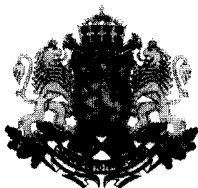


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 97617A

(51) A01N 25/00

A01N 65/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97617

(22) Заявено на 06.04.1993

(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 646534 (32) 25.01.1991 (33) US  
784618 30.10.1991 US

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 3 | 31.03.1994

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

FMC CORP. , . , PHILADELPHIA, PA ,  
PHILADELPHIA, PA ( US ) ;

(72) Изобретател(и):

BAUM , JONATHAN S . , MERCER  
COUNTY, NJ ( US ) ; GLENN , MICHAEL S . ,  
BUCKS COUNTY, PA ( US ) ;

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Валентина Великова Нешева , 1408  
София , ул. "Димитър Манов" 20

(86) № на PCT заявка:

PCT/ US92/0 / 0264 , 15.01.1992

(87) № и дата на PCT публикация:

92/126 / 34 , 06.08.1992

(54) ПИРЕТРОИДЕН СЪСТАВ

(57) Съединението включва четири изомера и е получено от рацемична цис/транс-3-  
/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилова киселина и /S/ /циано/ /3-  
феноксифенил/метанол. То е два пъти по-ефективно от циперметрина срещу  
определени видове насекоми, като е значително по-малко токсично за бозайници и  
някои видове риби при разходни норми, осигуряващи приемлив контрол върху  
определени насекоми.

4 претенции, 0

BG 97617A

## ПИРЕТРОИДНО СРЕДСТВО

Изобретението се отнася до пиретроидни инсектициди и по-специално до средство, съдържащо нова комбинация от изомери на /циано/ /3-феноксифенил/метил 3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропан-карбоксилат, известен с общото наименование <sup>циперметрин</sup>циперметрин. Циперметринът е три оптични центъра, е съставен от осем изомера.

След откриването на фотостабилни пиретроиди от Елиот и колектив и установяването на високата инсектицидна активност на единия от изомерите, /5//циано//3-феноксифенил/метил /1R,цис/-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат /тук наречен 1R-цис-S изомер/, съобщени в източници /1 и 2/, научната и патентна литература се попълва с методи за получаване на отделни изомери и на избрани комбинации от изомери на циперметрина, методи за обогатяване на изомерната смес на по-активните изомери, както и с описания на получените състави./В източник /3/ се защитават 1R-цис-S и 1R-цис-R изомери на циперметрина, а в източник /4/ се описва метод за превръщане на 1R-цис-R изомера на циперметрина в по-активния 1R-цис-S изомер. На друго място, източник /5/, е описано съединение, съдържащо главно еквимоларни количества от 1R-цис-S и 1R-цис-R изомери на циперметрина и метод за получаването му от четирите цис-изомера на циперметрина. Съответната комбинация от 1R-транс-S и 1S-транс-R изомери на циперметрина е защитена в източник /6/, докато в източник /7/ се описва метод за получаване на определени пиретроидни инсектициди, включително и на съединението, обект на настоящето изобретение.

Както отделният изомерен дибромпиретроид, съобщен от Елиот и колектив, така и пиретринът, включващ 8 изомера, днес са

много разпространени търговски продукти и както бе отбелязано по-горе, по-голямо внимание се отдели на получаването на избрани изомери на циперметрина, които имат по-висока ефективност от тази на самия циперметрин. Под "по-активен продукт" се разбира продукт с по-ниска разходна норма на приложение и следователно, с по-ниска степен на отлагане на пестицид в околната среда. Но, обогатяването на пиретроида на по-активните изомери, води до повишаване на цената на продукта. На практика, производителят трябва да внимава и да обогатява продукта до такава степен, че обработването на 1 акър земя с подобрения продукт да не струва повече на фермера, отколкото обработването му с необогатен пиретроид или с алтернативен продукт. Въпреки всичко, търговски значими са по-големите подобрения на продукта и особено тези подобрения по отношение на ефективността или намаляване въздействието върху околната среда, които могат да се постигнат без да се повишават разходите на фермера. На важността на тези съображения се дължат различните опити да се намери точното съотношение между циперметриновите изомери, което би осигурило значителни преимущества на фермера, без чувствително повишаване на цената.

Независимо от продължителните изследвания върху циперметрина и неговите изомери и многото публикации, свързани с отделните изомери на циперметрина, както и с комбинациите от тях, средството, съгласно изобретението, не е описано до сега, като не са разкрити и неговите предимства.

По общоприетия метод за получаване на циперметрин киселинната част се получава като цис/транс рацемична смес, която след това се превръща в киселинен хлорид и взаимодейства с рацемичен /циано/ /3-феноксифенил/метанол /получен "ин ситу" от 3-феноксибензалдехид и натриев цианид/. Сега се установи, че 4-изомерен състав, получен от рацемичен цис/транс киселинен хлорид и /5//циано/ /3-феноксифенил/метанолът, който състав по-нататък ще бъде наричан сигма-циперметрин, е

двукратно по-ефективен от циперметрина по отношение на определени видове насекоми, като съвсем неочаквано е и значително по-малко токсичен по отношение на бозайници и някои видове риби, при разходни норми, осигуряващи изгоден от търговска гледна точка контрол върху желани инсекти. Следователно, използването на сигма-циперметрин вместо циперметрин води до: 1/ намаляване наполовина на приложеното количество пестицид към околната среда; 2/ намаляване на риска да бъде умирваща риба в резултат на попадането на пестицида в езера или реки чрез оттичане; 3/ ограничава се степента на излагане на въздействието на пестицида върху тези, които го прилагат и тези, които евентуално ще влезнат в обработената площ скоро след разпръскването на пестицида; 4/ намалява се остатъчното количество от пестицида, което може да остане в готовата реколта. Освен това, сигма-циперметринът се получава като директен продукт на взаимодействието между цис/транс рацемичния киселинен хлорид и /3/ /циано//3-феноксифенил/~~меза~~зола, при което се изключва необходимостта от допълнителен етап на селективна кристализация или епимеризация на циперметрина, които етап се среща в някои от известните методи за получаване на избрани циперметринови изомери.

В най-широко използвания метод за получаване <sup>хлорид на</sup> на 3-72,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилова киселина концентрациите на 1S-цис, 1R-цис, 1S-транс и 1R-транс изомерите са приблизително еднакви. За целите на настоящето описание, разпределението на цис/транс изомерите може да се счита равностойно /приблизително/, ако съединението се състои от  $50 \pm 5\%$  от всеки един от тези изомери. Ако не е конкретизирано нещо друго, то терминът сигма-циперметрин означава продукт, в които съотношението цис/транс е 45-55/55-45, но по-често е 48-52/52-48.

Когато се получава в промишлен мащаб, при което в агрохимическата индустрия се казва, че се получава "технически продукт", сигма-циперметринът, състоящ се главно от S-изомерите на циперметрина,

ще съдържа незначителни /по-малки/ количества от **H**-изомерите, което се дължи на **H**-съдържанието на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол, както и на нереагирания изходен продукт и на странични продукти. За целите на изобретението съотношението **S**/**H**-изомери в /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол е най-малко 9/1, и сигма-циперметринът е продукт, състоящ се главно от минимум 88% общо изомери на циперметрина и минимум 80% **S**-изомери на циперметрина. Останалото е нереагирал изходен продукт включително малки количества онеочиствания, присъстващи в изходните продукти, както и странични продукти, получени при реакцията за получаване на сигма-циперметрина. В последния не се съдържат вещества, които биха могли съществено да повлияят върху приложимостта на сигма-циперметрина като пиретроиден инсектицид. Представителен технически /т.е., промишлено произведен/ сигма-циперметрин съдържа 89.1% общо изомери на циперметрина и 82.9% **S**-изомери, като единствените други съединения, присъстващи с около 1% или повече, са 3-феноксипензаaldehid, 3.56% и /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол, 1.93%.

Следващите примери илюстрират получаването на естери на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол.

#### Пример 1

Получаване на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

Етап А Получаване на /5/ /аминокарбонил//3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

Смес от 10.7 г /0.044 мола/ /5/-3-феноксиамид на бадемова киселина /получен по метод, описан в патент на САЩ № 4,146,554/ се загрява до 40°C, като междувременно се прибавят 8 мл пиридин, с което се предизвиква пълно разтваряне на твърдото вещество, присъстващо в изходната смес. Нагряването се прекратява и се прибавят на капки 10.0 г /0.044 мола/ цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкар-

бонилхлорид в 10 мл толуол, в продължение на 15 минути. Сместа се разбърква при температура на околната среда в продължение на около 17 часа, след което се прибавят 35 мл 1N солна киселина. След това, сместа се разбърква 30 минути и се излива в разделителна фуния, в която се прибавят и 60 мл диетилетер. Органичната фаза се отделя и се промива двукратно с 40 мл наситен воден разтвор на натриев хлорид. Следва сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отстранява при понижено налягане, като остава златист вискозен остатък от /5/-/аминокарбонил/ /3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат, с тегло 19.0 г.

Етап Б Получаване на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретен\_ил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

Към разтвор на 19.0 г /0.043 мола/ /5/-/аминокарбонил/ /3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат в 35 мл метиленхлорид се прибавят 55 мл пиридин под азотна атмосфера. Тази смес се охлажда до  $-5^{\circ}\text{C}$  и се прибавят на капки 12.6 г /0.081 мола/ фосфорен оксихлорид в 10 мл метиленхлорид, в продължение на 20 минути, след което реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при  $0^{\circ}\text{C}$  и се излива върху смес от 200 мл 1N солна киселина и натрошен лед. Разделят се органичната и водната фази, като след това органичната фаза се промива последователно с 50 мл наситен воден разтвор на натриев хлорид и с 1N солна киселина. Този разтвор се суши над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се отделя при понижено налягане и се получават 17.7 г остатък от светлооранжево масло. Това масло преминава през колона с  $\text{Florisil}^{\text{TM}}$  адсорбент, като се елвира с метиленхлорид. Фракциите, съдържащи желания продукт, се събират, разтворителят се изпарява при понижено налягане и остават 12 г остатък представляващ светложълто масло. Чрез високоэффективна течна хроматография се установява, че остатъкът съдържа 39.2% от цис-изомера и 58% от транс-изомера на /5/-/циано/ /3-феноксифенил/метил 3-/2,2-дихлорете

нил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат.

$[\alpha]_D^{25} = +15.80^\circ / c=1.06, \text{CHCl}_3/$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +13.62^\circ / c=1.02, \text{етанол}/$ .

Изчислено: C - 63.47; H - 4.60; N - 3.36;

Намерено: C - 63.43; H - 4.60; N - 3.15;

## Пример 2

Получаване на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат

Към разтвор на 136.2 г /66.83% анализ, 0.400 мола/ цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбонилхлорид в 75 мл хептани, нагряван с обратен хладник, се прибавят 139.7 г /0.406/мола/ 65.5%-ен разтвор на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол /съдържащ 93% -изомер, 7% E-изомер/ под атмосфера от азот. За това добавяне са необходими 115 минути, през което време температурата остава в интервала 103-105°C. Прибавят се допълнително 20.8 г /0.060 мола/ 65.5%-ен разтвор на /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол, след което сместа се нагрява с обратен хладник в продължение на 1 час. След това, сместа се охлажда до 90°C и се прибавят 100 мл от 10%-ен разтвор на натриев карбонат във вода. Тази смес се разбърква половин час, след което температурата и се поддържа 60°C приблизително 17 часа, за да се получи пълно разделяне на фазите. Органичната фаза се промива с вода, разтворителят се изпарява при понижено налягане, като се получават 198.8 г течен остатък. Хроматографски анализ на течния остатък показва, че в него се съдържат 79.6% /5/ /циано/ /3-феноксифенил/метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат. Приблизително 175 г от този продукт се разтварят в 100 мл толуол и този разтвор се разбърква енергично общо 29.5 часа заедно с разтвор на 40 г натриев метабисулфит в 160 мл вода. В края на този период водната фаза се отделя и изхвърля, а органичната фаза се промива с 200 мл вода. Разтворителят се изпарява при понижено налягане от органичната фаза, като

остава остатък с тегло 129.8 г. С помощта на течна хроматография се установява, че този остатък съдържа 92.7% общо циперметринови изомери 86.2% /S/ /циано/ /3-феноксифенил/ метил цис/транс-3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат и 6. 5% R-изомер /изомерното съдържание е определено въз основа на изомерното съдържание на изходния алкохол/, като съотношението цис/транс е 49/51 /сигма-циперметрин/.

Сигма-циперметринът, използван в следващите изследвания за инсектицидна активност и токсичност по отношение на бозайници и риби, е получен по метода, илюстриран с пример 2, който е методът, описан в източник /7/. Във всеки конкретен случай се определя съотношението между S- и R-изомера, на база S/R съотношението в изходния /S/ /циано/ /3-феноксифенил/ метанол и общо определения изомер. Следващи аналитични определения показват, че резултатите са верни и точни.

#### Определяне на инсектицидната активност

Инсектицидната активност на сигма-циперметрина се определя по следния начин:

#### Листни опити

Циперметринът и сигма-циперметринът се изследват при листно приложение, като се използват различни концентрации от тях във водни разтвори, съдържащи 9.75% ацетон и 0.25% октилфеноксиполиетоксигтанол.

Видовете инсекти, използвани при опитите, са: *Trichoplusia ni*, *Spodoptera eridania*, *Epilachna varivestis*, *Heliothis virescens*, *Heliothis zea*.

За всички инсекти опитите се провеждат, като се третира райски боб / *Phaseolus vulgaris* / с опитните разтвори. Опитните разтвори се прилагат, с помощта на пръскачки, към горните и долните повърхности на листата на растението, докато започне да се стича разтворът от тях. Растенията се оставят да изсъхнат и преди да се поставят в чаши се пречупват в основата на стъблото. Индивиди от съответните видове насекоми, на възраст 10 секунди, с изключение на *Heliothis vires-*



се и *Heliothis zea*, се поставят във всяка чаша и последната се покрива. При опитите с *Heliothis virescens* и *Heliothis zea* се използват четири прегънати листа, като всеки от тях съдържа насекоми на възраст 5 секунди. Във всички опити смъртността се отчита след 48 часа. Циперметринът, използван в листните опити е продуктът, получен, съгласно пример 2.

Леталната концентрация /ЛК<sub>50</sub>/ и относителната ефикасност /относителното действие/, определени въз основа на направените отчитания, са дадени по-долу:

| ОПИТНИ<br>ВИДОВЕ | ЛК <sub>50</sub> /ppm/ |                   | ОТНОСИТЕЛНА<br>ЕФИКАСНОСТ |
|------------------|------------------------|-------------------|---------------------------|
|                  | циперметрин            | сигма-циперметрин |                           |
| Tn               | 2.3                    | 1.4               | 1.6                       |
| Se               | 1.2                    | 0.3               | 4.0                       |
| Ev               | 4.2                    | 1.8               | 2.3                       |
| Hv               | 7.3                    | 4.4               | 1.7                       |
| Hv-R             | 92.0                   | 43.0              | 2.1                       |
| Hx               | 7.3                    | 3.9               | 1.9                       |

В горната таблица символите означават съответно:

Tn - *Trichoplusia ni*

Se - *Spodoptera eridania*

Ev - *Epilachna varivestis*

Hv - *Heliothis virescens*

Hv-R - *Heliothis virescens*, вид, устойчив на пиретроиди

Hx - *Heliothis zea*

Резултатите от лабораторните опити, дадени по-горе, показват, че сигма-циперметринът е значително по-ефикасен срещу различни инсекти, в сравнение с циперметрина. Така, той е средно почти два пъти

ти по-ефикасен /1.9 пъти/ срещу *L. opicior* и 4 пъти по-ефикасен само срещу опитните насекоми от <sup>разреда</sup> *Scioleopiea*. На практика, това означава, че сигма-циперметринът се очаква да бъде ефективен в полски условия при половината от необходимата норма, която се прилага при използването на самия циперметрин.

#### Полски опити

Провеждат се полски опити върху памук в Луизиана, Мисисипи, Алабама и Аризона върху произволно избрани парцели, като за всяко третиране се прилагат 4 повторения. Парцелите са минимум по 0.08 хектара и всички приложения се извършват с помощта на достъпни /намислени се на пазаря/ съоръжения за обработване на земята, като се прилагат минимум 93.5 л/ха общо разтвор за пръскане. Съдържанието на изомери в циперметрина /тегловни %/ за няколко сигма-циперметринови технически продукта, използвани в полските опити е както следва по-долу:

| <u>Година</u> | <u>Общо изомери</u> | <u>5 - изомери</u> | <u>цис/транс съотношение</u> |
|---------------|---------------------|--------------------|------------------------------|
| 1             | 91.5                | 85                 | 54/46                        |
| 2             | 88.3                | 82                 | 52/48                        |
|               | 88.3                | 82                 | 51/49                        |
| 3             | 89.1                | 82                 | 51/49                        |

Анализът на данните е на база сезонно осредняване на многобройни оценки, направени за период от 4 до 6 седмици /3-4 приложения/, на опити за контрол на *NeZolhis sp.* Резултатите са дадени по-долу.

СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ЦИПЕРМЕТРИН И СИГМА-ЦИПЕРМЕТРИН

| Обра-<br>ботка    | Нор-<br>ма<br>/търг.<br>фунта/<br>А/ | година 1 <sup>+</sup>      |                     |                            | година 2 <sup>++</sup>     |                     |                            | година 3 <sup>+++</sup> |                            |  |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|--|
|                   |                                      | НеЛ.<br>живи<br>лар-<br>ви | НеЛ.<br>кв.<br>увр. | Добив<br>/фунта<br>п.с./А/ | НеЛ.<br>живи<br>лар-<br>ви | НеЛ.<br>кв.<br>увр. | НеЛ.<br>живи<br>лар-<br>ви | НеЛ.<br>кв.<br>увр.     | Добив<br>/фунта<br>п.с./А/ |  |
| сигма-циперметрин |                                      |                            |                     |                            |                            |                     |                            |                         |                            |  |
|                   | 0.013                                | -                          | -                   | -                          | -                          | -                   | 6                          | 3                       | 2818                       |  |
|                   | 0.022                                | 10                         | 9                   | 2828                       | -                          | -                   | -                          | -                       | -                          |  |
|                   | 0.026                                | -                          | -                   | -                          | 3                          | 3                   | 5                          | 4                       | 2778                       |  |
|                   | 0.03                                 | 8                          | 9                   | 2795                       | -                          | -                   | -                          | -                       | -                          |  |
|                   | 0.039                                | -                          | -                   | -                          | -                          | -                   | 5                          | 3                       | 2692                       |  |
| циперметрин       |                                      |                            |                     |                            |                            |                     |                            |                         |                            |  |
|                   | 0.06                                 | 9                          | 9                   | 2641                       | 2                          | 3                   | 4                          | 3                       | 2675                       |  |
| контро-<br>ла     | -                                    | 23                         | 21                  | 2122                       | 12                         | 15                  | 10                         | 7                       | 2522                       |  |

<sup>+</sup> Сезонно осредняване от 3 опита /Мисисипи, Луизиана/

<sup>++</sup> Сезонно осредняване от 4 опита /Мисисипи, Луизиана/

<sup>+++</sup> Сезонно осредняване от 6-8 опита /Мисисипи, Луизиана, Алабама, Аризона/

НеЛ. = *Heliothis virescens* и *Heliothis zea*

НеЛ. кв. увр. = скуера /1 скуер = 9.29 м<sup>2</sup>/, увредени от *Heliothis*

п.с./А = памучно семе/акр

Полски опити, проведени върху марули в Калифорния, с цел да се прецени контрола по отношение на *Trichoplusia ni*, се осъществяват върху произволно избрани парцели, като за всяко третиране се работи в четири повторения. Обработват се малки парцели с помощта на носими пръскачки, работещи с CO<sub>2</sub>, като се прилагат минимум 93.5 л/ха. Ре-

резултатите са превърнати в %-ен контрол по отношение на нетретирани контролни площи. Тези резултати са дадени по-долу.

# СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ЦИПЕРМЕТРИН И СИГМА-ЦИПЕРМЕТРИН

| Обра-<br>ботка    | Норма<br>/търговски<br>фунта/А/ | % контрол върху <i>Trichoprista ni</i> |    |                               |    |
|-------------------|---------------------------------|----------------------------------------|----|-------------------------------|----|
|                   |                                 | година 1                               |    | година 2                      |    |
|                   |                                 | /дни след обр./ <sup>+</sup>           |    | /дни след обр./ <sup>++</sup> |    |
|                   |                                 | 3                                      | 7  | 3                             | 7  |
| сигма-циперметрин |                                 |                                        |    |                               |    |
|                   | 0.013                           | -                                      | -  | 98                            | 71 |
|                   | 0.026                           | 83                                     | 90 | 98                            | 91 |
|                   | 0.039                           | -                                      | -  | 100                           | 98 |
| циперметрин       |                                 |                                        |    |                               |    |
|                   | 0.06                            | 61                                     | 78 | 94                            | 81 |

<sup>+</sup> Средно от 2 опита /Калифорния/

<sup>++</sup> Средно от 1 опит /Калифорния/

дни след обр. = дни след третиране

Полски опити се провеждат в Луизиана, Северна Каролина, Тексас, Кентъки, Тенеси и Илинойс, за да се прецени контрола върху люцерна /*Lucerna posica*/. Третират се малки, случайно избрани парцели, като се прилагат 4 повторения и се използват носими пръскачки, работещи с CO<sub>2</sub>. Отчетените резултати се отнасят за 3-тия, 7-мия, 14-тия ден след третирането /ДСТ/ и са превърнати в %-ен контрол по отношение на нетретирана контрола.

От съобщените по-горе и следващите резултати става ясно, че във всеки от полските опити сигма-циперметринът, при разход половината от нормата, в която се прилага циперметринът или дори по-ниска, дава резултати, по същество еквивалентни на тези, получени с циперметрина, приложен в необходимата норма. В някои случаи тези резултати са чувствително по-добри, а в други - са по-лоши. Но, дори и т

гава, когато се оказва, че циперметринът има значително предимство, въпреки двойно по-високата разходна норма, сигма-циперметринът дава приемлив от комерческа гледна точка контрол.

#### СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ЦИПЕРМЕТРИН И СИГМА-ЦИПЕРМЕТРИН

|                   |                                 | % контрол в Нурег-а poz'ica |    |    |                  |    |    |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|----|----|------------------|----|----|
| Обра-<br>ботка    | Норма<br>/търговски<br>фунта/А/ | година 1 /ДСТ/+             |    |    | година 2 ++/ДСТ/ |    |    |
|                   |                                 | 3                           | 7  | 14 | 3                | 7  | 14 |
| сигма-циперметрин |                                 |                             |    |    |                  |    |    |
|                   | 0.01                            | -                           | -  | -  | 93               | 93 | 85 |
|                   | 0.015                           | -                           | -  | -  | 94               | 97 | 94 |
|                   | 0.022                           | 96                          | 94 | 96 | 94               | 96 | 94 |
| циперметрин       |                                 |                             |    |    |                  |    |    |
|                   | 0.04                            | -                           | -  | -  | 94               | 96 | 90 |

+ Средно от 4 опита /Луизиана, Сев. Каролина, Тексас, Кентъки/

++ Средно от 6 опита /Тенеси, Кентъки, Луизиана, Илинойс, Тексас, Северна Каролина/

ДСТ = дни след третирането

#### Токсикология

Сигма-циперметринът показва изненадващи преимущества в сравнение с циперметрина по отношение на токсичността към бозайници и риби.

#### 90-дневен хранителен опит

В 90-дневното хранително изследване, проведено съобразно нормативите ЕРА 82-1, съединението, което се изпитва, се прилага непрекъснато в храната на групи от плъхове в продължение най-малко на 90 дни. Циперметринът се прилага в концентрации от 0, 150 и 1500 ppm към групи от 15 плъха Sprague-Dawley, а сигма-циперметринът се прилага в концентрации от 0, 10, 50, 150, 250, 500 и 900 ppm към групи

от 10 пътя *Fisher* 344. /Нормите за сигма-циперметрина са по-ниски, тъй като се очаква той да е по-токсичен от циперметрина/. Съдържанието на циперметринови изомери в техническия сигма-циперметринов продукт, използван в това изследване, е - общо изомери - 88.2 тегл.%, *с*-изомери - 82 тегл.% и цис/транс съотношението е 53/47. Индивидуалното телесно тегло и количеството консумирана храна се отчитат вся и седмица. В края се провеждат хематологични и клинични химични изследвания, установяват се теглата на надбъбречната жлеза, мозъка, сърцето, бъбреците, черния дроб и яичниците или тестисите.

Провежда се хистопатологично изследване на приблизително 40 тъкани върху всички животни в контролната група, върху групата, към която е приложена най-висока доза циперметрин и върху групите, към които се прилагат дози от 500 и 900 ppm сигма-циперметрин. Извършва се допълнително хистопатологично изследване на белите дробове, черния дроб и бъбреците на животни, към които се прилагат средни дози от двете изследвани групи /към такива, които поемат 150 и 500 ppm циперметрин и към тези, които поемат 10, 50, 150 и 250 ppm сигма-циперметрин/. Изследват се очите на всички животни преди прилагането на медикаментите и след настъпване на смъртта.

В този тест "липса на видим ефект" /ЛВЕ/ се установява за циперметрина при доза 150 ppm, докато за сигма-циперметрина тази доза е 250 ppm. Ако сигма-циперметриният, който е приблизително два пъти по-токсичен от циперметрина за насекомите, за които е предназначен, е толкова токсичен за плъховете, колкото и за инсектите, би трябвало да се очаква "липсата на видим ефект" да се отчита при доза, половината от тази за циперметрина, но вместо това, това състояние се наблюдава при доза по-висока от 1 и половина пъти от дозата, при която се отчита "липса на видим ефект" за циперметрина. С други думи, в това изследване се вземат повече от 3 пъти от сигма-циперметрина, за да подеиства на плъхове, отколкото би се очаквало да се използва от

циперметрина, за да има ефект върху насекоми, ако относителното действие на сигма-циперметрина и циперметрина върху плъхове е същото, каквото е и относителното им действие върху насекоми.

### Изследване върху многократна възпроизводимост

Изследванията върху многократната възпроизводимост се провеждат в съответствие с нормативите ЕРА 83-4 и осигуряват информация, както за параметрите /характеристиките/ на възпроизводството, така и за заболяемостта при новородените и смъртността, за много поколения. Плъхове Wistar се хранят, по време на изследването, с храна, съдържаща 0, 50, 150 и 750 ppm циперметрин /максималната доза е 1000 ppm през първите 12 седмици, но през останалото време на изследването се намалява <sup>до 750 ppm,</sup> поради токсичността/. Подобно, плъхове Sprague-Dawley се хранят с храна, съдържаща 0, 7.5, 25, 100, 375 и 750 ppm сигма-циперметрин. /Опновено, дозите се намаляват и за сигма-циперметрина, тъй като се очаква да бъде по-токсичен/. Съдържанието на циперметринови изомери в техническия сигма-циперметринов продукт, използван в това изследване, е - общо изомери-89.1%, S-изомери - 82% и съотношението цис/транс е 51/49. Всеки ден плъховете се наблюдават за смъртност и евентуални признаци за влияние на опитното вещество. Отчитат се телесните тегла и количеството консумирана храна на равни интервали.

Размножаването /отглеждането/ на родители и следващи поколения, във всяко от изследванията, започва с 30 женски плъха. И в двете изследвания се осигуряват подходящи концентрации от изследваното вещество в храната по време на съжителството на двойките. Мъжките родители във всяко поколение се подлагат на такова хранене до настъпване на предвидената смърт, която следва пълното завършване на периодите на съжителство, докато този режим на хранене на майките продължава до отбиване на новородените. Малките се отбиват на 28-мия деи

след раждането и в двете изследвания. Тъй като, при доза 750 ppm/сигма-циперметрин/ се наблюдава повишена смъртност на поколение  $F_1$ , родено на единият /от едно котило/, по време на 28-дневния период на кърмене и през първата седмица след раждането, тази група се прекъзва в края на третата седмица след отбиването.

В това изследване дозата, при която се отчита "липса на видим ефект" за циперметрина е 50 ppm, а тази за сигма-циперметрина е 100 ppm. Това изследване показва, също, че дозата, при която се отчита "липса на видим ефект", за сигма-циперметрина е два пъти по-висока от тази на циперметрина. И така, използва се четири пъти по-висока доза сигма-циперметрин, за да подеиства на пълхове от дозата, която се очаква да се приложи, като се има пред вид действието на циперметрина върху насекоми, при положение, че относителното действие на сигма-циперметрина и на циперметрина върху пълхове е същото, каквото е и по отношение на насекоми.

### Тератология

Тези опити се провеждат, съгласно указание ЕРА 83-3, за да се определи влиянието на изследваните вещества върху развитието на бременността и "ин утеро". Изследваните вещества се прилагат посредством хранене с тръба, в царевично масло, веднъж дневно, към женски пълхове Sprague-Dawley, в периода от 6-тия до 15-тия ден на предполагаемата бременност. Всяка доза се прилага към група от 25 животни. От циперметрина се прилагат дози от 0, 17.5, 37.5 и 75 мг/кг, а от сигма-циперметрина дозите са съответно - 0, 5, 12.5, 25, и 35 мг/кг. Съдържанието на циперметринови изомери в сигма-циперметриновия технически продукт, използван в това изследване, е: общо изомери - 89.1 тегл.%, S-изомери - 82% и цис/транс съотношението е 51/49. Контролните животни получават царевично масло по време на опитния период. Всички дози се регулират дневно въз основа на телесните тегла.



Дневните наследения върху плъхове се провеждат по време на прилагане на опитните вещества и след този период. На 20-тия до 21-ия ден от бремеността плъховете се умъртвяват, за да се изследват утробните съдържания, включително броят на живи и мъртви ембриони, и следвани за уродливост /деформации/.

В този опит дозата, при която се отчита "липса на видим ефект", за циперметрина е 17.5 мг/кг, а същата за сигма-циперметрина е 12.5. Или, в това изследване количеството сигма-циперметрин, необходимо, за да предизвика ефект върху плъхове, е само 1.4 пъти по-високо от очакваното количество, като се има пред вид действието на циперметрина върху насекоми, при условие, че относителното действие на сигма-циперметрина и циперметрина върху плъхове е същото, каквото е и по отношение на насекоми. При нито една доза и за двете съединения, не се установява ембриотоксично или тератогенно влияние.

В заключение, в така проведените опити за токсичност по отношение на бозайници, сигма-циперметринът показва неочаквано и неочевидно предимство пред циперметрина - количеството сигма-циперметрин което оказва някакво влияние върху плъхове, е от 1.4 до 4.0 пъти по-високо в сравнение с това, което се очаква, като се има пред вид действието на циперметрина върху насекоми, ако относителното действие на сигма-циперметрина и циперметрина по отношение на плъхове е същото, каквото е и по отношение на насекоми.

#### Токсичност по отношение на риби

Провежда се 96-часово изследване за остра токсичност както на циперметрина, така и на сигма-циперметрина, върху канадска пъстърва /*Oncorhynchus mykiss*/ и върху дребна риба /*Cyprinodon variegatus*/, за да се определи средната летална концентрация /ЛК<sub>50</sub>/ след прекъснатото въздействие на опитните вещества. За канадската пъстърва средата, в която се провежда изследването, е изворна вода, а за дребна

та риба- филтрувана морска вода. Всяка група от 20 риби /по 10 в два успоредни опыта в аквариум/ се подлага на въздействието или на пиретроид с една от петте концентрации, разреден с диметилформамид, или на 30 мкг/л диметилформамид в изследваната среда /контрола с разтворител/, или към на чиста вода /контрола/. Наблюденията за смъртност, заболяемост и други явни признаци на токсичност се извършват на определени интервали.

Концентрациите на опитните вещества се измерват в началото и в края на изследването, като се прилага утвърден метод на високоефективна течна хроматография. Съдържанието на циперметринови изомери в използвания технически сигма-циперметрин е: общо изомери - 88.2 тегл.%,  $\delta$ -изомери - 82 тегл.% и съотношението цис/транс е 53/47

Измерените концентрации, използвани в опитите са:

за дребната риба:

на циперметрина - 4.61, 2.14, 0.765, 0.601, 0.446 мкг/л

на сигма-циперметрина - 3.00, 1.79, 0.91, 0.62, 0.28  
мкг/л

за канадската пъстърва:

на циперметрина - 2.24, 1.35, 0.719, 0.366, 0.219 мкг/л

на сигма-циперметрина - 5.27, 2.77, 1.65, 0.82, 0.47 мкг  
мкг/л

Концентрацията, при която се отчита "липса на видим ефект" и стойностите за  $ЛК_{50}$ , установени при опитите са:

за дребната риба:

циперметрин: концентрация, при която се отчита "липса на видим ефект" - 2.14 мкг/л,  $ЛК_{50}$  - 3.88 мкг/л

сигма-циперметрин: концентрация, при която се отчита "липса на видим ефект" - 1.79 мкг/л,  $ЛК_{50}$  - 2.37 мкг/л

за канадската пъстърва:

циперметрин: концентрация, при която се отчита "липса на

видим ефект" - 0.366 мкг/л, ЛК<sub>50</sub> - 0.897 мкг/л

сигма-циперметрин: концентрация, при която се отчита "липса на видим ефект" - 0.47 мкг/л, ЛК<sub>50</sub> - 0.69 мкг/л

Тъй като, сигма-циперметринът е около два пъти по-токсичен към важни за практиката насекоми от циперметрина, ако той беше два пъти по-токсичен и към риби, то стойността за ЛК<sub>50</sub> за сигма-циперметрина би трябвало да бъде половината от тази стойност за циперметрина. Или казано иначе, съотношението между ЛК<sub>50</sub> за циперметрина и ЛК<sub>50</sub> за сигма-циперметрина би трябвало да бъде 2.0. Всяко по-ниско съотношение означава, че сигма-циперметринът е по-малко токсичен за риби отколкото се очаква да бъде въз основа на токсичността му към насекоми. Това съотношение за канадската пъстърва е 1.3, а за дребната риба е 1.64, т.е., сигма-циперметринът е по-малко токсичен за тези два вида риба, отколкото би се очаквало, като се има пред вид сравнителната токсичност на двата продукта към насекоми.

Като заключение, сигма-циперметринът е два пъти по-ефективен от циперметрина срещу определени видове насекоми, които нападат важни култури, но е значително по-малко токсичен за бозайници и някои видове риби при норми, осигуряващи приемлив от търговска гледна точка, контрол по отношение на предопределени насекоми. Следователно, като се използва сигма-циперметрин вместо циперметрин, се намалява наполовина количеството инсектицид, приложено към околната среда, ограничава се риска от умъртвяване на риба в резултат на проникване на инсектицида в езера или реки посредством стичането му, ограничава се възможността за въздействие на инсектицида върху тези, които го прилагат, както и върху тези, които сива влезли в площта, обработена с него, след пръскането. Намалява се и евентуалното остатъчно количество от инсектицида върху реколтата. Освен това, всеки остатък от сигма-циперметрин, който би попаднал върху ре-

колата, ще бъде значително по-слабо токсичен отколкото остатък от циперметрин, приложен, за да се постигне същата степен на контрол на насекомите.

### ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Циперметриново средство, характеризиращо се с това, че съдържа смес от 1S-цис-S, 1R-цис-S, 1S-транс-S, и 1R-транс-S изомери на циперметрина, в която изомерите присъстват в приблизително еднакви концентрации, като общото съдържание на циперметринови изомери е над 80%, S-изомерите са над 80% и съотношението цис/транс-изомери е в границите от 45/55 до 55/45.

2. Реакционен продукт на хлорид на рацемична, цис/транс 3-/2,2-дихлоретенил/-2,2-диметилциклопропанкарбоксилова киселина и /S/ /циано/ /3-феноксифенил/метанол.

3. Средство, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че съдържа заедно със сместа от циперметринови изомери една или повече земеделски-приемливи помощни добавки.

4. Метод за контролиране на насекоми, характеризиращ се с това, че към насекомите или към мястото, в което се очаква тяхната поява, се прилага инсектицидно-ефективно количество от средство, съгласно претенция 3.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nature, /1974/, 248, 710
2. US 4,024,163
3. US 4,136,195
4. US 4,133,826
5. US 4,308,279
6. US 4,845,126
7. US 5,028,731