

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	447003	19 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		

(Case "K.2118")

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
22346 A/75	15 Abril 1975	Italia
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A01N	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE ALFA-HIDROXILIMINO-ALQUILLQUINOLINIO"		
68 SOLICITANTE (S)		
MONTEDISON S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
MILAN (Italia)		
69 INVENTOR (ES)		
Luigi Abbruzzese Marcella Masoero Gino Tamburin Franco Gozzo Simone Iorusso Giorgio Rossi Paola Bonola		
70 TITULAR (ES)		
MONTEDISON S.p.A.		
71 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a sales de alfa-hidroxiimino-alquilquinolinio con actividad fungicida. Mas concretamente este invento se refiere a sales de alfa-hidroxiimino-alquilquinolinio que son activas "in vivo" contra la Peronospora, el Oidio, la Botrytis, contra la roña del manzano y el roya de la judía.

En la clase de las quinolinas se conoce desde hace tiempo la actividad fungicida de la 8-hidroxiquinolina cuyas propiedades se explotan en forma de la sal sulfato para la protección de las plantas contra hongos del terreno (fusariosis, putrefacciones y mohos).

Por otra parte, no se ha alcanzado nunca ningún empleo práctico con la 8-hidroxiquinolina ni con sus sales en la aplicación sobre el follaje de las plantas para su protección contra el ataque de hongos distintos de los previamente citados.

Además, es bien sabido que la actividad biológica de la 8-hidroxiquinolina desaparece mediante la alquilación con oxígeno o nitrógeno (véase Albert: "Selective Toxicity" - 5ª edición, 1873, pág. 370 y siguientes).

El objeto de este invento es, por tanto, describir nuevos compuestos de la quinolina cuaternarizada activa en vivo contra infecciones por hongos.

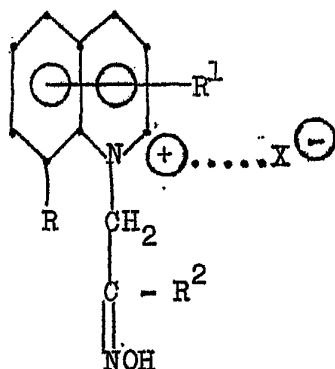
Todavía otro objeto de este invento es el de describir el método de preparación.

Otro objeto consiste en describir un método para combatir infecciones de Botrytis cinerea, Fusicladium dentriticum, Sphaerotheca fuliginea, utilizando solucio-

nes, suspensiones o polvos a base de los nuevos derivados de quinolina objeto de este invento.

Los compuestos objeto de este invento tienen la fórmula general siguiente:

5.



(I)

10.

en la que

R = H; OH

R¹ = H; alquilo inferior; halógeno

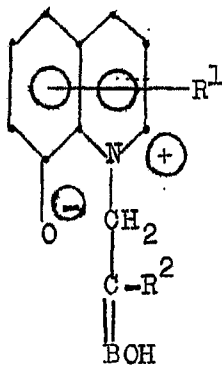
R² = CN; C(=O)-R³ (R³ = alquilo inferior, fenilo, arilo)

X⁻ = Cl⁻ u otro anión.

15.

Además de los compuestos de la fórmula I, objeto de este invento, se encuentran también los compuestos de betaina que se forman mediante la eliminación del ácido correspondiente al anión X⁻, cuando R=OH, de la fórmula general:

20.

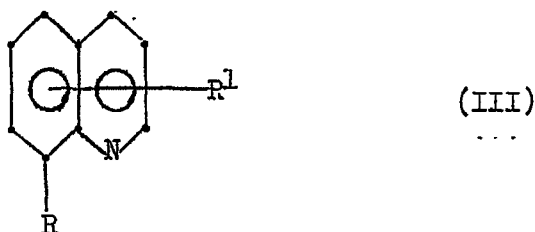


(II)

25.

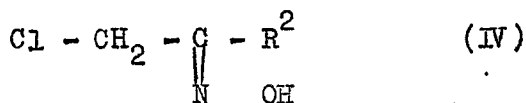
También un objeto de este invento es el procedimiento para obtener dichos compuestos. Las sales de la fórmula general I, en donde $X^- = Cl^-$, se preparan haciendo reaccionar en un disolvente apropiado (por ejemplo etanol, tetrahidrofurano) una quinolina de la fórmula general:

5.



10.

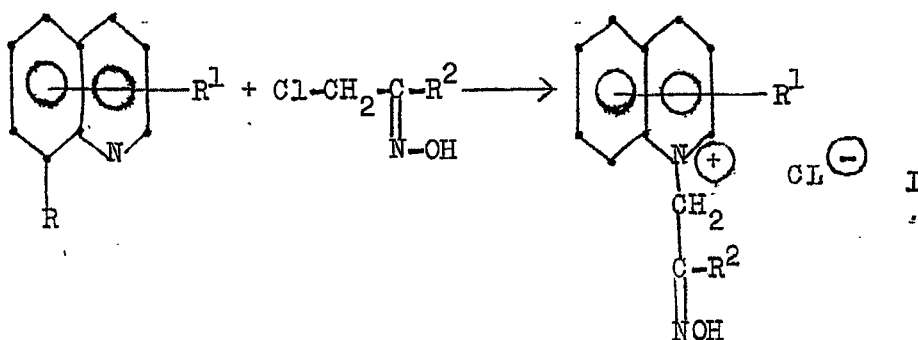
(en la que R y R^1 tienen el significado antes indicado) con una alfa-clorometiloxima de la fórmula general (IV):



15.

(en donde R^2 tiene el mismo significado que el antes indicado) a la temperatura del ambiente o mediante suave calentamiento, según la ecuación estequiométrica:

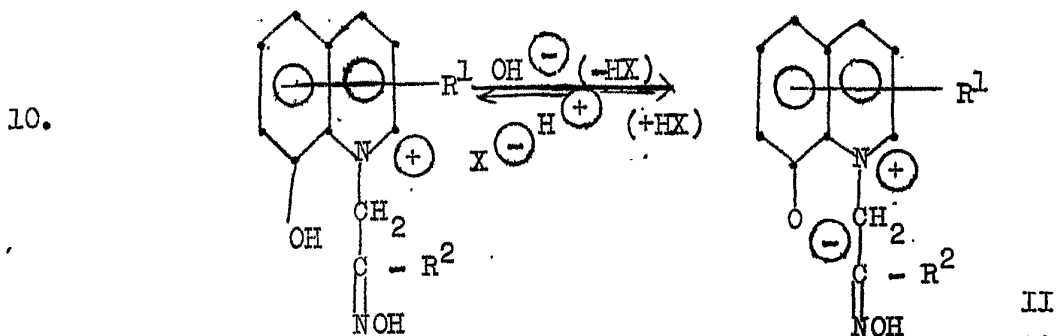
20.



25.

Las sales de quinolina I cristalizan espontáneamente o con la adición de éter etílico. En general éstas son solubles en agua.

5. Las sales internas de quinolinio de la fórmula general II se obtienen mediante precipitación con álcalis a partir de soluciones acuosas de las sales de la fórmula I en donde $R = OH$. Debido a que esta es una reacción regulada por el pH, el tratamiento de las sales de la fórmula general II con un ácido reestablece las sales cuaternarias de la fórmula I con el anión deseado:



15. Las quinolinas de la fórmula III se conocen por la literatura; asimismo se conocen las hidroximiinas de la fórmula IV (véase K.A. Ogloblin & A.A. Potekhin: "Reacción de cloruro de nitrosilo con metil-vinil-cetona y fenil-vinil-cetona". Zhurnal Obshehei Khimii vol. 34, nº 8, págs. 2688, 2693; K.A. Ogloblin & V.P. Semenov;
20. "Reacción de cloruro de nitrosilo con compuestos insaturados XXIV - Reacción con metilacrilato y acrilonitrilo; ibid. vol. 1 nº 8, págs. 1361-1364; K.A. Ogloblin y A.A. Potekhin: Reacción de cloruro de nitrosilo con compuestos insaturados XXII; Reacción con alfa-beta-aldehidos insaturados"; ibid. vol 1, nº 8, págs. 1352-1356).
- 25.

Durante el trabajo que ha conducido a este invento se han preparado y hallado biológicamente activos "in vivo" como fungicidas los derivados siguientes

(el distintivo que les precede son las siglas de identificación de la peticionaria).

M 5224 - cloruro de 8-hidroxiquinolinio-N-(2-hidroxiimino-
-butan-3-onil) con punto de fusión de 169-170°C

5. M 7004 - betaina de 8-oxiquinolinio-N-(2-hidroxiimino-
-butan-3-onil), punto de fusión 112°-113°C con
descomposición.

M 6142 - cloruro de 4-metilquinolinio-N-(2-hidroxiimino-
-butan-3-onil), punto de fusión 196°-197°C.

10. M 6195 - cloruro de 4-metilquinolinio-N-(alfa-hidroxiimi-
no-propionitrilo), punto de fusión 194°-195°C.

M 5223 - cloruro de quinolinio-N-(alfa-hidroxiimino-pro-
pionitrilo), punto de fusión 182-183°C.

M 6562 - cloruro de 4-metilquinolinio-N-(alfa-hidroxiimi-
no-propiofenonilo), punto de fusión 178°-179°C.

15. M 6559 - cloruro de 8-hidroxiquinolinio-N-(alfa-hidroxi-
mino-propiofenonilo), punto de fusión 139°-141°C.

Tanto las sales de alfa-hidroxiimino-alquil-
-quinolinio de la fórmula I así como las betainas de la
20. fórmula II obtenibles de las primeras, demuestran ser
aptas para prevenir la infección de plantas útiles en
agricultura por hongos nocivos; asimismo han demostrado
ser aptas para curar infecciones fúngicas ya en curso.

Las dosis del principio activo para prevenir o curar in-
25. fecciones por Botrytis cinerea, Fusicladium dentriticum,
Sphaerotheca fuliginea parten de un mínimo de 15 micro-
gramos por cm² de superficie foliar en adelante. El prin-
cipio activo puede suministrarse tal cual o en forma de
un polvo diluido con agentes inertes, o en solución o

suspensión acuosa o hidroacetónica.

Con el fin de ilustrar mejor el concepto inventivo del presente invento se ofrecen los ejemplos siguientes:

5. EJEMPLO 1.
Preparación del cloruro de 8-hidroxiquinolinio-N-(2-hidroxiimino-butan-3-onil).
10. A una solución de 8-hidroxiquinolina (4,2 g = 9,0293 moles) en etanol absoluto (30 cc), calentada hasta 40°C y mantenida bajo agitación, se adicionó una solución de 4-cloro-3-hidroxiimino-butan-2-ona (4,0 g = 0,0293 moles) en el mismo disolvente (160 cc). La 4-cloro-3-hidroxi-iminobutan-2-ona se preparó según K.A. Ogloblin y A.A. Potekhin Zhurnal Obshchei Khimie, vol. 34, nº 8, págs. 2688-2693, Agosto de 1964 (CA.61:14519 f).
15. La solución se mantuvo bajo agitación durante 1 hora aproximadamente a una temperatura comprendida entre 40°C y 45°C, para dejarse luego en reposo a la temperatura del ambiente durante toda la noche.
20. Se filtró el sólido así formado, se lavó con éter etílico y luego se secó al aire. De este modo se obtuvieron unos 4,8 g de un sólido cristalino, amarillo e hidrosoluble. El punto de fusión de este sólido fue de 169°C-170°C.
25. Análisis elemental: Porcentajes teóricos: C = 55,62%; H = 4,67%; N = 9,98%; Cl = 12,63%.
Porcentaje hallado: C = 55,85%; H = 4,69%; N = 9,72%; Cl = 12,91.
Espectro de I.R.: bandas de absorción: 3125 - 2770 cm⁻¹;

1695 cm^{-1} ; 1597 cm^{-1} ; 1548 cm^{-1} ; 1374 cm^{-1} ; 1309 cm^{-1} ;
1000 cm^{-1} ; 832 cm^{-1} ; 760 cm^{-1} .

EJEMPLO 2.

5. Preparación de 8-oxiquinolinio-N-(2-hidroxiimino-butan-3-onil)-betaina.

A una solución acuosa de cloruro de 8-hidroxiquinolinio-N-(2-hidroxiimino-butan-3-onil) (2,8 g = 0,01 moles) se instilo, bajo agitación, una solución de KOH 0,1 N. Cuando el pH ha obtenido el valor de alrededor de 5 se inicia la precipitación de la betaina correspondiente de color amarillo. Esta precipitación se completó a pH = 7. El sólido se separó por filtración y luego se secó bajo vacío a la temperatura del ambiente, obteniéndose de este modo 2,4 g de sólido.

15. Su comportamiento a la fusión, observando por microscopio, se caracterizó por la aparición de una fase líquida a la temperatura de 112° - 113°C, acompañada de una descomposición parcial.

Análisis elemental: Porcentajes teóricos: C = 63,92;

20. H = 4,95%; N = 11,47%; Cl = ausente; K = ausente.

Porcentajes hallados: C = 61,72%; H = 4,82%; N = 10,71%; Cl ausente; K ausente. Espectro de I.R.: bandas de absorción: 1678 cm^{-1} , 1393 cm^{-1} , 1368 cm^{-1} , alrededor de 1040 cm^{-1} (extendida), 828 cm^{-1} .

25. EJEMPLO 3.

Preparación de cloruro de 4-metilquinolinio-N-(2-hidroxiiminobutan-3-onil).

A una solución de 4-metilquinolina (5,8 g = unos 0,04 moles) en etanol absoluto (30 cc), calentada

hasta 40°C y mantenido bajo agitación, se adicionó una solución de 4-cloro-3-hidroxiimino-butan-2-ona (5,4 g = unos 0,04 moles) en el mismo disolvente (30 cc).

5. Esta solución se mantuvo bajo agitación durante unas 2 horas a 40-45°C y luego se dejó en reposo a la temperatura del ambiente durante una noche.

Con la adición de éter etílico a la solución se separó un sólido pardo hidrosoluble con un punto de fusión de 196-197°C.

10. Análisis elemental:

Porcentaje teórico:

Cl⁻ = 12,72%

N = 10,05%

Porcentaje hallado:

Cl⁻ = 12,56%

N = 9,68%

15. Espectro de I.R.: bandas de absorción: 2820-2560 cm⁻¹; 1701 cm⁻¹; 1613 cm⁻¹; 1538 cm⁻¹; 1022 cm⁻¹; 844 cm⁻¹; 772 cm⁻¹.

EJEMPLO 4.

Preparación de cloruro de 4-metilquinolinio-N-(alfa-hidroxiimino-propionitrilo).

20. A una solución de 4-metilquinolina (5,8 g = unos 0,04 moles) en etanol absoluto (30 cc), mantenida bajo agitación, se adicionó a la temperatura del ambiente una solución de beta-cloro-alfa-hidroxiimino-propionitrilo (4,7 g = unos 0,04 moles) en el mismo disolvente (30 cc).

25. La solución se mantuvo a la temperatura del ambiente bajo agitación durante unas 2 horas y luego se dejó en reposo durante una noche.

Se filtró el sólido así formado, se lavó con éter, luego se seco en el aire. De este modo se obtuvieron

unos 6,3 g de un sólido pardo hidrosoluble con un punto de fusión de 194^o-195^oC.

Análisis elemental:

Porcentaje teórico: Cl⁻ = 13,55%; N = 16,06%

5. Porcentaje hallado: Cl⁻ = 13,25%; N = 15,58%;

Espectro de I.R.: bandas de absorción: 2820 = 2560 cm⁻¹;
2247 cm⁻¹; 1613 cm⁻¹; 1538 cm⁻¹; 1062 cm⁻¹; 795 cm⁻¹.

EJEMPLO 5.

10. Preparación de cloruro de quinolinio-N-(alfa-hidroxiimino-
-propionitrilo).

A una solución de quinolina (5,0 g = 0,0425 moles) en metanol absoluto (20 cc), a la temperatura del ambiente y bajo agitación, se adicionó una solución de alfa-hidroxiimino-beta-cloropropionitrilo (5,5 g = 0,0425 moles) en el mismo disolvente (20 cc).

15.

El alfa-hidroxiimino-beta-cloro-propionitrilo se preparó según K.A. Ogloblin y V.P. Semenov en Zhurnal Organicheskoi Khimii, vol. 1, n^o 8 en las páginas 1361 a 1364, agosto de 1965 (C.A. 64); 588a).

20.

La solución se mantuvo bajo agitación todavía a la temperatura del ambiente durante unas 2 horas.

Se filtró el sólido formado, se lavó con éter etílico, luego se secó en el aire. De este modo se obtuvieron unos 8,5 g de un sólido cristalino y blanco soluble en agua y con un punto de fusión comprendido entre 182^o y 183^oC.

25.

Análisis elemental:

porcentajes teóricos: Cl⁻ = 14,31%; N = 17,00%

Porcentajes hallados: Cl⁻ = 14,02%; NN = 16,82%.

Espectro de I.R.: bandas de absorción: 2740-2560 cm^{-1} ;
2232 cm^{-1} ; 1631 cm^{-1} ; 1592 cm^{-1} ; 1534 cm^{-1} ; 1055 cm^{-1} ;
783 cm^{-1} .

EJEMPLO 6.

5. Preparación de cloruro de 4-metilquinolino-N-(alfa-hidroxi-
imino-propiofenon-ilo).

A una solución de 4-metilquinolina (4,3 g =
unos moles) en etanol absoluto (30 cc), mantenida bajo
agitación constante, se adicionó a la temperatura del am-
biente una solución de beta-cloro-alfa-hidroxiimino-pro-
piofenona (5,9 g = unos 0,03 moles) en el mismo disolven-
te.

10. La solución se mantuvo a la temperatura del
ambiente y bajo agitación durante 1 hora, luego durante
30 minutos a 40°C. Con la adición de éter etílico a la
temperatura del ambiente se separó un aceite pardo que
solidificó a continuación.

15. El sólido, separado por filtración, se lavó
con éter etílico y luego se secó en el aire. De este mo-
do se obtuvieron unos 6 kg de un producto soluble en
agua. El punto de fusión fue de 178°-179°C.

Análisis elemental:

Porcentaje teórico: Cl $^{-1}$ = 10,40%; N = 8,22%

Porcentaje hallado: Cl $^{-1}$ = 10,43%; N = 8,48%

20. Espectro de I.R.: bandas de absorción: 2670-2380 cm^{-1} ;
1661 cm^{-1} ; 1597 - 1587 cm^{-1} ; 1520 cm^{-1} ; 1445 cm^{-1} ; 780
 cm^{-1} .

EJEMPLO 7

Preparación de cloruro de 8-hidroxiquinolinio-N-(alfa-

-hidroxiiminopropiofenona-ilo).

5. A una solución de 8-hidroxiquinolina (4,4 g \equiv unos 0,03 moles) en etanol absoluto (30 cc), mantenida bajo agitación constante, se adicionó una solución de beta-cloro-alfa-hidroxiimino-propionfenona (5,9 g \equiv 0,03 moles) en el mismo disolvente a la temperatura del ambiente.

10. Luego se calentó esta solución hasta 40°C y se mantuvo a esta temperatura durante unas 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante una noche. Con la adición de éter etílico se separó un aceite pardo que solidificó a continuación.

15. El sólido separado se lavó con éter y luego se secó en el aire. De este modo se obtuvieron unos 5 g de un producto soluble en agua y acetona, y con un punto de fusión de 139°-141°C.

Análisis elemental:

Porcentaje teórico: Cl⁻ = 10,34% ; N = 8,17%;

Porcentaje hallado: Cl⁻ = 11,46% ; N = 7,75%.

20. Espectro de I.R. -- Bandas de absorción: 3125-2770 cm⁻¹; 1653 cm⁻¹; 1597 cm⁻¹; 1546 cm⁻¹; 1370 cm⁻¹ - 1305 cm⁻¹; 1006 - 1000 cm⁻¹; 823 cm⁻¹; 753 cm⁻¹.

EJEMPLO 8

Determinación de la actividad:

25. Actividad preventiva contra Botrytis Cinerea Pers. sobre tomateras.

Se irrigaron de forma uniforme ambas caras de las hojas de tomateras cv. Marmande, desarrolladas en tiestos en un medio acondicionado, con una dispersión

hidroacetónica al 20% de acetona (vol/vol) conteniendo los productos bajo examen, en tres concentraciones distintas hasta alcanzar el límite de escurrimiento de las hojas.

5. Al cabo de un día se llevó a cabo la infección artificial mediante la inoculación de ambas caras de las hojas con una suspensión en caldo carot. de Botrytis Cinerea (1.000.000 de esporas por cc.).

10. Al cabo de la incubación (7 días) se evaluó visualmente la extensión de la infección por medio de una escala de evaluación que va de 100 (planta sana) a 0 (planta completamente infectada) (véase la Tabla 1)

TABLA Nº 1: Actividad preventiva contra Botrytis Cinerea en tomateras.

15.	Compuesto Nº	Indice de actividad (testigo = 0)		
		dosis: 0,3%	0,15%	0,075%
	5224	100	100	100
	7004	100	100	100
20.	6142	46	-	-
	6195	50	-	-
	5223	100	100	100
	6562	60	-	-
	6569	88	-	-
25.	Con fines comparativos:			
	8-hidroxiquinolina	30	-	0
	8-hidroxiquinolino-sulfato	-	-	0

Actividad preventiva contra Botrytis Cinerea Pers. en viñas.

Se rociaron uniformemente ambas caras de las

hojas de cepas cv. Dolcetto, desarrolladas en tiestos en un medio acondicionado, con una dispersión hidroacetónica (al 20% en volumen de acetona) conteniendo compuesto M 5224 en una concentración de 0,15%, hasta alcanzar el

5. límite de escurrimiento de las hojas.

Una medición estadística demostró que, bajo estas condiciones, la cantidad de substancia activa depositada sobre las hojas corresponde a una media de 100 microgramos/cm² de hoja.

10. Al cabo de un día se efectuó la infección artificial depositando sobre la cara foliar 10 gotas de una suspensión en caldo carot de Botrytis cinerea (1.500.000 de esporas por cc).

15. Al término del período de incubación (10 días, de los cuales 2 días en un ambiente saturado con humedad y 8 días en una célula acondicionada a 26°C y 70% U.R.), las plantas tratadas prueban estar completamente exentas de síntomas de enfermedad, mientras que las plantas testigo (no tratadas) prueban estar completamente infectadas.

20. Actividad curativa a través de las hojas de manzanos contra Fusicladium dentriticum (Walbr.) Fuck.

Las hojas de manzano cv. Starking, desarrolladas en tiestos y en un invernadero, se irrigaron uniformemente con una suspensión acuosa de conidios de Fusicladium dentriticum (200.000 conidios por cc.); al cabo de 2 días de permanencia en un ambiente saturado de humedad se trataron dichas hojas con dos de los productos bajo examen en dispersión hidroacetónica (20% en volumen de acetona) conteniendo 0,1% de substancia activa, rociando ambas ca-

25.

ras de las hojas.

Al cabo de una incubación de 14 días, el porcentaje de superficie foliar exenta de hongos se evaluó visualmente según una escala de evaluación comprendida entre 100 (para la planta sana) y 0 (para la planta completamente infectada).

TABLA Nº 2: -Índice de actividad curativa sobre manzanos contra Fusicladium dentriticum.

Compuesto Nº	Dosis: 0,1 %
10. M 5224	72
M 5223	63

Actividad curativa a través de hojas de pepineras sobre Sphaerotheca fuliginea (Schlech) Salom.

Las hojas de las pepineras cv. Marketer, desarrolladas en tiestos en un ambiente acondicionado, se rociaron uniformemente sobre la cara superior de las hojas, con una suspensión acuosa de Sphaerotheca fuliginea (200.000 conidios por cc); al cabo de 24 horas se trataron dichas hojas tal como se ha descrito anteriormente con una dispersión hidroacética de compuesto 6195 en una concentración de 0,15% irrigando ambas caras de las hojas.

Al cabo de 8 días de incubación, las plantas tratadas resultaron estar completamente exentas de síntomas de la enfermedad, mientras que las plantas testigo (no tratadas) probaron estar totalmente infectadas.

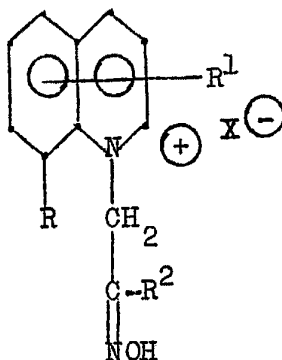
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes rei-

vindicaciones con prioridad de solicitud de patente italiana nº 22346 A/75 del 15 de Abril de 1975.

1. Procedimiento para la obtención de sales de alfa-hidroxiimino-alkilquinolinio, de la fórmula general;

5.



10.

en la que:

R = H, OH

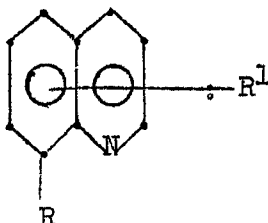
R¹ = H, alquilos inferiores, halógenos

15.

R² = C ≡ N; O = C-R³ (en donde R³ = un alquilo inferior o un arilo eventualmente substituido),

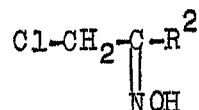
que constituyen la materia activa en la composición de agentes para combatir o prevenir infecciones fungicas de plantas, caracterizado porque se hacen reaccionar cantidades equimolares de compuestos quinolinicos de la fórmula general;

20.



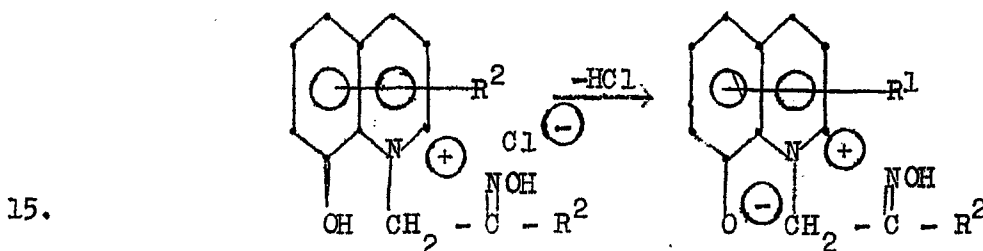
25.

(en donde: R y R¹ tienen el significado expuesto antes), con alfa-cloroalquil-hidroxiiminas de la fórmula general:

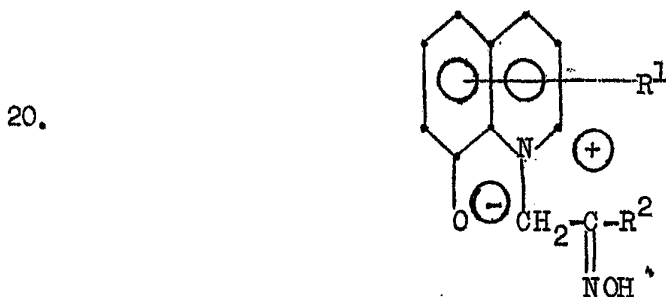


5. (en donde: R² tiene el significado indicado para la fórmula general, en disolventes tales como etanol o tetrahidrofurano, a la temperatura del ambiente o, en caso necesario, mediante calentamiento.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque opcionalmente de las sales de N(alfa-hidroxiimino-alkilo)-8-hidroxiquinolinio de la fórmula general se elimina HX según la reacción:



para constituir los derivados en que R = OH, o betainas con la estructura de la fórmula



25. 3. Procedimiento para la obtención de sales de alfa-hidroxiimino-alkilquinolinio.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 ABR. 1976

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA