



PATENTE DE INVENCION
=====

U.S. Ser. No. 454.576.

436006

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL DIMERO DE PENTACLORO-
1-AZACICLOPENTADIENO.

=====

Solicitante: RESEARCH CORPORATION, entidad norteamericana, resi-
dente en 405 Lexington Avenue, New York, Estado de
New York, EE.UU. de A.

=====

Una clase bien conocida de insecticidas incluye los
hidrocarburos cíclicos policromados con con estructuras
puenteadas con endometileno. Estos compuestos se preparan
por la reacción de cicloadición $[4 + 2]$ de Diels-Alder,
ya conocida.

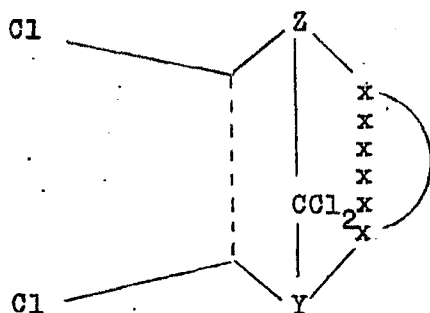


Los nombres registrados de varios de éstos insecticidas son: Chlordane, Heptachlor, Heptachlor epoxide, Beta-dihydroheptachlor, Telodrin, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Endosulfan (Thiodan), Aldodan, Mirex y Nonachlor.

Estos insecticidas se usan convencionalmente para controlar cucarachas, hormigas, termitas y otras plagas domésticas, insectos del suelo y diversas plagas de vegetales y de cosechas del campo. Los mismos constituyen unos buenos insecticidas de contacto cuyos síntomas de envenenamiento incluyen la perturbación de los ganglios del sistema nervioso central tras su absorción por el insecto.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar una nueva clase de compuestos que poseen una actividad similar a los hidrocarburos cíclicos policlorados. Los compuestos obtenidos por la invención son, en esencia, los análogos nitrogenados de cabeza de puente de los insecticidas comerciales antes mencionados. Generalmente, estos compuestos poseen las mismas o mejores propiedades insecticidas; sin embargo, son ventajosos ya que son más fácilmente degradados después de llevar a cabo su función, con lo cual se disminuye el efecto perjudicial sobre el ambiente.

Los compuestos obtenidos por la invención, están representados por la fórmula estructural:



en donde:

5

10

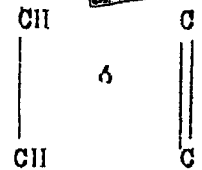
15

20

25

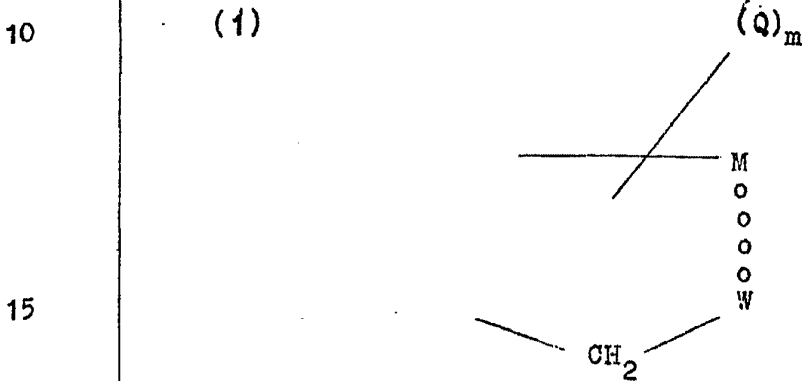


$\begin{matrix} | \\ | \\ Y & x & \text{son iguales o diferentes y pueden ser} \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \end{matrix}$



5 Z e Y son N , OCl ó CH , con la condición de que cualquiera, pero solamente uno, de dichos Z e Y sea N ;

(1) es

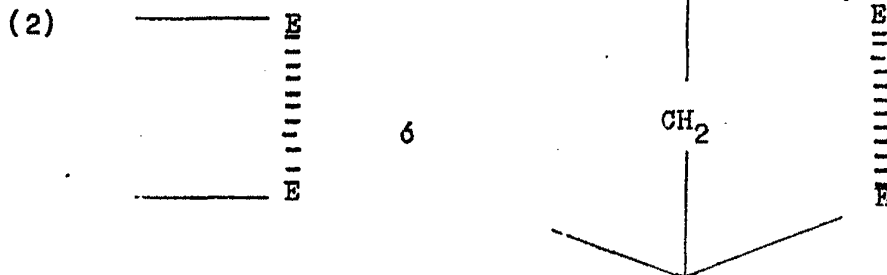


en donde Q es Cl o Br , m es un entero de 0 a 4, M es CH , CH_2 , CHCl o CHBr , W es CH , CH_2 , CHCl , CHBr u oxígeno;

20 \circ
 \circ
 \circ es un doble enlace covalente cuando M y W son cada uno CH , y
 \circ
 \circ

25 \circ
 \circ
 \circ es un enlace covalente sencillo cuando M y W son cada uno
 \circ
 \circ

CH_2 , CHCl , CHBr u oxígeno,

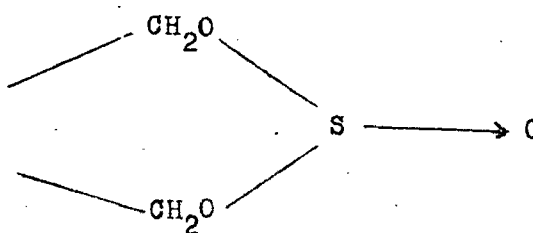




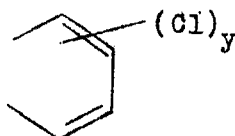
en donde E es CH, CHCl ó CHBr, $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \end{array}$ es un enlace covalente sencillo cuando E es CHCl ó CHBr, un doble enlace covalente cuando E es CH ó $\triangle O$ cuando E es CHCl o CHBr; o el producto de anelación del mismo cuando $\begin{array}{c} | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \\ | \end{array}$ es un doble enlace covalente,

5

(3)

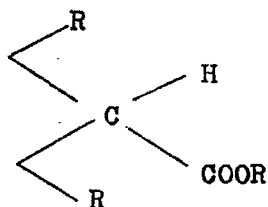


(4)



en donde y es un entero de 0 a 4,

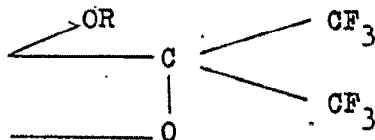
(5)



10

en donde R es H, arilo ó alquilo inferior,

(6)



en donde R es H o alquilo inferior,

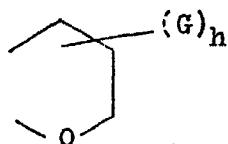
(7)





en donde L es Cl ó Br e i es un entero de 0 a 6, ó

(8)



en donde G es Cl ó Br y h es un entero de 0 a 8;

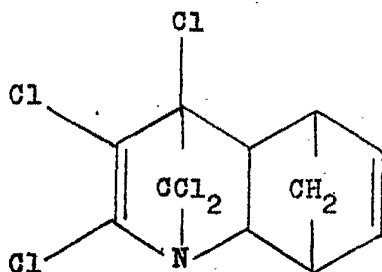
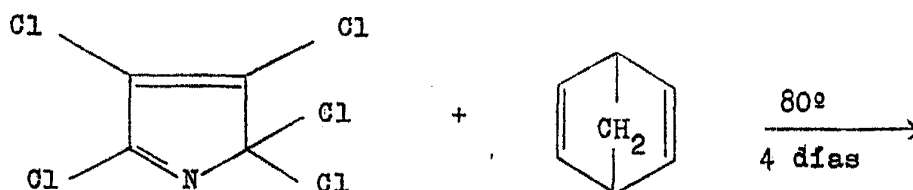
5

Asimismo, el procedimiento de la invención proporciona el dímero de pentacloro-1-azaciclopentadieno.

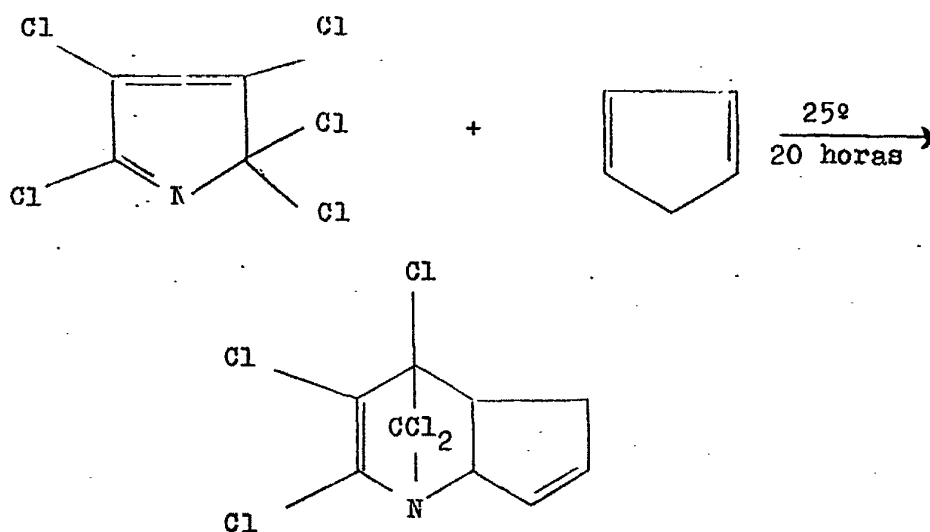
El procedimiento de la invención para preparar las aminas policíclicas, comprende la reacción del compuesto heterocíclico nitrogenado, clorado, adecuado, que tiene una mitad azadieno, con la olefina adecuada, según la reacción de cicloadición de tipo Diels-Alder.

10

Las reacciones implicadas están ejemplificadas por el siguiente esquema de reacción:



y



5 Las aminas policíclicas cloradas obtenidas por el
procedimiento de la invención son unos insecticidas altamen-
te activos. Los mismos son superiores a los insecticidas clo-
rados antes descritos ya que son fácilmente degradables mien-
tras que no lo son los insecticidas clorados comerciales. Se
ha encontrado que estos últimos poseen ciertas desventajas
debido a la acumulación de sus residuos en el ambiente, lo
10 cual afecta contra la salud general. En consecuencia, su uti-
lización ha sido regulada severamente tanto a nivel regional
como estatal. Por otra parte, las colonias de plagas han de-
sarrollado una gran resistencia a los insecticidas de hidro-
carburos clorados antes descritos.

15 Las aminas policíclicas de la presente invención
conducen por sí mismas a una hidrólisis relativamente fácil
en el nitrógeno de cabeza de puente, debido a la presencia de
la mitad N - CCl₂ a un aminoácido que puede biodegradarse adi-
cionalmente. Esta degradación no es factible en los insectici-



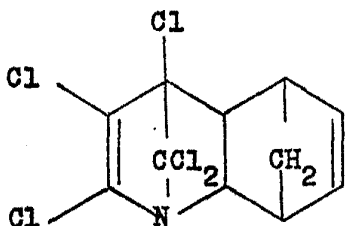
das comerciales antes descritos y resulta altamente ventajosa ya que resuelve el notorio problema de residuos apreciado con los mismos.

La presencia de la mitad amino de cabeza de puente realza también los efectos farmacológicos del insecticida sobre el sistema nervioso de los insectos. Este aumento de la eficacia insecticida reduce el problema de la resistencia de las plagas, de un modo considerable.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 1 g (4,2 mmoles) de pentacloro-1-azaciclopentadieno N - CCl₂ y 0,425 ml (4,2 mmoles) de norbornadieno, se coloca en un tubo sellado y se calienta a 80°C durante 4 días. El producto de reacción se disuelve en 50 % de acetona-metanol y se filtra a través de carbón. El filtrado se evapora y recristaliza cinco veces en acetona-metanol proporcionando 1,10 g (80 %) de 1-aza-2,3,4,10,10-pentacloro-1,4,4a,5,8,8a-hexahidro-1,4:5,8-dimetanonaftaleno, p.f. 97-99°C. Análisis. Calculado para C₁₁H₈NCl₅: C, 30,81; H, 2,41; N, 4,22. Encontrado: C, 39,99; H, 2,22; N, 4,06.

El compuesto puede representarse por la fórmula:



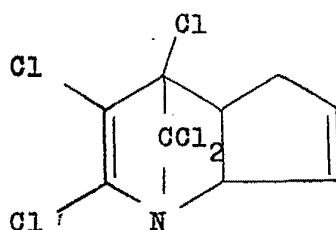
EJEMPLO 2

Una mezcla de 2 g (8,4 mmoles de pentacloro-1-azaciclopentadieno y 0,556 g (8,4 mmoles) de ciclopentadieno, se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mez-



5 la de reacción se disuelve en etanol acuoso al 50 % y se
enfria. El precipitado se recupera y sublima a 55°C, 0,1 mm,
para dar 1,9 g (74 %) de 4-aza-5,6,7,8,8-pentacloro-4,7-
metano-3a,4,7,7a- Δ^2 -tetrahydroindeno, p.f. 173-174°C. Anal.
Calcd. para $C_9H_6NCl_5$: C, 35,35; H, 1,96; N, 4,53. Encontrado:
C, 35,36; H, 1,94; N, 4,46.

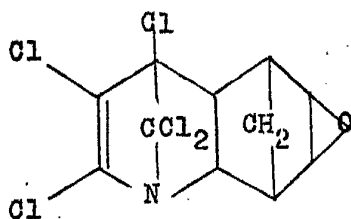
El compuesto puede representarse por la fórmula:



EJEMPLO 3

10 Una mezcla de 3 g (9,05 mmoles) del compuesto del
ejemplo 1 y 1,725 g (10 mmoles) de ácido m-cloroperbenzónico
en 20 ml de cloroformo, se agita a temperatura ambiente duran
te 14 días. La mezcla de reacción se extracta sucesivamente
con 3 x 3 ml de una solución acuosa al 5 % de bisulfito sódico
15 y 3 x 3 ml de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato
sódico. La capa orgánica se seca, se evapora y el residuo se
recristaliza tres veces en éter y se sublima a 60°C/0,1 mm,
proporcionando 2,3 g de 1-aza-2,3,4,10,10-pentacloro-6,7-
epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-1,4-endo-exo-5,8-dimetano-
naftaleno. Anal. Calcd. para $C_{11}H_8NOCl_5$: C, 37,98; H, 2,30;
20 N, 4,02. Encontrado: C, 38,24; H, 2,21; N, 3,82.

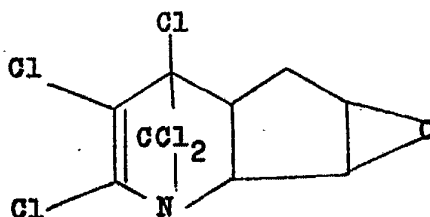
El compuesto del ejemplo 3 puede representarse por
la fórmula:



EJEMPLO 4

Una mezcla de 5 g (16,37 mmoles) del compuesto del ejemplo 2 y 3,02 g (17,5 mmoles) de ácido m-cloroperbenzóico en 25 ml de cloroformo, se agita a temperatura ambiente durante 14 días. La mezcla de reacción se extrae sucesivamente con 3 x 3 ml de una solución acuosa al 5 % de bisulfito sódico y 3 x 3 ml de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La capa orgánica se seca, se evapora y el residuo se recristaliza tres veces en éter, proporcionando 3,40 g de 4-aza-5,6,7,8,8-pentacloro-2,3-epoxi-4,7-endometano-2,3,3a,4,7a-hexahidroindeno. Anal. Calcd. para $C_9H_6NOCl_5$: C, 33,63; H, 1,88; N, 4,36. Encontrado: C, 34,07; H, 2,33; N, 4,12.

El compuesto del ejemplo 4 se puede representar por la fórmula:



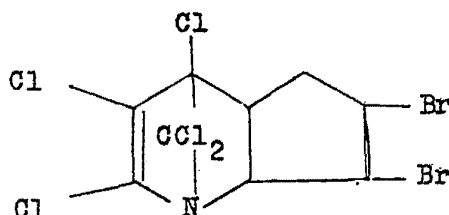
EJEMPLO 5

Una mezcla de 175 mg (0,574 mmoles) del compuesto



del ejemplo 2 y 92 mg (0,574 mmoles) de bromo, en 15 ml de cloro-
raro de metileno, se agita a temperatura ambiente durante 4
días. La solución se evapora y el residuo se sublima para pro-
ducir 230 mg de 4-aza-2,3-dibromo-5,6,7,8,8-pentacloro-4,7-
endometano-2,3,3a,4,7,7a-hexahidroindeno.

El compuesto puede representarse por la fórmula :



EJEMPLO 6

Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 fueron evalua-
dos como larvicidas de mosquitos y tóxicos contra piojos, según
los siguientes métodos.

TOXICIDAD CONTRA PIOJOS

Los compuestos son evaluados como tóxicos hacia el
piojo (*Pediculus humanus* L.) exponiendo piojos adultos jóvenes
sobre piezas tratadas de género de lana, de 3,8 cm de diáme-
tro. Sobre tableros de puas se colocan piezas duplicadas y se
aplica a las mismas, mediante una pipeta, 0,7 ml de soluciones
al 1 % de los compuestos en acetona o en otro disolvente vola-
til. Una vez secas las piezas, se exponen a las mismas 10 pio-
jos hembras en vasos de precipitados, de cristal, de 50 ml,
durante 24 horas. Las piezas sobre las cuales están muertos
todos los tuestos o moribundos se ensayan de nuevo a interva-
los de 2 a 7 días hasta que uno o más piojos permanecen sin
afectar. Transcurridos 31 días, se terminan los ensayos inclu-



no si las piezas permanecen aun con eficacia. Con fines comparativos, se incluye DDT y malatión, convencionales, y una pieza sin tratar. Los insecticidas convencionales son eficaces normalmente durante más de 31 días bajo estas condiciones.

5 LARVICIDAS DE MOSQUITO

Los compuestos son evaluados como larvicidas de mosquito exponiendo larvas de la cuarta etapa de *Anopheles quadrimaculatus* Say a soluciones o suspensiones de los compuestos en agua (ensayos duplicados). Los compuestos se disuelven en acetona y se añaden a agua; los compuestos solubles en agua permanecen en solución y los otros se convierten en suspensiones finamente divididas. Se añaden larvas de mosquitos al agua tratada y se determina la mortalidad después de 24 horas de exposición. Si se presenta un 95 %-100 % de mortalidad a la concentración inicial de 10 partes por millón, se efectúan ensayos adicionales para determinar la concentración mínima eficaz. Bajo estas condiciones, el valor LC 90 del larvicida convencional Abate^R, es de 0,005 ppm.

20 Como tóxico residual contra el piojo, el compuesto del compuesto 1 permanece con una eficacia del 100 % durante más de 31 días, mientras que el compuesto del ejemplo 2 tiene una eficacia del 100 % durante 17 días. En cuanto a la rapidez de acción, el compuesto del ejemplo 1 requiere 1 hora para producir un 100 % de moribundez de los piojos expuestos al nuevo tratamiento. El compuesto del ejemplo 2 requiere más de 25 3 horas pero menos de 24 horas para producir un 100 % de moribundez.

30 Como larvicidas de mosquitos, el compuesto del ejemplo 1 produce mortalidades de 100 % y 96 % a las concentraciones de 10 y 1 ppm, respectivamente. El compuesto tiene



una eficacia del 20 % para una concentración de 0,1 ppm.

EJEMPLO 7

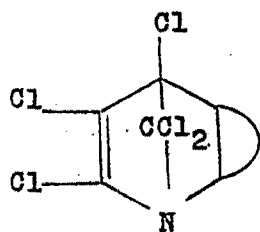
Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 son comparados con sus análogos comerciales, Aldrin y Chlordene, como insecticidas. Se utilizan los siguientes parámetros de ensayo:

Huesped: cucaracha de un tamaño aproximado de 1 g.
 Vehículo: etanol al 95 %. Modo de aplicación: goteo de aproximadamente 50 μ l de solución sobre la cucaracha utilizando una microjeringa. Modelo: etanol al 95 %.

Los resultados son los siguientes:

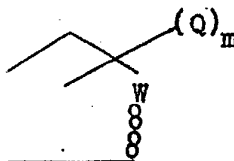
Compuesto	Dosificación (mol/g de huesped)	Observación Inicio del desorden nervioso después de, horas	Muerte después de, horas
Aldrin	3×10^{-6}	3	36
Compuesto del ejemplo 1	3×10^{-6}	2	24
Chlordene	7×10^{-6}	24	48
Compuesto del ejemplo 2	7×10^{-6}	1	36
Modelo	75 μ l	Sin efecto	Sin efecto

Los compuestos más preferidos de la invención son aquellos que tienen la fórmula:





en donde

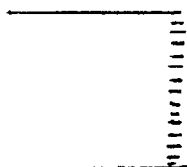
es:



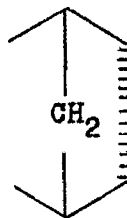






en donde Q es Cl o Br, m es un entero de 0 a 4 y W es CH,
 CH₂, CHCl, CHBr u O, a condición de que cuando W sea CH,
 es un doble enlace covalente o  y que cuando W sea
 CH₂, CHCl, CHBr u O,  es un enlace sencillo covalente; o

5



6



en donde  es un doble enlace covalente, -CHCl-CHCl-,
 -CHBr-CHBr- ó  o, o los productos de anelación de los
 mismos cuando  y  son ambos dobles enlaces.

NOTA
 =====

10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
 así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse
 constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
 ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren
 su principio fundamental. También se hace constar que el in-
 vento corresponde a una solicitud de Patente presentada en
 Norteamérica con el No. de Ser. 454.576 de 25 de marzo de 1974;
 acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los
 Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye
 la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente
 de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO
 PARA PREPARAR EL DIMERO DE PENTACLORO-1-AZACICLOPENTADIENO;
 caracterizándose por lo siguiente:

20



CH_2 , CHCl o CHBr , W es CH , CH_2 , CHCl , CHBr u oxígeno;

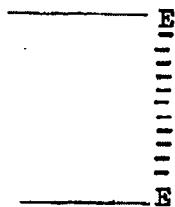
$\begin{matrix} \text{C} \\ \text{C} \\ \text{C} \\ \text{O} \end{matrix}$
 es un doble enlace covalente cuando M y W son cada uno CH , y

$\begin{matrix} \text{C} \\ \text{C} \\ \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$
 es un enlace covalente sencillo cuando M y W son cada uno

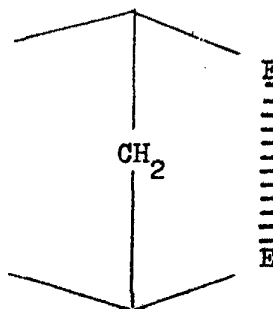
CH_2 , CHCl , CHBr u oxígeno;

5

(2)



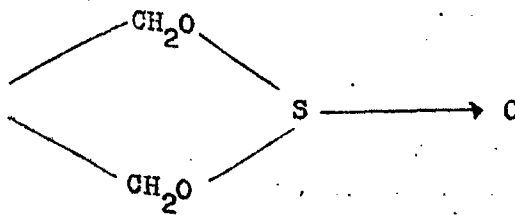
6



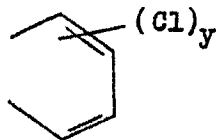
en donde E es CH , CHCl ó CHBr , $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ es un enlace covalente sencillo cuando E es CHCl ó CHBr , un doble enlace covalente cuando E es CH ó $\begin{matrix} \triangle \\ \text{O} \end{matrix}$ cuando E es CHCl ó CHBr ; o el producto de anelación del mismo cuando $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ es un enlace covalente,

10

(3)



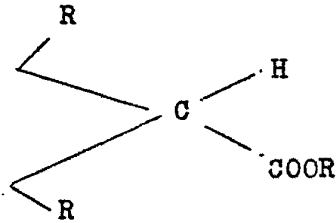
(4)



en donde y es un entero de 0 a 4,

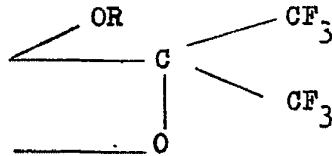


(5)



en donde R es H, arilo o alquilo inferior,

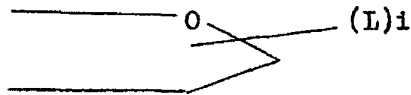
(6)



en donde R es H o alquilo inferior,

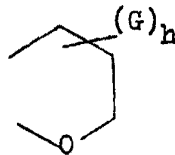
5

(7)



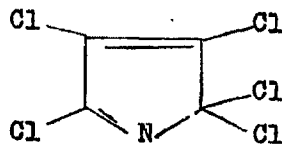
en donde L es Cl o Br e i es un entero de 0 a 6, 6

(8)

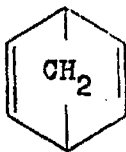


en donde G es Cl o Br y h es un entero de 0 a 8; caracterizado porque comprende hacer reaccionar, según la reacción de ciclo-adición de Diels-Alder, un compuesto heterocíclico nitrogenado, clorado, que tiene una mitad azadieno, de fórmula:

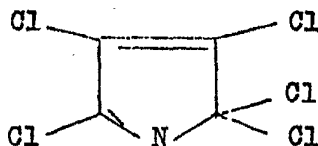
10



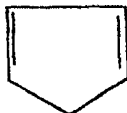
con una olefina de fórmula:



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula,



5 con un compuesto de fórmula:



3.- Procedimiento para preparar el dímero de pentacloro-1-azaciclopentadieno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 8 OCT. 1975
RESEARCH CORPORATION.

GOMEZ ACEBO Y MODEI
por p. Firmados L. Gasta Fernández