

S ú h r n .

Kademnaté soli málo hydrolyticky rozštiepené ukázaly sa byť veľmi vhodným srážadlom pre kvantitatívne, vážkové i konduktometrické stanovenie wolframových solí. Treba však konštatovať, že i keď je táto metóda podstatne rýchlejšia než všetky popísané v literatúre, vyžaduje pri konduktometrickom stanovení prísne determinované podmienky, ktorých nedodržanie robí meranie nespoľahlivým.

L i t e r a t ú r a :

Votoček: Anorganická chemie — Organická chemie

Traedwell: Handbuch der analytischen Chemie

Fresenius: Zeitschrift für analytische Chemie

Beckurts: Die Massanalyse

Baborovský: Teoretická a fyzikálna chemie

Mitscherlich: Journal praktischer Chemie

Insekticídne organické slúčeniny fosforu

VILIAM TICHÝ

Organická chémia fosforu prekonala pomalý vývoj okrem biochémie fosforylácie, ktorá sa zaoberá vo veľkej miere reakciami anorganických fosfátov v metabolických pochodoch. Pionierska práca Aug. Michaelisa (1), uverejnená pred rokom 1903, týkala sa hlavne aromatických a alifatických fosfinov, avšak v ďalšom príspevku o 12 rokov neskôršie Michaelis (2) sa zaoberá už niektorými fosfinoxydmi. Tieto Michaelisove práce nepochybne povzbudily Schradera k uskutočneniu systematického prieskumu organofosforových slúčenín, v priebehu ktorého boli objavené látky prekvapujúcej fyziologickej účinnosti. V Bios Final Reporte 714 priznáva Schrader, že bez základných prác, uskutočnených Michaelisom, nebol by mohol dosiahnuť také veľké úspechy. Michaelis predvídal, že v anorganicko-organickej doméne fosforu sa dajú očakávať ešte väčšie možnosti a napísal: „I keď v prítomnom čase nie sú zjavné nijaké zvláštne možnosti, má tento odbor, a o tom som pevne presvedčený, budúcnosť, ktorá iste prekoná i jeho veľkú minulosť“.

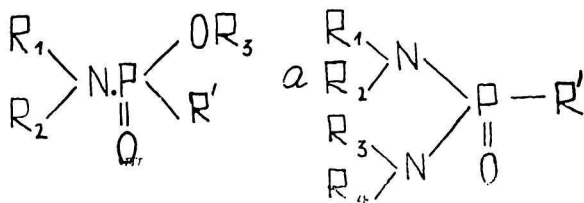
Insekticídne organické fosfáty môžeme rozdeliť do niekoľkých hlavných skupín:

1. alkylestery polyfosforečných kyselín obecného vzorca



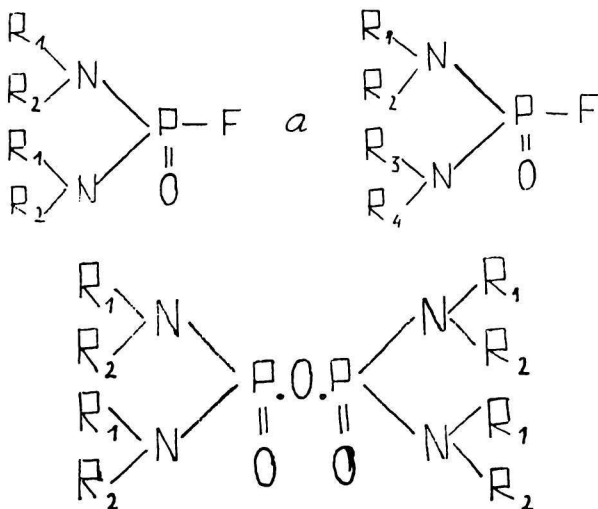
kde R značí alkyl napr. CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 a i.

2. Deriváty kyseliny monoamido- a diamidofosforečnej



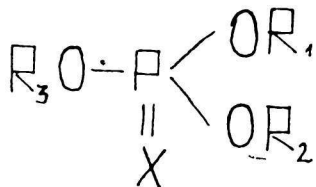
kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 značí alkyl napr. CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 a i. a R' predstavuje napr. acyloxyskupinu, F, Cl, Br, CN a i.

3. Bis-(dialkylamidy)-kys. fluorfosforečnej, N, N, N', N'-tetraalkyl-diamidy kys. fluorfosforečnej a anhydridy kyseliny bis-(dialkylamino) fosforečnej



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 značí alkyly napr. CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 a i.

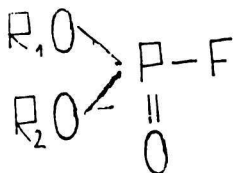
4. Smiešané aryl-alkyl estery kyseliny fosforečnej a tiofosforečnej obecného vzorca



kde R_3 značí fenyľskupinu, substituovanú na jadre napr. skupinami

—NO₂, —Cl, —CHO, —COOC₂H₅ a i. a R₁, R₂ predstavujú alkyl napr. CH₃, C₂H₅, (CH₃)₂CH a i. a X značí O alebo S.

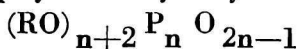
5. Dialkylfluorfosfáty obec. vzorca



kde R₁ a R₂ značí alkyl napr. CH₃, C₂H₅, (CH₃)₂CH a i.

Tieto slúčeniny možno pokladať aj za deriváty kyseliny fluorfosfomovej.

Alkylestery polyfosforečných kyselín obecného vzorca



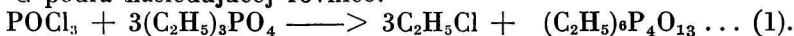
Jednoduché estery kyseliny pyrofosforečnej po prvý raz pripravili Balarev (3) a Nylén a to v súvislosti s vyšetrovaním štruktúry tejto kyseliny. V tom čase však nebolo nijakej zmienky o fyziologických vlastnostiach týchto esterov.

Hexaetyltetrafosfát.

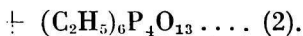
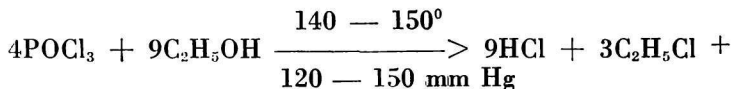
Produkt, označovaný ako hexaetyltetrafosfát (HETP), po prvý raz pripravil v roku 1939 Schrader (5). Tento produkt sa používal v Nemecku za druhej svetovej vojny pod označením Bladan (6), (7) a (8) ako náhradok nikotínu. Odhalenie tejto slúčeniny ako insekticídu sa stalo v súvislosti s výskumom chemických bojových látok, ktorý sa robil v Nemecku v I. G. Farbenindustrie A. G. v Elberfelde a Leverkusene (6) a (9).

Príprava a vlastnosti.

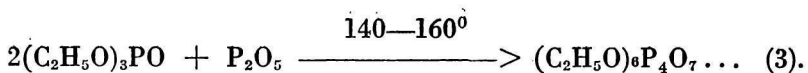
Schrader (10) pripravil HETP reakciou POCl₃ s (C₂H₅O)₃PO pri 150° C podľa nasledujúcej rovnice:



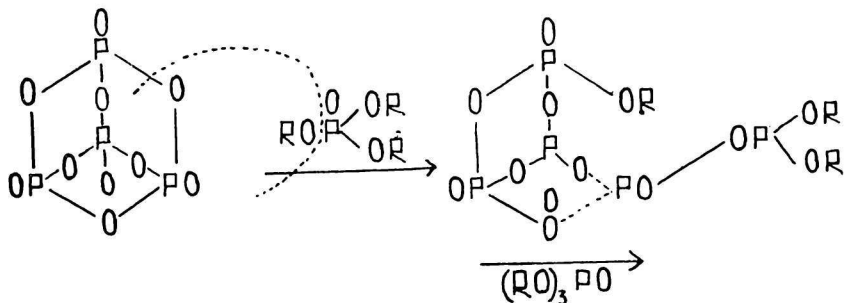
Thurston (11) stručne popísal novú, v Leverkusene prevádzkanú výrobu HETP. Pri tejto novej výrobnnej metóde vychádza sa priamo z C₂H₅OH a pracuje sa pri rovnakej teplote ako pri pôvodnej, Schraderom popísanej príprave HETP, avšak za sníženého tlaku 120—150 mm Hg.



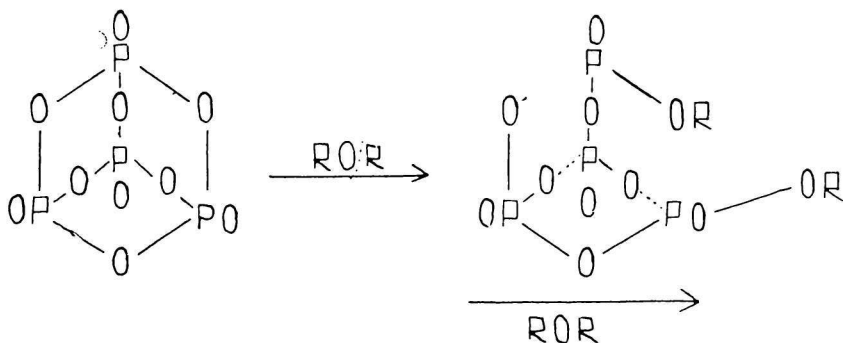
Woodstock (12) uskutočňuje prípravu HETP podľa nasledujúcej rovnice:



Pri tejto kondenzácii vzniká smes polyfosfátov, obsahujúca cca 20% pyrofosfátu. Tvorba pyrofosfátu pri tejto kondenzácii stala sa srozumiteľnou osvetlením štruktúry P_4O_{10} a prebieha podľa nasl. reakčnej schémy:



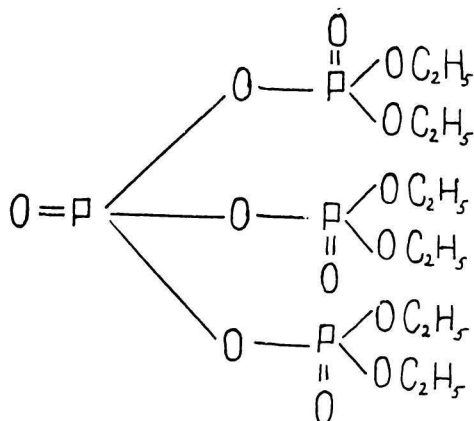
v súhlase s reakciou P_4O_{10} s dietyléterom



Laboratórnu prípravu HETP detailne popísal T. E. Bronson a S. A. Hall (13).

Hexaetyltetrafosfát tvorí jasnejantárovožltu sfarbenú hygroskopickú kvapalinu, dokonale miesiteľnú s vodou a mnohými organickými rozpúšťadlami (prípravený podľa rovnice [1] mal $d_{25}^{25} = 1,2833$, $n_D^{25} = 1,4265$ a podľa rovnice [2] $d_{25}^{25} = 1,2895$, $n_D^{25} = 1,4275$).

Schrader pokladal HETP, prípravený podľa rovnice (2), za presne definovanú slúčeninu, ktorej prisúdil nasledujúcu rozvetvenú štruktúru:

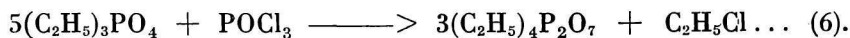


Je však málo pravdepodobné, že vyššie zmienená tetramolekulová reakcia (1) by mohla viesť za uvedených reakčných podmienok k tvorbe slúčeniny uvedenej rozvetvenej štruktúry. Množstvo kyseliny fosforečnej, získané pri kompletnej hydrolýze HETP, taktiež nepoukazuje na uvedenú rozvetvenú štruktúru, predpokladanú Schraderom.

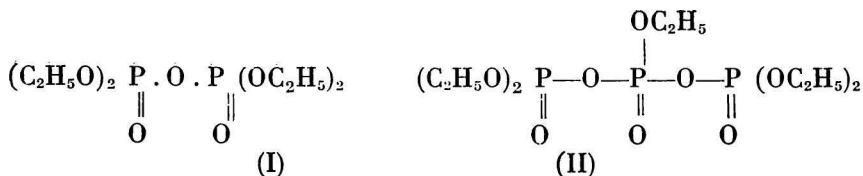
Bennet a Martin (14) porovnávali vzorky, pripravené rôznymi spôsobmi, ale nezistili nijaké rozdiely v insekticídnej účinnosti a rýchlosti hydrolýzy.

Práve tak zistili Siegler a Hall (15) podobné biologické aktivity a fyzikálne vlastnosti pri dvoch vzorkách, pripravených rozdielnymi metódami. J. W. Hansen (16) dokázal, že hexaetyltetrafosfát, pripravený obidvoma zmienenými metódami (rovnica [1] a [3]), je náhodná rovnovážna smes organických fosfátov, ktorá vykazuje priemernú molekulárnu váhu a elementárnu analýzu, ktorá sa shoduje so vzorcom $(C_2H_5)_6P_4O_{13}$.

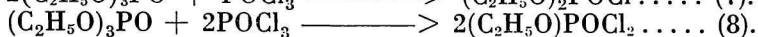
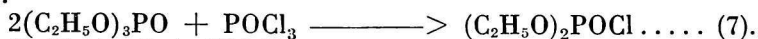
Hall a Jacobson (17) previedli nasledujúce pokusy: naliať kvapalnú HETP na roztlčený ľad a rýchlou extrakciou chloroformom izolovali tetraetylpyrofosfát a dokázali, že množstvo tejto slúčeniny v HETP súvisí so zmenou pomeru jednotlivých reakčných komponent v rovnici (1), napr.:



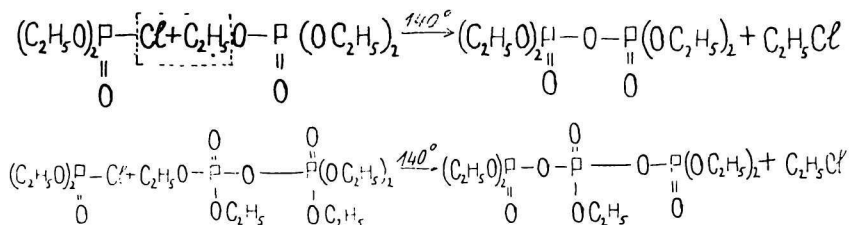
Vákuovou destiláciou chloroformového extraktu získali destilát, približne složený z $\frac{2}{3}$ tetraetylpyrofosfátu a $\frac{1}{3}$ trietylortofosfátu. Pretože trietylortofosfát, etylmetafosfát ako i mono- a dietylfosforečné kyseliny (produkty hydrolýzy hexaetyltetrafosfátu) sú všetky relatívne netoxické, usúdilo sa, že aktívnou složkou kvapalného reakčného produktu, nazývaného HETP, je tetraetylpyrofosfát. Táto teória bola podopretá zistením, že tetraetylpyrofosfát vykazuje 3 až 5 ráz silnejšiu biologickú aktivitu než HETP. Teraz sa všeobecne prijalo, že HETP tvorí rovnovážnu smes etylpolyfosfátov so štruktúrou I a II (pentaetyltrifosfát) (18).



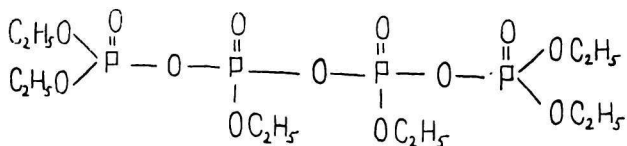
Tvorbu týchto lineárnych slúčenín dokázali Coates (19) a McCombie so spolupracovníkmi (20). Pri reakcii $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{PO}$ s POCl_3 sa tvorí smes dietylchlórfosfátu a monoetyldichlórfosfátu podľa rovnice (7) a (8):



Ďalším zohrievaním týchto chlórovaných derivátov na teplotu 140°C s nezreagovaným trietylfosfátom vzniká smes esterov polyfosforečných kyselín. Konečný produkt kondenzácie je potom rovnovážnou smesou lineárnych a cyklických kondenzovaných polyfosfátov.



V reakčnej smesi ďaleko prevláda lineárna štruktúra



kým rozvetvená štruktúra, ktorú predpokladal Schrader, je prítomná pravdepodobne len v nepatrnom množstve (21).

Insekticídne použitie a pôsobenie hexaetyltetrafosfátu.

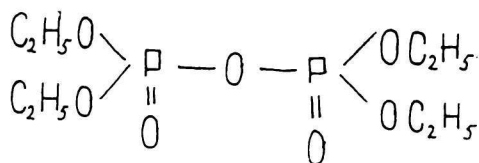
Na začiatku roku 1944 I. G. Farbenindustrie A. G. v Leverkusene začala výrobu nového insekticídneho prípravku Bladanu, ktorý bol náhradkom za pôvodný nikotínový preparát Venetan, používaný hlavne proti voškám. Obchodný produkt obsahoval 70% aktívnej komponenty (HETP) a 30% emulgátora, napr. Igepalu, t. j. kondenzačného produktu dodecylalkoholu s etylenoxydom.

Používanie Bladanu v Nemecku úradne schválili ako prostriedok na ničenie vošiek. Bladan aplikovali vo forme 0,1 — 0,05% vodného roztoku. Vo vodných roztokoch podlieha HETP ľahko hydrolyze za tvorby netoxických produktov, tak napr. 0,1%-ný vodný roztok stráca polovinu účinnosti za cca 24 hodín.

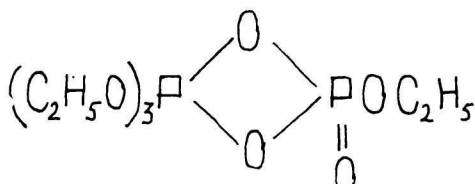
HETP je pomerne vysoko toxický pre savce. Podľa pôvodných nemeckých údajov je smrteľná dávka pri podkožnej injekcii pre myši 3,5 — 4 mg/kg. Toxikologické laboratórium Chicagskej univerzity udáva LD 50 pre myši pri intraperitonálnej injekcii 3,7 — 6,4 mg/kg. Iná správa udáva smrteľnú dávku pre potkany okolo 6 mg/kg pri orálnej aplikácii a 200 mg/kg bolo potrebných pri vtieraní do kože. Predbežné toxické symptómy u ľudí sú boľenie hlavy, obťažné dýchanie a tiesnivé pocity na prsiach. Dnes je používanie HETP rozšírené hlavne v záhradníctve.

Tetraetylpyrofosfát a niektoré sírne analogy.

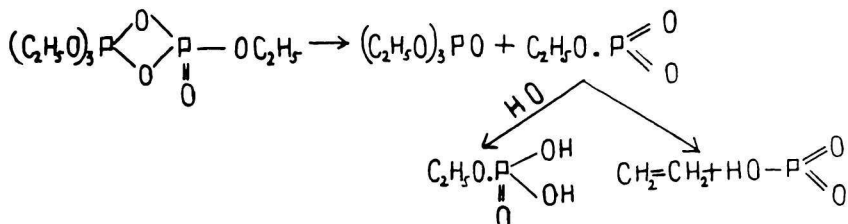
Tetraetylpyrofosfát popísal Nylén (22), ktorý mu prisúdil štruktúru



v súhlase so známou štruktúrou anorganických pyrofosfátov. Balarev (23) navrhol pre tetraetylpyrofosfát nasledujúcu nesymetrickú štruktúru:



a to s ohľadom na to, ako ľahko sa teplom rozkladá na trietylortofosfát a etylmetafosfát, ktorý sa ďalším zahrievaním štiepe na etylén a kyselinu metafosforečnú

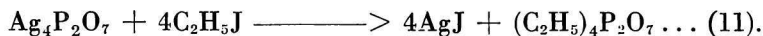


Insekticídne vlastnosti tetraetylpyrofosfátu objavil Schrader so svojím spolupracovníkom Kükenthalom, a to už pred hexaethyltetrafosfátom. Kükenthal zistil, že vodné roztoky TEPP boli toxické pre myši už v koncentrácii 0,001%-nej. Pre extrémnu nestálosť vo vodných roztokoch (Schrader zistil, že za cca 2 hod. stráca $\frac{1}{2}$ svojej aktivity) a pre pomerne vysokú toxicitu pre človeka neodporúčal ho pre obecné používanie. S ohľadom na zistenie, že TEPP je hlavnou aktívnou složkou HETP, dnes je snaha vyrábať produkty s vyšším obsahom TEPP. Podľa dohody označuje sa dnes v Anglicku smes etylpolyfosfátov, ktorá obsahuje cca 20% pyrofosfátu, „HETP“ a smes s obsahom 40% (alebo viac) pyrofosfátu, „TEPP“. Označenie TEPP sa bežne používa v biochemických a lekárskech časopisoch ako skratka pre čistý tetraetylpyrofosfát.

Príprava a vlastnosti tetraetylpyrofosfátu.

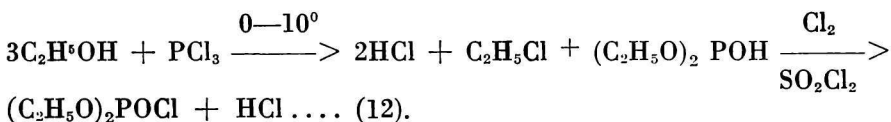
Na prípravu tetraetylpyrofosfátu sa dajú použiť rôzne metódy:

1. Reakciou $\text{Ag}_4\text{P}_2\text{O}_7$ s $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ (24) (25) (26) tvorí sa tetraetylpyrofosfát podľa rovnice:

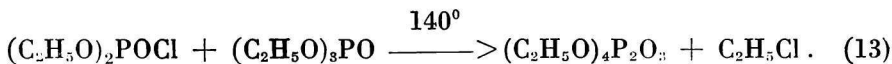


Táto príprava vyžaduje bezpodmienečné použitie suchých východziech surovín a nedá sa, pravdaže, priemyselne praktikovať, pretože spotrebuje veľké kvantá Ag. Zdá sa však, že bude najlepšou preparatívnu metódou na prípravu TEPP, obsahujúceho izotóp P^{32} .

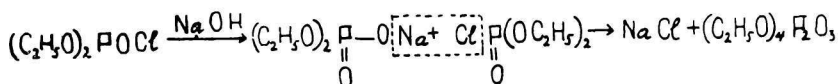
2. Druhá, omnoho výhodnejšia metóda, dávajúca lepšie výťažky, spočíva v reakcii absolútneho etylalkoholu s PCl_3 , ktorá sa uskutočňuje pri teplote $0 - 10^\circ \text{C}$, pričom vzniká ako medziprodukt dietylfosfit, ktorý chloráciou pri rovnakej teplote dáva s dobrým výťažkom $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POCl}$ (20), (27).



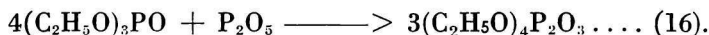
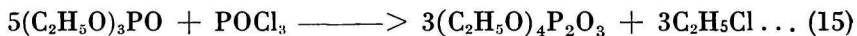
a) $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POCl}$ zahrievaním s prebytočným $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{PO}$ na 140° poskytuje žiadaný pyroester



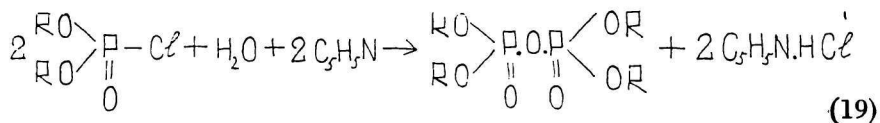
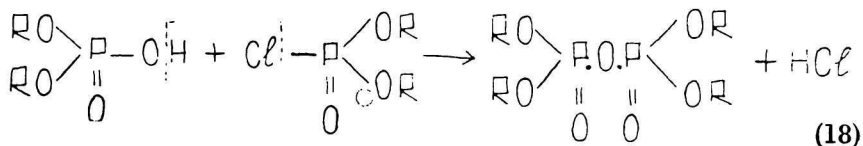
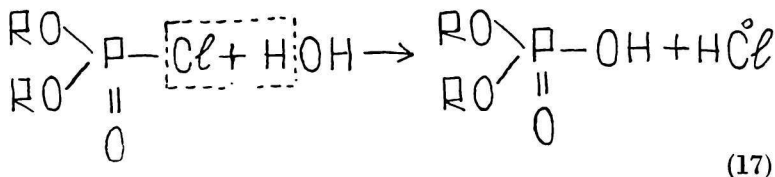
b) $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POCl}$ prevedie sa pôsobením NaOH v $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PO} \cdot \text{ONa}$, ktorý zahrievaním s $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POCl}$ na 110° v bezvodom toluéne dáva pyroester podľa rovnice:



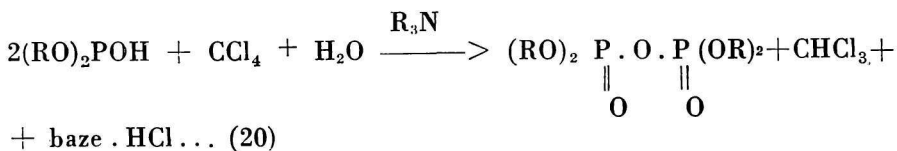
3. Ako sme sa už zmienili pri príprave HETP, dá sa zmenou pomeru jednotlivých reakčných komponent v rovniciach (1) a (3) dosiahnuť produkt s vyšším obsahom pyroesteru.



4. Omnoho výhodnejšiu metódu prípravy tetraalkylpyrofosfátov popísal nedávno A. D. F. Toy (28). Reakcia spočíva v parciálnej, stupňovito prebiehajúcej hydrolyze dialkylchlórfosfátu pôsobením vody, event. za prítomnosti činidiel, odoberajúcich pri reakcii vznikajúci chlorovodík napr. pyridín, NaHCO_3 a i.

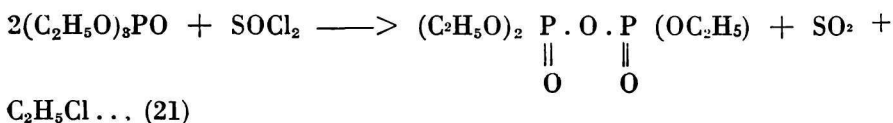


5. Geo M. Steinberg (29) našiel, že McCombieho, Saundersova a Staceyho chlorácia (viď rovnicu [12]) s nasledujúcou regulovanou hydrolyzou, robenou podľa A. D. F. Toyho (viď rovnice 17, 18 a 19), môže sa nahradit jednoduchým pochodom, ktorý je modifikáciou Athertonovej, Openshawovej a Toddovej kondenzácie

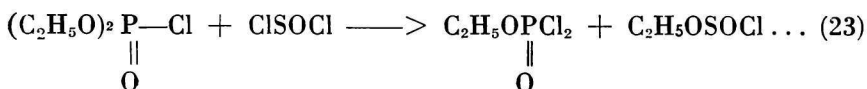
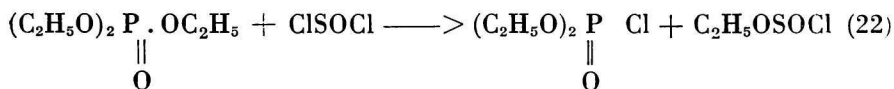


Podľa Steinberga možno dosiahnuť až 75%-ný výťažok tetraetylpyrofosfátu (podľa teórie).

6. Podľa U. S. P. 2,495220 možno pripravovať tetraetylpyrofosfát reakciou trietylfosfátu s tonylchloridom podľa nasl. rovnice:



Je veľmi pravdepodobné, že kondenzácia $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{PO}$ s SOCl_2 prebieha najprv nasl. reakčnými štádiami



Pri ďalšom zahrievaní dochádza ku kondenzácii vzniknutého $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POCl}$ resp. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OPOCl}_2$ s prítomným $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{PO}$ za súčasného rozkladu vzniknutého etylchlórsulfitu.

Rovnako ako Schraderov spôsob prípravy hexaetyltetrafosfátu, resp. tetraetylpyrofosfátu, je i tento výrobný postup spoločnosti Eastman Kodak málo výhodný pre veľké straty, spôsobené hlavne tvorbou $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$.

Čistý tetraetylpyrofosfát, ktorý pripravil S. A. Hall a M. Jacobson (17), prečistený vákuovou destiláciou, tvorí bezfarebnú pohyblivú kvapalinu, b. v.: 104—110° pri 0,08 mm Hg, $d_{25}^{25} = 1,1810$, $n_D^{25} = 1,4170$, dokonale miesiteľnú s vodou a mnohými organickými rozpúšťadlami.

V tabuľke (1) je prehľad vlastností niektorých tetraalkylpyrofosfátov podľa A. D. F. Toyho (28).

Tabuľka 1.

tetraalkylpyrofosfát	b. v. °C	mm Hg	d_{25}^{25}	n_D^{25}	b. t. °C	LD 50 v mg/kg *
$[(\text{MeO})_2\text{PO}]_2\text{O}$	114—6	0,5	1,3608	1,4121	—	1,10
$[(\text{EtO})_2\text{PO}]_2\text{O}$	135—8	1,0	1,1978	1,4180	—	0,82
$[(\text{PrO})_2\text{PO}]_2\text{O}$	112—6	0,01	1,1037	1,4248	—	9,50
$[(i\text{PrO})_2\text{PO}]_2\text{O}$	92—5	0,01	1,0854	1,4170	14-15	13,30
$[(\text{BuO})_2\text{PO}]_2\text{O}$	143—6	0,01	1,0533	1,4296	—	14,20

*) pre biele myši (intraperitonálna injekcia).

Insekticídne pôsobenie a použitie.

S hľadiska agrikultúrneho a insekticídneho použitia je veľmi dôležitá rýchlosť, akou prebieha hydrolýza za poľných podmienok. Nieкто

ré kinetické merania rýchlosti hydrolyzy tetraetylpyrofosfátu uskutočnil; Peck, Poynton a Topley (30).

Pre vodné roztoky TEPP normálne používanej koncentrácie sa zistilo, že hydrolyza prebieha ako monomolekulová reakcia prvého stupňa za podmienok, že pH je udržiavané alebo konštantné, alebo na strane kyseliny.

Podľa toho bude platiť, že

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x}, \text{ kde } a \text{ značí pôvodné množstvo te}$$

traetylpyrofosfátu, ktoré zreagovalo v čase t , k je konštanta reakčnej rýchlosti, vyjadrená v recipročných minútach a t je čas v minútach. Pravdaže, hodnota konštanty k (pre hydrolyzu pri stálom pH) určí sa z hodnôt, daných tromi efektami podľa rovnice:

$$k = K_{\text{H}} + [\text{H}_3\text{O}^+] + K_{\text{OH}} - [\text{OH}^-] + K_{\text{H}_2\text{O}} [\text{H}_2\text{O}] \dots \text{atď.}$$

Zistilo sa, že hydrolyza nebola znateľne katalyzovaná vodíkovými iónmi, takže príslušná konštanta k pre praktické účely sa dá dvoma efektami

$$k = K_{\text{OH}} - [\text{OH}^-] + K_{\text{H}_2\text{O}} [\text{H}_2\text{O}]$$

Keďže koncentrácia vody je konštantná, a to 55 molov/l, bude platiť, že

$$k = K_{\text{OH}} - [\text{OH}^-] + k_{\text{H}_2\text{O}}$$

V tejto rovnici značí $[\text{OH}^-]$ molárnu koncentráciu OH iónov v mol/l (molaritu). Pre hydrolyzu TEPP zistená hodnota k pri 25° C:

$$k = [160(\text{OH}^-) + 1,6 \cdot 10^{-3}] \text{ min}^{-1}$$

Je výhodné vyjadrovať rýchlosť hydrolyzy v jednotkách času, takže napr. pre 50%-ný rozklad bude platiť, že

$$t_{50\%} = \frac{\log_e 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

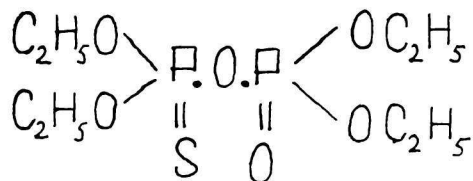
Za podmienok maximálnej hydrolytickej stability pri $\text{pH} \approx 6$ zistilo sa, že pre 50%-ný rozklad pri teplote 25° C treba 7 hodín a pri teplote 15° C 15 hodín. Ďalšie merania rýchlosti hydrolyzy čistej frakcie TEPP uskutočnil Hall a Jacobson (17) s 0,005 molárnym roztokom (0,145%) pri teplotách 25° a 38° C a s 0,02 molárnym roztokom (0,580%) pri teplote 38° C. Konštatovalo sa aj, že hydrolyza prebieha ako reakcia prvého stupňa a pre teplotu 25° C zistila sa hodnota pre rýchlostnú konštantu $1,70 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ a pre teplotu 38° C $3,50 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

Ďalej sa zistilo, že hydrolyzou HETP vzniká smes, složená z monoetyltortofosforečnej kyseliny $C_2H_5O \cdot PO(OH)_2$ a dietyltortofosforečnej kyseliny $(C_2H_5O)_2PO \cdot OH$.

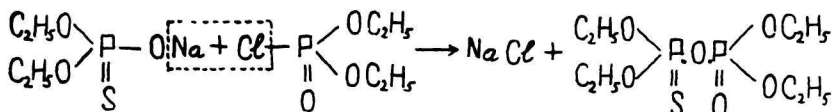
Čistý TEPP sa hydrolyzuje (22) na silnú, monobázickú kyselinu dietyltortofosforečnú, ktorá sa určila titráciou štand. alkáliami za použitia fenolftaleinu ako indikátora.

Sírne analogy tetraetylpyrofosfátu.

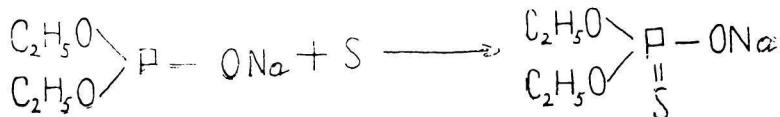
S ohľadom na ľahkú hydrolyzovateľnosť TEPP na netoxické produkty venoval Schrader veľké úsilie na najdenie fosforečných esterov stálych v alkalickej prostredí. Schrader obecné zistil, že tiofosfáty podliehajú oveľa menej hydrolyze než im zodpovedajúce fosfáty. Jedným z týchto tiopyrofosfátov, ktorý po prvý raz pripravil Schrader, bol smiešaný anhydrid kyseliny dietylfosforečnej a dietyltiofosforečnej.



Táto slúčenina bola pripravená reakciou $(C_2H_5O)_2POCl$ s $(C_2H_5O)_2PSO_2Na$ v prostredí inertného rozpúšťadla podľa rovnice:



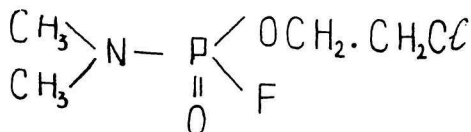
K reakcii potrebný $(C_2H_5O)_2PSO_2Na$ pripravený z dietylnátriumfosfitu a síry podľa rovnice (31):



Pretože rozpustnosť tohto smiešaného anhydridu vo vode je omnoho menšia než rozpustnosť TEPP, bolo treba prevádzkať merania rýchlosti hydrolyzy v 20%-nom alkoholickom roztoku. V porovnaní s tetraetylpyrofosfátom pri teplote $25^\circ C$ a $pH = 10$ v rovnakom médiu sa zistily pre rýchlostnú konštantu hydrolyzy nasl. hodnoty:

$(C_2H_5O)_2P \cdot O \cdot P(OC_2H_5)_2$	20%-ný vodný etanol	H_2O
$\parallel \quad \parallel$	$16,3 \cdot 10^{-3}$	$17,5 \cdot 10^{-3}$
$O \quad O$	$3,68 \cdot 10^{-3}$	—
$(C_2H_5O)_2P \cdot O \cdot P(OC_2H_5)_2$		
$\parallel \quad \parallel$		
$S \quad O$		

Medzi mnohými derivátmi kyseliny amidofosforečnej, pripravenými Schraderom, má napr. chlórtylester kyseliny dimetylamidofluorfosforečnej



znameníte insekticídne vlastnosti. Je celkom stály proti vode a s ohľadom na svoj vysoký b. v. (69°/3 mm) je málo prchavý a dostatočne stály za obvyčajnej teploty a málo toxický pre teplokrvné zvieratá.

Bis(dialkylamidy) kys. fluorfosforečnej a anhydrid kyseliny bis(dimetylamino) fosforenej.

Z týchto derivátov má pozoruhodné insekticídne vlastnosti bis(dimetylamid)kys. fluorfosforečnej a anhydrid kys. bis(dimetylamino)fosforenej. Obidve tieto slúčeniny označil Schrader a spolupracovníci ako systemicky pôsobiace insekticídy, pretože majú jasný chemoterapeutický účinok na živú rastlinu. Systemicky pôsobiace insekticídy sú také látky, ktoré sú absorbované rastlinou a majú schopnosť prenikať do rastlinného bunecného pletiva a rastlinné šťavy ich premiestujú vo vnútri rastliny do vzdialenejších častí, ktoré účinná látka nezasiahla (nepostriekala). Pretože účinok systemicky pôsobiaceho insekticídu je podobný účinku selektívneho herbicídu, bude jeho pôsobenie závislé od cirkulácie v rastline a dá sa použiť s najlepším úspechom, keď je rastlina v štádiu aktívneho vzrastu. Za normálnych rastových podmienok prijíma rastlina tieto systemicky pôsobiace insekticídy, ktoré prenikajú celou rastlinou, takže sa táto stáva toxickou pre všetok savý a žravý hmyz. Insekticíd nemôže spláknúť alebo zriediť dážď a účinkuje ako ochrana proti žravému a savému hmyzu na čas 2—5 týždňov. Chemicky tieto insekticídy pôsobia tak, že indukujú rastline dočasnú imunitu proti pôsobeniu savého hmyzu ako napr. vošiek, červených pavučíkov a i.

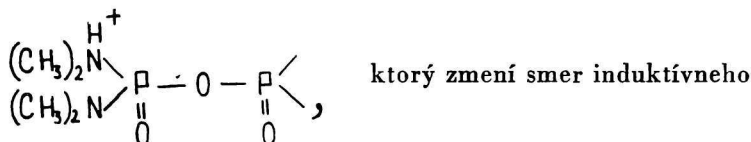
Bis(dimetylamid)kys. fluorfosforečnej po prvý raz pripravil Schrader v rokoch 1940-41. Tvorí bezfarebnú kvapalinu b. v.: 67°/4 mm, rozpustnú a veľmi stálu vo vode. Má podobné chemoterapeutické účinky na rastlinu ako napr. bis(β -fluoretoxy)metán, resp. metylal β -fluoretyl- β -hydroxyetyl-éteru. S ohľadom na vysokú toxicitu sa nehodí bis(dimetylamid)kys. fluorfosforečnej pre praktické používanie. LD 50 pre myši zistená 1 mg/kg (podkožná injekcia). Bis(dimetylamid)kys. fluorfosforečnej pôsobí aj ako dýchací jed a LD 50 pre myši je 0,1 mg/l pri celkovom čase pôsobenia 10 minút.

Anhydrid kyseliny bis(dimetylamino)fosforenej pripravil v roku 1942 Schrader a jeho spolupracovník Kükenthal objavil jeho systemické účinky.

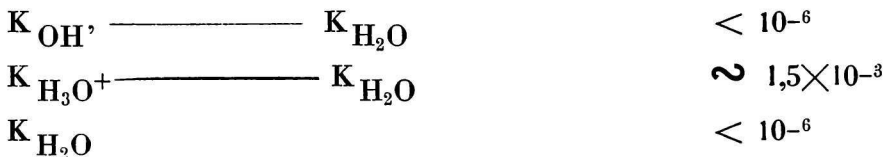
Technický produkt tvorí tmavohnedo sfarbenú olejovitú kvapalinu, vôňe i chuti do istej miery podobnej čiernemu koreniu. V stave chemicky čistom tvorí olejovitú kvapalinu, chladnutím tuhnúcu, farby jasne slamovožltej, b. t. 14—20° C, $d_{25}^{25} = 1,090$. Podľa Davida (34) tvorí v čistom stave bezfarebnú olejovitú kvapalinu, takmer bez zápachu, b. v. 98°/0.002 mm, resp. 102°/0,003 mm. Podľa Rippera (35) tvorí bezfarebnú viskóznu kvapalinu, pripomínajúcu chuťou i zápachom čierne korenie, $d_{25}^{25} = 1,240$ a b. v. 154°/2 mm.

Miesi sa v každom pomere s vodou a s väčšinou organických rozpustidiel ako ketónov, nitrilov, esterov, arom. uhľovodíkov a alkoholov. Je rozpustný vo vyšších alifatických uhľovodíkoch. Nehydrolyzuje sa pôsobením vody ani alkálií. Rezistencia proti alkalickéj hydrolyze je v súhlase s väčším odrazovým efektom elektrónov dimetylamínoskupiny oproti fosforovému atomu, ktorý potom rušivo zasahuje do tvorby aduktu, vznikajúceho koordinatívnou adíciou molekuly vody na fosforový atom, ako aj na ďalšiu elimináciu protónu za tvorby nestálego aniónu.

Pri hydrolyze kyselinami je pravdepodobne daná možnosť adície protónu na dusíkový atom



účinku vo väzbe N—P a následkom toho umožní koordinatívnu adíciu molekuly vody na fosforový atom. Zatiaľ ostáva otvorenou otázka, ktorá z oboch N—P a P—O—P väzieb je prvá napadnutá pri hydrolyze kyselinami. Je pravdepodobné, že obidve reakcie prebiehajú súčasne, a to približne rovnakou rýchlosťou. Pre hydrolyzu anhydridu kyseliny bis(dimetylamino) fosfornej boli zistené v 1- mol. roztoku NaOH resp. HCl a vo vode pri 25° C nasl. konštanty (k v min^{-1}):



Anhydrid kyseliny bis(dimetylamino)fosfornej zaviedli do obchodu pod označením „Pestox 3“ (36). Pestox 3 je nielen systemický, ale aj vysoko selektívne pôsobiaci insekticíd. Ak sa týmto prípravkom zaliali korene niektorých rastlín, boli vyničené vošky napr. na cinerarii, zemiakoch, kapuste, ružičkovom kele, repe a chryzantémach. Pri postriekaní listov na hornej strane zahynú aj vošky, sajúce na strane spodnej.

Priame účinky sú vcelku bezvýznamné. Povlak, ktorý ostáva na rastlinách po prevedení postreku, nepôsobí na hmyz ako kontaktný jed a práve tak neničia hmyz výpary tejto slúčeniny. Väčšina postriekanych plodín zachováva jedovatosť oproti voškám na čas 3—4 týždňov. Ak postriekali napr. chmeľ dvakrát za sebou, ubránil sa náletom vošiek po celé vegetačné obdobie. Naproti tomu chmeľnice, postriekané paratiómom, vzdorovali voškám len po dva týždne. Cukrovka, ktorú postriekali Pestoxom 3 (v množstve 8,4 kg/ha), uchovala jedovatosť proti voškám *Myzus persicae* a *Aphis fabae* po 14 dní. Množstvo Pestoxu 3, ktoré je potrebné na usmrtenie hmyzu, mení sa podľa jednotlivých druhov vošiek, a to i vtedy, keď sajú na tej istej rastline. Pri použití v koncentrácii 0,02—0,1% bol zničený hmyz asi za čas jedného týždňa.

Zdá sa, že v rastline prípravok Pestox 3 sprevádza výživné látky pri ich cestách a premiestovaní v rastline. Pestox 3 sa transportuje do oblastí nového vzrastu, t. j. do vegetačných vrcholov. Pri semenici repy cukrovej Pestox 3 veľmi dobre ničí čiernu vošku v čase rastenia semien na vrcholoch lodýh. V prípade, že bola postriekaná len časť rastliny v určitej výške, nezničili sa vošky, vyskytujúce sa na častiach nižšie položených, ktoré neboli postriekané. Naproti tomu boli zničené vošky ktoré nalietali a usadili sa na listoch, ktoré vypučili až po uskutočnenom postreku. Všeobecne je Pestox 3 omnoho menej účinný na vyspeľých kultúrach, ako na rastlinách, ktoré sú práve v perióde vzrastu.

Pestox 3 prejavil sa nejedovatým proti hmyzu, ktorý na rastlinách mesaje. Tak isto vôbec nemá jedovaté účinky na tzv. hyperparazitoch. Poľné pokusy ukázali, že zákrok, prevedený Pestoxom 3, spôsobuje, že rastliny ostávajú dlhý čas jedovatými pre vošky, zatiaľ čo ich hyperparazity a dravý hmyz ostávajú nažive, a môžu prípadne nové nálety vošiek decimovať. Organické slúčeniny fosforu, ktoré nepôsobia ako selektívne insekticídy, napr. E 605, paratión, paraoxón, HETP a i. pôsobia síce vysokú úmrtnosť vošiek, avšak populácia po prevedenom zákroku vzrastie opäť veľmi rýchlo a v mnohých prípadoch dochádza k horšiemu zamoreniu rastlín, než aké bolo pred postrekom. Rastliny, postriekané Pestoxom 3, udržali sa naproti tomu bez vošiek po dlhý čas 2—5 týždňov, a to podľa druhu vošiek, ich vzrastového štádia a fyziologických podmienok.

Pretože môžeme týmto selektívne a systemicky pôsobiacim insektícidom urobiť rastliny po dlhší čas jedovatými pre vošky, máme prvý raz v histórii agrikultúry v rukách zbraň proti virovým chorobám, ktoré prenášajú vošky.

Príznaky otravy sú obdobné ako pri iných organických slúčeninách fosforu. Jedovatosť je však menšia a príznaky otráv sa prejavujú menej význačne, ako pri iných veľmi dobre známych fosforových insektícidných prípravkoch.

Podľa Aldridgea a Barnesia nie je anhydrid kyseliny bis(dimetylaminofosfornej) inhibítorom acetylcholinesterázy, ale zaujímavé je, že sa stáva inhibítorom *in vitro*, ak je podávaný po krátky čas s kúskami pečene. Podobné chovanie zistili aj Gardiner a Kilby. *In vivo* je anhydrid

kyseliny bis(dimetylamino)fosfornej veľmi toxický a vyvoláva rovnaké symptómy, sprevádzajúce acetylcholínové otravy. Podľa toho dalo by sa usudzovať, že táto slúčenina podlieha v tele premene na silne pôsobiaci acetylcholínesterázový inhibítor.

Pri kynožení hmyzu, ktorý účinne napáda táto látka, dochádza však k určitým komplikáciám. Tak pri použití v koncentrácii až 1/2%-nej vo vode nezistila sa nijaká znateľná kontaktná účinnosť na zelenú muchu. Naproti tomu zahynú zelené muchy, vegetujúce na rastline, ktorá bola zalievaná roztokom rovnakej koncentrácie. Zelené muchy, postriekané 1/2%-ným roztokom tetraetylpyrofosfátu, sú usmrtené v čase niekoľkých minút. Pretože obidve zmienené slúčeniny sú dokonale miesiteľné s vodou, ťažko stanoviť rozdiely v absorpcii hmyzom, zdá sa však, že musí dôjsť k premene, a to buď v rastline, alebo priamo v hmyze po nažraní.

Podľa oznámenia výrobcu stanovili letálnu dávku prípravku Pestox 3 na istom počte zvierat. Jed im vpravili do organizmu rôznymi cestami. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (2):

Tabuľka 2.

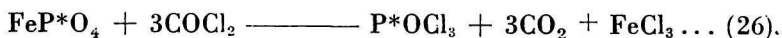
Spôsob vpravenia jedu do organizmu	pokusné zvieratá	letálna dávka v mg/kg živej váhy
kŕmenie otrubami	morča	22
ústnym otvorom pomocou nálevky	potkan	18
oholenou pokožkou bol vtieraný alkohol. roztok	potkan	200
podkožnou injekciou	potkan	18
ústnym otvorom pomocou nálevky	pes	> ako 10

Prvé príznaky otravy pri subletálnych dávkach sú strpnuté oči, slzenie, veľká produkcia slín, silné prekrvenie spojiviek a preháňanie.

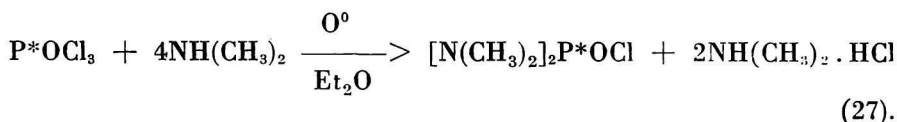
Pri štúdiu prijímania a rozdeľovania oktametyltetramidu kyseliny pyrofosforečnej v rastline J. E. Gardiner a B. A. Kilby (37) použili stopovú techniku. Anhydrid kyseliny bis(dimetylamino)fosfornej



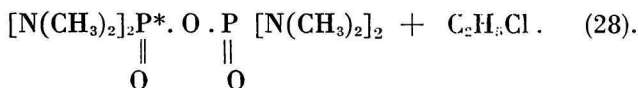
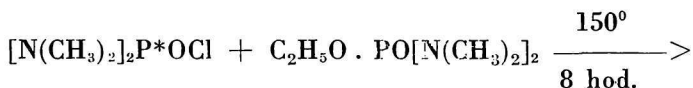
obsahujúci P³², pripravili nasledujúcou trojstupňovou syntézou:



Táto reakcia (38) sa uskutočňovala pri teplote 400—600° C, FeCl₃ zachycovali v U-trubici, udržiavanej na teplote 140° a POCl₃ spolu s prebytočným COCl₂ zachycovali vo vymrazovačke, chladenej smesou kyslíčnika uhličitého a CCl₄. COCl₂ bol vyvarený, pričom ako zvyšok ostáva P*OCl₃.



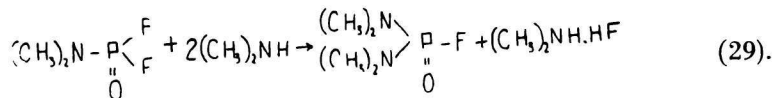
Po odstránení NH(CH₃)₂ · HCl filtráciou bol aktívny produkt pred frakčnou vákuovou destiláciou zriedený inertným



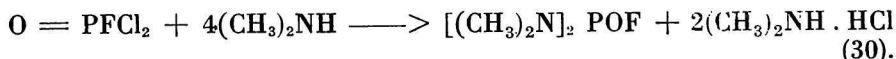
Po frakcionácii získaný produkt, ktorý mal aktivitu okolo 7×10^6 rozpadov pre min. a g. Materiál mohol sa dokázať v niekoľkých hodinách v delohách (cotyledonoch) zakrpatených stržňových priesad s koreňmi, ponorenými do aktívneho 5%-ného roztoku. Po 24 hod. zistili koncentráciu v delohách tri razy tak veľkú než v lodyhách (stopkách).

Príprava bis(dimetylamidu)kys. fluorfosforečnej.

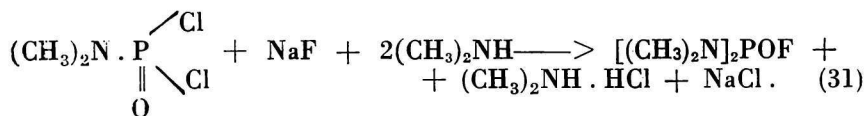
1. Reakciou dimetylamidu kys. fluorfosforečnej s dimetylamínom v benzénovom prostredí



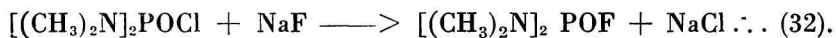
2. Reakciou fosforexydichlórfuoridu s dimetylamínom (39) podľa nasl. rovnice:



3. Reakciou dimetylamidu kys. dichlórfosforečnej s dimetylamínom a NaF v prostredí C₆H₆ podľa nasledujúcej rovnice:



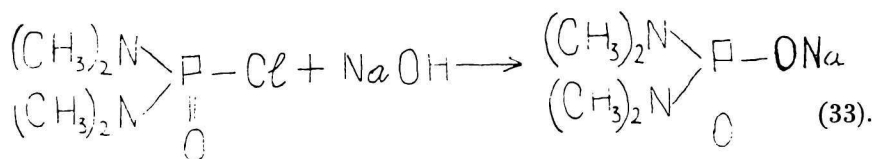
4. Reakciou bis(metylamidu)kys. chlórfoforečnej s NaF v prostredí benzénu alebo vody podľa rovnice:



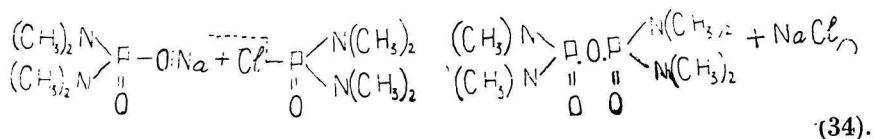
Príprava anhydridu kyseliny bis(dimetylamino)fosforenej.

G. Schrader popísal nasl. metódy na prípravu anhydridu kyseliny bis(dimetylamino)fosforenej:

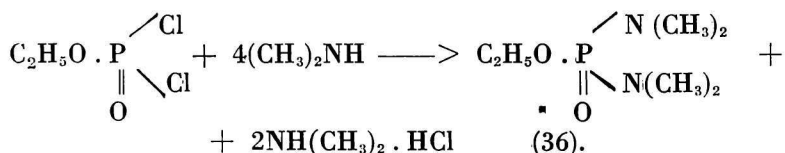
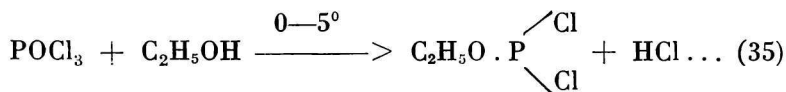
1. Bis(dimetylamid)kys. chlórfoforečnej sa pôsobením NaOH hydrolyzuje



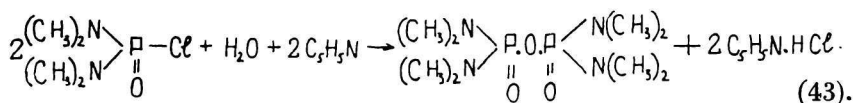
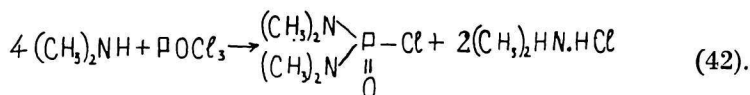
Takto vytvorený bis(dimetylamido)nátriumfosfát sa kondenzuje s kys. bis(dimetylamido)fosforečnou v prostredí bezvodého xylénu pri teplote 100° C.



2. Namiesto bis(dimetylamido)nátriumfosfátu sa pripraví bis(dimetylamido)etylfosfát

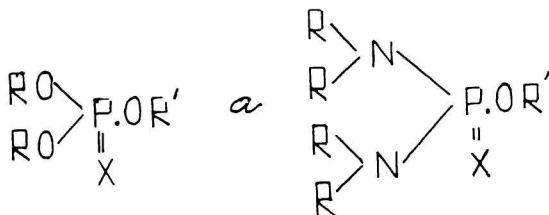


Zahrievaním ekvivalentných množstiev $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{POCl}$ a $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ v xyléne sa získa:



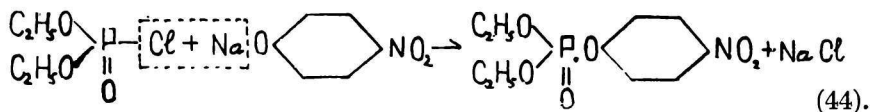
Estery kyseliny fosforečnej a tiofosforečnej, obsahujúce substituovanú fenylskupinu.

S ohľadom na pomerne ľahkú hydrolyzovateľnosť alkylesterov polyfosforečných kyselín obecného vzorca $(\text{RO})_{n+2}\text{P}_n\text{O}_{2n-1}$, napr. hexaetyl-tetrafosfátu a tetraetylpyrofosfátu, nerozšírilo sa ich používanie napr. v podobe práškovitých prípravkov. Pretože hydrolyza týchto esterov polyfosforečných kyselín je veľmi urýchľovaná alkáliami, nedajú sa tieto použiť ani v kombinácii s osvedčenými postrekovými prostriedkami ako napr. sírovápenatou brečkou. Schrader venoval mnoho práce a úsilia na prípravu tzv. „Bladanu stáleho proti vápnu“. Zistil, že isté organické estery kys. fosforečnej a hlavne kyseliny tiofosforečnej obecného vzorca:

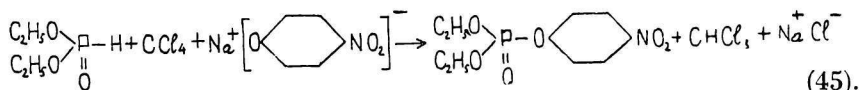


kde R značí alkyl, R' substituovanú fenylskupinu a X značí O alebo S, sú omnoho stálejšie než estery polyfosforečných kyselín. Schrader pokladá v týchto organických tiofosfátoch, resp. fosfátoch, za toxofornú skupinu $[(\text{RO})_2\text{PXO}]^-$ resp. $[(\text{R}_2\text{N})_2\text{PXO}]^-$

Jednou z prvých týchto slúčenín, ktorú pripravil Schrader, bol 0,0-dietyl-0, p-nitrofenylfosfát (E 600, paraoxón), ktorý bol omnoho stálejší než tetraetylpyrofosfát. Táto slúčenina sa dá veľmi ľahko pripraviť podľa Schradera (42) reakciou dietylchlórfosfátu s bezvodým p-nitrofenolátom sodným v xylénovom prostredí.



Coates nedávno zistil, že možno veľmi ľahko pripraviť 0,0-dietyl-0, p-nitrofenylfosfát modifikáciou veľmi zaujímavej reakcie, objavenej v roku 1945 Athertonom, Openshawom a Toddom



0,0-dietyl-0, p-nitrofenylfosfát tvorí žltý olej, b. v. 173°/1 mm, $d^{20} = 1,2690$ a jeho rozpustnosť vo vode je 0,2%. Pri hydrolyze tejto slúčeniny vzniká farebný ión $[\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NO}_2]^-$, takže sa dá priebeh ľahko sledovať kolorimetricky. V tomto prípade sa zistila pre hodnotu konštanty reakčnej rýchlosti nekatalyzovanej hydrolyzy vo vode hodnota

$$k = [0,52 (\text{OH})^- + 1 \times 10^{-6}] \text{ min}^{-1}$$

E 600 je zhruba 300 krát stabilnejší proti hydrolyze než tetraetylpyrofosfát. Použitie E 600 ako insekticídu je obmedzené pre jeho vysokú toxicitu pre teplotokrvné zvieratá. Schrader uvádza, že použil menšie množstvo proti *Myasthenia gravis*. H. J. Ball a T. C. Allen (43) previedli laboratórne testy s 0,0-dietyl-0, p-nitrofenylfosfátom na muche domácej, šváboch a voškách, hostujúcich na paradajkách a hrachu, a zistili, že E 600 je cca tri razy toxickejší než paratióm. E 600 aplikovali vo forme práškovitého prípravku, postreku alebo v kombinácii s olejom a to v zriedení od 1 : 1000 až 1 : 32000.

Ďalšia slúčenina, ktorá postupne dosiahla skutočné rozšírenie, bol 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát, ktorý Schrader označil E 605 a ktorý v Amerike nazvali paratiómom.

Technický produkt tvorí jasnežltý olej, b. v. 157—162°/0,6 mm, $d^{20} = 1,2625$ a $n_D^{25} = 1,5370$. Čistý 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát, pripravený ako štandard pre infračervenú spektroskopiu F. J. Edwardsom a S. A. Hallom (44), tvorí veľmi slabo bledožltu zafarbenú kvapalinu, bez zápachu, ostro sa topiacu pri 6° C, hustoty $d_4^{25} = 1,2655$ a $n_D^{25} = 1,5370$. 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát je len veľmi málo rozpustný vo vode (rozpustnosť dosahuje 15 — 20 dielov na 10⁶ dielov vody). Urobili pokus stanoviť stupeň hydrolyzy tejto slúčeniny vo forme emulzie, ale dosiahnuté výsledky sa nemohly vyhodnotiť. Z toho dôvodu sledovali hydrolyzu čistého produktu vo vodnom 0,0001-0,5 u NaOH. Pre konštantu reakčnej rýchlosti hydrolyzy pri 25° C zistila sa nasledujúca hodnota:

$$k = [0,047 (\text{OH})^- + 4 \times 10^{-6}] \text{ min}^{-1}$$

Po dosiahnutí tejto hodnoty pre k do rovnice pre monomolekulárnu reakciu vypočítali pre polovičnú dekompozíciu za neprítomnosti alkálií čas asi 120 dní (30). Tento čas sa redukuje na 8 hodín v prostredí nasýtenej vápenej vody.

V nasledujúcej tabuľke (3) je podaný prehľad konštant rýchlosti hydrolyzy niektorých alkyl- resp. arylesterov kyseliny tiofosforečnej a fosforečnej v 1 mol. roztoku NaOH pri 25° podľa B. Topleyho (45).

Tabuľka 3.

Slúčenina	K v min ⁻¹
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	0,25
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	0,047
$[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_2\text{P}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	0,0033
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-$	0,12
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-$	0,047
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(=\text{S})(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	10,00
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	0,52
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O.P}(=\text{O})-(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2)_2$	4,30
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O.P}(=\text{S})-(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2)_2$	0,40
$\text{P}(=\text{S})-(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2)_3$	0,033

Medzi E 605, vyrábaným v Leverkusene v Nemecku, a paratiómom, vyrábaným v Spojených štátoch, existuje istý rozdiel v složení. Podľa oznámenia Bayer-Forschungsstätten (46) privádza dnes Farbenfabriken Bayer, Leverkusen na trh preparáty E 605, ktoré obsahujú ako hlavnú účinnú komponentu 0,0-dimetyl-0, p-nitrofenyltiofosfát iba s malým obsahom 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu. J. A. A. Ketelaar (47) pri vypracovávaní analýzy techn. paratiómu a E 605 zistil rozdiely ako v rýchlosti hydrolýzy, tak aj v stabilite voči alkáliám. Tieto rozdiely pochá-

dzajú od rôznych alkyl-skupín, nachádzajúcich sa v molekule. V roku 1950 uviedli v Amerike na trh nový organický fosforový insekticíd pod označením „Metacide“, ktorý obsahuje ako účinnú látku smes, složenú z 80% 0,0-dimetyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu a 20% paratiónu.

J. A. A. Ketelaar (48) uskutočnil meranie rýchlosti hydrolyzy 0,0-dietyl- a 0,0-dimetyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu v zried. vodných, resp. vodne alkalických roztokoch 0,002n-1n NaOH v rozmedzí teplôt 10 až 75° C. Hydrolyza 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu prebieha prísne ako bimol. reakcia a konštanta rýchlosti hydrolyzy pri 15° C bola stanovená na

$$k = 2,15 \cdot 10^{-1} \text{ min.}^{-1} \text{ mol}^{-1}$$

a obecné

$$\log k = 10,95 - (16600/2, 303 \text{ RT}).$$

Konštanta rýchlosti hydrolyzy pre 0,0-dimetyl-0, p-nitrofenyltiofosfát pri 15° C bola zistená nasl.:

$$k = 9,20 \cdot 10^{-2} \text{ min.}^{-1} \text{ mol}^{-1}$$

a je 4,3 väčšia než u prísl. dietyl derivátu. Obecné platí pre dimetyl analog. vzťah

$$\log k = 10,71 - (15450/2, 303 \text{ RT}).$$

Robert L. Metcalf a R. B. March (49) zistili rozsiahlymi testami, že príslušné estery, obsahujúce skupinu $[(\text{RO})_2\text{P} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}]^+$, sú omnoho toxic-

kejšie proti insektom než príslušné tioestery, vyznačené skupinou $[(\text{RO})_2\text{P} \cdot \text{O}]^-$.



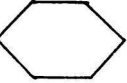
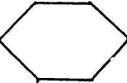

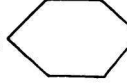

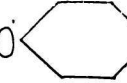
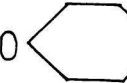
Metyl- a etylestery sú omnoho aktívnejšie než príslušné vyššie alkyl-homology. Prítomnosť introskupiny v aromatickom kruhu je nezbytná pre dosiahnutie vyššej účinnosti. Maximálna insekticídna účinnosť sa dosiahla s produktami, ktoré majú aromatický kruh substituovaný nitroskupinou v p-polohe.

N. N. Meľnikov, Ya, A. Mandelbaum a P. V. Popov (50) pripravili celý rad esterov kyseliny tiofosforečnej a uskutočnili stanovenie insekticídnej účinnosti na *Aphis fabae* a *Calandra granaria* v porovnaní s DDT a BHC. V nasl. tabuľkách (4) a (5) je podaný prehľad testovaných esterov, udané výťažky v %, b. topenia, hustoty, refrakcie a min. množstvo esteru v %, ktoré spôsobilo 100%-né uhynutie skúšaného insektu (estery aplikované vo forme popraškov).

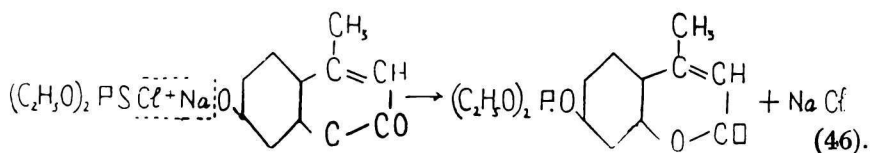
Tabuľka 4.

ester	výťažok v %	b. topenia °C	100% Aphis fabae	účinnosť Calandra granaria
$\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \end{array}$	51	145—7	1,25—2,5	—
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \end{array}$	90	126—7	0,1—0,25	0,1—0,25
$\text{C}_3\text{H}_7\text{O} \cdot \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \end{array}$	65	92—3	—	5,0
$(\text{CH}_3)_2\text{CHO} \cdot \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \end{array}$	51	96—7	—	5,0
$\text{C}_4\text{H}_9\text{O} \cdot \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2 \end{array}$	80	57—8	—	5,0
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2 \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2 \end{array}$	90	81—2	—	5,0
$\text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} (\text{O} \text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2)_3$	—	175—6	>10	>10
DDT	—	—	>5,5	>5,5
BHC	—	—	3,5—7,0	3,5—7,0

Tabuľka 5.

ester	výťažok v %	d_{4}^{20}	n_{D}^{25}	100% účinnosť Aphis fabae	100% účinnosť Calandra granaria
$(CH_3O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	30	1,3518	1,5600	0,3—0,6	—
$(C_2H_5O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	50	1,2551	1,5255	0,15—0,3	—
$(C_2H_5O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	79	1,2801	1,5262	—	5,0
$(C_2H_5O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	80	1,2704	1,5374	0,012—0,025	0,012—0,025
$(C_3H_7O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	65	1,2123	1,5327	—	5,0
$(iC_3H_7O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	60	1,2101	1,5378	—	5,0
$(C_4H_9O)_2 \text{P}(=S)O$  NO_2	27	1,1640	1,5311	—	5,0
$(CH_3O)_3 PS$	—	—	—	1,25—2,5	—
DDT	—	—	—	>5,5	>5,5
$C_6H_6Cl_6$	—	—	—	3,5—7,0	3,5—7,0

Estery kyseliny fosforečnej a tiofosforečnej vzhľadom na svoju vysokú účinnosť a rozsah pôsobnosti iste budú súťažiť s tak účinnými insekticídmi ako sú DDT a BHC. Vysoká účinnosť týchto fosforových insekticídov je zrejmá predovšetkým z ich nepatrnej koncentrácie, s akou sa v praxi používajú. Majú proti nikotínu, bladanu a arzénovým prípravkom 10—15 krát väčšiu účinnosť. Predbežne ešte nebol zistený insekt, ktorý by pôsobeniu týchto slúčenín vzdoroval. Jedine málo insektov, ako napr. mandelinka zemiaková, je ničená úspešne prípravkom E 605 iba pri použití vyšších koncentrácií, a to vo všetkých vývojových štádiách a generáciách. Farbenfabriken Bayer sa rozhodol z naliehavých hospodárskych dôvodov uviesť na trh špeciálny preparát proti mandelinke zemiakovej pod obchodným označením „Potasan“ (E 838), ktorého účinnou insekticídnu soľkou je 0,0-dietyl-0[4-metyl-kumarinyl (7)] tiofosfát. O výrobe tohto povojnového insekticídu, ktorý vyšiel z laboratória G. Schradera, neuvěřilo sa nič. V laboratóriu možno ho pripraviť napr. kondenzáciou 0,0-dietylchlórtiofosfátu so sódnou soľou 4-metylbulliferónu v alkoholickom prostredí.



E 605 prichádza do obchodu vo forme rôznych prípravkov, a to ako:

1. Práškovitý preparát, označený „E 605-Staub“, obsahujúci 1—2 percentá účinnej látky,

2. dispergovateľný práškovitý preparát (dnes sa už nevyrába) (51), ktorý obsahoval 3,75% E 605, 22,5% práškovitého sulfitového lúhu a 73,75% kriedy,

3. Kvapalnú prípravok, označený „E 605-Folidol“, obsahujúci 7% účinnej látky, emulgátor a vodu, a ďalej kvapalnú bezvodú prípravok, označený „E 605-forte f/3“, s obsahom 35% účinnej látky, zvyšok tvorí emulgátor (emulfor, igepal, peregál a i.).

Podľa Bios Reportu 1480 vyrába sa v Nemecku koncentrát zloženia: 76% E 605 a 24% emulgátora na báze kondenzačného produktu dodecylalkoholu s etylénoxydom. Pri nedostatku dodecylalkoholu sa používal emulgátor, pripravený kondenzáciou izooktylnaftolu s etylénoxydom.

Preparáty E 605 predstavujú vzhľadom na svoju vysokú a širokú insekticídnu pôsobnosť znateľný pokrok v praxi ničenia škodlivého hmyzu. Veľmi závažná a dôležitá pre obecné rozšírenie a používanie týchto nových insekticídov je ich pomerne veľká jedovatosť voči savcom. Pre E 605, paratiónové prípravky i Bladan nie sú dosiaľ známe najmenšie smrtiace dávky pre človeka, ktoré, prirodzene, nemôžu sa stanoviť experimentálne, ale iba odvodiť zo zodpovedajúcich prípadov otravy pokusných zvierat. Farmakologické laboratórium v Elberfelde v Nemecku udáva nasledujúce smrtiace dávky pre potkany, ktoré boli stanovené vpravením skúšaného prípravku do žalúdka.

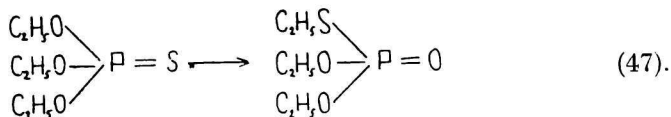
Paratión	5 mg/kg
Bladan (HETP)	. 7,5 mg/kg
E 605	15,0 mg/kg
E 605 — forte	30,0 mg/kg
E 605 — folidol	200,0 mg/kg

Za predpokladu, že tieto prípravky sú rovnako toxické na kg váhy potkana a človeka, dostávame pre normálneho človeka, vážiaceho 70 kg, po prepočítaní nasledujúce smrteľné dávky:

Nikotínová brečka (0,1%-ná)	cca 50 g
Bladanová brečka (0,1%-ná)	cca 525 g
Paratiónová brečka (0,01%-ná)	cca 3500 g
E 605 brečka . . (0,01%-ná)	cca 10.500 g.

Toxikologické laboratórium Chicagskej univerzity zistilo pre potkana pri intraperitonálnych injekciách LD 50 5—10 mg/kg, pričom pozorovali zaujímavý rozdiel v LD 50 pre rôzne pohlavie pri perorálnej aplikácii. Tak bola zistená LD 50 pre samičky 7 mg/kg, pre samcov 15 mg/kg. Ďalej sa zistilo, že denne opakované subletálne dávky 1—2 mg/kg viedly k smrti za 6—10 dní. Podľa pokusov, uskutočnených Lehmanom (52), nedochádza v tele k nahromadeniu jedu, ale tento sa v tele rýchle rozkladá.

Izomery E 605, obsahujúce väzbu P=O miesto P=S, prejavujú sa ako omnoho toxickejšie pre savce. Túto izomerizáciu nedávno študoval P. R. Carter, ktorý zistil, že izomerizácia prebieha výlučne na jednej z etylskupín a nie na skupine p-nitrofenylovej. Pri 136° C prebieha izomerizácia čistého paratiónu rýchlosťou 1% za 1 hod., čiže asi 15 ráz rýchlejšie než napr. izomerizácia trietyltiofosfátu.



Izomerizáciu ďalej sprevádza autokatalytický rozklad za vzniku látok kyslej povahy.

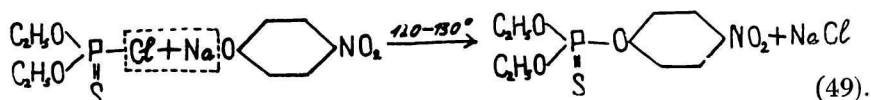
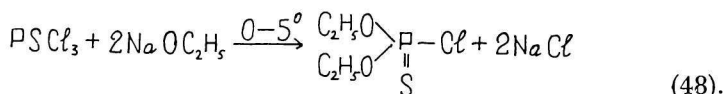
Ak sú izomery E 605, ktoré môžu byť ľahko prítomné v technickom produkte (pokiaľ sa nedbá na zvl. starostlivosť pri výrobe), omnoho toxickejšie, potom nebezpečenstvá, ktoré taktó vznikajú, môžu byť ľahko dosvedčené osudom vedúceho biologického oddelenia veľmi známej nemeckej firmy, vyrábajúcej insekticídov. Mal predniesť v auguste 1948 pred medzinárodným kongresom entomologov v Štokholme rozpravu o E 605, ale neprišiel. Hovorí sa, že zo svojich testov prišiel k záveru, že môže bezpečne užiť určitú dávku E 605, avšak nemal pravdu a jeho omyl bol pre neho osudným.

Ďalší činiteľ, ktorý komplikuje zistenie nebezpečenstva otráv E 605, vzniká z pozorovania, že insekticíd je absorbovaný listím, na ktoré

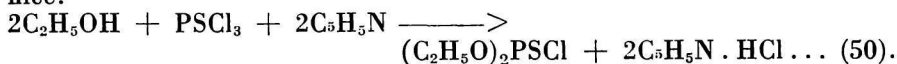
bol aplikovaný. Keď sa napríklad insekticíd dostane len na jednu stranu listu, vošky, sajúce na spodnej strane listu, zahynú. Frohberger (53) použil na svoje pokusy rastliny, ktoré za vysokej vlhkosti vylučujú zo svojich prieduchov kvapôčky vody. Keď však takéto rastliny postriekal prípravkom E 605, vylučovali kvapky, ktoré boli toxické napr. pre muchy domáce, čo podľa jeho názoru poukazuje na zrejmu absorpciu a transport insekticídu do vnútra rastliny. Keď je tento Frohbergerov záver správny, nekomplikuje len problém odstraňovania zvyšku po postreku, ale treba skúmať možnosť zmeny vo vysoko toxické látky vo vnútri rastlinných tkaní. Dôkaz premiestňovania E 605 v rastlinách nemožno ľahko odhadnúť, pretože účinky sú vysvetliteľné do istej miery tekavosťou a rozpustnosťou insekticídu v lipoidoch. Strata insekticídnych vlastností rozpustením insekticídu v kutikulárnych voskoch je dobre známa pri DDT a BHC a čelí sa jej používaním týchto insekticídov v podobe práškov.

Príprava 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu a niektorých 0,0-dialkyl-0, p-nitrofenyltiofosfátov.

Schrader (42) popísal veľa syntéz, vedúcich ku korešpondujúcemu derivátu 0,0-dietyl-0, p-nitrofenylfosfátu (E 600). Príprava 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu, popísaná Schraderom (54), (55) a Coatesom (19), spočíva v reakcii bezvodého p-nitrofenolátu sodného s 0,0-dietylchlórtiofosfátom v prostredí xylénu alebo chlórbenzénu.



Ku kondenzácii potrebný 0,0-dietylchlórtiofosfát pripravuje sa podľa Schradera (55) reakciou $PSCl_3$ s 10%-ným alkoholickým roztokom etylátu sodného. Tento medziprodukt je stály vo vode a alkohole a rozkladá sa len veľmi pomaly zahrievaním na teplotu 80 — 90° C. J. H. Fletscher a spoluprac. (56) udávajú 50%-né výťažky frakcie $(C_2H_5O)_2$ $PSCl$, b. v. 71,5—72°/7 mm a $n_D^{25} = 1,4684$. Martin a spoluprac. (57) pripravili 0,0-dietylchlórtiofosfát s 24%-ným výťažkom podľa nasl. rovnice:

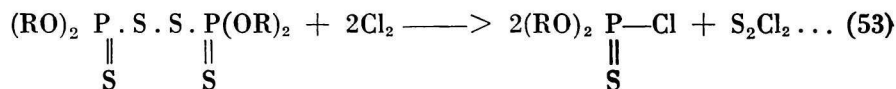
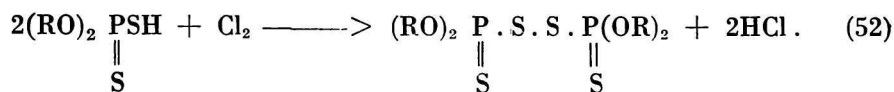
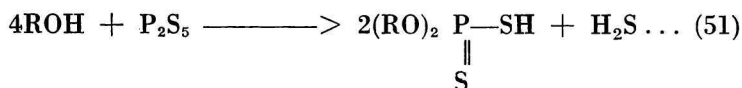


Obecne je príprava 0,0-dietylchlórtiofosfátu z $PSCl_3$ veľmi chulosťou operáciou a musí sa prevádzať pri nízkej teplote, výhodne pod 0° C, a to v nejakom rozpustidle, ako napr. xyléne, benzéne, alkohole

a i., lebo inakšie dochádza k značnej tvorbe etyltiofosfátu. Je pozoruhodné, že reakcia PSCl_3 s alkoholmi alebo alkoxydmi prebieha až do propyl-derivátu pri nízkych teplotách priaznivo v smere tvorby príslušných esterov kys. tiofosforečnej. Pri teplote nad 25°C dochádza veľmi ľahko k premene P—Cl na P—OH alebo P—ONa .

Pretože reakcia $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ s PSCl_3 prebieha rovnakou rýchlosťou, s akou sa prevádza smešovanie oboch reakčných komponent, je veľmi dôležité postarať sa pri kondenzácii o dokonalé premiešavanie v reaktore, náležite dimenzovanom. Pri príprave $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{PSCl}$ nemožno zamedziť tvorbu menších množstiev trietyltiofosfátu a monoetyldichlórthiofosfátu.

J. H. Fletscher a spoluprac. (58) popísali prípravu 0,0-dialkyl. resp. 0,0-diarylchlórthiofosfátov, ktorá spočíva v chlorácii 0,0-dialkyl- resp. 0,0-diarylditiofosforečnej kyseliny. Túto kyselinu pripravili reakciou P_2S_5 s príslušným alkoholom resp. fenolom. Výťažky pohybovaly sa od 44 — 64% teórie, počítané na P_2S_5 .



Prehľad vlastností niektorých 0,0-dialkylchlórthiofosfátov obecného vzorca $(\text{RO})_2\text{PSCl}$, podľa J. H. Fletchera zostavený v tabuľke (6).

Tabuľka 6.

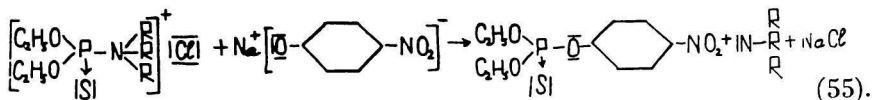
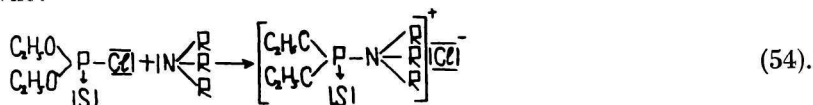
$(\text{RO})_2\text{PSCl}$	b. v. $^\circ\text{C}$	mm Hg	$\frac{25}{n \text{ D}}$
CH_3	70—72	20	1,4795
C_2H	94—96	20	1,4685
$n\text{—C}_3\text{H}_7$	70—75	1	1,4672
$i\text{—C}_3\text{H}_7$	56—59	1	1,4601
$n\text{—C}_4\text{H}_9$	95—98	0,7	1,4670
$i\text{—C}_4\text{H}_9$	76—82	0,5	1,4624

Podľa U. S. P. 2,482.063 z roku 1949 získavajú sa slúčeniny typu $\text{RO.PCl.OR}'$ (kde R a R' značí alkyl, aralkyl alebo aryl) reakciou slú-

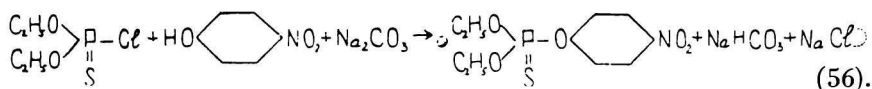
čením obecného vzorca $[\text{RO}(\text{R}'\text{O})\text{PS}]_2\text{S}_n$ s S_2Cl_2 alebo SCl_2 . Tento spôsob

prípravy 0,0-dialkylchlórtiofosfátov by mohol byť hospodársky veľmi cenný, keby sa ukázalo, že prebieha hladko, bez tvorby vedľajších produktov.

Kondenzácia $(C_2H_5O)_2PSCl$ s bezvodým p-nitrofenolátom sodným v nejakom inertnom rozpustidle, napr. xyléne, popísaná Schraderom, vyžaduje značne dlhý reakčný čas 10 až 50 hodín a dosiahnuté výťažky pohybujú sa podľa literárnych údajov od 50—70%. Reakčný čas sa môže podstatne znížiť, keď sa prevedie kondenzácia v prostredí C_2H_5OH alebo vody (56). Podľa A. D. F. Toyho a T. M. Becka (59) môže sa podstatne znížiť reakčný čas na 2—2 1/2 hodiny, pri dosiahnutí 88—93%-ných výťažkov, prídavkom terciárneho amínu, napr. $(C_2H_5)_3N$, $(C_4H_9)_3N$, N-etylmorfolínu alebo hexametyléntetramínu k reakčnej smesi. Mechanizmus katalytického pôsobenia terciárneho amínu možno vysvetliť tak, že tento reaguje prechodne s $(C_2H_5O)_2PSCl$ za tvorby kordináčnej slúčeniny, v ktorej je potom chlórový atom značne aktivovaný, takže veľmi ľahko reaguje so sodíkovým atomom p-nitrofenolátu sodného za vzniku NaCl. Pritom vznikne 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát za súčasnej regenerácie amínu a celý cyklus sa opakuje. Reakčný mechanizmus katalytického pôsobenia terciárneho amínu možno naznačiť nasledovne:



Podľa francúzskeho patentu č. 957803 z roku 1950 môže sa pripraviť 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát s veľmi dobrými výťažkami zahrievaním $(C_2H_5O)_2PSCl$ s p-nitrofenolom za prítomnosti Na_2CO_3 v nejakom inertnom rozpustidle, napr. v acetóne, metyletylketóne alebo cyklohexanóne podľa rovnice:




Rovnakou reakciou pripravili J. H. Fletscher a spolupracovníci (58) celý rad 0,0-dialkyl-0, p-nitrofenyltiofosfátov. Prehľad vlastností a dosiahnutých výťažkov pripravených 0,0-dialkyl-0, p-nitrofenyltiofosfátov

obecného vzorca $(RO)_2 \begin{matrix} P \\ || \\ S \end{matrix} - O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ je podaný v nasledujúcej

tabuľke (7).

Tabuľka č. 7.

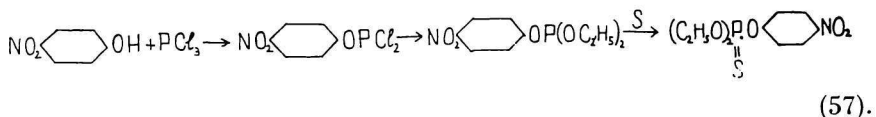
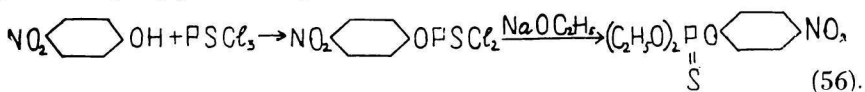
$(RO)_2PSO$  $NN.$	b. v. °C	mm Hg	b. t. °C	n_D^{25}	Výťažok %
CH_3	—	—	37—38	—	73
C_2H_5	157—162	0,6	6	1,5373	96
n C_3H_7	164	0,5	—	1,5259	86
i C_5H_7	—	—	56—57	—	68
n C_4H_9	—	—	—	1,5195	89
i C_4H_9	167—175	0,4	—	1,5155	82

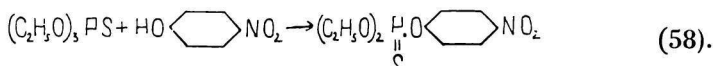
Pri technickej výrobe 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu sa obvykle kondenzuje surový nerektifikovaný 0,0-dietyl-chlórthiofosfát s p-nitrofenolátom sódnym napr. v alkoholickom prostredí. NaCl, ktorý vznikol pri kondenzácii, odfiltruje sa, alkohol sa oddestiluje za sníženého tlaku a zvyšný produkt olejovitej konzistencie sa premyje postupne vodou a zried. roztokom Na_2CO_3 . Obvykle sa získa sur. produkt cca 80%-ný, ktorý ako hlavné nečistoty obsahuje trietylthiofosfát a 0-etyl-di(0, p-nitrofenyl) tiofosfát. Surový 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát možno prečistiť destiláciou vo vysokom vákuu, ale väčšinou sa destilácia v praxi neprevádza, lebo pri teplote $130^\circ C$ a tlaku 0,05 mm Hg dochádza ľahko k izomerizácii na 0,S-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát, ktorý je omnoho toxiknejší pre teplokrvné zvieratá než paratión.

Pri druhom alternatívnom výrobnom postupe, ktorý vychádza z P_2S_5 ako východzej suroviny, môže byť medziprodukt, kyselina dietyldi-tiofosforečná, prečistený destiláciou. Aj ďalší medziprodukt, 0,0-dietyl-chlórthiofosfát, získaný chloráciou, môže byť prečistený destiláciou, takže možno získať po kondenzácii s p-nitrofenolátom sódnym produkt až 95%-ný. Reakcia P_2S_5 s alkoholom je silne exotermická a dala by sa výhodne prevádzať v techn. meradle kontinuálne. Disulfid nemusí byť pripravovaný chloráciou kyseliny dietyldi-tiofosforečnej, ale na oxydáciu možno použiť aj iné oxydovadlá, alebo možno previesť oxydáciu elektrolyticky. Na chloráciu disulfidu možno s výhodou použiť namiesto chlóru sulfurylchlorid. Konečné oddelenie 0,0-dietylchlórthiofosfátu od S_2Cl_2 nie je ľahkou operáciou, pravdepodobne najlepšou bude účinná frakcionácia za sníženého tlaku.

Výrobu 0,0-dimetylchlórthiofosfátu možno úspešne uskutočňovať len týmto druhým výrobným postupom, lebo výťažky $(CH_3O)_2PSCl$, dosiahnuté pri kondenzácii $PSCl_3$ s CH_3ONa , sú veľmi nízke.

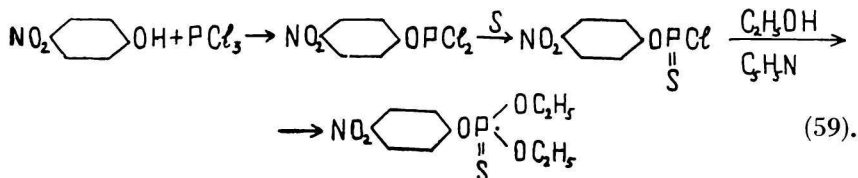
V Bios Reporte 1808 Schrader diskutuje o iných metódach prípravy 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu a uvádza nasl. reakčnú schému:





Pri všetkých týchto reakciách (56), (57) a (58) dosiahly sa veľmi málo uspokojivé výťažky 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu.

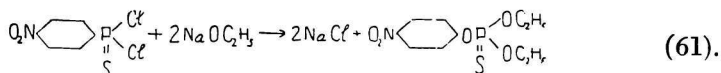
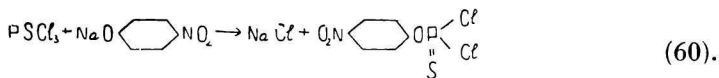
Obmenou Schraderovej reakčnej schémy (56) pripravil Thomas T. F. Cleary, Yr. (60) údajne s veľmi dobrým výťažkom 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfát.



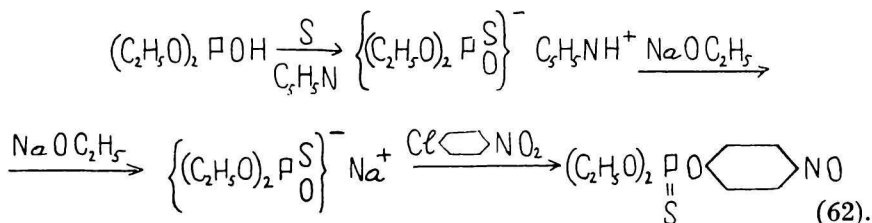
T. F. Clearym patentovaný spôsob prípravy paratiónu by mal veľké výhody oproti iným spôsobom, lebo nevyžaduje ku kondenzácii C_2H_5ONa ani p-nitrofenolát sódný, ale používa pri kondenzácii C_2H_5OH a p-nitrofenol.

Priama kondenzácia p-nitrofenolu s PCl_3 za podmienok, uvedených v patentovom spise (60), nevedie k tvorbe očakávaného p-nitrofenyldichlórfosfitu, ale hlavným reakčným produktom je tri(p-nitrofenyl)fosfit (61).

0, p-nitrofenyldichlórthiofosfát možno pripraviť s veľmi dobrým výťažkom kondenzáciou p-nitrofenolátu sódného s prebytočným $PSCl_3$ v prostredí smesi bezvodého acetónu a benzénu. Ako vedľajší produkt pri tejto kondenzácii vzniká di(0, p-nitrofenyl)chlórthiofosfát. Kondenzácia 0, p-nitrofenyldichlórthiofosfátu s C_2H_5ONa prebieha hladko za tvorby 0,0-dietyl-0, p-nitrofenyltiofosfátu.



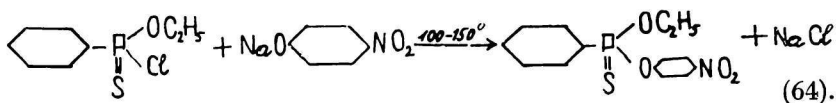
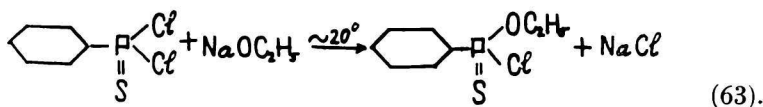
Uskutočnily sa aj pokusy použiť na prípravu paratiónu p-nitrochlórbenzén, a to podľa nasl. reakčnej schémy:



Zahrievaním alkoholického roztoku 0,0-dietylnáriumtiofosfátu s p-nitrochlórbenzénom v autokláve na 120° C nezistila sa nijaká tvorba NaCl.

Ako alternatívu paratiónu uviedla v roku 1950 v U. S. A. firma Graselli Chemicals Division of the Dupont Company na trh novú insekticídnu organickú slúčeninu fosforu pod označením EPN 300 (0-etyl-0, p-nitrofenylbenzéntiofosfonát) (62), (63).

Príprava tohto nového insekticídu je popísaná v U. S. P. 2,503, 390 (64):



Dialkylfluorofosfáty.

Dialkylfluorofosfáty pôsobia ako typické kontaktné a dýchacie insekticídy. Dietylfluorofosfát vyskúšal na insekticídnu účinnosť Kükenthal (65), a to vo forme 0,1—0,005 %-ných roztokov (s prísadou emulgátora označ. Hö 2022 N) proti rôznym druhom vošiek. Ďalej sa zistilo, že dietylfluorofosfát je zvlášť účinným dýchacím jedom pre rôzne insekty, ako muchy domáce, ploštice a i.

B. A. Kilby a M. Kilby (66) dokázali, že vdychovanie dialkylfluorofosfátov človekom a zvieratmi vedie k dýchacím ťažkostiam, k stiahnutiu zorničky a ku kŕčom akomodačného systému. U zvierat okrem toho spôsobily vyššie koncentrácie prílišný slinotok, slzenie, trhavé kŕče a nakoniec smrť, pravdepodobne následkom poruchy dýchania. Smrť nastávala v niekoľkých minútach a zvieratá, ktoré účinok prežily, zotavily sa úplne obvykle za 1/2 hodiny.

Diizopropylester je jedným z najúčinnějších, ktorého pary majú vyslovený účinok na človeka už vo veľmi malých koncentráciách, tak napr. vystavenie sa koncentrácii 1 100.000 (82 mg/m³) po tri minúty spôsobilo znateľné sťahovanie hrdla, stiahnutie zorničky na veľkosť bodu, akomodačné kŕče, očné symptómy, ktoré trvaly až po celý týždeň.

Vzhľadom na tie účinky sa predpokladalo, že tieto slúčeniny môžu účinkovať ako inhibítory cholinesterázy, čo po prvý raz dokázali v roku 1941 E. D. Adrian, W. Feldberg a B. A. Kilby, hoci prístupná publikácia musela byť odložená až na rok 1946 (67). Veľmi mocný inhibičný účinok potvrdili aj mnohí neskorší pracovníci. I. F. Mackworth a E. C. Webb (68) vypočítali, že úplná inhibícia sa vyvolá za 15 minút prítomnosťou približne necelých 1—3 molekúl diizopropylfluorofosfátu na aktívne centrum enzýmu. R. W. Brauer (69) nezistil nijaký náznak existencie stabilného komplexu enzým-inhibitor, keďže použil HETP obsahujúci izotóp P³².

Eserin, dobre známy anticholinesterázový alkaloid, vyvoláva podobné, ale menej trvalé príznaky, pretože inhibícia je reverzibilná, takže aktivita enzýmu môže sa znovu obnoviť. Fluorfosfáty spôsobujú inhibíciu, ktorá je ďalekosiahle nezvratná (ale viď aj E. F. Jansen a spoluprac. [70]) a návrat k normálu musí vyčkať syntézu nového enzýmu. Zistilo sa napr. (71), že hladina mozgovej cholinesterázy králiku klesla na 5% normálu následkom subletálnej dozie diizopropylfluorfosfátu a po päťdesiatich dňoch zotavenia bola stále len 90%. TEPP je ešte mocnejší anticholinesterázou, lebo pri porovnaní účinkov za rovnakých podmienok vyvolá *in vitro* 50%-nú inhibíciu cholinesterázy 4.10^{-9} molov pyrofosfátu oproti $6,3 \cdot 10^{-8}$ molom diizopropylfluorfosfátu (72).

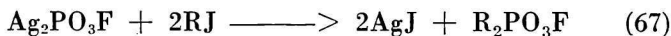
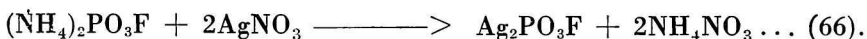
Aktívne fosforové slúčeniny inhibujú tiež niekoľko málo iných enzýmov, ako pečennú a ľudskú mliečnu esterázu (73), rastlinnú acetylázu (74) a iné.

Vlastnosti a príprava dialkylfluorfosfátov.

Diizopropylfluorfosfát tvorí bezfarebnú kvapalinu, prakticky bez zápachu, b. v. 183° , b. t. -82°C . Rozpúšťa sa vo vode na 1,54%-ný roztok, ktorý pomaly podlieha hydrolyze. Tak napr. 1%-ný vodný roztok sa úplne hydrolyzuje za 72 hod. pri teplote 15°C .

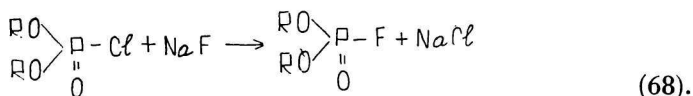
Prípravu dietylésteru popísali Lange a Krüger (75). POF_3 sa podrobí parciálnej hydrolyze a vzniknutá kys. fluorfosforečná sa prevedie v príslušnú striebornú soľ, ktorá sa potom podrobí alkylácii.

B. A. Kilby (76) uvádza nasledovnú reakčnú schému pre prípravu dialkylfluorfosfátu:

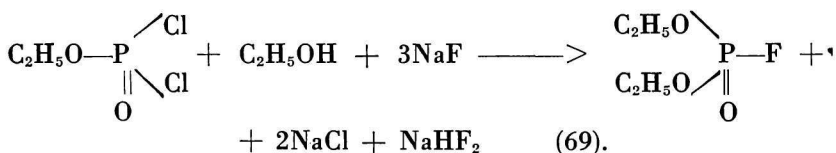


Dialkylfluorfosfáty možno pohodlnejšie pripraviť ešte inými reakciami, ako napr.:

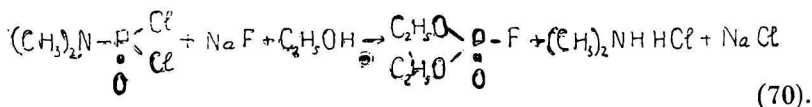
a) Reakciou dialkylchlórfosfátu s NaF vo vodnom prostredí



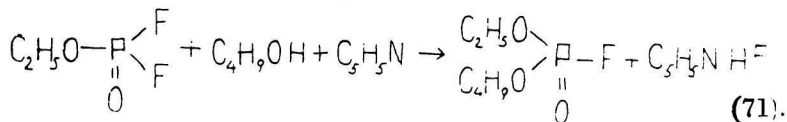
b) Reakciou alkyldichlórfosfátu s NaF a alkoholom v nejakom inertnom rozpustidle, napr.:



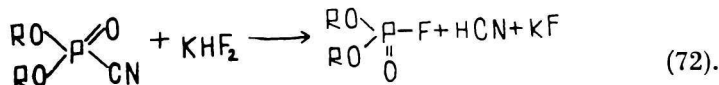
c) Reakciou dialkylaminodichlórfosfinoxydu s NaF a C₂H₅OH, napr.:



d) Reakciou alkyldifluorofosfátu s akoholom za prítomnosti činidla, viazajúceho odštiepený HF, napr.:



e) Reakciou dialkylkyanofosfátu s KHF₂



f) Reakciou POFC₂ s alkoholmi získavajú sa príslušné dialkylfluorofosfáty, a to s veľmi dobrými výťažkami (77):



Literatúra

1. Michaelis Aug.: Liebigs Ann. 326, 129, 1903
2. Michaelis Aug.: Liebigs Ann. 407, 290, 1915
3. Balarev D.: Z. anorg. Chem. 88, 133, 1914
4. Nylén P.: Studien über organische Phosphorverbindungen, Upsala
5. Schrader G.: DRP 720, 570 a U. S. P. 2,336, 302 [1943]
6. Hall S. A.: U. S. Dept. Commerce, OTS, PB. 252 [1945]
7. Kilgore, L. B.: Soap Sanit. Chemicals, 21, 18, 169 [1945]
8. Smadel, J. E., and Curtis, F. J.: U. S. Dept. Commerce, OTS, PB 240 [1945]
9. Hagan, E. C. and Woodard J.: Fed. Proc. 6, 335, 1947
10. Schrader G.: Bios Final Report 714, S 30
11. Thurston: Fiat Final Report 949, 16, 1946
12. Woodstock, W. H.: U. S. P. 2, 402, 703 [1946] a C. A. 40, 5444, 1946
13. Bronson T. E. and Hall S. A.: Agric. Chemicals 1, 19 [1946]
14. Bennett S. H., and Martin H.: Ann. Rep. Long. Ashton Res. Sta. for 1947, S. 147, [1948]
15. Siegler E. H., and Hall, S. A.: J. Econ. Ent. 40, 722, 1947
16. Hansen J. W.: J. Econ. Entomol. 40, 600, 1947
17. Hall S. A. and Jacobson M.: Ind. Eng. Chem. 40, 694, 1948
18. Martin H.: Manufact. Chemist and Manufact. Perf. XX, 158, 1949
19. Coates H.: Ann. Appl. Biol. 36, 156, 1949
20. Mc. Combie H., Saunders, B. C., and Stacey G. J.: J. Chem. Soc. 380, 1945
21. Kilby B. A.: Research 2—9, 422, 1949
22. Nylén P.: Z. anorg. Chem. 212, 182—6, 1933
23. Balarev D.: Z. anorg. Chem., 88, 145, 1914
24. Cavalier J.: Compt. rend., 142, 885, 1906
25. Clermont P. de: C. R. Acad. Sci. Paris 39, 338, 1854

26. Clermont P. de: *Ann. Chim.* 44, 330, 1855
27. Hardy E. E. and Kosolapoff G. M.: *U. S. P.* 2, 409, 039 [1944]
28. Toy A. D. F.: *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 3882—6, 1948
29. Steinberg G. M.: *J. Org. Chem.* 15, 637—47, 1950
30. Peck, D. R.: *Chem. & Ind.* 526, 1948
31. Foss O.: *Acta Chem. Scand.* 1, 8, 1947
32. Harris J. S.: *Agric. Chem.* 2, 10, 27, 1947
33. Schrader G.: *Bios Final Report* 714, S. 22
34. David W. A. L. and Kilby B. A.: *Nature* 164, 522, 1949
35. Ripper W. E., Greenslade R. M. and Lickerisch L. A.: *Nature* 164, 787, 1949
36. *Chem. Trade Journ.* 126, 77, 1950
37. Gardiner J. E. and Kilby B. A.: *Research (London)* 2, 590, 1949; *C. A.* 44, 4192, 1950, *J. Chem. Soc.* 1769, 1950
38. *U. S. P.* 1, 462, 732; *C. A.* 17, 3076
39. Heap R., and Saunders B. C.: *J. Chem. Soc.* 1313, 1948; *B. P.* 602, 446
40. Michaelis A. *Liebigs Ann.* 326, 179, 1903
41. Pest Control, Ltd., of Harston, Cambridgeshire: *B. P.* 631, 549, 1949
42. Schrader G.: *Bios Final Report* 714, Appendix III, S. 52
43. Ball H. J. and Allen T. C.: *J. Econ. Entom.* 42, 394—6, 1949
44. Edwards F. J. and Hall S. A.: *Analytical Chem.* 21, 1567, 1949
45. Topley B.: *Chem. & Ind.* 53, 862, 1950
46. *Sunderdruck Höfchen Briefe* 3. 3. 1949
47. Ketelaar J. A. A.: 2 nd Ind. Congr. Protect., London 1949, *Abstr. Commun.* 2, [—7]; *British Abstracts B III-1*, 497, 1949
48. Ketelaar J. A. A.: *Rec. trav. chim.* 69, 649—58, 1950; *C. A.* 43, 2077 f)
49. Metcalf R. L., and March R. B.: *Univ. of California, Citrus Expt. Sta., Riverside; J. Econ. Entomol.* 42, 721—8, 1949; *C. A.* 44, 3663, 1950
50. Melnikov N. N., Mandelbaum Ya. A. a Popov P. V.: *Doklady Akad. Nauk SSSR* 71, 485—7, 1950; *C. A.* 44, 8041, 1950
51. *Bios Report* 1808
52. Lehman A. J.: *Pharmacological Considerations of Insecticides-Association of Food and Drug Officials of the United States*, Vol. XIII, No 2, april 1949
53. Frohberger P. E. *Höfchen Briefe* 3, 23, 1948
54. *Bios Final Report* 1480
55. *Fiat Final Report* 949, S. 20
56. Fletscher J. H. a spoluprac.: *Journ. Amer. Soc.* 70, 3943, 1948
57. Mastin a spoluprac.: *Journ. Amer. Chem. Soc.* 67, 1662, 1945
58. Fletscher J. H. a spoluprac.: *Journ. Amer. Chem. Soc.* 72, 2461, 1950
59. Toy A. D. F., and Beck T. M.: *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 3191, 1950; *U. S. P.* 2, 471, 464/1949
60. Thomas F. Cleary, Jr.: *C. A.* 44, 6882, 1950; *U. S. P.* 2, 506, 344/1950
61. Streckler W. a Grossmann Ch.: *Ber.* 49, 71, 1916
62. Melvin Goldberg: *Agric. Chemicals V*, 39, 1950
63. Tampa Meeting of AAEE: *Agric. Chemicals V*, 37—38, 1950
64. Arthur G. Jelinek: *C. A.* 44, 6435, 1950; *U. S. P.* 2, 503, 390, 1950
65. *Bios Final Report* 714, Appendix II
66. B. A. Kilby and M. Kilby, *Brit. J. Pharmacol.* 2, 234, 1947
67. Adrian, E. D., Feldberg, W. and Kilby, B. A., *Brit. J. Pharmacol.* 2, 56, 1947
68. Mackworth, J. F. and Webb, E. C., *Biochem. J.* 42, 91, 1948
69. Brauer, R. W., *J. Pharmacol, exptl. Therap.* 92, 162, 1948
70. Jansen, E. F., Nutting, M. D. F. and Balls, A. K., *J. biol. Chem.* 175, 975, 1948
71. Mazur, A. and Bodansky, O. *J. biol. Chem.* 163, 261, 1946
72. Mangun, G. H. and Dubois, K. P., *Federation Proc.* 6, 353, 1947
73. Webb, E. C. *Biochem. J.* 42, 96, 1948
74. Jansen, E. F., Nutting, M. D. F. and Balls, A. K. *J. biol. Chem.* 170, 417, 1947
75. *Ber.* 65, 1598, 1932
76. Kilby, B. A. *Research* 2—9, 419, 1949
77. Chapman, N. B. and Saunders, B. C., *J. Chem. Soc.* 1010, 1948