

gestattet werden, die eine eindeutige gegenseitige Anordnung erzwingen [41]. Ein geordneter Ablauf der biosynthetischen Erweiterung des Murein-Netzes auf einer solchen (stets mitwachsenden) Membran wäre gut vorstellbar, wenn das Punktmuster der enzymatisch aktiven Zentren die topographischen Beziehungen aller jener

[41] M. L. Zarnitz u. W. Weidel, Z. Naturforsch. 18b, 275 (1963).

Bindungen im Murein-Netz, die die Enzyme zu lösen oder zu knüpfen haben, bereits widerspiegelt. Tatsächlich liegt der Innenseite des Murein-Netzes in der lebenden Zelle überall die sehr labile Cytoplasma-Membran an, deren Struktur und Funktion man also zuerst nach Anhaltspunkten für die Richtigkeit dieser Vermutungen durchsuchen wird.

Eingegangen am 22. Mai 1964 [A 401]

## Fluordichlormethylthio-Verbindungen und ihre Verwendung im Pflanzenschutz [\*]

VON DR. E. KÜHLE, DR. E. KLAUKE UND DR. F. GREWE

WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM UND BIOLOGISCHES INSTITUT  
DER FARBENFABRIKEN BAYER AG., LEVERKUSEN

*Beim Übergang von fungizid wirksamen N-Trichlormethylthio-Verbindungen zu den Mono-fluor-Analogen erhält man Verbindungen mit einem Optimum an biozider Potenz, während die höherfluorierten Derivate im allgemeinen wieder unwirksamer sind. Verschiedene Vertreter aus der Reihe der Fluordichlormethylthio-Verbindungen sind als Blatt- und Boden-fungizide, Akarizide, Insektizide und Bakterizide verwendbar.*

Für die Entwicklung moderner Pestizide waren die letzten drei Jahrzehnte von überragender Bedeutung. Einen großen Fortschritt bei der Insektenbekämpfung bildeten die ersten systemisch wirksamen, d. h. ins pflanzliche System eindringenden organischen Phosphorsäureester. Auch zur Unkrautbekämpfung mit chemischen Mitteln stehen systemisch wirksame synthetische Pflanzenwachstumsstoffe (Derivate der 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure) zur Verfügung. Dagegen ist noch kein systemisch wirksames Fungizid gefunden worden [1]. Die bekannten organischen Fungizide werden alle protektiv angewendet, d. h. sie müssen noch vor dem Angriff der pilzlichen Krankheitserreger auf die zu schützenden Pflanzen aufgebracht werden. Da der Zeitpunkt des Pilzbefalls nicht genau bekannt ist, muß das Fungizid in hoher Konzentration angewendet werden. Daraus ergibt sich, daß an die Wirkungsdauer, Stabilität, Pflanzenverträglichkeit und Preiswürdigkeit eines Fungizids hohe Anforderungen gestellt werden müssen. Die anorganischen Kupfer- und Schwefelverbindungen werden in der Praxis nur langsam durch organische Wirkstoffe ersetzt; dieser Prozeß ist auch heute noch nicht abgeschlossen.

Die wichtigsten Stufen in der Entwicklung organischer Fungizide werden durch die folgenden Verbindungsgruppen markiert [2]:

1. Dithiocarbamidsäure-Derivate:

a) ausgehend von Dialkylaminen z. B. die Zink-, Eisen- und Mangan-Salze der Dimethyldithiocarbamidsäure sowie Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD),

[\*] Diese Verbindungen sind Gegenstand zahlreicher in- und ausländischer Patente oder Patentanmeldungen der Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen.

[1] E. Kühle u. R. Wegler, Liebigs Ann. Chem. 616, 183 (1958).

[2] Vgl. hierzu die Übersicht von R. I. Cremllyn, Internat. Pest Control 5, 10 (1963).

b) ausgehend von Alkylendiaminen z. B. die Zink- und Mangan-Salze der Äthylendisithiocarbamidsäure.

2. Chinone:

z. B. Chloranil und 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon.

3. Verbindungen mit langen Alkylresten:

z. B. Salze des 2-Heptadecyl-glyoxalidins und Dodecylguanidins.

4. N-Trichlormethylthio-Verbindungen:

z. B. N-(Trichlormethylthio)-tetrahydrophthalimid und N-(Trichlormethylthio)-phthalimid.

Bei der Bekämpfung der echten Mehltäupilze wurden Aufbereitungen von elementarem Schwefel (Netzschwefel) und Polysulfiden (Schwefel-Kalkbrühe) abgelöst durch:

5. 2-Alkyl-4,6-dinitrophenylester, z. B. der Crotonsäure und Methacrylsäure [3].

6. Chinoxalin-Derivate:

z. B. die Dithio- und Trithiocarbonate des 2,3-Dimercaptochinoxalins [4].

Trotz der großen Bedeutung und des mengenmäßig sehr beträchtlichen Einsatzes von Fungiziden aus den genannten Stoffgruppen steht der Pflanzenschutz vor Problemen, deren Lösung durch Verbindungen mit verbesserten Eigenschaften angestrebt wird. Als praktisch bedeutsame Folge der Verwendung mancher organischer Fungizide sind Verschiebungen innerhalb der pilzlichen Schädlingsflora zu beobachten. So stellt heute bei vielen Kulturpflanzen die Bekämpfung echter Mehltäupilze den Pflanzenschutz vor schwierigere Aufgaben als die Niederhaltung der bisher vor allem gefährlichen Nichtmehltäupilze (Apfelmehltau-Schorf im Obstbau). Zur Lösung dieser Probleme haben wir uns mit der chemischen Abwandlung der bekannten N-Trichlormethylthio-Verbindungen beschäftigt.

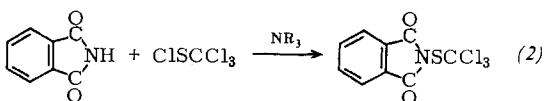
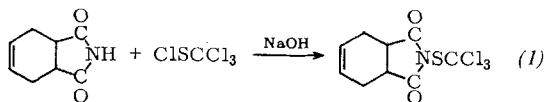
[3] K. Reichner et al., Angew. Chem. 74, 994 (1962).

[4] K. Sasse et al., Angew. Chem. 72, 973 (1960).

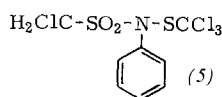
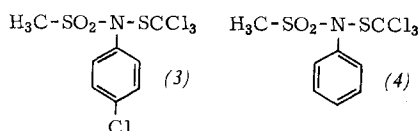
## I. N-Trichlormethylthio-Verbindungen

Der Patentliteratur nach haben sich mit N-Trichlormethylthio-Verbindungen bisher etwa 15 industrielle Arbeitskreise befaßt; um so bemerkenswerter ist es, daß die biologische Aktivität der zuerst entwickelten Produkte N-(Trichlormethylthio)- $\Delta^4$ -tetrahydrophthalimid (1) und N-(Trichlormethylthio)-phthalimid (2) nur bei wenigen Verbindungen wieder erreicht worden ist.

Die Verbindungen (1) und (2) sind leicht zugänglich durch Umsetzung der Dicarbonsäureimide mit Perchlormethylmercaptan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels [5].



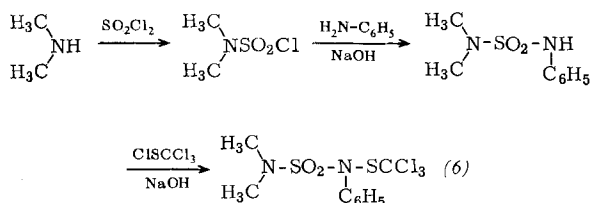
Aus der Reihe der Reaktionsprodukte von Alkansulfosäureaniliden mit Perchlormethylmercaptan sind als wirksamste Vertreter die Verbindungen (3) bis (5) zu erwähnen [6].



Von Interesse sind noch Derivate des Benzoxazolons [7] sowie des Hydantoin [8].

Wir haben uns gleichfalls mit Reaktionsprodukten des Perchlormethylmercaptans beschäftigt und Derivate von trisubstituierten Sulfamiden [9] eingehend bearbeitet.

Man erhält diese Verbindungen wie in Schema 1 veranschaulicht [10]. Von diesen neuen Verbindungen, die durchweg fungizid wirken, ist seinerzeit N-(Trichlormethylthio)-N-phenyl-N',N'-dimethylsulfamid (6) (vgl. Tabelle 5) ausgewählt und auf Grund der breiten Wirk-



Schema 1

[5] DBP 887506 (17. Aug. 1950), Standard Oil Development.

[6] R. Waeffler et al., *Experientia* 11, 265 (1955).

[7] DAS 1097749 (31. Okt. 1957), Chemische Werke Albert, Erf.: E. A. Bartels, B. Brähler, J. Reese u. R. Zimmermann.

[8] DBP 921290 (17. Aug. 1950), Standard Oil Development.

[9] Die trisubstituierten Sulfamide besitzen teilweise eine herbizide Wirkung. Vgl. DBP 965611 (13. Mai 1955), Union Chimique Belge, Erf.: P. Ochsner.

[10] DBP 975295 (8. April 1955), Farbenfabriken Bayer, Erf.: E. Kühle, R. Wegler u. F. Grewe.

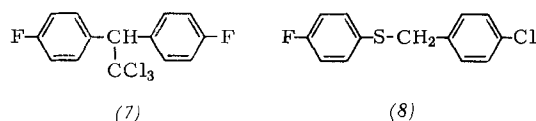
samkeit und guten Pflanzenverträglichkeit unter der Bezeichnung Bayer 4687® im Felde weiter geprüft worden.

Gegen die wirtschaftlich wichtigsten Pilzkrankheiten im Obst- und Weinbau erwies sich Bayer 4687 den Verbindungen (1) und (2) zumindest als gleichwertig. Nach der Anwendung von Bayer 4687 hat sich in diesen Versuchen kein Hinweis auf eine erhöhte Befallsbereitschaft der Kulturpflanzen für echte Mehltäupilze oder Spinnmilben ergeben, wie das bei anderen organischen Fungiziden schon beobachtet worden ist. Mit diesem Präparat während der Vegetationszeit behandelte Reben lassen sich zur Verhinderung von Spätfall durch die Rebenperonospora (*Plasmopara viticola*) mit geringerem Schaden für die Pflanzen zum Abschluß der Wachstumsperiode mit Kupferpräparaten „abdecken“ als mit bekannten Vergleichsmitteln gespritzte Reben. Das ist ein weiterer Vorteil von Bayer 4687. Darüberhinaus erwies sich das Präparat gegen Dörrfleckenkrankheit und Krautfäule der Tomaten und Kartoffeln den genannten Vergleichsmitteln überlegen.

In den voranstehenden Ausführungen konnte gezeigt werden, daß zahlreiche fungizid wirksame Verbindungen mit der N-Trichlormethylthio-Gruppe dargestellt und geprüft worden sind. Aber auch die Trichlormethylthio-Gruppe ist bereits abgewandelt und durch den Trichloräthyl-, Trichlorvinyl-, Tetrachloräthyl- und Pentachloräthylrest ersetzt worden, ohne daß dadurch eine Verbesserung der fungiziden Potenz eingetreten ist [11].

Wir haben uns nun mit dem Austausch der Chloratome des Trichlormethyl-Restes gegen Fluor oder Brom befaßt. Über die Herstellung und Eigenschaften der als Zwischenprodukte erforderlichen Trihalogenmethylsulfenylhalogenide soll im folgenden berichtet werden.

Auch andere chlorhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel sind bereits mit Erfolg in Fluor-Analoge umgewandelt worden. So ist beispielsweise aus dem DDT® das insektizid wirksame 4,4'-Difluordiphenyl-trichlormethylmethan (7) entwickelt



worden. Das „Fluorbenzid“ (8) ist ein wirksames Akarizid, während kernfluorierte Phenoxyessigsäuren und trifluormethylierte DDT-Abkömmlinge nur geringe Bedeutung erlangen konnten.

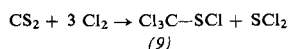
## II. Herstellung und Eigenschaften der Trihalogenmethansulfenylhalogenide

Das Perchlormethylmercaptan (9) ist die Schlüsselverbindung für die perhalogenierten Methansulfensäurehalogenide. Diese heute großtechnisch hergestellte Verbindung wird nach einem von B. Rathke [12] bereits 1870 beschriebenen Verfahren durch Chlorieren von Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Jod als Katalysator gewonnen [13].

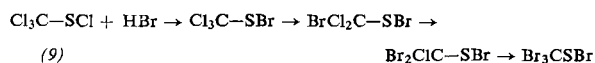
[11] Belg. Pat. 607558 (25. Aug. 1961), California Research Corp., Erf.: G. K. Kohn; Dt. Pat.-Anm. F 29815 IVb/12p (9. Nov. 1959), Farbenfabriken Bayer, Erf.: K. Sasse, R. Wegler, P. E. Frohberger u. F. Grewe.

[12] B. Rathke, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 3, 859 (1870).

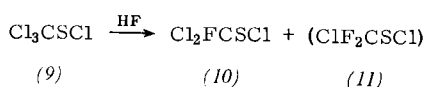
[13] Darstellung, Reinigung u. Eigenschaften von (9) vgl. R. Houben u. P. Weyl: Methoden der präparativen organischen Chemie. G. Thieme, Stuttgart, Bd. 9, S. 273 u. 787 (1955), Bd. 5/3, S. 754 (1962).



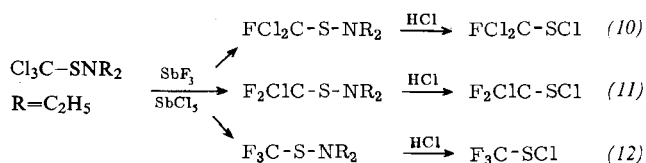
Im Perchlormethylmercaptan (9) lassen sich die Chloratome sukzessiv gegen Brom- und Fluoratome austauschen, und zwar durch Reaktion mit den Halogenwasserstoffen und auch zum Teil mit deren Salzen. Trotz der scheinbaren Parallele des Chlor/Brom- und des Chlor/Fluor-Austausches besteht ein deutlicher Unterschied. So verläuft die Umsetzung mit wäßriger Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur glatt über die folgenden isolierbaren Zwischenstufen [14]:



Die erste Stufe dieser Reaktion ist also der Austausch des Sulfensäurechlorid-chlors. Dagegen führt die Umsetzung von (9) mit wasserfreier Flußsäure selektiv zum Fluordichlormethansulfonylchlorid (10) [15]. Bei höheren Temperaturen läßt sich in geringer Menge noch Difluorchlormethansulfonylchlorid (11) isolieren.



In befriedigender Weise gelingt die Herstellung der höherfluorierten Sulfonylchloride erst mit erheblich stärkeren Fluorierungsmitteln. Hierzu muß man wegen der Zersetzlichkeit des Perchlormethylmercaptans (9) den Umweg über die Sulfenamide nehmen [16].

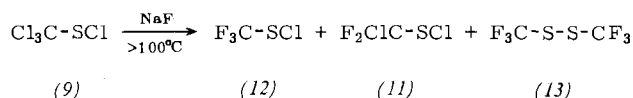


Difluorchlormethansulfenylchlorid (11) lässt sich mit Antimotrifluorid unter Zusatz von wenig Antimonpentachlorid auch direkt zum Trifluormethansulfenylchlorid (12) weiterfluorieren [17].

Die Herstellung eines Sulfenylfluorids der allgemeinen Formel  $\text{Hal}_3\text{C-SF}$  ist bisher noch nicht gelungen [18]. *E. Kober* glaubte,  $\text{Cl}_3\text{C-SF}$  hergestellt zu haben; es handelte sich jedoch um (10) [18].

Eine weitere Methode zur Darstellung fluorierter Methansulfonylchloride aus (9) ist die Umsetzung mit Natriumfluorid in organischen Lösungsmitteln [19].

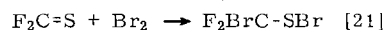
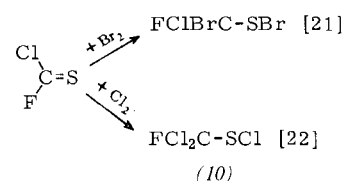
- [14] DAS 1 058 502 (14. Juni 1959), California Spray-Chemical Corp., Erf.: I. N. Oспенсон.
- [15] K. A. Petrov u. A. A. Nejemseva, J. allg. Chem. (russ.) 29, 3401 (1959); J. gen. Chem. U.S.S.R. 1959, 3362 (English Translation).
- [16] N. N. Jarovenko et al., J. allg. Chem. (russ.) 29, 2163 (1959).
- [17] N. N. Jarovenko et al., J. allg. Chem. (russ.) 29, 3787 (1959).
- [18] E. Kober, J. Amer. chem. Soc. 81, 4810 (1959); zum Beweis der Konstitution vgl. W. A. Sheppard et al., ibid. 82, 5106 (1960); N. S. Ham, ibid. 83, 751 (1961); H. Kloosterziel, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 80, 1234 (1961).
- [19] C. V. Tullock et al., J. org. Chemistry 25, 2016 (1960); U.S.-Pat. 2884453 (1959), DuPont, Erf.: C. V. Tullock.



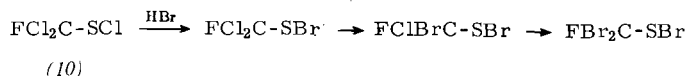
Diese einfache Laboratoriumsmethode ist besonders zur Darstellung des Sulfenylchlorids (12) geeignet, zumal das bei der Reaktion gleichzeitig entstehende Disulfid (13) durch chlorolytische Spaltung in (12) übergeführt werden kann.

Bei der Fluorierung von Perchlormethylmercaptan (9) mit Quecksilberfluorid ( $\text{HgF}_2$ ) entsteht ebenfalls Fluordichlormethansulfenylchlorid (10). Die Darstellung des Trifluormethansulfenylchlorids (12) über quecksilberorganische Verbindungen und seine Eigenschaften beschreibt H. J. Emeléus [20].

Auf der leichten Addition von Halogen an die CS-Doppelbindung in Thiocarbonylhalogeniden beruht ein weiteres Verfahren, das mit praktisch quantitativer Ausbeute perhalogenierte Methansulfenylhalogenide liefert.



Analog (9) lässt sich auch (10) mit Bromwasserstoffsäure zu folgenden Sulfenylbromiden umsetzen [22]:



Wie bei (9) wird bei der Umsetzung des Trichlormethansulfenylbromids mit wasserfreier Flußsäure ein am Kohlenstoff gebundenes Chloratom und nicht das reaktionsfähigere Sulfenylbromid-brom ausgetauscht. Es entsteht Fluordichlormethansulfenylbromid wie bei der Bromierung von (10). Ebenso reagiert Difluorbrommethansulfenylbromid mit Antimontrifluorid und Antimonpentachlorid nur zum Trifluormethansulfenylbromid [17].

Für unsere Arbeiten ist das Fluordichlormethansulfenylchlorid (10) von besonderer Bedeutung. Zur technischen Herstellung wurde die Umsetzung von Perchlormethylmercaptan (9) mit wasserfreier Flußsäure gewählt. Das von Petrov [15] beschriebene Laboratoriumsverfahren liefert mit einem 12-fachen Überschuß Flußsäure in etwa 4 Tagen die Verbindung (10) in einer Ausbeute von 23 %. Bei intensiver Durchmischung der Reaktionskomponenten unter Druck und bei erhöhter Temperatur lassen sich Raum-Zeit-Ausbeuten erreichen, die eine kontinuierliche Herstellung [23] im technischen Maßstab ermöglichen. (10) wird wie (9) bei er-

- [20] *H. J. Emeléus* et al., J. chem. Soc. (London) 1960, 1108; *H. J. Emeléus*, Angew. Chem. 74, 189 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 129 (1962).
- [21] *N. N. Jarovenko* et al., J. allg. Chem. (russ.) 29, 3792 (1959).
- [22] Eigene unveröffentlichte Beobachtungen.
- [23] Dr. *H. Schwarz* und Dipl.-Ing. *D. Pinkwart* danken wir für ihre Unterstützung bei Konstruktion und Betrieb der kontinuierlichen Anlage.

höher Temperatur, besonders in der Gasphase, von vielen Schwermetallen und ihren Salzen unter Entschwefelung zersetzt [24].



Dies erfordert Glasapparaturen für den Destillationsteil der Anlage, während für die Reaktion bis zur vollständigen Abtrennung der überschüssigen Flußsäure Apparaturen aus Nickel oder nickelhaltigen Stählen verwendet werden. So lassen sich Zersetzungen weitgehend vermeiden. In kleiner Menge entsteht bei dieser Reaktionsführung noch das Difluorchlormethansulfenylchlorid (11).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten halogenierten Methansulfenylhalogenide mit ihren physikalischen Konstanten zusammengestellt.

Tabelle 1. Physikalische Konstanten halogenierter Methansulfenylhalogenide.

Verbindung	Kp [°C/Torr]	$n_D$ [°]	bei Temp. [°C]	$d_4$	bei Temp. [°C]	Lit.
$\text{Cl}_3\text{C}-\text{SCl}$ (9)	149	1,5380	20	1,7	20	[12, 13]
$\text{FCl}_2\text{C}-\text{SCl}$ (10)	99	1,4800	20	1,615	20	[15, 18]
$\text{F}_2\text{ClC}-\text{SCl}$ (11)	52	1,4195	20	1,534	20	[16]
$\text{F}_3\text{C}-\text{SCl}$ (12)	-1					[19]
$\text{Cl}_3\text{C}-\text{SBr}$	40,5/1,6	1,5842	20	2,05	20	[14]
$\text{BrCl}_2\text{C}-\text{SBr}$	46,6/1,1	1,6297	20	2,38	20	[14]
$\text{Br}_2\text{ClC}-\text{SBr}$	55,8/0,6	1,6714	20	2,67	20	[14]
$\text{Br}_3\text{C}-\text{SBr}$	[a]					[14]
$\text{FCl}_2\text{C}-\text{SBr}$	65/95	1,5254	20			[22]
$\text{FClBrC}-\text{SBr}$	134 (Zers.) 47/11	1,5616	18	2,368	18	[21]
$\text{FBr}_2\text{C}-\text{SBr}$	56-66/1					[22]
$\text{F}_2\text{ClC}-\text{SBr}$	78	1,4569		1,95	20	[22]
$\text{F}_2\text{BrC}-\text{SBr}$	107	1,5210	17	2,355	17	[21]
$\text{F}_3\text{C}-\text{SBr}$	36	1,3855	16	1,77	16	[17]

[a] Zersetzt sich leicht unter Bromabspaltung [25].

### III. Fluorierte N-Trihalogenmethylthio-Verbindungen

Bei unseren Untersuchungen über den Austausch eines oder mehrerer Chloratome der N-Trichlormethylthio-Verbindungen gegen Fluor haben wir uns zunächst mit den Fluor-Analogen der Verbindungen (1), (2) und (6) befaßt.

Wir setzten  $\Delta^4$ -Tetrahydrophthalimid, Phthalimid bzw. N,N-Dimethyl-N'-phenylsulfamid in wäßrig-alkalischer Lösung oder in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Zusatz eines geeigneten tertiären Amins wie Triäthylamin mit Fluordichlormethan-, Difluorchlormethan- und Trifluormethansulfenylchlorid um. Mit Pyridin statt Triäthylamin bilden sich tieffarbige Nebenprodukte, mit N,N-Dimethylanilin reagieren die Sulfenylchloride unter Chlorwasserstoffabspaltung und Eintritt des Sulfenylrestes in 4-Stellung zur Dimethylaminogruppe.

Die fungizide Aktivität, Potenz oder Wirksamkeit eines Präparates kann auf verschiedene Weise angegeben werden, z. B.

[24] Vgl. hierzu die fluorierende Chlorierung von Schwefelkohlenstoff unter Entschwefelung zu Fluorchlormethan in Gegenwart von Schwermetallsalzen, Brit. Pat. 463970 (8. Okt. 1935), ICI, Erf.: W. W. Gleave; US-Pat. 2004932 (24. März 1931), Kinetic Chemicals Corp., Erf.: H. W. Daudt, M. A. Youker u. H. L. B. Jones.

[25] Vgl. H. V. A. Briscoe et al., J. chem. Soc. (London) 1929, 1048.

als Befallshöhe (vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2), als Wirkungsgrad (vgl. Fußnote [b] in Tabelle 9), als Anzahl befallene Pflanzenteile/100 Pflanzen (vgl. Tabelle 11), oder die Wirksamkeit wird durch Vergleich mit der Aktivität von Standardpräparaten ermittelt. Die angegebenen Werte können nicht ineinander umgerechnet werden.

In Tabelle 2 ist die fungizide Aktivität der neuen N-Fluordichlormethylthio-Verbindungen (14) bis (16) der Aktivität der bekannten N-Trichlormethylthio-Analogen (1), (2) und (6) gegenübergestellt. Es handelt sich hierbei um das Ergebnis eines Gewächshausversuches mit dem Erreger der Braunfäule (*Phytophthora infestans*) an Tomaten.

Tabelle 2. Fungizide Aktivität der Verbindungen (1), (2), (6) und (14) bis (16) gegen den Erreger der Braunfäule (*Phytophthora infestans*) an Tomaten (Gewächshausversuch).

Wirkstoff [a]	R	Befallshöhe [b] bei der Konzentration		
		0,025	0,0062	0,0031 %
	(1) $\text{SCCl}_3$	10	22	—
	(14) $\text{SCFCl}_2$	1	37	—
	(2) $\text{SCCl}_3$	15	27	—
	(15) $\text{SCFCl}_2$	0	2	11
	(6) $\text{SCCl}_3$	8	26	—
	(16) $\text{SCFCl}_2$	0	0,4	7

[a] Angewendet als aceton- und emulgatorhaltige wäßrige Lösung.

[b] Zur Ermittlung der Befallshöhe wird der Pilzbefall der nicht behandelten Kontrollpflanzen = 100 gesetzt. Der Befall der mit einem Fungizid behandelten Pflanze wird prozentual zum Befall der Kontrollpflanzen ermittelt. 0 bedeutet demnach befallsfreie Pflanzen. Die unbehandelten Kontrollen erleiden bei dieser Versuchsanordnung im allgemeinen einen 100-proz. Befall ihrer Blattoberfläche.

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß:



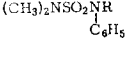
1. die Wirksamkeit der N-Trichlormethylthio-Verbindungen (1), (2) und (6) praktisch die gleiche Größenordnung besitzt,
2. die Wirksamkeit des N-Fluordichlormethylthiotetrahydrophthalimids (14) und des analogen (1) etwa übereinstimmen und
3. die Verbindungen (15) und (16) [26] hinsichtlich der fungiziden Wirkung die bekannten Wirkstoffe (1), (2) und (6) deutlich übertreffen.

Nach diesem günstigen Ergebnis war es naheliegend, auch die höheren Fluor-Analogen der bekannten N-Trichlormethylthio-Verbindungen zu synthetisieren und ihre fungizide Wirkung zu prüfen (Tabelle 3).

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die gesteigerte Wirkung der Fluordichlormethylthio-Reihe (2. Spalte) gegenüber den N-Trichlormethylthio-Analogen (1. Spalte) beim Übergang zu den Difluorchlormethylthio-Verbindungen (3. Spalte) wieder abfällt, während die Trifluormethylthio-Derivate (4. Spalte) praktisch wirkungslos sind. Die Beobachtung, daß die Fluordichlormethylthio-Verbindungen innerhalb der Trihalogenmethylthio-Reihe die größte fungizide Aktivität aufweisen, gilt nicht nur für den Erreger der Braunfäule an Tomaten (vgl. Ta-

[26] Verbindung (16) ist zum Fungizid Euparen® entwickelt worden.

Tabelle 3. Fungizide Potenz von N-Trihalogenmethylthio-Derivaten gegenüber Standardmitteln. (Gleiche biologische Versuchsanordnung wie bei Tabelle 2).

Wirkstoff [a]	Wirkung [b] der Verbindungen mit			
	R = SCCl <sub>3</sub>	R = SCFCl <sub>2</sub>	R = SCF <sub>2</sub> Cl	R = SCF <sub>3</sub>
	(1) ++	(14) ++/+ Ph	+/+ Ph	—
	(2) ++	(15) +++	++ Ph	0/+
	(6) ++	(16) +++	+/+ Ph	0/+

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

[b] +++ bessere Wirkung als Standardpräparate.

++ Wirkung der Standardpräparate.

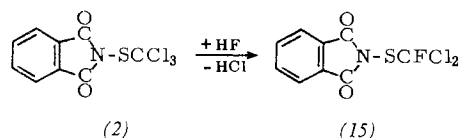
+ schwache fungizide Wirkung.

0 keine oder sehr schwache fungizide Wirkung.

Ph phytotoxisch.

bellen 2 und 3), sondern läßt sich auch für andere phytopathogene Pilze wie *Plasmopara viticola* (Erreger des falschen Mehltaus der Reben), *Botrytis cinerea* (Erreger der Graufäule der Erdbeeren), *Venturia inaequalis* (Erreger des Apfelschorfs) nachweisen. Hierüber wird im einzelnen in Abschnitt VII berichtet.

Die Monofluordichlor-Analogen sind in fast quantitativer Ausbeute auch direkt aus den N-Trichlormethylthio-Verbindungen zugänglich, wenn man diese Substanzen bei Raumtemperatur mit wasserfreier Flußsäure behandelt. Voraussetzung hierzu ist allerdings, daß die zu fluorierenden Verbindungen nicht anderweitig von der Flußsäure angegriffen werden. So liefert beispielsweise Verbindung (2) mit Flußsäure unter Chlorwasserstoff-Abspaltung glatt die Monofluor-Verbindung (15).



Eine bemerkenswerte physikalische Eigenschaft der analogen Trihalogenmethylthio-Reihen ist, daß die Analogen eines Verbindungstyps untereinander keine Schmelzpunktsdepressionen erleiden. So lassen sich z. B. N-Trichlormethylthio- und N-Trifluormethylthiophthalimid miteinander mischen, ohne daß der Schmelzpunkt der am niedrigsten schmelzenden Trifluormethylthio-Verbindung unterschritten wird. Eine fehlende Schmelzpunktsdepression darf deshalb in dieser Reihe nicht als Identitätsbeweis gelten [27].



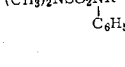
#### IV. Bromierte und mischhalogenierte N-Trihalogenmethylthio-Verbindungen

Außer den Fluor-Analogen der N-Trichlormethylthio-Verbindungen haben wir bromierte Derivate synthetisiert. Diese Verbindungen wurden in bekannter Weise durch Umsetzung der Imide oder Sulfamide mit den in

[27] E. Kober, J. Amer. chem. Soc. 81, 4810 (1959).

Abschnitt II beschriebenen Sulfonylbromiden erhalten. Der Ersatz der Chloratome in Perchlormethylmercaptan durch Jod liefert instabile Verbindungen. Die biologische Wirksamkeit der bromierten Verbindungen ist in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4. Fungizide Potenz von N-Trihalogenmethylthio-Derivaten gegenüber Standardmitteln. (Gleiche biologische Versuchsanordnung wie bei Tabelle 2).

Wirkstoff [a]	Wirkung [b] der Verbindungen mit				
	R = SCCl <sub>3</sub>	R = SCBrCl <sub>2</sub>	R = SCBr <sub>2</sub> Cl	R = SCFCIBr	R = SCFBr <sub>2</sub>
	(1) ++	0/+	0	+	+
	(2) ++	0/+	0	++/+++	+++
	(6) ++	0/+	0	++/+++	+

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

[b] Zeichenerklärung s. Fußnote [b] in Tabelle 3.

Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, daß die Substitution von einem oder zwei Chloratomen (Spalte 1) gegen Brom zu biologisch unwirksamen Verbindungen führt (Spalten 2 und 3), daß dagegen die Wirkung der fluorhaltigen Verbindungen auch bei Gegenwart von Brom deutlich zunimmt (Spalten 4 und 5).

#### V. Weitere Fluordichlormethylthio-Verbindungen

Die überragende fungizide Wirksamkeit des Euparens® (16) und des N-Fluordichlormethylthio-phthalimids (15) veranlaßte uns, auch andere Verbindungen auf der Basis von Fluordichlormethansulfonylchlorid (10) zu synthetisieren. Wir haben deshalb u. a. zahlreiche Dicarbonsäureimide, Sulfocarbonsäureimide, Hydantoine, Thiazolidine, Sulfonamide, Sulfamide, stickstoffhaltige Heterocyclen, Amine, Alkohole, Phenole und Mercaptane in unsere Arbeiten einbezogen [28]. Es soll hier nur darauf hingewiesen werden, daß fast alle diese Fluordichlormethylthio-Verbindungen den Analogen der Trichlormethylthio-Reihe biologisch mindestens gleichwertig sind, in den meisten Fällen aber Vorteile aufweisen.

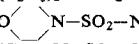
##### 1. Sulfamide und Fluordichlormethansulfonylchlorid

Die von uns bereits früher in der Perchlormethylmercaptan-Reihe bearbeiteten Sulfamid-Derivate (vgl. Abschnitt I) und die analogen Derivate aus der Fluordichlormethansulfonylchlorid-Reihe sind in Tabelle 5 mit Angabe ihrer fungiziden Wirksamkeit einander gegenübergestellt.

Aus Tabelle 5 ist zu entnehmen, daß die fungizide Potenz rasch abnimmt, wenn der Dimethylsulfamidsäure-Rest

[28] Hierüber soll später an anderer Stelle berichtet werden.

Tabelle 5. Fungizide Potenz von Sulfamid-Derivaten. (Gleiche biologische Versuchsanordnung wie bei Tabelle 2.)

Wirkstoff [a]	Wirkung [b] der Verbindungen mit	
	R = SCCI <sub>3</sub>	R = SCCl <sub>2</sub> F
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )R	(6) ++	(16) +++
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )R	(17) +	(18) +/++
 N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )R	(19) +	(20) +/++
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )R	(21) +/0	(22) +/++
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )R	(23) +	(24) +/++
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-CH <sub>3</sub> )R	(25) +++/+	(26) +++/++
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -o-CH <sub>3</sub> )R	(27) ++	(28) +++/++
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl)R	(29) ++	(3) +++/++
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-F)R	(31) ++	(32) +++/++

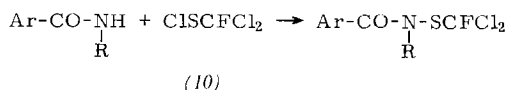
[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

[b] Zeichenerklärung s. Fußnote [b] in Tabelle 3.

durch andere Sulfamidsäure-Reste ersetzt wird wie in (17) bis (22). Unter den Dimethylsulfamidsäure-Derivaten sind wiederum die Anilide (6), (16) und (25) bis (32) wirksamer als die Alkylamide (23) und (24). Schließlich ist die biologische Aktivität bei den Fluordichlormethylthio-Verbindungen auch in dieser Reihe höher als bei den Trichlormethylthio-Verbindungen.

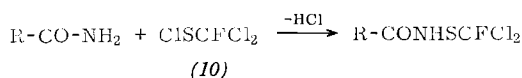
## 2. Carbonsäureamide und Fluordichlormethansulfonylchlorid

Obwohl in der Perchlormethylmercaptan-Reihe bisher kein Reaktionsprodukt mit Carbonsäureamiden bekannt geworden ist, haben wir mehrere N-monosubstituierte aromatische Carbonsäureamide mit (10) umsetzen können.



Man erhält diese Verbindungen, wenn man die Reaktionspartner in Gegenwart von Triäthylamin aufeinander einwirken läßt. Auch diese Derivate sind durchweg fungizid wirksam.

Es ist uns ebenfalls gelungen, unsubstituierte Carbonsäureamide mit (10) umzusetzen. Während die bisher beschriebenen Reaktionsprodukte in Gegenwart eines Säureacceptors hergestellt wurden, sind diese Verbindungen durch Erwärmen der Reaktionspartner in einem Lösungsmittel zugänglich. Die Endprodukte sind destillierbar oder fallen in kristalliner Form an.



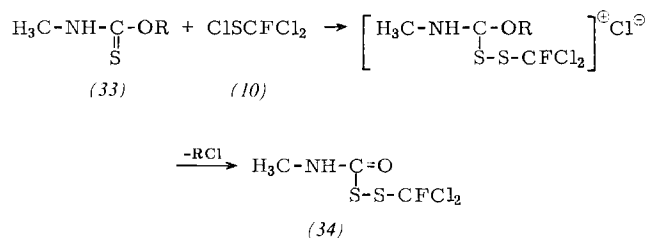
Eine Auswahl der so hergestellten N-Fluordichlormethylthiocarbonsäureamide enthält Tabelle 6.

Tabelle 6. Beispiele für N-Fluordichlormethylthiocarbonsäureamide.

Verbindung	Kp [°C/Torr]	Fp [°C]
H <sub>3</sub> C-CONHSCFCl <sub>2</sub>	122-124/10	
H <sub>2</sub> C=C(CH <sub>3</sub> )CONHSCFCl <sub>2</sub>	145-150/11	
H <sub>3</sub> C <sub>6</sub> -CONHSCFCl <sub>2</sub>		152-154
m-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONHSCFCl <sub>2</sub>		185-186
H <sub>3</sub> C <sub>6</sub> -CH <sub>2</sub> -CONHSCFCl <sub>2</sub>		102-104

## 3. Thionocarbamate und Fluordichlormethansulfonylchlorid

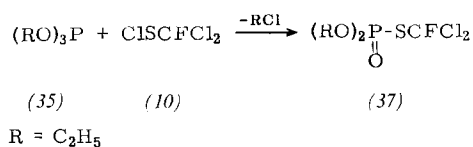
Thionocarbamate reagieren mit Sulfonylchloriden unter Alkylchlorid-Abspaltung zu unsymmetrischen Carbamidoyldisulfiden [29]. Setzt man beispielsweise N-Methylthionocarbamidsäurealkylester (33) mit (10) um, so erhält man das Carbamidoyldisulfid (34).



Im Gegensatz zur entsprechenden Trichlormethylthio-Verbindung, die biologisch unwirksam ist, zeichnet sich Verbindung (34) durch eine hervorragende bodenfungizide Wirkung bei *Fusarium culmorum* aus; ähnlich wirkt das analoge Difluorchlormethyl-Derivat.

## 4. Trialkylphosphite und Fluordichlormethansulfonylchlorid

Die beim Perchlormethylmercaptan (9) bekannte Umsetzung mit Trialkylphosphiten (35), die zu Phosphorsäureestern (36) führt, läßt sich auch auf (10) übertragen [30].



Im Gegensatz zu den Trichlormethylthio-Verbindungen (36) handelt es sich bei den Verbindungen (37) um wirksame Insektizide, wie Tabelle 7 zeigt [31].

Tabelle 7. Insektizide Wirkung der Phosphorsäureester (36) und (37)

Verbindung [a]	Konz. [%]	Fliegen, 100-proz. Abtötung nach	Gelbfieber-Mücken, 100-proz. Abtötung nach	Kornkäfer, Abtötung [%]
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> P(O)SCCl <sub>3</sub> (36)	0,1	45 min	60 min	100
	0,01	8 Std.	120 min	0
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> P(O)SCFCl <sub>2</sub> (37)	0,01	10 min	60 min	100
	0,01	20 min	60 min	100
	0,001	90 min	60 min	0
	0,0001	> 4 Std.	> 3 Std.	—

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

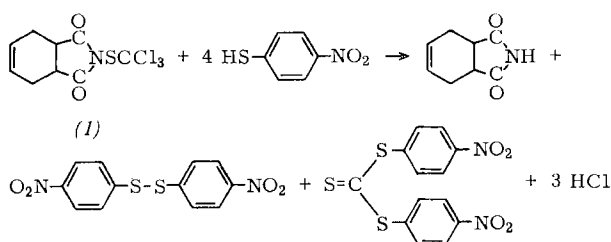
[29] J. F. Harris jr., J. Amer. chem. Soc. 82, 155 (1960).

[30] Diese Versuche verdanken wir Dr. H. Malz, Leverkusen.

[31] Für die Überlassung der biologischen Daten danken wir Dr. W. Behrenz, Leverkusen.

## VI. Das reaktive Verhalten der fluorierten N-Trihalogenmethylthio-Verbindungen

Über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirksamkeit des N-(Trichlormethylthio)- $\Delta^4$ -tetrahydrophthalimids (1) sind bereits zahlreiche Publikationen erschienen. Nach J. G. Horsfall [32] ist der Tetrahydrophthalimid-Rest die toxiophore Gruppe [33], während der Trichlormethylthio-Rest die „shaped charge“ darstellt, die dem Wirkstoff den Durchgang durch die Zellwände ermöglichen soll. Andere Arbeitskreise [34] vertreten dagegen die Ansicht, daß das wirksame Prinzip des N-(Trichlormethylthio)- $\Delta^4$ -tetrahydrophthalimids (1) auf dessen Reaktionsfähigkeit gegenüber sulfhydrylgruppenhaltigen Enzymen oder Coenzymen im pflanzlichen Organismus beruht. Auf Grund dieser Vorstellungen ist (1) in Modellversuchen mit Mercapto-Verbindungen wie Cystein, Glutathion, Thiophenolen, Dithiocarbamaten und Coenzym A umgesetzt worden. Nach R. G. Owens und G. Blaak [34] läßt sich die Reaktion von (1) mit 4-Nitrothiophenol besonders gut UV-spektroskopisch verfolgen. Es reagieren 4 Mol 4-Nitrothiophenol mit 1 Mol (1).



Wir haben diesen Modellversuch auch mit den Verbindungen (1), (2) und (6) sowie ihren Mono-, Di- und Trifluor-Analogen durchgeführt [35]. Dabei wurde festgestellt, daß innerhalb der Trichlormethylthio-Reihe die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umsetzung mit 4-Nitrothiophenol in der Reihenfolge der Verbindungen (1), (2) und (6) abnimmt. Das gleiche trifft auch für die Monofluordichlormethylthio-Analogen zu, mit dem Unterschied allerdings, daß die fluorierten Verbindungen etwa 5- bis 10-mal schneller mit dem 4-Nitrothiophenol reagieren als die Trichlormethylthio-Derivate. Die Difluormonochlorthio- und die Trifluormethylthio-Verbindungen setzen sich mit 4-Nitrothiophenol so rasch um (wahrscheinlich eine Zehnerpotenz schneller), daß eine UV-spektroskopische Messung nicht mehr möglich ist. Tabelle 8 zeigt die fungizide Wirksamkeit der Verbindungen und die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der Umsetzung der N-Trihalogenmethylthio-Verbindungen mit 4-Nitrothiophenol.



[32] J. G. Horsfall: Principles of Fungicidal Action. Chronica Botanica Comp., Waltham, Mass. 1956, S. 73.

[33] Das fungizid wirksame Actidion ist ebenfalls ein Dicarbonsäureimid.

[34] R. G. Owens u. G. Blaak, Contr. Boyce Thompson Inst. 20, 475 (1959/60), dort weitere Lit.

[35] Diese Messungen sowie die Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten verdanken wir Prof. Dr. M. Pestemer, Leverkusen.

Tabelle 8. Fungizide Wirksamkeit (W) [a] von N-Trihalogenmethylthio-Verbindungen und Reaktionsgeschwindigkeitskonstante (K) bei 25 °C [l/Mol·min] bei ihrem Umsatz mit 4-Nitrothiophenol.

Wirkstoff[b, c]	R = SCl <sub>3</sub>	R = SCFCl <sub>2</sub>	R = SCF <sub>2</sub> Cl	R = SCF <sub>3</sub>
W K	 ++ 1,91·10 <sup>4</sup>	+++ 20,0·10 <sup>4</sup>	+/+ > 10 <sup>5</sup>	— —
W K	 ++ 1,49·10 <sup>4</sup>	+++ 8,2·10 <sup>4</sup>	++ > 10 <sup>5</sup>	0/+ > 10 <sup>5</sup>
W K	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> NR C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ++ 1,25·10 <sup>4</sup>	+++ 5,2·10 <sup>4</sup>	+/++ > 10 <sup>5</sup>	0/+ > 10 <sup>5</sup>

[a] Zeichenerklärung s. Fußnote [b] in Tabelle 3.

[b] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

[c] Reaktionsgeschwindigkeit in Aceton und Citratpuffer von pH = 3,7 gemessen.

Obwohl aus Tabelle 8 deutlich wird, daß die fungizide Potenz und die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten in einem gewissen Zusammenhang miteinander stehen, haben die Messungen mit verwandten Verbindungen aus der Trichlormethylthio- und der Fluordichlormethylthio-Reihe ergeben, daß nicht in allen Fällen eine Parallele zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und biologischer Wirksamkeit besteht. Daraus ergibt sich, daß wir mit unseren heutigen Kenntnissen noch weit davon entfernt sind, auf Grund von physikalischen und chemischen Eigenschaften eindeutige Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Konstitution und biologischer Wirkung zu machen.

## VII. Die biologische Wirksamkeit der Fluordichlormethylthio-Verbindungen

### 1. Die Wirksamkeit gegen blattparasitäre Pilze

Wie bereits beim Präparat Bayer 4687 erläutert, wurde die Wirkung von Euparen® (16) (vgl. Abschnitt III, Tabelle 2) in mehrjährigen Feldversuchen in europäischen und überseeischen Ländern gegen Pilzkrankheiten vieler Kulturpflanzen geprüft [36, 37]. Die Verbindung erwies sich gegen die folgenden wirtschaftlich wichtigen pilzparasitären Erkrankungen als hochwirksam:

1. Dörrfleckenkrankheit der Tomaten und Kartoffeln (*Alternaria solani*).
2. Braunfäule der Tomaten sowie Kraut- und Knollenfäule der Kartoffeln (*Phytophthora infestans*).
3. Schorf an Äpfeln (*Venturia inaequalis*) und Birnen (*Venturia pirina*).
4. Falscher Mehltau (*Peronospora*) des Hopfens (*Pseudoperonospora humuli*).

[36] Die Verbindung war als 50% Wirkstoff enthaltendes Spritzpulver unter der Bezeichnung 5114 oder Bayer 47531 in der Hand zahlreicher Prüfer.

[37] Für seine Mitarbeit bei der biologischen Prüfung und der Entwicklung von Formulierungen, insbesondere für seine Untersuchungen über die Stabilisierung des Präparates gegen Klimaeinflüsse, sind wir Dr. H. Kaspers, Leverkusen, zu Dank verpflichtet.

5. Falscher Mehltau (*Peronospora*) der Reben (*Plasmopara viticola*).

6. Blattfleckkrankheit und echter Mehltau der Rosen (*Diplocarpon rosae*, *Sphaerotheca pannosa*).

7. Grauschimmel der Tomaten, Reben und Erdbeeren (*Botrytis cinerea*).

Die Prüfer stellten fest, daß beim Einsatz von Euparen® gegen die durch Nichtmehltaupilze hervorgerufenen Hauptkrankheiten gleichzeitig auch andere Krankheiten und Schädlinge bekämpft werden. Solche Breite und Intensität der „Nebenwirkungen“ ist bisher für keines der gebräuchlichen Fungizide aus der Reihe der alkylen-bis-dithiocarbamidsauren Salze und der N-Trichlormethylthio-Verbindungen bekannt. Einige von ihnen stehen im Gegenteil im Verdacht, die „Nebenkrankheiten“ (z. B. echte Mehltaupilze im Obst- und Weinbau sowie Spinnmilben) zu fördern.

In den Tabellen 9–13 [38] sollen einige charakteristische Ergebnisse der Feld-Prüfung mit Euparen® (16) mitgeteilt werden.

Tabelle 9. Wirkung mehrerer Präparate gegen *Peronospora* der Reben (*Plasmopara viticola*) und Spinnmilben (*Tetranychus telarius*) (Silvaner, Franken, 2 Spritzungen).

Präparat und Wirkstoff-Konz. [%] [a]	Wirkungsgrad 7 Tage nach der 2. Spritzung [b]	
	<i>Peronospora</i> am Blatt	Spinnmilben
Zineb-Präparat 0,15	78	—
(2) 0,075	82	50
(16) 0,1	91	90

[a] Alle Präparate (als in Wasser suspendierbare Spritzpulver-Zubereitungen) wurden kombiniert mit Netzschwefel verspritzt.

[b] Nach der Formel von Abbot errechnet [39].

Tabelle 10. Wirkung mehrerer Präparate gegen Apfelschorf (*Venturia inaequalis*), Apfelmehltau (*Podosphaera leucotricha*) und Rote Spinne (*Paratetranychus pilosus*); (Durchschnittswerte aus mehreren Versuchen).

Präparat und Wirkstoff-Konz. [%] [a]	Schorf		Wirkungsgrad [b]	
	Blatt	Frucht	Mehltau Blatt	Spinnmilben Eibesatz
(1) 0,1	97,5	94,7	8	15
(16) 0,1	97,9	94,5	53	80
(16) 0,125	100	100	59	90
Morestan® [c] 0,0075	—	—	91	—
+ (16) 0,1	—	—	—	—
(38) [d] 0,025	—	—	80	—
+ (1) 0,1	—	—	—	—

[a] Angewendet als in Wasser suspendierbare Spritzpulver-Zubereitungen.

[b] Vgl. Fußnote [b] in Tabelle 9.

[c] Chinoxalin-Präparat.

[d] 2,4-Dinitro-6-isooctyl-phenyl-crotonsäureester.

Aus den Tabellen 9 und 10 wird neben der sehr guten Wirkung gegen die Hauptkrankheiten, deren Bekämpfung das Versuchsziel war, die erstaunlich hohe Nebenwirkung des Euparens® (16) gegen Spinnmilben

[38] Die Versuchsergebnisse in Tabelle 9 verdanken wir Dr. H. Goeldner, Leverkusen; in Tabelle 10, 11 und 12 Dr. O. Pfannstiel, Leverkusen; in Tabelle 13 Dr. H. Scheinpflug, Leverkusen, und Dr. H. F. Jung, Tokio (Japan).

[39] W. S. Abbot, J. econ. Entol. 18, 265 (1925).

und echte Mehltaupilze sichtbar. Diese Eigenschaft des Präparates gibt dem Anwender die Möglichkeit, die Konzentration der Präparate zur Bekämpfung der Spinnmilben und des Mehltaus beträchtlich zu senken.

Tabelle 11. Wirkung mehrerer Präparate gegen Sauerfäule der Trauben (*Botrytis cinerea*) und Stiefelfäule/Stiellähme (Bodentrauben); (Durchschnitt aus mehreren Versuchen).

Präparat und Wirkstoff-Konz. [%] [a]	Sauerfäule Wirkungsgrad [b]	Bodentrauben Anzahl/100 Stock
Zineb-Präparat 0,15	39,0	162
(2) 0,1	64,4	37
(2) 0,075	45,0	—
(16) 0,1	79,0	4,5
(16) 0,075	58,3	—
Unbehandelt —	—	233

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 10.

[b] Vgl. Fußnote [b] in Tabelle 9.

Als überragend muß die Wirksamkeit des Euparens® gegen den Erreger des Grauschimmels (*Botrytis cinerea*) bezeichnet werden, wie aus Tabelle 11 hervorgeht. Durch Botrytisbefall treten z. B. im Erdbeerbau und im Weinbau schwere Verluste ein; bei Reben tritt die Botrytis nicht nur als direkte Beerenfäule (Sauerfäule), sondern auch in Form der Stiefelfäule (und Stiellähme) auf und führt zum Abfallen der Trauben (Bodentrauben).

Tabelle 12. Wirkung mehrerer Präparate gegen Grauschimmel (*Botrytis cinerea*) der Erdbeeren [40].

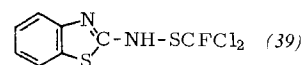
Präparat und Wirkstoff-Konz. [%] [a]	Wirkungsgrad [b]	
	Durchschnittswerte aus mehreren Versuchen	Großversuch (Sorte Senga Sengana)
Tetramethylthiuramdisulfid-Präparat 0,24	79	78
(16) 0,15	97	—
(16) 0,125	—	99
(16) 0,1	97	—
(16) 0,075	94	—
(1) 0,125	—	86

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 10.

[b] Vgl. Fußnote [b] in Tabelle 9.

Aus Tabelle 12 ergibt sich, daß Euparen® (16), mit 0,075 % Wirkstoff angewendet, die Wirksamkeit von Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) mit 0,24 % Wirkstoff eingesetzt, noch übertrifft und sicherer in der Wirkung ist als N-(Trichlormethylthio)-tetrahydrophthalimid (1).

Aus der Gruppe der fluorierten Trichlormethylthio-Verbindungen wurden außer Euparen® noch einige andere Vertreter gegen blattparasitäre Pilze in Spezialkulturen



geprüft, z. B. 2-(Fluordichlormethylsulfenamido)-benzthiazol (39) gegen den Reis-Schädiger *Piricularia oryzae* (Tabelle 13) [38].

[40] Vgl. auch H. W. K. Müller, Nachrichtenbl. dtsh. Pflanzenschutzdienstes 15, 189 (1963); Erwerbsobstbau 6, 67 (1964).



Tabelle 13. Wirkung mehrerer Präparate gegen den Reisschädiger *Piricularia oryzae*.

Gewächshaus-Prüfung Präparat [a]	Befallshöhe [b] bei der Wirkstoff-Konz. [%]	
	0,05	0,01
(39)	0	17
(1)	6	27
Feldprüfung [c] Präparat	Wirkungsgrad [d] bei der Präparat-Konz. 0,1 %	
(39) [e]	71	
(41) [f]	42	

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

[b] Vgl. Fußnote [b] in Tabelle 2.

[c] Feldbedingungen: Behandlung der Pflanzen im Gewächshaus, Inokulation im Felde durch Einstellen der Pflanzen in stark befallenen Bestand.

[d] Vgl. Fußnote [b] in Tabelle 9.

[e] Als 50-proz. Spritzpulver eingesetzt.

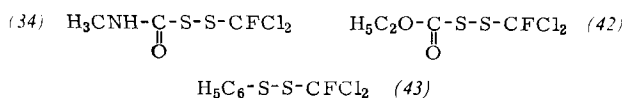
[f] Phenylquecksilberacetat; als 4,3-proz. Spritzpulver eingesetzt.

Aus Tabelle 13 ergibt sich, daß Verbindung (39) das pharmakologisch bedenkliche Quecksilber aus dem Reisanbau ausscheiden könnte. Weitere intensive Prüfungen sollen diese Beobachtungen sichern.

## 2. Die Wirksamkeit gegen Bodenpilze

Vom Euparen® (16) liegen zahlreiche Mitteilungen über die Wirksamkeit als Saatgutbeizmittel und Bodenbehandlungsmittel gegen bodenbürtige Pilze vor (Auflaufkrankheiten bei Baumwolle und Leguminosen-Saat, hervorgerufen durch eine wechselnd zusammengesetzte Gruppe von Pilzen, unter ihnen *Rhizoctonia solani*, *Pythium*-Arten, *Fusarium*-Arten).

Auch die Präparate (34), (42) und (43) aus der Gruppe der fluorierten Trichlormethylthio-Verbindungen wir-



ken in interessantem Ausmaß als Bodenfungizide. Die Wirksamkeit dieser Präparate geht aus Tabelle 14 hervor [41].

Tabelle 14. Wirkung mehrerer Präparate gegen bodenbürtige Pilze (Laboratoriumsprüfung) [a].

Bodenpilz	Präparat [b]			
	(1)	(34)	(42)	(43)
<i>Rhizoctonia solani</i>	++	+	++	++
<i>Fusarium culmorum</i>	0	+++	++	+++
<i>Pythium ultimum</i>	++	+	+++	++
<i>Verticillium albo-atrum</i>	++	++	+++	+++
<i>Thielaviopsis basicola</i>	+	+++	+++	+++
<i>Corticium rolfsii</i>	+	—	+++	—

[a] Wirkstoffaufwandmenge: 100 mg/l Boden; Zeichenerklärung s. Fußnote [b] in Tabelle 3.

[b] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.

[41] Die Prüfungsergebnisse verdanken wir Dr. P. E. Frohberger, Leverkusen.

## 3. Die akarizide Wirksamkeit

Bei der Behandlung der blattfungiziden Wirksamkeit des Euparens® (16) wurde schon auf die beträchtliche akarizide Nebenwirkung dieser Verbindung hingewiesen. Euparen® ist allerdings kein Akarizid im strengen Wortsinn. Einige Fluordichlormethylthio-Verbindungen sind als echte Akarizide interessant, wie Tabelle 15 zeigt [42].

Tabelle 15. Akarizide Wirksamkeit mehrerer N-Fluordichlormethylthioverbindungen und Vergleichspräparate.

Präparat [a]	Wirkung [b] gegen	
	Obstbaumspinnmilbe ( <i>Paratetranychus pilosus</i> )	Hopfen-spinnmilbe ( <i>Tetranychus urticae</i> )
(16)	+ / 0	+
H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> -SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )SCFCl <sub>2</sub>	—	++
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )SCFCl <sub>2</sub>	+ / ++	++ / +++
Eradex Neu® [c]	+++	—
Gusathion A®	—	+++

[a] Vgl. Fußnote [a] in Tabelle 2.


[b] Zeichenerklärung s. Fußnote [b] in Tabelle 3.

[c] Chinoxalin-Präparat.

## 4. Die Wirksamkeit im Materialschutz

N-Fluordichlormethylthio-Verbindungen sind auch als technische Konservierungsmittel, z. B. als Anstrichfungizide, geeignet; dabei sind sie bekannten Wirkstoffen der Trichlormethylthio-Reihe mindestens gleichwertig, wie Tabelle 16 zeigt [43].

Tabelle 16. Prüfung mehrerer Verbindungen als Anstrichfungizide.

Wirkstoff	Zerstörung verhindernde Wirkstoff-Menge [%] [a] in		
	Alkydlack	Einbrennlack	Polyvinylacetat-Dispersionsfarbe
(15)	1,5—1,7	1,0	1,0
(16)	1,0—1,3	1,0—1,3	0,8
(26)	1,0—1,3	1,0—1,3	0,8
 (44)	1,0—1,3	0,8—1,0	0,8
(2)	1,5—1,7	1,0—1,3	1,0

[a] Versuchsanstriche auf glattem Karton wurden nach dem Beimpfen mit typischen anstrichzerstörenden Schimmelpilzen auf einen Nährboden aufgelegt und 3 Wochen bei 30 °C bebrütet. Die Schutzwirkung bleibt auch nach dem Wässern und Bewittern der Anstriche erhalten.

Die Wirkstoffe (15), (16), (26), (44) und (2) sind ferner für die Textilkonservierung geeignet. In einer Dosierung von 1,5—2,5 %, bezogen auf das Textilgewicht, schützen sie beispielsweise Baumwolle gegen Verrotten im Erdboden. In ihrer Wirkung können sie mit bekannten Konservierungsmitteln wie Pentachlorphenollaurat oder 2,2'-Dihydroxy-5,5'-dichlordiphenylmethan verglichen werden.

[42] Die Prüfungsergebnisse verdanken wir Prof. Dr. G. Unterstenhöfer, Leverkusen.

[43] Diese Versuche verdanken wir Dr. O. Pauli, Uerdingen.

## VIII. Toxikologie

Bei biologisch so aktiven Substanzen wie den N-Fluordichlormethylthio-Verbindungen sind die toxikologischen Eigenschaften, insbesondere die Warmblüttoxizität, von großer Wichtigkeit. Wir haben deshalb die beiden wirksamsten Vertreter dieser Reihe ausgewählt und die akute sowie die chronische Toxizität bestimmen lassen [44].

N-(Fluordichlormethylthio)-phthalimid (15) besitzt bei Ratten eine akute  $DL_{50}$  von 2900 mg/kg. Die 4-stündige Applikation von 1000 mg/kg auf die Rattenbauchhaut verursachte weder Vergiftungs- noch Reizerscheinungen. Ein Inhalationsversuch, bei welchem Ratten während 4 Std. einer theoretischen Konzentration von 0,2 mg/l ausgesetzt waren, wurde von den Versuchstieren symptomlos überstanden.

Für das N,N-Dimethyl-N'-phenyl-(N-fluordichlormethylthio)-sulfamid [Euparen<sup>®</sup>, (16)] beträgt die akute orale  $DL_{50}$  an der Ratte ca. 1000 mg/kg. Diese Verbindung wird ebenfalls nicht von der Haut resorbiert und besitzt keine hautreizenden Eigenschaften. Die theoretische Konzentration von 0,2 mg/l führte bei der Prüfung auf Inhalationstoxizität nicht zu Vergiftungserscheinungen.

[44] Diese Versuche verdanken wir Dr. G. Kimmerle und Dr. D. Lorke, Wuppertal-Elberfeld.

Im Fütterungsversuch über 4 Monate an Ratten wurde täglich bis zu 1000 ppm im Futter ohne Schädigung vertragen. Die behandelten Tiere nahmen ebenso wie die unbehandelten an Gewicht zu. Die Sektion ergab keine pathologischen Befunde. Untersuchungen mit höheren Dosierungen als 1000 ppm sind noch nicht abgeschlossen.

*Diese Arbeiten standen unter der Leitung und Förderung von Prof. Dr. O. Bayer und Dr. R. Wegler, denen wir auch für experimentelle Anregungen danken. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen verdanken wir der guten Zusammenarbeit mehrerer wissenschaftlicher Abteilungen der Farbenfabriken Bayer AG. seit 1960. Außer den bereits genannten Mitarbeitern sind daran beteiligt gewesen: Dr. Dorothea Lauerer, Dr. Irene Monar, Dr. E. Heuser und Dr. K. Wrabetz bei Entwicklung und Durchführung neuer Analysenmethoden, Dr. H. Genth, Dr. F. W. Kremer, Bozen (Italien), Dr. J. Trägner-Born, Hyères (Frankreich), Dr. W. Zeck, Vero Beach, Florida (USA), Dr. K. Zimmer, Dr. W. Kolbe, Dr. Ph. Krämer bei biologischen Prüfungen sowie O. Telle bei der Entwicklung der Formulierungen.*

Eingegangen am 24. Februar 1964 [A 399]

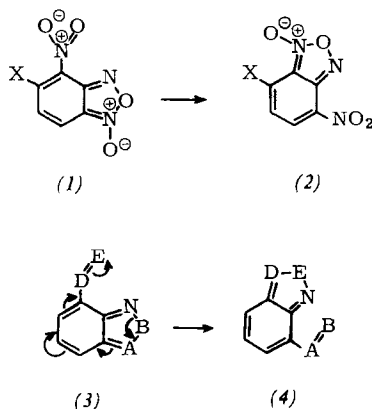
## ZUSCHRIFTEN

### Eine allgemeine Umlagerung von Heterocyclen und neue Synthesen des Benzotriazol-, Benzofurazan- und Anthranil-Systems [1]

Von Dr. A. J. Boulton, P. B. Ghosh und Prof. Dr. A. R. Katritzky [2]

School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich (England)

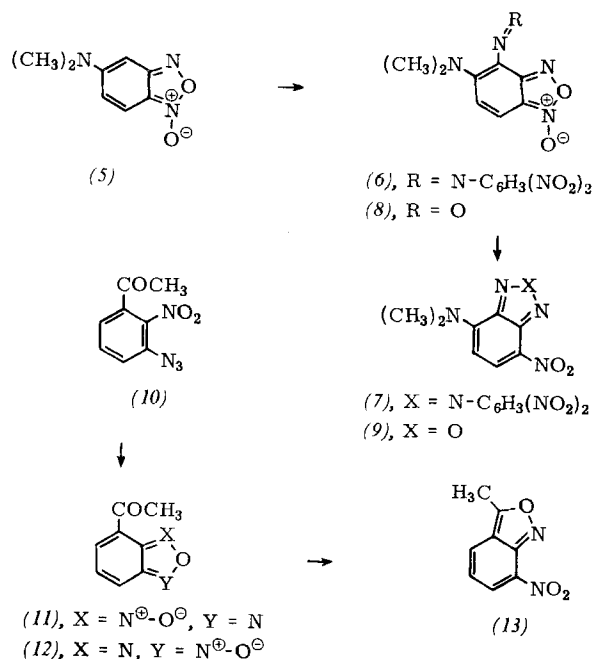
Die glatte Isomerisierung (1)  $\rightarrow$  (2) von 4-Nitrobenzofuroxanen [3] führt uns dazu, die Reaktion (3)  $\rightarrow$  (4) als neue, allgemeine Umlagerung von Heterocyclen zu postulieren. Dabei können A und D = N,  $N^{\oplus}-O^{\ominus}$  oder CR sein, B und E repräsentieren O, NR oder CHR. Die Zahl der möglichen



Kombinationen ist groß. Wir berichten über drei Beispiele, die neue Synthesen des Benzotriazol-, Benzofurazan- und Anthranil-Systems sind.

5-Dimethylamino-benzofuroxan (5),  $F_p = 123-124^\circ\text{C}$ , erhält man aus 3,4-Dinitro-N,N-dimethylanilin durch Ersatz der 3-Nitro- gegen eine 3-Aminogruppe, Diazotierung, Be-

handlung mit  $\text{NaN}_3$  und thermische Zersetzung des 3-Azido-4-nitro-N,N-dimethylanilins ( $F_p = 82-83^\circ\text{C}$  unter Zersetzung). Die Dimethylamino-Verbindung (5) reagiert mit 2,4-Dinitrobenzoldiazonium-sulfat oder  $\text{HNO}_2$  in  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (1:3:20 v/v) bei  $15-20^\circ\text{C}$ , doch lagern sich die Primärprodukte (6) und (8) sogleich zum Benzotriazol (7)



[ $F_p = 287^\circ\text{C}$  (Zers.), Ausbeute bezogen auf (5): 70 %] bzw. zum Benzofurazan (9) [ $F_p = 215-216^\circ\text{C}$ , Ausbeute bezogen auf (5): 90 %] um. Die Strukturen der Produkte wurden chemisch sowie IR- und NMR-spektroskopisch bewiesen. Erhitzt man das aus dem entsprechenden Amid dargestellte Azid (10) [ $F_p = 140-141^\circ\text{C}$  (Zers.)] in Essigsäure auf  $120^\circ\text{C}$ ,