

419.089



P - 55.401

1559 E

Memoria descriptiva

Int. Cl.<sup>2</sup>: CO7D/A01N

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

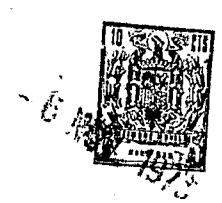
con domicilio en 35, Boulevard des Invalides,  
Paris-7<sup>e</sup>, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS  
DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL"

(Clase Internacional A01n, CO7d)

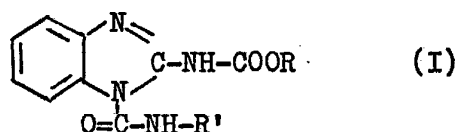
- 1 -

27.10.73



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los nuevos derivados del bencimidazol de fórmula I:

5



10

en la cual R representa un radical alcoholilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y R' representa, o bien un radical tetrahidrofurfurilo, o bien un heterociclo oxigenado saturado o insaturado que tiene 4 ó 5 átomos de carbono, o un radical acilo Z-CO-, siendo Z un radical alcoholilo insaturado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene al menos 2 átomos de halógeno.

15

Como heterociclo, se pueden citar particularmente el furano, el pirano, el dihidropirano, el tetrahydrofurano y el tetrahidropirano, y como radical acilo, se pueden citar el radical  $\beta, \beta$ -diclorovinilcarbonilo y el radical  $\alpha, \beta, \beta$ -triclorovinilcarbonilo.

20

Entre los productos de fórmula I, se citarán particularmente los descritos en los ejemplos.

25

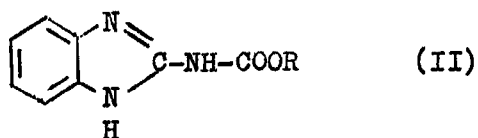
Estos productos están dotados de notables propiedades fungicidas que se pueden poner en evidencia por medio de ensayos sobre *Botrytis cinerea*, *Fusarium roseum*, *Phytophthora infestans* y *Erysiphe polygoni*.



Detalles acerca de estos ensayos se dan más adelante.

El procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, objeto de la invención, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar sobre un derivado del bencimidazol de fórmula II:

5



10 un isocianato de fórmula:  $O = C = N - R'$ , III, teniendo R y R' el significado indicado arriba.

La condensación de los compuestos II y III se efectúa con preferencia en el seno de un disolvente orgánico tal como el tetrahidrofurano y en presencia de una base orgánica tal como el 1,4-diazabicyclo(2,2,2) octano.

15

Los nuevos derivados del bencimidazol de fórmula I se pueden emplear para preparar composiciones fungicidas que contienen como materia activa al menos uno de los productos de fórmula I adicionado eventualmente de uno o varios otros agentes pesticidas.

20

Estas composiciones se pueden presentar en forma de polvo, suspensiones, emulsiones o soluciones, que pueden contener, además de los principios activos, agentes tensoactivos, catiónicos, aniónicos o no iónicos, polvos inertes, tales como el talco, las arcillas, los silicatos, la tierra de diatomeas,

25



un vehículo tal como el agua, los alcoholes, los hidrocarburos u otros disolventes orgánicos, o un aceite mineral, animal o vegetal.

5 Las composiciones fungicidas utilizadas contienen con preferencia de 25 a 95% en peso de materia activa (polvo para pulverización foliar), o de 2,5 a 99% en peso de materia activa (polvo para espolvoreado foliar).

10 Como composición fungicida, se podrá emplear, por ejemplo, un polvo humectable que contenga 25% de 1- $\sqrt{3}$ '-(5',6'-dihidropiranyl)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo, 15% de Ekapersol "S" (producto de condensación del naftalensulfonato de sodio), 0,5% de Brécolane NVA (alcohol-naftalensulfonato de sodio), 34,5% de Zéosil 39 (sílice hidratada sintética obtenida por precipitación) y 25% de Vercoryl "S"  
15 (caolín coloidal).

Los isocianatos de fórmula general  $O = C = N - R'$ , cuando no son conocidos, se pueden obtener según el método descrito en la parte experimental a partir del ácido carboxílico correspondiente.

20 Los ésteres del ácido 2-benzimidazol carbámico utilizados en el comienzo del procedimiento se preparan por un método análogo al descrito en la patente americana 2.933.504.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla, no obstante.

25 Ejemplo 1. 1-(4'-tetrahidropiranyl)carbamoil-2-benzimidazolil-



-carbamato de metilo.

A) Preparación del isocianato de 4-tetrahidropiraniilo:

Se añaden, a 10°C, 60 g de nitruro de sodio a 150  
cm<sup>3</sup> de agua destilada, y se introduce después, gota a gota,  
5 una solución de 121,6 g del cloruro del ácido 4-tetrahidro-  
pirancarboxílico (J. Pharm. Pharmac. 15, 167, 1963) en 250  
cm<sup>3</sup> de tolueno.

Se agita la mezcla formada durante 2 horas, y lue-  
go se decanta la fase orgánica, que se lava con ayuda de una  
10 solución de bicarbonato de sodio, y luego con agua. Se seca.

Se descompone la solución orgánica por calentamien-  
to a 100°C durante 2 horas 45 minutos, en presencia de m-di-  
nitrobenceno.

Se prosigue el calentamiento hasta cesación del des-  
15 prendimiento de gases, se concentra la solución obtenida a  
presión reducida y se destila el aceite residual; se obtienen  
83,6 g de isocianato de 4-tetrahidropiraniilo en forma de un  
líquido incoloro.

$E_b_{23 \text{ mm Hg}} = 79-80^\circ\text{C}; n_D^{20} = 1,4658.$

B) 1-(4'-tetrahidropiraniil)carbamoil-2-benzimidazolil-carbama-  
to de metilo:

Se ponen en suspensión 38,4 g de 2-benzimidazolil-  
-carbamato de metilo y 0,3 g de 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano  
25 en 600 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 35 g de



isocianato de 4-tetrahidropiraniilo y se agita durante 5 horas a 23°C. Se filtra y se lleva el filtrado a sequedad a presión reducida.

5 Se toma de nuevo el producto en éter isopropílico y se filtran con succión los cristales obtenidos. Se repite tres veces la operación, y se seca luego a la temperatura ambiente a presión reducida. Se obtienen 59 g de 1-(4'-tetrahidropiraniil)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo en forma de un sólido blanco que se descompone a 252°C.

10 Análisis: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>  
Calculado: C% 56,59; H%, 5,69; N%, 17,6  
Encontrado: 55,1            5,6            17,7

Espectro Infrarrojo: Presencia de carbonilo, del núcleo aromático y de los grupos NH y NH/OH.

15 Ejemplo 2. 1-(2'-tetrahidropiraniil)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo.

20 Se ponen en suspensión 30 g de 2-benzimidazolil-carbamato de metilo en 600 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y se añaden 30 cm<sup>3</sup> de isocianato de 2-tetrahidropiraniilo. Se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, se filtra y se lleva la solución a sequedad a presión reducida. Se toma de nuevo el producto en hexano, se filtra con succión y se seca a presión reducida. Se obtienen 50 g de 1-(2'-tetrahidropiraniil)carbamoil-2-benzimidazolil carbamato de metilo en forma de un sólido  
25 blanco que se descompone a 236°C.



Análisis:  $C_{15}H_{18}N_4O_4$

Calculado: C% 56,59 H% 5,69 N% 17,60

Encontrado: 56,3 5,5 17,2

Espectro Infrarrojo: Presencia de los grupos carbonilo,

5 NH/OH, C=N y C-O-C.

Ejemplo 3. 1- $\sqrt{3}$ '-(5',6'-dihidropiranyl)carbamoil/2-benzimidazolil-carbamato de metilo.

A) Preparación del isocianato de 3-(5,6-dihidropiranyl)

10 Se disuelven 61,5 g de nitruro de sodio en 185 cm<sup>3</sup> de agua destilada, se deja en reposo durante 16 horas a 0°C, y luego se añade gota a gota, a 5°C, una solución de 119 g de cloruro del ácido 3-(5,6-dihidropirano)carboxílico en 370 cm<sup>3</sup> de tolueno y se agita durante 15 minutos.

15 Se decanta y se lava a aproximadamente 0°C la fase toluénica con una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio, y seguidamente con agua. Se seca la fase toluénica a 5°C, y se añaden después 2,14 g de m-dinitrobenceno. Se calienta lentamente con agitación a 130°C durante 3 horas, y se deja luego durante 16 horas a 0°C.

20 Por destilación, se obtienen 20 g de isocianato de 3-(5,6-dihidropiranyl) en forma de un aceite incoloro.

$Eb_{16 \text{ mm Hg}} = 76^{\circ}C$ ;  $n_D^{20} = 1,4872$ .

B) Preparación del 1- $\sqrt{3}$ '-(5',6'-dihidroxipiranyl)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo.

25 Se introducen 20 g de 2-benzimidazolil-carbamato de



metilo y 0,2 g de 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano en 400 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano, se añaden 15 g de isocianato de 3-(5,6-dihidropiraniilo), se agita durante 17 horas a la temperatura ambiente, y se filtra.

5 Se lleva el filtrado a sequedad a presión reducida y se toma de nuevo el extracto seco en éter isopropílico.

Se filtra con succión y se seca. Se obtienen 9,8 g de 1-(3'-(5',6'-dihidropiraniil)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo que se descompone a 218°C.

10 Análisis: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
Calculado: C% 56,96 H% 5,1 N% 17,71  
Encontrado: 55,9 5,3 16,5

Ejemplo 4. 1-(2'-tetrahydrofurfuril)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo

15 A) Preparación del isocianato de 2-tetrahydrofurfurilo

Se disuelven por borboteo en 1250 cm<sup>3</sup> de tolueno, 100 g de fosgeno, y luego se introducen, gota a gota y a 412°C, 100 g de tetrahydrofurfurilamina así como 0,2 g de 1,2-dinitrobenzeno. Se lleva la mezcla durante 5 horas a reflujo manteniendo un borboteo ligero de fosgeno.

20 Se lleva a sequedad y se destila el residuo. Se obtienen 40,5 g de isocianato de 2-tetrahydrofurfurilo en forma de un líquido incoloro.

$$E_{b_{30 \text{ mm Hg}}} = 92^{\circ}\text{C} ; n_{\text{D}}^{23} = 1,4520.$$

25



B) 1-(2'-tetrahidrofurfuril)carbamoil-2-benzimidazolil-  
-carbamato de metilo

Se ponen en suspensión 30 g de 2-benzimidazolil-  
-carbamato de metilo y 1 g de 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano  
5 en 300 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 30 g  
de isocianato de 2-tetrahidrofurfurilo, se agita durante 20  
horas y se filtra con succión; se obtienen así 19 g del pro-  
ducto buscado. Punto de fusión = 140°C (descomp.).

Se concentra el filtrado a sequedad a presión redu-  
cida, se lava el residuo con éter isopropílico, y se seca.  
10 Se purifica el producto obtenido por disolución en cloroformo  
y precipitación con hexano. Se obtiene así una segunda can-  
tidad de 19 g de 1-(2'-tetrahidrofurfuril)carbamoil-2-benzi-  
midazolil-carbamato de metilo en forma de un sólido blanco  
15 que se descompone a 140°C.

Análisis: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: C% 56,6 H% 5,7 N% 17,6

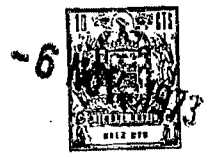
Encontrado: 56,3 5,7 17,6

Espectro Infrarrojo: Presencia de carbonilo, de grupos C=N,  
20 NH y bandas de tipo aromático.

Ejemplo 5. 1-Tricloroacrilóil-carbamoil-2-benzimidazolil-  
-carbamato de metilo.

A) Preparación del isocianato de tricloroacrilóilo.

Se introducen 225 g de tricloroacrilamida en 525 cm<sup>3</sup>  
25 de dicloroetano, se añaden, a 42°C, 260 cm<sup>3</sup> de cloruro de oxali



lo, se mantiene durante una hora a 0°C, y se lleva a conti-  
nuación a reflujo durante 16 horas. Se evapora la solución  
obtenida a presión reducida y se destila el residuo. Se reco-  
gen así 232 g de isocianato de tricloroacrilóilo.

5 Eb<sub>20 mm Hg</sub> = 86°C ; n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,538.

B) Preparación de 1-tricloroacrilóil-carbamoil-2-benzimidazo-  
lil-carbamato de metilo

10 Se introducen 10 g de 2-benzimidazolil-carbamato de  
metilo y 0,1 g de 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano en 160 cm<sup>3</sup>  
de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 13,5 g de isociana-  
to de tricloroacrilóilo, se agita durante 17 horas a la tempe-  
ratura ambiente, se filtra con succión y se lavan los crista-  
les obtenidos con éter de petróleo.

15 Después de secar a presión reducida, se obtienen  
18,2 g de 1-tricloroacrilóil carbamoil-2-benzimidazolil-carba-  
mato de metilo en forma de un sólido que funde a 231°C.

Análisis: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

20	Calculado:	C% 39,86	H% 2,33	N% 14,32	Cl% 27,16
	Encontrado:	41,1	3,1	13,6	26,4

Espectro Infrarrojo% Presencia de carbonilo, de grupos OH/NH,  
C=N y bandas de tipo aromático.

25 Estudio de la actividad fungicida del 1-(4'-tetra-  
hidropiranyl)carbamoil-2-benzimidazolil-carbamato de metilo  
(compuesto A), del 1-(2'-tetrahidropiranyl)carbamoil-2-ben-



zimidazolil-carbamato de metilo (compuesto B), y del 1- $\sqrt{3}$ '-  
-(5',6'-dihidropiranyl)carbamoil/2-benzimidazolil-carbamato  
de metilo (compuesto C).

A) Ensayo sobre Botrytis cinerea (en medio nutritivo líquido)

5 En 4 cm<sup>3</sup> de medio nutritivo a base de harina de ave  
na, se introducen 0,5 cm<sup>3</sup> de suspensión de esporas de Botrytis  
cinerea y 0,5 cm<sup>3</sup> de suspensión del producto a estudiar. Se  
efectúa la comprobación al cabo de seis días de mantenimien-  
to en estufa a 24°C. Los resultados se expresan en porcenta-  
10 je de eficacia, con relación a un testigo no tratado.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla si  
guiente:

15

Concentración en partes por millón	40	20	10	5	1
Compuesto A	100	100	100	100	100
Compuesto B	100	100	100	100	100
20 Compuesto C	100	100	100	100	100

B) Ensayo sobre Botrytis cinerea (sobre hojas de lechuga)

Hojas de lechuga, mantenidas en supervivencia en ca  
jas de Petri y tratadas, se contaminan con pastillas de papel  
de filtro enriquecidas en suspensión de conidios.

25 Los tratamientos se hacen por pulverización, a ra-



zón de 1 cm<sup>3</sup> de solución del producto a ensayar para una superficie de caja de Petri de 100 mm de diámetro. Para la inoculación se utiliza una suspensión de 100.000 conidios por cm<sup>3</sup> en jugo de zanahoria.

5 Se efectúa la contaminación en 4 puntos por hoja, por intermedio de confettis impregnados de suspensión de conidios.

Se utilizan 5 hojas para cada concentración.

10 Al cabo de 5 días de mantenimiento a 15°C, se hace la lectura por recuento de los puntos de ataque. Los resultados se expresan en porcentaje de eficacia.

Los resultados experimentales se resumen en la tabla siguiente:

15

Concentración en partes por millón	125	62,5	31,2	15,6
Compuesto A	100	100	100	50
Compuesto B	30	50	20	
20 Compuesto C	95	70	45	25

C) Ensayo sobre Fusarium roseum

25 A 45 cm<sup>3</sup> de medio nutritivo gelosado, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de suspensión del producto a estudiar y de esporas de Fu-



sarium roseum depositadas sobre pastillas de celulosa. Al ca  
bo de siete días de cultivo, se evalúa el diámetro medio de  
las colonias con relación a un testigo no tratado.

5 Los resultados experimentales se resumen en la ta-  
bla siguiente.

Dichos resultados se expresan en porcentaje de efi  
cacia.

10

Concentraciones en partes por millón	40	20	10	5	1
Compuesto A	100	100	100	90	20
Compuesto B	100	100	100	80	0
15 Compuesto C	100	40	80	40	40

D) Ensayo sobre Phytophthora infestans:

Hojas de tomate en supervivencia se inoculan por  
deposición de gotas de suspensión de conidios (4 puntos por  
20 hoja). Los tratamientos se efectúan mediante micropulveriza-  
dor. Al cabo de cinco días a 18°C, la lectura se hace por re  
cuento de las manchas de mildíu aparecidas en los puntos de  
inoculación. Los resultados, expresados en porcentaje de efi  
cacia con relación a un testigo no tratado, se resumen en la  
25 tabla siguiente:



Concentraciones en partes por millón	1000	500	250	125
Compuesto A	60	30	30	0
Compuesto B	70	45	40	30
Compuesto C	55	10	5	0

5

10 E) Ensayo sobre Erysiphe polygoni

Hojas cotiledonáceas de pepino tratadas con el compuesto a estudiar se contaminan por medio de pastillas de papel de filtro con esporas de Erysiphe polygoni.

15 Se utilizan concentraciones de 750; 375; 187,5; 93,7; y 46,8 partes por millón de materia activa.

Los tratamientos se efectúan por pulverización sobre las hojas cotiledonáceas de pepino en macetas. El reparto es de 1 cm<sup>3</sup> por superficie de maceta de 11 cm de diámetro. La suspensión de esporas se realiza en agua estéril y se ajusta a aproximadamente 100.000 conidios por cm<sup>3</sup>.

20

Se utilizan 3 macetas de 4 a 5 plantas de concentración. Al cabo de doce días de mantenimiento a 20°C, se observa el ataque; ello permite traducir la actividad del compuesto estudiado. Los resultados se expresan en porcentaje de eficacia.

25



5

Concentraciones en partes por millón	750	375	187,5	93,7	46,8
Compuesto A	100	100	100	92	92
Compuesto B	100	100	100	92	17
Compuesto C	100	100	17		

10 F) Conclusión: Sobre los organismos ensayados, los compuestos A, B y C poseen una actividad fungicida interesante.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 27 de Septiembre de 1.972, bajo el Nº 72-34135, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

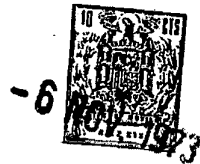
20

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:

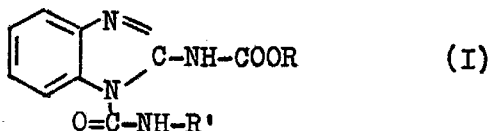
25

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos deriva

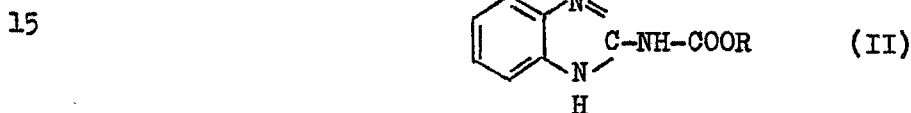
27.10.73



dos del bencimidazol de fórmula I:



10 en la cual R representa un radical alcoholo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono y R' representa, sea un radical tetrahydrofurfurilo, bien sea un heterociclo oxigenado saturado o insaturado que tiene 4 ó 5 átomos de carbono, bien sea un radical acilo Z-CO-, siendo Z un radical alcoholo insaturado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene al menos dos átomos de halógeno, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar sobre un derivado del benzimidazol de fórmula II:



un isocianato de fórmula: O=C=N-R', III, teniendo R y R' el significado anteriormente citado.

20 2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del bencimidazol.

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

27.10.73





Esta Memoria consta de diez y siete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

- 6 NOV. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Per Pedro

27.10.73  
AMC/