

Die IR-Extinktionen des Äthyl-äthoxy-aluminiumchlorids wurden – unter Berücksichtigung der Extinktion des zum Vergleich mit aufgenommenen Lösungsmittels und der gesondert bestimmten, allmählich zunehmenden Extinktion der Küvettenfenster – aus der Höhe der Banden ermittelt. – Für die Messung der Gleichgewichte wurden die getemperten Lösungen auf Zimmertemperatur abgeschreckt oder das unverdünnt getemperte Äthyl-äthoxy-aluminiumchlorid mit kaltem Lösungsmittel verdünnt und sogleich spektroskopiert. – Die Molekulargewichte wurden unter Luftabschluß in Benzol kryoskopisch bestimmt. Die Ergebnisse wurden in Abb. 4

nicht aufgenommen, weil das Tautomeren-Gleichgewicht in diesem Lösungsmittel anscheinend zu höheren Konzentrationen an Form (7a) verschoben ist, und die Gefrierpunkte der Lösungen nicht immer sogleich nach Herstellung der Lösungen bestimmt wurden.

Zur Technik der IR-Spektroskopie lufempfindlicher Substanzen siehe [12].

Eingegangen am 4. Juni 1963 [A 317]

[12] E. G. Hoffmann u. G. Schomburg, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 1101 (1957).

Darstellung von N-alkoxylierten Harnstoffen und ihr Einsatz als selektive Herbizide

von DR. O. SCHERER, DR. G. HÖRLEIN UND DR. K. HÄRTEL

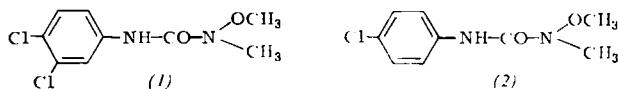
FARBWERKE HOECHST AG., VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING,
FRANKFURT/MAIN-HÖCHST

Herrn Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. Dr. h. c. Karl Winnacker zum 60. Geburtstag gewidmet

N-(4-Chlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff (Aresin®) und N-(3,4-Dichlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff (Afolon®) sind zwei neue Unkrautbekämpfungsmittel, die sich durch selektive Eigenschaften auszeichnen. Über ein einfaches und rationelles Herstellungsverfahren wird berichtet.

Einleitung

N-(4-Chlorphenyl)-N',N'-dimethylharnstoff (Monuron) und N-(3,4-Dichlorphenyl)-N',N'-dimethylharnstoff (Diuron) sind seit längerer Zeit als Herbizide bekannt. Obwohl sich N-(3,4-Dichlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff (1) [Afolon®] und N-(4-Chlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff (2) [Aresin®] in ihrer chemischen Konstitution von diesen Verbindungen nur wenig unterscheiden, zeigen sich in den allgemeinen biologischen und speziellen herbiziden Eigenschaften große Unterschiede: Monuron und Diuron

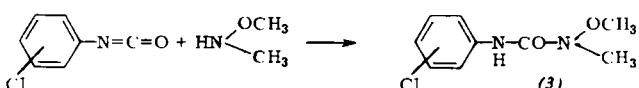


sind sehr wenig selektiv und im Boden über einen langen Zeitraum persistent. Dagegen zeichnen sich die analogen Methoxy-Verbindungen durch sehr selektive Eigenschaften gegenüber wichtigen Kulturpflanzen und durch eine geringe Persistenz im Boden aus.

Zur Darstellung der Alkoxy-alkylharnstoffe bietet sich die Reaktion von Isocyanaten oder Carbaminsäurechloriden mit alkylierten Hydroxylaminen an. Da die letztgenannten Verbindungen in technischem Maßstab jedoch nur schlecht zugänglich sind, ergab sich als brauchbares Herstellungsverfahren die Anlagerung von Hydroxylamin an Isocyanate mit anschließender Alkylierung.

1. Anlagerung von O,N-Dimethylhydroxylamin an substituierte Phenylisocyanate

Diese Reaktion wird in organischen Lösungsmitteln und bei mäßig erhöhter Temperatur ausgeführt [1]. Die Produkte (3) fallen durchweg kristallin an, eine eventuell notwendige Reinigung gelingt durch Umkristallisation aus Petroläther.



2. Alkylierung von substituierten N-Phenyl-N'-alkoxyharnstoffen

O-Alkylhydroxylamine lagern sich unter völlig gleichen Bedingungen an substituierte Phenylisocyanate an. Es entstehen Alkoxyharnstoffe, z. B. (4), die sich durch Umkristallisation aus Essigester reinigen lassen. Einen Überblick der hergestellten Verbindungen gibt die Tabelle 1.

Eine Alkylierung von Harnstoffen am Stickstoffatom ist unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Nach der vorliegenden Literatur [2] wird stets der Carbonyl-

[1] DBP. 1028986 (17. Jan. 1956), Farbwerke Hoechst AG., Erf.: O. Scherer u. P. Heller.

[2] E. A. Werner, J. chem. Soc. (London) 105, 927 (1914); P. A. Ongley, Trans. Roy. Soc. New Zealand 77, 10 (1948); Chem. Abstr. 39, 8165 (1945).

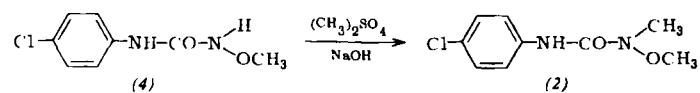
Tabelle 1. Aus O-Alkyhydroxylaminen und Phenylisocyanaten hergestellte N-Phenyl-N'-alkoxyharnstoffe R-NH-CO-NH-OR'

R	R'	Fp [°C]
Phenyl	CH ₃	114–115
4-Chlorphenyl	CH ₃	140–142
3-Chlorphenyl	CH ₃	119–120
4-Chlor-2-methylphenyl	CH ₃	128–129
3,4-Dichlorphenyl	CH ₃	138–141
2,4,5-Trichlorphenyl	CH ₃	153–154
4-Chlorphenyl	C ₂ H ₅	121–123
4-Chlorphenyl	n-C ₃ H ₇	108–110
Phenyl	n-C ₄ H ₉	84–85
4-Chlorphenyl	n-C ₄ H ₉	94–96

Sauerstoff angegriffen unter Bildung von O-Alkyl-isoharnstoffen. Die Molekülgruppierung -CO-NH-OR der Alkoxyharnstoffe stellt einen Hydroxamsäureester dar und sollte nach der Literatur [3] bei der Alkylierung in der Hydroximsäureform -C(OH)=N-OR reagieren. Sie müßte in unserem speziellen Falle in Über-

einstimmung mit [2] ebenfalls zu O-Alkyl-isoharnstoffen führen.

Es war daher überraschend, daß die Alkylierung eindeutig und ausschließlich am alkoxylierten Stickstoffatom erfolgt und in hoher Ausbeute zu den gewünschten N-Phenyl-N'-alkoxy-N'-alkylharnstoffen, z. B. (2), führt.



Die Alkylierung wird in wäßrig-alkalischer Suspension oder besser in einem Gemisch aus wäßrigem Alkali und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel ausgeführt. Die N-Phenyl-N'-alkoxyharnstoffe sind gegen Alkali unempfindlich [4].

Die Konstitution der Produkte ergibt sich aus der Identität der IR-Spektren und aus den Mischschmelzpunkten mit den

Tabelle 2. Durch Alkylierung von N-Phenyl-N'-alkoxyharnstoffen gewonnene Produkte R-NH-CO-N^{R1}_{OR2}

R	R ¹	Alkylierungs-mittel	Fp [°C] oder Kp [°C/Torr]	Schädigungsgrad [*] von Ackersenf bei 1,2 0,6 0,3 0,15 kg Wirkstoff/ha				Schädigungsgrad [*] von Hafer bei 1,2 0,6 0,3 0,15 kg Wirkstoff/ha			
Phenyl	CH ₃	Dimethyl-sulfat	59–60	5	5	4	3	4	3	2	1
	CH ₃		81–83	5	5	4	3	3	2	1	1
	CH ₃		76–78	5	5	5	5	5	5	4–5	4
	CH ₃		90–91	5	5	5	5	5	4–5	4	3
	CH ₃		95–96	4	3	2–3	2	1	0	0	0
	CH ₃		66–67	3	2	1	0	1	1–0	0	0
Phenyl	C ₂ H ₅	Diäthylsulfat	92–93	4–5	3	2–3	2	1–2	1	0–1	0
4-Chlorphenyl	C ₂ H ₅		90–91	3	2	1	0	2	1	0	0
4-Chlorphenyl	n-C ₃ H ₇		95–97	2	1	0	0	0	0	0	0
Phenyl	n-C ₄ H ₉	n-Propylbromid	118–120/3	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Chlorphenyl	n-C ₄ H ₉		142–145/1	0	0	0	0	0	0	0	0
3-Chlorphenyl	n-C ₄ H ₉		158–165/760	0	0	0	0	1	0	0	0
4-Chlorphenyl	n-C ₄ H ₉		Öl, nicht destillierbar	3	2	1	0	0	0	0	0
2,4-Dichlorphenyl	n-C ₄ H ₉	n-Butyl-bromid	Öl, nicht destillierbar	0	0	0	0	0	0	0	0
3,4-Dichlorphenyl	n-C ₄ H ₉		79–80	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4,5-Trichlorphenyl	n-C ₄ H ₉		Öl, nicht destillierbar	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Methyl-4-chlorphenyl	n-C ₄ H ₉		Öl, nicht destillierbar	0	0	0	0	0	0	0	0
p-Tolyl	n-C ₄ H ₉	i-Propyl-bromid	56–58	0	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	i-C ₃ H ₇		93–94	1	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	i-C ₄ H ₉ [a]	1-Brom-2-methyl-propan	98–100	0	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	s-C ₄ H ₉ [b]	2-Chlor-n-butan	73–75	1	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	3-Methyl-butyl	1-Chlor-3-methyl-butanol	41–42	0	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	Allyl	Allyl-bromid	79–80	3	2	1	0	1	0	0	0
4-Chlorphenyl	3,3-Dichlor-allyl	3,3-Dichlor-allyl-chlorid	95–96	0	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	Dodecyl	Dodecyl-bromid	34–35	0	0	0	0	0	0	0	0
Phenyl	R ² = n-C ₄ H ₉	Dimethyl-sulfat	138–140/8	1	0	0	0	0	0	0	0
4-Chlorphenyl	CH ₃		47–49	1	0	0	0	0	0	0	0

[*] 0 = keine Schädigung; 5 = Pflanzen getötet. [a] = 2-Methylpropyl; [b] = 1-Methylpropyl.

[3] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 685.

[4] DBP. 1076117 (17. April 1958), Farbwerke Hoechst AG. Erf.: O. Scherer, G. Hörllein u. R. Hübner.

nach Methode 1 hergestellten Verbindungen. Das Verfahren gibt die Möglichkeit, einen von der Alkoxygruppe verschiedenen Alkylrest einzuführen und lässt sich, wie die Tabelle 2 zeigt, weitgehend variieren.

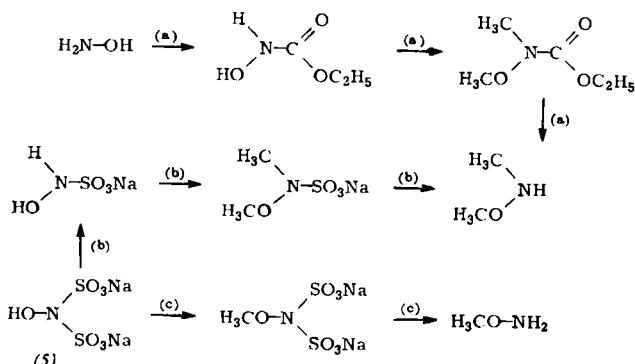
Beispiel

0,5 Mol = 100 g N-(4-Chlorphenyl)-N'-methoxyharnstoff werden in 200 g 10-proz. Natronlauge und 250 ml Methanol gelöst. Unter Rühren und Eiswasserkühlung lässt man 0,6 Mol = 75 g Dimethylsulfat zutropfen. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur fällt der N-(4-Chlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff in einer Ausbeute von 95% aus ($F_p = 76-78^\circ\text{C}$).

3. Herstellung von O-Alkyl- und O.N-Dialkyl-hydroxylaminen

Zur Synthese der beiden für Methode 1 und 2 notwendigen Ausgangssubstanzen wurde nach einem technisch gangbaren Weg gesucht.

O.N-Dimethylhydroxylamin wird im Labormaßstab nach Weg (a) des Schemas 1 [5] in einer Ausbeute von etwa 30% erhalten. Auf der Suche nach anderen Schutzgruppen wurde die Sulfogruppe, wie sie bei der



Schema 1. Synthesen von O-Alkyl- und O.N-Dialkylhydroxylaminen

Raschigschen Hydroxylamin-Synthese im Fremyschen Salz (5) vorliegt, in den Kreis der Betrachtungen einbezogen. Man erhält aus dem Fremyschen Salz entweder durch Hydrolyse einer Sulfogruppe und anschließende Methylierung und Verseifung – Weg (b) – das O.N-Dimethylhydroxylamin in einer Ausbeute von etwa 30% [6] oder durch Methylierung und anschließende Hydrolyse der beiden Sulfogruppen – Weg (c) – das O-Methylhydroxylamin in einer Ausbeute von etwa 50% [7]. Auf dem Weg (c) wurden die in Tabelle 3 aufgeführten O-Alkylhydroxylamine hergestellt.

Tabelle 3. Aus Fremyschem Salz hergestellte O-Alkylhydroxylamine

	Kp [°C]	Alkylierungsmittel	Hydrochlorid F_p [°C]
CH ₃ -O-NH ₂	49–50	Dimethylsulfat	149
C ₂ H ₅ -O-NH ₂	68–69	Diathylsulfat	128
n-C ₃ H ₇ -O-NH ₂	90–91	n-Propylbromid	150–152
n-C ₄ H ₉ -O-NH ₂	113–115	n-Butylbromid	152–154

[5] A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 1254 (1894); T. Major, E. E. Fleck, J. Amer. chem. Soc. 50, I, 1479 (1928).

[6] DBP. 1116232 (24. Nov. 1959), Farbwerke Hoechst AG., Erf.: O. Scherer u. G. Schneider.

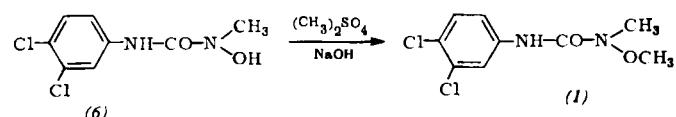
[7] DBP. 1112082 (21. Okt. 1959), Farbwerke Hoechst AG., Erf.: O. Scherer, G. Hörlein, R. Hübner u. G. Schneider.

Keiner der angeführten Wege eignet sich jedoch für eine technische Synthese. Einige der alkylierten Hydroxylamine bilden darüber hinaus mit Luft hochexplosive Gemische und wirken stark hämolytisch.

Der bei der Herstellung des O.N-Dimethylhydroxylamins nach Weg (a) als Zwischenprodukt entstehende Methylmethoxycarbaminsäure-äthylester ließ sich ebenso wie der entsprechende Methyl- oder Phenylester nicht mit Chloranilin zum gewünschten Harnstoff umsetzen.

4. Alkylierung von N-Phenyl-N'-alkyl-N'-hydroxyharnstoffen

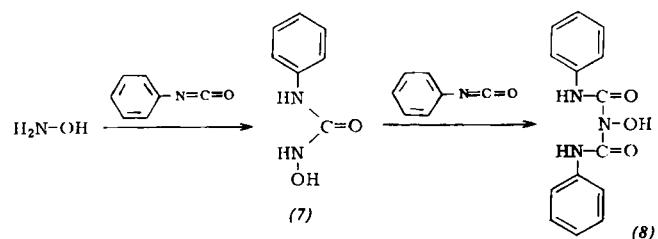
N-Methylhydroxylamin ist aus Nitromethan durch Reduktion mit Zinkstaub [8] oder katalytisch mit Wasserstoff über Palladium [9] erhältlich. Das Produkt seiner



Anlagerung an Phenylisocyanat, z. B. (6), kann zum N-Alkoxy-N-methylharnstoff, z. B. (1), methyliert werden.

5. Alkylierung von N-Phenyl-N'-hydroxyharnstoffen

Unsere Überlegungen führten schließlich zu der Aufgabe, zunächst Hydroxylamin mit Phenylisocyanaten oder Carbaminsäurechloriden umzusetzen (wobei natürlich nur wäßriges Hydroxylamin in Frage kam) und anschließend zwei Alkylgruppen einzuführen. Unsubstituiertes Phenylisocyanat lässt sich sowohl mit wasserfreiem [10] als auch mit wäßrigem Hydroxylamin [11] zum N-Phenyl-N'-hydroxyharnstoff (7) umsetzen. Dieser reagiert mit weiterem Phenylisocyanat zu einer Verbindung, deren Konstitution als Hydroxy-diphenylbiuret (8) bewiesen wurde [12].



Versucht man jedoch, die reaktionsfähigeren Chlorphenylisocyanate mit wäßrigem Hydroxylamin umzusetzen, so erhält man durch Hydrolyse der Isocyanate

[8] E. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. 365, 211 (1909).

[9] Schweizer Patent 325080 (14. Dez. 1957), Inventa AG. für Forschung und Patentverwertung, Erf.: K. Kahr u. K. Zimmermann.

[10] C. Kjellin, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2384 (1893).

[11] E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1935 (1889); H. Kall, Liebigs Ann. Chem. 263, 264 (1891).

[12] O. Exner, Coll. czechoslov. chem. Commun. 26, 706 (1961).

quantitativ die symmetrischen Diphenylharnstoffe. Die gleiche hydrolytische Nebenreaktion läßt sich beim Umsatz mit wäßrigen Aminen [13] und beim Umsatz von Carbaminsäurechloriden mit wäßrigem Hydroxylamin [14] dadurch umgehen, daß man die Reaktion in einem zweiphasigen System ausführt. Auch in unserem Falle gelingt die Anlagerung von Chlorphenylisocyanaten an wäßriges Hydroxylamin, wenn man die Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, z. B. chlorierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen oder Äthern, ausführt. [15]. Nebenreaktionen lassen sich durch Einhalten bestimmter Bedingungen (Temperatur, pH-Wert) weitgehend unterdrücken.

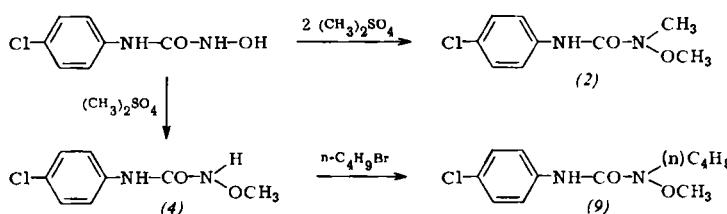
Die Produkte (Beispiele in Tabelle 4) zeigen die für Hydroxamsäuren charakteristische Farbreaktion mit Fe^{3+} und geben mit ammoniakalischer Silbernitratlösung einen schwarzen Ag-Spiegel.

Tabelle 4. Aus Phenylisocyanaten und Hydroxylamin dargestellte N-Phenyl-N'-hydroxyharnstoffe $\text{R}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$

R	Umkristallisiert aus	Fp [°C]
Phenyl	Butylacetat	141–143 (Z) [*]
4-Chlorphenyl	Äthanol	160 (S)
		175 (Z)
3,4-Dichlorphenol	Wasser	126 (S)
		135 (Z)

[*] (Z) = Zersetzung, (S) = Sintern.

Die Alkylierung der N-Phenyl-N'-hydroxyharnstoffe verläuft trotz zahlreicher Reaktionsmöglichkeiten in zwei definierten Schritten. Mit einem Mol Alkylierungsmittel erhält man die N'-Alkoxy-Verbindungen, z. B. (4), und mit einem zweiten Mol des gleichen oder eines anderen Alkylierungsmittels die gewünschten N-Phenyl-N'-alkoxy-N'-alkylharnstoffe, z. B. (2), bzw. (9) [16].



Die Konstitution der Produkte ergibt sich durch die Identität der IR-Spektren und aus dem Mischschmelzpunkt mit den nach Methode 1 hergestellten Verbindungen.

Im Gegensatz zu den Alkoxyharnstoffen muß bei den N-Phenyl-N'-hydroxyharnstoffen wegen der Alkalieempfindlichkeit die Alkylierung unter sehr schonenden Bedingungen durchgeführt werden.

[13] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 159.

[14] A. Conduché, Ann. Chimie (8) 13, 72 (1908).

[15] DAS 1133360 (18. Febr. 1961), BASF, Erf.: G. Steinbrunn; DAS 1127344 (18. Febr. 1960), BASF, Erf.: G. Steinbrunn.

[16] DBP. 1140925 (25. Febr. 1961), Farbwurke Hoechst AG., Erf.: O. Scherer u. G. Hörlein.

Beispiel

0,2 Mol = 44 g N-(3,4-Dichlorphenyl)-N'-hydroxyharnstoff werden in 300 ml Methanol gelöst. Unter gutem Rühren, bei einem pH-Wert von 9 bis 10 und einer Temperatur $< 20^\circ\text{C}$ läßt man gleichzeitig 50 ml 10 N Natronlauge und 0,5 Mol = 63 g Dimethylsulfat zulaufen und röhrt 1 Std. bei Raumtemperatur. Das nach dem Eingießen in Wasser sich zunächst als Öl abscheidende Produkt erstarrt nach kurzer Zeit. Durch Absaugen und Trocknen erhält man den N-(3,4-Dichlorphenyl)-N'-methyl-N'-methoxyharnstoff in einer Ausbeute von 90%. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther schmilzt die Substanz bei 86–87 °C.

Biologische Wirksamkeit

Von den in Tabelle 2 aufgeführten Harnstoffverbindungen fallen N-(4-Chlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff (Aresin®) und N-(3,4-Dichlorphenyl)-N'-methoxy-N'-methylharnstoff (Afalon®) durch ihre starke und breite herbizide Wirkung auf. Trotzdem besitzen sie je nach Anwendungsart und angewandter Menge selektive, d. h. bestimmte Kulturpflanzen schonende, Eigenschaften.

Tabelle 5. Unkrautwirkung von Aresin und Afalon mit 0,75 bis 1,2 kg Wirkstoff/ha im Vorauflaufverfahren

1. Gut bis sehr gut zu bekämpfen:

Kamille-arten, Hirtentäschel, Melden, Kreuzkraut, Franzosenkraut, Taubnessel, Ackersenf, Hederich, Vogelmiere, Ackerhellerkraut, Ackerspörgel [**], Ehrenpreis [*], Knötericharten [*], einjährige Rispe [*].

2. Noch ausreichend zu bekämpfen:

Ackerhohlzahn, Klebkraut, Erdrauch.

3. Schwer oder nicht zu bekämpfen:

alle mehrjährigen Wurzelunkräuter wie Ackerdistel, Ackerwinde, Löwenzahn, Quecke, Schachtelhalm.

[*] Nur mit größeren Mengen Afalon befriedigend zu bekämpfen.

[**] Nur mit größeren Mengen Aresin befriedigend zu bekämpfen.

Obwohl beide in ihrer Unkrautwirkung etwa das gleiche Spektrum (Tabelle 5) besitzen, unterscheiden sie sich in ihrer Selektivität gegenüber Kulturpflanzen: Afalon hat sein Hauptanwendungsgebiet in Kulturen von Umbelliferen, z. B. Möhren, Sellerie, Kümmel, Pastinak, Petersilie, Dill und Kerbel. Es wird von diesen Pflanzen in relativ hohen Mengen vor und nach dem Auflaufen gut vertragen.

Aresin kann in Kulturen von Buschbohnen, Sojabohnen und Kartoffeln angewendet werden. Diese Pflanzen vertragen das Aresin gut, wenn es zwischen Einsaat und Aufgang der Saat angewendet wird. Darüber hinaus kann Aresin zur Unkrautbekämpfung in Obst-, Wein- und Beerenobst-Anlagen unmittelbar vor dem Austrieb und nach der Ernte verwendet werden.

Im Boden werden Afalon und Aresin relativ schnell abgebaut und unwirksam. Die im Acker- und Gartenbau üblichen Mengen von 1 bis 2 kg Wirkstoff/ha sind schon nach 3 bis 4 Monaten biologisch nicht mehr nachweisbar. Das ist namentlich für den Garten- und allgemeinen Ackerbau von größter Bedeutung, da infolge des schnellen Abbaus nicht mit einer Kumulierung der Wirkstoffe im Boden und Gefährdung der Nachbaufrucht zu rechnen ist.

Eingegangen am 4. Juni 1963 [A 316]