



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		436.420	
		8-4-75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
460.633	12-4-74	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A01N	

54 TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO CIS-9-TETRADECENAL QUE ATRAE A LOS MACHOS DE LA POLILLA DEL TABACO.

71 SOLICITANTE (S)  
RESEARCH CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
405 Lexington Avenue, NEW YORK, New York 10017 Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)  
Wendell L. Roelofs; Ring T. Cardè; Ada S. Hill; Thomas C. Baker  
todos de nacionalidad estadounidense los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se han sintetizado los compuestos cis-9-tetradecenal y cis-11-hexadecenal y se ha encontrado que, en combinación, constituyen atrayentes sexuales para los machos de la especie Heliothis virescens (polilla del tabaco) e importante peste económica. Se describen métodos de preparación de dichos compuestos y métodos de utilización de los compuestos como agentes atrayentes.

10

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

15

20

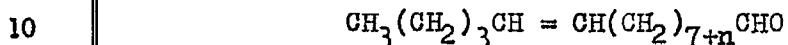
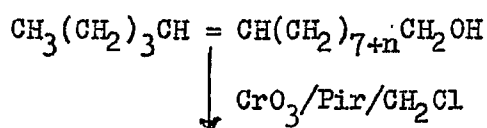
25

30

En los últimos años, los problemas ecológicos planteados por el uso extensivo de ciertos insecticidas, en especial aromáticos halogenados como DDT, han iniciado la búsqueda de métodos más específicos de destrucción de plagas de insectos que, si no eliminan totalmente el uso de estos insecticidas dañinos, como pesticidas, por lo menos reducen considerablemente el área en la que son extendidos. Una forma que se ha encontrado de gran interés en los últimos años ha sido el uso de atrayentes sexuales o feromonos para atraer a los machos o las hembras de una especie particular o de un número de especies a una zona particular y reducida donde pueden ser destruidos, interrumpiendo con ello el ciclo de desarrollo y reduciendo el número de estas plagas en la temporada siguiente. Una técnica empleada para este fin es aislar al feromono macho o hembra e insertarlo en una trampa para insectos que después se sitúa en el área que se desea proteger de una especie particular de polilla o de otro insecto. Los vapores procedentes de la trampa atraen a los insectos a la misma, donde son retenidos o matados, separándolos así de la población general. Esta solución lleva asociados dos problemas. El primer problema es el de la

1        disponibilidad. Se requieren números enormes de insectos  
      criados en laboratorio para producir el atrayente natural.  
      Esto evidentemente no constituye una solución comercialmente  
      factible y, por lo tanto, debe ser determinada la naturaleza  
5        de los atrayentes y preparar sintéticamente estos compuestos.

COMPENDIO DE LA INVENCION



      donde n = 0 ó 2.

      Los materiales de partida para la síntesis anterior,  
      es decir, cis-9-tetradecenal y cis-11-hexadecenal, pueden ser  
      fácilmente obtenidos por métodos conocidos en la técnica.

15        Se ha encontrado que una combinación de cis-9-tetra-  
      decenal y cis-11-hexadecenal proporciona una composición con  
      propiedades de atracción de los machos con respecto a los ma-  
      chos de la especie Heliothis virescens (lepidópteros:  
      Noctuidae) (polilla del tabaco). También se ha encontrado que  
20        el cis-11-hexadecenal presenta por sí mismo propiedades simi-  
      lares con respecto al Heliothis zea.

      La polilla del tabaco constituye una importante peste  
      económica en Estados Unidos. Por lo tanto, el hallazgo de un  
      compuesto que atraiga a los machos de este insecto es de gran  
25        utilidad para proporcionar métodos ecológicamente deseables  
      de reducción de la población de este insecto, sin necesidad  
      de las pulverizaciones a gran escala requeridas en la actua-  
      lidad. Las composiciones atrayentes de esta invención pueden  
      ser utilizadas principalmente de dos maneras. La primera con-  
30        siste en insertar una cantidad atractivamente eficaz en tram-

1 pas para insectos que se cuelgan en los lugares infectados  
con los insectos. Alternativamente, las composiciones pueden  
ser encapsuladas en microcápsulas insolubles en agua, esen-  
5 cialmente permeables al vapor y distribuídas en el área in-  
festada. Esta distribución produce una desorientación sexual  
en los machos y con ello reduce considerablemente el proceso  
de apareamiento sin necesidad del uso de trampas más costo-  
sas. Las microcápsulas pueden ser distribuídas sobre el sue-  
lo o mezcladas con adhesivos esencialmente insolubles en agua  
10 y rociadas sobre las plantas en las zonas afectadas. Se ha  
encontrado que en muchos casos solamente es necesario rociar  
zonas de barrera con estas composiciones en lugar de rociar  
toda la zona que se desea proteger.

#### DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

15 Aquí se describe un método general para la síntesis  
del cis-9-tetradecenal. El método es igualmente aplicable a  
la síntesis de cis-11-hexadecenal.

En el procedimiento de la primera invención, se pre-  
para una solución oxidante de trióxido de cromo y piridina en  
20 cloruro de metileno. Es conveniente utilizar una relación mo-  
lar de aproximadamente 2:1 entre la piridina y el trióxido  
de cromo y un exceso sustancial de trióxido de cromo sobre el  
alcohol que ha de ser oxidado. Adecuadamente se emplea una re-  
lación molar de 4 a 8 aproximadamente, v.g. alrededor de 6,  
25 moles de trióxido de cromo por mol de alcohol. En la modifi-  
cación preferida del procedimiento, el cis-9-tetradecenal se  
recoge en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se  
agrega a la mezcla de trióxido de cromo en piridina/cloruro  
de metileno. La reacción es bastante rápida y debe considerar-  
30 se completa en unos 15 minutos a la temperatura ambiente. El

1 producto se recupera por decantación del disolvente de un  
precipitado alquitranoso, seguido de separación del disolven-  
te a presión reducida y extracción del residuo con éter de  
petróleo. Este extracto se lava después con una solución acuosa  
5 diluída de un ácido mineral, adecuadamente ácido clorhídrico,  
salmuera y una base débil, adecuadamente una solución acuosa  
de bicarbonato sódico y después se seca y evapora para dar un  
residuo que a continuación se purifica. La purificación se lleva a  
10 cabo adecuadamente por cromatografía, de preferencia sobre Florisil,  
con objeto de separar el aldehído deseado del alcohol que no ha reaccionado.

Como ya se ha dicho antes, los alcoholes de partida pueden ser sintetizados por métodos conocidos o adquiridos en  
fuentes comerciales. Los alcoholes así producidos no siempre  
15 son totalmente puros isoméricamente. El material isoméricamente  
puro puede obtenerse por cromatografía preparativa en capa fina de  
los correspondientes acetatos. Estos acetatos se preparan a partir  
de los alcoholes correspondientes por métodos muy conocidos en la  
técnica; por ejemplo, por reacción del alcohol con anhídrido acético  
20 en piridina.

Los acetatos son después cromatografiados adecuadamente mediante  
cromatografía en capa fina y de preferencia en cromatografía  
preparativa en capa fina, sobre gel de sílice impregnado con  
nitrato de plata. Los cis-acetatos recuperados son después  
25 saponificados en la forma habitual y convertidos en los aldehídos  
deseados en la forma antes indicada.

La eficacia de los compuestos producidos de acuerdo con esta  
invención, con respecto a su actividad atractiva sobre los machos  
de la especie H. virescens y H. zea, fue determinada en bioensayos  
de laboratorio y ensayos en campo. En  
30

1 un bioensayo, un número seleccionado de polillas macho de las  
especies bajo ensayo, por ejemplo entre 6 y 12 polillas, ha-  
bitualmente alrededor de 10 polillas, se coloca en un conte-  
5 nedor cilíndrico transparente, esencialmente hermético al  
aire, que está equipado con un punto de entrada y otro de  
salida. En la trayectoria de la entrada del aire al tanque  
se coloca una cantidad predeterminada de la composición atra-  
yente bajo ensayo. Esto se hace adecuadamente colocando dicha  
cantidad predeterminada de atrayente sobre un trozo de papel  
10 de filtro y colocando el papel de filtro en la trayectoria de  
la corriente de aire.

La actividad de las polillas en el tanque se mide an-  
tes de la inyección de vapor. Después se hace pasar aire so-  
bre la fuente de vapor hasta el tanque durante 1 minuto apro-  
15 ximadamente y se observa el número de polillas que vuelan du-  
rante ese tiempo.

El factor de actividad puede ser expresado como:

$$100 \times \frac{F^2 - F^1}{T - F^1}$$

20 donde T es igual al número total de polillas en el tanque,  
F<sup>1</sup> es igual al número de polillas que vuelan antes de la in-  
yección del vapor y F<sup>2</sup> es igual al número de polillas que vue-  
lan durante el periodo de inyección.

En la Tabla I se muestra un resultado típico para  
25 H. virescens y H. zea

1

TABLA I

Bioensayo con machos de *H. virescens* y *H. zea*

5

<u>Tratamiento</u>	<u><i>H. virescens</i><sup>*</sup></u>	<u><i>H. zea</i><sup>*</sup></u>
(Actividad espontánea)	3,2 ± 1,1	3,9 ± 1,6
100 ng c11-16:Ald $\Delta$	19,3 ± 3,0	66,5 ± 7,5
30 ng c 9-14:Ald $\square$	7,5 ± 2,9	6,3 ± 4,3
100 ng c11-16:Ald + 30 ng c 9-14:Ald	90,8 ± 4,9	32,2 ± 6,5

(\*) Significa el % de respuesta ± error típico.

10

$\Delta$  cis-11-hexadecenal

$\square$  cis-9-tetradecenal.

15

En un ensayo en campo con *H. virescens* realizado en Carolina del Norte (que se encuentra resumido en la siguiente Tabla II), se encontró que una combinación de cis-11-hexadecenal con cis-9-tetradecenal en proporciones comprendidas aproximadamente entre 200:1 y 2:2 presentaba atractivo para los machos. Se observará que las cifras dadas representan cantidades de carga ya que el aldehído C-14 se evapora más rápidamente que el aldehído C-16 y estas cifras, por lo tanto, no representarían la relación real de componentes en la trampa experimental a una concentración particular.

20

TABLA II

Ensayos en campo con compuestos sintéticos para atraer al

25

<u>Tratamientos</u>	<u><i>H. virescens</i></u>		
	<u>Número de machos atrapados</u>		
<u>C11-16:Ald <math>\Delta</math> C9-14:Ald <math>\square</math></u>	<u>Ensayo A</u>	<u>Ensayo B</u>	<u>Total</u>
1000 $\mu$ g            0 $\mu$ g	0	0	0
"                    2,5	0	0	0
"                    5	10	0	10
"                    7,5	6	0	6

30

TABLA II (continuación)

	Tratamientos		Número de machos atrapados		
	G11-16:Ald $\Delta$	G9-14:Ald $\square$	Ensayo A	Ensayo B	Total
1	1000 $\mu$ g	15	1	2	3
5	"	30	3	4	7
	"	40	16	10	26
	"	50	0	1	1
	"	75	2	4	6
	"	100	11	6	17
10	"	150	5	0	5
	"	200	17	8	25
	"	300	7	4	11
	"	500	0	2	2
	500	500	0	0	0
15	250	500	0	0	0
	100	500	0	0	0
	50	500	0	0	0
	0	500	0	0	0
20	Sin cebo		0	0	<u>0</u>
					119

En los ensayos en campo, unas trampas para insectos Pherotrap<sup>®</sup> (Zoecon Corp., Palo Alto, Ca.) se cargan con el material bajo ensayo y se cuelgan en campos donde prevalece la polilla. El atrayente se coloca en estas trampas sobre septas de goma (tapones de goma de 5 x 9 mm, del tipo de manguito, Arthur H. Thomas Co.).

La carga en las trampas puede estar comprendida entre 1 y 10.000  $\mu$ g, adecuadamente entre 500 y 1500  $\mu$ g por trampa de composición atrayente total. La carga total depende de la forma de cargar la trampa.

1           La sustancia atrayente puede ser utilizada por sí so-  
la. Con objeto de obtener una dispensación más precisa de la  
sustancia atrayente, puede recogerse en un diluyente volátil  
adecuado. Puede emplearse cualquier disolvente orgánico vo-  
5           látil inerte a la reacción. Pueden emplearse alcanoles infe-  
riores como metanol o etanol, éteres como éter dietílico, hi-  
drocarburos halogenados como cloruro de metileno y alquil-  
cetonas como acetona o similares.

10           Estos disolventes se evaporan muy rápidamente dejando  
el atrayente en la trampa que después puede volatilizarse len-  
tamente. Por lo tanto, la proporción de atrayente en el di-  
solvente no es importante.

15           La velocidad de volatilización puede ser reducida di-  
solviendo el atrayente en un líquido viscoso inerte a la reac-  
ción y prácticamente inodoro. La naturaleza de este líquido  
viscoso no es crítica; sin embargo, se ha encontrado que el  
aceite de oliva es adecuado como vehículo del atrayente igual  
que el trioctanoato de glicerol, el aceite mineral y el Nu-  
20           jol <sup>®</sup>. El uso de estos vehículos permite aumentar la dosis  
por trampa hasta unos 10.000 µg. Esto permite que las tram-  
pas sean activas durante un periodo de tiempo más prolongado  
sin crear el efecto repulsivo observado con grandes concen-  
traciones de atrayentes sexuales.

25           Por lo tanto, se observará que la preparación de compo-  
siciones de atrayente, vehículo y un diluyente es la más inte-  
resante. La concentración de los componentes no es crítica ya  
que el factor determinante es la cantidad dispensada por tram-  
pa. Así, cuando se ha de dispensar en cada trampa 1 ml de  
30           muestra que comprende 10 mg de sustancia activa, una compo-  
sición adecuada sería la siguiente:

1	cis-9-tetradecenal	2,5 g
	cis-11-hexadecenal	7,5 g
	aceite de oliva	100 ml
	etanol	900 ml

5 También se ha encontrado que puede controlarse la reproducción sin utilizar trampas. El principio de este método reside en el hallazgo de que, si una zona determinada es dosificada sustancialmente con los vapores del agente atrayente de los machos, las respuestas de apareamiento de los machos resultan totalmente confusas y no se aparean incluso aunque haya hembras en la vecindad. Por lo tanto, se ha encontrado ventajoso distribuir las composiciones atrayentes en forma de microcápsulas insolubles en agua que pueden ser preparadas por métodos muy conocidos en la técnica. Estas microcápsulas pueden ser dispersadas o rociadas sobre las hojas de las zonas inmediatamente adyacentes a la zona que se desea proteger, en combinación con un material adhesivo esencialmente insoluble en agua que no sea perjudicial para la vegetación circundante. La ventaja de rociar el material y adherirlo a la vegetación adyacente es que permite un mejor flujo de aire a través del material que en el caso de dispersarlo simplemente.

15  
20  
25 En relación con la descripción de la encapsulación aquí contenida, la expresión "fase interna" se empleará al referirse a los materiales que son encapsulados mientras que el término "fase externa" se utiliza al hacer referencia al material de la pared de la célula, es decir el material que constituye la pared de la cápsula del material encapsulante. Puede encontrarse un procedimiento de encapsulación recomendado en la patente estadounidense nº 3.265.629. Otros proce-

30

1 dimientos de encapsulación adicionales, tanto químicos como  
mecánicos, que pueden ser utilizados para encapsular los di-  
versos materiales de esta invención pueden encontrarse en la  
obra "Microencapsulation" por Anderson y colaboradores  
5 (Harvard M.B.A. Candidates report), publicado por Management  
Reports, Boston, Mass. (1963), cuyas descripciones se incor-  
poran aquí por referencia.

De forma similar, puede utilizarse una amplia varie-  
dad de materiales para la fase externa (paredes de la célula)  
10 para encapsular los componentes antes mencionados y otros.  
Unos materiales encapsulantes ilustrativos adecuados que pue-  
den ser utilizados de acuerdo con esta invención, aunque sin  
limitaciones, son los siguientes: poli(cloruro de vinilideno),  
polietileno, etilcelulosa, nitrocelulosa, poliestireno, goma  
15 laca, alcohol polivinílico, urea-formaldehído y otros conden-  
sados aminoplastos, fenol-formaldehído y otros condensados  
fenólicos, etc. La dosis disruptiva puede variar según el mo-  
do de administración así como con las condiciones climáticas  
pero será alrededor de 1-1000 mg/m<sup>2</sup>.

20 EJEMPLO 1

Preparación de cis-9-tetradecenal

Se añaden 0,56 g (5,6 milimoles) de trióxido de cromo  
a una solución agitada de 0,90 g (11,4 milimoles) de piridina  
en 14 ml de cloruro de metileno. El matraz se tapa con un tu-  
25 bo lleno de Drierite. La solución de color rojo intenso se  
agita durante 15 minutos aproximadamente, a la temperatura am-  
biente, después de lo cual se añade rápidamente una solución  
de 0,9 milimoles de cis-9-tetradecen-1-ol en una pequeña can-  
tidad de cloruro de metileno (aproximadamente 0,2 ml) y la  
30 mezcla se agita durante otros 15 minutos. El producto se re-

1 cupera por decantación del precipitado alquitranoso, concen-  
tración a vacío y extracción del residuo con éter de petró-  
leo bidestilado (Skelly B). Este extracto se lava sucesiva-  
5 mente con solución acuosa diluída de ácido clorhídrico (apro-  
ximadamente al 1 %), salmuera, solución acuosa diluída de bi-  
carbonato sódico (aproximadamente al 5 %) y salmuera (hasta  
neutralidad), después se filtra a través de sulfato magné-  
sico anhidro y se evapora a vacío para dar 0,17 g. El análi-  
10 sis cromatográfico de gases indica que el producto contiene  
cis-9-tetradecen-1-ol en una relación al aldehído de 1:9 apro-  
ximadamente, de manera que el producto fue cromatografiado  
sobre Florisil<sup>®</sup> (2,4 cm de diámetro externo x 30 cm; relle-  
no hasta 25 cm), utilizando benceno bidestilado (fracciones  
de 15 ml). Se combinaron las fracciones 4-7. El rendimiento  
15 final de cis-9-tetradecenal exento de alcohol fue de 60 mg.  
De acuerdo con el procedimiento anterior pero partiendo de  
cis-11-hexadecenal en lugar de cis-9-tetradecenal, se obtie-  
nen 0,19 g de cis-5-hexadecenal crudo y 0,10 g de cis-11-hexa-  
decenal exento de alcohol.

#### EJEMPLO 2

##### Cis-aldehídos isoméricamente puros

Pueden prepararse cis-9-tetradecenal y cis-11-hexa-  
decenal isoméricamente puros convirtiendo el cis-9-tetradec-  
25 cenal y el cis-11-hexadecenal en los correspondientes aceta-  
tos, acetato de cis-9-tetradecenilo y acetato de cis-11-hexa-  
decenilo, por métodos convencionales y sometiendo estos aceta-  
tos a cromatografía preparativa en capa fina con gel de sí-  
lice G impregnado con AgNO<sub>3</sub> (35 g por cada 15 g, respectivamen-  
te), utilizando benceno como eluyente y 2',7'-diclorofluores-  
30 ceína como pulverización visualizante. Los cis-acetatos recu-

1 perados se saponifican por el procedimiento convencional (NaOH al 5 % a reflujo en etanol al 85-90 %) y se oxidan como se ha descrito anteriormente.

Preparación de los materiales de partida

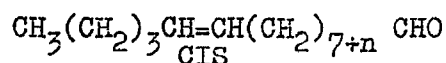
5 El acetato de cis-9-tetradecenol se prepara por los procedimientos indicados en J. Med. Chem. 11 371 (1968), cuya descripción se incorpora aquí por referencia. La síntesis requiere la reacción de 8-cloro-1-octanol con dihidropirano para dar el derivado THP de 8-cloro-1-octanol que se  
10 hace reaccionar con acetiluro de litio para dar dec-9-in-1-ol-THP. El tratamiento con amida de litio y bromuro de butilo da lugar al tetradec-9-in-1-ol-THP que se reduce adecuadamente con hidrógeno sobre carbonato cálcico, en presencia de quinoleína, para dar el cis-9-tetradecen-1-ol-THP que se  
15 convierte directamente en el acetato que, a su vez, es saponificado con álcali como se ha dicho antes para dar el alcohol apropiado.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero partiendo de 10-cloro-1-decanol en lugar de 8-cloro-1-octanol,  
20 se obtiene cis-11-hexadecenol.

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

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un nuevo  
25 compuesto cis-9-tetradecenal que atrae a los machos de la polilla del tabaco de fórmula:



donde n = 0 ó 2, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3 \underset{\text{CIS}}{\text{CH}=\text{CH}}(\text{CH}_2)_{7+n}$ .

30

1 CH<sub>2</sub>OH con trióxido crómico en presencia de piridina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un exceso de trióxido crómico sobre alcohol.

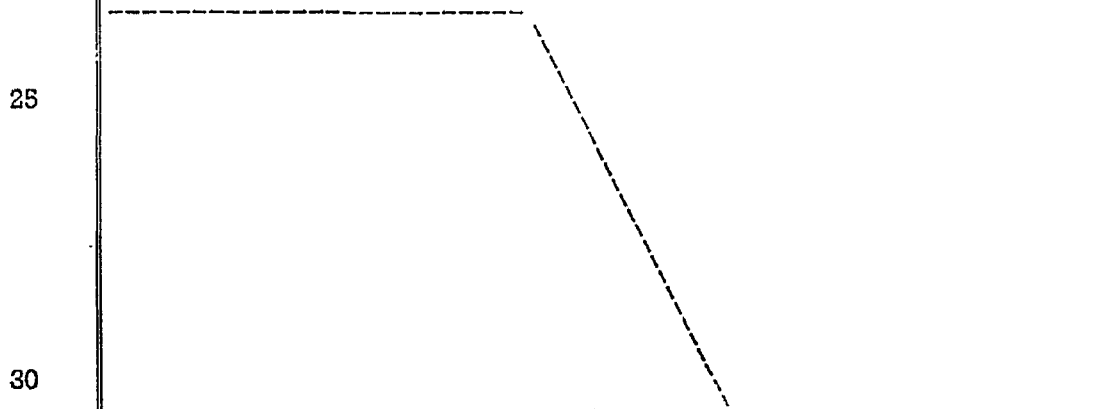
5 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean de 4 a 8 moles de trióxido crómico por mol de alcohol.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea una relación molar de 2 moles de piridina por mol de trióxido crómico.

10 5. Procedimiento según las reivindicaciones 2, 3 ó 4 caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro de metileno.

15 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende la etapa adicional de cromatografiar el producto de reacción para separar el material de partida no reaccionado a partir del aldehído deseado.

20 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPUESTO CIS-9-TETRADECENAL QUE ATRAE A LOS MACHOS DE LA POLILLA DEL TABACO.

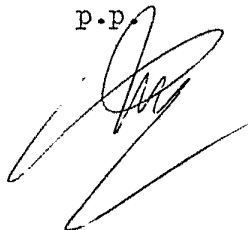


1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de quince páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 8 de Abril de 1975  
BERNARDO UNGRIA

5

P.P.



10

15

20

25

30