

Beiträge zur Chemie der Enolphosphate*

Von MAX SCHULER

Forschungsabteilung Agrochemikalien, Sandoz AG, Basel

Professor August Guyer gewidmet

Summary

Following an introduction dealing with the chemistry of insecticidal phosphorus compounds and their biological effectiveness, the class of enol phosphate insecticides is described in particular. Enol phosphates are prepared by the Perkow reaction, i. e. the reaction of trialkyl phosphites with α -halo-carbonyl compounds. According to the nature of the α -halo-carbonyl compound, phosphonic acid esters may be formed (Arbusov reaction). By reaction of α -trihalo-amides with trialkyl phosphites neither enol phosphates nor phosphonic acid esters but trihalo-vinylamines are produced.

Surprisingly, a Perkow reaction was obtained upon addition of trialkyl phosphites to α -trichloro amides in which the N-atom was either acylated or combined with a $-\text{CO}-$ or $-\text{SO}_2$ -group, respectively. The preparation and properties of these new enol phosphates and particularly their behaviour on acid and alkaline hydrolysis are described. The comparison with the behaviour of some well-known enol phosphate insecticides shows interesting effects of the substituents.

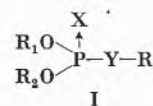
These results have led to general conclusions concerning the relationship between the rate of hydrolysis and the insecticidal effectiveness of enol phosphates.

1. Einleitung

1.1. Nachdem A. MICHAELIS (seit 1876) und A. E. ARBUSOW (seit 1904) als erste die Chemie der organi-

schen Phosphorverbindungen systematisch bearbeitet hatten, erkannten W. LANGE und G. v. KRUEGER¹ die physiologischen Wirkungen bestimmter Derivate dieser Stoffklasse (1932). Später wurden durch die umfangreichen Arbeiten von G. SCHRADER (erste Patentanmeldungen in Deutschland: 1937) zahlreiche neue organische Phosphorverbindungen bekannt, welche sich durch hohe insektizide Wirkung auszeichnen. Seit etwa 1945 setzte eine intensive Bearbeitung dieser interessanten Stoffklasse in der chemischen Industrie ein. Eine gute Gesamtübersicht (Literatur bis 1962) vermittelt die Monographie von G. SCHRADER².

1.2. Die überwiegende Mehrzahl der bekanntgewordenen insektizid wirksamen Phosphorverbindungen sind Ester der Phosphorsäure bzw. der Thio- oder Dithiophosphorsäure gemäß der allgemeinen Formel (I):



Hierin bedeuten beispielsweise R_1 und R_2 niedere Alkylreste (besonders CH_3 oder C_2H_5), X und Y O oder S, und R_3 einen substituierten Phenylrest, einen heterozyklischen Rest, eine substituierte Alkylgruppe, usf.

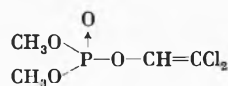
* Eingegangen am 3. April 1967.

Je nachdem, ob die Bindung vom P zum Carbonyl-O oder zum C₂ geschlossen wird, entsteht als Endprodukt entweder über (XVIa) ein Phosphonsäureester (Arbusow-Reaktion) oder über (XVIb) ein Enolphosphat (Perkow-Reaktion). Ob die Perkow-Reaktion durch einen nukleophilen Angriff am C-Atom oder am O-Atom der Carbonylgruppe eingeleitet wird und ob ferner beide Reaktionen über ein identisches Zwischenprodukt verlaufen, kann gegenwärtig noch nicht entschieden werden^{12, 13, 14}. Es ist eine ganze Anzahl Fälle bekannt, wo beide Reaktionstypen nebeneinander ablaufen^{6, 14}.

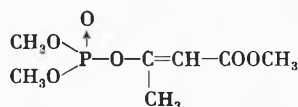
Enolphosphate entstehen um so leichter, je mehr der Zutritt des Nucleophils (XI) zum C₂ sterisch gehindert ist, je positiver das Carbonyl-C-Atom ist und je schwerer X austritt. So nimmt z. B. beim Übergang von Jod- zu Chlorketonen die Bedeutung der Perkow-Reaktion zu (Br und I sind bessere Abgangsgruppen). Ferner wird beobachtet, daß die Leichtigkeit der Perkow-Reaktion in der Reihenfolge Chloraldehyd – Chlorketone – Chlorcarbonsäureester abnimmt, weshalb z. B. aus Monochloressigsäureester nur Phosphonsäureester durch die Arbusow-Reaktion entstehen.

Eine Literaturübersicht geben F. CRAMER⁸ (bis 1959), F. W. LICHTENTHALER⁶ (bis 1961) und in einer neueren Publikation R. F. HUDSON¹², mit Diskussion der vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen^{12, 13, 14}.

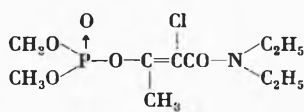
In der Praxis bekanntgewordene Enolphosphat-Insektizide sind beispielsweise DDVP (XVII), Phosdrin (XVIII) und Phosphamidon (XIX):



XVII



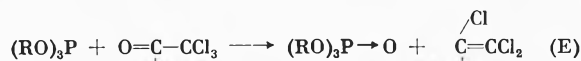
XVIII



XIX

Es sind praktisch farb- und geruchlose Öle, welche neben einer guten Kontaktwirkung auf verschiedene Insektenarten auch eine bemerkenswerte systemische Wirkung besitzen.

2.3. Eine präparative Ausnahme bilden α -Trihalogen-carbonsäureamide. Während α -Chloracetamid und zahlreiche N-Alkylderivate nach MICHAELIS-ARBUSOV reagieren, entstehen bei der Umsetzung von Trihalogenacetamiden (XX) mit Trialkylphosphiten weder Enolphosphate noch Phosphonsäureester, sondern Trihalogenvinylamine (XXI) gemäß (E)⁷:



XI

XX

XXI

3. Neue Enolphosphate

















3.1. Überraschenderweise erhielten wir bei der Einwirkung von Trialkylphosphiten auf solche α -Trichlor-carbonsäureamide, welche am N-Atom acyliert sind, bzw. bei denen das N-Atom mit einer $-\text{CO}-$ oder $-\text{SO}_2-$ Gruppierung verbunden ist, eine Umsetzung im Sinne der Perkow-Reaktion. Derartige Säureamide werden durch die allgemeine Formel (XXII) wiedergegeben. Hierin bedeuten z. B. R' Alkyl und R'' eine der Gruppen $-\text{CHO}$, $-\text{CO}-\text{Alkyl}$, $-\text{COO}-\text{Alkyl}$, $-\text{SO}_2-\text{Alkyl}$,

Tabelle I. Zwischenprodukte

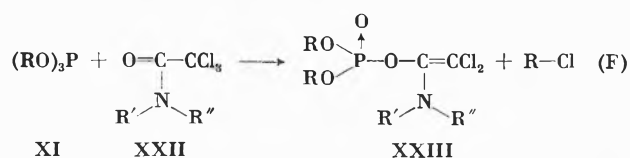
Formel	Sdp. °C/mm Hg (oder Smp. °C)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{CHO} \end{array}$	50-52/0,1
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{CHO} \end{array}$	48-50/0,06
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{COCH}_3 \end{array}$	53-55/0,06
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{COCH}_3 \end{array}$	62/0,3
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{COOCH}_3 \end{array}$	67/0,1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	114/12
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	74-75/0,03
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	93/0,04
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	(Smp. 106)
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N}-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	117-119/0,2
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_4\text{H}_7 \\ \diagdown \end{array} \end{array}$	106/0,1
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \diagdown \end{array} \end{array}$	(Smp. 77)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_4\text{H}_7\text{NH} \\ \diagdown \end{array} \end{array}$	(Smp. 144)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CCl}_3\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \diagdown \end{array} \end{array}$	(Smp. 84)

Tabelle 2. Enolphosphate der Formel

$$(RO)_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}'\text{-N-R}''}{\text{P}}}\text{-O-C=CCl}_2$$

Nr.	R	R'	R''	Sdp. °C/mm Hg (wo nicht destillierbar: n_D^{20})
1	CH ₃	CH ₃	-CHO	104-106/0,1
2	C ₂ H ₅	CH ₃	-CHO	106-108/0,08
3	CH ₃	C ₂ H ₅	-CHO	113-115/0,08
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CHO	1,4696
5	CH ₃	CH ₃	-COCH ₃	1,4773
6	C ₂ H ₅	CH ₃	-COCH ₃	1,4705
7	CH ₃	C ₂ H ₅	-COCH ₃	1,4732
8	CH ₃	CH ₃	-COC ₂ H ₅	1,4787
9	CH ₃	CH ₃	-COOCH ₃	1,4787
10	C ₂ H ₅	CH ₃	-COOCH ₃	1,4712
11	CH ₃	CH ₃	-COOC ₂ H ₅	124-126/0,04
12	C ₂ H ₅	CH ₃	-COOC ₂ H ₅	120-122/0,02
13	CH ₃	C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	123-125/0,02
14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	132-133/0,06
15	CH ₃	CH ₃	-CON(CH ₃) ₂	1,4925
16	C ₂ H ₅	CH ₃	-CON(CH ₃) ₂	1,4831
17	CH ₃	CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	1,4886
18	C ₂ H ₅	CH ₃	-CON(C ₂ H ₅) ₂	1,4810
19	CH ₃	CH ₃	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1,4843
20	C ₂ H ₅	CH ₃	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1,4746
21	CH ₃	CH ₃	-SO ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1,4828
22	C ₂ H ₅	CH ₃	-SO ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1,4735
23	CH ₃	C ₂ H ₅	-SO ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1,4807
24	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-SO ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1,4718
25	CH ₃			1,4968
26	C ₂ H ₅			1,4868
27	CH ₃			1,4868
28	C ₂ H ₅			1,4805
29	CH ₃			1,4897
30	C ₂ H ₅			1,4790
31	CH ₃			1,4930
32	C ₂ H ₅			1,4823

-CON(Alkyl)₂ oder -SO₂N(Alkyl)₂. R' kann auch mit R'' zu einem heterozyklischen Ring geschlossen sein. Die Perkow-Umsetzung führt demnach gemäß Schema (F) zu den neuen Enolphosphaten (XXIII)*:



* Die Herstellung und Verwendung dieser Verbindungen als Insektizide ist durch Schweizer Pat. 422743 (Sandoz AG) geschützt.

Entsprechend der großen Anzahl möglicher Variationen des Zwischenproduktes (XXII) ist damit der Weg zu zahlreichen neuen Derivaten (XXIII) erschlossen. Die folgenden Ausführungen befassen sich mit einer engeren Auswahl solcher Substanzen.

3.2. *Herstellung und Eigenschaften der Zwischenprodukte (XXII)*: Die substituierten Trichloracetamide (XXII) sind in einfacher Weise und mit guten Ausbeuten durch Trichloracetylierung der entsprechenden N-Verbindungen zugänglich, z. B. indem man N-acylierte Amine, wie Alkylacetamid oder Trialkylsulfamid, mit äquimolaren Mengen Trichloracetylchlorid umsetzt. Man kann aber auch solche N-Verbindungen, die leicht Alkalisalze bilden, beispielsweise in Form ihrer Natriumsalze, mit Trichloracetylchlorid umsetzen. Eine Anzahl solcher Zwischenprodukte (XXII) ist in Tabelle 1 aufgeführt.

3.3. *Herstellung der Enolphosphate (XXIII)*: Die neuen Enolphosphate wurden gemäß Reaktionsschema (F) durch Umsetzung äquimolarer Mengen Trialkylphosphit und Trichloracetamid (XXII) in an sich bekannter Weise und in fast quantitativer Ausbeute dargestellt. Einige konnten unzersetzt im Vakuum destilliert werden. Eine Auswahl solcher Derivate (XXIII) ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

4. Eigenschaften der neuen Enolphosphate

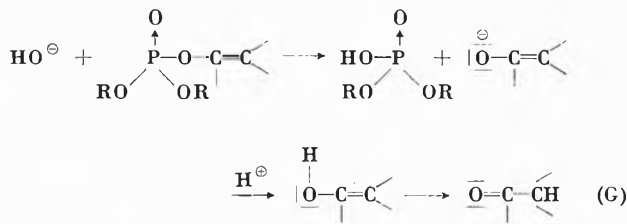
4.1. Die Verbindungen (XXIII) wurden auf ihre insektizide Aktivität (Kontakt- und systemische Wirkung) geprüft. Bei einer beschränkten Anzahl wurde außerdem die Warmblüttoxizität (akute orale LD-50 an der Maus/Ratte) bestimmt. Im Laufe der Bearbeitung stellte sich die Frage nach Beziehungen zwischen Struktur und insektizider Wirkung. Über die entsprechenden Untersuchungen, in welche auch eine Anzahl aus der Literatur bekannter Enolphosphate einbezogen wurde, soll im folgenden kurz zusammenfassend berichtet werden.

4.2. *Kontaktinsektizide und systemische Wirkung*: Die neuen Enolphosphate zeigten im allgemeinen eine gute kontaktinsektizide Wirkung. Hingegen konnte nicht in jedem Fall auch eine systemische Aktivität gefunden werden (vgl. hierzu die generellen Angaben in Tabelle 3).

Da nun die ChE-Hemmung gemäß 1.3 für die insektizide Wirkung von Phosphorsäureestern verantwortlich ist und diese (neben andern Faktoren) vor allem von der Positivierung des P-Atoms abhängt, liegt der Schluß nahe, daß die hydrolytische Spaltbarkeit von Phosphorsäureestern ein Maß für ihre Hemmwirkung geben kann³. Um über das aus der Literatur Bekannte^{1, 9, 10, 11} hinaus Einblick in die speziellen Zusammenhänge innerhalb dieser Stoffklasse der Verbindungen (XXIII) zu erhalten, wurden Untersuchungen über die alkalische und saure Hydrolyse ausgeführt.

4.3. *Alkalische Hydrolyse von Enolphosphaten*: Diese wird durch einen nukleophilen Angriff von OH⁻ auf das elektrophile P-Atom eingeleitet, wobei die P-O-Bindung zur Vinylseitenkette gelöst wird (Schema G), was um so

leichter erfolgen kann, je ausgeprägter der Abgangsgruppencharakter der Vinylseitenkette bzw. je positiver das P-Atom ist. Die Geschwindigkeit dieser bimolekularen Reaktion hängt von den Konzentrationen $[OH^-]$ und $[Enolphosphat]$ ab. Neben den obengenannten Faktoren können sterische Effekte eine Rolle spielen.



Es ist bekannt, daß die Geschwindigkeit der alkalischen Verseifung mit steigender C-Zahl des Alkylrestes der RO-Gruppen absinkt, ebenso auch mit zunehmender Basizität der Vinylseitenkette. In beiden Fällen wird also die Empfindlichkeit des Enolphosphats gegen Nukleophile herabgesetzt.

In Tabelle 3 ist die Geschwindigkeit der alkalischen Hydrolyse einiger Enolphosphate (XXIII) sowie einer Anzahl bekannter Verbindungen angegeben. Gemessen wurde $t_{1/4}$, d. h. die Zeit, in welcher 25% des Enolphosphats hydrolysiert wird. Potentiometrische Titration mit $n\text{-NaOH}$ bei 20°C in 40% v/v EtOH/ H_2O , Endpunkt bei pH 9,20. Obwohl mit gewissen Ungenauigkeiten behaftet, erlaubt diese Methode eine einfache und rasche, gut reproduzierbare Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit.

Tabelle 3

Nr.	Formel	Alkalische Hydrolyse $t_{1/4}$ min/20°C	Saure Hydrolyse $t_{1/2}$ h/50°C	Insektizide Wirkung Kontakt (a)	Systemisch (b)
1	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ H_3C-N-CHO \end{array}$	3,5		++	--
5	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ H_3C-N-COCH_3 \end{array}$	4	22,2	+++	+
11	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ H_3C-N-COOC_2H_5 \end{array}$	15	32	++	-
17	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ H_3C-N-CON(C_2H_5)_2 \end{array}$	5	43	++	(+)
19	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ H_3C-N-SO_2N(CH_3)_2 \end{array}$	85	134	+++	+
21	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ H_3C-N-SO_2N(C_2H_5)_2 \end{array}$	83	111	+++	+
25	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (CH_3O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	7	36,5	+++	+
26	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ (C_2H_5O)_2P-O-C=CCl_2 \\ \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	58	132	+++	+

Tabelle 3 (Fortsetzung)

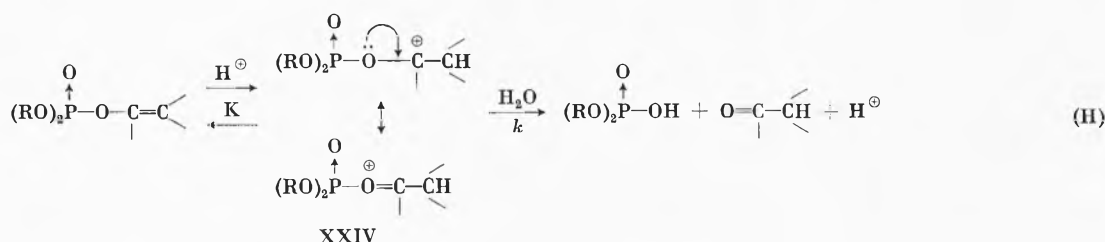
Nr.	Formel	Alkalische Hydrolyse $t \frac{1}{4}$ min/20°C	Saure Hydrolyse $t \frac{1}{2}$ h/50°C	Insektizide Wirkung Kontakt (a)	Systemisch (b)
27	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CCl}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{O} \end{array}$	2	23	+++	(+)
28	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CCl}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{O} \end{array}$	22	82	+++	+
33	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CCl}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	0,2		+	-
34	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	660	255	+	--
35	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{CCl}_2 \end{array}$	35	54,5	+++	+
36	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{CH}=\text{CCl}_2 \end{array}$	95	140	+++	+
37	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	> 6000	76	-	-
38	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CCl}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	95	275	-	--
39	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CCl}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	540	889	+	-
40	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	190	132	+++	+
41	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	230	410	+++	+
42	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	260	150	+++	+
43	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	450		++	+

(a) +++ sehr gute, ++ mittlere bis gute, + schwache, - keine Wirkung

(b) + systemische Wirkung vorhanden; - nicht vorhanden

Die Dimethylester ($R = CH_3$) hydrolysieren durchwegs schneller als die Diäthylester, und zwar um einen Faktor bis etwa 10. Je nach Art der Substituenten an der Vinylgruppe kann dieser Einfluß des elektronenliefernden induktiven Effektes der RO-Gruppen auf die Teilladung des P-Atoms verschieden groß sein, vgl. z. B. Nr. 33 gegenüber 19 oder 21. Einen bemerkenswerten Effekt auf die hydrolytische Spaltbarkeit bewirken speziell die Substituenten an der Vinylgruppe. Da Nr. 1 bis 33, Nr. 35/36 sowie 38/39 am C_2 gleich substituiert sind, läßt sich in dieser Reihe vor allem der Substituenteneinfluß am C_1 der Vinylgruppe (neben sterischen Faktoren) verfolgen.

4.4. *Saure Hydrolyse von Enolphosphaten*: Die saure Hydrolyse verläuft vermutlich nach einem Zwei-Schritt-Mechanismus gemäß Schema (H) über eine Protonierung der elektronenreichen β -Stellung der Vinylseitenkette, wobei das entstehende mesomere Kation (XXIV) in einem zweiten Schritt das Nukleophil H_2O einfängt und zu Dialkylphosphorsäure + Carbonylverbindung (Aldehyd, Keton, Ester) zerfällt:



In Tabelle 3 sind die experimentell bestimmten Werte der Geschwindigkeit der sauren Hydrolyse einiger Enolphosphate (XXIII) sowie einer Anzahl bekannter Verbindungen aufgeführt: Bestimmung der $t_{1/2}$ in Std. bei 50°C in 60% v/v EtOH/ H_2O durch potentiometrische Titration der entstehenden Dialkylphosphorsäure (Modifikation der von F. W. LICHTENTHALER⁶ angegebenen Methode).

4.5. Über die Zusammenhänge zwischen Struktur und Geschwindigkeit der sauren Hydrolyse läßt sich zusammenfassend folgendes aussagen:

4.51. Die untersuchten Diäthylester spalten, wie zu erwarten, durchschnittlich etwa 3 mal langsamer als die entsprechenden Dimethylester (vgl. Nr. 25/26, 27/28, 35/36, 38/39, 40/41 und 42/43).

4.52. Der Vergleich der Halbwertszeiten der Dimethylester Nr. 5, 11, 17, 19, 21, 25, 35 und 38, welche alle am C_2 durch 2 Cl-Atome substituiert sind, zeigt den Substituenteneinfluß am C_1 der Vinylseitenkette.

4.53. Ein die Basizität der Vinylgruppe erhöhender Substituent kann die erwartete Beschleunigung der sauren Hydrolyse bewirken (induktiver Effekt der CH_3 -Gruppe bei Nr. 37 gegenüber 34), während aber Nr. 38 überraschenderweise langsamer spaltet als 35. Andererseits hydrolysiert Nr. 38 viel langsamer als 37 (negativer induktiver Effekt der Cl-Atome am C_2 , Herabsetzung

der Basizität), aber Nr. 35 spaltet 4,7 mal schneller als 34.

Diese Unstimmigkeiten hängen damit zusammen, daß der zweite Schritt (Angriff des Nukleophils) um so leichter vor sich geht, je mehr Oxoniumstruktur das mesomere Kation (XXIV) besitzt, weil dann die P-O-Spaltung infolge der unmittelbaren Nachbarschaft zweier positiver Ladungen besonders gut vorbereitet ist. So erschweren Atome oder Gruppen mit negativem induktivem Effekt am C_2 (z. B. Cl-Atome) die Protonierung, während sie die Folgereaktion mit H_2O erleichtern (vgl. Nr. 34/35). Andererseits erleichtern Gruppen mit positivem induktivem Effekt am C_1 (z. B. CH_3 -Gruppen) die Protonierung, während sie die Folgereaktion mit H_2O erschweren können (vgl. Nr. 38/35).

4.54. Es wurde gefunden, daß keine einfache Beziehung zwischen Hydrolysegeschwindigkeit und Basizität der Vinylseitenkette aufgestellt werden kann. Infolge des Ineinanderwirkens mehrerer Faktoren (Protonierbarkeit des Moleküls; Beiträge induktiver und mesomerer Effekte im protonierten Molekül hinsichtlich Lok-

kerung der P-O-C-Bindung und Einfangen des Nukleophils H_2O ; sterische Effekte) sind die Verhältnisse bei diesem Zwei-Schritt-Mechanismus ziemlich kompliziert. Der induktive oder mesomere Effekt ein und desselben Substituenten kann auf die beiden Schritte, wie oben kurz aufgezeigt, eine entgegengesetzte Wirkung hervorrufen, so daß die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit die Resultante antagonistischer Substituenteneinflüsse wird. Nicht in jedem Fall kann somit die Protonierung als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt angesehen werden. – Wie Untersuchungen zeigten, verläuft die Hydrolyse ohne Säurezusatz zunächst etwas langsamer und schlägt dann in eine autokatalysierte saure Hydrolyse um.

5. Beziehungen zwischen Hydrolysierbarkeit von Enolphosphaten und insektizider Wirkung

5.1. Da die Phosphorylierung der ChE, wie in 1.3 und Schema (A) gezeigt, auf einem nukleophilen Angriff des Enzyms auf das positivierte P-Atom unter Aufspaltung der Bindung P-X beruht und da ferner das Wirkungsoptimum der ChE-Aktivität für die Reaktion mit Substraten im leicht alkalischen Bereich liegt (pH etwa 7,5), ist es naheliegend, an eine Beziehung zwischen der Geschwindigkeit der alkalischen Hydrolyse und der

ChE-Hemmung zu denken: bei relativ großer Empfindlichkeit gegen Nukleophile ist eine entsprechend starke ChE-Hemmwirkung zu erwarten.

5.2. Es wurde eine direkte *Korrelation zwischen alkalischer Verseifungsgeschwindigkeit und insektizider Kontaktwirkung* festgestellt. Alkalisch extrem langsam spaltende Enolphosphate besitzen praktisch keine insektizide Kontaktwirkung, was auf eine zu geringe ChE-Hemmwirkung zurückzuführen ist. Andererseits aber können extrem schnell verseifende Verbindungen, obschon sie an sich eine starke Anti-ChE-Aktivität besitzen müßten, infolge ihrer Instabilität keine insektizide Wirkung ausüben, weil sie zu frühzeitig zerfallen (vgl. z. B. Nr. 33).

Unter den Enolphosphaten mit guter kontaktinsektizider Wirkung sind vor allem solche mit mittleren Verseifungsgeschwindigkeiten ($t_{1/2}$ 10 bis etwa 400 min) anzutreffen.

5.3. Eine direkte einfache Beziehung besteht zwischen der *sauren Verseifungsgeschwindigkeit* und der *Beständigkeit* eines Enolphosphats in wäßrigen Lösungen oder Dispersionen. Dies läßt in beschränktem Maße auch Rückschlüsse auf die Stabilität solcher Verbindungen in der Pflanze zu, da für Pflanzensäfte im allgemeinen ein pH von 5 bis 6,5 angenommen wird¹¹. Soll eine Verbindung eine gute kontaktinsektizide und *systemische* Wirkung besitzen, so muß eine gewisse Stabilität gegen

hydrolytische Einflüsse vorausgesetzt werden. Von langsam hydrolysierenden Estern ist auch eine größere *Dauerwirkung* zu erwarten als von rasch spaltenden – vorausgesetzt, daß nicht andere Desaktivierungsmechanismen im pflanzlichen Metabolismus viel rascher zum Abbau des betreffenden Esters führen.

5.4. Nur wenige Wirkstoffe erfüllen in ausgewogenem Maße alle Bedingungen, welche eine erfolgreiche Anwendung in der Praxis voraussetzt. Wie am Beispiel der Enolphosphate dargelegt wurde, kann die Untersuchung der hydrolytischen Spaltbarkeit aber wertvolle Dienste bei der Bearbeitung einer neuen Stoffklasse leisten.

Literatur

- ¹ W. LANGE und G. V. KRUEGER, *Chem. Ber.* 65 (1932) 1598.
- ² G. SCHRADER, *Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester*, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- ³ W. N. ALDRIDGE, *Ann. Rep. Progr. Chem.* 53 (1956) 294.
- ⁴ Vgl. ², S. 6–10.
- ⁵ W. PERKOW, K. ULLERICH und F. MEYER, *Naturwiss.* 39 (1952) 353.
- ⁶ F. W. LICHTENTHALER, *Chem. Rev.* 61 (1961) 607–49.
- ⁷ A. J. SPEZIALE und R. C. FREEMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (1960) 903.
- ⁸ F. CRAMER, *Angew. Chem.* 72 (1960) 240.
- ⁹ L. LARSSON, *Svensk Kem. Tidskr.* 70 (1958) 405.
- ¹⁰ A. R. TODD, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 45 (1959) 1389.
- ¹¹ R. MÜHLMANN und G. SCHRADER, *Z. Naturforsch.* 12b (1957) 196.
- ¹² R. F. HUDSON, *Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry*, Academic Press, London/New York 1965, S. 153–63.
- ¹³ P. A. CHOPARD, *Chimia* 20 (1966) 423.
- ¹⁴ P. A. CHOPARD, V. M. CLARK, R. F. HUDSON und A. J. KIRBY, *Tetrahedron* 21 (1965) 1961.