

β -DIHYDROHEPTACHLOR, EIN INSEKTIZID MIT SEHR
NIEDRIGER WARMBLÜTLER-TOXIZITÄT¹

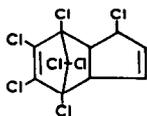
K. H. Büchel, A. E. Ginsberg, R. Fischer und F. Korte

Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft m. b. H.

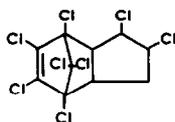
Schloss Birlinghoven - Siegburg

(Received 30 June 1964)

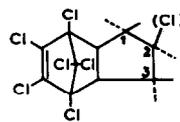
IN der Reihe der Cycloclodien-Insektizide vom Typ des Heptachlors I oder Chlordans II ist bisher über die zahlreichen möglichen Isomeren dieser Verbindungen wenig bekannt. Man weiß jedoch von vielen biologisch wirksamen Substanzen, daß in Abhängigkeit von der Konfiguration die biologi-



I Heptachlor



II β -Chlordan



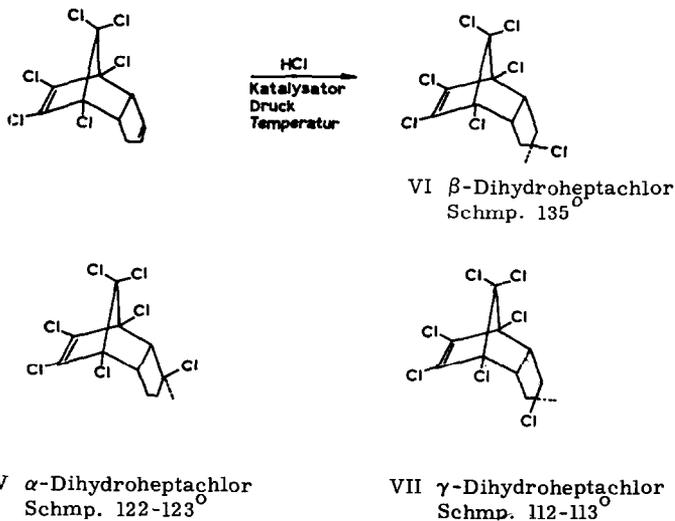
III Dihydrohepta-
chlor
(4 mögliche Isomeren)

schen Eigenschaften stark variieren, wie z. B. im Falle der Hexachlorcyclohexane.

Wir interessierten uns zunächst für die isomeren Dihydroverbindungen III des Heptachlors, da nach Fortfall der Doppelbindung deren biologische Epoxydierung zu toxischen Folgeprodukten keine Rolle mehr spielen kann.

¹ l. Mitteil. Cycloclodien-Insektizide.

Für die Herstellung der Dihydroheptachlorisomeren fanden wir - neben anderen Möglichkeiten - folgenden einfachen Syntheseweg: An die relativ reaktionsträge Doppelbindung im Cyclopentenring des Chlordens IV² wird katalytisch unter Druck gasförmiges HCl addiert, wobei ein Gemisch von 3 Dihydroheptachlor-isomeren V - VII entsteht. Die Anteile des α -, β - und γ -Isomeren³ im Reaktionsprodukt lassen sich durch die Reaktionsbedingungen beeinflussen.



So erhält man z. B. bei 100^o und 100 atm. HCl-Druck und unter Zusatz von FeCl₃ als Katalysator - ohne Verwendung eines Lösungsmittels - nahezu ausschließlich das β -Isomere VI (2-exo-4,5,6,7,8-Heptachlor-4,7-methy-

² Diels-Alder Addukt von Hexachlorcyclopentadien und Cyclopentadien.

R. Riemschneider, A. Kühnl, Mitt. physiol.-chem. Inst. Universität Berlin, R II (Okt. 1947), R. Riemschneider, Chem. Ber. **89**, 2697 (1956)

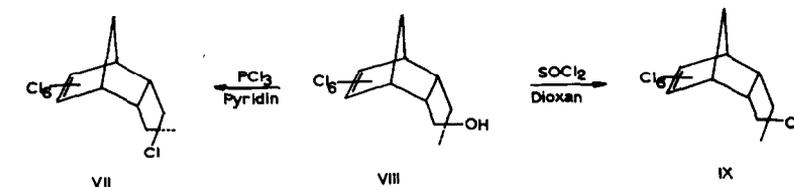
³ Die Bezeichnung der Isomeren mit α , β und γ entspricht ihrer Reihenfolge im Dünnschichtchromatogramm. Mobile Phase n-Pentan.

len-4,4a,7,7a-tetrahydroindan). Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus z. B. CCl_4 gewinnt man reines VI in 91-proz. Ausbeute. Aus den Mutterlaugen lassen sich durch Säulenchromatographie an Silicagel noch 2 % des α -Isomeren und 5 % des γ -Isomeren isolieren.⁴

Die Addition von HCl an Chlorden gelingt auch in verschiedenen Lösungsmitteln, wie z. B. CCl_4 , Toluol, CHCl_3 , Heptan. Die Anteile der einzelnen Isomeren werden besonders durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst. So erhält man z. B. in Toluol bei 100 atm. HCl-Druck bis zu 30 % des γ -Isomeren.

Es ist ferner bemerkenswert, daß sich das α - und γ -Isomere, wenn sie erneut den Synthesebedingungen (HCl-Druck, FeCl_3 , Temperatur) ausgesetzt werden, zu β -Dihydroheptachlor VI isomerisieren lassen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die Additionsreaktion ein Gleichgewicht ist.

Die Strukturbeweise für die Isomeren V - VII konnten durch Vergleich der NMR- und IR-Spektren sowie durch unabhängige Synthese erbracht werden. So lassen sich z. B. das β - und γ -Isomere auf folgendem Wege synthetisieren:



⁴ Das noch theoretisch mögliche 4. Isomere, 1-endo-4,5,6,7,8,8-Heptachlor-4,7-methylen-4,4a,7,7a-tetrahydroindan, konnte in keinem Falle nachgewiesen werden (auch nicht bei sorgfältiger Chromatographie der Reaktionsprodukte anderer Synthesewege). An Kalottenmodellen läßt sich zeigen, daß die 1-endo-Stellung sterisch stark gehindert ist und ein solches Isomere wahrscheinlich nicht gebildet werden kann.

Der 2-exo-Alkohol VIII⁵ wird unter Retentionsbedingungen⁶ mit SOCl_2 in Dioxan in Abwesenheit einer Base chloriert, wobei man hauptsächlich β -Dihydroheptachlor VI erhält. SN_2 -Substitution von VIII mit PCl_3 in Pyridin⁶ führt zum γ -Isomeren VII. Dieses muß daher die zu VIII inverse 2-endo-Chlor-Konfiguration besitzen.

Von den 3 Isomeren besitzt das β -Dihydroheptachlor die interessantesten biologischen Eigenschaften. Es ist ein Insektizid mit einer dem Chlordan oder DDT vergleichbaren breiten Wirksamkeit, jedoch durch eine extrem niedrige Warmblütler-Toxizität ausgezeichnet.

Folgende Tabelle zeigt die insektizide Aktivität⁷ von β -Dihydroheptachlor gegen eine Reihe von Insektenspezies relativ zu einigen bekannten

Insektiziden als Standard:

Insekt	Standard	β -Dihydroheptachlor (relative Wirksamkeit gegen Standard = 100) ⁸
Musca domestica	DDT	250
	Chlordan	100
	Dieldrin	12
Aedis aegypti larvae	Chlordan	120
	Dieldrin	20
Cimex lectularius	Dieldrin	300
Pieris brassicae larvae	DDT	100
	Chlordan	125
	Endrin	7

⁵ Hergestellt aus Cyclopentenol-4 und Hexachlorocyclopentadien. Cyclopentenol-4 wurde nach S. Winstein, E.L. Allred, J. Sonnenberg, J. Org. Chem. **25**, 28 (1960)

⁶ E. S. Lewis, Ch. E. Boozer, J. Am. Chem. Soc. **74**, 308 (1952), **75**, 3182 (1953)

⁷ Für die Durchführung der Teste danken wir der Shell Research Ltd., Woodstock Agricultural Research Centre, Sittingbourne, Kent, England.

⁸ Dieser relative Toxizitätsindex wurde von Yun Pei Sun eingeführt, vergl. Y. P. Sun, J. Econ. Entomol. **43**, 45 (1950)

Besonders bemerkenswert für einen chlorierten Kohlenwasserstoff ist die geringe Warmblütler-Toxizität von VI. Folgende Tabelle gibt einige Beispiele für die akuten Toxizitäten bei einer Reihe von Versuchstieren. In einzelnen Fällen wurde selbst bei hohen Applikationsmengen eine letale Dosis noch nicht erreicht.

Auch für eine chronische Toxizität gibt es keine Hinweise. Mäuse und Ratten wurden z. B. 90 Tage mit einer 316 bzw. 1000 ppm Insektizid ent-

Versuchstier	Applikationsart und tox. Wert in mg/kg	Methode
Maus	LD ₅₀ p. o. ⁹ > 9000	Emulsion Wasser/Traganth
Maus	LD ₅₀ i. p. ⁹ 4000	Lösung in Olivenöl
Ratte	LD ₅₀ p. o. ¹⁰ > 5000	Emulsion in Wasser
Hund	LD ₅₀ p. o. ¹⁰ > 5000	Emulsion in Wasser
Huhn	LD ₅₀ p. o. ¹⁰ 2000	---

haltenden Diät gefüttert.¹⁰ Mortalität oder pathologische Organveränderungen wurden dabei nicht festgestellt. Es liegen Anzeichen vor, daß generell die Resorption von β -Dihydroheptachlor im Warmblütlerorganismus sehr gering ist.

⁹ Für die Bestimmung danken wir Prof. Dr. R. Domenjoz, Pharmakologisches Institut der Universität Bonn.

¹⁰ Für die Bestimmung danken wir der Shell Research Ltd., Tunstall Laboratory, Kent, England.

Mit dem Beispiel des β -Dihydroheptachlors ist gezeigt, daß sich in der Reihe der chlorierten Cyclodien-Insektizide durchaus noch Möglichkeiten bieten, Verbindungen mit günstigen toxikologischen Eigenschaften aufzufinden.