

Cas 69263



339,659

339659

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE FUNGICIDA"
a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT,
residente en DARMSTADT (Alemania).

= ... =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se encontró que una serie de 4-ciano-isotiazoles poseen muy buenas cualidades fungicidas. El efecto fungicida fué demostrado en experimentos de ensayo con los conocidos hongos *Venturia inaequalis*, que provoca la escara de la manzana, en el *Alternaria spec.*, que produce las manchas de las hojas y en el *Plasmopara viticola*, el falso rocío farináceo de la vid.

5.

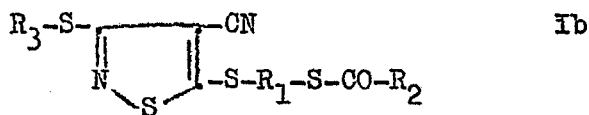
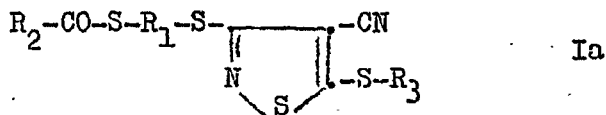
Objeto de la presente invención son agentes fungicidas que poseen un contenido de uno o varios compuestos del grupo de los 4-ciano-isotiazoles isómeros, de las fórmulas Ia y/o Ib;

10.

**POOR
QUALITY**



339659



en las que

10. R_1 significa alquileo con 1 a 4 átomos de carbono,
15. R_2 significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido por 1 - 3 grupos hidróxi o grupos alquílicos, átomos de halógeno o por metilendioxi, y
15. R_3 significa alquilo con 1-4 átomos de carbono.

Además estos agentes fungicidas pueden contener las usuales sustancias portadoras y/o de relleno y, eventualmente, ulteriores conocidos fungicidas.

20. Es además objeto de la invención el empleo de los nuevos agentes para la lucha fungicida, especialmente en agricultura y jardinería.

El efecto de los nuevos compuestos se averiguó en el ensayo con gérmenes de esporas y en el ensayo de infección.



339659

Se determinó el DL 50 o bien el DF 95, es decir, aquella cantidad de sustancia activa (medida en mg/100 cm²) que reduce al 50% el germinar de las esporas de hongos en la prueba con gérmenes de esporas o bien reduce al 95% el crecimiento del hongo sobre la base de las hojas en la prueba de infección.

5. Los nuevos compuestos se compararon con el conocido y muy eficaz fungicida N-triclorometiltiotetrahidroftalimida. En el ensayo con gérmenes de esporas en *Venturia* son, por ejemplo, los nuevos fungicidas 3-acetiltio-metiltio-5-metiltio-4-ciano-10. -isotiazol y 5-acetiltio-metiltio-3-metiltio-4-ciano-isotiazol de dos hasta tres veces más eficaces que la conocida sustancia de comprobación, mientras que en el ensayo con gérmenes de esporas en *Alternaria* muestran, aproximadamente, el mismo efecto. Algo parecido es válido en la prevención contra la infección en el ensayo del rociado de las hojas en *Plasmopara viticola*, donde se logra aproximadamente el mismo DL 95 que con 15. N-triclorometiltiotetrahidroftalimida.

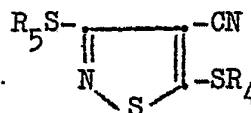
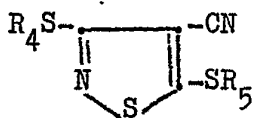
En los nuevos compuestos de las fórmulas Ia y Ib R₁ significa metileno, etileno, así como los radicales ramificados o 20. de cadena lineal propileno y butileno. R₂ es, o bien un radical alquílico con 1 hasta 4 átomos de C, así pues metilo, etilo, n-propilo o i-propilo, o bien n-butilo, butilo secundario o terciobutilo. R₂ puede ser, empero, un radical fenílico, que, eventualmente, está substituído. Para ello entran en considera- 25. ción, por ejemplo, o-hidroxifenilo, m-hidroxifenilo, p-hidro-



339659

xifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 2,4,6-trihidroxifenilo, o-tolilo, m-tolilo o p-tolilo, xililo o radicales fenílicos substituídos con halógenos, como los radicales 2,4-dihalógenofenílicos, 3,5-dihalógenofenílicos o 2,4,6-trihalógenofenílicos, en los que los átomos de halógeno son preferentemente cloro, bromo o yodo. R_2 también puede ser un radical fenílico substituído por dioximetileno, preferentemente 2,3-metilendioxifenilo. Como radicales alquílicos R_3 entran en consideración los substituyentes citados arriba para R_2 .

10. Los nuevos compuestos se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar los 4-ciano-isotiazoles de la fórmula IIa y/o IIb



15.

IIa

IIb

en las que

R_4 significa un catión de sal alcalina, de sal amónica o de una sal de amina o un equivalente de un catión alcalino-térreo, y

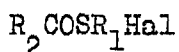
20.

R_5 es R_4 o R_3

con un sulfuro de alfa-halógenoalquilacilo de la fórmula III



339659



III

en la que

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, y

Hal significa halógeno, preferentemente Cl o Br.

5. Desde el momento que como material de partida se utiliza un compuesto de la fórmula IIIa o IIb, en las que es $R_5 = R_4$, ha de realizarse, para la introducción del sustituyente, todavía un tratamiento con un agente alquilizante.

10. A tenor de las condiciones reaccionantes elegidas surgen dos compuestos isómeros en los que el grupo aciltio-metiltio ($R_2\text{COSR}_1-$) está dispuesto o en posición 3 o en posición 5 y el grupo alquílico R_3 o respectivamente en posición 5 o en posición 3. Hasta ahora todavía no es posible una exacta correspondencia de estos isómeros respecto una determinada estructura

15. Como sales de los 4-ciano-isotiazoles de las fórmulas IIIa o IIIb pueden utilizarse en especial las sales alcalinas, alcalino-térreas, amónicas y de aminas.

20. Sales alcalinas preferidas lo son las sales sódicas y potásicas, las sales alcalinotérreas preferidas las sales magnésicas y cálcicas. Junto a la sal amónica pueden también emplearse en la reacción sales de aminas. Para ello entran en consideración, especialmente, aminas terciarias, pero también aminas secundarias y primarias. Como que el catión no entra directamente en la reacción y no aparece en el producto final pueden utilizarse



339659

las más diferentes sales de aminas. En general los cationes amónicos substituídos no poseerán, con todo, más de 16 átomos de C. En particular citemos, por ejemplo, las siguientes aminas: mono, di y trimetilamina, mono, di y trietilamina, mono, di y tripropilamina, así como sus isómeros con cadenas ramificadas, mono, di y tributilamina, al igual que sus isómeros con cadenas ramificadas, en especial N-tercibutilamina e isobutilamina, n-octilamina y terciocetilamina, n-decilamina e isodecilamina, n-dodecilamina, terciododecilamina. Para la síntesis se emplean, en forma adecuada, aminas técnicamente fáciles de obtener y que sean económicas.

Para la reacción de los compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb con los sulfuros del alfa-halógenoalquilacilo de la fórmula III así como para la eventual posterior alquilación pueden emplearse todos los disolventes utilizados corrientemente para tales reacciones, por ejemplo, agua o disolventes orgánicos, como metanol, etanol, propanol, i-propanol, butanol, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida y benceno o también mezclas de estos disolventes.

La formación de los dos diferentes isómeros puede influenciarse, en primer lugar, mediante la elección del material de partida y del disolvente. Así surge uno de los dos 3(5)-aciltioalquiltio-4-ciano-isotiazoles isómeros cuando se trabaja con un disolvente exento de agua, en lo que se ha mostrado como adecuado el emplear primero la reacción del material de partida

339659



- con los sulfuros de 2-halógenoalquilacilo y finalmente efectuar la reacción con los agentes de alquilación. Resumiendo, se obtiene el correspondiente compuesto isómero 5(3)-alquiltio-3(5)-alquiltio-4-ciano-isotiazol cuando se parte de un compuesto de la fórmula IIIa o IIb, en las que significa $R_5 = R_3 =$ = alquilo y cuando este sustituyente R_3 se ha obtenido primero por alquilación del 4-ciano-isotiazol tomado como base, en presencia de agua. La posterior reacción de la sal del 3(5)-alquiltio-5(3)-mercapto-4-ciano-isotiazol aislada primero de forma adecuada, con los sulfuros de alfa-halógenoalquilacilo, tiene lugar entonces, igualmente en forma preferida, con disolventes orgánicos exentos de agua. Evidentemente el disolvente presente en la introducción del grupo alquílico R_3 tiene pues una influencia decisiva sobre cual de los compuestos isómeros surge.
- 5.
- 10.
- 15.

Las temperaturas de la reacción para estas transformaciones se hallan entre 5° y el punto de ebullición del disolvente utilizado. Regularmente se requieren para realizar la reacción, aproximadamente, de 1/2 hasta 5 horas. El aislar y elaborar los nuevos compuestos tiene lugar en la forma que es corriente para tales trabajos.

20.

Para la eventual posterior alquilación pueden emplearse todos los procedimientos que son usuales para la alquilación de mercaptidas. En primer lugar entran en consideración aquí reacciones son sulfatos alquílicos, halogenuros alquílicos y ésteres

25.

339659



alquílicos del ácido arilsulfónico. Se logran especiales buenos rendimientos empleando sulfato dimetílico, bromuro metílico y yoduro metílico. Las condiciones reaccionales en lo que se refiere al disolvente que ha de utilizarse, temperaturas y tiempos de reacción, no discrepan de los valores conocidos por la bibliografía para tales reacciones.

5. La obtención de las sales de los 3,5-dimercapto-4-ciano-isotiazoles que han de emplearse como material de partida tiene lugar según métodos en sí ya conocidos, por ejemplo, por reacción del dinitrilo del ácido malónico con sulfuro de carbono en presencia de la correspondiente base formadora de sal, en la que, preferentemente, se utiliza, como disolvente, alcohol o acetónitrilo. El 1,1-diciano-2,2-dimercaptoeteno que surge primero reacciona con azufre con cierre del anillo formando el correspondiente 4-ciano-isotiazol. En caso que se empleen como material de partida compuestos de la fórmula IIIa o IIb, en las que $R_5 = R_4$, se debe realizar todavía una alquilación según métodos en sí ya conocidos.

10. Los nuevos isotiazoles, en la práctica, pueden combinarse, a tenor de la finalidad de empleo, con todos los fungicidas conocidos. En especial, por ejemplo, entran en consideración los siguientes:

- Fungicidas que contienen cobre (por ejemplo oxiclорuro de cobre, carbonato básico de cobre, licor de Burdeos, quinolato de cobre), fungicidas que contienen azufre (por ejemplo azufre re-



339659

- ticulado, polisulfuros, licores de cal sulfurosa), fungicidas que contienen mercurio (por ejemplo mercurico-fenilico, cloruro mercurico-etilico, cloruro mercurico-metoxietilico, silicato mercurico-metoxietilico o bien fosfato mercurico-metoxietilico y otros), fungicidas que contienen estaño (por ejemplo acetato trifenilestannico), además fungicidas orgánicos como tiocarbamatos (sales de Na, K, ZN, Fe y Mn de los ácidos dimetilditio- y etileno-bis-ditiocarbámicos), tiuranos (disulfuro de tetrametiltiurano, disulfuro de polietilentiurano), pentaclorofenol,
5. cloronitrobenzenos (por ejemplo pentacloronitrobenzeno, triclo-
10. rodinitrobenzeno y triclorotrinitrobenzeno), rodanodinitroben-
cenos, hexaclorobenceno, derivados de la quinona (por ejemplo
tetraclorobenzoquinona, 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, 2,3-di-
carbonitrilo-1,4-ditiazantraquinona), N-triclorometiltiotetrahi-
15. droftalimida, N-triclorometiltioftalimida, crotonato de 2,4-
dinitro-6-octil-fenilo, acetato de N-dodecilguanidina, 3,5-di-
metil-1,3,5-2H-tetrahidrotiadiazin-2-tiona, además antibióticos
(tetraciclina, estreptomina), o 2,6-dicloro-3,5-diciano-4-
-fenil-piridina.
20. Los nuevos isotiazoles se pueden elaborar en todas las
formas de empleo usuales para los agentes fungicidas. Por adición
de las corrientes sustancias portadoras y/o de relleno se pue-
den obtener, por ejemplo, productos en polvo y para rociar, ade-
más también mordientes para la conservación de semillas, que pue-
25. den contener cualesquiera eventuales ulteriores adiciones, tales



339659

como agentes de dispersión o de humectación. También se llega a la preparación en forma de soluciones o emulsiones, que, por ejemplo, pueden convertirse en aerosoles, empleando las correspondientes mezclas. Todas las formas para el empleo, contienen, en general, del 1 hasta al 95% de sustancia activa.

Los nuevos compuestos pueden emplearse, en calidad de fungicidas, en la lucha contra los parásitos, ante todo en agricultura y horticultura.

A: Obtención de la sustancia activa

10. EJEMPLO 1

A 21,8 g de sal disódica del 3,5-dimercapto-4-ciano-isotiazol suspendida en 300 cc de etanol absoluto se instilan, gota a gota, y a temperatura ambiente, 12,4 g de sulfuro clorometilacetílico disueltos en 10 cc de etanol. Una vez finalizada la adición se agita 1 - 2 horas a 50°. Después se añaden 14,2 g de yoduro metílico disueltos en 20 cc de etanol. Se agita todavía una hora, en enfría a 20° y después se succiona el producto reaccional y la sal orgánica precipitada. El residuo se hierve con 150 cc de etanol, se succiona y la solución etanólica se concentra a la mitad. El 3(5)-acetiltio-metiltio-5(3)-metiltio-4-cianoisotiazol se succiona.

Rendimiento: 12,3 g. Funde a 121 - 123°C.



339659

EJEMPLO 2

- A 21,8 g de sal disódica del 3,5-dimercapto-4-ciano-isotiazol, suspendida en 300 cc de etanol absoluto se instilan, gota a gota, agitando, 12,4 g de sulfuro clorometilacetílico disueltos en 10 cc de etanol. Después de agitar 2 horas a 50° C se instilan, gota a gota, 12,6 g de sulfato dimetílico disueltos en 20 cc de etanol. Se agita todavía 2 horas a 60°, después se enfría a 20° y se succiona repetidamente. La solución se trata con carbón activo y se concentra.
10. Rendimiento: 5,5 g de 3(5)-acetiltio-metiltio-5(3)-metiltio-4-ciano-isotiazol. Funde a 120-122°C.

EJEMPLO 3

- 11,3 g de sal potásica del 3(5)-mercapto-5(3)-metiltio-4-ciano-isotiazol se disuelven en 200 cc de etanol y se mezclan agitando, con 6,2 g de sulfuro clorometilacetílico. Después se calienta una hora a 60 - 70°C, luego se enfría a 20° y por cuidadosa instilación de agua, gota a gota, se precipita el producto reaccional. El 3(5)-acetiltio-metiltio-5(3)-metiltio-4-cianoisotiazol se succiona y se recristaliza con etanol.
20. Rendimiento: 5,0 g Funde a 119-121°C.



339659

EJEMPLO 4

21,8 g de sal disódica del 3,5-dímercapto-4-ciano-isotiazol se disuelven en 300 cc de agua y se mezclan, agitando, en el transcurso de 10 minutos, con 14,2 g de yoduro de metilo. Se
5. agita todavía 1 ½ horas a 5 - 10° y después se succiona del 3,5-dimetiltio-4-ciano-isotiazol, el cual precipita como producto secundario.

El filtrado se concentra por desecación, el residuo se suspende en 150 cc de etanol y se instilan, gota a gota, durante 10
10. minutos, a 60°, 11,2 g de sulfuro clorometilacetílico. Después de finalizada la adición se agita todavía 1 hora a 60° C. Finalmente se succiona el residuo inorgánico y la lejía madre se concentra a un tercio de su volumen. El 5(3)-acetiltio-metiltio-3(5)-metiltio-4-ciano-isotiazol precipitado
15. se succiona y se recristaliza con etanol con adición de carbón. Rendimiento: 5,3 g. Funde a 70 - 71° C.

B: Obtención del agente fungicida

EJEMPLO 1

Polvo para rociar

- 20. 75% de 5-acetiltio-metiltio-3-metiltio-4-ciano-isotiazol
- 15% de polvo de lejía sulfítica
- 1% de sulfonato de Na-isobutil-naftalina



339659

9% de caolín blanco.

se muelen entre sí. El polvo así obtenido se espolvorea en forma de una suspensión acuosa rebajada.

EJEMPLO 2

5. Polvo para rociar

Se muelen finamente entre si

70% de oxiclóruo de cobre

10% de 3(5)-benzoiltio-metiltio-5(3)-motiltio-4-cianoisotiazol

5% de taururo N-metílico del ácido oléico

10. 15% de creta.

El polvo obtenido puede rebajarse con agua formando una suspensión de la concentración deseada. La suspensión puede espolvorearse.

EJEMPLO 3

15. Agente para espolvorear

15% de 3-acetiltio-metiltio-5-metiltio-4-ciano-isotiazol

25% de polvo de azufre

15% de caolin

42% de pirofilita

20. 3% de colofonia



339659

EJEMPLO 4

Polvo para rociar

10% de 5(3)-acetiltio-metiltio-3(5)-etiltio-4-ciano-isotiazol

40% de N-triclorometiltioftalimida

5. 15% de polvo de lejía sulfúrica

2% de sulfonato de Na-isobutilnaftalina

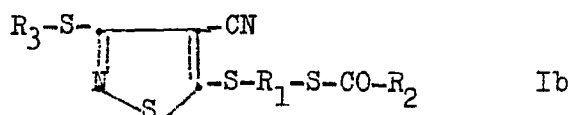
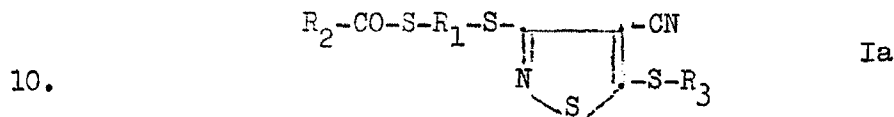
33% de creta

REIVINDICACIONES



Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente alemana nº 69 263 IVd/12p, del 23 de Abril de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de un agente fungicida caracterizado porque se mezclan por agitación en forma homogénea, con excipientes apropiados, compuestos del grupo de los 4-ciano-isotiazoles isómeros de la fórmula



15. en las que

R_1 significa alquileo con 1-4 átomos de C,

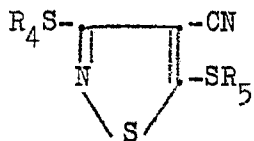
R_2 significa alquilo con 1-4 átomos de C, fenilo o fenilo substituido por 1-3 grupos hidroxilo

339659

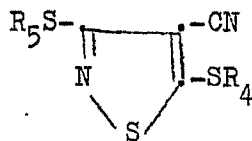


alquílicos, átomos de halógeno o por metilendioxi; y R_3 significa alquilo con 1-4 átomos de C, cuyos compuestos se obtienen haciendo reaccionar los 4-cianoisotiazoles de la fórmula IIa y/o IIb

5.



IIa



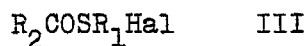
IIb

10. en las que

R_4 significa un catión de sal alcalina, de sal amónica o de una sal de amina o un equivalente de un catión alcalino-térreo, y

R_5 es R_4 o R_3

15. con un sulfuro de alfa-halogenoalquilacilo de la fórmula III



en la que

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, y

Hal significa halógeno, preferentemente Cl o Br,

20. y además mediante tratamiento eventual con un agente alquilizante, en caso de que R_5 sea igual a R_4 .



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza 3-acetiltiometiltio-5-metiltio-4-ciano-isotiazol.
3. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza 5-acetiltiometiltio-3-metiltio-4-ciano-isotiazol.
4. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza 3-benzoiltiometiltio-5-metiltio-4-ciano-isotiazol.
10. 5. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza 5-benzoiltiometiltio-3-metiltio-4-ciano-isotiazol.
6. Procedimiento para la preparación de un agente fungicida.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Abril de 1967

p.a.

JAIME ISEB
E. P.