

# Thiometon, ein neuer systemischer Phosphorsäureester

Autor(en): **Klotzsche, Cl.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **49 (1958)**

Heft 1

PDF erstellt am: **13.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982527>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Thiometon, ein neuer systemischer Phosphorsäureester

Von *Cl. Klotzsche*

(Aus dem Bundesgesundheitsamt, Max von Pettenkofer-Institut, Abteilung für Physiologie, Pharmakologie und Arzneimittelwesen, Berlin-Dahlem)

In den vergangenen Jahren ist eine Reihe neuer insektizider Phosphorsäureester entwickelt worden. Die Gründe dafür liegen nicht zuletzt darin, Verbindungen zu finden, die für den Warmblüter weniger toxisch sind als die bisher bekannten.

Vergleicht man die  $LD_{50}$  des ersten weiter bekanntgewordenen Vertreters dieser Gruppe, des E 605, mit der des bisher am wenigsten giftigen, des Malathion, so wird der Fortschritt deutlich. Bei der oralen akuten Applikation beträgt sie für E 605 6,4 mg/kg, für Malathion dagegen ca. 1500 mg/kg<sup>1)</sup>. Die Giftigkeit des letzteren ist um mehr als 200mal geringer. Es bedarf dabei keines besonderen Hinweises, dass diese Zahlen im Tierversuch, und zwar mit weissen Ratten gewonnen worden sind. Aus menschlichen Vergiftungsfällen haben sich für E 605 nur annähernde Werte errechnen lassen, Vergiftungsfälle mit Malathion sind uns nicht bekannt geworden.

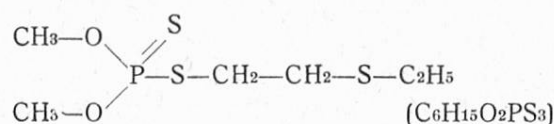
Nicht ganz so günstig ist bisher die Entwicklung auf dem Gebiet der systemischen Phosphorsäureester verlaufen. Diese Verbindungen werden im Gegensatz zu den insektiziden Phosphorsäureestern, zu denen E 605 und Malathion gehören und die an der Oberfläche der behandelten Pflanzen haften, aufgenommen und mit dem Saftstrom in der Pflanze verteilt. Das Systox ist der Ausgang für fast alle neueren Vertreter dieser Gruppe geworden. Es sind Derivate davon, deren chemische Struktur lediglich mehr oder weniger Abwandlungen darstellt, wie z.B. das Metasystox, bei dem die beiden Aethylgruppen des Systox durch Methylgruppen ersetzt sind. Die orale akute Toxizität an der Ratte vermindert sich dadurch von 7,5 mg/kg (Systox) auf 64 mg/kg. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass, ebenso wie bei Systox, zwei Isomere auftreten, die P=S- und die P=O-Isomere, die eine unterschiedliche Toxizität haben, nämlich 85 und 40 mg/kg. Die oben angeführte  $LD_{50}$  für Metasystox gilt für ein Gemisch der beiden im Verhältnis 70 : 30. Der Nachteil ist, dass die weniger giftige P=S-Isomere im Laufe der Zeit in die giftigere P=O-Isomere durch Umlagerung übergeht<sup>2)</sup>. Eine neuere Verbindung, S 410, über die wir an anderer Stelle berichten werden, ist ein Derivat des Metasystox mit einer  $LD_{50}$  von 103 mg/kg. Die Giftigkeit hat sich im Laufe der Entwicklung in der Gruppe der systemischen Phosphorsäureester bisher nur um das 13fache verringert.

Auf diesem Gebiet sind also toxikologisch noch viele Wünsche offen. Es ist daher jeder neue Ester mit systemischer Wirkung von erhöhtem Interesse, wenn seine toxikologischen Daten günstiger liegen als bei den bereits bekannten.

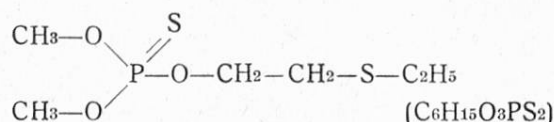
Wir hatten Gelegenheit, einen neuen systemischen Phosphorsäureester zu überprüfen, der in Deutschland noch weitgehend unbekannt ist. Es handelt sich um das *Thiometon* und eine 20%ige Zubereitung davon, die den Handelsnamen *Ekatin* trägt. Hersteller ist die Firma Sandoz AG in Basel.

### Chemie des Wirkstoffes

Thiometon gehört mit Azethion<sup>3)</sup> zu den Dithiophosphorsäureestern. Die Strukturformel ist

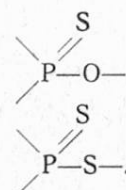


Auffallend ist die weitgehende Uebereinstimmung mit Metasystox



Der Unterschied besteht darin, dass bei Thiometon anstelle von

des Metasystox am Phosphor zwei Schwefelatome gebunden sind,



Das Molekulargewicht beträgt 246,3; die Dichte bei 20° 1,2078;  $n_D^{20}$  1,5510.

Je eine Probe des chemisch und technisch reinen Produktes wurde im Ultrarot-Spektrographen zwischen 2  $\mu$  und 15  $\mu$  untersucht (Mod. 21/Perkin-Elmer<sup>\*)</sup>. Die Konzentration betrug in beiden Fällen 20 %, die Schichtdicke der Küvette 0,1 mm, als Lösungsmittel diente Chloroform.

Durch die starke Eigenabsorption des Lösungsmittels zwischen 12 und 15  $\mu$  ist eine Deutung der in diesem Wellenbereich auftretenden Banden nicht möglich. Bei 3,37  $\mu$  dürfte es sich um CH-Valenzschwingungen handeln, bei 6,87  $\mu$  (mit Schultern bei 6,93 und 7,02  $\mu$ ) um CH-Deformationsschwingungen und CH<sub>3</sub>-O-Schwingungen. CO-Valenzschwingungen sind der Bande bei 7,94  $\mu$  zuzuordnen, während es sich bei 9,75  $\mu$  wahrscheinlich um COP- und bei 15,25  $\mu$  um CS-Schwingungen handelt.

Die Angaben über die Zuordnung der Banden stützen sich auf Literaturangaben und Vergleiche mit Ultrarot-Spektren von Verbindungen mit entsprechender Konstitution. Eine Zuordnung bestimmter Banden zur P=S- und P-S-Gruppe organischer Thiophosphorsäureester ist nicht möglich.

<sup>\*)</sup> Herr Dr. *Paulig* vom lebensmittelchemischen Laboratorium unserer Abteilung hat in dankenswerter Weise diese Untersuchungen vorgenommen.

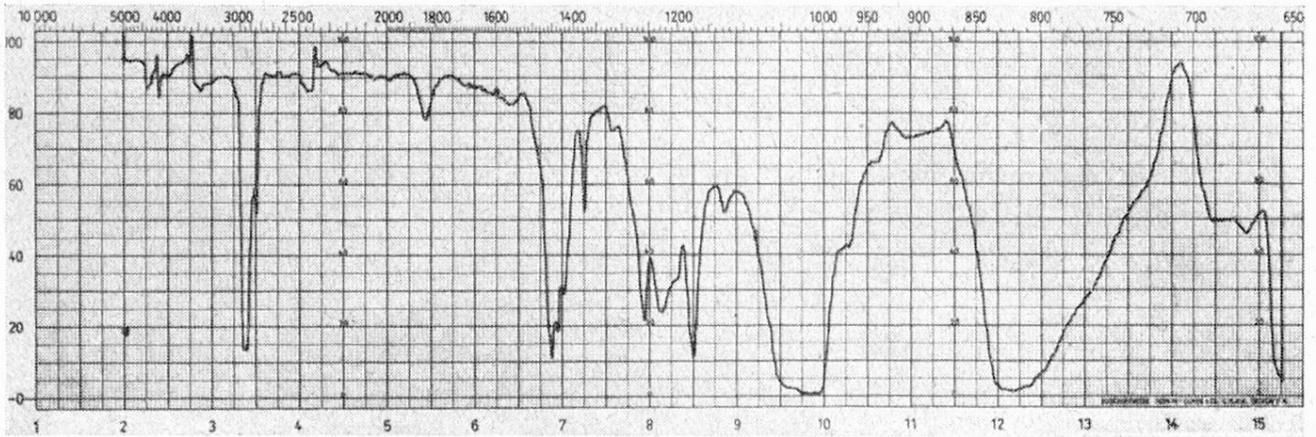


Abb. 1 a

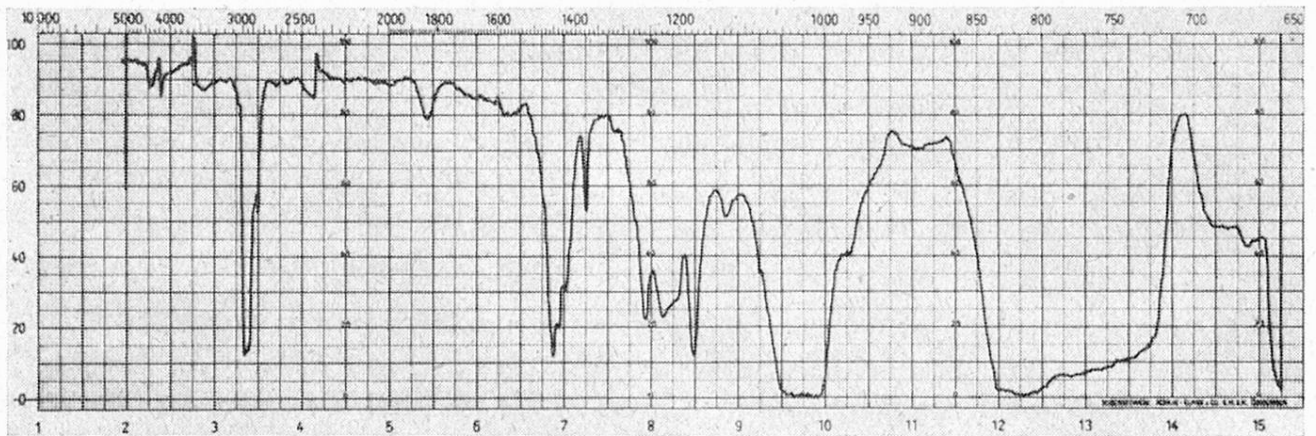


Abb. 1 b

a) chemisch und b) technisch reines Thiometon. Oben ist jeweils die Frequenz, unten die Wellenlänge ( $\mu$ ) aufgetragen. Die Zahlen an der linken Kante bedeuten die Durchlässigkeit in Prozent.

Eine näherungsweise Berechnung der Wirkstoffkonzentration im technischen Produkt mit Hilfe der Grundlinienmethode ergab für die uns zur Verfügung stehenden Probe eine Konzentration von ca. 90 %, bezogen auf chemisch reines Thiometon = 100 %.

### *Toxikologische Untersuchungen*

*Methodik:* Zu unseren Versuchen verwendeten wir männliche weisse Ratten im Gewicht von 150 bis 220 g, um Vergleichsmöglichkeiten mit anderen, bereits früher untersuchten systemischen Phosphorsäureestern zu haben. Im übrigen hielten wir uns an die schon früher beschriebene Versuchsanordnung (1 ; 5).

Bei der oralen Verabreichung wurden die Tiere nüchtern verwendet, die zu prüfenden Proben mit der Schlundsonde appliziert. Zur Prüfung der Hauttoxizität enthaarten wir die Bauchhaut von Ratten. Während des Versuches wurden die Tiere 4 Stunden in Rückenlage festgebunden.

Blutbilder wurden jeweils vor und 2 und 4 Stunden nach der Applikation abgenommen, in Einzelfällen zusätzlich noch nach 24 Stunden. Zur Bestimmung der Cholinesterase mit der Warburgapparatur nach der Methode von *Ammon* <sup>6)</sup> verwendeten wir Meerschweinchenserum, das jedesmal vor dem Versuch durch Herzpunktion gewonnen wurde.

### *Ergebnisse der Tierversuche*

Die akute LD<sub>50</sub> bei Ratten wurde für das chemisch reine Produkt mit 225 mg/kg bestimmt. Das technisch reine liegt mit 190 mg/kg etwas ungünstiger. In der Form des Ekatin ist die LD<sub>50</sub> 120 mg/kg als Wirkstoff berechnet. Der Emulgator allein wurde in den Dosen 150—350 mg/kg ohne äusserlich erkennbare Krankheitserscheinungen vertragen.

Das Vergiftungsbild entsprach bei allen drei untersuchten Formen dem bereits bei anderen insektiziden Phosphorsäureestern bekannten. Die Tiere werden zunächst unruhig, das Fell wird struppig. Fibrilläre Zuckungen, an den Ohren beginnend, breiten sich nach und nach über den ganzen Körper aus. Sie gehen schliesslich in Krämpfe über. Dabei kommt es zu Kot- und Urinabgang sowie starkem Speichelfluss. Unter dem Zeichen einer schweren Atemnot und Krämpfen tritt der Tod ein. Die Vergiftungserscheinungen selbst ziehen sich über mehrere Stunden hin und Todesfälle treten noch nach 48 Stunden ein. Roter Tränenfluss, der bei anderen derartigen Verbindungen bei Ratten beschrieben worden ist <sup>7)</sup>, trat bei Thiometon nicht auf.

In *länger dauernden Fütterungsversuchen* wurden Gruppen von je 5 Ratten 20, 15 10 und 5 mg/kg Ekatin, als Wirkstoff berechnet, täglich ausser sonntags mit der Schlundsonde appliziert. Bei 20 mg/kg starben 2 Tiere nach 4 Tagen, 2 weitere am 5. und das letzte am 6. Tag. Von den Tieren mit 15 mg/kg überlebten 2 insgesamt 10 Wochen, je ein Tier starb am 6., 8. und 28. Tag. Bei 10 mg/kg starben 4 Tiere, und zwar je eines am 17., 26., 46. und 53. Tag. Das überlebende Tier wurde am Ende der 13. Woche getötet und histologisch unter-

sucht. Im Verlaufe von 10 Wochen starb bei 5 mg/kg ein Tier. Die Gewichte gingen bei den drei höchsten Dosen etwas zurück, im Durchschnitt 20 g. Bei allen Tieren traten etwa 2 Stunden nach der Applikation mehr oder weniger heftiges Zittern und Taumeln auf. Im Verlaufe der Versuche wurden diese Vergiftungserscheinungen immer geringer, und bei den überlebenden Tieren fehlten sie zum Schluss vollkommen.

Die Frage der *Hautresorption* wurde mit dem Handelspräparat Ekatin geprüft. Bei 600 mg/kg Wirkstoff starben alle Tiere, bei 500 mg/kg 4 von 6, bei 400 mg/kg 2 und bei 300 mg/kg und 200 mg/kg überlebten alle 6.

Zur Prüfung der *Inhalationstoxizität* wurden Ratten in Glasgefäßen einem Ekatinnebel über 5 Stunden ausgesetzt, der 20, 40 bzw. 60 mg Ekatin/Liter Luft enthielt (als Wirkstoff berechnet). Todesfälle oder äusserlich wahrnehmbare Krankheitserscheinungen traten nicht auf.

Es darf hier angefügt werden, dass sich in den histologischen Untersuchungen an Tieren aus den verschiedenen Versuchen keine charakteristischen Organveränderungen nachweisen liessen.

### Serumcholinesterase

Der chemisch reine Wirkstoff hemmt die Cholinesterase des Serums in einer 0,0001 molaren Konzentration um 54 %, die 0,001 molare um 85 %. Dagegen hemmt der technisch reine Wirkstoff und das Ekatin als Wirkstoff berechnet in 0,0001 molarer Konzentration 85 % und in 0,001 molarer um 95 %. Der Emulgator zeigt in den verwendeten Dosen keine Hemmwirkung (Abb. 2).

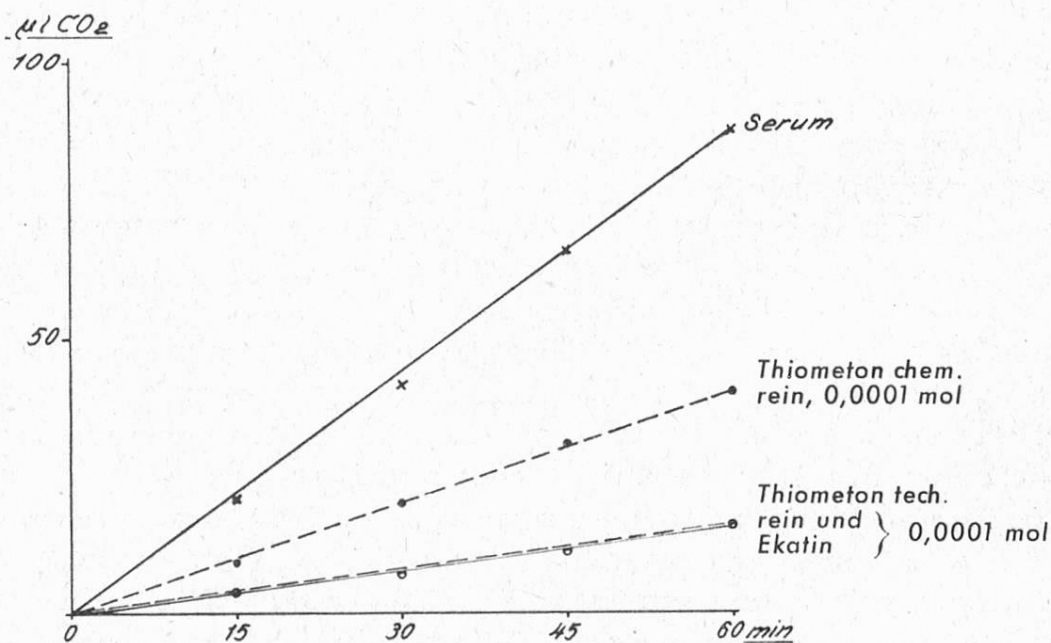


Abb. 2

Hemmung der Cholinesteraseaktivität von Meerschweinchenserum durch verschiedene molare Konzentrationen von Thiometon chemisch bzw. technisch rein und Ekatin.

## *Blutbildveränderungen*

Wie schon in früheren Versuchen, haben wir auch hier die Eosinophilen und das Differenzialblutbild laufend kontrolliert. Die Veränderungen gleichen den schon bei anderen Phosphorsäureestern beschriebenen. Die Zahl der Eosinophilen vermindert sich rapide, bei höheren Dosen verschwinden sie teilweise völlig innerhalb von vier Stunden. Im Differenzialblutbild kommt es zu einem Abfall der Lymphocyten und einer Zunahme der Neutrophilen. Auch die Tiere des Inhalationsversuches, die äusserlich keine erkennbaren Vergiftungserscheinungen aufwiesen, reagierten bei allen drei angewandten Dosen mit gleichartigen Blutbildveränderungen.

## *Zusammenfassung*

Es wird über die Untersuchungen mit einem neuen systemischen Phosphorsäureester berichtet. In Tierversuchen mit Ratten wurden die akute orale LD<sub>50</sub> bestimmt, länger dauernde Fütterungsversuche durchgeführt sowie die Hautresorption und die Inhalationstoxizität geprüft. Die Hemmung der Serumcholinesterase wurde in vitro untersucht. Die gefundenen Blutbildveränderungen sind als Stresswirkung anzusehen. Eine besondere Erörterung, die nicht im Rahmen dieser Untersuchungen möglich ist, wird noch der Rückstandsfrage gewidmet werden müssen, die gerade für die systemischen Phosphorsäureester von grosser Bedeutung ist.

## *Résumé*

Examen de la toxicité d'un nouvel insecticide systémique, le thiometon, un ester de l'acide dithiophosphorique, pour le rat (LD<sub>50</sub> aigüe orale, résorption cutanée, inhalation, ingestion avec les aliments).

L'action de cette substance sur la cholinestérase du sérum a été examinée in vitro.

## *Summary*

Determination of the toxicity of a new systemic pesticide, thiometon, a dithiophosphoric acid ester, for the rat.

## *Literatur*

- 1) Klotzsche, C., *Arzneim. Forsch.* **5**, 436 (1955).
- 2) Klimmer, O. R. und W. Pfaff, *Arzneim. Forsch.* **5**, 584 (1955).
- 3) Jung, O., *Arch. Toxikol., Slg. Vergift. fällen* **16**, 341 (1957).
- 4) Bellamy, L. J., «Ultraspektrum und chem. Konstitution», Verlag Dr. Steinkopff, Darmstadt 1955, S. 236 f.
- 5) Klotzsche, C., *Z. angew. Zool.*, 1. Heft 1956, S. 87.
- 6) Ammon, R., *Methoden der Fermentforschung* **2**, 1585 (1948).
- 7) Wirth, W., *Arch. exper. Path. und Pharmakol.* **217**, 144 (1953).