



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 C 69/743
C 07 D 307/34
C 07 D 317/00
A 01 N 37/08



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

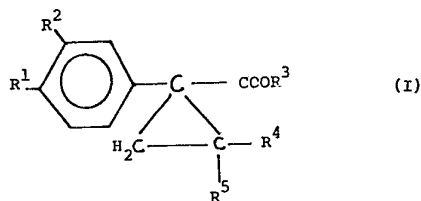
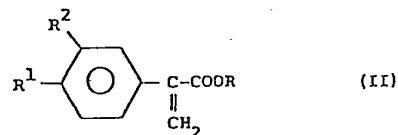
634 816

<p>21 Gesuchsnummer: 14852/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 25.11.1976</p> <p>30 Priorität(en): 26.11.1975 AU 4078/75</p> <p>24 Patent erteilt: 28.02.1983</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 28.02.1983</p>	<p>73 Inhaber: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Campbell (AU)</p> <p>72 Erfinder: George Holan, Brighton/Victoria (AU) Reimund August Walser, Box Hill/Victoria (AU)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
--	--

54 Verfahren zur Herstellung von Cyclopropanverbindungen und diese Verbindungen enthaltende Insektizide.

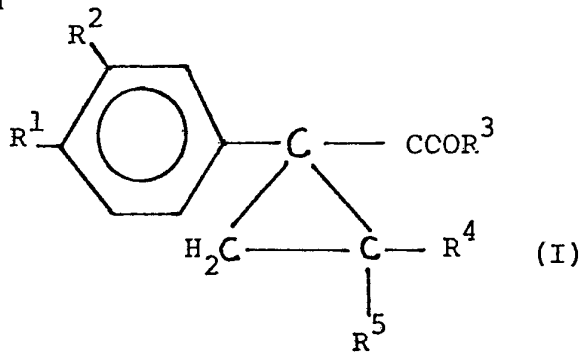
57 Man erhält die Verbindung der Formel I, deren Symbole im Patentanspruch 1 erläutert sind, indem man in beliebiger Reihenfolge einen Phenylacrylsäureester der Formel II (R = Niederalkyl) in beliebiger Reihenfolge unter Austausch der Gruppe R gegen eine Gruppe R³ umestert und einer Anlagerungsreaktion mit einer Verbindung unterwirft, die eine Carbengruppe :CR⁴ R⁵ liefert.

Die Verbindungen (I) eignen sich sehr gut als alleiniger oder synergistisch potenzierender Wirkstoff in Insektiziden.

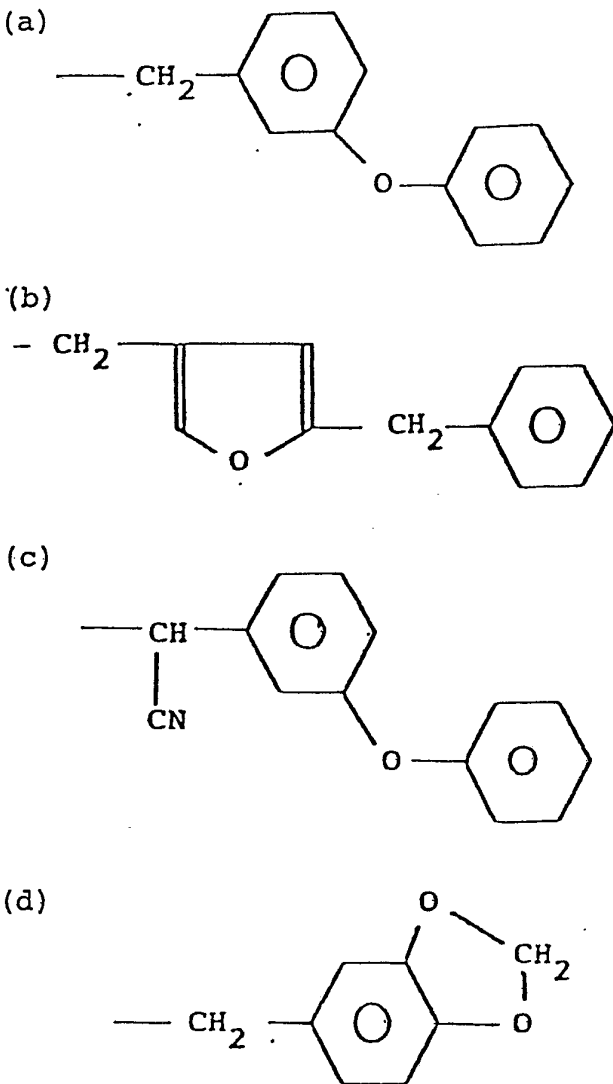


PATENTANSPRÜCHE

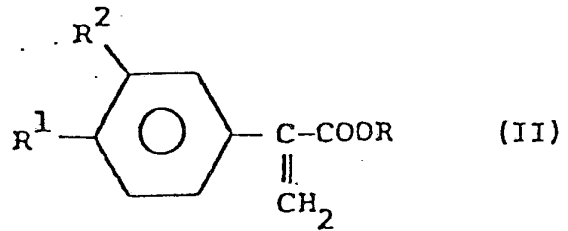
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



in ihren Formen (+), (-) und (\pm),
worum R^1 für Wasserstoff, Methoxy, Äthoxy, Propoxy,
Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Fluor, Chlor, Brom, Methyl,
Äthyl, Nitro oder Amino und R^2 für Wasserstoff oder Methyl stehen
oder R^1 und R^2 zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten,
 R^3 einen der folgenden Reste (a) bis (d) darstellt:

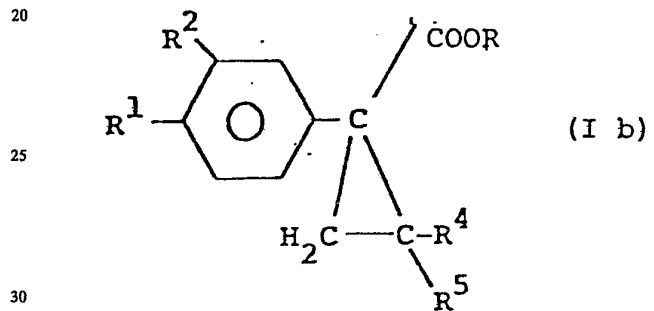


und R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sind, jeweils für Fluor, Brom, Chlor oder Methylgruppe stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



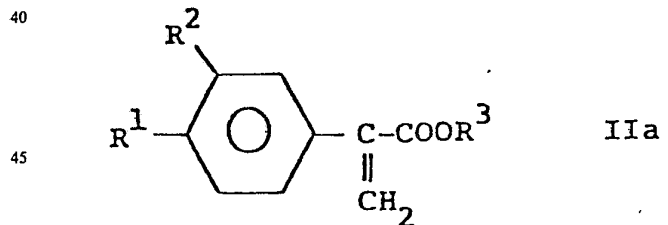
worum R für Niederalkyl steht, in beliebiger Reihenfolge
(a) einer Austauschreaktion des Restes R gegen einen Rest R^3 und
(b) einer Anlagerungsreaktion mit einer die Carbengruppe $:CR^4R^5$ liefernden Verbindung unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man an den Acrylsäureester der Formel II zunächst die Carbengruppe $:CR^4R^5$ anlagert und das Anlagerungsprodukt der Formel



anschliessend dem Austausch des Restes R gegen den Rest R^3 unterwirft.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man im Ausgangsprodukt der Formel II zunächst den Rest R gegen den Rest R^3 austauscht und an den erhaltenen Ester der Formel



die Carbengruppe $:CR^4R^5$ anlagert.

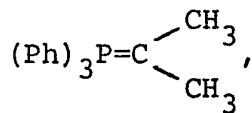
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt der Formel (Ib) einer Umesterung mit einem Alkohol der Formel R^3OH unterwirft.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man zwecks Austausch des Restes R gegen den Rest R^3 das Zwischenprodukt der Formel (Ib) zur Säure verseift und diese oder ein reaktives funktionelles Derivat mit dem Alkohol der Formel R^3OH oder einem reaktiven funktionellen Derivat umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe (b) ein Reaktionsgemisch aus einem Haloform der Formel $HC(R^4)_2R^5$ oder $HCR^4(R^5)_2$, einem Alkali und einem Phasenübertragungsmittel verwendet, wobei R^4 für Chlor und R^5 für Fluor, Chlor oder Brom stehen.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe (b) eine Verbindung der Formel $CF_2Cl-COONa$ oder $CCl_3-COONa$ einsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe (b) eine carbenliefernde Verbindung



worin Ph für Phenyl steht, einsetzt.

9. Insektizid, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff wenigstens eine der Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, eingearbeitet in ein geeignetes inertes Lösungsmittel, ein Gemisch von Lösungsmitteln oder in ein festes Gemisch enthält.

10. Insektizid nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es weiterhin mindestens ein synergistisches oder potenzierendes Mittel der Klasse von Mikrosomen-Oxidase-Inhibitoren enthält.

11. Insektizid nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als synergistische oder potenzierende Verbindung eine synergistische Pyrethrinverbindung enthält.

12. Insektizid nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die synergistische Pyrethrinverbindung eine der folgenden Verbindungen

- (A) α -[2-(2-Butoxyäthoxy)-äthoxy]-4,5-methylenedioxy-2-propyltoluol,
 (B) 3-Hexyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-cyclohexanon,
 (C) 2-(3,4-Methylenedioxyphenoxy)-3,6,9-trioxa-undecan,
 (D) 1,2-(Methylenedioxy)-4-[2-(octylsulfinyl)-propyl]-benzol und
 (E) Dipropyl-5,6,7,8-tetrahydro-7-methylnaphtho-[2,3-d]-1,3-dioxol-5,6-dicarboxylat

ist.

13. Insektizid nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die synergistische Verbindung die Verbindung C oder A ist und in der 1/1000- bis 5fachen Gewichtsmenge der Verbindung I vorliegt.

14. Insektizid nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die vorliegende Menge der Verbindung C oder A 1/100 Gewichtsteil bis die gleiche Gewichtsteilmenge pro Gewichtsteil der Verbindung I ist.

15. Insektizid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff der Formel I mindestens eine der folgenden Verbindungen enthält:

die (+)-, (-)- und (\pm)-Formen der m-Phenoxybenzyl- und 2-Benzyl-4-furylmethylester der:

- a) 1-p-Chlorphenyl-1,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 b) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 c) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 d) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dibromcyclopropan-1-carbonsäure,
 e) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-difluorcyclopropan-1-carbonsäure,
 f) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure.

16. Insektizid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff der Formel I mindestens eine der folgenden Verbindungen enthält:

die (+)-, (-)- und (\pm)-Formen der m-Phenoxy- α -cyanobenzylester der:

- a) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 b) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure.

17. Insektizid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass es den 3,4-Methylenedioxybenzylester der 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure in seinen (+)-, (-)- oder (\pm)-Formen als Wirkstoffkomponente enthält.

18. Insektizid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff der Formel I mindestens eine der folgenden Verbindungen enthält:

- a) 1-p-Methoxyphenyl-2-chlor-2-fluorcyclopropan-1-carbonsäure,
 b) 1-p-Äthoxyphenyl-2-brom-2-chlor-2-fluorcyclopropan-1-carbonsäure,
 c) 1-p-Äthylthiophenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 d) 1-m-Tolyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 e) 1-p-Äthylphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 f) 1-p-Nitrophenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 g) 1-Phenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 h) 1-p-Aminophenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure,
 i) 1-p-Bromphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure.

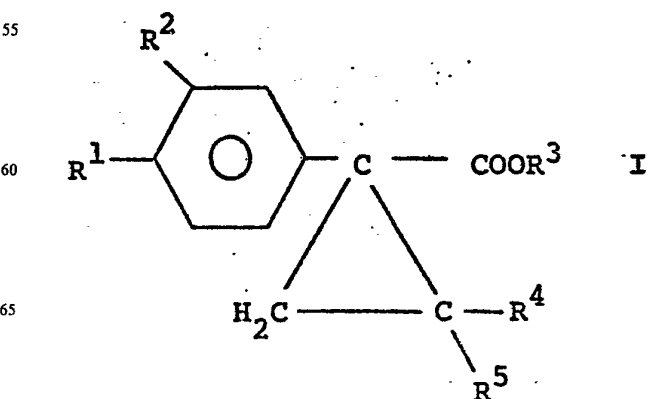
19. Insektizid nach einem der Ansprüche 9 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hilfs- bzw. Zusatzstoffe Befeuchtungs-, Dispergierungs- und/oder Haftmittel enthält.

45

Die Erfindung betrifft die Herstellung von insektizid-wirksamen, nachstehend beschriebenen Verbindungen und neue, diese Verbindungen enthaltende Insektizide.

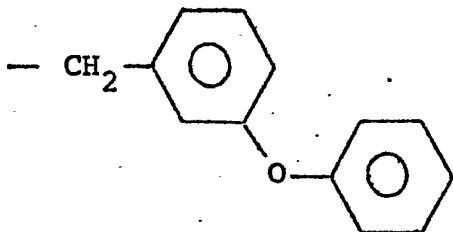
Die hierin verwendete Bezeichnung «Insekt» wird in ihrer breiten üblichen Bedeutung verwendet, und sie schliesst z. B. Spinnen, Milben, Würmer und andere Schädlinge ein, die im strengen biologischen Sinne nicht in die Klasse der Insekten eingeordnet werden. Die hierin verwendete Bezeichnung soll daher nicht nur diejenigen kleinen wirbellosen Tiere bezeichnen, die hauptsächlich zu der Klasse Insekten gehören, die sechsbeinige geflügelte Formen umfasst, wie z. B. Käfer, Wanzen, Fliegen und dergleichen, sondern auch andere verwandte Klassen von Arthropoden, deren Glieder keine Flügel haben und gewöhnlich mehr als 6 Beine besitzen, wie z. B. Spinnen, Bohr-, Kugelassel und dergleichen und insbesondere solche der Art Acaridae, die Milben und Zecken einschliesst.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen haben die allgemeine Formel:

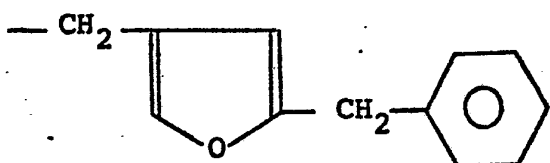


in der R^1 für ein Wasserstoffatom oder eine Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Methyl-, Äthyl-, Nitro- oder Aminogruppe steht, R^2 für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht oder R^1 und R^2 miteinander eine Methylendioxygruppe bilden, R^3 für eine der folgenden Gruppen (a) bis (d) steht:

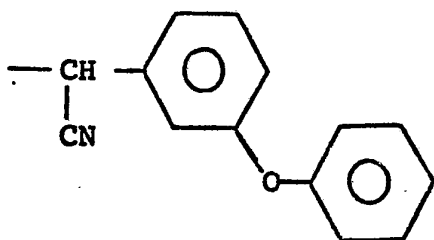
(a)



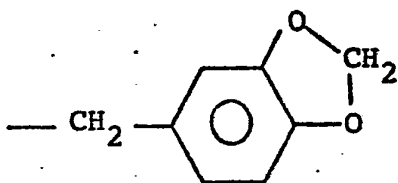
(b)



(c)



(d)



und R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Fluor-, Brom-, Chlor- oder Methylgruppe bedeuten.

Bekanntere Verbindungen, die als verwandt zu den Verbindungen der Formel I angesehen werden können, sind solche, bei denen in den handelsüblichen Pyrethroiden die Gruppen (a) bis (c) als veresternde Gruppen mit Chrysanthemsäure vorliegen.

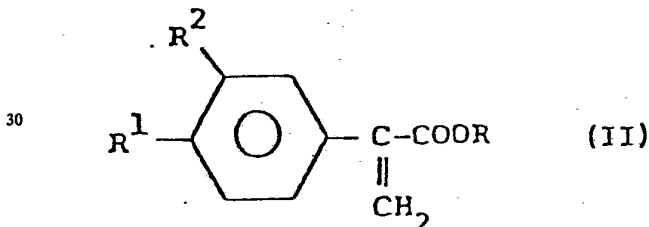
Die Verbindungen der Formel I sind, ausgenommen wenn R^1 eine Aminogruppe ist, als Insektizide extrem aktiv, und sie besitzen eine insektizide Aktivität mit einer Grössenordnung höher als die meisten bekannten Insektizide. Diese Verbindungen haben auch die Eigenschaft einer Kontaktabweisung für Insekten.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen $R^1 = NH_2$, sind als Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen einsetzbar, bei denen R^1 für eine andere chemische Gruppe steht, wie es im Beispiel J gezeigt wird. Sie sind jedoch nicht als Insektizide aktiv.

Die Verbindungen der Formel I sind optisch aktiv, und sie können durch herkömmliche Methoden in ihre optischen Isomeren aufgelöst werden. Die Erfindung schliesst somit die einzelnen optischen Isomeren der Verbindungen sowie ihre racemischen Formen ein.

Es ist ferner zu beachten, dass sich die insektiziden Aktivitäten der optischen Isomeren der Verbindungen I um eine Grössenordnung oder mehr unterscheiden können. Die (-)-Form (von der die Röntgenbeugung zeigt, dass sie eine S-Konfiguration hat) ist immer aktiver als die (+)-Form.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin R für Niederalkyl steht, in beliebiger Reihenfolge (a) einer Austauschreaktion des Restes R gegen einen Rest R^3 und

(b) einer Anlagerungsreaktion mit einer die Carbengruppe $:CR^4R^5$ liefernden Verbindung unterwirft.

Die Umesterung [Stufe (a)] kann durch alle geeigneten bekannten Methoden erfolgen, z. B. durch eine direkte Umsetzung oder durch eine vorhergehende Umwandlung der Säure und/oder des Alkohols in ein geeignetes reaktives Derivat oder durch eine Esteraustauschreaktion zwischen dem Alkohol R^3OH [$R^3 = (a)$ bis (d)] und einem Niedrigalkylester der Säure.

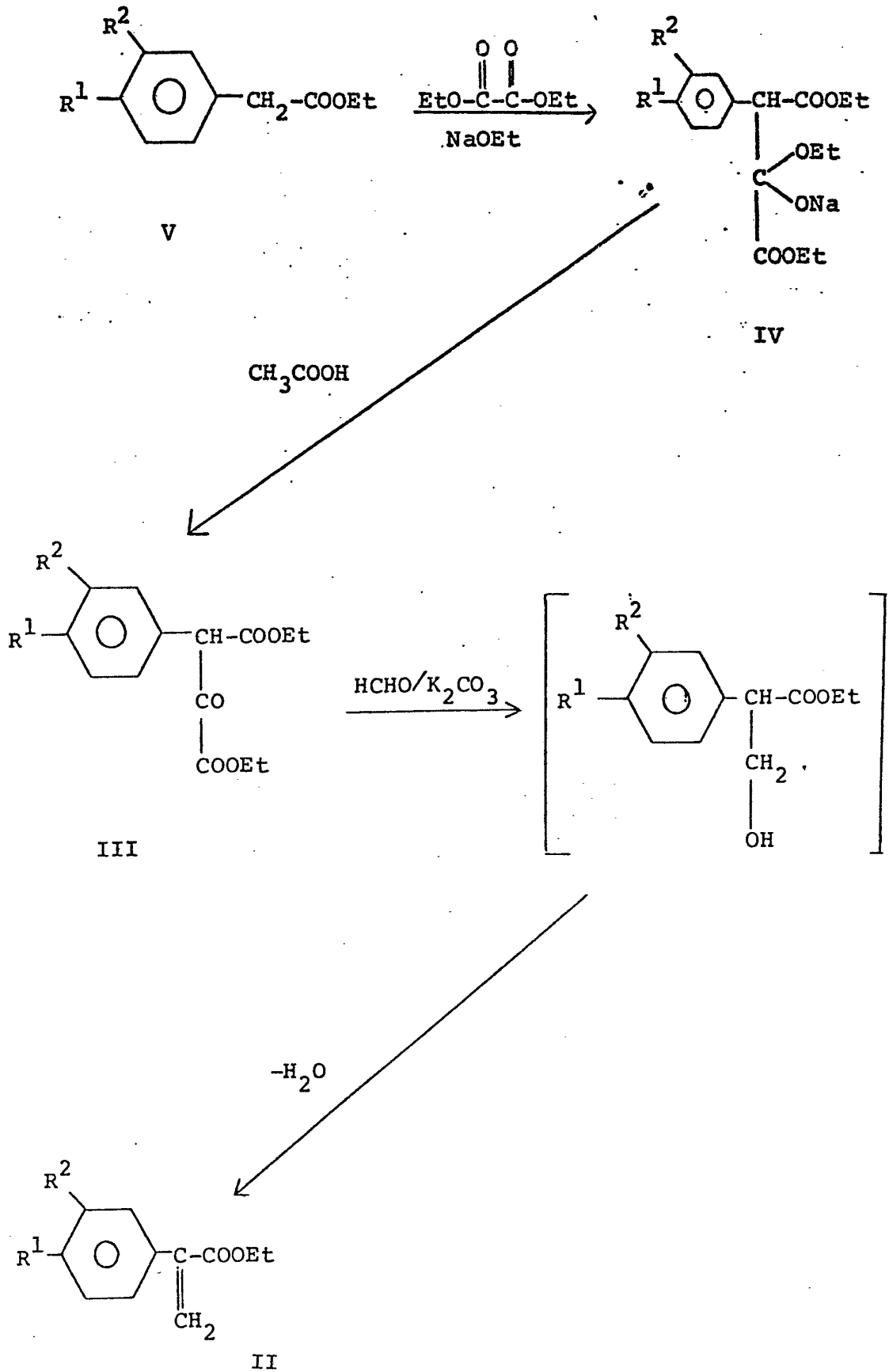
Die Ester II können nach folgender allgemeinen Arbeitsweise erhalten werden:

1. Der entsprechend substituierte Phenyllessigsäureester V wird mit einem Di(niedrigalkyl)-oxalat in Anwesenheit eines basischen Katalysators kondensiert, um ein Natrium-enolatsalz IV zu bilden.

2. Die Lösung des Enolatsalzes wird angesäuert, um das entsprechende Phenylxaloacetat III zu erhalten.

3. Die Verbindung III wird mit Formaldehyd unter alkalischen Bedingungen umgesetzt, wodurch das Phenylhydroxymethylacetat erhalten wird, das bei der Dehydratisierung (spontan) den Phenylacrylsäureester II liefert.

Diese Reaktionssequenz wird in dem folgenden Gesamtreaktionsschema veranschaulicht. Naturgemäss können die dort speziell angegebenen Säuren und Basen durch andere geeignete Verbindungen ersetzt werden. Auch können andere Niedrigalkylester als die gezeigten Äthylester verwendet werden.



Die Gruppe :CR⁴R⁵ kann von einer der folgenden Quellen erzeugt werden:

1. Im Falle, dass R⁴ = Cl und R⁵ = F, Cl oder Br, durch Umsetzung des entsprechenden Haloforms HCR⁴₂R⁵ oder

HCR⁴R⁵₂ mit Alkali in Gegenwart eines Phasenübertragungskatalysators, z. B. Triäthylbenzylammoniumchlorid,

HCCl₃ → :CCl₂

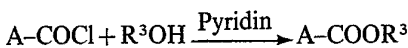
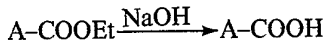
HCCl₂F → :CClF

HCB₂Cl → :CBrCl;

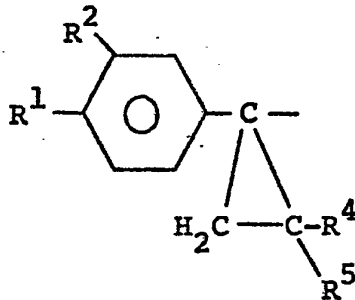
2. im Falle, dass $R^4 = R^5 = F$ oder Cl , aus $CF_2Cl-COONa$ bzw. $CCl_3-COONa$;

3. im Falle, dass $R^4 = R^5 = CH_3$, aus $(Ph)_3P = C \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$

Der allgemeine Gedanke zur Bildung der erfindungsgemässen Ester ist wie folgt:

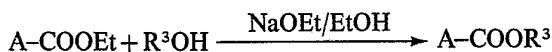


Darin bedeutet A die Gruppe:



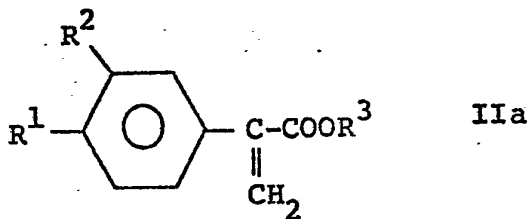
in der R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^3 für eine der oben definierten Gruppen (a) bis (d) steht.

Alternativ kann der Äthylester direkt wie folgt umgewandelt werden:



Die Phenylacrylsäuren (Formel II) können auch, zwar mit niedriger Ausbeute, nach einer Methode hergestellt werden, die sich von der Methode von G. Schwenker, H. Meyer und S. Strauss «Arch. Pharmac.», 305, 839 (1972) ableitet. Dabei geht man so vor, dass man den entsprechenden Ester der Phenylacrylsäure mit Paraformaldehyd in Dimethylsulfid in Gegenwart von Natriumalkoxid umsetzt. Der so hergestellte α -hydroxymethylierte Phenylacrylsäureester ist zwar stabil, doch wurde festgestellt, dass er zu dem Acrylat dehydratisiert werden kann (diese letztere Stufe wurde in dieser Publikation nicht beschrieben).

Bei einer Modifizierung der oben beschriebenen allgemeinen Methode kann der Phenylacrylsäureester II durch eine beliebige geeignete Verfahrensweise in den Ester IIa umgewandelt werden:



worin R^3 für eine der Gruppen (a) bis (d) steht.

Der Ester IIa wird sodann mit dem Carben $:CR^4R^5$ unter Bildung der gewünschten Verbindung der Formel I umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel IV, wie sie oben beschrieben werden, sind gleichfalls neu.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können in ein geeignetes inertes Lösungsmittel oder ein Gemisch von Lösungsmitteln oder in ein festes Gemisch mit oder ohne andere Substanzen, wie z. B. Befeuchtungs-, Dispergierungs- und Klebemittel, eingearbeitet werden. Die Verbindungen können in solchen Zusammensetzungen entweder als ein-

ziges toxisches Mittel oder in Kombination mit anderen Insektiziden, wie Pyrethrum, Rotenon, oder mit fungiziden oder bakteriziden Mitteln verwendet werden, um Mittel bzw. Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, die für Haushalt- und Landwirtschaftsstäube und -sprayzubereitungen, für Textilbeschichtungs- und -imprägnierungszwecke und dergleichen geeignet sind. Die Verbindungen können auch in geeigneten organischen Lösungsmitteln aufgelöst werden, um Lösungen mit erhöhter Gebrauchsfähigkeit zu erhalten.

Die neuen Verbindungen können auch in eine wässrige Suspension gebracht werden, indem man Lösungen in organischen Lösungsmitteln der Verbindungen in Wasser dispergiert. Die neuen Verbindungen können auch mit einem inerten, feinverteilten, festen Verdünnungsmittel oder Träger vermischert werden. Die insektiziden Verbindungen können in ihren ursprünglichen Formen oder in Lösung zugemischt werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind gegenüber schädlichen Insekten vieler Arten, beispielsweise Moten, Moskitos, Fliegen, Käfern und dergleichen, wirksam.

Im besonderen können die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen mit Vorteil mit anderen Substanzen, die eine synergistische oder potentiierende Wirkung haben, kombiniert werden. Im allgemeinen gehören solche Substanzen zur Klasse der Mikrosomen-Oxidase-Inhibitoren, d. h. es handelt sich um Verbindungen, die die Entgiftung der Insektizide in den Insekten durch Einwirkung von oxidativen Enzymen inhibieren. Typische Substanzen dieser Art sind die synergistischen Pyrethrinverbindungen, von denen nachstehend einige Beispiele angegeben werden:

30

Übliche Bezeichnung	Chemische Bezeichnung
Piperonylbutoxid	α -[2-(2-Butoxyäthoxy)äthoxy]-4,5-methylenedioxy-2-propyltoluol
Piperonylcyclonen	3-Hexyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-cyclohexanon
«Sesoxan» (Sesamex)	2-(3,4-Methylenedioxyphenoxy)-3,6,9-trioxaundecan
«Sulfoxid»	1,2-(Methylenedioxy)-4-[2-(octylsulfanyl)-propyl]-benzol
n-Propyl-isom	Dipropyl-5,6,7,8-tetrahydro-7-methylnaphtho-[2,3-d]-1,3-dioxol-5,6-dicarboxylat

45 («Sesoxan», «Sesamex» und «Sulfoxid» sind eingetragene Warenzeichen.)

Es wurde festgestellt, dass «Sesoxan» (hergestellt von Shulton Inc., Clifton, N.J., USA) als Potentiator besonders gut geeignet ist. Die verwendete Menge von «Sesoxan» kann von der 1/1000- bis zu der fünffachen Gewichtsmenge der Verbindung I variieren, wobei der bevorzugte Bereich etwa 1/100 Gewichtsteil bis zum gleichen Gewichtsteil ist. Piperonylbutoxid ist in ähnlichen Mengen gleichfalls ein geeigneter Potentiator.

Die Herstellung und die Eigenschaften der Verbindungen (I) werden in den folgenden Beispielen näher erläutert. Beispiele bzw. Präparationen A bis J betreffen Vor- bzw. Zwischenprodukte.

60 Alle Temperaturen werden in °C angegeben.

Präparation A

Die folgende Präparation zeigt die allgemeine Methode zur Bildung der 2-Arylacrylsäureester (Formel II).

65 Äthyl-2-(p-äthoxyphenyl)-acrylat:

Aus Natrium (13,9 g) und überschüssigem Äthanol frisch hergestelltes alkoholfreies Natriumäthoxid wurde in trockenem Benzol (200 ml) aufgeschlämmt. Zu dieser Suspen-

sion wurde im Verlauf von 15 min Diäthylloxalat (88,5 g) gegeben. Äthyl-p-äthoxyphenylacetat (V) (114,2 g) wurde zu der resultierenden klaren gelben Lösung im Verlauf von 30 min bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach einer weiteren Zeitspanne von 1 h verfestigte sich das Reaktionsgemisch. Das feste Natriumdiäthyl-2-p-äthoxyphenyl-3-äthoxy-3-oxidooxoacetat (IV) wurde mit Äther verrührt und gut gewaschen. Die kombinierten Ätherwaschflüssigkeiten wurden zu einem geringen Volumen eingedampft, wodurch eine zweite Ausbeute des Salzes erhalten wurde.

Die kombinierte Ausbeute betrug 227,4 g.

Das Natriumsalz wurde angesäuert, indem es portionsweise zu einer gut gerührten Emulsion von gleichen Teilen von Diäthyläther und verdünnter Essigsäure (ungefähr 10%) gegeben wurde. Nach Abtrennung der Ätherschicht wurde diese mit Wasser und verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde das resultierende Öl aus Petroläther (Kp. 60 bis 80 °C) kristallisiert, wodurch Diäthyl-2-p-äthoxyphenyl-oxaloacetat (III), 143,8 g (85%), Fp. 59 bis 60 °C, erhalten wurde.

Der Ketoester III (143,8 g) wurde in verdünnter Formaldehydlösung (62 ml 37%iges Formaldehyd + Wasser 220 ml) gerührt. Zu der Suspension wurde eine Kaliumcarbonatlösung (54,5 g in Wasser 280 ml) tropfenweise zugesetzt. Nach beendigter Zugabe wurde Äther zu der gerührten Suspension gegeben, um den gummiartigen gebildeten Niederschlag aufzulösen. Nach weiteren 15 min begann eine Gasentwicklung. Nach beendigter Gasentwicklung (etwa nach 2 h) wurde das Reaktionsgemisch mit weiterem Äther extrahiert und die kombinierten Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ eingedampft. Die Ausbeute an Äthyl-2-(p-äthoxyphenyl)-acrylat (II) (isoliert als gelbes Öl) betrug 97,8 g (79,8%).

Die folgenden Beispiele B bis F zeigen die allgemeine Methode zur Bildung der 2-Arylcyclopropanester und -säuren (Formel Ib, R = Et, und H) nach Patentanspruch 1, Reaktion (b), bzw. diesem Anspruch zusammen mit Anspruch 5, erster Teil.

Beispiel B

Äthyl-1-p-äthoxyphenyl-2,2-dichlor-1-cyclopropan-carboxylat (Formel Ib, R = Et):

Äthyl-2-p-äthoxyphenylacrylat (22,0 g), Chloroform (23,9 g) und Triäthylbenzylammoniumchlorid (0,2 g, gelöst in Äthanol (0,4 ml)) wurden miteinander unter einer Argonabdeckung gerührt. Natriumhydroxid (50 ml 50gewichtsprozentige Lösung) wurde zu der Lösung im Verlauf von 10 min gegeben und die Temperatur wurde auf 40 °C ansteigengelassen. Das Gemisch wurde ohne äusseres Kühlen weitere 3 h lang umsetzengelassen, wobei Methylenchlorid zugesetzt wurde, um das Rühren der dicken Aufschlämmung zu erleichtern. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser (200 ml) abgeschreckt, mit Methylenchlorid extrahiert und nacheinander mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und schliesslich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Öl bei 80 bis 90 °C bei 1×10^{-6} Torr destilliert. Die Ausbeute an Äthylester (Formel I, R³ = Et) betrug 24,65 g.

Beispiel C

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure (Formel Ib, R = H):

Der Äthylester (24,65 g) wurde in der Weise hydrolysiert, dass er 1 h mit 1N-Natriumhydroxid am Rückfluss gekocht wurde, wobei Äthanol zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt wurde, um eine homogene Lösung zu bilden. Das Äthanol

wurde im Vakuum abgedampft und die Lösung wurde mit verdünnter HCl neutralisiert. Nach einer Behandlung mit Aktivkohle wurde sie in Eis abgekühlt.

Die Säure kristallisierte in reinem Zustand aus der Lösung. Ausbeute 21,8 g (79,5%), Fp. 135 bis 137 °C.

Beispiel D

Äthyl-1-p-äthoxyphenyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat:

Isopropyltriphenylphosphoniumjodid (10,8 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran unter einer Argonabdeckung bei Raumtemperatur suspendiert. Zu dieser Suspension wurde n-Butyllithium (18 ml einer 1,42M-Lösung in Hexan) über 5 min zugegeben. Nach weiterem 30minütigem Rühren wurde Äthyl-2-p-äthoxyphenylacrylat (5,51 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) tropfenweise zu der tiefroten Lösung gegeben, während die Temperatur zwischen 22 und 30 °C gehalten wurde. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde die Lösung 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann in Eiswasser abgeschreckt und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen und Eindampfen der Ätherschicht wurde das resultierende Öl bei 90 °C (1×10^{-6} Torr) destilliert. Das Öl, n²⁴D = 1,5198, wurde zu der Säure ohne weitere Reinigung hydrolysiert.

Beispiel E

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure:

Der Ester wurde 6 h in einer Lösung von KOH (10 g) in einem Äthanol/Wasser-Gemisch (150 ml 50%) am Rückfluss gekocht. Das Äthanol wurde abgedampft und die Lösung wurde mit Äther extrahiert. Die wässrige Schicht wurde angesäuert, wodurch 5,1 g der reinen Säure erhalten wurden, Fp. 104 bis 105 °C.

Beispiel F

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-difluorcyclopropan-1-carbonsäure:

Äthyl-2-p-äthoxyphenylacrylat (11,0 g) wurde in Sulfolan (50 ml) auf 160 bis 170 °C erhitzt. Zu dieser Lösung wurde trockenes Natriumchloridfluoracetat (15,3 g) im Verlauf von 1 h portionsweise zugesetzt. Nach weiteren 30 min wurde die Lösung in Eiswasser rasch abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand wurde bei 60 bis 70 °C (1×10^{-4} Torr) destilliert, wodurch 6,05 g des Esters als gelbes Öl erhalten wurden.

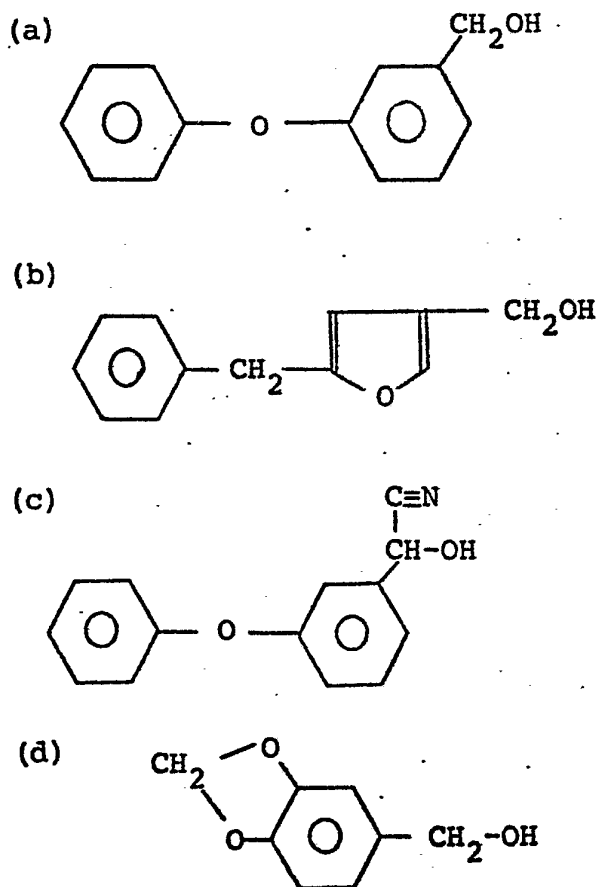
Der Ester (5,4 g) wurde in NaOH (2N)-Äthanollösung hydrolysiert, wodurch 5,2 g der Säure erhalten wurden. Fp. 82 bis 83 °C, aus Petroläther/CH₂Cl₂.

Beispiel G

Dieses Beispiel zeigt die allgemeine Bildungsmethode der Ester von 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure (Formel I, R³ = (a) bis (d)).

a) 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonylchlorid:

Die 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure (1,38 g) wurde auf einem Wasserbad mit Thionylchlorid (1,19 g) 15 min lang am Rückfluss gekocht. Überschüssiges Thionylchlorid wurde sodann im Vakuum (1 Torr) eingedampft und der Rückstand von Carbonylchlorid wurde ohne weitere Reinigung mit einem der Alkohole (a), (b), (c) oder (d) umgesetzt:



b) Bildung der Ester:

Der Alkohol und das Pyridin im Molverhältnis 1:1,5 in der fünffachen Volumenmenge Benzol wurden zu dem Säurechlorid gegeben (im Molverhältnis von 1, gelöst in der fünffachen Volumenmenge Petroläther [Kp. 60 bis 80 °C]).

Das Gemisch wurde 10 h lang reagierengelassen. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Produkt entweder im Vakuum destilliert oder aus Petroläther kristallisiert.

Beispiel H

Dieses Beispiel zeigt die Herstellungsmethode der m-Phenoxy- α -cyanobenzylester, d. h. den Fall, dass R³ die m-Phenoxy- α -cyanobenzylgruppe (c) ist.

Kaliumcyanid (1,30 g), gelöst in Wasser (5 ml), wurde portionsweise zu m-Phenoxybenzaldehydbisulfitsalz (3,02 g) gegeben. Äther (5 ml) wurde sodann zugesetzt und der gummiartige Niederschlag wurde gerührt, um eine feine Dispersion zu bilden. Diese Dispersion wurde weitere 3 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt wurde nacheinander mit Wasser, Natriumbisulfidlösung, Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet.

Das Cyanohydrin (2,16 g; gelbes Öl) wurde sofort ohne weitere Reinigung mit dem jeweiligen Säurechlorid nach der Methode des Beispiels G umgesetzt.

Beispiel I

Auflösung der optischen Isomeren der 1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dichlorcyclopropan-1-carbonsäure:

Zu der racemischen Säure (3 g) wurde (+)- α -Methylbenzylamin (1,5 ml) in Äthylacetat (25 ml) zugegeben und die Lösung wurde auf 40 °C erhitzt. Nach 4tägigem Stehenlassen wurden 3,82 g fester Niederschlag von (+)-Benzylamin(-)-säuresalz gesammelt. Dieser wurde aus Äthylacetat (90 ml) umkristallisiert, worauf aus einer kleineren

Menge (50 ml) des gleichen Lösungsmittels und anschließend aus Aceton (25 ml) umkristallisiert wurde. Die Kristallisationen wurden in Intervallen von 24 h bei Raumtemperatur (19 bis 23 °C) durchgeführt. Die letzte Umkristallisation lieferte weisse Nadeln des (-)-Säuresalzes, 0,68 g, Fp. 172 °C.

Das (-)-Säuresalz wurde in Äthanol aufgelöst und mit HCl (2N) versetzt. Der nach 24 h gebildete kristalline Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und zweimal aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Die (-)-Säure, 0,38 g (Fp. 167 °C), hatte eine spezifische Drehung von $\alpha_D = -91,8$, gemessen auf einem Zeiss-Polarimeter in einer 2-cm-Zelle bei 13 °C.

Zu den kombinierten Filtraten der Isolierung des (-)-Säuresalzes wurde Salzsäure zugesetzt und die isolierte unreine (+)-Säure wurde mit (-)- α -Methylbenzylamin (1,5 ml) in Äthylacetat (20 ml) behandelt. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und der feste Rückstand (1,5 g) wurde in 48 h aus Äthylacetat kristallisiert, wodurch Nadeln (0,60 g), Fp. 173 °C, erhalten wurden. Die (+)-Säure wurde aus diesem Salz durch Behandlung mit methanolischer HCl erhalten. Die (+)-Säure wurde aus wässrigem Äthanol (0,38 g) umkristallisiert (Fp. 167 °C). Die spezifische Drehung (α_D) betrug +91,0, gemessen bei 13 °C.

Die optisch aktiven m-Phenoxybenzylester wurden aus den aufgelösten Säuren durch die im Zusammenhang mit der racemischen Säure beschriebenen Methoden hergestellt.

Der (-)-Säureester hatte eine spezifische Drehung α_D von -30,5, während der (+)-Säureester eine α_D von +30,5, gemessen bei 13 °C, hatte.

Präparation J

m-Phenoxybenzyl-1-p-bromphenyl-2,2-dichlorcyclopropanocarboxylat (Formel I, R¹ = Br) aus m-Phenoxybenzyl-1-p-aminophenyl-2,2-dichlorcyclopropanocarboxylat (Formel I, R¹ = NH₂):

m-Phenoxybenzyl-1-p-aminophenyl-2,2-dichlorcyclopropanocarboxylat (4,28 g) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 40%igem Bromwasserstoff (5,87 ml) in Eisessig (10 ml) gegeben und es wurde auf 10 °C abgekühlt. Die Verbindung wurde durch Zugabe von Natriumnitrit (0,7 g) diazotiert. Zu dieser Lösung wurden Kupferflocken (0,3 g) gegeben und die Temperatur wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur ansteigengelassen. Das abgesonderte schwarze Öl wurde in Dichlormethan und Eiswasser aufgenommen. Die resultierenden Schichten wurden aufgetrennt und die wässrige Schicht wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanextrakte wurden kombiniert, mit Wasser, verdünnter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde durch Eindampfen entfernt und das resultierende Öl wurde durch Chromatographie auf einer Kieselsäuresäule mit Dichlormethan als Eluierungsmittel gereinigt.

4,30 g (Ausbeute 87%) eines hellgelben viskosen Öls wurden bei der Reinigung erhalten.

Präparation K

Diese Präparation beschreibt die Herstellung von α -hydroxymethylierten Phenyllessigsäuren nach der Methode von Schwenker, Meyer und Strauss und ihre anschließende Dehydratisierung und Hydrolyse zu Phenylacrylsäuren, die, wie zuvor, zur Herstellung der Cyclopropanocarbonsäuren verwendet werden können.

Äthyl-2-p-äthoxyphenyl-3-hydroxypropionat:

Eine Natriumäthoxidlösung in Äthanol (0,5M, 18 ml) wurde zu einer Lösung von Äthyl-p-äthoxyphenylacetat (30 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (180 ml) unter einer

Argonabdeckung gegeben. Das Gemisch wurde 5 min lang gerührt und trockener para-Formaldehyd (5,4 g) wurde zugesetzt. Nach 19stündigem Rühren wurde Essigsäure (1,5 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde in Eis rasch abgekühlt und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das resultierende Öl kristallisierte aus Petroläther (40 bis 60 °C), wodurch 27,8 g eines Produkts mit einem Fp. von 35 bis 35 °C erhalten wurden.

Analyse: berechnet: C 65,28, H 7,52

theoretische Werte für $C_{13}H_{18}O_4$: C 65,53, H 7,61

2-p-Äthoxyphenylacrylsäure:

Das Äthyl-2-p-äthoxyphenyl-3-hydroxypropionat (0,7 g) wurde 7 h lang in Kaliumhydroxidlösung (20%, 2 ml) am Rückfluss gekocht. Es wurde mit verdünnter HCl angesäuert und die rohe Säure (0,46 g, Fp. 103 bis 107 °C) wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

1-p-Äthoxyphenyl-2,2-dibromcyclopropan-carbonsäure:

Die Acrylsäure (0,29) wurde mit Natriumhydroxid (50%, 1 ml) und Bromoform unter Verwendung von Triäthylbenzylammoniumchlorid als Katalysator nach der Methode des Beispiels B umgesetzt. Nach der Isolierung wurden 0,16 g eines Produkts erhalten, das mit dem authentischen Material identisch war, welches durch Hydrolyse des Esters des Beispiels 7, Tabelle I, erhalten worden war.

Beispiele 1 bis 37

Nach den allgemeinen Methoden der vorstehenden Beispiele und Präparationen wurden die in Tabelle I angegebenen Verbindungen hergestellt. Die Tabelle I enthält auch andere Analysen- und Identifizierungsdaten.

Die Beispiele 1 bis 10 geben Ausgangsprodukte bzw. Tehydrolysate an (vgl. Präparation A und Beispiele B bis F).

Untersuchungen

Die biologische Aktivität der neuen Ester der Beispiele 11 bis 37 wurde in einer Versuchsreihe untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengestellt.

Die insektizide Aktivität und das Abweisungsvermögen wurden gegenüber der gemeinen Stubenfliege *Musca domestica* und der Schafschmeißfliege *Lucilia cuprina* untersucht. Die acarizide Aktivität wurde gegenüber den Larven der australischen Rinderzecke *Boophilus microplus* gemessen.

Es wurden hierbei folgende Methoden angewendet:

1. Stubenfliege:

a) Insektizide Aktivität:

Mit einem DDT-empfindlichen Standardstamm (WHO/IN/1) von *M. domestica* wurden Tests durchgeführt. Die Verbindung wurde in einer Acetonlösung durch eine Mikrospritze in das Dorsum des Thorax von zwei Tage alten weiblichen Fliegen verabreicht, die aus Puppen mit einem mittleren Gewicht von 2,2 bis 2,5 g/100 Puppen ausgeschlüpft waren. Die ausgewachsenen Fliegen wurden mit einem nur aus Wasser und Zucker bestehenden Futter gefüttert und bei 26 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70% gehalten. Die Sterblichkeiten wurden 48 h nach der Behandlung gezählt und mit denjenigen von acetonbehandelten Kontrolltieren verglichen. Fliegen, die sich nicht mehr bewegen konnten oder nicht mehr normal stehen konnten, wurden als tot angesehen. Die LD_{50} -Werte wurden durch ein Logit-Computerprogramm erhalten, das auf drei Wiederholungen jeweils mit 10 Fliegen bei jedem Dosierungswert aufgebaut war. Der bei den gleichen Bedingungen für DDT ermittelte LD_{50} -Wert war 0,26 µg/Fliege.

Tabelle I
Vor- bzw. Zwischenprodukte

Bsp. Nr.	R ₁	R ₂	R bzw. R ₃	R ₄	R ₅	Analyse (%) gefunden	H	Cl	F (Br)	errechnet	H	Cl	F (Br)	Kp. (Druck, Torr) °C	Fp. °C
1	Cl	H	C ₂ H ₅	Cl	Cl	49,3	3,89	36,9	—	49,1	3,77	36,2	—	95 (1 × 10 ⁻⁶)	111
2	Cl	H	H	Cl	Cl	45,4	2,72	40,0	—	45,2	2,66	40,1	—	80-90 (1 × 10 ⁻⁶)	137
3	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅	Cl	Cl	55,8	5,32	23,7	—	55,5	5,32	23,4	—	90 (1 × 10 ⁻⁴)	74
4	C ₂ H ₅ O	H	H	Cl	Cl	—	—	—	—	—	—	—	—	60 (1 × 10 ⁻⁴)	161
5	-OCH ₂ O-	H	C ₂ H ₅	Cl	Cl	51,2	4,04	23,2	—	51,5	3,99	23,4	—	—	142
6	-OCH ₂ O-	H	H	Cl	Cl	48,0	2,99	25,8	—	48,0	2,93	25,8	—	—	81
7	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅	Br	Br	42,6	4,42	—	(40,5)	42,9	4,11	—	(40,8)	—	—
8	C ₂ H ₅ O	H	H	Br	Br	39,8	3,42	—	(43,7)	39,6	3,32	—	(43,9)	—	—
9	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅	F	F	62,3	5,96	—	13,7	62,2	5,97	—	14,1	—	—
10	C ₂ H ₅ O	H	H	F	F	59,4	5,02	—	15,9	59,5	4,99	—	15,7	—	—

Tabelle I (Fortsetzung)
Insektizide Ester

Bsp. Nr.	R ₁	R ₂	R bzw. R ₃	R ₄	R ₅	Analyse (%) gefunden	errechnet	F (Br)	Cl	H	Cl	F (Br)	Kp. (Druck, Torr) °C	Fp. °C
11	Cl	H	(a)	Cl	Cl	61,8	61,7		23,8	3,80	23,9		155 (1 × 10 ⁻⁶)	
12	Cl	H	(b)	Cl	Cl	60,8	60,6		24,6	4,10	24,4			51
13	C ₂ H ₅ O	H	(a)	Cl	Cl	66,1	66,6		15,4	5,00	15,5			
14	C ₂ H ₅ O	H	(b)	Cl	Cl	64,9	64,7		16,2	4,85	15,9			
15	-OCH ₂ O-		(a)	Cl	Cl	63,1	63,0		15,5	3,97	15,5			58
16	-OCH ₂ O-		(b)	Cl	Cl	62,0	62,0		15,9	4,12	15,6			45
17	C ₂ H ₅ O	H	(a)	Br	Br	54,9	55,0	(29,3)		4,08		(29,3)		
18	C ₂ H ₅ O	H	(b)	Br	Br	54,2	54,0	(29,5)		4,15		(29,9)		
19*	(-)-C ₂ H ₅ O	H	(a)	Cl	Cl	wie Nr. 13								
20*	(+)-C ₂ H ₅ O	H	(a)	Cl	Cl	wie Nr. 13								
21	C ₂ H ₅ O	H	(b)	F	F	71,1	70,7	9,0		5,22		9,0		
22	C ₂ H ₅ O	H	(a)	F	F	70,3	68,9	9,1		5,38		9,1		
23	C ₂ H ₅ O	H	(c)	Cl	Cl		64,7				14,7			
24	-OCH ₂ O-		(c)	Cl	Cl		62,3				14,7			
25	C ₂ H ₅ O	H	(a)	CH ₃	CH ₃	78,1	77,2	(0; 15,1)		6,93	17,3	(0; 15,4)		
26	C ₂ H ₅ O	H	(b)	CH ₃	CH ₃	77,1	58,69	(0; 15,7)		6,77	8,3	(0; 15,8)		
27	C ₂ H ₅ O	H	(d)	Cl	Cl	67,64	67,53	4,7		4,36	8,3	4,5		
28	CH ₃ O	H	(a)	F	Cl	60,21	59,84	(16,2)		4,76	7,1	(15,9)		
29	C ₂ H ₅ O	H	(a)	Br	Cl	60,21	63,42			4,60	15,0			
30	C ₂ H ₅ S	H	(a)	Cl	Cl	63,50	67,48			4,71	16,6			
31	H	CH ₃	(a)	Cl	Cl	67,40	68,03			5,08	16,1			
32	C ₂ H ₅	H	(a)	Cl	Cl	68,34	60,27			5,14	15,5			
33	NO ₂	H	(a)	Cl	Cl	60,11	wie Nr. 25			3,81			([α] = -13,3)	
34*	(-)-C ₂ H ₅ O	H	(a)	CH ₃	CH ₃	wie Nr. 25								
35	H	H	(a)	Cl	Cl	66,55	65,84		18,2	4,53	17,7			
36	NH ₂	H	(a)	Cl	Cl	64,42	64,49		16,7	4,60	16,6			
37	Br	H	(a)	Cl	Cl	51,41	56,12	(17,9)	15,9	3,18	14,41		160° bei 10 ⁻⁶ Torr	

* beziehen sich auf die optischen Isomeren (vgl. Text).

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	NMR* δ (ppm)	IR ν_{\max} (cm^{-1})-COOR
1		
2		
3		
4		
5	[Vor- bzw. Zwischenprodukte]	
6		
7		
8		
9		
10		
11	Quartett, 2,33	1735
12	Quartett, 2,35	1745
13	Quartett, 2,30	1738
14	Quartett, 2,33	1735
15	Quartett, 2,35	1727
16	Quartett, 2,30	1730
17	Quartett, 2,47	1740
18	Quartett, 2,45	1735
19		
20		
21	Multipllett, 2,21	1740
22	Multipllett, 2,24	1738
23	Quartett, 2,33	1750
24	Quartett, 2,32	1750
25	Quartett, 1,38	1730
26	Quartett, 1,38	1730
27	Quartett, 2,32	1735
28	Multipletts 2,7, 1,9	
29	Dubletts, 2,58, 2,64, 2,08	
30	Quartett, 2,32	1740
31		
32	Quartett, 2,32	1740
33	Quartett, 2,50	1745
34		
35	Quartett, 2,30	1740
36	Quartett, 2,22	1740
37	Quartett, 2,40	1745

* die für $-\text{CH}_2-$ des Cyclopropanrings gegebenen Werte.

b) Potentiierung:

Die Verbindungen wurden auch zusammen mit der potentiierenden Verbindung «Sesoxan» bei den obengenannten Insekten getestet, wobei 0,5 Mikroliter einer 1%igen Acetonlösung (Gewicht/Volumen) von «Sesoxan» mit der Testverbindung verabreicht wurde.

Die Sterblichkeiten wurden 48 h nach der Behandlung gezählt und mit denjenigen von Aceton- und Aceton/Potentiators-Kontrolltieren verglichen.

Der LD_{50} -Wert wurde, wie oben beschrieben, ermittelt. Für DDT betrug mit dem gleichen Potentiator der LD_{50} -Wert 0,24 $\mu\text{g}/\text{Fliege}$.

Etwa dieselben Potentiierungswerte wurden erhalten, als das «Sesocan» durch eine gleiche Menge von Piperonylbutoxid ersetzt wurde.

c) Insektenabweisung:

Abweisungstests wurden mit dem gleichen Stamm der Stubenfliege wie bei den Sterblichkeitstests durchgeführt. Weibliche Fliegen, die mindestens zwei Tage alt waren und denen zuvor kein Protein verfüttert worden war, wurden am Tag vor dem Test genommen, mit CO_2 betäubt und in Haltebehälter mit jeweils 20 Fliegen abgezählt. Die Behälter

wurden mit Wasser und fester Saccharose beschickt. Am Testtag wurden das Futter und das Wasser am Morgen (9.00 Uhr) entfernt. Da die Tests nur zwischen 12.00 Uhr und 17.30 Uhr durchgeführt wurden, mussten die Fliegen daher

5 mindestens 3 h vor dem Test hungern.

Bei dem Test wurden anziehende Köder verwendet, auf die die jeweilige Verbindung aufgebracht worden war. Die Köder wurden den Fliegen ausgesetzt und es wurde die Anzahl von Fliegen gezählt, die sich auf jedem Köder niederliessen. Die Köder bestanden aus Aluminiumkappen mit einer Fläche von 5,94 cm^2 , die mit Bäckerhefe im Gemisch mit Wasser gefüllt waren und die leicht erhitzt worden waren, um einen festen Oberflächenfilm zu bilden.

Acht Gruppen mit jeweils 20 Fliegen wurden bei einem Versuch verwendet, bei dem sieben Scheiben mit einer abgestuften Verdünnungsreihe der Testverbindung unter Verwendung von Aceton als Lösungsmittel behandelt wurden. Als Kontrolle wurde eine Scheibe verwendet, die nur mit Aceton behandelt worden war. Die Konzentration der Verbindung erstreckte sich von 0,031 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, wobei sie sich bei jedem Wert bis zu 2,0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ verdoppelte. 100 Mikroliter jeder Lösung wurden gleichmässig über die Oberfläche jeder Scheibe pipettiert und dort belassen, bis das Aceton verdampft war.

Die Testfliegen wurden in Standardmaschenkäfige mit den Abmessungen 205 \times 205 \times 255 mm hineingelassen und 10 min vor der Einführung der behandelten Scheiben in jeden Käfig in dem Testraum akklimatisiert gelassen, welcher bei einer Temperatur von 26 \pm 1 $^\circ\text{C}$ und einer relativen Feuchtigkeit von ungefähr 60% gehalten wurde. Vor der Verwendung waren die Scheiben auf der Rückseite markiert worden und sie wurden sodann willkürlich vermischt, um eine Voreingenommenheit beim Zählen zu vermeiden. Bei der 30-min-Periode des Tests wurde die Anzahl der Fliegen auf der Oberfläche jeder Scheibe in der ersten und zweiten Minute nach Einführung der Köder und sodann alle 2 min gezählt. Auf diese Weise wurden für jede Konzentration 16 Zählungen erhalten, deren Gesamtergebnisse sodann für eine Regressionsanalyse des Konzentrationseffekts verwendet wurden. Auch wurde die Gesamtanzahl der Niederlassungen für jede Konzentration ermittelt und zur Errechnung des Abweisungsindex (AI) herangezogen. Alle Wiederholungstests wurden mit frischen Fliegen und Ködern durchgeführt. Die Verbindungen wurden in drei Wiederholungen des Tests geprüft.

Die Gesamtanzahl von Fliegen, die auf jeder Scheibe bei den sieben Konzentrationswerten gezählt worden war, wurde summiert und gemittelt. In der folgenden Gleichung ist diese Zahl als (N) bezeichnet. Darin bedeutet (C) die Anzahl der Fliegen, die auf der Kontrollprobe gezählt wurde:

$$\frac{C - N}{C + N} \times 100 = \text{Abweisungsindex (AI)}$$

55

2. Schafschmeissfliege:

a) Insektizide Aktivität:

Die Verbindungen wurden auf ihre Aktivität gegenüber einem dieltrinempfindlichen Stamm (LBB) getestet, der vor der Dieldrinanwendung im Feld gesammelt worden war.

Die Testverbindung wurde in Acetonlösung mit einer Menge von 0,5 μl mit einer Drummond-Mikropipette dem Dorsum des Thorax von 2 bis 3 Tage alten weiblichen Exemplaren verabreicht. Die ausgewachsenen Fliegen wurden nur mit Wasser und Zucker gefüttert und bei 25 $^\circ\text{C}$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 bis 70% gehalten. Die Sterblichkeiten wurden nach 24 h bestimmt. Sterbende Fliegen wurden als tot angesehen. Die LD_{50} -Werte, ausge-

drückt als Konzentration, wurden aus einem Probit/log-Dosis-Diagramm unter Verwendung eines Computerprogramms interpoliert und in μg gemäss Tabelle II umgewandelt.

Die Vergleichs-LD₅₀-Werte für DDT und Dieldrin sind 0,17 und 0,025 $\mu\text{g}/\text{Insekt}$.

b) Potentiierung:

Die Potentiierung mit «Sesoxan» wurde, wie oben beim Test mit der Stubenfliege, untersucht.

c) Abweisung:

Die Abweisung wurde, wie oben im Zusammenhang mit den Tests mit den Stubenfliegen, ermittelt, mit der Ausnah-

me, dass die Köder aus einem Agargel bestanden, das frisches Rinderblut enthielt.

3. Rinderzecke:

Die Bestimmung der Sterblichkeiten erfolgte mit Paketen von 7 bis 14 Tage alten Larven der Rinderzecke *Boophilus microplus*, wobei die von B. F. Stone in «Inheritance of resistance to organophosphorus acaricides in the cattle tick *Boophilus microplus*», Aust. J. Biol. Sci., 21, 309 bis 319 (1968) beschriebene Methode verwendet wurde.

Die Sterblichkeiten wurden 24 h nach Verabreichung der Verbindungen gezählt.

Tabelle II
Insektizide und acarizide Aktivität

Beispiel Nr. siehe Tabelle I	Stubenfliege LD ₅₀ $\mu\text{g}/\text{♀ Insekt}$	+ Sesoxan-LD ₅₀ $\mu\text{g}/\text{♀ Insekt}$	Abweisungs- index	andere Aktivität Schmeissfliege = <i>Lucilia cuprina</i>
11	0,35	0,009	77	
12	0,32	0,0079	86	
13	0,078	0,0063	66	Rinderzeckenlarven 100% Abtötung bei 0,1%, Schmeissfliegen-LD ₅₀ = 0,09 $\mu\text{g}/\text{Insekt}$ Schmeissfliegenabweisung 81
14	0,29	0,0011	89	Schmeissfliegenabweisung 50
15	0,23	0,0071		
16	0,08	0,0046	45	
17	0,18	0,0062		
18	0,29	0,007		
19	0,078	0,0016		Schmeissfliegenabweisung 56
20	3,0	0,013		Schmeissfliegenabweisung 28
21	0,55	0,0028		
22	0,32	0,0095		
23	0,22	0,029		
24	0,10	0,02	82	
25	> 2,0	0,03		
26	> 2,0	0,04		
27	0,32	0,05	26	
28	0,20	0,007		
29	1,5	0,05		
30	1,0	0,01		
31	> 1,0	0,061	57	
32	0,14	< 0,01		
33	0,8	0,02		
34	1,0	0,023		
35	1,4	0,019		
36	> 32	> 32		
37	0,8	0,08		

Beispiel 38

Die folgenden Beispiele beschreiben insektizide Mittel gemäss der Erfindung. Alle Teile sind auf das Gewicht bezogen.

a) Sprayformulierung:

Die folgende Zusammensetzung ist für eine Sprühanwendung geeignet:

Verbindung der Formel I	4,0
«Sesoxan» oder Piperonylbutoxid	1,0
deodorisiertes Kerosin	79,4
alkyliertes Naphthalin	16,0

b) Aerosol:

Die folgenden Materialien werden auf übliche Weise in einen geeigneten Bombenbehälter eindosiert, der abgeschlossen und mit einem Ventil versehen ist.

Verbindung der Formel I	3,0
Potentiators	1,0
Methylenchlorid	10,0
Freon 12	43,0
Freon 11	43,0

c) Wasserdispergierbares Pulver:

Die folgende gepulverte Zusammensetzung ist zur Dispergierung in Wasser, um als Spray angewendet zu werden, vorgesehen:

Verbindung der Formel I	50,0
synthetische feine Kieselsäure	30,0
Alkylarylnatriumsulfonat	1,5
Methylcellulose (15 cp.)	0,25
Attapulgit	8,25