

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[®], (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]

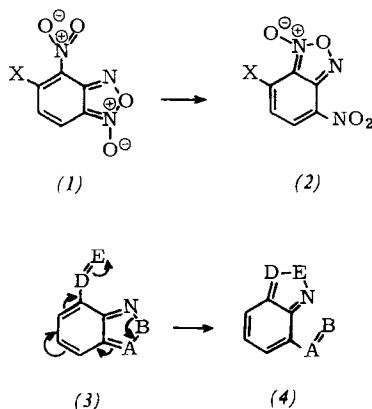
ZUSCHRIFTEN

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)

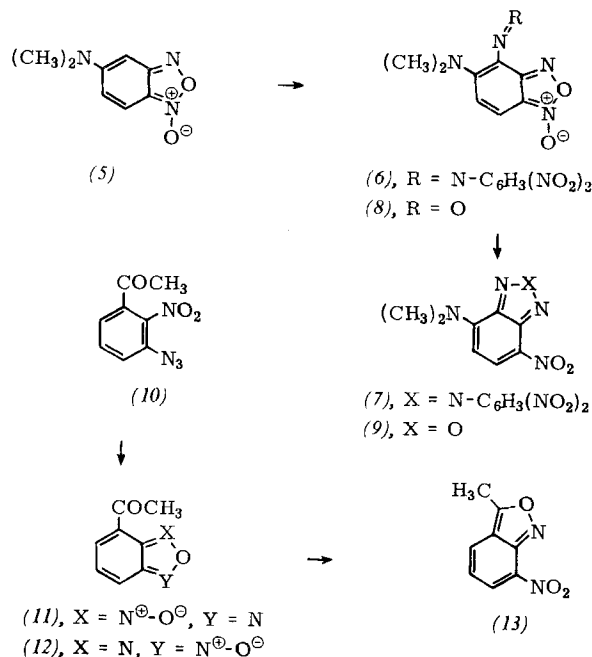
Die glatte Isomerisierung (1) \rightarrow (2) von 4-Nitrobenzofuroxanen [3] führt uns dazu, die Reaktion (3) \rightarrow (4) als neue, allgemeine Umlagerung von Heterocyclen zu postulieren. Dabei können A und D = N, $N^{\oplus}-O^{\ominus}$ oder CR sein, B und E repräsentieren O, NR oder CHR. Die Zahl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



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

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

handlung mit NaN_3 und thermische Zersetzung des 3-Azido-4-nitro-N,N-dimethylanilins ($F_p = 82-83^{\circ}C$ unter Zersetzung). Die Dimethylamino-Verbindung (5) reagiert mit 2,4-Dinitrobenzoldiazonium-sulfat oder HNO_2 in $H_2SO_4/H_2O-C_2H_5OH$ (1:3:20 v/v) bei $15-20^{\circ}C$, doch lagern sich die Primärprodukte (6) und (8) sogleich zum Benzotriazol (7)



[$F_p = 287^{\circ}C$ (Zers.), Ausbeute bezogen auf (5): 70%] bzw. zum Benzofurazan (9) [$F_p = 215-216^{\circ}C$, 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) [$F_p = 140-141^{\circ}C$ (Zers.)] in Essigsäure auf $120^{\circ}C$,

so entsteht nicht das Benzofuroxan (11) \rightleftharpoons (12), sondern (wie das IR-Spektrum zeigt) mit 60 % Ausbeute das Anthranil (13), Fp = 165–166 °C.

Eingegangen am 24. Juni 1964 [Z 781]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] 3. Mitteilung über Umlagerungen von Heterocyclen. – Die Arbeiten in J. chem. Soc. (London) 1961, 2083 und [3a] gelten als 1. und 2. Mitteilung.

[2] Wir danken dem Department of Scientific and Industrial Research für ein Forschungsstipendium (P.B.G.) und den Lederle Laboratories, American Cyanamid, für finanzielle Unterstützung.

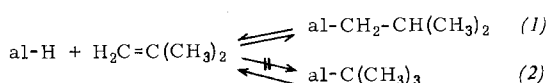
[3] A. J. Boulton u. A. R. Katritzky [a] Proc. chem. Soc. (London) 1962, 257; [b] Revue de Chimie (Bukarest) 7, 691 (1962).

tert.-Butylaluminium-Verbindungen

Von Dr. H. Lehmkuhl

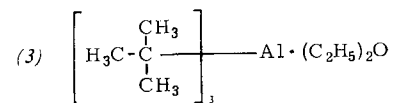
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr

Die Addition von al-H an Olefine erfolgt überwiegend im Sinne der Regel von Markownikoff [1, 2]; bei der Reaktion von al-H mit Isobuten erhält man daher Triisobutylaluminium (1) und kein Tri-tert.-butylaluminium (2). Es war zu erwarten

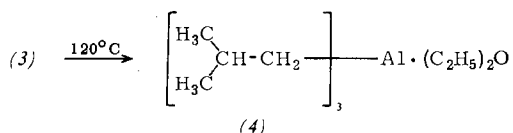


[2], daß (2) unbeständig sein und sich über al-H und Isobuten in (1) umlagern werde. Für Triisopropylaluminium ist die Isomerisierung zu primären Aluminiumalkylen nachgewiesen worden [3]. Wir fanden, daß (2) als Molekülverbindung mit Äther doch eine beträchtliche Stabilität besitzt.

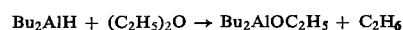
Durch Reaktion von tert.-Butylmagnesiumchlorid mit AlCl_3 (Molverhältnis 3:1) in Äther erhält man (3) mit 75-proz. Ausbeute. Die Verbindung schmilzt ungewöhnlich hoch bei



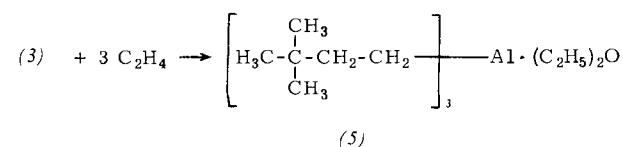
120–124 °C und läßt sich bei 10^{-3} Torr und 50 °C sublimieren. Bei der Hydrolyse mit D_2O erhält man die berechnete Menge $\text{D-C}(\text{CH}_3)_3$. Erst bei längerem Erhitzen (30 Std.) auf 120 °C isomerisiert (3) teilweise (30 %) zu (4).



Nach 24-stündigem Erhitzen auf 170 °C ist die Isomerisierung vollständig. Gleichzeitig werden pro Mol (3) 1 Mol Isobuten und 1 Mol Äthan abgespalten: Das bei der hohen Temperatur durch Isobuten-Abspaltung gebildete Dibutylaluminiumhydrid reagiert offenbar mit dem Äther:

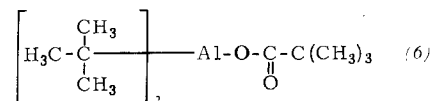


Im Tri-tert.-butylaluminium-ätherat ist die Bindung zwischen Al und tertiärem C-Atom stark aktiviert (ähnlich wie beim tert.-Butyllithium [4]): (3) reagiert bei 100–110 °C mit Äthylen von etwa 60 atm innerhalb von 24 Std. quantitativ zu (5):



Trialkylaluminium-Ätherate mit Bindung zwischen Al und primärem C-Atom reagieren unter gleichen Bedingungen nur zu einem geringen Teil, $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ -Ätherat z.B. gibt nur etwa 14 % $\text{Al}(\text{nC}_4\text{H}_9)_3$ -Ätherat.

Die Reaktionsfähigkeit gegenüber Propen oder CO_2 ist nicht erhöht. Propen addiert sich nicht an (3), und mit CO_2 reagiert bei 100 °C – genau wie bei anderen Trialkylaluminium-ätheraten [5] – nur eine Al–C-Valenz. Es bildet sich die kristalline, bis 240 °C nicht schmelzende Verbindung (6)



Bei Ersatz einer tert.-Butylgruppe in (3) durch Alkoxyreste erhält man die ätherfreien Di-tert.-butylaluminium-Alkoholate. Sie zeigen gegenüber Äthylen keine besondere Reaktionsfähigkeit mehr.

Eingegangen am 20. Juli 1964 [Z 790]

[1] K. Ziegler, Angew. Chem. 64, 323, 324 (1952).

[2] K. Ziegler, H. G. Gellert, K. Zosel, E. Holzkamp, J. Schneider, M. Söll u. W. R. Kroll, Liebigs Ann. Chem. 629, 121, 144 (1960).

[3] L. J. Zakharkin u. O. Yu. Oklobystin, Nachr. Akad. Wiss. USSR. 1958, 1278; Chem. Abstr. 53, 4115 (1959).

[4] P. D. Bartlett, S. Friedman u. M. Stiles, J. Amer. chem. Soc. 75, 1771 (1953).

[5] K. Ziegler, F. Krupp, K. Weyer, W. Larbig, Liebigs Ann. Chem. 629, 251, 252 (1960).

Herstellung von 3-Hexen-2-on aus 1-Methoxybut-1-en-3-on

Von Prof. Dr. W. K. R. Franke und Dr. W. Ring

Wissenschaftliches Laboratorium der Chemischen Werke
Hüls, Marl/Kreis Recklinghausen

Die Reaktion von Acetylacetaldehyd-dimethylacetal (1) mit Äthylmagnesiumbromid und anschließende alkalische Hydrolyse führen zu 1.1-Dimethoxy-3-methylpentan-3-ol (2), $\text{Kp} = 93^\circ\text{C}/20$ Torr, $n_D^{20} = 1,4270$. Bei der Umsetzung von (1) mit Triäthylaluminium in Benzol und alkalischer Aufarbeitung des Produktes entstehen neben (2) Äthylen und 1.1-Dimethoxybutan-3-ol (3) ($\text{Kp} = 84^\circ\text{C}/20$ Torr, $n_D^{20} = 1,4196$). Die Verbindungen (2) und (3) bilden sich unabhängig von der Temperatur etwa im Verhältnis 1:3. Die Ausbeuten sinken mit steigender Temperatur infolge Bildung höhermolekularer Produkte: 0–10 °C: 13 % (2), 43,6 % (3); 15–20 °C: 8,9 % (2), 34,4 % (3); 35 °C: 10,3 % (2), 29,3 % (3) [1].

Triisobutylaluminium reagiert mit (1) zu Isobuten und (3) [56 % Ausbeute bei 35–40 °C]. Ein (2) entsprechendes Produkt konnte nicht nachgewiesen werden. Seine Bildung wird wahrscheinlich sterisch verhindert.

Die Umsetzung von 1-Methoxybut-1-en-3-on (4) mit Triäthylaluminium bei 0–5 °C führt zu 21,4 % trans-3-Hexen-2-on ($\text{Kp} = 55,5^\circ\text{C}/28$ Torr, $n_D^{20} = 1,4391$). Methoxybutanon verhält sich also nur teilweise als vinyloger Carbonsäure-ester: die Methoxygruppe wird zwar durch Alkyl ersetzt, aber die Carbonylgruppe bleibt größtenteils erhalten. Das Reaktionsgemisch enthält nur etwa 4 % ungesättigte, methoxygruppen-freie Alkohole. Außerdem bilden sich höhermolekulare, noch nicht identifizierte Verbindungen (Destillationsrückstand: 52 %).

Stets reagierte nur eine der drei Alkylgruppen der aluminiumorganischen Verbindung mit (1) oder (4). Das entspricht früheren Ergebnissen von K. Ziegler [2].

Eingegangen am 20. Juli 1964 [Z 807]

[1] Infolge der Wasserlöslichkeit der Dimethoxyalkohole haben wir bei der Äther-Extraktion des mit viel wäßriger Lauge versetzten Reaktionsproduktes die Verbindungen (2) und (3) nicht vollständig gewonnen.

[2] K. Ziegler, K. Schneider u. J. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 623, 9 (1959)