



(12) Ausschließungspatent

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

(11) DD 295 520 A5

5(51) A 01 N 37/44
A 01 N 47/24
A 01 N 43/12

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 01 N / 297 287 8

(22) 09. 12. 86

(44) 07. 11. 91

(71) siehe (73)

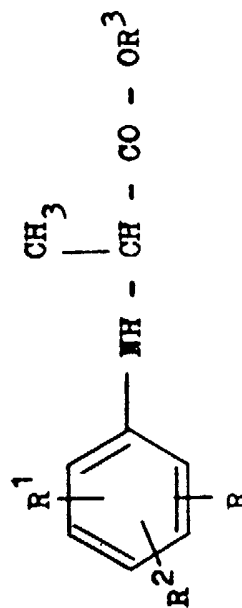
(72) Weber, Bernd, Dr. Dipl.-Biol.; Strumpf, Thomas, Dr. Dipl.-Chem.; Otto, Dieter, Prof. Dr. sc. Dipl.-Biol.; Lyr, Horst, Prof. Dr. sc. Dipl.-Biol., DE

(73) Biologische Zentralanstalt Berlin, Stahnsdorfer Damm 81, O - 1532 Kleinmachnow, DE

(54) Schädlingsbekämpfungsmittel

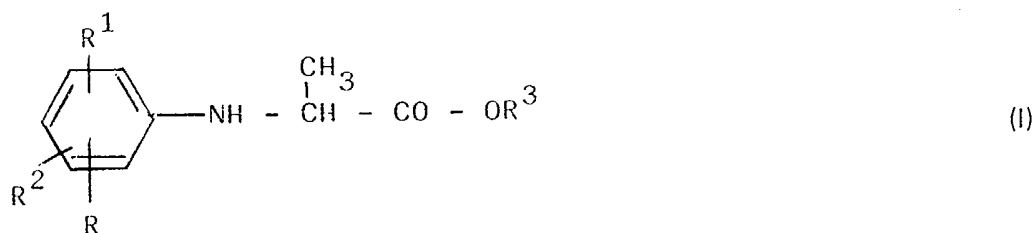
(55) Schädlingsbekämpfungsmittel; Resistenz;
Schaderregerpopulation; Landwirtschaft; Forstwirtschaft;
Gartenbau; Vorratsschutz; Hilfs- und Trägerstoffe;
Aminosulphenyl-Derivat; Benzofuran-carbamate;
N-Phenyl-alaninester

(57) Die Erfindung betrifft Schädlingsbekämpfungsmittel,
die zugleich bestehende Resistenz in
Schaderregerpopulationen zu brechen vermögen, sowie
deren Anwendung in der Land- und Forstwirtschaft, im
Gartenbau und im Vorratsschutz. Erfindungsgemäß werden
Schädlingsbekämpfungsmittel verwendet, die neben
üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als aktive Bestandteile
a) ein bekanntes insektizides Aminosulphenyl-Derivat von
Benzofuran-carbamaten und
b) einen N-Phenyl-alaninester der allgemeinen Formel I
enthalten. R bis R³ entsprechen den in der
Erfindungsbeschreibung angegebenen Substituenten.
Formel I



Erfindungsansprüche:

- Schädlingsbekämpfungsmittel, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als aktive Bestandteile
 - ein bekanntes insektizides Aminosulfenyl-Derivat von Benzofuran-carbamaten und
 - einen N-Phenyl-alaninester der Formel I:



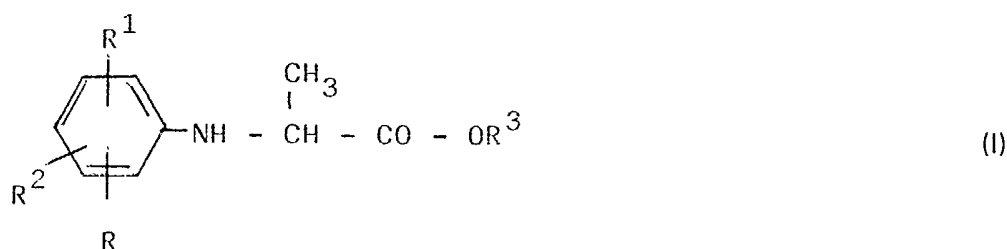
in welcher

R, R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₄- Alkyl, Halogen oder C₁₋₄-Alkoxy bedeuten, und

R³ für C₁₋₁₂- und/verzweigtes Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₂₋₄-Haloalkyl, C₃₋₆-Alkoxyalkyl, C₄₋₆-Dialkylaminoalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht,

enthalten.

- Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als Insektizid (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran-7-yloxy-N-methylcarbamoyl)-N'-(di-n-butylamino)-sulfid (Carbonsulfan) oder (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran-7-yloxy-N-methylcarbamoyl)-(n-butoxy-N'-methylcarbamoyl)-sulfid (Furathiocarb) oder (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran-7-yloxy-N-methylcarbamoyl)-N-(N-methylethyl-N-ethoxycarbonyl-ethylamino)-sulfid (Aminofuracarb) enthalten.
- Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als Synergisten einen N-Phenyl-alaninester der Formel I



worin R, R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, enthalten.

- Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als aktive Bestandteile ein Aminosulfenyl-Derivat von Benzofuran-carbamaten und eine N-Phenyl-alaninester in einem Verhältnis von 5:1 bis 1:10 Gew.-Teilen enthalten.
- Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie zur Bekämpfung von tierischen Schaderregern in Feldbeständen landwirtschaftlicher Nutzpflanzen sowie zum Schutz von Ernteprodukten verwendet werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Schädlingsbekämpfungsmittel, die als aktive Bestandteile ein bekanntes insektizides Aminosulfenyl-Derivat von Benzofuran-carbamaten und einen N-Phenyl-alaninester enthalten sowie deren Anwendung in der Land- und Forstwirtschaft, im Vorratsschutz, im Haushalt sowie im Hygienesektor.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aminosulfenyl-Derivate von Benzofuran-carbamaten sind Wirkstoff mit insektizider, akarizider und nematizider Wirkung, die sich durch teilweise hohe Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Schadorganismen und systemischer Wirkungsweise auszeichnen. Sie besitzen jedoch den Nachteil, daß ihr Einsatz aus Kostengründen begrenzt ist.

Ferner sind aus der Literatur einige N-Phenyl-alaninester bekannt geworden, die als Zwischenprodukte bei der Synthese von DL-N-Aryl-N-acyl-alaninester Verwendung finden (z. B. CH 609964; GB 1 164 160).

In der Literatur findet sich hingegen bisher kein Hinweis, daß Kombinationen von Aminosulfenyl-carbamat- und Phenyl-alaninestern einen mehr als additiven insektiziden Effekt in Schaderregerpopulationen ergeben und zugleich eine durch Insektizideinsatz hervorgerufene Resistenz oder Kreuzresistenz brechen können.

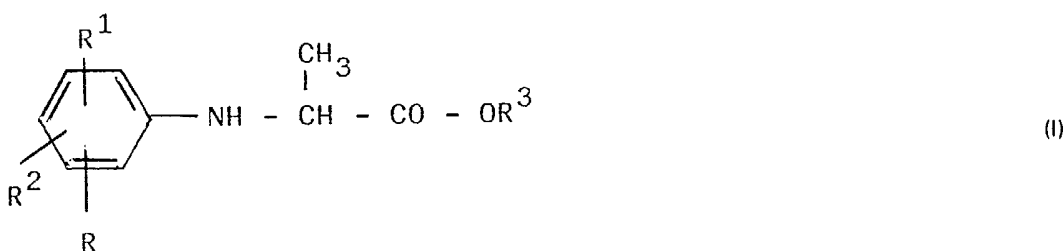
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Entwicklung von neuen Schädlingbekämpfungsmitteln mit verbesserter Wirksamkeit, die zugleich eine durch Insektizideinsatz hervorgerufene Resistenz oder Kreuzresistenz in Schaderregerpopulationen brechen können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Schädlingbekämpfungsmittel zu entwickeln, die durch Senkung des Wirkstoffaufwandes bekannter Pestizide deren wirtschaftliche Effektivität bei gleichzeitiger Verringerung ihrer Warmblüttoxizität erhöhen und zugleich bestehende Resistenz in Schaderregerpopulationen zu brechen vermögen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß Schädlingbekämpfungsmittel, welche als aktive Bestandteile

- a) ein bekanntes insektizides Aminosulfenyl-Derivat von Benzofuran-carbamat, wie
 (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran-7-yloxy-N-methyl-carbamoyl)-(N'-di-n-butylamino)-sulfid (Carbosulfan)
 oder
 (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran-7-yloxy-N-methyl-carbamoyl)-(n-butoxy-N'-methylcarbamoyl)-sulfid (Furathiocarb)
 oder
 (2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran-7-yloxy-N-methyl-carbamoyl)-N-(N-methylethyl-N-ethoxycarbonylethylamino)-sulfid (Aminofuracarb)
 und
 b) einen N-Phenyl-alaninester der allgemeinen Formel I:



in welcher

R, R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Halogen oder C₁₋₄-Alkoxy bedeuten, und

R³ für C₁₋₁₂ unverzweigtes Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Alkenyl, C₂₋₄-Haloalkyl, C₃₋₆-Alkoxyalkyl, C₄₋₆-Dialkylammioalkyl, ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenethyl steht,

enthalten, und die einen mehr als additiven pestiziden Effekt gegenüber tierischen Schaderregern entwickeln, und zugleich bestehende Resistenz oder Kreuzresistenz in Schaderregerpopulationen zu brechen vermögen, verwendet werden.

Es sollte bemerkt werden, daß optische Isomere sowie alle Arten von geometrischen Isomeren von Aminosulfenyl-Derivaten von Benzofuran-carbamat und Acylanilinen ebenso in dieser Erfindung eingeschlossen sind wie Racemate und Gemische von Isomeren von einem oder mehreren Aminosulfenyl-Derivaten und Benzofuran-carbamat und Acylanilinen.

Die Darstellung von Aminosulfenyl-Derivaten von Benzofuran-carbamat (z. B. DE 2,433,680; DE 2,812,622; C. E. Hatch, J. org. Chem. 43, 3953-7 [1978]) ist aus der Literatur bekannt. Einige der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind als Zwischenprodukte bei der Synthese von DL-N-Aryl-N-acyl-alaninestern bekannt geworden und lassen sich nach bekannten Verfahren, z. B. durch Reaktion von un/substituierten Anilinen mit α-Halogen-carbonsäureestern (z. B. CH 609964) oder durch Veresterung von un/substituierten N-Phenylalaninen (z. B. GB 1,164,160) darstellen.

Die N-Phenyl-alaninester der allgemeinen Formel I, besitzen selbst keine oder nur sehr geringfügige insektizide, akarizide oder nematizide Aktivität, wirken jedoch als Synergisten indem sie die insektizide/akarizide/nematizide Wirkung von Aminosulfenyl-Derivaten von Benzofuran-carbamat steigern.

Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingbekämpfungsmittel vermögen zugleich bestehende Resistenz in Schaderregerpopulationen, insbesondere bei Dipteren, z. B. *Musca domestica*, zu brechen. Das ist als überraschend zu bezeichnen, daß Vorhersagen über die Eignung dieser Verbindung als Resistenzbrecher auf der Grundlage biochemischer Erkenntnisse gegenwärtig noch nicht möglich sind.

Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingbekämpfungsmittel stellen eine wertvolle Bereicherung der Technik dar, da sich mit ihnen Möglichkeiten zur Senkung des Wirkstoffaufwandes und damit Möglichkeiten zur Erschließung neuer Einsatzgebiete bei der Bekämpfung normal empfindlicher Stämme diverser Schaderregerarten sowie Möglichkeiten zur Brechung vorhandener Resistenz in Schaderregerpopulationen ergeben.

Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingbekämpfungsmittel können die üblichen Hilfs-, Verdünnungs-, Modifizierungs- oder Konditionierungsmittel der Schädlingbekämpfung zur Schaffung von Präparaten in Form von Lösungen, Emulsionen, Dispersionen, Pulvern, Stäuben, Granulaten usw. umfassen. Die Menge an aktivem Bestandteil in den erfindungsgemäßen Präparaten variiert in Abhängigkeit von der Aufbringungsweise des Präparates und liegt gewöhnlich zwischen etwa 0,5 bis 95 %

Ma.-% des gesamten Präparates. Gewöhnlich liegt die Menge an aktivem Bestandteil unter 20%. Die hier verwendete Bezeichnung „aktiver Bestandteil“ bedeutet mindestens einen N-Phenyl-alaninester und Kombinationen derselben und mindestens ein Aminosulfonyl-Derivat von Benzofuran-carbamaten und Kombinationen derselben.

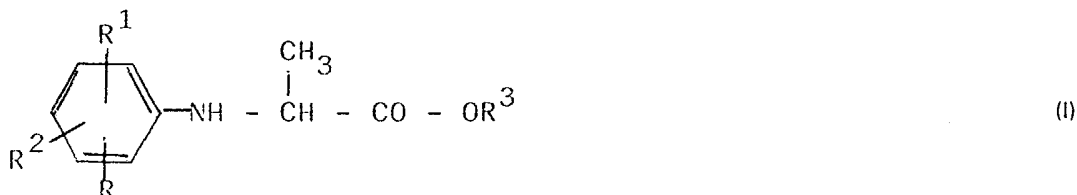
Das Verhältnis von Synergist (N-Phenyl-alaninester) zu Insektizid scheint nicht entscheidend zu sein. Gewöhnlich sind die beiden Hauptkomponenten, d.h. Synergist und Insektizid, im Präparat in einem Verhältnis von etwa 1:5 bis 10:1 Gew.-Teilen N-Phenyl-alaninester zu Insektizid anwesend, wobei sich „Insektizid“ auf ein Aminosulfonyl-Derivat von Benzofuran-carbamaten und Kombinationen derselben bezieht.

Die neuen Schädlingsbekämpfungsmittel können erfindungsgemäß beispielsweise als Spritzpulver, als Mikrokapsel, als Staub, als Granulat, als Lösung, als emulgierbares Konzentrat, als Emulsion, als Suspensionskonzentrat oder als Aerosol formuliert werden. Sie können definierte „Release“-Eigenschaften besitzen und können auch als Köder verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingsbekämpfungsmittel können auch mehrere Bestandteile enthalten, z.B. eine oder mehrere Verbindungen mit pestiziden, insbesondere herbiziden oder fungiziden Eigenschaften, oder Attraktanten, z.B. Pheromone oder Nahrungsbestandteile zur Verwendung als Köder oder für Formulierungen für Insektenfallen.

Die Erfindung schließt auch eine Methode zur Bekämpfung von Schädlingen ein, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß der Erfindung gegen Schaderreger in Feldbeständen landwirtschaftlicher Nutzpflanzen zum Schutz von Ernteprodukten und in Tierhaltungsanlagen sowie in Sanitäreinrichtungen appliziert werden.

Als bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I seien genannt:



Lfd. Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	kp/°C/	Fp/°C/
17	-H	-H	-H	-CH ₃	132/6	40-41
18	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	124/5	
19	-H	-H	-H	-C ₃ H ₇ (n)	124-125/1,2	45
20	-H	-H	-H	-C ₃ H ₇ (i)	150-152/3,6	37-38
21	-H	-H	-H	-C ₄ H ₉ (m)	114/0,2	
22	-H	-H	-H	-C ₄ H ₉ (i)	140/2	
23	-H	-H	-H	-C ₆ H ₁₃ (n)	153-154/3	
24	-H	-H	-H	-C ₈ H ₁₇ (n)	147-148/1,5	
25	-H	-H	-H	-C ₁₂ H ₂₅ (n)	216-217/2	
26	-H	-H	-H	-C ₅ H ₉ (c)	149-151/3	
27	-H	-H	-H	-C ₆ H ₁₁ (c)	144-145/2,5	
28	-H	-H	-H	-CH ₂ -CH=CH ₂	109,5-110/1	
29	-H	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -Cl	156/2	
30	-H	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -COOH ₃	169-171/4	
31	-H	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H ₅	153-155/2	
32	-H	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	175/4	
33	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	135/0,1	
34	-H	-H	-H	-CH ₂ -C ₆ H ₅		64,5-66
35	-H	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	160-162/0,03	42-43
36	-H	-H	-H	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	181-183/1	44-45
37	2-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	132/5	
38	-H	-H	3-CH ₃	-CH ₃	124-125/2	
39	-H	-H	4-CH ₃	-CH ₃	124-125/3	47-48
40	2-Cl	-H	-H	-CH ₃	111-112/1	
41	-H	-H	3-Cl	-CH ₃	114-115/1,2	25-26
42	-H	-H	4-Cl	-CH ₃	145-146/4,8	36-37
43	2-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	133-134/2	
44	-H	-H	3-OCH ₃	-CH ₃	147-148/4,5	
45	-H	-H	4-OCH ₃	-CH ₃	143/3,5	
46	2-CH ₃	-H	3-CH ₃	-CH ₃	118-120/1,5	
47	2-CH ₃	-H	4-CH ₃	-CH ₃	108-109/0,2	
48	2-CH ₃	5-CH ₃	-H	-CH ₃	112-113,5/2	
49	2-CH ₃	6-CH ₃	-H	-CH ₃	108/2	
50	3-CH ₃	-H	4-CH ₃	-CH ₃	140/4,5	
51	3-CH ₃	5-CH ₃	-H	-CH ₃	126/0,6	
52	2-Cl	-H	3-Cl	-CH ₃	150-151/3,6	
53	2-Cl	-H	4-Cl	-CH ₃	147-148/5,8	
54	2-Cl	5-Cl	-H	-CH ₃	129-130/1,5	
55	2-Cl	6-Cl	-H	-CH ₃	120/0,7	
56	3-Cl	-H	4-Cl	-CH ₃	152/1,8	42,5-43
57	3-Cl	5-Cl	-H	-CH ₃	137-138/1	

Lfd. Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	kp/°C/	Fp/°C/
58	2-CH ₃	-H	3-Cl	-CH ₃	170/2,8	
59	2-CH ₃	-H	4-Cl	-CH ₃	193/4,5	
60	2-CH ₃	5-Cl	-H	-CH ₃	138-140/2,5	63,5-65
61	3-Cl	-H	4-CH ₃	-CH ₃	160/3	
62	2-C ₂ H ₅	6-CH ₃	-H	-CH ₃	107-108/2	
63	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	-H	-CH ₃	100/1,8	
64	2-CH ₃	6-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₃	137/3,5	
65	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-CH ₃	135/0,1	
66	2-C ₃ H ₇ i	6-C ₃ H ₇ i	-H	-CH ₃	121/1,4	

Der Nachweis der insektiziden synergistischen Wirkung der erfindungsgemäßen Schädlingsbekämpfungsmittel erfolgte an Laborstämmen von *Musca domestica* L. Als Applikationsverfahren wurde die von der „FAO-working party of Experts on Resistance of Pests to pesticides“ (FAO, 1969) und der WHO (1963, 1970) zur Überwachung des Resistenzgeschehens bei tierischen Schaderregern empfohlene topikale Applikationsmethode verwendet.

Die Prüfung auf mögliche Eigentoxizität der N-Phenyl-alaninester erfolgte durch parallel zum Testgemische laufende Kontrollkonzentration dieser Verbindungen.

Die im Test ermittelten Mortalitätswerte wurden nach Abbott (1925) (vgl. auch FAO 1969, WHO 1970) nach folgender Beziehung korrigiert:

$$\text{Korr. Mortalität (\%)} = \frac{\% \text{ Testmort.} - \% \text{ Kontrollmort.}}{100 \% \text{ Kontrollmortalität \%}} \times 100$$

Die statistische Sicherung der Meßergebnisse erfolgte auf der Grundlage des bei E. Weber (Grundriß der biologischen Statistik, Stuttgart, 1972) beschriebenen κ^2 -Testes mittels der Vierfeldertafel. Die Signifikanz (κ^2) wird nach Formel

$$\kappa^2 = \frac{(|a \cdot b - b \cdot c| - 1/2n)^2}{(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)}$$

berechnet. Siehe auch L. Cavalli-Sforza, Biometrie, Jena 1972, S. 57 ff.

Hierbei bedeuten a, b, c, d und n die absoluten Häufigkeiten der 2 × 2-Tafel.

Synergismus liegt danach mit 1%iger oder 5%iger Irrtumswahrscheinlichkeit vor, wenn da errechnete κ^2 größer als ein jeweils für diese Irrtumswahrscheinlichkeiten tabellierter Wert und der Mortalitätswert des Gemisches größer als der des Insektizides ist. Das nachfolgende Beispiel erläutert die Erfindung näher, soll jedoch ihren Umfang in keiner Weise beschränken.

Anwendungsbeispiel

Es werden CO₂-anästherisierte weibliche Fliegen mittels einer Mikrodosiereinrichtung (Mikrodosiereinrichtung der Fa. Instrumentation Specialities & Co., Lincoln, Nebraska, USA) mit jeweils 1 µl der entsprechend dosierten Testsubstanz behandelt. Die acetonische Lösung der Testsubstanz wird auf die Ventralseite der Fliegen appliziert und diese (jeweils 15 Tiere pro Testkonzentration) für 24 Stunden in Glasbehältern gehalten. Anschließend erfolgt die Auszählung der toten Tiere. Aus diesen Daten wird die Mortalitätsrate (%) pro Testkonzentration bestimmt und mittels des oben beschriebenen κ^2 -Testes der synergistische Effekt der pestiziden Zusammensetzung gegenüber der Wirkstoffkontrolle ermittelt.

Als Testtiere wurden Fliegen eines gegen phosphororganische Insektizide resistenten Zuchtstammes von *Musca domestica* L. verwendet (LD₅₀ für Trichloron: 200 µg/♀). Im Test wird die durchschnittliche prozentuale Mortalität der Insektizide allein und eines Gemisches mit dem jeweiligen Synergisten im Verhältnis 1:1 (bzw. 2:1 und 3:1) gemessen. In der Tabelle 2 ist neben der statistischen Bewertung (κ^2 -Test) der jeweils für das Gemisch bestimmte Faktor (W) der Wirkungssteigerung gegenüber der insektiziden Wirkung allein angegeben, der sich als Quotient aus beiden gemessenen Wirkungen errechnet.

Für die im Ausführungsbeispiel gewählten Insektizide wurden für den verwendeten Versuchstierstamm folgende Konzentrationsverhältnisse ermittelt:

Tabelle 1
LD₅₀-Werte, verwendete Dosierungen und gemessene Mortalitäten

Insektizid	LD ₅₀ -Werte (µg/♀)	Dosierung allein und im Gemisch (µg/♀)	durchschnittliche Mortalität (%)
Furathiocarb	0,95	0,6	34,5
Carbosulfan	0,90	0,6	36,0
Aminofuracarb	0,95	0,9	32,5

Im Gemisch wurden diese Wirkstoffe im Mischungsverhältnis 1:1 bzw. 1:2 (Insektizid:N-Phenyl-alaninester) eingesetzt. In der Tabelle 2 wird die jeweilige Wirkungssteigerung (W) als Quotient aus der Wirkung des Insektizides allein und der Wirkung des Gemisches dargestellt. Die jeweilige statistische Signifikanz wird für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von P₁ = 1% mit ++/ oder P₁ = 5%/+/- symbolisiert.

Tabelle 2

Gemessene Wirkungssteigerung von Aminosulphenyl-Derivaten von Benzofuran-carbamaten nach Zusatz von N-Phenyl-alaninestern der Formel I

Insektizid	Verbindung der Formel I	Wirkungs- steigerung (W)	κ^2 -Test $P_i = 1\% / ++ /$ $P_i = 5\% / + /$
Furathiocarb	23	1,70	+
Furathiocarb	62	1,75	+
Carbosulfan	23	1,85	+
Aminofuracarb	23	1,65	+