

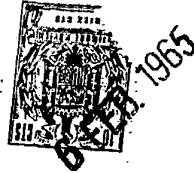
305222

6 FEB. 1965

P. 27.747

Case A-47

Rehecha I



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

a nombre de MONSANTO CHEMICALS (AUSTRALIA) LIMITED, entidad australiana, establecida en Somerville Road, West Footscray, Victoria, Australia, por:

"MEJORA INTRODUCIDAS EN LA FABRICACION DE COMPOSICIONES
INSECTICIDAS"

La presente invención proporciona nuevos 1-(4-substituídos fenil)-1-(4'-substituídos fenil)-2,2-diclorociclopropanos que, entre otras propiedades, tienen propiedades útiles para combatir pestes de insectos. La invención proporciona también métodos de preparación de dichos compuestos nuevos; el método de combatir pestes de insectos, utilizando dichos compuestos nuevos; y formulaciones insecticidas que incorporan dichos compuestos nuevos.

Los nuevos 1-(4-substituídos fenil)-1-(4'-substituídos fenil)-2,2-diclorociclopropanos de la invención

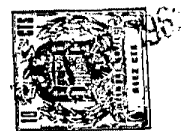


en que R y R' son como arriba definidos, en un medio que genera diclorocarbano o que contiene un agente de transferencia de diclorometileno. Así, el 1,1-di-(p-sustituído fenil)-etileno se puede hacer reaccionar con un fenil(trihalometil)-mercurio apropiado, tal como fenil(triclorometil)mercurio o fenil(bromodiclorometil)mercurio, el bromodicloro-compuesto reaccionando más rápida y más fácilmente. Los dos componentes de la reacción pueden ser mezclados de cualquier manera apropiada en un solvente aprótico, y calentados. Preferentemente se usa benceno como solvente, pero se pueden usar también otros solventes tales como clorobenceno, dioxetano, sulfolano, dimetilformamida, y similares. La temperatura varía según el solvente, que preferentemente debe hervir a más de 50°C. La reacción se hace continuar hasta su substancial completamiento, lo que por lo general insume aproximadamente dos horas, pero períodos más prolongados no son perjudiciales. Como subproducto se obtiene cloruro o bromuro fenilmercurio, que puede ser separado por filtración. El producto final deseado puede ser aislado con medios convencionales, tales como evaporación y filtración. Se pueden obtener rendimientos de casi un 100%.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la preparación de los nuevos compuestos de la invención, por reacción de un 1,1-di-(p-sustituído fenil)-etileno apropiado con un fenil(trihalometil)mercurio apropiado.

Ejemplo 1

4,4 g. de bromodiclorometilfenilmercurio se agregaron a una solución de 2,54 g. de 1-(p-metoxifenil)-



5 1-(p-etoxi-fenil)etileno en 50 ml. de benceno, y la solución se reflujo durante diez horas. La solución se filtró para separar el bromuro fenilmercúrico y se evaporó bajo presión reducida. La recristalización del residuo proporcionó 1-(4-metoxifenil)-1-(4'-etoxifenil)-2,2-diclorociclopropano, punto de fusión 114-117°C.

Ejemplo 2

10 1-(4-tolil)-1-(4'-tolil)-2,2-diclorociclopropano, punto de fusión 115°C, se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que 1,1-di-(p-tolil)-etileno se usó como material inicial.

Ejemplo 3

15 1-(4-metiltiofenil)-1-(4'-metiltiofenil)-2,2-diclorociclopropano se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que 1,1-di-(p-metiltiofenil)-etileno y triclorometilfenilmercurio se usaron como materiales iniciales.

Ejemplo 4

20 Cloroformo (0,2 mol) se agregó de a gotas con agitación a una solución de 1,1-di-(p-metoxifenil)etileno (0,1 mol) en metilciclohexano conteniendo terbutóxido potásico (0,4 mol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta 20°C
25 durante la noche, luego se vertió en agua. La fase aceitosa se separó y el solvente se recuperó. El sólido residual se recristalizó en éter de petróleo, para proporcionar 1-(4-metoxi-fenil)-1-(4'-metoxifenil)-2,2-diclorociclopropano, punto de fusión 141°C.

30 Un procedimiento alternativo para la pre-



paración de los nuevos compuestos de la invención comprende la reacción de 1,1-di-(p-substituído fenil)etileno apropiado con un haloformo y una base. El haloformo puede ser cloroformo o bromodiclorometano, mientras que la base es preferentemente terbutóxido potásico; sin embargo, se pueden usar también otras bases tales como litio butílico, litio metílico, e hidruro sódico. Otros procedimientos alternativos involucrando sistemas que generan diclorocarbena, que pueden ser usados, son la reacción de tricloroacetato etílico y metóxido sódico; o la descarboxilación de tricloroacetato sódico; o la reacción de hexacloroacetona y una base; en cada caso, el 1,1-di-(p-substituído fenil)etileno está incluido en el sistema de reacción.

El 1,1-di-(p-substituído fenil)etileno apropiado como material inicial puede ser preparado mediante métodos conocidos, por ejemplo a partir de bromuro de fenilmagnesio p-substituído y acetato etílico; o a partir de yoduro de metil-magnesio y benzofenona 4,4'-disubstituída, seguido por deshidratación; o a partir de acetofenona substituída, según se indica en "Síntesis orgánicas", tomos colectivos I, páginas 221-222, edición de 1932.

Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles, entre otras aplicaciones, para combatir plagas de insectos, particularmente plagas de insectos resistentes al DDT tales como mosquitos y moscas resistentes al DDT y sus larvas, así como para combatir otras plagas de insectos en general, tales como *Prodenia eridania*, según se indicará más adelante en la presente. Se supone que la incapacidad de la vida insectil de efectuar la deshidrocloración del compuesto activo arriba especificado es respon-



sable de la actividad, única en su género, del compuesto activo arriba especificado contra pestes de insectos que han llegado a ser resistentes al DDT. Se ha establecido que los compuestos arriba especificados, además de su actividad insecticida mencionada, tienen también un nivel de toxicidad muy bajo con respecto a animales y una gama extensa de plantas económicas.

Al combatir pestes de insectos de acuerdo con la invención, cualquiera de los compuestos activos especificados, ya sea tal cual o formando parte de una composición insecticida, es aplicado a las pestes insectiles o a su medio ambiente, en cantidad letal o tóxica. Esto puede ser efectuado, distribuyendo el o los compuestos activos especificados, o una composición insecticida que los contiene, en el ambiente infestado o en un ambiente frecuentado por los insectos, por ejemplo suelo agrícola u otros medios de desarrollo, o medios que atraen a los insectos por razones de habitación, alimentación o propagación, de cualquier manera convencional que permita someter los insectos a la acción pesticida del o de los compuestos activos especificados. Esta distribución puede ser efectuada por pulverización o aplicación de composiciones en forma de partículas sólidas a una superficie infestada con insectos o que los atrae, por ejemplo la superficie del suelo agrícola u otros medios ambientes de habitación, tales como la superficie, sobre el suelo, de plantas huéspedes, mediante cualquiera de los métodos convencionales por ejemplo espolvoreo, pulverización mecánica o manual, o pulverización y espolvoreo. Esta distribución también puede ser realizada en el subsuelo, mezclando simplemente el o los



compuestos activos especificados, solos o como componentes de un líquido insecticida para pulverización o de una composición en forma de partículas sólidas, con el medio ambiente infestado o con el medio ambiente frecuentado por los insectos, o empleando un vehículo líquido para el o los compuestos activos especificados a fin de efectuar la penetración e impregnación del subsuelo.

Así, aunque los compuestos activos especificados son útiles por sí solos para combatir pestes de insectos, es preferible, al llevar a la práctica el método de la presente invención, aplicar el o los compuestos activos especificados a las pestes o al ambiente de las mismas en forma dispersada en un agente de extensión apropiado. En esta memoria descriptiva, el término "dispersado" se usa en su acepción más lata posible; por tanto, el término significa que las partículas del o de los compuestos activos especificados pueden ser de tamaño molecular y mantenidas en solución verdadera en un solvente orgánico apropiado; el término significa también que las partículas pueden ser de tamaño coloidal y distribuidas en una fase líquida en forma de suspensiones o emulsiones o en forma de partículas mantenidas en suspensión por agentes tensioactivos de carácter inionizante; el término significa también que las partículas pueden ser distribuidas en un vehículo semisólido viscoso tal como petróleo u otra base de unguento de carácter inionizante, pudiendo estar efectivamente disueltas en el vehículo semisólido o mantenidas en suspensión en el mismo con ayuda de apropiados agentes tensioactivos inionizantes; el término significa también que las partículas pueden ser mezcladas con y distribuidas en un vehículo só-



lido, proveyendo una mezcla en forma de partículas, por ejemplo bolitas, gránulos o polvos; y el término significa también que las partículas pueden formar parte de mezclas que se prestan para ser usadas como aerosoles, inclusive
5 soluciones, suspensiones o emulsiones del compuesto activo especificado en un vehículo tal como diclorodifluorometano y fluorocloroalcanos similares, o mezclas de éstos y/o con otras sustancias, y que hiervan a una temperatura inferior a la ambiental a presión atmosférica. En esta memoria descrip-
10 tiva, la expresión "agente de extensión" incluye todas las sustancias en las cuales está dispersado el compuesto activo especificado, incluyendo por lo tanto los solventes de una solución verdadera, la fase líquida de suspensiones, emul- siones o aerosoles, el vehículo semisólido de ungüentos, y
15 la fase sólida de sólidos en forma de partículas, por ejemplo bolitas, gránulos y polvos.

La concentración del o de los compuestos activos especificados, empleados de acuerdo con la presente invención para combatir pestes de insectos, puede variar
20 considerablemente, siempre que la dosis requerida de los mismos (es decir la cantidad tóxica o letal) sea suministrada a las pestes o al ambiente de las mismas. Cuando el agente de extensión es un líquido o una mezcla de líquidos (por ejemplo en soluciones, suspensiones, emulsiones o aerosoles),
25 la concentración del compuesto activo especificado, empleada para proporcionar la dosis deseada, es generalmente del orden de un 0,001 hasta un 50 por ciento ponderal. Cuando el agente de extensión es un semisólido o un sólido, la concentración del compuesto activo especificado, empleada
30 para proporcionar la dosis deseada, es generalmente del orden



de un 0,01 hasta un 25 por ciento ponderal.

Existe un gran número de líquidos orgánicos que pueden ser usados para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones del compuesto activo especificado. Por ejemplo, éter isopropílico, acetona, metil-
5 etilquetona, octanona, dioxano, ciclohexanona, tetracloruro de carbono, dicloruro etilénico, tetracloroetano, hexano, heptano, y alcanos superiores líquidos similares, nafta-
10 lenos hidrogenados, nafta disolvente, benceno, tolueno, xileno, fracciones de petróleo (por ejemplo las que hierven casi completamente a menos de 204,4°C. y tienen un punto de inflamación superior a aproximadamente 26,7°C., particularmente querosén), aceites minerales que tienen un residuo
15 insulfonable superior a aproximadamente un 80 por ciento y preferentemente superior a aproximadamente un 90 por ciento. Cuando la fitotoxicidad del agente de extensión líquido orgánico puede presentar un problema, una porción del mismo puede ser reemplazada por hidrocarburos alifáticos de bajo peso molecular, tales como dipenteno, diisobutileno, trimero propilénico, y similares, o líquidos
20 orgánicos polares apropiados tales como ésteres alifáticos y las quetonas alifáticas conteniendo no más de aproximadamente 10 átomos de carbono, ejemplificadas por acetona, metiletilquetona, diisobutilquetona, dioxano, éter isopropílico, y lo similar. En ciertos casos es conveniente emplear como agente de extensión una mezcla de
25 líquidos orgánicos, por ejemplo un hidrocarburo aromático y una quetona alifática.

30 Cuando los compuestos activos especificados han de ser suministrados a las pestes de insectos o a sus



ambiente en forma de aerosoles, es conveniente disolver dichos compuestos en un solvente apropiado y dispersar la solución resultante en diclorodifluorometano o clorofluoroalcanos similares, o mezclas de éstos, con o sin otros dispersantes de aerosoles que hiervan a una temperatura inferior a la ambiental a presión atmosférica. Para tal fin, la invención provee como un nuevo artículo de fabricación, que se presta para combatir insectos voladores, particularmente mosquitos resistentes al DDT, en casas y sus alrededores, un envase presionizado de aerosol comprendiendo un continente presionizado conteniendo una composición de aerosol que incorpora dichos compuestos activos.

Los compuestos activos especificados son preferentemente aplicados a las pestes de insectos, o a sus ambientes, en forma de emulsiones o suspensiones. Las emulsiones o suspensiones se preparan, dispersando dichos compuestos activos, ya sea tal o cual o en forma de una solución orgánica de los mismos, en agua con ayuda de un agente tensioactivo iniónico, soluble en agua. La expresión "agente tensioactivo" tal como empleada en esta memoria descriptiva, se usa como en el volumen II de "Agentes tensioactivos y Detergentes" de Schwartz, Perry y Berch (1958, Interscience Publishers, Inc., Nueva York), en lugar de la expresión "agente emulsionante", para significar genéricamente los diversos "agentes emulsionantes" "agentes dispersantes", "agentes humectantes" y "agentes esparcidores" que se prestan para ser mezclados con dichos compuestos activos a fin de asegurar una mejor humectación y dispersión del ingrediente activo en el vehículo acuoso en el cual dichos compuestos activos son insolubles, por reducción de la tensión super-



ficial del agua (ver también "Química de Insecticidas, Fungicidas y Herbicidas" de Frear, segunda edición, página 280). Los agentes tensioactivos contemplados son las sustancias capilarmente activas, bien conocidas, que son inionizantes (o
5 iniónicas) y que se describen detalladamente en los tomos I y II de "Agentes tensioactivos y Detergentes" de Schwartz, Perry y Berch (1958, Interscience Publishers, Inc., Nueva York) y también en la publicación de noviembre de 1947, de "Chemical Industries" (páginas 811-824) en un artículo intitu-
10 tulado "Detergentes Sintéticos" por John W. Mc-Cutcheon, y también en las publicaciones de julio, agosto, septiembre y octubre de 1952, de "Soap and Sanitary Chemicals" bajo el título "Detergentes Sintéticos". Las exposiciones de estos artículos con respecto a sustancias capilarmente activas,
15 no ionizantes, quedan incorporadas por referencia en esta memoria descriptiva a fin de no alargarla innecesariamente. Los agentes tensioactivos preferidos son los agentes tensioac-
tivos iniónicos, solubles en agua, señalados en la patente norteamericana nº 2.846.398.

20 Dichos compuestos activos pueden ser dispersados mediante procedimientos apropiados (por ejemplo, tamboreo o molienda) en agentes de extensión sólidos de naturaleza orgánica o inorgánica, y aplicados en forma de partículas al ambiente de las pestes insectiles. Tales materia-
25 les sólidos incluyen por ejemplo fosfato tricálcico, carbonato cálcico, caolín, arcilla calcareoferruginosa, kieselguhr, talco, bentonita, tierra de batán, pirofilita, tierra de diatomeas, magnesia calcinada, ceniza volcánica, azufre y materiales sólidos inorgánicos similares, e incluyen por
30 ejemplo materiales de naturaleza orgánica tales como corcho



pulverulento, madera pulverulenta, y cáscaras de nuez
pulverulentas . Los vehículos sólidos preferidos son las
arcillas absorbentes, por ejemplo bentonita. Estas mezclas
pueden ser usadas para fines insecticidas en forma seca, o
5 por adición de agentes tensioactivos iniónicos, solubles en
agua, los sólidos en forma de partículas secas se pueden
hacer humectables por agua de modo de obtener dispersiones
o suspensiones acuosas estables que pueden ser usadas para
pulverización. Para fines especiales, el o los compuestos
10 activos especificados pueden ser dispersados en un agente
de extensión semisólido tal como petrolato, con o sin ayuda
de promotores de solubilidad y/o agentes tensioactivos
iniónicos.

Un concentrado, por ejemplo en forma de una
15 base para pulverización o una base sólida en forma de par-
tículas puede ser preparado de manera tal que mezclándolo
simplemente con agua o con un agente de extensión sólido
(por ejemplo arcilla pulverulenta o talco) u otro material
económico, fácilmente obtenible, se pueda producir un in-
20 secticidad líquido o sólido, en forma de partículas, para
uso doméstico o agrícola. En tal composición de concentrado,
el o los compuestos activos arriba especificados estarán
generalmente presentes en una concentración del 5 al 95 por
ciento ponderal, el resto siendo formado por uno o más de
25 los adyuvantes insecticidas bien conocidos, tales como ar-
cillas tensioactivas, solventes, diluentes, vehículos, adhe-
sivos, agentes esparcidores, humectantes, y lo similar.

Un concentrado particularmente útil, listo pa-
ra mezclarlo o dispersarlo en otros agentes de extensión,
30 es una mezcla íntima de uno o más compuestos activos espe-



cificados con un agente humectante y dispersante en una proporción de 0,1 hasta 20 partes del agente tensioactivo con una cantidad suficiente del o de los compuestos activos especificados para formar 100 partes ponderales. Tal concentrado se presenta particularmente bien para pulverización a fin de combatir diversas formas de pestes insectiles, agregándole agua. Es ilustrativa de tal concentrado una mezcla íntima de 20 partes ponderales de 1-(4-metoxifenil)-1-(4'-etoxifenil)-2,2-diclorociclopropano y 5 partes ponderales de un agente humectante y dispersante. Otro concentrado útil para pulverización a fin de combatir pestes de insectos es una solución (preferentemente lo más concentrada posible) de uno o más de los compuestos activos especificados en un solvente orgánico conteniendo una cantidad menor (por ejemplo un 0,5 hasta un 15 por ciento ponderal basado sobre el peso del o de los compuestos activos) de un agente emulsionante. Es ilustrativa de tal concentrado una solución de 1-(4-metoxifenil)-1-(4'-etoxifenil)-2,2-diclorociclopropano en nafta disolvente o xileno o una fracción de petróleo tal como querosén, conteniendo un agente emulsionante.

En todas las diversas dispersiones arriba descriptas para fines insecticidas, dichos compuestos activos pueden ser empleados con provecho en combinación con otros pesticidas, inclusive, por ejemplo, otros insecticidas, nematocidas, bactericidas y herbicidas. De esta manera es posible obtener mezclas que son eficaces contra una gran variedad de pestes y otras formas de organismos vivientes perjudiciales.

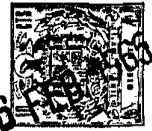
La actividad insecticida de los nuevos compuestos arriba especificados quedó demostrada en ensayos con respecto a larvas de mosquito de la especie *Aedes aegypti*, de la familia Culicidae del orden Diptera y con respecto a moscas domésticas hembras adultas, *Musca*



doméstica, de ,la siguiente manera:

Aedes aegypti: Un tubo de cultivo de 25 x 200 mm., sin reborde, se enjuagó con acetona y se colocó en un soporte. El tubo se llenó con 70 cm³. de agua destilada, y 5 0,1 cm³. del compuesto de ensayo líquido, ó 0,1 g. del sólido, se disolvió en acetona para formar un concentrado del producto químico de ensayo, al 1% ponderal. 0,007 ,ml. de este concentrado se introdujo con pipeta en el tubo de cultivo que contenía el agua destilada. Luego el tubo se taponó 10 con un tapón de goma lavado con acetona, y se agitó para facilitar la mezcladura completa. Aproximadamente 25 larvas del mosquito Aedes aegypti, en un estado temprano de su desarrollo, se transfirieron al tubo con una pipeta, Las larvas se mantuvieron en el tubo a temperatura de ambiente 15 durante 24 horas y al término de este período se efectuaron observaciones de la mortalidad. Todas las larvas capaces de cualquier movimiento se consideraron como vivas. En este ensayo, el 1-(4-metoxifenil)-1-(4'-etoxifenil)-2,2-dicloro-20 30% de las larvas; y el 1-(4-tolil)-1-(4'-tolil)-2,2-diclorociclopropano a una concentración de 2 p.p.m. causó una mortalidad del 100%.

Musca domestica: Moscas domésticas hembras, de 2 a 3 días de edad, se anestesiaron con CO₂ gaseoso y se re- 25 conocieron individualmente por un ala mediante un forceps. Una gota de 1 microlitro de solución de la substancia química se aplicó a cada mosca (en el dorso del protórax). Se usaron por lo general 10 moscas por nivel de dosis, con repetición de los ensayos. El número de repeticiones varia- 30 ba según la precisión deseada del ensayo. Las moscas tra-



tadas se colocaron en pequeñas cajas de cartón recubiertas
arriba con tejido de alambre. Se les dió alimento líquido
durante el período de postratamiento. Las moscas se mantu-
vieron a la temperatura y humedad relativa existente en el
laboratorio. 24 horas después del tratamiento se observó la
mortalidad. Las moscas incapaces de movimientos normales, de
volar y caminar, se consideraban como muertas. En este en-
sayo, el 1-(4-metoxifenil)-1-(4'-etoxifenil)-2,2-dicloroci-
clopropano causó una mortalidad del 100% a 1 gamma/insecto;
el 1-(4-tolil)-1-(4'-tolil)-2,2-diclorociclopropano causó
una mortalidad del 60% a 1 gamma/insecto; y el 1-(4-metoxi-
fenil)-1-(4'-metoxifenil)-2,2-diclorociclopropano causó una
mortalidad del 80% a 1 gamma/insecto.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
Australia, el día 24 de Octubre de 1963, bajo el número
36877/63, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

20

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-
tes:

25

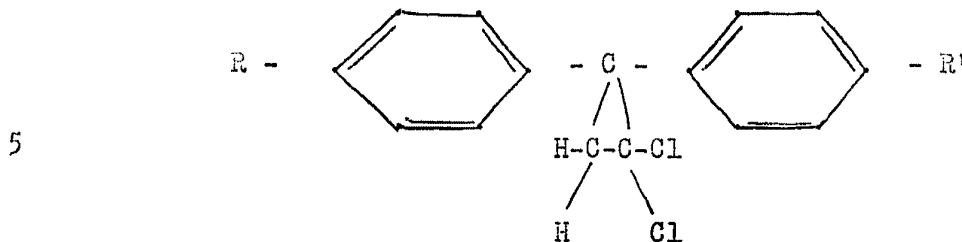
1.- Mejoras introducidas en la fabricación de
composiciones insecticidas, caracterizadas porque las mismas
comprenden por lo menos un 1-(4-substituído fenil)-1-(4'-
substituído fenil)-2,2-diclorociclopropano dispersado en
un agente de extensión, dichos 1-(4-substituídos fenil)-1-
(4'-substituídos fenil)-2,2-diclorociclopropanos teniendo

30

30 5222

6 FEB 1965

la fórmula estructural:



10 en que R y R' son sustituyentes simétricos y asimétricos elegidos de entre grupos alquilo conteniendo uno hasta cuatro átomos de carbono inclusive, grupos alcoxi conteniendo uno hasta tres átomos de carbono inclusive, y el grupo metiltilio.

2.- Mejoras introducidas en la fabricación de composiciones insecticidas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

6 FEB. 1965

Alfonso de Estrada
Por Poder

30 5222

fb.

M. Obis