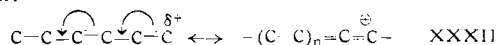
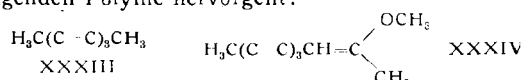


da jetzt jede konjugierte Dreifachbindung einen Elektronenzug auf die benachbarte ausübt. Es resultiert schließlich eine Tendenz zur Verschiebung der π -Elektronen zur Mitte der Molekel hin, so daß kumulenartige Grenzstrukturen bei der Beschreibung der Mesomerie wichtig werden:



Dadurch wird zwanglos die Leichtigkeit der nucleophilen Reaktionen an Polyinen erklärt. Ein Elektronendonator müßte dagegen diesen Effekt wieder etwas abschwächen. Das wird schon durch eine $\text{C}=\text{C}$ -Bindung erreicht, wie aus der Geschwindigkeit der Alkohol-Addition an die beiden folgenden Polyine hervorgeht:



XXXIII reagiert 5mal schneller als XXXIV.

Der elektrophile Charakter der Acetylen-C-Atome bedingt zwangsläufig auch die Acidität der Acetylen-Wasserstoffe. Das positive C-Atom wirkt als Elektronen-Acceptor auf die C—H-Bindung, was zu einer Erleichterung der Protonen-Abspaltung führt. Die Verstärkung dieses Effektes bei Polyinen zeigt sich beim Vergleich von Acetylen und Diacetylen. Während Acetylen nur unter Ausschluß von Wasser in Gegenwart von Kaliumhydroxyd mit Ketonen kondensiert werden kann, gelingt diese Reaktion beim Diacetylen auch in wäßriger Lösung, was zweifellos mit einer Erhöhung der Acidität des H-Atoms im Diacetylen zu erklären ist.

Zweifellos bleiben damit noch manche Feinheiten im Reaktionsverhalten der Acetylen- und Polyacetylen-Verbindungen ungeklärt, doch dürften die oben angeführten Gedankengänge das Verständnis des reaktiven Verhaltens der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung erleichtern.

Eingegangen am 17. September 1956 [A 762]

Die insektiziden Phosphorsäureester

Von Dr. G. SCHRADER

Aus dem Pflanzenschutz-Laboratorium der Farbenfabriken Bayer A. G., Werk Elberfeld

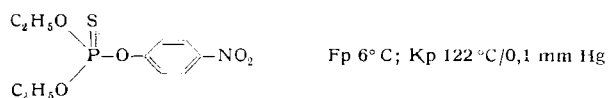
Nach einem Plenarvortrag auf der GDCh-Vortragstagung in Hamburg am 22. Sept. 1956

Alle als Insektizide verwendbaren organischen Phosphorsäureester wie „E 605“ oder „Gusathion“ entsprechen einem ganz bestimmten Aufbauschema. Von besonderem Interesse sind die „systemisch“ wirkenden „Systox-Präparate“. Die neu entwickelten Insektizide zeigen die Tendenz, die allgemeingiftigeren Phosphor-Verbindungen durch biologisch selektiv wirkende zu ersetzen.

Seit dem zweiten Weltkrieg werden organische Phosphor-Verbindungen in aller Welt auf dem Gebiet des Pflanzenschutzes verwendet. Die Wirkung der organischen Phosphor- und Thiophosphorsäureester auf bestimmte Enzyme in lebenden Organismen¹⁾ ist in vielen Veröffentlichungen behandelt worden.

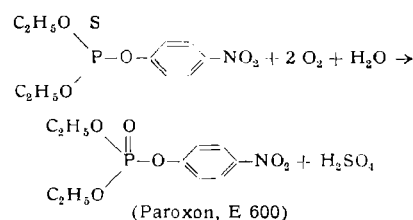
„E 605“

Unter den heute im Handel befindlichen Phosphorsäureestern mit insektiziden Eigenschaften nimmt der unter der Bezeichnung „E 605“ bekanntgewordene O,O-Diäthyl-O-p-nitrophenylester der Thiophosphorsäure (Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat):



als polyvalentes Kontaktinsektizid eine dominierende Stellung ein. Der Ester wurde in den Laboratorien der Farbenfabriken Bayer Elberfeld 1944 von G. Schrader²⁾ im Rahmen einer systematischen Bearbeitung der Phosphor-Verbindungen erstmalig synthetisiert. „E 605“ hat als synthetisches Kontaktinsektizid in land- und forstwirtschaftlichen Betrieben breite Anwendung gefunden. Bei der Toxizität³⁾ dieses Phosphorsäureesters ist es nicht ausgeblieben, daß die Substanz in den Händen Unberufener hier und da zu Vergiftungen mit tödlichem Ausgang⁴⁾ ge-

führt hat. Daraufhin setzte eine intensive Arbeit von Chemikern, Medizinern und Pharmakologen ein, die zu einer Fülle von Ergebnissen auf dem Gebiete des Nachweises⁵⁾, des Schicksals⁶⁾ im lebenden Organismus und der gesamten Toxikologie geführt hat. Es dürfte heute feststehen, daß „E 605“ im Warmblüterorganismus und wahrscheinlich auch in der lebenden Pflanze zu der entsprechenden Sauerstoff-Verbindung⁷⁾ oxydiert wird:



Während „E 605“ in reinem Zustand nicht mit Cholinesterasen reagiert, lagert sich die entsprechende Sauerstoff-Verbindung (E 600)⁸⁾ an Enzyme⁹⁾ an. Es kommt zu einer schnellen Blockierung der Cholinesterasen. Die dann auftretenden Symptome, wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Atemnot, vermehrte Drüsensekretion, Pupillenverengung

¹⁾ Th. Wagner-Jauregg, Arzneimittel-Forsch. 4, 527–531 [1954]; F. Meyer, C. Beggerow, K. Hardebeck, U. Augustiny, ebenda 5, 109, 285, 380 [1955].

²⁾ Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphor-Verbindungen, Monographie Nr. 62, Verlag Chemie G. m. b. H., Weinheim 1952, S. 50.

³⁾ DL₅₀ Ratte per os: 6,5 mg/kg, W. Wirth, Dtsch. med. Wschr. 79, 1207 [1954].

⁴⁾ Vgl. J. Derkosch, H. Jansch, R. Leutner u. F. N. Mayer, Mh. Chem. 85, 684–692 [1954]; vgl. F. Bartmann, Kriminalistik, Heft 5, Mai 1956; O. Pribilla, Arch. Toxik. 15, 210–284 [1955].

⁵⁾ P. R. Averell, M. V. Norris, Analytic. Chem. 20, 753 [1948]; S. v. Eicken, diese Ztschr. 66, 551 [1954]; P. Dropmann, Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 43, 89 [1954]; E. Pfeil, H. J. Goldbach, Klin. Wschr. 31, 1110 [1953]; P. Reckendorfer, Pflanzenschutz-Berichte [Wien], XVI 146–158 [1956]; H. Kaiser u. Th. Haag, Arch. Pharmaz. 289, 542–597 [1956].

⁶⁾ F. Duspiva, diese Ztschr. 66, 541 [1954].

⁷⁾ W. M. Diggle, J. C. Gage, Biochem. J. 49, 491 [1951]; D. K. Myers, B. Mendel, H. R. Gersmann, J. A. A. Ketelaar, Nature [London] 170, 805–807 [1952].

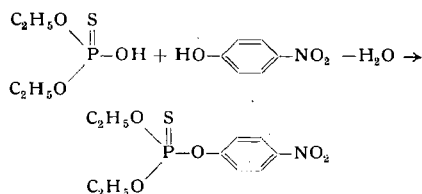
⁸⁾ „E 600“ (Paroxon) findet als Pflanzenschutzmittel wegen seiner hohen Toxizität nur eine geringe praktische Anwendung. Es wird aber als Ersatz für „Eserin“ in der Augenheilkunde verwendet. Vgl. W. Wirth, Dtsch. med. Wschr. 41, 1243 [1949]; K.-B. Augustinsson, Mintacol, Svensk farmac. Tidskr. 57, 261 [1953].

⁹⁾ W. Wirth, Dtsch. med. Wschr. 79, 1206 [1954].

usw., sind typische Vergiftungserscheinungen durch „E 605“ und verwandte organische Phosphor-Verbindungen.

Aufgeklärt wurde der Wirkungsmechanismus biologisch aktiver Phosphorsäureester bereits in den Jahren 1939 bis 1943 fast gleichzeitig von E. Groß¹⁰⁾ in den Forschungsstätten der Farbenfabriken Bayer Elberfeld, von W. Wirth und Mitarbeitern in Berlin sowie von E. A. Adrian, W. Feldberg und B. A. Kilby in England. Sie stellten unabhängig voneinander fest, daß die aktiven Phosphorsäureester die Cholinesterasen stark hemmen und damit ähnliche Wirkungen entfalten, wie sie vom Physostigmin her bekannt sind.

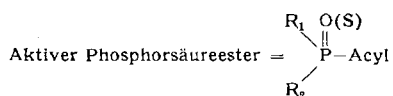
„E 605“ ist seinem Aufbau nach mit einem gemischten Säureanhydrid zu vergleichen. Die stark saure Diäthylthionophosphorsäure ist mit dem ebenfalls stark sauren p-Nitrophenol unter Wasseraustritt kondensiert:



Aufbauschema

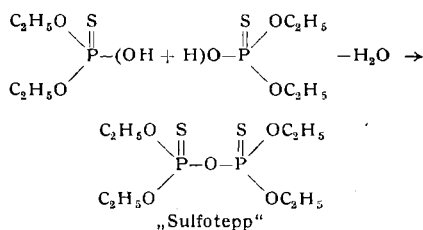
Auf das Gesamtgebiet der biologisch aktiven, organischen Phosphorsäureester übertragen, sollte ein biologisch wirksamer Phosphorsäureester nach folgenden Voraussetzungen aufgebaut sein: 1. 5-wertiger Phosphor als Zentralatom, 2. Am Zentralatom doppelt gebundener Sauerstoff oder Schwefel, 3. Zwei Alkyl- oder Alkoxy-Reste oder auch zwei basische Reste, wie z. B. die Reste von sek. Basen können am Phosphor gebunden sein, 4. Für die 5-Valenz des Phosphors muß ein acider Rest übrigbleiben.

Als Acyl-Rest kommt der Rest jeder aciden Verbindung in Frage. Als Schema ergibt sich dann folgendes Formelbild:



Acyl = F oder CN oder der Rest eines Phenols oder eines Enols.

Diese Arbeitshypothese hat sich beim Auffinden neuer Wirksubstanzen bewährt. Wird z. B. der in „E 605“ vorhandene Thiophosphorsäure-Rest mit der gleichen Thiophosphorsäure als „acidem Rest“ verknüpft, dann gelangen wir zu dem Dithio-pyrophosphorsäureester folgender Konstitution:



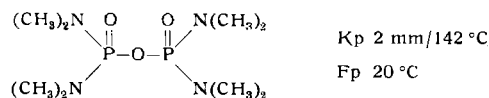
Dieser unter dem Namen „Sulfotepp“¹¹⁾ bekannte Phosphorsäureester wurde erstmalig 1944 in Elberfeld¹²⁾ hergestellt. Er ist als Schädlingsbekämpfungsmittel zur Vernichtung saugender Insekten in geschlossenen Räumen (Gewächshäusern) im Handel¹³⁾.

Ähnlich können aktive Phosphorsäure-Verbindungen aufgebaut werden, bei denen die Alkoxy-Gruppen ganz oder

teilweise durch Dimethylamino-Gruppen ersetzt sind. Man erhält dann Verbindungen, die sich von der Bis-dimethylamino-phosphorsäure herleiten.

„OMPA“

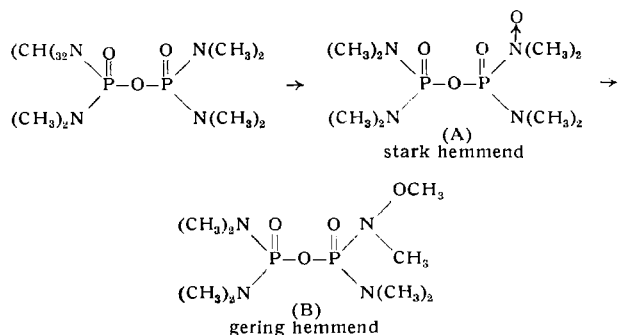
Am bekanntesten ist das unter der Bezeichnung „OMPA“ im Handel befindliche Oktamethyl-pyrophosphorsäureamid folgender Konstitution:



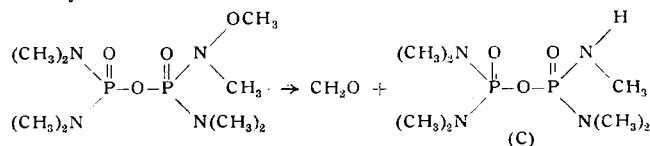
„OMPA“ wurde erstmalig 1941 in Elberfeld hergestellt¹⁴⁾. Die Struktur entspricht dem allgemeinen Schema.

„OMPA“ ist ein Präparat, das von der Wurzel und von den Blättern lebender Pflanzen aufgenommen und mit den Pflanzensäften aufwärts transportiert wird. Die mit dem Präparat behandelten Pflanzen sind 8–10 Tage lang gegen saugende Insekten giftig, da der Wirkstoff in den Pflanzen nur langsam hydrolytisch gespalten¹⁵⁾ wird. Diese „innertherapeutische“ oder „systemische“¹⁶⁾ Wirkung konnten wir an dem Präparat „OMPA“ zusammen mit dem Biologen H. Kükenthal erstmalig beobachten.

Die systemische Wirkung von „OMPA“ ist durch US-amerikanische und englische Forscher weitgehend aufgeklärt. Die an sich schwachen kontaktinsektiziden Eigenschaften von „OMPA“ werden durch eine chemische Umwandlung in der lebenden Pflanze erheblich verstärkt. G. S. Hartley¹⁷⁾ fand, daß „OMPA“ mit Permanganat so oxydiert werden kann, daß ein starker Cholinesterase-Hemmer entsteht. J. E. Casida, T. C. Allen und M. A. Stahman¹⁸⁾ stellten fest, daß zunächst ein stark hemmendes Aminoxyd (A) gebildet wird, das dann in die biologisch weniger aktive Hydroxylamin-Form (B) übergeht:



B zerfällt dann weiter unter Abgabe von 1 Mol Formaldehyd in C:



„Gusathion“

Unter den in der letzten Zeit in den Elberfelder Laboratorien hergestellten Phosphor-Verbindungen befindet sich ebenfalls ein Stickstoff-haltiger Vertreter, der sich durch eine langanhaltende kontaktinsektizide Wirkung auszeichnet. Es handelt sich um das Kondensationsprodukt

¹⁰⁾ K.-B. Augustinsson, Arzneimittel-Forsch. 4, 18 [1954].

¹¹⁾ H. Martin: Guide to the Chemicals Used in Crop Protection, Canada Department of Agriculture 1953, S. 248.

¹²⁾ G. Schrader, DBP. 896644 v. 9. 7. 1944; G. Schrader u. R. Mühlmann, DBP. 848812 v. 4. 10. 1950.

¹³⁾ Das Präparat ist mit einem Schwefelsatz gemischt und kann in Gewächshäusern verräuchert werden; Handelsname „Bladafum“.

¹⁴⁾ G. Schrader u. H. Kükenthal, DBP. 918603 v. 5. 8. 1941.

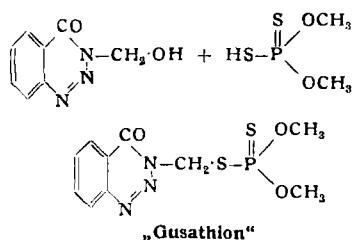
¹⁵⁾ A. David, G. S. Hartley, D. F. Heath u. D. W. Pound, J. Sci. Food Agric. 2, 301 [1951]; D. F. Heath, D. W. J. Lane u. M. Llewellyn, ebenda 3, 60 [1952]; 3, 69 [1952]; L. A. Lickerish, ebenda 4, 24 [1953].

¹⁶⁾ angelsächsische Bezeichnung.

¹⁷⁾ XVth. Internat. Chem. Congr., N. Y., 1951.

¹⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 5548 [1952].

der Dimethyl-dithiophosphorsäure mit der Methylol-Verbindung¹⁹⁾ des Benzazimids folgender Konstitution:



Dieser unter der Bezeichnung „Gusathion“²⁰⁾ bekanntgewordene Abkömmling der Dimethyl-dithiophosphorsäure ist gegen Sonnenlicht und auch gegen hydrolytische Einflüsse bemerkenswert beständig. Die Verbindung wirkt vor allem gegen Baumwollschädlinge. Sie wird in den Baumwolle anbauenden Ländern der Welt als Kontaktinsektizid mit langanhaltender Wirkung verwendet.

In Tabelle 1 wird ein Überblick über die noch nicht erwähnten Phosphorsäureester des Handels gegeben.

| Bezeichnung | Synthese | Konstitution | DL ₅₀ Ratte per os | Anwendung |
|-----------------------------|-------------------|--------------|----------------------------------|--|
| „Potasan“ ²¹⁾ | Elberfeld 1947 | | 15 mg/kg | geg. fress. Insekten |
| „Resitox“ ²²⁾ | Elberfeld 1951 | | 100 mg/kg | Fliegenmittel m. langer Rückstandswirk. |
| „Diazinon“ ²³⁾ | Gelgy 1952 | | 235 mg/kg | Wenig toxisches Kontaktinsektizid |
| „Malathion“ ²⁴⁾ | USA*) 1950 | | 1500 mg/kg | Wenig toxisches Insektizid u. Acarizid |
| „Chlorthion“ ²⁵⁾ | Elberfeld 1952 | | 625 mg/kg | Wenig toxisches Kontaktinsektizid |
| „Dipterex“ ²⁶⁾ | Elberfeld 1952 | | 625 mg/kg | Typisches Fraßinsektizid mit geringer toxischer Wirk. gegen Warmblüter. Zeigt auch system. Wirk. |

*) American Cyanamid Co.

Tabelle 1.

Wie stark die Konstitution und Wirkung bei den organischen Phosphorsäureestern zusammenhängen, zeigt folgendes Beispiel:

Während „Potasan“ gegen Mückenlarven nur eine geringe Wirkung entfaltet, wirkt das in der 3-Stellung durch Chlor substituierte „Resitox“ noch in einer Verdünnung von 1:1000000 (Tabelle 2).

¹⁹⁾ Synthetisiert 1953 in Elberfeld, vgl. W. Lorenz, DBP. 927270 v. 27. 2. 1953.

²⁰⁾ O. Wollenberg, diese Ztschr. 68, 581 [1956]; R. L. Robertson u. F. S. Arant, J. econ. Entomol. 48, 604 [1955].

²¹⁾ G. Schrader, DBP. 814297 v. 2. 10. 1948.

²²⁾ G. Schrader, DBP. 881194 v. 31. 7. 1951.

²³⁾ H. Gysin, A. Margot, DBP. 910652 v. 20. 4. 1952.

²⁴⁾ J. T. Cassaday, US.-Pat. 2578652 v. 2. 3. 1950.

²⁵⁾ G. Schrader, DBP. 921870 v. 3. 5. 1952; vgl. G. Schrader, diese Ztschr. 66, 265 [1954].

²⁶⁾ W. Lorenz, US.-Pat. 2701225 v. 15. 9. 1953.

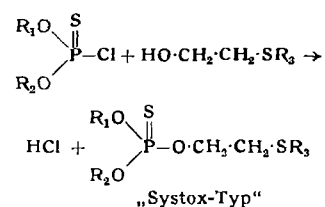
| Bezeichnung | Konstitution | Konz. | Wirk. geg. Mückenlarven |
|-------------|--------------|------------|-------------------------|
| „Potasan“ | | 0,01 % | 100 % |
| „Resitox“ | | 0,000001 % | 100 % |

Tabelle 2.

„Systox-Präparate“

Die bisher angeführten Phosphorsäureester werden hinsichtlich der systemischen Wirkung erheblich durch eine neue Gruppe übertroffen, die unter dem Namen „Systox-Präparate“²⁷⁾ bekanntgeworden ist. Man versteht unter

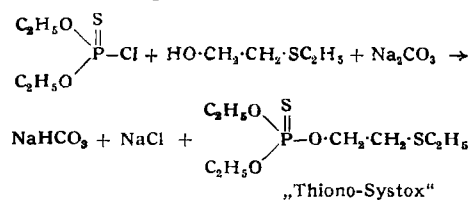
dieser Klasse die Kondensationsprodukte von Dialkylthionophosphorsäure-chloriden mit Alkylthioäthanolen:



Als Vorzug der stark systemisch wirkenden „Systox-Präparate“ ist anzusehen:

1. Die schnelle Aufnahme durch die Pflanze. Nützliche Insekten, z.B. Bienen, werden durch „Systox“ kaum gefährdet, da das Präparat nach kurzer Zeit von der Oberfläche der Pflanze in das Innere der Pflanze gewandert ist (innertherapeutische Wirkung).
2. Die Wirksamkeit gegen versteckt sitzende Schadinsekten (Kontaktinsektizide allein können versteckt sitzende Schadinsekten nicht beseitigen).
3. Die Witterungsbeständigkeit der systemischen Mittel. Während Kontaktinsektizide durch Regen leicht von der Oberfläche abgewaschen werden, dringen die systemischen Mittel in die Pflanze ein und sind damit den Witterungsverhältnissen entzogen.

Die Kondensation²⁸⁾ von Diäthylthionophosphorsäurechloriden mit den Alkylthioäthanolen²⁹⁾ verläuft in üblicher Weise in Gegenwart eines Säurebindemittels:

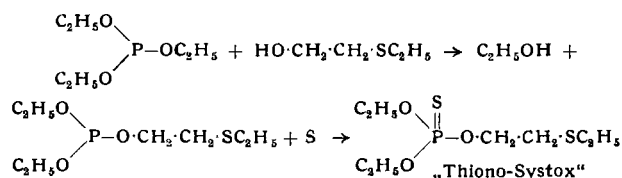


²⁷⁾ Der Name „Systox“ wurde aus den Worten „systemisch“ und „toxisch“ gebildet.

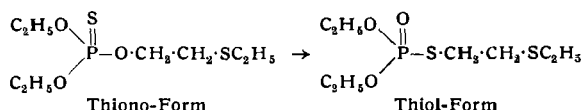
²⁸⁾ G. Schrader, DBP. 836349 v. 10. 5. 1950.

²⁹⁾ Alkylthioäthanoole lassen sich leicht aus Äthylenoxyd und beliebigen Mercaptanen herstellen; vgl. C. D. Nenitzescu u. N. Scarlatescu, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 587 [1935].

Noch einfacher führt die Umesterung von Triäthylphosphit³⁰⁾ mit Äthyl-thioäthanol und nachfolgendes Einführen von Schwefel zu der gleichen Verbindung:



„Thiono-Systox“ ist ein relativ schwaches System-Insektizid. Es lagert sich aber als energiereicher Tri-ester der Thionophosphorsäure beim Erwärmen oder beim längeren Stehen in wäßriger Lösung in die energieärmere isomere Thiol-Verbindung³¹⁾ um:



Die Thiol-Verbindung unterscheidet sich physikalisch und biologisch erheblich von der Thiono-Verbindung. Wie Tabelle 3 zeigt, ist die Thiol-Verbindung Träger der starken systemischen Wirkung, während die Thiono-Verbindung nur das Depot darstellt, aus dem sich langsam die Thiol-Verbindung ergängt.

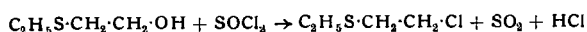
| | |
|---------------|--|
| Thiono-Systox | Wasserlöslichk. ca. 1:20000 Flüchtigk. bei 40 °C 96 mg/m ³ DL ₅₀ Ratte per os 75 mg/kg 50 %ige Cholinesterase-Hemmung in vitro ^{*)} : Serum 0,49 γ/cm ³ = 10 ^{-5,7} molar |
| Thiol-Systox | Wasserlöslichk. ca. 1:500 Flüchtigk. bei 40 °C 26 mg/m ³ DL ₅₀ Ratte per os 1,5 mg/kg 50 %ige Cholinesterase-Hemmung in vitro: Serum 0,018 γ/cm ³ = 10 ^{-7,1} molar |

*) Die Daten der Cholinesterase-Hemmung wurden von W. Wirth im Pharmakologischen Institut der Farbenfabriken Bayer Elberfeld ermittelt.

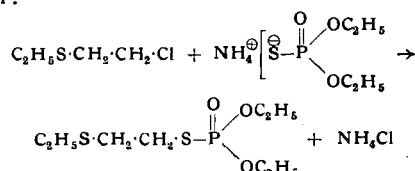
Tabelle 3.

Aus Tabelle 3 geht der starke Anstieg der Toxizität und der Cholinesterase-Hemmung von Thiol-Systox gegenüber Thiono-Systox hervor.

Herstellung der Thiol-Systox-Präparate: Äthylthioäthanol wird mit Thionylchlorid in die entspr. Chlor-Verbindung übergeführt³²⁾:



Bei Einwirkung des β-Chloräthyl-äthylsulfids auf das Ammonium-Salz der Diäthyl-thiolphosphorsäure entsteht mit guter Ausbeute³³⁾ der gewünschte Thiolphosphorsäureester:



Da die „Äthyl-Systox“-Verbindungen bei Warmblütern ziemlich toxisch sind, besteht das heutige Handelsprodukt

³⁰⁾ G. Schrader, DBP. 935 432 v. 10. 6. 1953.

³¹⁾ A. Hengelein u. G. Schrader, Z. Naturforsch. 10b, 12 [1955]; vgl. auch R. L. Metcalf u. R. B. March, J. appl. Entomol. 46, 288–294 [1953].

³²⁾ R. Demuth u. N. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 240, 310 [1887].

³³⁾ G. Schrader, DBP. 830509 v. 24. 5. 1950.

„Metasystox“³⁴⁾ aus den entsprechenden Methylestern (Tabelle 4), und zwar zu 70 % aus der Thiono- und zu 30 % aus der Thiol-Verbindung.

Durch die Methyl-Gruppe wird — bei praktisch gleichbleibender biologischer Wirkung — die Toxizität erheblich vermindert.

| | |
|---|--|
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$ | Wasserlöslichk. ca. 1:10000 Flüchtigk. bei 40 °C 129 mg/m ³ DL ₅₀ Ratte per os 150 mg/kg 50 %ige Cholinesterase-Hemmung in vitro Rattenhirn 1 γ/cm ³ = 10 ^{-4,5} molar |
| $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \\ \text{P}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$ | Wasserlöslichk. ca. 1:300 Flüchtigk. bei 40 °C 34 mg/m ³ DL ₅₀ Ratte per os 40 mg/kg 50 %ige Cholinesterase-Hemmung in vitro Rattenhirn 0,3 γ/cm ³ = 10 ^{-5,3} molar |

Tabelle 4.

In der lebenden Pflanze erleiden die „Systox-Präparate“ eine interessante Veränderung. Nach Untersuchungen, die von der Arbeitsgruppe Metcalf³⁵⁾ in USA, von englischen Forschern³⁶⁾ und von uns³⁷⁾ vorgenommen wurden, hat die lebende Pflanze die Fähigkeit, in den „Systox-Präparaten“ den Schwefel der Thioäther-Gruppe zum Sulfoxyd und zum Sulfon zu oxydieren.

Die in der Pflanze entstehenden Sulfoxyde und Sulfone sind gegenüber den Thioäthern beständiger, unterscheiden sich aber sonst hinsichtlich ihrer toxischen und systemischen Eigenschaften wenig (Tabelle 5).

| Konstitution | DL ₅₀ Ratte per os | 50 %ige Cholinesterase-Hemmung in vitro |
|---|----------------------------------|--|
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \downarrow \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \downarrow \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | 1,5 mg/kg | Serum 10 ^{-7,1} molar |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \downarrow \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | 1,5 mg/kg | 10 ^{-5,8} molar |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \downarrow \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | 1,5 mg/kg | 10 ^{-6,3} molar |
| $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2 \\ \downarrow \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2 \\ \downarrow \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2 \end{array}$ | 40 mg/kg 45 mg/kg 40 mg/kg | Rattenhirn 10 ^{-5,8} molar 10 ^{-5,3} molar 10 ^{-4,9} molar |

Tabelle 5.

Die Sulfoxyde der Systox-Reihe haben die längste systemische Wirkung, dann erst folgen die Sulfone (geprüft an *Mycus persicae*):

³⁴⁾ „Systox und Metasystox“, Firmenschrift „Bayer“ Pflanzenschutz Leverkusen 1955.

³⁵⁾ R. L. Metcalf, R. B. March, T. R. Fukuto u. M. G. Maxon, J. econ. Entomol. 48, 364 [1955]; 47, 6, 1045 [1954].

³⁶⁾ G. S. Hartley, Wild. Crops 4, 11, 397 [1952]; D. F. Heath, P. O. Park, L. A. Lickerish u. E. F. Edson, The Composition of „Systox“ and the Behavior of this Insecticide in the Living Plant. (Mimeo. report), Pest Control Ltd. 1953.

³⁷⁾ R. Mühlmann u. H. Tietz, Das chemische Verhalten von Methylisostox in der lebenden Pflanze und das sich daraus ergebende Rückstandsproblem. Höfchen-Briefe 2, 1956.

| Konstitution | Konz. | % Wirkung nach Tagen | | | | | | |
|---|--------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| | | 2 | 6 | 10 | 13 | 17 | 19 | 26 |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 0,05 % | 100 | 90 | 30 | — | — | — | — |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 0,05 % | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 0,05 % | 100 | 100 | 100 | 40 | — | — | — |

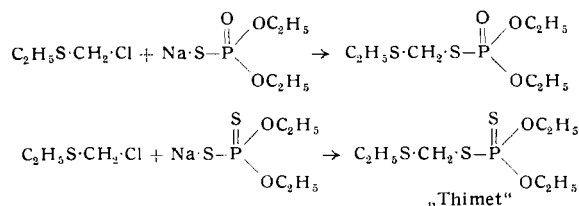
Tabelle 6

In der Praxis überschneiden sich diese Verhältnisse, da je nach der verwendeten Pflanzenart die Oxydation des Schwefels an der Thioäther-Gruppe schneller oder langsamer vor sich geht. Die Sulfoxyde konnten aus den mit „Systox-Präparaten“ behandelten Pflanzen isoliert werden, so daß dieser Oxydationsvorgang gesichert ist³⁷⁾.

Die Sulfoxyde lassen sich technisch entweder durch Oxydation der entsprechenden Thioäther mit Wasserstoffperoxyd³⁸⁾ oder durch Behandeln der Thioäther in wäßriger Suspension mit Chlor oder Brom³⁹⁾ herstellen, während die Sulfone durch Oxydation mit Permanganat⁴⁰⁾ in wäßrig-neutraler Lösung erhalten werden können. Die stärksten systemischen Eigenschaften werden mit einer Stoffklasse erreicht, in der der Alkylrest der „Systox-Präparate“ nur mit einer Methylen-Gruppe vorhanden ist:

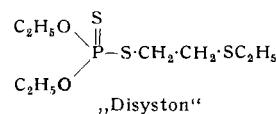
| | LD ₅₀ Ratte per os | 50 %ige Cholinesterase- Hemmung in vitro Rattenhirn |
|--|-------------------------------------|---|
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2-\text{S}-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ | 0,5 mg/kg | 10 ^{-5,7} molar |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2-\text{S}-\text{CH}_2\cdot\text{SC}_2\text{H}_5$ | 2 mg/kg | 10 ⁻³ molar |

Diese wegen ihrer starken toxischen Eigenschaften im Pflanzenschutz nur bedingt brauchbaren Verbindungen werden durch Einwirken von α -Chlor-methyl-thioäthern auf die Salze der Diäthylthiol⁴¹⁾- oder -thionthiol⁴²⁾-phosphorsäuren hergestellt:



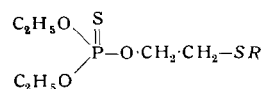
Unter der Bezeichnung „Thimet“ wurde der Thiono-thiolester von amerikanischer Seite als Beizmittel in den Handel gebracht. Wird z. B. Baumwollsaamen mit einer Aktivkohle-Mischung behandelt, die 50% des genannten Wirkstoffes und 50% Kohle enthält, dann nehmen die ölhaltigen Samen so viel von dem Wirkstoff auf, daß die

dann heranwachsenden jungen Baumwollpflanzen 4–6 Wochen gegen saugende Insekten geschützt sind. Von deutscher Seite wird für das gleiche Anwendungsgebiet der gegen hydrolytische Einflüsse stabile Thiono-thiolphosphorsäureester folgender Konstitution:



unter der Bezeichnung „Disyston“ in den Handel gebracht.

In der Systox-Reihe kann die Thioäther-Gruppe gegen folgende Reste ausgetauscht werden:



| | |
|---|---|
| —OR | Keine Wirkung |
| —NO ₂ | Gute Kontakt-, verminderte systemische Wirkg. |
| —NH ₂ | Keine Wirkung |
| —N(C ₂ H ₅) ₂ | Starke system. Wirkung, aber sehr hohe Warmblüter-Toxizität |
| —N ₃ | Gute Kontakt-, verringerte systemische Wirkg. |

Eine verbesserte Wirkung konnte durch diese Substitution nicht erreicht werden. Ebenfalls bringt die Abwandlung des Mercaptan-Restes der Thioäther-Gruppe keine besonderen Ergebnisse.

Es sei noch auf eine Reihe von „Systox-Präparaten“ mit verzweigter Kohlenstoff-Kette⁴³⁾ hingewiesen. „Systox-Präparate“ mit verzweigter Kohlenstoff-Kette sind insektizid wertlos, da sie in wäßriger Lösung zu schnell hydrolysiert werden. Oxydiert man aber in diesen Präparaten den Schwefel der Thioäther-Gruppe zum Sulfoxyd⁴⁴⁾, dann erhält man systemisch wirksame Verbindungen, die in keiner Weise den Präparaten mit unverzweigter Kette nachstehen:

| | Halbwertszeit in wäßr. Lösung ⁴⁵⁾ bei pH 5, 20 °C |
|--|--|
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 1,8 Tage |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 240 Tage |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 88 Tage |
| $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(=\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}-\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ | 236 Tage |

Die Gegenüberstellung zeigt, wie schnell durch eine kleine Konstitutionsänderung bei den Phosphorsäureestern die biologische Wirkung beeinflußt wird.

Die vielen angeführten neu erarbeiteten Insektizide dürften gezeigt haben, daß die Tendenz besteht, von den giftigen Phosphor-Verbindungen abzukommen und diese durch biologisch wirksame, aber gegen Warmblüter weniger toxische Verbindungen zu ersetzen.

Eingegangen am 2. Oktober 1956 [A 767]

³⁸⁾ R. Mühlmann, W. Lorenz, G. Schrader, DBP. 947368 v. 7. 11. 1954.

³⁹⁾ W. Lorenz, R. Mühlmann, G. Schrader, K. Tettweiler, DBP.-Anmeldung F 16737 v. 3. 2. 1955.

⁴⁰⁾ R. Mühlmann u. G. Schrader, DBP. 948241 v. 5. 9. 1954.

⁴¹⁾ G. Schrader, DBP. 830509 v. 24. 5. 1950.

⁴²⁾ W. Lorenz u. G. Schrader, DBP. 917668 v. 2. 8. 1952; vgl. auch E. O. Hook u. P. H. Moss, USP. 2586655 vom 26. 3. 1948, DBP. 833807 v. 23. 3. 1949, (American Cyanamid Co./USA); vgl. auch B. A. Arbuzov, K. N. Nikonov u. G. M. Vinokurova, Izv. Akad. SSSR., Nr. 4, 672–675 [1955].

⁴³⁾ G. Schrader, DBP.-Anmeld. F 18897 v. 22. 11. 1955.

⁴⁴⁾ W. Lorenz u. G. Schrader, DBP.-Anmeld. F. 18932 v. 26. 11. 1955.

⁴⁵⁾ Bestimmt von R. Mühlmann mit ³²P-markierten Präparaten.