



4088

P.- 61.950

Dr. Ho/sk

CM-1/34/35-II

Div. II

Int. Cl.: COFD/AOIN

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de CBLAMERCK GmbH & CO. KG

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA ISOMERIZACION DE MESO-TRIFORINA  
A TRIFORINA RACEMICA".



Es sabido que la sustancia activa N,N'-bis-  
- $\overline{\text{L}}$ (1-formamido-2,2,2-tricloro)-etil $\overline{\text{J}}$ -piperazina ("tri-  
forina") posee un pronunciado efecto contra una gran  
cantidad de hongos fitopatógenos.

5                   Se ha encontrado ahora que la sustancia ac-  
tiva triforina obtenida de acuerdo con el procedimien-  
to conocido (memoria de publicación alemana 1.901.421)  
consta de dos componentes, que pueden ser separados en  
10                   tre sí por razón de sus diferentes solubilidades. Estos  
dos componentes tienen, en sus propiedades importantes  
como fungicidas para la utilización en la práctica,  
considerables diferencias a igualdad de sentido de  
efecto. En el caso de las propiedades físico-químicas  
se manifiestan diferencias, por ejemplo, en el espec-  
15                   tro de resonancia nuclear y en los valores de  $R_f$ , apar-  
te de en las solubilidades.

La molécula de triforina contiene dos átomos  
de carbono asimétricos con radicales en cada caso igua-  
les, de manera que en la síntesis de la sustancia ac-  
20                   tiva se forman 50% de D,L-triforina (forma meso) y 50%  
de triforina racémica (25% de L,L-triforina y 25% de  
D,D-triforina).

Los componentes arriba citados con diferen-  
tes solubilidades consisten, por un lado, en el racema-  
25                   to - designado en lo que sigue como I - y, por otro lado,

en la forma meso, -designada en lo que sigue como II -.

Es especialmente importante para la práctica el hecho de que I posee un efecto fungitóxico más intenso contra hongos fitopatógenos que II y que la mezcla de isómeros obtenida según el procedimiento conocido.

Sorprendentemente, también mezclas de I y II, en las cuales I está concentrado y enriquecido a aproximadamente 60% o más, tienen un efecto fungicida considerablemente más intenso que lo que corresponde a lo esperado (los datos porcentuales significan, aquí y en lo que sigue, a menos que se diga otra cosa, porcentajes en peso).

El isómero II que resulta de la separación de los isómeros I y II o de la preparación de la triforina levógira es menos favorable para la represión de parásitos, -tal como ya se indicó.

El invento resuelve ahora la misión de transformar meso-triforina (II), mediante racemización, en la forma racémica (I) biológicamente más activa.

En estado sólido, I y II son estables en condiciones normales; después de un almacenamiento durante varios años a la temperatura ambiente no pudo comprobarse ninguna isomerización.

Tampoco en soluciones se llega a la isomerización a la temperatura ambiente y a temperaturas por de-



bajo de ella.

Se ha encontrado ahora que II puede ser isomerizado a temperatura elevada en solución para formar I.

5                    Dado que la proporción de equilibrio entre I y II se encuentra en un valor de aproximadamente 1:1, la transformación en una etapa puede conducir como máximo a un rendimiento de 50%. Repitiendo el proceso de isomerización con la forma meso, recuperada en cada caso después de haber separado el racemato, puede efectuarse gradualmente una transformación prácticamente total.

10                    La isomerización se puede llevar a cabo ventajosamente como procedimiento continuo, eliminando el racemato continuamente desde la solución de reacción. Esto se puede realizar técnicamente de manera relativamente sencilla como consecuencia de su solubilidad, esencialmente mayor en relación con la de la forma meso, en la mayor parte de los disolventes apropiados para la isomerización.

15                    Como disolvente para la isomerización son apropiados en especial dimetilformamida, N-metilpiperolidona, dimetilacetamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, caprolactama y fenol o mezclas de estos disolventes. Es ventajoso en los disolventes preceden-



tes su buena capacidad de disolución para los isómeros de triforina. No obstante, pueden encontrar utilización también otros disolventes tales como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurado, ciclohexanona, butirolactona, acetona, acetonitrilo o metanol, bien sea por sí sólo bien sea en mezclas con otros disolventes. También puede ser ventajosa la adición de agua (por ejemplo de 3 a 20% en volumen en el caso de las cetonas).

Para la selección de la temperatura de reacción hay que tener en cuenta que al crecer la temperatura aumenta desde luego fuertemente la velocidad de isomerización en la mayor parte de los disolventes, pero por otro lado a temperaturas más elevadas ya pueden aparecer también pérdidas de sustancia activa como consecuencia de la descomposición. El margen más favorable de temperaturas para la isomerización se encuentra en aproximadamente 40-110°C, y se prefiere el margen de 60 a 100°C.

Las soluciones de triforina isomerizadas pueden ser purificadas vertiéndolas en agua. Los productos de descomposición eventualmente formados son fácilmente solubles en agua, mientras que la sustancia activa precipita cuantitativamente como consecuencia de su difícil solubilidad en agua. Eliminando por lavado con agua el producto cristalizado y secando se obtie-



ne la mezcla de isómeros, la cual puede ser utilizada directamente para la preparación de agentes protectores de plantas o puede ser transformada ulteriormente de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud  
5 de patente española Nº 423.082.

Si para la isomerización se escogen condiciones con las cuales no aparece practicamente ninguna descomposición de sustancia activa, las soluciones de reacción pueden ser sometidas a tratamiento eventual-  
10 mente sin aislamiento de la sustancia activa para formar agentes protectores de plantas, especialmente formulaciones líquidas.

Las sustancias activas de acuerdo con el invento son formuladas de manera usual en forma de pol-  
15 vos para espolvorear, granulados, polvos en suspensión, concentrados en emulsión, aerosoles, etc.

Explicaciones adicionales acerca de la preparación o aislamiento de las sustancias activas y de la formulación se pueden deducir de los siguientes ejemplos.  
20

#### Ejemplo 1

20 g de meso-triforina son calentados a 60°C  
25 en una mezcla de 43 g de dimetilformamida y 43 g de N-me-

5 tilpirrolidona (volumen total de la solución a la temperatura ambiente: 100 ml). La proporción de isómeros después de diferentes períodos de tiempo así como el rendimiento de racemato son mostrados por la siguiente Tabla:

10

Tiempo de isomerización (a 60°C)	Proporción de isómeros Racemato: forma meso	Contenido total de sustancia activa de la solución	Rendimiento de racemato
0 días	0 : 100	20,0 g	-
9 días	32 : 68	19,0 g	6,1 g
15 días	38 : 62	18,2 g	6,9 g
30 días	49 : 51	16,9 g	8,3 g

15

Ejemplo 2

Una solución preparada de modo correspondiente al Ejemplo 1 es conservada a 70°C en lugar de a 60°C.

20 El rendimiento de racemato puede verse en la siguiente Tabla.

25



	Tiempo de iso- merización (a 70°C)	Proporción de isómeros Racemato: for ma meso	Contenido to- tal de sustan- cia activa de la solución	Rendimien- to de race- mato
5	0 días	0 : 100	20,0 g	-
	2 días	33 : 67	17,6 g	5,8 g
	5 días	48 : 52	15,6 g	7,5 g

Ejemplo 3

10

Una solución de 50 g de meso-triforina en 150 ml de dimetilformamida es calentada a 90°C durante 4 horas. La solución parduzca es incorporada con agitación en 1500 ml de agua tras el enfriamiento; el precipitado el filtrado con succión, lavado con agua y se-

15 cado a 60°C. Rendimiento 47 g (94% de la cantidad em-  
pleada). Proporción de isómeros racemato:forma meso 41:59; es decir rendimiento de racemato 19,3 g.

20

Ejemplo 4

25

Una mezcla de 50 g de meso-triforina y 100 ml de N-metilpirrolidona es calentada a 95°C durante 3 1/2 horas. Después del enfriamiento se diluye con 1000 ml de agua, se filtra con succión el producto cristalizado, se

lava con agua y se seca a 60°C. Se obtienen 46 g de mezcla de isómeros con una proporción de racemato : forma meso de 42,5:57,5, es decir un rendimiento de racemato de 19,5 g.

5

Ejemplo 5

Una mezcla de 46 g de meso-triforina, 400 ml de ciclohexanona y 20 ml de agua es calentada a 95°C durante 8 horas, formándose una solución lechoso-turbia. La ciclohexanona es ampliamente separada por destilación en vacío, el residuo es lavado con agua, filtrado con succión y extraído a la temperatura ambiente con 50 ml de dimetilformamida. La solución filtrada con succión es diluída con 500 ml de agua, el precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado a 60°C.

10

15

Se obtienen 19 g de sustancia activa de triforina con una proporción de isómeros de racemato: forma meso de 79:21, es decir el rendimiento de racemato es de 15, 0 g.

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 21 de Diciembre de 1.973, bajo el número P 23 63 729.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- 5 ENO 1976

- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la isomerización de meso-triforina a triforina racémica, caracterizado porque se calienta meso-triforina en un disolvente a temperaturas entre aproximadamente 40 a 100°C.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizados porque se utilizan dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, caprolactama o fenol o mezclas de estos disolventes.

20 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque la isomerización se efectúa a temperaturas entre 60 y 100°C.

4ª.- Procedimiento para la isomerización de meso-triforina a triforina racémica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

  
-5 ENE. 1976

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

5

Madrid, -5 ENE. 1976

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder



20-12-75

E.C.V.

- 11 -