

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 83.¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON N-PHOSPHONYLMETHYL- UND N-PHOSPHINYLMETHYL-AMINOMALONSÄUREN UND DERIVATEN

Ludwig Maier^a

^a Division Agro, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz

To cite this Article Maier, Ludwig(1988) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 83.¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON N-PHOSPHONYLMETHYL- UND N-PHOSPHINYLMETHYL-AMINOMALONSÄUREN UND DERIVATEN', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 36: 1, 1 – 10

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648808078991

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808078991>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 83.¹ HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON N- PHOSPHONYLMETHYL- UND N- PHOSPHINYLMETHYL-AMINOMALONSÄUREN UND DERIVATEN

LUDWIG MAIER

Ciba-Geigy AG, Division Agro, CH-4002 Basel, Schweiz

(Received September 3, 1987)

The synthesis and the chemical, spectral and biological properties of N-phosphonylmethyl- and N-phosphinylmethyl-aminomalonic acids and derivatives, i.e. 0,0-dialkyl-N-di(alkoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonates (**1a-e**), 0,0-dialkyl-N-di(alkoxycarbonyl)methylaminomethyl-phosphonates (**2a, 2b**), 0-isopropyl-N-di(hydroxycarbonyl)-methyl-amino-methylphosphonic acid trisodium salt (**3**), 0,0-bis(trimethylsilyl)-N-di(alkoxycarbonyl)methyl-N-benzyl-aminomethylphosphonates (**4a-d**), N-di(alkoxycarbonyl)-methyl-N-benzylaminomethylphosphonic acids (**5a-c**), N-di(alkoxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonic acids (**6a-b**), N-di(hydroxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonic acid (**9**), -tetrasodium salt (**7**) and -diisopropylamine salt (**8**), 0-ethyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethyl-methylphosphinate (**10**), 0-trimethylsilyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethyl-methylphosphinate (**11**), N-di(ethoxy-carbonyl)methyl-N-benzylaminomethyl-methylphosphinic acid (**12**) and N-di(ethoxy-carbonyl)methyl-aminoethyl-methylphosphinic acid are reported.

It is demonstrated that the formulated compound **6b** has about the same herbicidal activity as Glyphosate **14**, whereas **6a** is somewhat weaker. When dissolved in pure water Glyphosate is herbicidally more active by a factor of 2 to 4 than **6a** and **6b**. It is shown that this difference in the herbicidal activity of **6a** and **6b** is due to the different stabilities of **6a** and **6b** in pure water and in water plus additives, respectively.

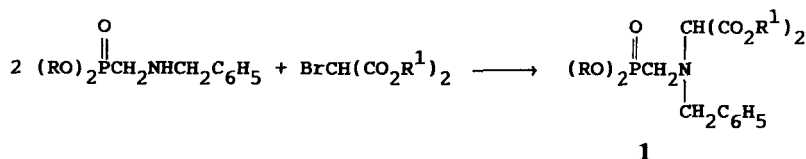
EINLEITUNG

Die Bearbeitung der N-Phosphonomethyl- und Alkylphosphinyl-methyl-glycine wurde in den vergangenen 15 Jahren intensiv vorangetrieben, wohl hauptsächlich deshalb, weil einige dieser Verbindungen, wie z.B. das Glyphosate $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,² Glyphosine $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2]_2$ ³ und N-(Alkylphosphinyl-methyl)-glycine $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}$ ^{4,5,6} herbizide und wachstumsregulierende Eigenschaften besitzen. Um bessere Einsicht in die Struktur-Aktivitätsbeziehungen dieser Verbindungsklasse zu erhalten, synthetisierten wir kürzlich cyclische Verbindungen, die immer noch das Strukt-

urelement des Glyphosates $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{PO}_3\text{H}_2$ enthielten.⁷ Die biologische Aktivität dieser Verbindungsklasse war enttäuschend. Deshalb versuchten wir jetzt sogenannte Prodrugs herzustellen, d.h. Verbindungen, die in Glyphosate zerfallen können, die aber wegen ihrer andersgearteten physikalischen Eigenschaften ein besseres Penetrations- und Translokationsverhalten zeigen könnten als Glyphosate. Darüber wird im folgenden berichtet.

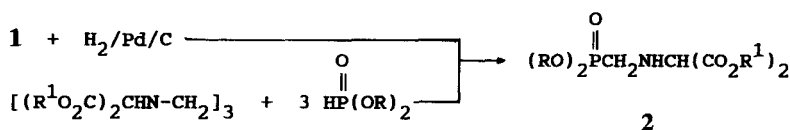
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Als erstes Ziel gingen wir die Synthese von *N*-Malonatoaminomethylphosphonsäure- und -phosphinsäurederivaten an.⁸ Erhitzt man *N*-Benzylaminomethylphosphonat in alkoholischer Lösung mit Brom-malonsäureester für 60 Stunden zum Rückfluss so erhält man die *N*-Malonato-*N*-benzylaminomethylphosphonate, **1a** bis **1e** (Tabelle I)

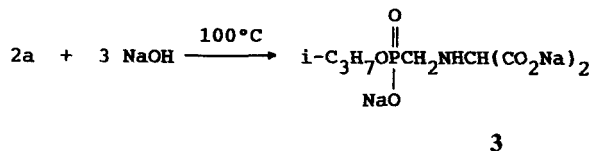


	a	b	c	d	e
R	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇
R ¹	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇

in 46 bis 93%-iger Ausbeute. Alle Substanzen lassen sich durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum rein erhalten. Durch Debenzylierung von **1a** mit H₂ in Gegenwart von Pd/C als Katalysator erhält man 0,0-Diisopropyl-*N*-di(ethoxycarbonyl)methyl amino-methylphosphonat **2a** (R-*i*-C₃H₇, R¹ = C₂H₅) in 70%-iger Ausbeute. Diese Verbindungsklasse ist durch Umsetzung von 1,3,5-Tris-(di[alkoxycarbonyl]methyl)-hexahydro-s-triazin mit sek. Phosphiten bei 100°C direkt zugänglich, wenn auch in geringerer Ausbeute, z.B. **2b** (35%).



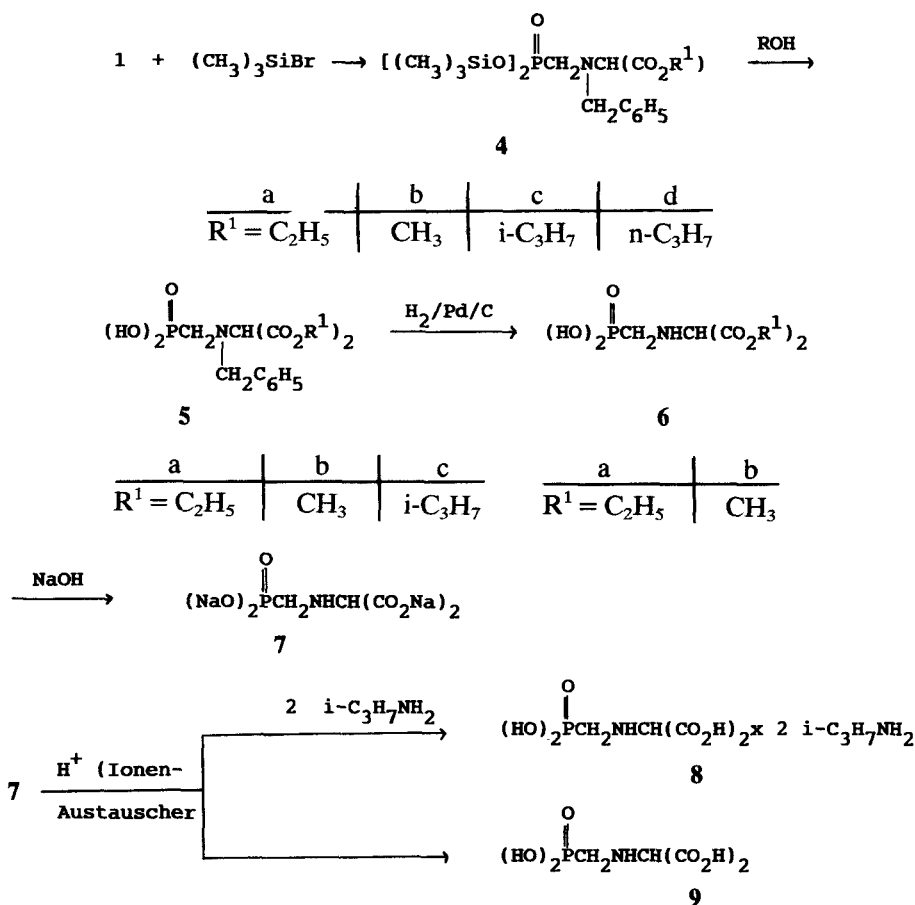
Die Behandlung von **2a** mit 5N NaOH bei 100°C liefert das Trinatriumsalz **3** in quantitativer Ausbeute.



Die letzte Estergruppe am Phosphor lässt sich mit NaOH nicht abspalten. Eine vollständige Dealkylierung am Phosphor wird jedoch leicht über die Trimethylsilylester **4**, erreicht (siehe Schema 1). Diese erhält man durch 12-stündiges Rühren von **1** mit überschüssigem (CH₃)₃SiBr bei Raumtemperatur und anschließender Hochvakuumdestillation in 60 bis 90 %-iger Ausbeute (siehe Tabelle II). Die Behandlung mit Ethanol liefert die freien Phosphonsäuren, **5a-5c**, die durch Debenzylierung mit H₂ in Gegenwart von Pd/C als Katalysator in die

kristallinen N-Di(alkoxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonsäuren, **6a** und **6b**, übergeführt werden. Daraus lässt sich durch Einwirkung von 5N NaOH bei Rückflusstemperatur das Tetranatriumsalz **7** gewinnen.

Ueber einen sauren Ionenaustauscher liess sich aus **7** eine wässrige Lösung der freien Säure N-Di(hydroxycarbonyl)methylaminomethylphosphonsäure **9** herstellen, aus der mit Ueberschuss iso-Propylamin ein kristallines Di-iso-propylamin Salz **8** gewonnen werden konnte. Beim Versuch, die freie Säure **9** durch Eindampfen der wässrigen Lösung bei 0–10 °C im Hochvakuum zu isolieren, wurde ein Festkörper erhalten, der dem ¹H-NMR Spektrum und der Analyse



SCHEMA 1

nach zu schliessen aus einer 1:1 Mischung von **9** und N-Hydroxycarbonylmethylaminomethylphosphonsäure bestand. Diese Mischung gab beim Stehen bei 20°C laufend CO₂ ab und nach 14 Tagen war nur noch Glyphosate **14** vorhanden.

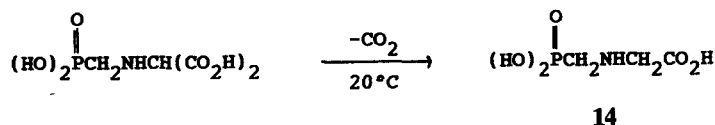
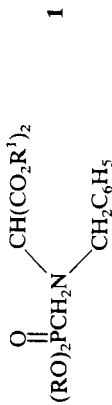
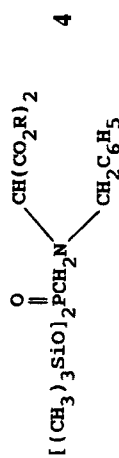


TABELLE I
Physikalische und spektroskopische Eigenschaften von 0,0-Dialkyl-N-di(alkoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonaten

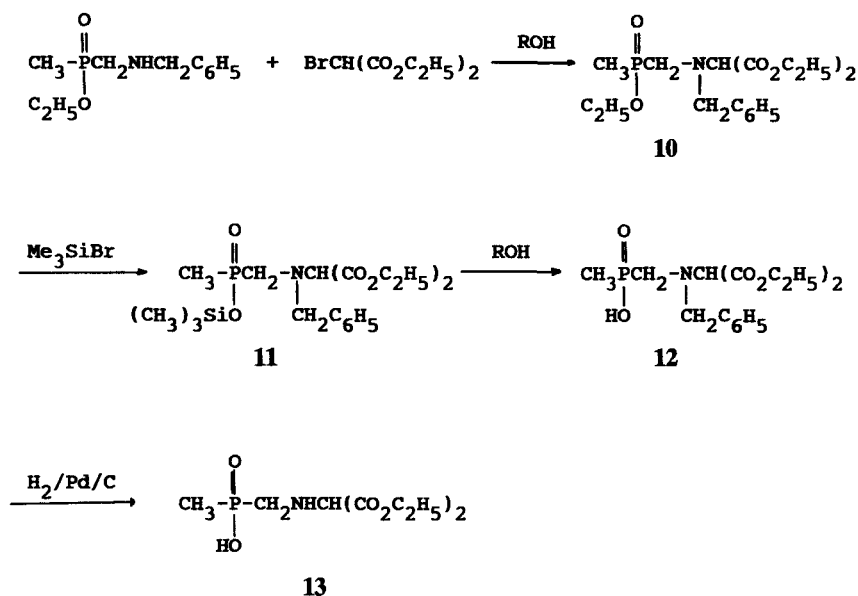


		¹ H-NMR in CDCl ₃										³¹ P-chem. Ver. 85%ige H ₃ PO ₄ Ref.
1	R	R ¹	Ausbeute in %	Sdp °C/Torr	CH ₃	CH ₂ P	OCH ₃	OCH ₂	OCH	PhCH ₂	CHN	Ph
a	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	80	150/0.1	1.3	3.2(J11.6)		4.2	4.73	4.07	4.73	7.3
b	C ₂ H ₅	CH ₃	52	130/0.08	1.3	3.25(J11)	3.75	4.1		4.03	4.65	7.3
c	i-C ₃ H ₇	CH ₃	93	150-160/0.1	1.37	3.2(J12)	3.8		4.7	4.07	4.8	7.37
d	i-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	46	170/0.1	1.33	3.2(J11)		4.1	4.7	4.05	4.8	7.35
					0.8-1.9(C ₂ H ₅)							
e	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	79.7	160/0.2	1.3	3.2(J11.4)			4.7	4.03	4.67	7.33
									5.15			

TABELLE II
Physikalische und spektroskopische Eigenschaften von 0,0-Bis(trimethylsilyl)-N-di(alkoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonaten

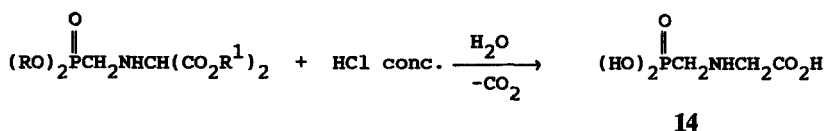


		¹ H-NMR in CDCl ₃										³¹ P-chem. Ver. 85%ige H ₃ PO ₄ Ref.
4	R	Ausbeute in %	Sdp °C/Torr	(CH ₃) ₃ Si	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ P	PhCH ₂	OCH ₂	CHN	Ph	
a	C ₂ H ₅	57	160/0.2	0.2	1.27		2.9(J11.6)	3.9	4.2	4.8	7.25	6.51
b	CH ₃	90		0.2			2.9(J11)	3.9	3.7(OCH ₃)	4.8	7.3	
c	i-C ₃ H ₇	91	150/0.1	0.2	1.3		2.9(J11.5)	3.9	5.1(CHO)	4.7	7.3	
d	n-C ₃ H ₇	72	170/0.2	0.1		0.4-1.6	2.7(J12)	3.67	3.8	4.6	7.0	



SCHEMA 2

Saure Hydrolyse der Tetraester **2a** und **2b** und auch der Diester **6a** und **6b** mit conc. HCl verläuft unter Decarboxylierung und liefert quantitativ Glyphosate **14**, was eine neue Herstellungsmethode für diese Verbindung darstellt:



Die entsprechenden *N*-Malonato-aminomethylphosphinsäurederivate wurden nach Schema 2 in analoger Weise wie die oben beschriebenen Phosphonsäureverbindungen hergestellt. Mit Ausnahme des ersten Schrittes, der nur 38 % der Verbindung **10** lieferte, verliefen die weiteren Schritte zu **11**, **12** und **13** in 80-100 %-iger Ausbeute.

Stabilität und herbizide Aktivität der Ester **6a** und **6b** sowie der Salze **7** und **8**

Die Abhängigkeit der postemergenten herbiziden Aktivitäten von **6a**, **6b** und Glyphosate **14** gegen fünf monokotyle und sieben di-kotyle Unkräuter von der Konzentration ist in Tabelle III wiedergegeben. Die Verbindungen wurden einmal formuliert unter Zusatz von iso-Propylamin, Netzmittel und Wasser und einmal ohne Zusatz, nur in Wasser, gelöst, getestet.

Wie aus den Daten in Tabelle III ersichtlich, ist bei den formulierten Verbindungen der Dimethylester **6b** etwa gleich stark herbizid aktiv wie Glyphosate, der Diethylester **6a** ist dagegen etwas schwächer wirksam. Wenn nur in Wasser gelöst, ist dagegen Glyphosate um den Faktor 2 bis 4 aktiver als **6a** und **6b**. Dieser Unterschied rührt daher, dass **6a** und **6b** als iso-Propylaminsalz in

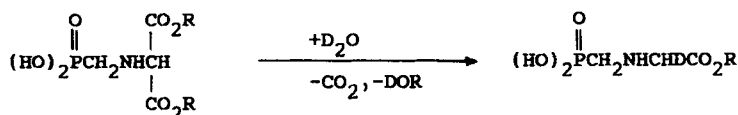
TABELLE III

Abhängigkeit der postemergenten herbiziden Aktivitäten von **6a**, **6b** und Glyphosate **14** gegen fünf monokotyle und sieben dikotyle Unkräuter von der Konzentration (Prozent Wirkung)

	Konzentration	% Wirkung		
		6a	6b	Glyphosate
Formuliert	2 kg/ha	73	86.5	90.6
	1 kg/ha	42.7	76	71.9
	0.5 kg/ha	23	46.9	27.1
Nicht formuliert, nur in H ₂ O gelöst	2 kg/ha	37.5	69.8	82.3
	1 kg/ha	25.0	55.2	74.0
	0.5 kg/ha	3.1	17.7	36.5

wässriger Lösung nicht stabil sind, sondern hydrolysieren, decarboxylieren und über die Glyphosate-Ester in Glyphosate übergehen. So konnte aus mit iso-Propylamin formuliertem **6a** reines Glyphosate isoliert werden.

Aber auch die reinen Aktivsubstanzen **6a** und **6b** in D₂O gelöst sind nicht unbegrenzt haltbar. So ergaben quantitative ¹³C- und ¹H-NMR Untersuchungen bei 20°C für den Uebergang:



für **6a** eine Halbwertszeit $t_{1/2}$ von 60 Tagen und für **6b** eine Halbwertszeit $t_{1/2}$ von 8.5 ± 0.5 Tagen.

Für das Natrium-, Dimethylamin- und iso-Propylaminsalz von **6a** wurden in D₂O-Lösung bei 20°C eine Halbwertszeit von etwa 10 Tagen festgestellt.

Das Tetranatriumsalz **7** ist sowohl in festem Zustand wie auch in H₂O-Lösung stabil. Es zeigt zwar pflanzenwachstumsregulierende aber nur noch schwache herbizide Wirkung.

Wir danken Ciba-Geigy's Zentraler Funktion Forschung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Herrn H. Spoerri für experimentelle Mitarbeit.

EXPERIMENTELLER TEIL

Herstellung der Ausgangsprodukte: *N*-Benzylaminomethyl-0,0-diethylphosphonat wurde nach

Literaturangaben⁹ und das entsprechende Diisopropylphosphonat, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{P}(\text{OC}_3\text{H}_7\text{-}i)_2$ analog aus *N,N'*-*N''*-Tribenzyl-hexahydrotriazin und Diisopropyl-phosphit durch Erwärmen auf 110°C in 92 % Ausbeute, Sdp. 130°C/0.1 Torr, erhalten. Die ¹H-NMR Spektren [Ref. (CH₃)₄Si] wurden mit einem Varian EM 360 oder einem Bruker Elektrosin 250 MHz und die ³¹P-NMR Spektren [Ref. 85%ige H₃PO₄] mit einem Bruker Elektrosin WP 90 Spektrometer aufgenommen. Die chemischen

Verschiebungen (in ppm) sind negativ bei höherem und positiv bei tieferem Feld als die Referenz. Die Reaktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

1. *Herstellung von 0,0-Diisopropyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonat, 1a.* Eine Mischung aus 685 g 0,0-Diisopropyl-N-benzylaminomethylphosphonat und 220 ml Brommalonsäure-diethylester in 500 ml Ethanol wird bei Rückflusstemperatur $2\frac{1}{2}$ Tage gerührt und anschliessend am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und 2 mal mit je 500 ml H₂O extrahiert. Die Etherlösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet, der Ether am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand (484.5 g) durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum gereinigt. Man erhält 427.8 (=80%) **1a**, Sdp. 150°C/0.1 Torr, ein farbloses Oel.

¹H-NMR (in CDCl₃) δ : CH₃ 1.3 (18H); CH₂P 3.2 (d, J_{PCH} = 11.6 Hz, 2H); OCH₂ 4.2; C₆H₅CH₂ 4.07; OCH 4.73; CHN 4.7 (zusammen 9H) (ppm). ³¹P-NMR (in CDCl₃) 22.42 ppm. Die in der Tabelle I aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

2. *Herstellung von 0,0-Diisopropyl-N-di(ethoxycarbonyl)-methylaminomethylphosphonat, 2a.*

Methode A. 44.3 g 0,0-Diisopropyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonat, **1a**, werden in 440 ml Ethanol gelöst, mit 5 g 10 %igem Pd auf Kohle versetzt und bei 20–25°C unter Normaldruck mit Wasserstoff behandelt. Bei 35 % Debenzylierung werden 2.5 g Pd/C und bei 43.7 % Debenzylierung nochmals 5 g Pd/C zugesetzt. Nach 21 Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme (2.41 = 107.1 % d.Th.) zum Stillstand. Die Hydrierlösung wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand gibt bei Kurzwegdestillation im Hochvakuum **2a** als klares Oel, Sdp. 115°C/0.15 Torr; Ausbeute 24.9 g (70 % d.Th.).

¹H-NMR (in CDCl₃) δ : CH₃ 1.43 (18H); CH₂P 3.1 (d, J_{PCH} = 13.6 Hz, 2H); CH + NH 4.25; OCH₂ 4.3; OCH 4.75 (zusammen 8H) (ppm). ³¹P-NMR (in CDCl₃) 22.33 ppm.

Methode B. 0,0-Diethyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonat, **2b**.

a) Herstellung von 1,3,5-Tris-(di[ethoxycarbonyl]methyl)-hexahydro-s-triazin. Eine Mischung aus 35 g Aminomalonsäure-diethylester, 7.2 g Paraformaldehyd und 1 ml Trimethylamin gelöst in 250 ml Toluol wird 4 Stunden azeotrop destilliert. Man erhält 38.2 g (100 % d.Th.) 1,3,5-Tris-(di[ethoxycarbonyl]methyl)-hexahydro-s-triazin als leicht gelbe Flüssigkeit, Sdp. 89–92°C/0.08 Torr.

¹H-NMR (in CDCl₃) δ : CH₃ 1.3 (t, 6H); NCH₂ 4.05 (s), OCH₂ 4.2 (qu), NCH 4.4 (s) (zusammen 7H) (ppm).

b) Herstellung von **2b**. Eine Mischung aus 38.2 g 1,3,5-Tris-(di[ethoxycarbonyl]methyl)-hexahydro-s-triazin und 28.3 ml Diethylphosphit wird 6 Stunden unter Rühren auf 100°C erhitzt und anschliessend der Rückstand durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum gereinigt. Man erhält 22.8 g (=35%) **2b** als farblose Flüssigkeit, Sdp. 150–155°C/0.1 Torr.

¹H-NMR (in CDCl₃) δ : CH₃ 1.4 und 1.5 (2t, 12H); CH₂P 3.2 (d, J_{PCH} = 14 Hz, 2H); OCH₂, NH, 4.35 (m, 9H); CH 4.65 (s, 1H) (ppm). ³¹P-NMR (in CDCl₃) 24.19 ppm.

3. *Herstellung von 0-Isopropyl-N-di(hydroxycarbonyl)methylaminomethylphosphonsäure-tri-natrium-salz, 3.* Eine Mischung aus 14.1 g 0,0-Diisopropyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonat, **2a**, und 32 ml 5 N NaOH wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschliessend die klare farblose Lösung am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält **3** als weisses Pulver in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (in D₂O) δ : CH₃ 1.23 (6H); CH₂P 2.63 (d, J_{PCH} = 13.6 Hz, 2H); CH 3.63 (s, 1H); OCH 4.5 (m, 1H); H₂O 4.7 (ppm). ³¹P-NMR (in D₂O) 20.37 ppm.

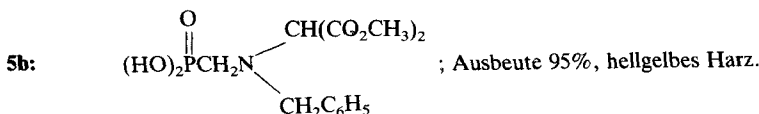
4. *Herstellung von 0,0-Bis(trimethylsilyl)-N-di(ethoxycarbonyl)-methyl-N-benzylaminomethylphosphonat, 4a.* Zu 151 g 0,0-Diisopropyl-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonat, **1a**, werden 140 ml (CH₃)₃SiBr gegeben und die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Kurzwegdestillation im Hochvakuum erhält man 98.4 g (57 % d.Th.) **4a** als schwach gelbes Oel, 160°C/0.2 Torr.

¹H-NMR (in CCl₄) δ : (CH₃)₃Si 0.2 (18H); CH₃ 1.27 (6H); CH₂P 2.9 (d, J_{PCH} = 11.6 Hz, 2H); C₆H₅CH₂ 3.9; OCH₂ 4.2 (zusammen 6H); CH 5.8 (s, 1H); C₆H₅ 7.25 (5H) (ppm). ³¹P-NMR (in CDCl₃) 6.51 ppm. Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

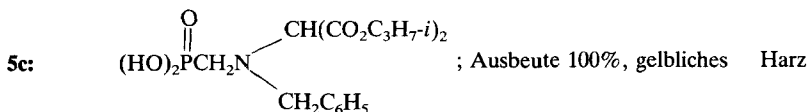
5. *Herstellung von N-Di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonsäure, 5a.* Eine Lösung von 75 g 0,0-Bis(trimethylsilyl)-N-di(ethoxycarbonyl)methyl-N-benzylaminomethylphosphonat, **4a**, in 150 ml Ethanol wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt und anschliessend am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält als Rückstand 52.1 g (97% d.Th.) **5a** als gelbes Harz.

¹H-NMR (in CD₃OD) δ : CH₃ 1.03 (6H); CH₂P 3.0 (d, J_{PCH} = 14 Hz, 2H); C₆H₅CH₂ 3.83; OCH₂

4.0 (zusammen 6H); CH 5.0 (zusammen mit H₂O); C₆H₅ 7.2 (5H) (ppm). ³¹P-NMR (in CD₃OD) 21.67 ppm. **5b** und **5c** wurden analog hergestellt.



¹H-NMR (in CD₃OD) δ: CH₂P 2.9 (d, J_{PCH} = 11 Hz, 2H); OCH₃ 3.43 (s, 6H); C₆H₅CH₂ 3.73 (s, 2H); CH 4.7 (zusammen mit OH); C₆H₅ 7.1 (m, 5H) (ppm).

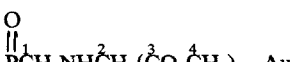


¹H-NMR (in CD₃OD) δ: CH₃ 1.0 (d, 12H); CH₂P 2.85 (d, J_{PCH} 11 Hz, 2H); PhCH₂ 3.7 (s, 2H); CH, OCH 4.5–4.9 (m, 3H); OH 4.55 (s); C₆H₅ 7.0 (m, 5H) (ppm).

6. Herstellung von *N*-Di(ethoxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonsäure, **6a**. Eine Lösung von 46 g (0.128 Mol) *N*-Di(ethoxycarbonyl)methyl-*N*-benzylaminomethylphosphonsäure, **5a**, in 460 ml Ethanol wird mit 5 g Raney-Nickel versetzt und bei 20–25°C unter Normaldruck mit Wasserstoff behandelt. Nach 4 Stunden beträgt die Aufnahme 2.6 l (91 % d.Th.) Wasserstoff und die Debenzylierung kommt zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert und zur Extraktion von *N*-Di(ethoxycarbonyl)methyl-aminomethyl-phosphonsäure mit 500 ml destilliertem Wasser aufgekocht. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer soweit eingedampft, bis ein weisser Festkörper ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 17.4 g (50 % d.Th.) **6a** als weissen Feststoff, Smp. 185–187°C (Zersetzung).

¹H-NMR (in CD₃COOD/DCI) δ: CH₃ 1.33 (6H); CH₂P 3.75 (d, J_{PCH} = 14 Hz, 2H); OCH₂ 4.4 (4H); CH 5.2 (s, tauscht rasch aus und gibt CD); NH, OH, HCl 8.6 (ppm). ³¹P-NMR (in D₂O, NaOD, als Na-Salz) 16.28 (ppm). C₈H₁₆N₂O₇P (269.19) Ber.: C 35.70 H 5.99 N 5.20 P 11.5%. Gef.: C 35.35 H 5.71 N 5.45 P 11.80%.

Rücktitration in H₂O mit 0.1 N NaOH nach Zugabe von einem Ueberschuss HCl gibt 2 Potentialsprünge, 1. Sprung Aequ. Gew. 269 (ber. 269); 2. Sprung Aequ. Gew. 132 (ber. 134.5). **6a** × Hydrochlorid: pK₁ < 2; pK₂ = 3.94; pK₃ = 7.29. Analog wurde **6b** aus **5b** und H₂/Pd/C hergestellt.

6b:  Ausbeute 31%, weisser Feststoff, Smp. 178–181°C (Zersetzung). ¹H-NMR (in D₂O) δ: CH₂P 3.3 (d, J_{PCH} = 12 Hz, 2H); OCH₃ 3.9 (s, 6H); CH 4.76 (zusammen mit OH, NH) (ppm). ¹³C-NMR (in D₂O) δ: C¹ 44.9 (J_{PC} 138.7 Hz); C² 49.8; C³ 164.9; C⁴ 55.5 (ppm).

7. Herstellung von *N*-Di(hydroxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonsäure-tetra-natriumsalz, **7**. Eine Lösung von 10.8 g *N*-Di(ethoxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonsäure, **6a**, in 32 ml 5 N NaOH wird 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschliessend am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält **7** als weisses Pulver in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (in D₂O) δ: CH₂P 2.9 (d, J_{PCH} = 13.6 Hz, 2H); CH 4.1 (s, 1H); H₂O 5.17 (ppm). ³¹P-NMR (in D₂O, pH 11) 15.72 ppm (t, J_{PCH} 13.6 Hz).

8. Herstellung von *N*-Di(hydroxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonsäure × 2 *i*-PrNH₂, **8**. 7 g *N*-Di(hydroxycarbonyl)methyl-aminomethylphosphonsäuretetra-natriumsalz werden in wenig Wasser gelöst und auf einen sauren Ionenaustauscher aufgetragen. *N*-Di(hydroxycarbonyl)-methyl-aminomethylphosphonsäure wird als freie Säure mit Wasser eluiert. Zum Eluat gibt man 10 ml Isopropylamin und dampft dann am Rotavap ein. Man erhält **10** ein weisses Pulver in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR (in D₂O) δ: CH₃ 1.3 (d, 12H); CH₂P 2.93 (d, J_{PCH} 12 Hz, 2H); H₂NCH 3.5 (m, 2H); NHCH + H₂O 4.65 (ppm). ¹³C-NMR (in D₂O) δ: CH₃: 25.05; –CHMe₂ 42.5; CH₂P 47.1 (J_{PC} 140 Hz); NCH 72.6; CO 178.1 (ppm).

9. Herstellung von *N*-Di(hydroxycarbonyl)methyl-aminomethyl-phosphonsäure, $(\text{HO}_2\text{C})_2\text{CHNHCH}_2\text{-P}(\text{OH})_2$ (**9**). Wie unter 8. beschrieben setzt man aus **7** (7g) über einen sauren Ionenaustauscher die Säure frei und dampft das Eluat bei 0–10°C am Hochvakuum ein. Als Rückstand erhält man 4g weissen Festkörper, der nach dem $^1\text{H-NMR}$ zu schliessen aus einer Mischung von

$(\text{HO}_2\text{C})_2\text{CHNHCH}_2\text{-P}(\text{OH})_2$ und $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{-P}(\text{OH})_2$ im Verhältnis 1:1 besteht.

$^1\text{H-NMR}$ (in $\text{D}_2\text{O}(\text{NaOD})$) von **9**: δ : CH_2P 2.3 (d, J_{PCH} 13.8 Hz 2H); CH ausgetauscht.

$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{-P}(\text{OH})_2$; δ : CH_2P 2.4 (d, J_{PCH} 13 Hz 2H); COCH_2 3.06 (s, 2H). Analyse:

$(\text{HO}_2\text{C})_2\text{CHNHCH}_2\text{-P}(\text{OH})_2$: $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{-P}(\text{OH})_2 \times \text{H}_2\text{O} = 1:1$. Ber.: C 20.11 H 4.82 N 6.70%. Gef.: C 20.2 H 4.6 N 6.8 %.

10. Herstellung von *O*-Ethyl-*N*-di(ethoxycarbonyl)methyl-*N*-benzylaminomethyl-methylphosphinat, **10**.

a) Erhitzen von 100.6 g $(\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_3$ und $\text{HP}(\text{CH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (91.9 g) auf 110°C für 4 Std. gibt

187.2 g (=97.6 %) $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(\text{CH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**A**) Sdp. 110°C/0.06 Torr.

b) Eine Mischung aus 181.8 g **A** und 73 ml Brommalonsäurediethylester in 170 ml Ethanol wird bei Rückflusstemperatur 2 Tage gerührt, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und 3 mal mit je 250 ml H_2O extrahiert. Die Etherlösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet, der Ether abdestilliert und der Rückstand (130.7 g) durch Kurzwegdestillation im Hochvakuum gereinigt. Man erhält 58.1 g (=38 %) **10**, Sdp. 145°C/0.07 Torr, eine schwach gelbe Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3) δ : CH_3 1.3, CH_3P 1.5 (d, J_{PCH} 14 Hz) 12H; CH_2P 3.17 (d, J 10.4, 2H); PhCH_2 (s) 4.0, OCH_2 (m) 4.2, NCH (s) 4.5; 9H; C_6H_5 7.3 (5H) (ppm). $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$ (385.40) Ber.: C 55.37 H 7.46 N 3.69 P 7.99%.

11. Herstellung von *O*-Trimethylsilyl-*N*-di(ethoxycarbonyl)methyl-*N*-benzylaminomethyl-methylphosphinat, **11**. Aus 38.5 g (0.1 Mol) **10** und 20 ml $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$ wie in 4. beschrieben. Ausbeute 33.9 g (=79%) **11**, Sdp. 150°C/0.15 Torr, hellgelbes Oel.

$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3) δ : $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ 0.2; CH_3 1.3; CH_3P 1.4 (d, J 14 Hz); CH_2P 3.1 (d, J 11.5 Hz); PhCH_2 4.0; OCH_2 4.2; NCH 4.6 (s); C_6H_5 7.35 (ppm).

12. Herstellung von *N*-Di(ethoxycarbonyl)methyl-*N*-benzylamino-methyl-methylphosphinsäure, **12**. Eine Mischung aus 33.9 g **11** und 80 ml Ethanol wird 24 Std. bei 20°C gerührt. Die hellgelbe Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält 28.1 g (=100%) **12** als gelbes Harz.

$^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) δ : CH_3 1.5, CH_3P 1.7 (d, J 16 Hz); CH_2P 3.4 (d, J 11 Hz); PhCH_2 4.27 (s); OCH_2 4.4 (qu); NCH , OH 5.3 (s); C_6H_5 7.53 (m) (ppm).

13. Herstellung von *N*-Di(ethoxycarbonyl)methyl-aminomethyl-methylphosphinsäure, **13**. Eine Lösung von 28 g **12** in 250 ml Ethanol wird mit 3 g Pd/C 5 %-ig versetzt und unter Normaldruck mit H_2 behandelt. Nach 0.5 Std. (Aufnahme 103 % d.Th. H_2) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 20 g (=95.5%) **13** als gelbes Harz.

$^1\text{H-NMR}$ (in CD_3OD) δ : CH_3 1.4; CH_3P 1.6 (J 14 Hz); CH_2P 3.15 (d, J 11 Hz); OCH_2 4.37 (qu); CHN, OH, NH 5.07 (s) (ppm).

REFERENZEN

82. Mitteilung: L. Maier, D. Dürr and H. Rempfler, *Phosphorus and Sulfur*, **32**, 19 (1987).
- Monsanto Co., U.S. Pat. 3,799,758 (1974), inv. J. E. Franz.
- Monsanto Co., U.S. Pat. 3,556,762 (1971), inv. P.C. Hamm.
- L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **8**, 67 (1980).

5. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **11**, 139 (1981).
6. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **11**, 149 (1981).
7. P. J. Diel und L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **20**, 313 (1984).
8. Ciba-Geigy AG, DOS 3211566 (1982); Erf. L. Maier.
9. R. W. Ratcliffe und B. G. Christensen, *Tetrahedron Letts.*, **1973**, 4645.