



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **256 705 A1**4(51) **C 08 B 3/00**  
**C 05 G 3/08****AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 08 B / 284 766 4

(22) 19.12.85

(44) 18.05.88

(71) VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, Alt-Salbke 60-63, Magdeburg, 3013, DD

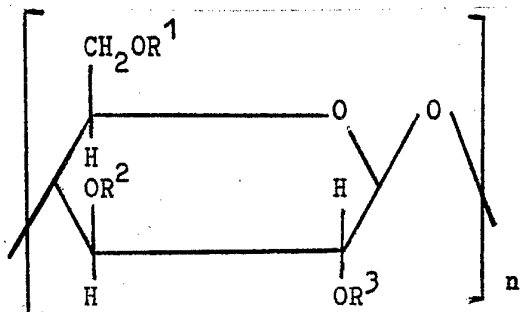
(72) Klemm, Dieter, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Hartmann, Manfred, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Schumann, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Geschwend, Günther, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Wermann, Kurt, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Seewald, Ingrid, Dipl.-Chem.; Kästner, Gerd, Dipl.-Chem.; Schwarz, Günter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Michel, Hans-Jürgen, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Jasche Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Thieme, Hermann, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung von Cellulosederivaten mit Pyrazolgruppen**

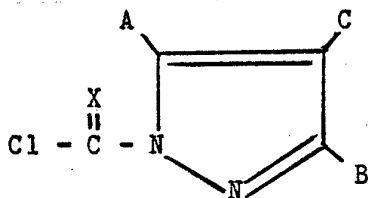
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cellulosederivaten mit Pyrazol-Gruppen, die zur Hemmung bzw. Regelung der Nitrifikation von Ammoniumstickstoff in der Land- und Forstwirtschaft eingesetzt werden können. Das Ziel der Erfindung ist es, die nitrifikationshemmenden Pyrazolderivate in einfacher Weise an gut verfügbare natürlich vorkommende Polymere kovalent zu binden. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß freie Hydroxylgruppen von Cellulose oder Cellulosederivaten der allgemeinen Formel I mit dem aus (Thio)phosgen und Pyrazolderivaten herstellbaren Pyrazol-1-(thio)-carbonsäurechloriden der allgemeinen Formel II vollständig oder partiell in Gegenwart eines Quell- oder Lösungsmittels verestert werden. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Cellulose-Ester zeigen eine deutliche Hemmung der Nitrifikation von Ammoniumstickstoff im Boden und stellen polymere Nitrifikationshemmer mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung dar.

**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung von Cellulosederivaten mit Pyrazol-Gruppen, **gekennzeichnet dadurch**, daß freie Hydroxylgruppen von Cellulose oder Cellulosederivaten der allgemeinen Formel I, wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander H und ggf. durch funktionelle Gruppen (z. B. OH, COOH,  $\text{COO}^-$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_3^-$ ,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{NR}_3^+$ , Mehrfachbindungen) sowie Heteroatome (z. B. O, S, N, Si) substituierte Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppen sein können,



mit den aus (Thio)phosgen und Pyrazolderivaten herstellbaren Pyrazol-1-(thio)carbonsäurechloriden der allgemeinen Formel II vollständig oder partiell in Gegenwart eines Quell- oder Lösungsmittels verestert werden.



Dabei bedeuten X Sauerstoff oder Schwefel, A und B unabhängig voneinander H, Halogen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste, Amino- oder Nitrogruppen und C Wasserstoff, Halogen, Alkyl- oder Nitrogruppen.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Cellulose und unlösliche Cellulosederivate in Suspension in einem organischen Lösungsmittel, unter Erwärmen, vorzugsweise bei  $80^\circ\text{C}$ , acyliert werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Acylierung organolöslicher Cellulosederivate in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Benzen, Pyridin, Chloroform im Temperaturbereich von  $20^\circ\text{C}$  bis  $80^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $25^\circ\text{C}$  erfolgt.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Acylierung in Gegenwart eines Acylierungskatalysators, vorzugsweise 4-Dimethylamino-pyridin durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur Acylierung, Fichtensulfitzellstoff, durch säurehydrolytischen Abbau hergestellte mikrokristalline Cellulose sowie Abfallcellulosen ohne Aktivierung mit flüssigem Ammoniak bzw. durch Mercerisieren oder Umfällen aus Cuoxam verwendet werden.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur Acylierung ionische und nichtionische Celluloseether sowie Cellulosesulfat benutzt werden.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cellulosederivaten mit Pyrazol-Gruppen. Derartige Polymere mit kovalent gebundenen Pyrazol-Substituenten können als nitrifikationshemmende Polymer-Wirkstoff-Kombinationen verwendet werden. Sie ermöglichen die Hemmung bzw. Regelung der Nitrifikation von Ammoniumstickstoff, insbesondere aus mineralischen und organischen Düngemitteln in Kulturböden bzw. Substraten der Land- und Forstwirtschaft. Infolge der im Boden bei der Nitrifikation in relativ kurzer Zeit ablaufenden mikrobiellen Umwandlung von Ammoniumstickstoff in Nitrit- und Nitratstickstoff treten erhebliche Verluste an Stickstoffdünger auf, da Nitratstickstoff durch die Sorptionsträger des Bodens kaum sorbiert und deshalb durch Regenfälle oder künstliche Beregnung leicht ausgewaschen wird. Vor allem auf leichten Böden betragen die Auswaschverluste im jährlichen Durchschnitt bis zu 20% des Düngemittelstickstoffs. Neben den ökonomischen Verlusten führt die mit der Nitrifikation einhergehende Anreicherung von Nitrit- und Nitratstickstoff im Grundwasser über die Trinkwasserversorgung zu einer Gesundheitsgefährdung für Mensch und Tier.

Zusätzlich zu den Auswaschverlusten treten jährlich erhebliche gasförmige Stickstoffverluste durch Denitrifikation des Nitratstickstoffs auf. Unter tropischen Bedingungen beeinflussen die Verluste durch Denitrifikation die Ertragswirksamkeit der Stickstoffdüngung maßgebend.

Durch die Hemmung bzw. Regelung der Nitrifikation werden die Effizienz der Stickstoffdüngung entscheidend verbessert und die gesundheitlichen Gefährdungen vermindert, was mit einem erheblichen Nutzen verbunden ist. Im Falle der hochaktiven nitrifikationshemmenden Pyrazole wird die Nitrifikationshemmung aufgrund der niedermolekularen Natur dieser Wirkstoffe durch physikalische, chemische und biologische Abbau- und Sorptionsvorgänge, wie Verdampfen, Auswaschen und chemische sowie mikrobielle Zersetzung zu inaktiven Spaltprodukten wesentlich gemindert und verkürzt. Auf diese Weise treten beträchtliche Wirkstoffverluste ein, welche die Anwendbarkeit der nitrifikationshemmenden Pyrazole entscheidend einschränken und eine Umweltbelastung einschließen.

Diesen Applikationsproblemen läßt sich durch die Herstellung von Polymerkombinationen der Pyrazole begegnen, aus denen die Wirkstoffe im Boden unter Spaltung labiler kovalenter Bindungen gesteuert freigesetzt werden.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind polymere Nitrifikationshemmer bekannt (DD-WP 210025), die durch radikalische Polymerisation aus ungesättigten 1-Acyl-pyrazolen hergestellt werden. In diesen Polymeren sind die nitrifikationshemmenden Pyrazolderivate über Azolidbindungen an Vinylpolymere gebunden und in beträchtlichem Umfang gegenüber den genannten Abbauvorgängen geschützt. Die wesentlichen Nachteile dieser polymeren Nitrifikationshemmer sind der hohe ökonomische Aufwand für die Herstellung von derartigen Spezialpolymeren und die Beschränkung auf synthetische Polymere vom Typ der Acryl- und Methacrylsäurederivate.

### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von Kombinationen aus Polymeren und nitrifizid-hemmenden Pyrazolderivaten zu finden, das es erlaubt, die Wirkstoffe in einfacher Weise an gut verfügbare natürlich vorkommende Polymere unter Einbeziehung von Abprodukten kovalent zu binden.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

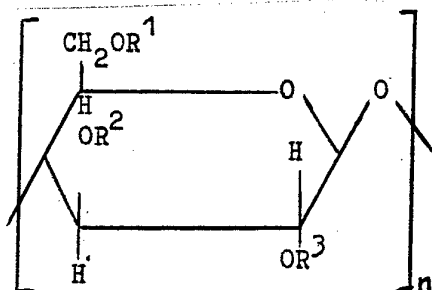
#### Aufgabenstellung

Die Anwendbarkeit des bekannten Verfahrens zur Herstellung polymerer Nitrifikationshemmer ist dadurch eingeschränkt, daß die wirkstoffhaltigen Polymere durch einen Polymerisationsprozeß aus wirkstoffhaltigen Monomeren als Spezialpolymere aufgebaut werden müssen und damit die Verwendung von gut zugänglichen anderen Polymeren als Trägermaterial ausgeschlossen ist.

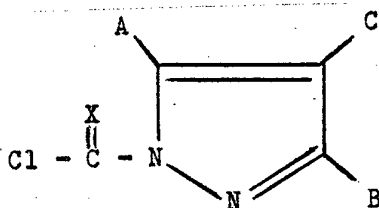
Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Cellulosederivaten mit Pyrazolgruppen zu entwickeln, das es erlaubt, gut zugängliche natürlich vorkommende Polymere und davon abgeleitete Derivate und Abprodukte als Trägermaterialien für Nitrifikationshemmer zu verwenden.

### Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß freie Hydroxylgruppen von Cellulose oder Cellulosederivaten der allgemeinen Formel I, wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander H und ggf. durch funktionelle Gruppen (z. B. OH, COOH,  $COO^-$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_3^-$ ,  $NR_2$ ,  $NR_3^+$ , Mehrfachbindungen) sowie Heteroatome (z. B. O, S, N, Si) substituierte Alkyl-, Aryl- oder Arylgruppen sein können,



mit den aus (Thio)phosgen und Pyrazolderivaten herstellbaren Pyrazol-1-(thio)carbonsäurechloriden der allgemeinen Formel II vollständig oder partiell in Gegenwart eines Quell- oder Lösungsmittels verestert werden.



Dabei bedeuten X Sauerstoff oder Schwefel, A und B unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste, Amino- oder Nitrogruppen und C Wasserstoff, Halogen, Alkyl- oder Nitrogruppen.

Die erfindungsgemäße Esterbildung ist dadurch zu realisieren, daß Cellulose und unlösliche Cellulosederivate in einem Suspensions- und Quellmittel, z. B. Benzen, Pyridin oder Dimethylformamid, unter Erwärmen, beispielsweise auf 80°C, bis zum gewünschten Umsatz zur Reaktion gebracht werden. Das Verfahren kann auch so durchgeführt werden, daß organolösliche Cellulosederivate in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Benzen, Pyridin oder Chloroform, zur Reaktion gebracht werden. Dafür sind Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und 80°C, vorzugsweise 25°C, vorteilhaft. Naturgemäß kann das erfindungsgemäße Verfahren auf verschiedenartige Celluloseproben, beispielsweise Fichtensulfzellstoff, durch säurehydrolytischen Abbau hergestellte mikrokristalline Cellulose sowie Abfallcellulose ohne Aktivierung und nach Aktivierung mit flüssigem Ammoniak bzw. durch Mercerisieren oder Umfällen aus Cuoxam angewendet werden. Als Cellulosederivate sind für die erfindungsgemäße Acylierung insbesondere ionische Celluloseether, beispielsweise Carboxymethylcellulose, und nichtionische Celluloseether, beispielsweise Celluloseethylether, Cellulosebenzylether und Trimethylsilylcellulose, geeignet. Wesentlich für das erfindungsgemäße Verfahren ist das Erreichen von Substitutionsgraden (DS) an Pyrazol-Gruppen, die einen Gehalt an nitrifikationshemmenden Pyrazol von mehr als 5 Ma.-% entsprechen. Zur Erzielung derartiger DS-Werte ist es vorteilhaft, neben der üblichen Aktivierung der Cellulose bzw. der Cellulosederivate und der Anwendung entsprechender Quellmittel, Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen, die erfindungsgemäße Acylierung mit den Pyrazol-1-(thio)carbonsäurechloriden in Gegenwart eines Acylierungskatalysators, beispielsweise 4-Dimethylpyridin (DMAP), vorzunehmen.

Die erfindungsgemäßen Pyrazol-1-(thio)carbonsäurechloride wurden durch Umsetzung der biologisch aktiven Pyrazolderivate mit Phosgen hergestellt und im Falle der stabileren und besser handhabbaren Thiocarbonensäurechloride mit Hilfe von Elementaranalyse, IR sowie <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und unter Einbeziehung von Derivaten charakterisiert. Die sehr hydrolyseempfindlichen Carbonsäurechloride wurden in absoluten Lösungsmitteln hergestellt und ohne Isolierung umgesetzt.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Celluloseester und Cellulosederivat-Ester der Pyrazol-1-(thio)carbonsäure geben in Gegenwart von Wasser die kovalent gebundenen Pyrazole unter hydrolytischer Spaltung die Polymer-Wirkstoff-Bindung ab. Der Zeitraum der Wirkstofffreisetzung und die Geschwindigkeit der Hydrolyse werden in erster Linie durch die Hydrophilie/Hydrophobie der Polymerkombinationen und die Hydrolysestabilität der Pyrazol-1-(thio)carbonsäure-ester-Bindung bestimmt.

Im biologischen Test zeigen die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Cellulose- und Cellulosederivat-Ester eine deutliche Hemmung der Nitrifikation von Ammoniumstickstoff im Boden und eine durch die kovalente Bindung an die Cellulose-träger stark verminderte Flüchtigkeit und Auswaschbarkeit im Vergleich zu den niedermolekularen Pyrazolen. Sie stellen damit polymere Nitrifikationshemmer mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung dar.

Anhand der nachstehend aufgeführten Beispiele soll das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiele

- 3-Methyl-pyrazol-1-thiocarbonensäurechlorid  
15,0 g (183 mmol) 3-Methyl-pyrazol in 25 ml Ether werden bei -78°C zu einer Lösung von 10,5 g (91 mmol) Thiophosgen in 75 ml Ether getropft. Nach 14 h bei 25°C saugt man das abgeschiedene Hydrochlorid ab, verdampft den Ether und fraktioniert den Rückstand durch Vakuumdestillation. Das erhaltene gelbe Öl ist bei 5 bis 10°C ca. 5 Tage, bei -78°C 4 Wochen haltbar.  
Ausbeute: 10,6 g (73%); Kp. 113 bis 117°C/2,1 kPa.  
C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>S (160,6)  
Ber.: C 37,39 H 3,14 N 17,44  
Gef.: C 37,42 H 3,60 N 17,13
- Celluloseester der 3-Methyl-pyrazol-1-thiocarbon-0-säure  
1,0 g (6 mmol AGU) umgefällte Cellulose suspendiert man in 100 ml Benzen und fügt 1,9 g (19 mmol) Triethylamin und 3,0 g (19 mmol) frisch destilliertes 3-Methyl-pyrazol-1-thiocarbonensäurechlorid zu. Ein Parallelansatz enthält 0,5 g (4 mmol) DMAP. Nach 1 h Rühren bei 80°C und 95 h bei 25°C wird in 300 ml Ethanol eingegossen, dreimal mit je 100 ml Ethanol gewaschen, 10 h mit Hexan extrahiert und bei 65°C/0,7 kPa bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Umsatz, DS<sub>N</sub> und Wirkstoffgehalt siehe Tabelle 1.
- Cellulosedibenzyletherester der 3-Methyl-pyrazol-1-thiocarbon-0-säure  
2,1 g (6 mmol AGU) Cellulosedibenzylether (DS<sub>C</sub> 2,18) werden in 50 ml Benzen gelöst und bei 25°C mit 1,0 g (10 mmol) Triethylamin und 1,0 g (6 mmol) 3-Methyl-pyrazol-1-thiocarbonensäurechlorid umgesetzt. Ein Parallelansatz enthält zusätzlich 0,5 g (4 mmol) DMAP. Nach 72 h Rühren bei 25°C fällt man das Polymer in 200 ml Ethanol aus.

**Tabelle 1:** Acylierung von Cellulose und Cellulosedibenzylether (DS<sub>C</sub> 2,18) mit 3-Methyl-pyrazol-1-thiocarbonsäurechlorid;  
Hilfsbase: Triethylamin

Polymer R	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktionszeit (h)	Katalysator	Umsatz (%)	DS <sub>N</sub>	Gehalt an 3-Methyl-pyrazol (Ma.-%)
H	80/25	1/95	—	6	0,18	8
H	80/25	1/95	DMAP	15	0,47	17
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	25	72	—	20	0,16	3
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	25	72	DMAP	56	0,46	9