das Opfer gibt übermäßig viel Speichel von sich, die Atmung wird immer schwieriger und langsamer. Der Tod tritt unvermutet nach einiger Zeit zwischen 20 Min. und 18 Stunden in einem Zustand der Schlagsucht ein, je nach der injizierten oder inhalierten Dosis (in letzterem Falle beobachtet man eine Aufeinanderfolge von vorstehend beschriebenen analogen Krisen).“

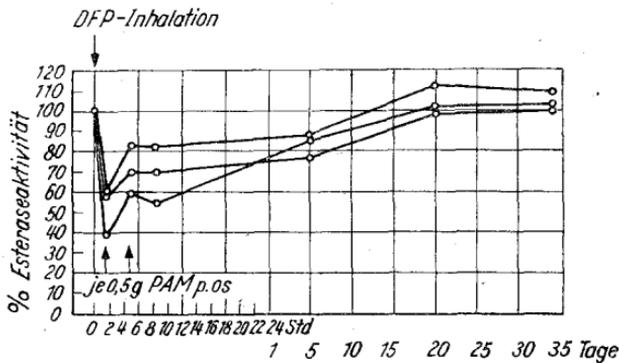


Bild 6 Das Verhalten der Blutesterase - Aktivität im Verlaufe der beschriebenen DFP-Vergiftungen (Erdmann und Latki)

Wir geben auszugsweise noch einige von Collomp veröffentlichte Versuchsergebnisse wieder, die durch Tabuneinwirkung auf Tiere erzielt worden sind. Werden Hunden 2 mg Tabun subkutan injiziert, so tritt der Tod nach 10 bis 15 Minuten ein. Bei Meerschweinchen und Kaninchen genügen bereits 0,3 bis 1 mg destilliertes Tabun bei gleicher Applikationsart. Inhaliert ein Hund eine Tabunkonzentration von 100 mg/m³, so tritt der Tod nach 18 Minuten ein. Läßt man Mengen von 50 mg/kg Körpergewicht durch die Haut der Versuchstiere eindringen, folgt der Tod fast immer schon nach einigen Minuten. Allerdings ist die Hautresorption an kleinste Beschädigungen der

Hautoberfläche gebunden. 1 mm³ flüssigen Tabuns den Tieren peroral verabreicht, hat ihren sofortigen Tod zur Folge.

Collomp hat in seiner Arbeit auch Angaben über die Einwirkung von Tabun auf freiwillige Versuchspersonen mitgeteilt. Im Gegensatz zur ersten Auflage dieses Buches verzichten wir hier auf die Zitierung dieser Schilderungen, da die von *Collomp* angegebenen Kampfstoffkonzentrationen unter dem Blickwinkel des inzwischen anderweitig veröffentlichten Materials unreal erscheinen.

Die Angaben der Literatur über die Toxizität des Tabuns schwanken teilweise beträchtlich.⁹⁵ Als die wahrscheinlichsten Werte (weil bei mehreren Autoren übereinstimmend) können folgende gelten:

LD₅₀ Maus i. p. 0,6 mg/kg

LD₅₀ Hund p. o. 0,2 mg/kg

Als absolut tödliche Konzentration dampfförmigen Tabuns für Hunde, Katzen und Hasen bei viertelstündiger Exposition werden von verschiedenen Autoren 0,2 bis 0,3 mg/l angegeben. Eine Tabunkonzentration von 0,005 bis 0,01 mg/l erzeugt bei nur zweiminütiger Einwirkungszeit starke Miosis und Brustbeklemmung für 24 Stunden. Als tödliche Tabunkonzentration für größere Tiere und für den Menschen wurden je nach Einwirkungsart 30 bis 80 mg angenommen.

Wirken tödliche Tabunkonzentrationen durch Inhalation auf den Organismus ein, so treten die Vergiftungssymptome bereits nach 1 bis 2 Minuten auf. Sind die Atemwege durch eine Schutzmaske geschützt und das Tabun kann nur über die Haut einwirken, so tritt bei hohen Dosen die Vergiftung nach 20 bis 30 Minuten, bei geringeren Dosen nach 2 bis 4 Stunden in Erscheinung. Inhalierte unter-schwellige Dosen können unter Umständen erst nach 24 bis 48 Stunden wirksam werden. Da Tabun wie auch zahlreiche andere phosphororganische Giftstoffe kumulativ wirkt, ist es besonders bedenklich, wenn man innerhalb weniger Tage mehrmals unter-schwelligen Dosen aus-

gesetzt ist. Plötzlich und völlig unerwartet kann dann das akute Vergiftungsbild in Erscheinung treten und lebensbedrohliche Formen annehmen. Zu den Besonderheiten der schweren Tabunvergiftung zählen die sich bis zur ausgeprägten Angst steigende Unruhe und die wie Anfälle auftretenden tonisch-klonischen Krämpfe. Jeder Krampfanfall dauert etwa 2 bis 4 Minuten; die Wiederholung der Krämpfe tritt nach Minuten oder Stunden auf, eine genaue Vorhersage ist nicht möglich. Während des Krampfes verliert der Betroffene vorübergehend das Bewußtsein. Der arterielle Blutdruck erhöht sich anfangs der Krampfphase etwas, um dann rapid abzunehmen. In besonders schweren Fällen gehen die starken klonischen Krämpfe in tetanische über, die in sehr kurzen Abständen, mitunter auch ohne Pause auftreten. Der Tod tritt in solchen Fällen spätestens nach einer halben Stunde ein. Auch nach Eintritt des klinischen Todes halten die fibrillären Muskelzuckungen noch eine halbe Stunde und länger an. Von klinisch-chemischem Interesse ist, daß im Stadium der akuten Tabunvergiftung (wie auch analoger Phosphorsäureesterschädigungen) der Kalium-, Phosphor-, Milchsäure-, Adrenalin- und Zuckerspiegel des Blutes ansteigt. Der Hämoglobingehalt, die Zahl der Erythrozyten und der Leukozyten sinkt leicht ab, während die Zahl der Retikulozyten zunimmt. Es stellt sich eine Anisozytose ein; Segmentkernige und Lymphozyten sind erhöht. Während die meisten der genannten morphologischen Blutveränderungen schnell wieder verschwinden, hält die Senkung des Hämoglobinwertes und der Erythrozyten bis zu 2 Wochen an. Eine Erklärung dieser Anämie kann nicht gegeben werden, eventuell wirkt Tabun als hämolytisches Gift. Betroffene, die eine Tabunvergiftung beziehungsweise allgemein eine Phosphorsäureesterschädigung überstanden haben, müssen vor sekundären Erkrankungen geschützt werden, insbesondere müssen Infektionen der Luftwege sorgsam vermieden werden. Ganz besonders hervorzuheben ist, daß Tabungeschädigte wie auch alle anderen durch Phosphorsäureester Vergiftete zu un-

motivierten Handlungen fähig sind. Die starke Beeinflussung der Psyche wird in den letzten Jahren in der einschlägigen toxi-kologischen und militärmedizinischen Literatur besonders hervorgehoben. Schon bei Tabunschädigungen mittlerer Stärke (gleiches gilt für die Kampfstoffe der Sarin-Soman-Gruppe) beobachtet man Störungen des Bewußtseins, sachlich unbegründete Angstzustände, Unruhe, Neurose und das Auftreten von Alpträumen und Wahnvorstellungen. Bei schweren Schädigungen durch phosphororganische Gifte steigern sich die neurologischen Symptome. Depressionen sowie Verwirrung der Sinne und der Sprache und Halluzinationen treten auf. Nach schweren Schädigungen können hartnäckige Störungen der Tätigkeit des zentralen Nervensystems auftreten, die auf organische Veränderungen im Nervengewebe (z. B. herdförmige Nekrosen) zurückzuführen sind. Es ist in jedem Falle dringend angezeigt, zur Behandlung Tabun-, Sarin- oder Somangeschädigter einen Neurologen und einen Psychotherapeuten hinzuziehen.*

In zahlreichen Fällen wird sich eine Internierung in einer psychiatrischen Anstalt, zumindest aber eine ständige Beaufsichtigung über mehrere Wochen hinweg für den Personenkreis, der eine starke Phosphorsäureestervergiftung, insbesondere durch Tabun, Sarin oder Soman, überstanden hat, nicht umgehen lassen. Dieser Umstand hat natürlich weittragende militärmedizinische Konsequenzen und vergrößert die Problematik, die sich aus der Anwendung derartiger Kampfstoffe für die Truppe ergibt.

Der Methylfluorosphonsäureisopropylester (Sarin) führt zu den annähernd gleichen Vergiftungssymptomen wie Tabun, wobei natürlich berücksichtigt werden muß, daß Sarin etwa 3- bis 4mal giftiger als Tabun ist. Gegenüber den Phosphorsäureestervergiftungen tritt bei Vergiftung durch Phosphon-

* Die psychopathologisch-neurologischen Schäden können auch bei Vergiftungen durch phosphororganische Insektizide auftreten und ernsthafte Dauerschäden wie auch Spätschäden hervorrufen.⁹⁶

säureester die Miosis nicht so unmittelbar und nicht immer so stark in Erscheinung. Gelegentlich kann es nach vorübergehender Miosis sogar zur Mydriasis kommen (die Angaben hierüber sind widerspruchsvoll). Hervorzuheben ist die hohe Resorptionsgeschwindigkeit des Sarins und verwandter Verbindungen durch die intakte Haut. Es sei bei dieser Gelegenheit auf die Studie über die perkutane Absorption des Sarins und verwandter Verbindungen von *T. Fredriksson* hingewiesen.⁹⁷

Die toxischen Dosen für Sarin unterliegen in der wissenschaftlichen Literatur noch beträchtlichen Schwankungen. Die folgenden Angaben für die LD₅₀ sind daher als Mittelwerte zu betrachten:

Maus	s.c.	0,1	mg/kg
Maus	i.p.	0,2	mg/kg
Hund	s.c.	0,12	mg/kg
Hund	p.o.	0,08	mg/kg
Kaninchen	i.p.	0,03(!)	mg/kg
Katze	s.c.	0,10 ... 0,15	mg/kg
Affe	p.o.	0,20	mg/kg

Zur Inhalationstoxizität findet man bei *T. Fredriksson*, *C.H. Hansson* und *B. Holmstedt* interessantes Zahlenmaterial (Erläuterungen zur Tabelle siehe Seite 348, oben):

Inhalationstoxizität (in Minuten)

Hund Nr.	Gewicht	Miosis		Faszikuläres Zittern	Krämpfe	Tod
		Beginn	Maximum			
1 ♂	15	9	11	30	31	40
2 ♂	16	8	14	25	27	33
3 ♀	6	9	13	14	18	25
4 ♀	6	6	12	14	16	22

Gaskammer a l m³, Luftdurchsatz 400 m³/h, Sarinkonzentration 10 mg/m³ (tödlich innerhalb 30 Min.), Temperatur 19 bis 21 °C, relative Feuchtigkeit 42 bis 60 %.

S. Moeschlin hat in seinem Buch über „Klinik und Therapie der Vergiftungen“ einen (ihm von der Berner Sanitätsabteilung mitgeteilten) Vergiftungsfall wiedergegeben, der nachfolgend zitiert sei.⁹⁸

„2 Tropfen Sarin in Arachidöl für s.c. Injektion vorgesehen (2 mg/ccm), blieben während höchstens 5 Minuten in Kontakt mit den Fingerspitzen. Die verschmutzten Finger wurden in Natriumacetat getaucht und mit neutraler Seife gewaschen. Trotzdem traten eine halbe Stunde später die folgenden Vergiftungserscheinungen auf: allgemeines Unwohlsein, sehr rasch gefolgt von Hitzewallungen, wie nach der i.v. Injektion von hitzeerregenden Stoffen. Eine halbe Minute später Schweißausbruch und Nausea. Im Abstand von einer Stunde folgten ungefähr 10 solche Krisen, unterbrochen durch Erholungsphasen und Trockenheit der Mundschleimhaut, ähnlich wie bei einer Atropinvergiftung. Nach 3 Stunden wurden die Abstände der Krisen immer größer, um schließlich zu verschwinden. Anschließend blieb ein physischer und psychischer Schwächezustand mit abnormen Frösteln zurück. Der Blutdruck blieb leicht erhöht, 150/90. Die Verengung der Pupillen machte in den Erholungsphasen zwischen den Krisen einer Erweiterung der Pupillen Platz. Die Gewichtsabnahme betrug in einigen Tagen bis zu 4 kg. Einige Tage lang im Anschluß an die Vergiftung leichter Durchfall. 3 Wochen nach der Vergiftung langsame Besserung. Rückgang des Blutdruckes zur Norm. Die Abmagerung und der Schwächezustand bildeten sich erst nach Monaten zurück. Die hier durch die Haut eingedrungene Menge hat auf keinen Fall 0,1 mg überschritten; außerdem war auch die Haut nicht verletzt, vielleicht wurde aber die Resorption durch das Vorliegen einer öligen Lösung erleichtert.“

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß nach Sarinvergiftungen die Cholinesterase der Erythrozyten erst nach

40 Tagen auf den ursprünglichen Wert zurückgeht, die Normwerte der Cholinesterase im Gehirn werden sogar erst nach 60 Tagen erreicht.

Wir haben bereits bei der Besprechung der Wirkungen des Tabuns auf die Veränderungen des Blutbilds hingewiesen, *Kaulla* und *Holmes* haben kürzlich interessantes Material über Blut-Koagulationsuntersuchungen nach Einwirkung von Sarin und Parathion auf Menschen mitgeteilt.⁹⁹ Die Untersuchungen ergaben unter anderem, daß bei den Patienten kurz nach der Exposition die Blutgerinnung verändert war. In 10 von 31 Fällen wurde eine beschleunigte Gerinnung und ein Ansteigen der Thromboplastinaktivität beobachtet. Bei sieben Personen war die Blutgerinnungszeit und die Prothrombinzeit verlängert; 35% der Fälle zeigten nachweisbare Fibrinolyse.

Über den Methylfluorosphonsäurepinakolyester (Soman) können, wie schon an anderer Stelle dieser Darstellung betont, die unvollkommensten Angaben gemacht werden, deshalb ist hier in der Bewertung der Zahlenangaben größte Zurückhaltung geboten.

Über die Vergiftungssymptome ist nichts bekannt, was von den Wirkungen des Tabuns und Sarins besonders abweichen würde. Besonders betont werden die kumulative Wirkung sowie die psychopathologisch-neurologischen Schäden. Der LD₅₀-Wert für die Maus liegt bei subkutaner Applikation bei 0,04 bis 0,08 mg/kg (*Matoušek* und *Smrz* geben $0,13 \pm 0,02$ mg/kg an). Für den Menschen sollen 0,0001 mg Soman in einem Liter Luft schon nach 1 bis 2 Minuten schwache und 0,0005 mg/l schon starke Vergiftungssymptome auslösen.

Eine Konzentration von 0,00002 mg/l Luft wird nach etwa 15 Minuten für den Menschen gefährlich. Wenn auch diese toxikologischen Werte noch unvollständig sind, so geht aus ihnen doch hervor, daß Soman den sogenannten „König der Kampfstoffe“ des ersten Weltkriegs, das S-Lost oder S-Yperit, um das 10000fache übertrifft.

Über die Vergiftungssymptome durch *Tammelinsche* Ester liegt

kein auf Versuchen an Menschen beruhendes Material vor. Die Angaben über Tierversuche sind nur spärlich. In einer Untersuchung von *Fredriksson* und *Tribbling* wird die direkt cholinergische Rezeptorwirkung von Methylfluorophosphorylcholinen auf den Froschmuskel nachgewiesen.¹⁰⁰ Die durch Phosphorylcholine hervorgerufene Blutdrucksenkung (Katze) beruht nach diesen Untersuchungen nicht auf der durch Blockade der Acetylcholinesterase bedingten Anhäufung von Acetylcholin, sondern ist eine direkte Wirkung dieser Phosphorylcholine. Aus den bereits in den vorstehenden Kapiteln erwähnten Publikationen von *L. E. Tammelin* und *Fredriksson* werden nachstehend einige LD₅₀-Werte wichtiger Phosphorylcholin- und Phosphorylthiocholinderivate sowie Phosphorylthiocholin- und Phosphorylthiocholinderivate wiedergegeben. Alle der genannten Verbindungen lagen als Jodide vor (Werte für intraperitoneale Injektion, weiße Mäuse):

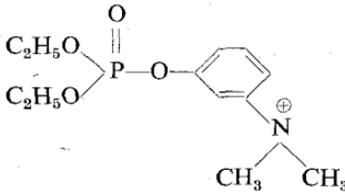
(I) Methylfluorphosphonsäurecholinester	0,10 mg/kg
(II) Methylfluorphosphonsäure- β -methylcholinester	0,07 mg/kg
(III) Methylfluorphosphonsäurehomocholinester	0,05 mg/kg
Äthoxymethylphosphonsäurethiocholinester	0,03 mg/kg
Isopropoxymethylphosphonsäurethiocholinester	0,12 mg/kg
Diäthoxyphosphorsäurethiocholinester	0,37 mg/kg
Diäthoxyphosphorsäurecholinester	495,0 mg/kg
Äthoxymethylphosphonsäurecholinester	375,0 mg/kg
Isopropylmethylphosphonsäurecholinester	210,0 mg/kg

Die LD₅₀-Werte beim Kaninchen (i. p. Applikation) liegen erwartungsgemäß noch tiefer:

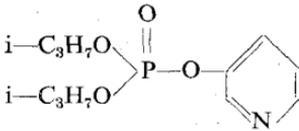
- (I) 0,01 mg/kg
- (II) 0,008 mg/kg
- (III) 0,006 mg/kg

Abschließend sei noch kurz auf einige hochaktive Cholinesteraseinhibitoren hingewiesen, die durch die Veröffentlichungen *Hobbigers* bekannt wurden.¹⁰¹

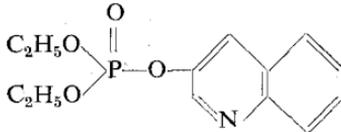
Es handelt sich interessanterweise um halogenfreie Phosphorsäureester mit quaternärem Stickstoff. Die Verbindungen werden in der Literatur unter den Kontrollnummern der Herstellerfirma (Roche Ltd.) registriert. Die vier bekanntesten Vertreter sind die folgenden:



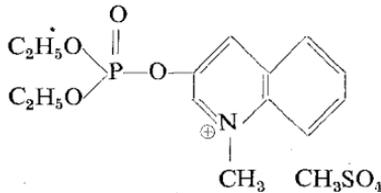
Ro 3/0340
(Ro 3/0412 ist
der analoge
Dimethylester)



Ro 3/0351



Ro 3/0419



Ro 3/0422

Im 3-(N-Methylchinolin-)phosphorsäurediäthylester-Methylsulfat liegt ein sehr wirkungsvoller Cholinesteraseinhibitor vor. Die Inhibition der Cholinesterase erfolgt noch in einer Konzentration von 10^{-10} molar. Die LD_{50} für Mäuse beträgt 0,02 mg/kg.

An der Katze rufen Dosen unter 0,001 mg/kg noch die typischen Symptome der Cholinesterasevergiftung hervor.

Weitere Einzelheiten über diese zweifellos interessanten Verbindungen sind nicht bekannt geworden.

Zum Abschluß der Betrachtungen über die Wirkungsweise der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester im Organismus sei noch darauf hingewiesen, daß in den letzten Jahren überraschende therapeutische Effekte bei der Anwendung dieser phosphororganischen Verbindungen festgestellt wurden.

Als nach dem zweiten Weltkrieg in Deutschland und anderen Ländern beträchtliche Schwierigkeiten in der Alkaloidbeschaffung bestanden und das in der Augenheilkunde dringend benötigte Eserin nicht im notwendigen Maße bereitgestellt werden konnte, brachten die Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, das Paraoxon (E 600) unter dem Namen Mintacol als Miotikum und Antiglaukomatosum in den Handel.

England und die USA brachten nach dem Kriege zum gleichen Zweck das Diisopropylfluorophosphat (DFP) unter der Bezeichnung Floropropyl (Merck u. Co., Inc., USA) auf den Markt. Diese Substanzen wurden außer zu den genannten Zwecken auch zur Behandlung postoperativer Darmlähmungen und der Myasthenia gravis vorgeschlagen. Für die klinische Anwendung ist das DFP gegenüber dem E 600 und anderen Phosphorsäureestern dadurch weniger geeignet, daß es infolge mangelhafter Beständigkeit nur in öliger Lösung haltbar ist. Für kurze Zeit wurde auch das Tetraäthylpyrophosphat (TEPP) als Eserinersatz in der Augenheilkunde angewandt, doch infolge seiner geringen Hydrolysebeständigkeit bald wieder vom Markt zurückgezogen. Das Bedürfnis nach einem wasserlöslichen, beständigen Stoff gleicher oder besserer Wirkung war allgemein, und so setzte sich das Mintacolpräparat in der ärztlichen Praxis schnell durch.

Mit den eben genannten Wirkungen organischer Phosphorsäurederivate sind ihre therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten noch nicht erschöpft. 1957 haben *Vandekar* und andere

darauf hingewiesen, daß bei Injektion subletaler Dosen verschiedenster Phosphorsäureester bei Tierversuchen deutlich anästhetische Wirkungen zu registrieren sind.

Interessanterweise traten bei Injektion solcher Phosphorsäureester, die als Cholinesteraseinhibitoren bekannt sind, die für sie typischen cholinergischen Symptome erst auf, nachdem sich die Tiere vom anästhetischen Effekt erholt hatten.

Ganz neuartige Perspektiven eröffnen die in jüngster Zeit erschienenen Mitteilungen, daß Phosphorsäureester auch zur Behandlung der Tuberkulose sowie in der Therapie bösartiger Geschwülste (Krebs, Sarkom usw.) eingesetzt werden können. Diese neuen Aussichten ergaben sich, als man feststellte, daß auch Ali-Esterasen durch Phosphorsäureester gehemmt werden.

Solche Ali-Esterasen sind in fast allen höheren und niederen Organismen verbreitet. Während sie jedoch im Verlaufe der Evolution für die höheren Tiere ihre Bedeutung verloren haben, behielten sie ihre Rolle beim Metabolismus der niederen Formen des Lebens bei. Versuche von *Mendel* und seinen Mitarbeitern haben gezeigt, daß Ali-Esterasen, die aus Tuberkelbakterien, aus bösartigen Geschwülsten und keimenden Samen isoliert wurden, durch organische Phosphorsäurederivate hemmbar sind. Man hat einen Zusammenhang zwischen der Unterdrückung der Ali-Esterase-Tätigkeit und der Unterdrückung des Wachstums der Tuberkelbakterien und bösartigen Zellenbildung aufgedeckt. Hierbei wird das Wachstum der normalen Zellen nicht merklich gestört. Einer der wirksamsten Inhibitoren für die Ali-Esterase ist das Paraoxon. Jedoch kann diese Verbindung nicht therapeutisch verwertet werden, da neben der Wirkung auf die Ali-Esterase die bekannten starken Wirkungen auf Cholinesterasen und andere lebenswichtige Fermente auftreten.

Zwischenzeitlich hat man jedoch andere Verbindungen gefunden, bei denen die Inhibierungskraft gegenüber den Ali-Esterasen die Inhibition der Cholinesterase um ein Vielfaches

übertrifft. Leider ist die Beständigkeit solcher Verbindungen in vivo nicht allzu groß, und nach der Zerstörung der Phosphorsäureester im Organismus wird das zunächst unterbrochene Wachstum der bösartigen Zellbildung von neuem fortgesetzt. Es scheint jedoch nur eine Frage der Zeit, bis man solche Phosphorsäurederivate gefunden hat, die bei hinreichend großer Selektivität gegenüber den Ali-Esterasen eine genügend große Beständigkeit im Organismus mitbringen.

Schließlich sei noch auf die Arbeiten von *A. J. Rasumow* hingewiesen, der eine Reihe interessanter phosphororganischer Derivate mit hoher bakteriostatischer und bakterizider Wirkung hergestellt hat. Diese hauptsächlich aus der Reihe der Dialkylphosphinsäuren stammenden Verbindungen besitzen nur eine geringe Inhibitionskraft der Cholinesterase bei gleichzeitig guter bakterizider Wirkung. Diese Verbindungen unterdrücken das Wachstum einer großen Zahl pathogener Keime. In gewissen Fällen können derartige Phosphorsäurederivate an Stelle der Sulfonamidpräparate verwandt werden. So kann beispielsweise der Benzylester der Diäthylphosphinsäure in einer Konzentration von 1:200 das bekannte Albucid ersetzen.¹⁰²

Man kann mit Recht gespannt sein, welche neuen therapeutischen Anwendungsgebiete den phosphororganischen Verbindungen noch erschlossen werden. Die Tatsache, daß so giftige Vertreter dieser Verbindungsklasse wie Paraoxon, DFP, TEPP und andere bei hinreichend niedriger Dosis ihre verheerende Giftwirkung verlieren und therapeutisch zu wirken vermögen, beweist einmal mehr das dialektische Naturprinzip, welches bereits *Paracelsus* in die Worte faßte: „Dosis sola facit venenum“ (Nur die Menge macht das Gift).

VIII. Zum biochemischen Mechanismus der Vergiftung durch phosphororganische Verbindungen

Die hier interessierenden organischen Phosphorderivate sind starke Enzymgifte. Diese Tatsache war bereits den Biochemikern und Pharmakologen bekannt, die sich vor Ausbruch des zweiten Weltkriegs im Auftrage der faschistischen Wehrmacht mit den für einen Kampfstoffeinsatz vorgesehenen Phosphorsäureestern eingehender befaßten (*E. Gross, W. Wirth, J. Sextl, L. Lendle und W. Koll*).

Der erste Hinweis darauf, daß es sich bei den organischen Phosphorsäureestern um Inhibitoren der Cholinesteraseenzyme handelt, wurde 1941 von *Bloch* in der Schweiz veröffentlicht. Heute weiß man, daß außer den Cholinesterasen noch eine ganze Reihe anderer Enzyme in Mitleidenschaft gezogen werden, genannt seien das Chymotrypsin, das Trypsin, die Leberesterase, die Milchlipase, die Cholinoxidase, die Zytochromoxydase, die Karboanhydrase, die Amylase, die Karboxydase und die Dehydrogenase.

Da im primären Vergiftungsbild die Symptome der Cholinesteraseinhibition dominieren und die genaue Kenntnis der Hemmprozesse oben angeführter zusätzlicher Enzyme noch sehr lückenhaft ist, sei hier eine allgemeine Betrachtung über die Funktion der Cholinesterasen und ihre Bedeutung für die Elementarvorgänge der Nervenleitung eingefügt.

Unter Enzymen (auch Fermente genannt) versteht man Biokatalysatoren, die von lebenden Zellen produziert werden und deren Tätigkeit nicht unbedingt an die Zelle gebunden ist. Sie bestimmen – analog den technischen Katalysatoren der chemischen Industrie – die Geschwindigkeit und Richtung chemischer, speziell biochemischer Umsetzungen im Organismus. Ihr Wirken ist an gewisse optimale Bedingungen wie den pH-Wert, an im natürlichen Milieu vorhandene Aktivatoren oder Inhibitoren und natürlich an die Temperatur gebunden. Chemisch kann man Enzyme ganz allgemein als kolloidale

Substanzen definieren, die entweder reine Eiweißkörper (Proteine) oder aus einem Trägerprotein und einer niedrigmolekularen aktiven Gruppe (sog. prosthetische Gruppe) zusammengesetzte Eiweißkörper (Proteide) darstellen. Im Falle der hier interessierenden Cholinesterasen haben wir es mit Enzymproteinen zu tun, das heißt mit Eiweißkörpern, denen die prosthetische Gruppe fehlt beziehungsweise die ihre wirksame Gruppe oder ihr aktives Zentrum im Enzymmolekül selbst haben (wahrscheinlich in einer bestimmten Gruppierung und räumlichen Lagerung der Aminosäuren).

Die Cholinesterasen gehören zusammen mit anderen Esterasen sowie den Carbohydrasen, Proteasen und Amidasen zur großen Gruppe der Hydrolasen. Neben dieser Gruppe der Hydrolasen kennt man noch die Desmolasen und versteht hierunter die Enzyme, die im allgemeinen den Endabbau der unter Mitwirkung der Hydrolasen gelieferten Spaltprodukte besorgen.¹⁰³ Auf die Existenz der Cholinesterasen war man bereits 1914 aufmerksam geworden, als *Dale* das Abklingen der pharmakologischen Acetylcholinwirkung auf die Anwesenheit einer im Blut vorhandenen Esterase zurückführte. *Loewi* und *Navratil* gelang 1926 der Nachweis eines Ferments im Herzmuskel-extrakt, welches den sogenannten Vagusstoff (Acetylcholin) abbaut. 1932 wurde durch *Stedman* und *Easson* aus Pferdeserum erstmals ein weitgehend gereinigtes Enzympräparat mit starker Spaltungsaktivität für Acetylcholin und Butyrylcholin dargestellt und als Cholinesterase bezeichnet.¹⁰⁴ Der nächste wesentliche Schritt erfolgte 1940, als *Alles* und *Hawes* die Verschiedenheit von Erythrocyten- und Serumcholinesterase nachwiesen. Inzwischen liegt eine umfangreiche Spezialliteratur über die Biochemie der Cholinesterasen vor.¹⁰⁵

Für unsere Betrachtungen reicht es aus zu wissen, daß man zwischen der Acetylcholinesterase und den Pseudocholinesterasen zu unterscheiden hat. Die Acetylcholinesterase (auch gelegentlich echte Cholinesterase genannt) besitzt eine hohe Affinität zu Acetylcholin und spaltet dieses Cholinderivat

schneller als alle anderen Derivate des Cholins. Sie kommt hauptsächlich in leitenden Geweben (Nerv, Muskel) und in Erythrocyten vor.

Wichtig ist, daß das Aktivitätsoptimum dieses Enzyms an eine optimale AcetylcholinKonzentration gebunden ist; ein Substratüberschuß hemmt die Enzymtätigkeit *in vitro*. Im Gegensatz hierzu werden die Pseudocholinesterasen durch Substratüberschuß nicht gehemmt. Es handelt sich hier um Cholinesterasen der Gewebe und Seren, die Cholinester mit höherer Geschwindigkeit als andere Ester zerlegen, wobei die Spaltungsgeschwindigkeit mit der Länge der Acylkette des Cholinesters ansteigt (Acetyl- < Propionyl- < Butyrylcholin).

Von vorrangigem Interesse ist im Rahmen unserer Betrachtungen die Acetylcholinesterase, die für die Vorgänge der Nervenleitung, wie wir gleich sehen werden, von entscheidender Bedeutung ist. Für die Reizleitung im vegetativen Nervensystem kommt dem Acetylcholin eine entscheidende Rolle zu. Diese Schlüsselsubstanz kommt nicht – wie man bis vor kurzem noch annahm – nur an den motorischen Endplatten und Synapsen der cholinergischen Nerven vor, sondern ist über die gesamte Länge der Nerven verteilt. Das Acetylcholin ist für die Weiterleitung nervöser Impulse verantwortlich. Trifft beispielsweise ein nervöser Impuls auf eine motorische Endplatte, so wird Acetylcholin aus einer noch nicht näher aufgeklärten Speicherform in Freiheit gesetzt und überträgt den Impuls auf den bis dahin in Ruhe befindlichen Muskel. Innerhalb einer tausendstel Sekunde wird nun durch die Wirkung der Acetylcholinesterase das Acetylcholin in Cholin und Essigsäure gespalten. Durch das Enzym Cholinacetylase erfolgt die Resynthese des Acetylcholins in die schon erwähnte – nicht näher bekannte – Speicherform, aus der es beim nächsten Impuls wieder in Freiheit gesetzt wird. Das Acetylcholinesterasemolekül ist in der Lage, pro Millisekunde 300 Moleküle Acetylcholin zu spalten. Durch die als Inhibitoren der Acetylcholinesterase wirkenden organischen Phosphorsäurederivate wird

die Tätigkeit der Acetylcholinesterase mehr oder minder stark gebremst beziehungsweise unterbunden (Bild 11). Der dadurch auftretende Überschuß an Acetylcholin führt zu den charakteristischen Symptomen einer endogenen Acetylcholinvergiftung, zum Beispiel an den Nervenendigungen des Parasympathikus oder im Herzen, wo Acetylcholin die negativ ionotrope und die negativ chromotrope Wirkung des Vagus überträgt und bei übermäßiger Vagustonusverstärkung die Bradykardie auslöst. Die Acetylcholinanhäufung im Auge führt zur Miosis und zum Akkomodationskrampf, in den Speicheldrüsen zur Sialorrhoe, im Magen-Darm-Trakt zu Krämpfen und Durchfällen und in der Lunge zur Bronchokonstriktion usw. Nachfolgendes Beispiel soll die Muskelschwäche als Wirkung des Acetylcholins etwas näher erläutern.

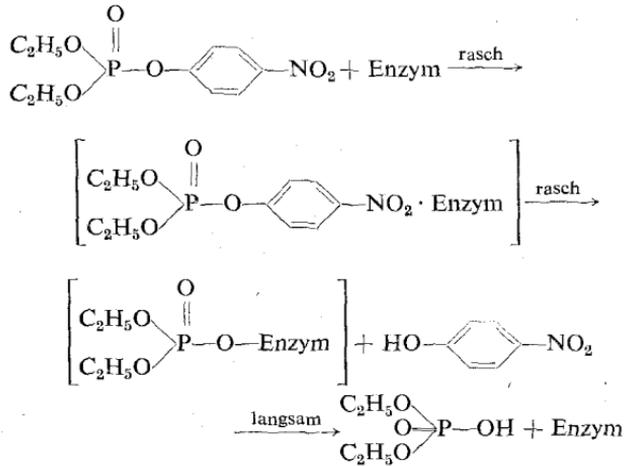
Das an den motorischen Nervenenden freigesetzte Acetylcholin führt zu häufigen kleinen Kontraktionen einzelner Muskelbündel, die sich in fasciculären Muskelzuckungen äußern.

Im Normalfalle laufen etwa 25 bis 30 Impulse pro Sekunde bei der willkürlichen Innervation eines Muskels von dem zentralen Nervensystem über die motorischen Nervenfasern. Mit jedem Impuls wird genügend Acetylcholin freigegeben, um eine kurzzeitige Zuckung einer einzelnen Muskelfaser auszulösen beziehungsweise durch eine Vielzahl solchermaßen erregter Muskelfasern eine anhaltende Kontraktion des gesamten Muskels zu bewirken. Der auslösende Vorgang der Zuckung ist eigentlich eine Depolarisation, die durch das auf die Muskelendplatte auftreffende Acetylcholin bewirkt wird und die das Membranpotential der Muskelendplatte von etwa 90 mV auf 50 mV herabsetzt. Eine solcherart depolarisierte Muskelendplatte ist unerregbar. Kann jetzt durch die Acetylcholinesterase das Acetylcholin nicht schnell genug abgebaut werden, das heißt bevor der nächste Impuls auf die inzwischen repolarisierte Muskelendplatte trifft, so bewirkt das angehäuften Acetylcholin fortdauernde Depolarisation. Auf diese Weise bleibt

von einer tetanischen Kontraktion nur eine kurze, vom ersten Impuls ausgelöste Zuckung übrig. Auf solche Weise findet die Muskelschwäche ihre Erklärung. Als ein wesentliches Merkmal der Vergiftung durch phosphororganische Verbindungen haben wir bei der Besprechung der Symptome die lebensbedrohende Atemlähmung erwähnt. *W. Schaumann* hat sich mit der Entstehung und Therapie der tödlichen Atemlähmung nach Vergiftung durch Phosphorsäureester beziehungsweise durch endogenes Acetylcholin eingehend befaßt. Wir folgen nachstehend im wesentlichen seinen Gedankengängen.¹⁰⁶ Für die Entstehung der Atemlähmung sind drei Angriffspunkte des Acetylcholins maßgebend. Die Hemmung der Acetylcholinesterase in der Lunge führt zu Bronchokonstriktion und Bronchorrhoe; hierdurch wird der Gasaustausch in der Lunge beeinträchtigt, und der CO_2 -Spiegel des Blutes steigt an. Als Folge wird durch das Kohlendioxyd das Atemzentrum erregt. Im Bestreben, das CO_2 wieder abzuatmen intensiviert das Atemzentrum die Impulse zur Atembewegung. Dies führt uns zum zweiten Angriffspunkt des Acetylcholins, der Muskelendplatte. Je mehr Impulse vom Atemzentrum an die Muskelendplatte kommen, um so mehr Acetylcholin wird freigesetzt, das heißt aber im Falle der gehemmten Acetylcholinesterase, um so stärker wird der neuromuskuläre Block. Damit tritt der paradoxe Fall ein, daß bei zunehmender Aktivität des Atemzentrums die Kontraktionsstärke der Atemmuskulatur abnimmt. Dieser neuromuskuläre Block verschlechtert seinerseits die Belüftung der Lunge und erhöht damit wiederum den CO_2 -Gehalt des Blutes. Durch die gleichzeitig vorhandenen Auswirkungen der Cholinesterasehemmung im Zentralnervensystem erfolgt eine weitere Rückwirkung auf das Atemzentrum und begünstigt damit den tödlichen Ausgang der Atemlähmung. Wir werden später sehen, welche therapeutischen Möglichkeiten gegenwärtig vorhanden sind, um der Hemmung der Acetylcholinesterase zu begegnen, die Hemmung zu verhindern, die Folgen der Hemmungsprozesse

zu überwinden und schließlich das gehemmte Enzym zu reaktivieren.

Zuvor interessiert uns aber noch der biochemische Mechanismus der Enzymhemmung durch organische Phosphorderivate. Das Grundsätzliche der Wirkungsweise der organischen Phosphorsäureester hat *Wirth* für den Diäthyl-p-nitrophenylphosphorsäureester (E 600) in folgendem Schema dargestellt:



Der Phosphorsäureester wird nach dieser vereinfachten Darstellung komplexartig angelagert, dann erfolgt durch intermediär gebildete Diäthylphosphorsäure die Phosphorylierung des Enzyms unter Freisetzung von p-Nitrophenol beziehungsweise ganz allgemein der jeweiligen Acylgruppierung. In einer sehr langsamen Reaktion, die Wochen und Monate dauern kann, wird die Phosphorylgruppierung wieder vom Enzym gelöst und dieses damit reaktiviert (im Falle einer akuten Vergiftung spielt diese Reaktivierung für den Probanden natürlich keine lebensrettende Rolle). Das von *Wirth* aufgestellte Schema kommt der heute gültigen Erklärung recht nahe. Wir wollen hier nicht alle in den letzten Jahren diskutierten Reaktions-

schemata, sondern nur zusammenfassend unsere heutigen Vorstellungen wiedergeben.

Seit *Webb* und *Markworth* 1948 die Vermutung äußerten, daß es im Cholinesterasemolekül ein aktives Zentrum geben müsse, zu dem die Phosphorsäureester eine ausgeprägte Affinität besitzen, ist viel Mühe darauf verwandt worden, diese Vermutung zu untermauern und die chemische Natur dieses aktiven Zentrums näher zu ergründen. Bei der Besprechung der Reaktivität der phosphororganischen Verbindungen sind wir bereits an einigen Stellen auf Untersuchungen gestoßen, die auf die Erklärung des aktiven Enzymzentrums der Cholinesterasen abzielen. Wenn auch eine restlose Kenntnis der eigentlichen Hemmprozesse und der dabei reagierenden Eiweißkomponente noch nicht vorhanden ist, so gilt es doch als ziemlich sicher, daß im aktiven Zentrum beispielsweise der Acetylcholinesterase eine anionische und eine esteratische Lokalisierung vorhanden sein muß. Die anionische Lokalisierung wird vermutlich durch eine besonders reaktive Karboxylgruppierung repräsentiert, während die esteratische Lokalisierung aus einem nukleophilen Teil und einem elektrophilen Teil besteht. Für den nukleophilen Teil gilt es als möglich, daß es auf einem aktiven Stickstoffatom eines Imidazolringes beruht (Histidin); für den elektrophilen Teil wird eine Aminogruppierung oder ein phenolisches Hydroxyl in Betracht gezogen.

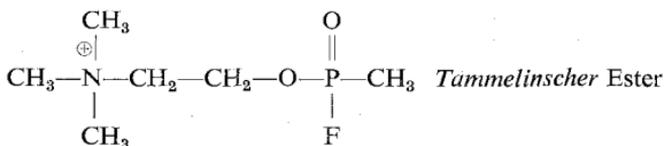
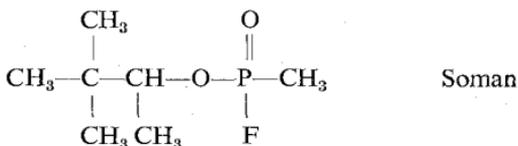
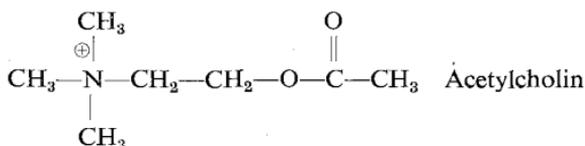
Die Inhibierung des Enzyms erfolgt im wesentlichen in drei Schritten. Zunächst wird das für die Inhibierung verantwortliche Phosphorderivat an das Enzym angelagert. Kurz darauf kommt es zu einer nukleophilen Substitution, die die Phosphorylgruppierung mit der esteratischen Stelle des aktiven Fermentzentrums fest verbindet. In diesem Stadium der Inhibierung können – obwohl eine echte chemische Bindung vorliegt – Reaktivatoren (z. B. Hydroylamine und Oxime) noch relativ leicht die Phosphorylgruppierung vom Ferment lösen und damit seine Aktivität wieder herstellen. Wirken keine Reaktivatoren ein, so erfolgt der dritte Schritt des Inhibierungsprozesses

(je nach Art des Phosphorsäurederivats innerhalb von Minuten oder Stunden) in Form einer Transphosphorylierung.* Hierbei wandert die Phosphorylgruppierung in noch unbekannter Weise und wird an ein Serinmolekül gebunden. In diesem Stadium der Inhibierung ist eine Reaktivierung nur noch unter großen Schwierigkeiten zu ermöglichen. Interessant ist, daß man im Cholinesterasemolekül insgesamt 27 Serin-Gruppierungen nachgewiesen hat, wovon nur eine, wahrscheinlich sterisch besonders „hervorstechende“ bevorzugt, das heißt phosphoryliert wird. Pro Cholinesterasemolekül (gleiches gilt auch für Chymotrypsin und andere durch Phosphorsäurederivate inhibierbare Fermente) genügt eine Phosphorylgruppierung, um die Aktivität des Enzyms zu unterbinden. Da andererseits – wie wir bereits erwähnten – durch ein Cholinesterasemolekül pro Millisekunde 300 Moleküle Acetylcholin gespalten werden, ist es verständlich, daß geringste Konzentrationen phosphororganischer Inhibitoren katastrophale biochemische Fehlleistungen auslösen können.

Zur Ergänzung und gleichzeitig als Abschluß unserer Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus phosphororganischer Enzyminhibitoren sei noch auf eine toxikologisch besonders interessante Gruppe dieser Verbindungsklasse kurz eingegangen: Es sind die Methylfluorphosphonsäurecholinester und die anderen Dialkylphosphorylcholin- und Alkoxyalkylphosphonylcholin-derivate sowie Dialkylphosphorylthiocholin- und Alkoxyalkylphosphonylthiocholin-derivate. Sie sollen hier als Beleg für die von *J. Matousek* und *J. Smrz* gegebenen Hinweise zur Wirkungsweise phosphororganischer Inhibitoren dienen.¹⁰⁸ *Matousek* und *Smrz* gehen davon aus, daß eine gewisse Strukturdisposition des Inhibitormoleküls zur Enzymoberfläche und zum Substrat (Acetylcholin) vorhanden sein muß. Ist eine

* Dieser oftmals als „Alterungsvorgang“ der Inhibierung bezeichnete Prozeß erfährt gelegentlich auch eine andere Deutung. So nehmen *Oosterbaan* und Mitarbeiter [Proc. Intern. Congr. Biochem. (Wien), Abs.4–12 (1959), S.38] einen Dealkylierungsvorgang an.¹⁰⁷

solche Formenähnlichkeit zwischen Inhibitormolekül und Substratmolekül gegeben und liegt darüber hinaus noch eine Ähnlichkeit im Charakter der funktionellen Gruppen beziehungsweise ihrer Elektronenkonfiguration vor, so wird eine Bindung an das aktive Enzymzentrum erfolgen, die gegebenenfalls fester sein kann als die des entsprechenden Substrats. Man vergleiche unter diesem Gesichtspunkt die Formeln des Acetylcholins, des Somans und eines *Tammelinschen* Esters.



Daß die Schnelligkeit der Phosphorylierung und die möglicherweise nachfolgenden Reaktionen (z. B. Transphosphorylierungen) stark von der Struktur und damit den Substituenten abhängig ist, wird durch die Tatsache bekräftigt, daß die Dialkylphosphonylcholine und die Alkoxyalkylphosphonylcholine nur mit mäßiger Geschwindigkeit reagieren und zu einer schwachen und überdies noch reversiblen Inhibition führen.

L.E.Tammelin gibt in seiner zusammenfassenden Publikation über die Cholinester ein hypothetisches Bild der Verknüpfung der Phosphorylcholinester mit der Enzymoberfläche. Wesent-

lich hierbei ist, daß im Gegensatz zu dem bei der Besprechung der cholinfreien Phosphorderivate Mitgeteilten hier eine doppelte Verknüpfung des Inhibitors mit dem aktiven Enzymzentrum stattfindet, nämlich sowohl an der anionischen als auch an der esteratischen Stelle dieses Zentrums.

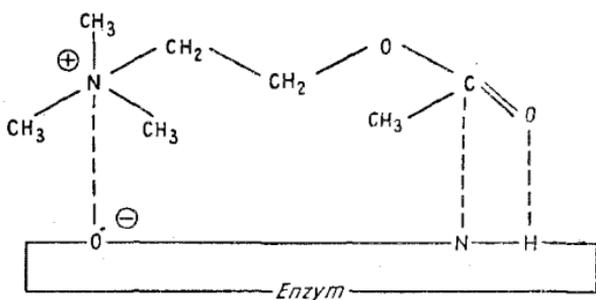


Bild 7 Anlagerung des Acetylcholins an das aktive Zentrum des Enzyms, ohne daß es zur Ausbildung einer echten chemischen Bindung kommt

Wir beschließen hiermit unsere Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus der Phosphorsäureester, ohne den gesamten Problemkomplex dargestellt zu haben. Vor allem würden sich aus der Betrachtung des Metabolismus der verschiedenen Phosphororganika im Organismus (und die dadurch bedingten qualitativen wie quantitativen Unterschiede der Hemmwirkungen) vertiefende Einsichten in die biochemischen Teilprozesse des enzymatischen Geschehens ergeben. Der noch eingehender Interessierte muß jedoch – wie schon an anderen Stellen dieser Darlegungen – wiederum auf die Spezialliteratur verwiesen werden.

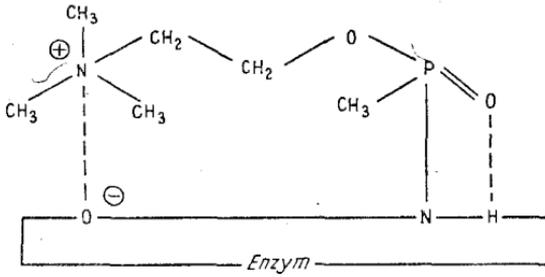


Bild 8 Bindung des Methylphosphonsäurecholinerests an das aktive Zentrum des Enzyms, wobei sowohl eine echte chemische Bindung als auch (an der anionischen Seite) eine Nebenvalenzbindung erfolgt

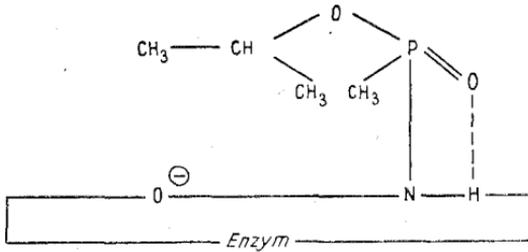


Bild 9 Bindung des Methylphosphonsäureisopropylrestes an das aktive Zentrum des Enzyms ohne zusätzliche Verknüpfung

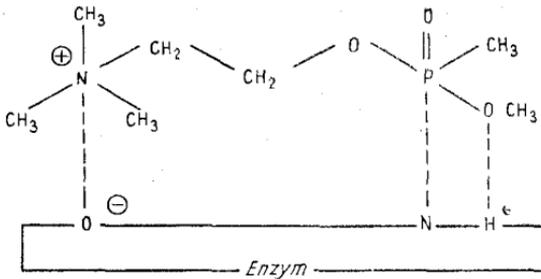


Bild 10 Anlagerung des Methoxymethylphosphonsäurecholinerests an das aktive Zentrum des Enzyms, analog dem Acetylcholin, das heißt ohne Ausbildung einer echten chemischen Bindung

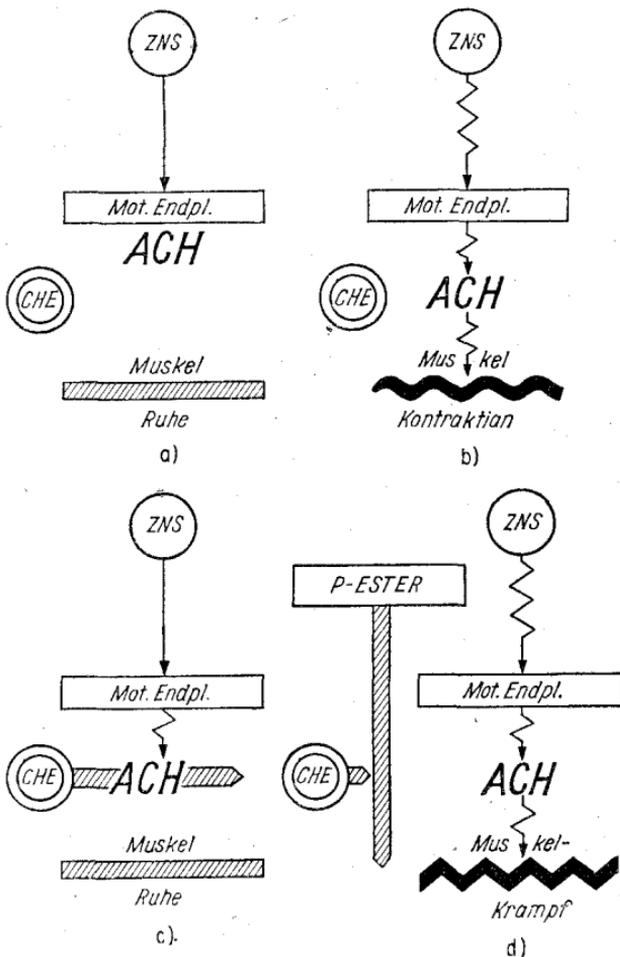


Bild 11 Schematische Darstellung der Acetylcholinwirkung (nach Stade)

- Ohne Erregung bleibt das Acetylcholin an der Endplatte → Muskel in Ruhe
- Bei Erregung erfolgt Freisetzung von Acetylcholin, das die Muskelkontraktion auslöst
- Innerhalb 1/1000 Sekunde wird das Acetylcholin durch das Ferment Cholinesterase gespalten. Deshalb geht der Muskel wieder in Ruhe
- Durch P-Ester wird das Ferment Cholinesterase zerstört. Das Acetylcholin erregt, da es nicht zerstört wird, den Muskel ständig → Krämpfe

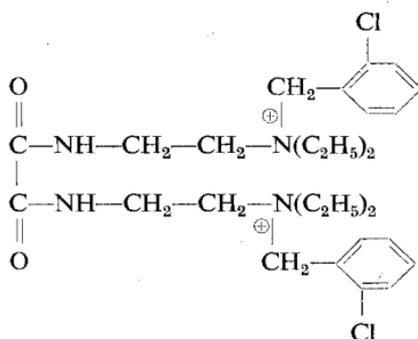
IX. Pharmakologische Möglichkeiten eines Schutzes der Cholinesterasen vor der Inhibition durch phosphororganische Verbindungen

Die Tatsache, daß man die Cholinesterasen vor der Vergiftung durch phosphororganische Verbindungen schützen kann, ist seit über zehn Jahren bekannt. Diesen prophylaktischen Maßnahmen zum Schutz vor der Inhibition kommt aber zunächst ein vorwiegend wissenschaftliches Interesse zu, da sich unter den anschließend zu besprechenden Stoffen kein Pharmakon befindet, das den Bedingungen der Klinik entspricht, abgesehen davon, daß nur in den seltensten Fällen eine rechtzeitige vorherige Applikation eines derartigen Schutzstoffs möglich sein dürfte. Der Weg zu Depotmedikamenten ist noch weit und die „Schutzimpfung“ mit spezifischen Schutzesterasen bleibt vorerst ein Wunschprogramm der Perspektivforschung.

Der am längsten bekannte Schutzstoff gegen die Inhibition der Cholinesterasen durch phosphororganische Gifte ist das Acetylcholin. Diese Tatsache ist nicht weiter verwunderlich, wenn man (unter Berücksichtigung der heute als ziemlich feststehend geltenden Vorstellung von der Art und Weise des Inhibitorvorgangs in den aktiven Zentren des Cholinesterasemoleküls) davon ausgeht, daß der phosphororganische Inhibitor im aktiven Zentrum des Ferments den Platz des eigentlich dorthin gehörenden Acetylcholins einnimmt. Ist nun aber dieser Platz bereits durch Acetylcholin (oder ein anderes Cholinderivat, wie etwa Acetyl- β -methylcholin oder Benzoylcholin) besetzt, dann wird dem Inhibitor-molekül nichts anderes übrigbleiben, als einen anderen Eiweißbaustein der Cholinesterase zu phosphorylieren, was natürlich dann zu keinen besonders signifikanten Auswirkungen auf das biochemische Geschehen führt.

Es ist beispielsweise möglich, durch vorherige Verabreichung von Acetylcholin die Cholinesterase vor der 100fachen tödlichen Dosis TEPP zu schützen. Gegebenenfalls erzielt man sogar noch Erfolge, wenn man das Acetylcholin und den Inhibi-

tor gleichzeitig verabfolgt. Auch gegen DFP und sogar gegen die besonders toxischen N-Methylcholininderivate *Hobbigers* läßt sich ein derartiger Schutz gewährleisten, aber trotzdem sind daraus keine praktischen Anwendungen ableitbar, da alle diese Versuche nur mit Inhibitorkonzentrationen und Inkubationszeiten durchführbar sind, die unter einer 100%igen Inhibition liegen beziehungsweise bei steigenden Inhibitorkonzentrationen (unterschiedlich für die jeweiligen phosphororganischen Verbindungen) den „Schutzwall“ mehr oder weniger schnell zusammenbrechen lassen. An weiteren Substanzen, die im pharmakologischen Test vor der Inhibition durch phosphororganische Gifte die Cholinesterase zu schützen vermögen, seien noch genannt: die Alkohole (z. B. Äthanol), einige Brenzkatechinderivate (in diesem Falle dürfte der Schutz vorwiegend auf der direkten chemischen Umsetzung mit dem Inhibitor beruhen), das Lokalanästhetikum Prokain (getestet mit Tabun!), ferner die als reversible Inhibitoren der Cholinesterase bekannten Alkaloide Eserin, Prostigmin, Neostigmin und ähnliche sowie das von *G. B. Koelle* ausführlich getestete, besonders gegen DFP-Inhibitoren wirksame Ambenonium-dihydrochlorid [chemisch: N,N'-Di-(2-diäthylaminoäthyl)-oxamid-di-2-chlorbenzylchlorid].



Ob und inwieweit es sinnvoll ist, Acetylcholinantagonisten wie Atropin und verwandte Verbindungen zur Prophylaxe einzu-

setzen, sowie die Fragestellung nach dem Erfolg einer prophylaktischen Verabreichung von Cholinesterasereaktivatoren (PAM u. a.) erörtern wir im Abschnitt über die praktischen therapeutischen Möglichkeiten. Weitere Einzelheiten sind der Literatur zu entnehmen.¹⁰⁹

Die Hinweise von *Mazur* und *Bodensky*, daß die körpereigene Entgiftung der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester wahrscheinlich mit gewissen, vornehmlich in der Leber vorkommenden Hydrolasen möglich ist, regte eine intensive Suche nach spezifischen Esterasen als mögliche Schutz- und Therapiestoffe bei Vergiftungen durch phosphororganische Kampfstoffe sowie Insektizide an. Die im Verlaufe dieser Untersuchung erzielten Ergebnisse bestätigten die Vermutungen von *Mazur* und *Bodensky*, jedoch scheiterte bisher eine praktische Verwertbarkeit der so hoffnungsvollen Versuchsergebnisse jahrelang an den noch unvollkommenen Methoden der Fermentpräparation und Anreicherung im technischen Maßstab.

Der interessierte Leser findet Einzelheiten über die Eigenschaften von Dialkylfluorphosphatasen und ihre Wirkungen gegenüber DFP, Tabun, Sarin, Soman und anderen phosphororganischen Giften sowie weitere Literaturhinweise in der aufschlußreichen Arbeit von *Cohen* und *Warringa* (Med.-biol. Institut des Forschungsrates für Nationale Verteidigung, Rijswijk, Niederlande).¹¹⁰

Wir werden uns den Fragen eines prophylaktischen Schutzes vor phosphororganischen Kampfstoffen bei der Erörterung der Ersten Hilfe und der therapeutischen Hinweise (Seite 374) nochmals kurz zuwenden.

Zunächst seien aber erst noch die pharmakologischen Möglichkeiten einer Reaktivierung inhibierter Cholinesterase zusammenfassend erörtert.

X. Die Reaktivierung inhibierter Cholinesterasen

Im Gegensatz zu den nicht durch chemische Hauptvalenzkräfte, sondern durch Nebenvalenzen oder adsorptive Kräfte an das aktive Enzymzentrum gebundenen „reversiblen“ Inhibitoren, wie Eserin oder Neostigmin, zählen die phosphororganischen Gifte in ihrer Mehrzahl zu den irreversiblen Inhibitoren. Eine durch derartige Phosphororganika blockierte Cholinesterase kann weder durch Dialyse noch durch Verdünnungseffekte und Waschen reaktiviert werden. Trotzdem wird auch eine derart phosphorylierte Esterase nach wochenlangem Stehen wieder aktiviert. Das heißt aber, der Phosphorylierungsprozeß kann (wenn auch in praktisch bedeutungslosem Umfange) als reversibel betrachtet werden. Diese Reaktivierung ist gleichbedeutend mit der Trennung der Hauptvalenzbindung zwischen der jeweiligen Phosphorylgruppierung und der esteratischen Seite des aktiven Enzymzentrums.

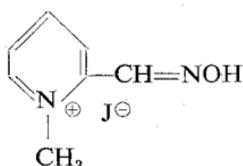
Es findet eine echte hydrolytische Spaltung statt. Diese Hydrolysereaktion entspricht in großen Zügen der auf Seite 295 bereits besprochenen Hydrolyse der Phosphorsäure- und Phosphonsäureester, das heißt, es findet ein Angriff des Wassers auf die Esterase-Phosphorylgruppierung statt, der auf Grund der nur schwach ausgeprägten Nukleophilität des H_2O -Moleküls äußerst langsam verläuft. Für eine derartige Reaktivierung sind die Struktur der jeweiligen Phosphorylgruppierung und natürlich die Besonderheiten der betreffenden Cholinesterase von ausschlaggebender Bedeutung. Gegebenenfalls spielen noch nicht näher bekannte Reaktivierungsfaktoren eine Rolle; vielleicht treten zusätzliche Esterasen vom Typ der vorerwähnten Dialkylfluorosphatasen in das fermentchemische Geschehen mit ein. Die nächsten Jahre werden hier wesentliche Erkenntnisse vermitteln.

Da wir uns schon auf den Seiten 295 bis 324 mit der Hydrolyse der Phosphorsäure- und Phosphonsäure, ihrer katalytischen Beeinflussung und der Wirkung verschiedener Reagen-

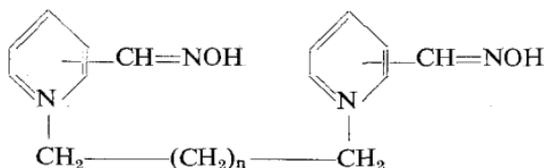
zien, die eine stärkere Nukleophilität als das Wasser aufweisen, eingehend befaßt haben, können wir an dieser Stelle auf eine Darstellung der verschiedenartigen Wege, die auf der Suche nach therapeutisch verwertbaren Reaktivatoren beschränkt worden sind, verzichten.

Die Entwicklung trat in ihr entscheidendes Stadium, als 1955 durch *Wilson und Ginsburg* in den USA, sowie unabhängig und nahezu gleichzeitig durch *Childs, Davies Green und Rutland* in England, die therapeutischen Eigenschaften des Pyridin-2-aldoxim-Methyljodids veröffentlicht wurden.¹¹¹

Die Verbindung ist seither unter der Kurzbezeichnung 2-PAM weltbekannt geworden.



PAM ist eine hellgelbe, wasserlösliche, gut kristallisierende Substanz, die bei 224°C schmilzt (weitere Eigenschaften siehe bei *Halse und Skogan*). Die Reaktivierungswirkung des 2-PAM wird jedoch, wie aus den 1958 erschienenen Veröffentlichungen *Hobbigers* und seiner Mitarbeiter einerseits sowie *Poziomek* und seiner Mitarbeiter andererseits hervorgeht, um ein Vielfaches durch gewisse Bis-pyridiniumbasen übertroffen.¹¹²



In der DDR sind 1959 derartige Bis-pyridiniumbasen von *E. Profft* und Mitarbeiter hergestellt worden.¹¹³

Wir verzichten mit voller Absicht auf die Besprechung der sehr umfangreichen Literatur über die zahlreichen Hydroxamsäure-

derivate und die Oxime, die allein oder in Kombination miteinander beziehungsweise in Kombination mit Acetylcholinantagonisten auf ihre Wirksamkeit gegenüber den Schädigungen durch phosphororganische Gifte an verschiedenen Tiergattungen getestet wurden. Soweit für die Klinik verwertbare Ergebnisse erzielt wurden, werden wir bei der Besprechung der praktischen therapeutischen Möglichkeiten noch darauf zurückkommen (Seite 374). Ansonsten verweisen wir den Leser auf die zusammenfassenden Darstellungen der Literatur, beispielsweise auf die Monographie von *O'Brien* (siehe Literaturanhang).

Die Kinetik des Reaktivierungsprozesses durch diese und andere Oxime sowie Hydroxamsäuren ist in umfassenden Arbeiten von *Davies* und *Green* sowie von *Green* und *Smith* aufgeklärt worden. Das Studium der Originalliteratur wird dringend empfohlen.¹¹⁴

Über den Reaktivierungsvorgang hat man noch keine kompletten Vorstellungen, jedoch scheint sich das PAM-Molekül (bzw. der jeweilige Reaktivator) zunächst an die anionische Seite des aktiven Cholinesterasezentrums anzulagern, um dann von dort aus die Phosphorylgruppierung vom aktiven Zentrum beziehungsweise der esteratischen Bindung zu verdrängen. Für den Erfolg dieses Reaktivierungsprozesses sind die sterischen Verhältnisse von entscheidender Bedeutung. So sind beispielsweise die diäthylphosphorylierten Gruppierungen um das 20- bis 100fache besser vom Ferment zu verdrängen als die entsprechende Diisopropylgruppierung.

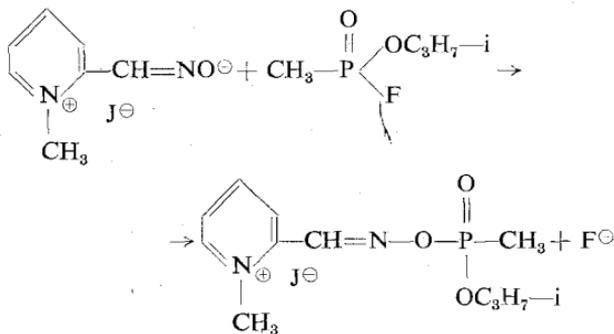
Für die Richtigkeit dieser Vorstellungen spricht auch die Tatsache, daß die durch Methylfluorosphosphonsäurecholinester inhibierte Cholinesterase durch PAM und verwandte Verbindungen nicht in praktisch verwertbarem Maße reaktiviert werden kann.

Daß Vergiftungen durch Verbindungen des Typs Ro 3-0422 mit PAM behoben werden können, steht zum eben Gesagten nicht im Widerspruch, denn hier besteht zwischen dem In-

hibitor und der Esterase keine Hauptvalenzbindung, das heißt, es müssen nur Nebervalenz- beziehungsweise Adsorptivbindungen gelöst werden.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß neuerdings PAM und verwandte Verbindungen zusätzlich interessant geworden sind durch die Feststellung, daß sie die durch Botulinusviren ausgelöste Cholinesterasehemmung gleichfalls zu reaktivieren vermögen. Unter den Aspekten der von imperialistischen Staaten propagierten kombinierten biologischen und chemischen Kriegführung kommt deshalb derartigen Medikamenten erhöhte Bedeutung zu.

Die weitere Entwicklung der Gegenmittelforschung kann nicht an der Tatsache vorübergehen, daß bei Verwendung von PAM-Verbindungen eine Wirkungsminderung, ja gegebenenfalls sogar toxische Nebenprozesse dadurch auftreten können, daß PAM und verwandte Verbindungen direkt mit dem phosphororganischen Inhibitor zu reagieren vermögen, zum Beispiel:¹¹⁵



Die sich hierbei bildenden Reaktionsprodukte sind, obwohl nicht mehr fluorhaltig, hochtoxische Verbindungen [LD₅₀ (Maus) 0,2 mg/kg]. Es wird also darauf ankommen, Reaktivatoren zu finden, die nicht schon vor der Entfaltung ihrer Wirksamkeit gegen das phosphorylierte Enzym durch den Inhibitor abgefangen und in das toxische Geschehen einbezogen werden können.

XI. Schutz- und Überwachungsmaßnahmen sowie Hinweise für die Erste Hilfe und Therapie bei Schädigungen durch phosphororganische Verbindungen

Den wirkungsvollsten Schutz im praktischen Umgang mit phosphororganischen Giften beziehungsweise bei der Anwendung dieser Substanzen als chemische Kampfstoffe stellen die vollkommen isolierende Schutzbekleidung oder zumindest die die Atemwege und die Augen vollständig schützende Schutzmaske und der dazugehörige Schutzhelm sowie die Schutzstrümpfe und Schutzhandschuhe dar. Man sollte daher stets beim geringsten Verdachtsmoment zur Vorsicht die Schutzmaske anlegen und mit den geeigneten Nachweisreagenzien und -geräten die Verdachtsmomente überprüfen.

Personen, die berufsgebunden mit phosphororganischen Giften ständigen Umgang haben (z. B. Schädlingsbekämpfer oder Arbeiter in Fabriken mit Insektizidproduktion), müssen *ständig* ärztlich überwacht und in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Hier kommt der regelmäßigen Bestimmung des Cholinesterasespiegels große Bedeutung zu, da bereits *vor* dem Auftreten erster Symptome der Abfall der Cholinesterasewerte registriert werden kann. Die einfachste und trotzdem hinreichende Bestimmung ist die der Serumcholinesterase. Allerdings ist zu beachten, daß Lebererkrankungen, allergische Erkrankungen, Schockzustände, Unterernährung und manch andere Funktionsstörungen den Cholinesterasewert beeinflussen können. Für die Routinebestimmung der Cholinesteraseaktivität sind zahlreiche Methoden ausgearbeitet worden. Die verbreitetsten Methoden sind die von *Ammon*, die verschiedentlich modifiziert wurden, und die von *Michel*. Eine gute Übersicht über die gebräuchlichsten Bestimmungsmethoden geben *Aldridge* und *Davies*.¹¹⁶ Für die Schnellbestimmung beziehungsweise für Routinekontrollen haben sich in letzter Zeit Cholinesterase-Testpapiere eingebürgert (z. B. Acholest-Papier, Hersteller: Österreichische Stickstoffwerke, Linz).

Zu beachten ist, daß die Wiederherstellung der ursprünglichen Cholinesteraseaktivität nach überstandener akuter Vergiftung etwa 2 Monate dauert. In diesem Zeitraum darf der Geschädigte unter keinem Umständen erneuten Kontakt mit toxischen Phosphorderivaten haben.

Jeder, der eine akute Vergiftung mit phosphororganischen Substanzen überlebt hat, bedarf noch mehrere Wochen, eventuell sogar über Monate hin, regelmäßiger ärztlicher Kontrolle und vor allem neurologischer Überwachung.

Zu den Maßnahmen der Ersten Hilfe ist folgendes zu bemerken. Jeder der in die Gefahr der Einwirkung phosphororganischer Gifte, sei es als Insektizide oder als Kampfstoffe, kommen kann, muß stets 3 oder 4 Atropinspritzen griffbereit bei sich tragen. Es gibt dafür heute kleine Plastik- oder Weichmetallbehälter mit angearbeiteter Kanüle, die die sofortige Injektion von 2 mg Atropin (in 0,1%iger Lösung) ermöglichen. Ein Geschädigter kann sich mit 3 oder 4 derartigen Injektionen in Abständen von einer halben bis zu einer Stunde so lange selbst versorgen, bis auch unter ungünstigen Umständen ein Arzt zur Stelle ist. Der Arzt wird die Atropininjektionen so lange fortsetzen, bis die Symptome (die periodisch wiederkehren können) abklingen und sich erste Zeichen einer Atropinisierung einstellen. In der Literatur sind Fälle beschrieben, bei denen innerhalb von 5 Stunden 70 mg Atropin verabreicht wurden.¹¹⁷ Diese Dosen sind erstaunlich, wenn man die Giftigkeit des Atropins bedenkt.¹¹⁸ Die Frage nach der prophylaktischen Verabfolgung von Atropin im Stadium einer generellen Gefahr kann nicht bindend beantwortet werden. Die Literaturangaben sind äußerst widersprüchlich und es muß daher zu größter Zurückhaltung geraten werden.

Soweit es die örtlichen Verhältnisse erlauben, sollte man die Atropinbehandlung mit einer Sauerstoffbeatmung verbinden. Im Falle hochgradiger Vergiftung muß die Beatmung vorangestellt werden, da bei akutem Sauerstoffmangel das Herz im Falle hoher Atropingaben der Vaguskontrolle entzogen wird

und es zu irreversiblen Herzkammerflimmern kommen kann.*

Es ist unter allen Umständen dringend angezeigt, die Atropinbehandlung mit einer medikamentösen Stützung des Kreislaufs zu verbinden (Adrenalin, Ephedrin, Kordiamin usw.).

Gelegentlich wird in der Literatur auf die Möglichkeit hingewiesen, für den Kriegs- und Katastrophenfall größere Menschengruppen mit leichten Vergiftungssymptomen dadurch zu versorgen, daß man entweder Atropinzigaretten rauchen läßt oder in großen Zelten Atropinaerosole zur Einwirkung bringt. Uns erscheinen diese Vorschläge mehr als fraglich, denn die Vergiftungsgrade dürften zu unterschiedlich sein und damit die Dosierung problematisch. Man sollte ferner nicht verkennen, daß bei diesen Vergiftungen durch phosphororganische Kampfstoffe ein ausgeprägtes Angstsyndrom im Vordergrund der Wirkungen steht. Ob unter diesen Umständen die Vergifteten in der Lage sein werden, eine Zigarette zu rauchen (falls sie überhaupt Raucher sind!) oder in einer großen Gruppe Mitvergifteter die nötige Disziplin zur ruhigen Inhalation des Atropinaerosols aufzubringen, erscheint äußerst zweifelhaft.

Auf Seite 342 haben wir einen Vergiftungsfall zitiert, bei dem sich die Betroffenen in Kenntnis der Zusammenhänge nicht mit Atropin, sondern nur mit dem als echtes Antidot wirkenden PAM erfolgreich behandelt haben.

Im Falle akuter Gefährdung muß natürlich PAM i. v. injiziert werden, jedoch haben schon *Namba* und *Hiraki*¹¹⁹ über die Möglichkeit der oralen PAM-Gabe berichtet.

Über die erfolgreiche Anwendung des PAM und verwandter Oxime ist in den letzten Jahren in großem Umfange berichtet worden. Es sei hier auf die bereits zitierte Arbeit von *Erdmann* verwiesen; dort und in den in der Fußnote zitierten Arbeiten findet der Leser wertvolle Literaturhinweise.

Wirklich wirkungsvoll und bei schweren Phosphorsäureester-

* Bei der Beatmung muß sehr darauf geachtet werden, daß der Sekretabfluß gewährleistet ist!

vergiftungen lebensrettend erweist sich die kombinierte Verabfolgung von Atropin und PAM, wie sie bereits 1957 von *H. Klewitz* vorgeschlagen¹²⁰ und inzwischen vielfach bestätigt wurde.¹²¹

Der Verfasser fühlt sich nicht hinreichend kompetent, detaillierte Hinweise auf die ärztlichen Behandlungsmethoden für Phosphorsäureesterschädigungen zu geben. Es sei deshalb auf zwei ausgezeichnete deutschsprachliche Zusammenfassungen der Behandlungsrichtlinien, die unmittelbar in der ärztlichen Praxis genutzt werden können, nachdrücklich hingewiesen. Es sind dies einmal die Ausführungen in der schon mehrfach zitierten Monographie von *S. Moeschlin* sowie die Arbeit von *M. Ciresa* und *F. Gabl*.¹²²

Auch in der Monographie von *S. M. Golikow* und *W. U. Rosengart* (siehe Literaturhinweise am Schluß des Buches) finden sich wertvolle Hinweise auf die Behandlung Phosphorsäureester-geschädigter.

Stellt man abschließend die Frage nach den Entwicklungstendenzen der Therapie phosphororganischer Schädigungen, so kann man an Hand der Literatur einschätzen, daß der Schaffung wirksamer Schutz- und Entgiftungssalben sowie der Entwicklung prophylaktischer, möglichst oral anzuwendender Gegenmittelkombinationen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden wird.¹²³

Weiterhin wird man zahlreiche bereits bekannte Pharmaka und ihre Kombination miteinander erproben, um dem universellen Antidot möglichst nahe zu kommen.¹²⁴ Weitere Entwicklungsmöglichkeiten sind auch in der Suche nach noch wirkungsvolleren Acetylcholinantagonisten und ihrer möglichen Kombination mit neuen Reaktivatoren zu sehen.¹²⁵

Wenn auch der weitere Ausbau des chemischen Pflanzenschutzes und der Schädlingsbekämpfung immer neue Anstrengungen auf dem Gebiet der Gegenmittelforschung und der praktischen Therapie der Phosphorsäureesterschädigungen erforderlich machen wird, so möge es doch den vereinten Anstrengungen

aller vernünftigen Menschen gelingen, die verbrecherische Anwendung phosphororganischer Kampfstoffe zu verhindern, damit nicht eines Tages ganze Städte und Kreise als riesige Behandlungszentren eingerichtet werden müssen.

C. Schlußbetrachtungen:

Entwicklungstendenzen auf dem Gebiet der militärisch bedeutsamen Gifte und allgemeiner Ausblick

Wenn wir am Schluß dieses Buches über synthetische Gifte die Frage nach den Entwicklungstendenzen der militärisch bedeutsamen Gifte aufwerfen, wird sicherlich von manchem Leser die berechtigte Zusatzfrage gestellt werden, ob denn im Zeitalter der Kernwaffen den chemischen Mitteln und damit vor allem den Kampfstoffen überhaupt noch eine ernst zu nehmende Bedeutung zukommt. Leider muß man diese Frage nicht nur bejahen, sondern damit sogleich die eindringliche Warnung verbinden, die Größe dieser Gefahr nicht zu unterschätzen. Nicht umsonst fordert die Regierung der Sowjetunion im Namen der friedliebenden Menschen der Welt das bedingungslose Verbot *aller* Massenvernichtungsmittel, das heißt der chemischen und biologischen Mittel und der Kernwaffen.

M. M. Dubinin hat 1959 als Vertreter der UdSSR auf der Pugwash-Konferenz über die biologische und chemische Kriegführung sehr nüchtern die Möglichkeiten der chemischen Kriegführung eingeschätzt und ist dabei zu der Feststellung gelangt, daß die von den modernen chemischen Kampfstoffen ausgehenden Gefahren denen von Kernwaffen mittleren Kalibers durchaus entsprechen.¹²⁶ Man braucht nicht unbedingt den Sensationsmeldungen über neue Todesgase und den „Rechtfertigungen“ der Giftkriegführung in westlichen Presseorganen nachzugehen, sondern kann dem Urteil ernst zu nehmender

Wissenschaftler und verantwortungsbewußter Staatsmänner glauben, wenn man die bestehenden Gefahren eines chemischen Krieges beurteilt.

Verfolgt man an Hand der öffentlichen wissenschaftlichen Literatur die Entwicklungstendenzen der militärisch bedeutsamen Gifte, so kann man mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit annehmen, daß das Gebiet der phosphororganischen Verbindungen enorm ausgebaut worden ist und hier neue militärisch verwertbare Ergebnisse erzielt wurden. Wenn man vorerst auch nicht so konkret wie im Falle des Tabuns, Sarins und Somans, die neuen Giftstoffe mit Namen, Eigenschaften und Wirkungen beschreiben kann, gilt es doch als sicher, daß zwei Richtungen der phosphororganischen Giftstoffe besonders zu berücksichtigen sind. Dies ist erstens die sich von den *Tammelinschen* Estern ableitende Entwicklungsrichtung, die zu Verbindungen mit extremer Toxizität und hoher (vor allem auch perkutaner) Resorptionsfähigkeit führt. Die andere Entwicklungsrichtung orientiert sich auf die vor Jahren nur ungenügend beachteten, inzwischen aber problematisch gewordenen psychotoxischen Nebenwirkungen phosphororganischer Giftstoffe, das heißt auf solche Vertreter dieser Verbindungsklasse, bei denen die psychotoxische Wirkung die letale Wirkung weit übertrifft und so die Möglichkeit schafft, industriell leicht zugängliche Substanzen zur Erzeugung zeitbegrenzten Irreseins militärisch nutzbar zu machen.

Daneben wird in den Entwicklungsstätten imperialistischer Staaten sehr viel Mühe aufgewandt, den potentiellen chemischen Angriffsmitteln für den Einsatz an der Front eine Auswahl hochwirksamer Giftstoffe für den begrenzten Einsatz im gegnerischen Hinterland zur Seite zu stellen. Derartige Sabotagegifte werden in der Zukunft das besondere Interesse aller mit der Abwehr Beauftragten beanspruchen. In diesem Buch haben wir bereits in den Fluoracetaten eine Verbindungsklasse kennengelernt, die auf Grund ihrer Eigenschaften einen Einsatz zu Sabotagezwecken, vor allem gegen das Nutzvieh, möglich ma-

chen. Auch unter den phosphororganischen Giften gibt es geeignete Sabotagemittel.

Nachfolgend wollen wir die Aufmerksamkeit auf weitere Giftstoffe lenken, deren Einsatz als Sabotagemittel möglich erscheint. Es wurde bereits erwähnt, daß die psychotoxisch wirkenden Phosphororganika erhöhtes Interesse beanspruchen. Liest man das US Armed Forces Chemical Journal, die Zeitschrift der chemischen Truppen der USA, so erfährt man, daß ganz generell Psychogifte das vorrangige Interesse führender amerikanischer Militärs beanspruchen,¹²⁷ wenn auch vorerst noch nicht unter dem Gesichtspunkt des großangelegten Fronteinsatzes, so doch zu begrenzten Sabotagezwecken.

Es ist keine Neuigkeit, daß chemische Substanzen zur moralischen Vernichtung und zur Untergrabung der Gesundheit gegen Ahnungslose eingesetzt wurden und noch werden. Allgemein bekannt ist, daß die europäischen Kolonisatoren in der Geschichte Amerikas mit dem „Feuerwasser“, also dem Alkohol, die Indianer weit vernichtender geschlagen haben als durch ihre Waffen. Der Einsatz des Opiums in der kolonialen Ausbeutung Chinas und der bewußt gelenkte Vertrieb anderer Rauschgifte, beispielsweise in den Südstaaten Amerikas, sind geschichtliche Tatsachen einer verwerflichen imperialistischen Politik. Solche Substanzen, die den Menschen zu von ihm selbst unkontrollierbaren Handlungen verleiten, nicht nur im kalten Krieg der Kolonisatoren, sondern auch für die offene militärische Aggression einzusetzen, wird schon seit Jahrzehnten erwogen, ohne bis vor kurzem die wissenschaftlich-technischen Möglichkeiten zu kennen. Bereits im Oktober 1919 äußerte der amerikanische Oberst *Roberts* anlässlich einer Kampfstoffausstellung in Chicago, daß die „ideale Kriegsart“ der chemische Krieg sei, „wobei das verwendete Gas wie eine empfindungsunterbindende Substanz wirken würde, und zwar so lange, daß man genügend Zeit zur Gefangennahme des Feindes hat. Danach soll er dann wieder zur Vernunft gebracht werden. Hierbei wäre nichts Unmenschliches...“¹²⁸

Diese Betonung der „Menschlichkeit“ solcher Waffen steht auch heute wieder im Mittelpunkt gefühlsselliger Erklärungen hoher amerikanischer Militärs wie der Generale *Trudeau*, *Schomburg*, *Creasy* und *Stubbs*. Wir können uns die wörtlichen Zitate schenken. Die Versicherung der „Menschlichkeit“ ihrer „Befreiungsaktionen“ ist vom wissenschaftlichen Standpunkt verbrecherisch und politisch dumm.

Welche Einschätzung läßt sich im Rahmen der hier zur Debatte stehenden Problematik über psychoaktive Giftstoffe geben? Der Bedeutung entsprechend sei hier eine zusammenfassende Darstellung eingefügt.

Aus fast allen Kulturepochen ist uns überliefert, daß die Beeinflussung psychischer Funktionen durch chemische Mittel für kultische Handlungen, religiöse Zeremonien und zu Heilzwecken in verbrecherischer und selbstzerstörender Absicht eine beachtliche Rolle gespielt hat. Aber erst in den letzten beiden Jahrzehnten ist die bewußte Veränderung geistiger Funktionen durch chemische Mittel auf wissenschaftliche Weise gelungen und hat medizinisch hoffnungsvolle Ausblicke eröffnet. Denken wir hierbei nur an die große Möglichkeit der Behandlung beziehungsweise Heilung geistesgestörter Kranker sowie an die zu erwartenden Versuchsergebnisse im Rahmen der Grundlagenforschung über die Nerventätigkeit des Menschen und der Tiere.

Wenn wir zunächst von den militärischen Konsequenzen absehen, die dieser neue Zweig der Wissenschaft mit sich gebracht hat, so hat sich bereits heute in den kapitalistischen Staaten ein erschreckender Mißbrauch neuer psychoaktiver Medikamente ausgebreitet, ausgelöst durch gewissenlose Geschäftemacher im Arztkittel. Mit schillernden Versprechungen „innere Ruhe“, „Glückseligkeit“, „Ausgeglichenheit“ usw. zu erzeugen, wurden die „happy pills“ das große Geschäft für „Ärzte“ und pharmazeutische Industrien, ungeachtet der Tatsache, daß die rauschgiftverwandten Wirkungen der neuen Medikamente eine große Suchtgefahr in sich bergen. In der Flut der auf den Markt ge-

worfenen Medikamente findet sich heute der Arzt, der Pharmakologe und der Chemiker nur noch mit Mühe durch. Willkürliche Gruppierungen in Ataraktika, Tranquilizier, Antiphobika, Neuroleptika, Neuroplegika, Phrenopraktika usw. ändern daran nichts, da je nach Intensität der Wirkung und Dosierung die psychisch aktiven Stoffe fast allen Gruppen zugeordnet werden können.

In der Klinik und Therapie werden heute alle diese psychoaktiven Substanzen unter Bezug auf ihr morphologisches Substrat, das Nervensystem, als Psychopharmaka oder phrenotrope Pharmaka zusammengefaßt. Die Chemiker und die Toxikologen, die sich für diese Substanzen weniger wegen ihrer therapeutischen Möglichkeiten als vielmehr im Hinblick auf gewollte oder zu verhütende Schädigungen interessieren, sprechen heute von der Psychochemie und den Psychogiften. Nun kann man als Psychogifte schlechthin alle die Giftstoffe bezeichnen, die in ihren Wirkungen auf das Nervensystem außer motorischen Schädigungen abnormale Gefühlserregungen bis zum Irresein und zur Tobsucht hervorzurufen vermögen. In einer solchen allgemeinen Formulierung ist beispielsweise das Bleitetraäthyl auch ein Psychogift. Im engeren Sinne versteht man jedoch heute unter Psychogiften solche Chemikalien, die bei normalen Menschen experimentell auslösbare geistige Störungen, sogenannte „Modellpsychosen“, auszulösen vermögen, ohne daß primär signifikante Organschädigungen gesetzt werden. Eine der hervorstechendsten Eigenschaften der Mehrzahl solcher Psychogifte ist die Erzeugung von Halluzinationen optischer oder akustischer Natur, weshalb auch häufig von Halluzinogenen gesprochen wird.

Bevor die wichtigsten Halluzinogene und andere Psychogifte hinsichtlich ihrer Chemie und Pharmakologie besprochen werden, sollen die psychischen Hauptwirkungen psychoaktiver Substanzen kurz behandelt werden, damit wir die Einordnung der Psychogifte und ihrer jeweiligen pharmakologischen Gegenspieler besser vornehmen können.

Wir lehnen uns hier an die von *Friesewinkel* und *Stach* gegebene Unterteilung der hauptsächlich psychischen Wirkungsrichtungen an, die im Bild 12 eine einprägsame Darstellung erfährt. Folgende Erläuterungen sind hierzu notwendig:

- a) *Tranquilisierende* Stoffe erzeugen Gleichmut bis zur Gleichgültigkeit und Apathie. Dabei kann es bis zur Ausschaltung des Gewissens und jeglicher ethischer Einflüsse kommen. Im Anfangsstadium erfolgt eine gewisse Bewußtseinseingung. Schlaferzeugende oder bewußtseinstrübende Eigenschaften haben diese Substanzen nicht.
- b) *Depressionierende* Stoffe dämpfen die Stimmung und machen gegen äußere Reize gleichgültig. Hinzu kommt Bewegungsarmut. Die Entschlußfähigkeit wird verlangsamt oder aufgehoben. Bewußtseinstrübung erfolgt nicht.
- c) *Sedierende* Stoffe wirken beruhigend, einschläfernd. Bewegungsabläufe werden gedämpft, der Bewußtseinsgrad herabgesetzt.
- d) *Antriebsdämpfende* Stoffe verlangsamen die psychische Triebkraft und mindern die psychische Anpassungsfähigkeit. Sie führen zu Haltlosigkeit und Interesselosigkeit. Die Ausdrucksbewegungen werden unnatürlich.
- e) *Halluzinogenisierende* Stoffe stören das normale Intuitieren. Das unmittelbare Erleben und damit die Stimmung wird extrem gesteigert und bei gleichzeitiger Dämpfung der Empfindungen, insbesondere der Sinnesempfindungen. Das Bewußtsein kann eingeschränkt oder auch ausgeschaltet sein. Der Sinn für das Konkrete geht weitgehend verloren. Dinge werden für Wirklichkeit gehalten, ohne daß die durch solche Stoffe erzeugten Sinneseindrücke auf einen entsprechenden äußeren Reiz zurückgehen.
- f) *Euphorisierende* Stoffe erzeugen ein sachlich unbegründetes Glücksgefühl mit starkem Lustcharakter. Dies kann sich auf Ausdruck, Bewegung und Antrieb sowie Willensintention übertragen.

g) *Exzitierende* Stoffe erzeugen einen persönlichkeitsfremden Tatendrang. Allgemeine Triebhaftigkeit ohne objektiven Umweltsbezug sind zu beobachten. Die Unternehmungslust ist unsicher und ziellos, so daß sie meist ohne Nutzleistung einhergeht.

h) *Antriebssteigernde* Stoffe steigern die hypothetische Triebkraft beziehungsweise die psychische Energie; damit wird die Belastbarkeit größer und die Anpassungsreaktionen an bestimmte Umweltfaktoren werden verbessert.

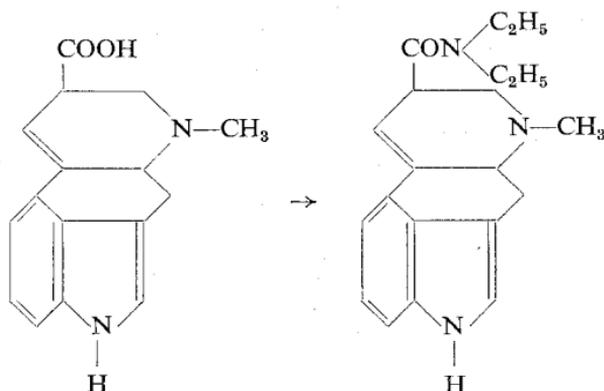
Zur Erläuterung des Bildes 12 ist noch folgendes notwendig: Außerhalb des äußeren Kreises stehen die Naturstoffe (Drogen). Im inneren, kleinen Kreis sind chemisch einheitliche Stoffgruppen angezeigt, deren Hauptwirkung nicht konstant ist, weil diese von der Dosis und der Empfindlichkeit abhängig sind. Im dazwischenliegenden Kreis sind Substanzen aufgeführt, die hinsichtlich der psychischen Wirkung als auch chemisch-strukturell eine annähernde Übereinstimmung zeigen.

Die psychischen Wirkungen können in dem angegebenen Uhrzeigersinn wechseln.

Eine eingehende Erörterung der im Bild 12 eingezeichneten Verbindungsklassen beschränken wir auf die ausgesprochenen Psychogifte, das heißt, wir müssen in diesem Rahmen auf eine Behandlung der vorwiegend als Pharmaka interessierenden Verbindungen verzichten.¹²⁹

Bild 12 verdeutlicht, wie viele Substanzgruppen mit gemeinsamer oder verwandter biologischer Wirkung den Gesamtkomplex psychopharmakologischer Stoffe ausmachen; neben Indolderivaten, Phenothiazien, Carbamaten, Xanthinen, Benzhydrolverbindungen finden sich Phenyläthylamine, Barbiturate und INH-Derivate. Da der Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und psychopharmakologischer Wirkung nur in wenigen Einzelfällen bekannt ist, muß die Untergliederung der Substanzen vorerst nach den pharmakologischen Wirkungen erfolgen. Nachstehend sollen einige der wichtigsten Psychogifte eingehender beschrieben werden.

Zu den wohl interessantesten Psychogiften zählt das *Diäthylamid der d-Lysergsäure (LSD)*, für das 1954 *R. B. Woodward* und Mitarbeiter den Weg der Totalsynthese fanden, das aber zur Zeit noch wirtschaftlicher auf teilsynthetischem Wege durch Amidierung der Lysergsäure, die ihrerseits aus Mutterkornalkaloiden darstellbar ist, gewonnen wird:



Das LSD ist eine kristalline Substanz, die bei 83°C unter Zersetzung schmilzt. In Form des weinsauren Salzes ist das LSD wasserlöslich (Schmelzpunkt des d-LSD-Tartrats 198 bis 200°C). Die psychotrope Wirkung des LSD wurde bereits 1943 von *A. Hofmann* und *A. Stoll* im Forschungslabor der Sandoz in Basel entdeckt.¹³⁰

Die Pharmakologie des LSD wurde von *E. Rothlin* und anderen eingehend untersucht.¹³¹ Bereits 0,5 bis 1 µg/kg stellt beim normalen Menschen die wirksame orale Dosis dar. In umfangreichen Versuchen am Menschen konnte gezeigt werden, daß 20 bis 50 µg der eingeatmeten oder verschluckten Substanz alle charakteristischen psychotischen Symptome auslöst. Man bedenke, daß diese praktisch unwägbare Menge zu so deutlichen Symptomen führt, wie sie von dem wirkungsverwandten Meskalin erst in der zehntausendfachen Dosis erzeugt werden; dabei galt bis zur Entdeckung des LSD das Meskalin als eines der wirksamsten Rauschgifte. Im Vergleich zur wirksamen Dosis

liegt die letale Dosis sehr hoch. Die LD_{50} i.v. für das Kaninchen wird mit 0,3 mg/kg, für die Ratte mit 16,5 mg/kg und für die Maus mit 46 mg/kg angegeben. Als Vergiftungssymptome gelten Mydriasis, Aufrichten der Haare, Erbrechen, Speichelfluß, gesteigerte Reflexaktivität, Ataxie, krampfartige Parese, Exitus durch Atemstillstand. Weitaus wichtiger für die Praxis sind aber die halluzinogenen Wirkungen, die durch die oben genannten Spuren Mengen ausgelöst werden. Im wesentlichen handelt es sich um Wahrnehmungsstörungen, Euphorie, optische und akustische Halluzinationen, Aufgabe der Persönlichkeit und zeitweise Depressionen. Das Bild einer solchen Modellpsychose ähnelt dem, wie es bei Schizophrenen zu beobachten ist. Die Dauer einer derartigen Psychose beträgt 5 bis 12 Stunden. Eine kumulative Wirkung wurde nicht festgestellt und damit auch keine Toleranz. Wie der echte Irrsinn können auch die LSD-Psychosen durch Reserpin oder Chlorpromazin unterdrückt werden. Als spezifisches Antidot gilt das Frenquel (α -[4-Piperidyl]-benzhydrol).

Sehr eindrucksvolle Beschreibungen der durch LSD erzeugten Modellpsychose findet der interessierte Leser außer in den schon zitierten Arbeiten von *W.A. Stoll* und *A.M. Becker* vor allem bei *L. Matéfi*¹³² und in den Arbeiten von *J. Roubiček*.¹³³ Verständlicherweise wurde eine ganze Reihe von Lysergsäurederivaten auf ihre psychotoxischen Eigenschaften getestet. Aktiver Verbindungen als das LSD wurden nicht gefunden, jedoch bewirkt beispielsweise das *d-Lysergsäureäthylamid (LAE)* in einer zehnfach höheren Dosierung gleichfalls schizophrenieverwandte Zustände, wobei die Sinnestäuschungen nicht so ausgeprägt sind, dagegen die Willenslähmung offenkundiger ist. Das *d-Lysergsäuremorpholid (LSM)* führt bei einer um ein Drittel höherer Dosis ebenfalls zu LSD-artigen Psychosen. Im selben Sinne wirken auch verschiedene Lysergsäurecycloalkylamine.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus des LSD ist mit Sicherheit vorerst nur bekannt, daß ein äußerst sensitiver Antagonis-

mus des LSD zum Serotonin (5-Hydroxytryptamin) besteht.¹³⁴ Man nimmt an, daß von noch unbekanntem Akzeptoren LSD infolge seiner „Ähnlichkeit“ das Serotonin aus seinem Funktionsbereich verdrängt, ohne es aber in seinen Funktionen bei der Übertragung von nervösen Impulsen im Zentralnervensystem tatsächlich ersetzen zu können. Gleichzeitig hemmt das LSD das Ferment Aminoxydase und damit den Abbau des Serotonins.¹³⁵ Die Erhöhung des Serotoninspiegels im Zentralnervensystem führt zu psychischen Störungen, wie unabhängig von den LSD-Versuchen bei der Untersuchung der Schizophrenie gefunden wurde. Da Reserpin den Serotoninspiegel herabzusetzen ermöglicht, sind, wie schon erwähnt, Reserpin sowie Chlorpromazin Gegenmittel bei LSD-Einwirkungen. Reserpin wirkt andererseits auch auf Adrenalin, das in das halluzinogen wirksame Adrenochrom übergehen kann.

Da Adrenalin, wie auch Serotonin und Acetylcholin, als synaptische Überträgersubstanz der Nervenimpulse eine bedeutsame Rolle spielt, deuten sich hier Zusammenhänge an, die aufzuklären man sich gegenwärtig intensiv bemüht.¹³⁶ Gleichfalls als Halluzinogen wirkt, wenn auch erst bei beträchtlich höheren Konzentrationen, das schon vor Jahrhunderten bei südamerikanischen Indianerstämmen bekannte und 1919 von *E. Späth* synthetisierte, technisch heute leicht zugängliche Meskalin (3,4,5-Trimethoxyphenyläthylamin). Es kann aus Gallussaldehydtrimethyläther mit Nitromethan und Reduktion des dabei entstehenden Trimethoxy- ω -nitrostyrols dargestellt werden. Meskalin ist ein Öl, im hochreinem Zustand kristallisiert es bei 35 bis 36°C, der Siedepunkt beträgt 180°C. In Form seiner Salze (Hydrochlorid Sulfat und andere) kristallisiert es sehr gut. Ähnlich dem LSD zeigt sich bei oraler Aufnahme (~ 100 mg) eine schizophrenieähnliche Symptomatik, die allerdings durch vegetative Störungen eingeleitet wird.¹³⁷

Dem Meskalin chemisch nahe verwandt ist das 3,4,5-Trimethoxyphenylaminopropan (TMA). Es ist das Trimethoxyhomologe des Benzedrins. Es erzeugt in geringerer Menge als Meska-

lin eine Modellpsychose von etwa siebenstündiger Dauer. Neben den Halluzinationen tritt Cyanopsie auf. *A. Ahmed* und Mitarbeiter haben vor zwei Jahren einige Aminoalkohole mit tremorerzeugenden Eigenschaften entdeckt, die jedoch an das noch zu besprechende Tremorin in der Intensität der Wirkung nicht heranreichen.

Eine Übersicht über wichtige Phenyläthylaminderivate gibt die Tabelle 24.

Ein in der Grundstruktur (Indolkern) dem LSD verwandtes Psychogift ist das N,N'-Dimethyltryptamin (DMT). Es ist ein ausgesprochenes Halluzinogen, wobei eine rasche Folge von Lustzuständen mit Angstanfällen auftritt. Die wirksame Dosis liegt mit etwa 70 mg für einen normalen Menschen relativ hoch.¹³⁸ Das N,N'-Dimethyltryptamin steht in engster struktureller Beziehung zum Bufotenin und zum Serotonin.

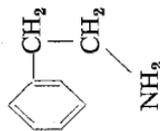
In der Tabelle 25 sind die wichtigsten Halluzinogene mit Indolstruktur zusammengestellt. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeit von *A. Cerletti* über „Vorkommen und Bedeutung der Indolstruktur“ hingewiesen.¹³⁹

Schließlich sei noch das Psilocybin erwähnt, da es als Indolphosphorsäureesterderivat rein chemisch eine Brücke zwischen den als Nervengifte bekannten organischen Phosphorsäureestern und den Indolabkömmlingen darstellt.¹⁴⁰ Nach Einnahme von 4 bis 8 mg treten charakteristische psychische Veränderungen auf, die, ähnlich wie nach Meskalin, Empfindungen körperlicher Entspannung hervorrufen. Die Vorgänge der Außenwelt verlieren an Bedeutung, die Gesichter der Menschen werden mit verändertem Ausdruck vom Intoxitierten wahrgenommen, bei Schließen der Augen treten Farbhalluzinationen auf, das Bewußtsein bleibt fast völlig erhalten.

Auf der Suche nach Substanzen mit anticholinergischen Eigenschaften waren *J.H. Biel* und Mitarbeiter auf die Piperidylbenzilate gestoßen.¹⁴¹ Diese Piperidylbenzilate verursachen für die therapeutische Verwendung unerwünschte Nebenwirkungen (starke Halluzinationen). 1958 stießen *L.G. Abood*, *A.M. Ost-*



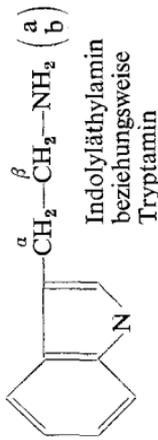
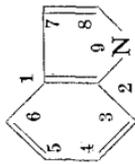
beziehungsweise in anderer Schreibweise:



4—OH	→ Tyramin
4—OH	→ Hordenin
a—CH ₃ b—CH ₃	
3—OCH ₃ 4—OCH ₃ 5—OCH ₃	→ Meskalin
4—OH	→ Adrenalin
4—OH	
α—OH	
a—CH ₃	
α—OH	→ Ephedrin
β—CH ₃ a—CH ₃	
β—CH ₃ α—CH ₃	→ Perivitin
β—CH ₃	→ Benzedrin (bzw. Amphetamin)
β—CH ₃ 3—OCH ₃ 4—OCH ₃ 5—OCH ₃	→ TMA
4—OH	→ Sympatol
α—OH α—CH ₃	

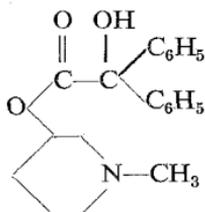
Tabelle 25

5—OH	→ Hydroxytryptamin (Serotonin)
5—OH β—COOH	→ Hydroxytryptophen
5—OH a—CH ₃ b—CH ₃	→ Bufotenin
a—CH ₃ b—CH ₃	→ DMT
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{6—O—P} \\ / \quad \backslash \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	→ Psilocybin
a—CH ₃ b—CH ₃	
4=O 5=O 7—OH 9—CH ₃	→ Adrenochrom



field und J.H. Biel auf die extrem starken Halluzinogene aus der Reihe des N-Methyl-3-piperidylbenzilats und seiner Derivate.¹⁴² Bereits Dosen von 5 mg je Versuchsperson erzeugen optische und akustische Halluzinationen und Wahnvorstellungen; das Gefühlsleben wird rapid verändert und durchläuft Phasen des Unbehagens bis zu starkem Entsetzen. Erhöht sich die Dosis auf 10 mg je Person, geht für einige Stunden der Umweltkontakt völlig verloren und dramatische Halluzinationen treten auf. Die Substanzen sind in mancher Hinsicht interessanter als LSD, und vor allem sind sie relativ leicht industriell in großer Menge herzustellen.

So wird N-Methyl-3-piperidylbenzilat durch Umsetzung von N-Methyl-3-oxypiperidin mit Benzilsäuremethylester in Gegenwart von Natriumbicarbonat in siedendem Heptan hergestellt.



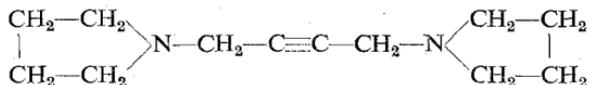
Durch Ersatz einer Phenyl- durch eine Cyclohexyl- oder Cyclopentylgruppe in den Piperidylbenzilsäureestern (PBE) kann eine weitere Steigerung psychoaktiver Wirksamkeit erfolgen.

Der weiteren Entwicklung auf diesem Gebiet ist militärtoxikologisch erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken.

Ohne chemischen Bezug zu den vorgenannten Verbindungen sind die nachfolgenden Psychogifte, die nach westdeutschen Angaben im Arsenal der militärisch bedeutsamen Psychogifte der USA vermutet werden. Die in der westlichen Literatur anzutreffende Bezeichnung „Angstgase“ für diese Verbindungen ist fachlich und sachlich als falsch abzulehnen.

Besonderes Interesse beansprucht hier das Tremorin, chemisch 1,4-Dipyrrolidin-2-butin. Die Verbindung wurde 1956 durch G.M. Everett bekannt.¹⁴³ Im Verlaufe einer großangelegten

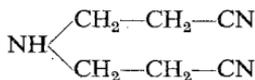
Untersuchungsreihe über tremorerzeugende Substanzen ist sie aus etwa 10000 untersuchten Substanzen herausgefunden worden. Ihre chemische Struktur:



scheint für die Tremorwirkung hochspezifisch zu sein. Strukturelle Verwandtschaft zu anderen tremorerzeugenden Verbindungen (z. B. Harmin, Harmalin, Nikotin) besteht nicht. Die Applikation von 5 bis 10 mg/kg Tremorin erzeugt am Tier Tremor, Salivation, Miosis und leichte Muskelschwäche und -starre. Der Angriffspunkt des Tremorins im Organismus ist in subkortikalen Bereichen zu suchen. Die peripheren Effekte deuten auf eine parasympathische Systemwirkung. Die Effekte sind bei den verschiedensten Tierarten weitgehend gleich. Es besteht insbesondere am Wirkungsbild des Affen eine Ähnlichkeit zum Parkinsonismus des Menschen. Die Wirkungen sind reversibel, sie können 24 Stunden und länger andauern. Die tödlichen Dosen (LD₅₀ s. c. 65 mg/kg und i. p. 3 bis 5 mg/kg für die Maus; LD₅₀ s. c. 25 mg/kg und i. p. 2,5 mg/kg für Meer-schweinchen) manifestieren sich vornehmlich in Krämpfen. Kumulierung oder Gewöhnung wurden nicht beobachtet.

Als Gegenmittel zur Behebung von Tremorinwirkungen können Anti-Parkinson-Mittel, ferner zahlreiche Parasympathikolytika und einige Antihistaminika beziehungsweise Phenothiazinderivate eingesetzt werden. Auch Serotonin soll Tremorin-effekte antagonistisch beeinflussen. Bekannte Präparate mit Antitremorinwirkung sind zum Beispiel das hochwirksame Atropin, das Procalm, das Parpanit, das Benadryl oder das Atosil beziehungsweise Phenergan.

Schließlich ist als hochwirksames Psychogift noch das IDPN, chemisch Imino- β,β' -dipropionitril zu erwähnen.¹⁴⁴



Die Substanz erzeugt an einigen Tierarten ständige kreisförmige Bewegungen (die Tiere kreisen fortgesetzt mit dem Kopf und laufen beständig im Kreise herum). Der Zustand ist irreversibel, dabei sind deutliche pathologisch-anatomische Veränderungen im Gehirn nicht festzustellen. Auch die Lebensdauer dieser Tiere (vornehmliches Testtier ist die Maus) weicht nicht von normalen Tieren ab. Von Interesse ist die Lipoidlöslichkeit des IDPN, damit kann man eine perkutane Resorptionsfähigkeit annehmen. Strukturell besteht eine gewisse Beziehung zum β -Alanin, was eventuell für die noch ausstehende Aufklärung der Wirkungsbereiche im Organismus gewisse Hinweise geben kann.

Inwieweit das von dem Schweden *Holger Hydén* bei seinen viel diskutierten Versuchen verwandte Tricyanoaminopropan („Triap“) tatsächlich die Bedeutung als Psychogift großen Stils hat, kann gegenwärtig nicht eingeschätzt werden.¹⁴⁵

Auf eine andere Klasse von Sabotagegiften kann nur in ganz gedrängter Form hingewiesen werden. Es handelt sich um solche Gifte, die das Pflanzenwachstum nachhaltig schädigen und durch die die Ernte beziehungsweise die Ernährungsgrundlage von Mensch und Tier im Kriegsfall entscheidend beeinflusst werden kann.

Seit einigen Jahren ist es möglich, spezifische Stoffwechselläufe der Pflanzen in charakteristischer Weise zu verändern. Ausgelöst wurden diese Arbeiten durch das Auffinden der sogenannten Auxine oder Phytohormone.

Im Hinblick auf die Biochemie der Pflanzen konnten durch gesteuerte Wachstumsbeeinflussungen wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden. Unter der Vielzahl der untersuchten phytoaktiven Substanzen fand man jedoch auch eine ganze Reihe toxischer Verbindungen, die das Wachstum der Pflanzen schwer schädigen und ganz zu unterbinden vermögen. Die militärische Konsequenz solcher Forschungsergebnisse liegt auf der Hand, wenn man bedenkt, daß ein auf Vernichtung seines Gegners

ausgehender Aggressor derartige Phytogifte zur Vernichtung der Saaten oder der Ernte des Überfallenen einsetzt. Daß derartige Pläne in den USA tatsächlich bestehen, ist nicht nur eine Vermutung, sondern wird durch offizielle Pressemeldungen der US-Armee unverhohlen bestätigt.

Am Beginn der Entwicklung stand die Entdeckung des sogenannten Heteroauxins (β -Indolylessigsäure), wahrscheinlich in der Pflanze entstanden aus Tryptophan über die Zwischenprodukte Indolylbrenztraubensäure oder Tryptamin.

Die Indolylessigsäure nimmt unmittelbaren Einfluß auf das Zellwachstum der Pflanzen (konzentrationsabhängig hinsichtlich Förderung und in der Umkehrung Hemmung des Wachstums). Die Wirksamkeit der Indolylessigsäure und ihrer Ester, die gleichfalls wirksam sind, liegt bei $1 \cdot 10^{-6}$ bis $25 \cdot 10^{-6}$ mg Indolderivat. Synthetische Versuche zeigten, daß es auch außerhalb der Indolreihe hochwirksame, zum Teil toxisch wirkende Substanzen mit phytotroper Wirkung gibt. Beispiele dafür sind die α -Naphthylelessigsäure (sie unterbindet die Auskeimung mancher Samen) oder das Kumarin (o-Hydroxymzimtsäure), welches das Keimen in einer Verdünnung 1 : 10000 hemmt.

Das Äthylen hat analoge Wirkung wie Indolylessigsäure (wirksam in einer Verdünnung von 1 : 10^7 in der Luft), es führt zu unebenmäßigem Wachstum der Pflanzen. Beispielsweise genügen 10 bis 100 ppm Äthylen in der Luft, um an Baumwollpflanzen morphologische Veränderungen und 1000 ppm, um den Tod der Pflanzen herbeizuführen.

Hochwirksam auf die Zellveränderung sind die in England und den USA während des zweiten Weltkriegs untersuchten Phenoxyessigsäuren. Die wirksamste Verbindung dieser Reihe ist die 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure und ihre leichtflüchtigen Ester (1 : $6 \cdot 10^8$, innerhalb 24 Stunden starke und anhaltende Wachstumsanomalien bei einigen Kulturpflanzen). Phenoxyessigsäuren wirken nicht nur auf Samen und Setzlinge, sondern auf voll ausgebildete Pflanzen. Zur Beeinflussung der Zellteilung beziehungsweise der Mitose sind einige Urethane hochwirksam.

Sie wirken fast ausschließlich auf Samen und junge Setzlinge. Man kennt Urethane, zum Beispiel das Isopropylphenylkarbamat, die in einer Verdünnung von 1 : 1 Millionen wirken, das heißt, zum Beispiel das Keimen des Weizens und des Hafers zu unterbinden benötigt man je 100 Ar etwa 1 bis 2 kg Giftstoff (Wirkung wahrscheinlich auf bestimmte -Phasen der Photosynthese).

Das 2,6-Dichlorbenzonnitril verhindert bereits in einer Menge von $5 \cdot 10^{-5}$ mg/ml beziehungsweise 0,5 bis 4 kg pro Hektar das Keimen zahlreicher Pflanzensamen und tötet junge Pflanzen ab. Hemmend auf das Wachstum zahlreicher Kulturpflanzen wirkt in Spurenmengen das leicht zugängliche Maleinsäurehydrazid. Der p-Chlorphenyldimethylharnstoff wirkt in Konzentrationen von 0,1 Prozent hochtoxisch auf Nutzgräser und kann zur Weidelandvernichtung eingesetzt werden. Zur Unterbindung oder Verlangsamung des Wachstums von Leguminosen, Kartoffeln, Reben und anderen Nutzpflanzen können N-(Dimethylamino-)maleinaminsäure und Succinamidsäure sowie verwandte Verbindungen benutzt werden. Man kann ohne Übertreibung sagen, daß nahezu monatlich neue Verbindungen mit phytotoxischer Aktivität bekannt werden.

Zahlreiche dieser Verbindungen sind präparativ und damit industriell leicht herstellbar; die Kosten für diese Substanzen sind nicht höher als die für die sonstigen chemischen Kampfstoffe. Es liegt auf der Hand, daß beim gegnerischen Einsatz derartiger Phytogifte der unbedachte Genuß vergifteter Nutzpflanzen bei Mensch und Tier zu einem breiten Spektrum von Vergiftungen entsprechend den unterschiedlichen chemischen Verbindungsklassen solcher Gifte führen kann.

Aus dieser Tatsache möge man die außerordentliche Bedeutung der engen Zusammenarbeit zwischen Chemikern, Toxikologen und Medizinern erkennen.

Für denjenigen, der eingehend die pharmakologische und toxi-kologische Literatur der imperialistischen Staaten verfolgt, ist es immer wieder erschreckend, festzustellen, wie unverhohlen

bekannte und neuentwickelte Giftstoffe für die Zwecke der gezielten Sabotage angeboten, ja man darf sagen, angepriesen werden. Natürlich ist es hierbei schwer, kommerzielles Interesse chemischer Firmen, Möglichkeiten der Handhabung durch Agenten- und Diversionsgruppen, militärischen Wert und tatsächliche Wirkungsbreite aus solchen oftmals sensationell aufgemachten Meldungen herauszufinden. Trotzdem gibt es Anhaltspunkte dafür, daß im militärischen Giftarsenal der imperialistischen Staaten neben den eigentlichen Kampfstoffen mit Massenvernichtungscharakter (Phosphorsäureester für den Menschen, Fluoracetate für das Vieh und Phytogifte für die Vernichtung der Nutzpflanzen) auch andere hochtoxische Verbindungen zur gezielten Sabotage an Einzelpersonen und Personengruppen für solche Fälle, die besonders Gifthandhabung nötig machen, bevorratet werden. Einige typische Ultragifte für Sabotagezwecke sind die Alkalisalze der Blausäure als billige, relativ leicht zu handhabende und schnellwirkende Gifte zur Vernichtung von Personen und zur Trinkwasservergiftung, ferner das Berylliumacetat, welches bereits bei 0,006 mg/l Luft Vergiftungssymptome (motorische Erregung, gefolgt von Lähmungen) hervorruft und in Konzentrationen von 0,07 mg/l innerhalb 2 Stunden zum Tode führt. Das Gift ist billig, technisch leicht zugänglich und relativ einfach zu handhaben.¹⁴⁶ Unter den Alkaloiden ist das wasserlösliche Strychninnitrat, welches zu Streckkrämpfen und schon in einer Dosis von 30 bis 50 mg bei Erwachsenen zum Tode führt, zu erwähnen, bei den tierischen Giften das auch totalsynthetisch aus Furan und Pyrochininsäure zugängliche Canthardin mit seiner tödlichen Dosis von 10 mg.

Daß die Ausnutzung natürlicher Gifte aus dem Pflanzen- und Tierreich für Sabotagezwecke erst am Anfang und nicht am Ende der Entwicklung steht, ist offenkundig. Wer einmal das ausgezeichnete Buch „Die Pfeilgifte“ von *L. Lewin* (Leipzig 1923) gelesen hat, wird über die Vielfalt der zur Tötung möglichen Gifte und ihrer „Anwendungsgebiete“ eine Vorstellung

bekommen haben. Bedenkt man jedoch dabei, daß es „primitive“ Volksstämme waren, die das Gift so zu nutzen wußten, dann wird man unter dem Aspekt der zu allem entschlossenen untergehenden imperialistischen Gesellschaftsordnung doppelt wachsam sein müssen.

Es ist nicht zu erwarten, daß sich ein imperialistischer Militär an *L. Lewin* erinnert, der 1923 schrieb:

„Die Verwendung giftbeschwerter Kampfgeschosse konnte bei Menschen Platz finden, die in dem Kampf um das Dasein bis zu einer gewissen Zeit nur über Energieträger niedriger Ordnung verfügten und die dann schließlich der Zufall Gift kennen lehrte, durch das eine größere Sicherung der Existenz ermöglicht wurde. In der Sphäre der Zivilisation darf keiner Gestalt der vergifteten Waffe eine Berechtigung zugesprochen werden.“¹⁴⁷

Wir haben bereits bei der Besprechung der Psychogifte zahlreiche totalsynthetische Verbindungen erwähnt, die in ihrer außerordentlichen Wirksamkeit an die der Naturprodukte heranreichen. Daß synthetische Gifte über die Toxizität der Giftstoffe des Tier- und Pflanzenreichs weit hinausgehen können, wurde im Kapitel über die phosphororganischen Verbindungen dargestellt. Die stürmische Entwicklung der Chemie bringt es zwangsläufig mit sich, daß auch bei zunächst rein zivilen Forschungsvorhaben Haupt- oder Nebenprodukte außerordentlicher Toxizität gefunden werden.

So ist beispielsweise der Äthylester der als Bodenentseuchungsmittel verwandten Dichlorpropionsäure ein außerordentliches Hautgift. Hautverletzungen und starke Reizerscheinungen werden unerwarteter Weise auch von Gemischen aus 1,2-Dichlorpropan und 1,3-Dichlorpropylen hervorgerufen, wie überhaupt zahlreiche Vor- und Zwischenprodukte der industriellen Synthese Reizstoffeigenschaften besitzen, die zahlreiche Kampfstoffe des ersten Weltkriegs hinsichtlich der Wirksamkeit übertreffen.

1961 wurde ein besonders tragisches Beispiel unerwarteter

Toxizität bekannt. *S. Winstein* und Mitarbeiter setzten Bicycloheptadien mit Brom zu den entsprechenden Bicycloheptadiendibromiden um. Diese Dibromide erwiesen sich als außerordentlich starke Giftstoffe, die zum Tode von zwei an den Synthesearbeiten beteiligten Chemikern führten, während ein dritter mit einer allergischen Hauterkrankung reagierte.¹⁴⁸

Das während des zweiten Weltkriegs für die Herstellung von Kunststoffschäumen (Schaumstoffe) entwickelte stickstoffliefernde Treibmittel Azoisobutyronitril (ABN) liefert bei seiner Zersetzung das als zentrale Kampfgift hochwirksame Tetramethylbernsteinsäuredinitril (*E. Gross*). *W. Reinl* hat unlängst auf die gewebetoxikologischen Konsequenzen hingewiesen und die in Krampfanfällen mit Ohnmacht und hyperkinetischen Symptomen manifestierten Krankheitsbilder beschrieben.¹⁴⁹

Schließlich sei hier noch eine Mitteilung von *G. Hecht* und *H. Henecka* über ein hochtoxisches Kondensationsprodukt von Sulfamid und Formaldehyd erwähnt.¹⁵⁰

Bei dieser einfach und schnell verlaufenden Umsetzung zwischen Sulfamid und Formaldehyd entsteht das 1,3,5,7-Tetraaza-2,6-dithiaadamanthan-2,6-bis-dioxyd, auch kurz als Tetramethylendisulfotetraamin bezeichnet, eine Verbindung mit Urotropinstruktur. Diese gering wasserlösliche Substanz (F. 255° bis 260°C) erzeugt bei Menschen krampfartige Zustände, Bewußtseinsstörungen, motorische Unruhe und psychische Verwirrungszustände. Die Verbindung ist fünfmal toxischer als Strychnin. Die leichte Herstellung und hohe Toxizität sowie die Möglichkeit des Einsatzes in Aerosolform verleiht dem Tetramethylendisulfotetraamin Eigenschaften, die denen der modernen Kampfstoffe entsprechen.

W. H. Summerson hat mit Recht darauf hingewiesen, daß letztlich auch unter den Anticholinesterasewirkstoffen noch völlig neuartige, nicht auf phosphororganische Giftstoffe zurückgehende Verbindungen große toxikologische Überraschungen bringen können¹⁵¹. Ein Beispiel hierfür sind die 1950 von

A. Funke, M. France und *W. Krucker* gefundenen komplexen Arylcarbamate anzuführen, deren LD₅₀-Werte im Tierversuch eine gegenüber dem Sarin um das 30fache gesteigerte Toxizität aufweisen¹⁵².

Wenn wir an dieser Stelle unsere Betrachtungen über militärtoxikologisch bedeutsame Giftstoffe beschließen, so nicht etwa, weil es keine weiteren Verbindungen zu nennen gäbe. Es war vielmehr die Absicht des Autors, in der Auswahl der Giftstoffe einen Eindruck zu vermitteln vom Umfang und der Bedeutung der Toxikologie für die Belange der Landesverteidigung.

Am Schlusse dieses Kapitels und damit auch am Schluß des Buches möchte ich der Hoffnung Ausdruck geben, daß die hier angedeuteten Möglichkeiten der völkermordenden Giftnutzung niemals grausame Wirklichkeit werden. Möge in diesem Sinne das Buch als Warnung und Mahnung aufgefaßt werden. Es möge sich aber darüber hinaus jeder Leser dieser Zeilen bewußt sein, daß es der geeinten Kraft der friedliebenden Menschheit bedarf, den Verfechtern einer untergehenden Gesellschaftsordnung die Macht und die Möglichkeiten zu nehmen, ihren Untergang in das Inferno eines Krieges mit Massenvernichtungsmitteln zu verwandeln.

Fußnotenverzeichnis

- ¹ Siehe *V. Holbro*, Gaskampf (Physikalische Grundlagen). H. R. Sauerländer und Co., Aarau, H. 12 der Schriftenreihe »Schweizer Wehr«.
- ² Zur Bestimmung und Berechnung des Dampfdruckssiehe *H. Herbst*, Über die Flüchtigkeit und Vernebelung organischer Stoffe. In: „Kolloidchemische Beihefte“ 1926.
- ³ Siehe *H. Mohler* in »Helv. chim. acta«, Vol. 26 (1943), S. 157 ff.
- ⁴ Siehe *Hptm. R. Conrad*, Einige Einsatzgrundsätze chemischer Kampfstoffe. In: „Militärwesen“, 6. Jg. (1962), H. 4, S. 586–593. Siehe auch *Hptm. R. Conrad*, Der Einfluß des Wetters im Winter auf chemische Kampfstoffe. In: „militärtechnik“, 1962, H. 1, S. 16–18.
- ⁵ *Moeschlin*, Klinik und Therapie der Vergiftungen. 2. Aufl., Stuttgart 1956, S. 15.
- ⁶ Nach der Threshold Limit Values 1954, Archives Industr. Hyg. 2, S. 532, 1954.
- ⁷ Auszugsweise nach *Oettel*, Berufsgenossenschaft 1954, S. 48/49.
- ⁸ Vergleiche dazu die MAK-Werte der UdSSR. In: „Staub“, 20. Jg. (1960), Nr. 10, S. 369/370.
- ⁹ Über die experimentelle Bestimmung der tödlichen Dosis findet der interessierte Leser Einzelheiten in dem Buch von *L. Ther*, Pharmakologische Methoden, Stuttgart 1949.
- ¹⁰ Der interessierte Leser wird in diesem Zusammenhang auf die hervorragende Monographie von *W. A. Sexton*, »Chemische Konstitution und biologische Wirkung«, Weinheim (Bergstraße) 1958, aufmerksam gemacht. Weiterhin sei auf eine Arbeit von *A. Albert* im 49. Bd. der „Ergebnisse der Physiologie, biol. Chemie und experimentellen Pharmakologie“, Berlin-Heidelberg 1957, betitelt: „The Relationship between Structure and biological Activity: Some fundamental Aspects“, hingewiesen.
- ¹¹ *M. Sartori*, Chemical Reviews, Bd. 48 (1951).
- ¹² Ebenda.
- ¹³ *G. Schrader*, Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen. Monographien zu

- „Angewandte Chemie“ und »Chemie-Ingenieur-Technik« Nr. 62, Weinheim (Bergstraße) 1951 (1953).
- ¹⁴ G. Unterstenhöfer, in „Höfchenbriefe“, 14 (1961), S. 54/55.
- ¹⁵ Siehe W. Naeve, Archiv f. Toxikologie, 18 (1960), S. 165.
- ¹⁶ Siehe J. Martinius, Archiv f. Toxikologie, 17, (1958), S. 1.
- ¹⁷ Siehe J. F. Mackworth, Biochem. Jg. 42 (1948), S. 82.
- ¹⁸ Siehe M. Dixon, Biochem. Soc. Symposia, 2 (1948), S. 39.
- ¹⁹ F. Haber, Fünf Vorträge, Berlin 1924, insbesondere die S. 25–41 und 76–92.
- ²⁰ Siehe in Mitteilungen zum Gasspürgerät 19/31, Drägerwerke Lübeck, 38. Folge (Mai 1960).
- ²¹ Zitiert nach O. Muntsch, Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstoffkrankungen, 6. Aufl., Leipzig 1941, S. 42/43.
- ²² Ebenda, S. 43/44.
- ²³ Siehe J. Martinius, Archiv f. Toxikologie, 17 (1958), S. 210.
- ²⁴ Zitiert nach O. Muntsch, Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstoffkrankungen, 6. Aufl., Leipzig 1941, S. 111.
- ²⁵ H. Fischer, Schweizer med. Wschr. 1943, S. 306–308.
- ²⁶ Siehe E. Krause und A. v. Große, Die Chemie metallorganischer Verbindungen, Berlin 1937, S. 450–592. Die Verfasser geben eine konzentrierte Darstellung der organischen Arsenverbindungen unter Berücksichtigung der als Kampfstoffe verwendeten Arsenverbindungen.
- ²⁷ Zitiert nach U. Spiegelbergs Monographie S. 21 (siehe Literaturhinweise S. 415).
- ²⁸ Siehe S. Guglielminetti, Boll. Chim. Farm., 92 (1953), S. 403–414.
- ²⁹ W. La Coste, Annalen, 208 (1881), S. 33.
- ³⁰ Siehe F. Flury, Z. f. d. ges. exp. Med., 13 (1921), S. 523
Siehe dazu W. Heubner, Naunyn-Schmiedebergs Archiv, 107 (1925), S. 129, und H. T. A. Haas und Mitarbeiter, Arch. exp. Path. und Pharmakol., 209 (1950), S. 138.
- ³¹ Siehe F. Ninneweh, Dtsch. med. Wschr., 69 (1943), S. 269; siehe auch A. Petersen, Med. Klinik, 44 (1949), S. 1412.
- ³² W. P. Anslow, J. Pharm. Exp. Therap., 93 (1948), S. 1.
- ³³ Zitiert nach Van den Velden, Z. f. d. ges. exp. Med., 14 (1921), S. 1.
- ³⁴ Spiegelhoff und Watrin. Münchener med. Wschr., 95 (1953), S. 287.
- ³⁵ Siehe „Der deutsche Militärarzt“, 3 (1938), S. 519; siehe dazu Gohlke und Ullrich, in „Der Hautarzt“, 2 (1951), S. 404.
- ³⁶ Siehe H. Dählmann, Apotheker Ztg. 1951, S. 110 und S. 176. In diesem Zusammenhang sei auf eine wesentliche Arbeit über den Gesamtkomplex der Hautreizwirkung und der damit ver-

- bundenen entzündlichen Prozesse hingewiesen. Siehe *H. Haas*. In: „Arzneimittelforschung“, 9 (1951), S. 470–473 und S. 567–573.
- ³⁷ Siehe *Berenblum*, *J. Path. and Bact.*, 32 (1929), S. 425, und 40 (1935), S. 549.
- Siehe auch *Hackmann*, *Z. f. Krebsforschung*, 56 (1948), S. 91.
- ³⁸ Siehe *G. Hertting*, *Acta pharmacol. et toxicol.*, 17 (1960), S. 27.
- ³⁹ Zitiert an Hand der von dieser Firma herausgegebenen Publikation „Wissenswertes über Cyanide und Blausäure“, 1955, S. 7.
- ⁴⁰ *L. Lendle*. In: „Gesundheitswesen im Zivilen Luftschutz“, Koblenz 1956, S. 112.
- ⁴¹ Der interessierte Leser findet eine gute Zusammenfassung über den Phosphorwasserstoff bei *G. Laue* im „Nachrichtenblatt für den Deutschen Pflanzenschutzdienst“, Neue Folge (33.), 7. Jg., 1953, S. 148–155, sowie vom selben Verfasser in „Schädlingsbekämpfung“, 1952, S. 186–190.
- ⁴² Neuere Arbeiten zur Toxikologie des Phosphorwasserstoffs finden sich bei *G. Laue* im „Nachrichtenblatt für den Deutschen Pflanzenschutzdienst“, Neue Folge (34.), 8. Jg., 1954, S. 1–8, sowie bei *W. Reinl*, *Archiv f. Toxikologie*, 16 (1956), S. 158–181.
- ⁴³ Eine zusammenfassende Darstellung theoretischer Grundlagen der Carbonylchemie findet man bei *H. J. Emeleus* und *J. S. Anderson*, *Ergebnisse und Probleme der modernen anorganischen Chemie*, 2. Aufl., Berlin–Göttingen–Heidelberg 1954, S. 387–414.
- ⁴⁴ Siehe *S. Moeschlin*, *Klinik und Therapie der Vergiftungen*, 3. Aufl., Stuttgart 1959, S. 107/108.
- ⁴⁵ Eine umfassende Darstellung über die biologische Aktivität der Nickelverbindungen, insbesondere auch des Nickeltetraacarbonyls, gibt *J. Klučik* in der ČSSR-Zeitschrift „Pracovní lékařství“, 5–XIII–1961, S. 243–254 (215 Literaturangaben).
- ⁴⁶ Zitiert nach *K. Müller*, *Zur Kasuistik der Bleitetraäthylvergiftungen*. In: „Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz“, 3 (1953), S. 9.
- ⁴⁷ Der Leser sei auf die vom Standpunkt des historischen Materialismus abgefaßte Studie von *R. Stöhr*, „Chemische Waffen als Mittel imperialistischer Kriegführung“, erschienen in H. 4 der Zeitschrift „Militärwesen“ (1957), S. 84–99, aufmerksam gemacht. Verwiesen sei ferner auf eine Publikation des *Ausschusses für Deutsche Einheit* „IG-Farben 1960“; dort finden sich mehrere Dokumente über die Kampfstoffproduktion während des zweiten Weltkrieges.
- ⁴⁸ Siehe *G. Schrader*. In: „Angew. Chemie“, 73 (1961), S. 331.
- ⁴⁹ Ergebnisse, Probleme und Tendenzen der Entwicklung phosphororganischer Insektizide behandelte *G. Unterstenhöfer* in einem

aufschlußreichen Vortrag, den er im Juli 1961 in Moskau hielt. Den Abdruck dieser Ausführungen findet der interessierte Leser in „Höfchenbriefe“, 14 (1961), H. 2, S. 53–72.

- ⁵⁰ Der gewaltige Anteil, den die russische und sowjetische Chemie an der Entwicklung phosphororganischer Verbindungen seit den grundlegenden Arbeiten von *A. J. Arbusow* hat, ist unter anderem von *A. I. Rasumow* zusammenfassend dargestellt in „Fortschritte der Chemie“ (*Uspechi chimiji*), 26 (1957), H. 9, S. 975–991.
- ⁵¹ Siehe *G. Rentsch*, *Z. Chem.* 1 (1961), H. 1. Siehe auch *A. D. F. Toy*, *J. Am. Chem. Soc.*, 70 (1948), S. 3882 und *S. A. Hall* und *M. Jacobson*, *Ind. Eng. Chem. Ind. Ed.* 40 (1948), S. 694.
- ⁵² Siehe folgende ergänzende Literatur:
Olah und Mitarbeiter, *J. org. Chem.*, 24 (1959), S. 1568;
Olah und Mitarbeiter, *Acta Chim. Hung.*, 8 (1955), S. 41;
Chapmann und *Saunders*, *J. Chem. Soc.* 1948, S. 1010;
McCombie und *Saunders*, *Nature*, 157 (1946), S. 287;
Goldwithe und *Saunders*, *J. Chem. Soc.* 1955, S. 2040.
- ⁵³ Siehe *A. Simon* und *C. Stölzer*, *Chem. Berichte*, 93 (1960), S. 2578.
- ⁵⁴ *I. C. Lorquet* und *S. Vassart* berichteten unlängst über die Zersetzungsreaktionen, die bei der Aufbewahrung von Sarin in Stahlfäßen eintreten [*Bull. Soc. Chim. Belges* 68 (1959), S. 336–343].
- ⁵⁵ Ergänzende Literatur zur Sarinsynthese:
I. B. Reesor und Mitarbeiter, *Canad. J. Chem.* 38 (1960), S. 1416;
P. J. R. Bryant, *A. H. Ford-Moore* und Mitarbeiter, *J. Chem. Soc.* 1960, S. 1553;
J. Bocquet, *Ann. Soc. Roy. Sci. med. Bruxelles* 9 (1956), S. 188;
B. M. Zeffert und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 82 (1960), S. 3843.
- ⁵⁶ Siehe *L. E. Tammelin*, *Acta Chem. Scand.*, 11 (1957), S. 859, 1340 und 1738.
- ⁵⁷ Siehe *D. F. Heath*, *J. Chem. Soc.* 1956, S. 3796–3809. Siehe auch *M. J. Kabatschnik*, *Z. f. Chemie*, 1 (1961), S. 289.
- ⁵⁸ Siehe *M. L.* und *M. Kilpatrick*, *J. phys. Colloid Chem.*, 53 (1949), S. 1371.
Siehe auch *W. A. Waters* und *C. G. M. de Worms*, *J. Chem. Soc.* 1949, S. 926.
- ⁵⁹ Siehe *L. Larsson*, *Acta Chem. Scand.*, 6 (1952), S. 1470. Siehe auch *L. Larsson*, „*Svensk Kemisk Tidskrift*“, 70 (1958), S. 405.
- ⁶⁰ Die Tabelle würde der Veröffentlichung „Modellreaktionen phosphorhaltiger Enzym-Inaktivatoren“ von *Th. Wagner-Jauregg*, erschienen in „*Arzneimittel-Forschung*“, 4 (1954), S. 527–531, entnommen.

- Siehe auch *Th. Wagner-Jauregg* und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955), S.922 und 75 (1953), S.2125.
- ⁶¹ Siehe *R. C. Courtney* und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (1957), S. 3030 und 3036.
 Siehe auch *R.L. Gustafson* und *A.E. Martell*, *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959), S. 525.
 Siehe dazu *F.M. Fowkes* und Mitarbeiter, *J. physic. Chem.*, 62 (1958), S. 867.
- ⁶² Siehe *J. A. A. Ketelaar* und Mitarbeiter, *Natur*, 177 (1956), S. 392.
 Siehe auch *E. Sandi*, *Natur*, 181 (1958), S.499 und *J. Epstein* und *D.H. Rosenblatt*, *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (1958), S.3596.
- ⁶³ Siehe *J. Epstein* und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956), S. 4068.
- ⁶⁴ Siehe *L. Larsson*, *Acta Chem. Scand.*, 12 (1958), S.1226.
- ⁶⁵ Siehe z. B., U.S. Army Surgeon Generals Office: Treatment of chemical warfare Casualties, App. II, Detection of contaminated water and its purification, TM 8-285, Washington, D.C. 1951.
- ⁶⁶ Siehe *A.M. Buswell* und Mitarbeiter, *War problems in analyses and treatment*, *J. Am. Water Works*, A 35 (1943), S.1303-1311.
 Siehe auch *L. Rubin*, *Chemical contamination of water supplies*, *J. New England Water Works*, 56 (1952), S.276-287.
- ⁶⁷ Siehe *R.L. Beach* und *N.J.S. Sass*, *Analyt. Chemistry*, 33 (1961), S. 901.
- ⁶⁸ Siehe *Th. Wagner-Jauregg*, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951), S.5202 und „*Arzneimittel-Forschung*“, 4 (1954), S. 527.
- ⁶⁹ Siehe dazu folgende ergänzende Literatur:
K.B. Augustinsson, *Acta Chem. Scand.*, 6 (1952), S.959;
R.J. Jandorf und *Th. Wagner-Jauregg*, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952), S.1521;
L. Larsson, *Arkiv för Kemi*, 13 (1958), S.259.
- ⁷⁰ Siehe *J. Epstein* und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956), S. 341.
- ⁷¹ Siehe *Schwartz*, Diss., Wisconsin (USA) 1959.
- ⁷² Siehe *B. J. Jandorf*, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956), S.3686.
- ⁷³ Siehe *Th. Wagner-Jauregg* und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955), S.3651 und 81 (1959), S.3271.
- ⁷⁴ Siehe *G.M. Steinberg*, *R.E. Plapinger* und Mitarbeiter, *J. org. Chemie*, 21 (1956), S.660 und 1187.
- ⁷⁵ Diese Tabelle wurde der Veröffentlichung „Experimentelle Chemotherapie von durch phosphorhaltige Anti-Esterasen hervorgerufenen Vergiftungen“ von *Th. Wagner-Jauregg*, erschienen in „*Arzneimittel-Forschung*“, 6 (1956), S.194-196, entnommen.

- ⁷⁶ Siehe *A.L.Green* und *B.Saville*, *J. Chem. Soc.* 1956, S.3887 und 1958, S.1583.
- ⁷⁷ Siehe *L.Larsson*, *Acta Chem. Scand.*, 12 (1958), S.723.
Siehe *J.Epstein* und Mitarbeiter, *J. org. Chem.*, 7 (1956), S.796 und *G.Aknes*, *Acta Chem. Scand.*, 14 (1960), S.2075.
- ⁷⁸ Siehe *D.I.Marsh* und *E.Neale*, *J. appl. Chem.* 1958, S.394.
- ⁷⁹ Siehe *J.S.Hanker* und Mitarbeiter, *J. Am. Pharmac. Ass.*, 47 (1958), S.728.
Siehe auch *K.B.Wiberg*, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955), S.2521.
- ⁸⁰ Siehe dazu folgende ergänzende Literatur:
G.Hilgetag und Mitarbeiter. In: „Monatsberichte d. Dtsch. Akad. d. Wissensch. zu Berlin“, I (1959), S.571;
G.Hilgetag, *Habil.-Arbeit*, Berlin 1958;
A.Henglein und *G.Schrader*, *Z. Naturforschung*, 10 B (1955), S.12;
G.Schrader, *Angew. Chemie*, 69 (1957), S.86.
- ⁸¹ Siehe *T.R.Fukuto* und *E.M.Stafford*, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (1957), S.6083.
Siehe auch *L.E.Tammelin*, *Acta Chem. Scand.*, 11 (1957), S.1738.
- ⁸² Siehe *D.F.Heath* und *M.Vandekar*, *Biochem. J.*, 67 (1957), S.187.
- ⁸³ Siehe *R.A.Y.Jones* und *A.R.Katritzky*, *Angew. Chemie*, 74 (1962), S.60.
- ⁸⁴ Siehe *K.Lohs*, *Nachweisgeräte f. giftige Gase, Dämpfe und Staube*, 2. Aufl., Berlin 1962.
- ⁸⁵ Siehe *K.Lohs* und *P.Franz*, *Acta Chim. Hung.*, 26 (1961), S.451.
- ⁸⁶ Siehe *E.Heinisch*, *Die Nahrung*, 6 (1962), S.1–35.
- ⁸⁷ Außer den bereits genannten Literaturstellen und den in den Literaturhinweisen angeführten Monographien wird nochmals auf das Buch über die Analyse der Kampfstoffe von *J.Tomeček* und *J.Matoušek* hingewiesen.
- ⁸⁸ Siehe *W.Lange* und *G.v.Krueger*, *Ber.* 65 (1932), S.1598.
- ⁸⁹ *W.Sturm*, *Toxische Wirkungen organischer Phosphorsäureester*. In: „*Zeitschrift für innere Medizin*“, 9 (1954), Nr.23, S.1190 bis 1195.
In diesem Zusammenhang sei auf die von *H.J.Mallach* in der „*Medizinischen Monatsschrift*“, H.10, 1956, auf den S.647–654 veröffentlichte Arbeit aufmerksam gemacht.
- ⁹⁰ Siehe *Frawley*, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 105 (1952), S.156.
- ⁹¹ Aus: *W.Wirth*, *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 207 (1949), S.547–568 (549ff.).
- ⁹² Siehe auch *Hecht*, *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 211 (1950), S.264.

- ⁹³ Siehe *W.D.Erdmann* und *O.Latki*, Archiv f. Toxikologie, 18 (1960), S.151.
- ⁹⁴ Zitiert nach einer Übersetzung der Arbeit „Les Trilons“ von *Collomp*.
- ⁹⁵ Siehe dazu die Publikation von *B.Holmstedt* (Literaturhinweise, S.413).
- ⁹⁶ Siehe *Gershon* und *Shaw*, „Psychiatric Sequelae of chronic Exposure to organphosphorus Insecticides“. In: „Lancet“, Bd.I (1961), Nr. 7191, S.1371.
Siehe auch *W.Rudolf*. In: Med. Klinik 1961, H.37, S.1601 sowie *J.Bengstu* und Mitarbeiter, Nordisk Medicin, 61 (1959), Nr.22, S.826.
- ⁹⁷ Siehe *T.Fredriksson*, Acta Dermato-Vene Reologica 38, Suppl. 41 (1958).
Siehe auch *T.Fredriksson* und Mitarbeiter, Arch. int. Pharmacodynam. Therap. (Stockholm), 126 (1960), S.288–302.
- ⁹⁸ *S.Moeschlin*, „Klinik und Therapie der Vergiftungen“, 3 Aufl., Stuttgart 1959, S.441.
- ⁹⁹ Siehe *K.Kaulla* und *J.H.Holmes*, A.M.A. Arch. environm. Health, 2 (1961), S.168.
- ¹⁰⁰ Siehe *T.Fredriksson* und *G.Tibbling*, Biochem. Pharmacol., 2 (1959), S.286.
Siehe auch in „Arch. int. Pharmacodynam. Therap.“, 115 (1958), S.474.
- ¹⁰¹ Siehe *F.Hobbiger*, Brit. J. Pharmacol 9 (1954), S.159, und 11 (1956), S.295, und 12 (1957), S.438.
- ¹⁰² Siehe *A.J.Rasumow* und Mitarbeiter, Z. f. org. Chemie (Moskau), 27 (1957), S.754.
- ¹⁰³ Weitere Einzelheiten sind der Spezialliteratur zu entnehmen, zum Beispiel: *K.Myrbäck*, „Enzymatische Katalyse“, de Gruyter, Berlin 1953.
- ¹⁰⁴ 1937 gab *A.J.Clark* (Handbuch der exp. Pharmakologie, Ergänzungswerk, Bd.IV, Berlin 1937) den ersten Hinweis auf den Antagonismus zwischen Acetylcholin und Atropin.
- ¹⁰⁵ Besonders verwiesen sei auf folgende zusammenfassende Arbeiten: *K.B.Augustinsson*, Acta physiol. Scand. 15, Suppl. 52, (1948), S.1–182;
Nachmansohn und *J.B.Wilson*, Advanc. Enzymol., 12 (1951), S.259–339;
G.B.Koelle, Klin. Wschr., 35 (1958) S.1043.
- ¹⁰⁶ Siehe *W.Schaumann*, Dtsche. Apoth. Ztg. 99 (1959) S.1101 beziehungsweise Antrittsvorlesung vor der Med. Fakultät der Universität Frankfurt/M. am 9.7.1959.

- ¹⁰⁷ Siehe auch *D. C. Mengle* und *R. D. O'Brien*, *Biochem. J.*, 75 (1960), S. 201, und *F. Berends* und Mitarbeiter, *Biochim. et Biophys. Acta*, 34 (1959), S. 576.
- ¹⁰⁸ Siehe *J. Matoušek* und *J. Smrz*. In: „Pracovní lékařství“, 5–XII–1960, S. 259.
- ¹⁰⁹ Siehe *G. B. Koelle*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 120 (1957), S. 488 sowie:
W. K. Berry und Mitarbeiter, *Biochem. J.*, 59 (1955), S. 1;
A. S. V. Burgen, *Brit. J. Pharmacol.*, 4 (1949), S. 219;
R. D. O'Brien, *J. Econ. Entomol.* 50 (1957), S. 159;
K. B. Augustinsson und Mitarbeiter, *Acta Physiol. Scand.*, 27 (1952), S. 10;
O'Brien, Monographie (siehe Literaturhinweise, S. 412).
- ¹¹⁰ Siehe *J. A. Cohen* und *M. G. O. J. Warringa*, *Biochem. biophysica Acta* (Amsterdam), 26 (1957), S. 29.
- ¹¹¹ Siehe *I. B. Wilson* und *S. Ginsburg*, *Biochim. et Biophysica, Acta* 18 (1955), S. 168, sowie *A. F. Childs* und Mitarbeiter, *Brit. J. Pharmacol.*, 10 (1955), S. 462;
M. Halse und *O. Skogan*, *Meddelelser Norsk. Farm. Selskap.*, 21 (1959), S. 141.
- ¹¹² Siehe *E. I. Poziomek* und Mitarbeiter, *J. org. Chem.*, 23 (1958), S. 714, und *F. Hobbiger* und Mitarbeiter, *Nature*, 182 (1958), S. 1498.
- ¹¹³ Siehe *E. Profft* und *G. Krüger*, „Wissenschaftliche Zeitschrift der TH für Chemie Leuna-Merseburg“, 2 (1959/60), S. 281.
- ¹¹⁴ Siehe *D. R. Davies* und *A. L. Green*, *Biochem. J.*, 54 (1953), S. 583, und *A. L. Green* und *H. J. Smith*, *Biochem. J.*, 68 (1958), S. 28 und 32.
- ¹¹⁵ Siehe *B. E. Steinberg* und Mitarbeiter, *Arch. Biochem. Biophys.*, 80 (1959), S. 211.
- ¹¹⁶ Siehe *W. N. Aldridge* und *D. R. Davies*, *Brit. med. J.*, 1 (1952), S. 945.
 Siehe dazu *W. Schaumann*, *Naunyn-Schmiedebergs Archiv exp. Path. Pharmacol.*, 239 (1960), S. 81 und 114.
 Die neueste Zusammenfassung über die Cholinesteraseaktivität und ihre Bestimmung gibt der Autor dieses Buches in „Das Deutsche Gesundheitswesen“, 17 (1962), S. 2090.
- ¹¹⁷ Zur i. v. Applikation von Atropin siehe *H. Steim* und *Weißbecker*, *Med. Klinik* 1954, S. 1288.
- ¹¹⁸ Siehe auch *H. Korb*, Über Atropinvergiftung, *Münchener med. Wschr.*, 102 (1960), S. 1858.
- ¹¹⁹ Siehe *T. Namba* und *H. Hiraki*, *J. Amer. med. Ass.*, 166 (1958),

- S. 1834, sowie *W. D. Erdmann* und Mitarbeiter, *Dtsch. med. Wschr.*, 83 (1958), S. 1359.
- ¹²⁰ Siehe *H. Klewitz*, *Klin. Wschr.* 1957, S. 521, sowie *I. B. Wilson* und *F. Sondheimer*, *Arch. Biochem. Biophys.*, 69 (1957), S. 468.
- ¹²¹ Siehe *U. Spiegelberg* und *W. F. I. Krause*, *Nervenarzt*, 31 (1960), S. 36; *C. Clemmesen*, *Regensburger Jb. ärztl. Fortb.*, 8 (1960), S. 211;
W. D. Erdmann, *Dtsch. med. Wschr.*, 85 (1960), S. 1014.
- ¹²² Siehe *M. Ciresa* und *F. Gabl*. In: „Mitteilungen der österreich. Sanitätsverwaltung“, 62 (1961), H. 6, S. 121–149.
- ¹²³ Siehe *I. W. Coleman* und Mitarbeiter, *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 39 (1961), S. 351.
- ¹²⁴ Siehe dazu folgende Literatur:
E. G. Stenger, *Arzneimittel-Forschung*, 11 (1961), S. 809;
E. G. Stenger, *Medicina Experimentals*, 3 (1960), S. 143;
R. Dahlbom und Mitarbeiter, *Acta pharmacol. toxicol.*, 9 (1953), S. 163.
- ¹²⁵ Siehe dazu folgende Literatur:
H. Wunderlich, *Pharmazie*, 14 (1959), S. 357;
H. Wunderlich, *Pharmazie*, 15 (1960), S. 213;
C. A. Buehler und Mitarbeiter, *J. org. Chem.*, 23 (1958), S. 1432;
J. H. Wills, *US Armed Forces Medical Journal*, 6 (1955), S. 1329.
- ¹²⁶ Siehe *M. M. Dubinin*, *BAS-Chicago 1960*, H. 6, S. 250. In: *Internat. Zivilvert. (Genf)* 7 (1960), Nr. 4, S. 7.
- ¹²⁷ Siehe *US Armed Forces Chemical Journal 1959*, H. 1, S. 4, und *Mai/Juni-Heft 1959*, S. 8, sowie *Mai/Juni-Heft 1960*, S. 10.
- ¹²⁸ Zitiert nach dem *Chemischen Bulletin der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft*, Bd. 6, Nr. 10.
- ¹²⁹ Siehe dazu folgende ergänzende Literatur:
E. Jucker, „Chemie der psychotropen Pharmaka“, *Chimia* 15 (1961), S. 267;
K. Schlögl, „Psychoaktive Stoffe“, *Österr. Chemiker Ztg.*, 60 (1959), S. 121;
H. Linke, „Psychotrope Substanzen“, *Münchener med. Wschr.*, 102 (1960), S. 1;
H. Klees, „Psychotrope Substanzen“, *Arzneimittel-Forschung*, 8 (1958), S. 623.
- ¹³⁰ Siehe *W. A. Stoll*, *Schweiz. Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, Bd. LX (1947), S. 1–45.
- ¹³¹ Siehe *E. Rothlin*, *J. Pharmacy and Pharmacology* 9 (1957), S. 569, und *A. M. Becker*, *Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 2 (1949), S. 402.

- ¹³² Siehe *L. Matéfi*, *Confinia Neurologica*, 12 (1952), S. 146–177.
- ¹³³ Siehe *J. Roubíček*, *Českoslov. Psychiatrie*, LIV–2–(1958), S. 108, und *Časopis lékařů českých* 1955, H. 8, S. 189.
- ¹³⁴ Siehe *P. Holtz*, *Dtsch. med. Wschr.*, 84 (1958), Nr. 16, S. 681. Siehe auch *A. Cerletti*, *Helv. med. Acta* 1958, S. 330–350.
- ¹³⁵ Siehe *A. Pletscher* und Mitarbeiter, *Monoaminoxydase-Hemmer*, in Jucker „Fortschritte der Arzneimittelforschung“, II (1960), S. 417.
- ¹³⁶ Siehe *J. P. Dewsbery*, *Endeavour*, 1960, S. 20.
- ¹³⁷ Siehe *K. Beringer*, *Der Meskalinrausch*, Berlin 1927.
- ¹³⁸ Siehe *A. Sai-Halasz* und Mitarbeiter, *Psychiatria et Neurologia*, 135 (1958), S. 285.
- ¹³⁹ Jucker, „Fortschritte der Arzneimittelforschung“, II (1960), S. 227 bis 249.
- ¹⁴⁰ Siehe *H. Hofmann* und Mitarbeiter, *Helv. chim. Acta* XLII, Fas. V (1959), S. 1557.
Siehe auch *Dtsch. med. Wschr.* 1959, S. 1992.
- ¹⁴¹ Siehe *J. H. Biel* und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955), S. 2250.
- ¹⁴² Siehe *L. G. Abood* und Mitarbeiter, *Arch. Int. Pharmacodynam.*, 120 (1959), S. 186.
- ¹⁴³ Siehe *Nature*, 177 (1956), S. 1238.
- ¹⁴⁴ Siehe *Naturwissenschaften*, 44 (1957), S. 517.
Siehe auch *Garattini-Ghetti*, *Psychotropic Drugs*, 1957.
- ¹⁴⁵ Siehe *Med. Klinik* 1961, Nr. 17, S. 772.
- ¹⁴⁶ Siehe *W. W. Melnikow*, *Pharmakol. u. Toxikol.*, 22 (1959), S. 261.
- ¹⁴⁷ Siehe *L. Lewin*, *Die Pfeilgifte*, Leipzig 1923, S. 497.
- ¹⁴⁸ Siehe *S. Winstein* und Mitarbeiter. In: *Angew. Chemie*, 73 (1961), S. 274.
- ¹⁴⁹ Siehe *W. Reinl*, *Archiv f. Toxikologie*, 16 (1957), S. 367.
- ¹⁵⁰ Siehe *G. Hecht* und *H. Henecka*, *Angew. Chemie*, 61 (1949), S. 365.
- ¹⁵¹ Siehe *W. H. Summerson*, *Advances in Chemistry*, Series Nr. 26 (1960), S. 15.
- ¹⁵² Siehe *A. Funke* und Mitarbeiter, *Comptes rendus* 234 (1952), S. 762.

Nach Redaktionsschluß erhielt der Verfasser Kenntnis von zwei beachtenswerten Arbeiten über einen Phosgenoximvergiftungsfall und die experimentelle Therapie bei Phosgenoximvergiftungen. Diese Arbeiten von *Iv. S. Tschanatschev* sind in der bulgarischen Zeitschrift „Travaux de l'institut medical superieur“, Sofia, Band IV, Heft 4 (1957), S. 99, und Band V, Heft 1 (1958), S. 173, erschienen und stellen unseres Wissens überhaupt die ersten Publikationen über derartige Vergiftungen dar.

Literaturhinweise

Für ein eingehenderes Studium der in diesem Buch behandelten synthetischen Gifte werden dem interessierten Leser außer den bereits im Text erwähnten Veröffentlichungen nachstehende Publikationen besonders empfohlen; sie enthalten bereits wiederum umfangreiche Literaturhinweise, die es dem Leser ermöglichen, nahezu das gesamte vom Verfasser eingesehene Literaturmaterial für detaillierte Fragestellungen heranzuziehen. Soweit es dem Verfasser möglich ist, wird er dem Leser auf Anfrage gern zusätzliche Literatur empfehlen. Andererseits ist der Verfasser für jeden neuen Literaturhinweis sowie für die Übersendung einschlägiger Sonderdrucke sehr dankbar. Die meisten der verwendeten Bücher befinden sich im Bestand der Deutschen Staatsbibliothek Berlin und teilweise in der Deutschen Bücherei Leipzig.

Admiralty, War Office, Air Ministry: Medical Manual of Chemical Warfare, 5. Aufl., London 1955.

Arbusow, A.E. (Redaktion): Chemie und Anwendung phosphororganischer Verbindungen (Arbeiten der 1. Konferenz vom 8. bis 10. Dezember 1955), hrsg. von der Akademie der Wissenschaften der UdSSR, Moskau 1957.

Augustinsson, K.B.: Cholinesterases, Acta physiologica Scandinavica, Vol. 15, Suppl. 52, Stockholm 1948.

Bradley, P.B.: Neuro-Psychopharmacology, o. O. 1959.

Bredemann, G.: Biochemie und Physiologie des Fluors, 2. Aufl., Berlin 1956.

O'Brien, D.: Toxic Phosphorus Esters, New York-London 1960.

De Boor, W.: Pharmakopsychologie und Psychopathologie, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.

Boyer, P.D., u. Lardy, H., u. Myrback, K.: The Enzymes, Bd. 1, Kinetics, Mechanism. Thermodynamics, Basic Properties, New York 1959.

Brookes, V., u. Jacobs, M.B.: Poisons, New Jersey-Toronto-London 1958.

Büscher, H.: Grün- und Gelbkreuz, Hamburg 1932.

- Collomp*: Les Trilons, Bull. Inf. Scient. Min-Guerre, (Sect. techn. de l'Armee), 23/G, 28 (1949), Paris.
- Elkins, H. B.*: The chemistry of industrial toxicology, New York 1958.
- Fairhall, L. T.*: Industrial Toxicology, 2. Aufl., Baltimore 1957.
- Flury, F.*, u. *Zernik, F.*: Schädliche Gase, Berlin 1931.
- Frankenberg, E.*: Die Massenvernichtungswaffen, Berlin 1958.
- Garattini, S.*, u. *Ghetti, V.*: Psychotropic Drugs, Amsterdam-London-New York-Princeton 1957.
- Golikow, S. M.*, u. *Rosengart, W. U.*: Pharmakologie und Toxikologie phosphororganischer Verbindungen, Leningrad 1960.
- Gordon*: Information on poisons gas manufacture in Germany, Report Nr. 12, Washington D. C. 1945.
- Gunther, F. A.*, u. *Blinn, R.*: Analysis of Insecticides and Acaricides, New York 1955.
- Hanslian, R.*: Der chemische Krieg, 3. Aufl., Bd. I, Militärischer Teil, Berlin 1936.
- Hauschild, F.*: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, 2. Aufl., Leipzig 1960.
- Holmstedt, B.*: Synthesis and Pharmacology of Dimethylamidoethoxy-phosphoryl Cyanide (Tabun). Together with a Description of Some Allied Anticholinesterase Compounds Containing the N-P-Bond, Acta physiologica Scandinavica, Vol. 25, Suppl. 90, Stockholm 1951.
- Holmstedt, B.*: Pharmacology of organophosphorus Cholinesterase Inhibitors. In „Pharmacol. Reviews“, Bd. II, Nr. 3 (1959), S. 567-688.
- Hubacek, A.*: Entgiftung chemischer Kampfstoffe bei Mensch und Tier (Handbücher für die Ausbildung des CPO, Bd. 4), Olmütz-Luttein 1937.
- Jacobsen, E.*: The Comparative Pharmacology of Some Psychotropic Drugs, Genf 1960.
- Jacobs, M. B.*: The chemical Analyses of Air Pollutants, New York 1960.
- Jacobs, M. B.*: The Analytical Chemistry of Industrial Poisons, Hazards and Solvents, Second Edition Revised and Enlarged 1949. New York.
- Khorana, H. G.*: Some recent development in the chemistry of phosphate esters of biological interest, New York-London 1961.
- Kosolapoff, G.*: Organophosphorus Compounds, New York 1950.
- Larsson, L.*: Studies on the chemical reactivity of organic phosphorus compounds. In: »Svensk Kemisk Tidskrift«, 70 (1958), S. 405-427.
- Lewin, L.*: Die Gifte in der Weltgeschichte, Berlin 1920.

- Lohs, Kh.*: Nachweisgeräte für giftige Gase, Dämpfe und Staube, 2. Aufl., Berlin 1962.
- Magill, P. L.*, u. *Holden, F. R.*, u. *Ackley, C.*: Air Pollution Handbook, New York–Toronto–London 1956.
- Meyer, J.*: Der Gaskampf und die chemischen Kampfstoffe, 3. Aufl., Leipzig 1938.
- Mizoff, S.*, u. *Tschanatscheff*, u. *Baleff, P.*, u. *Michailoff, St.*: Sanitärer Schutz gegen chemische Kampfstoffe, Sofia 1956.
- Mlejnek, F.*, u. *Ledvinka, W.*: Das Gelände und die Massenvernichtungswaffen, Berlin 1961.
- Moeschlin, S.*: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 3. Aufl., Stuttgart 1959.
- Muntsch, O.*: Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstoffkrankungen, 6. Aufl., Leipzig 1941.
- Muralt, A.*: Neue Ergebnisse der Nervenphysiologie, Berlin–Göttingen–Heidelberg 1958.
- Myrbäck, K.*: Enzymatische Katalyse, Berlin 1953.
- Noyes, jr., W. A.*: Science in World War II – Office of Scientific Research and Development – Chemistry, „An Atlantic Monthly Press Book“, Boston 1948.
- Pattison, F.*: Toxic Aliphatic Fluorine Compounds, „Elsevier Monographs“, Amsterdam 1959.
- Perkow, W.*: Die Insektizide, Heidelberg 1956.
- Richter, W.*: Kampfstoffwirkung und -heilung, 2. Aufl. (26. Bd. der Reihe Wehr und Wissenschaft), Leipzig 1941.
- Rosival, L.*, u. *Vrbovsky, L.*, u. *Selecky, Fr.*: Toxikologia a farmakobiodynamika organofosforovych zlucenin, Bratislava 1959.
- Sartori, M. F.*: Die Chemie der Kampfstoffe, Braunschweig 1940.
- Sartori, M. F.*: Neue Entwicklungen in der Chemie der Kampfstoffe. In: „Chemical Reviews“, Bd. 48 (1951), S. 225–257, sowie in: »La Chimica e L'industria«, 34 (1952), S. 204 ff.
- Saunders, B. C.*: Some aspects of the Chemistry and toxic action of organic compounds containing phosphorus and fluorine, Cambridge 1957.
- Sax, N. J.*: Handbook of Dangerous Materials, New York 1951.
- Schiemann, G.*: Die organischen Fluorverbindungen in ihrer Bedeutung für die Technik, „Technische Fortschrittsberichte“, Bd. 52, Darmstadt 1951.
- Schrader, G.*: Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphor-Verbindungen, Monographien zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“, Nr. 62, Weinheim (Bergstraße) 1951 (1953).

- Schrader, G.*: Organische Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureester als neue Wirksubstanzen in der Human- und Veterinär-Medizin und im Hygiene Sektor. In: „Medizin und Chemie“, o. O. 1956.
- Spector, W. S.*: Handbook of Toxicology, Vol. 1, Philadelphia-London 1958.
- Spiegelberg, U.*: Psychopathologisch-neurologische Schäden nach Einwirkung synthetischer Gifte, (Bd. III der Reihe Wehrdienst und Gesundheit), Darmstadt 1961.
- Stewart, C. P., Stolman, A.*: Toxicology Mechanism and Analytical Methods, New York-London 1961.
- Stöhr, R.*: Die chemischen Kampfstoffe, Berlin 1961.
- Straub, F. B.*: Biochemie, Budapest 1960.
- Tammelin, L. E.*: Choline Esters, Substrates and Inhibitors of Cholinesterases. In: „Svensk Kemisk Tidskrift“, 70 (1958), S. 157-181.
- Taschenbuch für den Sanitäts- und Gesundheitsdienst der Bundeswehr, hrsg. von Hawickhorst, Darmstadt 1958.
- Taschenbuch Luftschutz, Teil 2, 2. Aufl., hrsg. von H. Unger, Leipzig 1962.
- Teleky, L.*: Gewerbliche Vergiftungen, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.
- Tomecek, J., u. Matousek, J.*: Analyza bojorich otvarnych Latek (Analyse chemischer Kampfstoffe), Prag 1961.
- Ther, L.*: Pharmakologische Methoden zur Auffindung von Arzneimitteln und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise, Stuttgart 1949.
- Vondracek, V., u. Riedl, O.*: Klinicka Toxikologie, Prag 1958.
- Winkel, A., u. Jander, G.*: Schwebstoffe in Gasen (Aerosole). Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorgänge, H. 24, Stuttgart 1934.
- Zbirovsky, M., u. Myska, J.*: „Insekticidy, Fungicidy, Rodenticidy“, Prag 1957.