

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NUMERO	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	

451934

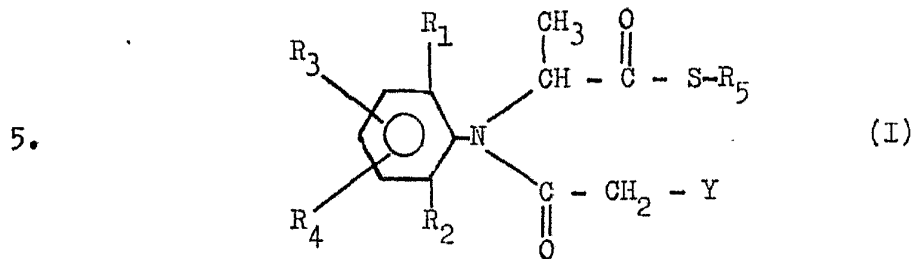
CAS 5-10119/=

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 12649/75	32 FECHA 30-9-1975	33 PAIS Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A01N	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-DERIVADOS DE ANILINAS DE ACTIVIDAD MICROBICIDA"		
71 SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA (Suiza)		
72 INVENTOR (ES) Dr. Adolf HUBELE, Dr. Walter KUNZ, Dr. Wolfgang ECKHARDT.		
73 TITULAR (ES) CIBA-GEIGY A.G.		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

DESCRIPCIÓN

Este invento se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

10. R_1 es alquilo de C_1-C_4 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,
- R_2 es alquilo de C_1-C_3 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,
- R_3 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 o halógeno,
- R_4 es hidrógeno o metilo,
15. sin que el número total de átomos de C de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 en el anillo fenílico sea superior a 8,
- R_5 es metilo o etilo e
- Y representa uno de los grupos siguientes:
20. a) $-O-R_6$
- b) $-S-R_6$ (donde R_6 significa alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_3-C_6 o alquino de C_3-C_6) o
25. c) $-S-\overset{\text{S}}{\parallel}{C}-N(CH_3)_2$,

al procedimiento para la síntesis de estos compuestos y a los agentes que contengan como materias activas estos compuestos, lo mismo que al empleo de dichas materias activas como microbicidas.

3. Por alquilo o fracción alquímica de un grupo alcofílico deben entenderse según el número indicado de átomos de carbono los grupos siguientes: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario y asimismo pentilo y hexilo con sus isómeros. En calidad de alqueno de C_3-C_6 cabe citar sobre todo alilo, metilalilo y pentenilo. En calidad de alquino de C_3-C_6 merecen mención especialmente prop-2-inilo (propargilo) y but-2-inilo.

15. Por halógeno deben entenderse flúor, cloro, bromo o yodo.

20. Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los compuestos con la estructura de la fórmula I presentan un espectro microbicida muy favorable para las necesidades prácticas de la protección de las plantas de cultivo. Plantas de cultivo son, en el ámbito de este invento, por ejemplo los cereales, el maíz, el arroz, las hortalizas, la remolacha azucarera, la soja, los cacahuets, los frutales, las plantas ornamentales y sobre todo la vid, el lúpulo, las cucurbitáceas (pepinos, calabazas, melones), solanáceas como las patatas, el tabaco y los tomates y asimismo las plantaciones de bananas, cacao y caucho natural.

- Con las materias activas de la fórmula I pueden atajarse o aniquilarse en las plantas o las partes vegetales de ellas (frutos, flores, hojas, tallos, bulbos y raíces) de estos cultivos útiles y otros afines los hongos que se presentan, además de lograrse que sean respetados por tales hongos las partes vegetales que crezcan más tarde. Las materias activas en cuestión son eficaces contra los hongos fitopatógenos pertenecientes a las clases siguientes: ascomicetos (por ejemplo, Erysiphaceae), basidiomicetos (como, sobre todo, la roya), hongos imperfectos (por ejemplo, Moniliales, pero también los géneros Cercospora y Fusarium) y especialmente contra los oomicetos pertenecientes a la clase de los ficomicetos, como Phytophthora, Peronospora, Pseudo-peronospora, Pythium o Plasmopara. Además, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente. Por otra parte, pueden ser utilizados como desinsectantes para el tratamiento de las semillas (frutos, tubérculos y granos) y los plantones con el fin de protegerlos de las infecciones micóticas y de los hongos fitopatógenos que aparecen en el terreno.
5. otros afines los hongos que se presentan, además de lograrse que sean respetados por tales hongos las partes vegetales que crezcan más tarde. Las materias activas en cuestión son eficaces contra los hongos fitopatógenos pertenecientes a las clases siguientes: ascomicetos (por ejemplo, Erysiphaceae), basidiomicetos (como, sobre todo, la roya), hongos imperfectos (por ejemplo, Moniliales, pero también los géneros Cercospora y Fusarium) y especialmente contra los oomicetos pertenecientes a la clase de los ficomicetos, como Phytophthora, Peronospora, Pseudo-peronospora, Pythium o Plasmopara. Además, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente. Por otra parte, pueden ser utilizados como desinsectantes para el tratamiento de las semillas (frutos, tubérculos y granos) y los plantones con el fin de protegerlos de las infecciones micóticas y de los hongos fitopatógenos que aparecen en el terreno.
10. otros afines los hongos que se presentan, además de lograrse que sean respetados por tales hongos las partes vegetales que crezcan más tarde. Las materias activas en cuestión son eficaces contra los hongos fitopatógenos pertenecientes a las clases siguientes: ascomicetos (por ejemplo, Erysiphaceae), basidiomicetos (como, sobre todo, la roya), hongos imperfectos (por ejemplo, Moniliales, pero también los géneros Cercospora y Fusarium) y especialmente contra los oomicetos pertenecientes a la clase de los ficomicetos, como Phytophthora, Peronospora, Pseudo-peronospora, Pythium o Plasmopara. Además, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente. Por otra parte, pueden ser utilizados como desinsectantes para el tratamiento de las semillas (frutos, tubérculos y granos) y los plantones con el fin de protegerlos de las infecciones micóticas y de los hongos fitopatógenos que aparecen en el terreno.
15. otros afines los hongos que se presentan, además de lograrse que sean respetados por tales hongos las partes vegetales que crezcan más tarde. Las materias activas en cuestión son eficaces contra los hongos fitopatógenos pertenecientes a las clases siguientes: ascomicetos (por ejemplo, Erysiphaceae), basidiomicetos (como, sobre todo, la roya), hongos imperfectos (por ejemplo, Moniliales, pero también los géneros Cercospora y Fusarium) y especialmente contra los oomicetos pertenecientes a la clase de los ficomicetos, como Phytophthora, Peronospora, Pseudo-peronospora, Pythium o Plasmopara. Además, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente. Por otra parte, pueden ser utilizados como desinsectantes para el tratamiento de las semillas (frutos, tubérculos y granos) y los plantones con el fin de protegerlos de las infecciones micóticas y de los hongos fitopatógenos que aparecen en el terreno.
20. otros afines los hongos que se presentan, además de lograrse que sean respetados por tales hongos las partes vegetales que crezcan más tarde. Las materias activas en cuestión son eficaces contra los hongos fitopatógenos pertenecientes a las clases siguientes: ascomicetos (por ejemplo, Erysiphaceae), basidiomicetos (como, sobre todo, la roya), hongos imperfectos (por ejemplo, Moniliales, pero también los géneros Cercospora y Fusarium) y especialmente contra los oomicetos pertenecientes a la clase de los ficomicetos, como Phytophthora, Peronospora, Pseudo-peronospora, Pythium o Plasmopara. Además, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente. Por otra parte, pueden ser utilizados como desinsectantes para el tratamiento de las semillas (frutos, tubérculos y granos) y los plantones con el fin de protegerlos de las infecciones micóticas y de los hongos fitopatógenos que aparecen en el terreno.

- Se prefieren como microbicidas los compuestos de la fórmula I en los que R_1 representa metilo o metoxilo y R_2 representa metilo, etilo, cloro o bromo, R_3 significa hidrógeno, metilo, cloro o bromo y R_4 significa hidrógeno o metilo, mientras Y denota uno de los grupos siguientes:
25. Se prefieren como microbicidas los compuestos de la fórmula I en los que R_1 representa metilo o metoxilo y R_2 representa metilo, etilo, cloro o bromo, R_3 significa hidrógeno, metilo, cloro o bromo y R_4 significa hidrógeno o metilo, mientras Y denota uno de los grupos siguientes:

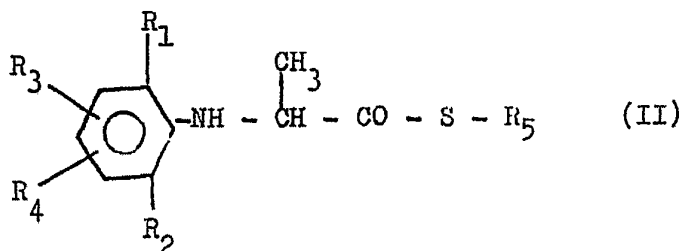
- a') $-OR_6$
- b') $-SR_6$ (donde R_6 significa alquilo de C_1-C_4 , alilo o propargilo) o
5. c') $-S-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-N(CH_3)_2$.

Estos compuestos se llamarán Grupo de compuestos Ia.

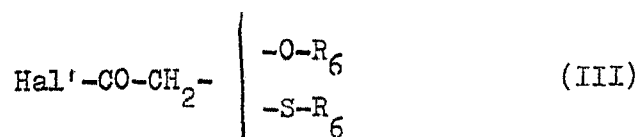
10. Un subgrupo importante en el aspecto microbicida en dicho Grupo Ia lo forman los compuestos en los que R_1 significa metilo, R_2 significa metilo, etilo o cloro, R_3 y R_4 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o metilo e Y representa $-OR_6$ o $-S-R_6$ (donde R_6 denota metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario o butilo terciario). Este subgrupo se llamará Grupo de compuestos Ib. De ellos se prefieren aquellos
15. en los que R_6 es igual a metilo, etilo, propilo o isopropilo. Otro subgrupo muy importante en el aspecto microbicida dentro del Grupo de compuestos de la fórmula I lo constituyen aquellos en los que R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, significan metilo, metoxilo o halógeno,
20. R_3 significa hidrógeno, metilo o halógeno, R_4 significa hidrógeno o metilo, R_5 significa metilo e Y significa un grupo de alcoxilo de C_1-C_3 , un grupo de alquiltio de C_1-C_2 o un grupo de propargiloxilo. Este subgrupo se llamará Grupo de compuestos Ic.

25. Los compuestos de la fórmula I se preparan según este invento, a elección, por

A) acilación de un compuesto de la fórmula II

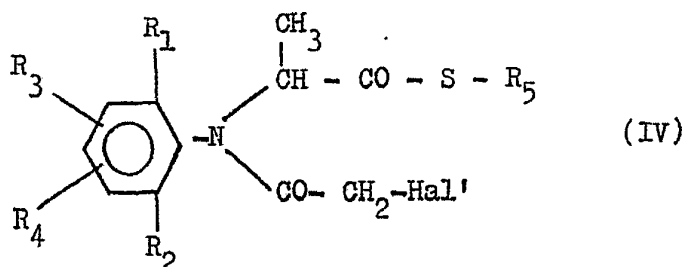


5. con un compuesto de la fórmula III



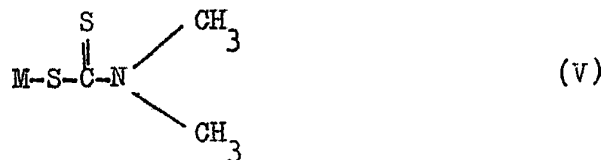
o bien

10. B) monohaloacetilación inicial de un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula IV

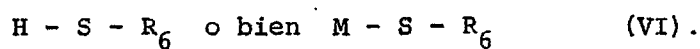


15.

y ulterior reacción, a elección, con una sal del ácido N.N-dimetilditiocarbámico de la fórmula V



20. o con un mercaptano (o su sal alcalina o alcalinotérrea) de la fórmula



En las fórmulas II, III, IV, V y VI, los símbolos R_1 hasta R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido para la fórmula I, mientras que Hal' significa halógeno (de preferencia, cloro o bromo) y M significa un catión de metal (de preferencia, un catión de metal alcalino o alcalinotérreo).

5.

Las reacciones pueden efectuarse en presencia o ausencia de disolventes o diluentes inertes para los participantes de la reacción. Entran en cuenta, por ejemplo, los siguientes: hidrocarburos alifáticos o aromáticos como el benceno, el tolueno, los xilenos, el éter de petróleo, etc.; hidrocarburos halogenados como el clorobenceno, el cloruro de metileno, el cloruro de etileno y el cloroformo; éteres y compuestos etéreos como el éter dialquílico, el dioxano y el tetrahidrofurano; nitrilos como el acetonitrilo; amidas N,N-dialquiladas como la dimetilformamida; el sulfóxido de dimetilo; cetonas como la metiletilcetona; y mezclas de tales disolventes entre sí.

10.

15.

20.

Las temperaturas de reacción se hallan entre 0° y 180° C, y preferentemente entre 20° y 120° . En muchos casos es ventajoso el empleo de aceptores de ácido o agentes de condensación. Como tales entran en cuenta aminas terciarias como las trialquilaminas (por ejemplo, la trietilamina), la piridina o las bases piridínicas, o bases inorgánicas, como los óxidos y los hidróxidos, hidrocarbonatos y carbonatos de metales alca-

25.

linos y alcalinotérreos y asimismo el acetato sódico. En calidad de agente aceptor de ácido puede servir además en el primer procedimiento, A, un exceso del respecto derivado de anilina de la fórmula II.

5. El procedimiento de síntesis A, que parte de compuestos de la fórmula II, puede realizarse también sin aceptor de ácido, en cuyo caso está indicado a veces el paso de nitrógeno para expulsar el haluro de hidrógeno formado. En otros casos resulta muy ventajosa una adición de dimetilformamida como catalizador de la reacción.
- 10.

- Detalles acerca de la preparación de los productos intermedios de la fórmula II pueden tomarse de los métodos que están expuestos en general para la fabricación de ésteres de ácidos anilino-alcánicos en los órganos de publicación siguientes:
- 15.

J. Org. Chem.	<u>30</u> ,	4101 (1965),
Tetrahedron	<u>1967</u> ,	487,
Tetrahedron	<u>1967</u> ,	493.

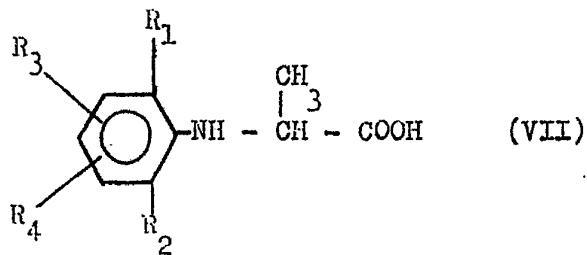
- Los compuestos de la fórmula I tienen en la cadena lateral de tiopropionato un átomo asimétrico de carbono y pueden disociarse de la manera acostumbrada en los antípodas ópticos. La forma D enantiomérica posee la acción microbicida más intensa.
- 20.

- En el ámbito de este invento se prefieren pues los compuestos que se refieren a las configuraciones D de la fórmula I, así como los agentes respectivos
- 25.

y su empleo, Estas formas D tienen en la medición en etanol o acetona un ángulo de rotación negativo.

Para sintetizar los antípodos ópticos D puros se prepara, por ejemplo, el compuesto racémico de la fórmula VII

5.



10.

en la que

R_1, R_2, R_3 y R_4

tienen el mismo significado que se les ha atribuido para la fórmula I,

15.

y luego se le hace reaccionar de manera ya de sí conocida con una base ópticamente activa portadora de N, para formar la sal respectiva. Por cristalización fraccionada de la sal y liberación consecutiva del ácido de la fórmula VII enriquecido con el antípoda óptica D, más eventualmente repetición (también repetición por varias veces) de la

20.

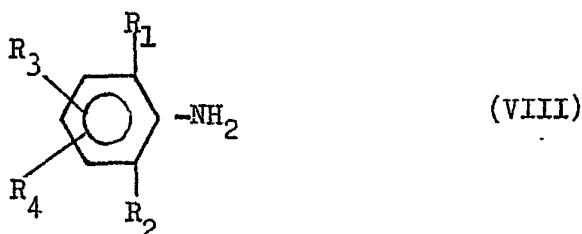
formación de sal, cristalización y liberación del ácido α -anilinopropiónico de la fórmula VII, se obtiene gradualmente la forma D pura. De ésta puede prepararse luego de manera ordinaria, por ejemplo en presencia de HCl o H_2SO_4 , con metilmercaptano o etilmercaptano

25.

o preferentemente con sus sales, en particular sus sales sódicas o potásicas, y el haluro de ácido del antípoda

5. óptico de la fórmula VII, el éster ópticamente activo II. Este es convertido luego correspondientemente, según el método de preparación directa A o el método de preparación B que pasa por el producto intermediario haloacetilado, en los productos finales ópticamente activos de la fórmula I. En calidad de base orgánica ópticamente activa entran en cuenta, por ejemplo, la α -feniletilamina.

10. En lugar de usar la cristalización fraccionada, la forma enantiomérica D de la fórmula II puede sintetizarse también si se diazoa en presencia de HCl o HBr, por ejemplo, el grupo amínico de la L-alanina de origen natural y se le cambia así, con desprendimiento de N_2 y reteniendo la configuración L, por halógeno, se esterifica luego con metilmercaptano o etilmercaptano y se hace
15. reaccionar con la anilina de la fórmula VIII



20. lo que produce predominantemente inversión hacia las configuraciones D de la fórmula II (J. Am. Chem. Soc. 76, 6056). De esta manera es posible preparar convergentemente los diversos diastereómeros de la fórmula I.

25. Independientemente de dicha isomería óptica, se observa normalmente una atropoisomería en torno al eje fenilo—N< en los casos en que el anillo fenílico

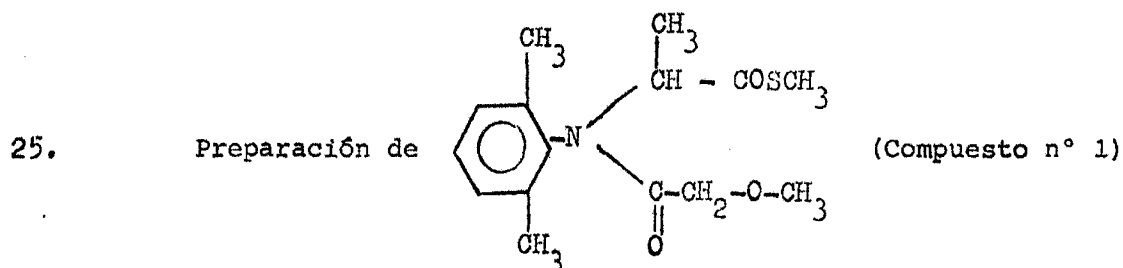
está substituído asimétricamente respecto a este eje (eventualmente también, pues, por la presencia de substituyentes suplementarios).

5. Independientemente de dicha isomería óptica puede aparecer además, en el caso de $R_6 =$ alqueno, una isomería cis/trans en el enlace doble.

10. Cuando no se realiza ninguna síntesis convergente para el aislamiento de isómeros puros, aparece normalmente un producto en forma de mezcla de dos isómeros ópticos, de dos atropoisómeros, de dos isómeros cis/trans o de mezcla de estos isómeros posibles. No obstante, la acción fungicida fundamentalmente más favorable de la forma enantiomérica D (en comparación con la forma D,L o la forma L) se conserva y no es influida apreciablemente por la atropoisomería o la isomería cis/trans.

15. Los ejemplos que siguen sirven para explicar más detalladamente el invento, sin limitar éste. Los datos de temperatura están expresados en grados centígrados. Mientras no se indique otra cosa, al citar una materia activa de la fórmula I se alude siempre a la mezcla racémica.

Ejemplo 1



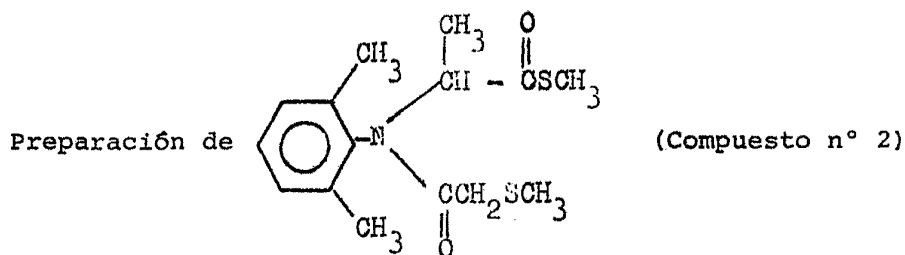
N-(1'-metiltiocarbonil-etil)-N-metoxiacetil-2,6-
-dimetil-anilina

5. a) Se agitaron a 120° durante 10 horas 24,2 g de 2,6-dimetilanilina, 95,3 g de éster tiometílico de ácido 2-bromopropiónico y 40,2 g de bicarbonato sódico, se enfrió, se diluyó con 100 cc de agua y se extrajo con éter dietílico. Se lavó el extracto con un poco de agua, se secó sobre sulf-to sódico, se filtró y luego se evaporó el éter. Después de separar por destilación el éster tiometílico de ácido 2-bromopropiónico sobrante, se destiló en alto vacío el producto bruto; punto de ebullición: 125-127°/0,1 Torr.
10. b) A 19,2 g del éster tiométrico obtenido en a), puesto en 200 cc de tolueno absoluto, se añadieron despacio a gotas 10,9 g de cloruro metoxiacético. Una vez hubo remitido la reacción débilmente exotérmica se continuó agitando por 8 horas, se calentó a continuación en reflujo por 3 horas, se enfrió, se lavó con un poco de solución sódica saturada y por dos veces con un poco de agua, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de evaporar el disolvente, el aceite que quedó se hizo cristalizar por trituración con un poco de éter de petróleo. Después de la recristalización en éter de petróleo, los cristales del compuesto n° 1 funden a 83-84°.
15. Si se acila la forma D pura del éster tiométrico de ácido α -(2-metil-6-étilanilino)-propiónico
- 20.
- 25.

con ácido metoxiacético o con uno de sus derivados reactivos, se obtienen las formas D de ambos atropoisómeros (Compuestos 3a y 3b).

Ejemplo 2

5.



10.

N-(1'-metiltiocarbonil-etil)-N-metiltioacetil-2,6-dimetil-anilina

15.

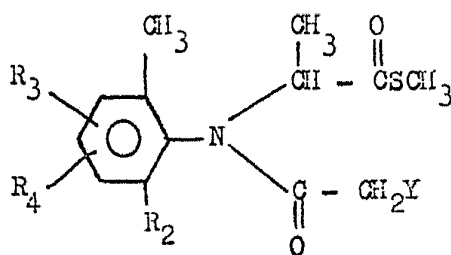
En una suspensión de 2,8 g de hidruro sódico al 55 % en 150 cc de tetrahidrofurano se introdujeron con paso de nitrógeno y agitación 3,1 g de metilmercaptano y a continuación se añadieron a gotas 18 g de N-(1'-metiltiocarbonil-etil)-N-cloroacetil-2,6-dimetilanilina (preparada por cloroacetilación, con cloruro de cloroacetilo por ejemplo, del producto intermediario obtenido según a)

20.

del Ejemplo 1) en 50 cc de tetrahidrofurano, se continuó agitando a la temperatura del ambiente por 48 horas, se diluyó con 300 cc de éter dietílico, se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de la recristalización en éter dietílico/éter de petróleo, el compuesto n° 2 fundió a 88-92°.

25.

De esta manera o por uno de los métodos indicados antes se preparan los compuestos de la fórmula



R₂ = posición 6

5. siguientes:

Com- pues- to N ^o	R ₂	R ₃	R ₄	Y	Constante física	
10.	1	CH ₃	H	H	-OCH ₃	p.f. 83-84°
	2	CH ₃	H	H	-SCH ₃	p.f. 86-92°
	3	C ₂ H ₅	H	H	-OCH ₃	p.e. 152°/0.02Torr
	4	C ₂ H ₅	H	H	-SCH ₃	p.e. 165°/0.2 Torr
	5	Cl	H	H	-OCH ₃	p.f. 70-73°
	6	Cl	H	H	-SCH ₃	viscoso
15.	7	CH ₃	3-CH ₃	H	-OCH ₃	p.e. 140-147°/0.2 Torr.
	8	CH ₃	H	H	-SC ₃ H ₇ (n)	p.e. 148°/0.04Torr.
	9	CH ₃	H	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 153°/0.02Torr.
	10	CH ₃	3-CH ₃	H	-SCH ₃	p.e. 153°/0.4Torr.
	11	CH ₃	3-Br	H	-OCH ₃	p.e. 165°/0.1Torr.
20.	12	CH ₃	4-Br	H	-OCH ₃	p.e. 160°/0.01Torr.
	13	C ₂ H ₅	H	H	-SC ₃ H ₇ (n)	p.e. 163°/0.02Torr.
	14	C ₂ H ₅	H	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 157°/0.02Torr.
	15	Cl	H	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 150-155°/0.03 Torr.
	16	Cl	H	H	-SC ₃ H ₇ (n)	viscoso
	17	CH ₃	4-Cl	H	-OCH ₃	p.e. 104-108°
25.	18	CH ₃	3-CH ₃	H	-SC ₃ H ₇ (n)	p.e. 160°/0.02Torr.
	19	C ₂ H ₅	4-Br	H	-OCH ₃	p.e. 181°/0.4 Torr.
	20	CH ₃	3-Br	H	-SCH ₃	p.e. 164°/0.01Torr.
30.	21	CH ₃	3-CH ₃	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 156-161°/0.4 Torr.
	22	CH ₃	4-CH ₃	H	-OCH ₃	p.e. 167°/0.5 Torr.
	23	CH ₃	4-Br	H	-SCH ₃	viscoso

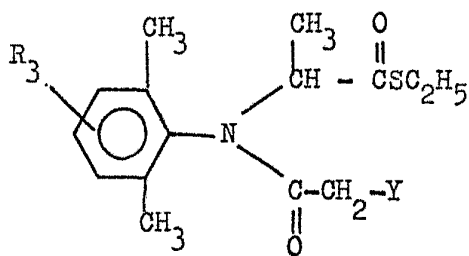
	Com- puos- to R ₂	R ₂	R ₃	R ₄	V	Constante física
	24	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-OCH ₃	p.e. 174 ^o /0.08 Torr.
	25	CH ₃	3-Br	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 161-152 ^o /0.02 Torr.
	26	CH ₃	4-Cl	H	-SCH ₃	p.e. 154-159 ^o /0.04 Torr
5.	27	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-SC ₃ H ₇ (n)	aceite
	28	C ₂ H ₅	4-Br	H	-SCH ₃	p.e. 185-190 ^o /0.07 Torr
	29	CH ₃	4-CH ₃	H	-SCH ₃	p.f. 73-74 ^o
	30	CH ₃	4-Br	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 143-146 ^o /0.04 Torr
	31	CH ₃	4-Cl	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 162-165 ^o /0.08 Torr
10.	32	CH ₃	H	H	-OC ₄ H ₉ (sec.)	p.e. 173-175 ^o /0.4 Torr
	33	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-SCH ₃	viscoso
	34	C ₂ H ₅	H	H	-OC ₄ H ₉ (sec.)	
	35	C ₂ H ₅	4-Br	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 173 ^o /0.07 Torr.
	36	CH ₃	H	H	-OCH ₂ -CH=CH ₂	p.f. 82-83 ^o
15.	37	CH ₃	4-CH ₃	H	-OC ₂ H ₅	
	38	Cl	H	H	-OC ₄ H ₉ (sec.)	
	39	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-OC ₂ H ₅	p.f. 81-83 ^o
	40	CH ₃	4-CH ₃	H	-OC ₄ H ₉ (sec.)	
	41	CH ₃	H	H	-SC ₄ H ₉ (n)	
20.	42	C ₂ H ₅	H	H	-OCH ₂ CH=CH ₂	p.e. 176 ^o /0.07 Torr.
	43	C ₂ H ₅	H	H	-SC ₄ H ₉ (n)	
	44	Cl	H	H	-OCH ₂ CH=CH ₂	p.e. 158-171 ^o /0.08 Torr.
	45	CH ₃	4-Br	H	-SC ₄ H ₉ (n)	
	46	CH ₃	4-Br	H	-OCH ₂ CH=CH ₂	p.e. 143-146 ^o /0.04 Torr
25.	47	CH ₃	H	H	-OC ₃ H ₇ (i)	p.e. 155 ^o /0.05 Torr.
	48	CH ₃	4-CH ₃	H	-OCH ₂ -CH=CH ₂	
	49	Br	4-Cl	H	-OCH ₃	p.e. 164 ^o /0.1 Torr.

Com- pués- to Nº	R ₂	R ₃	R ₄	V	Constante física	
	50	C ₂ H ₅	3-CH ₃	H	-OCH ₃	p.e. 174 ^o /0.08Torr.
	51	C ₂ H ₅	H	H	-OC ₃ H ₇ (i)	aceite
5.	52	CH ₃	H	H	-SC ₂ H ₅	p.e. 148 ^o /0.04Torr
	53	Cl	H	H	-OC ₃ H ₇ (i)	p.e. 150-155 ^o /0.03 Torr
	54	C ₂ H ₅	H	H	-SC ₂ H ₅	p.e. 153 ^o /0.3 Torr
	55	CH ₃	3-CH ₃	H	-OC ₃ H ₇ (i)	p.e. 150 ^o /0.08Torr
	56	Cl	H	H	-SC ₂ H ₅	aceite
10.	57	CH ₃	3-Br	H	-OC ₃ H ₇ (i)	p.e. 182-186 ^o /0.02 Torr
	58	CH ₃	3-CH ₃	H	-SC ₂ H ₅	
	59	CH ₃	4-Br	H	-OC ₃ H ₇ (i)	viscoso
	60	CH ₃	4-Cl	H	-OC ₃ H ₇ (i)	aceite
	61	C ₂ H ₅	4-Br	H	-OC ₃ H ₇ (i)	
15.	62	CH ₃	3-Br	H	-SC ₂ H ₅	
	63	CH ₃	4-Br	H	-SC ₂ H ₅	p.e. 176 ^o /0.08Torr.
	64	CH ₃	4-CH ₃	H	-OC ₃ H ₇ (i)	
	65	CH ₃	4-Cl	H	-SC ₂ H ₅	
	66	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-OC ₃ H ₇ (i)	p.e. 158 ^o /0.02Torr.
20.	67	C ₂ H ₅	4-Br	H	-SC ₂ H ₅	
	68	CH ₃	H	H	-OC ₃ H ₇ (n)	p.e. 156 ^o /0.05 Torr.
	69	C ₂ H ₅	H	H	-OC ₃ H ₇ (n)	
	70	CH ₃	4-CH ₃	H	-SC ₂ H ₅	
	71	CH ₃	3-CH ₃	H	-OC ₃ H ₇ (n)	p.e. 166 ^o /0.1 Torr.
25.	72	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	-SC ₂ H ₅	
	73	CH ₃	4-Br	H	-OC ₃ H ₇ (n)	
	74	Cl	H	H	-OC ₃ H ₇ (n)	p.e. 164 ^o /0.08 Torr.
	75	CH ₃	H	H	-OCH ₂ C≡CH	p.f. 86-88 ^o
	76	CH ₃	4-CH ₃	H	-OC ₃ H ₇ (n)	
30.	77	Cl	H	H	-SC ₃ H ₇ (i)	p.e. 151-153 ^o /0.04Torr
	78	C ₂ H ₅	H	H	-OCH ₂ -C≡CH	viscoso
	79	Br	4-Br	3-CH ₃	-OCH ₃	p.e. 185-192 ^o /0.02Torr

Com- puesto Nº	R ₂	R ₃	R ₄	Y	Constante física
80	CH ₃	4-CH ₃	H	-OCH ₂ -C≡CH	p.f. 92-95°
81	CH ₃	H	H	-SC ₃ H ₇ (i)	
5. 82	CH ₃	H	H	-S-C-N(CH ₃) ₂ " S	p.f. 138-141°
83	CH ₃	H	H	-OC ₅ H ₁₁ (sec.)	
84	CH ₃	4-CH ₃	H	-SC ₃ H ₇ (i)	n _D ²⁰ 1.5533
10. 85	C ₂ H ₅	H	H	-SCN(CH ₃) ₂ " S	

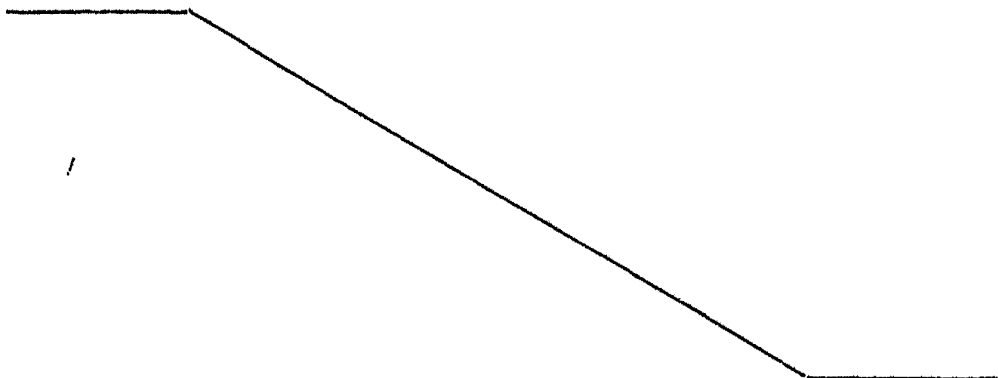
De esta manera o por uno de los métodos indicados antes se preparan también los compuestos de la fórmula

15.



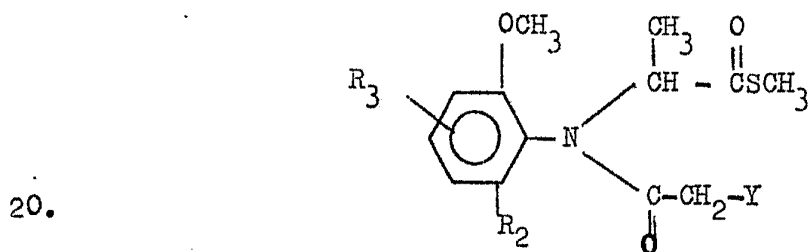
siguientes:

R₂ = posición 6



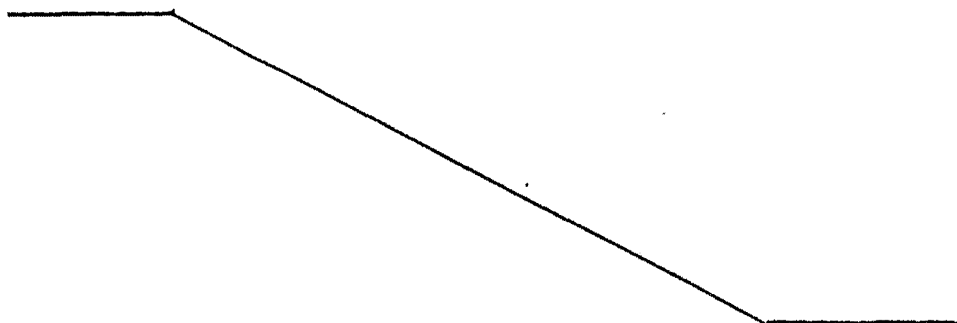
Compues- to Nº	R ₃	Y	Constante física
86	H	-OCH ₃	p.e. 154/156°/0.01Torr.
87	H	-OC ₂ H ₅	p.e. 158-160/0.09Torr.
5. 88	H	-SCH ₃	aceite
89	3-CH ₃	-OCH ₃	p.e. 142-148°/0.08Torr
90	4-Br	-OCH ₃	
91	3-CH ₃	-OC ₂ H ₅	p.e. 158-161°/0,4Torr.
10. 92	H	-SC ₂ H ₅	
93	4-Br	-S-C ₂ H ₅	
94	4-CH ₃	-SC ₂ H ₅	aceite

15. De esta manera o por uno de los métodos indi-
cados antes se preparan también los compuestos de la fórmula



siguientes:

R₁ = posición 2



Compues- to Nº	R ₂	R ₃	Y	Contante física
95	CH ₃	H	-OCH ₃	p.e. 162-168°/0.02 Torr.
96	Br	4-Br	-OC ₂ H ₅	viscoso
5. 97	C ₂ H ₅	H	-SCH ₃	p.e. 158-172°/0.04Torr
98	CH ₃	4-Br	-OCH ₃	
99	Br	4-Cl	-OC ₂ H ₅	aceite
100	CH ₃	4-CH ₃	-OCH ₃	
101	CH ₃	H	-OC ₃ H ₇ (i)	
10. 102	Cl	H	-OCH ₃	p.f. 68-70°
103	Cl	H	-SCN(CH ₃) ₂ " S	

15. Como es lógico, los compuestos de la fórmula I, para ajustarse a circunstancias determinadas, pueden ser utilizados, para ensanchar su espectro de acción jun con otros pesticidas adecuados, como, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas o materias activas que influyen en la vegetación.

20. Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse por sí solos o junto con vehiculos adecuados y/o otras materias suplementarias adecuadas. Los vehiculos adecuados y las materias suplementarias adecuadas puede ser sólidos o líquidos y corresponden a las materias usuales en la

25. técnica de las formulaciones, como, por ejemplo, materias minerales naturales o regeneradas, disolventes, disper-

santes, humectantes, fijadores, espesantes, aglomerantes o abonos. La preparación de tales agentes se efectúa de manera ya de sí conocida, por mixturación y molturación íntimas de los ingredientes. Para la aplicación, los compuestos de la fórmula I pueden hallarse en las formas de presentación siguientes:

5.

formas de presentación sólidas: agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, gránulos, granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos;

10.

formas de presentación líquidas:

15.

a) concentrados de materia activa dispersables en agua: polvos para aspersiones (polvos humectables), pastas, emulsiones, concentrados para solución;

b) soluciones: aerosoles.

20.

El contenido de materia activa en los agentes descritos antes se halla entre 0,1 y 95 % en peso. Las materias activas de la fórmula I pueden ser formuladas de la manera siguiente, por ejemplo:

Agentes de espolvoreo

25.

Para preparar: a) un agente de espolvoreo al 5 % y b) un agente de espolvoreo al 2 %, se emplean las materias siguientes:

- a) 5 partes de materia activa y
95 partes de talco;
 - b) 2 partes de materia activa,
1 parte de ácido silícico ultradisperso y
97 partes de talco.
- 5.

Se mezclan y muelen las materias activas con las materias de vehículo y en esta forma pueden espolvorearse para el uso.

Granulado

10. Para preparar un granulado al 5 % se emplean las materias siguientes:

- 5 partes de materia activa,
- 0,25 partes de epíclorohidrina,
- 0,25 partes de éter cetilpoliglicólico,
- 15. 3,50 partes de polietilenglicol y
- 91 partes de caolín (de tamaño granular
0,3 a 0,8 mm).

20. Se mezcla la substancia activa con la epíclorohidrina y se disuelve con 6 partes de acetona. Luego se añaden el polietilenglicol y el éter cetilpoliglicólico. La solución así obtenida se rocía sobre el caolín y a continuación se evapora en vacío la acetona. Un microgranulado de este tipo es apto especialmente para la aplicación al suelo.

Polvos para aspersiones

Para preparar: a) un polvo para aspersiones al 70 %; b) un polvo para aspersiones al 40 %; c) y d) polvos para aspersiones al 25 %; y e) un polvo para aspersiones al 10 %, se emplean los ingredientes siguientes:

- 5.
- a) 70 partes de materia activa,
5 partes de dibutilnaftilsulfonato sódico,
3 partes de condensado 3:2:1 de ácidos naftalinsulfónicos, ácidos fenolsulfónicos y formaldehído,
- 10.
- 10 partes de caolín y
12 partes de creta de Champagne;
- b) 40 partes de materia activa,
5 partes de ácido ligninsulfónico, sal sódica,
1 parte de ácido dibutilnaftalinsulfónico, sal sódica, y
54 partes de ácido silícico;
- 15.
- c) 25 partes de materia activa,
4,5 partes de ligninsulfonato cálcico,
1,9 partes de mezcla 1:1 de creta de Champagne e hidroxietilcelulosa,
1,5 partes de dibutilnaftalinsulfonato sódico,
19,5 partes de ácido silícico,
- 20.
- 19,5 partes de creta de Champagne y
28,1 partes de caolín;
- 25.

- d) 25 partes de materia activa,
2,5 partes de isooctilfenoxi-polioxi-etilen-etanol,
1,7 partes de mezcla 1:1 de creta de Champagne e
hidroxietilcelulosa,
5. 8,3 partes silicato sódico de aluminio,
16,5 partes de kieselgur y
46 partes de caolín;
- e) 10 partes de materia activa,
3 partes de mezcla de las sales sódicas de
10. sulfatos de alcohol graso saturados,
5 partes de condensado de ácido naftalinsulfónico y formaldehído y
82 partes de caolín.

15. Se mezclan íntimamente en mezcladoras apropiadas las materias activas con las materias suplementarias y se muelen en molinos y calandrias correspondientes. Se obtienen polvos para aspersiones de excelente humectabilidad y capacidad de cernimiento, que se pueden diluir con agua para formar suspensiones de cualquier concentración que se desee y que se emplean especialmente para la
20. aplicación a las hojas.

Concentrados emulgibles

Para preparar un concentrado emulgible al 25 % se emplean las materias siguientes:

- 25 partes de materia activa,
2,5 partes de aceite vegetal epoxidado,
10 partes de una mezcla de sulfonato de alquilarilo y éter poliglicólico de alcohol graso,
5. 5 partes de dimetilformamida y
57,5 partes de xileno.

De este concentrado pueden prepararse por dilución con agua emulsiones de cualquier concentración que se desee, las cuales son aptas especialmente para la aplicación a las hojas.

10. Los compuestos del estado de la técnica más próximamente equiparables, reseñados en la patente norteamericana n° 3.712.805, como por ejemplo el éster N-(4-cloro-2-metilfenoxiacetil)-N-(3,4-diclorofenil)-alaninético de la Tabla 1, tienen acción herbicida, pero carecen de toda acción fungicida. En los ensayos que siguen se ilustra la fuerte acción fitofungicida de los compuestos de la fórmula I de este invento, sin que en ellos se haya observado ningún perjuicio para las plantas.

20.

Ejemplo 3

Acción contra Phytophthora infestans en los tomates

Ia) Acción preventiva residual

Unas plantas de tomate de la clase "Roter Gnom" criadas durante 3 semanas se infectan, después de regarlas con un caldo que contiene 0,05 % de substancia

25.

- activa (preparado a base de la sustancia activa formulada como un polvo para aspersiones) y de dejar secar, con una suspensión de zoosporos de Phytophthora infestans. Se mantienen luego las plantas en una cámara climática a
5. temperatura de 18 a 20° durante 6 días, con alta humedad del aire, creada por medio de una nebulización artificial. Transcurrido dicho tiempo aparecen manchas típicas en las hojas. Su número y tamaño sirven de escala de evaluación para la sustancia ensayada.
10. Ib) Acción curativa
- Después de criadas durante 3 semanas, se riegan unas plantas de tomate de la clase "Roter Gnom" con una suspensión de zoosporos del hongo y luego se incuba en una cabina a temperatura de 18 a 20° y con el
15. aire saturado de humedad. Se interrumpe la humectación a las 24 horas. Después de secadas las plantas, se las rocía con un caldo que contiene en concentración de 0,05 % la sustancia activa formulada como polvo para aspersiones. Una vez seca la empañadura, se vuelven a colocar
20. las plantas en la cabina de humectación por 4 días. El número y el tamaño de las manchas típicas que aparecen en las hojas después de este tiempo constituyen la escala para evaluar la eficacia de las sustancias ensayadas.
- II) Acción sistémica preventiva
25. Se aplica la sustancia activa, formulada como polvo para aspersiones, en concentración de 0,05 %

- (respecto al volumen de terreno) a la superficie de terreno de unas plantas de tomate de la especie "Roter Gnom" de tres semanas de edad, puestas en macetas. Después de tres días de espera, se rocía la cara inferior de las hojas de las plantas con una suspensión de zoosporos de Phytophthora infestans. Luego se mantienen las plantas durante 5 días en una cabina de aspersion a temperatura de 18 a 20° y con el aire saturado de humedad. Transcurrido dicho tiempo aparecen manchas típicas en las hojas, cuyo número y tamaño sirven para evaluar la eficacia de las sustancias ensayadas.

En estos tres ensayos los compuestos de la fórmula I manifiestan buena acción fungicida foliar.

- Con los compuestos n° 1 a 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 35, 36, 39, 42, 44, 46, 47, 49 a 53, 55, 56, 57, 59, 60, 68, 74, 75, 78, 79, 80, 82, 86, 87, 88, 89, 91, 95, 96, 99 y 102 se redujo el ataque de los hongos por término medio a menos del 20 % y en parte se inhibió por completo. Para ello sirvieron de control plantas de tomate infestadas pero no tratadas (= 100 % de ataque).

Ejemplo 4

Acción contra Plasmopara viticola (Bert. et Curt.)

(Berl. et De Toni) en la vid

25. a) Acción residual preventiva

Se criaron en el invernadero unos plantones de vid de la especie "Chasselas". En el estadio de las

- diez hojas se rociaron 3 de las plantas con un caldo (0,05 % de materia activa) hecho con la substancia activa formulada como polvo para aspersiones. Una vez seca la empañadura, se infectaron las plantas en la cara inferior de las hojas con una suspensión de esporas del hongo, uniformemente. A continuación se las mantuvo durante 8 días en una cámara de humectación. Al cabo de dicho tiempo aparecieron en las plantas de control claros síntomas de enfermedad. El número y el tamaño de los lugares de infección en las plantas tratadas sirvieron de escala para evaluar la eficacia de las substancias ensayadas.

b) Acción curativa

- Se criaron en el invernadero unos plántones de vid de la especie "Chasselas" y en el estadio de las 10 hojas se los infectó con una suspensión de esporas de Plasmopara viticola por la cara inferior de las hojas. Después de 24 horas de permanencia en la cabina de humectación, se regaron las plantas con un caldo al 0,05 % de materia activa, el cual se preparó a partir de unos polvos para aspersiones hechos de la materia activa. A continuación se mantuvieron las plantas 7 días más en la cabina de humectación. Al cabo de este tiempo aparecieron en las plantas de control los síntomas de enfermedad. El número y el tamaño de los lugares de infección en las plantas tratadas sirvieron de escala para evaluar la eficacia de las substancias ensayadas.

- Los compuestos de la fórmula I mostraron buena acción fungicida foliar en estos dos ensayos y el ataque micótico de la vid descendió por término medio a menos del 20 % en comparación con las plantas de control. Manifestaron acción especialmente buena los compuestos del Subgrupo Ic. Con una gran parte de los compuestos (por ejemplo, con los compuestos n° 1, 2, 3, 7, 21, 36, 47, 55, 75, 86, 89, 95 y 102) se hizo desaparecer por completo o casi por completo el ataque micótico incluso con concentraciones de materia activa de 0,02 % (ataque de 0 a 5 %).

Ejemplo 5

Acción contra Pythium debaryanum en la remolacha azucarera (Beta vulgaris)

15. a) Acción después de la aplicación al terreno
- Se cultiva el hongo en granos de avena estériles y se le aplica a una mezcla de tierra y arena. La tierra así infectada se deposita en macetas y se siembra con semillas de remolacha azucarera. Inmediatamente después de la siembra se riegan sobre la tierra, en forma de suspensiones acuosas, los preparados de ensayo formulados como polvos para aspersiones (20 ppm de materia activa respecto al volumen de tierra).
- 20.
- A continuación se mantienen las macetas durante 2 a 3 semanas en el invernadero, a 20-24° C.
- 25.

Mientras tanto se mantiene la tierra uniformemente húmeda por ligero rociamiento con agua. En la evaluación de las pruebas se considera el crecimiento de las plantas de remolacha azucarera y la proporción de plantas sanas y enfermas.

5.

b) Acción tras la aplicación como desinsectante

Se cultiva el hongo en granos de avena estériles y se le aplica a una mezcla de tierra y arena. La tierra así infectada se deposita en macetas y se siembra con semillas de remolacha azucarera que han sido desinsectadas con los preparados de ensayo formulados como polvos para desinsectación (1000 ppm de materia activa respecto al peso de simiente). Se guardan en el invernadero durante 2 a 3 semanas, a 20-24° C, las macetas sembradas y mientras tanto se mantiene la tierra uniformemente húmeda por ligero rociamiento con agua.

10.

15.

En la evaluación se considera el crecimiento de las plantas de remolacha azucarera y la proporción de plantas sanas y enfermas.

20.

Después del tratamiento con las materias activas de la fórmula I, tanto en las condiciones de ensayo de a) como en las de b), brotaron más del 80 % de las plantas de remolacha azucarera y su aspecto era sano.

25.

Cabe destacar la intensa acción de los compuestos n° 2 y n° 47, con la que se reprimió por completo un ataque de Pythium.

Ejemplo 6

Acción contra Cercospora arachidicola en el cacahuete

(Arachis hypogaea)

Acción protectora residual

5. Se rociaron con un caldo para aspersiones (0,02 % de substancia activa) preparado a partir de polvos para aspersiones hechos de la substancia activa unas plantas de cacahuete de 10 a 15 cm de altura, que a las 48 horas fueron infectadas con una suspensión de conidios del hongo.
10. Se incubaron durante 24 horas a unos 21° C y con gran humedad del aire las plantas infectadas y a continuación se las mantuvo en un invernadero hasta la aparición de las manchas típicas en las hojas. La evaluación de la acción fungicida se efectuó a los 12 días de la infección, basándose en el número y el tamaño de las manchas surgidas.
- 15.

20. Comparado con el de las plantas de control infectadas pero no tratadas, el ataque micótico resultó intensamente inhibido en el tratamiento con las materias activas de la fórmula I, especialmente con la utilización de los compuestos n° 2 y n° 10 (ataque de 0 a 5 %).

Ejemplo 7

Acción contra Erysiphe graminis en la cebada (Hordeum

vulgare)

Acción protectora residual

25. Se rociaron con un caldo para aspersiones (0,05 % de substancia activa) preparado a partir de un polvo

5. para aspersiones hecho de la materia activa unas plantas de cebada de unos 8 cm de altura. Al cabo de 48 horas se espolvorearon con conidios del hongo las plantas tratadas, se colocaron éstas en un invernadero, a unos 22° C, y al cabo de 10 días se evaluó el ataque micótico.

En comparación con las plantas de control, infectadas pero no tratadas, el ataque micótico resultó intensamente inhibido mediante el tratamiento con las materias activas de la fórmula I.

10.

Ejemplo 8

Acción contra Fusarium oxysporum en los tomates

Acción después del tratamiento del terreno

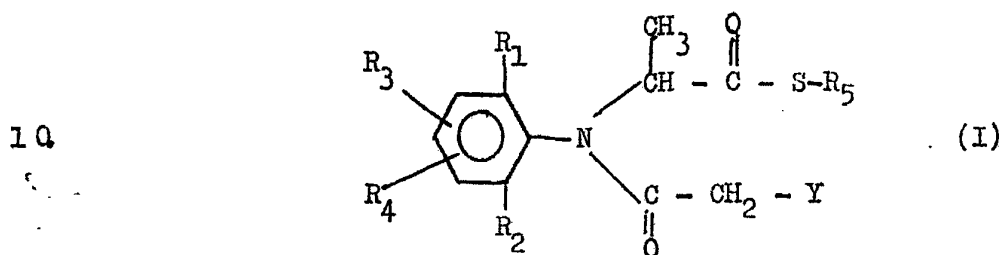
15. Después de criarlas por 3 semanas, se hirieron en las raíces unas plantas de tomate y se las infectó con una suspensión de esporas del hongo marchitador. Al cabo de 24 horas se regaron las plantas infectadas con un caldo para aspersiones hecho de polvo para aspersiones de la materia activa (0,006 % respecto al volumen de tierra). Después de 14 días de incubación en el invernadero a unos 20. 22° C se evaluó el grado de marchitez de las plantas.

25. En comparación con las plantas de control, infectadas pero no tratadas, el ataque micótico resultó intensamente inhibido por el tratamiento con las materias activas de la fórmula I, especialmente con la utilización de los compuestos n° 1 y n° 3. Las plantas así tratadas tenían aspecto uniformemente sano.

N O T A

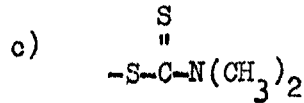
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 12649/75 del 30 Septiembre 1975.

5. 1. Procedimiento para la preparación de N-derivados de anilinas de actividad microbiciada, que responden a la fórmula general I

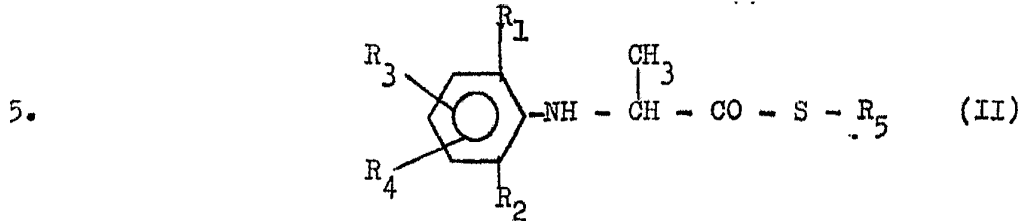


en la que

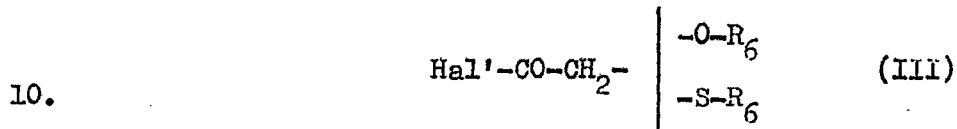
- R_1 es alquilo de C_1-C_4 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,
15. R_2 es alquilo de C_1-C_3 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,
- R_3 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 o halógeno,
- R_4 es hidrógeno o metilo,
20. sin que el número total de átomos de C de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 en el anillo fenílico sea superior a 8,
- R_5 es metilo o etilo e
- Y representa uno de los grupos siguientes:
- a) $-O-R_6$
25. b) $-S-R_6$ (donde R_6 significa alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_3-C_6 o alquilo de C_3-C_6) o



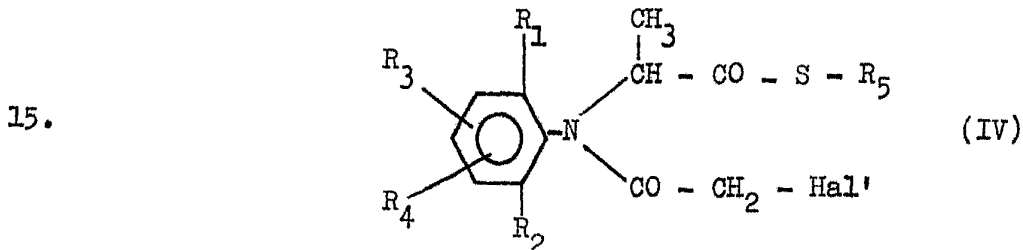
caracterizado porque en su realización comprende la acilación de un compuesto de la fórmula II



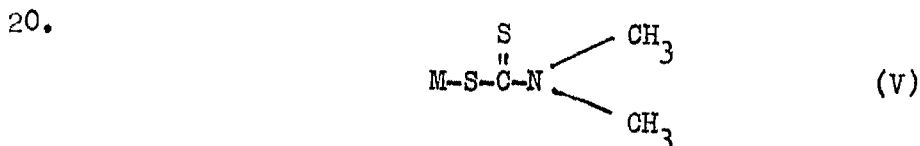
con un compuesto de la fórmula III



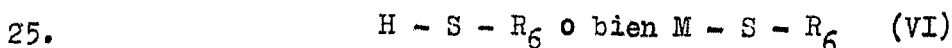
u, optivamente, la monohaloacetilación inicial del compuesto de la fórmula II, para formar un compuesto de la fórmula IV



y ulterior reacción, opcional, con una sal del ácido N.N-dimetilditioarbámico de la fórmula V



o con un mercaptano (o su sal alcalina o alcalinotérrea) de la fórmula VI



en cuyas fórmulas II, III, IV, V y VI los símbolos R₁ a R₆

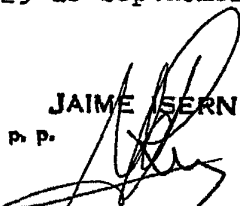
tienen el mismo significado que para la fórmula I, mientras que Hal' significa halógeno, (de preferencia, cloro o bromo), y M significa un catión metálico, (de preferencia, un catión de metal alcalino o alcalinotérreo).

5. 2. Procedimiento para la preparación de N-derivados de anilinas de actividad microbiciada.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 de Septiembre de 1976

p.a.

JAIME SERN
P. P.

Firmado: JOSE L. MORA