

PATENTE DE INVENCION

FMC 4146.



327708

327708

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparación de una composición microbici-
da"

Solicitante: FMC CORPORATION, entidad norteamericana, residente en 633 Third Avenue, New York, New York, EE. UU. de A.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos para el control de organismos patógenos, y a nuevos métodos para combatir organismos fungos y bacteriales mediante la aplicación de los mencionados nuevos compuestos. En particular se refiere

5.

327708



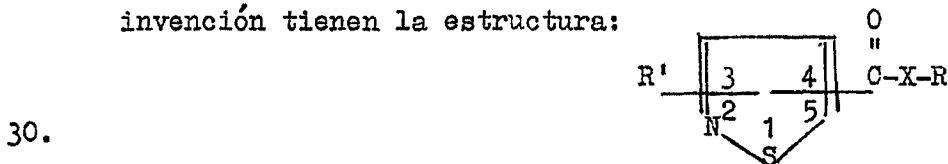
esta invención a nuevos compuestos fungicidas y bactericidas que contienen ciertos isotiazolcarboxilatos como ingredientes activos y a nuevos métodos para el control de los organismos patógenos en las plantas

- 5. mediante la aplicación de estos compuestos en los lugares donde crecen las plantas, con lo cual se logra una protección sistémica de las plantas por transposición del agente activo al interior de la planta.

- 10. Los compuestos sistémicos protectores de plantas son aquéllos que están designados para proteger una planta de los ataques por organismos patógenos mediante un mecanismo según el cual el compuesto activo es absorbido por la planta a través de sus raíces, semillas, hojas, tallos, o hasta corteza, y es
- 15. transpuesto a través del sistema de la planta.

- 20. Hemos descubierto ahora que ciertos isotiazolcarboxilatos son útiles y eficaces agentes para el control sistémico de enfermedades fongosas y bacteriales de las plantas. Estos productos químicos han demostrado que se mueven dentro de la planta siguiendo la absorción y dan una protección de larga duración a las semillas, tallos de semillas y plantas crecientes. Muchos de estos productos químicos suministran
- 25. asimismo un control eficaz de los hongos y bacterias mediante aplicación topical,,de manera que se puede lograr un ancho margen de efectividad.

Los isotiazolcarboxilatos de la presente invención tienen la estructura:



8 JUN

3277-8



- en la cual R significa hidrógeno o un radical alifático, primario o secundario, saturado o insaturado, con uno hasta aprox. 14 átomos de carbono, un metal, o una amina protonizada; X significa oxígeno o azufre;
5. y R' es hidrógeno, metilo, o un derivado metílico. Los radicales R' y -C(O)XR pueden estar ligados cada uno al anillo isotiazólico en cualquiera de las posiciones disponibles, cuya numeración se indica más arriba. En ciertos compuestos preferentes -R' está
10. ligado a las posiciones 3 ó 4, y -C(O)XR está ligado a la posición 4 ó 5.

- Sustituyentes R adecuados comprenden los radicales de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo sec., isobutilo, pentilo, 1-metilbutilo,
15. 2-metilbutilo, hexilo, 2-cloroetilo, alilo, propinilo, 2-butinileno, 1-nitro-2propilo, 2-nitro-etilo, 2-etoxietilo, 2-etilhexilo, octilo y dodecilo; los metales comprenden el sodio, litio, potasio, calcio, estroncio, manganeso, cobalto, cobre y cinc; y las aminas
20. protonizadas son tales como amonio, trietilamonio, piridina, trimetilamonio, butilamonio y morfolino. Derivados metílicos adecuados incluidos en R' son los radicales de hidroximetilo, acetoximetilo, dimetoximetilo, carboxaldehído y carbaldoxima.

25. Los compuestos químicos activos aquí descritos, se pueden preparar según varios procedimientos de síntesis, incluyendo los procedimientos análogos a los métodos conocidos para la síntesis del sistema de anillo isotiazólico. Estos métodos comprenden la oxidación de los benzo(d)isotiazoles (Adams
- 30.



327708

- and Slack, Chem. & Ind. 1956, 1232); la adición de tiosulfato o ácido tiociánico a cetonas etinílicas, seguido de eliminación del ácido sulfuroso o hidrocianico (Wille et al. Angew.Chem.,Internat.Ed.,1, 335(1962); y reacción en fase vaporosa de las olefinas, acetilenos o alcoholes con anhídrido sulfuroso y amoniaco (Hubenett et al, Angew.Chem.,Internat. Ed. 1, 508(1962); ibid, 2, 325, 714-9 (1963). Métodos para la preparación de los ácidos isotiazolcarboxílicos deseados, útiles para formar los ésteres, sales y amoniatos de esta invención incluyen la litación de los isotiazoles ó 3- ó 4-alquilisotiazoles para producir el correspondiente compuesto 5-litio, que se reacciona con anhídrido carbónico para dar el correspondiente ácido 5-isotiazolcarboxílico (Caton et al, J. Chem. Soc. 1964, 446); bromización del 3-metilisotiazol a 3-dibromometilisotiazol, que se hidroliza a 3-formilisotiazol y este compuesto se oxida para dar el ácido 3-isotiazolcarboxílico (Jones et al, J. Chem. Soc. 1964, 3114); el ácido isotiazol-4,5-dicarboxílico, preparado por oxidación permanganésica de 5-aminobenzo(d)isotiazol se descarboxiliza para producir el ácido 4-isotiazol-carboxílico (Adams and Slack, J. Chem. Soc. 1959, 3061); el 4-bromo-3-metilisotiazol se hace reaccionar con cianuro cúprico para dar el 4-ciano-3-metilisotiazol; que se hidroliza al correspondiente ácido 3-metil-4-isotiazolcarboxílico (Patente belga 632,394, Noviembre 18, 1963). Mediante selección adecuada de los materiales de partida se produce fácilmente el ácido deseado según métodos co-

327708

8



nocidos.

- Los ácidos isotiazolcarboxílicos forman fácilmente los correspondientes ésteres, sales metálicas y sales amónicas. Para realizar estas reacciones se pueden emplear los procedimientos standard. Así pues, la esterificación se puede lograr mediante reacción del ácido, anhídrido ácido, haluro ácido o sal con el alcohol correspondiente u otro agente de alquilización tal como el haluro o sulfato alifático, generalmente en presencia de un catalizador. Las sales amónicas se forman fácilmente mediante reacción del ácido con la amina deseada. Las sales metálicas se producen mediante reacción del ácido con la base apropiada. Los derivados tiolo se pueden preparar de los correspondientes haluros de ácido y los tioalcoholes adecuados mediante procedimientos standard. Un procedimiento útil para la preparación de los 3-alkil-4-isotiazolcarboxilatos se describe en Buttimore et al, J. Chem.Soc. 1963, 2032-2039.
5. Otro procedimiento adecuado, desarrollado por R.W.Woodward and G.P.Volpp, comprende la adición de tiofosgeno a los metil beta-aminocrotonatos (Woodward, The Hervey Lectures, Series 59, Academic Press, New York and London, 1965, 34-37). Es evidente que
10. los reactivos y las vías sintéticas seleccionadas se determinaran por el producto final deseado.
15. Aplicando una cantidad y concentración eficaz del agente activo descrito en la presente invención en el lugar de crecimiento de las plantas, se
20. puede lograr un útil e importante control económico
- 25.
- 30.



327708

- de las enfermedades de plantas causadas por muchos agentes patógenos infestadores de las plantas. Entre los patógenos infestantes de plantas se encuentran los siguientes géneros de bacterias y hongos: Corynebacterium, Erwinia, Xanthomonas, Pseudomonas, Agrobacterium, Rhizobium y Streptomyces; y Uromyces, Venturia, Colletotrichum, Fusarium, Verticillium, Alternaria, Cercospora y Diplodia. La preparación y las propiedades de los compuestos representativos de esta invención se muestran en los ejemplos siguientes que ilustran, pero no limitan, la invención. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1.

Síntesis del metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato

15. A una solución agitada de 57,5 g de metil beta-amino-crotonato y 126 g de trietilamina en 3 litros de éter absoluto, se agregan gradualmente 57,5 g de tiofosgeno, mientras la solución se enfría en un baño de hielo. Terminada la adición se mantiene la mezcla de reacción en frío durante otras 1 - 2 horas, después se le permite subir gradualmente a temperatura ambiente. El pH se ajusta a 5-6 mediante adición de 225 ml de solución 2N de ácido clorhídrico y la mezcla se somete a una rápida destilación de vapor.
20. El destilado acuoso se extrae con éter. Retirando el éter después de secar de 40,5 g de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato, idéntico al producto descrito por Buttimore et al, J. Chem Soc. 1963, 2038.

Ejemplo 2.

30. Actividad sistémica bactericida del metil 3-metil-4-

327708



isotiazolcarboxilato.

La actividad bactericida sistémica se demostró como sigue: Se preparó una formulación de polvo humectable de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato mezclando 25% en peso del producto químico con 72% de arcilla atapulgítica, 1,5% de lignosulfonato sódico y 1,5% de alquilnaftalenosulfonato. Se preparan suspensiones en agua del metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato, conteniendo 600, 300 y 150 ppm de ingrediente activo, mediante adición de la cantidad adecuada de formulación de polvo humectable, y 35 ml de cada suspensión se vertió sobre el suelo de plantas de tomate de la variedad Bonnie Best, plantadas individualmente en tiestos, aplicándose dosis equivalentes a 21,0, 10,5 y 5,25 mg de isotiazol por planta. Después de dos días se inoculó el follaje de las plantas con el patógeno *Xanthomonas vesicatoria*, el agente causante de mancha bacterial del tomate. Las plantas se mantuvieron en el invernáculo durante unos diez días y el grado de control de la enfermedad se determinó mediante comparación de las plantas tratadas con las no tratadas. Los resultados están mostrados en la tabla 1. El recuento del número de lesiones por hoja representan el promedio de dos repeticiones por hoja, y las cifras de las plantas sin tratar representan el promedio de cuatro repeticiones por hoja.

30.



327708

Tabla 1

Control sistémico de la mancha bacterial sobre tomates

5.	Concentración (mg/planta)	Promedio del número de lesiones por hoja			Promedio del control
		Hoja 1	Hoja 2	Hoja 3	
	21.0	9	23	9	83%
	10.5	12	9	16	84%
	5.25	33	36	35	57%
10.	Sin tratar	63	87	91	0

Ejemplo 3

Actividad sistémica fungicida del metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato.

15. La actividad sistémica fungicida del metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato se demostró como sigue: Suspensiones de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato en agua se prepararon como en el ejemplo 2 y se vertieron sobre el suelo de plantas de judías plantadas individualmente en tiestos, en cantidades equivalentes a 15,0 y 7,5 mg del isotiazol por planta. Después de dos días se inoculó el follaje con el patógeno tizón de judía (*Uromyces phaseoli* var *typica*). Las plantas inoculadas se mantuvieron en una cámara de humedad a 18°C durante 48 horas y después se trasladaron al invernáculo. El grado de control de esta enfermedad se determinó unos diez días después de la inoculación del follaje, comparando las plantas tratadas y las sin tratar. Los resultados se muestran en la

20.

25.

30. tabla 2 y representa el promedio de dos repeticiones

327708



por cada dosificación de tratamiento y cuatro repeticiones para las plantas sin tratar.

La actividad sistémica fungicida del orden mostrado en la tabla 2 representa un grado importante y extremadamente útil del control del agente patógeno del tizón de la judía, obtenido con una concentración relativamente baja del agente activo aplicado al suelo.

Tabla 2

10. Control sistémico del tizón de la judía

	Concentración (mg/planta)	Promedio del número de lesiones por hoja		Promedio del control
		Hoja 1	Hoja 2	
15.	15.0	62	69	59%
	7.5	74	75	52%
	Sin tratar	170	144	0

Ejemplo 4

20. Control sistémico de la enfermedad de fuego en el tabaco.

Se preparan suspensiones de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato conteniendo 1200 ppm de tóxico, como en el ejemplo 1, y se vierten sobre el suelo de plantas de tabaco plantadas individualmente en tiestos en un estado de crecimiento de doce hojas, en una cantidad equivalente a 42,0 mg de isotiazol por planta. Después de tres días se inocula el follaje con el agente patógeno *Pseudomonas tabaci*, el causante de la enfermedad de fuego en el tabaco. Las plantas ino-

25.

30.



327708

- culadas se mantienen en una cámara de humedad a 18°C durante 48 horas y después se trasladan al invernáculo. La evaluación del grado de control se efectúa siete o diez días después de la inoculación. Las plantas
5. tratadas mostraron un promedio del 60% de control en comparación con Cero de control en las no tratadas.

Ejemplo 5

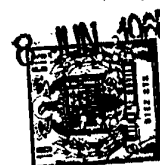
Actividad sistémica mediante preparación superficial del suelo.

10. Una formulación granular al 5% de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato se preparó mezclando 5,05% en peso del isotiazol en 7,58% de naftes aromáticas pesadas con 87,37% de arcilla granular. Los gránulos se aplicaron sobre la superficie del suelo que
15. contenía plantas de tomate en cantidades de 70,0, 52,5 35,0, 17,5 y 8,75 mg de ingrediente activo por planta. Se hicieron 4 repeticiones de cada concentración. Cuatro días después del tratamiento se inoculó el follaje de las plantas con el patógeno de tizón bacterial de
20. tomate. Las plantas tratadas y los controles se mantuvieron en el invernáculo durante aproximadamente 7 días, después de cuyo tiempo se evaluó la eficacia del tratamiento. En todo el margen de concentraciones se obtuvo un 82 - 89% de control del tizón bacterial,
25. comparado con Cero para las plantas sin tratar. Resultados eficaces se obtienen, por lo tanto, incorporando el ingrediente activo dentro del suelo así como sobre él, según la técnica arriba descrita.

Ejemplo 6.

30. Actividad sistémica mediante tratamiento de las semi-

327708



llas.

- 50% en peso de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato en 5,0% de "Marcol 90", un destilado del petróleo líquido alifático, se mezcló con 45,0% de talco. Semillas de plantas de tomate Bonnie Best se revistieron mediante agitación con esta formulación en una proporción de 2,0 libras de ingrediente activo por 100 libras de semillas. Un día después del revestimiento se plantaron las semillas. 26 días más tarde se inoculó el follaje con el patógeno de tizón bacterial de tomate. Las plantas se mantuvieron en el invernáculo durante ocho días, después de cuyo tiempo las plantas crecidas de las semillas tratadas se compararon con controles sin tratar. El promedio de lesiones por hoja, de ocho repeticiones, era de 60 para las plantas tratadas y de 109 para las plantas sin tratar, lo que representa un control del 45% del tizón bacterial por este tratamiento de las semillas.

Ejemplo 7.

20. Actividad fungicida por contacto del metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato.

La actividad fungicida por contacto del metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato se demostró empleando una modificación de la técnica de "copa-cilíndrica", empleada para ensayar los antibióticos, como sigue:

- Trozos individuales de agar de malta fundido se sembraron con esporas de *Aspergillus niger*, *Pullularia pullulans*, *Penicillium expansum* y *Alternaria solani*. El agar inoculado se vertió sobre una placa de ensayo y se dejó endurecer. En el centro de la pla-

327708



ca sembrada se colocó un anillo de plástico o de cristal de 10 -12 mm de diámetro y en el anillo se colocaron aprox. 0,25 g de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato. Las placas se incubaron durante 72 horas a 28°.

- 5. La distancia (en milímetros) entre el crecimiento más cercano y el anillo se registró como zona de inhibición. Los resultados se indican en la tabla 3.

Tabla 3

Actividad fungicida por contacto

10.

Organismo	Zona de inhibición
A. niger	4 mm
P. Pullulans	8 mm
P. expansum	4 mm
A. solani	Inhibición total

15.

Ejemplo 8.

Síntesis y actividad sistémica del etil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato.

20.

El etil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato se preparó del cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico, que a su vez, se preparó del correspondiente éster metílico, como sigue: Una suspensión de 68 g de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato en 600 ml de solución 2N de hidróxido sódico se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La fase acuosa clara se extrajo tres veces con igual volumen de éter, después se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se aisló por fil-

25.

30.

327708



tración y se secó en vacío sobre pentóxido de fósforo obteniéndose 42,5 g de ácido 3-metil-4-isotiazolcarboxílico, p.f. 219-222°. Recristalizando en etanol se elevó al punto de fusión a 230-232°.

5. Una mezcla de 82,5 g de ácido 3-metil-4-isotiazolcarboxílico y 270 g de cloruro tionílico se calentaron bajo reflujo durante 3 horas. El cloruro tionílico en exceso se retiró a presión normal y el cloruro ácido se destiló bajo presión reducida obteniéndose 87 g de cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico, punto ebullición 95-96°/12 mm.

10. A una solución fría como el hielo de 15,0 g de cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico en 75 ml de diclorometano y 9,4 g de trietilamina se agregaron, gota a gota, 4,3 g de etanol absoluto. Después de media hora se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 12 horas. La solución diclorometánica se lavó entonces con agua, con solución al 5% de bicarbonato sódico y con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar se retiró el disolvente bajo presión reducida y el residuo se sometió a destilación en vacío, punto de ebullición 107-108°/11 mm.

15. Los datos espectrales indicaron que se presentó una mezcla de éster y ácido. Por esta razón se repitió la esterificación con una cantidad adicional de etanol y trietilamina. Después de una elaboración similar se obtuvieron 14,3 g de etil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato puro, p.e. 91,5-93°/3 mm, $n_D^{24,5} = 1,5139$.
20. La resonancia nuclear magnética y el espectro infrarro-
- 25.
- 30.



327708

jo concuerdan con esta estructura.

Análisis: Calculado para $C_7H_9O_2NH$: C 49,12; H 5,30;

Encontrado: C 49,18; H 5,26.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2

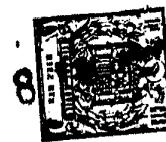
5. se evaluó la actividad sistémica del etil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato contra el tizón bacterial del tomate empleando dosificaciones equivalentes a 21,0 10,5 y 5,25 g del isotiazol por planta de tomate Bonnie Best. Con estas dosificaciones se obtuvieron controles del 83%, 84% y 77% respectivamente en comparación con Cero de control para las plantas sin tratar.

Ejemplo 9.

Síntesis y actividad sistémica del S-etil 3-metil-4-isotiazolcarboxitiolato

15. A una solución fría como el hielo de 9,3 g de etanotiol y 15,2 g de trietilamina en 100 ml de diclorometano se agregaron 20,0 g de cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico disueltos en 25 ml de diclorometano. Después de terminar la adición se mantuvo la
20. mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido y se secó con cloruro de calcio anhidro. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se destiló bajo presión reducida obteniéndose 16,5 g de S-etil 3-metil-4-
25. isotiazolcarboxitiolato, p.e. $77^\circ/0,1$ mm, p.f. $35-37^\circ$. El espectro de resonancia nuclear magnética de una solución clorofórmica mostró puntas en 9,28 ppm, 3,06 ppm (cuádruple); 2,70 ppm (triple), y 1,35 ppm en la
30. zona inferior del tetrametilsilano como standard interno, lo cual está de acuerdo con la estructura de

327708



arriba.

Análisis: Calculado para $C_7H_9OS_2N$: C 44,92 ; H 4,85

C 45,26 ; H 4,92

La actividad sistémica se evaluó siguiendo

5. el procedimiento del ejemplo 2, empleando dosificaciones equivalentes a 21,0, 10,5 y 5,25 mg de S-etil 3-metil-4-isotiazolcarboxitiolato por planta de tomate. Se obtuvieron controles del 74%, 65% y 26%, en comparación con Cero control para las plantas sin tratar.
- 10.

Ejemplo 10.

Síntesis y actividad biológica del ácido 3-metil-isotiazolcarboxílico.

15. Una solución de 15 g de 3-metilisotiazol en 200 ML de tetrahidrofurano seco se enfrió mediante aplicación de un baño de anhídrido carbónico sólido - acetona. La temperatura de la solución se redujo más a -78° sustituyendo el baño de anhídrido carbónico-acetona por un baño de nitrógeno líquido. A la solución fría se añadió durante 10 minutos 160 ml de una
20. solución al 15% de butillitio en hexano, efectuándose se la adición lo más rápidamente posible sin que la temperatura subiera por encima de -70° . La mezcla se agitó a -78° durante 10 minutos y se vertió en una
25. suspensión de anhídrido carbónico sólido en éter dietílico seco. La suspensión etérica se dejó calentar a temperatura ambiente, después se trató con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter etílico y las soluciones etéricas combinadas
30. se extranjeron tres veces con solución 2N de hidróxido



327708

sódico. La solución básica se acidificó y la precipitación se disolvió en éter. La solución etérica se agregó a 150 ml de agua y la mezcla se destiló. Todo el éter y aproximadamente un tercio del agua se destiló para retirar el ácido valérico. Cuando el residuo se enfrió se separaron por filtración 17,7 g de producto en bruto. La recristalización en agua hirviendo dió 17,0 g de producto que fundía a 202-203°.

Al comprobar, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, el ácido 3-metil-5-isotiazolcarboxílico dió un control del tizón bacterial del 97, 97 y 91% phaseoli, según el procedimiento del ejemplo 3, este ácido materialmente retardó el desarrollo de las esporas y finalmente dió una reducción del 80% en la infección de la enfermedad.

Ejemplo 11.

Síntesis y actividad biológica del metil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato.

Una solución de diazometano en éter se preparó de "Diazald" (N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida) e hidróxido de potasio metanólico. La solución se agregó gota a gota a una solución fría de 8,0 g de ácido 3-metil-5-isotiazolcarboxílico en 150 ml de metanol mientras se mantenía la temperatura de la solución a 0°. Se continuó la adición hasta que el color amarillo persistió durante dos minutos. Completada la adición se permitió que la temperatura subiera a temperatura ambiente y el exceso en diazometano y disolventes se retiró por destilación. El residuo se destiló dando 7,5 g de metil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato

327708



que destila a 100-101^o/15 mm; p.f. 30-31^o.

Análisis: Calculado para C₆H₇NO₂S: C 45,90; H 4,46;

Encontrado: C 45,90; H 4,35.

Al comprobar contra el tizón bacterial en

5. tomates, según el procedimiento del ejemplo 2, el metil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato dió un 98-99% de control en proporciones de concentración de 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta.

Ejemplo 12.

10. Síntesis y actividad sistémica del S-etil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato.

- El S-etil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato se preparó del ácido 3-metil-5-isotiazolcarboxílico vía cloruro de ácido como sigue: Una mezcla de 20 g de ácido 3-metil-5-isotiazolcarboxílico y 40 ml de cloruro tionílico se calentó bajo ligero reflujo durante 3 horas. El cloruro tionílico en exceso se retiró por destilación y el producto se destiló bajo vacío de trompa de agua dando 21 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbonílico del punto de ebullición 86-87^o/15 mm.
15. 20.

Análisis: Calculado para C₅H₄CINOS: C 37,10; H 2,48;

Encontrado: C 37,17; H 2,27.

- Una solución agitada de 4,5 de etanotiol y 7,3 g de trietilamina en 75 ml de diclorometano se enfrió a 0^o y goteando se agregó una solución de 9,0 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbonílico. La mezcla se agitó sin ulterior enfriamiento durante tres horas, después se lavó con solución 1N de ácido clorhídrico, se secó y se destiló obteniéndose 8,0 g de Seetil 3-me-
25. 30.

327708



til-5-isotiazolcarboxitiolato, p.e. 83-85^o/0,03 mm.

Análisis: Calculado para C₇H₉NOS₂: C 45,00 H 4,82

Encontrado: C 45,08 H 4,94

Al comprobar contra el tizón bacterial en

- 5. tomates, según el procedimiento del ejemplo 2, el S-etil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato dió un control del 96-98% de esta enfermedad en concentraciones de 5,3 - 21-0 mg por planta.

Ejemplo 13.

- 10. Síntesis y actividad sistémica del etil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato.

Una solución de 10,0 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbonílico en 25 ml de diclorometano se agregó gota a gota a temperatura ambiente a una solución

- 15. agitada de 7,9 g de etanol y 7,6 g de trietilamina en 50 ml de diclorometano. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas, después se lavó con solución al 5% de ácido clorhídrico y con agua. La solución lavada se secó sobre sulfato
- 20. sódico y se destiló obteniéndose 8,6 g de etil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato del p.e. 48-50^o/0,15 mm.

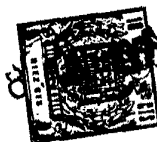
Análisis: Calculado para C₇H₉NO₂S: C 49,11; H 5,30; N 8,18;

Encontrado: C 49,34; H 5,41;

- 25. N 7,92.

Al comprobar contra el tizón bacterial en tomates de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, el etil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato dió un control excelente.

- 30. Ejemplo 14.



327708

Síntesis y actividad sistémica del propil 3-metil-5-isotiazolcarboxilato.

5. 10 ml de 1-propanol se reaccionó con 10,0 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbonílico empleando el procedimiento del ejemplo 13 obteniéndose 9,65 g de 3-metil-5-isotiazolcarboxilato, p.e. 60-62°C, 13 mm.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{11}NO_2S$: C 51,82; H 5,99; N 7,56;

Encontrado: C 51,95; H 6,29; N 7,36.

10. Se obtuvo un excelente control del tizón bacterial en tomates al ensayarse el 3-metil-5-isotiazolcarboxilato de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2.

Ejemplo 15.

15. Síntesis y actividad sistémica del 2-propin-1-il 3-metil-5-isotiazolcarboxilato.

20. 10 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbonílico se reaccionó con 4,3 g de alcohol propargílico, empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 13, excepto que el producto no se destiló. Después de haber secado la solución que contenía el producto en bruto se retiró el disolvente bajo presión reducida y el sólido residual se recristalizó en hexano obteniéndose 8,5 g de 2-propin-1-il 3-metil-5-isotiazolcarboxilato, p.f. 72-74°C.

Análisis:

Calculado para $C_8H_7NO_2S$: C 53,02; H 3,90; N 7,73;

Encontrado: C 53,03; H 3,86; N 1,47.

30. Al comprobar de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2 suministró el 2-propin-1-il 3-metil-5-



327708

isotiazolcarboxilato un control excelente sobre el tizón bacterial en tomates.

Ejemplo 16.

Síntesis y actividad sistémica del S-metil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato.

5. A una solución fría (baño de hielo) de 7,6 g de trietilamina en 50 ml de diclorometano se agregaron 7,9 g de metanotiol. Mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 10° se agregó lentamente una solución de 10,0 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbónico en 25 ml de diclorometano. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó reposar durante 20 horas. La solución se lavó dos veces con solución 1N de ácido clorhídrico, se secó y se destiló obteniéndose 9,0 g de S-metil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato, p.e. 64-66°/0,04 mm.

Análisis:

Calculado para $C_6H_7NOS_2$: C 41,59; H 4,07; N 8,09;

Encontrado: C 41,78; H 3,95; N 7,87.

20. Al comprobar según el procedimiento del ejemplo 2 dió el S-metil- 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato un control del 99, 99, y 100% sobre el tizón bacterial en proporciones de 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta respectivamente.

25. Ejemplo 17.

Síntesis y actividad sistémica del S-propil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato.

30. Propano-1-tiol (5,3 g) se reaccionó con 10,0 g de cloruro 3-metil-5-isotiazolcarbónico según el procedimiento descrito en el ejemplo 16, obteniéndose

327708



10,6 g de S-propil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato que destila a 78-80°/0,1 mm.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{11}NOS_2$: C 47,75; H 5,51; N 6,96

5. Encontrado: C 48,02; H 5,53; N 7,05

En ensayos según el procedimiento del ejemplo 2, el S-propil 3-metil-5-isotiazolcarboxitiolato dió un control completo del tizón bacterial en tomates a 21,0 y 10,5 mg por planta y un 99% de control a 5,3 mg por planta.

Ejemplo 18.

Síntesis y actividad sistémica de trietilamonio 3-metil-5-isotiazolcarboxilato.

15. Una mezcla de 5,0 g de ácido 3-metil-5-isotiazolcarboxílico y 3,5 g de trietilamina se disolvió en 2,5 g de agua. La solución marrón se usó para ensayos según el ejemplo 2 sin ulterior purificación o formulación. El control del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta fué de 99, 98 y 99% respectivamente.

Ejemplo 19.

Síntesis y actividad sistémica del ácido 4-metil-5-isotiazolcarboxílico.

25. Una solución de 7,5 g de 4-metilisotiazol en 130 ml de tetrahidrofurano secado se enfrió en un baño de CO_2 sólido-acetona. El baño de CO_2 -acetona se substituyó por un baño de nitrógeno líquido y la temperatura de la solución se redujo a -78°. A la solución fría se agregó lentamente, en el período de 45 minutos, 30. una solución de 7,2 g de butillitio en 78 ml de hexano.



- La proporción de la adición se reguló de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera -75° . La mezcla se vertió inmediatamente en una suspensión de CO_2 sólido. La suspensión se agitó mientras se calentaba lentamente a 0° . Se agregó solución 1N de ácido clorhídrico, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se combinaron y se extrajeron con 3 volúmenes de solución 2N de hidróxido sódico. Las soluciones acuosas alcalinas se acidificaron, el ácido precipitado se recibió en éter y la solución etérica se agregó a un matraz conteniendo 150 ml de agua. El éter y aprox. 50 ml de agua se destilaron para retirar el ácido valérico. La solución acuosa residual se enfrió y el sólido aislado por filtración dió 6 g de ácido 4-metilisotiazol-5-carboxílico, p.f. $177-179^{\circ}$.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$: C 42,10 ; H 3,50;

Encontrado: C 41,78 ; H 3,50.

20. Al comprobar según el método del ejemplo 2 el ácido 4-metil-5-isotiazolcarboxílico dió un 95, 95 y 92% de control del tizón bacterial en tomate a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

Ejemplo 20.

25. Síntesis y actividad sistémica del etil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato.

El etil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato se preparó del ácido 4-metil-5-isotiazolcarboxílico, vía cloruro ácido, como sigue:

30. Una mezcla de 88 g de ácido 4-metil-5-isotia-

327708



- zolcarboxílico y 118 g de cloruro tionílico en 50 ml de benceno se calentó a aprox. 80° durante 18 horas. Se agregaron adicionalmente 82 g de cloruro tionílico y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas.
5. El cloruro tionílico en exceso y el benceno se retiraron por destilación y el residuo se destiló bajo presión reducida. La redestilación dió 59,2 g de cloruro 4-metil-5-isotiazolcarbonílico que destiló a 90-93°/25 mm.
10. A una solución agitada de 7,9 g de etanol y 7,6 g de trietilamina en 50 ml de diclorometano se agregó lentamente, a temperatura ambiente, una solución de 10,0 g de cloruro 4-metil-5-isotiazolcarbonílico en 25 ml de diclorometano. La mezcla se dejó reposar durante 20 horas, después se lavó dos veces con solución 1N de ácido clorhídrico y con agua. La solución lavada se secó y se destiló obteniéndose 8,0 h de etil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato, p.e. 113-115°/21 mm.
15. Análisis:
Calculado para $C_7H_9NO_2S$: C 49,11; H 5,30; N 8,18;
Encontrado: C 49,38; H 5,38; N 8,45.
- La evaluación según el procedimiento del ejemplo 2 del etil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato contra tizón bacterial en tomates, a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, indicó un control del 98, 97 y 95% respectivamente.
20. Ejemplo 21.
Síntesis y actividad sistémica del propil 4-metil-5-
isotiazolcarboxilato.
25. isotiazolcarboxilato.
- 30.

327708



- Una solución agitada de 9,3 g de 1-propanol y 10,8 de trietilamina en 75 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo al mismo tiempo que se agregó gota a gota una solución de 12,0 g de cloruro 4-metil-5-isotiazolcarbonílico en 25 ml de diclorometano.
5. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con solución 1N de ácido clorhídrico, después se retiraron los materiales volátiles bajo presión reducida y el producto se destiló. La redestilación dió 10,3 g de propil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato que hirvió a 55-59°/aprox. 0,75 mm.

Análisis:

15. Calculado para $C_8H_{11}NO_2S$: C 51,87; H 5,99; N 7,56;
 Encontrado: C 51,96; H 5,93; N 7,81.

- En los ensayos efectuados según el procedimiento del ejemplo 2 dió el propil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato un control del 95, 93 y 85% del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.
- 20.

Ejemplo 22.

Síntesis y actividad sistémica del S-metil 4-metil-5-isotiazolcarboxitiolato.

25. Una solución de 7,9 g de metanotiol y 7,6 g de trietilamina en 50 ml de diclorometano se enfrió a aprox. 0° y a ello se agregó lentamente una solución de 10,0 g de cloruro 4-metil-5-isotiazolcarbonílico en 25 ml de diclorometano. Se retiró el baño de hielo y
30. la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente duran-

327708



te 20 horas. Se lavó entonces dos veces con colución 1N de ácido clorhídrico, se secó y la solución secada se destiló obteniéndose 7,7 g de S-metil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato, p.e. 72-74º/0,02 mm.

5. Análisis:

Calculado para $C_6H_7NOS_2$: C 41,59; H 4,07; N 8,09;

Encontrado: C 41,83; H 3,99; N 7,93.

En las evaluaciones efectuadas según el procedimiento del ejemplo 2, el Semetil 4-metil-5-isotiazolcarboxitiolato dió un control del 99, 98 y 99% del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

Ejemplo 23.

15. Síntesis y actividad sistémica del S-propil 4-metil-5-isotiazolcarboxitiolato.

Según el procedimiento del ejemplo 22 se reaccionó 5,3 g de 1-propanotiol con 10,0 g de cloruro 4-metil-5-isotiazolcarbonílico obteniéndose 8,2 g de S-propil 4-metil-5-isotiazolcarboxitiolato del p.e. 80-84º /0,07 mm.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{11}NOS_2$: C 47,75; H 5,51; N 6,96;

Encontrado: C 47,88; H 5,54; N 7,21.

Al comprobar según el procedimiento del ejemplo 2, el S-propil 4-metil-5-isotiazolcarboxitiolato dió un 99, 98 y 97% de control sobre el tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

Ejemplo 24.

30. Síntesis y actividad sistémica del metil 5-isotiazolcar-

327708



boxilato.

5. Ácido 5-isotiazolcarboxílico (8,0 g) se esterificó mediante reacción con diazometano según el procedimiento del ejemplo 11, dando 6,0 g de metil-5-isotiazolcarboxilato del p.e. 88°/15 mm; p.f. 40-42°.

Análisis:

Calculado para $C_5H_5NO_2S$: C 42,0; H 3,5;

Encontrado: C 41,9; H 3,5.

10. El control del tizón bacterial en tomates en los ensayos efectuados según el procedimiento del ejemplo 2 fué de 95, 86 y 87% a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

Ejemplo 25.

15. Síntesis y actividad sistémica del 2-propin-1-il 3-metil-4-isotiazolcarboxilato.

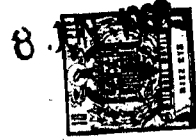
20. Una mezcla de 3,5 g de alcohol propargílico y 15,0 g de trietilamina en 150 ml de diclorometano se enfrió en un baño de hielo mientras se agitaba vigorosamente. A esta solución fría se agregaron, gota a gota, 10,0 g de cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico. La solución obtenida se lavó con agua, solución 1N de bicarbonato sódico, 5% de cloruro sódico y solución 1N de ácido clorhídrico. La solución lavada se secó y se destiló bajo presión reducida. El destilado
25. cristalizó en un rendimiento de 7,1 g de 2-propin-1-il 3-metil-4-isotiazolcarboxilato del p.f. 43-45°.

Análisis:

Calculado para $C_8H_7NO_2S$: C 53,04; H 3,90;

Encontrado: C 53,34; H 3,95;

30. La comprobación del 2-propin-1-il 3-metil-4-



327708

isotiazolcarboxilato según el procedimiento del ejemplo 2 dió un control del tizón bacterial en tomates del 86, 87 y 94% a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

5. Ejemplo 26.

Preparación de 2-butinileno bis(3-metil-4-isotiazolcarboxilato).

La reacción de 5,3 g de 2-butin-1,4-diol y 10,0 g de cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico según el procedimiento del ejemplo 25 dió una solución de un producto que, al evaporar, dió un sólido en bruto. Recristalizando de diclorometano se obtuvieron 5,5 g de 2-butinileno bis(3-metil-4-isotiazolcarboxilato), p.f. 114-115°.

15. Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$: C 50,00; H 3,60;

Encontrado: C 49,49; H 3,88.

Al comprobar según el método del ejemplo 2, el 2-butinileno bis(3-metil-4-isotiazolcarboxilato) dió un control del 92, 92 y 94 % del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

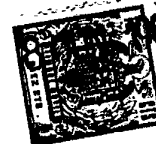
Ejemplo 27.

25. Síntesis y actividad sistémica del 1-nitro-2-propil-3-metil-4-isotiazolcarboxilato.

El 1-nitro-2-propil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato se preparó por esterificación de 1-nitro-2-propanol empleando anhídrido 3-metil-4-isotiazolcarbonílico que se obtuvo como sigue:

30. Una mezcla de 40,0 g de ácido 3-metil-4-iso-

327708



- tiazolcarboxílico y 310 ml de anhídrido acético se calentó durante 15 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y por filtración se retiró una pequeña cantidad de sólido blanco. El anhídrido acético y el ácido acético sin reaccionar se retiró por destilación a 30 mm. El residuo solidificó al enfriar. El residuo sólido se disolvió en 300 ml de tolueno y la solución se vertió en 375 ml de hexano. La solución resultante se trató con carbón vegetal activado y a la solución clarificada se agregaron 200 ml de pentano. La mezcla se enfrió para permitir la separación completa del sólido cristalino. El sólido se aisló por filtración obteniéndose 11,6 g del deseado anhídrido del ácido 3-metil-4-isotiazolcarboxílico, p.f. 129-130°.

- A 4,8 g de 1-nitro-2-propanol, conteniendo una gota de ácido sulfúrico concentrado, se agregaron en pequeñas porciones 11,6 g de anhídrido 3-metil-4-isotiazolcarboxílico. La mezcla solidificó cuando aproximadamente se había agregado un tercio del anhídrido. La mezcla se calentó a 60° durante 4 horas. Se agregaron tres partes en volumen de benceno y el sólido en suspensión se aisló por filtración y se identificó como ácido 3-metil-4-isotiazolcarboxílico. La solución bencénica se destiló y después de retirar los materiales de bajo punto de ebullición dió 5,9 g de 1-nitro-2-propil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato, p.e. 125°/10⁻⁵ mm.

Análisis:

30. Calculado para C₈H₁₀N₂O₄S: C 41,73; H 4,38; N 12,17;
Encontrado: C 42,20; H 4,34; N 11,24.



327708

- Al comprobar según el procedimiento del ejemplo 2 el 1-nitro-2-propil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato dió un control del 97, 98 y 96% del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.
- 5.

Ejemplo 28.

Síntesis y actividad sistémica del metil 5-metil-4-isotiazolcarboxilato.

- Una solución de 9,0 g de ácido 4-isotiazolcarboxílico en 250 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a -75° empleando un baño de nitrógeno líquido. Se agregó gota a gota durante 30 minutos una solución de butillitio en hexano (120 ml conteniendo 15% de butillitio). La temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de -70° durante toda la adición. Terminada la adición se dejó calentar ligeramente la mezcla de reacción, pero se mantuvo entre -65° y -70° durante 15 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente a -75° y se trató con 28 g de sulfato dimetílico, manteniendo nuevamente la temperatura por debajo de -70° durante la adición. Terminada la adición del sulfato dimetílico se dejó calentar lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. La solución se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de solución 2N de hidróxido sódico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Los extractos acuosos se combinaron y se acidificó mediante adición de ácido sulfúrico concentrado. La solución acuosa se extrajo continuamente con éter etílico durante 24 horas. El extracto etérico se secó y se destiló obteniéndose 5,5 g de un sólido amarillo que se empleó sin ulterior purificación.



327708

- Una solución de 15 g de ácido 5-metilisotiazol-4-carboxílico en 200 ml de metanol se trató con diazometano en éter a 0°. El éter y el metanol se retiraron por destilación y el residuo se destiló bajo presión de aspiración dando 8,5 g de metil 5-metil-4-isotiazol-4-carboxilato, p.e. 100°/15 mm; p.f. 42-45°

Análisis:

Calculado para C₆H₇NO₂S: C 45,90; H 4,46;

Encontrado: C 45,82; H 4,74.

10. En los ensayos efectuados según el procedimiento del ejemplo 2 el metil 5-metil-4-isotiazolcarboxilato dió un 88, 87 y 77% de control del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

15. Ejemplo 29.

Síntesis y propiedades sistémicas del ácido 3-hidroxi-metil-4-isotiazolcarboxílico.

- A una solución de 100 g de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato en 1 litro de tetracloruro carbónico se agregaron 114 g de N-bromosuccinimida. La suspensión se calentó bajo reflujo y se agitó. La mezcla agitada se irradió con una lámpara solar durante dos y media horas. Al final de este tiempo no se apreciaba ya ningún N-bromosuccinimida. La suspensión se enfrió y se filtró. La precipitación se lavó con 250 ml de tetracloruro de carbono y los filtrados se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se recristalizó de éter etílico dando 72,6 g de metil 3-bromometil-4-isotiazolcarboxilato, p.f. 80-82°
- 20.
- 25.
30. La solución etérica, de la cual cristalizó el compues-



327708

monobromico, contenía una mezcla de aproximadamente partes iguales de metil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato y metil 3-dibromometil-4-isotiazolcarboxilato.

Análisis:

5. Calculado para $C_6H_6BrNO_2S$: C 32,52; H 2,56; S 13,58; Br 33,85;

Encontrado: C 30,77; H 2,76; S 13,73; Br 34,11.

10. Una mezcla de 25,6 g de metil 3-bromometil-4-isotiazolcarboxilato y 250 ml de hidróxido sódico se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó mediante adición de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución acidificada se dejó reposar mientras cristalizaba el sólido. El sólido cristalino se aisló por filtración y se secó a 100° bajo vacío y sublimó a 160°, obteniéndose 10,0 g de ácido 3-hidroximetil-4-isotiazolcarboxílico, p.f. 197-202°.

Análisis:

20. Calculado para $C_5H_5NO_3S$: C 37,74; H 3,17

Encontrado: C 38,30; H 3,51

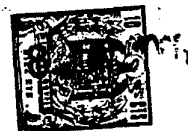
Ejemplo 30.

Síntesis y actividad sistémica del metil 3-hidroximetil-4-isotiazolcarboxilato.

25. Una solución de 340 mg de ácido 3-hidroximetil-4-isotiazolcarboxílico en 20 ml de metanol se trató con diazometano según el procedimiento del ejemplo 11. Esta solución se disolvió en un volumen igual de éter y tetracloruro de carbono y la solución se lavó con solución al 5% de carbonato sódico, solución

30.

327708



saturada de cloruro sódico y solución al 5% de sulfato sódico. Retirando los disolventes por destilación y recristalizando el residuo en tetracloruro de carbono se obtuvieron 270 mg de metil 3-hidroximetil

5. 4-isotiazolcarboxilato, p.f. 77-78°.

Análisis:

Calculado para $C_6H_7NO_3S$: C 41,62; H 4,08;

Encontrado: C 42,62; H 4,56.

Al comprobar según el procedimiento del

10. ejemplo 2 muestra el metil 3-hidroximetil-4-isotiazolcarboxilato un 97% de control del tizón bacterial a 21,0 mg por planta.

Ejemplo 31.

Síntesis y actividad sistémica del S-metil 3-metil-4-isotiazolcarboxitiolato.

15.

La reacción de 8,5 g de metanotiol y 15,0 g de cloruro 3-metil-4-isotiazolcarbonílico según el procedimiento del ejemplo 16 dió 5,0 g de S, metil 3-metil-4-isotiazolcarboxitiolato del p.e. 70°/0,1 mm,

20. p.f. 61-63°.

Análisis:

Calculado para $C_6H_7NOS_2$: C 41,60; H 4,05;

Encontrado: C 42,01; H 4,21.

Al comprobar según el procedimiento del

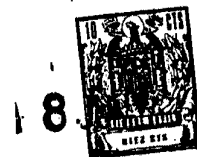
25. ejemplo 2 el S-metil 3-metil-isotiazolcarboxitiolato dió un control del 96, 83 y 67% en el tizón bacterial sobre tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.

Ejemplo 32.

Síntesis y actividad sistémica del metil 3-formil-4-

30.

327708



El metil 3-formil-4-isotiazolcarboxilato se preparó por hidrólisis de 3-(dibromometil)-4-isotiazolcarboxilato, obtenido como sigue:

- A una solución agitada de 43,9 g de metil
5. 3-metil-4-isotiazolcarboxilato en 450 ml de tetraclo-
ruro de carbono se agregaron 100 g de N-bromosuccini-
mida. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y
se irradió con una lámpara solar durante 31 horas ba-
jo reflujo moderado. La solución marrón se enfrió a
10. 4º y la succinimida se retiró por filtración. El fil-
trado se concentró por destilación del tetracloruro
de carbono y el residuo se sometió a destilación a 1
mm. La primera fracción de 3,4 g mostró contener; se-
gún la resonancia nuclear magnética, el compuesto de
15. monobromo y dibromometilo en una proporción de aprox.
4 a 3. La segunda fracción de 77,6 g contenía 38,5%
de metil 3-(bromometil)-4-isotiazolcarboxilato y 61,5%
de metil 3-(dibromometil)-4-isotiazolcarboxilato. La
recristalización en un mínimo de éter etílico hirvien-
do dió 42,8 g de metil 3-(dibromometil)-4-isotiazol-
carboxilato puro del p.f. 61-62º.

Análisis:

Calculado para $C_6H_5Br_2NO_2S$: C 22,87; H 1,61; S 10,19;
Br 50,72;

25. Encontrado: C 23,08; H 1,85; S 10,04;
Br 50,37.

- A una solución caliente de 3,2 g de metil
30. 3-(dibromometil)-4-isotiazolcarboxilato en 25 ml de
metanol se agregó una solución de 4,6 g de nitrato de
plata en 6,0 ml de agua caliente. La mezcla se calentó



327708

- bajo reflujo durante 5 minutos. Apareció inmediatamente un precipitado amarillo. La solución se enfrió y el ion de plata en exceso se precipitó mediante adición de solución al 5% de cloruro sódico. La sal de plata precipitada se retiró por filtración y el sólido se lavó con agua y con cloroformo. Los filtrados acuosos se combinaron y se extrajeron con igual volumen de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y la solución de cloroformo lavada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo de 1,14 g se recogió p.f. 92-96°. La recristalización en éter-éter de petróleo seguida de sublimación a 80° bajo 0,5 mm subió el punto de fusión del metil 3-formil-4-isotiazolcarboxilato a 98-99°.

Análisis:

Calculado para $C_6H_5NO_3S$: C 42,11; H 2,95; N 8,19;

Encontrado: C 42,39; H 3,21; N 7,83.

- Al comprobar según el procedimiento del ejemplo 2, dió el metil 3-formil-4-isotiazolcarboxilato un 77% de control del tizón bacterial en tomates a 21,0 mg por planta.

Ejemplo 33.

- Síntesis y actividad sistémica del metil 3-(hidroximino)metil)-4-isotiazolcarboxilato.

- Una mezcla de 800 mg de metil 3-formil-4-isotiazolcarboxilato, 1,0 g de hidrocloreuro hidroxilamínico y 5 ml de piridina en 10 ml de metanol se calentaron bajo reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se trituroó con una



- mezcla de 5 ml de cloroformo y 5 ml de solución 1N de ácido clorhídrico. La capa clorofórmica se lavó con 5 ml de solución 5N de ácido clorhídrico y con 5 ml de solución saturada de cloruro sódico, después se secó. El disolvente se retiró, el residuo se sublimó a 125° bajo 0,5 mm para dar 200 mg de metil 3- (hidroximino)metil -4- isotiazolcarboxilato del p.f. 167-169°.
- 5.

Análisis:

Calculado para $C_6H_6N_2O_3S$: C 38,72; H 3,25;

10. Encontrado: C 39,40; H 3,42.

- El metil 3- (hidroximino)metil -4- isotiazolcarboxilato dió, al ser comprobado según el procedimiento del ejemplo 2, un 98, 91 y 96% de control del tizón bacterial en tomates a 21,0, 10,5 y 5,3 mg por planta, respectivamente.
- 15.

Ejemplo 34.

Síntesis y actividad sistémica del metil 3-(dimetoximetil)-4- isotiazolcarboxilato.

- Una solución de 20,0 g de metil 3-(dibromometil)-4- isotiazolcarboxilato en 150 ml de metanol se calentó aproximadamente al reflujo y a ello se agregó una solución caliente (70°) de 29,0 g de nitrato de plata en 36 ml de agua. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 minutos. Se formó inmediatamente un precipitado amarillo. La suspensión se enfrió y se agregó un exceso de solución al 10% de cloruro sódico. La mezcla se filtró y la solución se concentró por destilación aceotrópica del agua-metanol. La suspensión acuosa residual se enfrió y se extrajo con igual volumen de cloroformo. Las capas clorofórmicas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico.
- 20.
- 25.
- 30.



327708

- co y se secaron sobre sulfato sódico. Retirando el disolvente quedaron 13,6 g de mezcla de metil 3-formil-4-isotiazolcarboxilato y metil 3-(dimetoximetil)-4-isotiazolcarboxilato, La mezcla se disolvió en 100 ml de metanol y la solución se saturó con gas seco de cloruro de hidrógeno. Mientras, el ácido clorhídrico continuaba burbujeando en la mezcla se elevó la temperatura a la temperatura de reflujo en la que se mantuvo durante una hora. La mezcla se enfrió, se vertió en solución 2N en exceso de hidróxido sódico y la mezcla acuosa básica se extrajo con un volumen igual de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secaron y concentraron dejando un residuo que, destilado, dió 2,7 g de metil 3-(dimetoximetil)-4-isotiazolcarboxilato, p.e. 119-120°/1,8 mm.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{11}NO_4S$: C 44,24; H 5,11;

Encontrado: C 43,93; H 5,21.

- Al comprobar según el procedimiento del ejemplo 2 dió el metil 3-(dimetoximetil)-4-isotiazolcarboxilato un 69% de control sobre tizón bacterial en tomates a 21,0 mg por planta.

- Otros ejemplos de compuestos que entran dentro de las fórmulas genéricas mencionadas, que pueden ser formulados o compuestos fungicidas y bactericidas y aplicados según aquí se ha descrito, incluyen:

- El propil 3-metil-4-isotiazolcarboxilato,
- el metil 4-metil-5-isotiazolcarboxilato
- el 2-propil-1-il 4-metil-5-isotiazolcarboxilato
- el S-etil 4-metil-5-isotiazolcarboxitiolato

327708



- el S-etil 3-isotiazolcarboxitiolato
- el ácido 5-isotiazolcarboxílico
- el S-etil 5-isotiazolcarboxitiolato
- el S-propil 3-metil-4-isotiazolcarboxitiolato,
- 5. el ácido 3-(acetoximetil)-4-isotiazolcarboxílico,
- el sodio 3-metil-4-isotiazolcarboxilato.

- Los isotiazolcarboxilatos de esta invención forman unas composiciones sistémicas eficaces cuando se formulan con cualquiera de los adyuvantes relativamente inertes y vehículos normalmente empleados para facilitar la dispersión de ingredientes activos para aplicaciones agrícolas, reconociéndose el hecho de que la formulación y el modo de aplicación de un tóxico puede afectar la actividad del material en una aplicación dada. Por lo tanto, estos compuestos fungicidas y bactericidas pueden formularse como gránulos de tamaño de partícula relativamente grande, como polvos, como polvos humectables, como concentrados emulsionables, como soluciones o como muchos otros tipos de formulaciones conocidos, dependiendo del modo de aplicación deseado. Estas formulaciones pueden contener tan poco como 0,5% y tanto como 95% o más en peso de ingrediente activo.
- 10.
 - 15.
 - 20.

- Polvos son mezclas libremente fluentes del ingrediente activo con sólidos finamente repartidos tal como talco, arcillas naturales, kieselgur, harinas tales como harinas de cáscara de nuez y semilla de algodón y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como dispersantes y vehículos para los tóxicos; estos sólidos finamente repartidos tienen un tamaño de partícula, en promedio, de menos de unos 50 micras. Una for-
- 25.
 - 30.



327708

mulación de polvo típica, empleado en la presente, es una que contiene 1,0 partes del isotiazol y 99,0 partes de talco.

- Los polvos humectables son también valiosas
5. formulaciones y son partículas finamente repartidas que dispersan con facilidad en agua u otros dispersantes. El polvo humectable se aplica bien como polvo seco o como suspensión en agua u otro líquido. Vehículos típicos para los polvos humectables incluyen la tierra de Fuller,
 10. las arcillas de caolina, los sílices y otros diluyentes orgánicos o inorgánicos fácilmente humectables. Los polvos humectables se preparan normalmente conteniendo aproximadamente 5 - 95% de ingrediente activo, dependiendo de la capacidad de absorción del vehículo y generalmente
 15. contienen también una pequeña cantidad de un agente humectador, dispersador o emulsionador para facilitar la humectación o dispersión. Por ejemplo una formulación de polvo humectable adecuada contiene 25,0 partes de isotiazol, 72,0 partes de arcilla y 1,5 partes de
 20. lignosulfonato sódico y 1,5 partes de alquilnaftaleno-sulfonato sódico como agente humectador.

- Otras formulaciones útiles son los concentrados emulsionables que son compuestos líquidos o en forma de pastas, homogenados, que se dispersan en agua u
25. otros dispersantes y pueden componerse totalmente del isotiazol con un agente emulsionador líquido o sólido, o también puede contener un vehículo líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, sulfóxido dimetílico, isoforona y otros disolventes orgánicos no-volátiles.
 30. Para su aplicación, estos concentrados se dispersan en

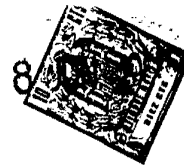
8 JUN.



327708

- agua u otro vehículo líquido y normalmente se aplican por aspersións sobre el área que se ha de tratar. El porcentaje en peso del ingrediente activo esencial puede variar según la manera en que se haya de aplicar
5. esta composición, pero generalmente comprende 0.5% a 95% de ingrediente activo en peso del compuesto fungicida o bactericida.

- Las formulaciones granulares, en las cuales el ingrediente activo se encuentra en partículas relativamente bastas, se aplican generalmente al suelo donde crecen o se van a plantar las semillas o plantas a proteger. Vehículos típicos de formulaciones granulares son las arcillas, caolinas, tierras de Fuller, arena, vermiculita, perlita y otros materiales orgánicos o inorgánicos que adsorban o puedan ser revestidos con el ingrediente activo. Las formulaciones granulares se preparan normalmente conteniendo aprox. 2 - 25% de ingrediente activo y pueden contener también pequeñas cantidades de otros ingredientes, tales como agentes de actividad superficial, (agentes de humectación, dispersión, emulsionadores), aceites (queroseno, naftas aromáticas pesadas, aceites vegetales) y aglutinantes (dextrinas, gomas o resinas sintéticas.) El promedio del tamaño de partícula del granulado es generalmente
10. entre 150 y 2400 micras. Por ejemplo, una formulación granular útil contiene 10,1 partes en peso del isotiazolcarboxilato, 15,2 partes de nafta aromática (margen de ebullición 350 - 450°F) y 74,7 partes de arcilla atapulgítica (24/48 mallas).
- 15.
- 20.
- 25.
30. Agentes típicos de humectación, dispersión o



327708

emulsión empleados en las formulaciones agrícolas incluyen por ejemplo los sulfonatos alquílicos o alquilarílicos; y otros tipos de agentes de actividad superficial, muchos de los cuales se encuentran en el comercio. Los agentes de superficie activa, cuando se emplean, comprenden normalmente de 1% al 15% en peso de la composición.

Otras formulaciones adecuadas para aplicaciones en el suelo incluyen simples soluciones del ingrediente activo en un dispersante en el cual sea totalmente soluble a la concentración deseada, tal como acetona, naftalenos alquilizados, xileno y otros disolventes orgánicos. También se pueden emplear pulverizaciones a presión, aerosoles típicos en los cuales el ingrediente activo está dispersado en forma finamente dividida como resultado de vaporización de un soporte disolvente dispersante de bajo punto de ebullición, tal como los freons.

Un eficaz control de las bacterias y fungos infestantes de las plantas se puede lograr mediante aplicación de una cantidad eficaz y concentración de los isotiazoles activos en las semillas, en el suelo, bien antes de plantar, durante la siembra o durante el crecimiento de las plantas, bien incorporándole en el suelo o aplicando sobre la superficie del suelo; y a la planta creciente misma, bien directamente sobre las hojas o hasta mediante inyección en el tallo o tronco de la planta o árbol.

Adicionalmente a su actividad sistémica y to-

327708



pical, estos nuevos agentes bactericidas y fungicidas muestran también excelente actividad residual en el suelo y en la planta, dando una protección de larga duración contra los patógenos de las plantas.

5. Los compuestos activos de esta invención se pueden formular y/o aplicar junto con otros agentes activos, tales como insecticidas, nematocidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fertilizantes otros fungicidas o bactericidas y similares. También son útiles
10. para el control del crecimiento de las bacterias y hongos en los aceites de corte, para su empleo con detergentes como lavados antisépticos, para la conservación de pieles, la preservación de maderas y en cualquier otra parte donde sea importante el control de microorganismos patógenos.
- 15.

N O T A

- 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 detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patentes presentadas en Nueva York con fecha de 8 de junio de 1965 y 11 de mayo de 1966, bajo el número 462.428 y 549.152 respectivamente, acogiéndose por 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 PREPARACION DE UNA COMPOSICION MICROBICIDA"; ca-
- 20.
 - 25.
 - 30.

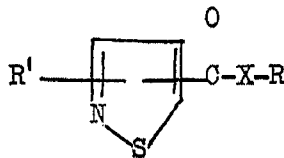
327708



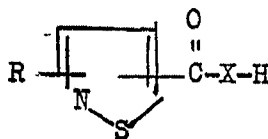
racterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de una composición microbicida, caracterizado porque comprende mezclar una cantidad efectiva de un isotiazolcartoxila-

5. to de fórmula



10. en la que R se elige del grupo formado por hidrógeno, radicales alifáticos, primarios y secundarios, saturados o insaturados, con 1 a 14 átomos de carbono, metales y aminas protonizadas; X se selecciona del grupo consistente en oxígeno y átomos de azufre; y R' se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, metilo y derivados metílicos, obtenidos por reacción de un compuesto de fórmula



15. en la que R' se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, metilo y derivados metílicos y X se selecciona del grupo consistente en oxígeno y azufre, con un agente esterificador R-, en el cual R se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, radicales alifáticos primarios y secundarios, saturados y sin saturar con 1 a 14 átomos de carbono, metales y aminas protonizadas; o primeramente se transforma el radical $\text{C} - \text{X} - \text{H}$ del compuesto de la fórmula de arriba con el correspondiente haluro de ácido, anhídrido o sal, que entonces se hace reaccionar con un agente de esterificación R-X,

20.

25.

30. en la cual R tiene el significado arriba indicado, con

327708



un vehículo inerte o un diluyente apropiado.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado porque dichos radicales alifáticos son radicales hidrocarburo.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación -primera, caracterizado porque los radicales metílicos se seleccionan del grupo consistente en hidroximetilo, acetoximetilo, dimetoximetilo, carboxaldehído y cartaldoxima.

10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado porque R' es metilo.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación tercera, caracterizado porque R' y $\overset{\text{O}}{\parallel} - \text{C} - \text{X} - \text{R}$ se unen al anillo isotiazolico en la posición 3 y 4 del anillo respectivamente.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación tercera, caracterizado porque R' y $\overset{\text{O}}{\parallel} - \text{C} - \text{X} - \text{R}$ se unen al anillo isotiazolico en las posiciones 3 y 5 del anillo respectivamente.

20. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque R es alquilo inferior.

25. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque R' y $\overset{\text{O}}{\parallel} - \text{C} - \text{X} - \text{R}$ se unen al anillo isotiazolico en las posiciones 4 y 5 del anillo respectivamente.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar el ácido 3-metil-5-isotiazolcarboxilico con un vehículo inerte o diluyente apropiado.

30. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,



327708

caracterizado porque comprende mezclar 3-metil-4-isotiazolcarboxilato de metilo con un vehículo inerte o con un diluyente apropiado.

- 5. 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar 3-metil-5-isotiazolcarboxilato de trietilamoneo con un vehículo inerte o con un diluyente apropiado.

- 10. 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar 3-metil-5-isotiazolcarboxilato de metilo con un vehículo inerte o con un diluyente apropiado.

- 15. 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar 3-metil-5-isotiazolcarboxilato de S-etil con un vehículo inerte o con un diluyente apropiado.

14ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar el ácido 4-metil-5-carboxílico con un vehículo inerte o con un diluyente apropiado.

- 20. 15ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque comprende mezclar 4-metil-5-isotiazolcarboxilato de metilo con un vehículo inerte o con un diluyente apropiado.

- 25. 16ª.- Procedimiento para la preparación de una composición microbicida; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas, escritas a máquinas por una sola cara.

Madrid, 8 JUN. 1966

FMC CORPORATION.

30.

J. GÓMEZ ACOS Y MODEI
p. p. Firmados: F. Hernández Ruiz