

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

SLUŻBOWY
OPIS PATENTOWY **69 491**

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.VI.1969 (P 134 255)

Pierwszeństwo: 19.VI.1968 Włochy

Opublikowano: 10.04.1974

Kl. 12o,23/03

MKP C07f 9/16

Twórca wynalazku: Romano Santi

Właściciel patentu: Montecatini Edision S.p.A., Mediolan (Włochy)

**Sposób zmniejszania toksyczności estrów
kwasu dwutiofosforowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób zmniejszania toksyczności estrów kwasu dwutiofosforowego w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych.

Sposób według wynalazku może z korzyścią znaleźć zastosowanie do produktów w rodzaju związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza liniową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, zaś R' oznacza grupę fenyłową lub karboetoksymetyłową.

Wiadomo, że przy ocenie środków ochrony roślin (pestycydów) bierze się pod uwagę nie tylko ich zdolność zwalczania czynników chorobotwórczych, lecz również ich toksyczności w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych. Dotyczy to nie tylko niebezpieczeństwa, które może zaistnieć przy operowaniu pestycydami w czasie ich stosowania; lecz szczególnie ze względu na skutki, które mogą one spowodować u ludzi, w przypadku gdy stosowane są w rolnictwie, z uwagi na możliwość pozostawiania ich resztek w plonach przeznaczonych do konsumpcji jako produkty żywnościowe, lub też w przypadku używania ich w gospodarstwie domowym lub służbie zdrowia. Z uwagi na to istnieje silna tendencja do stosowania substancji, które przy równie dobrej efektywności są jednocześnie mniej toksyczne dla zwierząt ciepłokrwistych.

Ponadto należy podkreślić, że zastosowanie produktu wykazującego mniejszą toksyczność w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych może być roz-

2

szerzone i na inne dziedziny, w których jego użycie byłoby w przeciwnym razie wykluczone.

Stąd jest rzeczą oczywistą, że znalezienie prostego i taniego sposobu zmniejszenia toksyczności określonych związków w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych, jak to ma miejsce w przypadku niniejszego wynalazku, jest bardzo pożyteczne i stanowi istotny wkład do postępu technicznego w specyficznej dziedzinie środków ochrony roślin.

Związki o podanym wyżej wzorze ogólnym 1, są znane jako pestycydy od dłuższego czasu, a niektóre z nich są do dziś aktualnie używane jak np. dwutiofosforan 0,0-dwumetylo-S-(fenylokarboetoksymetylowy) (Cidial) i dwutiofosforan 0,0-dwumetylowo-S-(1,2-dwukarboetoksymetylowy) (Malation).

Toksyczność w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych związków omawianego typu waha się znacznie w zależności od sposobu ich wytwarzania jak również w pewnych przypadkach zmienia się w zależności od sposobu prowadzenia procesu produkcji. Należy również zauważyć, że nawet najbardziej czyste produkty, to znaczy o wysokiej procentowej zawartości substancji aktywnej, nie zawsze osiągają zadowalający poziom z punktu widzenia ich toksyczności w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych, ponieważ nadzwyczaj małe ilości poszczególnych substancji wystarczą, by zwiększyć bardzo znacznie toksyczność w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych.

We francuskim opisie patentowym nr 1 507 651 opisano sposób obniżenia toksyczności związków o wzorze 1 oraz jemu podobnych w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych, polegający głównie na działaniu środkami adsorbującymi i usuwaniu lotnych substancji zawartych w estrze kwasu dwutiofosforowego.

Sposób według wynalazku polega na poddaniu produktów technicznych, których toksyczność ma ulec obniżeniu, działaniu bromo- lub jodobezwodników alifatycznych lub aromatycznych kwasów organicznych, przy czym nieoczekiwanie okazało się, że zastosowanie do tego celu chlorobezwodników nie powoduje zmniejszenia toksyczności tych produktów.

Sposób według wynalazku jest wyjątkowo prosty i polega na dodaniu do detoksyfikowanego produktu lub do roztworów zawierających ten produkt małych ilości bromo- i/lub jodobezwodnika acylu, rozpuszczonego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, przy jednoczesnym mieszaniu całości przez odpowiedni okres czasu, zależny od temperatury, a następnie usunięciu nadmiaru chlorowcobezwodników acylów oraz innych lotnych substancji, o ile takie w mieszaninie reakcyjnej się znajdują. Nie ma przy tym praktycznie żadnych strat produktu ani obniżenia jego zawartości.

Dla osiągnięcia zadowalającego stopnia toksyczności w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych sposób według wynalazku nie wymaga otrzymywania produktów o szczególnie wysokim stopniu czystości, albowiem, jak już powiedziano, nie zawsze wykazują one dostateczne właściwości toksyczne.

Ta cecha wynalazku jest szczególnie ważna z punktu widzenia technicznego i ekonomicznego. Dwutiofosforan 0,0-dwumetylowo-S-fenylokarboetoksymetylowy o wzorze 2 jako produkt techniczny posiada toksyczność od 200 do 1000 mg/kg.

W handlu znajduje się również techniczny dwutiofosforan 0,0-dwumetylowo-S-(1,2-dwukarboetoksymetylowy) o wzorze 3 o toksyczności w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych w granicach od 1000 mg/kg do 2500 mg/kg.

Dwutiofosforan 0,0-dwumetylowo-S-fenylokarboizopropoksymetylowy o wzorze 4 posiada toksyczność w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych od 210 do 1100 mg/kg.

Sposobem według wynalazku nawet z produktów o najniższym wskaźniku toksyczności można uzyskać produkty o wskaźniku toksyczności powyżej 2000 mg/kg.

W sposobie według wynalazku, bromki i/lub jodki acylów można dodawać bezpośrednio do traktowanego nimi produktu lub też do roztworów tego produktu w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych. Z tego względu proces detoksyfikacji można korzystnie przeprowadzić w trakcie samego procesu produkcyjnego, a mianowicie w jego stadium końcowym w którym otrzymuje się produkt w roztworze. Nadmiar chlorowcobezwodników kwasów oraz lotna substancja, o ile są, usu-

wa się wtedy razem z rozpuszczalnikiem w zwykły sposób. Oczywiście, jeśli oczyszczony produkt wykazuje wskaźnik toksyczności w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych możliwie najwyższy lub zbliżony do niego, najlepiej jest działać bromkami lub jodkami acylów na produkt rozpuszczony w rozpuszczalniku, a pod koniec usunąć rozpuszczalnik oraz lotne substancje przez destylację z parą wodną w przeciwnym kierunku.

Temperatura nie jest tu szczególnie istotna, gdyż pewien stopień detoksyfikacji można osiągnąć i w temperaturze pokojowej. Czas trwania procesu zależy od temperatury i jest tym krótszy, im temperatura wyższa.

Ponieważ, jak wiadomo, estry kwasu dwutiofosforowego typu wyżej opisanego mają skłonność do ulegania rozkładowi, gdy są przetrzymywane przez czas dłuższy w dość wysokich temperaturach, np. 90—100°C, należy prowadzić proces w każdym konkretnym przypadku w takiej temperaturze, w której taki rozkład nie zachodzi albo utrzymuje się w rozsądnych granicach, w celu uzyskania najlepszego wyniku w możliwie najkrótszym czasie. W rezultacie można łatwo ustalić w każdym poszczególnym przypadku najbardziej odpowiednią temperaturę i czas trwania reakcji. Doskonałe wyniki można uzyskać, stosując chlorowcobezwodniki kwasów alifatycznych o krótkim łańcuchu węglowym, jak np. bromek lub jodek acetylu, lub też o łańcuchu dłuższym jak bromek lub jodek stearoilu lub stosując chlorobezwodniki kwasów aromatycznych, jak bromek lub jodek benzoilu.

Wybór środka zależy od produktu poddawanego destryfikacji.

Ilości chlorowcoacylów stosowanych do reakcji nie są duże. Średnio wystarcza dodatek w granicach 0,5—2% w stosunku do masy reakcyjnej.

Wyniki uzyskane z prób detoksyfikacji podano w załączonej tablicy, która ma na celu objaśnienie istoty wynalazku, lecz w żadnym przypadku nie ogranicza jego zakresu.

Tablica: Wyniki prób detoksyfikacji

- 1 — Produkt: Związek o wzorze
- 2 — % zawartość aktywnej substancji ($\pm 1\%$)
- 2' — % zawartość aktywnej substancji ($\pm 1,5\%$)
- 3 — Początkowa dawka doustna dla szczurów LD₅₀, mg/kg
- 4 — Chlorowcobezwodnik kwasu organicznego, % wagowe
- 5 — Czas trwania reakcji
- 6 — Temperatura, °C
- 7 — Dawka doustna dla szczurów LD₅₀, mg/kg
- 8 — % zawartość aktywnej substancji po detoksyfikacji ($\pm 1\%$)
- 8' — % zawartość aktywnej substancji po detoksyfikacji ($\pm 1,5\%$)
- 9 — Rozpuszczalnik

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	92,9	625	Bromek acetylu 1%	2 godz	80	2650	92,80	
2	92,9	625	„ „ „	4 „	80	3400	92,80	
2	92,9	625	„ „ „	7 „	80	2150	92,80	
2	92,9	625	Bromek acetylu 0,5%	4 „	80	2040	92,90	
2	92,9	625	Bromek propionylu 1%	4 „	80	2280	92,70	
2	92,9	625	Bromek butyrylu 1%	4 „	80	2000	92,85	
2	92,9	625	Bromek benzoilu 1%	4 „	80	2370	92,50	
2	92,9	625	Bromek 2-bromopropionylu 1%	4 „	80	2580	92,90	
2	92,9	625	Bromek lauroilu 1%	4 „	80	2600	93,00	
2	92,9	625	Bromek stearoilu 1%	4 „	80	2530	92,60	
2	92,9	625	Jodek acetylu 1%	4 „	80	2360	92,90	
2	92,9	625	Chlorek acetylu 1%	4 „	80	400	92,30	
2	92,9	625	„ „ „	4 „	80		92,30	
2	92,8	400	Bromek acetylu 2%	5 dni	20—22	1730	92,50	
2	92,0	1020	Bromek acetylu 1%	24 godz	25	1980	91,20	
2	92,0	1020	„ „ „	48 „	25	2300	92,00	
2	92,0	1020	„ „ „	5 dni	25	2850	91,40	
2	92,0	1020	„ „ „	4 godz	80	3500		
2	92,0	1020	Bromek acetylu 2%	24 „	25	2600	91,10	
2	92,0	1020	„ „ „	48 „	25	3000	92,80	
2	92,0	1020	„ „ „	5 dni	25	2080	91,60	
2	92,1	500	Bromek acetylu 1%	10 „	50	2900	92,10	
2	92,1	500	„ „ „	17 „	50	2350	91,80	
2	92,1	500	„ „ „	30 „	50	2600	91,70	
2	92,1	800	„ „ „	30 min	90—95	1880	92,00	Dwuchloro-
2	92,1	800	„ „ „	1 godz	90—95	2370	92,00	etan „
2	92,1	800	„ „ „	2 „	90—95	2000	91,70	„
2	92,1	800	„ „ „	4 „	90—95	1800	91,50	„
2	92,1	800	„ „ „	7 „	90—95	1800	91,70	„
2	92,1	800	„ „ „	1 „	80	2500	92,00	„
2	92,1	800	„ „ „	2 „	80	3600	91,90	„
2	92,1	800	„ „ „	4 „	80	3000	91,90	„
1	2'	3	4	5	6	7	8'	9
3	83,60	1170	Bromek acetylu 1%	30 min	80	2630	83,10	
3	83,60	1170	„ „ „	1 godz	80	2530	83,30	
3	83,60	1170	„ „ „	2 „	80	2300	83,50	
3	83,60	1170	„ „ „	4 „	80	2200	82,50	
3	83,60	1170	Bromek acetylu 1%	24 godz	25	2600	83,00	
3	83,60	1170	„ „ „	48 „	25	2100	83,60	
3	83,60	1170	„ „ „	5 dni	25	2540	83,30	

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	83,60	1170	Bromek acetylu 2%	30 min	80	3200	83,00	
3	83,60	1170	" " "	1 godz	80	3100	82,60	
3	83,60	1170	" " "	2 "	80	2670	83,30	
3	83,60	1170	" " "	4 "	80	2380	82,40	
3	83,60	1170	" " "	24 "	25	3200	83,90	
3	83,60	1170	" " "	48 "	25	3800	83,90	
3	83,60	1170	" " "	5 dni	25	3750	83,70	
3	90	1340	Bromek acetylu 1%	1 godz	80	2870		
3	90	1340	" " "	2 "	80	2380		
3	90	1340	" " "	4 "	80	2040		
3	90	1340	" " "	7 "	25	2100		
3	90	1340	" " "	24 "	25	2300		
3	90	1340	Bromek acetylu 2%	7 "	25	2700		
3	90	1340	" " "	24 "	25	3100		
3	90	1340	Chlorek acetylu 2%	2 "	25	1400		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	92,3	650	Bromek acetylu 1%	5 dni	25	2670	92,10	
4	92,3	650	" " "	2 godz	80	2200	91,40	
4	92,3	650	" " "	4 "	80	2200	92,00	
4	92,3	650	" " "	7 "	80	2000	92,50	

*) Wartości LD 50 otrzymano przez podanie produktu nierozcieńczonego za pomocą sondy dożołądkowej mieszanej populacji ($\frac{1}{2}$ płci męskiej : $\frac{1}{2}$ płci żeńskiej) dorosłych białych szczurów o wadze 100 g.

W celu lepszego objaśnienia wynalazku podano przykłady, które nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. Szklany reaktor o pojemności 40 l, zaopatrzony w płaszcz wodny z cyrkulacją wodną grzejno-chłodzącą, mieszało i połączenie z pompą próżniową, załadowano 29 kg związku o wzorze 2 (dawka doustna LD 50 dla szczurów 435 mg/kg) zawierającego 88% czynnego składnika. Reaktor ogrzano cyrkulującą wodą do około 55°C i dodano, mieszając 310 g bromku acetylu. Temperaturę podwyższono do 80°C i utrzymywano na tym poziomie przez 3 godziny 45 minut. Następnie włączono pompę próżniową i mieszano masę reakcyjną pod próżnią 2 mm Hg w ciągu 15 minut. W końcu reaktor ochłodzono do temperatury pokojowej przez włączenie cyrkulacji zimnej wody. Otrzymano produkt, bez straty na ciężarze, o zawartości 88% składnika czynnego i o toksyczności doustnej dla szczurów 2700 mg/kg.

Przykład II. Wyprodukowano związek o wzorze 2 na skalę przemysłową, w ilości 105 kg produktu, który rozpuszczono w 160 kg dwuchloroetanu. Roztwór ten ogrzano do 55°C i dodano 1,05 kg bromku acetylu. Masę reakcyjną ogrzano do temperatury 80°C i utrzymywano w tej tem-

peraturze, mieszając, przez 2 godziny. Roztwór poddano następnie na kolumnie przeciwprądowej destylacji z parą wodną. Rozpuszczalnik, który nie miesza się z wodą, odzyskano przez kondensację, podczas gdy ester zawierający pewną ilość zdyspergowanej w nim wody oddzielono przez destylację od fazy wodnej i suszono pod próżnią w 50—60°C. Otrzymano 102 kg produktu o zawartości 92% czynnej substancji i o doustnej toksyczności LD 50 dla szczurów 2500 mg/kg. Próbkę produktu wyodrębnionego z roztworu w dwuchloroetanie (przez oddestylowanie rozpuszczalnika pod próżnią w 40°C zanim dodano bromek acetylu) wykazała zawartość 91,8% czynnej substancji o dawce doustnej LD 50 dla szczurów 800 mg/kg.

Przykład III. Jeśli detoksyfikowany ester wykazuje wysoki poziom toksyczności, korzystnie jest stosować poniższy sposób detoksyfikacji. Kolbę o pojemności 1 l zaopatrzoną w chłodnicę zwrotną i płaszcz wodny z cyrkulacją wody gorącej i zimnej załadowano 294 g związku o wzorze 2 o zawartości 88,5% składnika czynnego i doustnej dawce LD 50 dla szczurów. 250 mg/kg, rozpuszczono w 445 g dwuchloroetanu, po czym dodano 3 g bromku acetylu. Temperaturę podwyższono do 80°C i mieszano masę w ciągu 2 godz. Na koniec roz-

puszczalnik i inne lotne substancje usunięto przez destylację z parą wodną w przeciwnym kierunku. Otrzymano 274 g produktu o zawartości czynnej substancji 94,5% i dawce doustnej LD 50 dla szczurów 2500 mg/kg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób zmniejszania toksyczności estrów kwasu dwutiofosforowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, zaś R' oznacza grupę fenyłową lub karboetoksymetylową, w stosunku do zwierząt ciepłokrwistych, **znamienny tym**, że do powyższych estrów lub ich roztworów dodaje się bromo- lub jodobezwodniki kwasów alifatycznych lub aromatycznych w ilości 0,5—2% w stosunku do masy reakcyjnej, utrzymuje masę reakcyjną w temperaturze 70—90°C przez okres czasu $\frac{1}{2}$ —5 godzin, po czym usuwa się nadmiar chlorowcobezwodnika kwasu oraz inne lotne substancje, które mogą być obecne w rozpuszczalniku, przez destylację próżniową lub z parą wodną w przeciwnym kierunku.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu dwutiofosforowego stosuje się związek o wzorze 2.

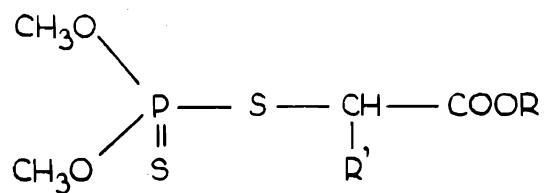
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu dwutiofosforowego stosuje się związek o wzorze 3.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu tiofosforowego stosuje się związek o wzorze 4.

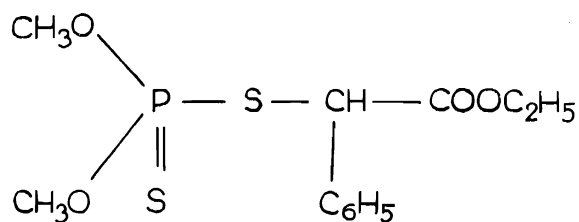
5. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku zmniejszenia toksyczności estru kwasu dwutiofosforowego o wzorze 2, jako chlorowcobezwodnik kwasu organicznego stosuje się bromek acetylu w ilości 1% w stosunku do masy reakcyjnej, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 80—90°C w czasie 2—4 godzin.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku zmniejszenia toksyczności estru kwasu dwutiofosforowego o wzorze 4, jako chlorowcobezwodnik kwasu organicznego stosuje się bromek acetylu w ilości 1% w stosunku do masy reakcyjnej, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 80°C w czasie 4 godzin.

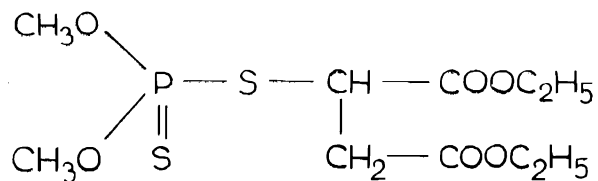
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku zmniejszenia toksyczności estru kwasu dwutiofosforowego o wzorze 3, jako chlorowcobezwodnik kwasu organicznego stosuje się bromek acetylu w ilości 2% w stosunku do masy reakcyjnej, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 80°C w czasie $\frac{1}{2}$ —1 godziny.



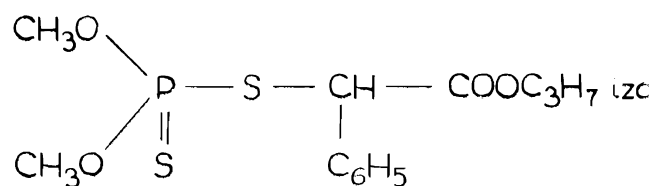
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4

ERRATA

łam 5, wiersz 15
jest: 4 godz., winno być: 7 godz.

Cena zł 10,—