



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 433.186	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 20-12-1974	

PATENTE DE INVENCION

P.- 59.187  
K 1306 SPA

20 PRIORIDADES:		22 FECHA	
21 NUMERO			
677/74		7-1-74	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD		21 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07C/A01N	
24 TITULO DE LA INVENCION			
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION DE ALANINA DISUSTITUIDA EN N CON PROPIEDADES HERBICIDAS"			
71 SOLICITANTE (S)			
SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda			
72 INVENTOR (ES)			
Ernest Haddock y Herbert Paul Rossinger			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ			

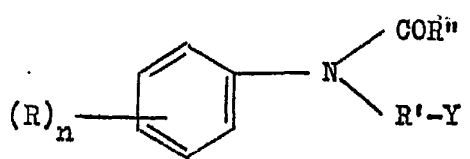


La presente invención, que es un perfeccionamiento o modificación de la descrita en la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.164.160, de la misma solicitante, se refiere a nuevos derivados de alanina disustituida en N que presentan propiedades herbicidas selectivas.

5

La memoria descriptiva de la patente británica nº 1.164.160 describe y reivindica nuevos derivados de aminoácido, de fórmula:

10



15

donde R representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, o un grupo alcohilo o alcoxilo; n representa 0 o un entero de 1-5, y cuando n es mayor que 1 cada grupo R puede ser igual o diferente; R' representa un grupo alcohileno, preferiblemente un grupo etilideno; R'' representa un grupo alcohilo, alcoxilo, arilo o arilalcohileno; e Y representa un grupo carboxilo o sales o ésteres del mismo, o un grupo carbamóilo opcionalmente mono- o disustituido en N. Los derivados N-benzofl-N-(3,4-diclorofenil)-alanina y su éster etílico se citan

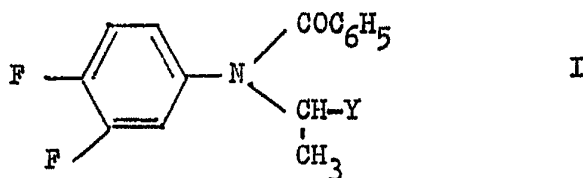
20



como compuestos particularmente preferidos, en razón a su acción herbicida selectiva para reprimir el crecimiento de avena loca.

5 Se ha hallado ahora, y ello constituye el sujeto de la presente invención, que ciertos derivados de alanina que caen dentro del alcance amplio de la anterior fórmula general, pero no específicamente descritos en la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.164.160, presentan propiedades herbicidas selectivas  
10 contra la avena loca superiores a las de los compuestos descritos en la memoria descriptiva anterior. Por tanto, la presente invención proporciona derivados de alanina disustituídos en N de fórmula:

15



20

donde Y representa un grupo carboxilo, y las sales y los ésteres alcohólicos de los mismos, por ejemplo los ésteres de alcohol C<sub>1-4</sub>. Las sales se pueden derivar de cualquier base formadora de sal, por ejemplo una amina o base inorgánica.

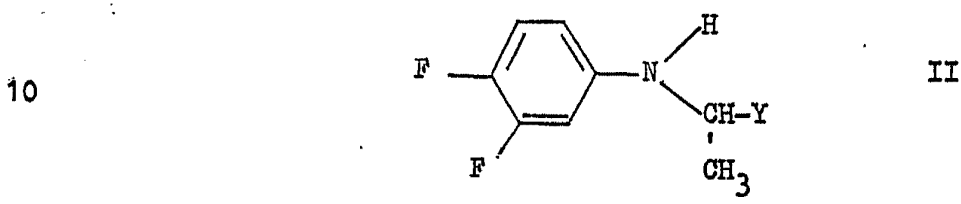
25

Los compuestos preferidos son los ésteres me-

13 ENE 1975

tilico, etílico e isopropílico de la N-benzoil-N-(3,4-difluorofenil)alanina.

5 La invención comprende también un procedimiento para preparar aquellos compuestos de fórmula I en los que Y representa un grupo alcóxicarbonilo, que comprende hacer reaccionar un derivado de alanina monosustituído en N, de fórmula:



15 con un haluro de benzóilo, adecuadamente cloruro de benzóilo. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente hidrocarbonado, tal como tolueno. Aquellos compuestos en los que Y representa un grupo carboxilo se pueden obtener a partir del éster alcohólico correspondiente, por saponificación usual, y las sales correspondientes se pueden obtener, por ejemplo, por neutralización del grupo carboxilo usando una base adecuada.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar de la manera conocida para los herbicidas, es decir, se pueden usar solos o junto con un vehículo y/o agente tensioactivo adecuados. Por tanto, en la invención se inclu



5            y en las composiciones herbicidas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo o un agente tensioactivo, o tanto un vehículo como un agente tensioactivo. Análogamente, en la invención se incluye también un método para combatir el crecimiento de avena loca en un lugar, especialmente como aplicación para después del brote a una cosecha de trigo o cebada, por aplicación al lugar de un compuesto o composición de la invención.

10            El término "vehículo", tal como aquí se usa, significa un material que puede ser inorgánico u orgánico, y de síntesis o de origen natural, con el que se mezcla o formula el compuesto activo para facilitar su aplicación a la planta, semilla, terreno u otro objeto a tratar, o su almacenamiento, transporte o manipulación. El vehículo puede ser un sólido o un fluido. Se puede usar como vehículo  
15            cualquiera de los materiales usualmente empleados en la formulación de herbicidas.

20            Los vehículos sólidos adecuados son las arcillas y los silicatos, naturales y sintéticos, por ejemplo silices naturales tales como tierras de diatomeas; silicatos de magnesio, por ejemplo talcos; aluminosilicatos de magnesio, por ejemplo attapulgitas y vermiculitas; silicatos de aluminio, por ejemplo caolinitas, montmorillonitas y micas; carbonatos cálcicos; sulfato cálcico, óxidos de silicio hidratados sintéticos y silicatos sintéticos de calcio o aluminio; elementos tales como, por ejemplo, carbo-

25

13 ENE. 1975



5 no y azufre; resinas naturales y sintéticas, tales como, por ejemplo, resinas de cumarona, poli(cloruro de vinilo) y polímeros y copolímeros de estireno; policlorofenoles sólidos; bitumen; ceras tales como, por ejemplo, cera de abejas, cera de parafina, y ceras minerales cloradas; y abonos sólidos, por ejemplo superfosfatos.

10 Son ejemplos de vehículos fluidos adecuados el agua; alcoholes tales como, por ejemplo, isopropanol, glicoles; cetonas tales como, por ejemplo, acetona, metiletil cetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; éteres; hidrocarburos aromáticos tales como, por ejemplo, benceno, tolueno y xileno; fracciones de petróleo tales como, por ejemplo, queroseno, aceites minerales ligeros; hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo, tetrácloruro de carbono, percloroetileno, tricloroetano, incluyendo compuestos gaseosos normalmente vaporosos licuados. A menudo son adecuadas las mezclas de líquidos diferentes.

15

20 El agente tensioactivo puede ser un agente emulsificante o un agente dispersante o un agente humectante; puede ser no iónico o iónico. Se puede usar cualquiera de los agentes tensioactivos usualmente aplicados en la formulación de herbicidas o insecticidas. Son ejemplos de agentes tensioactivos adecuados las sales sódicas o cálcicas de poliacidos acrílicos y ácidos ligninsulfónicos; los productos de condensación de ácidos grasos o aminas o amidas

25



alifáticas que contengan al menos 12 átomos de carbono en la molécula, con óxido de etileno y/o óxido de propileno; ésteres de ácido graso con glicerina, sorbitán, sacarosa o pentaeritrita; condensados de estos con óxido de etileno y/o óxido de propileno; productos de condensación de alcoholes grasos o alcohol-fenoles, por ejemplo p-octilfenol o p-octilcresol, con óxido de etileno y/o óxido de propileno; sulfatos o sulfonatos de esos productos de condensación; sales de metal alcalino o alcalinotérreo, preferiblemente sales sódicas, de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico que contengan al menos 10 átomos de carbono en la molécula, por ejemplo lauril-sulfato sódico, alcohol secundario sulfatos sódicos, sales sódicas de aceite de ricino sulfonado, y alcohol-aril-sulfonatos sódicos tales como dodecylbenceno-sulfonato sódico; y polímeros de óxido de etileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

Las composiciones de la invención se pueden formular como polvos humectables, polvos finos, gránulos, soluciones, concentrados emulsificables, emulsiones, concentrados de suspensión y aerosoles. Los polvos humectables se formulan usualmente de manera que contengan 25, 50 o 75% en peso de producto tóxico, y usualmente contienen, además de vehículo sólido, 3-10% en peso de un agente dispersante, y cuando sea necesario 0-10% en peso de



13

ENE 1975

estabilizador(es) y/o otros aditivos tales como penetra-  
dores y adhesivos. Los polvos finos se formulan usualmen-  
te como concentrado de polvo que tiene una composición si-  
milar a la de un polvo humectable, pero sin dispersante,  
5 y se diluyen en el campo con más vehículo sólido, para dar  
una composición que contiene usualmente 0,5-10% en peso  
de producto tóxico. Los gránulos se preparan usualmente  
de manera que tengan un tamaño entre 10 y 100 mallas se-  
gún las normas británicas de tamices y se pueden manufac-  
10 turar por técnicas de aglomeración o impregnación. Gene-  
ralmente los gránulos contendrán 0,5-25% en peso de pro-  
ducto tóxico y 0-10% en peso de aditivos, tales como es-  
tabilizadores, modificadores para liberación lenta, y  
agentes aglutinantes. Los concentrados emulsificables con-  
15 tienen usualmente, además del disolvente y, cuando sea  
necesario, codisolvente, 10-50% en peso/volumen de produc-  
to tóxico, 2-20% en peso/volumen de emulsificantes, y  
0-20% en peso/volumen de aditivos apropiados, tales como  
estabilizadores, penetradores e inhibidores de corrosión.  
20 Los concentrados de suspensión se formulan de manera que  
se obtenga un producto estable que fluya y no sedimente,  
y contienen usualmente 10-75% en peso de producto tóxico,  
0,5-15% en peso de agentes dispersantes, 0,1-10% en peso  
de agentes de suspensión, tales como coloides protectores  
25 y agentes tixotrópicos, 0-10% en peso de aditivos apropia



5 dos, tales como antiespumantes, inhibidores de corrosión, estabilizadores, penetradores y adhesivos, y como vehículo agua o un líquido orgánico en el que el producto tóxico sea sustancialmente insoluble; se pueden disolver en el vehículo ciertos sólidos orgánicos o sales inorgánicas, para ayudar a evitar la sedimentación o como agentes anticongelantes del agua.

10 Las composiciones de la invención pueden contener otros ingredientes, por ejemplo coloides protectores tales como gelatina, cola, caseína, gomas, éteres de celulosa y polialcohol vinílico; agentes tixotrópicos, por ejemplo bentonitas, polifosfatos sódicos; estabilizadores tales como ácido etilendiamintetraacético, urea, fosfato de trifenilo; otros herbicidas o pesticidas; y adhesivos, 15 por ejemplo aceites no volátiles.

Las dispersiones y emulsiones acuósas, por ejemplo las composiciones obtenidas diluyendo con agua un polvo humedecible o un concentrado emulsificable según la invención, también están comprendidas en el ámbito de la 20 presente invención. Dichas emulsiones pueden ser del tipo de agua en aceite o del tipo de aceite en agua, y pueden tener una consistencia espesa tipo "mayonesa".

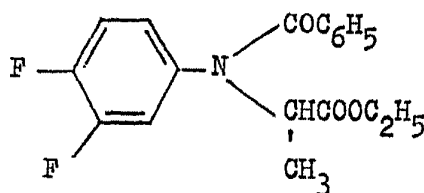
La invención se ilustra más en los ejemplos siguientes.

25



13 ENE. 1975

EJEMPLO I - Ester etílico de N-benzoil-N-(3,4-difluoro-  
fenil)alanina



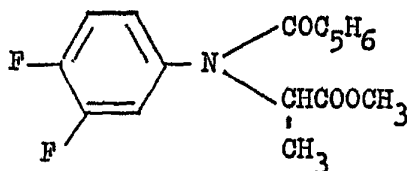
10

Se calentaron juntos a reflujo durante 6 horas el éster etílico de N-(3,4-difluorofenil)alanina (4,22 g) y cloruro de benzóilo (2,81 g) en tolueno seco (50 ml). Luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina, usando una mezcla 1:2 de benceno y hexano como eluyente, para obtener el producto deseado, en forma de sólido cris-

15

talino incoloro, p.f. 60°C. Rendimiento 77,5%. Pureza por RMN 97%

EJEMPLO II - Ester metílico de N-benzoil-N-(3,4-difluoro-  
fenil)alanina



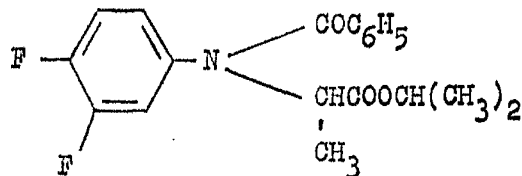
25

Se calentaron juntos a reflujo durante 20 horas

13 ENE. 1975

el éster metílico de N-(3,4-difluorofenil)alanina (2,46 g) y cloruro de benzofilo (1,4 g) en tolueno seco (50 ml). Luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina, usando benceno como eluyente, para obtener el producto deseado, en forma de sólido cristalino incoloro que tenía un p.f. de 80°C. Rendimiento 83%. Pureza por RMN 97%.

EJEMPLO III -- Ester isopropílico de N-benzofil-N-(3,4-difluorofenil)alanina



Este compuesto se preparó por el método del Ejemplo II. Era un sólido cristalino incoloro que tenía un p.f. de 52°C. Rendimiento 82%. La pureza por RMN fue 100%.

EJEMPLO IV -- Ensayos que demuestran las propiedades herbicidas selectivas (avena loca en cebada) de los compuestos según la invención.

25 semillas de cebada (var. Imber) o 30 semillas de avena loca (Avena fatua) se plantaron en abono artificial John Innes nº 1 contenido en tiestos de 7 cm. Se dejaron crecer las plantas hasta la etapa de 1,5-2,5 hojas,

13 ENE 1975

5 y luego se sometieron a pulverización con una solución del compuesto bajo ensayo, en una mezcla de acetona/agua 1:1 que contenía humectante y adhesivo añadido. Las plantas de cebada se trataron a dosis de 10 a 0,6 kg/Ha, y las plantas de avena loca a dosis de 2,0 a 0,15 kg/Ha. Con cada dosis se realizaron 4 ensayos. Los tiestos fueron mantenidos en invernadero a aproximadamente 21°C, con 16 horas de luz por día.

10 Las determinaciones se hicieron 10-14 días tras pulverizar. La cebada se cortó a nivel del suelo, y el peso de la planta se expresó como tanto por ciento del peso de la cebada sin tratar. El tanto por ciento de depresión del crecimiento de las plantas de avena loca se determinó visualmente. Estas cifras se usaron para calcular  
15 las dosis de inhibición de crecimiento, y la dosis que da una reducción del 10% en la cebada (DIC<sub>10</sub>) se comparó con la que da una reducción del 90% en la avena loca (DIC<sub>90</sub>). El factor de selectividad (F.S.) para el compuesto bajo ensayo se puede calcular entonces usando la siguiente expresión:  
20

$$F.S. = \frac{DIC_{10} \text{ cebada}}{DIC_{90} \text{ avena loca}}$$

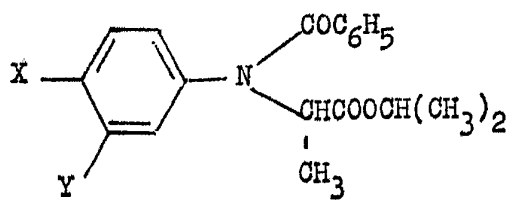
25 Los resultados de estos ensayos se dan en la ta

13 ENB-1975

bla siguiente, en la que también se incluyen resultados comparables para los siguientes compuestos:

- 5 Acido N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-amino-propiónico (Compuesto A)
- N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-amino propionato de metilo (Compuesto B)
- 10 N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-amino propionato de isopropilo (Compuesto C)

TABLA



Ejemplo	Compuesto			DIC <sub>10</sub> cebada	DIC <sub>90</sub> avena loca	F.S.
	X	Y	Z			
1	F	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,73	0,20	3,6
2	F	F	CH <sub>3</sub>	0,96	0,21	4,5
3	F	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,45	0,38	6,5
A	F	Cl	H	0,27	0,54	0,5
25 B	F	Cl	CH <sub>3</sub>	0,33	0,12	2,7
C	F	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,44	0,30	4,7

13 ENE 1975

EJEMPLO V - Ensayos que demuestran las propiedades herbicidas selectivas (avena loca en trigo) de los compuestos según la invención.

5 Se efectuó un conjunto de ensayos similar a los del Ejemplo IV, salvo en que en este ejemplo se estaba investigando la selectividad en trigo. Los resultados, junto con los de los compuestos comparativos definidos en el Ejemplo IV, se dan a continuación.

10

Ejemplo	Compuesto			DIC <sub>10</sub> trigo	DIC <sub>90</sub> avena loca	F.S.
	X	Y	Z			
1	F	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,20	0,20	6,0
2	F	F	CH <sub>3</sub>	1,67	0,21	7,9
3	F	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,23	0,38	11,1
A	F	Cl	H	0,36	0,54	0,66
B	F	Cl	CH <sub>3</sub>	0,53	0,12	4,4
C	F	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,33	0,30	7,7

15

20

25 El factor de selectividad (F.S.) representa una medida de la selectividad del compuesto bajo ensayo entre trigo y avena loca, y cuanto mayor sea el valor del F.S.

mayor es la selectividad del compuesto. Así, por los resultados anteriores se verá que cuando se comparan ésteres similares los compuestos de la invención (Compuestos 1, 2 y 3) son invariablemente más selectivos que los compuestos comparativos (Compuestos A, B y C).

5

- REIVINDICACIONES -

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

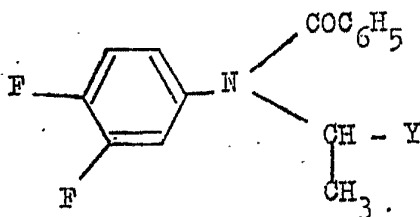
15

1ª.- Procedimiento para preparar una composición de alanina disustituida en N con propiedades herbicidas que contiene como ingrediente activo un derivado de alanina disustituida en N de la fórmula:

9-9-76

- 15 -

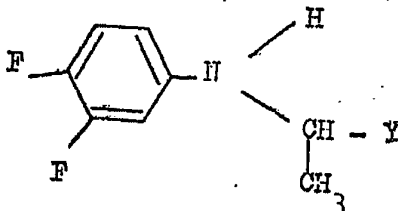
5



10

en la que Y representa un grupo carboxilo, o una sal o éster alcohólico del mismo, que comprende hacer reaccionar un derivado de alanina monosustituido en N de la fórmula:

15



20

con un haluro de benzoilo, y opcionalmente convertir el éster alcohólico resultante en el ácido libre o una sal del mismo, separar el ingrediente activo y mezclar dicho ingrediente activo con un vehículo y/o un agente tensioactivo.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual el haluro de benzoilo es cloruro de

benzoilo.

3ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el cual la reacción se efectúa en un disolvente hidrocarbonado.

5

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el cual el disolvente es tolueno.

5ª.- Procedimiento para preparar una composición de alanina disustituida en N con propiedades herbicidas.

10

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

15. SET. 1973

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

