

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 8437-Spa.

306090



*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de piridilo-  
1,3,5-oxatiazolinonas".

=====

*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad  
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

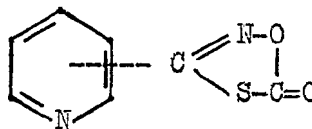
=====

La presente invención se refiere a nuevas  
piridilo-1,3,5-oxatiazolinonas que tienen propiedades  
biocidas, así como a un procedimiento para su obten-  
ción.

5. Se ha descubierto que las nuevas 4-piridilo-



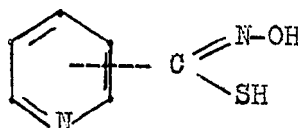
1,3,5-oxatiazolinonas-(2) de fórmula



I

tienen fuertes propiedades biocidas.

- Además se ha descubierto que se obtienen las 4-piridilo-1,3,5-oxatiazolinonas-(2) de fórmula I, si los ácidos piridino-tiohidroxámicos de fórmula
- 5.



II

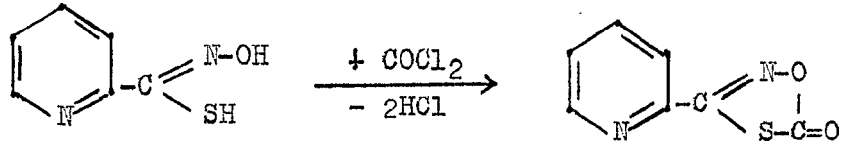
se hacen reaccionar con fosgeno en presencia de un medio ligador de ácido.

- Es de considerar como extraordinariamente sorprendente que las nuevas 4-piridilo-1,3,5-oxatiazolinonas-(2) muestren un amplio espectro de propiedades biocidas, pues de compuestos parecidos aun no era sabido que asimismo tienen tales propiedades biocidas.
- 10.

- Empleando ácido  $\alpha$ -piridina-tiohidroxámico como material de partida se puede reflejar el curso de la reacción mediante la siguiente ecuación
- 15.

306090

- 3 -



III

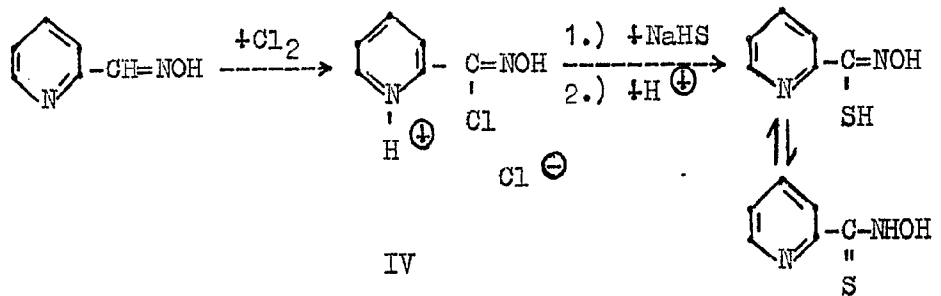
Como materiales de partida entran en consideración, para el procedimiento según la presente invención, los ácidos  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -piridina-tiohidroxámicos. Estos tres compuestos isoméricos están claramente caracterizados por la fórmula I.

5.

Los ácidos piridina-tiohidroxámicos necesarios como compuestos de partida son parcialmente conocidos. Así se obtiene el ácido piridina-4-tiohidroxámico por reacción de ácido ditionicotínico con amina hidroxilica (Bericht 87, 827 (1957)). Más ventajosamente se obtienen si las piridinaaldoximas conocidas se clorizan según los procedimientos usuales y los cloruros del ácido piridina-hidroxámico, así obtenidos, se reaccionan en forma asimismo conocida con sulfuros ácidos alcalinos. El curso de la reacción para la  $\alpha$ -piridinaaldoxima está representado por el siguiente esquema

10.

15.



IV



Un ejemplo para la obtención en dos etapas de los materiales de partida está indicado en el ejemplo 1.

5. Como diluyentes entran en consideración, para la reacción según la presente invención, tanto el agua como disolventes orgánicos, tales como hidrocarburos (bencina, benzol), hidrocarburos clorados (cloroformo, clorobenzoles), éter (éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano), cetonas (acetona, cetona metilética), éster del ácido carbónico (éster etílico del ácido acético), nitrilo-s (Acetonitrilo). Como disolventes se pueden emplear sin embargo también aminas en exceso, por ejemplo piridina.

10. Como medio ligador de ácido entran en consideración los medios ligadores de ácido inorgánicos usualmente empleados, tal como hidróxidos alcalinos y alcalinos térreos, carbonatos alcalinos y alcalino-térreos, así como también las alinas terciarias, por ejemplo piridina.

15. Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio margen. Por lo general se trabaja entre  $-20$  y  $+150^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $-10$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ . La reacción se puede efectuar sin presión o bajo presión. Para la ejecución del procedimiento según la presente invención se emplean por 1 molécula de ácido tiohidroxámico 1 - 3 moléculas de fosgeno. El medio ligador de ácido se aplica en por lo menos doble cantidad molecular, referido al ácido tiohidroxámico empleado, preferentemente sin embargo en doble cantidad molecular referido al fosgeno empleado.

20. Los materiales obtenidos según la presente invención muestran amplias propiedades biocidas. Tienen eficacia fungicida y fungiestática y se pueden emplear como

25.

30.

306090

- 5 -



- fungicidas de hojas, por ejemplo, contra *Phytophthora infestans*, *Alternaria solani*. También son adecuados sin embargo, como fungicidas del suelo, por ejemplo, contra *Tilletia tritici*, *Corticium rolfsii*, *Verticillium albo-atrum*, *Thielaviopsis basicola*, *Fusarium culmorum*, *Fusarium oxysporum*. Además se pueden emplear como insecticidas, por ejemplo, contra moscas y como acaricidas, por ejemplo, contra ácaros de araña (*Tetranychus telarius*). Además, los materiales tienen también propiedades herbicidas, y por lo tanto, se pueden emplear como medio selectivo para combatir las hierbas malas.

- Asimismo, es posible su empleo como fungicidas en el sector de la higiene, por ejemplo, contra *Trichophyton gypseum*, *Candida albicans*, *Penicillium commune*, *Saccharomyces cerevisiae*.

- Los materiales según la presente invención se pueden aplicar como tales o en las formulaciones usuales, tales como concentrados emulsionables, polvos de rociado, pastas, polvos solubles, medios de pulverización y granulados. Estos se obtienen en forma ya conocida (véase *Agricultural Chemicals*, Marzo 1960, págs. 35 - 38). Como materiales auxiliares entran para ello esencialmente en consideración: disolventes, tales como aromatos (por ejemplo xilol), aromatos clorizados (por ejemplo clorobenzoles), parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo en bruto), alcoholes (por ejemplo metanol), aminas (por ejemplo amina etanólica) y agua; materiales vehículo, tales como harinas de rocas naturales (por ejemplo caolinas, creta)



5. y harinas de rocas sintéticas (por ejemplo ácido salicílico altamente disperso); medios de emulsión, tales como emulsionadores no ionógenos y aniónicos (por ejemplo éster del ácido grado polioxietilénico, sulfonatos alquílicos) y medios de dispersión tales como lignina.

10. Los materiales activos según la presente invención se pueden presentar en las formulaciones en mezcla con otros materiales activos conocidos, tales como bactericidas, fungicidas o insecticidas.

Las formulaciones contienen por lo general entre 0,1 y 95 % en peso de material activo, preferentemente entre 0,5 y 90 %.

15. Los materiales activos según la presente invención y sus formulaciones se emplean en la forma usual, por ejemplo por esparcimiento, rociado, riego o pintado.

#### EJEMPLO A

Ensayo de placas de Agar.

20. Comprobación de la eficacia fungitóxica y margen del espectro de eficacia.

Para preparar un preparado de material activo conveniente se recibe el material activo en acetona.

25. El preparado de material activo se agrega a patata-dextrosa-agar, que se ha licuefido por calentamiento, en una cantidad tal que se logre la concentración de material activo deseado. Después de agitar a fondo para repartir igualmente el material activo se vierte el agar bajo condiciones estériles en cuencos Petri.
30. Después de solidificar la mezcla de subs-

306090

- 7 -



trato-material activo se inyectan hongos de ensayo de cultivos puros en discos de 5 mm de diámetro. Los cuencos Petri se mantienen para su incubación durante 3 días a 20°C.

5. Después de este periodo de tiempo se determina en categorías el efecto restrictor del material activo sobre el crecimiento del micelo bajo consideración de un control sin tratar. Aquí significa 0 ningún crecimiento de micelo, ni en el substrato tratado, ni en el inoculado; - significa crecimiento de micelo solo en el inoculado, ningún sobrecrecimiento sobre el substrato tratado; y + significa crecimiento de micelo de inoculado sobre el substrato tratado, similar al sobrecrecimiento sobre el substrato sin tratar en el control.
- 10.
15. Los materiales activos, las concentraciones de material activo, los hongos de ensayo y los efectos restrictores logrados se desprenden de la tabla a continuación.



T A B L A

Ensayo de placas de agar

306090

Material activo	Concentración de material activo en el sustrato	Corticium Sclerotinia rolfsii	Verticillium albo-atrum	Phaeoacremonium basicola	Phytophthora cactorum	Fusarium culmorum	Fusarium oxysporum	Fusarium solani f. phase
4-oxa-2-pyridyl-1,3,5-oxathiazolinol-(2)	100	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	+	+	-	+	+	+

306090

- 9 -



EJEMPLO B

Ensayo post-emergence.

Disolvente: 10 partes en peso de acetona.

Emulsionador: 5 partes en peso de éter alquiloarilopoliglicólico.

5.

Para obtener un preparado de material activo conveniente se mezcla una parte en peso de material activo con la cantidad de disolvente indicada, se agrega la cantidad señalada de emulsionador y el concentrado se diluye a continuación con agua a la concentración deseada.

10.

Con el preparado de material activo se rocian plantas de ensayo que tienen unos 5 - 15 cm de altura justamente húmedas como de rocío. Después de tres semanas se comprueba el grado de daños de las plantas y se señalan con las cifras características 0 - 5 que tienen el significado siguiente:

15.

0 = ningún efecto.

1 = ligeras manchas individuales de quemadura.

20.

2 = claros daños en las hojas.

3 = algunas hojas y partes de tallos en parte muertas.

4 = planta parcialmente destruida.

5 = planta totalmente muerta.

25.

Los materiales activos, concentraciones de material activo y los resultados se desprenden de la tabla a continuación:

306090



- 10 -



T A B L A

ensayo post-emergence

Material activo	Concentración de material so- tivo en %	Maiz	Remolacha	Algodón	Trigo	Mostaza	Tomates	Judías	Avena
4- $\alpha$ -piridilo-		5	5	4,5	2	5	3	4-5	2
1,3,5-oxatiazol-	0,2	5	5	4,5	2	5	3	4-5	2
linona-(2)									

-----

306090

- 11 -



EJEMPLO C

Ensayo de valor restrictivo.

Caldo de cultivo: para *Aspergillus niger*: Jugo - agar  
para *Coli* : glucosa - caldo.

5. Se recibe 1 parte en peso de material activo en 5 partes de acetona y se diluye con 95 partes en peso de agua. De este preparado de material activo se introducen en una serie de ensayo de 6 tubitos tales cantidades del caldo de cultivo arriba mencionado y licuefi-
10. cado mediante calentamiento de manera que se formen concentraciones de material activo de 1:4000 hasta 1:20000. Después de solidificar se inyecta el caldo de cultivo con el hongo de ensayo.

15. Después de incubar 7 días se comprueba microscópicamente el crecimiento del hongo de ensayo y en la serie de concentraciones se determina aquella concentración en la que justamente se ha presentado un efecto restrictor total sobre el hongo. Si la concentración del material activo en el caldo es por ejemplo 1:1000, entonces
20. representa 1000 el valor recíproco restrictivo de la concentración límite.

En la tabla a continuación figuran los hongos de ensayo y los valores recíprocos de restricción de las concentraciones límite.

25.

T A B L A

Ensayo de valor restrictivo

Material activo	Hongo de ensayo	Valor recíproco restrictivo de la concentración límite
4- $\alpha$ -piridilo-1,3,5-oxatiazolinona-(2).	<i>Aspergillus niger</i>	12000
	<i>Coli</i>	12000

EJEMPLO D

Ensayo Tetranychus.

Disolvente: 10 partes en peso de acetona

Emulsionador: 5 partes en peso de éter alquiloarilo-  
poliglicólico.

5.

Para la obtención de un preparado de material activo conveniente se mezcla 1 parte en peso de material activo con la cantidad de disolvente indicada, que contiene la cantidad de emulsionador mencionada, y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

10.

Con el preparado de material activo se rocian plantas de judías (*Phaseolus vulgaris*) que tienen aproximadamente una altura de 10 - 30 cm húmedas como por rocío. Estas plantas de judías están fuertemente atacadas por ácaros de araña en todos los grados de desarrollo (*Tetranychus telarius*).

15.

Después del tiempo indicado se determina la eficacia del preparado de material activo contando los animales muertos. El grado de muertes así obtenido se indica en %. 100 % significa que se mataron todos los ácaros de araña, 0 % significa que no mató ningún ácaro de araña.

20.

Los materiales activos, las concentraciones de material activo, los tiempos de evaluación y los resultados se desprenden de la tabla a continuación.

25.

306090



T A B L A

(Acaros perjudiciales a las plantas)

Material activo	Concentración de material activo en %.	Grado de muertes en % después de 48 horas.
4- $\alpha$ -piridilo-1,3,5-oxatiazolinona-(2).	0,2	100

EJEMPLO I

5. Caldos de cultivo de microbios usuales se tratan con cantidades escalonadas del correspondiente material activo y después de inyectar con gérmenes o esporas de los mencionados microorganismos se guarda durante largo tiempo bajo condiciones óptimas de crecimiento en el armario incubador. Se determina entonces la concentración límite bajo la cual los microorganismos se restringen totalmente en su crecimiento.

10. La 4- $\alpha$ -piridilo-1,3,5-oxatiazolinina-(2) restringe el crecimiento de los hongos siguientes en un 100 %, aún en las concentraciones siguientes:

Trichophyton gypseum mentagrophytes.	Candida albicans.	Penicillium commune.	Saccharomyces cerevisiae.
5 - 10 $\gamma$ /ml	50 $\gamma$ /ml	10 - 20 $\gamma$ /ml	50 - 100 $\gamma$ /ml

EJEMPLO 2

15. En una suspensión de 36 g de piridina-2-aldoxima en 150 cm<sup>3</sup> de cloroformo seco se introducen enfriando con hielo y agitando, 25 g de cloro. La mezcla se sigue agitando durante  $\frac{1}{2}$  hora bajo enfriamiento conduciendo a través una ligera corriente de nitrógeno para expulsar



el cloro en exceso.

Los cristales se aspiran y en el secador en vacío se liberan del cloroformo adherido.

Rendimiento: 50 g de hidrocioruro del cloruro del ácido piridina-2-hidroxímico.

5.

50 g del hidrocioruro del cloruro del ácido piridina-2-hidroxímico se introducen agitando y enfriando por debajo de 15° en porciones en una solución saturada con sulfo-hidrógeno de 22,4 g de sodio en 500 cm<sup>3</sup> de metanol. Se agita aún durante  $\frac{1}{2}$  hora enfriando con hielo, 1 hora a temperatura ambiente y 1 hora a 30-35°, se vuelve a enfriar a temperatura ambiente y se aspira el cloruro sódico precipitado. El filtrado se evapora casi totalmente en vacío, el residuo se disuelve en

10.

250 cm<sup>3</sup> de agua. Al acidificar se separa el ácido piridina-2-tiohidroxámico. Este se aspira y, disolviendo en sosa cáustica, filtrando y nuevamente precipitando con ácido, se libera del azufre acompañante.

15.

Rendimiento: 37 g. P.F. 120° (alcohol).

20.

37 g de ácido piridina-2-tiohidroxámico se disuelven en una solución de 29 g de hidróxido sódico en 250 cm<sup>3</sup> de agua. En esta solución se introduce fosgeno agitando y enfriando a 5 - 10° y goteando simultáneamente una solución de otros 20 g de hidróxido sódico en 100 cm<sup>3</sup> de agua, hasta que la mezcla reaccione neutro. Los cristales precipitados se aspiran, se lavan con agua, se secan y se limpian disolviendo en benzol y precipitando con ligroina.

25.

Rendimiento: 27 g de 4- $\alpha$ -piridilo-1,3,5-oxa-

30.

tiazolinona-(2); P.F. 127°.

306090

- 15 -



EJEMPLO 3

5. Piridina-3-aldoxima se cloriza como en el ejemplo 2 y se reacciona con hidrogenosulfuro sódico, con lo que se obtiene el ácido piridina-3-tiohidroxámico del P.F. 104<sup>o</sup>. Su reacción con fosgeno como en el ejemplo 1 da la 4-( $\beta$ -piridilo-1,3,5-oxatiazolinona-(2) del P.F. 98<sup>o</sup> (bencina de lavar).

EJEMPLO 4

10. Piridina-4-aldoxima se cloriza como en el ejemplo 2 y se reacciona con hidrogenosulfuro sódico, con lo que se obtiene el ácido piridina-4-tiohidroxámico del P.F. 130<sup>o</sup>. Su reacción con fosgeno como en el ejemplo 1 da la 4-( $\gamma$ -piridilo-1,3,5-oxatiazolinona-(2) del P.F. 106<sup>o</sup> (benzol/ligroina).

N O T A

15. 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  
20. detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 16 de noviembre de 1963, n<sup>o</sup> F 41 301 IVd/12p, acogién-  
25. dose por lo tanto 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, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIRIDILO-1,3,  
30. 5-OXATIAZOLINONAS"; caracterizándose por lo siguiente:  
1<sup>a</sup>.- "Procedimiento para la obtención de piridi-

306090

- 16 -



10-1,3,5-oxatiazolinonas", caracterizado porque se hacen reaccionar ácidos piridin-tiohidroxánicos, con fosgeno, en presencia de un medio ligador de ácidos, a temperaturas que varían de -20 a +150°C, y preferentemente entre -10 y +50.

5.

2ª.- Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplean una molécula de ácido tiohidroxámico por de 1 a 3 moléculas de fosgeno y el medio ligador de ácido se aplica en, por lo menos, doble cantidad molecular, referido al ácido tiohidroptámico empleado, aunque preferentemente sin embargo, el doble cantidad molecular, referido al fosgeno.

10.

3ª.- Procedimiento para la obtención de piridino-1,3,5-oxatiazolinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

16 NOV. 1964

FARBENFABRIKEN BAYER AG

J. GOMEZ ACEDO Y MOJER  
R. R.