



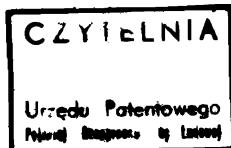
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.12.78 (P. 211969)

Pierwszeństwo: 23.12.77 Włochy

Zgłoszenie ogłoszono: 27.08.79

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1983



Int. Cl.² C07F 9/65

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Montedison S.p.A., Mediolan (Włochy)

**Sposób wytwarzania nowych estrów fosforowych i tiofosforowych
5(3)/-hydroksypirazoli podstawionych w pozycji 1 i 3/5/**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów fosforowych i tiofosforowych 5(3)-hydroksypirazoli podstawionych w pozycji 1 i 3(5), wykazujących aktywność owadobójczą, roz-toczobójczą i nicieniobójczą.

Wprowadzanie podstawników w pozycje 3 i 5 pierścienia pirazolu nastęrcza pewne trudności ze względu na szczególną reaktywność pierścienia pi-razolu.

W związku z tym nie można otrzymać pirazoli podstawionych atomem chlorowca w pozycjach 3 lub 5 drogą bezpośredniego chlorowcowania pierścienia pirazolu, gdyż chlorowcowanie takie zachodzi w pozycji 4, jak to zostało opisane w Tetra-hedron, 33, str. 2069—2077(1977).

W celu wprowadzenia chlorowca w pozycję 3 lub 5 konieczne jest podstawienie grup hydroksy-łowych w enolowej postaci pirazonów-3 lub pi-razolonów-5 w reakcji z czynnikami chlorowcują-cymi, zgodnie z tym co zostało opisane w Bulletin de La Societé Chimique de France, str. 3727(1977).

Związki o wzorach 1 i 2 otrzymuje się następu-jąco. Pierwszy z nich w reakcji 3,5-dwuhydroksy-1-fenylopirazolu z POCl_3 („Berichte”, 31, 1898, str. 3003), drugi zaś wytwarza się z pierwszego drogą podstawiania atomu chloru sposobem poda-nym w Chemical Abstract 60, 15880 a.

Ostatnio w Tetrahedron, 33, str. 2069—2077(1977) została opisana metoda wytwarzania pirazoli pod-

2

stawionych w pozycji 3 lub 5 atomem chlorowca lub grupami o wzorach RO-, Aryl-o- i RS-.

5 Estry fosforowe heterocyklicznych, dających po-
stacie enolowe związków, a między nimi pochodne
5- i 3-pirazolonu, zostały opisane w opisie patento-
wym W. Brytanii nr 713278. Między innymi opisa-
no tam ester dwuetylotiofosforowy 3(5)-metylo-5(3)-
-hydroksypirazolu, sprzedawany pod handlową na-
zwą „Pyrazothion”.

10 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia związków o wzorach ogólnych 8 i 9, w których
R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—7 ato-
mach węgla, ewentualnie podstawioną grupą cy-
janową, karboalkoksyłową lub atomem chlorow-
ca, grupę fenyłową, podstawioną grupę fenyło-
wą, benzyłową, alkenyłową albo alkinyłową; X
15 oznacza atom chlorowca albo grupy o wzorach
-SR, -OR, -N(R)₂ lub o wzorze 5, w których Y są
takie same lub różne i oznaczają atom wodoru,
20 grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, atom chlo-
rowca, lub grupy o wzorach -SR, -OR, albo -N(R)₂,
Z=S; O, a R¹ i R² takie same lub różne i ozna-
czają grupy alkoksyłowe, alkilowe, fenyłowe, al-
kilotio i alkiloaminowe.

25 Sposób według wynalazku polega na reakcji ha-
logenku kwasu fosforowego lub tiofosforowego o
wzorze R¹(R²)PZ-W, w którym R¹, R² i Z mają
wyżej podane znaczenie a W oznacza atom chlo-
rowca z solą metalu alkalicznego 5(3)-hydroksypi-
30

razolu o wzorze 3 lub 4, według reakcji przedstawionych na schematach 5 i 6.

We wzorach występujących w schematach R, R¹, R², X oraz Z mają wyżej podane znaczenie, W oznacza atom chlorowca a M⁵ oznacza kation metalu alkalicznego.

Sole metali alkalicznych 5(3)-hydroksypirazoli otrzymuje się łatwo w reakcji 5(3)-hydroksypirazolu o wzorze 3 i 4, w których R i Z mają wyżej podane znaczenie, z zasadą alkaliczną.

Związki o wzorze 3 i 4 są nowe.

poddając octan etyloakrylu o wzorze C₂H₅O-CO-CH₂-CO-C(Y)=CY₂ reakcji z ewentualnie jednopodstawioną hydrazyną, prowadząc proces zgodnie ze schematem 3.

Opisany powyżej sposób wytwarzania 3(5)-hydroksypirazoli ma charakter ogólny i nie stanowi ograniczenia wytwarzania związków o wzorze 3 i 4.

W poniższej tabelicy 1 zestawiono niektóre reprezentatywne związki o wzorach 3 i 4, podając również ich właściwości.

Tabela 1

Wzór ogólny	Związek	R	X	Sposób wytwarzania	Temperatura topnienia, °C (bez poprawki)	% C		% N		% Cl	
						obliczono	znaleziono	obliczono	znaleziono	obliczono	znaleziono
3	A/N	C ₆ H ₅	Cl	a-1	158-9	55,54	55,88	14,39	14,38	18,2	17,9
3	B	C ₂ H ₅	Cl	a-2	145-7	40,95	41,1	19,11	19,0	24,18	23,9
3	C/N	1.C ₂ H ₇	Cl	a-2	138-40	44,87	44,93	17,44	17,87	5,65	5,66
3	D	CH ₂ -CH ₂ -CN	Cl	a-2	166-7	42,00	42,34	24,49	24,49	20,57	20,08
3	E/S	CH ₃	CH=CCl ₂	b	210	37,33	38,50	14,51	14,59	36,73	35,53
3	F	C ₆ H ₅	CH=CCl ₂	b	160-1	51,79	51,90	10,98	10,84	27,79	26,67
3	G	CH ₂ -CH ₂ -CN	CH=CCl ₂	b	179-80	41,59	41,1	18,1	17,9	30,35	29,46
3	H	1.C ₂ H ₇	CH=CCl ₂	b	167	43,45	43,1	12,67	12,4	30,55	32,3
3	I	H	Cl	a-2	185-6	30,40	31,24	23,63	23,59	29,91	28,14
3	J	H	CH=CCl ₂	b	239-40	35,55	33,41	15,65	15,78	39,62	38,10
3	K	CH ₃	Cl	a-1	186-8	36,25	36,30	21,13	21,07	26,75	26,11
3	L	n.C ₄ H ₉	Cl	a-2	127-9	48,14	47,06	16,04	15,40	20,30	19,55
3	M	i.C ₄ H ₉	Cl	a-2	176-7	48,14	49,08	16,04	16,19	20,30	19,90
3	N	CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl	a-2	202-8	57,57	57,90	13,43	12,75	16,98	16,28
3	O	n.C ₂ H ₇	Cl	a-2	149-50	44,87	44,51	17,44	16,97	22,07	21,81
3	P	1.C ₄ H ₉	Cl	a-1	—	48,14	48,79	16,04	14,52	20,30	18,37
3	Q	i.C ₂ H ₇	Br	a-2	145-8	35,14	34,98	13,66	13,24	38,97	37,78
3	R	s.C ₄ H ₉	Cl	a-2	140-2	48,14	49,10	16,04	15,95	20,30	19,54
3	S	wzór 6	Cl	a-2	133-4	53,33	53,16	13,82	13,70	17,50	17,25
4	T	p.NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	(4)	261-3	45,11	45,53	17,54	16,81	14,79	14,00

Niżej podanymi sposobami wytwarza się 5(3)-hydroksypirazole o wzorze 3 i 4 oraz ich sole alkaliczne.

A) W przypadku gdy X oznacza atom chlorowca lub grupy o wzorach -SR, -OR, albo -N(R)₂, hydrazynę o wzorze R-NH-NH₂, w którym R ma uprzednio podane znaczenie, poddaje się, korzystnie w postaci pochodnej karbonylowej, takiej jak pochodne o wzorach R-NH-NH-CO-R¹ lub N₂N-NR-CO-R¹, w których R¹ oznacza grupę o wzorze -NH₂ lub wzorze -OR², w którym R² oznacza grupę alkilową, reakcji z chlorkiem kwasu β-chloro-β-X-akrylowego. Otrzymany produkt reakcji poddaje się reakcji z zasadą, podczas czego zachodzi cyklizacja z równoczesną eliminacją grupy ochronnej o wzorze -CO-R¹.

W powyższy sposób otrzymuje się pożądany produkt w postaci soli z metalem alkalicznym, stosując metodę przedstawioną na schemacie 1 lub metodę przedstawioną na schemacie 2.

Po zakwaszeniu soli z metalem alkalicznym otrzymuje się pożądany 5- lub 3-hydroksypirazol.

B) W przypadku gdy X oznacza ewentualnie podstawioną grupę winylową, syntezę prowadzi się

Uwagi do tabelicy 1:

1) Widmo PMR δ: 7,1—7,8/m, protony aromatyczne/, 5,6/s, CH z pirazolu/, 9,5 (CH)ppm.

2) Widmo PMR δ: 4,4/h, CH/CH₂/, 1,3/d, CH/CH₂/, 5,35/s, CH z pirazolu/ppm.

3) Widmo PMR δ: 5,8/s, CH=CCl₂/, 6,8/s, CH z pirazolu/, 3,4 /CH/ppm.

4) Związek o wzorze 7/4T/ otrzymano w reakcji prowadzonej zgodnie ze schematem 4.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują wysoką aktywność przeciw wielu szkodliwym owadom, roztoczom i nicieniom. Aktywność ta jest wyższa od aktywności bliskich chemicznie znanych związków, takich np. jak „Pyrazothion”, który w niektórych przypadkach w ogóle nie wykazuje aktywności (patrz tabela 3).

Związki o wzorach ogólnych 8 i 9 można zgodnie ze sposobem według wynalazku wytwarzać w reakcji halogenku kwasu fosforowego lub tiofosforowego z solą metalu alkalicznego hydroksypirazolu (przykład XI) według schematów 5 i 6. We wzorach tych schematów R, R¹, R², X i Z mają znaczenie podane dla wzorów 8 i 9, W oznacza atom chlorowca a M[⊕] kation metalu alkalicznego.

W tablicy 2 zestawiono estry tiofosforowe 5(3)-hydroksypirazoli o wzorze 8 i 9, w których Z o-

znacza atom siarki wytwarzane powyższym sposobem.

Tablica 2

Związek	Wzór	R	R ¹	R ²	X	Analiza elementarna			
						% C		% N	
						obli- czono	znale- ziono	obli- czono	znale- ziono
1	8	C ₆ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	11,13	13,38	10,06	9,07
2	8	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,22	10,17	9,25	8,62
3	8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,87	11,82	10,73	11,10
4	8	i.C ₃ H ₇	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	12,45	11,69	10,26	10,06
5	8	i.C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,33	10,76	10,25	9,90
6	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	-CH=CCl ₂	20,57	19,96	9,29	8,25
7	8	CH ₂ -CH ₂ -CN	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,95	10,18	9,90	9,59
8	8	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	CH=CCl ₂	17,71	16,5	7,87	6,93
9	8	CH ₂ -CH ₂ -CN	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	CH=CCl ₂	18,22	17,65	8,34	7,39
10	8	i.C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	CH=CCl ₂	19,00	18,4	8,68	7,9
11	8	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	13,10	12,42	11,85	11,38
12	8	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	CH=CCl ₂	21,41	20,69	9,68	9,03
13	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	12,45	12,00	11,26	10,81
14	8	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	13,81	13,39	12,49	12,49
15	8	n.C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,85	10,44	9,81	9,22
16	8	n.C ₄ H ₉	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	11,86	11,64	10,73	10,42
17	8	CH ₃	n-C ₃ H ₇ O	n-C ₃ H ₇ O	Cl	11,33	10,53	10,25	9,76
18	8	CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	11,99	12,03	10,85	10,52
19	8	CH ₂ -CH ₂ -CN	H.C ₃ H ₇ O	n.C ₃ H ₇ O	Cl	9,79	9,96	8,86	8,89
20	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	Cl	11,19	10,84	10,12	10,36
21	8	C ₂ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	13,10	12,99	11,84	11,76
22	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	CH=CCl	18,74	18,11	8,47	8,36
23	8	CH ₃	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	13,10	13,08	11,84	11,27
24	8	C ₂ H ₅	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	12,45	12,84	11,25	9,95
25	8	CH ₂ -CH/CH ₃ /	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,84	10,67	9,81	9,90
26	8	CH ₂ -CH/CH ₃ / ₂	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	11,86	11,62	10,73	10,90
27	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	N/CH ₃ / ₂	Cl	12,50	12,04	11,30	11,18
28	8	izo.C ₃ H ₇	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,86	11,63	10,73	9,80
29	8	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	9,82	9,85	8,88	8,67
30	8	n.C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,33	11,10	10,25	10,07
31	8	n.C ₃ H ₇	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	12,45	12,29	11,26	10,72
32	8	CH/CH ₃ -C ₂ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	11,86	11,54	10,73	10,80
33	8	CH/CH ₃ -C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,84	10,52	9,81	9,83
34	8	CH/CH ₃ -C ₂ H ₅	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,33	11,02	10,25	10,18
35	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	N/CH ₃ / ₂	CH=CCl ₂	20,54	20,18	9,29	9,15
36	8	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	13,82	13,53	12,50	12,42
37	8	C ₆ H ₅	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,65	10,49	9,63	9,27
38	8	CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,44	10,85	10,35	9,31
39	8	C/CH ₃ / ₃	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,84	10,50	9,81	9,89
40	8	CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	CH=CCl ₂	19,15	18,70	3,66	8,35
41	8	i.C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Br	22,37	22,63	8,98	8,42
						(Br %)	(Br %)		
42	8	CH-CH ₂ -CH/CH ₃ / ₂	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	10,85	10,78	9,81	9,55
		CH-CH ₂ -CH/CH ₃ / ₂							
43	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	9,99	9,87	9,04	8,75
44	8	i.C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	11,94	11,55	10,81	10,66
45	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	13,19	12,71	11,94	11,54
46	8	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	10,71	10,44	9,69	8,88
47	8	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	13,92	13,71	12,59	12,48
48	8	i.C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ O	NH-CH/CH ₃ / ₂	Cl	10,88	10,33	9,51	9,13
49	8	CH ₃	C ₂ H ₅ O	NH-CH/CH ₃ / ₂	Cl	11,91	11,90	10,77	10,23
50	9	p.NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃ O	CH ₃ O	Cl	9,76	9,49	8,82	8,46
51	9	p.NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃ O	C ₂ H ₅ O	Cl	9,39	9,06	8,49	7,88
52	9	p.NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	Cl	9,06	6,58	8,19	7,51

Związki o wzorach ogólnych 8 i 9 wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują nieoczekiwane cechy korzystne dla stosowania w charakterze środków owadobójczych. Wykazują one mianowicie stosunkowo niską toksyczność w stosunku do ssaków. Toksyczność tych związków jak wynika z danych z tablicy 3 jest znacznie niższa od toksyczności „Pyrazothionu”.

Tablica 3

Toksyczność przy podawaniu doustnym szczurom	
Związek nr	LD ₅₀ mg/kg
2	155
1	400
4	800
6	175
Pyrazothion	36

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można za pomocą zwykłych sposobów formować w preparaty, takie jak proszki, higroskopijne proszki, roztwory, emulsje lub zawiesiny.

W celu lepszego zrozumienia istoty wynalazku podane są poniższe przykłady.

Przykład I. Wytwarzanie 1-fenylo-3-chloro-5-hydroksypirazolu według schematu 1, tj. związku stanowiącego substrat reakcji.

Do ochłodzonej do temperatury 0—5°C zawiesiny 7 g 1-fenylosemikarbazydu w 100 ml acetonitrylu dodaje się podczas mieszania 7,4 g chlorku β, β-dwuchloroakryliu. Po zakończeniu dodawania całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 5°C a następnie w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej. Osad oddziela się i przemyma eterem etylowym, otrzymując 8 g 1-/β, β-dwuchloroakryliu/-1-fenylosemikarbazydu, którego tożsamość potwierdza się za pomocą analizy elementarnej, widma w podczerwieni i widma PMR.

Ługi macierzyste odparowuje się do sucha, pozostałość przemyma eterem etylowym, otrzymując dalsze 3 g związku tytułowego.

Do 10% roztworu zawierającego 110 g wodorotlenku sodowego dodaje się małymi porcjami podczas mieszania w temperaturze 55—60°C, 5,5 g 1-/β, β-dwuchloroakryliu/-1-fenylosemikarbazydu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się w ciągu 10 minut w temperaturze 60°C, po czym ochładza, rozcieńcza 50 ml wody i wkrapla do małego nadmiaru rozcieńczonego kwasu solnego. Podczas tej operacji wytrąca się osad. Mieszaninę ekstrahuje się 3×50 ml eteru etylowego, połączone ekstrakty eterowe odparowuje się i otrzymuje 4 g 1-fenylo-3-chloro-5-hydroksypirazolu.

Widmo masowe, widmo PMR i widmo w podczerwieni oraz analiza elementarna potwierdzają tożsamość otrzymanego produktu.

Przykład II. Wytwarzanie 1-izopropyl-3-chloro-5-hydroksypirazolu według schematu 2, tj. związku stanowiącego substrat reakcji.

Do roztworu 5 g 1-izopropyl-2-karboetoksyhydrazyny dodaje się 3 g trójetyloaminy a następnie podczas mieszania wkrapla 5,5 g chlorku β, β-dwuchloroakryliu, utrzymując temperaturę w zakresie od 0°C do -5°C.

Po zakończeniu dodawania chlorku chloroformowy roztwór przemyma się rozcieńczonym kwasem solnym, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 8,1 g 1-/β, β-dwuchloroakryliu/-1-izopropyl-2-karboetoksyhydrazyny, której tożsamość potwierdza analiza elementarna. 5 g powyższego przejściowego związku dodaje się podczas mieszania w temperaturze 60°C do roztworu 5 g wodorotlenku sodowego w 100 ml wody. Z chwilą uzyskania klarownego roztworu temperaturę obniża się do pokojowej i zakwasza 10 ml stężonego kwasu solnego. Wydzielony osad ekstrahuje się 3×50 ml chloroformu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2,7 g 1-izopropyl-3-chloro-5-hydroksypirazolu o temperaturze topnienia 138—140°C. Tożsamość związku potwierdzają widma masowe, PMR i w podczerwieni oraz analiza elementarna.

Przykłady III—V. Stosując postępowanie podane w przykładzie II i jako związki wyjściowe pochodne hydrazyny o wzorach C₆H₅-NH-NH-COOC₂H₅, H₂N-NH-COOC₂H₅ oraz NH-CH₂-CH₂-NH-NH-COOC₂H₅, otrzymuje się, odpowiednio 1-etylo-3-chloro-5-hydroksypirazol, 3- lub 5-chloro-5-/lub 3-/hydroksypirazol i 1-/2-cyanoetylo/-3-chloro-5-hydroksypirazol. Reakcje według schematu 2.

Przykład VI. Wytwarzanie 1-metylo-3-/β, β-dwuchlorowinylo/-5-hydroksypirazolu, stanowiącego substrat reakcji.

Do 2,1 g octanu etylo-β, β-dwuchloroakryliu w 10 ml kwasu octowego dodaje się podczas mieszania 0,46 g metylohydrazyny. Całość pozostawia się w ciągu 1 godziny w temperaturze 75°C a następnie w ciągu również 1 godziny w temperaturze 110°C. Mieszaninę ochładza się i rozcieńcza 60 ml wody. Wytrącający się stopniowo osad ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przemyma wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 1,5 g 1-metylo-3-/β, β-dwuchlorowinylo/-5-hydroksypirazolu o temperaturze topnienia 210°C po przemyciu eterem etylowym.

Przykłady VII—X. Stosując postępowanie opisane w przykładzie VI i jako związki wyjściowe hydrazyny o wzorach H₂N-NH₂, izo-C₃H₇-NH-NH₂, NC-CH₂-NH-NH₂ i C₆H₅-NH-NH₂, otrzymuje się odpowiednio 3-/lub 5-/β, β-dwuchlorowinylo/-5-/lub 3-/hydroksypirazol, 1-izopropyl-3-/β, β-dwuchlorowinylo/-5-hydroksypirazol, 1-/2-cyanoetylo/-3-/β, β-dwuchlorowinylo/-5-hydroksypirazol i 1-fenylo-3-/β, β-dwuchlorowinylo/-5-hydroksypirazol.

Przykład XI. Wytwarzanie 0,0-dwumetylo-0-/1-fenylo-3-chloropirazolilo-5-/tiofosforanu.

Do 5 g 1-fenylo-3-chloro-5-hydroksypirazolu w 120 ml acetonu dodaje się 5,3 g K₂CO₃ oraz 4,12 g chlorku 0,0-dwumetylotiofosforanylu. Całość miesza się w ciągu 4 godzin, po czym odsącza sole nieorganiczne. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 8 g 0-0-dwumetylo-0-/1-fenylo-3-chloropirazolilo-5-/tiofosforanu w postaci oleju (tablica 2, związek 1).

W taki sam sposób wytwarza się wszystkie związki wymienione w tablicy 2.

Przykład XII. Aktywność biologiczna wobec *Macrosiphum euphorbiae* (mszyce).

Małe sadzonki ziemniaków hodowane w donicach zakażono dorosłymi żeńskimi mszycami, a następnie po kilku godzinach opryskiwano wodną zawiesiną badanego związku. Po upływie 24 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla nieopryskiwanych). Aktywność biologiczna wobec *Pieris brassicae* (żuszkoskrzydłe).

Obcięte liście kalafiora opryskiwano wodną zawiesiną badanego związku. Po wysuszeniu liście zakażano 5-dniowymi larwami. Po upływie 48 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla nieopryskiwanych liści).

Aktywność biologiczna wobec *Leptinotarsa decemlineata* (Tęgopokrywe).

Małe, hodowane w donicach sadzonki ziemniaków zakażano 4-dniowymi larwami a następnie opryskiwano wodną zawiesiną badanego związku. Po 48 godzinach oznaczano procent zabicia (0% dla roślin nieopryskiwanych).

Aktywność biologiczna wobec larw *Culex pipiens* (dwuskrzydłe).

Do naczyń szklanych zawierających wodną zawiesinę badanego związku wprowadzono 3 i 4-dniowe larwy moskita. Po upływie 24 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla naczyń zawierających czystą wodę).

Aktywność biologiczna wobec dorosłych *Tetranychus urticae* (roztocza).

Małe krążki z liści fasoli zakażano dorosłymi roztoczami a następnie opryskiwano wodną zawiesiną badanego związku. Po upływie 24 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla nieopryskiwanych krążków).

Aktywność biologiczna wobec *Spodoptera littoralis* (żuszkoskrzydłe).

Pocięte liście tytoniu opryskiwano wodną zawiesiną badanego związku. Po wysuszeniu liście zakażano 5-dniowymi larwami. Po upływie 48 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla nieopryskiwanych liści).

Aktywność biologiczna wobec *Meloidogyne incognita* (nicienie).

Porcje mieszaniny 1:1 gleby i piasku zakażano larwami i jajeczkami nicieni a następnie mieszano z wodną zawiesiną badanego związku. Glebę umieszczano w palstykowych donicach i po upływie

5 dni wsadzano 5 sadzonek pomidora o wysokości około 20 cm. Po upływie 21 dni od zasadzenia roślinek obserwowano korzenie wyrwanych z gleby sadzonek w celu ustalenia stopnia zakażenia na podstawie ilości wytworzonych pęcherzyków. Aktywność nicieniobójczą wyrażano jako procent zmniejszenia zakażenia w stosunku do roślin kontrolnych, sadzonych w glebie nie zawierającej badanego związku (aktywność 0%).

Aktywność biologiczna wobec *Blatta orientalis* (prostoskrzydłe).

Dno i ścianki boczne szklanych krystalizatorów opryskiwano równomiernie acetonowym roztworem badanego związku. Po odparowaniu acetonu w każdym krystalizatorze umieszczano 10 sztuk 80–100-dniowych owadów, a następnie zamykano krystalizatory pokrywką z siatki metalowej. Po upływie 24 godzin owady przenoszono do takich samych krystalizatorów i odpowiednio karmiono. Po upływie 47 godzin od rozpoczęcia działania badanym związkiem oznaczano procent zabicia (0% dla nie poddawanych działaniu związkami owadów).

Aktywność biologiczna wobec *Musca domestica* (dwuskrzydłe).

4-dniowym dorosłym osobnikom podawano miejscowo za pomocą mikrostrzykawki acetonowy roztwór badanego związku. Po upływie 24 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla owadów którym podano tylko aceton).

Aktywność biologiczna wobec dorosłych *Culex pipiens* (dwuskrzydłe).

Wycięte z bibuły Whatman nr 1 prostokąty nasycono równomiernie acetonowym roztworem badanego związku. Po odparowaniu acetonu powyższymi prostokątami bibułowymi pokrywano wewnętrzne ścianki cylindrów typu OMS wykonanych ze szkła organicznego. W cylindrach umieszczano 2–3-dniowe dorosłe owady płci żeńskiej i zamykano je pokrywką z siatki. Po upływie jednej godziny owady przenoszono do podobnych cylindrów wyłożonych podobnie nie nasyconą związkami bibułą i karmiono roztworem cukru. Po upływie 24 godzin oznaczano procent zabicia (0% dla owadów nie poddawanych działaniu związków).

Wyniki badań przedstawia tablica 4.

Tablica 4

Aktywność związków otrzymanych sposobem według wynalazku przeciw owadom, roztoczom i nicieniom w podanej dawce, wyrażona jako procent zmniejszenia zakażenia

Gatunek										
Związek z tablicy 2	<i>Pieris</i> β (0,1‰)	<i>Spodoptera</i> L (0,1‰)	<i>Culex</i> larvae (0,2 ppm)	<i>Culex</i> ad. (0,2 g/m ²)	<i>Musca</i> d. μg (owad)	<i>Leptinot</i> D (0,1‰)	<i>Macrosiph.</i> E (0,1‰)	<i>Tetran</i> U. (0,1‰)	<i>Meloidog</i> I. (20 ppm)	<i>Blatta</i> O. g/m ²
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1-8	100	100	100	100	100	100	90	60	80	100
2-8	100	100	100	100	100	97	40	—	—	100
3-8	100	82	100	100	100	100	98	100	96	100
4-8	—	80	100	100	100	100	94	80	—	100
5-8	100	60	100	100	100	100	100	100	90	100
6-8	100	100	100	76	100	100	100	100	95	100
7-8	100	100	100	70	100	100	100	100	100	100
9-8	100	100	100	0	100	100	85	85	—	100
11-8	100	65	100	90	5	70	100	100	—	100
13-8	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
14-8	100	82	100	100	100	37	96	100	41	100
21-8	100	70	100	100	100	100	100	100	100	100
23-8	100	100	100	100	100	100	92	100	100	100
24-8	100	90	100	100	100	100	96	100	62	100
29-8	100	100	100	5	100	100	60	100	59	109
37-8	100	100	100	100	100	100	48	0	47	100
44-8	100	55	100	100	100	100	91	100	—	100
49-8	100	15	100	100	100	100	81	63	—	100
52-9	100	95	100	0	100	37	54	96	96	100
51-9	100	100	100	0	100	85	51	94	82	—
Pyrazo- thion (odnośnik)	70	0	0	0	0	0	60	90	0	20

Związki o wzorach ogólnych 8 i 9 wykazują znaczną aktywność wobec owadów, takich jak łuskoskrzydłe, dwuskrzydłe, tęgopokrywe i inne, oraz wobec roztoczy i nicieni.

Wyniki badania aktywności owadobójczej wykonanego w sposób opisany w przykładzie XII, w porównaniu do preparatu „Pyrazothion” zostały zestawione w tabeli 3.

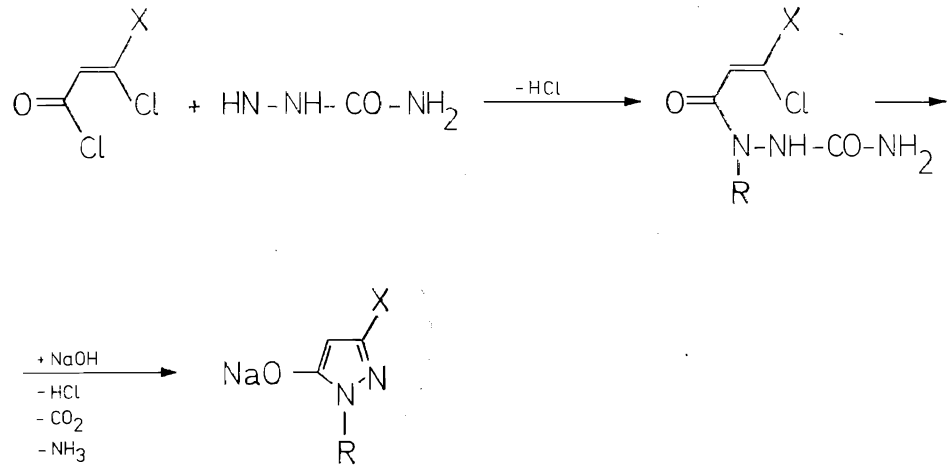
Jak jasno wynika z danych z tabeli 3, związki o wzorach ogólnych 8 i 9 wykazują aktywność wyższą od znanych związków w stosunku do owadów z rodzajów *Blatta* i *Macrosiphum* i są niespodziewanie aktywne wobec rodzajów *Spodoptera*, *Culex*, *Musca*, *Leptinotarsa* i *Meloidogine incognita*, w stosunku do których znane związki nie wykazują w ogóle aktywności.

Zastrzeżenia patentowe

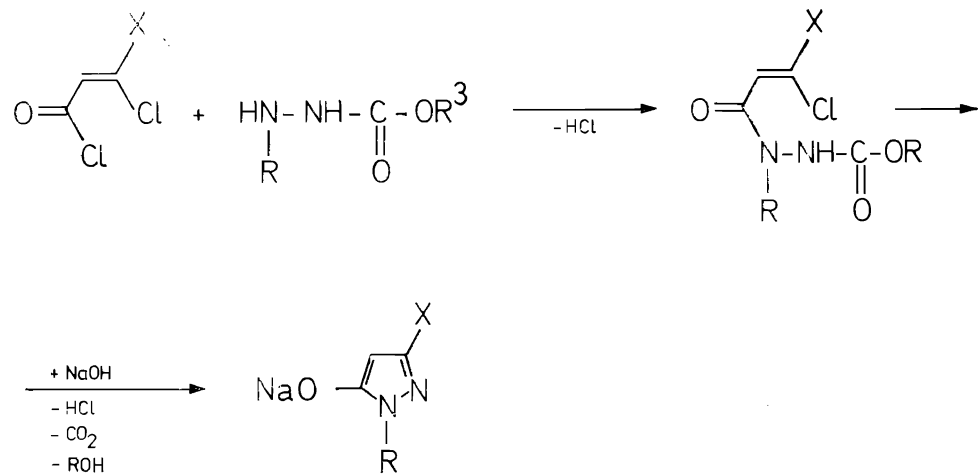
1. Sposób wytwarzania nowych estrów fosforowych i tiofosforowych 5(3)-hydroksypirazoli podstawionych w pozycji 1 i 3(5) o wzorze ogólnym 8, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—7 atomach węgla ewentualnie podstawioną atomami chlorowca, grupą karboalkoksyłową lub cyjanową, lub ewentualnie podstawioną grupę fenyłową, benzyłową, alkenylową albo alkinyłową; X oznacza atom chlorowca albo grupy o wzorach -SR, -OR, -N/R₂ lub o wzorze 5, w którym Y takie same lub różne oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, atom chlorowca,

grupę o wzorze -SR, wzorze -OR lub wzorze -N/R₂, Z oznacza atom siarki lub tlenu; a R¹ i R² takie same lub różne oznaczają grupę alkilową, alkoksylową, fenyłową, alkilotiolową lub alkiloaminową, **znamienny tym**, że sól metalu alkalicznego 5-hydroksypirazolu o wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu (tio) fosforowego o wzorze R¹/R²/-PZ-W, w którym R¹, R² i Z mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca.

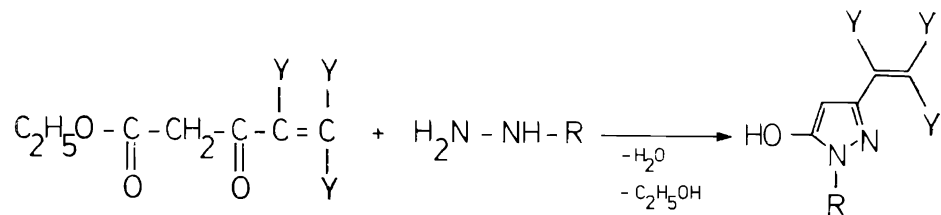
2. Sposób wytwarzania nowych estrów fosforowych i tiofosforowych 5/3/-hydroksypirazoli podstawionych w pozycji 1 i 3/5 o wzorze ogólnym 9, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—7 atomach węgla ewentualnie podstawioną atomami chlorowca, grupą karboalkoksyłową lub cyjanową, lub ewentualnie podstawioną grupę fenyłową, benzyłową, alkenylową albo alkinyłową; X oznacza atom chlorowca albo grupy o wzorach -SR, -OR, -N/R₂ lub o wzorze 5, w którym Y takie same lub różne oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, atom chlorowca, grupę o wzorze -SR, wzorze -OR lub wzorze -N/R₂; Z oznacza atom siarki lub tlenu; a R¹ i R² takie same lub różne oznaczają grupę alkilową, alkoksylową, fenyłową, alkilotiolową lub alkiloaminową, **znamienny tym**, że sól metalu alkalicznego 3-hydroksypirazolu o wzorze 4, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu (tio) fosforowego o wzorze R¹/R²/-PZ-W, w którym R¹, R² i Z mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca.



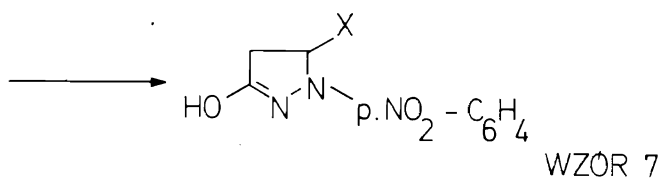
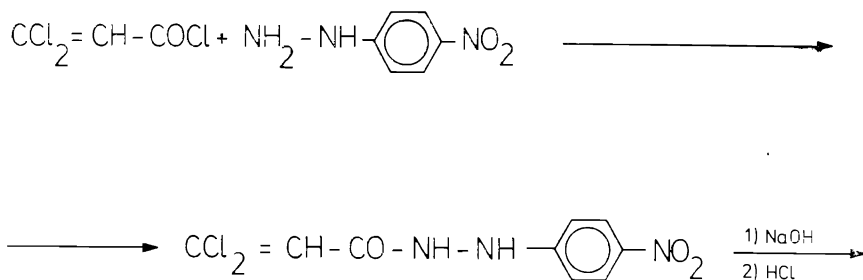
SCHEMAT 1



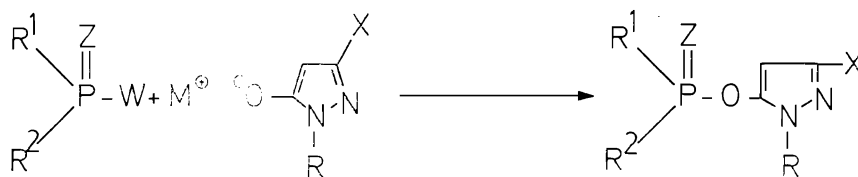
SCHEMAT 2



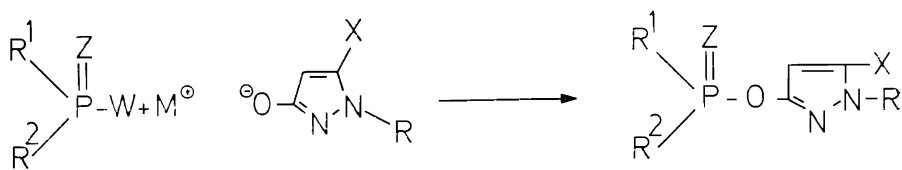
SCHEMAT 3



SCHEMAT 4



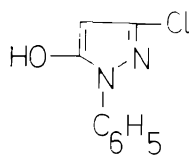
SCHEMAT 5



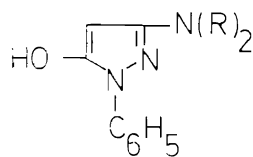
SCHEMAT 6

z
zna
skc
wo
V
nal
róv
sta
:
o
wy
dó
spc
ra,
coj
wy

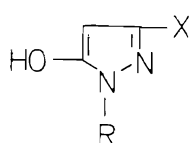
wy
sta
w
wa
na
lu'
fe
X
-S
ki
al



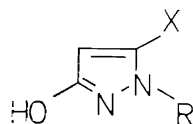
WZÓR 1



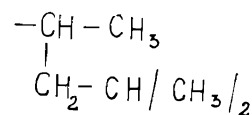
WZÓR 2



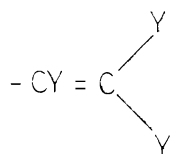
WZÓR 3



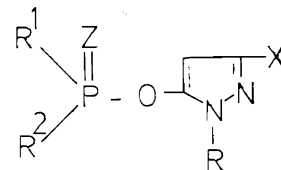
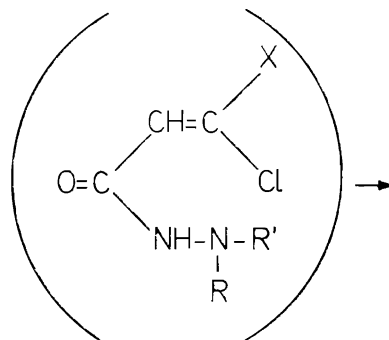
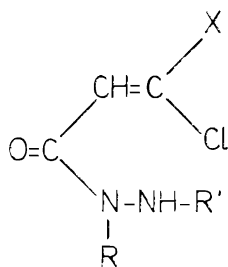
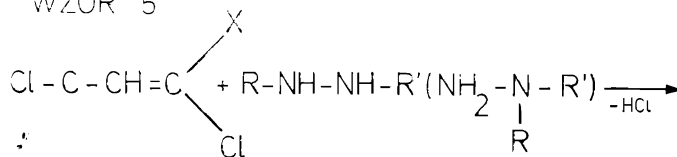
WZÓR 4



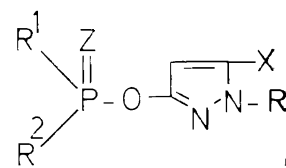
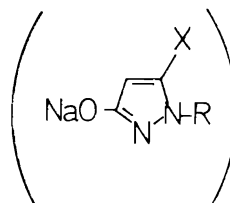
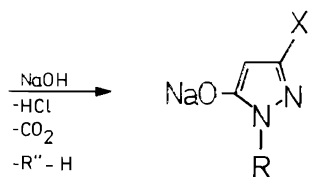
WZÓR 6



WZÓR 5



WZÓR 8



WZÓR 9

SCHEMAT 7