

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 AI
	21	477353	
	12	SOLIC. DE PRESENTACION	
		- 1 FEB. 1979	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria (Case No. 25479-K. 2619)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
19896-A/78	2 Febrero 1.978	Italia
25295-A/78	4 Julio 1.978	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 85/00	

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ACIL-ANILINAS DE ACTIVIDAD FUNGICIDAS"

71 SOLICITANTE (S)

MONTEDISON, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MILAN (Italia)

72 INVENTOR (ES)

Enrico BOSONE - Giovanni CAMAGGI - Lambertus de VRIES -
Carlo GARAVAGLIA - Luigi GARLASCHELLI - Franco GOZZO -
Jean Cornelis OVEREEM - Simone LORUSSO

73 TITULAR (ES)

MONTEDISON, S.p.A.

74 REPRESENTANTE

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevas acil-anilinas y mas particularmente a nuevas acil-anilinas dotadas de actividad fungicida, a su empleo y preparaci3n.

5. Recientemente se ha descrito la actividad bactericida y fungicida de ciertos derivados de anilina y de glicina que tienen, en el 3tomo de nit3rgeno, un fenilo sustituido de forma diversa y un grupo de acilo de diversa naturaleza. En particular este grupo de acilo puede estar
10. constituido por un alfa o beta-haloalcanoilo (solicitud de patente alemana DOS 2.513.789, Ciba Geigy), o por un grupo acetilico sustituido en alfa por un 3tomo de azufre o de oxigeno enlazado, a su vez, a grupos de diversa naturaleza (solicitud de patente francesa n3 7.510.722, Ciba Geigy), o
15. adem3s, por un grupo 2-furcilico, un grupo 2-tienocilico o un grupo piridil-2-carboxilico (solicitudes de patentes alemanas DOS 2.513.732 y 2.513.788 Ciba Geigy).

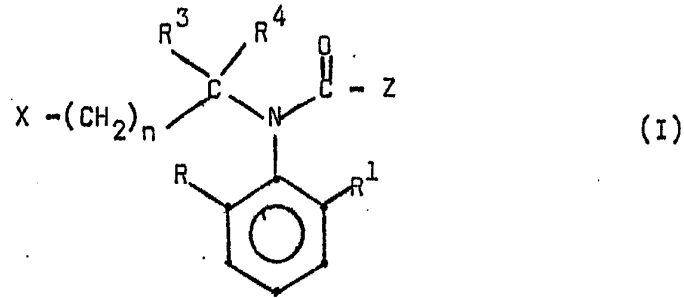
- Se ha descrito tambi3n (solicitudes de patentes suizas 4.998/74, 2.906/75) la actividad microbicida
20. de metilalaninatos que comportan, en el 3tomo de nit3rgeno, un 2,6-dialquil-fenilo y uno de los grupos siguientes: ciclopropanoilo, aciloilo, crotonilo.

- En inter3s en la investigaci3n de nuevos derivados de acil-anilinas dotados de actividad fungicida
25. se deriva de la necesidad de hallar en ellos una elevada actividad fungicida combinada con la ausencia de fitotoxici- dad. En efecto, algunos productos ya conocidos, si bien exhiben una excelente actividad fungicida, resultan t3xicos tambi3n para las plantas que han de protegerse de las in-

fecciones por hongos.

La peticionaria ha descubierto ahora nuevas acil-anilinas - que constituyen el objeto de este invento - correspondientes a la fórmula general:

5.



10.

en donde

R y R¹ (iguales o distintos entre sí) = H; CH₃; C₂H₅; n.C₃H₇; -CH₂-CH=CH₂; -CH=CH-CH₃;

15.

R³ y R⁴ (iguales o distintos entre sí) = H; alquilo C₁-C₃; halometilo; Cl; F; CN; O-alquilo; S-alquilo; alcoximetilo;

20.

o R³ y R⁴ juntos son (CH₂)_n
 X = $\begin{array}{c} \text{---C---R}^9 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; $\begin{array}{c} \text{---C---O---R}^9 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (R⁹ = alquilo C₁-C₃); CN; -CH(OR⁵)₂
 (R⁵ = alquilo o alquilideno); $\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}^7 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (R⁶ y R⁷ = H, alquilo)

25.

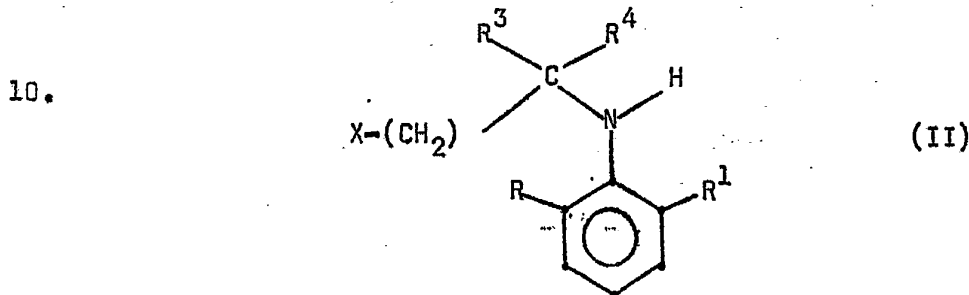
n = 0,1
 Z = fenilo opcionalmente sustituido; $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---}(\text{CH})_m\text{---} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ -Y; CH₂-C(=O)-R⁸
 y R² = H, CH₃; m = 1,2;
 Y = alquinilo C₂-C₈; fenilo opcionalmente sustituido; fenil-acetilo, furilo, tienilo; piridilo; grupos

heterocíclicos conteniendo 2 o 3 heteroátomos,
uno de ellos distinto de nitrógeno;

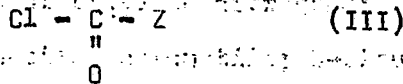
$R^8 = CH_3$; alcoximetilo; halometilo; O-alquilo.

5. Los compuestos de la fórmula I están dota-
dos de elevada actividad fungicida y baja fitotoxicidad.

La síntesis de las acil-anilinas correspon-
dientes a la fórmula general (I) se lleva a cabo, general-
mente, condensando anilinas de la fórmula general



15. (en donde X, R, R^1 , R^3 , R^4 y n tienen el significado antes
indicado) con un compuesto de la fórmula



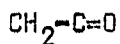
20. (en donde Z tiene el significado antes indicado) en presencia
de una base aceptora de ácido halogenhídrico o dimetilformami-
da.

25. Algunas de las anilinas de la fórmula gene-
ral II se encuentran en el comercio y otras se obtienen fa-
cilmente mediante reacciones conocidas a partir de anilinas
2,6-disustituidas. Las anilinas sustituidas en una o ambas
posiciones 2 y 6 por grupos alquénlicos se han descrito en
las solicitudes de patentes italianas nº 23809 A/77 y 28817
A/77.

Como ejemplos de compuestos de la fórmula

general III pueden citarse: cloruro de benzoilo, cloruro de fenilacetilo, monocloruro de un éster malónico (Cl-CO-CH₂-COO-alquilo), el cloruro de ácido cloro-acetoacético (Cl-CO-CH₂-CO-CH₂Cl), etc.

5. La síntesis de compuestos de la fórmula I en donde Z = CH₂-CO-R^B y R^B=CH₃ puede obtenerse también haciendo reaccionar una anilina de la fórmula general II con diceteno (CH₂=C(=O)-C(=O)-CH₂)



10. Los compuestos que se indican en la Tabla I se han preparado de conformidad con los métodos descritos anteriormente.

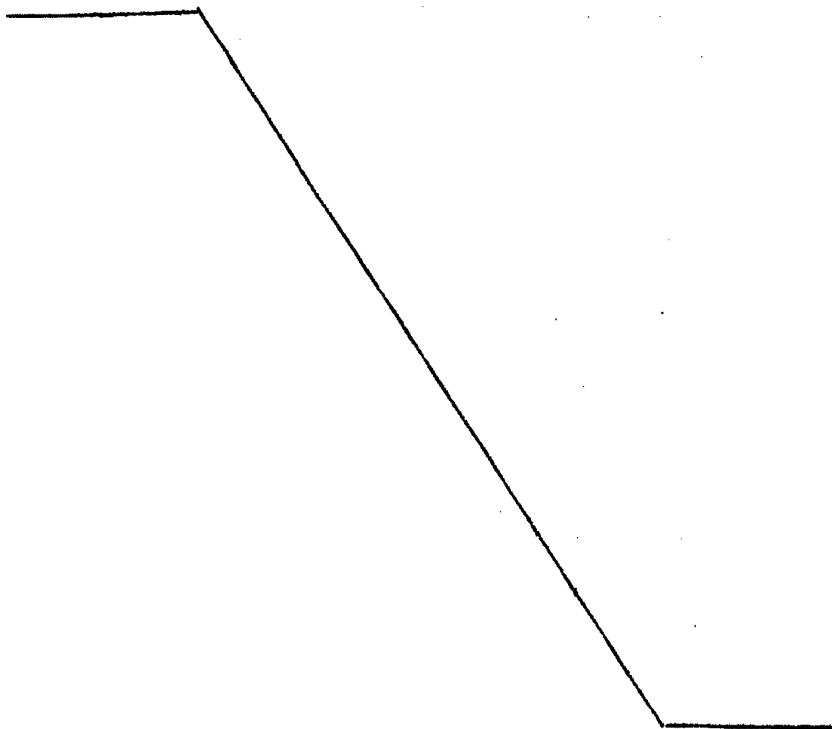


Tabla 1

COMPUESTO	Fórmula	(a) p.f. (°C)	Análisis Elemental (%)			Análisis Elemental (%)			(b) IR _{Max} (cm ⁻¹)	(c) RMN (δ, ppm) [TMS]
			Calculado	Hallado		Calculado	Hallado			
			C	H	N	C	H	N		
1		96-100	73,29	6,80	4,50	73,8	7,0	4,4	1635 1730 1745	1,04(d, 3H, CH ₃ -CH) 2,23(s, 3H, CH ₃ -β) 2,29(s, 3H, CH ₃ -β) 3,79(s, 3H, CH ₃ -O) 4,30(q, 1H, CH) 6,63-7,33(m, 6H, protones aromáticos).
2		97-100	74,31	7,42	4,13	74,45	7,77	4,25	1630 1715 1720	1,2(d, 3H, CH ₃ -CH) 1,3 [d, 6H, (CH ₃) ₂ -CH] 2,3(s, 3H, CH ₃ -β) 2,32(s, 3H, CH ₃ -β) 4,4(q, 1H, CH ₃ -CH) 5,2 [m, 1H, (CH) CH ₃] 6,8-7,5(m, 6H, protones aromáticos).
3		114-115								1,20(d, 3H, CH ₃ -CH) 2,27(s, 3H, CH ₃ -β) 2,37(s, 3H, CH ₃ -β) 2,47(s, 3H, CH ₃ -β) 3,83(s, 3H, CH ₃ -O) 4,30(q, 1H, CH ₃ -CH) 6,63-7,20(m, 7H, protones aromáticos).

Tabla 1 (continuacion)

4		78-80	78,32	7,12	4,30	75,34	7,47	4,67	1660 1750	0,98(d, 3H, CH ₃ -CH) 1,85(s, 3H, CH ₃ -N) 2,4(s, 3H, CH ₃ -2) 3,25(s, 2H, CH) 3,8(s, 3H, CH ₃ -O) 4,45(q, 1H, CH ₃ -CH) 6,85-7,3(m, 8H, protones aromaticos)
5		aceite	73,37	7,70	4,18	75,4	8,4	4,3		
6		58-59	72,81	7,40	4,47	73,14	7,66	4,69		2,2(s, 6H, CH ₃ -N) 3,3(s, 6H, CH ₃ -O) 3,9(d, 2H, CH ₂ -N) 4,95(t, 1H, CH ₂ -O) 7,7,3(m, 8H, protones aromaticos)
7		aceite	74,28	6,54	4,33	73,6	6,6	4,6		1,35; 1,65(d, d, 3H, CH ₃ -CH) 3,3(m, 2H, CH ₂ -CH=CH) 3,8(s, 3H, CH ₃ -O) 4,8(q, 1H, CH ₃ -CH) 4,9; 5,15(m, m, 2H, -CH=CH) 5,6(m, 1H CH=CH) 7,1-7,35(m, 9H, protones aromaticos)
8		63-64	65,23	6,39	4,23	66,53	6,74	4,54	1655 1745	1,0(d, 3H, CH ₃ -CH) 2,0(s, 3H, CH ₃ -N) 2,45(s, 3H, CH ₃ -O) 3,4(s, 2H, CH) 3,8(s, 3H, COOCH) 4,5(q, 1H, CH ₃ -CH) 6,5-7,3(m, 6H)
9		105-108	70,36	6,79	4,10	70,5	6,9	4,0	1630 1750	1,3(d, 3H, CH ₃ -CH) 2,3(s, 6H, CH ₃ -O) 3,7(s, 3H, CH ₃ -O-N) 3,85(s, 3H, COOCH) 4,45(q, 1H, CH ₃ -CH) 6,75-7,6(m, 7H, protones aromaticos)

Tabla 1 (continuacion)

10		acei- to	74,76	7,70	3,96	73,84	7,91	3,99	1650 1750	1,2-1,45(9H) 2,3(s, 6H, CH ₃ -Ø) 4,4(q, 1H, H-CH) 5,2(m, 1H, COOCH) 6,8-7,5(m, 8H, proto- nes aromaticos)
11		56-57								2,05(s, 6H, CH ₃ -Ø) 3,4(s, 2H, CH ₂ -Ø) 3,85(s, 3H, COOCH) 4,6-5,4(d,d, 2H, CH ₂ -C) 7,1-7,3(m, 8H, proto- nes aromaticos)
12		51-52	74,31	7,42	4,13	74,03	7,52	4,07		
13		acei- to	74,31	7,42	4,13	72,96	7,16	4,34		
14		69-70	73,82	7,12	4,30	73,41	7,28	4,31		
15		97-100	65,99	5,83	4,05	67,0	5,9	3,7	1630 1730 1745	1,27(d, 3H, CH ₃ -CH) 2,3(s, 6H, CH ₃ -Ø) 3,8(s, 3H, COOCH) 4,45(q, 1H, CH ₂ -CH) 6,9-7,4(m, 7H, proto- nes aromaticos)
16		60-64	72,47	8,82	4,22	71,75	9,12	3,81	1650 1750	

Tabla 1 (continuación)

17		90-93	70,96	7,09	3,94	70,59	7,28	3,70	1655 1745	
18 (e)		aceite								0,98(d, 3H, CH_3 -CH) 2,12 } 2,15 } (6H, CH_3 - δ) 2,39 } 2,43 } 1,71 } (3H, CH_3 -CO) 2,09 } 2,92 (CH ₂) 3,70 (s, 3H, CH_3) 4,33 (CH=C-OH) 4,40 (CH-CH) 6,96 - 7,26 (3H protons aromáticos) 13,93 (s, OH)
19 (e)		aceite								0,99 (d, 3H, CH_3 -CH) 1,29 (t, 3H, CH_3 -CH ₂) 2,03 } 2,25 } (CH ₃ - δ + CH ₃ -C) 2,40 } 2,43 } 2,08 - 2,25 (CH ₃ -C) 1,71 (CH ₃ -C-OH) 2,91 (CO-CH ₂ -CO) 4,16 (CH ₃ -CH ₂) 4,37 (CH ₃ -CH) 4,30 (CH=C-OH) 6,93-7,24 (m, 3H protons aromáticos) 13,90 (OH)

Tabla 1 (continuacion)

20		acetate	54,85	6,95	4,20	64,24	7,24	4,51	1660 1745	
21		acetate	66,83	7,01	3,90	67,93	7,72	4,67	1660 1745	
22		acetate								<p>0,97 (2H, d, CH₃-CH) 4,36 (1H, q, CH₃-CH) 2,87 (2H, s, CH₂) 3,60 3,73 (6H, s, s, OCH₃) 2,20 (3H, s, CH₃-β) 2,45 (3H, s, CH₃-β) 7,0 - 7,2 (5H, m, protones aromaticos)</p>
23										<p>0,97 - 0,99 (3H, d, d, CH₃-CH) 1,27 (3H, t, CH₃-CH₂) 2,27 - 2,46 (5H, s, s, CH₂-β) 2,85 (2H, s, CH₂-CO) 2,27 - 3,17 (2H, m, CH₂-CH) 3,60 - 3,72 (6H, s, s, OCH₃) 4,37 (1H, m, CH₂-CH) 6,93 - 7,30 (5H, m, protones aromaticos)</p>
24										<p>0,97 (3H, d, CH₃-CH) 1,23 (6H, t, CH₃-CH₂) 2,83 (2H, s, CH₂-CO) 2,13 - 3,17 (4H, m, CH₂-CH) 3,57 - 3,70 (6H, s, s, OCH₃) 4,33 (1H, m, CH₂-CH) 6,97 - 7,37 (5H, m, protones aromaticos)</p>

Tabla 1 (Continuación)

25		105-110									
26		acei te	69,95	7,34	4,08	68,60	7,30	4,32	1630 1650 1720 1745		
27		acei te	68,12	7,30	4,41	65,85	7,48	4,35	1630 1650 1715 1745		
28		acei te	67,69	7,89	4,38	67,71	8,32	4,40	1630 1655 1740		
29		acei te	68,12	7,30	4,41	67,70	7,33	4,36	1630 1750		
30		acei te	67,31	6,98	4,62	66,2	6,90	4,90	1630 1650 1720 1740		

Tabla 1 (Continuación)

31		84-87									
32		acei- te	52,12	7,49	4,53	61,06	7,84	4,47	1660	1745	
33		acei- te	56,45	8,20	4,56	65,76	8,43	4,89			
34 (e)		65,68									2,19 (s, 3H, CH ₃ -δ) 2,22 (s, 3H, CH ₃ -δ) 2,62 (t, 2H, CH ₂ ³) 3,75 (t, 2H, CH ₂ ²) 3,55 (s, 3H, OCH ₃) 2,10 (s, CH ₃ -CO) ³ 1,73 (s, CH ₃ -C=O) ³ 2,89 (s, CH ^{OH} -CO) 4,27 (s, CH=C- ^{OH}) 6,99 - 7,20 (m, 3H, pro tones aromaticos) 14,25 (OH)
35		acei- te	58,55	6,71	4,44	67,61	6,70	4,57	1655	1740	1,0 (d, 3H, CH ₃ -CH) 2,1 (s, 3H, CH ₃ -δ) 2,4 (s, 3H, CH ₃ -δ) 3,3 (s, 2H, CH ₂ -CO) 3,8 (s, 3H, OCH ₃) ² 4,4 (q, 1H, CH ³ -CH) 5,9 - 7,5 (m, 6H, Proto nes aromaticos)

de conformidad con el presente invento se ha evaluado tal como se describe en los ejemplos 14 a 22 y se ha expresado en las tablas 2, 3 y 4 mediante una escala de valores que va de 100 (actividad total, planta sana) a 0 (sin actividad, planta totalmente infestada).

5.

Los datos obtenidos a partir de una comparación con Zineb, un fungicida comercial ampliamente utilizado, demuestran que los compuestos del presente invento son bastante mas activos a dosis iguales.

10.

Tabla 2 - Actividad fungicida contra *Plasmopara viticola* sobre vid

Compuesto Nº	Tipo de acción	Preventiva		Curativa		Inmuniza- ción sisté- mica		Sistémica	
		sobre hojas		sobre hojas		sobre hojas superiores		terreno	
		días (a) 1 7		días (a) 1 7		días a) 1 7		días (a) 1 7	
18 (b)	1	100	100	100	100	100	100	100	100
	0,5	100	100	100		100	100	100	
	0,1	100	100	100		100	100		
19(c)	1	100	100			100			
	0,5	100							
	0,1	100							
25. Zineb (fun- gicida co- mercial de referencia)	1	90							
	0,5	70							
	0,1	30							

- (a) días transcurridos a partir del tratamiento a la infección o vice-versa.
- (b) N-(2,6-dimetilfenil)-N-acetacetil-alfa-amino-metil-propionato.
5. (c) N-(2,6-dimetilfenil)-N-acetacetil-alfa-amino-etil-propionato.

Tabla 3. - Actividad fungicida contra Peronospora tabacina

10.

Compuesto Nº	Tipo de acción	Preventiva	Curativa
	Tratamiento	sobre hojas	sobre hojas
	Dosis (%)	días ^(a) 2	días ^(a) 2
18 (b)	1	100	100
	0,5	100	100

15.

Tabla 4 - Actividad fungicida contra Phytophthora infestans sobre tomate

20.

Compuesto Nº	Tipo de acción	Preventiva	Curativa	Sistémica
	Tratamiento	sobre hojas	sobre hojas	terreno
	Dosis (%)	días ^(a) 1	días ^(a) 1	días ^(a) 3
18(b)	1	100	100	100
	0,5	100	100	100
	0,1	-	-	100

25.

- (a) días transcurridos desde el tratamiento a la infección o vice-versa.
- (b) N-(2,6-dimetilfenil)-N-acetacetil-alfa-amino-metil-propionato.

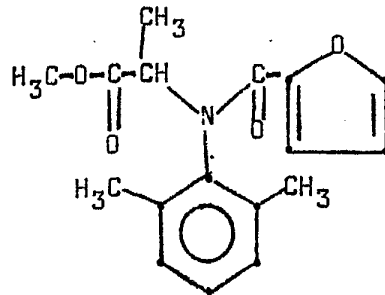
La Tabla 5 muestra la actividad fungicida de algunas de las nuevas acil-anilinas descritas en el presente invento y su fitotoxicidad. Ambos datos citados se comparan con los del "Furalaxil", un producto conocido descrito en la solicitud de patente alemana nº 2.513.788 y "Ridomil" descrito en la solicitud de patente alemana nº 2.515.091. Los valores relativos a la actividad fungicida y la fitotoxicidad se han determinado tal como se describe en los ejemplos 23 y 15. A partir de la comparación entre los datos recogidos resulta evidente que, con las mismas dosis de aplicación, los compuestos descritos en este invento exhiben una actividad fungicida igual a la del "Furalaxil" y "Ridomil", pero una fitotoxicidad bastante mas reducida.

TABLA 5

Productos (véase Tabla 1)	Actividad curativa contra Plasmodium para vitícola sobre vid, por aplicación a hojas efectuada 24 h. después de la infección, a dosis de 0,1%.	Indice de fitotoxicidad a dosis de 3%.
1	100	25
2	100	10
3	100	5
4	100	10
Ridomil ⁺	100	100
"Furalaxil" ⁺ (productos testigo)	100	100

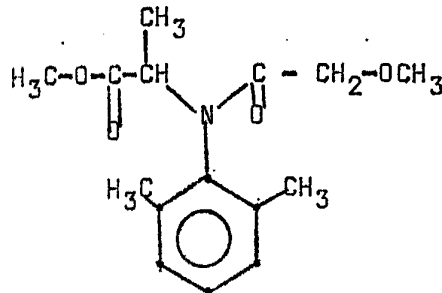
⁺ "Furalaxil" = N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1'-carbometoxi-etil)-2-furoilamida

5.



+ "Ridomil" = N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1'-carbometoxi-etil)-metoxiacetamida

10.



15.

Los daños causados por la fitotoxicidad a las plantas no puede evitarse utilizando la dosis de producto fungicida que resulta ser el mejor compromiso entre la actividad fungicida del producto y su fitotoxicidad.

20.

En efecto, en la aplicación práctica en la agricultura la cantidad de producto fungicida, que resulta ser el mejor compromiso entre la actividad fungicida del producto y su fitotoxicidad.

25.

El efecto, en la aplicación práctica en la agricultura la cantidad de producto fungicida que queda actualmente sobre la planta varia aún notablemente en relación con las condiciones climatológicas (especialmente con la frecuencia de precipitaciones), la corrección y frecuencia de los tratamientos efectuados por el agricultor. Por consiguiente es necesario poder disponer de productos fun-

gicidas dotados de buena actividad así como de un amplio margen de seguridad, de modo que aún elevadas dosis de producto no puedan dañar las plantas.

5. La Tabla 6 que sigue muestra una comparación entre la actividad fungicida de algunos compuestos objeto del presente invento y la actividad del "Furalaxil" y del "Ridomil" con distintas dosis de aplicación y la fitotoxicidad de los mismos compuestos a dosis en aumento.

10. A partir de la comparación entre los datos recogidos en la Tabla 6 es evidente que la actividad fungicida de los compuestos de este invento es del mismo orden de magnitud que la de los compuestos testigo, pero la fitotoxicidad es sustancialmente inferior a medida que se aumenta la dosis de aplicación.

15.

TABLA 6

Compuesto (véase Tabla 1)	Actividad curativa contra Plasmodium para vitícola sobre vid a las dosis indicadas (%).				Índice de fitotoxicidad a las dosis indicadas (%).			
	0,1	0,05	0,01	0,005	0,75	1,5	3	9
1	100	98	76	41			25	
2	100	80	70	60			0	0
4	100	100	100	100	0	0	10	37
8	100	100	100	100			30	
Furalaxyl	100	100	100	100	32	53	100	100
Ridomil	100	100	100	100	30	54	100	100

Los ejemplos que siguen se ofrecen con el fin de ilustrar mejor el presente invento.

EJEMPLO 1.

Preparación de N-(2,6-dimetilfenil)-N-acetoacetyl-alfa-amino-metilpropionato (Compuesto 18, Tabla 1)

5. Se adicionaron 7,06 g de diceteno recién destinado a 14,5 g de N-(2,6-dimetilfenil)-2-amino-propionato de metilo en 25 cc de tolueno. Se calentó la mezcla reaccional a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento y evaporación del disolvente se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando cloroformo como eluente.

10. Se obtuvieron 20 g del producto deseado en forma de aceite, con un rendimiento del 98% con respecto al rendimiento teórico.

15. La estructura atribuida a dicho producto fue confirmada mediante espectroscopia de RMN. Bajo las condiciones operativas adoptadas el compuesto aparece como una mezcla de tautómeros, según resulta evidente a partir de las señales correspondientes a los diversos protones relacionados en la Tabla 1.

EJEMPLO 2

20. Preparación de N-(2,6-dialilfenil)-N-acetoacetyl-alfa-amino-metilpropionato (compuesto 26, Tabla 1).

Se disolvieron 0,02 mol de éster metílico de ácido N-(2,6-dialilfenil)-alfa-amino-propiónico en tolueno (10 cc).

25. Se adicionó a la solución 0,025 mol de diceteno recién destilado y se calentó el conjunto a la temperatura de reflujo durante 24 horas.

Después de enfriamiento y evaporación del disolvente se purificó el residuo mediante cromatografía so-

bre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (4:1) como eluente.

Se obtuvieron de este modo 3 g del producto deseado en forma de aceite.

5. EJEMPLO 3.

Preparación de N-(2-alil-fenil)-N-acetoacetyl-alfa-amino-
-metilpropionato (compuesto nº 30, Tabla 1).

10. Se disolvieron 0,02 mol de éster metílico de ácido N-(2-alil-fenil)-alfa-amino-propiónico en 20 cc de benceno.

15. A la solución se adicionó 0,5 mol de piridina y 0,25 mol de diceteno recién destilado. Se calentó la mezcla reaccional en reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento se diluyó con benceno, se lavó con una solución de cloruro de hidrógeno (concentrado al 1%) y con agua. Se separó la fase orgánica, se anhidrificó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluente.

20. De este modo se obtuvieron 3 g del producto deseado (aceite).

EJEMPLO 4.

25. A partir de los intermediarios correspondientes y siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 2 o 3, se prepararon los compuestos 19, 27, 28, 29, 31, 33 y 34 (Tabla 1).

EJEMPLO 5.

Preparación de N-(2-metil-6-alil-fenil)-N-carboximetil-
-acetyl)-alfa-amino-metilpropionato (compuesto 20, Tabla 1).

Se disolvieron 5 g (0,021 mol) de éster metílico de ácido N-(2-metil-6-alil-fenil)-alfa-amino-propiónico en tolueno (120 cc).

5. A la solución se instiló bajo agitación, durante 15 minutos y a la temperatura del ambiente, 3,5 g (0,027 mol) de monocloruro de éster metílico de ácido malónico ($\text{ClCO-CH}_2\text{-COOCH}_3$). Luego se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 1 hora y luego se calentó en reflujo durante 5 horas.

10. Después de enfriamiento se filtró la solución y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo oleoso mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluente.

15. De este modo se obtuvieron 4,6 g del producto deseado en forma de un aceite rojo.

EJEMPLO 6.

Preparación de N-(2,6-dimetil-fenil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-carbametoxiacetamida (Compuesto 32, Tabla 1).

20. A una solución de N-(2,2-dimetoxietil)-2,6-dimetil-anilina (4,45 g, 0,02 mol), trietilamina (2,76 cc, 0,02 mol) en éter etílico (25 cc) se instiló, durante 15 minutos a 0-5°C y bajo agitación, monocloruro de éster metílico de ácido malónico (2,1 cc, 0,02 mol).

25. Luego se agitó la mezcla reaccional 1 hora a 0°C y 10 minutos a la temperatura del ambiente, a continuación se filtró, se lavó dos veces con 10 cc de una solución de cloruro de hidrógeno (5%), y luego con agua hasta pH neutro (3 x 10 cc).

Se anhidrificó la fase orgánica sobre

Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (aceite amarillo) mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo (7 : 3) como eluente.

5. De este modo se obtuvieron 2,1 g del producto deseado (aceite).

EJEMPLO 7.

10. A partir de los intermediarios correspondientes y operando como se ha descrito en el ejemplo 5 o 6, se obtuvieron los compuestos 21, 22, 23, 24 y 25.

EJEMPLO 8.

Preparación de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1-carbomotoxi-etil)-fenilacetamida (compuesto 4, Tabla 1).

15. Se instilaron durante 30 minutos y a la temperatura del ambiente 17 g (0,11 mol) de fenilacetilóru-ro a una solución de N-(1-carbomotoxi-etil)2,6-dimetil-anilina (21,2 g con una pureza del 95%, 0,1 mol) en tolueno (150 cc) y dimetilformamida (1 cc).

20. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a la temperatura del ambiente y 3 horas a la temperatura de reflujo, luego se enfrió a la temperatura del ambiente y se lavó con una solución acuosa de Na HCO_3 al 5% y sucesivamente con agua. Se separó la fase orgánica y se anhidrificó con Na_2SO_4 anhidro.

25. Se evaporó el disolvente y el producto bruto obtenido se recrystalizó en ligroina (75-120°C), obteniéndose así 26 g del producto deseado (sólido blanco, punto de fusión 78-80°C).

EJEMPLO 9

Operando como se ha descrito en el ejemplo 8 y a partir de los intermediarios correspondientes se obtuvieron los compuestos 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 34 (Tabla 1), sin embargo los compuestos 10, 13 y 34 (oleosos a la temperatura del ambiente) se purificaron mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo (3:1) en lugar de cristalización.

5.

EJEMPLO 10.

10. Preparación N-(2',2'-dimetoxietil)-N-(2,6-dimetilfenil)-benzamida (Compuesto 6, Tabla 1).

15. Se instiló, durante 20 minutos y a una temperatura de 0-5°C, 2,81 g (0,02 mol) de cloruro de benzoilo a una solución de N-(2',2'-dimetoxi-etil)-2,6-dimetil-anilina (4,45 g; 0,02 mol) en éter etílico (20 cc) conteniendo trietilamina (2,76 cc; 0,02 mol). Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 15 minutos. Se filtró la sal resultante y se lavó la solución con 8 cc de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% y luego con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se anhidrificó con NaSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose así 5,2 g de un sólido blanco que, recristalizado en éter de petróleo (25 cc) proporcionó 4,5 g de producto (pureza = 91% según CGL) con un rendimiento del 65,5% (sólido blanco, punto de fusión = 58-59°C).

20.

25. EJEMPLO 11.

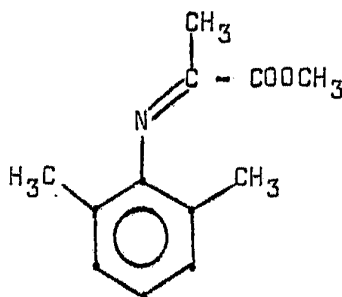
Operando de conformidad con el ejemplo 10 y a partir de N-(1'-metil-2'-2'-dimetoxi-etil)-2,6-dimetil-anilina y de cloruro de benzoilo, se preparó la N-(1'-metil-2',2'-dimetoxi-etil)-N-(2,6-dimetil-fenil)-benzamida (com-

puesto 5, Tabla 1) en forma de un aceite límpido.

EJEMPLO 12.

Preparación de N-(metil-metoxicarbonil-metilen)-2,6-dimetil-anilina.

5.



10.

A una solución de 2,6-dimetil-anilina (37,2 cc; 0,3 mol) en benceno (200 cc) se adicionó 0,5 g de $ZnCl_2$ y, a gotas y a la temperatura del ambiente, 33,2 cc (0,33 mol) de piruvato de metilo.

15.

Se calentó la mezcla reaccional a la temperatura de reflujo durante 7 horas mientras se destilaba azeotrópicamente el agua formada durante la reacción, luego se evaporó el disolvente, obteniéndose así 65 g de un aceite, que se destiló, recogiendo la fracción que hirvió a 87-88°C a una presión de 0,07 mm de Hg.

20.

De este modo se obtuvieron 42,5 g de producto con una pureza del 92% según CGL (rendimiento = 63,5%).

EJEMPLO 13.

Preparación de N-(2,6-dimetilfenil)-N-(1'-carbomoxivinil)-fenilacetamida (compuesto 11, Tabla 1).

25.

Se instiló a la temperatura del ambiente 4,35 cc de fenil-acetil-cloruro (0,033 mol) a una solución de 6,7 g (0,03 mol) de N-(metil-metoxicarbonil-metilen)-2,6-dimetil-anilina (preparado tal como se ha descrito en el

ejemplo 12 y con pureza del 92%) en tolueno (100 cc).

Se calentó la mezcla reaccional en reflujo y se mantuvo en una corriente de nitrógeno durante 3 horas, después de lo cual se evaporó el disolvente, obteniéndose

5. así, 10,8 g de un aceite de color amarillo claro que solidificó con frotaamiento. El producto bruto así obtenido se cristalizó en éter de petróleo, obteniéndose 2 g de producto (un sólido blanco puro según TLC), siendo el rendimiento del 21% (TLC = cromatografía de capa delgada).

10. EJEMPLO 14.

Actividad preventiva sobre mildew de vid.

(Plasmopara viticola (B. et C.) Berl et de Toni).

Se trataron hojas de vid cv. Dolcetto, cultivado en tiesto en un medio acondicionado a 25°C y 60% de humedad relativa, rociando sobre ambas caras los productos que se prueban en una solución hidroacetónica (20% en volumen de acetona).

15. A distintos intervalos de tiempo a partir del tratamiento se rociaron las hojas sobre sus caras inferiores con una suspensión acuosa de conidios de Plasmopara viticola (200.000 conidios/cc); después de un tiempo de residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad, a 21°C, se transfirieron las plantas al 70% de humedad relativa y 21°C para el período de incubación (7 días). Por último se evaluó
20. la intensidad de la infección según índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).
- 25.

EJEMPLO 15.

Actividad curativa sobre mildew de vid

(Plasmopara viticola (B. et C.) Berl et de Toni).

5. Se rociaron las caras inferiores de hojas de plantas de vid cv. Dolcetto, cultivadas en tiesto en un medio acondicionado a 25°C y 60% de humedad relativa, con una suspensión acuosa de conidios de Plasmopara viticola (200.000 conidios/cc); después de un tiempo de residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad a 21°C, se dividieron las plantas en tres grupos. Se trataron las plantas de cada grupo rociando las caras de las hojas con los productos que se prueban en una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.), al cabo de 1, 2 y 3 días respectivamente a partir de la infección.

10. Al término del período de incubación (7 días se evaluó visualmente la gravedad de la infección según índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

EJEMPLO 16.

Actividad inmunizante sobre mildew de vid.

(Plasmopara viticola (B. et C.) Berl et de Toni

20. Se rociaron las caras superiores de hojas de plantas de vid cv. Dolcetto, cultadas en tiesto en un ambiente acondicionado, con el producto que se prueba en una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.).
25. Luego las plantas se mantuvieron en un ambiente acondicionado durante 6 días; al 7º día se rociaron las caras inferiores de sus hojas con una suspensión de conidios de Plasmopara viticola (200.000 conidios/cc); después de un período de residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad, se llevaron de nuevo las plantas a un ambiente

acondicionado. Al término del período de incubación (7 días) se evaluó la gravedad de la infección visualmente según índices de una escala de evaluación que va de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

5. Actividad sistémica preventiva sobre mildew de vid.

Plasmopara viticola (B. et C.) Berl et de Toni).

Se trataron plantas de vid cv. Dolcetto, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicionado a 25°C y 60% de humedad relativa, introduciendo en el terreno una solución hidroacetónica al 10% de acetona (vol./vol.) del producto que se prueba, a una concentración de 0,01% (referido al volumen de la tierra).

Las plantas se mantuvieron en un ambiente acondicionado y, a distintos intervalos de tiempo a partir del tratamiento, se rociaron las caras inferiores de sus hojas con una suspensión acuosa de conidios de Plasmopara viticola (200.000 conidios/cc).

Después de un tiempo de resistencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad a 21°C, se transfirieron las plantas al 70% de humedad relativa y 21°C durante la duración del período de incubación (7 días). Por último se evaluó la intensidad de la infección según índices de una escala de evaluación que va de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

25. EJEMPLO 18.

Actividad preventiva sobre mildew de tabaco

(Peronospora tabacina Adam).

Se trataron las hojas de plantas de tabaco cv Burley, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicio-

nado, rociando sobre ambas caras de las hojas el producto que se prueba en una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.).

5. Al cabo de 2 días de dicho tratamiento se rociaron las caras inferiores de las hojas con una suspensión acuosa de conidios de Peronospora tabacina (200.000 conidios/cc).

10. Después de un período de residencia de 6 horas en un ambiente saturado de humedad se transfirieron las plantas a un ambiente acondicionado a 20°C y 70% de humedad relativa para la incubación de los hongos. Al término del período de incubación (6 días) se evaluó la gravedad de la infección de forma visual según los índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

15.

EJEMPLO 19.

Actividad curativa sobre mildew de tabaco.

20. Se rociaron las caras inferiores de las hojas de plantas de tabaco cv. Burley, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicionado con una suspensión acuosa de conidios de Peronospora tabacina (200.000 conidios/cc). Después de una residencia de 6 horas en un ambiente saturado de humedad se dividieron las plantas en 2 grupos y se transfirieron a un ambiente acondicionado a 20°C y 70% de humedad relativa para la
25. incubación de los hongos. Después de 24 y 48 horas a partir de la infección se trató el primer y segundo grupo, respectivamente, rociando el producto que se prueba en una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.) sobre ambas caras de las hojas.

Al término del período de incubación (6 días) se evaluó la gravedad de la infección visualmente según una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

5. EJEMPLO 20.

Actividad preventiva sobre mildew de tomate
(Phytophthora infestans (Mont) de Bary).

Se rociaron las hojas de tomates cv. Marmande, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicionado a 26°C y 60% de humedad relativa, con una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.) de los productos que se prueban. Al cabo de 1 día se efectuó la infección rociando las caras inferiores de las hojas con una suspensión acuosa de conidios de Phytophthora infestans (200.000 conidios/cc); después de un tiempo de residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad a 21°C se transfirieron las plantas, para el período de incubación (4 días), a otro ambiente acondicionado al 70% de humedad relativa y a 21°C.

Al término de dicho período se evaluó la gravedad de la infección según índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

EJEMPLO 21.

Actividad curativa sobre mildew de tomate
(Phytophthora infestans (Mont) de Bary).

Se rociaron por ambas caras las hojas de tomates cv. Marmande, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicionado a 26°C y 60% de humedad relativa, con una suspensión acuosa de conidios de Phytophthora infestans

(200.000 conidios/cc).

5. Después de un período de resistencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad, se trataron dichas hojas con el producto que se prueba en una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.) rociando ambas caras de las hojas. Al término del período de incubación (4 días) se evaluó la gravedad de la infección de forma visual según índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta totalmente infectada).

10. EJEMPLO 22.

Actividad sistémica preventiva sobre mildew de tomate (Phytophthora infestans (Mont) de Bary).

15. Se trataron tomateras cv. Marmande, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicionado a 26°C y 60% de humedad relativa, adicionando al terreno una solución hidroacetónica al 10% de acetona (vol./vol.) del producto que se prueba, a una concentración de 0,01% (referido al volumen de la tierra).

20. Las plantas se mantuvieron en un ambiente acondicionado y, después de 3 días a partir del tratamiento, se rociaron las hojas, por sus caras inferiores, con una suspensión acuosa de conidios de Phytophthora infestans (200.000 conidios/cc).

25. Después de una residencia de 24 horas en un ambiente saturado de humedad a 21°C, se transfirieron las plantas a otro ambiente acondicionado al 70% de humedad relativa y 21°C, en donde se dejaron durante el período de incubación (4 días).

Al término de dicho período se evaluó la

intensidad de la infección según los índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta sana) a 0 (planta completamente infectada).

EJEMPLO 23.

5. Determinación de la fitotoxicidad

Se trataron las hojas de planta de vid cv. Dolcetto, cultivadas en tiesto en un ambiente acondicionado a 25°C y 60% de humedad relativa, rociando sus dos caras con los productos que se prueban en una solución hidroacetónica al 20% de acetona (vol./vol.).

10.

Al cabo de 7 días se evaluó la gravedad de los síntomas fitotóxicos de forma visual según índices de una escala de evaluación que vá de 100 (planta totalmente dañada) a 0 (planta sana).

15.

= . =

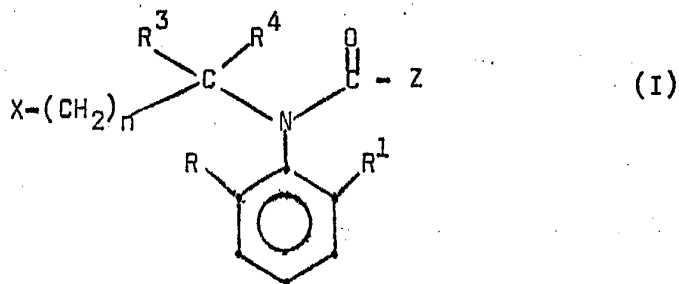
REIVINDICACIONES

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

20.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas acil-anilinas de actividad fungicida, de la fórmula general

25.



en donde

R y R¹ (iguales o distintos entre sí) = H; CH₃; C₂H₅;
 n.C₃H₇; -CH₂-CH=
 =CH₂; -CH=CH-CH₃;
 R³ y R⁴ (iguales o distintos entre sí) = H; alquilo C₁-C₃;
 halometilo; Cl; F;
 CN; O-alquilo; S-al-
 quilo; alcoximetilo;

5.

o R³ y R⁴ juntos son (CH₂=)

X = $\begin{array}{c} \text{-C-R}^9 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$; $\begin{array}{c} \text{-C-O-R}^9 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ (R⁹ = alquilo C₁-C₃); CN; -CH(OR⁵)₂

10.

(R⁵ = alquilo o alquilideno); $\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \diagup \\ \text{C-N} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{R}^7 \end{array}$ (R⁶ y R⁷ = H,

alquilo)

n = 0,1

15.

Z = fenilo opcionalmente sustituido; $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{-(CH)}_m\text{-Y} \\ | \\ \text{O} \end{array}$; CH₂- $\begin{array}{c} \text{C-R}^8 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

y R² = H, CH₃; m = 1,2;

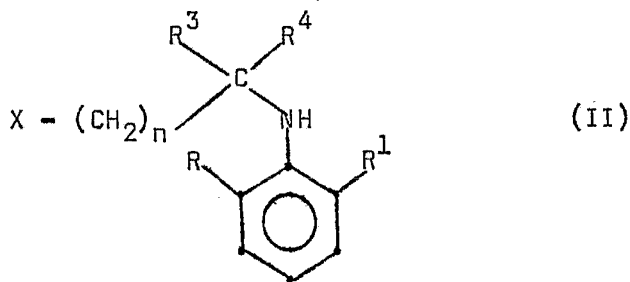
Y = alquilino C₂-C₈; fenilo opcionalmente sustituido;
 cicloalquilo C₃-C₈; fenil-acetilo, furilo; tienilo;
 piridilo; grupos heterocíclicos conteniendo 2 o 3 hete-
 roátomos, uno de ellos distinto de nitrógeno;

20.

R⁸ = CH₃; alcoximetilo; halometilo; O-alquilo,

caracterizado porque se hace reaccionar una anilina de la
 fórmula general:

25.



Madrid, a 1 FEB. 1979

P.a. JAIME IBERN
D. P.



Firmado: JESUS PICAZO