

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 85.¹ HERSTELLUNG, EIGENSCHAFTEN UND BIOLOGISCHE WIRKUNG VON N-AMINOGLYPHOSATE UND AZAGLYPHOSATE

Peter J. Diel^a; Ludwig Maier Ciba-Geigy Ag^a

^a Division Agro, Basel, Schweiz

To cite this Article Diel, Peter J. and Ag, Ludwig Maier Ciba-Geigy(1988) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 85.¹ HERSTELLUNG, EIGENSCHAFTEN UND BIOLOGISCHE WIRKUNG VON N-AMINOGLYPHOSATE UND AZAGLYPHOSATE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 39: 3, 159 – 164

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648808072869

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648808072869>

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 85.¹ HERSTELLUNG, EIGENSCHAFTEN UND BIOLOGISCHE WIRKUNG VON N-AMINOGLYPHOSATE UND AZAGLYPHOSATE

PETER J. DIEL und LUDWIG MAIER
CIBA-GEIGY AG, Division Agro, CH-4002 Basel/Schweiz

(Received March 4, 1988)

The synthesis and the chemical, physical and spectral properties of *N*-aminoglyphosate ethylester (hydrazino-*N'*-carbethoxymethyl-*N'*-methylphosphonic acid) **4a**, $\text{H}_2\text{OPCH}_2\text{N}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, of hydrazino-*N'*-carbethoxymethyl-*N'*-methyl-*P*-methylphosphinic acid **4b**, $\text{CH}_3(\text{HO}_2)\text{PCH}_2\text{N}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, and of azaglyphosate ethylester (hydrazino-*N*-carbethoxymethyl-*N'*-methylphosphonic acid **9**, $\text{H}_2\text{O}_3\text{PCH}_2\text{NHNHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, are described. **4a**, **9** and **10** exhibit plant growth regulating properties.

EINLEITUNG

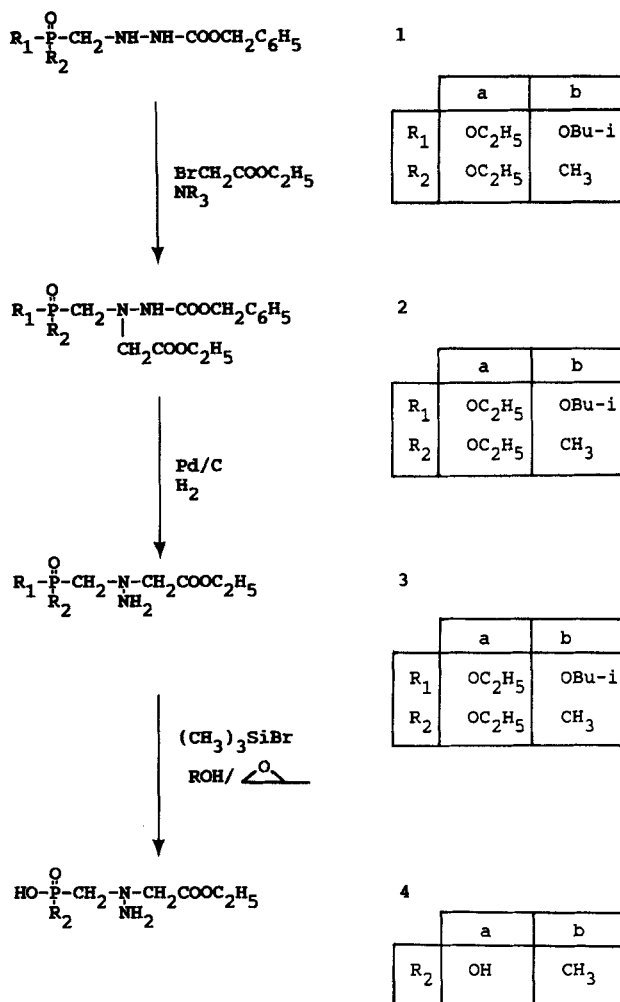
Von kurzem berichteten wir über die Synthese von Hydrazinomethylphosphonsäure und Derivaten.¹ Da einige phosphonomethylsubstituierte Glycine, wie z.B. das Glyphosate $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$,² Glyphosine $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2)_2$,³ *N*-(Alkylphosphinylmethyl)-glycine,^{4,5,6} und *N*-Phosphonylmethylaminomalonsäure und Derivate^{7,8} herbizide und wachstumsregulierende Eigenschaften besitzen, dagegen cyclische Verbindungen, die immer noch das Strukturelement des Glyphosates enthielten, biologische inaktiv waren,⁹ schien es interessant, ausgehend von Hydrazinomethylphosphonsäurederivaten, *N*-Aminoglyphosate und Azaglyphosate herzustellen und auf ihre biologische Aktivität zu testen. Darüber wird im folgenden berichtet.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

A. *N*-Aminoglyphosate

Nach Schema 1 erhält man bei der Umsetzung von Hydrazino-*N*-benzyloxycarbonyl-*N'*-methyl-0,0-diethylphosphonat¹ **1a** mit Bromessigsäureethylester in Gegenwart von Diisopropylethylamin (NaH als Base wirkt weniger chemoselektiv und bildet sowohl **2a** und **7**) und katalytischen Mengen 4-Piperidinopyridin und Kaliumiodid in THF/Hexan (1.5:1) bei Rückflusstemperatur Hydrazino-*N*-benzyloxycarbonyl-*N'*-carbethoxymethyl-*N'*-methyl-0,0-diethylphosphonat **2a** in 60%-iger Ausbeute. In analoger Weise wird aus **1b** und Bromessigsäureethylester das Methylphosphinat **2b** in allerdings nur 35%-iger Ausbeute gebildet.

Die Freisetzung von Hydrazino-*N'*-carbethoxymethyl-*N'*-methyl-0,0-diethylphosphonat **3a** aus **2a** gelingt mit guter Ausbeute durch Debenzylierung mit H_2



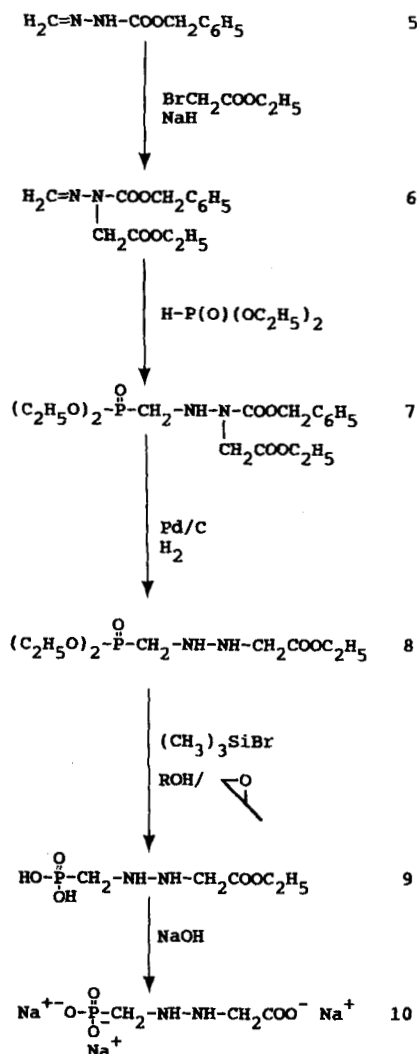
SCHEMA 1

und Pd/C als Katalysator in ethanolischer Lösung. Das Produkt lässt sich durch Flashchromatographie auf Kieselgel mit Essigester und dann mit Methylchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel reinigen. In gleicher Weise wird aus **2b** und H₂/Pd/C **3b** in 87%-iger Ausbeute gebildet. Die Dealkylierung von **3a** und **3b** zu der freien Phosphon- und Phosphinsäure **4a** und **4b** lässt sich in hoher Ausbeute über die Silylester und anschließende Spaltung in Ethanol/Propylenoxid erreichen. Während die Hydrazino-*N'*-carbethoxymethyl-*N'*-methylphosphonsäure **4a** als zart gelbes Pulver vom Fp. 182–184°C (Zers.) in 89%-iger Ausbeute isoliert werden konnte, fiel die entsprechende Phosphinsäure **4b** als hygroskopischer Festkörper an, der noch 0.3 Mol H₂O und 0.2 Mol Ether enthielt.

B. Azaglyphosate

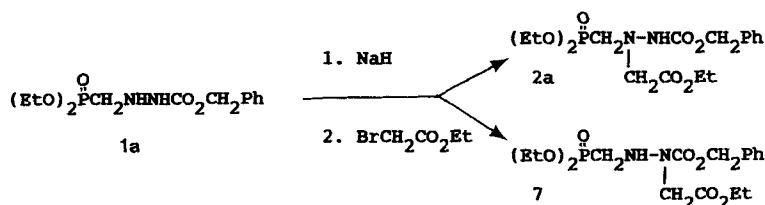
Umsetzung von *N*-Methylenbenzylcarbazat¹ **5** mit Bromessigsäureethylester und NaH als Base in THF liefert nach Schema 2 *N*-Methylen, *N'*-benzyloxycarbonylhydrazinoessigsäureethylester **6** in 93%-iger Ausbeute. Anschliessendes Erhitzen von **6** mit überschüssigem Diethylphosphit auf 120–130°C gibt Hydrazino-*N*-carbethoxymethyl-*N*-benzyloxycarbonyl-*N'*-methyl-0,0-diethylphosphonat **7**, das nach Flaschromatographie an Kieselgel mit Essigester/Hexan = 3:1 rein in 67%-iger Ausbeute erhalten wird.

7 kann auch aus **1a** durch Alkylierung mit Bromessigsäureethylester unter Verwendung von NaH als Base hergestellt werden. Allerdings ist diese Reaktion



SCHEMA 2

nicht zu 100% chemoselektiv. Es entsteht auch **2a**, das sehr schwierig von **7** zu trennen ist.



Debenzylierung von **7** mit H_2 und Pd/C als Katalysator in alkoholischer Lösung produziert Hydrazino-*N*-carbethoxymethyl-*N'*-methyl-0,0-diethylphosphonat **8** in 92%-iger Ausbeute. Dieses liefert nach Behandlung mit Trimethylbromsilan und Hydrolyse des Silylesters mit Ethanol/Propylenoxid die kristalline Hydrazino-*N*-carbethoxy-*N'*-methylphosphonsäure **9** vom Fp. 172°C (Zers.) in 82%-iger Ausbeute. Die Reaktionsabläufe sind in Schema 2 dargestellt.

Versuche aus den Estern des *N*-Aminoglyphosates wie auch Azaglyphosates durch Hydrolyse mit 20%-iger Salzsäure die Trisäuren herzustellen, führten nicht zum Erfolg. In beiden Fällen wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet. Dagegen konnte aus dem Azaglyphosate **9** mit 2N NaOH das Trinatriumsalz **10** erhalten werden.

C. Biologische Aktivität

N-Amino-, **4a**, und Azaglyphosate, **9**, zeigen bei 4 kg/ha sowohl gegen mono- als auch gegen dikotyle Unkräuter wachstumshemmende Wirkung.

Wir danken CIBA-GEIGY's Zentraler Funktion Forschung für die analytischen und spektroskopischen Daten und Herrn Th. Ebiger für experimentelle Mitarbeit.

EXPERIMENTELLER TEIL

Hydrazino-N-benzyloxycarbonyl-N'-carbethoxymethyl-N'-methyl-0,0-diethylphosphonat (2a). 25,0 g (0.079 Mol) Hydrazino-*N*-benzyloxycarbonyl-*N'*-methyl-0,0-diethylphosphonat¹ **1a**, 15 ml (0.087 Mol) Diisopropylethylamin, 0.1 g 4-Piperidinopyridin und 0.1 g Kaliumjodid werden in einer Mischung aus 90 ml THF und 60 ml Cyclohexan vorgelegt und auf Rückfluss erwärmt. 10.1 ml (0.087 Mol) Bromessigsäureethylester werden in 10 ml Cyclohexan verdünnt langsam zugetropft. Die trübe Lösung wird über Nacht bei Rückfluss weitergerührt. Die erkaltete Reaktionsmischung wird genutscht, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft, das erhaltene Öl in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Essigester unter vermindertem Druck entfernt. 30 g Rohprodukt werden durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol (95:5) gereinigt. Es werden 19.2 g (60%) **2a**, ein gelbes Öl, isoliert, $n_D^{20} = 1.4945$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ berechnet: C 50.75% H 6.77% N 6.96% P 7.70%
 gefunden: C 50.6% H 6.7% N 7.2% P 7.2%

¹H-NMR (CDCl_3) δ : CH_3 , 1.28 (9H, m); $\text{P}-\text{CH}_2$, 3.48 (2H, d, J_{PCH} 11 Hz); $\text{N}-\text{CH}_2$, 3.9 (2H, s); OCH_2 , 4.18 (6H, m); CH_2 -Arom., 5.12 (2H, s); NHCO , 7.26 (1H, s); C_6H_5 , 7.34 (5H, s) (ppm).

Analog hergestellt wurde Hydrazino-*N*-benzyloxycarbonyl-*N'*-carbethoxy-methyl-*N'*-methyl-*P*-methyl-*O*-isobutylphosphinat (**2b**)

Ausbeut: 35%, $n_D^{20} = 1.5058$

Hydrazino-N'-carbethoxymethyl-N'-methyl-0,0-diethylphosphonat (**3a**). 13.3 g (0.033 Mol) **2a** werden in 270 ml Ethanol unter Zusatz von 2.7 g Pd/C bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Anschliessend wird der Katalysator abgetrennt und das Filtrat am Rotavap eingedampft. Man erhält 7.6 g gelbes Öl als Rohprodukt, das mittels Flash-Chromatographie gereinigt wird (Laufmittel: zuerst Essigester, dann Wechsel auf Methylenchlorid/Methanol 95:5). Ausbeute: 5.2 g gelbes Öl (59%), $n_D^{20} = 1.4708$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : CH_3 , 1.28 (9H, m); P-CH_2 , 3.30 (2H, d, J_{PCH} 11 Hz); $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, 3.65 (2H, s); OCH_2 , 4.15 (8H, m) (ppm)

Analog hergestellt wurde Hydrazino-*N'*-carbethoxymethyl-*N'*-methyl-*P*-methyl-*O*-isobutylphosphinat (**3b**).

Ausbeut: 87%, $n_D^{20} = 1.4590$

Hydrazino-N'-carbethoxymethyl-N'-methyl-phosphonsäure (**4a**). 6.9 g (0.0224 Mol) **3a** werden in 100 ml Chloroform unter Argon bei Raumtemperatur vorgelegt. Dann werden 15 ml (0.11 Mol) Trimethylbromsilan zuge tropft und die Lösung 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Chloroform am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Der rohe Silylester wird in 25 ml Ethanol verrührt und mit Propylenoxid versetzt. Der entstandene Festkörper wird abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Man isoliert 4.2 g zartgelbes Pulver (98%) vom Fp. 182–184°C Zers.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : CH_3 , 1.3 (3H, t); P-CH_2 , 3.25 (2H, d, J_{PCH} 11 Hz); $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, 4.0 (2H, s); OCH_2 , 4.3 (2H, q); HDO, 4.8 (s), ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO) δ : 14.86 ppm

Analog hergestellt wurde Hydrazino-*N'*-carbethoxy-*N'*-methyl-*P*-methyl-phosphinsäure (**4b**).

Ausbeute: 85% gelber hygroscopischer Festkörper, enthält 0.3 Mol H_2O und 0.2 Mol Ether.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : CH_3 , 1.3 (3H, t); P-CH_3 , 1.35 (3H, d, J_{PCH} 14 Hz); P-CH_2 , 3.12 (2H, d, J_{PCH} 10 Hz); $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, 3.9 (2H, s); OCH_2 , 4.25 (2H, q); HDO, 4.85 (s), ppm.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{P} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{Et}_2\text{O}$ MG = 230.37

berechnet: C 35.4 H 7.6 N 12.1 P 13.5 H_2O 2.3%

gefunden: C 35.3 H 7.4 N 12.1 P 13.2 H_2O 2.1%

N-Methylen-N'-benzyloxycarbonyl-hydrazinoessigsäureethylester (**6**). 21.9 g (0.123 Mol) *N*-Methylenbenzylcarbamat **5** werden in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Argon werden 4 g (0.16 Mol) Natriumhydrid (97%) portionenweise zugegeben und 2 Stunden bei 10°C nachgerührt. Die weisse Suspension wird auf 5°C gekühlt und langsam mit 24.5 g (0.174 Mol) Bromessigsäureethylester in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktion ist leicht exotherm. Nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man mit 400 ml Ether und wäscht 3× mit je 150 ml Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschliessend am Rotationsverdampfer eigedampft. Man erhält 30.0 g (93%) **6**, ein zartgelbes Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden kann.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : CH_3 , 1.2 (3H, t); OCH_2 , 4.15 (2H, q); NCH_2O , 4.5 (2H, s); Arom- CH_2 , 5.3 (2H, s); $\text{CH}_2=$, 6.51 (2H, s); C_6H_5 , 7.4 (5H, s) (ppm).

Hydrazino-N-carbethoxy-methyl-N-benzyloxycarbonyl-N'-methyl-0,0-diethylphosphonat (**7**). 26.4 g (0.1 Mol) **6** werden in 50 ml Diethylphosphit unter Argon während 5 Stunden bei 120–130°C gerührt. Anschliessend wird das überschüssige Diäthylphosphit bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand bei 50°C und 1×10^{-5} bar getrocknet. Es verbleiben 36.9 g gelbes Öl, welches durch Flash-Chromatographie mit Essigester/Hexan (3:1) gereinigt wird. Man isoliert 26.6 g (67%) reines Produkt.

^1H (CDCl_3) δ : CH_3 , 1.35 (9H, m); P-CH_2 , 3.5 (2H, 2d, J_{PCH} 12 Hz, J_{HH} 6 Hz); OCH_2 , 4.18 (6H, m); NCH_2CO , 4.25 (2H, s); N-NH , 4.7 (1H, br.); CH_2Ar , 5.2 (2H, s); Ar, 7.4 (5H, s) ppm

Hydrazino-N-carbethoxymethyl-N'-methyl-0,0-diethylphosphonat (8). Herstellung analog **3a**. Ausbeute: 92% $n = 1.4483$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : CH_3 , 1.25 (9H, m); P-CH_2 , 3.25 (2H, d, J_{PCH} 11 Hz); NHCH_2CO , 3.55 (2H, s); OCH_2 , NH-NH , 4.2 (8H, m), ppm

Hydrazino-N-carbethoxymethyl-N'-methyl-phosphonsäure (9). Herstellung analog **4a**. Ausbeute: 82% $\text{Fp} = 172^\circ\text{C}$ (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : CH_3 , 1.3 (3H, t); P-CH_2 , 3.38 (2H, J_{PCH} 13 Hz); NCH_2CO , 4.1 (2H, s); OCH_2 , 4.3 (2H, q); HDO , 4.85, ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO) δ : 11.79 ppm

Hydrazino-N-carboxymethyl-N'-methyl-phosphonsäure-trinatriumsalz (10). 2.12 g (0.01 Mol) **9** werden zusammen mit 15 ml (0.03 Mol) 2N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der amorphe Festkörper wird über P_2O_5 getrocknet.

Man erhält 2.55 g amorphes Produkt.

Analyse: $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{PNa}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$

berechnet:	C	11.50	H	4.15	N	8.94	P	9.90	Na	22.04
gefunden:	C	11.5	H	4.3	N	8.4	P	10.2	Na	21.4

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : P-CH_2 , 2.83 (2H, d, J_{PCH} 13 Hz); N-CH_2 , 3.35 (2H, s); HDO , 4.8, ppm
 $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O) δ : 14.96 ppm

REFERENZEN

1. 84. Mitt. P. J. Diel und L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, (1988), in print.
2. Monsanto Co., U.S. Pat. 3,799,758 (1974), inv. J. E. Franz.
3. Monsanto Co., U.S. Pat. 3,556,762 (1971), inv. P. C. Hamm.
4. 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. 83. Mitt. L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, (1988), in print.
8. CIBA-GEIGY AG, DOS 3,211,566 (1982); Erf. L. Maier.
9. P. J. Diel and L. Maier, *Phosphorus and Sulfur*, **20**, 313 (1984).