

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 230**

51 Int. Cl.:

A01N 37/18 (2006.01)

C07C 233/00 (2006.01)

C07C 235/00 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2008 E 08826025 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2146574**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de D-(-)-N,N-dietil-2-(-naftoxi)propionamida de alta pureza**

30 Prioridad:

04.05.2007 IN MU08582007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.01.2016

73 Titular/es:

**UPL LIMITED (100.0%)
Uniphos House, Madhu Park, 11th Road, Khar
(West)
Mumbai 400 052 MAH, IN**

72 Inventor/es:

**SHROFF, JAIDEV RAJNIKANT;
SHROFF, VIKRAM RAJNIKANT y
KARAMBELKAR, NARENDRA PURUSHOTTAM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 556 230 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza

5 Campo técnico

Esta divulgación se refiere a un procedimiento de fabricación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza (Herbicida), en particular a partir de ácido L-2-halopropiónico o ácido (S)-(-)-2-halopropiónico. La divulgación se refiere además a la preparación de composiciones agroquímicas que contienen

10 Antecedentes y técnica anterior

La *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida es conocida como napropamida, y su mezcla racémica se comercializa generalmente con el nombre comercial de "Devrinol". Se usa para controlar antes del brote gramíneas anuales y malas hierbas de hoja ancha en muchos cultivos y plantaciones.

El segundo átomo de carbono en el grupo propionamida en napropamida tiene un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un resto naftoxi y un grupo carboxamida, formando de este modo un centro quiral. Por ello, la molécula [Fig I] puede existir en dos estereoisómeros quirales: isómeros D o (R) y L o (S).

Se ha informado en la bibliografía de varios procedimientos para la síntesis de este compuesto dando lugar en general a la producción de una mezcla diferente de estos isómeros, normalmente mezclas racémicas y estos son difíciles de

25

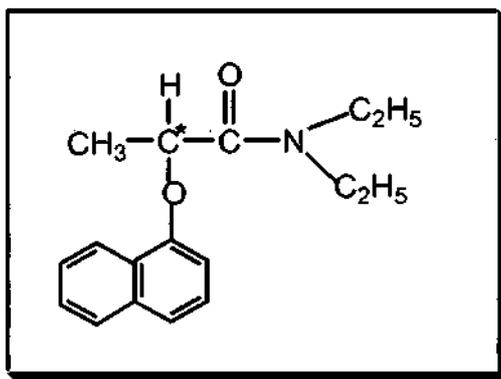


Fig I

Tanto los isómeros D y L y/o sus mezclas racémicas del compuesto *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida tienen propiedades herbicidas. Sin embargo Chan *et al.*, J. Agric. Food Chem., 23(5), 1008-1010, (1975), informaron de que el isómero (D) de napropamida muestra 8 veces más actividad que el isómero (L) y de 1,7 a 2 veces más que su mezcla racémica, para determinadas malas hierbas. Así, pueden prepararse composiciones herbicidas eficaces usando aproximadamente la mitad de la cantidad de la napropamida racémica actual.

Se han descrito diversas estrategias para la preparación de 2-arylpropionamida ópticamente activa y sus diferentes homólogos como, por ejemplo, (a) base ópticamente activa para resolver racematos. (b) una resolución de derivados diastereoméricos como sales de ésteres, anhídridos (c) procedimientos bioquímicos (hidrólisis asimétrica de ésteres u oxidación de compuestos hidrocarbonados aromáticos (T. Sugai and K. Mori, Agric. Bio. Chem., 48, 2501 (1984)) o (d) reacciones estereoespecíficas en las que el material de partida tiene un centro quiral.

Se han usado diversos procedimientos para la preparación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida. La literatura relevante publicada para este objeto se indica más adelante, en orden cronológico. Sin embargo, no se ha informado del compuesto químico exacto así como de la pureza quiral del producto (D) obtenida por algunos de estos procedimientos.

La patente de Estados Unidos número 3480671 (1969) (Tilles et al), describe la preparación de *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida racémica a partir de α -naftol y *N,N*-dietil-bromopropionamida en metanol como disolvente y usando metóxido de sodio.

La patente de Estados Unidos 3718455 (1973) (Baker et al) divulga el procedimiento para la preparación del isómero D de napropamida. De acuerdo con este procedimiento, la resolución del ácido dl-2-(α -naftoxi) propiónico da como resultado un d-ácido de 90 % de pureza y l-ácido de 85 % de pureza. El procedimiento divulga además la conversión del d-ácido en cloruro de ácido en DMF usando fosgeno. El cloruro de ácido se convierte a continuación en isómero D de *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida mediante amidación usando dietilamina y trietilamina como aceptor de ácido. El rendimiento molar del isómero D de *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida que se divulga en la patente es de un 61 %.

La preparación de este procedimiento produjo un producto con bajo rendimiento total. La pureza química o quiral del producto no se solucionó por este procedimiento. Además, este procedimiento conlleva la técnica de resolución, que es muy costosa y requiere tiempo. Por ello, este procedimiento no es adecuado para la fabricación comercial del isómero D de *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida.

James H. H Chan et al, J. Agric. Food Chem., 23(5), 1008-1010, (1975), informaron de un procedimiento para el isómero D de la napropamida. El procedimiento conlleva el uso de la forma L (+) de ácido láctico como material de partida y a continuación la conversión en éster y luego posteriores reacciones en el isómero D de napropamida. Este procedimiento conlleva varias etapas y el rendimiento total es bajo. El procedimiento también depende de la disponibilidad de la forma L (+) de ácido láctico, que no está fácilmente asequible. Por tanto, este procedimiento no es adecuado para la preparación a gran escala.

El documento US 3,998,880 (1976) (Simone et al) describe el siguiente procedimiento para la preparación de *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida racémica. El procedimiento comprende hacer reaccionar ácido 2-cloropropiónico con dietilamina en presencia de cloruro de fosforilo dando una 2-cloropropionil dietilamida intermedia, que a continuación se hace reaccionar con α -naftol e hidróxido de sodio para dar *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida. Sin embargo, este procedimiento enseña la preparación de *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida racémica.

La patente US 4,548,641(1985) (Walker et al) describe dos procedimientos para la preparación de isómero ópticamente activo de *N,N*-dialquil-2-(4-sustituida- α -naftoxi)propionamida. De acuerdo con este primer procedimiento, se hace reaccionar éster de alquilo inferior de ácido 2-halopropiónico ópticamente activo con α -naftol 4-sustituido, para producir ácido 4-sustituido- α -naftoxipropiónico ópticamente activo. Este ácido se convierte a continuación en cloruro de ácido usando fosgeno y seguidamente se hace reaccionar con dialquilamina para obtener el isómero ópticamente activo deseado. Este procedimiento que conlleva la conversión de éster de alquilo inferior de ácido 2-halopropiónico a ácido 4-sustituido- α -naftoxipropiónico ópticamente activo da un bajo rendimiento y puede dar lugar a algunos subproductos (por ejemplo, anillo de tipo furano condensado con un anillo naftaleno) que eran muy difíciles de separar del producto deseado.

De acuerdo con el segundo procedimiento, se prepara amida ópticamente activa haciendo reaccionar un éster con una amina en presencia de un promotor que es haluro de un metal del grupo IIIA que tiene un peso molecular igual o superior a 26, o de un metal del grupo IVB. Esta amida dialquilada se trata con naftol sustituido para producir un producto con el isómero deseado. El producto obtenido por este procedimiento no es suficientemente rico en pureza óptica.

Lin Jin et al, Pesticides, 39, 18-20, (2000) informaron de diferentes procedimientos de resolución de la preparación del isómero ópticamente activo. Estas técnicas de resolución conllevaron procedimientos muy complejos y tediosos y costosos agentes de resolución. Las técnicas de resolución también requirieron una gran cantidad de disolvente que conduce a un alto costo.

Por tanto, existe una necesidad disponible de forma comercial de preparar una D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida ópticamente activa de alta pureza para una mejor actividad herbicida y un procedimiento adecuado para preparar un isómero D de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida comercialmente viable.

Objetos de la divulgación

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar el procedimiento para la fabricación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida para dar un producto con alta pureza quiral y alto rendimiento aceptable.

Otro objeto más de la presente divulgación es proporcionar un procedimiento para la fabricación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida sustancialmente de pureza química más alta a partir de la D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida con pureza sustancialmente alta.

Otro objeto de la divulgación es proporcionar un nuevo procedimiento que transcurra a través de un intermedio de cloruro de L-(+)-2-halo-propionilo.

Otro objeto más de la divulgación es proporcionar un procedimiento que sea sencillo y pueda usarse para la producción a gran escala de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.

5 La solicitud describe que una D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida producto que tiene una pureza química mayor de 90 % y una pureza quiral mayor de 80 % puede elevarse adicionalmente hasta un producto de pureza más alta.

Además, la solicitud describe una composición agroquímica que usa D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de pureza más alta y el procedimiento para preparar la misma y para la fabricación a gran escala con viabilidad comercial.

10 Sumario de la invención

De acuerdo con los aspectos respectivos primero y segundo de la presente invención se proporcionan procedimientos para la preparación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida como se define en las reivindicaciones 1 y 3. Realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

15 La presente divulgación proporciona D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida sustancialmente de alta pureza y un procedimiento para la fabricación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida sustancialmente de alta pureza.

20 Además, la presente divulgación proporciona composiciones agroquímicas que contienen D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida ópticamente activa de alta pureza.

25 El procedimiento usado actualmente para la fabricación de napropamida se ha descrito en la técnica anterior, documento, US 3,998,880, anterior. Este parte de ácido 2-cloropropiónico y procede hasta 2-cloropropionil dietilamida haciendo reaccionar el ácido con dietilamina en presencia de cloruro fosforoso. Esto va seguido a continuación de la reacción con α -naftol en presencia de exceso de solución acuosa de hidróxido de metal alcalino para obtener napropamida racémica.

30 La presente divulgación, por otro lado, parte de ácido L-(2)-halopropiónico para preparar D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida a través de cloruro de L-(+)-2-halopropionilo. Las etapas intermedias del procedimiento se seleccionan en el procedimiento de la presente divulgación de modo que la L-(+)-2-halo-N,N-dietil propionamida mantenga su carácter quiral durante su preparación sin racemización de modo que la reacción SN2 en la etapa III proporciona todos los beneficios de la inversión a quiralidad (D) y actividad óptica.

35 Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un procedimiento para la fabricación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida de alta pureza que incluye:

40 (i) hacer reaccionar ácido L-2-(-)-halopropiónico con un agente de cloración, preferiblemente cloruro de tionilo y dimetilformamida para formar cloruro de L-2-(+)-halopropionilo y recuperar el producto usando destilación fraccionada de la masa de reacción después de completarse la reacción;

45 (ii) hacer reaccionar el cloruro de L-2-(+)-halopropionilo obtenido en la etapa (i), con solución acuosa de dietilamina en presencia de exceso de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino en un disolvente orgánico para formar L-(+)-2-halo-N,N-dietil propionamida y eliminar por destilación parte del disolvente después de completarse la reacción; y usar la masa de reacción que queda *in situ* para la etapa siguiente;

50 (iii) hacer reaccionar *in situ*, la masa que contiene L-(+)-2-halo-N,N-dietil propionamida, formada en la etapa (ii) con α -naftol en presencia de álcali acuoso en disolvente orgánico para formar D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida y separar la fase orgánica de la fase acuosa después de completarse la reacción y eliminar el disolvente por destilación. El producto obtenido era química y quiralmente más puro y esto estuvo seguido de recuperación del producto de la fase orgánica, lavando dicha fase orgánica con agua y eliminando el disolvente a vacío.

Este producto que tiene una pureza química superior al 90 % y pureza óptica superior al 80 % se enriqueció hasta un producto de pureza más alta.

55 Un procedimiento para elevar la pureza de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida hasta una D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de pureza más alta incluye disolver y cristalizar el producto enriquecido. La D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida obtenida en la etapa (iii) se disolvió en un disolvente, se filtró y se lavó con hexano frío. El disolvente se eliminó de los cristales para obtener la D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida cristalina que tiene una pureza química superior al 95 %.

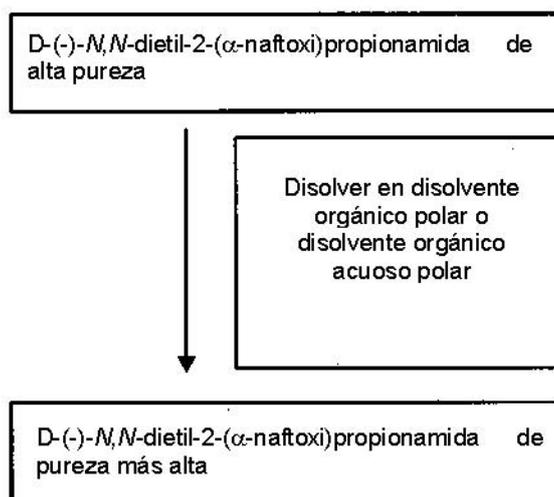
60 El procedimiento de la presente divulgación proporciona así productos que tienen D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza. El procedimiento de la presente divulgación puede usarse para obtener cualquier producto de pureza deseada, pero como nivel deseable de pureza son útiles las siguientes pautas:

65

(a) PRODUCTO DE ALTA PUREZA que tiene una pureza química cerca de aproximadamente o superior a 90 %, pureza quiral cerca de aproximadamente o mayor de 80 %; y/o

5 (b) PRODUCTO DE ALTA PUREZA que tiene una pureza química cerca de aproximadamente o superior a 95 %, pureza quiral cerca de aproximadamente o mayor de 97 %;

Un procedimiento para enriquecer D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida de alta pureza obtenida al final de la etapa 3 a un producto que tiene purzas química y quiral más altas.



10 Es posible pasar por el mismo procedimiento usando diferentes halógenos como ácido cloropropiónico, ácido bromopropiónico, ácido yodopropiónico y similares. El uso de compuestos de cloro se prefiere para la fabricación a escala comercial.

15 El procedimiento de la presente divulgación es útil para la producción a gran escala de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida de alta pureza comercialmente viable y ni se informa ni se sugiere en ninguna publicación anterior. El procedimiento proporciona el ámbito para el posterior enriquecimiento del producto de alta pureza a un producto de purzas química y quiral más altas.

20 Producto de alta pureza

Etapa I: Conversión de ácido (L)-(-)-2-halopropiónico a cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo. En esta reacción, se hace reaccionar ácido (L)-(-)-2-halopropiónico (L-CPA) que tiene $[\alpha]_D^{26} : -16,2^\circ$ (puro, l = 10 cm) con exceso de cloruro de tionilo en presencia de pequeñas cantidades de dimetil formamida para obtener un cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo.

25 El cloruro de tionilo se añade a 50 °C a 60 °C, preferiblemente a 50 °C a 55 °C. La reacción se lleva a cabo bien con disolventes orgánicos inertes como tolueno, hexano, etc., o sin los disolventes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo sin disolventes. La proporción molar de los reaccionantes - ácido (L)-(-)-2-halopropiónico a cloruro de tionilo es 1:1 a 1:1,5 moles, pero la proporción preferible es de 1:1,3 - 1:1,5 moles. La temperatura de la mezcla de reacción está en el intervalo de 50 °C a 60 °C, preferiblemente 58 °C - 60 °C. Las temperaturas de la mezcla de reacción también son un factor muy importante para prevenir la racemización.

30 La reacción se controla por CG usando una columna capilar DB-5 y se completa cuando el contenido en L-CPA es $\leq 1\%$ en área en aproximadamente 5 a 8 horas. Después de completarse la reacción, los gases HCl y SO₂ en el lavador dejan de generarse. El cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo se destila de la masa bruta. El líquido se destila bajo presión atmosférica usando una columna de fraccionamiento.

35 La pureza química del cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo se determina por cromatografía de gases y se confirma comparando el tiempo de retención (TR) con una muestra patrón de cloruro de 2-halopropionilo.

40 Etapa 2: Conversión de cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo a (L)-(+)- N,N dietil-2-halopropionamida.

La segunda etapa de la presente divulgación es la reacción de cloruro de (L)-2-(+)-halopropionilo ópticamente activo con un ligero exceso de dietilamina. Esta reacción se lleva a cabo mediante la adición de cloruro de

(L)-(+)-2-halopropionilo en solución de dietilamina en agua y una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio.

5 Preferiblemente, la dietilamina se emplea 1,01 - 2 moles, pero preferiblemente 1,01 - 1,5 moles tomando como base un mol de cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo. El hidróxido de metal alcalino se utiliza en una solución acuosa de 25-50 % en peso y están presentes 1 - 3 moles por mol de cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo.

10 El disolvente orgánico usado para la reacción en la segunda etapa se selecciona preferiblemente de disolventes no polares como benceno, tolueno, xileno y mezclas de los mismos, más preferiblemente tolueno.

15 La adición del cloruro de ácido en la solución acuosa de amina se realiza a 20 a 30 °C, preferiblemente a 25 a 27 °C. La mezcla de reacción se mantiene en general a 20 a 30 °C, preferiblemente a 25 a 27 °C. La reacción se controla por CG columna capilar (DB-5) y continúa hasta que el contenido de cloruro de cloruro de (L)-(+)-2-halopropionilo es $\leq 0,1$ % en área. La reacción se completa generalmente en 4 a 7 horas preferiblemente en 4 a 5 horas.

20 Después de completarse la reacción, se separan las fases orgánica y acuosa y una tercera parte de la fase orgánica se elimina por destilación bajo presión reducida. La masa restante sin destilar que contiene una concentración de 42 a 48 % (p/p) de (L)-(+)-*N,N* dietil-2-halopropionamida ópticamente activa se usa como tal para la etapa siguiente. La pureza química de la amida se determina usando una muestra patrón de amida y comparando con el tiempo de retención en la cromatografía de gases.

Etapa III: Conversión de (L)-(+)-*N,N* dietil-2-halo propionamida a (D)-(-)-*N,N* dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.

25 En esta etapa, se hace reaccionar α -naftol con un exceso de (L)-(+)-*N,N* dietil-2-halopropionamida ópticamente activa obtenida al final de la etapa II y en presencia de álcali. Se observa que la reacción de α -naftol con (L)-(+)-*N,N*-dietil-2-halopropionamida es la reacción de tipo sustitución nucleófila bimolecular (S_N2) acompañada por una inversión exclusiva de la configuración. Así, esto produce *N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida con configuración D.

30 En la reacción tipo S_N2 , los disolventes desempeñan una función muy importante para evitar la racemización. Como disolventes de reacción, los disolventes usados se seleccionan de diversos disolventes orgánicos no polares como tolueno, ciclohexano y xileno y mezclas de los mismos. Tolueno es el disolvente preferido.

35 En una realización preferida, la reacción de la sal de sodio de α -naftol con un exceso de la amida obtenida al final de la etapa II, se lleva a cabo mediante adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (25-50 % en peso) en la mezcla de reacción.

40 El hidróxido alcalino está presente en exceso. Hay 1 a 5 moles y preferiblemente 2 a 5 moles con respecto a un mol de α -naftol. Y, la amida está en una cantidad de 1 a 1,5 moles por mol de α -naftol.

La adición de la solución de hidróxido de sodio en el α -naftol y la solución de amida en tolueno se lleva a cabo de 50 °C a 70 °C.

45 Después de completarse la adición, la masa de reacción se calienta hasta reflujo a aproximadamente 95 °C. Es apropiado un intervalo de temperatura de aproximadamente 60 °C a 100 °C, pero considerando el tiempo de reacción y otras conveniencias, la mezcla de reacción se mantiene generalmente de aproximadamente 90 °C hasta por debajo de 100 °C y preferiblemente de 95 °C a 98 °C.

50 La reacción se controla por cromatografía de gases usando una columna capilar DB-5. En general, la reacción se completa cuando el contenido en α -naftol es <1 % (en área de GC) lo cual sucede en 5 a 8 horas, aunque la mayoría de las veces en 6 a 7 horas. La masa de reacción se lava a continuación con agua y seguidamente se extrae con solución de hidróxido de sodio y agua para eliminar el α -naftol sin reaccionar.

55 Con el fin de obtener el producto deseado con un buen rendimiento y pureza, la reacción entre α -naftol y amida debe llevarse a cabo hasta que se complete y el exceso de amida, disolventes y otras impurezas de bajo punto de ebullición se eliminan por destilación a presión reducida.

60 Después de completarse la recuperación del disolvente, se obtiene D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza como un sólido color pardo claro con un rendimiento de 84-85 % (basado en moles de L-CPC) y tiene un punto de fusión de 75 °C - 79 °C. La pureza química del producto se determina por cromatografía de gases en una columna de relleno (10 % en peso OV-7) usando un patrón interno y frente a un patrón de referencia puro de (D)-(-)-*N,N*-Dietil-2-(α -naftoxi)propionamida. La pureza quiral se determina por HPLC de fase normal usando hexano:etanol (99:1 v/v) como fase móvil y columna quiral OD-H a 230 nm en el detector UV.

La pureza química de la D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza producto sólida obtenible por la presente realización preferida del procedimiento puede ser tan alta como del orden de 93-94 %. La pureza quiral puede ser de hasta un 81-83 % de isómero D. La rotación óptica específica (SOR) (de solución al 1 % en peso en etanol, $l = 10$ cm) es de aproximadamente $[\alpha]_D^{20} -86^\circ$.

5 El producto obtenido al final de la etapa III, tiene alta pureza química y es rico en pureza quiral y por ello puede usarse como napropamida concentrada en composiciones herbicidas.

10 Con el fin de obtener un producto que tenga una pureza quiral y química más altas se lleva a cabo un posterior enriquecimiento del producto como se ha descrito. El enriquecimiento del material de alta pureza (sólido color pardo claro) se lleva a cabo con diversos disolventes orgánicos, en general sistemas disolventes polares acuosos. Preferiblemente, es adecuado para el enriquecimiento alcohol isopropílico (IPA):agua con proporciones variables como 50:50 (v/v) y 70:30 (v/v), aunque también pueden usarse otros disolventes.

15 Producto de pureza más alta

Enriquecimiento de la D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza obtenida al final de la etapa III a un producto de de pureza más alta que tiene purezas química y quiral más altas.

20 Un procedimiento de enriquecimiento de la D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza a D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de pureza más alta incluye disolver y cristalizar el producto de alta pureza. La D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida que se obtiene al final de la etapa (III) en la fabricación de producto de alta pureza de disuelve en un disolvente. Los cristales se filtran y lava con hexano frío y los disolventes se eliminan de los cristales para obtener la D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida cristalina de pureza más alta que tiene una pureza
25 química y quiral cerca de aproximadamente o superior a un 95 %. En este procedimiento, el disolvente puede seleccionarse de disolventes orgánicos polares o de disolventes orgánicos acuosos polares. El disolvente es preferiblemente isopropanol y agua mezclados en la proporción de 50:50 a 80:20 en volumen, más preferiblemente, en la proporción de 70:30 % en volumen.

30 El producto de alta pureza, obtenido se disuelve y mantiene en alcohol isopropílico; agua en la proporción en volumen de (65-75 : 35 -25) preferiblemente en la proporción de (70:30 v/v) a 60 a 65 °C con agitación durante aproximadamente 45 minutos. La masa se enfría primero hasta temperatura ambiente y a continuación hasta 10 °C a 12 °C y se mantiene a esta temperatura durante 3 a 5 horas para la cristalización. Los cristales se recogen por filtración y los cristales sólidos se lavan con hexano frío y se mantiene bajo vacío durante aproximadamente 3 a 5 horas para
35 eliminar las últimas trazas de humedad del disolvente y las impurezas volátiles si las hay, para obtener un sólido cristalino de color blanquecino con 65-66 % de rendimiento en peso basado en el 100 % en peso de material de partida L-CPC]. El punto de fusión del sólido blanquecino de calidad técnica está en el intervalo de aproximadamente 94 °C-96 °C. La pureza química del producto se determina por cromatografía de gases en una columna de relleno (10 % OV-7) usando el procedimiento con patrón interno y frente un patrón de referencia o
40 (D)-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida y este muestra una pureza de aproximadamente 96 % (p/p). La pureza quiral se determina por HPLC de fase normal usando hexano:etanol (99:1 v/v) como fase móvil y columna quiral OD-H a 230 nm en el detector UV y el contenido en isómero en el sólido asciende hasta casi aproximadamente un 98 % de isómero R y casi aproximadamente un 2 % de isómero S. Además de esto, su rotación óptica específica $[\alpha]_D^{20}$ es
45 126° (solución al 1 % en etanol, $l = 10$ cm).

Los productos obtenibles al final de esta etapa son D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida de pureza más alta que tiene una pureza química mayor que 95 % y pureza quiral mayor que 97 %.

50 El producto obtenido al final del procedimiento de enriquecimiento tiene pureza química y pureza quiral más altas y, por ello, puede usarse como napropamida concentrada de mayor potencia, en composiciones herbicidas.

EJEMPLOS

55 La presente invención se describirá ahora con la ayuda de los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen únicamente el propósito de ilustrar y en modo alguno limitar el ámbito de la invención.

EJEMPLO 1

60 El procedimiento de la presente divulgación se ilustrará en este ejemplo etapa a etapa.

ETAPA I: Preparación de cloruro de (L)-(+)-2-cloropropionilo a partir de ácido (L)-(-)-2-cloropropiónico.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, se tomó ácido (L)-(-)-2-cloropropiónico (108,5 g, 98 % de pureza quiral, 1,0 mol y se añadió dimetilformamida (5 ml) al mismo bajo condiciones de agitación. La temperatura de la masa de

reacción se elevó hasta 55 °C y se añadió lentamente cloruro de tionilo (178,5 g, 98 % de pureza, 1,5 moles). Durante la adición la temperatura de la masa de reacción se mantuvo a 55 °C- 57 °C.

La reacción se controló por CG usando columna DB-5. La reacción transcurrió hasta completarse en 7 horas. Durante el procedimiento, los gases HCl y SO₂ generados se absorbieron en un lavador de gases que contenía solución diluida de hidróxido de sodio. Después de completarse la reacción, había cesado la generación de gases HCl y SO₂ en el lavador de gases. El cloruro de (L)-(+)-2-cloropropionilo del líquido se destiló bajo presión atmosférica usando una columna de fraccionamiento de 30 cm. El material destila a 105 °C-109 °C dando 113,0 g de cloruro de (L)-(+)-2-cloropropionilo puro.

La pureza química del compuesto fue del 96 % y tenía una rotación óptica: $[\alpha]_D^{26}$: + 3,5° (puro, l = 10 cm.). La pureza química del cloruro de (L)-(+)-2-cloropropionilo destilado se confirma con muestra patrón de cloruro de cloruro de 2-cloropropionilo en cromatografía de gases.

ETAPA II: Preparación de (L)-(+)-N,N-dietil-2-cloropropionamida a partir de cloruro de (L)-(+)-2-cloropropionilo.

Se cargaron en un recipiente de reacción una mezcla de dietilamina (81 g, 1,1 mol, 99 % puro), hidróxido de sodio acuoso al 48 % (100 g, 1,20 mol), agua (120 ml) y tolueno (250 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta 20° a 22 °C de temperatura y se añadió, gota a gota bajo agitación continua cloruro de L-(+)-2-cloropropionilo (127 g, 1 mol). Durante la adición, no se dejó que la temperatura superara los 30 °C y se mantuvo hasta que el cloruro de (L)-(+)-2-cloropropionilo era ≤ 0,1 % en área de CG. La reacción se controló por columna CG capilar, columna (DB-5) y se completó en 5 horas.

Después de completarse la reacción, se separó la fase acuosa y la fase orgánica que contenía producto en tolueno se lavó con agua hasta que el pH del agua de lavado era neutro de la fase orgánica lavada y se separó por destilación 1/3 del tolueno de la masa total. La masa orgánica residual era de 255 g. Se encontró que esto contenía un 48 % en peso de la (L)-(+)-2-cloro-N,N-dietil cloropropionamida en tolueno. Esto corresponde a 93-94 % de rendimiento de amida basado en el cloruro de L-(+)-2-cloropropionilo. La masa orgánica se llevó a la etapa siguiente (*in situ*). La pureza química de la amida y el control de la reacción se confirma con muestra patrón de (L)-(+)-N,N-dietil cloropropionamida.

ETAPA III: Preparación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.

En un matraz de fondo redondo de 3 litros se colocaron α -naftol (517 g, 3,59 mol, pureza de 99 % en peso) y 647 g (3,95 mol) de amida obtenida en la solución en tolueno de la etapa II (basada en una pureza de 48 % p/p en el análisis en un ensayo de pureza) (peso total: 1345 g). La mezcla se agitó y se añadió gota a gota a la masa de reacción a una temperatura de 55-57 °C solución acuosa de hidróxido de sodio (642 g, 7,7 mol, 48 % en peso).

Después de completarse la adición, la masa de reacción se calentó hasta reflujo hasta aproximadamente 95 °C. Cuando comenzó el reflujo, el cloruro de sodio comenzó a separarse. El reflujo continuó durante 6 a 7 horas hasta que la completitud de la reacción fue < 1 % en área de CG de α -naftol.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C y se añadieron 500 ml de agua y 500 ml de tolueno. La masa de reacción se agitó durante 45 minutos a esta temperatura. Se separó la fase acuosa, que era de color más claro que la fase orgánica. La fase orgánica que incluye la interfase (emulsión) se volvió a calentar hasta 50 °C. Se añadieron una solución 250 ml de hidróxido de sodio (5 %) y 250 ml de agua caliente y las fases se separaron de nuevo. La fase orgánica se extrajo de nuevo con 250 ml de agua. La fase orgánica se recogió y se evaporó a 80 °C bajo presión reducida y luego otras tres horas bajo alto vacío para la eliminación completa del tolueno.

Después de eliminar completamente el disolvente, se obtuvieron 850 g de producto de alta pureza que era un sólido color pardo claro 83 % de rendimiento basado en el material de partida como L-CPC y tenía una temperatura de fusión de 75 °C-79 °C.

Se encontró que la pureza química del producto de alta pureza era de un 94 % por cromatografía de gases en columna de relleno (10 % OV-7) usando el procedimiento de patrón interno y frente a un patrón de referencia de (D)-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.

Cuando se examina por HPLC de fase normal usando hexano:etanol (99:1 v/v) como fase móvil y columna quiral OD-H a 230 nm en el detector UV, el producto de alta pureza mostró un 84 % de isómero D y un 16 % de isómero L.

La rotación óptica específica (SOR) (de solución al 1 % en etanol, l=10 cm) es $[\alpha]_D^{20}$ -86°.

EJEMPLO II

Enriquecimiento de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida de alta pureza obtenida al final de la etapa III al producto de pureza más alta que tiene purzas química y quiral más altas.

Este ejemplo describe el enriquecimiento del producto de alta pureza obtenido en el Ejemplo I.

5 Al material sólido de color pardo obtenido al final de la etapa III, en el Ejemplo I se añadieron 600,0 g de mezcla de alcohol isopropílico:agua (70:30 v/v) y esta se calentó a 60 °C -64 °C con agitación constante. Se continuó calentando y agitando hasta que se disolvió completamente el producto de alta pureza. La agitación continuó adicionalmente durante 45 minutos a esta temperatura. La masa se llevó primero hasta temperatura ambiente y luego se enfrió y se mantuvo a 10 °C -12 °C durante 3-4 horas. Los cristales sólidos se filtraron y lavaron con hexano frío y los cristales sólidos se mantuvieron a vacío durante 3 horas. El producto de pureza más alta (690 g) se obtuvo al final de la etapa 10 IV, como sólido cristalino blanquecino con un rendimiento total del 66 % basado en el material de partida ácido L-cloropropiónico. Se encontró que el punto de fusión del producto de pureza más alta era de 94,4 °C - 96,1 °C. El producto de pureza más alta se examinó para determinar su pureza por los mismos procedimientos usados para examinar el producto bruto. Se encontró que la pureza química del producto enriquecido era de un 96 %. Se encontró que la proporción de isómeros del producto enriquecido era de un 98 % de (isómero D) y 1,8 % de (isómero L).

15 La Rotación Óptica Específica: $[\alpha]_D^{20}$ se encontró que era de un -126° (solución al 1 % en peso en etanol, l = 10 cm).

EJEMPLO III

20 La Etapa I y la Etapa II son iguales que en el Ejemplo I.

Etapa III: Preparación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida

25 En un matraz de fondo redondo se colocaron α -naftol (1230 g, 8,45 mol, 99 % de pureza) y 1446 g (8,37 mol) de amida obtenida en la etapa II del Ejemplo I en tolueno (2000 g). La mezcla se agitó y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1534 g, 18,41 mol, 48 %) gota a gota a la masa de reacción a una temperatura de 55 °C-57 °C.

30 Después de completarse la adición, la masa de reacción se calentó hasta reflujo a aproximadamente 95 °C. Cuando comenzó el reflujo, comenzó a separarse cloruro de sodio. El reflujo continuó durante 6 a 7 horas hasta que la reacción se completó < 1 % en área de CG de α -naftol.

35 La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C y se añadieron a esta temperatura 1400 ml de agua. La masa de reacción se agitó durante 45 minutos a esta temperatura y se separó la fase acuosa, que era de color más claro que la fase orgánica. La fase orgánica que incluía la interfase (emulsión) se volvió a calentar hasta 50 °C. Se añadieron una solución de 250 ml de hidróxido de sodio (5 %) y agua caliente y se separaron de nuevo las fases. La fase orgánica se extrajo de nuevo con agua. La fase orgánica se recogió y se evaporó a 80 °C bajo presión reducida y luego durante otras tres horas bajo alto vacío para completar la eliminación de tolueno.

40 Después de completar la eliminación del disolvente, se obtienen 2361 g de producto de alta pureza que es sólido de color pardo claro con 96,09 % de rendimiento basado en el material de partida como L-CPC y que tenía un punto de fusión de 75 °C - 79 °C.

45 Se encontró que la pureza química del producto de alta pureza era de un 86 % por cromatografía de gases en columna de relleno (10 % de OV-7) usando el procedimiento del patrón interno y frente a un patrón de referencia de (D)-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.

50 Cuando se examinó por HPLC de fase normal usando hexano:etanol (99:1 v/v) como fase móvil y columna quiral OD-H a 230 nm en el detector UV, el producto de alta pureza mostró un 84 % de isómero D y un 16 % de isómero L.

La Rotación Óptica Específica (SOR) (de solución al 1 % en peso en etanol, l = 10 cm) es $[\alpha]_D^{20}$ -78,92°

Etapa IV

55 Enriquecimiento de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida de alta pureza obtenida al final de la etapa III al producto de pureza más alta que tiene pureza química y quiral más altas.

Este ejemplo describe el enriquecimiento del producto de alta pureza obtenido en la etapa III del Ejemplo III.

60 Al material de color pardo obtenido al final de la etapa III, en el Ejemplo III se añadieron 5509 ml de mezcla de alcohol isopropílico: agua (70:30 v/v) y se calentó a 60 °C - 64 °C con agitación constante. Se continuó calentando y agitando hasta que se disolvió completamente el producto de alta pureza. Se continuó agitando seguidamente durante 45 minutos a esta temperatura. La masa se llevó primero hasta temperatura ambiente y luego se enfrió y se mantuvo a 10 °C -12 °C durante 3-4 horas. Los cristales sólidos se filtraron y se lavaron con hexano frío y los cristales sólidos se mantuvieron bajo vacío durante 3 horas. El producto de pureza más alta (1560 g) se obtuvo al final de la etapa II, como 65 sólido cristalino blanquecino con un rendimiento total de un 68 % basado en el material de partida ácido

L-cloropropiónico. Se encontró que el punto de fusión del producto de pureza más alta era de 93 °C - 94 °C. El producto de pureza más alta se examinó para determinar su pureza por los mismos procedimientos usados para examinar el producto bruto.

- 5 Se encontró que la pureza química del producto enriquecido era de un 96 % (p/p). La proporción de isómeros del producto enriquecido se encontró que era de un 98 % de (isómero D) y 1,34 % de (isómero L).

La Rotación Óptica Específica: $[\alpha]_D^{20}$ se encontró que era de un -127,31° (solución al 1 % en peso en etanol, l = 10 cm)

10 EJEMPLO IV

Preparación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi) propionamida con alta pureza, mayor que 99 %.

- 15 En un matraz de 7 litros se tomaron 300 g de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida de alta pureza (pureza 97,5 % p/p) y se añadieron 5500 ml de hexano al mismo bajo agitación continua. La temperatura de la masa de reacción se elevó hasta 65 °C. Durante la adición y después de terminar la adición, la temperatura de la masa de reacción se mantuvo a 65 °C durante 2 horas. La masa de reacción se enfrió entonces hasta 15 °C. Los cristales sólidos se filtraron y se lavaron con hexano. Se obtuvo el producto de pureza más alta (237 g). El punto de fusión del producto de pureza más alta se encontró que era de 93 °C - 94 °C.

- 20 Se encontró que la pureza química del producto se encontró de un 99,1 %. Se encontró que la proporción de isómeros del producto era de un 100 % de isómero D.

Se encontró que la Rotación Óptica Específica: $[\alpha]_D^{20}$ era de -133,33° (solución al 1 % en peso en etanol, l = 10 cm).

- 25 D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida tiene un punto de fusión en el intervalo de 93 °C-94 °C, mientras que la forma racémica de napropamida tiene un punto de fusión de 74,8 - 75,5 °C. Debido al bajo punto de fusión de (-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida, es difícil cargar una alta concentración de (-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida en la bandeja de procesado y operar bajo alto cizallamiento. Esta dificultad puede solucionarse usando D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida, puesto que debido a su alto punto de fusión, la D-napropamida técnica permanece estable incluso después del calor generado debido al cizallamiento en el proceso de fabricación.

- 30 La forma racémica de (-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida tiene una solubilidad en agua de 73 mg/litro a 20 °C mientras que la D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida tiene una solubilidad en agua de 50 mg/litro. Debido a la baja solubilidad en agua de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida el concentrado en suspensión preparado usando D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida es más estable. El concentrado en suspensión de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida puede prepararse como SC al 45 % y CS al 50 %. La forma racémica de (-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida se descompone en presencia de radiación UV con cambio de color mientras que D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida es estable en presencia de radiación UV y no se observa cambio de color. Debido a su estabilidad UV, las formulaciones preparadas usando D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida son físicamente estables y o pierden su apariencia estética debido a un cambio de color.

- 35 Chan *et al.*, J. Agric. Food Chem., 23(5), 1008-1010, (1975), informaron que el isómero (D) de napropamida mostró una actividad 8 veces mayor que el isómero (L) y 1,7-2 veces más actividad que su mezcla racémica, para determinadas malas hierbas. Debido a la mayor eficacia de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida al compararla con N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida y facilidad de formulación de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida incluso a mayores concentraciones, por ejemplo, 80 FD, 50 CS y similares, puede enviarse a los agricultores un producto altamente concentrado que puede diluirse en el momento de dispersar según los requerimientos. Esto reduce el coste de envasado y el coste de transporte. Esto también ahora en costes de fabricación puesto que puede prepararse producto altamente concentrado de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida usando el mismo equipo y usando la misma cantidad de energía.

- 45 Así, un compuesto de la presente divulgación puede formularse como un concentrado emulsionable, como un concentrado en suspensión, o como una formulación granular o formulado como cualquiera de los varios otros tipos conocidos de formulaciones, dependiendo del modo de aplicación deseado.

Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas en pasta homogéneas emulsionables en agua.

- 60 Las formulaciones granulares son particularmente útiles para la distribución aérea. Formulaciones granulares útiles pueden ser de varios tipos. Gránulos impregnados son aquellos en los que el principio activo es aplicado a partículas grandes de un vehículo absorbente, tal como arcilla atapulgita o caolín, mazorcas de maíz, mica expandida, normalmente en forma de una solución en un disolvente. Gránulos revestidos en superficie pueden producirse pulverizando el principio activo molido sobre la superficie de una partícula generalmente no absorbente o pulverizando una solución de principio activo en un disolvente. El núcleo puede ser soluble en agua tal como un fertilizante

- 65

- 5 granulado, o insoluble tal como arena, virutas de mármol o talco grueso. Es particularmente útil un gránulo en el que se aplica un polvo mojable como revestimiento superficial a arena u otras partículas insolubles tal que el polvo mojable puede dispersarse al entrar en contacto con el gránulo con humedad. Los gránulos pueden producirse por aglomeración de polvos finos o polvos mediante rodillos de compactación, por extrusión a través de una boquilla o mediante el uso de un disco de granulación.
- Puede formularse una composición granular de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida en forma de gránulos simples, gránulos dispersables mojables, gránulos mojables, fluidos dispersables, polvo mojable y similares.
- 10 La formulación de polvos mojables, dispersable y fluida están en forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otros dispersantes. El polvo mojable se dispersa finalmente como material seco finamente dividido o como emulsión en agua u otro líquido. Vehículos típicos para polvos mojables incluyen tierra de Fuller, arcillas caolín, sílices y otros materiales altamente absorbentes, diluyentes inorgánicos fácilmente mojables. Los polvos mojables se preparan normalmente para que contengan aproximadamente de un 5 % a un 80 % de principio activo, dependiendo de la capacidad de absorción del principio activo y de la absorbencia del vehículo, y normalmente también contienen una pequeña cantidad de un agente mojante, dispersante o emulsionante para facilitar la dispersión.
- 15 Agentes mojantes, dispersantes o emulsionantes típicos usados en formulaciones agrícolas incluyen, por ejemplo, los alquil y alquilaril sulfonatos y sulfatos y sus sales de sodio; poli(óxidos de etileno); aceites sulfonados, ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxilados; y otros tipos de tensioactivos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente.
- 20 El agente dispersante y/o mojante puede elegirse de cualquiera de los materiales o mezclas de materiales usados habitualmente para dispersar partículas sólidas en agua, con tal que se satisfagan los requerimientos de compatibilidad citados antes. Sin embargo, se ha encontrado que se dan resultados consistentemente buenos por agente de dispersión del tipo taurina, por ejemplo, la sal sódica del N-metil-N-oleoiltaurato, que están disponible comercialmente con la marca Hostapon T, (fabricada por Hoechst). Además, también puede añadirse el agente mojante comercial Morwet EFW, (una sal de sodio de alquil naftaleno sulfonato fabricada por Witco, Morwet D809, Dallas, Estados Unidos).
- 25 D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida en forma de composiciones líquidas puede formularse como concentrado emulsionable, líquido fluido, concentrado en suspensión y similares.
- 30 El agente dispersante y/o de suspensión está seleccionado de naftlenosulfonato de sodio, alquil naftil sulfato, lignosulfonato de sodio, policarboxilatos, Atlox Metasperse 550 S y otros agentes conocidos en la técnica.
- 35 Se está usando un agente anticongelante para hacer la formulación trabajable en cualquier atmósfera. Agentes anticongelantes incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, glicerol, etc.
- 40 Se está usando un agente antiespumante para reducir la formación de espuma. Un agente antiespumante puede incluir, aunque sin quedar limitado a los mismos, aceite de silicio, tal como RHODASIL suministrado por Rhodia Co., Precipitated Silica etc.
- 45 La carga inerte puede estar seleccionada de sílice precipitada, caolín, bentonita, dolomita, Atapulgita, sulfato de amonio, Attagel 50, y similares, o una mezcla de los mismos.
- 50 Los agentes espesantes están seleccionados de goma xantana, celulosas y similares, o una mezcla de los mismos.
- Los disolventes usados en la composición pueden estar seleccionados de ciclohexanol, pentanol, xileno, isoforona y similares, o una mezcla de los mismos.
- 55 Los conservantes usados en la composición pueden estar seleccionados de BHA, BHT, 1,2-benzisotiazolin-3-ona (Proxel GXL) y similares, o una mezcla de los mismos.
- 60 Estas formulaciones pueden aplicarse sin posterior dilución o como soluciones diluidas, emulsiones o suspensiones en agua u otro diluyente adecuado. Las composiciones pueden aplicarse al área en la que se desea el control pulverizando en caso de composiciones líquidas o por distribución desde un equipo mecánico en el caso de sólidos. El material aplicado superficialmente también puede mezclarse en la capa superior del suelo por cultivo, o dejarse tal como se aplicó, según sea apropiado para obtener los resultados óptimos con el tratamiento particular.
- 65 Los compuestos herbicidas activos de la presente divulgación pueden formularse y/o aplicarse con insecticidas, fungicidas, nematocidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fertilizantes y otros agentes químicos agrícolas. Al aplicar los compuestos activos de la presente invención, ya sea formulados solos o con otros agentes químicos agrícolas, se emplea naturalmente una cantidad y concentración eficaz del principio activo. La cantidad que constituye

una cantidad eficaz es variable, dependiendo de una serie de factores tales como el patrón esperado de pluviosidad o irrigación, la especie de planta a controlar, y el cultivo, si hay, que va a crecer. En general, se empleará una aplicación uniforme de entre 0,1 y 9 kilogramos por hectárea, por ejemplo, de 0,25 a 4,00 kilogramos por hectárea.

5 EJEMPLO IV

D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida 500 (g/ kg) FD

Tabla 1

Sr. N.º	Ingredientes	% p/p
1	D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida	50
2	Sal de sodio de alquilnaftalenosulfonato	3
3	Copolímero acrílico de estireno	10
4	Dióxido de silicio	3
5	Caolín	c.s.
6	Total	100

10 Procedimiento: Se mezclan todos los ingredientes dados en la Tabla 1 y se muelen y homogeneizan usando un molino y mezclador apropiados hasta un tamaño de partículas $d_{-90} = 10$ a 15 micrómetros.

EJEMPLO V

15 D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida 450 CS

Tabla 2

Sr.N.º	Ingrediente	% p/p
1	D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida	45
2	Sal de sodio de alquilnaftalenosulfonato	3
3	Copolímero de bloques α -hidro- ω -hidroxipoli(oxietileno) poli(oxipropileno) poli(oxietileno)	1
4	Propilenglicol	8
5	Emulsión de silicio	0,2
6	Arcilla natural	0,5
7	1,2-Benzisotiazolin-3-ona	0,05
8	Goma xantana	1
9	Agua	c.s.
10	Total	100

20 Procedimiento: Se mezclan todos los ingredientes dados en la Tabla 2 y se muelen y homogeneizan usando un molino y mezclador apropiados hasta un $d_{-90} = 10$ a 15 micrómetros que a continuación se aglomeran o extruden usando una extrusora adecuada hasta el tamaño de gránulos requerido usando agua como aglomerante.

Los gránulos húmedos se secan y clasifican hasta el tamaño requerido usando diversos tamices.

EJEMPLO VI

25 D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida 25 % (p/p) CE

Tabla 3

Sr.N.º	Ingredientes	% p/p
1	D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida	26,31
2	Alquilbencenosulfonato de calcio y Tristerilfenol etoxilato 16 moles	10,00

ES 2 556 230 T3

3	Xileno	63,69
4	Total	100,0

- 5 Procedimiento: Se pesa la cantidad requerida de D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida y se toma la cantidad requerida de xileno en el recipiente y se agita hasta que se forma una solución transparente. Se añade la cantidad requerida de alquilbencenosulfonato de calcio y tristeril fenol etoxilato 16 moles y la mezcla se agita durante media hora. La solución resultante se filtra y se prueba para determinar la estabilidad de la emulsión y otros parámetros relevantes.

EJEMPLO VII

- 10 D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida 15 % (p/p) EW (emulsión aceite en agua)

Tabla 4

Sr.N.º	Ingredientes	% p/p
1	D-(-)-N,N-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida	26,31
2	Xileno/Isoforona	10 a 47,22
3	Alquilbencenosulfonato de calcio y Tristerilfenol etoxilato 16 moles	8 a 10,00
4	Goma xantana	0,4 a 2,00
5	1,2-Benzisotiazolin-3-ona	0,02 a 0,5
6	DM/Agua destilada	c.s
7	Total	100 g

- 15 Procedimiento: Se pesa en el recipiente la cantidad requerida del compuesto técnico y disolvente y se agita hasta que se forma una solución transparente. Se añade a continuación la cantidad requerida de alquilbencenosulfonato de calcio y tristeril fenol etoxilato 16 moles y la mezcla se agita durante media hora. Se añade la cantidad requerida de agua en la mezcla y se agita durante una hora. Se añade a continuación una solución al 2 % de goma xantana en esta mezcla hasta que se consigue una viscosidad requerida. Después de esto satisface todos los requerimientos para una
 20 EW según las especificaciones, se envasa para su envío.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida caracterizado por que el procedimiento transcurre a través del intermedio cloruro de L-(+)-2-halopropionilo.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado por que el procedimiento se inicia con ácido L-(-)-2-halopropiónico para preparar D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida a través de cloruro de L-(+)-2-halopropionilo.
- 10 3. Un procedimiento para la preparación de D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida caracterizado por que el procedimiento transcurre a través del intermedio (L)-(+)-2-halo-*N,N*-dietilpropionamida.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3 que comprende hacer reaccionar α -naftol con (L)-(+)-2-halo-*N,N*-dietilpropionamida.
- 15 5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o 4 en el que el procedimiento transcurre a través de una reacción SN2 con inversión de quiralidad.
6. El procedimiento según la reivindicación 3, 4 o 5, en el que dicha (L)-(+)-*N,N*-dietil-2-halopropionamida se prepara haciendo reaccionar cloruro de L-2-(+)-halopropionilo con dietilamina.
- 20 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende:
- (a) hacer reaccionar ácido (L)-2-(-)halopropiónico con un agente de cloración y dimetilformamida para formar cloruro de (L)-2-(+)-halo-propionilo;
- 25 (b) hacer reaccionar el cloruro de (L)-2-(+)-halopropionilo con dietilamina en presencia de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino para formar (L)-(+)-2-halo-*N,N*-dietilpropionamida; y
- (c) hacer reaccionar la masa que contiene (L)-(+)-2-halo-*N,N*-dietilpropionamida con α -naftol en presencia de hidróxido de metal alcalino acuoso para formar D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.
- 30 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho agente de cloración es cloruro de tionilo.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la proporción molar de ácido (L)-(-)-2-halopropiónico a cloruro de tionilo varía de 1:1 a 1:1,5 moles.
- 35 10. El procedimiento según la reivindicación 7, 8 o 9, en el que la temperatura de la mezcla de reacción en la etapa (a) es 50 °C - 60 °C.
- 40 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la temperatura de la mezcla de reacción en la etapa (a) es preferiblemente 58 °C - 60 °C.
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que la proporción molar de α -naftol a (L)-(+)-2-halo-*N,N*-dietilpropionamida es 1:1 a 1:1,5.
- 45 13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12 en el que la etapa de hacer reaccionar (L)-(+)-2-halo-*N,N*-dietilpropionamida con α -naftol se lleva a cabo en un disolvente orgánico no polar.
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que dicho un disolvente orgánico no polar está seleccionado de un grupo que comprende tolueno, xileno, ciclohexano y mezclas de los mismos.
- 50 15. El procedimiento según la reivindicación 2 o 7 a 11 o las reivindicaciones 13 o 14 cuando dependen de la reivindicación 7, en el que dicho ácido halopropiónico usado es ácido (L)-(-)2-cloropropiónico.
- 55 16. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 que comprende además (d) recristalizar la D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida en un disolvente orgánico polar o disolvente orgánico acuoso polar.
17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que el disolvente de recristalización es una mezcla de alcohol isopropílico y agua.
- 60 18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que tal mezcla de alcohol isopropílico y agua está en la relación en volumen de alcohol isopropílico:agua de 50:50 a 80:20.
19. El procedimiento según la reivindicación 3, 4 o 5 en el que dicho procedimiento se lleva a cabo en presencia de un álcali acuoso.

20. El procedimiento según la reivindicación 3, 4 o 5 en el que dicha (L)-(+)-*N,N*-dietil-2-halopropionamida se usa en exceso.

5 21. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que comprende al etapa adicional de preparar una composición agroquímica que comprende dicha D-(-)-*N,N*-dietil-2-(α -naftoxi)propionamida.