

## VIII. Toxikologie

Bei biologisch so aktiven Substanzen wie den N-Fluordichlor-methylthio-Verbindungen sind die toxikologischen Eigen-schaften, insbesondere die Warmblütertoxizität, von großer Wichtigkeit. Wir haben deshalb die beiden wirksamsten Ver-treter dieser Reihe ausgewählt und die akute sowie die chrono-nische Toxizität bestimmen lassen [44].

N-(Fluordichlor-methylthio)-phthalimid (15) besitzt bei Ratten eine akute DL<sub>50</sub> von 2900 mg/kg. Die 4-stündige Appli-kation von 1000 mg/kg auf die Rattenbauchhaut verursachte weder Vergiftungs- noch Reizerscheinungen. Ein Inhalations-versuch, bei welchem Ratten während 4 Std. einer theore-tischen Konzentration von 0,2 mg/l ausgesetzt waren, wurde von den Versuchstieren symptomlos überstanden.

Für das N,N-Dimethyl-N'-phenyl-(N-fluordichlor-methyl-thio)-sulfamid [Euparen®, (16)] beträgt die akute orale DL<sub>50</sub> an der Ratte ca. 1000 mg/kg. Diese Verbindung wird eben-falls nicht von der Haut resorbiert und besitzt keine haut-reizenden Eigenschaften. Die theoretische Konzentration von 0,2 mg/l führte bei der Prüfung auf Inhalationstoxizität nicht zu Vergiftungsscheinungen.

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

Im Fütterungsversuch über 4 Monate an Ratten wurde täg-lich 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 Be-funde. 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 Ergeb-nisse unserer Untersuchungen verdanken wir der guten Zusammenarbeit mehrerer wissenschaftlicher Abteilun-gen der Farbenfabriken Bayer AG. seit 1960. Außer den bereits genannten Mitarbeitern sind daran beteiligt ge-wesen: Dr. Dorothea Lauerer, Dr. Irene Monar, Dr. E. Heuser und Dr. K. Wrabetz bei Entwicklung und Durch-führung 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 Ent-wicklung der Formulierungen.*

Eingegangen am 24. Februar 1964 [A 399]

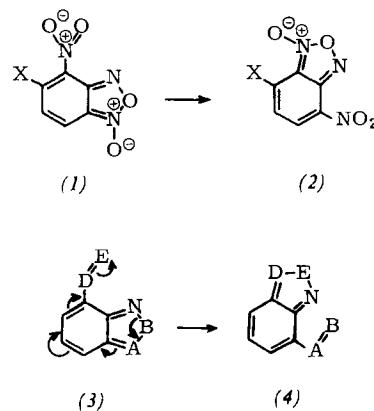
## ZUSCHRIFTEN

### 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)

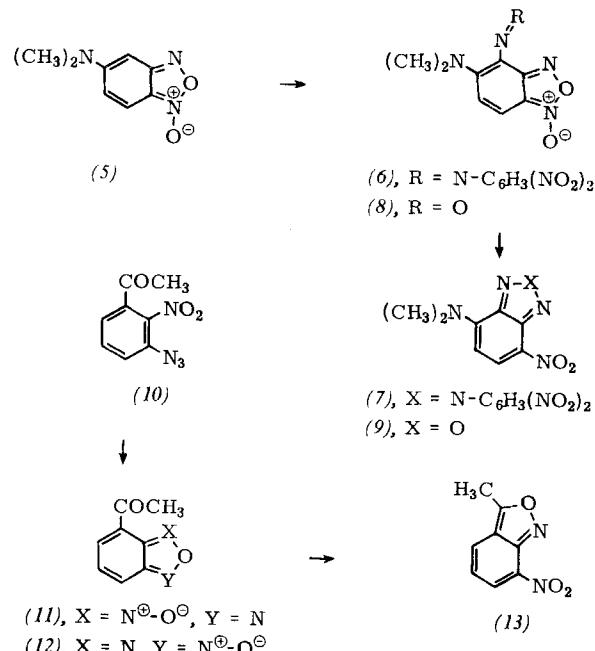
Die glatte Isomerisierung (1) → (2) von 4-Nitrobenzofuro-xanen [3] führt uns dazu, die Reaktion (3) → (4) als neue, allgemeine Umlagerung von Heterocyclen zu postulieren. Dabei können A und D = N, N<sup>+</sup>-O<sup>−</sup> oder CR sein, B und E repräsentieren O, NR oder CHR. Die Zahl der möglichen



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

5-Dimethylamino-benzofuroxan (5), Fp = 123–124 °C, er-hält man aus 3,4-Dinitro-N,N-dimethylanilin durch Ersatz der 3-Nitro- gegen eine 3-Aminogruppe, Diazotierung, Be-

handlung mit NaN<sub>3</sub> und thermische Zersetzung des 3-Azido-4-nitro-N,N-dimethylanilins (Fp = 82–83 °C unter Zerset-zung). Die Dimethylamino-Verbindung (5) reagiert mit 2,4/ Dinitrobenzoldiazonium-sulfat oder HNO<sub>2</sub> in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:3:20 v/v) bei 15–20 °C, doch lagern sich die Primärprodukte (6) und (8) sogleich zum Benzotriazol (7)



[Fp = 287 °C (Zers.), Ausbeute bezogen auf (5): 70 %] bzw. zum Benzofurazan (9) [Fp = 215–216 °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) [Fp = 140–141 °C (Zers.)] in Essigsäure auf 120 °C,

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

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 Forschungstipendium (P.B.G.) und den Lederle Laboratories, American Cyanamid, für finanzielle Unterstützung.

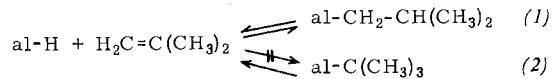
[3] A. J. Boulton u. A. R. Katritzky [a] Proc. chem. Soc. (London) 1962, 257; [b] Revue de Chimie (Bukarest) 7, 691 (1962).

## tert.-Butylaluminium-Verbindungen

Von Dr. H. Lehmkuhl

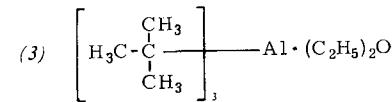
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr

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

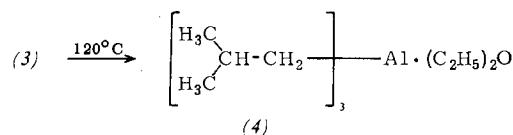


[2], daß (2) unbeständig sein und sich über al-H und Isobuten in (1) umlagern werde. Für Triisopropylaluminium ist die Isomerisierung zu primären Aluminiumalkylen nachgewiesen worden [3]. Wir fanden, daß (2) als Molekülverbindung mit Äther doch eine beträchtliche Stabilität besitzt.

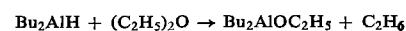
Durch Reaktion von tert.-Butylmagnesiumchlorid mit  $\text{AlCl}_3$  (Molverhältnis 3:1) in Äther erhält man (3) mit 75-proz. Ausbeute. Die Verbindung schmilzt ungewöhnlich hoch bei



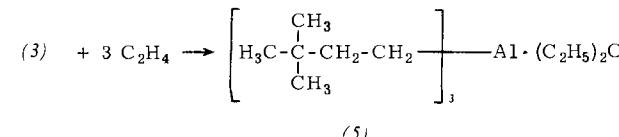
120–124 °C und lässt sich bei  $10^{-3}$  Torr und 50 °C sublimieren. Bei der Hydrolyse mit  $\text{D}_2\text{O}$  erhält man die berechnete Menge  $\text{D-C}(\text{CH}_3)_3$ . Erst bei längerem Erhitzen (30 Std.) auf 120 °C isomerisiert (3) teilweise (30 %) zu (4).



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:

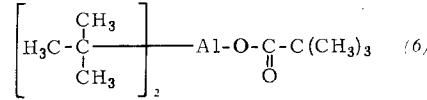


Im Tri-tert.-butylaluminium-ätherat ist die Bindung zwischen Al und tertiarem C-Atom stark aktiviert (ähnlich wie beim tert.-Butyllithium [4]): (3) reagiert bei 100–110 °C mit Äthylen von etwa 60 atm innerhalb von 24 Std. quantitativ zu (5):



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  $\text{CO}_2$  ist nicht erhöht. Propen addiert sich nicht an (3), und mit  $\text{CO}_2$  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),  $K_p = 93^\circ\text{C}/20$  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) ( $K_p = 84^\circ\text{C}/20$  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 ( $K_p = 55,5^\circ\text{C}/28$  Torr,  $n_D^{20} = 1,4391$ ). Methoxybutenon verhält sich also nur teilweise als vinyloger Carbonsäureester: 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)