

Fortschritte auf dem Organozinngebiet*

Von G. J. M. VAN DER KERK, J. G. A. LUIJTEN, J. C. VAN EGMOND und J. G. NOLTES

Institut für Organische Chemie T.N.O., Utrecht

Summary

A survey is given of recent progress in the field of organotin chemistry, special attention being paid to the investigations performed at the Institute for Organic Chemistry T.N.O. at Utrecht (Holland).

Following some introductory remarks on the metal-carbon bond, with particular reference to the metals of the fourth main group, and on the classification of organotin compounds, the principal methods of preparation are reviewed briefly. The alkylation of tin tetrachloride by means of triisobutylaluminium is then discussed in some detail and the fact that the reaction is an equilibrium reaction is stressed. The importance of this synthetical method, especially for the manufacture of isobutyl- and isooctyltin compounds is pointed out.

The second section summarizes work on the biocidal, especially fungicidal properties of compounds of the general structure R_3SnX . At present, two representatives of this type are already being used in practice in this respect: the tributyltin derivatives—e.g. the oxide—as industrial fungicides, the triphenyltin derivatives—e.g. the acetate and the hydroxide—as agricultural fungicides.

Einleitung

Die Organozinnchemie bildet einen Teil des großen Gebietes der Organometallchemie, eines Gebietes, für welches seit 1945 das Interesse sowohl auf wissenschaftlicher wie auf technischer Seite fast beispiellos gewachsen ist. In den Organometallverbindungen besteht ein direktes Bindungsverhältnis zwischen einem Metallatom und einem oder mehreren Kohlenstoffatomen. Einigermaßen arbiträr ist es, welche Elemente in dieser Definition als Metalle gelten sollen. Wir glauben, es ist berechtigt, dafür die Polarität der Element-Kohlenstoff-Bindung als maßgebend zu betrachten: In Organometallverbindungen ist der Kohlenstoff negativ in bezug auf das betreffende Element, also $M^{\delta+}-C^{\delta-}$. Mit Kohlenstoff ist natürlich gesättigter, aliphatischer Kohlenstoff gemeint. Je geringer die Polarität, um so kovalenter ist die Metall-Kohlenstoff-Bindung.

In den Kohlenstoffverbindungen der Elemente der vierten Hauptgruppe Si, Ge, Sn und Pb ist die Metall-Kohlenstoff-Bindung überwiegend kovalent. Diese Stoffe gehören zu den stabilsten Organometallverbindungen überhaupt. Obgleich wir in Utrecht auch die drei übrigen Elemente bearbeiten, wollen wir uns doch hier auf die Besprechung einiger unserer Organozinnuntersuchungen beschränken.

Wie CH_4 in der organischen Chemie, so könnte man das Stannan SnH_4 als Grundkörper der kovalenten zinnorganischen Chemie betrachten. Durch die große Polari-

tätsdifferenz unterscheidet sich aber die Sn-H-Bindung so sehr von der C-H-Bindung, daß eine Beschreibung der Organozinnchemie auf dieser Grundlage wenig Zweck hat. Zwischen C-C- und Sn-C-Bindungen besteht weit größere Ähnlichkeit, und die Systematik der Organozinnverbindungen beruht dementsprechend auf dem Verbindungstypus R_4Sn , von dem das Tetramethylzinn $(CH_3)_4Sn$ den einfachsten Vertreter darstellt. Die Verbindungen mit einer oder mehreren Sn-H-Bindungen – die Organozinnhydride – werden wegen ihrer hervorragenden Bedeutung für die synthetische Organozinnchemie später noch zur Sprache kommen.

Man klassifiziert die Organozinnverbindungen meistens nach der Zahl der Zinn-Kohlenstoff-Bindungen pro Zinnatom. Wenn man mit R alle Gruppen bezeichnet, die durch Kohlenstoff am Zinn gebunden sind, und mit X alle übrigen am Zinn möglichen Substituenten, so ergibt sich folgende Reihe:



Die ganz wenigen und instabilen Verbindungen vom Typ R_2Sn werden hier außer Betracht gelassen.

In den Formeln I bis IV steht R meist für einfache aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste. Die Substituenten X können sein: Halogene, OH, OR, SH, SR, Säurereste usw.

In Tabelle 1 sind einige Beispiele von jedem Verbindungstypus zusammengefaßt.

Bis vor kurzem war die Organozinnchemie ein verhältnismäßig enges Gebiet. Dies hat seinen Grund darin, daß keine allgemein brauchbaren Methoden zur Verfügung standen zur Einführung von funktionellen Gruppen in die am Zinnatom gebundenen Kohlenwasserstoffreste, eine Beschränkung, die bis vor kurzem für die gesamte Organometallchemie ziemlich charakteristisch war. Vor einigen Jahren gelang es, diese Einschränkung für das

Tabelle 1: Beispiele einfacher Organozinnverbindungen

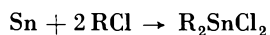
	R_4Sn	$RSnX_3$
Typus I	$(C_2H_5)_4Sn$ Tetraäthylzinn	$(C_6H_5)_3SnCl$ Triphenylzinnchlorid
Typus II	$(C_2H_5)_3SnCl$ Triäthylzinnchlorid	$(C_6H_5)_3SnOH$ Triphenylzinnhydroxyd
Typus III	$(C_2H_5)_2SnCl_2$ Diäthylzinnchlorid	$[(C_6H_5)_2SnO]_x$ Diphenylzinnnoxid
Typus IV	$C_2H_5SnCl_3$ Äthylzintrichlorid	$[C_6H_5SnOOH]_x$ Phenylstannonsäure

* Nach einem Vortrag, gehalten vom erstgenannten Autor am 26. Oktober 1961 vor der Basler Chemischen Gesellschaft.

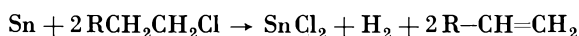
Zinn zu durchbrechen, wodurch jetzt die synthetischen Möglichkeiten auf dem Organozinngebiet beträchtlich erweitert sind.

1. Die Herstellung von Organozinnverbindungen*

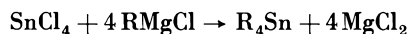
Die einfachste Methode zur technischen Darstellung der praktisch wichtigen Dialkylzinnchloride wäre die direkte Anlagerung eines Alkylchlorids an metallisches Zinn:



In der Organosiliciumchemie wird diese Reaktion zur großtechnischen Darstellung von Dimethyldichlorsilan verwendet, und ROCHOW, der diese Methode entwickelte, hat sie auch mit gewissem Erfolg auf die Herstellung von Dimethylzinnchlorid¹ übertragen. Bis jetzt aber ist die Anwendung auf die Methylverbindung beschränkt geblieben, da unter den notwendigen Reaktionsbedingungen mit höheren Alkylchloriden fast ausschließlich Dehydrohalogenierung unter Bildung von SnCl_2 , Wasserstoff und Alkenen eintritt.



Weitaus die größte Zahl der jetzt bekannten Organozinnverbindungen ist mit der Grignard-Reaktion^{2,3} dargestellt worden:

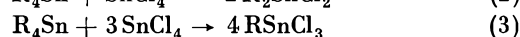
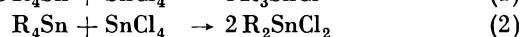
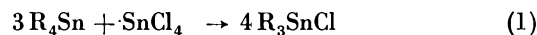


In neuerer Zeit haben sich im Labor auch die Lithiumalkyle⁴ bewährt.

Für die technische Darstellung der Organozinnverbindungen wurde bis jetzt fast ausschließlich die Grignard-Methode verwendet. Anfangs sprach gegen diese Methode das Bedenken, Äther als technisches Lösungsmittel verwenden müssen. Die Industrie hat aber eine Methode ausgearbeitet, bei der in höhersiedenden inerten Lösungsmitteln gearbeitet werden kann (z. B. Toluol) und nur noch katalytische Äthermengen nötig sind⁵.

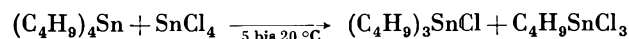
Diese Alkylierungs- und Arylierungsmethode führt primär zum Verbindungstypus R_4Sn . Von praktischer Bedeutung sind aber bis jetzt nur die Verbindungstypen R_2SnX_2 (Stabilisatoren für PVC) und R_3SnX (Biozide). *Inter alea* sei bereits hier bemerkt, daß es sich dabei bis

jetzt wohl ausschließlich um Butyl- und Phenylzinnverbindungen handelt. Für die präparative Organozinnchemie äußerst wichtig ist denn auch die von KOCHESHKOV⁶⁻⁹ gefundene Umsetzung von Tetraalkyl- und Tetraarylzinnverbindungen mit Zinntetrahalogeniden. Oberhalb 150°C führt diese Umsetzung zu einer regelmäßigen Verteilung der vorhandenen Alkyl- oder Arylgruppen über die beiden Zinnatome; sie bildet die Methode der Wahl zur Darstellung von sämtlichen Organozinnhalogeniden aus den leicht zugänglichen Tetraalkyl- und Tetraarylzinnverbindungen:



Die Reaktionen (1) und (2) verlaufen nahezu quantitativ, sowohl mit Tetraalkyl- wie mit Tetraarylzinn als Ausgangsmaterial. Für Reaktion (3) sind die aromatischen R_4Sn -Verbindungen am besten geeignet. Mit SnBr_4 erhält man in ähnlicher Weise die entsprechenden Bromide.

Kürzlich hat man gefunden, daß solche Austauschreaktionen bereits bei viel niedrigeren Temperaturen verlaufen können. In einer Patentschrift¹⁰ wird die folgende Reaktion beschrieben:



Bereits bei Temperaturen zwischen 5 und 20°C verläuft diese Reaktion sehr rasch. Die beiden Reaktionsprodukte können durch Vakuumdestillation getrennt werden. Führt man aber die gleiche Umsetzung bei etwa 220°C aus, dann entsteht fast ausschließlich Dibutylzinnchlorid.

Während der letzten Jahre wurde gefunden, daß die von K. ZIEGLER¹¹ entwickelten Organoaluminiumverbindungen ausgezeichnete Alkylierungsmittel sind. Dazu kommt noch, daß sie, wenigstens im Prinzip, äußerst einfach zugänglich sind, nämlich aus Aluminium, Wasserstoff und einem Alken. In Utrecht haben wir deshalb die Alkylierung von Zinntetrachlorid mittels Aluminiumtriisobutyl studiert, der Verbindung also, die von allen Aluminiumalkylen wohl am leichtesten zugänglich ist.

Unser interessantestes Ergebnis war, daß es zwar gelingt, Zinntetrachlorid mittels Triisobutylaluminium in Tetraisobutylzinn umzusetzen, daß es dazu aber eines großen Überschusses an Triisobutylaluminium bedarf.

⁶ K. A. KOCHESHKOV, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 62 (1929) 996, 66 (1933) 1661.

⁷ K. A. KOCHESHKOV und M. M. NAD, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 67 (1934) 717.

⁸ K. A. KOCHESHKOV, M. M. NAD und A. P. ALEKSANDROV, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 67 (1934) 1348.

⁹ W. J. JONES, W. C. DAVIES, S. T. BOWDEN, C. EDWARDS, V. E. DAVIS und L. H. THOMAS, *J. Chem. Soc.* 1947, 1446.

¹⁰ Metal and Thermit Corp., Brit. Pat. 739883 (1954); *Chem. Abstr.* 50 (1956) 13986.

¹¹ K. ZIEGLER, H. GELLERT, H. LEHMKUHL, W. PFOHL und K. ZOSEL, *Liebigs Ann. Chem.* 629 (1960) 1.

* Im Vortrag in Basel wurden folgende Themen aus unserem Forschungsprogramm besprochen:

1. Die Herstellung von Organozinnverbindungen;
2. Die bioziden Eigenschaften von Organozinnverbindungen und einige darauf beruhende Anwendungen;
3. Einige synthetischen Aspekte der Organozinnhydride.

In diesem Artikel wird nur über die Punkte 1 und 2 berichtet. Punkt 3 wird Gegenstand eines separaten Artikels sein, der demnächst in der *Chimia* erscheint. Siehe April-Heft: Symposium «Polyadditionsprodukte und ihre Anwendung», Zürich, Oktober 1961.

¹ A. C. SMITH jr. und E. G. ROCHOW, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 4103.

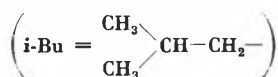
² J. G. A. LUIJTEN und G. J. M. VAN DER KERK, *Organic Syntheses* 36 (1956) 86.

³ C. R. CRAMER, *Tin and its Uses*, No. 46 (1959) 7.

⁴ H. GILMAN und C. E. ARNTZEN, *J. Org. Chem.* 15 (1950) 994.

⁵ H. E. RAMSDEN und H. DAVIDSON (to Metal and Thermit Corp.), U. S. Pat. 2 675 398 (1954); *Chem. Abstr.* 48 (1954) 12790.

Die stöchiometrisch zu erwartende Umsetzung nach der Gleichung:



findet also nicht statt.

In Wirklichkeit handelt es sich um ein ziemlich verwickeltes System von Gleichgewichten, wie aus einer Serie von Experimenten hervorging¹². Die Reaktionen wurden in Methylenchlorid unter Rückfluß ausgeführt (Sdp. 40 °C), unter Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit. Aus den Reaktionsgemischen wurden die gesamten Organozinnverbindungen isoliert, und die durchschnittliche Zahl der Isobutylgruppen pro Zinnatom wurde bestimmt (der «Alkylierungsgrad» \bar{n}). Aus Tabelle 2 geht hervor, daß bei äquimolekularen Mengen von Zinn- und Aluminiumverbindungen der endgültige Alkylierungsgrad des Zinns nur von der Gesamtzahl der ursprünglich anwesenden Isobutylgruppen bestimmt wird, unabhängig von der Verteilung über die beiden Metallatome.

Tabelle 2: Durchschnittsalkylierungsgrad \bar{n} des Zinnatoms in Abhängigkeit der Gesamtzahl der vorhandenen Alkylgruppen bei der Umsetzung von Isobutylzinn- und Aluminiumverbindungen

	Gesamtzahl der Alkylgruppen	\bar{n}
(i-Bu) ₃ SnCl + (i-Bu) ₂ AlCl	5	3,79
(i-Bu) ₄ Sn + i-BuAlCl ₂	5	3,80
(i-Bu) ₄ Sn + AlCl ₃	4	3,34
(i-Bu) ₃ SnCl + i-BuAlCl ₂	4	3,35

Alle diese Versuche kann man in einer graphischen Darstellung zusammenfassen. Hierin ist der Alkylierungsgrad des Zinns \bar{n} dargestellt in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der ursprünglich anwesenden Alkylgruppen N.

Später haben wir diese Untersuchungen auch auf nichtäquivalente Mengen von Zinn- und Aluminiumverbindungen ausgedehnt. Es ist möglich gewesen, ein Nomogramm aufzustellen, das hier aber nicht weiter besprochen wird. Es sei nur anhand der Tabelle 3 gezeigt,

Tabelle 3: Durchschnittsalkylierungsgrad \bar{n} des Zinns, ausgehend von SnCl₄ und (i-Bu)₃Al (siehe Nomogramm¹²)

Verhältnis Al/Sn	\bar{n} abgelesen	\bar{n} gefunden
2 : 3	1,9	1,86
1 : 1	(2,70)	(2,70)
4 : 3	3,2	3,16
3 : 2	3,75	3,67
3 : 1	3,9	3,91

¹² J. C. VAN EGMOND, M. J. JANSSEN, J. G. A. LUIJTEN, G. J. M. VAN DER KERK und G. M. VAN DER WANT, *J. Appl. Chem.*, 12 (1962) 17.

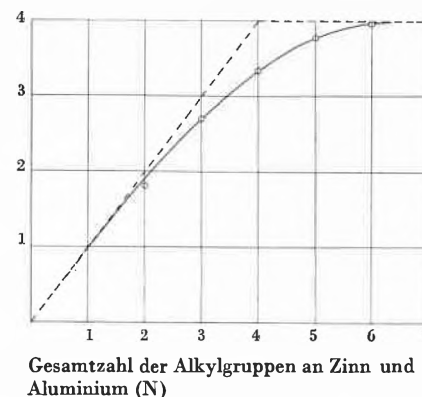


Abb. 1. N = null entspricht dem Gemisch SnCl₄ + AlCl₃; N = 7 dem Gemisch (i-Bu)₄Sn + (i-Bu)₃Al. Die punktierte Linie gilt für den theoretischen Fall einer Gesamtübertragung aller Alkylgruppen auf das Zinn. Wie aus der ausgezogenen experimentellen Kurve hervorgeht, findet eine Gesamtübertragung aber nicht statt.

daß die aus dem Nomogramm abzulesenden Werte mit den experimentell gefundenen gut übereinstimmen.

Diese Versuche haben für uns zwei Konsequenzen:

1. Wenn man z. B. sieht, daß ein Tetraalkylzinn das Aluminiumchlorid teilweise zu alkylieren vermag, daß aber umgekehrt ein Trialkylzinnchlorid von Trialkylaluminium alkyliert wird und daß es sich hier tatsächlich um Gleichgewichte handelt, dann fragt man sich, ob nicht etwa analog zum Begriff Redoxpotential auch der Begriff «Alkylierungspotential» in der Organometalchemie einer exakten Beschreibung zugänglich wäre. Es bildet einen Teil des Utrechter Arbeitsprogramms, wenn möglich in dieser von unserem Mitarbeiter G. M. VAN DER WANT aufgeworfenen Frage weiter vorzudringen.
2. Es ist ersichtlich, daß mittels Aluminiumtrialkylen aus SnCl₄ in einstufiger Reaktion die technisch wichtigen Organozinnverbindungen vom Typus R₃SnCl und R₂SnCl₂ dargestellt werden können. Das bedeutet eine wesentliche Vereinfachung im Vergleich mit den bis jetzt üblichen zweistufigen Verfahren.

Da nun gerade das Triisobutylaluminium als Alkylierungsmittel dem normalen Butylmagnesiumchlorid prozeßmäßig und ökonomisch überlegen sein dürfte und sich die entsprechenden Organozinnverbindungen in den bisher bekannten Eigenschaften nur wenig unterscheiden, glauben wir, daß mit einer kommerziellen Entwicklung der Isobutylzinnverbindungen ernsthaft gerechnet werden muß. Es scheint sogar möglich, daß dies teilweise oder ganz auf Kosten der normalen Butylzinnverbindungen geschehen könnte.

In diesem Zusammenhang sei noch kurz auf die schon früher von der Utrechter Gruppe hervorgehobene Nichttoxizität höherer Alkylzinnverbindungen hingewiesen. Sie hat zu der Entwicklung der Di-n-oktylzinnverbindungen geführt, die jetzt als nichttoxische PVC-Stabilisatoren praktisch verwendet werden¹³. Diisooktyl- (und

¹³ G. J. M. VAN DER KERK und J. G. A. LUIJTEN, *Tin and its Uses* No. 32 (1955) 16.

Diisononyl-)zinnverbindungen haben die gleichen günstigen Eigenschaften und wären an und für sich ökonomisch attraktiver, sind aber nach GRIGNARD, im Gegensatz zu den normalen Verbindungen, nicht in guter Ausbeute zu erhalten. Aus den billigen höheren Alkenen, wie dem Petrochemieprodukt Isookten, sind die entsprechenden höheren Aluminiumalkyle leicht zugänglich. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, nichttoxische PVC-Stabilisatoren z. B. auf der Basis von Diisooktylzinnverbindungen preiswert herzustellen.

2. Die bioziden Eigenschaften der Organozinnverbindungen

Seit 1950 haben wir in Utrecht die fungitoxischen Eigenschaften der Organozinnverbindungen eingehend studiert*. Im Laufe der Zeit sind dann, teilweise in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitskreisen, die Studien auf andere biozide Wirkungen erweitert worden.

In den folgenden Tabellen sind als Toxizitätswerte die Konzentrationen angegeben worden, die das Wachstum von vier Schimmelpilzen auf einem Malz-Agar-Nährboden bei einer Versuchsdauer von drei Tagen gerade verhindern¹⁵.

Eine erste Orientierung ergab die Untersuchung der Serie

$(C_2H_5)_4Sn$, $(C_2H_5)_3SnCl$, $(C_2H_5)_2SnCl_2$, $C_2H_5SnCl_3$
Zum Vergleich wurden auch $SnCl_2$ und $SnCl_4$ in den Test aufgenommen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Fungitoxische Eigenschaften von Äthylzinnverbindungen in Abhängigkeit von der Zahl der direkt am Zinn gebundenen Äthylgruppen

Verbindung	Wachstumshemmende Konzentration in p.p.m. (mg/l) Malz-Agar, pH etwa 6; 24 °C			
	<i>Botrytis allii</i>	<i>Penicillium italicum</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Rhizopus nigricans</i>
$(C_2H_5)_4Sn$	50	> 1000	100	100
$(C_2H_5)_3SnCl$	0,5	2	5	2
$(C_2H_5)_2SnCl_2$	100	100	500	200
$C_2H_5SnCl_3$	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
$SnCl_2$	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
$SnCl_4$	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

Die weitere Untersuchung ergab, daß in den Verbindungen R_3SnX die Fungitoxizität relativ wenig abhängig ist von X, jedoch stark von R (Tabelle 5)¹⁶.

* Die betreffenden Untersuchungen sind in der biochemischen Abteilung unseres Instituts unter der Leitung von Fräulein Dr. A. KAARS SIJPESTEIJN gemacht worden. Die Resultate sind an anderer Stelle ausführlich publiziert worden^{14,15}.

¹⁴ A. KAARS SIJPESTEIJN, *Meded. Landbouwhogeschool Gent* 24 (1959) 850.

¹⁵ A. MANTEN, H. L. KLÖPPING und G. J. M. VAN DER KERK, *Anthonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. Serol.* 16 (1950) 282.

¹⁶ G. J. M. VAN DER KERK und J. G. A. LUIJTEN, *J. Appl. Chem.* 4 (1954) 314.

Tabelle 5: Fungitoxizität von Verbindungen $R_3SnOCOCH_3$

$R_3SnOCOCH_3$ R =	Wachstumshemmende Konzentration in p.p.m. (mg/l) Pepton-Glucose-Agar, pH 6,4; 24 °C			
	<i>Botrytis allii</i>	<i>Penicillium italicum</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Rhizopus nigricans</i>
Methyl	200	500	200	500
Äthyl	1	10	2	2
Propyl	0,5	0,5	0,5	0,5
i-Propyl	0,1	0,5	1	1
Butyl	0,5	0,5	1	1
i-Butyl	1	1	10	1
Pentyl	5	2	5	5
Hexyl	> 500	> 500	> 500	> 500
Oktyl	> 500	> 500	> 500	> 500
Cyclopentyl	0,5	0,5	5	0,5
Cyclohexyl	20	20	50	20
Phenyl	10	1	0,5	5
$C_6H_5HgOCOCH_3$	1	1	1	0,5

Die höchste Aktivität findet man bei den Tri-*n*-propyl- und den Tri-*n*-butylzinn-Verbindungen. Die Fungitoxizität dieser Verbindungen ist, wie ersichtlich, von der gleichen Größenordnung wie die der organischen Quecksilberverbindungen. Bemerkenswert ist das Fehlen der Fungitoxizität bei den Tri-*n*-Oktylzinnverbindungen.

Weiter sind «gemischte» Trialkylzinnverbindungen hergestellt worden, d. h. Verbindungen mit unterschiedlichen Alkylgruppen am gleichen Zinnatom. Es zeigte sich, daß maximale Fungitoxizität auftritt bei einer Gesamtzahl von 9 bis 12 Kohlenstoffatomen am Zinnatom, unabhängig von der Natur der individuellen Gruppen¹⁷. Mit einer Serie von aromatischen Zinnverbindungen wurden folgende Resultate erhalten (Tabelle 6)¹⁸.

Man sieht, daß die einfachsten Triarylzinnverbindungen sich in der Aktivität kaum unterscheiden. Wie in der aliphatischen Reihe führt Vergrößerung der Gruppen schnell zu inaktiven Verbindungen.

Tabelle 6: Fungitoxizität von einigen Triaryl- und Triaralkylzinnacetaten ($R_3SnOCOCH_3$)

R =	Wachstumshemmende Konzentration in p.p.m. (mg/l) Malz-Agar, pH etwa 6; 24 °C			
	<i>Botrytis allii</i>	<i>Penicillium italicum</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Rhizopus nigricans</i>
Phenyl	5	5	1	10
<i>m</i> -Tolyl	5	5	2	10
<i>p</i> -Tolyl	5	5	2	5
Benzyl	2	20	50	20
2-Phenyläthyl	1	5	50	20
α -Naphthyl	> 50	> 50	> 50	> 50

¹⁷ G. J. M. VAN DER KERK und J. G. A. LUIJTEN, *J. Appl. Chem.* 6 (1956) 56.

¹⁸ J. G. A. LUIJTEN und G. J. M. VAN DER KERK, *J. Appl. Chem.* 11 (1961) 35.

Es scheint, daß diese Beobachtungen wohl irgendwie mit der Wasserlöslichkeit der besprochenen Verbindungen zusammenhängen. So sind die Trioktylzinnverbindungen weit weniger wasserlöslich als die Tributylzinnverbindungen. Analog ist es bei den Trinaphtyl- und den Triphenylzinnverbindungen. Das Umgekehrte, nämlich, daß sehr wasserlösliche Triorganozinnverbindungen hohe Fungitoxizität aufweisen, trifft aber keineswegs zu. Mit Hilfe von Methoden, die anderswo ausführlich beschrieben worden sind, haben wir sehr verschiedene funktionell substituierte Organozinnverbindungen dargestellt^{19,20}. Es war eine unerwartete und auch etwas enttäuschende Beobachtung, daß durch Einführung jeder beliebigen funktionellen Gruppe in einer Organozinnverbindung die biologische Aktivität außerordentlich stark herabgesetzt wird²¹, selbst in den Fällen, wo die betreffenden Derivate gut wasserlöslich sind. Die Tabelle 7 zeigt einige Beispiele.

Tabelle 7: Fungitoxizität einiger funktionell substituierter Organozinnverbindungen

Verbindung	Wachstumshemmende Konzentration in p.p.m. (mg/l) Malz-Agar, pH etwa 6; 24 °C			
	<i>Botrytis allii</i>	<i>Penicillium italicum</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Rhizopus nigricans</i>
<i>Typus R₄Sn</i>				
(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₃ SnCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	20	100	50	100
(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ Sn(CH ₂ CH ₂ COONa) ₂	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>n</i> -C ₃ H ₇ Sn(CH ₂ CH ₂ COONa) ₃	> 100	> 100	> 100	> 100
(C ₆ H ₅) ₃ SnCH ₂ CH ₂ COOCH ₃	> 100	> 100	> 100	> 100
(C ₆ H ₅) ₃ SnCH ₂ CH ₂ CH ₂ COONa	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Typus R₃SnX</i>				
(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ Sn(Br)CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	5	5	50	50
<i>n</i> -C ₃ H ₇ Sn(Br)(CH ₂ CH ₂ COOCH ₃) ₂	> 100	> 100	> 100	> 100
Sn(CH ₂ CH ₂ COONa) ₃ (OH)	> 100	> 100	> 100	> 100

Es ist nicht die Absicht, hier die zahlreichen Untersuchungen über die Toxizität der Organozinnverbindungen gegen Warmblüter zu besprechen. Genannt seien nur die Untersuchungen von BARNES und Mitarbeitern²² in England, von KLIMMER und Mitarbeitern²³ in Deutschland und von LESBRE und CAUJOLLE²⁴⁻²⁶ in Frankreich.

¹⁹ G. J. M. VAN DER KERK, J. G. NOLTES und J. G. A. LUIJTEN, *J. Appl. Chem.* 7 (1957) 356, 366.

²⁰ G. J. M. VAN DER KERK und J. G. NOLTES, *J. Appl. Chem.* 9 (1959) 106, 113, 176, 179.

²¹ J. G. NOLTES, J. G. A. LUIJTEN und G. J. M. VAN DER KERK, *J. Appl. Chem.* 11 (1961) 38.

²² J. M. BARNES und H. B. STONER, *Pharmacol. Rev.* 11 (1959) 211.

²³ O. R. KLIMMER und I. U. NEBEL, *Arzneimittel-Forsch.* 10 (1960) 44.

²⁴ F. CAUJOLLE, M. LESBRE und D. MEYNIER, *C. R. Acad. Sci.* 239 (1956) 556, 1091; *Ann. Pharm. Franç.* 14 (1956) 88.

²⁵ F. CAUJOLLE, M. LESBRE, A. BRU, D. MEYNIER und Y. BRU, *C. R. Acad. Sci.* 240 (1955) 1829, 241 (1956) 1420.

²⁶ F. CAUJOLLE, M. LESBRE, D. MEYNIER und G. DE SAQUI-SANNES, *C. R. Acad. Sci.* 243 (1956) 987.

Tabelle 8: Akute orale Toxizität einiger Organozinnverbindungen (zusammengefaßt aus mehreren Publikationen)

Verbindung	LD 50 in mg pro kg für die	
	weiße Maus	weiße Ratte
Triäthylzinnacetat		4
Tri- <i>n</i> -butylzinnacetat		~ 125
Tri- <i>n</i> -oktylzinnacetat		> 1000
Triphenylzinnacetat	250	> 125
Triphenylzinnsulfid	≥ 700	
Triphenylzinndisulfid	> 700	
(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₃ SnCH ₂ CH ₂ COONa	700	
(C ₆ H ₅) ₃ SnCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	> 10000	

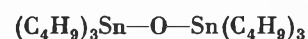
Aus Tabelle 8 geht hervor, daß die Beziehungen, die wir zwischen Struktur und Fungitoxizität gefunden haben, im ganzen auch für die akute orale Toxizität gegen Warmblüter zutreffend sind.

Wenn man die Lage überblickt, kommt man zu den folgenden Schlußfolgerungen:

Die *anorganischen* Zinnverbindungen sind seit Jahrhunderten als bemerkenswert ungiftig bekannt. Es sind jedenfalls keine spezifischen toxischen Effekte solcher Verbindungen beschrieben worden. Die hier mitgeteilten Resultate zeigen, daß sogar unter den *organischen* Zinnverbindungen das Auftreten einer hohen biologischen Aktivität eher Ausnahme als Regel ist. Diese Situation kontrastiert deutlich mit der bei einer Zahl anderer Schwermetalle, von denen organische Verbindungen bekannt sind, wie Quecksilber, Blei, Arsen und Antimon. Selbst bei den einfachen Trialkyl- und Triarylzinnverbindungen, den einzigen Vertretern, bei denen bis jetzt überhaupt hohe Aktivität gefunden wurde, besteht eine ausgesprochene Strukturspezifität. Man findet also unter nahe verwandten Strukturtypen sowohl biologisch aktive wie inaktive Vertreter. Somit muß man jede Organozinnverbindung als eine individuelle Verbindung betrachten. Es gibt nicht so etwas wie eine «allgemeine Toxizität der Organozinnverbindungen». Aus diesem Grund soll auch jede Organozinnverbindung, für die eine praktische Anwendung angestrebt wird, toxikologisch für sich und im Zusammenhang mit der geplanten Anwendung untersucht werden.

Während der vergangenen fünf Jahre sind die Organozinnverbindungen in verschiedenen Richtungen auf ihre bioziden Eigenschaften geprüft worden. Es haben sich eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten ergeben, deren Bearbeitung zum Teil bereits recht weit vorgeschritten ist.

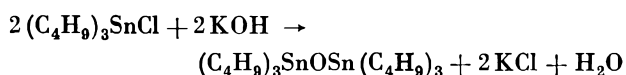
Als industrielles Fungizid scheint besonders das Tributylzinnoxid (TBTO)



zu bestimmten Hoffnungen zu berechtigen²⁷. Diese flüs-

²⁷ R. J. ZEDLER, *Tin and its Uses*, No. 53 (1961) 7.

sige Verbindung ist aus Tributylzinnchlorid leicht zugänglich²⁸:



In den USA und in Kanada wird das TBTO in steigendem Maße verwendet als schleimverhütendes Mittel bei der Papierfabrikation²⁹ (*slime-control*). Vielversprechende Resultate sind auch erhalten worden mit fungiziden Anstrichen³⁰, im Holzschutz^{31,32} und bei der Textilkonservierung³³. Eine hochinteressante Entwicklung, die ursprünglich aus den USA kommt, jetzt aber auch in England und besonders in Deutschland intensiv bearbeitet wird, sei hervorgehoben. Man hat gefunden, daß TBTO sehr wirksam ist gegen Staphylokokken, und zwar auch gegen solche, die Antibiotika gegenüber hochresistent sind. Dies hat dazu geführt, daß man das TBTO eingesetzt hat im Kampf gegen den «Hospitalismus», die gefürchtete postoperative Infektion von Spitalpatienten durch resistente Mikroorganismen. HUDSON, SPROUL, SANGER³⁴ und andere konnten durch gezielte Anwendung von bestimmten TBTO-Präparaten das Kontaminationsniveau in Krankenhäusern ganz erheblich herabdrücken. Ein anderes Beispiel aus dem Gebiet des Gesundheitsschutzes ist die Behandlung von Socken zwecks Bekämpfung von Fußpilzen («Athlete's foot») und von Wäsche zwecks Verhinderung von bakterienbedingten Körpergerüchen.

Tabelle 9:
Antibakterielle Wirkung von Triorganozinnverbindungen

R ₃ SnOCOCH ₃ R =	Wachstumshemmende Konzentration in p.p.m. (mg/l) Pepton-Glucose-Agar; pH 6,8			
	Gram-positive Bakterien		Gram-negative Bakterien	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Bacterium coli</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
Methyl	> 500	> 500	> 500	> 500
Äthyl	50	10	20	20
Propyl	2	0,2	50	20
Isopropyl	2	0,2	50	50
Butyl	2	0,1	> 500	100
Isobutyl	2	0,2	> 500	> 500
Pentyl	5	0,2	> 500	> 500
Hexyl	50	10	> 500	> 500
Heptyl	> 500	> 500	> 500	> 500
Phenyl	0,5	0,1	> 500	> 500

²⁸ G. J. M. VAN DER KERK und J. G. A. LUIJTEN, *J. Appl. Chem.* 6 (1956) 49.

²⁹ H. C. STECKER, *Tin and its Uses*, No. 41 (1957) 13.

³⁰ M. H. M. ARNOLD und H. J. CLARKE, *J. Oil Colour Chemists' Assoc.* 39 (1956) 900.

³¹ T. HOF und J. G. A. LUIJTEN, *Timber Technol.* 67 (1959) 83.

³² G. B. FAHLSTROM, *Proc. Amer. Wood-Preservers' Assoc.* 54 (1958) 178.

³³ H. J. HUECK und J. G. A. LUIJTEN, *J. Soc. Dyers Colourists* 74 (1958) 476.

³⁴ P. B. HUDSON, G. SANGER und E. E. SPROUL, *J. Amer. Med. Assoc.* 169 (1959) 89.

In Tabelle 9 sind einige Testresultate zusammengefaßt, die in Utrecht mit verschiedenen Triorganozinnverbindungen gegen Bakterien gefunden wurden³⁵.

Wie ersichtlich, besteht ein großer Empfindlichkeitsunterschied für Organozinnverbindungen zwischen Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien. Staphylokokken gehören als Gram-positive Bakterien zu den sehr empfindlichen Organismen.

Wir haben nicht nur die Zinn-, sondern auch die Germanium- und Bleiverbindungen in dieser Hinsicht studiert. Interessant ist, daß unter Beibehaltung des allgemeinen Wirkungstypus sowohl das Wirkungsniveau wie das Wirkungsoptimum für die Triorganoverbindungen dieser drei Elemente verschieden sind. Tabelle 10 zeigt dieses Verhalten³⁵.

Tabelle 10: Biozide Wirkung von Trialkylmetallacetaten
R₃M^{IV}OCOCH₃

Organismus	Systematische Gruppe	Element M	Kettenlänge von R, welche maximale Toxizität gibt	Minimale wachstumshemmende Konzentration in p.p.m.
<i>Aspergillus niger</i>	Pilz	Ge	C ₂ bis C ₃	50
		Sn	C ₃ bis C ₄	0,5 bis 1
		Pb	C ₄ bis C ₅	0,2 bis 0,5
<i>Bacillus subtilis</i>	Gram-positive Bakterie	Ge	—	nicht toxisch
		Sn	C ₃ bis C ₄	2
		Pb	C ₄ bis C ₅	0,5
<i>Bacterium coli</i>	Gram-negative Bakterie	Ge	—	nicht toxisch
		Sn	C ₂	20
		Pb	C ₃	5

Trotzdem die optimale Wirkung der Zinn- und der Bleiverbindungen bei der gleichen Konzentrationsgrößenordnung liegt, glauben wir nicht, daß die letztgenannten in gleicher Weise als Biozide Anwendung finden können. Alle Bleiverbindungen, auch anorganische, zeigen nämlich hohe Warmblütertoxizität. Auch wird Blei bekanntlich stark gespeichert, während Zinn aus dem Warmblüterorganismus schnell ausgeschieden wird. Zweitens bleibt die chemische, photochemische und thermische Stabilität der Blei-Kohlenstoff-Bindung sehr weit hinter der der Zinn-Kohlenstoff-Bindung zurück.

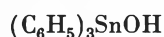
Nachdem die hohe fungizide Wirkung der Triorganozinnverbindungen bekannt war, hat man natürlich die Möglichkeit untersucht, sie als Pflanzenschutzmittel zu verwenden. Bei Anwendungen dieser Art ist die Spezifität der Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung. Während nun in der aliphatischen Reihe die Distanz zwischen Fungi- und Phytotoxizität zu gering ist, hat man in den Triphenylzinnverbindungen neue und überraschend wirksame landwirtschaftliche Fungizide erkannt.

³⁵ A. KAARS SUIPESTEIJN, *Anthonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. Serol.*, im Druck.

Unabhängig von unseren Arbeiten haben die Farbwerke Hoechst in Deutschland das Fungizid «Brestan» entwickelt, mit dem bemerkenswerte praktische Resultate erhalten werden, besonders gegen *Phytophthora* bei Kartoffeln, *Cercospora* bei Zuckerrüben und *Septoria* bei Sellerie (HÄRTEL³⁶). Als aktiver Bestandteil enthält «Brestan» das Triphenylzinnacetat



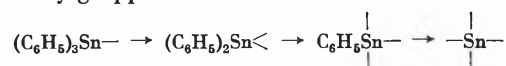
Neuerdings ist von der holländischen Firma N. V. Philips-Duphar das Präparat «Dutèr» auf den Markt gebracht worden. Nach Angabe der Hersteller soll dieses Präparat, das als wirksame Komponente Triphenylzinnhydroxyd



enthält, eine geringere Phytotoxizität besitzen³⁷.

Man muß abwarten, in welchem Maße sich diese Organozinnverbindungen einen Platz erobern werden neben der immerhin geringen Zahl der heute praktisch verwendeten landwirtschaftlichen Fungizide. Ohne Zweifel zeigen die Organozinnverbindungen eine bemerkens-

werte Kombination von Eigenschaften. Eine von diesen Eigenschaften, worüber noch nicht gesprochen wurde, könnte bezüglich der Anwesenheit von toxischen Rückständen auf den behandelten Pflanzen von Bedeutung sein. In der sehr feinen Verteilung, in der diese Stoffe bei der Anwendung vorliegen müssen, sind die Organozinnverbindungen Licht und Sauerstoff gegenüber nicht unempfindlich. Im Falle der Triphenylzinnverbindungen führt dies zu der allmählichen Abspaltung von Phenylgruppen:



und letzten Endes zur Bildung von nichttoxischem, anorganischem Zinn. Bereits der Übergang von der Triphenyl- in die Diphenylzinnstruktur ist mit einer ganz erheblichen Abnahme der Toxizität verbunden. Dieser Umstand betont aufs neue die Ausnahmestellung der Organozinnverbindungen unter den fungitoxischen Metallverbindungen. In keinem anderen Falle sind nämlich die Warmblütertoxizität und die Fungitoxizität so sehr strukturgebunden. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit hier bei den Organozinnverbindungen von einem grundsätzlichen toxikologischen Vorteil gesprochen werden darf.

³⁶ K. HÄRTEL, *Tin and its Uses*, No. 43 (1958) 9.

³⁷ A. J. PIETERS, *Proceedings of the British Insecticide and Fungicide Conference*, Brighton, November 6-9, 1961.