



166

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES FOSFORICOS DE UMBELIFERONAS SUBSTITUIDAS", a favor de MONTECATINI, Società Generale per l'Industria Mineraria e Chimica, de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN, (Italia), via F. Turati, n° 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres fosfóricos de umbeliferonas substituídas.

5. Tal como es sabido, los ésteres dialcoxitiofosfóricos de la hidroxycumarina y de sus derivados pueden ser preparados, por un procedimiento en el que se utiliza los métodos conocidos para la preparación de los ácidos dialkiltiofosfóricos, pero con la adición de cobre metálico en polvo.

10. Los compuestos obtenidos de esta manera, caracterizados por una actividad insecticida, comprenden los derivados

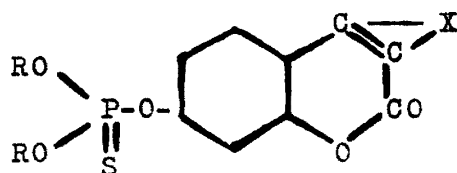


228166

de la 7-hidroxycumarina (umbeliferona), pero en ellos se prevé a lo más la substitución en posición 4 de la umbeliferona por alcoílos, y en posición 3 por halógenos.

5. Por tanto, no se podía prever que la introducción de una cadena metilénica de anillo cerrado entre las posiciones 3 y 4 de la umbeliferona, pudiese conducir a compuestos que tienen una actividad insecticida específica y de baja toxicidad con respecto a los animales de sangre caliente.

10. La presente invención tiene por objeto, precisamente, una clase nueva de ésteres del ácido tiofosfórico pertenecientes a la fórmula general



15. (en la cual R = un radical alcoílico de bajo peso molecular (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo), y X = un radical bivalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que forma, con los átomos de carbono que se encuentran en posición 3 y 4, un anillo penta- o hexa-atómico), y asimismo el procedimiento para obtener los compuestos citados.

20. Se trata en particular de ésteres dialcoil-tiofosfóricos de la 3,4-trimetilenumbeliferona, con eventuales substituyentes alcoílicos en el anillo cicloparafínico.

25. Se ha observado, en el curso de experiencias de laboratorio, que tales compuestos tienen propiedades particularmente interesantes como antiparasitarios y son especialmente útiles en la lucha contra la mosca doméstica, incluyendo asimismo las cepas resistentes a los insecticidas clorados ordi-

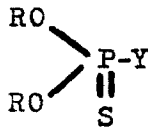


223 166

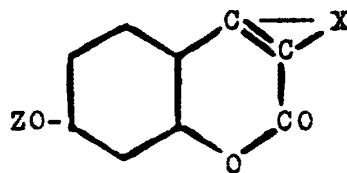
narios.

Entre los productos examinados, el éster O,O-dietil-tiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona toma una importancia particular, a causa de sus características físico-químicas que permiten una persistencia elevada sobre las paredes tratadas, y de la muy pequeña toxicidad con respecto a los animales de sangre caliente ( tal como resulta de las observaciones sobre ratones, después de la administración de cantidades determinadas de substancia por ingestión y por vía intravenosa, según se detalla más adelante).

Los productos según la presente invención pueden ser obtenidos haciendo reaccionar un halogenuro de un ácido O,O-dialcoiltiofosfórico de fórmula general:



(donde R tiene la significación indicada, e Y = un átomo de halógeno (cloro, bromo, yodo)) con un compuesto fenólico heterocíclico perteneciente a la fórmula general:



(donde X tiene la significación indicada, y Z = un átomo de un metal alcalino (sodio o potasio)).

La reacción es efectuada en un disolvente de uno o de ambos reactivos, a una temperatura comprendida entre 10 y 150°C.

Una variante del procedimiento consiste en emplear,



en lugar de la sal alcalina del fenol heterocíclico, el fenol en estado libre (en este caso Z = un átomo de hidrógeno) y un compuesto metálico de carácter básico que tiene una alcalinidad suficiente para fijar el ácido halogénico que se forma (por ejemplo, hidrato de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, metilato o etilato de sodio, etc.).

5.

Después de la eliminación de los productos secundarios de la reacción, se obtiene los productos derivados en forma de sustancias sólidas que pueden ser purificadas por cristalización con disolventes orgánicos convenientes.

10.

Las sustancias según la presente invención pueden ser empleadas en muchas formas. En general conviene diluirlas con soportes sólidos, líquidos, o semi-sólidos (en forma de pasta); se les puede asociar sustancias humectantes, dispersantes, adhesivas, emulgentes, etc. Las sustancias activas también pueden ser distribuídas en el aire por fumigación o en forma de aerosoles. Se les puede asociar otras sustancias de acción insecticida (como por ejemplo el dicloro-difenil-tricloroetano, el isómero gamma del hexaclorociclohexano, el octacloro-4,7-metano, tetrahidroindano y, asimismo, otros ésteres fosfóricos) o incluso fungicidas (sulfato de cobre, ditiocarbamatos, etc.).

15.

20.

La invención está ilustrada en los ejemplos siguientes, que no limitan de ninguna manera su alcance.

25.

E J E M P L O 1.

A una solución de 2.3 g de sodio metálico en 100 cc de alcohol metílico se añade 20.2 g de 3,4-trimetilenumbeliferona bien pulverizada y, después, 16.1 g de cloruro de ácido 0,0-dimetiltiofosfórico. Se agita la mezcla durante 3 horas a 15-20°C, luego se añade 200 cc de agua y 100 cc de so-

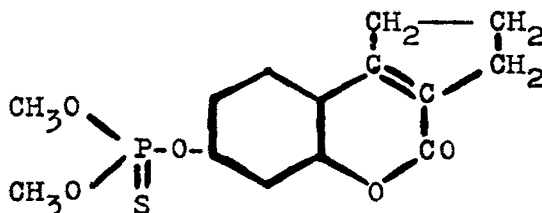
30.



lución acuosa de sosa cáustica al 4%. Se separa una sustancia sólida que es filtrada y lavada abundantemente con agua.

Se la cristaliza por disolución en caliente en una mezcla de benceno-éter de petróleo (1:1).

5. Se obtiene 14.2 g de cristales en forma de agujas de punto de fusión 88-89°C. El análisis concuerda con la fórmula



### E J E M P L O 2.

10. A una solución de 2.3 g de sodio en 100 cc de alcohol etílico se añade 20.2 g de 3,4-trimetilenumbeliferona y luego 18.9 g de cloruro de ácido 0,0-dietiltiofosfórico. Operando como en el ejemplo 1, se obtiene 14 g de cristales en forma de agujas de punto de fusión 85-86°C constituídos por el éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona.

### E J E M P L O 3.

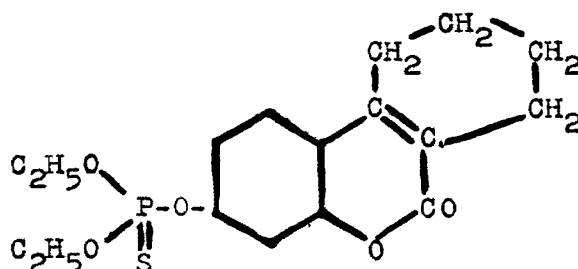
15. A una solución de 21.7 g de cloruro del ácido 0,0-diisopropiltiofosfórico en 100 cc de acetona se añade 24 g de la sal sódica de la 3,4-tetrametilenumbeliferona finamente pulverizada. Se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas y, después de enfriamiento, se vierte en 400 cc de agua. Se
20. añade 100 cc de NaOH al 4% agitando enérgicamente. Se obtiene 35 g de sustancia sólida que es cristalizada de alcohol metílico hirviente.

25. El producto está constituido por el éster 0,0-diisopropiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona, en forma de cristales de forma de agujas que tienen un punto de fusión de 112-114°C.



E J E M P L O 4.

5. A una solución de 11.5 g de sodio metálico en 750 cc de alcohol metílico se añade 108 g de 3,4-tetrametilenumbeliferona y 95 g de cloruro de ácido dietiltiofosfórico. Se calienta a reflujo durante media hora. Se vierte el todo en 2 litros de agua, agitando. Se añade 250 cc de NaOH al 4% y se agita aún durante 10 minutos. Se filtra el producto sólido y se lava abundantemente con agua. Después de secado se trata con 300 cc de éter de petróleo. Se obtiene 113 g de sustancia cristalina, punto de fusión 84-86°C. Cristalizando después, de una mezcla de benceno-éter de petróleo (1:1) se obtiene agujas incoloras de punto de fusión 86-88°C. El análisis concuerda con la fórmula:



15. Acidificando con HCl las aguas madre alcalinas de la reacción, se recupera 33 g de tetrametilenumbeliferona inalterada.

E J E M P L O 5.

20. A 100 cc de acetona se añade 23.8 g de 3,4-tetrametilenumbeliferona bien pulverizada. Se añade a temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego se introduce 19 g de cloruro de ácido O,O-dietiltiofosfórico y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se añade, después de enfriamiento, 400 cc de agua y 100 cc de NaOH al 4%. Se recoge el producto sobre filtro, con lo que se obtiene 36 g de sustancia que funde a 86-88°C después de cristalización de la solución en la
- 25.

228166



mezcla benceno-éter de petróleo. Está formada por el éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona. (Ver fórmula del ejemplo 4).

E J E M P L O 6.

5. A una solución de 2.3 g de sodio metálico en 100 cc de alcohol metílico se añade 21.6 g de 3,4-trimetilenumbeliferona. Se agita durante 15 minutos y se añade, a 20°C, 16.1 g de cloruro de ácido 0,0-dimetiltiofosfórico. Se agita la mezcla durante media hora a 20°C, luego se añade 300 cc de agua helada y 100 cc de solución acuosa de hidrato sódico al 4%. Se filtra el producto sólido, lavándolo primero con agua y después con éter de petróleo. Se obtiene 22 g de substancia de punto de fusión 95-97°C, la cual, cristalizada de la solución en una mezcla de benceno-éter de petróleo, da agujas incoloras de punto de fusión 99-100°C, constituidas por el éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona.

Resultados de evaluación de la actividad biológica de los compuestos según los ejemplos precedentes.

20. Los productos comprendidos en la fórmula general reivindicada en esta patente, han demostrado, tal como ya se ha dicho, poseer interesantes propiedades insecticidas que los hacen susceptibles de empleo práctico para la lucha antiparasitaria, particularmente contra las moscas.
25. Los ejemplos subsiguientes servirán para ilustrar estas características.

E J E M P L O 7. - Mosca doméstica.

30. Por aplicación tópica, mediante una microjeringa, de una solución acetónica de los productos en examen sobre moscas domésticas de 5 días, se ha obtenido a la 20ª hora las mortalidades medias siguientes:



222  
 γ/mosca

	50	10	2	0.4
	Mortalidad % a la 20 <sup>a</sup> hora			
éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	100	92	59	12
éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	100	100	100	85
5. éster 0,0-diisopropiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	-	36	0	0
éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	100	100	100	87
10. éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	86	59	15	0

15. Por absorción tarsiana, introduciendo moscas hembras de 5 días de edad en bechers tratados previamente con cantidades controladas de soluciones bencénicas de las sustancias activas en examen y dejando las moscas en contacto durante 20 h., se ha encontrado las mortalidades siguientes:

	g/m <sup>2</sup>	Mortalidad % a la 20 <sup>a</sup> hora
éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	0.025	28
	0.125	100
éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	0.005	29
	0.025	97
20. éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	0.005	53
	0.025	90
	0.125	100

E J E M P L O 8. - Aphis fabae.

25. Por pulverización de una dispersión acuosa de las sustancias en examen convenientemente preparadas, sobre una población de aphidiens, hembras, ápteras, virginóparas, sobre



plantas de alubias en condiciones normalizadas, se ha obtenido a la 24<sup>a</sup> hora las mortalidades medias siguientes:

	Conc. % s.a.	Mortalidad % a la 24 <sup>a</sup> hora
	éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	0.1 2
		0.5 15
5.	éster 0,0-dietiltiofosforico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	0.1 4
		0.5 60
	éster 0,0-diisopropil-tiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	0.1 2
	10.	éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona
	éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	0.5 10

E J E M P L O 9. - Tetranychus telarius.

15. Por pulverización de una dispersión acuosa de las sustancias en examen convenientemente formuladas, sobre una población mixta de acáridos en diferentes fases de desarrollo, sobre plantas de alubias en condiciones normalizadas, se ha obtenido a la 24<sup>a</sup> hora las mortalidades medias siguientes:

	Conc. % s.a.	Mortalidad % a la 24 <sup>a</sup> hora
20.	éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	0.5 70
	éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona	0.5 60
25.	éster 0,0-diisopropiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	0.1 5
	éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	0.5 15
	éster 0,0-dimetiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona	0.5 15



E J E M P L O 10.

Determinación de la toxicidad aguda por ingestión de algunos de los productos comprendidos en esta patente.

5. La toxicidad aguda por ingestión ha sido determinada mediante el sondaje gástrico y administración de solución de los productos examinados en la dimetilacetamida sobre cobayas de 18/10 g. El disolvente no juega más que un papel despreciable en las manifestaciones tóxicas

DL 50 mg/Kg

-Parathion

8.2

10. -éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-trimetilenumbeliferona

64.57

-éster 0,0-dietiltiofosfórico de la 3,4-tetrametilenumbeliferona

450.0 determinando una mortalidad del 30-40% de los animales tratados.

15. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones

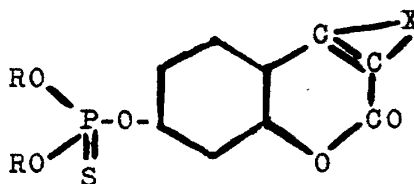
20.



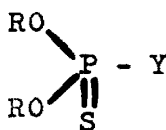
NOTA 228166

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 5453/55 del 14 de Abril de 1955.

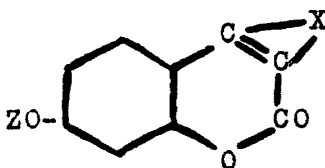
1. Procedimiento para la preparación de ésteres tiofosfóricos pertenecientes a la fórmula general
- 5.



- (donde R = un radical alcohólico de bajo peso molecular (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo) y X = un radical bivalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena rectilínea o ramificada que forma con los átomos de carbono que se encuentran en posición 3 y 4, un anillo de 5 o 6 átomos ) caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de un ácido O,O-dialcoiltiofosfórico de fórmula general:
- 10.



- (donde R tiene la significación indicada e Y = un átomo de halógeno) con un compuesto fenólico heterocíclico perteneciente a la fórmula general
- 15.

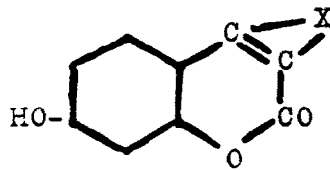




228166

donde X tiene la significación indicada y Z = un átomo de un metal alcalino.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de un ácido O,O-dialcoiltiofosfórico con un compuesto heterocíclico que
5. tiene la fórmula general:



en presencia de un compuesto metálico de carácter básico que tiene una alcalinidad suficiente para fijar el ácido halogénico que se forma.

10. 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción es efectuada en un disolvente que disuelve a uno de los reactivos o a los dos.

15. 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción es efectuada a una temperatura comprendida entre 10 y 150°C.

20. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el anillo cicloparafínico cerrado alrededor de las posiciones 3,4 de la umbeliferona, se puede introducir substituyentes alcoólicos.

6. Procedimiento para la preparación de ésteres fosfóricos de umbeliferonas substituídas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas, foliadas y escritas a máquina por

25. una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 13 de Abril de 1956.  
p.a.

tr: mor  
mp.

JARME ISERN  
P. P.