

# Die Chemie der Insektizide, ihre Entwicklung und ihr heutiger Stand<sup>1</sup>

Von P. MÜLLER,  
unter Mitarbeit von M. SPINDLER<sup>2</sup>

Die Insekten bilden die bei weitem artenreichste Tierklasse, denn von den insgesamt 916000 beschriebenen Arten des ganzen Tierreiches gehören 650000 der Klasse der Insekten an, die demnach ungefähr zwei Drittel aller bekannten Tierarten umfasst. Obgleich es sich bei den Insekten im Vergleich zu den Wirbeltieren vorwiegend um sehr kleine Formen handelt, kommt ihnen dennoch dank ihrer oft sehr starken Massenvermehrung eine grosse Bedeutung im Naturganzen zu. Seit grauer Vorzeit war daher der Mensch gezwungen, sich mit den Insekten auseinanderzusetzen; teilweise lernte er sie dabei als Nutztiere schätzen, wie zum Beispiel die Seidenraupe und die Honigbiene, zum weitaus grössten Teil sah sich aber der Mensch durch das Heer der Insekten in seiner Gesundheit und in seiner Existenz bedroht. Zu den Insekten gehören bekanntlich nicht nur die Überträger der wichtigsten Seuchen, wie des Flecktyphus und der Malaria, sondern die Vertreter dieser Tierklasse haben als Schädlinge an Kultur- und Nutzpflanzen, an Vorräten und Materialien aller Art auch eine enorme volkswirtschaftliche Bedeutung.

Schon im frühesten Altertum suchte sich daher der Mensch – wie alte Schriften und Chroniken zu berichten wissen – der Insektenplagen zu erwehren, indem er verschiedene Verfahren und Mittel zu deren Vernichtung anwandte, die man somit als die ersten Vorläufer der Insektizide bezeichnen kann. Durch Jahrhunderte hindurch blieben aber die ersten Ansätze zu einer zielbewussten Schädlingsbekämpfung auf einer sehr primitiven Stufe stehen. Erst die im letzten Jahrhundert einsetzende stürmische Entwicklung der Naturwissenschaften brachte auch auf dem Gebiet der Schädlingsbekämpfung eine vollständige Wandlung mit sich.

Bis in die zwanziger Jahre unseres Jahrhunderts hinein war die Schädlingsbekämpfung vorwiegend die Domäne der anorganischen Chemie. An Insektiziden wurden hauptsächlich anorganische Stoffe, wie Arseniate, Fluoride, Silicofluoride, Schwefel- und Selenverbindungen, verwendet. Ausserdem waren auch organische Stoffe bekannt. So wurden im Pflanzenschutz neben Mineral- und Teerölen als wichtige Insektizide Substanzen pflanzlichen Ursprungs viel gebraucht, wie zum Beispiel Nikotin- und Derrispräpa-

rate sowie Pyrethrum, das allerdings sein Hauptanwendungsgebiet in der Hygiene fand.

Die anorganischen Stoffe wirken hauptsächlich als *Frassgifte*, das heisst über den Verdauungstraktus des Insekts, während die aus Pflanzen gewonnenen Insektizide Nikotin, Anabasin, Pyrethrum und Rotenon sogenannte *Kontaktgifte* sind, die bei Berührung mit dem Insekt durch bestimmte Eintrittspforten (Sinnesorganöffnungen, Intersegmentalhäute, aber auch Tracheensystem) an ihren Wirkungsort im Insektenorganismus gelangen müssen. Als dritte Gruppe unterscheidet man schliesslich die *Vergasungsmittel*, auch «*Atemgifte*» genannt, zu denen Blausäure, Schwefelkohlenstoff, Schwefeldioxyd, p-Dichlorbenzol, Naphthalin, Chlorpirrin, Äthylenoxyd, Äthylendichlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Methylbromid, Äthylendibromid, D-D (eine Mischung aus 1,2-Dichlorpropan und 1,3-Dichlorpropylen), Trichloräthylen,  $\beta,\beta$ -Dichloräthyläther und Acrylonitril gehören, die über das Tracheensystem der Insekten wirken, wahrscheinlich aber auch vom Integument aus resorbiert werden.

Diese Einteilung kennzeichnet weniger die Eigenschaften der verschiedenen Insektengifte als vielmehr ihre Wirkungsart und damit schliesslich den Resorptionsweg, sagt aber nicht viel über den eigentlichen Wirkungsmechanismus aus. Dennoch leistet sie dem Biologen und dem auf die Insektizidforschung spezialisierten Chemiker gute Dienste. Eine Einteilung der Insektengifte nach ihrem Wirkungsmechanismus (zum Beispiel Protoplasmagifte, Fermenthemmer usw.) bietet grosse Schwierigkeiten, da der Wirkungsmechanismus vieler, auch längst bekannter Insektizide in seinen Einzelheiten noch keineswegs restlos aufgeklärt ist. Der Chemiker wird sich daher mit Vorteil bei der Behandlung der Materie neben der Einteilung nach Wirkungsart an eine chemische Klassierung halten und die Insektizide ihrer Struktur nach bestimmten chemischen Körperfassen zuordnen, welches Vorgehen wir für die folgende Darstellung ebenfalls gewählt haben, wobei wir sowohl die anorganischen Stoffe als auch die Vergasungsmittel aus dem Kreis der Betrachtung lassen und uns hauptsächlich mit den Kontaktinsektiziden beschäftigen.

## Insektizide pflanzlichen Ursprungs

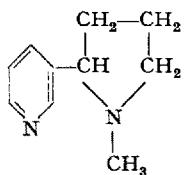
Unter den Insektengiften pflanzlicher Herkunft ist wohl das *Nikotin* das am längsten bekannte. Nach

<sup>1</sup> Erweiterte Fassung des von Dr. P. MÜLLER am 2. Juli 1952 vor der Basler Naturforschenden und Chemischen Gesellschaft gehaltenen Vortrags.

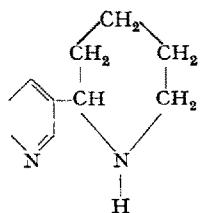
<sup>2</sup> Adresse der Verfasser: J. R. Geigy AG., Basel, Schweiz

METCALF<sup>1</sup> existieren schon aus dem Jahre 1763 Literaturangaben über die Verwendung von Tabakbrühe gegen Blattläuse; das reine Alkaloid wurde jedoch erst 1828 erkannt und konnte 1904 von PICTET und ROTSCHE<sup>2</sup> erstmals synthetisiert werden.

Nikotin ist laevo-1-Methyl-2-(3'-pyridyl)-pyrrolidin



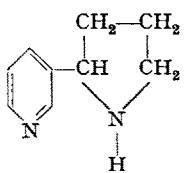
Die frisch destillierte Substanz ist eine farblose, fast geruchlose Flüssigkeit, die bei 247,3°C siedet. An der Luft färbt sich Nikotin gelbbraun bis schwarz und wird eine viskose Flüssigkeit von unangenehmem Geruch. Infolge seiner basischen Natur bildet es leicht Salze. Als Insektizid findet hauptsächlich Nikotinsulfat,  $(C_{10} \cdot H_{14} \cdot N_2)_2 \cdot H_2SO_4$ , Verwendung; da es beständiger und weniger flüchtig ist als das freie Alkaloid. Nikotin wird aus den Blättern von *Nicotiana tabacum* und *N. rustica* gewonnen. Ausser Nikotin enthält Tabak in geringen Mengen die Alkalioide Nikotinin, Anabasin, N-Methyl-Anabasin, Isonikotein, Anatabin, 1-N-Methyl-Anatabin, Nikotyrin, Nikotellin, 2,3'-Dipyridyl, Nornikotin und Nikotein. Nikotin macht im allgemeinen 97% des Alkaloidgehaltes der Tabakpflanzen aus. Ausser Nikotin besitzen nur Anabasin und Nornikotin eine insektizide Wirkung. *Anabasin*, laevo-2-(3'-Pyridyl)-piperidin,



ist eine wasserklares, viskose Flüssigkeit vom Siedepunkt 280,9°C (NELSON<sup>3</sup>), die mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar ist und sich beim Stehen an der Luft braun färbt.

Anabasin kommt in *Anabasis aphylla* vor, einer in Zentralasien, der Türkei und in Nordafrika heimischen perennierenden Pflanze, sowie in *Nicotiana glauca*, die im Südwesten der USA gedeiht.

$\beta$ -Nornikotin, 2-(3'-Pyridyl)-pyrrolidin,



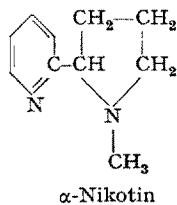
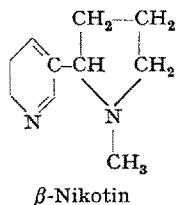
<sup>1</sup> R. L. METCALF, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

<sup>2</sup> A. PICTET und A. ROTSCHE, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1225 (1904).

<sup>3</sup> O. NELSON, J. Amer. Chem. Soc. 56, 1989 (1934).

tritt in der Natur in allen 3 Formen auf (laevo, dextro und dl). Es ist etwas stabiler als Nikotin und färbt sich an der Luft und am Licht nicht so leicht dunkel. 1-Nornikotin macht 95% des Alkaloidgehaltes von *N. sylvestris* aus, während d- und dl-Nornikotin in der australischen Pflanze *Duboisia hopwoodi* gefunden werden. Wie Nikotin ist Nornikotin basisch und bildet leicht Salze.

Am Beispiel des Nikotins und seiner verwandten Verbindungen können einige Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der insektiziden Wirkung aufgezeigt werden. So führen geringe Veränderungen am Nikotin- und Anabasinmolekül zu einer starken Abnahme der insektiziden Wirksamkeit. Die optische Aktivität scheint dabei von Bedeutung zu sein, da zum Beispiel das laevo- $\beta$ -Nikotin des Handels ungefähr 5mal so wirksam ist wie die rechtsdrehende Form; bei Nornikotin ist jedoch die laevo-Form nur wenig wirksamer als die d-Form. Die maximale Wirksamkeit scheint jedoch mit den relativen Verknüpfungsstellen der beiden N-haltigen Ringe zusammenzuhängen. Die Verknüpfung in der 3',2- oder  $\beta',\alpha$ -Stellung, wie es bei den natürlich vorkommenden Alkaloiden der Fall ist, scheint bei weitem die wirksamsten Verbindungen zu ergeben, während die  $\alpha$ -Derivate, bei denen die Ringbindung in der 2',2-Stellung erfolgt, viel weniger wirksam sind.



Eine Grundstruktur von zwei N-haltigen Sechsringen, wie zum Beispiel im Anabasin, scheint biologisch aktiver zu sein als die Kombination von einem Sechsring mit einem Fünferring, wie dies bei Nikotin der Fall ist. Die Anwesenheit einer Methylgruppe am Pyrrolidinstickstoff scheint auf die insektizide Wirkung ohne Einfluss oder eher ungünstig zu sein, da Nornikotin und Anabasin etwas wirksamer als Nikotin sein sollen. So stellte GARMAN (zitiert bei METCALF<sup>1</sup>) fest, dass Anabasin-Sulfat gegen *Aphis rumicis (fabae)* 5mal toxischer als Nikotin-Sulfat ist, während RICHARDSON et al.<sup>2</sup> Anabasin gegen das gleiche Insekt 10mal wirksamer fanden als das natürliche Nikotin. Auf der andern Seite stellten jedoch CAMPBELL et al.<sup>3</sup> in Versuchen mit Moskitolarven (*Culex pipiens*, *C. territans* und *C. quinquefasciatus*) fest, dass Nikotin

<sup>1</sup> R. L. METCALF, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

<sup>2</sup> C. RICHARDSON, L. C. CRAIG und T. R. HANSBERRY, J. Econ. Ent. 29, 850 (1936).

<sup>3</sup> F. L. CAMPBELL, W. N. SULLIVAN und C. R. SMITH, J. Econ. Ent. 26, 500 (1933).

2,6mal toxischer als Anabasin und 4,8mal so wirksam wie Methyl-Anabasin ist, bezogen auf die D.L.<sub>50</sub>.

Im Pflanzenschutz wurde Nikotin früher hauptsächlich zur Bekämpfung der Blattläuse, Miniermotten, Pflaumenwickler und des «Sauerwurms» verwendet. Auf die Insekten wirkt es als Kontakt- sowie als «Atemgift», doch wird ihm auch eine Frassgiftwirkung zugeschrieben. McINDOO<sup>1</sup> schloss aus Versuchen an der Honigbiene, dass Nikotin in der Gasphase durch die Tracheen in den Insektenkörper eindringt. Später konnten RICHARDSON, GLOVER und ELLISOR<sup>2</sup> sowie GLOVER und RICHARDSON (zitiert nach METCALF [l.c.]) mit Sicherheit nachweisen, dass Nikotin auch direkt durch das Insektenintegument resorbiert wird.

Die von sehr vielen Autoren durchgeföhrten Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Nikotins lassen vermuten, dass Nikotin im Insekt hauptsächlich auf die Ganglien des Zentralnervensystems wirkt und wahrscheinlich an den Synapsen angreift, wobei niedrige Konzentrationen eine Reizwirkung ausüben, während es bei höheren Konzentrationen zu Depression und Lähmung kommt. Auf die Nervenfasern und myoneurale Verbindungsstellen scheint Nikotin ohne Einfluss zu sein.

Bekanntlich ist Nikotin für den Warmblüter giftig (D.L.<sub>50</sub> 10 mg/kg), weshalb auch schon viele Vergiftungsfälle, hauptsächlich bei der Herstellung nikotinhaltiger Pflanzenschutzmittel, vorgekommen sind.

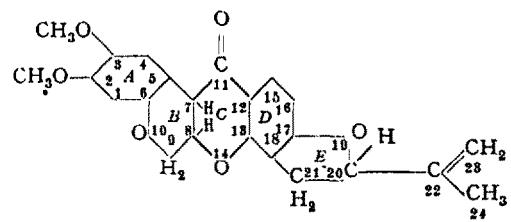
Unter den in der Schädlingsbekämpfung als Insektizide verwendeten stickstofffreien Drogen sind *Rotenon* und *Pyrethrum* weitaus die wichtigsten.

Die erste Angabe über die Verwendung von *Rotenon* zur Schädlingsbekämpfung stammt von OXLEY<sup>3</sup>, der im Jahre 1848 die Tubawurzel [*Derris (Deguelia) elliptica*], die im Malayischen Archipel seit Jahrhunderten von den Eingeborenen als Fisch- und Pfeilgift benutzt wurde, zur Bekämpfung der auf der Muskatnuss vorkommenden Insekten empfahl. Die erfolgreiche Verwendung der Tubawurzel als Insektizid ermunterte zu Versuchen mit andern Pflanzen, die von den Eingeborenen in verschiedenen Weltteilen als Fischgifte gebraucht werden. Am brauchbarsten erwiesen sich dabei einige Leguminosenarten, unter ihnen – neben *Derris elliptica* als der wichtigsten – *Lonchocarpus spec.* (Cubé) und *Tephrosia spec.* (Cracca).

*Rotenon* ist der am leichtesten zu isolierende Giftstoff der Derriswurzel. Das reine *Rotenon*, *Tubain* oder auch *Tubatoxin* genannt, C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>, lässt sich gut aus Alkohol kristallisieren. In Wasser ist es fast unlöslich, reichlich dagegen in Chloroform und etwas weniger in Aceton und Benzol. F = 163°C.

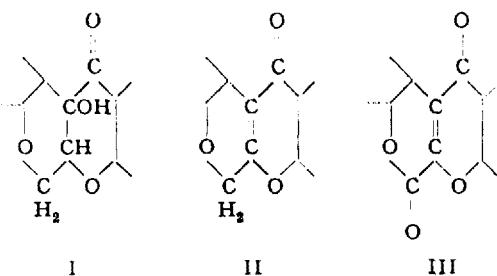
Die Konstitution des *Rotenons* und der ihm verwandten Verbindungen (Formel des *Rotenons* nach

HALLER, GOODHUE und JONES<sup>1)</sup>



ist in mühsamer Arbeit fast gleichzeitig in den USA von LAFORGE und HALLER<sup>2</sup>, in Japan von TAKEI<sup>3</sup>, in Deutschland von BUTENANDT und ihren Mitarbeitern<sup>4</sup> und in England von ROBERTSON<sup>6</sup> aufgeklärt worden.

Ausser Rotenon sind in Derris- und Cubewurzeln noch weitere Giftstoffe aufgefunden worden, von denen Ellipton, Sumatrol, Malaccol, laevo- $\alpha$ -Toxicarol und Deguelin erwähnt seien. Eine dem Deguelin verwandte Substanz, das Tephrosin, scheint in Derrisharzen nicht natürlich vorzukommen, sondern ein Oxydationsprodukt von Deguelin zu sein. Rotenon wird an der Luft leicht oxydiert, wobei die Reaktion durch Licht und Alkali katalysiert wird. Nach CAHN, PHIPERS und BRODATY<sup>8</sup> soll beim Reaktionsablauf zuerst eine farblose Oxyverbindung (I) gebildet werden, welche unter Wasserabgabe leicht in eine gelbe Verbindung (II), Dehydrorotenon, übergeht. Unter extremen Bedingungen wird schliesslich Verbindung III gebildet.



Es bestehen nun Anhaltspunkte dafür, dass die erste Oxydation eine partielle, jedoch nicht vollständige Wirkungsabnahme zur Folge hat. Die zweite Reaktion führt dann zu einem völligen Verlust der biologischen Wirkung, während Rotenonon (III) wahrscheinlich ebenfalls ungiftig ist. Der gleichen Art von oxydativem Abbau unterliegen auch Isorotenon, das eine Doppelbindung am C-Atom 20 hat, und Dihydrorotenon, welches eine gesättigte Isopropyl-Seitenkette am C-Atom 20 aufweist. Diese Reaktionen sind wahrscheinlich.

<sup>1</sup> H. HALLER, L. GOODHUE und H. JONES, Chem. Rev. 30, 33 (1942).

<sup>2</sup> F. LAFORGE und H. HALLER, J. Amer. Chem. Soc. 54, 810 (1932).

<sup>3</sup> S. TAKEI, SH. MIYAJIMA und M. ONO, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1041 (1932).

<sup>4</sup> A. BUTENANDT und W. McCARTNEY, Ann. Chem. 494, 17 (1932).

<sup>5</sup> A. ROBERTSON, J. Chem. Soc., 1380 (1932).

<sup>6</sup> R. CAHN, R. PHIPERS und E. BRODATY, J. Soc. Chem. Ind. (London) 64, 33 (1945) (zitiert bei METCALF).

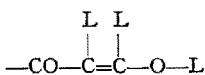
<sup>1</sup> N. McINDOO, J. Agr. Res. 7, 89 (1916).

<sup>2</sup> C. RICHARDSON, L. GLOVER und L. ELLISOR, Science 80, 76 (1934).

<sup>3</sup> T. OXLEY, J. Indian Archipelago E. Asia, 646 (1848).

lich für den relativ raschen Wirkungsverlust von Rotenon und seiner verwandten Verbindungen in der Praxis verantwortlich, das heisst, wenn diese Stoffe in Insektizidbelägen der Luft exponiert sind. Rotenon kann daher auch nicht zusammen mit alkalischen Trägerstoffen oder Pflanzenschutzmitteln angewendet werden. CAHN fand, dass oxydationsverhindernde Mittel die Zersetzung von Rotenon nicht verhindern können, dass jedoch starke Säuren, wie zum Beispiel die Phosphorsäure, Rotenon gegen die Einwirkung von Lösungsmitteln zu stabilisieren vermögen.

Über die insektizide Wirkung von Rotenon ist von LÄUGER *et al.*<sup>1</sup> im Rahmen von Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Toxizität verschiedener Fischgifte und natürlich vorkommender Insektizide zur Anwesenheit der Lacton-Ringstruktur, wie sie zum Beispiel in der Pulvin- und Vulpinsäure, im Cumarin und seinen Derivaten und im Rotenon und seinen verwandten Verbindungen (Ring C) vorkommt, eine Theorie aufgestellt worden. Danach soll die Wirksamkeit des Rotenons der Anwesenheit der toxophoren Gruppe



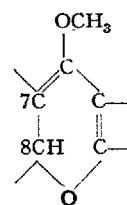
zuzuschreiben sein, wobei L die lipoidlösliche Komponente bedeutet oder Komponenten, welche der Verbindung den Zutritt zum Angriffspunkt ermöglichen. Im Falle des Rotenons stellen nach LÄUGER die hydrierten Benzopyran- sowie Furankerne (B und E) zusammen mit den Methoxygruppen und der ungesättigten Isopropenylgruppe diese massgebenden Komponenten dar. Diese Theorie hat nach METCALF<sup>2</sup> wie die meisten andern allgemeinen Theorien, die über die insektizide Wirkung aufgestellt worden sind, den Nachteil, dass sie die dem Rotenon inhärente ganz spezifische Wirkung und die schwächere Wirksamkeit der verwandten Rotenonverbindungen, die alle die gleiche toxophore Gruppe aufweisen, nicht erklärt.

Eine andere Theorie gibt MARTIN<sup>3</sup>, die besagt, dass die H-Atome am Kohlenstoff 7 und 8 des zentralen Kerns für die biologische Wirkung wichtig sind. Die Gründe für diese Schlussfolgerung sind folgende: 1. Absättigung der Isopropenyl-Seitenkette des Rotenons, was zur Bildung von Dihydrorotenon führt, hat wenig Einfluss auf die insektizide Wirksamkeit; 2. Oxydation zu Dehydrorotenon, die eine Doppelbindung am zentralen Kern zwischen den C-Atomen 7 und 8 einführt, hat einen Wirkungsverlust zur Folge und 3. der von der Enolform des Rotenons abgeleitete Methyläther, der die folgende Struktur im Ring C aufweist, ist viel weniger wirksam.

<sup>1</sup> P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 27, 892 (1944).

<sup>2</sup> R. L. METCALF, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

<sup>3</sup> H. MARTIN, J. Soc. Chem. Ind. (London) 65, 402 (1946).



Rotenon kann auf dem Wege über den Verdauungs- traktus, die Tracheen und das Integument in den Insektenkörper eindringen. Sein Wirkungsmechanismus ist noch weitgehend ungeklärt, doch soll es nach KLINGER<sup>1</sup> und TISCHLER<sup>2</sup> die Zellatmung hemmen. In der Praxis wurde Rotenon hauptsächlich im Gemüsebau sowie zur Bekämpfung von Schädlingen an Gewächshaus- und Zimmerpflanzen verwendet, doch ist es in den letzten Jahren durch modernere und besser wirkende Mittel, wie zum Beispiel die DDT-Insektizide, verdrängt worden. Ein gewisses Anwendungs- gebiet findet es auch heute noch in der Veterinär- hygiene zur Bekämpfung gewisser Ektoparasiten an Tieren, speziell der Dassellarven (*Hypoderma bovis* und *H. lineatum*). Für den Warmblüterorganismus ist es nicht ganz so harmlos, wie oft behauptet wird, weist es doch folgende orale D.L<sub>50</sub>-Werte auf: Ratte 25–75 mg/kg, Meerschweinchen 50–200 mg/kg und Hund 140–200 mg/kg (nach METCALF, FLINT und METCALF<sup>3</sup>).

Von den Insektiziden pflanzlichen Ursprungs hat vor allem das *Pyrethrum* weltweite Verbreitung gefunden und in den Jahren zwischen den beiden Welt- kriegen auch grösste wirtschaftliche Bedeutung erlangt. Als Insektenpulver scheint Pyrethrum schon vor Jahrhunderten in Persien im Gebrauch gewesen zu sein. Wann es in Europa zum erstenmal in die Schädlingsbekämpfung eingeführt wurde, ist nicht genau belegt, doch weiss man, dass um das Jahr 1828 mit der Herstellung pyrethrumhaltiger Insektenpulver in Europa begonnen wurde. Bis zum Ersten Weltkrieg war Jugoslawien das Haupterzeugungsland des «Dalmatinischen Insektenpulvers» [aus Blütenköpfen von *Chrysanthemum (Pyrethrum) cinerariaefolium*], wie es zum Unterschied vom «persischen» oder «kaukasischen» Insektenpulver [aus Blütenköpfen von *Chrysanthemum (Pyrethrum) roseum* und *carneum*] genannt wird. Später beteiligten sich auch andere Länder an der Pyrethrumproduktion, wovon als die wichtigsten Japan, Russland, Kenya, Belgisch-Kongo und Brasilien genannt seien. Nach GLASSFORD<sup>4</sup> verbrauchten die USA 1930 70% der Weltproduktion an Pyrethrum. Hauptlieferant war damals Japan, das während vieler Jahre den Pyrethrumpreis der USA diktierte und erst ab 1940 durch Kenya aus seiner Vormachtstellung ver-

<sup>1</sup> H. KLINGER, Arb. phys. angew. Ent. Berlin-Dahlem 3, 49, 115 (1936).

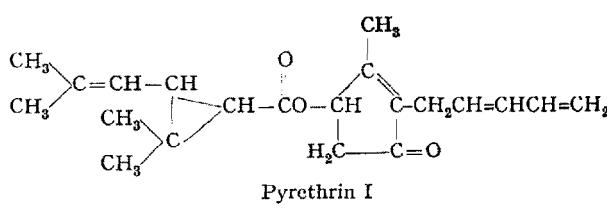
<sup>2</sup> N. TISCHLER, J. Econ. Ent. 28, 215 (1935).

<sup>3</sup> C. L. METCALF, W. P. FLINT und R. L. METCALF, *Destructive and Useful Insects* (Mc Graw-Hill Book Company Inc., New York 1951).

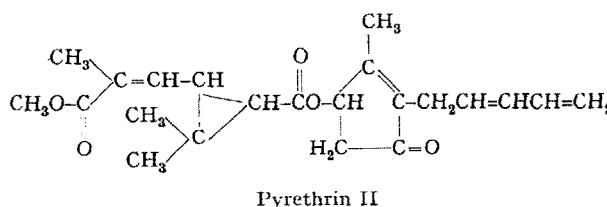
<sup>4</sup> J. GLASSFORD, J. Econ. Ent. 23, 874 (1930).

drängt wurde. 1935 erreichte – nach GNADINGER<sup>1</sup> – die Pyrethrumproduktion in Japan 28 Millionen Pfund; davon benötigte Japan für den Eigenbedarf etwa ein Drittel, während zwei Drittel der gesamten Ernte exportiert wurden, wovon 90% nach den USA. Diese wenigen Zahlen illustrieren das immense Interesse der USA für Pyrethrum und machen es auch erklärlich, warum die wissenschaftliche Bearbeitung des Pyrethrums, die durch die klassischen Arbeiten von STAUDINGER und RUZICKA eingeleitet wurde, später gerade von amerikanischen Wissenschaftlern besonders intensiv vorangetrieben wurde.

Aus den Blütenköpfen der oben erwähnten Chrysanthemumarten werden durch bestimmte Extraktionsverfahren die insektizid wirksamen Prinzipien gewonnen, deren chemische Natur von STAUDINGER und RUZICKA<sup>2</sup> zum erstenmal eingehend untersucht worden ist. Als wirksame Bestandteile des Pyrethrums erkannten diese beiden Forscher zwei Ester, die sie *Pyrethrin I* und *Pyrethrin II* nannten,



Pyrethrin I



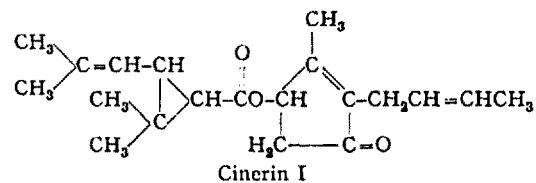
Pyrethrin II

und die sich aus der Chrysanthemum-monocarbonsäure und Chrysanthemum-dicarbonmethylestersäure als saure Bestandteile und dem Ketonalkohol Pyrethrolon zusammensetzen. In neueren Untersuchungen konnten LAFORGE und BARTHEL<sup>3</sup> nachweisen, dass noch ein weiterer Alkohol, den sie *Cinerolon* nannten, mit den Chrysanthemumsäuren verestert ist. Sowohl Pyrethrolon als auch Cinerolon existieren in optisch aktiven und racemischen Formen. Nach den genannten Autoren sollten daher die Ausdrücke «Pyrethrin I» und «Pyrethrin II» nicht zur Bezeichnung von homogenen Verbindungen, sondern von Verbindungsgruppen verwendet werden, die ausschliesslich durch die Säurekomponente charakterisiert sind, wobei die erste Gruppe eine Mischung von Pyrethrin I und Cinerin I und letztere eine Mischung von Pyrethrin II und Cinerin II enthält.

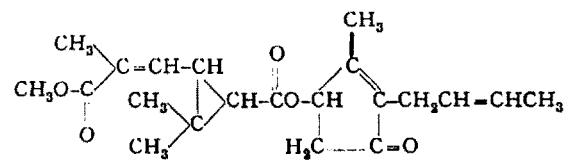
<sup>1</sup> C. B. GNADINGER, *Pyrethrum Flowers* (McLaughlin Gorham Co., Minneapolis 1945).

<sup>2</sup> H. STAUDINGER und L. RUZICKA, *Helv. chim. Acta* 7, 177, 201, 212, 448 (1924).

<sup>3</sup> F. LAFORGE und W. BARTHEL, *J. Org. Chem.* 10, 106, 114, 222 (1945).



Cinerin I



Cinerin II

LAFORGE und BARTHEL<sup>1</sup> stellten diese vier Bestandteile sowohl aus optisch aktivem als auch aus racemischem Pyrethrolon und Cinerolon her. Sie beobachteten dabei, dass die Cinerine stabiler sind als die entsprechenden Pyrethrine. Die vier Isodihydro-Ester, in denen die Doppelbindung im Säureanteil abgesättigt ist, sowie ein Tetrahydropyrethrin I, in dem beide Doppelbindungen in der Pyrethrolonseitenkette gesättigt sind, wurden ebenfalls dargestellt. SOLOWAY, LAFORGE<sup>2</sup> sowie DAUBEN und WENKERT<sup>3</sup> synthetisierten 2-Butyl-4-oxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on bzw. 2-Amyl-4-oxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on, die sich als identisch mit dem natürlichen Dihydrocinerolon bzw. Tetrahydropyrethrolon erwiesen. ACREE und LAFORGE<sup>4</sup> stellten fest, dass auch Ester von Pyrethrolon (und vermutlich auch Cinerolon) mit Palmitin- und Linolensäure im Oleoharz des Pyrethrums vorkommen. CAMPBELL und HARPER<sup>5</sup> gelang es, die Chrysanthemum-monocarbonsäure in drei kristallinen Isomeren, dl-trans, Smp. 54°, dl-cis, Smp. 116°, und laevo-trans, Smp. 17-21°, zu synthetisieren.

Die Pyrethrine sind in Gegenwart von Licht, Feuchtigkeit und Luft sehr instabil. In intakten Blüten zersetzen sie sich jedoch langsamer als in gemahlenen Blüten oder in pulverförmigen Produkten. Verschiedene oxydationsverhindernende Mittel, wie zum Beispiel Hydrochinon, Pyrogallol und Brenzcatechin, vermögen die Zerstörung der Pyrethrine bei der Lagerung zu verlangsamen, können jedoch eine Zersetzung der Insektizidbeläge nicht verhindern. WEST<sup>6</sup> untersuchte die Veränderung der Pyrethrine während der Lagerung und vermutet, dass eine Polymerisation stattfindet – und zwar wahrscheinlich in der Pentadienylseitenkette. Neuere Untersuchungen von EDDY<sup>7</sup> zeigen, dass die Wirksamkeit von Pyrethrumbelägen

<sup>1</sup> F. LAFORGE und W. BARTHEL, *J. Org. Chem.* 12, 199 (1947).

<sup>2</sup> S. SOLOWAY und F. LAFORGE, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 979 (1947).

<sup>3</sup> H. DAUBEN und E. WENKERT, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 2074 (1947).

<sup>4</sup> F. ACREE und F. LAFORGE, *J. Org. Chem.* 2, 308 (1938).

<sup>5</sup> I. CAMPBELL und S. HARPER, *J. Chem. Soc.* 283 (1945).

<sup>6</sup> T. WEST, *Nature* 152, 660 (1943).

<sup>7</sup> G. W. EDDY, *J. Econ. Ent.* 44, 109 (1951).

gegen Stalffliegen (*Stomoxys calcitrans*) durch einen Zusatz von weiteren oxydationsverhindernden Mitteln, wie o- bzw. p-Aminophenol, verlängert werden kann.

Grosse Mühe wurde darauf verwendet, die relative Wirksamkeit von Pyrethrin I und II zu bestimmen. Die spätere Entdeckung der Cinerine lässt die Resultate dieser Untersuchungen etwas fragwürdig erscheinen, weshalb an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden soll.

Über den Wirkungsmechanismus der insektizid wirksamen Pyrethrumbestandteile sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Dass es sich beim Pyrethrum um ein Kontaktgift *sensu stricto* handelt, konnte SWINGLE<sup>1</sup> demonstrieren, der in Versuchen an Kohlweisslingen (*Pieris rapae*) feststellte, dass Pyrethrumextrakt bei oraler Aufnahme ungiftig ist. Entsprechend ihrer bereits oben erwähnten Theorie über die kontaktinsektizide Wirkung betrachten LÄUGER *et al.*<sup>2</sup> den Cyclopropanring, neben den Methyl- und besonders den Dimethyläthylen- und Allengruppen, als hauptverantwortlich für die Lipoidlöslichkeit der Pyrethrine. Als giftische Komponente wird die oben-

beschriebene Gruppe  $\overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CO}-\text{O}-$  angenommen. Einmal mehr muss an dieser Stelle METCALF<sup>3</sup> zitiert werden, der darauf hinweist, dass diese Hypothese nicht ausreicht, um die Wirkungsabnahme zu erklären, die bei den geringsten Änderungen am Molekül beobachtet wird. Eine weitere Theorie über die kontaktinsektizide Wirkung ist von HURST<sup>4</sup> entwickelt worden, der jedoch seine Ansichten nicht experimentell untermauert. HURST nimmt an, dass die Empfindlichkeit der Insekten gegenüber Kontaktinsektiziden bis zu einem gewissen Grad auf der Cuticulapermeabilität beruht, zum weitaus grössten Teil jedoch der Wirkung der Insektizide auf Organ- bzw. Gewebe-«Rezeptoren», die Oxydationssysteme steuern, zuzuschreiben ist. In Anlehnung an neuere Narkosetheorien erblickt HURST die Wirkung der Pyrethrine in einer sogenannten «Verteilungswirkung» (dispersant action) auf die Cuticula und die Organlipoide, wobei in der Knockdown-Phase, die gewissermassen das erste Narkosestadium darstellt, die Oxydaseaktivität durch Adsorption des Insektizids an die Lipoproteine der Gewebe blockiert wird. Auf diese Knockdown-Phase folgt dann der Tod, wenn die weitere «Verteilungswirkung» des Insektizids zu einer irreversiblen Zunahme der Phenoloxydaseaktivität führt – als Folge der Verdrängung der Schutzlipoide. Dieser Anstieg der Phenoloxydaseaktivität ist begleitet von einer Anreicherung toxischer chinoider Stoffwechselprodukte in der Hämolymphe und in den Geweben. So zum Beispiel würden

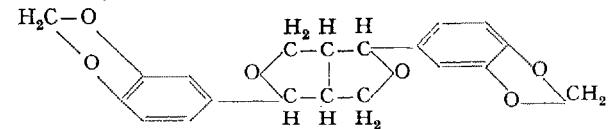
reaktive o-Chinone dem essentiellen Substrat den Zugang zu den normalerweise in den Geweben vorkommenden Enzymsystemen blockieren.

Als Angriffspunkt der Pyrethrine im Insektenorganismus kommt das Zentralnervensystem, das heißt die Ganglien, in Frage, wie verschiedene Autoren nachweisen konnten. So zieht HARTZELL<sup>1</sup> aus seinen histologischen Untersuchungen an pyrethrinisierten Insekten den Schluss, dass der Tod nach Pyrethrumeinwirkung auf die Zerstörung der Zellen im Zentralnervensystem zurückzuführen ist.

Die Pyrethruminsektizide werden hauptsächlich im Haushalt zur Bekämpfung von Fliegen und Mücken und anderer Insekten sowie als Spritzmittel zur Ektoparasitenbekämpfung an Vieh bis auf den heutigen Tag verwendet, während sie im Pflanzenschutz zum grössten Teil durch neuere Insektizide ersetzt wurden. Zur Verwendung in Haushaltspritzenmitteln sind die Pyrethrine speziell wegen ihrer raschen Knockdown-Wirkung geeignet. Für den Warmblüterorganismus sind die Pyrethrine praktisch ungiftig.

Ein grosses Interesse haben bei den Pyrethrum-insektiziden die sogenannten *Synergisten* oder *Aktivatoren* gefunden, das heißt Adjuvantien, die im allgemeinen nicht oder nur schwach insektizid wirken, in Verbindung mit den Pyrethrinen jedoch eine Wirkungssteigerung erzielen, die über die Summe der Eigeneffekte der einzelnen Komponenten hinausgeht. Das aus der Bakteriologie und Pharmakologie bekannte Phänomen des Synergismus liess sich auch noch bei anderen Insektiziden nachweisen, so zum Beispiel beim Nikotin, Rotenon, Dichlordiphenyltrichloräthan, besitzt jedoch hier lange nicht die grosse praktische Bedeutung wie beim Pyrethrum, wo dieser Synergismus eine merkliche Reduktion des Pyrethrumgehaltes in den Insektizidpräparaten erlaubt, was bei den hohen Pyrethrumpreisen ins Gewicht fällt. Folgende chemische Substanzen haben als Pyrethrum-synergisten kommerzielle Anwendung gefunden:

1. *N-Isobutylundecylenamid*,  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CONH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , (WEED<sup>2</sup>)
2. *Sesamin*, das in dem aus *Sesamum indicum* gewonnenen Öl enthalten ist (HALLER, LAFORGE und SULLIVAN<sup>3</sup>).



3. *Piperin*, das als eines der wichtigsten Alkaloide in den Früchten des Pfeffers (*Piper nigrum*) enthalten ist (SYNERHOLM, HARTZELL und ARTHUR<sup>4</sup>).

<sup>1</sup> M. SWINGLE, J. Econ. Ent. 27, 1101 (1934).

<sup>2</sup> P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 27, 892 (1944).

<sup>3</sup> R. L. METCALF, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

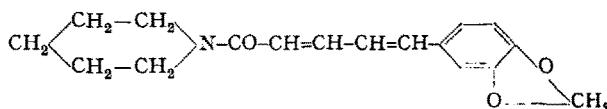
<sup>4</sup> H. HURST, Nature 156, 194 (1945).

<sup>1</sup> A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. 6, 211 (1934).

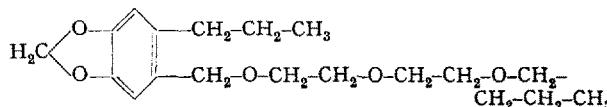
<sup>2</sup> A. WEED, Soap San. Chem. 14, Nr. 6, 123 (1938).

<sup>3</sup> H. HALLER, F. LAFORGE und W. SULLIVAN, J. Econ. Ent. 35, 247 (1942).

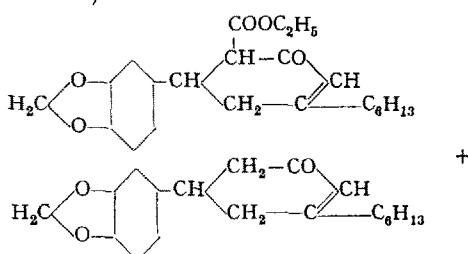
<sup>4</sup> M. E. SYNERHOLM, A. HARTZELL und J. M. ARTHUR, Contrib. Boyce Thompson Inst. 13, 433 (1945).



4. «Piperonylbutoxyd», 3,4-Methylendioxy-6-propylbenzyl-1-butyl-diäthylenglykoläther (WACHS<sup>1</sup>).

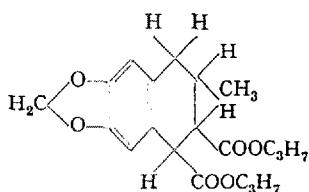


5. «Piperonylcyclonen», ein Gemisch aus 3-Hexyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-carbäthoxy-3-cyclohexen-1-on und 3-Hexyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-3-cyclohexen-1-on (WACHS<sup>1</sup>; WACHS, JONES und BASS<sup>2</sup>)

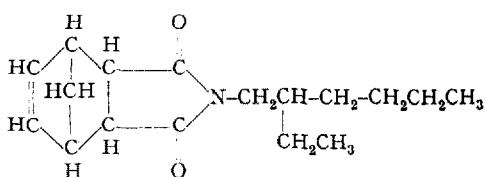


Zwei weitere wichtige Pyrethrumsynergisten sind

6. «n-Propyl-isome» bzw. Di-n-propyl-2-methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-3,4-dicarboxylat (SYNERHOLM, HARTZELL<sup>3</sup>)



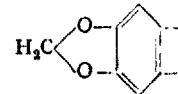
7. N-(2-Äthylhexyl)-bicyclo-[2,2,1]-5-hepten-2,3-dicarboximid, bekannt unter den Bezeichnungen «Van Dyk 264» und «MGK-264» (HARTZELL<sup>4</sup>)



Ausser den hier aufgezählten Substanzen sind zahlreiche weitere Verbindungen hergestellt und auf synergistische Eigenschaften mit den Pyrethrinen geprüft worden, doch kann hier auf diese Arbeiten, an denen vor allem die Wissenschaftler des Boyce-Thompson

Instituts<sup>1</sup> und des U.S. Departments of Agriculture<sup>2</sup>, aber auch japanische Forscher<sup>3</sup> beteiligt waren, nicht näher eingetreten werden.

Aus den obigen Strukturformeln kann ersehen werden, dass die meisten Synergisten die Methylendioxyphenyl-Gruppe



aufweisen, der HALLER, LAFORGE und SULLIVAN<sup>4</sup> die synergistische Wirkung zuschreiben. Verbindungen mit dieser Gruppe werden am leichtesten aus *Safrol* gewonnen, das in der Wurzel gewisser Lauraceen vorkommt. *Safrol* und *Piperin* sind die am häufigsten in der Natur vorkommenden Methylendioxyphenylverbindungen.

Im allgemeinen werden mit einem Mischungsverhältnis von 10-20 Teilen Synergist auf 1 Teil Pyrethrin die besten Resultate erhalten. Die Synergisten erlauben nicht nur eine Konzentrationsverminderung der Pyrethrine, sondern vermögen diese auch bis zu einem gewissen Grade gegen Licht- und Lufteinfluss zu schützen, so dass eine längere Dauerwirkung erzielt wird. Die Aktivierung der Pyrethrine durch die Synergisten wurde sowohl vom physikalisch-chemischen und biochemischen als auch vom physiologischen Standpunkt aus untersucht<sup>5</sup>. CHAMBERLAIN<sup>6</sup> kommt auf Grund umfangreicher Studien mit Piperonylbutoxyd und Pyrethrum zum Schluss, dass der Synergist nicht die Cuticula der Insekten für die Pyrethrine durchlässiger macht, sondern einen für die Pyrethrine spezifischen Entgiftungsmechanismus hemmt. Der synergistische Effekt beruht also auf der Blockierung eines Fermentsystems, bei dem es sich sehr wahrscheinlich um Insektenlipase handelt. Kombinationspräparate aus Pyrethrinen und Synergisten, wie zum Beispiel die «Pyrenone» der U.S. Industrial Chemicals,

<sup>1</sup> M. E. SYNERHOLM und A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. **14**, 70 (1945). — E. A. PRILL, A. HARTZELL und J. M. ARTHUR, Contrib. Boyce Thompson Inst. **14**, 127 (1946). — E. A. PRILL und M. E. SYNERHOLM, Contrib. Boyce Thompson Inst. **14**, 221 (1946). — M. E. SYNERHOLM, A. HARTZELL und V. CULLMANN, Contrib. Boyce Thompson Inst. **15**, 35 (1947). — E. A. PRILL, A. HARTZELL und J. M. ARTHUR, Contrib. Boyce Thompson Inst. **14**, 397 (1947).

<sup>2</sup> H. O. SCHROEDER, H. A. JONES und A. W. LINDQUIST, J. Econ. Ent. **41**, 890 (1948).

<sup>3</sup> H. MATSUBARA, Botyu-Kagaku **15**, 21 (1950); **15**, 23 (1950). — M. ONO, Botyu-Kagaku **15**, 155 (1950). — H. NAKAYAMA, Botyu-Kagaku **15**, 171, 223 (1950). — H. MATSUBARA und Y. OMOTE, Botyu-Kagaku **16**, 103 (1951). — H. MATSUBARA, Botyu-Kagaku **16**, 190 (1951); **17**, 143 (1952); **18**, 10 (1953).

<sup>4</sup> H. L. HALLER, F. LAFORGE und W. N. SULLIVAN, J. Org. Chem. **7**, 185 (1942).

<sup>5</sup> W. DAVID und P. BRACEY, Nature **153**, 594 (1944). — E. PARKIN und A. GREEN, Nature **154**, 16 (1944). — A. HARTZELL und H. SCUDDELL, J. Econ. Ent. **35**, 428 (1942). — A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. **13**, 443 (1945). — A. LINDQUIST, A. MADDEN und H. WILSON, J. Econ. Ent. **40**, 426 (1947). — C. S. WILSON, J. Econ. Ent. **42**, 423 (1949). — W. W. YATES und A. W. LINDQUIST, J. Econ. Ent. **43**, 653 (1950).

<sup>6</sup> R. W. CHAMBERLAIN, Amer. J. Hyg. **62**, 151 (1950); ref. in: Rev. Appl. Ent. [B] **41**, 61 (1953).

Inc., sind für Warmblüter wie die Pyrethrine selbst ebenfalls relativ harmlos, so dass sie zur Anwendung im Vorratsschutz, im Haushalt und in der Veterinärhygiene geeignet sind.

Der Vollständigkeit halber seien hier noch einige weitere Insektizide pflanzlichen Ursprungs aufgezählt, die jedoch lange nicht die grosse kommerzielle Bedeutung erlangt haben wie Nikotin, Rotenon und Pyrethrum. Es sind dies *Quassia*, *Ryania*, *Sabadilla* und *Scabrin*.

*Quassiaholz* wurde bereits um 1800 in Deutschland zur Herstellung von Fliegenmitteln verwendet. In den USA wurden *Quassia*-ähnliche ungefähr um 1855 zum erstenmal als Blattlausmittel angewendet. Da die insektizide Wirkung von *Quassia* jedoch bei weitem nicht an diejenige von Nikotin heranreicht, geriet es wieder in Vergessenheit, bis 1935 seine selektive Wirkung gegen die Pflaumensägewespe entdeckt wurde.

Als wirksame Bestandteile sind im Holz und in der Rinde der zu den Simarubaceen gehörenden Holzgewächse *Picrasma (Picraena) excelsa* (Jamaica Quassia) und *Quassia amara* (Surinam Quassia) *Quassin* und *Neoquassin*, zwei Isomere von der Summenformel  $C_{22}H_{30}O_6$ , und *Picrasmin* enthalten, die stark bitter schmeckende, wasserlösliche Verbindungen von unbekannter Struktur sind.

Die Entdeckung, dass Wurzel und Stengel der zur Familie der Flacourtiaceen gehörenden südamerikanischen Pflanze *Ryania speciosa* insektizide Eigenschaften besitzen, erfolgte vor rund 10 Jahren in den Forschungslaboratorien der Firma Merck & Co., Rahway, N.Y., im Verlaufe von Untersuchungen über Pflanzen-drogen mit insektiziden Eigenschaften. 1943 wurden hierauf die ersten Freilandversuche an der New Jersey Agricultural Experiment Station durchgeführt, wobei ein aus gemahlenen Wurzeln von *R. speciosa* hergestelltes Präparat verwendet wurde, das speziell gegen den Maiszünsler sehr gute Resultate ergab. Die erste Publikation über die insektizide Wirksamkeit von *Ryania speciosa* stammt von PEPPER und CARRUH<sup>1</sup> aus dem Jahre 1945.

ROGERS et al.<sup>2</sup> konnten aus *R. speciosa* als Wirksubstanz ein Alkaloid, das *Ryanodin*, von der Summenformel  $C_{25}H_{35}NO_9$  oder  $C_{26}H_{37}NO_9$ , extrahieren, welches etwa 700mal stärker wirksam ist als das Stengelholz der genannten Pflanze. *Ryanodin* ist in Wasser, Alkohol, Aceton, Äther und Chloroform leicht löslich, jedoch unlöslich in Petroläther. Die Struktur konnte noch nicht aufgeklärt werden. Nach KUNA und HEAL<sup>3</sup> beträgt die akute orale Toxizität von *Ryania* (gemahlene Stengel) an der Ratte 1200 mg/kg, an der Maus 650 mg/kg.

*Ryania*-Insektizide («*Ryanex*») sollen sich vor allem zur Bekämpfung des Maiszündlers (*Pyrausta nubilalis*), des amerikanischen Zuckerrohrbohrers (*Diatraea saccharalis*) und der Pfirsichmotte (*Laspeyresia molesta*) eignen.

Die Entdeckung der insektizid wirksamen Prinzipien in den Samen von *Sabadilla* (*Schoenocaulon officinale*), einer in Süd- und Zentralamerika heimischen Pflanze aus der Familie der Liliaceen, ist ebenfalls jüngeren Datums. Diese Pflanze ist botanisch verwandt mit den ebenfalls zu den Liliaceen gehörenden *Veratrum album* (Europa) und *V. viride* (Amerika), deren Wurzeln schon vor über 100 Jahren zur Herstellung von Insektiziden dienten.

Als Wirksubstanz ist in den Sabadillasamen ein Alkaloidgemisch in Mengen von 2–4% enthalten, das *Veratrin* genannt wird. Hieraus konnten ungefähr 13% kristallines *Cevadin*, 10% *Veratridin* und kleinere Mengen *Cevadillin* (*Sabadillin*) und *Sabatin* isoliert werden. Die insektizide Wirkung ist wahrscheinlich dem *Cevadin*,  $C_{32}H_{49}O_9N$ , Smp. = 205°C, und dem *Veratridin*,  $C_{38}H_{51}O_{11}N$ , Smp. = 160–180°C, zuzuschreiben, wobei diese Alkaloide sowohl als Kontakt- als auch als Frassgift wirken. Für den Säugerorganismus sind diese Verbindungen hochtoxisch und reizen Augen und Schleimhäute, besonders der Atmungswege, außerordentlich stark. Das Ausgangsmaterial, das heißt die Sabadillasamen, ist jedoch wenig giftig; so gibt LEHMAN<sup>1</sup> für *Sabadilla* eine orale D.L.<sub>50</sub> von 4000 mg/kg an der Ratte an.

In der Praxis soll *Sabadilla* hauptsächlich bei der Bekämpfung pflanzenschädlicher Hemipteren und als Frassgift gegen Thripse erfolgversprechende Resultate ergeben haben. Am Licht wird es rasch zerstört, was sich jedoch bei Behandlungen von Futterpflanzen kurz vor der Ernte als Vorteil erweist, weil keine toxischen Rückstände zu befürchten sind. Nach MEDLER und THOMPSON<sup>2</sup> soll *Sabadilla* in Kombination mit DDT-Insektiziden eine synergetische Wirkung zeigen.

In der Literatur hat vor wenigen Jahren ein weiteres Insektizid pflanzlichen Ursprungs, das *Scabrin*, von sich reden gemacht, das aus den Wurzeln von *Heliopsis scabra*, einem in den meisten Staaten Amerikas vorkommenden perennierenden Unkraut, gewonnen wird. Dieses Unkraut gehört zur gleichen Gattung wie eine nur in Mexiko wachsende Pflanze, die von den Mexikanern «peritre del pais» (natürliches Pyrethrum) genannt und gegen Fliegen und Haushaltschädlinge verwendet wird. Diese mexikanische Pflanze wurde 1947 von Botanikern als *Heliopsis longipes* bestimmt. Die aus ihr isolierte Verbindung ist N-Isobutyl-2,6,8-deca-trienamid, das sich in Laborversuchen gegen Stubenfliegen als ebenso wirksam wie die Pyrethrine erwies. Das aus den Wurzeln von *H. scabra* in reiner Form

<sup>1</sup> B. B. PEPPER und L. A. CARRUH, J. Econ. Ent. 38, 59 (1945).

<sup>2</sup> E. F. ROGERS, F. R. KONIUSZY, J. SHAVEL und K. FOLKERS, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3086 (1948).

<sup>3</sup> S. KUNA und R. E. HEAL, J. Pharm. Exper. Therap. 93, 407 (1948).

<sup>1</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials U.S. 15, 122 (1951).

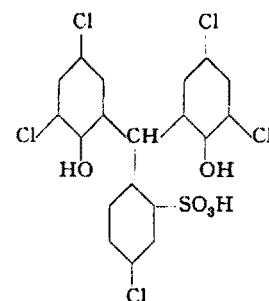
<sup>2</sup> J. T. MEDLER und H. E. THOMPSON, J. Agr. Res. 78, 641 (1949).

isolierte Scabrin ist chemisch mit der aus der mexikanischen Art *H. longipes* gewonnenen Wirksubstanz nahe verwandt (ROARK<sup>1</sup>). Es ist das N-Isobutylamid einer Octadecapentaensäure oder einer Mischung isomerer Octadecapentaensäuren, die bei ihrer Oxydation Buttersäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure und N-Isobutyloxamsäure liefern (JACOBSON<sup>2</sup>). Die Wurzeln von *H. scabra* enthalten noch eine weitere insektizide Komponente, deren Struktur jedoch nicht aufgeklärt werden konnte. In Laborversuchen erwies sich Scabrin gegen Stubenfliegen als ungefähr 2,5mal so wirksam wie Pyrethrum. Auf Grund dieser guten «Fliegenwirkung» wurde eine Reihe Isobutylamide von leichter zugänglichen ungesättigten C<sub>18</sub>-Säuren hergestellt. Verwendet wurden die Chloride der cis-trans-Oleinsäure, der 9,12-Heptadecadiencarbonsäure, der 9,12,15- $\alpha$  und  $\beta$ -9,11,13 und 10,12,14-Heptadecatriencarbonsäure, die im Gegensatz zu früheren Literaturangaben leicht mit Thionylchlorid in Petroläther erhalten wurden. Sämtliche Isobutylamide waren jedoch auch in hohen Konzentrationen gegen Stubenfliegen unwirksam (JACOBSON<sup>3</sup>).

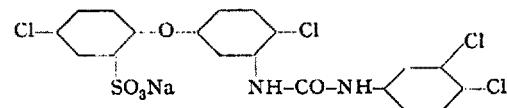
### Synthetische Insektizide

Wenn auch schon im letzten Jahrhundert einzelne synthetische organische Substanzen als Insektizide Verwendung gefunden hatten, wie zum Beispiel das Dinitro-o-kresol, so setzte die systematische chemische Bearbeitung des Insektizidgebietes jedoch erst nach dem Ersten Weltkrieg ein. Veranlasst durch die Suche nach Ersatzstoffen für die Arsenpräparate, deren Gebrauch als Pflanzenschutzmittel in manchen Ländern wegen ihrer starken Giftigkeit vielen Einschränkungen unterworfen war und die auch vom Standpunkt des Entomologen aus keineswegs befriedigten, begann sich auch auf dem Schädlingsbekämpfungsgebiet, wie schon vorher bei andern Zweigen der angewandten Chemie, als neues Arbeitsprinzip die rein synthetische Forschung durchzusetzen. – Es wurden Tausende von organischen Verbindungen hergestellt und im Pflanzenschutz auf ihre Eignung als Arsenersatzstoffe geprüft, wovon nicht zuletzt die umfangreiche Patent- und Fachliteratur der Jahre 1920–1940 zeugt.

Im Pflanzenschutz führte die synthetische Forschung vorerst zu keinem greifbaren Resultat, dagegen wurden in einem andern Zweig der Schädlingsbekämpfung, nämlich im Textilschutz, erste Erfolge errungen, als es Chemikern der ehemaligen IG. Farbenindustrie gelang, gut wirksame Mottenschutzmittel mit gewissen Echtheiten zu synthetisieren, die unter der Bezeichnung «Eulan» in den Handel kamen, wovon als Prototyp die Struktur des «Eulan CN» (DRP. 503256) hier angeführt sei.



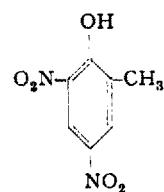
Die gleiche Arbeitsrichtung wurde auch in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. verfolgt, wobei nach Substanzen gesucht wurde, die einerseits eine starke Mottengiftigkeit besitzen und andererseits sehr gut auf die Wollfaser aufziehen sollten. Die Lösung dieses Problems gelang mit der Erfindung des «Mitin», das 1939 unter der Bezeichnung «Mitin FF» (SP. 215328 und Zusatzpatente) herausgebracht wurde. «Mitin» zieht als lichtechter, «farbloser Farbstoff» waschecht auf die Wollfaser auf und ist gleichzeitig für die keratinfressenden Insekten außerordentlich giftig, wobei es ausschliesslich als Frassgift wirkt.



Über die Chemie der Mottenschutzmittel orientiert in ausgezeichnetner Weise ein Aufsatz von SCHETTY<sup>1</sup>, in dem eine Übersicht bis zu den neuesten Entwicklungen gegeben wird.

### Dinitrophenole

Das vorhin erwähnte 3,5-Dinitro-o-kresol



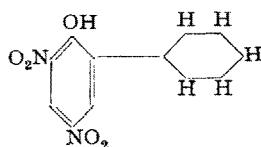
war in Form des Kaliumsalzes als Wirksubstanz in dem 1892 in Deutschland gegen die Nonne (*Lymantria monacha*) angewendeten «Antinonnin» enthalten. HARGREAVES<sup>2</sup> stellte 1924 die gute Wirksamkeit des Ammoniumsalzes gegen Larven von *Pieris rapae* und *Spilosoma lubricipeda* fest. Die grundlegenden Arbeiten von TATTERSFIELD, GIMINGHAM und MORRIS<sup>3</sup>, in deren Verlauf die hervorragende ovizide Wirksamkeit des 3,5-Dinitro-o-kresols entdeckt wurde, haben den Dinitrokresolpräparaten zu einer grossen praktischen

<sup>1</sup> G. SCHETTY, NZZ., Nr. 2076, 24. September 1952.

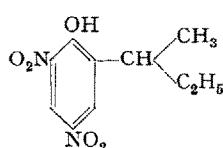
<sup>2</sup> E. HARGREAVES, Bull. Ent. Res. 15, 51 (1924).

<sup>3</sup> F. TATTERSFIELD, C. T. GIMINGHAM und H. M. MORRIS, Ann. Appl. Biol. 12, 218 (1925).

Bedeutung verholfen – vor allem als Winterspritzmittel. TATTERSFIELD *et al.* fanden nur geringe Unterschiede in der oviziden Wirksamkeit zwischen Phenol und den drei isomeren Kresolen gegen die Eier von *Selenia tetralunaria*, stellten jedoch einen starken Wirkungsanstieg bei allen diesen Verbindungen fest, wenn Nitrogruppen eingeführt wurden. Die Einführung einer zweiten Nitrogruppe ergab eine weitere Wirkungszunahme, während die weitere Nitrierung dann wieder einen Wirkungsabfall zur Folge hatte. In neuerer Zeit werden die Dinitrokresole für die Winterspritzung der Obstbäume mit Karbolineen und Mineralölen kombiniert. Derartige Präparate werden als Gelböle bezeichnet. In diesen Produkten ist das Dinitrokresol im Mineralöl gelöst, wobei sich die oviziden Eigenschaften des letzteren mit jenen des Dinitrokresols verbinden. Die geringe Löslichkeit des Dinitrokresols in Mineralölen vom Typus, wie sie als Winterspritzmittel gewöhnlich verwendet werden, war für KAGY und RICHARDSON<sup>1</sup> die Veranlassung, den Einfluss verschiedener aliphatischer Seitenketten auf die Wirksamkeit zu untersuchen. Die höchste Wirksamkeit zeigte dabei das 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenol (USP. 1880404),



eine Verbindung, die sich vom Kresol nur durch den Ersatz der Methylgruppe durch die Cyclohexylgruppe ( $-C_6H_{11}$ ) unterscheidet. Die Einführung dieser höhermolekularen Kohlenwasserstoffkette verbessert wahrscheinlich die Öllöslichkeit der Verbindung. 3,5-Dinitro-o-kresol bzw. 4,6-Dinitro-o-kresol (abgekürzt DNOC oder DNC), wie es in der organischen Chemie neuerdings bezeichnet wird, bildet leicht Salze, wobei das Ammonium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- und Bariumsalz wasserlöslich sind (WAIN<sup>2</sup>). Genau wie DNOC bildet auch 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenol (DNOCHP) mit Basen Salze. Diese Verbindung wird durch Nitrieren von o-Cyclohexylphenol in einer Mischung von Schwefelsäure und Nitriersäure bei Temperaturen von 60–90°C hergestellt. Neuerdings befindet sich eine weitere Dinitrophenolverbindung, das 4,6-Dinitro-o-sec.-butylphenol (DNOSBP),



in Form des Triäthanolaminsalzes als Insektizid und Fungizid im Handel. Da diese Dinitroverbindungen

freie Phenolgruppen aufweisen, die sich als Pseudosäuren verhalten, wirken sie oft stark phytotoxisch. Dinitro-o-kresol, Dinitro-o-sec.-butylphenol sowie Dinitro-o-sec.-amylphenol (DNOSAP) werden deshalb in der Schädlingsbekämpfung in Form ihrer Natriumsalze auch als Unkrautmittel angewendet. Bedeutend weniger toxisch für Pflanzen sind jedoch das Triäthanolaminsalz und das Dicyclohexylamin salz. Ein 20-prozentiges Spritzpulver auf der Grundlage des Dicyclohexylamin salzes des 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenols wurde früher in der Praxis unter der Bezeichnung «DN-111» zur Bekämpfung der Spinnmilben benutzt (CUTRIGHT und SUTTON<sup>1</sup>).

Was den Wirkungsmechanismus anbetrifft, so behaupten STELLWAAG und STAUDENMAYER<sup>2</sup>, dass Dinitro-o-kresol auf dem Wege über die lipoidehaltige Exocuticula und die Chitinschicht durch das Insektenintegument einzudringen vermag und die darunterliegenden Zellen durch Eiweissfällung zerstört.

Nach BENNETT, KEARNS, MARTIN und WAIN<sup>3</sup> soll die ovizide Wirkung des DNC darauf beruhen, dass es *in vivo* zum Monoaminoderivat, 2-Amino-4-nitro-6-methylphenol, reduziert wird, das in Redoxsysteme störend eingreift. Über die biochemische Wirkung der Dinitrophenole führen GOBLE und PATTON<sup>4</sup> aus, dass bei Verfütterung von Dinitro-o-kresol-Natrium und 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenol-Natrium an Honigbienen die Sauerstoffaufnahme stark anstieg. Ähnliche Befunde erhoben BODINE und BOELL<sup>5</sup> an Heuschreckenembryonen.

Die Dinitrophenole werden als Kontakt- und Frassgifte sowie als Ovizide angewendet; sie besitzen jedoch den Nachteil, dass sie stark giftig sind und Haut und Schutzkleider gelb färben. Die akute orale LD<sub>50</sub> von Dinitro-o-kresol beträgt bei Ratten 26 mg/kg, diejenige von DNOCHP liegt zwischen 30 und 180 mg/kg.

### Organische Thiocyanate

Schädlingsbekämpfungsmittel auf Grundlage von Thiocyanäureestern sind 1925 von der Schering AG. zum Patent angemeldet worden (DRP. 520330). Der IG. Farbenindustrie wurden auf Grund einer Anmeldung von 1928 (DRP. 501135) aromatische Verbindungen mit mehr als einem Thiocyanrest im Molekül als Insektenbekämpfungsmittel geschützt. Das Hauptverdienst um die Einführung der organischen Thiocyanate als Insektizide kommt jedoch MURPHY und PEET<sup>6</sup> zu, die bei ihren Untersuchungen über die insektiziden Eigenschaften verschiedener organischer

<sup>1</sup> C. R. CUTRIGHT und R. SUTTON, J. Econ. Ent. 40, 557 (1947).

<sup>2</sup> F. STELLWAAG und TH. STAUDENMAYER, Anz. Schädlingsk. 16, 37 (1940).

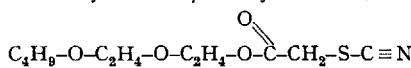
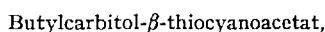
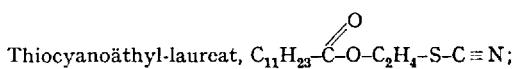
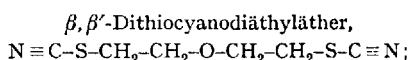
<sup>3</sup> S. H. BENNETT, H. G. H. KEARNS, H. MARTIN und R. L. WAIN, Ann. Appl. Biol. 33, 398 (1946).

<sup>4</sup> G. GOBLE und R. PATTON, J. Econ. Ent. 39, 177 (1946).

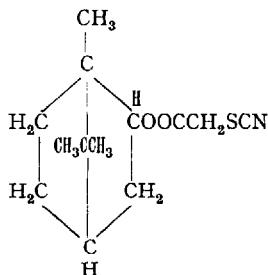
<sup>5</sup> J. BODINE und E. BOELL, Proc. Soc. Biol. Med. 35, 504 (1936).

<sup>6</sup> D. MURPHY und C. PEET, J. Econ. Ent. 25, 123 (1932).

Verbindungen die Gruppe  $-S-C\equiv N$  am wirksamsten fanden (USP. 1808893), in ihrer ersten Publikation jedoch die genaue Struktur der getesteten Verbindungen nicht bekanntgeben, sondern lediglich anführen, dass ein aliphatischer Thiocyanäureester eine sehr gute Wirkung gegen *Aphis rumicis* zeigte. Erst in einer späteren Arbeit gibt MURPHY<sup>1</sup> an, dass es sich bei dieser Wirksubstanz um den  $\beta$ -Butoxy- $\beta'$ -thiocyanodiäthyläther,  $C_4H_9-O-C_2H_4-O-C_2H_4-S-C\equiv N$ , handelt. Insektizide auf dieser Grundlage kamen in der Folge unter dem Namen «Lethane» in den Handel. Seither sind Tausende von organischen Thiocyanaten dargestellt und auf ihre insektiziden Eigenschaften getestet worden, doch haben ausser der bereits erwähnten nur folgende Verbindungen praktische Bedeutung erlangt:



sowie Isobornyl-thiocyanooacetat

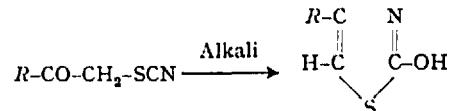


Eine Mischung von 80% Isobornyl-thiocyanooacetat und 20% verwandten Verbindungen, wie zum Beispiel Bornylthiocyanooacetat und Fenchyl-thiocyanooacetat, ist unter dem Namen «Thanite» im Handel.

Wie bei den meisten andern Kontaktinsektiziden ist auch bei den organischen Thiocyanaten die kontakt-insektizide Wirkung an die Cuticulapermeabilität gebunden, für welche gewöhnlich der Ausdruck «Lipoidlöslichkeit» gebraucht wird. Bei den Thiocyanaten und den Thiocyanooacetaten scheint die Lipoidlöslichkeit vom Kohlenwasserstoffradikal  $R$  in den allgemeinen Formeln  $R-SCN$  und  $R-OOCCH_2-SCN$  abzuhängen. Es zeigte sich, dass bei homologen Reihen von Verbindungen, die diesem allgemeinen Typus angehören, die Wirksamkeit bei Verlängerung der Kette ansteigt und ein Maximum erreicht, jenseits welchem bei weiterer Verlängerung der Kette die Wirkung wieder abnimmt. Bei den Alkylthiocyanaten ist dieses Maximum bei 12 C-Atomen, während bei der Alkylthiocyanooacetatreihe

dieses Maximum bei 6 C-Atomen erreicht wird (BOUSQUET *et al.*<sup>1</sup>; GROVE und BOVINGDON<sup>2</sup>). So fanden BOUSQUET *et al.* n-Dodecyl-(n-lauryl)-thiocyanat,  $CH_3-(CH_2)_{10}-CH_2-SCN$ , am wirksamsten von allen untersuchten homologen Verbindungen. HARTZELL und WILCOXON<sup>3</sup> untersuchten andere organische Thiocyanate, speziell aromatische Derivate, und konnten zeigen, dass der 3-Thiocyanopropylphenyläther,  $NCS-CH_2-CH_2-CH_2-O-C_6H_5$ , gegen *Aphis rumicis* stark wirksam und dem entsprechenden Halogenderivat überlegen ist. Später fanden sie, dass Trimethylen-dithiocyanat,  $NCS-CH_2-CH_2-CH_2-SCN$ , gegen *Aphis rumicis* nicht nur wirksamer ist und auch noch gegen verschiedene andere Insekten wirkt, sondern dass es auch bedeutend weniger phytotoxisch ist als das entsprechende Propylphenyläther-Derivat.

Zum Problem des Wirkungsmechanismus der Thiocyanate steuerten GROVE und BOVINGTON<sup>4</sup> einen interessanten Beitrag bei, indem sie die Frage aufwarfen, ob der Knockdown-Effekt der Thiocyanatoacetate und Thiocyanoketone nicht im Sinne eines Verdrängungsmechanismus durch eine Wirkung auf ein Fermentssystem, das eine besondere Affinität für die  $-COCH_2SCN$ -Gruppe besitzt, erklärt werden könnte. Die beiden Autoren wiesen darauf hin, dass die Thiocyanoketone leicht in isomere 2-Oxothiazole umgewandelt werden können, die ihrerseits eine Strukturverwandtschaft mit dem Thiazolanteil des Thiamins (Vitamin  $B_1$ ) besitzen.



Zwei von GROVE und BOVINGTON dargestellte Oxo-thiazole wiesen jedoch keine insektizide Wirkung auf, so dass diese Hypothese fragwürdig zu sein scheint.

Im allgemeinen weisen Verbindungen, die das Thiocyanatradikal,  $-SCN$ , im Molekül besitzen, einen unangenehmen Geruch auf, weshalb diese Verbindungen nur unter bestimmten Voraussetzungen für Haushalts-sprays in Frage kommen können. Thiocyanatoacetate mit der Gruppe  $-OOCCH_2SCN$  riechen weniger unangenehm.  $\beta$ -Butoxy- $\beta'$ -thiocyanodiäthyläther, Thiocyanooäthyllaureat und Isobornylthiocyanooacetat werden als sogenannte Fliegen- und Cattle sprays (zur Bekämpfung von Ektoparasiten an Vieh) verwendet. Alle diese Substanzen weisen eine gute Initialwirkung auf und sind für den Warmblüterorganismus wenig giftig (orale D.L.<sub>50</sub> von  $\beta$ -Butoxy- $\beta'$ -thiocyanodiäthyläther

<sup>1</sup> E. BOUSQUET, P. SALZBERG und H. DIETZ, Ind. Eng. Chem. 27, 1342 (1935).

<sup>2</sup> J. GROVE und H. BOVINGDON, Ann. Appl. Biol. 34, 113 (1947).

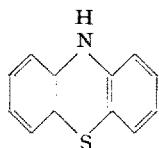
<sup>3</sup> A. HARTZELL und F. WILCOXON, Contrib. Boyce Thompson Inst. 6, 269 (1934); 7, 29 (1935).

<sup>4</sup> J. F. GROVE und H. BOVINGTON, Ann. Appl. Biol. 34, 113 (1947).

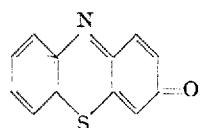
an der Ratte etwa 250 mg/kg), konnten sich jedoch in der Praxis wegen ihres unangenehmen Geruchs und ihrer mangelnden Dauerwirkung nicht durchsetzen.

### Phenothiazin

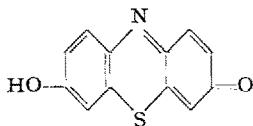
Unter den Tausenden von Substanzen, die vor dem Zweiten Weltkrieg als Ersatzstoffe für die Arsenmittel geprüft wurden, spielte nur *Phenothiazin* (Thiodiphenylamin) eine Zeitlang eine gewisse, wenn auch unbedeutende Rolle in der Praxis.



Phenothiazin ist ein hellgelbes, kristallines Pulver, das bei 185°C schmilzt. Hergestellt wird das Phenothiazin durch Erhitzen von Diphenylamin und Schwefel auf 180° unter Benützung von Jod als Katalysator. An der Luft und im Licht wird Phenothiazin zu Phenothiazon,



das heisst zum 2-Keto-Derivat, und zu Thionol,

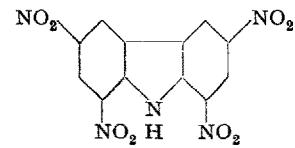


der 2-Keto-, 8-oxy-Verbindung, oxydiert, wobei die insektizide Wirkung fast ganz verlorengeht. Aus diesem Grunde sind Spritzbeläge aus Phenothiazin nicht widerungsbeständig. Durch oxydationsverhindrende Mittel, wie zum Beispiel Hydrochinon, kann zwar die Oxydation von Phenothiazinbelägen an der Luft und im Licht weitgehend verhindert werden, doch war diesen Bemühungen in der Praxis kein Erfolg beschieden. Das Phenothiazin wurde zum erstenmal 1883 von BERNTHSEN<sup>1</sup> dargestellt. Als Insektizid ist es erstmals in den Jahren 1934/35 von CAMPBELL *et al.*<sup>2</sup> und von HOWARD *et al.*<sup>3</sup> gegen Moskitolarven und gegen *Epilachna corrupta* geprüft worden, wobei es vor allem als Moskitolarvizid eine sehr gute Wirksamkeit zeigte. Von 1937 an mehren sich die Publikationen über Versuche mit Phenothiazin, wobei sich allerdings über seine insektizide Wirkung, vor allem gegen die Obstmade, ganz widersprechende Angaben in der amerikanischen Literatur vorfinden. In der Schweiz hat WIESMANN<sup>4</sup>

in Wädenswil umfangreiche Labor- und Freilandversuche mit Phenothiazin gegen wichtige Obstbauschädlinge angestellt. Im Kleinversuch gegen Frostspanner, Knospenwickler und Gespinstmottenraupen frisch verspritzt, erzielte Phenothiazin eine 100%ige Mortalität; ein 7 Tage den Atmosphärilien ausgesetzter Spritzbelag ergab jedoch eine völlig ungenügende Wirkung. WIESMANN schloss aus seinen Versuchen, dass das Phenothiazin unter europäischen Verhältnissen im Obstbau als Arsenersatz nicht in Frage kommt. Phenothiazin ist der Grundkörper der Thiazinfarbstoffe, zu denen Methylenblau gehört. Genau wie Methylenblau bilden die Oxydationsprodukte, Phenothiazon und Thionol, Oxydoreduktionssysteme mit ihren entsprechenden Leukoderivaten. Nach ZUKEL<sup>1</sup> soll die biochemische Wirkung des Phenothiazins im Insekt auf derartigen Oxydoreduktionsvorgängen beruhen. So konnte dieser Autor mit Hilfe kolorimetrischer Analysenmethoden nachweisen, dass Phenothiazin im Mitteldarm des Insekts in eine Leukothionolform (conjugate) umgewandelt wird, die ihrerseits das in vielen Insekten enthaltene Atmungsferment Cytochromeoxydase blockiert. Als Insektizid besitzt Phenothiazin heute keine Bedeutung mehr, hingegen findet es in der Veterinärmedizin dank seinem günstigen chemotherapeutischen Index als Anthelminticum weiteste Anwendung. LEHMAN<sup>2</sup> gibt für Phenothiazin eine D.L.<sub>50</sub> von 5000 mg/kg an der Ratte an (peroral).

### Tetranitrocarbazol

Nach jahrelangen erfolglosen Bemühungen wurde in Deutschland ein erster Teilerfolg auf der Suche nach synthetischen Arsenersatzstoffen erzielt, als das unter dem Namen «Nirosan» bekannte 1,3,6,8-Tetranitrocarbazol,



das 1938 in den Forschungslaboratorien von Höchst entwickelt worden war, in den biologischen Versuchen eine so gute Wirkung gegen den Heu- und Sauerwurm zeigte, dass am 26. Februar 1942 durch Verordnung die Anwendung arsenhaltiger Spritz- und Stäubemittel zur Schädlingsbekämpfung im deutschen Weinbau verboten werden konnte (PFAFF<sup>3</sup>; TRAPPMANN<sup>4</sup>).

Eine Weiterentwicklung von «Nirosan» stellt das «Nirosit» dar, ein Nitrochlorcarbazol, das ein grösseres Wirkungsspektrum als das «Nirosan» besitzt und nicht

<sup>1</sup> A. BERNTHSEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2896 (1883).

<sup>2</sup> F. CAMPBELL, W. SULLIVAN, L. SMITH und H. HALLER, J. Econ. Ent. 27, 1176 (1934).

<sup>3</sup> K. PFAFF, Reichsamt für Wirtschaftsausbau, Chemische Beichte, Dezember 1942 (F. Ebel, Berlin 1942), S. 1183.

<sup>4</sup> W. TRAPPMANN, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 55, 35 (1948).

<sup>1</sup> A. BERNTHSEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2896 (1883).  
<sup>2</sup> F. CAMPBELL, W. SULLIVAN, L. SMITH und H. HALLER, J. Econ. Ent. 27, 1176 (1934).  
<sup>3</sup> N. HOWARD, L. BRANNON und H. MASON, J. Econ. Ent. 28, 444 (1935).  
<sup>4</sup> R. WIESMANN, Landwirtschaftl. J. Schweiz 55, 657 (1941).

nur ausschliesslich als Frassmittel, wie das «Nirosan», wirkt, sondern auch eine deutliche kontaktinsektizide Wirkung aufweist. Dabei ist «Nirosit» für den Warmblüter ebenso ungiftig wie «Nirosan». Die beiden Präparate «Nirosan» und «Nirosit» wurden auch in der Schweiz von WIESMANN<sup>1</sup> in Wädenswil sehr eingehend gegen die Traubenwickler bzw. gegen wichtige Obstbauschädlinge geprüft. Auf Grund der guten Resultate, die WIESMANN mit «Nirosan» gegen die Traubenwickler erhielt, fand dieses Produkt auch im schweizerischen Weinbau Eingang, wurde jedoch später durch die DDT-Insektizide verdrängt.

Selbstverständlich wurde das Tetranitrocarbazol-Molekül in den Laboratorien von Höchst nach allen Seiten hin abgewandelt, in der Hoffnung, erstens einmal gewisse Gesetzmässigkeiten zwischen chemischer Konstitution und insektizider Wirkung ableiten zu können und zweitens auf diesem Wege zu noch wirksameren Insektiziden zu kommen. Wie PFAFF<sup>2</sup> ausführt, blieben jedoch alle diese Bemühungen erfolglos.

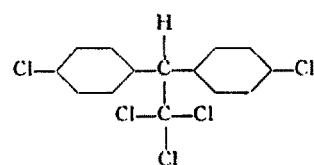
Zusammenfassend können wir über die bisher behandelten Insektizide die Aussage machen, dass sich darunter kein Produkt befindet, das die Anforderungen erfüllt, die an ein «ideales», das heisst an ein vielseitig verwendbares Insektizid gestellt werden müssen und die etwa folgendermassen charakterisiert werden können (modifiziert nach PFAFF<sup>2</sup> und MÜLLER<sup>3</sup>): 1. breites Wirkungsspektrum; 2. lange Dauerwirkung, das heisst chemische Stabilität; 3. keine oder geringe Toxizität gegenüber Warmblütern und Pflanzen; 4. keine Reizwirkung und kein oder nur ein schwacher, jedenfalls nicht unangenehmer Geruch; 5. keine oder möglichst geringe «Rückstandswirkung», womit gemeint ist, dass auf den behandelten Pflanzen und den daraus hergestellten Nahrungsmitteln keine oder höchstens geringe Spuren des Insektizids vorhanden sein dürfen; 6. niedriger Preis = ökonomische Anwendung.

Wie wir gesehen haben, vereinigt keines der besprochenen Insektizide alle diese Eigenschaften in sich. So sind entweder jene Insektizide hochtoxisch für den Warmblüter, wie Nikotin und Dinitro-o-kresol, oder sie sind chemisch instabil, wie Phenothiazin und die Naturprodukte bzw. Insektizide pflanzlichen Ursprungs (Rotenon und Pyrethrum), oder aber sie wirken nur spezifisch gegen bestimmte Schädlinge, weisen also nur ein enges Wirkungsspektrum auf, wie die meisten von ihnen.

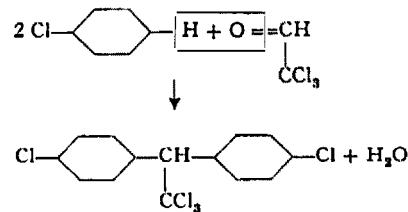
#### *Chlorierte Kohlenwasserstoffe*

Die vorhin aufgezählten Anforderungen erfüllte erst Dichlordiphenyltrichloräthan, dessen insektizide Eigenchaften von PAUL MÜLLER im Herbst 1939 in den

Laboratorien der J. R. Geigy AG. im Rahmen von Forschungsarbeiten über synthetische Insektizide aufgefunden worden sind. Nachdem im Verlaufe dieser Arbeiten Hunderte von Substanzen dargestellt und als wirkungslos erkannt worden waren, wurde Diphenyltrichloräthan synthetisiert, das bei der Prüfung eine gewisse Kontaktwirkung zeigte. Bei der Weiterbearbeitung dieser Körperklasse wurde durch Kondensation von Chloral mit Chlorbenzol das *4,4-Dichlordiphenyltrichloräthan* von untenstehender Konstitution erhalten, eine Substanz, die alle bisher dargestellten Verbindungen an Wirksamkeit überragte (SP.226180).



Es sei dabei erwähnt, dass diese Substanz bereits 1873 von dem österreichischen Chemiestudenten OTHMAR ZEIDLER<sup>1</sup> in seiner Inaugural-Dissertation beschrieben worden war, ohne dass ZEIDLER gehahnt hätte, welch wertvollen Stoff er synthetisiert hatte. ZEIDLER stellte die Verbindung aus Chlorbenzol und wasserfreiem Chloral mit Schwefelsäure als Kondensationsmittel unter gelindem Erwärmen dar, wobei die Umsetzung nach folgender Gleichung verläuft:



Diese Darstellungsmethode ist natürlich keineswegs rationell; insbesondere ist das Erwärmen der Bildung von *p,p'*-Dichlordiphenyltrichloräthan nicht förderlich. MÜLLER hat erstmals 1941 Dichlordiphenyltrichloräthan unter Kühlung aus Chloralhydrat und Chlorbenzol in Oleum dargestellt und damit eine rationelle Methode zur Herstellung der technischen Verbindung gefunden. In der Literatur sind in der Folge eine ganze Reihe von Darstellungsmethoden beschrieben worden, doch kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher darauf eingetreten werden. Erwähnt sei bloss, dass die Wahl des Kondensationsmittels und der Kondensationsbedingungen für die Ausbeute und die Qualität eine ausschlaggebende Rolle spielt. Grosstechnisch wird heute der eine Grundstoff, das Chloral, von 95%igem Alkohol ausgehend in einem einzigen direkten Fabrikationsgang hergestellt, womit die Basis für ein billiges

<sup>1</sup> R. WIESMANN, Schweiz. Z. Obst- und Weinbau 51, 155 (1942).

<sup>2</sup> K. PFAFF, Reichsamt für Wirtschaftsausbau, Chemische Berichte, Dezember 1942 (F. Ebel, Berlin 1942), S. 1183.

<sup>3</sup> P. MÜLLER, *Dichlordiphenyltrichloräthan und neuere Insektizide*, Nobel-Vortrag, Stockholm 1948.

<sup>1</sup> O. ZEIDLER, *Kenntnis der Verbindungen zwischen Aldehyden und aromatischen Kohlenwasserstoffen*, Dissertation (Wien 1878).

technisches Dichlordiphenyltrichloräthan geschaffen werden konnte.

Die technische Wirksubstanz ist nicht die reine chemische Verbindung *p,p'*-Dichlordiphenyltrichloräthan vom Schmelzpunkt 109°C, welcher die insektizide Wirkung hauptsächlich zukommt, sondern ein Gemisch dieser Substanz mit Isomeren und anderen Nebenprodukten.

Die ungefähre Zusammensetzung der technischen DDT-Wirksubstanz ist die folgende:

	%
<i>p,p'</i> -Dichlordiphenyltrichloräthan . . . . .	63-77
<i>o,p'</i> -Dichlordiphenyltrichloräthan . . . . .	15-21
<i>o,o'</i> -Dichlordiphenyltrichloräthan (Schätzung) . . . . .	0,5-1
<i>p,p'</i> -Dichlordiphenyldichloräthan . . . . .	0,3-4
<i>o,p'</i> -Dichlordiphenyldichloräthan . . . . .	0,04
1-o-Chlorphenyläthyl-2-trichlor-p-chlorbenzolsulfonat . . . . .	0,1-1,9
2-Trichlor-1-p-chlorphenyläthanol . . . . .	0,2
Bis-(p-chlorphenyl)-sulfon . . . . .	0,03-0,6
$\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -p-chlorphenylacetamid . . . . .	0,01
$\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -o-chlorphenylacetamid . . . . .	0,007
Chlorbenzol . . . . .	0,3
p-Dichlorbenzol . . . . .	0,1
2-(p-Chlorphenyl)-1,1,2-tetrachloräthan . . . . .	anwesend
Natrium-p-chlorbenzolsulfonat . . . . .	0,02
Ammonium-p-chlorbenzolsulfonat . . . . .	0,01
Anorganisches . . . . .	0,01-0,1
Nicht identifiziert und Verluste . . . . .	5,1 -19,4

(Diese Zahlen sind einer Publikation von HALLER *et al.*<sup>1</sup> entnommen, in der die Analysenresultate von 4 Mustern Dichlordiphenyltrichloräthan angegeben sind. Der Gehalt an *o,o'*-Dichlordiphenyltrichloräthan beruht auf einer Schätzung von GÄTZI und STAMMBACH<sup>2</sup>, die sich besonders eingehend mit den Nebenprodukten der Wirksubstanzfabrikation beschäftigten und die technische Wirksubstanz auf verschiedene Isomere untersuchten.)

Technisches Dichlordiphenyltrichloräthan fällt als weisses bis cremefarbenes amorphes Pulver an, das dank seiner oben erwähnten Nebenprodukte einen grossen Schmelzpunktsbereich aufweist, so dass zur Charakterisierung der Qualität der Ware heute der Erstarrungspunkt (setting point) angegeben wird. Es ist heute vorgeschrieben, dass technische Wirksubstanz einen Erstarrungspunkt von mindestens 89°C aufweist, was einem *p,p'*-Gehalt von 74-75% entspricht.

Reines *p,p'*-Dichlordiphenyltrichloräthan, wie es für biologische und pharmakologische Untersuchungen Verwendung findet, wird durch Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhalten und besteht aus weissen, nadelförmigen Kristallen, die bei 109°C schmelzen. Es zeigt in den verschiedenen Lösungsmitteln nachstehende Löslichkeiten (in Gramm je 100 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel bei 27°C).

Wasser . . . . .	0,00001
Xylool . . . . .	60
Tetrachlorkohlenstoff . . . . .	47
Cyclohexanon . . . . .	100
Äthylacetat . . . . .	68
Äthylendichlorid . . . . .	60
Dioxan . . . . .	100
<i>o</i> -Dichlorbenzol . . . . .	68
rohes Kerosen . . . . .	8
gereinigtes Kerosen . . . . .	4
methyliertes Naphthalin . . . . .	40-60
Mineralöl . . . . .	5
Dichlordifluormethan . . . . .	2
Dibutylphthalat . . . . .	33
Aceton . . . . .	50

Die Löslichkeit in Wasser ist also äusserst gering<sup>1</sup>; ja die DDT-Wirksubstanz soll nach BROWN<sup>2</sup> die am wenigsten wasserlösliche Verbindung sein.

Auf weitere Einzelheiten physikalischer und chemischer Natur kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt seien immerhin noch der niedrige Dampfdruck ( $1,3 \cdot 10^{-7}$  mm Hg bei 20°C), der die geringe Flüchtigkeit der Substanz bedingt, die Stabilität der Verbindung gegenüber normalen Temperaturen sowie ihre Licht- und Oxydationsbeständigkeit. Die Kenntnis dieser physikalisch-chemischen Eigenschaften ist wichtig, denn hierauf beruht die einzigartige Wirksamkeit des Dichlordiphenyltrichloräthans als Insektizid. So ist die ausgesprochene Lipoidlöslichkeit bedeutungsvoll für das Zustandekommen der insektiziden Wirkung, während die Unlöslichkeit in Wasser seine Un giftigkeit für den Warmblütlerorganismus bedingt und der minimale Verlust durch Verdampfen sowie die Licht- und Oxydationsbeständigkeit die lange Dauer der Kontaktwirkung sichern. Hinzu kommt als weiterer wichtiger Faktor die Tatsache, dass es sich beim Dichlordiphenyltrichloräthan um eine verhältnismässig einfache chemische Verbindung handelt, die synthetisch leicht zugänglich ist und deren grosstechnische Herstellung keine besonderen Schwierigkeiten bietet, was sich natürlich günstig auf den Preis auswirkt. Dies sind die Gründe, weshalb die DDT-Insektizide sich allen bisher in der Schädlingsbekämpfung verwendeten Mitteln organischer und anorganischer Natur als weit überlegen erwiesen und universelle Anwendung gefunden haben und nach SHEPARD<sup>3</sup> vom US. Department of Agriculture auch heute noch an der Spitze aller Schädlingsbekämpfungsmittel stehen.

Die ungeheuer vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten, die sich den DDT-Insektiziden in der Hygiene boten, sind erstmals von DOMENJOZ<sup>4</sup>, MOOSER<sup>5</sup> und ROSE<sup>6</sup> erkannt worden, während WIESMANN<sup>7</sup>, der als erster die DDT-Insektizide im Pflanzenschutz prüfte,

<sup>1</sup> P. GAVAUDAN und H. POUSSEL, C. r. 224, 683 (1947).

<sup>2</sup> A. W. A. BROWN, *Insect Control by Chemicals* (John Wiley & Sons, Inc., New York 1951).

<sup>3</sup> H. SHEPARD, Chem. Eng. News 30, 3824 (1952).

<sup>4</sup> R. DOMENJOZ, Schweiz. med. Wschr. 74, 952 (1944).

<sup>5</sup> H. MOOSER, Schweiz. med. Wschr. 74, 947 (1944).

<sup>6</sup> G. ROSE, Acta Tropica I, Nr. 3 (1944).

<sup>7</sup> R. WIESMANN, Schweiz. Z. Obst- und Weinbau 51, 245 (1942).

<sup>1</sup> H. L. HALLER *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1591 (1945).

<sup>2</sup> K. GÄTZI und W. STAMMBACH, Helv. chim. Acta 29, 563 (1946).

schon 1942 auf die ungeahnten Verwendungsmöglichkeiten dieser Produkte in der Landwirtschaft hinwies. Die Erfolge, die seither mit den DDT-Insektiziden bei der Bekämpfung gefährlicher krankheitsübertragender Insekten und bedeutender Schädlinge in der Landwirtschaft in aller Welt errungen wurden, sind zu bekannt, als dass hier näher darauf eingegangen werden müsste. Wir werden im Schlusskapitel noch einmal kurz darauf zurückkommen.

Es ist eigentlich selbstverständlich, dass eine Substanz, die wie Dichlordiphenyltrichloräthan eine so grosse Bedeutung in der modernen Zivilisation erlangt und insbesondere in der angewandten Entomologie eine ganz neue Epoche eingeleitet hat, wissenschaftlich ganz intensiv bearbeitet wurde, ja eine der am besten untersuchten Verbindungen geworden ist, wovon die riesige Zahl von Publikationen zeugt, die die Zehntausend überschritten haben dürfte. Im Rahmen dieser Arbeit können wir nicht näher darauf eingehen, sondern möchten im folgenden nur das Problem der Konstitution und insektiziden Wirkung behandeln, dem beim Dichlordiphenyltrichloräthan eine sehr grosse Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und der insektiziden Wirkung haben LÄUGER *et al.*<sup>1</sup> erstmals in einer Publikation angeschnitten und eine Hypothese aufgestellt, nach der die Trichlormethylgruppe als lipoidlösliche Komponente und der Rest des Dichlordiphenyltrichloräthan-Moleküls, das «kondensierte» Chlorbenzolsystem, als toxophore Gruppe aufzufassen wäre.

Im gleichen Jahre publizierten MARTIN und WAIN<sup>2</sup> eine Theorie über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans, die in schroffem Gegensatz zur Hypothese von LÄUGER *et al.*, steht. MARTIN und WAIN machen gerade die Chlorbenzolreste für die Lipoidlöslichkeit des Dichlordiphenyltrichloräthan-Moleküls verantwortlich und schreiben die toxische Wirkung der Trichlormethylgruppe zu. Nach ihrer Meinung wirkt die Trichlormethylgruppe giftig durch ihre Fähigkeit zur hydrolytischen HCl-Abspaltung an den Angriffspunkten im Insekt.

Diese beiden Theorien sind zunächst von BUSVINE<sup>3</sup> und später von DOMENJOZ<sup>4</sup>, MÜLLER<sup>5</sup> und PRILL, SYNERHOLM und HARTZELL<sup>6</sup> überprüft worden. BUSVINE untersuchte das HCl-Abspaltungsvermögen von Dichlordiphenyltrichloräthan und verwandten Körpern, wobei die Verbindungen als 0,008molare Lösungen in Methylalkohol mit n/20 KOH bei 18–20°C hy-

drolysiert wurden. Unter diesen Bedingungen wurde Dichlordiphenyltrichloräthan am raschesten hydrolysiert, während zum Beispiel beim Dimethoxydiphenyltrichloräthan die geringe Hydrolysegeschwindigkeit in keiner Beziehung zu der starken Wirksamkeit dieser Verbindung stand. Bei der Messung der Löslichkeit dieser Verbindungen in Olivenöl und Weißöl erhielt BUSVINE keine Anhaltspunkte dafür, dass die wirksamsten Substanzen auch zugleich die stärkste Lipoidlöslichkeit aufweisen; die geprüften Verbindungen zeigten eher ein umgekehrtes Verhalten. BUSVINE kommt auf Grund seiner Versuche zum Schluss, dass die Theorien von LÄUGER *et al.* und MARTIN und WAIN nicht haltbar sind, sondern dass wahrscheinlich Form und Grösse des Moleküls für die insektizide Wirkung verantwortlich sind.

Unter Bezugnahme auf die verschiedenen Theorien über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans und auf die Arbeit von BUSVINE äussern CAMPBELL und WEST<sup>1</sup> in einer Publikation die Ansicht, dass die Abspaltung von Salzsäure aus der CH-CCl<sub>3</sub>-Gruppe nur ein sekundärer Effekt ist, der die fundamentale Änderung in der elektromagnetischen Natur der entsprechenden Gruppe begleitet. Deshalb ist der Effekt der Cl-Atome wahrscheinlich rein sterisch, und die Tatsache, dass die aliphatische CCl<sub>3</sub>-Gruppe notwendig ist, um eine maximale Wirkung zu erzielen, scheint zusammen mit den para-ständigen Cl-Atomen in dem Benzolkern für die notwendige sterische Orientierung wichtig zu sein. DOMENJOZ<sup>2</sup> stellte bei der Untersuchung einer grossen Anzahl isomerer und homologer Verbindungen der Diaryl-trichlor-äthangruppe fest, dass die insektizide Wirkung in ihrer Intensität der Lipoidlöslichkeit nicht parallel verläuft und dass die Fähigkeit zur Abspaltung von HCl bei einigen Vertretern dieser Verbindungsgruppe zwar der Stärke der insektiziden Wirkung entspricht, jedoch die Wirksamkeit einer Reihe von Verbindungen nicht erklären kann, deren Fähigkeit zur HCl-Abspaltung beschränkt ist.

MÜLLER<sup>3</sup> erhielt ähnliche Resultate, als er an zahlreichen Abkömmlingen von Dichlordiphenyltrichloräthan nach Beziehungen zwischen Konstitution und insektizider Wirkung suchte, um auf diese Weise zu einer Erklärung des Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans zu gelangen. Bei der Prüfung der verschiedenen Substanzen an einer grösseren Zahl von Insektenarten zeigte es sich, dass bei diesen Verbindungen im allgemeinen kein Zusammenhang zwischen der insektiziden Wirkung und dem Ausmass der HCl-Abspaltung besteht. Aus diesem Befund zieht MÜLLER den Schluss, dass die biologische Wirkung nicht zu einzelnen Teilen des Moleküls in Beziehung gesetzt werden kann, sondern dass jede chemische

<sup>1</sup> P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 27, 842 (1944).

<sup>2</sup> HUBERT MARTIN und R. L. WAIN, Nature 154, 512 (1944); Ann. Rept. Long Ashton Res. Sta. 121 (1944).

<sup>3</sup> J. R. BUSVINE, Nature 156, 169 (1945).

<sup>4</sup> R. DOMENJOZ, Arch. int. pharmacodyn. 78, 128 (1946).

<sup>5</sup> P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 29, 1560 (1946).

<sup>6</sup> E. A. PRILL, M. E. SYNERHOLM und A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. 14, 341 (1946).

<sup>1</sup> G. A. CAMPBELL und T. F. WEST, Chem. Ind. 334 (1945).

<sup>2</sup> R. DOMENJOZ, Helv. chim. Acta 29, 1317 (1946); Arch. int. pharmacodyn. 78, 128 (1946).

<sup>3</sup> P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 29, 1560 (1946).

Verbindung ein Individuum darstellt, dessen charakteristische Wirkung nur in seiner Ganzheit erfasst werden kann, wobei das Molekül mehr als die Summe seiner Atome bedeutet.

PRILL, SYNERHOLM und HARTZELL<sup>1</sup> kommen auf Grund ihrer Arbeiten zur Ansicht, dass es unter den Analogen zu Dichlordiphenyltrichloräthan zu viele Ausnahmen gibt, als dass die insektizide Wirkung ausschliesslich durch die Theorie der Lipoidlöslichkeit oder diejenige der HCl-Abspaltung erklärt werden könnte. Sie betrachten diese beiden Eigenschaften zwar als eine notwendige Bedingung für die Wirksamkeit, erblicken jedoch in der räumlichen Beziehung der verschiedenen Teile des Moleküls zueinander den wichtigsten Faktor für die Wirksamkeit.

Die Theorie von LÄUGER *et al.*<sup>2</sup> fand eine Stütze durch die Arbeit von KIRKWOOD und PHILLIPS<sup>3</sup>, welche 1,1-Bis-(p-fluorphenyl)-2,2,2-trichloräthan synthetisierten und zeigen konnten, dass diese Verbindung, die eine ähnliche insektizide Wirksamkeit wie Dichlordiphenyltrichloräthan besitzt, bei Verfütterung an Ratten im Nierenfett gespeichert wird. Im Gegensatz dazu wurde jedoch die Verbindung 1,1-Bis-(p-chlorphenyl)-2,2,2-trifluoräthan, die nur eine geringe oder keine insektizide Wirksamkeit aufweist, unter gleichen Versuchsbedingungen nicht im Nierenfett der Ratten gespeichert. KIRKWOOD und PHILLIPS sehen in diesem Befund den Beweis, dass zwischen der Lipoidaffinität und der insektiziden Wirkung eine Beziehung besteht, was eine Erklärung für den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen bieten könnte.

HURST<sup>4</sup> stellte die Theorie auf, dass die insektizide Wirkung des Dichlordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen auf einer indirekten Blockierung der Cytochromoxydase und Succinodehydrase des neuromuskulären Systems beruhe, die dadurch zustande kommt, dass das Insektizid von den Phospholipoiden der Zellmembranen aufgenommen und darin gespeichert wird. HURST legt seiner Hypothese die Annahme zugrunde, dass Chloroform eine auflösende Wirkung auf die Lipoide der Cuticula besitzt, wie dies WIGGLESWORTH<sup>5</sup> beobachtet hat.

In einer grösseren Arbeit über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans beim Insekt und Warmblüter äussern LÄUGER, PULVER, MONTIGEL, WIESMANN und WILD<sup>6</sup> auf Grund physikalisch-chemischer Überlegungen die Vermutung, dass

Dichlordiphenyltrichloräthan eine spezifische Affinität zum Cholesterin besitzt, das bekanntlich ein wichtiger Bestandteil der Zellen, speziell des Nervengewebes, ist und für viele Insekten ein fettlösliches Vitamin darstellt.

METCALF und GUNTHER<sup>1</sup> stellten fünf Dithienyltrichloräthane dar und untersuchten ihre insektizide Wirkung im Vergleich zu derjenigen der entsprechenden Diphenyltrichloräthan-Verbindungen, wobei sie gleichzeitig nach der Methode von MÜLLER das Ausmass der HCl-Abspaltung bestimmten. Im Vergleich zu Dichlordiphenyltrichloräthan und seinen Derivaten waren alle dargestellten Dithienyltrichloräthane praktisch wirkungslos, trotzdem sie in alkalischer Lösung ebenso leicht HCl abspalteten wie die entsprechenden Diphenyltrichloräthane, womit die Ansicht von DOMENJOZ sowie von MÜLLER bestätigt wurde, dass kein Zusammenhang zwischen der insektiziden Wirkung und der Fähigkeit zur HCl-Abspaltung besteht. Interessant ist der Befund, dass 2,2-Bis-(2'-chlorthienyl)-1,1,1-trichloräthan praktisch unwirksam ist, obgleich diese Verbindung mit der DDT-Wirksubstanz isoster ist.

ERLENMEYER, BITTERLI und SORKIN<sup>2</sup> stellten über die bekannte p,p'-Dichlor-diphenylessigsäure das p,p'-Dichlor- $\alpha,\alpha$ -diphenylacetone dar und untersuchten die insektizide Wirkung dieser beiden mit Dichlordiphenyltrichloräthan isosteren Verbindungen, um etwas über die Bedeutung der induzierenden Eigenschaften der CCl<sub>3</sub>-Gruppe für die Wirkung des Dichlordiphenyltrichloräthans zu erfahren. In diesen Verbindungen kann der CH<sub>3</sub>CO- und der HOOC-Gruppe eine induzierende Wirkung auf den Rest des Moleküls zugeschrieben werden, die derjenigen der CCl<sub>3</sub>-Gruppe vergleichbar ist. Diese Annahme lässt sich aus der ähnlichen stabilisierenden Wirkung dieser beiden Gruppen auf die Hydratform der dem Chloral entsprechenden Aldehyde ableiten. Weder die p,p'-Dichlor-diphenylessigsäure noch das p,p'-Dichlor- $\alpha,\alpha$ -diphenylacetone zeigte bei der Prüfung an drei Insektenarten eine deutliche insektizide Wirkung.

SKERRETT, STRINGER und Woodcock<sup>3</sup> stellten ebenfalls eine Anzahl mit Dichlordiphenyltrichloräthan isosterer Verbindungen dar, um die Bedeutung, welche einerseits die 3  $\beta$ -Cl-Atome und andererseits die CCl<sub>3</sub>-Gruppe für die insektizide Wirkung besitzen, zu erforschen. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommen diese Autoren zur Ansicht, dass die CCl<sub>3</sub>-Gruppe kraft ihrer Fähigkeit, Elektronen anzuziehen, eine wesentliche Rolle spielt, während eine HCl-Abspaltung für die insektizide Wirksamkeit nicht erforderlich ist.

ROGERS *et al.*<sup>4</sup> synthetisierten aus 1,1-Diphenyl-2,2-dimethylpropanol das 1,1-Diphenyl-2,2-dimethylpro-

<sup>1</sup> R. L. METCALF und F. GUNTHER, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2579 (1947).

<sup>2</sup> H. ERLENMEYER, P. BITTERLI und E. SORKIN, Helv. chim. Acta 31, 466 (1948).

<sup>3</sup> E. J. SKERRETT, A. STRINGER und D. WOODCOCK, Nature 165, 853 (1950); Biochem. J. 49, Nr. 2, XXVIII (1951).

<sup>4</sup> E. F. ROGERS, H. D. BROWN, I. M. RASMUSSEN und R. E. HEAL, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2991 (1953).

<sup>1</sup> E. A. PRILL, M. E. SYNERHOLM und A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. 14, 341 (1946).

<sup>2</sup> P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 27, 842 (1944).

<sup>3</sup> S. KIRKWOOD und P. PHILLIPS, J. Pharm. Exper. Therap. 87, 375 (1946).

<sup>4</sup> H. HURST, Agri. Chem. 2, Nr. 9, 29 (1947).

<sup>5</sup> V. WIGGLESWORTH, J. Exp. Biol. 21, 97 (1945).

<sup>6</sup> P. LÄUGER, R. PULVER, C. MONTIGEL, R. WIESMANN, H. WILD, Mechanism of Intoxication of DDT Insecticides in Insects and Warm-blooded Animals (Geigy Company, Inc., New York 1946).

pan. Durch Einführung von Cl- und Br-Atomen in den p,p'-Stellungen des Diphenyldimethylpropan wurden Verbindungen mit guter kontaktinsektizider Wirkung erhalten. 1,1-Di-p-tolyl-2,2-dimethylpropan und 1,1-Di-p-anisyl-2,2-dimethylpropan, die aus den entsprechenden Propanolen dargestellt wurden, wiesen ebenfalls eine insektizide Wirkung auf. Diese Verbindungen sind mit Dichlordiphenyltrichloräthan isoster. Auf Grund dieses Befundes stellten ROGERS und Mitarbeiter eine ganze Anzahl ähnlicher Verbindungen dar und testeten sie auf ihre insektizide Wirksamkeit, um Anhaltspunkte über Beziehungen zwischen Struktur und Wirksamkeit zu erhalten. Hierbei erwiesen sich 1,1-Di-p-anisyl-3,3-dimethylbutan und p,p'-Dichlorbenzhydryltrimethylammoniumbromid als unwirksam. Daraus schliessen die Autoren, dass insektizid wirksame Verbindungen vom Typus des Dichlordiphenyltrichloräthans folgende Konstitutionsmerkmale haben müssen: einen Diphenylmethylrest, der in den p,p'-Stellungen mit Halogen, Methoxy oder Methyl substituiert ist und dessen zentrales Kohlenstoffatom mit einer relativ unpolaren Gruppe verbunden ist. Die letztere muss gross genug sein, um die Rotation der Arylkerne zu verhindern. Auf diese Weise entsteht eine flache bzw. dreieckige («triangular angle») Konfiguration des Diphenylmethylrests, die den Steroiden bezüglich Form und Länge ähnlich ist.

Die Ansicht von LÄUGER *et al.*<sup>1</sup>, dass Dichlordiphenyltrichloräthan Molekülverbindungen mit Cholesterin und Desoxycholsäure bildet, stimmt nun sehr gut mit der Vorstellung von einem «dreieckigen» und nahezu ebenen Insektizidmolekül überein.

Nach ROGERS *et al.*<sup>2</sup> bieten solche Molekülverbindungen mit Steroiden eine Erklärungsmöglichkeit für den Transport des Dichlordiphenyltrichloräthans und ähnlicher Substanzen zum Fettgewebe. Die insektizide Wirkung des Dichlordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen würde demnach möglicherweise auf einer Kombination mit Steroiden beruhen.

Die Theorie über die Beziehung zwischen der insektiziden Wirkung und der HCl-Abspaltung wurde in neuerer Zeit von verschiedenen Autoren im Zusammenhang mit der Resistenz der Fliegen gegenüber Kontaktinsektiziden auf Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe wiederum aufgegriffen.

Alle diese Arbeiten über das Problem der chemischen Konstitution und insektiziden Wirkung – so interessante Erkenntnisse sie im einzelnen auch vermittelten – brachten keinen endgültigen Aufschluss über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans im Insektenorganismus. Wir müssen es uns im Rahmen des gestellten Themas leider versagen, näher

auf den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans einzugehen, der in Anbetracht des grossen praktischen und theoretischen Interesses von zahlreichen Wissenschaftlern in aller Welt sehr eingehend untersucht wurde, worüber in ausgezeichneter Weise zwei monographische Darstellungen orientieren, die eine verfasst von METCALF<sup>1</sup>, die andere von WIESMANN<sup>2</sup>.

Wenn auch beim Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans noch verschiedene Fragen einer endgültigen Klärung bedürfen, so gilt dies jedoch nicht von der Toxikologie dieser Substanz. Es ist nicht übertrieben, wenn gesagt wird, dass Dichlordiphenyltrichloräthan bezüglich seiner akuten und chronischen Toxizität eine der am eingehendsten untersuchten synthetisch-organischen Verbindungen ist, wobei die Resultate aller dieser unzähligen Untersuchungen dahin zusammengefasst werden können, dass Dichlordiphenyltrichloräthan, und damit die DDT-Insektizide, sowohl akut wie chronisch – fachgemäss Anwendung und Einhaltung der elementarsten Regeln der Applikationstechnik vorausgesetzt – als für den Menschen ungiftig zu bezeichnen ist. Um einen Vergleich mit andern Schädlingsbekämpfungsmittern zu ermöglichen, seien noch folgende Toxizitätszahlen angegeben: Die D.L.<sub>50</sub> in mg/kg schwankt je nach dem verwendeten Lösungsmittel bei oraler Verabreichung bei den einzelnen Tierarten um folgende Werte: Mäuse und Ratten 150–250, Katzen und Hunde 150–300, Meerschweinchen und Kaninchen 300–500, Affen über 200, Kühe und Pferde über 300, Schafe und Ziegen ungefähr 1000 und Geflügel über 1300<sup>3</sup>.

Analoge zu Dichlordiphenyltrichloräthan sind in sehr grosser Zahl dargestellt worden. Dies ist verständlich, denn eine Verbindung von der Bedeutung des Dichlordiphenyltrichloräthans reizte natürlich zur Darstellung ähnlicher Präparate. Einerseits waren verschiedene Autoren dabei bestrebt, auf diese Weise ähnlich oder womöglich noch besser wirksame Insektizide als Dichlordiphenyltrichloräthan zu finden; andererseits wurden viele Analoge im Hinblick auf die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Konstitution und insektizider Wirkung synthetisiert. Von der grossen Zahl der dargestellten Analogen haben als Insektizide nur *Dichlordiphenyldichloräthan*, *Disfluor-diphenyltrichloräthan* und *Dimethoxydiphenyltrichloräthan* (*Methoxychlor*) praktische Anwendung gefunden.

*Dichlor-diphenyl-dichloräthan* oder *Tetrachlor-diphenyl-äthan* (abgekürzt *TDE*), wie die Substanz auch bezeichnet wird, wird durch Kondensation von Chlorbenzol mit Dichloracetal oder Dichloracetalddehyd hergestellt

<sup>1</sup> P. LÄUGER, R. PULVER, C. MONTIGEL, R. WIESMANN und H. WILD, *Mechanism of Intoxication of DDT Insecticides in Insects and Warmblooded Animals*, Geigy Company, Inc., New York, N.Y., 1946.

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

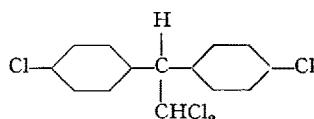
260

261

262

263

264



und weist ein Cl-Atom weniger auf als Dichlordiphenyltrichloräthan (FORREST, STEPHENSON und WATERS<sup>1</sup>). Das reine p,p'-Isomere besitzt einen Schmelzpunkt von 109–110°C. Das Handelsprodukt «Rhothane» hat einen Erstarrungspunkt von 86°C.

TDE soll eine geringere akute und chronische Toxizität für den Warmblüterorganismus aufweisen als Dichlordiphenyltrichloräthan (HAAG, FINNEGAR, LARSON, DREYFUSS, MAIN und RIESE<sup>2</sup>); so gibt LEHMAN<sup>3</sup> für TDE eine orale D.L.<sub>50</sub> von 3400 mg/kg an der Ratte an.

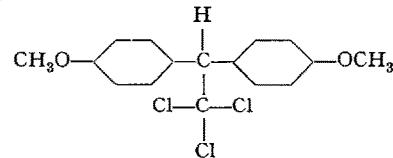
Bezüglich der Wirkungsweise gleicht TDE dem Dichlordiphenyltrichloräthan, ist jedoch gegen die meisten Insekten weniger wirksam als die DDT-Wirksubstanz und weist auch lange nicht deren breites Wirkungsspektrum auf, weshalb es auch nur in wenige Applikationsgebiete Eingang gefunden hat. So soll TDE als Moskitolarvizid dem Dichlordiphenyltrichloräthan gleichwertig oder sogar überlegen sein (DEONIER und JONES<sup>4</sup>). Auch bei der Bekämpfung der Simulienlarven in Flüssen (*Simulium venustum* und *Prosimulium hirtipes*) erwies sich TDE dem Dichlordiphenyltrichloräthan als überlegen, wobei noch der Vorteil hinzukommt, dass TDE für Fische weniger giftig ist als die DDT-Wirksubstanz (KINDLER und REGAN<sup>5</sup>; BOHART<sup>6</sup>). Auch zur Ektoparasitenbekämpfung an Vieh, hauptsächlich von Stechfliegen (*Siphona irritans*) und Läusen, wird TDE wegen seiner geringen akuten Toxizität verwendet. Genau wie die andern Insektizide auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe weist es jedoch den Nachteil auf, dass es im Fettgewebe der behandelten Tiere gespeichert und mit der Milch ausgeschieden wird (CARTER, WELLS, RADELEFF, SMITH, HUBANKS und MANN<sup>7</sup>; U.S. Dep. of Agriculture<sup>8</sup>; BUSHLAND, CLABORN, BECKMAN, RADELEFF und WELLS<sup>9</sup>).

Im Pflanzenschutz findet TDE vor allem zur Bekämpfung von Tomatenschädlingen Anwendung, da es gegen den tomato worm (*Protoparce sexta*) besser wirkt als Dichlordiphenyltrichloräthan.

Das Fluoranalogue des Dichlordiphenyltrichloräthans, *Difluor-diphenyl-trichloräthan*, wurde während des letzten Krieges in Deutschland hergestellt und ist zu

60% als Wirksubstanz in dem deutschen Präparat «Gix» enthalten (Report PB 77670, 1948). Das technische Produkt ist eine Flüssigkeit und enthält ungefähr 10% o,p'-Isomeres (BRADLOW und VANDER WERF<sup>1</sup>). Das reine p,p'-Isomere vom Smp. 45°C besitzt einen höheren Dampfdruck als Dichlordiphenyltrichloräthan, weist deshalb eine bessere Initial-, aber eine viel schlechtere Dauerwirkung auf als die DDT-Wirksubstanz. Über die Toxikologie, den Wirkungsmechanismus von «Gix» und über Versuche mit «Gix» zur Bekämpfung von Fliegen und Mücken orientieren Arbeiten von PIEKARSKI und HOLZ<sup>2</sup>, BOT<sup>3</sup>, SCHWARZ<sup>4</sup> und MAYER und STRENZKE<sup>5</sup>. Von der Toxikologie sei erwähnt, dass «Gix» bezüglich der akuten Toxizität ungefähr dem Dichlordiphenyltrichloräthan gleichzusetzen ist, da seine akute orale D.L.<sub>50</sub> bei Ratten und Mäusen 480 mg/kg beträgt, während es anderseits eine erheblich stärkere chronische Toxizität mit kumulativer Wirkung besitzt. METCALF<sup>6</sup> untersuchte eingehend die chemischen und insektiziden Eigenschaften des Difluordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen und stellte dabei fest, dass Spritzmittelbeläge von Difluordiphenyltrichloräthan ihre Wirksamkeit viel rascher einbüßen als Beläge des weniger flüchtigen Dichlordiphenyltrichloräthans.

Von den Analogen des Dichlordiphenyltrichloräthans hat als Insektizid zweifellos *Methoxychlor* die grösste Bedeutung erlangt, besonders in den USA. Methoxychlor bzw. Dimethoxy-diphenyl-trichloräthan wird aus Anisol und Chloral hergestellt (STEVENSON und WATERS<sup>7</sup>).



Das reine p,p'-Isomere schmilzt bei 88°C. Der Grund, warum Methoxychlor sich in den USA auf gewissen Applikationsgebieten durchsetzen konnte, ist darin zu sehen, dass es im Gegensatz zu allen andern Insektiziden aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe nicht im Fettgewebe des Warmblüterorganismus gespeichert wird und sowohl akut als auch chronisch am harmlosesten von allen Insektiziden aus der vorhin erwähnten Gruppe ist (HODGE, MAYNARD, BLANCHET<sup>8</sup>). Nach LEHMAN<sup>9</sup> beträgt die D.L.<sub>50</sub> bei

<sup>1</sup> J. FORREST, O. STEPHENSON und W. WATERS, J. Chem. Soc. 333 (1946).

<sup>2</sup> H. B. HAAG, J. K. FINNEGAR, P. S. LARSON, M. L. DREYFUSS, R. J. MAIN, W. RIESE, Ind. Med. 17, 477 (1948).

<sup>3</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials U.S. 15, 122 (1951).

<sup>4</sup> C. C. DEONIER und H. A. JONES, Science 103, 13 (1946).

<sup>5</sup> J. B. KINDLER und F. R. REGAN, Mosquito News 9, 108 (1949).

<sup>6</sup> R. M. BOHART, J. Econ. Ent. 41, 834 (1948).

<sup>7</sup> R. H. CARTER, R. W. WELLS, R. D. RADELEFF, C. L. SMITH, P.

E. HUBANKS und H. D. MANN, J. Econ. Ent. 42, 116 (1949).

<sup>8</sup> U. S. Dep. Agric., Bur. Ent. Plant Quar. E-762 (1948).

<sup>9</sup> R. C. BUSHLAND, H. V. CLABORN, H. F. BECKMAN, R. D. RADELEFF und R. W. WELLS, J. Econ. Ent. 43, 649 (1950).

<sup>1</sup> H. BRADLOW und C. VANDER WERF, J. Amer. Chem. Soc. 69, 662 (1947).

<sup>2</sup> G. PIEKARSKI und K. HOLZ, Arch. exper. Path. Pharm. 210, 71 (1950).

<sup>3</sup> R. BOT, Anz. Schädlingskunde 21, 91 (1948).

<sup>4</sup> F. SCHWARZ, Arch. exper. Path. Pharm. 207, 609 (1949).

<sup>5</sup> K. MAYER und K. STRENZKE, Anz. Schädlingskunde 21, 74 (1948).

<sup>6</sup> R. L. METCALF, J. Ent. 41, 416 (1948).

<sup>7</sup> O. STEVENSON und W. WATERS, J. Chem. Soc. 339, (1946).

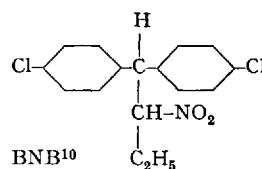
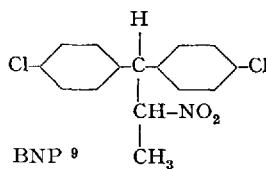
<sup>8</sup> H. C. HODGE, E. A. MAYNARD und H. J. BLANCHET, J. Pharm. exper. Therap. 104, 60 (1952).

<sup>9</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials U.S. 15, 122 (1951).

oraler Verabreichung an Ratten 6000 mg/kg. Wahrscheinlich wird Methoxychlor im Organismus so rasch abgebaut, dass es zu gar keiner Speicherung im Fettgewebe kommen kann<sup>1</sup>. Die Bekämpfung gewisser Ektoparasiten an Milch- und Schlachtvieh (*U. S. Dep. of Agriculture*<sup>2</sup>) ist denn auch das wichtigste Anwendungsgebiet von Methoxychlor. So ist es wirksam gegen Stechfliegen, Viehläuse (*Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*), Stall- und Stubenfliegen (HANSSENS<sup>3</sup>; BARRETT<sup>4</sup>), sofern diese nicht insektizidresistent geworden sind. Unwirksam ist Methoxychlor gegen *Sarcoptes scabiei* und Zecken (KRISTER<sup>5</sup>). Gegen Fliegen, die gegenüber der DDT-Wirksubstanz resistent geworden sind, wirkt Methoxychlor wohl wegen des ähnlichen Wirkungsmechanismus meist nicht (BARBER und SCHMITT<sup>6</sup>; MONCREIFF<sup>7</sup>; PIMENTEL und DEWEY<sup>8</sup>).

Im Pflanzenschutz spielt Methoxychlor nur eine ganz unbedeutende Rolle, da es gegen die meisten wichtigen Schädlinge den DDT-Präparaten und andern Insektiziden weit unterlegen ist.

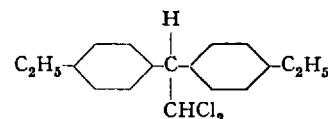
Die zuerst von MÜLLER synthetisierten, substituierten Diphenylnitroäthane, die am 5. März 1943 zum Patent angemeldet wurden und zu einigen Patenten geführt haben (BP. 589340, Franz. Pat. 902728, US. Pat. 2397802), kamen nie zur praktischen Anwendung. Im Gegensatz dazu erlangten 1,1-Bis-(p-chlorphenyl)-2-nitropropan (BNP) und 1,1-Bis-(p-chlorphenyl)-2-nitrobutan (BNB),



die nach dem gleichen Verfahren dargestellt wurden, eine gewisse praktische Bedeutung (HASS<sup>11</sup>). Eine Mischung von 2 Teilen BNB und einem Teil BNP ist unter der Bezeichnung «Dilan»<sup>12</sup> im Handel und zeichnet sich durch eine geringe Toxizität für den Warmblüterorganismus aus. Dieses Insektizid weist allerdings nur ein relativ schmales Wirkungsspektrum auf.

Seit wenigen Jahren befindet sich unter der Versuchsnr. «Q-137» eine weitere mit Dichlordiphenyltrichloräthan strukturverwandte Verbindung an verschiedenen amerikanischen landwirtschaftlichen Versuchs-

anstalten als Insektizid in Prüfung<sup>1</sup>. Bei diesem seit kurzem als «Perthane»<sup>2</sup> bezeichneten Insektizid handelt es sich um das 1,1-Bis-(p-äthylphenyl)-2,2-dichloräthan von folgender Struktur:



Das Produkt soll nach Angaben der Herstellerfirma für Warmblüter nur wenig toxisch sein. Die akute orale LD<sub>50</sub> für Ratten wird mit  $8170 \pm 500$  mg/kg, die entsprechende Dosis für Mäuse mit  $9340 \pm 120$  mg/kg angegeben. In zweijährigen Fütterungsversuchen ertrugen Ratten Mengen von bis zu 5000 ppm Perthane im Futter ohne Schaden<sup>2</sup>. Über die insektizide Wirksamkeit und das Wirkungsspektrum von Q-137 finden sich bis heute erst vereinzelte Angaben in der einschlägigen Literatur, so dass noch kein Urteil über den Wert dieses Produktes möglich ist.

Bald nachdem die DDT-Insektizide die Schädlingsbekämpfung in der Hygiene und in der Landwirtschaft in revolutionärer Weise umgestaltet hatten, wurden in rascher Folge weitere synthetische Insektizide auf Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe entwickelt. Bedingt einmal durch die ungeheure Bedeutung, welche die Schädlingsbekämpfung während des Zweiten Weltkrieges erhielt, und dann – damit im Zusammenhang stehend – durch das Ausscheiden wichtiger angestammter Anbauländer für Pyrethrum und Rotenon, das für verschiedene kriegsführende Mächte sehr einschneidend war, nicht zuletzt aber durch die grossartigen Erfolge, die mit den DDT-Insektiziden bei der Bekämpfung gefährlicher Kriegsseuchen errungen wurden, nahm die Forschung auf dem Schädlingsbekämpfungsgebiet einen mächtigen, nie zuvor erlebten Aufschwung.

Eines dieser neueren Insektizide, das heute neben den DDT-Produkten und Phosphorsäureestern einen wichtigen Platz in der Schädlingsbekämpfung einnimmt, ist das *Hexachlorcyclohexan* oder *HCH*, wie es abgekürzt bezeichnet wird. Nach HALLER und BOWEN<sup>3</sup> wurden die insektiziden Eigenschaften von Hexachlorcyclohexan ungefähr gleichzeitig durch DUPIRE und RAUCOURT in Frankreich und durch SLADE und Mitarbeiter in den Laboratorien der Imperial Chemical Industries in England in den Jahren 1940–1942 entdeckt, zu einem Zeitpunkt, wo infolge der Kriegsergebnisse kein Erfahrungsaustausch möglich war, weshalb die beiden Arbeitsgruppen keine Kenntnis von den gegenseitigen Resultaten hatten. Die erste Publikation über die insektiziden Eigenschaften von Hexachlor-

<sup>1</sup> J. Amer. Med. Ass. 145, 735 (1952).

<sup>2</sup> U. S. Dep. Agric., Bur. Ent. Plant Quar. E-762 (1948).

<sup>3</sup> E. J. HANSSENS, J. Econ. Ent. 43, 852 (1950).

<sup>4</sup> W. L. BARRETT, J. Econ. Ent. 45, 90 (1952).

<sup>5</sup> C. J. KRISTER, Agri. Chem. 6, Nr. 7, 39 (1951).

<sup>6</sup> G. W. BARBER und J. B. SCHMITT, J. Econ. Ent. 42, 287 (1949).

<sup>7</sup> R. W. MONCREIFF, Chem. Age 62, 916 (1949); 63, 11 (1950).

<sup>8</sup> D. PIMENTEL und J. E. DEWEY, J. Econ. Ent. 43, 105 (1950).

<sup>9</sup> CS-645 A.

<sup>10</sup> CS-674 A.

<sup>11</sup> H. B. HASS, 115th Meeting American Chemical Society, Abstracts of Papers 40 L (1949).

<sup>12</sup> CS-708 der Commercial Solvents Corporation, New York, USA.

<sup>1</sup> R. W. DEAN, J. Econ. Ent. 44, 147 (1951). – C. W. RUTSCHKY, J. Econ. Ent. 44, 567 (1951).

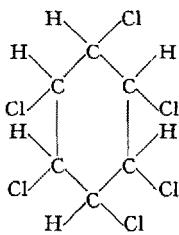
<sup>2</sup> Agri. Chem. 8, Nr. 6, 47 (1953).

<sup>3</sup> H. L. HALLER und C. V. BOWEN, Agri. Chem. 2, Nr. 1, 15 (1947).

cyclohexan stammt von DUPIRE und RAUCOURT aus dem Jahre 1943<sup>1</sup>. SLADE konnte seine Resultate aus Gründen der kriegsbedingten Geheimhaltung erst 1945 publizieren<sup>2</sup>.

Hexachlorcyclohexan wurde zum erstenmal von MICHAEL FARADAY 1825 dargestellt. VAN DER LINDEN konnte als erster 1912 die Anwesenheit von 4 Isomeren nachweisen. Dass die insektizide Wirkung hauptsächlich dem  $\gamma$ -Isomeren zukommt, scheint in den Laboratorien der ICI entdeckt worden zu sein.

Hexachlorcyclohexan,  $C_6H_6Cl_6$  (in den ersten Publikationen daher oft auch als «666» bezeichnet), wird durch Chlorierung von Benzol in Gegenwart von Sonnenlicht bzw. UV-Licht dargestellt. Seine Struktur kann folgendermassen angegeben werden:



Das Rohprodukt bzw. die technische Ware ist je nach Reinheit eine weisse bis bräunliche, halbkristalline Substanz mit einem charakteristischen Schimmelgeruch, die bei etwa 65°C schmilzt. Das technische Hexachlorcyclohexan besteht zu 10–18% aus dem aktiven  $\gamma$ -Isomeren (Smp. 112°C) sowie aus mindestens 4 weiteren Stereoisomeren, nämlich 55–70%  $\alpha$ -Isomeres (Smp. 157°C), 5–14%  $\beta$ -Isomeres (Smp. 309°C), 6–8%  $\delta$ -Isomeres (Smp. 138°C) und 3–4%  $\epsilon$ -Isomeres (Smp. 219°C). Ferner sind noch bis zu 4% Heptachlorcyclohexan und Spuren von Octachlorcyclohexan im Rohprodukt enthalten. Von den 16 möglichen Stereoisomeren sind nur 6 bekannt (VAN VLOOTEN, KRUSSINK, STRIJK und BIJVOET<sup>3</sup>). Eine erste Trennung der Isomeren führte VAN DER LINDEN durch. SLADE verwendete als Trennungsmittel Methylalkohol, in dem das  $\gamma$ - und  $\delta$ -Isomere löslich sind. Beim Einengen dieser Methanolösung kristallisiert das  $\gamma$ -Isomere zuerst aus und kann durch Lösen und Umkristallisieren aus Chloroform gewonnen werden.

Die Isomeren des Hexachlorcyclohexans weisen eine ziemlich starke Flüchtigkeit auf, wie die folgenden von SLADE<sup>\*2</sup> und BALSON<sup>+4</sup> bestimmten Dampfdruckwerte zeigen:

Dampfdruck, mm Hg bei 40°C\* Alpha 0,06 Beta 0,17  
Gamma 0,14 Delta 0,09 Epsilon —

<sup>1</sup> A. DUPIRE und M. RAUCOURT, C. r. Acad. Agr. France 29, 470 (1943).

<sup>2</sup> R. SLADE, Chem. Ind. 64, 814 (1945).

<sup>3</sup> G. W. VAN VLOOTEN, CH. A. KRUSSINK, B. STRIJK und J. M. BIJVOET, Nature 162, 771 (1948).

<sup>4</sup> E. W. BALSON, Trans. Faraday Soc. 43, 54 (1947).

Dampfdruck, mm Hg bei 20°C*	Alpha 0,02	Beta 0,005
Gamma 0,03	Delta 0,02	Epsilon —
Dampfdruck, mm Hg bei 20°C+	Alpha $2,5 \cdot 10^{-5}$	Beta $2,8 \cdot 10^{-7}$
Gamma $9,4 \cdot 10^{-6}$	Delta $1,7 \cdot 10^{-5}$	Epsilon —

Die Flüchtigkeit des Hexachlorcyclohexans bedingt seine ausgesprochene Gaswirkung auf die Insekten, ist jedoch anderseits der Grund, warum Insektizidbeläge auf Grundlage von Hexachlorcyclohexan meist nur eine kurze Wirkungsdauer aufweisen. Die Isomeren des Hexachlorcyclohexans unterscheiden sich stark in ihrer Löslichkeit; in organischen Lösungsmitteln sind sie in folgender Reihenfolge löslich:  $\delta > \gamma > \alpha > \beta$ . Gegenüber Lichteinwirkung sind die Isomeren des Hexachlorcyclohexans unter atmosphärischen Bedingungen stabil. In Gegenwart von alkoholischem Alkali spalten das  $\alpha$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Isomere leicht 3 Mol HCl per Mol ab und gehen in 1,2,4-Trichlorbenzol über, wobei noch kleinere Mengen 1,2,3- und 1,3,5-Trichlorbenzol gebildet werden (CRISTOL<sup>1</sup>; KAUER, DU VALL und ALQUIST<sup>2</sup>; GUNTHER und BLINN<sup>3</sup>). Das  $\alpha$ -Isomere ist sehr oxydationsbeständig und kann auf hohe Temperaturen erhitzt oder aus heißer Nitriersäure umkristallisiert werden, ohne dass es sich merklich zersetzt.

Technisches Hexachlorcyclohexan und die daraus hergestellten Insektizide weisen den grossen Nachteil auf, dass ihnen ein penetranter Schimmelgeruch anhaftet, der sich auf die damit behandelten landwirtschaftlichen Erzeugnisse überträgt, was vor allem im Ackerbau zu unliebsamen Überraschungen geführt hat. Die Frage der Geschmacksbeeinflussung von Erntegut nach HCH-Behandlung war denn auch in vielen Ländern – vor allem in Amerika, Deutschland und auch in der Schweiz – Gegenstand eingehender biologischer und chemischer Untersuchungen, wie die grosse Zahl der hierüber publizierten Arbeiten zeigt (STELLWAAG<sup>4</sup>; MÜNCHBERG<sup>5</sup>; TRAPPMANN<sup>6</sup>; SELLKE<sup>7</sup>; KLOSA<sup>8</sup>; HÄNNI<sup>9</sup>; GÜNTHART<sup>10</sup>). Nach SCHEUING und VOGELBACH<sup>11</sup> soll der nicht unerhebliche Gehalt an Heptachlorcyclohexan-Isomeren in technischem Hexachlorcyclohexan für den schlechten Geruch verantwortlich sein – vor allem das  $\gamma$ -Heptachlorcyclohexan, das durch Chlor-substitution aus technischem Hexachlorcyclohexan entsteht, und das entsprechende  $\delta$ -Isomere. Nach

<sup>1</sup> S. CRISTOL, J. Amer. Chem. Soc. 69, 338 (1947).

<sup>2</sup> K. KAUER, R. DU VALL und F. ALQUIST, Ind. Eng. Chem. 39, 1335 (1947).

<sup>3</sup> F. GUNTHER und R. BLINN, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1215 (1947).

<sup>4</sup> F. STELLWAAG, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 56, 27 (1949).

<sup>5</sup> P. MÜNCHBERG, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. Braunschweig 1, 52 (1949); Anz. Schädlingsk. 22, 116 (1949); Schädlingsbekämpfung 42, 171 (1950).

<sup>6</sup> W. TRAPPMANN, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. Braunschweig 1, 78 (1949).

<sup>7</sup> K. SELLKE, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. 5, 41 (1951).

<sup>8</sup> J. KLOSA, Z. Naturforsch. 6b, 49 (1951).

<sup>9</sup> J. HÄNNI, Schweiz. landwirtschaftl. Mh. 24, 355 (1946).

<sup>10</sup> E. GÜNTHART, Mitt. schweiz. entomol. Ges. 20, 409 (1947).

<sup>11</sup> G. SCHEUING und C. VOGELBACH, Naturwiss. 37, 211 (1950).

MÜNCHBERG<sup>1</sup> sollen die bei der Herstellung von technischen HCH-Produkten in Spuren gebildeten Di-, Tri- und Tetrachlorbenzole den muffigen Geruch dieser Präparate bedingen. Auf Grund gewisser Beobachtungen, die bei der Behandlung von Kartoffelknollen mit HCH-Präparaten gemacht wurden, äusserte TRAPPMANN<sup>2</sup> die Vermutung, dass die den muffigen Geschmack verursachenden Stoffe gewisse Zwischenprodukte sind, die beim Abbau des Hexachlorcyclohexans entstehen und im Verlaufe des weiteren Zerfalls wieder verschwinden. Das Problem der unerwünschten Geschmacksbeeinflussung konnte durch Herstellung sogenannter «Reingamma-Produkte», die mindestens 99%  $\gamma$ -Isomeres enthalten und die in Anlehnung an VAN DER LINDEN, der 1912 dieses Isomere als erster entdeckte, *Lindan-Präparate* genannt werden, nahezu gelöst werden. Immerhin sollen nach SELLKE<sup>3</sup> auch Lindan-Präparate bei Überdosierung eine Geschmacksbeeinflussung von Kartoffelknollen bewirken.

Grosse Mühe wurde darauf verwendet, die Konfiguration der verschiedenen Stereoisomeren des Hexachlorcyclohexans zu bestimmen, ein Problem, das in Anbetracht der Tatsache, dass die «Grundform» des Cyclohexanrings unsicher ist, besondere Schwierigkeiten bot. Nach der Sachse-Mohrschen Theorie existiert das Cyclohexanmodell bekanntlich in einer «Sesselform» und in einer «Wannenform», wobei die eine dieser Konfigurationen leicht in die andere umschlagen kann. Mit der Bestimmung der räumlichen Konfiguration der verschiedenen HCH-Isomeren haben sich vor allem SLADE<sup>4</sup>, KAUER *et al.*<sup>5</sup>, DAASCH<sup>6</sup> sowie die Japaner OIWA, YAMADA, HAMADA, INOUE und OHNO befasst.

Im «Bulletin of the Institute for Chemical Research Kyoto University»<sup>7</sup> geben OIWA, YAMADA und OHNO eine zusammenfassende Darstellung ihrer umfangreichen Untersuchungen über die Struktur der HCH-Isomeren und verwandter Verbindungen. Wir müssen es uns versagen, hier näher auf diese interessanten Fragen einzutreten, da dies weit in das Gebiet der Stereochemie führen würde.

Eine gewisse Bedeutung erlangten die Untersuchungen über die Konfiguration der HCH-Isomeren im Hinblick auf die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Hexachlorcyclohexans.

SLADE stellte unseres Wissens als erster die Hypothese auf, dass eines der HCH-Isomeren, nämlich  $\gamma$ -HCH, eine analoge Raumkonfiguration wie Mesoinosit (1,2,3,4,5,6-Hexaoxycyclohexan) besitzt und dass daher  $\gamma$ -HCH im Sinne der bekannten Verdrängungshypothese in den Inositol-Stoffwechsel des Organismus eingreife und die Funktionen des Mesoinosits als Wachstumsfaktor und Vitamin der B-Gruppe blockiere.

Diese Hypothese wurde durch die Arbeiten von KIRKWOOD und PHILLIPS<sup>1</sup> gestützt, die dem Nährmedium des Gebrüder-Mayer-Stammes von *Saccharomyces cerevisiae*, der für sein normales Wachstum Mesoinosit benötigt, die verschiedenen HCH-Isomeren zusetzen und dabei zeigen konnten, dass  $\gamma$ -HCH eine starke Hemmwirkung auf das Wachstum ausübt. Durch Zugabe genügender Mengen von Mesoinosit konnte diese Hemmwirkung rückgängig gemacht werden. Einen ähnlichen Effekt konnten BUSTON, JACOBS und GOLDSTEIN<sup>8</sup> an *Nematospora gossypii* nachweisen. Durch Zugabe von  $\gamma$ -HCH zum Nährmedium dieses Organismus, der ebenfalls Mesoinosit benötigt, wurde das Wachstum gehemmt, während das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isomere nahezu wirkungslos waren.

Die Wirkung gereinigter  $\alpha$ -Amylase des Pankreas, die Inositol enthält, konnte durch  $\gamma$ -HCH ebenfalls reversibel gehemmt und hierauf durch Mesoinositzusatz wieder aktiviert werden (LANE und WILLIAMS<sup>9</sup>). FISCHER und BERNFELD<sup>10</sup> wiesen jedoch nach, dass kristalline Pankreas- $\alpha$ -amylase und kristalline Malz- $\alpha$ -amylase durch  $\gamma$ -HCH nicht gehemmt werden.

SCHOPFER und BEIN<sup>5</sup> prüften die Hypothese von SLADE nach und untersuchten an steriler Wurzelkultur, ob das  $\gamma$ -HCH eine spezifische Wirkung auf diese besitzt und ob Mesoinosit einen antagonistischen Einfluss im Sinne einer Enthemmung ausübe. Die erhaltenen Resultate zeigen, dass  $\gamma$ -HCH schon in relativ schwachen Dosen das Längenwachstum der Pisumwurzeln hemmt, wobei diese Wirkung eine spezifische ist, dass jedoch Mesoinosit auch in starker Konzentration keine Anti- $\gamma$ -HCH-Wirkung besitzt. In einer weiteren Arbeit konnten SCHOPFER<sup>6</sup> und Mitarbeiter nachweisen, dass  $\gamma$ -HCH das Wachstum verschiedener Organismen hemmt, die kein Inositol benötigen, und dass diese Hemmwirkung durch Mesoinositzusatz nicht aufgehoben werden kann.

Die Hypothese von SLADE, dass  $\gamma$ -HCH durch Verdrängung des Mesoinosits wirke, konnte durch diese Befunde also nicht bestätigt werden.

In neuerer Zeit haben nun FULLER, BARRETT und TATUM<sup>7</sup> in Versuchen an *Neurospora crassa* den Nach-

<sup>1</sup> P. MÜNCHBERG; Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutz, Braunschweig 1, 52 (1949); Anz. Schädlinsk. 22, 116 (1949); Schädlingsbekämpfung 42, 171 (1950).

<sup>2</sup> W. TRAPPMANN, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. Braunschweig 1, 78 (1949).

<sup>1</sup> S. KIRKWOOD und P. H. PHILLIPS, J. Biol. Chem. 163, 251 (1946).

<sup>2</sup> H. W. BUSTON, S. E. JACOBS und A. GOLDSTEIN, Nature 158, 22 (1946).

<sup>3</sup> R. L. LANE und R. J. WILLIAMS, Arch. Biochem. 19, 329 (1948).

<sup>4</sup> E. H. FISCHER und P. BERNFELD, Helv. chim. Acta 32, 1146 (1949).

<sup>5</sup> W. H. SCHOPFER und M. L. BEIN, Exper. 4, 147 (1948).

<sup>6</sup> W. H. SCHOPFER, T. POSTERNAK und M. L. BOSS, Schweiz. Z. Path. Bakt. 10, 445 (1947).

<sup>7</sup> R. C. FULLER, R. W. BARRETT und E. L. TATUM, J. Biol. Chem. 186, 823 (1950).

<sup>3</sup> K. SELLKE, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. 5, 41 (1951).

<sup>4</sup> R. SLADE, Chem. Ind. 64, 314 (1945).

<sup>5</sup> K. KAUER, R. DU VALL und F. ALQUIST, Ind. Chem. Soc. 69, 1215 (1947).

<sup>6</sup> L. DAASCH, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 19, 779 (1947).

<sup>7</sup> T. OIWA, R. YAMADA und M. OHNO, Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto University 29, 88 (1952).

weis erbringen können, dass  $\gamma$ -HCH zwei Arten von Hemmwirkung verursacht, wobei nur eine davon durch Mesoinosit in spezifischer Weise rückgängig gemacht werden kann. In den Versuchen dieser Autoren hemmte  $\gamma$ -HCH sowohl das Wachstum einer Wildform von *Neurospora crassa* als auch dasjenige eines «inosit-abhängigen» mutanten Stammes. Bei beiden Stämmen konnte eine irreversible, durch Inositol nicht aufzuhebende Hemmwirkung nachgewiesen werden; ausserdem konnte aber beim mutanten Stamm noch eine spezifische Hemmung beobachtet werden, die durch Inositol rückgängig gemacht werden konnte.

Die Autoren schliessen aus ihren Befunden, dass  $\gamma$ -HCH den Stoffwechsel des endogen gebildeten Inosits nicht nachweisbar verändert, jedoch die Verwertung des exogenen Inosits verhindert.

Auf Grund dieser Ergebnisse war es naheliegend, die antagonistische Wirkung von Inositol an Insekten, die mit  $\gamma$ -HCH behandelt wurden, nachzuprüfen. METCALF<sup>1</sup> erhielt in Versuchen am Gewächshausblasenfuss (*Heliothrips haemorrhoidalis*) negative Resultate. DRESDEN und KRIJGSMAN<sup>2</sup> injizierten in Schaben (*Periplaneta americana*) die D.L.<sub>50</sub> von  $\gamma$ -HCH (Emulsion vom Wasser-Öl-Typ), die in diesem Falle 17 mg/kg betrug, und stellten fest, dass diese Dosis durch die gleichzeitige Verabreichung der gleichen oder doppelten Menge Mesoinosit nicht verändert wird. Die Autoren zweifeln daher an der Gültigkeit der Hypothese von SLADE.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass aus theoretischen Erwägungen heraus interessante Versuche unternommen wurden, Strukturanaloge (Isostere) von  $\gamma$ -HCH aufzubauen, in der Hoffnung, dass diese insektizide Eigenschaften besitzen würden. Ausgehend von der Beobachtung, dass 2,2-Bis-(*p*-methoxyphenyl)-1,1,1-trichloräthan gegen gewisse Insekten fast ebenso wirksam wie die DDT-Wirksubstanz ist, stellte McGOWAN<sup>3</sup> den Hexamethyläther des Mesoinosits (Hexamethoxycyclohexan) her, eine Verbindung, die dem  $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan-Molekül bezüglich Grösse und Form sehr ähnlich ist und daher auch entsprechende Lipoidlöslichkeitseigenschaften besitzen müsste. Entgegen den Erwartungen zeigte Hexamethoxycyclohexan jedoch nur eine schwache insektizide Wirksamkeit; ferner war auch das Pentamethyläther-monoacetat des Mesoinosits unwirksam. Nach STRINGER und WOODCOCK<sup>4</sup> sollen auch Hexäethyl- und Hexamethylcyclohexan keine insektizide Wirkung besitzen.

Wie bereits erwähnt, ist das  $\gamma$ -Isomere der wichtigste Träger der insektiziden Wirkung. Die von verschiede-

nen Autoren (SLADE<sup>1</sup>; GUILHON<sup>2</sup>; METCALF<sup>3</sup>; LORD<sup>4</sup>; SHERMAN<sup>5</sup>) durchgeföhrten Bestimmungen der relativen Wirksamkeit der verschiedenen Isomeren haben gesamthaft ergeben, dass das  $\gamma$ -Isomere als Kontaktinsektizid mehrere hundert Male so wirksam ist wie die andern Isomeren; aber auch als Frassgift und in der Gasphase besitzt das  $\gamma$ -HCH eine insektizide Wirkung, die derjenigen des  $\alpha$ - und  $\delta$ -Isomeren, die allein von allen andern Isomeren eine gewisse Wirksamkeit zeigen, weit überlegen ist.

Interessanterweise ist aber die spezielle räumliche Konfiguration des  $\gamma$ -Isomeren nicht nur für seine insektizide Wirkung am Angriffspunkt im Insektenorganismus ausschlaggebend, sondern spielt offenbar auch beim Durchtritt durch die InsektenCuticula eine grosse Rolle, da es viel rascher durch das Integument einzudringen vermag als die andern Isomeren (ARMSTRONG, BRADBURY und STANDEN<sup>6</sup>).

Die Isomeren des Hexachlorcyclohexans unterscheiden sich auch sehr stark voneinander hinsichtlich ihrer pharmakologischen und toxischen Wirkung auf den Warmblüterorganismus. Während technisches Hexachlorcyclohexan, das heisst das Isomerengemisch, in seiner akuten Toxizität ungefähr dem Dichlordiphenyltrichloräthan entspricht, ist das  $\gamma$ -Isomere gerade zweimal so toxisch wie die DDT-Wirksubstanz (Council on Pharmacy and Chemistry<sup>7</sup>). LEHMAN<sup>8</sup> gibt für die einzelnen Isomeren folgende orale D.L.<sub>50</sub>-Werte (Ratte) an:  $\alpha$ -Isomeres 5000 mg/kg,  $\beta$ -Isomeres 6000 mg/kg,  $\delta$ -Isomeres 1000 mg/kg, Lindan 126 mg/kg. Bezuglich der chronischen Toxizität ist das  $\beta$ -Isomere als die bei weitem gefährlichste Fraktion des technischen Hexachlorcyclohexans zu betrachten (DAVIDOW, FRAWLEY<sup>9</sup>, FITZHUGH, NELSON<sup>10</sup>).

Hexachlorcyclohexan wirkt gegen eine Vielzahl von Insekten als Kontaktinsektizid, Frassgift und auch als sogenanntes Atemgift. Gerade diese letztere Wirkungskomponente lässt die Hexamittel, wie die Produkte auf Basis von HCH im deutschen Sprachgebrauch bezeichnet werden, speziell zur Bekämpfung von Bodenschädlingen, wie der Drahtwürmer und Engerlinge, als geeignet erscheinen. Dank der ausgezeichneten Wirkung des Hexachlorcyclohexans gegen die wichtigsten Ektoparasiten der Haustiere, insbesondere Räudemilben und Zecken, ist die veterinär-medizinische Entomologie ein wichtiges Indikationsgebiet für dieses Insektizid.

<sup>1</sup> R. SLADE, Chem. Ind. 64, 314 (1945).

<sup>2</sup> M. J. GUILHON, C. r. Acad. Agr. France 32, 754 (1946).

<sup>3</sup> R. L. METCALF, J. Econ. Ent. 40, 522 (1947).

<sup>4</sup> K. A. LORD, Ann. Appl. Biol. 35, 505 (1948).

<sup>5</sup> M. SHERMAN, J. Econ. Ent. 41, 575 (1948).

<sup>6</sup> G. AMSTRONG, F. R. BRADBURY und H. STANDEN, Ann. Appl. Biol. 38, 555 (1951).

<sup>7</sup> Council on Pharmacy and Chemistry, J. Amer. Med. Ass. 147, 571 (1951).

<sup>8</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials U.S. 15, 122 (1951).

<sup>9</sup> B. DAVIDOW und J. P. FRAWLEY, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 780 (1951).

<sup>10</sup> O. G. FITZHUGH und A. A. NELSON, Fed. Proc. 10, 295 (1951).

<sup>1</sup> R. L. METCALF, J. Econ. Ent. 40, 522 (1947).

<sup>2</sup> D. DRESDEN und B. J. KRIJGSMAN, Bull. Ent. Res. 38, 575 (1948).

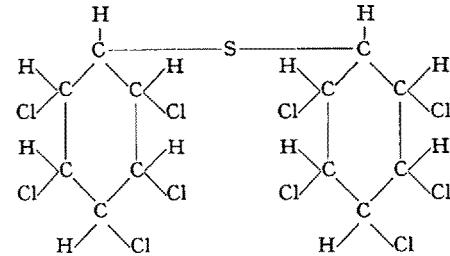
<sup>3</sup> J. McGOWAN, J. Soc. Chem. Ind. 66, 446 (1947).

<sup>4</sup> A. STRINGER und D. WOODCOCK, Chem. Ind. 68, 110 (1948).

zid geworden. Weitere Applikationsgebiete können hier nicht näher behandelt werden. Erwähnt sei immerhin, dass einer Verwendung des technischen Hexachlorcyclohexans in der Landwirtschaft wegen der unerwünschten Geschmacksbeeinflussung von Erntegut sehr enge Grenzen gesetzt sind. Technische Hexaprodukte sind denn auch zum grössten Teil durch die Lindan-Präparate verdrängt worden. Wohl nur in der Baumwollkultur wird technisches Hexachlorcyclohexan im sogenannten «cotton dust», einem kombinierten Stäubemittelpräparat, bestehend aus 5–10% DDT-Wirksubstanz, 3%  $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan und 40% Schwefel, noch in grossem Maßstab verwendet. Die Tatsache, dass Hexachlorcyclohexan und Dichlordiphenyltrichloräthan sich sowohl bezüglich der physikalisch-chemischen Eigenschaften als auch hinsichtlich ihrer Wirkungsweise und ihres Wirkungsspektrums unterscheiden, hat dazu geführt, dass Kombinationsprodukte der beiden Insektizide entwickelt wurden (EHLERS<sup>1</sup>; ITZEROTT<sup>2</sup>), die sich für gewisse Zwecke besser eignen als die einzelnen Insektizide allein. Bei der Bekämpfung von schädlichen Insekten auf Baumwolle werden zum Beispiel durch den «cotton dust» mehr Schädlinge erfasst, als dies bei alleiniger Anwendung von einem der beiden Insektizide der Fall wäre. Das Kombinationsprodukt bedingt also in diesem Fall eine Erweiterung des Wirkungsspektrums. Bei der Bekämpfung der Maikäfer im Imaginalstadium liegen die Verhältnisse insofern anders, als sich hier beide Komponenten der Kombinationspräparate gegen den gleichen Schädling richten, infolge ihrer unterschiedlichen Wirkungsweise sich aber vorteilhaft ergänzen, wodurch die Kombinationsprodukte in der Regel äusseren Faktoren, wie zum Beispiel Witterungseinflüssen usw., besser Rechnung tragen als Insektizide, die nur auf der Grundlage einer dieser Wirksubstanzen aufgebaut sind. So steht heute auf Grund von Versuchen verschiedener Autoren (LINDQUIST, WILSON, SCHROEDER und MADDEN<sup>3</sup>; POTTER und GILLHAM<sup>4</sup>; HÄFLIGER<sup>5</sup>) fest, dass Dichlordiphenyltrichloräthan einen sogenannten negativen Temperaturkoeffizienten aufweist, das heißt, bei niederen Temperaturen ist eine kleinere Dosis Wirksubstanz zur Abtötung der Insekten notwendig als bei höheren Temperaturen. Umgekehrt zeigen praktische Erfahrungen, dass Hexachlorcyclohexan bei höherer Temperatur rascher und besser wirkt<sup>6</sup>, wie dies auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften zu erwarten ist, so dass es naheliegend war, bei Maikäferaktionen, wo oft mit sehr unterschiedlichen Temperaturen zu rechnen ist, Kombinationsprodukte auf Grundlage von Dichlordiphenyltrichloräthan

und Hexachlorcyclohexan zu verwenden. HÄFLIGER<sup>1</sup> konnte in Laborversuchen zeigen, dass durch geeignete Kombinationen von Hexachlorcyclohexan und DDT-Wirksubstanz die gegensätzlichen Temperaturkoeffizienten ausgeglichen werden können, was zu einer geringeren Abhängigkeit gegenüber wechselnder Temperatur führt, wodurch die Sicherheit in der Wirkung erhöht wird. Derartige Mischpräparate, die außerdem die gute Initialwirkung des Hexachlorcyclohexans und die lange Dauerwirkung der DDT-Wirksubstanz in sich vereinigen, sind bei verschiedenen Maikäferaktionen der letzten Jahre mit Erfolg eingesetzt worden (BORCHERS<sup>2</sup>; FABER und SCHREIER<sup>3</sup>; GERSDORF<sup>4</sup>; STÄHLI<sup>5</sup>) und haben sich auch in der Grossaktion, die im Frühjahr 1953 im Wallis durchgeführt wurde, ausgezeichnet bewährt.

Von den in Frankreich entwickelten Schwefelerivaten des Hexachlorcyclohexans (GUILHON<sup>6</sup>) hat nur die unter der Bezeichnung SPC (Abkürzung von *sulfure de polychlorocyclane*) bekanntgewordene Verbindung, bei der 2 Moleküle Hexachlorcyclohexan durch ein Schwefelatom miteinander in folgender Weise verknüpft sein sollen,



Eingang in die Schädlingsbekämpfung gefunden. SPC und andere Schwefelverbindungen des Hexachlorcyclohexans werden durch Behandlung von technischem Hexachlorcyclohexan mit  $\text{Na}_2\text{S}$  hergestellt und sollen nach GUILHON einen äusserst unangenehmen Geruch aufweisen. Bezüglich der Wirkung und der Toxizität für Säugetiere soll SPC dem technischen Hexachlorcyclohexan entsprechen (FEYTAUD<sup>7</sup>; GUILHON<sup>8</sup>; CHOMETTE<sup>9</sup>). In der Praxis wurde dieses Produkt vor allem zur Heuschreckenbekämpfung in Nordafrika und bei Maikäferbekämpfungsaktionen in Frankreich verwendet (CAIRASCHI, COUTURIER, HARRANGER, ROBERT und ROLLAND<sup>10</sup>).

<sup>1</sup> E. HÄFLIGER, Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 61, 1954 (im Druck).

<sup>2</sup> F. BORCHERS, Bekämpfung der Maikäfer. Gesunde Pflanzen (Verlag Kommentator GmbH., Frankfurt am Main, 1952).

<sup>3</sup> W. FABER und O. SCHREIER, Pflanzenschutzberichte 8, 97 (1952).

<sup>4</sup> G. GERSDORF, Anz. Schädlingskunde 23, 53 (1950); Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 57, 357 (1950).

<sup>5</sup> H. STÄHLI, Der ostschweizerische Landwirt 47, Nr. 6 und 7 (1952).

<sup>6</sup> M. J. GUILHON, C. r. Acad. Agr. France 33, 101 (1947).

<sup>7</sup> J. FEYTAUD, C. r. Acad. Agr. France 32, 266 (1946).

<sup>8</sup> M. J. GUILHON, C. r. Acad. Agr. France 32, 754 (1946).

<sup>9</sup> A. CHOMETTE, Phytoma 2, 3 (1949).

<sup>10</sup> A. CAIRASCHI, A. COUTURIER, HARRANGER, ROBERT und L. ROLLAND, C. r. Acad. Agr. France 35, 587 (1949).

Über eine neue Gruppe von Insektiziden, die als Derivate des Hexachlorcyclohexans aufgefasst werden können, berichtete MÄSSING<sup>1</sup>. Ausgehend von theoretischen Überlegungen über die Wirkung einiger natürlich vorkommender synthetischer Insektizide wurde eine ganze Anzahl von Hexachloraddukten aromatischer Kohlenwasserstoffe dargestellt, wie zum Beispiel aus Toluol die Verbindung  $C_6Cl_6H_5-CH_3$ . Unter diesen Halogenderivaten der Homologen des Benzols wurde eine Verbindung von ähnlicher Wirksamkeit wie Hexachlorcyclohexan gefunden, die unter der Bezeichnung CBHO (Abkürzung für Chlorbenzolhomologes) bekanntgeworden ist (MAERKS<sup>2</sup>; KAVEN<sup>3</sup>; GEISLER<sup>4</sup>; SCHMIDT<sup>5</sup>; EICHLER<sup>6</sup>).

Ein weiteres Insektizid auf der Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe ist das Toxaphen<sup>7</sup>, das durch Chlorierung von Camphen entsteht und einen Chlorgehalt von 67–69% aufweist. Camphen wird bekanntlich aus dem Hauptbestandteil des Terpentinöls, dem  $\alpha$ -Pinen, hergestellt, das durch die Einwirkung bestimmter Katalysatoren in der Hitze in Camphen umgewandelt wird. Bei der Einwirkung von Chlor auf Camphen kann die Reaktion eine Substitution, Addition, Umlagerung oder eine Kombination dieser Prozesse sein. Die Strukturformel des Toxaphens ist daher nicht bekannt. Seine Summenformel wird mit  $C_{10}H_8Cl_8$  angegeben. Technisches Toxaphen ist eine gelbliche, wachsähnliche Substanz, die ein Gemisch verschiedener Isomeren ist, mit einem Schmelzpunktsbereich von 65 bis 90°C. Toxaphen zersetzt sich langsam in Gegenwart von Alkalien, bei längerem Stehen am Licht und bei Temperaturen über 155°C, wobei es HCl abspaltet und seine insektizide Wirkung einbüsst. Die HCl-Abspaltung wird durch Fe-Verbindungen katalytisch beschleunigt. In Wasser ist Toxaphen unlöslich, gut löslich dagegen in organischen Lösungsmitteln. Die Flüchtigkeit dieses Insektizids ist sehr gering.

Über den Wirkungsmechanismus des Toxaphens bei den Insekten ist wenig bekannt. LORD<sup>8</sup> stellte fest, dass Toxaphen beim Reismehlkäfer (*Tribolium castaneum*) nach einer Latenzperiode eine erhöhte Sauerstoffaufnahme in einem bestimmten, dem Tode vorausgehenden Vergiftungstadium bewirkt.

Die Toxikologie des Toxaphens ist im Hinblick auf seine Verwendung in der veterinär-medizinischen Entomologie sehr eingehend untersucht worden. Die umfangreichen Versuche, die RADELEFF und BUSHLAND<sup>9</sup> in den USA durchgeführt haben, zeigen, dass Toxa-

phen für Jungvieh giftig ist und deshalb bei jungen Kälbern nur mit grösster Vorsicht angewendet werden darf, jedoch bei Einhaltung der vorgeschriebenen Konzentrationen für ausgewachsene Tiere ungefährlich ist (R. C. RADELEFF, WELLS und R. D. RADELEFF<sup>1</sup>). Auch KNIPPLING<sup>2</sup> ist der Ansicht, dass Toxaphen für junge Kälber nicht unbedenklich ist. Speziell empfindlich für Toxaphen sind von den Säugetieren Hunde und Katzen (LINK<sup>3</sup>), von den niederen Wirbeltieren die Fische, für welche Toxaphen noch giftiger ist als Rotenon. Ausserdem schädigt Toxaphen das Plankton (TARZWELL<sup>4</sup>). Bezüglich seiner akuten oralen Toxizität reiht sich Toxaphen unter die giftigsten von den im Handel befindlichen Insektiziden auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe ein. Die orale D.L.<sub>50</sub> schwankt von 15–375 mg/kg und hängt von der Tierart und der verwendeten Formulierung ab (Council on Pharmacy and Chemistry<sup>5</sup>). LEHMAN<sup>6</sup> gibt für Toxaphen eine orale D.L.<sub>50</sub> von 69 mg/kg für die Ratte an. Für eine Anwendung im Haushalt kommt Toxaphen nicht in Betracht, da die Spritzmittel nicht als harmlos genug betrachtet werden.

Als wichtigste Applikationsgebiete von Toxaphen sind die Baumwollkultur, die veterinär-medizinische Entomologie und die Heuschreckenbekämpfung zu nennen.

In neuerer Zeit ist eine ganze Anzahl weiterer, sehr interessanter Insektizide entwickelt worden, die, wie Toxaphen, ebenfalls als Terpenabkömmlinge aufgefasst werden können und die sogenannte «Chlordangruppe» bilden, der neben Chlordan noch Heptachlor, Aldrin, Dieldrin, Endrin und Isodrin angehören.

Mit dem Namen «technical Chlordan» (US. Dep. Agric.<sup>7</sup>) oder «Chlordan» (Amer. Chem. Soc.), früher «Compound 1068» oder nur «1068» genannt, wird ein Insektizid bezeichnet, das als Wirksubstanz rund 60% 1,2,4,5,6,7,8,8-Octachlor-4,7-endomethylen-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroinden enthält, während der Rest (25–40%) aus verwandten Dicyclopentadien-Derivaten besteht. Das technische Produkt ist eine braune, viskose Flüssigkeit, die unter reduziertem Druck (2 mm Hg) bei 175°C siedet. Seine Flüchtigkeit liegt zwischen derjenigen der DDT-Wirksubstanz und HCH. Das chemisch reine Produkt besitzt einen Dampfdruck von  $1 \cdot 10^{-5}$  mm Hg bei 25°C. Der Chlorgehalt der reinen Substanz beträgt 69,22%.

Die Synthese von Chlordan ist in den auf den Namen JULIUS HYMAN lautenden Patenten beschrieben. Es wird aus Hexachlorcyclopentadien und Cyclopenta-

<sup>1</sup> W. MÄSSING, Nachr.-Bl. dtsh. Pflanzenschutzd., Braunschweig 1, 94 (1949).

<sup>1</sup> R. C. RADELEFF, R. W. WELLS und R. D. RADELEFF, J. Econ. Ent. 41, 642 (1948).

<sup>2</sup> E. F. KNIPPLING, Soap San. Chem. 26, Nr. 6, 130 (1950).

<sup>3</sup> R. P. LINK, J. Amer. Vet. Med. Ass. 119, 76 (1951).

<sup>4</sup> C. M. TARZWELL, U. S. Pub. Health Serv. Repts. 65, 231 (1950).

<sup>5</sup> Council on Pharmacy and Chemistry, J. Amer. Med. Ass. 149, 1135 (1952).

<sup>6</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. 15, 122 (1951).

<sup>7</sup> R. C. ROARK, U.S. Dep. Agric., B.E.P.Q. Publ. E-817 (1951).

<sup>2</sup> H. MAERKS, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 56, 385 (1949).

<sup>2</sup> K. A. LORD, Ann. Appl. Biol. 37, 105 (1950).

<sup>3</sup> R. D. RADELEFF und R. C. BUSHLAND, J. Econ. Ent. 43, 358 (1950).

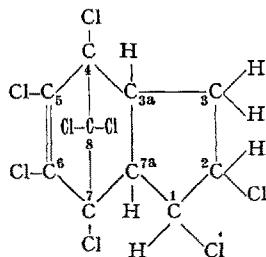
<sup>4</sup> W. EICHLER, Pharmazie 5, 467 (1950).

<sup>5</sup> R. C. ROARK, U.S. Dep. Agric., B.E.P.Q. Publ. E-802 (1950).

<sup>6</sup> R. C. ROARK, U.S. Dep. Agric., B.E.P.Q. Publ. E-802 (1950).

<sup>7</sup> R. C. ROARK, U.S. Dep. Agric., B.E.P.Q. Publ. E-817 (1951).

dien aufgebaut, wobei ein Diels-Alder-Additionsprodukt  $C_{10}H_6Cl_6$  entsteht, das in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit Chlorgas behandelt wird. Das auf diese Weise entstandene Chlordan von der Summenformel  $C_{10}H_6Cl_8$  weist folgende Struktur auf:



Das Octachlorendomethylenhexahydroinden kommt in zwei Strukturisomeren, der cis- und trans-Form, vor, welche  $\alpha$ -Chlordan und  $\beta$ -Chlordan genannt werden. Diese Isomeren können voneinander oder von den übrigen Bestandteilen des technischen Chlordans durch Destillation nicht getrennt werden. Durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd war es jedoch möglich, diese beiden Isomeren voneinander zu trennen, wobei ausserdem zwei Derivate des Tetrahydroindens (Hexachlor und Heptachlor genannt) erhalten wurden, die weiße Kristalle bilden. Ausserdem konnte noch eine weitere Substanz, Trichlor-237 bezeichnet, in Form weißer Kristalle isoliert werden.

Folgende Bestandteile des technischen Chlordans sind also bis heute bekannt:

- cis-2,3,4,5,6,7,8,8-Octachlor-2,3,3a,4,4,7,7a-hexahydro-4,7-endomethyleninden ( $\alpha$ -Chlordan); Smp. 102–104°C.
- trans-2,3,4,5,6,7,8,8-Octachlor-2,3,3a,4,4,7,7a-hexahydro-4,7-endomethyleninden ( $\beta$ -Chlordan); Smp. 104–106°C.
- 1 oder 3a,4,5,6,7,8,8-Heptachlor-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethyleninden (Heptachlor); Smp. 92–94°C.
- 4,5,6,7,8,8-Hexachlor-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethyleninden (Hexachlor oder Compound 237); Smp. 154°C mit Zersetzung.
- 1 oder 3a,2,3,4,5,6,7,8,8-Enneachlor-2,3,3a,4,4,7,7a-hexahydro-4,7-endomethyleninden (Trichlor-237, auch Nonachlor genannt); Smp. 122–123°C.

Davon ist Heptachlor bezüglich der insektiziden Eigenschaften ungefähr 4–5mal wirksamer als technisches Chlordan. Technisches Chlordan ist in Wasser unlöslich, gut löslich dagegen in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel aliphatischen, aromatischen und chlorierten Kohlenwasserstoffen, sowie in Ketonen, Estern und Äthern. Mit geruchlosem Kerosen ist es in jedem Verhältnis mischbar. In Gegenwart von Alkalien zersetzt sich Chlordan unter HCl-Abspaltung, wobei unwirksame Substanzen gebildet werden. Diese Eigen-

schaft hat nicht nur eine grosse praktische Bedeutung wegen Applikations- und Formulierungsfragen, sondern besitzt auch im Hinblick auf das Problem des Wirkungsmechanismus ein gewisses Interesse. So hat MARTIN<sup>1</sup> seine von ihm und WAIN 1944 aufgestellte Theorie über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans später auch auf weitere chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Chlordan, ausgedehnt. CRISTOL<sup>2</sup> prüfte die Hypothese von MARTIN, dass die insektizide Wirksamkeit dieser Verbindungen auf einer HCl-Abspaltung am Angriffspunkt beruhe, nach. Er untersuchte die insektizide Wirkung verschiedener Komponenten des technischen Chlordans, so des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlordans, des Heptachlors und des Nonachlors, gegen Stubenfliegen und bestimmte mittels äthanolischer 0,04 n-NaOH-Lösung deren HCl-Abspaltungsvermögen. Dabei stellte er fest, dass  $\beta$ -Chlordan und Nonachlor viel rascher reagierten als Heptachlor, das die stärkste insektizide Wirksamkeit zeigte. Zwischen der HCl-Abspaltung mit Alkali und der insektiziden Wirksamkeit besteht also auch bei diesen Verbindungen keine Gesetzmässigkeit.

Die erste Arbeit, speziell über die insektiziden Eigenschaften von Chlordan, stammt von KEARNS, INGLE und METCALF aus dem Jahre 1945<sup>3</sup>. RIEM-SCHNEIDER und KÜHNL<sup>4</sup> publizierten 1948 eine Arbeit, worin sie behaupten, dass sie auf der Suche nach einem Kontaktinsektizid, ausgehend vom Cantharidin, einem natürlich vorkommenden Kontaktinsektizid und spezifischen Anlockungsmittel für einige Insektenarten, zu einem mit M 410 bezeichneten Wirkstoff gelangt seien, der hervorragende insektizide Eigenschaften aufweise. Die Struktur dieses M 410-Wirkstoffes, ein Octachlorderivat des Endomethylentetrahydrohydrindens, ist mit derjenigen von Chlordan identisch, doch geben RIEM-SCHNEIDER und KÜHNL keine Einzelheiten bezüglich Synthese oder insektizider Wirkung bekannt.

Chlordan weist sowohl als Kontaktgift als auch als Frassgift und in der Gasphase eine gute Wirksamkeit gegen eine grosse Zahl von Insekten auf, wobei es jedoch entsprechend seiner grösseren Flüchtigkeit keine so gute Dauerwirkung wie Dichlordiphenyltrichloräthan besitzt. Während einiger Zeit wurde Chlordan speziell zur Bekämpfung der sogenannten Hygiene- und Haushaltschädlinge verwendet, zu denen Läuse, Flöhe, Wanzen, Ameisen, Schaben und Silberfischchen gerechnet werden. Auch die Bekämpfung der Ektoparasiten an Vieh war ein wichtiges Applikationsgebiet von Chlordan. Als jedoch die Resultate der sich naturgemäß über eine lange Zeitspanne erstreckenden chronischen Toxizitätsversuche vorlagen, wurde in den USA die Verwendung von Chlordan im Haushalt ein-

<sup>1</sup> H. MARTIN, J. Soc. Chem. Ind. 65, 402 (1946).

<sup>2</sup> S. J. CRISTOL, Advances in Chemistry [1], 184 (1950).

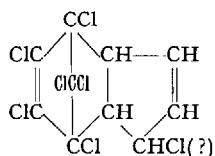
<sup>3</sup> C. W. KEARNS, L. INGLE und R. L. METCALF, J. Econ. Ent. 38, 661 (1945).

<sup>4</sup> R. RIEM-SCHNEIDER und A. KÜHNL, Pharmazie 3, 115 (1948).

geschränkt<sup>1</sup>. Auch als Bodendesinfektionsmittel ist es heute weitgehend durch Aldrin ersetzt. Während die akute Toxizität von Chlordan ungefähr derjenigen der DDT-Wirksubstanz entspricht – LEHMAN<sup>2</sup> gibt für technisches Chlordan eine orale D.L.<sub>50</sub> von 457 mg/kg an der Ratte an; der entsprechende, von STOHLMAN, THORP und SMITH<sup>3</sup> mitgeteilte Wert lautet 200–250 mg/kg –, ist dieses Produkt bezüglich seiner chronischen Toxizität als eines der gefährlichsten Insektizide aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe anzusehen (FITZHUGH, NELSON<sup>4</sup>; LEMMON und PIERCE<sup>5</sup>).

In Italien, der Schweiz und andern Ländern erlangte Chlordan vorübergehend eine gewisse Bedeutung bei der Bekämpfung von Fliegen, die gegenüber der DDT-Wirksubstanz resistent geworden waren (MOSNA<sup>6</sup>). Wurden auch anfangs sehr gute Resultate mit Chlordan erzielt, so änderte sich jedoch bereits nach 2 Jahren das Bild vollständig, indem die Fliegen nun auch gegenüber diesem Insektizid eine ausgeprägte Resistenz zeigten (MOSNA<sup>7</sup>; ALESSANDRO, MARIANI und GAGLIANI<sup>8</sup>).

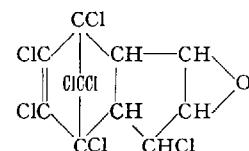
Wie oben ausgeführt wurde, ist die als *Heptachlor* bezeichnete Verbindung 1 oder 3a,4,5,6,7,8,8-Heptachlor-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethylen-inden ( $C_{10}H_5Cl_7$ )



ein Bestandteil des technischen Chlordan, wie MARCH<sup>9</sup> mit Hilfe chromatographischer Adsorptionsverfahren nachweisen konnte. Dieses Insektizid wird jetzt in reiner Form grosstechnisch hergestellt (MARCH<sup>9</sup>). Gereinigtes Heptachlor ist eine weisse kristalline Substanz vom Smp. 95–96°C. Gegenüber der Einwirkung von Alkalien ist Heptachlor stabiler als Chlordan oder Dichlordiphenyltrichloräthan. In organischen Lösungsmitteln (Äthylalkohol, Kerosen, Polymethylnaphthalin, Xylol, o-Dichlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff) ist Heptachlor besser löslich als Dichlordiphenyltrichloräthan. In Wasser ist Heptachlor unlöslich. Obwohl Heptachlor gegen eine ganze Anzahl von Insekten wirksam ist, scheint sich die Baumwollkultur als das wichtigste Applikationsgebiet für dieses Insektizid herauszukristallisieren; Heptachlor ist denn auch in den

USA gegen eine ganze Anzahl von Baumwollsäädlingen bewilligt worden, wobei es sich speziell gegen den mexikanischen Baumwollkapselkäfer (*Anthonomus grandis*) als wirksam erwies<sup>1</sup>. Über weitere insektizide Eigenschaften orientiert eine zusammenfassende Darstellung von ROGOFF und METCALF<sup>2</sup>. Trotzdem die Entwicklung dieses Insektizids neueren Datums ist, scheint seine Toxikologie bereits ziemlich gut abgeklärt zu sein. So gab FITZHUGH an den Food and Drug Hearings on Insecticide Tolerances folgende akute orale D.L.<sub>50</sub>-Werte für Heptachlor an: Ratte 135 mg/kg, Meerschweinchen 116 mg/kg, Maus 68 mg/kg. LEHMAN<sup>3</sup> gibt einen oralen D.L.<sub>50</sub>-Wert von 90 mg/kg an der Ratte an.

Vom physiologisch-chemischen Standpunkt aus ist die Tatsache äußerst interessant, dass beim oxydativen Abbau des Heptachlors im Warmblüterorganismus ein Epoxyd gebildet wird,



womit eine ganz neue, bisher unbekannte Art der biologischen Oxydation nachgewiesen werden konnte. Vielleicht kommt diesem Befund grössere Bedeutung zu, denn die Epoxydation könnte die lang gesuchte Erklärung für den Mechanismus der Hydroxylierung sein, die bekanntlich eine der wichtigsten biochemischen und pharmakologischen Stoffwechselreaktionen ist. Nach der von DAVIDOW und RADOMSKI<sup>4</sup> aufgestellten Epoxydationstheorie würde der Abbau über folgende Stufen verlaufen: 1. Die Kohlenwasserstoffverbindung wird an der reaktiven Doppelbindung oxydiert, wobei ein Epoxyd gebildet wird. 2. Das Epoxyd wird zu einem Diol hydrolysiert. 3. Das Diol spaltet ein Mol H<sub>2</sub>O ab und bildet ein Phenol. Danach wäre also Heptachlorepoxyd ein intermediäres Stoffwechselprodukt beim Abbau von Heptachlor zu einem Diol oder einem Phenol.

Die in den Laboratorien von Julius Hyman & Co. in den USA 1948 entwickelten, zuerst als *Compound 118* bzw. *Compound 497* bezeichneten Insektizide werden genau wie Chlordan nach der Dien-Synthese dargestellt und erhielten später in Anlehnung an die Entdecker dieser Synthese, die Nobelpreisträger DIELS und ALDER, die Namen (common names) *Aldrin* bzw. *Dieldrin*.

*Aldrin* hat die Summenformel C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>6</sub> und ist chemisch 1, 2, 3, 4, 10, 10-Hexachlor-1, 4, 4a, 5, 8, 8a-

<sup>1</sup> Chemical Week 69, Nr. 13, 35 (1951).

<sup>2</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. 15, 122 (1951).

<sup>3</sup> E. F. STOHLMAN, W. T. S. THORP und M. I. SMITH, Arch. Ind. Hyg. Occupat. Med. 1, 13 (1950).

<sup>4</sup> O. G. FITZHUGH und A. A. NELSON, Fed. Proc. 10, 205 (1951).

<sup>5</sup> G. B. LEMMON und W. F. PIERCE, J. Amer. Med. Ass. 149, 1314 (1952).

<sup>6</sup> E. MOSNA, Riv. Parassitol. 10, 31 (1949).

<sup>7</sup> E. MOSNA, Rendic. Ist. Sup. Sanità 14, 563 (1951).

<sup>8</sup> G. ALESSANDRO, M. MARIANI und M. GAGLIANI, Riv. Parassitol. 13, 169 (1952).

<sup>9</sup> R. B. MARCH, J. Econ. Ent. 45, 452 (1952).

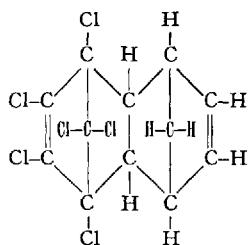
<sup>1</sup> Agri. Chem. 7, Nr. 9, 35 (1952).

<sup>2</sup> W. M. ROGOFF und R. L. METCALF, J. Econ. Ent. 44, 910 (1951).

<sup>3</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. 15, 122 (1951).

<sup>4</sup> B. DAVIDOW und J. L. RADOMSKI, J. Pharm. Exper. Therap. 107, 259 (1953).

hexahydro-1, 4, 5, 8-diendomethylenaphthalin von folgender Struktur:



Das chemisch reine Produkt ist eine weisse kristalline Substanz vom Smp. 104–104,5°C. In Wasser ist die Substanz unlöslich, gut löslich dagegen in den meisten organischen Lösungsmitteln. Das als Insektizid verwendete Produkt enthält mindestens 95% obiger Verbindung. Im Gegensatz zu den meisten andern Insektiziden auf Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe ist Aldrin alkalistabil, und zwar sowohl in wässrigem als auch in alkoholischem Medium, und widersteht auch – wenigstens unter den Bedingungen, wie sie in der Praxis angetroffen werden – der Einwirkung von Säuren und Metallhalogeniden. Diese Eigenschaft ist nicht nur für die Applikation wichtig, sondern ihr kommt auch eine gewisse Bedeutung im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus zu. So kommen MARTIN und WAIN<sup>1</sup> auf Grund ihrer diesbezüglichen Untersuchungen zum Schluss, dass die von ihnen aufgestellte Theorie, wonach die insektizide Wirkung chlorierter Kohlenwasserstoffe auf einer HCl-Abspaltung beruhe, für Aldrin und andere Insektizide aus dieser Gruppe nicht zutreffe.

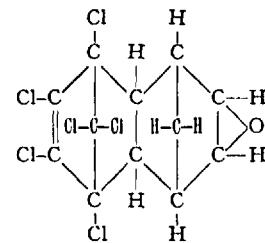
Beim Aldrin wird die Doppelbindung im nicht-halogenierten Ring leicht von Oxydationsmitteln angegriffen. So wird durch Oxydation mit Persäuren 6,7-Epoxy-6,7-dihydroaldrin erhalten (LIDOV, BLUESTONE, SOLOWAY und KEARNS<sup>2</sup>), eine Verbindung, die jetzt unter dem Namen Dieldrin als Insektizid Anwendung findet.

Aldrin ist toxikologisch nicht ganz unbedenklich, da es von der Haut resorbiert wird (<sup>3</sup>; BARNES<sup>4</sup>). Nach LEHMAN<sup>5</sup> beträgt die akute orale D.L.<sub>50</sub> von Aldrin an der Ratte 67 mg/kg; BARNES gibt einen entsprechenden Wert von 40 mg/kg an.

Obgleich Aldrin gegen eine Vielzahl von Insekten wirksam ist (KEARNS, WEINMAN und DECKER<sup>6</sup>), wird es heute fast ausschliesslich zur Bekämpfung von Heuschrecken (WEINMAN und DECKER<sup>7</sup>) und Wurzelschäd-

lingen (TIEDJENS<sup>1</sup>) verwendet. Als Bodeninsektizid kann Aldrin zusammen mit Düngemitteln in den Boden gebracht werden, was applikatorisch einen grossen Vorteil darstellt.

Wohl die grösste Bedeutung von allen Insektiziden aus der Chlordangruppe besitzt heute *Dieldrin*, bei dem es sich chemisch um 1,2,3,4,10,10-Hexachlor-6,7-epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4,5,8-diendomethylenaphthalin von folgender Struktur handelt:



Von seinen physikalischen Eigenschaften sei erwähnt, dass die Reinsubstanz weisse Kristalle bildet, die bei 175–176°C schmelzen, und genau wie Aldrin wasserunlöslich ist und sich auch in den meisten aliphatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Mineralölen, nur schlecht löst; etwas besser ist die Löslichkeit in den gebräuchlichen aromatischen KW-Lösungsmitteln. Gegenüber Alkalien und schwachen Mineralsäuren ist Dieldrin sehr beständig, was mit ein Grund für seine Dauerwirkung ist. Mit starken Mineralsäuren reagiert jedoch Dieldrin. Das technische Produkt enthält mindestens 85% obiger Verbindung

Toxikologisch gehört Dieldrin der gleichen Grössenordnung an wie Aldrin; nach BARNES<sup>2</sup> beträgt die akute orale D.L.<sub>50</sub> an der Ratte 50 mg/kg, während LEHMAN<sup>3</sup> hiefür einen Wert von 87 mg/kg angibt. Bezuglich der kutanen Toxizität führt BARNES aus, dass Dieldrin sowohl in Lösung als auch in Form eines trockenen Puders leicht durch die Haut von Ratten eindringt.

Dank seinem relativ breiten Wirkungsspektrum und seiner guten Dauerwirkung hat Dieldrin in verschiedene Applikationsgebiete Eingang gefunden, doch ist es heute noch verfrüht, ein Urteil über seinen Platz im «Schädlingsbekämpfungsmittelschatz» abzugeben. Als hauptsächlichste Applikationsgebiete scheinen die Baumwollkultur, der Feld- und Gemüsebau sowie die Hygiene in Frage zu kommen. Von den Baumwollsäädlingen lässt sich der boll weevil (*Anthonomus grandis*) besonders gut mit Dieldrin bekämpfen (<sup>4</sup>; GAINES, DEAN und WIPPRECHT<sup>5</sup>). Im Feld- und Gemüsebau zeigte Dieldrin in Versuchen und in der Praxis eine

<sup>1</sup> H. MARTIN und R. L. WAIN, Nature 163, 918 (1949).

<sup>2</sup> R. E. LIDOV, H. BLUESTONE, S. B. SOLOWAY und C. W. KEARNS, Advances in Chemistry [1], 175, (1950).

<sup>3</sup> Agri. Chem. 5, Nr. 9, 51 (1950).

<sup>4</sup> J. M. BARNES, *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man* (World Health Organization, Geneva 1953).

<sup>5</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. 15, 122 (1951).

<sup>6</sup> C. W. KEARNS, C. J. WEINMAN und G. C. DECKER, J. Econ. Ent. 42, 127 (1949).

<sup>7</sup> C. J. WEINMAN und G. C. DECKER, J. Econ. Ent. 42, 135 (1949); 44, 597 (1951).

<sup>1</sup> V. A. TIEDJENS, Agri. Chem. 7, Nr. 3, 45 (1952).

<sup>2</sup> J. M. BARNES, *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man* (World Health Organization, Geneva 1953).

<sup>3</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. 15, 122 (1951).

<sup>4</sup> Agri. Chem. 5, Nr. 1, 25 (1950).

<sup>5</sup> J. C. GAINES, H. A. DEAN und R. WIPPRECHT, J. Econ. Ent. 44, 367 (1951).

sehr gute Wirkung gegen Drahtwürmer, gegen die es in Form eines insektiziden Saatbeizmittels angewendet werden kann (LANGE, CARLSON und LEACH<sup>1</sup>), gegen die Kohlfliege (*Hylemyia brassicae*) (EIDE<sup>2</sup>) sowie gegen den Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata*) und dessen Larve (HORBER<sup>3</sup>). Da Dieldrin jedoch andere wichtige Kartoffelschädlinge, wie zum Beispiel Blattläuse und Zikaden, nicht erfasst, konnte es sich in Ländern, wo diese von Bedeutung sind, im Kartoffelbau gegenüber den DDT-Präparaten nicht durchsetzen.

Eine grosse Rolle spielte Dieldrin während einiger Zeit bei der Bekämpfung resisternter Fliegen, das heisst solcher Fliegenstämme, die gegenüber Dichlordiphenyltrichloräthan und anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen resistent geworden waren, jedoch auf Dieldrin anfänglich sehr gut ansprachen. Interessanterweise wurde jedoch sowohl in den USA als auch in der Schweiz und in anderen Ländern die Beobachtung gemacht, dass die resistenten Fliegen nicht nur in überraschend kurzer Zeit auch gegen dieses Insektizid unempfindlich wurden, sondern dass Dieldrin offenbar einer der stärksten Resistenzbildner unter den chlorierten Kohlenwasserstoffen ist. So konnte KOCHER in den Geigy-Laboratorien bei normal sensiblen Fliegen mit Dieldrin bereits nach 4 Generationen einen hohen Resistenzgrad erzielen, der sich nachher auch gegen eine ganze Anzahl weiterer Insektizide auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe äusserte. Dieser Laborbefund wurde durch die Praxis in drastischer Weise bestätigt, indem es zum Beispiel in der Schweiz nach Anwendung von Dieldrinpräparaten in einigen Gegenen, wie im Wallis, nach relativ kurzer Zeit nicht mehr möglich war, die Fliegen mit Insektiziden auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe zu bekämpfen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in den USA gemacht (HANSENS<sup>4</sup>; GOODWIN und SCHWARDT<sup>5</sup>). BRUCE<sup>6</sup> konnte im Labor mit Dieldrin bei einem Fliegenstamm den bis jetzt höchsten je beobachteten Resistenzgrad gegenüber einem Insektizid erzielen. Angesichts dieser Eigenschaft des Dieldrins können die Bestrebungen, Dieldrinpräparate jetzt auch zur Bekämpfung der Malariaüberträger, der Anophelen, einzusetzen, wie aus neueren Publikationen von DAVIDSON<sup>7</sup> und DAVIDSON, BURNETT<sup>8</sup> entnommen werden kann, nur mit grösster Besorgnis verfolgt werden. Sollte nämlich die Anwendung von Dieldrin nicht nur bei Fliegen, sondern auch bei andern Dipteren, wie den Anophelen, zu ra-

scher Resistenzausbildung polyvalenter Natur führen, so könnte dies für die Bekämpfung der Malaria die allerschwersten Konsequenzen haben.

In neuerer Zeit sind in den Laboratorien der Julius Hyman & Company zwei weitere Insektizide, Endrin (Compound 269) und Isodrin (Compound 711) entwickelt worden, bei denen es sich um Stereoisomere des Dieldrins bzw. Aldrins handelt. Die Toxizitätsdaten dieser beiden Produkte bewegen sich im Grössenbereich des Parathions; an der Ratte beträgt die akute orale D.L.<sub>50</sub> des Endrins 10–12 mg/kg, jene des Isodrins 12–17 mg/kg. Über ihre insektiziden Eigenschaften ist noch wenig bekannt, da hierüber erst spärliche Angaben in der Literatur erschienen sind. Endrin wurde bisher vor allem in der Baumwollkultur eingehend geprüft, wo es sich nach CALHOUN und DUNNAN<sup>1</sup> gegen den Kapselkäfer (*Anthonomus grandis*) und gegen den Kapselwurm (*Heliothis armigera*) als wirksam erweisen soll. Ferner stellte MITCHENER<sup>2</sup> in Versuchen fest, dass Endrin und Isodrin eine gute Wirkung gegen Larven und Puppen von *Aedes dorsalis*, den Überträger des Gelbfiebers, besitzen. In Vergleichsversuchen gegen normal sensible Stubenfliegen erwiesen sich Endrin und Isodrin bezüglich der Mortalitätswirkung dem Aldrin als unterlegen (GERSDORFF, MITLIN und NELSON<sup>3</sup>).

Vor kurzem wurde von der Goodrich Chemical Company unter dem Namen «Strobane» ein neues Insektizid herausgebracht, bei dem es sich chemisch um ein chloriertes Terpen handeln soll, dessen genaue Struktur jedoch noch nicht bekanntgegeben wurde. Die ersten toxikologischen Untersuchungen zeigen, dass die Substanz sowohl akut wie chronisch als relativ ungefährlich betrachtet werden kann. Die akute orale D.L.<sub>50</sub> wurde an der Ratte zu 200 mg/kg, am Meerschweinchen zu 250 mg/kg bestimmt (H. A. SHELANSKI und M. V. SHELANSKI<sup>4</sup>). Über die ersten Laborversuche mit «Strobane» gegen einige Haushaltschädlinge orientiert eine Publikation von KENT, HAZARD und THOMPSON<sup>5</sup>, doch kann man sich auf Grund der darin mitgeteilten Resultate kein Urteil über die insektiziden Eigenschaften des neuen Produkts bilden.

Die Erfahrungen, die in den letzten Jahren in aller Welt bei der Fliegenbekämpfung mit Kontaktinsektiziden aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe gemacht wurden, haben gezeigt, dass alle Mittel nach längerer oder kürzerer Zeit bei den Fliegen eine Resistenzausbildung bewirken, deren Überwindung heute zu einem der grössten Probleme der Schädlingsbekämpfung geworden ist. Das Problem der Insektizid-

<sup>1</sup> W. H. LANGE, E. C. CARLSON und L. D. LEACH, J. Econ. Ent. 42, 942 (1949).

<sup>2</sup> P. M. EIDE, J. Econ. Ent. 43, 899 (1950).

<sup>3</sup> E. HORBER, Landwirtschaftl. Jb. Schweiz 65, 522 (1951).

<sup>4</sup> E. J. HANSENS, J. Econ. Ent. 46, 246 (1953).

<sup>5</sup> W. J. GOODWIN und H. H. SCHWARDT, J. Econ. Ent. 46, 299 (1953).

<sup>6</sup> W. N. BRUCE, Proceedings Sixth Annual Meeting North Central States Branch American Association of Economic Entomologists, (Toledo 1951) S. 18.

<sup>7</sup> G. DAVIDSON, Nature 170, 702 (1952).

<sup>8</sup> G. DAVIDSON und G. F. BURNETT, Nature 170, 893 (1952).

<sup>1</sup> S. L. CALHOUN und E. D. DUNNAN, J. Econ. Ent. 46, 170 (1953).

<sup>2</sup> A. V. MITCHENER, J. Econ. Ent. 46, 164 (1953).

<sup>3</sup> W. A. GERSDORF, N. MITLIN und R. H. NELSON, U.S. Dep. Agric. Bur. Ent. Plant Quar. E-843 (1952).

<sup>4</sup> H. A. SHELANSKI und M. V. SHELANSKI, Soap San. Chem. 29, Nr. 7, 129 (1953).

<sup>5</sup> D. L. KENT, F. D. HAZARD und F. THOMPSON, Soap San. Chem. 29, Nr. 6, 157 (1953).

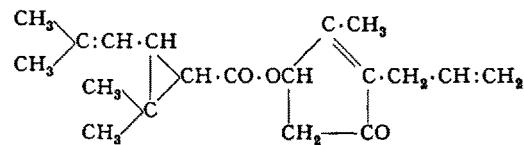
resistenz wird zur Zeit in der ganzen Welt von vielen Arbeitsgruppen intensiv bearbeitet, wovon eine grosse Zahl von Publikationen zeugt, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht eingetreten werden kann. Wer sich eingehender dafür interessiert, sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von HARRISON<sup>1</sup> und SPINDLER und BUXTORF<sup>2</sup> verwiesen.

### Synthetische Pyrethrine

Wir haben weiter oben bei der Behandlung des Pyrethrums schon darauf hingewiesen, welchem enormen Interesse die wissenschaftliche Bearbeitung dieses Insektizids in den USA als dem Hauptabnehmerland begegnete und wie intensiv an der Erforschung der Konstitution des Pyrethrums gearbeitet wurde, in der Hoffnung, dass es nach Aufklärung der Struktur möglich wäre, die wirksamen Prinzipien der Pyrethrumblüten auf rein synthetischem Wege darzustellen. Diese Arbeiten wurden auch nach dem Aufkommen der DDT-Präparate und der neueren Insektizide fortgesetzt und führten im Jahre 1949 zu einem Teilerfolg, als es SCHECHTER, LAFORGE und GREEN, drei Wissenschaftlern des U.S. Dep. of Agriculture, gelang, ein synthetisches Pyrethrin mit einer den natürlichen Pyrethrinen gleichwertigen Wirkung gegen Fliegen herzustellen, das in der Folge unter der Bezeichnung *Allethrin* in die Praxis eingeführt wurde. Der Name «Allethrin» wurde 1950 gewählt, um der Verwirrung in der Namengebung, die mit dem Erscheinen des neuen Insektizids in der Literatur einsetzte, ein Ende zu bereiten, wurden doch anfänglich für dieses Produkt alle möglichen Bezeichnungen, wie «pyrethrumähnlicher Ester», «sogenanntes synthetisches Pyrethrum», «Allyl-Homologes von Cinerin I» usw., gebraucht.

Wie bereits erwähnt, haben LAFORGE und BARTHEL<sup>3</sup> den Nachweis erbracht, dass ausser Pyrethrin I und Pyrethrin II als wirksame Bestandteile noch Cinerin I und Cinerin II in den Pyrethrumblüten enthalten sind. Im Jahre 1948 machten sich SCHECHTER, GREEN und LAFORGE an die Aufgabe, das Cinerin I, das eine einfachere Struktur und grössere Stabilität besitzt als die andern Komponenten, synthetisch herzustellen. Da vorher von englischer Seite (CAMPBELL und HARPER<sup>4</sup>) eine verbesserte Synthese der Chrysanthemummonocarbonsäure ausgearbeitet worden war, konnten die Arbeiten auf die Darstellung von Cinerolon, den alkoholischen Bestandteil von Cinerin I, beschränkt werden. Es gelang in der Folge SCHECHTER, GREEN und

LAFORGE<sup>1</sup>, das Allyl-Homologe von Cinerolon zu synthetisieren und daraus den Chrysanthemumsäureester herzustellen, der eine Allyl-an Stelle der Butenylseitenkette des natürlichen Cinerin I trägt<sup>2</sup> (daher der Name «Allethrin»). Demnach ist Allethrin der d,1-2-Allyl-4-oxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on-Ester der d,1-cis-trans-Chrysanthemummonocarbonsäure von der Summenformel  $C_{19}H_{26}O_3$ ; seine Struktur ist folgende:



Die Synthese von Allethrin verläuft über 13 Stufen, wovon 6 Stufen zur Herstellung von Allethrolon, 6 weitere zur Synthese der Chrysanthemummonocarbonsäure und die Endstufe zur Veresterung dieser Zwischenprodukte notwendig sind. Für die Einzelheiten der Synthese und die einschlägige Literatur sei auf ein Sammelreferat von ROARK<sup>5</sup> verwiesen. Allethrin ist in Wasser unlöslich, lässt sich aber gut mit Mineralöl mischen. Bezuglich der chemischen Eigenschaften verhält sich Allethrin ähnlich wie die Pyrethrine; dank seiner stabileren Seitenkette ist es jedoch beständiger als diese.

Auch in toxikologischer Hinsicht entspricht Allethrin den Pyrethrinen (AMBROSE und ROBBINS<sup>6</sup>; CARPENTER, WEIL, POZZANI und SMITH<sup>5</sup>). LEHMAN<sup>6</sup> gibt als akute orale D.L.<sub>50</sub> einen Wert von 680 mg/kg an. Hinsichtlich der chronischen Toxizität ist Allethrin ebenso harmlos wie die Pyrethrine.

Die eingehende biologische Prüfung des Allethrins und die mehrjährigen praktischen Erfahrungen, die mit den Allethrinpräparaten gemacht wurden, haben gezeigt, dass dieses «synthetische Pyrethrum» kein vollwertiger Ersatz für das Naturprodukt ist. So kann den zahlreichen Publikationen, in denen über Vergleichsversuche mit Allethrin und den Pyrethrinen berichtet wird, entnommen werden, dass das synthetische Produkt nur in der Wirkung gegen Fliegen den natürlichen Pyrethrinen gleichwertig ist, hingegen auf Schaben und andere Insekten bedeutend schwächer wirkt als die Pyrethrine (MOORE<sup>7</sup>). Auch in Kombination mit den gebräuchlichen Pyrethrumsynergisten konnte mit Allethrin im allgemeinen nicht die gleich gute Wirkung wie mit den entsprechenden Pyrethrin-

<sup>1</sup> M. S. SCHECHTER, N. GREEN und F. B. LAFORGE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1517, 3165 (1949).

<sup>2</sup> M. S. SCHECHTER, N. GREEN und F. B. LAFORGE, Agri. Chem. 4, Nr. 6, 57 (1949).

<sup>3</sup> R. C. ROARK, U.S. Dep. Agric. Bur. Ent. Plant Quarantine E-846 (1952).

<sup>4</sup> A. M. AMBROSE und D. J. ROBBINS, Fed. Proc. 10, 276 (1951).

<sup>5</sup> C. P. CARPENTER, C. S. WEIL, U. C. POZZANI und H. F. SMITH, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 2, 420 (1950).

<sup>6</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. 15, 122 (1951).

<sup>7</sup> J. B. MOORE, J. Econ. Ent. 43, 207 (1950).

<sup>1</sup> C. M. HARRISON, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 46, 255 (1952).

<sup>2</sup> M. SPINDLER und A. BUXTORF, Geigy-Forschungsarbeiten auf dem Gebiete der Schädlingsbekämpfung. 10 Jahre Geigy - Schädlingsbekämpfung (Basel 1953), nicht im Buchhandel.

<sup>3</sup> F. LAFORGE und W. BARTHEL, J. Org. Chem. 10, 106, 114, 222 (1945).

<sup>4</sup> I. G. M. CAMPBELL und S. H. HARPER, Chem. Soc. J. 283 (1945).

Synergist-Präparaten erzielt werden (JONES, SCHROEDER, INCHO<sup>1</sup>; GERSDORFF, NELSON und MITLIN<sup>2</sup>; INCHO und GREENBERG<sup>3</sup>). In neueren Untersuchungen konnten jedoch GERSDORFF, MITLIN und GERTLER<sup>4</sup> zeigen, dass gewisse N-substituierte Piperonylamide, welche die den meisten Pyrethrumsynergisten gemeinsame Methylendioxyphenylgruppe aufweisen, die Wirkung des Allethrins beträchtlich zu verbessern vermögen. Trotzdem Allethrin den natürlichen Pyrethrinen im allgemeinen in der Wirkung etwas unterlegen ist, vermochte es sich jedoch in den USA in der Praxis durchzusetzen und konnte die natürlichen Pyrethrin-präparate auf vielen Applikationsgebieten zurückdrängen, nicht zuletzt dank seinem niedrigeren Preis, der trotz der komplizierten Synthese unter demjenigen der natürlichen Pyrethrine liegt.

Nachdem GERSDORFF<sup>5</sup> als erster über die insektiziden Eigenschaften des Allethrins und weiterer synthetischer Pyrethrine berichtet hatte und nach der Bekanntgabe der Herstellungsmethode, setzte in den USA und in Japan eine intensive Bearbeitung dieser neuen Forschungsrichtung ein. Es wurden zahlreiche analoge Verbindungen hergestellt, von denen jedoch bis heute einzig das von MATSUI *et al.*<sup>6</sup> synthetisierte *Furethrin*, das an Stelle der Allylgruppe des Allethrins eine 2-Furfuryl-Seitenkette trägt, erfolgversprechend zu sein scheint, wie die biologischen Untersuchungen von GERSDORFF und MITLIN<sup>7</sup> zeigen.

### Organische Phosphorverbindungen

Als ausserordentlich fruchtbar für die Entwicklung neuer Insektizide erwies sich die Bearbeitung der organischen Phosphorverbindungen, eines früher wenig beachteten Grenzgebietes zwischen der anorganischen und organischen Chemie. Es sei an dieser Stelle vorweggenommen, dass das Gebiet der organischen Phosphorverbindungen sich nicht nur für den Pflanzenschutz als sehr aussichtsreich erwies, sondern auch die Aufmerksamkeit der Pharmakologen und Mediziner in starkem Masse auf sich zog. Wenn auch diese Arbeitsrichtung heute eng mit dem Namen SCHRADER verknüpft ist, so muss doch darauf hingewiesen werden, dass bereits gewisse Ansätze auf diesem Gebiet vorhanden waren, bevor sich SCHRADER 1934 mit seinen Mitarbeitern in den Bayer-Werken Leverkusen und Elberfeld an die Arbeit machte, aus einheimischen

Rohstoffen rein synthetische Produkte als Ersatz für die pflanzlichen Insektizide Nikotin, Rotenon und Pyrethrum aufzubauen, für deren Bezug Deutschland damals auf Importe angewiesen war.

So war durch WISSING in der deutschen Patentliteratur 1925 beschrieben worden, dass Trikresylphosphat eine insektizide Wirkung besitzt und zur Insektenvertilgung verwendet werden kann (DRP. 462688; ausgelegt 1928; Frdl. 16<sup>2</sup>; 2276). HARTZELL<sup>1</sup> konnte 1934 bei seinen histopathologischen Untersuchungen über die Wirkung von Insektiziden auf verschiedene Insektenarten bei Mehlikäferlarven (*Tenebrio molitor*), die durch Trikresylphosphat getötet worden waren, einen pathologischen Befund in den Ganglien des Zentralnervensystems erheben. Trikresylphosphat scheint sich jedoch als Insektizid nicht bewährt zu haben.

Von LOMMEL, MÜNZEL, HENTRICH und HARDTMANN von der IG. Farbenindustrie sind 1926 verschiedene Phosphorsäureester als Mottenschutzmittel zum Patent angemeldet worden (DRP. 480180; ausgelegt 1929; Frdl. 16<sup>2</sup>; 2236).

Die Dow Chemical Company hat 1935 in den USA Phosphorsäuretriarylester unter anderem als Holzschutzmittel mit fungiziden Eigenschaften unter Patentschutz gestellt (USP. 2071323; veröffentlicht 1937).

Dies war gewissermassen die Ausgangssituation für die Forschung auf dem Gebiete der organischen Phosphorverbindungen.

SCHRADER<sup>2</sup> hat in der Folge dieses Gebiet erfolgreich weiterbearbeitet und die Erkenntnisse, die bei der Erschliessung dieser neuen Stoffklasse gewonnen wurden, in einer schönen Monographie zusammengestellt, an die wir uns im folgenden bei der Behandlung der Materie in grossen Zügen halten wollen. Etwas gekürzte Darstellungen sind von SCHRADER in der Zeitschrift für angewandte Entomologie<sup>3</sup> und in den Höfchen-Briefen der Bayer-Pflanzenschutzabteilung<sup>4</sup> erschienen.

Im Verlaufe der Arbeiten über organische Phosphorverbindungen begann SCHRADER 1938 mit der Herstellung der Pyrophosphorsäure-tetraalkylester. Es sei bei dieser Gelegenheit erwähnt, dass von Du Pont de Nemours schon 1936 in den USA langketige aliphatische Ester von Thiophosphorsäuren unter anderem als Schädlingsbekämpfungsmittel patentiert worden sind (USP. 2063629). Von den vielen von SCHRADER hergestellten Pyrophosphorsäureestern stach vor allem der nach einem neuen Verfahren synthetisierte *Pyrophosphorsäure-tetraäthylester*

<sup>1</sup> H. A. JONES, H. O. SCHROEDER, H. H. INCHO, Soap San. Chem. 26, Nr. 8, 106 (1950).

<sup>2</sup> W. A. GERSDORFF, R. H. NELSON und N. MITLIN, J. Econ. Ent. 44, 921 (1951).

<sup>3</sup> H. H. INCHO und H. GREENBERG, J. Econ. Ent. 45, 794 (1952).

<sup>4</sup> W. A. GERSDORFF, N. MITLIN und S. I. GERTLER, U.S. Dep. Agri. Bur. Ent. Plant Quarantine E-848, 1952.

<sup>5</sup> W. A. GERSDORFF, J. Econ. Ent. 42, 532 (1949).

<sup>6</sup> M. MATSUI *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 74, 2181 (1951).

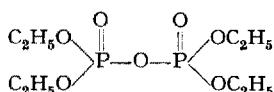
<sup>7</sup> W. A. GERSDORFF und N. MITLIN, J. Econ. Ent. 45, 849 (1952).

<sup>1</sup> A. HARTZELL, Contribut. Boyce Thompson Inst. 6, 211 (1934).

<sup>2</sup> G. SCHRADER, *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, 2. erweiterte Auflage. Monographien zu «Angewandte Chemie» und «Chemie-Ingenieur-Technik» Nr. 62 (1952).

<sup>3</sup> G. SCHRADER, Z. angew. Entomol. 33, 328 (1951).

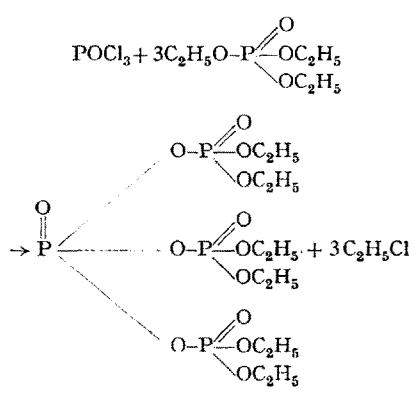
<sup>4</sup> G. SCHRADER, Höfchen-Briefe 5, 45 (1952).



durch seine sehr starke kontaktinsektizide Wirkung hervor. Dieser Ester ist vor SCHRADER von anderen Autoren wiederholt dargestellt und in der Literatur beschrieben worden, am eingehendsten wohl von NYLÉN<sup>1</sup>, ohne dass diese Autoren jedoch die insektiziden Eigenschaften des Esters erkannt hätten. Auf Grund der bereits 1938 festgestellten starken kontaktinsektiziden Eigenschaften des Pyrophosphorsäure-tetraäthylesters wurden umfangreiche chemische, pharmakologische, toxikologische und biologische Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse folgendermassen zusammengefasst werden können (etwas gekürzt nach SCHRADER): 1. Der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist ein Säureanhydrid und unterliegt als solches der hydrolytischen Spaltung. 2. Dieser Ester ist ein sehr starkes Gift für Warmblüter. Nach GROSS beträgt die letale Dosis an der weissen Maus subkutan 1 mg/kg. LEHMAN<sup>2</sup> gibt eine akute orale D.L.<sub>50</sub> von 1,2 mg/kg für die Ratte an. 3. Die Substanz zeigt bereits in einer wässrigen Verdünnung von 0,01 bis 0,001% sehr starke kontaktinsektizide Eigenschaften gegen Blattläuse, junge Raupen und Spinnmilben.

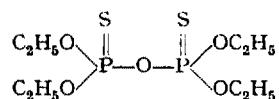
Allerdings müssen die hergestellten Spritzlösungen sofort appliziert werden, da die hydrolytische Spaltung des Esters so schnell einsetzt, dass nach 2 h nur noch die Hälfte der Anfangskonzentration vorhanden ist. Dieser Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist seither in der einschlägigen amerikanischen und englischen Literatur unter der Bezeichnung *TEPP* (*Tetraäthyl-pyrophosphat*) bekanntgeworden.

Zu einer weiteren sehr interessanten Körperklasse gelangte SCHRADER, als er die Möglichkeit der Umesterung von Triäthylphosphat mit Phosphoroxychlorid untersuchte. Es stellte sich heraus, dass 1 Molekül Phosphoroxychlorid unter den gewählten Bedingungen mit 3 Molen Triäthylphosphat in folgender Weise reagiert:



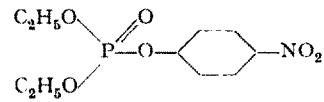
Unter der angeführten Strukturformel wurde die Herstellung dieser Verbindung 1942 veröffentlicht. Das neue Produkt besass eine sehr gute Wirkung gegen Blattläuse, Spinnmilben und Raupen; es wurde daher 1944 unter dem Namen «*Bladan*» als vollwertiger Ersatz für das Nikotin-Blattlausmittel «*Venetan*» in den Handel gebracht. Später konnten HALL und JACOBSON<sup>1</sup> in einer ausgezeichneten Arbeit zeigen, dass «*Bladan*» ein Gemisch von Verbindungen ist, dessen wirksamer Bestandteil der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist, der je nach der Herstellungsmethode in grösseren oder kleineren Mengen in dem mit «*Bladan*» bezeichneten Präparat vorhanden ist. In der Literatur wird heute ein technisches Gemisch, das bis zu 20% Pyrophosphorsäure-tetraäthylester enthält, als *Hexaäthyl-tetraphosphat (HETP)* bezeichnet, während Wirkstoffgemische, die über 40% Pyrophosphorsäure-tetraäthylester enthalten, die Bezeichnung *Tetraäthyl-pyrophosphat (TEPP)* erhalten haben. Genau wie der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist «*Bladan*» der Hydrolyse unterworfen. Dies hat Vorteile und Nachteile. Der Vorteil liegt auf toxikologischem Gebiet, da die mit HETP behandelten Pflanzen rasch entgiftet werden (an der weissen Maus wirken subkutan 2-3,5 mg/kg in wenigen Tagen tödlich; nach LEHMAN<sup>2</sup> beträgt die akute orale D.L.<sub>50</sub> an der Ratte 7 mg/kg). Als Nachteile sind zu betrachten: 1. Rasches Zersetzen der fertigen Spritzbrühe. 2. Mangelhafte Dauerwirkung. 3. Unverträglichkeit mit alkalisch reagierenden Pflanzenschutzmitteln (Kupferkalk; Bordeauxbrühe).

Auf der Suche nach wasser- und kalkbeständigen «Bladanen» gelangte SCHRADER zu dem als Ester 19 bezeichneten *Pyrothiophosphorsäure-tetraäthylester*,



der völlig beständig gegen Wasser und weitgehend beständig gegen Alkalien ist. Die Toxizität wurde an der Maus subkutan zu etwa 8 mg/kg bestimmt. In den im Jahre 1944 durchgeführten biologischen Untersuchungen liess der Ester 19 eine sehr gute Wirkung gegen Spinnmilben und auch gegen Mückenlarven erkennen. In Form der «Bladafum»-Dose wird der Ester 19 heute als Verräucherungsmittel zur Vernichtung der Roten Spinne in Gewächshäusern praktisch verwendet.

Die weitere Bearbeitung dieser Stoffklasse führte in der Folge zur Herstellung der Präparate «E 600» und «E 605». Das mit «E 600» bezeichnete Präparat,

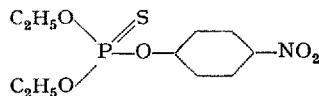


<sup>1</sup> P. NYLÉN, *Studien über organische Phosphorverbindungen.* Dissertation. Uppsala 1930.

<sup>1</sup> S. A. HALL und M. JACOBSON, Ind. Eng. Chem. 40, 694 (1948).  
<sup>2</sup> A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug. Officials US. 15, 122 (1951).

in der Folge von den Amerikanern *Para-oxon* genannt, war als Verbindung schon früher dargestellt und beschrieben worden (RAPP<sup>1</sup>; vgl. HOEFLAKE<sup>2</sup>). «E 600» wurde 1944 von KÜKENTHAL im Laboratorium und 1945 von ANDERSEN und UNTERSTENHÖFER in Freilandversuchen eingehend gegen saugende und fressende Insekten getestet, wobei es eine hervorragende Wirkung gegen fast alle bekannten Insekten zeigte. Nach dem Vorliegen der toxikologischen Unterlagen musste jedoch von einer Anwendung dieses Präparates als Pflanzenschutzmittel abgesehen werden. HECHT stellte nämlich fest, dass «E 600» durch die menschliche Haut dringt und für Warmblüter ausserordentlich toxisch ist (0,6–0,8 mg/kg wirken bei der Maus subkutan tödlich). Da «E 600» jedoch interessante pharmakologische Eigenschaften zeigte, wurde es von dieser Seite her intensiv weiterbearbeitet (vgl. WIRTH<sup>3</sup>). Es zeigte sich dabei, dass das «E 600» hinsichtlich seiner pharmakologischen Wirkung grosse Ähnlichkeit mit dem in der Augenheilkunde viel gebrauchten Physostigmin (Eserin) besitzt. Darauf wurde das «E 600» als Ersatz für Eserin in die klinische Prüfung gegeben, die zu so günstigen Resultaten führte, dass das Produkt «E 600» im Jahre 1948 unter dem Namen «Mintacol-Augentropfen» als pharmazeutisches Präparat in den Handel eingeführt werden konnte. Das Präparat wird bei beginnendem oder bereits entstandenem Glaukom gegeben, um den intraokularen Druck herabzusetzen.

Der dem «E 600» entsprechende Thiophosphorsäureester wurde von SCHRADER in der zweiten Hälfte des Jahres 1944 durch Umsetzen des Diäethylthiophosphorsäuremonochlorids mit p-Nitrophenol-Natrium hergestellt. Dieser mit «E 605» bezeichnete Ester



ist in reiner Form eine gelbliche Flüssigkeit, die bei +6°C kristallin erstarrt. Der Dampfdruck beträgt 0,0006 mm Hg bei 24°C. Der Siedepunkt von «E 605» liegt bei einem Druck von 0,6 mm Hg bei 157–162°C. Der errechnete Siedepunkt der Reinsubstanz beträgt 375°C bei 760 mm Hg. Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering, löslich ist «E 605» dagegen in den meisten organischen Lösungsmitteln, wenig löslich ist es in Petroläther.

Die von KÜKENTHAL im Herbst 1944 im biologischen Institut Leverkusen durchgeführte insektizide Prüfung und die später von UNTERSTENHÖFER auf dem Versuchsgut «Höfchen» der Farbenfabriken Bayer angestellten Freilandversuche liessen bald erkennen, dass im «E 605» ein Insektizid von ausserordentlich starker

Wirksamkeit und sehr breitem Wirkungsspektrum vorliegt. Das Präparat vereinigt in sich die Eigenschaften eines Kontakt-, Frass- und Gasgiftes. In der Folge wurde der *O,O-Diäethylthiophosphorsäure-O-p-nitrophenoylester* bzw. *Diäethyl-p-nitrophenylthiophosphat*, wie die Substanz noch bezeichnet wird, auch von amerikanischen Firmen hergestellt und kam in den USA und auch in andern Ländern unter dem Namen *Parathion* in den Handel. Die seither in aller Welt gemachten Erfahrungen zeigen, dass Parathion in der Reihe der organischen Phosphorsäureverbindungen zweifellos eine dominierende Stellung einnimmt. Von allen Insektiziden weist Parathion wohl das breiteste Wirkungsspektrum auf, wobei es gegen die meisten Insekten eine geradezu fulminante Wirkung entwickelt, was natürlich neben grossen Vorteilen auch schwere Nachteile bietet. Es sei hier nur an die Nützlingsfauna erinnert. Ausserordentlich wirksam ist Parathion gegen Blattläuse, Spinnmilben und Sägewespen, die bekanntlich von den DDT-Insektiziden nicht erfasst werden. Die Parathion-Präparate stellen daher in manchen Teilen eine wertvolle Ergänzung zu den DDT-Produkten dar. Die Anwendung beschränkt sich jedoch auf die Landwirtschaft. In den letzten Jahren stösst jedoch die Bekämpfung der Spinnmilben mit Parathion-präparaten in den USA und Kanada, aber auch in Deutschland und in andern Ländern, auf erhebliche Schwierigkeiten, weil sich bei verschiedenen Spinnmilbenarten, hauptsächlich bei *Tetranychus bimaculatus*, parathionresistente Stämme ausbildeten, was die Verwendung von spezifischen Akariziden notwendig machte (siehe S. 128 ff.) (MORGAN und DOWNING<sup>1</sup>; GARMAN<sup>2</sup>; ENGLISH<sup>3</sup>; SMITH und FULTON<sup>4</sup>; DOSSE<sup>5</sup>). Für die Hygiene und Veterinär-Hygiene kommen Parathion-präparate wegen ihrer starken Giftigkeit und relativ kurzen Dauerwirkung nicht in Betracht. Parathion ist in unverdünnter Form für den Warmblüter-organismus ein starkes Gift, wobei es nicht nur bei oraler Einnahme, sondern auch bei kutaner Einwirkung und *per inhalationem* zu gefährlichen Intoxikationen kommen kann, sofern nicht gewisse elementare Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Je nach der Verabreichungsform und Tierart schwanken die in der Literatur als akute orale D.L<sub>50</sub> angegebenen Werte zwischen 3 und ungefähr 20 mg/kg (vgl. SPINDLER<sup>6</sup>).

Mit andern insektizid wirksamen organischen Phosphorsäureverbindungen hat Parathion die Eigenschaft gemeinsam, dass es sowohl beim Insekt als auch beim Warmblüter die Cholinesterase blockiert, worauf sicher zum Teil seine Wirkung beruht, wie die unzähligen hierüber angestellten Untersuchungen zeigen (HOFF-

<sup>1</sup> C. V. G. MORGAN und R. S. DOWNING, Canad. Ent. 82, 44 (1950).

<sup>2</sup> P. GARMAN, J. Econ. Ent. 43, 53 (1950).

<sup>3</sup> L. L. ENGLISH, J. Econ. Ent. 43, 838 (1950).

<sup>4</sup> F. F. SMITH und R. A. FULTON, J. Econ. Ent. 44, 229 (1951).

<sup>5</sup> G. DOSSE, Höfchen-Briefe 5, 238 (1952).

<sup>6</sup> M. SPINDLER, Praxis 38, 936 (1949).

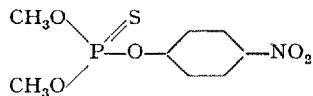
<sup>1</sup> M. RAPP, Ann. 224, 156 (1884).

<sup>2</sup> R. HOEFLAKE, Rec. Trav. chim. 36, 61 (1917).

<sup>3</sup> W. WIRTH, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 207, 547 (1949).

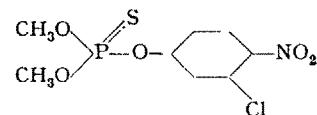
MANN<sup>1</sup>; DU BOIS, DOULL, SALERNO und COON<sup>2</sup>; LORD und POTTER<sup>3</sup>; HECHT und WIRTH<sup>4</sup>; CHAMBERLAIN und HOSKINS<sup>5</sup>; DIGGLE und GAGE<sup>6</sup>; WOODCOCK und STRINGER<sup>7</sup>; DUSPIVA<sup>8</sup>; ALDRIDGE und BARNES<sup>9</sup>; MYERS, MENDEL, GERSMANN und KETELAAR<sup>10</sup>; HOPF<sup>11</sup>; WIRTH<sup>12</sup>). Die verschiedenen Phosphorsäureester besitzen jedoch eine durchaus spezifische und unterschiedliche Hemmwirkung auf die Cholinesterase verschiedener Tierarten, was anderseits gewisse Rückschlüsse auf die Spezifität der echten Cholinesterasen verschiedener Tierarten erlaubt (vgl. hierüber die Arbeiten von METCALF und MARCH<sup>13</sup>). Die beim Warmblüter bei einer Parathionvergiftung beobachteten Vergiftungssymptome sind zum grössten Teil die Folge der Cholinesteraseblockierung bzw. der dadurch bedingten Anhäufung von Acetylcholin, wodurch es zu Störungen von seiten des parasympathischen Nervensystems kommt. Die Vergiftungssymptome können durch Atropin oder noch besser durch «Parpanit» behoben werden (WILHELMI und DOMENJOZ<sup>14</sup>). Der Wirkungsmechanismus des Parathions beim Warmblüter und Insekt war Gegenstand zahlreicher Publikationen, scheint jedoch in seinen Einzelheiten noch keineswegs geklärt zu sein (ein grosser Teil dieser Arbeiten findet sich in der Monographie von SCHRADER zusammengestellt). Wie auf andern Gebieten der Biologie werden neuerdings derartige Untersuchungen unter Verwendung von radioaktiven Isotopen durchgeführt (LOCKAU, LÜDICKE, WEYGAND<sup>15</sup>; LÜDICKE<sup>16</sup>).

Bei der systematischen Abwandlung des Parathionmoleküls wurden grösstenteils Verbindungen mit schwächerer oder keiner insektizider Wirkung erhalten. Einzig der dem Parathion entsprechende Methylester



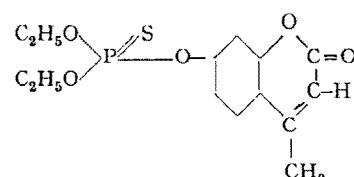
zeigt gegen verschiedene Schädlinge eine annähernd so gute Wirksamkeit wie Parathion und weist gegenüber diesem ausserdem den Vorteil auf, dass er für Warmblüter weniger giftig ist. Nach SCHRADER<sup>1</sup> beträgt der töxische Wert an der Maus subkutan 50–100 mg/kg. Diese geringe Toxizität gab Veranlassung, dass Mischpräparate auf Grundlage des Dimethyl- und Diäthylesters entwickelt wurden. So befindet sich in den USA unter der Markenbezeichnung «Metacide» (Pittsburgh Agricultural Chemical Co.) ein Produkt im Handel, das 20% Parathion und 80% Dimethylparathion enthält. Nach einer Angabe der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen<sup>2</sup>, sollen auch die von ihr in den Handel gebrachten «E 605»-Präparate als Wirksubstanz zur Hauptzusammensetzung Dimethyl-p-nitrophenyl-thiophosphat und nur einen geringen Zusatz von Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat enthalten.

Erst vor kurzem ist von SCHRADER ein chloriertes Derivat des Methyl-Parathions, das O,O-Dimethyl-O-(3-chlor-4-nitrophenyl)-thiophosphat, entwickelt wor-



den, das in den USA unter dem Namen «Chlorthion» (Bayer 22/190) bekanntgeworden ist. Die Substanz weist die für einen Phosphorsäureester interessante Eigenschaft auf, dass sie für Warmblüter sehr wenig giftig ist. Nach DuBois *et al.*<sup>3</sup> beträgt die akute orale Toxizität (D.L.<sub>50</sub>) an der Ratte 1500 mg/kg. Chlorthion wurde bisher vor allem gegen Baumwollschädlinge geprüft und soll nach den ersten vorläufigen Literaturangaben gegen den Kapselkäfer (*Anthonomus grandis*) sehr gut wirksam sein<sup>4</sup>. Ferner wurden mit Chlorthion an der Versuchsstation in Riverside, Kalifornien, erfolgversprechende Resultate bei der Fliegenbekämpfung erhalten<sup>5</sup>.

Interessanterweise wirkt Parathion nicht gegen den Kartoffelkäfer. Bei der weiteren Bearbeitung der «E-605»-Reihe gelangte SCHRADER Anfang 1947 zu dem mit «E 838» bezeichneten Diäthoxythiophosphorsäureester des 4-Methyl-7-oxycumarins,



<sup>1</sup> G. SCHRADER, *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, 2. erweiterte Auflage. Monographien zu «Angewandte Chemie» und «Chemie-Ingenieur-Technik» Nr. 62 (1952).

<sup>2</sup> Höfchen-Briefe 2, Heft 3, 4 (1949).

<sup>3</sup> K. P. DuBois, J. DOULL, J. DERROIN und O. K. CUMMINGS, Arch. Ind. Hyg. Occupat. Med. 7, 350 (1953).

<sup>4</sup> Agri. Chem. 8, Nr. 1, 34 (1953).

<sup>5</sup> Agri. Chem. 8, Nr. 10, 102 (1953).

<sup>1</sup> I. HOFFMANN, Arch. exper. Path. Pharmakol. 208, 183 (1949).  
<sup>2</sup> K. P. DUBOIS, J. DOULL, P. R. SALERNO und J. M. COON, J. Pharm. Exper. Therap. 95, 79 (1949).  
<sup>3</sup> K. A. LORD und C. POTTER, Nature 166, 893 (1950); Ann. Appl. Biol. 38, 495 (1951).  
<sup>4</sup> G. HECHT und W. WIRTH, Arch. exper. Path. Pharmakol. 211, 264 (1950).

<sup>5</sup> W. F. CHAMBERLAIN und W. M. HOSKINS, J. Econ. Ent. 44, 177 (1951).

<sup>6</sup> W. M. DIGGLE und J. C. GAGE, Nature 168, 998 (1951); Biochem. J. 49, 491 (1951).  
<sup>7</sup> D. WOODCOCK und A. STRINGER, Ann. Appl. Biol. 38, 111 (1951).  
<sup>8</sup> F. DUSPIVA, Mitt. biol. Zentr.-Anst. Land- und Fortwirtschaft Berlin 70, 91. (1951)

<sup>9</sup> W. N. ALDRIDGE und J. M. BARNES, Nature 169, 345 (1952).  
<sup>10</sup> D. K. MYERS, B. MENDEL, H. R. GERSMANN und J. A. A. KETELAAR, Nature 170, 805 (1952).

<sup>11</sup> H. S. HOFF, Ann. Appl. Biol. 39, 193 (1952).  
<sup>12</sup> W. WIRTH, Klin. Wschr. 30, 1054 (1952).

<sup>13</sup> R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. 42, 721 (1949); 43, 670 (1950).

<sup>14</sup> G. WILHELMI und R. DOMENJOZ, Arch. int. pharmacodyn. 86, 321 (1951).

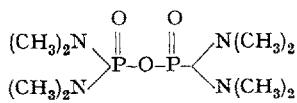
<sup>15</sup> S. LOCKAU, M. LÜDICKE und F. WEYGAND, Naturwiss. 38, 350 (1951).

<sup>16</sup> M. LÜDICKE, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 59, 451 (1952).

der sich als ein typisches, selektiv wirkendes Frassgift gegen Kartoffelkäfer erwies und später unter der Bezeichnung «*Polasan*» versuchsweise in den Handel kam. Ein Potasanstäubemittel wies jedoch in Vergleichsversuchen, in denen an der Landwirtschaftlichen Versuchsanstalt Zürich-Oerlikon 1949/50 verschiedene Insektizide zur Kartoffelkäferbekämpfung geprüft wurden, eine ungenügende Wirkung auf (HORBER<sup>1</sup>).

Von besonderem Interesse für den Chemiker und den Biologen ist die Tatsache, dass bei der Erschliessung des Gebietes der organischen Phosphorsäureverbindungen Substanzen mit «innertherapeutischer» Wirkung aufgefunden wurden. So wurden bei der Suche nach stabileren Abkömmlingen des Pyrophosphorsäure-tetraäthylesters die Äthoxylgruppen durch Dimethylaminogruppen ersetzt, wodurch neuartige Verbindungen erhalten wurden, die eine wesentlich verbesserte Wasserbeständigkeit zeigen und auch weniger giftig sind als der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester. Die Toxizitätsdaten dieser stickstoffhaltigen Derivate des Pyrophosphorsäure-tetraäthylesters bewegen sich bei der weissen Maus subkutan zwischen 3–18 mg/kg. Interessanterweise entfalten alle diese Verbindungen bei lebenden Pflanzen eine starke innertherapeutische Wirksamkeit, wie SCHRADER zusammen mit KÜKENTHAL in den Jahren 1941/42 feststellte.

Von den Vertretern dieser Körperklasse hat das *Octamethyl-tetra-pyrophosphorsäureamid* (OMPA) inzwischen praktische Anwendung gefunden.



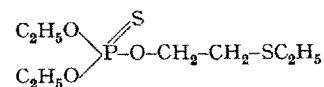
Das von der Pest Control Ltd., Cambridge, unter dem Namen «*Pestox 3*» bzw. «*Schradan*» in den Handel gebrachte Produkt enthält neben weiteren organischen Phosphorverbindungen, wie zum Beispiel Triphosphorsäurepentadimethylamid, als Wirksubstanz zur Hauptzusammensetzung *Octamethyl-tetra-pyrophosphorsäureamid* von obiger Struktur (HARTLEY *et al.*<sup>2</sup>). Die biologischen Wirkungen dieses Produktes wurden hauptsächlich von englischer und amerikanischer Seite eingehend untersucht und sind in einer grösseren Zahl grundlegender Publikationen beschrieben. Es sei hier nur auf die wichtigsten Arbeiten verwiesen (RIPPER *et al.*<sup>3</sup>; IVY *et al.*<sup>4</sup>; WALLACE<sup>5</sup>; BRONSON und DUDLEY<sup>6</sup>;

ANTHON<sup>1</sup>; JEFFERSON<sup>2</sup>; CASIDA *et al.*<sup>3</sup>; METCALF und MARCH<sup>4</sup>).

In der englischen und amerikanischen Literatur werden nach einem Vorschlag von MARTIN und SHAW<sup>5</sup> Insektizide, die von den Pflanzen aufgenommen und während längerer Zeit in den «Systemen» der Pflanzen verweilen können, als «systemic insecticides» bezeichnet (vgl. auch MARTIN<sup>6</sup> und BENNETT<sup>7</sup>). Der Ausdruck «systemische Insektizide» hat inzwischen auch in die deutsche Literatur Eingang gefunden.

Nach RIPPER, GREENSLADE und HARTLEY<sup>8</sup> ist OMPA ein selektiv wirkendes Blattlausmittel, das nur eine geringe oder keine kontaktinsektizide Wirkung besitzt, hingegen beim Angießen oder Bespritzen lebender Pflanzen durch die Wurzeln und durch die Blätter aufgenommen und in den Pflanzen fortgeleitet wird, wodurch diese während 3–4 Wochen für Blattläuse und auch für Spinnmilben giftig sind. Die geringe Toxizität von OMPA für Insekten bei direktem Kontakt beruht darauf, dass OMPA zuerst in der Pflanze in eine Anticholinesterasesubstanz umgewandelt werden muss, um seine Giftwirkung auf Insekten ausüben zu können (DUBOIS, DOULL und COON<sup>9</sup>). Als Besonderheit sei hier noch erwähnt, dass OMPA in den letzten Jahren mit Erfolg in die Therapie der *Myasthenia gravis*, einer schweren Muskelerkrankung, eingeführt wurde (RIDER *et al.*<sup>10</sup>; GREGORY *et al.*<sup>11</sup>).

Die weitere Forschung ergab, dass sich auch unter bestimmten aliphatischen Estern der Phosphor- und Thiophosphorsäure sehr wirksame Insektizide finden lassen. So wurde von SCHRADER und seinen Mitarbeitern eine ganze Reihe von Thiophosphorsäureestern von Glykolthioäthern dargestellt, von denen sich der Diäthylthionophosphorsäureester des  $\beta$ -Oxäthylthioäthers als die wertvollste Verbindung erwies.



Diese zuerst unter den Nummern «E 1059» bzw. «8169», später unter der Handelsbezeichnung «*Systox*» bekanntgewordene Substanz entfaltet bei lebenden Pflanzen eine starke und lang anhaltende innertherapeutische Wirkung, wie sie vorher bei keiner andern organischen

<sup>1</sup> E. W. ANTHON, J. Econ. Ent. 44, 1012 (1951).

<sup>2</sup> R. N. JEFFERSON, J. Econ. Ent. 44, 1021 (1951).

<sup>3</sup> J. E. CASIDA, R. K. CHAPMAN und T. C. ALLEN, J. Econ. Ent. 45, 568 (1952).

<sup>4</sup> R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. 45, 988 (1952).

<sup>5</sup> H. MARTIN und H. SHAW, BIOS Final Report 1946, 1095.

<sup>6</sup> H. MARTIN, Ann. Appl. Biol. 36, 153 (1949).

<sup>7</sup> S. H. BENNETT, Ann. Appl. Biol. 36, 160 (1949).

<sup>8</sup> W. E. RIPPER, R. M. GREENSLADE und G. S. HARTLEY, Bull. Ent. Res. 40, 481 (1950).

<sup>9</sup> K. P. DU BOIS, J. DOULL und J. M. COON, J. Pharm. Exper. Therap. 99, 376 (1950).

<sup>10</sup> J. A. RIDER, S. SCHULMAN, R. B. RICHTER und H. C. MOELLER, J. Amer. Med. Ass. 145, 967 (1951).

<sup>11</sup> L. GREGORY, E. F. FUTCH und C. T. STONE, Amer. J. Med. 13, 423 (1932).

<sup>1</sup> E. HORBER, Landwirtschaftl. Jb. Schweiz 65, 522 (1951).

<sup>2</sup> G. S. HARTLEY *et al.*, J. Sci. Food Agric. 2, 303 (1951).

<sup>3</sup> W. E. RIPPER, R. M. GREENSLADE und L. A. LICKERISH, Nature 163, 787 (1949). — W. E. RIPPER, R. M. GREENSLADE und G. S. HARTLEY, Bull. Ent. Res. 40, 481 (1950); J. Econ. Ent. 44, 448 (1951).

<sup>4</sup> E. E. IVY, W. IGLINSKY und C. F. RAINWATER, J. Econ. Ent. 43, 620 (1950).

<sup>5</sup> P. WALLACE, J. Econ. Ent. 44, 224 (1951).

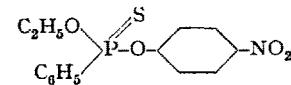
<sup>6</sup> T. E. BRONSON und J. E. DUDLEY, J. Econ. Ent. 44, 747 (1951).

Phosphorverbindung beobachtet wurde. Die Toxizitätsdaten dieses innertherapeutischen Insektizids, das in den USA in Anlehnung an die dort gebräuchliche Bezeichnung O,O-Diäthyl-O-(2-äthylmercaptoäthyl)-thiophosphat den neutralen Namen (common name) «Demeton» erhalten hat, bewegen sich ungefähr in der Größenordnung des Parathions. WIRTH<sup>1</sup> gibt für eine gereinigte Probe des «Systox»-Wirkstoffs einen oralen D.L.<sub>50</sub>-Wert von 7,5 mg/kg an der Ratte an. Der Wirkungsmechanismus des Demetons wurde von UNTERSTENHÖFER<sup>2</sup> und LUSIS<sup>3</sup> bearbeitet, scheint jedoch noch nicht restlos geklärt zu sein. Über die insektizide Wirksamkeit des Demetons orientieren bereits zahlreiche Arbeiten<sup>4</sup>.

Unter den organischen Phosphorverbindungen wurden noch weitere Substanzen mit innertherapeutischer Wirkung aufgefunden, über die demnächst an anderer Stelle eine zusammenfassende Darstellung erscheint (SPINDLER<sup>5</sup>).

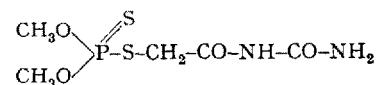
Das Gebiet der Phosphorsäureester wurde ausser in Deutschland auch in andern Ländern, hauptsächlich in den USA, aber auch in Forschungslaboratorien der Basler chemischen Industrie, intensiv bearbeitet, im Bestreben, zu Substanzen mit geringerer Toxizität, aber womöglich ähnlicher insektizider Wirksamkeit wie Parathion zu gelangen. Wenn dieses Ziel bisher

auch nicht restlos erreicht wurde, so gingen aus diesen Arbeiten doch einzelne Verbindungen hervor, die zum Teil interessante Eigenschaften zeigen und praktische Bedeutung erlangt haben. Zu diesen gehört das von Du Pont de Nemours entwickelte EPN, das sich in seiner Konstitution vom Parathion nur dadurch unterscheidet, dass eine Äthoxygruppe durch den Phenylrest ersetzt ist.



Nach METCALF und MARCH<sup>1</sup> erwies sich EPN im Laboratoriumsversuch gegen Bienen und Fliegen ungefähr als gleich wirksam wie Parathion und hemmte auch die Bienengehirncholinesterase im selben Ausmass, während es anderseits für die Mäusegehirn-Cholinesterase ein viel schwächerer Hemmstoff war als Parathion, was sich auch in seiner geringeren Toxizität für den Säugetierorganismus äussert (METCALF und MARCH<sup>2</sup>). BARNES<sup>3</sup> gibt als durchschnittliche orale Einzeldosis für männliche Ratten einen Wert von 40 mg/kg an. Dem EPN fehlt jedoch das breite Wirkungsspektrum des Parathions, es wird deshalb in der Praxis hauptsächlich als Moskitolarvizid<sup>4</sup> sowie als Akarizid, das heisst zur Bekämpfung der Spinnmilben, verwendet (für die Literatur sei auf das Kapitel über selektive Akarizide verwiesen).

Ähnliches gilt auch für die von der American Cyanamid Company entwickelten und auf breiter Grundlage geprüften Verbindungen, von denen als Prototyp die Struktur von Nr. 3901 hier angeführt sei.



Wie die verschiedenenorts durchgeföhrten Versuche zeigen, zeichnen sich die Verbindungen von diesem Typus, bei denen ein Harnstoffrest über Schwefel mit dem Zentralatom Phosphor verknüpft ist, im allgemeinen ebenfalls nur durch eine akarizide Wirkung aus (DEAN<sup>5</sup>; MAGEE und GAINES<sup>6</sup>; CHAPMAN und LIENK<sup>7</sup>; BARNES<sup>8</sup>).

Zu einer interessanten Stoffklasse gelangte die American Cyanamid Company in neuerer Zeit, als sie Dithiophosphorsäureester mit Malein- bzw. Fumaräsäure und ihren Estern umsetzte. Von den auf diese

<sup>1</sup> R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. 42, 721 (1949).

<sup>2</sup> R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. 43, 670 (1950).

<sup>3</sup> J. M. BARNES, *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man* (World Health Organization, Geneva 1953).

<sup>4</sup> W. W. YATES und A. W. LINDQUIST, Mosquito News 12, 247 (1952).

<sup>5</sup> R. W. DEAN, J. Econ. Ent. 43, 167 (1950).

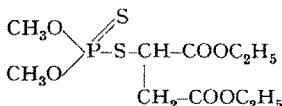
<sup>6</sup> W. J. MAGEE und J. C. GAINES, J. Econ. Ent. 43, 281 (1950).

<sup>7</sup> P. C. CHAPMAN und S. E. LIENK, J. Econ. Ent. 43, 309 (1950).

<sup>8</sup> M. M. BARNES, J. Econ. Ent. 44, 672 (1951).

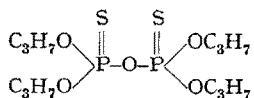
<sup>5</sup> M. SPINDLER, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz (im Druck).

Art dargestellten Substanzen hat vor allem die Verbindung Nr. 4049,



die inzwischen unter der Bezeichnung «*Malathion*» bekanntgeworden ist, als Insektizid und Akarizid praktische Bedeutung erlangt. Obgleich das Produkt, wie auch die andern Glieder dieser Reihe, im allgemeinen lange nicht so wirksam ist wie Parathion und im Vergleich zu diesem kein so breites Wirkungsspektrum aufweist, so zeichnet sich *Malathion* andererseits durch eine viel geringere Toxizität als Parathion aus. Nach JOHNSON, FLETCHER, NOLAN und CASSADAY<sup>1</sup> beträgt die akute orale D.L.<sub>50</sub> von *Malathion* an der Maus 930 mg/kg. Diese schwächere Toxizität spiegelt sich auch in einer geringeren Hemmwirkung auf die Gehirn-Cholinesterase der Maus wider. Andererseits blockiert *Malathion* die Fliegengehirn-Cholinesterase stärker als Parathion, worauf wahrscheinlich seine beachtliche Fliegenwirkung beruht (siehe MARCH und METCALF<sup>2</sup>).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle auch das von Du Pont de Nemours eingeführte *NPD* erwähnt, das chemisch der Tetra-n-propylester der Di-thiopyrophosphorsäure ist<sup>3</sup> und das sich somit an die früheren Arbeiten dieser Firma (s. S. 120) anschliesst.



Das Produkt soll als Mückenlarvizid und als Akarizid erfolgreichversprechend sein (HOFMASTER und GREENWOOD<sup>4</sup>).

Während bisher sowohl von SCHRADER als auch von amerikanischer Seite bei der Bearbeitung der organischen Phosphorinsektizide das Hauptaugenmerk auf die Darstellung aliphatischer und aromatischer Verbindungen gerichtet wurde, erschlossen GYSIN<sup>5</sup> und MARGOT in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. die Phosphorsäure- bzw. Thiophosphorsäureester enolisierbarer heterocyclischer Systeme. Von den aus diesen Arbeiten hervorgegangenen Substanzen stellt der von GYSIN synthetisierte Thiophosphorsäure-[2-isopropyl-4-methyl-pyrimidyl-(6)]-diäthylester

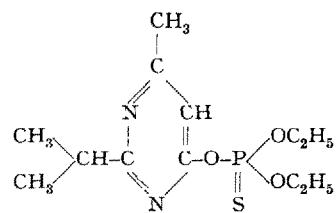
<sup>1</sup> G. A. JOHNSON, J. H. FLETCHER, K. G. NOLAN und J. T. CASSADAY, J. Econ. Ent. 45, 279 (1952).

<sup>2</sup> R. B. MARCH und R. L. METCALF, Pests 20, Nr. 4, 12 (1952); ref. in Chem. Abstr. 46, 7698c (1952).

<sup>3</sup> Chem. Eng. News 30, 5161 (1952).

<sup>4</sup> R. N. HOFMASTER und D. E. GREENWOOD, J. Econ. Ent. 46, 224 (1953).

<sup>5</sup> H. GYSIN, *Un nouveau groupe de substances à activité insecticide*, 3<sup>e</sup> Congr. intern. Phytopharm. Paris (1952); Chimia 8 (1954), im Druck.



ein Spitzenprodukt und einen weiteren Meilenstein auf dem Entwicklungsweg der organischen Phosphorverbindungen mit insektizider Wirkung dar. Dieser unter der Versuchsnummer G 24480 auf breiter Grundlage geprüfte Ester ist inzwischen unter der Bezeichnung *Diazinon* bekannt geworden.

Von den physikalisch-chemischen Eigenschaften sei erwähnt, dass der Dampfdruck von Diazinon etwa 5mal grösser ist als jener von Parathion. In Wasser ( $20^{\circ}\text{C}$ ) ist Diazinon zu 0,004% löslich, mit Äther, Alkohol, Benzol und ähnlichen Kohlenwasserstoffen, Spezialpetrol, Cyclohexan und Petroläther dagegen mischbar.

Die akute orale Toxizität ( $D.L_{50}$ ) wurde in einer grossen Zahl von Versuchen bei der Maus zu rund 100 mg/kg, bei der Ratte zu etwa 240 mg/kg bestimmt. In Form einer 20%igen Emulsion appliziert, ergibt die Substanz bei der Maus  $D.L_{50}$ -Werte von etwa 80 mg/kg, bei der Ratte von 220 mg/kg. Suspensionsspritzenmittel ergeben Werte von rund 100 mg/kg bei der Maus, bis zu 700 mg/kg bei der Ratte, bezogen auf Wirksubstanz. Auf Grund der vorläufigen Resultate der chronischen Toxizitätsversuche, die noch nicht restlos abgeschlossen sind, kann gesagt werden, dass Diazinon keine Akkumulationstendenz besitzt.

Die im Vergleich zu Parathion geringe Toxizität von Diazinon, «Chlorthion» und Malathion ist auch vom theoretischen Standpunkt aus interessant, indem sie zeigt, dass es auch unter den organischen Phosphorverbindungen Substanzen mit geringer Giftigkeit gibt. Die Behauptung, dass alle Phosphorverbindungen hochtoxische Substanzen sind, trifft also in dieser verallgemeinernden Form nicht zu.

Die bisherigen praktischen Erfahrungen und die Resultate der umfangreichen biologischen Versuche, über die GASSER<sup>1</sup>, HÄFLIGER<sup>2</sup> und KOCHER, ROTH und TREBOUX<sup>3</sup> publiziert haben, zeigen, dass Diazinon in seiner Wirkungsweise und in seinem Wirkungsspektrum dem Parathion ähnlich ist, diesem aber ausser in toxikologischer Hinsicht auch auf bestimmten Anwendungsgebieten überlegen ist. So übertrifft Diazinon im Pflanzenschutz das Parathion in der Wirkung gegen die Blutlaus, die Gallenform der Reblaus, gegen Schildläuse, Lepidopterenraupen, Engerlinge und Drahtwürmer. Wie HÄFLIGER<sup>2</sup> in seinen Versuchen zur Be-

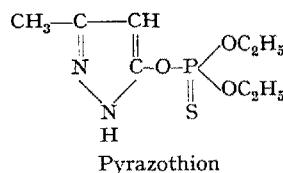
<sup>1</sup> R. GASSER, Z. Naturforsch. 8b, 225 (1953).

<sup>2</sup> E. HÄFLIGER, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz 60, 246 (1953).

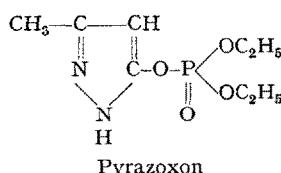
<sup>3</sup> C. KOCHER, W. ROTH und J. TREBOUX, Anz. Schädlingsk. 26, 65 (1953).

kämpfung der Kirschenfliege (*Rhagoletis cerasi*) feststellen konnte, zeichnet sich Diazinon ferner gegen Kirschfliegenmaden durch eine ähnlich gute Tiefenwirkung aus wie Parathion. Bei der Prüfung auf seine Verwendbarkeit im Vorratsschutz liess Diazinon in den von GASSER<sup>1</sup> durchgeföhrten Laborversuchen eine sehr gute Wirkung gegen die wichtigsten Vorrats-schädlinge erkennen. Auf dem Hygiene sektor zeigten bereits die ersten von GASSER vorgenommenen Screening-Tests sowie die Laborversuche, die anschliessend von KOCHER *et al.*<sup>2</sup> mit verschiedenen Aufarbeitungsformen angestellt wurden, dass Diazinon eine sehr gute Dauerwirkung gegen normalsensible und resistente Fliegen besitzt. Diese Laboruntersuchungen konnten inzwischen durch Praxisversuche, die unter sehr erschweren Bedingungen im Wallis und in Italien durchgeföhrten wurden, bestätigt werden, wobei mit Suspensionsspritzmitteln auf Basis von Diazinon gegen hochresistente Fliegen eine Dauerwirkung von 4–6 Wochen erzielt wurde. Ähnliche Resultate wurden auch in den USA erhalten, wo HANSENS und BARTLEY<sup>3</sup> mit Diazinon gegen normalsensible Fliegen eine Dauerwirkung von 10 Wochen, gegen resistente Fliegen eine solche von 4 Wochen erzielen konnten. Die seither bei der Fliegenbekämpfung in aller Welt gemachten praktischen Erfahrungen zeigen, dass Diazinon gegen normalsensible und hochresistente Fliegen zur Zeit wohl das beste Mittel darstellt.

Bei der Bearbeitung der Phosphorsäureester enolisierbarer heterocyclischer Systeme wurden von GYSIN<sup>4</sup> und seinen Mitarbeitern noch weitere Substanzen mit guter insektizider Wirkung synthetisiert, von denen Pyrazothion und Pyrazoxon hier angeführt seien.



Pyrazothion



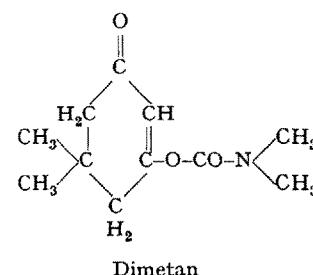
Pyrazoxon

Obwohl die Versuche mit diesen Produkten noch nicht abgeschlossen sind, zeigen die bisherigen Resultate, über die GASSER und GROB am 3. Internationalen Phytopharmazeutischen Kongress in Paris referierten,

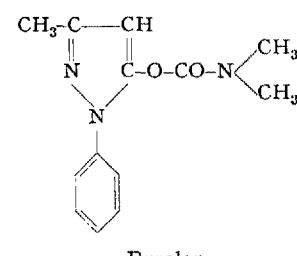
dass beide Substanzen wertvolle insektizide Eigen-schaften besitzen. So lässt Pyrazothion eine gute ovizide Wirkung gegen Spinnmilben erkennen, während sich Pyrazoxon durch eine starke innertherapeutische Wirkung auszeichnet und sich bezüglich seiner Wirkungsweise und seines Wirkungsspektrums mit dem systemischen Insektizid Demeton vergleichen lässt.

### Urethane

Vor der Bearbeitung der organischen Phosphorverbindungen wurde von GYSIN, MARGOT und SIMON in Zusammenarbeit mit den Biologen der J. R. Geigy AG. vor einigen Jahren die Gruppe der Carbaminsäureester von enolisierbaren cycloaliphatischen bzw. heterocyclischen Systemen auf insektizid wirksame Substanzen untersucht, womit eine ganz neue Stoffklasse ihren Einzug in die Schädlingsbekämpfung hielt. Wenn auch die Erschliessung dieses Gebietes in biologischer Hinsicht nicht in allen Teilen die in sie gesetzten Erwartungen erfüllte, so gingen doch aus dieser Arbeitsrichtung vier neue Insektizide hervor, von denen Dimetan und Pyrolan

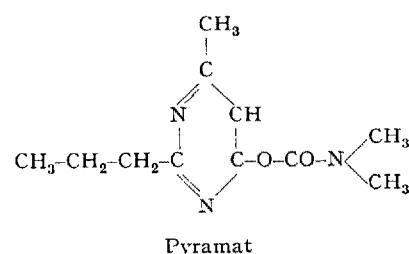


Dimetan



Pyrolan

seit Jahren entweder als Wirksubstanz oder als wertvoller Zusatz in verschiedenen Geigy-Handelsprodukten enthalten sind, während die beiden andern Substanzen, die die Bezeichnung Pyramat bzw. Isolan



Pyramat

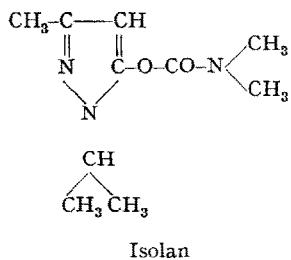
<sup>1</sup> R. GASSER, loc. cit.

<sup>2</sup> C. KOCHER *et al.*, loc. cit.

<sup>3</sup> E. J. HANSENS und C. E. BARTLEY, J. Econ. Ent. 46, 372 (1953).

<sup>4</sup> H. GYSIN, *Un nouveau groupe de substances à activité insecticide*.

3<sup>e</sup> Congr. intern. Phytopharm. Paris (1952); Chimia 8 (1954), im Druck.



erhielten, sich noch im Versuchsstadium befinden. Über die biologischen, pharmakologischen und toxischen Wirkungen dieser Produkte orientieren Veröffentlichungen von WIESMANN, GASSER, GROB<sup>1</sup>, PULVER, DOMENJOZ<sup>2</sup>, GASSER<sup>3</sup>, GROB<sup>4</sup>, GAST<sup>5</sup>, FERGUSON und ALEXANDER<sup>6</sup>. Als ausserordentlich interessant sei noch die Tatsache erwähnt, dass *Isolan* eine ausgesprochen innertherapeutische Wirkung besitzt, wie sie bisher nur von einigen Selen- und Phosphorverbindungen bekannt war. Dieses Verhalten des Isolans lässt vermuten, dass die innertherapeutische Wirkung nicht an eine bestimmte chemische Körperklasse gebunden ist.

### Akarizide

Nach dieser Übersicht über das Insektizidgebiet sei noch kurz auf die Gruppe der Akarizide eingegangen, die vom praktischen Standpunkt aus als Untergruppe der Insektizide betrachtet werden kann. Mit dem Begriff «Akarizide» werden Substanzen bezeichnet, die eine spezifische oder sogar eine ausgesprochen selektive Wirkung gegen die zur Klasse der Spinnentiere gehörenden Spinnmilben (lat. *Acari*) besitzen, die besonders im Obst- und Gemüsebau, aber zum Beispiel auch auf Baumwollpflanzen und in Gewächshäusern, als verheerende Schädlinge auftreten. Vor der Ära der synthetischen Insektizide versuchte man die Spinnmilben entweder mit Winterspritzmitteln oder mit den damals zur Sommerbehandlung angewandten Schwefelmitteln, wie zum Beispiel Schwefelkalkbrühe, zu bekämpfen. Während aber mit den Winterspritzmitteln, zum Beispiel mit Gelbölen, nur die im Eizustand überwinternden Arten erfasst wurden, wirkten die damals gebräuchlichen Sommerspritzmittel meist nicht gegen die Eier und die Ruhestadien, weshalb häufige

Behandlungen notwendig waren. Der Schwefelkalkbrühe haftet zudem der Nachteil an, dass sie bei schwefelempfindlichen Apfel- und Pfirsichbäumen oft schwere Verbrennungen verursacht. Da aber in neuerer Zeit das Schwerpunktgewicht bei der Bekämpfung der Spinnmilben aus verschiedenen Gründen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, mehr und mehr auf die Sommerbehandlung gelegt wurde, musste nach wirksamen Sommerakariziden gesucht werden. Während einiger Zeit wurden verschiedene Salze von Dinitro-Verbindungen, so das Dicyclohexylaminsalz des Dinitro-o-cyclohexylphenols, ferner Xanthon, Flavan (2-Oxypentamethylflavan) und Azobenzol, letzteres für die Anwendung in Gewächshäusern, zur Bekämpfung der Spinnmilben benutzt, doch befriedigten alle diese Mittel aus verschiedenen Gründen nicht restlos und kamen deshalb wieder ausser Gebrauch. Was für die Sommerbehandlung dringend benötigt wurde, war ein Akarizid mit guter Ovizid- und langer Dauerwirkung, das zudem für die Vegetation und die Nützlinge unschädlich sein sollte (vergleiche hiezu CUTRIGHT und SUTTON<sup>1</sup>). In den letzten Jahren ist nun eine ganze Anzahl von Akariziden entwickelt worden, die diesen Anforderungen entsprechen oder ihnen wenigstens nahekommen. Die momentan im Vordergrund des Interesses stehenden Substanzen lassen sich mit Ausnahme von «Karathane», einer Dinitroverbindung, chemisch in folgende Hauptgruppen einteilen: A. Organische Schwefelverbindungen. B. Chlorierte aromatische Verbindungen, die mit dem Dichlordiphenyltrichloräthan strukturverwandt sind. C. Organische Phosphorverbindungen. Auf die Besprechung der letzteren Gruppe kann hier verzichtet werden, da bei der Aufzählung der einzelnen Phosphorverbindungen jeweils bereits auf ihre akarizide Wirkung hingewiesen wurde. Generell kann gesagt werden, dass fast allen Insektiziden auf dieser Grundlage auch eine mehr oder weniger starke akarizide Wirkung eigen ist.

Aus Gründen der Raumersparnis können hier nicht alle Akarizide einzeln behandelt werden; die wichtigsten Vertreter finden sich deshalb in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Über die Eigenschaften und akarizide Wirkung dieser Produkte orientieren Arbeiten von NEWCOMER und DEAN<sup>2</sup>, SHERMAN und KING<sup>3</sup>, CUTRIGHT<sup>4</sup>, NEWCOMER und DEAN<sup>5</sup>, AMSTRONG<sup>6</sup>, DEAN<sup>7</sup>, CHAPMAN und LIENK<sup>8</sup>, GAINES, IVY, DEAN, SCALES<sup>9</sup>, EATON und DAVIES<sup>10</sup>,

<sup>1</sup> R. WIESMANN, R. GASSER und H. GROB, Exper. 7, 117 (1951).

<sup>2</sup> R. PULVER und R. DOMENJOZ, Exper. 7, 306 (1951).

<sup>3</sup> R. GASSER, Untersuchungen über selektive Insektizide mit Tiefenwirkung, Trans. Ninth Int. Congr. Ent. 1, 1087 (1952); Ber. schweiz. Bot. Ges. 62, 66 (1952).

<sup>4</sup> H. GROB, Freiland-Versuche und -Erfahrungen mit selektiven Insektiziden mit Tiefenwirkung, Trans. Ninth. Int. Congr. Ent. 1, 1042 (1952); Expériences sur la lutte contre les aphides avec de nouvelles substances à base d'uréthane et d'esters phosphoriques, 3<sup>e</sup> Congr. intern. Phytopharm. Paris, Septembre 1952.

<sup>5</sup> A. GAST, C. r. Congr. Pomologique d'Alger 1952, 177.

<sup>6</sup> G. FERGUSON und C. C. ALEXANDER, J. Agr. Food Chem. 1, 888 (1953).

<sup>1</sup> C. R. CUTRIGHT und R. SUTTON, J. Econ. Ent. 40, 557 (1947).

<sup>2</sup> E. J. NEWCOMER und F. P. DEAN, J. Econ. Ent. 41, 691 (1948).

<sup>3</sup> F. SHERMAN und H. L. KING, J. Econ. Ent. 41, 807 (1948).

<sup>4</sup> C. R. CUTRIGHT, J. Econ. Ent. 42, 363 (1949).

<sup>5</sup> E. J. NEWCOMER und F. P. DEAN, J. Econ. Ent. 42, 857 (1949).

<sup>6</sup> T. ARMSTRONG, Canad. Ent. 82, 73 (1950).

<sup>7</sup> R. W. DEAN, J. Econ. Ent. 43, 167 (1950).

<sup>8</sup> P. J. CHAPMAN und S. E. LIENK, J. Econ. Ent. 43, 309 (1950).

<sup>9</sup> J. C. GAINES, E. E. IVY, H. A. DEAN und A. L. SCALES, J. Econ. Ent. 43, 614 (1950).

<sup>10</sup> J. K. EATON und R. G. DAVIES, Ann. Appl. Biol. 37, 471 (1950).

Name und Herstellerfirma	Chemische Bezeichnung und Struktur	Spezialliteratur
Ovotran (K-6451) Dow Chemical Company	p-Chlorphenyl-p-chlorbenzolsulfosäureester* 	E. E. KENAGA und R. W. HUMMER, J. Econ. Ent. 42, 996 (1949).
Genite, Nitricide (Compound 923) General Chemical Company	2,4-Dichlorphenylbenzolsulfosäureester 	
Aramite (Compound 88 R) U.S. Rubber Company Naugatuck Chemical Division	2-(p-tert.-Butylphenoxy)-isopropyl-2-chloräthylsulfit 	Agri. Chem. 5, Nr. 1, 36 (1950).
Sulphenone (R-242) Stauffer Chemical Company	p-Chlorphenyl-phenylsulfon 	Chem. Eng. News 29, 1983 (1951).
IN-4200 Du Pont de Nemours & Co.	Lauryl-2-thiazolinylsulfid 	
Domite (DMC) Sherwin-Williams Co.	Bis-(p-chlorphenyl)-methylcarbinol 	O. GRUMMIT, Science 111, 361 (1950).
Neotran (K-1875) Dow Chemical Company	Bis-(p-chlorphenoxy)-methan 	L. R. JEPSON, J. Econ. Ent. 39, 813 (1946). E. E. KENAGA, J. Econ. Ent. 42, 998 (1949).
Chlorbenzilat (Geigy 338) J. R. Geigy AG.	4,4'-Dichlorbenzilsäureäthylester 	R. GASSER, Exper. 8, 65 (1952).
Karathane (CR-1639) Rohm & Haas Co.	Methylheptyl-dinitrophenyl-crotonat 	F. H. LATHROP und M. T. HILBORN, J. Econ. Ent. 43, 172 (1950)

\* In der Publikation von P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. chim. Acta 27, 892 (1944), wurde bereits auf die gute Wirksamkeit dieser Verbindung gegen Motten hingewiesen.

LIENK und CHAPMAN<sup>1</sup>, HUCKETT<sup>2</sup>, BARNES<sup>3</sup>, JEPSON<sup>4</sup>, ASQUITH und KANE<sup>5</sup>, JEPSON<sup>6</sup>, LIENK, CHAPMAN und MYBURGH<sup>7</sup>, DEAN und NEWCOMER<sup>8</sup>, HOFMASTER und GREENWOOD<sup>9</sup>.

Wie aus den Arbeiten von LIENK, CHAPMAN, MYBURGH<sup>7</sup>, HOFMASTER und GREENWOOD<sup>9</sup> und HAMILTON<sup>10</sup> ersehen werden kann, erwies sich Chlorbenzilat (Geigy 338), das in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. von FRANZ HÄFLIGER synthetisiert und von GASSER<sup>11</sup> auf seine akarizide Wirkung untersucht worden war, in Vergleichsversuchen, die in den USA mit den zur Zeit besten Akariziden durchgeführt wurden, den andern Mitteln als ebenbürtig oder sogar überlegen. Ausser der geringen Toxizität (die akute orale D.L.<sub>50</sub> beträgt an der Maus 4850 mg/kg; an der Ratte 3100 mg/kg) wirkt sich beim Chlorbenzilat seine Selektivität besonders vorteilhaft aus, die sich darin äussert, dass das Produkt nur die Spinnmilben erfasst und praktisch keine insektizide Wirkung besitzt. Diese ausgesprochen selektive Wirkung gab Veranlassung, ein Produkt auf Basis von Chlorbenzilat zur Bekämpfung der Bienenmilben, der Erreger der Milbenseuche, zu entwickeln (GUBLER, BRÜGGER, SCHNEIDER, GASSER, WYNIGER<sup>12</sup>), das jetzt in Form der «Folbex»-Räucherstreifen im Handel ist.

Nach diesem Überblick über das Gebiet der Insektizide sei es erlaubt, noch kurz auf die Bedeutung der Schädlingsbekämpfung im Bereich des Lebendigen einzugehen. In Fachkreisen ist anerkannt, dass ohne Pflanzenschutz nicht nur die Rentabilität der landwirtschaftlichen Produktion mancherorts in Frage gestellt wäre, sondern dass auch verschiedene Nutzpflanzen überhaupt nicht mehr in ausgedehnten Monokulturen angebaut werden könnten, weil sierettungslos den auf sie spezialisierten Schädlingen anheimfielen. Die statistischen Zahlen, die über Ernteverluste durch Schädlinge genannt werden, übersteigen zum Teil weit unser Vorstellungsvermögen (vergleiche hierüber GÄUMANN<sup>13</sup> und TRAPPMANN<sup>14</sup>). So rechnet ROHWER<sup>15</sup> für amerikanische Verhältnisse mit einem durchschnittlichen Gesamtschaden von 4 Milliarden Dollar jährlich. Von der FAO wurde für das Jahr 1947

der durch Insekten, Pilze und Ratten verursachte Gesamtverlust an Brotgetreide und Reis auf 33 Millionen Tonnen errechnet, eine Menge, mit der man 150 Millionen Menschen ein ganzes Jahr lang ernähren könnte. Allein diese wenigen Zahlen zeigen, welche ungeheuer wichtige Aufgabe der Schädlingsbekämpfung im Rahmen der Produktion von Nahrungs- und Futtermitteln zukommt, besteht doch ihr Ziel darin, die Erträge des Pflanzenbaues durch den Pflanzenschutz vor Ernteverlusten zu bewahren und auch qualitätsmäßig zu verbessern. Aufgabe des Vorratsschutzes ist es dann, die landwirtschaftlichen Erzeugnisse bei der Lagerung vor Schädlingsbefall zu schützen. Die Erfolge, die dabei mit den modernen Schädlingsbekämpfungsmitteln, vor allem mit den DDT-Insektiziden, errungen wurden, hat man ebenfalls statistisch erfasst. Nach HOSKINS<sup>1</sup>, der das von Wissenschaftlern der University of California, Division of Entomology and Parasitology, zusammengetragene Zahlenmaterial in einer Publikation verwertet, wurden zum Beispiel durch die Bekämpfung der Futterwanzen (*Lygus spec.*) auf Alfalfa, einer wichtigen Futterpflanze, mit DDT-Insektiziden Ertragssteigerungen von 32–136% erzielt. Ferner wurde auf einer im Jahre 1952 in New York abgehaltenen Tagung, die dem Welternährungsproblem gewidmet war, bekanntgegeben, dass in den USA die Anwendung der DDT-Insektizide im Ackerbau zu einer Steigerung der Kartoffelernten um 25% geführt hat (MAYNARD<sup>2</sup>). Nicht erfasst ist in allen diesen Zahlen die qualitätsmässige Verbesserung der Erntegüter durch den Einsatz von Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Viel spektakulärer als im Pflanzenschutz sind die Erfolge, die in der Hygiene mit den neuen synthetischen Insektiziden errungen wurden. Wohl kein Gebiet der Schädlingsbekämpfung hat in den letzten 10 Jahren eine so revolutionäre Entwicklung durchgemacht wie die medizinische Entomologie. So konnte durch die Anwendung von DDT-Insektiziden gegen krankheitsübertragende Insekten die Seuchenbekämpfung in einer Weise umgestaltet werden, wie dies vor 15 Jahren noch kein Mensch für möglich gehalten hätte. BUXTORF<sup>3,4</sup> hat in zwei Veröffentlichungen ausführlich dargestellt, welche gewaltige Umwälzung die Prophylaxe zahlreicher, durch Arthropoden übertragener Krankheiten dank der Einführung des Dichlordiphenyltrichloräthans in die Schädlingsbekämpfung erfahren hat. Die grössten Triumphe haben die DDT-Insektizide zweifellos bei der Malariabekämpfung errungen, wie das enorme von SIMMONS und UPHOLT<sup>5</sup>, PAM-

<sup>1</sup> S. E. LIENK und P. L. CHAPMAN, J. Econ. Ent. 44, 301 (1951).

<sup>2</sup> H. C. HUCKETT, J. Econ. Ent. 44, 192 (1951).

<sup>3</sup> M. M. BARNES, J. Econ. Ent. 44, 672 (1951).

<sup>4</sup> L. R. JEPSON, J. Econ. Ent. 44, 823 (1951).

<sup>5</sup> D. ASQUITH und N. F. KANE, J. Econ. Ent. 45, 60 (1952).

<sup>6</sup> L. R. JEPSON, J. Econ. Ent. 45, 271 (1952).

<sup>7</sup> S. E. LIENK, P. J. CHAPMAN und A. MYBURGH, J. Econ. Ent. 45, 292 (1952).

<sup>8</sup> F. P. DEAN und E. J. NEWCOMER, J. Econ. Ent. 45, 1038 (1952).

<sup>9</sup> R. N. HOFMASTER und D. E. GREENWOOD, J. Econ. Ent. 46, 224 (1953).

<sup>10</sup> C. C. HAMILTON, J. Econ. Ent. 46, 442 (1953).

<sup>11</sup> R. GASSER, Exper. 8, 65 (1952).

<sup>12</sup> H. U. GUBLER, A. BRÜGGER, H. SCHNEIDER, R. GASSER und R. WYNIGER, Schweiz. Bienenzeitung 76, 268 (1953).

<sup>13</sup> E. GÄUMANN, Landwirtschaftl. Jb. Schweiz 41, 318 (1927).

<sup>14</sup> W. TRAPPMANN, *Pflanzenschutz und Vorratsschutz* (S.-Hirzel-Verlag, Zürich 1949).

<sup>15</sup> S. A. ROHWER, Advances in Chemistry 1, 9 (1950).

<sup>1</sup> W. M. HOSKINS, Agri. Chem. 4, Nr. 10, 22 (1949).

<sup>2</sup> L. A. MAYNARD, Fred. Proc. 11, 675 (1952).

<sup>3</sup> A. BUXTORF, Ergebn. Hyg. Bakt. Immunitätsforsch. exper. Therap. 26, 61 (1949).

<sup>4</sup> A. BUXTORF und M. SPINDLER, *10 Jahre Geigy-Schädlingsbekämpfung* (Basel 1953); nicht im Buchhandel.

<sup>5</sup> S. W. SIMMONS und W. M. UPHOLT, Bull. World Health Org. 3, 535 (1951).

PANA<sup>1</sup> und WILLIAMS und STOWMAN<sup>2</sup> gesammelte und ausgewertete Zahlenmaterial zeigt. PAMPA NA fasst seine Ausführungen dahin zusammen, dass bis zum Jahre 1950 in nicht weniger als 35 Ländern mit einem Bevölkerungstotal von 470 Millionen Menschen Malaria-Kampagnen mit DDT-Insektiziden durchgeführt wurden, wobei mehr als 60 Millionen Menschen direkt vor der Malaria geschützt wurden. Seither sind immer weitere Gebiete in die Malaria-Kampagnen einbezogen worden, so dass heute nach BUXTORF<sup>3</sup> die obige Zahl ohne Übertreibung auf 80–100 Millionen erhöht werden darf. Dies bedeutet aber, dass nicht nur der Gesundheitszustand, sondern dass auch die Lebensbedingungen dieser Millionen von Menschen und damit die Ökonomie weiter Zonen, in denen die Malaria bisher am schwersten wütete, wie in den ländlichen Gegendern der Tropen und Subtropen, von Grund auf umgestaltet worden sind. Dadurch haben die DDT-Insektizide einen wesentlichen Beitrag an die heute in vollem Gange begriffene wirtschaftliche Erschließung der tropischen Länder geleistet.

Wir hoffen, mit den vorliegenden Ausführungen gezeigt zu haben, welche revolutionäre Umwälzung das Gebiet der synthetischen Insektizide seit der Auffindung der insektiziden Eigenschaften des Dichlor-diphenyltrichloräthans erfahren hat, eine Umwälzung, die nach KÄPPELI<sup>4</sup> in ihren weltwirtschaftlichen Konsequenzen noch gar nicht abzusehen ist. Wenn früher die Schädlingsbekämpfung von der Wissenschaft und Industrie als Stiefkind behandelt wurde, so ist heute dieser Zweig der angewandten Chemie zu einem interessanten Arbeitsfeld geworden, auf dem zahllose Chemiker, Biologen, Agronomen, Pharmakologen und Mediziner in aller Welt tätig sind.

### Summary

A review of the chemistry of insecticides from the literature is given, beginning with the natural products and progressing to the newest developments in synthetic insecticides.

At first, mainly inorganic stomach poisons were used in pest control (arsenates, fluorides, silicofluorides). Some of these are highly poisonous substances, very small amounts of which can even poison warm blooded organisms through accumulation of the chemical in the organism. In addition they generally have a limited efficacy.

In addition to these inorganic substances, contact poisons of plant origin were widely used such as, e.g. nicotine, which was used chiefly as an aphicide and is strongly poisonous to man. Pyrethrins obtained from the

flowers of the pyrethrum plant and rotenone obtained from the roots of *Derris elliptica* attained great importance as contact poisons. These natural products, which easily decompose in light and air, attracted great attention.

Dinitro-o-cresol was the first synthetic organic insecticide to be put to practical use. It was used for the first time in Germany in the last century.

The search for substitutes for the poisonous arsenicals resulted in systematic chemical research on the subject of insecticides being undertaken after the First World War. The first successes were in the protection of fabrics when it became possible to synthesize substances which on the one hand were very poisonous to moth and on the other were "colourless dyestuffs" which were fast to light and washing when drawn on to the wool fibre.

In plant protection, synthetic research with the development of the dinitrophenols, the organic thiocyanates, the phenothiazine and tetranitrocarbazole preparations only led to partial success as no product was found which fulfilled all the practical requirements.

The turning point in pest control was first reached with dichlorodiphenyltrichloroethane, the contact insecticidal properties of which were found in the laboratories of J. R. Geigy S.A. Because of their excellent residual action due to the slight volatility and chemical stability of the active ingredient and because of their large range of action and their relative non-toxicity to warm blooded animals, the DDT insecticides not only introduced a new epoch in applied entomology but they also gave great impetus to chemical and biological research into pest control.

Compounds analogous to dichlorodiphenyltrichloroethane and other insecticides based on chlorinated hydrocarbons such as, e.g. benzene hexachloride, toxaphene, chlordane, heptachlor, aldrin, dieldrin, endrin and isodrin were synthesized in quick succession, each of which has a characteristic range of action and field of application. All insecticides which are based on chlorinated hydrocarbons have the disadvantage that, after a shorter or longer time, they all lead to the building up of resistance in flies and other insects, the overcoming of which has today become one of the greatest problems in pest control. The question of the relationship between chemical constitution and insecticidal activity plays a great part in the research work on resistance to insecticides. To complete this review therefore, reference is made to the pertinent papers dealing with the relation of structure to activity of individual insecticides.

Recently, intensive research has been made, chiefly in the U.S.A., into the active principles of pyrethrum flowers, so that it has been possible to produce a synthetic pyrethrin, i.e. Allethrin.

Very active insecticides have been found in the group of organic phosphorus compounds, of which tetraethyl pyrophosphate, parathion, OMPA, demeton and diazinone can be named. With the group of urethanes which have been synthesized in the laboratories of J. R. Geigy S.A. a completely new class of substances made its appearance in pest control.

After the insecticides, a short reference is made to the most important synthetic acaricides.

In a final chapter it is shown what a revolution in pest control has been brought about by the DDT insecticides in hygiene and agriculture.

<sup>1</sup> E. J. PAMPA NA, Bull. World Health Org. 3, 557' (1951).

<sup>2</sup> L. L. WILLIAMS und K. STOWMAN, Mosquito News 11, 1 (1951).

<sup>3</sup> A. BUXTORF, loc. cit.

<sup>4</sup> R. KÄPPELI, Schweiz. Hochschulzg. 26, 63, Sonderh. 1953.