

Int. Cl.²: C07D; A01N

A1 436.143 770501 C07D 39/928

CONCEDIDA

9 DIC. 1976

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

a favor de:

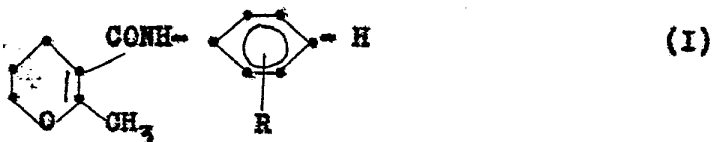
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad alemana, residente en 6230 Frankfurt (Main) 80 (República Federal alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANILIDAS PIRANCARBOXILICAS Y SU UTILIZACION COMO PRODUCTOS FITOSANITARIOS".

Memoria descriptiva

Es sabido que la anilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-pi-
ran-3-carboxilica (piracarboloro) y cierto número de sus deri-
vados sustituidos por alcoholilo o alcoxi en el radical anilídico
co poseen una buena acción fitofungicida (compárense la paten-
te alemana nº 1.668.899, la solicitud de patente alemana publi-
cada nº 1.793.502 y la patente de la Gran Bretaña nº 1.215.066).

El objeto del invento son anilidas pirancarboxilicas de la fórmula general.

10



en la que R significa un grupo alcohol o alcoxi (C_2-C_3), así como su utilización como productos fitofungicidas.

15

Los compuestos orto y meta-sustituídos de la fórmula I están comprendidos en forma general en la reivindicación de la patente británica nº 1.215.066, pero sin que hayan sido descritos en detalle. Ante la natural sorpresa se ha comprobado que siendo con relación al piracarboloro de igual eficacia fitofungicida, son tolerados considerablemente mejor por las plantas, mientras que siendo tolerados igual de bien que los para-isómeros y homólogos inferiores (ya descritos en parte), poseen una eficacia considerablemente mayor que éstos. De ello resulta para los nuevos compuestos un índice quimioterapéutico sustancialmente mejor (en parte hasta diez veces mayor).

20

25

Como tal se entiende el cociente resultante de dividir la concentración fungicida más baja (dosis curativa o respectivamente preventiva) por la concentración más baja perjudicial para la planta (dosis tóxica).

30

La obtención de las anilidas 2-metil-5,6-dihidropiran-3-carboxílicas se realiza, o bien a) haciendo reaccionar un halogenuro del ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico, con preferencia el cloruro de dicho ácido, con anilinas sustituidas correspondientemente

35

en presencia de bases inorgánicas y preferentemente orgánicas terciarias, o bien de un exceso correspondiente de la anilina empleada, o

b) haciendo reaccionar ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico con fenilisocianatos sustituidos correspondientemente.

40

c) haciendo reaccionar éster 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico con una anilina sustituida correspondientemente, en presencia de bases inorgánicas anhidras.

45

a. La reacción del cloruro del ácido con anilinas sustituidas en el núcleo bencénico conforme al procedimiento a), se practica en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria. Como bases inorgánicas pueden considerarse la lejía sódica y la lejía potásica, así como carbonatos alcalinos. Como bases orgánicas terciarias se pueden utilizar trietilamina, dimetil-anilina o piridina, y sus homólogos. También es utilizable un exceso del componente anilínico.

50

Como disolventes hay que considerar en el procedimiento, además de los disolventes inertes conocidos, con preferencia diisopropiléter, di-n-butiléter, ciclohexano, éter de petróleo, xilol o tolueno. Antes de la elaboración es conveniente reducir la acidez de la mezcla de la reacción mediante la adición de bases.

55

Los halogenuros de ácidos se obtienen de la manera conocida a partir del ácido 2-metil-4,5-dihidro-4H-pirancarboxí-

60 lico, mediante reacción con un halogenuro de ácido. Como halogenuro de ácido se emplean preponderantemente cloruros de ácidos, en especial tricloruro fosfórico; asimismo pueden considerarse el pentacloruro fosfórico, el cloruro de tionilo y el oxiclорuro fosfórico. La cloración se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre -20° y $+100^{\circ}$ C, siendo preferible
65 una gama de temperaturas comprendida entre 0° y 30° . Al mismo tiempo se puede trabajar en un disolvente inerte, tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tolueno o benceno, o bien ventajosamente también en ausencia de tal disolvente.

70 b. La reacción entre el ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico y un fenilisocianato conforme a b) se efectúa por lo general a temperaturas de entre 80° y 180° C, con preferencia de entre 140° y 175° C. Una vez finalizada la reacción, es conveniente liberar al producto de la reacción
75 del exceso de fenilisocianato, mediante lavado con un disolvente inerte, tal como tetracloruro de carbono o bencina.

c. Para este procedimiento se emplea como base anhidra con preferencia un alcoholato metálico, tal como metilato o etilato sódico, etilato potásico o isopropilato de aluminio; también pueden ser consideradas para este fin amidas alcalinas,
80 tales como la amida sódica o la potásica. Su concentración asciende ventajosamente a 1-3, con preferencia a 1,2 - 2 moles por cada mol de material de partida. La reacción tiene lugar

85 a temperaturas de aproximadamente 100° - 200°, con preferencia
de 120° - 170° C, eventualmente agregando disolventes inertes
de alto punto de ebullición, tales como benceno halogenado, to-
lueno, xilol o un hidrocarburo parafínico. El producto de la
reacción se aísla entonces de la mezcla de la reacción mezcla-
da con agua. Como materiales de partida para el procedimiento
90 son apropiados en especial los ésteres alcohólicos (C₁-C₄) del
ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-pirancarboxílico, tales como el
éster metílico y el etílico.

Las anilidas 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxí-
licas conforme al invento son utilizables en productos fitosa-
95 nitarios en calidad de sustancias activas, sobre todo como fun-
gicidas. Son activos en especial frente a la roya y el tizón en
cereales y la planta del café, por ejemplo, la roya amarilla
del trigo y la roya parda del trigo, el ustflago, la roya y hong
gos como la "Rhizoctonia". Pueden ser aplicados, tanto para
100 la protección de la planta, como también para su conservación.
A base de su menor fitotoxicidad frente a plantas de cultivo,
son superiores a compuestos análogos de constitución similar,
por ejemplo, a la anilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carbo-
xílica mencionada al principio.

105 Las sustancias activas de acuerdo con el invento pue-
den ser empleadas en las mezclas usuales con substratos inertes
sólidos o líquidos, con agentes adherentes, mojantes, dispersan-
tes y auxiliares de la molienda, en forma de polvos rociables,

110 emulsiones, suspensiones, polvos o granulados. Pueden mezclarse con otros plaguicidas, con los que forman mezclas tolerables. Su contenido en estos agentes oscila entre 10 y 75 % en peso, según la clase de formulación.

115 Como substratos pueden utilizarse materias minerales, tales como silicatos de aluminio, arcillas, caolina, gredas, cretas, talco, tierra de infusorios o ácido silícico hidratado, o bien preparados de estas materias minerales con ediciones especiales, por ejemplo, creta engrasada con estearato sódico.

120 Como sustancias portadoras para preparados líquidos se pueden emplear todos los disolventes orgánicos usuales y apropiados, por ejemplo, tolueno, xilol, alcohol diacetónico, ciclohexanona, isoforon, bencinas, aceites de parafina, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilacetato, butilacetato, tetrahydrofurano, clorobenzol y otros.

125 Como agentes adherentes se pueden utilizar productos glutinosos de celulosa o alcoholes polivinílicos.

Como agentes mojantes se pueden emplear todos los emulgentes apropiados, tales como alcohilfenoles oxetilados, sales de ácidos aril o alcohilarilsulfónicos, sales de oleilmetiltaurina, sales de ácidos fenilsulfónicos oxetilados, o bien jabones.

130 Como agentes dispersantes se pueden utilizar pez de celulosa (sales del ácido ligninsulfónico), sales del ácido naitalinsulfónico, así como, en determinadas circunstancias, ácidos silícicos hidratados, o también tierra de infusorios.

135 Como agentes auxiliares de la molienda se pueden em
plear sales inorgánicas u orgánicas apropiadas, tales como sul-
fato sódico, sulfato amónico, carbonato sódico, bicarbonato
sódico, tiosulfato sódico, estearato sódico o acetato sódico.

140 Los ejemplos siguientes servirán para explicar el
invento. Ahora bien, el invento no está limitado al objeto de
los ejemplos.

Ejemplo 1

La obtención de las anilidas 2-metil-5,6-dihidro-4H-
piran-2-carboxílicas conforme al invento se realiza de la mane-
ra siguiente:

145 0,1 moles de ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-car-
boxílico se suspenden en 25 ml de tolueno, se mezclan con 0,04
moles de tricloruro de fósforo, y se dejan reposar durante 1
hora a temperatura ambiente, bajo exclusión de humedad. Después
de separado el ácido fosforoso, que forma la capa líquida infe-
150 rior en la mezcla de la reacción, se expulsa el disolvente me-
diante destilación a presión reducida. El cloruro bruto del
ácido así obtenido se agrega a gotas, a 02 C, a una solución
de 0,1 moles de la correspondiente amina aromática, sustituf-
da en el anillo bencénico, y 0,12 moles de piridina en 100 ml
155 de tolueno. Después de reposar durante una hora a temperatura
ambiente, la mezcla de la reacción se vierte en agua, la fase
orgánica se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, y el di-
solvente se expulsa mediante destilación. De este modo se obtie

nen los compuestos siguientes:

- 160 a) empleando orto-etilanilina, orto-etilanilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxilica
Rendimiento: 76 % de la teoría (con relación al ácido carboxílico empleado); punto de fusión: 128^o - 129^o C;
- b) empleando orto-etoxianilina, orto-etoxianilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxilica;
165 Rendimiento: 74 % de la teoría
Punto de fusión: 88^o - 89^o C;
- c) empleando orto-isopropilanilina, orto-isopropilanilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxilica;
170 Rendimiento: 80,5 % de la teoría
Punto de fusión: 109^o - 110^o C;
- d) empleando meta-etoxianilina, meta-etoxianilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxilica;
Rendimiento: 76 % de la teoría
175 Punto de fusión: 87,5^o - 88^o C.

Ejemplo 2

Plantas de trigo en la fase de 3 hojas, fuertemente infectadas con esporos de roya parva del trigo ("Puccinia triticina"), fueron colocadas en estado húmedo en una cámara de clima artificial, que tenía una humedad relativa del aire de 100 y una temperatura de 18^o C. Después de un tiempo de permanencia de 24 horas en la cámara de clima artificial, se llevaron las plantas a un invernadero, y 5 días después se rociaron,

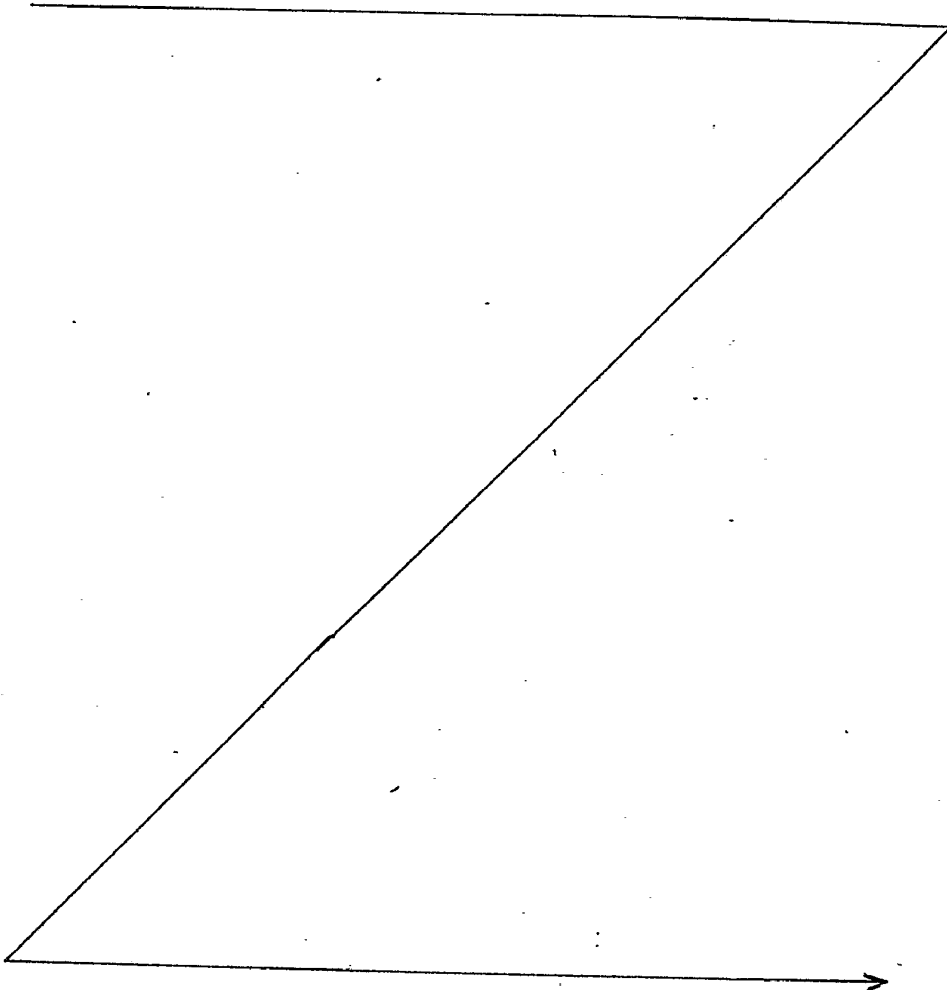
180

185 hasta llegar a gotear, con los compuestos a, b, c, d reivin-
dicados, en cantidades de aplicación de 1000, 500, 250 y 125
mg de sustancia activa por litro de caldo pulverizable. Como
agentes comparativos sirvieron anilida 2-metil-5,6-dihidro-
piran-3-carboxílico (I), 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-
1,4-oxatiina (II) y 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-
190 oxatiina-4-dióxido (III) (Compárese la patente estadounidense
nº 3.249.499), así como los compuestos para-sustituídos perte-
necientes a la patente británica nº 1.215.066, en parte des-
critos ya anteriormente, como la p-etilanilida 2-metil-5,6-
dihidro-4H-piran-3-carboxílica (IV), la correspondiente p-eto-
195 xianilida (V), y la correspondiente p-isopropilanilida (VI),
en cantidades iguales de aplicación por litro de caldo pulve-
rizable. Después de reseco el recubrimiento pulverizado, se
volvieron a llevar las plantas nuevamente al invernadero, y
una vez brotada la enfermedad de la roya en plantas de control
200 infectadas no tratadas, se analizó el ataque de la roya 14 días
después de la infección. La evaluación del ensayo se hizo a
ojo. El resultado del análisis en la tabla I indica el ataque
de la roya en %, con relación a plantas de control infectadas,
no tratadas (=100). Se determinó asimismo el grado de toleran-
205 cia de los compuestos por plantas de cultivo, que fue represen-
tado por cifras de valores 0 - 5, significando 0 = no dañado, y
5 = exterminio total.

Tal como se aprecia en el resultado del ensayo en la

210

tabla I, los compuestos reivindicados son, o bien sustancialmente más eficaces, o bien muchísimo mejor tolerados por las plantas que los agentes comparativos.



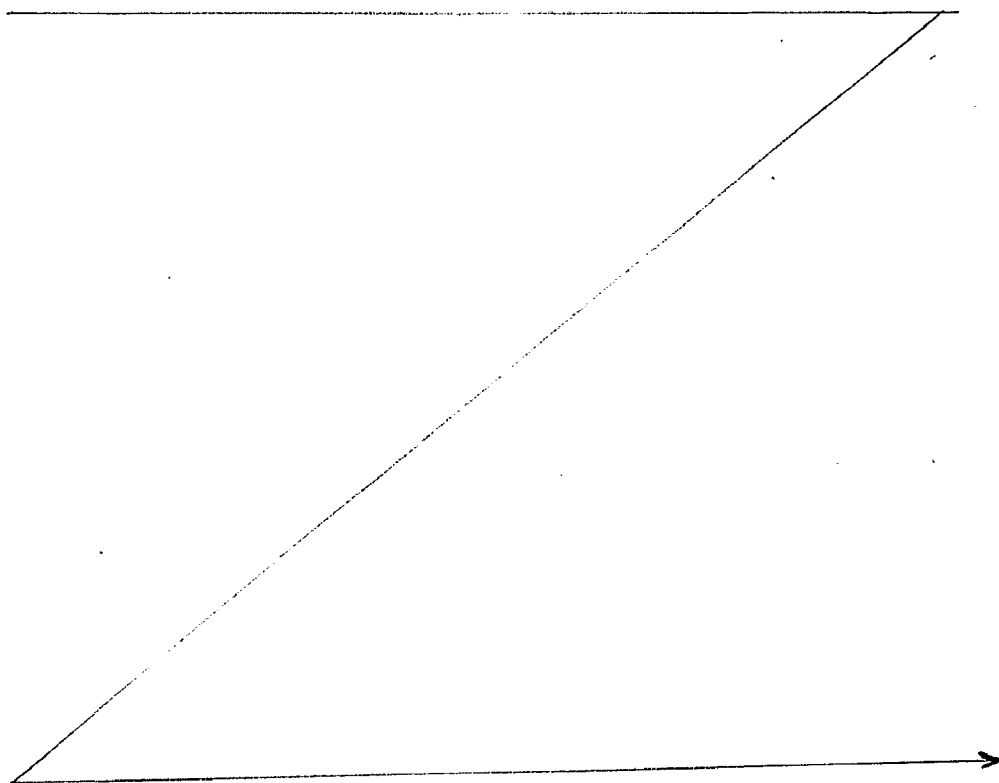
Ejemplo 3

Plantas de café fueron obtenidas en el invernadero a base de simiente de la clase "Coffee arabica SL 34", muy vulnerable frente a la roya del café ("Hemileia vastatrix"), en la fase de 6 a 8 hojas, con una altura de las plantas de 15 cm, se infectaron fuertemente con una suspensión de esporos de la roya del café. Las plantas húmedas, hasta llegar a gotear, fueron depositadas en una cámara de clima artificial, con 100% de humedad relativa y una temperatura de 22° - 23° C. Las plantas infectadas permanecieron durante 5 días en la cámara de infección, siendo llevadas después a un invernadero, que tenía una humedad relativa del aire de aproximadamente 95 % y una temperatura de 22° - 23° C. Al cabo de un tiempo de infección de 3 semanas, cuando los primeros puntos de infección en plantas infectadas sin tratar aparecieron en forma de puntos marcadamente más claros de las hojas, fueron rociadas las plantas, hasta llegar a gotear, con los compuestos citados en el ejemplo 2, en concentraciones de aplicación de 4000, 2000 y 1000 mg de sustancia activa por litro de caldo pulverizable. Una vez reseco el recubrimiento de sustancia activa, volvieron las plantas al invernadero. Después de un tiempo de incubación de 5 semanas, cuando en las plantas infectadas no tratadas había brotado totalmente la roya del café, se analizaron a ojo las plantas tratadas, juzgándose con respecto al ataque de la roya del café. El resultado del análisis ha sido reproducido en la ta-

bla II, y expresa el ataque de la roya en % de superficie de hojas atacada, en comparación con plantas infectadas, no tratadas.

255

Tal como se desprende del resultado del ensayo, los compuestos reivindicados tienen una acción fungicida curativa igual de buena, y en parte incluso mejor que la de los agentes comparativos, al mismo tiempo que son tolerados mejor por las plantas.



T A B L A II

260	Compuesto	% de hojas atacadas por la roya del café en mg. de sustancia activa/litro de caldo pulverizable			Grado de daño (en cifras de valores 0-5) de las plantas en mg. de sustancia activa/litro de caldo pulverizable		
		2000	1000	1000	4000	2000	1000
	1 a	0	0	5	0	0	0
	1 b	0	0	12	0	0	0
265	1 c	0	0	0	0	0	0
	1 d	0	0	0	0	0	0
	I	0	0	5	3	2	0
	II	25	50	80	2	1	0
	III	0	10	30	3	2	0
270	sin tratar	100	100	100	0	0	0

Cifras de valores 0 = Ningún daño
5 = Dañosos totalmente

Ejemplo 4

275 Para ensayar la tolerancia por las plantas de los
compuestos citados en los ejemplos 2 y 3, plantas de trigo y
de tomates en el período de 3 hojas, y plantas de pepinos en
el período de 2 hojas, fueron rociadas, hasta llegar a gotear,
en concentraciones de aplicación de 2000, 1000, 500 y 250 mg
de sustancia activa por litro de caldo pulverizable. Como agen-
tes comparativos sirvieron los compuestos citados en los ejem-
plos 2 y 3, en las mismas concentraciones. A continuación se
280 depositaron las plantas en la cámara de clima artificial, que
tenía una temperatura de 20^o C y una humedad relativa del aire
de 100 %. Al cabo de un tiempo de permanencia de 24 horas en
la cámara de clima artificial, se trasladaron las plantas a un
invernadero, y 7 días después fueron examinadas a ojo en cuan-
285 to a su estado de salud, y el grado de daño se expresó en ci-
fras de valores de 0 - 5, significando la cifra de valor 0, que
no existía daño alguno, y la cifra de valor 5, que el daño era
total, es decir, que las plantas habían sido exterminadas.

290 Tal como se desprende del resultado del ensayo, los
compuestos reivindicados son tolerados por las plantas muchísi-
mo mejor que los preparados comparativos, usuales en el comer-
cio.

T A B L A III

Grado de daño de las plantas en concentraciones de aplicación
mg. de sustancia activa/litro de caldo pulverizable en

Compuesto	Plantas de trigo		Plantas de tomates		Plantas de papines			
	*2000 *1000	*500 *250	*2000 *1000	*500 *250	*3000 *1000	*500 *250		
1 a	0	0	0	0	2	1	0	0
1 b	0	0	0	0	0	0	0	0
1 c	0	0	0	0	2	1	0	0
1 d	0	0	2	1	0	2	1	1
I	4	4	2	4	3	4	3	2
II	2	2	1	2	1	2	2	0
III	2	2	1	2	1	2	1	0
Sin tratar	0	0	0	0	0	0	0	0

295

300

305

Esta Patente de Invención se corresponde a la dep^o sitada en Alemania (República Federal Alemana) con el número P 24 16 431.6 y tiene prioridad de fecha 4 de Abril de 1974 por acogerse a los beneficios del artículo 21 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión de París.

310

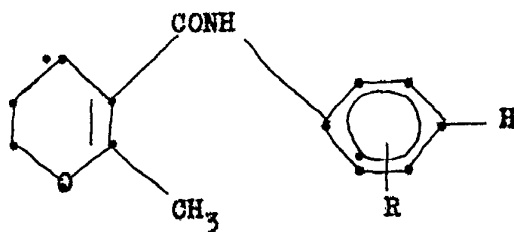
REIVINDICACIONES

=====

315

1).- Procedimiento para la obtención de anilidas pirancarboxílicas, tales como: orto-etilanilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílica ; orto-etoxianilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílica ; orto-isopropilanilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílica ; meta-etoxianilida 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílica, de fórmula general:

320



caracterizado porque R significa un grupo alcoholo (C₂-C₃) ó alcoxil (C₂-C₃).

325

2).- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque:

a) se hace reaccionar un halogenuro del ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico, con preferencia el cloruro de dicho ácido, con anilinas sustituidas correspondientemente,

- 330 en presencia de bases inorgánicas u orgánicas terciarias, o bien de un exceso de la anilina empleada,
- b) se hace reaccionar ácido 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico con fenilsocianatos sustituidos correspondientemente,
- 335 c) se hace reaccionar éster 2-metil-5,6-dihidro-4H-piran-3-carboxílico con una anilina sustituida correspondientemente, en presencia de bases inorgánicas anhidras.
- 3).- "PROCÉDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANILIDAS PIRANCARBOXILICAS".

Esta Memoria consta de 19 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 29 de Marzo de 1.975

