

23 JUN. 1975

P. - 60.344

K 1322:SR

Int. Cl. C.07C // A01N

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SHELL INTERNATIONALE RESEARCH
MAATSCHAPPIJ B.V.

entidad holandesa

establecida en Carel van Bylandtlaan 30,
La Haya, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
AMINOACIDOS N,N-DISUSTITUIDOS"

Esta invención se refiere a nuevos derivados de aminoácidos, a procedimientos para su preparación, a composiciones herbicidas que los contienen, y a un método para combatir el desarrollo de plantas no deseables con estos derivados.

5

Con los métodos modernos de producción agrícola, se ha hecho posible dejar en el campo las mieses hasta que ha tenido lugar la completa maduración de las espigas. Esto no ocurría anteriormente, cuando la recolección dependía más de las condiciones climáticas y tenía lugar durante un período de tiempo más largo. Desgraciadamente, la avena loca madura más rápidamente que los cultivos de cereales, y, cuando esta maleza está presente, una parte de sus semillas se esparce por el suelo antes de que tenga lugar la recolección; de este modo tenía lugar una infestación importante de tierra arable por la avena loca. Además, es muy difícil separar las semillas de avena loca de las de otros cereales, y la presencia, por ejemplo, de avena loca en una muestra de trigo de siembra perjudica seriamente su valor en el mercado. Se han hecho intentos de combatir químicamente esta plaga, pero hasta ahora no han tenido un éxito completo. Se ha descubierto ahora que una nueva clase de derivados de aminoácidos tienen útiles propiedades herbicidas selectivas, y particular combaten mejor la ave-

10

15

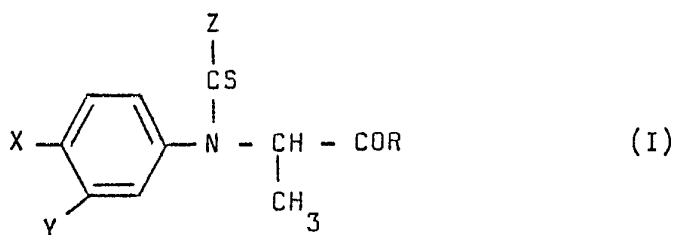
20

25

na loca.

Los derivados de aminoácidos según la invención son derivados de aminoácidos N,N-disustituídos de la fórmula

5



10

donde X es un átomo de halógeno,

Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

Z es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoholo, alcoxi o nitro, y

15

R es hidroxilo, $-SR^1$, $-OR^1$, $-ON=CR^2R^3$ ó $-NR^2-NR^2R^3$, donde R^1 es alcoholo, haloalcoholo, cicloalcoholo, alquenilo, arilo o un catión formador de sales, y

20

R^2 y R^3 son, individualmente, hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, alquenilo, arilo, alcarilo, aralcoholo, o forman conjuntamente un puente de alcoholeno saturado o insaturado interrumpido opcionalmente por uno o más heteroátomos.

25

Las expresiones "alcohilo", "alcohileno", "alcoxi", "alquenilo" significan aquí grupos de estructura tanto recta como ramificada.

5 Por razones económicas, los compuestos preferidos son aquéllos en los que los átomos de halógeno son flúor o cloro; los grupos arilo son grupos fenilo; los grupos alcohilo, cicloalcohilo y alquenilo contienen hasta 6 átomos de carbono; los grupos alcarilo y aralcohilo contienen hasta 10 átomos de carbono; y el
10 puente de alcohileno contiene hasta 6 átomos de carbono, y los heteroátomos que opcionalmente interrumpen el puente son oxígeno y/o nitrógeno. Ha de entenderse que los compuestos preferidos contienen uno o más de los grupos preferidos indicados en este párrafo.

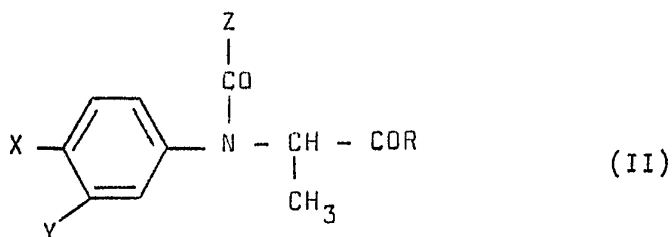
15 Desde el punto de vista de una mejor actividad para combatir de modo selectivo la avena loca en cultivos de cereales, los compuestos preferidos son aquéllos en que:

X es flúor o cloro;
20 Y es hidrógeno, flúor o cloro;
Z es fenilo;
R es hidroxilo, $-OR^1$, donde R^1 es alcohilo de hasta 6 átomos de carbono, un ión de metal alcalino o metal alcalinotérreo, o un ión amonio sustituido
25 opcionalmente por uno o más grupos alcohilo de

hasta 6 átomos de carbono.

Se observará que ciertos compuestos de la invención contienen un átomo de carbono asimétrico, y por lo tanto pueden existir en dos formas estereoisómeras. Ambas formas estereoisómeras, juntamente con sus mezclas, caen dentro del objeto de esta invención.

Según otro aspecto de la invención, los derivados de aminoácidos N,N-disustituídos según la invención pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



con un sulfuro de fósforo, por ejemplo pentasulfuro de fósforo, siendo X, Y, R y Z como se han definido anteriormente. Esta reacción transcurre suavemente a temperatura ambiente en presencia de un disolvente, por ejemplo dioxano.

Los compuestos de fórmula II son objeto de patentes y solicitudes de patente anteriores del mismo solicitante de la presente, y pueden prepararse según los

métodos descritos en estas patentes y solicitudes de patentes, por ejemplo la Británica nº 1.164.160, la Francesa nº 7301419, y la solicitud de Patente Británica, en tramitación, nº 5286/74.

5 Los derivados de aminoácidos N,N-disustituídos de la invención pueden emplearse solos o en forma de una composición que comprende al menos un compuesto de la fórmula I general dada, juntamente con un excipiente o un agente tensioactivo, o tanto un excipiente como un
10 agente tensioactivo.

La expresión "excipiente", tal como se usa aquí, significa un material, que puede ser orgánico o inorgánico, y de origen sintético o natural, con el que se mezcla o formula el compuesto activo para facilitar
15 su aplicación a la planta, semilla, suelo, u otro objeto a tratar, o en su almacenamiento, transporte o manejo: El excipiente puede ser un sólido o un fluido. Como excipiente puede usarse cualquiera de los materiales que se aplican usualmente en la formulación de pesticidas.
20

Son ejemplos de excipientes sólidos adecuados los silicatos, las arcillas, por ejemplo la caolinita, los óxidos de silicio hidratados sintéticos, los silicatos de calcio sintéticos, los elementos tales como, por
25 ejemplo, carbono y azufre, resinas naturales y sintéti-

cas, como por ejemplo las resinas de cumarona, la colofonia, copal, goma laca, damara, policloruro de vinilo y polímeros y copolímeros de estireno, policlorofenoles sólidos, bitumen, asfaltita, ceras, como por ejemplo la
5 cera de abejas, cera de parafina, azoquerita, y ceras minerales cloradas, y fertilizantes sólidos, por ejemplo los superfosfatos.

Son ejemplos de excipientes fluidos adecuados el agua, los alcoholes, como por ejemplo isopropanol, cetonas, como por ejemplo acetona, metil-etil-cetona,
10 metil-isobutil-cetona y ciclohexanona, éteres, hidrocarburos aromáticos como por ejemplo benceno y tolueno, fracciones de petróleo como por ejemplo queroseno, hidrocarburos clorados como por ejemplo tetracloruro de carbono, incluyendo compuestos normalmente gaseosos licuados. Con frecuencia son adecuadas las mezclas de diferentes líquidos.

El agente tensioactivo puede ser un agente humectante, un agente emulsionante o un agente dispersante; puede ser iónico o no iónico. Puede usarse cualquiera de los agentes tensioactivos que se aplican usualmente en la formulación de herbicidas. Son ejemplos de
20 agentes tensioactivos adecuados las sales de sodio o de calcio de ácidos poliacrílicos, los productos de condensación de ácidos grasos o aminas o amidas alifáticas
25

que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molé-
cula con óxido de etileno y/u óxido de propileno; los
ésteres parciales de los ácidos grasos anteriores con
glicerina, sorbitan, sacarosa o pentaeritrita; los pro-
5 ductos de condensación de alcohol-fenoles, por ejemplo
p-octilfenol o p-octilcresol, con óxido de etileno y/u
óxido de propileno; los sulfatos o sulfonatos de estos
productos de condensación; y las sales de metales alcal-
linos, preferiblemente las sales de sodio, de ésteres
10 de ácido sulfúrico o ácidos sulfínicos que contienen al
menos 10 átomos de carbono en la molécula, por ejemplo
el laurilsulfato de sodio, los alcoholo secundario-
-sulfatos de sodio, las sales de sodio del aceite de ri-
cino sulfonado, y los alcoholaril-sulfonatos de sodio,
15 tales como el dodecibencenosulfonato de sodio.

Las composiciones de la invención pueden for-
mularse en forma de polvos humectables, polvos finos,
gránulos, disoluciones, concentrados emulsionables, emul-
siones y pastas. Los polvos humectables se preparan usual-
20 mente de modo que contengan 25, 50 ó 75% de agente tóxi-
co y usualmente contienen, además de un excipiente sólido,
3-10% de un agente dispersante y, si es necesario,
0-10% de estabilizante(s) y/u otros aditivos, tales como
agentes de penetración o adherentes. Los polvos se formu-
25 lan usualmente en forma de un concentrado en polvo que

tiene una composición similar a la del polvo mojable, pero sin dispersante, y se diluyen en el terreno con más excipiente sólido para dar una composición que usualmente contiene 0,5-10% de agente tóxico. Los gránulos se preparan usualmente de modo que tengan un tamaño de entre aberturas de malla de 152 y 1676 micras, y pueden fabricarse por medio de técnicas de aglomeración o de impregnación. En general, los gránulos contendrán de 0,5-25% de agente tóxico y 0-25% de aditivos, tales como estabilizantes, modificadores de desprendimiento lento, agentes aglutinantes, etc. Los concentrados emulsificables contienen usualmente, además del disolvente y, cuando es necesario, co-disolvente, 10-50% en peso/volumen de agente tóxico, 2-20% en peso/volumen de emulsificantes y 0-20% de aditivos apropiados, tales como estabilizantes, penetradores e inhibidores de corrosión. Las pastas se mezclan de modo que se obtiene un producto estable y que puede hacerse fluir, y usualmente contienen 10-60% de agente tóxico, 2-20% de aditivos apropiados y, como excipiente, agua o un líquido orgánico en el que el agente tóxico es sustancialmente insoluble.

Las composiciones de la invención pueden contener otros ingredientes, por ejemplo coloides protectores tales como gelatina, cola, caseína, gomas y polialcohol vinílico; polifosfatos de sodio; éteres de celulosa

sa, estabilizantes, tales como ácido etilendiamintetraacético; otros herbicidas o pesticidas; y adherentes, por ejemplo aceites no volátiles.

5 Las dispersiones y emulsiones acuosas, composiciones obtenidas diluyendo en agua un polvo mojable o un concentrado emulsionable según la invención, están comprendidas también en el objeto de la presente invención. Las emulsiones citadas pueden ser del tipo de agua en aceite o de aceite en agua, y pueden tener una
10 consistencia espesa, similar a mayonesa.

La invención comprende también un método para combatir malezas, que comprende aplicar a las malezas o a su habitat un compuesto según la invención o una composición que lo contiene, y también un método para
15 aumentar los rendimientos de los cultivos en un lugar, que comprende aplicar al lugar un compuesto de la invención o una composición que lo contiene.

Los compuestos según la invención, su preparación, composiciones que los contienen, y su actividad herbicida, se ilustran además en los Ejemplos que siguen.
20

EJEMPLO 1 Preparación de éster etílico de N-tiobenzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)alanina
25 Una mezcla de N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluoro

fenil)alanina de etilo (35 g, 0,1 M) y pentasulfuro de fósforo (66,6 g, 0,3 M) en 1,4-dioxano seco (300 ml) se agitó durante 50 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el producto de filtración se evaporó hasta bajo volumen. El aceite amarillo resultante se agitó vigorosamente con disolución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) para extraer cualquier cantidad de fósforo disuelto, y después se sometió a extracción con cloruro de metileno.

5

La evaporación de los extractos secos dejó un aceite amarillo que se purificó cromatográficamente usando una columna de alúmina neutra y cloruro de metileno como eluyente. La primera banda amarilla en salir fue la tioamida deseada; peso, 10 g. La elución posterior con cloruro de metileno en etanol eliminó 15 g de amida de partida. La estructura se confirmó por espectros NMR, IR y de masas. Rendimiento (basado en el material de partida reaccionado): 49%.

15

Análisis:

20

Encontrado : C 58,3; H 4,7; N 3,6; Cl 9,7%

$C_{18}H_{17}ClFNO_2S$ requiere: C 59,1; H 4,7; N 3,8; Cl 9,7%

EJEMPLO 2

Preparación de éster isopropílico de N-tio-
benzoil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)alanina

25

Una mezcla de N-benzoil-N-(3-cloro-4-fluoro

fenil)alanina (18 g, 0,052 M) y pentasulfuro de fósforo (30 g, 0,13 M) en 1,4-dioxano seco (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Al cabo de este tiempo no se detectó nada de material de partida por cromatografía en capa fina.

5 La mezcla de reacción se filtró, y el producto de filtración se evaporó hasta bajo volumen, dejando un aceite amarillo. Para eliminar cualquier cantidad de compuesto de fósforo disuelto, el residuo se agitó vigorosamente con disolución saturada de bicarbonato de sodio durante 1 hora, y después se sometió a extracción con cloruro de metileno.

10 La evaporación de los extractos secos dejó un aceite amarillo que se purificó cromatográficamente usando una columna de alúmina neutra y cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvieron 14,6 g (74%). La estructura se confirmó por análisis espectrográfico infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

Análisis

20 Encontrado : C 60,3; H 4,9; N 3,4% .
C₁₉H₁₉ClFNO₂S requiere: C 60,1; H 4,9; N 3,7%

EJEMPLOS 3 a 13

25 Por el método descrito en los Ejemplos 1 y 2 se prepararon algunos otros ejemplos de compuestos según

la invención. Su estructura se confirmó por técnicas de IR y de NMR. En la Tabla I que sigue se dan detalles de estos compuestos.

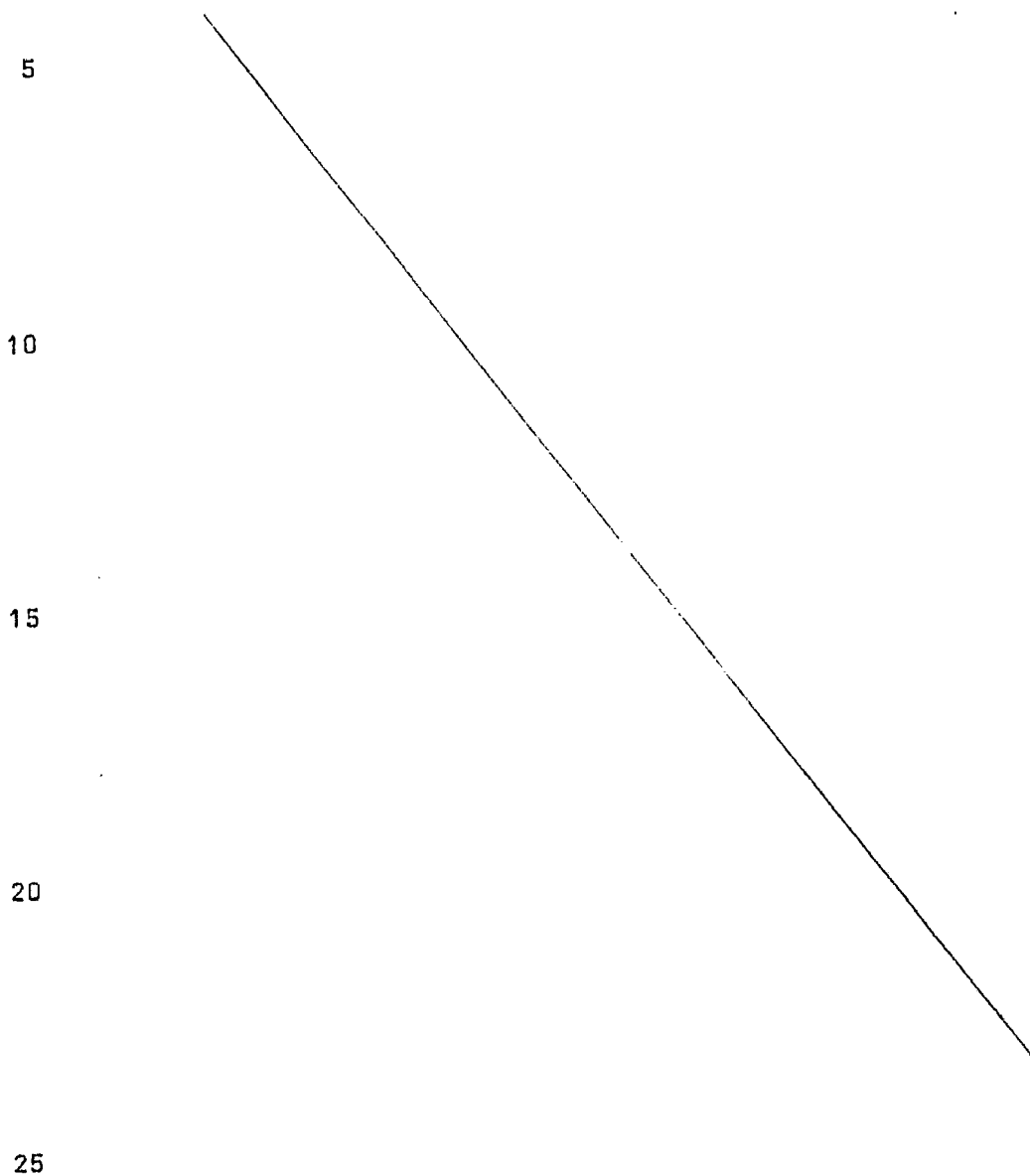
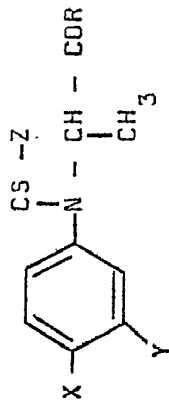


TABLA I



EJEMPLQ	X	Y	Z	R	P. de f. etc. (°C)	ANALISIS			
							%C	%H	%N
3	F	Cl	fenilo	OH	135-6	C ₁₆ H ₁₃ ClFNO ₂ S requiere Encontrado	56,9 57,1	3,8 3,9	4,2 3,6
4	F	Cl	fenilo	OCH ₃	aceite	C ₁₇ H ₁₅ ClFNO ₂ S requiere Encontrado			4,0 3,4
5*	F	Cl	fenilo	OCH ₃	aceite	C ₁₇ H ₁₅ ClFNO ₂ S requiere Encontrado	58,0 57,0	4,3 4,5	4,0 3,5
6*	F	Cl	fenilo	OCH ₂ (CH ₃) ₂	aceite	C ₁₈ H ₁₉ ClFNO ₂ S requiere Encontrado	60,1 59,4	5,0 5,0	3,7 3,5
7	F	Cl	fenilo	OC ₂ H ₅	aceite	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ S requiere Encontrado	56,5 54,0	4,5 4,7	3,7 3,0

TABLA I (continuación)

EJEMPLO	X	Y	Z	R	P. de f. etc. (°C)	ANÁLISIS			
							%C	%H	%N
8	Cl	Cl	2-fluoro- fenilo	OC ₂ H ₅	aceite	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ NO ₂ S requiere Encontrado	54,0 52,1	4,0 4,4	3,5 3,0
9	F	H	fenilo	OC ₂ H ₅	aceite	C ₁₈ H ₁₈ FNO ₂ S requiere Encontrado	65,3 66,2	5,4 5,7	4,2 4,2
10	Cl	H	fenilo	OC ₂ H ₅	aceite	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₂ S requiere Encontrado	62,2 61,1	5,2 5,5	4,0 3,4
11	Cl	Cl	fenilo	OH	118-120 (con descom- posición)	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ S requiere Encontrado	52,6 51,7	3,8 3,9	4,1 3,8
12	F	Cl	fenilo	OH.EtNH ₂	sólido hi- groscópico	C ₁₈ H ₁₈ ClFN ₂ O ₂ S requiere Encontrado	56,5 55,2	5,2 5,4	7,3 6,9
13	F	Cl	fenilo	ONa	183-185	C ₁₆ H ₁₂ ClFN ₂ O ₂ SNa requiere Encontrado	46,6 49,1	4,0 4,2	3,5 3,2

* Isómero ópticamente activo *levo*-rotatorio

EJEMPLO 14 - Ensayos sobre actividad herbicida

Para valorar su actividad herbicida, los compuestos de la invención se sometieron a ensayo usando como gama representativa de plantas: maíz (Zea mays) (Mz); avena, Avena sativa (O); hierba de corral Echinochloa crusgalli (BG); guisante, Pisum sativum (P); lino, Linum usitatissimum (L); mostaza, Sinapis alba (M); remolacha azucarera, Beta vulgaris (SB), y tomate, Solanum lycopersicum (T).

Los ensayos estaban divididos en dos categorías, antes del brote y después del brote. Los ensayos de antes del brote consistían en rociar una formulación líquida del compuesto sobre el suelo en el que se habían sembrado recientemente las semillas de las plantas citadas anteriormente. Los ensayos de después del brote comprendían dos tipos de ensayos, de riego del suelo y de rociado foliar. En el ensayo de riego del suelo, el suelo en que estaban creciendo las plantículas de las especies anteriores se regó con una formulación líquida que contenía un compuesto de la invención, y en los ensayos de rociado foliar, las plantículas se rociaron con esta formulación.

El suelo usado en los ensayos era una mezcla de estiércol John Innes modificada, y esterilizada con vapor, en la que la mitad de la turba, en volumen suelto,

se había sustituido por vermiculita.

5 Las formulaciones usadas en los ensayos se prepararon diluyendo con agua disoluciones de los compuestos en acetona, que contenían 0,4% en peso de condensado de alcohilfenol/óxido de etileno, obtenible con la marca de fábrica de Triton X-155.

10 En los ensayos de rociado del suelo y de rociado foliar, las disoluciones en acetona se diluyeron con un volumen igual de agua y las formulaciones resultantes se aplicaron a dos niveles de dosificación, que correspondían a 5 y 1 kilogramos de material activo por hectárea, respectivamente, en un volumen equivalente a 400 litros por hectárea. En los ensayos de riego de suelo, un volumen de la disolución en acetona se diluyó hasta 155 volúmenes con agua, y la disolución resultante se aplicó a un nivel de dosificación equivalente a 10 kilogramos de material activo por hectárea, en un volumen equivalente a aproximadamente 3.000 litros por hectárea.

20 Los efectos herbicidas de los compuestos se valoraron visualmente siete días después de rociar el follaje y regar el suelo, y once días después de rociar el suelo, y se dieron valores en una escala de 0 a 9. Un valor 0 indica ningún efecto sobre las plantas tratadas, un valor 2 indica una reducción en peso en fresco

25

del tallo y la hoja de las plantas de aproximadamente 25%, un valor 5 indica una reducción de aproximadamente 55%, un valor 9 indica una reducción de 95%, etc.

Los resultados de los ensayos se exponen en la Tabla 2. En la Tabla 3 se dan otros resultados de los ensayos de post-emergencia de rociado foliar.

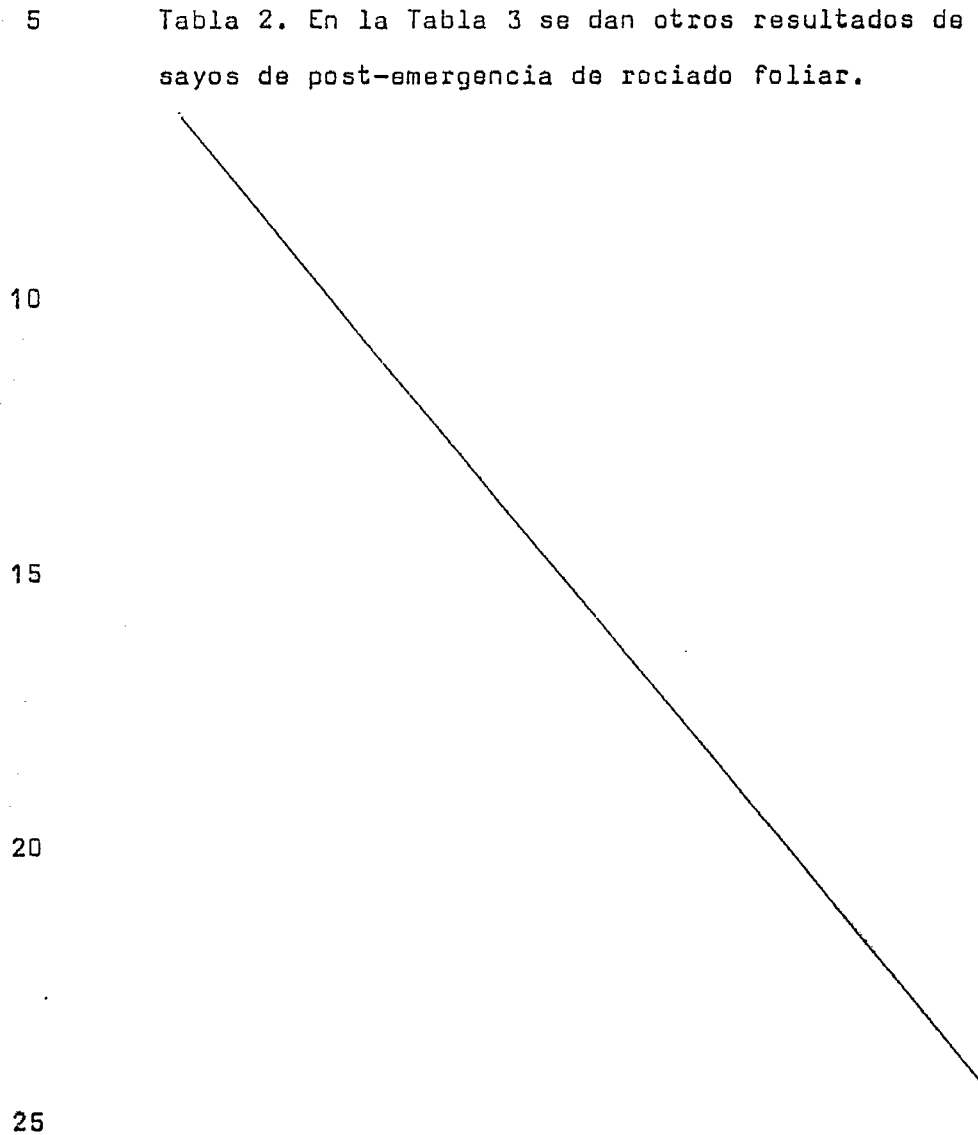


TABLA 2

Compuesto del Ejemplo	Dosis kg/ha	Post-emergencia				Pre-emergencia																	
		Riego del suelo		Rociado foliar		Rociado del suelo																	
		Mz	0 BG P L M SB	Mz	0 BG P L M SB T	Mz	0 BG P L M SB																
1	10	0	5	0	0	2	0	0															
	1																						
1	5								1	6	1	7	7	2	3	2	0	8	0	3	4	0	0
	1								0	6	1	7	4	0	1	2		8		3	2		

TABLA 3

Compuesto del Ejemplo	Dosis kg/ha	Post-emergencia - Rociado foliar							
		MZ	O	BG	P	L	M	SB	T
3	5	2	7	2	0	6	5	0	0
9	5	1	0	2	0	2	6	2	0
4	5	0	0	0	5	3	3	1	0
11	5	0	5	0	0	6	1	3	2
12	5	3	7	0	5	7	4	4	0
13	5	2	7	0	6	5	6	0	2

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 24 de Junio de 1974, ba-
jo el Nº 27917/74, se acoge a los beneficios del Artí-
culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
5 trial.

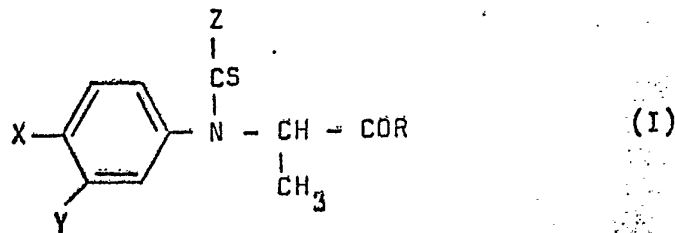
REIVINDICACIONES

10

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

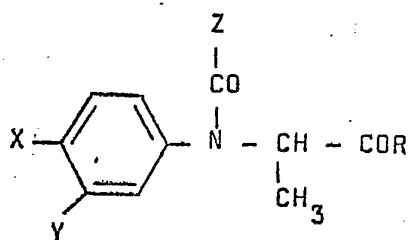
1ª.- Un procedimiento de preparación de de-
rivados de aminoácidos N,N-disustituídos de la fórmula

20



25

donde X es un átomo de halógeno, Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Z es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o grupos alcoholo, alcoxi o nitro, y R es hidroxilo, $-SR^1$, $-OR^1$, $-ON=CR^2R^3$ ó $-NR^2-NR^2R^3$, donde R^1 es alcoholo, haloalcoholo, cicloalcoholo, alqueno, arilo o un catión formador de sales, y R^2 y R^3 son, individualmente, hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, alqueno, arilo, alcario, aralcoholo, o conjuntamente forman un puente de alcoholeno saturado o insaturado, interrumpido opcionalmente por uno o más heteroátomos, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un sulfuro de fósforo, teniendo X, Y, R y Z los significados anteriormente especificados.

2a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en el que X es un átomo de flúor o de cloro, Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o cloro, Z es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de

flúor o cloro, o por uno o más grupos alcohol o alcoxi
de hasta 6 átomos de carbono, o por uno o más grupos ni
tro, R es hidroxilo, $-SR^1$, $-OR^1$, $-ON=CR^2R^3$ ó $-NR^2-NR^2R^3$,
donde R^1 es un grupo alcohol, cicloalcohol o alqueno
5 de hasta 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, o un ca-
tión formador de sales, y R^2 y R^3 son, individualmente,
hidrógeno, un grupo alcohol, cicloalcohol o alqueno
de hasta 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo
alcarilo o aralcohol de hasta 10 átomos de carbono, o
10 conjuntamente forman un puente de alcoholeno saturado o
insaturado que contiene hasta 6 átomos de carbono, opcio
nalmente interrumpido por uno o más átomos de oxígeno -
y/o nitrógeno.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó
15 2ª, en el que X es flúor o cloro, Y es hidrógeno, flúor
o cloro, Z es fenilo, y R es hidroxilo, $-OR^1$, donde R^1
es alcohol de hasta 6 átomos de carbono, un ión de me-
tal alcalino o alcalinotérreo, o un ión amonio opcional-
mente sustituido por uno o más grupos alcohol de hasta
20 6 átomos de carbono.

4ª.- Un procedimiento de preparación de derivados
de aminoácidos N,N-disustituídos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de, y para los fines que se han especificado.

25

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

Madrid,

25. FEB. 1977

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.

