



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	488.590	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	14-2-80	

**CADUCADO**  
**PATENTE DE INVENCION**

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

39 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 29 05 780.5	15 de febrero de 1.979	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 263/52; A01N 9/12	

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

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.

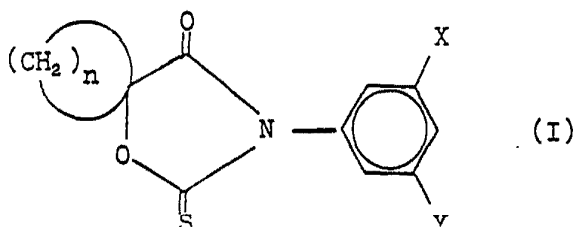
73 TITULAR (ES)

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

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

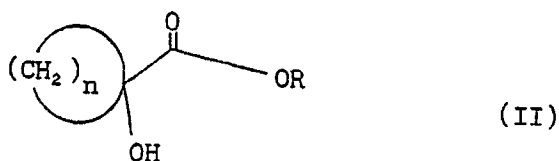
Ya es conocido que los disulfuros de tiuram, tales como por ejemplo el disulfuro de tetrametil-tiuram muestran buenas propiedades fungicidas (véase patente US 1.972.961). La eficacia de esta clase de sustancias no es sin embargo totalmente satisfactoria en determinados márgenes de indicación, en especial con cantidades y concentraciones de aplicación bajas.

Se han hallado ahora como nuevos compuestos los derivados espiro de las 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas de fórmula



donde X e Y son iguales o diferentes y significan halógeno y n está por los números enteros 2 ó 3.

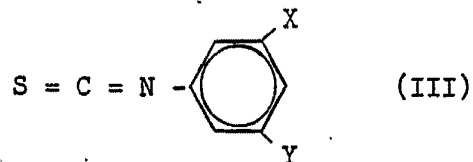
Asimismo se ha descubierto que los nuevos derivados espiro de las 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas de fórmula (I) se obtienen si (ésteres) de ácidos  $\alpha$ -hidroxi-cicloalquilcarboxílicos



donde R significa hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y n tiene el significado arriba indicado

a) se hacen reaccionar con isotiocianatos (aceites de mostaza) de fórmula

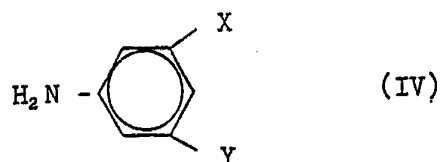
5



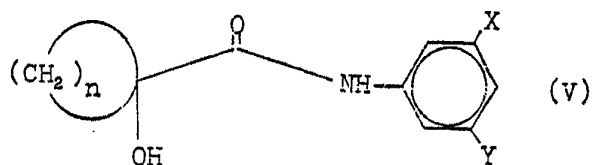
donde X e Y tienen los significados arriba indicados, en caso dado en presencia de una base y en presencia de un diluyente ó,

b) se hacen reaccionar con anilinas de fórmula

10



donde X e Y tienen los significados arriba indicados, en presencia de un diluyente, y las amidas de ácido  $\alpha$ -hidroxi-cicloalquilcarboxílico que se forman, de fórmula



15

donde X, Y y n tienen los significados arriba indicados, se ciclizan con tiofosgeno en presencia de una base.

Además se ha descubierto que los derivados espiro

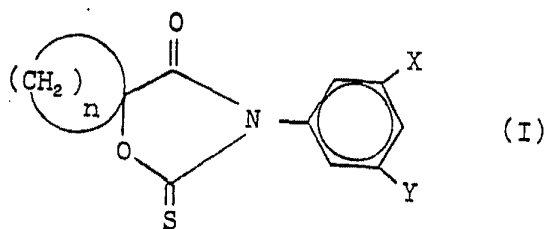
de las 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas de fórmula (I) tienen buenas propiedades fungicidas.

5 Sorprendentemente muestran los derivados espiro de las 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas según la presente invención un efecto fungicida considerablemente superior, especialmente contra las clases Botrytis, que el compuesto disulfuro de tetrametil-tiuram conocido por el actual estado de la técnica, que es un medio reconocidamente bueno con igual sentido de eficacia. Las sustancias activas  
10 de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la técnica.

Los derivados espiro de las 3-(3,5-dihalogenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas según la presente invención están en general definidos por la fórmula general (I). En esta fórmula  
15 son X e Y iguales o diferentes y están preferentemente por fluor, cloro, bromo y iodo. El índice n está preferentemente por los números enteros 2 ó 3.

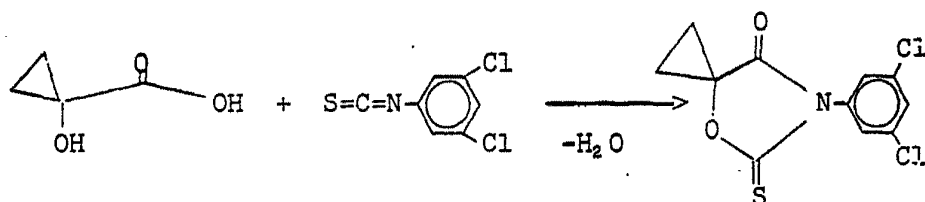
Tienen preferencia muy especial aquellos compuestos de fórmula (I) donde X e Y significan cloro.

20 En detalle sean mencionados, además de los compuestos mencionados en los ejemplos de obtención, los siguientes compuestos de fórmula general (I):

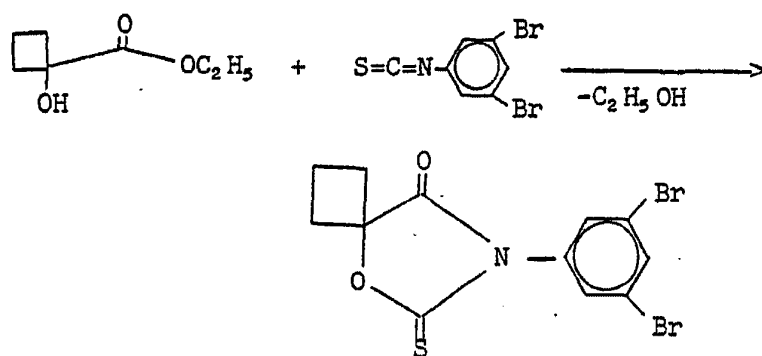


X	Y	n
Cl	Cl	3
Br	Br	2
Br	Br	3
I	I	2
Cl	Br	2
Cl	Br	3

5 Empleado ácido  $\alpha$ -hidroxiciclopropanocarboxílico e isotiocianato 3,5-diclorofenilico como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento a) :

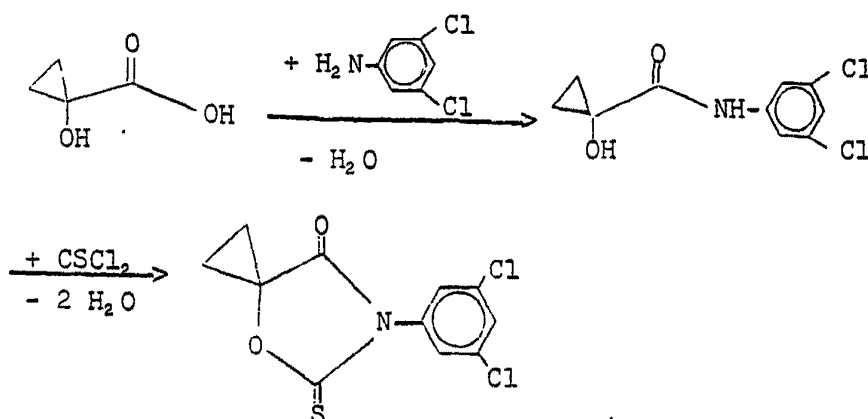


10 Empleado  $\alpha$ -hidroxibutancarboxilato de etilo e isotiocianato 3,5-dibromofenilico como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento a):



Empleado  $\alpha$ -hidroxi-ciclopropanocarboxílico, 3,5-dicloroanilina y tiosfogeno como productos de partida, se puede

representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento b):



Los ácidos  $\alpha$ -hidroxi-cicloalquilcarboxílicos, ó bien sus ésteres, a emplear como productos de partida están en general definidos por la fórmula (II). En esta fórmula está R preferentemente por alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como especial por metilo o etilo. El índice n está preferentemente por los números enteros 2 ó 3.

Los productos de partida de fórmula (II) son conocidos (véase Liebigs Ann. Chem. 1976, 463, así como Chem. Ber. 55, 2738 (1922)). Como ejemplos sean mencionados: ácido  $\alpha$ -hidroxíciclopropanecarboxílico,  $\alpha$ -hidroxíciclopropanecarboxilato de metilo y de etilo,  $\alpha$ -hidroxíciclobutanecarboxilato de metilo y de etilo y ácido  $\alpha$ -hidroxi-ciclobutanecarboxílico.

El ácido  $\alpha$ -hidroxi-ciclopropanecarboxílico se puede obtener, por ejemplo, preparando primeramente por condensación aciloinica del éster del ácido succínico en presencia de trimetilclorosilano el 1,2-(bis-(trimetilsiloxi)-1-ciclobuteno, después bromizando el compuesto obtenido, obteniéndose entonces a través de la 1,2-bis-(trimetilsiloxi)-1-ciclobuteno,

después bromizando el compuesto obtenido obteniéndose entonces a través de la 1,2-ciclobutandiona, por contracción del anillo, el ácido 1-hidroxi-ciclopropancarboxílico. El ácido 1-hidroxi-ciclobutancarboxílico se puede obtener, por ejemplo, bromizando el ácido ciclobutancarboxílico y tratando el compuesto 1-bromo obtenido a continuación con una solución acuosa de carbonato potásico.

Los isotiocianatos (aceites de mostaza) 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 son X e Y iguales o diferentes y están preferentemente por fluor, cloro, bromo y iodo.

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

Para la reacción según la variante del procedimiento (a) conforme a la presente invención entran en consideración, como diluyentes, preferentemente los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente los hidrocarburos aromáticos, tales como por ejemplo benceno, tolueno, xileno ó 1,2-diclorobenceno, los hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro metilénico, cloroformo o tetraclorocarbono.

Si se realiza la reacción según la variante de procedimiento (a) conforme a la presente invención en presencia de una base se pueden emplear todas las bases orgánicas e inorgánicas generalmente utilizables. Entre éstas se encuentran preferentemente las aminas terciarias, tales como por ejemplo trietilamina o piridina así como 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 20 y 200°C preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado en cada caso.

En la realización de la variante de procedimiento (a) según la presente invención se trabaja preferentemente en cantidades molares. Al emplear una base se emplea ésta en cantidad equimolar cuando se emplean los ácidos  $\alpha$ -hidroxicicloalcanocarboxílicos como productos de partida y solamente en cantidad catalítica cuando se emplean los ésteres del ácido  $\alpha$ -hidroxicicloalcanocarboxílico. Para aislar los compuestos de fórmula (I) se separa el disolvente por destilación y el residuo se elabora.

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

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

Las temperaturas de reacción pueden variar en la variante de procedimiento (b) según la presente invención dentro de un amplio margen. Por lo general se trabajan entre 20 y 100°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

En la realización de la variante de procedimiento (b) según la presente invención se trabaja preferentemente en

cantidades molares. Las amidas de ácido  $\alpha$ -hidroxícicloalquil-carboxílico de fórmula (V) que se presenta como productos intermedios se puede hacer reaccionar directamente sin aislarlos. Para aislar los compuestos de fórmula (I) se elabora el disolvente y el residuo 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 Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes. Deuteromycetes.

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.

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, tales como contra los provocadores del moho gris en las fresas y uvas (Botrytis cinerea).

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 finisimos como cartuchos, cajas y espirales fumigantes, así como formulaciones de nebulización de volúmen ultrabajo en frío y en caliente.

Estas formulaciones se preparan en forma conocida, por ejemplo, mediante mezcla de las sustancias activas con materiales de carga, esto es, con disolventes líquidos, gases licuificados 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 orgánicos como agentes disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos 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 licuificados se entienden aquellos líquidos 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, ta-

les como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio y silicatos; como excipientes sólidos para granulados; 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, cáscaras de nuez y coco, panchas de maíz y tallos de tabaco; como agentes de emulsión y/o generadores de espuma; los emulsionantes no iónicos y aniónicos, tales como ésteres polioxietilénicos de ácido graso, éteres polioxietilénicos de alcohol graso, por ejemplo, alquilaril-poliglicoléter, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, así como los hidrolizados de albúmina; como agentes de dispersión; por ejemplo, lignina, lixiviaciones sulfíticas y celulosa metilica.

15           En las formulaciones se pueden emplear adhesivos, tales como celulosa carboximetilica, polímeros naturales y sintéticos pulverulentos, granulados o en forma de látex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo.

20           Se pueden emplear colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de 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, 25 .cobalto, molibdeno y zinc.

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

30           Las sustancias activas según la presente invención pueden estar presentes, en las formulaciones o en las diver-

5 sas formas de aplicación, en mezcla con otras sustancias ac-  
tivas, 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.

10 Las sustancias activas pueden aplicarse como tales,  
como formulaciones o en forma de aplicación preparadas a par-  
tir de éstas por mayor dilución, tales como soluciones, emul-  
siones, suspensiones, polvos, pastas y granulados, listos para  
el uso.

15 La aplicación se efectúa en la forma usual, por  
ejemplo, por riego, inmersión, aspersion, pulverización, nebu-  
lización, evaporación, inyección, espumado, extensión, espol-  
voreo, esparcido, recubrimiento (de semillas) en seco, en húme-  
do, en mojado, en suspensión o por incrustación.

20 Para el tratamiento de partes de las plantas, las  
concentraciones de sustancia activa en las formas de aplica-  
ción, 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 g por kg de semilla.

25 Para el tratamiento del suelo se necesitan cantida-  
des 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 (judias) / protectorio.

Disolvente: 4,7 partes en peso de acetona,

30 Dispersante: 0,3 partes en peso de alquil-aril-poliglicoléter.

Agua: 95,0 partes en peso.

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

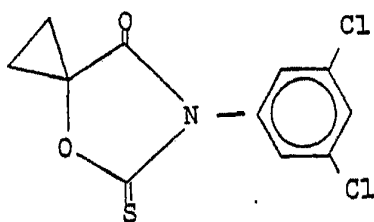
Con el líquido pulverizable se pulverizan plantas de *Phaseolus vulgaris* en estado de dos hojas hasta gotear. Después de 24 horas se colocan sobre cada hoja dos trozos de agar donde crece *Botrytis cinerea*. Las plantas inoculadas se colocan en una cámara húmeda, oscurecida, a 20°C. Tres días después de la inoculación se evalúa el tamaño de las manchas de ataque sobre las hojas.

Los valores de evaluación obtenidos se transforman en porcentajes de ataque. 0% significa ningún ataque, 100% significa que la mancha de ataque se ha desarrollado totalmente.

El compuesto conforme al ejemplo de obtención (1) muestra aquí una eficacia buena, que es superior a la del compuesto conocido disulfuro de tetrametiluram.

Ejemplos de obtención.-

EJEMPLO 1.-



(1)

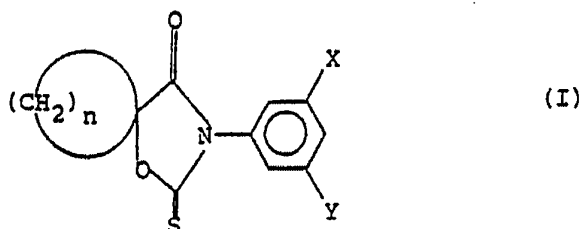
5,1 g (0,05 moles) de ácido  $\alpha$ -hidroxiciclopropan-carboxílico y 5,05 g de trietilamina se disuelven en 200 cc de

o-diclorobenceno a unos 100°C. Se gotea una solución de 10,2 g (0,05 moles) de aceite de mostaza 3,5-diclorofenilico en 50 cc de o-diclorobenceno y se calienta después durante 3 horas bajo reflujo en el separador de agua. Se deja enfriar y se concentra por separación por destilación en vacío del disolvente. El residuo aún caliente se mezcla con 100 cc de etanol caliente y se mezcla bien. Durante el enfriamiento se precipitan cristales blancos que son separados por succión y se recristalizan en etanol. Se obtienen 6 g (45% de la teoría) de 1-oxa-3-aza-espiro [4,2]-hepta-3-(3,5-diclorofenil)-2-tion-4-ona del punto de fusión 154°C.

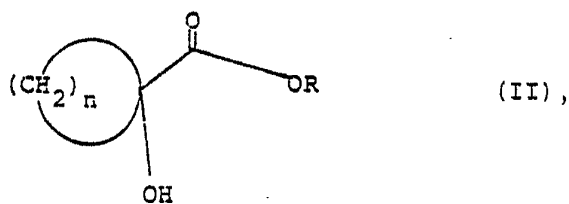
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados espiro de 3-(3,5-dihalógenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas de fórmula

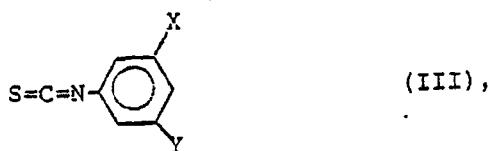


donde X e Y son iguales o diferentes y significan halógeno y n representa los números enteros 2 ó 3, caracterizado porque un ácido  $\alpha$ -hidroxi-cicloalquilcarboxílico, ó su éster, de fórmula

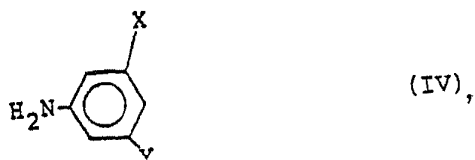


donde R significa hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y n tiene el significado arriba indicado,

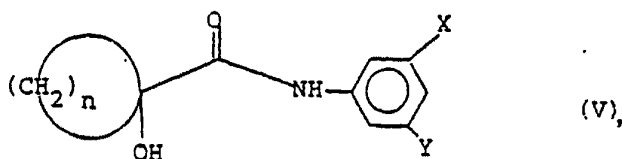
a) se hace reaccionar con isotiocyanatos (aceites de mostaza) de fórmula



donde X e Y tienen los significados arriba indicados, en caso  
 dado en presencia de una base y en presencia de un diluyente, o  
 b) se hace reaccionar con anilinas de fórmula



5 donde X e Y tienen los significados arriba indicados, en pre-  
 sencia de un diluyente y las  $\alpha$ -hidroxi-cicloalquilcarboxila-  
 midas de fórmula



10 donde X, Y y n tienen los significados arriba indicados, que  
 se forman, se ciclizan con tiofosgeno en presencia de una  
 base.

15 2.- Procedimiento para la obtención de derivados  
 espiro de 3-(3,5-dihalógenofenil)-oxazolidin-2-tion-4-onas,  
 tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-  
 ria.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a má-  
 quina por una sola cara.

31 MAR. 1980

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ARCO Y POMBO  
 p. p. Firmado: J. Santos Diaz

