



CASE 5-8951/8469/+

F.E. 30-1-76

Int. Cl.: C07C, A01N

419560

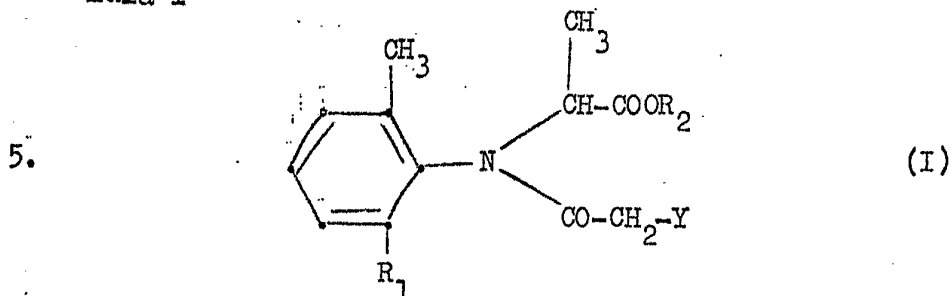
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(1'-ALCOXICARBONIL-
ETIL)-N-HALOETIL-2,6-DIALQUILANILINAS", a favor de la firma
suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

10. R₁ y R₂ significan, independientemente entre sí, el grupo de metilo o de acetilo e
Y significa fluor, cloro, bromo o yodo,



al procedimiento para la preparación de estos compuestos, así como a los agentes microbicidas, que contienen en calidad de materias activas a estos nuevos compuestos, además también al procedimiento para combatir hongos fitopatógenos y bacterias bajo utilización de los compuestos de la fórmula I.

En la publicación de la solicitud de patente alemana número 2.212.268 se indica en forma general, que los ésteres de ácido anilino-alcancarboxílico N-haloacilados poseen acción herbicida selectiva. Sin embargo, solamente se citan y actúan biológicamente algunos ácidos 2,6-dialquilanilinoacéticos N-acilados y sus ésteres. No se da indicación sobre la acción microbicida, en especial fungicida a las plantas.

El pequeño grupo de N-(1'-alcoxicarbonil-etil)-N-haloacetil-2,6-dialquilanilina de la fórmula I de esta invención no se había descrito hasta ahora en la literatura y por consiguiente es nuevo. Es extraordinariamente sorprendente, que este grupo en presencia de los ácidos anilinoacéticos y de los ésteres de ácido aniliacético de la DOS 2.212.268 muestra fuertes propiedades fungicidas para las plantas.

Así, los compuestos con la estructura química característica de la fórmula I poseen no solo acción preventiva sino también curativa frente a hongos fitopatógenos en plantas de cultivo, como por ejemplo cereales, maíz, arroz, hortalizas, remolacha azucarera, soja, cacahuete, árboles frutales, plantas ornamentales, pero sobre todo vides, lúpulo, cultivo de cucurbitáceas (pepinos, calabazas, melones) y solanáceas, como patatas, tabaco y tomates.

Con estas materias activas se pueden limitar o restringir los hongos que aparecen sobre las plantas o partes de

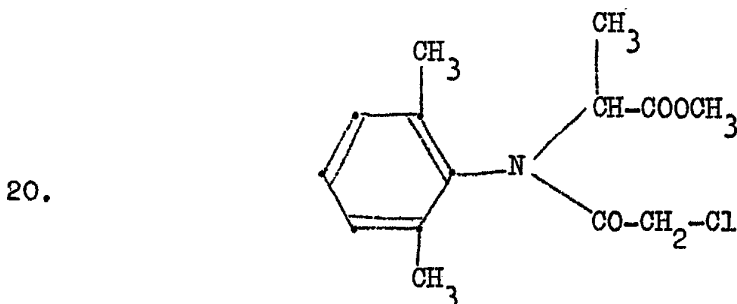
419560



- plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces), en donde permanecen también para las partes de plantas que se desarrollan más tarde respetadas por tales hongos. Las materias activas son activas frente a los hongos fitopatógenos que pertenecen a las siguientes clases: Ascomycetes; Basidiomycetes, sobre todo royas; Fungi imperfecti; pero en especial frente a los Oomycetes que pertenecen a la clase de los Phycomycetes, como Phytophthora, Peronospora, Pseudoperonospora o Plasmodium. Además, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente.

Pueden también utilizarse para el tratamiento de semillas (frutos, tubérculos, granos) y esquejes de plantas para protegerlos de infecciones de hongos.

- El compuesto ventajoso de la fórmula I es la N-(1'-metoxicarbonil-etil)-N-cloroacetil-2,6-dimetilanilina de la fórmula



- que posee las propiedades favorables citadas en especial en forma ventajosa y en concentraciones de materia activa muy bajas. Las plantas de cultivo tratadas no se perjudican por las dosis de aplicación escasas necesarias.

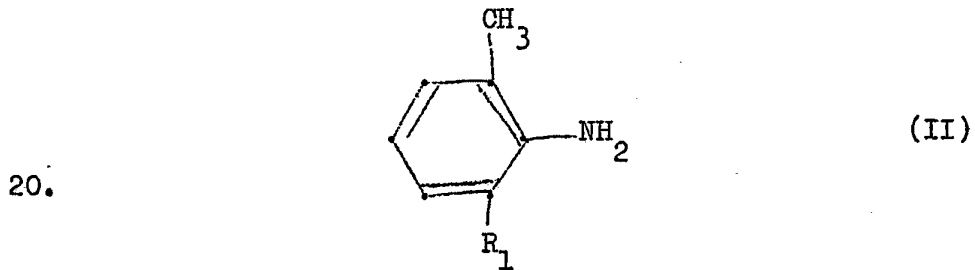
Los compuestos de la fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico y pueden desdoblarse en forma usual en antípo-



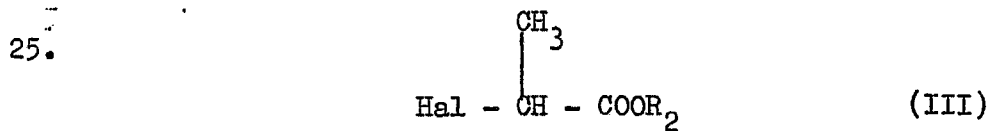
5. das ópticos. En general la forma enantiómera con ángulo de giro negativo (medido en etanol) posee la acción microbici-
 da más fuerte. A menos que en la parte que sigue no se indique de otra forma, es de comprender que una de las materias acti-
 vas de la fórmula I siempre es la mezcla de ambas formas enantiómeras.

10. Para la ampliación o variación del espectro de acción, las materias activas de la fórmula I pueden mezclarse con otros fungicidas, bactericidas, fungistáticos, bacteriostá-
 ticos, pero también con insecticidas, acaricidas, herbicidas ya conocidos y que a causa de su acción sistémica permiten una aplicación en la tierra, también con nematocidas, en don-
 de se alcanzan acciones sinérgicas parcialmente aumentadas.

15. La preparación de los compuestos se efectúa por ejem-
 plo mediante reacción de una anilina de la fórmula II

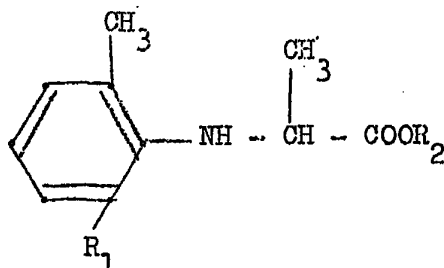


con el éster del ácido alfa-halopropiónico III deseado



y ulterior reacción del producto intermedio IV originado

419560



5.

10.

15.

20.

25.

con un agente de haloacetilación, de preferencia con el haluro o anhídrido del ácido monofluoracético, monocloroacético, monobromoacético o bien monoyodoacético que entra en consideración. En las fórmulas II, III y IV, R₁ y R₂ tienen la significación indicada en la fórmula I, mientras que "Hal" en la fórmula III representa halógeno, de preferencia cloro o bromo.

Las reacciones pueden realizarse en presencia o ausencia de disolventes o diluentes inertes frente a los participantes en la reacción. Por ejemplo entran en consideración los siguientes: agua; hidrocarburos alifáticos o aromáticos, como benceno, tolueno, xileno, éteres de petróleo; hidrocarburos halogenados, como clorobenceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo; éteres y compuestos etéreos, como éter dialquílico, dioxano, tetrahidrofurano; nitrilos como acetonitrilo; amidas N,N-dialquiladas, como dimetil formamida; alcoholes como etanol, isopropanol, butanol; además ácido acético, sulfóxido dimetílico y mezclas de tales disolventes entre sí.

En calidad de agentes de haloacetilación apropiados se utilizan de preferencia anhídridos de ácido haloacético, como anhídrido de ácido cloroacético y haluros



de ácido haloacético, como cloruro o bromuro cloroacético. Sin embargo la reacción también puede realizarse con ácidos haloacéticos, sus ésteres o amidas.

- Las temperaturas de reacción se encuentran entre
5. 0° y 180°C, de preferencia entre 20° y 100°C. En muchos casos, en especial en la utilización de haluros haloacéticos, la haloacetilación se realiza en presencia de un agente ligador de ácido o bien agente de condensación. Como tales pueden entrar en consideración las aminas terciarias, como dialquilaminas (por ejemplo trietilamina),
10. piridina y bases de piridina, o bases inorgánicas, como los óxidos e hidróxidos, bicarbonatos y carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, así como acetato sódico. La dimetilformamida actúa de catalizante. En calidad de agentes ligadores de ácido se puede además utilizar
15. un exceso del derivado de anilina de la fórmula II.

- Particularmente para la preparación de los productos intermedios de la fórmula IV pueden tenerse en cuenta los métodos que se indican en general para la preparación de los ésteres de ácido anilínico-alcánico en los
20. siguientes órganos de publicación:

J. Org. Chem. 30. 4101 (1965).

Tetrahedron 1967. 487.

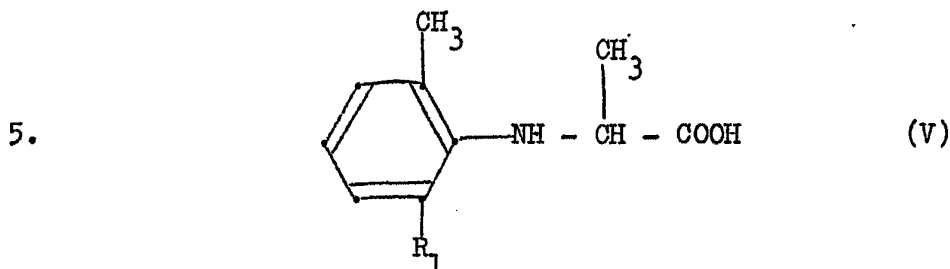
Tetrahedron 1967. 493.

25.

Para la preparación de antípodas ópticos puros de la fórmula I se prepara convenientemente de la anilina de la fórmula II y del ácido alfa-halopropiónico, por ejemplo el ácido alfa-bromopropiónico, el ácido anilino-



propiónico de la fórmula V correspondiente



10. y se hace reaccionar en forma de por sí conocida con una base ópticamente activa conteniendo nitrógeno. Mediante cristalización fraccionada de la sal obtenida y subsiguiente liberación del antípoda óptico, eventualmente también repetición de la reacción con la base ópticamente activa, se obtiene una de las formas enantiómeras del compuesto correspondiente de la fórmula V. De este se forma luego
15. en manera usual, por ejemplo en presencia de HCl o H₂SO₄ con el alcohol deseado R₂-OH, el éster IV ópticamente activo. A partir del IV mediante haloacetilación se forma el compuesto de la fórmula I. Como base orgánica ópticamente
20. activa pueden entrar en consideración por ejemplo la alfa-feniletilamina.

La preparación de las materias activas de la fórmula I se ilustra mediante el siguiente ejemplo 1. Las temperaturas se indican en grados celsius.

25.

EJEMPLO 1

a) Preparación del éster metílico del ácido alfa-(2,6-dimetilanilino)-propiónico

6 moléculas gramo de 2,6-dimetilanilina, 6,6 moléculas



gramo de NaHCO_3 y 18,0 moléculas gramo de éster metílico de ácido alfa-bromopropiónico se reúnen y se calienta bajo agitación durante 1 hora lentamente a 120-125°C de temperatura de baño. La mezcla que nace oscura se agita luego bajo generación de CO_2 durante 18 horas a esta temperatura. Tras el enfriado se filtra de los componentes inorgánicos y el filtrado se destila en vacío de trompa de agua (aproximadamente 10-12 torr). Tras decantación del éster metílico del ácido alfa-bromopropiónico en exceso se obtienen

5. 990,3 g (79,6% de la teoría) del producto final, que hierve a 133-134° (12 torr).

10.

b) Preparación de N-(1'-metoxicarbonil-etil)-N-cloroacetil-2,6-dimetilanilina

990,3 g (=4,76 moléculas gramo) de éster metílico de ácido alfa-(2,6-dimetilanilino)-propiónico se mezclan con 605 g (=5,7 moléculas gramo) de carbonato sódico en 2,5 litros de benceno (absoluto). A ello se adiciona a gotas lentamente 455 cc (=5,7 molécula gramo) de cloruro monocloroacetílico de forma que no se rebase una temperatura de 30-35° en la mezcla de reacción. Tras el agitado a temperatura ambiente por la noche, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo a unos 50°. El residuo que permanece recristaliza en bencina (intervalo de ebullición 65-90°). Se obtiene

15. 1132 g (=83,8% de la teoría) de producto final de punto de fusión 92-94° (compuesto número 3). La reacción puede realizarse también en clorobenceno a 100° bajo la adición de 0,1 moléculas gramo de dimetilformamida en calidad de catalizador. De esta forma o según uno de los

20.

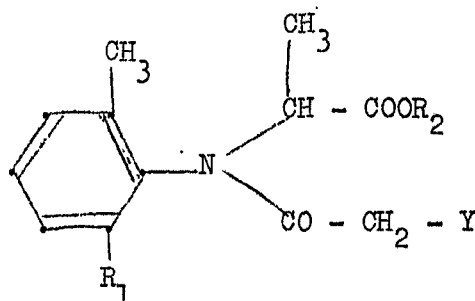
25.

419560¹³



métodos arriba indicados se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

5.



(I)

10.	Compuesto número	R ₁	Y	R ₂	Caracterización física
	1	CH ₃	F	CH ₃	Punto de fusión 90 - 91° C
	2	CH ₃	F	C ₂ H ₅	
	3	CH ₃	Cl	CH ₃	Punto de fusión 92 - 94° C
15.	4	CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	Punto de fusión 68 - 69° C
	5	CH ₃	Br	CH ₃	Punto de fusión 79 - 80° C
	6	CH ₃	Br	C ₂ H ₅	Punto de fusión 75 - 77° C
	7	CH ₃	J	CH ₃	Punto de fusión 78 - 79° C
	8	CH ₃	J	C ₂ H ₅	
20.	9	CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	(a) _D ²⁰ = -48,8° (Etanol). Punto de fusión 54-55° C
	10	CH ₃	Cl	C ₂ H ₅	(a) _D ²⁰ = +48,8° (Etanol). Punto de fusión 54-56° C
	11	C ₂ H ₅	F	CH ₃	
25.	12	C ₂ H ₅	F	C ₂ H ₅	
	13	C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	Punto de ebullición 0,01 160-162° C
	14	C ₂ H ₅	Cl	C ₂ H ₅	Punto de ebullición 0,05 150° C
	15	C ₂ H ₅	Br	CH ₃	



Compuesto número	R ₁	Y	R ₂	Caracterización física
16	C ₂ H ₅	Br	C ₂ H ₅	
17	C ₂ H ₅	J	CH ₃	
18	C ₂ H ₅	J	C ₂ H ₅	

5.

Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse solos o junto con vehículos apropiados y/o materias suplementarias apropiadas. Los vehículos apropiados y las materias suplementarias pueden ser sólidas o líquidas y corresponden a las materias usuales en la técnica de las formulaciones, como son, por ejemplo, las materias naturales o regeneradas, los disolventes, los dispersantes, los humectantes, los fijadores, los espesantes, los aglomerantes y/o los abonos.

10.

15.

La preparación de tales agentes microbicidas se efectúa en manera ya conocida por mezcla y/o molturación íntimas de la materia activa de la fórmula I con materias de vehículo apropiadas, eventualmente con adición de dispersantes o disolventes que sean inertes para las materias activas. Las materias activas pueden hallarse y utilizarse en las formas de elaboración siguientes:

20.

Formas de elaboración sólidas: Agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos;

25.

419560



Formas de preparación líquidas:

a) concentrados de materia ac-

tiva dispersables en agua: Polvos para aspersión
(povos humectables), pas-
tas y emulsiones.

5.

b) Soluciones.

El contenido de materia activa en tales agentes
asciende de 0,1 a 90%. Para la utilización práctica se
puede usar concentraciones de dilución por debajo de has-
ta aproximadamente 0,001 % de contenido de materia activa.

10.

Granulado

Para la preparación de un granulado al 5% se em-
plean las materias siguientes:

15.

5 partes de N-(1'-metoxicarbonil-etil)-N-cloroace-
til-2,6-dimetilanilina,

0,25 partes de epiclorhidrina,

0,25 partes de éter cetilpoliglicólico,

3,50 partes de polietilenglicol,

20.

91 partes de caolin (de tamaño granular 0,3 - 0,8 mm).

Se mezcla la substancia activa con la epiclorhidrina
y se disuelve en 6 partes de acetona, luego se agregan el
polietilenglicol y el éter cetilpoliglicólico. La solu-
ción así obtenida se rocía sobre el caolín y a continua-
ción se evapora en vacío.

25.

Polvo para aspersiones

Para la preparación de un polvo para aspersiones
al 50% se utiliza los componentes siguientes:

50 partes de N-(1'-metoxicarbonil-etil)-N-cloroace-
til-2,6-dimetilanilina,

419560 113



- 5 partes de sulfonato dibutilnaftílico de sodio,
- 3 partes de condensado de ácido naftalínsulfónico-
ácido fenolsulfónico-formaldehido 3:2:1,
- 20 partes de caolín,
- 5. 22 partes de crota de champagne.

10. La materia activa indicada se extiende sobre la materia de vehículo correspondiente (caolín) y a continuación se mezcla y muele. Se obtiene polvos para aspersiones de humectabilidad y dispersabilidad excelentes. De tales polvos para aspersiones, pueden obtenerse mediante dilución con agua suspensiones de cualquier concentración que se desee.

Concentrado emulgible

- 15. Para la preparación de un concentrado emulgible al 25% se mezclan entre sí
 - 25 partes de N-(1'-metoxicarbonil-ctil)-N-bromoacetil-2,6-dimotilenilina,
 - 5 partes de una mezcla de polioxietileno de nonil-
fenol y bencensulfonato dodecílico de calcio,
 - 20. 35 partes de 3,5,5-trimetil-2-ciclohexen-1-ona,
 - 35 partes de dimetilformamida.

25. Este concentrado puede diluirse con agua para formar emulsiones de concentraciones apropiadas.

Los ensayos siguientes describen las propiedades fungicidas de las materias activas de la fórmula I.



EJEMPLO 2

Acción contra Phytophthora infestans sobre solanum lycopersicum (=tomates).

Ia) Acción residual preventiva

- 5. Plantas de Solanum lycopersicum de la clase "Roter Gnom", después de 3 semanas de desarrollo y tras el rociado con un caldo que contiene 0,05% de substancia activa (preparado a partir de la substancia activa elaborada para un polvo para aspersiones) y
- 10. tras su socado se infestan con una suspensión de zoosporas de Phytophthora infestans. Luego permanecen durante 6 días en un invernadero de 18 a 20° y humedad del aire elevada, que se origina mediante
- 15. una pulverización artificial. Después de este tiempo se muestran las manchas típicas de las hojas. Su número y grosor son la medida de evaluación para la substancia ensayada.

20.	Materia activa número	Ataque
	1	<5 %
	3	<5 %
	5	5-20 %
	9	5-20 %
25.	13	<5 %

La materia activa número 3 originó asimismo en concentración de 0,02% una inhibición del ataque de 5%.

Ib) Acción curativa

Plantas de tomate de la Clase "Roter Gnom" tras 3

419560



- semanas de desarrollo, se rocían con una suspensión de zoosporas de hongo y se incuban en una cabina de 18 a 20° y humedad saturada del aire. Se interrumpe la humectación después de 24 horas. Tras el secado de la planta se rocía ésta con un caldo, que contiene la substancia activa formulada como polvo para aspersiones en una concentración de 0,05%. Tras el secado de la empañadura, las plantas se disponen de nuevo en la cabina de humectación durante 4 días.
5. El número y el grosor de las manchas típicas de las hojas que se encuentran después de este instante son la medida de evaluación para la actividad de las substancias ensayadas.

Ejemplo número	Ataque
1	< 5 %
3	< 5 %
4	5-20 %
5	5-20 %

20. La materia activa número 3 originó asimismo en concentración de 0,02% una inhibición del ataque de < 5%.

II) Acción preventiva sistémica

25. La substancia activa formulada como polvo para aspersiones se aplica en una concentración de 0,05% (calculado sobre el volumen de la tierra) sobre la superficie de la tierra de plantas de tomate de la clase "Roter Gnom" de tres semanas de edad y plantadas en tiestos. Después de un tiempo de observación de 3 días la cara inferior de las hojas de las plantas se

419560



5. rocían con una suspensión de zoosporas de Phytophthora infestans. Luego se mantiene durante 5 días en una cabina de rociado de 18 a 20° y humedad del aire saturada. Después de este tiempo se forman las manchas típicas de las hojas, cuyo número y grosor se utiliza para la evaluación de la actividad de las sustancias ensayadas.

	Materia activa número	Ataque
10.	3	5 %
	5	20 %
	13	5-20 %

15. La materia activa número 3 proporcionó asimismo en concentración de 0,02% una inhibición del ataque de 0-5%.

EJEMPLO 3

Acción contra Plasmopora viticola (Bert.et Curt) (Berl. et BeToni) sobre vides.

20. a) Acción residual preventiva
 En invernaderos se dispusieron esquejes de vides de la clase "Chasselas". En el estadio de la décima hoja se rociaron 3 plantas con un caldo preparado a partir de la sustancia activa formulada como polvo para aspersiones. Tras el secado de la empañadura se infestaron homogéneamente las plantas sobre la cara inferior de las hojas con la suspensión de esporas del hongo. Las plantas se mantuvieron a continuación durante 8 días en una cámara de humedad. Después de este tiempo

25.



po mostraron un síntoma de enfermedad claro en las plantas de control. El número y el grosor de los lugares de infección en las plantas tratadas se utilizó como medida de evaluación para la actividad de las sustancias ensayadas.

5.

10.

b)

Materia activa número	Concentración	Ataque
3	0,05 %	<5 %
3	0,02 %	<5 %
5	0,05 %	<5 %
6	0,05 %	<5 %
9	0,05 %	<5 %
10	0,05 %	5-20 %

Acción curativa

15.

20.

25.

Esquejes de vid de la clase "Chasselas" se dispusieron en el invernadero y en el estadio de décima hoja se infestaron en la cara inferior de las hojas con una suspensión de esporas de *Plasmopara vitícola*. Después de 24 horas de permanencia en la cabina de humedad las plantas se rociaron con un caldo de materia activa, que se preparó a partir de un polvo para rociadura de la materia activa. A continuación las plantas se mantuvieron durante 7 días más en la cabina de humedad. Después de este tiempo se mostró los síntomas de enfermedad en las plantas de control. El número y el grosor de los lugares de infección en las plantas tratadas se utilizó como medida para la evaluación de la actividad de las sustancias ensayadas.



Ejemplo número	Concentraciones	Ataque	
1	0,05 %	<5 %	
3	0,05 %	<5 %	
3	0,02 %	<5 %	
5.	5	0,05 %	<5 %
	5	0,02 %	<5 %
	6	0,05 %	<5 %
	6	0,02 %	<5 %
	9	0,05 %	<5 %
10.	10	0,05 %	<5 %

EJEMPLO 4

15. Acción contra Puccinia triticina sobre centeno. Acción residual preventiva

Plantas de centeno de 5 - 7 cm de altura se rociarón en el invernadero con un caldo de materia activa al 0,05 % preparado a partir de un polvo para rociadura, de forma que las plantas se bañaron con una empañadura húmeda homogénea. Después del secado de esta empañadura las plantas se infestaron homogéneamente con una suspensión de uredosporas del hongo. Después de 2 días de permanencia en la cámara de humedad (a 18 - 22 °C y humedad del aire saturada) y otros 10 - 12 días en el invernadero a 20 - 22°C y humedad del aire normal se realizó la evaluación, cuando las plantas de control no tratadas mostraron ataque completo. El número y grosor de los lugares de



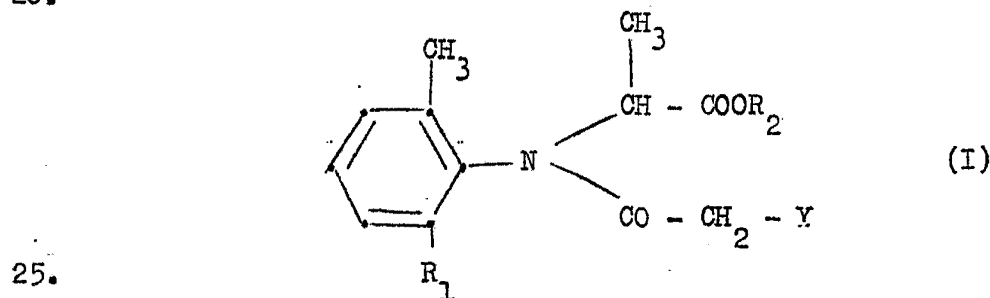
infección en las plantas tratadas se utilizó como medida de evaluación para la actividad de las sustancias ensayadas.

5.	Materia activa número	Ataque
	5	5-20 %
	6	5-20 %
	9	5-20 %
10.	10	5-20 %

REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas números 15044/72 del 13.10.72 y 12.372/73 del 29.8.72.

20. 1.- Procedimiento para la preparación de N-(1'-alcoxicarbonil-etil)-N-haloacetil-2,6-dialquilanilina de la fórmula I



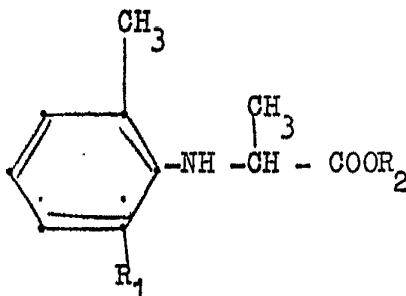
en la que

R₁ y R₂ significan, independientemente entre sí, el grupo de metilo o de etilo e

Y significa fluor, cloro, bromo o yodo,



que junto con vehículos apropiados y/o aditivos apropiados constituye la materia activa en agentes para combatir hongos y bacterias, caracterizado porque se deja reaccionar un éster de ácido alfa-anilín propiónico de la fórmula



5.

en la que

R₁ y R₂ significan, independientemente entre sí.

el grupo de metilo o de etilo

con un agente de haloacetilación.

10.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la haloacetilación se realiza con el haluro o anhídrido del ácido monofluoroacético previsto.

15.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente del mismo se hace reaccionar éster metílico de ácido alfa-(2,6-dimetilanilino)-propiónico con el haluro o anhídrido del ácido monocloroacético en la consecución de N-(1'-metoxicarbonil-etil)-N-clo-roacetil-2,6-dimetilanilina.

20.

4.- Procedimiento para la preparación de N-(1'-alco-xicarbonil-etil)-N-haloacetil-2,6-dialquilanilinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 de Octubre de 1973

p.a. JAIME ISERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO