

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	460670	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		
	22			

PATENTE DE INVENCION

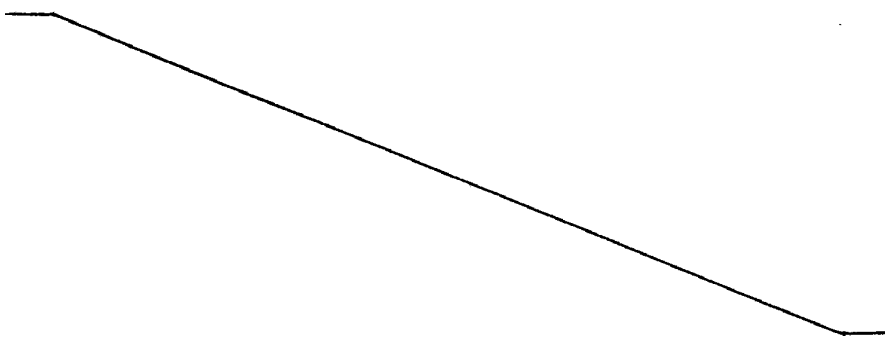
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 32 676.1	16 julio 1976	Alemania
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A01N	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE S-ésteres etílicos de ácidos 3,3,5(3,5,5)-trimetil-perhidro-azepin-1-tiocarboxílicos".		
71 SOLICITANTE (S)		
Schering Aktiengesellschaft		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1000 BERLIN 65, Müllerstrasse 170-178 y en 4619 BERGKAMEN, Waldstrasse 14 (Alemania).		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Ludwig Nüsslein y Dr. Friedrich Arndt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. Carlos Fernández Candelas		

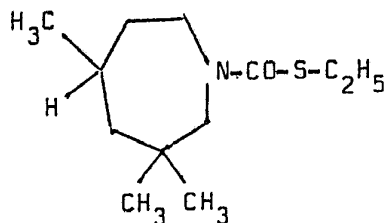
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos S-ésteres etílicos de ácidos trimetilperhidroazepin-1-tiocarboxílicos, que son utilizados para agentes herbicidas.

5 Ya es sabido que alcoholeniminocarbtiolatos son activos como herbicidas (memoria de patente de los Estados Unidos 3.198.786). Sin embargo, estos compuestos sólo en determinados cultivos de plantas útiles ejercen propiedades herbicidas selectivas suficientes, tal como
10 por ejemplo en cultivos de arroz para combatir *Echinochloa* spp..

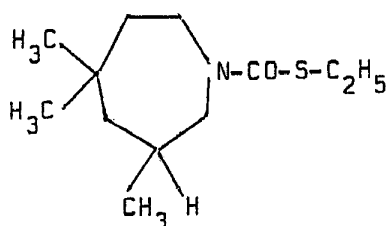
Es misión del presente invento, por lo tanto, proporcionar un procedimiento para la obtención de un agente del tipo tomado en consideración, que posea un
15 amplio espectro de selectividades frente a plantas de cultivo y un efecto herbicida muy bueno contra malas hierbas.

El agente herbicida obtenido por el procedimiento objeto del invento posee un contenido de S-ésteres etílicos de ácidos 3,3,5(3,5,5)-trimetil-perhidro-
20 azepin-1-tiocarboxílicos de las fórmulas





y



Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento se caracterizan por un sobresaliente efecto herbicida, especialmente contra malas hierbas monocotiledóneas tales como por ejemplo Avena, Alopecurus, Echinochloa, Setaria, Digitaria, Sorghum y Poa.

A causa de sus sobresalientes propiedades selectivas, los compuestos pueden ser empleados en cultivos agrícolas, tales como por ejemplo coliflor, remolacha azucarera, tomate de siembra, algodón y soja.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados además en maíz y sorgo, añadiéndose convenientemente antidotos, tales como por ejemplo anhídrido de ácido 8-naftálico o N,N-dialildicloroacetamida, al material de siembra o a los agentes para rociar.

Otra ventaja de los compuestos obtenidos según el invento consiste en que éstos poseen también propieda-

des reguladoras del crecimiento.

Los compuestos actúan ya satisfactoriamente en cantidades de utilización a partir de 1 kg de sustancia activa/hectárea y, a causa de su espectro de selectividades sorprendentemente elevado, pueden ser utilizados en cantidades hasta de 8 kg de sustancia activa/hectárea antes de la siembra por incorporación en la tierra.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados solos o en mezcla con otras sustancias activas.

Dependiendo de la finalidad deseada, se ofrecen para ello, por ejemplo, las sustancias activas herbicidas siguientes, que eventualmente pueden ser añadidas también sólo inmediatamente antes de la utilización de los compuestos de acuerdo con el invento:

Anilinas sustituidas,
ácidos ariloxycarboxílicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
éteres sustituidos;
ácidos arsónicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
bencimidazoles sustituidos;
benzotiazoles sustituidos;
benzotiadiazinondióxidos sustituidos;
benzoxazinas sustituidas;
benzoxazinonas sustituidas;
benzotiazoles sustituidos;

- benzotiadiazinas sustituidas;
- biurets sustituidos;
- quinoleinas sustituidas;
- carbamatos sustituidos;
- 5 ácidos carboxílicos alifáticos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
- ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
- carbamoilalcohol-tiofosfatos o -ditiofosfatos sustituidos;
- 10 quinazolinas sustituidas;
- ácidos cicloalcoholamidotiolcarboxílicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
- cicloalcoholcarboxamidotiazoles sustituidos;
- 15 ácidos dicarboxílicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
- dihidrobenzofuranilsulfonatos sustituidos;
- disulfuros sustituidos;
- sales de dipiridilio sustituidas;
- 20 ditiocarbamatos sustituidos;
- ácidos ditiofosfóricos sustituidos así como sus sales ésteres y amidas;
- ureas sustituidas;
- hexahidro-1H-carbotioatos sustituidos;
- 25 hidantoínas sustituidas;
- hidrazidas sustituidas;
- sales de hidrazonio sustituidas;

- isoxazolpirimidonas sustituidas;
- imidazoles sustituidos;
- isotiazolpirimidonas sustituidas;
- cetonas sustituidas;
- 5 naftoquinonas sustituidas;
- nitrilos alifaticos sustituidos;
- nitrilos aromaticos sustituidos;
- oxadiazoles sustituidos;
- oxadiazinonas sustituidas;
- 10 oxadiazolidindionas sustituidas;
- oxadiazindionas sustituidas;
- fenoles sustituidos asi como sus sales y estereres;
- acidos fosfonicos sustituidos asi como sus sales, estereres y amidas;
- 15 cloruros de fosfonio sustituidos;
- fosfonoalcoholglicinas sustituidas;
- fosfitos sustituidos;
- acidos fosforicos sustituidos asi como sus sales, estereres y amidas;
- 20 piperidinas sustituidas;
- pirazoles sustituidos;
- acidos pirazolalcoholcarboxilicos sustituidos asi como sus sales, estereres y amidas;
- sales de pirazolio sustituidas;
- 25 alcoholisulfatos de pirazolio sustituidos;
- piridazinas sustituidas;
- piridazonas sustituidas;

- ácidos piridincarboxílicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
piridinas sustituidas;
piridincarboxilatos sustituidos;
- 5 piridinonas sustituidas;
 pirimidonas sustituidas;
 ácidos pirrolidincarboxílicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
 pirrolidinas sustituidas;
- 10 ácidos arilsulfónicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
 estirenos sustituidos;
 tetrahidro-oxadiazindionas sustituidas;
 tetrahidrometanoindenos sustituidos;
- 15 tetrahidro-diazol-tionas sustituidas;
 tetrahidro-tiadiazin-tionas sustituidas;
 tetrahidro-tiadiazol-dionas sustituidas;
 tiadiazoles sustituidos;
 amidas aromáticas sustituidas de ácidos tiocarboxílicos;
- 20 ácidos tiocarboxílicos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
 tiolcarbamatos sustituidos;
 ácidos tiofosfóricos sustituidos así como sus sales, ésteres y amidas;
- 25 triazinas sustituidas;
 triazoles sustituidos
 uracilos sustituidos; y

uretindionas sustituidas..

Además de ello, se pueden utilizar también otros aditivos, por ejemplo aditivos no fitotóxicos, que en el caso de herbicidas proporcionan un aumento sinérgico del efecto, tales como agentes humectantes, emulgentes, disolventes y aditivos oleosos.

Convenientemente, las sustancias activas caracterizadas o sus mezclas se presentan en forma de preparados, tales como polvos, agentes para esparcir, granulados, soluciones, emulsiones o suspensiones, con adición de sustancias de vehículo o agentes diluyentes líquidos y/o sólidos y eventualmente de agentes humectantes, adhesivos, emulgentes y/o auxiliares de dispersión.

Sustancias de vehículo líquidas apropiadas son, por ejemplo, agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, ciclohexanona, isoforona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y además fracciones de ácidos minerales.

Como sustancias de vehículo sólidas son apropiadas tierras minerales, por ejemplo Tonsil, gel de sílice, talco, caolín, arcilla de atapulgita, piedra caliza, ácido silícico y productos vegetales, por ejemplo harinas.

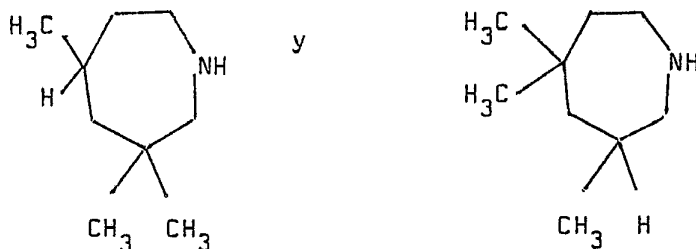
Como sustancias tensioactivas pueden mencionarse: por ejemplo ligninsulfonato de calcio, polioxi-etilalcohol-fenil-éteres; ácidos naftalenosulfónicos y sus sales, ácidos fenolsulfónicos y sus sales, condensa-

dos con formaldehído, alcohol graso-sulfatos así como ácidos bencenosulfónicos sustituidos y sus sales.

La proporción de la sustancia activa en los diferentes preparados puede variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, los agentes contienen aproximadamente 10 a 80% en peso de sustancias activas, aproximadamente 90 a 20% en peso de sustancias de vehículo. líquidas o sólidas, así como eventualmente hasta 20% en peso de sustancias tensioactivas.

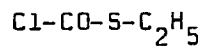
La aplicación de los agentes puede efectuarse de modo usual, por ejemplo con agua como vehículo en cantidades de caldo para rociar de aproximadamente 100 a 1.000 litros/hectárea. También es posible una utilización de los agentes según los procedimientos denominados de "volumen bajo" y de "volumen ultrabajo", así como también su aplicación en forma de los denominados microgranulados.

Los compuestos, no descritos hasta ahora en la bibliografía, pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar las trimetilperhidroazepinas isómeras de las fórmulas



eventualmente disueltas en un disolvente

a) con S-éster etílico de ácido clorotiofórmico de la fórmula



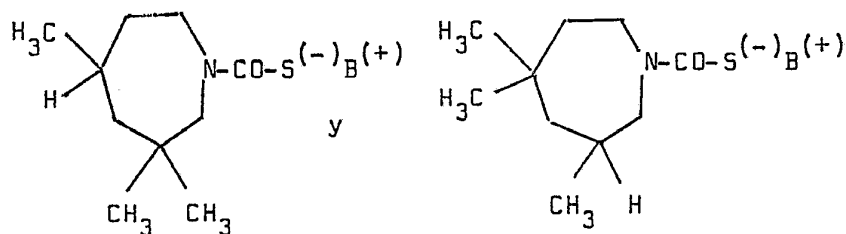
eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos; o

5

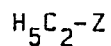
b) con oxisulfuro de carbono de la fórmula



en presencia de una base B para formar las sales de estas bases con las fórmulas

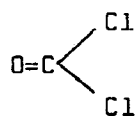


10 y tratando éstas con un agente de acilación de la fórmula



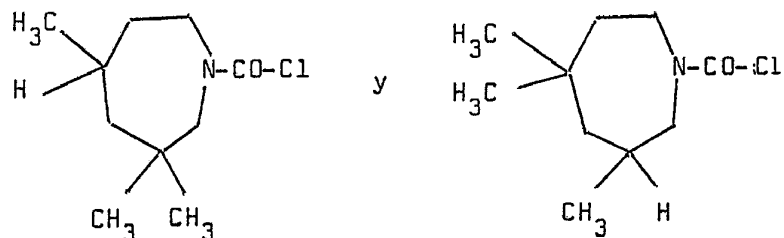
o

c) con fosgeno de la fórmula

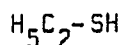


para formar los cloruros de ácidos trimetilperhidroazepin-1-carboxílicos de las fórmulas

15



y llevando a reacción a éstos a continuación con etilmercaptano de la fórmula



o sus sales, eventualmente en presencia de sustancias fijadoras de ácidos, y aislando los productos del procedimiento de manera en sí conocida, significando B una base y Z un halógeno, un radical de ácido etilsulfúrico o un radical de ácido toluenosulfónico.

Como bases o agentes fijadores de ácidos pueden emplearse todos los aceptadores de protones usuales. Para ello son apropiadas bases orgánicas tales como aminas terciarias, por ejemplo trietilamina o N,N-dimetilanilina o bases de piridina y bases inorgánicas apropiadas tales como óxidos, hidróxidos y carbonatos de los metales alcalinos y alcalino-térreos. Bases líquidas pueden servir al mismo tiempo como disolventes. Esto sirve también para las bases de partida líquidas, cuando éstas son empleadas en exceso como captadores de ácidos.

La reacción de los participantes en la misma se efectúa entre 0 y $120^{\circ}C$, pero en general a la temperatura ambiente.

Para la síntesis de los compuestos obtenidos según el invento los reaccionantes son empleados en cantidades equimolares.

Medios de reacción apropiados son disolventes inertes frente a los reaccionantes, solos o en mezclas con agua.

Como tales se mencionarán los siguientes: hidrocarburos aromáticos y alifáticos tales como éter de petróleo, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y etilenos halogenados, compuestos del tipo de éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano, cetonas, tales como acetona, metilisobutilcetona e isoforona, ésteres tales como éster metílico y éster etílico de ácido acético, amidas de ácidos tales como dimetilformamida y hexametiltriamida de ácido fosfórico, nitrilos de ácidos carboxílicos tales como acetonitrilo y muchos otros.

El aislamiento de los compuestos obtenidos según el invento se efectúa finalmente de manera en sí conocida, separando por destilación el disolvente empleado a presión normal o reducida, eventualmente después de tratamiento con agentes ácidos o básicos para la eliminación de subproductos indeseables.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento se presentan como una mezcla de los dos isómeros S-éster etílico de ácido 3,3,5-trimetil-perhidro-azepin-

-1-tiocarboxílico y 5-éster etílico de ácido 3,5,5-trimetil-perhidro-azepin-1-tiocarboxílico en la proporción ponderal de 1:1.

Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento o de sus mezclas de isómeros son en sí conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

El siguiente ejemplo explica la preparación de la mezcla de isómeros de acuerdo con el invento.

66,4 ml de una mezcla 1:1 de isómeros de 3,3,5-trimetil- y 3,5,5-trimetil-perhidro-azepinas son disueltos en 150 ml de diisopropiléter y mezclados gota a gota con agitación a la temperatura ambiente con 25 g de 5-éster etílico de ácido clorotiofórmico. La mezcla de reacción es agitada durante una hora más, a continuación es extraída por agitación con agua, luego con ácido clorhídrico diluido y nuevamente con agua, la fase etérea es secada sobre sulfato de magnesio, el disolvente es separado por destilación en vacío y finalmente los restos de disolvente son eliminados en alto vacío.

Se obtienen 45 g (98% de la teoría) de 5-éster etílico de ácido 3,3,5(3,5,5)-trimetil-perhidroazepin-1-tiocarboxílico con $n_D^{20} = 1,5041$. Por adición de lejía de sosa al primer extracto en agua se recuperan 28,3 g de la base de partida empleada en exceso.

Análisis: Calculado: C 62,83% H 10,11% N 6,11%

Encontrado: C 62,66% H 10,28% N 5,97%

El S-éster etílico de ácido 3,3,5(3,5,5)-trime-
til-perhidro-azepin-1-tiocarboxílico de acuerdo con el
invento constituye un aceite coloreado de amarillo claro,
que huele de modo débilmente aromático, el cual es inso-
5 luble en agua, pero bien soluble en todos los disolven-
tes orgánicos, tales como por ejemplo en hidrocarburos,
hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, ésteres de
ácidos carboxílicos, amidas de ácidos carboxílicos, ni-
trilos de ácidos carboxílicos, alcoholes, ácidos carbo-
10 xílicos, sulfóxidos y muchos otros.

El ejemplo de realización siguiente sirve para
explicar las posibilidades de utilización de la mezcla
de isómeros de acuerdo con el invento.

Ejemplo.

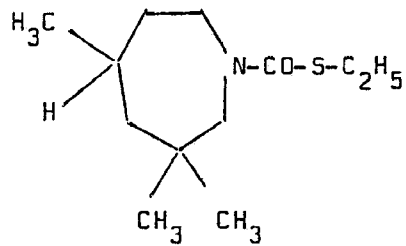
15 En el invernadero, las plantas expuestas fue-
ron tratadas antes del brote con los agentes expuestos
en una cantidad de utilización de 3 kg de sustancia ac-
tiva/hectárea. Para este fin, los agentes fueron aplica-
dos en forma de dispersión acuosa en cantidad de 500 li-
20 tros/hectárea, uniformemente sobre la tierra y a conti-
nuación incorporados dentro de la misma. Los resultados
obtenidos tres semanas después del tratamiento muestran
que el agente de acuerdo con el invento era mejor que el
agente comparativo.

Agente de acuerdo con el invento	kg/hectárea de sustancia activa	Haba de soja	Arroz	Triticum	Hordeum	Avena	Alopecurus	Echinochloa	Setaria	Digitaria	Sorghum	Poa
S-éster etílico de ácido 3,3,5-(3,5,5)-trimetil-perhidroazepín-1-tiocarboxílico	3	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>Compuesto comparativo</u> (según la memoria de patente de los Estados Unidos 3.198.786)												
S-etil-N,N-hexametilentiocarbamato	0	3	10	10	10	0	0	0	3	3	3	8
Testigos no tratados		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

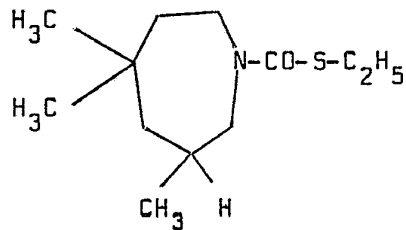
0 = total destrucción; 10 = no dañado

-- REIVINDICACIONES --

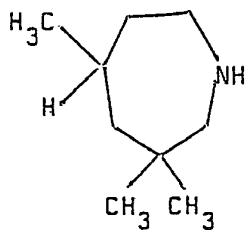
1. Procedimiento para la preparación de S-ésteres etílicos de ácidos 3,3,5(3,5,5)-trimetil-perhidro-azepin-1-tiocarboxílicos de las fórmulas



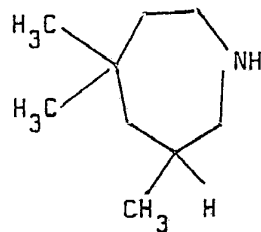
y



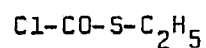
5 caracterizado porque las trimetil-perhidroazepinas isómeras de las fórmulas



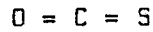
y



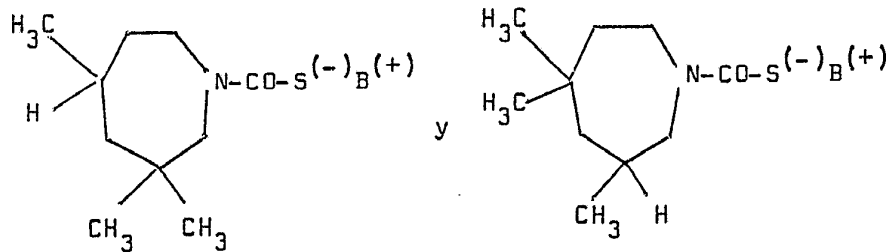
eventualmente disueltas en un disolvente: a) se hacen reaccionar con S-éster etílico de ácido clorotiofórmico de la fórmula



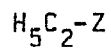
eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos;
o b) se hacen reaccionar con oxisulfuro de carbono de la fórmula



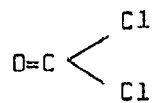
5 en presencia de una base para formar las sales de estas bases con las fórmulas



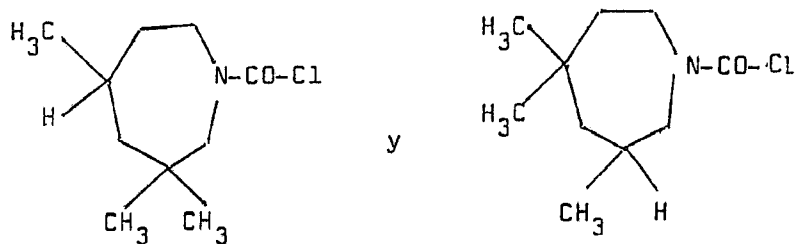
y éstas se tratan con un agente de etilación de la fórmula



o c) se hace reaccionar con fosgeno de la fórmula

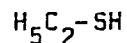


10 para formar los cloruros de ácidos trimetilperhidroazepin-1-carboxílicos de la fórmula



mlc

y éstos a continuación se llevan a reacción con etilmercaptano de la fórmula



o de sus sales, eventualmente en presencia de sustancias
5 fijadoras de ácidos, y los productos del procedimiento
se aíslan significando B una base y Z un halógeno, un radical de ácido etilsulfúrico o un radical de ácido tolueno sulfónico.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE S-ESTERES ETILICOS DE ACIDOS 3,3,5(3,5,5)-trimetil-perhidro-azepin-1-tio-
10 carboxílicos.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 JUL. 1977

