

27 ENE 1950

254654

254654

P.- 19.121

Brack Case 2



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

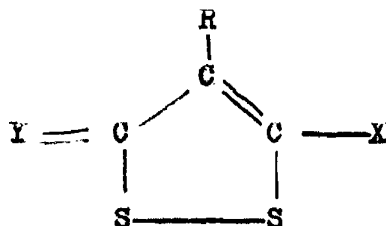
por VEINTE años

a nombre de HERCULES POWDER COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 900 Market Street, Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS FUNGICIDAS"

La presente invención se relaciona con 1,2-ditioles halogenados y con composiciones fungicidas que los contienen.

De acuerdo con la presente invención, se ha comprobado que los compuestos fungicidamente activos de la fórmula general:



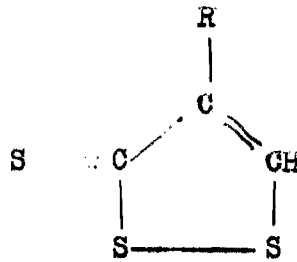
donde R es un radical de hidrocarburo que carece de insatu-

254654



27 FEB

ración etilénica o acetilénica, X es un halógeno e Y es oxígeno o dos halógenos, se producen al poner en contacto un 1,2-ditioala



con un halógeno y por hidrólisis del trihaluro.

El producto que se obtiene al llevar a cabo el tratamiento con halógeno en ausencia de agua, es un trihaluro de la fórmula general indicada más arriba, donde Y representa dos átomos de halógeno y X representa el mismo halógeno. Se hidroliza los halógenos, en los compuestos en los cuales Y representa halógeno, por contacto con agua para formar un compuesto en el cual Y representa oxígeno. Puesto que se requiere solamente 1 mol de agua para hidrólisis, menos de 1 mol producirá una mezcla que contiene algún trihaluro no hidrolizado que, por contacto con un exceso de agua, se hidrolizará por completo al compuesto en el cual Y es oxígeno. En el proceso de hidrólisis, X no se hidroliza por contacto con agua y resulta estable.

Los compuestos de la fórmula general indicada más arriba resultan todos eficaces para impedir el crecimiento de hongos. Puesto que los compuestos, en los cuales Y representa átomos de halógeno, se hidrolizan bajo condiciones de humedad, desprendiendo cloruro de hidrógeno, aquellos compuestos en los cuales Y representa oxígeno serán preferidos para el uso bajo condiciones en que el desprendimiento de haluro de hidrógeno podría resultar perjudicial. Los compuestos en los

254654



cuales Y representa halógeno ofrecen una ventaja económica sobre aquéllos en los cuales Y representa oxígeno y se los prefiere desde este punto de vista para algunos usos.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del método para preparar los compuestos de la presente invención y de la manera de utilizarlos. Teniendo en cuenta la simplicidad de las reacciones involucradas, son posibles muchas variantes y no se deben considerar los ejemplos como limitativos del verdadero alcance de la presente invención en lo que se refiere al método de preparación y el uso. Todas las partes y los porcentajes son por peso.

EJEMPLO I

Se prepara 4-fenil-1,2-ditiola-3-tiona calentando cumeno con azufre (J. Am. Chem. Sec. 77, 4255 (1955)). Se calienta a 50° C una solución de 504 partes de 4-fenil-1,2-ditiola-3-tiona purificada en 4.850 partes de cloroformo, y se introduce gas cloro por reflujo aproximadamente a 60°C a un régimen de aproximadamente 115 partes por hora hasta que se agregó 562 partes de cloro. Esto requiere aproximadamente 4-1/2 hr. Se separan cristales durante esta cloración. Se enfría entonces la solución a 20-25 ° C, y se filtra y lava los cristales con hexano. Este material cristalino, que alcanza aproximadamente a 410 partes, es 3,3,5-tricloro-4-fenil-1,2-ditiola que por análisis da S, 22,5%; Cl, 33,6%. Se le suspende en 1.750 partes de benceno, se enfría la suspensión a 15°C y se agrega 2.00 partes de agua a través de un período de 20 min. con enfriamiento para mantener la temperatura a 30° C mientras se agita vigorosamente. Se continúa la agitación vigorosa durante la noche por razones de conveniencia, aunque la

254654

27



hidrólisis está completa en solamente unas pocas horas. Se separa la capa bencénica y se la lava con agua, secándola entonces sobre sulfato de sodio. Se evapora el benceno bajo presión reducida para obtener un residuo cristalino, después de recristalización a partir de etanol, alcanza a 276 partes. Por recristalización se obtiene 5-cloro-4-fenil-1,2-ditiola-3-ona, p.f. = 96-98°C, que por análisis da S, 28,1%; Cl, 15,4%.

EJEMPLO II

Se prepara 4-p-tolil-1,2-ditiola-3-iona, calentando p-cimeno con azufre mediante el procedimiento de la referencia citada en el Ejemplo I. Se calienta a 50°C una solución de 538 partes de 4-p-tolil-1,2-ditiola-3-iona en 4.850 partes de cloroformo y se la pone en contacto con 562 partes de cloro que se agrega gradualmente a través de un período de 5 hr mientras se mantiene la temperatura en la gama de 50-60°C. Cuando la reacción está completa no se separan cristales por enfriamiento. Se agrega un volumen igual de hexano para precipitar el producto bajo la forma de cristales amarillos. El producto cristalino, que alcanza aproximadamente a 400 partes, es 3,3,5-tricloro-4-p-tolil-1,2-ditiola. Por análisis da 22,0% S y 33,1% Cl, y no se le purifica adicionalmente. Se le suspende en 1.750 partes de benceno y se le hidroliza por agregado gradual de 2.000 partes de agua a 15-25°C mientras se agita vigorosamente como en el Ejemplo I. Se separa la capa bencénica, se la lava con agua y se la deja libre de benceno por evaporación bajo presión reducida para obtener un residuo que alcanza a 252 partes, que se cristaliza a partir de etanol bajo la forma de cristales rojos de p.f. = 65-71°C, dando por análisis 14,8% de Cl y 26,5% de S. Por purificación

25465A

27



adicional se obtiene p.f. = 74-74,5 ° C para la 5-cloro-4-p-tolil-1,2-ditiola-3-ona, pura.

EJEMPLO III

5 A una mezcla agitada de 42 partes de 4-fenil-1,2-ditiola-
-3-tiona en 400 partes de cloroformo, calentada a 50-60°C, se
agrega por gotas, bajo agitación, 105,6 partes de bromo líquido
10 a través de un período de 1 hor. Se enfría y se filtra el
lodo cristalino resultante, para separar la 3,3,5-tribromo-4-
fenil-1,2-ditiola bajo la forma de un sólido cristalino rojo-
tostado que se separa por filtración. Se le lava con hexano y,
después de tomar una muestra que por análisis da 57,2% de
bromo, se le hidroliza directamente. En los ejemplos ante-
15 riores la hidrólisis se lleva a cabo poniendo en contacto
una suspensión en benceno con agua mientras se enfría para
eliminar el calor de la reacción. El producto cristaliza en
parte a partir de benceno, y se recupera la parte restante
por destilación del benceno bajo presión reducida y crista-
lizando a partir de etanol. Este producto cristalino funde a
20 210° C con descomposición, siendo 5-bromo-4-fenil-1,2-ditiola-
3-ona que por análisis da 29,0% de bromo.

EJEMPLO IV

25 Se prepara 5-bromo-4-p-tolil-1,2-ditiola-3-ona en la
misma manera en que se prepara el correspondiente derivado fe-
nilo en el Ejemplo III. Se la separa bajo la forma de un sólido
cristalino y se comprueba que constituye un fungicida sin
otra purificación.

EJEMPLO V

30 Se hace reaccionar p-isopropildifenilo con azufre de

254654



5 acuerdo con el método de Fields (l.c.) para producir 4-(4-bifenilil)-1,2-ditiola-3-tiona y se clora ese compuesto como en el Ejemplo I para producir 3,3,5-tricloro-4-(4-bifenilil)-1,2-ditiola que se hidroliza entonces como en el Ejemplo I por agitación de una suspensión en benceno con agua para obtener 5-cloro-4-(4-bifenilil)-1,2-ditiola-3-ona que es un polvo de color tostado claro que da por análisis 12,1% de cloro y 20,7% de azufre.

EJEMPLO VI

10 A una mezcla agitada y bajo reflujo, de 112 partes de 4-p-tolil-1,2-ditiola-3-tiona en 2.640 partes de benceno aproximadamente a 80° C, se agrega por gotas una mezcla de 250 partes de bicloruro de azufre y 440 partes de benceno a través de un período de 1 hr. Se enfría y se filtra la mezcla de
15 reacción. Se lava con benceno el producto así obtenido y se le seca bajo presión reducida. El rendimiento es 122 partes de 3,3,5-tricloro-4-p-tolil-1,2-ditiola. El análisis indica 22,6% de S y 33,2% de Cl. Se hidroliza 3 partes del producto por agitación en una mezcla de 79 partes de ácido acético glacial y 8 partes de agua destilada a 15-25° C. Se separa el ácido acético bajo presión reducida y se agrega 100 partes de benceno. Se separa la capa bencénica y se la lava con 20 partes de agua destilada. Se separa el benceno por evaporación
20 bajo presión reducida, y 2,1 partes de 5-cloro-4-p-tolil-1,2-ditiola-3-ona. Por análisis indica 27,0% de S y 13,5% de Cl, correspondiendo al producto del Ejemplo II, p.f. = 74-74,5° C. antes de la purificación.

EJEMPLO VII

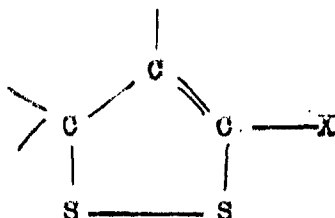
30 Se prepara 4-metil-1,2-ditiola-3-tiona a partir de

254654



isobutileno y azufre de acuerdo con R. S. Spindt y otros, J. Am. Chem. Soc., 73, 3695 (1951). Se clora este producto y se le hidroliza en la manera descripta en el Ejemplo I para obtener 3,3,5-tricloro-4-metil-1,2-ditiola y 5-cloro-4-metil-1,2-ditiola-3-ona, respectivamente. Se ensaya estos compuestos a una concentración de 0,2% en emulsión acuosa, impidiendo la germinación de por lo menos 50% de los esporos de *Alfarnario oleracea* y *Momilinia fructicola* a concentraciones de 1 p.p.m.

Los compuestos de la presente invención tienen todos el sistema de anillo 1,2-ditiola en que existe una doble ligadura en el anillo. Los compuestos en los cuales el grupo R carece de hidrógeno sobre el carbono son los preferidos debido a que la doble ligadura en estos compuestos tiene una ubicación fija en el anillo heterocíclico. Por consiguiente, aunque R puede ser cualquier radical de hidrocarburo que carezca de insaturación etilénica o acetilénica, será preferentemente un radical unido al anillo ditiaciclo-penteno a través de un carbono terciario, tal como en el radical t-butilo, el radical fenilo y el radical metil ciclopentilo. La actividad fungicida parece residir en el sistema de anillo 3-halo-1,2-ditiola que se ilustra en la siguiente manera:



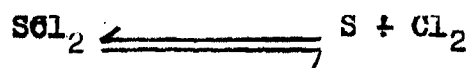
y el grupo R de la fórmula general tiene aproximadamente la misma influencia sobre la actividad basada en su peso respectivo, que lo que correspondería a una cantidad correspondiente

de material inerte. Para los fines prácticos, el grupo R puede limitarse aproximadamente a 18 átomos de carbono. Valores representativos de R son: fenil y fenil sustituido, tales como o-, m- y p-tolil, bifenilil, o-, m- y p-isopropil fenil, naftil, fenantril, y sus derivados alquilo, metil, etil, isopropil, t-butil, t-amil, estearil, l-metil, ciclohexil, y l-metil ciclopentil.

El proceso para la halogenación de la 1,2-ditiola-3-tiona, mediante halógeno elemental, requiere por lo menos 2 moles de halógeno. Se requiere 1 mol de halógeno al reemplazar el azufre del grupo tiona, y el segundo mol de halógeno es necesario para producir la sustitución del hidrógeno en el anillo 1,2-ditiola mediante halógeno. Debido a una reacción secundaria, se forma monohaluro de azufre por reacción de azufre y halógeno, y puede quedar monohaluro de azufre en la mezcla de reacción después de completarse la halogenación.

La halogenación puede llevarse a cabo sobre la 1,2-ditiola-3-tiona, con o sin solvente. Es preferible utilizar un solvente tal como hidrocarburo halogenado o un hidrocarburo que no se halogene fácilmente. Ya son conocidos en la técnica los solventes de halogenación de esta clase. Los solventes preferidos son cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y bicloruro de etileno.

La halogenación se produce también utilizando otros agentes de halogenación tales como bicloruro de azufre. Sin embargo, puesto que el bicloruro de azufre depende de un desplazamiento del equilibrio en la reacción:



254654

27



este reactivo efectúa la cloración con más lentitud. Se 14
acelera mediante el uso de un solvente en el cual es inso-
luble el azufre. El cloro reacciona para producir los mis-
mos productos que se producen en la cloración con cloro ele-
5 mental.

La temperatura de halogenación está comprendida en
la gama de 40-125° C, tanto cuando se utiliza cloro elemental
como cuando se usa bicloruro de azufre. Aunque el grupo tiona
reacciona con facilidad, la sustitución de hidrógeno sobre
10 el anillo mediante halógeno requiere una temperatura leve-
mente más alta. Es así que, mientras se puede halogenar la
tiona por debajo de la gama indicada más arriba, parece re-
sultar crítica una temperatura de 40°C, especialmente cuando
el compuesto que se está halogenando tiene un grupo alquilo
15 más bien que un grupo arilo en la posición R. Si no se uti-
liza solvente, la temperatura deberá ser suficientemente alta
para fundir el material de partida. Cuando se utiliza un sol-
vente, se controla la reacción exotérmica mediante reflujo del
solvente. En el caso de llevar a cabo la reacción a la presión
20 atmosférica, la temperatura de reacción será aproximadamente
el punto de ebullición del solvente utilizado. La temperatura
variará un poco según el compuesto que se desea halogenar y
no deberá ser tan alta que se rompa la ligadura -S-S- del ani-
llo. La temperatura preferida de halogenación está comprendida
25 en la gama de aproximadamente 40 a 125° C, ya sea para el clo-
ro o el bromo.

Tanto los compuestos de trihaloditiola como los com-
puestos monohaloditiola-3-ora, de todos los ejemplos, fueron
ensayados contra los hongos en el ensayo normalizado de ger-
minación de esporas (Phytopathology 37, 354-356 (1947), com-
30

probándose que resultan eficaces para impedir la germinación de por lo menos 50 % de *Alternaria oleracea* y *Monilinia fructicola* a una concentración de 10 a 100 p.p.m. en una suspensión acuosa.

5 Se ensayó también los compuestos trihalo y monohalo, de los Ejemplos I y II a una concentración de 0,2% en suspensión acuosa (que se produce agregando una solución en acetona del toxicante y Tween 20, al agua) para el control de *Alternaria solani* y *Phytophthora infestans* de los tomates (Contrib. Boyce Thompson Institute 13, 93-134 (1943) donde se describe el método utilizado). Las plantas de tomate rociadas quedaron protegidas por completo contra ambas enfermedades, mediante estos materiales.

15 Las semillas de guisante y las semillas de pepino, espolvoreadas con un polvo humectable del compuesto monohalo del Ejemplo I, en una cantidad de 8 partes por cada 1.000 partes de semilla, dieron 3 a 4 veces la cantidad porcentual de emergencia de plantas que las semillas no tratadas. Utilizando el compuesto monohalo del Ejemplo II, éstas semillas dieron por resultado aproximadamente 4 veces la emergencia porcentual de plantas en comparación con las semillas no tratadas.

20 El suelo infectado con especies *Rhizoctonia* de hongos, que hace podrirse al pie de las plantas nuevas, se mezcla con 0,093 g del compuesto trihalo del Ejemplo I por cada 1 lt. de tierra. Las semillas de algodón plantadas en esta tierra dieron la emergencia de un 90% de plantas sanas, mientras que las semillas de algodón plantadas en la misma tierra infectada pero no tratada dieron la emergencia de un 66% de plantas de algodón, aunque solamente un 4% eran plantas sanas.

30

254654

27 ENERO 1953
U.S. PATENT OFFICE
SPECIAL MOTION PICTURE

5 Se observó una mejora similar de la emergencia al tratar la tierra infectada con especies *Pythium* de hongos, que producían la podredumbre de las plantas antes de la emergencia, al usar la misma concentración del compuesto monohalo del Ejemplo 1.

10 Los compuestos monohaloditiola-3-ona de la presente invención son especialmente ventajosos para reemplazar los mercuriales debido a su menor toxicidad para los animales de sangre caliente. Esto resulta de considerable valor en el tratamiento de semillas que pueden ser comidas accidentalmente por animales de granja.

15 Los compuestos de la presente invención se utilizan como fungicidas mediante distribución en bajas concentraciones sobre el material que se desea proteger. Los materiales que entretienen el crecimiento de los hongos se espolvorean, rocían o sumergen en una composición diluida de los compuestos de la presente invención y un diluyente que desempeña la función de un portador para el toxicante.

20 Los materiales que se pueden tratar de esta manera incluyen madera, papel, cuero, tela, semillas, plantas jóvenes y plantas maduras, tierra y soluciones que contienen sustancias nutritivas para los hongos, tales como los materiales que contienen agua que entretienen el crecimiento de los hongos. Los polvos pueden comprender cualquiera de los materiales sólidos inertes finamente divididos, conocidos en la técnica como portadores para insecticidas, tales como arcillas finamente divididas de todos tipos, tiza molida o mármol molido.

25 Los polvos pueden incluir una pequeña cantidad de un agente humectante para producir un polvo humectable. Se puede utilizar los productos hidrolizados con agentes humectantes apro-

30



piados sobre portadores sólidos, para formar polvos o polvos humectables. Los fungicidas pueden usarse también en solución. Puesto que los compuestos no hidrolizados se hidrolizan al contacto con el agua, se los convierte a los compuestos hidrolizados cuando se los forma en suspensiones acuosas. Si así fuera conveniente, se podrá hidrolizar los compuestos, no hidrolizados, por dispersión en agua que contenga un álcali o hidróxido de tierra alcalina, carbonato o bicarbonato, en una cantidad suficiente para neutralizar el haluro de hidrógeno que se ha desprendido, y un agente dispersante tensoactivo en una cantidad menor, para facilitar la dispersión. Se puede producir el compuesto hidrolizado en una emulsión similar, sin necesidad del material alcalino para neutralizar el haluro de hidrógeno. Los materiales tóxicos pueden usarse también en mezcla con otros líquidos volátiles dispersables, en suspensión o solución en queroseno, alcohol, acetona, benceno, solventes clorados y otros solventes orgánicos en los cuales se puede dispersar o disolver los productos en cantidades efectivas. La concentración del material tóxico de la presente invención, en una composición que contiene un portador, está por lo general comprendida en la gama de 5 a 75 %.

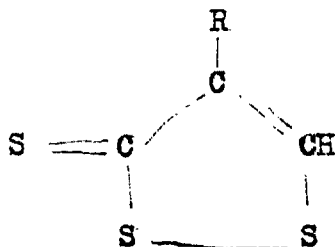
Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 24 de Febrero de 1.959, bajo el núm. 794.839, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

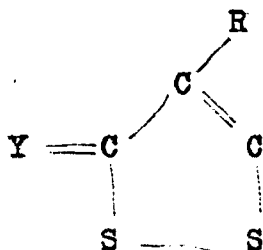
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de In-

vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

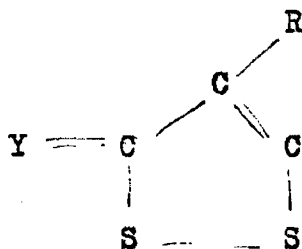
1º.- Un procedimiento para preparar nuevos compuestos fungicidas, caracterizado por hacer reaccionar un 1,2-ditiof de fórmula



donde R es un radical hidrocarburo que carece de insaturación etilénica o acetilénica, con un halógeno, para producir el trihalo-1,2-ditiof de la fórmula



2º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado por la operación subsiguiente de hidrolizar el trihalo 1,2-ditiof para formar el halo 1,2-ditiof 3-ona de la fórmula



3º.- Un procedimiento para preparar nuevos compuestos fungicidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede

2040-14



y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas y la presente
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 27 ENE 1960

P.A.

Alberto de Eizola

5