

1-AGO.



10341

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
FENILIDEN-FENILHIDRACINA ALFA,ALFA DISUBSTITUIDA", a  
favor de la firma italiana MONTEDISON S.p.A., residente  
en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a cierta clase de  
formiliden-fenilhidracinas alfa, alfa-disubstituidas que tie-  
nen actividad fungicida y son activas mediante circulación  
interna contra contaminaciones fungicas de plantas útiles  
en el campo de la agricultura.

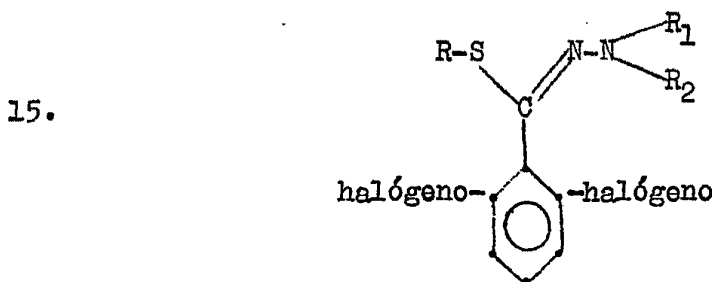
Más concretamente, el invento se refiere a formili-  
den-fenilhidracinas enlazadas al átomo de C de ciertos alfa,  
alfa-disubstituyentes útiles para conferir la actividad  
fungicida antes citada.

10. Estos compuestos desarrollan una actividad partiqu



lar contra las infecciones fúngicas en general y, en particular, una actividad contra la Peronospora. Además, estos compuestos no solo protegen la planta en el lugar de su aplicación, sino que son aptas para penetrar en los tejidos vegetales confiriendo a toda la planta una defensa contra el ataque de este parásito y todo ello sin que se produzca ningún fenómeno de toxicidad.

Por el arte anterior se conoce una amplia serie de derivados de formiliden-fenilhidracina alfa-alfa-disubstituida, así como también la acción herbicida, tal como, por ejemplo, los descritos en la patente estadounidense 3.434.723, de la fórmula:



Sin embargo, se desconoce la actividad fungicida y particularmente la actividad sistémica, además de la actividad protectora, sobre la Peronospora.

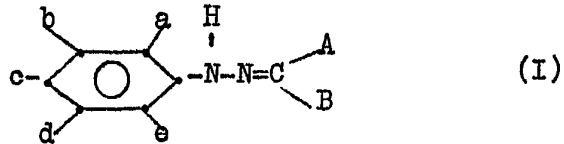
Así pues, el objeto de este invento es el de describir una nueva clase de formiliden-fenilhidracinas alfa-alfa-disubstituidas dotadas de actividad fungicida así como actividad sistémica.

Todavía otro objeto de este invento es el de describir el método de preparación de dichos compuestos. Mientras que un objeto ulterior es el de ilustrar la actividad contra la Peronospora.



Estos y todavía otros objetos se obtienen con los compuestos de este invento que tienen la fórmula general siguiente:

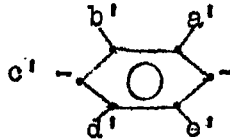
5.



en la que

10. a, b, c, d, y e, iguales o distintos entre sí, pueden ser: H. halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>

A =



15.

en la que

- a', b', c', d' y e', iguales o diferentes entre sí, tienen el mismo significado que, a, b, c, d, y e de la fórmula general (I).

20.

-COX, en donde X = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, un grupo arilamínico eventualmente sustituido, un grupo tiólico eventualmente sustituido.

25.

B = grupo amínico heterocíclico alifático, aromático, cicloalifático, diversamente sustituido.

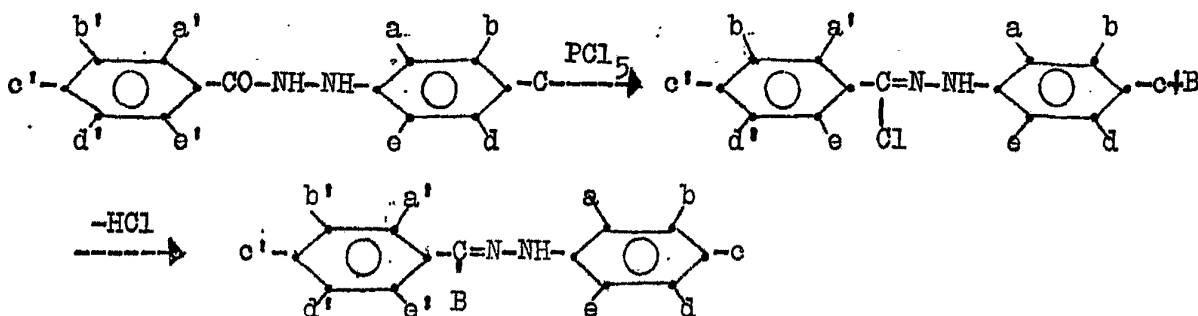
- grupo SH o grupo alquil o aril-tiólico eventualmente sustituido.
- halógeno.

Los compuestos de este invento pueden obtenerse con



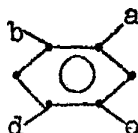
diversos métodos. Los mas comúnmente aplicados son:

- 1) La reacción de una N-acil-fenilhidracina con agentes halógenantes para substituir el óxígeno acílico con halógeno y la substitución subsiguiente del halógeno por un substituyente del tipo B:



10.

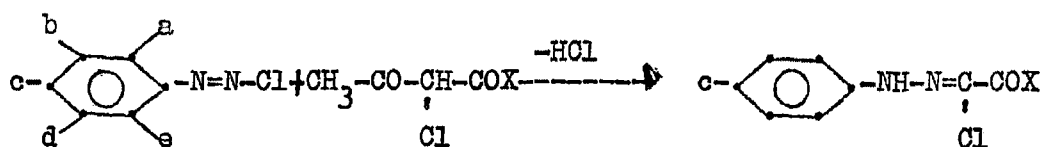
- 2) En caso de que A sea COX, es posible hacer reaccionar la sal de diazonio de la amina



15.

con un cetoácido substituido del tipo  $\text{CH}_3\text{-CO-CH(Cl)-COX}$ .

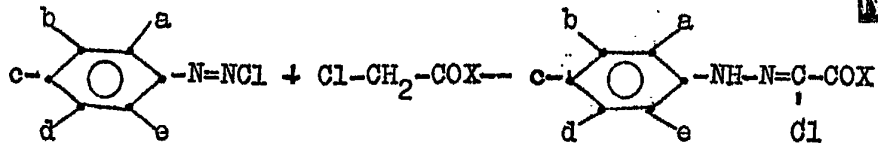
La reacción respectiva que sigue es:



20.

Luego se hará reaccionar el derivado de halógeno como en el caso precedente.

- 3) El derivado clorometilénico del radical COX puede hacerse reaccionar, adicionalmente, con la sal de diazonio de una amina aromática apropiada:

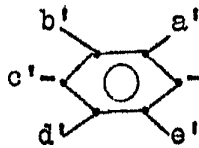


5.

y, a continuación se procede a la substitución del derivado de cloro tal como se ha descrito anteriormente.

Por lo general se ha apreciado que cuando el grupo A de la fórmula I es el radical

10.



la acción fungicida se produce cuando el radical B es SH o SR, en donde R es un radical alquílico o arílico, o bien cuando el grupo A es un radical

15.

-COX, la actividad tiene lugar cuando X es  $-\overset{\text{R}^1}{\underset{\text{R}^2}{\text{C}}}-\text{SR}$

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> correspondo a: H. alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> eventualmente substituido, y en este caso B puede ser, a su vez, un grupo SR o un grupo alquil o aril-amínico, morfolínico, piridínico, piperidínico eventualmente substituidos o todavía halógeno.

20.

Los compuestos de conformidad con este invento han demostrado su eficacia curativa mediante flujo interno, como ya se ha indicado, contra la Plasmodium viticola (Bet C). Una característica ulterior de dichos compuestos es que no poseen, al nivel de la dosis útil contra el agente patógeno, ninguna fitotoxicidad apreciable para las plantas, aunque penetra en los tejidos vegetales y a pesar de que circula por el interior

25.



de la propia planta. Esto permite también la protección de la planta cuando ya actúa la infección, puesto que el fungicida, una vez que ha penetrado en los tejidos vegetales, ejerce también su actividad inmunizante y curativa sobre las partes más alejadas de la planta que no han sido recubiertas inicialmente con el producto en cuestión.

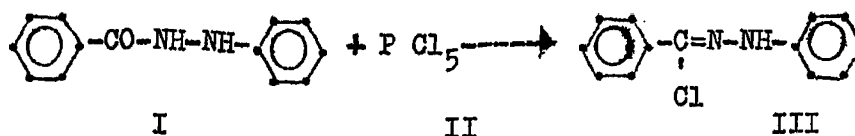
5. Es pues evidente la ventaja que esto proporciona con respecto a los fungicidas tradicionales de cubrición como, por ejemplo: Propionel, Maneb, Mancozeb, Zineb y otros como los ditiocarbamatos.

10. Los compuestos de este invento, en su empleo práctico para combatir los fitopatógenos fungii, pueden utilizarse en concentraciones que pueden considerarse variables según el compuesto, la especie fungica, la virulencia de la infección, la naturaleza del terreno y el tipo de formulación. Las aplicaciones se llevan a cabo, por lo general, por medio de rociadura acuosa de la planta o del terreno con formulaciones emulgentes o humectables o mediante simple espolvoreo.

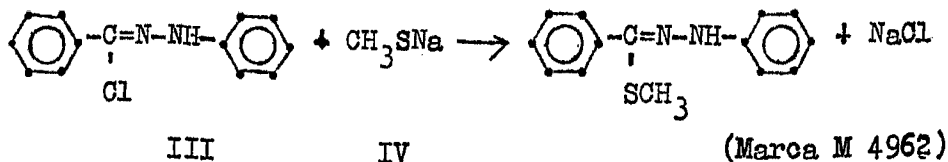
15. Normalmente es suficiente la aplicación de cantidades variables comprendidas entre 1000 y 3000 p.p.m. de sustancia activa para obtener resultados apropiados para proteger las plantas de la infección o para detener cualquier proceso infectivo existente, sin por ello perjudicar la planta.

20. A continuación se exponen una serie de ejemplos de síntesis, ejemplos de la actividad de los compuestos estudiados, para ilustrar mejor el concepto inventivo de la invención.

25. EJEMPLO 1



5.



10. En un matraz equipado con termómetro, agitador y refrigerador de reflujo, se calienta, hasta el punto de ebullición, 0,1 mol de (I) en presencia de 0,12 moles de (II) en 30 cc de alcohol etílico, durante 10 horas.

15. Al término de esta operación se trata la mezcla con 0,4 moles de fenol en 30 cc de éter etílico y luego con 40 cc de metanol. Luego se separa de la mezcla la mayor parte del disolvente hasta que se obtiene una temperatura interna en el reactor de 60°-70°C.

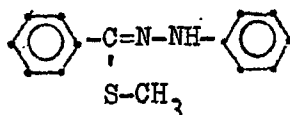
Luego se deja que se enfríe la masa y de ésta precipita (III) que se aísla, a continuación, por filtración.

20. Se adicionan, a la temperatura del ambiente, 0,05 moles de (IV), disueltos en metanol, a 0,05 moles de (III) disueltos en acetona.

25. Después de 2 horas se filtra el cloruro sódico, se concentra luego el producto a presión reducida y se extrae el residuo con éter etílico. Luego se lava el extracto etéreo con H<sub>2</sub>O y se deshidrata sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A continuación se separa el disolvente con presión reducida y el residuo así obtenido está constituido por alfa-metiltio-benciliden-fenilhidracina de la



fórmula:



5. en forma de un aceite bruto de color amarillo parduzco que con el análisis muestra que el

S teórico = 13,17%; S actual = 14,20%.

EJEMPLOS Nº 2 a 17.

10. Procediendo tal como se ha expuesto en el ejemplo 1 y variando de forma apropiada los reactivos, se obtienen los productos descritos en la tabla 1 que sigue.

TABLA I

Ejemplo nº	Producto	Características físicas y análisis
15.	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{SC}_2\text{H}_5)=\text{N-NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p>Marca M 5304</p>	<p>Aceite bruto</p> <p>S teórico = 12,50%</p> <p>S hallado = 13,05%</p>
20.	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{SC}_2\text{H}_5)=\text{N-NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p>Marca M 5305</p>	<p>p.f. de los cristales 83-84°C</p> <p>Cl teórico = 12,19% ;</p> <p>Cl hallado = 11,84% ;</p> <p>S teórico = 11,02% ;</p> <p>S hallado = 10,75%</p>
25.	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{N-NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p>Marca M 5306</p>	<p>p.f. 111-112°C ;</p> <p>Cl teórico = 12,76% ;</p> <p>Cl hallado = 12,30% ;</p> <p>S teórico = 11,54% ;</p> <p>S hallado = 11,14%</p>
	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{S-CH}(\text{CH}_3)_2)=\text{N-NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ <p>Marca M 5307</p>	<p>p.f. de los cristales 79-81°C ;</p> <p>Cl teórico = 11,63% ;</p> <p>Cl hallado = 11,60% ;</p> <p>S teórico = 10,51% ;</p> <p>S hallado = 9,75%</p>

1 - AGO. 1974



TABLA I (Continuación)

Ejemplo nº	Producto	Características físicas y análisis
5.	<p>6</p> <p>Marca M 5308</p>	<p>p.f. de los cristales 62-63°C ; S teórico = 11,85% S hallado = 11,92%</p>
10.	<p>7</p> <p>Marca M 5309</p>	<p>aceite bruto Cl teórico = 11,12% ; Cl hallado = 10,72% ; S teórico = 10,06% ; S hallado = 10,84%</p>
15.	<p>8</p> <p>Marca M 5310</p>	<p>S teórico = 11,27% ; S hallado = 11,56%</p>
20.	<p>9</p> <p>Marca M 5409</p>	<p>p.f. de los cristales 55-58°C S teórico = 12,45% ; S hallado = 11,95%</p>
20.	<p>10</p> <p>Marca M 5410</p>	<p>aceite bruto S teórico = 11,81% ; S hallado = 11,21%</p>
25.	<p>11</p> <p>Marca M 5411</p>	<p>p.f. de los cristales 76-78°C S teórico = 11,27% ; S hallado = 10,90%</p>



Ejemplo n°	Producto
5.	<p>12</p> <p>Marca M 5412</p>
10.	<p>13</p> <p>Marca M 5413</p>
15.	<p>14</p> <p>Marca M 5414</p>
20.	<p>15</p> <p>Marca M 5415</p>
25.	<p>16</p> <p>Marca M 5418</p>
	<p>17</p> <p>Marca M 4963</p>



EJEMPLOS 19 a 28

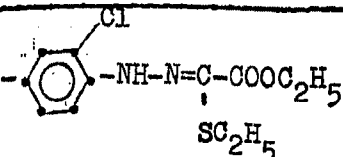
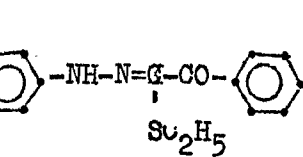
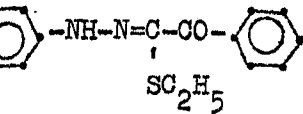
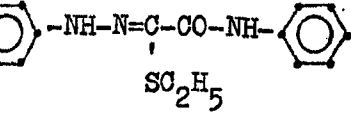
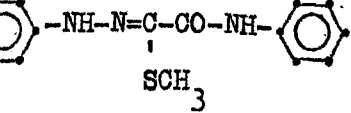
Procediendo tal como se ha descrito en el ejemplo 18, pero variando de forma apropiada los reactivos, se obtuvieron los productos que se describen en la Tabla II.

TABLA II

5.	Ejemplo nº	Producto	Características físicas del análisis
	19	 Marca M 4949	p.f. crist. 682-692C S teórico = 15,39%; S hallado = 15,18%
10.	20	 Marca M 4950	p.f. crist. 672-692C S teórico = 11,27%; S hallado = 11,28%
15.	21	 Marca M 5236	p.f. crist. 78-792C Cl teórico = 12,36%; Cl hallado = 13,07%; S teórico = 11,18%; S hallado = 11,50%
20.	22	 Marca M 5235	p.f. crist. 92-932C; S teórico = 12,48%; S hallado = 11,92%
25.	23	 Marca M 5237	p.f. crist. 52-532C; Cl teórico = 22,08%; Cl hallado = 22,47%



TABLA II (Continuación)

Ejemplo	Producto	Características físicas del análisis
5.	<p>24</p> <p>Cl-</p> <p>Marca M 5082</p>	<p>p.f. crist. 75-76°C; Cl teórico = 22,08%; Cl hallado = 22,71%; S teórico = 9,98%; S hallado = 10,20%</p>
10.	<p>25</p> <p>Cl-</p> <p>Marca M 5238</p>	<p>p.f. crist. 60-63°C; Cl teórico = 11,12%; Cl hallado = 11,07%; N teórico = 8,9%; N hallado = 8,70%</p>
15.	<p>26</p> <p></p> <p>Marca M 5239</p>	<p>p.f. crist. 66-68°C N teórico = 9,94%; N hallado = 9,25%; S teórico = 11,12%; S hallado = 10,47%</p>
20.	<p>27</p> <p></p> <p>Marca M 5407</p>	<p>p.f. crist. 120-122°C S teórico = 10,70%; S hallado = 10,22%</p>
25.	<p>28</p> <p></p> <p>Marca M 5408</p>	<p>p.f. crist. 109-111°C. S teórico = 11,23%; S hallado = 12,00%.</p>

EJEMPLO 29.

Pruebas biológicas llevadas a cabo en un ambiente acondicionado.

Acción curativa a través de las hojas sobre Plasmopara viticola (BetC) Berl. et De Toni.



5. Las hojas de plantas de vid de la variedad "Red Aspro", desarrolladas en tiestos en un ambiente acondicionado, se rociaron uniformemente con una suspensión acuosa de conidia de *Plasmopara viticola* (200.000 por cm<sup>3</sup>). Al cabo de 24 horas de permanencia en un ambiente saturado de humedad se trataron dichas hojas con el producto bajo examen en una suspensión acuosa, rociando ambas caras de las hojas.

10. Después del séptimo día de incubación se evaluó visualmente el porcentaje de la superficie de las hojas invadida por los hongos. Los resultados se exponen en la Tabla III.

TABLA III

Producto	Porcentaje de la superficie foliar atacada por la enfermedad con las siguientes concentraciones de substancia activa					p.p.m.
	3000	1500	750	375	0	
alfa-metilmercapto-benciliden-fenil-hidracina	0	0	1	10	93	

20. EJEMPLO 30.  
Acción cobertora en plantas de vid sobre *Plasmopara viticola* (B et C) Berl et De Toni.

25. Se rociaron uniformemente ambas caras de hojas de plantas de vid, desarrolladas en tiestos, con una suspensión acuosa del producto bajo examen. Después de 1, 2, 3, y 4 días se llevó a cabo una contaminación artificial; solo se inoculó la cara inferior de las hojas. Al término del período de incubación (7 días) el porcentaje de superficie foliar invadida



por el factor patógeno se evaluó visualmente. Los resultados se exponen en la Tabla IV.

TABLA IV

5. Producto	Porcentaje de superficie foliar atacada por la infección con las siguientes concentraciones de substancia activa.			
	1500	750	0 ppm	
10. alfa-metilmercap- to-benciliden-fenil- -hidracina	a) inoculación 1 día después del trata- miento	0	0	90
	b) inoculación 2 días después del trata- miento	0	7	70
	c) inoculación 3 días después del trata- miento	0	8	97
	d) inoculación 4 días después del trata- miento	0	22	77
15.				

EJEMPLO 31.

20. Acción curativa a través de las hojas de plantas de pepino sobre "Sphae rotheca fulginea (Schlech) Salmon".

25. Se roció uniformemente la cara superior de hojas de plantas de pepino de la variedad Marketer, desarrolladas en tiestos en ambiente acondicionado, con una suspensión acuosa de Spherotheca fulginea conidya (200.000 por cc), Al cabo de 48 horas se trataron dichas hojas con el producto bajo examen, en una suspensión acuosa, rociando ambas caras de las hojas.

Después del octavo día de incubación se evaluó visualmente la extonsión de la infección, utilizando índices de



una escala de evaluación que va de 0 (= planta sana) a 5 (= planta completamente contaminada). Los resultados se exponen en la tabla V.

TABLA V

5.	Producto	Indice de infección con las concentraciones siguientes de sustancia activa			
		1500	750	375	0 ppm
10.	alfa-metilmercapto- -benciliden-fenilhidra- cina	0	1.5	2	5

EJEMPLO 32.

Pruebas al aire libre:

15. Acción curativa a través de las hojas de parra contra la Plasmopara viticola (B et C) Berl. et De Toni.

Lugar: Milano-Linate, campo de prueba contiguo al "Istituto del Centro Ricorche Antiparassitari". Las pruebas se llevaron a cabo sobre plantas de vid de la variedad Red Aspro, desarrolladas en tiestos dispuestos en un invernadero.

20. Las plantas de vid se mantuvieron durante un período de aclimatación (10 días) en aire libre para que pudieran adquirir una mayor resistencia tanto a la radiación solar como a la fititoxicidad del producto.

25. La infección se llevó a cabo a cielo abierto, hacia la puesta del sol, y se preparó el ambiente saturado de humedad utilizando polietileno enmarcado que se dispuso sobre las plantas y se dejó hasta la mañana siguiente. Luego se trataron las plantas como en las pruebas precedentes.



La víspera de la erupción (7 días) las plantas se volvieron a cubrir con el polietileno enmarcado hasta la mañana siguiente, determinándose a continuación el porcentaje de superficie foliar atacada por la *Plasmopara viticola*.

5. Los valores se exponen en la Tabla VI.

TABLA VI

Producto	Porcentaje de superficie foliar atacada por la infección con las concentraciones siguientes de sustancia activa:		
	1500	750	0 ppm
15. alfa-metilmercapto- -benciliden-fenil- -hidracina	8	60	53

EJEMPLOS N<sup>os</sup> 33 a 34:

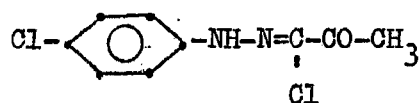
15. Procediendo en la forma descrita en el ejemplo 16, pero utilizando los compuestos del ejemplo 2 y del ejemplo 8, se obtuvieron los resultados que se exponen en la Tabla VII.

TABLA VII

Producto	Porcentaje de superficie foliar atacada por la infección, con la dosis de:
	3000 ppm
20. alfa-etilmercapto- -benciliden-fenil- hidracina	0
25. alfa-n.butilmercap- to-benciliden-fenil- -hidracina	0

EJEMPLO 35.A) Preparación de alfa-cloro-alfa-acetil-formiliden-p-clorofenil-hidracina:

5.

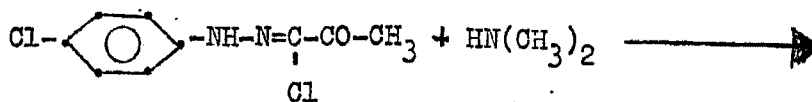


10.

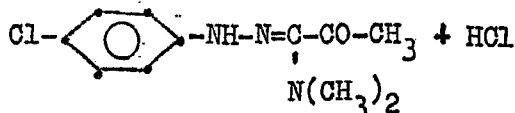
Se sometió a diazoación la p-cloroanilina (0,1 mol) en HCl 5N (50 cc), según el método usual, con una solución de nitrito sódico (0,1 mol) en 30 cc de agua. Se adicionó la sal de diazonio así obtenida, a 0°C, con 0,1 mol de cloroacetona en 200 cc de una mezcla volumétrica 1:1 de etanol y agua, en presencia de  $\text{CH}_3\text{COONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,3 moles).

Luego se mantuvo la mezcla a 0°C bajo agitación durante 24 horas, y por último se filtró el sólido rojo formado, se lavó con agua y se cristalizó en etanol. El rendimiento fue del 50%; punto de fusión 174°C-175°C.

20.

B) Preparación de la alfa-dimetilamino-alfa-acetil-formiliden-p-cloro-fenilhidracina (Marca M 5140).

25.



En un matraz de tres cuellos, equipado con condensador de reflujo, embudo de goteo, agitador mecánico y termómetro



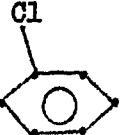
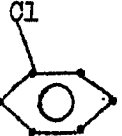


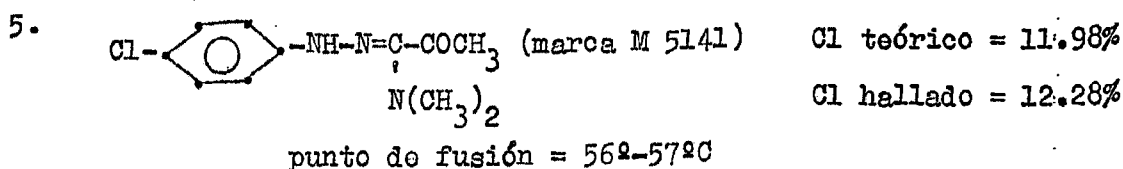
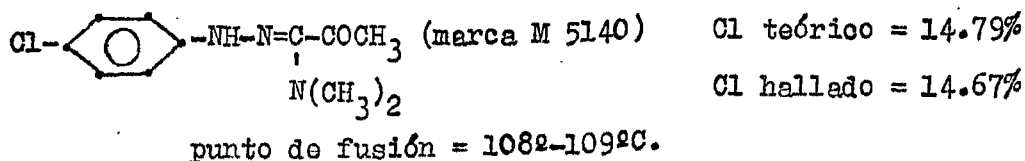
metro, interno se adicionó 0,01 mol de alfa-cloro-alfa-acetil-formiliden-p-cloro-fenilhidrabina disuelto en 40 cc de alcohol etílico. Luego se llevó esta mezcla hasta ebullición y, a continuación, se le adicionaron 0,025 moles de dimetilemina en forma de una solución acuosa al 33%. Se mantuvo esta solución bajo agitación a 50°C durante 15 minutos y luego durante una noche a 0°C.

Se separó por filtración el sólido amarillo así formado, se lavó con etanol al 70% y por último se secó en la atmósfera. El producto ofreció un punto de fusión de 104°C-105°C, mientras que el rendimiento fue igual al 82%.

EJEMPLOS 36 a 41:

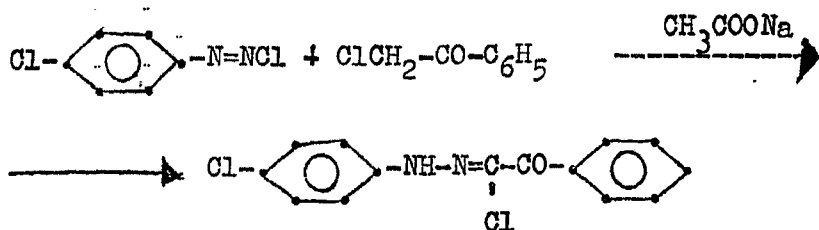
Procediendo de igual modo que el descrito en el ejemplo 1 se prepararon los compuestos siguientes:

- |     |   |   |
|-----|---|---|
| 15. |  $\begin{array}{c} \text{-NH-N=C-CO-CH}_3 \\   \\ \text{N(CH}_3)_2 \end{array}$              | (marca M 5704) N teórico 20,47%<br>N hallado = 20.31%<br>punto de fusión = 100°C-101°C.     |
| 20. |  $\begin{array}{c} \text{-NH-N=C-CO-CH}_3 \\   \\ \text{N(C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$     | (marca M 5707) N teórico = 18.01%<br>N hallado = 17.87%<br>punto de fusión = 40°C-41°C.     |
| 25. |  $\begin{array}{c} \text{-NH-N=C-CO-CH}_3 \\   \\ \text{N(CH}_3)_2 \end{array}$              | (marca M 5142), Cl teórico = 14.79%<br>Cl hallado = 15.52%<br>punto de fusión = 99°C-101°C. |
| 25. |  $\begin{array}{c} \text{-NH-N=C-CO-CH}_3 \\   \\ \text{N(iso C}_3\text{H}_7)_2 \end{array}$ | (marca M 5143), Cl teórico = 11,98%<br>Cl hallado = 12.28%.<br>punto de fusión = 43°C-45°C. |



EJEMPLO 42:

10. A) Preparación de alfa-cloro-alfa-benzoil-formiliden-p-cloro-fenilhidracina:



15.

Se adicionó 0,1 cc de alfa-cloroacetofenona en 300 cc de una mezcla de etanol y agua (3:1 relación volumétrica) y en presencia de 1,7 moles de ácido acético y 0,5 moles de acetato sódico trihidratado, a una solución de sal diazónica obtenida mediante diazoación de p-cloroanilina (0,1 mol) en HCl 5N (50 cc) con una solución de nitrito sódico (0,1 mol) en 15 cc de H<sub>2</sub>O.

20.

La adición se efectuó a 0<sup>o</sup>C y se mantuvo esta temperatura durante 19 horas. De este modo se obtuvo un sólido amarillo de alfa-cloro-alfa-benzoil-formiliden-p-cloro-fenilhidracina que se separó por filtración.

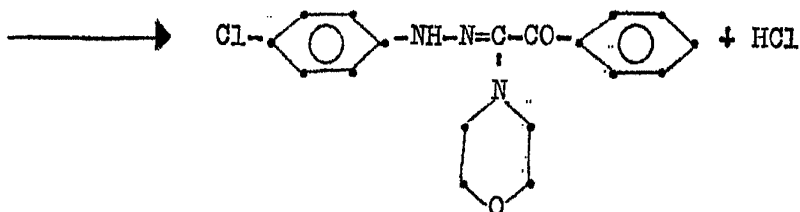
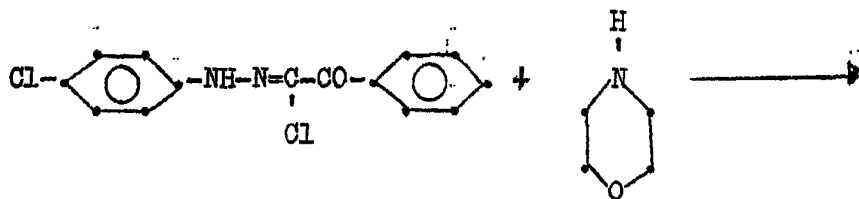
25.

El punto de fusión fue de 213<sup>o</sup>-214<sup>o</sup>C, mientras que el rendimiento resultó = 62%.

- B) Preparación de la alfa-(N-morfolino)-alfa-benzoil-



-formiliden-p-clorofenilhidracina (marca M 5182).



15. Se adicionaron 0,022 moles de morfolina durante 30 minutos, a 50°C, a 0,01 mol de alfa-cloro-alfa-benzoil-formiliden-p-cloro-fenilhidracina en 300 cc de acetona, contenido en un matraz de cuadro cuellos equipado con un condensador de reflujo, embudo de goteo, agitador mecánico y termómetro interno.

20. Luego se enfrió esta mezcla hasta la temperatura del ambiente, se separó el clorhidrato de morfolina mediante filtración y luego se concentró el líquido bajo presión reducida (15 mm de Hg).

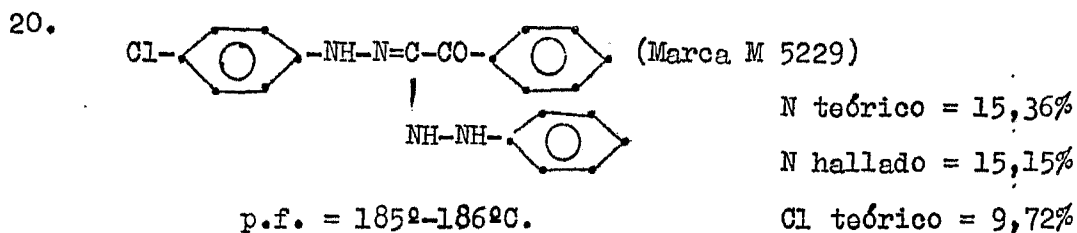
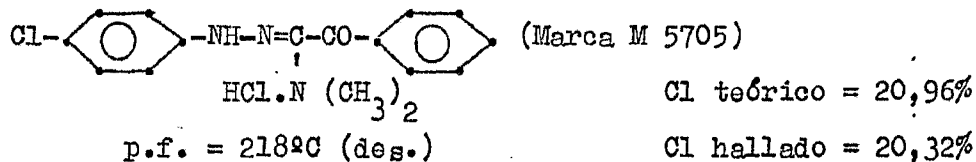
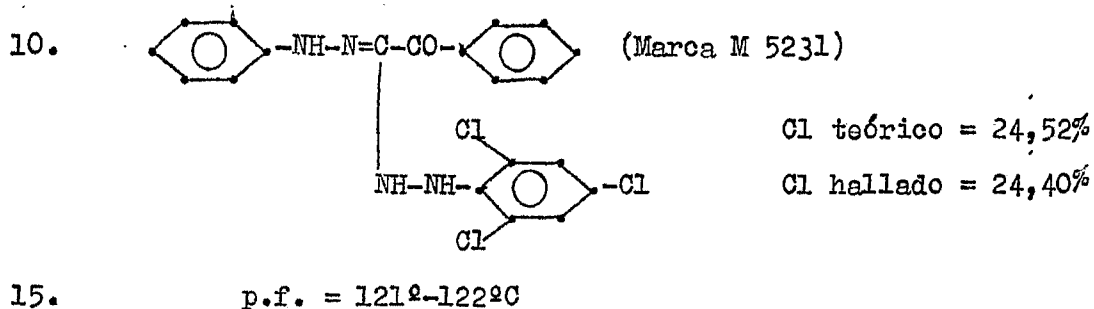
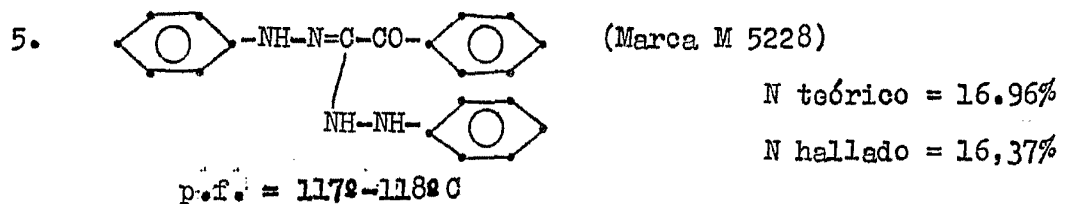
25. Luego se trató el residuo con diclorometano, se lavó con agua bajo agitación, se secó a continuación la fase orgánica y se concentró. De este modo se obtuvo un sólido de color naranja de alfa-(N-morfolino)-alfa-benzoil-formiliden-p-clorofenil-hidracina, que se lavó con éter de petróleo y se recristalizó luego en etanol.

El punto de fusión fue de 124°-125°C, mientras que el rendimiento resultó del 60%.



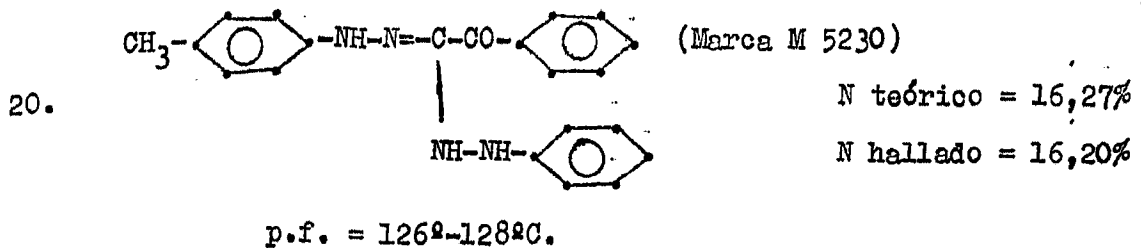
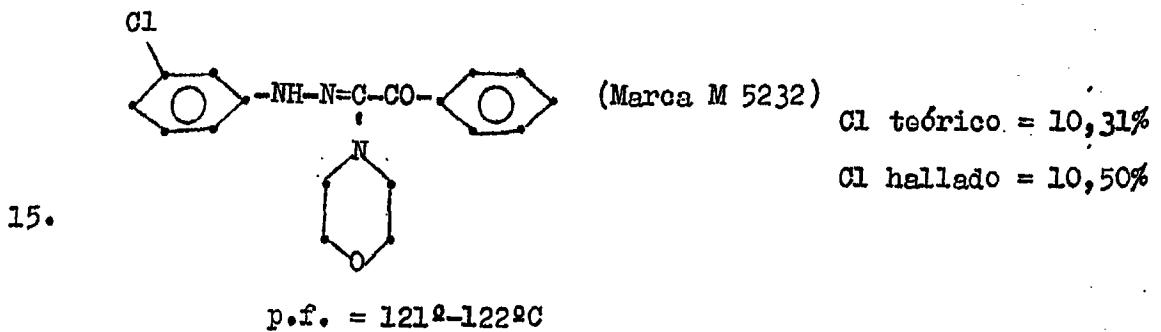
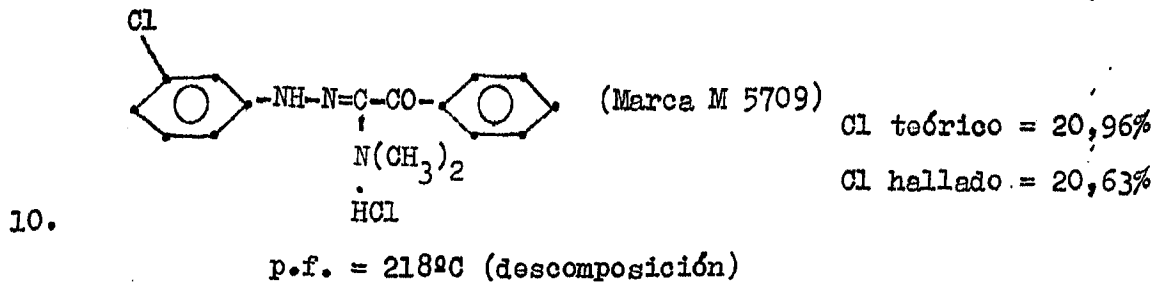
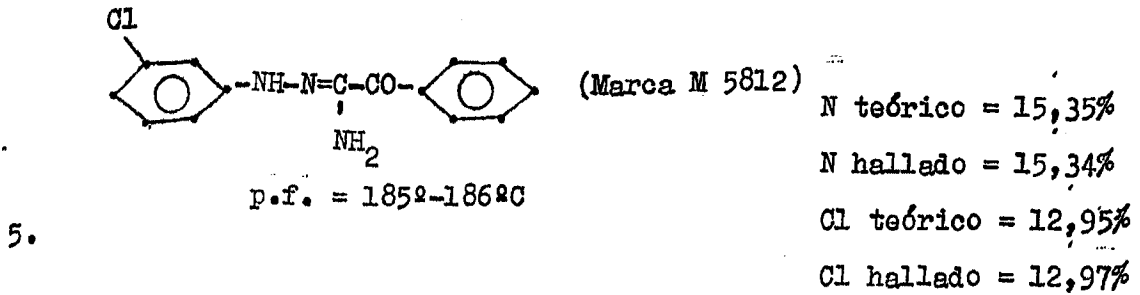
EJEMPLOS 43 a 50:

Procediendo de igual modo que se ha descrito en el ejemplo 8 se prepararon los compuestos siguientes:



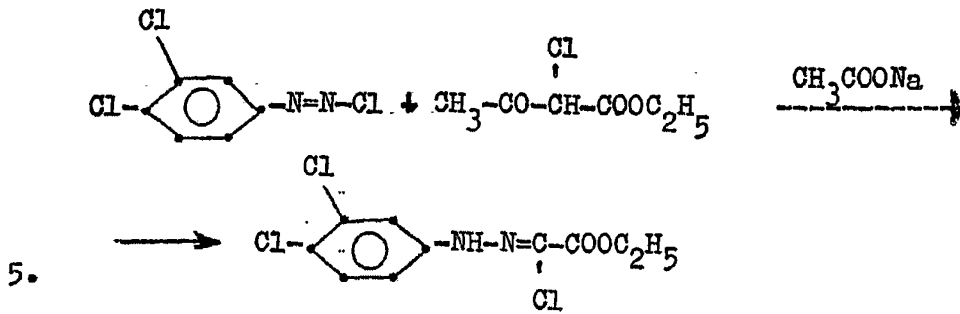
25.





EJEMPLO 51:

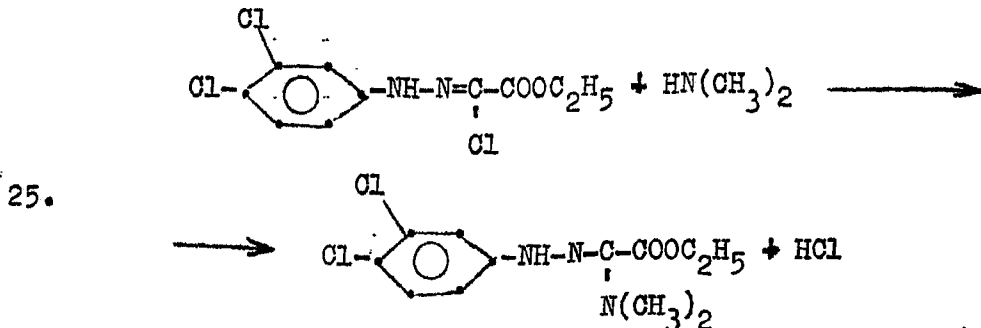
25. A) Preparación de alfa-cloro-alfa-etoxicarbonil-formiliden-3,4-diclorofenil-hidracina:



Una solución de la sal diazónica de la 3,4-dicloro-anilina (obtenida mediante diazoación de 0,1 mol de 3,4-dicloroanilina en 50 cc de HCl 5N con una solución de 0,1 mol de NaNO<sub>2</sub> en 30 cc de H<sub>2</sub>O) se adicionó, a 0°C, a 0,1 mol de etil-alfa-cloro-aceto-acetato disuelto en una mezcla de agua/etanol en una relación volumétrica de 1:1 (200 cc) en presencia de acetato sódico trihidratado (0,3 moles). Se dejó reposar esta mezcla durante 20 horas. Se separó por filtración el sólido amarillo de alfa-cloro-alfa-etoxicarbonil-formiliden-3,4-diclorofenil-hidracina, se lavó con etanol y se secó al aire libre.

Punto de fusión = 158<sup>o</sup> + 159<sup>o</sup>C. El rendimiento fue del 92%.

15. B) Preparación de alfa-dimetilamino-alfa-etoxicarboxil-formiliden-3,4-diclorofenilhidracina (marca M 5137)



Se adicionaron 0,025 moles de dimetilamina, en una solución acuosa al 33%, a una matraz de cuatro cuellos equipado

1-AGO 1941

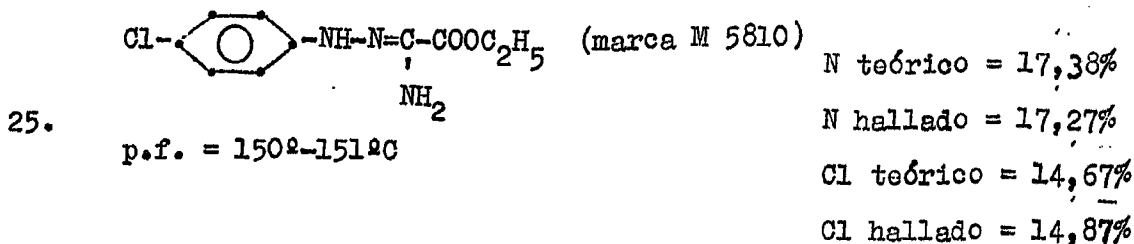
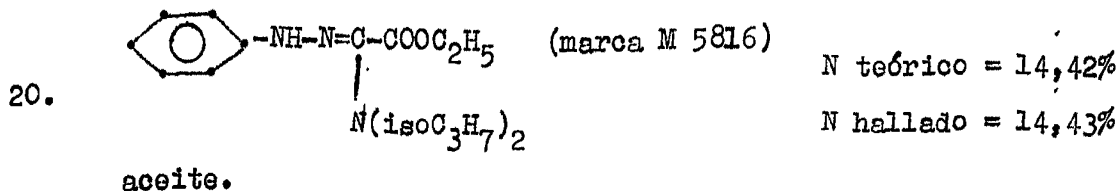
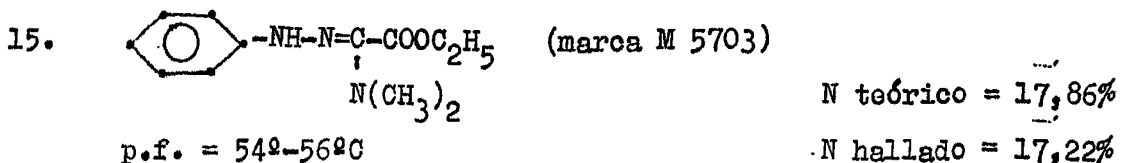
con agitador mecánico, condensador de reflujo, embudo de goteo y termómetro interno, conteniendo 0,01 mol de alfa-cloro-  
 -alfa-etoxicarboxil-formiliden-3,4-diclorofenilhidracina disuelta en 40 cc de etanol al punto de ebullición. Se mantuvo  
 5. esta mezcla a 50°C durante 15 minutos y luego a 0°C durante una noche.

Se separó el sólido así obtenido por filtración, se lavó luego con agua y se secó al aire libre.




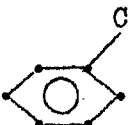
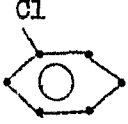
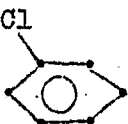
El punto de fusión estuvo comprendido entre 73° y  
 10. 75°C. El rendimiento fue del 65%.

EJEMPLOS 52 a 71:

Procediendo del mismo modo que se ha expuesto en el ejemplo 17 se prepararon los compuestos siguientes:

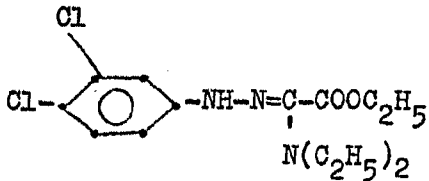
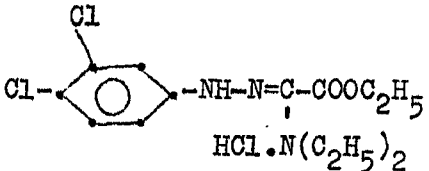
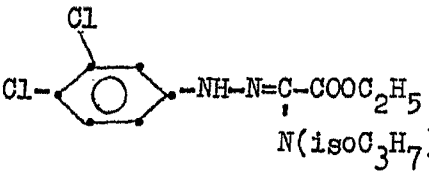
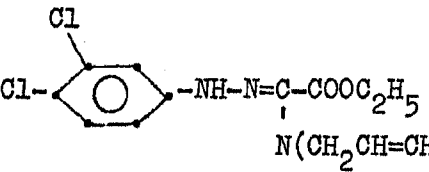
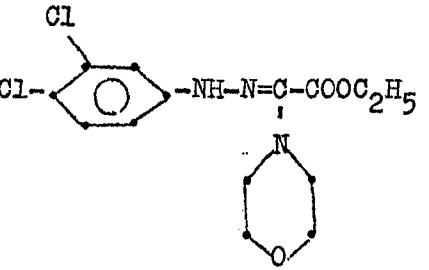




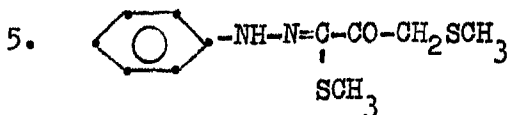
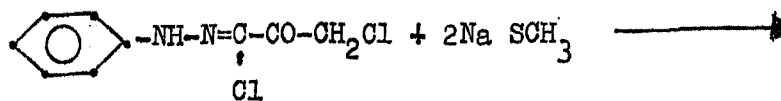
- Cl--NH-N=C-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Marca M 5706)  
HCl N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
p.f. = 148° (descomp.)  
N teórico = 13,73%  
N hallado = 13,27%  
Cl teórico = 23,16%  
Cl hallado = 22,45%
- 5.
- Cl--NH-N=C-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Marca M 5811)  
HCl.N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>  
p.f. = 155°C (descomp.)  
N teórico = 12,57%  
N hallado = 12,37%  
Cl teórico = 21,21%  
Cl hallado = 20,93%
- 10.
- Cl--NH-N=C-COOC-H<sub>5</sub> (Marca M 3817)  
N(isoC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>  
aceite bruto  
N teórico = 12,90%  
N hallado = 12,89%  
Cl teórico = 10,88%  
Cl hallado = 10,99%
- 15.
- Cl--NH-N=C-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Marca M 5099)  
N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
p.f. = 84°-85°C  
Cl teórico = 23,31%  
Cl hallado = 23,18%
- 20.
- Cl--NH-N=C-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (marca M 5096)  
NHCH<sub>3</sub>  
p.f. = 54°-56°C.  
Cl teórico = 24,44%  
Cl hallado = 24,54%  
N teórico = 14,48%  
N hallado = 14,57%
- 25.
- Cl--NH-N=C-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Marca M 5137)  
N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
p.f. = 72°-73°C  
Cl teórico = 23,31%  
Cl hallado = 23,03%

1 - AGO, 1972



5.  (Marca M 5708)  
 N teórico = 12,65%  
 N hallado = 12,30%  
 Cl teórico = 21,34%  
 Cl hallado = 20,34%
10.  (Marca M 5710)  
 p.f. = 131°C (descomposición)  
 Cl iónico teórico = 9,62%  
 Cl iónico hallado = 9,47%
15.  (Marca M 5813)  
 aceite bruto  
 N teórico = 19,68%  
 N hallado = 19,54%  
 Cl teórico = 19,68%  
 Cl hallado = 19,54%
20.  (Marca M 5814)  
 aceite.  
 N teórico = 11,80%  
 N hallado = 11,60%  
 Cl teórico = 19,90%  
 Cl hallado = 19,79%
25.  (Marca M 5233)  
 p.f. = 97° + 99°C  
 Cl teórico = 28,48%  
 Cl hallado = 21,69%





10. Se adicionó bajo agitación, a la temperatura del ambiente, una solución alcohólica de metilmercaptato sódico (0,2 moles) a una solución acetónica conteniendo 0,1 mol de alfa-cloro-alfa-cloroacetil-formiliden-fenilhidracina (preparada según Chemical Abstracts 29 7279 o Chemical Abstracts 64 11108<sup>b</sup>). Se produjo una reacción exotérmica y se elevó la temperatura alrededor de 10°C. Se agitó la mezcla durante 2 horas y luego se filtró el cloruro sódico que se había separado.

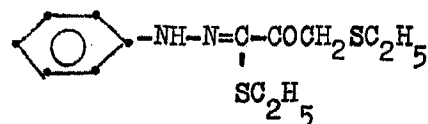
15. Mediante concentración a presión reducida quedó un residuo que se trató con éter y se lavó con agua bajo agitación. Se secó a continuación el estado etérico y se evaporó el disolvente.

20. Se lavó el residuo sólido bruto con éter de petróleo. El punto de fusión fué de 42° - 44°C. El S teórico = 25,20% y el S hallado = 24,84%.

EJEMPLOS 73 a 80.

Procediendo como en el ejemplo 38 se prepararon los compuestos siguientes:

25.



(Marca M 5895)

S teórico = 22,71%

S hallado = 22,00%

aceite

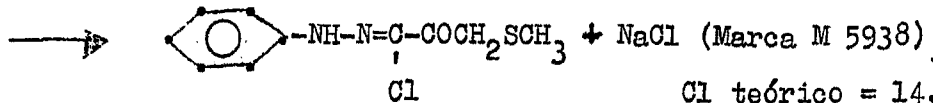
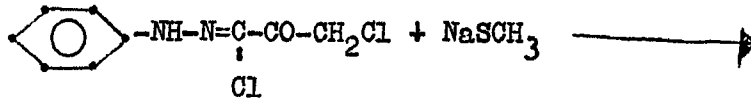




EJEMPLOS 81-82:

Preparación de la alfa-cloro-alfa-(metiltioacetil)formiliden-fenilhidracina y de la alfa-cloro-alfa-(alil-tio-acetil)-formiliden-p-clorofenilhidracina.

5.



10.

Cl teórico = 14,61%

Cl hallado = 14,87%

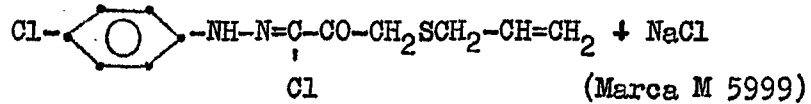
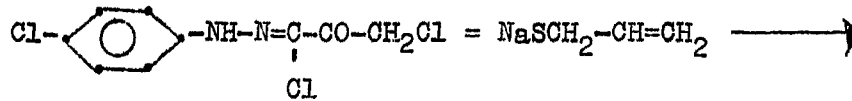
S teórico = 13,21%

S hallado = 12,93%

p.f. = 82° - 84°C.

y

15.



20.

Cl teórico = 23,29%

Cl hallado = 24,44%

S teórico = 10,58%

S hallado = 10,39%

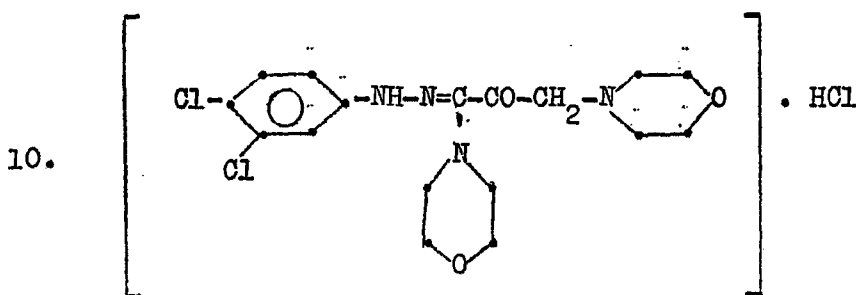
25. Siguiendo el método descrito en el ejemplo 37 y con la adición de 0,1 mol de alfa-cloro-alfa-cloroacetil-formiliden-fenilhidracina o 0,1 mol de alfa-cloro-alfa-cloroacetil-formiliden-p-clorofenilhidracina a 0,1 mol de metilmercaptato



sódico o alilmercaptato sódico, respectivamente, se obtienen los dos productos antes indicados. El espectro de I.R. y de R.M.N. de estos productos confirma la estructura.

EJEMPLO 83:

5. Preparación del clorhidrato de alfa-N-morfolino-  
-alfa-(N-morfolino-acetil)-formiliden-3,4-dicloro-fenilhidra-  
cina.



p.f. = 120° (descomp.); (marca M 6007);

15.

Cl teórico = 24,30%

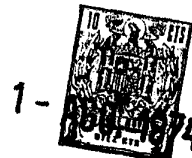
Cl hallado = 24,16%

N teórico = 12,80%

N hallado = 12,47%

20. El compuesto se obtiene, tal como se ha expuesto anteriormente, tratando 0,1 mol de alfa-cloro-alfa-cloroacetil-  
-formiliden-3,4-dicloro-fenilhidracina a 45°C con una solu-  
ción bencénica conteniendo 0,4 moles de morfolina. Se mantie-  
ne la mezcla bajo agitación a 45°C durante 3 horas. Luego se  
enfria y se lava con agua. A continuación se concentra la fa-  
se orgánica a presión reducida y se trata el residuo con éter  
25. anhidro.

La solución etérea, mediante tratamiento con HCl gaseoso, permite la separación del clorhidrato que presenta las características antes indicadas.



EJEMPLO 84:

Prueba biológica llevada a cabo en un medio acondicionado.

Acción curativa a través de las hojas sobre Plasmodora viticola B et C) Berl et De Toni.

5. Se rociaron uniformemente las hojas de la parra de la variedad Red Aspro, desarrollada en tiestos, en un ambiente acondicionado, con una suspensión acuosa de conydia de Plasmodora viticola (200.000 por cm<sup>3</sup>). Al cabo de 24 horas de permanencia en un ambiente saturado de humedad se tratan dichas hojas con los productos bajo examen, en suspensión acuosa, rociándose sobre ambas caras de las hojas.

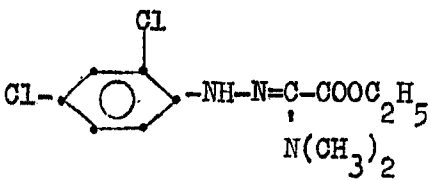
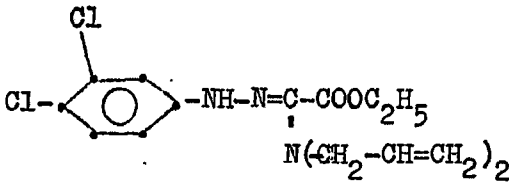
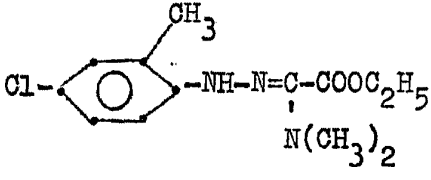
Al cabo de 7 días de incubación se evalúa visualmente el porcentaje de la superficie foliar invadida por los hongos. Los resultados se exponen en la Tabla VIII.

TABLA VIII

15. Producto e iniciales	Porcentaje de la superficie foliar atacada con las siguientes concentraciones de substancia activa.			
	3000	1500	750	0 p.p.m.
20. <chem>CC(=O)N(NC(C)C)Nc1ccc(Cl)cc1</chem> (M 5140)	0	0	6	75
25. <chem>CCOC(=O)N(NC(C)C)Nc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem> (M 5137)	0	0	2	86



TABLA VIII (Continuación)

Producto e iniciales	Porcentaje de la superficie foliar atacada con las siguientes concentraciones de substancia activa			
	3000	1500	750	0 p.p.m.
5.  (M 5099)	0	12	nd	85
10.  (M 5814)	0	nd	nd	100
15.  (M 5138)	0	8	nd	86

nd = dato no definido

20.

EJEMPLO 85:

Acción cobertora en plantas de vid sobre Flasmopara viticola (B et C) Berl et De Toni.

25.

Se rocian uniformemente con una suspensión acuosa del producto bajo examen ambas caras de las hojas de plantas de vid desarrolladas en tiestos.

Al cabo de 1, 2, 3 y 4 días se llevó a cabo la contaminación artificial; únicamente se inocularon las caras inferiores de las hojas.



Después del período de incubación (7 días) se evaluó visualmente el porcentaje de la superficie foliar invadida por el agente patógeno. Los resultados se exponen en la Tabla IX.

5. TABLA IX

Producto	Período de incubación días	Porcentaje de superficie foliar atacada con las concentraciones siguientes de substancia activa.		
		3000	2000	0 p.p.m.
(M 5140)				
10. <chem>Clc1ccc(cc1)NC(=O)N(C)C</chem>	7	0	0	100
(M 5099)				
15. <chem>Clc1cc(Cl)cc1NC(=O)N(C)C</chem>	7	0	0	100
	8	0	0	100
(M 5137)				
20. <chem>Clc1cc(Cl)cc1NC(=O)N(C)C</chem>	7	0	0	100
	8	0	0	100

EJEMPLO 86:

Acción curativa a través de las hojas en plantas de pepino sobre Sphaerotheca fulginea (Schlech) Salmon.

25. Se rociaron uniformemente las caras superiores de las hojas de plantas de pepino de la variedad Marketer desarrolladas en tiestos dispuestos en un ambiente acondicionado con una suspensión acuosa de conydiae de Sphaerotheca fulginea (200.000 por cm<sup>3</sup>).



Al cabo de 48 horas se trataron las hojas con el producto bajo examen, en suspensión acuosa, rociándose dicho producto sobre ambas caras de las hojas.

Después de 8 días de incubación se evaluó visualmente la extensión de la infección con la ayuda de índices de una escala de valores que van de 0 (= planta sana) a 5 (= planta completamente infectada).

Los resultados del examen se exponen en la Tabla X.

TABLA X

10.	Producto	Indice de infección con las siguientes concentraciones de substancia activa			
		1500	750	375	0 p.p.m.
	(M 5140)				
15.	<chem>Clc1ccc(NN(C)C(=O)C)cc1</chem>	0	0,2	3,5	5
	(M 5705)				
	<chem>Clc1ccc(NN(C)C(=O)O)cc1</chem>	0	nd	nd	5
20.	(M 5094)				
	<chem>Nc1ccc(NN(C)C(=O)OCC)cc1</chem>	0	1	2	5
25.	(M 5708)				
	<chem>Clc1cc(Cl)ccc(NN(C)C(=O)OCC)c1</chem>	0	nd	nd	5



TABLA X (Continuación)

Producto	Indice de infección con las siguientes concentraciones de substancia activa			
	1500	750	375	0 p.p.m.
5. (M 5814)				
	0	nd	nd	5
10. (M 5811)				
	0	nd	nd	3

nd = dato no definido

15.

EJEMPLO 87

Acción cobertora en tomateras sobre Botrytis Cinerea Pers.

Se rociaron uniformemente con una suspensión del producto en cuestión ambas caras de las hojas de tomateras de la variedad Marmande, desarrolladas en tiestos dispuestos en un ambiente acondicionado.

20.

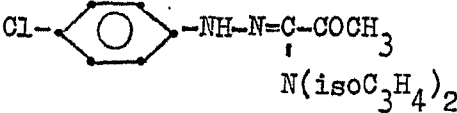
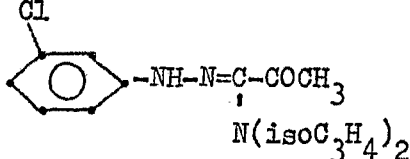
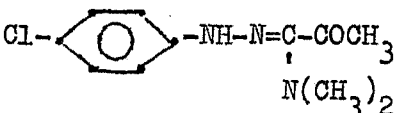
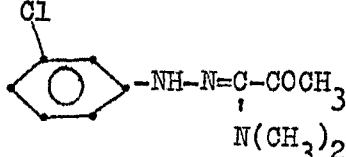
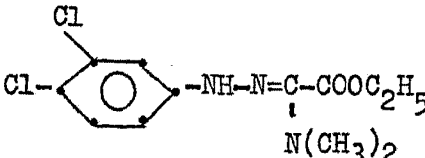
Al cabo de 1 día se efectuó la contaminación inoculando ambas caras de las hojas con una suspensión en un caldo de cultivo caróteno de 1.000.000 de esporas por cm<sup>3</sup>.

25.

Después de una incubación de 7 días se evaluó visualmente la extensión de la infección con la ayuda de índices de una escala de evaluación que va de 0 (planta sana) a 5 (planta completamente infectada).



TABLA XI

Producto	Indice de infección con las siguientes concentraciones de substancia activa.		
	<u>3000</u>	<u>1500</u>	<u>0 p.p.m.</u>
5. (M 5141)			
	0	nd	4
10. (M 5143)			
	0	nd	4
(M 5140)			
15.			
	0	0	4,6
(M 5142)			
20.			
	0	0	4,6
(M 5137)			
25.			
	0	0,2	4,6

nd = dato no definido.



EJEMPLO 88:

Actividad inmunizante de plantas de habas sobre  
Uromyces Appendiculatus (Pers) Link.

Se rociaron uniformemente con una suspensión acuosa  
5. de los productos en cuestión las caras superiores de las hojas  
de plantas de haba de la variedad Borlotto de Vigevano, desa-  
rrolladas en tiestos dispuestos en un ambiente acondicionado.

Al cabo de 6 días se llevó a cabo la infección ar-  
tificial inoculando las superficies inferiores de las hojas  
10. con una suspensión acuosa de 200.000 esporas/cm<sup>3</sup>.

Al término del período de incubación (14 días) se  
evaluó visualmente la extensión de la infección con la ayuda  
de los índices de una escala de evaluación que va de 0 (plan-  
ta sana) a 5 (planta completamente infectada).

15.

TABLA XII

Producto e iniciales	Porcentaje de superficie foliar atacada con las siguientes concentraciones de substancia activa después de 6 días del tratamiento y de la infección	
	<u>3000</u>	<u>0 p.p.m.</u>
20. (M 5704)		
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-N}(\text{CH}_3)_2\text{-C(=O)-CH}_3$	2	5
25. (M 5707)		
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{-C(=O)-CH}_3$	3	5



TABLA XII (Continuación)

Producto e iniciales	Porcentaje de superficie foliar atacada con las siguientes concentraciones de substancia activa después de 6 días del tratamiento y de la infección	
	3000	0 p.p.m.
5. (M 5706)		1 5
10. (M 5703)		0,5 5
15. (M 5706)		0,5 5
20. (M 5814)		0 5

25. Según se desprende de las tablas precedentes, las concentraciones de la solución de substancias activas puede variar entre 30.000 y 300 p.p.m.

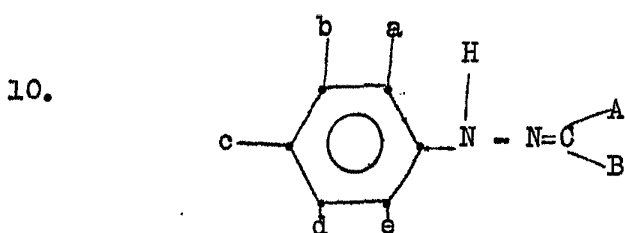
Si bien todos los compuestos examinados resultan activos dentro de estos límites, es posible introducir variaciones apreciables en la actividad de un compuesto a otro.



N O T A

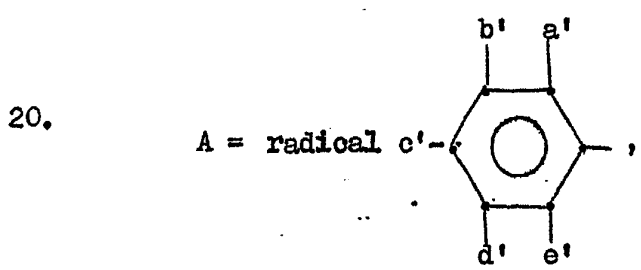
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas núma: 27439-A/73 del 2-8-73, y 21368-A/74 del 14-4-74.

- 5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de formiliden-fenilhidracina alfa, alfa disubstituida, con actividad fungicida protectora y curativa, cuyos compuestos responden a la fórmula general



en la que

- 15. a, b, c, d, e, iguales o diferentes entre sí, pueden ser: H, halógenos, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo con 1 a 4 átomos de carbono, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CBr<sub>3</sub>;

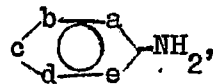


- 25. donde a', b', c', d', e', iguales o diferentes entre sí, tienen el mismo significado que a, b, c, d, e de la fórmula precedente, o bien A representa el radical -COX, en donde

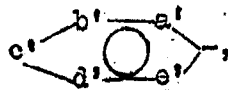


- X = alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido, arilo, eventualmente sustituido, un grupo alquil- o arilamínico o un grupo alquil- o aril-tioalquílico eventualmente sustituido, - halógeno;
5. B = grupo amínico heterocíclico alifático, cicloalifático, aromático diversamente sustituido, o bien representa
10. - grupo tiólico o grupo alquil ó aril-tiólico en donde el alquilo o arilo están diversamente sustituidos caracterizado por hacerse reaccionar, en una primera fase, una N-acil-fenilhidracina con agentes halogenantes substituyentes del oxígeno acílico por halógeno, y, en una segunda fase, sustitución del halógeno anterior por un grupo B, según se ha definido.
- 15.

2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado en una variante particular de la primera fase del proceso, cuando A tiene especialmente el significado -COX, se hace reaccionar la sal de diazonio de la amina

20. , con un cetoácido sustituido del tipo  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}(\text{Cl})\text{-COX}$ , o bien, eventualmente, con un metilencloroderivado del grupo COX, tipo  $\text{ClCH}_2\text{-COX}$ , para finalmente en la segunda fase proceder como se ha descrito en la reivindicación 1.

25. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, en una forma preferente de realización, se seleccionan los compuestos según la fórmula general en que A es un grupo de la fórmula



, y el radical B es un grupo tióico o un grupo alquilo o ariltio eventualmente sustituido.

- 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque, en otra forma preferente de realización,
5. se seleccionan los compuestos según la fórmula general en que A es un grupo -COX y B es un grupo amínico, alquilamínico cicloalquilamínico, arilamínico o amino-heterocíclico eventualmente sustituidos, o un halógeno.

- 5.- Procedimiento para la preparación de derivados
10. de feniliden-fenilhidracina alfa, alfa disustituida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 44 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Agosto 1974.

15.

P.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado FELIPE PRIETO