



16 AGO

357275

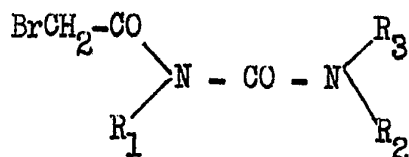
MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en 1000 Ber-
 lin 65, Müllerstrasse 170-172- y 4619
 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
 "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE BROMO-
 ACETILUREAS DE EFECTO BIOCIDA".

-----oooo0000oooo-----

El presente invento se refiere a procedimiento de fa-
 bricación de bromo-acetilureas de efecto biocida que pueden te-
 ner aplicación principalmente para el tratamiento de terrenos y
 de simientes.

5 Los derivados de urea eran conocidos hasta ahora prin-
 cipalmente sólo con efecto herbicida. En cambio no se había ob-
 servado hasta el momento un amplio efecto biocida.

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la fór-
 mula general



en la que significan

5 R_1 hidrógeno o alquilo,

R_2 hidrógeno, aralquilo, cicloalquilo, alquilo saturado o sin saturar sustituido una o varias veces en caso dado por halógeno y/o alcoxi y/o cianógeno y/o alquilmercapto y/o carbalcoxi y/o un resto heterocíclico,

10 R_3 hidrógeno, bromoacetilo o el grupo trihalogen-metilmercapto, y R_1 y R_2 juntamente con el grupo >N-CO-N< , un anillo heterocíclico por lo menos de 5 eslabones,

15 tienen principalmente efecto fungicida, fungistático, nematocida y herbicida, y por lo mismo son apropiados como productos para el tratamiento de terrenos y de simientes.

En la fórmula general indicada, los restos R pueden tener por ejemplo el siguiente significado:

R_1 hidrógeno o un grupo alquilo, tal como metilo o etilo, etc.,

20 R_2 hidrógeno, aralquilo, tal como bencilo, etc., cicloalquilo de preferencia con 3 a 8 eslabones de anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etc., o alquilo saturado o sin saturar, sustituido una o varias veces en caso dado por halógeno, tal como cloro o bromo, etc., y/o alcoxi, tal como metoxi o etoxi, etc., y/o cianógeno y/o alquilmercapto,



tal como metilmercapto, y/o carbalcoxi, tal como carbetoxi y/o un resto heterocíclico, tal como α -furil, etc., en donde el alquilo puede ser ramificado o de cadena recta y contiene de preferencia hasta 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, etc. hasta hexilo, isopropilo, butilo sec., butilo terc., alilo y otros,

R_3 hidrógeno, bromoacetilo o el resto trihalogen-metilmercapto, tal como el resto triclorometilmercapto, etc., y R_1 y R_2 juntamente con el grupo $>N-CO-N<$, un anillo heterocíclico de por lo menos 5 eslabones, tal como la N,N'-etilenursa.

Estos compuestos desarrollan en particular un efecto fungicida y fungistático excelente y, por lo tanto, se pueden emplear, entre otras cosas, en la agricultura o jardinería, sobre todo para el tratamiento corriente del terreno. De este modo, en la exterminación de hongos propios del suelo se incluyen también nemátodos parásitos de las plantas y hierbas seminales, por ejemplo Senecio vulgaris, Chenopodium album, Stellaria media. Los compuestos están también más o menos indicados como desinfectantes para el tratamiento de simientes, con el fin de exterminar los hongos parásitos de la semilla.

En lo que se refiere a su eficacia fungicida y fungistática, las sustancias activas tienen sorprendentemente mejor efecto todavía que los compuestos más conocidos destinados para este fin, como se demuestra con los ensayos comparativos que se citan más adelante.

Las sustancias activas pueden aplicarse solas o mezcladas



con otras más. Si se quiere se pueden añadir también otros fungici-
das, nematocidas, herbicidas, desinfectantes o cualquier otro pro-
ducto antiparasitario, según sea la finalidad deseada. Si lo que
se pretende es una aplicación herbicida, en las mezclas se pue-
5 den agregar también, por ejemplo fertilizantes. Las sustancias ac-
tivas se emplean convenientemente en forma de preparados, como
por ejemplo polvos, productos para esparcir, granulados, solucio-
nes, emulsiones o suspensiones, añadiendo sustancias de soporte
líquidas y/o sólidas o diluyentes, y en caso dado agentes humec-
10 tantes, adherentes, emulgentes y/o dispersantes.

Sustancias de soporte líquidas apropiadas son agua,
aceites minerales u otros disolventes orgánicos, como por ejemplo
xilol, clorobenzol, ciclohexanol, ciclohexanona, dioxano, acetoni-
trilo, acetato de etilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, etc.

15 Como sustancias de soporte sólidas son apropiadas cal,
caolín, greda, talco, arcilla rojiza y otras arcillas así como
ácido silícico natural o sintético.

Como sustancias surfactivas pueden citarse las siguien-
tes: por ejemplo sales de ácidos ligninsulfónicos, sales de áci-
20 dos benzolsulfónicos alcoholados, amidas de ácido sulfonadas y
sus sales, aminas polietoxiladas y alcoholes.

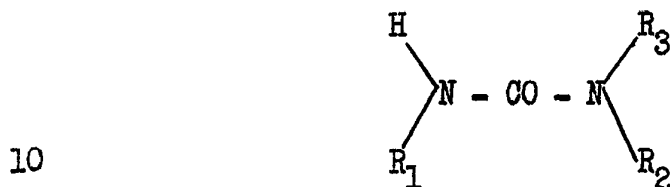
Si las sustancias activas están destinadas a la desin-
fección de simiente, se pueden agregar también colorantes, por
ejemplo neofuchsina, al objeto de dar a la simiente desinfectada
25 una tonalidad claramente visible.



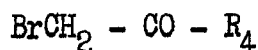
La preparación de las distintas formas de preparados se hace del modo ya conocido, por ejemplo por molienda o mezcla,

En la bibliografía no han sido descritas todavía hasta ahora las sustancias activas, con una excepción, la bromo-acetil-
5 urea. Su fabricación se efectúa por métodos conocidos en los que, por ejemplo,

a) los compuestos de la fórmula general

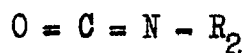


en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado apuntado más arriba, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general

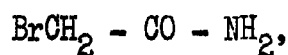


15 en la que R_4 representa halógeno o el grupo $\text{BrCH}_2\text{-COO-}$, o siempre que en la fórmula general señalada anteriormente R_3 signifique hidrógeno, se hacen reaccionar también

b) los compuestos de la fórmula general



20 con bromoacetamida de la fórmula



en donde las reacciones se hacen de preferencia en presencia



de disolventes orgánicos, y, en caso dado, añadiendo sustancias enlazadoras de ácido a temperaturas desde unos 15 hasta unos 150°C.

5 Los productos que intervienen en la reacción se emplean en cantidad casi equimolecular. Como disolventes orgánicos inertes se han acreditado los hidrocarburos orgánicos clorados, éter, nitrilos y amidas, como por ejemplo, clorobenzol, dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo y dimetilformamida.

10 La reacción se desarrolla a temperaturas desde unos 15°C hasta unos 150°C. Para acelerar la reacción y enlazar el ácido halogenado que se forma cuando se emplean bromo-acetilhalogenuros se pueden agregar, por ejemplo aminas terciarias, tales como trietilamina o piridina. La preparación de la mezcla reaccionantes puede hacerse destilando el disolvente y recristalizando el residuo en un disolvente apropiado. También se
15 puede precipitar con agua el producto de la reacción y recristalizarlo después del aislamiento por filtraje.

20 Las bromo-acetilureas obtenidas están exentas de productos derivados. Los rendimientos son buenos.

Con los siguientes ejemplos se explica el procedimiento de fabricación.

N-n-butyl-N'-bromo-acetilurea

25 58 g de n-butilurea se disuelven en 200 ml de dimetilformamida y 40 ml de piridina. A continuación se agregan a



gotas 10l g de bromoacetilbromuro enfriando al tiempo con agua, se sigue removiendo 30 minutos y se precipita con agua helada. El producto de la reacción aspirado se recristaliza a partir de 300 ml de acetonitrilo.

5 Rendimiento: 57 g = 48% del teórico.

N,N'-bisbromoacetil-etilenurea

21,5 g de etilenurea se disuelven en 100 ml de dimetilformamida a 100°C. Se añaden luego 120 g de bromo-acetilbromuro y se enfría de modo que la temperatura no suba más de 120°C. Después de media hora de reacción, el producto de ésta se precipita en agua helada, se aspira y se recristaliza a partir de etanol.

Rendimiento: 52 g = 63 % del teórico.

En la siguiente tabla se citan otras sustancias activas que se emplean según la idea del invento.

15	Nº	Nombre del compuesto	Constante física
	1	N-bromoacetil-N'-metil-urea	189°C (con descomp.)
	2	N-bromoacetil-N'-etil-urea	144°C
	3	N-bromoacetil-N'-propil-urea	134°C
20	4	N-bromoacetil-N'-isopropil-urea	84°C
	5	N-bromoacetil-N'-ciclopropil-urea	126°C
	6	N-bromoacetil-N'-alil-urea	139°C
	7	N-bromoacetil-N'-isobutil-urea	140°C
	8	N-bromoacetil-N'-butil terc.-urea	110°C
25	9	N-bromoacetil-N'-n-amil-urea	128°C
	10	N-bromoacetil-N'-n-hexil-urea	123°C
	11	N-bromoacetil-N'-bencil-urea	172°C



Nº	Nombre del compuesto	Constante física
	12 N-bromoacetil-N'-furfuril-urea	168°C
	13 N-bromoacetil-N,N'-etilen-urea	173°C
	14 N-bromoacetil-N'-triclorometilmercapto-N,N'-etilen-urea	118°C
5	15 N-bromoacetil-N'-β-cloroetil-urea	141°C
	16 N-bromoacetil-N'-β-bromoetil-urea	136°C
	17 N-bromoacetil-N'-β-metoxietil-urea	136°C
	18 N-bromoacetil-N'-β-feniletal-urea	138°C
	19 N-bromoacetil-N'-γ-metoxipropil-urea	100°C
10	20 N-bromoacetil-N'-cianometilurea	146°C
	21 N-bromoacetil-N'-γ-n-butoxipropil-urea	76°C
	22 N-bromoacetil-N'-isopropoxipropilurea	60°C
	23 N-bromoacetil-N'-β-metilmercaptoetil-urea	137°C (descomp.)
	24 N-bromoacetil-N'-γ-cloropropil-urea	111°C
15	25 N-bromoacetil-N'-4-clorobutil-urea	126°C
	26 N-bromoacetil-N'-4-metilmercaptobutil-urea	97°C (descomp.)
	27 N-bromoacetil-N'-carbetoimetil-urea	164°C

Los puntos de fusión señalados no están corregidos.

20 Los compuestos son sustancias cristalinas con punto de fusión característico. Son solubles en hidrocarburos orgánicos clorados, éteres, nitrilos y amidas, como por ejemplo clorobenzol, dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo y dimetilformamida.

25 Los siguientes ejemplos explican el efecto biocida de los compuestos.

EJEMPLO 1

Una tierra estercolada desecada fue inoculada con mi-



celio de *Pythium ultimum*. Después de mezclar uniformemente los preparados con el suelo contaminado, estos preparados consistían en productos pulverulentos al 20 %, siguió sin tiempo de carencia según la concentración, la siembra de 25 granos de guisantes de la clase "Wunder von Kelvedon" en cápsulas de arcilla de 1 litro de tierra de capacidad. En la tabla se indica el número de guisantes sanos brotados y la apreciación del desarrollo de la raíz (1-4) después de un período de cultivo de 26 días a 22 hasta 25°C. Como productos de comparación conocidos se emplearon MANEB (Manganeso(II)-[N,N'-etilen-bis(ditiocarbamato)] y CAPTAN (N-(tricloro-metiltio)-ciclohex-4-en-1,2-dicarboximida).

Preparado	Concentración mg sustancia activa/litros de tierra	Número de guisantes sanos des pues de 26 días	Apreciación del desarro llo de la raiz (1-4)
15	N-bromoacetil-N'-etil-urea 50 mg	22	4
	100 mg	21	4
20	N-bromoacetil-urea 50 mg	20	4
	100 mg	20	4
	N-bromoacetil-N'-alil-urea 50 mg	20	4
	100 mg	23	4
25	N-bromoacetil-N,N'-etilen-urea 50 mg	18	4
	100 mg	24	4
25	N-bromoacetil-N'-n-propil-urea 50 mg	18	4
	100 mg	22	4
25	N-bromoacetil-N'-β-metoxi- etil-urea 50 mg	23	4
	100 mg	22	4
30	N-bromoacetil-N'-β-cloroetil- urea 50 mg	21	4
	100 mg	22	4



16 AGO. 1968

Preparado	Concentración mg sustancia activa/litros de tierra	Número de guisantes sanos des- pués de 26 días	Apreciación del desarro- llo de la raíz (1-4)	
5	N,N'-bis-bromoacetil-etilen- urea	50 mg	21	4
		100 mg	20	4
	N-bromoacetil-N'-ciclopropil- urea	50 mg	19	4
		100 mg	20	4
10	N-bromoacetil-N'-isobutil-urea	50 mg	2	1
		100 mg	21	3
	M A N E B	50 mg	5	1
		100 mg	5	1
	C A P T A N	50 mg	7	1
		100 mg	2	1
15	Suelo desecado	A	21	4
	(3 ensayos de control)	B	18	4
		C	21	4
	Suelo sin tratamiento	A	0	-
	(3 ensayos de control)	B	0	-
		C	5	1

Apreciación del desarrollo de la raíz:

4 = raíces blancas, sin miconecrosis

3 = raíces blancas, poca miconecrosis

2 = raíces pardas, gran miconecrosis

25 1 = fuerte miconecrosis, raíces quemadas.

EJEMPLO 2

Una tierra estercolada desecada fue inoculada con una
suspensión de esporas de *Fusarium oxisporum* F.callistphi. Después
de la mezcla uniforme de los preparados con el suelo contaminado,
30 estos preparados eran productos en polvo al 20 %, y de mantener un
tiempo de carencia de 5 días, se plantaron 3 plantas jóvenes de la
especie verticilada *Callistephus chinesis*, extraña "Rayo de sol",

según concentración. En la tabla se indica el número de plantas atacadas después de un período de cultivo de 3 semanas. Como producto de comparación conocido se empleó CAPTAN (N-(tricloro-metil-tio)-ciclohex-4-en-1,2-di-carboximida).

5	Preparado	Concentración mg sustancia activa/litros de tierra	Ataque al cabo de 3 semanas
10	N-bromoacetil-N'-etil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
	N-bromoacetil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
15	N-bromoacetil-N'-alil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
20	N-bromoacetil-N,N'-etilen-urea	200 mg	3
		300 mg	0
		400 mg	0
	N-bromoacetil-N'-bencil-urea	200 mg	3
		300 mg	0
		400 mg	0
25	N-bromoacetil-N'-hexil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
	N-bromoacetil-N'-isopropil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
30	N-bromoacetil-N'-n-propil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
35	N-bromoacetil-N'-β-metoxi-etil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0
	N-bromoacetil-N'-β-cloro-etil-urea	200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	0

16  1953

Preparado	Concentración mg sustancia activa/litros de tierra	Ataque al cabo de 3 semanas
5	N,N'-bisbromoacetil-etilen-urea	3
	200 mg	0
	300 mg	0
	400 mg	0
	N-bromoacetil-N'-ciclopropil-urea	0
	200 mg	0
10	300 mg	0
	400 mg	0
	N-bromoacetil-N'-furfuril-urea	0
	200 mg	0
	300 mg	0
	400 mg	0
15	CAPTAN	3
	200 mg	3
	300 mg	3
	400 mg	3
	Suelo desecado	0
	(3 ensayos de control)	0
20	A	0
	B	0
	C	0
	Suelo sin tratamiento	3
	(3 ensayos de control)	3
	A	3
	B	3
	C	3
	C	3

EJEMPLO 3

Concentraciones límite de la eficacia fungicida mezclan-
 25 do los preparados uniformemente con el suelo contaminado. Para la
 apreciación es condición que exista una formación de raíces sanas
 y un crecimiento de la semilla de por lo menos el 90 % en compa-
 ración con el resultado obtenido en el suelo desecado. De acuer-
 do con la concentración se sembraron 25 guisantes (para pure) de
 30 la clase "Wunder von Kelvedon" sin tiempo de carencia. El tiempo
 de cultivo en los experimentos fue de 21 a 26 días a una tempe-
 ratura de 22 a 25°C. Como producto de comparación se utilizó MANEB
 (manganeso(II)-[N,N'-etilen-bis(ditiocarbamato)] y CAPTAN (N-(tri-



cloro-metil-tio)-ciclohex-4-en-1,2-dicarboximida).

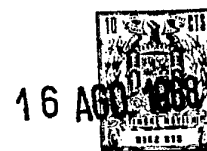
- 5 a) Pythium ultimum: una tierra estercolada desecada fue inoculada con micelio de Pythium ultimum;
- b) el denominado Damping-off-Fungi: para este experimento se empleó tierra normal estercolada;
- c) Rhizoctonia solani: una tierra estercolada desecada fue inoculada con micelio de Rhizoctonia solani

Concentraciones límite de la eficacia fungicida

(mg sustancia activa por litros de tierra)

10

Preparado	Pythium	Damping-off-	Rhizoctonia
	ultimum	Fungi	solani
	mg	mg	mg
N-bromoacetil-urea	25-50	50	100-200
15 N-bromoacetil-N'-metil-urea	50	50-100	200-300
N-bromoacetil-N'-etil-urea	25	50	100-200
N-bromoacetil-N'-n-propil-urea	25	50	100-200
N-bromoacetil-N'-isopropil-urea	-	50-100	100
N-bromoacetil-N'-ciclopropil-urea	25	25- 50	200-300
20 N-bromoacetil-N'-alil-urea	50	50-100	200-300
N-bromoacetil-N'-n-butil-urea	-	100	-
N-bromoacetil-N'-isobutil-urea	100	100-200	200-300
N-bromoacetil-N'-butil terc.-urea	100	100	300
N-bromoacetil-N'-hexil-urea	-	300	300
25 N-bromoacetil-N'-n-amil-urea	-	200-300	300
N-bromoacetil-N'-bencil-urea	-	200	-
N-bromoacetil-N'-furfuril-urea	50-100	100	200
N-bromoacetil-N,N'-etilen-urea	50	50-100	-
N,N'-bisbromoacetil-etilen-urea	50	50-100	300



Preparado	Pythium ultimun	Damping-off- Fungi	Rhizoctonia solani
	mg	mg	mg
5 N-bromoacetil-N'-β-cloro-etil- urea	50	50	200-300
N-bromoacetil-N'-β-metoxi-etil- urea	50	50	200-300
N-bromoacetil-N'-β-bromoetil-urea -		100-200	300
N-bromoacetil-N'-β-feniletíl-urea -		-	300
10 N-bromoacetil-N'-metoxi-propilurea	25	-	300
N-bromoacetil-N'-cianometil-urea	50	-	100-200
N-bromoacetil-N'-γ-n-butoxi-propil- urea	-	-	100-200
15 N-bromoacetil-N'-isopropoxi-propil- urea	50-100	-	100
N-bromoacetil-N'-β-metil-mercap- toetil-urea	50-100	-	200
N-bromoacetil-N'-γ-cloropropil- urea	25	-	50-100
20 N-bromoacetil-N'-4-cloro-butíl- urea	- 50	-	200
M A N E B	200-300	200-300	más de 400
C A P T A N	300-400	300-400	más de 400

EJEMPLO 4

25 De los preparados citados, la N-bromoacetil-N'-furfuril-
urea es de una compatibilidad muy grande con las plantas. Unos to-
mates rociados hasta empaparlos con una concentración de 0,5% de sus-
tancia activa no mostraron, por ejemplo ningún daño vegetal.

30 Como desinfectante bastó como 1 g de sustancia activa/kg
de guisantes para obtener buen resultado, como lo muestra el si-
guiente ensayo.

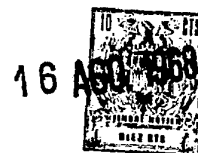


Unos guisantes desinfectados con una formulación al 50% se sembraron en tierra estercolada normal, 25 guisantes (para puré) de la clase "Wunder von Kelvedon" según concentración. Después de un tiempo de cultivo de 14 días a 22 hasta 25°C se determinó el número de guisantes sanos que habían brotado. Como producto de comparación se empleó CAPTAN (N-(tricloro-metil-tio)-ciclohex-4-en-1,2-dicarboximida), MANEB (manganeso(II)-N,N'-etilen-bis(ditiocarbamato)) y TMTD (tetrametil-tiuram-disulfuro).

10	Preparado	Número de guisantes sanos		
		0,5 g sustancia activa/kg	1,0 g sustancia activa/kg	2,0 g sustancia activa/kg
	N-bromoacetil-N'-furfuril-urea	20	20	23
	C A P T A N	8	12	23
15	M A N E B	0	4	12
	T M T D	0	3	17
	Suelo desecado, simiente sin desinfección (2 ensayos de control)	A 23 B 24		
20	Suelo sin tratamiento, simiente sin desinfectar (2 ensayos de control)	A 1 B 0		

EJEMPLO 5

Si los preparados que se citan a continuación se mezclan, en una cantidad de 200 a 300 mg de sustancia activa/litros tierra, con una tierra muy contaminada por nemátodos de agalla radicícola (*Meloidogyne*) y se siembran pepinos después de un tiempo de carencia de 8 días, las plantas jóvenes de pepino no acusan



ningún ataque de agalla radicícola después de un tiempo de cultivo de 4 semanas a una temperatura de 22 a 25°C.

- 5 N-bromoacetil-urea
- N-bromoacetil-N'-metil-urea
- N-bromoacetil-N'-etil-urea
- N-bromoacetil-N'-ciclopropil-urea
- N-bromoacetil-N'-n-amil-urea
- N,N'-bisbromoacetil-etilen-urea
- N-bromoacetil-N'-β-cloroetil-urea

10 EJEMPLO 6

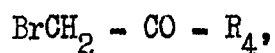
Experimento en el campo

Una tierra muy contaminada por *Fusarium oxysporum* f. *callistephi* se mezcló con los preparados en las cantidades de aplicación antes señaladas, en surcos cavados de 10 a 15 cm de profundidad. Después de un tiempo de carencia de 14 días se procedió, según concentración, a la siembra de 20 plantas jóvenes de la delicada especie de extrañas "Rayo de Sol". En la tabla se indica en tantos por ciento la pérdida de plantas después de un tiempo de cultivo de 5 semanas. Al mismo tiempo se determinó el efecto herbicida por recuento de las hierbas crecidas.



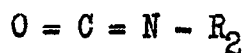
Preparados	Concentración g sustancia activa/m ²	Pérdida de plantas al cabo de 5 semanas en %	Efecto herbicida en %
5	N-bromoacetil-N'-etil-urea	20 g	75
		40 g	0
		60 g	0
		80 g	0
10	N-bromoacetil-N'-propil-urea	20 g	55
		40 g	20
		60 g	0
		80 g	0
Sin tratamiento	0 g	100	0

16 AGO

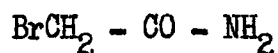


en la que R_4 representa halógeno o el grupo $\text{BrCH}_2\text{-COO-}$ o, siempre que en la fórmula general señalada más arriba R_3 represente hidrógeno, se hacen reaccionar también

5 b) compuestos de la fórmula general



con bromoacetamida de la fórmula



10 en donde las reacciones se hacen de preferencia en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre unos 15 y unos 150°C, y en el caso de la reacción del punto a), añadiendo en caso dado sustancias enlazadoras de ácido.

2.- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE BROMO-ACETILUREAS DE EFECTO BIOCIDA.

15 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 AGO. 1968

Juan