

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 150501 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 1101/80

(51) Int.Cl.⁴: A 01 N 53/00

(22) Indleveringsdag: 14 mar 1980

(41) Alm. tilgængelig: 17 sep 1980

(44) Fremlagt: 16 mar 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 mar 1979 FR 7906712

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; Paris, FR.

(72) Opfinder: Robert *Joly; FR, Charles *Pavan; FR, Pierre Régis *Carle; FR.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Insekticidt middel indeholdende synergistiske
blandinger af chrysantheminsyreestere

1101-80

Opfindelsen angår hidtil ukendte midler med aktivitet mod arthropoder. Midlerne indeholder som aktiv bestanddel synergistiske blandinger indeholdende 90-60% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og 10-40% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester.

Opfindelsen angår ligeledes en fremgangsmåde til fremstilling af midlerne til brug på husdyr, og som består i at man bringer de pågældende blandinger i en til denne brug egnet form.

Opfindelsen angår et hidtil ukendt insekticidt middel indeholdende synergistiske blandinger og chrysantheminsyreestere, og dette middel er ejendommeligt ved, at blandingerne udgøres af 90-60% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og 10-40% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester. Med særlig fordel indeholder midlerne som aktiv bestanddel synergistiske blandinger af 80-70% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og 20-30% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester.

Blandt midlerne ovenfor skal navnlig nævnes dem, der som aktiv bestanddel indeholder en synergistisk blanding omfattende ca. 75% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og ca. 25% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester.

Midlerne ifølge opfindelsen er aktive mod insekter.

En egnet anvendelsesform for midlerne ifølge opfindelsen er som røgudviklende midler.

Midlerne ifølge opfindelsen kan med fordel udformes som en insekticidspiral.

Midlerne ifølge opfindelsen kan for den ikke-aktive dels vedkommende udgøres af et ikke-brændbart fibrøst substrat. Det efter inkorporering af den aktive bestanddel opnåede røgudviklende middel anbringes i et opvarmingsapparat såsom et elektrisk myggeudryddelsesapparat.

I det tilfælde, hvor man benytter en insekticidspiral, kan den indifferente understøtningsdel f.eks. udgøres af pyrethrumkvas, pulver af blade af *Machilus thumbergii*, pyrethrumstængelpulver, cederbladpulver, savsmuld af f.eks. fyr-

retræ, stivelse og kokosnødskalpulver.

Dosen af aktivt stof kan da f.eks. være 0,03-1 vægtprocent.

I det tilfælde, hvor man benytter en ikke-brændbar
5 fibrøs understøtning, kan dosen af aktivt stof f.eks. være 0,03-95 vægtprocent.

Koncentrationen af aktiv bestanddel i olien er fortrinsvis 0,03-95 vægtprocent.

Det insekticide middel ifølge opfindelsen kan også
10 fås, idet man inkorporerer den aktive bestanddel sammen med fornødne tilsætningsstoffer med henblik på forstøvning i aerosoler.

I midlet ifølge opfindelsen kan man ligeledes inkorporere stoffer, der tjener som stabilisatorer, f.eks. phenoler eller arylaminer, klassiske synergistiske forbindelser for pyrethrinoiderne såsom 1-(2,5,8-trioxadodecyl)-2-propyl-4,5-methylen-dioxy -benzen (eller piperonylbutoxid), N-(2-ethylheptyl)-bicyclo(2,2,1)5-hepten-2,3-dicarboximid eller piperonyl-bis-2-(2'-n-butoxyethoxy)-ethylacetal (eller
20 tropital), antioxidanters såsom tocopherolacetat eller også emulgeringsmidler.

Midlerne ifølge opfindelsen kan især benyttes i boliger til udryddelse af insekter såsom fluer og myg samt i industrilokaler til udryddelse af f.eks. insekter, som er
25 skadelige for korn, samt insekter, der er skadelige i gartnerier.

Midler til denne brug fremstilles på gængs måde.

De kan indeholde synergistiske forbindelser, pyrethrinoider, stabilisatorer, antioxidanters og emulgerings-
30 midler som de allerede nævnte.

Den aktive bestanddel og de forskellige midler foreligger normalt i opløsning i en alkohol eller en blanding af alkoholer.

Undersøgelse af den insekticide virkning af midler-
35 ne ifølge opfindelsen er udført på fluer, Culex og Aedes.

Her og i det følgende skal udtrykket "bioallethrin" betegne d-trans-chrysantheminsyre-RS-allethrolonester, udtrykket "S-bioallethrin" skal betegne d-trans-chrysantheminsyre-S-allethrolonester, og udtrykket "esbiothrin" skal betegne en blanding af ca. 75% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-allethrolonester og ca. 25% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-allethrolonester.

Desuden skal den "relative styrke", PR, af en forbindelse A i forhold til en forbindelse B udtrykkes ved forholdet:

$$\text{PR eller relativ styrke} = \frac{\text{aktivitet af A}}{\text{aktivitet af B}}$$

Midlerne ifølge opfindelsen, som er en blanding af S-bioallethrin og R-bioallethrin (d-trans-chrysantheminsyre-R-allethrolonester) i bestemte mængdeforhold, udviser en betydelig synergistisk virkning.

Det har på uventet måde vist sig ved forsøg, at den insekticide aktivitet af forbindelserne klart er større end summen af aktiviteterne af blandingens bestanddele. Det vides, at R-bioallethrin har en negligerbar insekticid aktivitet.

Således burde f.eks. esbiothrinblandingen af ca. 75% S-bioallethrin og ca. 25% R-bioallethrin i forhold til bioallethrin have en relativ styrke på $75/50 = 1,5$, medens det i virkeligheden har vist sig ved forsøg, at man får en relativ styrke på 2-2,5.

Den insekticide undersøgelse, som er anført i den eksperimentelle del nedenfor gør det muligt på en meget tydelig måde at vise de synergistiske virkninger, som konstateres ved midlerne ifølge opfindelsen.

De synergistiske blandinger ifølge opfindelsen kan fremstilles, idet man i de ønskede mængdeforhold homogeniserer S-bioallethrin og R-bioallethrin. Disse to sidste forbindelser kan især fremstilles, idet man efter klassiske metoder esterificerer S-allethrolon eller R-allethrolon med d-trans-chrysantheminsyre. S-allethrolon og R-allethrolon selv kan f.eks. fremstilles efter fremgangsmåden ifølge de franske patentskrifter nr. 2.355.815 eller nr. 2.362.830.

Nedenstående eksempler illustrerer midlet ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.Pesticidspiral.

	Pulver af blade af Machilus	
	thumbergii	40 g
5	Kokosnødmel	35 g
	Fyrresavsmuld	10 g
	Stivelse	12,4 g
	Parfume	0,5 g
	Salicylanilid	1,3 g
10	Esbiothrin	0,8 g

Eksempel 2.Aerosol.

	Esbiothrin	0,2%
	Emulgeringsmiddel	19,8%
15	Freon (indregistreret varemærke)	80 %

Eksempel 3.Fremgangsmåde til fremstilling af et middel beregnet til elektrisk opvarmning.

- Man absorberer en opløsning af 0,6 g esbiothrin i
- 20 5 ml toluen på overfladen af et stykke af et indifferent fibermateriale med form som en kasse med målene 2 x 2 x 0,8 cm. På dette stykke fibrest materiale fastgør man et andet materialestykke med samme dimensioner. Man får således et røgudviklende produkt, som benyttes, idet man opvarmer det
- 25 på en plade med en elektrisk modstand.

Eksempel 4.Pesticid til husdyrbrug.

	Esbiothrin	5 g
	Piperonylbutoxid	25 g
30	Polysorbat 80	10 g
	Triton X 100	25 g
	Tocopherolacetat	1 g
	Ethanol	ad 100 ml

Undersøgelse af aktiviteten af en insekticid blanding ifølge opfindelsen (esbiothrin). Påvisning af synergistisk virkning.

A) Forsøg på fluer.

5 a) Forsøgsprotokol.

Neutrale spiraler imprægneres med det insekticid, som skal undersøges, opløst i acetone, ved anbringelse med pipette på deres to sider i en mængde på 1,5-2 ml for hvert gram spiral. Forsøgene udføres i et aflukket rum af transparent glas med form som en terning med 70 mm kant, idet der benyttes 20 hunstuefluer pr. forsøg. Fluerne er 10 4-5 dage gamle.

Efter nogle minutters forløb indføres der gennem en midteråbning i den nederste flade af rummet et stykke spiral på ca. 2 g og antændt i begge ender. Forbrændingen af spiralen varer gennem hele forsøget, eller indtil 95% af individerne er i knock-down-tilstand (KD-tilstand). Forsøgene gentages 3 gange for hver dosis. 15

KD-kontrol udføres hvert minut.

5 minutter efter afslutningen af forbrændingen ventileres det aflukkede rum, og insekterne omgrupperes i cylindriske småbure (model WHO) forsynet med et stykke fugtigt vat til sikring af overlevelsen af de individer, som eventuelt har modstået behandlingen. Insekterne opbevares derpå i et klimatiseret rum ved $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ og $65 \pm 5\%$ relativ luftfugtighed. Kontrollen af den tilsyneladende dødelighed (Killing Time eller KT i minutter) foretages efter 24 timers forløb. Dødeligheden betegnes som tilsyneladende, fordi et vist antal insekter muligvis blot er slået ned, men ikke døde. KT50 betyder den fornødne tid i minutter til at slå 50% af insekterne ned. 25 30

Koncentrationerne C i tabel 2, 3, 5, 6, 8 og 9 nedenfor er udtrykt i g pr. 100 g.

b) Forsøgsresultater:Tabel 1. Insekticid aktivitet af spiral på Musca domestica.

	Middel	Dosis (%)	Gennemsnit af KT 50	Gennemsnit af KT 90	Forbrændingshastighed for spiral (mg/min.)
5	bioallethrin	0,15	<u>19,3</u>	<u>25,3</u>	68,4
	(50% R +	0,30	<u>15,3</u>	<u>19,8</u>	73,8
	50%S)	0,45	<u>14,2</u>	<u>18,5</u>	71,3
		0,60	<u>12,9</u>	<u>16,7</u>	69,9
10	S-bioalle-	0,075	<u>23,7</u>	<u>33,7</u>	69,7
	thrin (100%S)	0,15	<u>16,8</u>	<u>21,8</u>	69,5
		0,30	<u>12,6</u>	<u>15,7</u>	72,6
		0,45	<u>11,0</u>	<u>14,8</u>	71,5
15	esbiothrin	0,075	<u>21,8</u>	<u>31,3</u>	68,6
	(75% S +	0,15	<u>14,8</u>	<u>19,5</u>	73,1
	25% R)	0,30	<u>12,1</u>	<u>16,8</u>	72,8
		0,45	<u>10,8</u>	<u>14,7</u>	71,5

I ovenstående tabel 1 ser man, at i en koncentration på 0,45% har esbiothrin en KT50 på 10,8 og i en koncentration på 0,30% en KT50 på 12,1, medens S-bioallethrin i de samme koncentrationer har KT50 på 11,0 og 12,6, og bioallethrin i de samme koncentrationer KT50 på 14,2 og 15,3.

KT50 for esbiothrin er altså lavere end for basisprodukterne S-bioallethrin og bioallethrin. Dette viser tydeligt den synergistiske virkning af midlet ifølge opfindelsen.

Resultaterne i tabel 1 gør det muligt at opstille følgende tabeller 2 og 3:

Tabel 2. Relativ styrke ved KT 50 for midlerne undersøgt på *Musca domestica*.

5		Koncentrationer (C) og relative styrker (PR) for KT 50 af:								
		<u>11,5 min</u>		<u>13 min.</u>			<u>14,5 min</u>			
		<u>Middel</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>		
10		bioallethrin	-	-	0,600	1	0,390	1		
		S-bioallethrin	0,395	1	0,295	2,03	1	0,220	1,77	1
		esbiothrin	0,365	1,08	0,240	2,50	1,23	0,160	2,44	1,38

15 Tabel 3. Relativ styrke ved KT 90 for midlerne undersøgt på *Musca domestica*.

		Koncentrationer (C) og relative styrker (PR) for KT 90 af:								
		<u>17 min.</u>		<u>18 min</u>			<u>19 min.</u>			
20	<u>middel</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>		<u>C</u>	<u>PR</u>		
	bioal- lethrin	0,580	1	0,48	1		0,37	1		
	S-bio- alle- thrin	0,275	2,11	1	0,24	1,96	1	0,205	1,81	1
25	esbio- thrin	0,275	2,11	1,0	0,22	2,14	1,09	0,175	2,11	1,17

I ovenstående tabel 2, som gælder sammenligningen af de relative styrker udtrykt som KT50 i afhængighed af koncentrationerne, viser f.eks. (se resultaterne ved 13 minutter), at den relative styrke af esbiothrin, som teoretisk burde være mindre end 2, tværtimod er 2,5, medens man for S-bioallethrin finder en relativ styrke på 2,03 (teoretisk 2,0). Dette viser den synergistiske virkning af midlet ifølge opfindelsen.

B) Forsøg på Culexa) Forsøgsprotokol.

Denne er analog med den for fluerne benyttede. De benyttede individer er 2-3 dage gamle. Det spiralstykke, som indføres, vejer ca. 1 g og er antændt i begge ender. 5 Kontrollen af KD foretages hvert 30. sekund.

b) Forsøgsresultater:Tabel 4. Insekticid aktivitet af spiral på Culex pipiens.

	Middel	Dosis %	Gennemsnit af KT 50	Gennemsnit af KT 90	Forbrændings- hastighed for spiral (mg/min)
10		0,15	<u>7,8</u>	<u>9,3</u>	72,5
	bioalle-	0,30	<u>6,2</u>	<u>7,4</u>	75,3
	thrin	0,45	<u>5,3</u>	<u>6,6</u>	75,7
	S-bioalle-	0,075	<u>7,6</u>	<u>9,5</u>	75,8
15	thrin	0,15	<u>6,2</u>	<u>8,1</u>	76,7
		0,30	<u>4,7</u>	<u>6,1</u>	72,5
	esbio-	0,075	<u>7,3</u>	<u>8,7</u>	76,6
	thrin	0,15	<u>6,1</u>	<u>7,6</u>	73,8
20		0,30	<u>4,8</u>	<u>6,3</u>	74,7

Resultaterne i tabel 4 gør det muligt at opstille følgende tabeller 5 og 6.

Tabel 5. Relativ styrke for KT 50 for de undersøgte midler på Culex pipiens.

25	Koncentration (C) og relativ styrke (PR) for KT 50 af:					
	5,5 min.		6,25 min.		7,0 min.	
	C	PR	C	PR	C	PR
30	bioalle-	0,410 1	0,295 1		0,210 1	
	thrin					
	S-bioal-	0,205 2,00 1	0,145 2,03 1		0,102 2,06 1	
	lethrin					
	esbio					
	thrin	0,205 2,00 1,00	0,135 2,19 1,07	0,088 2,39 1,16		

Tabel 6. Relativ styrke for KT 90 for de undersøgte midler på Culex pipiens.

Koncentration (C) og relativ styrke (PR) for KT 90 af:

	<u>7 min.</u>		<u>7,75 min.</u>		<u>8,5 min.</u>	
	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>
5 bioalle-						
thrin	0,37	1	0,27	1	0,20	1
S-bio-						
allethrin	0,22	1,68	0,16	1,69	0,118	1,70
10 esbio-						
thrin	0,205	1,81	0,135	2,0	0,086	2,33

C) Forsøg på Aedes:

a) Forsøgsprotokol:

15 Denne er analog med den for Culex. Spiralen på 1 g antændes kun i den ene ende.

b) Forsøgsresultater:

Tabel 7. Insekticid aktivitet af spiral på Aedes aegypti.

	<u>Middel</u>	<u>Dosis</u> <u>%</u>	<u>Gennemsnit</u> <u>af KT 50</u>	<u>Gennemsnit</u> <u>af KT 90</u>	<u>Forbrændings-</u> <u>hastighed for</u> <u>spiral (mg/min.)</u>
20					
	bioalle-	0,0375	<u>18,3</u>	<u>21,7</u>	35,4
	thrin	0,075	<u>9,0</u>	<u>11,2</u>	38,5
		0,150	<u>7,6</u>	<u>9,7</u>	38,3
		0,0375	<u>12,5</u>	<u>15,8</u>	35,3
25	S-bioal-	0,075	<u>7,4</u>	<u>9,0</u>	40,0
	lethrin	0,150	<u>6,0</u>	<u>7,7</u>	43,5
		0,0375	<u>12,3</u>	<u>15,3</u>	36,9
30	esbio-	0,075	<u>6,7</u>	<u>8,8</u>	42,0
	thrin	0,150	<u>5,0</u>	<u>6,3</u>	41,5

Tabel 7 viser, at i en koncentration på 0,15% er KT50 for esbiothrin på 5,0, KT50 for S-bioallethrin på 6,0, og KT50 for bioallethrin på 7,6; og i en koncentration på 0,075% er KT50 for esbiothrin 6,7, for S-bioallethrin på 7,4 og for bioallethrin på 9,0. KT50 for esbiothrin er altså mindre end KT50 for bestanddelene, hvilket viser den synergistiske virkning af midlet ifølge opfindelsen.

Resultaterne i tabel 7 gør det muligt at opstille følgende tabeller 8 og 9.

Tabel 8. Relativ styrke for KT 50 for de undersøgte midler på Aedes aegypti:

Koncentration (C) og relative styrker (PR) for KT 50 af:

<u>Middel</u>	<u>5,5 min.</u>		<u>6,5 min.</u>		<u>7,5 min.</u>	
	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>
bioallethrin	-	-	-	-	0,155	1
S-bioallethrin	0,190	1	0,115	1	0,070	2,21
esbiothrin	0,120	1,58	0,080	1,44		

Tabel 9. Relativ styrke for KT 90 for de undersøgte midler på Aedes aegypti:

Koncentration (C) og relative styrker (PR) for KT 90 af:

<u>Middel</u>	<u>8,0 min.</u>		<u>8,5 min.</u>		<u>9,0 min.</u>	
	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>	<u>C</u>	<u>PR</u>
bioallethrin	-	-	-	-	0,20	1
S-bioallethrin	0,125	1	0,097	1	0,075	2,67
esbiothrin	0,092	1,36	0,080	1,21		

Ovenstående tabel 8 viser, at ved f.eks. 6,5 minutter er den relative styrke af esbiothrin i forhold til S-bioallethrin på 1,44 (i stedet for 1,33), hvilket viser den synergistiske virkning.

D) Almene konklusioner.

Hvis den insekticide aktivitet var strengt proportional med indholdet af S-isomer, ville man, idet man kulkulerede de relative styrker af bioallethrin, af S-bioallethrin og af esbiothrin i afhængighed af de relative mængder af S-bioallethrin, som disse 3 produkter indeholder, finde følgende resultater:

- S-bioallethrin/bioallethrin PR ca. 2
- esbiothrin/bioallethrin PR ca. 1,5
- 10 - esbiothrin/S-bioallethrin PR ca. 0,75

Imidlertid kan de ovenfor angivne forsøgsresultater resumeres således:

- S-bioallethrin/bioallethrin, ved KT 50 PR ca. 2 for flue, Culex og Aedes. På samme måde ved KT 90 PR ca. 2 for flue, Aedes og Culex.
- 15 - Esbiothrin/bioallethrin, ved KT 50 PR fra 2,3 til 2,50 for flue og i nærheden af 2 for Culex. På samme måde ved KT 90 esbiothrin/bioallethrin PR ca. 2 for flue og Culex.
- 20 - Esbiothrin/S-bioallethrin, ved KT 50 PR ca. 1 for flue og Culex og PR = 1,5 for Aedes. Ved KT 90 PR lidt over 1 for flue og Culex og PR = 1,30 for Aedes.

Disse data gør det muligt at konstatere, at værdierne for de relative styrker, som er opnået eksperimentelt, generelt stemmer overens med forudsigelsen for forholdet S-bioallethrin/bioallethrin (PR ca. 2). Derimod fjerner de sig derfra for forholdet esbiothrin/S-bioallethrin (PR mellem 1 og 1,38 i stedet for de beregnede 0,75) og for forholdet esbiothrin/bioallethrin (forhold mellem 1,81 og 2,50 i stedet for de beregnede 1,5) uanset det undersøgte insekt og det som reference valgte KT (KT 50 eller KT 90).

Denne undersøgelse påviser følgende navnlig eksistensen af et interessant synergistisk fænomen for den insekticide aktivitet i en blanding af ca. 75% S-bioallethrin og

ca. 25% R-bioallethrin (esbiothrin), som har kunnet påvises ved bestemmelse af de relative styrker af esbiothrin og bioallethrin eller esbiothrin og S-bioallethrin.

P a t e n t k r a v

1. Insekticidt middel indeholdende synergistiske blandinger af chrysantheminsyreestere, k e n d e t e g n e t ved, at blandingerne udgøres af 90-60% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og 10-40% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester.

2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder synergistiske blandinger indeholdende 80-70% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og 20-30% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester.

3. Middel ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en synergistisk blanding indeholdende ca. 75% d-trans-chrysantheminsyre-(S)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester og ca. 25% d-trans-chrysantheminsyre-(R)-1-oxo-2-allyl-3-methylcyclopent-2-en-4-ylester.

Fremdragne publikationer:
