



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 45000	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.473
K 1341 SPA

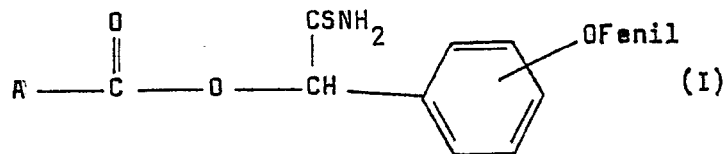
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
10070/75	11-3-75	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C/A01N	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIOAMIDAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda		
72 INVENTOR (ES)		
Robert John Griffith Searle y Clive Beresford Challis Boyce		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

5

El presente invento se refiere a nuevas tioamidas, muchas de las cuales tienen útiles propiedades insecticidas, acaricidas y garrapaticidas.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el presente invento son tioamidas de la fórmula general:

10



15

y sus sales, en que A representa un grupo aralcohilo o cicloalcohilo opcionalmente sustituido.

20

Deberá hacerse observar que los isómeros ópticos, isómeros cis-trans y otras clases de isómeros geométricos de las tioamidas de acuerdo con la fórmula general (I) se encuentran dentro del alcance del presente invento, igual que racematos y mezclas de isómeros de una o más de las tioamidas de acuerdo con la fórmula general (I). Se hace refe-

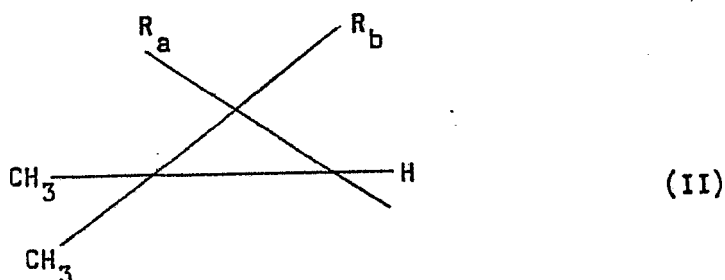
25

rencia en particular a las isotioamidas tautómeras que tienen el grupo funcional $\text{-C} \begin{matrix} \text{SH} \\ \text{=NH} \end{matrix}$.

Cuando A representa un grupo cicloalcohilo, son compuestos preferidos aquellos que contienen grupos ciclopropilo de la fórmula general:

5

10



15

20

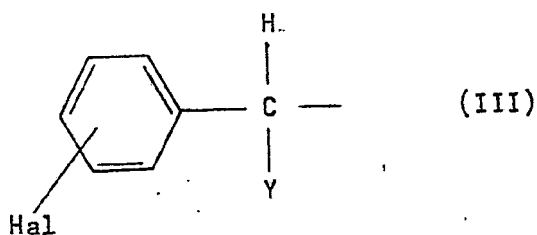
25

en donde R_a , y R_b representan ambos un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente metilo, o un átomo de halógeno, especialmente cloro; o R_a y R_b conjuntamente representan un grupo alcohileno que tiene 2 a 6, especialmente 3, átomos de carbono, o R_a representa un átomo de hidrógeno y R_b representa un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, especialmente un grupo isobutenilo, o un grupo haloalquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de cloro o bromo, especialmente un grupo mono- o di-clorovinilo.

Cuando A representa un grupo aralcohilo,

compuestos preferidos son aquellos que contienen un grupo bencilo sustituido de fórmula general:

5



10

en donde Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, e Y representa un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente un grupo de cadena ramificada tal como un grupo isopropilo.

15

Ejemplos de tioamidas particularmente preferidas de acuerdo con el presente invento son:

2,2,3,3-tetrametil-ciclopropano-carboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo

20

2,2-diclorovinil-3,3-dimetil-ciclopropano-carboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo

2,2-dimetilvinil-3,3-dimetil-ciclopropano-carboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo

25

2,2-dimetil-3-espirociclobutano-ciclopropano-carboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo

éster alfa-tioamido-3-fenoxibencílico de ácido 2-(4-clorofenil)-2-isopropilacético.

5 La constitución real de las tioamidas no es conocida todavía completamente. En ciertas condiciones actúan como tioamidas y en otras como isotioamidas. También es posible que existan simultáneamente ambas formas. Los compuestos de acuerdo con el presente invento forman sales con ácidos o con bases. Es probable que las sales sean las sales de las isotioamidas. Las sales preferidas son las sales de metales alcalinos, especialmente sodio, amonio y de aminas, especialmente sales de dietilamina y trietilamina así como de alcanclaminas, sales de bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina, y las sales de ácidos minerales, especialmente los clorhidratos y bromhidratos.

15 Modos apropiados para obtener las tioamidas de este invento incluyen hacer reaccionar la correspondiente amida (compuestos de acuerdo con la fórmula I en que el doble enlace carbono-azufre es un doble enlace carbono-oxígeno) con pentasulfuro de fósforo o con un agente sulfurante similar. Un modo alternativo, y preferido, consiste en hacer reaccionar una solución orgánica del correspondiente nitrilo (compuestos de acuerdo con la fórmula general I en que el grupo $-CSNH_2$ es un grupo $-C=N$) con sulfuro de hidrógeno en la presencia de un catalizador básico. El disolvente puede ser un alcohol, piridina, o preferiblemen-

te un disolvente aprótico dipolar, tal como dimetilformamida o hexameten-fosforamida, y el catalizador básico es apropiadamente una base nitrogenada fuerte, particularmente una amina terciaria tal como trietilamina, o una alcanolamina, tal como trietanolamina. La reacción se puede llevar a cabo apropiadamente a la temperatura ambiente. La solución está preferiblemente saturada con sulfuro de hidrógeno.

5 El invento se refiere también a composiciones pesticidas que comprenden un vehículo o un agente tensioactivo o a la vez un vehículo y un agente tensioactivo y al menos una de las tioamidas del invento, y a un método para combatir insectos y/o ácaros y/o garrapatas, por aplicación a un lugar de una tioamida de acuerdo con el presente invento o de una composición que comprenda al menos una tioamida de acuerdo con el presente invento.

10 El término "vehículo", tal como se utiliza aquí significa un material sólido o fluido, que puede ser inorgánico u orgánico y de origen natural o sintético, con el cual es mezclado o formulado el compuesto activo para facilitar su aplicación a la planta, a las semillas, a la tierra o a otro objeto a tratar, o su almacenamiento, transporte o manipulación.

20 El agente tensioactivo puede ser un agente emulsificante o dispersante o bien un agente humectante; puede ser no iónico o iónico.

Cualquiera de los materiales de vehículo o agentes tensioactivos usualmente empleados para formular pesticidas pueden ser utilizados en las composiciones del invento, y se pueden encontrar ejemplos apropiados de éstos por ejemplo en la memoria de patente británica 1.232.930.

Las composiciones del invento pueden ser formuladas como polvos humectables, polvos para espolvorear, gránulos, soluciones, concentrados emulsificables, emulsiones, concentrados en suspensión o aerosoles. Polvos humectables son formulados usualmente para contener 25, 50 ó 75% de agente tóxico y contienen usualmente, además de un vehículo sólido, 3 a 10% en peso de un agente dispersante y, cuando es necesario, 0 a 10% en peso de estabilizador o estabilizadores y/o aditivos tales como agentes de penetración o agentes adhesivos o inductores de pegajosidad.

Los polvos para espolvorear son formulados usualmente en forma de un concentrado en polvo que tiene una composición similar a la de un polvo humectable pero sin dispersante, y son diluidos en el campo con más cantidad de vehículo sólido para dar una composición que usualmente contiene 0,5 a 10% en peso de agente tóxico. Los gránulos son preparados usualmente para tener un tamaño entre las mallas de norma británica 10 y 100 (1,676 - 0,152 mm), y pueden ser producidos por técnicas de aglomeración o impregnación. Generalmente, los gránulos contendrán 0,5 a

25% en peso de agente tóxico y 0 a 10% en peso de aditivos tales como estabilizadores, modificadores de liberación lenta y agentes de unión o aglutinación. Los concentrados emulsificables contienen usualmente, además del disolvente y, cuando es necesario, el disolvente conjunto, 10 - 50% en peso/volumen de agente tóxico, 2 - 20% en peso/volumen de emulsificantes y 0 a 20% en peso/volumen de aditivos apropiados tales como estabilizadores, agentes de penetración e inhibidores de la corrosión. Los concentrados en suspensión son formulados para obtener un producto capaz de fluir, que no sedimente y sea estable, y contienen usualmente 10 a 75% en peso de agente tóxico, 0,5-15% en peso de agentes dispersantes, 0,1 - 10% en peso de agentes de suspensión tales como coloides protectores y agentes tixotrópicos, 0 - 10% en peso de aditivos apropiados tales como desespumantes, inhibidores de la corrosión, estabilizadores, penetrantes y agentes inductores de pegajosidad, y como vehículo agua o un líquido orgánico en el que sea sustancialmente insoluble el agente tóxico; ciertos sólidos orgánicos o sales inorgánicas pueden ser disueltos en el vehículo para ayudar a evitar la sedimentación, o como agentes anticongelantes para agua.

Dispersiones y emulsiones acuosas, por ejemplo composiciones obtenidas diluyendo con agua un polvo humectable o un concentrado de acuerdo con el invento,

también se encuentran dentro del alcance del presente invento. Dichas emulsiones pueden ser del tipo de agua en aceite o del tipo de aceite en agua, y pueden tener una consistencia espesa a modo de "mayonesa".

5 Las composiciones del invento pueden contener también otros ingredientes, por ejemplo otros compuestos que posean propiedades pesticidas, especialmente insecticidas, acaricidas, herbicidas o fungicidas.

10 El invento es ilustrado adicionalmente en los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I - 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropano-carboxilato de
alfa-tioamido-3-fenoxibencilo

15 Una corriente de sulfuro de hidrógeno gaseoso fue hecha borbotear a través de una solución de 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropano-carboxilato de alfa-ciano-3-fenoxibencilo (5 g) en dimetilformamida seca (40 ml) que contenía trietanolamina (2 ml) a la temperatura ambiente durante 24
20 horas. La solución roja resultante fue vertida en agua (1 litro), fue extraída con éter, y los extractos en éter fueron lavados varias veces con agua y secados sobre sulfato de sodio. La evaporación de éter y la cristalización del
25 residuo en tolueno/hexano dieron el producto deseado en forma de un sólido blanco, punto de fusión : 128-129°C.

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{25}NO_3S$: C 68,9 : H 6,6; N 3,6%
Encontrado : C 69,2 : H 6,7; N 3,5%

EJEMPLOS II-VI

5

Siguiendo métodos similares al descrito en el Ejemplo I, se prepararon otros compuestos de acuerdo con el invento. Las características físicas y los análisis se dan en la Tabla 1.

10

EJEMPLO VII - Actividad pesticida

15

La actividad insecticida, acaricida y garrapaticida de los compuestos de acuerdo con el presente invento se ensayó del siguiente modo:

20

25

I. Se preparó una solución en acetona al 1,0% en peso del compuesto a ensayar, y se recogió en una jeringa micrométrica. Moscas domésticas (*Musca domestica*) hembras adultas, de tres días de edad fueron anestesiadas con dióxido de carbono, y se aplicó por frotamiento una gota de 1 μ l de la solución de ensayo sobre el abdomen ventral de cada una de ellas, siendo tratadas en total 20 moscas. Las moscas tratadas fueron mantenidas durante 24 horas en jarras de vidrio, cada una de las cuales contenía un poco de azúcar gra-

nulado como alimento para las moscas, y se registró luego el porcentaje de individuos muertos y moribundos.

5 II. Los compuestos fueron formulados en forma de soluciones o suspensiones en agua que contenían 20% en peso de acetona y 0,05% en peso de Triton X 100 como agente humectante. Las formulaciones contenían 0,7% en peso del compuesto a ensayar. Plan-
10 tas de nabo y haba común, podadas cada una hasta una hoja, fueron rociadas sobre la superficie inferior de la hoja con la formulación antedicha. El rociado se efectuó con una máquina rociadora que suministraba 450 litros por hectárea, pasando las plantas por debajo del rociado sobre una cinta móvil. Diez, escarabajos de mostaza (*Phaedon cochleariae*) de 1-2 se-
15 manas de edad fueron colocados sobre la hoja rociada de cada planta de nabo y diez pulgones de algarrobo (*Megoura viciae*) ápteros (de 6 días de edad) fueron colocados sobre la hoja rociada de cada planta de haba común. Luego las plantas fueron encerradas en cilindros de vidrio provistos en un extremo con una caperuza de muselina. Los recuentos de mortalidad
20 se efectuaron después de 24 horas.

III. En ensayos contra arañas de invernadero (*Tetranychus urticae*), unos discos de hoja cortados de plantas de judía fueron sometidos a rociado de la manera descrita en II. Una
25 hora después de rociar, los discos fueron inoculados con 10

ácaros adultos. Los recuentos de mortalidad se efectuaron 24 horas después de la inoculación.

5 IV. Los compuestos fueron formulados en forma de soluciones o suspensiones finas en agua que contenían 20% en peso de acetona y 0,05% en peso de Triton D 100 como agente humectante. Las formulaciones contenían 0,6% en peso del compuesto a ensayar. Se retiraron pares de hojas de plantas de haba común y se colocaron sobre panel de filtro dentro de cubetas
10 Petri de plástico. Inmediatamente antes del ensayo, diez larvas del gusano de hoja de algodón egipcio (*Spodoptera littoralis*) son transferidas sobre las hojas y dejadas posarse. Las larvas y las hojas son sometidas a rociado conjuntamente utilizando una máquina rociadora que suministra 340 litros/hectárea y que funciona según el principio de cinta transportadora.
15 Después de rociar, las larvas son cubiertas con una tapa de cubeta Petri. Después de 24 horas, se registró el porcentaje de larvas muertas y moribundas.

20

25

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión o punto de ebullición °C	Análisis	de r, m. n. en EDCI ₃
II	éster alfa-tioamido-3-fenoxibencilico de ácido 2-(4-clorofenil)-2-isopropil-ácético	Goma de color pardo	Calculado para C ₂₅ H ₂₄ ClNO ₃ : C 66,2; H 5,3; N 3,1% Encontrado: C 66,3; H 5,2; N 2,8%	1,0 (m, 6H) 2,35 (s, 1H) 3,3 (m, 1H) 6,35 (d, 1H) 7,1 (m, 13H) 7,8 (s, 2H)
III	2,2-diclorovinil-3,3-dimetilciclopropano-carboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo	Goma de color verde amarillo	Calculado para C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ NO ₃ : C 58,7; H 4,7; N 3,1% Encontrado: C 58,7; H 4,8; N 3,0%	0,8 (m, 6H) 1,6 (m, 2H) 5,2, 5,8 (2d, 1H) 6,0 (s, 1H) 6,8 (m, 9H) 7,4 (s, 2H)
IV	2,2-dimetilvinil-3,3-dimetilciclopropanocarboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo	Goma de color pardo	Calculado para C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ : C 70,4; H 6,6; N 3,4% Encontrado: C 70,4; H 6,6; N 3,0%	1,15 (m, 6H) 1,68 (m, 6H) 2,08 (m, 1H) 6,4 (s, 1H) 7,07 (m, 9H) 7,9 (d, 2H)
V	2,2-dimetil-3-espirociclobutano-ciclopropanocarboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo	Aceite incoloro	Calculado para C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ : C 69,8; H 6,4; N 3,5% Encontrado: C 69,7; H 6,6; N 3,1%	1,1 (m, 6H) 1,38 (s, 1H) 2,1 (m, 4H) 2,4 (s, 2H) 6,45 (s, 1H) 7,2 (m, 9H) 7,8 (d, 2H)
VI	Ester alfa-tioamido-3-fenoxibencilico de ácido 2-(3-clorofenil)-2-isopropil-ácético		Calculado para C ₂₅ H ₂₄ NSO ₃ Cl: C 66,2; H 5,3; N 3,1% Encontrado: C 66,9; H 5,2; N 3,0%	

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión o punto de ebullición °C	
II	éster alfa-tioamido-3-fenoxibencílico de ácido 2-(4-clorofenil)-2-isopropil-ácético	Goma de color pardo	Calor C: 66, Enco C: 66,
III	2,2-diclorovinil-3,3-dimetilciclopropano-carboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo	Goma de color verde amarillo	Calor C: 58, Enco C: 58,
IV	2,2-dimetilvinil-3,3-dimetilciclopropanocarboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo	Goma de color pardo	Calor C: 70, Enco C: 70,
V	2,2-dimetil-3-espirociclobutano-ciclopropanocarboxilato de alfa-tioamido-3-fenoxibencilo	Aceite incoloro	Calor C: 69, Enco C: 69,
VI	Ester alfa-tioamido-3-fenoxibencílico de ácido 2-(3-clorofenil)-2-isopropil-acético		Calor C: 66, Enco C: 66

C	Análisis	de r.m.n. en CDCl ₃
C	Calculado para C ₂₅ H ₂₄ ClNO ₃ S: C 66,2; H 5,3; N 3,1% Encontrado: C 66,3; H 5,2; N 2,8%	1,0 (m, 6H) 2,35 (s, 1H) 3,3 (m, 1H) 6,35 (d, 1H) 7,1 (m, 13H) 7,8 (s, 2H)
C	Calculado para C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ NO ₃ S: C 58,7; H 4,7; N 3,1% Encontrado: C 58,7; H 4,8; N 3,0%	0,8 (m, 6H) 1,6 (m, 2H) 5,2, 5,8 (2d, 1H) 6,0 (s, 1H) 6,8 (m, 9H) 7,4 (s, 2H)
C	Calculado para C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ S: C 70,4; H 6,6; N 3,4% Encontrado: C 70,4; H 6,6; N 3,0%	1,15 (m, 6H) 1,68 (m, 6H) 2,08 (m, 1H) 6,4 (s, 1H) 7,07 (m, 9H) 7,9 (d, 2H)
C	Calculado para C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S: C 69,8; H 6,4; N 3,5% Encontrado: C 69,7; H 6,6; N 3,1%	1,1 (m, 6H) 1,38 (s, 1H) 2,1 (m, 4H) 2,4 (s, 2H) 6,45 (s, 1H) 7,2 (m, 9H) 7,8 (d, 2H)
C	Calculado para C ₂₅ H ₂₄ NSO ₃ Cl: C 66,2; H 5,3; N 3,1% Encontrado: C 66,9; H 5,2; N 3,0%	

V. Los compuestos fueron formulados en forma de soluciones o suspensiones finas en acetona que contenían 10% en peso de polietilenglicol con un peso molecular medio de 400. Las formulaciones contenían 0,1% en peso del compuesto a ensayar. Un ml de la solución antes mencionada es aplicado uniformemente sobre un papel de filtro situado dentro de una cubeta de Petri. Después de que el papel está suficientemente seco, es doblado por su mitad y rizado parcialmente a lo largo del borde exterior para formar un paquete. Aproximadamente 80-100 garrapatas larvarias (*Boophilus microplus*) son transferidos dentro del paquete, que luego es cerrado completamente. Los paquetes son colocados dentro de una incubadora mantenida a 27°C y con una humedad relativa de 80% antes de averiguar la mortalidad 24 horas más tarde.

Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 2 en que A designa destrucción completa, B designa alguna destrucción y C ninguna destrucción de la especie en ensayo.

20

25

24.2.76

Tabla 2

5 ejemplo	Actividad pesticida					
	M.d	P.c.	S.l.	M.v.	T.u.	B.m (larvas)
I	A	B	A	A	C	A
II	A	B	A	A	C	B
10 III	A	A	A	A	C	C
VI	A	A	A	A	B	C

15

20

25

24.2.76

- REIVINDICACIONES -

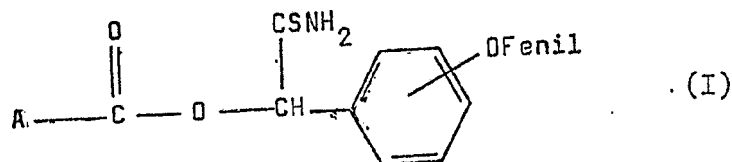
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de tioamidas de la fórmula general

15



20

y sus sales, en que A representa un grupo aralcohilo o cicloalcohilo opcionalmente sustituido, que comprende hacer reaccionar una solución orgánica del correspondiente nitrilo con sulfuro de hidrógeno en la presencia de un catalizador básico.

25

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en que el disolvente orgánico es un disolvente aprótico dipolar.

3ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en que el catalizador básico es una amina terciaria o una alcanolamina.

5 4ª.- Procedimiento para la preparación de tioamidas.

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

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

Madrid, 13. MAY 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu

Por Poder.

