DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 264 913 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 B 61/00
C 07 C 121/75
C 07 C 69/743

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 B / 310 743 8	(22)	16.01.86	(44)	15.02.89
(31)	158/85	(32)	16.01.85	(33)	HU
	74/86		08.01.86		

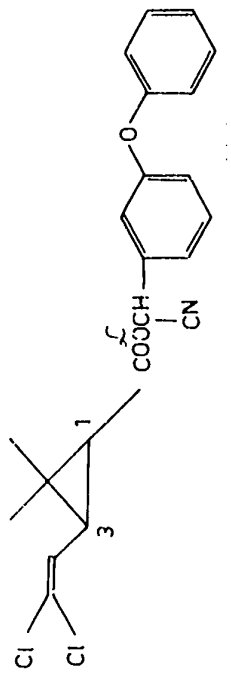
(71) siehe (73)
(72) Pap, László, Dr. Dipl.-Landw.; Hidasi, György, Dipl.-Ing.; Zoltán, Sándor, Dipl.-Ing.; Székely, István, Dr.; Bertók, Béla, Dipl.-Ing.; Soós, Rudolf, Dr. Dipl.-Ing.; Radvény, Erzsébet; Nagy, Lajos, Dipl.-Ing.; Gajáry, Antal, Dr. Dipl.-Ing.; Somfai, Eva, Dr. Dipl.-Ing.; Hegedüs, Agnes, Dipl.-Ing.; Botár, Sándor, Dr. Dipl.-Ing.; Szabolcsi, Tamás, Dr. Dipl.-Ing., HU
(73) CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT, 1045 Budapest, T6 ut 1–5, HU
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines Isomergemisches

(55) Herstellung, Isomergemisch Ib; Enantiomerenpaar, iRtransS, iStransR, Lösen, Impfen, Impfkristall, Isolieren, Temperatur, Eindampfen, biologische Wirksamkeit

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Isomergemisches Ib, im wesentlichen nur bestehend aus dem Enantiomerpaar 1RtransS und 1StransR, d. h. im wesentlichen nur zwei der acht möglichen Isomere der Verbindungen der Formel I, aus Gemischen, die auch andere Isomere der Formel I in einem gewünschten Verhältnis enthalten. Erfindungsgemäß umfaßt das Verfahren die folgenden Schritte: Lösen des Gemisches in einem organischen Lösungsmittel oder in dem Gemisch organischer Lösungsmittel – wahlweise gemischt mit einer Base – bei einer Temperatur zwischen +7 °C und +60 °C, wahlweise Filtrieren der gebildeten Lösung, Impfen der Lösung mit einem Impfkristall, bestehend aus dem 1RtransS- und 1StransR-Enenatiomerpaar, wenn gewünscht, Kühlen des obengenannten Gemisches, Isolieren der abgeschiedenen Kristalle bei einer Temperatur zwischen +30 °C und −30 °C, Eindampfen der Mutterlauge und, wenn gewünscht, Wiederholen des obengenannten Verfahrens mit einer neuen Charge des Lösungsmittels. Das neue Isomergemisch zeichnet sich durch eine gute biologische Wirksamkeit aus. Formel (I)

(I)



ISSN 0433-6461

12 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Isomergemisches Ib, im wesentlichen nur bestehend aus dem Enantiomerpaar 1 RtransS und 1 StransR, d. h. im wesentlichen nur zwei der acht möglichen Isomere der Verbindungen von Formel I, aus Gemischen, die auch andere Isomere der Formel I in einem gewünschten Verhältnis enthalten, **dadurch gekennzeichnet,** daß es die folgenden Schritte umfaßt: Lösen des Gemisches in einem organischen Lösungsmittel oder in dem Gemisch organischer Lösungsmittel — wahlweise gemischt mit einer Base — bei einer Temperatur zwischen +7°C und +60°C, wahlweise Filtrieren der gebildeten Lösung, Impfen der Lösung mit einem Impfkristall, bestehend aus dem 1 RtransS- und 1 StransR-Enantiomerpaar, wenn gewünscht, Kühlen des obengenannten Gemisches, Isolieren der abgeschiedenen Kristalle bei einer Temperatur zwischen +30°C und −30°C, Eindampfen der Mutterlauge und, wenn gewünscht, Wiederholen des obengenannten Verfahrens mit einer neuen Charge des Lösungsmittels.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß als organisches Lösungsmittel die Schmelze der Verbindungen von Formel I, die die möglichen Isomere davon in einem gewünschten Verhältnis umfaßt, geradkettiger, verzweigkettiger oder alizyklischer C_{1-10}-Kohlenwasserstoff, halogenierter Kohlenwasserstoff oder Dialkylether oder geradkettiges, verzweigtkettiges oder alizyklisches primäres, sekundäres oder tertiäres C_{1-10}-Alcanol oder geradkettiges, verzweigtkettiges oder alizyklisches sekundäres oder tertiäres C_{2-9}-Amin verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß als organisches Lösungsmittel vorzugsweise Hexan, Heptan, Petrolether, Cyclohexan, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Triethylamin, Morpholin, Pirrolidin, Piperidin, Diisopropylamin, Ephedrin oder sekundäres Butylamin verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Base Ammoniak, Alkalihydroxid, Alkalialcoholat, Alkalicarbonat, basisches Ionenaustauscherharz oder eine Aminbase mit hoher relativer Molekülmasse verwendet wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Impfung mit dem Impfkristall in Anwesenheit eines Antioxidationsmittels, vorzugsweise tertiäres Butylhydroxytoluen oder 2,2,4-Trimethylchinolin, durchgeführt wird und Ethanol, Isopropanol oder Hexan als Lösungsmittel verwendet wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Isomergemisches Ib, im wesentlichen nur bestehend aus dem Enantiomerpaar 1 RtransS und 1 StransR, d. h. im wesentlichen nur zwei oder acht möglichen Isomere der Verbindungen von Formel I, aus Gemischen, die auch andere Isomere der Formel in einem gewünschten Verhältnis enthalten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der Patentbeschreibung ist die räumliche Konfiguration der Substituenten, die mit dem mit „a" bezeichneten chiralen Kohlenstoffatom in Beziehung stehen, durch „S" bzw. „R" gekennzeichnet. Die Bezeichnung „cis" bzw. „trans" bezeichnen die Position der Substituenten, die an das Kohlenstoffatom „3" des Cyclopropanringes angefügt sind, der mit der räumlichen Konfiguration der Substituenten von Kohlenstoffatom „1" in Beziehung steht. Die absolute räumliche Konfiguration des an das Kohlenstoffatom „1" angefügten Substituenten wird mit dem Präfix „1R" bzw. „1S" bezeichnet.
In der Patentbeschreibung werden die verschiedenen Enantiomere und Enantiomer-Paare mit den folgenden Abkürzungen bezeichnet:

Ia Gemisch von 1 RcisS und 1 Scis-R
Ib Gemisch von 1 RtransS und 1 StransR
Ic Gemisch von 1 RcisR und 1 ScisS
Id Gemisch von 1 RtransR und 1 StransS
If 1 RcisS
Ig 1 RtransS
Ih 1 ScisR
Ii 1 StransR

Es ist bekannt, daß Pyrethroide der Formel (I) (die unter dem Gattungsnamen „Cypermethrin" bekannt sind) zu der wertvollen Familie synthetischer Pyrethroide gehören und als Insektizid von Nutzen sind (HU-PS 170866). Diese Verbindungen können durch die Umsetzung von m-Phenoxybenzaldehydcyanohydrin mit dem entsprechenden Cyclopropancarbonsäurechlorid in Gegenwart einer Base hergestellt werden (Pest. Sci. 6, 537... [1975]). Das auf diese Weise gewonnene Produkt besteht aus acht Stereoisomeren, d.h. einem Gemisch von vier Enantiomer-Paaren. Wenn ein 60:40 Gemisch der entsprechenden trans- und cis-Cyclopropancarbonsäurechloride verwendet wird, dann enthält das Gemisch 18 bis 19% des Enantiomer-Paares Ia, 21 bis 22% des Enantiomer-Paares Ic, 26 bis 27% des Enantiomer-Paares Ib und 33 bis 34% des Enantiomer-Paares Id.
Nach dem bisherigen Stand der Technik zeigen die Stereoisomere von Cypermethrin unterschiedliche biologische Aktivität. Es wird allgemein angenommen, daß die Aktivität von cis-Cyclopropancarbonsäuren enthaltenden Molekülen besser ist als die der entsprechenden trans-Derivate (Pest. Sci. 7, 273 [1976]).
Bei den biologischen Vergleichstests von verschiedenen Pyrathroiden (Pest. Sci. 9. 112–116 [1978]) wurden die cis- und trans-Stereoisomere — einschließlich der Cypermethrin-Stereoisomer-Paare — zusammen beurteilt. Die Vergleichsversuche wurden mit Musca domestica L. und Phaedon cochlearies Fab Spezies ausgeführt. Hinsichtlich der Chlorderivate von den trans-Isomeren wurden die Aktivitätsdaten von 1 RtransS (Ig) und 1 RtransR ermittelt. Diese Daten zeigen, daß — während des 1 RtransS-Isomer eine starke Aktivität besitzt — das 1 RtransR-Isomer erheblich weniger aktiv ist (nach dem Versuch beträgt die auf Bioresmetrin [100] bezogene Aktivität 1 400 bzw. 81 bei Musca domestica und 2 200 bzw. 110 bei Phaedon chochlearias). Es wurde des weiteren dargelegt, daß die Aktivität eines Gemisches beider Isomere weniger als der errechnete Wert betrug. Somit zeigten die Isomere eher einen Antagonismus und nicht den erwarteten Synergismus, und der Wert des Antagonismus betrug 1,42 und 1,46 bei der Stubenfliege bzw. dem Meerrettichblattkäfer.
Aufgrund dieser Versuche und der Veröffentlichungen bestand für die trans-Isomere und Gemische davon kein biologisches Interesse mehr, und die Forschungsarbeiten konzentrierten sich auf die aktiven cis-Derivate und Gemische davon. Diese führten zur Entwicklung von Alphamethrin (Isomer-Gemisch von 1 RcisS und 1 ScisR [Ia] der Chlorderivate) und von Decamethrin (des das 1 Rcis-S-Isomer [If] der Bromderivate enthält).
Ähnliche Daten wurden für das Bromderivat ermittelt; bei dem Meerrettichblattkäfer beträgt die Rate an Antagonismus 1,48.

Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung soll ein verbessertes Verfahren zur Herstellung eines Isomergemisches Ib bereitgestellt werden. Dieses Gemisch ist insbesondere auf dem Sektor der Fungizide mit Vorteil als Wirkstoff anwendbar. Es lassen sich damit Zusammensetzungen zur Verfügung stellen, die ein Isomergemisch mit einer Reinheit von mindestens 95% enthalten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß ist das eingangs genannte Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Schritte umfaßt:
Lösen des Gemisches in einem organischen Lösungsmittel oder in dem Gemisch organischer Lösungsmittel — wahlweise gemischt mit einer Base — bei einer Temperatur zwischen +7°C und +60°C, wahlweise Filtrieren der gebildeten Lösung.
Impfen der Lösung mit einem Impfkristall, bestehend aus dem 1 RtransS- und 1 StransR-Enantiomerpaar, wenn gewünscht, Kühlen des obengenannten Gemisches, Isolieren der abgeschiedenen Kristalle bei einer Temperatur zwischen +30°C und −30°C, Eindampfen der Mutterlauge und, wenn gewünscht, Wiederholen des obengenannten Verfahrens mit einer neuen Charge des Lösungsmittels.
Bevorzugt wird hierbei so vorgegangen, daß als organisches Lösungsmittel die Schmelze der Verbindungen von Formel I, die die möglichen Isomere davon in einem gewünschten Verhältnis umfaßt, geradkettiger, verzweigtkettiger oder alizyklischer C_{1-10}-Kohlenwasserstoff, halogenierter Kohlenwasserstoff oder Dialkylether oder geradkettiges, verzweigtkettiges oder alizyklisches primäres, sekundäres oder tertiäres C_{1-10}-Alcanol oder geradkettiges, verzweigtkettiges oder alizyklisches sekundäres oder tertiäres C_{2-9}-Amin verwendet wird.
Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird so vorgegangen, daß als organisches Lösungsmittel vorzugsweise Hexan, Heptan, Petrolether, Cyclohexan, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Triethylamin, Morpholin, Pirrolidin, Piperidin, Diisopropylamin, Ephedrin oder sekundäres Butylamin verwendet wird.
Eine zweckmäßige Verfahrensvariante ist dadurch gekennzeichnet, daß als Base Ammoniak, Alkalihydroxid, Alkalialcoholat, Alkalicarbonat, basisches Ionenaustauscherharz oder eine Aminbase mit hoher relativer Molekülmasse verwendet wird.
Schließlich ist es vorteilhaft, wenn die Impfung mit dem Impfkristall in Anwesenheit eines Antioxidationsmittels, vorzugsweise tertiäres Butylhydroxytoluen oder 2,2,4-Trimethylchinolin, durchgeführt wird und Ethanol, Isopropanol oder Hexan als Lösungsmittel verwendet wird.
Bei dem Isomergemisch handelt es sich um eine neue kristalline Substanz, deren physikalisch-chemische Daten in den Beispielen offenbart werden.
Es hat sich gezeigt, daß das Isomer-Gemisch Ib nützliche und vorteilhafte biologische Eigenschaften besitzt. Das ist überraschend, selbst wenn man in betracht zieht, daß auf dem Gebiet von Pyrethroiden der Formel (I) ausgedehnte experimentelle Arbeiten ausgeführt wurden und zahlreiche Veröffentlichungen und Patente veröffentlicht worden sind.
Bei der Verwendung einer Kombination des 1 RtransS-Isomeren Ig (bei dem es sich um das aktivste trans-Isomer der Verbindungen der Formel (I) handelt) und des 1 StransR-Isomeren Ii (das unter die weniger aktiven Isomere der übrigen sieben Isomere eingestuft wird) wurde kein Antagonismus beobachtet, der für die früher veröffentlichten Isomer-Paare charakteristisch ist.
Vielmehr tritt eine synergistische Wirkung über die additive Wirkung der reinen Ig- und Ii-Isomers hinaus auf, wenn diese als solche benutzt werden.
Durch die oben erläuterten Erkenntnisse ist eine neue Art von Selektion von den Isomeren synthetischer Pyrethroide für die Entwicklung eines neuen aktiven Wirkstofftyps mit hervorragenden Eigenschaften möglich. Der neue Wirkstoff weist gegenüber den bisher bekannten Isomer-Selektionen verschiedene Vorteile auf:

— geringere Toxizität gegenüber Warmblütern und Menschen;
— einen wirtschaftlichen Herstellungsprozeß;
— geringere Schäden an nützlichen Parasiten und Bienen.

Ein wichtiger und entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Isomer-Gemisches Ib liegt darin, daß es keine Allergien und Hautkrankheiten verursacht, die im allgemeinen bei der Verwendung der entsprechenden cis-Cypermethrin-Isomere ähnlicher Aktivität zu beobachten waren.
Die synergistische Aktivität der Komponenten des Isomer-Gemischs Ib ist um so überraschender, als kein ähnlicher Synergismus zwischen den Komponenten des Isomer-Gemischs Ia stattfindet.
Wie bereits vorher angedeutet, läßt sich mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ein Isomer-Gemisch Ib zur Verfügung stellen, das eine Reinheit von mindestens 95% aufweist und das 1 RtransS- und das 1 Strans-R-Enantiomer-Paar der Formel I enthält.
Die physikalischen Konstanten des genannten Enentiomer-Paares sind die folgenden:

IR (KBr) $\vartheta_{C=O}$ = 1735 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,22, 1,27 CMe_2; 1,69 d 1 HC 1; 2,32 m, 1 H C 3; 5,6, d, 1 H C 1; 6,39 s 1 H Alfaproton.

Bei dem reinen Enantiomer-Paar handelt es sich um ein weißes kristallines Material, das offensichtlich bisher noch nicht beschrieben worden ist. Der Schmelzpunkt des 1:1-Gemischs der Isomere beträgt 81,0 bis 81,5°C. Es ist zu beachten, daß die Komponenten Ig und Ii des Isomer-Paares an sich nicht kristallin sind. Daher wird neben den biologischen und wirtschaftlichen Vorteilen durch das erfindungsgemäße Verfahren noch das Herstellungsverfahren erleichtert.
Das erfindungsgemäß hergestellte Isomer-Paar Ib ist auch hinsichtlich von Nebenwirkungen den bekannten Kombinationen überlegen. Das neue erfindungsgemäß hergestellte Isomer-Paar besitzt gegenüber Bienen eine sehr geringe Toxizität und richtet keinen Schaden bei nützlichen Entomophagen und Parasiten an (siehe biologische Beispiele 4 und 5). Das ist auf die abstoßende Wirkung, vorzugsweise die Persistenz, und die geeignete vorhandene Aktivität des Wirkstoffes zurückzuführen. Infolge der oben genannten vorteilhaften Eigenschaften kann eine das Enantiomer-Paar enthaltende insektizide Zusammensetzung für die integrierte Pflanzenschutz-Technologie von Nutzen sein (IPM = Integrierte Schädlingsbekämpfung).
Das erfindungsgemäß hergestellte Enantiomer-Paar besitzt im wesentlichen die gleiche insektizide Aktivität wie das Enantiomer-Paar Ia, ist aber wesentlich weniger toxisch gegenüber Warmblüter-Spezies. Das wird eindeutig durch den Selektivitäts-Index (7800) bewiesen, bei dem es sich um den Quotienten der angenäherten LD_{50}-Toxizitäts-Werte bei Ratten (5000 mg/kg) und der Stubenfliege (0,64 mg/kg) handelt. Dieser Selektivitäts-Index des Enantiomer-Paares Ia beträgt 50/0,45 = 111.
Das Isomer-Paar Ib ist gegenüber Parasiten weniger toxisch als das Isomer-Paar Ia, und das ist von besonderer Bedeutung. Aus diesem Grund kann eine insektizide Zusammensetzung sicherer angewandt werden, weil die Parasiten und Bienen am Rande der gespritzten Fläche und nach der Behandlung (d.h. in einem Bereich, der mit einer geringeren Konzentration des Wirkstoffes behandelt wird) nicht getötet werden. Die abstoßende Wirkung des Isomer-Paares Ib ist auch hervorragend gut.
Die das Isomer-Paar Ib vermischt mit bekannten Zusatzstoffen enthaltenden insektiziden Zusammensetzungen können in für den direkten Gebrauch geeigneten Formen formuliert werden.
Die Zusammensetzungen können ULV (mit ultrageringem Volumen) Zusammensetzungen, Spritzmittel, dispergierbare Pulver, Granulate, oberflächenaktive und andere Pulver, haltbare Emulsionen usw. sein. Die Zusammensetzungen eignen sich für die Schädlingsbekämpfung bei Gemüse, in Obstgärten, auf Getreidefeldern und bei anderen Großflächen-Kulturen. Infolge ihrer geringen Toxizität sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen besonders zur Bekämpfung fliegender Insekten und Schädlinge, die in Haushalten und Ställen versteckt leben, sowie auch zum Baden von Haustieren und zur Behandlung von Weideland geeignet.
Insektizide Zusammensetzungen können außer dem Isomer-Paar Ib Aktivatoren und weitere Synergisten, z. B. Piperonylbutoxid, enthalten. Durch die Zusatzstoffe wird der Wirkungsgrad des Wirkstoffes verstärkt, ohne daß die Toxizität gegenüber Warmblüter-Arten erhöht wird.
Das erfindungsgemäße Verfahren kann folgende Schritte umfassen:

a) Herstellung einer gesättigten Lösung von einem Gemisch, das die verlangten Isomere vermischt mit weiteren möglichen Isomeren enthält, mit einem protischen oder apolaren aprotischen inerten organischen Lösungsmittel, Impfen der Lösung mit einem aus dem Enantiomer-Paar 1 RtransS + 1 StransR bestehenden Impfkristall, und Isolierung der ausgefüllten Kristalle bei einer zwischen +30°C und −30°C liegenden Temperatur; oder
b) Impfen einer Schmelze eines Gemischs, das die erwünschten Isomere mit anderen möglichen Isomeren vermischt enthält, bei einer zwischen 10°C und 60°C liegenden Temperatur mit einem aus dem Enantiomer-Paar 1 RtransS + 1 StransR bestehenden Impfkristall, Auskristallisieren bei einer zwischen 30°C und −10°C liegenden Temperatur, und auf Wunsch Suspendieren des auf diese Weise gewonnenen Gemischs in einem protischen oder apolaren aprotischen organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen −10°C und −20°C und Isolierung der abgetrennten Kristalle; oder
c) Ausführung der Chromatographie von einem das erwünschte Isomer-Paar Ib vermischt mit anderen möglichen Isomeren enthaltenden Gemisch in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise auf Silicagel oder Kieselguhr-Adsorptionsmittel; oder
d) Auflösen eines die trans-Isomere der Verbindungen der Formel (I) enthaltenden Gemischs in einem protischen oder apolaren Lösungsmittel, Impfen der Lösung mit einem aus dem Enantiomer-Paar 1 RtransS + 1 StransR (Ib) bestehenden Impfkristall, Isolierung des ausgefällten kristallinen Produktes Ib und anschließend, wenn verlangt, Epimerisierung des Ib + Id enthaltenden und in der Mutterlauge vorhandenen Gemischs mit einer organischen oder anorganischen Base, und auf Wunsch, Wiederholung dieses Schrittes und/oder des Auskristallisationsschrittes; oder
e) Auflösen des die trans-Isomere enthaltenden Gemischs in einer sekundären oder tertiären organischen Aminbase, die 4 bis 9 Kohlenstoffatome enthält, — wahlweise durch die Zugabe eines organischen Lösungsmittels — und Impfen der auf diese Weise gewonnenen Lösung mit einem aus den 1 RtransS + 1 StransR-Isomeren bestehenden Impfkristalle und anschließend Isolierung der ausgefällten Kristalle.

Nach den Varianten a) und e) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann man vorzugsweise so verfahren, daß ein C_{1-12}-Kohlenwasserstoff, chlorierter C_{1-6}-Kohlenwasserstoff, C_{1-6}-Dialkylether oder C_{1-10}-Alkohol als organisches Lösungsmittel verwendet wird. Die Lösungsmittel können gerad- oder verzweigtkettig sein bzw. zyklisch oder alizyklisch.
Es wird bevorzugt, das Impfen mit einem Impfkristall in Gegenwart eines Antioxydationsmittels — vor allem von tertiärem Butylhydroxytoluen oder 2,2,4-Trimethylchinolin — auszuführen und Ethanol, Isopropanol, Petrolether oder Hexan als Lösungsmittel zu verwenden.
Bei Variante d) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verwendung eines C_{4-10}-Alkans, C_{5-10}-Cycloalkans, C_{1-8}-Alkanols und/oder C_{5-8}-Cycloalkanols oder eines Gemischs davon als Lösungsmittel bevorzugt. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Hexan, Petrolether, Cyclohexan, Methanol, Ethanol oder Isopropanol.
Bei dem Epimerisationsschritt können Ammoniak, sekundäre oder tertiäre Alkylamine oder zyklische Amine als basische Substanz verwendet werden. So können vorzugsweise Triethylamin, Diethylamin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin, Diisopropylamin, Ephedrin, Triethylendiamin, Benzylamin, n-Butylamin, sekundäres Butylamin, Tetrabutylammoniumhydroxid, Natriumhydroxid, tertiäre Kaliumbutylat, Natriumisopropylat oder ein Ionenaustauscherharz, das aus einer quaternären Ammoniumverbindung besteht, oder eine katalytische Menge eines Amins mit einer großen relativen Molekülmasse verwendet werden.
Als Lösungsmittel wird die Anwendung von Methanol, Ethanol, Isopropanol, Petrolether oder Hexan bevorzugt.
Die Reaktionsvarianten können besonders wirtschaftlich angewandt werden, wenn bei dem gesamten Herstellungsvorgang die Anwendung und Herstellung auch von anderen Isomeren der Formel (I) als Ib vorgesehen sind.
Wenn es durch das Herstellungsverfahren für synthetische Cypermethrin möglich ist und wenn das erklärte Ziel der Erfindung darin besteht, nur ein Gemisch von trans-Cypermethrinen mit Hilfe eines der Veresterungsvorgänge herzustellen, dann eignet sich Variante e) des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders für die wirtschaftliche Herstellung von Isomer-Paar Ib. Gemäß dieser Variante e) wird nämlich die gesamte Menge des trans-Gemischs in das verlangte Enantiomer-Paar Ib umgewandelt.
Für die Variante e) wird die Verwendung von Triethylamin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin, Diisopropylamin, Ephedrin, oder sekundärem Butylamin als organische Aminbase bevorzugt.
Für die Durchführbarkeit von Variante e) war es eine Voraussetzung, überaus reine Impfkristalle mit einer über 95% liegenden Reinheit und einem Schmelzpunkt von über 80°C von den nicht-kristallisierenden reinen Isomeren Ii und Id zur Verfügung zu stellen und herzustellen. Dadurch wird die vorgesehene asymmetrische Transformation möglich.
Es kann auch vorzugsweise so weiter gearbeitet werden, daß das Gemisch in dem Amin in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels gelöst wird. Für diesen Zweck können die bei Variante a) angeführten Lösungsmittel eingesetzt werden. Nach Variante a) kann man so verfahren, daß das Isomer-Gemisch von trans-Cypermethrinen — das die 1RtransS, 1StransR, 1RtransR und 1Strans-Isomere umfaßt — in Triethylamin gelöst wird. Kristalline Ausgangsstoffe werden bei einer zwischen 40°C und 70°C liegenden Temperatur gelöst, und die gewonnene Lösung kann filtriert werden. Es kann auch ein öliges Cypermethrin-Gemisch bei Raumtemperatur gelöst werden.
Die Auskristallisation des 1RtransS + 1StransR-Isomer-Paares kann durch Impfen der Lösung bei Raumtemperatur mit Kristallen eines 1:1-Gemischs der 1RtransS und 1StransR-Isomere (empfohlene Reinheit 99,8%) erfolgen, worauf das auf diese Weise gewonnene Gemisch bei einer zwischen 0°C und 20°C liegenden Temperatur der Auskristallisation mit oder ohne Rühren überlassen wird. Die ausgefällten Kristalle werden durch Filtration oder Zentrifugieren abgetrennt und die an der Oberfläche der Kristalle haftende Mutterlauge wird mit einem Alkan (vorzugsweise einem Lösungsmittel des Cycloalkan-Typs und vor allem Petrolether) abgewaschen. Die vereinigten Mutterlaugen werden vollständig eingeengt. Der Auskristallisationsvorgang kann wiederholt werden. Die asymmetrische Transformation kann vorzugsweise in einer trockenen inerten Gas-(vorzugsweise Stickstoff)-Atmosphäre erfolgen.
Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens kann ein 1RtransS + 1StransR-Isomer-Gemisch mit einer Reinheit von etwa 95% und in einer Ausbeute von 80% je Schritt hergestellt werden. Die Reinheit kann mit Hilfe weiterer Rekristallisation aus Alkohol, vor allem Isopropanol, auf 99 bis 99,5% erhöht werden.
Wenn die Base auch als Lösungsmittel dient, ist die Verwendung einer Aminbase mit einem nicht über 0,2 bis 0,4% liegenden Wassergehalt bevorzugt. Die Verunreinigung des als Ausgangsmaterial benutzten trans-Cypermethrin-Gemisches durch cis-Isomer kann die Ausbeute verringern.
Insektizide Zusammensetzungen, die das erfindungsgemäß hergestellte Isomer-Gemisch als Wirkstoff enthalten, sind für die Umwelt unschädlich, und sie können daher vor allem in Haushalten und Ställen zur Vernichtung von fliegenden Insekten und Schädlingen, die im Verborgenen leben, sowie zum Baden von Haustieren und für die Behandlung von Weideland angewandt werden.

Ausführungsbeispiele:

Weitere erfindungsgemäße Einzelheiten gehen aus folgenden chemischen und biologischen Beispielen hervor, ohne den Schutzumfang der Beispiele einzuschränken.

Chemische Beispiele

Beispiel 1:
10g eines aus 18,2% Ia, 21,8% Ic, 26,8% Ib und 33,2% Id bestehenden Cypermethrin-Gemischs werden in 50ml eines 95:5-Gemischs von n-Hexan und Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird auf einer Säule, die 500g Silicagel G enthält, der Chromatographie unterzogen. 25-ml-Fraktionen werden unter Verwendung eines 95:5-Gemischs von n-Hexan und Tetrahydrofuran als Eluierungsmittel gesammelt. Fraktionen, die einem R_f-Wert von 0,2 entsprechen, werden gesammelt (wobei als TLC-Laufmittel ein 95:5-Gemisch von n-Hexan und Tetrahydrofuran verwendet wird). Diese Fraktionen werden unter Vakuum eingedampft. Der dabei gewonnene Rückstand (2,9g) wird in 29ml Ethanol bei 45°C gelöst und bei 0°C auskristallisiert. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, zweimal mit jeweils 10ml eiskaltem Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Auf diese Weise werden 2,6g eines weißen kristallinen Produktes gewonnen, Schmelzpunkt 80,2°C.

Analytische charakteristische Daten:

R_f = 0,2 (Kieselguhr-G-Platte, 95:5-Gemisch von n-Hexan und Tetrahydrofuran)

IR (KBr) $\vartheta_{c=o}$ = 1735 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,22, 1,27, CHe_2; 1,69, d, 1H C1; 2,32, m, 1H C3; 5,6, d, 1H C1'; 6,39, s, 1H, C Alphaproton.

Beispiel 2:
Zu 10g eines kristallinen trans-Cypermethrin-Gemischs (das 53,9% 1RtransR und 1StransS-Isomere und 43,3% Ig-Isomere gemäß der Gaschromatographie enthält) werden 15ml wasserfreies Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird unter Stickstoff und bei ständigem Rühren auf 60°C erhitzt, worauf die Lösung schnell filtriert und auf 30°C abgekühlt wird. Die auf diese Weise gewonnene klare farblose Lösung wird mit einem Impfkristall eines 1:1-Gemischs von Ib-Isomeren geimpft, auf Raumtemperatur abgekühlt und einen Tag lang zum Auskristallisieren stehen gelassen. Das Gemisch wird kalt filtriert. Das Produkt wird bei Raumtemperatur getrocknet. Dadurch werden 8,4g eines schneeweißen kristallinen Produktes gewonnen. Schmelzpunkt 79,5 bis 80,5°C. Nach der Gaschromatographie-Analyse enthält das Produkt 95% eines 1:1-Gemischs der verlangten Ib-Isomere. Die Mutterlauge wird eingedampft. Bei Wiederholung der obigen Schritte werden 1,05g weißes kristallines Produkt als zweiter Posten gewonnen, Schmelzpunkt 79 bis 80°C.
Das vereinigte Produkt wird aus 50ml Isopropanol rekristallisiert. 8,5g schneeweißes kristallines Produkt werden als erster Posten gewonnen, Schmelzpunkt 80,5°C.
Wirkstoffgehalt 98%. Bei weiterer Rekristallisation werden 7,5g eines kristallinen Produktes gewonnen. Schmelzpunkt 81,5°C. Wirkstoffgehalt über 99,5%.

IR (KBr) $\vartheta_{c=o}$ = 1735 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,22, 1,27 CMe_2; 1,69, d, 1H, C1;
2,32, m, 1H C3; 5,6, d. 1H C1'; 6,39, s, 1H, C Alphaproton.

Beispiel 3:
100g eines öligen rohen (Reinheit 95%) trans-Cypermethrin-Gemischs (das 48% 1RtransR und 1StransS Isomere und 47% Ib Isomere gemäß der Gaschromatographie enthält) werden in einer Lösung von 150ml wasserfreiem Triethylamin und 0,2g tertiärem Butylhydroxytoluen unter Rühren gelöst. Die Lösung wird rasch filtriert, geimpft, zweimal auskristallisiert und in einer Beispiel 2 analogen Weise rekristallisiert. Dadurch werden 82g schneeweißes kristallines Isomer-Paar Ib gewonnen, Schmelzpunkt 80 bis 80,5°C, Wirkstoffgehalt 97,5%.

Beispiel 4:
10g öliges trans-Cypermethrin-Gemisch (das 85% 1RtransR und 1StransS Isomers und 14% Ib Isomere enthält) werden in 15ml wasserfreiem Triehtylamin unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst, worauf die Lösung filtriert und nach der Beschreibung in Beispiel 2 auskristallisiert wird. Dadurch werden 8g schneeweißes kristallines Isomer-Gemisch Ib gewonnen, Schmelzpunkt 79 bis 80,5°C.

Beispiel 5:
10g kristallines trans-Cypermethrin (das 52% 1RtransR und 1StransS Isomers und 47% Ib Isomer-Paar enthält) werden in 15ml Tri-n-propylamin bei 50°C gelöst. Die Lösung wird filtriert, auf 30°C abgekühlt und mit einem Impfkristall, das aus einem 1:1-Gemisch der Ib-Isomere besteht, geimpft. Das Gemisch wird 48 Stunden lang zum Auskristallisieren stehen gelassen. Dadurch werden 8,2g schneeweißes kristallines Produkt gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 80°C. Reinheit 95% (aufgrund der Gaschromatographie-Analyse).

Beispiel 6:
Es wird die Verfahrensweise von Beispiel 5 wiederholt, nur werden 15ml Tributylamin als Base verwendet. Dadurch werden 7,5g schneeweißes kristallines Isomer-Paar Ib gewonnen. Schmelzpunkt 77 bis 79°C, Reinheit 93%.

Beispiel 7:
Es wird die Verfahrensweise von Beispiel 5 wiederholt, nur werden 15ml Triisopropylamin als Base verwendet. Dadurch werden 7,5g schneeweißes kristallines Isomer-Paar Ib gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 80°C, Reinheit 95,5%.

Beispiel 8:
Es wird die Verfahrensweise von Beispiel 5 wiederholt, nur werden 15ml Diisopropylamin als Base verwendet. Dadurch werden 8,0g schneeweißes kristallines Isomer-Paar Ib gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 80°C, Reinheit 95,5%.

Beispiel 9:
10g trans-Cypermethrin (das 48% 1RtransS und 1StransR Isomere und 49% Isomer-Paar Ib enthält) werden in 50ml Isopropanol unter Rühren und Erhitzen gelöst, worauf 2ml einer wäßrigen Ammoniumhydroxidlösung (Dichte 0,880g/ml) zugegeben werden. Die Lösung wird mit Impfkristallen des Isomer-Gemischs Ib geimpft. 24 Stunden lang bei 20°C gerührt, auf 0 bis 5°C abgekühlt und weiterhin bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Produkt wird mit Isopropanol und Petrolether gewaschen und getrocknet. Dadurch werden 6g weißes kristallines Isomer-Paar Ib (1:1) gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 79°C, Reinheit 92% (GC-Analyse). Von der Mutterlauge werden 1,5g weißes kristallines Produkt als zweiter Posten gewonnen. Schmelzpunkt 78 bis 79°C. Die Zusammensetzung des zweiten Postens ist mit der der Kristalle der ersten Generation identisch.

Beispiel 10:
10 g trans-Cypermethrin (das 54 % 1RtransS und 1StransR Isomere und 45 % Isomere Ib enthält) werden in 100 ml Petrolether (Siedepunkt 60 bis 80 °C) gelöst, worauf 1 ml einer 0,5 M Natriumcarbonatlösung und ein 1:1 Vol.-Gemisch von Wasser und Methanol, das 10 M/V Tetrabutylammoniumbromid enthält, zugegeben werden. Die Lösung wird mit einem Impfkristall nach Beispiel 2 geimpft. 4 Tage lang zum Auskristallisieren stehen gelassen, filtriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Dadurch werden 6,8 g weißes kristallines Isomer-Paar Ib gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 80 °C, Reinheit 95 % (GC-Analyse).

Beispiel 11:
10 g kristallines trans-Cypermethrin (das 52 % 1RtransS und 1StransR Isomere und 47 % 1RtransR und 1StransS Isomere enthält) werden bei 50 bis 60 °C in 100 ml Petrolether gelöst. Zu der Lösung werden 0,02 g tertiäres 2,6-Dibutyl-4-methylphenol gegeben. Nach dem Filtrieren wird das Filtrat bei 30 °C mit Impfkristallen, die aus einem 1:1-Gemisch der Ib-Isomere bestehen, geimpft. Die Auskristallisation erfolgt, wie oben beschrieben. Dadurch werden 3,8 g schneeweißes kristallines Isomer-Paar Ib (1:1) gewonnen, Schmelzpunkt 77 bis 79 °C, Reinheit 93 %. Bei Rekristallisation aus Petrolether steigt der Schmelzpunkt auf 80,5 °C. Die Kristallisations-Mutterlauge wird in einem gesonderten Schritt epimerisiert.

Beispiel 12:
10 g kristallines trans-Cypermethrin (das 45 % 1RtransS und 1StransR Isomere und 53 % 1RtransR und 1StransS Isomere enthält) werden in 75 ml Isopropanol bei 50 bis 60 °C gelöst. Die Lösung wird in einer Beispiel 11 analogen Weise behandelt. Dadurch werden 3,6 g schneeweißes kristallines Isomer-Paar Ib gewonnen. Aufgrund der Gaschromatographie-Analyse beträgt die Reinheit des 1:1 Gemischs 94 %. Schmelzpunkt 80 °C. Weitere Rekristallisation wird nach der Beschreibung in Beispiel 2 ausgeführt. Dadurch wird ein Produkt mit einem über 99 % liegenden Wirkstoffgehalt gewonnen. Die Kristallisations-Mutterlauge wird in einem gesonderten Schritt epimerisiert.

Beispiel 13:
In eine mit einem Rührwerk ausgestattete Vorrichtung wird die nach Beispiel 11 gewonnene Mutterlauge (eine mit Isomer Id angereicherte Lösung) eingefüllt und 1 g basisches Ionenaustauschharz Dowex Typ 2 × 4-Maschen (Serva) wird zugegeben. Die heterogene Suspension wird 12 Stunden lang bei 40 °C gerührt, filtriert, zweimal mit jeweils 2 ml Isopropanol gewaschen. Gemäß der Gaschromatographie enthält die Lösung 41 % Ib-Isomer-Paar und 46 % Id-Isomer. Die Lösung wird eingedämpft und nach der Beschreibung in Beispiel 1 auskristallisiert.

Beispiel 14:
Die Verfahrensweise von Beispiel 13 wird wiederholt, nur wird Petrolether Lösungsmittel verwendet. Gemäß der Gaschromatographie-Analyse enthält die Lösung 39 % Ib-Isomer und 56 % der 1RtransR und 1StransS Isomere.

Beispiel 15:
10 g farbloses öliges Cypermethrin (das 30 % Ib, 31 % Id, 18 % Ia und 21 % Ic enthält) werden mit Impfkristallen eines 1:1-Gemischs der Ib-Isomere geimpft und eine Woche lang bei 7 °C zum Auskristallisieren stehen gelassen. Das gewonnene viskose kristalline Öl wird auf −15 °C gekühlt, in 10 ml eines 1:1-Gemischs von Isopropanol und Diisopropylether suspendiert, auf −15 °C abgekühlt und kalt filtriert. Die auf diese Weise gewonnenen Kristalle werden mit 5 ml eiskaltem Isopropanol gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Dadurch werden 2 g weißes kristallines Produkt Ib gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 80 °C, Reinheit 96 % (CG). Nach Rekristallisation aus 13 ml Hexan werden 2,25 g schneeweißes kristallines Produkt gewonnen, Schmelzpunkt 80 bis 81 °C, Wirkstoffgehalt 99 %.

Beispiel 16:
10 g Cypermethrin (das 30 % Ib, 31 % Id, 18 % Ia und 21 % Ic enthält) werden in 100 ml warmen Isopropanol gelöst, worauf 0,02 g tertiäres 2,5-Dibutyl-4-methylphenol zugegeben werden. Die Lösung wird mit 0,2 g Holzkohle geklärt, warm filtriert und das Filtrat bei 30 °C mit einem aus einem 1:1-Gemisch der Ob-Isomere bestehenden Impfkristall geimpft. Das Gemisch wird 24 Stunden lang bei 10 °C, 48 Stunden lang bei 0 °C und schließlich 24 Stunden lang bei −5 °C zum Auskristallisieren stehen gelassen (die Auskristallisation soll so erfolgen, daß die Abtrennung eines öligen Produktes vermieden wird). Die Kristalle werden kalt filtriert, mit Isopropanol gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Dadurch werden 2,6 g schneeweißes kristallines Ib Isomer-Paar (1:) gewonnen, Schmelzpunkt 78 bis 80 °C, Reinheit 95 %. Nach Rekristallisation aus Hexan werden 2,3 g eines schneeweißen kristallinen Produktes gewonnen Schmelzpunkt 80 bis 81 °C, Wirkstoffgehalt 99 %.

Formulierungsbeispiele

Beispiel 17:
Emulgierbare Konzentrate (EC) werden durch Vermischen der folgenden Bestandteile hergestellt:

10EC

Bestandteil	Menge kg/kg
Isomer-Paar Ib	0,105
Cyclohexanol	0,290
Atlox 3386 B	0,020
Atlox 3400 B	0,045
Geruchloses Mineralöl	0,540

5 EC

Bestandteil	Menge, kg/kg
Isomer-Paar Ib	0,050
Cyclohexanol	0,290
Atlox 3386 B	0,020
Atlox 3400 B	0,045
Farbloses Mineralöl	0,595

In einer Dosis von 20g Wirkstoff je Hektar ergibt die Zusammensetzung 5EC den gleichen Schutz gegenüber Kartoffelkäfern wie ein Präparat ähnlicher Zusammensetzung, das aber das Isomer Ia enthält (Alphametrin-Zusammensetzung).

Beispiel 18:
Eine Lösung von 1,5g Isomer-Paar Ib und 1,5g Fettalkoholpolyglycolether wird in einer Pulverhomogenisiervorrichtung mit 30g synthetischer Kieselsäure (Wessalon, S.). 60g Talkum (*p*H-Wert 7,1), 5g Saccharose und 3,35g Dodecylbenzensulfonsäure homogenisiert. Auf diese Weise wird ein sehr fließfähiges Pulver gewonnen.

Beispiel 19:
20 g von Isomer-Paar Ib werden mit 2g Ethanol verdünnt. Die Lösung wird in einer Pulverhomogenisiervorrichtung mit 5g Calciumlignosulfonat, 5g Nonylphenylpolyglycolether (EC = 20) und 70g Calciumcarbonat vermischt. Das auf diese Weise gewonnene Produkt wird in einer Mühle, Typ Alpine 100, gemahlen. Gemäß CIPAC beträgt die Flotierbarkeit 81%, Netzzeit = 18 Sekunden.

Biologische Beispiele

Beispiel 20:
Die vergleichenden Aktivitätstests der Enantiomer-Paare Ia und Ib bei Speisebohnenkäfer (Acanthoscelides obtectus), amerikanischem Reismehlkäfer (Tribolium confusum) und Schaffliege (?) (Lucilis sericata) zeigen, daß das Enantiomer-Paar Ib aktiver als das Enantiomer-Paar Ia ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Art	Enantiomer-Paar	0,02	0,07	Dosis (mg/Blatt), 0,22 Sterblichkeit %	0,67	2,0	6,0
A. obtectus	Ia	10	37	63	100	100	100
Imago	Ib	32	55	87	100	100	100
T. corfusum	Ia	0	18	51	100	100	100
Imago	Ib	14	73	100	100	100	100
L. sericata	Ia	0	30	29	57	60	65
Imago	Ib	22	55	70	75	100	100

Der Test wird wie folgt ausgeführt:
Die Stereoisomere werden in einem 1:2-Gemisch von Mineralöl und Aceton gelöst, und Filterpapierblätter (Whatman Nr. 1, Durchmesser 9cm) werden mit der entsprechenden Dosierungsmenge der Lösung des Wirkstoffes imprägniert. Das Aceton kann verdunsten, und die Insekten werden auf in Petrischalen gelegten Filterpapierblättern beobachtet. Für jede Dosis werden drei Parallelversuche vorgenommen, und 15 Tiere werden in jede Petrischale gegeben. Die Sterblichkeitsrate wird nach 24 Stunden bestimmt. Die korrigierten Daten der prozentualen Sterblichkeit werden mit Hilfe der Abbot-Formel berechnet.

Beispiel 21:
In Tabelle 2 wird der Synergismus zwischen den Stereoisomeren des Enantiomer-Paares Ib bewiesen. Der Test wird mit T. confusum vorgenommen, und die folgenden Ergebnisse werden mit Hilfe der Kontaktmethode bei verschiedenen Wirkstoffdosismengen erzielt.

Tabelle 2

Dosis (mg/Blatt)	0,11	0,33	1,00	3,00
		Sterblichkeit %		
1StransR Ii	0	0	71	90
1RtransS Ig	80	94	100	100
Ib Enantiomer-Paar	90	100	100	100

Der Test wird nach der in Beispiel 20 beschriebenen Methode ausgeführt.

Beispiel 22:

In Tabelle 3 sind die LD_{50}-Werte der Ig- und Ii-Isomere und die des Ib Isomer-Paares angegeben. Die Daten wurden oberflächlich gemessen.

Tabelle 3

Cypermethrin Stereoisomere	LD_{50} (ng/Insekt) T. confusum			LD_{50} (ng/Insekt) Musca domestica		
	gemessen	erwartet	Synerg.-Faktor	gemessen	erwartet	Synerg.-Faktor
Ig 1RtransS	73,6	—	—	13,4	—	—
Ii StransR	1 291,8	—	—	141,9	—	—
Ib	51,9	139,3	2,68	12,8	24,5	1,92

Die obigen Daten beweisen den Synergismus zwischen des trans-Isomeren bei beiden Spezies.
Die Tests wurden wie folgt ausgeführt:

a) Musca domestica
Die Wirkstoffe werden in 2-Ethoxyethanol (Cellosolve) gelöst und 0,3 µl Tröpfchen der Lösungen werden auf die Rückenoberhaut von 3 bis 5 Tage alten weiblichen Stubenfliegen aufgebracht. 10 Tiere werden verwendet, und 2 Parallelversuche werden für jede Dosis ausgeführt. Die Tests werden für 5 Dosismengen zwischen Aktivitätsgrenzen von 0% und 100% vorgenommen. Nach der Behandlung werden die Fliegen in Glasphiolen gegeben. Die Sterblichkeit wird nach 24 Stunden ermittelt. Die Daten werden auf $10 g_{10}$-Dosismenge und Probit-Sterblichkeit transformiert. LD_{50} und Konfidenz-Interval!-Werte werden durch lineare Regressionsanalyse der 10g-Probit-Daten berechnet. Die erwarteten Werte, die für die Berechnung von Synergismus erforderlich sind, werden mit Hilfe des harmonischen Durchschnitts erhalten. Der synergistische Faktor ist der Quotient der erwarteten und gemessenen Werte.

b) T. confusum
Die Wirkstoffe werden in 2-Ethoxyethanol gelöst und 3µl-Tröpfchen der Lösungen werden auf die Abdominalseite von 1 bis 2 Wochen alten Imagos aufgebracht. Die Behandlung wird in 2 Parallelversuchen ausgeführt und 20 Tiere werden für jede Dosis durch Anwendung von 5 Dosismengen im Bereich zwischen den Aktivitätsgrenzen von 0% und 100% verwendet. Die Beurteilung und Bestimmung von LD_{50}-Werten und synergistischen Faktoren werden nach der Beschreibung in Beispiel 21 ausgeführt.

Beispiel 23:
Restkontakttest mit erwachsenen Tieren von Aphidinus matricariae

Erwachsene Tiere von A. matricarias werden Rückständen der Wirkstoffe, die frisch auf Käfige bildende Glasplatten aufgebrac. t werden, ausgesetzt und die überlebenden Tiere werden gezählt.

Behandlungen: Testprodukt(e) und Kontrolle, mit Wasser behandelt.
Wiederholungen: mindestens 3. Tropfengröße (netto): 1 Käfig.
Es werden Parasiten mit einem bekannten Alter von 24 Stunden verwendet.
Die Produkte werden in Konzentrationen von 5 bis 1 ppm auf jede der Glasplatten aufgebracht.
10 weibliche A. Marticariae werden in jeden Käfig gesetzt und mit Honig als Futter versorgt. Die Anzahl der überlebenden weiblichen Tiere wird nach 1½ und 24 Stunden in unabhängigen Versuchen bestimmt. Die Gesamtzahl der Überlebenden wird für jeden Käfig berechnet.
Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

	Konzentration			
	5 ppm			1 ppm
	0	1	5	24 Stunden
	Sterblichkeit %			
Ia	100	100	100	96
Ib	100	0	75	88
Kontrolle		0	0	1,5

Beispiel 24:
Direktkontakttest mit Puppen von A. matricariae
Vollentwickelte Puppen von A. matricariae auf Paprikablättern in Petrischalen werden direkt mit Wirkstoffen besprüht.
Es werden Paprikablätter zwei oder drei Tage vor dem Auflaufen mit parasitierenden Puppen verwendet. Die Blätter werden auf Filterpapier in eine Plaste-Petrischale gelegt. Das Filterpapier wird angefeuchtet.
Behandlungsanwendung: siehe Beispiel 23.
Blattstückchen werden nach der Behandlung auf den Boden von sauberen Petrischalen gegeben.
Die Schalen werden in einer Klimakammer bei einer Temperatur von 20 °C, einer relativen Feuchte von 70% und einem

Hell-Dunkel-Zyklus von 16 bis 8h aufbewahrt. Überlebende Puppen schlüpfen nach 2 bis 3 Tagen. Die Anzahl der geschlüpften und toten Puppen wird gezählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 enthalten.

Tabelle 5

	Konzentration (ppm)			
	30	10	5	1
	Sterblichkeit %			
Ib	61,0	0	0	0
Deltametrin	75,0	33,0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0

Beispiel 25:
Die Wirkstoffe werden in 2-Ethoxyethanol gelöst und 0,3µl-Tröpfchen der Lösungen werden auf den Abdominalbereich von Kartoffelkäfer (Leptinotarsa decemlinenta) Imagos aufgebracht. Die Behandlungen werden in zwei Parallelversuchen durchgeführt und 10 Insekten werden für jede Dosis verwendet. Nach der Behandlung werden die Insekten in Petrischalen gesetzt und die Sterblichkeit wird nach 48 Stunden bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 enthalten.

Tabelle 6

Cypermethrin	Dosis (µg/Insekt)			
	0,05	0,10	0,20	0,40
	Sterblichkeit nach 24 Stunden %			
Ib	0	25	75	85
Cypermethrin	0	20	45	75

Beispiel 26:
T. confusum (amerikanischer Reismehlkäfer) Imagos werden nach Beispiel 20 behandelt und die prozentuale Sterblichkeit wird nach 24 Stunden bestimmt. Die Dosis von Piperonylbutoxid (anschließend als „PBO"; bezeichnet) beträgt 0,5 mg/Schale. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 enthalten. Man kann feststellen, daß das Enantiomer-Paar Ib in einem höheren Grade synergistisch sein kann als das Isomer-Paar Ia.

Tabelle 7

Wirkstoff	Dosis (mg/Schale)				
	0,4	0,2	0,1	0,05	0,025
	Sterblichkeit nach 24 Stunden %				
Ia	96	53	12	0	0
Ia + PBO	100	58	16	0	0
Ib	100	85	51	10	0
Ib + PBO	100	91	68	39	9

Die Wirkstoffe werden in 2-Ethoxyethanol gelöst, und die Lösungen werden in Form von 0,2-µl-Tröpfchen auf den Rücken vom Weißen Bärenspinner (Hyphantria cunea) im L_7-L_8-Larvenstadium aufgebracht. Die behandelten Spinner werden auf Erdbeerblätter in Petrischalen gesetzt. Der Test wird unter Anwendung von 5 Dosismengen bei 2 Parallelversuchen und 10 Insekten für jede Dosis vorgenommen. Die getöteten Tiere werden nach 24 Stunden gezählt, und die prozentuale Sterblichkeitsrate wird berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8

Cypermethrin Stereoisomere	Dosis (µg/Larve)				
	0,023	0,047	0,094	0,188	0,375
	Sterblichkeit nach 24 Stunden %				
Ib	10	15	30	70	80
Cypermethrin	0	0	25	50	75

Beispiel 28:
Von einer 5EC Formulierung nach Beispiel 17 werden 50-, 100-, 200-, 400-, 800- und 1600fach verdünnte Emulsionen durch Verdünnen mit Wasser hergestellt. 0,5 ml der Emulsionen werden auf Glasplatten aufgespritzt, worauf nach dem Trocknen 10 Kartoffelkäfer (L. decemlineata) Imagos auf jede Glasplatte gesetzt und die Insekten zugedeckt werden. Die Tests werden mit 6 Dosismengen in drei Parallelversuchen für jede Dosis durchgeführt. Die getöteten Insekten werden nach 48 Stunden gezählt und die prozentuale Sterblichkeitsrate wird berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zu finden.

Tabelle 9

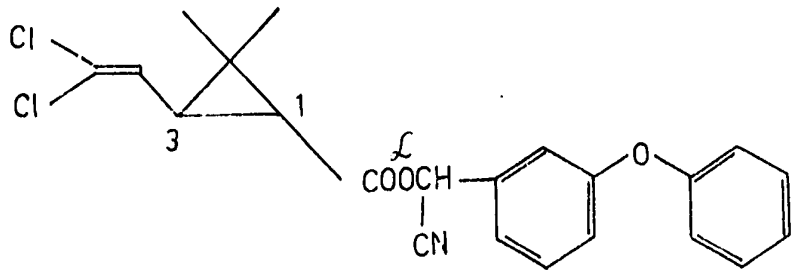
5 EC formulation	Verdünnung 1 600x	800x	400x	200x	100x	50x
	Sterblichkeit %					
Cypermethrin	0	17	33	50	67	83
Ib	0	13	37	57	87	100

Beispiel 29:
Die insektizide Wirkung wird an Speisebohnenkäfer (Acanthoscelides abtectus) Imagos geprüft. Die getöteten Insekten werden nach 24 Stunden gezählt und die prozentuale Sterblichkeitsrate wird berechnet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10

5 EC formulation	Verdünnung 1 600x	800x	400x	200x	100x	50x
	Sterblichkeit %					
Cypermethrin	0	3	10	20	43	60
Ib	3	10	20	37	53	67

264913



(I)