

437521

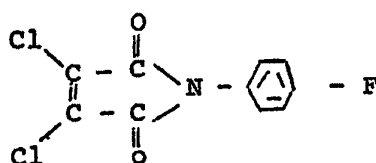
memoria descriptiva

Clase 07D/AOIN

CLASE DE REGISTRO	Una Patente de Invención, por veinte años en España.
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE	MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES Ltd. - sociedad japonesa -
RESIDENCIA Y DOMICILIO	TOKYO (Japón) Nº 5-2, Marunouchi 2-Chome, Chiyoda-Ku.
<input type="checkbox"/> OBJETO	"Procedimiento para la preparación de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida".
INVENTORES	Kazuo MATSUI; Taichiro SHIGEMATSU; Tetsuya SHIBAHARA y Makoto NAKAZAWA, los cuatro de nacionalidad japonesa.
PRIORIDAD	Solicitud patente japonesa Nº 53978/1974 del 15 de mayo de 1974.

1 El presente invento se relaciona con un procedimien
to industrialmente ventajoso para la obtención de (N(4-fluoro
fenil)-2, 3-dicloromaleimida, que presenta excelente activida
des fungicidas agrícolas.

5 Hasta ahora se ha indicado que N-(4-fluorofenil)-2,
3-dicloromaleimida según se expresa por la fórmula de



15 presenta excelentes actividades como un fungicida agrícola y
es eficaz para proteger plantas de varias enfermedades, tales
como la podredumbre de antacnosa de pepinos (*collectotrichum -*
lagenarium), tizón tardío de los tomates (*Phytophthora infes-*
tans) melanosis de los frutos cítricos (*diaporthe citri*) roña
de los frutos cítricos (*elsinos fawcetti*) y enfermedad de pol
vo rojo del café (patentes japonesas núms. 712.681 y 671.884,
20 patente de EE.UU. núms. 3.734.927, patente británica nº
1.324.910, etc.)?

25 De estas patentes ya se conoce que N-(4-fluorofenil)
-2,3,-dicloromaleimida puede producirse, bien sea haciendo -
reaccionar ácido 2,3-dicloromaléico, un anhídrido a un éster
del mismo con 4-fluoroanilina en un disolvente orgánico o por
reacción de deshidratación intra-molecular de ácido N-(4-fluo
rofenil)-2,3,-dicloromeleámico en un disolvente orgánico: La

1 solicitud de patente japonesa expuesta al público, con los
números Sho 49 (1974)-110,661 y Sho 49 (1974)-110.662 indica
que las reacciones arriba mencionadas pueden efectuarse ventajosamente en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido -
5 p-tolueno-sulfónico, que sirve de catalizador.

Sin embargo, la N-(4-fluorofenil)-2,3,-dicloromaleimida obtenida por los métodos convencionales, arriba mencionados, tiene tamaños de grano comparativamente grande, tiene que
10 pulverizarse dos o más veces para uso con un fungicida agrícola. Además, los métodos de reacción convencionales emplean un disolvente orgánico y, por lo tanto, requiere una operación adicional para recuperar el disolvente y comprenden el peligro de que el material de los aparatos es corroído por la mezcla de reacción. Por ejemplo, cuando se usa ácido acético como disolvente orgánico, una porción excesiva de ácido dicloro
15 maléico o uno de los materiales de partida, se disuelve en el ácido acético para formar una solución, que tiene una acción corrosiva extremadamente alta y ataca el filtro centrífugo, - adaptado para filtrar la sustancia deseada y el aparato de -
destilación, empleado para recuperar el disolvente usado. Para eliminar este peligro, tienen que emplearse materiales costosos, tales como metal de Monel o aleación C Hastelloy. Cuando se usa un hidrocarburo aromático, tal como benceno, como disolvente orgánico, la reacción no puede proseguir plenamente,
20 a no ser que se emplee un agente deshidratante o catalizador, tal como ácido p-tolueno-sulfónico.
25
30

1 Puesto que los métodos convencionales comprenden va
rios inconvenientes, como se ha mencionado arriba, aparece co
mo altamente significativo procurar un procedimiento para la
5 obtención de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida industrial
mente, con ventaja creciente.

Por lo tanto, es un objeto de este invento procurar
un procedimiento industrialmente ventajoso para la prepara- -
ción de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida, que es útil -
10 como un fungicida agrícola, sin el uso de ningún disolvente or
gánico ni catalizador.

Otro objeto de este invento es el procurar un proce
dimiento para producir una N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromalei
15 mida de alto rendimiento, teniendo excelentes actividades fun
gicidas y un tamaño de grano uniforme y siendo, por lo tanto,
adecuada para una composición fungicida agrícola.

Estos y otros objetos del presente invento resulta
rán evidentes de la lectura de la siguiente descripción.

20 La peculiaridad característica de este invento resi
de en que se emplea, como medio de reacción, un medio acuoso,
tal como agua, en el procedimiento de la preparación de N-(4-
fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida, particularmente en el pro
25 cedimiento para preparar dicha imida haciendoreaccionar un ma
terial de partida seleccionado de un grupo de ácido N-(4-fluo
rofenil)-2,3-dicloromaléico, anhídrido y ésteres del mismo con
4-fluoroanilina o por ciclización deshidrativa bien sea de -
30 ácido N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleámico ó 4-fluoroanili-

1 nium 2,3-dicloromaleato.

5 Este invento se ha establecido en base de un hallazgo consistente en que la reacción formadora de imida entre ácido 2,3-dicloromaléico y 4-fluoroanilina se efectúa ventajosamente en un medio acuoso.

10 En una reacción de formación de imida acompañada de deshidratación, ha sido una práctica común usar un disolvente orgánico, tal como un hidrocarburo aromático (benceno, tolueno, o xileno), un alcance clorado (cloroformo o tetracloruro de carbono), una cetona (acetona o metil etil cetona), un alcohol inferior (metano o etanol) o un ácido graso inferior (ácido acético). En vista del equilibrio químico pudiera parecer que, en una reacción deshidratante, como en este invento, la presencia de agua en el sistema de reacción impediría el progreso de la reacción y daría por resultado una notable reducción en el rendimiento de la sustancia deseada. Efectivamente, sin embargo, los inventores han encontrado que N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida podría facturarse a través de una reacción en un medio acuoso con un rendimiento incrementado en comparación con una reacción empleando disolventes orgánicos. Los inventores también han encontrado que podían obtenerse otras varias ventajas por una reacción en un medio acuoso.

25 El material de partida, según se emplea en este invento, se selecciona de un grupo de ácido 2,3-dicloromaléico, anhídrido y ésteres del mismo. Estos materiales de partida -

30

1 pueden ser preparados de varias maneras. Por ejemplo, el áci
do dicloromaléico es preparado oxidando ácido 3-formil-2,3-di
5 cloroacrílico con ácido nítrico fumante (Ber 38 2588-90); el
anhídrido dicloromaléico es preparado haciendo reaccionar an
hídrido maléico con cloro en presencia de hierro (patente -
de URSS nº 43.419 y otras); un éster de ácido 2,3-dicloromaléi
co se prepara fácilmente haciendo reaccionar ácido dicloroma
10 léico o uno de sus anhídridos con un alcohol inferior.

10 En la reacción de este invento, puede usarse en -
1-2 veces de ácido 2,3-dicloromaléico, su anhídrido o su és
ter, preferentemente en 1,0-1,3 veces, una cantidad molar de
4-fluoroanilina. Aunque no es crítica, la cantidad de agua -
15 usada como medio de reacción, se encuentra preferentemente -
en el alcance de 2-20 veces de peso tanto como 4-fluoroanili
na.

20 Cuando se usa ácido dicloromaléico o uno de sus an
hídridos como material de partida, la temperatura de reacción
se encuentra normalmente en el alcance de 100-200°C, preferen
temente 40-150°C; cuando se usa éster de ácido dicloromaléico
se encuentra normalmente en el alcance de 00-200°C, preferen
temente 300-120°C.

25 Para hacer reaccionar ácido 2,3-dicloromaléico, su
anhídrido o su éster con 4-fluoroanilina, esta última puede
añadirse al primero a gotas mezclando. En este caso, sin em
bargo, si la reacción se realiza a temperatura mayor que las
30

1 temperatura de reflujo, por ejemplo, entonces tienden a for-
marse productos secundarios de impureza por la reacción de -
dejar caer p-fluoroanilina con N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloroma
leimida formada, reduciendo por ello la pureza del producto.
5 Este peligro puede ser eliminado por el empleo de un método
de reacción de dos etapas, en que el material de partida es
mezclado con 4-fluoroanilina a gotas a temperaturas compara-
tivamente más bajas (primer etapa) y después la reacción se
10 completa a temperaturas elevadas (segunda etapa) para redu-
cir al mínimo la formación de productos secundarios. La tem-
peratura de reacción para la primera etapa, está en el alcan-
ce de menos de 60°C preferentemente en el alcance desde tem-
15 peratura ambiente a 50°C; la temperatura de reacción para la
segunda etapa, está preferentemente en el alcance desde más
de 60°C hasta temperatura de reflujo, siendo dicha temperatu-
ra de reflujo inferior a 110°C. En el caso de que la reac- -
20 ción deba efectuarse en una sola etapa, se aconseja dejar go-
tear 4-fluoroanilina en ácido 2,3-dicloromaléico, uno de sus
anhídridos o ésteres. Aunque cuando se adopte una reacción de
dos etapas puede obtenerse un producto deseado a un rendimien-
to similarmente alto, dejando gotear el primero en el último
25 y viceversa. El tiempo de reacción no está limitado esencial-
mente y puede seleccionarse dentro de un amplio alcance: la -
reacción puede estar usualmente completada por entero en el
plazo de 1-6 horas. En la reacción de dos etapas el tiempo de
30

1 goteo para la primera etapa, puede estar en el alcance de -
10-60 minutos y el tiempo de reacción para la segunda etapa
puede estar en el alcance de 1-6 horas. De esta manera, pue-
5 de obtenerse la sustancia deseada con una elevada pureza des-
pués de completar la reacción solo recuperando la mezcla de
reacción y separando después el cristal depositado por fil-
tración.

10 Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto -
deseado también puede ser preparado por ciclización deshidra-
tiva, bien sea de ácido N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleámi-
co o 4-fluoroanilinium 2,3-dicloromaleato en un medio acuoso,
La reacción deshidrativa-ciclización puede efectuarse disol-
15 viendo estas sustancias en agua y calentando la solución a
50-200°C, preferentemente 60-150°C. El tiempo de calenta-
miento puede ser seleccionado dentro de un amplio alcance, -
pero normalmente 1-6 horas pueden ser suficientes al efecto.
20 La cantidad de agua usada como medio de reacción puede estar
normalmente en el alcance de 2-20 veces, preferentemente 3-15
veces tanto como el material de partida usado, considerado -
por peso. Después de completar la reacción, la sustancia re-
25 sultante puede ser tratada de la misma manera que se ha indi-
cado anteriormente.

30 El material de partida, ácido 2,3-dicloromaleámico,
puede ser obtenido haciendo reaccionar, por ejemplo, anhídri-
do 2,3-dicloromaléico y 4-fluoroanilina en un disolvente or-

1 gánico a temperaturas comparativamente bajas. Otro material
de partida, 4-fluoroanilinium 2,3-dicloromaleato puede obte-
nerse haciendo reaccionar 4-fluoroanilina con ácido 2,3-di-
5 cloromaléico a temperaturas comparativamente bajas (inferio-
res a 50°C). En esta reacción, el medio de reacción puede -
ser o bien agua o cualquier disolvente adecuado, pero el uso
de agua se prefiere considerando la solubilidad de ácido di-
10 cloromaléico y la sal formada y también considerando que la
reacción para producir la imida de la sal resultante, se -
efectúa en un medio acuoso.

Como se ha mencionado aquí arriba, de acuerdo con
este invento, se prepara N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromalei-
15 mida por medio de la reacción en un medio acuoso. Este méto-
do es ventajoso, porque la operación de reacción se facilita
en comparación con los métodos convencionales, en que la -
reacción se realiza en un disolvente orgánico y porque pue-
den eliminarse los varios inconvenientes previamente menciona-
20 dos, que se encuentran en el uso de un disolvente orgánico.

De acuerdo con este invento, se obtiene N-(4-fluo-
rofenil)-2,3-dicloromaleimida en la forma de partículas uni-
25 formes teniendo un tamaño medio de grano de 10 μ y, por lo
tanto, será suficiente un simple tratamiento pulverizador pa-
ra preparar una composición fungicida agrícola a partir de -
estas partículas. Así, las partículas obtenidas por el proce-
dimiento de este invento simplifican la preparación de la -

1 composición fungicida en comparación con aquellas partículas
preparadas por métodos convencionales adoptando un disolven-
te orgánico. Esto puede comprenderse de un modo más completo
5 por la lectura del siguiente Ejemplo 1, que ilustra que N-(4
-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida preparada por un método -
convencional tiene un tamaño medio de grano de 700 μ . Así, no
es suficiente una sola operación pulverizadora para reducir
el tamaño del grano, con el fin de mostrar la deseada activi-
10 dad fungicida, y necesita repetirse por lo menos más de dos
veces la operación pulverizadora. Cuando se aplica como un -
fungicida agrícola, N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida,
teniendo un tamaño de grano medio reducido, parece presentar
15 una proporción adhesiva incrementada sobre el cuerpo de la -
planta y por ello parece presentar un efecto fungicida dura-
dero.

Además, resulta evidente de los Ejemplos, según se
20 mencionará posteriormente, la reacción en un medio acuoso pro-
duce N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida con un rendimien-
to más elevado que los métodos convencionales.

El invento se comprenderá más plenamente gracias a
los siguientes Ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que -
25 el invento no está limitado solamente a estos ejemplos, sino
que para los expertos en la materia, resultará evidente un -
número de cambios y modificaciones de la técnica dentro del
alcance y de la idea de este invento según se define en las
30

1 reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1.

5 10 g. (0,06 mol) de ácido 2,3-dicloromaléico se di-
solvieron en 100 ml. de agua. Después, a la resultante solu-
5 ción se añadieron 5,55 g. (0,05 mol) de 4-fluoroanilina, a -
gotas durante un periodo de 5 minutos, a temperaturas de re-
flujo con agitación. Después de la adición de 4-fluoroanili-
na, se separó un cristal blanco inmediatamente pero se dejó
10 que prosiguiese la reacción de la mezcla durante 2horas. Des-
pués de enfriar, el cristal fue separado por filtración y se
lavó plenamente con agua para obtener 12,7 g. (rendimiento -
97,7%) de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida (muestra -
15 núm. 1) teniendo un tamaño medio de grano de 10 μ . Un análi-
sis por cromatografía de gas mostró que la así obtenida N-(4-
fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida tuvo una pureza de 96,2%.

20 A fines de comparación, se remplazáron los 100 ml.
de agua con 100 ml. de ácido acético glacial y se repitió -
una operación similar. En este caso se obtuvieron 12,4 g. -
(rendimiento 93,0%) de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimi-
da (muestra nº 2) teniendo un tamaño medio de grano de 700 μ .

25 Las así obtenidas muestras números 1 y 2 (cada una
en una cantidad de 2 kg) se sometieron a ensayos de pulveri-
zación con el uso de una máquina pulverizadora de chorro su-
persónico modelo nº PJM-100NP (fabricada por Japan Pneumatic
Co. Ltd.). Lapresión de aire fue de 5-7 kg/cm² (cantidad de
30 aire, 2,1Nm³/min.) y la velocidad de alimentación fue de 600

1 g/min. Los resultados fueron como se indica en la tabla 1.

- T A B L A - 1 -

Muestra nº	Tamaño medio del gra no del producto cris talizado	Tamaño medio del grano del produc to pulverizado	Número de veces de - operación pulveriza dora
1	100 μ	3.9 μ	1
2	700 μ	15.2 μ	1

5

10 Entonces se prepararon polvos humectables a partir de las muestras pulverizadas números 1 y 2. La composición fue: N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida, 78 partes de peso; Kunirite 250 (soporte; disponible de Kunimine Koka Kagaku K.K.), 15 partes de peso; polvo Neopelex nº 2 (surfantante; disponible de Kao Atras K.K.), 5 partes de peso; Sanex P-501 (agente humectador y extensor; disponible de Sanyo Pulp Co. Ltd.), 2 partes de peso. Los polvos humectables resultantes fueron diluidos con agua a concentraciones especificadas y los efectos protectores contra podredumbre de antracnosa en pepinos (*collectotrichum lagenarium*) se compararon por ensayos den tiesto. Los resultados fueron los enumerados en la tabla 2.

15

20

25

30

1

- T A B L A - 2 -

(Valor protector (%))

	<u>Concentración</u> (ppm)	<u>Nuestra n° 1</u>	<u>Muestra n° 2</u>
5	100	100	100
	50	100	99,0
	25	100	98,8
	12.5	99,9	95,0
10	6.25	98,0	94,3
	3,125	97,8	88,0
	1.562	97,0	67,7

15

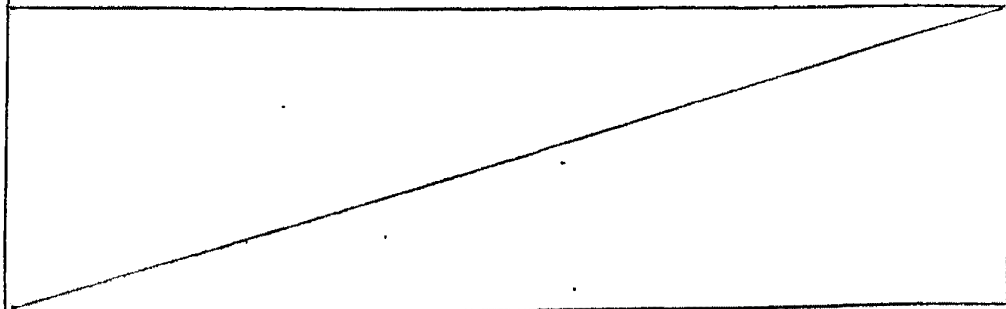
Para investigar la razón de por que varía el efecto fungicida, según se observa en la Tabla, las muestras fueron comprobadas respecto a la distribución de su tamaño de grano, después de pulverización. Su propiedad contra lluvia por determinación de cantidades depositadas sobre el cuerpo de la planta y su efecto como fungicida.

20

Las muestras números 1 y 2 fueron pulverizadas de la misma manera, que se indicó anteriormente excepto que esta vez la velocidad de alimentación se ajusto a 800 g/min. Después de pulverización, se midió la distribución del tamaño de grano. Los resultados fueron los expuestos en la tabla 3.

25

30



1

- T A B L A - 3 -

	<u>Tamaño de grano (u)</u>	<u>Distribución (peso %)</u>	
		<u>Muestra nº 1</u>	<u>Muestra nº 2</u>
5	2-3	27,1	0,8
	3-4	23,5	1,8
	4-5	24,4	3,5
	5-6	11,3	3,0
	6-7	6,8	4,4
10	7-8	3,1	6,3
	8-9	3,0	11,6
	9-10	0,8	6,4
	10-19	-	51,2
15	19-29	-	11,0
	Tamaño medio de grano (u)	4,2	12,6

20

Se preparó polvo humectable de las así pulverizadas muestras núms. 1 y 2. (La composición fue idéntica a aquella mencionada anteriormente). Los polvos resultantes fueron diluidos con agua a concentraciones especificadas y se aplicaron a los vástagos de naranja tangerina Unshu colocada sobre una mesa giratoria. Después de haber secado con aire durante varias horas se roció agua sobre los brotes durante 2

25

horas a un régimen de 100 ml/hr por uso de un aparato de lluvia artificial, Después de ello se midió la cantidad de imi-
da, que permanecía sobre las hojas por cromatografía de gas.

30

La tabla 4 representa las propiedades contra llu-

1 via de estas muestras por su proporción adhesiva sobre el cuerpo de la planta de ensayo.

- T A B L A - 4 -

5	<u>Proporción de dilución</u> (veces)	<u>PROPORCION ADHESIVA %</u>	
		<u>Muestra nº 1</u>	<u>Muestra nº 2</u>
	500	46,7	30,4
	1.000	42,7	33,6
	2.000	45,3	34,9

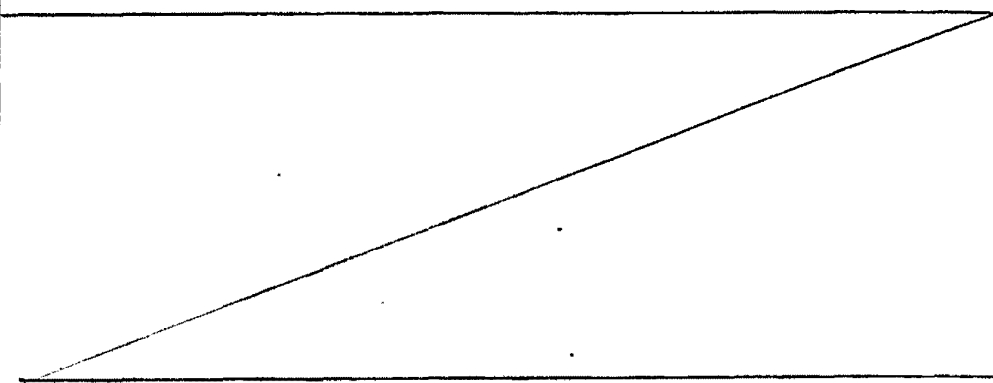
10 La proporción adhesiva fue calculada como sigue:

$$\text{Proporción adhesiva (\%)} = \frac{\text{Cantidad depositada despues de rociar con agua}}{\text{Cantidad despositada antes de rociar con agua}}$$

15 Las actividades fungicidas de los polvos humectables se ensayaron para enfermedades de vástagos de tangerinas plantados en un semillero teniendo una superficie aproximadamente 1/2 áreas. Para melanosis de frutos cítricos (diaporthe citri) se aplicó un licor diluido 800 veces a intervalos de -
20 15 a 30 días; para roña de frutos cítricos (elsinoe fawcetti) se aplicó un licor diluido 1000 veces a intervalos de 20 días. La proporción infectiva de una enfermedad es la que se ilustra en la tabla 5.

25

30



1

- T A B L A - 5 -

		<u>Diaporthe citri</u>		<u>Elsince fawcetti</u>
		<u>Intervalo de 15 días</u>	<u>Intervalo de 30 días</u>	
5	Muestra nº 1	2,3	4,4	0,8
	Muestra nº 2	12,0	18,9	7,5
	Area no tratada	58,3		30,2

EJEMPLO 2

10

10 g. (0,06 mol) de anhídrido 2,3-dicloromaléico se disolvieron en 100 ml. de agua. Después, a la solución resultante se añadieron 5,55 g. (0,05 mol) de 4-fluoroanilina a gotas durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se dejó que la mezcla prosiguiese la reacción durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se separó un cristal que después se extrajo por filtración para obtener 12,8 g. de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida fundiéndose a 239-242°C (no corregido) con un rendimiento de 98,4%. Un análisis por cromatografía de gas demostró que el producto tenía una pureza de 98,7%?

15

20

EJEMPLO 3

25

10 g. (0,06 mol) de anhídrido 2,3-dicloromaleico se disolvieron en 100 ml. de agua. Después se añadieron a la solución resultante 5,55 g. (0,05 mol) de 4-fluoroanilina a gotas durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente con agitación. Después se dejó proseguir la reacción de la mezcla durante 15 horas a 60°C.

30

1 Al enfriar la mezcla de reacción, se separó el cris-
tal precipitado y se extrajo por filtración para obtener 11,9
gramos de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida fundiéndose
5 a 239^o-242^oC (no corregido) con un rendimiento de 91,5%. Un ana-
lisis por cromatografía de gas demostró que el producto tenía
una pureza de 97,9%.

EJEMPLO 4

10 10 g. (0,06 mol) de anhídrido 2,3-dicloromaléico se
disolvieron en 200 ml. de agua. Después se añadieron a la so-
lución resultante 5,55 g. (0,05 mol) de 4-fluoroanilina a go-
tas durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente con
agitación. Después se dejó que la mezcla prosiguiese la reac-
15 ción durante 2 horas a temperatura de reflujo. Después de en-
friar la mezcla de reacción se separó el cristal precipitado
por filtración para obtener 12,9 g. de N-(4-fluorofenil)-2,3-
dicloromaleimida fundiéndose a 240^o-243^oC (no corregido) con
20 un rendimiento de 99,2%. Un análisis por cromatografía de gas
demostró que el producto tenía una pureza de 99,3%.

EJEMPLO 5

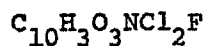
25 5,55 g. (0,05 mol) de 4-fluoroanilina se emulsiona-
ron en 150 ml. de agua. Entonces, a la emulsión resultante se
añadieron 10 g. (0,06 mol) de anhídrido 2,3-dicloromaléico en
50 ml. de agua, a gotas durante un período de 30 minutos a
temperatura ambiente con agitación. Entonces se dejó que la
mezcla prosiguiese la reacción a temperaturas de reflujo. Des-
30 pués de enfriar la mezcla de reacción, se separó un cristal,

1 que fue extraído por filtración para obtener 12,9 g. de N-(4-fluoro
rofenil)-2,3-dicloromaleimida fundiéndose a 240 C -243 C (no co-
5 rregido) con un rendimiento de 99,1%. Un análisis por cromato-
grafía de gas demostró que el producto tenía una pureza de -
98,6%.

EJEMPLO 6

Ejemplo para preparar ácido N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleá-
mico.

10 835 g. (0,05 mol) de anhídrido 2,3-dicloromaléico se
disolvieron en 50 ml. de benceno. A la solución resultante se
añadieron 20 ml. de solución de benceno conteniendo 5,55 g. -
(0,05 mmol) de 4-fluoroanilina a gotas durante un período de 20
15 minutos, a temperaturas de 5 C -10 C con agitación. Después de
completar la adición la mezcla fue agitada a 5 C -10 C durante -
30 minutos para separar el cristal, que fue extraído por filtra-
ción y lavado con benceno para obtener 13,15 g. de ácido N-(4-
20 fluorofenil)-2,3-dicloromaleámico en la forma de cristal blan-
co fundiéndose a 222 C -225 C (rendimiento, 95%). Los resultados
de análisis elemental fueron como sigue:



	C	H	N	Cl
25 Valor calculado (%)	43,19	2,18	5,04	25,50
Valor analítico (%)	42,86	2,01	4,72	25,10

11,12 g. de ácido de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloro-
maleámico se suspendieron en 80 ml. de agua y se dejó prose--

30

1 Los resultados del análisis elemental fueron como -
sigue:

	$C_{10}H_4NO_4Cl_2F_1$	C	H	N	Cl	F
5 Valor calculado (%)		40,56	2,72	4,73	23,95	6,42
Valor analítico		40,69	2,73	4,79	24,08	6,89

5,56 g. del así resultante 4-fluoroanilinium 2,3-di-
cloromaleato se suspendieron en 40 ml. de agua y se dejó pro-
seguir la reacción durante 2 horas a temperaturas de reflujo.
10 Después de enfriar la mezcla de reacción se separó cristal -
precipitado por filtración para obtener 4,8 g. de N-(4-fluoro-
fenil)-2,3-dicloromaleimida fundiéndose a 240°-242°C (no co-
rregido) con un rendimiento de 95,0%. Un análisis por cromato-
15 grafía de gas demostró que el producto tenía una pureza de -
99,2%.

EJEMPLO 8

18,5 g. (0,1 mol) de ácido 2,3-dicloromaléico se di-
20 solvieron en 120 ml. de agua. A la solución resultante se añá-
dió 8,9 g. (0,08 mol) de 4-fluoroanilina a gotas durante un
período de 5 minutos a temperaturas de reflujo con agitación.
Entonces se dejó que prosiguiese la reacción de la mezcla du-
rante 2 horas a temperaturas de reflujo. Después de enfriar -
25 la mezcla de reacción, se separó el cristal precipitado por -
filtración para obtener 20,3 g. de N-(4-fluorofenil)-2,3-diclo-
romaleimida fundiéndose a 239°-240°C (no corregido) con un -
rendimiento de 98,1%. Un análisis por cromatografía de gas de
30 mostró que el producto tenía una pureza de 95,5%.

EJEMPLO 9

15 g. (0,07 mol) de dimetil 2,3dicloromaleato se añadieron a 100 ml. de agua. A la solución resultante se añadieron 5,7 g. (0,06 mol) de 4-fluoroanilina a gotas durante un periodo de 5 minutos a temperaturas de reflujo con agitación. La mezcla entonces se dejó proseguir en su reacción durante 2 horas a temperaturas de reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, se separó por filtración el cristal precipitado para obtener 15,2 g. de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida fundiéndose a 240^o-242^oC (no corregido) con un rendimiento de 97,3%. Un análisis por cromatografía de gas demostró que el producto tenía una pureza de 94,1%.

EJEMPLO 10

8,35 g. (0,05 mol) de anhídrido 2,3-dicloromaléico se disolvieron en 20 ml. de agua. A la solución resultante se añadieron 5,55 g. (0,05 mol) de 4-fluoroanilina y 10 ml. de agua a gotas durante un periodo de 30 minutos. Después de completar la adición, se dejó reposar la mezcla de reacción durante 10 minutos y se separó por filtración el cristal precipitado para obtener 13,6 g. de 4-fluoroanilinium 2,3-dicloromaleato con un rendimiento de 92%. La sal fue idéntica a aquella, que había resultado en el ejemplo 7 y tuvo un punto de fusión (punto de descomposición) de 207^oC.

1

N O T A

5

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento para la preparación de N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto seleccionado del grupo consistente en ácido 2,3-dicloromaléico, sus anhídridos y ésteres con 4-fluoroanilina a una temperatura entre 0° y 200° C durante 1 a 6 horas en agua, o calentando un compuesto seleccionado del grupo consistente en ácido N-(fluorofenil)-2,3-dicloromaleámico y 4-fluoroanilinio 2,3-dicloromaleato a una temperatura entre 50° y 200° C durante 1 a 6 horas en agua.

15

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción molar de un compuesto seleccionado del grupo consistente en ácido 2,3-dicloromaléico, su anhídrido y sus ésteres respecto a 4-fluoroanilina es de 1-2 a 1.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad de dicha agua es de 2 a 20 veces el peso basado en el peso de 4-fluoroanilina cuando se prepara N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida haciendo reaccionar dicho compuesto con 4-fluoroanilina.

30

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad de dicha agua es de 2 a 20 veces el peso basado en el peso de material de partida cuando se prepara N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida por

1 ciclización deshidratadora de ácido N-(4-fluorofenil)-2,3-
dicloromaleámico ó 4-fluoroanilino 2,3-dicloromaleato.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 3,
caracterizado porque dicha reacción se realiza haciendo
reaccionar dicho compuesto con 4-fluoro-anilina en una re-
lación molar de 1~1.3 : 1.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque dicha reacción se realiza en dicho me-
dio acuoso en dos etapas, cuando se prepara N-(4-fluorofe-
nil)-2,3-dicloromaleimida haciendo reaccionar dicho compues-
to con 4-fluoroanilina.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 6,
caracterizado porque la primera etapa de dicha reacción se
efectúa a una temperatura en un alcance desde la temperatu-
ra ambiente hasta 60° C, y la segunda etapa de dicha reac-
ción se realiza subsiguientemente a una temperatura en un
alcance desde mas de 60° C hasta 110° C.

20 8.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque la N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromalei-
mida tiene una dimensión de aproximadamente 10 μ de diá-
metro.

9.- "Procedimiento para la preparación de
N-(4-fluorofenil)-2,3-dicloromaleimida".

25 Según se describe y reivindica en la presen-
te memoria descriptiva.

30 Consta la presente memoria de veintitrés ho-
jas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus ca-
ras.

1
5
10
15
20
25
30

Madrid, a

-9 MAY 1975

CARLOS ROEB
P. P.
Fdo.: Pedro Matamoros