



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N.º de publicación: **ES 2 065 838**

② Número de solicitud: 9300210

⑤ Int. Cl.⁶: C07C 69/743

A01N 53/00

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **04.02.93**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.95**

Fecha de concesión: **22.08.95**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.10.95**

⑤ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.10.95

⑦ Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real s/n
18071 Granada, ES**

⑦ Inventor/es: **Jiménez Durán, Manuel;
Quintero Osso, Bartolomé y
Álvarez Pez, José María**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Nuevos pesticidas con estructura DDT-piretroide.**

⑤ Resumen:

Nuevos pesticidas con estructura DDT-piretroide. La tendencia actual en investigación de pesticidas es el diseño de nuevas moléculas que conjuguen el máximo de eficacia con el mínimo de toxicidad. Siguiendo esta línea se han sintetizado cuatro nuevos pesticidas en cuya estructura química hay partes de la molécula del DDT y partes de insecticidas piretrínicos, obteniéndose insecticidas con estructura DDT-piretroide. A estas nuevas moléculas se les ha adicionado radicales activos para obtener pesticidas más eficaces y poco tóxicos.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Objeto de la invención

5 La tendencia actual en investigación de pesticidas es el diseño de nuevas moléculas que conjuguen el máximo de eficacia con el mínimo de toxicidad. Siguiendo esta línea se han sintetizado cuatro nuevos pesticidas en cuya estructura química hay partes de la molécula del DDT y partes de insecticidas piretrínicos, obteniéndose insecticidas con estructura DDT-piretroide. A estas nuevas moléculas se les ha adicionado radicales activos para obtener pesticidas más eficaces y poco tóxicos.

10

Estado de la técnica

Los estudios de correlación estructura-acción han servido como base para el diseño de nuevas moléculas con actividad insecticida (Fahmy M. A. H., Fukuto T. R., Metcalf R. L., Holustead R. L., J. Agr. Food Chem., 21, 4, 1973; Brown D. D., Metcalf R. L., Sternburg J. G., Pest. Biochem. Physical., 15, 43, 1981; Nishimura K., Fujita T., J. Pest. Sci., 10, 135, 1985). A partir de estos trabajos se han obtenido nuevos pesticidas que poseen en su estructura química grupos funcionales característicos de las piretrinas a la vez que grupos propios de los compuestos organoclorados (Holan G., Environmental Quality and Safety. eds. F. Coulston and F. Korte, 359, Georg Thieme, Stuttgart 1975; Holan G., nature, 221, 1025, 1969; 15 Holan G., O'keefe D. F., Walser R., Virgona C. T., nature, 272, 734, 1978; Nolan J., Roulston W. J., Wharton R. H., Pestic. Sci., 8, 484, 1977; Prasittisuk C., Busvine J. R., Pestic. Sci., 8, 527, 1977). Los estudios realizados con estos nuevos pesticidas con estructura DDT-piretrina, han demostrado que poseen una alta actividad neurofisiologica así como una gran resistencia a la fotooxidación, todo ello unido al hecho de conservar una baja toxicidad para los mamíferos hacen de estas moléculas unos insecticidas muy interesantes desde el punto de vista de su comercialización y empleo.

20

25

Explicación de la invención

Se han sintetizado cuatro nuevas moléculas con estructura DDT-piretrina, cuyas estructuras químicas y nombres se detallan en el esquema adjunto. Estos nuevos pesticidas se caracterizan por poseer el anillo benzohalogenado típico de los pesticidas organoclorados, tipo DDT, el anillo ciclopropánico de los piretroides, así como radicales activos los cuales son las partes más originales de esta invención, los cuales han sido diseñados a partir de los estudios de relación estructura -actividad así como de nuestros propios trabajos. La introducción de estos radicales, (especialmente el bencilo, 3-fluorobencilo y 3,5-difluorobencilo) se basan en la capacidad de formación de complejos, sobre todo de transferencia de carga, entre halobencenos y dadores de tipo n y π lo cual aumentarían su acción de acuerdo con la hipótesis de Matsumura sobre el mecanismo de acción insecticida (Matsumura F., O'Brien R. D., J. Agr. Food Chem., 14, 36, 1966) estos nuevos radicales activos formarían un complejo con componentes lipídicos del nervio lo que provocaría cambios en la permeabilidad iónica y por tanto alteraciones nerviosas que producirían la muerte del insecto. Asimismo estas nuevas moléculas poseen el anillo ciclopropánico el cual actúa como cuña molecular la cual provocaría el bloqueo de los poros por los cuales se produce el intercambio de iones potasio, bloqueando este intercambio en las terminaciones nerviosas y provocando la muerte del insecto por parálisis neuromuscular según la hipótesis de Holan (Holan G., Spurling T. H., Experientia, 30, 480, 1974). En el diseño de estas nuevas moléculas hemos tenido presente las dos hipótesis sobre el mecanismo de acción de estos pesticidas y por tanto hemos sintetizado moléculas que poseen grupos químicos acordes con ambas hipótesis.

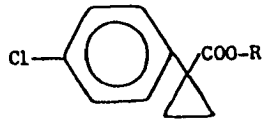
40

45

50

55

60

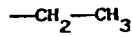


5

R

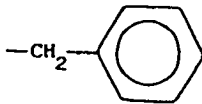
NOMBRE

10



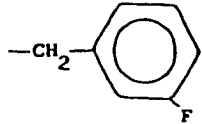
1-(4-clorofenil)-1-ciclopropano-
carboxilato de etilo

15



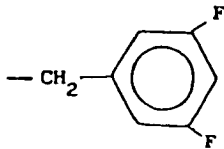
1-(4-clorofenil)-1-ciclopropano-
carboxilato de bencilo

20



1-(4-clorofenil)-1-ciclopropano-
carboxilato de 3-fluorobencilo

25



1-(4-clorofenil)-1-ciclopropano-
carboxilato de 3,5-difluoroben-
cilo

30

Descripción de la invención

35

Los compuestos sintetizados son:

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de bencilo

40

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de 3-fluorobencilo

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de 3,5-difluorobencilo

45

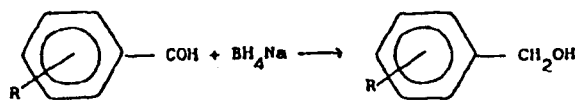
La síntesis de estos compuestos se realizó de la siguiente manera: los aldehidos benzal, 3-fluorobenzal y 3,5-difluorobenzaldehído se redujeron a los alcoholes correspondientes por la adición de borohidruro sódico en condiciones de reacción. Los alcoholes obtenidos fueron transformados en bromuros por la adición, en condiciones óptimas de reacción, de tribromuro de fósforo. Estos bromuros se hicieron reaccionar con el ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico para obtener los esteres correspondientes, moléculas estas con acción insecticida. En el siguiente esquema de reacción se muestra esta parte de la síntesis

50

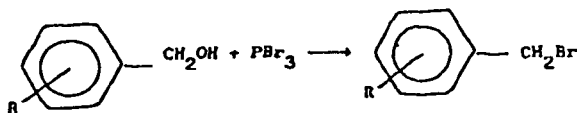
55

60

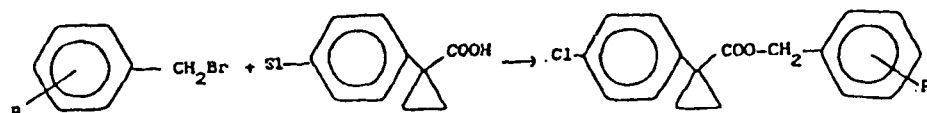
5



10



15



20

Para la obtención del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico se partió del 4-clorofenilacetato de etilo el cual por la adición de formaldehído en condiciones reactivas se transformó en el acrilato 2-(4-clorofenil)propenoato de etilo, éste por reacción con el diazometano se transforma en 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo, el cual por hidrólisis se convierte en el ácido correspondiente que es el que se hace reaccionar con los bromuros obtenidos en el proceso anterior. La caracterización de estos nuevos insecticidas es la siguiente:

25

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo

30

Principales máximos de absorción registrados en el espectro IR (en KBr): 3000, 1730, 1500, 1300, 1100, 1015, 830, 720 cm^{-1} Bandas que aparecen en el espectro UV-Vis en diclorometano: 230, 260 nm.

En el análisis elemental se han encontrado los siguientes valores: C (64'43%), H (5'89), O (14'09). Los valores calculados para la fórmula del éster propuesta son: C (64'34%), H (5'85%), O (14'28%), Cl (15'82%).

35

En el espectro de masas el ión molecular aparece a un valor de m/e de 224, otros fragmentos importantes que aparecen son a valores de m/e de 196, 178, 151 y 115.

40

En el espectro RMN, en cloroformo deuterado, aparece un multiplete correspondiente a 5 protones a un desplazamiento químico de 1'15 ppm, un multiplete de 2 protones a 1'6 ppm, un cuadruplete de 2 protones a 4'1 ppm y un multiplete de 4 protones a 7'25 ppm.

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de bencilo

45

Punto de fusión: 62°C

Principales máximos de absorción registrados en el espectro IR (KBr): 3015, 2895, 1725, 1590, 1630, 1300, 1025, 1015, 840, 745, 690 CM^{-1}

50

Bandas que aparecen en el espectro UV-Vis, en diclorometano: 230 y 260 nm.

Valores encontrados en el análisis elemental: C (71'51%), H (5'39%), O (10'94%). Los valores calculados para la fórmula del éster propuesta son: C (71'42%), H (5'24%), O (11'18%), Cl (12'16%).

55

En el espectro de masa el ión molecular aparece a m/e de 286 con una abundancia relativa del 2'52%, otros fragmentos abundantes aparecen a 91, 195, 196, 151, 251.

60

El espectro RMN, en cloroformo deuterado, aparece un multiplete de 2 protones a 1'2 ppm, otro multiplete de 2 protones a 1'7 ppm, un singlete de 2 protones a 5'1 ppm y un multiplete de 9 protones a 7'3 ppm.

ES 2 065 838 B1

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de 3-fluorobencilo

Punto de fusión: 53°C

5 Principales máximos de absorción registrados en el espectro IR en KBr: 3015, 3100, 2880, 2980, 1725, 1600, 1630, 1300, 15,800, 600 cm^{-1}

Bandas que aparecen en el espectro UV-Vis, en diclorometano: 229, 262, 268, 258 nm.

10 Valores encontrados en el análisis elemental: C (67'28%), H (4'72%), O (10'24%). Los calculados para la fórmula del éster propuesto son: C (67'10%), H (4'60%), O (10'52%), CCl (11'36%). En el espectro de masas de ión molecular aparece a m/e de 304 con una abundancia relativa del 18% respecto al pico base. Otros fragmentos importantes aparecen a 109, 195, 115, 151.

15 El espectro RMN, en cloroforma deuterado, aparece un multiplete de 2 protones a 1'2 ppm, un multiplete de 2 protones a 1'7 ppm, un singlete de 2 protones a 5'1 ppm, un multiplete de 3 protones a 6'9 ppm y un multiplete de 4 protones a 7'3 ppm.

1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de 3,5-difluorobencilo

20 Punto de fusión: 49°C

Principales máximos de absorción en el espectro IR (en KBr): 3015, 3100, 2900, 2950, 1725, 1610, 1635, 1290, 1020, 800, 600 cm^{-1}

25 Bandas que aparecen en el espectro UV-Vis, en diclorometano: 229, 260, 267 nm.

Valores encontrados en el análisis elemental: C (63'53%), H (4'10%), O (9'86%). Los valores calculados para la fórmula del éster propuesta son: C (63'35%), H (4'03%), O (9'93%), Cl (10'72%).

30 En el espectro de masas el ión molecular aparece a un valor de m/e de 322 con una abundancia relativa del 22'81%. Otros fragmentos abundantes aparecen a valores de m/e de: 127, 195, 115, 287.

35 El espectro RMN, en cloroformo deuterado, aparece un multiplete de 2 protones a 1'2 ppm, un multiplete de 2 protones a 1'7 ppm, un singlete de 2 protones a 5'1 ppm, un multiplete de 3 protones a 6'7 ppm y un multiplete de 4 protones a 7'3 ppm.

La principal aplicación de estos productos es la de poseer propiedades insecticidas y poder ser usados como tales.

40 **Manera de realizar la invención**

La síntesis para obtener estos productos fue la siguiente: a un mol de uno de los aldehidos etanal, benzal, 3-fluorobenzal o 3,5-difluorobenzaldehido, disuelto en metano (de 25 a 50 ml), todo ello introducido en un baño de hielo picado y sal, se fue adicionando poco a poco un cuarto de mol de borohidruro sódico. Una vez terminada la adición se dejó en agitación hasta el final de reacción. Cuando la reacción terminó se procedió a neutralizar el medio con ácido acético glacial, evaporandose a continuación el metanol. El residuo se redisolvió en éter etílico, lavandose posteriormente con agua. El extracto etereo fue desecado con sulfato sódico anhidro, concentrado en rotavapor y purificado por cromatografía en columna. El alcohol obtenido una vez purificado e identificado, fue disuelto en N,N-dimetilanilina recién destilada. A la disolución enfriada en un baño de hielo picado y sal, y con agitación constante, se le fue adicionando lentamente un mol de tribromuro de fósforo. Al final de la adición la mezcla se calienta a 50°C hasta final de reacción. El crudo de reacción se adiciona sobre un exceso de clorhídrico al 10% y se extrae con cloroformo, lavandose este extracto cloroformico con clorhídrico diluido en agua. La capa cloroformica se deseca con sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente en rotavapor y el crudo de reacción se destila a presión reducida. A un mol del bromuro obtenido, una vez purificado e identificado como tal, se le adicionó un mol del ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico, disuelto en 100 ml de benceno seco con un molde trietilamina y un mol de carbonato potásico anhidro. La mezcla fue agitada y calentada hasta el final de la reacción. Posteriormente el crudo de la reacción fue lavado con agua, secado con sulfato sódico anhidro y eliminado el disolvente al vacío. El residuo obtenido fue cromatografiado en silica gel Merck 230-400 mesh, usando como eluyente la mezcla 5% de acetato de etilo/éter de petróleo (40-60°C). El producto obtenido fué recristalizado con la mezcla diclorometano/éter etílico obteniendose cristales puros.

El ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico se preparó a partir de 0'2 moles del 4-clorofenilacetato de etilo disuelto en 100 ml de DMF con 0'1 g de tetrahidroquinona a 60°C, se le adicionó lentamente una mezcla finamente dividida de K₂CO₃ (0'2 moles) y 0'4 moles de paraformaldehido. Al final de la adición la mezcla se mantiene a 60°C hasta final de la reacción, se deja enfriar y se le adiciona eter. Este extracto
5 etereo se filtra y el filtrado se lava con agua y se deseca con sulfato sódico anhidro. El extracto se concentra y se redissuelve en eter de petroleo filtrandose através de una columna de silica gel obteniendose el acrilato 4-clorofenilpropeonato de etilo. A 0'25 moles de este acrilato en 150 ml de metanol se le adiciona un exceso de diazometano para obtener el 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo, el cual se hidroliza con hidroxido sódico en metanol obteniendose el ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico
10 el cual se esterifica por el procedimiento descrito anteriormente.

Características distintivas del invento

Lo más novedoso de estos nuevos insecticidas es la introducción de los radicales activos bencilo, 3-fluorobencilo y 3,5-difluorobencilo lo que le de nuevas propiedades formadoras de complejos. Asimismo el anillo ciclopropano sin ningun sustituyente hace que sean más activos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Productos plaguicidas con estructura DDT-piretroide:

- 5 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo
 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de bencilo
 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de 3-fluorobencilo
10 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de 3,5-fluorobencilo

2. Productos según reivindicación 1 **caracterizados** por:

- 15 - Tener un radical etilo unido por enlace éster al ácido 1 - (4 - clorofenil) - 1 - ciclopropanocarboxílico
 - Tener un radical bencilo unido por enlace éster al ácido 1 - (4 - clorofenil) - 1 - ciclopropanocarboxílico.
 - Tener un radical 3 - fluorobencilo unido por enlace éster al ácido 1 - (4 - clorofenil) - 1 - ciclopropanocarboxílico.
20 - Tener un radical 3,5 - difluorobencilo unido por enlace éster al ácido 1 - (4 - clorofenil) - 1 - ciclopropanocarboxílico.

25 3. Productos según la reivindicación 1 **caracterizados** por su utilización en la elaboración de plaguicidas.

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ① ES 2 065 838
② N.º solicitud: 9300210
③ Fecha de presentación de la solicitud: **04.02.93**
④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁵: C07C 69/743, A01N 53/00

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-B-2019446 (BASF AG) * Páginas 20,21 *	1
A	DE-A-3722957 (SCHERING AG)	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

15.12.94

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1