

REF: USSN 273.247 and 276.198 Case  
X3756B.

417018

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE  
Nº 417018 del 17 Julio 1973.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A01N

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana, ESTADOS UNIDOS.-

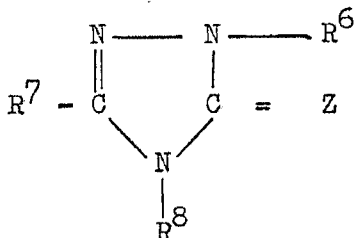
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
UN COMPUESTO  $\Delta^2$ -1,2,4-TRIAZOLIN-1 O 4-IL  
METILFOSFOROSO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 273.247 del 19.7.72 y  
" " 276.198 19.7.72.

1

Esta invención proporciona un compuesto de  $\Delta^2$ -  
1,2,4-triazolin-1 ó 4-il-metil-fósforo de Fórmula I:

5



donde

10

$\text{R}^6$  es  $\text{R}^4$  o  $-\text{CH}_2\text{-X-P}(\text{R}^1)\text{R}^2$  ;  
 $\parallel$   
 $\text{Y}$

$\text{R}^8$  es  $\text{R}^5$  o  $-\text{CH}_2\text{-X-P}(\text{R}^1)\text{R}^2$  siendo  $-\text{CH}_2\text{-X-P}(\text{R}^1)\text{R}^2$  sola  
 $\parallel$   $\parallel$   
 $\text{Y}$   $\text{Y}$

mente uno de los  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  ;

15

$\text{R}^7$  es  $\text{R}^3$  e incluye los grupos  $\text{C}_1\text{C}_6$  fluoralquilo o clo  
rodifluormetilo cuando  $\text{R}^8$  es  $\text{R}^5$ ; X es azufre;

Y y Z son independientemente oxígeno o azufre y Z es  
oxígeno cuando  $\text{R}^8$  es  $\text{R}^5$ ;

20

$\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;  
 $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o  
fenilo;  $\text{R}_3$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ,  
incluyendo el grupo alqueno  $\text{C}_3\text{-C}_4$  cuando  $\text{R}_6$  es  $\text{R}_4$ ;

$\text{R}^4$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alqueno  $\text{C}_3\text{-C}_4$ , cicloalqui  
lo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ;

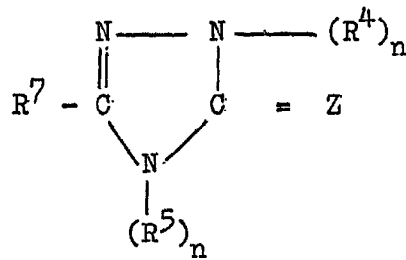
25

$\text{R}^5$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  o fenilo, op  
cionalmente monosustituído con halógeno o metilo.

Los nuevos compuestos de fósforo de fórmula I  
se preparan por reacción de un compuesto de triazolina de  
fórmula II:

30

.... /



donde  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{Z}$  son los definidos anteriormente y  $n$  es 0 ó 1, siendo 1 solamente uno, con formaldehído para producir 1- ó 4-hidroximetiltriazoлина;

10 La 1- ó 4-hidroximetiltriazoлина se convierte en el compuesto 1- ó 4-clorometílico y después se hace reaccionar con una sal de metal alcalino o amónica de un compuesto de fósforo apropiadamente sustituido.

15 El término pesticida en el sentido utilizado aquí comprende los insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, fungicidas, herbicidas, viricidas y bactericidas vegetales.

20 Uno de los primeros campos en los que se ha utilizado la investigación química como arma contra un problema biológico ha sido el campo de los insecticidas. Durante muchos años se ha sabido que los insecticidas químicos son muy valiosos para el hombre. Los insecticidas producidos en los programas de investigación química orgánica son útiles para aumentar las cosechas de cultivos, para destruir insectos y acáridos que son directamente dañinos para el hombre y para aumentar las cosechas de productos útiles en la crianza de animales.

25

30 A pesar del alto grado de perfección al que ha llegado la técnica de los insecticidas químicos orgánicos, quedan muchos problemas por resolver mediante nuevos y mejores insecticidas. Uno de los principales problemas es la re

1       sistencia que al cabo de un cierto periodo de uso desarro-  
llan los insectos y los acáridos frente a la mayor parte de  
los insecticidas. Esta resistencia solamente puede ser evi-  
5       tada mediante un cambio a un nuevo insecticida, al que las  
pestes todavía no se han vuelto resistentes. Además, ningún  
insecticida es tan perfecto que no pueda ser beneficiosamen-  
te sustituido por nuevos insecticidas de mayor actividad,  
mayor selectividad o menor peligro para el hombre, los cul-  
tivos o los animales.

10               Por lo tanto, los interesados en la investiga-  
ción de insecticidas continúan buscando nuevos y mejores  
compuestos insecticidas. Uno de los campos fértiles en los  
que se siguen encontrando nuevos tipos de insecticidas inte-  
resantes es el campo de los fosfatos orgánicos. Por ejemplo,  
15       los siguientes investigadores han realizado adiciones úti-  
les a la técnica de los insecticidas fosfóricos:

              Cebalo, Auslegeschrift 2.029.375 de Alemania  
Occidental y Timmler, patente estadounidense 3.594.390, han  
descrito la utilidad y la preparación de los derivados de  
20       5-tiono- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-fósforo.

              En la patente inglesa 713.278 se describe la ac-  
tividad insecticida de derivados fosforados de una gama muy  
amplia de compuestos heterocíclicos que contienen grupos  
oxo o tiona.

25               Pianka, J. Sci. Food Agr. 19, 475-480 (1968),  
han demostrado la utilidad insecticida de derivados fosfora-  
dos de oxadiazoltionas y tiadiazoltionas. Pianka también ha  
preparado un derivado fosforado de una 1,3,4-triazolin-5-  
tiona.

30               En la Auslegeschrift 2.005.020 alemana se descri-

1       ben fosforotiolotionatos de 6-oxopiridazinometilo insectici-  
das y acaricidas. Los compuestos se preparan por reacción  
de una sal alcalino-térrea o amónica del derivado de fósfo-  
ro deseado con una 1-halometil-6-oxopiridazina.

5       Jamison, patente estadounidense 3.632.598, des-  
cribe derivados del fósforo de la oxazolidin-2,4-diona que  
se asegura que poseen una actividad insecticida sistémica  
contra el ácaro bimaclado.

10       La patente japonesa 71/41.543 ha descrito re-  
cientemente un procedimiento para la síntesis de derivados  
fosforados de 4-tiazolidona. Según se afirma, los compues-  
tos así producidos son agentes insecticidas.

15       En la patente estadounidense 3.634.435 se han  
descubierto recientemente derivados tiofosforados y ditio-  
fosforados de pirididona, donde el radical fosforado está  
unido a través de un grupo metileno al anillo.

20       La invención que describiremos en esta memoria  
y reivindicaciones trata, como las referencias anteriores,  
de derivados fosforados de un compuesto heterocíclico. Re-  
sultará evidente para los expertos en química orgánica y es-  
pecialmente para los expertos en insecticidas químicos orgá-  
nicos que esta invención es distinta de todos los trabajos  
anteriores.

25       Los compuestos que se describen en esta memoria  
y reivindicaciones serán denominados de acuerdo con el ac-  
tual sistema de nomenclatura del Chemical Abstracts. La no-  
menclatura de los compuestos del fósforo es bastante comple-  
ja, basándose en los nombres específicos de los diversos  
ácidos del fósforo. Por lo tanto, no es imposible utilizar  
30       nombres generales aceptables para los diversos radicales

1 fosforados de nuestros compuestos que contienen oxígeno y  
azufre como sustituyentes. Cuando los compuestos son denomi-  
nados en general, por lo tanto, se utilizará el término ra-  
dicales fosforados o derivados fosforados.

5 En la descripción anterior, los términos quími-  
cos generales tienen sus significados habituales en química  
orgánica. Para aumentar la precisión de la definición de  
nuestro invento, daremos algunos ejemplos de los términos  
químicos generales.

10 Los términos alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alqui-  
lo  $C_1-C_6$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$  se refieren a grupos químicos  
como etilo, sec-butilo, propilo, metoxi, propoxi, terc-buto-  
xi, 3-hexilo, 2-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclooc-  
tilo y butilo.

15 El término alquilamino  $C_1-C_4$  se refiere a gru-  
pos como metilamino, propilamino y butilamino.

El término fluoralquilo  $C_1-C_6$  se refiere a gru-  
pos como trifluormetilo, difluormetilo, 1,1,2,2-tetrafluor-  
etilo, 3,3,3-trifluorpropilo, perfluorhexilo y 2-metil-3,3,  
20 3-trifluorpropilo.

El término halo se refiere a flúor, cloro, bro-  
mo y yodo.

25 A continuación denominamos los siguientes com-  
puestos, que no agotan todos los compuestos de nuestra in-  
vención, con objeto de aclarar el alcance de la invención a  
los expertos en química:

$\lceil$ (4-ciclopentil-3-isopropil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-  
triazolin-1-il)metil $\rceil$ fosfinoditioato de dietilo

30 S- $\lceil$ 4-metil-3-(1-metilpentil)-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-  
triazolin-1-il $\rceil$ metil $\rceil$ butilfosfonotiolotionato de O-etilo

1 S-[ (4-ciclopropil-3-trifluorhexil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dimetilo

5 S-[ (3-(2-metil-3,3,3-trifluorpropil)-5-oxo-4-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dibutilo

S-[ (4-terc-butil-3-clorodifluormetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]butilfosforamidotioloato de O-metilo

10 S-[ (4-(1-etilpropil)-5-oxo-3-(2-metil-3,3,3-trifluorpropil)- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforodiamidotioloato de N-metilo N'-propilo

S-[ (3-ciclohexil-5-oxo-4-fenil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]metilfosforamidotioloato de O-terc-butilo

15 S-[ (4-ciclohexil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fenilfosfinotioloato de etilo

S-[ (3-etil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

20 S-[ (4-etil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

S-[ (3-difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

25 S-[ (3,4-dimetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

[ (1,3-di-isopropil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosfinoditioloato de dietilo

S-[ (3-hexil-5-oxo-1-pentil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]-s-butilfosfonotioloato de O-etilo

30 S-[ (1-terc-butil-3-ciclobutil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fenilfosfonotioloato de O-propilo

- 1 S-[ (3-ciclopropil-1-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]terc-butilfosforamidotioloato de O-propilo
- S-[ (3-ciclohexil-1-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotioloato de O,O-dibutilo
- 5 S-[ (3-ciclohexil-1-etil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]etilfosfonotioloato de O-etilo
- S-[ (1-hexil-3-isopropil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]metilfosforamidotioloato de O-metilo
- 10 S-[ (1-ciclobutil-3-(1-metilbutil)-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosfonamidotioloato de P-butilo N-propilo
- S-[ (3-butil-1-ciclopropil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotioloato de O-etilo O-propilo
- 15 S-[ (3-ciclooctil-1-isopropil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]metilfosfinoditioloato de s-butilo
- S-[ (1-metil-3-propil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforodiamidotioloato de N-s-butilo N'-metilo
- 20 S-[ (1-s-butil-3-cicloheptil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]butilfosfonotioloato de O-etilo
- S-[ (3-alil-1-butil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotioloato de O,O-dimetilo
- S-[ (3-crotil-1-ciclopropil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotioloato de O,O-dietilo
- 25 S-[ (1-alil-3-etil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotioloato de O,O-dipropilo
- S-[ (1-crotil-3-metil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotioloato de O,O-dibutilo
- 30 Los siguientes compuestos son las especies preferidas de nuestra invención:

1 S-[3-etil-1-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

S-[3-etil-1-metil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

5 S-[1,3-dimetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)-metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

S-[1,3-dimetil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo.

10 El método más eficaz para entrar en contacto con los insectos y acáridos o con su hábitat y los preparados más eficaces de composiciones insecticidas y acaricidas serán discutidos más adelante en esta memoria.

15 Nuestros nuevos compuestos se preparan por los siguientes métodos generales de síntesis. En cada caso el proceso se inicia con el anillo de triazolin-5-ona (tiona) que puede ser preparado por adición de un grupo 1- ó 4-metilo apropiadamente sustituido y después adición del radical fosforado apropiado.

20 Los compuestos donde el 3-sustituyente del anillo no es fluoralquilo se preparan muy cómodamente por cierre del anillo de una semicarbazida 1- y 4-sustituída en solución acuosa básica.

25 Los anillos de triazolin-5-ona que contienen un sustituyente 3-fluoralquilo pueden obtenerse por metilación de una triazolin-5-tiona seguida de oxidación con peróxido de hidrógeno o por cierre del anillo de una semicarbazida apropiadamente sustituida por fusión.

30 El grupo metileno de unión en las posiciones 1 ó 4 se agrega al anillo de triazolin-5-ona (tiona) por reacción con formaldehído para producir un compuesto de 1- ó 4-

1 hidroximetiltriazolina.

El compuesto de 1- ó 4-hidroximetiltriazolina se convierte en el compuesto 1- ó 4-clorometílico por reacción con cloruro de tionilo. Después ese compuesto se hace reaccionar con una sal metálica alcalina o amónica de un derivado fosforado apropiadamente sustituido. La reacción se efectúa convenientemente en acetona pero puede realizarse en cualquier disolvente orgánico débilmente polar.

La primera etapa habitual en la síntesis de nuestros derivados fosforados de triazolina es la formación del anillo de triazolina. Cuando el compuesto a preparar lleva un 3-sustituyente que no es fluoralquilo, es efectivo el siguiente método sencillo.

3,4-Dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

Se disuelven 10 g de 4-metilsemicarbazida en 250 ml de cloruro de metileno. A esa solución a la temperatura ambiente se añaden 11,5 g de anhídrido acético, con agitación. La mezcla de reacción desprende calor espontáneamente y se refluje durante 15 minutos. Se agita durante la noche la mezcla de reacción y el producto se separa por filtración. Se seca el producto y por RMN se encuentra que es 1-acetil-4-metilsemicarbazida, p.f. 135-140°C.

Se añaden 1,3 g del producto anterior a una solución de 400 mg de NaOH en 30 ml de agua a 90°C. La mezcla se mantiene a 90-100°C durante 30 minutos. Después la mezcla se enfría, se acidula y se concentra a vacío para separar el agua. El residuo se disuelve en acetato de etilo/etanol y se filtra. El filtrado se concentra a vacío hasta dar un sólido y el producto se recrystaliza de acetato de etilo. El producto es 400 mg de 3,4-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona,

1 p.f. 147-149°C. El microanálisis teórico da: C, 42,47 %; H, 6,27 %; N, 37,15 %. El microanálisis calculado es: C, 42,60 %; H, 5,97 % y N, 36,94 %.

5 El método anterior, con ligeras alteraciones que pueden ser fácilmente introducidas por el experto en química orgánica, se utiliza para preparar otros compuestos del anillo de triazolin-5-ona. Por ejemplo, los siguientes compuestos se preparan como en el caso anterior:

3-metil-4-fenil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
10 3-ciclohexil-4-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
4-(4-clorofenil)-3-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
3-etil-4-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
3-terc-butil-4-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
4-ciclohexil-3-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
15 4-metil-3-pentil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona.

La síntesis anterior no puede utilizarse para preparar compuestos que contienen un sustituyente 3-fluoralquilo. Los anillos de triazolina que contienen estos sustituyentes pueden prepararse por el procedimiento ilustrado en los dos ejemplos siguientes.

20 4-Metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

Se prepara una solución de 2 g de 4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona y 75 ml de metanol. La triazolintriona se prepara por el procedimiento de Ceballo, patente estadounidense 3.625.951, por cierre del anillo de una tiosemicarbazida sustituida, análogo al procedimiento anterior. A la solución se añaden 500 mg de NaOCH<sub>3</sub> y la mezcla se agita durante 1 hora. Después se añaden 2,3 g de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agita durante  
25  
30 la noche a 50-60°C. Se evapora el metanol a vacío y el re-

1 residuo se recristaliza de benceno-hexano. Por RMN se encuentra que el producto es 4-metil-3-trifluormetil-5-metiltio-1H-1,2,4-triazol.

5 En un baño de vapor se calientan durante la noche 2 g del producto intermedio anterior con 25 ml de ácido acético y 6 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A la mañana siguiente la mezcla de reacción se neutraliza a pH 7, se enfría y se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se evapora a vacío y el residuo se recristaliza de hexano normal. El producto recristalizado está constituido por 430 mg de 4-metil-3-trifluor-  
10 metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, p.f. 79-82°C.

El microanálisis teórico da: C, 28,75 %; H, 2,41% y N, 25,15 %. El análisis calculado da: C, 28,91 %; H, 2,45% y N, 25,13 %.

15 Este método, con solo pequeñas alteraciones, se usa para preparar otras triazolin-5-onas como las siguientes:

4-etil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
3-difluormetil-4-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

20 El método dado a continuación constituye una eficaz síntesis en una sola etapa de las 3-fluoralquil-triazolin-5-onas.

4-Metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

25 En un baño de aceite a 160-180°C se funden durante unas 2 horas 2 g de 1-trifluoracetil-4-metilsemicarbazida. Después de que la mezcla gomosa se ha enfriado, se tritura con acetato de etilo disolviendo el producto.

30 La solución en acetato de etilo se concentra a vacío y el residuo sólido se tritura en benceno. Después la solución bencénica se cromatografía sobre 150 ml de gel de

1 sílice, empleando mezclas de benceno y acetato de etilo.  
Las fracciones que se eluyen con mezclas de 10 % de acetato  
de etilo y 90 % de benceno y 20 % de acetato de etilo y 80  
5 % de benceno se combinan y recuperan por evaporación de los  
disolventes. Por recristalización del producto de benceno-  
hexano se obtienen 300 mg de 4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,  
2,4-triazolin-5-ona cristalina.

El siguiente ejemplo ilustra la síntesis del ani-  
llo de triazolin-5-ona.

10 3-Ciclopropil-1-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

Se añaden 8 g de 1-ciclopropilcarbonil-2-propilse-  
micarbazida a una solución de 3 g de KOH en 150 ml de agua  
a 90°C. La mezcla se agita a 90-100°C durante 30 minutos.  
Después la mezcla se enfría, se acidula y se concentra a va-  
15 cío para separar el agua. El residuo restante se disuelve  
en acetato de etilo/etanol y se filtra. El filtrado se con-  
centra a vacío hasta dar un sólido y ese sólido se recrista-  
liza de acetato de etilo. El rendimiento es 3,2 g de un pro-  
ducto identificado como 3-ciclopropil-1-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-  
20 triazolin-5-ona.

El método anterior, con ligeras alteraciones que  
pueden ser fácilmente introducidas por un experto en quími-  
ca orgánica, se utiliza para preparar otros compuestos del  
anillo de triazolin-5-ona. Por ejemplo, los siguientes com-  
25 puestos se preparan como en el caso anterior:

- 3-metil-1-pentil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
3-ciclohexil-1-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
1-ciclopropil-3-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
30 1,3-dietil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

- 1 1-butil-3-etil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
1-alil-3-crotil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona  
1-crotil-3-isopropil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

5 Los anillos de triazolin-5-tiona se preparan de forma análoga como se indica a continuación.

3-Butil-1-etil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona

Se disuelven 2 g de NaOH en 100 ml de agua a 90°C. A la solución se añaden 4,3 g de 2-etil-1-valeriltiosemicarbazida y la mezcla se agita a unos 90°C durante 30 minutos. Después la mezcla se enfría, se acidula y el agua se evapora a vacío. El residuo se purifica y recristaliza de acetato de etilo como se ha indicado. El producto recristalizado se identifica por RMN como 2,8 g de 3-butil-1-etil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona.

15 Este método se emplea para preparar otros compuestos de triazolin-5-tiona como los siguientes:

- 1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
3-metil-1-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
1-ciclopentil-3-metil-1,2,4-triazolin-5-tiona  
20 1-hexil-3-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
1-ciclohexil-3-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
1,3-dibutil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
3-alil-1-ciclohexil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
3-crotil-1-propil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona.

25 El radical fosforado de nuestros compuestos está ligado al anillo de triazolina a través de un grupo metileno, que se adiciona en la forma indicada a continuación.

4-Hidroximetil-1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona

30 Se calienta durante 6 horas a 55-60°C una mezcla de 1,7 g de 1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona, 10 ml

1 de formaldehído al 37 % y algunos miligramos de carbonato  
potásico. La mezcla se evapora a sequedad a vacío, se añaden  
25 ml de benceno-etanol y esa mezcla se evapora a sequedad.  
El residuo es 4-hidroximetil-1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona  
5 impura, que se utiliza como intermediario en otras síntesis sin purificación.

4-Clorometil-1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona

El producto anterior se disuelve en 50 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se añaden 10 ml de  $\text{SOCl}_2$ . La mezcla se calienta a reflujo  
10 durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se evapora a sequedad en vacío, se añaden 20 ml de tolueno y la mezcla se evapora de nuevo para producir 2,7 g de 4-clorometil-1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona cruda que se utiliza como intermediario sin purificación.

15 1-Hidroximetil-4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

Una mezcla de 20 g de 4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, 30 g de formaldehído al 37 % y algunos miligramos de carbonato potásico se calienta durante 6  
20 horas a 55-60°C. La mezcla se evapora a sequedad en vacío, se añaden 200 ml de benceno-etanol y esa mezcla se evapora a sequedad. El residuo es 1-hidroximetil-4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona impura, que se utiliza como intermediario en otras síntesis sin purificación.

25 1-Clorometil-4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona

El producto anterior se disuelve en 60 ml de benceno y se añaden 50 ml de  $\text{SOCl}_2$ . La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se evapora  
30 a sequedad en vacío, se añaden 100 ml de benceno y la

1 mezcla se evapora de nuevo para producir 15 g de 1-clorometil-4-metil-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona cruda que se utiliza como intermediario sin purificación.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedimiento de preparación de los nuevos compuestos.

EJEMPLO 1

S- $\square$ (1,3-Dimetil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metilfosforotiolotionato de 0,0-dietilo

10 Se calienta a reflujo con agitación, durante 4 horas, una mezcla de 2,7 g de 4-clorometil-1,3-dimetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-tiona, 50 ml de acetona y 3,5 g de sal amónica de fosforotiolotionato de 0,0-dietilo. Después la mezcla se enfría, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en éter y se lava con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al  
15 2 %. La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico y después se evapora a vacío. El aceite residual se cromatografía en una columna de 250 ml de gel de sílice con benceno/acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se combinan y evaporan a vacío para producir 100 mg de un  
20 aceite amarillo pálido que se identifica como S- $\square$ (1,3-dimetil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-4-il)metilfosforotiolotionato de 0,0-dietilo.

EJEMPLO 2

25 S- $\square$ (3-Difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metilfosforotiolotionato de 0,0-dietilo

30 Se calienta a reflujo con agitación, durante 4 horas, una mezcla de 4,9 g de 1-clorometil-3-difluormetil-4-metil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ona, preparada por el procedimiento anterior, 125 ml de acetona y 5 g de sal amónica de fosforotiolotionato de 0,0-dietilo. Después la mezcla se en

1 fría, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en éter y se lava con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 2 %. Se seca la capa etérea y después se evapora hasta formar un aceite.

5 El aceite se cromatografía en una columna de 250 ml de gel de sílice con benceno/acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se combinan y evaporan a vacío para producir 4,8 g de un aceite amarillo pálido, que se identifica por RMN como S-[3-difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo.

10 Los siguientes compuestos ilustrativos son sintetizados convenientemente por métodos análogos al procedimiento de los Ejemplos 1 y 2.

15 S-[4-metil-5-oxo-3-pentil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

S-[4-ciclohexil-3-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

S-[3-etil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

20 S-[3,4-dimetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)-metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

S-[3-ciclohexil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

25 S-[4-etil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

S-[3-terc-butil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, aceite,

S-[3-metil-5-oxo-4-fenil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de 0,0-dietilo, p.f. 81-84°C,

30 S-[4-metil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-tria

1 zolin-1-il)metil/fosforotiolotionato de O,O-dietilo, acei-  
te.

5 Nuestros nuevos derivados fosforados de triazoli-  
na son útiles para destruir los insectos y los ácaros. Los  
datos insecticidas y acaricidas indicados más adelante de-  
muestran que nuestros compuestos son eficaces en la destruc-  
ción de una gran variedad de especies de insectos y acári-  
dos dañinos. No pretendemos implicar que cada peste indivi-  
dual puesta en contacto con cualquier cantidad de uno de  
10 nuestros compuestos sea inevitablemente destruída. Ningún  
pesticida tiene esa potencia. La fracción de las pestes que  
han entrado en contacto que será destruída depende de la  
susceptibilidad de las especies y de la cantidad de compu-  
to que se pone en contacto con ellas.

15 Es necesario que por lo menos se ponga en contac-  
to con la peste que ha de ser destruída una cantidad efecti-  
va del compuesto pesticida. Las cantidades efectivas de los  
pesticidas se miden habitualmente por la concentración de  
compuesto activo en la composición insecticida o acaricida.  
20 Por ejemplo, para una peste dada que hay que controlar, la  
cantidad efectiva puede ser de 5 % de compuesto activo en  
una composición en polvo fino o de 100 ppm de compuesto ac-  
tivo en una composición dispersada en agua. La determina-  
ción de la cantidad efectiva para cada parte se realiza sim-  
25 plemente aplicando diferentes composiciones a la peste o a  
su hábitat y observando el resultado. Se encontrará que las  
cantidades efectivas están comprendidas entre los límites  
de 1 a unas 1000 ppm de compuesto activo en las composicio-  
nes dispersadas en agua y entre 0,5 y 10 % aproximadamente  
30 de compuesto activo en las composiciones en polvo fino.

1                    Estos compuestos son activos, por ejemplo, con-  
tra acáridos tales como la arañuela roja, el ácaro de los  
cítricos, la arañuela bimaculada, el ácaro del Pacífico, el  
ácaro del trébol, el piojuelo de las gallinas, diversas es-  
5                    pecies de garrapatas y varias especies de arañas. Los com-  
puestos son también activos contra insectos de los diversos  
órdenes entre los que se encuentran el escarabajo mejicano  
de la judía, el gorgojo del algodón, el gusano de la raíz  
del maíz, el escarabajo de las hojas de los cereales, el es-  
10                    carabajo pulga, los taladros, el escarabajo de la patata  
del Colorado, los escarabajos de los cereales, el gorgojo  
de la alfalfa, el escarabajo de las alfombras, el escaraba-  
jo confuso de la harina, el post-escarabajo del polvo, lar-  
vas de escarabajos, gorgojo del arroz, escarabajo del rosal,  
15                    curculio de la ciruela, escarabajo japonés, larvas blancas,  
áfido del melón, áfido del rosal, mosca blanca, áfido de  
los cereales, áfido de la hoja del maíz, áfido del guisan-  
te, chinche harinosa, pulgones, saltadores de hojas, trips,  
áfido de los cítricos, áfido manchado de la alfalfa, áfido  
20                    verde del melocotón, áfido de la judía, chinche del vencetó-  
sigo, chinche dorado de las plantas, chinche del saúco,  
chinches de las camas, chinche de la calabaza, chinche de  
los cereales, hormigas, moscas domésticas, mosquitos de la  
fiebre amarilla, mosca de los establos, mosca cornuda, pul-  
25                    gas, piojos, larvas del ganado, cresa de la col, mosca dora-  
da de la zanahoria, cresa del maíz de simiente, gusano sol-  
dado del sur, eucósmido, agrotis, polilla de la ropa, poli-  
lla india de la harina, rizos de las hojas, lombriz del  
maíz, taladro europeo del maíz, gusano de la col importado,  
30                    saltador de la col, gusano de la cápsula del algodón, gusa-

1 no del saco, oruga telaria del césped, oruga de tienda, gu-  
sano soldado de otoño, cucaracha alemana y cucaracha ameri-  
cana.

5 La eficacia insecticida de los nuevos compuestos  
ha sido demostrada mediante ensayos científicos. Los Ejem-  
plos 5 y 6 describen los ensayos que ponen de manifiesto  
unas útiles propiedades insecticidas, poco habituales, de  
los ejemplos representativos de los compuestos.

EJEMPLO 3

10 Se realiza un ensayo de insecticida incorporado  
al terreno para observar la eficacia de estos nuevos com-  
puestos frente al gusano del sur de la raíz del maíz. El en-  
sayo se realizó de la siguiente forma:

15 Se disuelven 2 mg del compuesto a ensayar en ace-  
tona y esa solución se dispersa en agua conteniendo 500 ppm  
de una mezcla de agentes tensoactivos (Toximul R y Toximul  
S, Stepan Chemical Co., Northfield, Illinois).

20 La dispersión insecticida se incorpora a 100 g de  
una tierra de invernadero constituida por una arcilla de  
aluvión Brookston mezclada con arena. En cada porción de tie-  
rra se colocan 5 larvas del tercer instar del gusano del sur  
de la raíz del maíz. Al cabo de 48 horas, se inspeccionan  
las larvas de gusano de la raíz y se cuentan las vivas y  
las muertas.

25 Después se vuelven a probar a proporciones meno-  
res los compuestos individuales que han resultado eficaces  
en el ensayo anterior a 20 ppm de insecticida.

30 Se ha encontrado que los siguientes compuestos  
destruyen las larvas a 20 ppm, calculado sobre el peso de la  
tierra en la que se ha dispersado el compuesto:

1 S-[ (4-etil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

S-[ (3-metil-5-oxo-4-fenil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

5 S-[ (3,4-dimetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)-metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

S-[ (3-terc-butil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

10 S-[ (4-metil-5-oxo-3-pentil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

S-[ (3-difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo.

15 Se ha encontrado que los siguientes compuestos destruyen las larvas a 1 ppm (equivalente a 1 libra/acre, 1,12 kg/Ha) incorporada a 3" (7,6 cm) de profundidad en el ensayo anterior.

S-[ (3-difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo

20 S-[ (4-etil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo.

#### EJEMPLO 4

También hemos probado los insecticidas para evaluar la actividad insecticida sistémica en las plantas. Se utilizaron dos métodos de ensayo.

25 En uno de los métodos, se sumergieron unas simientes de pepino durante la noche en una dispersión de acetona-agua, preparada como en el Ejemplo 5, conteniendo 200 ppm de nuestro compuesto insecticida. Después se sembraron las simientes de pepino en el invernadero y la planta de pepino  
30 emergente se infestó con áfidos del melón. Se observaron

1 los áfidos para detectar las muertes o daños causados por el insecticida trasladándose desde la simiente.

5 El otro método de ensayo se realizó sembrando unas semillas de algodón en unas macetas cuadradas de 4" (10 cm) de tierra de invernadero. Cada maceta fue sumergida en 50 ml de una dispersión en acetona-agua de 200 ppm de nuestro compuesto insecticida. Después de salida la planta de algodón, se arranca una hoja y se da como alimento a unos gorgojos del algodón adultos y la planta se infesta con dos arañas bimaculadas.

10 Los siguientes compuestos son activos en uno o en los dos ensayos anteriores. La actividad aquí se define como la capacidad para matar por lo menos al 70 % de los insectos con los que se han infestado las plantas.

15 S-[4-metil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiotionato de O,O-dietilo,

S-[3-difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiotionato de O,O-dietilo,

20 S-[3,4-dimetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiotionato de O,O-dietilo,

S-[3-etil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiotionato de O,O-dietilo

S-[4-ciclohexil-3-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiotionato de O,O-dietilo.

25 Hemos realizado otros ensayos de eficacia insecticida y acaricida con estos compuestos. Los ensayos descritos más adelante se realizaron disolviendo el compuesto fosforado activo en un disolvente miscible con agua, agregando emulgentes y dispersando la solución en agua en una cantidad suficiente para dar la concentración indicada más ade-

30

1 lante en cada ensayo. La composición insecticida y acarici-  
da dispersada en agua se aplicó después a la peste o al há-  
bitat de la peste contra la que se iba a ensayar el compues-  
to.

5 El S-[ (1,3-dimetil-5-tioxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-  
4-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-dietilo mata los si-  
guientes porcentajes de poblaciones de insectos y acáridos  
cuando el compuesto se aplica a las plantas infestadas con  
10 las pestes en forma de una emulsión acuosa, a las concentra-  
ciones indicadas.

Escarabajo mejicano de la judía

250 ppm	25 ppm	10 ppm
80 %	80 %	30 %

áfido del melón

15

250 ppm	25 ppm	10 ppm
90 %	90 %	30 %

arañuela bimaçulada

250 ppm	25 ppm	10 ppm
90 %	90 %	20 %

20 Este mismo compuesto, pulverizado en contacto di-  
recto sobre moscas domésticas, mata al 90 % de las moscas a  
50 ppm y al 70 % a 25 ppm. Cuando se aplica a los alimentos  
que han de ser ingeridos por las moscas, el compuesto mata  
al 90 % cuando se emplea una composición a 250 ppm y el 80%  
25 cuando se emplea una composición a 50 ppm.

En las tablas dadas a continuación, se indica en  
forma de clasificación el porcentaje de la población de in-  
sectos o acáridos que es matada por la concentración citada  
de cada compuesto. Una clasificación de 1 indica que se ha  
30 matado del 11 al 20 % de la población; una clasificación de

1 2 indica que se ha matado del 21 al 30 % de la población y así sucesivamente hasta una clasificación de 9 que indica que la concentración citada de compuesto activo ha matado del 90 al 100 % de la población.

5 El S- $\sphericalangle$ (3,4-dimetil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)-metilfosforotiolotionato de O,O-dietilo se comporta como sigue.

Escarabajo mejicano de la judía

	1000 ppm	100 ppm	10 ppm
10	9	9	7

áfido del melón

	100 ppm	25 ppm	5 ppm
	9	9	9

arañuela bimaculada

15	1000 ppm	100 ppm	10 ppm
	9	9	9

mosca doméstica, contacto directo

	1000 ppm	250 ppm	50 ppm
	9	9	9

20 mosca doméstica, contacto con el hábitat

	1000 ppm	500 ppm	100 ppm
	9	9	6

gorgojo de la cápsula

25	1000 ppm		
	4		

Se obtuvieron los siguientes resultados con S- $\sphericalangle$ (3-ciclohexil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metilfosforotiolotionato de O,O-dietilo.

30

1	Escarabajo mejicano de la judía			
	1000 ppm			
	6			
	áfido del melón			
5	1000 ppm	500 ppm		
	9	8		
	mosca doméstica, contacto directo			
	1000 ppm	250 ppm	100 ppm	
	9	9	8	
10	cucaracha oriental			
	1000 ppm			
	9			
	El S- $\surd$ (3-metil-5-oxo-4-fenil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil $\surd$ fosforotiolotionato de 0,0-dietilo produjo			
15	los siguientes resultados en nuestros ensayos.			
	Escarabajo mejicano			
	1000 ppm	100 ppm	50 ppm	
	9	8	6	
	gusano soldado del sur			
20	1000 ppm			
	7			
	mosca doméstica, contacto directo			
	1000 ppm	250 ppm	50 ppm	
	9	9	3	
25	mosca doméstica, contacto con			
	el hábitat			
	1000 ppm	250 ppm	100 ppm	
	9	9	8	
	gorgojo de la cápsula			
30	1000 ppm	250 ppm		
	8	6		

1	Se obtuvieron los siguientes resultados insecticidas y acaricidas con S-[ (4-etil-5-oxo-3-trifluormetil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil]fosforotiolotionato de O,O-diethyl.			
5	Escarabajo mejicano de la judía			
	1000 ppm	250 ppm	25 ppm	
	9	9	4	
	gusano soldado del sur			
	1000 ppm	100 ppm		
10	9	6		
	áfido del melón			
	1000 ppm	250 ppm	100 ppm	
	9	9	5	
	arañuela bimaculada			
15	1000 ppm	250 ppm		
	9	9		
	chinche del vencesésigo			
	1000 ppm			
	9			
20	mosca doméstica, contacto directo			
	1000 ppm	250 ppm	50 ppm	25 ppm
	9	8	9	9
	mosca doméstica, contacto con el hábitat			
25	1000 ppm	250 ppm	50 ppm	
	9	9	5	
	cucaracha oriental			
	1000 ppm	500 ppm	250 ppm	
	9	9	8	
30				

1 El S- $\sphericalangle$ (3-etil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil $\sphericalangle$ fosforotiotionato de O,O-dietilo da los siguientes resultados.

Escarabajo mejicano de la judía

5	500 ppm	250 ppm	10 ppm
	9	7	8

áfido del melón

1000 ppm	100 ppm
9	9

10 arañuela bimaclada

1000 ppm	250 ppm	25 ppm
9	9	9

chinche del vencetósigo

500 ppm
9

15

mosca doméstica, contacto directo

1000 ppm	250 ppm	50 ppm
9	9	9

mosca doméstica, contacto

con el hábitat

1000 ppm	250 ppm	50 ppm
9	9	8

20

gorgojo de la cápsula

1000 ppm
5

25

Se obtuvieron los siguientes resultados en el ensayo con S- $\sphericalangle$ (4-ciclohexil-3-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metil $\sphericalangle$ fosforotiotionato de O,O-dietilo.

Escarabajo mejicano de la judía

30	1000 ppm	500 ppm
	6	6

1	áfido del melón			
	1000 ppm	250 ppm		
	9	9		
	arañuela bimaculada			
5	1000 ppm	500 ppm	100 ppm	
	9	8	4	
	mosca doméstica, contacto			
	directo			
	1000 ppm	250 ppm	100 ppm	
10	9	9	8	
	mosca doméstica, contacto			
	con el hábitat			
	1000 ppm	500 ppm	250 ppm	
	9	9	5	
15	gorgojo de la cápsula			
	1000 ppm			
	6			
	Se obtuvieron los siguientes resultados en el ensayo con S- $\surd$ (4-metil-5-oxo-3-pentil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metilfosforotiolotionato de O,O-dietilo.			
20	Escarabajo mejicano			
	1000 ppm			
	9			
	gusano soldado del sur			
25	1000 ppm			
	6			
	áfido del melón			
	1000 ppm	250 ppm		
	9	9		
30				

1	arañuela bimaçulada			
	1000 ppm	250 ppm		
	9	9		
	mosca doméstica, contacto			
5	directo			
	1000 ppm	100 ppm		
	9	9		
	El S- $\surd$ (3-difluormetil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metilfosforotiolotionato de O,O-dietilo produjo los siguientes resultados en los ensayos insecticida y acaricida.			
10	Escarabajo mejicano de la judía			
	500 ppm	100 ppm	10 ppm	
15	9	7	6	
	gusano soldado del sur			
	1000 ppm	500 ppm	250 ppm	
	9	8	7	
	áfido del melón			
20	500 ppm	100 ppm	10 ppm	
	9	9	8	
	arañuela bimaçulada			
	500 ppm	100 ppm	10 ppm	5 ppm
	9	9	9	8
25	chinche del vencetósigo			
	250 ppm			
	9			
	mosca doméstica, contacto directo			
	500 ppm	100 ppm	25 ppm	
30	9	9	5	

1	mosca doméstica, contacto con el hábitat	1000 ppm	250 ppm	100 ppm
		9	9	9
5	cucaracha oriental	1000 ppm	250 ppm	
		9	9	
Se obtuvieron los siguientes resultados en el ensayo con S- $\sphericalangle$ (3-terc-butil-4-metil-5-oxo- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1-il)metilfosforotiolotionato de O,O-dietilo.				
10	Escarabajo mejicano de la judía	500 ppm	100 ppm	
		9	7	
15	áfido del melón	500 ppm	250 ppm	
		9	9	
	arañuela bimaculada	1000 ppm	100 ppm	10 ppm
20		9	9	5
	chinche del vencetósigo	500 ppm		
		9		
25	mosca doméstica, contacto directo	1000 ppm	250 ppm	50 ppm
		9	9	8
30	mosca doméstica, contacto con el hábitat	1000 ppm	250 ppm	
		9	9	

1 cucaracha oriental  
250 ppm  
5  
gorgojo de la cápsula

5 500 ppm  
5

10 Muchos compuestos comprendidos en esta invención poseen actividades biológicas útiles distintas de las actividades insecticida y acaricida. Algunos son, por ejemplo, fungicidas, antihelmínticos, herbicidas, viricidas y bactericidas. Los derivados fosforados de triazolina fungicidas son útiles para el control de los hongos como, por ejemplo, Ceratocystis ulmi, el organismo que produce la enfermedad holandesa del olmo.

15 Otras actividades biológicas significativas que poseen determinados compuestos son el control de las bacterias como la roña bacteriana de la judía, de los virus como el virus del enanismo del maíz y de las malas hierbas como la pata de gallina y la anserina. Algunos miembros del nuevo grupo de compuestos también poseen la habilidad de controlar o matar los parásitos internos como Haemonchus contortus.

25 Los pesticidas de esta invención son útiles para destruir las plagas de las plantas. También son útiles para el control de las plagas en otros muchos ambientes donde estas plagas son dañinas. Por ejemplo, los compuestos pueden ser combinados con tintas, adhesivos, jabones, polímeros, aceites cortantes y pinturas para el control de las plagas en estas sustancias o en las superficies a las cuales son aplicadas estas sustancias. Los compuestos pueden ser apli

30

1 cados a los textiles y a los materiales laminados de celulo  
sa y pueden emplearse en la impregnación de madera, table-  
ros y fibras. Los compuestos también pueden ser usados efi-  
cazmente para proteger el grano o las semillas almacenadas  
5 contra las pestes.

Una aplicación insecticida especial para la que  
son adecuados estos compuestos es la destrucción de las lar-  
vas de los mosquitos. Como es sabido, las larvas de los mos-  
quitos pasan toda su existencia preadulta en el agua. Para  
10 controlar las larvas, es necesario poner el compuesto larvi-  
cida en contacto con las larvas a través del agua. Los deri-  
vados fosforados de triazolina pueden ponerse en contacto  
con las larvas a través del agua introduciendo en el agua  
cualquiera de las composiciones insecticidas descritas más  
15 adelante.

Cuando los compuestos van a ser utilizados para  
el control de los agentes patógenos que afligen a los culti-  
vos, como el hongo de la enfermedad holandesa del olmo o la  
roña bacteriana de las judías, los compuestos pueden ser  
20 formulados y aplicados al hábitat del organismo que ha de  
ser destruído en forma de composiciones idénticas a nues-  
tras composiciones insecticidas y acaricidas. Cuando se de-  
sea aprovechar la actividad antihelmíntica de estos compues-  
tos, los compuestos activos deben ser administrados por vía  
25 oral al animal que ha de ser liberado de los parásitos in-  
ternos. Como es sabido en farmacia veterinaria, los compues-  
tos activos pueden ser administrados útilmente en forma de  
aditivo del pienso del animal. El compuesto también puede  
ser administrado en una forma de dosificación farmacéutica  
30 oral tal como cápsulas, tabletas o purgas.

1

Para controlar los acáridos e insectos con estos compuestos, estos últimos deben ponerse en contacto con la peste. Es posible poner en contacto directamente la peste con el compuesto o depositar el compuesto sobre el lugar que infesta la peste. Por ejemplo, puede depositarse un compuesto sobre el alimento de la peste, en el agua que esta última habita o sobre superficies inertes o plantas habitadas por las pestes o simplemente puede ser dispersado en forma de aerosol.

5

10

Los compuestos se ponen en contacto con la peste que ha de ser destruída, o con su hábitat, en forma de composiciones insecticidas o acaricidas que son formuladas de acuerdo con métodos habituales en la química agrícola. Para un mejor conocimiento de los métodos más adecuados de uso de estos compuestos, daremos a continuación algunas explicaciones sobre la formulación de nuestras composiciones insecticidas y acaricidas.

15

20

Las composiciones insecticidas y acaricidas comprenden uno de los derivados fosforados activos de triazolina y por lo menos un vehículo inerte. Los vehículos inertes pueden seleccionarse entre líquidos, sólidos y, en el caso de las composiciones en aerosol, incluso gaseosos.

25

30

Con mucha frecuencia, los compuestos se preparan en forma de preparados concentrados que se aplican al hábitat de la peste en forma de dispersiones o emulsiones acuosas que contienen alrededor de 1 a 1000 ppm del compuesto activo. Los concentrados dispersables o emulsionables en agua son sólidos habitualmente conocidos como polvos mojables o líquidos habitualmente conocidos como concentrados emulsionables.

1                    Los polvos mojables pesticidas están constituidos  
por una mezcla íntima del compuesto activo, un vehículo  
inerte y agentes tensoactivos. La concentración del compues  
to activo es habitualmente, por razones de economía, razo-  
5                    nablemente alta, por ejemplo del 1 al 90 %. El vehículo  
inerte, también por razones de economía, se selecciona habi-  
tualmente entre las arcillas atapulgíticas, las arcillas  
montmorilloníticas, las tierras de diatomeas o, en casos ex-  
cepcionales, entre los silicatos purificados. Los agentes  
10                    tensoactivos efectivos, que habitualmente se utilizan a ra-  
zón de 0,5 a 10 % aproximadamente, se seleccionan en gene-  
ral entre las ligninas sulfonadas, los naftalensulfonatos  
condensados, los naftalensulfonatos, los alquilbenzosulfona-  
tos, los alquilsulfatos y los agentes tensoactivos no ióni-  
15                    cos como los aductos de óxido de etileno y fenol.

                    Los concentrados emulsionables pesticidas de los  
derivados fosforados habitualmente están constituidos por  
una concentración conveniente del compuesto activo, por ejem-  
20                    plo de 0,5 a 4 libras por galón de líquido (0,059 a 0,469  
kg/l) aproximadamente, disuelto en un vehículo inerte que  
es una mezcla de un disolvente orgánico no miscible con agua  
y emulgentes. El disolvente orgánico, naturalmente, debe ser  
elegido teniendo en cuenta su fitotoxicidad, si la mezcla  
25                    ha de ser aplicada a las plantas o la toxicidad para los ma-  
míferos y el precio de coste. Los disolventes orgánicos úti-  
les son los compuestos aromáticos, especialmente los xile-  
nos y las fracciones del petróleo, especialmente esencia mi-  
neral y las fracciones naftalénicas y olefinicas de elevado  
30                    punto de ebullición del petróleo, incluida la nafta aromá-  
tica pesada. También pueden utilizarse otros disolventes or

1 gánicos, como los disolventes terpénicos entre los que se  
encuentran los derivados de la resina de pino y disolventes  
de gran potencia disolvente como el tetrahidrofurano y el  
5 dimetilsulfóxido. Los emulgentes adecuados para los concen-  
trados emulsionables se seleccionan entre los mismos tipos  
de agentes tensoactivos utilizados para los polvos mojables.

Puede ser conveniente agregar sustancias a una  
dispersión o emulsión acuosa de uno de nuestros compuestos  
activos con objeto de favorecer la adherencia del compuesto  
10 activo a la sustancia a la que es aplicado. Por ejemplo, se  
emplean con eficacia gomas dispersables en agua, compuestos  
de polibuteno, agentes tensoactivos catiónicos y polímeros  
dispersables en agua, especialmente para la aplicación a  
las plantas. Estas sustancias pueden ser útiles para mante-  
15 ner los compuestos de triazolina en contacto con el hábitat  
de las pestes.

Los compuestos también son aplicados frecuentemen-  
te al hábitat de las pestes en forma de polvos finos. La  
formulación de un polvo fino pesticida de uno de nuestros  
20 compuestos habitualmente solo exige la mezcla íntima del  
pesticida finamente molido con un vehículo inerte sólido, ba-  
rato y finamente molido. Los vehículos ampliamente utiliza-  
dos para los polvos insecticidas son las arcillas caoliníti-  
cas, carbonato cálcico, azufre, arcillas pirofilíticas, ar-  
25 cillas montmorilloníticas, tierras volcánicas y polvos vege-  
tales como la cáscara de nuez molida. Los polvos finos pes-  
ticidas de los derivados fosforados de triazolina habitual-  
mente contienen de 0,5 a 5 % de compuesto activo, según la  
intensidad y la identidad de la peste de mayor importancia.  
30 Cuando los polvos finos se preparan con arcillas activas

1 muy absorbentes es necesaria la presencia de un estabilizan  
te tal como un glicol o un aceptor de ácido, como la epi-  
clorhidrina.

5 Cuando se desea suspender uno de los compuestos  
en forma de aerosol para ponerlo en contacto con las pestes  
arrastradas por el aire, el problema fundamental es atomi-  
zar suficientemente una solución del compuesto. La forma  
más habitual de obtener aerosoles pesticidas es envasar el  
10 compuesto activo en un envase presurizado comúnmente conoci-  
do como "bomba aerosol". Estos productos comprenden un en-  
vase a prueba de presión llenado con una solución del com-  
puesto activo en un vehículo inerte que es un disolvente  
mezclado con propelentes que a su vez son gases a las tempe-  
15 raturas ambientes normales. El envase se cierra con una vál-  
vula atomizadora. Los disolventes y propelentes deben ser  
seleccionados teniendo en cuenta su toxicidad, ya que son  
atomizados junto con el compuesto activo.

20 Los disolventes para uso en los preparados en ae-  
rosol se seleccionan habitualmente entre los alcoholes de  
bajo peso molecular, los disolventes halogenados especial-  
mente cloruro de metileno, cetonas de bajo peso molecular  
como acetona y parafinas de bajo peso molecular como hexano.  
Los propelentes se seleccionan entre los gases hidrocarbona-  
25 dos, especialmente propano y los butanos, los gases halocar-  
bonados como tetrafluoruro de carbono, diclorodifluormetano  
y 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoretano y, en casos excepcio-  
nales, entre los gases inertes como el nitrógeno o el dióxi-  
do de carbono comprimidos. Los preparados en aerosol de es-  
30 tos compuestos contienen habitualmente unas concentraciones  
muy pequeñas del compuesto activo, del orden de 0,005 a 1 %

1 aproximadamente.

5 Cuando los compuestos han de ser utilizados para el control de las plagas que habitan en el agua o en la tierra, puede ser conveniente formular el compuesto en forma de gránulos. Estos gránulos comprenden típicamente el compuesto pesticida dispersado en un vehículo inerte granulado que habitualmente es una arcilla molida groseramente. El tamaño de partícula de los gránulos pesticidas agrícolas varía en general entre 0,1 y 3 mm aproximadamente. El proceso de formulación habitual consiste en disolver el compuesto fosforado en un disolvente barato, como queroseno o nafta aromática pesada y aplicar la solución al vehículo en un mezclador de sólidos apropiado. También el compuesto pesticida puede ser dispersado en una masa constituida por arcilla húmeda u otro vehículo inerte, aunque esto es menos económico. Después la masa se seca y se muele groseramente para producir el producto granulado deseado.

10

15

20 Un método especialmente preferido de formación de gránulos de los nuevos compuestos es conocido por marumerización y se lleva a cabo en un equipo específico que está descrito en la patente estadounidense 3.579.719. El proceso de marumerización comprende la dispersión del compuesto activo en una masa húmeda de un vehículo inerte apropiado, especialmente arcilla como atapulgita, caolín o tierra de diatomeas, la extrusión de la masa pesticida a través de una matriz que contiene pequeños agujeros del orden de unos 0,2

25

30

tar la fricción entre el plato giratorio y el extruido. La

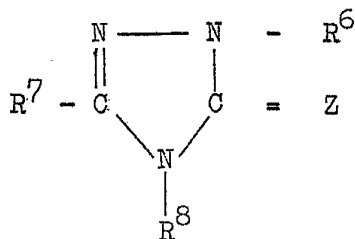
1 acción de rodado de las partículas de extruído rompe las  
grandes partículas en secciones cuya longitud es aproximada  
mente igual al espesor del extruído, hace rodar las partícu  
5 las rotas unas contra otras y configura las partículas en  
forma de gránulos elipsoidales redondeados o aproximadamen  
te esféricos con una mayor uniformidad de tamaño, ausencia  
de polvo y mejores características de fluidez.

Con frecuencia se emplean mezclas de pesticidas,  
por ejemplo dos o más insecticidas o un insecticida y un  
10 fungicida, para permitir el tratamiento de un hábitat para  
el control de varias pestes mediante una sola aplicación. Es  
factible el uso de los derivados fosforados de triazolina  
en estas mezclas y está comprendido dentro del alcance de  
esta invención.

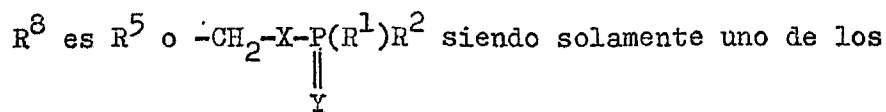
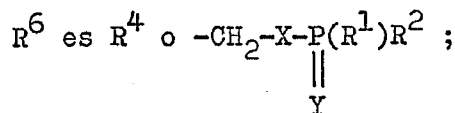
15 En resumen, la Patente de Invención que se solici  
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un com  
puesto  $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-1 ó 4-il-metilfosforoso caracteri  
20 zado por la Fórmula I:



25 donde



30

1

grupos  $R^6$  y  $R^8$  un grupo  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{P}(\text{R}^1)\text{R}^2$  ;  
 $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{Y} \end{array}$

5

$R^7$  es  $R^3$  e incluye los grupos  $\text{C}_1$   $\text{C}_6$  fluoralkilo y clorodifluormetilo cuando  $R^8$  es  $R^5$ ; X es azufre;

Y y Z son independientemente oxígeno o azufre y Z es oxígeno cuando  $R^8$  es  $R^5$ ;

10

$R^1$  es alkilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alquilamino  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;

$R^2$  es alkilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alquilamino  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o fenilo;

$R^3$  es alkilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  o cicloalkilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$ , incluyendo el grupo alquenilo  $\text{C}_3-\text{C}_4$  cuando  $R^6$  es  $R^4$ ;

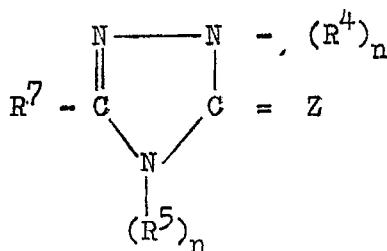
$R^4$  es alkilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquenilo  $\text{C}_3-\text{C}_4$ , cicloalkilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$ ;

15

$R^5$  es alkilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , cicloalkilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$  o fenilo, opcionalmente monosustituído con halógeno o metilo;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de triazolina de fórmula II:

20



25

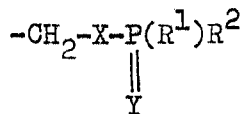
donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  y Z son los definidos anteriormente y n es 0 ó 1, siendo solamente uno de ellos 1; con formaldehído para producir 1- ó 4-hidroximetiltriazolina;

La 1- ó 4-hidroximetiltriazolina se convierte en el compuesto 1- ó 4-clorometílico y después se hace reaccionar con una sal de metal alcalino o de amonio de un compuesto de fósforo apropiadamente sustituido.

30

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,

1 caracterizado porque R<sup>6</sup> es R<sup>4</sup>; R<sup>8</sup> es:



5 R<sup>7</sup> es R<sup>3</sup> y Z es oxígeno o azufre.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>6</sup> es  $-\text{CH}_2-\text{X}-\underset{\text{Y}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}(\text{R}^1)_2$ ; R<sup>8</sup> es R<sup>5</sup>; R<sup>7</sup> es

R<sup>3</sup> fluoralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o clorodifluormetilo y Z es oxígeno.

10 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son etoxi; X e Y son azufre; R<sub>5</sub> es metilo o etilo y R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o di- o trifluor metilo.

15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son etoxi; X e Y son azufre; Z es oxígeno o azufre; R<sub>4</sub> es metilo y R<sub>3</sub> es metilo o etilo.

20 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO Δ<sup>2</sup>-1,  
2,4-TRIAZOLIN-1 O 4-IL-METILFOSFOROSO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 Noviembre 1975  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

25

30