

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 DIC, 1978

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

11	19	ES	10	A1
21	NUMERO		466592	
22	FECHA DE PRESENTACION			

Case 5-10958/1+2/+

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:		33	PAIS
31	NUMERO	32	FECHA	
	1381/77		4 Febrero 1977	Suiza
	3884/77		28 Marzo 1977	Suiza

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A01N		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE N-FENILAMIN-FURANONA"

71	SOLICITANTE
	CIBA-GEIGY AG

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	BASILEA (Suiza)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Walter Kunz Dr. Wolfgang Eckhardt Dr. Adolf Hubele

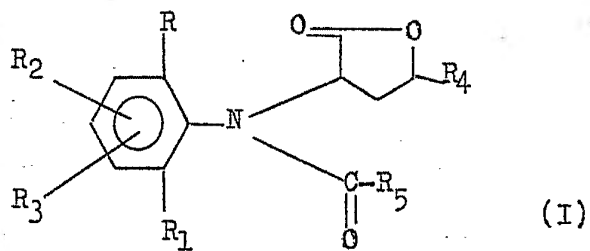
73	TITULAR (ES)
	CIBA-GEIGY AG

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

DESCRIPCIÓN

Este invento se refiere a compuestos de la fórmula

5.



en la que

10.

R representa alquilo de C_1-C_4 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,

R_1 representa alquilo de C_1-C_3 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,

R_2 representa hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno,

15.

R_3 representa hidrógeno o metilo,

con la condición empero de que el número total de átomos de C de los sustituyentes R, R_1 , R_2 y R_3 en el anillo fenílico no pase de 8,

20.

R_4 es hidrógeno o metilo y

R_5 representa uno de los grupos siguientes: un grupo alquiltioalquílico o alcoxialquílico con 2 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxialcoximetílico con 6 átomos

25.

de carbono a lo sumo, un grupo 2-furanílico

5. o 2-tetrahidrofuranílico, eventualmente substituído por halógeno; un grupo 1,2,4-triazolilmetílico, un grupo 1,2-pirazolilmetílico o un grupo $-\text{CH}_2-\text{OR}_6$ (en el que R_6 designa un heterociclo pentagonal o hexagonal con oxígeno como heteroátomo),

10. al procedimiento para la síntesis de estos compuestos, a los agentes que contienen estos compuestos como materias activas y al empleo de estas materias activas como microbicidas en la protección de las plantas.

15. Por alquilo o como porción alquílica de un grupo de alquiltio o alcoxilo deben entenderse, según el número de átomos de carbono indicados, los grupos siguientes: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario. Radicales alcoxialquílicos son sobre todo metoximetoxilo, etoximetoxilo, 1-metoxietoxilo y 1-etoxietoxilo.

20. Por halógeno debe entenderse flúor, cloro, bromo o yodo. R_6 representa preferentemente un radical tetrahidrofuranílico o piranílico, en particular uno ligado en la posición 2.

25. En la patente norteamericana 3.933.860 se describen como fungicidas 3-(N-acil-N-arilamino)-lactonas y -lactamas que se derivan de la estructura de benzoil-, alcanoil- o haloalcanoil- (sobre todo haloacetil-)-anilidas. Anilidas de este tipo se describen

en gran número en la literatura como herbicidas; por ejemplo, en las patentes norteamericanas 3.403.994, 3.442.945, 3.547.620, 3.637.847, 3.598.859 y 3.946.045.

5. No sorprende por lo tanto que los compuestos mencionados en la patente norteamericana 3.933.860 ocasionen en parte fitotoxicidad indeseada, con las cantidades de aplicación necesarias para la práctica, en las plantas que se han de proteger del ataque micótico.

10. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que compuestos con la estructura de la fórmula I presentan un espectro microbicida muy favorable para las necesidades prácticas en la protección de las plantas de cultivo sin afectar a éstas detrimentalmente por efectos secundarios indeseados. Plantas de

15. cultivo son dentro del ámbito de este invento los cereales, el maíz, el arroz, las hortalizas, la remolacha azucarera, la soja, el cacahuete, los frutales, las plantas ornamentales, pero sobre todo la vid, 20. el lúpulo, las cucurbitáceas (pepinos, calabaza, melones), solanáceas como las patatas, el tabaco y los tomates, y asimismo cultivos como las bananas, el cacao y el caucho natural, por ejemplo.

25. Con las materias activas de la fórmula I pueden atajarse o exterminarse en las plantas o las partes vegetales (frutos, flores, hojas, tallos, bulbos y raíces) de estos cultivos útiles y otros

- afines los hongos que en ellas aparecen, y ello de modo que aún las partes vegetales que crezcan luego sean respetadas por dichos hongos. Tales materias activas son eficaces contra los hongos fitopatógenos pertenecientes a las clases siguientes: ascomicetos (por ejemplo, erisifáceos); basidiomicetos, como sobre todo los hongos de la roya; hongos imperfectos (por ejemplo, moniliales); pero especialmente contra los oomicetos pertenecientes a la clase de los ficomicetos, como Phytophthora, Peronospora, Pseudoperonospora, Pythium o Plasmopara. Además de eso, los compuestos de la fórmula I actúan sistémicamente. Por otra parte, pueden utilizarse como desinsectantes para el tratamiento de las semillas (frutos, bulbos y granos) y los plantones, con el fin de preservarlos de las infecciones micóticas y de los hongos fitopatógenos que aparecen en el suelo.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se prefieren como fitofungicidas los compuestos de la fórmula I en los que R significa metilo, R₁ significa metilo, etilo, cloro o bromo, R₂ significa hidrógeno, halógeno o metilo y R₃ significa hidrógeno o metilo, mientras que R₄ y R₅ tienen el significado que se les ha atribuido para la fórmula I.
- 20.

- Estos compuestos se designarán como Grupo de Compuestos Ia.
- 25.

Un subgrupo importante del Grupo de Compuestos Ia lo constituyen aquellos en los que R₅ re-

5. presenta un grupo de alquiltioalquilo o alcoxialquilo con 2 a 5 átomos de carbono, un grupo de 2-furanilo o 2-tetrahidrofuranilo, eventualmente substituído por halógeno, o un grupo de 1,2,4-triazolilmetilo. Este subgrupo se llamará Grupo de Compuestos Ib.

De estos compuestos del grupo Ib cabe destacar por su acción aquellos en los que R_5 significa metoximetilo o etoximetilo.

10. Se llamarán éstos Grupo de Compuestos Ic.

15. Del ámbito de los compuestos del grupo Ia se prefieren especialmente en virtud de su acción favorable las materias activas en las que R_5 representa el grupo 1,2,4-triazol-1-ilmetílico.

Estas se llamarán Grupo de Compuestos Id.

20. Otro subgrupo importante del Grupo de Compuestos Ia lo constituyen aquellos en los que R_5 significa un grupo de 2-furanilo o 2-tetrahidrofuranilo, eventualmente substituído por halógeno. Este subgrupo se designará como Grupo de Compuestos Ie.

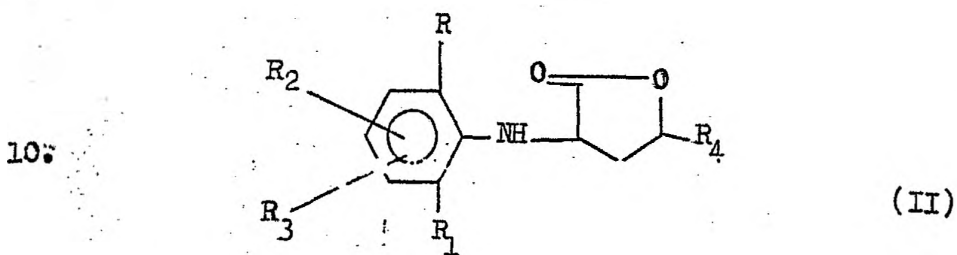
25. Otro subgrupo importante del Grupo de Compuestos Ia lo constituyen aquellos en los que R_5 significa un grupo de 1,2-pirazolilmetilo. Este subgrupo se designará como Grupo de Compuestos If.

Otro subgrupo importante del Grupo de Compuestos Ia lo constituyen aquellos en los que

R₅ significa un grupo de alcoxialcoximetilo con 5 átomos de carbono a lo sumo. Este subgrupo se designará como Grupo de Compuestos Ig.

5: Los compuestos de la fórmula I se sintetizan según este invento:

A) por acilación de un compuesto de la fórmula II

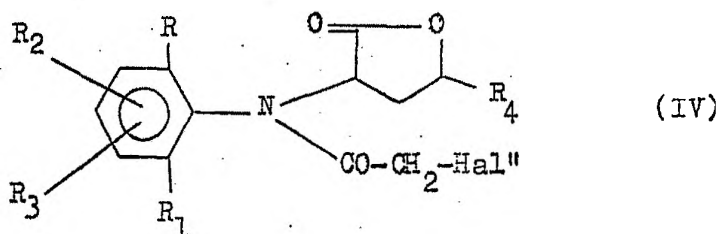


con un compuesto de la fórmula III



15. o bien, en el caso de la obtención de derivados con R₅ = 1,2,4-triazolilmetilo, 1,2-pirazolilmetilo o alquiltio,

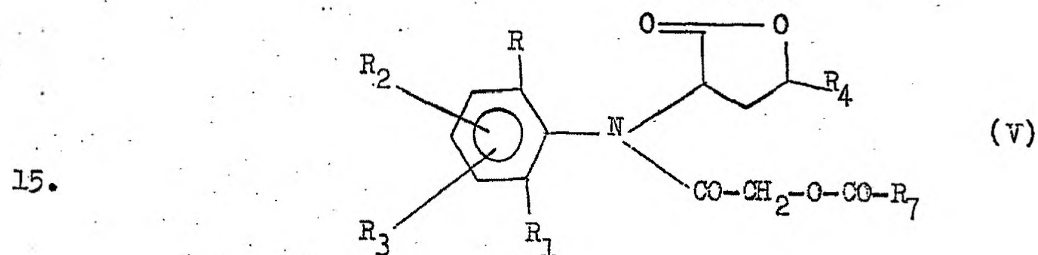
20: B) por monohaloacetilación inicial de un compuesto de la fórmula II, para formar un compuesto de la fórmula IV



y reacción ulterior, a elección, con 1,2,4-triazol, 1,2-pirazol o alquilmcaptano o respectivamente con

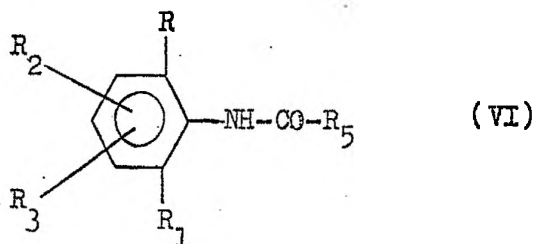
la sal metálica de uno de estos reactivos, preferentemente con la sal alcalina o alcalinotérrea; o bien, para la obtención de derivados con $R_5 =$ alcoxialcoximetilo o $-\text{CH}_2-\text{OR}_6$,

5. C) por monohaloacetilación inicial de un compuesto de la fórmula II, para formar un compuesto de la fórmula IV, cambio del sustituyente reactivo Hal" por un ácido alcancarboxílico inferior o una de sus sales alcalinas o alcalinotérreas, para
10. obtener una aciloxiacetilánilida de la fórmula V

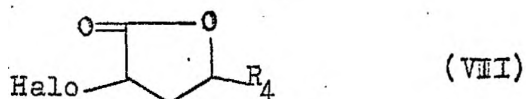


- de la que luego por saponificación suave con un alcoholato alcalino, por ejemplo, de un alcohol inferior (como el metanol o el etanol) y acidificación se obtiene la hidroxiacetanilida respectiva,
20. la cual se activa con metal alcalino, hidruro alcalino o ácido p-toluensulfónico y se hace reaccionar a elección con haluro de alcoxialquilo o respectivamente 2,3-dihidrofurano o 3,4-dihidro-2H-pirano;
25. o bien

D) por reacción de una anilina ya acilada de la fórmula VI



5. en presencia de un aceptor de protones (como butil-lítio o hidruro sódico) con una 2-halo-4-butirolactona de la fórmula VII



10. En las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII los símbolos R a R₅ tienen el mismo significado que se les ha asignado para la fórmula I, mientras que Halo, Hal' y Hal'' significan halógeno, de preferencia cloro o bromo. R₇ es un radical alquílico inferior con menos de 7 átomos de C.

15:

20:

25.

Las reacciones pueden efectuarse en presencia o ausencia de disolventes o diluentes que sean inertes para los componentes de la reacción. A título de ejemplos entran en cuenta los siguientes: hidrocarburos alifáticos o aromáticos, como benceno, tolueno, xilenos, éter de petróleo; hidrocarburos halogenados, como clorobenceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo; éteres y compuestos etéreos, como éter dialquílico, dioxano, tetrahydrofurano; nitrilos, como el acetonitrilo; amidas N,N-dialquiladas, como ladimetilformamida; sulfóxido de dimetilo; cetonas, como la metiletilcetona; y mezclas de tales disolventes entre sí.

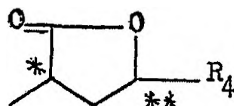
Para la acilación a que se refieren los procedimientos A o C o para la monohaloacetilación a que se refiere el procedimiento B pueden utilizarse los propios ácidos carboxílicos correspondientes, lo mismo que sus ésteres, pero con ventaja los anhídridos de ácido o, como se ha indicado para la fórmula III, los haluros de ácido, de preferencia los cloruros o bromuros.

Las temperaturas de reacción se hallan entre 0° y 180° C y preferentemente entre 20° y 120° . En muchos casos es ventajoso el empleo de agentes aceptores de ácido o de agentes de condensación. En concepto de tales entran en cuenta las aminas terciarias, como las trialkilaminas (por ejemplo, la trietilamina), la piridina y las bases piridínicas; o bases inorgánicas, como los óxidos e hidróxidos, hidrogenocarbonatos y carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, lo mismo que el acetato sódico.

El procedimiento de síntesis A, que parte de compuestos de la fórmula II, así como el paso de acilación que conduce a los compuestos de la fórmula IV, pueden efectuarse también sin agente aceptor de ácido, aunque en algunos casos está indicado el barrido con nitrógeno para expulsar el haluro de hidrógeno formado. En otras ocasiones es muy ventajosa una adición de dimetilformamida como catalizador de la reacción.

Los detalles para la síntesis de los productos intermedios de la fórmula II son conocidos.

5. Los compuestos de la fórmula I tienen en el radical de lactona



10. un centro de asimetría (*) y en el caso de R₄ = CH₃ un segundo centro de asimetría (**) y pueden resolverse en los antípodas ópticos de la manera ordinaria (por ejemplo, cristalización fraccionada o separación cromatográfica). En este aspecto, las diversas configuraciones tienen acción microbicida de intensidad diferente. Los centros de asimetría pueden aparecer también en algunos substituyentes R₅. Siempre que

15. no se procede a una síntesis dirigida hacia el aislamiento de isómeros puros de la fórmula I o de la butirolactona utilizada, se presenta normalmente un

20. producto en forma de mezcla de isómeros.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar con más detalle este invento, pero sin limitarlo. Los datos de temperatura están expresados en grados centígrados.

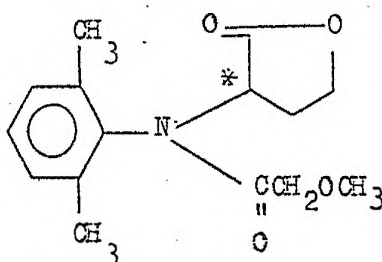
25. Entre los fitofungicidas especialmente eficaces se cuentan los compuestos siguientes:

- la 3- \overline{N} -(metoxiacetil)-N-(2,6-dimetilfenil) $\overline{7}$ -amino-tetrahidro-2-furanona,
- la 3- \overline{N} -(etoxiacetil)-N-(2,6-dimetilfenil) $\overline{7}$ -amino-tetrahidro-2-furanona,
5. la 3- \overline{N} -(metoxiacetil)-N-(2,6-dimetil-3-clorofenil) $\overline{7}$ -amino-tetrahidro-2-furanona,
- la 3- \overline{N} -(etoxiacetil)-N-(2,6-dimetil-3-clorofenil) $\overline{7}$ -amino-tetrahidro-2-furanona,
- la 3- \overline{N} -(metoxiacetil)-N-(2,6-dimetilfenil) $\overline{7}$ -amino-5-metil-tetrahidro-2-furanona,
10. la 2,6-dimetil-N-(3-tetrahidrofuran-2-on)-2-tetrahidrofuroilnilida,
- la 2,3,6-trimetil-N-(3-tetrahidrofuran-2-on)-2-tetrahidrofuroilnilida,
15. la 2,6-dimetil-4-cloro-N-(3-tetrahidrofuran-2-on)-2-tetrahidrofuroilnilida,
- la 3- \overline{N} -(metoxiacetil)-N-(2,3,5,6-tetrametilfenil) $\overline{7}$ -amino-tetrahidro-2-furanona y
- la 2,3,5,6-tetrametil-N-(3-tetrahidrofuran-2-on)-2-furoilnilida.
- 20.

Ejemplo 1

25.

Síntesis de



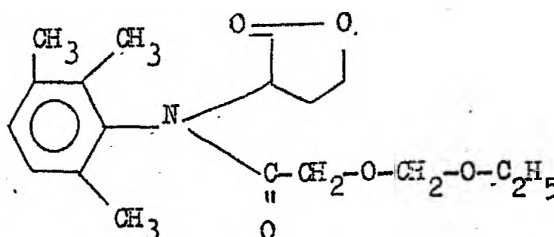
3- \overline{N} -(metoxiacetil)-N-(2,6-dimetilfenil)-
-amino-tetrahidro-2-furanona (Compuesto n° 2)

5. a) Se trataron despacio con 165 g de 2-bromo-
-4-butirolactona 121 g de 2,6-dimetilanilina y 106 g
de carbonato sódico en 750 cc de dimetilformamida y
luego se agitó a 100° durante 30 horas. Después del
enfriamiento se separaron por destilación en vacío
la anilina en exceso y el disolvente, se vertió en
agua el residuo y se extrajo tres veces con cloruro
10. de metileno. Los extractos se lavaron con agua, se
secaron sobre sulfato sódico y se descargaron del
disolvente. Después de recristalizado a partir de
éter de petróleo / éter dietílico (1:10), el residuo
funde a 79-83°.

15. b) 20,5 g del producto intermedio obtenido
según a) se trataron en 80 cc de tolueno absoluto y
en agitación con 11,9 g de cloruro de metoxiacetilo
en 20 cc de tolueno, lo que hizo que la temperatura
subiera de 25° a 35°. Después de 6 horas de ebulli-
20. ción en reflujo, se añadió carbón activo y se filtró
en Hyflo, se evaporó y se recristalizó de acetato de
etilo / éter de petróleo; punto de fusión, 124-127°.

Ejemplo 2

25. Síntesis de



N-(3'-tetrahydrofuranon-2')-N-etoximetoxi-
acetil-2,3,6-trimetilanilina (Compuesto n° 14)

5. a) Se disolvieron en 10 cc de metanol absoluto 0,5 g de sodio. A 20-25° y con agitación se instiló luego una solución de 21,4 g de 3- \overline{N} -acetoxi-acetil)-N-(2,3,6-trimetilfenil) \overline{N} -amino-tetrahydro-2-furanona en 60 cc de metanol absoluto y se prosiguió la agitación durante la noche, a la temperatura del ambiente. A continuación se evaporó en el evaporador giratorio y se trató con 500 cc de agua de hielo. Se ajustó luego la suspensión a pH 2 (acidez congo) con ácido clorhídrico al 1 % y refrigerando con hielo, se filtró por succión y se lavó neutramente con agua. La 3- \overline{N} -(hidroxiacetil)-N-(2,3,6-trimetilfenil) \overline{N} -aminotetrahydrofuranona-2 que apareció como mezcla de diastereómeros mostró, después de recristalizada a partir de isopropanol, un punto de fusión de 151-155°.
- 10.
- 15.
20. b) Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 1,3 g de hidruro sódico (en forma de dispersión al 55 % en aceite) en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto. A 0-10° se instilaron 13,8 g del producto intermedio obtenido en a), disueltos en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto. Una vez terminado el desprendimiento de hidrógeno (3 horas), se instiló
25. a 0° una solución de 4,7 g de éter clorometilético

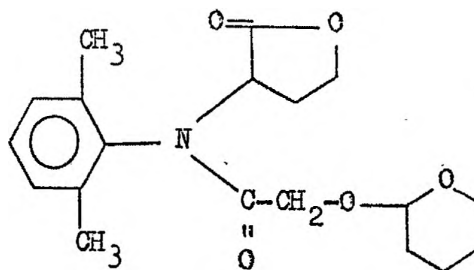
en 10 cc de tetrahidrofurano y se agitó durante 20 horas a la temperatura del ambiente. Luego se trató cuidadosamente con agua y se extrajo cuatro veces con éter. Los extractos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. Después de evaporar quedó una resina, que para eliminar el aceite de parafina fue digerida cuatro veces con un poco de éter de petróleo y cuyo análisis elemental dio los valores siguientes:

10.	Hallado	C 64,1 %	H 7,7 %	N 4,0 %
	Calculado	C 64,4 %	H 7,5 %	N 4,2 %

Ejemplo 3

15.

Síntesis de



N-(3''-tetrahidrofuranon-2'')-N-2'-piraniloxi-acetil-2,6-dimetilanilina (Compuesto n° 43)

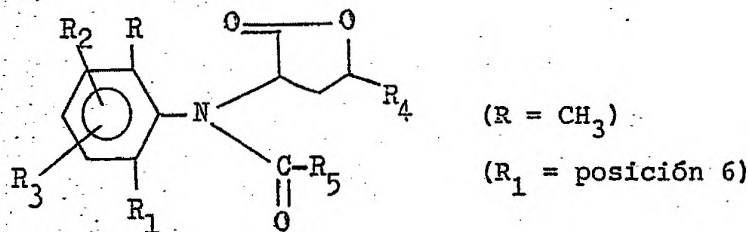
20.

Se suspendieron en 50 cc de acetato de etilo absoluto 13,2 g de 3- \overline{N} -hidroxiacetil-N-(2,6-dimetil-fenil) $\overline{7}$ -amino-tetrahidrofuranona-2 obtenida de manera análoga a la formulación a) del Ejemplo 2 y se trató la suspensión con una pizca de

- ácido p-toluensulfónico. Se instiló en ella, a la temperatura del ambiente, con agitación y en el curso de 10 minutos, una solución de 5,9 g de 3,4-dihidro-2-H-pirano en 10 cc de acetato de etilo absoluto. Luego se continuó agitando a la temperatura del ambiente por 1 1/4 horas, se enfrió hasta 0° y se trató con 15 g de carbonato potásico sólido. Después de agitar a 0° durante 15 minutos, se filtró, se lavó bien con acetato de etilo y se evaporó el filtrado. El residuo cristaliza al ser triturado con éter de petróleo y funde a 106-112° (mezcla de diastereómeros).

De manera análoga se sintetizan los compuestos de la fórmula

15.






20.

siguientes:

25.

Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Constantes físicas
1	CH ₃	H	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	P.f. 109-110°
2	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ OCH ₃	P.f. 124-127°
3	C ₂ H ₅	H	H	H	-CH ₂ OCH ₃	
4	CH ₃	H	H	CH ₃	-CH ₂ OC ₂ H ₅	
5	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	aceite

Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Constantes físicas	
	6	Cl	H	H	H	-CH ₂ OCH ₃	
	7	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCH(CH ₃)OC ₂ H ₅	resina
5.	8	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ (n)	
	9	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCH ₃	resina
	10	Cl	H	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	
	11	Br	4-Cl	H	H	-CH ₂ OCH ₃	
	12	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	resina
	13	CH ₃	4-Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	
10.	14	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCH ₂ OC ₂ H ₅	resina
	15	CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	
	16	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ (i)	
	17	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	P.eb. 178-185° /0,1 Torr
	18	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ (i)	
15.	19	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	-CH ₂ OCH ₃	P.f. 111-114°
	20	CH ₃	4-Cl	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	P.f. 105-106°
	21	CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	
	22	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₃	aceite
	23	CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	-CH ₂ OC ₂ H ₅	
20.	24	CH ₃	4-Cl	H	H	-CH ₂ OCH ₃	P.f. 111-113°
	25	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	P.eb. 160-165°/0,2 Torr
	26	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	P.f. 81-83°
	27	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ -S-CH ₃	P.f. 90-94°
25.	28	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ -S-CH ₃	P.f. 72-73°
	29	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ O- 	P.f. 88-91°

Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Constantes físicas	
	30	CH ₃	3-Cl	H	H	-CH ₂ OCH ₃	P.eb. 190-200° /0,1 Torr
	31	CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	
5:	32	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇ (i)	
	33	CH ₃	3-Cl	H	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	P.eb. 120-135° /0,06 Torr
	34	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	
	35	CH ₃	3-Cl	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ (n)	
	36	CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	-CH ₂ OC ₂ H ₅	
10:	37	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	P.eb. 186- 195°/ 0,1 Torr
	38	CH ₃	3-Cl	H	H	-CH ₂ OC ₃ H ₇ (i)	
	39	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	aceite
	40	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	P.eb. 190- 193°/0,15 Torr
	41	CH ₃	3-Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	
15:	42	CH ₃	3-Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	
	43	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ O- 	P.f. 106-112°
	44	CH ₃	H	H	H	-CH ₂ O-CH(CH ₃)-OC ₂ H ₅	aceite
	45	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	-CH ₂ O-CH(CH ₃)-OC ₂ H ₅	aceite
	46	CH ₃	3-CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	P.eb. 182- 185°/0,08 Torr
20:	47	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	-CH ₂ O- 	P.f. 93-97°

y asimismo los derivados siguientes con R = -OCH₃ y

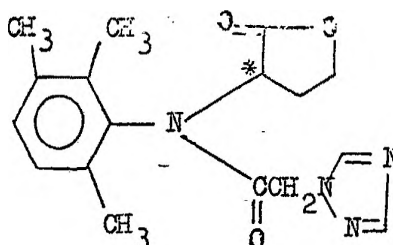
R₄ = H:

Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Constantes físicas
48	CH ₃	H	H	-CH ₂ OCH ₃	aceite
49	Cl	H	H	-CH ₂ OCH ₃	aceite
50	Br	4-Cl	H	-CH ₂ OCH ₃	

Ejemplo 4

10:

Síntesis de



15:

3-[N-(1,2,4-triazol-1-il-acetil)-N-(2,3,6-trimetilfenil)]-amino-tetrahidro-2-furanona
(Compuesto n° 61)

20:

a) Se trataron despacio a 10° con 165 g de 2-bromo-4-butirolactona 135 g de 2,3,6-trimetilanilina y 106 g de carbonato sódico en 750 cc de dimetilformamida y a continuación se agitó durante 16 horas a 70° y durante 24 horas a 100°. Después del enfriamiento hasta +10°, se añadieron con refrigeración 1200 cc de agua de hielo. Se continuó agitando a 10° por 2 horas, se separó por filtración el precipitado y se le lavó con agua y éter de petróleo. Resultó 3-[N-(2,3,6-trimetilfenil)]-amino-tetrahidro-2-furanona, de punto de fusión 108-110°.

25:

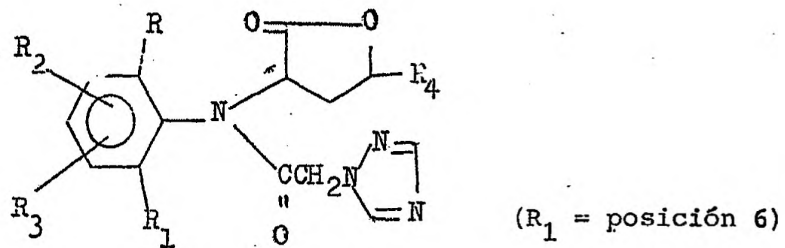
5.
10.
b) 11 g del producto intermedio obtenido según a) se calentaron en reflujo durante 4 horas en 60 cc de tolueno absoluto, con 6,2 g de cloruro de cloroacetilo. Después del enfriamiento se excluyó el disolvente por destilación y se recristalizó de acetato de etilo / éter de petróleo (de punto de ebullición 40-60°) el residuo de color pardusco. Se obtuvo 3- \overline{N} -cloroacetil-N-(2,3,6-trimetilfenil)-7-amino-tetrahidro-2-furanona, de punto de fusión 92-94°.

15.
20.
25.
c) A 2,4 g de dispersión al 50 % de hidruro sódico en 100 cc de dioxano absoluto se añadieron en porciones, bajo atmósfera de nitrógeno, 5,6 g de 1,2,4-triazol en porciones y se calentó en reflujo hasta el final del desprendimiento de hidrógeno. Después del enfriamiento hasta +10° se instilaron con agitación 8 g de la 3- \overline{N} -cloroacetil-N-(2,3,6-trimetilfenil)-7-amino-tetrahidro-2-furanona obtenida según a) en 100 cc de dioxano, se calentó en reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y después del enfriamiento se trató cuidadosamente con 100 cc de agua. Después de verter en agua de hielo, se extrajo varias veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se exoneraron del disolvente. Después de disolver el residuo en acetato de etilo, se hirvió con carbón activo, se

5. filtró en caliente y el filtrado todavía caliente se trató con éter de petróleo (de punto de ebullición 40-60°) hasta enturbiamiento incipiente; luego se enfrió y se filtró el producto final. Este empieza a descomponerse lentamente con el calentamiento a partir de los 70°.

De manera análoga se sintetizaron los compuestos de la fórmula

10.



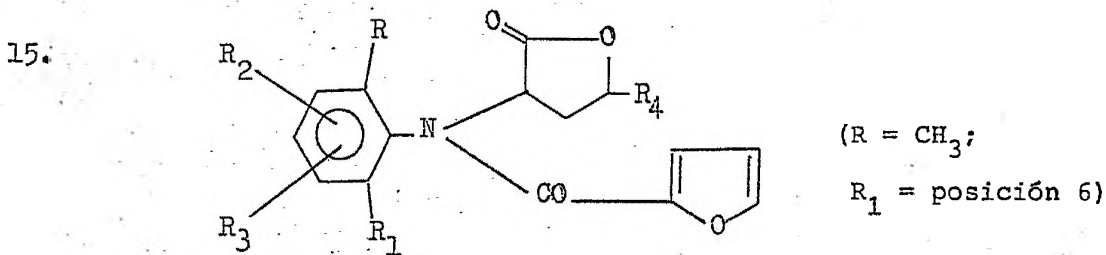
15.

siguientes:

Comp. n°	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
51	CH ₃	CH ₃	H	H	H	P.f. 133-135°
20. 52	CH ₃	Cl	H	H	CH ₃	
53	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	
54	CH ₃	Cl	H	H	H	
55	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	aceite
56	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	
25. 57	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	
58	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	
59	CH ₃	CH ₃	3-Cl	H	H	P.f. 48° (desc.)
60	CH ₃	CH ₃	3-Br	H	CH ₃	

Comp. n°	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
5. 61	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	H	H	Desc. desde 70°
62	CH ₃	CH ₃	3-Cl	H	CH ₃	
63	CH ₃	CH ₃	3-Br	H	H	
64	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	
65	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	
66	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	H	
67	CH ₃	Br	4-Cl	H	H	
10. 68	CH ₃ O	CH ₃	H	H	H	aceite
69	CH ₃ O	Cl	H	H	H	

De manera análoga se sintetizaron los compuestos de la fórmula



siguientes:

20.

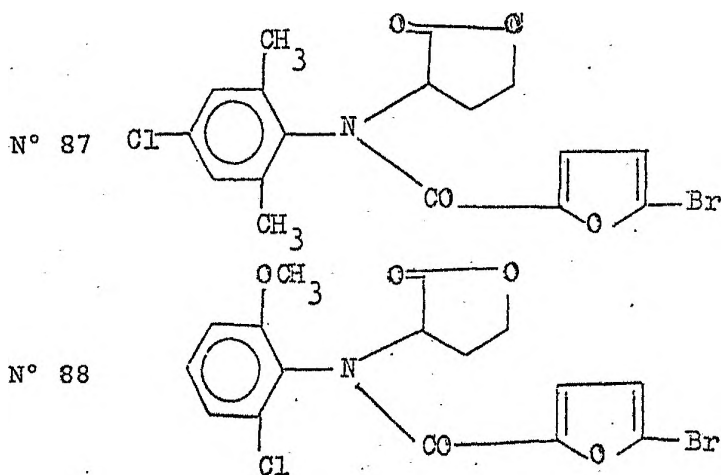
Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
70	CH ₃	H	H	H	P.f. 143-145°
71	CH ₃	4-Cl	H	H	
25. 72	CH ₃	H	H	CH ₃	P.f. 176-180°
73	C ₂ H ₅	H	H	H	

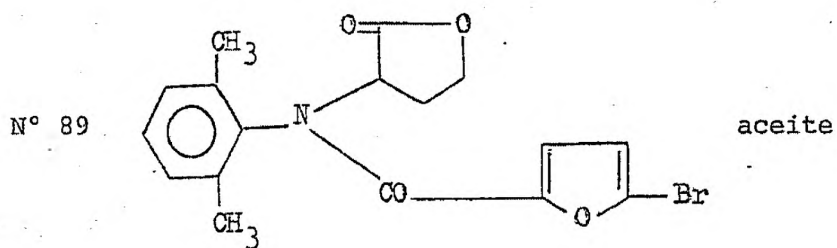
Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
74	Cl	H	H	H	
75	Br	4-Cl	H	H	
5. 76	CH ₃	3-Br	H	H	
77	CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃	
78	CH ₃	3-CH ₃	H	H	P.f. 132-133°
79	CH ₃	3-Cl	H	H	P.f. 65° (desc.)
80	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	P.f. 207-210°

10. y asimismo los derivados con R = -OCH₃ siguientes:

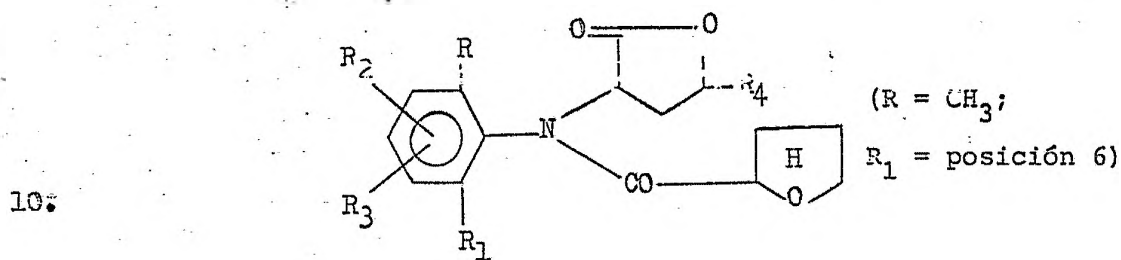
Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
81	CH ₃	H	H	H	aceite
15. 82	Cl	H	H	H	aceite
83	Cl	4-Cl	H	H	
84	Br	4-Br	H	H	
85	Br	H	H	H	
86	Cl	H	H	CH ₃	

20. y los compuestos





5. De manera análoga se sintetizan los compuestos de la fórmula



siguientes:

Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
15. 90	CH ₃	H	H	H	P.f. 142-146°
91	CH ₃	H	H	CH ₃	
92	C ₂ H ₅	H	H	H	
93	Cl	H	H	H	
94	CH ₃	4-Cl	H	H	P.f. 137-139°
20. 95	CH ₃	3-CH ₃	H	H	P.f. 112-113°
96	CH ₃	4-Cl	H	CH ₃	
97	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H	aceite

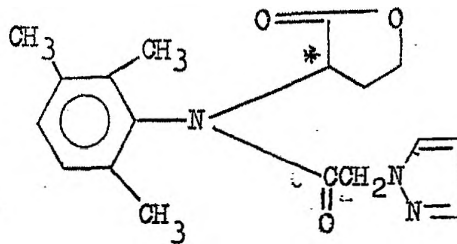
y asimismo los derivados con R = -OCH₃ siguientes:

Comp. n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Constantes físicas
98	CH ₃	H	H	H	aceite
99	CL	H	H	H	
5. 100	Cl	4-Cl	H	H	
101	Br	4-Br	H	H	
102	Br	H	H	H	
103	Cl	H	H	CH ₃	

Ejemplo 5

10.

Síntesis de



15.

3- \overline{N} -(1,2-pirazol-1-il-acetil)-N-(2,3,6-trimetil-fenil)-amino-tetrahidro-2-furanona (Compuesto 111)

a) Síntesis del ácido 2-(1-pirazolil)-acético

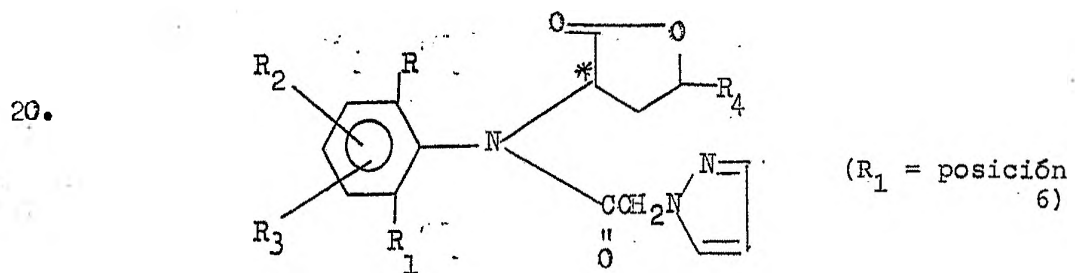
20.

Bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación y refrigeración a 20-30° C se añadieron a gotas en el curso de 1/2 hora 50 g de pirazol en 250 cc de tetrahidrofurano absoluto a 38,7 g de hidruro sódico en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se continuó la agitación por 3 horas más, a 40°, se enfrió hasta 5° y con buena refrigeración se instilaron a 0-10° y en

5. el curso de una hora 160,7 g de éster etílico de ácido bromoacético en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se agitó durante la noche a la temperatura del ambiente y luego se instilaron 150 cc de etanol, se agitó por una hora y se evaporó la suspensión. El residuo se trató con una solución de 74 g de trociscos de NaOH en 600 cc de metanol al 60 % (acuoso) y se hirvió en reflujo durante 40 minutos. Luego se enfrió y se lavó la solución dos veces con 200 cc de éter. Se ajustó la fase acuosa a acidez rojo congo (pH 2 aproximadamente); con ácido clorhídrico concentrado, a 5° y con refrigeración, y se extrajo la solución con cloruro de metileno continuamente durante 24 horas. Se evaporó luego el extracto y se le recristalizó de éter-tetrahidrofurano. Los cristales funden a 167-169°.
- 10.
- 15.
20. b) A 10° C, se trataron despacio con 165 g de 2-bromo-4-butirolactona 135 g de 2,3,6-trimetilanilina y 106 g de carbonato sódico en 750 cc de dimetilformamida y por último se agitó durante 16 horas a 70° y durante 24 horas a 100°. Después del enfriamiento hasta +10°, se añadieron con refrigeración 1200 cc de agua de hielo, se continuó agitando a 10° durante 2 horas, se separó por filtración el precipitado y se le lavó con agua y éter de petróleo. Se obtuvo 3-[N-2,3,6-trimetilfenil]-amino-tetrahidro-2-furanona, de punto de fusión 108-110°.
- 25.

- c) Se depositaron en 200 cc de tolueno 6,3 g de ácido 2-(1-pirazolil)-acético, se trató con 6,2 g de cloruro de tionilo y se hirvió en reflujo por una hora. Luego se enfrió hasta 20° y se trató con 11 g del producto intermedio obtenido según a) y con 5,8 g de sosa. Después de agitar a la temperatura del ambiente durante la noche, se trató con agua de hielo y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La resina que quedó fue purificada en una columna de gel de sílice y por último se separó de éter por congelación a -50°. La mezcla diastereomérica, vidriosa, de la 3- \overline{N} -(1,2-pirazol-1-il-acetil)-N-2,3,6-trimetilfenil)-7-amino-tetrahidro-furanona funde a 50-60°.

De manera análoga se sintetizan los compuestos de la fórmula



siguientes:

25.

Comp. n°	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
104	CH ₃	CH ₃	H	H	H
105	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H
106	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	H

Comp. n°	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
107	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃
108	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃
5: 109	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃
110	CH ₃	CH ₃	3-Cl	H	H
111	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	H	H
112	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	H	CH ₃
113	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	H
10: 114	CH ₃ O	CH ₃	H	H	H

Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse por sí solos o junto con vehículos apropiados y/o otras materias suplementarias apropiadas. Los vehículos apropiados y las materias suplementarias apropiadas pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a las materias que son usuales en la técnica de las formulaciones, como, por ejemplo, materias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, humectantes, fijadores, espesantes, aglutinantes o abonos.

El contenido de materia activa en los agentes destinados al comercio se halla entre 0,1 y 90 %.

Para la aplicación, los compuestos de la fórmula I pueden hallarse en las formas de presentación siguientes (los porcentajes en peso indi-

cados entre paréntesis expresan las cantidades de materia activa que son ventajosas):

Formas de presentación sólidas:

5. Agentes para espolvoreo y agentes para esparcimiento (hasta 10 %), granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos (1 a 80 %)

Formas de presentación líquidas:

10. a) Concentrados de materia activa dispersables en agua:
Polvos para aspersiones (povos humectables) y pastas (25-90 % en envase comercial, 0,01 a 15 % en solución lista para el uso)
Concentrados de emulsión y de solución (10 a 15. 50 %; 0,01 a 15 % en solución lista para el uso)
- b) Soluciones (0,1 a 20 %).

20. Las materias activas de la fórmula I correspondientes a este invento pueden formularse de la manera siguiente, por ejemplo:

Agentes para espolvoreo:

Para preparar: a) un agente para espolvoreo al 5 % y b) un agente para espolvoreo al 2 % se emplean las materias siguientes:

25. a) 5 partes de materia activa y
95 partes de talco;

- b) 2 partes de materia activa,
- 1 parte de ácido silícico ultradisperso y
- 97 partes de talco.

5. Se mezclan y muelen las materias activas con las materias de vehículo y en esta forma se las puede espolvorear para la aplicación.

Granulado:

Para preparar un granulado al 5 % se emplean las materias siguientes:

- 10. 5 partes de materia activa,
- 0,25 partes de epiclorohidrina,
- 0,25 partes de éter cetilpoliglicólico,
- 3,50 partes de polietilenglicol y
- 15. 91 partes de caolín (de tamaño granular 0,3 a 0,8 mm).

20. Se mezcla la substancia activa con la epiclorohidrina y se disuelve con 6 partes de acetona; luego se añaden el polietilenglicol y el éter cetilpoliglicólico. La solución así obtenida se rocía sobre el caolín y a continuación se evapora en vacío la acetona. Un microgranulado de esta índole es apto especialmente para la aplicación al terreno.

Polvos para aspersiones:

- 25. Para preparar: a) un polvo para aspersiones al 70 %, b) un polvo para aspersiones al 40 %, c) y d) polvos para aspersiones al 25 % y e) un

polvo para aspersiones al 10 %, se emplean los ingredientes siguientes:

- 5. a) 70 partes de materia activa
5 partes de dibutilnaftilsulfonato sódico,
3 partes de condensado 3:2:1 de ácidos naftalinsulfónicos, ácidos fenolsulfónicos y formaldehído,
10 partes de caolín y
12 partes de creta de Champagne;
- 10. b) 40 partes de materia activa,
5 partes de ácido ligninsulfónico, sal sódica,
1 partes de ácido dibutilnaftalinsulfónico, sal sódica, y
15. 54 partes de ácido silícico;
- c) 25 partes de materia activa,
4,5 partes de ligninsulfonato cálcico,
1,9 partes de mezcla 1:1 de creta de Champagne e hidroxietilcelulosa,
20. 1,5 partes de dibutilnaftalinsulfonato sódico,
19,5 partes de ácido silícico,
19,5 partes de creta de Champagne y
28,1 partes de caolín
- d) 25 partes de materia activa,
25. 2,5 partes de isooctilfenoxi-polioxietilen-etanol,
1,7 partes de mezcla 1:1 de creta de Champagne e hidroxietilcelulosa,

8,3 partes de silicato sódico de aluminio,
16,5 partes de kieselgur y
46 partes de caolín;

5. e) 10 partes de materia activa,
3 partes de mezcla de las sales sódicas
de sulfatos de alcohol graso saturados,
5 partes de condensado de ácido naftalín-
sulfónico y formaldehído y
82 partes de caolín.

10. Se mezclan íntimamente las materias
activas con las materias suplementarias en mezcla-
doras adecuadas y se muele en molinos adecuados y
con los cilindros correspondientes. Se obtienen
15. polvos para aspersiones que tienen excelente humec-
tabilidad y capacidad de cernimiento, que se diluyen
con agua para formar suspensiones de cualquier con-
centración que se desee y que pueden emplearse espe-
cialmente para la aplicación a las hojas.

Concentrados emulgibles:

20. Para preparar un concentrado emulgible
al 25 % se emplean las materias siguientes:

- 25 partes de materia activa,
2,5 partes de aceite vegetal epoxidado,
10 partes de una mezcla de sulfonato de
25. alquilarilo y éter poliglicólico de
alcohol graso,
5 partes de dimetilformamida y
57,5 partes de xileno.

De este concentrado pueden prepararse por dilución con agua emulsiones de cualquier concentración que se desee, las cuales son aptas especialmente para la aplicación a las hojas.

5. Los compuestos de la fórmula I pueden, para ajustarse a determinadas circunstancias y para ensanchar su espectro de acción, utilizarse junto con otros pesticidas apropiados, como, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas, 10. rodenticidas, herbicidas o materias activas que influyan en la vegetación, lo mismo que con abonos.

Ejemplo 6

Acción contra Phytophthora infestans
en los tomates

15. I) Acción curativa

Después de tres semanas de cultivo de unas tomateras de la especie "Roter Gnom", se rocian éstas con una suspensión de zoosporas del hongo y se incuba en una cabina a temperatura de 18 a 20° y con 20. humedad saturada del aire. Se interrumpe la humectación a las 24 horas. Una vez secas las plantas, se las rocía con un caldo que contiene en concentración de 0,06 % y 0,02 % la substancia activa formulada como polvo para aspersiones. Cuando está seca la aspersion, se vuelven a colocar las plantas en la 25. cabina de humectación y se las guarda en ella durante

**POOR
QUALITY**

- 4 días. El número y el tamaño de las manchas típicas que aparecen en las hojas al cabo de este tiempo sirven de escala de evaluación para la eficacia de las sustancias ensayadas. Los compuestos de la fórmula I produjeron en concentración de 0,06 % de materia activa una regresión del ataque micótico a menos del 20 % en todos los casos. Los compuestos n° 1, 2, 5, 12, 19, 24, 28, 30, 33, 51, 61, 70, 79, 80, 82, 89, 90, 95, 98, 111 y otros produjeron con esta concentración una inhibición del ataque micótico hasta 3-4 %. Con la concentración de 0,02 % lograron también entre otros los compuestos n° 1, 2, 5, 12, 19, 28, 30, 33, 70, 79, 80, 90 y 95 una inhibición del ataque micótico hasta 0-5 %. No se observó fitotoxicidad.
- 5.
- 10.
- 15.

II) Acción preventiva sistémica

- La sustancia activa, formulada como polvos para aspersiones, se aplica en concentración de 0,006 % (respecto al volumen de suelo) a la superficie del terreno de tomateras de tres semanas de edad, de la especie "Roter Gnom", puestas en macetas. Después de tres días de espera se rocía la cara inferior de las hojas de las plantas con una suspensión de zoosporas de Phytophthora infestans. Luego se las mantiene durante 5 días en una cabina de aspersión, a temperatura de 18 a 20° y con el aire saturado de humedad. Al cabo de dicho tiempo se forman manchas
- 20.
- 25.

típicas en las hojas, cuyo número y tamaño sirven para evaluar la eficacia de las sustancias ensayadas.

5. Las tomateras tratadas con compuestos de la fórmula I mostraron en todos los casos menos del 20 % de ataque micótico en comparación con las plantas testigos (= 100 % de ataque). Los compuestos n° 1, 2, 5, 12, 19, 24, 28, 30, 33, 51, 61, 70, 78, 79, 80, 82, 88, 89, 90, 95, 98, 104, 106, 111 y otros
10. impidieron el ataque micótico por completo o casi por completo (0 a 5 % de ataque).

Ejemplo 7

Acción contra Pythium debaryanum en la remolacha azucarera

15. a) Acción después de la aplicación al suelo

Se cultiva el hongo sobre granos de avena estériles y se le añade a una mezcla de tierra y arena. La tierra así infestada se deposita en macetas y se siembra con semillas de remolacha azucarera. Inmediatamente después de la siembra se vierten sobre la

20. tierra los preparados de ensayo, formulados como polvos para aspersiones y puestos en forma de suspensiones acuosas (20 ppm de materia activa respecto al volumen de tierra).

25. Luego se guardan las macetas durante 2 a 3 semanas en el invernadero, a 20-24° C. Mientras

tanto se mantiene la tierra humedecida con uniformidad mediante ligera rociadura con agua. Para la evaluación de la prueba se comprueba la brotación de las plantas de remolacha azucarera y la proporción de plantas sanas y plantas enfermas.

5.

Después del tratamiento con las materias activas de la fórmula I brotó más del 80 % de las plantas de remolacha azucarera y éstas presentaron aspecto sano. Igual resultado se logró con una concentración de materia activa en el suelo de 6 ppm al emplear los compuestos n° 1, 2, 4, 5, 9, 12, 13, 15, 16, 19, 30, 33, 37, 59, 61, 79, 95, 104, 111 y otros.

10.

b) Acción después de la aplicación como desinsectante

15.

Se cultiva el hongo sobre granos de avena estériles y se le añade a una mezcla de tierra y arena. La tierra así infectada se deposita en macetas y se siembra con semillas de remolacha azucarera que han sido desinsectadas con los preparados de ensayo, formulados como polvo desinsectante (1000 ppm de materia activa respecto al peso de semilla). Las macetas sembradas se mantienen durante 2 a 3 semanas en el invernadero, a 20-24° C, y mientras tanto se mantiene la tierra húmeda con uniformidad por ligera rociadura con agua.

20.

25.

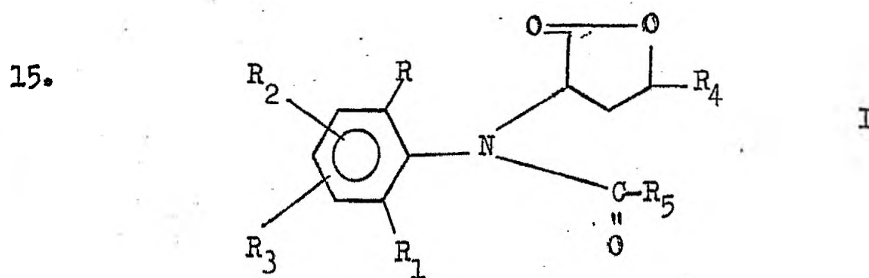
Para la evaluación se comprueba la brotadura de las plantas de remolacha azucarera y la proporción de plantas sanas y plantas enfermas.

- 5. Después del tratamiento con las materias activas de la fórmula I brotó más del 80 % de las plantas de remolacha azucarera y éstas presentaban aspecto sano.

N O T A

- 10. Descrito el objeto del presente invento, se se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

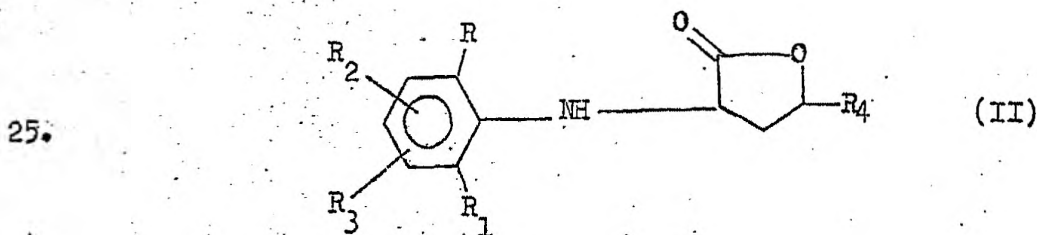
1. Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de N-fenilamino-furanona de la fórmula general I



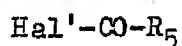
- 20. en la que

R es alquilo de C₁-C₄, alcoxilo de C₁-C₄ o halógeno,
 R₁ es alquilo de C₁-C₃, alcoxilo de C₁-C₄ o halógeno

5. R_2 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_3 , alcoxilo de C_1-C_4 o halógeno, R_3 es hidrógeno/metilo con la condición empero de que el número total de átomos de C de los sustituyentes R , R_1 , R_2 y R_3 en el anillo fenílico no pase de 6,
10. R_4 es hidrógeno o metilo y R_5 representa uno de los grupos siguientes: un grupo de alquiltioalquilo o alcoxialquilo con 2 a 5 átomos de carbono o un grupo de alcoxialcoxilmetilo con 6 átomos de carbono a lo sumo, un grupo de 2-furamilo o 2-tetrahidrofuranilo, eventualmente substituido por halógeno; un grupo de 1,2,4-triazolilmetilo, un grupo de 1,2-pirazolilmetilo o un grupo $-CH_2-OR_6$ (en el que R_6 denota un heterociclo pentagonal o hexagonal con oxígeno como heteroátomo),
15. que, junto con una o varias materias de vehículo apropiadas, constituye la materia activa en la composición de agentes fungicidas, caracterizado por acilarse un compuesto de la fórmula II
- 20.



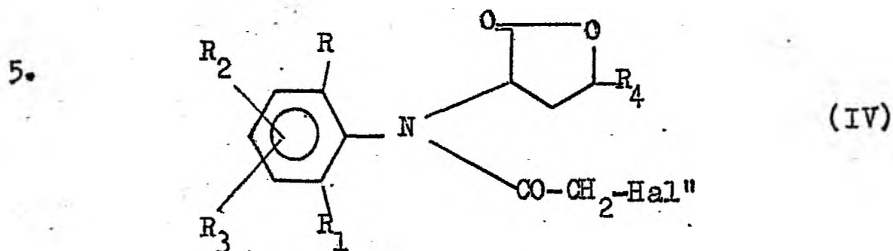
con un compuesto de la fórmula III



(III)

**POOR
QUALITY**

o bien, en el caso de la obtención de derivados con $R_5 = 1,2,4$ -triazolilmetilo, 1,2-pirazolilmetilo o alquiltio, por monohaloacetilarse un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula IV



13. y hacer reaccionar ulteriormente éste con 1,2,4-triazol, 1,2-pirazol o alquilmercaptano o respectivamente con la sal metálica de uno de estos reactivos; en cuyas fórmulas R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado que se les ha asignado para la fórmula I, mientras que Hal' y Hal'' significan cada uno un átomo de halógeno.

15.

2. Procedimiento para la preparación de N-fenilamin-furanona.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 39 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Febrero de 1978
p.a.

JAJME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO