

103. Über Konstitution und toxische Wirkung von natürlichen und neuen synthetischen insektentötenden Stoffen¹⁾

von P. Läuger, H. Martin und P. Müller.

(27. IV. 44.)

Der Gedanke der Schädlingsbekämpfung ist uns allen, speziell in den Kriegsjahren, recht geläufig geworden. Wir müssen heute unsere Monokulturen vor den gerade dort in verheerendem Masse auftretenden Pilz- und Insektenschädlingen schützen und denken bei den letztern an die Kartoffeläcker, die vom Coloradokäfer heimgesucht werden, oder an die Obstgärten, denen die Blütenstecher oder die Obstmade zusetzen, an die Gemüsepflanzungen mit ihren vielen Bodenschädlingen, oder an die Weintraube, die dem Heu- und Sauerwurm zum Opfer fällt, usw. In unserer Wohnung aber tun wir unser Möglichstes, die heute so wertvollen Wollsachen vor der Kleidermotte und dem noch viel gefährlicheren Teppichkäfer zu schützen und die lästigen und gefährlichen Fliegen und Mücken zu vertilgen. Wenn wir aber von den als Krankheitsüberträger bekannten Wanzen und Läusen befallen werden, dann rufen wir von selbst nach einem wirk samen Abwehrstoff! Damit sollen nur einige ganz wenige Beispiele genannt sein von den vielen Hunderten von Insektenarten, die vom Menschen als Schädlinge bezeichnet werden.

Die Natur selbst produziert ihre eigenen Abwehrstoffe. Wild wachsende Pflanzen, die sich natürlich nicht durch Abwehrbewegungen gegen tierische Schädlinge wehren können, bewaffnen sich z. B. mit Dornen und Haaren oder nehmen das ihnen eigene chemische Laboratorium zu Hilfe, indem sie Abwehrstoffe in Form von abstossenden Geschmackstoffen (Bitterstoffen) oder sogar Gifte produzieren. Der Mensch arbeitet in der Abwehr dieser Schädlinge mit fast beschämend viel primitivern Mitteln als die Natur! Aufbauend auf physiologischen Gegebenheiten gebraucht er praktisch 3 Methoden in der Insektenbekämpfung, nämlich den Weg über die Atemgifte, über die Frassgifte und über die Kontaktgifte. Entsprechend der gestellten Aufgabe wird die eine oder andere Methode angewandt.

Im Haushalt kennen wir als Atemgifte hauptsächlich den Campher, das Naphtalin und das p-Dichlorbenzol zur Mottenbekämpfung, im Garten das Nicotin, das Methylbromid, das Acetonitril; zur Entwesung von Wohnräumen die gefährliche Blausäure oder das Äthylenoxyd. Wegen der Flüchtigkeit dieser Atemgifte bei gewöhnlicher Temperatur können damit die Schädlinge vertrieben oder, wenn

¹⁾ Vortrag, gehalten von P. Läuger am 26. I. 44 vor der Basler Chemischen, Naturforschenden und Medizinischen Gesellschaft.

die Dampfkonzentration eine genügend hohe ist, vergiftet werden. In Dampf- oder in Gasform dringen sie in die Tracheen der Insekten ein und finden damit den Weg in die Haemolymph, oder, was in vielen Fällen ebenso sicher ist, sie lösen sich, über den Weg der Cuticula, direkt in der Nervensubstanz. Es ist ganz klar, dass die Wirkung dieser Atemgifte auf die Insekten nicht immer eine zuverlässige ist; jedenfalls für den Warmblüterorganismus bleibt sie in allen Fällen mehr oder weniger gefährlich. Wir messen im Verlaufe unserer Betrachtungen dieser Gruppe keine besondere Bedeutung bei und beschäftigen uns in der Folge nur mit den beiden Gruppen der frass- und der kontakt-insektiziden Substanzen.

Wenn wir in Figur 1 A und B die beiden generellen Typen der Mundwerkzeuge von Insekten betrachten, so frisst der A-Typus (Fresser) seine Nahrung aus dem Blatt heraus und wenn auf demselben ein Frassgift in Form einer dünnen Schicht liegt, nimmt er mit



Figur 1.

A = Fresswerkzeuge

B = Saugwerkzeuge

(Aus "The Chemistry and Toxicology of Insecticides" by Harold H. Shepard, pg. 16 (1940))

der Blattsubstanz das Gift auf. Damit ist die Vergiftung abhängig von der Menge der aufgenommenen Nahrung und von der Wirksamkeit des Giftes. Hohe Wirksamkeit braucht wenig Nahrungsaufnahme, um zur Vergiftung zu führen, niedere Wirksamkeit natürlich mehr.

Beim saugenden Typus B (Sauger) wird ohne weiteres klar, dass ein auf das Blatt aufgebrachtes Frassgift keine Wirkung haben kann. Das Insekt sticht in die Blattrippe (und somit durch den Giftbelag hindurch) und saugt den Pflanzensaft als Nahrung auf. Nur ein Kontaktgift (oder ein Atemgift) ist zur Bekämpfung anwendbar! Es kommt natürlich auch vor, dass die zur Imago B gehörige Larve dem A-Typus entspricht und im Larvenstadium mit Frassgiften bekämpft werden kann. (Zum B-Typus werden hier nicht nur saugende — z. B. gewisse Lepidopterenarten —, sondern auch leckende Insektenarten — z. B. Dipterenarten — gezählt.)

Die schematische Figur 2 macht verständlich, warum beim vorhin beschriebenen A-Typus (Fresser-Typus) als Eingangspforte für

die Giftaufnahme der Mund allein in Frage kommt und die Wirkung im Verdauungstraktus ihren Anfang nimmt.

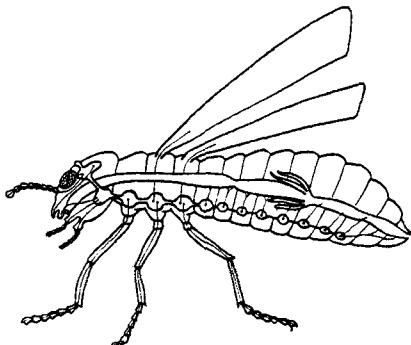


Fig. 2.

Ein Kontaktgift muss völlig anders wirken. Es gibt Berührungsgifte, die über den Weg des Tracheensystems — wie die Atemgifte — zur Wirkung kommen, andere, und das ist die Mehrzahl, dringen durch die Cuticula in den Körper ein, sei es nun durch die dünnen Wände an der Basis der vielen Poren, durch welche die Sinneshaare und Sinnesborsten (Tentakeln) austreten und die über den ganzen Körper — wenn auch nicht gleichmäßig — verteilt sind, oder sei es durch die dünnen Intersegmenthäute der Chitincuticula. Über diese Wege gelangen die Gifte in die Nervensubstanz. Bei Fliegen- und Mückenarten und bei vielen Schmetterlingen sind der Rüssel sowie die Beinendigungen, evtl. die Tarsen, chemischen Stoffen (natürlichen und synthetischen) gegenüber besonders empfindlich und speziell die Füsse sind als Träger von Geschmackssinnesorganen erkannt worden¹⁾. Über diese „Zunge an den Füßen“ kann sich z. B. eine an einer Wand ruhig stehende Mücke ohne weiteres vergiften, falls die Unterlage ein Kontaktgift enthält. Die nachfolgenden Bilder und Ausführungen sollen verdeutlichen, warum diese eben erwähnten Organe günstige Eingangspforten für die Kontaktgifte schaffen.

Bei nochmaliger Betrachtung des schematischen Bildes Figur 2 erkennen wir unterhalb des Verdauungstraktus den in der Bauchseite des Insekts sich hinziehenden Ganglienstrang. Von den Kopfganglien führen Nervenstränge zu den Augen und zu den an Ober- und Unterlippe befindlichen Tastorganen. Die Brustganglien versorgen Beine und Füsse, sowie die Flügel, die übrigen Ganglien senden Nervenleitungen an den Darmkanal usw. Auf eine weitere Beschreibung des Nervensystems wollen wir verzichten. Figur 3 (Tafel I) stellt die Spitze eines Unterlippentasters dar, Figur 4 ein Detail desselben, und zwar eine Tentakel mit zugehöriger Nervenendigung. Wir erkennen in beiden

¹⁾ Minnich, E. D., Biol. Bull. Marine Biol. Lab., Wood's Hole 51, 166 (1926).

Figuren als oberste Schicht die dünne (dunkel gezeichnete) Epicuticula. Diese besteht aus Lipoiden und ist demnach wasserabstossend (fettiger Glanz des Insekts, Regenmantel!). Unter dieser Epicuticula befindet sich die Chitincuticula, die nicht nur aus Chitin aufgebaut ist, sondern auch Lipoide und Lipoproteine enthält. Die nicht gezeichnete Hypodermis folgt der Chitinpanzerung. Dient der in Figur 3 gezeigte Unterlippentaster der Übertragung mechanischer Reize, so sind die in Figur 5 und 6 (Tafel I) abgebildeten Sinneskegel (*Leydig'scher Kegel* und *Grubenkegel*) zur Vermittlung chemischer Reize vorhanden. Diese Sinneskegel sind offen, wobei aber wegen der Kleinheit der Poren stets das r^4 des *Poiseuille'schen Gesetzes* im Auge zu behalten ist. Immerhin dürfte in diesen Sinnesorganen der Nerv von aussen leichter zu erreichen sein als bei den Tastorganen. Wo auch das Kontaktgift zur Auswirkung gelangt, sei es nun als Nerven-Muskelgift oder als Zellatmungsgift, in jedem Fall muss diese Schranke der Epicuticula/Chitincuticula überwunden werden. Damit aber auch erkennen wir die erste grundsätzliche Forderung, die an ein Kontaktgift zu stellen ist: es muss lipoidlöslich sein. In diesem Falle übernimmt der wasserabstossende „Regenmantel“, die Epicuticula, die unglückliche Rolle, das lipoidlösliche Kontaktgift in den denkbar innigsten Kontakt mit der Chitincuticula zu bringen und das Eindringen des Giftes über deren Lipoide bzw. Lipoproteine in die Nervenendigungen zu ermöglichen. Diese knappe Darstellung ist für die späteren Ausführungen über die Kontaktgifte notwendig.

Wir wenden uns vorerst den Frassinsektiziden zu und beschränken unsere Ausführungen auf deren Wirkung auf die Larven der Wollschädlinge, insbesondere der Kleidermotte (*Tineola biselliella*). In einer früheren Arbeit¹⁾ über neue, sulfogruppenhaltige Mottenschutzmittel wurde hauptsächlich auf die Zusammenhänge hingewiesen, die zwischen Konstitution und Ziehvermögen bei Wollfarbstoffen sich ergeben haben und die Übertragung dieser Verhältnisse auf mottentötende farblose Farbstoffe gesucht, um auf den damit behandelten Stoffen eine grosse Dauerwirkung zu erreichen. Alle dort beschriebenen Produkte sind Frassgifte.

Nach unseren ersten Arbeiten (Ende der 20er Jahre) über derartige sulfogruppenhaltige, d. h. wasserlösliche Frassgifte, sahen wir bald ein, dass wir ohne ein eingehendes Studium der diesen Produkten zugrundeliegenden wasserunlöslichen mottengiftigen Substanzen unser Ziel kaum in absehbarer Zeit erreichen würden, und auf diese Weise kamen Arbeiten zustande, die später für die Schädlingsbekämpfung ganz allgemein von grossem Wert wurden und zugleich in das Gebiet der Desinfektion und der Chemotherapie führen sollten! Es hat keinen Sinn, all die krummen Wege aufzuzeichnen, die wir

¹⁾ Helv. 27, 71 (1944).

selbst gewandert sind und durch diese vielen Irrungen zu gehen, die oft ihren Grund darin hatten, dass wir doch zu wenig mit den physiologischen und biologischen Verhältnissen rechneten. Die anfängliche Beschränkung auf das Gebiet der Wollsäädlinge, insbesondere der Kleidermotte, gab wohl eine gewisse Einseitigkeit, aber sie hatte den Vorteil, dass wir das ganze Jahr mit gleichmässigem biologischen Material untersuchen konnten und diese Methodik stets verlässliche Resultate gab. Die quantitative Testierung wasserunlöslicher organischer Substanzen kann wegen der stets gleichbleibenden Bedingungen der Wollimprägnierung mit Leichtigkeit durchgeführt werden, so dass alle diese Vorbedingungen grössere Täuschungen ausschliessen mussten.

Da statt jeweils einige Dutzend, unter verschiedenen biologischen Bedingungen lebende Insektenarten zu untersuchen, nur maximal 2—3 Arten von Keratinfressern (*Tineola*, *Attagenus*, *Anthrenus*) getestet wurden, haftet den Resultaten aus den ersten 5 Jahren diese Einseitigkeit an, denn heute wissen wir, welch ausgesprochene Spezifität ganz besonders organische Frassgifte gegenüber den verschiedenen Insektenarten zeigen können.

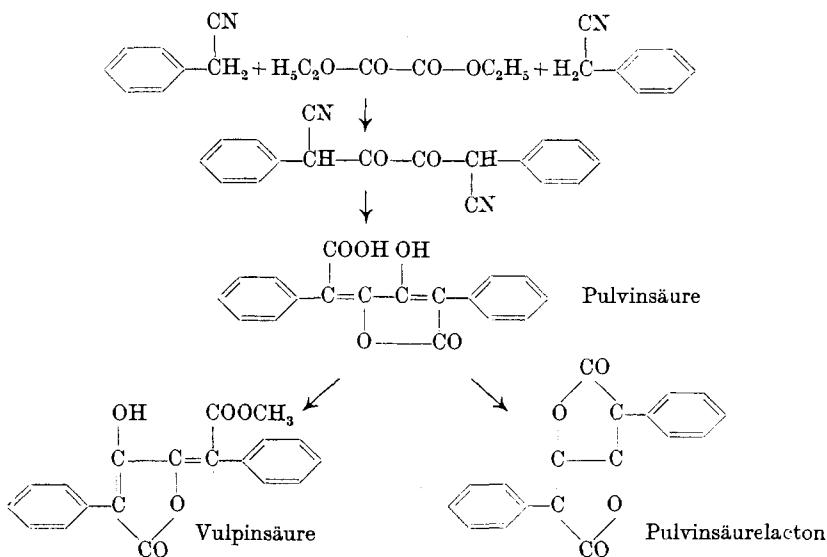
Die frühere Schädlingsbekämpfung hat mit Kanonen auf Spatzen geschossen, wie anders könnte man die Anwendung von Arsenik, von Calcium-, Kupfer- und Bleiarsenaten, oder von Barium-, Strontium- und Calciumsilicofluoriden bewerten! Die Phantasie wurde dann verfeinert, unzählige organische Verbindungen herangezogen, Farbstoffe wie Dinitro-naphthol, Malachitgrün, Krystallviolett, Methylenblau als wirksame Körper getestet und damit auch der Übergang gefunden zu Phenothiazin, Phenothioxin, Xanthion, Phtalonitril, Dinitro-kresol, Dinitro-hexyl-phenol, Dichlor-benzol-sulfamid usw.

Zur Zeit der Wiederaufnahme unserer Arbeiten im Jahre 1934 hatten wir die einige Jahre früher dargestellten Kondensationsprodukte von Isatin-5-sulfosäure mit 2 Mol Chlorphenolen als Mottengift in den Händen¹⁾), jedoch wurden die Verbindungen technisch nie hergestellt. Aus der verwirrenden Fülle der Literatur mit ihren völlig widersprechenden Befunden wurden wir nicht klug, und so wählten wir uns — wie man dies so oft tut — die Natur als Lehrmeisterin. Unter den Naturprodukten sind es besonders die von den Pflanzen produzierten verschiedenartigen Lactone, die im Tierkörper in vielen Fällen „irgend etwas können“, wiewohl es nun nicht gleich herzwirksame Glucoside der Digitalis- oder Strophantusreihe zu sein brauchen. Auch andere Lactone polycyclischer Ringsysteme, wie die Saponine oder die etwas weniger komplizierten lactonringhaltigen Giftstoffe der Santonin- und Picrotoxin- oder der Imperatorinreihe waren uns zu wenig durchsichtig, und so begannen wir bei der Vulpinsäure unsere Betrachtungen

¹⁾ Helv. 27, 73 (1944).

anzustellen, einem in verschiedenen Flechtenarten, besonders in der *Cetraria vulpina* und im Wolfsmoos vorkommenden, gelb gefärbten insektengiftigen Produkt. Mit diesem Thema startete Herr Dr. H. Martin bei seinem Eintritt in die Firma. Wir stellten uns rasch die Verbindung her (Tabelle 1):

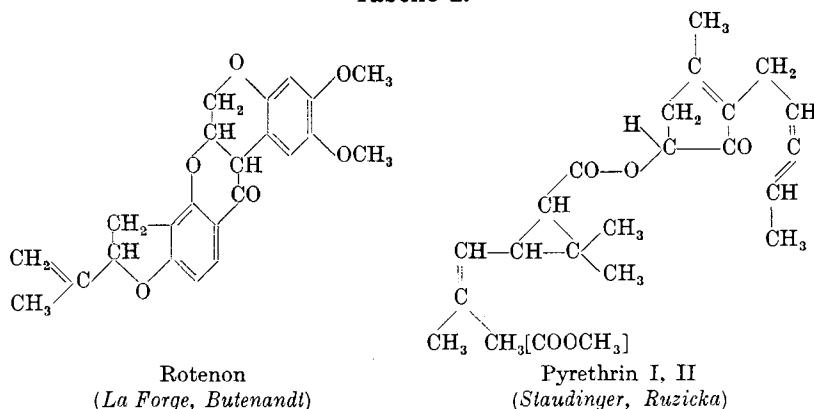
Tabelle 1.



Die Nachkontrolle ergab, dass diese Körper ausgezeichnet insektizid wirksam sind. Aber noch ein anderes Modell aus der Pflanzenwelt diente uns als Vorbild: das Rotenon, wichtigster Giftstoff (Insekten- und Fischgift) der Derriswurzel (id. mit „Cube“ in Peru, als Fischgift verwendet). Es hat neben dem Pyrethrum aus der dalmatinischen Composite *Chrysanthemum cinerariaefolium* weitaus die grösste praktische Bedeutung erlangt. Mit der Formulierung von *La Forge* und *Butenandt* des Rotenons konnten wir wohl etwas anfangen, jedoch sagte uns die Formel des Pyrethrins, die auf den prächtigen Arbeiten von *Staudinger* und *Ruzicka* beruht, vorläufig nicht viel (Tabelle 2).

Erst in jüngster Zeit sollten uns die Zusammenhänge klarer werden zwischen Konstitution und toxischer Wirkung. Darüber später. Ohne darauf Rücksicht zu nehmen, dass Rotenon ein Kontaktgift ist, wurden die Moleküle nach verschiedenen Richtungen theoretisch abgetastet, als γ -Lacton aufgefasst und auf Grund dieser Überlegungen und denjenigen an der Vulpin- und Pulvinsäure folgende Synthesen ausgeführt (Tabelle 3).

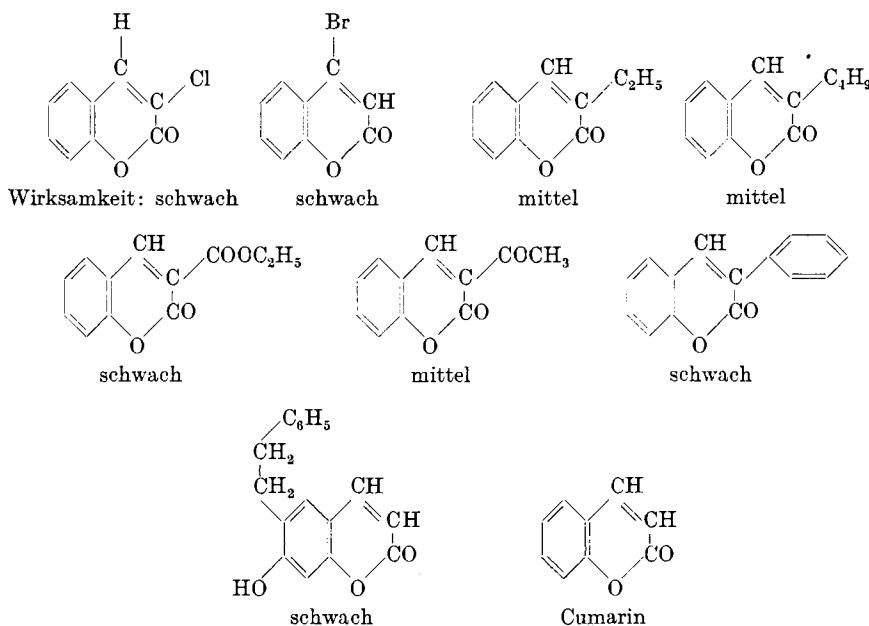
Tabelle 2.



Rotenon
(*La Forge, Butenandt*)

Pyrethrin I, II
(*Staudinger, Ruzicka*)

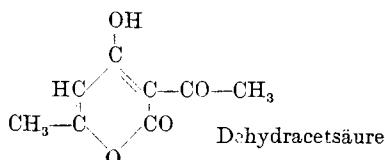
Tabelle 3.



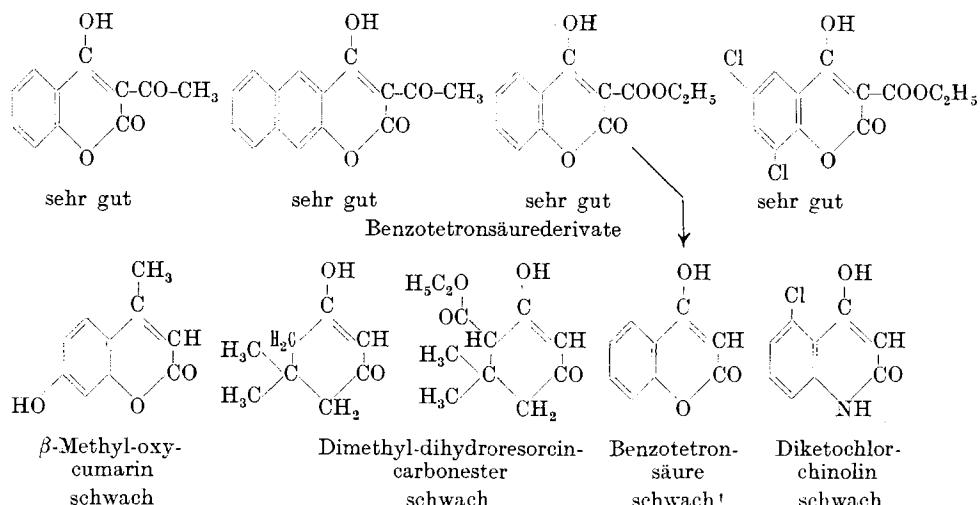
Diese untersuchten Cumarinderivate bereiteten eine Enttäuschung, denn ihre Wirksamkeit war eine schwache. Die Lactongruppe allein reicht demnach zur Entfaltung einer kräftigen toxischen Wirkung nicht aus, obschon bekannt ist, dass das einfache Cumarin, in relativ hoher Dosierung, auf Regenwürmer und Frösche narkotisch wirkt. Bei Warmblütern ist die toxische Wirkung vorherrschend (Steinklee!). Es sei aber im Zusammenhang mit den nachfolgenden Ausführungen hier schon auf die obigen 3 Verbindungen aufmerksam gemacht, welche mittlere Wirksamkeit zeigen.

Sehr gute Resultate erzielten wir bei einer chemisch verwandten Gruppe, und zwar ausgehend von der Dehydracetsäure und dann übergehend zu den weniger flüchtigen Benzotetronsäure-carbonsäure-estern und den entsprechenden Methylketonen (Tabelle 4).

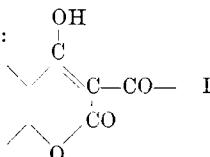
Tabelle 4.



Wirkung: sehr gut



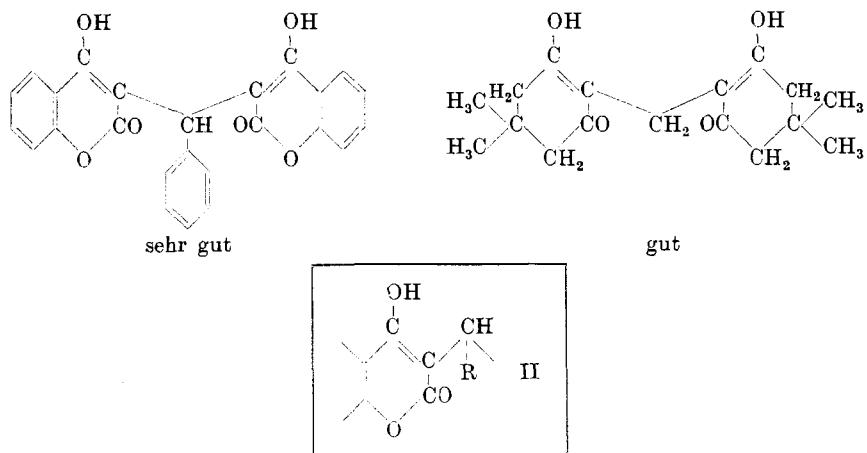
Atomgruppierung:



Die Benzotetronsäure selbst hat keine Wirkung, ebenso wenig das Diketo-chlorchinolin und das einfache Dimethyl-dihydroresorcin bzw. sein Carbonsäure-ester. Das liess uns vorläufig die Vermutung aufkommen, dass die sub I (eingerahmtes Bild der Tabelle 4) bezeichnete Atomgruppierung für eine gute insektizide Wirkung massgebend sei, d. h. Ketoderivate von α, γ -Lactonen. Auf den ersten Blick überraschend ist nun, dass die Benzotetronsäure (4. Formel auf

Zeile 3 obiger Tabelle), die aus dem hochwirksamen Benzotetronsäure-carbonsäure-ester (3. Formel auf Zeile 2) durch Verseifung und Decarboxylierung entsteht, die insektizide Wirksamkeit beinahe verloren hat. Diese Benzotetronsäure jedoch, wie auch die Dihydro-resorcin-derivate, werden zu aktiven Verbindungen gesteigert, wenn man sie mit Aldehyden kondensiert (Tabelle 5.)

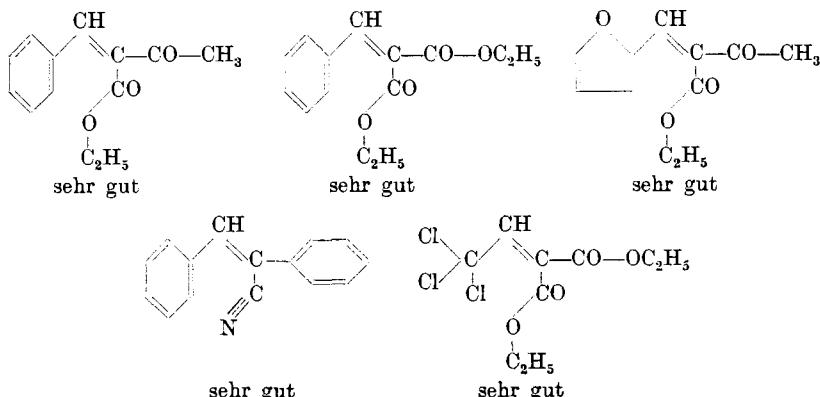
Tabelle 5.



Das würde heissen, dass wir die Atomgruppierung I mit II (siehe oben) ergänzen dürfen.

Wenn wir aber noch einen Schritt weiter gehen und den Lactonring des Cumarin-esters aufschneiden, indem wir Individuen von folgender Struktur herstellen (Tabelle 6.).

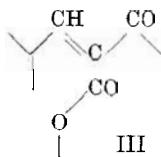
Tabelle 6.



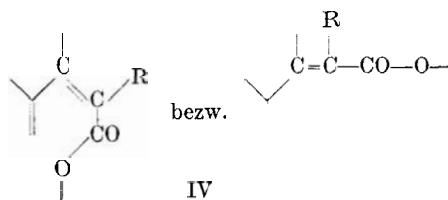
d. h. den Benzal-acetessigester, den Benzal-malonester, den Furfurylidien-acetessigester, Benzal-benzylcyanid (Nitril der Stilben-

α -carbonsäure) und den Chloraliden-acetessigester, so sind diese Verbindungen, wenngleich ziemlich flüchtig, sehr stark wirksam.

Hier kommen wir zur Atomgruppierung III.



Auf Grund weiterer Arbeiten schälte sich die Erkenntnis heraus, dass diese Gruppierung III in



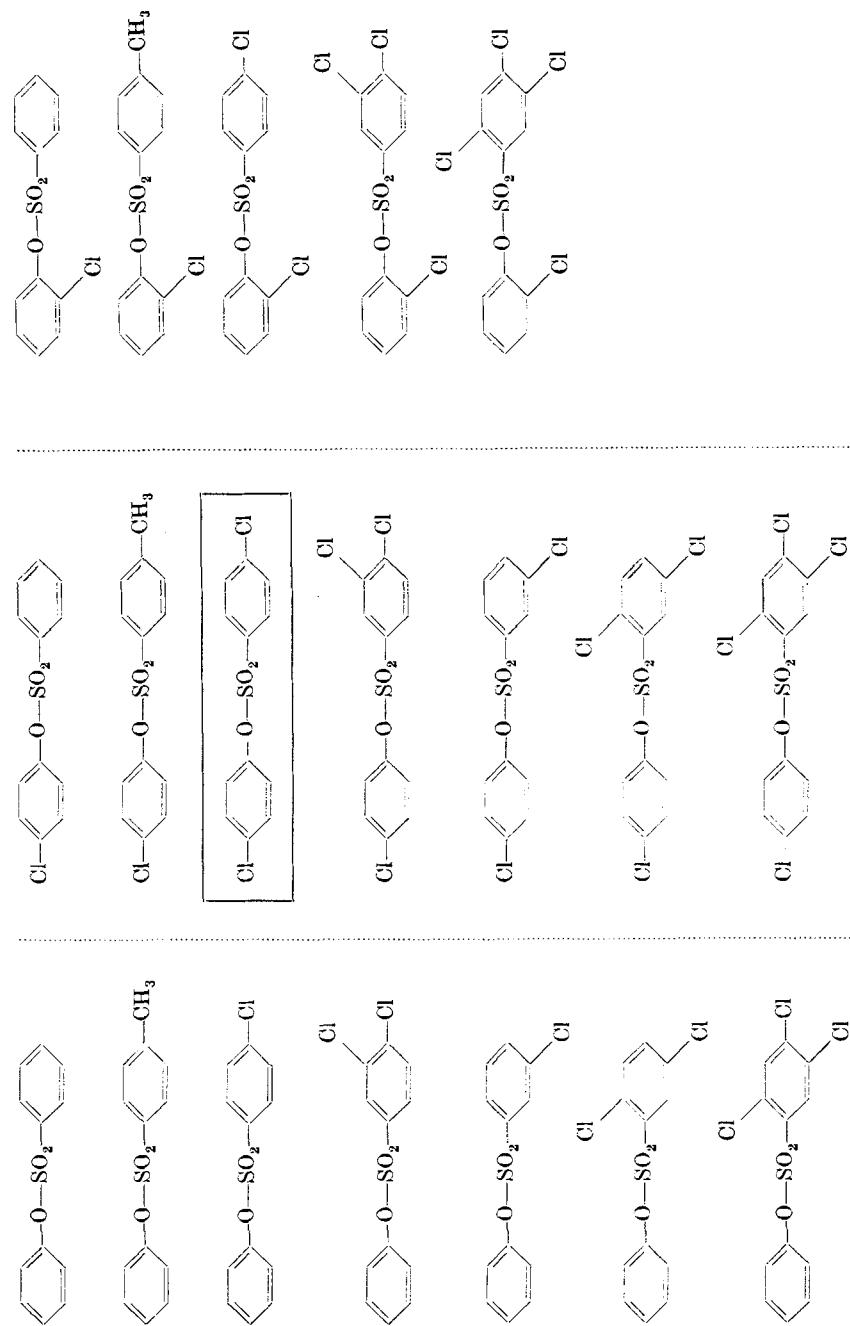
verallgemeinert werden darf, wobei R bestimmte Bedingungen erfüllen muss, über die wir später Kenntnis erhalten (hohe Lipoidlöslichkeit). Diesem Schema IV gehorcht auch die eingangs dieser Ausführungen erwähnte Vulpin- bzw. Pulvinsäure (S. 897, Tabelle 1).

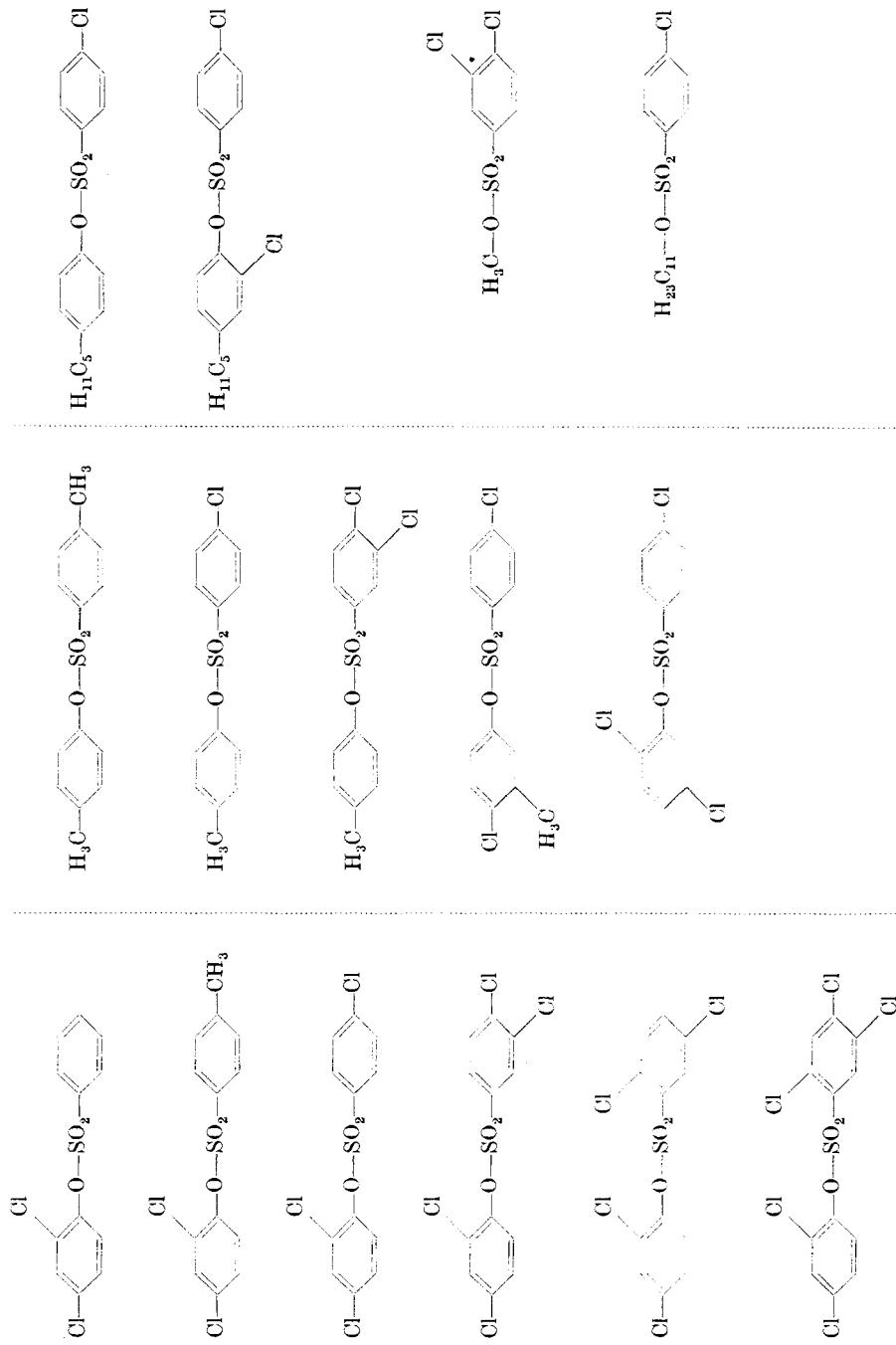
Nun aber sind alle bisher gezeigten wirksamen Verbindungen mit der beschriebenen Atomgruppierung (I, II, III) für den Mottendauerschutz unbrauchbar, da sie wie das Rotenon oder die Pyrethrine durch Lichteinwirkung rasch zerstört werden. Wir hatten uns das Ziel weiter gesteckt: wir mussten haltbare Verbindungen bekommen. Wir tasteten weiter herum. Hier eine Aufzählung zu geben der vielen untersuchten und als wirksam befundenen Substanzen, wäre sinnlos. Wirkungslosigkeit ist das Normale, solange nicht tiefere Kenntnisse über die strukturellen Vorbedingungen für eine biologische Wirksamkeit vorhanden sind.

Eine weitere Arbeitsrichtung:

Bei der Ausfärbung eines Polarrots hatte es sich erwiesen, dass die Motten daran zugrunde gingen. Dieser Farbstoff, völlig gereinigt, ergab keine Spur von Mottengiftigkeit. Wir vermuteten, dass die bei der Herstellung entstandenen kleinen Mengen an Toluolsulfo-phenoolester das aktive Prinzip sein könnten. Die ganz reine Substanz war auch hier wirkungslos. Wirkung zeigten nur winzige Spuren von Toluolsulfochlorid. Wir stellten aber einmal ganze Serien von aromatischen Sulfo-estern dar und fanden in der ganzen Gruppe nur ein Individuum, das hohe Toxizität aufwies, nämlich den p-Chlorphenol-p-chlorbenzolsulfo-ester (eingehaftet, Tabelle 7).

Tabelle 7.





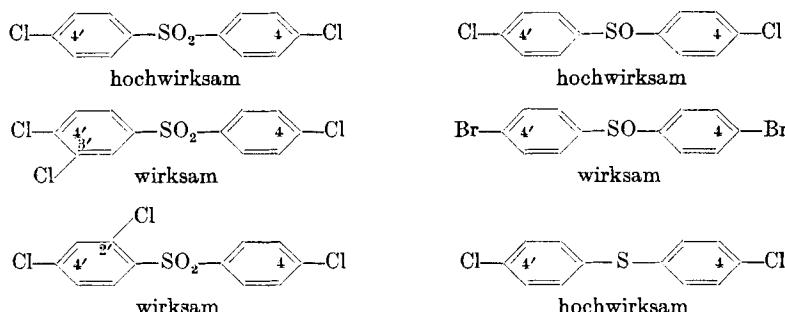
Merkwürdig ist, dass auch die Sulfo-ester aliphatischer Alkohole nur schwache Wirksamkeit zeigen und direkt unfassbar ist und bleibt, speziell hier, die hohe Selektivität.

Aus früheren Arbeiten in einem andern Gebiet besassen wir noch das p,p'-Dichlordiphenylsulfon. Als Frassgift zeigte die Substanz eine für uns bis dahin nie gesehene überragende Wirksamkeit. Dies verpflichtete direkt, eine grössere Anzahl von Sulfonen und deren Abkömmlingen darzustellen und biologisch zu untersuchen.

Tabelle 8 zeigt die wirksamen Verbindungen:

Tabelle 8.

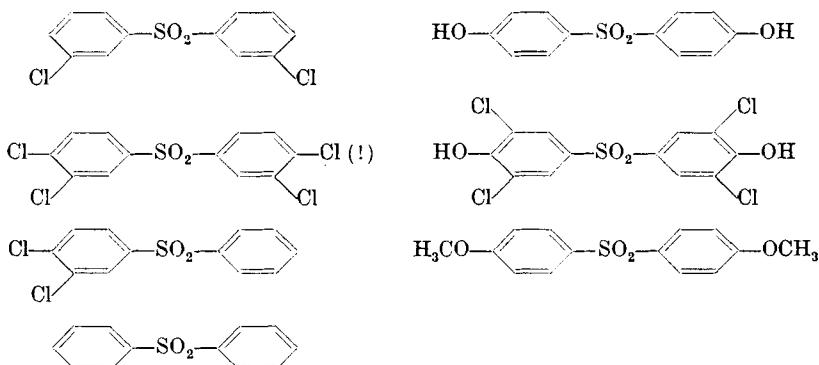
Wirksamkeit:



Links sehen wir die 3 wirksamsten Sulfone, rechts die besten Sulfoxide bzw. Sulfide. Bei diesen 3 Gruppen wurden ebenfalls, soweit dies Einblick geben konnte, die stellungsisomeren Methyl- und Halogenderivate studiert: überall Unwirksamkeit! (Tabelle 9). Aus der grossen Zahl dieser Fehlschüsse sollen nur wenige erwähnt sein:

Tabelle 9.

keine Wirksamkeit:

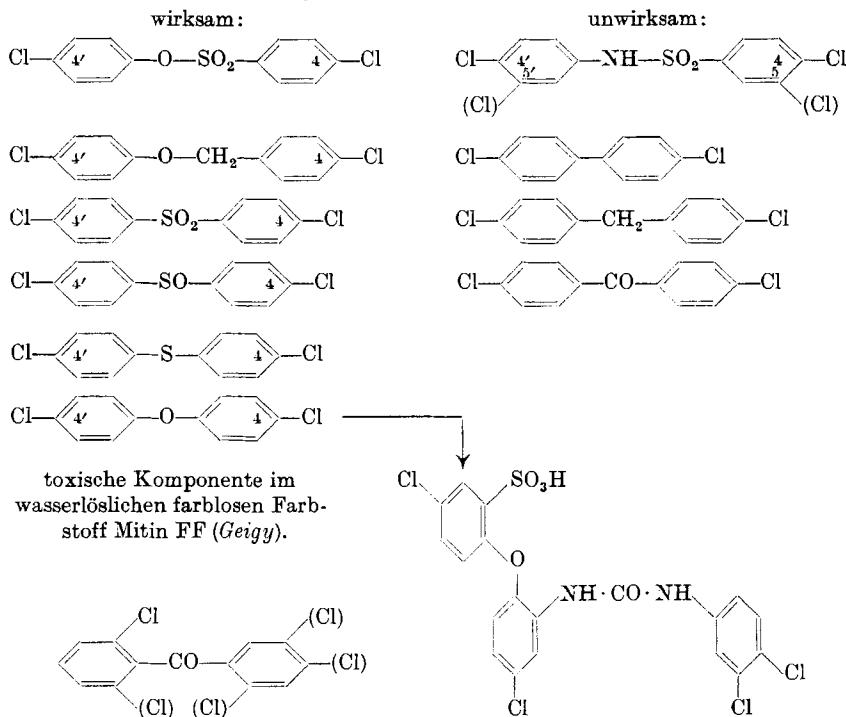


Diese Befunde lassen vermuten, dass es stets p,p'-halogenierte 2-kernige Benzolderivate sein müssen, die höchste Wirksamkeit zei-

gen. Zusammengefasst zeigen die in dieser Arbeitsrichtung erhaltenen Resultate die stark vereinfachte Tabelle 10.

Tabelle 10.

Frassgifte (unlöslich in Wasser).

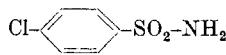
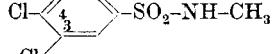
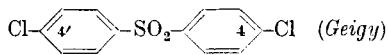
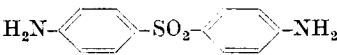
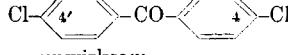
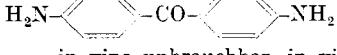
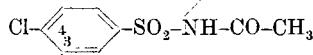
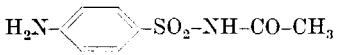
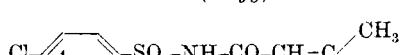
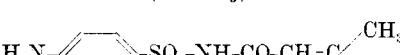
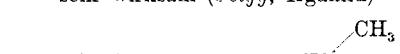
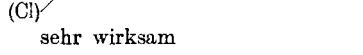
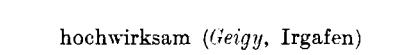


Auch hier sind Ausnahmen zu sehen (Kolonne rechts), die vorerst nicht erklärlich erscheinen. Es ist nochmals zu betonen, dass diese Resultate lediglich an Mottenraupen gewonnen wurden, deren Verdauungsapparat entsprechend der einseitigen Keratinnahrung ebenfalls einseitig eingestellt sein muss. Die erste Verbindung rechts in obiger Tabelle in Form des 3,4-Dichlorsulfonyl-3',4'-dichloranilids, ohne nennenswerte Mottengiftigkeit zu besitzen, ist ein ausgezeichnetes Frassgift gegen Coloradokekäfer und deren Larven. Auch andere hier erwähnte, für Keratinfresser ungiftige Verbindungen zeigen bei anderen Fressertypen gute Wirksamkeit. Es ist einleuchtend, dass Insektenarten, die eine vielseitigere Nahrung, wie grüne Blätter, Stengel, Früchte aufnehmen, ein vielseitigeres Gemisch von Verdauungsfermenten als die Keratinfresser besitzen müssen und sie werden deshalb, da man sicher nur einzelne dieser Fermente treffen muss, durch Giftstoffe leichter verwundbar sein. Über den Mechanismus der Frassgiftwirkung glauben wir heute bereits Anhaltspunkte zu besitzen und hoffen, in einer späteren biologischen Arbeit darüber berichten zu

können. — Überraschend war uns zunächst die Wirkungslosigkeit des 4,4'-Dichlordiphenyl-ketons (unterste Formel rechts auf Tabelle 10), während sämtliche chlorierten Benzophenone, die ein Chloratom in Orthostellung zur Ketogruppe enthalten, zu den guten Frass-insektiziden gehören.

Nun eine kurze Betrachtung: Wenn wir anhand der nachfolgenden Zusammenstellung einige Vergleiche (Tabelle 11) anstellen, so fällt folgendes auf:

Tabelle 11.

Insektizide Wirksamkeit (Motten)	Chemotherapeutische Wirksamkeit (Bakterieninfektion der Maus)
 wirksam	 Prontosil album
 (in Eulan BL) sehr wirksam	(Sulfanilamidgrundkörper Jgfag-Domagh) sehr wirksam
 hochwirksam	 sehr wirksam
 unwirksam	 in vivo unbrauchbar, in vitro Hemmung (R. Kuhn)
 (Cl) sehr wirksam (Geigy)	 Albucid (Schering) sehr wirksam
 sehr wirksam (Geigy)	 sehr wirksam (Geigy, Irgamid)
 (Cl) sehr wirksam	 hochwirksam (Geigy, Irgafen)
 nicht wirksam	 nicht brauchbar

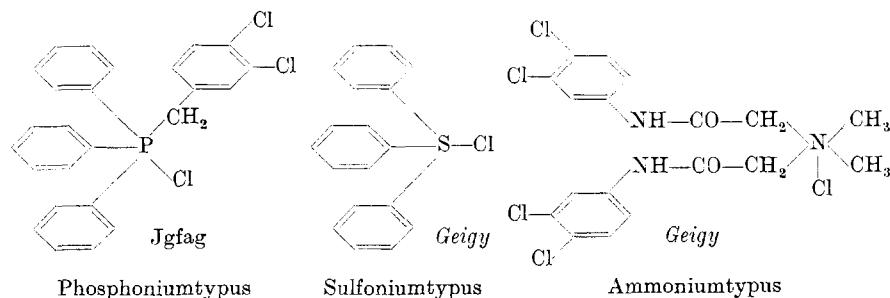
Das im Eulan BL (benzinslöslich) der *I. G. Farbenindustrie A.G.* enthaltene 3,4-Dichlorbenzolsulfonmono-methylamid (Formel 2 links in obiger Tabelle) ist ein stark mottengiftiges Produkt. Sehr gut wirksam ist auch das in den gleichen Patentkomplex der *I. G. Farbenindu-*

striе A.G. fallende p-Chlorbenzolsulfamid. Das dieser letzten Verbindung entsprechende p-Aminobenzolsulfamid (Formel 1 oben rechts) ist die Grundsubstanz fast aller, in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen verwendeten Verbindungen.

Es waren allerdings nicht solche Gesichtspunkte, die uns schon sehr früh das als Frassgift hochwirksame 4,4'-Dichlordiphenylsulfon entdecken liessen (Formel 3 links). Aber auch dieses Produkt findet seine Diaminoparallele in dem ebenfalls chemotherapeutisch angewandten Diaminodiphenylsulfon (Rodilon, Tibatin, Promin). Die acylierten Chlor- bzw. Dichlorbenzolsulfamide, von uns aus Gründen der besseren Benzinlöslichkeit und des Nichttauskrystallisierens auf der Wollfaser hergestellt, führen hinüber zum Albucid (*Schering*) im Falle der Acetylierung, und zu Irgamid bzw. Irgafen von *Geigy* im Falle der Dimethylacroylierung bzw. 3,4-Dimethylbenzoylierung. Das nicht insektizide 4,4'-Dichlorbenzolsulfanilid hat seinen ebenfalls sterilen Partner im Sulfanilamidgebiet. Derartige Beispiele lassen sich vermehren. Die eben erwähnten Arbeiten über die Acylierung von sulfonamidartigen Insektiziden führten uns hinüber in das Sulfanilamidgebiet (gemeinsame biologische Basis: Fermenthemmungen, bzw. Fermentblockierungen).

Wie dies auch im Sulfanilamidgebiet später mehrfach geschehen ist, haben wir schon sehr frühzeitig versucht, das Schwefelatom in den eben genannten Chlorbenzolsulfamiden durch Phosphor zu ersetzen, um auf diese Weise, wenn möglich, höhere Effekte zu erreichen. Es lagen bereits grössere Arbeiten im Oniumgebiet hinter uns, da wir auf diese Weise glaubten, das Ziehvermögen der wasserlöslichen Substanzen auf die Wollfaser erreichen zu können. Wie dies bei den sulfogruppenhaltigen, farblosen mottentoxischen Farbstoffen geschehen ist, suchten wir auch Zusammenhänge zu finden zwischen insektengiftigen basischen Farbstoffen (siehe S. 896) und farblosen toxischen Körpern mit basischen, salzbildenden Gruppen. Es wurden Ammonium- und Sulfoniumverbindungen synthetisiert, da bereits die *I. G. Farbenindustrie A.G.* ein Dichlorbenzyl-triphenyl-phosphoniumsalz in den Handel brachte (Eulan NK). Tabelle 12 zeigt einige Typen.

Tabelle 12.

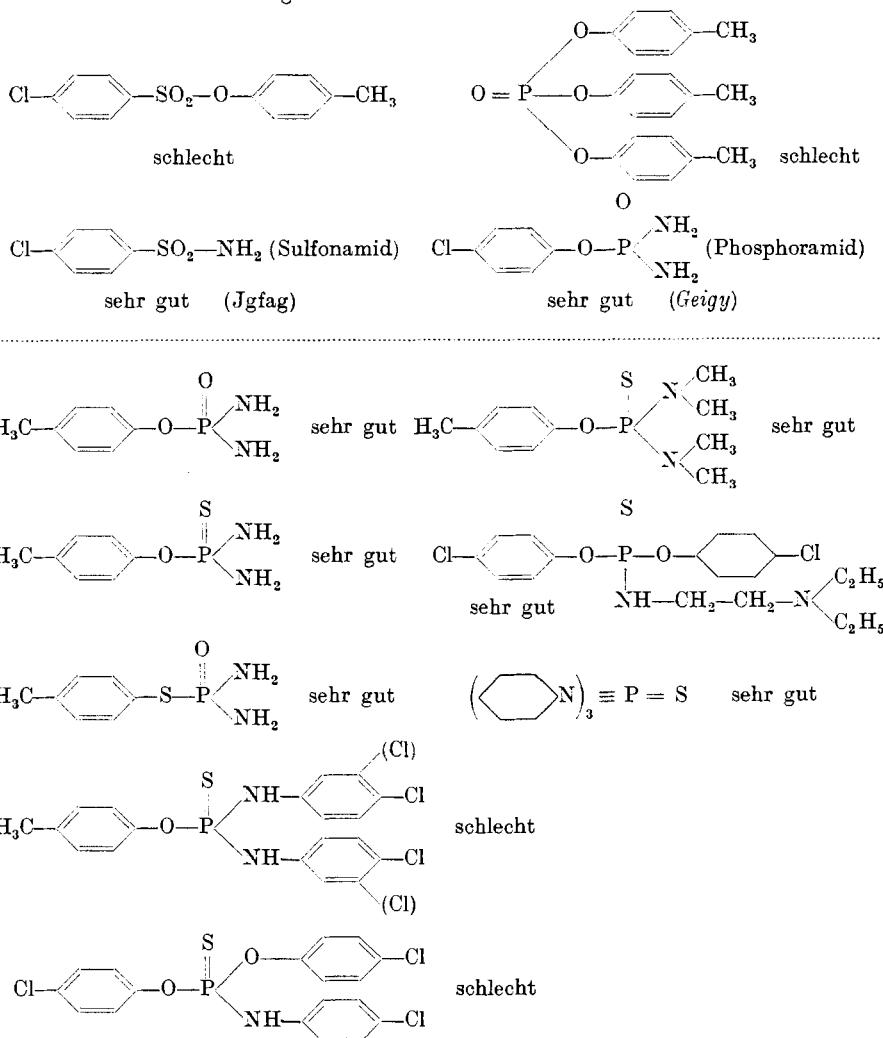


Die von uns patentierten Sulfonium- und Ammoniumtypen kamen dann nicht zur technischen Herstellung, da die besonderen Eigenarten des Mitin FF, die in diesem Gebiet geleistete wissenschaftliche Arbeit — kommerziell gesehen — zwecklos werden liess. Doch daraus entstand das Desogen (für Hand- und Instrumentendesinfektion in der Chirurgie stark gebraucht), sowie eine ganze Reihe neuer Arbeitsrichtungen!

Der Übergang von Schwefel auf Phosphor mag noch auf Tabelle 13 gezeigt werden:

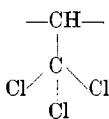
Tabelle 13.

Wirksamkeit des Frassgifts an Mottenlarven:



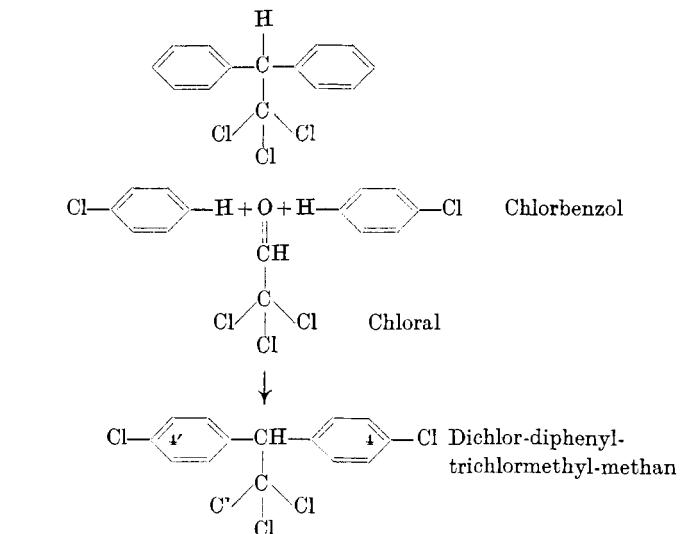
Bei den beiden letzten Vertretern (links unten) ist ohne weiteres die Parallele zu ziehen mit dem ebenfalls schlecht wirksamen 4'-Chlorbenzolsulfo-4-chloranilid (siehe unterste Formel links Tabelle 11, S. 906), während die an den Aminogruppen durch Wasserstoff oder aliphatisch substituierten Phosphoramido mit den guten Wirksamkeiten der Chlorbenzolsulfamide korrespondieren. Bis dahin beschäftigte sich Herr Dr. H. Martin zuerst allein, dann mit seinen Mitarbeitern, den Herren Drs. R. Hirt, O. Neracher, C. Glatthaar, H. Zaeslin, F. Häfliiger sowie Herr W. Stammbach mit diesem Gebiet, und es war Herr Dr. P. Müller, der, teilweise fassend auf den bisherigen Resultaten, parallel dazu, die Aufgabe übernahm, auch andere Insektenarten in den Kreis der Untersuchungen zu nehmen. Er prüfte vorwiegend an Fliegen und fand schliesslich eine Verbindung, die, wie es sich nachher herausstellte, schon seit langem bekannt war, jedoch schon gute Wirksamkeit zeigte. Die Konstitution war die eines Diphenyl-trichlormethylmethans (oberste Formel der Tabelle 14).

Durch Kondensation von Chloral mit 2 Molekülen Chlorbenzol ist eine weitere Substanz dieser Gruppe erhältlich, das Dichlor-diphenyl-trichlormethyl-methan, die eine derart hohe insektizide Wirksamkeit zeigte, wie dies bisher von einer synthetischen Substanz noch nie beobachtet wurde. Was im Laboratorium wahrscheinlich erschien, beobachtete Herr Dr. P. Müller im Feldversuch an Coloradokäfern, dass nämlich die Substanz eine ganz ausgesprochene Kontaktwirkung hatte. Aus dem hochwirksamen Frassgift Dichlordiphenylsulfon war durch Ersatz der $-SO_2-$ -Gruppe durch die Gruppe

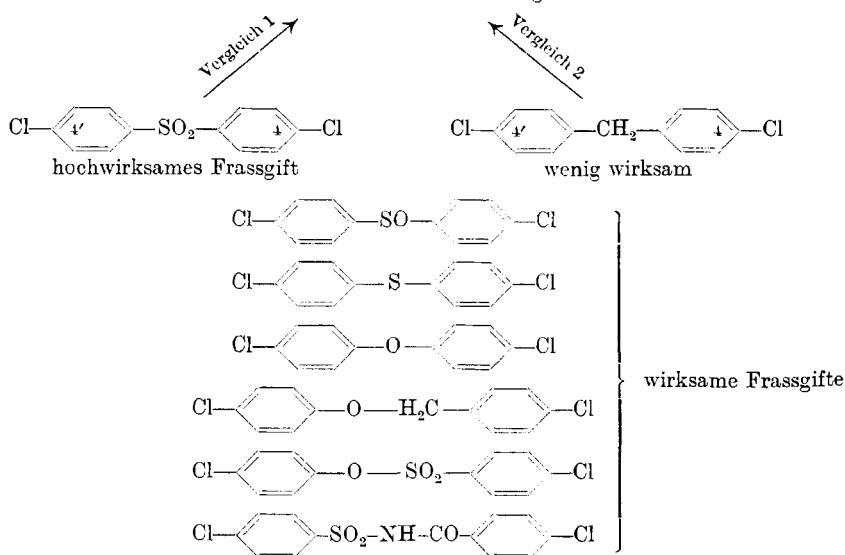


ein Kontaktgift geworden (beide Gruppen sind stark elektronegativ!) (Vergleich 1). Ebenso überraschend aber ist der Übergang des wenig giftigen Dichlor-diphenylmethans, das offenbar wegen seiner nicht aufgelockerten und deshalb nicht additionsfähigen Para- bzw. Orthostellungen im Benzolkern sich pharmakologisch nicht betätigen kann (Vergleich 2). Die auf der nachstehenden Tabelle 14 unten gezeigten 6 Substanzen wurden schon früher erwähnt und sind zum Vergleich herangezogen worden. — Ausgedehnte biologische Untersuchungen, die in unserem Laboratorium von Herrn Dr. R. Zinkernagel, insbesondere aber von Herrn Dr. R. Wiesmann in Wädenswil durchgeführt wurden, machten auf Grund der Eigenschaften dieser Substanzgruppe auf verschiedene Anwendungsgebiete aufmerksam. Im Gegensatz zu Derris (Rotenon) und den Pyrethrinen, die ebenfalls hochwirksame Kontaktgifte sind, ist die vorliegende synthetische Substanz weitgehend stabil und zwar sowohl gegen Licht, wie gegen die biologische

Tabelle 14.



Wirksubstanz des Gesarol, Gesapon, Neocid, Neocidol (*Geigy*)
erstes hochwirksames Kontaktgift.

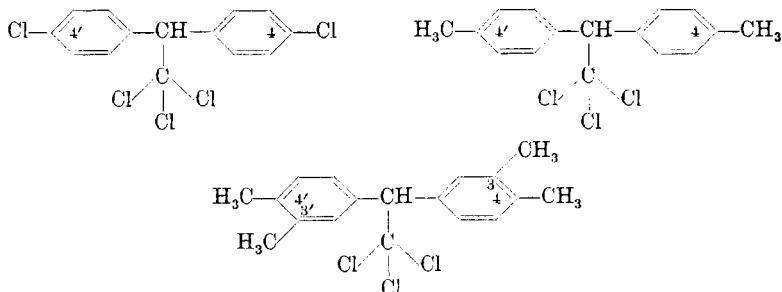


Oxydation. Während bei Rotenon und Pyrethrin die Wirkung sehr oft reversibel ist, d. h. bei Anwendung von knappen oder unterschwelligen Dosen die Tiere sich wieder erholen, ist dies in der Gesarol-Neocidreihe nie beobachtet worden: jede eingetretene Lähmung führt unfehlbar zum Tode. Die hohe Stabilität dieser Verbindungsgruppe ermöglichte es, das Gesarol zuerst einmal im Pflanzenschutz anzuwenden

und zwar sowohl als monatelang in seiner Wirkung vorhaltendes Spritzmittel und Stäubemittel, wie auch als Gesapon, d. h. als Emulsion zur Bekämpfung der vielen, als Wurzelschädlinge auftretenden Insektenlarven (Vorschlag R. Wiesmann). Das Studium der Anwendungsbereiche für derartige Produkte ist zu einem breiten wissenschaftlichen Felde geworden. Die Fliegen- und Mückenbekämpfung kann heute, wegen der Dauerwirkung dieser synthetischen Substanzen, wirksam durchgeführt werden. Dies hat eine umso grösse hygienische Bedeutung, als nicht nur in den warmen Ländern den Anophelesarten als Überträger von Malaria und andern Tropenkrankheiten auf den Leib gerückt werden kann, sondern es in den letzten Jahren wahrscheinlich gemacht worden ist, dass gewisse Fliegenarten auch in unseren Gegenden gefährliche Krankheitsüberträger sind (z. B. Poliomyelitis). Es ist fast überflüssig davon zu reden, welche Bedeutung diese relativ stabile Verbindungsgruppe z. B. in der Bekämpfung der als Flecktyphusüberträger gefürchteten Laus in verschiedenen Ländern hat! Wer sich je in Nordafrika oder dem Orient aufgehalten hat, ist sich beim Anblick der vielen Augenkranken bewusst geworden, welche Bedeutung auch in dieser Richtung der Fliegenbekämpfung zukommt. Im übrigen ist es bemerkenswert, dass in unserer Landwirtschaft der Name „Gesarol“ durch die Stallfliegenbekämpfung erstmalig zu einem bekannten Begriff geworden ist (Wiesmann).

Und nun die Wirkungsweise des Dichlordiphenyl-trichlor-methyl-methans (D.D.T.). Wir vergegenwärtigen uns noch einmal die beiden Typen von Mundwerkzeugen (Seite 893, Typus A = Fresser, Typus B = Sauger), und es wird eindrücklich, warum nun gerade Kontaktinsektizide eine derartige Bedeutung haben. Alle saugenden Insekten (Fliegenarten, Mückenarten, Blattlausarten, Ektoparasiten wie Läuse, Flöhe, Wanzen usw.), aber auch gewisse A = Fressertypen, wie Kornkäfer und andere Rüsselkäfer, Insektenschädlinge des Holzes usw. können getroffen werden. Aber noch mehr: die fressenden Insekten sind damit ebenfalls zu vernichten. Das Anwendungsbereich des Frassgiftes ist demnach beschränkt, dasjenige des Kontaktgiftes generell.

Tabelle 15.



Wenn wir die 3 Formeln der Tabelle 15 betrachten, so wirken alle 3 Substanzen auf die Mottenlarven (*Tineola biseliella*) ausgezeichnet. Gegen die *Anthrenus*- und *Attagenus*-arten verhält sich das 4,4'-Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan (D.D.T.) ebenso gut, während gegen letztere das Dimethyldiphenyl-trichlormethyl-methan (rechts) und das in der Mitte unten stehende Tetramethylprodukt bei gleichen Konzentrationen nur geringen bzw. keinen Einfluss ausüben. Wenn wir uns die 3 Larven ansehen, Tafel III, Figur 8, 9, 10, so dürfen wir uns folgender Überlegung nicht verschliessen: Die giftige Wirkung tritt ein mit der Berührung. Je grösser die berührende Oberfläche des Insekts, je rascher tritt die Vergiftung ein. Eine nicht stark behaarte Mottenraupe wird schneller vergiftet sein, als eine behaarte Insektenlarve (*Anthrenus*, *Attagenus*) (siehe die Bilder), bzw. eine nur mit den Füssen die Oberfläche berührende Imago (z. B. *Anopheles*). Für derartige, nur kleine Oberfläche bietende Tiere sind Substanzen „höchster Giftigkeit“ notwendig. Auf diesen Begriff „höchste Giftigkeit“ müssen wir noch zurückkommen.

Ein einfacher Versuch gibt einen Begriff von der Wirksamkeit dieser Substanzen. In 2 gleich konstruierte Glaskästen mit Holzrahmen, deren 2 gegenüberliegende, in 5 cm Distanz voneinander angeordnete Scheiben von 50×50 cm herausschiebbar sind und die auf der Innenseite mit einer kleinen Menge eines feinen Nebels der 1-promill. Lösung (Aceton) der Wirksubstanz (D.D.T.) bespritzt werden, bringt man nach völligem Verdunsten des Lösungsmittels je eine grössere Anzahl, z. B. 50 Stück Stubenfliegen (*Musca*) hinein. Die Scheiben des zweiten Kastens werden nach dem Bespritzen und vor dem Einfassen der Fliegen mit einem trockenen, sauberen Wollappaten 200mal abgerieben (je 5mal 20mal kreuz und 5mal 20mal quer), so dass das Glas blank geputzt aussieht. Wenn auch viel langsamer, so fallen doch im zweiten Kasten die Fliegen nach 20—30 Minuten herunter und gehen nach einigen Stunden zugrunde. Wirkung und Tod treten im ersten Kasten natürlich viel schneller ein. Man kann nun genau ausrechnen, dass für die Vergiftung einer Mottenraupe (auch Fliegen) Substanzmengen in der Grössenordnung von 10^{-5} bis 10^{-6} γ (1 γ = 1 Millionstel Gramm) pro cm^2 Oberfläche vorhanden sein müssen (1 Billionstel Gramm). Und davon werden natürlich nur kleine Bruchteile vom Insekt durch Kontakt aufgenommen! Damit kommen wir bereits in die Wirkungsgrenzen der Gamone und Termone.

In einem Gesarolspritzbelag, der an den Wänden der Stallung haftet und auf dem alltäglich Hunderte bis Tausende von neueindringenden Fliegen während 5 bis 6 Wochen (Beschmutzung, dadurch Verringerung der Kontaktfläche!) abgetötet werden, befindet sich pro cm^2 maximal (da Schichtdicke nicht eingerechnet) 5—7 γ = 5—7 Millionstel Gramm!

Zur Illustration der neuen Anwendungsgebiete mögen aus der grossen Zahl von Beispielen nur einige wenige herausgestellt werden: Der Apfelblütenstecher, *Anthonomus pomorum*, verlässt mit dem Schwellen der Blütenknospen der Apfelbäume sein Winterquartier. Da die Weibchen zu dieser Zeit unreif sind, führen sie während 8—10 Tagen an den Knospen einen Reifefrass durch, wobei sie mit ihrem Rüssel die Knospen anbohren und den austretenden Saft trinken. Zur Eiablage bohrt der Käfer neuerdings die bereits weiter entwickelten Knospen an und belegt sie mit je einem Ei (siehe Tafel IV, Figur 11 und 12). Die Larve frisst vor und während der Apfelblüte die Knospe aus, die am Aufgehen dadurch behindert wird. Gegen diesen Schädling konnte man bis anhin keine erfolgreiche Bekämpfung. Arsen und andere Frassgifte erwiesen sich als wirkungslos, da der Käfer sowohl beim Reifungs- als auch beim Eiablagefrass sich nur vom unvergifteten Knospeninnern ernährt! Grossversuche vor 2 Jahren in einzelnen Gegenden der Ostschweiz haben gezeigt, welch grosser Schaden durch Anwendung dieser neuen Methode (Gesarol) verhütet werden kann: die behandelten Bäume gaben den vollen Ertrag, die unbehandelten trugen keine Äpfel!

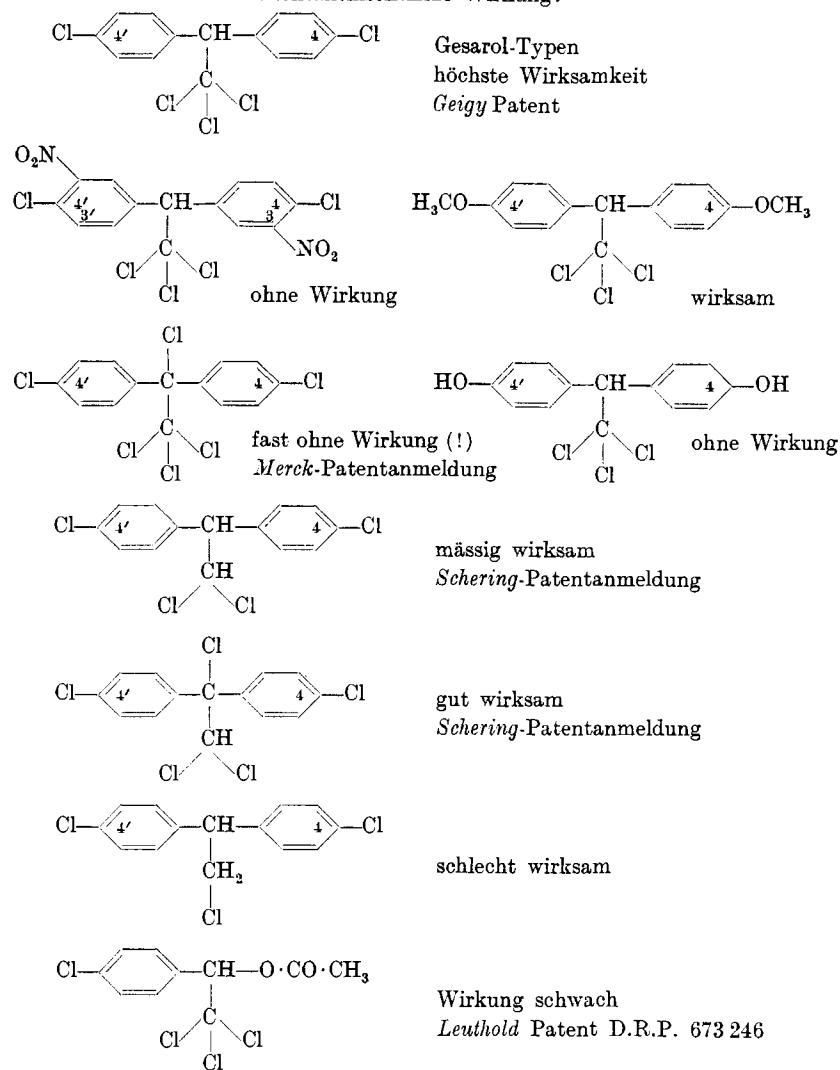
Auf andern inerten Trägern aufgebracht (Puder) oder in Emulsionsform verwendet, sind diese Wirksubstanzen zur Bekämpfung von Läusen und andern Ektoparasiten als Neocid bzw. Neocidol sehr einfach in der Anwendung. Die Wirkung tritt so ein, dass die Läuse nach kurzer Zeit ihre Saugtätigkeit einstellen, sich aber bis zum sicheren Tode bis zu 12 bis 24 Stunden bewegen.

Die Gruppe dieser Wirksubstanzen wurde sowohl von uns, wie nach dem Bekanntwerden des Gesarol und Neocid von der Konkurrenz bearbeitet, wobei die gefundenen Resultate bezüglich der grossen „Spezifität“ der eigentlichen Gesarolgruppe von Interesse sein dürften (Tabelle 16).

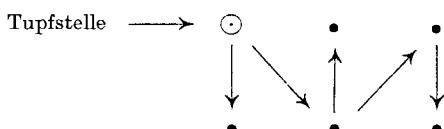
Bemerkenswert bleibt die Tatsache, dass bis zur Auffindung des Gesarol von den vielen synthetisch hergestellten organischen Substanzen (jedoch nicht von den Naturprodukten!) nur ganz wenige als kontaktinsektizid wirksam bekannt geworden sind und von diesen wenigen keine ein Anwendungsbereich gefunden hat. Dies erschwert natürlich die Beantwortung der für den Chemiker so wichtigen Frage: warum ist Gesarol (D.D.T.) ein Kontaktgift? Damit eng verbunden sind auch die den Biologen ganz besonders interessierenden Fragen nach dem Eintritts- und Wirkungsmechanismus im Insektenkörper. Über die verschiedenen, mit solchen Fragestellungen in Zusammenhang stehenden Probleme wird in einer biologischen Arbeit später zu berichten sein. Die Beobachtungen von *Wiesmann*, dass bei Fliegen durch Betupfen eines Fusses (Tarse) mit Gesarollösung die Tremor- und Krampfauslösung das andere Bein des gleichen Beinpaars be-

Tabelle 16.

Kontaktinsektizide Wirkung:

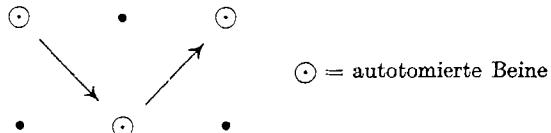


fällt, von da weiter läuft zum nächsten Beinpaar im Sinne folgenden Schemas:



wonach die Vergiftung übergeht zu den Mundwerkzeugen (Lähmung) und der Reihe nach Flügel und Abdomen ergreift, liess eine Einwirkung

auf die Nervenendigungen wahrscheinlich machen. Wiesmann hat nun schon im Februar 1942 beobachtet¹⁾, dass gewisse Schmetterlingsarten (z. B. Frostspanner) unter dem Einfluss der Gesarolvergiftung die Beine abwerfen — autotomieren — und zwar wiederum nach dem Schema



d. h. übers Dreieck.

Auch Emmel²⁾ hat ähnliche Beobachtungen publiziert und Zinkernagel (Zoologisches Laboratorium der *J. R. Geigy A.-G.*) stellte fest, dass verschiedene Fliegenarten (*Musca*, *Calliphora*) ebenfalls ihre Beine unter D.D.T.-Reiz autotomieren, wenn auch weder regelmässig noch gesetzmässig. Liegt das amputierte Bein einer gesunden Fliege vollkommen ruhig (tot), so führen unter der Reizwirkung von Substanzen der Gesarolgruppe abgeworfene oder auch ausgerissene Beine während mehrerer Stunden selbständige Bewegungen durch. Sie zeigen einen typischen starken Tremor und heftige Zuckungen (siehe Tafel II, Figur 7). Auch das amputierte Bein einer gesunden Fliege (*Musca*) führt, mit einer Aceton- oder Paraffinöllösung der Wirksubstanz am Fuss oder an der Amputationsstelle betupft, nach wenigen Minuten die gleichen Bewegungen aus, wie das autotomierte Bein. Man kann aber noch weitergehen und derartige Beine durch Äther- oder Chloroformdampf stilllegen, worauf die Bewegungen nach Beendigung der „Narkose“ wieder von neuem einsetzen. Dieses Spiel lässt sich sehr oft wiederholen. Aber auch mit einem neurotrop wirkenden Spasmolyticum (Atropintypus) kann der Krampfzustand (Tremor) gelöst werden, wenn die Amputationsstelle damit betupft wird! Derartige Versuche dürften Beweis genug sein für die Eigenschaft dieser Verbindungs-klasse, als ausgesprochene Nervengifte zu wirken. Für den Physiologen stellt sich aber auch unmittelbar die Frage: wieso kann dieses Bein selbständige Bewegungen ausführen, wo ist beim isolierten Bein das Nervenzentrum, bzw. wo entsteht der Kurzschluss? Die Antwort wird in einer demnächst erscheinenden Arbeit gegeben werden. Den typischen Tremor sehen wir nicht nur am isolierten Insektenbein, sondern z. B. auch an der ganzen Laus unter D.D.T.-Wirkung oder sogar beim mit relativ grossen Dosen derselben Substanz per os vergifteten Warmblüter (weisse Maus kann in diesem Tremor keine Nahrung aufnehmen).

Wir haben uns auch die Frage vorgelegt, wie kommt die Reizleitung zustande? Vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus ge-

¹⁾ Mitt. Schweiz. Entomolog. Ges. **XIX**, 179 (1944).

²⁾ Z. hygien. Zoologie **35**, 119 (1943).

sehen erscheint es ausgeschlossen, dass die Wirksubstanz in wenigen Minuten infolge Lösung in der viskosen Nervensubstanz und Diffusion durch dieselbe in alle Ganglien weitergeleitet wird. Es dürfte wahrscheinlich sein, dass der Transport ein ähnlicher sein wird wie beim Tetanustoxin, nämlich über die endoneuralen Lymphbahnen, und zwar gelöst in den Lipoiden der Lymphe. (Wegen der Beständigkeit der Wirksubstanz kann — wie dies beim Pyrethrin der Fall sein dürfte — ein fermentativer Abbau während des Transportes kaum in Frage kommen und darin ist wahrscheinlich der Grund zu suchen, warum jede Vergiftung ad exitum führt.) Ein Transport des Giftes muss sicher stattfinden, da eine Vergiftung nicht eintritt, wenn nach 3—5 Minuten vom Moment des Betupfens eines Fussendes an gerechnet die ersten Glieder des gleichen Fusses abgeschnitten werden (Beobachtung von Dr. R. Wiesmann).

In der Annahme, dass Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan in erster Linie seine Wirkung über das Nervensystem ausübt, haben wir als Chemiker folgende Überlegungen (Tabelle 17) angestellt:

Tabelle 17.

			Atemgift (Chlorbenzole)
			Frassgift (Dichlordiphenylsulfon)
			Kontaktgift (Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan)
			Inhalationsnarkotikum (Chloroform)

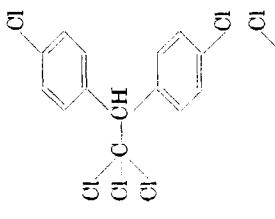
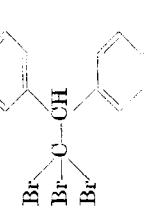
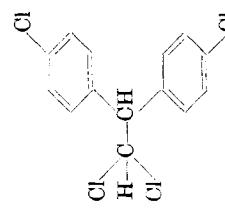
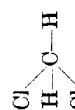
Chlorbenzol ist ein sehr gutes Atemgift, noch besser wirken o-Dichlorbenzol und das unter dem Namen Chlorocampher angewandte p-Dichlorbenzol (beide sind auch Kontaktgifte). Das schon mehrfach erwähnte, ausgezeichnete Frassgift 4,4'-Dichlordiphenylsulfon ist als nichtflüchtiges kondensiertes Chlorbenzol aufzufassen (mit eingeschobener, negativierender $-SO_2-$ -Gruppe). Das Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methan enthält das gleiche, als Giftkomponente wirkende kondensierte Chlorbenzolsystem. An diesem System hängt die Restgruppe des Chloroforms. Chloroform, das ist längst bekannt, löst sich leicht in den Nervenlipoiden. Der mögliche Weg, um zu neuen

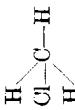
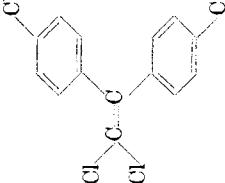
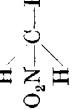
Kontaktgiften zu gelangen, würde in der Richtung liegen, dass man versucht, die Reste anderer Inhalationsnarkotika in das giftige kondensierte Chlorbenzolsystem einzuführen, eventuell sogar in andere, als insektengiftig bekannte Komponenten.

In der Zusammenstellung von Tabelle 18 sind auch praktisch nicht mehr verwendete Inhalationsnarkotika aufgenommen, da in diesem Falle eine vernünftige therapeutische Breite keine Rolle spielt. Es mag ausdrücklich betont werden, dass die in der Tabelle 18 gezeigten Verbindungen vorläufig einmal theoretisches Interesse haben, da sich für die meisten wegen Unbeständigkeit, zu grosser Selektivität der Wirkung, Preisfragen und andern Überlegungen die Herstellung im grossen nicht lohnt. Die experimentellen Arbeiten wurden in der Hauptsache von Herrn Dr. Paul Müller und seinen Mitarbeitern, speziell Herrn Dr. W. Schindler, und teilweise durch Herrn Dr. F. Litvan ausgeführt. Untersucher waren in allen Fällen Herr Dr. R. Zinkernagel, teilweise mit Fr. Dr. E. Mühlethaler.

Über diese Zusammenstellung, die nur wenige typische Vertreter der einzelnen, als Kontaktmittel untersuchten Körperklassen wiedergibt, liesse sich natürlich sehr viel ausführen. Interessante Rückschlüsse können gezogen werden. In erster Linie diene folgender Hinweis: Chloroform (I) besitzt einen sehr hohen Verteilungskoeffizienten (V.K.) $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ (nach Meyer-Overton), und zwar 32 (bei 18°), d. h. kurz: eine ausserordentlich hohe Lipoidlöslichkeit. Einen noch viel höheren V.K. besitzt Cyclopropan (II) und zwar 65 (allerdings bei 35° bestimmt). Das Cyclopropan wird besonders in U. S. A. als Inhalationsnarkotikum viel verwendet. Es folgt das Äthylen (III) mit 13,2 bei 18° und gleich darauf der Divinyläther (IV), von welchem für eine Narkose am Menschen nur $\frac{1}{7}$ des Äthyläthers (V) (V.K. 4,5 bei 18°) genügt. Erst nachher folgen die andern, wie Lachgas (VI) mit 2,2, dessen V.K. in der gleichen Grössenordnung liegt wie Acetylen usw. Es ist nun besonders hervorzuheben, dass die vergleichbaren Konstitutionen der dem Chloroform und dem Cyclopropan entsprechenden Kontaktinsektizide ähnliche ausgezeichnete Resultate ergeben. Theoretisch, d. h. auf Grund des Verteilungskoeffizienten, sollten die Resultate der Cyclopropanderivate besser sein als die der Chloroformabkömmlinge (Gesarolreihe). Sie sind jedoch um eine Kleinigkeit schlechter. Wie so oft erleben wir auch hier, dass die biologischen Verhältnisse unseren Deduktionen gegenüber viel stärker sind. Als Erklärung mag dienen, dass — allerdings im Warmblüterorganismus — Chloroform im peripheren Nervensystem mehr gespeichert wird als im zentralen, ganz im Gegensatz zu Äther, der sich in den Zellipoiden gleichmässig verteilt. Wir wollen uns die hohe Wirksamkeit der Cyclopropanderivate Seite 920 besonders merken, da wir nachher bei der Diskussion der Pyrethrine kurz darauf zurückkommen.

Tabelle 18.

Inhalations-narkotika	Formel	Theoretisch daraus abgeleitete Insektengifte (Haupttypen)	Kontaktinsekizide Wirkung (bei kleinemolekularen auch Atemgift)
Chloroform (I) V.K. = 32 (18°)		  	<u>ausgezeichnet (1)</u>
Bromoform			gut
Methylenchlorid (Solaesthin)			gut

Methylechlorid	 CH_2Cl	mäßig (selektiv)
Trichloräthylen	 $\text{Cl}-\text{C}(\text{Cl})=\text{C}(\text{Cl})-\text{CH}=\text{CH}_2$	gut (selektiv)
Nitromethan	 $\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_3$	gut

Iuhalations- narkotika	Formel	Theoretisch daraus abgeleitete Insektengifte (Haupttypen)	Kontaktinsektizide Wirkung (bei klein- molekularen auch Atengift
Acetylen (Narcylen)	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$		gut (selektiv)
Athylen (111) $\text{VK} = 13,2 \text{ (18°)}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{H})=\text{CH}_2$		gut
Cyclopropan (II) $\text{VK} = 65 \text{ (35°)}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H})-\text{CH}(\text{H})-\text{C}(\text{H})-\text{H}_3\text{C}$		ausgezeichnet (!)

Athylenoxyd				
Propylenoxyd				
Diethylether				
Ethylchlorid				

Inhalations-narkotika	Formel	Theoretisch daraus abgeleitete Insektengifte (Haupttypen)	Kontaktinsektizide Wirkung (bei kleinmolekularen auch Atemgift)
Divinyläther (IV) VK = ca. 8?	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	 	sehr gut

müssen. Es ist weiter bemerkenswert, wie die Abkömmlinge des Divinyläthers, der mit seinem V. K. in unserer Zusammenstellung an vierter Stelle steht, ebenfalls sehr gut wirksam sind. Wir werden diese Komponenten in offener oder geschlossener Form (Benzofurane) in vielen natürlich vorkommenden Insektengiften wieder finden.

Interesseshalber wurden auch Derivate des Di-stickstoffoxyds Seite 921 hergestellt. Natürlich lässt sich die N=N=O-Gruppe nicht in organische Verbindungen einführen, aber die isostere Gruppierung N=N=CH- weist direkt in die Reihe der aliphatischen Diazoradikale. Die Wirksamkeit dieser, wie erwartet leicht zersetzblichen, aromatischen Abkömmlinge belegt die Gültigkeit isosterer Anschaubungen. (Die Wirkung des Diazo-essigsäure-amylesters kann andere Ursachen haben!)

Die bisher gegebenen Überlegungen führen uns in bezug auf den Aufbau sowohl der synthetischen wie auch der natürlichen kontakt- (und teilweise auch frass-)insektiziden Mittel zu folgenden Auffassungen: Ein hochwirksames Produkt muss folgende Bedingungen erfüllen: eine giftige Komponente besitzen und dazu Gruppen tragen, die eine — und das ist der zweite wesentliche Punkt — ganz ausgesprochene Lipoidlöslichkeit gewährleisten. Fehlt die lipoidlöslich-machende Komponente, so wird die prächtigste Toxizitätskomponente nichts nützen, denn ein Eindringen in den Insektenkörper ist kaum möglich. Im Falle des alleinigen Vorhandenseins von lipoidaffinen Gruppen unter Ausschluss einer giftigen Komponente können infolge der „Denaturierung“ bzw. Verdünnung der Zellipoide gewisse pharmakologische Wirkungen auftreten. *Hurst*¹⁾ hat sich eingehend mit den Permeabilitätsverhältnissen der Insekten-Cuticula beschäftigt und künstliche Modelle studiert, die vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus dienten, warum die Insektencuticula eine asymmetrische Membran darstellt. *Hurst* gibt Erklärungen, warum das Eindringen z. B. von Kerosin (er untersuchte Systeme: Kerosin + Alkohole) in der Richtung Epicutica-Cuticula rasch erfolgt und warum ein Insekt unter dem Einfluss dieses Fettlösungsmittels zum Austrocknen kommt, bzw. in bestimmten Fällen direkt platzen kann.

Der Weg, den ein Kontaktgift nehmen muss, geht, wie dies eingangs dieser Arbeit beschrieben wurde, durch die Epicuticula, die als wasserabstossende Lipoidschicht nun die unglückliche Rolle übernimmt, leicht lipoidlösliche Substanzen aufzunehmen und sie in innige Berührung mit der Chitincuticula zu bringen (Extraktion). Die in letzterer befindlichen Lipoide und Lipoproteine übernehmen den Giftstoff und führen ihn zur Hypodermis bzw. direkt in die Nervenendigungen. Die Wirksubstanz des Gesarol und Neocid, das 4,4'-Dichlor-diphenyl-trichlormethyl-methan (D.D.T.) hat uns bereits als Modell

¹⁾ Nature 145, 462 (1940); 147, 388 (1941); 152, 292; 400 (1943).

gedient: die Trichlormethylgruppe als lipoidlösliche Komponente, der Rest der Molekel, das „kondensierte“ Chlorbenzolsystem als Gift. Natürlich besitzen die ankondensierten Chlorbenzolreste auch eine gewisse Lipoidlöslichkeit! Es kommt demnach auch hier wiederum auf die gleiche Tatsache hinaus, die schon bei der Diskussion des Ziehvermögens eines farblosen mottentoxischen Farbstoffs¹⁾ herausgeschält wurde: die giftige Substanz muss derart gespeichert werden, dass eine Überschwelligkeit zur Erreichung des toxischen Effekts zu stande kommt. Was beim Mitin FF oder andern auf die Faser ziehenden Mottengiften (Frassgiften) zuerst auf der Faser und damit, infolge Nahrungsaufnahme, im Verdauungstraktus erreicht wird, nämlich die momentane Speicherung zur Erreichung dieser Überschwelligkeit, muss bei einem Kontaktinsektizid im gleichen Sinn, nur mit andern Mitteln geschehen, indem in den Lipoiden der Nervensubstanz an der Eintrittspforte eine solche Menge — und wäre sie noch so klein — des Giftes gespeichert wird, dass sie ausreicht, um die Vergiftung einzuleiten. Diese Speicherung muss weitgehend abhängig sein vom Grad der Lipoidlöslichkeit, der chemischen Beständigkeit gegen die fermentative Abwehr und vielleicht andern bisher nicht klar erkennbaren Faktoren. Mit diesem Schlüssel gehen wir am Ende unserer Darlegungen noch kurz an die Betrachtung der von der Natur, hauptsächlich vom Pflanzenreich, produzierten Insektengifte.

Unsere Ausführungen wurden begonnen mit der Vulpinsäure und den daraus abgeleiteten ungesättigten Lactonen. Weitaus am häufigsten kommt in den insektengiftig-wirkenden Naturprodukten dieser ungesättigte Lactonring vor.

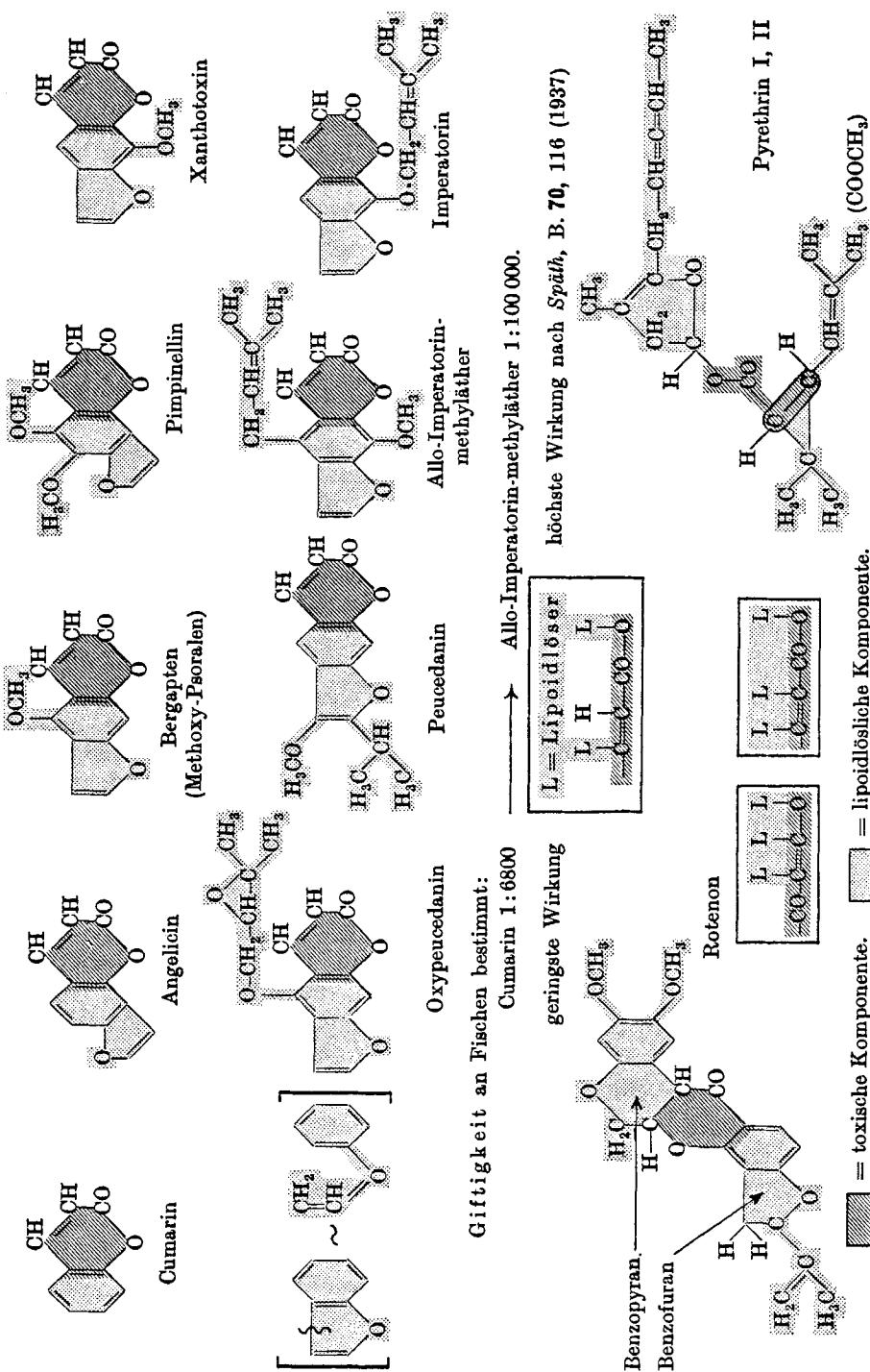
Nach den weiter vorne erwähnten Arbeiten über die Wirkung von geschlossenen und offenen Lactonringen als Frassgifte (Atomgruppierung I bis IV, Seite 899–901) dürfte es klar sein, dass das ungesättigte Lacton die spezifische Giftwirkung ausübt. Diese Giftkomponente entspricht dem „kondensierten“ Chlorbenzolsystem des Dichlor-diphenyl-trichlormethyl-methans (Gesarol, Neocid). Im höchsten Grade auffallend muss sein, dass überall die toxische Komponente, sei sie im Naturprodukt oder der synthetischen Substanz enthalten, eine nicht ionisierte elektronegative Atomgruppierung bedeutet! Damit ist die toxische Komponente gekennzeichnet! Aber noch interessanter ist die Frage, mit welchen Gruppen die Natur die Lipoidlöslichkeit zustande bringt.

Betrachten wir zuerst die Giftstoffe (Fisch- und Insektengifte) der Cumarinreihe (Tabelle 19).

Als spekulativ denkende Chemiker schneiden wir in Gedanken den Furanrest auf und fassen ihn einmal auf als phenolischen Vinyläther (siehe Tabelle 19, zweite Zeile links). Unter diesem Gesichtspunkt

¹⁾ Helv. 27, 76 (1944).

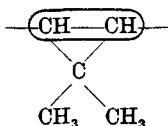
Tabelle 19. Furocumarine.



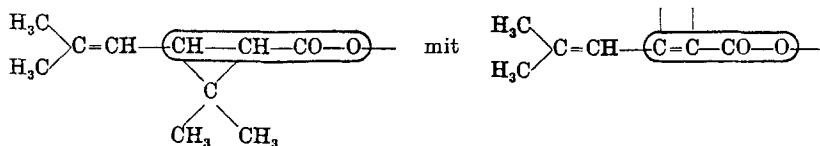
sehen wir sämtliche Furocumarine als Vinyläther. Zu diesen Vinyläthergruppen kommen dann noch Methyläthergruppen, die Isopropylgruppe beim Peucedanin, die Dimethylallylgruppe (Allo-imperatorin-methyläther) oder die Dimethylallyläthergruppe beim Imperatorin. Auch die Äthylenoxydgruppe beim Oxypeucedanin ist vertreten und alle diese Gruppen sehen wir in Tabelle 18 in Kombination mit chlorhaltigen Komponenten als gute Insektengifte. Häufung von Äthergruppen, hauptsächlich wenn ungesättigte längerkettige Kohlenwasserstoffreste am Benzolring sitzen, steigert die Lipoidlöslichkeit sehr hoch und daher ist die Giftigkeit bei Stoffen wie Allo-Imperatorin-methyläther gegenüber dem Cumarin oder Angelicin derart gesteigert (die giftige ungesättigte Lactongruppe ist überall dieselbe!).

Noch viel interessanter aber ist die Betrachtung der höchstwirksamen, im Handel befindlichen Kontaktgifte wie Rotenon und Pyrethrin (siehe letzte Tabelle). Beim Rotenon können wir in Gedanken sowohl die hydrierten Benzopyran- wie Furankerne aufschneiden und auf diese Weise, zusammen mit den Methoxygruppen und der ungesättigten und deshalb an sich stark lipoidaffinen Isopropenylgruppe eine gewaltige Häufung und zugleich Konzentration der für die Speicherung in Lipoiden massgebenden Komponenten sehen. Träger der Giftwirkung ist offensichtlich der γ -Lactonring (Xanthon ist ein gutes Frassgift!). Hier umarmen gewissermassen die lipoidlöslichen Komponenten den giftigen γ -Lactonring!

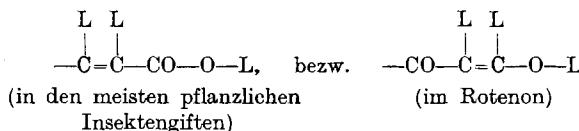
Für uns bedeutete es eine Überraschung, da wir von einem ganz anderen Betrachtungswinkel herkamen, zu sehen, dass ja im Chrysanthemumsäureanteil der Pyrethrine das in der Tabelle 18 als neben der Gesarolwirksubstanz am besten abschneidende Cyclopropan-derivat Seite 920 in anderer Form wieder zu finden ist. Es scheint doch sicher, dass der Cyclopropanring, neben den Methyl- und besonders den Dimethyläthylen- und Allen-Gruppen, den Stoffen das hohe Lipoidspeicherungsvermögen verleiht und damit die toxische Komponente zu einer derartigen Aktivität kommen lässt. Die Esterbindung zwischen den Cyclopropan- und Pyrethrolonmolekelteilen dürfte ebenfalls diese Wirkung unterstützen (vergleiche den in Tabelle 18, Seite 920, gezeigten 4-Chlorphenyl-cyclopropancarbon-cyclopentanolester). Die Frage nach der toxischen Komponente in den Pyrethrinen ist nicht so eindeutig zu beantworten. Aber auch hier kommt es auf die früher beschriebene Gruppierung $-\overset{\text{CH}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}=\overset{\text{CH}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}-\text{CO}-\text{O}-$ heraus, da der Cyclopropanring des Chrysanthemumsäureanteils stark ungesättigt wirkt und die oval eingerahmte



Bindung als Doppelbindung aufgefasst werden darf, dies umso mehr, als in Konjugation dazu die Doppelbindung der Dimethyläthylengruppe steht (siehe unterste Formel rechts der Tabelle 19). Wir setzen demnach gleich:



Die auf Seite 901 angegebene, für die insektizide Wirksamkeit verantwortliche Atomgruppierung IV können wir nun nach den zuletzt gegebenen Ausführungen über die in der Natur vorkommenden Insektengifte verallgemeinern in die Formel



wobei L = lipoidlösliche Komponente bedeutet und offenkettig oder ringförmig über der $-\text{C}=\text{C}-$ -Doppelbindung stehen kann. Die an die Doppelbindung geknüpften beiden L können teilweise oder ganz durch Wasserstoff ersetzt sein (vergleiche allgemeine Formel für die Furocumarine in Tabelle 19). Wie die Natur in den Pyrethrinen und dem Rotenon und seinen Verwandten diese Häufung der lipoidlöslichen Komponenten zustande bringt, ist aus den Formeln schön herauszulesen. Dieser Hinweis dürfte weitere Detailerklärungen erübrigen.

Wie wir gesehen haben, weist der pharmakologische Versuch nicht nur bei den Insekten, sondern auch bei den Vertebraten auf eine typische Nervenwirkung des Dichlordiphenyl-trichlormethyl-methans und all seiner Verwandten hin, und die chemische Forschung hat auf ihre Art diese Auffassung bestätigt. Hier geben sich Biologie und Chemie in enger Zusammenarbeit von neuem die Hände. Warum die Verbindungen der Gesarolgruppe in der praktisch angewandten Form für den Warmblüter nicht giftig wirken, hat insbesondere seinen Grund in den völlig anders gearteten Resorptionsverhältnissen. Das dürfte dem Physiologen nach den am Insekt beschriebenen Verhältnissen sofort in die Augen springen. Damit aber sehen wir den Begriff der Wirkungsspezifität bei Kontaktgiften in einem andern Lichte.

Zum Schluss noch eine kurze Bemerkung: Pyrethrin und Rotenon sowie alle natürlichen Insektengifte werden, im Gegensatz zu den gezeigten viel stabileren synthetischen Kontaktinsektiziden, am Licht und durch Oxydation in kurzer Zeit zerstört. Das will und muss die

Natur so tun, denn welche Katastrophe würde eintreten, wenn die natürlichen Insektengifte stabil wären. Die Natur ist eben auf Leben und nicht auf Tod eingestellt! Aber welche ungeheure Phantasie und welche Mittel ihr zur Verfügung stehen, um irgendeinen bestimmten Zweck zu erreichen, macht immer wieder von neuem tiefsten Eindruck.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind, sofern sie technisches Interesse haben, in Form von Anwendungspatenten und Herstellungsverfahren geschützt oder es ist ihr Schutz nachgesucht worden.

Basel, Wissenschaftliche Laboratorien der *J. R. Geigy A.G.*

104. Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus.

II. Über die Spezifität der „*l*-Aminosäure-oxydase“

von S. Edlbacher und H. Grauer.

(28. IV. 44.)

In den meisten zusammenfassenden Darstellungen über den Abbau der Aminosäuren im tierischen Organismus wird angegeben, dass alle natürlichen optischen Isomeren durch ein einziges Enzym, die *l*-Aminosäure-oxydase, oxydativ desaminiert werden. Diese Angaben beruhen auf der grundlegenden Arbeit über die Desaminierung der Aminosäuren von *H. A. Krebs*¹⁾, in der dieser Autor die oxydative Desaminierung der *l*-Asparagin- und *l*-Glutaminsäure in Organschnitten auf die Anwesenheit einer *l*-Aminosäure-oxydase zurückgeführt hat. *Krebs* selbst hat jedoch in dieser Arbeit die Möglichkeit der Existenz mehrerer *l*-Aminosäure-oxydasen bereits in Erwägung gezogen. Unsere Untersuchungen über den Abbau von *l*-Alanin durch Nierenschnitte²⁾ haben ergeben, dass *l*-Alanin und *l*-Valin wahrscheinlich von demselben, *l*-Asparaginsäure dagegen von einem anderen Fermente oxydativ desaminiert werden. Folgende Tatsachen führten uns zu diesem Schlusse: Die Ammoniakbildung beim Abbau von *l*-Alanin und *l*-Valin durch Nierenschnitte wird durch Zusatz von 0,001-m. arseniger Säure stark gehemmt, durch Zusatz von 0,02-m. Pyrophosphorsäure nicht verändert, während beim Abbau von *l*-Asparaginsäure Zusatz von 0,001-m. arseniger Säure die Ammoniakbildung meist sogar fördert, Zusatz von 0,02-m. Pyrophosphorsäure diese jedoch deutlich hemmt; ferner summieren sich im Konkurrenzversuch zwischen *l*-Alanin und *l*-Asparaginsäure die Ammoniakwerte, während dies im Versuche mit *l*-Alanin und *l*-Valin nicht der Fall ist.

¹⁾ Biochem. J. 29, 6120 (1935).

²⁾ Helv. 27, 151 (1944).

Tafel I.



Fig. 3.



Fig. 4.

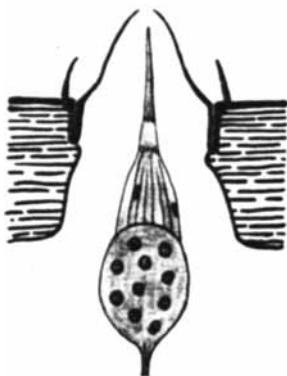


Fig. 5.

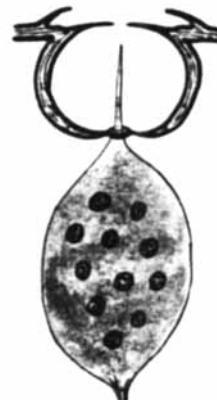


Fig. 6.

Fig. 3: Tasthaare an der Spitze eines Unterlippentasters.

Fig. 4: Einzelhaar nach Fig. 3 (für mech. Reize).

Fig. 5: Leydig'scher Kegel } für chem. Reize.

Fig. 6: Grubenkegel (nach Escherich, Forstinsekten, Bd. 1.)

Tafel II.



Fig. 7.

Autotomiertes Bein der *Calliphora vomitoria* in verschiedenen Stadien
des Gesarolkampfes.

Tafel III.

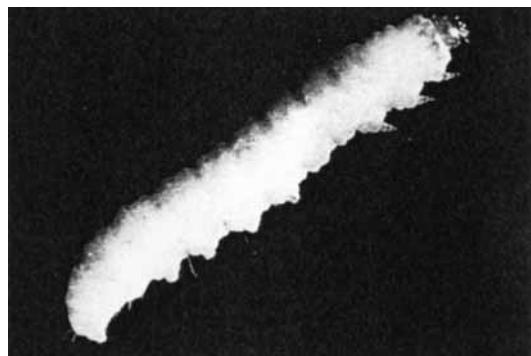


Fig. 8.

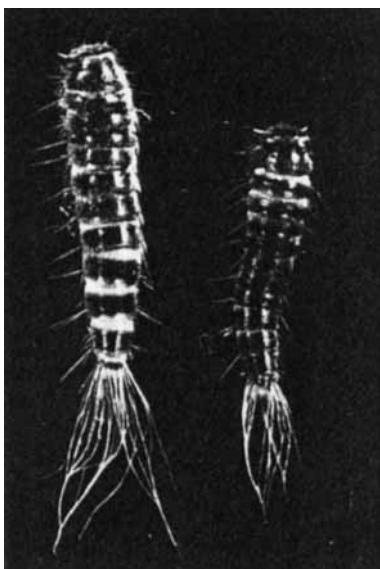


Fig. 9.



Fig. 10.

Fig. 8: Raupe der Kleidermotte (*Tineola biselliella*).

Fig. 9: Larve des Pelzkäfers (*Attagenus*).

Fig. 10: Larve des Teppichkäfers (*Anthrenus*).

Tafel IV.



Fig. 11.
Apfelblütenstecher, eine
Knospe anbohrend



Fig. 12.
Apfelblütenknospe mit
dem Ei des Apfelblüten-
stechers im Grunde des
durch Präparation
künstlich erweiterten
Einstichkanals.