



PATENTE DE INVENCION

PL-34.

299125

299125

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de sustancias biocidas"

Solicitante:

PROGIL, entidad francesa,
residente en 77, rue de
Niromesnil, PARIS 8^e, Francia.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de una nueva clase de compuestos químicos derivados del ácido carbámico, dotados de propiedades biocidas en extremo interesantes. El procedimiento abarca

5.

299125

-2-



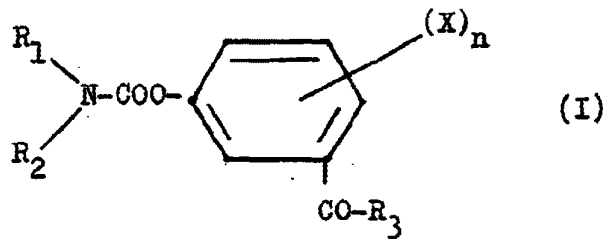
igualmente la obtención de composiciones bio-cidas que encierran dichas substancias.

5. Ya se sabe que numerosos ésteres arílicos del ácido carbámico mono o disustituído sobre el átomo de nitrógeno presentan buenas propiedades insecticidas. Uno de los compuestos más activos de esta familia es el N-metilcarbamato de alfa-naftilo, que se conoce en el comercio desde hace varios años por el nombre de "SEVIN".
10. En los derivados carbámicos conocidos hasta hoy, el radical arilo, que puede ser por ejemplo, un resto fenilo, naftilo, indanilo, acenaftilo, comprende eventualmente uno o varios sustituyentes halogenados, en particular cloro.
15. El solo compuesto descrito hasta ahora en el que el núcleo arílico comprende una sustitución acilo -CO-R, es el N-metilcarbamato de para-acetilfenilo de la fórmula $H_3C-NH-COO - \langle \text{---} \rangle - CO-CH_3$. Ahora bien, la actividad insecticida de este compuesto
20. se ha hallado muy débil y en todo caso netamente inferior a la del "SEVIN" o de los homólogos de este último, (patente francesa nº 1.166.551 solicitada el 21 de diciembre de 1956).
25. Se ha descubierto ahora que, contrariamente a lo que se podía esperar, los ésteres fenílicos del ácido carbámico en los que el núcleo fenilo comprende en posición meta un grupo acilo, constituyen unos insecticidas característicos más activos que los derivados carbámicos ya conocidos para este empleo, en particular el
- 30.



"SEVIN" y poseen, además, propiedades biocidas muy generales, tales como bactericidas, fungicidas, molusquicidas, nematocidas, etc.

5. Los compuestos según el invento pueden representarse por la fórmula general siguiente:



10. - R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, pueden ser: un átomo de hidrógeno o un radical: alcohilo, acenilo, cicloalcohilo, cicloalcenilo, arilo, aralcohilo, pudiendo comprender, uno o varios de estos radicales, uno o varios sustituyentes elegidos en particular entre los halógenos o unos grupos tales como: alcohilo y nitro además R_1 y R_2 pueden participar en la formación de un ciclo o de un heterociclo;
- 15.

- R_3 representa un radical hidrocarbonado, en particular un resto alcohilo;

20. - X indica un átomo de hidrógeno o un grupo electronegativo tal como en particular un átomo de halógeno o el grupo NO_2 ;

- n es un número entero que puede tomar los valores 1 a 4.

Se pueden citar, a título no limita-

299125



-4-

- tivo los compuestos siguientes que pertenecen a la fórmula (I) según el invento: carbamato de m. acetilfenilo, carbamato de m. propionilfenilo, carbamato de m. butirilfenilo, carbamato de m. (alfa-metilacetil) fenilo; carbamato de (m. acetil, p-cloro) fenilo; N-metilcarbamato de m. acetilfenilo, N-metilcarbamato de m. butirilfenilo, N-etilcarbamato de m. acetilfenilo, N-etilcarbamato de m. (alfa-metilacetil) fenilo, N-propilcarbamato de m. acetilfenilo, N-butilcarbamato de m. acetilfenilo, N-amilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-dimetilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-dietilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-dibutilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-diisopropilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-diisobutilcarbamato de m. acetilfenilo; N-metil N-etilcarbamato de m. acetilfenilo, N-metil N-propilcarbamato de m. (alfa-metilacetil) fenilo, N-etil N-butilcarbamato de m. acetilfenilo, N-metil N-amilcarbamato de m. acetilfenilo, N-isopropil N-butilcarbamato de m. acetilfenilo, N-metil N-isobutilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-dimetilcarbamato de (m. acetil, p-cloro)fenilo; N-metil N-fenilcarbamato de m. acetilfenilo, N-etil N-fenilcarbamato de m. acetilfenilo, N-butil N-fenilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-difenilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-difenilcarbamato de (m. acetil p-cloro)fenilo; N,N-difenilcarbamato de (o. cloro m. acetil p-cloro) fenilo; N-metil N-(dicloro-3,4)fenilcarbamato de m. acetilfenilo; N-N-metil N-(tricloro-2,4,6 fenilcar-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

299125

-5-



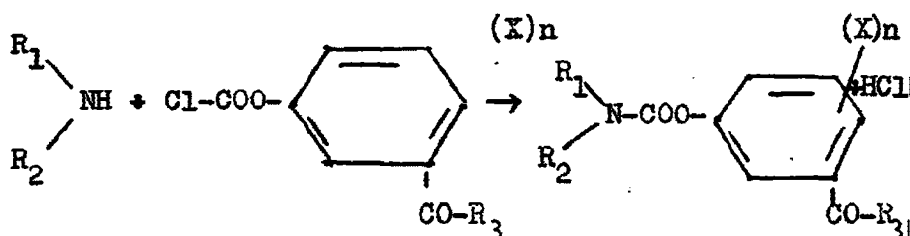
bamato de m. acetilfenilo; N,N-dicloro-3,4 fenilcarbamato de m. acetilfenilo; N,N-di(tricloro-2,4,6) fenilcarbamato de m. acetilfenilo, etc.

Los compuestos englobados en la fórmula

5. general (I) pueden prepararse por aplicación de los procedimientos ya conocidos para la obtención de ésteres carbámicos sustituidos o no sobre el átomo de nitrógeno, a saber: uno de los métodos indicados a continuación:

10. a) Reacción de un isocianato con un fenol, eventualmente sustituido por uno o varios grupos electronegativos que llevan sobre el núcleo, en posición meta con relación al OH, un grupo $-CO-R_3$, teniendo R_3 el significado que se ha dado anteriormente. Esta reacción, que se efectúa de preferencia en presencia de un catalizador -por regla general, una amina terciaria- solo puede convenir, evidentemente, para la preparación de carbamatos monosustituidos de nitrógeno.
- 15.
- 20.

b) Reacción entre un cloroformiato y una amina apropiados, según el esquema:



299125

-7-



En particular constituyen excelentes insecticidas cuya actividad es generalmente muy superior a la de los mejores insecticidas del grupo de los carbamatos ya conocidos particularmente del "SEVIR".

5.

Los agentes biocidas según el invento pueden emplearse en las diferentes formas usuales, es decir, en polvo, en suspensión en un líquido inerte, en solución o en emulsión.

10.

Pueden aplicarse de un modo conveniente, mediante pulverización, embadurnado o impregnación de sus soluciones en uno o varios disolventes, tales como por ejemplo: hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, decalino; hidrocarburos clorados del tipo tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloretileno, percloroetileno o bien mono- y/o diclorobenceno; ésteres o éteres como acetatos o propionatos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, los dioxanos y otros; cetonas, particularmente acetona, etil-metilcetona, acetoni-lactona, ciclopentanona, ciclohexanona.

15.

20.

Por regla general, las soluciones de las sustancias biocidas según el invento contienen, para la aplicación práctica, de 0,5 a 20% en peso de sustancia activa y de preferencia de 1 a 10%.

25.

30.

Para ciertas aplicaciones, puede ser conveniente emplear una emulsión acuosa de semejante solución; la emulsión se obtiene entonces con

299125



-8-

- ayuda de agentes tensoactivos conocidos, por ejemplo, sales de alcohilsulfonatos o de alcohilarilsulfonatos de alcohilsulfatos, de alcohilamidasulfonatos poliéteres de alcohol-fenoles, ésteres de ácidos grasos con polioles, productos de adición de óxidos de alcohilenos y de mercaptanos de larga cadena u otros.
- 5.
- Asimismo, las nuevas substancias biocidas pueden presentarse en forma de polvo muy fino, íntimamente mezclado con alrededor de 0,05 a 5% de agente tensoactivo que le hacen hnectable al agua. Este polvo puede contener, además, un soporte pulverulento inorgánico, de tipo conocido, tal como por ejemplo, talco, caolin, bentonita, tierra de infusorios, gel de sílice, o de alúmina, cuya proporción en peso puede ser, por ejemplo, de 10 a 95% de la mezcla. Las mezclas de substancias biocidas con cargas, es decir, de soportes inorgánicos, pulverulentos, pueden,
- 10.
- 15.
- 20.
- sobre todo cuando se trata de emplearlos en estado de polvo seco que no tenga que ser diluido con agua.
- De un modo general, la substancia activa puede ser expendida al público en forma de composiciones que la contienen en peso de 0,5 a 99,95%, siendo el resto una o varias de las materias inertes tales como disolventes, líquidos de dispersión, agua, cargas inorgánicas pulverulentas, agentes tensoactivos y/o eventualmente
- 25.
- 30.



otras sustancias biocidas.

Los ejemplos siguientes, citados a título no limitativo demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

5. Estos numerados de 1 a 7 describen la preparación y las características de algunos de los productos según el invento. Los numerados de 8 a 10 ilustran las propiedades más típicas y las posibilidades de empleo de cierto número, no limitativo, de los ésteres carbámicos según la fórmula (I) antedicha.

EJEMPLO 1 -

15. En un recipiente provisto de un agitador, de un termómetro y de un tubo buzo o sumergidor, se introduce una solución bencénica de cloroformiato de m.acetilfenilo, (obtenido por reacción de fosgeno con la m.hidroxiacetofenona). Se hace borbotar en el recipiente, amoniaco gaseoso a temperatura ordinaria, hasta el fin de la reacción. Después de eliminación, por lavado con
20. agua, del cloruro de amonio formado, se decanta la fase orgánica y se seca esta última sobre CaCl_2 . Luego se elimina una parte del benceno por destilación y se deja enfriar. El carbamato de m.acetilfenilo, que cristaliza, se filtra y
25. luego se recrystaliza en benceno. Se obtiene un sólido blanco-amarillento que funde a 101-102°C.

EJEMPLO 2 -

30. En un recipiente provisto de un agitador, de un termómetro y de una ampolla de bro-



- mo y que contiene una solución etérea de cloroformiato de m. acetilfenilose añade progresivamente, a temperatura ordinaria la cantidad suficiente de etilamina, igualmente en solución en el éter dietílico. Después de terminada la adición se elimina, por lavado con agua, el clorhidrato de amina formado. Se decanta después la fase orgánica que se seca sobre CaCl₂ anhidro. Mediante adición de hexano a la solución etérea seca, y enfriamiento con agitación, se obtiene un precipitado de N-etilcarbamato de m-acetilfenilo bruto que, recristalizado en el sulfuro de carbono, funde a 56-57°C.
- 5.
 - 10.

EJEMPLO 3 -

- 15. En un recipiente provisto de un agitador y de una ampolla de bromo, que contiene una solución etérea de dimetilamina, se añade, gota a gota, a temperatura ordinaria, una solución también etérea de cloroformiato de m.acetilfenilo. Terminada la adición, se elimina el clorhidrato de amina por lavado con agua, se decanta la fase orgánica, se seca esta última en CaCl₂, y luego se elimina el éter por evaporación. El residuo líquido obtenido suministra, por destilación en 0,7 mm de Hg, el N,N-dimetilcarbamato de m.acetilfenilo que pasa a 135-136°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4 -

- 30. Operando del mismo modo que en el Ejemplo 3, pero sustituyendo la dimetilamina por la dietilamina, se obtiene el N,N-dietilcarbamato



203133

de m. acetilfenilo que hierve a 160-161°C a 1,2 mm de Hg.

EJEMPLO 5 -

5. En un recipiente provisto de un dispositivo de agitación, de un termómetro y de un refrigerante, se introducen: 1 mole de m. hidroxiaacetofenona bruta en solución en 700 cm³ de cloroformo y luego progresivamente, una solución, en 300 cm³ de cloroformo, de 1,1 mole de isocianato de metilo y por último de 2 a 3 gotas de trietilamina. Se deja que la reacción se efectúe durante 2 días, luego se elimina por filtración las posibles impurezas insolubles y se destila el residuo líquido. Se obtiene así 0,9 mole de
- 10.
15. N-metilcarbamato de m. acetilfenilo bruto que, cristalizado en el percloroetileno y recristalizado en el tetracloruro de carbono, suministra un producto puro, sólido, blanco, que funde a 78°C.

20. EJEMPLO 6 -

- Operando como en el ejemplo 5, pero reemplazando el isocianato de metilo por 1,2 moles de isocianato de isopropilo, se obtiene el N-isopropilcarbamato de m. acetilfenilo bruto que,
25. cristalizado en una mezcla a volúmenes iguales de tetracloruro de carbono y hexano, suministra un producto puro que funde a unos 71°C.

EJEMPLO 7 -

30. En un recipiente provisto de un termómetro y de un dispositivo de agitación se intro-

20810



-12-

- duce 1 mole de m. hidroxiacetofenona en 800 cm³ de cloroformo, luego se añade, con enfriamiento, 1,1 mole de isocianato de dicloro-3,4 fenilo en solución en 700 cm³ de cloroformo, y alrededor de 1 cm³ de trietilamina. El carbanato deseado se precipita instantáneamente en el medio. Se filtra el precipitado y se lava con hexano. Después de recristalización del sólido en el monoclorobenceno, se obtiene el N-dicloro-3,4 fenilcarbamato de m. acetilfenilo, sólido blanco que funde entre 193 y 196°C.

EJEMPLO 8 -

- Con objeto de estudiar la actividad insecticida de uno de los productos según el invento, o sea el N-metilcarbamato de m. acetilfenilo, se han pulverizado muy finamente soluciones de este producto en la acetona en el interior de cajas de Petri, según el método bien conocido. Se ha efectuado así una serie de cajas-muestras conteniendo dosis crecientes del producto a examinar, a saber 3 a 250 mg por m² de superficie. Una caja de Pétri exenta de carbamato se ha conservado como testigo. Después se ha introducido en cada caja el mismo número de insectos a ensayos (por ejemplo, 20, de los cuales eran 10 machos y 10 hembras) y se ha contado a intervalos regulares, el número de insectos muertos.

- A fin de establecer una comparación con uno de los mejores insecticidas conocidos en la serie de los carbamatos, a saber el N-metilcar-

200125



-13-

- bamato de alfa-naftilo (o "SEVIN") se han efectuado las mismas preparaciones que anteriormente utilizando las mismas dosis de producto, sustituyendo este carbamato del N-metilcarbamato de m.acetilfenilo.
5. Los resultados obtenidos van representados -solamente en parte en obsequio a la mayor claridad- sobre las curvas de las figuras 1 y 2 adjuntas a la presente descripción.
10. En la fig. 1 se ha indicado en ordenada, el % de la mortalidad de insectos del tipo calandra granaria y en abscisas el número de horas de contacto de los citados insectos con el insecticida estudiado. Las curvas (A₁) y (A₂) corresponden respectivamente a las dosis de 3 mg y 29,5 mg de N-metilcarbamato de m.acetilfenilo por m² de carga inerte, mientras que las curvas (B₁) y (B₂) corresponden a las mismas dosis respectivas de N-metilcarbamato de alfa-naftilo. La curva testigo (T) es una recta que se confunde prácticamente con el eje de las abscisas. Se puede ver en particular que:
15. - por una parte, para una concentración dada de insecticidas y un tiempo dado, la proporción de mortalidad es de alrededor 2 veces más elevada que en el caso en que se utiliza el N-metilcarbamato de m.acetilfenilo:
20. - por otra parte, aún con una concentración elevada (curva B₂) en N-metilcarbamato de alfa-naftilo la proporción de mortalidad solo alcan-
- 25.
- 30.

703125



-14-

- za el 65% alrededor después de 72 horas y luego el 80% al cabo de 144 horas, y este último límite constituye un máximo: por el contrario, el empleo de N-metilcarbamato de m.acetilfenilo permite alcanzar una proporción de mortalidad de alrededor del 85% en menos de 48 horas y esta proporción se aproxima al 90% después de 72 horas: aumenta aún en las horas siguientes de exposición de los insectos.
- 5.
10. La fig. 2 representa los resultados obtenidos a continuación de ensayos de mortalidad sobre cucarachas de la especie Blattella germanica, efectuados en las mismas condiciones que las que se han indicado anteriormente. En el diagrama se han puesto, sobre el eje de las ordenadas, el número N de cucarachas muertas en relación con el número de horas en contacto con el insecticida. Se habían introducido al principio, 20 insectos en cada caja de Pétri.
- 15.
20. Las curvas (A₃) y (A₄) corresponden respectivamente a dosis de 29 mg y 229 mg de N-metilcarbamato de m.acetilfenilo por m² de sustancia inerte, mientras que las curvas (B₃) y (B₄) corresponden a las mismas dosis respectivas de
25. N-metilcarbamato de alfa-naftilo. La curva-testigo (T) es una recta que se confunde con el eje de las abscisas.
30. La lectura de estas curvas pone bien en evidencia la incontestable superioridad de la actividad insecticida del N-metilcarbamato de

259125



m.acetilfenilo con relación al N-metilcarbamato de alfanaftilo.

EJEMPLO 9 -

- Este ejemplo ilustra el poder bactericida de uno de los productos según el invento.
5. Se ha determinado experimentalmente, por una parte, para el N-metilcarbamato de m.acetilfenilo y por otra parte para el borax, bactericida conocido, el umbral mínimo de concentración necesaria en estos productos para la destrucción de diferentes gérmenes bacterianas.
- 10.

Los resultados, consignados en el cuadro que viene a continuación, demuestran que el N-metilcarbamato de m.acetilfenilo (indicado por P) es activo a dosis netamente más reducidas que las necesarias en el caso de emplearse borax.

15.

| <u>Gérmenes</u> | Umbral | |
|-----------------------|---|---|
| | P | Bórax |
| Staphylococcus Aureus | 1×10^{-5} á 1×10^{-4} | 1×10^{-2} á 1×10^{-1} |
| Escherichia Coli | superior a 1×10^{-4} | superior a 1×10^{-1} |
| Bacillus Subtilis | 1×10^{-5} á 1×10^{-4} | 1×10^{-2} á 1×10^{-1} |

233125

-16-



EJEMPLO 10 -

Con objeto de estudiar el poder fungicida de los productos con arreglo al invento, se ha determinado el umbral de inhibición de crecimiento de diferentes hongos por el N-metil-carbamato de m-acetilfenilo (indicado por P) y por otra parte para el fluoruro de sodio, fungicida usualmente utilizado en el comercio.

5.

Las cepas estudiadas han sido las siguientes:

10.

CV : Coriolus Versicolor Fr. ex. Linné

SN : Steriomatocystis Niora Van Tieghem

CC : Coniophora Cerebella Peps

CG : Chaetonium Globosum Kunze ex. Fr.

15.

Los productos se han distribuido en varias clases, según las diluciones de las soluciones de impregnación utilizadas:

Clase 0 : solución de impregnación de concentración superior a 1×10^{-2}

20.

Clase 1 : solución de impregnación de concentración comprendida entre 1×10^{-2} y 1×10^{-3}

Clase 2: solución de impregnación de concentración comprendida entre 1×10^{-3} y 1×10^{-4}

25.

Los resultados se indican en el cuadro siguiente:

299125

-17-



| Producto | Disolvente | Cepas | | | |
|------------------------|------------|---------|---------|---------|---------|
| | | CV | SN | CC | CG |
| P Fluoruro de sodio | Acetona | Clase 1 | Clase 1 | Clase 2 | Clase 2 |
| | agua | Clase 1 | Clase 1 | C -- | -- |

EJEMPLO 11 -

Los resultados de la acción biocida de los 8, 9 y 10 se han confirmado por la aplicación de las composiciones siguientes:

5. (a) - Solución a 4% de carbamato de meta-propionilfenilo en la metil-etil-cetona.
- (b) - Polvo impalpable de N-N-diethyl-carbamato de meta-acetilfenilo que contiene 1% de agente tensoactivo formado por un producto de condensación de nonil-fenol con 10 unidades de óxido de etileno. El polvo se utiliza después de dispersión en agua.
10. (c) - Solución a 7% de N-dicloro-3,4-fenil-carbamato de meta-acetil-fenilo en monoclorobenceno.
15. (d) - Emulsión conteniendo alrededor de 17% de una solución de 5 g de N-isopropil-carbamato de meta-acetilfenilo en 100 g de percloroetileno.
- 20.

299125
-18-



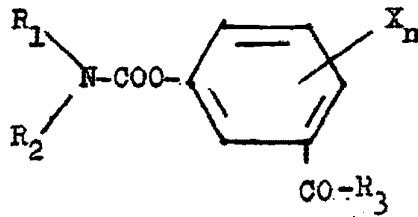
(e) - Polvo insecticida formado por 40 partes en peso de talco, 35 partes de bentonita y 25 partes de N-N-difenil-carbamato de (m.acetil-p.cloro) fenilo.

5.

N O T A

- 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. También debe hacerse constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Francia número PV. 932,596 de 25 de abril de 1.963 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SUBSTANCIAS BIOCIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1º - Procedimiento para la producción de sustancias biocidas, especialmente ésteres fenílicos del ácido carbámico en los que el núcleo fenilo comprende en posición meta un grupo acilo, de fórmula general
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

391259-24

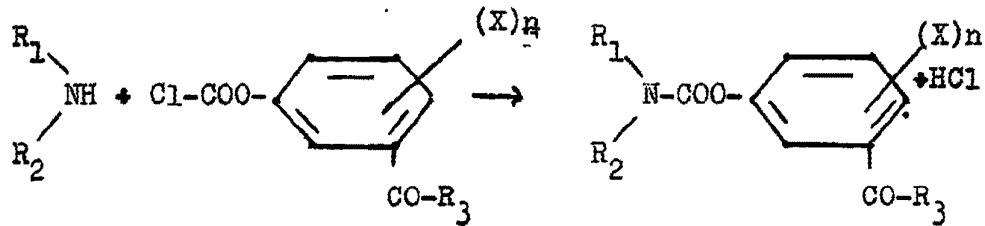


5. en la cual R_1 y R_2 idénticos o diferentes pueden ser un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, alcenilo, cicloalcoholo, cicloalcenilo, arilo, aralcoholo, pudiendo tener uno o más de estos radicales uno o más sustituyentes escogidos en particular entre los halógenos o uno de los grupos alcoholo y nitro, R_1 y R_2 pueden además participar en la formación de un ciclo o de un eterociclo; R_3 representa un radical hidrocarbonado en especial un resto alcoholo; X significa un átomo de hidrógeno o un grupo electronegativo tal como un átomo de halógeno o un grupo NO_2 ; n es un número entero comprendido entre 1 y 4, caracterizado porque se hace reaccionar un isocianato con un fenol, eventualmente sustituido por uno o varios grupos electronegativos, que llevan en su núcleo, en la posición meta con relación al radical OH, un grupo $-CO-R_3$, en el que R_3 tiene la significación antes indicada; la reacción se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador, generalmente una amina terciaria.
- 10.
- 15.
- 20.

2ª - Procedimiento para la producción de sustancias biocidas, especialmente sustancias que tienen por fórmula general la indicada en la

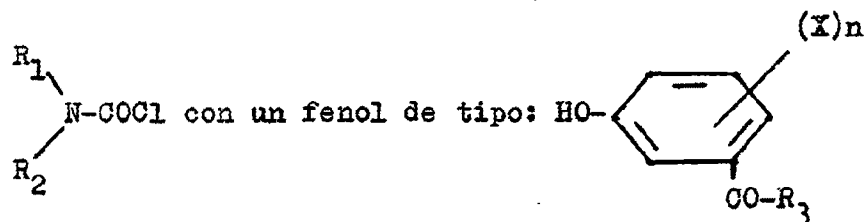


reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción entre un cloroformiato y una amina apropiada, según la siguiente ecuación.



5. pudiendo ser dicha amina amoniaco gaseoso cuando se desee obtener un éster carbámico no sustituido sobre el nitrógeno; la reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ordinaria, en presencia de un aceptador de ClH , que puede ser por ejemplo la misma amina.

10. 3ª - Procedimiento para la producción de sustancias biocidas, de fórmula general 1 indicada en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar un cloruro de carbamilo, de fórmula general



15. en presencia de piridina como aceptador de ClH ; R_1 , R_2 , R_3 , X y n son tal como se han definido en la primera reivindicación.

- 4ª - Procedimiento, según reivindica-

299125



-21-

- ci3n 3^a, caracterizado porque la reacci3n se efectúa en ausencia de cualquier aceptador de ClH, por simple calentamiento a reflujo de los elementos que la integran, en presencia o no de un disolvente;
5. la hidracida formada se elimina del medio reaccionante a medida que se va formando, o bien después de la formaci3n del ester carbámico buscado.

10. 5^a - Procedimiento para la producci3n de sustancias biocidas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 24 FEB 1951

PROG II,
SOMER ASES Y MODEI

