



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 524 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 01 N 57/10
A 01 N 37/44
A 01 N 57/26

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 01 N / 297 283 7

(22) 09.12.86

(44) 07.11.91

(71) siehe (73)

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

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

(54) Schädlingsbekämpfungsmittel

(55) Schädlingsbekämpfungsmittel; Resistenz;
Schaderregerpopulation; Landwirtschaft; Forstwirtschaft;
Vorratsschutz; Haushalt; Hygienesektor;
phosphororganisches Insektizid; N-Phenylalaninester

(57) Die Erfindung betrifft Schädlingsbekämpfungsmittel,
die zugleich bestehende Resistenz in

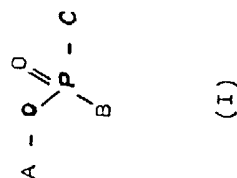
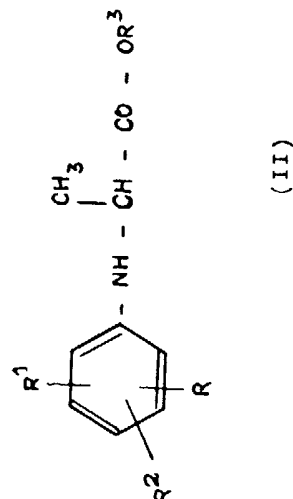
Schaderregerpopulationen zu brechen vermögen sowie
deren Anwendung in der Land- und Forstwirtschaft, im
Vorratsschutz, im Haushalt sowie im Hygienesektor.

Erfindungsgemäß werden Schädlingsbekämpfungsmittel
verwendet, die als aktive Bestandteile

a) ein phosphororganisches Insektizid der allgemeinen
Formel I und

b) einen N-Phenylalaninester der allgemeinen Formel II
enthalten. A, B, C und R bis R³ entsprechen den in der
Erfindungsbeschreibung angegebenen Substituenten.

Formeln (I) und (II)



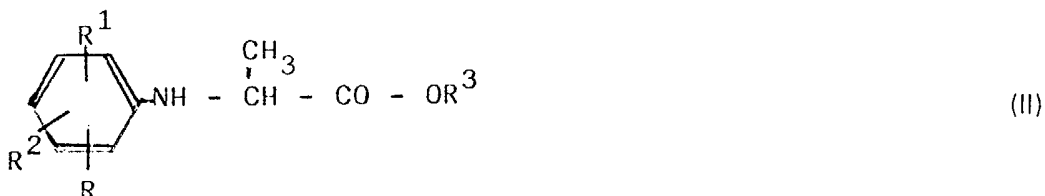
Erfindungsanspruch:

1. Schädlingsbekämpfungsmittel, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie als aktive Bestandteile
- a) ein phosphororganisches Insektizid der Formel I



in welcher

- A C₁₋₄-Alkyl bedeutet, und
 B für C₁₋₄-Alkoxy oder Thioalkoxy steht, und
 C C₂₋₄-Hydroxytrihaloalkyl, C₂₋₄-Tetrahaloalkoxy, C₂₋₄-Dihaloalkenyloxy, ein gegebenenfalls substituiertes Ardihaloalkenyloxy, C₅₋₈-Carboalkoxyalkenyloxy, C₅₋₈-Dialkylcarbamyalkenyloxy, C₅₋₈-Dialkylcarbamyhaloalkenyloxy, C₃₋₆-Alkylthioalkylmercapto, C₃₋₆-Alkylsulfoalkylmercapto, Aralkylmercapto, C₆₋₈-Alkylcarbamyalkylmercapto, C₅₋₈-Cyanoalkylcarbamyalkylmercapto, C₆₋₈-Dicarbaalkoxyallylmercapto oder Amino bedeutet, und
 b) einen N-Phenylalaninester der Formel II:



in welcher

- R, R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Halogen oder C₁₋₄-Alkoxy bedeuten, und
 R³ für C₁₋₁₂ unverzweigtes/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.
 2. Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als aktive Bestandteile Trichlorphon und einen N-Phenylalaninester der Formel II enthalten.
 3. Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als aktive Bestandteile Naled und einen N-Phenylalaninester der Formel II enthalten.
 4. Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als aktive Bestandteile Chlorfenvinphos und einen N-Phenylalaninester der Formel II enthalten.
 5. Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als aktive Bestandteile Phosphamidon und einen N-Phenylalaninester der Formel II enthalten.
 6. Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als aktive Bestandteile ein phosphororganisches Insektizid der Formel I und einen N-Phenylalaninester der Formel II in einem Verhältnis von 5:1 bis 1:10 Gew.-Teilen neben den üblichen Hilfs-, Verdünnungs-, Modifizierungs- oder Konditionierungsmittel der Schädlingsbekämpfung enthalten.
 7. Schädlingsbekämpfungsmittel gemäß Punkt 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie zur Bekämpfung von tierischen Schaderregern in Feldbeständen landwirtschaftlicher Nutzpflanzen zum Schutz von Ernteprodukten in Tierhaltungsanlagen sowie in Sanitäreinrichtungen verwendet werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Schädlingsbekämpfungsmittel, die als aktive Bestandteile ein phosphororganisches Insektizid und einen N-Phenylalaninester enthalten sowie deren Anwendung in der Land- und Forstwirtschaft, im Vorratsschutz, im Haushalt sowie im Hygienesektor.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Phosphororganische Insektizide zeichnen sich durch eine rasche Knock-down-Wirkung gegenüber in der Landwirtschaft und im Haushalt auftretenden Schadinsekten und Milben sowie durch eine teilweise hohe Warmblüttoxizität aus.

Phosphororganische Insektizide haben daher den Nachteil, daß ihre Anwendbarkeit in der Praxis, insbesondere in der Landwirtschaft und im Hygienesektor aus toxikologischen Gründen begrenzt ist. Dieser Nachteil ist von erheblicher wirtschaftlicher und toxikologischer Bedeutung, da zudem die wiederholte Anwendung kommerzieller Präparate zu deutlicher Resistenz und somit zur Notwendigkeit der Erhöhung des erforderlichen Wirkstoffaufwandes führt, um noch einen ausreichenden Bekämpfungseffekt garantieren zu können.

Aus der Literatur ist bekannt, daß es verbreitet in der Land- und Forstwirtschaft sowie im Hygienesektor zum Auftreten starker Resistenz von Schaderregern gegenüber phosphororganischen Insektiziden und Akariziden kommt. Künast et al. (Anz. Schädlingskunde Bln. Hamburg **52**, 163 [1979]) fanden u. a. bei 18 in Stallungen in Süddeutschland verbreiteten Stämmen der Stubenfliege (*Musca domestica* L.) Resistenz gegenüber einem breiten Spektrum phosphororganischer Insektizide. Weiterhin sind synergistische Mischungen von Phosphor- und Phosphorsäureester, z. B. Dichlorphos und Trichlorphos mit Piperonylbutoxid (P. V. Popav et al., Chim. shel'sk. Khoz. **13**, 33-35 [1975]) bekannt. Doch ist die Wirksamkeit dieser synergistischen Wirkstoffkombinationen insgesamt nicht befriedigend, insbesondere ergeben sich mit ihnen keine Möglichkeiten zur Brechung vorhandener Resistenz in Schaderregerpopulationen.

Ferner sind aus der Literatur einige N-Phenyl-alaninester bekanntgeworden, die als Zwischenprodukte bei der Synthese von DL-N-Aryl-N-acyl-alaninestern Verwendung finden (z. B. CH 609, 964; GB 1,164,160).

In der Literatur findet sich hingegen bisher kein Hinweis darauf, daß Kombinationen aus phosphororganischen Insektiziden und N-Phenylalaninestern einen mehr als additiven insektiziden Effekt in Schaderregerpopulationen ergeben. Weiterhin ist bisher nicht bekannt, daß derartige Kombinationen eine durch phosphororganische Insektizide hervorgerufene Resistenz brechen können.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Entwicklung von neuen Schädlingsbekämpfungsmitteln mit verbesserter Wirksamkeit, die zugleich eine durch phosphororganische Insektizide hervorgerufene Resistenz in Schaderregerpopulationen brechen können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

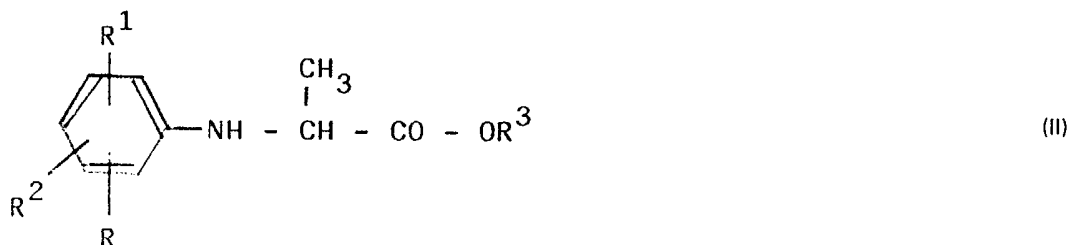
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Schädlingsbekämpfungsmittel zu entwickeln, die durch Senkung des Wirkstoffaufwandes bekannter Pestizide deren wirtschaftliche Effektivität bei gleichzeitiger Verringerung ihrer Warmblüttoxizität erhöhen und zugleich bestehende Resistenz in Schaderregerpopulationen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

a) ein phosphororganisches Insektizid der allgemeinen Formel I:



in welcher

- A C₁₋₄-Alkyl bedeutet, und
 B für C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Thioalkoxy steht, und
 C C₂₋₄ Hydroxytrihaloalkyl, C₂₋₄ Tetrahaloalkoxy, ein gegebenenfalls substituiertes Ardihaloalkenyloxy, C₅₋₈-Carboalkoxyalkenyloxy, C₅₋₈-Dialkylcarbamyloxy, C₅₋₈-Dialkylcarbamyloxyhaloalkenyloxy, C₃₋₆-Alkylthioalkylmercapto, C₃₋₆-Alkylsulfoalkylmercapto, Arylmercapto, C₃₋₆-Alkylcarbamyloxyalkylmercapto, C₅₋₈-Cyanalkylcarbamyloxyalkylmercapto, C₆₋₈-Dicarboalkoxyalkylmercapto oder Amino bedeutet, und
 b) einen N-Phenylalaninester der allgemeinen Formel II:



in welcher

- R, R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Halogen oder C₁₋₄-Alkoxy bedeuten, und
 R³ für C₁₋₁₂-un/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, und die einen mehr als additiven pestiziden Effekt gegenüber tierischen Schaderregern entwickeln und zugleich bestehende Resistenz in Schaderregerpopulationen zu brechen vermögen, verwendet werden.

Optische Isomere, cis-trans-Isomere und andere Arten von geometrischen Isomeren von Verbindungen der allgemeinen Formel I und der allgemeinen Formel II sind ebenso in dieser Erfindung eingeschlossen wie Racemate und Gemische von Isomeren von Verbindungen der Formel II.

Bei der Verbindungen der allgemeinen Formel I handelt es sich um eine Gruppe von phosphororganischen Verbindungen, die unter dem Namen „Phosphororganische Insektizide“ zusammengefaßt werden. Die Darstellung dieser Verbindungen ist Inhalt zahlreicher Schutzrechtsanmeldungen, zum Beispiel DE 1,250,425; DE 1,190,246; US 3,116,201; BE 552,284; US 3,068,268; US 2,571,989.

Einige der Verbindungen der allgemeinen Formel II sind als Zwischenprodukte bei Synthese von DL-N-Aryl-N-acyl-alanin-estern bekanntgeworden und lassen sich nach bekannten Verfahren, z. B. durch Reaktion von un/substituierten Anilinen mit α -Halogen-carbonsäureestern (z. B. CH 609,964) oder durch Veresterung von un/substituiertem N-Phenylalanin (z. B. GB 1,164,160) darstellen.

Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich nach analogen Verfahren darstellen.

Die N-Phenylalaninester der allgemeinen Formel II zeigen einen überraschenden synergistischen Effekt auf die pestizide Aktivität der phosphororganischen Insektizide der Formel I gegenüber tierischen Schaderregern verschiedener taxonomischer Stellung, insbesondere gegenüber Coleopteren, z. B. *Sitophilus granarius*, und Lepidopteren, z. B. *Agrotis segetum*. Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingsbekämpfungsmittel vermögen überraschenderweise zugleich bestehende Resistenz in Schaderregerpopulationen, insbesondere bei Dipteren, z. B. *Musca domestica*, zu brechen.

Das ist insofern von Bedeutung, da ein wesentlicher Mangel beim permanenten oder periodischen Einsatz von phosphororganischen Insektiziden in Schaderregerpopulationen die rasche populationsgenetische Akkumulation von resistenten Mutanten innerhalb des Genpools der behandelten Population ist. Diese ungewollte und unerwünschte Selektion eines Resistenzstammes führt zwangsläufig zur Notwendigkeit des Einsatzes höherer Insektizidmengen zur Dezimierung der Population, was insbesondere aufgrund der relativ hohen Warmblüttoxizität phosphororganischer Insektizide toxikologisch problematisch erscheint.

Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingsbekämpfungsmittel sind daher von beträchtlichem Nutzen auf den Gebieten der Landwirtschaft und Forstwirtschaft einschließlich des Vorratsschutzes, im Haushalt und im Hygienesektor, 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 Schädlingsbekämpfungsmittel können die üblichen Hilfs-, Verdünnungs-, Modifizierungs- oder Konditionierungsmittel der Schädlingsbekämpfung, die hier unter der Bezeichnung „geeignete Trägersubstanz“ zusammengefaßt werden, zur Schaffung von Präparaten in Form von Lösungen, Emulsionen, Dispersionen, Pulvern, Stäuben, Granulaten u. a. m. umfassen. Die geeignete Trägersubstanz kann fest oder flüssig, sie kann anorganischer oder organischer Natur und synthetischer oder natürlicher Herkunft sein. Somit können die Präparate flüssig oder fest sein.

Typische flüssige Trägersubstanzen sind Ketone, z. B. Methylcyclohexanon, aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Toluol, Xylen und Methylnaphthalen, Erdölfraktionen, z. B. Petrol-Xylen und Leichtmineralöle, chlorierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Tetra. Auch Mischungen der flüssigen Trägersubstanz sind gebräuchlich. Typische feste Trägersubstanzen umfassen natürliche oder synthetische Keramik oder Silikate, z. B. natürliche Silikate wie Diatomeenerde, und Aluminiumsilikate, z. B., Kaoline, Montmorillonite und Glimmer. Die erfindungsgemäßen festen Formulierungen in Form von Pulver, Staub oder Granulaten können auch unter Verwendung von Talkum, natürlichem Ton, Pyrophyllit, Walnußschalen, Maiskolben oder Zucker u. a. m. hergestellt werden und schließen deren einzelne oder gemeinsame Verwendung zur Herstellung von festen Formulierungen mit ein.

Die erfindungsgemäßen neuen Schädlingsbekämpfungsmittel können einen oder mehrere oberflächenaktive Mittel und/oder Haftmittel als Konditionierungsmittel enthalten, um das Präparat leicht in Wasser dispergierbar zu machen. Ein oberflächenaktives Agens kann ein Emulgator oder ein Dispergator oder ein Netzmittel sein, es kann ionisch oder nicht ionisch sein.

Beispiele für brauchbare oberflächenaktive Stoffe sind die Na- und Ca-Salze der Polyacrylsäure und Ligninsulfonsäure, die Kondensationsprodukte von Fettsäuren, von aliphatischen Aminen und Amiden, die wenigstens 12 C-Atome im Molekül enthalten, mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, Fettsäureester vom Glycerin, Sorbit, Sucrose oder Pentaerythrit, Kondensationsprodukte dieser Stoffe mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, Kondensationsprodukte von Fettalkoholen oder Alkylphenolen, z. B. p-Octylphenol oder p-Octylkresol mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, Sulfaten oder Sulfonaten dieser Kondensationsprodukte, Alkali- oder Erdalkalisalze, bevorzugt Na-Salze der Sulfin- oder Sulfonsäureester, die mindestens 10 C-Atome enthalten, z. B. Na-Laurylsulfat, Na-Salze der sekundären Alkylsulfate und Na-Alkylarylsulfonate, wie z. B. Na-Dodecylbenzensulfonat, und Polymere von Ethylenoxid und Kopolymere von Ethylenoxid und Propylenoxid.

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. Die hier verwendete Bezeichnung „aktiver Bestandteil“ bedeutet mindestens einen N-Phenylalaninester der allgemeinen Formel II und Kombinationen derselben und mindestens eine Verbindung aus der Gruppe der phosphororganischen Insektizide der allgemeinen Formel I und Kombination derselben.

Das Verhältnis von Synergist (N-Phenylalaninester) 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-Phenylalaninester zu Insektizid anwesend, wobei sich „Insektizid“ auf eine Verbindung der Gruppe der phosphororganischen Insektizide und Kombinationen derselben bezieht.

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

Spritzpulver enthalten gewöhnlich 25, 50 oder 75 Ma.-% Aktivsubstanz und können zusätzlich zu einer inerten, festen Trägersubstanz 3 bis 10 Ma.-% eines Dispersionsmittels und, wenn erforderlich, 0 bis 10 Ma.-% eines Stabilisators, eines Penetrationsmittels und/oder eines Haftmittels enthalten.

Ein Stäubemittel wird gewöhnlich als Staubkonzentrat mit einer dem Spritzpulver ähnlichen Zusammensetzung aber ohne Dispersionsmittel formuliert und wird für die Feldanwendung mit weiteren festen Trägerstoffen vermisch, um eine Zusammensetzung zu erhalten, die 5 bis 25 Ma.-% an Aktivsubstanz enthält.

Granulate besitzen gewöhnlich eine Größe von 10 bis 100 μ m (1,676–0,152 mm) und können durch Imprägnierungs- oder Agglomerisationstechnik hergestellt werden. Grundsätzlich enthalten Granulate 5 bis 25 Ma.-% der Aktivsubstanz und 0 bis 10 Ma.-% Zusatzstoffe, zum Beispiel Stabilisatoren, „slow release“-Stoffe und/oder bindende Agentien. Emulgierbare Konzentrate enthalten gewöhnlich zusätzlich zu einem Lösungsmittel und, wenn erforderlich, einem Lösungsvermittler, 10 bis 50 Ma.-% anderer Zusätze, z. B. Stabilisatoren, Penetrationsmittel, Haftmittel und/oder Korrosionshemmer.

Ein Suspensionskonzentrat ist ein stabiles, nicht sedimentierendes flüssiges Produkt und enthält gewöhnlich 10 bis 75 Ma.-% an Aktivsubstanz, 0,5 bis 10 Ma.-% eines Dispersionsmittels, 0,1 bis 15 Ma.-% eines Suspensionsmittels, z. B. ein Schutzkolloid und/oder ein thixotropes Agens, 0 bis 10 Ma.-% andere Zusätze, z. B. ein Entschäumungsmittel, einen Korrosionshemmer, einen Stabilisator, ein Penetrationsmittel, ein Haftmittel und als Dispersionsmittel Wasser oder ein organisches Lösungsmittel. Gegebenenfalls können organische Zusätze und/oder anorganische Salze diesem Suspensionskonzentrat zugefügt werden, um Sedimentation zu verhindern oder als Frostschutzmittel zu fungieren.

Die Herstellung wäßriger Dispersionen oder Emulsionen durch Auflösung eines Spritzpulvers oder eines emulgierbaren Konzentrats der Erfindung mit Wasser liegt ebenfalls im Bereich der vorliegenden Erfindung.

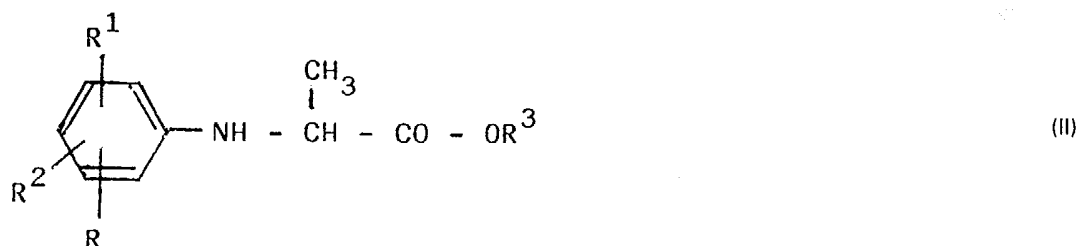
Eine Zusammensetzung gemäß der Erfindung kann auch andere Bestandteile enthalten, z. B. eine oder mehrere Verbindungen mit pestiziden, insbesondere herbiziden oder fungiziden Eigenschaften, oder Attraktantien, z. B. Pheromone oder Nahrungsbestandteile zur Verwendung als Köder oder für Formulierungen 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 Sanitäreinrichtungen appliziert werden.

Als bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I seien genannt:

Verbindung 1	Trichlorphon
Verbindung 2	Dichlorphos
Verbindung 3	Naled
Verbindung 4	Forstenon
Verbindung 5	Chlorfenvinphos
Verbindung 6	Mevinphos
Verbindung 7	Phosphamidon
Verbindung 8	Dicrotophos
Verbindung 9	Demeton-methyl
Verbindung 10	Oxydemeton-methyl
Verbindung 11	Demeton
Verbindung 12	Vamidothion
Verbindung 13	Omethoate
Verbindung 14	Cyanthoate
Verbindung 15	Maloaxon
Verbindung 16	Methamidophos

Als bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II seien genannt:



Lfd.	R	R ¹	E 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)	215–217/2	
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	

Lfd.	R	R ¹	E ²	R ³	Kp (°C)	Fp (°C)
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/ ₃	
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	
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}	

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II besitzen selbst keine oder nur sehr geringfügige insektozide Aktivität, wirken jedoch als Synergisten indem sie die insektozide Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I steigern.

Der Nachweis der insektoziden synergistischen Wirkung der erfindungsgemäßen Schädlingsbekämpfungsmittel erfolgte an Laborstämmen des Kornkäfers *Sitophilus granarius* (vgl. Ausführungsbeispiel 1), der Stubenfliege *Musca domestica* (vgl. Ausführungsbeispiele 2, 3 und 4) und an Larven (L6) von *Agrotis segetum* (vgl. Ausführungsbeispiel 5).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, sollen jedoch ihren Umfang in keiner Weise einschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Synergistische Wirkung im Depositstest mit *Sitophilus granarius*

Imagines (14-21 Tage) des Getreidelagerschädling *Sitophilus granarius* aus Laborzuchten wurden in einem Depositstest (vgl. u. a. J. R. Busvine: A Critical Review of the Technique for Testing Insecticides. C. A. B. London 1971) 24 Stunden der Kontaktwirkung von ausgewählten Insektiziden und deren Gemischen mit Verbindungen der Formel II ausgesetzt. Dazu werden Schalen mit Filterpapier ausgelegt und diese mit einer acetonischen Lösung der jeweiligen Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen vorbehandelt. Eingesetzt wurden jeweils 90 Tiere pro Konzentration (30 Tiere in 3 Wiederholungen) und die Mortalität nach 24 Stunden durch Auszählung ermittelt. Auf der Basis von Konzentrationsreihen wurde die mittlere letale Konzentration (LC₅₀) für das jeweilige Insektizid und dessen Gemische mit Verbindungen der Formel II mittels Probitanalyse auf einem programmierbaren Kleinstrechner berechnet. Die beiden Daten ergeben den jeweiligen synergistischen Effekt (Synergistic index S_i) nach Houlett et al., 1967; Brattsten et al., 1970; Corbet, 1974:

$$S_i = \frac{LC_{50}(\text{Wirkstoff})}{LC_{50}(\text{Wirkstoff} + \text{Synergist})}$$

Synergismus liegt danach vor, wenn der errechnete Wert S_i > 1 ist. Das Mischungsverhältnis Insektizid:Verbindung der Formel II betrug 2:1 Gew.-Teile.

Tabelle 1

Synergistische Wirkung von ausgewählten Verbindungen der Formel I nach Zusatz von Verbindungen der Formel II

Verbindungen der Formel I	Verbindungen der Formel II	LC ₅₀ (mg Insektizid pro 0,5 ml Lsg.)	S _i
1	—	11,48	—
1	23	5,63	2,0
16	—	3,22	—
16	23	2,75	1,2

Beispiel 2

Bestimmung der mittleren letalen Dosis (LD₅₀) von Trichlorphon (Verbindung 1) mit Verbindungen der allgemeinen Formel II an der Stubenfliege *Musca domestica* L.

Weibliche Stubenfliegen aus einem Laborzuchtstamm (Trichlorphon: LD₅₀ = > 200 µg/♀) werden topikal mit 1 µl der jeweiligen Testlösung behandelt. Das Applikationsverfahren folgt der von der „FAO-working party of Experts on Resistance of Pests to Pesticides, 1969“ vorgeschlagenen Methode zur Überwachung des Resistenzgeschehens bei tierischen Schaderregern (FAO Plant Protection Bull. 17 76 [1969]). Auf der Grundlage von Konzentrationsreihen werden die jeweiligen Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Trichlorphon allein und in Mischungen (Mischungsverhältnis 2:1) mit Verbindungen der allgemeinen Formel II getestet. Die Mortalitätswerte werden auf einem programmierbaren Kleinstrechner unter Verwendung einer Probitanalyse mittels eines implementierten Fortran-Programmes zur Dosis-Wirkungs-Gerade verrechnet. Aus den erhaltenen LD₅₀-Werten ergeben sich nach folgender Beziehung die jeweiligen synergistischen Effekte für die getesteten Gemische als „Synergistic Index“ (S_i):

$$S_i = \frac{LD_{50} \text{ Wirkstoff}}{LD_{50} \text{ Wirkstoff} + \text{Synergist}}$$

Synergismus liegt vor, wenn der errechnete Quotient S_i > 1 ist.

Tabelle 2

Synergistische Effekte von Kombinationen aus Trichlorphon mit Verbindungen der allgemeinen Formel II auf der Grundlage der mittleren letalen Dosis (LD₅₀)

Verbindungen der Formel II	LD ₅₀ des Gemi- sches (mg/♀)	S _i
17	34,5	7,25
23	16,0	12,50

Beispiel 3

Synergistische Effekte von Kombinationen aus Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Verbindungen der allgemeinen Formel II an der Stubenfliege (*Musca domestica* L.) auf der Grundlage der Entscheidungskonzentration

Das Verfahren beruht ebenfalls auf einer von der FAO-working party on Resistance of Pests to Pesticides, 1969 als

„Discriminating dose Technique“ beschriebenen und empfohlenen Methode.

Das Mischungsverhältnis wurde mit 2:1 Gew.-Teilen Insektizid:Synergist gewählt.

Die topikale Applikation der Substanzen erfolgte auf der Grundlage der im Ausführungsbeispiel 2 beschriebenen Methode.

Ein synergistischer Effekt ergibt sich, wenn sich die Wirkung (Mortalität) des Wirkstoff-Synergisten-Gemisches signifikant von der Wirkung des insektiziden Wirkstoffs allein unterscheidet. Als Signifikanztest diente der bei Weber (Grundriß der biologischen Statistik, Stuttgart, 1972) dargestellte κ²-Test mit der Vierfeldertafel (s. auch L. Cavalli-Sforza: Biometrie, Jena, 1972). Die gemessenen Mortalitätswerte wurden vor der Verrechnung nach der Korrekturgleichung von Abbott (1925) (vgl. auch FAO 1969 und WHO-Report in: Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 1970, 443) korrigiert:

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

Für die im Ausführungsbeispiel 3 gewählten phosphororganischen Insektizide wurden für den verwendeten Versuchstierstamm folgende Konzentrationsverhältnisse ermittelt.

Tabelle 3

phosphor- gisches Insektizid	LD ₅₀ -Werte (µg/♀)	Dosierung allein und im Gemisch ¹⁾ (µ/♀)	durchschnitt- liche Mortalität (%)
Trichlorphon	ca. 250	50	12,0
Naled	0,33	0,1	5,5
Chlorfenvinphos	0,70	0,35	48,8
Phosphamidon	5,20	1,0	37,8

1) Im Gemisch mit den Synergisten wurden diese Wirkstoffe in gleichhoher Dosierung eingesetzt.

In der Tabelle 4 wird die jeweilige Wirkungssteigerung (W) als Quotient aus der Wirkung des Insektizids allein und der Wirkung des Gemisches dargestellt. Die jeweilige statistische Qualität der errechneten Signifikanzen wird für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P_i = 1\%$ mit (++) oder $P_i = 5\%$ mit (+) symbolisiert.

Tabelle 4

Gemessene Wirkungssteigerung von Verbindungen der Formel I nach Zusatz von Verbindungen der Formel II

Verbindungen der Formel I	Verbindungen der Formel II (W)	Wirkungs- steigerung $P_i = 5\%$ (+)	κ-Test $P_i = 1\%$ (++)
1	51	2,4	+
1	35	2,75	++
1	38	2,8	+
1	46	2,9	++
1	57	2,9	++
1	56	3,0	+
1	42	3,0	+
1	29	3,1	+
1	53	3,1	++
1	62	3,1	++
1	39	3,2	++
1	20	3,3	+
1	46	4,2	+
1	55	4,45	++
1	52	4,6	++
1	47	4,6	++
1	64	4,6	++
1	65	4,6	++
1	37	4,95	++
1	63	5,55	++
3	57	2,8	+
3	63	2,8	+
3	65	3,25	+
3	51	4,45	++
3	56	4,45	++
3	30	5,05	+
3	35	5,25	+
3	47	5,25	++
3	29	5,65	+
3	55	5,65	++
3	27	6,85	++
3	52	7,7	++
3	20	8,05	++
3	53	9,3	++
5	21	1,3	+
5	20	1,35	++
5	36	1,55	++
5	49	1,6	++
5	27	1,65	++
5	35	1,65	++
5	46	1,7	+
5	57	1,75	+
5	47	1,85	++
5	63	1,85	++

Verbindungen der Formel I	Verbindungen der Formel II	Wirkungs- steigerung (W)	κ -Test $p_i = 1\% (++)$ $p_i = 5\% (+)$
5	56	1,95	++
7	21	1,5	+
7	36	1,5	+
7	35	1,7	+
7	20	1,9	++

Beispiel 4

Synergistische Effekte von Kombinationen aus Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Verbindungen der allgemeinen Formel II an der Stubenfliege (*Musca domestica* L.) auf der Grundlage eines Spritzversuches

Fliegen (*Musca domestica* L.) aus der Wildpopulation in einer Großtieranlage, in der über einen längeren Zeitraum mit Trichlor-Präparaten behandelt worden ist und wo bereits deutliche Resistenzerscheinungen aufgetreten sind, wurden für einen Laborversuch genutzt. Die Tiere wurden im Puppenstadium gesammelt und im Labor zum Schlupf gebracht. Der Resistenzgrad (R_i) der Population betrug gegenüber einer sensiblen Laborpopulation $R_i \approx 210$ für Trichlorphon.

Die Prüfung der synergistischen Gemische erfolgte in mit Fliegengaze bespannten Messingdrahtkäfigen von $0,66\text{ m}^2$ Innenfläche. Zur Simulation praxisnaher Bedingungen wurde durch Einlage von Karton (saugfähige Oberfläche) und Plasteinventar (Fliegetränken, Futterbehälter) ein natürliches Requisitenangebot geschaffen. Die Behandlung erfolgte mittels Saug-Druck-Aggregat durch Bespritzen aller Innenflächen der Käfige. Jeweils zwischen 400 und 500 Tiere (Geschlechtsverhältnis 1:1) wurden nach Antrocknen der Präparate etwa 1 Stunde nach Behandlung in die Käfige eingesetzt. Die Auswertung erfolgte nach 20 Stunden Versuchsdauer durch Auszählen der abgestorbenen Tiere.

Tabelle 5

Synergistische Effekte von Kombinationen aus Verbindungen der Formel I mit Verbindungen der Formel II an der Stubenfliege bei Spritzversuchen

Mittel + Synergist	Mischungs- verhältnis	korr. einge- setzte Tierzahl pro Käfig	Mortalität (%)	Faktor (Wirkungs- steigerung)
Flibol E 40 ¹⁾ (Verb. 1)	—	448	31,4	—
Flibol E 40 ¹⁾ + Verb. 23	1:2	436	77,3	2,4
Flibol E 40 ¹⁾ + Verb. 62	1:2	500	84,4	3,0
Flibol-Ex ²⁾ (Verb. 3)	—	500	54,2	—
Flibol-Ex ²⁾ + Verb. 20	2:1	500	70,0	1,3

1) Eingesetzt wurde die zugelassene Aufwandmenge gegen Stallfliegen: 50 ml (6%ige Lösung)/ m^2 Spritzfläche.

2) Eingesetzt wurde $1/3$ der zugelassenen Aufwandmenge (0,5%iges Spritzmittel) gegen Stallfliegen: 25–30 ml/ m^2 Spritzfläche.

Die LD_{50} des verwendeten Wildstammes gegenüber Naled beträgt $0,2\text{ }\mu\text{g}/\varnothing$.

Beispiel 5

Synergistische Wirkung im Nervenaktivitätstest an *Agrotis segetum* Schiff.

In-vitro-Experimente am isolierten Ganglion der L6-Raupe von *Agrotis segetum* erfolgten gemäß einer von Otto, D., u. a. (1982) beschriebenen elektrophysiologischen Meßmethode, wobei die spontane Impulsaktivität der lateralen Nerven des 5. abdominalen Bauchganglions mit Saugelektroden abgeleitet und die Veränderungen der Aktivität in Abhängigkeit von der Konzentration der Verbindung 1 allein und im Gemisch mit Verbindungen der Formel II gemessen wurden.

Tabelle 6

Synergistische Effekte von Kombinationen aus Verbindungen der Formel I mit Verbindungen der Formel II an L6-Raupen von *Agrotis segetum* Schiff.

Verbindung 1	Verbindung 23	
Grenzkonzentration ohne Zusatz	10^{-3} Mol/l	10^{-3} Mol/l
Grenzkonzentration im Gemisch	10^5 bis 10^{-6} Mol/l	—
Faktor der Wirkungssteigerung	100–1 000	—