

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑪ 474.563	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	26-10-78	

PATENTE DE INVENCION

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

⑭ PRIORIDADES:	⑮ FECHA	⑯ PAIS
⑮ NUMERO		
845.513	26 de octubre de 1.977	EE.UU. de A.

⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A01N	

⑲ TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-CIANO- y N-ALQUINIL-2-(FENOXI SUSTITUIDO) BUTIRAMIDAS.

㉑ SOLICITANTE (ES)

STAUFFER CHEMICAL COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Westport, Connecticut 06880, EE.UU. de A.

㉒ INVENTOR (ES)

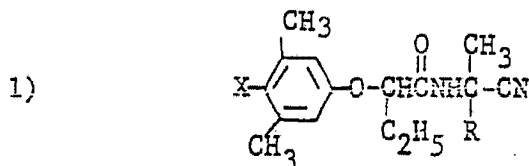
Francis Harry Walker., Don Robert Baker

㉓ TITULAR (ES)

㉔ REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar N-ciano- y N-alquil-2-(fenoxi sustituido)butiramidas, de fórmulas:



5 en donde X se elige entre cloro, bromo, tiociano y metilo y R se elige entre metilo, etilo y metoximetilo, seleccionándose preferiblemente X entre cloro, bromo y metilo y más preferiblemente entre cloro y metilo, y eligiéndose preferiblemente R entre metilo y metoximetilo; y



en donde X es bromo o metilo y R es hidrógeno o metilo, siendo X preferiblemente bromo y siendo R preferiblemente metilo.

15 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención son de utilidad como milducidas para controlar el crecimiento del mildew, cuando se emplean en una cantidad milducidamente eficaz.

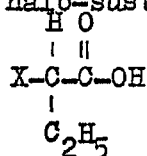
20 El término "milducida" tal y como se utiliza en esta memoria, se refiere a un compuesto que es de utilidad para controlar el crecimiento del hongo conocido por mildew. Dicho control por aplicación de los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención, puede efectuarse por aplicación de una cantidad milducidamente eficaz al ambiente en el cual se favorece el crecimiento del hongo del mildew. Los compuestos pueden

aplicarse a cualquier zona ambiental que soporte el crecimiento y desarrollo del hongo del mildew. Por el término "control" se quiere dar a entender la prevención del crecimiento del hongo del mildew a controlar.

5 A continuación se ofrece el procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmulas 1) y 2) anteriormente descritos:

1. Preparación de un ácido 3,4,5-trisustituido-fenoxi-alcanoico.

10 Se hace reaccionar un fenol 3,4,5-trisustituido con un ácido alifático halo-sustituido, de fórmula:



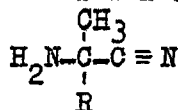
15 en la que X es Cl o Br, en presencia de hidróxido sódico, a una temperatura de 40 a 110°C aproximadamente, para producir el correspondiente ácido 2-(3,4,5-trisustituido)fenoxi-alcanoico.

2. Preparación de un cloruro de ácido 3,4,5-trisustituido-fenoxi-alcanoico.

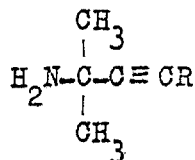
20 El ácido preparado en la etapa 1 anterior se hace reaccionar con fosgeno a una temperatura de 40 a 70°C aproximadamente, en presencia de dimetilformamida como catalizador, para producir el correspondiente cloruro de ácido 3,4,5-trisustituido-fenoxi-alcanoico.

3. Preparación de las amidas 3,4,5-trisustituido-fenoxi-alcanoicas de esta invención.

25 El cloruro de ácido preparado en la etapa 2 anterior se hace reaccionar con una amina de fórmula:



en la que R es metilo, etilo, metoximetilo, o una amina de fórmula:

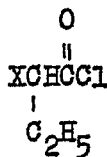


5 en la que R es hidrógeno o metilo, en presencia de hidróxido sódico o de una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente tal como cloruro de metileno, a una temperatura de -15 a 35°C aproximadamente, para producir la amida deseada.

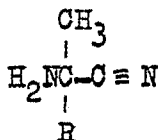
Otro método de preparación consiste en reaccionar un ácido alifático alfa-halo-sustituido, de fórmula:



en la que X es Cl ó Br, con fosgeno y dimetilformamida como catalizador, para producir el correspondiente cloruro de ácido de fórmula:



15 en la que X es Cl ó Br, el cual a su vez se reacciona con una amina de fórmula:



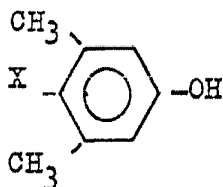
en la que R es metilo, etilo, metoximetilo o una amina de fórmula:



en la que R es hidrógeno o metilo, en presencia de una base or-

gánica, tal como trietilamina, para producir la correspondiente alfa-haloalquilamida.

Esta amida se hace reaccionar con la sal sódica de un fenol de fórmula:



en la que X es hidrógeno, cloro, bromo, tiociano o metilo, preparado por reacción de este fenol e hidruro sódico, en tetrahidrofurano como disolvente, para dar las citadas amidas de la invención.

10 Los siguientes ejemplos demuestran la preparación de los compuestos anteriores por el procedimiento de la invención y su utilidad en el control del hongo del mildew.

EJEMPLO I

N-dimetilacetoniitrilo-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)butiramida.

15 a. Se mezclan 50 g (0,32 moles) de 4-cloro-3,5-dimetilfenol con 58,5 g (0,35 moles) de ácido 2-bromobutírico, en un matraz de 500 ml equipado con un dispositivo agitador, y mantenido a una temperatura de 15°C. A la mezcla, se añaden, con agitación rápida, 60,8 g (0,76 moles) de hidróxido sódico acuoso al 50%. La temperatura sube a 45°C en el transcurso de 20 la adición y se mantiene por debajo de 45°C con un baño frío. Una vez añadido todo el hidróxido sódico, se termina el enfriamiento y la mezcla se calienta a 110°C durante 15 minutos. Se añade luego con agitación, algo de agua, 80 ml de percloroetileno y 65 ml de HCl concentrado, se calienta la mezcla a 85°C, 25 se separan las fases y se enfría la capa orgánica. El producto, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, como ácido 2-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)butírico, se separa como un sólido que se retira por filtración y se seca al aire

para dar 60,7 g (rendimiento 78%) de producto que tiene un p.f. de 99-102°C.

b. Se enlechan 57,4 g (0,24 moles) del ácido producido en la etapa a. anterior, en 150 ml de tolueno, en un matraz de 500 ml equipado con un tubo de entrada de gas, agitador, termómetro y condensador de hielo seco/alcohol isopropílico. Se añaden 0,2 ml de dimetilformamida y la mezcla se calienta a 60°C. Se pasa fosgeno por la mezcla a una velocidad moderada hasta que se han añadido 30 g (0,31 moles). Al término de la adición del fosgeno, se retira el condensador de hielo seco y se sustituye por un condensador refrigerado con agua. El exceso de fosgeno y cloruro de hidrógeno se separan por purga con argón a 60°C. De la solución se recupera, como un aceite, por enfriamiento de la solución y separación del disolvente bajo vacío, 60,7 g (rendimiento 96%) de un producto, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, como cloruro de 2-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)butirilo.

c. Se añaden gota a gota 8 g (0,03 moles) del cloruro de acilo preparado en la etapa b. anterior, a un matraz de 300 ml que contiene una solución agitada de 2,9 g (0,04 moles) de alfa-aminoisobutironitrilo y 3,5 g (0,04 moles) de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno a 10-15°C. Se necesita algo de enfriamiento para mantener la temperatura. Una vez añadido todo el cloruro de acilo, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y el producto se aísla por lavado secuencial con 100 ml cada vez de agua, HCl diluido, solución de Na₂CO₃ al 5% y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa en vacío para dejar 9 g (rendimiento 97%) de un sólido que tiene un p.f. de 108-110°C. El producto se identifica como el compuesto del título por análisis de reso-

nancia magnética nuclear.

EJEMPLO II

N-(1-ciano-1-metil-2-metoximetil)-2-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)butiramida.

5 Se añaden gota a gota, como en el ejemplo Ic, 8 g
(0,03 moles) del cloruro de acilo preparado como en el ejemplo
Ib, a una mezcla agitada de 4,5 g (0,03 moles) de hidrocioruro
de 1-ciano-1-metil-2-metoxietilamina, 4,8 g (0,06 moles) de
10 hidróxido sódico acuoso al 50%, 15 ml de agua y 90 ml de clo-
ruro de metileno a 10-15°C. La mezcla se deja que alcance la
temperatura ambiente después de haber añadido todo el cloruro
de acilo. El material se aísla como en el ejemplo Ic, para dar
2 g de un sólido, que se recristaliza en etanol, teniendo un
p.f. de 120-127°C. El producto se identifica como el compuesto
15 del título por análisis de resonancia magnética nuclear. El
rendimiento es del 20%.

EJEMPLO III

N-dimetilacetónitrilo-2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)butiramida.

20 a. El ácido 4-bromo-3,5-dimetilfenoxibutírico, que
se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear,
se prepara como en el ejemplo I, pero usando:

18 g (0,09 moles) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol,

18 g (0,11 moles) de ácido 2-bromobutírico y

18,4 g (0,23 moles) de NaOH al 50%.

25 La única diferencia en el procesado es que se usan 20 ml de
agua, 50 ml de percloroetileno y 20 ml de HCl concentrado. Se
obtienen 21,3 g del ácido que tiene un p.f. de 78-85°C. El
rendimiento es de 82% de la teoría.

30 b. cloruro de 4-bromo-3,5-dimetilfenoxibutirilo es
preparado como en el ejemplo Ib, pero usando:

21,3 g (0,07 moles) de ácido,
10,0 g (0,10 moles) de fosgeno,
50 ml de tolueno y
0,2 ml de dimetilformamida,

5 para dar 21,3 g del cloruro de butirilo como un aceite.

c. La N-dimetilacetoneitrilo-2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)butiramida, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, se prepara entonces como en el ejemplo Ic, pero usando:

10 80 g (0,03 moles) de cloruro de acilo,
4 g (0,04 moles) de alfa-aminoisobutironitrilo con una pureza del 85% , y
4 g (0,04 moles) de trietilamina,

15 en 100 ml de benceno como disolvente de reacción, para dar 6,5 g de un sólido que tiene un p.f. de 83-87°C. El rendimiento es del 61% de la teoría.

EJEMPLO IV

N-dimetilacetoneitrilo-2-(3,4,5-trimetilfenoxi)butiramida.

20 a. El ácido 2-(3,4,5-trimetilfenoxi)butírico, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, se prepara como en el ejemplo Ia, pero usando:

50 g (0,37 moles) de 3,4,5-trimetilfenol,
74 g (0,44 moles) de ácido 2-bromobutírico y
76,1 g (0,95 moles) de NaOH acuoso al 50%.

25 El producto se elabora de la misma manera con:

90 ml de H₂O,
90 ml de percloroetileno y
90 ml de HCl concentrado,

30 para dar 51 g del ácido que tiene un p.f. de 55-64°C. El rendimiento es del 62% de la teoría.

b. El cloruro de 2-(3,4,5-trimetilfenoxi)butirilo, que

se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, se prepara como en el ejemplo Ib, pero usando:

51 g (0,23 moles) de ácido,

27 g (0,28 moles) de fosgeno

5 150 ml de tolueno y

2 ml de dimetilformamida

para dar 52 g (rendimiento 94%) de cloruro de acilo, es decir cloruro de butirilo del título.

10 c. La N-dimetilacetónitrilo-2-(3,4,5-trimetilfenoxi)butiramida, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, se prepara como en el ejemplo Ic, pero usando:

7,2 g (0,03 moles) de cloruro de ácido,

2,5 g (0,03 moles) de alfa-aminoisobutironitrilo,

3 g (0,03 moles) de trietilamina y

15 100 ml de tolueno

como disolvente de reacción para dar 5,1 g de un sólido que tiene un p.f. de 94-98°C. El rendimiento es del 58% de la teoría.

EJEMPLO V

20 N-(1,1-dimetil-2'-butiril)-2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)butira-
mida.

a. Se mezclan 18 g (0,09 moles) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol con 18 g (0,11 moles) de ácido 2-bromobutírico, en un matraz de 500 ml equipado con un dispositivo agitador, y mantenido a una temperatura de 15°C. A la mezcla, se añaden, 25 con agitación rápida, 18,4 g (0,23 moles) de hidróxido sódico acuoso al 50%. La temperatura sube a 45°C en el transcurso de la adición y se mantiene por debajo de 45°C con un baño frío. Una vez añadido todo el hidróxido sódico, se termina el enfria-
30 miento y la mezcla se calienta a 110°C durante 15 minutos. Se añade luego con agitación, 20 ml de agua, 50 ml de percloroeti-

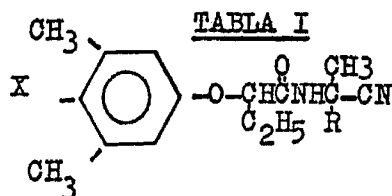
leno y 20 ml de HCl concentrado, se calienta la mezcla a 85°C, se separan las fases y se enfría la capa orgánica. El producto, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, como ácido 2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)butírico, se separa como un sólido que se retira por filtración y se seca al aire para dar 21,3 g (rendimiento 82%) de producto que tiene un p.f. de 78-85°C.

b. Se enlechan 21,3 g (0,07 moles) del ácido producido en la etapa a. anterior, en 50 ml de tolueno, en un matraz de 500 ml equipado con un tubo de entrada de gas, agitador, termómetro y condensador de hielo seco/alcohol isopropílico. Se añaden 0,2 ml de dimetilformamida y la mezcla se calienta a 60°C. Se pasa fosgeno por la mezcla a una velocidad moderada hasta que se han añadido 10 g (0,10 moles). Al término de la adición del fosgeno, se retira el condensador de hielo seco y se sustituye por un condensador refrigerado con agua. El exceso de fosgeno y cloruro de hidrógeno se separan por purga con argón a 60°C. De la solución se recupera, como un aceite, por enfriamiento de la solución y separación del disolvente bajo vacío, 21,3 g (rendimiento 99,6%) de un producto, que se identifica por análisis de resonancia magnética nuclear, como cloruro de 2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)butirilo.

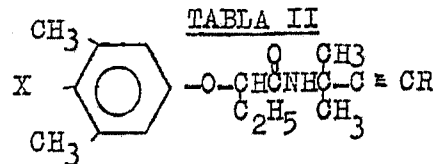
c. Se añaden gota a gota 8 g (0,03 moles) del cloruro de acilo preparado en la etapa b. anterior, a un matraz de 300 ml que contiene una solución agitada de 3,9 g (0,04 moles) de 4-amino-4-metil-2-butinó y 4,0 g (0,04 moles) de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno a 10-15°C. Se necesita algo de enfriamiento para mantener la temperatura. Una vez añadido todo el cloruro de acilo, se deja que la mezcla alcance la tempera-

tura ambiente y el producto se aisla por lavado secuencial con 100 ml cada vez de agua, HCl diluido, solución de Na₂CO₃ al 5% y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa en vacío para dejar 6,8 g (rendimiento 62%) de un sólido que tiene un p.f. de 81,5-92,5°. El producto se identifica como el compuesto del título por análisis de resonancia magnética nuclear.

En las siguientes tablas, se indican los cinco ejemplos anteriores junto con cuatro ejemplos adicionales que fueron preparados de forma analoga a la descrita anteriormente, a partir de los materiales adecuados. Los compuestos de la tabla son representativos de aquellos incorporados por la presente invención. Se asignan números a cada uno de los compuestos en todo lo que queda de memoria descriptiva.



<u>Compuesto No.</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Propiedades físicas</u>
1	-Cl	-CH ₃	p.f. 108-110°C
2	-Cl	-CH ₂ OCH ₃	p.f. 120-127°C
3	-Br	-CH ₃	p.f. 83-87°C
4	-CH ₃	-CH ₃	p.f. 94-98°C
5	-Cl	-CH ₂ CH ₃	p.f. 89-93°C
6	-SCN	-CH ₃	p.f. 127-132°C



<u>Compuesto No.</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Propiedades físicas</u>
7	-Br	-H	p.f. 104-106°C
8	-Br	-CH ₃	p.f. 81,5-82,5°C
9	-CH ₃	-H	p.f. 100-102°C

Ensayos de evaluación fungicida foliar

Evaluación de la acción preventiva sobre el mildew veloso de la judía.

10 Se disuelve un compuesto químico candidato en un disolvente adecuado y se diluye con agua conteniendo varias gotas de Tween 20^R, un agente humectante de monolaurato de polioxietilensorbitan. Se pulverizan, hasta gotear, concentraciones de ensayo, que oscilan desde 1.000 ppm hacia abajo, sobre

15 las hojas primarias de judías pintas (Phaseolus vulgaris L.). Una vez secas las plantas, las hojas se espolvorean con esporas del hongo del mildew veloso (Erysiphe polygoni De Candolle) y las plantas se retienen en el invernadero hasta que el crecimiento fungal aparece sobre la superficie de las hojas. La

20 eficacia se registra como la concentración mas baja, en partes por millón (ppm), que proporciona una reducción del 50% en la formación micelial, en comparación con plantas inoculadas sin tratar. Estos valores se ofrecen en la tabla III.

TABLA III
Acción Preventiva

<u>Compuesto No.</u>	<u>Mildeu vellosa de la judía</u>
1	25
2	5
3	50
4	5
5	500
6	1000
7	100
8	25
9	500

Los compuestos obtenidos según esta invención se incorporan generalmente en una forma adecuada para su aplicación conveniente, Por ejemplo, los compuestos pueden incorporarse en composiciones pesticidas que se proporcionan en forma de emulsiones, suspensiones, soluciones, polvos y pulverizaciones en aerosol. En general, tales composiciones contendrán, además del compuesto activo, los adyuvantes que se usan normalmente en los preparados pesticidas. En estas composiciones, los compuestos activos de esta invención pueden emplearse como el único componente pesticida, o puede usarse en mezcla con otros compuestos que tienen una utilidad similar. Las composiciones pesticidas de esta invención pueden contener, como adyuvantes, disolventes orgánicos, tales como aceite de sésamo, disolventes de la gama del xileno, petróleo pesado, etc.; agua; agentes emulsionantes; agentes de superficie activa; talco; pirofilita; diatomita; yeso; arcillas; propulsores, tal como diclorodifluormetano, etc. Si se desea, sin embargo, los compuestos activos pueden aplicarse directamente a los alimentos, semillas,

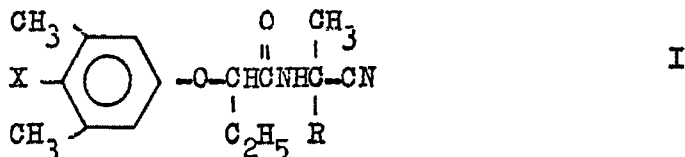
eto., de los cuales se alimentan estas plagas. Cuando se aplican de tal forma, es ventajoso usar un compuesto que no sea volátil. En conexión con la actividad de los presentes compuestos pesticidas, deberá entenderse que no es necesario que los mismos sean activos como tales. Los fines de esta invención serán satisfechos totalmente si el compuesto se hace activo por influencias exteriores, tales como la luz, o por alguna acción fisiológica que se presente cuando el compuesto es ingerido en el cuerpo de la peste a controlar.

La forma precisa en la cual las composiciones pesticidas de esta invención se usan en cualquier caso particular, será fácilmente evidente para los expertos en este campo. En general, el compuesto pesticida activo será incorporado en forma de una composición líquida; por ejemplo, una emulsión, suspensión o spray en aerosol. Si bien la concentración del pesticida activo en la presente composición puede variar dentro de amplios límites, normalmente el compuesto pesticida no comprenderá mas de 15% en peso aproximadamente de la composición. Sin embargo, preferiblemente, las composiciones pesticidas de esta invención tendrán la forma de soluciones o suspensiones que contienen de 0,1 a 1% en peso aproximadamente del compuesto pesticida activo.

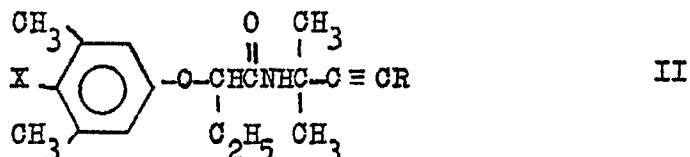
Descrita suficientemente la naturaleza de la invención así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental:

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar N-ciano- y N-alquil-
-2-(fenoxi sustituido) butiramidas, de fórmulas:



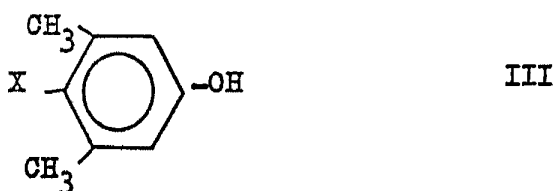
5 en la que X se elige entre cloro, bromo, tiociano y metilo y R se elige entre metilo, etilo y metoximetilo; y



en la que X se elige entre bromo y metilo y R se elige entre hidrógeno y metilo; caracterizado porque comprende las etapas de:

10

(a) hacer reaccionar un fenol 3,4,5-trisustituido, de fórmula:



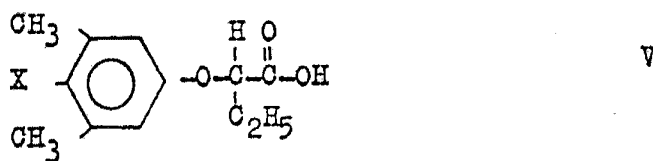
en la que X se define como anteriormente, con un ácido alifático halo-sustituido, de fórmula:

15

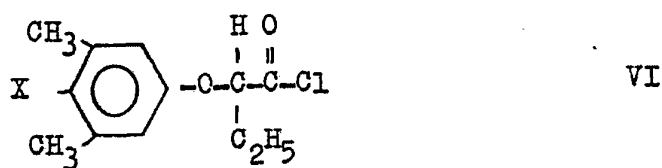


en la que Hal es cloro o bromo, en presencia de hidróxido sódico, a una temperatura de 40 a 110°C, para producir el correspondiente ácido 2-(3,4,5-trisustituido)fenoxi-alcanoico de fórmula:

20



5 (b) hacer reaccionar el ácido de fórmula V con fosgeno, a una temperatura de 40 a 70°C, en presencia de dimetilformamida como catalizador, para producir el correspondiente cloruro de ácido 3,4,5-trisustituido-fenoxi-alcanoico, de fórmula:



(c) hacer reaccionar el cloruro de ácido de fórmula VI con un compuesto elegido entre una amina de fórmula:



10 en la que R es metilo, etilo o metoximetilo; y una amina de fórmula:



15 en la que R es hidrógeno o metilo, en presencia de NaOH o de una base orgánica, en un disolvente, y a una temperatura de -15 a 35°C, para producir la amida deseada.

2.- Procedimiento para preparar N-ciano- y N-alquil-2-(fenoxi sustituido)butiramidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 MAR 1979

STAUFFER CHEMICAL COMPANY

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
v. p. Firmados J. Suárez Díez

