

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 3485.

325985



*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 en plantas, causadas por microorganismos tales como hongos patógenos de aquellas.

Hemos observado que ciertos óxidos carboxamido-oxatínicos son eficaces biocidas, especialmente

5.

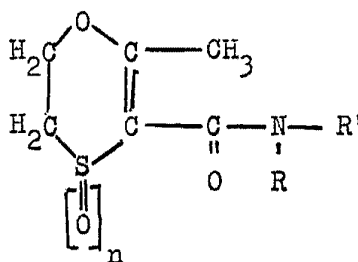
325985



fungicidas y bactericidas sistémicos.

Los productos químicos empleados como nuevos biocidas agrícolamente útiles, en particular fungicidas y bactericidas sistémicos, tienen la fórmula general:

5.



15.

en la que R puede ser alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico, incluyendo cuerpos sustituidos de esta clase, tales como arilo sustituido; R' puede ser hidrógeno, alquilo (incluyendo alquilo sustituido), o un grupo de enlace bivalente (por ejemplo metileno)

20.

que tenga 2 de los cuerpos óxidos carboxamido-oxatiínicos descritos ligados al mismo para formar un bis-compuesto; R y R' pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica; y n es 1 ó 2.

25.

Los productos químicos pueden denominarse sulfóxidos 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiínicos (ó 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxidos) cuando n = 1, y sulfonas de 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina (ó 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxidos),

30.

cuando n = 2.

325985

- 3 -



Los productos químicos son reivindicados en la solicitud copendiente número \_\_\_\_\_, de Marshall, Kulka y colaboradores, depositada con igual fecha que la presente.

5. Los productos químicos son eficaces fungicidas para semillas y tierras, especialmente para proteger semillas y brotes contra la humectación anterior y posterior a la aparición de las plantas, causada por organismos de la tierra patógenos para las plantas, siendo además eficaces bactericidas. Los productos químicos poseen un efecto controlador de amplio espectro contra elementos patógenos de la tierra tales como el *Uromyces phaseoli typical* Arth. y la *Rhizoctonia solani* Kühn, sin daño para las cosechas. Los productos químicos son también bactericidas que controlan bacterias económicamente importantes tales como el *Staphylococcus aureus* Rosenbach, siendo también 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 las plantas, tales como la enfermedad del olmo holandés y el moho y la roña de los cereales.
- 10.
- 15.
- 20.

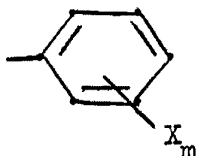
25. Productos químicos particularmente interesantes para su empleo en la invención, son aquellos en los que R' es hidrógeno en la fórmula anteriormente indicada, aunque R' puede ser también alquilo, especialmente alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, butilo), incluyendo alquilo sustituido (por ejemplo, ciano etilo) o metileno. Valores preferidos para R son los de alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, hexilo, dodecilo, hexadecilo), alquenilo (por ejemplo, alilo, 2-
- 30.

325985

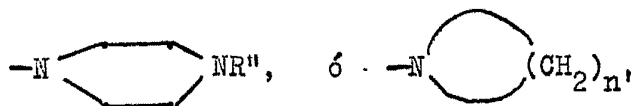


- 4 -

buten-1-ilo, metalilo, 1-octeno-7-ilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), fenilo (incluyendo fenilosus tituído, representado por la fórmula:



10. en la que X es halógeno (fluor, cloro, bromo y yodo), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, hexilo, dodecilo), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, dodecoxilo), carboxamido, carboxilo, benzo (es decir para proporcionar una estructura 1-naftilo), fenilo o hidroxilo) o
15. heterocíclico, tal como en pirídilo, benzotiazilo, triazolilo, furfurilo, furilo, quinolilo, beta-tionil-etilo, etc., y R y R' pueden formar conjuntamente estructuras cíclicas (como en morfolido:



25. donde R'' es alquilo (por ejemplo, metilo, butilo, dodecilo) y n' es de 4 a 6).

30. El producto químico puede aplicarse a las semillas mediante volteo del mismo con aquellas, ya sea individualmente o en mezcla con un vehículo sólido pulverizado, para revestir las semillas. Vehículos sólidos pulverizados típicos son los diversos silicatos minerales,

325985

- 5 -



- 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 vehículo sólido pulverizado adicional, por ejemplo humectando primeramente la mezcla con una pequeña cantidad de agua y volteando luego las semillas 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, haciéndose 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 de producto químico aplicada como revestimiento sobre las mismas será de 0,157 a 7,54 gr/Kilo 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, incluyendo si se desea un agente dispersante de acción superficial o un agente tal y un 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 Kilos por hectárea, aplicadas a las hileras de semilla en el equivalente de un área de 50,8 mm de anchura y 50,8 mm de profundidad a hileras
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. paralelas en una dirección con una distancia de 1,02 metros de separación. Asimismo, con fungicida para tierras, el producto químico puede aplicarse por difusión como similar polvo o pulverización acuosa con un nivel de aplicación de 1,12 a 112 Kilos/Ha. Como fungicida para follaje, el producto químico puede aplicarse a plantas en desarrollo a razón de 0,157 a 11,2 gr por Kilo, Tal aplicación es generalmente en forma de pulverización acuosa que contiene también un agente dispersante de acción superficial o tal agente y un vehículo sólido pulverizado.
- 10.

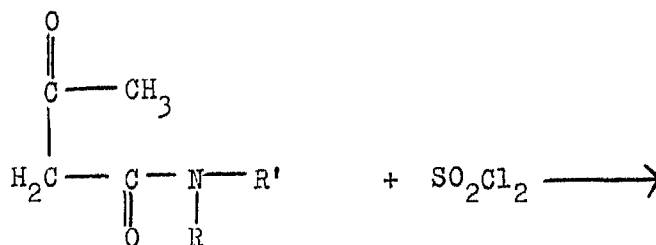
15. Los sulfóxidos y sulfonas de 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina empleados en la invención pueden prepararse mediante oxidación de 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiinas, como se describe detalladamente en la solicitud copendiente número \_\_\_\_\_, a la que se ha hecho referencia anteriormente. Los productos intermedios 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiinas empleados para preparar los sulfóxidos y sulfonas pueden a su vez prepararse por los métodos descritos en la solicitud copendiente número 457.048, de Marshall Kulka y colaboradores, depositada el 26 de abril de 1965. Un método de preparación del producto intermedio 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina, representado por las siguientes ecuaciones, implica la provisión de la adecuada y conocida alfa-cloroacetoacetamida (III) (que a su vez puede prepararse de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo por cloración de la acetoacetamida (II) con cloruro de sulfurilo en benceno), y reaccionando luego III con 2-mercaptoetanol (IV) bajo con-
- 20.
- 25.
- 30.

325985

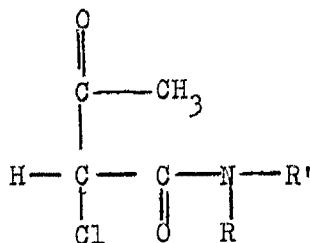


- 7 -

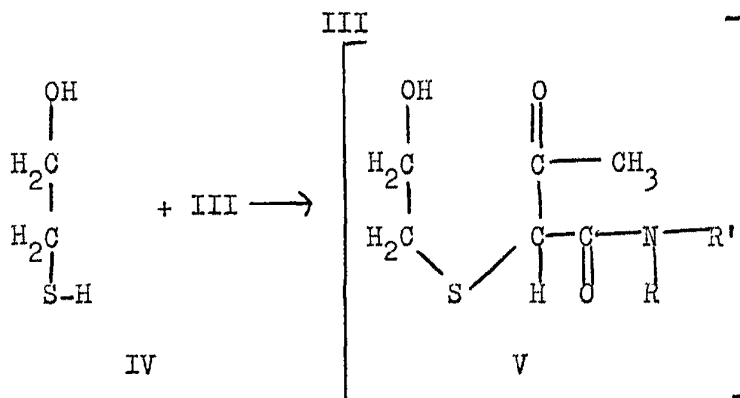
diciones básicas (se comprenderá que puede emplearse en su lugar la alfa-bromoacetoacetamida). La reacción progresa a través de 2 productos intermedios V y VI, ninguno de los cuales necesita aislarse:



II



III



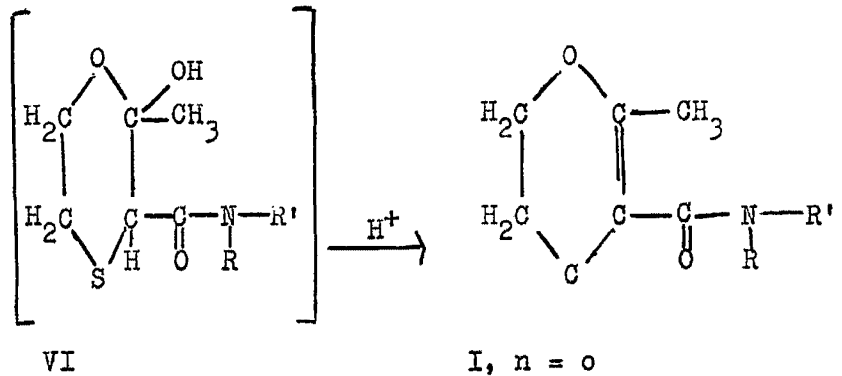
IV

V

325985



- 8 -



10. La reacción entre III y IV, en presencia de una base, ya sea una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido, carbonato o bicarbonato metálicos alcalinos) o una base orgánica (por ejemplo piridina o *N,N'*-dimetilnilina), progresa fácilmente a temperaturas ambiente. La
15. reacción se efectúa 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
20. 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
25. 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 materia-
30. les pueden reaccionarse en cantidades equimolares o bien

325985



- 9 -

- puede utilizarse 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 o VI ó ambos. Aunque los productos intermedios pueden recuperarse por evaporación del disolvente, esto no es necesario. El producto intermedio V cicliza fácilmente a VI bajo condición ligeramente ácida.
5. El producto intermedio VI es fácilmente deshidratado para obtener el producto I. Esto se efectúa convenientemente 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 mediante calentamiento y particularmente calentando bajo condiciones de reflujo para expulsar 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.
- 10.
- 15.
- 20.

- Como variante, la síntesis puede realizarse en un recipiente. Después de completarse la cloración, el cloruro de hidrógeno y el dióxido de azufre se expulsan con aire y luego la suspensión resultante de la alfa-cloroacetoacetamida (III) en benceno se trata directamente con 2-mercaptoetanol, como anteriormente.
- 25.

- Un segundo método de preparación del producto intermedio I implica primeramente la formación
- 30.

325985



- 10 -

- de anillos y luego el ajuste de la función amida, como se representa en las siguientes ecuaciones. Se clora un acetoacetato alquílico, tal como acetoacetato etílico (VII) (o equivalente, tal como cualquier acetoacetato alquílico inferior (de 1 a 4 átomos de carbono)) con cloruro de sulfurilo, para formar el conocido alfa-cloroacetoacetato etílico (VIII) (se comprenderá que otros halógenos, por ejemplo bromo, son también adecuados). El alfa-cloroacetoacetato etílico (VIII) se trata con 2-mercaptoetanol (IV) en presencia de una base de manera análoga al primer método anteriormente descrito, causando la formación de 2 productos intermedios IX y X, que no necesitan aislarse. En su lugar, los productos intermedios son circulares y deshidratados mediante la acción de ácido como en el primer método, convenientemente calentando bajo reflujo en una solución bencénica, separando así el agua azeotrópicamente para dar XI. Este éster (XI) se hidroliza luego a ácido 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiina-5-carboxílico (XII) hirviendo 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 se obtiene entonces la amida I a partir de XIII mediante adición de una amina. El cloruro ácido XIII reaccionará con cualquier amina primaria o secundaria (incluyendo hidrazina o amoníaco) sin limitación, para formar la amida I (n = 0).

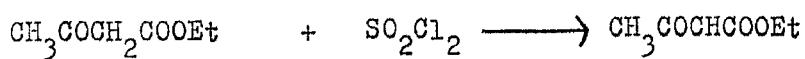
El primer método, que es el más directo, es más sensible a las reacciones secundarias y las producciones de I obtenidas por tal método pueden ser inferiores. Las ecuaciones que representan al segundo método

# 325985

- 11 -

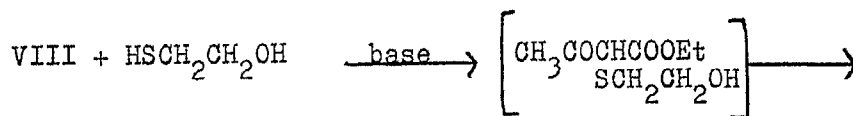


son las siguientes:



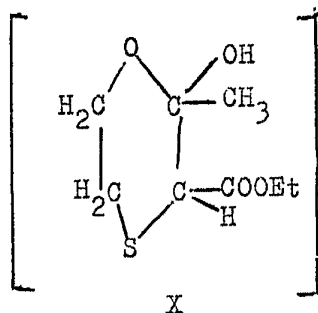
VII

VIII

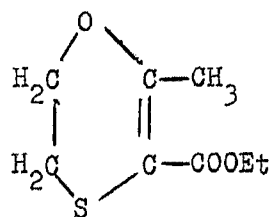


IV

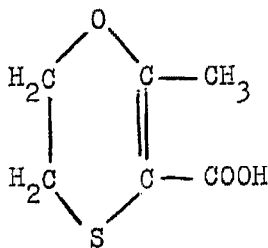
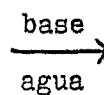
IX



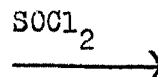
X

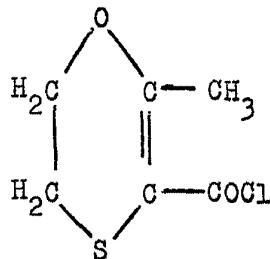


XI



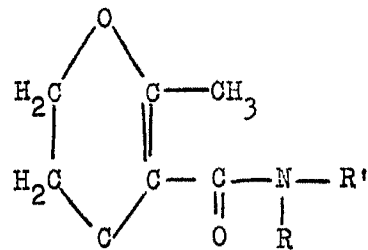
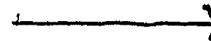
XII





XIII

HNRR'



I, n = 0

20. Habiéndose obtenido así la adecuada 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina, la conversión al sulfóxido deseado o sulfona se efectúa, como queda dicho, por oxidación.

25. Así, el sulfóxido puede prepararse disolviendo la 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina en un disolvente adecuado tal como ácido acético, acetona, etc., o mezclas de ellos, y tratando la solución con un mol de peróxido de hidrógeno al 30% (pudiéndose emplear una concentración del 15 al 30%), manteniendo la temperatura entre 0 y 25°C y preferiblemente a 10°C. El sulfóxido se recupera de la mezcla de reacción
- 30.

325985



- 13 -

mediante separación del disolvente y cristalización del residuo.

5. La sulfona puede prepararse disolviendo la 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina en un adecuado disolvente tal como ácido acético, acetona, etc., o mezclas de ellos, y tratando la solución con 2 a 3 moles de peróxido de hidrógeno al 30% a temperaturas de 45 a 95°C. Preferiblemente, la solución se trata con peróxido de hidrógeno al 30% a una temperatura de 45 a 10. 50°C primeramente y cuando cede la reacción exotérmica, se calienta la mezcla de reacción a 70-90°C. La sulfona se recupera por dilución de la mezcla de reacción con agua y cristalización del precipitado.

15. Si se desea, la sulfona puede prepararse también a partir del sulfóxido mediante oxidación con peróxido de hidrógeno.

Las siguientes preparaciones son ilustrativas.

#### PREPARACION A

20. 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido (también denominado sulfóxido de 2,3-dihidro-5-N-fenil-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina).

25. Parte 1.- Preparación de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina (a partir de acetoacetanilida).

30. Operación I.- Preparación de alfa-cloro-acetoacetanilida. A una suspensión agitada de acetoacetanilida (150 g, 0,845 moles) y benceno seco (1 litro), se añade cloruro de sulfurilo (72 ml ó 120 g, 0,890 moles) a gotas, durante un periodo de 1,5 horas. La agitación se

325985



26

- 14 -

- continúa durante media hora mas. El producto es filtrado (el filtrado empleado en una segunda operación en lugar de benceno seco, da una producción superior de alfa-cloroacetoacetanilida), lavado con agua y benceno y secado.
5. Producción, 131 g(73,5%); 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 potásico.
10. A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (63,5 g ó 0,3 moles) y benceno seco (300 ml), se añade una solución de hidróxido potásico (20,4 g), 2-mercaptoetanol (22,2 mol ó 23,4 g, 0,3 moles) y metanol (40 ml) a gotas durante un periodo de 2 horas, manteniendo
15. la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agita durante una horas mas. El cloruro potásico que precipita es filtrado. Los disolventes son separados del filtrado por destilación. Se añade benceno al residuo y la resultante solución se lava luego con agua hasta neutralizarse.
20. La solución bencénica se acidifica con ácido p-toluenosulfónico (0,8 g) y se calienta bajo reflujo empleando una trampa Dean-Stark para recoger agua. El agua recogida es de 5 ml (teóricamente 5,4 ml). La solución se lava con agua y se separa el benceno. El residuo solidifica y se
25. cristaliza a partir de etanol al 95%. Producción, 45,8 g (65%); p.f. 93-95°C.

- Operación II (Variante).- Empleando bicarbonato sódico en lugar de hidróxido potásico.
30. A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (42,3 g ó 0,2 mol) en benceno (200 ml) y 2-mercaptoetanol (17 g),

325985

- 15 -

26

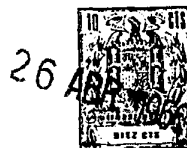


- se añade una solución de bicarbonato sódico (22 g) en agua (150 ml) en porciones durante una hora. Se agita adicionalmente la reacción hasta que todos los sólidos entran en solución (media hora). La capa bencénica es separada, lavada con agua, acidificada con ácido p-toluenosulfónico (0,5 g) y luego calentada bajo reflujo, separándose el agua (3,5 ml) formada, mediante destilación azeotrópica, empleando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción es enfriada, lavada con agua y separado el disolvente. El residuo es cristalizado a partir de metanol. Producción, 27 g; p.f. 93-94°C.
- 5.
- 10.

- Los licores madres son secados, pero el residuo oleoso viscoso no cristalizaría. Este es disuelto en benceno, lavado con hidróxido sódico acuoso y con agua y separado el benceno. El residuo solidifica rápidamente y es cristalizado a partir de metanol. Producción, 8,5 g; p.f. 92-93°C; producción total, 35,5 g (75%).
- 15.

- Parte 2.- Oxidación de la oxatiina  
al sulfóxido.
- 20.

- A una solución agitada de 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiina-5-carboxanilida (25 g) en ácido acético (150 ml) y agua (5 ml), se añade a gotas una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (12 ml) y ácido acético (13 ml) durante 15 minutos. La temperatura se mantiene a 10-13°C mediante enfriamiento sobre hielo. La solución se agita a esta temperatura durante 5 horas y luego se deja reposar a 10°C durante toda la noche. El disolvente es destilado en vacío, separándose los últimos vestigios mediante adición y retirada alternas de benceno
- 25.
- 30.



en vacío. El residuo que solidifica al enfriarse y rarearse es cristalizado a partir de isopropanol en forma de prismas blancos que funden a 120-121°C. La producción de las dos obtenciones es de 23,5 g ó del 80%.

5.

PREPARACION B

2,3-dihidro-5-(N-2,3-dimetilfenilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina-4-óxido (denominado también sulfóxido de 2,3-dihidro-5-(2,3-dimetilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina).

10.

Parte 1.- Preparación de 2,3-dihidro-5-(N-2,3-dimetilfenilcarboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina (a partir de acetoacetato etílico).

Operación I.- Preparación de alfa-cloroacetato etílico.

15.

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

20.

A una solución agitada y enfriada de acetoacetato etílico (260 g ó 2 moles) se añade cloruro de sulfurilo (270 g ó 2 moles) durante 3 horas, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se deja en reposo durante toda la noche. El dióxido de azufre y el cloruro de hidrógeno son separados con una bomba de agua. El líquido oscuro residual se destila a presión reducida. Después de una pequeña operación previa, el líquido, que destila entre 88 y 90°C (a 15 mm), es recogido. Producción, 300 g (91%).

25.

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

30.

A una solución enfriada y agitada de alfa-cloroacetato etílico (33 g ó 0,2 moles) y ben-

325985

- 17 -

26 Ago



5. ceno seco (200 ml), se añade una solución de hidróxido potásico (13,6 g), 2,-mercaptoetanol (15,0 ml ó 15,6 g) y metanol (30 ml) durante un periodo de 1,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agita durante media hora mas. El cloruro potásico formado es filtrado. Los disolventes son separados del filtrado. Se añade benceno al residuo y luego se lava con agua. La solución bencénica se acidifica con
10. ácido p-toluenosulfónico y se recoge el agua (3,4 ml; teóricamente 3,6 ml) mediante destilación azeotrópica empleando la trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción es enfriada, lavada con agua y luego separado el benceno. El residuo se destila bajo un elevado vacío; p.e. ( 1 mm),
15. 107-110°C; producción, 23 g (61,2%). Este compuesto puede prepararse también en una producción del 76% usando bicarbonato sódico en lugar de hidróxido potásico.

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

20. A una solución de 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiina-5-carboxilato etílico (188 g) en etanol al 95% (50 ml), se añade una solución de hidróxido sódico (60 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo hasta que se homogeneizan las dos capas (aproximadamente media hora).
25. La solución es enfriada, diluída con agua y acidificada con ácido clorhídrico diluído. El sólido blanco que precipita es filtrado de una vez, lavado con agua y secado en aire. Producción, 134 g (85%); p.f., 178-180°C. El material recristalizado a partir de etanol
30. funde a 180-181°C.

325985

- 18 - 26 A



Operación IV.- Preparación de 2,3-dihidro-5-(2,4-dimetilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina.

5. A una suspensión de 2,3-dihidro-5-carboxi-6-metil-1,4-oxatiina XII (32 g ó 0,2 moles) en cloroformo (200 ml), se añade cloruro de tionilo (16 ml) y se calienta la solución bajo reflujo. Se desprenden cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre y todos los sólidos entran en solución en 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo y disolvente se separa en vacío. Al residuo (XIII)
10. disuelto en cloroformo (o benceno) se añade una solución de 2,3-dimetilanilina(50 g) en cloroformo (o benceno), en porciones. El hidroccloruro de amina que se forma es filtrado. El filtrado se lava con ácido clorhídrico muy diluído y luego con agua. El cloroformo (o benceno) se separa y se solidifica el residuo de una vez. Se recristaliza a partir de etanol al 95%. Producción, 41 g (77%); p.f., 101,5-103,5°C.
- 15.

Parte 2.- Oxidación de la oxatiina al sulfóxido.

20. A una solución agitada de 2,3-dihidro-6-metil-1,4-oxatiina-5-(2,3-dimetilcarboxanilida) (12 g) en ácido acético (125 ml) y agua (5 ml), se añadió a gotas una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (5 ml) en ácido acético (20 ml) durante 15 minutos. La temperatura se mantuvo a 10-12°C mediante enfriamiento durante
25. la adición. La solución fué agitada a 10-12°C durante 2 horas y luego se dejó reposar a 10°C durante toda la noche. El disolvente fué destilado en vacío, separándose los últimos vestigios mediante adición y separación alternas de benceno. El residuo, al cristalizarse, a partir de
- 30.

325985

- 19 -



isopropanol, dió un producto blanco que fundió a 137-138°C. La producción fué de 1, g ó del 85%

PREPARACION C

5. 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido (denominado también sulfona de 2,3-dihidro-5-N-fenil-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina).

Parte 1.- La 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina puede prepararse como en la preparación A ó preparación B.

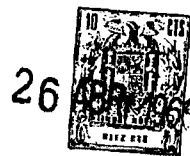
10. Parte 2.- Oxidación de la oxatiina a la sulfona (también denominada dióxido).

15. A una solución agitada de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina (117,5 g, 0,5 mol) en ácido acético (400 ml), se añade peróxido de hidrógeno al 30% (130 ml) a gotas, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 45-50°C mediante enfriamiento sobre hielo. Después de que la reacción exotérmica ha cedido, se calienta suavemente la mezcla de reacción sobre el baño de vapor de agua durante una hora, asegurándose de que la temperatura no ascienda por encima de 92°C. La mezcla de reacción se deja enfriar, se diluye con 200 ml de agua y los cristales blancos que se separan son filtrados, lavados y secados; p.f. 126-128°C. La producción es de 61 g. El filtrado, al concentrarse, produce 60 g mas de la sulfona, que funde a 125-127°C. La producción total es de 121 g ó del 90%. La recristalización a partir de etanol eleva el punto de fusión a 128-130°C.

20. Una versión variante de la Parte 2 de esta preparación, empleando menos disolvente, es como
- 25.
- 30.

325985

- 20 -



sigue.

5. Se calienta una mezcla de 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina (235 g, 1 mol) y ácido acético glacial (90 ml) para formar una suspensión y luego se enfría a 70°C. A esta suspensión agitada se añade a gotas peróxido de hidrógeno al 30% (250 ml) durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción, que pronto pasa a ser una solución, se mantiene a una temperatura de 70 a 75°C mediante enfriamiento durante la adición de la primera mitad del peróxido y calentando durante la adición de la segunda mitad de aquel. 10. Luego se agita la solución de color claro y se calienta a 70-75°C durante 5 horas y finalmente a 90-95°C durante una hora. Al enfriarse, la sulfona cristaliza de la solución en forma de prismas blancos que funden a 15. 127-128°C. La producción es de 223 g ó del 84%.

PREPARACION D

20. 2,3-dihidro-5-(N-n-tolil-carboxamido)-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido (también denominado sulfona de 2,3-dihidro-5-(m-metilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina).

Parte 1.- Preparación de 2,3-dihidro-5-(m-metil-carboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina.

25. Puede repetirse la Parte 1 de la preparación A ó de la preparación B, empleando m-toluidina como amina. El producto puede obtenerse en un 46% (método de preparación A) a un 75% (método de preparación B) de producción; p.f. 83-85°C, después de la cristalización a partir de alcohol metílico.

30. Parte 2.- Oxidación de la oxatiina al dióxido (sulfona).

325985

- 21 -



2,3-dihidro-6-metil-5-m-metilcarboxanili-  
do-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

5. A una solución de 2,3-dihidro-6-metil-5-m-metilcarboxanilido-1,4-oxatiina (24,6 g ó 1/10 de mol) y ácido acético (70 ml), se añade peróxido de hidrógeno al 30% (30 ml) en porciones, manteniendo la temperatura a 30-50°C mediante enfriamiento con agua. Después de completarse la adición de peróxido de hidrógeno, se calienta el matraz de reacción sobre un baño de vapor de agua a 80-90°C durante una hora. Se enfría y diluye con agua fría (100 ml). El material blanco que precipita es filtrado y secado con aire. Producción, 23 g; p.f. 128-130°C. El filtrado, al concentrarse mediante calentamiento sobre el baño de vapor de agua, da 2 g mas de producto. La producción total es de 25 g ó del 90%. La cristalización a partir de etanol eleva el p.f. a 133-135°C.
- 10.
- 15.

PREPARACION E

20. 2,3-dihidro-5-N-ciclohexilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido (también denominado sulfona de 2,3-dihidro-5-N-ciclohexilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina).

Parte 1.- Preparación de 2,3-dihidro-5-N-ciclohexilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina.

25. Puede repetirse la Parte 1 de la preparación A o de la preparación B empleando ciclohexilamina como amina. El producto puede obtenerse en una producción del 77%; p.f. 127-128°C.

Parte 2.- Oxidación de la oxatiina al dióxido (sulfona).

30. 2,3-dihidro-6-metil-5-N-ciclohexilcarboxamido-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.

325985

- 22 -

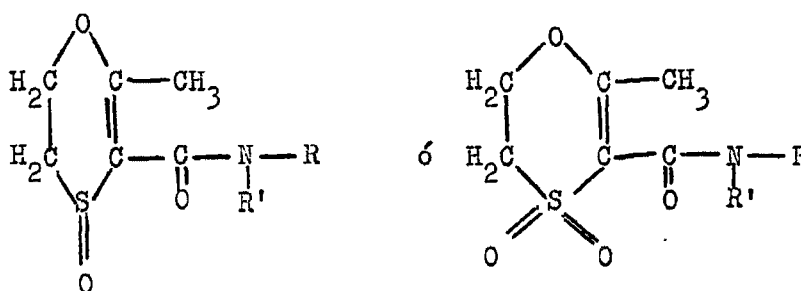


5. A una solución enfriada de 2,3-dihidro-6-metil-5-N-ciclohexilcarboxamido-1,4-oxatiina (23,9 g ó 1/10 de mol) y ácido acético (125 ml), se añade peróxido de hidrógeno al 30% (30 ml) en porciones. Durante la adición de peróxido de hidrógeno, la temperatura asciende a 65°C. Se enfría a 40°C antes de la adición del resto del peróxido de hidrógeno. Después de completarse la adición, se calienta la mezcla de reacción sobre el baño de vapor de agua durante una hora. Se enfría (aparecen algunos cristales blancos en forma de agujas), se diluye con agua fría (100 ml) y el precipitado blanco es filtrado y lavado con agua. El producto pesa 21,6 g (80%) y funde a 182-184°C.
- 10.

15. La siguiente tabla I resume las anteriores preparaciones y otros productos que pueden prepararse de igual manera para su empleo en la invención.

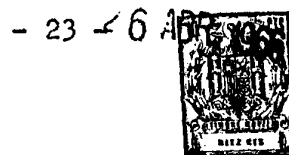
T A B L A I

20. Tabla de sulfóxidos y sulfonas (4-óxidos o 4,4-dióxidos)

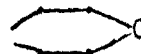


30. (R' =H salvo indicación en contrario).

325985

Parte A-sulfóxido

<u>Producto</u>	<u>Nombre del 5-sustitutivo</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C</u>	<u>% producción</u>
A	carboxanilido	Analina	$C_6H_5$	121- 122	80
B	2,3-dimetilcarboxanilido	2,3-dimetilanilina	2,3 $(CH_3)_2$ $-C_6H_3$	136- 137	85
F	m-metilcarboxanilido	m-toluidina	m-tolilo	196- 198d	85
G	N-ciclohexilcarboxamido	ciclohexilamina	ciclohexilo	140- 141	80
H	o-etilcarboxanilido	o-etilanilina	o-etilfenilo	106- 108	80
I	p-metilcarboxanilido	p-toluidina	p-tolilo	149- 150	83
J	2,4-dimetilcarboxanilido	2,4-dimetilanilina	2,4-dimetilfenilo	121- 122	72
K	o-metilcarboxanilido	o-toluidina	o-tolilo	121- 123	88
L	2-clorocarboxanilido	2-cloroanilina	2-clorofenilo	143- 144	82
M	N-metilcarboxanilido	N-metilanilina	fenilo R' =metilo	168- 170d	83
N	N(t-butil)carboxamido	t-butilamina	t-butilo	153- 154	79
O	N-(n-dodecil)carboxamido	n-dodecilamina	n-dodecilo	79- 81	75
P	2,3-diclorocarboxanilido	2,3-dicloroanilina	2,3-diclorofenilo	177- 178d	99
Q	3-metoxicarboxanilido	3-metoxianilina	3-metoxifenilo	155- 157	82
R	carboximorfolido	morfolina	R y R' conjuntamente	104- =106	65



325985

- 24 - 26



Tabla I (continuación)

Parte A-sulfóxido (continuación)

<u>Producto</u>	<u>Nombre del 5-sustitutivo</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C</u>	<u>% producción</u>
S	p-carboxicarboxanilido	p-carboxianilina	4-carboxifenilo	230-235d	84
T	3,4-dimetoxicarboxanilido	3,4-dimetoxianilina	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	188-190d	75
BF	N-isopropilcarboxamido	isopropilamina	isopropilo	121-122	74
BG	N-etilcarboxanilido	N-etilanilina	R= fenilo; R'= etilo	112-113	50

Parte B - Sulfonas

C	carboxanilido	anilina	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	128-130	90
D	m-metilcarboxanilido	m-toluidina	m-CH - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>3</sup>	133-135	90
E	N-ciclohexilcarboxamido	ciclohexilamina	-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	182-184	80
U	o-metilcarboxanilido	o-toluidina	o-tolilo	123-125	85
V	p-metilcarboxanilido	p-toluidina	p-tolilo	163-165	87
W	2,3-dimetilcarboxanilido	2,3-dimetilanilina	2,3-dimetilfenilo	151-153	44
X	2-etilcarboxanilido	2-etilanilina	2-etilfenilo	106	85
Y	3-metoxicarboxanilido	3-metoxianilina	3-metoxifenilo	150-152	86
Z	4-metoxicarboxanilido	4-metoxianilina	4-metoxifenilo	137-138	90

325985

- 25 -

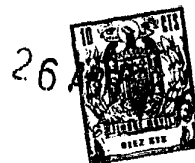


Tabla I (continuación)

## Parte B - Sulfonas

<u>Producto</u>	<u>Nombre del 5-sustitutivo</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C</u>	<u>% producción</u>
AA	3-bromocarboxanilido	3-bromoanilina	3-bromofenilo	138-140	80
AB	3-cloro-2-metilcarboxanilino	3-cloro-2-metil-anilina	3-cloro-2-metilfenilo	152-154	78
AC	2-metoxicarboxanilido	2-metoxianilina	2-metoxifenilo	186	70
AD	3-clorocarboxanilido	3-cloroanilina	3-clorofenilo	180-183d	68
AE	2,4,5-triclorocarboxanilido	2,4,5-tricloroanilina	2,4,5, triclороfenilo	210-211d	69
AF	N-n-butilcarboxamido	n-butilamina	n-butilo	156-157	75
AG	N-n-octilcarboxamido	n-octilamida	n-octilo	140	80
AH	2,4-dimetilcarboxanilido	2,4-dimetilanilina	2,4-dimetilfenilo	144-146	75
AI	2,5-dimetilcarboxanilido	2,5-dimetilanilina	2,5-dimetilfenilo	130-133	83
AJ	3,4-diclorocarboxanilido	3,4-dicloroanilina	3,4-diclorofenilo	160-162	48
AK	2-metil-4-metoxicarboxanilido	2-metil-4-metoxianilina	2-metil-4-metoxifenilo	133-136	60
AL	2-cloro-6-metilcarboxanilido	2-cloro-6-metil-anilina	2-cloro-6-metilfenilo	163-165	50
AM	N-metilcarboxanilido	N-metilanilina	fenilo; R' = metilo	126	92
AN	N-n-pentilcarboxamido	n-pentilamina	n-pentilo	154-156	90
AO	N-n-hexilcarboxamido	n-hexilamina	n-hexilo	150	85

325985

- 26 -



Tabla I (continuación)

Parte B - Sulfonas (continuación)

<u>Producto</u>	<u>Nombre del 5-sustitutivo</u>	<u>Amina original</u>	<u>R</u>	<u>p.f., °C</u>	<u>% producción</u>
AP	N-isopropilcarboxamido	isopropilamina	isopropilo	149-151	74
AQ	N-etilcarboxanilido	N-etilanilina	fenilo; R' = etilo	125-126	83
AR	N-octadecilcarboxamido	octadecilamina	octadecilo	122-123	80
AS	2-cloro-carboxanilido	2-cloroanilina	2-clorofenilo	173-174	91
AT	4-bromocarboxanilido	4-bromoanilina	4-bromofenilo	215	95
AU	2,3-diclorocarboxanilido	2,3-dicloroanilina	2,3-diclorofenilo	159-161d	65
AV	2,5-diclorocarboxanilido	2,5-dicloroanilina	2,5-diclorofenilo	178-179d	68
AW	3,5-diclorocarboxanilido	3,5-dicloroanilina	3,5-diclorofenilo	213-214d	59
AX	N(n-decil)carboxamida	n-decilamina	n-decilo	118	69
AY	N(n-dodecil)carboxamido	n-dodecilamina	n-dodecilo	131-132	75
AZ	4-clorocarboxanilido	4-cloroanilina	4-clorofenilo	217-219	95
BA	2-carboxamidocarboxanilido	2-carboxamidoanilina	2-carboxamido	207-208d	34
BB	carboximorfolido	morfolina	R y R' conjuntamente	226-227d	96



325985

- 27 -



26 APR

## Tabla I (continuación)

## Parte B - Sulfonas (continuación)

Producto	Nombre del 5-sustitutivo	Amina original	R	p.f., °C	% producción
BC	N-cianoetilcarboxanilido	N-cianoetilani- lina	fenilo; R = cianoetilo	122- 123	75
BD	N-bencilcarboxamido	bencilamina	$C_6H_5CH_2-$	152- 153	89
BE	3,4-dimetoxicarboxanilido	3,4-dimetoxianilina	$3,4-(CH_3O)_2-C_6H_3-$	183- 185	82
BH	N-hexadecilcarboxamido	n-hexadecilamina	$C_{16}H_{35}$	125- 126	83
BI	2-metil-4-clorocarboxanilido	2-metil-4-cloroanilina	$2-CH_3-4-Cl-C_6H_3-$	169- 170	93
BJ	3-cloro-4-metilcarboxanilido	3-cloro-4-metilani- lina	$3-Cl-4-CH_3-C_6H_3-$	159- 160	84
BK	2-metoxi-5-clorocarboxanilido	2-metoxi-5-cloroanilina	$2-CH_3O-5-Cl-C_6H_3-$	153- 155	89
BL	N,N-dietilcarboxamido	dietilamina	R = etilo; R' = etilo	-	90
BM	N,N-dibutilcarboxamido	dibutilamina	R = butilo; R' = butilo	-	75
BN	2,5-dimetoxi-4-clorocarboxanilido	2,5-dimetoxi-4-cloroanilina	$2,5-CH_3O-4-Cl-C_6H_2$	202- 204	-

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

325985

- 28 -



E J E M P L O 1

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

5. Se disuelven 200 mg del producto químico en 20 ml de acetona y 60 mg de un surfactantes tal como Tween-20, que es monolaurato de polioxietilen-sorbitan. Este preparado se diluye con 80 ml de agua destilada, dando una suspensión del producto químico de
10. 2.000 ppm. Se preparan otras diluciones seriadas según se desee. Las suspensiones del producto químico son pulverizadas sobre recipientes duplicados, cada uno de los cuales contiene 3 plantas de judías que habían sido inoculadas, 48 antes de esto, con la roña de la judía,
15. *Uromyces phaseoli typica* Arth. La aplicación del pulverizado se efectúa 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 las judías acaban de iniciar la extensión de sus primeras
20. hojas trifoliadas. Las plantas de ensayo se colocan luego en una cámara de control durante 24 horas a 24°C y a una humedad relativa del 100%. Al cabo de este tiempo, las plantas son devueltas al invernadero. Aproximadamente 10 días después se marcan plantas para el control de la enfermedad.
- 25.

- Los resultados se muestran en la siguiente tabla 2, sobre diversas sulfonas y sulfóxidos de 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina, que tienen la fórmula estructural anteriormente expuesta, en la
30. que R' es hidrógeno, salvo indicación en contrario en la

# 325985

- 29 - 26 ABR 1966



tabla, y R tiene el valor indicado en la tabla.

T A B L A 2

Efecto fungicida sistémico de los productos de oxidación de derivados carbonamidos-oxatiínicos, medido por su capacidad de control de la enfermedad de la roña de la judía.

A. SULFONAS

<u>Preparación</u>	<u>Valor de R</u>	<u>PPM</u>	<u>% Control</u>
C	2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido.	50	30
		125	95
		500	100
U	o-tolilo	30	0
		125	40
		500	100
		500	100
D	m-tolilo	30	20
		125	95
		500	100
V	p-tolilo	500	20
		2000	85
W	2,3-dimetilfenilo	20	0
		125	95
		500	100
X	2-etilfenilo	125	0
		500	30
		2000	75
Y	3-metoxifenilo	125	40
		500	80
		2000	90
Z	4-metoxifenilo	500	70
		2000	90

325985

- 30 -

Tabla II (Continuación)A. SULFONAS (Continuación)

<u>Preparación</u>	<u>Valor de R</u>	<u>PPM</u>	<u>% Control</u>
AA	3-bromofenilo	125	50
		500	75
		2000	100
AB	3-cloro-2-metilfenilo	500	30
		2000	100
E	ciclohexilo	30	0
		125	80
		500	98
		2000	100
AI	2,5-dimetil-fenilo	500	40
		2000	95
AK	2-metil-4-metoxifenilo	500	90
		2000	95
AP	isopropilo	2000	50
AQ	fenil (R' = etilo)	500	30
		2000	100

B. SULFOXIDOS

<u>Preparación</u>	<u>Valor de R</u>	<u>PPM</u>	<u>% Control</u>
F	m-tolilo	125	30
		500	80
		2000	85
B	2,3-dimetilfenilo	125	0
		500	40
		2000	100
G	ciclohexilo	500	20
		2000	100
A	fenilo	2000	90
L	2-clorofenilo	2000	50

325985

- 31 - 26



5. El anterior ejemplo demuestra que varios compuestos de esta invención son eficaces agentes quimioterapéuticos, siendo los miembros mas efectivos de esta serie el 2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido (preparación C) y 2,3-dihidro-5-N-metil-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido (preparación D).

E J E M P L O 2

10. 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.

15. Se aplicaron 124 mg de producto químico a 100 g de semilla de judías (*Phaseolus vulgaris*), siendo equivalente este nivel de tratamiento químico a una proporción de aplicación de 56,6 gramos de producto químico por cada 45,3 Kilos de semilla. La semilla tratada fué volteada durante 45 minutos mediante rotación mecánica en un frasco de vidrio de 226,4 gramos. Luego se plantó la semilla en recipientes de invernadero de 101 mm empleando 5 semillas por recipiente, duplicados 5 veces, dando un total de 25 semillas por tratamiento. El ensayo se efectuó en una serie de dosificaciones que incluían
20. semillas de judías que no habían sido químicamente tratadas, como controles sin tratar. Después de plantar las
25. semillas, se transfirió el ensayo al invernadero empleando subirrigación para el regado de los recipientes y dejando germinar las semillas. Al cabo de 7 días, las plantas, que habían extendido sus primeras hojas, fueron
30. inoculadas con esporas de la roña de la judía y se incu-



5. baron durante 24 horas a 24°C y una humedad relativa del 100%. Luego se devolvieron las plantas al invernadero y se regaron regularmente mediante subirrigación. Once días después se examinaron las plantas para observar el desarrollo de la enfermedad de la roña de la judía y se compararon con las plantas de control sin tratar. Los resultados fueron como se muestran en la siguiente tabla III.

T A B L A III

Control de la roña de la judía mediante tratamiento de la semilla. Plantas inoculadas con esporas de la roña 7 días después de la plantación.

<u>Preparación</u>	<u>Nombre del producto químico</u>	<u>gramos/ Kilo</u>	<u>% control</u>
Control sin tratar		--	0
C	2,3-dihidro-5-carboxanilido- 6-metil-1,4-oxatiina-4,4- dióxido	1,258 2,516 5,032	98 100 100

20 E J E M P L O 3

25. Este ensayo muestra un tratamiento de semillas como se describe en el ejemplo 2, con la excepción de que se dejó un período de desarrollo de las plantas de judías de 14 días entre la plantación de la semilla tratada y la inoculación del follaje. En el momento de la inoculación de las plantas con esporas de la roña de la judía, no solo se habían extendido totalmente las hojas primarias, sino que además se había desarrollado el primer conjunto de hojas trifoliadas. Los resultados se
30. tomaron 8 días después de la inoculación de las plantas,

325985

- 33 -



comparando los tratamientos con un control sin tratar. Los resultados fueron los siguientes:

T A B L A IV

Control de la roña de la judía mediante tratamiento de las semillas. Plantas inoculadas con esporas de la roña 14 días después de la plantación.

Preparación	Nombre del producto químico	%Control		
		Gramos/Kilo	Hojas primarias	Hojas trifoliadas
Control sin tratar		--	0	0
C	2,3-dihidro-5-carboxanilido-	1,258	75	50
	6-metil-1,4-oxatiina-4,4-	2,516	99	96
	dióxido.	5,032	100	100

20. Los resultados enumerados en las tablas II y III demuestran que el producto químico fué efectivamente transferido desde la semilla al follaje, proporcionando un control de la roña en las hojas de la judía mediante acción sistémica.

E J E M P L O 4

25. 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.

30. Se mezclaron minuciosamente 33 mg del producto químico en un frasco de vidrio con 0,45 Kilos de arena limpia y seca. Esta carga maestra se mezcló

325985

- 34 - 26 ABR. 1960



5. luego 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 5 recipientes de 10l mm, en los cuales se plantaron 5 semillas de judía por recipiente. Se emplearon 5 repeticiones, dando un total de 25 semillas por tratamiento. Se incluyó en el ensayo un control sin tratar, es decir 5 semillas de judía por recipiente de 4 pulgadas plantadas en tierra que no había sido químicamente tratada, repetido 5 veces. Los recipientes se transfirieron al invernadero y se mantuvieron húmedos mediante subirrigación. Siete o 14 días después (como se indica en las tablas V y VI), en el momento en que las hojas primarias se habían extendido por completo,
10. las plantas fueron inoculadas con esporas de la roña de la judía, como se describe en el ejemplo II. Los resultados se tomaron 10 días después de haberse efectuado la inoculación, inspeccionando el follaje de la judía para observar síntomas de roña y comparar el desarrollo de las plantas en la tierra tratada, con las desarrolladas en tierra sin tratar. Los resultados fueron los siguientes:
- 15.
- 20.

T A B L A V

Control de la roña de la judía mediante tratamiento de la tierra. Plantas inoculadas con esporas de roñas 7 días después de la plantación.

<u>Preparación</u>	<u>Nombre del producto químico</u>	<u>PPM</u>	<u>%Control</u>
Control sin tratar		--	0
C	2,3-dihidro-5-carboxanilido-	5	100
	6-metil-1,4-oxatiina-4,4-	10	100
	dióxido	20	100

325985

- 35 -

26



T A B L A VI

Control de la roña de la judía mediante tratamiento de la tierra. Plantas inoculadas con esporas de roña 14 días después de la plantación.

<u>Preparación</u>	<u>Nombre del producto químico</u>	<u>PPM</u>	<u>Hojas primarias</u>	<u>Hojas trifolijas</u>
Control sin tratar		--	0	0
C	2,3-dihidro-5-carboxanilido-	5	100	100
	6-metil-1,4-oxatiina-4,4-	10	100	100
	dióxido.	20	100	100

15. Los resultados demuestran que el producto químico controló la enfermedad de la roña de la judía cuando se empleó como tratamiento de la tierra.

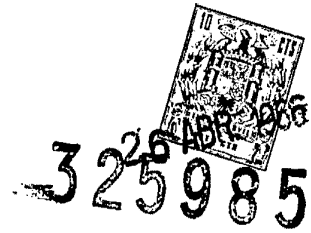
E J E M P L O 5

20. Este ejemplo evalúa los productos químicos de esta invención como fungicidas para tierras, en cuanto a su eficacia de control de enfermedades en brotes vegetales crecidos en la tierra, tales como la humectación, posterior a la aparición de la planta, de brotes de algodón, causada por la Rhizoctonia solani Kühn.

El método de ensayo empleado fué el siguiente.

25. 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 agitando vigorosamente el recipiente, que fué cubierto con una tapa de tornillo. Esta carga maestra fué luego minuciosamente mezclada con 2,81 Kilos de tierra para dar una concen-

30.



5. tración de 20 ppm ( partes por millón) de producto químico en la mezcla de tierra y arena. La tierra tratada se plantó luego en 5 recipientes de 101 mm de diámetro, en los que se plantaron 5 semillas de algodón, Variedad Fox-4, por recipiente. Antes de cubrir las semillas plantadas, se inocularon los recipientes colocando un grano de avena, infestado con *Rhizoctonia solani* Kühn de un cultivo de 2 semanas, en el centro de cada recipiente, rodeado por la semilla de algodón. La semilla y el material de inoculación se cubrieron luego con una capa de tierra de 12,7 mm de espesor aproximadamente. Se emplearon 5 repeticiones o réplicas, que dieron un total de 25 semillas por cada tratamiento químico. Se incluyó en el ensayo un control sin tratar, repetido 5 veces, en el que se plantaron semillas y se colocó el material inoculador de la *Rhizoctonia solani* sobre la semilla en el centro del recipiente de 101 mm, pero sin el tratamiento químico. Asimismo, se incluyó un control, repetido 5 veces, en el que se plantaron semillas en tierra sin tratamiento químico y sin el material inoculador del organismo. Después de completada la plantación, se transfirieron los recipientes al invernadero, se regaron y se mantuvieron bajo condiciones calientes y húmedas empleando subirrigación y control de temperatura, manteniendo una temperatura de 22 a 26°C en la tierra. Se tomaron resultados 2 a 3 semanas después contando el número de brotes de algodón emergidos y supervivientes. El porcentaje de supervivencia de los brotes de algodón se calcula usando la siguiente fórmula:

325985

- 37 -



1966

$$\% \text{ superviviencia} = \frac{\text{número de brotes supervivientes}}{\text{número de brotes emergidos}} \cdot 100$$

5. La siguiente tabla VII indica el porcentaje de aparición y el porcentaje de superviviencia de brotes de algodón en un tratamiento químico con los productos enumerados, a una concentración de 20 ppm (excepto en diversos casos específicamente indicados, en los que se empleó una concentración de 40 ppm), que es equivalente a un nivel de aplicación de 0,67 Kilos/hectárea (1,34 Kilos/hectárea a 40 ppm) de los productos químicos aplicados a las hileras de semillas, equivalente a un área de 50,8 mm de anchura y 50,8 mm de profundidad, a hileras paralelas en una dirección a una distancia de
10. 1,01 metros de separación, en comparación con los controles de tierra inoculados y sin tratar, y no inoculados y sin tratar. Los productos químicos ensayados son sulfonas y sulfóxidos que tienen la fórmula estructural anteriormente señalada, en la que R' es hidrógeno, salvo
15. indicación en contrario, y R tiene el valor mostrado en la tabla.
- 20.

T A B L A VII

Resultados fungicidas en tierras del ensayo con *R. solani* en algodón, empleando un nivel de aplicación de 20 ppm (ó 40 ppm cuando se indique) de producto químico en la tierra.

A Sulfonas

<u>Preparación</u>	<u>R(R' = H)</u>	<u>% aparición</u>	<u>% superviviencia</u>
C	fenilo	60	52
U	o-tolilo	84	76
D	m-tolilo	92	92

325985

- 38 -



T A B L A VII(continuación)

A. Sulfona (continuación)

<u>Preparación</u>	<u>R(R' = H)</u>	<u>% aparición</u>	<u>% supervivencia</u>
V	p-tolilo	80	64
X	2-etilfenilo	92	76
AC	2-metoxifenilo	84	60
Y	3-metoxifenilo	92	60
Z	4-metoxifenilo	84	68
AD	3-clorofenilo	68	56
AE	2,4,5-triclorofenilo	88	60
AF	n-butilo	84	72
AG	n-octilo	76	68
AR	octadecilo (40 ppm)	72	52
AS	2-clorofenilo	72	60
AT	4-bromofenilo (40 ppm)	72	48
AU	2,3-diclorofenilo (40 ppm)	72	48
AV	2,5-diclorofenilo (40 ppm)	88	72
AW	3,5-diclorofenilo	76	56
BD	bencilo (40 ppm)	72	36
BE	3,4-dimetoxifenilo (40 ppm)	72	40

B. Sulfóxidos

<u>Preparación</u>	<u>R(R' = H)</u>	<u>% aparición</u>	<u>% supervivencia</u>
A	fenilo	64	48
F	m-tolilo	84	60
H	o-etilfenilo	92	72
M	fenilo; R' = CH <sub>3</sub> (40 ppm)	76	60

325985

- 39 -

26 AB



T A B L A VII (Continuación)

B. Sulfóxidos(continuación)

<u>Preparación</u>	<u>R(R' = H)</u>	<u>% aparición</u>	<u>% supervivencia</u>
S	4-carboxifenilo (40 ppm)	76	48
T	3,4-dimetoxifenilo (40 ppm)	80	60
Tierra inoculada y sin tratar(control)		84	40
Tierra sin tratar ni inoculada(control)		80	80

15. La tabla VII demuestra que varios productos químicos de esta invención son eficaces fungicidas para tierras, que impiden la humectación posterior a la aparición de la planta, de brotes de algodón.

E J E M P L O 6

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

25. Se disolvieron 35 mg de producto químico en 5 ml de acetona, a la que se habían añadido 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 pipeta 3 ml de este preparado químico en un Erlenmeyer de 50 ml que contenía 5 ml de medio nutriente y que se mantuvo licuado en un baño de agua a 47°C. El material inoculador bacteriano,
30. consiste en una suspensión de esporas de Staphylococcus

325985

- 40 -



5. 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 Petri de 63,5 mm y se incubó a 30°C. Se efectuaron ensayos similares con una concentración del producto químico de 128 ppm. Los resultados se tomaron 24 horas después examinando las placas para observar el desarrollo bacteriano con un contador de colonias bacterinas y comparando el tratamiento químico con un control sin tratar e inoculado. Los resultados se muestran en la siguiente tabla VIII.

T A B L A VIII      Ensayo Bactericida

<u>Preparación</u>	<u>Producto químico</u>	<u>PPM</u>	<u>24 horas.</u>
C	2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiina-4,4-dióxido	225	ninguno
Control inoculado y sin tratar		--	severo

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

25. Los presentes productos químicos pueden emplearse en combinación entre sí y/o con otros fungicidas, insecticidas, bactericidas y similares. Así, los presentes fungicidas sistémicos pueden emplearse conjuntamente con otros materiales de tratamiento de semilla, tales como fungicidas e insecticidas. Por ejemplo, los productos químicos de la invención pueden aplicarse a semillas comercialmente tratadas, es decir semillas que
- 30.

325985

- 41 -



han sido previamente tratadas con un fungicida mercúrico para la prevención de la roña.

E J E M P L O 7

5. Este ejemplo evalúa los productos químicos de la presente invención como fungicidas para follajes mediante su capacidad de protección de plantas contra infección subsiguiente con enfermedades causadas por hongos.
10. Se trituró un gramo del producto químico a ensayar con 3 ml de acetona y 50 mg de un agente de acción superficial no iónico (un producto de condensación de un fenil alquílico y óxido etilénico). La acetona y el agente de acción superficial son inactivos, como es sabido, en las operaciones de ensayos biológicos. La mezcla
15. se diluyó con agua, produciendo suspensiones que contenían 500 y 2.000 ppm del producto químico. Se pulverizaron 3 suspensiones en plantas de tomate duplicadas de 152,4 mm (variedad Early Special de Clark) empleando un pulverizador del tipo de pistola, que suministraba 2,5 ml por segundo. Luego se colocaron las plantas en el invernadero, junto con plantas de control sin tratar. Veinticuatro horas
20. más tarde las plantas tratadas y las de control sin tratar se inocularon con una suspensión de esporas de *Alternaria solani* por medio de una pulverización de 20 segundos con un pulverizador atomizador (ritmo de suministro, 1 ml por segundo). Luego se mantuvieron las plantas durante toda la noche en una cámara de control a una temperatura de 24°C y una humedad relativa del 100%. Por la mañana, se transfirieron las plantas al invernadero. Tres
25. días después se evaluó la enfermedad comparando el número
- 30.

325985

- 42 -

26



de lesiones patógenas de las plantas tratadas con el control sin tratar.

La fórmula para determinar el porcentaje de control es:

$$5. \quad \frac{\text{número medio de lesiones en planta tratada}}{\text{número medio lesiones en planta sin tratar} \times 100} = \% \text{ control}$$

10. La siguiente tabla IX muestra los resultados de ensayos con varios productos químicos que tienen la fórmula estructural anteriormente expuesta, en la que los valores de R son tal como se muestran en la tabla, y R' es hidrógeno, salvo indicación en contrario.

T A B L A IX

Ensayo con el añublo incipiente en el tomate

<u>4,4-dióxidos</u>	<u>R</u>	<u>% control enfermedad a 2000 ppm.</u>
AX	decilo	64
AY	n-dodecilo	41
AZ	4-clorofenilo	73
BA	2-carboxamidofenilo	79
BB	R y R' conjuntamente =	78
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	
BC	fenilo; R' = ciano etilo	77
<u>4-óxidos</u>		
N	t-butilo	64
O	n-dodecilo	39
P	2,3-diclorofenilo	61
Q	3-metoxifenilo	97
R	R y R' conjuntamente =	74
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	



325985



- 44 -

- en la que R significa un radical alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, R' significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical fenilo mono-, di- ó trisustituído por alquilo, alcoxi ó un halo sustituyente tal como clovina, pudiendo R y R' estar unidas formando un anillo morfolino y n puede representar 1 ó 2, y un vehículo sólido líquido, tal como mica, talco, pirofilita y arcillas o con un agente humectante de acción superficial convencional.
- 5.
- 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 cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sala para  
Madrid,

UNITED STATES RUBBER COMPANY,

J. GOMEZ AGUILO Y MOJER  
p. p. Firmados: GARCIA BRAVO

25 ABR. 1936