

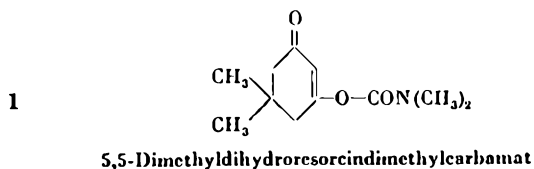
Über einige neue Insektizide*

Von Dr. H. Gysin

J. R. Geigy AG., Basel

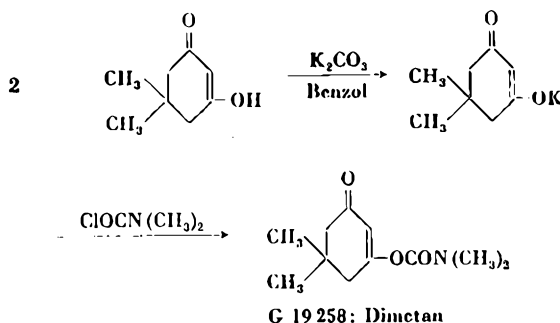
Im Herbst 1939 hatte PAUL MÜLLER in den Geigy-Laboratorien im Kondensationsprodukt aus Chloral und Chlorbenzol eine Substanz synthetisiert, deren insektizide Wirkung alle bisherigen synthetischen Stoffe bei weitem übertraf. Die Erfolge der DDT-Präparate sind so bekannt, daß es sich erübrigt, hier näher darauf einzutreten. – Nach mehrjähriger Anwendung der Insektizide aus der Reihe der chlorierten Kohlenwasserstoffe waren verschiedene Insektenarten in der Lage, eine zum Teil sehr hohe Resistenz gegen diese Stoffe zu entwickeln, so daß die Forschungsschemiker gezwungen wurden, nach neuen wirksamen Substanzen zu suchen.

Im Rahmen einer von MARTIN und Mitarbeitern in den Geigy-Laboratorien unternommenen Arbeit zur Herstellung von insektenabhaltenden Stoffen zeigte es sich, daß außer gewissen aromatischen Amiden auch aromatischen Urethanen eine Repellent-Wirkung gegenüber Fliegen und Mücken zukommen kann. Wir wandten uns daher in diesem Zusammenhang Ende 1947 der Synthese hydroaromatischer Urethane zu. Bei der Auswertung der biologischen Eigenschaften dieser Produkte fanden WIESMANN und LOTMAR**, daß einige nicht nur eine insektenabhaltende, sondern auch eine insektizide Wirkung besitzen. Besonders interessant war die Tatsache, daß diese Substanzen gegenüber resistenten Fliegenstämmen praktisch die gleiche Wirksamkeit zeigten wie gegenüber normal sensiblen. Eine erste brauchbare Substanz war das



das die interne Nummer G 19258 trägt und das unter dem *common name* Dimetan bekannt wurde.

Erhitzt man Dimedon in einem Lösungsmittel, wie Benzol in Gegenwart von wasserfreier Pottasche und destilliert das entstehende Wasser azeotrop ab, so liefert das entstehende K-Salz mit Dimethylcarbaminsäurechlorid in sehr guter Ausbeute das Dimetan nach folgender Reaktionsgleichung:



Bei der gegenüber chlorierten Kohlenwasserstoffen vollständig verschiedenen Konstitution von Dimetan ist es nicht verwunderlich, daß diese Substanz auch ein wesentlich anderes Wirkungsspektrum aufweist als chlorierte Kohlenwasserstoffe. Außer gegen Fliegen zeigt das Dimetan gegenüber einigen Blattlausarten, bei denen DDT-Insektizide zum Teil weniger wirksam sind¹, eine sehr gute Wirkung, während es gegenüber Kleiderläusen oder gewissen Vorratsschädlingen *viel* schlechter als DDT-Präparate wirkt.

Das Produkt findet heute im «Gesarex» der Firma Geigy als Aphizidkomponente mit S, Cu und DDT-Wirksamkeit gemischt als Stäubemittel im Gartenbau eine begrenzte praktische Anwendung.

Wir glaubten, in diesem Molekül einen guten Ausgangspunkt zur Herstellung neuer Insektizide in der Hand zu haben, bot doch die Strukturformel willkommene Substitutionsmöglichkeiten. Trotzdem wir eine ganze Reihe von Urethanen des Dimedons herstellten, erwiesen sich die Dimethylcarbamate ausnahmslos als die insektizid wirksamsten Verbindungen, wie aus der Tab. 1 (S. 206) hervorgeht.

Die Wirksamkeiten aller übrigen Produkte sind nur ein Bruchteil derjenigen von Dimetan.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit gebe ich im folgenden stets nur die Wirkung der Produkte gegenüber resistenten Fliegen an. Es ist aber selbstverständlich, daß alle von uns hergestellten Substanzen in unseren biologischen Laboratorien an mehreren Insektenarten geprüft werden.

Wird Dimedon anstatt mit Dimethylcarbaminsäurechlorid mit schwefelhaltigen Carbaminsäurechloriden

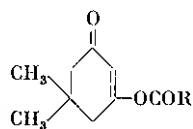
* Nach einem Vortrag, gehalten in der Basler Chemischen Gesellschaft am 21. Januar 1954.

** Mündliche Mitteilung.

¹ R. WIESMANN, R. GASSER und H. GUON, *Über ein neuartiges, selektives Aphizid mit Tiefenwirkung*, *Experientia* 7, 117 (1951).

3

Tab. 1

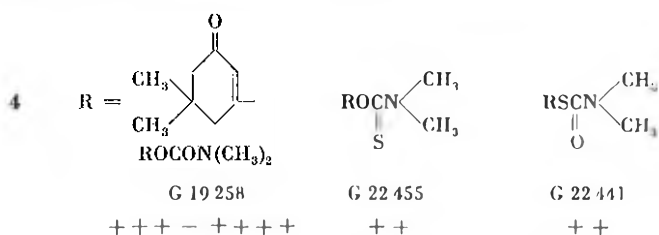


G. Nr.	Substituent R = N $\begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$	Wirkung auf <i>Musca domestica</i>
19258	CH ₃ -, CH ₃ -	+++ - + + + +
21912	CH ₃ -, C ₂ H ₅ -	+
19255	CH ₃ -, C ₄ H ₉ -	(+)
19254	C ₂ H ₅ -, C ₂ H ₅ -	+ - (- + +)
22005	C ₃ H ₇ -, C ₃ H ₇ -	+ +
21918	C ₃ H ₇ -, C ₃ H ₇ -	(+)
19018	C ₄ H ₉ -, C ₄ H ₉ -	+
22062		(+)
19256	-NH< >	(+ - + +)
19254	-N< >	+ - (+ +)
19257	-N< >	Ø

Legende: Wirkung von:
(100 % Mortalität in 24 Std.)

10 mg/dm ²	+
1 mg/dm ²	++
0,1 mg/dm ²	+++
0,01 mg/dm ²	++++
bei 10 mg/dm ² keine Wirkung	Ø

kondensiert, so entstehen die folgenden Derivate, die eine schwächere Aktivität als die Vergleichssubstanz aufweisen.

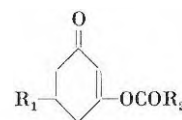


Einen relativ geringen Einfluß auf die Wirksamkeit hat das den Urethan zugrunde liegende hydroaromatische enolisierbare Ringsystem, indem sowohl den im Ring unsubstituierten Dihydroresorcincarbamaten wie auch dem 5-Methyl-, 5-Isopropyl- und bis zu einem gewissen Maße auch dem 5-Phenyldihydroresorcindimethylcarbammat eine insektizide Wirkung zukommen (vgl. Tab. 2).

Unsere Aufmerksamkeit wurde von diesen zykoaliphatischen enolisierbaren Ausgangskörpern abgelenkt, als es sich zeigte, daß auch Urethane heterozyklischer enolisierbarer Systeme zur Bildung insektizid wirksamer Substanzen geeignet sind. Vorerst diente das als Farbstoffzwischenprodukt vorhandene 1-Phenyl-3-me-

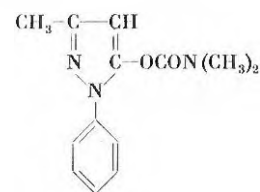
5

Tab. 2



G. Nr.	R ₁	R ₂	Wirkung auf <i>Musca domestica</i>
21 560	H-	-N(CH ₃) ₂	+ +
21 910	CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	+ + +
22 006		-N(CH ₃) ₂	+ + +
22 002		-N(CH ₃) ₂	+

thylpyrazolon(-5) als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen. Sein Dimethylcarbammat:



G 22 008: Pyrolan

weist gegenüber allen bisher untersuchten zykoaliphatischen Carbamaten einige wesentliche Vorteile auf: es ist in bedeutend kleineren Konzentrationen gegen Fliegen und andere Insekten wirksam, es hat ein breiteres Wirkungsspektrum, und es wirkt rascher als die bisher besprochenen Urethane. Leider ist aber seine Toxizität gegenüber Warmblütern mit der Verbesserung der insektiziden Eigenschaften ebenfalls gestiegen.

Das Präparat, das den *common name* Pyrolan erhalten hat, wurde einige Jahre als Zusatz zu Fliegen-Sprays benutzt, insbesondere da, wo mit chlorierten Kohlenwasserstoffen nur mehr ungenügende Resultate zu erzielen waren^{2,3}. Hier ist es durch später zu besprechende Substanzen überholt, es findet aber heute noch als spezifisches Mittel gegen die *brown mite* (*Bryobia*), eine spezielle Milbenart, in Südamerika praktische Verwendung.

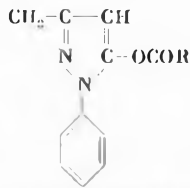
Die Erkenntnisse, die wir bei den hydroaromatischen Urethanen gewonnen hatten⁴, kamen uns bei den Car-

² R. WIESMANN, *Experiments with a New Effective Insecticide Against Resistant Musca domestica*, Agric. Chem. 6, Nr. 9, 47 (1951).

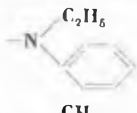
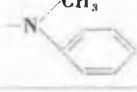
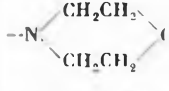
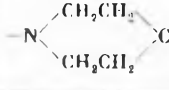
³ R. WIESMANN und C. KOCHER, *Untersuchungen über ein neues, gegen resistente Musca domestica L. wirksames Insektizid*, Z. angew. Entomol. 33, 297 (1951).

⁴ H. GYSIN, *Un nouveau groupe de substances à activité insecticide*, 3^e Congrès international de Phytopharmacie, Paris, septembre 1952.

hamaten von heterozyklischen Enolen zustatten. Hier wie dort waren die Dimethylcarbamate die wirksamsten Urethane, wie aus Tab. 3 zu erschen ist.



Tab. 3

G Nr.	R	Wirkung auf <i>Musca domestica</i>
22 008	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	++++
22 007	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	+
23 234	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	++
23 323	$\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	+
23 235		+
23 236		(+)
22 837		∅
23 328		+++

Eine Substitution des Phenylkerns bewirkt bei den Pyrazolonderivaten der obigen Konstitution durchwegs eine Wirkungsabnahme. Nur der Nitrogruppe kommt als Substituent eine gewisse Bedeutung zu, wie aus der Tab. 4 ersichtlich ist.

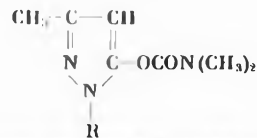
Es ist völlig unverständlich, wieso z. B. die Einführung einer Methylgruppe in p-Stellung des Phenylkerns die biologischen Eigenschaften des Grundkörpers in einer solch drastischen Weise beeinflusst, während die physikalischen Eigenschaften der beiden Substanzen sehr ähnlich sind (G 22417). Mit unseren heutigen Erfahrungen müssen wir ein solches Resultat nur zur Kenntnis nehmen, ohne es erklären zu können.

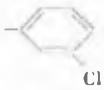
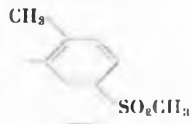
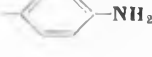
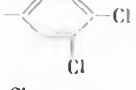
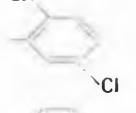
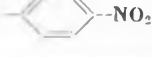
Der Einfluß der Stellung der Urethangruppe im Pyrazolkern läßt sich bei Pyrolan und seinen Isomeren sehr deutlich demonstrieren: Während das Dimethylcarbammat des 5-Pyrazolons hochaktiv ist, kommt weder dem isomeren Carbamat des 1-Phenyl-5-methyl-3-oxypyrazols noch dem des entsprechenden 1-Phenyl-3-methyl-4-oxypyrazols eine insektizide Wirkung zu (siehe Formel 9).

Ersetzt man im Pyrolan den Phenylkern durch Wasserstoff bzw. durch Alkylgruppen, so gelangt man zu Körpern, die nicht nur wie die bisher besprochenen Präparate eine gewisse Tiefenwirkung aufweisen, d. h. in

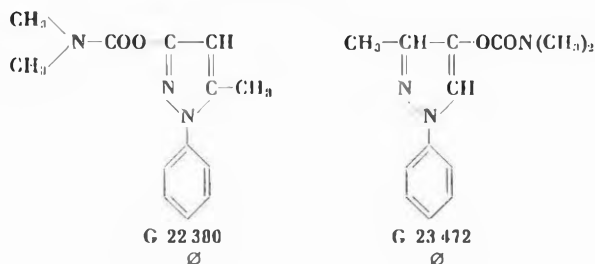
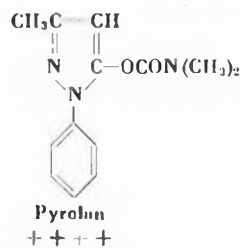
8

Tab. 4



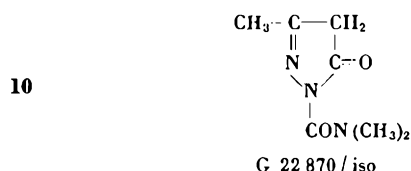
G Nr.	R	Wirkung auf <i>Musca domestica</i>
22 008		++++
22 417		+
22 419		+
22 868		∅
22 869		∅
22 872		∅
22 955		∅
22 972		∅
23 007		∅
23 008		∅
23 095		∅
23 327		+++

9



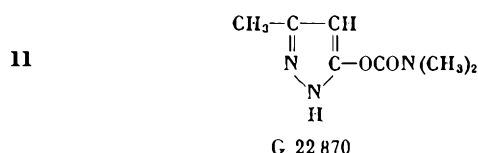
die Blätter der Pflanze einzudringen vermögen, sondern die im Saftstrom der Pflanze geleitet werden, also eine sogenannte systemische Wirksamkeit besitzen. Die erste von uns hergestellte Substanz dieser Art war das Kondensationsprodukt aus 3-Methylpyrazolon(-5) und Dimethylcarbaminsäurechlorid, das sowohl gegen Fliegen wie auch gegen Blattläuse eine sehr gute Wirkung hat. In Köderform hat die Substanz nach STEINER (Hawaii) eine ausgezeichnete Wirkung auf die *oriental fruit fly* (*Dacus dorsalis*) und ist nach Versuchen von HOFFMANN (Kairo) ein sehr gutes Molluskozid.

Bei der Umsetzung des Methylpyrazolons in Gegenwart von überschüssigem K_2CO_3 entsteht hauptsächlich der Dimethylharnstoff der Formel

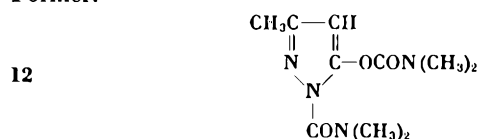


eine Substanz, die keinerlei insektizide Eigenschaften besitzt.

Mit berechneter Menge K_2CO_3 entsteht praktisch kein Harnstoff, dagegen bildet sich neben dem Urethan

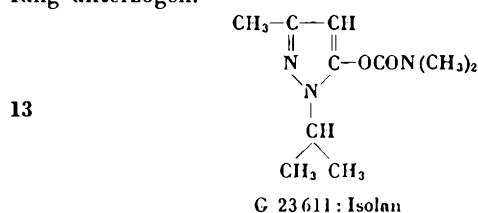


stets noch das Reaktionsprodukt von einem Mol Methylpyrazolon mit 2 Mol Dimethylcarbaminsäurechlorid der Formel:

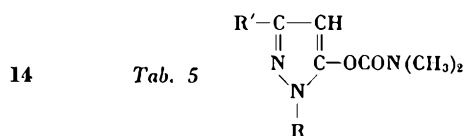


Wird das Wasserstoffatom in N_1 -Stellung des Pyrazolons durch eine Alkylgruppe ersetzt, so ist die Bildung von Isomeren nicht mehr möglich und die Dimethylcarbamate der 1-Alkyl-3-methylpyrazolone lassen sich leicht in guten Ausbeuten darstellen. Aus einer großen Zahl von Präparaten, die namentlich von CH. SIMON bearbeitet wurden, haben sich einige Präparate als äußerst aktive Insektizide erwiesen.

Für praktische Versuche wurde das 1-Isopropyl-3-methylpyrazolyldimethylcarbamate ausgewählt und sowohl in Europa wie in den USA einer eingehenden Prüfung unterzogen.



Die Substanz wird sowohl beim Gießen wie auch beim Behandeln einzelner Teile von der Pflanze aufgenommen und durch den Saftstrom in der ganzen Pflanze verteilt. In Form von Pasten kann sie auch auf die Rinde von Bäumen aufgetragen werden und wird von dort aus in genügender Menge resorbiert, um die Pflanze für Monate für saugende Insekten, vor allem Blattläuse, zu vergiften⁵⁻⁷.



G Nr.	Wirkung auf <i>Musca domestica</i> R' = CH ₃	R	Wirkung auf <i>Musca domestica</i> R' = H	G Nr.
22 870	++++	II	++++	23 852
23 612	++++	-CH ₃		
23 224	++++	-C ₂ H ₅		
23 629	+++ (+)	-C ₃ H ₇	++++	24 001
23 611	++++	-CH< CH ₃	+++ (+)	23 996
23 842	++++	-CH ₂ -CH=CH ₂	++ (+)	24 029
23 613	++++	-C ₆ H ₅	+++	24 035
23 844	++++	-CH ₂ -CH< CH ₃	+++	23 999
23 898	+++ (+)	-CH< C ₆ H ₅	++++	24 000
24 041	+++++	-C< CH ₃ CH ₃ CH ₃		
24 080	++++	-CH ₂ -C-CH ₃ CH ₂		
23 897	+++	-C ₈ H ₁₁		
23 841	+++++	-CH ₂ CH ₂ CH< CH ₃	+++	23 997
24 151	++ (+)	-C ₈ H ₇		
24 344	++ (+)	-CH ₂ -< H >		
24 152	+++ (+)	-CH ₂ CH ₂ F		
23 883	+++++	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅		

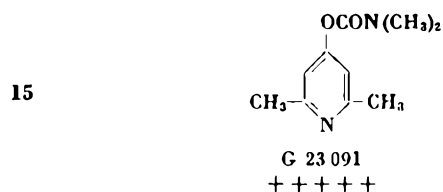
⁵ H. GRON, *Expériences sur la lutte contre les aphides avec de nouvelles substances à base d'uréthanes et d'esters phosphoriques*, 3^e Congrès International de Phytopharmacie, Paris, septembre 1952.

⁶ A. GAST, *Le Développement des insecticides systémiques et les résultats de nouveaux produits d'essai à base d'uréthanes et d'esters phosphoriques*, Extrait des comptes-rendus du congrès pomologique d'Alger, p. 177-82 (1953).

⁷ G. R. FERGUSON und C. C. ALEXANDER, *Heterocyclic Carbamates Having Systemic Insecticidal Action*, J. Agric. Food Chem. 1, 888 (1953).

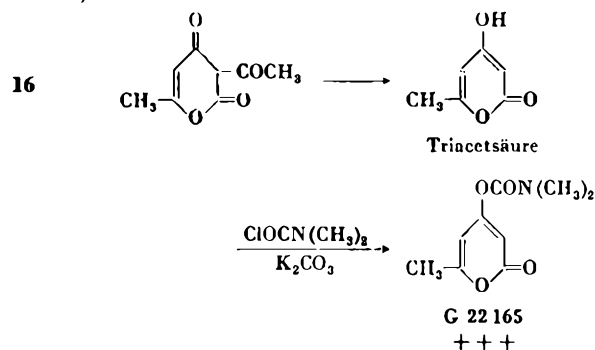
Wie aus Tab. 5 zu entnehmen ist, hat die Alkylgruppe in N₁-Stellung des Pyrazolonkerns auf die insektizide Wirkung nur einen relativ bescheidenen Einfluß, und erst beim Übergang zu höhern Alkyl- bzw. Alkylcycloalkylresten nimmt die Wirkung gegenüber Insekten ab. Der Ersatz der Methylgruppe in 3-Stellung durch Wasserstoff ändert auch hier wie bei den Phenylpyrazolylcarbamaten wenig an den insektiziden Eigenschaften dieser Körper.

Ersetzt man in den eben beschriebenen Verbindungen den Pyrazolonkern durch andere heterozyklische Ringe, so lassen sich auch da enolisierbare Systeme finden, deren Dimethylcarbamate über gute insektizide Eigenschaften verfügen. In der Pyridinreihe sind allerdings die Dimethylcarbamate des 2-, 3- und 4-Oxypyridins nur schwach insektizid wirksam, aber das 2,6-Dimethyl-4-pyridyl-dimethylcarbamate hat eine ausgezeichnete Wirkung gegen Fliegen, insbesondere auch gegen solche, die durch die Behandlung mit chlorierten Kohlenwasserstoffen resistent geworden sind.



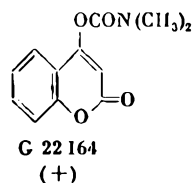
Die Substanz ist gegenüber Warmblütern relativ wenig giftig (etwa 150 mg/kg) und wird zurzeit noch in praktischen Versuchen in Form von Aerosolen geprüft.

Aus Dehydracetsäure entsteht mit H₂SO₄ Triacetsäure, die mit Dimethylcarbaminsäurechlorid G 22 165 liefert,

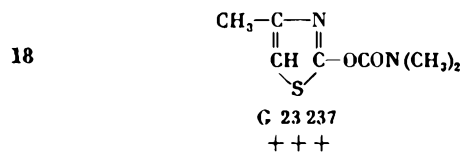


eine Substanz, die gut insektizid wirksam ist. Dehydracetsäure selbst läßt sich mit Dialkylcarbaminsäurechloriden nicht zu den entsprechenden Carbamaten umsetzen. Die Annullierung eines Benzolkernes an ein heterozyklisches Enol führt in allen untersuchten Fällen zu wenig wirksamen Dimethylurethanen, wie dies beim Übergang von Pyridin → Chinolin, von Pyron → Benzopyron, von Pyrimidin → Chinazolin und von Thiazol → Benzthiazolderivaten gezeigt werden konnte. So hat das Dimethylcarbamate der Benzotetronsäure gegenüber dem eben gezeigten Pyrononderivat nur eine schwache Wirkung.

17

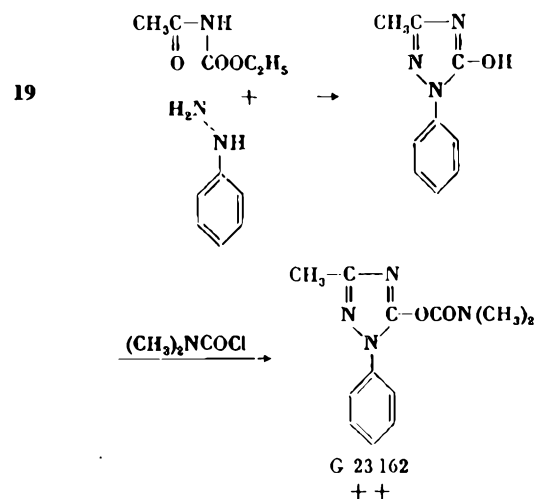


Das aus Chloraceton und Thioharnstoff dargestellte 2-Oxy-4-methylthiazol liefert ein Dimethylcarbamate der Formel:



das gegen Fliegen eine gute Wirkung zeigt.

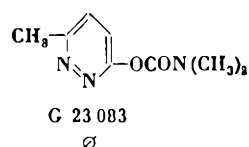
In der Pyrazolreihe fanden wir eine ganze Anzahl wirksamer Dimethylcarbamate und erwarteten daher auch bei den isosteren 1,2,4-Triazol-5-yl-dimethylurethanen zu wirksamen Verbindungen zu gelangen. Verwendet man anstelle von Acetessigester Acetylurethan zur Kondensation mit Phenylhydrazin, so entsteht das 1-Phenyl-3-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, das sich mit (CH₃)₂NCOCI zum entsprechenden Dimethylcarbamate umsetzen läßt:



Dieses und ähnliche Triazolylcarbamate erwiesen sich nur als mäßig insektizid wirksam.

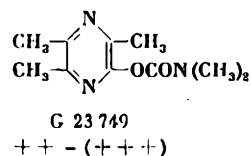
Unter den sechsgliedrigen Heterozyklen mit zwei N-Atomen eignen sich nicht alle Oxyverbindungen zur Kondensation mit Carbaminsäurechloriden, so geben weder die Barbitursäuren noch die Uracile die gewünschten Urethane. Hingegen bilden sowohl die 6-Oxypyridazine, die 6-Oxypyrimidine und die Oxypyrazine ohne Schwierigkeiten die entsprechenden Carbamate. Während das Dimethylcarbamate des 3-Methylpyridazinon-(6)

20



keine insektizide Wirkung hat, weist ein Pyrazindimethylcarbammat der folgenden Formel

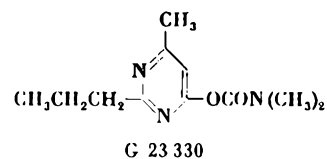
21



eine ziemlich gute Wirkung auf. 6-Oxypyrimidine sind leicht herzustellen und eignen sich daher vorzüglich als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Urethanen. Unter einer größeren Zahl von A. MARGOT synthe-

tisierter Pyrimidylcarbamate erwies sich die unter dem *common name* Pyramat bekanntgewordene Substanz der folgenden Formel

22



als die beste, da sie sowohl eine gute insektizide Wirkung wie eine günstige Toxizität gegen Warmblüter besitzt. Ihre Dauerwirkung ist jedoch ungenügend, so daß sie heute als überholt gelten darf. (Fortsetzung folgt)