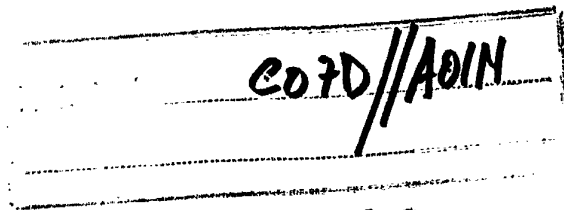




PATENTE DE INVENCION

L^e A 15 399-Exp.



429898

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4,5,6,7-TETRACLORO-2-TIO-
FTALIDA.-

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residen-
te en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal
Alemana.-

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar 4,5,6,7-tetracloro-2-tio-ftalida
que tiene propiedades fungicidas.

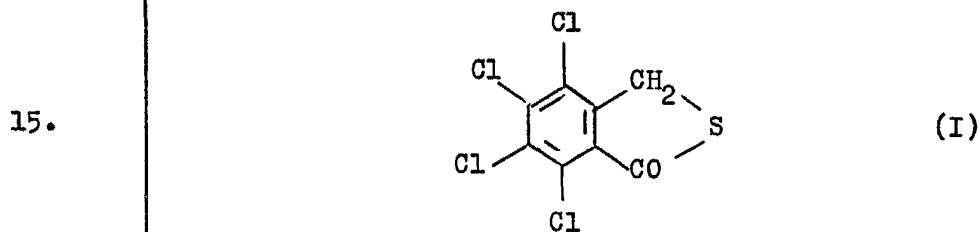
Desde hace mucho tiempo, es generalmente co-
necido que la sal de zinc del ácido etilen-bis-ditiocar-

5.



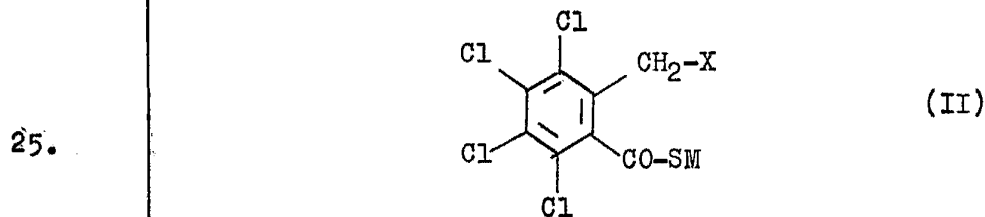
5. bámico se presta para combatir enfermedades de plantas cau-
sadas por hongos; el citado compuesto es un producto comer-
cial mundialmente aplicado (compárese: R. Wegler, "Chimie
der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel",
Springer-Verlag, Heidelberg (1970), página 65). Para comba-
tir específicamente tales hongos que provocan las enferme-
dades en plantas de arroz, antes de ahora se empleaban mu-
chas veces compuestos orgánicos de mercurio. Si bien esos
10. compuestos tienen una elevada potencia fungicida, sin embar-
go, por razones toxicológicas son peligrosos.

Ahora se ha encontrado que la nueva 4,5,6,7-tetra-
cloro-2-tio-ftalida de la fórmula:



muestra fuertes propiedades fungicidas.

20. Además, se ha encontrado que se obtiene la nueva
4,5,6,7-tetracloro-2-tio-ftalida de la fórmula I, si una
sal alcalina del ácido 2-mercaptometil-3,4,5,6-tetracloro-
tiolbenzónico de fórmula:



en la que X es el radical SH o SM y M es un metal alcalino,
es tratada con ácidos.

30. Sorprendentemente, la 4,5,6,7-tetracloro-2-tio-f-
talida según el invento muestra un efecto fungicida superior

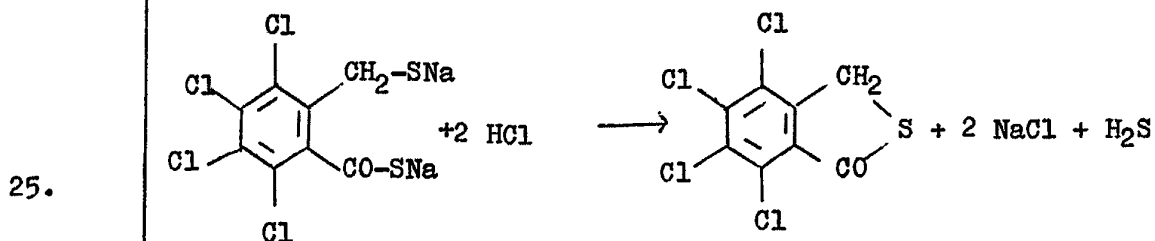


que el compuesto standard generalmente conocido, a saber el etilen-bis-ditio-carbamato de zinc. Por consiguiente, la substancia según el invento representa un enriquecimiento de la técnica.

5. Además, es sorprendente que la simple acidificación de la sal alcalina de la fórmula II da en una reacción sencilla con buen rendimiento el nuevo compuesto I. Pues, es conocido que sales sódicas del ácido 2-mercaptometilbenzoico, al ser acidificadas, dan el ácido 2-mercaptometil-benzoico
10. absolutamente estable [Compárese: A.W. Day y S. Gabriel, Ber. 23, 2482 (1890)]. El correspondiente ácido 2-mercaptometil-tetracloro-benzoico totalmente clorado en el núcleo, sin embargo, no podía ser aislado en forma libre, en muchos ensayos, ni a bajas temperaturas, ni con ácidos débiles, obteniéndose en los mismos sorprendentemente siempre la tetraclorotioftalida.
- 15.

Si para la preparación del compuesto I se emplea la sal disódica de ácido 2-mercaptometil-3,4,5,6-tetraclorotiol-benzóico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

20.



Las sales alcalinas del ácido 2-mercaptometil-3,4,5,6,-tetracloro-tiolbenzóico a emplear como substancias de partida están definidas por la fórmula arriba dada II. En esta fórmula, M representa preferiblemente sodio y potasio.

30.



- Como ejemplos han de mencionarse la sal disódica y la sal dipotásica del ácido 2-mercaptometil-3,4,5,6-tetracloro-tiolbénzico; en este caso, en la fórmula II, X representa el radical -SM (-SNa y -SK, respectivamente). Como ejemplos ulteriores pueden citarse también las sales monosódica y monopotásica del ácido 2-mercapto-metil-3,4,5,6-tetracloro-tiolbenzico; en este último caso, en la fórmula II, X representa el radical -SH. Las sales de la fórmula II son obtenidas, de tal manera que el cloruro de 2-clorometil-3,4,5,6-tetracloro-benzoilo obtenido por cloración de núcleo de cloruro de ácido o-tolúilico y subsiguiente cloración de cadena lateral (compárense al respecto las prescripciones de la Patente norteamericana No. 3.253.900), se hace reaccionar ppr ejemplo con la cantidad estequiométrica de sulfuro de sodio e hidrógeno en solución alcohólica, p.ej. en metanol o etanol. Esta reacción puede proceder dentro del margen de temperatura de 0 a 100°C, preferiblemente de 20 a 80°C.
5. 10. 15.

- Para la acidificación de las sales alcalinas pueden emplearse cualesquiera ácidos orgánicos o inorgánicos. Son apropiados p.ej. los ácidos fórmico, acético, clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Son preferidos los ácidos minerales baratos, a saber, el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.
- 20.

- Como diluyentes pueden encontrar aplicación los disolventes orgánicos miscibles con agua, prestándose particularmente bien alcoholes, tales como metanol o etanol, y cetonas, tales como acetona.
- 25.

- La acidificación de las sales alcalinas puede ser llevada a cabo dentro del margen de temperatura de -10 a +40°C, de preferencia, se trabaja entre 0 y +20°C.

30. En la realización del procedimiento según la inven-



- ción, por 1 mol de la sal dialcalina o monoalcalina de la fórmula general II, se emplean las cantidades equivalentes necesarias de ácido. Un exceso de ácido no es necesario; para la formación basta que se alcance un margen pH débilmente ácido de 5 a 6.
5. La elaboración de la mezcla de reacción puede ser efectuada de tal manera que se recoge por succión, se lava con agua y acetona y se seca el compuesto precipitado después de la acidificación.
10. Después de la elaboración ampliada, el compuesto obtenido es de una pureza satisfactoria. Si una purificación fina del producto es de interés, se puede proceder de la siguiente manera:
15. Se disuelve el producto en bruto en lejía acuosa de álcali y se separan las impurezas por filtración. Entonces se presenta en solución una sal mono- o dialcalina del ácido 2-mercaptometil-3,4,5,6-tetracloro-benzóico. Estas sales entonces se transforman, al acidificárselas, en el compuesto puro I.
20. De acuerdo con una forma de realización especial, la producción del compuesto I puede ser llevada a cabo ventajosamente de tal manera que el cloruro de 2-clorometil-3,4,5,6-tetracloro-benzoilo se hace reaccionar en solución alcohólica con sulfuro de sodio e hidrógeno y la sal mono- o disódica obtenida de la fórmula II, sin su aislamiento, se mantiene en solución y se hace la adición de ácido después del enfriamiento hasta el margen de temperatura arriba indicado. La producción del compuesto I así puede ser realizada en forma sencilla.
25. Como se ha declarado al principio, la substancia
- 30.



- activa I muestra un fuerte efecto fungitóxico y bacteriotóxico. En las concentraciones necesarias para combatir hongos no daña las plantas cultivadas y tiene una baja toxicidad para animales de sangre caliente. Por estas razones es apropiada para la aplicación como agente protector de plantas para combatir hongos y bacterias. Los agentes fungitóxicos, en la tarea de la protección de plantas, son aplicados para combatir arquimicetos, hifomicetos, ascomicetos, basidiomicetos y hongos imperfectos.
- 5.
10. La substancia activa según el invento tiene un amplio espectro de actividad y puede ser aplicada contra hongos y bacterias parasitarios que atacan partes de plantas que crecen encima del suelo, o que atacan las plantas desde el suelo, así como contra agentes provocadores de enfermedades transferibles por las semillas.
15. La substancia activa según el invento ha comprobado ser eficaz sobre todo en la lucha contra enfermedades del arroz. Así muestra un efecto excelente contra los hongos *Piricularia oryzae* y *Pellicularia sasakii*, gracias a cuyo efecto puede ser aplicada para combatir simultáneamente estas dos enfermedades. Esto significa un progreso, en virtud de que hasta ahora para la lucha contra estos dos hongos, en la mayoría de los casos, eran necesarios productos de diferente constitución química.
20. El compuesto según la invención, sin embargo, es eficaz también contra otros hongos que atacan plantas de arroz y otras plantas cultivadas, tales como p.ej. *Cochliobolus myiabeanus*, *Nycospharella musicola*, *Cercospora personata*, *Botrytis cinerea*, especies de *alternaria*, *Verticillium albo-*
25. *trum*, *Phialophora cinerescens* y especies de *Fusarium*.
- 30.



- La sustancia activa según el invento puede ser elaborada en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estas formulaciones son producidas en forma conocida, p.ej. mezclándose las sustancias activas con diluyentes, vale decir, disolventes líquidos, gases licuados puestos bajo presión y/o vehículos sólidos, eventualmente con el empleo de agentes tensioactivos, vale decir, emulsivos y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. En el caso de la utilización de agua como diluyente, también pueden emplearse p.ej. disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos entran en consideración esencialmente:
5. hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno, benceno o alquilnaftalenos, hidrocarburos aromáticos o alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos y cloruro de metileno; hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano; parafinas, tales como fracciones de aceite mineral; alcoholes, tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres; cetonas, tales como acetona, metiletiletona, metilisobutilcetona o ciclohexanona;
 10. disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, así como agua; bajo diluyentes o vehículos gaseosos licuados se entienden tales líquidos que son gaseosos a la temperatura normal y bajo la presión normal, p.ej. gases impelentes de aerosoles, tales como hidrocarburos halogenados, p.ej. freón; entran en consideración como vehículos sólidos: minerales naturales molidos, tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, attapulguita, montmorillonita y tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



5. y silicatos; como emulsivos y/o agentes espumantes: Emulsivos no ionógenos y aniónicos, tales como ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, p.ej. éteres alquilarilpoliglicólicos, sulfonatos alquílicos, sulfatos alquílicos, sulfonatos arílicos, así como hidrolizados de albúmina; como agentes dispersantes, p.ej. lignina, lejías de desecho de sulfito y metilcelulosa.

10. La sustancia activa según el invento puede estar presente en las formulaciones en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

Por lo general, las formulaciones contienen entre 0,1 y 95%, preferiblemente 0,5 a 90% en peso de sustancia activa.

15. La sustancia activa puede ser aplicada como tal, en forma de sus formulaciones o en las formas de aplicación preparadas de las últimas, tales como soluciones listas para el uso, concentrados emulsionables, emulsiones, suspensiones, polvos de rociada, pastas, polvos solubles, preparados de espolvoreo y granulados. La aplicación es efectuada en forma usual, p.ej. por rociada, atomización, nebulización, espolvoreo, esparcimiento, fumigación, gasificación, riego, desinfección o incrustación.

20. Las concentraciones de la sustancia activa en las preparaciones listas para el uso pueden variar dentro de límites amplios. Por lo general, son de entre 0,0001 y 10%, preferiblemente de entre 0,01 y 1%.

25. La sustancia activa puede ser aplicada también con buen resultado según el procedimiento de volumen ultrabajo, con el cual es posible aplicar formulaciones con hasta

30.



un 95% o hasta con un 100% de la sustancia activa.

Los siguientes ejemplos de aplicación ilustran las posibilidades de aplicación.

Ejemplo A

5. Ensayo con Piricularia/preparación líquida de sustancia activa.
Disolvente: 1,9 partes en peso de dimetilformamida.
Agente dispersante: 0,1 parte en peso de emulsivo éter alquilarilpoliglicólico
10. Agua: 98 partes en peso.
Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la deseada concentración de la sustancia activa en el líquido de rociada, con la cantidad indicada del disolvente y se diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua que contiene el aditivo mencionado.
15. Se rocía la preparación líquida sobre 30 plantas de arroz de una edad de aproximadamente 14 días, hasta su madura al grado de formación de gotas. Para su secamiento, las plantas permanecen en un invernáculo a una temperatura de 22 a 24°C y a una humedad relativa del aire de aproximadamente 70%. Subsiguientemente se inoculan las plantas con una suspensión de 100.000 a 200.000 esporos/ml de Piricularia oryzae y se las colocan en un ambiente de una temperatura de 24 a 26°C y de una humedad relativa del aire de 100%.
20. Al cabo de 5 días a contar de la inoculación, se determina el ataque en todas las hojas presentes en el momento de la inoculación, en % del ataque en las plantas testigos no tratadas, pero también inoculadas. 0% significa ningún ataque, 100% significa que el ataque es exactamente igual a aquel en las plantas testigos.
- 25.
- 30.



Las sustancias activas, sus concentraciones y los resultados constan en la siguiente tabla:

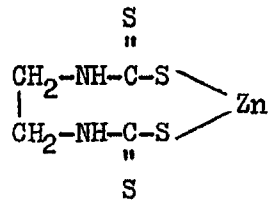
Tabla A

Ensayo con Piricularia / preparación líquida de sustancia activa.

5.

Sustancia activa	ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de sustancia activa de	
	0,05%	0,025%

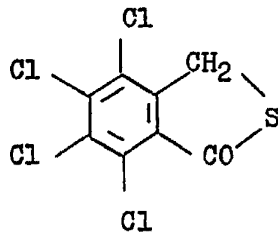
10.



50

(conocido)

15.



0

0

20.

Ejemplo B

Ensayo de crecimiento de micelios

Medio de cultivo utilizado:

25.

20 partes en peso de agar-agar

200 partes en peso de agua de cocimiento de patatas

5 partes en peso de malta

15 partes en peso de dextrosa

5 partes en peso de peptona

2 partes en peso de fosfato de disodio e hidrógeno

0,3 partes en peso de nitrato de calcio.

30.

Relación de mezcla de disolventes a medio de cul-



tivo:

2 partes en peso de la mezcla de disolventes
100 partes en peso del medio de cultivo.

Composición de la mezcla de disolventes:

5. 0,19 partes en peso de acetona
0,01 parte en peso de emulsivo éter alquilarilpoliglicólico
1,80 partes en peso de agua
-
- 2,00 partes en peso de mezcla de disolventes.

10. Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la deseada concentración de la sustancia activa en el medio de cultivo con la cantidad indicada de la mezcla de disolventes. Se mezcla bien el concentrado, en la relación cuantitativa indicada con el medio de cultivo líquido enfriado hasta 42°C y se vierte la mezcla en platillos de Petri de un diámetro de 9 cm. Además, se preparan platillos testigos sin la adición de la sustancia activa.

15. Una vez enfriado y sólido el medio de cultivo, los platillos son inoculados con las especies de hongos indicadas en la tabla y son sometidos a la incubación a aproximadamente 21°C.

20. La evaluación es efectuada, según la velocidad del crecimiento de los hongos, al cabo de 4 a 10 días. En la evaluación se compara el crecimiento radial de los micelios sobre el medio de cultivo tratado, con aquél sobre el medio de cultivo testigo. La clasificación del crecimiento de los hongos procede conforme a la siguiente clasificación:

25. 1 = ningún crecimiento de los hongos
hasta 3 = inhibición muy fuerte del crecimiento
30. hasta 5 = inhibición medio fuerte del crecimiento



hasta 7 = inhibición débil del crecimiento

9 = crecimiento igual a aquel del testigo no tratado.

La sustancia activa, su concentración y los resultados constan en la siguiente tabla:

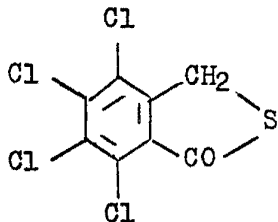
Tabla B

Ensayo de crecimiento de micelios.

5.

10.

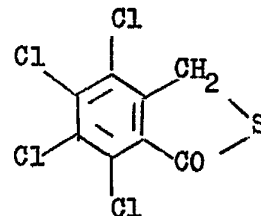
15.

Substancia activa	concentración de la sustancia activa en ppm	hongos		
		Piri-cularia oryzae	Phyto-phthora cactorum	Pelli-cularia sasakii
	100	5	5	3

Ejemplo de Preparación

20.

4,5,6,7-tetracloro-2-tio-ftalida



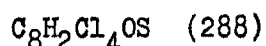
25.

Se disolvieron 48 g (0,2 moles) de sulfuro de sodio conteniendo agua de cristalización ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$) en 300 ml de metanol. En esta solución, a la temperatura de 10 a 20°C, se introdujeron 6,8 g (0,2 moles) de hidrógeno sulfurado y entonces a la temperatura de 20 a 30°C se introdujeron 32,7 g (0,1 mol) de cloruro de 2-clorometil-3,4,5,6-tetraclorobenzoilo. Se calentó la mezcla durante 6 horas a la temperatura de ebullición con reflujo y, después del en-

30.



5. friamiento hasta 10°C, se la acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta el valor pH de 5. La pasta cristalina separada fué recogida por succión, lavada con agua y acetona y secada. El rendimiento ascendió a 27,5 g (= 95,5% de la teoría) de un polvo cristalino casi incoloro del P.f. = 181-183°C.



Calculado: C 33,3 H 0,70 Cl 49,31 O 5,55 S 11,11

Encontrado: C 33,3 H 1,0 Cl 49,1 O 5,5 S 11,0

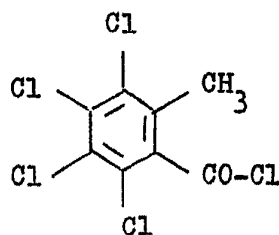
10. Procedimiento especial de purificación:

Se disolvieron 28,8 g (0,1 mol) de 4,5,6,7-tetracloro-2-tio-ftalida en bruto en 200 ml de lejía al 10% de sosa cáustica y por filtración se separaron las impurezas. La solución fué acidificada con ácido acético, precipitándose cristales incoloros del P.f. = 183-184°C. El rendimiento era de 24 g = 83% de la teoría.

15.

Producto previo 1

20.



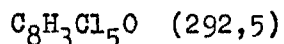
25.

Se sometieron 309 g (2 moles) de cloruro de ácido o-tolúílico a la cloración en presencia de 2 g de cloruro de hierro trivalente y de 2 g de yodo dentro del margen de temperatura de 20 a 60°C, hasta que al cabo de 13 horas se alcanzó un aumento de peso de 276 g. Se agitó la mezcla con 250 ml de acetonitrilo, se recogieron por succión a 0°C los cristales precipitados y se los recrystalizaron en 500 ml de acetonitrilo. Se obtuvieron 473 g (= 81% de la teoría)

30.



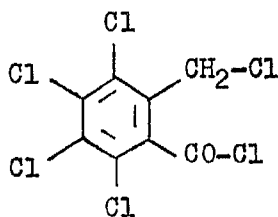
de cloruro de ácido tetracloro-o-tolúílico como cristales incoloros del P.f. = 70°C.



Calculado: C 32,82 H 1,03 Cl 60,68 O 5,47

5. Encontrado: C 32,5 H 1,0 Cl 60,9 O 5,5

Producto previo 2

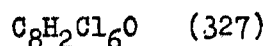


10.

146,3 g (0,5 moles) del producto previo 1 fueron sometidos a la cloración bajo la iluminación con una lámpara de luz ultravioleta (tipo Osram Hg H 2000; 450 vatios) a 90-110°C, hasta que se alcanzó un aumento de peso de 17,5 g. Subsiguientemente se agitó todavía durante una hora a 90°C bajo iluminación. Después del enfriamiento, se recristalizó el producto en 200 ml de acetonitrilo y se lo secó a 40°C en vacío. Se obtuvieron 134 g (= 82% de la teoría) de cloruro de 2-clorometil-3,4,5,6-tetraclorobenzoilo del P.f. = 77-78°C.

15.

20.



Calculado : C 29,36 H 0,62 Cl 65,14 O 4,89

Encontrado: C 29,5 H 0,7 Cl 65,0 O 5,1

25.

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

30.



5. que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 11 de Diciembre de 1.973, bajo el número P 23 61 513.6; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4,5,6,7-TETRACLORO-2-TIO-FTALIDA; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para preparar 4,5,6,7-tetracloro-2-tio-ftalida, de fórmula:



20. caracterizado porque se trata una sal alcalina del ácido 2-mercaptometil-3,4,5,6-tetracloro-tiolbenzónico de fórmula:



25. en la que X es el radical SH o SM y M es un metal alcalino, con ácidos, en presencia de disolventes orgánicos miscibles con agua, a temperaturas de -10 a +40°C, con preferencia de 0 a +20°C.

30. 2.- Procedimiento para preparar 4,5,6,7-tetracloro-



ro-2-tio-ftalida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5.

Madrid, -9 SET. 1974
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-
J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. P. Firmado: J. Suarez Diaz