Treffermischkurven

Von WOLFGANG DITTRICH

Aus der Univ.-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. G. SCHUBERT)
(Z. Naturforsch. 15 b, 261—266 [1960]; eingegangen am 16. November 1959)

The mathematical question is answered if a classical hit function could be approximated 1st by others with variable hit number and a given target and 2nd-ly by others with variable target and a given hit number. Under certain restricting presumptions there exist both possibilities even for the one hit function. In the 2nd case a general expression is deduced which describes the distribution of targets in object mixtures. It is discussed in detail for exponential mixtures where a strong asymmetry of distribution can result. Simple hit formulas, also the one hit formula, should only be used if there could be excluded an eventual hidden misleading variability of biological objects.

In der Diskussion um die Anwendbarkeit der Treffertheorie auf biologische Vorgänge hat die Frage nach der Auswirkung einer etwa vorhandenen Variabilität des Materials auf den Verlauf der Dosis-effektkurve eine bedeutende Rolle gespielt. So ist z. B. in der Treffertheorie der biologischen Strahlenwirkung vielfach mehr oder minder stillschweigend vorausgesetzt worden, daß ein exakt exponentieller Verlauf der Dosiswirkungskurve entschieden auf einen Eintreffervorgang hindeutet. Erst in den letzten Jahren mehrten sich die Hinweise, daß Eintrefferkurven durch ein heterogenes Objektgemisch auch vorgetäuscht werden können.

Wohl das bekannteste Beispiel aus der Strahlenbiologie sind in dieser Hinsicht die sogenannten 4-Stunden-Eier von *Drosophila*, die für ionisierende Strahlung eine annähernd exponentielle Abtötungskurve ergeben⁴, obgleich sich zeigen ließ⁸, daß bei der üblichen längeren Sammelperiode ein Gemisch von verschiedenen Altersklassen mit sehr unterschiedlicher Strahlenempfindlichkeit untersucht wird. Unterteilt man die Sammelperiode, dann weist jede Fraktion für sich eine sigmoide Dosis-effektkurve auf mit formalen Trefferbereichen, deren Größe mit dem Eialter abnimmt.

In der Literatur finden sich einige Hinweise, daß unter bestimmten Voraussetzungen bei gerichteten Vorgängen, z. B. beim Wachstum, heterogene Objektgemische entstehen können, welche als Ganzes Eintrefferreaktionen vortäuschen¹. ZIMMER, dem wir die bisher wohl eingehendste Analyse des Problems der Variabilität von Trefferzahl und Trefferbereich verdanken^{7,9}, hat festgestellt, daß man bei Superposition geeigneter Trefferfunktionen Dosiswirkungskurven erhalten kann, die sich um eine Eintrefferkurve schlangenförmig herumwinden*.

Bis heute blieb jedoch anscheinend die mathematische Frage ungeklärt, ob sich Objektgemische angeben lassen, bei denen durch Überlagerung von Mehrtrefferfunktionen mit begrenzter Trefferzahl eine exakte einfache Exponentialkurve zustande kommt, die dann eine Eintrefferreaktion vortäuschen könnte.

Ein Ziel der folgenden Analyse ist es, diese Lücke der formalen Treffertheorie zu schließen.

Die Untersuchung erstreckt sich dabei auf die erstmals von BLAU und ALTENBURGER hergeleiteten klassischen Trefferfunktionen

$$K_n(VD) = e^{-VD} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(VD)^k}{k!}, \quad (1)$$

wo n die Trefferzahl, V den Trefferbereich, D die Dosis und $K_n(VD)$ die relative Anzahl der bei der Dosis D reagierenden Einheiten bezeichnet.

Wegen der nicht allzu großen Abweichungen der klassischen Trefferfunktionen von anderen, die sich aus komplizierteren Ansätzen ergeben⁷, kommt jedoch dieser Untersuchung, vor allem im Hinblick auf die praktischen Folgerungen, die aus ihrem Ergebnis zu ziehen sein werden, eine viel weiter reichende Bedeutung zu.

Die Frage nach der Approximierbarkeit einer n -Trefferfunktion durch andere läßt sich auf mindestens zweierlei Weise stellen.

Man kann erstens fragen, ob sich Objektgemische mit einem einheitlichen, jedoch von V verschiedenen Trefferbereich V' , aber variabler Trefferzahl angeben lassen, welche eine exakte n -Treffer-Dosiswirkungskurve mit dem formalen Trefferbereich V ergeben, insbesondere also z. B. auch eine exakte einfache Ex-

* Persönliche Mitteilung.

ponentialkurve. Für solche „Exponentialgemische“ ist diese Frage von HALL² bereits in positivem Sinne beantwortet worden. Wir haben sie daher hier in einer verallgemeinerten Form gestellt und können ihren mathematischen Kern wie folgt formulieren: Lassen sich alle Trefferfunktionen $K_n(VD)$ ($n=1, 2, 3, \dots$) durch Trefferfunktionen $K_i(V'D)$ ($i=1, 2, 3, \dots$) ($V \neq V' = \text{const}$) gleichmäßig approximieren?

Bei Benutzung der Laguerreschen Funktionen

$$\varphi_i(x) = \frac{e^{-x/2} L_i(x)}{i!}, \quad (2)$$

wo $L_i(x)$ das i -te Laguerresche Polynom (vom Grad i) bedeutet, ist die Antwort rasch zu finden.

Für $V' < 2V$ ist die Funktion

$$\Phi(x) = e^{x/2} K_n\left(\frac{V}{V'} \cdot x\right)$$

im Intervall $(0, \infty)$ quadratisch integrierbar und läßt sich in der Form

$$\Phi(x) = \sum_i c_i \varphi_i(x) \quad (3)$$

entwickeln und wegen der Vollständigkeit des Orthogonalsystems auch gleichmäßig approximieren. Mit c_i sind die Entwicklungskoeffizienten

$$c_i = \int_0^\infty \Phi(x) \varphi_i(x) dx = \frac{1}{i!} \int_0^\infty K_n\left(\frac{V}{V'} \cdot x\right) L_i(x) dx \quad (4)$$

bezeichnet. Dann gilt wegen

$$K_{n+1}(x) - K_n(x) = e^{-x} \frac{x^n}{n!} [p_n(x)] \quad (5)$$

$$\begin{aligned} K_n(VD) &= e^{-V'D/2} \Phi(V'D) = \sum_i \frac{c_i}{i!} e^{-V'D} L_i(V'D) \\ &= \sum_i a_i K_{i+1}(V'D) \quad (V' < 2V) \end{aligned} \quad (6)$$

mit konstanten Entwicklungskoeffizienten a_i .

Auch andere Sigmoide, z. B. Trefferfunktionen $F(x)$, die aus komplizierteren Ansätzen folgen, lassen sich durch Poisson-Terme

$$p_n(x) = e^{-x} \frac{x^n}{n!} \quad (n=0, 1, 2, \dots)$$

bzw. durch klassische Trefferfunktionen

$$K_n(x) \quad (n=1, 2, 3, \dots)$$

gleichmäßig approximieren, wenn

$$\psi(x) = e^{x/2} F(x)$$

im Intervall $(0, \infty)$ quadratisch integrierbar ist. Für die Summanden solcher Näherungsansätze gelten die hier abgeleiteten Beziehungen.

Die Trefferfunktion $K_n(VD)$ läßt sich also in der Tat durch Trefferfunktionen mit anderem Trefferbereich $K_i(V'D)$ ($i=1, 2, 3, \dots$) gleichmäßig approximieren. Dies gilt insbesondere auch für die Exponentialfunktion selbst, wie HALL² festgestellt hat. In der Reihenentwicklung der einfachen Exponentialfunktion tritt auch die Eintrefferfunktion selbst wieder auf. Die Häufigkeit der Komponenten eines solchen Exponentialgemisches 1. Art nimmt mit der Trefferzahl exponentiell ab.

Wir begnügen uns hier mit diesen allgemeinen Hinweisen und wenden uns nun der zweiten, bisher anscheinend noch ungeklärten Frage zu: Lassen sich Trefferfunktionen $K_n(VD)$ durch Superposition anderer Trefferfunktionen $K_m(vD)$ ($m \neq n$) einheitlicher Trefferzahl, jedoch variablen Trefferbereiches v gewinnen, und wenn ja, wie sehen solche Gemische aus?

Jede Komponente eines Objektgemisches, das durch eine einzige Ersatzfunktion $K_m(vD)$ mit variablem Trefferbereich v charakterisiert ist, sei mit dem Gewicht $dG_{nm}(v) = g_{nm}(v) dv$ anteilmäßig vertreten. $G_{nm}(v)$ bedeutet dann den relativen Anteil reagierender Einheiten mit Trefferbereichen unter v . Für die stetige Funktion $G_{nm}(v)$ mit stückweise stetiger 1. Ableitung möge gelten: $G_{nm}(\infty) = 1$, d. h. $g_{nm}(v)$ werde als normiert vorausgesetzt.

Die gestellte Frage läßt sich dann auch wie folgt formulieren: Existiert eine den obigen Bedingungen genügende Funktion $G_{nm}(v)$, welche die Integralgleichung 1. Art

$$K_n(VD) = \int_0^1 K_m(vD) dG_{nm}(v) = \int_0^\infty K_n(vD) g_{nm}(v) dv \quad (7)$$

löst?

Ohne weitläufige Rechnung läßt sich einsehen, daß $g_{nm}(v)$ kein Polynom in v sein kann, denn wegen der Orthogonalitäts-Relationen der Laguerreschen Polynome würde dann die rechte Seite der Gl. (7) zu einem Polynom in D .

Da der Kern der Integralgleichung (7) $K_m(vD)$ nur von dem Produkt (vD) der beiden Variablen abhängt, ist eine Lösung

$$g_{nm}(v) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} v^{-1/2-i z} \frac{K_n^*(-z)}{(\frac{1}{2}+i z) \vartheta_m^*(-z)} dz \quad (8)$$

vorhanden, vorausgesetzt, daß der Ausdruck

$$\frac{K_n^*(-z)}{(\frac{1}{2}+i z) \vartheta_m^*(-z)} \quad \text{im Intervall } (-\infty, \infty)$$

quadratisch integrierbar ist⁵. Dabei bedeutet für Gammafunktion
irgend eine im Intervall $(0, \infty)$ quadratisch integrierbare Funktion $\varphi(t)$

$$\varphi^*(z) = \frac{1}{\sqrt{2}\pi} \int_0^\infty t^{-1/2+iz} \varphi(t) dt \quad (9)$$

und es ist

$$\vartheta_m(z) = \frac{1}{z} \int_0^z K_m(t) dt \quad (10)$$

gesetzt. Unter Benutzung der unvollständigen

mit der Lösung

$$\begin{aligned} \bar{g}_{nm}(v) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} v^{-1/2-iz} \frac{\frac{1}{\frac{1}{2}-iz} \cdot \frac{1}{(n-1)!} \Gamma\left(n + \frac{1}{2} - iz\right) \frac{1}{\frac{1}{2}+iz}}{\frac{1}{\frac{1}{2}+iz} \sum_{k=1}^m \frac{1}{(k-1)!} \Gamma\left(k - \frac{1}{2} - iz\right)} dz = \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} v^{-1/2-iz} \frac{\frac{1}{(n-1)!} \Gamma\left(n + \frac{1}{2} - iz\right)}{\left(\frac{1}{2} - iz\right) \sum_{k=1}^m \frac{1}{(k-1)!} \Gamma\left(k - \frac{1}{2} - iz\right)} dz \end{aligned} \quad (8')$$

und bei Beachtung der Beziehungen

$$\Gamma\left(n + \frac{1}{2} - iz\right) = \prod_{v=0}^n \left(v - \frac{1}{2} - iz\right) \Gamma\left(-\frac{1}{2} - iz\right), \quad (11)$$

sowie

$$1 + \sum_{v=1}^n \frac{1}{v!} \prod_{\mu=1}^v (a + \mu) = \frac{1}{n!} \prod_{v=1}^n (a + 1 + v) \quad (12)$$

weiter für $m > n$

$$\bar{g}_{nm}(v) = \frac{(m-1)!}{2\pi \sqrt{v} (n-1)!} \int_{-\infty}^{+\infty} v^{-iz} \prod_{v=n}^{m-1} \left(v + \frac{1}{2} - iz\right)^{-1} dz. \quad (13)$$

Wegen der Forderung nach quadratischer Integrierbarkeit des von v unabhängigen Faktors im Integranden der Gl. (8') erhalten wir als Bedingung für die Lösbarkeit der Gl. (7), bzw. (7') gerade die Bedingung

$$m > n. \quad (14)$$

läßt sich die rechte Seite von (15) weiter umformen:

$$\bar{g}_{n+1}(v) = \frac{n}{\pi \sqrt{v}} \int_0^\infty \left[\cos(z \ln v) \frac{n + \frac{1}{2}}{z^2 + (n + \frac{1}{2})^2} + \sin(z \ln v) \frac{z}{z^2 + (n + \frac{1}{2})^2} \right] dz$$

$$= 0$$

für $v < 1$

$$= \frac{n}{\pi \sqrt{v}} \left[\frac{\pi}{2} e^{-(n+1/2) \ln v} + \frac{\pi}{2} e^{-(n+1/2) \ln v} \right] = \frac{n}{v^{n+1}} \quad \text{für } v > 1$$

Gammafunktion

$$\Gamma_t(n) = \int_0^t e^{-t} t^{n-1} dt$$

läßt sich bei Beachtung von (1) die Gl. (7) auch schreiben, wobei zur Vereinfachung der folgenden Rechnung für V der spezielle Wert $V=1$ gewählt und entsprechend g_{nm} für $\bar{g}_{nm}$ geschrieben wird:

$$1 - \frac{1}{(n-1)!} \Gamma_D(n) = \int_0^\infty \left[1 - \frac{1}{(m-1)!} \Gamma_{vD}(m) \right] \bar{g}_{nm}(v) dv \quad (7')$$

Da Gl. (7) für $D=0$ in die Normierungsbedingung der $\bar{g}_{nm}(v)$ übergeht, sind alle Lösungen $\bar{g}_{nm}(v)$ bereits normiert.

Auf die direkte Auswertung des Integrals auf der rechten Seite der Gl. (13) für beliebiges m kann verzichtet werden. Es genügt vielmehr, sich auf den Fall $m = n+1$ zu beschränken, da der Übergang zu größeren m später leicht vollzogen werden kann. Nach Gl. (13) ist

$$\bar{g}_{n+1}(v) = \frac{n}{2\pi \sqrt{v}} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos\left(z \ln v - \arctg \frac{z}{n + \frac{1}{2}}\right)}{\sqrt{z^2 + (n + \frac{1}{2})^2}} dz. \quad (15)$$

Mit Hilfe der beiden bekannten Integralformeln

$$\int_0^\infty \frac{\cos ax}{a^2 + x^2} dx = \frac{\pi}{2a} e^{-aa} (a, a > 0);$$

$$\int_0^\infty \frac{x \sin ax}{a^2 + x^2} dx = \frac{\pi}{2} e^{-aa} (a, a > 0)$$

Abb. 1. Häufigkeitsverteilung der Treffbereiche v in verschiedenen Exponentialgemischen.

$$g_{1m}(v) = (m-1) V (v-V)^{m-2} / v^m.$$

Aus Gl. (7) folgt

$$g_{nn+1}(v) = \frac{1}{V} g_{nn+1} \left(\frac{v}{V} \right), \quad (16)$$

so daß man schließlich erhält:

$$\begin{aligned} K_n(VD) &= \int_V^\infty K_m(vD) g_{nm}(v) dv \\ &= n \binom{m-1}{n} V^n \int_V^\infty \left\{ \frac{(v-V)^{m-n-1}}{v^m} dv \int_v^\infty K_{m+1}(wD) \frac{m v^m}{w^{m+1}} dw \right\} \\ &= n m \binom{m-1}{n} V^n \int_V^\infty \left\{ (v-V)^{m-n-1} dv \int_v^\infty K_{m+1}(wD) \frac{dw}{w^{m+1}} \right\} \\ &= n m \binom{m-1}{n} V^n \left\{ \left[\frac{(v-V)^{m-n}}{m-n} \int_v^\infty K_{m+1}(wD) \frac{dw}{w^{m+1}} \right]_{v=V}^\infty + \int_V^\infty \frac{1}{m-n} \cdot \frac{(v-V)^{m-n}}{v^{m+1}} K_{m+1}(vD) dv \right\} \\ &= n \binom{m}{n} V^n \int_V^\infty \frac{(v-V)^{m-n}}{v^{m+1}} K_{m+1}(vD) dv = \int_V^\infty K_{m+1}(vD) g_{nm+1}(v) dv, \quad \text{w. z. b. w.} \end{aligned}$$

Irgend eine Trefferfunktion $K_n(VD)$ läßt sich also stets auch durch Überlagerung von Trefferfunktionen höherer Trefferzahl und größeren Treffbereiches gewinnen. Dies gilt insbesondere auch für die Exponentialfunktion. Mit Hilfe der Verteilungsfunktionen $g_{1m}(v)$ lassen sich auf offensichtlich sehr verschiedene Weise Exponentialgemische 2. Art aufbauen, bei denen durch Überlagerung von Mehrtrefferfunktionen mit begrenzter Trefferzahl eine exakt exponentielle Dosis-Wirkungsabhängigkeit zustande kommt. Man gewinnt eine anschauliche Vorstellung von der Häufigkeitsverteilung der Treffbereiche in solchen Exponentialgemischen 2. Art aus 2-, 3-, 4- und 5-Trefferfunktionen, wenn man die Werte der zugehörigen Verteilungsfunktionen g_{12} , g_{13} , g_{14} und

$$\begin{aligned} &= 0 \quad \text{für } v < V \\ g_{nn+1}(v) &= \frac{n V^n}{v^{n+1}} \quad \text{für } v > V \quad (n=1, 2, 3, \dots). \quad (17) \end{aligned}$$

Wir behaupten nun für $n=1, 2, 3, \dots$ und beliebiges $m > n$ die Beziehung

$$\begin{aligned} &= 0 \quad \text{für } v < V \\ g_{nm}(v) &= n \binom{m-1}{n} V^n \frac{(v-V)^{m-n-1}}{v^m} \quad \text{für } v > V \quad (18) \end{aligned}$$

Nach Gl. (17) ist Gl. (18) für $m=n+1$ erfüllt. Die Gültigkeit von Gl. (18) für beliebiges $m > n$ kann nun durch vollständige Induktion bewiesen werden, indem man zeigt, daß aus jedem g_{nm} für $m-n \geq 1$ ein g_{nm+1} folgt, welches gleichfalls der Gl. (18) genügt. Dieser Teil des Beweises gestaltet sich folgendermaßen:

g_{15} in ein Koordinatensystem gegen v einträgt (Abb. 1). Das Flächenstück zwischen zwei beliebigen Werten v und v' des Treffbereichs ergibt jeweils die relative Häufigkeit der Komponenten mit Treffbereichen zwischen v und v' im Gesamtgemisch und die von den Verteilungskurven und der Abszisse begrenzte Gesamtfläche ist stets 1. Die gefundenen Häufigkeitsverteilungen mit einem Maximum bei $(m/2)V$ sind asymmetrisch und zeigen einen raschen Abfall in Richtung auf die kleinen Werte von v . Die Abweichung von der Normalverteilung springt besonders kraß ins Auge bei einem Exponentialgemisch, welches sich aus 2-Trefferfunktionen aufbaut. Die Funktion g_{12} weist bei V eine Unstetigkeitsstelle auf, g_{13} ist selbst stetig, besitzt jedoch eine bei

V unstetige 1. Ableitung, (g_{13} weist bei V einen Knick auf), während sich alle übrigen g_{1m} bei V der Abszissenachse anschmiegen.

Für $m \rightarrow \infty$ erhält man eine „Trefferfunktion“ mit scharfer Schwelle bei $D = \zeta$, d. h. es wird mit $0 < \zeta = m/v < m/V$

$$\mathfrak{R}\left(\frac{D}{\zeta}\right) = \lim_{m \rightarrow \infty} K_m \left(\frac{mD}{\zeta}\right) = 0 \quad \text{für } D > \zeta \\ = 1 \quad \text{für } D < \zeta.$$

In Exponentialgemischen ist dann die Verteilung der unstetigen Funktion $\mathfrak{R}(D/\zeta)$ über die verschiedenen Werte von ζ wegen

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \left[g_{1m} \left(\frac{m}{\zeta}\right) \cdot \frac{m}{\zeta^2} \right] \\ = \lim_{m \rightarrow \infty} \frac{m-1}{m} V \left(1 - \frac{V\zeta}{m}\right)^{m-2} = V e^{-V};$$

einfach exponentiell, ein schon länger bekanntes Ergebnis³.

Damit ist nun auch die zweite Frage in positivem Sinne beantwortet. Jede klassische Trefferfunktion, insbesondere auch die Eintrefferfunktion, läßt sich sowohl durch andere mit vorgegebenem einheitlichem Trefferbereich ($V' < 2V$) und variabler Trefferzahl als auch durch andere mit vorgegebener Trefferzahl ($m > n$) und variablem Trefferbereich beliebig genau approximieren.

Gemische aus Eintrefferobjekten, auf die wir hier nicht mehr näher eingehen, liefern „überkrümmte“ Eintrefferkurven⁷.

Bei den Anwendungen der Treffertheorie auf biologische Vorgänge wird man nunmehr der biologischen Variabilität des Materials erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden haben. Dies gilt insbesondere auch für die Interpretation einer einfachen Exponentialkurve als Eintrefferkurve, und zwar auch nach Ausschluß aller Zeitfaktor-Effekte. Vor Anwendung der einfachen Trefferformeln wird man stets zunächst eine irreführende Heterogenität des Materials auszuschließen haben, eine Heterogenität, die sich übrigens mit der Dosis beim Rest der Nicht-Reagierenden laufend verändern würde.

Bei Gemischen aus nur wenigen Komponenten ergeben sich Überlagerungskurven, die eine exakte

n -Trefferkurve nur grob approximieren. Man kann z. B. mit Hilfe der Verteilungsfunktionen g_{1m} der Abb. 1 „Quasi-Exponentialgemische“ aufbauen, bei denen die Treffermischkurve eine Eintrefferkurve schlangenförmig umwindet (Abb. 2). Die Mischkurve verliert bei kleinen Dosen ihre Steilheit — eine Folge des Abschneidens beliebig großer Trefferbereiche. Wir verzichten hier auf eine weitere Diskussion und begnügen uns mit dem Hinweis, daß der Verlauf einer solchen Mischkurve bei sehr kleinen Dosen durch die Komponente mit der größten Strah-

Abb. 2. 2-Treffermischkurve („Quasi-Exponentialgemisch“):

$$\frac{N}{N_0} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^4 K_2(v_i D)$$

aus 4 gleichgewichtigen Komponenten ($v_1 = 8/7 V$, $v_2 = 8/5 V$, $v_3 = 8/3 V$, $v_4 = 8 V$; bzw. $G_{12}(v_i) = 1/8, 3/8, 5/8, 7/8$) und gewöhnliche Trefferkurven ($n=1, 2$) gleicher Halbwertdosis. Die Mischkurve verliert bei kleinen Dosen ihre Steilheit — eine Folge des Abschneidens beliebig großer Trefferbereiche.

lenempfindlichkeit, der Verlauf der Mischkurve bei sehr großen Dosen jedoch durch die Komponente mit der geringsten Strahlenempfindlichkeit wesentlich bestimmt wird.

Nun könnte man argumentieren, durch biologische Variabilität vorgetäuschte Eintrefferkurven seien in der Natur deshalb extrem wenig wahrscheinlich, weil sie eine von der Normalverteilung erheblich abweichende Verteilung von Trefferzahl und Trefferbereich voraussetzen. Wir haben gesehen, daß dieser Ein-

¹ S. BENZER, J. Bacteriol. 63, 59 [1952].

² T. H. HALL, Bull. Math. Biophysics 15, 43 [1953].

³ T. HOUTERMANS, Strahlentherapie 92, 423 [1953].

⁴ H. LANGENDORFF u. K. SOMMERMEYER, Strahlentherapie 88, 316 [1950].

⁵ W. SCHMEIDLER, Integralgleichungen mit Anwendungen in Physik und Technik. 2. Aufl., Leipzig 1955.

⁶ K. SOMMERMEYER, Die Entwicklung der Treffertheorie seit

dem Jahre 1946, in: „Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung.“ Herausgeber: H. R. SCHINZ et al., Stuttgart 1959.

⁷ N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. K. G. ZIMMER, Biophysik I, Leipzig 1947.

⁸ H. ULRICH, Naturwissenschaften 16, 468 [1955].

⁹ K. G. ZIMMER, Biol. Zbl. 61, 208 [1941].

wand sicherlich nicht für alle Fälle zutrifft. Zudem sind die erforderlichen asymmetrischen Häufigkeitsverteilungen bei gerichteten Vorgängen in der Natur anscheinend doch nicht ganz so ungewöhnlich. Aus dem exponentiellen Verlauf einer im Experiment ge-

fundenen Dosiseffektcurve allein lassen sich bei streuendem Nulleffekt jedenfalls keine unbedingt zwingenden Gründe für die Eintreffernatur des Vorgangs und gegen das Vorliegen eines heterogenen Gemisches aus Mehrtrefferobjekten ableiten.

NOTIZEN

Di-1.3-cyclohexadien-molybdän(O)-di-carbonyl

VON ERNST OTTO FISCHER UND WALTER FRÖHLICH

Institut für Anorganische Chemie der Universität München
(Z. Naturforschg. 15 b, 266 [1960]; eingegangen am 8. Januar 1960)

Durch Umsetzung von 1.3-Cyclohexadien mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ in Heptan wurde nach

$\text{Mo}(\text{CO})_6 + 2 \text{ 1.3-C}_6\text{H}_8 \rightarrow (\text{1.3-C}_6\text{H}_8)_2\text{Mo}(\text{CO})_2 + 4 \text{ CO}$
gelbes, sublimierbares Di-1.3-Cyclohexadien-molybdän-di-carbonyl erhalten.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die π -Komplexbildung cyclischer Diene untersuchen wir das Verhalten des 1.3-Cyclohexadiens gegenüber $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Bisher war von diesem in Kombination mit Metallcarbonylresten nur ein Derivat des $\text{Fe}(\text{CO})_5$ im flüssigen, diamagnetischen $\text{1.3-C}_6\text{H}_8\text{Fe}(\text{CO})_3$ beschrieben worden¹.

Wir fanden bei der Umsetzung des Hexacarbonyls mit überschüssigem 1.3-Cyclohexadien beim Kochen am Rückfluß in Heptan eine sehr langsam verlaufende CO-Abspaltung. Das dabei gemäß

$\text{Mo}(\text{CO})_6 + 2 \text{ 1.3-C}_6\text{H}_8 \rightarrow (\text{1.3-C}_6\text{H}_8)_2\text{Mo}(\text{CO})_2 + 4 \text{ CO}$
entstehende Di-1.3-cyclohexadien-molybdän(O)-di-carbonyl wurde durch Sublimation und chromatographische Reinigung als gelber, gut kristallisierender Elementkomplex isoliert, der sich ohne zu schmelzen ab $\sim 90^\circ$ unter Dunkelfärbung zu verändern beginnt. Er ist leicht luftbeständig, während in organischen Solventien wie Benzol oder Petroläther, in denen er sich vorzüglich löst, rasch Oxydation eintritt.

$(\text{C}_6\text{H}_8)_2\text{Mo}(\text{CO})_2$

Ber. Mo 30,73 C 53,85 H 5,17 O 10,25.

Gef. Mo 29,80 C 54,17 H 5,36 O 10,50.

Die beim freien 1.3-Cyclohexadien bei 2865 und 2817/cm auftretenden IR-Schwingungen der Methylen-

gruppen verschieben sich im Komplex nach 2890 und 2841/cm, die Doppelbindungsfrequenzen von 1600 und 1577 nach 1468, 1447 und 1437/cm. Sie liegen damit praktisch an der gleichen Stelle wie die entsprechenden Banden des $\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ mit 1456 und 1437/cm.

Die CO-Valenzschwingungen treten im Komplex bei 1988, 1938 und 1905 in CS_2 -Lösung und bei 1970, 1912 und 1880/cm in KBr auf².

Wir nehmen einen oktaedrisch gebauten, xenon-konfigurierten Komplex an, in dem die beiden Dienreste jeweils *cis*-Positionen besetzen.

Darstellung

In einem N_2 -gefüllten 100-ml-Kolben mit seitlichem N_2 -Ansatz, Rückflußkühler und Hg-Rückschlagventil wird 1 g (0,0037 Mol) $\text{Mo}(\text{CO})_6$ mit 5 ml (0,05 Mol) 1.3-Cyclohexadien in 40 ml *n*-Heptan 20 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Aus der rotbraunen Lösung läßt sich nach Abzug des Solvens durch schonende Sublimation bei 90° ein braunes Rohprodukt isolieren, das zur weiteren Reinigung in Cyclohexan gelöst und über Al_2O_3 (Fa. Woelm, Aktivitätsstufe II) chromatographiert wird. Durch nachfolgende zweimalige Resublimation bei 80° werden gelbe Kristalle von analysenreinem $(\text{C}_6\text{H}_8)_2\text{Mo}(\text{CO})_2$ erhalten.

Ausbeute:

~ 50 mg entspr. $\sim 5\%$ d. Th. bez. auf $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

Wir danken der Badischen Anilin- und Sodafabrik A.G. für freundliche Überlassung von 1.3-Cyclohexadien, der Climax Molybdenum Company, New York, für $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

¹ B. F. HALLAM u. P. L. PAUSON, J. chem. Soc. [London] 1958, 642.

² Nach Untersuchungen von H. P. FRITZ.

Titan-tri-cyclopentadienyl

VON ERNST OTTO FISCHER UND ARNOLD LÖCHNER

Anorganisch-chemisches Institut der Universität München
(Z. Naturforschg. 15 b, 266—267 [1960]; eingegangen am 3. Februar 1960)

Eigenschaften und Bau von tiefgrünem, paramagnetischem $\text{Ti}(\text{C}_5\text{H}_5)_3$ werden beschrieben, welches sich aus der Umsetzung von $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{TiCl}_2$ mit NaC_5H_5 erhalten ließ. Es reagiert mit CO unter Druck zum rotbraunen $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Ti}(\text{CO})_2$.

Durch Umsetzung von $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{TiCl}_2$ mit überschüssigem NaC_5H_5 in organischen Solventien und Erhitzen

des zur Trockne gebrachten Rückstandes im Hochvakuum erhielten wir bei Temperaturen um 125°C als Sublimat tiefgrünes, bisher unbekannt gewesenes Titan-tri-cyclopentadienyl $\text{Ti}(\text{C}_5\text{H}_5)_3$ in geringen Ausbeuten.

$\text{Ti}(\text{C}_5\text{H}_5)_3$ Ber. Ti 19,75 C 74,07 H 6,18.

Gef. Ti 20,50 C 73,16 H 6,19.

Das extrem luftempfindliche, nur unter sehr großen Verlusten resublimierbare Produkt zersetzt sich, ohne zu schmelzen bei $\sim 130^\circ\text{C}$ und ähnelt damit dem schon