



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) **DD 290 890 A5**

5(51) C 07 F 9/42
C 07 F 9/40
A 01 N 57/02

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 F / 262 784 6 (22) 08.05.84 (44) 13.06.91

(71) Chemiekombinat Bitterfeld, O - 4400 Bitterfeld, DE

(72) Meißner, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Sohr, Johannes, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Utschik, Hermann, Dr. rer. nat. Dipl.-Phys.; Krauß, Martin, Dipl.-Chem.; Reinhardt, Rolf, Dipl.-Biol., DE

(73) Chemiekombinat Bitterfeld, O - 4400 Bitterfeld; VEB Fettchemie Karl-Marx-St. t, O - 9010 Chemnitz; Akademie der Wissenschaften, Forschungsstelle für chem. Toxikologie, O - 7050 Leipzig, DE

(54) Gewinnung von hochwirksamem Trichlorphon

(57) Die Erfindung betrifft die Gewinnung von hochwirksamem Trichlorphon. Erfindungsgemäß kann man technisches Trichlorphon in eine insektizid hochwirksame und eine weniger wirksame Form trennen, indem man TCP in wenig Wasser emulgiert, die weniger wirksam wäßrige Phase abtrennt und die ölige Phase als hochwirksamen insektiziden Wirkstoff weiter verarbeitet.

Erfindungsanspruch:

Gewinnung von hochwirksamem Trichlorphon durch Isomerentrennung, wobei das differenzierte Lösungsverhalten von technischem Trichlorphon eine Trennung der einzelnen Modifikationen bei gleichzeitiger Reinigung bewirkt, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine weitgehende Anreicherung der insektizid wirksameren Komponente erreicht, indem man bei Temperaturen von 20–60°C 1 Gewichtsteil rohen technischen Wirkstoffs mit 1 bis 2 Gewichtsteilen Wasser versetzt und 10 bis 60 Minuten emulgiert, die wäßrige, weniger wirksame Form abtrennt und die ölige, insektizid wirksamere Phase zur Kristallisation bringt oder direkt die Formulierungshilfsstoffe zusetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Trichlorphon ist bekannt als insektizider Wirkstoff zur Bekämpfung von Endo- und Ektoparasiten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Der nach literaturbekannten Herstellungsverfahren erhaltene 2.2.2-Trichlor-hydroxyethyl-phosphonsäure-dimethylester (Trichlorphon) besitzt auf Grund der Bimolekularität, der optischen Aktivität sowie der unterschiedlichen Dipolmomente der Bimoleküle mehrere Kristallformen, die einmal als racemisches Gemisch der Dimeren dipolfreien (DL-Form) oder als optisch aktive polare Dimere (LL- + DD-Form) auftreten können.

Ausgehend von einer „symmetrischen Synthese“ beträgt das Verhältnis zwischen beiden Formen 1:1 (Z. Chem., 23. Jg. [1983], Heft 8).

Weiterhin ist techn. Trichlorphon durch Beimengungen, wie 0.0-Dimethyl-2.2-dichlor-vinyl-phosphat, Salze von Phosphonsäuren, Chloral, Dimethylphosphit und bestimmte Desmethylderivate, verunreinigt.

Speziell der Einsatz für hochprozentige Formulierungen sowie für therapeutische Zwecke verlangt eine Entfernung dieser störenden Verunreinigungen.

Bekannterweise geschieht das durch Umkristallisation oder Extraktion. So wird z. B. in den DE-PS 18763 und DE-PS 21369 zur Entfernung dieser unerwünschten Nebenprodukte eine Umkristallisation aus Wasser beschrieben, die jedoch mit Verlusten bis zu 30% verläuft.

Mit etwas besseren Ausbeuten läuft das im DE-PS 111910 beschriebene Reinigungsverfahren, bei dem nach Entfernung des organischen Lösungsmittels durch Wasserdampfdestillation ebenfalls aus Wasser kristallisiert wird. Bei all diesen Methoden wird Trichlorphon vollständig in Wasser gelöst und nach Abkühlen die ausgefallenen Kristalle abgetrennt, wobei es zwar zu einer Entfernung der unerwünschten Nebenprodukte kommt: die ausgefallenen Kristalle stellen jedoch ein Modifikationsgemisch dar. Die Schmelzpunkte der einzelnen Modifikationen liegen zwischen 343 K und 383 K. Eine Trennung dieses Gemisches konnte nur mit Hilfe einer mikroskopischen Selektion durchgeführt werden, wobei eine Zuordnung dann mit Hilfe der Differential-Kalorimetrie erfolgen kann (Z. Naturforsch. 38b, 819–824 [1983]).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist die Anreicherung der biologisch wirksamsten Komponente (Modifikation) von technischem Trichlorphon bei gleichzeitiger Reinigung von störenden Nebenprodukten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technologisch einfaches Verfahren zur Anreicherung der wirksameren Trichlorphonmodifikation zu finden, was zu einer Herabsetzung der Anwendungskonzentration führt und die Umweltbelastung reduziert.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man bei Temperaturen von 20–60°C, vorzugsweise bei 50°C, 1 Gewichtsteil rohen technischen Wirkstoffs mit 1 bis 2 Gewichtsteilen Wasser versetzt und 10–60 Min., vorzugsweise 30 Minuten, emulgiert. Überraschenderweise setzt sich die LL-Modifikation, die bei biologischen Prüfungen aller auftretenden Formen die insektizid wesentlich wirksamere Form ist, als untere ölige Phase mit einer Reinheit von 98–100% ab. Diese Phase wird dann zur Kristallisation gebracht oder direkt mit Formulierungshilfsstoffen versetzt.

Diese Trennung war insofern nicht vorauszusehen, da man annehmen mußte, daß auf Grund der Polarität die wirksameren reinen Enantiomeren sich bevorzugt in Wasser lösen müßten.

Durch dieses differenzierte Löseverhalten gelingt es nun überraschenderweise, die einzelnen Modifikationen zu trennen und bei gleichzeitiger Reinigung eine weitgehende Anreicherung der biologisch wirksameren Komponenten zu erreichen.

Der wäßrige Extrakt, der dann die unwirksameren Formen enthält, kann dann nach bekannten Verfahren zu Derivaten des Trichlorphons verarbeitet werden. Somit wird neben einer Reinigung eine Selektion der Trichlorphonqualität erreicht, ohne daß hohe Aufarbeitungsverluste eintreten. Damit wird unter Beibehaltung der Vorteile der geringen Warmblüttoxizität die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes verbessert und damit die Umweltbelastung reduziert.

Ausführungsbeispiele

Tabelle 1

Wirksamkeit von selektierten Einzelkristallen des Trichlorphons (TCF) an *Musca domestica* (in % Rückenlage) mittels topicaler Applikation (0,03%ige Acetonlösung) in Korrelation mit den möglichen Modifikationen

Nr. der Versuche	mögliche Modifikationen					
	DD DD	DD DL	DL DL	DD LL	DL LL	LL LL
1	6	21	33	48	70	100
2	4	15	33	45	82	100
3	5	23	18	45	70	98
4	6	23	48	58	76	100
5	8	19	18	51	64	99
6	7	23	27	47	64	100
Durchschnittliche Abtötungsrate in %	6	21	29,5	49	71	100

Es wurden 24 h alte Lösungen verwendet, die Einwirkungszeit betrug 6 h.

Als Vergleichsstandard wurde der TCP-Wirkstoff der Bayer-AG herangezogen. Die durchschnittliche Abtötungsrate beträgt dort 24%. Die Trennung des TCP-Gemisches erfolgte durch eine mikroskopische Selektion und anschließende thermoanalytische Untersuchung mit einem Differential-Kalorimeter.

Die Abtötungsrate aller möglichen Modifikationen unterscheidet sich bedeutend. Die Modifikation, die auf Grund der Bimolekularität unterschiedlich polarer Dimere mehrere L-Monomere aufweist, zeigt die größte insektizide Wirkung.

Technische Gewinnung von hochwirksamem Trichlorphon

100 kg eines 75%igen technischen TCP werden zu 150 l Wasser gegeben. Danach wird 30 Minuten bei 50°C gerührt, wobei sich TCP in ölicher insektizid wirksamer Phase abscheidet. Diese Phase wird abgetrennt und zur Kristallisation gebracht oder direkt den Formulierungszuschlagstoffen zugesetzt. Durch Extraktion der wäßrigen Mutterlauge mit Chloroform oder Weiterverarbeitung zu DDVP kann die wäßrige Phase weiterverarbeitet werden.

Tabelle 2

Durchschnittliche insektizide Wirksamkeit der TCP-Fractionen (98%ig)

Muster: 1. TCP der Bayer-AG

2. wäßrige Phase (racem. Form)

3. ölige Phase (erfindungsgemäße Form)

Methode: Bei topikaler Applikation und unterschiedlicher Einwirkungszeit (6 h + 24 h) an *Musca dom* ♀ NZ 4 d alt, Aufwandmenge 1 µl 0,02%ige acet. Lösung (= 0,2 µg/♀) wurden im Mittel folgende Ergebnisse erzielt:

Muster	n · RL			% RL			Index (auf erfind. Form)		
	n	6	24	6	24	Ø	6	24	Ø
TCP-Bayer	33	23	24	69,7	72,7	71,2	85	83	84
racem.	33	20	27	60,6	81,8	71,2	74	93	84
Form	33	27	29	81,8	87,9	84,9	100	100	100
erfindungs- gemäße									
Form									

n = Anzahl der Fliegen

RL = Rückenlage