

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

66. Jahrgang · Nr. 10 · Seite 265–284 · 21. Mai 1954

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Chlorthion

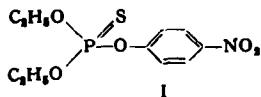
Ein neues, wenig giftiges Insektizid aus der Reihe der Thiophosphorsäureester

Von Dr. G. SCHRAADER, Elberfeld

Aus den Farbenfabriken Bayer, Aktiengesellschaft, Werk Elberfeld

Die zahlreichen Versuche, durch Abwandlung des p-Nitrophenol-Restes des „E 605“ zu weniger giftigen, aber insektizid gut wirksamen Mitteln zu gelangen, führten zu 3-Chlor-4-nitrophenyl-dimethyl-thiophosphat (Chlorthion). Chlorthion hat sich als brauchbares Insektizid erwiesen; schon geringe Änderungen des Molekelaufbaus führen jedoch zu wesentlich weniger wirksamen Substanzen.

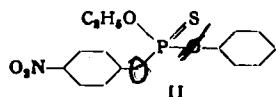
Bestimmte organische Phosphorsäure- und Thiophosphorsäure-Verbindungen haben sich in den letzten 10 Jahren überraschend schnell als neuartige Insektizide¹⁾ auf dem Weltmarkt durchgesetzt. Unter der Vielzahl der bekanntgewordenen Phosphor- und Thiophosphorsäureester mit insektiziden Eigenschaften, nimmt der unter verschiedenen Bezeichnungen²⁾ im Handel befindliche Diäthyl-thiophosphorsäure-p-nitrophenylester (I):



eine dominierende Stelle ein. Bei der universellen Wirkung muß eine gewisse Toxizität in Kauf genommen werden. In den Forschungsinstituten der Welt werden neue Phosphorhaltige organische Verbindungen entwickelt mit dem Ziel, die insektizide Wirkung zu erhalten oder zu verbessern und gleichzeitig die toxische Wirkung gegen Warmblüter möglichst auszuschalten.

Derivate von E 605

In USA hat DuPont³⁾ versucht, durch den Ersatz einer Äthoxygruppe im „E 605“ (I) gegen den Phenyl-Rest zu einem weniger toxischen Insektizid zu gelangen:



Die unter der Bezeichnung „EPN“ bekanntgewordene Verbindung (II) ist gegenüber dem „E 605“⁴⁾ weniger giftig⁵⁾. Sie zeigt bei Spinnmilben und einigen Insekten gute Eigenschaften⁶⁾.

¹⁾ G. Schraader: Die Entwicklung neuartiger Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen. Monographie Nr. 62 zu dieser Ztschr., 2. Auflage, Verlag Chemie, 1952.

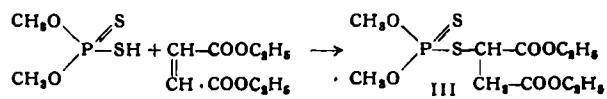
²⁾ Z. B. „E 605“, „Parathion“, „Thiophos“, usw.

³⁾ US.-Pat. 2503390 vom 1. 7. 1948.

⁴⁾ LD₅₀, Ratte per os: 6,4 mg/kg (G. Hecht u. W. Wirth: Zur Pharmakologie der Phosphorsäureester, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 211, 264–277 [1950]).

⁵⁾ LD₅₀, Ratte per os: 35–45 mg/kg (H. Martin u. J. R. W. Miles: Guide to the Chemicals used in Crop Protection, 1952).

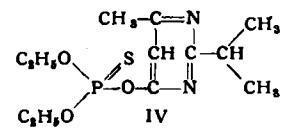
Die American Cyanamid versucht durch Einführen der Dimethyl-dithiophosphorsäure in aliphatische Verbindungen zu weniger giftigen Dithiophosphorsäure-Derivaten zu gelangen. Unter der Bezeichnung „Malathion“ ist das Anlagerungsprodukt von Dimethyl-dithiophosphorsäure an Maleinsäure-diäthylester bekanntgeworden⁷⁾:



Die akute orale toxische Wirkung bei der Maus, der Ratte und dem Meerschweinchen ist etwa 50–100 mal geringer⁸⁾ als die von „E 605“.

Malathion siedet unter einem Druck von 0,01 mm bei 103–104 °C. Nach den Angaben der Herstellerfirma⁹⁾ hat sich Malathion besonders bei der Bekämpfung von DDT-resistenten Fliegen bewährt.

In der Schweiz wird von Geigy die Entwicklung einer weniger giftigen organischen Phosphor-Verbindung auf folgendem Wege versucht¹⁰⁾: Diäthyl-thiophosphorsäure-chlorid wird mit dem Kaliumsalz des 2-Isopropyl-4-methyl-6-oxypyrimidin umgesetzt:



Die neue Verbindung siedet¹¹⁾ unter einem Druck von 0,002 mm bei 83–84 °C.

Dieser unter der Bezeichnung „Diazinon“¹⁰⁾ bekanntgewordene Wirkstoff ist gegenüber „E 605“ weniger giftig¹¹⁾. Das „Diazinon“ hat eine gute Fliegenwirkung und zeigt auch sonst gegen verschiedene Schädlinge eine beachtliche Wirkung.

⁶⁾ U.S.-Pat. 2578652 vom 2. 3. 1950 u. D.B.P. 847897 vom 29. 2. 1951.

⁷⁾ H. Martin u. J. R. W. Miles, vgl.⁸⁾.

⁸⁾ Amer. Cyanamid Company's News-Teller, 2, Nr. 3 [1953].

⁹⁾ D.B.P. Anm. G 8657, 12p, 10, vom 19. 4. 1952.

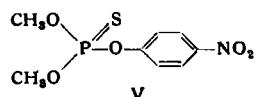
¹⁰⁾ R. Gasser: Über ein neues Insektizid mit breitem Wirkungsspektrum, Z. Naturforsch. 8b, 225–232 [1953].

¹¹⁾ C. Kocher, W. Roth u. J. Treboux: Bekämpfung resisternter Staubmilben mit „Diazinon“. Anz. Schädlingskunde 26, 65–71 [1953].

¹¹⁾ LD₅₀, Maus per os: 96 mm³/kg; LD₅₀, Ratte per os: 235 mm³/kg. (R. Domenjoz; zitiert von R. Gasser⁹⁾, Seite 227).

Bei der Fortführung unserer „E 605“-Arbeiten haben wir versucht, durch einfache Abwandlung des p-Nitrophenol-Restes zu insektizid gut wirksamen und dabei wenig giftigen Verbindungen zu gelangen.

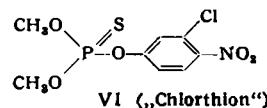
Schon vor einigen Jahren haben wir gezeigt¹²⁾, daß das „Methyl-E 605“:



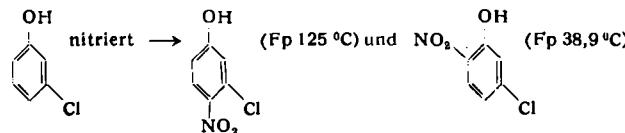
bei praktisch gleichbleibender insektizider Wirkung nur ca. die Hälfte¹³⁾ der Giftwirkung der entspr. Äthyl-Verbindung zeigt.

Herstellung und Eigenschaften von Chlorthion

Bei der schrittweisen systematischen Abwandlung des p-Nitrophenol-Restes in der Verbindung (V), stießen wir bei der Synthese vieler neuer Derivate schließlich auf das 3-Chlor-4-nitrophenyl-dimethylthiophosphat (VI):



Die Herstellung von VI in größerem Umfang machte zunächst Schwierigkeiten, da das benötigte 3-Chlor-4-nitrophenol schwer zugänglich war. Durch Nitrieren von m-Chlorphenol¹⁴⁾ entsteht neben dem 3-Chlor-4-nitrophenol auch das 6-Nitro-3-chlorphenol:



Ein brauchbares Verfahren zur Herstellung des 3-Chlor-4-nitrophenols wurde in den Laboratorien der Farbenfabriken Bayer Leverkusen entwickelt. Dies Verfahren beruht auf der Erkenntnis, daß bestimmte Ester des 3-Chlorphenols sich einheitlich in der 4-Stellung nitrieren lassen¹⁵⁾.

Die seit zwei Jahren in Europa und USA geprüfte Verbindung VI, für die die Bezeichnung „Chlorthion“ vorgeschlagen wurde, zeigt neben guten insektiziden Eigenschaften nur eine geringe toxische Wirkung bei Warmblütern.

Das Dimethyl-3-chlor-4-nitrophenyl-thiophosphat (VI) entsteht leicht aus dem Dimethyl-thiophosphorsäure-monochlorid und dem 3-Chlor-4-nitrophenol in Gegenwart eines säurebindenden Mittels¹⁶⁾. In reinem Zustande ist der „Chlorthion“-Wirkstoff ein schwach-gelbes, kaum riechendes Öl. Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die physikalischen Konstanten des „Chlorthion“:

Druck in mm Hg	Siedepunkte		„Flüchtigkeit“
	Temp.		
0,04	112 °C	20 °C	0,07 mg/m³
0,05	116 °C	30 °C	0,3 mg/m³
0,08	121 °C	40 °C	0,9 mg/m³
0,1	125 °C		
		n_{D}^{20} 1,5680	d_{4}^{20} 1,4330

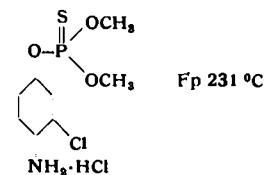
Tabelle 1

Die von *G. Hecht* im Gewerbehygienischen Institut der Farbenfabriken Bayer Elberfeld ermittelten toxischen Werte sind¹⁷⁾:

LD_{100} , Ratte per os: 500 mg/kg.

Dieser sehr günstige Wert wird noch dadurch unterstützt, daß selbst 1000 mg/kg des Wirkstoffes beim Auftragen auf die Rattenhaut keinerlei Symptome verursachen. Auch bei der Versprühungs inhalation zeigt das „Chlorthion“ geringe Giftwerte. Es werden 1000 mg Wirkstoff/m³ Raum von den meisten Tieren 60 min symptomlos vertragen!

Sehr günstig liegt auch die Nachweismöglichkeit und damit die Rückstandsbestimmung von „Chlorthion“. „Chlorthion“ kann neutral mit Zinkstaub in Gegenwart von Ammonchlorid zum entspr. Amin reduziert werden. Das ölige Reaktionsprodukt geht mit Salzsäure in das gut kristallisierende Hydrochlorid über:



Das Hydrochlorid kann in üblicher Weise diazotiert werden und mit einer wässrigen Lösung von N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid zu einem blau-roten Farbstoff kombiniert werden. Kolorimetrisch lassen sich dann nach der Methode von *Averell* und *Norris*¹⁸⁾ noch Mengen bis zu 10^{-7} nachweisen.

Es liegt mit dem „Chlorthion“ eine neue Wirksubstanz vor, die sich chemisch eng an das „Methyl-E 605“ anschließt, aber gegenüber der Vergleichssubstanz bei zwar geringerer insektizider Wirkung¹⁹⁾ eine wesentliche Herabsetzung der toxischen Wirkung zeigt. Nach den bisherigen Versuchen hat sich Chlorthion in USA als wenig giftiges Insektizid im Baumwollbau gut bewährt. „Chlorthion“ hat ferner bei der Bekämpfung DDT-resistenter Fliegen in Ställen und anderen landwirtschaftlichen Wirtschaftsräumen gute Ergebnisse erbracht. Außerdem hat es sich bei der Bekämpfung DDT-resistenter Moskitolarven gut bewährt.

Der 3-Chlor-4-nitrophenol-Rest ergibt auch in Verbindung mit der Diäthyl-thiophosphorsäure (VII) eine deutliche Herabsetzung der toxischen Wirkung:

C ₂ H ₅ OC(=O)P(=S)(OCC)c1ccc([N+](=O)[O-])cc(Cl)c1	VII	LD_{100} , Ratte per os
„Chlorthion“		50-75 mg/kg
„E 605“		500 mg/kg
„Methyl-E 605“		6,4 mg/kg
		15-20 mg/kg

Tabelle 2

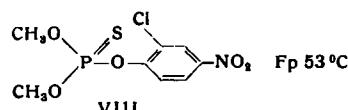
¹²⁾ Über noch günstigere Werte berichten *K. P. DuBois* u. Mitarb., *A. M. A. Arch. Ind. Hyg. occupat. Med.* 8, 353 [1953].

¹³⁾ Analytic. Chem. 20, 753 [1948].

¹⁴⁾ Über die insektizide Wirkung des „Chlorthion“ wird besonders berichtet werden.

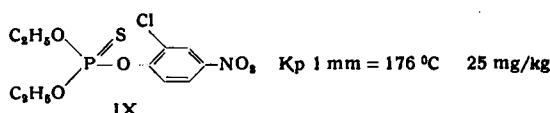
Chlorthion-Derivate

Wird im „Chlorthion“ die Konstitution auch nur geringfügig verändert, dann werden Verbindungen erhalten, die teilweise nicht die günstigen insektiziden und toxischen Wirkungen wie das „Chlorthion“ haben. Schon beim Übergang auf das 2-Chlor-p-nitrophenol²⁰⁾ erhöht sich die toxische Wirkung.



LD₁₀₀, Ratte per os

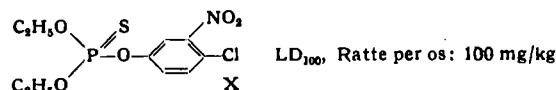
200 mg/kg



Kp 1 mm = 176 °C

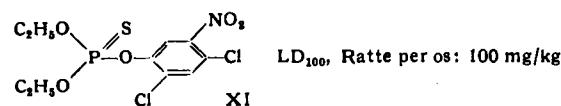
25 mg/kg

Auch ein Tausch des Chlors mit der Nitro-Gruppe im 3,4-Chlornitrophenol zum 4-Chlor-3-nitrophenol²¹⁾ (X) führt bei mittlerer toxischer Wirkung zu einem Stoff mit geringen insektiziden Eigenschaften:



LD₁₀₀, Ratte per os: 100 mg/kg

Die weitere Einführung von Chlor²²⁾ in X ergibt einen Stoff mit günstigen toxischen, aber nur mäßigen insektiziden Eigenschaften XI:



LD₁₀₀, Ratte per os: 100 mg/kg

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über die neu hergestellten Verbindungen, die mit „Chlorthion“ nahe verwandt sind. Eine praktische insektizide Bedeutung kommt den Verbindungen der Tabelle 3 nicht zu:

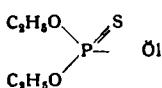
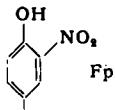
Thiophosphorsäure-Rest	Phenol	LD ₁₀₀ bei Ratten
		Fp 86–87 °C ²³⁾ 1000 mg/kg

Tabelle 3

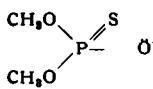
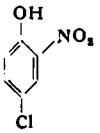
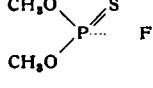
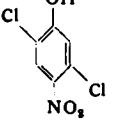
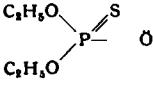
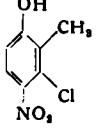
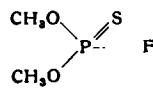
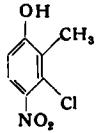
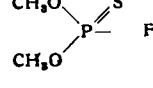
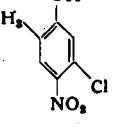
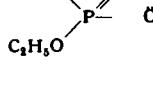
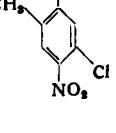
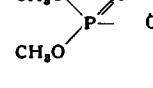
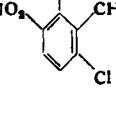
²⁰⁾ Das 2-Chlor-p-nitrophenol kann durch Chlorieren von p-Nitrophenol erhalten werden; Fp 111 °C. E. Plazek: Versuche über Chlorierung und Nitrierung in methylalkoholischem Medium; Roczniki Chem. 10, 761–776 [1930].

²¹⁾ R. V. Henley u. E. E. Turner geben den Fp des 4-Chlor-3-nitrophenols mit 127–128 °C an; J. chem. Soc. [London] 1930, 940.

²²⁾ Das 4,6-Dichlor-3-nitrophenol wird von G. Grover, E. Turner u. J. Sharp mit dem Fp 104–105 °C angegeben; J. chem. Soc. [London] 1929, 521.

²³⁾ O. Neunhoeffer, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1777 [1935].

Fortsetzung der Tabelle 3

Thiophosphorsäure-Rest	Phenol	LD ₁₀₀ bei Ratten
		Öl 1000 mg/kg
		Fp 79 °C Fp 117 °C ²⁴⁾ 1000 mg/kg
		Öl Fp 135 °C ²⁵⁾ 100 mg/kg
		Öl 1000 mg/kg
		Fp 46 °C Fp 144 °C ²⁶⁾ 1000 mg/kg
		Öl 250 mg/kg
		Öl Fp 64 °C ²⁶⁾ 1000 mg/kg

Aus dem vorliegenden Material geht hervor, daß wir heute noch nicht in der Lage sind, auf Grund der Konstitution eines Thiophosphorsäureesters Aussagen über die insektiziden und toxischen Eigenschaften zu machen. Das Auffinden einer praktisch verwendbaren Wirksubstanz bleibt daher der systematischen Forschung vorbehalten, — wie es die Entdeckung des „Chlorthion“ zeigt.

Dr. R. Mersch danken wir für die Herstellung einer Anzahl Chlornitrophenole.

Eingeg. am 24. Februar 1954 [A 556]

²⁴⁾ K. Fries u. W. Buchler, Liebigs Ann. Chem. 454, 247 [1927].

²⁵⁾ E. Noëting, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1020 [1904].

²⁶⁾ K. v. Anwers u. J. Schornstein, Fortschr. Chem. Physik, physikal. Chem. 18, Heft 2, S. 1–45 [1924].