

438557

28 JUN. 1975

P. 60.530.-  
1620-B

MEMORIA DESCRIPTIVA

Inv. No. 0075 // A/DIN

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

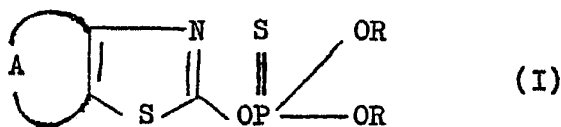
sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París 7<sup>e</sup>,  
Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-  
DOS DE TIAZOL"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los nuevos derivados de tiazol de la fórmula general I:

5



10 en la que A representa una cadena de alcoholeno que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, que puede estar sustituida por un oxígeno catónico o por un grupo alcoholoxicarbonilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y R representa un grupo alcohol que contiene 2 ó 3 átomos de carbono.

15 Como compuestos de fórmula I, se citarán particularmente los productos descritos en los ejemplos.

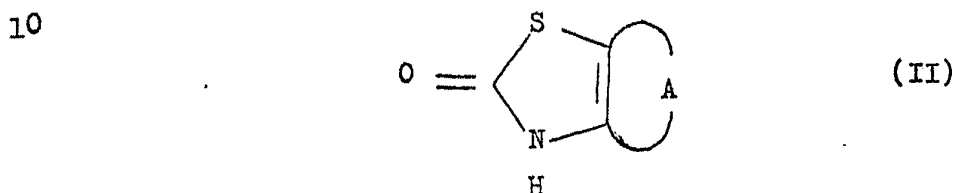
Los compuestos de fórmula general I están dotados de notables propiedades insecticidas y/o acaricidas, que los hacen utilizables en agricultura para luchar  
20 contra los insectos y/o los ácaros.

Las propiedades insecticidas de estos compuestos pueden ponerse de manifiesto en particular por medio de ensayos con *Drosophila melanogaster*, con *Blatella Germanica*, con *Sitophilus granarius*, con *Musca domestica*,  
25 con orugas de *Spodoptera littoralis*, y con larvas de *Musca*

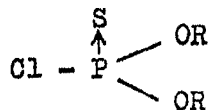
domestica.

Sus propiedades acaricidas pueden ponerse de manifiesto, en particular, por medio de ensayos con *Tetranychus urticae*.

5 El procedimiento de preparación de los nuevos derivados de tiazol de la fórmula general I, se caracteriza porque se hace reaccionar, en presencia de un agente básico, un compuesto de fórmula general II



15 con un clorotiofosfato de fórmula



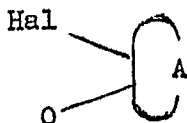
20 fórmulas en las que A y R conservan el significado indicado anteriormente.

El agente básico puede ser, por ejemplo, carbonato de potasio, hidruro de sodio o trietilamina.  
25 La reacción se efectúa en el seno de un disolvente orgá-

nico, tal como acetona, acetonitrilo, tetrahydrofurano o dimetilformamida.

5 Algunos de los compuestos de fórmula II están descritos en la bibliografía. Así, la 2,3,4,5,6,7-hexahidrobentotiazolin-2-ona, la 2,3,5,6-tetrahydro-4H-ciclopentatiazolin-2-ona y la 2,3,5,6,7,8-hexahydro-4H-cicloheptatiazolin-2-ona se describen por De Stevens y colab. en Am. Soc. 79 5263 (1957).

10 Los compuestos II que no están descritos en la literatura pueden prepararse condensando un tiocarbamato de alcohol con un compuesto de fórmula general:



15

En la parte experimental se dan, como indicación, ejemplos de estas preparaciones.

20 Los nuevos derivados de tiazol de la fórmula general I, obtenidos por el procedimiento de la invención, pueden ser empleados para preparar composiciones insecticidas y/o acaricidas que contienen como materia activa al menos un compuesto de fórmula general I.

25 Estas composiciones pueden presentarse en forma de polvos, gránulos, suspensiones, emulsiones, disoluciones que contienen particularmente, además de el o los

5 principios activos, agentes tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos, polvos inertes tales como talco, arcillas, silicatos, tierra de diatomeas, un vehículo tal como el agua, alcohol, hidrocarburos u otros disolventes orgánicos, un aceite mineral, animal o vegetal.

Los líquidos insecticidas para pulverización foliar contendrán preferiblemente de 10 a 80% en peso de materia activa.

10 Los líquidos acaricidas para pulverización foliar contendrán preferiblemente de 20 a 80% en peso de materia activa.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención, pero sin limitarla.

15 Preparaciones:

1) 7-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidrobentotiazolin-2-ona

20 Se mezclan 29,3 g de 2-cloro-1,3-ciclohexanodiona, descrita por M. MUEHLSTAEDT y colab. en J. PRAKT Chem. 20, 285 (1963), y 21 g de tiocarbamato de etilo, se lleva la mezcla de reacción a 140°C, se mantiene esta temperatura durante quince minutos, se vierte en agua, se aísla por filtrado con succión el precipitado formado, se recristaliza en alcohol isopropílico, y se obtienen 12,2 g. de 25 7-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidrobentotiazolin-2-ona. P. de F. 262°C.

Análisis:  $C_7H_7NO_2S$

Calculado para C 49,69%; H 4,17%; N 8,28%; S 18,95%

Encontrado            49,7            4,1            8,0            19,0

2) 4-carbometoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidrobentotiazolin-2-ona:

5                            Se mezclan 10,5 g de tiocarbamato de etilo,  
25,9 g de éster metílico de ácido 3-bromo-2-oxociclohexa-  
nocarboxílico, 200 cm<sup>3</sup> de dioxano, se lleva la mezcla a re-  
flujo, se mantiene el reflujo durante dieciseis horas, se  
concentra hasta sequedad por destilación bajo presión redu-  
cida, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice elu-  
yendo con una mezcla a partes iguales de ciclohexano y ace-  
tato de etilo, y se obtiene 4-carbometoxi-2,3,4,5,6,7-hexa-  
hidrobentotiazolin-2-ona. P. de F. 95°C.

Análisis:  $C_9H_{11}NO_3S$  :

15                            Calculado para: C 50,71%; H 5,20%; N 6,57%

Encontrado            :    50,4            5,2            6,4

3) 4-carbetoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidrobentotiazolin-2-ona:

20                            Actuando de modo análogo al de la prepara-  
ción 2 a partir de éster etílico de ácido 3-bromo-2-oxoci-  
clohexanocarboxílico, se obtiene 4-carbetoxi-2,3,4,5,6,7-  
-hexahidrobentotiazolin-2-ona. P. de f. : 84°C.

Análisis:  $C_{10}H_{13}NO_3S$  :

Calculado para : C 52,87%; H 5,76%; N 6,16%; S 14,11%

Encontrado            :    52,6            5,8            6,1            14,2

25

4) 4-(carbo-n-propoxi)-2,3,4,5,6,7-hexahidrobenzotiazolin-2-ona

a) 4-carboxi-2,3,4,5,6,7-hexahidrobenzotiazolin-2-ona

5                    Se somete a reflujo durante 3 horas una mezcla de 6,8 g del producto obtenido en la preparación 3) y 6 cm<sup>3</sup> de sosa 10N en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se enfría a 20°C y se añaden 6 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 10N. El precipitado obtenido se filtra con succión y se lava con acetona. Se toma de nuevo 1 g de producto crudo por medio de 0,42 g de bicarbonato de sodio en 40 cm<sup>3</sup> de agua, se agita durante 1 hora, después se lava con acetato de etilo y se acidifica con 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1N. Se escurre el precipitado, se lava con agua, se seca y se obtienen 0,5 g del producto buscado. P. de f.: 192°C.

15                    b) 4-(carbo-n-propoxi)-2,3,4,5,6,7-hexahidrobenzotiazolin-2-ona.

20                    Se agita durante 45 minutos a 20°C una mezcla de 29 g del producto obtenido en la etapa a), 7,83 g de bicarbonato de sodio y 250 cm<sup>3</sup> de metanol, después se evapora el disolvente y se añaden 400 cm<sup>3</sup> de propanol y 15,73 g de cloroforniato de etilo. Se agita durante 48 horas a 20°C, y después durante 2 h a reflujo. Se enfría, se filtra y se evapora el disolvente. El aceite obtenido se toma de nuevo en acetato de etilo, se lava con 25                    agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se

toma de nuevo con éter isopropílico caliente, se enfría y se escurren los cristales obtenidos. Se obtienen 12 g del producto buscado. P de f.: 85°C.

Análisis:  $C_{11}H_{15}NO_3S$  :

5 Calculado para C 54,75%; H 6,26%; N 5,80%; S 13,28%

Encontrado: 54,6 6,4 5,6 13,2

Ejemplo I: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol

10 Se mezclan 6,2 g de 2,3,4,5,6,7-hexahidrobentotiazolin-2-ona, 8,4 g de carbonato de potasio y 300 cm<sup>3</sup> de acetona, se llevan a reflujo, se mantiene el reflujo durante una hora, se añaden 11,4 g de clorotiofosfato de O,O-dietilo, se lleva a reflujo, se mantiene el reflujo durante  
15 una hora, se agita durante veinticuatro horas a temperatura ambiente, se eliminan las sales minerales por filtración, se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8-2),  
20 y se obtienen 7,3 g de 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol;  $n_D^{22}$  : 1,532.

Análisis:  $C_{11}H_{18}NO_3PS_2$  :

Calculado para : C 43,00%; H 5,91%; N 4,56%; P 10,08%

Encontrado : 43,3 5,9 4,4 9,8

25

Ejemplo II: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotiazol.

5 Se mezclan 8,4 g de 7-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidrobenzotiazolin-2-ona, 10,5 g de carbonato de potasio y 100 cm<sup>3</sup> de acetona, se lleva a reflujo durante una hora, se añaden 14,5 g de clorotiofosfato de O,O-dietilo, se calienta a reflujo durante una hora, se agita durante veinticuatro horas a temperatura ambiente, se eliminan por filtración las sales minerales, se concentra hasta sequedad por  
10 destilación bajo presión reducida, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (6-4), y se obtienen 3,5 g de 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-7-oxobenzotiazol;  $n_D^{20} = 1,555$ .

15 Análisis: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>PS<sub>2</sub>:  
Calculado para : C 41,11%; H 5,02%; N 4,36%; P 9,64%  
Encontrado : 41,5 5,0 4,1 9,7

20 Ejemplo III: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatiazol

25 Se mezclan 8,5 g de 2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-cicloheptatiazolin-2-ona, 7 g de carbonato de potasio, 200 cm<sup>3</sup> de acetona, se lleva a reflujo durante una hora, se añaden 9,5 g de clorotiofosfato de O,O-dietilo, se continúa el reflujo durante veinticuatro horas, se eliminan por fil

tración las sales minerales, se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8-2), y se obtienen 6 g de 2-dietoxitiofosforiloxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cicloheptatiazol,  $n_D^{19} = 1,5246$ .

Análisis:  $C_{12}H_{20}NO_3PS_2$  :

Calculado para: C 44,85%; H 6,28%; N 4,36%; P 9,64%

Encontrado : 45,1 6,4 4,4 9,6

Ejemplo IV: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol

Se mezclan 21 g de 2,3,5,6-tetrahidro-4H-ciclopentatiazolin-2-ona, 21 g de carbonato de potasio y 300 cm<sup>3</sup> de acetona, se lleva a reflujo durante una hora, se añaden 20 g de clorotiofosfato de O,O-dietilo, se continúa el reflujo durante una hora, se eliminan por filtración las sales minerales, se concentra hasta sequedad por destilación bajo presión reducida, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (8-2), y se obtienen 4 g de 2-dietoxitiofosforiloxi-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol;  $n_D^{28} = 1,5348$ .

Análisis:  $C_{10}H_{16}NO_3PS_2$  :

Calculado para : C 40,93%; H 5,50%; N 4,77%; P 10,56%

Encontrado : 40,9 5,5 4,7 10,4

Ejemplo V: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4-carbometoxi-4,5,6,7-  
-tetrahidrobenzotiazol

5 Se mezclan 4 g de 4-carbometoxi-2,3,4,5,6,-  
7-hexahidrobenzotiazolin-2-ona, 3 g de carbonato de potasio  
y 50 cm<sup>3</sup> de acetona, se lleva a reflujo durante una hora,  
se añaden 4 g de clorotiofosfato de O,O-dietilo, se conti-  
núa el reflujo durante una hora, se agita durante dieciocho  
horas a temperatura ambiente, se eliminan por filtración las  
sales minerales, se concentra hasta sequedad por destilación  
10 bajo presión reducida, se cromatografía el residuo sobre  
gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y ace-  
tato de etilo (8-2), y se obtienen 1,5 g de 2-dietoxitio-  
fosforiloxi-4-carbometoxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol;  
 $n_D^{26} = 1,5261$ .

15 Análisis: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>PS<sub>2</sub> :  
Calculado para: C 42,73%; H 5,52%; N 3,84%; P 8,48%  
Encontrado : 43,0 5,7 4,1 8,4

20 Ejemplo VI: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4-carbetoxi-4,5,6,7-  
-tetrahidrobenzotiazol

Operando de modo análogo al del ejemplo V,  
y partiendo de 7,5 g de 4-carbetoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidro-  
benzotiazolin-2-ona, se obtienen 7,5 g de 2-dietoxitiofos-  
foriloxi-4-carbetoxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol;  
25  $n_D^{19,5} = 1,5206$

Análisis:  $C_{14}H_{22}NO_5PS_2$ :

Calculado para: C 44,31%; H 5,85%; N 3,7%; P 8,16%

Encontrado : 44,15 5,9 3,4 8,3

5 Ejemplo VII: 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4-carbo-n-propoxi-  
-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol.

Se somete a reflujo durante 2 horas una mezcla de 8 g de 4-carbo-n-propoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidrobenzotiazolin-2-ona (obtenida en la preparación 4), 250 cm<sup>3</sup> de acetona y 5,52 g de carbonato de potasio, se añaden a  
10 continuación 7,54 g de clorotiofosfato de O,O-dietilo, y después se lleva a reflujo durante 20 horas. La mezcla se filtra, se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (7-3). Se obtienen 11,5 g del producto buscado.  $n_D^{20} = 1,5190$

15 Análisis:  $C_{15}H_{24}NO_5PS_2$  :

Calculado para: C 45,78%; H 6,14%; N 3,55%; P 7,87%

Encontrado : 45,8 6,2 3,5 7,7

20 Estudio de la actividad insecticida y acaricida del 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (compuesto A) y del 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4-carbetoxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (compuesto B).

25 I) Estudio de las propiedades insecticidas:

a) Ensayo con Drosophila (*Drosophila melanogaster*)

En este ensayo se mide la actividad en vapor. Consiste en colocar los insectos en una caja de Petri de 10 cm. de diámetro, comunicada por medio de un velo de tergal con un cristizador del mismo diámetro, en el que se deposita el compuesto en disolución acetónica que se evapora antes de la introducción de los insectos. Se efectúan tres ensayos por cada concentración, y hay 25 individuos por concentración (adultos de menos de cuarenta y ocho horas). Los resultados se expresan en tanto por ciento de mortalidad al cabo de una hora, cuatro horas y seis horas. En la tabla siguiente se resumen los resultados experimentales obtenidos:

	Concentraciones en p.p.m.	500	50	5
Compuesto A	1 H	0	0	0
	4 H	100	100	66
	6 H	100	100	100

b) Ensayo con Blattella germanica

Este ensayo se efectúa por aplicación tópica. Adultos machos de Blattella germanica elegidos en función de su longitud reciben dos microlitros de disolución acetónica del producto a ensayar entre el segundo y el tercer par de patas. Después del tratamiento, los "insectos de ensayo" se encierran a la penumbra a 20°C y se les suministra alimento. Los controles se efectúan a las veinticuatro horas, a las cuarenta y ocho horas y a los seis días del tratamiento. Los resultados experimentales, expresados en tanto por ciento de mortalidad, se resumen en la tabla que sigue:

15

	Concentraciones en p.p.m.	1250	625	312,5
Compuesto A	24 H	90	0	0
	48 H	90	0	0
	6 días	100	37	0

20

25

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	1250
Compuesto B	24 H	100	55
	48 H	100	80
	6 días	100	90

c) Ensayo con Sitophilus granarius

Este ensayo se efectúa por aplicación tópica. Se preparan disoluciones acetónicas del compuesto A que corresponden a 5.000, 500 y 50 mg de materia activa por litro.

5

Se depositan 0,2 microlitros de disolución acetónica de los compuestos A y B sobre el tórax ventral de *Sitophilus granarius*.

El ensayo se efectúa con 50 individuos por cada concentración y cada producto.

10

Se cuentan los individuos que quedan vivos y los que mueren a diferentes intervalos de tiempo.

La actividad de los compuestos se expresa en tanto por ciento de mortalidad en función del tiempo. Los resultados fueron los siguientes:

15

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	500	50
Compuesto A	4 H	100	100	100
	24 H	100	100	88
	5 días	100	100	92

20

25

5

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	500
Compuesto B	4 H	100	100
	24 H	100	100
	5 días	100	100

10

d) Ensayo con Musca domestica:

15

Este ensayo se efectúa por aplicación tópica. Se administra a moscas un microlitro de disolución acética del producto a ensayar sobre el tórax dorsal, después de haberlas anestesiado con éter. Los insectos se mantienen encerrados a 20°C y 50 por ciento de humedad relativa. Se les alimenta con leche y agua. Los controles se efectúan una hora y veinticuatro horas después del tratamiento.

20

Los resultados experimentales, expresados en tanto por ciento de mortalidad, se resumen en la tabla que sigue:

25

5

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	2 500	500
Compuesto A	1 H	100	100	53
	24 H	100	100	57

10

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	2 500	500
Compuesto B	1 H	94	100	70
	24 H	100	100	100

15

e) Ensayo con mariposa nocturna (*Spodoptera littoralis*)

20

El ensayo se efectúa con orugas de *Spodoptera littoralis* de 1 a 1,5 cm, de 10 días de edad en promedio. Se trata de un ensayo por ingestión: 4 cm<sup>3</sup> de disolución acetónica de producto a ensayar se depositan sobre rodajas de ensalada de 8 mm de diámetro, que están dispuestas en cajas de plástico cerradas de 5 cm de diámetro; se emplean 15 orugas por tratamiento.

25

Las orugas se encierran a 20°C y 50 por ciento de humedad relativa, y se alimentan una vez que han ingerido la pastilla de lechuga tratada.

Los controles se efectúan una hora, veinticuatro horas y cuarenta y ocho horas después del tratamiento.

5 Los resultados experimentales obtenidos, expresados en tanto por ciento de mortalidad, se resumen en la tabla siguiente:

10

	Concentraciones en p.p.m.	500	250	125
Compuesto A	1 H	0	0	0
	24 H	90	90	40
	48 H	100	100	70

15

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	500
Compuesto B	48 H	80	60
	8 días	95	88

20

f) Ensayo con larvas de mosca doméstica (Musca domestica)

Este ensayo se efectúa por contacto-ingestión. Consiste en depositar 2 cm<sup>3</sup> de disolución acetónica de diferentes concentraciones del compuesto a ensayar sobre 1 g de salvado, colocado en un vidrio de reloj; se deja

25

evaporar el disolvente, y después se coloca el salvado tratado en una caja de materia plástica, se añaden 2 cm<sup>3</sup> de leche y, después de mezclarla bien, se contamina el salvado con 20 larvas de moscas domésticas de 3 a 4 días de edad.

5 Hay 3 duplicados por concentración. Las larvas se mantienen a 20°C y 30 por ciento de humedad relativa.

Los controles se efectúan cuarenta y ocho horas y 8 días después del tratamiento.

10 Los resultados experimentales obtenidos, expresados en tanto por ciento de mortalidad, se resumen en la tabla siguiente:

15

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	500
Compuesto A	48 H	80	60
	8 días	95	88

20

	Concentraciones en p.p.m.	5 000	500
Compuesto B	48 H	97	95
	8 días	100	100

25

g) Conclusión: Los ensayos anteriores muestran que el compuesto A y el compuesto B están dotados de propiedades insecticidas interesantes.

5           II) Estudio de las propiedades acaricidas

Se emplean hojas de alubias infestadas con *Tetranychus urticae*, repartiéndose estas hojas en dos grupos:

10           a) un grupo primero se trata con el compuesto A. Se opera pulverizando 0,5 ml. de disolución acuosa por hoja, empleando concentraciones de 50, 10 y 1 mg. de producto A por litro. Una vez secas, las hojas se contaminan con una población de 20 a 25 ácaros adultos.

15           b) un segundo grupo de hojas, o grupo testigo, no se trata. Se efectúa el recuento de los ácaros vivos a las cuarenta y ocho horas del comienzo del tratamiento.

Los resultados se expresan en tanto por ciento de reducción del número de ácaros vivos con respecto a las hojas testigo.

20           También se efectúa el recuento, 9 días después del tratamiento, de los huevos no nacidos y de las larvas muertas.

Los resultados experimentales obtenidos figuran en la tabla que sigue:

25

% de eficacia

	Concentraciones en mg/l	adultos	huevos	larvas
5	50	100	100	100
	10	98,0	21,7	76,2
	1	17,8	16,9	45,2

10 Conclusión: El compuesto A está dotado de interesantes propiedades acaricidas contra el *Tetranychus urticae*.

Ejemplo de una composición insecticida o acaricida

15 Se preparó una composición que contenía, en peso, 15 por ciento de 2-(dietoxitiofosforiloxi)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, 6,4 por ciento de Atlox 4851 (triglicérido oxietilenado combinado con un sulfonato, índice de acidez 1,5), 3,2 por ciento de Atlox 4855 (triglicérido oxietilenado combinado con un sulfonato, índice de acidez 3), y  
20 75,4 por ciento de xileno.

25



con un clorotiofosfato de fórmula  $\text{Cl} - \overset{\text{S}}{\underset{\uparrow}{\text{P}}} \begin{matrix} \text{OR} \\ \text{OR} \end{matrix}$ , fórmu-  
las en las que A y R conservan el significado indicado an-  
teriormente.

2ª.- Un procedimiento de preparación de nue-  
vos derivados de tiazol.

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

Esta Memoria consta de veintitres hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 JUN. 1975

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder

29.5.75

JGM/.