(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 135 741**

(51) Int. Cl.:
C07C 67/22 (2006.01)
C07C 249/08 (2006.01)
C07C 249/12 (2006.01)
C07C 251/48 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
C07C 251/60 (2006.01)
C07C 235/78 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA T5

(86) Número de solicitud europea: **95921761 .3**
(86) Fecha de presentación : **26.05.1995**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0765304**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.1997**

(54) Título: **Método y productos intermedios para la preparación de metilamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico.**

(30) Prioridad: **10.06.1994 DE 4420416**

(45) Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.11.1999**

(45) Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.02.2008**

(45) Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.02.2008**

(73) Titular/es: **Bayer CropScience AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es: **Bayer, Herbert;**
Isak, Heinz;
Wingert, Horst;
Sauter, Hubert;
Keil, Michael;
Nett, Markus;
Benoit, Remy y
Müller, Ruth

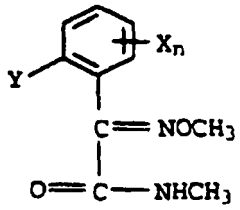
(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 135 741 T5

DESCRIPCIÓN

Método y productos intermedios para la preparación de metilamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico.

La presente invención se refiere a un método para la preparación de metilamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I,



(I)

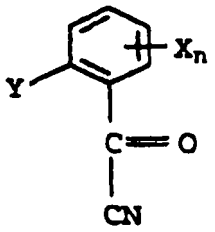
En la cual

X significa nitro, trifluorometilo, halógeno, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4,

n significa 0 o un número entero desde 1 hasta 4, donde los grupos X pueden ser diferentes si n > 1, y donde

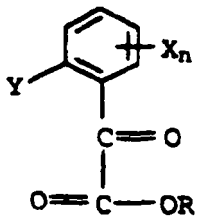
Y representa un grupo C-orgánico,

por la reacción de Pinner de un cianuro de acilo de la fórmula II



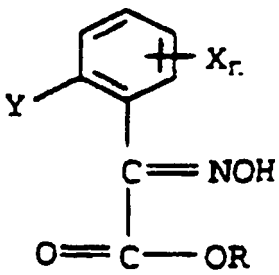
(II)

con un alcohol y a continuación la reacción del éster formado en la reacción de Pinner, de la fórmula IV



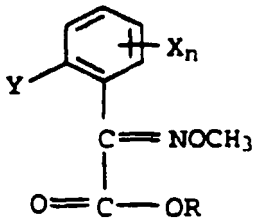
(IV)

a) con hidroxilamina hasta la oxima de la fórmula V,



(V)

metilación de V hasta el éter de oxima de la fórmula VI



(VI)

o

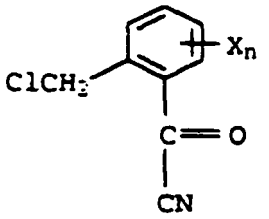
b) con O-metilhidroxilamina hasta el éter de oxima de la fórmula VI y reacción a continuación de VI con metilamina.

De la literatura se conocen diferentes métodos para la preparación de metilamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico. Estos métodos sin embargo son, a causa de los muchos pasos necesarios, engorrosos o no proporcionan rendimientos satisfactorios o requieren la aplicación de reactivos costosos o difíciles de manejar a escala industrial (compárense EP-A 398 692, EP-A 463 488, EP-A 477 631, EP-A 579 124, EP-A 582 925, EP-A 585 751, EP-A 617011, EP-A 617 014, WO-A 92/13,830, WO-A 93/07,116, WO-A 93/08,180, WO-A 94/08,948, WO-A 94/11,334, WO-A 94/14,322, WO-A 94/14,761, WO-A 94/19,331, WO-A 94/22,812, JP-A 04/182,461, JP-A 05/201,946, JP-A 05/255,012, solicitud DE Nr. 44 10 424.3 y solicitud DE Nr. 44 21 182.1).

Además, en la literatura se conoce la reacción Pinner de las cianocetonas de la fórmula I con metanol y la reacción a continuación hasta los ésteres metílicos correspondientes de ácido α-metoxiiminocarboxílico I' (o α-metoxiiminocarboxilatos de metilo) (EP-A 493 711). Este método tiene sin embargo la desventaja de que, en primer lugar, además de los cetoésteres se forman también hasta una parte no insignificante ésteres de ácido benzoicos, ésteres cetales y amidas.

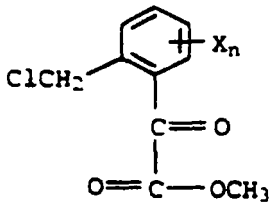
Además, el método conocido tiene la siguiente desventaja:

Si los compuestos particularmente preferidos IIA' (Y significa clorometilo)



(IIA')

Se preparan, por ejemplo, según los métodos indicados en DE-A 42 23 382 y DE-A 43 11 722 y se hacen reaccionar a continuación con metanol hasta los cetoésteres X



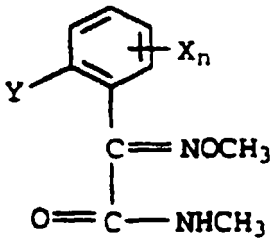
(X)

entonces la preparación de X en forma pura representa grandes dificultades. La razón de esto es que las propiedades físicas de los cetoésteres X y de los productos (especialmente ftaluro sustituido y cloruro de 2-clorometilbenzoilo sustituido) obtenidos a partir de las primeras dos reacciones (según DE-A 42 23 382 y DE-A 43 11 722) son muy similares, de tal manera que la purificación mediante destilación, por ejemplo, es posible solo con dificultad y a un costo elevado, si es que es posible.

El uso de los ceto ésteres que pueden obtenerse mediante los procedimientos conocidos produce, por consiguiente, productos secundarios contaminados que pueden purificarse solo con dificultad.

Es un objeto de la presente invención presentar un procedimiento para la preparación de alfa-metoxiiminocarboxamidas a la vez sencillo y que puede emplearse a gran escala, especialmente que puede llevarse a cabo sin reactivos costosos o de difícil manejo y que permite adicionalmente la preparación de los productos intermedios deseados así como de los productos finales en forma pura.

De manera correspondiente se ha encontrado un método para la preparación de metiloamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I,



(I)

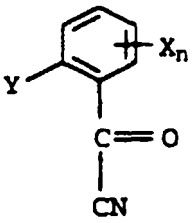
en la que

X significa nitro, trifluorometilo, halógeno, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4,

n significa 0 o un número entero desde 1 hasta 4, donde los grupos X pueden ser diferentes si n > 1, y donde

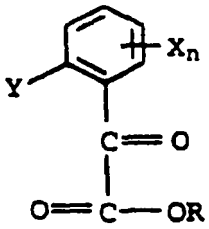
Y representa un grupo orgánico C,

Mediante la reacción de Pinner de un cianuro de acilo de la fórmula II



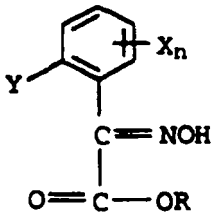
(II)

Con un alcohol y la subsecuente reacción del éster formado en la reacción de Pinner de la fórmula IV



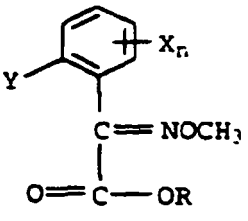
(IV)

a) con hidroxilamina hasta la oxima de la fórmula V,



(V)

metilación de V has el éter de oxima de la fórmula VI



(VI)

o

b) con O-metilhidroxilamina hasta el éter de oxima de la fórmula VI

y la reacción subsecuente de VI con metilamina, que comprende el uso en la reacción de Pinner de un alcohol de la fórmula III

$$R - OH \qquad (III)$$

cuyo punto de ebullición se encuentra arriba de 75ºC.

El método se basa en el principio de que mediante el uso de alcoholes con un punto de ebullición relativamente elevado en la reacción de Pinner se forman alfa-cetoésteres que son también relativamente poco volátiles. El rango de punto de ebullición entre el producto deseado y los subproductos no deseados se incrementa por consiguiente y es posible la separación mediante destilación. Cuando se usan alcoholes con punto de ebullición relativamente elevado, la formación de los subproductos disminuye adicionalmente, de tal manera que el producto deseado puede obtenerse de manera selectiva y con mejores rendimientos.

En el método de la invención se emplea en general un procedimiento en donde se trata una mezcla de alcohol, ácido y, si es apropiado, un solvente inerte a temperaturas entre -10ºC hasta 150ºC, preferiblemente 20ºC hasta 130ºC, particularmente 50ºC hasta 110ºC, con cianuro de acilo II.

Para el método de la invención básicamente son adecuados todos los alcoholes cuyo punto de ebullición a presión normal se encuentra arriba de 75ºC preferiblemente arriba de 90ºC, particularmente arriba de 120ºC. Ejemplos de alcoholes de tal tipo son etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec.-butanol, iso-butanol, terc.-butanol, n-pentanol y sus isómeros, n-hexanol y sus isómeros, heptanol, octanol, nonanol o decanol y los isómeros respectivos, haloalcoholes como 2-cloretanol, 3-cloropropanol, 4-clorobutanol, 5-cloropentanol, 6-clorohexanol, 7-cloroheptanol, 8-cloroctanol o 9-clorononanol y los isómeros respectivos así como alcoxialcanoles como 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 3-metoxipropanol, 3-etoxipropanol, 4-metoxibutanol, 4-etoxibutanol, 5-metoxipentanol, 5-etoxipentanol, 6-metoxihexanol, 6-etoxihexanol, 7-metoxiheptanol, 7-etoxiheptanol, 8-metoxioctanol, 8-etoxioctanol, 9-metoxinonanol o 9-etoxinonanol y los isómeros respectivos.

Se prefieren particularmente etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 3-metil-1-butanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 1-metilo-2-butanol, 2-metil-1-butanol, 3-metil-2-butanol, 1-hexanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 3-octanol, 1-heptanol, 1-octanol y 2-cloroetanol. Se prefiere muy particularmente n-pentanol.

La cantidad de alcohol empleado no es crítica para el método de la invención. En general se emplean desde 1 hasta 10 mol de III, preferiblemente 1 hasta 5 mol de III, particularmente 1 hasta 3 mol de III, por mol de cianuro de acilo II empleado. El alcohol también puede servir de solvente. En este caso se emplea al menos un exceso de 20 mol, preferiblemente al menos 10 mol, particularmente al menos 5 mol, por mol de cianuro de acilo II.

Pueden emplearse como ácido todos los ácidos inorgánicos u orgánicos que pueden emplearse según con la literatura en la reacción de Pinner. Se emplean de preferencia ácidos minerales (por ejemplo, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, especialmente ácidos hidrohálicos como por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico).

Los ácidos se emplean generalmente en un exceso de 1 mol a 5 mol, de preferencia de 2 mol a 5 mol y particularmente de 2,5 mol hasta 3,5 mol, por mol cianuro de acilo II.

Solventes inertes adecuados con solventes orgánicos polares apróticos o solventes orgánicos apolares como, por ejemplo hidrocarburos (por ejemplo, pentano, hexano, ciclohexano, éter de petróleo), solventes aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, o-, m- o p-xileno, clorbenceno, nitrobenceno y anisol), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano y 2,2'-dicloroetano) y éteres (por ejemplo, éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de terc.-butilmetilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano o anisol), o mezclas de los solventes mencionados.

La reacción de Pinner se realiza preferiblemente en presencia de agua, donde se usan cantidades usuales desde 0,5 hasta 1,5 mol de agua por mol de cianuro de acilo.

La cantidad de solvente inerte no es crítica para el método de la invención. Normalmente pueden usarse 2% en peso hasta 40% en peso de solvente con respecto al cianuro de acilo II.

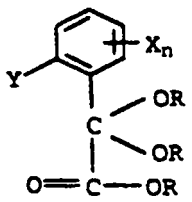
Normalmente la reacción se lleva acabo a presión atmosférica o bien a presión autógena de la mezcla de la respectiva reacción. Una presión más elevada o más baja también es posible pero, en términos generales, no ofrece ninguna ventaja adicional.

Las mezclas de reacción se preparan en una forma habitual, por ejemplo mediante mezclas con agua, separación de fases y, opcionalmente, purificación cromatográfica de los productos crudos. Los productos intermedios y finales se obtienen en algunos casos en forma de aceites viscosos, incoloros o ligeramente marrones, que se liberan de com-

ponentes volátiles a presión reducida y a una temperatura moderadamente elevada o bien se purifican (eventualmente por medio de una destilación preliminar). Si los productos intermedios y finales se obtienen en forma de sólidos, la purificación puede llevarse a cabo también mediante re-cristalización o digestión.

Los cianuros de acilo II requeridos para la reacción pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los ftaluros correspondientes según los métodos descritos en DE-A 42 23 382, EP-A 493 711, EP-A 564 984 y en DE-A 43 11 722. La divulgación de estos documentos se incluye pro referencia.

En el método de la invención la formación de ésteres de cetal de la fórmula IV''



(IV'')

Hasta ahora no ha sido observada.

Si estos cetales IV'' ocurrieran eventualmente como subproductos, sin embargo, no presentarían interferencias con el uso adicional de los cetoésteres IV para la síntesis de los compuestos I, puesto que serían disociados y sometidos a reacción adicional en las condiciones de reacción de la reacción a continuación. Si se desea, los dialquilcetales IV'' de éster de ácido cetocarboxílico podrían convertirse también en los cetoésteres IV en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la introducción de cloruro de hidrógeno en presencia de un solvente inerte.

Además, los alfa-cetocarboxamidas IV' correspondientes pueden formarse en la reacción de Pinner. Si las alfa-cetocarboxamidas IV' no fueran deseadas, la mezcla de productos crudos se somete de manera más cómoda a la reacción de Pinner, otra vez, eventualmente varias veces si se requiere, por lo que las alfa-cetocarboxamidas IV' se convierten en los cetoésteres IV. Los subproductos de la fórmula IV' se forman en una medida considerablemente menor por medio del procedimiento de conformidad con la presente invención que en el caso de los métodos conocidos.

La alcohólisis de las α-cetocarboxíamidas IV', sin embargo, puede realizarse también en una etapa separada del método como, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido y alcohol de R-OH, si se desea en presencia de un diluyente, un hidrocarburo por ejemplo, como tolueno, de un hidrocarburo halogenado, como diclorometano, triclorometano o tetracloruro de carbono, o bien un éter como éter dietílico, dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano. Ácidos adecuados son, por ejemplo, ácidos minerales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, ácidos carboxílicos como ácido acético o ácido trifluoroacético, o ácidos sulfónicos como ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos preferidos son ácido sulfúrico, especialmente en una solución acuosa concentrada, y ácido clorhídrico, que se prefiere especialmente cuando se introduce en forma gaseosa.

La formación de los éteres de oxima VI puede llevarse a cabo mediante la reacción con o-metilhidroxilamina de uno de sus productos de adición ácida, a partir del cetoéster o de las α-cetocarboxíamidas IV'. Además, son adecuadas las mezclas de estos compuestos como sustancias iniciales, pudiendo reaccionar adicionalmente la mezcla de productos crudos obtenida por la reacción de Pinner sin purificación adicional.

La O-metilohidroxilamina se emplea o bien en forma de una sal de adición ácida o bien en forma de una base libre y es posible que el compuesto no protonado se libere de la sal por adición de una base fuerte. Las sales adecuadas de O-metilohidroxilamina son las sales con ácidos monobásicos a tribásicos como, por ejemplo, particularmente, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se prefiere el uso de sales de adición de ácido.

En general la reacción procede en presencia de un solvente o diluyente. Los solventes adecuados con preferiblemente hidrocarburos aromáticos como, por ejemplo, benceno, tolueno y o-xileno, m-xileno o p-xileno, hidrocarburos clorinados como, por ejemplo, cloruro de metileno, alcoholes como, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, n-pentanol, n-butanol, 3-metil-1-butanol, n-hexanol y éteres como dioxano, tetrahidrofurano y éter de dietilo. Se prefieren particularmente metanol, etanol o n-pentanol.

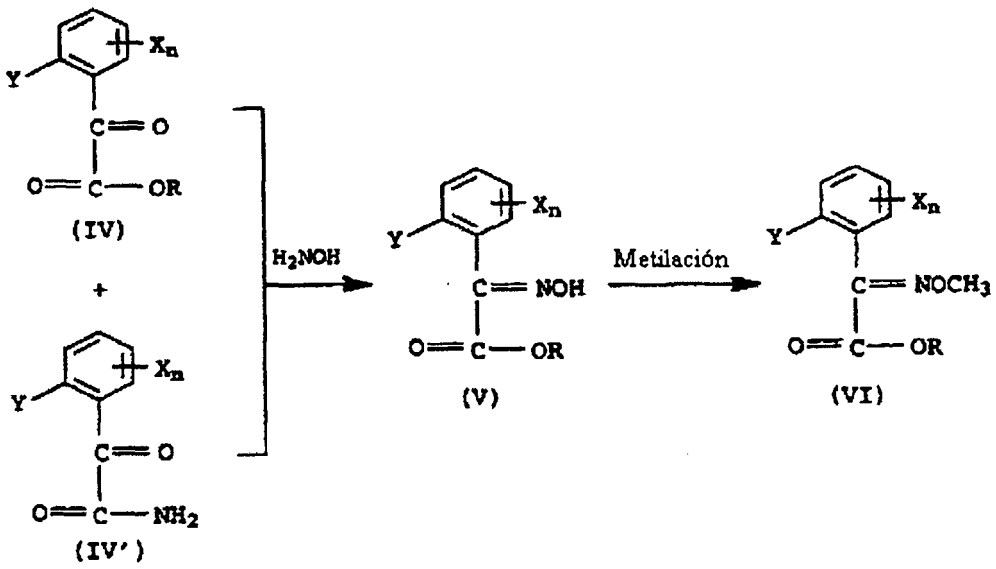
Las proporciones de cantidad de los eductos o materiales de partida no son críticas; es conveniente usar cantidades estequiométricas de los compuestos de partida y no se recomienda un exceso de ninguno de los componentes, por ejemplo 10% molar.

Normalmente, la temperatura de la reacción es de 0ºC hasta 100ºC, preferiblemente entre 20 y 80ºC.

Si, entre otros, las amidas IV' se emplean adicionalmente como materiales de partida, la reacción debería efectuarse en presencia de del alcohol R-OH.

Una variante del método consiste en hacer reaccionar la mezcla cruda obtenida a partir de la reacción de Pinner con O-metilhidroxilamina o bien una de sus sales de adición ácida sin aislamiento de la mezcla de reacción.

De manera alternativa a esto también es posible hacer reaccionar los cetoésteres IV o bien los α-cetocarboxoamidas IV' o una mezcla de los compuestos de los compuestos IV y IV' con hidroxilamina o bien uno de sus productos de adición ácida para proporcionar la oxima V y para tratarla a continuación con agente de metilación, si es del caso, en presencia de una base y un solvente adecuados



La hidroxilamina se usa en este caso ya sea en forma de una sal de adición de ácido o bien como base libre, siendo posible liberar el compuesto no protonado a partir de la sal mediante adición de una base fuerte. Sales adecuadas de hidroxilamida son las sales con ácidos monobásicos a tribásicos como, por ejemplo, particularmente ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se prefiere el uso de sal de adición.

La formación de oximas procede, por ejemplo, en presencia de un solvente o diluyente. Los solventes adecuados son preferiblemente hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y o-, m-, o p- xileno, hidrocarburos clorinados como, por ejemplo, cloruro de metileno, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, n-pentanol, n-butanol, 3-metil-1-butanol y n-hexanol. Se prefiere particularmente metanol, etanol o n-pentanol.

Las proporciones de cantidades de los productos de partida no son críticas; de manera conveniente se emplean cantidades estequiométricas de compuestos iniciales y no se recomienda un exceso de uno o de otro componente, por ejemplo 10% molar.

Normalmente, la temperatura de la reacción es de 0 hasta 100ºC, preferiblemente entre 20 y 80ºC. Si las amidas IV' se emplean adicionalmente como materiales de partida, la reacción debe realizarse en presencia del alcohol R-OH. Una variante del procedimiento consiste en la reacción de la mezcla cruda obtenida a partir de la reacción de Pinner con hidroxilamida o uno de sus productos de adición de ácido sin aislamiento a partir de la mezcla de reacción.

La metilación se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la conversión de las oximas V en la sal correspondiente usando una base en presencia de un diluyente o mediante la reacción de esta sal con un agente de metilación. En este caso, el oximato puede aislarse antes de la reacción con el agente de metilación o bien puede reaccionar adicionalmente de manera directa.

Las bases preferidas son hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, metilato de sodio, etilato de sodio, n-pentilato de sodio y terc.-butilato de potasio.

Agentes adecuados de metilación son haluros de metilo, especialmente cloruro de metilo o sulfato de metilo. Diluyentes orgánicos que pueden emplearse tanto para la formación de oximato como para la metilación son solventes como, por ejemplo, acetona,d ioxano, tetrahidrofurano, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, n-pentanol; sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de dietilo, dimetilsulfona, dietilosulfona, metiletilsulfona, tetrametilensulfona; nitrilos como acetonitrilo, benzonitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, m-clorobenzonitrilo; carboxamidas N,N-disustituidas dimetilformamida, tetrametilurea, N,N-dimetilbenzamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilofenilacetamida, amida de ácido N,N-dimetilciclohexancarboxílico, amida de ácido N,N-dimetilpropiónico y piperiduro de ácido carboxílico homólogo,, morfoluro de ácido carboxílico o bien pirrolidiuro de ácido carboxílico; compuestos correspondientes N,N-dietilo-, N,N-dipropilo-, N,N-diisopropilo-, N,N-diisobutilo-, N,N-dibenzilo-, N,N-difenilo-, N-metilo-N-fenilo-, N-ciclohexil-N-metilo-, N-etilo-N-terc.-butilo, N-metil-formanilida, N-etilopirrolidona, N-butil-

pirrolidona, N-etilo-piperidona-(6), N-metilopirrolidona; triamida de ácido hexametilofosfórico; y mezclas correspondientes. Se prefieren dimetiloacetamida, N-metilopirrolidona, dimetiloformamida, dimetilosulfóxido y tetrametilensulfona. Particularmente se prefieren N-metilpirrolidona y dimetilformamida.

La conversión de las oximas V en sus aniones y la metilación a continuación se llevan a cabo generalmente a una temperatura desde -20 hasta 100ºC, preferiblemente desde 0 hasta 80ºC, particularmente a 20 hasta 80ºC.

La oxima V, la base y el agente de alquilación se usan en una cantidad estequiométrica o se emplea un exceso de la base y del agente de alquilación, preferiblemente desde 1,05 hasta 1,5 mol de agente de alquilación y 1 hasta 1,5 mol de base por mol de oxima V.

Una variante del método consiste en la reacción adicional de la sal de oxima sin remoción del diluyente.

En general, los ésteres de oxima VI se obtienen como mezclas de isómeros, el enlace de oxima ($C{=}NOCH_3$) se encuentra presente en parte en la configuración E y en parte en la configuración Z. Una redisposición de los ésteres de oxima en la configuración E es posible, si se desea, mediante el tratamiento de la mezcla de isómeros de VI con un catalizador, de preferencia un ácido, en un diluyente orgánico.

Se prefieren como solventes adecuados a la acetona, los hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y o-, m- y p-xileno, hidrocarburos clorinados, como cloruro de metileno, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, n-pentanol, 3-metilo-1-butanol y n-hexanol, éteres como étere de dietilo, dioxano, tetrahidrofurano, éter de terc.-butilmetilo y éter de diisopropilo, sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de dietilo, metilsulfona, dietilsulfona, metiletilsulfona, tetrametilensulfona; nitrilos como acetonitrilo, benzonitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, m-clorobenzonitrilo; carbonxamidas N,Ndisusstituidas como dimetiloformamida, tetrametilurea, N,N-dimetilbenzamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilfenilacetamida, N,N-dimetilciclohexancarboxamida, N,N-dimetilopropionamida y piperiduro de ácido carboxílico homólogo, morfoluro de ácido carboxílico o bien pirrolidiuro de ácido carboxílico; compuestos correspondientes N,N-dietilo-, N,N-dipropil-, N,N-diisopropil-, N,N-diisobutil-, N,N-dibenzil-, N,N-difenil-, N-metilo-N-fenil-, N-ciclohexil-N-metilo-, N-etilo-N-terc-butilo, N-metilo-formanilida, N-etilopirrolidona, N-butilpirrolidona, N-etilo-piperidona-(6), N-metilopirrolidona; triamida de ácido hexametilofosfórico; y mezclas correspondientes así como mezclas con agua.

Particularmente se prefieren metanol, etanol, n-pentanol, tolueno y éter de dietilo.

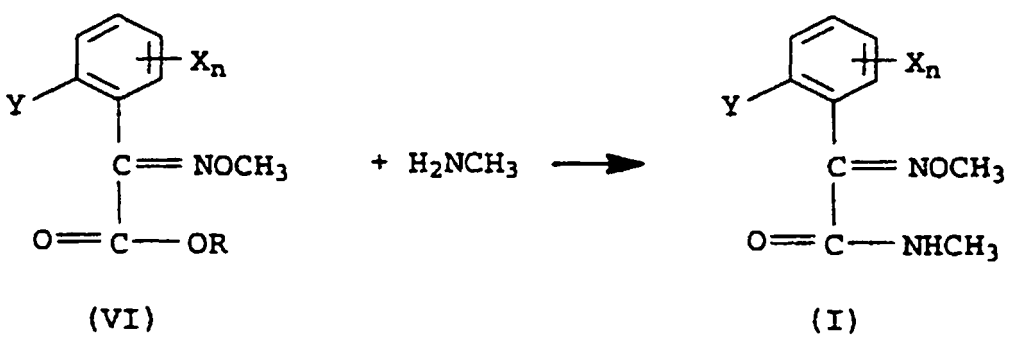
Ácidos adecuados son particularmente ácidos minerales, como por ejemplo ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos hidrohálicos como por ejemplo ácido clorhídrico, ácidos sulfónicos alifáticos como ácido trifluorometansulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos como ácido p-toluensulfónico, y ácidos alcancarboxílicos halogenados como por ejemplo ácido tricloroacético. Particularmente se prefiere el gas de cloruro de hidrógeno.

Usualmente se usa una cantidad molar de ácido de 0,01 veces hasta 10 veces, particularmente de 0,01-hasta 5 veces, con respecto a la cantidad de la mezcla de isómeros VI.

La temperatura de reacción para la isomerización está generalmente entre (-20) y 100ºC, particularmente entre 0 y 80ºC.

La redisposición de los éteres de oxima requiere de un cierto tiempo, particularmente según la temperatura y especialmente de la cantidad de ácido alrededor de 1 hasta 90 horas, preferiblemente 2 hasta 10 horas.

La solución cruda después de la formación de los éteres de oxima VI puede concentrarse inicialmente o bien diluirse adicionalmente antes de paso posible de isomerización. Una variante preferida consiste en el tratamiento de la solución cruda obtenida después de la formación de éter de oxima pero sin concentración adicional ni división directa con el ácido. Los éteres de oxima VI obtenidos de esta forma pueden convertirse después con metilamina en las metilamidas de ácido α-metoximinocarboxílico I.



(VI) (I)

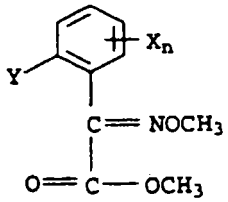
La reacción se efectúa en forma conocida de por sí en un solvente orgánico inerte a una temperatura desde 0ºC hasta 100ºC, preferiblemente 10ºC hasta 70ºC.

Como solventes se usan particularmente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, n-pentanol, N-metilopirrolidona, dimetiloformamida, dimetiloacetamida y dimetilosulfóxido.

La metilamina se usa habitualmente en exceso y la metilamina se introduce a la mezcla de reacción ya sea en forma de gas o bien la mezcla de reacción se trata con una solución de metilamina acuosa o de alcohol.

Para el caso en el cual las amidas I se forman durante la preparación cen forma de mezclas de isómeros en relación al doble enlace en el grupo $C=NOCH_3$, éstas pueden convertirse, si se desea, en los isómeros E correspondientes mediante tratamiento con ácidos según el método descrito en referencia a los éteres de oxima VI.

El método de la invención es adecuado, además, para la preparación de ésteres de ácido α-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I',



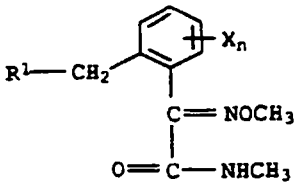
(I')

si los éteres de oxima de la fórmula VI se transesterifican de una manera conocida de por sí (Houben-Weil, Vol. E5, página 702-707; Tetrahedron 42, 6719 (1986)).

La transesterificación se efectúa, en general, tal como sigue:

El producto crudo se recoge en un exceso de metanol y se somete a una transesterificación de una forma conocida mediante adición de ácidos minerales o bien por adición de bases (por ejemplo, metanolato de sodio).

El método de la invención es particularmente adecuado, además, para la preparación de metilamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico de la fórmula IA



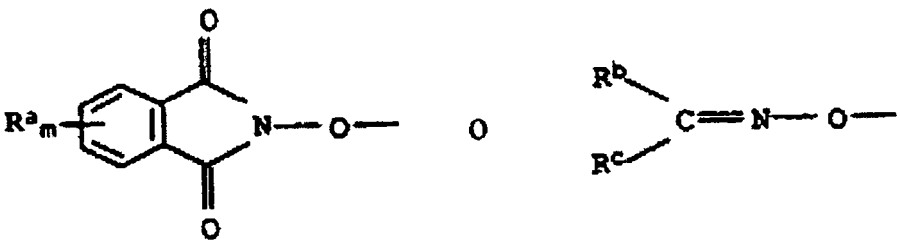
(IA)

en la que los sustituyentes y el índice tienen los siguientes significados:

X es nitro, trifluorometilo, halógeno, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4,

n es 0 o un número entero desde 1 hasta 4, pudiendo los grupos X ser diferentes si n > 1,

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halógeno, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o hetariloxi opcionalmente sustituido,



R^a es ciano, nitro, halógeno, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 o haloalcoxi de C_1-C_4,

m puede ser 0 o un número entero desde 1 hasta 4, pudiendo ser los grupos R^a diferentes, si m > 1,

R^b es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilo, hetarilo, arilcarbonilo, hetarilcarbonilo, arilsulfonilo, hetarilsulfonilo opcionalmente sustituidos o un grupo C(R')=NOR";

R' es hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, halógeno, alquil, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alquenilo, alqueniloxi, alqueniltio, alquenilamino, alquinilo, alquiniloxi, alquiniltio, alquinilamino, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloaliltio, cicloalquilamino, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, cicloalquenilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterocicliltio, heterociclilamino, arilo, ariloxi, ariltio, arilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio o heteroarilamino opcionalmente sustituidos;

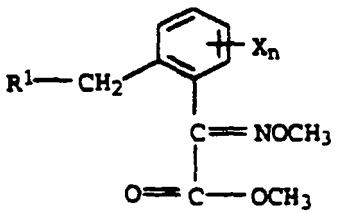
R" hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos,

R^c es un grupo mencionado bajo R^b o hidroxilo, ciano, nitro, amino, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, ariloxi, ariltio, arilamino, hetariloxi, hetariltio o hetarilamino, opcionalmente sustituidos;

O R^b y R^c juntos con el átomo de C, al cual están unidos, son un anillo carboxílico o bien heterocíclico.

Compuestos de este tipo se conocen a partir de la literatura citada al principio como compuestos activos para controlar hongos dañinos.

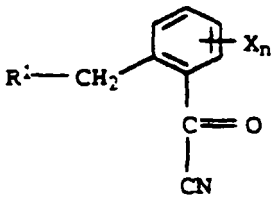
El método de la invención es adecuado, además, para la preparación de ésteres metílicos de ácido α-metoximinocarboxílico de la fórmula I'A



(I'A)

en la que los sustituyentes y el índice tienen los significados antes mencionados para los compuestos IA. Compuestos de este tipo se presentan, por ejemplo en EP-A 253 213, EP-A 254 426, EP-A 363 818, EP-A 378 308, EP-A 385 224, EPA 386 561, EP-A 400 417, EP-A 407 873, EP-A 460, 575, EP-A 463 488, EP-A 472 300, WO-A 94/00,436 y solicitud DE Nr. 44 21 180.5 para controlar hongos dañinos.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula IIA

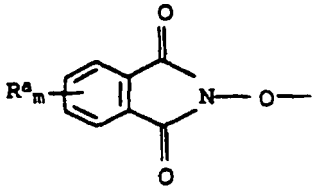


(IIA)

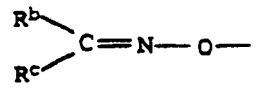
se prefieren como sustancias de partida.

Para la preparación de los compuestos activos presentados en la literatura, no es relevante si se emplean como compuestos IIA sustancias donde R^1 significa hidrógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido o halógeno, o aquellas en las que R^1 representa alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituidos, ariloxi opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o hetariloxi opcionalmente sustituido,

un grupo hidroxi-ftalimido



O un grupo oxiimino



Los grupos R^1 mencionados en el primer grupo pueden convertirse preferiblemente en los sustituyentes del segundo grupo en las etapas IV y V, y particularmente en las etapas VI y I, según los métodos descritos en la literatura mencionada. Los datos relevantes de las especificaciones mencionadas se incluyen aquí.

En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se emplearon términos colectivos que representan generalmente los siguientes sustituyentes:

Halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo;

Alquilo: grupos de hidrocarburos saturados, de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4, 6 ó 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo de C_1-C_6 como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilo-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilobutilo, 3-metilbutilo, 2,2-di-metilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

Alquilcarbonilo: grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 10 átomos de carbono (como se menciona previamente), que están enlazados por un grupo carbonilo (-CO-) a la estructura;

Alquilsulfoniloxi: grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 10 átomos de carbono (tal como se menciona previamente), que están unidos a la estructura por un grupo sulfoniloxi (-SO2-O-);

Haloalquilo: grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono (como se mencionó previamente), y en estos grupos los átomos de hidrógeno pueden reemplazarse parcial o totalmente por átomos de halógeno, como previamente se había mencionado, por ejemplo: haloalquilo de C_1-C_2 como clormetilo, diclormetilo, triclormetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorfluormetilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoretilo, 2,2-difluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo y pentafluoroetilo;

Alcoxi: grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 ó 10 átomos de carbono (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Alcoxicarbonilo: grupos alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 hasta 10 átomos de carbono (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un grupo carbonilo (-CO-);

Haloalcoxi: grupos haloalquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Alquiltio: grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 10 átomos de carbono (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un átomo de azufre (-S-) ;

Alquilamino: un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono (como se mencionó previamente), que se enlazan a la estructura por un grupo amino (-NH-);

Dialquilamino: dos grupos alquilo de cadena recta o ramificada, independientes uno de otro, con 1 hasta 4 átomos de carbono (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un átomo de nitrógeno (-N:);

Alquenilo: grupos hidrocarburos insaturados de cadena recta o ramificada con 2 hasta 10 átomos de carbono y un doble enlace en una posición cualquiera, por ejemplo alquenilo de C_2-C_6 como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metilo-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

Alqueniloxi: un grupo de hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada con 2 ó 3 hasta 6 ó 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición (como se mencionó previamente), que esté unido a la estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Alqueniltio: un grupo hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada con 2 ó 3 hasta 6 ó 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición (como se mencionó previamente), que está unido a la estructura por un átomo de azufre (-S-);

Alquenilamino: un grupo hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada con 2 ó 3 hasta 6 ó 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición (como se mencionó previamente), que está unido a la estructura por un grupo amino (-NH-);

Alquenilcarbonilo: grupos hidrocarburo insaturados de cadena recta o ramificada con 2 hasta 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un grupo carbonilo (-CO-);

Alquinilo: grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 2 hasta 10 átomos de carbono y un enlace triple en cualquier posición, por ejemplo alquinilo de C_2-C_6 como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinil, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil 4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

Alquiniloxi: un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 2 ó 3 hasta 6 ó 10 átomos de carbono y un enlace triple en cualquier posición (como se mencionó previamente), que está enlazado a la estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Alquiniltio: un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 2 ó 3 hasta 6 ó 10 átomos de carbono y un enlace triple en cualquier posición (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un átomo de azufre (-S-);

Alquinilamino: un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 2 ó 3 hasta 6 ó 10 átomos de carbono y un enlace triple en cualquier posición (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un grupo amino (-NH-);

Alquinilcarbonilo: grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada con 2 hasta 10 átomos de carbono y un enlace triple en cualquier posición (como se mencionó previamente), que están enlazados a la estructura por un grupo carbonilo (-CO-);

Cicloalquilo: grupos alquilo monocíclicos con 3 hasta 12 miembros de anillo de carbonos, por ejemplo cicloalquilo de C_3-C_8 como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;

Cicloalcoxi: un grupo alquilo monocíclico con 3 hasta 6, 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos (como se mencionó previamente), que se enlazan a la estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Cicloalquiltio: un grupo alquilo monocíclico con 3 hasta 6, 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos (como se denominó previamente) que se enlaza a la estructura por un átomo de azufre (-S-);

Cicloalquilamino: un grupo alquilo monocíclico con 3 hasta 6, 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un grupo amino (-NH-);

Cicloalquilcarbonilo: un grupo alquilo monocíclico con 3 hasta 6, 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos (como se mencionó previamente) que se enlaza a la estructura por un grupo carbonilo (-CO-);

Cicloalquenilo: hidrocarburos monocíclicos con 5 hasta 12 miembros de anillo de carbonos y uno o dos enlaces dobles en el anillo, por ejemplo cicloalquenilo de C_3-C_8 tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y ciclohexadienilo;

Cicloalqueniloxi: un grupo alquenilo monocíclico con 5 hasta 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos y uno o dos enlaces dobles (como se mencionó previamente), que se enlaza ala estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Cicloalqueniltio: un grupo alquenilo monocíclico con 5 hasta 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos y uno o dos enlaces dobles (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un átomo de azufre (-S-);

Cicloalquenilamino: un grupo alquenilo monocíclico con 3 hasta 8 ó 12 miembros de anillo de carbonos y uno o dos enlaces dobles (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un grupo amino (-NH-);

Heterociclilo: un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que además de átomos de carbono en calidad de miembros del anillo contiene heteroátomos del grupo oxígeno, azufre o nitrógeno: por ejemplo, heterociclos de 5 ó 6 miembros (heterociclilo) que contienen además de miembros de anillo de carbonos de uno hasta tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre, dos átomos de oxígeno y/o azufre como, por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo,1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2,3-pirrolin-2-ilo, 2,3-pirrolin-3-ilo, 2,4-pirrolin-2-ilo, 2,4-pirrolin-3-ilo, 2,3-isoxazolin-3-ilo, 3,4-isoxazolin-3-ilo, 4,5-isoxazolin-3-ilo, 2,3-isoxazo-lin-4-ilo, 3,4-isoxazolin-4-ilo, 4,5-isoxazolin-4-ilo, 2,3-isoxazolin-5-il, 3,4-Isoxazolin-5-il, 4,5-Isoxazolin-5-il, 2,3-Isotiazolin-3-il, 3,4-Isotiazolin-3-il, 4,5-Isatiazolin-3-il, 2,3-Isotiazolin-4-il, 3,4-Isotiazolin-4-il, 4,5-Isotiazolin-4-il, 2,3-Isotiazolin-5-il, 3,4-Isotiazolin-5-il, 4,5-Isotiazolin-5-il, 2,3-Dihidropirazol-1-il, 2,3-Dihidropirazol-2-ilo, 2,3-Dihidropirazol-3-il, 2,3-Dihidropirazol-4-il, 2,3-Dihidropirazol-5-ilo, 3,4-Dihidropirazol-1-ilo, 3,4-Dihidropirazol-3-il, 3,4-Dihidropirazol-4-ilo, 3,4-Dihidropirazol-5-il, 4,5-Dihidropirazol-1-ilo, 4,5-Dihidropirazol-3-il, 4,5-Dihidropirazol-4-il, 4,5-Dihidropirazol-5-ilo, 2,3-Dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-Dihidrooxazol-3-il, 2,3-Dihidrooxazol-4-il, 2,3-Dihidrooxazol-5-il, 3,4-Dihidrooxazol-2-il, 3,4-Dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-Dihidrooxazol-4-il, 3,4-Dihidrooxazol-5-il, 3,4-Dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-Dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-Di-hidrooxazol-4-il, 2-Piperidinil, 3-Piperidinil, 4-Piperidinil, 1,3-Dioxan-5-ilo, 2-Tetrahidropiranil, 4-Tetrahidropiranil, 2-Tetrahidrotienil, 3-Tetrahidropiridazinil, 4-Tetrahidropiridazinil, 2-Tetrahidropirimidinil, 4-Tetrahidropirimidinil, 5-Tetrahidropirimidinil, 2-Tetrahidropirazinil, 1,3,5-Tetrahidrotriazin-2-il y 1,2,4-Tetrahidrotriazin-3-il, besonders bevorzugt 1-Pirrolidinil, 1-Pirazolidinilo, 1-Imidazolidinil, 2-Isoxazolidinil, 3-Oxazolidinilo, 2-Isotiazolidinil, 3-Tiazolidinil, 2,3-Dihidropirrol-1-ilo, 2,5-Dihidropirrol-1-il, 2,3-Dihidropirazol-1-ilo, 4,5-Dihidropirazol-1-il, 2,3-Dihidroimidazol-1-ilo, 4,5-Dihidroimidazol-1-il, 2,3-Dihidroisoxazol-2-ilo, 2, 3-Dihidrooxazol-3-il, 2,3-Dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-Dihidrotiazol-3-il, Piperidin-1-il, Morfolin-1-ilo y Pirazin-1-ilo;

Heterocicliloxi: un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que además de átomos de carbono en calidad de miembros del anillo contiene heteroátomos del grupo oxígeno, azufre o nitrógeno (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un átomo de oxígeno (-O-);

Heterocicliltio: un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que además de átomos de carbono como miembros del anillo contiene heteroátomos del grupo oxígeno, azufre o nitrógeno (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un átomo de azufre (-S-);

Heterociclilamino: un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado que además de átomos de carbono como miembros del anillo contiene heteroátomos del grupo oxígeno, azufre o nitrógeno (como se mencionó previamente), que se enlaza a la estructura por un grupo amino (-NH-);

Arilo o ariloxi, ariltio, arilamino, arilcarbonilo, arilsulfonilo y arilsulfoniloxi: grupos hidrocarburos aromáticos mono- o policíclicos que se enlazan directamente o bien (ariloxi) por un átomo de oxígeno (-O-) o (ariltio) un átomo de azufre (-S-), (arilamino) un grupo amino (-NH-), (arilcarbonilo) por un grupo carbonilo (-CO-), (arilsulfonilo) por un grupo sulfonilo (-SO_2-) o (arilsulfoniloxi) por un grupo sulfoniloxi (-SO_2-O-) a la estructura, por ejemplo fenilo, naftilo y fenantrenilo o feniloxi, naftilooxi y fenantreniloxi y los grupos correspondientes tio-, carbonil-, sulfonil- y sulfoniloxi; hetarilo o bien hetariloxi, hetariltio, hetarilamino, hetarilcarbonilo y hetarilsulfonilo: grupos aromáticos mono- o policíclicos que además de miembros de anillo de carbonos pueden contener adicionalmente uno hasta cuatro átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno o azufre o un átomo de oxígeno o de azufre y que están enlazados a la estructura directamente o (hetariloxi) por un átomo de oxígeno (-O-) o (hetariltio) un azufre (-S-), (hetarilamino) un grupo amino (-NH-), (hetarilcarbonilo) por un grupo carbonilo (-CO-) o (hetarilsulfonilo) por un grupo sulfonilo (-SO_2-), por ejemplo heteroarilo de 5 miembros, que contiene uno hasta tres átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo con anillo de 5, que además de átomos de carbono pueden contener uno hasta tres átomos de nitrógeno como miembros del anillo, por ejemplo 2-pirrolil, 3-pirrolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 5-pirazalil, 2-imidazolil, 4-imidazolil, 1,2,4-triazol-3-il y 1,3,4-triazol-2-il;

Heteroarilo de 5 miembros que contiene uno hasta cuatro átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno o un átomo de oxígeno o de azufre: grupos heteroarilo con anillo de 5, que además de átomos de carbono pueden contener uno hasta cuatro átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno o un átomo de oxígeno o de azufre como miembros del anillo, por ejemplo 2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 3-isoxazolil, 4-isoxazolil, 5-isoxazolil, 3-isotiazolil, 4-isotiazolil, 5-isotiazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 5-pirazolil, 2-oxazolil, 4-oxazolil, 5-oxazolil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, 2-imidazolil, 4-Imidazolil, 1,2,4-Oxadiazol-3-il, 1,2,4-Oxadiazol-5-il, 1,2,4-Tiadiazol-3-il, 1,2,4-Tiadiazol-5-il, 1,2,4-Triazol-3-il, 1,3,4-Oxadiazol-2-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,3,4-Triazol-2-il;

Heteroarilo condensado de 5 miembros que contiene uno hasta cuatro átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre: grupos heteroarilo de anillo de 5 que además de átomos de carbono pueden contener uno hasta cuatro átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno o un átomo de oxígeno o de azufre como miembros del anillo, y en el cual pueden estar dos miembros de anillo

carbono vecinos o un miembro de anillo nitrógeno y un miembro de anillo carbono de vecino haciendo puente a un bi- o policiclo aromático o heteroaromático, por ejemplo benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolil, isoindolil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzoisotiazolil, benzotiazolil, indazolil, benzimidazolil, pirrolopiridinil, pirrolopiridazinil, pirrolopirimidinil, pirrolopirazinil, pirrolotriazinil, furopiridinil, furopiridazinil, furopirimidil, Furopirazinil, Furotriazinil, Tienopiridinil, Tienopiridazinil, Tienopirimidil, Tienopirazinil, Tienotriazinil, Imidazopiridinil, Imidazopiridazinil, Imidazopirimidil, Imidazopirazinil, Imidazotriazinil, Pirazolopiridinil, Pirazolopiridazinil, Pirazolopirimidil, Pirazolopirazinil, Pirazolotriazinil, Isoxazolopiridinil, Isoxazolopiridazinil, Isoxazolopirimidil, Isoxazolopirazinil, Isoxazolotriazinil, Oxazolopiridinil, Oxazolopiridazinil, Oxazolopirimidil, Oxazolopirazinil, Oxazolotriazinil, Isotiazolopiridinil, Isotiazolopiridazinil, Isotiazolopirimidil, Isotiazolopirazinil, Isotiazolotriazinil, Tiazolopiridinil, Tiazolopiridazinil, Tiazolopirimidil, Tiazolopirazinil, Tiazolotriazinil, Triazolopiridinil, Triazolopiridazinil, Triazolopirimidil, Triazolopirazinil y Triazolotriazinil;

Heteroarilo de 5 miembros enlazado por nitrógeno, que contiene uno hasta cuatro átomos de nitrógeno, o heteroarilo de 5 miembros benzocondensado enlazado por nitrógeno, que contiene uno hasta tres átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo con anillo de 5, que además de átomos de carbono pueden contener uno hasta cuatro átomos de nitrógeno o uno hasta tres átomos de nitrógeno como miembros de anillo, y en el cual dos miembros de anillo carbono son vecinos o un miembro de anillo de nitrógeno y de carbono vecino pueden hacer puente por un grupo buta-1,3-dien-1,4-diil, y estos anillo se enlazan a la estructura por uno de los miembros de anillo nitrógeno, por ejemplo 1-Pirrolil, 1-imidazolil, 1-Pirazolil y 1,2,4-Triazol-1-il;

- heteroarilo de 6 miembros que contiene uno hasta tres o uno hasta cuatro átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de anillo de 6, que además de átomos de carbono pueden contener uno hasta tres o bien uno hasta cuatro átomos de nitrógeno como miembros de anillo, por ejemplo 2-Piridinil, 3-Piridinil, 4-Piridinil, 3-Piridazinil, 4-Piridazinil, 2-Pirimidinil, 4-Pirimidinil, 5-Pirimidinil, 2-Pirazinil, 1,3,5-Triazin-2-il, 1,2,4-Triazin-3-il y 1,2,4,5-Tetrazin-3-il;

- heteroarilo de 6 miembros condensado, que contiene uno hasta cuatro átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de anillo de 6 en el cual pueden formar puente dos miembros de anillo carbono con un bi- o policiclo aromático o heteroaromático, por ejemplo quinolina, isoquinolina, quinazolina y quinoxalina, o bien los grupos correspondientes oxi, tio, amino, carbonilo o sulfonilo.

La adición de la expresión “opcionalmente sustituido” con referencia a grupos alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alquenilo, alqueniloxi, alqueniltio, alquenilamino, alquenilcarbonilo, alquinilo, alquiniloxi, alquiniltio, alquinilamino y alquinilcarbonilo deben expresar que estos grupos pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o pueden llevar de 1 a 3, preferiblemente 1 de los siguientes grupos: ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alcoxicarbonilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilamino de C_1-C_6 (un grupo NH, que lleva un grupo alquilo como se mencionó previamente), dialquilamino de C_1-C_6 (un grupo amino, que lleva dos grupos alquilo independientes uno del otro, como se mencionó previamente trägt), arilo, ariloxi, hetarilo o hetariloxi, ariltio o hetariltio, donde es posible que los grupos aromáticos o heteroaromáticos mencionados de último están a su vez halogenados parcial o totalmente y/o lleven de 1 a 3 de los siguientes grupos: ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alquiltio de C_1-C_4, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_1-C_4 y alcoxicarbonilo de C_1-C_4.

La adición de la expresión “opcionalmente sustituidos” a los grupos mencionados cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y grupos hetarilo (o bien los grupos correspondientes oxi, tio, carbonilo, sulfonilo y sulfoniloxi) debe expresar que estos grupos pueden halogenarse parcial o totalmente y/o pueden llevar de 1 a 4, preferiblemente uno o dos de los siguientes grupos: ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquilcarbonilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, haloalcoxi de C_1-C_6, alcoxicarbonilo de C_1-C_6, alquiltio de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alquilamino de C_1-C_6 (un grupo NH que lleva una grupo alquilo como antes se ha mencionado), dialquilamino de C_1-C_6 (un grupo amino que lleva dos grupos alquilo, independientes uno de otro, tal como se mencionó previamente), alquilsulfonilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alqueniloxi de C_2-C_6, arilo, arilalquilo de C_1-C_4, ariloxicarbonilo, ariloxi, hetarilo, hetariloxi o 1-(alcoxiimino de C_1-C_6)-alquilo de C_1-C_6, y los grupos aromáticos o heteroaromáticos pueden halogenarse parcial o totalmente y/o llevar uno a tres de los siguientes grupos: ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxilo, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4,

Alquilcarbonilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4, alquiltio de C_1-C_4, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_4.

La indicación “parcial o totalmente halogenado” debe llevar a la expresión de que en los grupos caracterizados de esta forma los átomos de hidrógeno unidos a los átomos C pueden estar parcial o totalmente reemplazados por átomos halógenos idénticos o diferentes tal como se mencionó previamente, particularmente flúor, cloro y/o bromo.

Los productos intermedios individuales de la fórmula IVA, en la que R^1 representa hidrógeno, se conocen de la literatura [ver: Bull. Soc. Chim. Fr. Vol. 17, pág. 363 siguientes (1897); Vol. 35, pag. 202 (1924); Bull. Chem. Soc. Jp. Vol. 57, pag 810 siguientes (1984)].

Particularmente, se prefieren los productos intermedios de las fórmulas IVA, IV'A, VA y VIA en los que R^1 es cloro.

Estos compuestos permiten un acceso fácil a las sustancias activas más diversas descritas en la literatura previa.

Representante de los productos intermedios particularmente preferidos se compilaron en las tablas anexas.

Tabla 1

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno. R significa $CH_2CH_2CH_3$ y R^1 es cloro.

Tabla 2

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA en las cuales Xn es hidrógeno, R significa $(CH_2)_3CH_3$ y R^1 es cloro.

Tabla 3

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa $CH_2CH(CH_3)_2$ y R^1 es cloro.

Tabla 4

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa $CH(CH_3)CH_2CH_3$ y R^1 es cloro.

Tabla 5

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa $(CH_2)_4CH_3$ y R^1 es cloro.

Tabla 6

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa $CH_2C(CH_3)_3$ y R^1 es cloro.

Tabla 7

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa $C(CH_3)_2CH_2CH_3$ y R^1 es cloro.

Tabla 8

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa pent-2-ilo R^1 es cloro.

Tabla 9

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa pent-3-ilo y R^1 es cloro.

Tabla 10

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa 2-metilbut-1-ilo y R^1 es cloro.

Tabla 11

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa 3-metilbut-2-ilo y R^1 es cloro.

Tabla 12

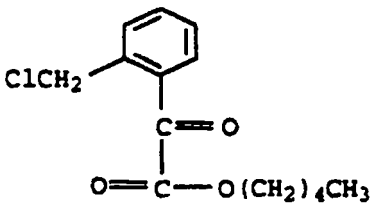
Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA, en las cuales Xn es hidrógeno, R significa etilo y R^1 es cloro.

Tabla 13

Compuestos de la fórmula IVA, VA y VIA en las cuales Xn es hidrógeno, R significa 1-metiletilo R^1 es cloro.

Ejemplo 1

2-1-(clorometil) fenilglioxilato de n-pentilo



Se reciben 18 g de 1-pentanol (0.2 mol) con 1.8 g de agua en 80 g de tolueno. Se introducen después 14.6 g (0.4 mol) de cloruro de hidrógeno en forma de gas (aproximadamente 0ºC). Se agregan después gota a gota 16.2 g (0.09 mol) de cianuro de 2-(clorometil) nenzoilo. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se calienta durante 8 horas a 60ºC.

Se deja enfriar la mezcla de la reacción y se extrae una vez con 50 ml de ácido clorhídrico al 15% y 3 veces con 50 al de agua y se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 23 g (95%, contiene 4.9% de 2-(clorometil) benzoato de pentilo).

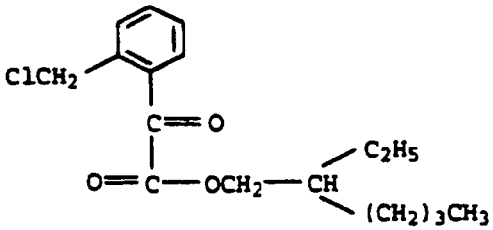
Se purifican cantidades menores mediante cromatografía, por ejemplo ciclohexanol: tolueno = 2:1 en gel de sílice 60 (instantánea)

Cantidades mayores se purifican mediante destilación

1H-NMR (CDCl3): delta= 0.92 (t, 3H); 1.28-1.48 (m, 4H); 1.67-1.84 (m, 2H); 4.39 (t, 2H); 5.03 (s, 2H); 7.45-7.78 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 2

2-(clorometil)fenilglioxilato de (2-etil)hexilo



Se disuelven 30 g de 2-etilexanol (0.23 mol) en 80 g de tolueno usando 20. g de agua, Se introducen 14.6 g (0.4 mol) de cloruro de hidrógeno en forma de gas a una temperatura de 0-5ºC y 18 g de cianuro de 2-(clorometil)benzoilo disuelto en 25 g de tolueno se agregan después gota a gota a 0ºC.

La mezcla de la reacción se calienta a 60ºC bajo agitación en el curso de 2 horas. Después de 8 horas a esta temperatura, se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava 1 vez con 50 ml de ácido clorhídrico al 15% y 3 veces con 50 ml de agua.

Producto crudo: 33 g (aproximadamente 88%)

Cromatografía instantánea usando ciclohexano 83): tolueno (I) en gel de sílice 60.

Rendimiento: 23 g (75%, pureza superior al 99%).

Ejemplo 3

2-metoxiimino-2-((2-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo

Se agregaron 33 g (0.4 mol) de 0-metilhidroxilamina y 10 g de cuentas de tamiz molecular secas (3 ángstrom) a una solución de 27 g (0.1 mol) de 2-(clorometil)fenilglicocilato de n-pentilo en 50 ml de metanol y se dejo reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración del tamiz molecular, la solución fue concentrada, el residuo fue diluido entre éter tert-butílico de metilo y agua, y la fase orgánica fue lavada con agua, secada en sulfato de sodio y concentrada.

Se obtuvieron 30 g (100%) del compuesto de título en forma de un aceite amarillo claro que se encuentra presente como una mezcla 1:1 de isómeros E/Z. La separación de los isómeros es posible mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter tert-butílico de metilo/n-hexano).

Isómero E: (aceite incoloro)

1H-NMR (CDCl3): delta= 0.87 (t, 3H); 1.20-1.37 (m, 4H); 1.62-1.74 (m, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.27 (t, 2H); 4.44 (s, 2H); 7.16 (dd, 1H); 7.32-7.51 (m, 3H) ppm.

Isómero Z: (aceite incoloro)

1H-NMR (CDCl3): delta= 0.89 (t, 3H); 1.24-1.41 (m, 4H); 1.66-1.77 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.30 (t, 2H); 4.88 (s, 2H); 7.32-7.47 (m, 3H); 7.58 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 4

(E)-2-metoxiimino-2-((2'-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo

Una solución de 30 g (0.1 mol) de 2-metoxiimino-2-((2'-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo (E/Z=1:1) en 500 ml de dietiléter fue saturada con un gas de cloruro de hidrógeno mientras se enfriaba el hielo. Se deja que la mezcla regresara a temperatura ambiente y dicha mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la concentración y purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter Pert-butílico de metilo/n-hexano), 24.3 g (rendimiento del 81%) del compuesto de título deseado se obtuvieron de forma de un aceite incoloro

1H-NMR: Véase ejemplo 1 (isómero E).

Ejemplo 5

(E, E)-2-metoxiimino-2-((2'-(2"-(4"'-clorofenilo)-1"-metil)iminooximetil)fenil)acetato de n-pentilo

Se introdujo inicialmente 0.27 g (11 mmol) de hidruro de sodio en 50 ml de dimetilformamida. Se agregaron 1.7 g de oxima de 4-cloracetofenona en partes y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron después, gota agota, 3.0 g (10 mmol) de (E)-2-metoxiimino-2-9((2'-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, vaciada en ácido clorhídrico 2M frío y extraída con éter tert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas en Na2SO4 y concentradas. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (éter Pert-butílico de metilo/n-hexano) se obtuvieron 3.5 g (80%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro).

1H-NMR (CDCl3): delta= 0.84 (t, 3H); 1.16-1.36 (m, 4H); 1.53-1.72 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.19 (t, 2H); 5.12 (s, 2H); 7.17-7.79 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 6

Monometilamida de ácido (E, E)-2-metoxiimino-2-((2'-(1"-(4"'-clorofenil)-1"-metil)-iminooximetil)fenil)acético

Se disolvieron 2.0 g (4.6 mmol) de (E, E)-2-metoxiimino-2-((2'-(1"-(4"'-clorofenil)-1"-metil)iminooximetil)fenil) acetato de n-pentilo en 50 ml de tetrahidrofurano, tratado con 20 ml de una solución de monometilamina acuosa al 40% y agitado bajo temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue después tratada con agua y extraída con éter Pert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua secadas en sulfato de sodio y concentradas. Se obtuvieron de esta forma 1.6 g (92%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco con un punto de fusión de 117-119ºC.

1H-NMR (CDCl3): delta= 2.17 (s, 3H); 2.86 (d, 3H); 3.94 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 6.72 (s, br, 1H); 7.19-7.55(m, 8H) ppm.

Ejemplo 7

Monometilamida de ácido (Z)-2-metoxiimino-2-((2'-(E)-(1"-4"'-clorofenil)-1"metil)iminooximetil)fenil)acético

Se introdujo inicialmente 0.09 g (3.7 mmol) de hidruro de sodio en 10 ml de dimetilformamida. Se agrego 0.56 g de oxima de 4-cloracetofenona en partes y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Se agregó después, gota a gota 10. g (3.4 mol) de (Z)-2-metoxiimino-2-((2'-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo en 10 ml de dimetilformamida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, tratada con 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de una solución de monometilamina acuosa al 40% y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de tratamiento con agua, la mezcla fue extraída con éter Pert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua secadas en sulfato de sodio y concentradas. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (éter Pert-butílico de metilo/n-hexano) se obtuvo 1.0 g (rendimiento del 79%) del compuesto del título en forma de un polvo beige con un punto de fusión de 111-113ºC

1H-NMR (CDCl3): delta= 2.23 (s, 3H); 2.80 (d, 3H); 40.04 (s, 3H); 5.39 (s, 2H); 6.68 (s, br, 1H); 7.30-7.55 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 8

Monometilamida de ácido (E,E)-2-metoxiimino-2-((2'-(1"-(4"'-clorofenil)-1"-metil)-iminooximetil)fenil)acético

Se agregaron 50 ml de una solución de cloruro de hidrógeno de cereal saturadas a una solución de 8.4 g (0.022 mol) de monometilamida de ácido (Z)-2-metoxiimino-2-((2'-(E)-(1"-4"'-clorofenil)-1"metil)-iminooximetil)fenil)acético en 300 ml de tolueno y la mezcla fue dejada reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición de éter Pert-butílico de metilo, la mezcla fue lavada con una solución de Na HCO3 saturada y después lavada con agua hasta llegar a un nivel neutro, y la fase orgánica fue separada, secada en Na2SO4 y concentrada. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (éter Pert-butílico de metilo/n-hexano) se obtuvieron 5.4 g (rendimiento del 65%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros con un punto de fusión ubicado entre 117 y 119ºC

1H-NMR (CDCl3): delta= 2.17 (s, 3H); 2.86 (d, 3H); 3.94 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 6.71 (s, br, 1H); 7.19-7.55 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 9

2-(clorometil)fenilglioxilamida

Se mezclaron 16.5 g (92 mmol) de cianuro de 2-(clormetil)benzoito, 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 ml de una solución de cloruro de hidrógeno etereal saturada junto y se mezclaron a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla después fue vaciada en agua, la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con éter tert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas en sulfato de sodio y concentradas. Después de purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter Pert-butílico de metilo/n-hexano) se obtuvieron 13.4 g (rendimiento del 74%) del compuesto del título en forma de un polvo beige con un punto de fusión comprendido entre 105 y 107ºC.

1H-NMR (CDCl3): delta= 4.90 (s, 2H); 5.79 (s, br, 1H); 7.03 (s, br, 1H); 7.46-7.69 (m, 3H); 8.02 (d, 8H) ppm.

Ejemplo 10

2-(clormetil)fenilglioxilato de n-pentilo

Se introdujeron inicialmente 1.5 g (7.6 mmol) de clormetil)fenilglioxiamida en 200 ml de n-pentanol. Se introdujo después cloruro de hidrógeno en una mezcla en forma de un gas hasta saturación, la temperatura elevándose hasta 80ºC. La mezcla fue después agitada durante 3 horas adicionales y concentrada, el residuo fue tratado con agua y la mezcla fue extraída con éter tert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas en sulfato de sodio y concentradas. Después de purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter tert-butílico de metilo/n-hexano) se obtuvieron 1.1 g (rendimiento del 54%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

1H-NMR (CDCl3): delta= 0.92 (s, 3H); 1.28-1.48 (m, 4H); 1.67-1.84 (m, 2H); 4.39 (t, 2H); 5.03 (s, 2H); 7.45-7.78 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 11

Monometilamida de ácido (E,E,E)-2-(((2-(metoxiimino)-1.2-(dimetil)etiliden)amino)oxi) metal)-alfa-metoxiiminofenilacético

Se introdujo inicialmente un total de 1.4 g (10 mmol) de carbonato de potasio y 0.7 g (5.4 mmol) de (E,E,)-2-hidroxiimino-3-metoxiiminobutano en 15 ml de dimetilformamida y la mezcla fue agitada a 50ºC durante 1 hora. Se agregó después 1.5. g (5.0 mmol) de (E)-2-metoxiimino-2-((2-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo disueltos en 5 ml de dimetilformamida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante un total de 48 horas. Se agregaron después 20 ml de una solución de monometilamina acuosa al 40% y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de tratamiento con agua, la mezcla fue extraída con éter tert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas en sulfato de sodio y concentradas. Después de purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter tert-butílico de metilo/n-hexano), se obtuvieron 1.5 g (rendimiento del 91%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco con un punto de fusión comprendido entre 67º y 69ºC.

1H-NMR (CDCl3): delta= 1.95 (s, 3H); 1.98 (s, 3H); 2.90 (d, 3H); 3.92 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 5.05 (s, 2H); 6.70 (s, br, 1H); 7.13-7.42 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 12

Monometilamida de ácido (E,E,E)-2-(((2-(metoxiimino)-1-(metil)-2-fenil)etiliden)-amino)oxi) metil)-alfa-metoxiiminofenilacético

Se introdujeron inicialmente un total de 2.2 g (16 mmol) de carbonato de potasio y 0.65 g (3.4 mmol) de (E,E,)-1-fenil-1-metoxiiminopropan-2-ona-2-oxima en 30 ml de dimetilformamida y la mezcla fue agitada a 60ºC durante 1 hora. Se agregaron después 1.0. g (3.4 mmol) de (E)-2-metoxiimino-2-((2-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo disuelto en 20 ml de dimetilformamida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 28 horas y a 60ºC durante 17 horas. Después de enfriamiento se agregaron 50 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de una solución al 40% monometilamina acuosa y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de tratamiento con agua, la mezcla fue extraída con éter tert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas en sulfato de sodio y concentradas. Después de purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter tert-butílico de metilo/n-hexano), se obtuvieron 1.0 g (rendimiento del 75%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco con un punto de fusión comprendido entre 127º y 130ºC.

1H-NMR (CDCl3): delta= 2.10 (s, 3H); 2.84 (d, 3H); 2.87 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 4.91 (s, 2H); 6.62 (s, br, 1H); 7.12-7.33 (m, 9H) ppm.

Ejemplo 13

(E)-2-(((1-fenil-1,2,4-triazol-3-il)oxi)metil)-alfa-metoxiiminofenilacetato de n-pentilo

Se introdujeron inicialmente 0.80 g (5.0 mmol) de 3-hidroxi-1-fenil-1,2,4-triazol y 3.5 g (25 mmol) de carbonato de potasio en 40 ml de dimetilformamida y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregaron después 1.5. g (5.0 mmol) de (E)-2-metoxiimino-2-((2-clorometil)fenil)acetato de n-pentilo disuelto en 10 ml de dimetilformamida, así como en punta de espátula de ioduro de potasio y la mezcla fue calentada a 100ºC durante 6 horas. Después de tratamiento con agua, la mezcla fue extraída con éter tert-butílico de metilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas en sulfato de sodio y concentradas. Después de purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter tert-butílico de metilo/n-hexano), se obtuvieron 1.7 g (rendimiento del 80%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

1H-NMR (CDCl3): delta= 0.83 (t, 3H); 1.21-1.32 (m, 4H); 1.60-1.71 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 5.26 (s, 2H); 7.17-7.70 (m, 9H) ppm.

Ejemplo 14

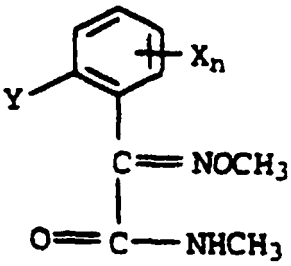
Monometilamida de ácido (E)-2-(((1-fenil-1,2,4-triazol-3-il)oxi)metil)-alfa-metoxiimino fenilacético

Se disolvieron 1.5 g (3.6 mmol) del éter pentilico del ejemplo 13 en 50 ml de tetrahidrofurano y la mezcla fue tratada con 10 ml de una solución acuosa de monometil amina al 40% y agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Después fue tratada con agua, extraída con éter tert-butílico de metilo y la fase orgánica fueron lavadas con agua, secada en sulfato de sodio y concentrada en un evaporador giratorio. Como residuo, 1.1 g (rendimiento del 86%) del compuesto del título permanecieron en forma de un aceite amarillo.

1H-NMR (CDCl3): delta= 2.90 (d, 3H); 3.96 (s, 3H); 5.30 (s, 2H); 6.87 (s, br, 1H); 7.25-7.68 (m, 9H); 8.21 (s, 1H) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de metilamidas de ácido α-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I,



(I)

en la que

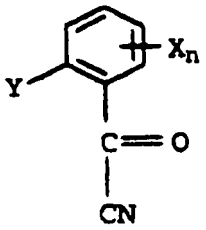
X significa nitro, trifluorometilo, halógeno, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4,

n significa 0 o un número entero de 1 hasta 4, y los grupos X pueden ser diferentes si n > 1,

y

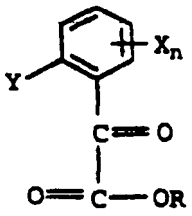
Y representa un grupo orgánico de C,

mediante la reacción de Pinner de un cianuro de acilo de la fórmula II



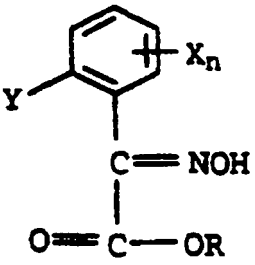
(II)

Con un alcohol y la reacción a continuación del éster formado en la reacción de Pinner de la fórmula IV



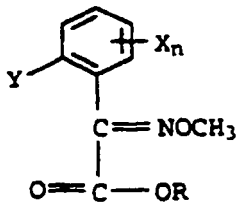
(IV)

a) con hidroxilamina hasta la oxima de la fórmula V,



(V)

Metilación de V hasta el éter de oxima de la fórmula VI



(VI)

o

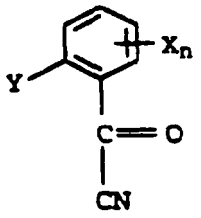
b) con O-metilhidroxilamina hasta el éter de oxima de la fórmula VI y reacción a continuación de VI con metilamina,

caracterizado porque en la reacción de Pinner se usa un alcohol de la fórmula III

$$R - OH \qquad (III)$$

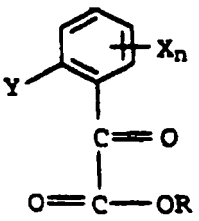
cuyo punto de ebullición está arriba de 75ºC.

2. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I según la reivindicación 1, mediante la reacción de Pinner de un cianuro de acilo de la fórmula II



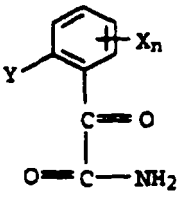
(II)

con un alcohol y reacción a continuación de una mezcla formada en la reacción de Pinner a partir del éster de la fórmula IV



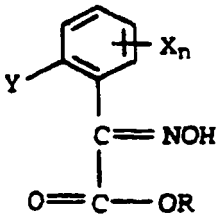
(IV)

Y de la amida de la fórmula IV'



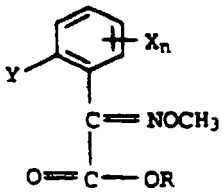
(IV')

a) con hidroxilamina hasta la oxima de la fórmula V,



(V)

Metilación de V hasta el éter de oxima de la fórmula VI



(VI)

o

b) con O-metilhidroxilamina hasta el éter de oxima de la fórmula VI y reacción a continuación de VI con metilamina, **caracterizado** porque en la reacción de Pinner se usa un alcohol de la fórmula III

$$R - OH \qquad (III)$$

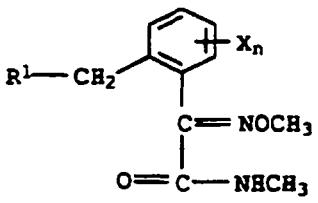
cuyo punto de ebullición está arriba de 75ºC.

3. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la reacción hasta la oxima de la fórmula V se llevó a cabo en presencia de aquel alcohol III que se usó en la reacción de Pinner.

4. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la reacción hasta el éter de oxima de la fórmula VI se realiza en presencia de aquel alcohol III que se usó en la reacción de Pinner.

5. Método según las reivindicaciones 1 hasta 4, **caracterizado** porque se usa un alcohol III cuyo punto de ebullición está por arriba de 90ºC.

6. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula IA



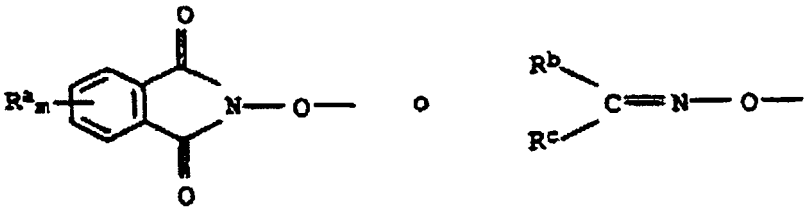
(IA)

en la cual los sustituyentes y el índice tienen el siguiente significado:

X es nitro, trifluorometilo, halógeno, alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4,

n es 0 o un número entero de 1 hasta 4, y los grupos X pueden ser diferentes si n > 1,

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halógeno, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o hetariloxi opcionalmente sustituido,



R^a es ciano, nitro, halógeno, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 o haloalcoxi de C_1-C_4,

m es 0 ó un número entero de 1 hasta 4, y los grupos R^a pueden ser diferentes si m > 1,

R^b es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilo, hetarilo, arilcarbonilo, hetarilcarbonilo, arilsulfonilo, hetarilsulfonilo o un grupo C(R')-NOR";

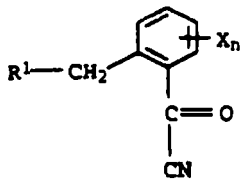
R' es hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alquenilo, alqueniloxi, alqueniltio, alquenilamino, alquinilo, alquiniloxi, alquiniltio, alquinilamino, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloaliltio, cicloalquilamino, cicloalquenilo, cicloalqueniloxi, cicloalqueniltio, cicloalquenilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterocicliltio, heterociclilamino, arilo, ariloxi, ariltio, arilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio o heteroarilamino opcionalmente sustituidos;

R" es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo,

R^c son los grupos mencionados bajo R^b o hidroxilo, ciano, nitro, amino, halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, ariloxi, ariltio, arilamino, hetariloxi, hetariltio o hetarilamino, opcionalmente sustituidos;

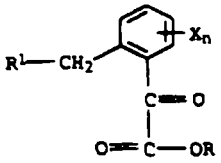
o

R^b y R^c juntos con el átomo de C al que se enlazan son un anillo carbocíclico o heterocíclico, mediante la reacción de Pinner de un cianuro de acilo de la fórmula IIA



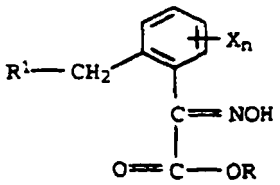
(IIA)

con un alcohol y reacción a continuación del éster formado en la reacción de Pinner de la fórmula IVA,



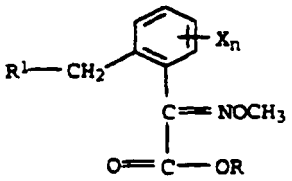
(IVA)

a) con hidroxilamina hasta la oxima de la fórmula VA,



(VA)

Metilación de VA hasta el éter de oxima de la fórmula VIA



(VIA)

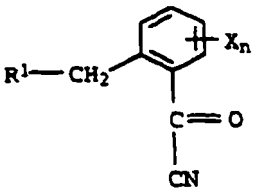
o

b) con O-metilhidroxilamina hasta el éter de oxima de la fórmula VIA y reacción a continuación de VIA con metilamina, **caracterizado** porque en la reacción de Pinner se usa un alcohol de la fórmula III

$$R - OH \qquad (III)$$

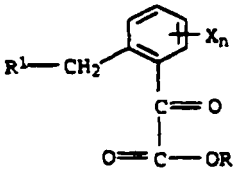
Cuyo punto de ebullición está arriba de 75ºC.

7. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula IA según la reivindicación 6 mediante la reacción de Pinner de un cianuro de acilo de la fórmula IIA



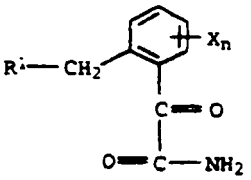
(IIA)

con un alcohol y reacción a continuación de la mezcla formada en la reacción de Pinner a partir del éster de la fórmula IVA



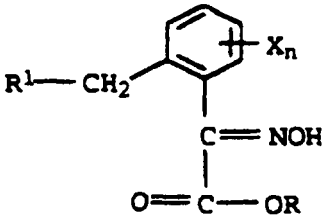
(IVA)

Y de la amida de la fórmula IV'A



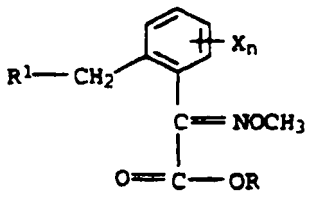
(IV'A)

a) con hidroxilamina hasta la oxima de la fórmula VA,



(VA)

Metilación de VA hasta el éter de oxima de la fórmula VIA



(VIA)

o

b) con O-metilhidroxilamina hasta el éter de oxima de la fórmula VI y reacción a continuación de VIA con metilamina, **caracterizado** porque en la reacción de Pinner se usa un alcohol de la fórmula III

$$R - OH \qquad (III)$$

Cuyo punto de ebullición está arriba de 75ºC.

8. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula IA según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque la conversión hasta la oxima de la fórmula VA se realiza en presencia de aquel alcohol III que se usó en la reacción Pinner.

9. Método para la preparación de metilamidas de ácido alfa-metoxiiminocarboxílico de la fórmula IA según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado** porque la conversión hasta el éter de oxima de la fórmula VIA se realiza en presencia de aquel alcohol III que se usó en la reacción de Pinner.

10. Método según las reivindicaciones 6 hasta 9, **caracterizado** porque se usa un alcohol III cuyo punto de ebullición está arriba de 90ºC.

11. Compuestos de las fórmulas IVA y VIA:

etil (2-clorometil)fenilglioxilato,

n-propil (2-clorometil)fenilglioxilato,

isopropil (2-clorometil)fenilglioxilato,

n-butil (2-clorometil)fenilglioxilato,

isobutil (2-clorometil)fenilglioxilato,

but-2-il (2-clorometil)fenilglioxilato,

n-pentil (2-clorometil)fenilglioxilato,

3-metilbutil (2-clorometil)fenilglioxilato,

2,2-dimetilpropil (2-clorometil)fenilglioxilato,

1,1-dimetilpropil (2-clorometil)fenilglioxilato,

pent-2-il (2-clorometil)fenilglioxilato,

pent-3-il (2-clorometil)fenilglioxilato,

2-metilbut-1-il (2-clorometil)fenilglioxilato,

3-metilbut-2-il (2-clorometil)fenilglioxilato,

etil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

n-propil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

isopropil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

n-butil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

isobutil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

but-2-il 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

n-pentil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

3-metilbutil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

2,2-dimetilpropil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

1,1-dimetilpropil 2-metoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

pent-2-il 2-methoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

pent-3-il 2-methoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato,

2-metilbut-1-il 2-methoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato, y

3-metilbut-2-il 2-methoxiimino-2-(2'-clorometilfenil)acetato.