



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 323**

51 Int. Cl.:  
**A01N 35/10** (2006.01)  
**C07C 323/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01952398 .4**  
96 Fecha de presentación : **03.07.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1296556**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: (-)-**cleto**dim ópticamente puro, composiciones y métodos para controlar el crecimiento de plantas que comprenden el mismo.

30 Prioridad: **03.07.2000 US 609770**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.02.2011**

73 Titular/es: **VALENT U.S.A. CORPORATION**  
**Suite 600, 1333 North California Boulevard**  
**P.O. Box 8025**  
**Walnut Creek, California 94596-8025, US**

72 Inventor/es: **Rose, Allan;**  
**Whittington, John y**  
**Jacobsen, Sandra**

74 Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 352 323 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

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**1. Campo de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (-)-cletodim.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 [0002] El crecimiento vegetativo no deseado en un entorno agrícola puede impactar enormemente sobre el rendimiento final de plantas de cultivo. Denominado más comúnmente malas hierbas, tal crecimiento puede agotar el agua disponible y los nutrientes disponibles para las plantas deseadas, inhibiendo de ese modo el crecimiento de la planta deseada y reduciendo el rendimiento de materiales vegetales útiles. El uso de herbicidas para controlar el crecimiento de plantas ha demostrado ser un medio satisfactorio para contrarrestar los efectos nocivos que las malas hierbas pueden tener sobre el crecimiento de cultivos.

15 [0003] Se conoce en la técnica que ciertas oximas de ciclohexanodiona tienen una excelente actividad herbicida contra una variedad de gramíneas postemergentes en una variedad de entornos. Los ejemplos de oximas de ciclohexanodiona incluyen cletodim, setoxidim, cicloxidim, aloxidim, tralcoxidim, tepraloxidim y clefoxidim. Estos compuestos se caracterizan por un estructura de un solo anillo que implica funciones ceto en las posiciones 1 y 3 con una función oxima en la posición 2. La importancia de la similitud estructural se revela en el modo de acción de estos compuestos, que implica la quelación de iones metálicos asociados con enzimas vegetales, responsables de otro modo de promover reacciones bioquímicas necesarias en la planta. Este efecto de unión implica que la cadena lateral de oxima y la forma enólica de la 1,3-dicetona formen un anillo de seis miembros que incorpora el ión metálico.

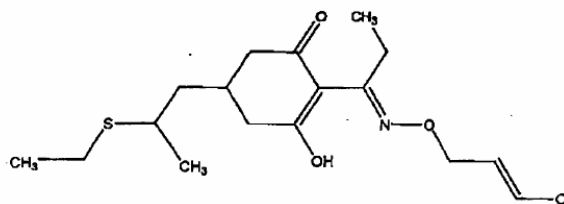
20

25

30

[0004] Las sustituciones en la posición 5 de tres de las oximas de ciclohexanodiona, cletodim, setoxidim y cicloxidim, contienen un átomo de carbono quiral. Al igual que con muchos compuestos orgánicos, estas tres oximas de ciclohexanodiona existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos d y l o s y r se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, o (+) y (-) respectivamente, se emplean para designar el signo de giro de la luz polarizada en un plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y a menudo una mezcla de tales enantiómeros se denomina una mezcla enantiomérica o racémica. Una mejora de la actividad de un solo enantiómero, con respecto a la de una mezcla racémica y el otro enantiómero opuesto, no se ha enseñado ni sugerido basándose en los modos de acción estudiados de estos compuestos.

[0005] El compuesto activo obtenido mediante el procedimiento de la presente invención es un isómero óptico del compuesto cletodim. Cletodim y compuestos relacionados se describen en la patente estadounidense n.º 4.440.566. La estructura química genérica de cletodim se muestra a continuación en la fórmula I:



(I)

[0006] Cletodim (nombre genérico), o Select® (nombre comercial) (Valent U.S.A. Corp.), es un herbicida comercial particularmente importante dentro de la clase de las oximas de ciclohexanodiona caracterizadas por una sustitución en la posición 5. Generalmente se aplica sistemáticamente a las plantas de cultivo, tales como soja, de manera que pueda controlarse el crecimiento de malas hierbas gramíneas que crecen en el terreno. Select® se produce comercialmente como una composición que comprende un 26,4% de cletodim en peso y un 73,6% de otros componentes, denominado Select® 2EC (Valent U.S.A. Corp.), lo que refleja que contiene 2 libras de componente activo (cletodim) por galón (0,22 kg/l). Sin embargo, en el pasado sólo se ha usado cletodim como la mezcla racémica 1:1. Es decir, está disponible sólo como una mezcla de isómeros ópticos. Para el conocimiento de los solicitantes, los isómeros individuales no se han aislado en forma pura o sustancialmente pura antes de la presente invención.

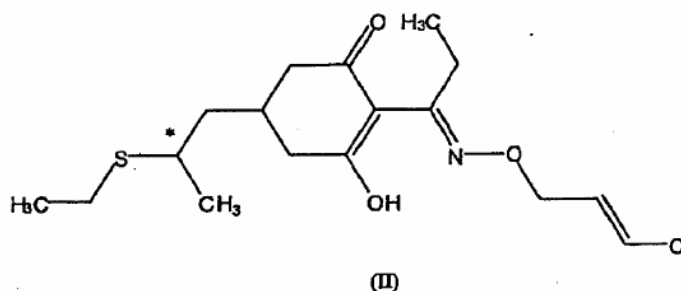
[0007] Aunque se han desarrollado muchos herbicidas eficaces, tales como cletodim, los expertos en la técnica reconocerán que existe una necesidad de herbicidas con mayor selectividad y eficacia mejorada con respecto a los compuestos actuales. El uso de tal herbicida mejorado dará como resultado una disminución del daño a las plantas no objetivo y una reducción en las tasas de aplicación, reduciendo de ese modo costes y efectos medioambientales. Esta invención se refiere a aquellos y otros fines importantes.

#### **SUMARIO DE LA INVENCION**

[0008] Ahora, se ha descubierto que el (-)-enantiómero ópticamente puro de cletodim, que es (-)-2-[(E)-1-[(E)-3-cloroaliloxiimino]propil]-5-[2-(etiltio)propil]-3-hidroxiciclohex-2-enona, y se denominará (-)-cletodim a continuación en el presente documento, es sorprendentemente más eficaz en la regulación del crecimiento de plantas

gramíneas que la correspondiente mezcla racémica o el (+)-enantiómero ópticamente puro.

[0009] La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (-)-cletodim. Este compuesto es el (-) o l-isómero óptico de los dos isómeros abarcados por la fórmula (II):



en la que el asterisco indica el átomo de carbono quiral o asimétrico. En la fórmula (II), debe entenderse que no están representadas las configuraciones estereoquímicas precisas en el centro quiral.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] La mezcla racémica disponible actualmente de cletodim (es decir, una mezcla racémica 1:1 de los dos estereoisómeros) es un herbicida de postemergencia selectivo para el control de gramíneas anuales y perennes en y alrededor de soja, algodón, remolachas azucareras, cebollas (sólo bulbo seco), ajo, chalotes (sólo bulbo seco), tomates, alfalfa, cacahuetes, judías secas y cultivos no alimentarios.

[0011] Ahora, se ha descubierto inesperadamente que (-)-cletodim tiene una potencia aumentada en comparación con la forma racémica o (+)-cletodim cuando se usa en una composición herbicida que comprende una cantidad eficaz de manera herbicida de (-)-cletodim.

[0012] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (-)-cletodim ópticamente puro, lo que significa el (-) o l-isómero de cletodim.

[0013] La cantidad de (-)-cletodim presente en una composición es "eficaz de manera herbicida." Tal como se usa en el presente documento, el término "herbicida" significa que un compuesto o una composición modifica o controla negativamente el crecimiento de las plantas. Tales efectos de modificación o control pueden incluir todas las desviaciones del desarrollo natural, tal como destrucción, retraso del crecimiento, defoliación, desecación, regulación, raquitismo, ahijamiento, quemado de hojas, enanismo y similares. La expresión "cantidad eficaz de manera herbicida" pretende incluir cualquier cantidad de tal compuesto o composición que provoca tal efecto de modificación negativo sobre el crecimiento de las plantas. A continuación se comentan tasas de aplicación preferidas en una base por acre. La expresión "composición herbicida" pretende incluir compuestos que se componen de (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim que provoca tal efecto de modificación negativo sobre el crecimiento de las plantas. El término "control" pretende incluir todas las desviaciones del desarrollo de la planta natural, tal como destrucción, retraso del crecimiento, defoliación, desecación, regulación, raquitismo, ahijamiento, quemado de hojas, enanismo y similares.

[0014] Los expertos en la técnica reconocerán que ciertas composiciones herbicidas son más eficaces en el control del crecimiento de plantas en una fase u otra. Los expertos en la técnica reconocerán además que ciertas composiciones herbicidas son más eficaces en el control del crecimiento de una especie vegetal u otra. Por tanto, está dentro del ámbito de un experto en la técnica reconocer o determinar la fase y/o especie para la cual la aplicación de una composición reguladora del crecimiento particular de la presente invención es la más adecuada.

[0015] Generalmente es deseable que una composición reguladora del crecimiento usada contra especies vegetales no deseada destruya o impida el crecimiento de una especie vegetal no

deseada tanto como sea posible, tal como, por ejemplo, destruyendo al menos aproximadamente el 80% de una planta no deseada establecida. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que la supresión o destrucción del crecimiento de plantas a niveles inferiores, particularmente con algunas plantas nocivas y/o resistentes a herbicidas, puede ser comercialmente ventajosa. Se prevé que tal supresión del crecimiento de plantas entre dentro del alcance de la presente invención.

5

10

15

20

25

30

35

**[0016]** Los métodos y las composiciones son útiles en la inhibición o el control del crecimiento de especies vegetales, incluyendo malas hierbas anuales. Preferiblemente, el compuesto activo es diferencialmente activo de manera herbicida frente a al menos una especie vegetal deseada. Por "diferencialmente activo de manera herbicida" se entiende que el compuesto activo puede mostrar menos actividad herbicida frente a una especie vegetal deseada particular en comparación con su actividad contra una o más especies vegetales no deseadas. En realizaciones todavía más preferidas, los métodos y las composiciones son sustancialmente inactivos de manera herbicida frente a al menos una especie vegetal deseable. Por "sustancialmente inactiva" se entiende que la composición provoca menos del 20% de daño a especies vegetales deseadas. Tales plantas deseables se denominan generalmente "plantas de cultivo". La expresión "plantas de cultivo", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier especie vegetal comestible o no comestible, incluyendo decorativa, con valor comercial, que se planta y se cultiva para uso comercial. Por tanto, las plantas de cultivo incluyen plantas florales, árboles, plantas vegetales y similares. El término "plantas" pretende incluir semillas germinantes, plántulas emergentes y vegetación establecida, incluyendo raíces y partes por encima del suelo.

**[0017]** Pueden controlarse plantas gramíneas usando las composiciones y los métodos. Preferiblemente, la planta

gramínea que va a controlarse está en una fase de crecimiento postemergente en el momento de la aplicación de las composiciones herbicidas de esta invención. Los ejemplos de especies vegetales gramíneas contra las cuales son eficaces las composiciones y los métodos incluyen, pero no se limitan a, las siguientes:

## Gramíneas anuales

Mijo de los arrozales	<i>Echinochloa crus-galli</i>
Pasto de hoja ancha	<i>Brachiaria platyphylla</i>
Bromos	Especie de <i>Bromus</i>
Pastos de cangrejo	Especie de <i>Digitaria</i>
Pata de gallina	<i>Dactyloctenium aegyptium</i>
Pasto colchón	<i>Panicum dichotomiflorum</i>
Colas de zorro	Especie de <i>Setaria</i>
Pie de gallo	<i>Eleusine indica</i>
Caminadora	<i>Rottboellia exaltata</i>
Pasto colorado	<i>Echinochloa colona</i>
Amor seco (apestoso)	<i>Eragrostis cilanensis</i>
Arroz	<i>Oryza sativa</i>
Raigrás	Especie de <i>Lolium</i>
Sorgo de Alepo en plántula	<i>Sorghum halepense</i>
Sorgo bicolor	<i>Sorghum bicolor</i>
Zacate taza	<i>Eriochloa gracilllis</i>
Zacates salados	Especies de <i>Leptochloa</i>
Pasto tejano	<i>Panicum texanum</i>
Voluntario	
Cebada	<i>Hordeum vulgare</i>
Avena	<i>Avena sativa</i>
Centeno	<i>Secale cereale</i>
Trigo	<i>Triticum aestivum</i>
Maíz	<i>Zea mays</i>
Sorgo en grano	<i>Sorghum bicolor</i>
Avena silvestre	<i>Avena fatua</i>
Zacate panizo	<i>Panicum miliaceum</i>

silvestre

Pasto de bruja

*Panicum capillare*

*Woolly Cupgrass*

*Eriochloa villosa*

Gramíneas perennes

Pasto Bermuda

*Cymodon dactylon*

Festuca cañosa

*Festuca arundinacea*

Cebada silvestre

*Hordeum jubatum*

Pasto ovillo

*Dactylis glomerata*

Gramma del norte

*Agropyron repens*

Sorgo de Alepo en

*Sorghum halepense*

rizoma

*Wirestem Muhly*

*Muhlenbergia*

*frondisa*

**Producción de (-)-cletodim**

5

[0018] Puede aislarse (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, así como (-)-cletodim ópticamente puro, a partir de una mezcla racémica de cletodim mediante cromatografía líquida preparativa usando procedimientos bien conocidos para un experto habitual en la técnica. Puede prepararse cletodim racémico tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.440.566. Alternativamente, puede producirse (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, así como (-)-cletodim ópticamente puro, mediante el siguiente método.

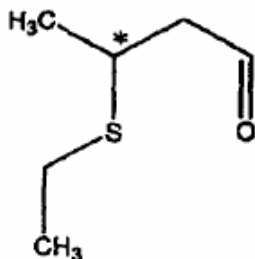
10

**a) Preparación de 3-etiltiobutanol**

15

[0019] Puede prepararse (-)-cletodim haciendo reaccionar, en primer lugar, etanotiol y crotonaldehído (aprox. cantidades molares iguales), en presencia de trietilamina catalítica (aprox. 10% en moles), para producir 3-etiltiobutanol (ETB) (fórmula III; el asterisco denota el centro quiral). Se conoce que la reacción procede espontáneamente.

20



(III)

5 [0020] Se realiza un refinado de ETB bruto aplicando un vacío al ETB bruto para eliminar etanotiol y agua contaminante. Se lleva el residuo resultante a dietil éter y se seca sobre sulfato de sodio. Se concentra el filtrado resultante en un evaporador giratorio y entonces se mantiene a alto vacío para producir un aceite ámbar. Puede verificarse la identidad del producto en cada etapa mediante RMN, y puede determinarse la pureza mediante el % de área de la cromatografía de gases (CG).

10

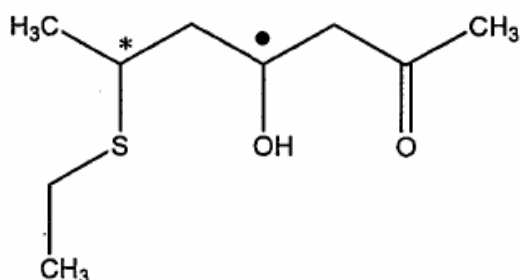
**b) Preparación de aldol racémico**

15 [0021] Se coloca una mezcla de acetoacetato de metilo y agua en un matraz de fondo redondo y se cubre con nitrógeno. Se añade hidróxido de sodio (aprox. cantidad molar igual), con enfriamiento externo para mantener la exoterma a menos de 30°C. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se ajusta el pH a aproximadamente neutro mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. A esta mezcla se le añade metanol y trietilamina (aprox. 10% en moles), seguido por la adición de 3-etiltiobutanal (aprox. cantidad molar igual). Se permite que la exoterma resultante (aprox. 5-10°C) proceda sin comprobación. Se continúa la

20

25 agitación con calor durante varias horas, y después durante la noche a temperatura ambiente. Se añade ácido clorhídrico concentrado para obtener un pH ácido. Se separa la fase acuosa, y se extrae con dietil éter. Entonces se combina el

extracto de dietil éter con la fase orgánica. La fase orgánica combinada se concentra en un evaporador giratorio, y entonces se mezcla con benceno. Se elimina el agua residual como azeótropo, y se separa el benceno restante. Se mantiene el residuo a alto vacío para eliminar luces residuales. Se obtiene un aceite ámbar (el producto intermedio de aldol racémico de fórmula IV). Obsérvese que un segundo centro quiral transitorio está presente en la estructura especificada en la fórmula IV (indicado con •).



(IV)

10

### c) Determinación de giros específicos y preparación del aldol quiral

[0022] Se separa una pequeña parte del producto intermedio de aldol racémico en sus cuatro enantiómeros en una columna de HPLC preparativa. Se tratan las muestras con ácido fosfórico, tal como se describe en la siguiente sección, para eliminar el segundo centro quiral y permitir una determinación inequívoca de los giros específicos. Entonces se procesa el resto del aldol racémico, y se identifican los picos apropiados, lo que permite la recogida del (-)-enantiómero objetivo en la cantidad deseada en relación al (+)-enantiómero. También puede prepararse (+)-cletodim usando este método, sin embargo, en esta etapa el (+)-enantiómero se recogería y procesaría a través del resto de las etapas, si se desea.

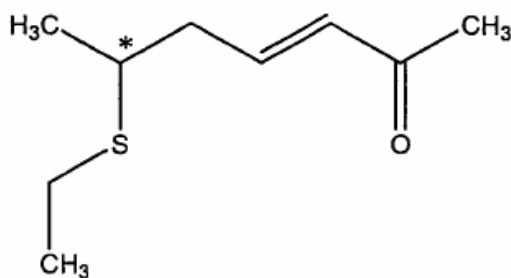
25

[0023] El refinado de estas separaciones determina el grado de pureza óptica. Pueden obtenerse enantiómeros ópticamente puros de una pureza del 99-100% a través de una separación eficaz.

La pureza óptica del isómero de cletodim derivado de estos productos intermedios separados es la misma que la de los propios productos intermedios dado que no se crea ningún cambio en la orientación óptica mediante las reacciones adicionales requeridas para producir cletodim. Por tanto, pueden obtenerse enantiómeros ópticamente puros de una pureza del 100% en las condiciones descritas. Sin embargo, en la práctica, una pureza óptica menor del 100% es adecuada para poner en práctica los principios de la invención, dentro de los intervalos definidos anteriormente.

**d) Preparación de cetona insaturada**

[0024] Se mezcla el producto intermedio de aldol quiral (-) con ácido fosfórico (aprox. cantidades molares iguales) y benceno. Se agita la mezcla con calor y entonces se permite que se enfríe hasta temperatura ambiente. Se analiza una muestra de la fase orgánica mediante CG para verificar la finalización de la reacción. Se separa y se desecha la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con agua y bicarbonato de sodio, entonces se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se separa, produciendo RE-35747 (fórmula V). La deshidratación introduce un doble enlace y elimina el segundo centro quiral (véase la fórmula V).



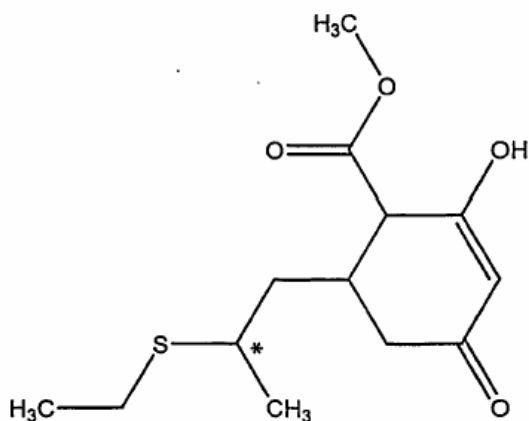
(V)

25

**e) Síntesis de diona**

[0025] Se añade metóxido de sodio (solución al 25% en metanol) a una mezcla del producto intermedio RE-35747 y malonato de

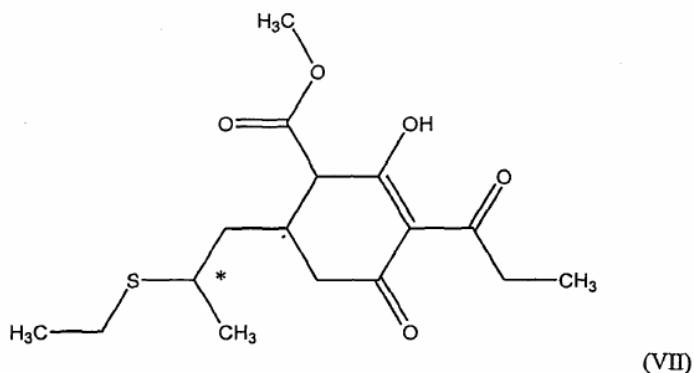
5 dimetilo (aprox. cantidades molares iguales), con enfriamiento según se requiera para mantener la temperatura ambiente. Entonces se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se verifica la finalización de la reacción mediante  
10 cromatografía en capa fina. Con enfriamiento externo, se añade agua helada, y después ácido clorhídrico concentrado para obtener un pH ácido. Se separa y se desecha la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en un evaporador giratorio. El  
15 producto de reacción es RE-45104 (fórmula VI).



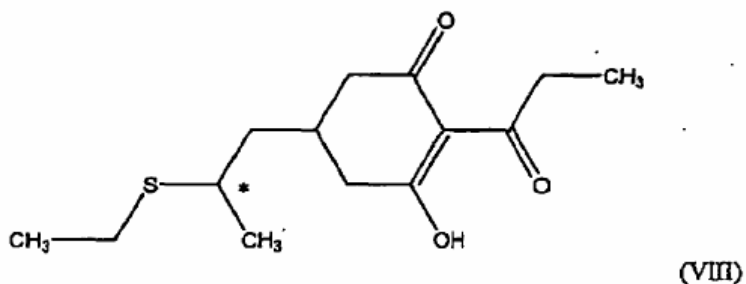
(VI)

#### f) Síntesis de triona

15 [0026] Se combina el producto intermedio RE-45104 con anhídrido propiónico (aprox. cantidades molares iguales), tolueno y 4-(dimetilamino)piridina (aprox. 10% en moles), y se agita con calor. Se verifica la finalización de la reacción, que produce el aducto de fórmula VII (RE-47073), mediante cromatografía en capa fina.



[0027] Se elimina el grupo carboximetoxilo, tal como se representa en la fórmula VII, enfriando el aducto hasta temperatura ambiente, y entonces añadiendo hidróxido de sodio (disolución al 25%; aprox. 4 equivalentes molares). Se permite que la exoterma (aprox. 10-20°C) proceda sin control. Entonces se agita la mezcla con calor. Después, se enfría hasta temperatura ambiente, se separa y se desecha la fase orgánica. A la fase acuosa se le añaden hexanos y después calor. Se añade ácido clorhídrico concentrado para reducir la mezcla a un pH ácido y facilitar la descarboxilación. Entonces se agita esta mezcla con calor para garantizar el término de la descarboxilación. Entonces se enfría hasta temperatura ambiente, se separa y se desecha la fase acuosa. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se separa en un evaporador giratorio para producir un aceite ámbar, RE-45550 (fórmula VIII).



**g) Síntesis de cletodim**

[0028] Se hacen reaccionar el producto intermedio de triona RE-45550 y clorhidrato de 3-cloropropenil-oxiamino (aprox. cantidades molares iguales) en un sistema de hexanos-agua mixto que se ha ajustado a pH 5,5-6,0, con hidróxido de sodio, y se ha tamponado mediante la adición de ácido acético. Se permite que la exoterma (aprox. 5-10°C) proceda sin comprobación. Entonces se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se verifica la finalización de la reacción mediante análisis por HPLC. Se separa y se desecha la fase acuosa. A la fase orgánica se le añade agua y después hidróxido de sodio hasta pH 12-14. Se separa y se desecha la fase orgánica. A la fase acuosa se le añaden hexanos y después ácido clorhídrico concentrado hasta obtener un pH ácido. Se separa y se desecha la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con agua y entonces se seca sobre sulfato de sodio y se separa para producir un aceite ámbar.

[0029] El análisis del (-)-enantiómero resultante incluye la verificación de la identidad genérica mediante análisis por RMN y la determinación de la identidad quiral mediante giro específico y separación en condiciones de HPLC quiral para determinar los excesos enantioméricos: se determinan giros específicos iguales y opuestos  $[\alpha]^{24}_D = 28^\circ$  (C = aprox.  $6 \times 10^{-3}$  M en metanol) en un polarímetro.

**Producción de formulaciones eficaces de manera herbicida que comprenden (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim**

[0030] La composición herbicida está compuesta por (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, tal como se definió anteriormente. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la cantidad de (-)-cletodim libre de (+)-cletodim contenida en las composiciones herbicidas de la presente invención para plantas de cultivo particulares y familias de malas hierbas particulares, dependiendo de muchos factores, incluyendo la especie de la planta y su fase de crecimiento,

el espaciado entre plantas e hileras, las condiciones medioambientales, el clima, etc. Sin embargo, en general se ha determinado que intervalos adecuados de (-)-cletodim libre de (+)-cletodim en las composiciones herbicidas de la presente invención son desde 0,010 hasta 0,25 libras de componente activo por acre (lbai./A) (de 0,914 a 22,856 kg/km<sup>2</sup>), preferiblemente desde 0,022 hasta 0,12 lbai./A (de 2,011 a 10,971 kg/km<sup>2</sup>), más preferiblemente desde 0,045 hasta 0,094 lbai./A (de 4,114 a 8,594 kg/km<sup>2</sup>), dependiendo los intervalos más preferidos de la aplicación, tal como se comenta a continuación en el presente documento.

**[0031]** Aunque la composición herbicida que comprende una cantidad eficaz de manera herbicida de (-)-cletodim libre de (+)-cletodim puede estar compuesta únicamente por (-)-cletodim, se prefiere que la formulación también incluya uno o más adyuvantes. Los adyuvantes útiles incluyen, sin limitación, concentrados en aceite para cultivo, tensioactivos, fertilizantes, emulsionantes, agentes dispersantes, activadores de formación de espuma, supresores de espuma y correctivos. Los adyuvantes generalmente facilitan la entrada de (-)-cletodim a través de las paredes de las células vegetales. La utilidad de un adyuvante particular depende de, entre otros factores, la especie de la planta que va a tratarse con la formulación de la invención, la fase de crecimiento de la planta y las condiciones medioambientales relacionadas.

**[0032]** El uno o más adyuvantes en la composición herbicida es un concentrado en aceite para cultivo. Los concentrados en aceite para cultivo están compuestos generalmente por desde el 65-96% en peso de un disolvente o aceite de hidrocarburo siendo el resto un tensioactivo. Los hidrocarburos pueden ser a base de vegetales o de petróleo. Los concentrados en aceite para cultivo a modo de ejemplo que se encuentra que son útiles en las formulaciones de esta invención incluyen Agridex (HELENA Chemical Co.). Preferiblemente se incluye entre

aproximadamente el 0,05 y el 5% v/v de un concentrado en aceite para cultivo en la formulación activa de manera herbicida. Más preferiblemente, el concentrado en aceite para cultivo es del 0,5 al 1,5% v/v, lo más preferiblemente el concentrado en aceite para cultivo es el 1% v/v.

**[0033]** Se produce la composición eficaz de manera herbicida mezclando (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim en una mezcla para pulverización añadiendo, en una base equivalente a acre, la mitad del agua requerida, la dosis de cletodim y el adyuvante, y entonces llevando la mezcla hasta el 100% añadiendo la cantidad restante de agua.

**[0034]** Aunque un experto habitual en la técnica entenderá que pueden prepararse diversos volúmenes de la formulación eficaz de manera herbicida, dependiendo del tamaño del área que va a tratarse, 20 galones (76,61) es un volumen útil. Como tal, puede producirse esta realización de la composición eficaz de manera herbicida añadiendo 10 galones (37,81) de agua a un tanque de pulverización. A continuación, se mezclan en el tanque entre 0,010 y 0,25 libras de (-)-cletodim (0,0037 y 0,0933 kg) sustancialmente libre de (+)-cletodim, preferiblemente entre 0,022 y 0,12 libras (0,0082 y 0,0488 kg), más preferiblemente entre 0,045 y 0,094 libras (0,0168 y 0,0351 kg). Entonces, se mezcla en la disolución entre 1 y 100 onzas (31,1 y 3110 g) de un concentrado en aceite para cultivo, preferiblemente entre 10 y 50 onzas (311 y 1555 g), lo más preferiblemente 25 onzas (777,5 g). Finalmente, se añade agua para llevar el volumen final hasta 20 galones (75,61).

**[0035]** Un experto habitual en la técnica entenderá que puede usarse (-)-cletodim libre de (+)-cletodim como el único componente activo en una composición herbicida, o que puede usarse en combinación con uno o más otros productos químicos activos. Tal como se usa en la presente invención, la expresión "otros productos químicos activos" se refiere a otros productos químicos que poseen actividad biológica, tal

como agentes para el control de enfermedades de plantas incluyendo insecticidas, fungicidas, bacteriocidas, nematocidas y otros herbicidas.

5 [0036] El uno o más productos químicos activos distintos en la composición eficaz de manera herbicida es un herbicida secundario. Los ejemplos de herbicidas secundarios aceptables incluyen 2,4-DB, Assure®/Assure II, Basagran®, Classic®, Cobra®, Firstrate®, Fusilade® DX. Option®, Passport®, Pinnacle®, Pursuit®, Pursuit Plus®, Reliance™ STS®, Roundup  
10 Ultra®, Scepter®, Stellar® y Synchrony™ STS®. Se produce una composición eficaz de manera herbicida que contiene un herbicida secundario mezclando el herbicida secundario en agua, seguido por (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim y un concentrado en aceite para cultivo (si existiera). Para una formulación eficaz de manera herbicida de  
15 galones (56,71), puede producirse la mezcla mezclando entre 0,005 y 10 libras (0,0019 y 37,3 kg) del componente activo de herbicida secundario en 15 galones (56,71) de agua, más preferiblemente entre 0,5 y 5 libras (0,187 y 1,865 kg), lo  
20 más preferiblemente 1 libra (0,373 kg). Entonces se mezclan los componentes restantes en la formulación tal como se hace referencia anteriormente.

[0037] Un experto habitual en la técnica también entenderá que pueden incluirse vehículos biológicamente inertes en todas las  
25 realizaciones de las composiciones herbicidas de la presente invención. Puede usarse otro producto químico activo o componentes inertes para proporcionar una formulación más satisfactoria, siempre que los productos químicos o componentes no disminuyan el efecto de los componentes  
30 esenciales de la invención.

**Aplicación de formulaciones eficaces de manera herbicida que comprenden (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim**

[0038] Un experto habitual en la técnica entenderá que pueden  
35 ponerse en práctica los métodos aplicando una formulación que

comprende (-)-cletodim libre de (+)-cletodim solo, aunque se prefiere que esté presente al menos un adyuvante en la formulación. Pueden ponerse en práctica los métodos aplicando una composición eficaz de manera herbicida que comprende (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, uno o más adyuvantes, con o sin otros productos químicos activos y con o sin otros componentes inertes. Además, se entenderá que pueden aplicarse simultánea o secuencialmente (en cualquier secuencia deseada) la (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, uno o más adyuvantes, otros productos químicos activos y otros componentes inertes siempre que actúe cada componente. Si se aplica secuencialmente, los componentes individuales pueden aplicarse durante un intervalo de tiempo largo o corto.

**[0039]** Puede aplicarse la formulación eficaz de manera herbicida a la superficie de la planta en una única aplicación hasta que las hojas de la planta estén parcialmente húmedas, completamente húmedas o hasta que hayan escurrido. Puede aplicarse la formulación en cualquier momento del día o la noche con buena actividad resultante, pero preferentemente no deberá aplicarse en un plazo de 30 minutos de una precipitación prevista. Puede repetirse la aplicación tan a menudo como se considere útil. Se aplica la formulación pulverizando la formulación sobre las plantas. Ejemplos de medios para pulverizar la formulación sobre las plantas incluyen un pulverizador con grúa para tractor, un pulverizador de aerosol de mano, un pulverizador de explosión de aire y pulverizador con grúa para aeronave de ala fija o helicóptero. Preferiblemente, el pulverizador se calibra para suministrar la formulación a entre 1 y 1,00 galones por acre (935,3 y 93530 l/km<sup>2</sup>), más preferiblemente entre 3 y 40 galones por acre, (2806 y 37410 l/km<sup>2</sup>), lo más preferiblemente 20 galones por acre (18705 l/km<sup>2</sup>).

**[0040]** Resultará evidente para un experto habitual en la técnica que la "cantidad eficaz de manera herbicida" de (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim requerida para

controlar el crecimiento de plantas será en gran parte variable, dependiendo de muchos factores, incluyendo la especie de planta y su fase de crecimiento, el espaciado entre plantas e hileras, las condiciones medioambientales, el clima, etc. Sin embargo, en general se ha determinado que una composición eficaz de manera herbicida compuesta por (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim, aplicada en cantidades generalmente entre 0,01 y 0,25 libras de componente activo por acre (0,914 y 22,856 kg/cm<sup>2</sup>) controla adecuadamente el crecimiento de las plantas a las que se aplica. Más preferiblemente, se usan entre 0,022 y 0,12 libras de componente activo por acre (2,011 y 10,971 kg/km<sup>2</sup>) para controlar el crecimiento de plantas. Lo más preferiblemente, se usan desde 0,045 hasta 0,094 (de 4,114 a 8,594 kg/km<sup>2</sup>) libras de componente activo por acre para controlar el crecimiento de plantas.

**[0041]** La composición eficaz de manera herbicida aplicada a las plantas está compuesta por (-)-cletodim libre de (+)-cletodim y un concentrado en aceite para cultivo. Preferiblemente, se aplica (-)-cletodim libre de (+)-cletodim de la composición dentro del intervalo comentado anteriormente. Preferiblemente, se aplica el concentrado en aceite para cultivo de la composición a una tasa de entre aproximadamente 1 y 100 onzas de fluido por acre (7,31 y 731 l/km<sup>2</sup>) más preferible entre aproximadamente 10 y 50 onzas de fluido por acre (73,1 y 365,7 l/km<sup>2</sup>), lo más preferiblemente aproximadamente 25 onzas de fluido (182,9 l/km<sup>2</sup>) por acre.

#### **EJEMPLOS**

**[0042]** En los ejemplos así como en otras partes de esta solicitud, todas las partes, porcentajes, razones y similares están en peso a menos que se indique lo contrario.

5

10

15

20

25

30

35

**EJEMPLO 1 - Preparación de (-)-cletodim y (+)-cletodim****a) Preparación de 3-etiltiobutanal**

[0043] Se mantuvieron aproximadamente 250 gramos de aceite de 3-etiltiobutanal bruto (fórmula II) (Eastman Chemical Co.) a alto vacío durante varias horas para eliminar etanotiol y agua contaminante. Se llevó el residuo resultante a 250 ml de dietil éter y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró el filtrado resultante en un evaporador giratorio y entonces se mantuvo a alto vacío durante aproximadamente cuatro horas para producir aproximadamente 220 g de aceite ámbar. Se verificó la identidad del producto mediante RMN, y se determinó la pureza (~98%) mediante el % de área de la cromatografía de gases (CG).

**b) Preparación de aldol racémico**

[0044] Se colocó una mezcla de acetoacetato de metilo (58 g; 0,5 moles; Aldrich Chemical Co.) y agua en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se cubrió con nitrógeno. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio (42,8 g de una disolución al 50%; 0,535 moles) durante 15 minutos, con enfriamiento externo para mantener la exoterma a menos de 30°C. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante la noche. Con agitación durante la noche, la mezcla cambió desde una suspensión hacia una disolución clara. Se ajustó el pH a 8,5 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (volumen según se requiera). A esta mezcla se le añadieron 75 ml de metanol y trietilamina (1 g; 10 mmoles; Aldrich Chemical Co.), seguido por la adición de 3-etiltiobutanal (47,6 g; 0,36 moles) gota a gota durante 10 min. Se permitió que la exoterma resultante procediera sin comprobación (hasta ~27°C). Se continuó la agitación durante 5 horas a 45°C, y después durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente gota a gota (volumen según se requiera), hasta obtener un pH de 3,0. Se produjo desprendimiento de dióxido de carbono vigoroso a

aproximadamente pH 7,0. Se separó la fase inferior (acuosa), y se extrajo con dietil éter. Entonces se combinó el extracto de dietil éter con la fase superior (orgánica). Se concentró la fase orgánica combinada en un evaporador giratorio, y entonces se mezcló con benceno. Se eliminó el agua residual como azeótropo, y se separó el benceno restante. Se mantuvo el residuo a alto vacío para eliminar luces residuales. Se obtuvieron (~88%) 60 gramos de aceite ámbar (el producto intermedio de aldol racémico de fórmula III). Se confirmó la estructura objetivo mediante RMN.

**c) Determinación de giros específicos y preparación de aldol quiral**

[0045] Se separó una pequeña parte del producto intermedio de aldol racémico en sus cuatro enantiómeros en una columna de HPLC preparativa (CHARACEL@OJ™, 10 cm x 50 cm). Se trataron las muestras con ácido fosfórico, tal como se describe en la siguiente sección, para eliminar el segundo centro quiral y permitir una determinación inequívoca de los giros específicos. Entonces se procesó el resto del aldol racémico, y se identificaron los picos apropiados, lo que permitió la recogida de los (-) y (+) enantiómeros objetivo. Teóricamente, pueden obtenerse enantiómeros ópticamente puros de una pureza del 100% en las condiciones descritas. Sin embargo, en este ejemplo, se obtuvieron enantiómeros de una pureza del 90-95%.

**d) Preparación de cetona insaturada**

[0046] Se realizó el resto de las etapas con los enantiómeros tanto (-) como (+), aunque en recipientes separados. Se mezcló cada producto intermedio de aldol quiral seleccionado (4,75 g; 25 mmoles) con ácido fosfórico (2,88 g de disolución al 85%; 25 mmoles) y 25 ml de benceno. Se agitó la mezcla a 65°C durante varias horas y entonces se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se analizó una muestra de la fase orgánica mediante CG para verificar la finalización de la

reacción. Se separó y se desechó la fase inferior (acuosa). Se lavó la fase orgánica con agua y bicarbonato de sodio al 5%, entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se separó. Se usó el producto de reacción (RE-35747 de fórmula IV) en la siguiente reacción con un rendimiento del 100% supuesto.

**e) Síntesis de diona**

[0047] Se añadió gota a gota metóxido de sodio (6,5 g de disolución al 25% en metanol; 30 mmoles) a una mezcla del producto intermedio RE-35747 (en benceno tal como se especificó) y malonato de dimetilo (3,3 g; 25 mmoles), durante varios minutos con enfriamiento requerido para mantener la temperatura ambiente. Entonces se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se verificó la finalización de la reacción mediante cromatografía en capa fina. Con enfriamiento externo, se añadieron 25 ml de agua helada, y después ácido clorhídrico concentrado (volumen según se requiera) para reducir el pH hasta 3,0. Se separó y se desechó la fase inferior (acuosa). Se lavó la fase orgánica con 10 ml salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en un evaporador giratorio. Se usó el producto de reacción (RE-45104 de fórmula V) en la siguiente reacción con un rendimiento del 100% supuesto.

**f) Síntesis de triona**

[0048] Se combinó el producto intermedio RE-45104 con 10 ml de tolueno, anhídrido propiónico (3,25 g; 25 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,31 g; 2,5 mmoles), y se agitó durante cinco horas a 90°C. Se verificó la finalización de la reacción, que produjo el aducto de fórmula VI (RE-47073), mediante cromatografía en capa fina.

[0049] Se enfrió el aducto hasta temperatura ambiente, y entonces se añadió hidróxido de sodio (16 g de disolución al 25%; 100 mmoles). Se permitió que la exoterma procediera sin

comprobación (hasta 35°C). Entonces se agitó la mezcla durante varias horas a 40°C. Después, se enfrió hasta temperatura ambiente, se separó y se desechó la fase superior (orgánica). A la fase inferior (acuosa) se le añadieron 25 ml de hexanos, que entonces se calentó hasta 55°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (volumen según se requiera) gota a gota durante 10 min. para bajar el pH hasta 3,0. Se produjo desprendimiento de dióxido de carbono vigoroso a aproximadamente pH 6,0. Se agitó esta mezcla durante varias horas a 55°C para garantizar la finalización de la descarboxilación. Entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se separó y se desechó la fase inferior (acuosa). Se secó la fase superior (orgánica) sobre sulfato de sodio, se filtró y se separó en un evaporador giratorio produciendo 3,6 g de aceite ámbar (13,4 mmoles; rendimiento de ~54% para las tres etapas). Se confirmó la estructura objetivo (RE-45550 de fórmula VII) mediante RMN.

#### **g) Síntesis de cletodim**

**[0050]** Se combinó el producto intermedio de triona RE-45550 (3,6 g; 13,4 mmoles) con 12 ml de hexanos, 6 ml de agua y ácido acético (0,5 g; 8 mmoles). A esta mezcla se le añadió el clorhidrato de 3-cloropropenil-oxiamino (2,12 g; 14,7 mmoles; Chevron Chemical Co.), seguido por la adición de hidróxido de sodio (volumen según se requiera) para reducir el pH hasta 5,8. Se permitió que la exoterma procediera sin comprobación (hasta 27°C). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se verificó el término de la reacción mediante análisis por HPLC. Se separó y se desechó la fase inferior (acuosa). A la fase superior (orgánica) se le añadieron 20 ml de agua y después hidróxido de sodio (volumen según se requiera) hasta pH 13. Se separó y se desechó la fase superior (orgánica). A la fase inferior (acuosa) se le añadieron 20 ml de hexanos y después ácido clorhídrico concentrado (volumen según se requiera) hasta pH 4,0. Se

separó y se desechó la fase inferior (acuosa). Se lavó la fase superior (orgánica) con 10 ml de agua y entonces se secó sobre sulfato de sodio y se separó produciendo 3,9 g (10,9 mmoles; 81%) de aceite de producto ámbar.

5       **[0051]** El análisis de cada enantiómero incluía la verificación de identidades genéricas mediante análisis por RMN y la determinación de identidades quirales mediante giro específico y separación en condiciones de HPLC quiral para determinar los excesos enantioméricos. Se determinaron giros específicos  
10 iguales y opuestos  $[\alpha]^{24}_D = 28^\circ$  (C = aprox.  $6 \times 10^{-3}$  M en metanol) en un polarímetro AutoFill II de Rudolph. No se determinaron las configuraciones absolutas. Se determinaron los excesos enantioméricos (>90% para cada muestra de prueba) usando una columna de HPLC analítica Whelk-01 de Regis, Pickle  
15 Covalent (RJR) (25 cm x 4,6 mm, 5  $\mu$ m).

#### **EJEMPLO 2 - Selección herbicida**

**[0052]** Se aplicaron los compuestos de prueba ((-)-cletodim obtenido en el ejemplo 1 (pureza óptica del 90-95%), (+)-  
20 cletodim obtenido en el ejemplo I (pureza óptica del 90-95%) y cletodim racémico (Select® 2EC)) a ocho especies vegetales diferentes (tabla I) en una mezcla para pulverización, usando varias concentraciones diferentes, para evaluar las capacidades reguladoras de crecimiento de cada compuesto. Las  
25 tasas de tratamiento de cletodim oscilaron entre 0,03 y 0,12 libras de componente activo por acre (2,74 y 10,97 kg/km<sup>3</sup>). Cada mezcla para pulverización contenía el concentrado en aceite para cultivo Agridex a la concentración de 32 onzas de fluido por acre. El volumen de pulverización total fue de 20  
30 galones por acre (18706 l/km<sup>2</sup>). Se preparó cada mezcla para pulverización añadiendo, en una base equivalente a acre, la mitad del agua requerida, la dosis de cletodim y el adyuvante. Entonces se llevó la mezcla hasta el 100% añadiendo la cantidad restante de agua. Entonces se pulverizó cada mezcla  
35 para pulverización sobre los terrenos de prueba usando un

pulverizador de tractor calibrado para suministrar 20 galones por acre (18705 l/km<sup>2</sup>).

5 [0053] La fase de crecimiento y la altura de cada especie vegetal incluida en el ensayo, en el momento en el que se aplicaron los compuestos de prueba a los terrenos de prueba, se enumeran en la tabla I. Se realizaron las observaciones de control de malas hierbas 7, 14 y 28 días tras la aplicación de los compuestos de prueba. Se repitieron todos los tratamientos tres veces.

10 [0054] Los resultados mostrados en la tabla II demuestran que (-)-cletodim libre de (+)-cletodim proporciona un grado sorprendentemente mayor de control del crecimiento que o bien la forma racémica o bien (+)-cletodim sustancialmente libre de (-)-cletodim contra cada una de las especies sometidas a  
15 prueba. Los resultados se expresan como porcentaje relativo de plantas muertas en un terreno tratado frente a un terreno no tratado. Cuando se usa (-)-cletodim sustancialmente libre de (+)-cletodim, las tasas herbicidas pueden oscilar desde 0,03 hasta 0,09 libras de componente activo por acre (de 2,74 a  
20 8,23 kg/km<sup>2</sup>), en comparación con el intervalo de tasa equivalente de 0,06 a 0,12 (de 5,49 a 10,97) para la mezcla racémica, para el mismo efecto. Por tanto, con el enantiómero de la invención, pueden disminuirse las tasas y se alcanza la dosificación letal máxima a un nivel inferior.

TABLA I

Planta			Fase de crecimiento en la aplicación	Altura en la aplicación (pulgadas) [cm]
Nombre común	Nombre botánico	Código Bayer		
Maíz, voluntario	<i>Zea mays</i>	SUMACS	5 hojas	22-30 [53,92 - 73,33]
Sorgo almun	<i>Sorghum album</i>	SBRVO	2 vástagos	12-20 [29,41 - 49,02]
Sorgo de Alepo, plántula	<i>Sorghum halepense</i>	SHROUD	1 vástago	9-13 [22,06 - 31,86]
Mijo de los arrozales	<i>Echinochloa crus-galli</i>	BCHCG	2 vástagos	3-7 [7,35 - 17,16]
Almorejo grande	<i>Setaria faberi</i>	SETFA	2 vástagos	6-11 [14,71 - 26,96]
Soja (lista para recolecta)	<i>Glycine max</i>	GLYMB2	4 hojas	6-8 [14,71 - 19,61]
Sorgo, grano	<i>Sorghum bicolor</i>	SORGH	6 hojas	23-27 [56,37 - 66,18]
Maíz, voluntario (Poast Protected)	<i>Zea mays</i>	ZEAMX5	5 hojas	21,31 [51,47 - 75,98]

TABLA II  
CONTROL EN PORCENTAJE

Día	Tasa	CONTROL EN PORCENTAJE																							
		ZEAMX	SORVU		SORHA1		ECHCG		SETFA		GLYMB2		SORGH		ZEAMX5										
-	+	-/+	-	+	-/+	-	+	-/+	-	+	-/+	-	+	-/+	-	+	-/+								
7	0,030	40	18	33	62	43	63	76	57	66	77	61	67	70	58	63	0	0	0	35	25	36	14	11	17
	0,060	53	33	55	71	56	63	84	72	75	83	71	80	74	60	64	0	0	0	42	35	40	37	8	29
	0,090	53	37	52	75	69	68	81	74	84	91	73	80	75	65	73	0	0	0	38	37	43	38	25	23
	0,120	45	33	47	79	69	75	86	78	88	94	78	93	74	71	72	0	0	0	40	27	42	33	15	35
14	0,030	62	25	42	82	60	78	96	62	87	97	73	94	88	73	85	0	0	0	50	27	45	18	10	17
	0,060	75	42	60	95	78	89	98	89	97	99	95	98	96	83	94	0	0	0	72	40	60	42	12	28
	0,090	81	57	75	98	83	93	98	95	98	99	95	98	97	89	95	0	0	0	75	45	67	47	30	33
	0,120	82	50	79	98	83	96	98	97	98	100	97	100	97	94	97	nd	0	0	81	40	73	53	27	55
28	0,030	68	28	nd	74	43	nd	94	62	nd	98	75	nd	96	78	nd	0	0	nd	57	33	nd	10	8	nd
	0,060	96	43	nd	99	62	nd	99	80	nd	99	99	nd	98	95	nd	0	0	nd	91	47	nd	40	17	nd
	0,090	99	65	nd	98	77	nd	99	91	nd	100	99	nd	99	98	nd	0	0	nd	96	52	nd	45	28	nd
	0,120	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

Los datos son las medias de las tres repeticiones.

(-)-Cletodim se representa con "-".

(+)-Cletodim se representa con "+".

Cletodim racémico se representa con "-/+".

"nd" = no determinado.

**EJEMPLO 3 - Selección herbicida**

[0055] Se aplicaron los compuestos de prueba ((-)-cletodim obtenido en el ejemplo 1 (pureza óptica del 90-95%), (+)-cletodim obtenido en el ejemplo 1 (pureza óptica del 90-95%) y cletodim racémico (Select® 2EC) a tres diferentes especies vegetales (tabla III) en una mezcla para pulverización, usando varias concentraciones diferentes, para evaluar adicionalmente las capacidades reguladoras de crecimiento de cada compuesto. Las tasas de tratamiento con cletodim oscilaron entre 0,006 y 0,19 libras de componente activo por acre (0,55 y 17,37 kg/km<sup>2</sup>). Cada mezcla para pulverización contenía el concentrado en aceite para cultivo Agridex a la concentración de 29,4 onzas de fluido por acre (215,03 l/km<sup>2</sup>). El volumen de pulverización total fue de 20 galones por acre (18705 l/km<sup>2</sup>). Se preparó cada mezcla para pulverización añadiendo, en una base equivalente a acre, la mitad del agua requerida, la dosis de cletodim y el adyuvante. Entonces se llevó la mezcla hasta el 100% añadiendo la cantidad restante de agua. En contraste con el ejemplo 2, se hicieron crecer las plantas de prueba en maceteros en un invernadero. Se pulverizó cada mezcla para pulverización sobre las plantas de prueba usando picos de pulverización montados dentro de una cámara de pulverización, calibrados para suministrar el equivalente de 20 galones por acre (18705 l/km<sup>2</sup>).

[0056] La fase de crecimiento y la altura de cada especie vegetal incluida en el ensayo, en el momento en el que se aplicaron los compuestos de prueba a los terrenos de prueba, se enumeran en la tabla III. Se realizaron las observaciones de control de malas hierbas 7, 15 y 21 días tras la aplicación de los compuestos de prueba. Se repitieron todos los tratamientos tres veces.

[0057] Estos resultados mostrados en la tabla IV también demuestran que (-)-cletodim libre de (+)-cletodim proporciona un grado mayor de control de crecimiento que o bien la forma racémica o bien (+)-cletodim libre de (-)-cletodim contra cada

una de las especies sometidas a prueba. Los resultados se expresan como porcentaje relativo de plantas muertas en un terreno tratado frente a un terreno no tratado. Cuando se usa (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, las tasas herbicidas pueden oscilar desde 0,006 hasta 0,022 libras de componente activo por acre (de 0,55 a 2,01 kg/km<sup>2</sup>), en comparación con el intervalo de tasa equivalente de 0,011 a 0,045 (de 1,01 a 4,11 kg/km<sup>2</sup>) para la mezcla racémica, para el mismo efecto. Por tanto, con este enantiómero, pueden reducirse las tasas y se alcanza la dosificación letal máxima a un nivel inferior.

TABLA III

Planta			Fase de crecimiento en la aplicación	Altura en la aplicación (pulgadas) [cm]
Nombre común	Nombre botánico	Código Bayer		
Almorejo grande	<i>Setaria faberi</i>	SETFA	3-4 hojas	2-4 [4,90-9,80]
Pasto de cangrejo	<i>Digitaria sanguinalis</i>	DIGSA	3-4 hojas	2-4 [4,90-9,80]
Espiguilla anual	<i>Poa annua</i>	POAAN	3 hojas	2-4 [4,90-9,80]

TABLA IV

Día Tasa		CONTROL EN PORCENTAJE								
		ALMOREJO GRANDE			PASTO DE CANGREJO			ESPIGUILLA		
		-	+	-/+	-	+	-/+	-	+	-/+
7	0,006	73	53	60	67	33	50	nd	nd	nd
	0,011	90	73	80	77	43	67	20	7	13
	0,022	92	80	87	80	68	82	23	20	30
	0,045	93	87	87	90	75	83	40	27	30
	0,090	nd	nd	nd	nd	nd	nd	50	37	47
15	0,006	27	13	10	20	10	10	nd	nd	nd
	0,011	87	52	83	37	10	17	0	0	0

	0,022	90	78	88	70	20	67	10	0	10
	0,045	92	88	90	95	43	78	62	10	33
	0,090	nd	nd	nd	nd	nd	nd	77	40	73
21	0,006	7	0	0	0	0	0	nd	nd	nd
	0,011	80	40	80	13	0	0	0	0	0
	0,022	90	75	88	60	0	52	3	0	0
	0,045	95	90	90	94	30	73	75	0	30
	0,090	nd	nd	nd	nd	nd	nd	93	93	83

Los datos son las medias de las tres repeticiones.

(-)-Cletodim se representa con "-".

(+)-Cletodim se representa con "+".

Cletodim racémico se representa con "-/+".

"nd" = no determinado.

#### **EJEMPLO 4 - Selección herbicida**

5 [0058] Se aplicaron los compuestos de prueba ((-)-cletodim  
obtenido en el ejemplo 1 (pureza óptica del 90-95%), (+)-  
cletodim obtenido en el ejemplo 1 (pureza óptica del 90-95%) y  
cletodim racémico (Select® 2EC)) a cuatro especies vegetales  
diferentes, y al suelo en el que se plantó el maíz  
10 inmediatamente tras el tratamiento (tabla V). Se aplicaron los  
compuestos de prueba en una mezcla para pulverización, usando  
varias concentraciones diferentes, para evaluar adicionalmente  
las capacidades reguladoras de crecimiento de cada compuesto,  
y su efecto sobre el maíz. Las tasas de tratamiento de  
cletodim oscilaron entre 0,006 y 0,178 libras de componente  
15 activo por acre (0,55 y 16,27 kg/km<sup>2</sup>). El volumen de  
pulverización total fue de 23 galones por acre (21611 l/km<sup>2</sup>).  
Se prepararon tres mezclas para pulverización separadas  
combinando (% en p/p) 5 partes de cletodim ((-)-cletodim, (+)-  
cletodim o cletodim racémico), 5,5 partes de Sorpol300 5X (un  
20 tensioactivo producido por Toho Chemical Industry Co.), 8,5  
partes de Solvesso 100 (un disolvente hidrocarbonado) y el  
resto de xileno para formar concentrados. Se diluyeron los  
concentrados con agua para obtener disoluciones de la

concentración indicada del componente activo. Se hicieron crecer las plantas de prueba en maceteros en un invernadero. Se pulverizó cada mezcla para pulverización sobre las plantas de prueba usando un auto-pulverizador del tipo de pico continuo, calibrado para suministrar el equivalente de 23 galones por acre (21611 l/km<sup>2</sup>).

**[0059]** La fase de crecimiento y la altura de cada especie vegetal incluida en el ensayo, en el momento en el que se aplicaron los compuestos de prueba a los terrenos de prueba, se enumeran en la tabla V. Se realizaron las observaciones de control de malas hierbas 10, 14 y 20 días tras la aplicación de los compuestos de prueba. Se repitieron todos los tratamientos tres veces.

**[0060]** Estos resultados mostrados en la tabla VI también demuestran que (-)-cletodim libre de (+)-cletodim proporciona un grado mayor de control del crecimiento que o bien la forma racémica o bien (+)-cletodim libre de (-)-cletodim contra cada una de las especies sometidas a prueba. Se expresan los resultados como porcentaje relativo de plantas muertas en un terreno tratado frente a un terreno no tratado. Cuando se usa (-)-cletodim libre de (+)-cletodim, las tasas herbicidas pueden oscilar desde 0,006 hasta 0,022 (de 0,55 a 2,01 kg/km<sup>2</sup>) libras de componente activo por acre, en comparación con el intervalo de tasa equivalente de 0,011 a 0,045 (de 1,01 a 4,11 kg/km<sup>2</sup>) para la mezcla racémica, para el mismo efecto. Por tanto, con este enantiómero, pueden reducirse las tasas y se alcanza la dosificación letal máxima a un nivel inferior.

TABLA V

Planta			Fase de crecimiento en la aplicación	Altura en la aplicación (pulgadas) [cm]
Nombre común	Nombre botánico	Código Bayer		
Maíz	<i>Zea mays</i>	ZEAMX	preemergente	0 [6]
Mijo de los	<i>Echinochlos</i>	ECHCG	3-4 hojas	9-11 [22,06-

arrozales	<i>erna-galli</i>			26,96]
Pasto grande de cangrejo	<i>Digitaria sanguinalis</i>	DIGSA	3-4 hojas	3-5 [7,35-12,26]
Sorgo de Alepo	<i>Sorghum halepense</i>	SORHA1	2-3 hojas	7-9 [17,16-22,06]
Almorejo grande	<i>Setaria fabert</i>	SETFA	3-4 hojas	8-10 [19,61-24,51]

TABLA VI  
CONTROL EN PORCENTAJE

Día	Tasa	CONTROL EN PORCENTAJE															
		MAÍZ		MIJO DE LOS ARROZALES		PASTO GRANDE DE CANGREJO		SORGO DE ALEPO		ALMOREJO GRANDE							
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+				
10	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,011	0	0	3,3	0	0	0	20	0	0	0	10	0	6,7	10	0	0
	0,022	0	0	37	13	18	40	40	23	37	40	40	20	40	47	20	43
	0,045	0	0	45	20	42	45	40	40	40	60	47	53	50	43	52	55
	0,089	0	0	65	45	62	50	43	53	53	68	57	70	70	57	50	55
	0,178	0	0	87	68	80	68	58	62	62	77	57	77	77	70	55	60
14	0,006	0	0	0	0	0	0	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,011	0	0	0	0	0	10	1,7	1,7	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,022	0	0	43	10	30	43	20	33	42	13	40	40	40	10	42	42
	0,045	0	0	50	40	45	50	40	43	67	50	63	55	45	45	52	52
	0,089	0	0	87	45	67	63	52	57	88	60	82	65	52	57	57	57
	0,178	5	0	98	91	98	83	65	77	95	65	92	73	57	70	70	70
20	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,011	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,022	0	0	50	0	18	30	13	20	20	0	33	35	0	32	32	32
	0,045	0	0	53	33	57	5	32	50	90	45	75	58	40	53	53	53
	0,089	2	0	100	57	91	78	58	75	99	72	98	77	57	63	63	63
	0,178	25	0	100	94	100	87	77	87	100	90	100	87	68	85	85	85

Los datos son las medias de las tres repeticiones.

(-)-cletodim se representa con "-".

(+)-Cletodim se representa con "+".

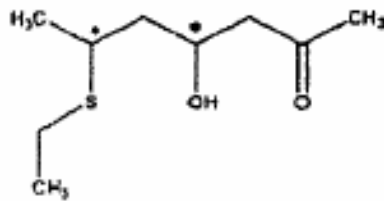
Cletodim racémico se representa con "-/+".

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto (-)-2-[(*E*)-1-[(*E*)-3-cloroaliloxiimino]propil]-5-[2-(etiltio)-propil]-3-hidroxiciclohex-2-enona, en el que:

5

(a) se hace reaccionar 3-etiltiobutanal racémico con acetoacetato de metilo para formar una mezcla racémica del compuesto (IV):

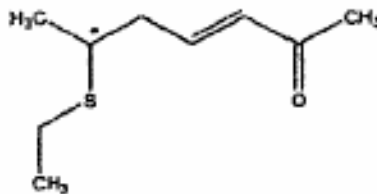


(IV)

10

(b) separar la mezcla racémica del compuesto (IV) y en sus (-) y (+)-enantiómeros;

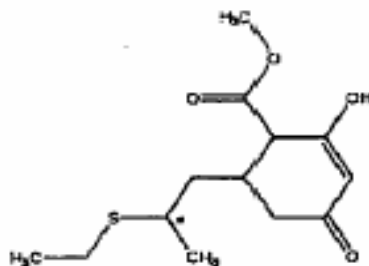
(c) someter el (-)-enantiómero del compuesto (IV) a una etapa de deshidratación para formar el compuesto (V):



(V)

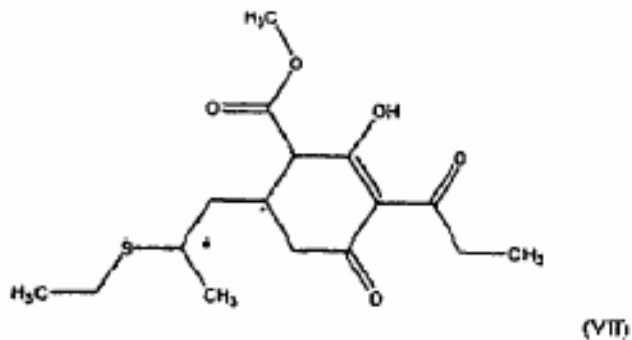
15

(d) hacer reaccionar el compuesto (V) con malonato de dimetilo para formar el compuesto (VI):

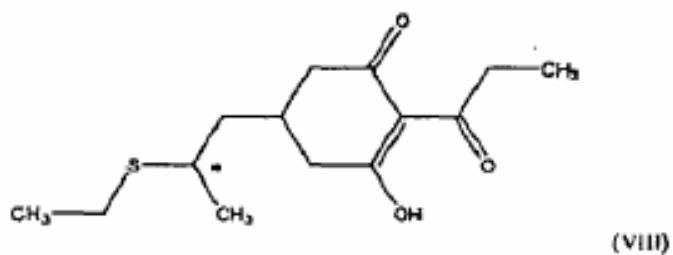


(VI)

(e) hacer reaccionar el compuesto (VI) con aldehído propiónico para formar el compuesto (VII):



5 (f) someter el compuesto (VII) a una descarboxilación para formar el compuesto (VIII):



y;

(g) hacer reaccionar el compuesto (VIII) con clorhidrato de 3-cloropropenil-oxiamino.

10

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (c) se realiza en presencia de ácido fosfórico.

15

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa (d) se realiza en presencia de metóxido de sodio.

20

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la etapa (d) se realiza a temperatura ambiente.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que la etapa (e) se realiza en presencia de 4-(dimetilamino)-piridina.
  
- 5      6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que la etapa (g) se realiza a un pH de 5,5 a 6,0.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

**10 Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 4440566 A [0005] [0018]