

Karl Heinz Büchel, Alfred Eduard Ginsberg und Rolf Fischer

Cyclodien-Insektizide, II<sup>1)</sup>

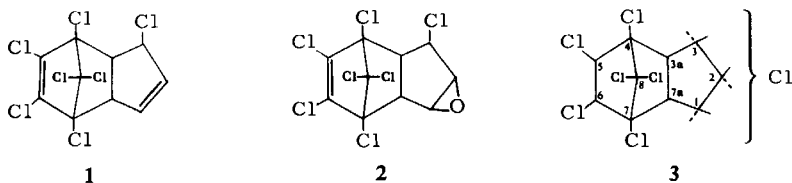
## Synthese und Struktur von Heptachlor-methano-tetrahydroindanen

Aus der Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft mbH, Schloß Birlinghoven, Siegkreis

(Eingegangen am 12. Juli 1965)

Durch katalytische Druck-Addition von HCl an Chlorden erhält man  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Dihydroheptachlor, deren Konfiguration durch unabhängige Synthesen und NMR-Spektren bewiesen wird. Durch Variation der Bedingungen können die Anteile der Isomeren beeinflusst werden, so daß man z. B. die Synthese nahezu einheitlich zum  $\beta$ -Isomeren leiten kann. Das  $\beta$ -Isomere ist ein Insektizid mit sehr niedriger Warmblüter-Toxizität. Die biologischen Eigenschaften der 3 Isomeren werden verglichen.

In den Diskussionen um eine Beziehung zwischen Struktur und insektizider Wirksamkeit von Cyclodien-Insektiziden<sup>2)</sup> sind eine Reihe von Hypothesen aufgestellt worden. Daß die Wirksamkeit von Polychlor-Insektiziden mit der Fähigkeit verknüpft ist, im Insektenorganismus HCl abzuspalten<sup>3)</sup>, ist nicht gesichert<sup>4)</sup>. Durch vergleichende Betrachtung der molekularen Topographie von Cyclodien-Insektiziden konnten interessante Beziehungen festgestellt werden<sup>5)</sup>. Auffallend viele hochwirkende Cyclodien-Insektizide besitzen eine symmetrische Molekülstruktur. Für eine Gruppe von ungesättigten Cyclodien-Insektiziden, wie z. B. Heptachlor (1), wird die Möglichkeit zur Epoxidbildung (z. B. zu 2) als entscheidend für die biocide Wirksamkeit angesehen<sup>6,7)</sup>.



<sup>1)</sup> I. Mitteil.: K. H. Büchel, A. E. Ginsberg, R. Fischer und F. Korte, Tetrahedron Letters [London] **33**, 2267 (1964).

<sup>2)</sup> Cyclodien-Insektizide sind polycyclische chlorierte Kohlenwasserstoffe, deren Kohlenstoff-Gerüst durch Diels-Alder-Addition eines Olefins an ein chloriertes Dien erhalten wird. Beispiele sind Aldrin, Dieldrin, Endrin, Heptachlor, Chlordan, Alodan, Thiodan, Telodrin.

<sup>3)</sup> H. Martin, J. Soc. chem. Ind., Chem. and Ind. **65**, 402 (1946); H. Martin und R. L. Wain, Nature [London] **154**, 512 (1944).

<sup>4)</sup> S. J. Cristol, Advances Chem. Ser. **1**, 184 (1950).

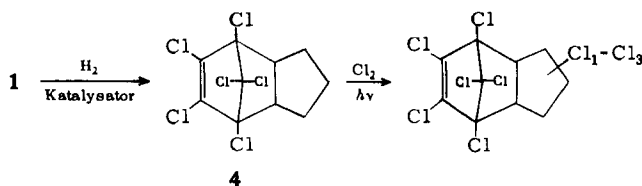
<sup>5)</sup> S. B. Soloway, Vortrag auf dem 5. Internationalen Pesticide Congress, London, 17. bis 23. Juli 1963.

<sup>6)</sup> A. S. Perry, A. M. Mattson und A. J. Buchner, J. econ. Entomol. **51**, 346 (1958).

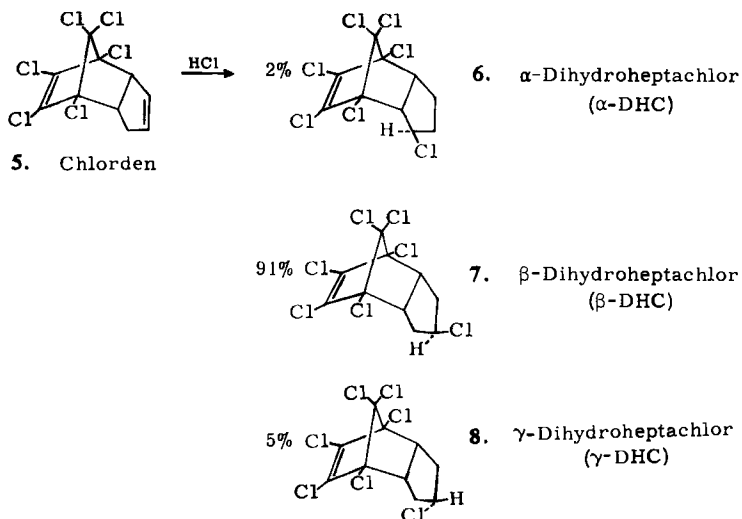
<sup>7)</sup> G. T. Brooks, A. Harrison und J. T. Cox, Nature [London] **197**, 311 (1963); G. T. Brooks und A. Harrison, Nature [London] **197**, 1169 (1963).

Solche Epoxide besitzen jedoch meist eine relativ hohe Warmblüter-Toxizität<sup>8)</sup>. Nicht untersucht waren bisher Tetrahydroverbindungen **3** des Heptachlors **1**, von denen die möglichen symmetrischen Isomeren mit Chlor-Substituenten in 2-Stellung auf Grund des oben erwähnten Symmetrie-Prinzips besonderes Interesse verdienen.

Wir untersuchten verschiedene Wege für die Synthese der Dihydroheptachlor-Isomeren. Die partielle Hydrierung des Heptachlors (**1**) führt bei allen untersuchten Bedingungen unter Abspaltung des allyl-ständigen Chlors zum 4.5.6.7.8.8-Hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan (**4**)<sup>9)</sup>.



Chlorierung von **4** unter Bestrahlung mit UV-Licht oder mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ /Benzoylperoxid ergibt ein Gemisch von Substanzen, deren Chlorgehalt zwischen  $\text{Cl}_7$  und  $\text{Cl}_9$  variiert<sup>9)</sup>. Versuche, 3-Chlor-cyclopenten-(1) entsprechend einer Diels-Alder-Addition mit Hexachlorcyclopentadien umzusetzen, führen nicht zu einem Heptachlor-Addukt, sondern unter  $\text{HCl}$ -Abspaltung zu Chlorden (**5**) und in geringer Menge zu einem schon bekannten Bis-Addukt vom Schmp.  $327^\circ$ <sup>10)</sup>. Man erhält Dihydroheptachlor in hoher Ausbeute jedoch auf folgendem einfachen Weg:



<sup>8)</sup> B. Davidow und J. L. Radomski, Federat. Proc. Amer. Soc. exp. Biol., Baltimore **11**, 336 (1952); J. Pharmacol. exp. Therapeut. **107**, 259–265 (1953).

<sup>9)</sup> Vgl. IV. Mittel.: K. H. Büchel, A. E. Ginsberg und R. Fischer, Chem. Ber. **99**, 421 (1966), nachstehend; dort weitere Angaben.

<sup>10)</sup> Entstanden durch Addition eines weiteren Moleküls Hexachlorcyclopentadien an Chlorden. Vgl. R. Riemschneider, Z. Naturforsch. **6b**, 395 (1951); Angew. Chem. **63**, 331 (1951).

An die relativ reaktionsträge Doppelbindung des Chlordens (5)<sup>11</sup> wird HCl unter Druck, Erhitzen und Zusatz einer Lewis-Säure als Katalysator addiert. Dabei bilden sich die drei Dihydroheptachlor-Isomeren 6–8.

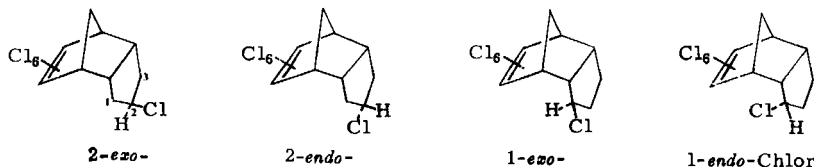
Die Anteile von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Isomeren sind von den Reaktionsbedingungen abhängig. Die Additionsreaktion ist ein Gleichgewicht und läßt sich umkehren. Wird z. B.  $\beta$ -DHC in absol.  $\text{CCl}_4$  unter Zusatz von  $\text{FeCl}_3$  als Katalysator erhitzt, so bildet sich unter HCl-Abspaltung Chlorden zurück<sup>12</sup>. Die HCl-Addition an Chlorden (5) gelingt nicht bei Normaldruck, sondern beginnt erst merklich ab 10 at HCl-Druck. Arbeitet man in einem Autoklaven z. B. bei 100° und 100 at HCl-Druck unter Zusatz von 1%  $\text{FeCl}_3$  als Katalysator (bez. auf Chlorden) – ohne Verwendung eines Lösungsmittels –, so erhält man hauptsächlich  $\beta$ -DHC (bis 91%). Fraktioniertes Kristallisieren aus  $\text{CCl}_4$  oder Äthanol liefert reines  $\beta$ -DHC (7). Der verbleibende Rest konnte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , mobile Phase n-Pentan) aufgetrennt werden. Man erhält 2.2%  $\alpha$ -DHC (6), 5.4%  $\gamma$ -Isomeres (8) und 0.6% Ausgangsprodukt (5).

Die Additionsreaktion von HCl an 5 ist exotherm. Bis zu 1-kg-Ansätzen bereitet die Abführung der Reaktionswärme keine Schwierigkeiten. Im Hinblick auf größere Ansätze untersuchten wir daher eine HCl-Addition in einer Reihe von Lösungsmitteln. In polaren Lösungsmitteln wie Dioxan, Nitrobenzol oder Wasser werden auch bei langen Reaktionszeiten nur minimale Ausbeuten an 6–8 erhalten. Die HCl-Addition gelingt aber in guten Ausbeuten in Tetrachlorkohlenstoff oder n-Heptan. In Reihenuntersuchungen wurden die optimalen Bedingungen ermittelt (Tab. 1 im Versuchsteil). Für Heptan als Lösungsmittel ergibt sich bei 160°, 85 at HCl-Druck eine Ausbeute von 95% (81%  $\beta$ -DHC-Anteil). Für die Addition in  $\text{CCl}_4$  genügt ein wesentlich geringerer HCl-Druck; so erhält man bei 160°, 2.5 Stdn. Reaktionszeit und 35 at HCl-Druck bis zu 97% Umsatz (71%  $\beta$ -DHC). Jedoch fällt bei längerer Reaktionszeit die Selektivität der Reaktion für das  $\beta$ -Isomere ab.

Analog zur Chlorwasserstoff-Addition läßt sich auch Bromwasserstoff an 5 addieren. Dabei erhält man 6, 7 und 8 entsprechende Bromisomere, wobei der Anteil der  $\beta$ -Verbindungen (bis 70%) ebenfalls überwiegt.

### Struktur der DHC-Isomeren

Für Chlorden (5) wurde kürzlich die *endo*-Konfiguration bewiesen<sup>13</sup>. Damit ergeben sich für Dihydroheptachlor – wenn die Brückenpositionen in 3a und 7a nicht berücksichtigt werden – 4 mögliche Isomere, da die Chloratome im anellierten Cyclopentanring folgende Stellungen einnehmen können: 1-*exo*-, 1-*endo*-, 2-*endo*-, 2-*exo*-.



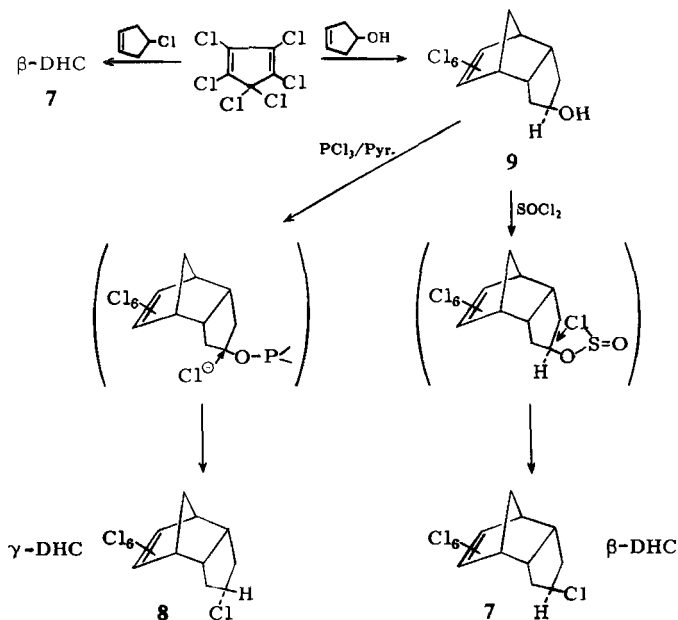
<sup>11</sup>) Darstellung durch Diels-Alder-Addition von Hexachlorcyclopentadien und Cyclopentadien: R. Riemschneider, Chem. Ber. **89**, 2697 (1956).

<sup>12</sup>) s. III. Mittel.: K. H. Büchel, A. E. Ginsberg und R. Fischer, Chem. Ber. **99**, 416 (1966), nachstehend.

<sup>13</sup>) R. Riemschneider, Z. Naturforsch. **17b**, 723 (1962).

Die Strukturbeweise für die aufgefundenen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Isomeren konnten durch unabhängige Synthesen und H-NMR-Spektren erbracht werden.

Cyclopenten-(1)-ol-(4)<sup>14)</sup> wird mit  $\text{PCl}_3$  chloriert und das erhaltene 4-Chlorcyclopenten-(1) an Hexachlorcyclopentadien addiert. Dabei bildet sich in einer Nebenreaktion Chlorden (5), als Heptachlorprodukte werden 62,8%  $\beta$ -DHC (7) neben 9,1%  $\gamma$ -DHC (9) isoliert. Damit ist für 7 die 2-Stellung des Chlorsubstituenten gesichert.



Diels-Alder-Addition von Hexachlorcyclopentadien an Cyclopenten-(1)-ol-(4) liefert den Alkohol 9 mit der Hydroxygruppe in 2-*exo*-Stellung<sup>15)</sup>. 9 ergibt mit  $\text{PCl}_3$  in Gegenwart von Pyridin 74%  $\gamma$ -DHC neben 22%  $\beta$ -DHC und 3% Chlorden. Auf Grund der typischen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionsbedingungen muß der Chlorsubstituent im Reaktionsprodukt die zur OH-Gruppe von 9 inverse Stellung einnehmen. Somit ergibt sich für den Chlorsubstituenten in  $\gamma$ -DHC die 2-*endo*-Stellung.

Wird jedoch der Alkohol 9 unter typischen Retentionsbedingungen ( $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ ) mit  $\text{SOCl}_2$  in Dioxan bei Abwesenheit einer Base umgesetzt, so erhält man hauptsächlich  $\beta$ -DHC. Der Chlorsubstituent muß sich daher in 2-*exo*-Stellung befinden.

Die H-NMR-Spektren<sup>16)</sup> von  $\gamma$ - und  $\beta$ -DHC (8 und 7) bestätigen die auf chemischem Wege ermittelten Strukturen.  $\beta$ -DHC zeigt drei Signalgruppen: Ein Proton in *endo*-Stellung an C-2 bei  $\tau = 5.83^*$ ), zwei tertiäre Protonen bei 6.43 und vier Me-

\*) Innerer Standard TMS = 10.

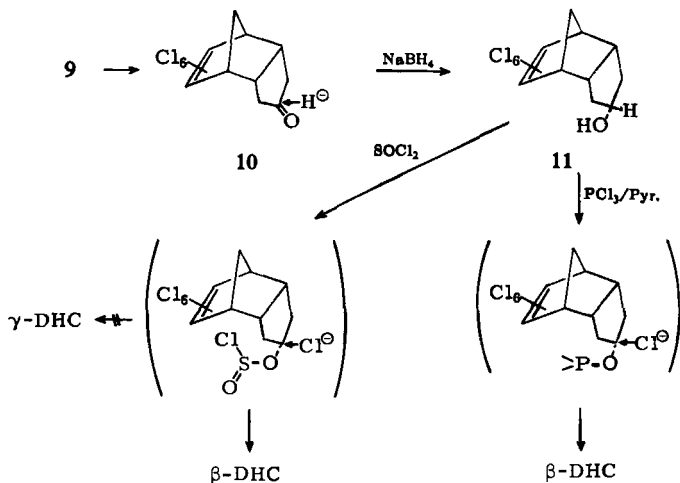
14) E. L. Allred, J. Sonnenberg und S. Winstein, J. org. Chemistry **25**, 28 (1960).

15) R. B. Woodward und T. J. Katz, Tetrahedron [London] **5**, 70 (1959).

16) Für die Aufnahme und Diskussion der H-NMR-Spektren danken wir Dr. W. Roth und Dr. H. Weitkamp.

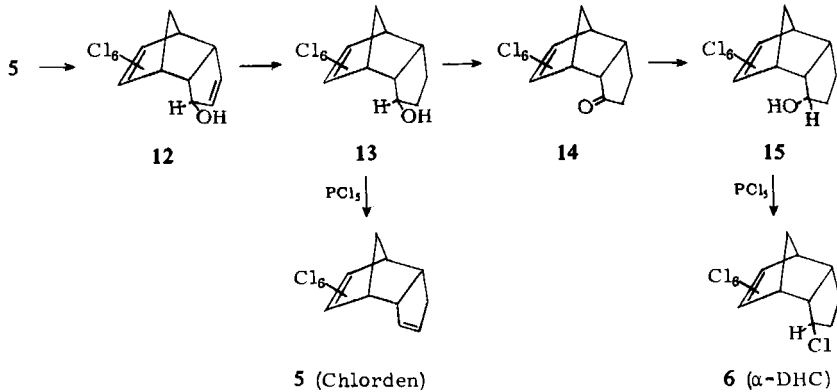
thylenprotonen bei 7.95. Das Signal der beiden *endo*-Protonen an C-1 und C-3 sollte durch den Einfluß des chlosubstituierten Bicyclohepten-Rings zu niedrigen  $\tau$ -Werten verschoben sein. Eine gleichgerichtete Verschiebung bewirkt jedoch der 2-*exo*-Chlosubstituent auf die beiden *exo*-Protonen an C-1 und C-3. Daher fallen die *endo*- und *exo*-Protonen in einem Signal zusammen. Im Gegensatz dazu zeigt das H-NMR-Spektrum von  $\gamma$ -DHC (**8**) mit dem 2-*endo*-Chlosubstituenten vier Signalgruppen: Zwei *exo*-Protonen an C-1 und C-3 bei  $\tau = 8.57$ , zwei *endo*-Protonen an C-1 und C-3 bei 7.52, ein Proton in 2-*exo*-Stellung bei 6.08 und zwei tertiäre Protonen bei 6.85. Der *endo*-Chlosubstituent bewirkt also eine Aufspaltung des Signals der vier Methylenprotonen in zwei Bandengruppen. Die Signale der C-1- und C-3-*exo*-Protonen von  $\gamma$ -DHC liegen bei höheren  $\tau$ -Werten als die von  $\beta$ -DHC, weil hier der Einfluß eines *exo*-Chlosubstituenten entfällt. Die Signale der C-1- und C-3-*endo*-Protonen von  $\gamma$ -DHC werden durch den Bicyclohepten-Ring und das 2-*endo*-Chloratom zu niedrigen  $\tau$ -Werten verschoben. Diese Aufspaltung der Methylenprotonensignale durch *endo*-ständige Chlosubstituenten wird auch bei den Chlordanen<sup>9)</sup> beobachtet und ist im Methano-tetrahydroindan-System ein Hinweis für das Vorliegen von *endo*-Chlosubstituenten.

Die 2-*exo*-Stellung der Hydroxygruppe in **9** wurde durch folgende Reaktion bewiesen: **9** wird zum Keton **10** oxydiert und dieses mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol **11** reduziert.



Da bei diesem Reaktionstyp das Hydrid-Anion die Ketogruppe von der sterisch weniger gehinderten Seite angreift, ist eine 2-*endo*-Hydroxygruppe zu erwarten. Schmelzpunktsdepression, IR- und H-NMR-Spektrum von **11** bestätigen die Nichtidentität mit **9**. **11** reagiert mit  $\text{PCl}_3/\text{Pyridin}$  ausschließlich zu  $\beta$ -DHC im Gegensatz zu **9**, das unter gleichen Bedingungen  $\gamma$ -DHC liefert. **11** reagiert mit  $\text{SOCl}_2$  ebenfalls überwiegend zu  $\beta$ -DHC und nicht zum erwarteten  $\gamma$ -DHC. Dieses Ergebnis wird wahrscheinlich durch die Käfigstruktur von **11** verursacht, die eine Vierring-Anordnung nicht erlaubt. Der intermediäre Chlorsulfit-ester wird durch eine konkurrierende  $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion in 2-*exo*-Stellung durch Chlor substituiert, wobei  $\beta$ -DHC entsteht.

Die Stellung des Chloratoms in  $\alpha$ -DHC (**6**) wird auf folgendem Wege geklärt: Durch Oxydation von Chlorden und anschließende Hydrierung des ungesättigten 1-Alkohols **12** wurde der 1-*exo*-Alkohol **13** dargestellt. Die *exo*-Konfiguration der Hydroxylgruppe ergab sich wieder aus folgender Reaktion: Der Alkohol wurde mit  $\text{CrO}_3$  zum Keton (**14**) oxydiert und das Keton mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol reduziert. Hierbei entsteht wieder das *endo*-Isomere **15**, dessen Nicht-Identität mit dem Ausgangsalkohol **13** dessen *exo*-Konfiguration beweist. Durch Reaktion mit  $\text{PCl}_5$  entsteht aus **13** lediglich Chlorden (**5**), aus **15** jedoch  $\alpha$ -DHC (**6**).



Dieses Ergebnis zeigt, daß die Substitution der Hydroxygruppe mit  $\text{PCl}_5$  nur möglich ist, wenn sich der Substituent dem C-1-Atom von der entgegengesetzten Seite nähert. Das ist bei **13** weniger gut möglich, da die *endo*-Seite durch die Käfigform behindert ist.

$\alpha$ -DHC hat ein dem  $\beta$ -DHC ähnliches H-NMR-Spektrum, da es ebenfalls einen *exo*-Chlorsubstituenten besitzt: Vier Methylenprotonen an C-2 und C-3 bei  $\tau = 8.04$ , zwei tertiäre Protonen bei 6.53 und ein Proton in 1-*endo*-Stellung bei 5.87.

Das noch theoretisch mögliche vierte Isomere mit Chlor in 1-*endo*-Stellung konnte weder bei den oben beschriebenen Reaktionen noch in einem der durch HCl-Addition von **5** erhaltenen Produkte nachgewiesen werden. In den bei der Chlorierung von **4** anfallenden Gemischen ist es ebenfalls nicht enthalten<sup>17)</sup>. An Kalottenmodellen läßt sich zeigen, daß für einen Chlorsubstituenten die 1-*endo*-Stellung sterisch gehindert ist und ein solches Isomeres wahrscheinlich nicht so leicht gebildet werden kann.

### Biologische Eigenschaften der DHC-Isomeren

Von den 3 Isomeren besitzt das  $\beta$ -DHC interessante biologische Eigenschaften<sup>1)</sup>, wie einige Beispiele in nachfolgender Tabelle erläutern.  $\beta$ -DHC ist ein Insektizid mit einem dem Chlordan oder DDT vergleichbaren breiten Wirkungsspektrum, ausgezeichnet durch sehr niedrige Warmblüttoxizität.

<sup>17)</sup> Vgl. hierzu auch die IV. Mitteil. 9).

	LD <sub>50</sub> <i>Aedis aegypti</i> <sup>18)</sup> (ppm)	LD <sub>50</sub> <i>Musca domestica</i> <sup>19)</sup> ( $\gamma$ /g Fliegen ♀)	LD <sub>50</sub> <i>Phaedon cochleariae</i> <sup>19)</sup> ( $\gamma$ /ccm)	LD <sub>50</sub> <sup>20)</sup> (mg/kg Maus)
$\alpha$ -DHC	0.3	13	2.8	1285
$\beta$ -DHC	0.15	8	0.95	> 9000
$\gamma$ -DHC	2.4	90	3.6	> 6000

Das symmetrische  $\beta$ -DHC besitzt bei den untersuchten Insekten<sup>19)</sup> eine höhere Aktivität als das unsymmetrische  $\alpha$ -DHC, das als Racemat vorliegt. Das  $\gamma$ -DHC ist ebenfalls symmetrisch, jedoch ist der 2-*endo*-Chlorsubstituent von der Käfigstruktur umschlossen, was wahrscheinlich die geringere biologische Aktivität begründet.  $\gamma$ -DHC ist biologisch vergleichbar mit 4.

Ebenso wie bei den Chlordan-Isomeren<sup>17)</sup> steigt mit Einführung eines 1- oder 3-*exo*-Chlorsubstituenten ( $\alpha$ -DHC) die Warmblüttoxizität. Die geringe Toxizität von  $\beta$ -DHC gegen Warmblüter ist besonders bemerkenswert für einen chlorierten Kohlenwasserstoff<sup>21)</sup>. Auch für eine chronische Toxizität von  $\beta$ -DHC gibt es keine Hinweise. Über ausführliche Langzeit-Fütterungsversuche und toxikologische Untersuchungen ist an anderer Stelle berichtet<sup>22)</sup>. Versuche mit <sup>14</sup>C-markiertem  $\beta$ -DHC ergaben einen auffallend schnellen Abbau zu hydrophilen Metaboliten<sup>23)</sup>. Mit dem Beispiel des  $\beta$ -DHC ist gezeigt, daß in der gewöhnlich recht toxischen Reihe der chlorierten Cyclodien-Insektizide auch Verbindungen mit günstigen toxikologischen Daten zu finden sind.

Herrn Prof. Dr. F. Korte danken wir für das entgegengebrachte Interesse und die großzügige Förderung dieser Untersuchungen.

## Beschreibung der Versuche

Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. Die H-NMR-Messungen wurden mit einem Varian A 60 und einem KIS 90 MHz von Trüb-Täuber vorgenommen. Die C-, H-Analysenwerte wurden mit Hilfe eines druckenden CHN-Automaten<sup>24)</sup> ermittelt.

2-*exo*-4.5.6.7.8.8-Heptachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan (7),  $\beta$ -Dihydroheptachlor ( $\beta$ -DHC): Ein 2-l-Autoklav wird mit einer Mischung aus 1.0 kg Chlorden (5)<sup>11)</sup> und 10 g Eisen(III)-chlorid und, nach Aufsetzen des mit Absperrventil versehenen Deckflansches, mit 400 g flüssigem Chlorwasserstoff beschickt. Nach 15 Stdn. bei 100° unter autogenem Druck wird der Autoklav abgekühlt und entspannt. Das ausgetragene Reaktionsprodukt (1.115 kg) löst man heiß in 3 l Tetrachlorkohlenstoff und filtriert über eine mit 1 cm hohen Schichten Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Aktivkohle und Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> beschickte Nutsche (12 cm Durchmesser). Anschließend wäscht man mit 0.5 l siedendem Tetrachlorkohlenstoff nach. Aus dem gelben Filtrat

<sup>18)</sup> Die Larven werden in Wasser angesetzt, dem in einer Verdünnungsreihe definierte ppm-Mengen der Prüfsubstanz zugesetzt werden. Auswertung nach 24 Stdn.

<sup>19)</sup> Für die Bestimmung danken wir Dr. N. v. Tiel und J. C. Felton, Shell Research Ltd., Woodstock Laboratories, Kent, England.

<sup>20)</sup> Für die Bestimmung danken wir Prof. Dr. R. Domenjoz, Pharmakologisches Institut der Univ. Bonn.

<sup>21)</sup> Vgl. hierzu l. c.<sup>11)</sup>.

<sup>22)</sup> P. L. Chambers, C. G. Hunter, J. Robinson und D. E. Stevenson, Med. exp. [Basel] 12, 289 (1965).

<sup>23)</sup> G. Ludwig und F. Korte, Referat auf der Tagung „Panel on the uses of Radioisotopes in the Detection of Pesticide Residues“, Wien, 12. 4. 1965, Food and Agriculture Organisation of the United Nations and Int. Atomic Energy Agency, Wien. Proceedings im Druck.

<sup>24)</sup> H. Weitkamp und F. Korte, Chemie-Ing.-Techn. 35, 429 (1963).

kristallisieren 191 g, nach Einengen auf 1 l weitere 440 g *Dihydroheptachlor* 7. Eindampfen der Mutterlauge zur Trockne und Umkristallisieren des Rückstandes aus 700 ccm Äthanol ergibt weitere 316 g 7. Der Eindampfrückstand dieser Mutterlauge (100 g) enthält nach gaschromatographischer Analyse noch 10–60%  $\beta$ -DHC<sup>25)</sup>, so daß die Gesamtausb. 87–91% beträgt. Schmp. 136–137° (aus Äthanol).

$C_{10}H_7Cl_7$  (375.4) Ber. C 32.00 H 1.88 Cl 66.12 Gef. C 32.2 H 2.0 Cl 66.23

Durch Säulenchromatographie der Rückstände der Mutterlauge an Silicagel (Merck) 7734, Körnung 0.05–0.2 mm (16 Stdn. bei 140° getrocknet) mit n-Pentan erhält man die isomeren  $\alpha$ - und  $\gamma$ -DHC.

$\alpha$ -*Dihydroheptachlor* (6): Schmp. 122–123° (aus Methanol), Ausb. 2.2%.

Gef. C 32.5 H 2.1 Cl 66.22

$\gamma$ -*Dihydroheptachlor* (8): Schmp. 110–112° (aus Äthanol), Ausb. 5.4%.

Gef. C 31.8 H 2.1 Cl 66.60

*Chlorwasserstoff-Addition an Chlorden (5) in CCl<sub>4</sub> und n-Heptan*: Die in Tab. 1 wiedergegebenen Versuche gleichen sich in Größe des Ansatzes und Aufarbeitung. Es werden jeweils 2270 g *Chlorden* (5), 1770 ccm Lösungsmittel und 22 g  $FeCl_3$  in einen 5-l-Stahlautoklaven gebracht und über eine Kapillare die angegebene Menge *Chlorwasserstoff* aufgepreßt. Nach Ablauf der Reaktion wird das Gemisch in Tetrachlorkohlenstoff aufgeköcht und die  $CCl_4$ -Lösung heiß über eine Klärnutsche filtriert. Durch stufenweises Eindampfen der Lösung gewinnt man das gut kristallisierende  $\beta$ -DHC (7).

Tab. 1. Umsetzungsbedingungen für die HCl-Addition an 5

Lösungsmittel	HCl (g)	Reaktionsbedingungen			Zusammensetzung d. Produkte (%)			
		Zeit (Stdn.)	Temp.	Druck (at)	Chlorden (5)	$\alpha$ -DHC (6)	$\beta$ -DHC (7)	$\gamma$ -DHC (8)
CCl <sub>4</sub>	980	1	160°	100	3	12	67	18
	340	1	160°	35	17	7	60	16
	310	3	160°	35	3	20	62	15
	170	1	170°	20	32	15	40	13
	190	2	160°	20	21	20	43	16
	310	3.5	160°	35	12	23	50	15
	340	2.5	160°	35	1.9	17.5	70.8	9.8
	Heptan	170	1	160°	20	78	$\alpha + \beta + \gamma$ -DHC:	
180		2	160°	20	68			32
350		14	160°	47	42			58
800		0.5	160°	77	12	3	73	12
850		0.75	160°	85	10	3	76	11
*)	1600	1	160°	85	5.2	2.9	81.2	10.8

\*) Dieser Versuch wurde mit doppelten Mengen im 10-l-Autoklaven ausgeführt.

*Chlorwasserstoff-Addition an Chlorden (5) in verschiedenen Lösungsmitteln*: 50 g *Chlorden* (5) werden mit 50 ccm des jeweiligen Lösungsmittels und 1 g wasserfreiem *Eisen(III)-chlorid* in einen 200-ccm-Autoklaven gefüllt und dann ca. 40 g *Chlorwasserstoff* aufgepreßt. Nach 16 Stdn. bei 160° löst man den Inhalt durch Aufkochen mit Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von etwas Aktivkohle, filtriert heiß und dampft ein. Das Rohprodukt, bestehend aus

<sup>25)</sup> Beispiel einer gaschromatographischen Analyse des Rückstandes: 6.3% Chlorden, 22%  $\alpha$ -DHC, 12.6%  $\beta$ -DHC, 59%  $\gamma$ -DHC.



Chlorden und den 3 DHC-Isomeren, wurde gaschromatographisch analysiert. Analysendaten und Ausbeuten gehen aus Tab. 2 hervor.

Tab. 2. Ausbeuten bei der HCl-Addition an 5

Lösungsmittel	Reaktionsprodukte (%)				Präparative Ausb. an krist. $\beta$ -DHC (%)
	Chlorden (5)	$\alpha$ -DHC (6)	$\beta$ -DHC (7)	$\gamma$ -DHC (8)	
CHCl <sub>3</sub>	3	25	57	15	52
CCl <sub>4</sub>	4	20	62	15	55
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	11	15	56	18	45
Chlorbenzol	21	5	63	11	49
Toluol	9	4	66	21	51
Heptan	10	5	69	16	64

*2-Brom-4.5.6.7.8-hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan*: 50 g Chlorden (5) und 1 g Eisen(III)-chlorid (sublimiert) werden in einen 200-ccm-Autoklaven gegeben und in den evakuierten und mit flüssigem Stickstoff gekühlten Autoklaven dann 48 g Bromwasserstoff kondensiert. Nach 16 Stdn. bei 100° wird auf Raumtemperatur abgekühlt und abgelassen. Das Reaktionsgut wird mit Tetrachlorkohlenstoff herausgelöst, die Lösung mit etwas Aktivkohle aufgekocht, filtriert und auf etwa 80–100 ccm eingengt. Das reine  $\beta$ -Isomere kristallisiert in Form farbloser Kristalle aus (37 g, 60%). Schmp. 155–157°.

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrCl<sub>6</sub> (419.8) Ber. C 28.55 H 1.67 Br 19.05 Cl 50.70

Gef. C 28.8 H 1.9 Br 18.27 Cl 50.39

Die Mutterlauge wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (14 g) enthielt nach gaschromatographischer Analyse 2.4% Chlorden, 36.2%  $\alpha$ -Isomeres, 42.7%  $\beta$ -Isomeres und 18.6%  $\gamma$ -Isomeres. Damit erhöht sich der Anteil an  $\beta$ -Isomerem auf insgesamt 70%.

*Diels-Alder-Reaktion von 4-Chlor-cyclopenten-(1) und Hexachlorcyclopentadien*: 35.6 mg 4-Chlor-cyclopenten-(1) und 105.0 mg Hexachlorcyclopentadien werden im Einschmelzrohr 15 Stdn. auf 140° erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt löst man in heißem Tetrachlorkohlenstoff und filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab. Das Rohprodukt hat nach Abdestillieren des Tetrachlorkohlenstoffs folgende Zusammensetzung:

Chlorden 28.2%,  $\alpha$ -DHC 0%,  $\beta$ -DHC 62.8%,  $\gamma$ -DHC 9.1%.

*2-exo-Hydroxy-4.5.6.7.8.8-hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan (9)*: 10 g 4-Hydroxy-cyclopenten-(1) (0.12 Mol) werden mit 35.8 g Hexachlorcyclopentadien (0.13 Mol) 20 Stdn. auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert beim Erkalten durch. Zur Reinigung wird mit Pentan durchgекnetet, abgesaugt und aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Ausb. 20 g (47%). Schmp. 127–128°.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>6</sub>O (356.9) Ber. C 33.65 H 2.26 Cl 59.61 Gef. C 33.3 H 2.2 Cl 59.38

*Umsetzung von 9 mit Phosphortrichlorid*: Ein Gemisch aus 4.2 g 9, 850 mg Phosphortrichlorid und 350 mg Pyridin wird ungefähr 1/2 Stde. auf 110° erhitzt, das Reaktionsprodukt in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen, mehrmals mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Die über Siccon getrocknete Lösung wird eingedampft. Der Rückstand (2.2 g) enthielt nach gaschromatographischer Analyse (s. S. 415):

Chlorden 3.5%,  $\alpha$ -DHC 0%,  $\beta$ -DHC 22.4%,  $\gamma$ -DHC 74.0%.

*Umsetzung von 9 mit Thionylchlorid*: Die Lösung von 1.0 g 9 (2.8 mMol) und 1.4 g Thionylchlorid (12 mMol) in 25 ccm absol. Dioxan wird unter Feuchtigkeitsausschluß ca. 15 Stdn. gekocht, dann auf Eis gegossen und mit Tetrachlorkohlenstoff ausgeschüttelt. Die Tetra-

chlorkohlenstofflösung wird mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Es bleiben 900 mg Substanz zurück, deren Zusammensetzung durch Gaschromatographie (s. S. 415) quantitativ bestimmt wurde:

*Chlorden* 40.0%,  $\alpha$ -DHC 0%,  $\beta$ -DHC 38.5%,  $\gamma$ -DHC 21.5%.

4.5.6.7.8.8-Hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indanon-(2) (10): Zur Lösung von 10.0 g **9** in 100 ccm Eisessig gibt man soviel Wasser, daß die Substanz bei Raumtemperatur gerade noch in Lösung bleibt (30 ccm). Nach Zugabe von 4 g *Chromtrioxid* in etwas Eisessig/Wasser bleibt das Gemisch ca. 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen farblosen Nadeln (6.9 g = 70%) werden abgesaugt, mit Eisessig/Wasser (4:1) gewaschen und aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp.: ab 180° Zers. unter Braunfärbung.

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1750/cm.

$C_{10}H_6Cl_6O$  (354.9) Ber. C 33.84 H 1.70 Cl 59.94 Gef. C 33.9 H 1.9 Cl 60.51

2-endo-Hydroxy-4.5.6.7.8.8-hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan (11): Zu einer Suspension von 2.0 g **10** in 20 ccm absol. Äthanol wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 55 mg *Natriumborhydrid* in 10 ccm absol. Äthanol langsam getropft. Während des Eintropfens geht das Keton in Lösung. Nach Ende der Zugabe hält man noch 1/2 Stde. auf Raumtemperatur und hydrolysiert dann mit 2*n* HCl. Durch Zugabe von Wasser läßt sich der 2-endo-Alkohol ausfällen. Ausb. 1.9 g (95%). Aus Hexan Schmp. 127–128°. Misch-Schmp. mit *exo*-Alkohol **9** 106–108°.

$C_{10}H_8Cl_6O$  (356.9) Ber. C 33.65 H 2.26 Cl 59.61 Gef. C 33.8 H 2.4 Cl 59.07

Umsetzung von **11** mit *Phosphortrichlorid*: 400 mg **11** (1.2 mMol) in 10 ccm absol. Toluol, 35 mg Pyridin und 85 mg *Phosphortrichlorid* (0.6 mMol) werden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Toluollösung wird dann mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand bestand nach quantitativer Auswertung des Gaschromatogramms zu 83% aus  $\beta$ -DHC.

Umsetzung von **11** mit *Thionylchlorid*: 200 mg **11** werden mit 500 mg *Thionylchlorid* in 5 ccm absol. Dioxan ca. 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzung mit Wasser wird das Reaktionsprodukt mit Tetrachlorkohlenstoff ausgeschüttelt. Die  $CCl_4$ -Lösung wird neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand bestand nach dem Gaschromatogramm aus 5% *Chlorden*, 0%  $\alpha$ -DHC, 76%  $\beta$ -DHC und 19%  $\gamma$ -DHC.

1-exo-Hydroxy-4.5.6.7.8.8-hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-inden (12): 20 g *Chlorden* (**5**) werden mit 8 g *Selendioxyd* in 30 ccm Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten filtriert man vom abgeschiedenen Selen ab und fällt das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Wasser als Öl aus, das beim Anreiben kristallisiert und abgesaugt wird. Das Rohprodukt (20 g) besteht aus Hydroxyverbindung und deren Acetat. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexanon läßt sich der Alkohol isolieren (12 g = 58%). Schmp. 197° (ab 135° Sublimation).

Das im Cyclohexan zurückbleibende *Acetat* läßt sich mit methanol. *Salzsäure* zu weiterem *Alkohol* verseifen.

$C_{10}H_6Cl_6O$  (354.9) Ber. C 33.84 H 1.70 Cl 59.94 Gef. C 33.7 H 1.8 Cl 59.78

1-exo-Hydroxy-4.5.6.7.8.8-hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan (13): 30 g **12** werden in 200 ccm Methanol in Gegenwart von Raney-Nickel bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach ca. 2 Stdn. ist die ber. Menge *Wasserstoff* aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus Heptan 25 g reines **13** (83%), Schmp. 200°.

$C_{10}H_8Cl_6O$  (356.9) Ber. C 33.65 H 2.26 Cl 59.61 Gef. C 33.8 H 2.50 Cl 59.48

4.5.6.7.8.8-Hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indanon-(1) (14): 20 g **13** werden in 150 ccm Eisessig gelöst und mit soviel Wasser versetzt, daß der Alkohol gerade noch in Lösung bleibt (ca. 40 ccm). Dazu gibt man eine Lösung von 8 g *Chromtrioxid* in 50 ccm desselben Eisessig/Wasser-Gemisches und hält über Nacht bei Raumtemperatur. Das zum Teil ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und der in Lösung verbliebene Rest durch Wasserzusatz gefällt. Aus Hexan 15 g (76%) reines *Keton*. Schmp. unscharf bei 217° unter Zers.

$C_{10}H_6Cl_6O$  (354.9) Ber. C 33.84 H 1.70 Cl 59.94 Gef. C 33.7 H 1.5 Cl 59.83

1-endo-Hydroxy-4.5.6.7.8.8-hexachlor-4.7-methano-3a.4.7.7a-tetrahydro-indan (15): Zu einer Aufschlammung von 15 g *Keton 14* in 100 ccm Äthanol tropft man unter Eiskühlung und Rühren langsam eine Lösung von 400 mg *Natriumborhydrid* in 50 ccm Äthanol. Während des Zutropfens geht das Ausgangsmaterial in Lösung. Man hält noch ca. 1 Stde. bei Raumtemperatur und säuert dann mit 2*n* HCl an. Durch Zusatz von Wasser werden 14.4 g Rohprodukt (97%) ausgefällt, welches keine *Keton-Bande* bei 1750/cm mehr hat. Aus Hexan Schmp. 257–259° (unscharf).

$C_{10}H_8Cl_6O$  (356.9) Ber. C 33.65 H 2.26 Cl 59.61 Gef. C 33.6 H 2.6 Cl 59.45

Umsetzung von **13** mit  $PCl_5$ : Eine Lösung von 3 g 1-*exo*-Alkohol **13** und 4 g *Phosphorpentachlorid* in 50 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff wird 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, danach das überschüss.  $PCl_5$  mit Wasser zersetzt, die Tetrachlorkohlenstofflösung neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Das eingedampfte Rohprodukt (2.5 g) enthielt nach gaschromatographischer Analyse nur *Chlorden* (5) und kein  $\alpha$ -DHC (6).

Umsetzung von **15** mit *Phosphorpentachlorid*: Eine Lösung von 0.7 g 1-*endo*-Alkohol **15** und 0.7 g *Phosphorpentachlorid* in 15 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff wird 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann das überschüss. *Phosphorpentachlorid* mit Wasser zersetzt und die Tetrachlorkohlenstofflösung mit wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Nach Trocknen über Calciumchlorid und Eindampfen bleiben 0.6 g Rohprodukt zurück, das fast ausschließlich aus  $\alpha$ -DHC (6) besteht.

#### Dünnschichtchromatographie der Dihydroheptachlorisomeren

Herstellung der Platten: 30 g Kieselgel-G werden mit 40 ccm Fluorescein-natrium-Lösung (s. u.) zu einer gleichmäßigen Masse verrieben, dann werden weitere 20 ccm zugesetzt. Die Gesamtührzeit beträgt 1–1.5 Min. Die Suspension wird dann sofort mit dem Desaga-Streichgerät ausgestrichen (Schichtdicke 250  $\mu$ ). Nach einer Abbindezeit von ca. 5 Min. werden die Platten 1 Stde. bei 100° getrocknet.

Fluorescein-natrium-Lösung: 2.0 g Fluorescein „Merck“ werden in 1.2 ccm 0.1*n* NaOH gelöst, mit Wasser auf 60 ccm aufgefüllt und filtriert.

Dünnschichtchromatographie: Zur halbquantitativen Abschätzung werden 3–5  $\mu$ l einer 2-proz. Lösung mit einer Hamilton-Spritze auf den Startpunkt gebracht und mit *n*-Pentan entwickelt. Nach Verdunsten des Laufmittels können die Komponenten als schwach rötliche Flecken erkannt werden. Deutlicher treten sie unter einer UV-Lampe in Erscheinung.

Gaschromatographie: Säule: 1 m, 1% Epikote 828 auf Celite, Druck: 1 at, Trägergas: Reinstickstoff, Temperatur: 180°, Detektor: Elektroneneinfangdetektor der Firma Virus KG, Bonn. Sehr gute Trennungen auch von großen Mengen der Isomeren erhält man bei folgender Arbeitsweise: Säule: 1.20 m, Durchmesser 0.6 cm, 5% Diäthylenglykolsuccinat (LAC 728) auf Diatoport S. Trägergas: Reinstickstoff (3.6 l/Stde.), Temp. 180°, Wärmeleitfähigkeitsdetektor.