



ESPAÑA

19	ES	NUMERO	465771	10	A1
22		FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P. 27 03 542.3		26 enero 1977		ALEMANIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A01N		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparaci3n de nitrilos de 6cidos tiazolilcin6micos"

71	SOLICITANTE (S)
	Schering Aktiengesellschaft

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1 Berlin 65, M3llerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Reinhold Puttner y Dr. Hartmut Joppien

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fernandez Candelas

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripci3n y seg3n el contenido de la Memoria adjunta.

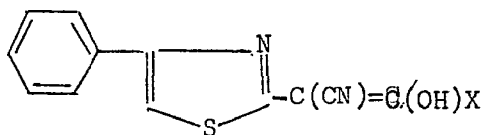
20 JUL. 1978

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos nitrilos de ácidos tiazolilcinámicos, para la obtención de agentes pesticidas, especialmente con efecto insecticida, - que contienen estos compuestos como sustancias activas,

5 Agentes pesticidas conocidos con sentido de efecto análogo; a saber determinados ésteres de ácidos fosfóricos (memoria de - patente alemana 814.152), hidrocarburos clorados (memoria de patente alemana 1.015.797) y carbamatos (memoria de patente de los Estados Unidos 2.903.478), manifiestan un efecto insecticida no siempre
10 satisfactorio.

Por lo tanto, es misión del presente invento un procedimiento para la obtención de nuevos agentes que posean un efecto insecticida superior en comparación con el de agentes conocidos.

Esta misión es resuelta de acuerdo con el invento por medio de un procedimiento para la obtención de un agente, el cual está
15 caracterizado por un contenido de al menos un nitrilo de ácido tiazolilcinámico de la fórmula general



en la que X significa un radical hidrocarbonado aromático sustituido eventualmente una o varias veces, de igual o diferente modo, con
20 halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o con el grupo nitro.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo

con el invento manifiestan sorprendentemente un efecto insecticida superior y más largamente duradero en comparación con el de agentes conocidos con análogo sentido de efecto, y además de ello tienen la gran ventaja de una toxicidad muy pequeña frente a animales de sangre caliente.

Como otras ventajas de los compuestos de acuerdo con el invento se pueden comprobar además su pequeña toxicidad para los peces así como su buena compatibilidad con las plantas.

Con los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento se puede combatir un gran número de plagas de importancia económica, de diferentes órdenes sistemáticos protegiendo al mismo tiempo a importantes artrópodos útiles.

Con especial éxito se pueden combatir etapas post-embriónicas de coleópteros perjudiciales, tales como por ejemplo *Sitophilus granarius*, *Epilachna varivestis* y *Leptinotarse decemlineata*, lepidópteros perjudiciales, tales como por ejemplo *Plutella maculipennis* y también hemípteros, tales como por ejemplo *Dysdercus cingulatus*.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento tienen, en concentraciones de sustancia activa de aproximadamente 0,01 a 5,0 %, preferiblemente de 0,05 a 0,5 %, un efecto inicial y un efecto permanente muy buenos sobre las poblaciones de plagas tratadas.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser aplicados solos, en mezclas entre sí o

con otras sustancias activas insecticidas. Eventualmente se pueden añadir otros agentes protectores de las plantas o pesticidas tales como, por ejemplo, acaricidas o fungicidas, dependiendo de la finalidad deseada,

5 Un favorecimiento y una activación de la intensidad de efecto y de la velocidad de efecto se pueden lograr, por ejemplo, mediante aditivos acrecentadores del efecto, tales como disolventes orgánicos, agentes humectantes y aceites. Tales aditivos permiten, por lo tanto, eventualmente una disminución de la dosificación de sustancia activa.

10

Convenientemente, las sustancias activas caracterizadas, o sus mezclas pueden ser utilizadas en forma de preparados, tales como polvos, agentes para espolvorear, granulados, soluciones, emulsiones o suspensiones, con adición de sustancias de vehículo líquidas y/o sólidas o de agentes diluyentes líquidos y/o sólidos, y eventualmente de agentes humectantes, adhesivos, emulgentes y/o auxiliares de dispersión.

15

Sustancias de vehículo líquidas apropiadas son, por ejemplo, agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, además ciclohexanona, isoforona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y fracciones de aceites minerales.

20

Como sustancias de vehículo sólidas son apropiadas tierras minerales, por ejemplo Tonsil, gel de sílice, talco, caolín, arcilla de atapulgita, piedra caliza, ácido silícico y productos vegetales, por ejemplo harinas.

25

Como sustancias tensioactivas pueden mencionarse, por ejemplo: ligninsulfonato de calcio, polioxietilen-alcoholifeniléteres, ácidos naftalenosulfónicos y sus sales, ácidos fenosulfónicos y sus sales, condensados con formaldehído, alcohol graso-sulfatos - así como ácidos bencenosulfónicos sustituidos y sus sales.

La proporción de la o de las sustancias activas en los diferentes preparados pueden variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, los agentes contienen aproximadamente 10 a 80 % en peso de sustancias activas aproximadamente 90 a 20 % en peso de sustancias de vehículo líquidos o sólidas, así como eventualmente hasta 20 % - en peso de sustancias tensioactivas.

La aplicación de los agentes puede efectuarse de modo usual, por ejemplo con agua como vehículo en cantidades de caldo para rociar de aproximadamente 100 a 3.000 litros/hectárea. También es posible una aplicación de los agentes según el procedimiento denominado de "volumen bajo" y de "volumen ultrabajo", igual que su aplicación en forma de los denominados microgranulados.

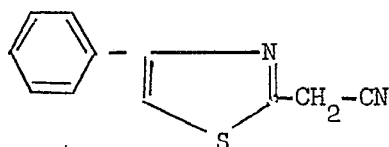
La producción de estos preparados puede realizarse de modo y manera en sí conocidos, por ejemplo mediante procedimientos de mezclado o de molienda. En caso deseado, los componentes individuales pueden ser mezclados también poco antes de su utilización, tal como se realiza en la práctica por ejemplo en el denominado procedimiento de mezclado en depósito.

De los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento se distinguen por un efecto insecticida muy bueno

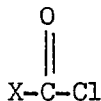
especialmente aquéllos en los cuales, en la fórmula general arriba expuesta, X significa 2-halógeno-fenilo, 2-alcohol (C_1-C_4)-fenilo, 2-nitrofenilo, 2-alcoxi (C_1-C_3)-fenilo o 2-trifluorometilfenilo.

Una posición preminente dentro de los compuestos de acuerdo con el invento la ocupan el 2'-cloro-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico y el 3-hidroxi-2'-trifluorometil-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar 4-feniltiazol-2-acetonitrilo de la fórmula.



o sus sales de metales alcalinos, con cloruros de benzilo de la fórmula general



En tal caso la reacción puede ser llevada a cabo convenientemente mediante mero calentamiento de una mezcla de los participantes en la reacción sin disolvente o en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo orto-diclorobenceno, a temperaturas de 100 a 160°C, preferiblemente 130 a 150°C.

En el caso de cargas mayores es ventajoso añadir gota a gota los cloruros de benzofilo caracterizados a una masa fundida o a una solución del 4-feniltiazol-2-acetonitrilo a una temperatura de 130 a 150° C.

5 Si se utiliza una sal de metal alcalino del 4-feniltiazol-2-acetonitrilo, por ejemplo la sal sódica o la sal potásica, la reacción con los cloruros de benzofilo se pueden llevar a cabo de modo favorable en un disolvente, tal como por ejemplo dimetilformamida, a temperaturas entre 20 y 100° C, preferiblemente a la temperatura ambiente.

10 Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento.

Los productos de partida necesarios son en sí conocidos y pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

15 Ejemplo 1.

2'-cloro-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico

20 20 g (0,1 moles) de 2-cianometil-4-feniltiazol son mezclados con 17,5 g (0,1 moles) de cloruro de 2-clorobenzofilo y son calentados lentamente a 140-150° C. La mezcla de reacción es mantenida a esta temperatura durante 10 a 15 minutos. Después de enfriar a 60° C se añaden 100 ml de etanol. El precipitado depositado es filtrado con succión y lavado con alcohol y agua.

Rendimiento: 26,8 g = 79 % de la teoría.

Punto de fusión: 182-183° C.

Encontrado	C 63,64	H 3,45	N 8,06	S 9,67	Cl 10,58 %
Calculado	63,80	3,27	8,27	9,47	10,47 %

Ejemplo 2.

3-hidroxi-2'-nitro-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico

5 A una suspensión de 1,2 g (0,05 moles) de hidruro de sodio en 25 ml de dimetilformamida se añade gota a gota a 30°C una solución de 10 g (0,05 moles) de 2-cianometil-4-feniltiazol en 25 ml de dimetilformamida. Después de continuar agitando durante 15 minutos se añade gota a gota una solución de 9,28 g (0,05 moles) de cloruro de 10 de 2-nitrobenzofilo en 25 ml de dimetilformamida. Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción es mezclada con 750 ml de agua y bien agitada a fondo. Por adición de ácido clorhídrico la mezcla es ajustada a un valor débilmente ácido y es extraída con 15 cloroformo. La fase en cloroformo es lavada dos veces con agua y se cada sobre sulfato de magnesio. El disolvente es eliminado en vacío y el residuo es digerido con un poco de cloruro de metileno y filtrado con succión.

Rendimiento: 6,1 g = 35 % de la teoría.

Punto de fusión 185-187°C.

20 Encontrado	C 62,32	H 3,67	N 12,32	S 8,47 %
Calculado	61,88	3,18	12,03	9,18 %

Análogamente, se pueden preparar también los siguientes compuestos de acuerdo con el invento:

	Nombre del compuesto	Constante física
	3-hidroxi-2'-metil-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 145-146°C
5	2'-bromo-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 168-169°C
	2'-flúor-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 165-166°C
	3-hidroxi-2'-yodo-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 166-167°C
10	3-hidroxi-2'-metoxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 189-190°C
	3-hidroxi-2'-trifluorometil-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 197-198°C
15	2'-cloro-6'-flúor-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico.	Punto de fusión: 221-222°C
	2'-etil-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	Punto de fusión: 186-187°C

20 Los compuesto de acuerdo con el invento son prácticamente insolubles en agua y bencina, poco solubles en acetona y cloruro de metileno, y solubles en dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

Según investigaciones espectroscópicas, los compuestos se encuentran en la forma enólica, de acuerdo con la fórmula general -
 25 arriba indicada.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar las posibilidades de utilización y para confirmar el superior efecto de los compuestos según el invento en comparación con el de agentes conocidos.

Ejemplo 3.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento fueron empleados en forma de suspensiones acuosas, con las concentraciones deseadas. Asimismo, los agentes comparativos fueron aplicados en estado diluido con agua, en forma de suspensiones o emulsiones, en las concentraciones deseadas.

10 Con estos preparados de sustancias activas se rociaron dosificadamente fondos de cubetas de Petri (4 mg de caldo para rociar/cm²). Los revestimientos rociados envejecieron en presencia de aire durante 10 días, 17 días y 28 días, antes de que fueran expuestos a ellos durante 4 días aproximadamente 100 gorgojos de trigo (*Sitophilus granarius*) por cada miembro de ensayo en cubetas de Petri ceras.

15 El criterio para la evaluación del efecto fue la mortalidad de los gorgojos en porcentaje después de una exposición durante 4 días. Los resultados logrados están recopilados en la siguiente -
20 tabla 1.

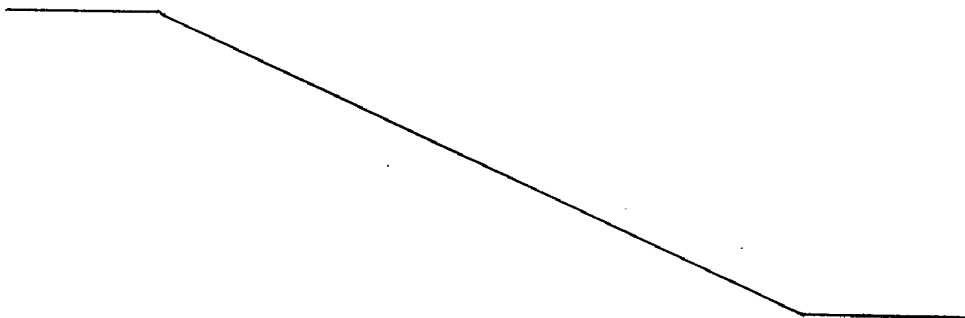


TABLA 1

Compuesto de acuerdo con el invento	Concentración de sustancia activa en %	Mortalidad en %		
		10 días	17 días	28 días
2'-cloro-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,02 0,01 0,005	100 100 100	100 100 97	100 91 76
2'-bromo-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,02 0,01 0,005	100 91 82	100 90 86	28 10 1
<u>Agente comparativo</u>				
0,0-dimetil-O-(para-nitrofenil)-tio-éster de ácido fosfórico (según la memoria de patente alemana 814.152)	0,02 0,01 0,005	100 100 49	100 52 6	0 0 0
6,7,8,9,10-hexacloro-1,5,5a,6,9,9a-hexahidro-6,9-metano-2,4,3-benzodioxatiepín-3-óxido (según la memoria de patente alemana 1.015.797)	0,02 0,01 0,005	73 74 68	42 26 18	0 0 0

Ejemplo 4.

Los compuestos de acuerdo con el invento fueron empleados como suspensiones acuosas con la concentración deseada. Asimismo, los agentes comparativos, diluidos con agua, fueron empleados como suspensiones o emulsiones en la concentración deseada.

Con estos preparados de sustancias activas se rociaron dosificadamente hojitas de coliflor en cubetas de Petri de material plástico (4 mg de caldo para rociar/cm²). Después de que se secasen los recubrimientos rociados se contaron e introdujeron en cada cubeta de Petri 10 gusanos jóvenes de la polilla de la colza (*Plutella maculipennis*) y se expusieron al pienso tratado durante 3 días en las cubetas de Petri cerradas.

El criterio para la evaluación de los efectos fué la mortalidad de los gusanos en % después de 3 días. La siguiente tabla 2 recopila los resultados logrados:

Tabla 2

Compuestos de acuerdo con el invento	Concentración de sustancia activa en %	Mortalidad en %
2'-cloro-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico.	0,0080	100
2'-nitro-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,008	100

	Compuestos de acuerdo con el invento	Concentración de sustancia activa en %	Mortalidad en %
	<u>Agente comparativo</u>		
5	1-naftil-metilcarbamato (según la patente de los Estados Unidos 2.903.478)	0,008	70
10	0,0-dimetil-O-(para-nitrofenil)-tio-éster de ácido fosfórico (según la memoria de patente alemana 814.152).	0,008	75

Ejemplo 5.

Los compuestos de acuerdo con el invento fueron empleados como suspensiones acuosas con las concentraciones deseadas. La sustancia comparativa fué aplicada en forma de emulsión acuosa con la concentración deseada. Con estos preparados de sustancias activas se rociaron, hasta quedar húmedas de manera que goteasen, plantas de haba enana (*Phaseolus vulgaris*) en la etapa de hoja primaria. 11 días después del tratamiento por rociado se ajustaron en cada caso 5 plantas, después de haber eliminado las hojas secundarias y las raíces, en vasos de vidrio llenos con agua, y se encerraron en una jaula de cilindros de vidrio en cada caso con 5 larvas (LIII) del gorgojo de haba mejicano (*Epilachna varivestis*).

El criterio para la evaluación del efecto fué la mortalidad de las larvas en porcentaje después de una duración del ensayo de 7 días. En la siguiente tabla 3 se recopilan los resultados lo-

grados.

Tabla 3

	Compuestos según el invento	Concentración de sus tancia activa en %	Mortalidad en %
5	2'-cloro-3-hidroxi-2-(4-fenil- 2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
10	2'-bromo-3-hidroxi-2-(4-fenil- 2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	87
	<u>Agente comparativo</u>		
15	O,O-dimetil-O-(para-nitrofenil) -tiono-éster de ácido fosfórico (según la memoria de patente ale mana 814.152).	0,04	20

Ejemplo 6

En un campo despejado se recontaron dentro de las parcelas de ensayo, en plantones de patata marcados y atacados, las larvas del gorgojo de patata (*Leptinotarsa decemlineata*) antes del tratamiento así como en los días 10, 30 y 70 después del tratamiento. El grado de efecto de los agentes fue calculado de acuerdo con la fórmula de Schneider-Orelli.

La cantidad aplicada de la sustancia a utilizar de acuerdo con el invento correspondía a 200 g de sustancia activa, y la de la sustancia comparativa correspondía a 225 g de sustancia activa -

en 600 litros de agua por hectárea. Los resultados logrados los con
tiene la siguiente tabla 4.

	Compuesto de acuerdo con el invento	Grado de efecto en %		
		1 día	3 días	7 días
5	2'-cloro-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazolil) -nitrilo de ácido cinámico	78	92	94
	<u>Agente comparativo</u>			
	6,7,8,9,10,10-hexacloro-1,5,5a,6,9,9a-hexa hidro-6,9-metano-2,4,3-benzodioxatien-3- óxido (de acuerdo con la memoria de paten- te alemana 1.015.797).			

Ejemplo 7

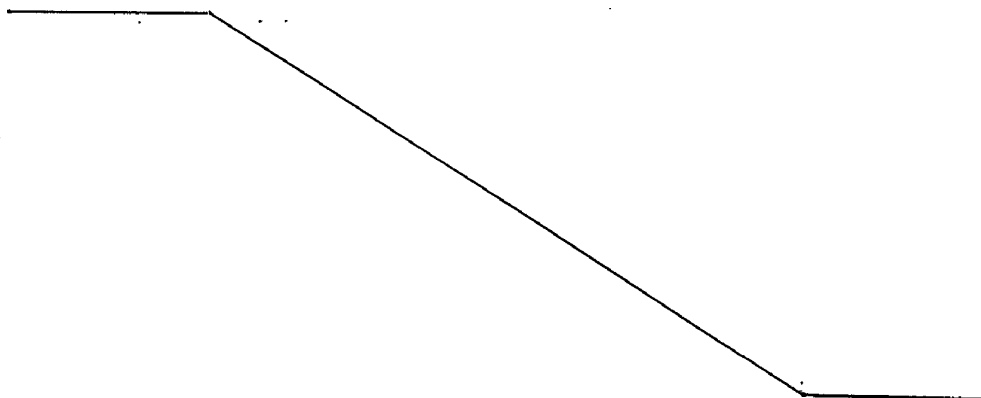
Los compuestos de acuerdo con el invento fueron empleados
en forma de suspensiones acuosas con la concentración deseada.

15 Con estos preparados de sustancias activas se rociaron do
sificadamente hojitas de coliflor en cubetas de Petri de material -
plástico (4 mg de caldo para rociar/cm²). Después de haberse secado
los recubrimientos rociados se introdujeron en cada cubeta de Petri
10 gusanos jóvenes de la polilla de colza (*Plutella maculipennis*) y
20 se expusieron al pienso tratado durante 2 días en cubetas de Petri
cerradas.

El criterio para la evaluación del efecto fué la mortali-
dad de los gusanos en porcentaje después de 2 días. La siguiente ta-
bla 5 recopila los resultados logrados.

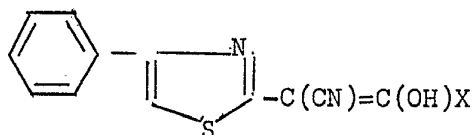
Tabla 5.

	Compuestos de acuerdo con el invento	Concentración de sus tancia activa en %	Mortalidad en %
5	3-hidroxi-2'-nitro-2-(4-fenil-2-tiazo 1il)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
	3-hidroxi-2'-metil-2-(4-fenil-2-tiazo 1il)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
	2'-bromo-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazo 1il)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
10	2'-flúor-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazo 1il)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
	3-hidroxi-2'-yodo-2-(4-fenil-2-tiazo- 1il)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	95
	3-hidroxi-2'-metoxi-2-(4-fenil-2-tia- zolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
15	2'-cloro-6'-flúor-3-hidroxi-2-(4-fenil -2-tiazolil)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	100
	2'-etil-3-hidroxi-2-(4-fenil-2-tiazo- 1il)-nitrilo de ácido cinámico	0,04	80



REIVINDICACIONES

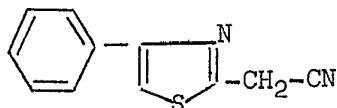
1a.- Procedimiento para la preparación de nitrilos de ácidos tiazolilcinámicos de la fórmula general



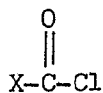
5 en la que X significa un radical hidrocarbonado aromático eventualmente sustituido una o varias veces, de igual o diferente modo, con halógeno, alcoholo, alcoxi, trifluorometilo o con el grupo nitro ó

en la que X significa 2-halógenofenilo, 2-nitrofenilo, 2-alcoholo (C_1-C_4)-fenilo, 2-alcoxi (C_1-C_3)-fenilo o 2-trifluorometilfenilo, -

10 caracterizado porque se hace reaccionar 4-feniltiazol-2-acetonitrilo de la fórmula



o sus sales de metales alcalinos, con cloruros de benzilo de la fórmula general



15

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITRILOS DE -
ACIDOS TIAZOLILCINAMICOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria
Descriptiva, que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por
5 una sola cara.

Madrid, 4 ENE 1978

CARLOS VERA DE LA CANDELAS
P.R.

26