

PATENTE DE INVENCION

262301

I.C.I. Case No. PP.14442.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de compuestos de hidantoína, fungicidas".

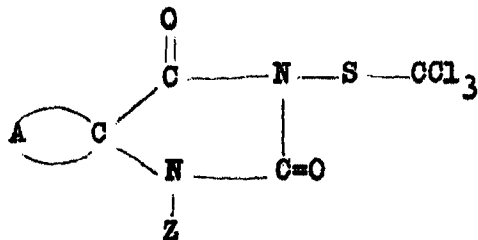
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, Inglaterra.

Este invento se refiere a compuestos de hidantoína, dotados de propiedades fungicidas, a un procedimiento para su preparación, y a composiciones fungicidas que los contengan.

5. Este invento proporciona compuestos de la fórmula



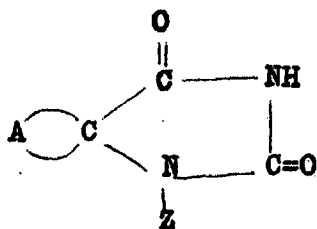
262301



en la que el grupo A junto con su átomo de carbono adyacente, constituye un anillo alicíclico, sustituido o no, que tenga, 5, 6 o 7 átomos de carbono, y Z es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, o un grupo nitro.

5. Los compuestos a que este invento se refiere, se ha comprobado que tienen útiles propiedades fungicidas. Algunos de ellos, especialmente, han acusado una marcada actividad contra el mildew blando de la vid (Plasmopara viticola).
10. El anillo alicíclico, puede ser un anillo cicloalquílico, por ejemplo un anillo ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano. El anillo alicíclico puede ser uno que tenga uno o más sustituyentes, constituyendo sustituyentes adecuados los radicales alkilo, por ejemplo radicales alkilo que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, o radicales carbalcoxi, por ejemplo radicales carbalcoxi de 1 a 5 átomos de carbono. El anillo alicíclico puede ser tal que tenga un anillo acoplado, por ejemplo un anillo ciclohexano o benceno. Cuando Z es un grupo acilo, puede ser tal que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo acetilo.
- 20.

Este invento comprende además un procedimiento para la preparación de compuestos de hidantoína, en el que una sal de metal alcalino de una hidantoína 5:5-disustituída de la fórmula



262301

- en la que A y Z tienen los significados antes asignados, se trata con perclorometilmercaptan (también denominado cloruro de triclorometil-sulfenilo). El metal alcalino de la sal, es convenientemente el sodio, y la reacción
5. puede llevarse a cabo utilizando sal de metal alcalino en forma de solución acuosa. Cuando se emplea esta solución acuosa, se ha comprobado la conveniencia de realizar la reacción aproximadamente a la temperatura ambiente, o sea a una temperatura del orden de 10 a 30°C.
10. Cuando la sal de metal alcalino de la hidantoína es la sal sódica, puede obtenerse en general in situ disolviendo la hidantoína en una solución acuosa de hidróxido sódico. Sin embargo, cuando la hidantoína empleada en el procedimiento anterior es solo ligeramente soluble en agua, resulta a veces ventajoso emplear el hidróxido sódico en solución en etanol acuoso o dioxano acuoso,
15. en lugar de agua solamente.
- En algunos casos se ha comprobado que existe una tendencia del producto, N-triclorometiltiohidantoína, a contaminarse con la hidantoína de partida. Esto puede
20. evitarse cubriendo la mezcla de reacción con una capa de tolueno, con preferencia de volumen igual al de la mezcla acuosa de reacción. El producto se disuelve fácilmente en esta capa de tolueno que puede separarse luego y evapo-



262301

rarse, para obtener N-triclorometiltiohidantoína, bruta.

En la preparación de los compuestos a que este invento se refiere, en los que Z es un átomo de hidrógeno, la hidantoína 5:5-disustituída que se emplea, como material

5. de partida en el procedimiento anterior, puede obtenerse partiendo de la ketona correspondiente, por tratamiento con cianuro de sodio y carbonato amónico, empleando el procedimiento general de Bucherer y Lieb (J. prakt. Chem., 1934, 141, 5). Las hidantoínas 5:5-disustituídas, pueden
10. también prepararse por otro método en el que la ketona se trata primero con cianuro potásico y cloruro amónico en solución acuosa fría; el producto obtenido se separa y luego se calienta con cianato sódico en ácido acético acuoso al que se añade ácido clorhídrico concentrado, en
15. la fase final de la reacción. Cuando la ketona es tal que la hidantoína 5:5-disustituída obtenida, puede existir en diferentes isómeros geométricos, el método de Bucherer y Lieb parece que conduce en alto grado a la producción de un isómero geométrico (denominado a continuación
20. isómero- α), mientras que la síntesis con cianato conduce solamente a un producto distinto (denominado a continuación isómero- β). Este invento incluye estos dos isómeros.

- Este invento comprende además composiciones fungicidas que contengan, como ingrediente activo, un
25. compuestos de los de este invento y un soporte o vehículo (que puede ser un líquido o un sólido) para el compuesto. El invento, por tanto, comprende composiciones líquidas obtenidas disolviendo o dispersando el ingrediente activo en un líquido adecuado, por ejemplo agua o un disolvente
 30. orgánico apropiado, no-fitotóxico.



262301

Las composiciones fungicidas pueden ser tales que el ingrediente activo esté mezclado con un diluyente en polvo que puede ser, por ejemplo, talco, caolin, yeso, escoria básica, tierra de infusorios o bentonita. La

5. proporción de ingrediente activo usado en estas composiciones, depende en alto grado de la actividad del compuesto con respecto a la enfermedad producida por hongos, que haya de controlarse. Por ejemplo, la proporción de ingrediente activo puede ser de 2% a 50% o más del peso total de la composición y, especialmente, de 5% a 25% en peso.
- 10.

Las composiciones fungicidas pueden contener, si se desea, un agente de mojadura o dispersión u otros agentes auxiliares adecuados, conocidos en la técnica como útiles en las preparaciones fungicidas. Un agente de mojadura adecuado, es un producto de condensación de óxido de etileno, con un alquil-fenol, por ejemplo el producto obtenido condensando octilcresol con 7 a 8 proporciones moleculares de óxido de etileno.

- 15.
20. Este invento comprende un método para combatir los agentes patógenos en las plantas, en el que las hojas de una planta susceptible a dichos agentes patógenos, o la semilla de que puede obtenerse la planta, o la tierra vegetal en la que la planta ha de crecer, se tratan con
25. un compuesto de hidantoína o con una composición fungicida de este invento.

- Algunos de los compuestos de este invento se ha comprobado que son muy eficaces como fungicidas en las pinturas y en ciertos productos celulósicos, por ejemplo
30. la tela de algodón y la madera.

262301



Así, este invento consiste además en un método para proteger un producto celulósico comercial, del ataque por hongos, en cuyo método el producto se trata con un compuesto de hidantoína o con una composición fungicida de este invento.

5.

El invento se aclara por los ejemplos siguientes, en los que, salvo indicación en contrario, las partes indicadas son ponderales.

EJEMPLO 1.

10. Este ejemplo describe la preparación de α -4'-metil ciclo-hexano-N-tricloro-metilmercapto-5:5-espiro-hidantoína.

15. Se disolvieron 3,6 partes de α -4'-metilciclo-hexano-5:5-espirohiantoína, en 60 partes de agua que contenían 0,8 parte de hidróxido sódico. La solución resultante se enfrió a 0°C. y se añadió una solución etérea de perclorometilmercaptan, 3,7 partes, a gotas y con agitación. Se continuó la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó en reposo

20. durante la noche. El producto sólido obtenido se separó por filtración y se recristalizó dos veces en etanol, para dar α -4'-metil ciclohexano-N-triclorometilmercapto-5:5-espirohiantoína, en forma de grumos sueltos, blancos, punto de fusión 246-248°C.

25. EJEMPLO 2.

30. Este ejemplo describe la preparación de α -3':4'-dimetil ciclohexano-N-triclorometilmercapto-5:5-espirohiantoína. En 40 partes de agua que contenían 0,5 parte de hidróxido sódico, se disolvieron 2 partes de α -3':4'-dimetilciclohexano-5:5-espirohiantoína. La solución



20

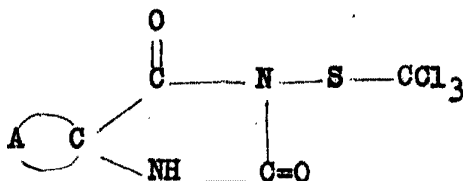
resultante se enfrió a 0°C., y mientras se agitaba mecánicamente, se añadió, a gotas, una solución de 2 partes de perclorometilmercaptan, en 15 partes de éter. La agitación se continuó durante 2 horas a temperatura ambiente

- 5. después de añadir todo el perclorometil-mercaptan, y luego la mezcla de reacción se calentó a 35°C. durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, el producto sólido blanco que se había formado se purificó por recristalización en metanol, para dar α -3':4'-dimetil-
- 10. ciclohexano-N-triclorometilmercapto-5:5-espirohiantoína, punto de fusión 190-194°C.

Una variedad de otras N-triclorometilmercapto-5:5-espirohiantoínas, se prepararon por un procedimiento análogo al del ejemplo 1, utilizando la 5:5-espirohiantoína

- 15. sustituida adecuada, en lugar de la hiantoína utilizada en ese ejemplo. Los productos obtenidos se indican en la Tabla 1 siguiente, en la que figuran como ejemplos 3 a 23. Dado que algunos de los productos contenidos en la Tabla 1 pueden poseer actividad óptica y pueden existir en formas estereoisómeras, sus puntos de fusión dependen, en cierto grado, del método exacto de preparación y de la forma en que el producto se obtiene.
- 20.

Los productos de los ejemplos 3 a 23, se cree que tienen todos la fórmula




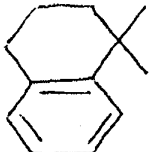

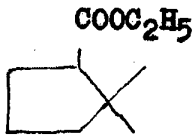
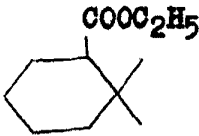




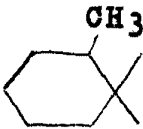
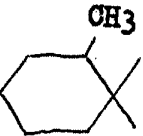
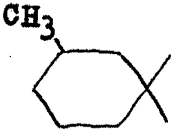
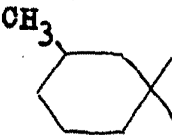
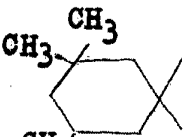
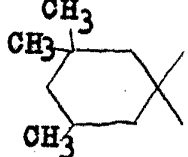
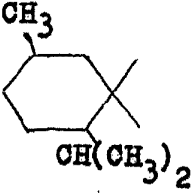
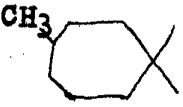
en la que Atiene el significado antes indicado. La identidad de los compuestos de los ejemplos 3 a 23, se indica en la columna encabezada "Compuesto", en la que figura la naturaleza del grupo del producto de cada uno de los ejemplos.

5.

TABLA 1.


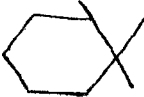

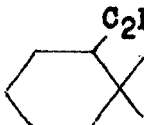
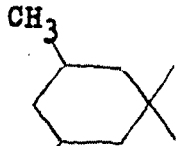
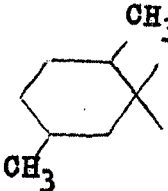
| Ejemplo Nº | Compuesto | Isómero | Punto de fusión °C. |
|------------|---|----------------------------------|---------------------|
| 3 |  | - | 162-4 |
| 4 |  | - | 184-6 |
| 5 |  | - | 209-211 |
| 6 |  | α | 157-9 |
| 7 |  | (mezcla de α cis y trans) | 226-230 |
| 8 |  | α | 158-160 |
| 9 |  | α | jarabe |



| Ejemplo Nº | Compuesto | Isómero | Punto de fusión °C. |
|------------|---|----------|---------------------|
| 10 |  | α | 204-6 |
| 11 |  | β | 191-4 |
| 12 |  | α | 233-9 |
| 13 |  | β | 230-2 |
| 14 |  | α | 209-210 |
| 15 |  | β | 202-3 |
| 16 |  | α | 128-134 |
| 17 |  | α | 193-4 |

2623



| Ejemplo Nº | Compuesto | Isómero | Punto de fusión °C. |
|------------|---|----------|---------------------|
| 18 | $\text{tent. C}_4\text{H}_9$  | α | 254-5 |
| 19 | $\underline{n} \text{ C}_3\text{H}_7$  | α | 170-1 |
| 20 | $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \underline{n}$  | α | 150 |
| 21 | C_2H_5  | α | 169-170 |
| 22 |  | α | > 320 |
| 23 |  | α | goma |



262301

Algunos de los compuestos de hidantoína obtenidos como productos de los ejemplos 1 a 23, anteriores, se ha comprobado que eran efectivos contra el mildew blando de la vid (Plasmopara viticola), al aplicarse en solución o

5. dispersión acuosa a hojas tiernas de vid, por medio de un ensayo de inmersión. Todos los compuestos ensayados, se han aplicado como protectores y alguno de ellos, también como fungicidas destructores.

10. El ensayo de protección se realizó del modo siguiente:

Se sumergieron, a la temperatura ambiente, hojas tiernas de vid, durante 5 minutos en una solución acuosa al 0,1% de un alquilfenoxi-polióxietileno-etanol, vendido con el nombre comercial de Igepal CO 630. A

15. continuación se retiraron las hojas y se sumergieron en solución o suspensión acuosa del compuesto de hidantoína, a 20°C. durante 5 horas, se retiraron y se dejaron secar durante una noche. Las hojas tratadas se inocularon en la superficie inferior con una suspensión de zoosporas

20. de P. viticola, se incubaron a 100% R.H. durante 24 horas y luego se pasaron a un invernáculo en el que se conservaron durante 7 días. Al final de este período, las hojas se incubaron durante un segundo período de 24 horas a

25. 100% R.H. para estimular la producción de esporangioforos, síntoma visible de infección. La proporción de infección de la superficie inferior de las hojas, se apreció visualmente en comparación con la infección de hojas inoculadas de control, sin tratar.

30. El ensayo de destrucción se realizó con distintos compuestos por el ensayo antes descrito, pero inoculando



262301

las hojas antes del tratamiento con Igepal CO 630 y con hidantoína. Los resultados obtenidos de los ensayos, figuran en la Tabla 2, en la que la proporción de infección observada en las hojas, se representa por los siguientes símbolos de graduación.

5.

| <u>Símbolo de graduación</u> | <u>Cantidad de infección</u> |
|------------------------------|--|
| 0 | Ninguna |
| T | Trazas |
| 1 | Ligera |
| 2 | Moderada |
| 3 | Equivalente a la infección observada en las hojas de control |

10.

TABLA 2

Mildew blando de la vid (*Plasmopara viticola*)

| Producto del ejemplo Nº | Concentración (partes por millón) | Ensayo de destrucción | Ensayo de protección |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | 100 | T 0 1 | T 1 T |
| | 10 | 1 0 Muerte | 1 2 2 |
| 10 | 100 | 3 3 3 | 1 1 T |
| | 20 | 2 3 3 | 2 3 3 |
| 12 | 100 | | 1 1 1-2 |
| | 50 | | 1 T 0 |
| | 25 | | 1 1-2 0 |
| 2 | 64 | | T 0 0 |
| | 16 | | 1-2 1 0 |
| | 4 | | 2 1-2 1-2 |
| | 1 | | 1-2 1 0 |
| 6 | 100 | 2 0 Muerte | 0 0 0 |
| | 10 | 1 T 1 | 0 1 1 |
| 16 | 100 | | 0 0 0 |
| | 10 | | 0 T T |
| | 5 | 2 3 3 | 0 0 0 |
| | 2.5 | 1-2 1-2 2 | 0 3 Muerte |

262301

TABLA 2 (continuación)

Mildew blando de la vid (Plasmopara viticola)



| Producto del ejemplo Nº | Concentración (partes por millón) | Ensayo de destrucción | | | Ensayo de protección | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----|--------|----------------------|-----|-----|
| | | | | | | | |
| 3 | 100 | | | | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | | | | 1 | T | 3 |
| 5 | 10 | 0 | 0 | Muerte | T | 0 | T |
| | 2.5 | 1 | 1 | T | 2 | 2 | 1 |
| 17 | 25 | | | | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | | | | 1 | T | 1 |
| 9 | 100 | 2 | 2 | 1-2 | 0 | 0 | 0 |
| | 20 | 2 | 1-2 | 1 | 3 | 3 | 0 |
| 26 | 16 | | | | 2 | 1-2 | 0 |
| | 9 | | | | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | | | | 2 | 2 | 1-2 |
| | 3 | | | | 1 | 0 | 0 |
| | 1 | | | | 2 | 3 | 2 |
| 25 | 16 | | | | 0 | 0 | 0 |
| | 9 | | | | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | | | | 1-2 | 0 | 0 |
| | 3 | | | | 1 | 0 | 0 |
| 24 | 16 | | | | 2 | 3 | 2 |
| | 9 | | | | F | 0 | 0 |
| | 4 | | | | 1 | 1 | 1 |
| | 3 | | | | 2 | 1 | 0 |
| 23 | 16 | | | | 2 | 1 | 1-2 |
| | 9 | | | | 2 | 1 | 1-2 |
| | 4 | | | | F | 0 | 0 |
| | 3 | | | | 1-2 | 0 | 0 |
| 22 | 16 | | | | 1 | 0 | 0 |
| | 9 | | | | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | | | | 1 | 0 | 0 |
| | 1 | | | | 1 | 1 | 1 |



Algunos compuestos de este invento se ha comprobado que son eficaces contra la enfermedad del arroz (Piricularia oryzae).

5. Cada uno de los compuestos ensayados, se formuló primero como composición fungicida líquida constituida por una solución o dispersión al 0,05% en agua, que contenía como agente de mojadura 0,15% de un monolaurato de polioxietileno sorbitan, vendido en el comercio con el nombre de "Tween 20".
10. Las composiciones fungicidas se ensayaron como sigue.
15. Se pulverizaron con la composición líquida, durante 30 segundos y empleando un Aerografo tipo C.H., de boquilla de contacto, trabajando a $2,8 \text{ kg/cm}^2$ de presión de aire, plantas de arroz cada una de las cuales tenía 4-5 hojas abiertas; la pulverización se aplicó a dos vasijas análogas; cada una de ellas tenía 20 plantas de arroz.
20. Las plantas sometidas a pulverización se dejaron secar durante la noche y luego se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de Piricularia oryzae que contenía alrededor de 150.000 esporas/mililitro. La suspensión de esporas se aplicó con un Aerografo tipo M.P. de boquilla que trabajaba a $0,7 \text{ kg/cm}^2$ de presión de aire, a series de plantas cultivadas en una caja de parte superior abierta y cubierta con muselina utilizando 3 ml. por tiesto de 20 plantas. Estas, a continuación se incubaron a 100% R.H. durante 24 a 36 horas, y luego
25. se retornaron al invernáculo.
- 30.



20231

Cuatro o cinco días después de la inoculación, se contaron el número de lesiones de las hojas. El número medio de lesiones observadas en las hojas tratadas, se indica en la Tabla 3 siguiente, como porcentaje de las observadas en las plantas de control no pulverizadas pero inoculares.

TABLA 3

Tamo del arroz (*Piricularia oryzae*)

| Producto del ejemplo N° | Proporción de enfermedad (%) |
|-------------------------|------------------------------|
| 1 | 42 |
| 10 | 17 |
| 12 | 35 |
| 14 | 7 |
| 6 | 35 |
| 4 | 41 |
| 7 | 40 |
| 17 | 12 |
| 8 | 25 |

Los compuestos de este invento se ha comprobado que son activos contra una variedad de otras enfermedades debidas a hongos. Como ejemplos de estas enfermedades pueden citarse las siguientes, al lado de las cuales figuran los compuestos activos contra ella. Los compuestos ensayados se habían obtenido todos previamente como se describe en los ejemplos 1 a 23 anteriores, y se indican como productos del ejemplo correspondiente.

10. Tizón del trigo (*Puccinia triticina*) - Los productos de los ejemplos 3, 5 y 12.

Podredumbre de los pies de guisantes (*Pithium ultimum*) - Los productos de los ejemplos 1 a 8, y 20 a 23.



200301

Podredumbre de los cereales (*Fusarium Culmorum*) - Los productos de los ejemplos 1 a 10, 12, y 20 a 22.

Mal del algodón (*Rhizoctonia solani*) - Los productos de los ejemplos 3, 6, 12, 14, 17 y 19.

5. Otros agentes patógenos de las plantas, contra los cuales algunos compuestos de este invento han demostrado su efectividad, son *Alternaria solani*, *Botrytis fabae* y *Phytophthora infestans*.

Usos industriales

10. (a) Pintura

Una serie de compuestos de hidantoína de este invento, han demostrado ser eficaces como fungicidas, contra el *Aspergillus niger* y la *Phoma pigmentivora* en pinturas alquídicas brillantes, cuando se usan a razón de 2% en peso de la pintura. Los productos de interés especial a este respecto, son los productos de los ejemplos 2 a 4, 8 y 14.

- (b) Madera

20. Los compuestos que se ha comprobado ejercen actividad para controlar la retención de la savia y el crecimiento superficial de *Ceratocystis pilifera* son los productos de los ejemplos 1, 2, 5, 16, y 20 a 23.

- (c) Textiles

25. Los compuestos comprobados en cuanto a su actividad para controlar el *Chaetomium globosum* sobre las telas de algodón son los productos de los ejemplos 1 a 3, 5, 20 y 22.

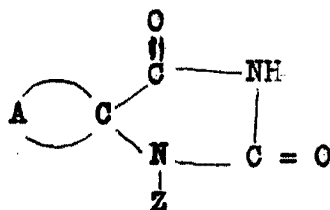


N O T A 262331

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 10 de noviembre de 1959, nº 38.144 acogiendo por lo tanto,
10. a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de compuestos de hidantoína, fungicidas";
15. caracterizándose por lo siguiente:

12.- Procedimiento de obtención de compuestos de hidantoína, fungicidas, caracterizado por tratarse con perclorometilmercaptan una sal alcalina de una hidantoína 5:5-disustituida, de la fórmula



20. en la que el grupo A junto con su átomo de carbono adyacente constituye un anillo alicíclico, sustituido o no, con 5, 6 o 7 átomos de carbono, y Z es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, o un grupo nitro.



262301

- 2^o.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizado porque la sal de metal alcalino es una sal de sodio.
5. 3^o.- Procedimiento, según reivindicación 1^a o 2^a, caracterizado por aplicarse a la temperatura ambiente.
- 4^o.- Procedimiento, según reivindicación 3^a, caracterizado porque el anillo alicíclico es un anillo cicloalkilo.
10. 5^o.- Procedimiento, según reivindicación 4^a, caracterizado porque el anillo alicíclico es un anillo ciclohexano.
- 6^o.- Procedimiento, según reivindicación 4^a, caracterizado porque el anillo alicíclico es un anillo ciclopentano.
15. 7^o.- Procedimiento, según reivindicación 2^a, caracterizado porque el anillo alicíclico es un anillo cicloheptano.
- 8^o.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 4^a a 7^a, caracterizado porque el grupo Z es un átomo de hidrógeno.
20. 9^o.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 4^a a 8^a, caracterizado porque el grupo Z es un grupo acetilo.
- 10^o.- Procedimiento, según reivindicación 5^a, caracterizado porque el anillo ciclohexano tiene, como sustituyente, uno o más radicales alkilo de 1-4 átomos de carbono.
25. 11^o.- Procedimiento, según reivindicación 10^a, caracterizado porque el anillo ciclohexano tiene como sustituyente uno o más radicales metilo.
- 30.



262301

12^a.- Procedimiento de obtención de compuestos de hidantoína, fungicidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de noviembre de 1960.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
S. A.

A large, stylized handwritten signature or scribble that overlaps the text 'J. GOMEZ ACEBO Y MODET'.