

323390



PATENTE DE INVENCION

=====
Le. A 9258-Sp.

323390

Memoria Descriptiva

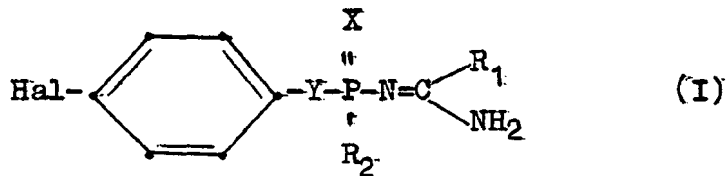
sobre

"Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido amidido-fosfórico, y -fosfónico -tiofosfórico y -tiofosfónico."

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en: Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de ésteres del ácido amidido-fosfórico, y -fosfónico, -tiofosfórico y -tiofosfónico de la constitución general:



En la fórmula de arriba significa R₁ hidrógeno ó un



resto alquilo inferior, mientras R_2 significa un radical alquilo inferior o alquiloxi, X y Y un átomo de oxígeno o azufre y Hal un átomo de halógeno.

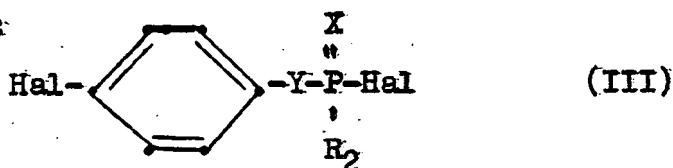
5. Por la literatura ya se conoce que los halogenuros del éster del ácido O,O-diarilfosfórico o -tiofosfórico reaccionan con amidinas bajo formación del correspondiente amidido (tio)fosfato O,O-diarílico de la estructura general;



15. en la cual los símbolos R_1 y X tienen el significado indicado más arriba y R_3 significa un resto arílico. Sin embargo, los compuestos del tipo mencionado en último lugar con dos restos distintos de éster O-arílico, así como también aquellos de fórmula general (I), no se han descrito hasta ahora.

20. Los productos conocidos no poseen ninguna propiedad técnica valiosa y por lo tanto no entran en consideración para una aplicación práctica.

25. Se ha descubierto ahora que los ésteres del ácido amidido-fosfórico, y -fosfónico, o bien -tiofosfórico, y -tiofosfónico de la composición general (I) se obtienen llanamente y en una reacción unitaria si los halogenuros del alquilo-(tio)fosfato (-fosfonato) 4-halógeno-fenílico de fórmula:

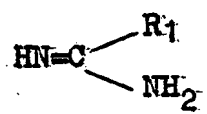


30. se reaccionan con amidinas de



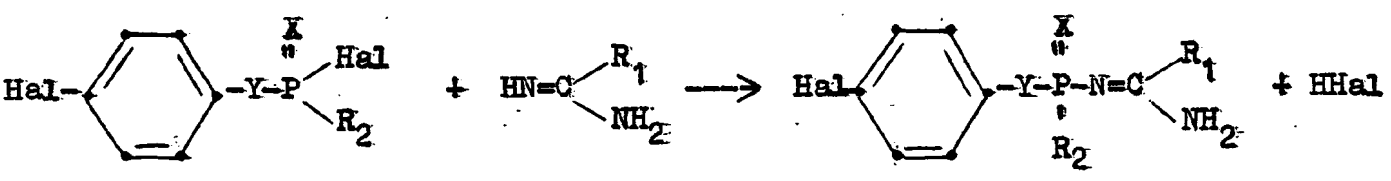
fórmula:

323390



(IV)

5. El curso del procedimiento según la presente invención sea descrito con más detalle a base del siguiente esquema de reacción:



(V)

En esta última fórmula tienen los símbolos R₁, R₂, X, Y y Hal el significado indicado más arriba.

15. Preferentemente está R₁ sin embargo por un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior con 1 hasta 4 átomos de carbono, especialmente por un resto metálico; R₂ significa preferentemente un radical de alquilo inferior ó de alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, un resto de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo-butilo secundario, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y butoxi secundario; X representa ante todo un átomo de azufre, Y un átomo de oxígeno y Hal un átomo de cloro o bromo.

25. Los compuestos fosfóricos necesarios como materiales de partida para la realización del procedimiento según la presente invención, de la constitución general (III), ya se han descrito en su mayor parte en la literatura y se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, mediante esterificación parcial de los correspondientes (di)halogenuros del ácido alquilo-(tio)fosfórico (-fosfónico) con halogeno-(tio)fenoles o mediante reacción de

30



dihalogenuros del éster del ácido halogenofenil-(tio)fosfórico con alcoholes.

5. La reacción según el presente procedimiento se efectúa preferentemente en presencia de disolventes o diluyentes. Como tales entran especialmente en consideración los disolventes orgánicos inertes, tales como los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, en caso dado clorados, por ejemplo, las bencinas, el cloruro metilénico, el tri- y tetracloroetano, el cloroformo, el tetraclorocarbono, el benceno, el tolueno, el xilol, el clorobenceno, además el éter, tal como por ejemplo, el éter dietílico y dibutílico, el dioxano, el tetrahidrofurano y los ésteres, por ejemplo, el acetato etílico o el éster acetacético.

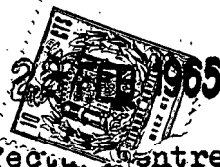
10. Debido a la difícil solubilidad de las sales amidínicas en disolventes orgánicos se recomienda en los casos en los cuales en lugar de las amidinas libres se emplean sus sales, la utilización simultánea de agua como disolvente. Los compuestos fosfóricos a agregar según la presente invención, de fórmula general (III), son por lo general insolubles en agua o bien se descomponen por ésta; para ellos es por lo tanto solo posible el empleo de disolventes orgánicos.

15. Además, el procedimiento según la presente invención se realiza convenientemente en presencia de aceptores de ácido para recoger el ácido clorhídrico que se forma durante la reacción como producto secundario. Para ello se han acreditado ante todo los hidróxidos y carbonatos alcalinos, pero también las bases orgánicas terciarias, tal como la trietilamina, dietilanilina y la

20.

25.

30.



piridina.

La reacción se puede efectuar entre un amplio margen de temperaturas. Por lo general se trabaja entre -50 y $+100^{\circ}\text{C}$, preferentemente a -20 hasta $+60^{\circ}\text{C}$.

5. Como la reacción, sin embargo, transcurre al principio exotérmicamente con más o menos fuerza, frecuentemente es necesario, o por lo menos ventajoso, refrigerar ligeramente la mezcla desde el exterior para mantener de esta manera su temperatura dentro del margen indicado.

10. En la realización del procedimiento según la presente invención se emplean por lo general cantidades estoquiámicas de los dos componentes de partida así como de los materiales auxiliares, es decir, por 1 Mol de compuesto fosfórico 1 Mol de amidina y 1 hasta 2 Moles de medio aceptor de ácido, pudiéndose emplear - como ya se ha indicado más arriba - las amidinas tanto como bases libres como también en forma de sus sales. En este último caso se ha de cuidar sin embargo mediante adición de cantidades de aceptor de ácido correspondientes de que la amidina en cuestión se libere durante la reacción.

15. Es posible realizar el procedimiento según la presente invención tanto en fase homogénea como también heterogénea. Si la reacción se efectúa en suspensión se deberá agitar intensamente el preparado. Además también ha demostrado ser ventajoso, una vez reunidos los componentes de partida seguir agitando la mezcla, para completar la reacción durante cierto tiempo ($\frac{1}{2}$ hasta 3 horas), en caso dado calentando ligeramente.

20. La elaboración de la mezcla de reacción se

25. 30.



efectúa en forma en principio conocida. Al trabajar con disolventes orgánicos se retira después de filtrar la sal hidrácida halogenada que se obtiene como producto secundario después el disolvente del filtrado mediante evaporación, preferentemente en vacío. El producto de reacción que queda como residuo se puede seguir limpiando mediante recristalización. Al emplear simultáneamente agua como disolvente es por el contrario generalmente suficiente separar la fase orgánica, secar y evaporar bajo presión reducida.

Los nuevos compuestos obtenidos según la presente invención se obtienen primeramente en la mayoría de los casos en forma de aceites teñidos de amarillo claro hasta marrón-amarillo, que, sin embargo, en la mayoría de los casos, al enfriar o después de reposar largo tiempo, solidifican en forma cristalina.

Los productos de la presente invención se caracterizan, contrario a los ésteres O,O-diarílicos del ácido amido(tio)fosfórico de constitución análoga hasta ahora conocidos de la fórmula (II) arriba indicada, que no poseen esta clase de efecto, por sus excelentes propiedades rodenticidas y por lo tanto se emplean contra los roedores de las más distintas clases. Se pueden utilizar tanto para combatir los de la familia Lagomorpha como también los roedores de la familia Rodentia, tales como Sciuroidae, Geomyoidea y Muridae, entre los cuales se encuentran esencialmente los de la clase de los Muscardinidae y los Muridae.

Entre los Lagomorpha se encuentran esencialmente los Leporidae, tales como el *Oryctolagus cuniculus*, en



entre los Sciuroidae el *Citellus lateralis* y el *Citellus citellus* y entre los Geomyoidea por ejemplo, el Mountain pocket gopher (*Thomomys talpoides*).

5. Entre los Muscardinidae se encuentran por ejemplo, el *Glis glis*.

10. Los ratones comprenden ante todo los grupos Murinae, las *Rattus spec.* tales como el *Rattus rattus* y el *Rattus norvegicus*; Los *Mus spec.* tales como el *Mus musculus*; entre el grupo de los Cricetinae se encuentran en *Cricetus cricetus* y entre los Microtinae por ejemplo, el *Microtus arvalis*, el *Microtus agrestis* y el *Arvicola terrestris*.

15. Los nuevos materiales que se obtienen según la presente invención se pueden emplear para la finalidad señalada como tales o en forma de las formulaciones usuales, tales como concentrados emulsionables, polvos de rociado, pastas, polvos solubles, medios de espolvoreación y granulados. Estas se obtienen en forma conocida (véase por ejemplo, Agricultural Chemicals, Marzo 1960, páginas 35 - 38). Como materiales auxiliares entran para

20. ello esencialmente en consideración: los disolventes, tales como los aromatos, en caso dado clorados, (por ejemplo, el xilol, los clorobencenos), las parafinas (por ejemplo, las fracciones del petróleo crudo), los alcoholes (por ejemplo, el metanol), las aminas (por ejemplo, etanolamina) y el agua; los materiales excipientes, tales como las harinas de roca naturales y sintéticas (por ejemplo, las caolinas, creta, el ácido silícico altamente disperso), los medios de emulsión, ante todo los emulsionados

25. no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, el éster polio

30.



xietilénico del ácido graso, los sulfonatos alquílicos) y los medios de dispersión, tales como la lignina; los materiales de cebo de origen animal y vegetal, por ejemplo, los productos de molturación del trigo ó las harinas de carnes y pescados.

Las formulaciones contienen por lo general entre 0,05 y 95, preferentemente 0,1 hasta 90 % en peso de material activo.

La aplicación de los productos del presente procedimiento, o bien de sus formulaciones, se efectúa en la forma usual, como polvos esparcidos o mediante la colocación en el exterior o subterránea de cebos comestibles o de juego, en los cuales se encuentran elaboradas las sustancias activas; además mediante fumigación en recintos y construcciones subterráneas.

La excelente eficacia rodenticida de los compuestos que se obtienen según la presente invención se desprende de los siguientes resultados de ensayos:

Ensayo de toxicidad aguda (peroral)

Animal de ensayo: Rata de laboratorio blanca (*Mus musculus*)

Para preparar un preparado de material activo adecuado se mezclan 3 partes en peso de la sustancia activa correspondiente con 2,8 partes en peso de ácido silícico altamente disperso y 4,2 partes en peso de talco. Bajo adición de algo de goma vegetal pulverizada se preparan de este concentrado de material activo, mediante agitación con agua, unas suspensiones que en 1 ml de líquido contienen la cantidad de sustancia activa a emplear por 100 g de peso del animal. La dosificación se efectúa volumétrica-



mente después de pesar a los animales de ensayo.

Se aplica mediante una sonda de cabeza de acero per os.

La evaluación del ensayo se efectúa cada vez después de 3 días.

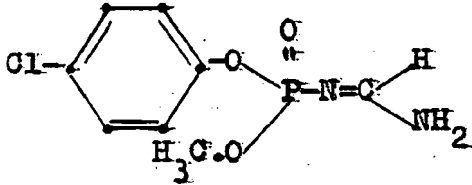
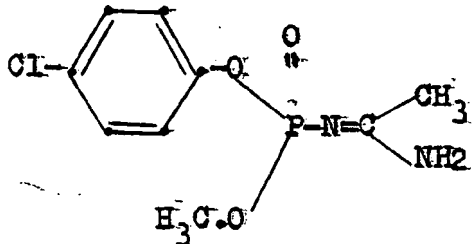
5. La determinación de los valores LD_{50} (dosis de material activo con la que se matan el 50 % de los animales de ensayo tratados) se efectúa, en la forma usual, de los valores de mortalidad de las dosis variadas en progresión geométrica.

10. Para combatir los animales de la clase de las liebres y roedores son adecuadas las substancias cuyo LD_{50} se encuentre en 75 mg por kilo de peso del cuerpo y menos.

Los materiales activos comprobados y los valores LD_{50} determinados (en mg/kg del cuerpo) se desprenden de la tabla a continuación:

T A B L A

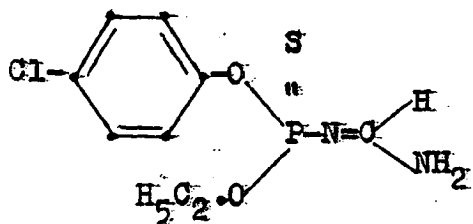
Ensayo de toxicidad aguda (peroral)

<u>Material activo</u> <u>(Constitución)</u>	<u>LD_{50} en el ratón per os</u> <u>mg/kg.</u>
	40
	3

22 FEB. 1965

Material activo
(Constitución)

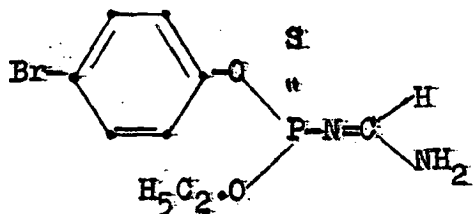
LD₅₀ en el ratón per os
mg/kg.



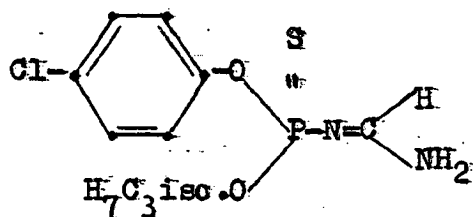
58



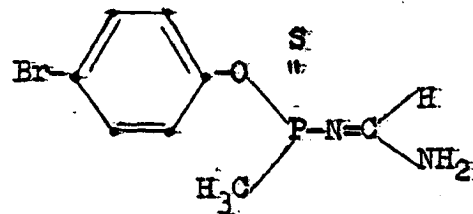
323390



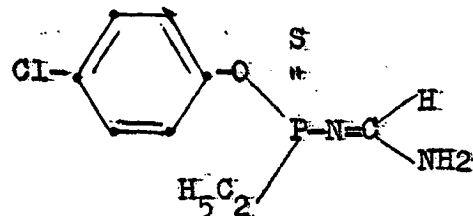
60



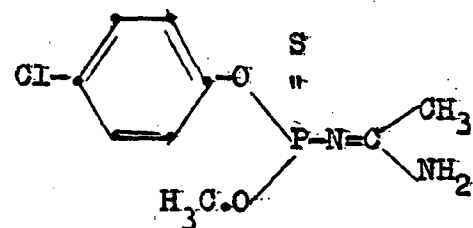
75



3.75



5



2.5

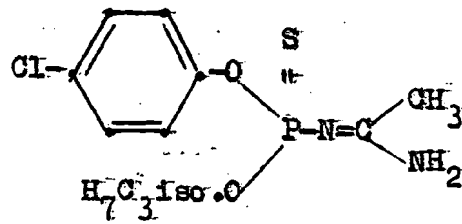
323390

- 11 -

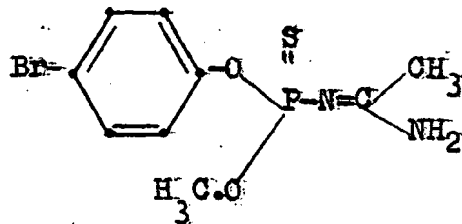


Material activo
(Constitución)

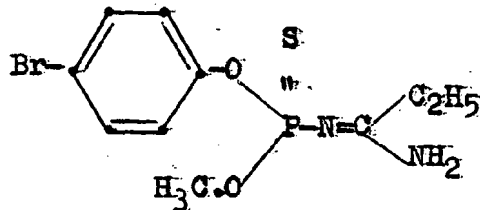
LD₅₀ en el ratón per os
mg.kg.



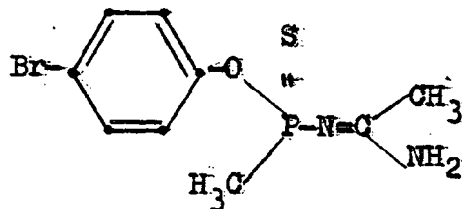
60



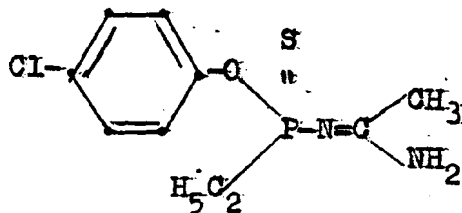
2



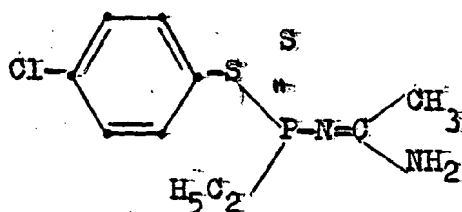
20



5



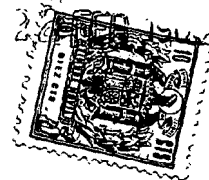
7.5



37.5

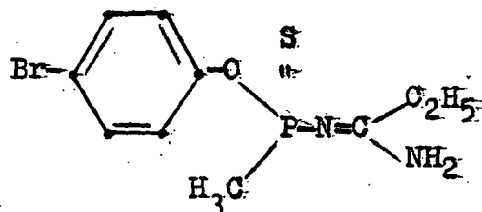
323390

- 12 -



Material activo
(Constitución)

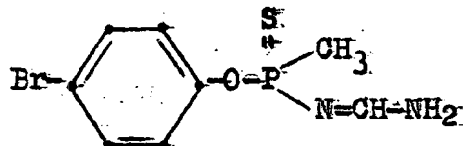
LD₅₀ en el ratón per os
mg/kg.



7.5

Los ejemplos a continuación dan un resumen sobre el procedimiento reivindicado%

EJEMPLO 1



15.

Se diluye una solución alcohólica al 50 % aproximadamente de 0,11 hasta 0,13 Mol de cloruro formamídico

20.

con 25 ml de agua y a esta solución se gotean desde 2 embudos goteadores, agitando fuertemente, 0,1 Mol de cloruro del Metil-tionofosfonato O-(4-bromofenilico) disuelto en 250 ml de cloruro metilénico y una solución de 0,2 Mol de hidroxido sódico en 50 ml de agua de manera que no se forme ningún exceso de sosa cáustica con relación al cloruro del ácido en la mezcla de reacción. La reacción, que transcurre ligeramente exotérmica, se modera aquí mediante

25.

ocasional enfriamiento exterior de la mezcla con agua de manera que su temperatura no sobrepase los 25 hasta 30°C.

30.

A continuación se agita la mezcla de reacción aún durante una hora a 40 hasta 45°C, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Como residuo quedan 28 g (91 % de la teoría) del compuesto de la estructura de arriba



ba en forma de un aceite viscoso que lentamente solidifica en forma cristalina. Después de recrystalizar en una mezcla de metanol/agua funden los cristales incoloros a 100 hasta 102°C.

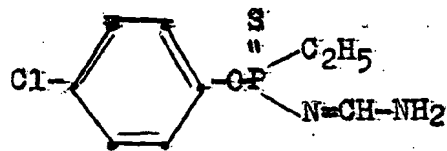
5.

AnálisisCalculado para $C_8H_{10}ON_2PSBr$:

Encontra
do: % C 32,8 ; H 3,4 ; N 9,6 ; P 10,6 ; S 10,9 ;
% C 33,05; H 3,54 ; N 9,55 ; P 9,95 ; S 10,35;

EJEMPLO 2

10.

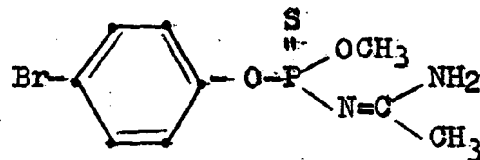


Mediante reacción de cloruro formamidínico en so-

15.

lución acuoso-alcohólica con una solución de cloruro del etil-tionofosfonato O-4-clorofenílico - como descrito en el ejemplo 1 - se obtiene el compuesto de arriba en forma de cristales incoloros, que, después de recrystalizar en benceno, funden a 116-119°C. El rendimiento asciende aproximadamente al 95 % de la teoría.

20.

EJEMPLO 3a

25.

A una solución de algo más de 0,1 Mol de cloruro acetamidínico en 50 ml de agua se gotean - como descrito en el ejemplo 1 - simultáneamente desde dos embudos goteadores, agitando, 0,1 Mol de cloruro del O-metil-tionofosfato O-4-bromofenílico en 200 ml de éter y una solución de 8 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua, manteniéndose

30.



la temperatura de la mezcla de reacción a 20 hasta 35°C.

A continuación se agita aún la mezcla durante $\frac{1}{2}$ hora a 40 hasta 45°C, después se separa la fase orgánica, se

seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora ba

5. jo presión reducida. Se obtiene como residuo aproximadamente 27 hasta 30 g de un aceite amarillento claro que al reposar solidifica en forma cristalina. Después de re-cristalizar en benceno se precipita el compuesto de la constitución de arriba en forma de cristales incoloros
10. que funden a 73 hasta 75°C.

Análisis:

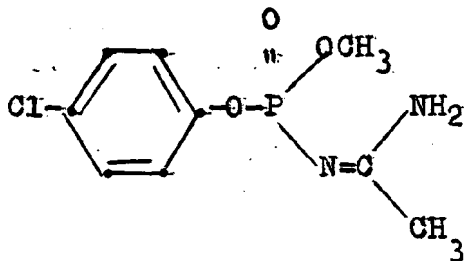
Calculado para $C_9H_{12}O_2N_2PSBr$:

% C 33,5; H 3,7; P 9,6; S 9,9

Encontrado: % C 34,0; H 3,7; P 9,0; S 9,3

15.

EJEMPLO 3b



20.

Si se reacciona cloruro acetamídínico en forma correspondiente con una cantidad equimolar de cloruro del O-metil-fosfato O-4-clorofenilico se obtiene el compuesto de arriba en forma de un aceite viscoso amarillento claro.

25.

Análisis:

Calculado para $C_9H_{12}O_3N_2PCl$:

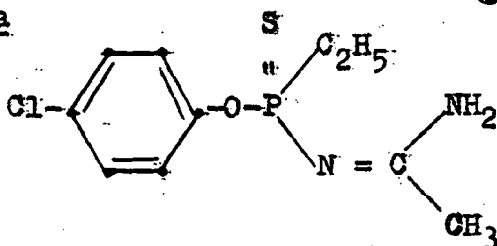
% C 41,2; H 4,6; N 10,6; P 11,8; Cl 13,5

Encontrado: % C 41,5; H 4,7; N 10,5; P 12,2; Cl 14,0

323390



EJEMPLO 4a



5.

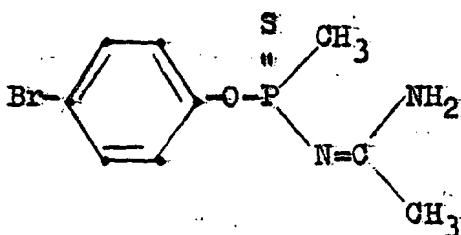
10.

15.

En forma análoga - a como lo describe en el ejemplo 1 - se gotean agitando fuertemente a una solución acuosa de 0,12 Mol de cloruro acetamidínico 0,1 Mol de cloruro del etil-tionofosfonato O-4-clorofenílico - disuelto en 250 ml de cloruro metilénico - y una solución de 0,2 Mol de hidróxido sódico en 50 ml de agua. Terminada la reacción ligeramente exotérmica se agita la mezcla aún durante aproximadamente media hora a 40 hasta 45°C, se elabora entonces en la forma anteriormente descrita y se obtienen así unos 26 g del compuesto de la constitución de arriba en forma de un aceite viscoso, que al reposar cristaliza lentamente. Después de prensar sobre arcilla funden los cristales a 50 hasta 52°C.

EJEMPLO 4b

20.



25.

En igual forma a como arriba se ha indicado se obtiene, mediante reacción de cloruro del metil-tionofosfonato O-4-bromofenílico, el compuesto de arriba en forma de un aceite amarillo claro, que cristaliza al frotar con bencina. Después de prensar sobre arcilla funden los cristales a 90 hasta 92°C.

30.



323390

Análisis:

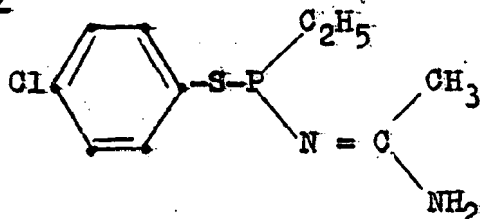
Calculado para $C_9H_{12}ON_2PSBr$:

% C 35,2; H 3,9; N 9,1; P 10,1; S 10,4; Br 26,0;

Encontrado:

5. % C 35,1; H 3,9; N 8,7; P 10,0; S 10,5; Br 26,6.

EJEMPLO 5



10.

A una solución acuosa de 0,12 Mol de cloruro acetamidínico se gotear como en el ejemplo 1 simultáneamente, bajo agitación intensa, desde dos embudos goteadores

a) 0,1 Mol de cloruro del etil-tionotiofosfonato S-4-clorofenílico disueltos en 200 ml de cloruro metilénico y

15. b) una solución de 8 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua.

A continuación se elabora la mezcla de reacción en la forma descrita en el ejemplo 1. Se obtiene después de evaporar

la fase orgánica como residuo un aceite incoloro que, al

20. reposar, solidifica en forma cristalina. Después de recristalizar en benceno funden los cristales a 77°C.

Análisis:

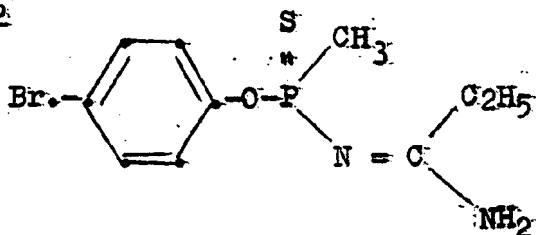
Calculado para $C_{10}H_{14}N_2PS_2Cl$:

% C 41,1; H 4,8; N 9,6; S 21,9; P 10,6; Cl 12,3;

Encontrado:

25. % C 40,84; H 5,20; N 9,66; S 21,78; P 10,35; Cl 12,20.

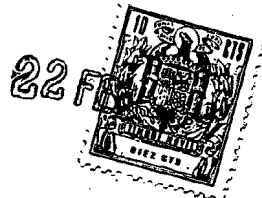
EJEMPLO 6



30.

323390

- 17 -



Cloruro del metil-tionofosfonato O-4-bromofenilico se reacciona en la forma descrita en el ejemplo I con cloruro propionilamidinico. Como producto de reacción se obtiene así un aceite incoloro viscoso que al reposar solidifica en forma cristalina. Después de recrystalizar de una mezcla de metanol/agua funden los cristales incoloros a 72°C.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{14}ON_2PSBr$:

% N 8,7 ; P 9,7; S 9,97; Br 24,9 ;

Encontrado: % N 8,43; P 9,4; S 9,90; Br 24,65.

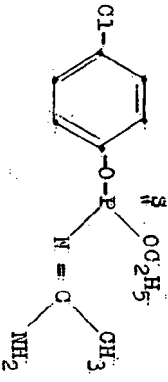
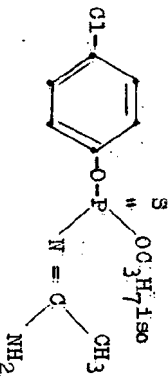
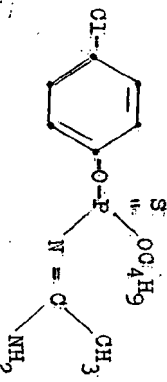
323390

22 FEB 1965

EJEMPLO 7

En forma análoga a como descrito en los ejemplos

anteriores se pueden obtener los compuestos siguientes:

Constitución	Propiedades físicas.
	Acetate incoloro
	Acetate incoloro
	Acetate incoloro

Formula de suma	Análisis
$C_{10}H_{14}O_2N_2PSOCl$	<p>Calculado % P 10,6; S 10,9; Cl 12,1</p> <p>Encontrado % P 10,3; S 10,7; Cl 12,6</p>
$C_{11}H_{16}O_2N_2PSOCl$	<p>Calculado % P 10,1; S 10,4; N 9,1</p> <p>Encontrado % P 9,6; S 10,3; N 8,6</p>
$C_{12}H_{18}O_2N_2PSOCl$	<p>Calculado % P 9,7; S 10,0; Cl 11,1</p> <p>Encontrado % P 9,4; S 9,6; Cl 11,6</p>



325590-19-

22 FEB. 1965



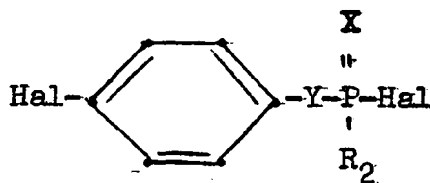
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica

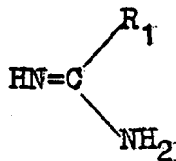
5. das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 22 de febrero de 1965, nº F 45 318 IVb/12p, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO AMIDIDO-FOSFORICO, Y -FOSFONICO -TIOFOSFORICO Y TIOFOSFONICO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido amidido-fosfórico y fosfónico -tiofosfórico y -tiofosfónico, caracterizado porque los halogenuros del alquilo-(tio)-fosfato-(-fosfonato) 4-halogenofenílico de fórmula general:

20.



25. sa hacen reaccionar con amidinas de fórmula general:



30. significando en las fórmulas de arriba R₁ hidrógeno ó un resto alquilo inferior, mientras R₂ representa un radical

323390

- 20 -



alquilo inferior o alcoxi, X e Y un átomo de oxígeno ó azufre y Hal un átomo de halógeno.

5. 2.- "Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido amidido-fosfórico, y -fosfónico -tiofosfórico y -tiofosfónico", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

22 FEB. 1965

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz