

ANEXO  
PATENTE DE INVENCION  
B 873 E

3.<sup>a</sup> COPIA

IND. CLAS.	A01N
------------	------

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

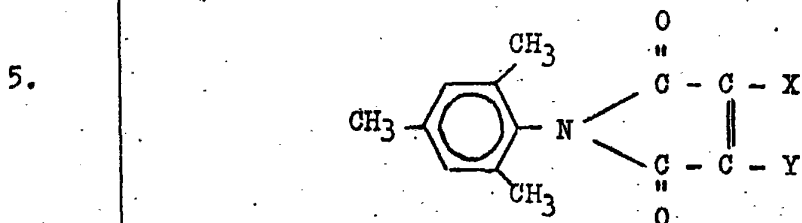
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-(2,4,6-TRIMETILFENIL)  
MALEIMIDAS.-

*Solicitante:* PHILAGRO, S.A., entidad francesa, residente en  
14/20, rue Pierre Baizet, 69009 - LYON, Francia.-

709230

5. La presente invención se refiere a un procedi-  
miento para preparar N-(2,4,6-trimetilfenil)maleimidas  
eventualmente cloradas. La invención proporciona también  
composiciones útiles contra enfermedades fúngicas de  
las plantas, particularmente en agricultura, viticul-

tura, arboricultura, cultivos hortícolas y florales, conten-  
tivas como materia activa de derivados que responden a la  
fórmula general:



10. donde X e Y, idénticos o diferentes, representan el hidrógeno o un halógeno.

Son conocidas numerosas N-fenil-maleimidias sustitui-  
das en el núcleo fenilo. En particular, Torgeson, Hensley,  
Lambrecht - Contributions from Boyce Thompson Institute,  
vol. 22 págs. 67-70, han mostrado que las N(2,4-dimetilfenil)  
15. maleimidias y cloromaleimidias y sobre todo sus homólogos 2,6-  
dimetilados, son activas sobre el "Pythium".

La solicitante ha comprobado que los productos de  
la invención poseen propiedades fungicidas superiores sobre  
hongos de tierra y, de modo general, un espectro más extenso  
20. que los compuestos próximos conocidos.

Los productos según la invención pueden prepararse  
según procedimientos conocidos en sí. Un primer procedimiento  
consiste en efectuar la condensación hacia los 180°C del  
anhídrido maleico eventualmente halogenado con la 2,4,6-tri-  
25. metilanilina. En el caso de las cloromaleimidias, puede ha-  
cerse igualmente la condensación directa en un medio acético  
a temperaturas del orden de los 100°C. Se puede también  
operar en dos tiempos condensando primeramente a temperatura  
ambiente y en un medio disolvente aromático, principalmente  
30. bencénico, los dos reactivos antedichos; se obtiene un ácido

N(2,4,6-trimetilfenil)maleímico, que se cicla a continuación por deshidratación mediante ebullición por anhídrido acético en presencia de indicios de acetato sódico.

5.

Con este último procedimiento, se han obtenido la N(2,4,6-trimetilfenil) maleimida, la N(2,4,6-trimetilfenil) cloromaleimida, que se designarán a continuación, respectivamente, como compuestos 1 y 2, en tanto que la N(2,4,6-trimetilfenil) dicloromaleimida (compuesto 3) se ha preparado conforme al segundo procedimiento.

10.

A título de comparación, se han preparado igualmente los compuestos conocidos como N(2,4-dimetilfenil) maleimida (A) y N(2,6-dimetilfenil) maleimida (B). Los ejemplos siguientes, que se dan a título indicativo, pero no limitativo, ilustran la preparación y las propiedades fungicidas de los compuestos según la invención.

15.

Ejemplo 1

a) Preparación del ácido N(2,4,6-trimetilfenil) maleímico

20.

Se mezclan 27 g (0,2 mol) de 2,4,6-trimetilanilina y una solución en 200 ml de benceno de 19,6 g (0,2 mol) de anhídrido maleico. Se efectúa la reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El ácido N(2,4,6-trimetilfenil) maleímico precipita. Se filtra y se seca. Tras recristalización en etanol, se obtiene el ácido de punto de fusión igual a 152-153°C con un rendimiento de 97%.

25.

b) Preparación de la N(2,4,6-trimetilfenil) maleimida

30.

Se toma una mezcla de 30,3 g (0,13 mol) del ácido N(2,4,6-trimetilfenil) maleímico obtenido anteriormente, 180 ml de anhídrido acético y 0,65 g de acetato sódico, y se lleva a reflujo durante una hora. Después de enfriar, se vierte la mezcla en 500 ml de agua, con fuerte agitación. La imida

precipita. Se lava con agua, se seca y recristaliza en 100 ml de etanol.

Punto de fusión: 100°C

Rendimiento: 84 %

5.

Análisis centesimal para  $C_{13}H_{13}NO_2$

%	C	H	N
Calculado	72,56	6,05	6,51
Hallado	72,64	6,06	6,54

Ejemplo 2

10.

Preparación de la N(2,4,6-trimetilfenil) cloromaleimida

Se opera como en el ejemplo 1, sobre una mezcla de 27 g (0,2 mol) de 2,4,6-trimetil anilina y de una solución en 200 ml de benceno, de 26,5 g (0,2 mol) de anhídrido cloromaleico. Se cicla el ácido intermedio para dar la maleimida

15.

anunciada.

Punto de fusión : 103°C

Rendimiento : 76 %

Análisis centesimal para  $C_{13}H_{12}NO_2Cl$

20.

%	C	H	N	Cl
Calculado	62,53	4,81	5,81	14,23
Hallado	62,68	4,86	5,70	14,19

Ejemplo

Preparación de la N(2,4,6-trimetilfenil) dicloromaleimida

25.

Se vierten gota a gota 4,4 g (0,03 mol) de 2,4,6-trimetilanilina sobre una solución de 5 g (0,03 mol) de anhídrido 2,3-dicloro-maleímico en 15 ml de ácido acético glacial.

Se forma un precipitado que se disuelve en el medio reaccional por calentamiento. Se mantiene este medio a 100°C durante una hora. Por dilución del medio reaccional en 100 ml de agua,

30.

se obtiene un precipitado que se lava, y se recristaliza des-

pués en una mezcla 1/3-2/3 agua-etanol.

Punto de fusión : 123°C

Rendimiento : 86 %

Análisis centesimal para  $C_{13}H_{11}NO_2Cl_2$

5.	%	C	H	N	Cl
	Calculado	54,93	3,87	4,93	25,0
	Hallado	55,06	3,98	5,03	24,90

Ejemplo 4 : Test in vitro de germinación de esporas

10. Se estudia la acción de los productos según el invento sobre la germinación de las esporas de los hongos siguientes:

- Alternaria solani, responsable de la alternariosis,
- Botrytis cinerea, responsable de la podredumbre gris,
- Monilia fructigena, responsable de la moniliosis,
- 15. - Piricularia oryzae, responsable de la piriculariosis del arroz,
- Uromyces appendiculatus, responsable del anublo de la habichuela.

20. Para cada ensayo, se procede de la manera siguiente: sobre láminas de vidrio, se pulveriza una solución acetónica de 0,1 g/l de la materia que se trata de probar. Tras evaporación de la acetona, se deposita una suspensión acuosa contentiva de aproximadamente 80.000 esporas/cm<sup>3</sup> del miceto.

25. Si la materia que se trata de comprobar es insoluble en acetona, se deposita sobre las láminas de vidrio una mezcla de un volumen de la suspensión acuosa antedicha y de un volumen de una suspensión acuosa de 0,1 g/l de la materia que se trata de comprobar, de un polvo humectable de la siguiente composición:

- 30. - materia activa que se trata de probar ..... 20 %

- defloculante (lignosulfato cálcico) ..... 5 %
- humectante (alquilarilsulfonato sódico) .. 1 %
- carga (silicato de aluminio) ..... 74 %

5. Se mezcla a continuación este polvo humectable a una cantidad de agua calculada para una aplicación a la dosis deseada.

Se deja después incubar durante 24 horas a 20°C en una atmósfera al 100 % de humedad relativa.

10. Se efectúa después incubar durante 24 horas a 20°C en una atmósfera al 100 % de humedad relativa.

Se efectúa después incubar durante 24 horas a 20°C en una atmósfera al 100 % de humedad relativa.

15. Se efectúa después el control del número de esporas germinadas, expresado en porcentaje de germinación con respecto a una muestra de referencia no tratada.

En estas condiciones, a la dosis de 0,05 g/l, se observa que los productos 1 a 3 inhiben totalmente la germinación de todos los hongos de este test.

Ejemplo 5 : Test in vitro de crecimiento miceliano

20. Para cada ensayo, se procede como sigue: en una caja de Petri, se vierte una suspensión en gelosis (agar-agar), contentiva de aproximadamente 70.000 esporas/cm<sup>3</sup> del miceto, a una temperatura de aproximadamente 50°C. Se deja solidificarse esta suspensión y se colocan arandelas de papel filtro embebidas en una suspensión de la materia que se trata de comprobar, a diversas concentraciones. Esta se halla constituida por un polvo humectable preparado como en el ejemplo 4.

25. Se toma como referencia una caja de Petri contentiva de arandelas embebidas en agua destilada.

30. En estas condiciones, se observa que:

- a la dosis de 0,25 g/l, los compuestos 1 a 3 ejercen una inhibición total sobre:
- Pythium de Baryanum, responsable de la fusión de semillero,  
Rhizoctonia solani, responsable de las necrosis de collar.
5. - a una dosis de 0,01 g/l sobre Pythium de Baryanum, el compuesto ejerce aún una buena inhibición, mientras que los productos A y B no dan más que una inhibición de débil a media.
- a la dosis de 0,1 g/l, el compuesto nº 1 es también totalmente activo sobre:
10. Fusarium oxysporum, responsable de traqueomicosis,  
Sclerotinia sclerotiorum, responsable de la esclerotinios,  
Verticillium dahliae, responsable de la verticiliosis,  
Cercospora heuvelii, responsable de la glosopeda,
15. Helminthosporium, responsable de la helmintosporiosis,  
Septoria nodorum, responsable de la septoriosis de los cereales,
- Fusarium nivale, responsable de la fusariosis de los cereales,
20. Fusarium roseum, responsable de la fusariosis de los cereales,  
Cercospora beticola, responsable de la cercosporiosis.

Es de hacer notar que por lo que respecta a este último hongo, el compuesto nº 1 da una buena inhibición a la dosis de 0,01 g/l, mientras que a la misma dosis, la acción de los compuestos A y B es claramente insuficiente.

25.

Ejemplo 6 : Test in vivo sobre plantones

Se estudia la acción de los productos según la invención sobre los hongos siguientes:

30.

- 5.
- Septoria apii, responsable de la septoriosis del apio,
  - Phytophthora solani, responsable del mildew del tomate sobre plantones de tomate (variedad Marmande),
  - Alternaria solani, responsable de la alternariosis,
  - Uromyces appendiculatus, responsable del anublo de la habichuela,
  - Plasmopara viticola, responsable del mildew de la viña.

10.

Se tratan, por pulverización a pistola, plantones de habicheulas, apios, tomates, viña, cultivados en macetas, sobre la cara inferior de las hojas, con una suspensión acuosa de un polvo humectable según descrito en el ejemplo 4, a la dilución requerida, contentivo de la materia activa que se trata de probar, a la dosis considerada; cada ensayo es objeto de dos repeticiones.

15.

Al cabo de 24 horas, se efectúa la contaminación por pulverización sobre la cara inferior de las hojas de una suspensión acuosa de 80.000 unidades/cm<sup>3</sup> aproximadamente de esporas del hongo escogido.

20.

Se colocan a continuación las macetas durante 48 horas en célula de incubación al 100 % de humedad relativa y a 20°C.

Se efectúa el control de los plantones 15 días después de la infestación.

En estas condiciones, se observa:

- 25.
- en la Septoria apii, una excelente protección a la dosis de 0,25 g/l para el compuesto nº 1;
  - en la Alternaria solani, a la dosis de 0,5 g/l una protección buena a excelente para los compuestos nº 1 y 2, una buena protección para el compuesto I sobre Phytophthora solani, mientras que los productos conocidos A y B son poco
- 30.

o nada activos;

- en el Uromyces appendiculatus, a la dosis de 0,5 g/l una buena protección para el compuesto nº 1, en tanto que los compuestos A y B son inactivos;

5. - en la Plasmopara viticola, una excelente protección para los compuestos nº 1 y 2 a la dosis de 0,25 g/l y una buena protección para los compuestos A y B. A media dosis, el compuesto nº 2 da todavía una protección excelente, el compuesto 1 una buena protección, en tanto que los compuestos A y B son completamente inactivos.
- 10.

Estos tests permiten igualmente comprobar la total ausencia de fototoxicidad del compuesto nº 1 respecto al tomate, a la habichuela, a la viña y al apio.

Ejemplo 7 : Test in vivo sobre hongos de tierra

15. Se estudia la acción de los productos según la invención sobre:

- Pythium de Baryanum, sobre el pepino,
- Fusarium oxysporum, sobre el melón,
- Rhizoctonia solani, sobre el algodón.

20. Para cada prueba, se procede de la manera siguiente: se mezcla un medio contentivo de un cultivo del hongo con una tierra esterilizada y se disponen macetas con esta mezcla. Al cabo de 8 días, se infesta la tierra. Se la trata entonces por medio de riego con una suspensión de la materia que se trata de comprobar a diversas concentraciones. Esta se halla constituida por un polvo humectable preparado como en el ejemplo 4.
- 25.

A continuación, se siembran, en los suelos tratados, respectivamente granos de pepino, melón y algodón.

30. Se efectúa la anotación al cabo de 15 días después de la siembra, según el cómputo de plántones destruidos o enfer-

mos con relación a una muestra de referencia no tratada y a una muestra no contaminada.

En estas condiciones, se observa:

- 5. - en el Fusarium oxysporum, una protección total para el compuesto nº 1 a la dosis de 0,25 g/l, en tanto que los productos A y B sólo dan una protección débil,
- 10. - en la Rhizoctonia solani, una protección total para los compuestos 1, 2 y 3 a la dosis de 2 g/l, en tanto que a esta misma dosis los productos A y B son inactivos,
- 10. - en el Pythium de Baryanum, una protección total para el mismo compuesto nº 1 a partir de la dosis de 0,15 g/l, mientras que, a esta misma dosis, los compuestos A y B sólo dan una protección media.

Ejemplo 8 : Test al aire libre sobre la septoriosis del trigo

- 15. Se toman granos de trigo tierno de invierno previamente contaminados al 60-70 % por Spetoria nodorum y se revisitan por espolvoreado, con ayuda de la composición siguiente:  
materia activa a comprobar ..... 21 % en peso  
humectante (alquilarilsulfonato sódico) ..... 1 %  
20. carga (silicato aluminico) ..... 78 %

Los granos tratados así como los granos no tratados que sirven de referencia son situados a 1 cm de profundidad, en unas terrinas de arena húmeda, poniéndose todo ello en cámara fría regulada a 4°C y 90 % de humedad.

- 25. Al cabo de 6 semanas, se efectúa el control, contando el número de plántulas crecidas que presenten las manchas en ocelas características de la septoriosis. Se vigila una eventual fitotoxicidad.

- 30. En estas condiciones, se observa que, a la dosis de 100 g m.a./quital el compuesto 1 ejerce una excelente protec-

ción comparable a la que se obtiene con el benomil a 60 g. m.a./quintal. Por otra parte, no se comprueba ninguna fototoxicidad.

Ejemplo 9 : Test al aire libre sobre la helmintosporiosis de la cebada.

5.

Se tratan granos de alcacer o cebada temprana, variedad Ager, por espolvoreado en seco con una composición contenitiva de la materia que se trata de comprobar, y se siembran después sobre parcelas de 1,5 m<sup>2</sup> a fin de noviembre. Tan pronto se inicia la vegetación, en la primavera, se comprueba en las muestras de referencia un claro ataque de helmintosporiosis reconocible por las largas estriás amarillas o pardas sobre las hojas.

10.

Se efectúa este control durante el espigado del cereal en el mes de mayo, mediante arranque de todas las raíces y cómputo de las enfermas y las sanas. Unas parcelas no tratadas y tratadas con un compuesto mercuríco sirven de comparación y de referencia.

15.

En estas condiciones, se observa que, a partir de la dosis de 25 g/quintal, el compuesto nº 1 protege totalmente los plantones (menos de 0,50 % de plantones enfermos) y posee, pues, una acción del mismo nivel que el compuesto mercuríco de referencia.

20.

Pruebas análogas sobre la variedad Ager en comparación con el manebo muestran que el compuesto nº 1 asegura a la dosis de 50 g/quintal una mejor protección que el manebo a 160 g/quintal.

25.

En ninguno de estos ensayos, se ha observado indicio de fitotoxicidad en los plantones cuyos granos se trataron con el compuesto según la invención.

30.

5. Estos resultados muestran claramente la polivalencia de las propiedades fungicidas de los compuestos según la invención que pueden, pues, utilizarse para luchar tanto contra los ficomicetos, y particularmente, el mildew de la viña, del tomate, y de la patata, como contra numerosos hongos de tierra, contra los parásitos de las semillas (fusariosis, helmintosporiosis), contra los hongos que provocan enfermedades sobre la parte aérea de las plantas, como la alternariosis, la glosopeda y la septoriosis, y contra las enfermedades del cafeto, tales como la antracnosis y el anublo.

10. Finalmente, se han hecho ensayos que han mostrado que el compuesto nº 1 ejerce una mejor acción sobre la antracnosis (Colletotrichum coffeanum) y el anublo (Hemileia vastatrix) del cafeto, que el captafol tomado como referencia.

15. Este notable conjunto de propiedades es tanto más sorprendente cuanto que estas últimas son a un tiempo más extensas y superiores a las de los compuestos próximos conocidos.

20. Dadas estas propiedades, los compuestos según el invento pueden utilizarse, a título preventivo o curativo, para la protección de las plantas contra las enfermedades fúngicas, en particular en agricultura, arboricultura, horticul- tura, cultivos de legumbres o flores, en viticultura, y asimis- mo, para el tratamiento de las semillas, mercancías en depósi- to y materiales almacenados o en utilización.

25. En las condiciones de utilización práctica, las dosis de empleo pueden variar dentro de amplios límites según la virulencia del hongo que se trata de combatir y las condiciones climáticas.

30. De un modo general, convienen dosis comprendidas entre 0,01 y 5 g/l de materia activa.

Para su empleo en la práctica, los compuestos según la invención raramente se utilizan solos. Lo más corriente es que formen parte de fórmulas que comprendan, en general, además de la materia activa según el invento, un soporte y/o un agente tensioactivo.

5.

El término "soporte" en el sentido de la presente descripción designa una materia, orgánica o mineral, natural o sintética, con la cual va asociada la materia activa para facilitar su aplicación sobre la planta, sobre granos o sobre la tierra vegetal, o su transporte, o su manipulación. El soporte puede ser sólido (arcillas, silicatos naturales o sintéticos, resinas, ceras, fertilizantes sólidos) o fluido (agua, alcoholes, cetonas, fracciones de petróleo, hidrocarburos clorados, gases licuados).

10.

El agente tensioactivo puede ser un agente emulsificante, dispersante o humectante, pudiendo ser iónico o no iónico. Podemos citar, por ejemplo, sales de ácidos poliacrílicos, de ácidos ligninosulfónicos, condensados de óxido de etileno sobre alcoholes grasos, ácidos grasos o aminas grasas.

15.

Las composiciones según la invención pueden prepararse bajo la forma de polvos humectables, de polvos para espolvoreado, granulados, soluciones, concentrados emulsionables, emulsiones, concentrados en suspensión y aerosoles.

20.

Los polvos humectables según la invención pueden prepararse de modo que contengan de 20 a 95 % en peso de materia activa y contienen habitualmente, además de un soporte sólido, de 0 a 5 % de agente humectante, de 3 a 10 % en peso de un agente dispersante y, cuando es necesario, de 0 a 10 % en peso de uno o más estabilizantes y/o de otros adhesivos, como agentes de penetración, adhesivos o agentes antiaglomerantes,

25.

30.

colorantes, etc...

A título de ejemplo, he aquí la composición de un polvo humectable, habiéndose expresado los porcentajes en peso:

- 5. - materia activa ..... 50 %
- lignosulfato de calcio (desfloculante) ..... 5 %
- isopropilnaftaleno-sulfonato (humectante) ..... 1 %
- sílice antiaglomerante ..... 5 %
- carga caolín ..... 39 %

10. Los polvos para tratamiento de las semillas se preparan habitualmente bajo la forma de un concentrado en polvo, de una composición similar a la de un polvo humectable, pero sin agente dispersante; y pueden diluirse en el lugar de utilización con ayuda de una cantidad complementaria de soporte fluido, de modo que se obtenga una composición que puede revestir cómodamente los granos a tratar.

15. A título de ejemplo, esta es la composición de un polvo para el tratamiento de semillas:

- 20. - materia activa ..... 50 %
- agente humectante aniónico ..... 1 %
- sílice antiaglomerante ..... 6 %
- caolín (carga) ..... 43 %

25. Quedan comprendidas en el marco general de la invención dispersiones y emulsiones acuosas, por ejemplo composiciones obtenidas diluyendo con ayuda de agua un polvo humectable o un concentrado emulsionable según la invención. Estas emulsiones pueden ser del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua y pueden tener una consistencia espesa, como la de una "mahonesa".

30. Las composiciones según el invento pueden contener

otros ingredientes, por ejemplo coloides protectores, adhesivos o secuestrantes, así como otras materias activas conocidas de propiedades pesticidas, en particular insecticidas o fungicidas.

5.

NOTA

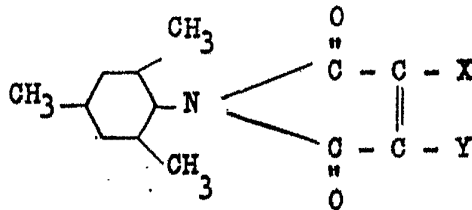
10.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N-(2,4,6-TRIMETILFENIL)MALEIMIDAS; caracterizándose por lo siguiente:

15.

1.- Procedimiento para preparar N-(2,4,6-trimetilfenil)maleimidas, de fórmula:

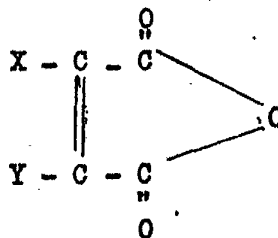
20.



25.

donde X e Y, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un halógeno; caracterizado porque comprende hacer reaccionar 2,4,6-trimetilanilina con un anhídrido maléico de fórmula:

30.



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en una sola etapa en caliente.

5.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción, efectuada a temperatura ambiente, conduce al ácido N(2,4,6-trimetilfenil)maleímico que se cicla seguidamente, por deshidratación por calentamiento hasta ebullición, en presencia de un deshidratante tal como anhídrido acético y, eventualmente, un catalizador.

10.

4.- Procedimiento para preparar N-(2,4,6-trimetilfenil)maleimidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 10 JUL 1975

PHILAGRO, S.A.

L. GÓMEZ AGUDO Y CIA S.A.  
D. P. Elmerdo L. G. G. F. G. G.

