

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	462.835		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 728.817	1 de octubre de 1.976	EE.UU. de A.
728.818	1 de octubre de 1.976	EE.UU. de A.
814.600	11 de julio de 1.977	EE.UU. de A.
830.515	6 de septiembre de 1.977	EE.UU. de A.

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

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE M-FENOXIBENCIO DE ACIDOS
2-HALOALQUIL(OXI-, TIO-, SULFINIL- ó SULFONIL)FENILALCANOICOS.

71 SOLICITANTE (S)
AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Gerald Berkelhammer, Venkataraman Kameswaran.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

La técnica conocida más cercana a la presente invención ha sido dada a conocer en la solicitud de patente sudafricana Nº 73/4462, cedida a Sumitomo Chemical Company Limited. En ella, los solicitantes describen en general literalmente de

5 cenas de cientos de ésteres de ácido fenilacético, incluyendo: 3'-fenoxibencil- α -isopropil-4-metoxifenilacetato; 3'-fenoxibencil- α -isopropil-3-metoxifenilacetato; 3'-fenoxibencil- α -isopropil-4-clorofenilacetato; 3'-fenoxibencil- α -isopropil-4-metilfenilacetato; 3'-fenoxibencil- α -isopropil-3-clorofenilacetato y 3'-fenoxibencil- α -isopropil-4-fluorfenilacetato. Indican que muchos de sus compuestos son agentes plaguicidas efectivos y útiles para el control de una variedad de insectos y ácaros. Sin embargo, los solicitantes no describen los ésteres de m-fenoxibencilo de ácidos 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfonil- ó sulfonil)fenilalcanoicos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención; ni tampoco proporcionan una síntesis aplicable a la preparación de dichos compuestos.

10

15

Sorprendentemente, se ha hallado ahora que los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención no sólo son agentes insecticidas efectivos, sino también agentes ixodicidas altamente efectivos. Además, los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención son agentes insecticidas e ixodicidas sistémicos. Los compuestos tienen un elevado margen de seguridad y pueden utilizarse eficazmente para proteger animales domésticos, de laboratorio y de granja contra el ataque por insectos y ácaros. Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención también exhiben una superior actividad ixodicida e insecticida residual cuando se les compara con piretroides conocidos tales como permetrina, fenotrina, aletrina o similares, y son sobre-

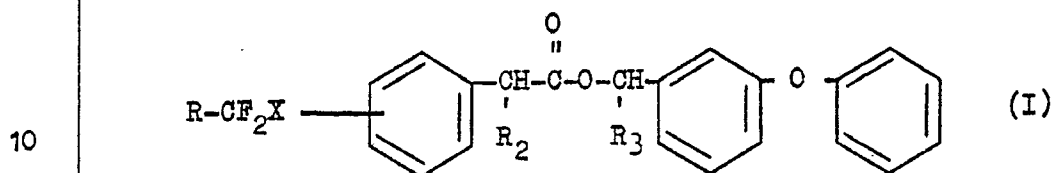
20

25

30

salientemente efectivos para el control del gusano del tabaco y mosquitos.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar ésteres de m-fenoxibencilo de ácidos 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfonil)fenilalcanoicos, representados por la fórmula:

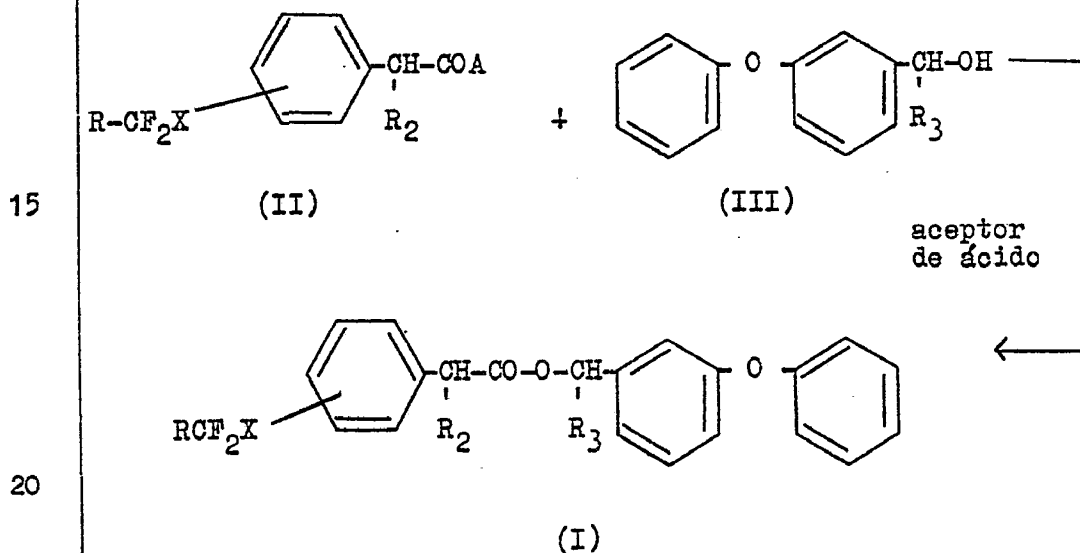


15 en donde RCF₂X- está en posición m ó p con relación al carbono al cual está fijado el grupo éster de ácido alcanoico y X es O, S, SO ó SO₂; R representa H, F, Cl, CHF₂ ó CF₃; R₂ representa etilo, n-propilo, isopropilo, isopropenilo ó t-butilo; y R₃ es hidrógeno ó ciano, incluyendo los isómeros ópticos de los mismos.

20 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de esta invención son útiles para controlar insectos y ácaros poniendo en contacto los insectos y ácaros, su sitio de morada, lugar de desarrollo y/o su suministro de alimentación, con una cantidad insecticida o acaricidamente efectiva de un éster de m-fenoxibencilo de un ácido 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfonil)fenilalcanoicos; siendo útiles también para proteger cultivos agronómicos, su desarrollo o cosechado, y animales homotérmicos contra el ataque por insectos y/o ácaros, tratando los cultivos y/o animales con una cantidad insecticida o acaricidamente efectiva del éster de m-fenoxibencilo de un ácido 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfonil)fenilalcanoico precedentemente identificado.

30

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I), comprende hacer reaccionar un haluro de 2-halocalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfonil)fenilacetilo alfa-sustituido (II), preferiblemente el cloruro, con un alcohol *m*-fenoxibencílico (III). La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente tal como éter dietílico, benceno ó tolueno, a una temperatura entre 10°C y 30°C aproximadamente, en presencia de un aceptor de ácido. Entre los aceptores de ácido que pueden emplearse están las aminas orgánicas terciarias, trimetilamina, trietilamina y piridina. La reacción puede ilustrarse como sigue:



en donde RCF_2X está en posición *m* ó *p* con relación al carbono al cual está fijado el grupo de ácido alcanoico; X es O, S, SO ó SO₂; R es H, F, Cl, CHF₂ ó CF₃; R₂ es etilo, *n*-propilo, isopropilo, isopropenilo o *t*-butilo; R₃ es H ó CN y A es halógeno, preferiblemente cloro.

Compuestos preferidos dentro de la fórmula genérica I representada precedentemente, pueden categorizarse como (1) aquellos en donde RCF_2X está en posición *p*- con relación al

5 carbono al cual está fijado el grupo de éster de ácido alcanoico y R, R₂ y R₃ se definen como anteriormente; ó (2) aquellos en donde RCF₂X- está en posición m- con relación al carbono al cual está fijado el grupo de éster de ácido alcanoico y R, R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

Dentro de cada uno de estos grupos se ha hallado que los compuestos en donde X es O ó S y R es H ó F, R₃ es H ó CN y R₂ es etilo, n-propilo ó isopropilo, son aún más preferidos.

10 Con relación a los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención, representados por la fórmula I, también se comprenderá que del procedimiento descrito resultan diversos isómeros ópticos de los compuestos precedentemente identificados.

15 Por ejemplo, en la síntesis de los ésteres de fórmula I, en donde R₃ es hidrógeno, está presente un centro quiral en R₂ y se forman pares isómeros d y l. También, una sustitución α -ciano en R₃ introduce un centro quiral adicional, permitiendo así un par d, l adicional.

20 Por ejemplo, se ha encontrado que cuando se mezcla ácido α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacético con 0,5 a 1 equivalente molar de (-)- α -fenetilamina, en un disolvente adecuado tal como etanol o etanol acuoso, se precipita la sal del (+)-ácido. Cuando se acidifica, esta sal libera al ácido el cual se encuentra en general en exceso al 85 % del (+)-isómero. Se puede conseguir una mayor resolución por recristalización de la sal de (-)- α -fenetilamina o repitiendo el proceso de resolución con nueva (-)- α -fenetilamina. Los ésteres de m-fenoxibencilo ó α -ciano-m-fenoxibencilo del ácido (+)- α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacético totalmente resuelto, resul-
30 tan ser el doble de eficaces aproximadamente desde el punto de

vista insecticida que los respectivos ésteres preparados a partir del ácido racémico. En el caso del éster de α -ciano-m-fenoxibencilo, se obtiene un incremento adicional de actividad cuando en la etapa de formación del éster se emplea el alcohol α -ciano-m-fenoxibencílico ópticamente activo adecuado.

Los haluros de 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfonil)fenilacetilo α -sustituidos (II), en donde R₂ es etilo, n-propilo o isopropilo, pueden prepararse utilizando el apropiado tolueno (IV) como material de partida. El procedimiento para la preparación involucra cinco etapas, la primera de las cuales es la halogenación del tolueno (IV) con bromo, cloro, N-bromo-succinimida (NBS) o similares. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como tetracloruro de carbono, y un iniciador de radicales tales como luz, peróxido de benzoilo o azo-bis-isobutironitrilo, para proporcionar el haluro de bencilo (V). El haluro de bencilo de fórmula (V), se convierte entonces en el correspondiente fenilacetónitrilo (VI) por reacción con cianuro de sodio o potasio, en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO), etanol o similares a temperatura elevada. Este (fenil-sustituido) acetónitrilo (VI) se alquila luego fácilmente cuando se trata con un haluro de alquilo, en presencia de una base y de un disolvente orgánico inerte. Los éteres de corona han demostrado ser útiles catalizadores en esta reacción. El α -alquil(fenil sustituido)acetónitrilo formado en la reacción precedente, está representado por la fórmula (VII) y la hidrólisis de este α -alquil(fenil sustituido)acetónitrilo de fórmula (VII), utilizando un hidróxido de metal alcalino, en presencia de un alquilenglicol y agua, proporciona el ácido α -alquil(fenil sustituido)acético representado por la fórmula (VIII). El

tratamiento del ácido de fórmula (VIII) con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo o similares, preferiblemente en presencia de un disolvente aromático, tal como benceno o tolueno, proporciona luego el haluro de α -alquil(fenil sustituido)acetilo (II), que se hace reaccionar con el alcohol *m*-fenoxibencílico (III) o un alcohol α -ciano-*m*-fenoxibencílico, para proporcionar el deseado éster de *m*-fenoxibencilo ó éster de α -ciano-*m*-fenoxibencilo del ácido 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil o sulfo- nil)fenilalcanoico (I).

Estas reacciones se ilustran gráficamente en el diagrama I siguiente.

DIAGRAMA I

Preparación de ésteres de *m*-fenoxibencilo de ácidos 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil o sulfonil)fenilalcanoicos.

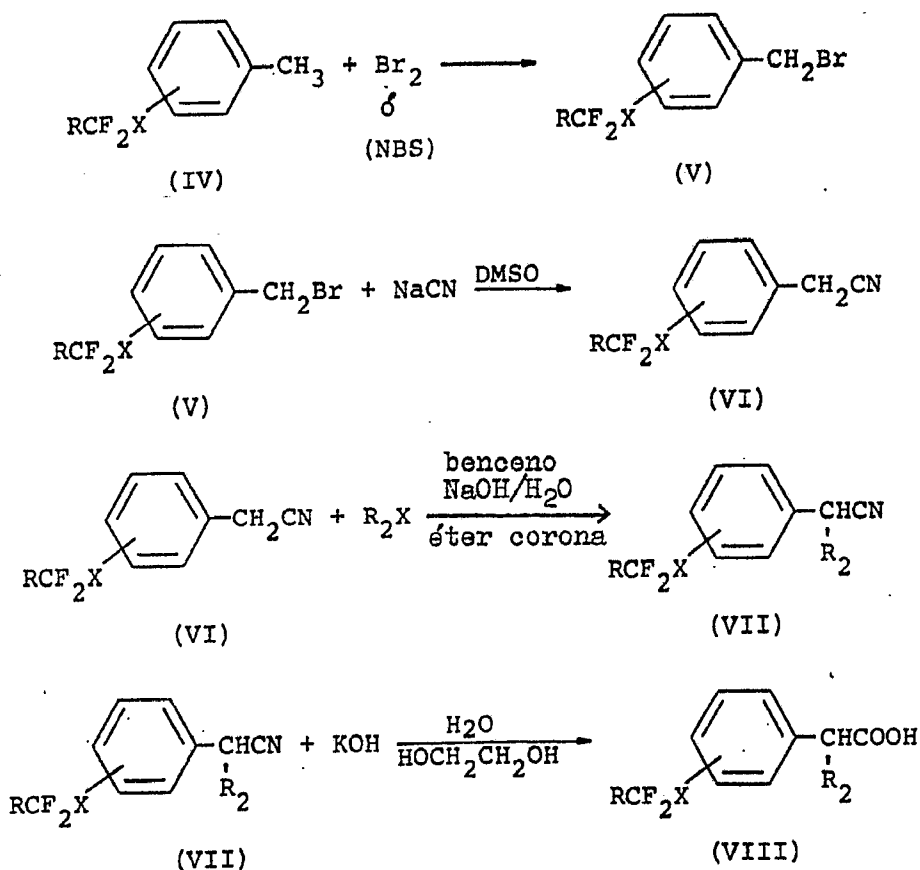
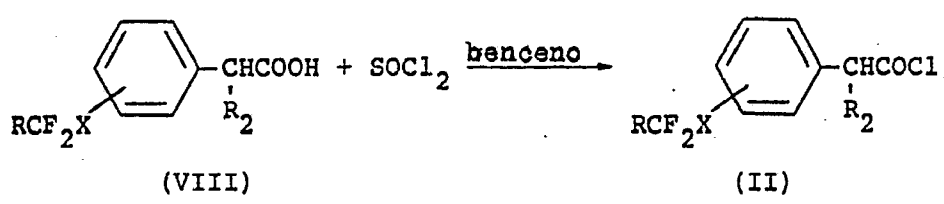
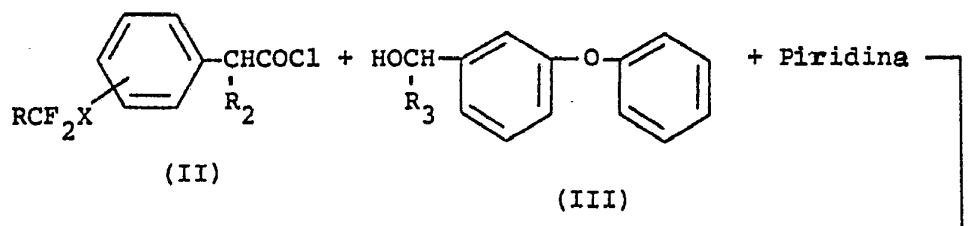


DIAGRAMA I (Continuación)

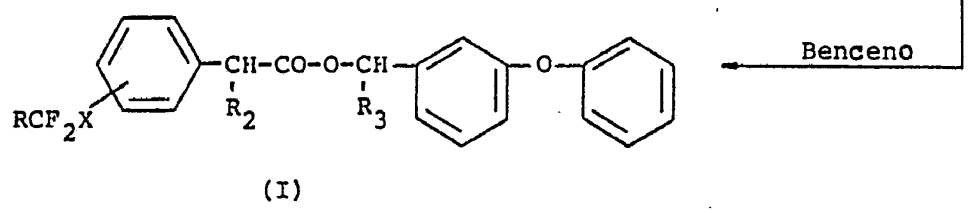
5



10



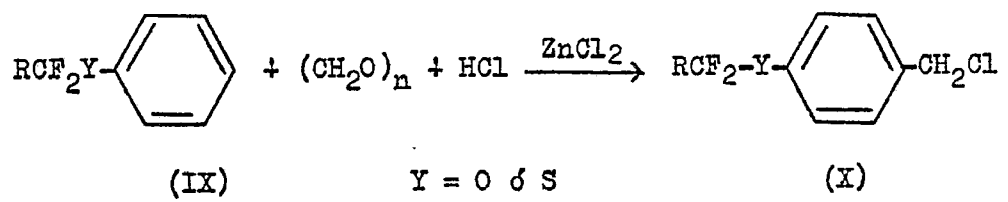
15



20

En lugar del bromuro de bencilo (V) mostrado en el diagrama I en donde los productos están limitados a la sustitución para, se puede clorometilar el haloalquil(oxi- ó tio-) benceno (IX) adecuado empleando una mezcla de para-formaldehido o trioxano con cloruro de zinc y cloruro de hidrógeno seco para proporcionar el cloruro de bencilo (X) el cual se puede utilizar entonces en lugar de (V) para completar la síntesis a (I). Esta modificación se ilustra como sigue:

25



La preparación de los ésteres de m-fenoxibencilo y α -ciano-m-fenoxibencilo de ácido α -alquil-3 (ó 4)-trifluor-
metoxifenilacético, también puede lograrse mediante una secuen
cia que comienza con la alquilación de m- ó p-metoxifenilaceto
5 nitrilo, utilizando un haluro de alquilo en presencia de un é-
ter corona y una base. Naturalmente, es evidente que cuando
se utiliza el m-metoxifenilacetónitrilo en esta reacción, se
obtiene el α -alquil-3-metoxifenilacetónitrilo y cuando se em
plea el p-isómero se obtiene el α -alquil-4-metoxifenilaceto-
10 nitrilo. También será evidente, a partir de la siguiente des-
cripción, que la ubicación del grupo metoxi en este fenilace-
tonitrilo como material de partida determina la posición del
sustituyente trifluormetoxi en el producto final.

El α -alquil-3- (ó 4)-metoxifenilacetónitrilo, refe-
15 rido anteriormente, se convierte en el α -alquil-3- (ó 4)-hi-
droxifenilacetónitrilo por tratamiento con tribromuro de boro,
preferiblemente en presencia de un disolvente, tal como cloru-
ro de metileno. El tratamiento del fenol así formado con tio-
fosgeno y una base, en presencia de un disolvente tal como clo
20 roformo, proporciona el clorotio éster de ácido O- \overline{m} ó p-(1-
-ciano-2-metilpropil)fenil \overline{f} órmico. Este éster se convierte
fácilmente en el α -alquil-3 (ó 4)-trifluormetoxifenilacetonitrilo con hexafluoruro de molibdeno y este compuesto se hidro-
liza luego al correspondiente ácido α -alquil-3(ó 4)-trifluor-
25 metoxifenilacético por reacción con etilenglicol en presencia
de un hidróxido de metal alcalino y agua.

El tratamiento del ácido α -alquil-3(ó 4)-trifluor-
metoxifenilacético con cloruro de tionilo, en presencia de un
disolvente aromático tal como benceno o tolueno, proporciona
30 el correspondiente cloruro de ácido que reacciona con alcohol

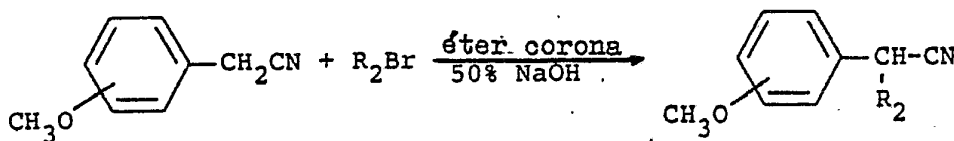
m-fenoxibencílico o alcohol α -ciano-m-fenoxibencílico para proporcionar el deseado α -alquil-3(ó 4)-trifluorometoxifenilacetato de m-fenoxibencilo ó α -ciano-m-fenoxibencilo.

Estas reacciones se ilustran gráficamente en el diagrama II siguiente.

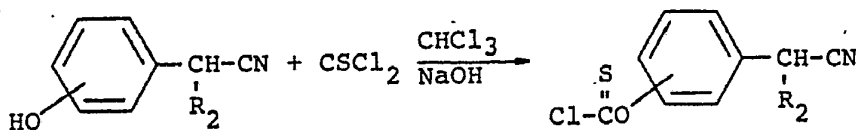
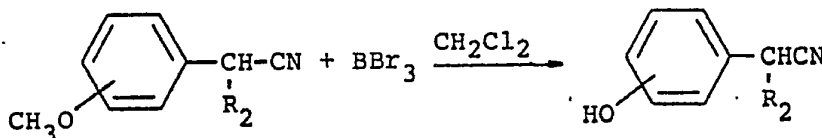
5

DIAGRAMA II

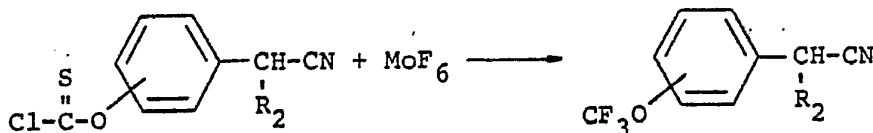
10



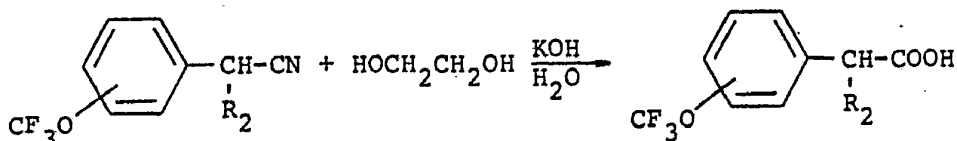
15



20



25



30

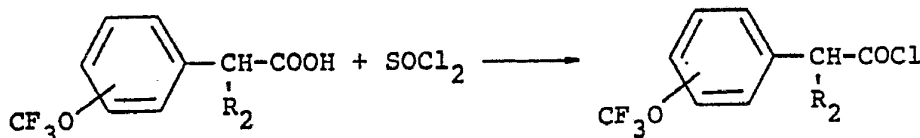
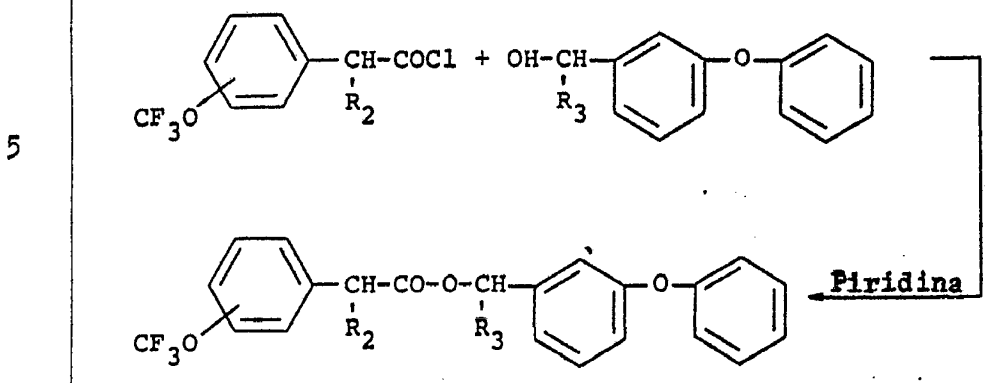


DIAGRAMA II (Continuación)



En las reacciones mostradas en el diagrama II, R₂ es etilo, n-propilo o isopropilo y R₃ es hidrógeno o ciano.

Si bien el diagrama I tiene una aplicación general para la preparación de muchos compuestos de esta invención, se ha encontrado que en la hidrólisis alcalina de los nitrilos para aquellos ejemplos en donde RCF₂X- es HCF₂O- ó HCF₂S-, se puede perder el radical HCF₂-. Sin embargo, se ha encontrado que se puede volver a introducir por reacción del fenol o tiofenol adecuado con clorodifluormetano en una mezcla de álcali acuoso y dioxano.

15

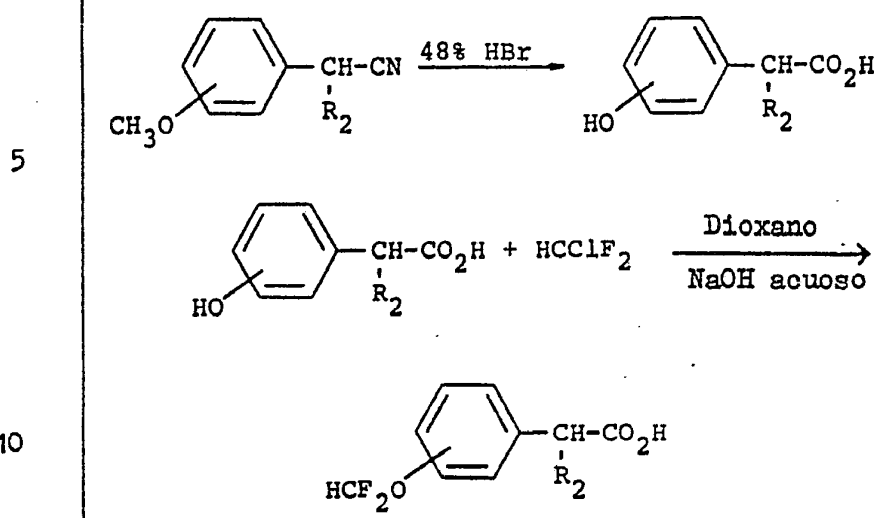
20

La síntesis real de aquellos ejemplos que incorporan el grupo HCF₂O-, se demuestra mejor en el diagrama de flujo III en donde el α-alquil-3(ó 4)-metoxifenilacetónitrilo adecuado (como se muestra en el diagrama II) se convierte al ácido α-alquil-3(4)-hidroxifenilacético usando ácido bromhídrico. El tratamiento con clorodifluormetano en álcali acuoso y dioxano proporciona los ácidos α-alquil-3(4)-difluormetoxifenilacéticos. Estos ácidos se convierten a los ésteres de m-fenoxibencilo o α-ciano-m-fenoxibencilo deseados, en la forma descrita en el diagrama II.

25

30

DIAGRAMA III



Igualmente, puede observarse que aunque el procedimiento indicado en el diagrama I resulta adecuado para la preparación de la mayoría de los ejemplos donde

$$\text{X} = \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-} \end{array} \text{ ó } \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-} \\ || \\ \text{O} \end{array} ,$$

frecuentemente es mejor preparar los ácidos finales (VIII) ó ésteres (I) en donde $\text{X} = \text{-S-}$ y oxidar entonces el átomo de azufre al análogo

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-} \end{array} \text{ ó } \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$

deseado mediante el empleo de agentes oxidantes adecuados, tales como ácido m-cloroperbenzoico, peryodato sódico o peróxido de hidrógeno.

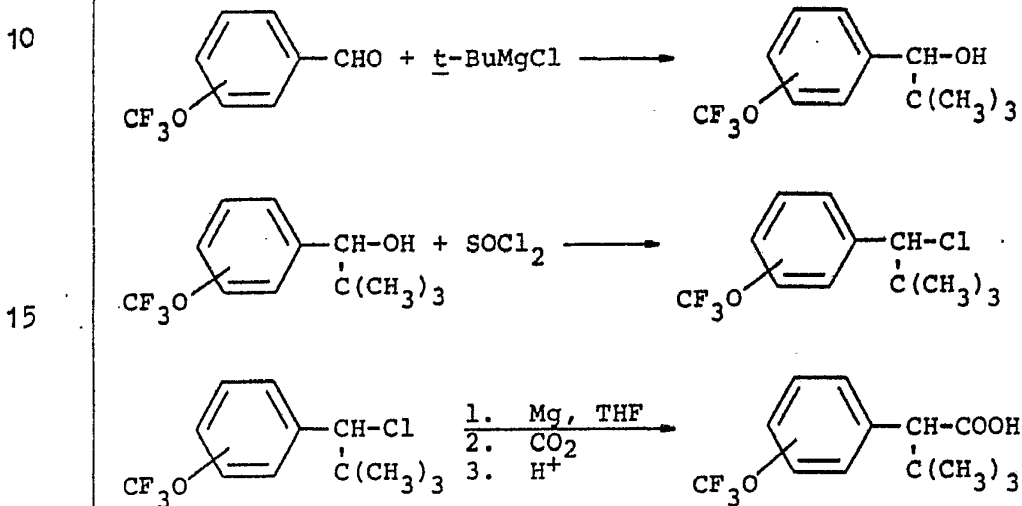
Para preparar aquellos compuestos de estructura I en donde R_2 es t-butilo, se emplea la siguiente secuencia de reacción, partiendo del aldehído meta- o para-sustituido adecuado:

- (1) reacción con cloruro de t-butilmagnesio;
 - (2) conversión del alcohol neopentílico al cloruro empleando cloruro de tionilo;
 - (3) preparación del reactivo de Grignard a partir del cloruro, empleando magnesio en tetrahidrofurano; y
- 30

(4) carboxilación con dióxido de carbono.

La secuencia se ejemplifica adicionalmente mediante la síntesis de ácido α -t-butil-3(ó 4)-trifluormetoxifenilacético, como se ilustra en el diagrama IV. Los ácidos se pueden convertir a los ésteres correspondientes, tal y como se ilustra en el diagrama I.

DIAGRAMA IV



Para aquellos compuestos de estructura I en donde R_2 es isopropenilo, la introducción del grupo α -isopropenilo se puede efectuar por la siguiente secuencia de reacciones, empleando el ácido fenilacético meta- o para-sustituido adecuado;

(1) reacción con dos equivalentes de cloruro de isopropilmagnesio y acetona;

(2) conversión del hidroxácido al éster; y

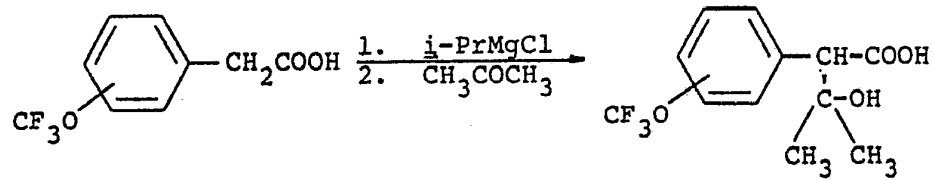
(3) deshidratación del hidroxieéster con P_2O_5 .

La síntesis se ejemplifica adicionalmente por la pre

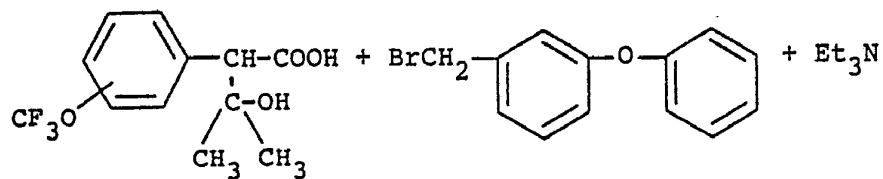
paración de α -isopropenil-4(ó 3)-trifluormetoxifenilacetato de m-fenoxibencilo, como se ilustra en el diagrama V.

DIAGRAMA V

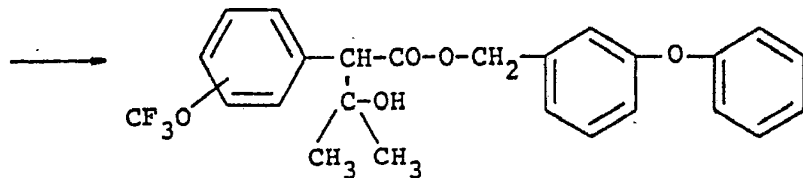
5



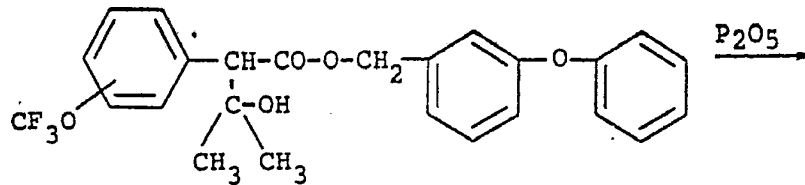
10



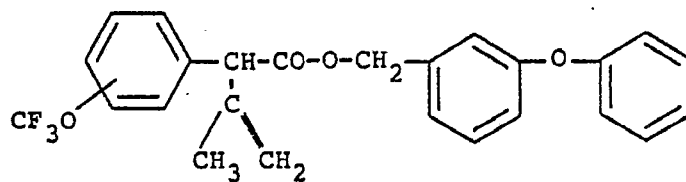
15



20



25



30

Con relación a la formación de los productos éster de α -ciano-m-fenoxibencilo mediante los procedimientos ilus-

trados en el diagrama 1 ó 2, no es necesario aislar el alcohol α -ciano-m-fenoxibencílico precursor. Es igual o más satisfactorio dejar que una mezcla de m-fenoxibenzaldehído, un cianuro alcalino, tal como cianuro de sodio, y el apropiado haluro de 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil o sulfonil)fenilacetilo α -sustituido reaccionen conjuntamente, en una etapa, para formar el éster α -ciano final.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención son elevadamente efectivos como venenos de contacto y de estómago para garrapatas ixódidas y para una amplia variedad de insectos, particularmente insectos dípteros, epidópteros, coleópteros y homópteros. Son inusuales dentro de los piretroides, ya que exhiben una actividad insecticida residual muy prolongada en tejido de planta, son efectivos en el suelo y son sorprendentemente efectivos para el control de ixódidos y en la protección de animales contra el ataque por insectos e ixódidos, cuando se administran a los animales oral o parenteralmente o se aplican a los mismos como una formulación insecticida o acaricida local. No requieren ser mezclados con un agente estabilizante para lograr composiciones insecticidas y acaricidas que tienen efectos estabilizados; sin embargo, pueden utilizarse en combinación con otras sustancias químicas biológicas, por ejemplo sinérgicos de piretroide tales como butóxido de piperonilo, sesamex o n-octilsulfóxido de isosafrol. También pueden utilizarse en combinación con insecticidas convencionales tales como los fosfatos, carbamatos, formamidinas, hidrocarburos clorados o halobenzoilúreas. Para lograr un control de insectos, incluyendo insectos del suelo, que atacan plantas en crecimiento y/o cultivos cosechados, incluyendo granos almacenados, los compuestos insecticidas pue-

den aplicarse al follaje de las plantas, sitio de morada de los insectos y/o suministro de alimentación de los insectos. Generalmente, el compuesto activo se aplica en forma de una pulverización líquida diluida; sin embargo, también puede aplicarse como un aerosol, un polvo, un granulado, o una formulación en polvo humectable.

Las pulverizaciones líquidas particularmente útiles son las pulverizaciones de aceite y concentrados emulsionables que pueden diluirse adicionalmente para su aplicación. Si bien se preparan respectivamente como concentrados líquidos, por conveniencia en la manipulación y traslado, estas formulaciones se dispersan generalmente en agua en el sitio de su uso y luego se aplican como una pulverización diluida al follaje de las plantas, suelo o superficie del area tratada.

Un concentrado emulsionable típico útil para proteger una variedad de cultivos tales como cereales, cultivos de colza, cucurbitas, maíz, algodón, tabaco, soja, ornamentales, arbustos y similares, puede comprender aproximadamente 20 % en peso del agente activo; 4 % en peso de un agente emulsionante, empleado convenientemente en la preparación de formulaciones de piretroides; 4 % en peso de un agente tensioactivo; 25 % en peso de un disolvente orgánico tal como ciclohexanona; y aproximadamente 47 % en peso de un disolvente a base de petróleo que tiene un contenido aromático mínimo de aproximadamente 83% en volumen.

Para uso como agentes insecticidas y acaricidas sistémicos para animales, los compuestos pueden administrarse al anfitrión animal ya sea oral o parenteralmente. Cuando se proporcionan oralmente, pueden estar en cualquier forma conveniente designada para administración oral tal como una píldora, cápsula

5 sula, tableta o como un baño oral. El agente activo también puede incorporarse en un alimento comestible para animales, tal como una dieta nutritivamente equilibrada que contiene de 0,0001 % a 0,1 % y preferiblemente 0,001 a 0,05 % en peso del compuesto activo en el alimento.

10 Si se desea, el agente insecticida y acaricida sistémico puede introducirse en el cuerpo del animal por inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal, de manera tal que sea distribuido a través del cuerpo del animal por la acción del sistema circulatorio del animal. En la práctica, para la administración, el agente sistémico puede disolverse o dispersarse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, propilenglicol, aceite vegetal, glicerol formal o similares.

15 Ventajosamente, los agentes sistémicos tienen un buen margen de seguridad y son efectivos para proteger una variedad de animales, particularmente animales de ganado y domésticos tales como vacas, ovejas, caballos, gatos, perros y similares, contra el ataque de pulgas, mosquitos, moscas, garrapatas y similares.

20 Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención que son útiles como agentes insecticidas y acaricidas están:

- 25 α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetato de m-fenoxibencilo,
 α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,
 α -isopropil-3-trifluormetoxibencilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,
30 α -isopropil-4-clorodifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,

α -isopropil-4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenilacetato de m-fenoxibencilo

α -isopropil-4-pentafluoretokifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo

5 α -etil-3-trifluormetoxifenilacetato de m-fenoxibencilo,

α -n-propil-4-clorodifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,

α -t-butil-4-trifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,

10 α -isopropil-4-difluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,

α -isopropil-4-trifluormetiltiofenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,

15 α -etil-4-trifluormetilsulfinilfenilacetato de m-fenoxibencilo,

α -isopropil-3-difluormetilsulfonilfenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo,

α -etil-4-trifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo, y

20 α -isopropenil-4-trifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo.

La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

25 Preparación de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)tolueno

30 Durante 1 hora, se burbujea tetrafluoretileno y nitrógeno en una mezcla magnéticamente agitada de 10,8 g (0,100 mol) de p-cresol, 1,67 g (1,43 g real, 0,0255 mol) de gránulos de hidróxido de potasio, y 70 ml de dimetilformamida (DMF) seca mantenida a 68°C. Después de diluir con 250 ml de agua, la

mezcla de reacción se extrae con 100 ml de éter. La solución de éter se lava con 200 ml de hidróxido de sodio al 5 % y dos veces con 400 ml de agua. La solución de éter se seca, se filtra, y luego se evapora por rotación para proporcionar

5

18,14 g (87 %) de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)tolueno.

Análisis calculado para $C_9H_8F_4O$: C: 51,93 %; H: 3,87 %; F: 36,51 %.

Hallado: C: 52,06 %; H: 3,76 %; F: 41,52 %.

Ejemplo 2

10

Preparación de bromuro de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)bencilo

Una mezcla mecánicamente agitada de 118,45 g (0,569 mol) de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)tolueno, 123,00 g (0,691 mol, 121 moles %) de N-bromosuccinimida (NBS), 1,00 g (4,13 moles, 0,73 mol %) de peróxido de benzoilo, y 350 ml de tetracloruro de carbono, se somete a reflujo durante 2,25 horas.

15

Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con 350 ml de tetracloruro de carbono, se filtra para eliminar los sólidos, se seca con sulfato de sodio, se filtra, y luego se evapora, utilizando un evaporador rotativo, para proporcionar

160,99 g (99 %) de un aceite de color rojo claro. Este producto se utiliza como tal en las reacciones subsiguientes. Infrarrojo y RMN demuestran que el producto es bromuro de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)bencilo.

20

Ejemplo 3

25

Preparación de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenilacetoni-trilo

Durante un periodo de 40 minutos, una solución caliente de 75,1 g (1,15 moles) de cianuro de potasio en 140 ml de agua, se agrega a una solución, a 75°C, mecánicamente agitada, de 160,99 g (0,561 mol) de bromuro de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)bencilo y 500 ml de alcohol 2B anhidro. La mezcla

30

resultante se somete a reflujo durante 1,75 horas. Después de dejar reposar durante la noche, la mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua fría y 400 ml de éter. Las soluciones de éter combinadas se lavan dos veces con 500 ml de agua, se secan con sulfato de sodio, se filtran y luego se evaporan en un evaporador rotativo para proporcionar 114,95 g de un aceite. Una destilación al vacío de este aceite proporciona, como una fracción de destilación, 37,10 g (28 %) del nitrilo, punto de ebullición 85°C a 100°C, a 0,29 mm de Hg.

10 Ejemplo 4

Preparación de α -isopropil-p-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)fenil-acetonitrilo

Una mezcla de 39,85 g (0,171 mol) de p-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)fenilacetonitrilo, 3,71 g (0,96 mmoles, 5,8 moles %) de dicitclohexil-18-corona-6, 22,0 ml (28,8 g, 0,234 mol) de 2-bromopropano, 55 ml de benceno, y 55 ml de hidróxido de sodio al 50 % se agita durante 45 minutos durante lo cual ocurre una exoterma de 25°C a 43°C. La mezcla de reacción se calienta a 45°C durante 16,5 horas. Después de la dilución con 200 ml de agua, la mezcla de reacción se extrae con 200 ml de éter. La solución de éter se lava con 400 ml de ácido clorhídrico al 12 %, 200 ml de ácido clorhídrico al 5 %, y 300 ml de agua. La solución de éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y luego se evapora para proporcionar 47,13 g de un aceite. Este aceite se destila al vacío para proporcionar 34,83 g (74 %), punto de ebullición 83°C a 85°C, a 0,055-0,090 mm de Hg.

Análisis calculado para $C_{13}H_{13}F_4NO$: C: 56,73 %; H: 4,76 %
N: 5,09 %; F: 27,61 %.

30 Hallado: C: 56,12 %; H: 4,85 %; N: 4,99 %; F: 34,07 %.

Ejemplo 5

Preparación de ácido 3-metil-2- γ p-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)fenil γ butírico

5 Una mezcla agitada de 48,0 g (24,0 g real, 0,60 mol) de hidróxido de sodio al 50 %, 21,78 g (0,0791 mol) de α -isopropil-p-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)fenilacetnitrilo y 240 ml de etilenglicol se calienta a 135°C, durante 12 horas. Después de diluir con 600 ml de agua la mezcla de reacción se lava dos veces con 100 ml de éter. La capa de agua se acidifica con
10 ácido clorhídrico concentrado y luego se extrae dos veces con 300 ml de éter. La solución de éter se lava dos veces con 500 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se evapora para proporcionar 20,74 g (89 %) de un sólido castaño, punto de fusión 92°C a 97°C (hexano).

15 Análisis calculado para $C_{13}H_{14}F_4O_3$: C: 53,06 %; H: 4,80 %; F: 25,83 %.

Hallado: C: 53,04 %; H: 4,79 %; F: 25,93 %.

Ejemplo 6

Preparación de cloruro de 3-metil-2- γ p-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)fenil γ butirilo

20 Una mezcla agitada de 20,00 g (0,0680 mol) de ácido 3-metil-2- γ p-(1,1,2,2-tetrafluoretoxi)fenil γ butírico, 20,00 ml (33,2 g, 0,280 mol) de tionil cloruro (Baker), y 75 ml de benceno seco, se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla
25 de reacción se evapora luego y el residuo resultante se diluye con 50 ml de benceno y nuevamente se evapora para proporcionar 22,46 g (106 %) de un líquido castaño oscuro claro. Este producto se utiliza como está en las reacciones subsiguientes. El líquido se examina mediante análisis infrarrojo y se determina
30 que es el producto precedentemente mencionado.

Ejemplo 7

Preparación de α -isopropil-4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenilacetato de m-fenoxibencilo

5 A una mezcla agitada de 6,81 g (0,0340 mol) de alcohol m-fenoxibencílico, 3,0 ml (2,95 g, 0,0372 mol) de piridina seca y 20 ml de cloruro de metileno, se agrega, en un período de 20 minutos, 20 ml de una solución en cloruro de metileno de 10,6 g (0,034 mol) de cloruro de 3-metil-2-[p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]butirilo. La mezcla de reacción se agita a 10 temperatura ambiente durante 66 horas y luego se diluye con 200 ml de éter. La solución de éter se lava con 200 ml de ácido clorhídrico al 20 % y 200 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y luego se evapora para proporcionar 16,24 g (100 %). Este producto se purifica sobre una columna 15 seca de gel de sílice (116 cm x 5 cm, eluyente = 1:1 hexano-cloruro de metileno) recogiendo una muestra entre 85 cm y 63 cm (frente disolvente = 113 cm), para proporcionar 12,60 g (78 %) de un aceite de color levemente amarillo claro.

20 Análisis calculado para $C_{26}H_{24}F_4O_4$: C: 65,54 %; H: 5,08 %; F: 15,95 %.

Hallado: C: 64,99 %; H: 4,96 %; F: 19,10 %.

Ejemplo 8

Preparación de α -isopropil-4-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo

25 A una mezcla agitada de 8,81 g (7,49 g real, 0,0333 mol) de alcohol α -ciano-m-fenoxibencílico, 3,0 ml (2,95 g, 0,0372 mol) de piridina seca y 20 ml de cloruro de metileno, se agregó, en un período de 20 minutos, 20 ml de una solución en cloruro de metileno de 10,6 g (0,034 mol) de cloruro de 3-metil-2-[p-(1,1,2,2-tetrafluoretoksi)fenil]butirilo. La mez- 30

cla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 66 horas y luego se diluye con 200 ml de éter, se lava con 200 ml de ácido clorhídrico al 20 % y 200 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se evapora para proporcionar un aceite rojo oscuro. Para eliminar la impureza de m-fenoxibenzaldehído, el aceite se hace reaccionar con 0,5 g de borohidruro de sodio a temperatura de baño de hielo y el aceite resultante se purifica en una columna seca de gel de sílice (121 cm x 5 cm, eluyente = 1:1 hexano-cloruro de metileno) recogiendo una muestra entre 77 cm y 57 cm (frente disolvente = 113 cm) para proporcionar 11,17 g (66 %) de un aceite anaranjado claro.

Análisis calculado para $C_{27}H_{23}F_4NO_4$: C: 64,67 %; H: 4,62 %; N: 2,79 %; F: 15,16 %.

Hallado: C: 65,26 %; H: 4,81 %; N: 2,82 %; F: 17,94 %.

Ejemplo 9

Preparación de α -isopropil-4-metoxifenilacetonitrilo

Una solución de hidróxido de sodio (50 %, 300 ml), se agrega a una solución de p-metoxifenilacetonitrilo (147 g, 1 mol), dicitclohexil-18-corona-6 (18,63 g, 5 moles %), 2-bromopropano (320 g, 2,6 moles) y benceno (300 ml). La mezcla de reacción se calienta a 45°C y se mantiene así durante 4 días. La fase orgánica se separa, se lava bien con agua (3 x 200 ml), ácido clorhídrico diluido (1 x 200 ml), agua (2 x 200 ml) y se evapora hasta obtener un aceite. Una destilación al vacío proporciona el producto (175,6 g, 81 % real): punto de ebullición 96°C a 100°C (0,15 mm); rmn ($CDCl_3$) demuestra que el material destilado contiene 12,5 moles % del nitrilo de partida.

Ejemplo 10

Preparación de α -isopropil-4-hidroxifenilacetonitrilo

Tribromuro de boro (51,0 g, 0,2 mol) en cloruro de metileno (20 ml) se agrega a una solución de α -isopropil-4-metoxifenilacetnitrilo (37,8 g, 0,2 mol) en cloruro de metileno (35 ml) mantenida a -40°C . La solución roja se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 días. La solución de reacción se agrega a hielo, luego se extrae con éter (3 x 100 ml), se lava con agua (2 x 100 ml) y se evapora hasta un aceite. Una destilación al vacío proporciona el producto: α -isopropil-4-hidroxifenilacetnitrilo (28,9 g, 81 %); punto de ebullición 142°C a 143°C (0,25 mm).

Ejemplo 11

Preparación de éster clorotio-, O- \int p-(1-ciano-2-metilpropil)-fenilo \int de ácido fórmico

Tiofosgeno (16,43 g, 0,143 mol) en cloroformo (50 ml) se agrega en 30 minutos a una solución de α -isopropil-4-hidroxifenilacetnitrilo (25,0 g, 0,143 mol) en solución de NaOH (5 %, 5,72 g, 0,143 mol), utilizando ocasionalmente un baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de 30°C . La mezcla se agita durante 15 minutos y la capa de cloroformo se separa, se lava con agua y se evapora hasta un aceite amarillo (38,2 g). El producto se utiliza como está en el ejemplo 12.

Ejemplo 12

Preparación de α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetnitrilo

El tiocarbonato (38,2 g) del ejemplo 12 se trata con hexafluoruro de molibdeno (15,8 g) a -25°C . La masa de reacción espesa se deja calentar luego a temperatura ambiente y se calienta lentamente hasta 160°C utilizando un baño de aceite. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y luego se vierte en agua y se extrae con éter (4 x 50 ml), se lava con agua (1 x 50 ml) y se evapora hasta un aceite. Una destilación al

vacío proporciona α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetoni-
trilo; punto de ebullición 78°C a 80°C (0,15 mm).

Ejemplo 13

Preparación alternativa de α -isopropil-4-trifluormetoxifenil-
acetoni-
trilo

A. Preparación de cloruro de 4-trifluormetoxibencilo.

Una mezcla de 355 mg de trioxano, 340 mg de cloruro
de zinc y 600 mg de trifluormetoxibenceno, se calienta a 73°C
mientras se burbujea gas cloruro de hidrógeno a través de la
mezcla de reacción. La reacción se enfría a temperatura am-
biente y se diluye con éter. La fase orgánica se lava con so-
lución saturada de carbonato sódico y agua. La separación de
los disolventes proporciona un producto como un líquido inco-
loro (1,42 g).

B. Preparación de 4-trifluormetoxifenilacetoni-
trilo.

El compuesto clorado anterior se convierte al co-
rrespondiente nitrilo mediante el procedimiento usado en el
ejemplo 3, en un rendimiento del 93 %.

C. Preparación de α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetoni-
trilo.

La alquilación de 4-trifluormetoxifenilacetoni-
trilo se efectúa en un rendimiento del 90 % mediante el procedimien-
to ilustrado en el ejemplo 4.

Ejemplo 14

Preparación de ácido α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacético

Una mezcla de α -isopropil-4-trifluormetoxifenilace-
tonitrilo (2,0 g), hidróxido de potasio (3,0 g) en etilengli-
col (35 ml) y agua (3 ml), se calienta a 140°C durante 8 horas.
La solución se vierte en agua y se extrae con éter (2 x 10 ml).
La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se

extrae con éter (3 x 11 ml), se lava con agua (1 x 25 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora hasta un aceite, 1,23 g; IR (puro) 1700 cm^{-1} .

Ejemplo 15

5 Preparación de cloruro de α -isopropil-4-trifluormetoxifenil-acetilo

Una solución de ácido α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacético (1,2 g) y cloruro de tionilo (0,6 ml) en benceno (5 ml), se somete a reflujo durante 4 horas. La evaporación del disolvente y exceso de cloruro de tionilo proporciona el cloruro de ácido que se utiliza como está para la esterificación en los ejemplos 16 y 17.

Ejemplo 16

15 Preparación de α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo

Una solución de cloruro de α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetilo (4,58 mmoles) en éter (5 ml) se agrega a una solución en éter (20 ml) de alcohol α -ciano-m-fenoxibencílico (4,58 mmoles) y piridina (0,5 ml). La mezcla se agita durante la noche y se filtra. El filtrado y los lavados se evaporan y el aceite residual se purifica en placas de gel de sílice de 5 x 2 mm utilizando como eluyente cloruro de metileno-hexano 1:1. La banda con $R_f = 0,55$ se extrae con éter y se evapora para proporcionar el éster deseado (0,85 g).

25 IR (puro) 1755 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 6,8-7,6 (m, 13H, ArH), 6,31 y 6,28 (s, 1H, -CH-Ar), 3,27 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H, CH-CH(CH₃)₂), 2,0-2,6 (m, 1H, ^{CN}CH(CH₃)₂), 0,6-1,2 (cuatro dobletes, $J = 7\text{Hz}$, 6H, isopropil CH₃); ¹⁹F cambio químico 58,8 δ con relación a CFCl_3 .

Ejemplo 17

Preparación de α -isopropil-4-trifluorometoxifenilacetato de m-fenoxibencilo

5 A una solución de 1,89 g de alcohol m-fenoxibencilí-
co y 1 ml de piridina en 6 ml de cloruro de metileno, se añade
7 ml de una solución en cloruro de metileno de cloruro de α -isc
propil-4-trifluorometoxifenilacetilo, preparado a partir de 2,46
g del ácido correspondiente, tal y como se ilustra en el ejem-
plo 15. Después de agitar la mezcla de reacción durante la
10 noche, se lava con agua, solución diluida de ácido clorhídrico,
solución diluida de hidróxido potásico, agua, y se evapora a un
aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de
gel de sílice proporciona el éster deseado (2,76 g).

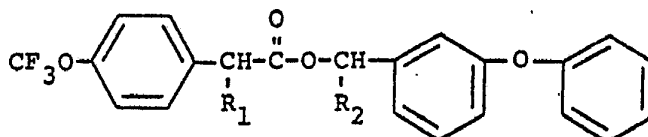
15 IR (puro) 1738 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 6,73-7,45 (m, 13H),
5,03 (s 2H), 3,20 (d, $J = 10,5\text{ Hz}$ 1H), 2,26 (m, 1H), 0,66 y
0,94 (dos d, $J = 6,6\text{ Hz}$, 6H).

Ejemplo 18

Preparación de los ácidos α -metil- y α -n-propil-4-trifluorme-
toxifenilacético y sus ésteres

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9, pero sus-
tituyendo el 2-bromopropano por bromuro de etilo y 1-bromopro-
pano y procediendo con las etapas ejemplificadas en los ejem-
plos 10, 11, 12 y 14, se obtienen los ácidos α -etil-4-trifluor
metoxifenilacético y α -n-propil-4-trifluorometoxifenilacético,
25 respectivamente. Estos ácidos se convierten entonces en los
siguientes ésteres por los procedimientos adecuados de los ejem
plos 15, 16 y 17.

30



R ₁	R ₂	Asignación RMN
C ₂ H ₅	H	60.83 (t, J = 7.5Hz, 3H, CH ₃), 1.90 (m, 2H, -CH ₂ -), 3.49 (t, J = 7.5Hz, -CH-CH ₂ CH ₃), 5.04 (s, 2H, -OCH ₂ -), 7.10 (m, 13H, ArH)
C ₂ H ₅	CN	60.84 (dos tripletes, J = 7.6Hz, 3H, CH ₃), 1.94 (m, 2H, -CH ₂ -), 3.55 (t, J = 7.4Hz, 1H, -CHCH ₂ CH ₃), 6.33 (s, 1H, -CHCN-), 7.18 (m, 13H, ArH)
n-C ₃ H ₇	H	60.6-2.4 (m, 7H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.63 (t, J = 7.2Hz, 1H, -CH-C ₃ H ₇), 7.12 (m, 13H, ArH)
n-C ₃ H ₇	CN	60.65-2.4 (m, 7H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.71 (t, J = 7.3Hz, 1H, -CH-C ₃ H ₇), 7.20 (m, 13H, ArH)

Ejemplo 19

Preparación de α -bromo-4-trifluorometiltolueno

Se añaden lentamente 20,5 g (0,13 moles) de bromo en 20 ml de tetracloruro de carbono a una solución de 29 g (0,15 moles) de 4-trifluorometiltolueno en 90 ml de tetracloruro de carbono, calentándose a suave reflujo bajo una lámpara solar de 275 vatios. Terminada la adición, la solución se mantiene a reflujo durante una hora. La mayor parte del disolvente se separa a presión atmosférica, destilándose en vacío el residuo a continuación. El corte de 15,5 g con punto de ebullición 64-77°C/0,6-0,8 mm consiste en compuesto monobromado al 92 % según cromatografía gas-líquido.

Ejemplo 20

Preparación de 4-trifluormetiltiofenilacetoni-
nitrilo

Se añaden 3,9 g (0,08 moles) de cianuro sódico a 40 ml de dimetil sulfóxido, a 65°C, bajo nitrógeno. El calor se disipa y se añaden gota a gota 14,3 gramos reales (0,053 moles) de α -bromo-4-trifluormetiltiotolueno, en una proporción tal que la exoterma nunca suba la temperatura por encima de 75°C. La reacción de color rojo se calienta a 90-95°C durante unos 45 minutos, se enfría luego a temperatura ambiente y se trata con 50-100 ml de agua de hielo. La suspensión acuosa se extrae con varias porciones de éter, las cuales se combinan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. La evaporación in vacuo proporciona 9,7 gramos de un aceite de color rojo oscuro con una pureza del 95 % según la cromatografía gas-líquido.

Ejemplo 21

Preparación de α -isopropil-4-trifluormetiltiofenilacetoni-
nitrilo

Se añaden 13,5 ml de hidróxido sódico al 50 %, en un periodo de 30 minutos, y gota a gota, a una suspensión de 9,7 gramos (0,045 moles) de 4-trifluormetiltiofenilacetoni- nitrilo, 9,5 gramos (0,056 moles) de 2-yodopropano y 0,61 gramos (0,0023 moles) de 18-corona-6 en 13,5 ml de benceno, alcanzando la exo- terma 43°C. Después de agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente, una parte alicuota colocada en el cromatograma gas líquido no muestra la presencia de ninguno de los nitrilos de partida. La reacción se elabora añadiendo agua de hielo y ex- tractando con éter, se lava con ácido clorhídrico al 10 %, con agua, y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación in vacuo proporciona 10,2 g (80,8 %) de un aceite de color marrón roji-

zo.

Se obtienen resultados comparables empleando bromuro de etilo ó yoduro de n-propilo en lugar de 2-yodopropano, para preparar α -etil-4-trifluorometiltiofenilacetónitrilo y α -n-propil-4-trifluorometiltiofenilacetónitrilo, respectivamente.

5

Ejemplo 22

Preparación de ácido α -isopropil-4-trifluorometiltiofenilacético

10

En 53 ml de etilenglicol, se combinan 6,9 gramos reales (0,0265 moles) de α -isopropil-4-trifluorometiltiofenilacetónitrilo y 25 gramos (0,312 moles) de hidróxido sódico al 50% y se calienta a suave reflujo durante 18 horas. La reacción se vierte en agua de hielo y se extracta con éter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se vuelve a extractar con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico, la evaporación in vacuo proporciona 2,05 gramos de un producto oleoso.

15

Se obtienen resultados comparables empleando α -etil-4-trifluorometiltiofenilacetónitrilo ó α -n-propil-4-trifluorometiltiofenilacetónitrilo, como material de partida, para preparar ácido α -etil-4-trifluorometiltiofenilacético y ácido α -n-propil-4-trifluorometiltiofenilacético, respectivamente.

20

Ejemplo 23

Preparación de α -isopropil-4-trifluorometiltiofenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo

25

Empleando el ácido α -isopropil-4-trifluorometiltiofenilacético y los procedimientos de los ejemplos 15 y 16, se obtiene el producto en forma de aceite.

Análisis calculado para $C_{26}H_{22}F_3NO_3S$: C; 64,32 %; H: 4,57 %;

30

F: 11,74 %; N: 2,89 %; S: 6,60 %.

Encontrado: C: 64,27 %; H: 4,62 %; F: 11,66 %; N: 2,68 %;
S: 6,43 %.

Se obtienen resultados comparables empleando ácido α -etil-4-trifluormetiltiofenilacético ó ácido α -n-propil-4-
5 -trifluormetiltiofenilacético, para preparar α -etil-4-trifluor-
metiltiofenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo, respectiva-
mente.

Ejemplo 24

10 Preparación de α -isopropil-4-trifluormetil-triofenilacetato
de α -m-fenoxibencilo

Empleando ácido α -isopropil-4-trifluormetiltiofenil
acético y los procedimientos de los ejemplos 15 y 17, se obtie
ne el producto en forma de aceite.

Ejemplo 25

15 Preparación de ácido α -isopropil-4-mercaptofenilacético

Se calienta a reflujo durante 18 horas, una solución
de 15,7 g (0,065 moles) de α -isopropil-4-difluormetiltiofenil
acetonitrilo en 42 g de solución de hidróxido sódico al 50 % y
80 ml de etilenglicol. La mezcla de reacción se vierte en
20 agua de hielo y se extracta con éter. La capa alcalina se aci-
difica 15-20°C empleando ácido clorhídrico concentrado y se ex-
tracta con éter. El extracto etéreo se lava con agua, solu-
ción saturada de cloruro sódico y se evapora para dar la acei-
te (11,4, 83 %). Los espectros RMN y R indican que el radi-
25 cal -CHF₂ ha sido separado durante la reacción y que el produc
to es el tiol.

Ejemplo 26

Preparación de ácido α -isopropil-4-difluormetiltiofenilacéti-
co

30 Se combinan 18,4 g (0,46 moles) de hidróxido sódico

en 50 ml de agua y 11 gramos (0,05 moles) de ácido α -isopropil-4-mercaptofenilacético en 40 ml de dioxano y se calienta a una temperatura de 40°C. Se burbujea lentamente clorodifluorometano (Freon-22) bajo la superficie del líquido causando una exoterma inmediata a 75°C. La adición se continúa hasta que la exoterma comienza lentamente a bajar (0,5 horas aproximadamente). La reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con 100 ml de agua de hielo, la capa acuosa se extracta con 3 x 200 ml de éter, se acidifica luego 15-20°C con ácido clorhídrico concentrado. El aceite resultante se separa por extracción con éter. La solución eterea se lava con agua y cloruro sódico saturado antes de secarse sobre sulfato sódico, y la evaporación in vacuo proporciona 10,2 g de una goma de color marrón oscuro. Esta se utiliza sin anterior purificación en la etapa final de esterificación.

Ejemplo 27

Preparación de α -isopropil-4-difluormetiltiofenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo

Empleando ácido α -isopropil-4-difluormetiltiofenilacético y los procedimientos de los ejemplos 15 y 16, se obtiene el producto en forma de un aceite.

Análisis calculado para $C_{26}H_{23}F_2NO_3S$: C: 66,79 %; H: 4,96 %; F: 8,13 %; N: 3,00 %; S: 6,86 %.

Encontrado: C: 66,58 %; H: 5,13 %; F: 8,02 %; N: 2,87 %;

S: 6,95 %.

Ejemplo 28

Preparación de ácido α -isopropil-4-hidroxifenilacético

Una mezcla de 40 g de α -isopropil-4-metoxifenilacetónitrilo y 200 ml de ácido bromhídrico al 48 %, se refluje a 126-128°C empleando un baño de aceite durante 14 horas. La mez

cla de reacción se diluye con hielo y agua, se extracta varias veces con éter, se lava con agua y se evapora a un residuo sólido. El sólido se hierve con 200 ml de cloroformo, se enfría, se filtra y se seca. Rendimiento 23,8 g; punto de fusión 172-174°C; ir (Nujol) 3250-2900 (amplio, OH), 1690 cm^{-1} (C = O).

Se obtienen resultados comparables empleando α -etil-4-metoxifenilacetoni-trilo ó α -n-propil-4-metoxifenilacetoni-trilo para preparar ácido α -etil-4-hidroxifenilacético y ácido α -n-propil-4-hidroxifenilacético, respectivamente.

Ejemplo 29

Preparación de ácido α -isopropil-4-difluormetoxifenilacético

En una mezcla magnéticamente agitada a 80°C, de 10 g (0,0515 moles) de ácido α -isopropil-4-hidroxifenilacético, 65 ml de dioxano, 19,08 g (18,56 g reales, 0,046 moles) de hidróxido sódico y 30 ml de agua se burbujan 46 g (0,532 moles) de clorodifluormetano, en un periodo de 4 horas. La mezcla de reacción se vierte en 250 ml de agua de hielo y la mezcla resultante se lava con éter, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a pH 3, y se extracta luego con 200 ml de éter. La solución eterea se lava una vez con 100 ml de agua, se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora luego para dar una pasta blanca. Se añade una mezcla de exano y cloruro de metileno y la mezcla resultante se filtra para separar el sólido, el cual es el material de partida. El filtrado se evapora para dar 5,41 g de un aceite marrón claro. Se estima que, el proyecto tiene una pureza de al menos 85 % mediante RMN (CDCl_3 - d_5 piridina), δ 7,43 (d, J = 8,2Hz, 2H), δ 7,08 (d, J = 8,2Hz, 2H), δ 6,57 (t, J = 74,3Hz, 1H), δ 3,63 (s, imp.), δ 3,25 (d, J = 10Hz, 1H), δ 2,37 (m, 1H), δ 1,19 (d, J = 6,5Hz, 3H), δ 0,78 (d, J = 6,5Hz, 3H), δ 13,82 (s, 1H).

Se obtienen resultados comparables empleando ácido α -etil-4-hidroxifenilacético ó ácido α -n-propil-4-hidroxifenilacético para preparar, respectivamente, ácido -etil-4-difluormetoxifenilacético y ácido α -n-propil-4-difluormetoxifenilacético.

Ejemplo 30

Preparación de α -isopropil-4-difluormetoxi-fenilacetato de m-fenoxibencilo

Empleando ácido α -isopropil-4-difluormetoxifenilacético y los procedimientos de los ejemplos 15 y 17, se obtiene el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. Análisis calculado para $C_{25}H_{24}F_2O_4$: C: 70,41 %; H: 5,67 %; F: 8,91 %.

Encontrado: C: 73,36 %; H: 5,96 %; F: 10,56 %.

Se obtienen resultados comparables empleando ácido -etil-4-difluormetoxifenilacético ó ácido α -n-propil-4-difluormetoxifenilacético para preparar, respectivamente, α -etil-4-difluormetoxifenilacetato de m-fenoxibencilo ó α -n-propil-4-difluormetoxifenilacetato de m-fenoxibencilo.

Ejemplo 31

Preparación de α -isopropil-4-difluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo

Empleando ácido α -isopropil-4-difluormetoxifenilacético, y los procedimientos de los ejemplos 15 y 16, se obtiene el producto en forma de un aceite.

RMN ($CDCl_3$) δ 0,88 (cuatro dobletes, $J = 6Hz$, 6H, CH_3), 2,30 \sphericalangle m, 1H, $-CH-CH(CH_3)_2$], 3,24 \sphericalangle d, $J = 10,1Hz$, 1H, $-CH-CH(CH_3)_2$], 6,33 (dos singletes, 1H, $-CHCN$), 6,45 (t, $J = 74Hz$, 1H, CHF_2O-), 7,16 (m, 13H, ArH).

Análisis calculado para $C_{26}H_{23}F_2NO_4$: C: 69,17 %; H: 5,13 %;

F: 8,42 %; N: 3,10 %.

Encontrado: C: 69,41 %; H: 5,20 %; F: 10,25 %; N: 3,70 %.

Se obtienen resultados comparables empleando ácido
-etil-4-difluormetoxifenilacético ó ácido α -n-propil-4-di-
5 fluormetoxifenilacético para preparar, respectivamente α -etil-
-4-difluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo α -n-
-propil-4-difluormetoxifenilacetato de α -ciano-m-fenoxibenci-
lo.

Ejemplo 32

10 Preparación de α -isopropil-4-trifluormetilsulfinilfenilaceta-
to de m-fenoxibencilo

Una mezcla de 10 g de α -isopropil-4-trifluormetil-
tiofenilacetato de m-fenoxibencilo del ejemplo 24, y 4,1 g de
ácido m-cloroperbenzoico (85 %), se calienta en 100 ml de clo-
15 ruro de metileno durante varias horas. La mezcla se filtra y
el residuo concentrado se purifica en una columna seca de gel
de sílice empleando una mezcla de cloruro de metileno-hexano
2:1. El producto se recoge como un aceite de color amarillo
pálido.

20 Se obtienen resultados comparables empleando α -etil-
-4-trifluormetiltiofenilacetato de m-fenoxibencilo ó α -n-pro-
pil-4-trifluormetiltiofenilacetato de m-fenoxibencilo para pre-
parar, respectivamente, α -etil-4-trifluormetilsulfinilfenil-
acetato de m-fenoxibencilo y α -n-propil-4-trifluormetilsulfi-
25 nilfenilacetato de m-fenoxibencilo.

Ejemplo 33

Preparación de α -etil-3-difluormetilsulfonilfenilacetato de
ciano-m-fenoxibencilo

30 Una mezcla de 10 g de α -etil-3-difluormetiltiofenil
acetato de α -ciano-m-fenoxibencilo y 9 g de ácido m-cloroper-

benzoico al 85 %, se refluje en 100 ml de dicloruro de etileno durante la noche. La mezcla, después de filtrar y concentrar se purifica por cromatografía en columna seca sobre gel de sílice empleando una mezcla de cloruro de metileno/hexano 2:1.

5 El producto se recoge como un aceite amarillo.

Se obtienen resultados comparables empleando α -isopropil-4-trifluormetiltiofenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo ó α -n-propil-4-trifluormetilacetato de α -ciano-n-fenoxibencilo para preparar, respectivamente, α -isopropil-4-trifluor
10 metilsulfonilfenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo y α -n-propil-4-trifluormetilsulfonilfenilacetato de α -ciano-m-fenoxibencilo.

Ejemplo 34

Preparación de ácido 4-trifluorometoxi- β , β -dimetilatrópico

15 A una solución de 22 g (0,1 moles) de ácido p-trifluorometoxifenilacético, obtenido por hidrólisis alcalina del nitrilo preparado en el ejemplo 12, en 50 ml de éter, se añade a la temperatura del baño de hielo, 0,2 moles de solución de cloruro de isopropilmagnesio, disponible en el comercio, en
20 éter. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente y se añaden 5,8 g (0,1 moles) de acetona seca y se refluje durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se acidifica cuidadosamente con ácido sulfúrico acuoso y se extracta con éter. Las capas orgánicas combinadas se extraen
25 tan con solución de carbonato sódico al 10 %. La capa alcalina se acidifica con ácido clorhídrico y se extracta con éter. El extracto etéreo se seca (Na_2SO_4) y se evapora para dar ácido 4-trifluorometoxi- β , β -dimetilatrópico.

Ejemplo 35

30 Preparación de 4-trifluorometoxi- α -isopropenilfenilacetato de

m-fenoxibencilo

A una solución de 13,9 g (0,05 moles) de ácido 4-tri-
fluormetoxi- β, β -dimetilatrópico y 6,1 g (0,06 moles) de tri-
etilamina en 100 ml de acetona, se añaden 13,2 g (0,05 moles)
5 de bromuro de m-fenoxibencilo a la temperatura del baño de hie-
lo y a continuación se refluje durante 4 horas. La mezcla se
vierte en ácido clorhídrico diluido frío y se extracta con
éter. La capa etérea se lava con ácido clorhídrico al 10 %,
con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora para dar el hidroxies-
10 ter el cual se deshidrata con P_2O_5 en benceno a 80°C durante
18 horas. La filtración y separación del disolvente proporci-
ona el éster en bruto. La purificación del material por cromatografía en columna seca con gel de sílice, empleando cloruro de metileno-hexano 50:50 como disolvente, proporciona el pro-
15 ducto en forma de una goma de color amarillo pálido.

Ejemplo 36

Preparación de alcohol 4-trifluormetoxi- α -t-butilbencílico

A una solución de cloruro de t-butilmagnesio dispo-
nible en el comercio en THF (1 mol) se añade, a $38-40^\circ\text{C}$, una
20 solución de 56 g (0,4 moles) de 4-trifluormetoxibenzaldehido
en 50 ml de THF, bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de
reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y a
continuación se acidifica cuidadosamente con ácido sulfúrico
diluido a $15-20^\circ\text{C}$. Se añade éter y la fase orgánica se lava
25 con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora a un sólido gomoso. El
material en bruto se purifica por cromatografía en gel de síli-
ce para dar el alcohol, el cual se emplea en el ejemplo 37.

Ejemplo 37

Preparación de p-(1-cloro-2,2-dimetilpropil)- α, α, α -trifluor-
30 anisol

5 A 14,87 g (0,125 moles) de cloruro de tionilo recién
temente destilado y enfriado en un baño de sal-hielo, se añade
en porciones 12,4 g (0,05 moles) del alcohol neopentílico del
ejemplo 36, en un periodo de 30 minutos. Se retira el baño de
hielo y la lechada se deja reposar durante la noche. La evapo-
ración del cloruro de tionilo en exceso proporciona un sólido.

Ejemplo 38

Preparación de ácido α -t-butil-4-trifluormetoxifenilacético

10 El cloruro de neopentilo preparado en el ejemplo 37
se convierte al reactivo de Grignard y la ulterior carbonata-
ción con dióxido de carbono según el procedimiento de Weinstein
y Morse [Journal of the American Chemical Society 74, 1133
(1952)] proporciona el ácido deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 39

15 Preparación de α -t-butil-4-trifluormetoxifenilacetato de α -ciao-
no-m-fenoxibencilo

Utilizando ácido α -t-butil-4-trifluormetoxifenilacé-
tico y los procedimientos de los ejemplos 15 y 16 se obtiene el
producto en forma de un aceite.

20 Ejemplo 40

Actividad Insecticida

25 La actividad insecticida de los compuestos obtenidos
por la presente invención queda demostrada en los siguientes
ensayos, en donde como especies de insectos de ensayo se em-
plean el gusano del tabaco, Heliothis virescens (Fabricius); el
insecto saltador de la hoja de la batata del oeste, Empoasca
abrupta (DeLong) y el áfido del haba, Aphis fabae (Scopoli).

Los procedimientos empleados son los siguientes:

Gusano del tabaco Heliothis virescens (Fabricius)

30 Primera Etapa

Una planta de algodón con dos hojas verdaderas expandidas se sumerge durante 3 segundos con agitación en una solución de ensayo (35 % de agua/65 % de acetona) que contiene 300, 100 ó 10 ppm del compuesto de ensayo. Cada hoja se coloca en una copa con una mecha y un trozo de estopilla de algodón infestada con 50-100 larvas recién empolladas se agrega antes de cubrir la copa con una tapa. Después de 3 días a 26,7°C, 50 % de h.r., las copas se examinan y se observa la mortandad de las larvas recién empolladas. Los datos obtenidos se registran como mortandad porcentual en la Tabla I.

Afido del Haba, Aphis fabae (Scopoli)

Tiestos de fibra de 5 cm, conteniendo cada uno una planta de berro de 5 cm de altura e infestada con 100 a 150 áfidos 2 días antes se colocan en una tabla giratoria a 4 rpm y se rocía con una solución de 35 % de agua/65 % de acetona que contiene 100, 10, 1,0 y 0,1 ppm del compuesto de ensayo durante 2 revoluciones utilizando un pulverizador DeVilbiss y una presión de aire de 1,41 kg/cm². La punta del rocío se mantiene aproximadamente a 15 cm de las plantas y el rocío se dirige de manera de proporcionar un recubrimiento completo de los áfidos y las plantas. Las plantas rociadas se depositan sobre sus lados sobre bandejas de esmalte blanco. Las estimaciones de mortandad se hacen 1 día después a 21,1°C, 50 % de h.r.

Los datos se registran como mortandad porcentual determinada al régimen indicado (Tabla I).

Insecto saltador de la hoja de la patata del oeste, Empoasca abrupta (DeLong).

Una planta de haba lima Sieve con la hoja primaria expandida hasta 7,5 a 10 cm se sumerge en una solución de 35 % de agua/65 % de acetona que contiene 100, 10 ó 1 ppm del com-

5 puesto de ensayo. La planta sumergida se coloca en una campana para secar y luego un trozo de 2,5 cm de la punta de una hoja se corta y se coloca en un platillo petri de 10 cm con un papel de filtro húmedo en el fondo. Se colocan de 3 a 10 ninfas de segunda etapa en el platillo y el platillo luego se cubre. Se realizan recuentos de mortandad luego de mantener los platillos así preparados durante 2 días a 26,7°C y 50 % de h.r. Los datos obtenidos se registran en la Tabla I. En estos ensayos se utiliza permetrina como una norma o control.

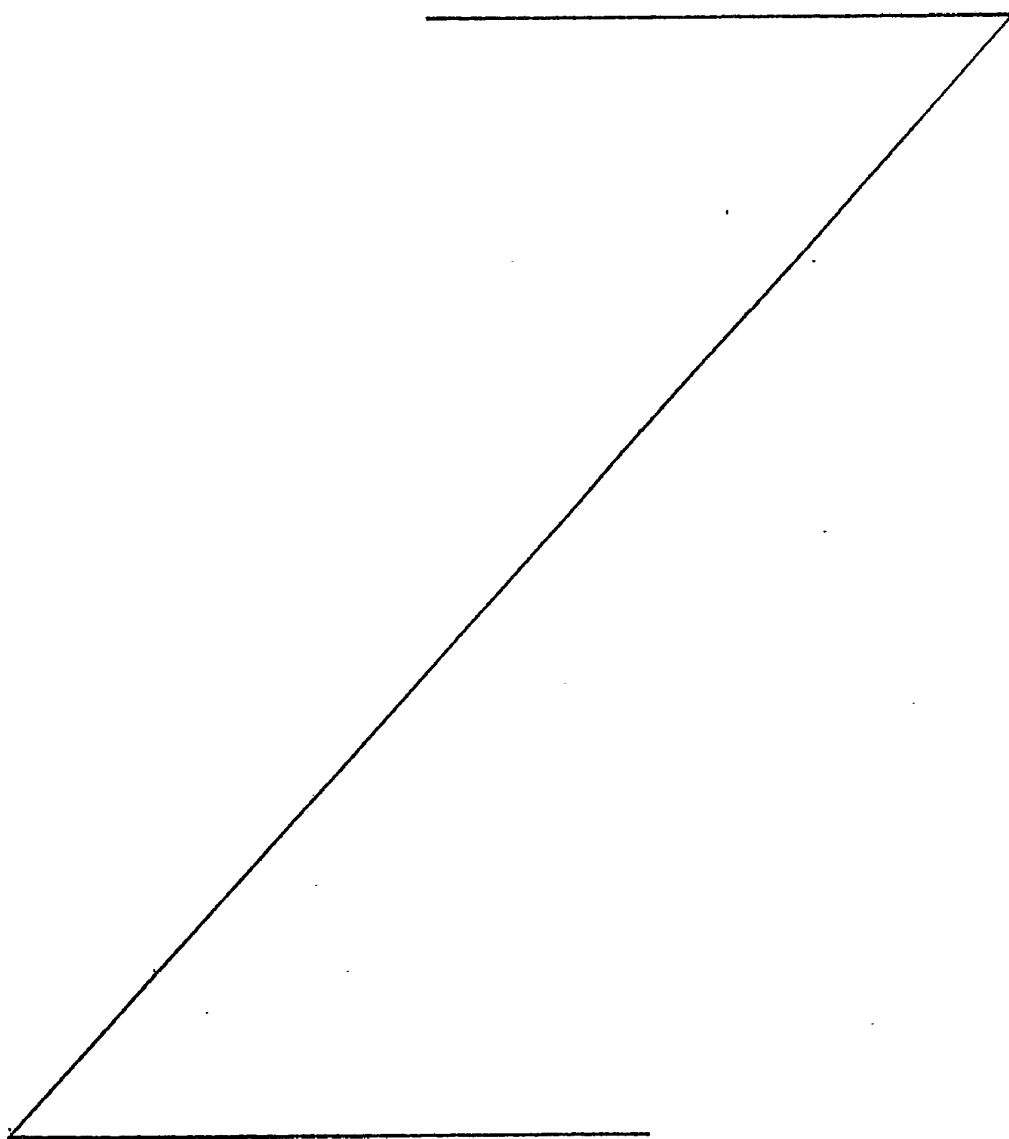
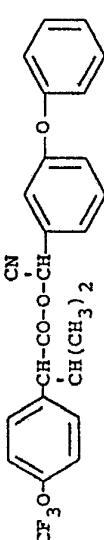
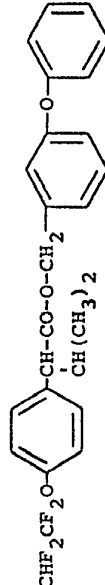
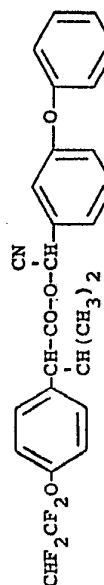
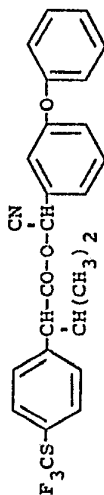
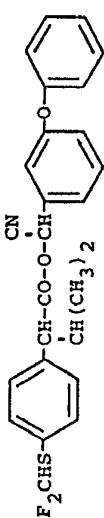
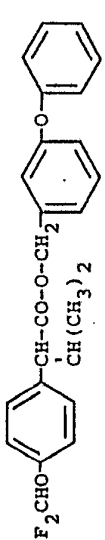


TABLA I

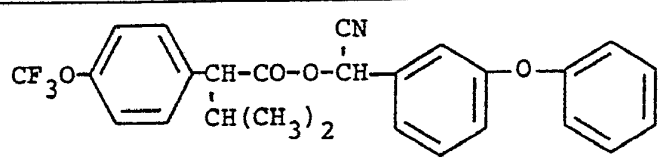
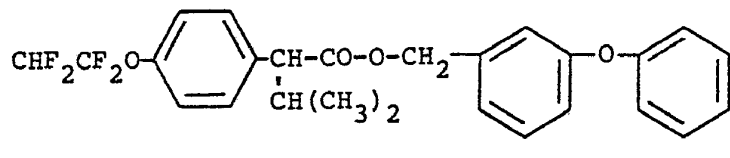
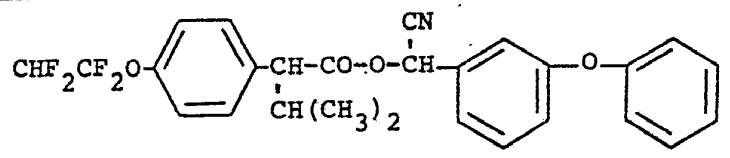
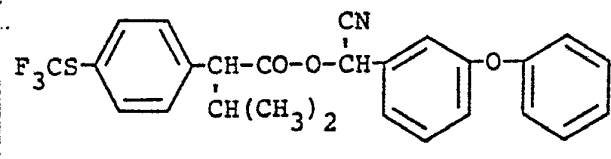
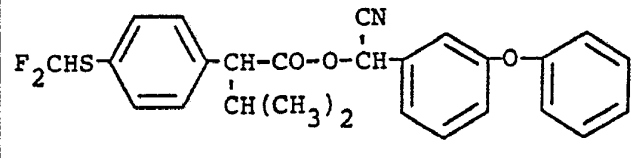
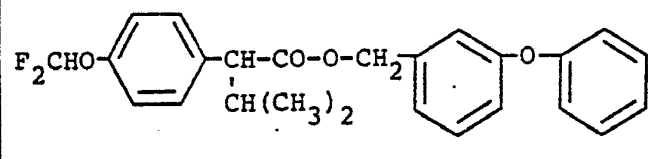
Evaluación insecticida

Compound	% Mortalidad		Mortalidad							
	Larvas del gusano del tabaco (Setapa)		insecto salta dor de hojas			Afidios				
	300 ppm	100 ppm	1000 ppm	100 ppm	10 ppm	1 ppm	100 ppm	10 ppm	10.1 ppm	
	100	100	100	100	70	100	100	100	90	50
	90	90	0	0	50	0	100	100	0	-
	100	100	0	0	100	0	100	100	50	-
	100	100	61	70	100	100	100	100	80	-
	100	71	0	40	100	85	70	0	50	-
	100	100	0	40	100	100	100	100	0	-

- = No ensayado

TABLA I

Evaluación insecticida

Compound	% Mortalidad			Insecticida	
	Larvas del gusano del tabaco 1ª etapa			dor de	
	300 ppm	100 ppm	10 ppm	100 ppm	10 ppm
	100	100	100	100	100
	90	90	0	50	
	100	100	0	100	
	100	100	61 a 70	100	100
	100	71 a 85	0 a 40	70	
	100	100	0 a 40	100	

- = No ensayado

Calidad						
Insecto saltador de hojas			Afidos			
100 ppm	10 ppm	1 ppm	100 ppm	10 ppm	1 ppm	0.1 ppm
100	100	70	100	100	90	50
50	0	-	100	100	0	-
100	0	-	100	100	50	-
100	100	-	100	100	80	-
70	0	-	100	100	50	-
100	0	-	100	100	0	-

TABLA I (Continuación)

Evaluación Insecticida

Compound	Larvas del gusano del tabaco, 1 ^a etapa		% Mo:		Insecto sal-tador de hojas		Afidos				
	300 ppm		100 ppm	10 ppm	100 ppm	10 ppm	100 ppm	10 ppm	10 ppm	10 ppm	
	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	
$ \begin{array}{c} \text{F}_2\text{CHO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{CN})-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	100	100	86 a	99	100	100	-	100	100	100	-
$ \begin{array}{c} \text{F}_3\text{CO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{CN})-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	100	100	0 a	40	100	0	-	100	100	100	-
$ \begin{array}{c} \text{F}_3\text{CO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{CN})-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	100	100	61 a	70	100	70	-	100	100	100	-
$ \begin{array}{c} \text{F}_3\text{CO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{CN})-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	100	86 a	99	40	100	0	-	-	0	-	-
$ \begin{array}{c} \text{F}_3\text{CO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}(\text{CN})-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	100	100	71 a	85	100	50	-	100	90	90	-

- = No ensayado

TABLA I (Continuación)
Evaluación Insecticida

Compound	% Mortalidad			Insecticida	
	Larvas del gusano del tabaco, 1ª etapa			100 ppm	10 ppm
	300 ppm	100 ppm	10 ppm	ppm	ppm
<chem>F2C1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)OC(C#N)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC3)C4=CC=CC=C4</chem>	100	100	86 a 99	100	10
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)OCC2=CC=C(O=C3C=CC=CC3)C4=CC=CC=C4</chem>	100	100	0 a 40	100	
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(CC)C(=O)OC(C#N)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC3)C4=CC=CC=C4</chem>	100	100	61 to 70	100	70
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(CCC)C(=O)OCC2=CC=C(O=C3C=CC=CC3)C4=CC=CC=C4</chem>	100	86 a 99	0 a 40	100	
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(CCC)C(=O)OC(C#N)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC3)C4=CC=CC=C4</chem>	100	100	71 a 85	100	50

- = No ensayado

(Continuación)

actividad

Mortalidad							
año	Insecto saltador de hojas			Afidos			
estap.	100 ppm	10 ppm	1 ppm	100 ppm	10 ppm	1 ppm	0.1 ppm
6 a 9	100	100	-	100	100	100	-
0 a 0	100	0	-	100	100	100	-
1 0 0	100	70	-	100	100	100	-
0 1 0	100	0	-	-	0	-	-
1 1 5	100	50	-	100	90	90	-

Ejemplo 41

Actividad Insecticida

5 La actividad insecticida de los compuestos de la presente invención, queda demostrada adicionalmente mediante los siguientes ensayos.

Los procedimientos empleados para la evaluación contra larvas de mosquitos, escarabajos del Haba Mexicana y Escia~~ra~~ras del Sur son los siguientes:

Mosquito de la Malaria - Anopheles quadrimaculatus Say

10 1 mililitro de una solución de 35 % de agua/65 % de acetona que contiene 300 ppm del compuesto de ensayo se introduce por pipeta en un recipiente de 400 ml que contiene 250 ml de agua desionizada y se agita con la pipeta, proporcionando una concentración de 1,2 ppm. Se toman alícuotas de esta solu-

15 ción y se diluye adicionalmente hasta 0,4, 0,04 y 0,004 ppm.

Un anillo de papel de cera de 0,5 cm de ancho que se fija dentro del recipiente se hace flotar sobre la superficie de la solución de ensayo para evitar que los huevos floten hasta la curva del menisco y se sequen en el borde del vidrio. Una cucharita hecha de tamiz se utiliza para recoger y transferir aproximadamente 100 huevos (0-24 horas de vida) en el recipiente de ensayo. Después de dos días a 26,7°C, 50 % de h.r., se hacen las observaciones de la pollazón. Los registros de mortandad porcentual se presentan en la Tabla II.

20

25 Escarabajo del Haba Mexicana - Epilachna varivestis Mulsant

Plantas de haba lima Sieva (2 por tiesto) con hojas primarias de 7,5 a 10 cm de largo, se sumergen en la solución de ensayo de 300, 100, 10 ó 1 ppm y se colocan en la campana para secar. Se elimina una hoja de la planta y se coloca en un platillo petri de 10 cm que contiene un papel de filtro húmedo

30

en el fondo y 10 larvas de última etapa (13 días desde la pollazón). El día después del tratamiento, se elimina otra hoja de la planta y se alimenta las larvas luego de eliminar los restos de la hoja original. Dos días después del tratamiento, la tercera hoja se alimenta a las larvas, siendo esta la última necesaria. La cuarta hoja se utiliza en el tercer día del tratamiento si las larvas no han terminado de alimentarse. El ensayo se deja a un lado y se mantiene así hasta que emergen los adultos, generalmente en aproximadamente 9 días después de comenzar el tratamiento. Después de completarse la emergencia, cada platillo se examina con relación a las larvas, ninfas o adultos muertos; ninfas o adultos deformados; intermediarios de larvas-ninfas o intermediarios de ninfas-adultos; o cualquier otra interferencia con el cambio, transformación y emergencia normal de ninfas o adultos.

Los datos se registran en la Tabla II.

Esciara sureña - Spodoptera eridania (Cramer)

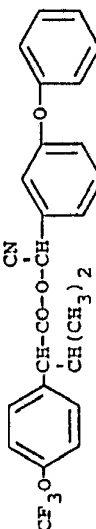
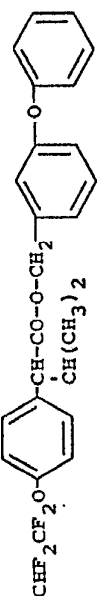
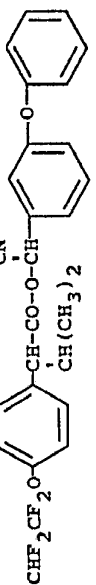
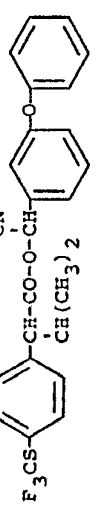
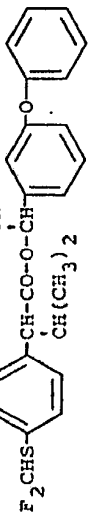

Métodos:

Plantas de haba lima Sieva, con dos hojas primarias expandidas de 7,5 a 10 cm, se sumergen tres segundos con agitación en las soluciones de tratamiento y luego se dejan reposar en una campana para secar. Después de secarse las hojas éstas se cortan y cada hoja cortada se coloca en un platillo petri de 10 cm que contiene un trozo de papel de filtro húmedo y 10 larvas de la esciara sureña de tercera etapa de aproximadamente 1 cm de largo. Los platillos petri se cubren y se colocan en un ambiente de mantenimiento durante 2 días a una temperatura de 26,7°C y 50 % de humedad relativa.

Los recuentos de mortandad se hacen después de 2 días. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla II.

TABLA II

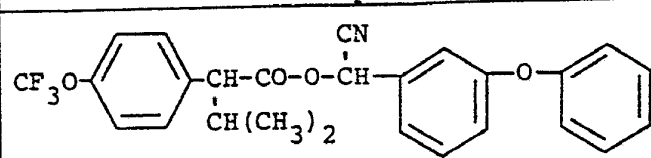
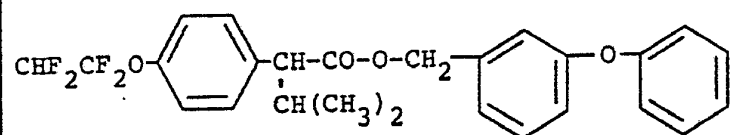
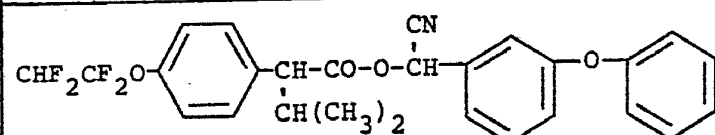
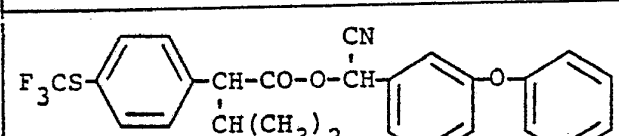
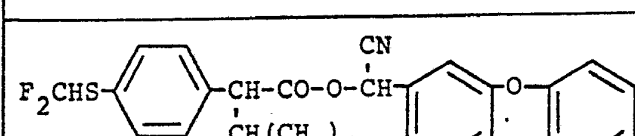
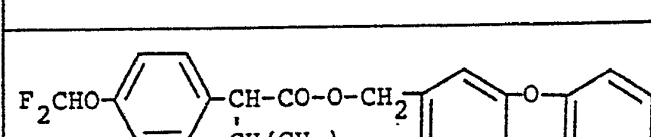
Evaluación insecticida

Compound	% MOR			Esciaras sureña			Escarabajo del haba mexicano			
	Larvas de mosquito			1000	100	10	300	100	10	
	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	
	100	100	90	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	90	100	100	0	100	100	0	-
	100	100	80	100	100	0	100	100	0	-
	100	100	86	100	100	86	100	100	0	-
	100	100	86	100	100	86	100	100	0	-
	100	100	100	100	100	100	100	100	0	-

- = No ensayado

TABLA II

Evaluación insecti

Compound	% Mortalidad				Escia suref. 1000 ppm
	Larvas de mosquito				
	1.2 ppm	0.4 ppm	0.04 ppm	0.004 ppm	
	100	100	100	90	100
	100	100	90	0	100
	100	100	80	0	100
	100	100	86 a 99	-	100
	100	86 a 99	86 a 99	-	100
	100	100	100	-	100

- = No ensayado

II

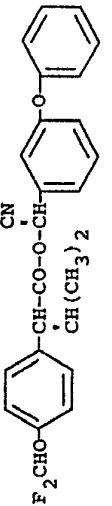
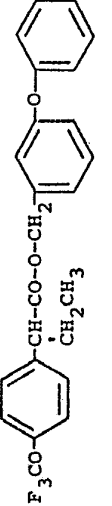
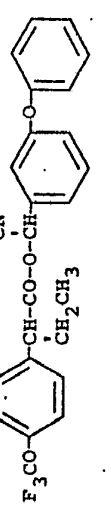
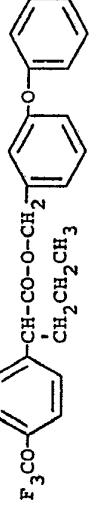
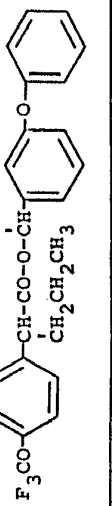
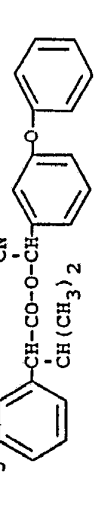
n insecticida

Concentración	Escarabajo del haba mexicana			Escarabajo del haba mexicano			
	1000 ppm	100 ppm	10 ppm	300 ppm	100 ppm	10 ppm	1 ppm
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	0	100	-	-	-	-
100	100	0	100	-	-	-	-
100	100	0	100	100	100	-	-
100	90	0	100	100	90	-	-
100	100	0	100	90	50	-	-

(Continuación)

TABLA II

secticida

Compound	Evaluación I		Evaluación II		Evaluación III		Evaluación IV		Evaluación V		Evaluación VI	
	Larvas de mosquit.		Larvas de mosquit.		Larvas de mosquit.		Larvas de mosquit.		Larvas de mosquit.		Larvas de mosquit.	
	ppm	% Mo	ppm	% Mo	ppm	% Mo	ppm	% Mo	ppm	% Mo	ppm	% Mo
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

- = No ensayado

TABLA II (Cont.)

Evaluación Insecticida

Compound	% Mortalidad				Escala su- 1000 ppm
	Larvas de mosquito				
	1.2 ppm	0.4 ppm	0.04 ppm	0.004 ppm	
	100	100	100	-	100
	100	100	100	-	100
	100	100	100	-	100
	100	100	100	-	100
	100	100	100	-	100
	100	100	100	0	100

- = No ensayado

A II (Continuación)

ión I: secticida

% Mo squit	talidad						
	Esciera sureña			Escarabajo del haba mexicano			
0.004 ppm	1000 ppm	100 ppm	10 ppm	300 ppm	100 ppm	10 ppm	1 ppm
-	100	100	100	100	100	50	-
-	100	100	70	90	0	0	-
-	100	100	100	80	90	50	-
-	100	100	0	100	90	0	-
-	100	100	70	100	100	100	-
0	100	100	0	100	100	100	80

Ejemplo 42

Actividad Insecticida

Arañuela de dos manchas - Tetranychus urticae (Koch)

Plantas de haba lima Sieva, con tres hojas primarias de 7,5 a 10 cm de largo, se infestan con aproximadamente 100 ácaros adultos resistentes a fosfato por cada hoja 4 horas antes de su uso en este ensayo, de manera de permitir la deposición de huevos antes del tratamiento. Las plantas infestadas se sumergen durante 3 segundos con agitación en la solución de 1000, 300, 100 ó 10 ppm, y las plantas se disponen en la campana para secar. Después de 2 días a 26,7°C, la mortandad de ácaros adultos se estima en una hoja bajo un microscopio estereoscópico de 10X. La otra hoja se deja en la planta 5 días adicionales y luego se examina con una ampliación de 10X para estimar la exterminación de huevos y de ninfas recién empolladas, proporcionando una medida de acción ovicida y residual, respectivamente. Los resultados del ensayo se proporcionan en la Tabla III.

Gusano del Tabaco - Heliothis virescens (Fabricus)

Tercera Etapa

Tres plantas de algodón con cotiledóneos recién expandidos se sumergen en una solución de 1000 ó 100 ppm y se colocan en la campana para secar. Cuando están secos, cada cotiledóneo se corta por la mitad, y 10 secciones de hoja se colocan cada una en una copa medicinal plástica de 28 g que contiene una mecha dental de 1,25 cm saturada con agua y se agrega una larva del gusano de tercera etapa. La copa se tapa y se mantiene durante 3 días, a 26,7°C, 50 % de h.r., tras lo cual se hacen los recuentos de mortandad. Los resultados del ensayo se proporcionan en la Tabla III.

Oruga del Repollo - Trichoplusia ni (Hübner) - Tercera Etapa

5 Una hoja verdadera de una planta de algodón se sumerge en la solución de ensayo que contiene 1000, 100 ó 10 ppm del compuesto de ensayo, se agita durante 3 segundos, y se elimina para secar en una campana de escape. Cuando está seca, la hoja se coloca en un platillo petri de 9,0 cm con un papel de filtro húmedo en el fondo. Se agregan 10 larvas de tercera etapa y la tapa se coloca sobre el platillo. Los recuentos de mortandad se hacen luego de 3 días a 26,8°C y 50 ± 10 % de h.r.

10 Los datos obtenidos se registran en la Tabla III siguiente.

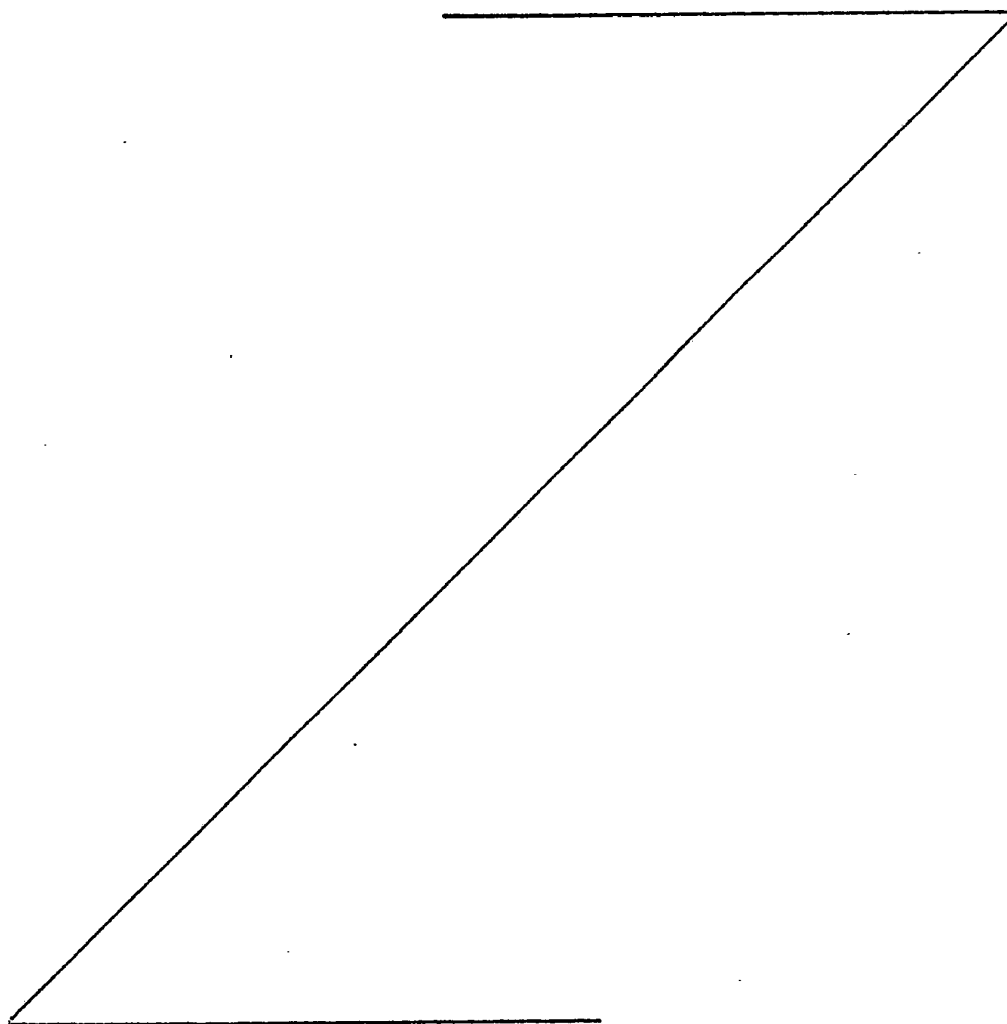
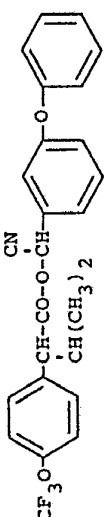
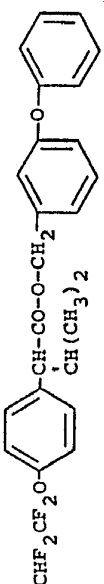
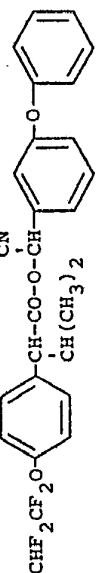
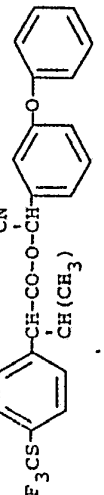
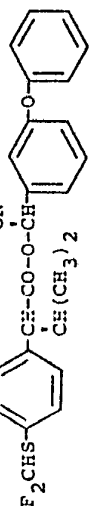
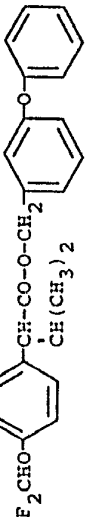


TABLA III
Actividad Insec icida

Compound	% Mor alidad			Gusano del tabq			Oruga del repo-		
	al fosfato			co, 3a etapa			llo, 3a etapa		
	1000 ppm	300 ppm	100 ppm	1000 ppm	100 ppm	100 ppm	1000 ppm	100 ppm	100 ppm
	100	100	80	0	100	100	100	100	100
	-	100	50	0	50	1	100	0	-
	-	90	60	0	80	0	100	30	0
	-	100	100	100	100	100	100	100	-
	-	100	100	0	90	20	100	100	-
	-	100	0	0	100	70	100	100	-

- = No ensayado

TABLA III

Actividad Insecticida

Compound	% Mortalidad				Gusanos, 3ª etapa
	Acaros resistentes al fosfato				
	1000 ppm	300 ppm	100 ppm	10 ppm	
	100	100	80	0	100
	-	100	50	0	
	-	90	60	0	
	-	100	100	100	100
	-	100	100	0	
	-	100	0	0	100

- = No ensayado

ecicida

Oralidad					
Dosis	Gusano del tabaco, 3ª etapa		Oruga del repollo, 3ª etapa		
	1000 ppm	100 ppm	1000 ppm	100 ppm	10 ppm
0	100	100	100	100	100
0	50	1	100	0	-
0	80	0	100	30	0
0	100	100	100	100	-
0	90	20	100	100	-
0	100	70	100	100	-

TABLA III (Continuación)

Actividad Insecticida

Compound	Acaros resistentes al fosfato			Morfo			Gusano del tabaco, 3ª etapa			Oruga del repollo, 3ª etapa		
	1000 ppm	300 ppm	100 ppm	100 ppm	100 ppm	10 ppm	1000 ppm	100 ppm	100 ppm	1000 ppm	100 ppm	10 ppm
<chem>F2C1=CC=C(C=C1)C(C#N)C(=O)OCC(C)(C)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC=C3)C=C3</chem>	-	100	100	0	100	100	100	100	100	100	100	-
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(C#N)C(=O)OCC(C)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC=C3)C=C3</chem>	-	100	0	0	100	100	100	100	100	100	100	-
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(C#N)C(=O)OCC(C)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC=C3)C=C3</chem>	-	100	100	0	100	100	100	100	100	100	100	-
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(C#N)C(=O)OCC(C)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC=C3)C=C3</chem>	-	80	0	-	60	30	100	40	100	100	40	-
<chem>F3C1=CC=C(C=C1)C(C#N)C(=O)OCC(C)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC=C3)C=C3</chem>	-	100	100	-	90	90	100	100	100	100	100	-
<chem>FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1)C(C#N)C(=O)OCC(C)C2=CC=C(O=C3C=CC=CC=C3)C=C3</chem>	-	100	100	0	100	90	100	90	100	100	90	0

- = No ensayado

TABLA III (Continuación)
Actividad Insecticida

Compound	% Mortalidad				Gusano haco;3 1000 ppm
	Acaros resistentes al fosfato				
	1000 ppm	300 ppm	100 ppm	10 ppm	
	-	100	100	0	100
	-	100	0	-	100
	-	100	100	0	100
	-	80	0	-	60
	-	100	100	-	90
	-	100	100	0	100

- = No ensayado

continuación

época

Mortalidad					
Especies	Gusano del tabaco, 3ª etapa		Oruga del repollo, 3ª etapa		
	1000 ppm	100 ppm	1000 ppm	100 ppm	10 ppm
0	100	100	100	100	-
-	100	100	100	100	-
0	100	100	100	100	-
-	60	30	100	40	-
-	90	90	100	100	-
0	100	90	100	90	0

Ejemplo 43

Actividad Insecticida en la Tierra

Gusano de la raíz del maíz del sur - Diabrotica undecimpunctata howardi Barber

5 Diez mg de compuesto se diluyen hasta 10 ml con acetona para hacer una solución de provisión (A). Dos ml de esta solución luego se diluyen hasta 10 ml con acetona para hacer la solución B. Después se colocan aproximadamente 0,7 g de talco Pyrax ABB en un jarro de boca ancha de 28 g y se agregan
10 1,25 ml de la solución seleccionada al talco para producir las siguientes concentraciones:

1,25 ml de solución A proporciona 56 kg/ha

1,25 ml de solución B proporciona 11,2 kg/ha

15 La solución de ensayo seleccionada se mezcla con el talco para humedecerlo uniformemente antes de secarlo bajo un secador por chorro de aire durante 10-15 minutos. 25 ml de tierra se siembra esterilizada húmeda y aproximadamente 0,6 g de semilla de mijo (alimento para larvas) se agregan luego a los jarros que contienen el compuesto de ensayo. Los jarros
20 se tapan y los contenidos se mezclan en una mezcladora vibratoria. Cada jarro recibe luego 10 larvas del gusano de la raíz del maíz del sur que tienen de 6-8 días de vida. Los jarros se tapan flojamente y se colocan en un ambiente de mantenimiento a 26,7°C y 50 % de h.r. con luz constante. Los re-
25 cuentos de mortandad se hacen luego de 6 días.

En este ensayo α -ciano- μ -fenoxibencil, α -isopropil-4-trifluormetoxifenilacetato proporcionó un control de 100 % de gusano de la raíz del maíz del sur a un régimen de 56 kg/ha y un control de 70 % a un régimen de 11,2 kg/ha.

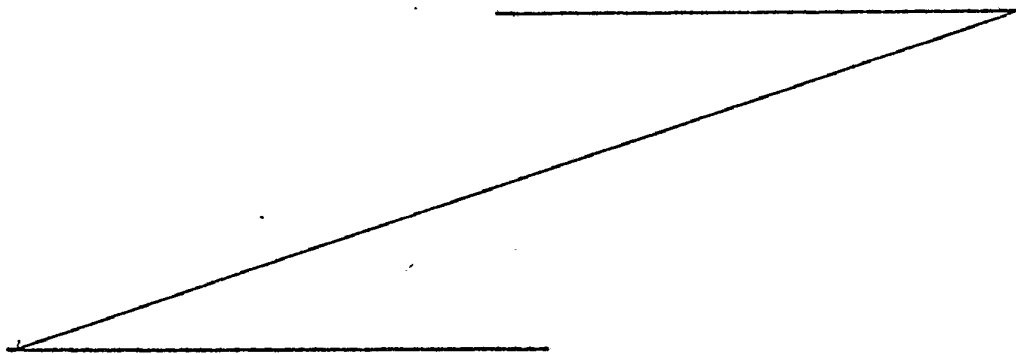
Ejemplo 44

Actividad insecticida residual obtenida con tratamiento foliar de plantas de algodón

Plantas jóvenes de algodón con por lo menos dos hojas verdaderas expandidas que crecían en tiestos plásticos de 10 cm se sumergieron, generalmente una hoja por vez, en una solución de 65 % de acetona-35 % de agua del compuesto de ensayo con agitación durante 3 segundos. La concentración de cada compuesto en las soluciones era de 30 ppm, 100 ppm, 300 ppm ó 900 ppm del ingrediente activo.

Después de secarse las hojas, se cortaron dos hojas cada una de dos plantas y se colocaron en platillos petri (90 mm x 10 mm) sobre papel de filtro húmedo (9 cm de Whatman N°1). Cinco larvas del gusano del tabaco de tercera etapa se colocaron en cada hoja y se cubrió el platillo. Los platillos infestados se colocaron luego en el ambiente de mantenimiento con luz continua, temperatura ambiente de 26,7°C y 50 % de h.r. Los recuentos de larvas se hicieron después de 72 horas.

Las plantas restantes se colocaron bajo luces de elevada intensidad en el invernadero regulado para proveer 14 horas de luz por día. Se ensayaron muestras de hoja con larvas del gusano del tabaco de tercera etapa luego de 3, 7, 10 y 14 días de exposición en el invernadero.



T A B L A IV

Actividad Insecticida Residual de Compuestos de Ensaño en Plantas de Algodón utilizando para bioensayo Larvas del Gusano del tabaco de tercera etapa.

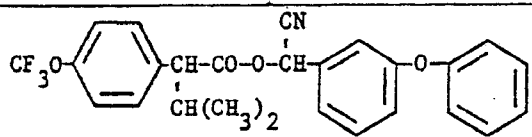
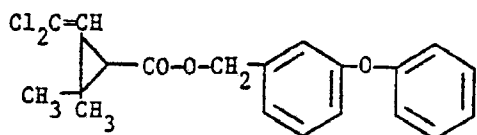
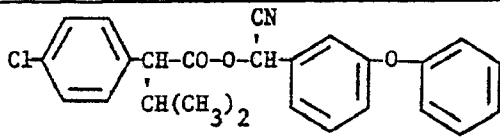
Compuesto	Régimen ppm	Días de actividad Residual											
		0		3		7		10		14			
		1*	2**	1*	2**	1*	2**	1*	2**	1*	2**		
<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem>	30	90	0	90	0	60	0	60	0.03	60	0.03	60	1.3
	100	100	0	100	0	100	0	95	0	95	0	95	0.03
	300	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
	900	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem>	30	65	0.3	30	11.3	15	12.5	40	4.3	5	57.5		
	100	85	0	85	0.0	70	0.53	65	0.6	25	1.0		
	300	100	0	100	0	100	0	95	0	80	0		
	900	100	0	100	0	100	0	90	0	100	0		
<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem> <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C#N</chem>	30	65	0.03	65	0.1	75	0.05	45	2.3	75	0.03		
	100	100	0	85	0	100	0	90	0.03	100	0		
	300	95	0	100	0	100	0	95	0	95	0		
	900	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0		
P. Sudafricana 73/4462	-	0	100	0	96.3	5	90	0	73.8	13	80		
Control	-	0	100	0	96.3	5	90	0	73.8	13	80		

*1 = Mortandad % Promedio 20 gT/punto

**2 = Daño de alimentación % Promedio

T A B L A IV

Actividad Insecticida Residual de Compuestos de Ensayo en Planta del Gusano del tabaco de tercera etapa.

Compuesto	Régimen ppm	Días de actividad				Res
		0		3		
		1*	2**	1*	2**	
	30	90	0	90	0	60
	100	100	0	100	0	100
	300	100	0	100	0	100
	900	100	0	100	0	100
 Permethrin	30	65	0.3	30	11.3	15
	100	85	0	85	0.0	70
	300	100	0	100	0	100
	900	100	0	100	0	100
 P. Sudafricana 73/4462	30	65	0.03	65	0.1	75
	100	100	0	85	0	100
	300	95	0	100	0	100
	900	100	0	100	0	100
Control	-	0	100	0	96.3	5

*1 = Mortandad % Promedio 20 gT/punto

**2 = Daño de alimentación % Promedio

en Plantas de Aldón utilizando para bioensayo Larvas

Lívida Residual						
	7		10		14	
2**	1*	2**	1*	2**	1*	2**
0	60	0	60	0.03	60	1.3
0	100	0	95	0	95	0.03
0	100	0	100	0	100	0
0	100	0	100	0	100	0
11.3	15	12.5	40	4.3	5	57.5
0.0	70	0.53	65	0.6	25	1.0
0	100	0	95	0	80	0
0	100	0	90	0	100	0
0.1	75	0.05	45	2.3	75	0.03
0	100	0	90	0.03	100	0
0	100	0	95	0	95	0
0	100	0	100	0	100	0
96.3	5	90	0	73.8	13	80

Ejemplo 45

Actividad Ixodícida

El control efectivo de larvas de ácaros queda demostrado en los siguientes ensayos con larvas de Boophilus microplus, una garrapata de un huésped que puede permanecer en un único huésped a través de sus tres etapas de vida, es decir, larva, ninfa y adulta. En estos ensayos, una mezcla de 10 % de acetona - 90 % de agua contiene 0,025, 0,1, 0,5, 2,5 ó 12,5 ppm del compuesto de ensayo. Veinte larvas se encierran en una pipeta sellada en un extremo con un material de gasa y una solución que contiene el compuesto de ensayo, se extrae luego a través de la pipeta con una manguera al vacío, simulando de este modo un sistema de rocío. Las garrapatas luego se mantienen durante 48 horas a temperatura ambiente y se determina la mortandad. Los resultados logrados se indican seguidamente.

TABLA V

Mortandad porcentual de garrapatas larvales de larvas de Boophilus microplus

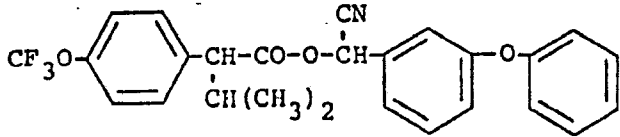
Compuesto	ppm				
	12.5	2.5	0.5	0.1	0.025
<chem>CC(C)C(C#N)OC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=CC=C2</chem>	100	100	100	100	100

El procedimiento precedente se repite excepto que la concentración del compuesto de ensayo es de 0,1; 0,025; 0,005 ó 0,001.

TABLA VI

Mortandad porcentual de larvas de Boophilus microplus

5

Compuesto	ppm			
	0.1	0.025	0.005	0.001
	100	100	80	80

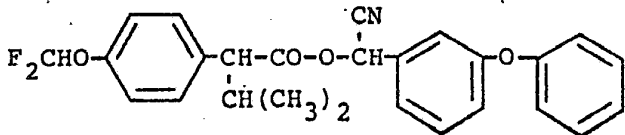
10

Se repite el procedimiento anterior, excepto que la concentración del compuesto de ensayo es de 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 ó 0,00001.

TABLA VIa

% mortalidad de larvas de Boophilus microplus

15

Compuesto				
				
0.1 ppm	0.01 ppm	0.001 ppm	0.0001 ppm	0.00001 ppm
100	100	100	50	0

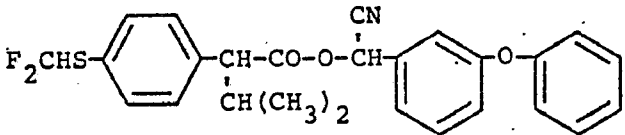
20

Se repite el procedimiento anterior, excepto que la concentración del compuesto de ensayo es de 100.

TABLA VIb

% mortalidad de larvas de Boophilus microplus

25

Compuesto	100 ppm
	100

30

TABLA VIb (Continuación)

	Compuesto	100 ppm
5	<chem>Cc1ccc(cc1)C(C)(C)N(C)C(=O)OCCc2ccc(Oc3ccccc3)cc2</chem>	100
	<chem>Cc1ccc(cc1)C(CC)N(C)C(=O)OCCc2ccc(Oc3ccccc3)cc2</chem>	100
10	<chem>Cc1ccc(cc1)C(CC)C#N(C)C(=O)OCCc2ccc(Oc3ccccc3)cc2</chem>	100
15	<chem>Cc1ccc(cc1)C(CCC)C#N(C)C(=O)OCCc2ccc(Oc3ccccc3)cc2</chem>	100

Ejemplo 46

La efectividad de los compuestos de la presente invención para controlar garrapatas de Boophilus microplus adultas se determina en los siguientes ensayos en donde el compuesto de ensayo se formula en soluciones según se describen en el ejemplo 22, excepto que se utiliza suficiente compuesto para proporcionar soluciones que contienen 125; 52,6; 31,2; 15,6 ó 7,3 ppm del compuesto de ensayo.

Garrapatas hembras atracadas adultas luego se sumergen en las soluciones de ensayo durante 3 segundos y se colocan en recipientes individuales y se mantienen durante 48 horas en un ambiente mantenido a 26,7°C y 50 % de h.r. Al término del periodo de mantenimiento las garrapatas se examinan y se cuentan las deposiciones de huevo. Las hembras atracadas

que no depositan huevos se consideran muertas. Los datos obtenidos se registran seguidamente en la Tabla VII.

TABLA VII

Actividad Ixodica contra Boophilus microplus adultas

5

Compuesto	Mortandad porcentual de garrapatas adultas a concentraciones (ppm)				
	125 ppm	62.5 ppm	31.2 ppm	15.6 ppm	7.3 ppm
<p>10</p>	100	100	99.4	98.8	87.2

15

Ejemplo 47

La efectividad de los compuestos de la presente invención para controlar orugas Cochliomyia hominivorax, una plaga del ganado muy destructora, queda demostrada en el siguiente ensayo en donde larvas de primera etapa de Cochliomyia homi-

20 nivorax se dejan alimentar por una mezcla de carne picada (8,0 g), sangre (7,0 ml), H₂O (2,1 ml) y una formulación (0,9 ml) que contiene 1, 5 ó 25 ppm del compuesto de ensayo.

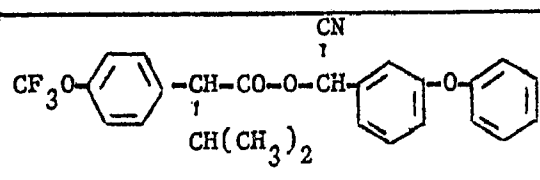
25

Se utilizan en las evaluaciones dos réplicas de 20 larvas por nivel de dosificación. Las larvas se dejan alimentar a libertad durante 24 horas en el medio de composición. Después de este período, se determina el número de larvas muertas por cada tratamiento y cada réplica y se calcula el porcentaje de mortandad. Los datos obtenidos se registran en la Tabla VIII siguiente.

TABLA VIII

Evaluación de compuestos para el control de larvas de la oruga
Cochiomyia hominivorax

5

Compuesto	Mortandad Porcentual a concentración (PPM)		
	1	5	25
	2,4	69,2	100

10

Ejemplo 48

Determinaciones de CL₅₀ para compuestos de ensayo contra el
gusano del tabaco sobre plantas de algodón

15

Plantas jóvenes de algodón con por lo menos dos hojas verdaderas expandidas que crecían en tiestos plásticos de 10 cm se sumergieron, generalmente una hoja a la vez, en una solución de 65 % de acetona-35 % de agua del compuesto de ensayo con agitación durante 3 segundos. La concentración de cada compuesto en las soluciones era de 1,1 ppm, 2,8 ppm, 7,5 ppm, 20 ppm, 60 ppm ó 150 ppm de ingrediente activo.

20

25

Después de secarse las hojas, se cortaron dos hojas, cada una de dos plantas y se colocaron en platillos petri (90 mm x 10 mm) en papel de filtro húmedo (9 cm de Whatman N° 1). Cinco larvas del gusano del tabaco de tercera etapa se colocaron en cada hoja y el platillo petri se cubrió. Los platillos infestados se colocaron luego en un ambiente de mantenimiento con luz continua, temperatura ambiente de 26,7°C y 50 % de h.r. Los recuentos de larvas se hicieron luego de 72 horas. Cada tratamiento se duplicó 4 veces. Los datos obtenidos se registran en la Tabla IX seguidamente, en donde puede apreciarse que

30

el compuesto de la presente invención es aproximadamente 2 a 5 veces más efectivo para el control de gusanos del tabaco que los compuestos de la técnica anterior evaluados en el mismo en sayo.

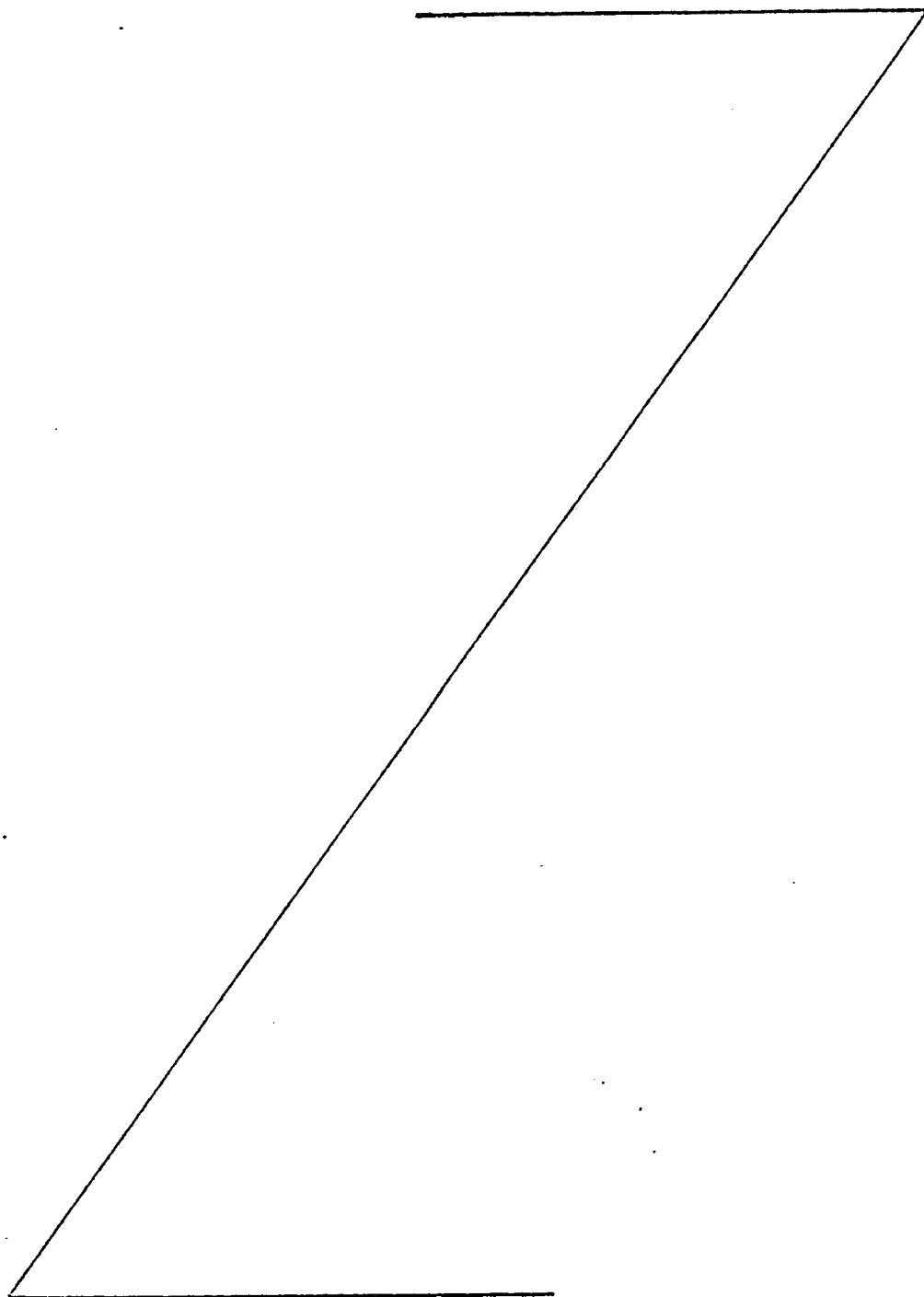


TABLA IX

Determinación de CL_{50} para compuestos de ensayo con gusarros de tabaco de tercera etapa

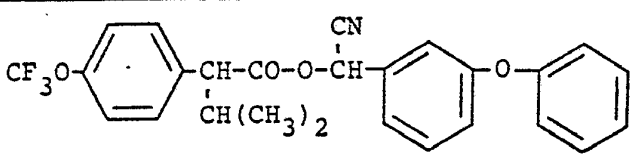
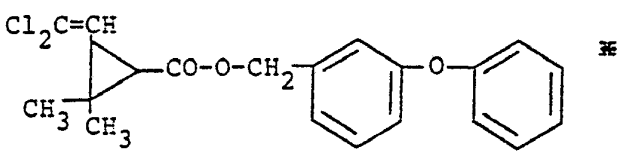
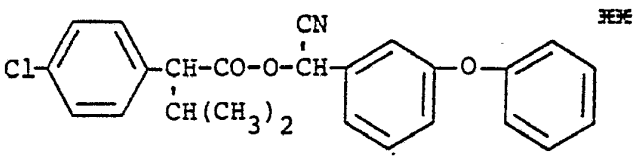
Compuesto	Dosis (ppm)	Nº de Insectos en Ensayo	Nº de insectos muertos	CL_{50}
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	1.10	20	3	2.94
	2.80	20	9	
	7.50	20	18	
	20.00	20	19	
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)OC1C=CC=C1</chem>	7.50	20	2	14.6
	20.00	20	16	
	60.00	20	19	
	150.00	20	20	
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem> P. Sudafricana 73/4462	2.80	20	3	6.4
	7.50	20	13	
	20.00	20	17	
	60.00	20	20	
150.00	20	20		

* = Permetrina

** = Dado a conocer en la solicitud de patente Sudafricana 73/446

TABLA IX

Determinación de CL₅₀ para compuestos de ensayo con gusanos

Compuesto	Dosis (ppm)	Nº de Insectos en Ensayo	Nº de datos
	1.10 2.80 7.50 20.00 60.00	20 20 20 20 20	1 1 2
 <p>Permethrin</p>	7.50 20.00 60.00 150.00	20 20 20 20	1 1 2
 <p>P. Sudafricana 73/4462</p>	2.80 7.50 20.00 60.00 150.00	20 20 20 20 20	1 1 2 2

⌘ = Permetrina

⌘⌘ = Dado a conocer en la solicitud de patente Sudafricana 73/446

ni gusanos de tabaco de tercera etapa

n	Nº de insectos muertos	CL ₅₀
	3 9 18 19 20	2.94
	2 16 19 20	14.6
	3 13 17 20 20	6.4

Ejemplo 49

Determinación de CL₅₀ para compuestos de ensayo contra mosquitos adultos Anopheles quadrimaculatus Say

5 Los compuestos a ser evaluados se prepararon en acetona a la concentración deseada en ppm. Para producir una aplicación en aerosol las soluciones insecticidas se introdujeron por pipeta (0,15 ml) en la parte superior de una boquilla y se sifonaron a través de la boquilla atomizadora. Las gotas atomizadas son llevadas por una corriente de aire (6,4 kilómetros/hora) hasta los mosquitos enjaulados (25 hembras adultas/jaula) durante una exposición de 4-5 segundos. Los mosquitos se anestesiaron (3-4 segundos) con CO₂ y se transfirieron a jaulas de mantenimiento. Las jaulas de mantenimiento de los mosquitos tratados se colocaron en un ambiente de mantenimiento a 29,5 ± 15 0,5°C y 46 ± 2 % de humedad relativa. Los recuentos de mostandad se hicieron después de 24 horas.

Los datos obtenidos se registran en la Tabla X siguiente donde puede apreciarse que el compuesto de la presente invención era aproximadamente cuatro veces más efectivo que el compuesto de la técnica para controlar adultos de Anopheles quadrimaculatus.

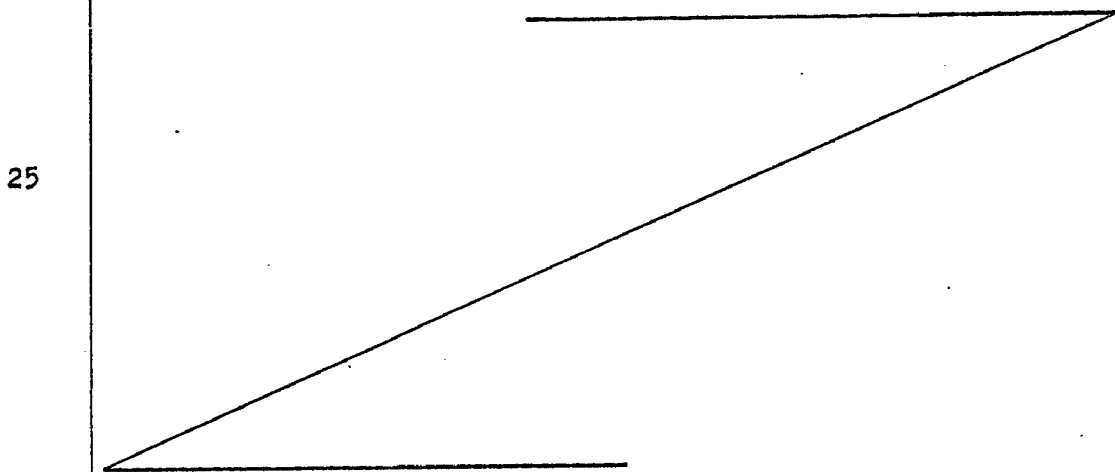


TABLA X

Determinación de CL₅₀ de Compuestos de ensayo contra Anopheles quadrimaculatus

Hembras Adultas

Compuesto	Concentración ppm	% Mortalidad #	CL ₅₀ Aproximado (ppm)
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	0.5	10	5
	1.0	10	
	2.0	5	
	3.0	5	
	5.0	52	
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)Oc1ccc(Oc2ccccc2)cc1Cl</chem>	5.0	(1) 10 (2) 6	(1) 21
	10.0	14	(2) 18.8
	20.0	66	
	40.0	62	
	80.0	92	

* Datos obtenidos en 2 ensayos diferentes

** Dado a conocer en la Solicitud de Patente Sudafricana 73/4462

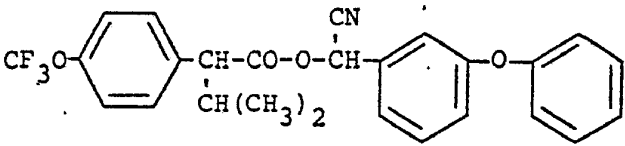
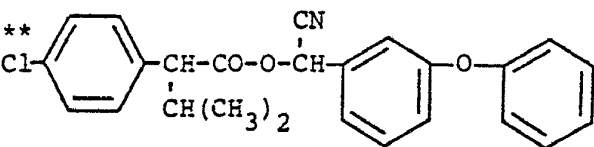
(1) = Ensayo uno

(2) Ensayo dos.

TABLA X

Determinación de CL_{50} de Compuestos de ensayo contra Anopheles G

Hembras Adultas

Compuesto	Concentración ppm	Mort
	0.5 1.0 2.0 3.0 5.0 15.0	
	5.0 10.0 20.0 40.0 80.0	(1) 1 1 6 6 9

* Datos obtenidos en 2 ensayos diferentes

** Dado a conocer en la Solicitud de Patente Sudafricana 73/4462

(1) = Ensayo uno

(2) Ensayo dos.

Ionides quadrimaculatus

n	% Mortandad #	CL ₅₀ Aproximado (ppm)
	10	5
	10	
	5	
	5	
	52	
	95	
(1)	10	(1) 21
	14	
	66	(2) 18.8
	62	
	92	
(2)	6	
	26	
	60	
	78	
	90	

73 / 4462

Ejemplo 50

Actividad insecticida residual determinada para aplicaciones de bajo volumen de compuestos de ensayo

5 Se dispersaron compuestos de ensayo en mezclas de 65 % de acetona-35 % de agua en cantidades suficientes para proveer 0,08 kg/ha de compuesto en 19,3 litros de agua. Después se colocaron plantas de algodón en un gabinete de rocío y se rociaron con un rociador superior estacionario a medida que pasaron debajo del mismo.

10 Después de secarse las hojas, se cortaron dos hojas de cada una de dos plantas y se colocaron en platillos petri (90 mm x 10 mm) en papel de filtro húmedo (9 cm de Whatman N^o 1). Se colocaron cinco larvas del gusano del tabaco de tercera etapa en cada hoja y se cubrió el platillo petri. Los platillos infestados se colocaron luego en el ambiente de manteni-
15 miento con luz continua, temperatura ambiente de 26,7°C y 50 % de h.r. Los recuentos de larvas se hicieron después de 72 horas.

20 Las plantas restantes se colocaron bajo luces de elevada intensidad en el invernadero. Las muestras de las hojas se ensayaron con larvas del gusano del tabaco de tercera etapa después de 3, 7, 10 y 14 días.

25 Los datos obtenidos se registran en la Tabla XI siguiente.

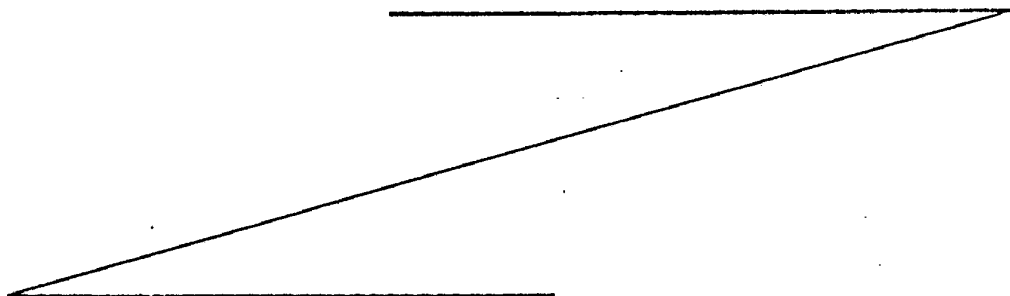


TABLA XI

Actividad Insecticida Residual contra Gusanos de Tabaco determinada para aplicación por Roció de bajo Volumen en Plantas de Algodón

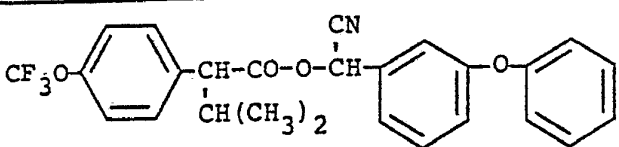
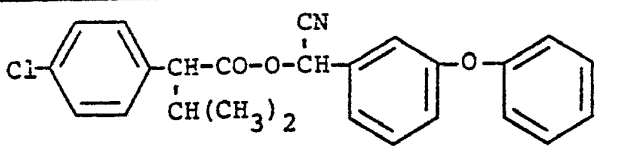
Compuesto	Régimen kg/ha	Días de Actividad Residual											
		0		3		7		10		14			
		1*	2**	1*	2**	1*	2**	1*	2**	1*	2**		
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)Oc1ccc(Oc2ccc(O)cc2)cc1</chem>	0.08	95	0.03	100	0	90	0.03	90	0	80	0.03		
<chem>CC(C)C(C#N)C(=O)Oc1ccc(Oc2ccc(Cl)cc2)cc1</chem>	0.08	95	0.1	90	3.0	80	2.5	80	0.78	50	1.6		
Control	-	0	92.5	0	88.5	0	87.5	30	41.3	0	67.5		

1 = Mortandad % Promedio 20 gT/punto (Recuento de mortandad a 72 horas)

2 = Daño de Alimentación % Promedio/4 Réplicas.

TABLA XI

Actividad Insecticida Residual contra Gusanos de Tabaco determinada en Plantas de Algodón

Compuesto	Régimen kg/ha	Días de Actividad				7
		0		3		
		1*	2**	1*	2**	
	0.08	95	0.03	100	0	90
	0.08	95	0.1	90	3.0	80
Control	-	0	92.5	0	88.5	0

1 = Mortandad % Promedio 20 gT/punto (Recuento de mortandad a 72 horas)
 2 = Daño de Alimentación % Promedio/4 Réplicas.

terminada para aplicación por Rocío de bajo Volumen en

de Actividad Residual						
2**	7		10		14	
	1*	2**	1*	2**	1*	2**
0	90	0.03	90	0	80	0.03
3.0	80	2.5	80	0.78	50	1.6
88.5	0	87.5	30	41.3	0	67.5

72 horas)

Ejemplo 51

Actividad Ixodida

5 Se emplea el procedimiento del ejemplo 45 para demostrar la actividad ixodida de los compuestos de la presente invención a concentraciones de 12,5; 2,5; 0,5; 0,1; 0,02 ó 0,004 ppm. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla XII siguiente.

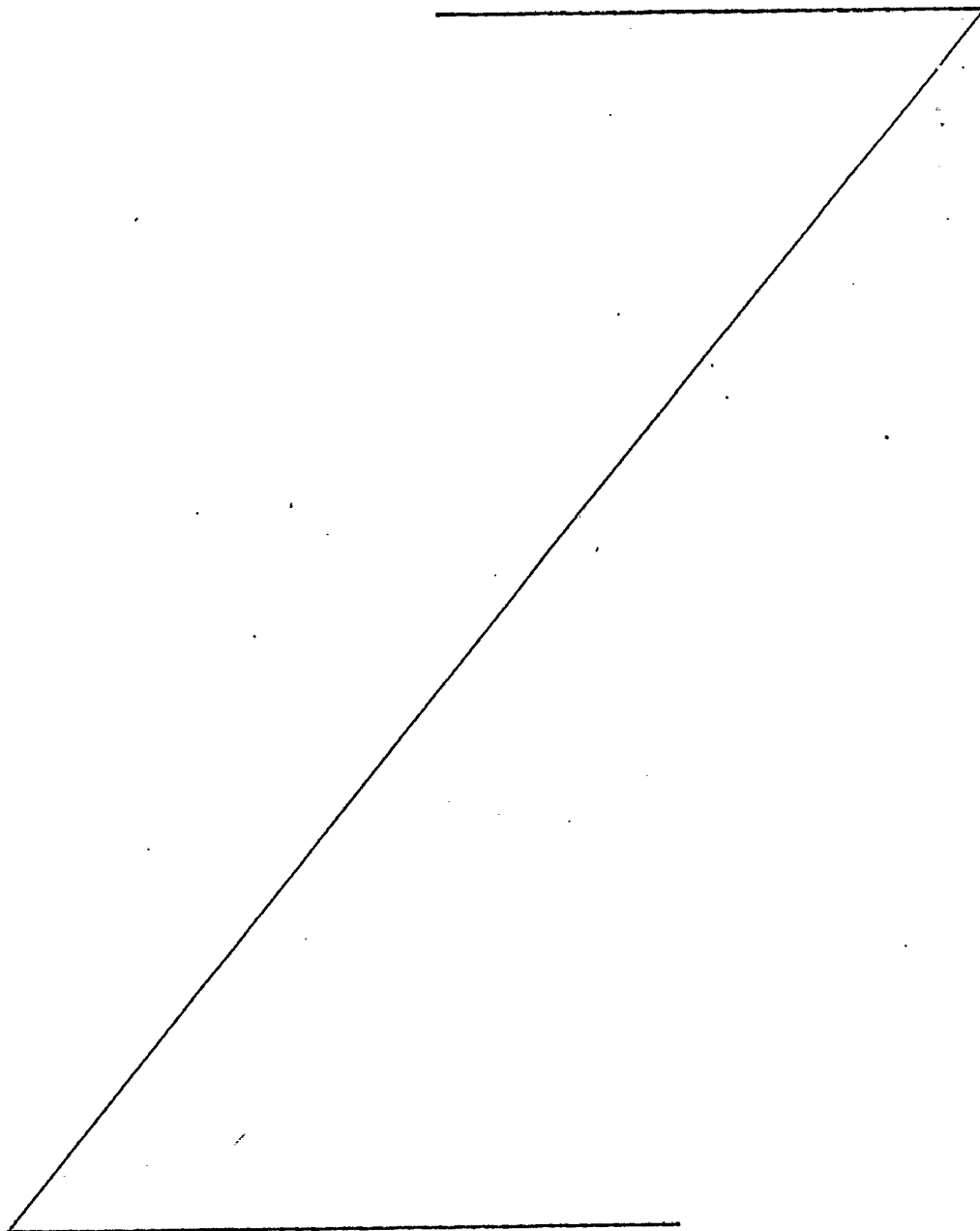


TABLA XII

Mortandad porcentual de garrapatas larvales de *Boophilus microplus*

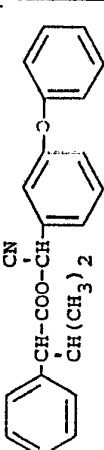
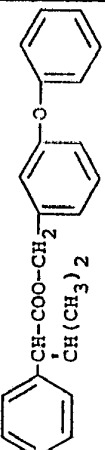
Compuesto	Días de Post-Tratamiento	Mortandad Porcentual de Conc. ppm.						
		12.5	2.5	0.5	0.1	0.02	0.004	
$ \begin{array}{c} \text{F}_2\text{CHCF}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH} \\ \\ \text{CN} \\ \\ \text{CH-COO-CH} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $ 	2	100	100	100	100	0	0	
	3	100	100	100	100	45	25	
$ \begin{array}{c} \text{F}_2\text{CHCF}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH} \\ \\ \text{CH-COO-CH}_2 \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $ 	2	100	100	100	0	0		
	3	100	100	100	20	15	15	

TABLA XII.

Mortandad porcentual de garrapatas larvales de larva

Compuesto	Días de Post-Tratamiento	Mortandad (%)
$ \text{F}_2\text{CHCF}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH(CH}_3)_2\text{-COO-CH(CN)-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_5 $	2 3	100 100
$ \text{F}_2\text{CHCF}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH(CH}_3)_2\text{-COO-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_5 $	2 3	100 100

de larvas de *Boophilus Microplus*

e atg.	Mortandad Porcentual de Conc. ppm					
	12.5	2.5	0.5	0.1	0.02	0.004
	100	100	100	100	0	0
	100	100	100	100	45	25
	100	100	100	0	0	0
	100	100	100	20	15	15

Ejemplo 52

La efectividad de los compuestos de la presente invención para controlar adultos de garrapatas de multi-huéspedes, Rhipicephalus sanguineus (R.S.) y Dermacentor variabilis (D.V.) de perros queda determinada en los siguientes ensayos, en donde el compuesto de ensayo se prepara como se describió en el ejemplo 22. Se utiliza suficiente compuesto para proporcionar soluciones que contienen 100, 10 ó 1 ppm del compuesto de ensayo.

Garrapatas hembras atracadas, adultas, se sumergen luego en las soluciones de ensayo durante 3 segundos y se colocan en recipientes individuales y se mantienen durante 48 horas en un ambiente mantenido a 26,7°C y 50 % de h.r. Al término del período de mantenimiento, las garrapatas se examinan y se cuentan las deposiciones de huevo. Las hembras atracadas que no depositan huevos se consideran muertas. Los datos obtenidos se registran en la Tabla XIII siguiente.

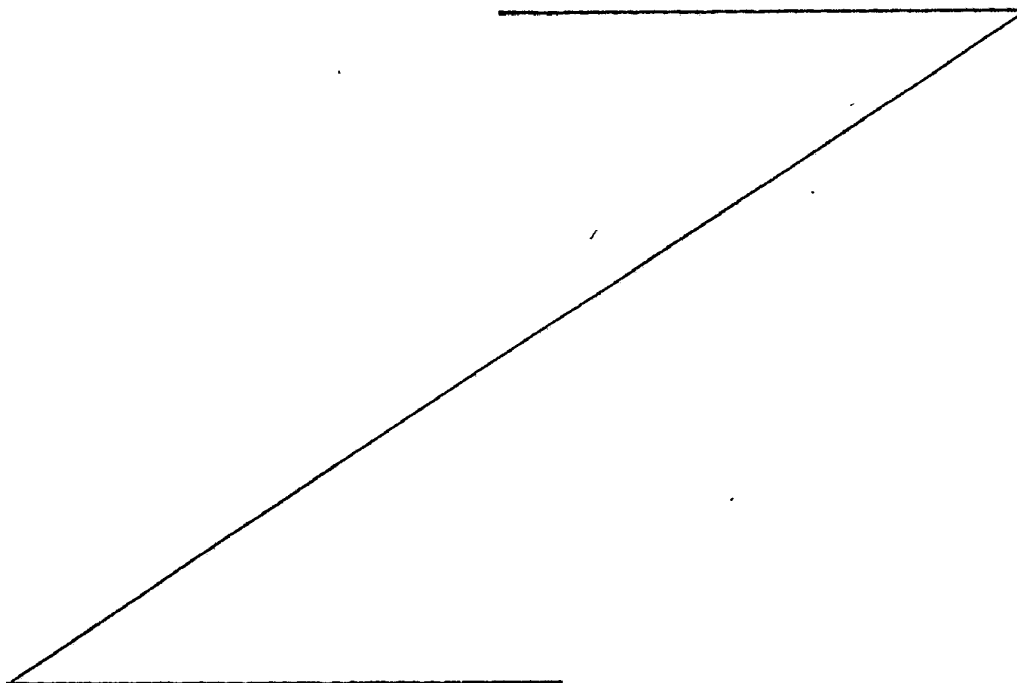


TABLA XIII

Actividad ixodicial contra adultos de *Rhipicephalus Sanguineus* (R.S.) y *Dermacentor Variabilis* (D.V.)

Compuesto	Concentración en ppm	Mortandad Porcentual en garrapatas adultas	
		R.S.	D.V.
	100	100	100
	10	100	90
	1	100	60

Ejemplo 53

Ensayo in vivo con *Ctenocephalides felis* adulto

En estos ensayos, 10 pulgas adultas de la especie *Ctenocephalides felis* se rocían durante 30 segundos con una solución de acetona/agua que contiene 100, 50, 10 ó 1 ppm del compuesto de ensayo. Después de este tratamiento, las pulgas se mantienen durante 48 horas a temperatura ambiente y 80 ± % de h.r. a 24 y 48 horas, las pulgas se examinan y se hacen los recuentos de mortandad. Los datos obtenidos se registran en la Tabla XIV siguiente.

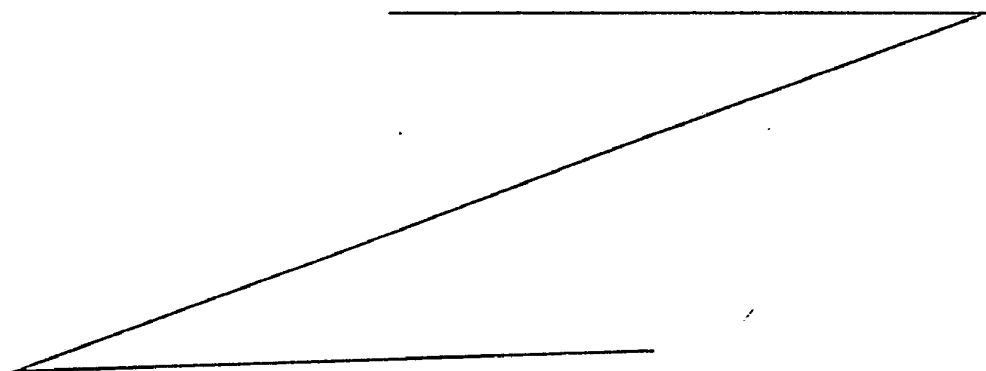
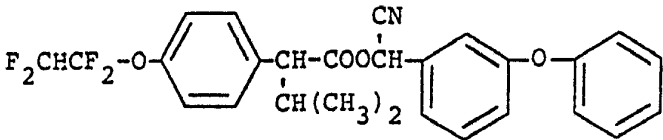
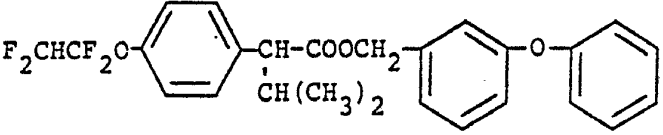


TABLA XIV

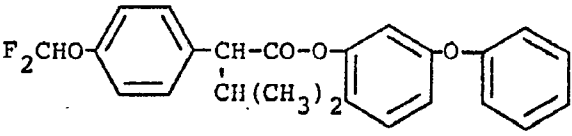
Actividad sifonaptericida de compuestos de ensayo

Compuesto	Horas de Post-Tratamiento	Mortandad Porcentual a Conc. (ppm)			
		100	50	10	1
	24	100	70	0	0
	48	100	90	20	0
	24	80	50	0	0
	48	90	50	0	0

Se repite el procedimiento anterior excepto que la concentración del compuesto de ensayo es de 80, 40, 20, 10, 5 ó 2,5. Los datos constituyen medias de dos réplicas a cada nivel, salvo cuando se indique lo contrario.

TABLA XIVa

Actividad sifonaptericida del compuesto del ensayo

Compuesto							
							
Horas pos-tratamiento	% mortalidad a la concentración (ppm)						
	80	40	20	10	5	2,5	0
24	100*	70	45	30	40	20	0

* ensayo único

Ejemplo 54

5 Se repite el experimento del ejemplo 52, excepto que se utilizan garrapatas de anfitriones, adultas, machos y hembras, Rhipicephalus sanguineus (R.S.) y Dermacentor variabilis (D.V.). Se emplea suficiente cantidad de compuesto para dar soluciones que contienen 1 %, 0,1 %, 0 %, 0,01 % ó 0,001 % del compuesto de ensayo. Los recuentos de mortalidad se efectúan 24 y 48 horas después del tratamiento. Los datos obtenidos se ofrecen en la siguiente tabla XV.

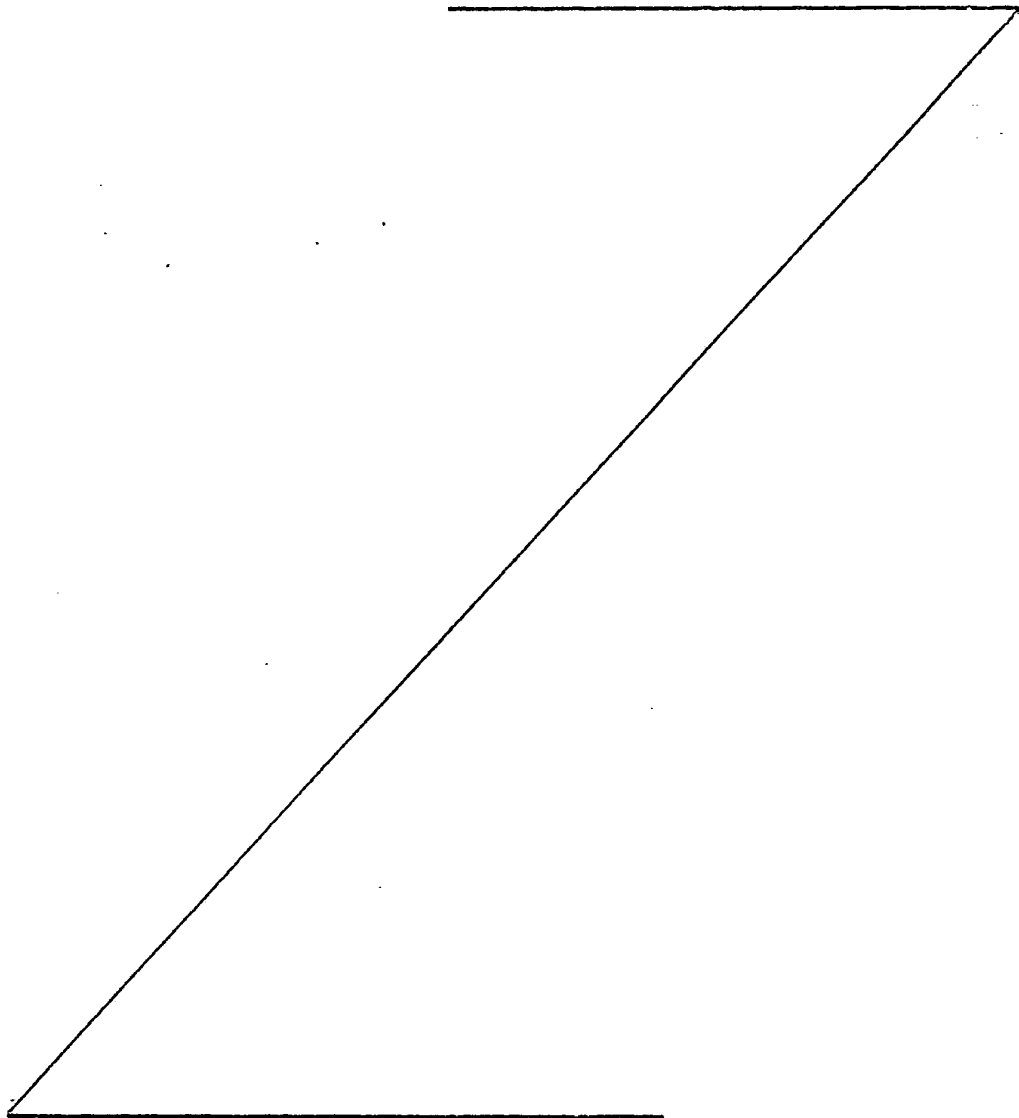


TABLA XV

Actividad ixodíctica contra Rhipicephalus sanguineus (R.S.) y Dermaentor variabilis (D.V.) adultos

(Los datos son medias de dos réplicas, excepto cuando se diga otra cosa)

Compuesto	Concentración en %	% mortalidad garrapatas adultas				
		R. Sanguineus		D. Variabilis		
		24. horas	48 horas	24 horas	48 horas	48 horas
<chem>Fc1ccc(cc1)C(C)C(=O)O[C@@H](C#N)C2=CC=C(Oc3ccccc3)C=C2</chem>	1.0	100*	-	100*	-	-
	0.1	100*	-	100*	-	-
	0.01	100	100*	100	100*	100*
	0.001	100	100	65	65	65

* Ensayo único

TABLA XV

Actividad ixodícida contra Rhipicephalus sanguineus (R.S.) y Dermacentor

(Los datos son medias de dos réplicas, excepto cuando

Compuesto	Concentración en %	% m
		R.
<chem>Fc1ccc(cc1)C(C)C(=O)OC(C#N)c2ccc(Oc3ccccc3)cc2</chem>	1.0	:
	0.1	:
	0.01	:
	0.001	:

* Ensayo único

centor variabilis (D.V.) adultos

o cuando se diga otra cosa

% mortalidad garrapatas adultas			
<u>R. Sanguineos</u>		<u>D. Variables</u>	
24 horas	48 horas	24 horas	48 horas
100*	-	100*	-
100*	-	100*	-
100	100*	100	100*
100	100	65	65

Ejemplo 55

La eficacia de los compuestos de la invención para controlar moscas de la cara, Musca autumnales, se demuestra en los siguientes ensayos, en donde larvas de moscas de la cara de un día de edad se dejan alimentar de estiércol de vaca con-

5 teniendo 0,13, 0,25 ó 0,50 ppm del ensayo.

En la evaluación se emplean dos réplicas de 10 larvas por nivel de dosificación y de controles sin tratar.

A cada nivel de ensayo, se añade una solución en acetona de la cantidad adecuada del compuesto del ensayo a 1 kg de estiércol fresco de vaca y se mezcla durante 1 minuto mediante un mezclador eléctrico. El estiércol empleado para controles no medicados se procesa del mismo modo, excepto que solamente se añade acetona. Las muestras de estiércol se dividen entre

10 4 copas de papel. A cada nivel de concentración (y de controles), se germinan dos copas con larvas de moscas de la cara de un día de edad. Las copas se mantienen 7 días a unos 26,5°C y una humedad relativa del 50 %. A continuación se examinan las copas en relación con las ninfas, las cuales se recuentan, se

15 pesan y se colocan en biales plásticos para nacer y morir. Una vez muertas las moscas, las mismas se cuentan y se calculan los porcentajes. Los datos obtenidos se ofrecen en la siguiente

20 Tabla XVI.

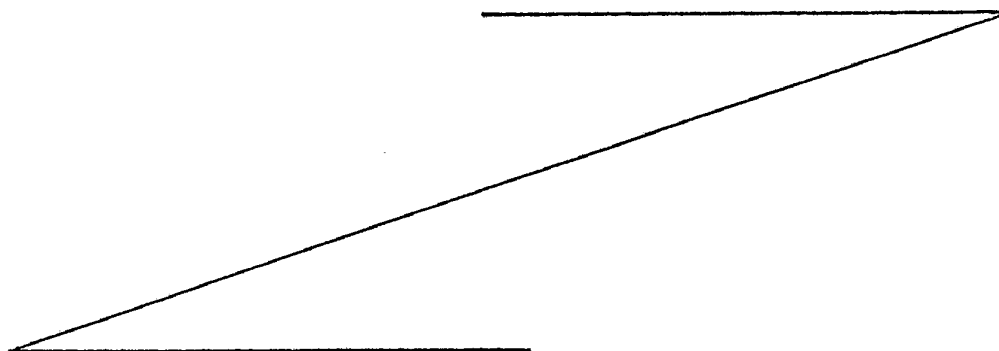
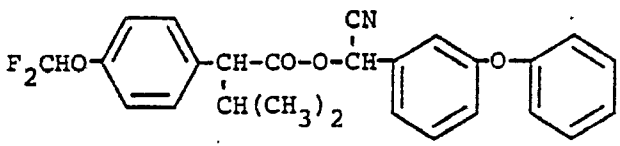


TABLA XVI

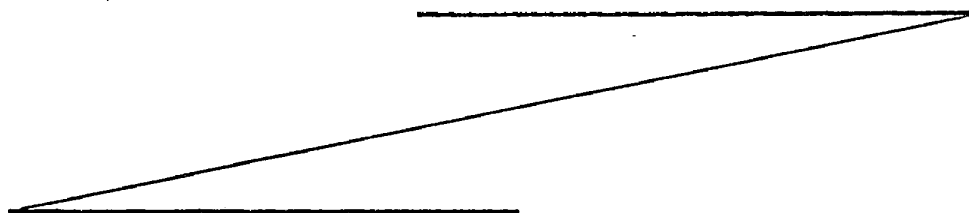
Evaluación in vitro de los compuestos de la invención como aditivos alimenticios potenciales para el control de moscas de la cara (Musca autumnalis) en estiercol.

(Los datos son medias de dos réplicas)

Compuesto	Concentración en estiercol (ppm)	Moscas de la cara	
		Preven- ción ninfa	Preven- ción eclosión ninfa
		%	%
		0.0	0.0
	0.13	86.8	90.6
	0.25	78.9	84.4
	0.50	97.3	91.9

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

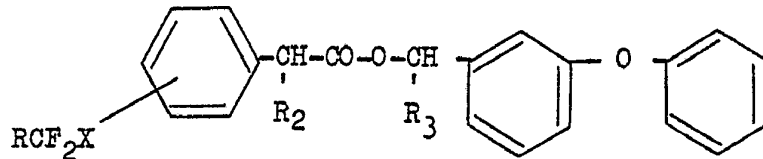
5



REIVINDICACIONES

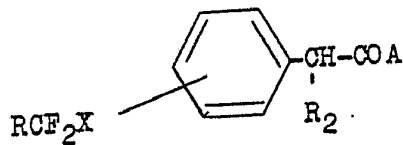
1.- Procedimiento para preparar ésteres de m-fenoxi**u**bencilo de ácidos 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfo**u**nil)fenilalcanóicos, de fórmula:

5



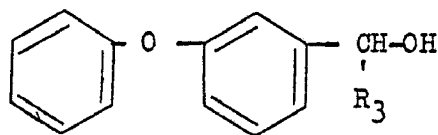
en la que el sustituyente RCF_2X - se encuentra en posición m ó p con respecto al carbono al cual está unido el grupo éster de ácido alcanóico y X es S, O, SO ó SO_2 ; R es H, F, Cl, CHF_2 ó CF_3 ; R_2 es etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo o isopropenilo; R_3 es hidrógeno o ciano; y sus isómeros ópticos; caracte**u**rizado porque comprende reaccionar un compuesto de fórmula:

10



en la que A es halógeno y R y R_2 se definen como anteriormente, con un alcohol m-fenoxibencílico de fórmula:

15



en la que R_3 se define como anteriormente, en presencia de un acceptor de ácido, consistente en una amina orgánica terciaria, y de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura de 10 a 30°C .

20

RS

2.- Procedimiento para preparar ésteres de m-fenoxi**u**

bencilo de ácidos 2-haloalquil(oxi-, tio-, sulfinil- ó sulfo
nil)fenilalcanóicos, tal y como queda sustancialmente descrito
en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 75 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid,

16 FEB. 1970
AMERICAN CYANAMID COMPANY

El suscrito
P. de Hinas
