



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 228 813 A1

4(51) C 07 F 9/30

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F / 269 181 2

(22) 07.11.84

(44) 23.10.85

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Issleib, Kurt, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Mögelin, Werner, Dipl.-Chem.; Balszuweit, Arno, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigmethylaminosäuren und deren Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigmethyl-aminosäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Hexahydro-s-triazinen mit

Alkoxycarbonylphosphonigsäure-bis-trimethylsilylestern und einem Protonendonator, im Molverhältnis 1:3:3, zu Alkoxycarbonyl-Otrimethylsilyl-phosphinomethyl-aminosäureestern, die durch saure Hydrolyse unter CO₂-Abspaltung in Verbindungen der Formel I überführt werden. In der Formel I bedeuten: R¹ Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium bzw. substituierten Ammoniumrest

R² Alkyl von C₁ bis C₇, Cycloalkyl, Benzyl, Wasserstoff, Ammonium bzw. substituierten Ammoniumrest

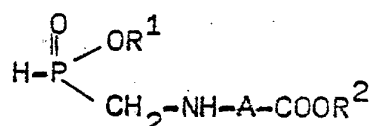
A verzweigte oder unverzweigte, substituierte bzw. unsubstituierte Alkylen von C₁ bis C₉, Cycloalkylen oder heterocyclische Reste

N-Phosphonigmethyl-aminosäuren besitzen herbicide, pflanzenwachstumsregulierende Eigenschaften. Formel I

Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigmethylaminosäuren und deren Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigmethylaminosäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I



I

in der

R^1 Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium bzw. substituierten Ammoniumrest

R^2 Alkyl von C_1 bis C_7 , Cycloalkyl, Benzyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium bzw. substituierten Ammoniumrest

A verzweigte oder unverzweigte, substituierte bzw. unsubstituierte Alkylen von C_1 bis C_9 , Cycloalkylen - oder heterocyclische Reste bedeuten.

Die Verbindungen besitzen herbicide, pflanzenwachstumsregulierende bzw. Pflanzeninhaltsstoffe beeinflussende Eigenschaften.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

N-Phosphonigmethylglycin wurde durch Umsetzung von Chlormethylphosphonigsäure mit Glycin in Gegenwart von Alkalihydroxid und nachfolgender Neutralisation (US 3 160 632; BRD 2 152 826) bzw. durch katalytische Oxidation von N-Phosphonigmethyl-imino-diessigsäure (BRD 2 900 024) hergestellt. Der Nachteil beider Me-

thoden besteht in dem relativ hohen Syntheseaufwand für die Ausgangsverbindungen und in den mäßigen Ausbeuten.

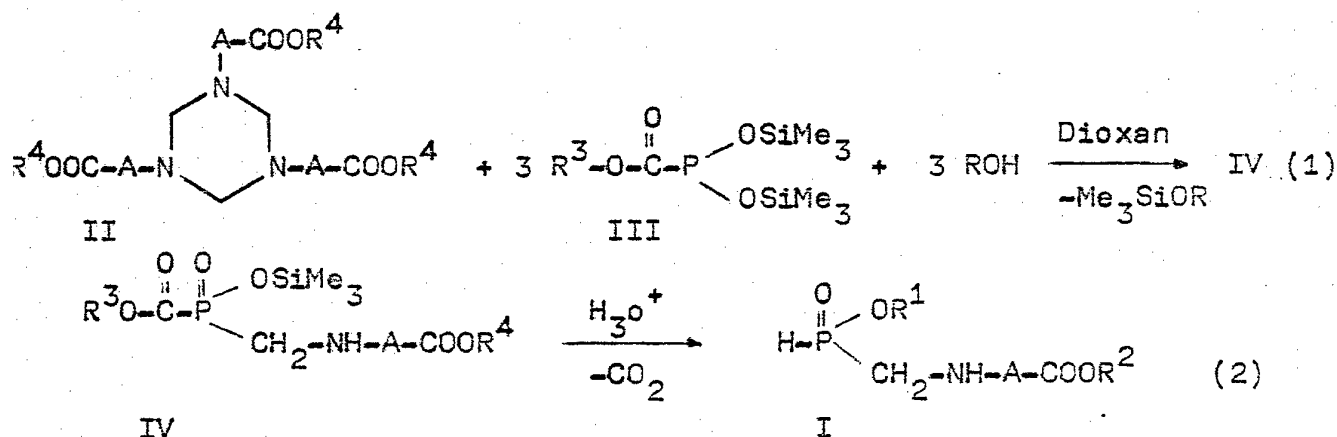
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist eine vorteilhafte Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in wenigen einfachen Verfahrensschritten Phosphonigmethylaminosäuren in annähernd quantitativen Ausbeuten liefert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der N-Phosphonigmethylaminosäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I unter Verwendung einer neuartigen Schutzgruppe für die P-H-Funktion.

Es wurde gefunden, daß durch Umsetzung von Hexahydro-s-triazinen der Formel II mit Alkoxy-carbonyl-bis-trimethylsilylestern der Formel III (DDR WP CO7F/256243/5) in Gegenwart einer äquivalenten Menge eines geeigneten Protonendonators unter Schutzgas bei erhöhter Temperatur im annähernden Molverhältnis von 1:3:3 in sehr guten Ausbeuten Verbindungen der Formel IV resultieren, die in saurer Lösung unter CO_2 -Abspaltung in Verbindungen der Formel I übergehen. (Gleichung 1 und 2)



In den Formeln bedeuten

R^3 Alkyl von C_1 bis C_4 , Benzyl

R^4 Alkyl von C_1 bis C_7 , Cycloalkyl, Benzyl

A die gleichen Reste wie in Formel I

Die Umsetzungen gemäß Gleichung 1 können ohne Lösungsmittel, vorzugsweise aber in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran durchgeführt werden. Insbesondere zur besseren Kontrolle der Reaktionstemperatur ist die Verwendung eines Lösungsmittels vorteilhaft. Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionskomponenten ist nicht beliebig. Es ist zweckmäßig, Hexahydro-s-triazin und Alkoxycarbonylphosphonigsäure-bis-trimethylsilylester unter Schutzgas in einem geeigneten Lösungsmittel zu vermischen und mit der äquivalenten Menge eines Protonendonators, wie beispielsweise einem primären niedermolekularen Alkohol oder Wasser, in der Weise zu versetzen, daß die Reaktionstemperatur zwischen 60° und 80°C gehalten wird. Anschließend erwärmt man weitere 1 bis 2 Stunden auf 80°C. Die Reaktionstemperatur kann grundsätzlich über einen weiten Bereich variiert werden. Im allgemeinen wird jedoch ein Temperaturbereich von 50° bis 100°C bevorzugt. Die Reaktionszeit beträgt 0,5 bis 2 Stunden. Die resultierenden N-(Alkoxycarbonylphosphinomethyl)aminosäureester der Formel IV werden mit einem geringen Überschuß wässriger Halogenwasserstoffsäure hydrolysiert. Die Freisetzung der P-H-Funktion wird durch mehrstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad komplettiert. Anschließend wird unter schonenden Bedingungen im Vakuum eingengt und aus Wasser/Aceton oder Wasser/Alkohol umkristallisiert.

Ausführungsbeispiele

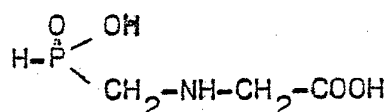
Beispiel 1

N-Phosphonigmethyl-glycin

11,5 g (0,033 Mol) $(\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOEt})_3$ und 28,2 g (0,1 Mol) $\text{EtO}-\text{C}(\text{O})-\text{P}(\text{OSiMe}_3)_2$ werden in 25 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Schutzgas gemischt und anschließend unter Rühren mit 4,6 g Ethanol, gelöst in 10 ml 1,4-Dioxan, versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung auf ca. 60°C erhitzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 2 Stunden auf 80°C erwärmt. Lösungsmittel und leicht flüchtige Reaktionsprodukte werden im Vakuum abdestilliert. Den so erhaltenen N-(Ethoxycarbonylphosphinomethyl)-glycinethylester löst man in 30 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und erwärmt bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung

auf ca 80°C. Leichtflüchtige Anteile der Reaktionsmischung werden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 14,3 g 94% d.Th.



MG 153,08

Fp 210°C Zers.

Analysen	C	H	N	P
ber.	25,53	5,26	9,15	20,23
gef.	25,33	5,01	8,97	20,11

³¹P-NMR 14,8 ppm (d, J_{PH} 612 Hz) in D₂O/HCl

¹H-NMR P-CH₂ 3,92 ppm (d, J_{PCH} 12 Hz)

P-H 7,3 ppm (d, J_{PH} 612 Hz)

CH₂-C(O) 4,78 ppm

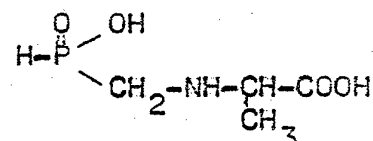
Beispiel 2

N-Phosphonigmethyl-α-alanin

12,9 g (0,033 Mol) (CH₂=N-CH(CH₃)-COOEt)₃ und 28,2 g (0,1 Mol) EtO-C(O)-P(OSiMe₃)₂ werden in 25 ml absolutem 1,4-Dioxan unter Argon mit 4,6 g Ethanol, gelöst in 10 ml Dioxan tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion erwärmt man weitere 2 Stunden auf 80°C, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und hydrolysiert den zurückbleibenden Ester, EtO-C(O)-P(O)(OSiMe₃)-CH₂-NH-CH(CH₃)-COOEt durch Zugabe von 12 g NaOH gelöst in 25 ml Wasser. Das resultierende Trinatriumsalz des N-(Oxycarbonylphosphinomethyl)-α-alanin wird mittels Ionenaustauscher (Wofatit KPS) in die freie Säure umgewandelt, wobei durch Erwärmen unter CO₂-Entwicklung das N-Phosphonigmethyl-α-alanin entsteht. Nach dem Einengen der Lösung im Rotationsverdampfer wird die Verbindung im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 14,8 g 89% d.Th.

³¹P-NMR 12,6 ppm (d, J_{PH} 614 Hz)



MG 167,10

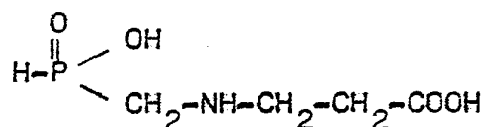
Analysen	C	H	N	P
ber.	29,75	6,02	8,37	18,52
gef.	29,59	6,18	7,98	18,41

Beispiel 3

N-Phosphonigmethyl- β -alanin

Analog Beispiel 1 werden aus 13 g (0,036 Mol) $(\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOMe})_3$, 30,3 g (0,11 Mol) $\text{MeOC(O)P(OSiMe}_3)_2$ und 4,57 ml Methanol der N-(Methoxycarbonyl-O-trimethylsilyl-phosphinomethyl)- β -alaninmethylester erhalten, dessen saure Hydrolyse die Titelverbindung unter CO_2 -Eliminierung liefert.

Ausbeute: 15,4 g 92% d.Th. MG 167,10



Analysen	C	H	N	P
ber.	28,75	6,03	8,38	18,53
gef.	28,56	5,79	8,09	18,27

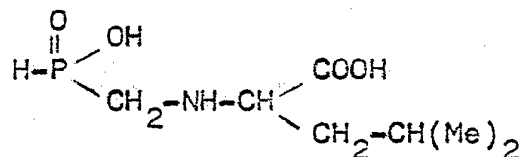
^{31}P -NMR 10,3 ppm (d, J_{PH} 564 Hz)

Beispiel 4

N-Phosphonigmethyl-leucin

Analog Beispiel 1 werden aus 12,3 g $(\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}(\text{COOEt})\text{CH}_2-\text{iPr})_3$, 20,3 g $\text{EtOC(O)P(OSiMe}_3)_2$ und 4,18 ml Ethanol der N-(Ethoxycarbonyl-O-trimethylsilylphosphinomethyl)-leucinethylester erhalten, dessen saure Hydrolyse die Titelverbindung liefert.

Ausbeute: 11,5 g 79% d.Th. MG 209,18 Fp 186°C



Analysen	C	H	N	P
ber.	40,19	7,70	6,69	14,81
gef.	39,83	7,51	6,78	14,70

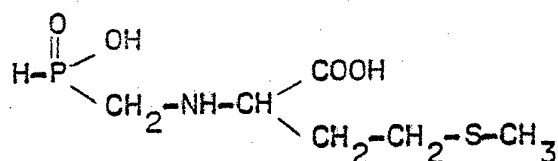
^{31}P -NMR 19,4 ppm (d, J_{PH} 578 Hz) in HCl

Beispiel 5

N-Phosphonigmethyl-methionin

Analog Beispiel 1 werden aus 13,7 g (0,023 Mol) $(\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}(\text{COOEt})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Me})_3$, 20,15 g $\text{EtO}-\text{C}(\text{O})\text{P}(\text{OSiMe}_3)_2$ und 4,15 ml Ethanol der N-(Ethoxycarbonyl-O-trimethylsilylphosphinomethyl)-methioninethylester erhalten, der durch wässrige Chlorwasserstoffsäure in die Titelverbindung überführt wird.

Ausbeute: 19,7 g 87% d.Th. MG 227,22 Fp 163-165°C



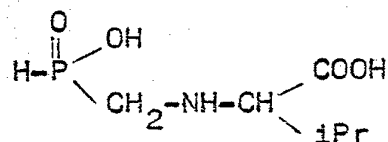
Analysen	C	H	N	P
ber.	31,71	6,21	6,16	13,63
gef.	31,59	6,43	6,01	13,42
^{31}P -NMR	21,7 ppm (d, J_{PH} 562 Hz)			

Beispiel 6

N-Phosphonigmethyl-valin

Analog Beispiel 2 werden aus 10,5 g $\text{EtOC}(\text{O})\text{P}(\text{OSiMe}_3)_2$, 5,8 g $(\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}(\text{COOEt})\text{iPr})_3$ und 2,16 ml Ethanol der N-(Ethoxycarbonyl-O-trimethylsilylphosphinomethyl)-valinethylester erhalten, der in das Trinatriumsalz und mittels Ionenaustausch in die freie Säure überführt wird, die unter CO_2 -Eliminierung die Titelverbindung liefert.

Ausbeute: 6,8 g 94% d.Th. MG 195,16 Fp 178°C Zers.



Analysen	C	H	N	P
ber.	36,92	7,23	7,14	15,87
gef.	37,08	7,14	6,93	15,96
^{31}P -NMR	11,5 ppm (d, J_{PH} 560 Hz)			

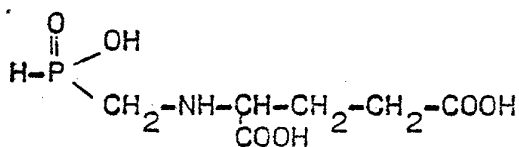
Beispiel 7

N-Phosphonigmethyl-glutaminsäure

12,8 g (0,045 Mol) $\text{EtOC(O)P(OSiMe}_3)_2$ und 9,7 g $(\text{CH}_2=\text{N-CH(COOEt)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOEt})_3$ werden in 25 ml 1,4-Dioxan mit 2,64 g Ethanol versetzt und 1 Stunde auf 90°C erwärmt.

Anschließend setzt man 5,4 g (0,135 Mol) einer wässrigen Natronlauge zu, erwärmt 2 Stunden auf 60°C und setzt mittels Ionenaustauscher (Wofatit RPS) die N-Hydroxycarbonylphosphonigmethylglutaminsäure frei. Durch Erwärmen bildet sich unter CO_2 -Eliminierung die Titelverbindung.

Ausbeute: 9 g 89% d.Th. MG 225,14 Fp 218°C Zers.



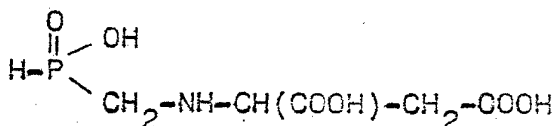
Analysen	C	H	N	P
ber.	32,00	5,37	6,22	13,76
gef.	31,89	5,47	6,01	13,58

Beispiel 8

N-Phosphonigmethyl-asparaginsäure

Analog Beispiel 1 werden aus 14,3 g $\text{EtOC(O)P(OSiMe}_3)_2$ und 10,18 g $(\text{CH}_2=\text{N-CH(COOEt)CH}_2\text{-COOEt})_3$ in 25 ml 1,4-Dioxan mit 3 ml Ethanol nach der üblichen Aufarbeitung die Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 10,6 g 95% d.Th. MG 211,11

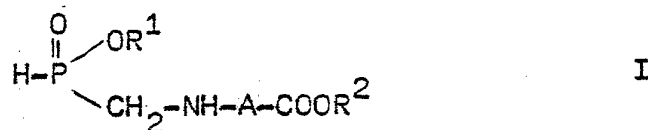


Analysen	C	H	N	P
ber.	28,44	4,77	6,63	14,67
gef.	28,31	4,50	6,71	14,46

$^{31}\text{P-NMR}$ 12,5 ppm (d, J_{PH} 552 Hz)

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von N-Phosphonigmethyl-amino-säuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I



in der

R^1 Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium bzw. substituier-ten Ammoniumrest

R^2 Alkyl von C_1 bis C_7 , Cycloalkyl, Benzyl, Wasserstoff, ein Alkalimetall, Ammonium bzw. substituierten Ammoniumrest

A verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubsti-tuierte Alkylen- von C_1 bis C_9 , Cycloalkylen-oder hetero-cyclische Reste bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß durch Umsetzung von Hexahydro-s-triazinen der allgemeinen Formel II mit Alkoxycarbonylphosphonigsäure-bis-trimethylsilyl-estern der allgemeinen Formel III in Gegenwart einer äqui-valenten Menge eines geeigneten Protonendonators unter Schutzgas bei erhöhter Temperatur im annähernden Molver-hältnis von 1:3:3 Verbindungen der allgemeinen Formel IV resultieren, die in saurer Lösung unter CO_2 -Abspaltung in Verbindungen der allgemeinen Formel I übergehen, wobei

in der Formel II bis IV

R^3 Alkyl von C_1 bis C_4 , Benzyl

R^4 Alkyl von C_1 bis C_7 , Cycloalkyl, Benzyl

A die gleichen Reste wie in Formel I bedeuten.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Reaktionsmedium ein polares aprotisches Lösungsmittel ver-wendet wird.