

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 NÚMERO	21	78 0049	10 A1
	22 FECHA		8 DIC 1978	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		
P 28 52 924.0	7 de diciembre de 1.978	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 263/62 // A01N 9/22	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS ESPIRO SUSTITUIDOS DE 3-(3,5-DIHALOGENOFENIL)-OXAZOLIDIN-2,4-DIONAS (TION-ONAS) DE EFECTO FUNGICIDA.

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Hans-Joachim Knops., Hans-Georg Heine., Wilfried Draber., Wilhelm Brandes

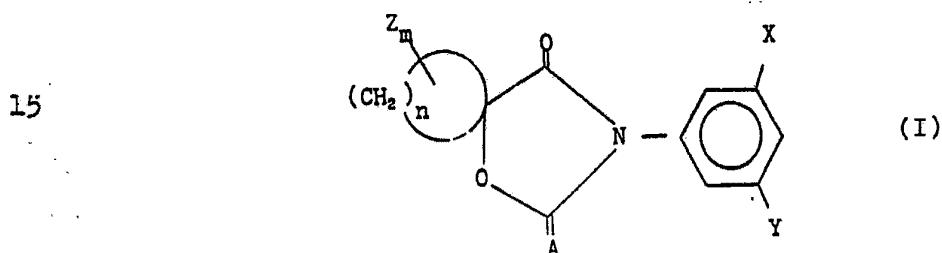
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a nuevos derivados espiro sustituidos de 3-(3,5-dihalógenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas(tion-onas), a varios procedimientos para su obtención así como a su empleo como fungicidas.

5 Ya es conocido que los disulfuros tiurámicos, tal como por ejemplo el disulfuro tetrametil-tiurámico muestra buenas propiedades fungicidas (véase patente US 1.972.961). El efecto de ambas clases de sustancias no siempre es totalmente satisfactorio en determinados terrenos de indicación, especialmente con cantidades y concen-
10 traciones de aplicación bajas.

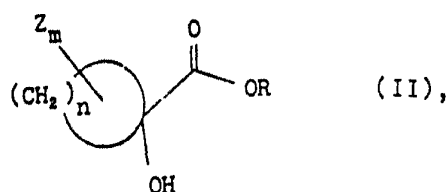
Se han descubierto ahora, como nuevos compuestos, los derivados espiro sustituidos de la 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas(tion-onas) de fórmula



donde A significa oxígeno o azufre, X e Y son iguales o diferentes y significan halógeno, Z significa alquilo o cicloalquilo condensado, o cicloalqueno, m representa los números enteros 1, 2, 3 ó 4 y n representa los números
20 enteros 2 ó 3.

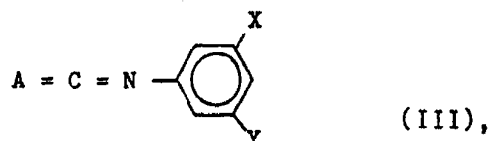
Además se ha descubierto que los derivados espiro sustituidos de la 3-(3,5-dihalógenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas (tion-onas) de fórmula (I) se obtienen si ácidos α -hidroxi-cicloalquilcarboxílicos, ó bien sus ésteres, de fórmula

5



donde R significa hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y Z, m y n tienen el significado arriba indicado, a) se hacen reaccionar con isocianatos de fórmula

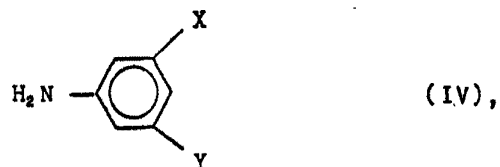
10



donde A, X e Y tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de una base y en presencia de un diluyente, ó

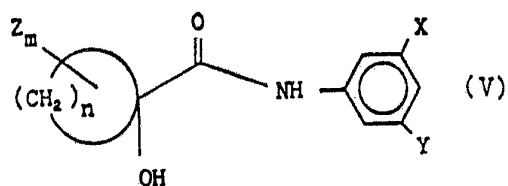
b) se hacen reaccionar con anilinas de fórmula

15



donde X e Y tienen el significado arriba indicado, en presencia de un diluyente, y las amidas de ácido α -hidroxi-

cicloalcanocarboxílico que se forman, de fórmula



5 donde X, Y, Z, m y n tienen el significado arriba indicado, se ciclizan con (tio)fosgeno en presencia de una base. Los nuevos derivados espiro sustituidos de las 3-(3,5-dihaló genofenil)-oxazolidin-2,4-dionas(tion-onas) de fórmula (I) muestran buenas propiedades fungicidas.

10 Sorprendentemente muestran los derivados espiro sustituidos de las 3-(3,5-dihalógenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas(tion-onas) de la presente invención un efecto fungicida considerablemente superior, especialmente contra las especies Botritis, que el compuesto disulfuro tetra- metilurámico conocido por el actual estado de la técnica, que es un medio ya bien reconocido con igual sentido de eficacia. Las sustancias activas de la presente invención representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la técnica

15 Los derivados espiro sustituidos de las 3-(3,5-dihalógenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas(tion-onas) de la presente invención están en general definidos por la fórmula (I). En la fórmula (I) significa A preferentemente oxígeno o azufre. X e Y son iguales o diferentes y significan, pre-

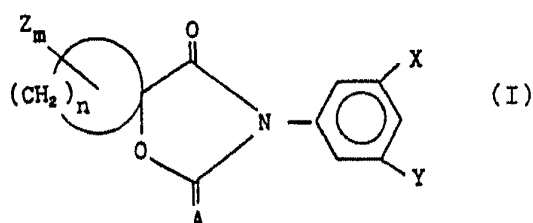
20




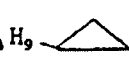




ferentemente, fluor, cloro, bromo o iodo. Z está preferen-
 temente por alquilo de cadena recta o ramificada con 1
 hasta 4 átomos de carbono, así como por ciclopentano,
 ciclohexano, ciclopenteno o ciclohexeno condensados. El
 5 índice m está preferentemente por los números enteros 1,
 2, 3 ó 4, donde para los números superiores a 1 el susti-
 tuyente Z puede ser igual o diferentes. El índice n está
 preferentemente por los números enteros 2 ó 3.

Tienen especial preferencia aquellos compuestos
 10 de fórmula (I), donde A significa oxígeno, X e Y significan
 cloro y el índice n está por 2.

En detalle sean mencionados, además de los com-
 puestos señalados en los ejemplos de obtención, los siguien-
 tes ejemplos de fórmula general (I):

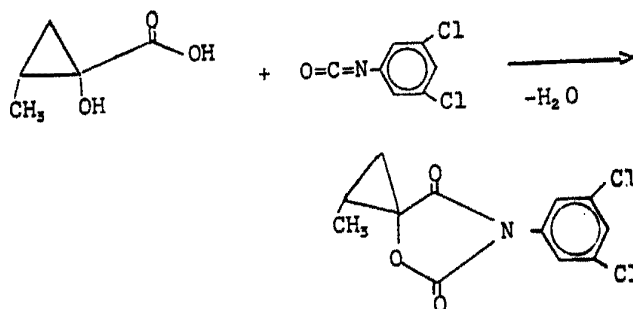
15



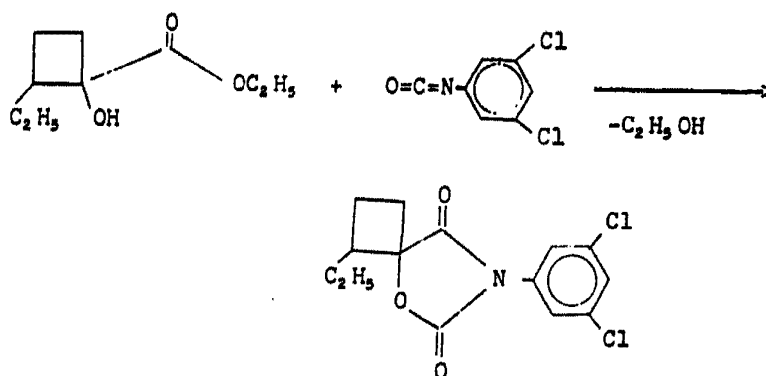
Z_m $(CH_2)_n$	A	X	Y
CH_3 	S	Cl	Cl
C_2H_5 	S	Cl	Cl
$1-C_3H_7$ 	S	Cl	Cl
$t-C_4H_9$ 	S	Cl	Cl
CH_3 	O	Cl	Cl
CH_3 CH_3 	O	Cl	Cl
CH_3 CH_3 	O	Cl	Cl
CH_3 CH_3 	O	Cl	Cl

5

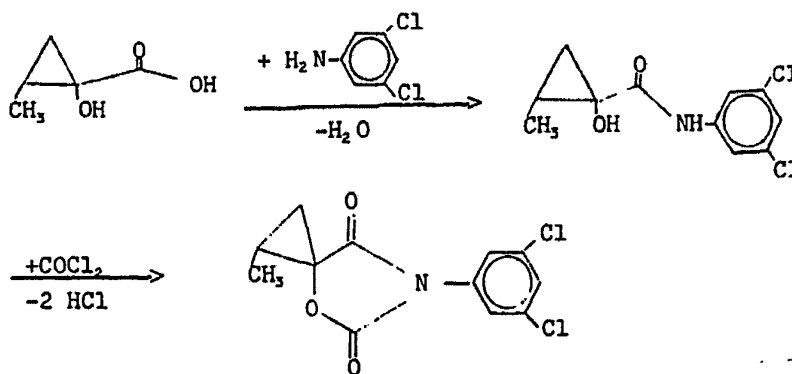
Empleando, por ejemplo, ácido 1-hidroxi-2-metil-ciclopropan-1-carboxílico y 3,5-diclorofenilisocianato, como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento a):



5 Empléando, por ejemplo, éster etílico del ácido 1-hidroxi-2-etil-ciclobutan-1-carboxílico y 3,5-dicloro-fenilisocianato como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento a):



10 Empléando, por ejemplo, ácido 1-hidroxi-2-metil-ciclopropan-1-carboxílico, 3,5-dicloroanilina y fosgeno como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento b):



Los (ésteres) de ácido α -hidroxi-cicloalquil-
 carboxílico empleados como productos de partida están en
 general definidos por la fórmula (II). En esta fórmula
 5 tienen Zy los índices m y n preferentemente aquellos signi-
 ficados que ya se mencionaron como preferentes para estos
 restos en relación con la descripción de las sustancias de
 fórmula (I) según la presente invención. R está preferente-
 mente por hidrógeno, metilo ó etilo.

10 Los productos de partida de fórmula (II) son am-
 pliamente conocidos (véase, por ejemplo, Liebigs Ann. Chem.
 1976, 463; J. Chem. Soc. 1938, 1211 y publicación alemana
 DE-OS 21 28 327).

Como ejemplos sean mencionados:
 15 ácido 1-hidroxi-2-metil-ciclopropan-1-carboxílico y sus és-
 teres de metilo y etilo;
 ácido 1-hidroxi-2-etil-ciclopropan-1-carboxílico y sus és-
 teres de metilo y etilo;

ácido 1-hidroxi-2-isopropil-ciclopropan-1-carboxílico y sus ésteres de metilo y etilo;

ácido 1-hidroxi-2-terc.-butil-ciclopropan-1-carboxílico y sus ésteres de metilo y etilo;

5 ácido 1-hidroxi-2,3-dimetil-ciclopropan-1-carboxílico y sus ésteres de metilo y etilo;

ácido 1-hidroxi-2,2,3,3-tetrametil-ciclopropan-1-carboxílico y sus ésteres de metilo y etilo;

10 ácido 1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclobutan-1-carboxílico y sus ésteres de metilo y etilo.

Los isocianatos a emplear además como productos de partida están en general definidos por la fórmula (III) y las anilinas por la fórmula (IV). En estas fórmulas significan A, X e Y preferentemente aquellos restos que ya se mencionaron como preferentes en la descripción de las sustancias de fórmula (I) de la presente invención.

15 Los productos de partida de las fórmulas (III) y (IV) son compuestos de la química orgánica en general conocidos.

20 Para la reacción según la presente invención conforme a la variante de procedimiento (a) entran en consideración como diluyentes preferentemente los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente los hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, 25 benceno, tolueno, xileno ó 1,2-diclorobenceno, así como, es-

pecialmente, los hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo o tetraclorocarbono;

5 Si la reacción según la presente invención conforme a la variante de procedimiento (a) se efectúa en presencia de una base, entonces se pueden emplear todas las bases orgánicas e inorgánicas generalmente utilizables. Entre estas se encuentran, preferentemente, las aminas terciarias tales como, por ejemplo, trietilamina o piridina, así como
10 los alcoholatos, tales como, por ejemplo, terc.-butilato potásico o sódico.

Las temperaturas de reacción pueden variar en la variante de procedimiento (a) según la presente invención dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre
15 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente.

En la realización de la variante de procedimiento (a) según la presente invención se trabaja preferentemente en cantidades molares. Al utilizar una base éstas se emplea
20 en cantidad equimolar si como producto de partida se utilizan los ácidos α -hidroxícicloalcanocarboxílicos, y solamente en cantidad catalítica cuando se emplea el éster del ácido α -hidroxícicloalcanocarboxílico. Para aislar el compuesto de fórmula (I) se separa el disolvente por destilación y el residuo se elabora según métodos usuales.
25

Para la reacción según la variante de procedimiento (b) conforme a la presente invención se emplean como diluyentes preferentemente los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente, los disolventes ya mencionados en la variante de procedimiento (a).

Como bases entran en consideración para la reacción según la variante de procedimiento (b) conforme a la presente invención preferentemente los reactantes ya mencionados para la variante (a).

Las temperaturas de reacción pueden variar en la variante de procedimiento (b) conforme a la presente invención dentro de un amplio margen. En general se trabaja entre 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

En la realización de la variante del procedimiento (b) conforme a la presente invención se trabaja preferentemente en cantidades molares. Las amidas de ácido α -hidroxicicloalcanocarboxílico de fórmula (V) que se presentan como producto intermedio se pueden reaccionar directamente sin aislarlas. Para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) se separa el disolvente por destilación y el residuo se elabora según métodos usuales.

Las sustancias activas de la presente invención presentan un fuerte efecto microbicida y se pueden emplear prácticamente para combatir los microorganismos indeseados. Las sustancias activas también son apropiadas para su uso

como protectoras de las plantas.

Los agentes fungitóxicos se utilizan en la protección de las plantas, para combatir Plasmodiophoromyces, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes.

5

La buena compatibilidad por las plantas de las sustancias activas en las concentraciones necesarias para combatir las enfermedades de las plantas permite un tratamiento de las partes de las plantas sobre la tierra, del material a sembrar y las semillas así como de la tierra.

10

Como agentes protectores de las plantas se pueden emplear las sustancias activas de la presente invención con un resultado especialmente bueno para combatir las clases Botrytis, tal como el provocador del moho gris (Botrytis cinerea).

15

Las sustancias activas se pueden transformar en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, polvos pulverizables, suspensiones, polvos, medios de espolvoreo, espumas, pastas, polvos solubles, granulados, aerosoles, concentrados de suspensión-emulsión, polvos para las semillas, materiales naturales y sintéticos impregnados con la sustancia activa, encapsulamientos finísimos como cartuchos, cajas y espirales fumigantes, así como formulaciones de nebulización de volumen ultrabajo en frío y en caliente.

25

Estas formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con materiales de carga, esto es, con disolventes liquidos, gases licueficados bajo presión y/o excipientes sólidos, en caso dado empleando agentes tensioactivos, esto es, emulsionantes y/o dispersantes y/o agentes espumantes. En el caso de emplear agua como material de carga se pueden emplear, por ejemplo, también disolventes organicos como agentes disolventes auxiliares. Como disolventes liquidos entran esencialmente en consideración: los aromatos, tales como xileno, tolueno, benceno o alquilnaftalenos, los aromatos clorados y los hidrocarburos alifáticos clorados, tales como los clorobencenos, cloroetilenos o cloruro metilénico, los hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o las parafinas, por ejemplo, las fracciones de petróleo crudo, los alcoholes, tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, las cetonas, tales como la acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, los disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y sulfóxido dimetilico, así como el agua: bajo agentes de carga o excipientes gaseosos licueficados se entienden aquellos liquidos que a temperatura normal y bajo presión normal, son gaseosos, por ejemplo, gases de propulsión de aerosol, tales como hidrocarburos halogenados, así como butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono: como excipientes sólidos:

los minerales naturales molturados, tales como caolinas, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas, o minerales sintéticos molturados, tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio y silicatos; como excipientes sólidos para granulados: 5 minerales naturales rotos y fraccionados, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, así como granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, así como granulados de materiales orgánicos, tales como serrines, 10 cáscaras de nuez de coco, panochas de maíz y tallos de tabaco; como agentes de emulsión y/o generadores de espuma; los emulsionantes no iónicos y aniónicos, tales como ésteres polioxi- etilénicos de ácido graso, éteres polioxi- etilénicos de alcohol graso, por ejemplo, alquilaril-poliglicoléter, alquilsulfona- 15 tos, arilsulfonatos, así como los hidrolizados de albúmina; como agentes de dispersión: por ejemplo, lignina, lixiviaciones sulfíticas y celulosa metilica.

En las formulaciones se pueden emplear adhesivos, tales como celulosa carboximetilica, polimeros naturales y sintéticos pulverulentos, granulados o en forma de 20 látex, tales como goma arábica, alcohol polivinilico, acetato de polivinilo.

Se pueden emplear colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de 25 titanio, azul ferrocianico y colorantes orgánicos, tales como

colorantes de alizarina, azo-metal-ftalocianicos y nutrientes en huellas, tales como sales de hierro, magnesio, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc.

5 Las formulaciones contienen por lo general entre un 0,1 y 95% en peso de sustancia activa, preferentemente entre un 0,5 y 90%.

10 Las sustancias activas según la presente invención pueden estar presentes, en las formulaciones o en las diversas formas de aplicación, en mezcla con otras sustancias activas, tales como fungicidas, bactericidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, sustancias protectoras contra la ingestión por las aves, reguladores del crecimiento, nutrientes de plantas y acondicionadores del suelo.

15 Las sustancias activas pueden aplicarse como tales, como formulaciones o en forma de aplicación preparadas a partir de éstas por mayor dilución, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados, listos para el uso.

20 La aplicación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por riego, inmersión, aspersión, pulverización, nebulización, evaporación, inyección, espumado, extensión, espolvoreo, esparcido, recubrimiento (de semillas) en seco, en húmedo, en mojado, en suspensión o por incrustación.

Para el tratamiento de partes de las plantas, las concentraciones de sustancia activa en las formas de aplicación, pueden variar entre límites amplios. Se encuentran por lo general entre 1 y 0,0001%, preferentemente entre 0,5 y 0,001% en peso.

Para el tratamiento de semillas, por lo general, se necesitan cantidades de sustancia activa de 0,001 a 50 g, preferentemente de 0,01 a 10 kg por kg de semilla.

Para el tratamiento del suelo se necesitan cantidades de sustancia activa de 0,00001 a 0,1%, preferentemente de 0,0001 a 0,02% en peso, en el lugar donde ha de actuar.

EJEMPLO A.-

Ensayo con Botrytis (judías) / efecto protector.

Disolvente: 4,7 partes en peso de acetona.

Dispersante: 0,3 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter.

Agua: 95,0 partes en peso.

La cantidad de sustancia activa necesaria para la concentración de sustancia activa deseada en el líquido pulverizable se mezcla con la cantidad de disolvente señalada y el concentrado se diluye con la cantidad mencionada de agua, que contiene los aditivos mencionados.

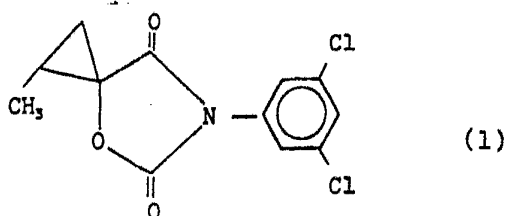
Con el líquido pulverizable se pulverizan plantas de Phaseolus vulgaris en estado de dos hojas hasta estar húmedas goteando. Después de 24 horas se colocan so-

bre cada hoja dos pequeños trozos de agar cultivados con Botrytis cinerea. Las plantas inoculadas se colocan en una cámara húmeda, oscurecida, a 20°C. Tres días después de la inoculación se determina el tamaño de las manchas de ataque sobre las hojas.

Los valores de bonificación obtenidos se calculan en porcentajes del ataque, 0% significa ningún ataque, 100% significa que la mancha de ataque se ha desarrollado totalmente. En este ensayo muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos un efecto muy bueno que es superior al de los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica; el compuesto según el ejemplo de obtención 1.

EJEMPLOS DE OBTENCION.-

EJEMPLO 1.-

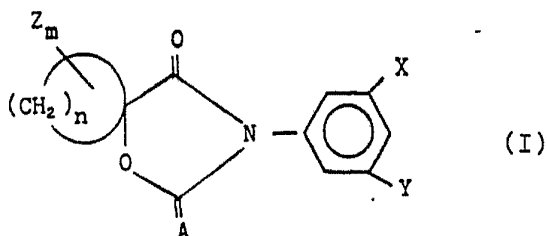



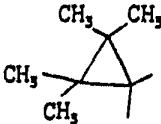
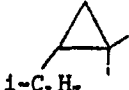

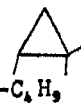
(Procedimiento a)

5,8 g (0,05 moles) de ácido 1-hidroxi-2-metil-ciclopropan-1-carboxílico y 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina se disuelven a unos 100°C en 200 cc de 1,2-dicloroben-

ceno. A esta temperatura se gotea, bajo agitación una solución de 9,4 g (0,05 moles) de 3,5-diclorofenilisocianato en 50 cc de 1,2-diclorobenceno y después se calienta durante una hora bajo reflujo en el separador de agua. Terminada la separación de agua se deja enfriar y el disolvente se concentra por separación por destilación en vacío del disolvente. El residuo aún caliente se mezcla con 100 cc de etanol caliente y se agita bien. Durante el enfriamiento se separan cristales que se separan por succión, se lavan con poco etanol y se secan. Se obtienen 7,2 g (50% de la teoría) de 1-oxa-3-aza-espiro[4,2]-heptan-3-(3,5-diclorofenil)-6-metil-2,4-diona del punto de fusión 125-127°C.

En forma análoga conforme al procedimiento (a) ó según el procedimiento (b) se obtienen los siguientes compuestos de fórmula general:

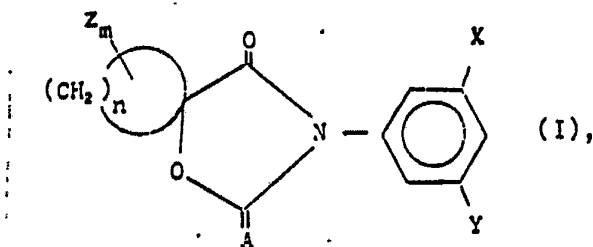


Ejem- plo N ^o	Z_n (CH ₂) _n	A	X	Y	Punto de fusión (°C)
2		0	Cl	Cl	172-75
3		0	Cl	Cl	154
4	 1-C ₃ H ₇	0	Cl	Cl	131
5	 C ₂ H ₅	0	Cl	Cl	103
6	 t-C ₄ H ₉	0	Cl	Cl	133-34

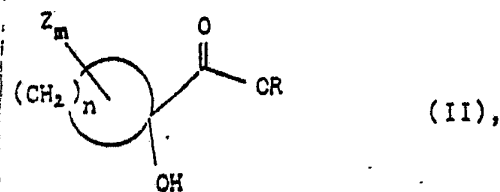
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados espiro sustituidos de 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas(tion-onas) de efecto fungicida, de fórmula general

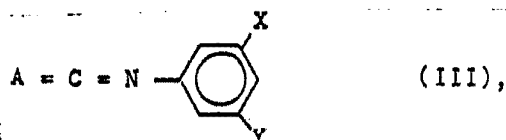


10 donde A significa oxígeno o azufre, X e Y son iguales o diferentes y significan halógeno, Z significa alquilo o cicloalquilo o cicloalqueno condensado, m representa los números enteros, 1, 2, 3 ó 4 y n representa los números enteros 2 ó 3, caracterizado porque ácidos α -hidroxi-cicloalquilcarboxílicos o bien sus ésteres, de fórmula



donde R significa hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y Z, m y n tienen los significados anteriormente indicados

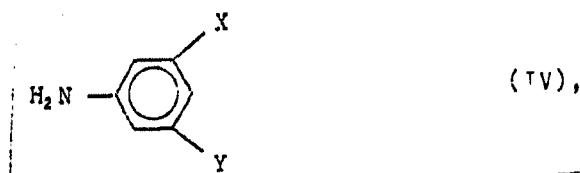
a) se hacen reaccionar con isocianatos de fórmula



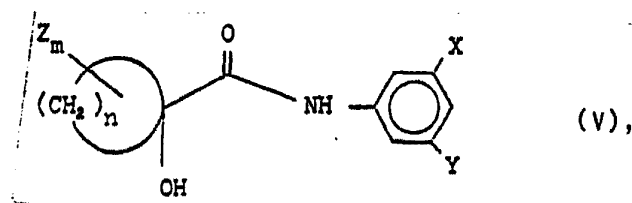
donde A, X e Y tienen el significado anteriormente indicado,

en caso dado en presencia de una base y en presencia de un diluyente, ó

b) se hace reaccionar con anilinas de fórmula



5 donde X e Y tiene los significados anteriormente indicados en presencia de un diluyente y las amidas de ácido α -hidroxi-
-cicloalcanocarboxílico que se forman de fórmula



10 donde X, Y, Z, m y n tiene los significados anteriormente indicados, se ciclizan con (tio)fosgeno en presencia de una base.

15 2.- Procedimiento para la obtención de derivados espiro sustituidos de 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2,4-dionas (tion-onas) de efecto fungicida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 DIC. 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
L. M. GÓMEZ ACEBIL Y POMBU
D. D. Firmado J. Suarez Diaz