



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I.P.C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

SECCION 28
 CLAS. 41 I.P.C.
 CLASE 01 01
 SUBCLAS. D N

No 381.487

381487

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: DIAMOND SHAMROCK CORPORATION (Una So-
ciudad del Estado de Delaware)

RESIDENCIA: 300 Union Commerce Building, CLEVELAND,
OHIO, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS 3-(N-ALQUILCARBAMILOXIMINO)-
HETEROCICLICOS"

Prioridad: Patente Estadounidense n.º 839.641 del 7.7.69
 " " " 28.097 " 13.4.70

MP:



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

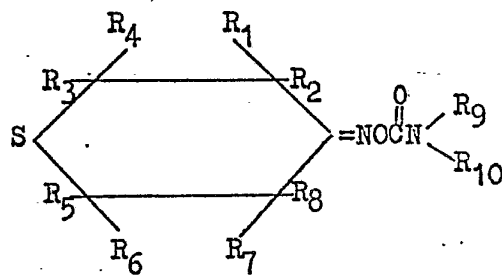
1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos orgánicos y más especialmente a una nueva clase de compuestos 3-(N-alkilcarbamiloximino)-heterocíclicos saturados y a los métodos para su preparación (a) por reacción de un isocianato de alquilo inferior con la oxima apropiada o (b) por reacción de la oxima apropiada con fosgeno, seguida de reacción con la amina apropiada. El objeto principal de esta invención es la utilización de los compuestos alquilcarbamiloximino como componentes activos en formulaciones pesticidas, tales como formulaciones para uso como insecticidas, acaricidas, nematocidas y similares.

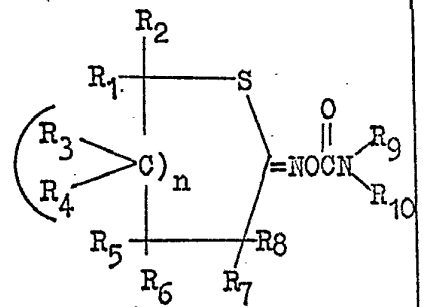
2. Descripción de la técnica anterior

Los primeros insecticidas sintéticos a base de carbamato fueron mencionados alrededor de 1947. El precursor alcohólico en muchos de estos carbamatos ha sido un fenol sustituido, un naftol o un compuesto hidroxilado heterocíclico. Más recientemente, se han mencionado los N-alkilcarbamatos de oximas y ésteres de ácido tiohidroxámico.

En la patente estadounidense 3.223.585 se presentan los ésteres de ácido carbámico sustituido de oximas de cetosulfuros cíclicos y ésteres de ácido carbámico sustituido de ésteres de ácido tiohidroxámico cíclico de las siguientes estructuras respectivas:



(I)



(II)

381487

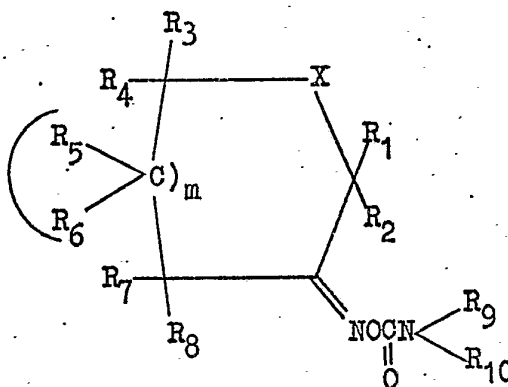


1 donde R_1 a R_9 inclusive son sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; n es un número entero de 0 a 1; R_9 representa un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior y R_{10} representa alquilo inferior. En estos
5 compuestos, el azufre y el carbono carbonílico se encuentran en la relación 1,2 o 1,4; es decir, están separados por ningún átomo de carbono o por dos. A la vista de la relación aparente entre la estructura y la actividad
10 pesticida de los alquilcarbamatos y de la actividad citada de estos compuestos cíclicos que contienen el azufre y el grupo carbamilo en una relación 1,2 o 1,4 demostrada en esta patente, no sería predecible que los compuestos que contienen estos grupos en una relación distinta de 1,2 ó 1,4 presentaran una gran actividad pesticida. Sorprendentemente,
15 hemos encontrado ahora que los N-alquilcarbamatos de oximas de cetosulfuros cíclicos en los que el azufre y el carbono carbamílico se encuentran en relación 1,3, es decir, están separados por un átomo de carbono, presentan una notable
20 actividad como insecticidas, acaricidas y nematocidas cuando se utilizan por contacto o cuando se utilizan sistémicamente. También hemos encontrado que los N-alquilcarbamatos de oximas de ceto-óxidos cíclicos en los que el oxígeno y el carbono carbamílico se encuentran en una relación 1,3
25 similar, presentan una gran actividad pesticida.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los nuevos compuestos 3-(N-alquilcarbamiloximino)-heterocíclicos saturados preparados de acuerdo con la presente invención pueden ser representados por la fórmula
30 general:

381487



donde X es -O-, -S-, -N-; n es un número entero que vale
 $(O)_n$ R₁₁

0, 1 ó 2; m es un número entero de 0 a 1; R₁ a R₈ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior, un anillo cicloalquílico, alquenoilo, alcoxi, tioalcoxi, fenilo, carboalcoxi, con la condición de que dos cualquiera de los grupos R₁ a R₈ pueden estar conectados para formar un anillo cíclico; R₉ y R₁₀ son hidrógeno, alquilo inferior o alquenoilo y R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior. El término alquilo inferior es utilizado en su significado químico aceptado de cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono. También están incluidos los nuevos productos intermedios pesticidamente activos mencionados a continuación: 2,4,4-trimetiltetrahidrotiofen-3-ona; 2,2-dimetil-3-carbetoxitetrahidrotiofen-4-ona y 2,2-dimetiltetrahidrotiofen-4-ona.

Se ha encontrado que los carbamatos de oximas de cetosulfuros cíclicos de 5 y 6 miembros que presentan esta relación 1,3 del azufre al grupo ceto poseen una notable actividad insecticida, acaricida y en algunos casos nematocida. En estos compuestos, solamente hay una posición de carbono entre la posición de azufre y la posición de carbono de oxima.

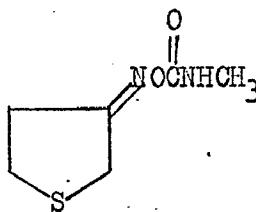
- 5 -
381487



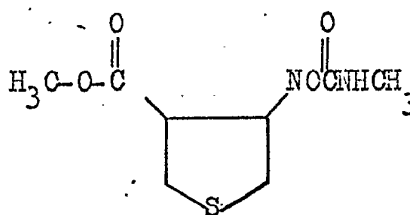
COMPUESTOS QUIMICOS - NOMBRES Y ESTRUCTURAS

Son representativos de los nuevos compuestos pesticidamente activos comprendidos dentro de la estructura general anterior los siguientes:

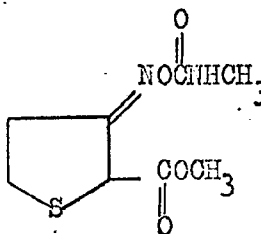
3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



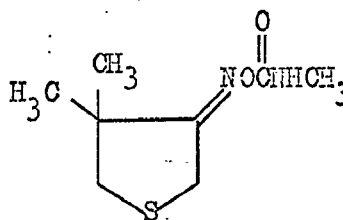
3-carbometoxi-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



2-carbometoxi-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



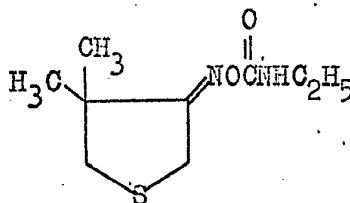
3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

30

381487



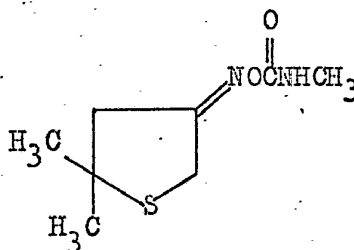
1



5

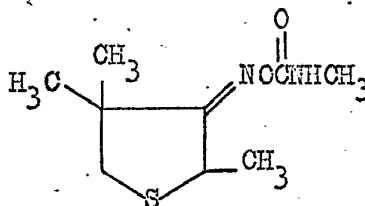
2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

10



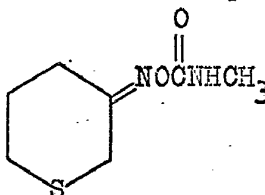
2,4,4-trimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

15



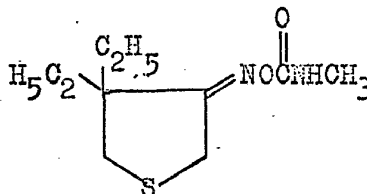
3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiroano

20



3,3-dietil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

25



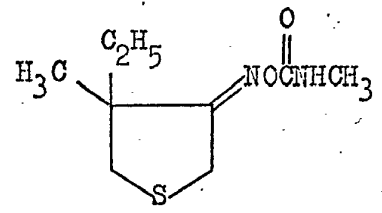
3-etil-3-metil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

30

381487 28



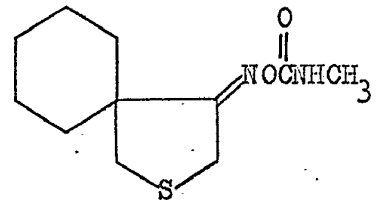
1



5

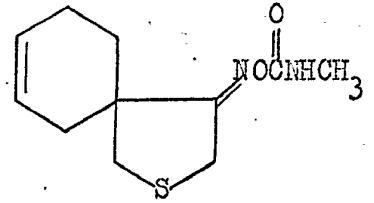
4-metilcarbamiloximino-2-tiaspiro [4,5] decano

10



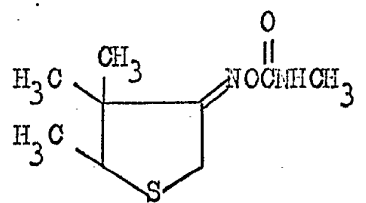
4-metilcarbamiloximino-2-tiaspiro [4,5] dec-7-eno

15



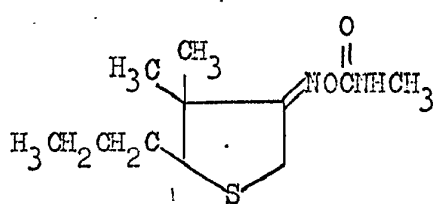
2,3,3-trimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

20



2-n-propil-3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

25

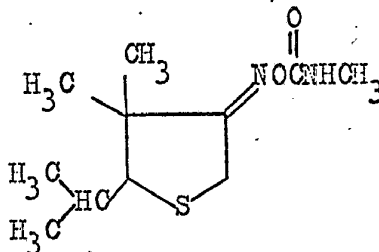


30



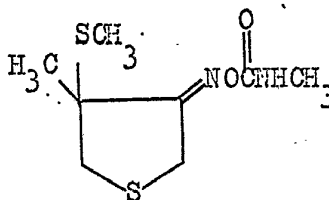
1

2-iso-propil-3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



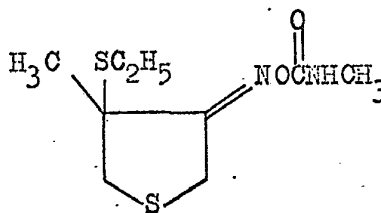
5

3-metil-3-metiltio-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



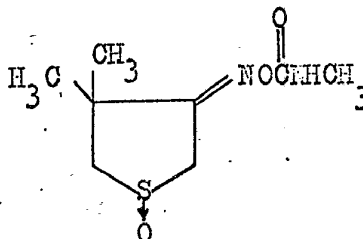
10

3-metil-3-etiltio-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



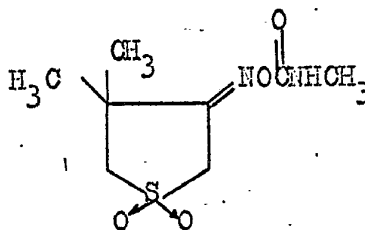
15

1-óxido de 3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



20

1,1-dióxido de 3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



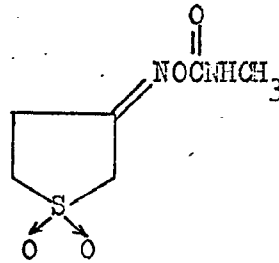
30

381487



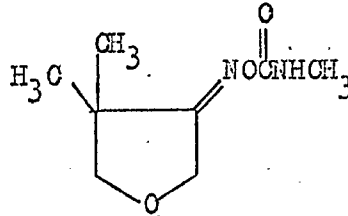
1

1,1-dióxido de 3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



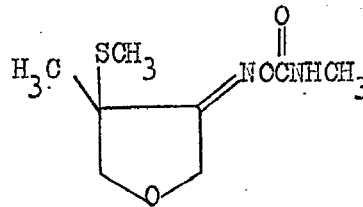
5

3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrofurano



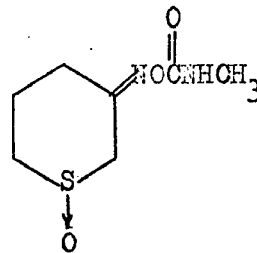
10

3-metil-3-metiltio-4-metilcarbamiloximinotetrahidrofurano



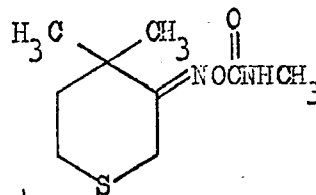
15

1-óxido de 3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano



20

3-metilcarbamiloximino-4,4-dimetiltetrahidrotiapiirano

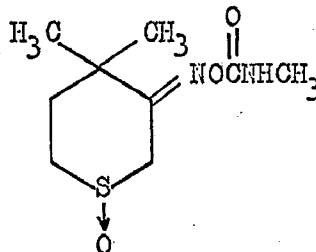


30



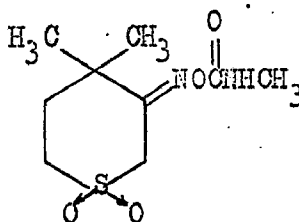
1

1-óxido de 3-metilcarbamiloximino-4,4-dimetiltetrahidrotiapiirano



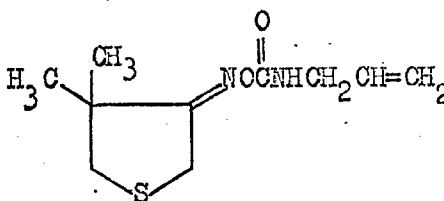
5

1,1-dióxido de 3-metilcarbamiloximino-4,4-dimetiltetrahidrotiapiirano



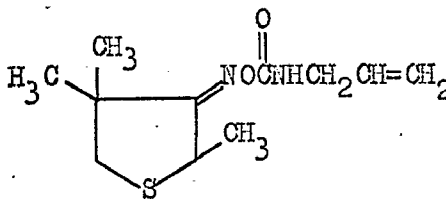
10

3,3-dimetil-4-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



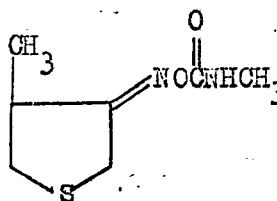
15

2,4,4-trimetil-3-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



20

4-metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno



25

30

381487

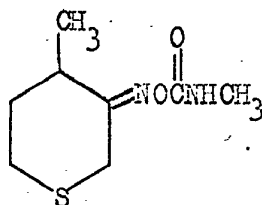
28



1

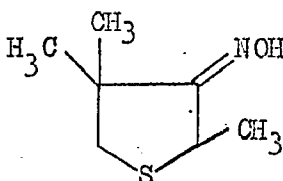
4-metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano

5



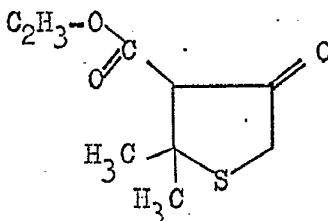
2,4,4-trimetiltetrahidrotiofen-3-ona-oxima

10



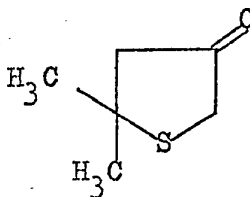
2,2-dimetil-3-carbetoxitetrahidrotiofen-4-ona

15



2,2-dimetiltetrahidrotiofen-4-ona

20



25

APLICACION DE LOS COMPUESTOS

30

En el sentido utilizado en esta memoria y en las reivindicaciones, los términos "pesticida" se refieren a la destrucción y/o control de insectos, nematodos, ácaros, organismos sobre plantas, microorganismos o similares. Así, se observará que las aplicaciones comúnmente denominadas



23

1

nematocidas, insecticidas, acaricidas o similares están con- sideradas en el empleo de estos términos.

5

Aunque es posible aplicar los compuestos de la pre- sente invención en forma no diluída a la planta o a otro ma- terial que se desea proteger, frecuentemente es convenien- te aplicar los nuevos N-alquilcarbamatos en mezcla con coad- yuvantes pesticidas sólidos o líquidos inertes. Así, estos

10

compuestos pueden ser aplicados a las plantas con fines pes- ticidas, por ejemplo por rociada de las plantas con disper- siones acuosas o en un disolvente orgánico de los compues- tos de esta invención. La elección de un disolvente apropia- do está determinada en gran parte por la concentración de ingrediente activo que se desea emplear, por la volatilidad

15

requerida en un disolvente, el coste del disolvente y la naturaleza del material que está siendo tratado. Entre los muchos disolventes adecuados que pueden ser empleados como

20

vehículos de estos pesticidas, podemos mencionar los hidro- carburos como benceno, tolueno, xileno, queroseno, aceite diesel, fuel-oil, petróleo, nafta; cetonas como acetona,

25

metil-etil-cetona y ciclohexanona; hidrocarburos clorados como tetracloruro de carbono, cloroformo, tricloroetileno, percloroetileno; ésteres como acetato de etilo, acetato de amilo y acetato de butilo; éteres monoalquílicos de etilen-

glicol, v.g. los éteres monometílicos; y los éteres mono- alquílicos del dietilenglicol, v.g. el éter monoetílico;

alcoholes como etanol, isopropanol y alcohol amílico, etc.

30

Los compuestos de esta invención también pueden ser aplicados a las plantas y a otros materiales junto con coad- yuvantes sólidos inertes o vehículos como talco, pirofili- ta, Attaclay, kieselguhr, blanco de España, tierra de diato-



381487²⁸

1 meas, carbonato cálcico, bentonita, tierra de Fuller, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de semilla de soja, etc., piedra pómez, trípoli, serrín de madera, serrín de cáscara de nuez y lignina.

5 Frecuentemente es deseable incorporar un agente tensoactivo a las composiciones pesticidas de esta invención. Estos agentes tensoactivos son empleados ventajosamente en las composiciones sólidas y líquidas. El agente tensoactivo puede ser de naturaleza aniónica, catiónica o no
10 iónica. Las clases típicas de agentes tensoactivos son los alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsulfatos, alquilamidossulfonatos, alquilaril-poliéter-alcoholes, ésteres de ácidos grasos y alcoholes polihídricos, productos de adición de estos ésteres con óxido de etileno; productos
15 de adición de mercaptanos de cadena larga y óxido de etileno; alquilbenzossulfonatos de sodio conteniendo de 14 a 18 átomos de carbono, óxidos de alquifenoletileno, v.g. p-isooctilfenol condensado con unidades de óxido de etileno; y jabones v.g. estearato sódico y oleato sódico.

20 Las formulaciones sólidas y líquidas pueden ser preparadas por cualquier método adecuado. Así, los ingredientes activos, en forma finamente dividida si se trata de un sólido, pueden ser volteados junto con un vehículo sólido finamente dividido. Alternativamente, el ingrediente activo en forma líquida, incluidas las soluciones, dispersiones,
25 emulsiones y suspensiones del mismo, puede ser mezclado con el vehículo sólido en forma finamente dividida en cantidades suficientemente pequeñas para mantener las propiedades de libre fluidez de las composiciones finales en polvo fino.
30

381487



1 Cuando se emplean composiciones sólidas, con objeto de obtener un alto grado de cubrimiento con una dosis mínima de la formulación, es conveniente que la formulación se encuentre en forma finamente dividida. El polvo fino
5 que contiene el ingrediente activo normalmente debe ser suficientemente fino para que prácticamente la totalidad del mismo atraviese un tamiz Tyler de 20 mallas. También es satisfactorio un polvo fino que atraviese un tamiz Tyler de 200 mallas.

10 Con fines de espolvoreo, preferiblemente se emplean formulaciones en las que el ingrediente activo se encuentra presente en una proporción del 5 al 50 % del peso total. Sin embargo, las concentraciones fuera de estos límites son operativas y también se consideran las composiciones que
15 contienen de 1 a 99 % de ingrediente activo en peso, siendo el resto el vehículo y/o cualquier otro aditivo o material coadyuvante que pueda preferirse. Con frecuencia es ventajoso agregar pequeños porcentajes de agentes tensoactivos, v.g. de 0,5 a 1 % del peso de la composición total, a las
20 formulaciones en polvo fino, tales como los agentes tensoactivos previamente mencionados.

25 Para la aplicación por rociada, el ingrediente activo puede estar disuelto o dispersado en un vehículo líquido, tal como agua u otro líquido adecuado. El ingrediente activo puede encontrarse en forma de solución, suspensión, dispersión o emulsión en un medio acuoso o no acuoso. Preferiblemente, en la composición líquida se incluye de 0,5 a 1,0 % de un agente tensoactivo, en peso.

30 Con fines coadyuvantes, puede emplearse cualquier cantidad deseada de agente tensoactivo, por ejemplo hasta

381487^{28 D}



1
5
10
15
20
25
30

el 250 % del peso de ingrediente activo. Si el agente tensoactivo se utiliza solamente para comunicar propiedades de mojado, por ejemplo, a la solución de rociada, solamente es necesario emplear el 0,05 % o menos, calculado sobre la solución para rociada. El uso de cantidades mayores de agente tensoactivo no es debido a las propiedades humectantes sino que es una función del comportamiento fisiológico del agente tensoactivo. Estas consideraciones son particularmente aplicables en el caso del tratamiento de plantas. En las formulaciones líquidas, el ingrediente activo constituye con frecuencia no más del 30 % en peso del total y puede ser del 10 % o incluso solamente del 0,01 %.

Para el uso sistémico de los compuestos de esta invención, frecuentemente es deseable aplicar el pesticida al terreno en forma de gránulos de un material inerte recubiertos con el ingrediente activo o incorporándolo. Las razones del uso de estos gránulos son la eliminación del agua durante la aplicación, la reducción del grado de arrastre, la penetración a través de las capas de materia vegetativa, la facilidad de manipulación, el almacenamiento y la mayor seguridad para los manipuladores de los pesticidas. Entre los vehículos para gránulos frecuentemente utilizados se encuentran la atapulgita, montmorillonita, tusas de maíz, cáscaras de nuez y vermiculitas expandidas. Dependiendo de sus propiedades físicas, los tóxicos son directamente rociados sobre la base granulada preformada o disueltos en un disolvente adecuado y después rociados sobre la base granulada, después de lo cual el disolvente se separa por evaporación. Los materiales de base para gránulos son generalmente partículas de un tamaño de 60 a 14, tamices esta-

381487 28



1 dounidenses, aunque se observará que también pueden emplearse
se partículas de otro tamaño.

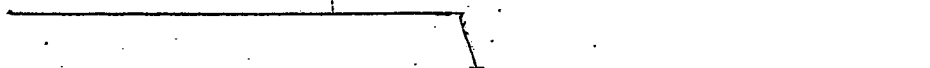
PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DESCRITOS

5 Los compuestos de la estructura general anterior
en los que uno de los grupos R_9 y R_{10} es hidrógeno y el
otro es un grupo alquilo pueden ser sintetizados (1) por
reacción de un isocianato de alquilo inferior con la oxima
precursora apropiada o (2) por reacción de la oxima precursora
apropiada con fosgeno, seguido de tratamiento del cloroformiato
intermedio resultante con la amina primaria
10 apropiada para dar el compuesto deseado de la estructura
general anterior. Los compuestos de la estructura general
anterior en los que R_9 y R_{10} no son hidrógeno pueden ser
sintetizados por (1) reacción de la oxima apropiada con
fosgeno, seguido de tratamiento del cloroformiato resultante
15 intermedio con la amina secundaria apropiada o (2) por
reacción de la oxima precursora con un haluro de carbamilo
apropiado para dar el compuesto deseado de la estructura
general anterior.

20 Las oximas empleadas en las reacciones anteriores
se preparan a partir de las cetonas cíclicas precursoras
por métodos normales de reacción de la cetona con hidroxilamina.
Las cetonas se preparan por condensaciones de Dieckmann o por
pirólisis de la sal bájica del diácido alifático
25 apropiado.

En términos amplios, las reacciones anteriores
pueden ser caracterizadas como un método para la preparación
de una composición de fórmula estructural:

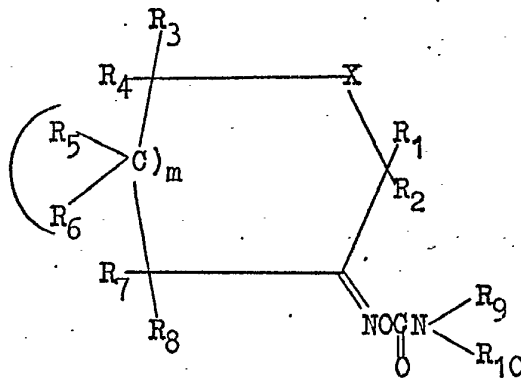
30



381487



1



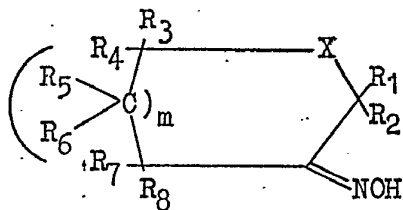
5

donde X es -O-, $\begin{matrix} -S- \\ | \\ (O)_n \end{matrix}$, $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R_{11} \end{matrix}$; n es un número entero que va-

10

le 0, 1 ó 2; m es un número entero de 0 a 1; R₁ a R₈ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior, un anillo cicloalquílico, alqueno, alcoxi, tioalcoxi, fenilo y carboalcoxi, con la condición de que dos cualquiera de los grupos R₁ a R₈ pueden estar conectados para formar un anillo cíclico, R₉ y R₁₀ son hidrógeno, alquilo inferior o alqueno y R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior, cuyo método comprende la etapa de hacer reaccionar (a) un compuesto seleccionado entre los de estructura:

15



20

donde R₁ hasta R₈, X, n y m son los definidos anteriormente, con (b) fosgeno y (c) una amina primaria o secundaria, variando el orden de reacción de las tres sustancias reaccionantes con el compuesto específico que está siendo sintetizado.

25

Con objeto de que los expertos en la técnica puedan comprender más completamente la presente invención y los métodos preferidos mediante los cuales puede llevarse a efecto la misma, presentamos los siguientes ejemplos espe-

30

381487



1 cíficos:

EJEMPLO 1

4-Metil-3-metilcarbamiloximino-tetrahidrotiopirano

5 Se hace burbujear bromuro de hidrógeno anhidro a través de 100 g (1 mol) de α -metil- γ -butirolactona hasta que no se observa aumento de peso. La mezcla de reacción líquida oscura se disuelve en éter de petróleo. Las mate-
10 rias volátiles se separan por destilación a presión reducida para obtener 184 g de un líquido negro que es ácido 4-bromo-2-metilbutírico.

Una solución de 91 g (0,5 moles) del ácido ante-
rior en 130 ml de éter etílico se agrega a una solución eté-
rea de diazometano a 0°C. Al cabo de 2 horas de reacción
15 a 0°C, el exceso de diazometano se destruye por tratamiento con ácido acético. La solución orgánica se lava con solu-
ción acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con
agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra, se separa
el disolvente y se destila para obtener 159 g (81 %) de un
20 líquido de color verde, 4-bromo-2-metilbutirato de metilo,
p.e. 72-73°C/7,9-8,9 mm, n_D^{24} 1,4544. Calculado para
 $C_6H_{11}BrO_2$: C, 36,9; H, 5,7. Encontrado: C, 35,6; H, 5,3.

Una solución de la sal sódica de tioglicolato de
metilo, preparada a partir de 83,8 g (0,79 moles) de tiogli-
colato de metilo, 18,2 g (0,79 átomos-gramo) de sodio y
25 400 ml de metanol, se agrega durante media hora sobre una
solución de 153,5 g (0,79 moles) de 4-bromo-2-metilbutira-
to de metilo en 400 ml de metanol. La mezcla de reacción
se calienta a reflujo durante 40 minutos, se enfría y se
vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. El ex-
30



1 tracto etéreo de esta mezcla se seca y destila para obtener
105 g (66 %) de 2-metil-5-tiapimelato de dimetilo como lí-
quido incoloro, p.e. 119-120°C/0,08-0,1 mm, n_D^{24} 1,4678. Cal-
5 culado para $C_9H_{16}O_4S$: C, 49,1; H, 7,3. Encontrado: C, 48,9;
H, 7,3.

A una suspensión agitada de 23 g (0,55 moles) de
hidruro sódico al 57 % en 250 ml de benceno a reflujo se
añaden 110 g (0,5 moles) de 2-metil-5-tiapimelato de dime-
10 tilo durante un periodo de 40 minutos. La mezcla se calienta
a reflujo durante 4 horas, se enfría y se vierte sobre una
mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La capa orgánica se
separa, se combina con un extracto bencénico de la capa acu-
sa, se seca y destila. Se obtienen 73,5 g (78 %) de 2-carbo-
15 metoxi-4-metiltetrahidrotiapiran-3-ona como líquido incolo-
ro, p.e. 78-82°C/0,3-0,4 mm, n_D^{24} 1,5148. Calculado para
 $C_8H_{12}O_3S$: C, 51,0; H, 6,4. Encontrado: C, 50,6; H, 6,5.

Se calienta a reflujo durante 17 horas una mezcla
de 64 g (0,34 moles) de 2-carbometoxi-4-metiltetrahidrotia-
20 piran-3-ona, 234 g de ácido sulfúrico concentrado y 1300 ml
de agua. La solución amarilla se satura con cloruro sódico
y se extrae cinco veces con éter dietílico. Los extractos
etéreos secos se destilan para obtener 32,5 g de 4-metilte-
trahidrotiapiran-3-ona como líquido incoloro, p.e. 58°C/-
25 1,3 mm, n_D^{24} 1,5139. Calculado para $C_6H_{10}OS$: S, 24,6. Encon-
trado: S, 24,5.

A una solución de 13 g (0,1 moles) de 4-metilte-
trahidrotiapiran-3-ona en 100 ml de etanol al 95 % se añade
una solución de 14 g (0,02 moles) de hidrocloreuro de hidro-
30 xilamina en 35 ml de agua, seguido de una solución de 10,6 g

381487



1 (0,1 moles) de carbonato sódico en 35 ml de agua. El precipitado sólido blanco se separa por filtración, se lava con agua y se seca para obtener 9,5 g (60 %) de oxima de 4-metiltetrahidrotiapi-
5 $C_6H_{11}NOS$: C, 49,6; H, 7,6. Encontrado: C, 49,1; H, 7,4.

Una solución de 4,4 g (0,03 moles) de oxima de 4-metiltetrahidrotiapi-
10 metiltetrahidrotiapi-3-ona, 1,9 g (0,033 moles) de isocianato de metilo y cuatro gotas de trietilamina en 100 ml de éter se calienta a reflujo durante 6,5 horas. Se destila el disolvente para obtener el producto deseado, 4-metil-3-metilcarbaniloximinotetrahidrotiapi-
15 rano en forma de sólido blanco, p.f. 59-60°C. Calculado para $C_6H_{14}N_2O_2S$: C, 47,5; H, 7,0. Encontrado: C, 47,5; H, 6,9.

EJEMPLO 2

15 1-Oxido de 4-metil-3-metilcarbaniloximinotetrahidrotiapi-
20 rano

Una mezcla de 11 g (0,051 moles) de peryodato sódico, 60 ml de agua y 40 ml de metanol se agita a 0°C a medida que se añaden 9,3 g (0,046 moles) de 4-metil-3-metilcarbaniloximinotetrahidrotiapi-
20 rano (producto del Ejemplo 1 anterior). La mezcla se agita durante la noche a 0°C, se deja calentar a 12°C y se filtra. El filtrado se extrae con cloroformo. Evaporando el extracto clorofórmico seco se obtienen 7,9 g de un sólido blanco, p.f. 134-138°C, que se recristaliza en etanol-éter de petróleo para dar 3,8 g del producto
25 deseado, 1-óxido de 4-metil-3-metilcarbaniloximinotetrahidrotiapi-
30 rano, en forma de sólido blanco, p.f. 150-152°C. Calculado para $C_8H_{14}N_2O_3S$: C, 44,0; H, 6,5. Encontrado: C, 44,1; H, 6,8.



381487

1

EJEMPLO 3

3-Carbamiloximino-4-metiltetrahidrotiopirano

5

10

15

Una solución enfriada de 0,033 moles de fosgeno en 50 ml de éter dietílico se trata en primer lugar con 0,03 moles de N,N-dimetilanilina y después con una solución de 4,4 g (0,03 moles) de oxima de 4-metiltetrahidrotiapirano-3-ona (preparada en la forma descrita en el Ejemplo 1). Después de agitar durante una hora aproximadamente, la mezcla se trata con 6 ml de amoníaco acuoso al 29 %. El sólido que se separa se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtiene el producto deseado, 3-carbamiloximino-4-metiltetrahidrotiapirano, en forma de sólido blanco, p.f. 146-147°C. Calculado para $C_7H_{12}N_2O_2S$: C, 44,6; H, 6,4; N, 14,9. Encontrado: C, 44,3; H, 6,3; N, 14,8.

EJEMPLO 4

2-Metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapirano

20

25

A una solución de 13,6 g (0,59 moles) de sodio en 360 ml de metanol se añaden, por el siguiente orden: 71,5 g (0,59 moles) de 2-mercaptopropionato de metilo, trazas de yoduro sódico y 80,6 g (0,59 moles) de 4-clorobutirato de metilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y filtra. El filtrado se destila para dar 92 g de 2-metil-3-tiapimelato de dimetilo en forma de líquido incoloro, p.e. 109°C/0,7 mm, n_D^{24} 1,4664. Calculado para $C_9H_{16}O_4S$: C, 49,1; H, 7,3. Encontrado: C, 49,2; H, 7,2.

30

A una suspensión agitada de 18,1 g (0,43 moles) de emulsión de hidruro sódico al 57 % en 275 ml de benceno a reflujo se añaden, a lo largo de una hora, 82 g (0,39 moles) de 2-metil-3-tiapimelato de dimetilo. Para iniciar la

381487 29



1 reacción se añaden 2 ml de etanol. La mezcla se calienta
después a reflujo durante 4 horas, se enfría y se vierte
sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La capa orgá-
nica se separa y combina con un extracto bencénico de la ca-
5 pa acuosa. Destilando los disolventes se obtiene un residuo
de 61,2 g de 2-carbometoxi-2-metiltetrahidrotiopian-3-ona
en forma de sólido pardo, p.f. 80-81°C. Calculado para
 $C_6H_{12}OS$: C, 51,0; H, 6,4. Encontrado: C, 51,1; H, 6,4.

10 Una solución de 57,5 g (0,3 moles) de 2-carbometo-
xi-2-metiltetrahidrotiopian-3-ona, 206 g de ácido sulfúrico
concentrado y 1015 ml de agua se calienta a reflujo durante
16,5 horas. La mezcla enfriada se extrae con 10 porciones de
éter dietílico. Por destilación de los extractos etéreos se
15 obtienen 27 g de líquido incoloro, 2-metiltetrahidrotiapi-
ran-3-ona, p.e. 66°C/2,1 mm, n_D^{24} 1,5116. Calculado para
 $C_6H_{10}OS$: C, 55,4; H, 7,7. Encontrado: C, 55,3; H, 7,6.

Se calienta a reflujo durante 21 horas una solu-
ción de 23,5 g (0,18 moles) de 2-metiltetrahidrotiapi-
20 ran-3-ona, 25 g (0,36 moles) de hidrocloruro de hidroxilamina y
19,1 g (0,18 moles) de carbonato sódico en 180 ml de etanol
al 95 % y 126 ml de agua. Por separación del alcohol se ob-
tiene una suspensión que se filtra para dar 24,2 g (93 %)
de un sólido de color beige, p.f. 88-89°C. Por recristaliza-
25 ción de etanol-agua se obtiene oxima de 2-metiltetrahidrotia-
piran-3-ona como sólido blanco, p.f. 110-111°C. Calculado pa-
ra $C_6H_{11}NOS$: C, 49,6; H, 7,6. Encontrado: C, 49,3; H, 7,5.

Se calienta a reflujo durante 16 horas una solu-
ción de 5,8 g (0,04 moles) de oxima de 2-metiltetrahidrotia-
30 piran-3-ona, 2,5 g (0,044 moles) de isocianato de metilo y

381487



1 tres gotas de trietilamina en 75 ml de éter. Por separación
del disolvente se obtienen 8,3 g de un sólido pardo, p.f.
101-103°C, que es el producto deseado, 2-metil-3-metilcar-
bamiloximinotetrahidrotiapiroano. Calculado para $C_7H_{14}N_2O_2S$:
5 C, 47,5; H, 7,0; N, 13,9. Encontrado: C, 47,1; H, 6,9; N,
14,4.

EJEMPLO 5

3-Metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiroano

10 Una solución de 7,9 g (0,06 moles) de oxima de te-
trahidro-3-tiapiroano, preparada en la forma descrita en
Journal of the American Chemical Society 74, 917 (1952),
5 ml de isocianato de metilo, tres gotas de trietilamina y
50 ml de éter anhidro, se calienta a reflujo durante 3 ho-
ras, se deja en reposo durante la noche y después se evapo-
15 ran las sustancias volátiles en un evaporador rotatorio pa-
ra dar 12,5 g del producto deseado, un líquido turbio, ama-
rillo y viscoso, con un índice de refracción n_D^{25} 1,5495. El
espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuida.

EJEMPLO 6

4,4-Dimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiroano

20 A una solución de 14,4 g (0,1 moles) de 4,4-dime-
tiltetrahidrotiapiroan-3-ona, preparada por el procedimiento
descrito en Tetrahedron, 22, 285 (1966), en 100 ml de etanol
al 95 %, se añade una solución de 14 g (0,2 moles) de hidro-
25 cloruro de hidroxilamina en 35 ml de agua, seguido de una
solución de 10,6 g (0,1 moles) de carbonato sódico en 35 ml
de agua. Inmediatamente se separa un sólido blanco que es
la oxima de 4,4-dimetiltetrahidrotiapiroan-3-ona. Esta se
30 filtra, se lava a fondo con agua y se seca al aire para dar

381487



1 12,5 g de un sólido blanco, p.f. 147-149°C. Del filtrado
se recuperan 2,4 g adicionales, p.f. 145-147°C. El espectro
infrarrojo del sólido blanco indica la ausencia de un gru-
po $\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{O}}$ y la presencia de grupos $-\text{OH}$ y $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{N}}$. Calculado para
5 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOS}$: C, 53,1; H, 8,3. Encontrado: C, 52,8; H, 8,2.

Se calienta a reflujo durante 17 horas una solu-
ción de 4,8 g (0,03 moles) de oxima de 4,4-dimetiltetrahi-
drotiapiran-3-ona, 1,8 g (0,031 moles) de isocianato de me-
tilo, tres gotas de trietilamina y 200 ml de éter anhidro.
10 Por evaporación en un evaporador rotatorio se obtienen 6,6 g
de un residuo líquido transparente, el 4,4-dimetil-3-metil-
carbamiloximinotetrahidrotiapirano deseado, que solidifica
formando un semisólido blanco al permanecer en reposo. El
espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta
15 ($-\text{NH}$ a 2,9 μ y $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{O}}$ a 5,85 μ). Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:
C, 50,7; H, 7,7. Encontrado: C, 50,0; H, 7,5.

20

25

30

381487



280

1

EJEMPLO 7

Preparación de 3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

5

Se tratan 5 g (0,043 moles) de tetrahidrotiofen-3-ona-oxima, cuya preparación se encuentra en Helvetica Chimica Acta 27, 1285 (1944), con 20 ml de isocianato de metilo. Después de que ha cedido la reacción exotérmica inicial, la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas, se enfría y se libera de las sustancias volátiles dando 9,3 g de un residuo líquido ambarino de 3-metilcarbamiloximino-²⁵tetrahidrotiofeno, con un índice de refracción n_D^{25} 1,5528 y el siguiente análisis elemental: Calculado para $C_6H_{10}N_2O_2S$: C, 41,4 %; H, 5,8 %. Encontrado: C, 41,8; H, 5,8 %.

10

15

EJEMPLO 8

Preparación de 3-carbometoxi-4-metilcarbamiloximinotetra-
hidrotiofeno

20

Una mezcla de 5,3 g (0,03 moles) de 3-carbometoxi-tetrahidrotiofen-4-ona-oxima, preparada por el método descrito en Journal of Organic Chemistry 18, 138 (1953), y 25 ml de isocianato de metilo se calienta a reflujo durante 5 horas y se libera de las sustancias volátiles dando 8,5 g de un líquido viscoso pardo oscuro de 3-carbometoxi-4-metil-carbamiloximinotetrahidrotiofeno con aspecto espumoso, cuya estructura ha sido confirmada por el espectro infrarrojo y por el siguiente análisis elemental: Calculado para $C_8H_{12}N_2O_4S$: C, 41,4 %; H, 5,2 %. Encontrado: C, 41,5 %; H, 4,8 %.

25

30

381487



EJEMPLO 9

Preparación de 2-carbometoxi-3-metil-carbamiloiminotetra-
hidrotiofeno

Este compuesto se prepara en dos etapas, partiendo de 2-carbometoxitetrahidrotiofen-3-ona.

Una solución de 20 g (0,125 moles) de 2-carbometoxitetrahidrotiofen-3-ona y 20 g (0,288 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 300 ml de metanol, se trata con 22,9 g (0,29 moles) de piridina y se calienta a reflujo durante 16 horas. Después de separar el disolvente, el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se seca y se destila dando 14,3 g de un residuo líquido pardo oscuro de 2-carbometoxitetrahidrotiofen-3-ona-oxima, con el siguiente análisis elemental: Calculado para $C_6H_9NO_3S$: C, 41,1 %; H, 5,2 %. Encontrado: C, 40,7 %; H, 5,4 %. El análisis infrarrojo confirma la estructura atribuida.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 5,3 g (0,03 moles) de 2-carbometoxitetrahidrotiofen-3-ona-oxima y 25 ml de isocianato de metilo (CH_3NCO), después se destilan las sustancias volátiles dando 9,0 g de un líquido viscoso pardo oscuro de 2-carbometoxi-3-metilcarbamiloiminotetrahidrotiofeno, como confirma el espectro infrarrojo.

EJEMPLO 10

Preparación de 3,3-dimetil-4-metilcarbamiloiminotetra-
hidrotiofeno

Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 32,6 g (0,25 moles) de 3,3-dimetiltetrahidrotiofen-4-ona, preparado en la forma descrita en Journal of Chemical

381487



1 Society 650 (1961), 34,8 g (0,5 moles) de hidrocloreuro de
hidroxilamina y 68 g (0,5 moles) de trihidrato de acetato
sódico en 200 ml de etanol y 100 ml de agua. El volumen
se reduce en un evaporador rotatorio y el residuo se reparte
5 entre acetato de etilo y agua. La solución en acetato
de etilo se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico,
se seca y se destila dando 26 g de un sólido rosa de 3,3-
dimetiltetrahidrotiofen-4-ona-oxima, que funde a 53-54°C.
El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propues-
ta.

10 Se calienta a reflujo durante 3,5 horas una mezcla
de 14,5 g (0,1 moles) de 3,3-dimetiltetrahidrotiofen-4-ona-
oxima, 7 ml de isocianato de metilo, 3 gotas de trietil-
amina y 50 ml de éter y después se deja en reposo durante
15 la noche. Por separación de las sustancias volátiles se
obtienen 20,7 g de un sólido castaño cuyo análisis infra-
rojo indica que contiene algo de material de partida. Este
se trata de nuevo con 7 ml de isocianato de metilo, 3 gotas
de trietilamina y 50 ml de éter durante 3 horas. Por sepa-
20 ración de las sustancias volátiles se obtienen 20 g de un
sólido castaño amarillento de 3,3-dimetil-4-metilcarbamil-
oximinotetrahidrotiofeno, que funde a 64-66°C, con el si-
guiente análisis elemental: Calculado para $C_8H_{14}N_2O_2S$:
N, 13,9 %; S, 15,9 %. Encontrado: N, 14,2 %; S, 15,2 %.

25 El espectro infrarrojo concuerda con la estructu-
ra atribuída.

EJEMPLO 11

Preparación de 3,3-dimetil-4-alilcarbamiloximinotetrahidro-
tiofeno

30 Una solución de 7,3 g (0,05 moles) de 3,3-dimetil-

381487

28



1 tetrahidrotiofen-4-ona-oxima, 4,1 g (0,05 moles) de iso-
cianato de alilo, 3 gotas de trietilamina y 100 ml de éter
anhidro se calienta a reflujo durante 16 horas y se sepa-
5 ran las sustancias volátiles en un evaporador rotatorio
dando 11,5 g (100 %) de un aceite amarillo viscoso,
n_D²⁵ 1,5276.

EJEMPLO 12

Preparación de 3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidro-
tiofeno

10 Una mezcla de 7,3 g (0,05 moles) de 3,3-dimetil-
tetrahidrotiofen-4-ona-oxima, preparada por el procedi-
miento descrito en el Ejemplo 4, 3,9 (0,05 moles) de iso-
cianato de etilo, tres gotas de trietilamina como catali-
zador y alrededor de 60 ml de éter anhidro, se calienta a
15 reflujo durante 24 horas, se enfría y se destila en un
evaporador rotatorio. Se obtiene un residuo sólido blanco,
9,5 g, p.f. 92-94°C (que ablanda a 87°C). Este sólido es
3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno, el
producto deseado, como indica su espectro infrarrojo.

EJEMPLO 13

Preparación de 4-metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidro-
tiofeno

25 En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad,
provisto de un condensador y una mufla de calefacción, se
introducen 23,2 g (0,2 moles) de 4-metiltetrahidrotiofen-
3-ona, preparada en la forma descrita en Svensk Kemisk
Tidskrift 57, 24 (1945), 172 ml de etanol al 95 %, 27,8 g
(0,4 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina en 45 ml de
agua y 20,1 g (0,19 moles) de carbonato sódico anhidro en
30 45 ml de agua. La solución se calienta a reflujo durante



381487

1 6,5 horas y después se separa el metanol en un evaporador
rotatorio. El residuo en dos capas se extrae tres veces
con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato mag-
nésico anhidro, la solución se destila en el evaporador
5 rotatorio dando 24,6 g de un sólido húmedo blanco, teñido
de naranja, cuyo espectro infrarrojo concuerda con la es-
tructura deseada, 4-metiltetrahidrotiofen-3-ona.

En un matraz seco de 200 ml, provisto de un con-
densador con tubo desecador y una mufla de calefacción,
10 se introducen 10,5 g (0,08 moles) de 4-metil-3-cetotetra-
hidrotiofeno-oxima, 100 ml de éter anhidro, 5 g (0,088 mo-
les) de isocianato de metilo y 4 gotas de trietilamina.
La solución amarilla pálida se calienta a reflujo durante
6 horas y después se destila en un evaporador rotatorio.
15 Se recogen 5,8 g de un líquido viscoso ambarino que se di-
suelve en 50 ml de éter anhidro y se trata con 2,6 g
(0,046 moles) de isocianato de metilo y tres gotas de
trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo
durante 24 horas y se destila en un evaporador rotatorio
20 dando 6,2 g de un líquido ambarino viscoso que es 4-metil-
3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno, como indica su
espectro infrarrojo.

EJEMPLO 14

Preparación de 2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahi-
25 drotiofeno

A una suspensión de etóxido sódico en benceno, pre-
parada a partir de 64 g (1,5 moles) de emulsión de hidruro
sódico al 56,2 %, 69 g (1,5 moles) de etanol absoluto y
300 ml de benceno, se agregan a lo largo de 20 minutos,
30 próximo a la temperatura de reflujo, 162 g (1,35 moles) de

381487



28 Dic 1912

1 2-mercaptoacetato de etilo en 100 ml de benceno. La suspen-
sión resultante se trata durante 25 minutos con una solu-
ción de 179 g (1,4 moles) de 3,3-dimetilacrilato de etilo
5 en 50 ml de benceno y después se calienta a reflujo durante
1,25 horas. La mezcla de reacción parda se extrae con cua-
tro porciones de agua de hielo. Los extractos acuosos com-
binados se acidulan inmediatamente con HCl concentrado y
frío y se extraen con tres porciones de benceno. Por desti-
lación de la capa bencénica seca se obtienen 198 g de un
10 líquido amarillo, 2,2-dimetil-3-carbetoxitetrahidrotiofen-
4-ona, en tres fracciones con índices de refracción de
 n_D^{25} 1,4850 a 1,4874 y destilando entre 69°/0,08 mm y
77°/0,55 mm. Los espectros infrarrojos concuerdan con la
estructura propuesta.

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 8 horas
una mezcla de 151,7 g (0,75 moles) de 2,2-dimetil-3-carbe-
toxitetrahidrotiofen-4-ona, 200 cc de ácido acético, 105 cc
de ácido sulfúrico concentrado y 750 cc de agua. Se enfría
la mezcla, se extrae con dos porciones de benceno y el ex-
tracto bencénico se lava con solución acuosa al 10 % de so-
20 sa cáustica y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La
solución filtrada se evapora y se destila en una columna
Vigreux de 1 x 6" (2,5 x 15 cm) dando 79 g de un líquido
incolore, 2,2-dimetiltetrahidrotiofen-4-ona, en dos frac-
25 ciones con índices de refracción n_D^{25} 1,4926 a 1,4929. El
espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuída.

30 Se calienta a reflujo durante 6 horas una solu-
ción de 32,6 g (0,25 moles) de 2,2-dimetiltetrahidrotiofen-
4-ona, 34,8 g (0,5 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina
y 68 g (0,5 moles) de trihidrato de acetato sódico en 200 ml

381487



1 de etanol al 95 % y 110 ml de agua. El volumen se reduce
por destilación a presión reducida y el residuo se reparte
entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo
se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca
5 y se destila dando 33,5 g de un líquido transparente, rojo
anaranjado, de 2,2-dimetiltetrahidrotiofen-4-ona-oxima, con
un índice de refracción n_D^{28} 1,5292. La estructura atribuída
es confirmada por el espectro infrarrojo.

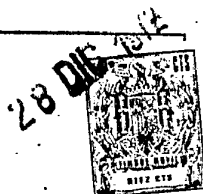
10 Una solución de 14,5 g (0,1 moles) de 2,2-dimetil-
tetrahidrotiofen-4-ona-oxima, 10 ml de isocianato de metilo
y 60 ml de benceno, se trata con tres gotas de trietilamina.
Se produce una reacción exotérmica, después de lo cual la
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas y
se destila en un evaporador rotatorio dando 23 g de un flui-
15 do viscoso oscuro, pardo rojizo, 2,2-dimetil-4-metilcarba-
miloximinotetrahidrotiofeno. El espectro infrarrojo con-
cuerda con la estructura atribuída.

EJEMPLO 15

Preparación de 2,4,4-trimetil-3-metilcarbamiloximinotetra-
20 hidrotiofeno

La 2,4,4-trimetiltetrahidrotiofen-3-ona-oxima se
prepara a partir de una solución de 21,6 g (0,15 moles) de
2,4,4-trimetiltetrahidrotiofen-3-ona, cuya preparación está
descrita en Journal of the Chemical Society 650, (1961),
25 20,9 g (0,3 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina y 24,6 g
(0,3 moles) de trihidrato de acetato sódico en 200 ml de
etanol al 95 % y 110 ml de agua, y se calienta a reflujo
durante 4 horas y se destila en el evaporador rotatorio dan-
do una suspensión blanca que se filtra, se lava con agua y
se seca en desecador de vacío sobre hidróxido sódico dando
30

381487



1
5
10
15
20
25
30

19,5 g de un sólido blanco que funde a 81-83°C. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta.

Una solución de 9,6 g (0,06 moles) de 2,4,4-trimetiltetrahidrotiofen-3-ona-oxima, 5 ml de isocianato de metilo y 4 gotas de trietilamina en 150 ml de éter se calienta a reflujo durante 6 horas, se deja en reposo y se destila en el evaporador rotatorio dando 12,5 g de un líquido turbio que se convierte en un sólido pastoso dejándolo en reposo. Este compuesto es identificado por su espectro infrarrojo como 2,4,4-trimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno que funde a 73-76°C.

EJEMPLO 16

Preparación de 2,4,4-trimetil-3-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

Una solución de 4,0 g (0,025 moles) de 2,4,4-trimetiltetrahidrotiofen-3-ona-oxima, preparada en la forma descrita en el Ejemplo 9, 2 g (0,025 moles) de isocianato de alilo, tres gotas de trietilamina y 40 ml de éter etílico anhidro, se calienta durante 5,5 horas a reflujo y después se destila mediante un evaporador rotatorio dando 6,0 g (100 %) de un aceite amarillo transparente, n_D^{26} 1,5242. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuída.

EJEMPLO 17

Preparación de 3-etil-3-metil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

Unas soluciones de (1) 132 g (0,68 moles) de ácido 2-bromometil-2-metilbutírico, cuya preparación está descrita en la patente francesa 1.231.163, en 350 ml de etanol al 95 % y 980 ml de agua y (2) 28 g (0,7 moles) de hidró-

381487

28



1 xido sódico en 265 ml de agua, se agrega a lo largo de 2 ho
ras a una solución de 69 g (0,75 moles) de ácido mercapto-
acético en 400 ml de agua que contienen 66 g de hidróxido
sódico, a una velocidad tal que se agregan dos partes de so
5 lución (1) por cada parte de solución (2). Durante 45 minu-
tos, la adición se realiza a la temperatura ambiente y el
resto del tiempo en condiciones de reflujo. La mezcla resul-
tante se calienta a reflujo durante 6 horas, se deja en
reposo durante la noche, se separa el etanol y el residuo
10 se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico. La mezcla ácida
se extrae con cuatro porciones de éter que se combinan y
la combinación se extrae con cuatro porciones de solución
acuosa al 10 % de carbonato sódico. Por acidulación de la
solución de carbonato seguido de extracción con éter, seca-
15 do y destilación se obtienen 79 g de un líquido viscoso
amarillo claro, cuyo espectro infrarrojo concuerda con la
estructura atribuida del ácido 2-etil-2-metil-4-tia-adípi-
co.

Una mezcla de 79 g (0,38 moles) de ácido 2-etil-
20 2-metil-4-tia-adípico y 3,0 g de hidróxido bórico se in-
troduce en un matraz de tres bocas y 100 ml de capacidad,
provisto de agitador mecánico, termómetro, cabeza de desti-
lación, condensador y matraz receptor. La mezcla agitada
se calienta en un baño metálico de Wood, a una temperatura
25 del baño de 200-310°C, hasta que la destilación es comple-
ta. La capa orgánica se separa de la capa acuosa mediante
éter. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y se evapora. El residuo se destila a través de
una columna Vigreux de 5 x 5/8" (127 x 15,9 mm) y una cabe-
30 za de Claisen, recogiendo las siguientes fracciones de

381487



1 3-etil-3-metiltetrahidrotiofen-4-ona después de una pequeña cantidad de cabezas:

Fracción nº 1: p.e. 81,5°/9 mm, 5,5 g de líquido amarillo, $n_D^{23,5} = 1,4967$

5 Fracción nº 2: p.e. 80-81,5°/9,9 mm, 5,5 g de líquido amarillo, $n_D^{25} = 1,4960$

Fracción nº 3: p.e. 81,5°/9,5 mm, 3,0 g de un líquido casi incoloro, $n_D^{25} = 1,4975$.

10 La estructura propuesta es confirmada por el espectro infrarrojo.

15 En un matraz de 500 ml, se calienta a reflujo durante 6 horas una solución de 28,0 g (0,2 moles) de 3-etil-3-metiltetrahidrotiofen-4-ona en 172 ml de etanol al 95 %, 27,8 g (0,4 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 45 ml de agua y 21,2 g (0,2 moles) de carbonato sódico en 45 ml de agua. La solución transparente de color amarillo claro se separa del etanol mediante un evaporador rotatorio, a la presión de la trompa de agua. El residuo resultante en dos capas se recoge en acetato de etilo y la capa orgánica
20 seca se destila dando 29,5 g de un líquido ambarino, algo viscoso, con un índice de refracción de $n_D^{27} 1,5290$. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta de 3-etil-3-metiltetrahidrotiofen-4-ona-oxima.

25 Una solución de 11,2 g (0,07 moles) de 3-etil-3-metiltetrahidrotiofen-4-ona-oxima, 50 ml de éter anhidro, 4,4 g (0,077 moles) de isocianato de metilo y cuatro gotas de trietilamina, se carga en un matraz seco de 100 ml, provisto de un condensador con tubo desecador. La solución se calienta a reflujo durante 6 horas y después se destila mediante un evaporador rotatorio a presión reducida, dando
30

381487



1 14,7 g de un líquido viscoso ambarino de 3-etil-3-metil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno, con un índice de refracción n_D^{26} 1,5282. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta.

5

EJEMPLO 18

Preparación de 3,3-dietil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno

10

A una solución de 42,4 g (0,6 moles) de carbonato sódico en 450 ml de agua se agregan 160 g (0,77 moles) de ácido 2-bromometil-2-etilbutírico, cuya preparación está descrita en la patente francesa 1.231.163. Se forma una capa superior insoluble en agua. Esta mezcla se agrega a una solución de 78,3 g (0,85 moles) de ácido mercaptoacético en 175 ml de agua conteniendo 52,2 g de hidróxido potásico. La mezcla resultante se agita y se calienta a reflujo durante 13,5 horas, se enfría y se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico. El extracto etéreo de esta mezcla se extrae a su vez con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Por acidulación de la solución básica, seguido de extracción con éter, secado y destilación se obtienen 68 g de un líquido viscoso casi incoloro, cuyo espectro infrarrojo es compatible con la estructura atribuída de ácido 2,2-dietil-4-tia-adípico.

15

20

25

30

Una mezcla de 67 g (0,3 moles) de ácido 2,2-dietil-4-tia-adípico y 2,1 g de hidróxido bórico en un aparato de destilación simple, se calienta con un baño metálico de Wood, a una temperatura del calderín de 220-240°C, hasta que cesa la destilación. La capa acuosa (4,5 g) se separa del destilado (33,9 g) y la capa orgánica seca se destilando 11,4 g de destilado en dos fracciones, p.e. 93-97°/



381487

1 7,3-9 mm, con índices de refracción n_D^{25} 1,4965 a n_D^{24} 1,4994.
Los espectros infrarrojos concuerdan con la estructura
atribuída de 3,3-dietiltetrahidrotiofen-4-ona.

5 Una solución de 11,0 g (0,07 moles) de 3,3-dietil-
tetrahidrotiofen-4-ona en 60 ml de etanol al 95 %, 9,8 g
(0,14 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina en 15 ml de
agua y 7,4 g (0,07 moles) de carbonato sódico en 16 ml de
10 agua, se carga en un matraz de una sola boca, de 200 ml de
capacidad, provisto de un condensador y una mufía de cale-
facción. Después de calentar a reflujo durante 15,5 horas,
la solución amarilla transparente se separa del etanol en
un evaporador rotatorio, a la presión de la trompa de agua
y el residuo se filtra con succión. El sólido amarillo se
seca en un desecador de vacío sobre Drierite dando 10,4 g
15 de sólido amarillo que funde a 69-75°C. El espectro infra-
rojo concuerda con la estructura propuesta de 3,3-dietil-
tetrahidrotiofen-4-ona-oxima.

20 Una solución de 7 g (0,04 moles) de 3,3-dietilte-
trahidrotiofen-4-ona-oxima, 50 ml de éter anhidro, 2,5 g
(0,044 moles) de isocianato de metilo y 4 gotas de trietil-
amina, se carga en un matraz seco de 100 ml, provisto de
un condensador con tubo desecador y se calienta en un baño
de aceite a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Esta
mezcla se destila en un evaporador rotatorio a presión re-
ducida dando 8,5 g de un líquido ambarino claro viscoso,
25 con un índice de refracción de $n_D^{26,5}$ 1,5252. El espectro
infrarrojo del líquido resultante concuerda con la estruc-
tura propuesta de 3,3-dietil-4-metilcarbamiloximinotetra-
hidrotiofeno.

30



381487²⁸

EJEMPLO 19

Preparación de 3-metil-3-metiltio-4-metilcarbamiloximino-
tetrahidrotiofeno

1
5
10
A una solución fría y agitada de 131 g (1,3 moles) de metacrilato de metilo en 400 ml de éter anhidro se agrega, a lo largo de 1 hora a 0-5°C, 108,7 g (1,3 moles) de cloruro de metanosulfonilo en 330 ml de éter anhidro. La solución resultante se agita a 0-5°C durante 1 hora más, se separa el disolvente y se destila a través de una columna Vigreux 1 x 7" (2,5 x 17,8 cm) dando 186 g (83 %) de un líquido amarillo pálido en dos fracciones, p.e. 76-77°/5,3-5,5 mm, n_D^{24} 1,4850 y p.e. 76-77°/5,1-5,3 mm, n_D^{26} 1,4850. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta de 3-cloro-2-metil-2-metiltiopropionato de metilo.

15
20
25
A una solución de metóxido sódico preparada a partir de 16,1 g (0,7 moles) de sodio y 600 ml de metanol anhidro, se agregan 74,3 g (0,7 moles) de tioglicolato de metilo, trazas de yoduro sódico y 128 g (0,7 moles) de 3-cloro-2-metil-2-metiltiopropionato de metilo. Toda la operación se realiza en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar a reflujo durante 4 horas, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se separa del metanol a presión reducida. Una solución en cloroformo del residuo se lava con agua, se seca y se separa el disolvente dando 123 g (70 %) de un líquido ambarino, n_D^{25} 1,4963, cuyo espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta de 2-metil-2-metiltio-4-tia-adipato de dimetilo.

30
A una suspensión de metóxido sódico, preparada a partir de 16,6 g (0,52 moles) de metanol, 22,3 g (0,52 moles) de una dispersión al 56,2 % de hidruro sódico y 1100 ml

381487



1 de tolueno anhidro; se agrega una solución de 118,5 g (0,47 moles) de 2-metil-2-metiltio-4-tia-adipato de dimetilo en 200 ml de tolueno, a lo largo de 30 minutos a 37-42°C. La mezcla resultante se calienta a 48-52°C durante 5 horas, se enfría y se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. La capa orgánica se combina con el extracto etéreo de la porción acuosa, se seca, se separa el disolvente y se destila dando 52 g (50 %) de un líquido amarillo en cuatro fracciones, p.e. 70-82°/0,9 mm, n_D^{25} 1,5009-1,5035. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuída de 2-carbometoxi-4-metil-4-metiltiotetrahidrotiofen-3-ona.

15 Una mezcla agitada de 48 g (0,22 moles) de 2-carbometoxi-4-metil-4-metiltiotetrahidrotiofen-3-ona y 384 ml de solución acuosa al 10 % de ácido sulfúrico, se calienta a reflujo durante 4 horas. El extracto etéreo de la mezcla de reacción se seca, se separa el disolvente y se destila dando 21 g (43 %) de un líquido entre incoloro y amarillo, p.e. 70°/9,1 mm, n_D^{25} 1,5080. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuída de 3-metil-3-metiltiotetrahidrotiofen-4-ona.

25 Se calienta a reflujo durante 5,5 horas una solución de 11,7 g (0,072 moles) de 3-metil-3-metiltiotetrahidrotiofen-4-ona, 10 g (0,14 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina y 7,6 g (0,072 moles) de carbonato sódico en 62 ml de etanol y 32 ml de agua y después se separa el disolvente. Una solución en acetato de etilo del residuo se lava con agua, se seca y se evapora dando 12,2 g de un sólido pardo oscuro que funde alrededor de 40-50°C. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta

30

381487



1 de 3-metil-3-metiltiotetrahidrotiofen-4-ona-oxima.

En un matraz seco de una boca y 100 ml de capacidad, provisto de condensador, tubo desecador y mufla de calefacción, se introducen 5,3 g (0,03 moles) de 3-metil-
5 3-metiltiotetrahidrotiofen-4-ona-oxima, 50 ml de éter anhidro, 1,9 g (0,033 moles) de isocianato de metilo y 3 gotas de trietilamina como catalizador. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas y después se destila en un evaporador rotatorio a presión reducida dando 7,6 g de un líquido
10 ambarino oscuro, muy viscoso, 3-metil-3-metiltio-4-metil-carbamiloximinotetrahidrotiofeno, que es el producto deseado. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura.

EJEMPLO 20

Preparación de 3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano

15 Una solución de 7,9 g (0,06 moles) de tetrahidro-3-tiapiirona-oxima, preparada en la forma descrita en Journal of the American Chemical Society 74, 917 (1952), 5 ml de isocianato de metilo, tres gotas de trietilamina y 50 ml de éter anhidro, se calienta a reflujo durante 3 horas, se deja en reposo durante la noche y se separa de las sustancias
20 volátiles en un evaporador rotatorio dando 12,5 g de un líquido turbio, amarillo y viscoso, con un índice de refracción n_D^{25} 1,5495. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuída.

EJEMPLO 21

Preparación de 4,4-dimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidro-
tiapiirano

25 A una solución de 14,4 g (0,1 moles) de 4,4-dimetiltetrahidrotiapiiran-3-ona, preparada por el procedimiento descrito en Tetrahedron, 22, 285 (1966), en 100 ml de etanol
30

381487



1 al 95 %, se agrega una solución de 14 g (0,2 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 35 ml de agua, seguido de una solución de 10,6 g (0,1 moles) de carbonato sódico en 35 ml de agua. Inmediatamente se separa un sólido blanco
5 que es 4,4-dimetiltetrahidrotiapiiran-3-ona-oxima. Este sólido se filtra, se lava a fondo con agua y se seca al aire dando 12,5 g de un sólido blanco, p.f. 147-149°C. Se recuperan 2,4 g adicionales del filtrado, p.f. 145-147°C. El espectro infrarrojo del sólido blanco indica la ausencia de un grupo -CO y la presencia de grupos -OH y -C=N- .
10

Se calienta a reflujo durante 17 horas una solución de 4,8 g (0,03 moles) de 4,4-dimetiltetrahidrotiapiiran-3-ona-oxima, 1,8 g (0,031 moles) de isocianato de metilo, 3 gotas de trietilamina y 200 ml de éter anhidro. Separando en un evaporador rotatorio se obtienen 6,6 g de un residuo líquido transparente, el 4,4-dimetil-3-metilcarbamiloximina-tetrahidrotiapiirano deseado, que solidifica formando un semisólido blanco al dejarlo en reposo. El espectro infrarrojo concuerda con la estructura propuesta (-NH a 2,9 μ y -C=O a 5,85 μ).
15
20

EJEMPLO 22

Preparación de 3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrofurano

25 Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución de 6,9 g (0,054 moles) de 3,3-dimetiltetrahidrofurano-4-ona-oxima, preparada en la forma descrita en Bulletin de la Société Chimique de France 1909 (1967), 3,9 g (0,068 moles) de isocianato de metilo, 4 gotas de trietilamina y 30 ml de éter etílico anhidro y después se destila mediante un evaporador rotatorio dando 10 g de un líquido viscoso e inco-
30

381487



1 loro, n_D^{25} 1,4740, cuyo espectro infrarrojo concuerda con la estructura atribuída.

UTILIDAD DE LOS COMPUESTOS DESCRITOS

5 Los siguientes ensayos demuestran la utilidad de los compuestos de esta invención en general para la destrucción y/o el control de las plagas y en particular para el control de los insectos, ácaros, bacterias, virus, nematodos y similares.

EJEMPLO 23

10 Rociada sobre el áfido de la judía y ensayo sistémico

15 Este ensayo determina la actividad insecticida del compuesto sometido a prueba contra el áfido de la judía Aphis fabae. Se preparan unas formulaciones de reserva conteniendo 500 ppm de cada uno de los productos químicos de ensayo, utilizando 0,05 g de dicho producto químico (o 0,05 ml si es un líquido), 4,0 ml de acetona conteniendo 0,25 % (volumen/volumen) de Triton X-155 y 96,0 ml de agua desionizada y se utiliza en tratamientos de inundación del terreno y rociada. Las formulaciones de reserva se diluyen para obtener las concentraciones más bajas apropiadas manteniendo el nivel de concentración de todos los coadyuvantes. El áfido de la judía se cultiva sobre plantas de berro, variedad Tall Single, no realizándose ningún intento de selección de insectos de una edad dada en estos ensayos. Las plantas de ensayo de berros Single que crecen en la tierra en macetas de fibra individuales de 2,25" (5,7 cm), son infectadas después con poblaciones de 100 a 200 áfidos.

25
30 En la aplicación por rociada, se rocían uniformemente sobre las plantas 50 ml de la formulación de reserva

381487



1

o diluída. En la aplicación sistémica, se aplican al terreno que contiene la planta 11,2 ml de formulación de reserva o diluída. Una dosis de 11,2 ml de la formulación que contiene 500 ppm del producto químico de ensayo es equivalente a una dosis del producto químico de 16 libras/acre (17,9 kg/Ha).

5

10

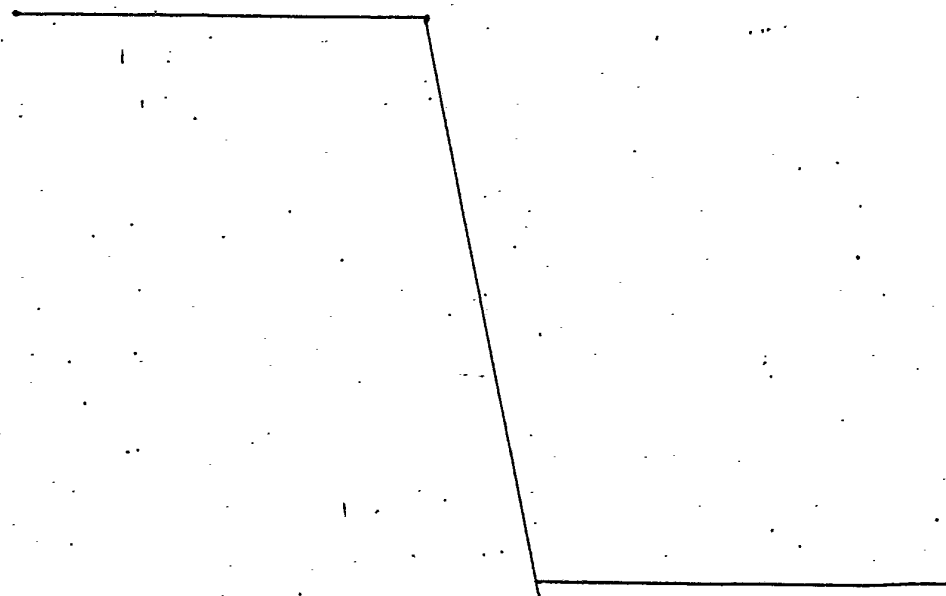
15

20

25

30

Una pieza de película termosoldable termoplástica, resistente a la humedad, de 4" x 4" (10,1 x 10,1 cm) se raja en el centro, se coloca alrededor de la base del tallo de la planta de ensayo de manera que forme un cono invertido poco profundo y se riza in situ. Las unidades de ensayo formadas por la maceta-planta-película, bajo luces fluorescentes, se riegan desde el fondo durante todo el ensayo. Los áfidos muertos caen sobre la película donde pueden ser contados fácilmente. El porcentaje de mortalidad se determina 3 días después del tratamiento. Utilizando este procedimiento, se obtienen los resultados de la Tabla I en las aplicaciones por rociada y sistémica, a las concentraciones indicadas con cada uno de los productos químicos de ensayo:



381487

43-

381487



28 DIC 1952

TABLA I

Compuesto	Aplicación por rociado		Aplicación al agua	
	Porcentaje de formalina en la concentración (ppa)	Porcentaje de formalina en la concentración (lib/aero, gr/m ³)	Porcentaje de formalina en la concentración (lib/aero, gr/m ³)	Porcentaje de formalina en la concentración (lib/aero, gr/m ³)
3-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	123	64	32
3-carboantoxi-4-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	91
3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	0
2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	100
3-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	87
3,3-dimetil-4-oxilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	82	0	100
2,4,4-trimetil-3-oxilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	93	90
3,3-dimetil-4-oxilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	100
3-metil-3-metil-4-oxilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	100
4-metil-3-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	85
4,4-dimetil-3-metilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	100	66
2,4,4-trimetil-3-oxilcarbamiloximidotetrahidrotiofeno	100	100	61	100

1

5

10

15

20

25

30

POOR QUALITY

381487

TABLA I

Comuesto ensayado	Analicción por Porcentaje de peso en la muestra		
	250	128	6
3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
3-carboxitoxi-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
2,2-dietil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	100	100	10
3,3-dimetil-4-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	82	
3,3-dietil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	9
2,4,4-trimetil-3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	-	10
3,3-dietil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	-
3-etil-3-etiltio-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
4-etil-3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
4,4-dietil-3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	100	100	10
2,4,4-trimetil-3-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	61

25

30

81487

381487



28 DIC. 1972

28 DIC. 1972

TABLA I

	<u>Aplicación por rociado</u>				<u>Aplicación sistémica</u>			
	<u>Porcentaje de mortalidad a la concentración (ppm)</u>				<u>Porcentaje de mortalidad a la concentración (lib/acro, kg/ha)</u>			
	250	125	64	32	8 (0.9)	4 (4.5)	2 (2.3)	1 (1.1)
fone	100	100	100	91	100	100	100	70
ototrahidro-	100	100	100	0	-	-	-	-
etrahidrotiofeno	100	100	100	100	100	76	81	25
etrahidrotiofeno	100	100	100	87	100	78	38	-
pirano	100	100	100	100	100	100	68	84
etrahidrotiofeno	100	82	0	-	-	-	-	-
etrahidrotiofeno	100	100	93	20	100	43	-	-
nototrahidro-	100	-	100	100	-	100	100	16
etrahidrofurano	100	100	-	100	90	29	-	-
cinnototrahidro-	100	100	100	85	100	83	63	43
idrotiofeno	100	100	100	66	100	100	78	-
etrahidrotiofeno	100	100	100	100	100	100	100	100
ototrahidro-	100	100	61	-	59	0	-	-

381487²⁸



EJEMPLO 24

Rociada sobre áfidos de la judía y ensayos sistémicos -

Actividad residual

En este ensayo se determina la actividad insecticida residual del compuesto probado contra el áfido de la judía Aphis fabae. Se sigue el procedimiento de ensayo descrito en el Ejemplo 23, realizándose las lecturas al cabo de 3 y 7 días después de la rociada y de las aplicaciones en el suelo de formulaciones diluídas del producto químico. Los resultados de los ensayos de actividad insecticida residual se encuentran en la Tabla II:

TABLA II

Compuesto ensayado	Concen- tración ppm	Aplicación por rociada		Concen- tración lb/acre (kg/Ha)	Aplicación sis- témica	
		porcentaje de mortalidad 3 días	porcentaje de mortalidad 7 días		porcentaje de mortalidad 3 días	porcentaje de mortalidad 7 días
3,3-dimetil-4-metilcarbamil	256	100	95	8 (8,9)	100	100
oximinotetrahi	128	100	60	4 (4,5)	76	47
drotiofeno	64	100	49	2 (2,2)	81	56
	32	100	41	1 (1,1)	25	46
	16	83	42			

EJEMPLO 25

Rociada sobre ácaros rojos y ensayo sistémico

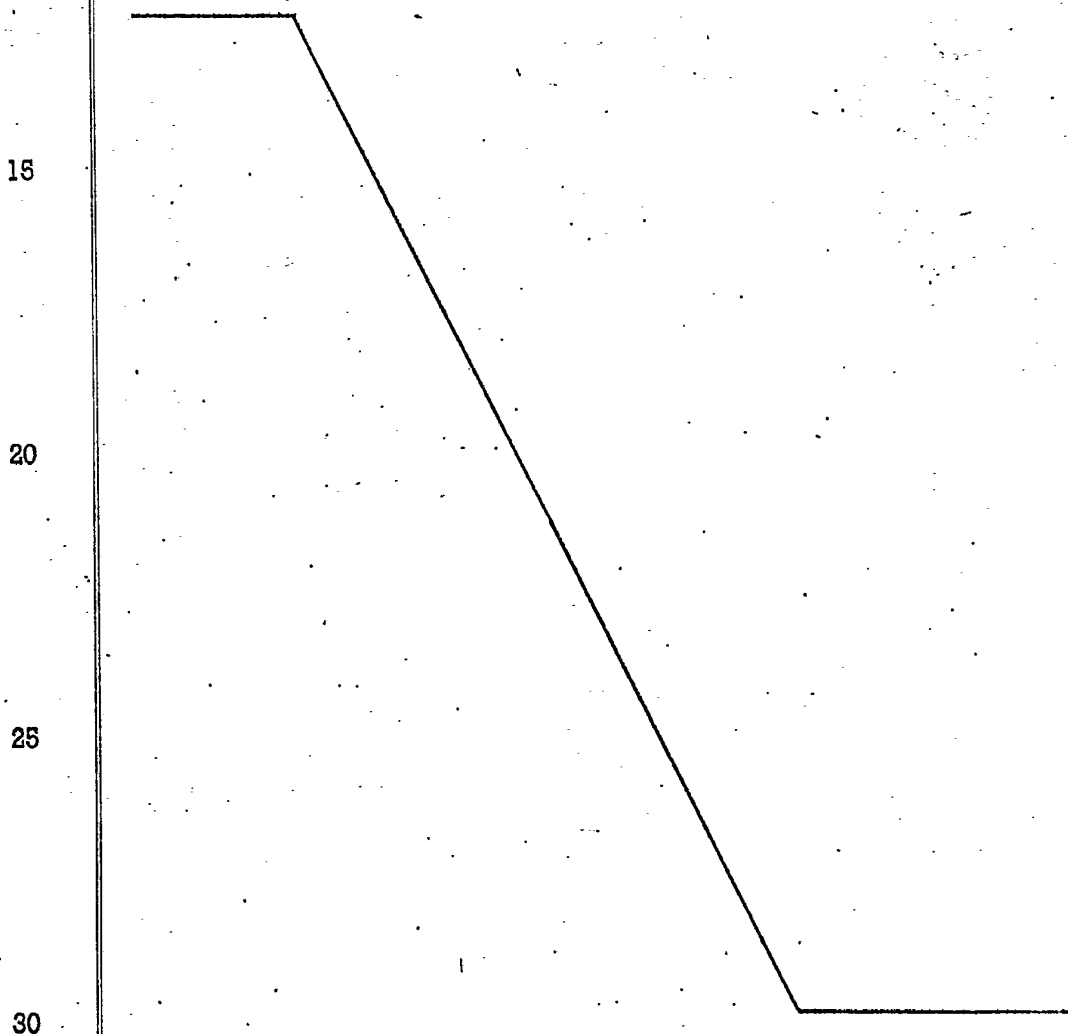
En este ensayo se determina la actividad acaricida del compuesto probado contra el ácaro rojo, Tetranychus sp. Se preparan unas formulaciones de reserva que contienen 500 ppm de cada producto químico probado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 y se utilizan en tratamientos por inundación del terreno y por rociada. El cultivo de reserva de ácaros se mantiene en un follaje de judía corredora Scarlet. Aproximadamente 18 a 24 horas antes del ensayo, los ácaros son transferidos a las hojas primarias de dos

381487



1 plantas de judía de Lima (variedad Sieva) cultivadas en macetas de 2,25" (5,7 cm).

5 Los métodos de aplicación por rociada y sistémico descritos en el Ejemplo 23 anterior son utilizados para aplicar las formulaciones de ensayo a las plantas infestadas y al suelo. Después de 3 días, se examinan dos de las cuatro hojas tratadas y se determina la mortalidad. Si resulta que un compuesto es un acaricida eficaz, quedan las otras dos hojas para obtener información sobre la actividad residual de la formulación. Utilizando este procedimiento, se obtienen los resultados indicados en la Tabla III:



381487

-46-

381487



28 DIC 1951

TABLA III

Compuesto en estudio	Análisis por espectro			Análisis estadístico		
	Porcentaje de concentración (p.m)	64	32	Porcentaje de concentración (p.m)	8	4
3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	15	-	-	-	-
3,3-diacetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	100	100	100
2,2-diacetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	0	-	-	-
3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	98	53	-	-	-
3,3-diacetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	43	-	-	-	-
3,3-diacetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	73	0	99	0	-
3-etil-3-etil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	97	0	-	-	-	-
3-etil-3-etil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	97	85	0	-	-	-
4-etil-3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	97	81	11	-	-	-
4,4-diacetil-3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100	100	100	100	100
2,4,4-triacetil-3-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	91	58	-	-	-

1

5

10

15

20

25

30

381487

TABLA III

Comuesto ensayado	Asignación por Porcentaje de la concentración		
	250	128	6
3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	15	-
3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	10
2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	-
3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	100	100	9
3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	43	-
3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	73	7
3-etil-3-metil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	97	0	-
3-etil-3-etil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	97	85	-
4-metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	97	81	1
4,4-dimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	-	100	10
2,4,4-trimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	91	5



487

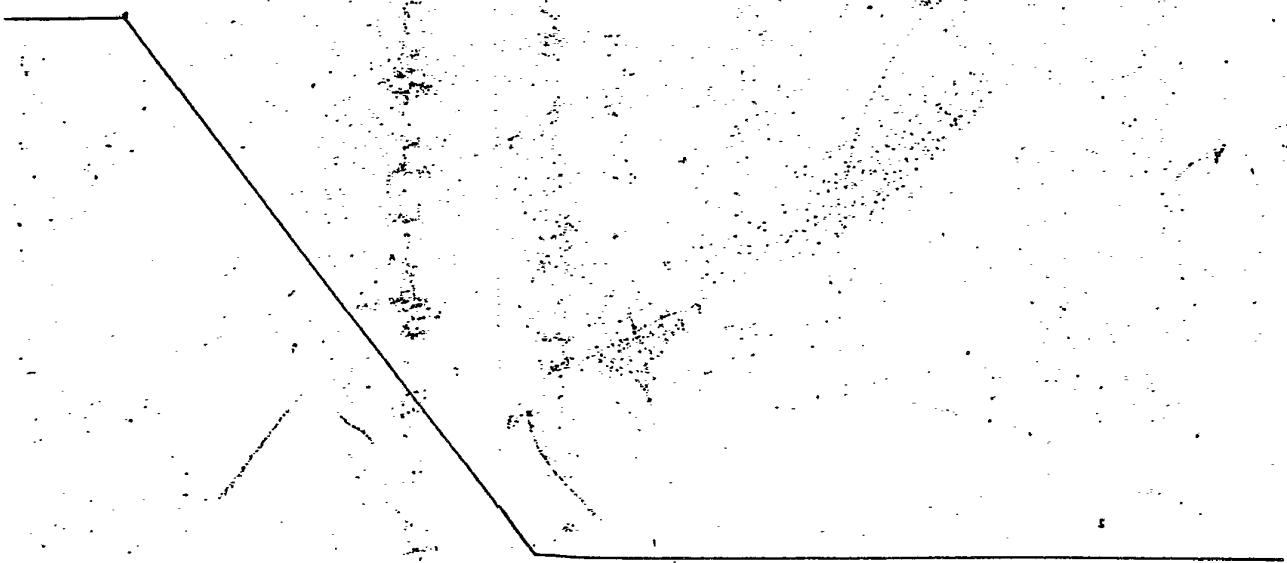
381487



28 DIC. 1977
28 DIC. 1977

TABLA III

	<u>Aplicación por sociedad</u>				<u>Aplicación sistémica</u>			
	Porcentaje de respuesta a la concentración (ppm)				Porcentaje de respuesta a la concentración (lib/acres, kg/ha)			
	250	128	64	32	8 (8.9)	4 (4.5)	2 (2.2)	1 (1.1)
ono	100	15	-	-	-	-	-	-
trahidrotiofeno	100	100	100	100	100	100	100	43
trahidrotiofeno	100	100	0	-	-	-	-	-
irano	100	100	98	55	-	-	-	-
trahidrotiofeno	100	43	-	-	-	-	-	-
trahidrotiofeno	100	73	78	0	99	0	-	-
otetrahidro-	97	0	-	-	-	-	-	-
iminotetrahidro-	97	85	0	-	-	-	-	-
idrotiofeno	97	81	11	-	-	-	-	-
trahidrocin-	-	100	100	99	100	100	100	86
otetrahidro-	-	97	58	-	-	-	-	-



28 Dic



1

EJEMPLO 26

Rociada sobre ácaro rojo y ensayo sistémico - Actividad residual

5

10

En este ensayo se determina la actividad acaricida residual del compuesto probado contra el ácaro rojo, Tetranychus sp. El procedimiento de ensayo es igual al descrito en el Ejemplo 25 a excepción de que las lecturas se toman al cabo de 3 y 7 días después de las aplicaciones por rociada y al terreno de las formulaciones diluídas del producto químico. Los resultados de los ensayos de la actividad acaricida residual se encuentran en la siguiente Tabla IV:

TABLA IV

15

Compuesto ensayado	Concen- tración ppm	Aplicación por rociada		Concen- tración lb/acre (kg/Ha)	Aplicación sis- témica	
		porcentaje de mortalidad			porcentaje de mortalidad	
		3 días	7 días		3 días	7 días
3,3-dimetil-	128	100	100	8 (8,9)	100	100
4-metilcarba	64	100	89	4 (4,5)	100	100
miloximinote	32	100	26	2 (2,2)	100	100
trahidrotio-	16	98	11	1 (1,1)	43	39
feno	8	99	7			
	4	23	5			

20

EJEMPLO 27

Rociada sobre ácaro rojo europeo y ensayo sistémico - Diferentes variedades

25

En este ensayo se determina la actividad acaricida del compuesto probado contra el ácaro rojo, Tetranychus sp. siendo una de las variedades resistente a los organofosfatos y otra susceptible a los organofosfatos.

30

El procedimiento de ensayo es el descrito en el Ejemplo 25, a excepción de que las lecturas se toman al cabo de 3 y 7 días después de las aplicaciones por rociada y al terreno de las formulaciones diluídas del producto químico.

381487



Los resultados de estos ensayos de actividad acaricida se encuentran en la Tabla V:

TABLA V

Compuesto en sayado	Aplicación por rociada		
	Concentra- ción ppm	Porcentaje de mortali- dad	
		Susceptible 3 días	Resistente 3 días
3,3-dimetil-4-metil carbamiloximinote- trahidrotiofeno	64	100	100
	16	99	100

Concentra- ción lb/acre (kg/Ha)	Aplicación sistémica			
	Porcentaje de mortalidad		Porcentaje de mortalidad	
	Susceptible 3 días	Resistente 7 días	Susceptible 3 días	Resistente 7 días
8 (8,9)	100	100	100	100
4 (4,5)	95	98	94	100
2 (2,2)	50	68	50	88
1 (1,1)	6	71	43	83

EJEMPLO 28

Ensayo de rociada sobre la mosca doméstica

En este ensayo se determina la actividad insecticida del compuesto probado contra las moscas domésticas adultas, Musca domestica.

Se preparan unas formulaciones de reserva conteniendo 500 ppm de cada producto químico probado, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 y se diluyen para obtener las concentraciones más bajas apropiadas.

Se colocan 10 moscas adultas en una jaula cilíndrica de tela metálica de 1,5 x 4" (3,8 x 10,2 cm), fabricada con una tela metálica de acero inoxidable de 20 mallas y se rocían con 50 ml de la formulación de reserva o diluida. Las moscas reciben alimento y bebida de una solución de dextro-

381487



1 sa colocando una mecha de papel sobre la parte exterior del
cilindro de tela metálica y pueden alimentarse y beber a
voluntad. El porcentaje de mortalidad obtenido se determina
3 días después del tratamiento. Los resultados de estos en-
5 sayos de actividad insecticida se encuentran en la Tabla VI:

TABLA VI

	<u>Compuesto ensayado</u>	<u>Porcentaje de mortalidad a la concentración (ppm)</u>				
		<u>500</u>	<u>250</u>	<u>128</u>	<u>64</u>	<u>32</u>
10	3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	100	90
	3-carbometoxi-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	30	-	-	-
	3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	100	100
15	2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	90	70	-	-	-
	3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	100	100	90	30	-
	3,3-dimetil-4-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	10	-
20	3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	100	60
	3-etil-3-metil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	70	0	-	-	-
25	3-metil-3-metiltio-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	100	100
	4-metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	100	100	100	100	100
	2,4,4-trimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100	100	50	-
30	4,4-dimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	-	70	50	-	-

381487



1

EJEMPLO 29

Ensayo de rociada de las hojas contra el arrollador
de hojas de banda roja

5

En este ensayo se determina la actividad insecticida del compuesto probado contra el arrollador de hojas de banda roja, Angyrotaenia velutinana.

10

La especie sometida a prueba está constituida por larvas recién salidas del huevo del arrollador de las hojas de banda roja. Unas hojas emparejadas primarias, totalmente expandidas, cortadas de unas plantas de judía Pinto, se mantienen en soluciones acuosas y se rocían con 50 ml de formulación de reserva o diluida, en una campana de rociado de mesa giratoria. Esta formulación de reserva contiene 1000 ppm de cada producto químico ensayado y se prepara utilizando el procedimiento del Ejemplo 23, a excepción de que la cantidad de producto químico es de 0,1 g en lugar de 0,05 g. Las formulaciones de reserva se diluyen en la misma forma para obtener las concentraciones más bajas apropiadas.

15

20

Después de haberse secado el depósito químico sobre las hojas, se separan las parejas de hojas. Una de ellas se coloca en agar acuoso al 1,5 % en una placa de Petri. Se transfieren a la hoja 10 larvas recién salidas del huevo de arrollador de las hojas de banda roja y se cubre la placa de Petri. Se mantienen a 72°F (22°C) durante 3 días, determinándose entonces la mortalidad. Los resultados de la actividad insecticida se encuentran en la Tabla VII:

25

30

381487



1

TABLA VII

<u>Compuesto ensayado</u>	<u>Porcentaje de mortalidad a la concentración (ppm)</u>		
	<u>1000</u>	<u>500</u>	<u>250</u>
3-metilcarbamiloximinotetra- hidrotiofeno	100	70	70
3-carbometoxi-4-metilcarbamil- oximinotetrahidrotiofeno	80	0	-
3,3-dimetil-4-metilcarbamil- oximinotetrahidrotiofeno	-	80	25
3-metilcarbamiloximinotetra- hidrotiapiirano	-	62	14
2,4,4-trimetil-3-metil-carba- miloximinotetrahidrotiofeno	-	-	65

5

10

EJEMPLO 30

Ensayo de rociada de las hojas contra el esca-
rabajo mejicano de la judía

15

En este ensayo se determina la actividad insecticida del compuesto probado contra el escarabajo mejicano de la judía (Epilachna varivestis). El procedimiento de ensayo es igual al descrito en el Ejemplo 29, a excepción de que se utilizan larvas de un día de edad del escarabajo mejicano de la judía en lugar de larvas del arrollador de las hojas.

20

Estos ensayos se realizan a 72°F (22°C) durante 3 días, determinándose entonces la mortalidad y la inhibición de la alimentación. La inhibición de la alimentación constituye una indicación de las propiedades repelentes del material ensayado. Los resultados de la actividad insecticida se encuentran en la Tabla VIII:

25

30

381487



TABLA VIII

Porcentaje de mortalidad a la concentración (ppm)

Compuesto ensayado	1000	500	250	128	64	32
3-metilcarbamiloximino-tetrahidrotiofeno	100*	100*	100*	100*	80*	10
3-carbometoxi-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	80*	0	-	-	-	-
3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	100*	100*	100*	100*
2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	0	-	-	-
3-metil-carbamiloximino tetrahidrotiapiirano	-	100*	100*	100*	100*	30*
3,3-dimetil-4-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	100*	100*	100*	0
3,3-dimetil-4-etilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	100*	100*	100*	30
2,4,4-trimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	-	100*	100*	30	-
2,4,4-trimetil-3-alilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	100*	80*	0	-
3-etil-3-metil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	90	80	0	-
3,3-dimetil-4-metilcarbamiloximinotetrahidrofurano	-	100*	100*	80*	30	-
3-metil-3-metiltio-4-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	100*	100*	100*	50
4-metil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno	-	100*	100*	100*	40	-
4,4-dimetil-3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiapiirano	-	-	100	80	40	-

* Indica inhibición de la alimentación.

381487

28 Dic



1

EJEMPLO 31

Ensayo viricida

5

Se examina la capacidad de los compuestos de ensayo para controlar el mosaico de la judía del sur sobre judías de la variedad Pinto y del virus enano del maíz sobre maíz dulce Golden Bantam. Se preparan unas formulaciones de reserva que contienen 1000 ppm de cada compuesto de ensayo, empleando el procedimiento del Ejemplo 23 a excepción de que la cantidad de producto químico utilizada es de 0,1 g en lugar de 0,05 g y se emplean en tratamientos por inundación del terreno y por rociada del follaje. La inoculación del virus se realiza por el método de la abrasión de la hoja con carborundo, una o dos horas antes del tratamiento.

10

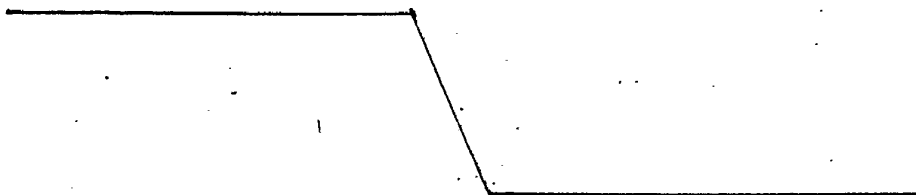
15

En la aplicación por rociada del follaje, se rocían uniformemente sobre las plantas 67 ml de la formulación de ensayo de reserva a 1000 ppm. En el tratamiento por inundación del terreno, la formulación de ensayo de reserva se aplica también a la superficie del terreno de cada maceta antes de la rociada, a una dosis del producto químico de 64 libras/acre (71,7 kg/Ha) o 32 libras/acre (35,8 kg/Ha). Se determina el control efectivo mediante la observación visual de la presencia o ausencia de síntomas de infección vírica 10 días después de la inoculación. Utilizando este procedimiento, se obtienen los resultados indicados en la Tabla IX:

20

25

30



381487

28 DIC. 1953



TABLA IX

Compuesto	Dosis		Porcentaje de control	
	lb/acre (kg/Ha)	ppm	judias	maiz
2,2-dimetil-4-metilcarbamiloximino-tetrahidrotiofeno	64 (71,7)	1000	100	
2,2-dimetil-3-carbetoxitetrahidrotiofen-4-ona	64 (71,7)	1000		100
3-metil-3-metiltiotetrahidrotiofen-4-ona-oxima	32 (35,8)	500		100

EJEMPLO 32

Ensayo nematocida contra los nudos de la raíz

Este ensayo es una evaluación de la eficacia de los compuestos de esta invención contra la infección causada por los nematodos productores de los nudos de la raíz (Meloidogyne sp.).

Un terreno de invernadero tratado con compost, diluído en un tercio con arena limpia lavada, es infestado con unos 2 g por maceta de raíces de tomate atacadas por nudos o agallas. El tratamiento se realiza aplicando 25 ml del producto químico formulado sobre el terreno infestado. La formulación contiene 0,056 g del producto químico probado, 1,0 ml de solución emulgente (0,25 % de Triton X-155 en acetona, en volumen), 24,0 ml de agua desionizada, dando una concentración de 2240 ppm. Las concentraciones más bajas se consiguen por dilución.

Después del tratamiento con el producto químico ensayado, el suelo, el inoculum y el producto químico se mezclan a fondo, se devuelven a la maceta y la mezcla se incuba durante 7 días a 20°C y humedad constante. Después de la in-

381487



1
5
10
15
20
25
30

cubación con el primer producto químico de la Tabla, se transplantan a cada maceta dos plántulas de tomate de la variedad Rutgers y se siembran tres semillas de judía Windsor (Vicia faba). Después de incubar con los seis productos químicos restantes de la tabla, se transplantan a cada maceta dos plántulas de tomate Rutgers y se siembran tres semillas de berro de huerta (Nasturtium sp.). Se sacan las raíces de la tierra al cabo de tres semanas de crecimiento y se clasifica la formación de agallas (infección por el nematode de los nudos de la raíz). Las raíces de judía Windsor o de berro solamente son evaluadas cuando se ha producido necrosis del huésped de tomate. Se registra una clasificación de la infección comprendida entre 0 y 10: 0 = sin agallas o control completo y 10 = raíces intensamente atacadas por las agallas, comparables a las de los controles. Cada uno de los sistemas de raíces es clasificado independientemente y el promedio es multiplicado por 10 y restado de 100 para obtener el porcentaje de control de los nematodes. Los resultados de los ensayos se encuentran en la Tabla X:

381487



28 DIC

TABLA X

Porcentaje de control a la concentración (lb/acre, kg/Ha)

Compuesto ensayado	64 - (71,7)	32 (35,8)	16 (17,9)	8 (8,9)	4 (4,5)	2 (2,2)	1 (1,1)
3-metilcarbamiloxi- minotetrahidrotio- feno	100	95	0	-	-	-	-
3,3-dimetil-4-metil- carbamiloximinote- trahidrotiofeno	100	100	100	100	100	90	50
3,3-dimetil-4-etil- carbamiloximinote- trahidrotiofeno	100	100	0	-	-	-	-
3,3-dimetil-4-alil- carbamiloximinote- trahidrotiofeno	100	40	40	-	-	-	-
2,4,4-trimetil-3- metilcarbamiloximi- notetrahidrotiofeno	100	100	0	-	-	-	-
3-etil-3-metil-4- metilcarbamiloximi- notetrahidrotiofeno	100	80	30	-	-	-	-
3-metil-3-metiltio- 4-metilcarbamiloximi- notetrahidrotiofeno	100	85	70	50	-	-	-

EJEMPLO 33

Ensayo de la mosca blanca de invernadero

Unas plantas jóvenes de tomate en macetas de arcilla de 3,5 pulgadas (8,9 cm) se tratan mediante inundación del terreno con una concentración de producto químico igual a la indicada en los siguientes resultados de los ensayos y se expone a una densa población de moscas blancas adultas en el invernadero, durante 7 días. Las plantas se tratan vertiendo la formulación de producto químico contenida en una solución de ensayo sobre el terreno, a razón de 8 libras/acre (8,9 kg/Ha) o menos. Se preparan unas formulaciones de reserva que contienen 500 ppm de los productos

3814878



1
5
10
15
20
25
30

químicos probados y se diluyen por el procedimiento descrito en el Ejemplo 17. Transcurridos 7 días, se observa una gran densidad de huevos sobre las plantas de prueba y todas las plantas se pasan a una nave de mantenimiento. Quince días después del tratamiento, se determina el número total de larvas vivas sobre la tercera y cuarta hojas y se calcula el porcentaje de control. Los resultados de este ensayo se encuentran en la Tabla XI:

TABLA XI

<u>Compuesto ensayado</u>	<u>Concentración lbs/acre (kg/Ha)</u>	<u>Porcentaje de control</u>
3,3-dimetil-4-metil-	8 (8,9)	99
carbamiloximinotetra-	2 (2,2)	64
hidrotiofeno	0,5(0,56)	41

EJEMPLO 34

Ensayo del gorgojo de cápsula

Unos gorgojos de cápsula adultos en jaulas cilíndricas para moscas, del tipo utilizado en el Ejemplo 22, son rociados con una suspensión del producto químico probado cuyo nombre se da más adelante y posteriormente reciben agua azucarada utilizando la técnica habitual de colocar el agua de forma que los insectos puedan alimentarse con ella. El recuento de la mortalidad se realiza 3 días más tarde. Se preparan unas formulaciones de reserva conteniendo 500 ppm de los productos químicos probados y se diluyen por el procedimiento descrito en el Ejemplo 23. Los resultados de este ensayo se encuentran en la Tabla XII:



381487



TABLA XII

<u>Compuesto ensayado</u>	<u>Concentración ppm</u>	<u>Porcentaje de mortalidad</u>
3,3-dimetil-4-metil-carbamiloximinotetra hidrotiofeno	243	100
	81	100
	27	100
	9	60
	3	10

EJEMPLO 35

Bactericidas

Se estudian las formulaciones de ensayo para determinar su capacidad para inhibir el crecimiento colonial del Xanthomonas phaseoli (X.p.), a diversas concentraciones.

La formulación de ensayo básica contiene 0,125 g del producto químico probado (o 0,125 ml si es líquido), 4,0 ml de solución emulgente (0,25 % de Triton X-155 en acetona, en volumen) y 96,0 ml de agua desionizada, siendo la concentración de producto tóxico en esta formulación de 1250 ppm. Se obtienen concentraciones menores del tóxico diluyendo la formulación básica con agua destilada.

Se dispensan 2 ml de la formulación en un tubo de ensayo que después se coloca en un baño de agua mantenido a 47°C. Procedente de una preparación de reserva (también mantenida a 47°C), se agregan al tubo de ensayo 8 ml de agar nutritivo Difco; dando una dilución 1:5 o una concentración final de 250 ppm de producto químico en el agar. A continuación se mezcla íntimamente el contenido del tubo de ensayo, mientras está todavía caliente, empleando un mezclador del tipo Vortex e inmediatamente se vierte en una placa de Petri de poliestireno estéril (100 x 15 mm). Después de que ha solidificado el agar en la placa, se unta sobre la superficie del agar una suspensión del orga-

381487

28 DIC 1958



1 nismo. Después de haber inoculado la placa, se incuba duran-
 te 24 a 48 horas a 30°C y a continuación se clasifica visual-
 mente el organismo para determinar la inhibición del creci-
 miento producida por el producto químico candidato. Las esti-
 maciones del porcentaje de inhibición del crecimiento son
 5 relativas al crecimiento de una colonia aplicada en bandas
 en placas de control, obtenidas durante los ensayos indivi-
 duales. Utilizando este procedimiento, se obtienen los re-
 sultados indicados en la Tabla XIII.

10

TABLA XIII

<u>Compuesto</u>	<u>Concentración</u> ppm	<u>Porcentaje de</u> <u>control</u> X.p.
2,4,4-trimetiltetrahidrotio- fen-3-ona-oxima	128	50
15 2,2-dimetiltetrahidrotiofen- 4-ona	250	50

Debe entenderse que aunque la invención ha sido
 descrita haciendo referencia específica a realizaciones par-
 ticulares de la misma, no debe considerarse limitada por es-
 tas realizaciones ya que pueden introducirse cambios y alte-
 raciones que se encuentran dentro del alcance de esta in-
 vención tal como está definido en las reivindicaciones del
 20 apéndice.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
 ta deberá recaer sobre las siguientes:

25

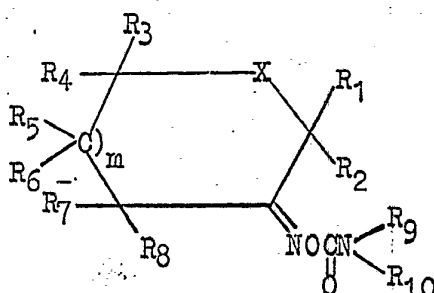
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de compuestos 3-
 (n-alkylcarbamiloximino)-heterocíclicos de fórmula:

30

M.E.

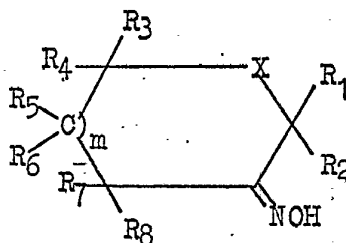
381487 28 DIC



donde X es -O-, -S-, -N-; n es un número entero que vale

$$\begin{array}{c} | \\ (O)_n \\ | \\ R_{11} \end{array}$$

0, 1 o 2; m es un número entero de 0 a 1; R₁ a R₈ pueden ser hidrógeno, alquilo inferior, un anillo cicloalquílico, alqueno, alcoxi, tioalcoxi, fenilo y carboalcoxi, con la condición de que dos grupos cualesquiera de R₁ a R₈ pueden estar conectados para formar un anillo cíclico; R₉ y R₁₀ son hidrógeno, alquilo inferior o alqueno y R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior; cuyo método consiste en hacer reaccionar (a) un compuesto seleccionado entre los de la siguiente estructura:



donde X, n, m y R₁ a R₈ tienen el significado dado anteriormente, con (b) fosgeno y (c) una amina seleccionada entre el grupo formado por aminas primarias y secundarias, realizándose la reacción de los componentes en cualquier orden.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde X es -S-.



3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se obtienen los siguientes compuestos.

3-metilcarbamiloximinotetrahidrotiofeno;

m E

381487

8 DIC



- 1 3-carbometoxi-4-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 2-carbometoxi-3-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 3,3-dimetil-4-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 3,3-dimetil-4-etil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 5 2,2-dimetil-4-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 2,4,4-trimetil-3-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 3-metil carbamiloximinotetrahidrotiapiirano;
- 3-etil-3-metil-4-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 3,3-dimetil-4-metil carbamiloximinotetrahidrofurano;
- 10 3,3-dimetil-4-alil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 2,4,4-trimetil-3-alil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 3-metil-3-metiltio-4-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno;
- 4-metil-3-metil carbamiloximinotetrahidrotiofeno y
- 4,4-dimetil-3-metil carbamiloximinotetrahidrotiapiirano.

15 4. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
 UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS 3-(N-ALQUILCARBAMILOXIMINO)-HETEROCICLICOS.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de sesenta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 de Julio de 1970
 BERNARDO UNGRIA

D.P.

25

m.e

30