

PATENTE DE INVENCION

Case 3362

325982



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la protección de plantas contra
bacterias y hongos"

Solicitante: UNITED STATES RUBBER COMPANY,
entidad norteamericana, residente en:
1230 Avenue of the Americas, New York 20,
NEW YORK, EE. UU. de A.

Esta invención se relaciona con el control
de enfermedades vegetales causadas por microorganismos
tales como hongos patógenos de las plantas.

Hemos observado que ciertas carboxamido-oxatiinas son eficaces biocidas, especialmente fungicidas

5.



tan económicamente importantes como el *Staphylococcus aureus* Rosenbach y son por otra parte útiles como bactericidas del follaje. La actividad sistémica de los productos químicos es de particular interés en relación con el control de enfermedades internas de los vegetales, tales como la enfermedad del olmo holandés y el tizón de los cereales.

Productos químicos particularmente interesantes para su empleo en la invención son aquellos en los que R es hidrógeno en la fórmula anteriormente indicada. Valores preferidos para R' son los grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, especialmente los alquilo normales, fenilo, fenilo monosustituído (por ejemplo, sustituido con cloro, metilo, etoxilo o similares) y fenilo polisustituído, tal como fenilo di-sustituído (por ejemplo, 2,6-dimetilfenilo; 2,5-diclorofenilo; 3,4-diclorofenilo; 2-metil-5-clorofenilo, etc.) o fenilo trisustituído (por ejemplo, 2,4,6-trimetilfenilo).

El producto químico puede aplicarse a las semillas mediante volteo del mismo con aquellas, ya sea solo o en mezcla con un vehículo sólido pulverulento, para revestir las semillas. Vehículos sólidos pulverulentos típicos son los diversos silicatos minerales, por ejemplo mica, talco, pirofilita, y arcillas. El producto químico puede aplicarse también a las semillas en mezcla con un agente humectante de acción superficial convencional, con o sin adicional vehículo sólido pulverizado, por ejemplo humedeciendo primero la mezcla con una pequeña cantidad de agua y volteando luego las semi-



- llas en la suspensión. Los agentes humectantes de acción superficial que pueden emplearse con el producto químico pueden ser cualesquiera de los agentes convencionales de acción superficial aniónicos, no iónicos o catiónicos. Tales agentes de acción superficial son bien conocidos y se hará referencia a la patente estadounidense número 2.547.724, columnas 3 y 4, para ejemplos detallados de los mismos. Como protector de semillas, la cantidad del producto químico revestida sobre las
5. semillas será de 7'08 a 340'08 gramos por cada 45 Kilos de semilla. Como fungicida para tierras, el producto químico puede aplicarse como polvo en mezcla con arena o cieno o un vehículo sólido pulverizado, tal como un silicato mineral, con o sin un adicional agente humectante de acción superficial, a los surcos con la plantación de las semillas, o bien puede aplicarse el producto químico como pulverización acuosa, si se desea, incluyendo un agente dispersante de acción superficial o un agente dispersante de acción superficial y un
10. vehículo sólido pulverizado, a las hileras de semillas antes, con o después de la plantación de aquellas. Como fungicida para tierras, la cantidad del producto químico aplicada a las hileras de semillas será de 0'112 a 11'2 Kg/Ha, aplicadas a las hileras de semillas de la equivalencia de un área de 50'8 milímetros de anchura y 50'8 milímetros de profundidad a hileras paralelas en una dirección, con una distancia de 1'016 metros de separación. Asimismo, como fungicida para
15. tierras, el producto químico puede aplicarse difundiendo como polvo similar o pulverización acuosa con un
- 20.
- 25.
- 30.

325982



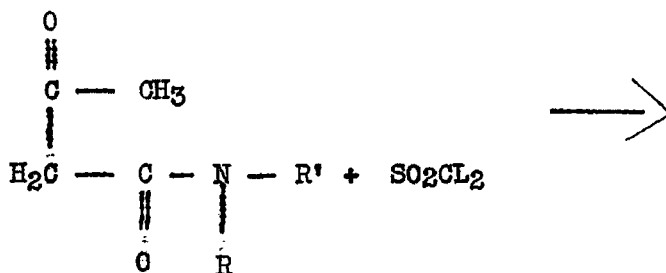
1966

nivel de aplicación de 1'12 a 112 Kg/Ha. Como fungicida para follaje, el producto químico puede aplicarse a plantas en desarrollo a razón de 0'28 a 11'2 Kg/Ha. Tal aplicación es generalmente como pulverización acuosa

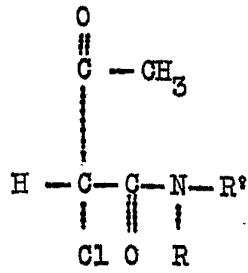
- 5. que contiene también un agente dispersante de acción superficial o un agente dispersante de acción superficial y un vehículo sólido pulverizado.

Los productos químicos empleados en la presente invención pueden prepararse por diversos métodos.

- 10. Uno de ellos, representado por las siguientes ecuaciones, implica la provisión de la adecuada alfa-cloroacetamida conocida (III) (que a su vez puede prepararse de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, mediante cloración de la acetoacetamida (II) con cloruro de sulfurilo en benceno), y reaccionando luego (III) con 2-mercaptoetanol (IV) bajo condiciones básicas (se comprenderá que puede emplearse en su lugar alfa-bromoacetamida). La reacción progresa a través de 2 productos intermedios V y VI, ninguno de los cuales precisa aislarse:



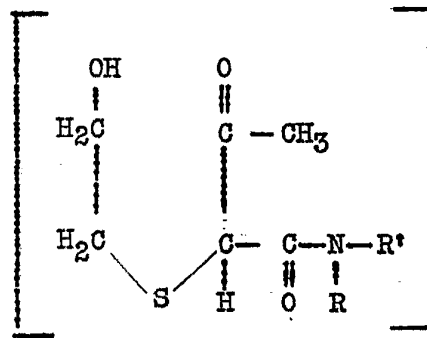
325982



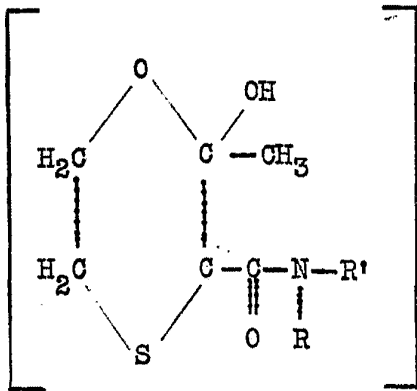
III



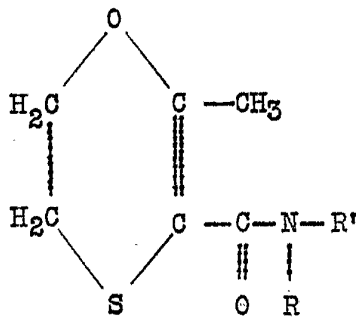
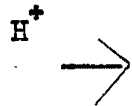
IV



V



VI



I

La reacción entre III y IV, en presencia de una base, ya sea una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalinos) o una base orgánica (por ejemplo, piridina o N,N'-dimetilánilina),



- progresar fácilmente a temperaturas ambiente. La reacción se lleva a cabo convenientemente en cualquier medio disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, butanol, propanol, etc.) u otro disolvente orgánico, por ejemplo un disolvente hidrocarburo tal como benceno o hexano, éter, acetona, piridina, dioxano, etc., o una mezcla de tales disolventes. Preferiblemente, se empleará un disolvente volátil para facilitar la recuperación del producto. La reacción es exotérmica y a fin de evitar una indebida elevación de temperatura, puede añadirse gradualmente uno de los reactivos (convenientemente en solución) al otro (preferiblemente en solución). Si fuese necesario, puede aplicarse un enfriamiento externo, pero en cualquier caso no es necesario mantener ningún nivel particular crítico de temperatura. Los materiales pueden reaccionarse en cantidades equimolares o bien puede emplearse un exceso de uno de los reactivos, si se desea. Cuando la base empleada es hidróxido potásico, se forma cloruro potásico durante la reacción; este precipita (cuando el disolvente no es agua) y puede filtrarse. La mezcla de reacción contiene en esta etapa el producto intermedio V ó VI o ambos. Aunque los productos intermedios pueden recuperarse por evaporación del disolvente, ello no es necesario. El producto intermedio V cicliza fácilmente a VI bajo condición ligeramente ácida. El producto intermedio VI es fácilmente deshidratado para dar el producto I. Esto se efectúa convenientemente
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



mediante acidificación de la solución, por ejemplo con una pequeña cantidad de ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, etc.) o ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita calentando y particularmente bajo condiciones de reflujo para separar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas posibles variaciones en el procedimiento.

5. Como variante, la síntesis puede efectuarse en un recipiente. Después de completarse la cloración, se expulsan el ClH y el SO₂ con aire y luego se trata directamente la suspensión resultante de la alfa-cloroacetoacetamida (III) en benceno con 2-mercaptoetanol, como anteriormente.

10. Un segundo método de preparación del compuesto I actualmente empleado implica primeramente la formación de anillos y luego el ajuste de la función amida, como se representa en las siguientes ecuaciones. Se clora con cloruro de sulfurilo un acetoacetato alquílico tal como acetoacetato etílico (VII) (o equivalente, tal como cualquier acetoacetato alquílico inferior (de uno a 4 átomos de carbono)), para formar el alfa-cloroacetoacetato etílico conocido (VIII) (se comprenderá que son también adecuados otros halógenos, por ejemplo el bromo). El alfa-cloroacetoacetato etílico (VIII) se trata con 2-mercaptoetanol (IV) en pre-

15.

20.

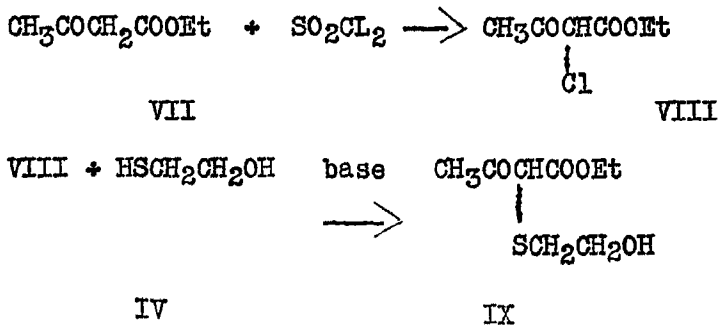
25.

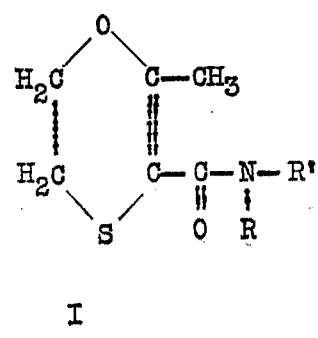
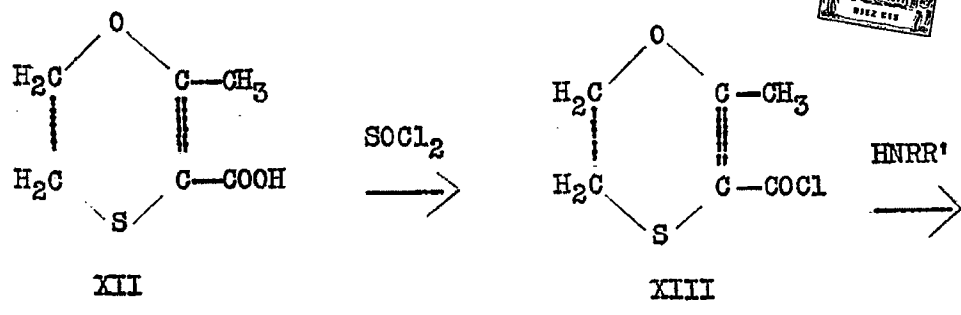
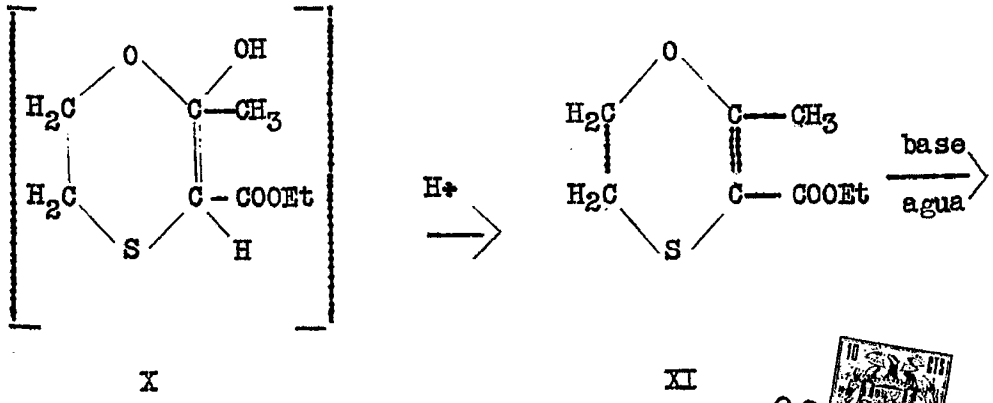
30.



- sencia de una base, de manera análoga al primer método anteriormente descrito, causando la formación de dos productos intermedios IX y X, que no necesitan aislarse. En su lugar, los productos intermedios son ciclizados y deshidratados mediante la acción de ácido, como en el primer método, convenientemente mediante calentamiento bajo reflujo en una solución bencénica, separándose así el agua azeotrópicamente, para dar (XI). Este éster (XI) se hidroliza luego a ácido 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiin-5-carboxílico (XII) mediante ebullición durante un corto tiempo con álcali acuoso. El ácido XII se convierte en el cloruro ácido XIII por medio de cloruro de tionilo (o agente halogenador equivalente) y la amida I se obtiene luego de XIII añadiendo una amina. El cloruro ácido XIII reaccionará con cualquier amina primaria o secundaria (incluyendo hidrazina o amoníaco) sin limitación, para formar la amida I.
- 5.
- 10.
- 15.

20. El primer método, que es el más directo, es más sensible a las reacciones secundarias y las producciones de I obtenidas por tal método pueden ser inferiores. Las ecuaciones que representan el segundo método son las siguientes:





Las siguientes preparaciones servirán para ilustrar formas de producción de los materiales químicos empleados en la invención.

Preparación A por el método 1

5. 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatina.

(I, R' = C₆H₅; R = H) Método 1. (A partir de acetoacetanilida).

Operación I.-Preparación de alfa-cloro-acetoacetanilida.



- (III, R' = C₆H₅; R = H). A una suspensión agitada de acetoacetanilida (150 g, 0,845 moles) y benceno seco (1 litro), se añadió cloruro de sulfurilo (72 ml ó 120 g, 0,890 moles) a gotas, durante un período de
5. 1,5 horas. La agitación se continuó durante media hora más. El producto fué filtrado (el filtrado usado en una segunda operación en lugar de benceno seco dió una mayor producción de alfa-cloroacetoacetanilida), lavado con agua y benceno y secado. Producción, 131 g (73,5%);
10. p.f. 136-138°C (Naik, Trivedi y Mankad, J. Indian Chem. Soc., 20, 365 (1943); Bulow y King, Ann. 439 211 (1924)).
- Operación II.- Preparación de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatina, empleando hidróxido sódico.
- (I, R' = C₆H₅; R = H). A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (63,5 g ó 0,3 moles) y benceno seco (300 ml) se añadió una solución de KOH (20,4 g),
15. 2-mercaptoetanol (22,2 ml ó 22,5 g, 0,3 moles) y metanol (40 ml), a gotas, durante un período de 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla fué
20. agitada durante una hora más. El cloruro potásico que precipitó fué filtrado. Los disolventes fueron retirados del filtrado por destilación. Se añadió benceno al residuo y luego se lavó con agua hasta neutralizarse. La solución bencénica fué acidificada con ácido p-tolueno-
25. -sulfónico (0,8 g) y calentada bajo reflujo empleando una trampa Dean-Stark para recoger agua. El agua recogida fué de 5 ml (teóricamente 5,4 ml). La solución fué lavada con agua y el benceno separado. El residuo solidificó y fué cristalizado a partir de etanol a 95%.
30. Producción, 45,8 gramos (65%), p.f. 93-95°C.



Operación II. (Variante); empleando bicarbonato sódico en lugar de hidróxido sódico.

5. A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (42,3 g ó 0,2 moles) en benceno (200 ml) y 2-mercaptoetanol (17 g), se añadió una solución de bicarbonato sódico (22 g) en agua (150 ml), en porciones, en una hora. La mezcla de reacción fué adicionalmente agitada hasta que todos los sólidos entraron en solución (media hora). La capa bencénica fué separada, lavada con agua, acidificada con ácido p-tolueno-sulfónico (0,5 g) y luego calentada bajo reflujo, separándose el agua (3,5 cc) formada, por destilación azeotrópica empleando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción fué enfriada, lavada con agua y el disolvente separado. El residuo fué cristalizado a partir de metanol. Producción, 27 g; p.f. 93-94°C.

10. Los licores madres fueron secados pero el residuo oleoso viscoso no cristalizaría. Este fué disuelto en benceno, lavado con hidróxido sódico acuoso y con agua y separado el benceno. El residuo solidificó rápidamente y cristalizó a partir de metanol. Producción, 8,5 g; p.f., 92-93°C; producción total, 35,5 g (75%).

Preparación A, por el método 2

(a partir de acetoacetato etílico (VIII))

25. Operación 1.- Preparación de alfa-cloroacetoacetato etílico (VIII)

(Allihn, Ber., 11, 567 (1878). Boehme, W.R. Org. Syn. Vol.33,43, (1953)).

30. A una solución agitada y enfriada de acetoacetato etílico (260 g ó 2 moles), se añadió cloruro de sulfurilo (270 g ó 2 moles) durante 3 horas, manteniendo la tempera-



tura entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante toda la noche. El SO₂ y el ClH fueron separados con una bomba de agua. El líquido oscuro residual fué diluido a presión reducida. Después de una pequeña operación previa, el líquido, que destilaba entre 88 y 90°C (a 15 mm fué recogido. Producción, 300 g (91%).

Operación II.- Preparación de 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiin-5-carboxilato etílico (XI).

10. A una solución enfriada y agitada de alfa-cloroacetoacetato etílico (33 g ó 0,2 moles) y benceno seco (200 ml), se añadió una solución de hidróxido potásico (13,6 g), 2-mercaptoetanol (15,0 ml ó 15,6 g) y metanol (30 ml) durante un período de 1,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla de reacción fué agitada durante media hora más. El cloruro potásico formado fué filtrado. Los disolventes fueron separados del filtrado. Se añadió benceno al residuo y luego se lavó con agua. La solución bencénica fué acidificada con ácido p-tolueno-sulfónico y el agua
15. (3,4 ml; teóricamente, 3,6 ml) fué recogida por destilación azeotrópica empleando la trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fué enfriada, lavada con agua y luego separado el benceno. El residuo fué destilado bajo un elevado vacío; p.e. (1 mm) 107-110°C; producción, 23 g (61,2%). Este compuesto fué preparado también empleando bicarbonato sódico como en el método 1A, en lugar de hidróxido potásico. La producción fué del 76%.

Operación III.- Preparación de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina (XII).

30.

A una solución de 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatín-5-carboxilato etílico (188 g) en etanol al 95% (50 ml), se añadió una solución de NaOH (60 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción fué calentada bajo reflujo hasta que las dos capas se homogeneizaron (aproximadamente media hora).



La solución fué enfriada, diluída con agua y acidificada con ClH diluído. El sólido blanco que precipitó fué filtrado de una vez, lavado con agua y secado en aire. Producción, 134 g (84%); p.f. 178-180°C. El material recristalizado a partir de etanol funde a 180-181°C.

Operación IV.- Preparación de 2-3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatína (I, R' = C₆H₅; R = H).

15. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatína XII (32 g ó 0,2 moles) en cloroformo (200 ml), se añadió cloruro de tionilo (16 ml) y la solución se calentó bajo reflujo. Se desprendieron cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre y todos los sólidos entraron en solución en 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo y disolvente fueron separados en vacío. Al residuo (XIII) disuelto en cloroformo (o benceno) se añadió una solución de anilina (37,2 g) en cloroformo (o benceno), en porciones. El hidrocioruro de anilina que se formó fué filtrado. El filtrado fué lavado con solución de ClH muy diluída y luego con agua. El cloroformo (o benceno) fué separado y el residuo solidificado de una vez. Fué recristalizado a partir de etanol al 95%. Producción, 38 g (80%); p.f. 93-94°C.
- 20.
- 25.
30. De acuerdo con los procedimientos empleados



para preparar el producto A anterior, pueden prepararse los siguientes productos químicos útiles en la invención.

Por cada producto, se enumeran:

1. El nombre del 5-sustituyente en el producto;
5. 2. El nombre de la amina empleada en la preparación;
3. El valor de R¹;
4. El p.f. ó p.e. del producto, en °C;
5. La producción, en porcentaje; en los casos marcados con un asterisco la producción se basa en la alfa-
10. -cloro-N-sustituída-acetoacetamida; las producciones no marcadas están basadas en la 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina.

Producto B.

1. N-(o-metil)carboxanilido ó N-(o-tolil)carboxamido;
15. 2. o-toluidina;
3. o-tolilo;
4. 88-89 (MeOH);
5. 43 * (método 1).

Producto C.

20. 1. N-(m-metil)carboxanilido ó N-(m-tolil)carboxamido;
2. m-toluidina;
3. m-tolilo;
4. 83-85 (MeOH);
5. 46 * (método 1) y 75 (método 2).

25. Producto D.

1. N-(p-metil)carboxanilido ó N-(p-tolil)carboxamido;
2. p-toluidina;
3. p-tolilo;
4. 95-98;
30. 5. 14 (método 2).

325982

Producto E.

1. N-(2-cloro)fenilcarboxamido ó N-(o-cloro)carboxanilido);
2. o-cloroanilina;
5. 3. o-clorofenilo;
4. 83-85 (MeOH);
5. 44 * (método 1).



Producto F.

1. N-(4-cloro)fenoxicarboxamido ó N-(p-cloro)carboxanilido;
10. 2. p-cloroanilina;
3. p-clorofenilo;
4. 130-132 (MeOH);
5. 48 * (método 1).

15. Producto G.

1. N-(2-bifenil)carboxamido ó N-(p-fenil)carboxanilido;
2. p-aminobifenilo;
3. p-bifenilo;
4. 125-127 (MeOH);
20. 5. 23 (método 2).

Producto H.

1. N-(n-butil)carboxamido;
2. n-butilamina;
3. n-butilo;
25. 4. 85-86;
5. 70 (método 2).

Producto I.

1. N-ciclohexilcarboxamido;
2. Ciclohexilamina;
30. 3. Ciclohexilo;

325982

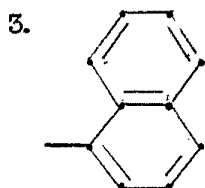
4. 127-128;
5. 77 (método 2).

Producto J.

1. N-alilcarboxamido;
5. 2. Alilamina;
3. alilo;
4. 73;
5. 66 (método 2).

Producto K.

10. 1. N-(alfa-naftil)carboxamido;
2. Alfa-naftilamina;



4. 125-127 (MeOH);
5. 21 (método 2).

Producto L.

15. 1. N-(p-etoxifenil)carboxamido ó N(-p-etoxi)carboxanilido;
2. p-etoxianilina;
3. p-etoxifenilo;
4. 120-122;
5. 50 (método 2).

20. Producto M.

1. N-metilo, N-fenilcarboxamido;
2. N-metilanilina;
3. R = CH₃; R' = Fenilo;
4. 111-114 (3 mm);
25. 5. 72 (método 2).

Producto N.



1. N-(2,4-dimetilfenil)carboxamido ó N-(2,4-dimetil)carboxanilido;

2. 2,4-dimetilanilina;

3. 2,4-dimetilfenilo;

5. 4. 76-78 (EtOH);

5. 32 (método 2).



Producto 0.

1. N-(m-metoxifenil)carboxamido ó N-(m-metoxi)carboxanilido;

10. 2. m-metoxianilina;

3. m-metoxifenilo;

4. 83-84, 5;

5. 65 (método 2).

15. Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Todas las partes y porcentajes son en peso.

EJEMPLO 1

Se evaluó la capacidad de control de enfermedades en las plantas ya establecidas en las mismas, empleando la siguiente técnica de ensayo.

20. Se disuelven 200 mg de producto químico en 20 ml de acetona y 60 mg de un surfactante tal como Tween-20, que es monolaurato de polioxietilen-sorbitan. Este preparado se diluye con 80 ml de agua destilada, dando una suspensión química de 2.000 ppm. Se preparan otras diluciones seriadas a partir de ésta, según se desee.

25. Las suspensiones químicas son pulverizadas en recipientes duplicados, cada uno de los cuales contiene 3 plantas de judías que habían sido inoculadas, 48 horas antes de esto, con la roña de la judía, *Uromyces phaseoli typica* Arth. La aplicación de la pulverización se efectúa

30.



túa con un pulverizador del tipo de pistola que suministra 2,5 ml por segundo. En el momento de la pulverización del producto químico, las plantas de judías habían empezado a iniciar el desarrollo de sus primeras hojas trifoliadas.

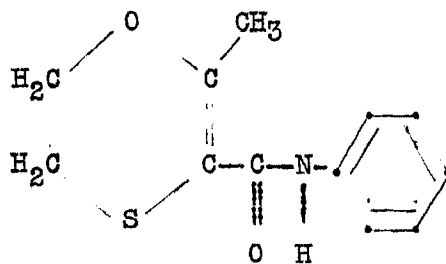
5. Las plantas de ensayo fueron luego colocadas en una cámara de control durante 24 horas a 24°C y 100% de humedad relativa. Al cabo de este tiempo, las plantas fueron devueltas al invernadero. Unos 10 días después, las plantas fueron señaladas para el control de la enfermedad.

10.

TABLA I

Efecto fungicida sistémico de los derivados carboxamido-oxatiinas, medido por su capacidad de control de la enfermedad de la roña de la judía.

<u>1 Producto químico.</u>	<u>PPM</u>	<u>% Control</u>
15. 2. 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina.	12.5	60
	25	95
	50	99
	100	100



3. 2,3-dihidro-5-N-(p-tolil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	12.5	30
	25	65
	50	90
	100	100
4. 2,3-dihidro-5-N-(m-tolil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	12.5	30
	25	80
	50	100
	100	100



	5.	2,3-dihidro-5-N-(p-tolil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	125 500 2500	40 90 100
		6. 2,3-dihidro-5-N-(2-clorofenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	500 2000	0 90
	5.	7. 2,3-dihidro-5-N-(4-clorofenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	500 2000	0 75
		8. 2,3-dihidro-5-N-(2-bifenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	125 500 2000	90 96 99
	10.	9. 2,3-dihidro-5-N-(n-butil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	125 500	25 100
		10. 2,3-dihidro-5-N-(ciclohexil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	50 100 200	60 97 100
		11. 2,3-dihidro-5-N-(alil)carboxamido-5-metil-1,4-oxatiina.	500 2000	10 35
	15.	12. 2,3-dihidro-5-N-(alfa-naftil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	500 2000	0 35
		13. 2,3-dihidro-5-N-(p-etoxifenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	500 2000	10 75
	20.	14. 2,3-dihidro-5-N-(metil,N-fenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	500 2000	80 98
		15. 2,3-dihidro-5-N-(2,4-dimetilfenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	125	100
		16. 2,3-dihidro-5-N-(m-metoxifenil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.	125	100

25. Los resultados demuestran que los compuestos actualmente empleados son eficaces agentes quimioterapéuticos, siendo los miembros mas efectivos la 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-(o-tolil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina y la

30. 2,3-dihidro-5-N-(m-tolil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.

325982 26



EJEMPLO 2

5. Este ejemplo muestra un ensayo de tratamiento de semillas destinado a investigar el efecto fungicida sistémico de los compuestos de esta invención, empleando el siguiente método.

10. Se aplicaron 87 mg de producto químico a 70 g de semilla de judías (*Phaseolus vulgaris*), cuya cantidad era equivalente a un nivel de aplicación de 48'68 gramos de producto químico por cada 45 kilos de semilla. La semilla tratada fué volteada durante 45 minutos mediante rotación mecánica en un recipiente de vidrio de 194'72 gramos. La semilla fué luego plantada en recipientes de invernadero de 97'36 gramos empleando 5 semillas por recipiente repetido 5 veces, dando un total de 25 semillas por tratamiento. El ensayo se efectuó en una serie de dosificaciones que incluyó semillas de judías que no fueron químicamente tratadas, como controles. Después de plantar las semillas, se transfirió el ensayo al invernadero empleando subirrigación para regar los recipientes y permitir la germinación de las semillas. Al cabo de 15. 20. 10 días, las plantas que habían desarrollado completamente sus hojas primeras, fueron inoculadas con esporas de la roña de la judía e incubadas durante 24 horas a 24°C y 100% de humedad relativa. Las plantas fueron luego devueltas al invernadero y regadas regularmente mediante subirrigación. Diez días después se examinaron las plantas para determinar el desarrollo de la enfermedad de la roña y se compararon con el control sin tratar. Los resultados fueron los siguientes:

30.

TABLA II

325982

26



Control de la roña de la judía mediante tratamiento de la semilla.

<u>Producto químico</u>	<u>Gramos/100 Kilos</u>	<u>% Control</u>
5. Control sin tratar	--	0
2,3-dihidro-5-carboxanilido-	125'8	25
-6-metil-1,4-oxatiina.	251'6	75
	503'2	98

Los resultados demuestran que el producto químico fué transferido desde las semillas al follaje, haciendo a las hojas resistentes a la enfermedad de la roña de la judía.

10.

EJEMPLO 3

Este ejemplo evalúa los productos químicos de esta invención cuando se emplean como tratamientos de tierras en cuanto a su capacidad de control de la enfermedad de la roña foliar de la judía.

15.

Se mezclaron minuciosamente 33 mg del producto químico en un recipiente de vidrio con 0'45 kilos de arena limpia y seca. Esta carga maestra fué luego mezclada con 2'81 kilos de tierra esterilizada con vapor de agua para dar una concentración de 10 ppm de producto químico en la mezcla de tierra y arena. La tierra tratada se colocó luego en cinco recipientes de 101 milímetros, en los que se plantaron cinco semillas de judía por recipiente. Se emplearon cinco réplicas o repeticiones, que dieron un total de 25 semillas por tratamiento. Se incluyó en el ensayo un control sin tratar, es decir cinco semillas de judía por recipiente de 101 milímetros, plantadas en tierra que no había sido químicamente tratada, repitiéndose cinco veces.

20.

25.

30.

325982



Se transfirieron los recipientes al invernadero y se mantuvieron húmedos mediante subirrigación. Diez días después, en el momento en que las hojas primarias estaban totalmente extendidas, se inocularon las plantas con esporas de roña de la judía, como se describe en el ejemplo 2. Los resultados se anotaron diez días después de que se había efectuado la inoculación, mediante inspección del follaje de la judía para observar síntomas de roña y comparar las plantas desarrolladas en tierra tratada con las desarrolladas en tierra sin tratar. Los resultados fueron los siguientes:

TABLA III

Control de la roña de la judía mediante tratamiento de la tierra.

15.	<u>Producto químico.</u>	<u>PPM</u>	<u>% Control</u>
	Control sin tratar	-	0
	2,3-dihidro-5-carboxanilido-	10	98
	6-metil-1,4-oxatiina	20	100

Los resultados demuestran que la 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina controló la enfermedad de la roña de la judía al emplearse como tratamiento de la tierra. No hubo ninguna diferencia en el aspecto del desarrollo vegetal entre las plantas desarrolladas en tierra tratada y las desarrolladas en tierra sin tratar.

Ejemplo 4

Este ejemplo evalúa los productos químicos de esta invención como fungicidas para la tierra, en cuanto a su efectividad para controlar las enfermedades de los brotes vegetales crecidos en la tierra,

26 ABR.



tales como la humectación posterior a la aparición de la planta, en brotes de algodón, causada por la *Rhizoctonia solani* Kühn.

El método de ensayo empleado fué el siguiente:

5. Se mezclaron minuciosamente 66 mg del producto químico en un recipiente de vidrio con 0'45 kilos de arena limpia y seca. El mezclado se efectuó mediante agitación vigorosa del recipiente, que se cubrió con una tapa a tornillo. Esta carga maestra fué luego minuciosamente mezclada con 2'81 kilos de tierra para dar una concentración de 20 ppm (partes por millón) de producto químico en la mezcla de tierra y arena. La tierra tratada se colocó luego en cinco recipientes de 101 milímetros de diámetro, en los que se plantaron cinco semillas de algodón, Variedad Fox-4, por recipiente. Antes de cubrir la semilla plantada, se inocularon los recipientes colocando un grano de avena, infestado con *Rhizoctonia solani* Kühn, de un cultivo de dos semanas, en el centro de cada recipiente, rodeado por la semilla de algodón. La semilla y el material inculador se cubrieron luego con una capa de tierra de 12'7 milímetros de espesor aproximadamente. Se utilizaron cinco repeticiones, dando un total de 25 semillas por cada tratamiento químico. Se incluyó en el ensayo un control sin tratar, repetido cinco veces, en el que se plantaron semillas y se colocó el material de inoculación de *Rhizoctonia solani* en la tierra en el centro del recipiente de 101 milímetros, pero sin el tratamiento químico. Se incluyó también un control, repetido cinco veces, en el que se plantaron semillas en tierra sin tratamiento químico y sin el material inoculable del or-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

325982

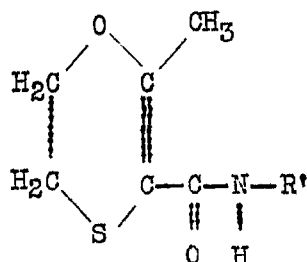
ganismo. Después de completada la plantación, se transfirieron los recipientes al invernadero, se regaron y mantuvieron en condiciones cálidas y húmedas empleando subirrigación y control de temperatura para mantener una temperatura de 22 a 26°C en la tierra. Se anotaron los resultados de dos a tres semanas después contando el número de brotes de algodón surgidos y supervivientes. El porcentaje de supervivencia de los brotes de algodón se calcula empleando la siguiente fórmula:

10.
$$\% \text{ supervivencia} = \frac{\text{número de brotes supervivientes}}{\text{número de brotes iniciales}} \times 100.$$

La siguiente tabla indica el porcentaje de aparición y el porcentaje de supervivencia de brotes de algodón para un tratamiento químico con los productos enumerados, en una concentración de 20 ppm, que es equivalente a un nivel de aplicación de 0'67 kilos/Hectárea de los productos químicos aplicados a las hileras de semillas equivalentes a un área de 50'8 milímetros de anchura y 50'8 milímetros de profundidad a hileras paralelas en una dirección y a una distancia de 1'01 metros de separación, en comparación con los controles de tierra inoculados y sin tratar, y no inoculados y sin tratar.

TABLA IV

25. Resultados del ensayo fungicida con R. solani en algodón empleando un nivel de aplicación de 20 ppm de producto químico en la tierra.



325982



1966

R'		% Apari- ción	% Supervi- vencia
	fenilo	80	80
	o-tolilo	88	88
5.	m-tolilo	76	76
	2-clorofenilo	80	68
	4-clorofenilo	52	48
	ciclohexilo	76	64
10.	Tierra inoculada sin tratar (control)	56	16
	Tierra sin inocular ni tratar (control)	76	76

15. Puede verse por esta tabla que los productos químicos de esta invención son eficaces fungicidas para tierras, que impiden la humectación posterior a la aparición de brotes de algodón.

Ejemplo 5

20. Este ejemplo evalúa productos químicos de esta invención como fungicidas sistémicos empleándolos como tratamientos de semillas para la prevención de enfermedades en los brotes, tales como las causadas por el hongo *Rhizoctonia solani*, que ataca a los brotes de algodón.

25. Se aplican 62 mg de producto químico a 50 g de semilla de algodón deshilachado con ácido, en un recipiente de vidrio. Se trata la semilla volteándola durante 45 minutos. Luego se planta la semilla en recipientes de 101 milímetros empleando cinco semillas por recipiente y un total de 25 semillas por tratamiento.

30. En el centro de cada recipiente se coloca un grano

325982



- de avena, infestado con *Rhizoctonia solani*, que se rodea por la semilla de algodón tratada. Se cubren la semilla y el material inoculador con una capa de tierra de 12'7 milímetros de espesor aproximadamente y luego se transfiere el ensayo al invernadero, donde se mantiene húmedos los recipientes mediante subirrigación.
5. Se mantiene durante el ensayo una temperatura de 22 a 26°C. Se incluyen en el ensayo dos controles sin tratar, uno de los cuales contiene las semillas sin tratar más el material de inoculación, conteniendo el otro semillas sin tratar y sin material inoculador. Cada control sin tratar se repite cinco veces, con un total de 25 semillas. Una semana después, se anota la aparición de la semilla de algodón y al cabo de una semana más se anota la supervivencia de los brotes de algodón. Los resultados fueron los siguientes:

TABLA V

Prevención de la humectación de brotes de algodón, posteriormente a su aparición, con tratamientos de las semillas.

	<u>Producto químico</u>	<u>Gramos/100 Kilos</u>	<u>% aparición</u>	<u>% supervivencia</u>
20.	2,3-dihidro-5-carboxa nilido-6-metil-1,4-	125'8	88	76
25.	-oxatina	251'6	92	80
	Tierra inoculada sin tratar (control)	--	64	0
	Tierra sin tratar y sin inocular (control)	--	100	100

30. Los anteriores datos demuestran que la

325982

26 ABR 1965



2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina impidió la humectación, posterior a la aparición, de brotes de algodón, al utilizarse como tratamiento de las semillas.

5. Ejemplo 6

Este ejemplo evalúa productos químicos de esta invención como bactericidas mediante la siguiente técnica con placa de agar.

Se disolvieron 35 mg de producto químico en 5 ml de acetona, a lo que se añadió 45 ml de una solución acuosa al 0,01% de Triton X-100 (agente humectante de acción superficial), que es isooctil-fenil-polietoxi-etanol. Se introdujeron con una pipeta 3 ml de este preparado químico en un frasco de Erlenmeyer que contenía 5 ml de medio nutriente y se mantuvo licuado en un baño de agua a 47°C. El material inoculador bacteriano, consistente en una suspensión de esporas de Staphylococcus aureus Rosenbach se añadió luego a este preparado en la proporción de 0,25 ml por frasco. Así, el frasco contenía una concentración en producto químico de 255 ppm. Este preparado se vertió luego en placas de Petri de 63'5 milímetros y se incubó a 30°C. Se efectuaron ensayos similares con una concentración en producto químico de 128 ppm. Se observaron los resultados 24 horas después examinando las placas en cuanto a desarrollo bacteriano con un contador de colonias bacterianas y comparando el tratamiento químico con un control inoculado sin tratar. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

30. TABLA VI



Ensayo bactericida.-

	<u>Producto químico</u>	<u>PPM</u>	<u>24 horas</u>
	2,3-dihidro-5-carboxanilido-	128	ninguno
	6-metil-1,4-oxatiina.	255	ninguno
5.	2,3-dihidro-5-N-(o-tolil)car-	255	ninguno
	boxamido-6-metil-1,4-oxatiina		
	Control sin inocular ni tratar	--	severo

10. Los anteriores resultados demuestran que los compuestos de esta invención son eficaces bactericidas.

15. Los presentes productos químicos pueden emplearse junto con otros fungicidas, insecticidas, bactericidas y similares. Así, los presentes fungicidas sistémicos de oxatiina pueden emplearse junto con otros materiales de tratamiento de semillas, tales como fungicidas e insecticidas. Esto se ilustra en la siguiente tabla VII, que muestra los resultados obtenidos con dos fungicidas de la invención al evaluarse de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5 anterior, empleando semilla comercialmente tratada, es decir semilla que había sido anteriormente tratada con un fungicida mercurico para la prevención de la roña.

TABLA VII

25. Prevención de la humectación, posterior a la aparición, de brotes de algodón con tratamientos de las semillas.

	<u>Producto químico</u>	<u>grs/100 Kilos</u>	<u>% aparición</u>	<u>% supervivencia</u>
	2,3-dihidro-5-N-(o-	251'6	84	84
	-tolil)carboxamido-6	503'2	92	92
30.	-metil-1,4-oxatiina			

325982



- 30 -

2,3-dihidro-5-N-(m-tolil)carbo-	251'6	88	72
xamido-6-metil-1,4-oxatiina	503'2	88	84

- Los resultados obtenidos con los productos químicos de la invención en el invernadero son confirmados mediante ensayos en el campo, ejemplificados por el uso de 2,3-dihidro-5-N-(m-tolil)carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina, por ejemplo, como fungicida sistémico altamente eficaz en la prevención del desarrollo de síntomas de la enfermedad producida por la *Rhizoctonia solani* en los tallos de las judías.
5. Las proporciones empleadas en este ensayo en el campo fueron de 56'6 y 113'2 gramos por cada 45 kilos de semilla de judía.
- 10.

N O T A

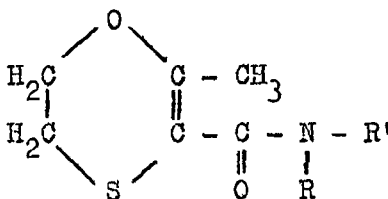
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 26 de abril de 1965, nº 451.011, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:
20. "PROCEDIMIENTO PARA LA PROTECCION DE PLANTAS CONTRA BACTERIAS Y HONGOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.
- 30.

32598226



- 31 -

1ª - Procedimiento para la protección de plantas contra bacterias y hongos, caracterizado porque comprende tratar dichas plantas con una mezcla formada por un compuesto de fórmula general



5. en la que R se selecciona del grupo formado por hidrógeno y metilo, y R' se selecciona del grupo formado por alquilo, alquemilo, cicloalquilo, arilo, alcarilo, alquilarilo y alcoxiarilo, y un vehículo sólido líquido, tal como mica, talco, pirofilita y arcillas o con un agente humectante de acción superficial convencional.
- 10.

2ª - Procedimiento para la protección de plantas contra bacterias y hongos, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

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

Madrid, 26 FEB 1956

UNITED STATES RUBBER COMPANY,

J. GOMEZ GONZALEZ Y RODRIGUEZ
p. p. Firmados A. GALCIA BRAVO