

435952

- 2 ABR. 1975

P.- 59.920

K 1314 SPA

Int. Cl. C07C, A01N

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.

entidad holandesa

con domicilio en Carel van Bylandtlaan 30, La Haya, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE N-BENZOIL-N-(FENILO
SUSTITUIDO)-2-AMINOPROPIONATOS DE HALOALCOHILO O HALOAL
QUENILO"

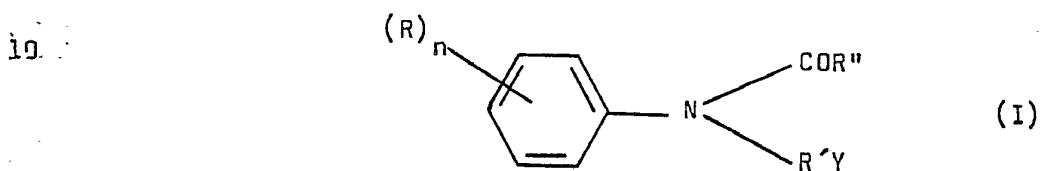
(Clase Internacional C07C)

25.3.75

- 1 -

Esta invención se refiere a herbicidas selectivos nuevos para la represión de la avena loca en cultivos de cereales.

5 La Memoria Descriptiva del Reino Unido 1.164.160 describe y reivindica una clase de compuestos herbicidas selectivos de fórmula :



15 en la que R representa un átomo de halógeno o un grupo alcohilo o alcoxi; n es 0 o un número entero comprendido entre 1 y 5 y cuando n es superior a 1, cada grupo R puede ser el mismo o diferente; R' representa un grupo alcohileno; R'' representa un grupo alcohilo, alcoxi, arilo o ariloxialcohileno; e Y representa un grupo carboxilo o sales o ésteres del mismo, o un grupo carbamóilo facultativamente mono- o di-sustituido en el átomo de N.

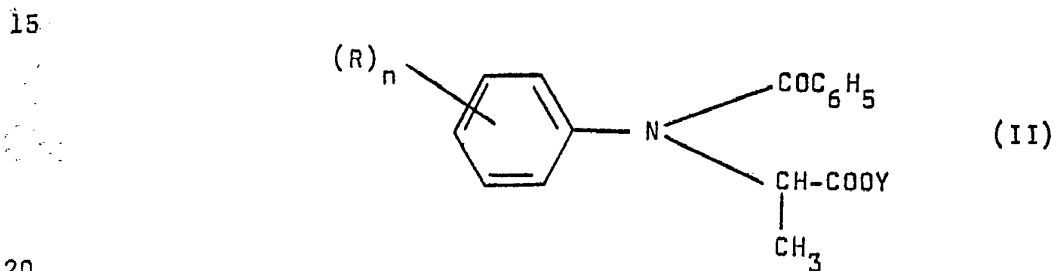
20

Aun cuando los compuestos conocidos según la Memoria Descriptiva del Reino Unido nº 1.164.160
25 tienen buenas propiedades herbicidas selectivas cuando se

usan para combatir la avena loca en cultivos de trigo,
han puesto de manifiesto que son menos dignos de confian
za para usar en cultivos de cebada debido a su tendencia
a producir síntomas filotóxicos en el cultivo así como en
5 la avena loca.

Se ha encontrado en la actualidad
que un grupo de compuestos estrechamente relacionados po
seen interesantes propiedades para la represión de avena
loca en cultivos de cereales, en especial de cebada.

10 Por consiguiente, la invención pro
porciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general
siguiente:

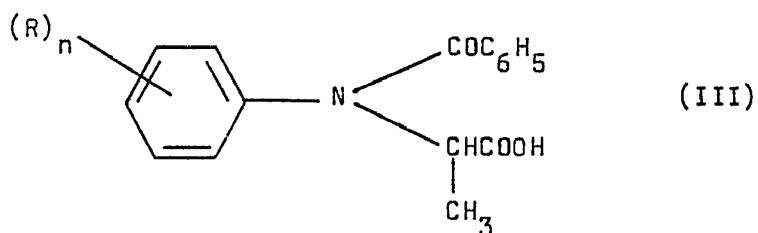


en la que R es cloro, bromo y/o flúor; n es 1, 2, 3, ó 4;
e Y es un grupo alcoholilo o alquenilo que contiene de 1 a
10 átomos de carbono y lleva, por lo menos, un átomo de
25 flúor, cloro y/o bromo.

Los compuestos que proporcionan los mejores resultados tienen igual a 1 ó 2 cuando R es cloro y/o flúor, por ejemplo, aquellos compuestos que tienen (R)_n que representa una sustitución 3-cloro, 4-cloro, 3-fluoro, 4-fluoro, 3,4-dicloro, 3,4-difluoro, 3-cloro-4-fluoro, o 3-fluoro-4-cloro. Son particularmente eficaces los compuestos con una sustitución por halógeno en posición 4 o una disustitución por halógenos en las posiciones 3 y 4.

Con respecto a Y, el grupo alcohol o alqueno puede ser normal o de cadena ramificada y contiene, de preferencia, 1 a 6 átomos de carbono, en especial de 1 a 3. Los compuestos según la invención se caracterizan por la presencia de un átomo de flúor, cloro y/o bromo, por los menos, en el grupo alcohol Y, y, en general, la presencia de uno, dos o tres de tales átomos de halógeno da lugar a una actividad herbicida satisfactoria. El grupo 2-cloroetilo es especialmente eficaz.

Los compuestos según la invención pueden ser preparados mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un ácido de fórmula:



10 con el alcohol halogenado apropiado. Esta reacción de este-
 rificación puede ser llevada a cabo en presencia de un ca-
 talizador de esterificación adecuado, por ejemplo, un áci-
 do inorgánico tal como el ácido sulfúrico, o un ácido orgá-
 nico tal como el ácido p-toluensulfónico. El ácido (III)
 15 puede ser preparado mediante cierto número de caminos, sien-
 do un ejemplo conveniente la benzoilación del éster del
 aminoácido apropiado, seguido de una etapa de hidrólisis
 para liberar el ácido libre.

20 Son ejemplos particulares de los com-
 puestos según la invención que tienen actividad selecti-
 va útil contra la avena loca en cultivos de cereales:

N-benzoil-N-(3,4-diclorofenil)-2-amino-
 propionato de 2-cloroetilo,

25 N-benzoil-N-(4-fluorofenil)-2-aminopropio-
 nato de 2-cloroetilo, y

N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-
-aminopropionato de 2-cloroetilo.

Los compuestos pueden ser usados del modo conocido para los herbicidas y la invención incluye, por consiguiente, composiciones herbicidas que comprenden un excipiente o un agente tensioactivo, o ambos, un excipiente y un agente tensioactivo, junto con un compuesto de la invención, como ingrediente activo. Del mismo modo la invención incluye también un método de combatir el crecimiento de avena loca en cultivos de cereales en un cierto lugar, que comprende aplicar a tal lugar una cantidad selectiva como herbicida, de un compuesto o de una composición de la invención.

La expresión "cantidad selectivamente herbicida" se usa en esta Memoria para designar una cantidad del compuesto o composición, suficiente para dar lugar a una reducción sustancial del crecimiento de la avena loca, produciendo, al mismo tiempo, un efecto fitotóxico insignificante sobre el cultivo. Las propiedades selectivamente herbicidas de los compuestos, se ilustran en los Ejemplos que figuran a continuación.

La expresión "excipiente" tal y como se usa en esta Memoria significa una sustancia sólida o líquida, que puede ser inorgánica u orgánica, y de origen natural o sintético, con la que se mezcla o formula el compuesto acti-

vo para facilitar su aplicación a la planta, semilla, suelo u otro objeto que haya de ser tratado, o su almacenamiento, transporte o manipulación.

5 El agente tensioactivo puede ser un agente emulsionante o un agente dispersante o un agente humectante; puede ser no iónico o iónico.

10 Cualquiera de las sustancias empleadas como excipiente o de los agentes tensioactivos aplicados en la formulación de pesticidas, puede ser usada en las composiciones de la invención, y se encuentran ejemplos adecuados de los mismos en la Memoria Descriptiva del Reino Unido Nº 1.289.283 ó en la Nº 1.164.160.

15 Las composiciones de la invención pueden ser formuladas como polvos humectables, polvos finos, gránulos, soluciones, concentrados emulsionables, emulsiones, concentrados en suspensión y aerosoles. Los polvos humectables se preparan habitualmente de modo que contengan 25, 50 ó 75% en peso de tóxico y habitualmente contiene, además del excipiente sólido, de 3 a 10% en peso de un agente
20 dispersante y, cuando es necesario, de 0 a 10% en peso de estabilizador(es) y/u otros aditivos tales como penetrantes o fijadores. Los polvos finos se formulan habitualmente en forma de un concentrado de polvo fino que posee una composición similar a la del polvo humectable pero sin dispersante, y se diluyen en el campo con excipiente sólido adicio-
25

nal proporcionando una composición que contiene, habitualmente, de 0,5 a 10% en peso de tóxico. Normalmente se preparan gránulos que tienen un tamaño comprendido entre 1,676 y 0,152 mm, y pueden ser fabricados mediante técnicas de aglomeración o impregnación. En general, los gránulos contendrán entre 0,5 y 25% en peso de tóxico y de 0 a 10% en peso de aditivos tales como estabilizadores, modificadores de liberación lenta y agentes aglutinantes. Los concentrados emulsionables contienen, habitualmente, además del disolvente y, cuando es necesario, de disolvente complementario, de 10 a 50% en peso p/v de tóxico, de 2 a 20% p/v de agentes emulsionantes y 0,20% p/v de aditivos apropiados, tales como estabilizadores, penetrantes e inhibidores de corrosión.

Los concentrados en suspensión se preparan para que contengan un producto capaz de fluir, estable y que no sedimente, y contienen, habitualmente, de 10 a 75% en peso de tóxico, de 0,5 a 15% en peso de agentes dispersantes, de 0,1 a 10% en peso de agentes de suspensión tales como coloides protectores y agentes tixotrópicos, de 0 a 10% en peso de aditivos apropiados tales como desespumantes, inhibidores de corrosión, estabilizadores, penetrantes y fijadores, y como excipiente, agua o un líquido orgánico en el que el tóxico es sustancialmente insoluble; ciertos sólidos orgánicos o sales inorgánicas pueden ser disueltos en el excipiente para ayudar a evitar la sedimentación, como

agentes anticongelantes para el agua.

Las dispersiones y emulsiones acuosas, por ejemplo, composiciones obtenidas diluyendo con agua un polvo humectable o un concentrado conforme a la invención, también están comprendidas dentro de la extensión de la presente invención. Las citadas emulsiones pueden ser del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua, y pueden tener una consistencia espesa, semejante a la de la "mayonesa".

Las composiciones de la invención pueden contener, asimismo, otros ingredientes, por ejemplo, otros compuestos que poseen propiedades pesticidas, en especial insecticidas, acaricidas, herbicidas o fungicidas.

EJEMPLO 1 Preparación de N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-aminopropionato de 2-cloroetilo.

Se disolvió ácido N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-aminopropiónico (3,215 g, 0,01 moles), en 2-cloroetanol (25 ml), y se hizo pasar a través de la solución agitada cloruro de hidrógeno seco durante 6 horas. La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas y se evaporaron los disolventes. El residuo se disolvió en éter (100 ml) y el éter se lavó con solución de bicarbonato de sodio y agua. La capa etérea se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó obteniéndose un aceite que, por tratamiento con hexano,

proporcionó cristales blancos (3,1 g, 80%) punto de fusión 78-80°C, de N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-aminopropionato de 2-cloroetilo.

(Calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2FNO_3$: C, 56,3; H, 4,2; N, 3,6%.

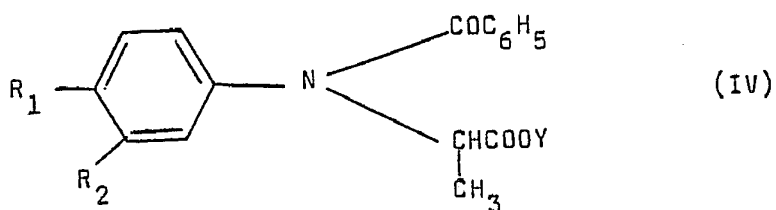
5 Encontrado C, 56,2; H, 4,2; N, 3,6%.)

EJEMPLOS 2 - 15

13 Se preparó una serie de compuestos empleando el mismo procedimiento indicado para el compuesto del Ejemplo 1. Los detalles de los compuestos y sus propiedades físicas se exponen en la Tabla que figura a continuación :

15

20



25

Ejemplo	R ₁	R ₂	Y	Punto de fusión/ Propiedades fisi- cas.
2	Cl	H	CH ₂ CH ₂ Cl	44-46°C
3	Cl	H	CH(CH ₂ Cl) ₂	68-70°C
4	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	goma
5	Cl	Cl	CH ₂ CCl = CH ₂	aceite
6	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	86-87°C
7	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃	aceite
8	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ Cl	aceite

Análisis				
		%C	%H	%N
C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃	Calculado	59,0	4,6	3,8
	Encontrado	59,2	4,8	3,7
C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃	Calculado	55,2	4,4	3,4
	Encontrado	55,7	4,6	3,1
C ₁₉ H ₁₉ ClNO ₃	Calculado	60,0	5,0	3,7
	Encontrado	59,3	5,1	3,2
C ₁₉ H ₁₆ Cl ₃ NO ₃	Calculado	55,3	3,9	3,4
	Encontrado	55,0	4,0	3,5
C ₁₈ H ₁₆ Cl ₃ NO ₃	Calculado	53,9	4,0	3,5
	Encontrado	53,7	4,2	3,1
C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ NO ₃	Calculado	51,4	3,3	3,3
	Encontrado	51,6	3,4	3,0
C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃	Calculado	55,0	4,3	3,4
	Encontrado	55,7	4,7	3,3

Ejemplo	R ₁	R ₂	Y	Punto de fusión/ Propiedades físicas.
2	Cl	H	CH ₂ CH ₂ Cl	44-46°C
3	Cl	H	CH(CH ₂ Cl) ₂	68-70°C
4	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	goma
5	Cl	Cl	CH ₂ CCl = CH ₂	aceite
6	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	86-87°C
7	Cl	Cl	CH ₂ CF ₃	aceite
8	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ Cl	aceite

C ₁₈ H ₁₇
C ₁₉ H ₁₈
C ₁₉ H ₁₉
C ₁₉ H ₁₆
C ₁₈ H ₁₆
C ₁₈ H ₁₄
C ₁₉ H ₁₈

25.3.75

- 11 -

**POOR
QUALITY**

to de fusión/ piedades físi	Analisis			
		%C	%H	%N
44-46°C	$C_{18}H_{17}Cl_2NO_3$ Calculado	59,0	4,6	3,8
	Encontrado	59,2	4,8	3,7
68-70°C	$C_{19}H_{18}Cl_3NO_3$ Calculado	55,2	4,4	3,4
	Encontrado	55,7	4,6	3,1
goma	$C_{19}H_{19}ClNO_3$ Calculado	60,0	5,0	3,7
	Encontrado	59,3	5,1	3,2
aceite	$C_{19}H_{16}Cl_3NO_3$ Calculado	55,3	3,9	3,4
	Encontrado	55,0	4,0	3,5
86-87°C	$C_{18}H_{16}Cl_3NO_3$ Calculado	53,9	4,0	3,5
	Encontrado	53,7	4,2	3,1
aceite	$C_{18}H_{14}Cl_2F_3NO_3$ Calculado	51,4	3,3	3,3
	Encontrado	51,6	3,4	3,0
aceite	$C_{19}H_{18}Cl_3NO_3$ Calculado	55,0	4,3	3,4
	Encontrado	55,7	4,7	3,3

**POOR
QUALITY**

Ejemplo	R ₁	R ₂	Y	Punto de fusión/ propiedades físicas
9	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	34-36°C
10	F	H	CH ₂ CH ₂ Cl	76-78°C
11	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	51-53°C
12	F	H	CH ₂ CF ₃	56-59°C
13	F	Cl	CH ₂ CCl = CH ₂	Aceite
14	F	Cl	CH ₂ CF ₃	48-49°C
15	Cl	Cl	CH ₂ CHCl ₂	Aceite

Análisis				
		%C	%H	%N
C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃	Calculado	55,0	4,3	3,4
	Encontrado	54,8	4,4	3,6
C ₁₈ H ₁₇ FNO ₃	Calculado	61,8	4,9	4,0
	Encontrado	61,7	4,9	3,9
C ₁₉ H ₁₉ ClFNO ₃	Calculado	62,7	5,2	3,7
	Encontrado	62,2	5,1	3,5
C ₁₈ H ₁₅ F ₄ NO ₃	Calculado	58,5	4,1	3,8
	Encontrado	59,4	4,4	4,2
C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ FNO ₃	Calculado	57,8	4,0	3,5
	Encontrado	56,0	4,4	3,7
C ₁₈ H ₁₄ ClF ₄ NO ₃	Calculado	53,5	3,5	3,5
	Encontrado	52,7	3,8	3,3
C ₁₈ H ₁₅ Cl ₄ NO ₃	Calculado	49,7	3,4	3,2
	Encontrado	50,0	3,6	3,4

Ejemplo	R ₁	R ₂	Y	Punto de fusión/ propiedades físicas
9	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	34-36°C
10	F	H	CH ₂ CH ₂ Cl	76-78°C
11	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	51-53°C
12	F	H	CH ₂ CF ₃	56-59°C
13	F	Cl	CH ₂ CCl = CH ₂	Aceite
14	F	Cl	CH ₂ CF ₃	48-49°C
15	Cl	Cl	CH ₂ CHCl ₂	Aceite

C ₁₉ H ₁₈
C ₁₈ H ₁₆
C ₁₉ H ₁₈
C ₁₈ H ₁₆
C ₁₉ H ₁₆
C ₁₈ H ₁₆
C ₁₈ H ₁₆

nto de fusión/ propiedades físicas
34-36°C
76-78°C
51-53°C
56-59°C
Acéite
48-49°C
Acéite

Análisis				
		%C	%H	%N
$C_{19}H_{18}Cl_3NO_3$	Calculado	55,0	4,3	3,4
	Encontrado	54,8	4,4	3,6
$C_{18}H_{17}FNO_3$	Calculado	61,8	4,9	4,0
	Encontrado	61,7	4,9	3,9
$C_{19}H_{19}ClFNO_3$	Calculado	62,7	5,2	3,7
	Encontrado	62,2	5,1	3,5
$C_{18}H_{15}F_4NO_3$	Calculado	58,5	4,1	3,8
	Encontrado	59,4	4,4	4,2
$C_{19}H_{16}Cl_2FNO_3$	Calculado	57,8	4,0	3,5
	Encontrado	56,0	4,4	3,7
$C_{18}H_{14}ClF_4NO_3$	Calculado	53,5	3,5	3,5
	Encontrado	52,7	3,8	3,3
$C_{18}H_{15}Cl_4NO_3$	Calculado	49,7	3,4	3,2
	Encontrado	50,0	3,6	3,4

EJEMPLO 16 Ensayos que demuestran las propiedades herbicidas selectivas (avena loca en cebada)

5 Se plantaron 25 semillas de cebada (variedad Imber) o 30 semillas de avena loca (Avena fatua), en compuesto John Innes Nº 1, contenido en tiestos de 7 cm. Cuando las plantas hubieron alcanzado la etapa de 1 1/2-2 1/2 hojas las hojas fueron rociadas con una solución del compuesto en ensayo en una mezcla de acetona y agua 1:1 que contienen añadido el humectante/fijador. Las plantas de cebada se trataron a dosis de 10 a 0,6 kg/ha y la avena loca a dosis comprendidas entre 2,0 y 0,15 kg/ha. Cada dosis se replicó cuatro veces. Los tiestos se mantuvieron en un invernadero a unos 21°C con 16 horas de iluminación por día.

15 Se efectuaron estimaciones 10-14 días después del rociado. La cebada se cortó al nivel del suelo y se expresó el peso de la planta como tanto por ciento del peso de cebada sin tratar. La disminución de crecimiento de la avena loca en tanto por ciento, se estimó visualmente. Estas cifras fueron usadas después para calcular las dosis de inhibición de crecimiento y la dosis que proporciona una disminución del 10% en la cebada (DIC_{10}) se comparó con la que proporciona una disminución de 90% en la avena loca (DIC_{90}). El factor de selectividad para el compuesto viene dado por la expresión.

20

25

DIC₁₀ (cebada)

DIC₉₀ (avena loca)

5

Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla que figura seguidamente, en la que se incluyen los resultados correspondientes al compuesto N-benzoil-N-(3,4-diclorofenil)-2-aminopropionato de etilo, estrechamente relacionado, a título comparativo. Este compuesto se describe en la Patente del Reino Unido 1.164.160.

10

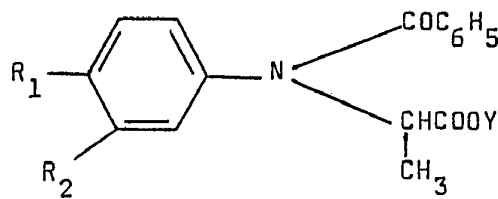
15

20

25

25.3.75

TABLA



10

Ejemplo	Compuesto			DIC ₁₀ (cebada)	DIC ₉₀ (avena)	Factor de se- lecti- vidad	
	R ₁	R ₂	Y				
6	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	6,49	4,1	1,6	
15	1	F	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	0,44	0,60	0,73
10	F	H	CH ₂ CH ₂ Cl	1,02	1,98	0,51	
11	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	26,0	8,60	3,0	
Comparación	Cl	Cl	C ₂ H ₅	0,09	2,45	0,035	

20

25

De estos resultados puede apreciarse con claridad que los compuestos conforme a la invención tienen una mejor selectividad que el compuesto comparativo, estrechamente relacionado.

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 25 de Marzo de 1974, bajo el Nº 13088/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

20

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:

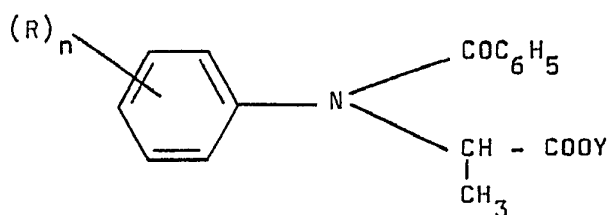
25

1ª.- Un procedimiento de preparación de N-benzoil-N-(fenilo sustituido)-2-aminopropionatos de

haloalcohilo o haloalquenilo de la fórmula general:

5

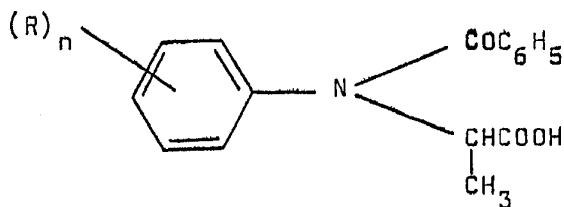
10



15

en la que R es cloro, bromo y/o flúor; n es 1, 2, 3, ó 4;
e Y es un grupo alcohilo o alquenilo que contiene hasta 10
átomos de carbono y que lleva por lo menos un átomo de flúor,
cloro y/o bromo, que comprende hacer reaccionar un ácido de
fórmula :

20



25

con un alcohol halogenado apropiado.

2ª.- Un procedimiento de preparación de N-benzoil-N-(fenilo sustituido)-2-aminopropionatos de haloalcoholo o haloalqueno.

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

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

10

Madrid, - 2 ABR. 1975

P.A.

Alberto de Elzoburu
Por Poder.

15

20

25

25.3.75

- 18 -

EAS.-