

Über einige neue Insektizide

Von Dr. H. GYSIN

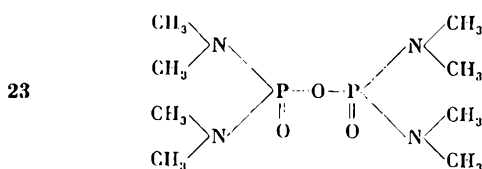
J. R. Geigy AG., Basel

(Schluß)

Seit mehreren Jahren haben wir uns bemüht, Substanzen herzustellen, die über eine bessere Dauerwirkung und ein breiteres Wirkungsspektrum verfügen als die besprochenen Urethane. Wenngleich schon vor der DDT-Ära in verschiedenen Körperklassen der organischen Chemie Verbindungen mit einer gewissen insektiziden Wirkung gefunden worden waren, so war doch außer den chlorierten Kohlenwasserstoffen nur noch einigen Vertretern organischer Phosphorsäuren ein größerer praktischer Erfolg beschieden.

Im Jahre 1925 hatte WISSING in der deutschen Patentschrift 462 688 die insektizide Wirkung von Trikresylphosphat beschrieben. Zu praktisch brauchbaren Insektiziden dieser Körperklasse gelangten jedoch erst SCHRADER und Mitarbeiter, die in den letzten zwei Jahrzehnten viele Hunderte von organischen Phosphorderivaten synthetisierten⁸. Außer durch ihre insektiziden Eigenschaften sind einige dieser Körper, wie Sarin und Tabun, als äußerst starke Nervengifte bekanntgeworden. Während des Krieges wurden sie in Deutschland in großen Mengen hergestellt, aber glücklicherweise nie verwendet^{9, 10}.

Als Insektizide sind insbesondere die folgenden Verbindungen hervorgetreten:



OMPA, Octamethylpyrophosphoramid, von SCHRADER hergestellt, nachher aber speziell in England bearbeitet¹¹,

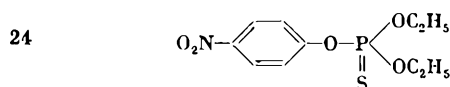
⁸ G. SCHRADER, *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphor-Verbindungen*, Monographien zu Angew. Chem. und Chem.-Ing.-Techn. Nr. 62, 2., erweiterte Auflage 1952.

⁹ B. HOLMSTEDT, *Synthesis and Pharmacology of Dimethyl-amidoethoxy-phosphoryl Cyanide (Tabun) Together With a Description of Some Allied Anticholinesterase Compounds Containing the N-P Bond*, Acta Physiol. Scand. 25, Supplementum 90, Stockholm 1951.

¹⁰ M. F. SARTORI, *New Development in the Chemistry of War Gases*, Chem. Rev. 48, 225 (1951).

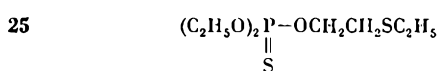
¹¹ W. E. RIPPER und R. M. GREENSLADE, *A New Systemic Insecticide Bis (Bis Dimethylamino Phosphorous) Anhydride*, Bull. Entomol. Res. 40, 481 (1950).

besitzt gute systemische Wirkung, ist aber für Warmblüter stark toxisch. Das weitaus am meisten verwendete phosphorhaltige Insektizid ist ein Derivat der Thiophosphorsäure, das o,o-Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat der Formel:



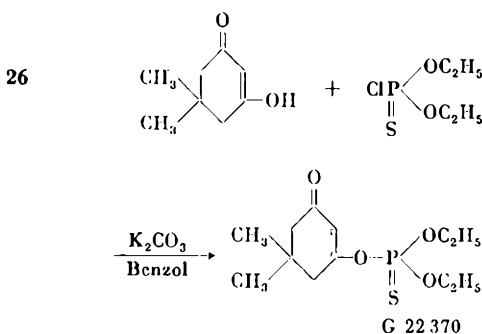
Das als «E 605» oder Parathion bekannte Produkt weist sehr gute insektizide Eigenschaften auf. Trotzdem es ein ziemlich starkes Gift ist, werden allein in den USA jährlich etwa 2000 Tonnen Parathion hergestellt und verbraucht.

In den letzten Jahren hat Bayer noch einen Triester der Thiophosphorsäure unter der Marke «Systox» eingeführt. Die Verbindung der folgenden Formel, die auch den allgemeinen Namen Demeton trägt,



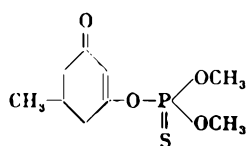
weist eine ausgezeichnete systemische Wirkung auf, ihre Anwendung wird jedoch durch ihre hohe Giftigkeit begrenzt.

Wir haben versucht, die Dimethylcarbaminsäureester sowohl in den zykoaliphatischen als auch in den heterozyklischen enolisierbaren Systemen durch Phosphor- bzw. Thiophosphorsäureester zu ersetzen¹ und gelangten so zu Präparaten folgender Konstitution:



Unser Ziel mußte natürlich darin bestehen, weniger giftige (für Warmblüter) oder besser insektizid wirksame Produkte zu erhalten. Die obgenannte Verbindung erfüllte aber keine dieser Anforderungen. Verwendet man an Stelle von Dimedon 5-Methyl-dihydroresorcin als Ausgangsmaterial und kondensiert es mit Dimethylthiophosphoresterchlorid, so gelangt man zu einer Ver-

27

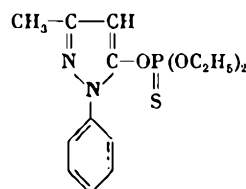


G 24 626
LD 50 Maus per os 220 mg/kg

bindung, die zehnmal weniger giftig als Parathion ist, die aber in Feldversuchen weitgehend versagte.

Wie bei den Dimethylcarbamaten war auch hier beim Übergang zu den heterozyklischen Enolen ein bedeutender Fortschritt zu erzielen. Das Präparat G 23432 hatte bereits eine Aktivität, die derjenigen des Parathions nahekam:

28

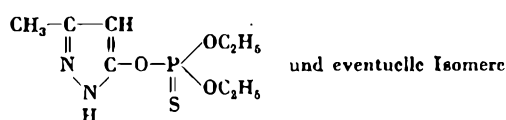


G 23 432

ohne sie allerdings zu erreichen.

Wird in der obigen Formel der Phenylkern durch Wasserstoff ersetzt, so entsteht eine Verbindung der Formel

29



G 24 027 : Pyrazothion

deren insektizide Eigenschaften mit denen des Parathions vergleichbar sind. Dieser Ester läßt sich nicht unzersetzt destillieren, und seine Struktur ist, wie wir beim entsprechenden Dimethylurethan gesehen haben, nicht völlig sichergestellt. Die Substanz hat sich auch unter praktischen Verhältnissen, insbesondere gegen Blattläuse und Spinnmilben, weitgehend bewährt^{6, 12}.

Noch war aber ein Postulat nicht erfüllt: Pyrazothion ist für Warmblüter ebenso toxisch wie Parathion

¹² R. GASSER, *Expériences sur la lutte contre les araignées rouges avec de nouveaux acaricides*, 3^e Congrès International de Phytopharmacie Paris, septembre 1952.

und bot daher keine Vorteile gegenüber diesem Präparat.

Die Fliegensituation wurde aber schon im Jahre 1951 in einzelnen Gebieten dermaßen prekär, daß kein chlorierter Kohlenwasserstoff mehr zur Fliegenbekämpfung benützt werden konnte.

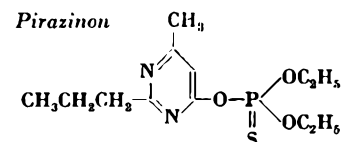
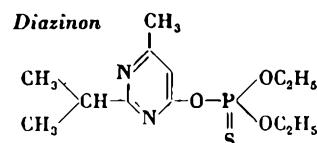
Im Wallis z. B. wirkten chlorierte Kohlenwasserstoffe auch in sehr hohen Konzentrationen nicht mehr gegen Fliegen.

Wie bei den Urethanen, so ließen sich auch bei den Phosphorsäureestern Pyrimidinderivate finden, die für Warmblüter relativ wenig giftig sind.

Die Pyrimidinderivate der Thiophosphorsäuren sind zwar etwas weniger wirksam als die entsprechenden Phosphorsäureverbindungen, doch erwiesen sie sich erstens als stabiler und zweitens als weniger toxisch als die Sauerstoffanalogen. Um in möglichst kurzer Zeit die optimal wirksamen Verbindungen dieser Gruppe eruieren zu können, war eine enge Zusammenarbeit zwischen Chemikern, Entomologen und Medizinern Voraussetzung. Es ist mir daher eine besondere Freude, den Herren Dres. GASSER, WIESMANN, GROB, KOCHER, GAST, den Herren MÜLLER und WYNIER in Basel, den Herren Dr. FERGUSON und ALEXANDER in New York für die prompte Untersuchung der biologischen Eigenschaften der besprochenen Substanzen sowie Herrn Professor DOMENJOZ für die toxikologischen Prüfungen und Herrn Dr. PULVER für seine biochemischen Versuche meinen besten Dank auszusprechen. Nur die Mithilfe aller Genannten ermöglichte eine rasche Lösung der gestellten Aufgabe.

Unter den vielen dargestellten Produkten wurden auf Grund der insektiziden und der toxikologischen Daten die beiden nachstehenden Verbindungen zur weiteren Bearbeitung vorgeschlagen.

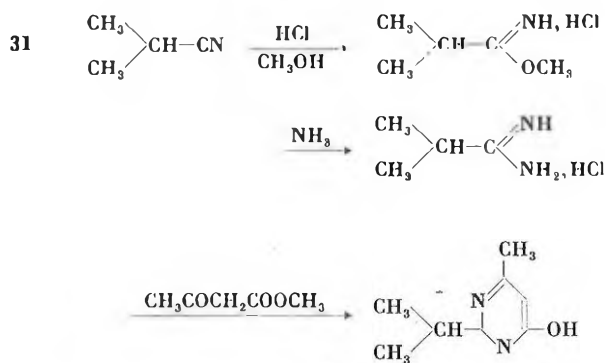
30



Über ihre Herstellung sei folgendes berichtet:

PINNER¹³ hatte 1892 in einer Monographie die Herstellung von Iminoäthern, Amidinen und Oxypyrimidinen beschrieben. Gestützt auf seine Angaben, stellten wir aus Isobutyronitril das 2-Isopropyl-4-methyl-6-oxypyrimidin dar:

¹³ A. PINNER, *Die Iminoäther und ihre Derivate*, R. Oppenheim, Berlin 1892.



Durch Kondensation mit

$$\begin{array}{c}
 \text{OC}_2\text{H}_5 \\
 | \\
 \text{ClP} \\
 || \\
 \text{S} \\
 | \\
 \text{OC}_2\text{H}_5
 \end{array}$$

ließ sich der 2-Isopropyl-4-methyl-pyrimidyl-(6)-thiophosphorsäurediäthylester, das Diazinon, herstellen. Das zur Reaktion verwendete Thiophosphorsäurediäthylesterchlorid kann aus Na-Äthylat und Phosphorschwefelchlorid hergestellt werden, wobei die Schwierigkeit darin besteht, nur zwei Halogenatome, aber diese möglichst vollständig, durch Äthoxygruppen zu ersetzen.

Die Wirkung des Diazinons gegenüber Fliegen ist aus den nachfolgenden Prüfungsberichten zu ersehen¹⁴. Bei Exposition resistenter und normal-sensibler Stubenfliegen auf Belägen von Malathion (Cyanamid Co., siehe später), Diazinon und Parathion während zehn Minuten und einer Belagskonzentration von 5 mg Insektizid/m² ergibt sich folgendes Bild:

¹⁴ C. KOCHER, W. ROTH und J. TRENOUX, *Die Bekämpfung resistenter Stubenfliegen (Musca domestica L.) mit Diazinon*, Anz. Schädlingskde. 26, 65 (1953).

32

% KD nach Minuten	Resistente Stubenfliegen			Normal-sensible Stubenfliegen		
	Malathion	Diazinon	Parathion	Malathion	Diazinon	Parathion
20	0	78	0	0	100	1
30	0	98	2	0	100	4
40	0	100	7	0	100	39
60	0	100	30	0	100	92
90	0	100	72	6	100	100
120	0	100	90	15	100	100
300	1	100	100	61	100	100
420	2	100	100	67	100	100

Diazinon zeigt also von allen drei Verbindungen die rascheste Wirkung.

33

Kontaktwirkung von Belägen auf resistente Fliegen. Konz./m² 150 mg

Diazinon		Resistente								
		Glas			Holz			Tapete		
		1	7	14	1	7	14	1	7	14
Lagerung (Tage)										
% KD nach 10 Min.		7	—	—	—	—	—	5	—	—
20 Min.		100	10	—	32	10	2	7	27	15
30 Min.		100	10	5	100	32	7	75	45	35
60 Min.		100	70	12	100	75	35	92	100	75
90 Min.		100	82	22	100	100	80	100	100	100
120 Min.		100	100	87	100	100	97	100	100	100
Σ % RL		507	272	126	432	317	221	379	372	325
Parathion										
		1	7	14	1	7	14	1	7	14
% KD nach 10 Min.		7	5	—	—	—	—	—	2	—
20 Min.		32	30	—	2	—	—	2	2	—
30 Min.		75	75	—	30	—	—	7	17	—
60 Min.		100	100	30	100	40	37	52	97	5
90 Min.		100	100	60	100	100	100	100	100	95
120 Min.		100	100	100	100	100	100	100	100	100
Σ % RL		414	410	190	332	240	237	261	318	200

Auf allen Unterlagen ist die Anfangswirkung von Diazinon die beste. Die Dauerwirkung von Parathion auf Glas ist besser als jene des Diazinons, auf porösen Unterlagen (wie Holz und Tapete) hingegen sind die Verhältnisse umgekehrt. Die guten Ergebnisse von ausgedehnten Freilandversuchen der letzten Jahre gegen die verschiedensten Schadinsekten haben dazu geführt, daß die Diazinonprodukte, die schon seit 1952 als Fliegenbekämpfungsmittel ausgedehnte praktische Verwendung fanden, in diesem Jahr auch auf dem landwirtschaftlichen Sektor eingeführt werden¹⁵.

In bezug auf Warmblüttoxizitäten lauten die Zahlen von Diazinon im Vergleich zu Parathion wie folgt:

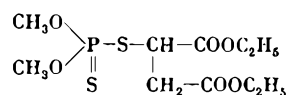
34

		Maus per os	Ratte per os
Diazinon	Wirksubstanz	etwa 100 mg	240 mg/kg
	Emulsion	etwa 80 mg	220 mg/kg
Parathion	Suspensions-spritzmittel	etwa 180 mg	bis 800 mg/kg
	Wirksubstanz	18 mg	etwa 10 mg/kg

In chronischen Toxizitätsversuchen hat sich keine Tendenz zur Kumulation ergeben, so daß wir annehmen dürfen, daß Diazinon, trotzdem es eine akute Toxizität in der Größenordnung der Gamma-Hexachloreyclohexanprodukte besitzt, weniger gefährlich als die meisten chlorierten Kohlenwasserstoffe ist.

Über Substanzen, die im Zusammenhang mit Diazinon hergestellt und untersucht wurden, sei noch kurz berichtet: Es ist aus der Literatur bekannt, daß beim Ersatz der Äthylgruppen in Thiophosphorsäureestern durch Methylreste zum Teil sowohl die Wirksamkeit wie auch insbesondere die Toxizität gegenüber Warmblütern sehr stark abnimmt. So ist z. B. der Dimethylester des Parathions etwa dreimal weniger toxisch als der Diäthylester. Von der Verminderung der Giftwirkung der Methylreste hat auch die Cyanamid Co. Gebrauch gemacht und unter dem Namen Malathion ein Produkt in den Handel gebracht, das einen Dimethylester einer Dithiophosphorsäure der folgenden Formel darstellt:

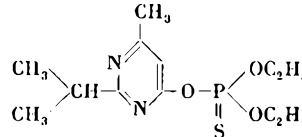
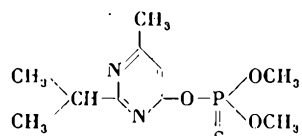
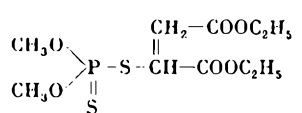
35



Diese Verbindung ist etwa zehnmal weniger giftig als ihr Diäthylester und beträgt bei peroraler Applikation nach JOHNSON¹⁶ an der Maus etwa 1 g. Ihre Wirkung gegen Fliegen im Vergleich zu Diazinon bzw. seinem Di-

methylester bei dorsaler Applikation auf den Thorax ist in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben:

36

	LD 50 Maus per os	Fliegen Top. Tox.	
	100 mg	0,071 γ	Diazinon
	2000 mg	0,21 γ	G 25039
	1000 mg	0,51 γ	Malathion

Diazinon ist also siebenmal, sein Dimethylester zweieinhalbmal so wirksam wie Malathion.

In jüngster Zeit ist in den USA ein weiterer Phosphorsäuredimethylester von SCHRADER unter dem Namen Chlorthion bekanntgeworden. Er stellt das 3-Chlorderivat des Parathiondimethylesters dar und besitzt ebenfalls an der Maus per os appliziert eine LD 50 von über 1 g¹⁷.

Diese Beispiele dürften genügen, um zu illustrieren, daß es vollständig falsch ist zu glauben, daß Phosphorsäureester und äußerst hohe Toxizität unbedingt zusammengehören. Die eben zitierten Insektizide sind tausend- bis fünftausendmal weniger toxisch als die früher erwähnten P-haltigen Kampfstoffe.

Infolge seiner günstigen Toxizität ist die Substanz G 25039 einer eingehenden Prüfung als Fliegenbekämpfungsmittel im Haushalt und als Vorratsschutzmittel unterzogen worden, die zurzeit noch nicht abgeschlossen ist.

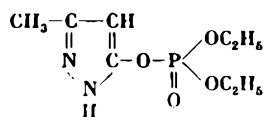
Eine Lücke ließen auch die Pyrimidylthiophosphorsäureester offen: Kein Vertreter dieser Körperklasse verfügt über eine systemische Wirkung, wie sie wohl Voraussetzung für die Bekämpfung von virusübertragenden Insekten ist. Unter den von uns hergestellten Phosphorsäureabkömmlingen erwiesen sich nur die Derivate der Pyrazolylphosphorsäureester als systemisch genügend wirksam, daß an eine Bekämpfungsmöglichkeit der Vektoren der Viruskrankheiten gedacht werden konnte.

¹⁵ R. GASSER, Über ein neues Insektizid mit breitem Wirkungsspektrum, Z. Naturforsch. 8b, 225 (1953).

¹⁶ G. A. JOHNSON, J. H. FLETCHER, K. G. NOLAN und J. T. CASADAY, Decreased Toxicity and Cholinesterase Inhibition in a New Series of Dithiophosphates, J. Econ. Entomol. 45, 279 (1952).

¹⁷ K. DuBOIS, J. DOULD, J. DEROIN und O. CUMMINGS, Studies on the Toxicity and Mechanism of Action of Some New Insecticidal Thionophosphates, Arch. Ind. Hyg. Occupat. Med. 7, 350 (1953).

37



und eventuelle Isomere

G 24 483: Pyrazoxon

Wenn man 3-Methylpyrazolon mit Diäthylphosphorsäureesterchlorid umsetzt, so entsteht unter geeigneten Bedingungen Pyrazoxon. Auch hier können Nebenprodukte auftreten, wie wir dies sowohl beim analogen Thiophosphorsäurederivat wie auch beim entsprechenden Dimethylcarbammat gesehen haben. Um uns ein Bild über die Verteilung bzw. über den Transport des Pyrazoxons in der Pflanze zu machen, haben wir die entsprechende Verbindung mit P^{32} aufgebaut. Über die in Zusammenarbeit mit den Herren Prof. Dr. BERNHARD und Dr. BRUBACHER ausgeführten Untersuchungen wird andernorts publiziert werden¹⁰.

Pyrazoxon hat gegenüber dem Isolan, einem Pyrazolyl-dimethylcarbammat, den Vorteil, daß es, wie die Phosphorester im allgemeinen, auch eine Wirksamkeit gegen Spinnmilben hat. Leider ist die Substanz für Warmblüter noch giftiger als Isolan, und ihre längere Dauerwirkung könnte, wie dies beim Demeton der Fall ist, auch ihre Anwendungsmöglichkeiten stark limitieren. Es existieren aber große Anwendungsgebiete, deren wichtigstes die Baumwolle darstellt, wo die Toxizität der Präparate kaum eine Rolle spielt, so daß systemisch wirksame Substanzen selbst dann, wenn sie für Warmblüter hochgiftig sind, für diese Zwecke gesucht sind.

Den synthetisch arbeitenden Chemiker lockt es natürlich immer wieder ganz besonders, eine brauchbare Arbeitshypothese über eventuelle Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung zu finden, anstatt seine Arbeiten auf bloßer Empirie aufzubauen.

Wenn ich es wage, bei den besprochenen Insektiziden nach möglichen Zusammenhängen zwischen chemischer Konstitution und insektizider Wirkung zu fragen, so sind dafür zwei Gründe wegleitend: erstens haben sowohl die Urethane wie die Phosphor- bzw. Thiophosphorsäureester außer ihren insektiziden Eigenschaften noch die Eigenschaft der Hemmbarkeit von Fermenten gemeinsam und zweitens scheint mir ein Vergleich mit ähnlichen Substanzen, die aus pharmakologischen Untersuchungen als Esteraseinhibitoren bekannt sind, mit den von uns hergestellten Insektiziden von Interesse zu sein. Prinzipiell kann gesagt werden, daß zwischen den beiden Körperklassen der Phosphorsäureester und der Urethane zykloliphatischer und heterozyklischer Enole, die insektizid wirksam sind, kein grundlegender Unterschied in der Beeinflussung z. B. menschlicher Cholinesterasen besteht, wie Arbeiten von PULVER¹⁰ in unseren pharmakologischen Laboratorien ergeben haben. Es soll speziell hervorgehoben werden, daß die in unseren Versuchen verwendeten Cholin- bzw. Pseudocholinesterasen aus menschlichen roten Blutkörperchen und von menschlichem Serum stammen. Es wäre wohl richtiger, für solche Versuche Esterasen aus Insekten zu benutzen, doch sind diese Arbeiten noch nicht so weit gediehen, daß sie heute schon auswertbar wären.

38

Produkt	Pseudocholinesterase	Cholinesterase	LD 50 Maus	Verbindungs-klasse
G 23 611 G 22 008 G 23 091 G 23 330	$8,3 \times 10^{-7}$ $6,1 \times 10^{-7}$ $2,8 \times 10^{-5}$ $4,4 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-6}$ $1,2 \times 10^{-6}$	17 mg/kg 90 mg/kg 150 mg/kg 220 mg/kg	Urethane
G 24 625 G 24 483 G 24 621	$2,6 \times 10^{-8}$ $6,0 \times 10^{-8}$ $2,1 \times 10^{-8}$	$1,5 \times 10^{-6}$ $1,6 \times 10^{-5}$ $1,3 \times 10^{-6}$	6 mg/kg 7 mg/kg 24 mg/kg	Phosphorsäureester
G 24 622 G 24 480 G 25 039	$1,4 \times 10^{-8}$ 2×10^{-9} $5,6 \times 10^{-5}$	$3,0 \times 10^{-5}$ $3,3 \times 10^{-5}$ $2,3 \times 10^{-4}$	ca. 80 mg/kg ca. 100 mg/kg ca. 2000 mg/kg	Thiophosphorsäureester

Für die Bekämpfung der Vektoren von Viruskrankheiten scheint jedoch nach Versuchen von GROB* bisher noch kein Produkt genügend rasch und lang zu wirken, so daß hier noch ein großes, ungelöstes Problem vorliegt.

In dieser und in den nächsten Tabellen sind die Substanzkonzentrationen, die eine 50prozentige Fermenthemmung geben, die sogenannten I 50, aufgezeichnet. Diejenigen Substanzen, die gegen Warmblüter weniger

* Mündliche Mitteilung.

¹⁰ K. BERNHARD und G. BRUBACHER, unveröffentlicht.¹⁰ R. PULVER und R. DOMENJOZ, Zur Spezifität sogenannter Esterasegifte, Experientia 7, Nr. 8, 306 (1951).

toxisch sind, zeigen meistens auch eine schwächere Hemmwirkung gegen Cholinesterasen.

Phosphorsäureester sind im allgemeinen toxischer gegen Warmblüter, sie haben die Fähigkeit, Cholin- und Pseudocholinesterasen in niedrigeren Konzentrationen zu hemmen als die entsprechenden Thiophosphorsäureester, und sind insektizid wirksamer als diese. Zu ähnlichen Schlüssen sind METCALF und MARCH beim Parathion und gleichartigen Verbindungen gekommen^{20, 21}.

Vergleicht man die insektiziden Wirkungen mit den Esterasehemmwerten, indem man z. B. für die obgenannten Verbindungen die LD 50 für Fliegen bei dorsaler Applikation auf den Thorax in Beziehung zu den Esterasewirksamkeiten setzt, so zeigt sich folgendes Bild:

39

Produkt	Top. Tox. Fliegen	Pseudocholinesterase	Cholinesterase	LD 50
G 24 480	0,071 γ	2×10^{-8} (2)	$3,3 \times 10^{-5}$ (2)	100 mg (2)
G 25 039	0,21 γ	$5,6 \times 10^{-5}$ (3)	$2,3 \times 10^{-4}$ (3)	2000 mg (4)
G 23 330	0,48 γ	$4,4 \times 10^{-5}$ (4)		220 mg (3)
G 22 008	3,32 γ	$6,1 \times 10^{-7}$ (1)	$1,2 \times 10^{-5}$ (1)	90 mg (1)

Die Produkte sind in bezug auf ihre insektizide Wirkung in abnehmender Reihenfolge geordnet, die Zahlen in Klammern zeigen die jeweilige Rangordnung der Substanz als Cholinesteraseinhibitoren. Die Esterasehemmwerte und die insektiziden Wirkungen sind also in diesen willkürlich herausgesuchten Beispielen nicht immer parallel. Aber auch die Vergleiche zwischen Esterasehemmung und der Toxizität gegenüber Warmblütern müssen äußerst vorsichtig verallgemeinert werden, wie auch die nachfolgenden Beispiele zeigen:

40

Produkt	LD 50 Maus	Cholinesterase	Pseudocholinesterase
G 24625	6,0 mg/kg	$1,5 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-5}$
G 23 224	6,0 mg/kg	$9,4 \times 10^{-4}$	4×10^{-5}
G 25 039	2000 mg/kg	$2,3 \times 10^{-4}$	$5,6 \times 10^{-5}$
G 23 585	120 mg/kg	$1,6 \times 10^{-4}$	$4,2 \times 10^{-5}$

Substanzen mit gleicher Toxizität können also sehr unterschiedliche Esterasehemmwerte geben, und Substanzen mit gleichen Esterasehemmwerten können verschiedene Toxizität haben.

Vergleicht man aber die Esterasehemmwerte von insektizid wirksamen und unwirksamen Substanzen, so ergibt sich das Bild von Tab. 41.

²⁰ R. L. METCALF und R. B. MARCH, *Studies of the Mode of Action of Parathion and Its Derivatives and Their Toxicity to Insects*, J. Econ. Entomol. 42, 721 (1949).

²¹ R. L. METCALF und R. B. MARCH, *Properties of Acetylcholinesterases From the Bee, the Fly and the Mouse and Their Relation to Insecticide Action*, J. Econ. Entomol. 43, 670 (1950).

Insektizid wirksame Dimethylurethane von heterozyklischen Ringsystemen zeigen im allgemeinen 50% Hemmwirkungen gegen Cholinesterasen in Konzentrationen von 10^{-5} bis 10^{-7} . Aromatische Dimethylcarbamate haben eine schwache oder keine insektizide Wirkung und hemmen Cholinesterasen erst in Konzentrationen von über 10^{-6} .

Falls ein insektizid wirksamer Körper der heterozyklischen Reihe Esterasen erst in solch hoher Konzentration hemmt, ist er im allgemeinen wenig giftig gegen Warmblüter.

KOCHER* hat durch Selektionierung am Pyrazolylcarbamate (Pyrolan) Fliegen mit einer etwa zehnfachen Resistenz nach 26 Generationen erhalten können. Die

Cholinesterasen aus diesen Fliegen zeigen, verglichen mit jener aus normal-sensiblen Stämmen, gar keine signifikanten Unterschiede in den Hemmungskurven, so daß es scheint, daß eine Differenzierung der Resistenzhöhe mit Cholinesterasemessungen nicht erreicht werden kann.

Ebenso haben wir an mehreren Beispielen zeigen können, daß insektizid wirksame gegenüber unwirksamen Carbamaten der heterozyklischen Reihe keine charakteristischen Unterschiede in der Cholinesterasehemmbarkeit ergeben.

Außer Cholinesterasen kommen sowohl im Insekten- als auch im Warmblüterorganismus noch andere Fermentsysteme vor, die durch die oben genannten Substanzen beeinflusst werden können. Wie JANSEN²² und Mitarbeiter gezeigt haben, werden z. B. Trypsin bzw. Chymotrypsin durch Phosphorsäureester ebenfalls gehemmt.

Es dürfte daher klar sein, daß durch die Messung der Hemmung von Substanzen gegen Cholinesterasen allein keine Schlüsse über ihre insektiziden bzw. toxikologischen Eigenschaften gezogen werden können.

Eine andere Klasse von Verbindungen, die Esterasen ausgezeichnet hemmen, sind Körper vom Prostigmin- bzw. Eserintypus.

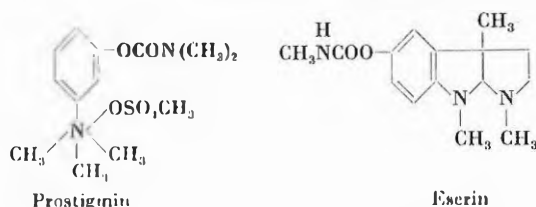
* Mündliche Mitteilung.

²² E. JANSEN, M. NUTTING, R. JANG und A. BALLS, *Inhibition of the Proteinase and Esterase Activities of Trypsin and Chymotrypsin by Diisopropyl Fluorophosphate: Crystallization of Inhibited Chymotrypsin*, J. Biol. Chem. 179, 189-204 (1949).

41

Urethane heterozyklischer Enole Wirksame Verbindungen			Urethane von Phenolen Unwirksame Verbindungen		
Produkt	Pseudocholinesterase	Cholinesterase	Produkt	Pseudocholinesterase	Cholinesterase
G 23 224	$4,1 \times 10^{-6}$	$9,4 \times 10^{-6}$	G 24 222	$> 2,3 \times 10^{-5}$	$> 1,3 \times 10^{-5}$
G 23 611	$8,3 \times 10^{-7}$	$4,0 \times 10^{-6}$	G 18 876	$> 5,6 \times 10^{-5}$	$> 5,5 \times 10^{-5}$
G 22 008	$6,1 \times 10^{-7}$	$1,2 \times 10^{-7}$	G 24 244	$> 4,8 \times 10^{-5}$	$> 4,8 \times 10^{-6}$
G 22 870	$3,5 \times 10^{-6}$	$6,5 \times 10^{-1}$	G 19 102	$4,3 \times 10^{-5}$	$4,3 \times 10^{-5}$
G 23 091	$2,8 \times 10^{-5}$		G 24 220	$1,3 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-5}$

42



Eserin hemmt sowohl Pseudo- als auch Cholinesterase und die Novocainesterase, ein spezifisch das Novocain abbauendes Ferment, in kleinern Konzentrationen als die oben besprochenen Insektizide, wie aus folgender Tabelle hervorgeht:

43

Produkt	Pseudocholinesterase	Cholinesterase	Novocainesterase	Parpanitesterase
Eserin	3×10^{-7}	$6,7 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-7}$	$3,7 \times 10^{-8}$
G 22 008	$6,1 \times 10^{-7}$	$4,0 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-7}$	$3,6 \times 10^{-8}$
Demeton	$2,6 \times 10^{-7}$	$6,5 \times 10^{-7}$		
Prostigmin	$1,5 \times 10^{-6}$	$6,3 \times 10^{-7}$		
G 24 480	$2,0 \times 10^{-6}$	$3,3 \times 10^{-6}$		
G 19 258	$1,6 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$7,5 \times 10^{-6}$	$4,5 \times 10^{-8}$

Bei der das Parpanit, ein Parkinson-Präparat, abbauenden Esterase hingegen sind die Stoffe G 19258 und G 22008 tausend- bis zehntausendmal wirksamer als Eserin.

Untersucht man nun die Cholinesteraseinhibitoren Eserin bzw. Prostigmin auf ihre insektiziden Eigen-

44

Produkt	Menge pro 100 cm ²	Reaktion der Fliegen nach
Eserin	1 mg	24 Std.: 8% RL, Rest normal
Prostigmin Roche	2,5 mg	24 Std.: 4% RL, Rest normal
G 24 244 (tertiäre Base des Prostigmins).	0,1 mg	2 Std.: 8% RL, Rest normal
G 24 480	0,001 mg	70 Min.: 100% RL
G 23 091	0,001 mg	70 Min.: 100% RL

RL = Rückenlage

schaften, so ergibt sich folgendes Bild: Trotz der hohen Cholinesterasewirkung sind beide Substanzen insektizid praktisch unwirksam.

Beim Prostigmin ist nicht etwa die Quaternierung am Fehlen der insektiziden Wirkung schuld, denn auch G 24244 hat nur eine sehr schwache insektizide Wirkung.

Hingegen läßt sich ein insektizid wirksames Urethan eines heterozyklischen Enolsystems durch Quaternieren seiner insektiziden Wirkung praktisch vollständig berauben; dafür steigt die Cholinesterasewirkung sehr stark an, und die Toxizität gegenüber Warmblütern nimmt eher ab (siehe Tab. 45).

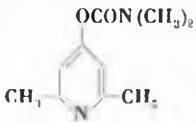
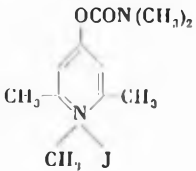
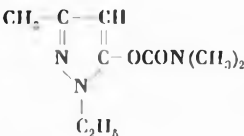
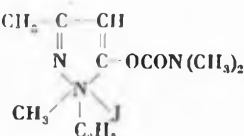
Zusammenfassend möchte ich feststellen: In der Klasse der Urethane zykoaliphatischer und heterozyklischer enolisierbarer Ringsysteme wurden die Dimethylcarbamate als die insektizid am besten wirksamen Derivate erkannt. Eine größere Anzahl Dimethylurethane sind gegen Fliegen, die durch die Behandlung von chlorierten Kohlenwasserstoffen resistent geworden sind, und gegen einige saugende Insekten, insbesondere Blattläuse, gut wirksam. Einige Vertreter weisen eine systemische Wirksamkeit auf; sie werden also im Saftstrom der Pflanzen geleitet. Zum Teil sind die Dimethylcarbamate gegen Nutzinsekten kaum schädlich, zum Teil besitzen sie eine hohe Toxizität gegenüber Warmblütern.

Einige Vertreter der Phosphor- und Thiophosphorsäureester von zykoaliphatischen, besonders aber heterozyklischen Enolen haben eine ausgezeichnete Wirkung gegen Fliegen, auch hochresistente Stämme, Blattläuse, Milben, Käfer, Zecken usw. Sie sind gegenüber Warmblütern zum Teil sehr giftig, zum Teil zeigen Ab-

kömlinge speziell von Pyrimidylthiophosphorsäuren eine verminderte Toxizität gegenüber Warmblütern. Einige Derivate, insbesondere von Pyrazolyphosphorsäuren haben eine ausgesprochen systemische Wirkung. Die besprochenen Phosphorsäureester sind wirksamer

handensein von starker Cholinesteraschemmung ist kein Maß für eine gute insektizide Wirkung, wie an den Beispielen von Prostigmin und Eserin gezeigt werden konnte. Die Cholinesteraschemmung scheint also für die Wirkungsweise von Urethanen und Phosphorsäure-

45

		Pseudocholinesterase	Cholinesterase	LD 50 Maus per os mg/kg	Wirkung auf <i>Musca domestica</i> 100% RI. nach Min.
G 23 091		$2,8 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$	150	10 mg : 7 1 mg : 10
G 23 587		$2,4 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-3}$	270	10 mg : 5 h 1 mg : ∅
G 23 224		$4,1 \times 10^{-3}$	$9,4 \times 10^{-3}$	6	10 mg : 4 1 mg : 6
G 25 255		$2,8 \times 10^{-3}$	$2,65 \times 10^{-3}$	21	10 mg : 88 1 mg : über 160
Eserin		$2,7 \times 10^{-7}$	$8,1 \times 10^{-7}$	ca. 1	∅

und giftiger für Warmblüter als die entsprechenden Thiophosphorsäureester. Im allgemeinen haben diese Phosphorderivate keine selektive Wirkung wie die Urethane, sondern verfügen über ein breiteres Wirkungsspektrum und meist über eine größere Dauerwirkung. Die Diäthylester haben sich als die wertvollsten Verbindungen erwiesen, wenn auch gewissen Dimethylestern infolge günstigerer Toxizität ebenfalls eine Bedeutung zukommt.

Anhand von Esteraschemmversuchen wurde festgestellt, daß zwischen Cholinesteraschemmwirkung und insektizider Wirkung nur in gewissen Fällen eine Parallelität besteht, bei andern Verbindungen scheint jedoch die Toxizität gegen Warmblüter eher mit den Cholinesteraschemmwerten in Beziehung zu stehen. Das Vor-

estern nur eine Wirkungskomponente und keinesfalls die alleinige Ursache zu sein. Endgültige Schlußfolgerungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und insektizider Wirkung der besprochenen Substanzen konnten nicht gezogen werden.

Ich bin mir bewußt, daß diese Ausführungen nur eine vorläufige und unvollständige Übersicht darstellen, und insbesondere die Erklärungsversuche über die Wirkungsweise von Urethanen bzw. Phosphorsäureestern bedürfen einer wesentlichen Ergänzung, bevor sie uns befriedigen können.

Meinen Mitarbeitern A. MARGOT und CH. SIMON, Herrn K. GASS für seine technische Mithilfe und Herrn M. SPINDLER für seine wertvollen Hinweise auf die einschlägige Literatur möchte ich meinen besten Dank aussprechen.