

2 JUL



301 631

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

..... PATENTE DE INVENCION .....

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE  
PREPARACION DE COMPUESTOS DOTADOS DE PROPIEDADES PES  
TICIDAS E INSECTICIDAS"

a favor de

..... STAUFFER CHEMICAL COMPANY, .....

domiciliado en 380 Madison Avenue, New York 17, New  
York, Estados Unidos.....

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense  
se nº 292.492 del 2 de julio de 1.963.

INVENTORES: Karoly Szabo y James Tilford Hallett.

301631<sup>12</sup> JUL



5 Esta invención se relaciona con ésteres organofosfóricos y en particular con ésteres O-alquil-S-fenílicos de ácido fosfonoditicoato en los que el anillo fenilo lleva un cloro en la posición para y un grupo metilo en la posición meta. La invención se refiere también a -  
composiciones pesticidas que contienen como componente activo de la -  
misma por lo menos uno de los ésteres organofosfóricos antes descri-  
tos.

10 Es sabido en el arte de los pesticidas que ciertos fosfonoditicoatos O-alquil-S-fenílicos constituyen un grupo de ésteres fosfóricos orgánicos que son excepcionalmente eficaces en el control de or-  
ganismos de plagas que entran en los órdenes inferiores de clasifica-  
ción. Por ejemplo, en la patente estadounidense nº 2.988.474 y en la  
patente alemana nº 1.138.049, se describe una familia de fosfonoditicoa-  
tos O-alquil-S-fenílicos en los que el residuo fenílico está libre de  
15 sustitutivos o provisto de un radical alquilo inferior. De acuerdo con  
los datos biológicos presentados en la citada patente estadounidense,  
los compuestos propuestos en ella, incluso en cantidades diminutas, de-  
mostraron ejercer un excelente control de tales plagas típicas como -  
las de la mosca ordinaria, cucaracha americana, chinche de la asclepia,  
20 escarabajo de la harina confuso, ácaro de dos manchas, etc.

Otra familia de fosfonoditicoatos O-alquil-S-fenílicos que  
poseen una actividad pesticida desusadamente elevada está compuesta  
de miembros identificados por la presencia de un átomo de cloro fijado  
al grupo fenilo. Un representante típico de la serie, el etilfosfono-  
25 diticoato de S-fenil-clorofenil-O-etilo, es capaz de proporcionar un con-  
trol completo de la oruga de pantano salino en la concentración nota-  
blemente baja del 0,0005%. Para una más completa descripción de estos  
ésteres organofosfóricos extraordinariamente virulentos, consúltese la  
patente alemana antes citada.

30 Aunque los fosfonoditicoatos O-alquil-S-fenílicos anterior-

301631-2

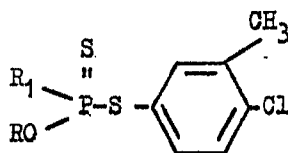


5 mente descritos representan un decidido avance en el arte de los pes-  
 ticias, ha sido hasta ahora difícil realizar el pleno potencial de es-  
 tos compuestos debido a su apreciable toxicidad respecto a los mamífe-  
 ros. Como consecuencia, se requiere un grado considerable de cuidado  
 en el manejo y aplicación de tales tóxicos, factor que ha actuado con-  
 tra su plena utilización en operaciones agrícolas a gran escala.

10 Es por consiguiente un objeto principal de esta invención  
 proporcionar una serie de ésteres de fosfonoditioato O-alkil-S-fenlí-  
 co de bajo nivel de toxicidad respecto a los mamíferos, al mismo tiem-  
 po que retienen la elevada actividad pesticida normalmente asociada  
 a esta categoría de ésteres organofosfóricos. Otro objeto es la provi-  
 sión de composiciones pesticidas basadas en los nuevos tóxicos de la  
 invención. Otros objetos y fines resultarán seguidamente evidentes.

15 De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto  
 que los citados objetos pueden realizarse proporcionando un alquifos-  
 fonoditioato O-alkil-S-fenílico en el que el anillo fenílico contenga  
 un átomo de cloro flanqueado a cada lado por un radical metilo. La con-  
 figuración química puede resumirse mejor con referencia a la siguiente  
 fórmula general:

20



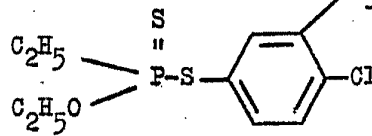
25 en la que R es un radical alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-  
 propilo, isopropilo, butilo secundario, n-butilo, butilo terciario y  
 similares, y R<sub>1</sub> es alquilo inferior como en el caso de R, y además pue-  
 de ser alquilo inferior clorado tal como monoclorometilo, 2-monocloroeti-  
 lo y similares. Estructuras ejemplificativas que entran en el ámbito de  
 la fórmula general, incluyen las siguientes estructuras específicas:

30

301631

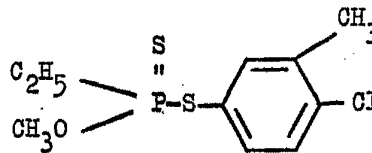


Compuesto 1



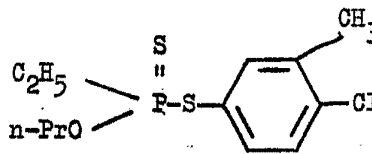
5

Compuesto 2

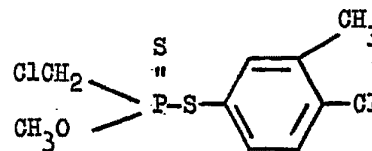


10

Compuesto 3



Compuesto 4



15

20

25

30

Como puede observarse mediante un examen de la formula general, los compuestos de la invención son cruces o híbridos estructurales entre los fosfonoditioatos alquil-fenílicos y los fosfonoditioatos clorofenílicos expuestos en las citadas patentes estadounidense y alemana. Sin embargo, por razones que no se han podido determinar o explicar todavía, tal mezcla química de las estructuras del arte anterior en una sola configuración tiene por resultado una toxicidad grandemente reducida para los mamíferos, al mismo tiempo que no afecta apreciablemente a la actividad pesticida de los compuestos. A este respecto, se hará referencia a la tabla que muestra diversos resultados de ensayos comparativos usando los tóxicos de la invención y representantes típicos del arte anterior. Deberá atenderse particularmente al Compuesto 1, que tiene una toxidad para los mamíferos de 63, en tanto que el correspondiente clorofenilo exhibió una toxicidad de 5,7, el alquilfenilo una toxicidad de 16 y el fenilo insustituido una toxidad también de 16. Puede verse pues que la toxicidad para los mamíferos de los compuestos de la invención es de 1/4 a 1/10 de la de los alquilfosfonodi-



301631

5      tioatos O-alkil-S-fenilicos hasta ahora conocidos. Sin embargo, cómo  
 claramente muestra la tabla, la actividad pesticida de nuestros nuevos  
 tóxicos contra tales organismos típicos como la mosca común, la cucara-  
 racha americana y la oruga de pantano salino, no es inferior y de hecho  
 es comparable a la de las estructuras relacionadas conocidas, pero que  
 tienen una elevada toxicidad para los mamíferos. Es por consiguiente  
 posible usar los compuestos de la invención en operaciones agrícolas  
 y granjeras a gran escala, con mucho menos temor de que causen daños  
 al ganado u otros valiosos mamíferos.

10

TABLA

Compuesto	Toxicidad para los mamíferos	Mosca común	Cucara-cha americana	Oruga de pantano salino
<chem>CCOP(=S)(CC)c1ccc(Cl)cc1</chem>	5,7	5	0,025	0,0005
<chem>CCOP(=S)(CC)c1ccccc1</chem>	16,0	10	0,025	0,01
<chem>CCOP(=S)(CC)c1cc(Cl)c(C)cc1</chem>	63,0	7	0,002	0,008
<chem>CCOP(=S)(CC)c1cc(C)c(Cl)cc1</chem>		50	NA	0,03
<chem>CCOP(=S)(CC)c1cc(C)ccc1</chem>	16,0	10	0,005	0,01

30

Es también interesante destacar que la posición de los sus-



301631

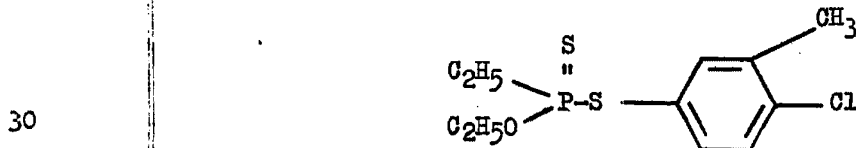
titutivos metilo y cloro es muy crítica y ha de fijarse en el lugar del anillo fenílico indicado en la fórmula, es decir un átomo de cloro - para flanqueado a cada lado por un radical metilo. Para ilustrar el - carácter singularmente específico de los compuestos de la invención,   
 5 preparamos varios isómeros, tales como por ejemplo un cloro para en el anillo fenílico, mientras el metilo se fijó en una posición separada del cloro, es decir meta respecto al cloro. La resultante estructura era muchas veces menos activa y casi exenta de actividad en cantidades   
 10 pesticidas. De hecho, no mostró ninguna acción contra la cucaracha americana.

Los compuestos de la presente invención se preparan reaccionando el requerido 4-cloro-3-bencenotiol con el requerido alquilfosfonoclorurotiato de O-alquilo en medios básicos. Típicamente, los - componentes son refluídos en un disolvente orgánico normalmente líquido y   
 15 relativamente inerte, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina. Los disolventes que han probado ser especialmente adecuados para llevar a cabo la reacción, son los hidrocarburos aromáticos normalmente líquidos, ejemplificados por el benceno, tolueno, xileno, mesitileno, etc. Los productos tienden a ser aceites viscosos amarillos solubles en los habituales disolventes orgánicos, pero insolubles en agua.   
 20

Seguidamente se harán referencia a unos ejemplos, ofrecidos solo a efectos ilustrativos. Sin embargo, es de destacar que para los expertos en el arte resultarán evidentes distintas modificaciones en - la práctica de la invención, sin apartarse del ámbito o espíritu de la   
 25 invención.

Ejemplo 1

Etilfosfonoditioato de O-etil-S-(3-metil-4-clorofenilo).



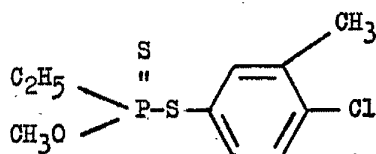
301631



A una mezcla consistente en 15,9 g (0,1 M) de 4-cloro-3-metilbencenotiol y 17,3 g (0,1 M) de etilfosfonoclorurotioato de O-etilo, disuelta en 80 ml de benceno, se añadieron 10,1 g (0,1 M) de trietilamina. Inmediatamente después de la introducción de la base, empezó a separarse el hidrocloreuro de amina. Se reflujo la mezcla durante una hora, después de lo cual se filtró el hidrocloreuro de trietilamina y se lavó el filtrado con solución de hidróxido sódico al 2%, seguido de un lavado con agua y secado de la capa orgánica con sulfato magnésico anhidro. Luego se sometió la solución a destilación al vacío y después de separar el disolvente y componentes volátiles, se recogió el producto que hervía a 150°C/0,7 mm. La producción de un aceite amarillo fue de 25,3 g, representando una producción del 87%. La densidad del producto purificado era de 1,241 a 28,5°C y el índice de refracción de 1,5903 a 26°C. Los resultados de análisis químicos e instrumentales confirmaron la estructura anteriormente ilustrada.

Ejemplo 2

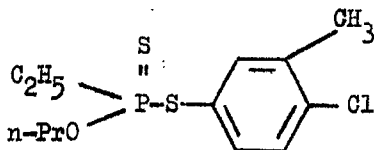
Etilfosfonoditioato de O-metil-S-(3-metil-4-clorofenilo).



Se repitió la preparación expuesta en el ejemplo 1, pero usando etilfosfonoclorurotioato de O-metilo en lugar del correspondiente derivado O-etílico. Se obtuvo en este caso el producto en forma de aceite amarillo de un  $N_D^{25}$  de 1,6094. La producción fue del 75%.

Ejemplo 3

Etilfosfonoditioato de O-propil-S-(3-metil-4-clorofenilo).



Se llevó a cabo de nuevo el procedimiento expuesto en el -

301631<sup>2</sup>

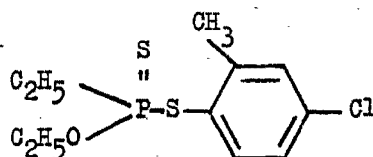


ejemplo 1, pero usando etilfosfonoclorurotioato de O-n-propilo como reactivo organofosfórico. En este caso se obtuvo el producto en una proporción del 88% y era un aceite esencialmente incoloro que tenía un  $N_D^{25}$  de 1,5738.

5

Ejemplo 4

Etilfosfonoditioato de O-etil-S-(2-metil-4-clorofenilo).



10

Se siguió el procedimiento indicado en el ejemplo anterior, pero usando 4-cloro-2-metilbencenotiol y etilfosfonoclorurotioato de O-etilo como intermedio organofosfórico. La finalidad de preparar este compuesto fue demostrar el carácter crítico de la posición de los sustitutos metilo y cloro en el anillo fenílico. Como puede verse en la tabla, el ejemplo 4, en el que el metilo y el cloro estaban situados en posición meta entre sí, era relativamente, inactivo como pesticida.

15

20

Como bien saben los expertos en el arte, se dispone de varias técnicas para incorporar el componente o tóxico activo en composiciones pesticidas. Así, puede ser conveniente preparar un pesticida en forma de líquido o sólido, este último preferiblemente en forma de polvos homogéneos libremente fluidos, formados por mezcla del componente activo con sólidos o vehículos finamente divididos, ejemplificados por talco, arcillas naturales, tierra de diatomeas, varias harinas tales como de cáscara de nuez, trigo, haba de soja, semilla de algodón, etc.

25

Las composiciones líquidas son también útiles y ordinariamente comprenden una dispersión del tóxico en un medio líquido. Por ejemplo, puede ser deseable disolver el tóxico directamente en un disolvente tal como queroseno, fueloil, xileno, naftalenos alquilados o similares, y aplicar tales soluciones orgánicas directamente a una zona plagada. Sin embargo, es práctica más común emplear una dispersión del tóxico en un me

30

301631



5

dio acuoso, pudiéndose producir tales composiciones mediante la forma-  
 ción de una solución concentrada del tóxico en un disolvente orgánico  
 adecuado, seguido de dispersión en agua, ordinariamente con ayuda de -  
 agentes de acción superficial. Estos últimos, que pueden ser de los ti-  
 pos aniónico, catiónico o no iónico, están ejemplificados por el estea-  
 rato sódico, oleato potásico y otros jabones metálicos alcalinos; deter-  
 gentes tales como sulfato sódico-láurico, sulfonato sódico-naftalénico,  
 sulfonato sódico-alquil-naftalénico, celulosa metálica, polioxietileno,  
 éteres alcohólicos grasos, ésteres de ácidos grasos poliglicólicos y -  
 otros agentes de acción superficial polioxietilénicos.

10

La proporción de estos agentes comprende comúnmente del 1  
 al 15% en peso de las composiciones pesticidas, aunque la proporción no  
 es crítica y puede variarse para adaptarse a cualquier situación deter-  
 minada. Al componer las formulaciones biocidas puede recurrirse a otros  
 auxiliares, y a este respecto se hará referencia a adhesivos, extendedo-  
 res, activadores, fertilizantes, etc.

15

El particular método para obtener los datos pesticidas re-  
 sumidos en la tabla, se llevó a cabo como sigue:

Especie de ensayo:

20

Cucaracha americana	Periplaneta americana (Linn.)
Mosca común	Musca doméstica (Linn.)
Oruga de pantano salino	Estigmene acrea (Drury)

Métodos y materiales:

25

Se enjaulan moscas comunes adultas y ninfas de la cucaracha  
 americana en tubos de cartón postales con fondos de celofana y remates  
 de nylon de malla basta, dotados de alimento y agua. Se emplean de 10 a  
 25 insectos por jaula, dependiendo de la especie.

30

Los materiales seleccionables son disueltos en 10 ml de un  
 adecuado disolvente, ordinariamente acetona. Se suspenden partes alícu-  
 tas de las soluciones tóxicas en agua conteniendo un 0,0175% v/v de -  
 Sponto 221, un agente emulsionador, y se pulverizan sobre los insectos



301631

enjaulados. Se ciernen todos los compuestos inicialmente al 0,1% pulverizando con un pulverizador manual DeVilbiss a 20 libras por pulgada cuadrada (1,40 kg/cm<sup>2</sup>) en una campana de humos. Se toman lecturas de mortalidad final al cabo de 72 horas.

5

La oruga de pantano salino es protegida de la siguiente manera: se sumergen hojas de romaza de cinco pulgadas (127 mm.) de longitud aproximadamente, en suspensiones acuosas de los materiales de ensayo durante diez segundos. Luego se colocan las hojas en recipientes para alimentos de una pinta, con los peciolo proyectados, a través de pequeños orificios en los fondos, en ampollas que contienen agua - del grifo. Se introducen cinco larvas de pantano salino en la tercera fase de su desarrollo (8 a 10 días de edad) y se cierra el recipiente con una tapa de platillo de Petri. Se efectúan lecturas de mortalidad a las 24 y 48 horas.

10

15

La toxicidad para los mamíferos se determinó usando ratas albinas, indicándose los resultados en miligramos de tóxico por kilogramo de peso del cuerpo requeridos para producir una mortalidad del 50% al administrarse oralmente.

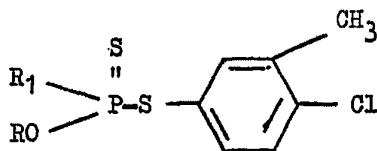
20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos dotados de propiedades pesticidas e insecticidas, de fórmula:

25



en la que R representa un grupo alquilo inferior y R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo inferior o un derivado monoclorado del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza porque se reacciona el adecuado alquilsfosforoclorurotiato de O-alquilo con 4-cloro-3-metilbencenotiol bajo condicio

30



301631

nes básicas.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara etilfosfonoditioato O-etil-S-(3-metil-4-clorofenilo) mediante reacción de etilfosfonocloruroditioato de O-etilo con 4-cloro-3-metilbencenotiol.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara etilfosfonoditioato de O-metil-S-(3-metil-4-clorofenilo) mediante reacción de etilfosfonocloruroditioato de O-metilo con 4-cloro-3-metilbencenotiol.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara, etilfosfonoditioato de O-propil-S-(3-metil-4-clorofenilo) con 4-cloro-3-metilbencenotiol.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DOTADOS DE PROPIEDADES PESTICIDAS E INSECTICIDAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de julio de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.º P.º