



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 442.241	10 AT
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
14673/74	1.11.74	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/A01N	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA N- γ -O-(β -CIANOE
TIL)-FOSFONICO/-METILAMINA SUSTITUIDA.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Jean-Pierre Leber

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

PATENTE DE INVENCION

Case 130-3758

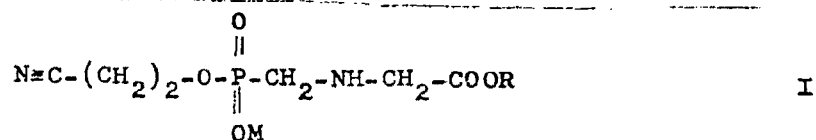
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE LA N-[O-(β -CIANOETIL)-FOSFONICO]-METILA
MINA SUSTITUIDA.

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La invención se refiere a un procedimiento para prepara
rar compuestos de fórmula general I



donde R significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustitui
do, hidrógeno o un catión y M significa hidrógeno o un



cación, que poseen propiedades herbicidas y reguladoras del crecimiento de las plantas.

5 La denominación "resto hidrocarburo, en caso dado sustituido", aquí empleada, designa alquilo, en caso dado ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, que, en caso dado, pueden estar sustituidos por halógeno, grupos alcoxi, dialquilamino o ciano, un grupo alqueno, en caso dado ramificado, en caso dado sustituido por halógeno, o un grupo alquino con 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono de anillo, un grupo arilo con hasta 10 átomos de carbono de anillo, preferentemente fenilo o naftilo, un grupo aralquilo con hasta 12 átomos de carbono, un grupo alcarilo con hasta 12 átomos de carbono, preferentemente con hasta 8 átomos de carbono.

15 Bajo halógeno sea entendido flúor, cloro, bromo y iodo, preferentemente cloro y bromo; bajo grupos alcoxi o bien dialquilamino se entenderán aquéllos que, en caso dado, llevan restos alquilo ramificados con 1 a 8 átomos de carbono.

20 En caso de que R, o bien M, signifique un catión, se entenderá bajo esto un catión de alcali, un catión de alcali térreo o el catión de una amina de fórmula $R_1NR_2R_3$, donde R_1 , R_2 y R_3 , independientes entre sí, significan hidrógeno, o un resto alquilo, en caso dado ramificado, en caso dado una o varias veces insaturado, en caso dado sustituido, con 25 1 a 20 átomos de carbono, o un resto fenilo, o el catión de una hidrazina o de una base heterocíclica. En caso de que M en la fórmula I signifique hidrógeno, estará presente una sal interna.

30 Como sustituyentes para los restos alquilo R_1 , R_2 y R_3 se consideran, según la presente invención, los grupos

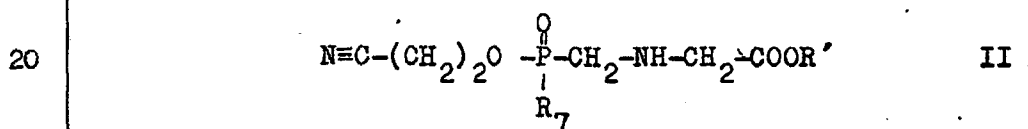


5 $-NR_4R_5$, $-OR_6$, donde R_4 y R_5 significan un resto alquilo, en caso dado ramificado, con 1 a 20 átomos de carbono y R_6 significa hidrógeno, un resto alquilo, en caso dado ramificado con 1 - 10 átomos de carbono o un resto fenilo, o halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o iodo.

10 Tienen preferencia los compuestos de fórmula general I, donde M o M y R significan un catión, especialmente sodio o potasio, y el catión de una amina, donde R_1 y/o R_2 significan metilo, etilo, propilo y butilo, especialmente isopropilo.

15 Asimismo, tienen preferencia los compuestos de fórmula general I, donde R significa un resto alquilo, en caso dado ramificado, con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo metilo, etilo así como el grupo propilo, butilo y amilo, bajo inclusión de sus isómeros estructurales. Tienen muy especial preferencia los compuestos de fórmula general I, donde R significa etilo.

Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener de los compuestos de fórmula general II,

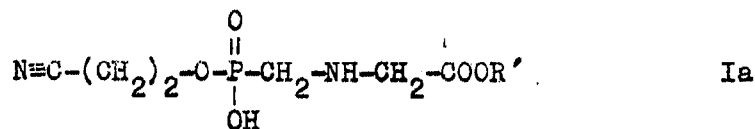


25 donde R' significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido y R_7 significa un resto $N\equiv C-(CH_2)_2O-$ o un resto $-OM$, donde M tiene el significado arriba indicado, por hidrólisis y, en caso dado, transformación en los compuestos de fórmula general I, donde R y/o M significan un catión.

La obtención de los compuestos de fórmula general I por hidrólisis a partir de los compuestos de fórmula general II, se puede realizar en forma conocida.



Para la obtención de los compuestos de fórmula general Ia,



5 donde R' tiene el significado arriba indicado, a partir del compuesto de fórmula general II, donde R₇ significa un resto N≡C-(CH₂)₂O, por disociación hidrolítica de una molécula de β-cianoetanol, o bien de sus productos subsiguientes, se puede hacer reaccionar, por ejemplo, el compuesto de fórmula general II como mínimo con el agua equivalente necesaria para
10 la hidrólisis de un grupo éster, en caso dado en mezcla con un disolvente orgánico adecuado para reacciones hidrolíticas, tales como, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, preferentemente, sin embargo, sin disolvente y bajo calentamiento, por ejemplo, desde 50 hasta unos 100°C,
15 preferentemente bajo reflujo, durante un período no demasiado largo, por ejemplo, 1 - 2 horas.

La elaboración se puede realizar en la forma usual.

20 Para la obtención de los compuestos de fórmula general I, donde R significa hidrógeno, se puede, partiendo del compuesto de fórmula general II, continuar la reacción de hidrólisis, más allá de la hidrólisis arriba descrita, al compuesto de fórmula general Ia en forma análoga.

25 Por lo tanto, para la obtención del compuesto de fórmula general I, donde R significa hidrógeno, se puede realizar la hidrólisis tanto partiendo de los compuestos de fórmula general II como también de los compuestos de fórmula general Ia empleando un exceso de agua, por ejemplo, un exceso de 50 - 200 veces, convenientemente un exceso de unas 100 ve-



ces molar, durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 12-20 horas, convenientemente unas 16 horas, y bajo calentamiento de la mezcla de reacción por encima de los 50°C, preferentemente por hervor bajo reflujo.

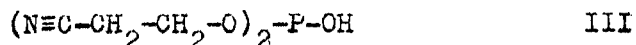
5. Las reacciones se pueden realizar bajo agitación del preparado de reacción. La elaboración se puede realizar en forma usual.

10 La transformación de los ácidos libres de fórmula general I o bien de sus sales internas en los compuestos de fórmula general I, donde M o bien M y R significan un catión, se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, directamente a continuación de las reacciones de hidrólisis arriba descritas mediante adición de una base MOH o de un compuesto equi-
15 valente, o bien, en caso de que M signifique el catión de una amina $R_1NR_2R_3$, hidrazina o bien de una base heterocíclica, mediante adición de justamente esta amina, o bien hidrazina, o bien de la base heterocíclica, al preparado de reacción.

20 Los compuestos de fórmula general I son sustancias cristalinas incoloras, que, en parte, contienen agua de cristal o de consistencia como jarabe. Se disuelven en agua. En caso dado, se pueden recrystalizar, por ejemplo, en poca agua, alcoholes, acetonitrilo, y otros, en dependencia de la naturaleza de R y M.

25 Los compuestos se pueden caracterizar en la forma usual, por ejemplo, por sus características espectroscópicas, tales como resonancia magnético-nuclear o, siempre que sean cristalinas, por su punto de fusión.

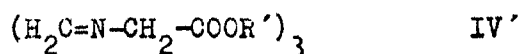
30 Los compuestos de partida de fórmula general II, donde R_7 significa un resto $N\equiv C(CH_2)_2O$ se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general III,



con un compuesto de fórmula general IV



5 donde R' tiene el significado arriba indicado, o bien con un equivalente correspondiente cuantitativamente al compuesto de fórmula general IV, de fórmula general IV',



donde R' tiene el significado arriba indicado.

10 La obtención de los compuestos de fórmula general II se puede realizar aquí como sigue:

15 El compuesto de fórmula general III se hace reaccionar en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un hidrocarburo tal como benceno, tolueno, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, un éter tal como dioxano, tetrahydrofurano, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como dimetilformamida, preferentemente sin disolvente, bajo agitación y bajo calentamiento, por ejemplo, a 80 - 120°C durante un tiempo breve, tal como hasta de una hora, con el compuesto de fórmula general IV o bien IV', en caso dado disuelto en uno
20 de los disolventes arriba mencionados.

La reacción puede tener en la fase inicial un desarrollo de calor positivo.

25 La elaboración se puede efectuar en la forma usual. Convenientemente se puede someter la mezcla de reacción, sin el aislamiento de los compuestos de fórmula general II, a la



hidrólisis a compuestos de fórmula general I o bien Ia.

5. Los compuestos de fórmula general II son sustancias incoloras como jarabe, que se pueden identificar en la forma usual, por ejemplo, por su índice de refracción, el valor R_p , o por vía espectroscópica (resonancia magnéticonuclear).

Los compuestos de partida de fórmula general III se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, por hidrólisis parcial de un compuesto de fórmula V

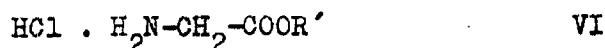


10 La obtención de los compuestos de partida de fórmula general III se puede efectuar como sigue:

15 Al compuesto de fórmula V, suspendido en un medio de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, éter, se agrega la cantidad de agua adecuada para la hidrólisis de un grupo éster, convenientemente en un exceso de hasta aproximadamente un 50 %, bajo buena agitación y se calienta, por ejemplo, a unos 40 - 80°C al emplear éter, convenientemente bajo reflujo, durante un período de tiempo de, por ejemplo, 1 - 2 horas.

20 La elaboración se puede realizar en la forma usual.

Los compuestos de partida de fórmula general IV o bien IV' se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general VI



25 donde R' tiene el significado arriba indicado, con formaldehído, preferentemente acuoso, bajo adición de base acuosa, pre-



ferentemente lejía sódica acuosa.

El compuesto de fórmula general IV se puede presentar también como trimero (compuesto de fórmula general IV').

5 La elaboración se realiza en la forma usual. Los compuestos así obtenidos de fórmula general IV o bien IV' se pueden seguir reaccionando directamente.

10 Los compuestos de partida de fórmula general V se pueden obtener en forma en sí conocida, por reacción de PCl_3 con tres equivalentes de β -cianoetanol en presencia de un aceptor de ácido, tal como, por ejemplo, trietilamina.

15 La reacción se realiza convenientemente en un disolvente adecuado tal como benceno y bajo buena agitación y enfriamiento inicial por debajo de la temperatura ambiente. Para completar la reacción se puede seguir agitando aún durante cierto tiempo, por ejemplo, 2 horas, a temperatura ambiente. La elaboración se realiza en la forma usual.

Los compuestos de partida de fórmula general VI son conocidos.

20 Siempre que la obtención de los compuestos de partida no se describa, éstos son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos, o bien análogo a los procedimientos aquí descritos, o análogo a procedimientos conocidos.

25 Los compuestos de fórmula general I son adecuados, según la presente invención, para controlar el crecimiento de plantas. Las sustancias activas son excelentemente adecuadas para combatir el crecimiento de plantas indeseado, especialmente las hierbas malas dicotiledóneas, tales como, por ejemplo



	Amaranthus retroflexus	Plantago spec.
	Anthemis spec.	Polygonum spec.
	Capsella bursa pastoris	Ranunculus arvensis
5	Centaurea cyanus	Raphanus raphanistrum
	Chenopodium album	Senecia vulgaris
	Cirsium arvense	Sinapis arvensis
	Convolvulus arvensis	Stellaria media
	Convolvulus sepium	Veronica spec.
10	Galeopsis spec.	Vicia spec.
	Galium aparine	Viola tricolor
	Lamium spec.	Thlaspi arvense
	Matricaria spec.	

Además, los compuestos de fórmula general I son tam-
15 bién adecuados para combatir las hierbas malas monocotiledó-
neas tales como, por ejemplo, Alopecurus myosuroides,
Echinochloa crus galli, Avena fatua. Es de destacar especial-
mente el buen efecto herbicida contra Agropyron repens y
Cyperus rotundus.

Además del excelente efecto herbicida contra las
20 hierbas malas muestran, los compuestos de fórmula general I,
selectividad al ser empleados en distintas plantas de cultivo,
por ejemplo, en algodón, remolacha, patatas, lucerna, maíz.

El combate contra las hierbas malas o malezas se
25 realiza según los procedimientos usuales, por ejemplo, median-
te tratamiento de las hierbas malas con las sustancias acti-
vas. El tratamiento se puede realizar tanto antes del brote
(pre-emergencia) como después del brote (post-emergencia).
También el combate contra el crecimiento de las plantas inde-
30 seado en las aguas resulta posible con los compuestos de fór-
mula general I.



5 Bajo el control del crecimiento se encuentran, según la presente invención, también los efectos que se refieren a la germinación y crecimiento de semillas de plantas así como de determinadas partes de las plantas, y esto tanto por encima como por debajo de la tierra.

10 Al emplearlas en el procedimiento post-emergencia puede repercutir el efecto en una destrucción rápida de las partes verdes de la planta. Esta, sin embargo, no se efectúa tan rápidamente como para que no se presente un transporte hacia las partes de la planta subterráneas. Por lo tanto, se observa que en las plantas perennes se evita el nuevo brote de órganos subterráneos tales como rizomas, capullos o también partes de la raíz.

15 Además de para combatir el crecimiento indeseado de las plantas, abren los compuestos de fórmula general I la posibilidad de influenciar el crecimiento y la diferenciación de las plantas.

20 Con respecto al empleo en la industria es, en primer lugar, de interés la capacidad de los compuestos de fórmula general I de iniciar o de acelerar procesos que se conocen también como procesos fisiológicos de maduración o bien de envejecimiento.

25 Bajo procesos de maduración o bien de envejecimiento en las plantas se entienden, desde el punto de vista del aprovechamiento económico, especialmente la maduración de las flores, de los frutos y de las semillas, la formación de tubérculos y de raíces y, en general, los procesos que se pueden considerar como "abscisión", por ejemplo, la caída de hojas y el desprendimiento de los frutos.

30 De especial interés en la industria es la iniciación



y/o sincronización de tales procesos como el florecimiento, la maduración de los frutos o de la caída de las hojas en las plantas de cultivo, por ejemplo, en el cultivo de frutos, cítricos, ánanas, tomates, tabaco, cáñamo y algodón, así como para la obtención de los frutos y de las semillas desde el aspecto de una mecanización.

La obtención de los agentes de efecto herbicida o bien reguladores del crecimiento de las plantas, que contienen las sustancias activas de fórmula general I, incluyendo los concentrados, cuya aplicación exige una diluición, se efectúa en forma en sí conocida mediante mezcla íntima o bien molturación de los compuestos de fórmula general I con sustancias, excipientes adecuadas en forma líquida o sólida, en caso dado bajo adición de emulsionantes, humectantes, agentes de dispersión y disolventes, inertes con respecto a las sustancias activas, y otros agentes auxiliares. Las formas de aplicación dependen de la finalidad de empleo. Por lo general, deberán garantizar las formas de aplicación una distribución fina e igualada de las sustancias activas.

Una forma de aplicación preferente de los agentes de la presente invención es una solución acuosa o bien una mezcla de agua con disolventes adecuados, tales como los mencionados como ejemplo a continuación.

Como disolventes se pueden emplear, por ejemplo, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, fracciones de aceite mineral que hiervan en la zona entre 120-350°C, las cetonas tales como acetona, metiletilcetona, isoforona, ciclohexanona y similares, o bien las mezclas de los disolventes entre sí.

Los concentrados en emulsión se pueden preparar em-



pleando agentes de emulsión o de dispersión y/o los disolventes orgánicos mencionados y/o otros disolventes adecuados tales como alcoholes, por ejemplo, etanol, isopropanol, metilciclohexanol, hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo, 5 tetracloroetano, cloruro etilénico o tricloroetileno o bien mezclas de disolventes.

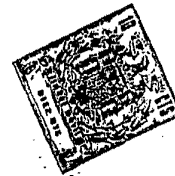
Como emulsionantes, agentes de humectación y de dispersión entran en consideración los agentes usuales.

10 Para la obtención de formas de aplicación sólidas tales como agentes de espolvoreo, agentes de esparción, granulados, etc., se mezclan las sustancias activas con excipientes sólidos. Como excipientes sólidos se pueden emplear, por ejemplo, caolina, talco, margá, creta, calizas, tierra de diatoméas, ácido silícico precipitado, silicatos, sulfatos de 15 calcio y de magnesio, óxido de magnesio, abonos adecuados, productos vegetales molturados, tales como polvos de celulosa, etc.

A estas mezclas se les pueden agregar, además, sustancias que mejoren la adhesión sobre las plantas y las partes de las plantas y/o que garanticen una mejor humectabilidad así como dispersión, así como, en caso dado, agentes para 20 estabilizar las sustancias activas.

Los concentrados de sustancia activa dispersables en agua, es decir, los polvos pulverizables (wetable powders) 25 se obtienen si las sustancias activas se mezclan y molturan con excipientes pulverulentos y agentes de humectación y dispersión adecuados en dispositivos adecuados hasta obtener homogeneidad.

30 Como excipientes se pueden emplear, por ejemplo, las sustancias mencionadas en las formas de aplicación sólidas.



5 Según el margen de aplicación se pueden emplear los agentes también en mezcla con herbicidas conocidos, por ejemplo, de la clase de las úreas, halógenobenzonitrilos, carbamatos, triazinas, uracilas y similares o con reguladores del crecimiento de las plantas conocidos.

10 Los agentes herbicidas, que contienen las sustancias activas de fórmula general I, se pueden agregar al terreno con los aparatos de aplicación usuales, según métodos conocidos, o bien aplicar sobre las hierbas malas. La aplicación se puede realizar, bien sobre los lugares ya atacados por las hierbas malas, o antes de que broten las hierbas malas. El procedimiento de aplicación, al ser empleado para regular el crecimiento de las plantas no se diferencia fundamentalmente del empleo como herbicida.

15 Las formulaciones de sustancia activa contienen, por ejemplo, entre un 2 y 95 % de sustancia activa, preferentemente entre un 2 y 80 % en peso.

20 De importancia esencial para el empleo de los agentes de la presente invención es la aplicación de una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula general I. La selección de la cantidad eficaz dependerá, por una parte, de los efectos deseados sobre la planta, en dependencia de, por ejemplo, la clase de la planta, su estado de desarrollo, el momento de la aplicación, las condiciones climáticas, por otra parte, del efecto específico del compuesto individual de fórmula general I.

25 Al emplear como reguladores del crecimiento de las plantas son convenientes cantidades de aplicación entre 1 y 5 kg/ha de sustancias activas de fórmula I, preferentemente 2 -
30 3 kg/ha de superficie.

▽

Al ser empleadas como herbicidas se pueden aplicar las sustancias activas de fórmula general I, por ejemplo, en dosificaciones de 1 - 10 kg/ha (en dependencia del efecto deseado), especialmente entre 3,5 - 8 kg/ha, con preferencia 4 - 5 kg/ha.

Los ejemplos a continuación sirven para explicar la formulación de los compuestos de fórmula general I, sin, por ello, limitar la invención.

Ejemplo a:

25 partes en peso de la sal sódica del N- \bar{O} -(β -cianoetil)-fosfono/-metil-aminoacetato de etilo, 5 partes en peso de un producto de condensación de formaldehído y naftalinsulfonato, 2 partes en peso de alquilbencenosulfonato, 5 partes en peso de dextrina, 1 parte en peso de caseinato amónico y 62 partes en peso de tierra de diatomea, se mezclan a una mezcla homogénea y después se molturan hasta alcanzar un tamaño de partícula medio de esencialmente inferior a 45 micras. El polvo obtenido se puede emplear para combatir las hierbas malas.

Ejemplo b:

10 partes en peso de sal isopropilamónica del hemihidrato de N- \bar{O} -(β -cianoetil)-fosfono/-metil-aminoacetato de etilo se mezclan con 10 partes en peso de un emulsionante no ionógeno (iso-octilfenilpoliglicoléter) y 80 partes en peso de agua. El concentrado de la emulsión se puede diluir con agua a la concentración deseada.

Para representar la excelente eficacia se indica, en el ejemplo a continuación, el efecto de los agentes herbi-



cidas, que como sustancia activa contienen compuestos de fórmula general I; la invención no ha de quedar, por ello, sin embargo, limitada en forma alguna.

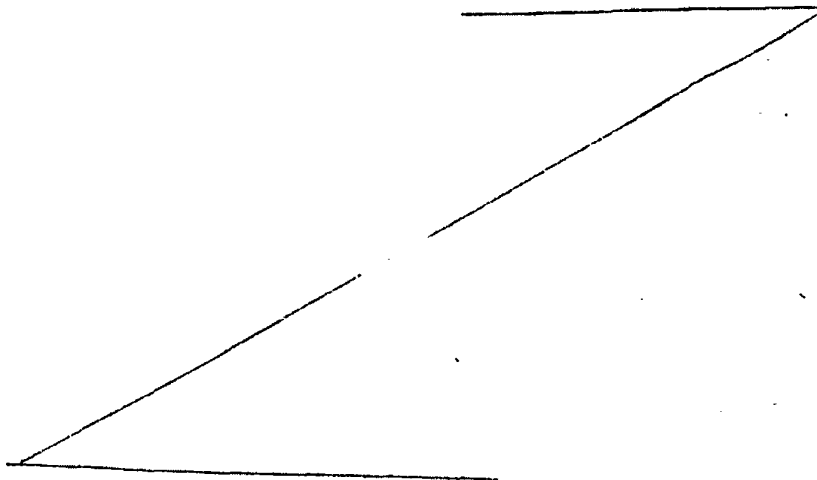
Ejemplo de eficacia: Efecto herbicida contra hierbas malas

5 Las evaluaciones indicadas en la tabla a continuación por las cifras 1 a 9 significan

1 = ninguna destrucción

9 = destrucción total,

10 mientras las cifras que se encuentran entremedias significan un efecto correspondiente en dependencia lineal. La tabla indica el efecto con una cantidad de aplicación de 4 kg por hectárea en tratamiento post-emergencia. La evaluación se efectuó 2 ó bien 6 semanas (marcado con *) después de la aplicación.

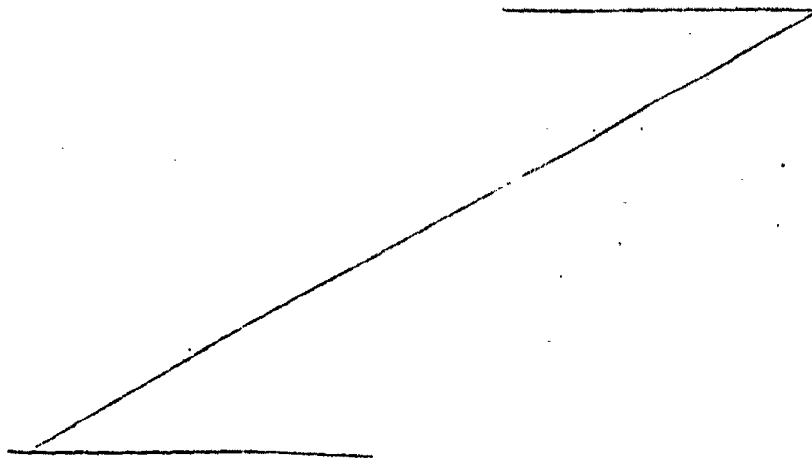




Efecto herbicida de la sustancia activa de fórmula I:
 N-[O-(β-cianoetil)-fosfono]-metil-aminoacetato de etilo

5	Clase de planta	Sal in-terna	Sal só-dica x 2H ₂ O	Sal de i-C ₃ -H ₇ -NH ₂ x 0,5 H ₂ O	Sal de (CH ₃) ₂ NH x 2H ₂ O
10	Agropyron repens	9*	9*	8*	9*
	Cyperus rotundus	9*	9*	9*	9*
	Amaranthus retroflexus	9	8	9	9
	Capsella bursa pastoris	9	8	8	9
	Stellaria media	8	8	8	8
15	Senecio vulgaris	9	9	9	9
	Alopecurus myosuroides	8	8	8	8
	Agrostis alba	9	9	9	8
	Avena fatua	9	9	9	8
	Apera spica-venti	8	9	8	8
20	Gossypium hirsutum	1	1	1	1

* después de 6 semanas





Clase de planta	Efecto herbicida de la sustancia activa de fórmula general I: Sal isopropilamónica del hidrato de N- \bar{O} -(β -cianoetil)-fosfono/-metilglicina
5	
Agropyron repens	8 *
Cyperus rotundus	9 *
Amaranthus retroflexus	9
Capsella bursa pastoris	8
10 Stellaria media	9
Senecio vulgaris	8
Alopecurus myosuroides	9
Agrostis alba	9

* después de 6 semanas.

15 En la remolacha y en las patatas no presentó, por ejemplo, la sal dimetilamónica del hidrato de N- \bar{O} -(β -cianoetil)-fosfono/-metilglicina ningún daño de los cultivos con buen efecto destructor de las hierbas malas.

20 Los compuestos de fórmula general I son también adecuados para combatir las hierbas malas en el procedimiento pre-emergencia.

Ejemplo de eficacia: Efecto herbicida contra hierbas malas perennes: Inhibición del brote de órganos subterráneos

25 Rizomas o bien tubérculos de las plantas empleadas en el ensayo se colocan en sustrato de cultivo de turba (TKS). Después de brotar en el estado de 2 - 3 hojas se tratan las plantas con una solución de sustancia activa, correspondiente a 5 kg de sustancia activa de fórmula general I por hectárea.

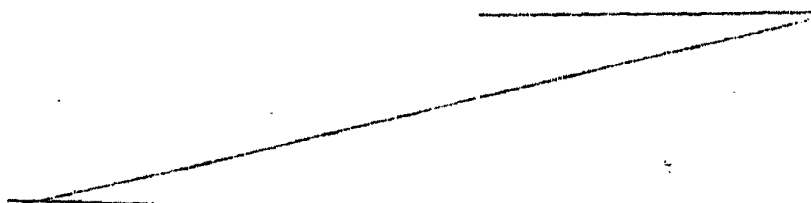


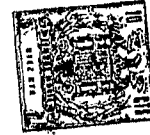
Después de la destrucción de las plantas (véase el ejemplo de eficacia anterior) se retiran las restantes partes de la planta encima de la tierra y se evalúa el brote de los órganos subterráneos 60 días después de la aplicación.

5 En la tabla a continuación se comparan las proporciones de brote con las plantas sin tratar (k = 100 %).

		Efecto herbicida contra hierbas malas perennes de la sustancia activa de fórmula general I en % de brote (k = 100 %)				
		N- γ -(β -cianoetil)-fosfono/-metilamino acetato de etilo		N- γ -(β -cianoetil)-fosfono/-metilglicina		
10	Clase de planta	Sal in terna	Sal de Na x 2H ₂ O	Sal de i-C ₃ H ₇ NH ₂ x 0,5 H ₂ O	Sal in terna	Sal de (CH ₃) ₂ NH x 2H ₂ O
15						
	Cyperus rotundus	0	0	0	13	0
	Convolvulus sepium	10	7	10	10	7
20	Agropyron repens	0	7	0	0	7
	Sorghum halepense	0	0	0	0	0

25 Los ejemplos siguientes sirven para explicar el efecto influenciador del crecimiento de las plantas de los compuestos de fórmula general I, sin, por ello, limitar la invención en forma alguna.





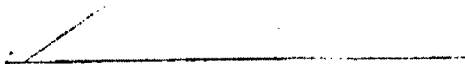
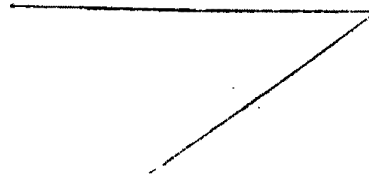
Ejemplo de eficacia:

Determinación de la proporción de germinación, del crecimiento de brotes y de raíces (alargamiento de células y división de células) en pepinos (*Cucumis sativus* L)

5

Semillas de pepino se colocaron en una red de Nybold de tamaño de mallas adecuado. La red toca el nivel de un caldo de cultivo de Knop en un recipiente de material sintético, que contiene las sustancias activas a comprobar en dosis de 125 ppm. Por recipiente se emplearon 16 semillas. Se determina la proporción de germinaciones y se mide el crecimiento en longitud de los brotes y de las raíces y se evalúan visualmente los demás efectos de crecimiento después de 7 días en comparación con las plantas de control.

10





	Germinación en %	Longitud del brote en %	Longitud de la raíz en %	Otros efectos
5 Sustancia activa de fórmula general I	En comparación con las plantas de control sin tratar (K=100 %)			
10 Sal sódica del dihidrato de N- β -cianoetil)-fosfono γ -metil-aminoacetato de etilo	107	43	43	brote G1
15 Sal dimetilamónica del dihidrato de N- β -cianoetil)-fosfono γ -metil-aminoacetato de etilo	100	40	10	brote GLBZR raíz BA
20 Sal isopropilamónica de hemihidrato de N- β -cianoetil)-fosfono γ -metil-aminoacetato de etilo	95	30	5	brote GLDZR raíz B

Las abreviaciones empleadas bajo "demás efectos" significan:

- G1 = Inhibición de crecimiento de las hojas
- A = Efecto de Auxin, retorcimientos, regruesamientos en la totalidad de la planta
- D = Intensificación de color sobre la totalidad de la planta
- B = Quemaduras
- R = Formación de raíces
- H = Inhibición de la formación de raíces laterales
- Z = Destrucción del capullo final



Efecto de eficacia: Caída de hojas (método de explantación)
en plantas de judías (*Phaseolus vulgaris*)

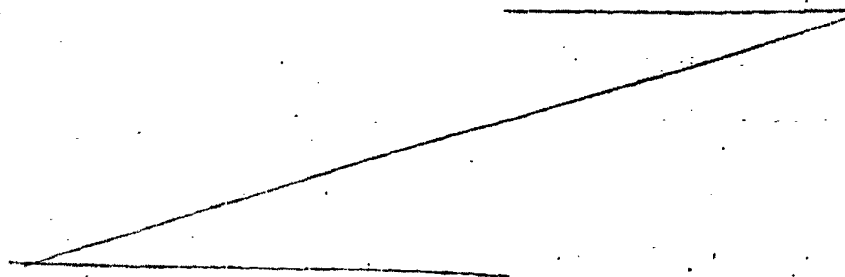
5 De plantas de judías de 3 - 4 semanas de edad se preparan explantados, que se componen de tallos de petiolos de 1 cm de longitud de las hojas primarias y del segmento epicotíleo de 3 cm de longitud y de las zonas de abscisión.

10 En cada caso, 5 explantados se introducen en trozos de musgo artificial inertes húmedos (3,5 x 3,5 x 1,2 cm). Los petiolos se introducen con sus lugares de corte unos 0,5 cm de profundidad en las soluciones de ensayo, que contienen las sustancias activas de fórmula general I en una dosificación de 500 ppm durante un minuto. A continuación se colocan las unidades de explantados en cuencos de Petri, se recubren con un recipiente de plástico y se mantienen en la oscuridad a 15 25°C. Se determina el número de los tallos de hojas caídos y se compara con aquéllos del control.

Después de 3 - 6 días los tallos de las hojas del control aún no se han caído, se recogen sustancias activas fomentadoras de las hojas.

20 Después de 10 - 20 días: todos los tallos de las hojas de los controles se han caído, se recogen sustancias activas inhibitoras de las hojas.

Los resultados indicados en la tabla son el resultado de un ensayo cada vez con 5 explantados por sustancia.





Sustancia activa	Por-ciento de los tallos de las hojas caídas * 4 días después de la aplicación
------------------	--

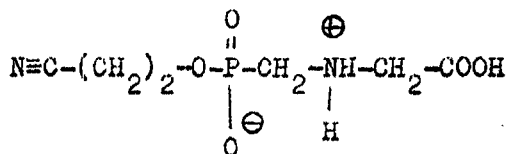
5	Sal dimetilamónica del dihidrato de N- β -(β -cianoetil)-fosfono γ -metil-aminoacetato de etilo	60
	Sal isopropilamónica del dihidrato de N- β -(β -cianoetil)-fosfono γ -metil-aminoacetato de etilo	90

* Como control:

10 Planta sin tratar = 0 %

Los ejemplos a continuación sirven para explicar la obtención de los compuestos de fórmula general I, sin, por ello, limitar en forma alguna la invención. Las indicaciones de temperatura se efectúan en grados centígrados.

15 Ejemplo 1: N- β -(β -cianoetil)-fosfono γ -metilglicina



20 25 g (0,1 mol) de N- β -(β -cianoetil)-fosfono γ -metilaminoacetato de etilo se calientan con 200 cc de agua durante 16 horas bajo reflujo. El agua se extrae en vacío en el evaporador rotativo y el residuo se seca a 50° en alto vacío. A continuación se hierve el residuo con 300 cc de etanol.

25 El producto en bruto se recristaliza de 50 cc de agua. P.f. 214-215°.

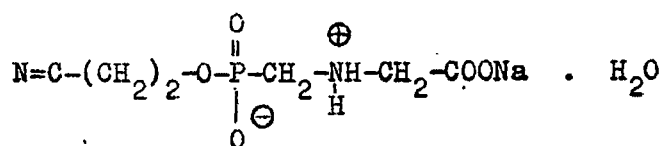


Análisis: $C_6H_{11}N_2O_5P$ Peso molecular: 222,14

Calculado: C 32,4 H 5,0 N 12,6 P 13,9

Encontrado: 32,0 5,2 12,3 13,3

5 Ejemplo 2: Sal sódica del hidrato de N-(β-cianoetil)-fosfono/-metilglicina



10 4,44 g (0,02 moles) de N-(β-cianoetil)-fosfono/-metilglicina se disuelven en 100 cc de agua. A esto se agregan bajo agitación 20 cc (0,02 moles) de lejía sódica l-n. Después de evaporar el agua en el evaporador rotativo en vacío a 50° queda el compuesto del enurciado como sustancia cristalina. P.f. 101°.

Análisis: $C_6H_{10}N_2O_5PNa.H_2O$ Peso molecular: 262,13

Calculado: C 27,5 % H 4,6 % N 10,7 % P 11,8 %

15 Encontrado: 27,9 % 4,5 % 10,9 % 10,7 %

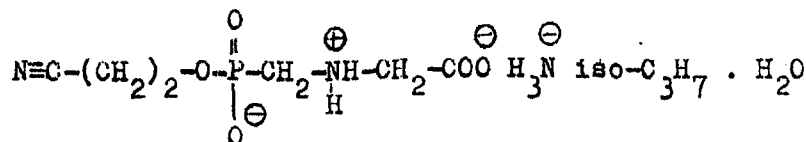
Mediante calentamiento durante 2 horas a 50° en vacío se puede obtener el compuesto anhidro del p.f. 146°.

Análisis: $C_6H_{10}N_2O_5PNa$ Peso molecular: 244,12

Calculado: C 29,5 % H 4,1 % N 11,5 % P 12,7 %

20 Encontrado: 29,5 % 4,7 % 11,5 % 12,0 %

Ejemplo 3: Sal isopropilamónica del hidrato de N-(β-cianoetil)-fosfono/-metilglicina



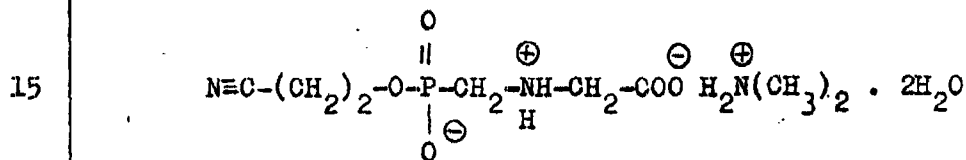
El compuesto se prepara análogo al ejemplo 2 empleando isopropilamina en lugar de lejía sódica. P.f. 156-158°.

5	Análisis:	$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Peso molecular:	299,26
	Calculado:	C 36,1 % H 7,4 % N 14,0 % P 10,35 %		
	Encontrado:	35,9 % 7,2 % 14,2 % 9,9 %		

Mediante calentamiento durante 2 horas a 50° en alto vacío se puede obtener el compuesto anhidro del p.f. 163°.

10	Análisis:	$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$	Peso molecular:	231,25
	Calculado:	C 38,4 % H 7,2 % N 14,9 % P 11,0 %		
	Encontrado:	38,5 % 7,3 % 15,0 % 10,8 %		

Ejemplo 4: Sal dimetilamónica del dihidrato de N-(0-(β-cianoetil)-fosfono)-metilglicina



Se prepara análogo a los ejemplos 2 y 3. Se obtiene como masa plástica.

20	Análisis:	$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{P} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Peso molecular:	303,25
	RMN (δ, ppm) en D ₂ O: los protones del grupo -CH ₂ junto con P aparecen como dublett a 3,32; los del grupo -CH ₂ junto con el			



grupo carboxilato se presentan como singlett a 3,75.

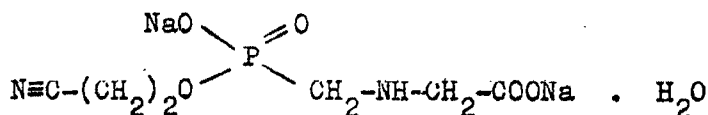
Al calentar (2 horas a 50° en alto vacío) se obtiene el compuesto anhidro de consistencia vidriosa.

Análisis: $C_8H_{18}N_3O_5P$ Peso molecular: 267,22

5 Calculado: C 36,0 % H 6,8 % N 15,7 % P 11,6 %

Encontrado: 35,7 % 6,9 % 15,5 % 11,2 %

Ejemplo 5: Sal disódica del hidrato de N-β-(β-cianoetil)-fosfono/-metilglicina



10 4,44 g (0,02 moles) de N-β-(β-cianoetil)-fosfono/-metilglicina se disuelven en 100 cc de agua. Se agregar, bajo agitación, 40 cc (0,04 moles) de lejía sódica l-n. Después de evaporar el agua en el evaporador rotativo en vacío a la trompa de agua a 50° queda el compuesto del enunciado como
15 compuesto cristalino. P.f. 127°.

Análisis: $C_6H_9N_2O_5PNa_2 \cdot H_2O$ Peso molecular: 284,12

Calculado: C 25,4 % H 3,9 % N 9,9 % P 10,9 %

Encontrado: 25,6 % 4,1 % 9,8 % 9,9 %

20 Al calentar (2 horas en alto vacío a 50°) se obtiene el compuesto anhidro cristalino, p.f. (descomposición) 220°.

Análisis: $C_6H_9N_2O_5PNa_2$ Peso molecular: 266,10

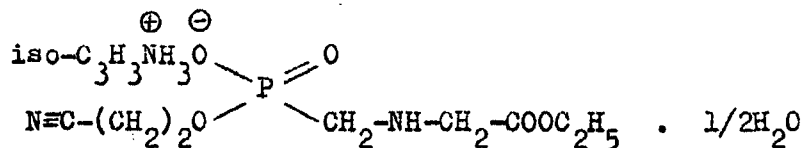
Calculado: C 27,1 % H 3,4 % N 10,5 % P 11,6 %

Encontrado: 26,8 % 3,6 % 10,6 % 11,2 %



RMN (δ , ppm) en D_2O : los protones del grupo $-CH_2$ junto con P aparecen como dublett a 2,88, los del grupo $-CH_2$ junto con el grupo carboxilato se presentan como singlett a 3,56.

5 Ejemplo 9: Sal isopropilamónica del hemihidrato de N-(β -cianoetil)-fosfono/-metil-aminoacetato de etilo



Se prepara análogo al ejemplo 8. Se obtiene como sustancia en forma de jarabe.

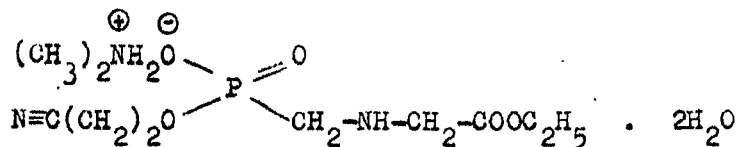
Análisis: $C_{11}H_{24}N_3O_5P \cdot 1/2H_2O$ Peso molecular: 318,36

10 Calculado: C 41,5 % H 7,7 % N 13,2 % P 9,7 %

Encontrado: 41,8 % 7,8 % 12,9 % 9,5 %

RMN (δ , ppm) en D_2O : los protones del grupo $-CH_2$ junto con P aparecen como dublett a 2,90; los del grupo $-CH_2$ junto con el grupo carboxilato como singlett a 3,6 aproximadamente.

15 Ejemplo 10: Sal dimetilamónica del dihidrato de N-(β -cianoetil)-fosfono/-metil-aminoacetato de etilo



Se prepara análogo al ejemplo 8. Se obtiene como sustancia en forma de jarabe.

20 Análisis: $C_{10}H_{22}N_3O_5P \cdot 2H_2O$ Peso molecular: 331,31

Calculado: C 36,3 % H 7,9 % N 12,7 % P 9,3 %

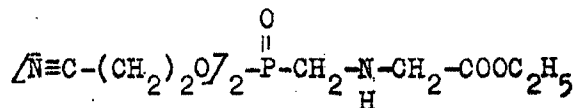
Encontrado: 36,7 % 7,5 % 12,7 % 8,9 %



RMN (δ , ppm) en D₂O: los protones del grupo -CH₂ junto con P aparecen como dublett a 2,90; los del grupo -CH₂ junto con el grupo carboxilato como singlett a 3,64.

5 Los compuestos de partida de fórmula general II se pueden obtener según el ejemplo siguiente:

Ejemplo 11: N-(O,0-di-(β -cianoetil)-fosfono)-metil-aminoacetato de etilo



10 Una mezcla de 188,1 g (1 mol) de di-(β -cianoetil)-fosfato y 115,1 g (0,33 moles) de 1,3,5-tri-(etoxicarbonilmetil)-hexahidro-1,3,5-triazina (trímero de la base de Schiff de formaldehído y glicinato de etilo) se agita durante 1/2 hora a 100°, transcurriendo la reacción al principio ligeramente exotérmica. La mezcla de reacción se puede someter
15 a la purificación por cromatografía en una columna de gel de sílice con el eluyente n-hexano-acetona (1 : 1 a 1 : 3). El producto puro se obtiene como aceite. $N_D^{20} = 1,473$.

Análisis: C₁₁H₁₈N₃O₅P Peso molecular: 303,26

Calculado: C 43,6 % H 6,0 % N 13,9 % P 9,2 %

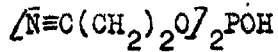
20 Encontrado: 43,4 % 6,1 % 13,3 % 9,6 %

RMN (δ , ppm) en CDCl₃: los protones del grupo -CH₂ junto con P aparecen como dublett a 3,21; los del grupo -CH₂ junto con el grupo carboxilato como singlett a 3,53.

25 Los compuestos de partida de fórmula general III se pueden obtener según el ejemplo siguiente:



Ejemplo 12: Ester de ácido di-(β-cianoetil)-fosforoso



241,2 g (1 mol) de tri-(β-cianoetil)-fosfito se sus-
 penden en 400 cc de éter y bajo agitación se agregan 26 g
 5 (1,44 moles) de agua. Se calienta bajo fuerte agitación al
 reflujo y se agita aún durante 1/2 hora bajo reflujo. Se de-
 canta, la fase etérica se desecha, la fase acuosa se evapora
 en el evaporador rotativo en vacío hasta sequedad, el residuo
 se recoge en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio,
 10 el cloroformo se evapora en el evaporador rotativo en vacío a
 la trompa de agua a 50° y el residuo se mantiene, primeramen-
 te, durante 1/2 hora a 80°, después durante 1/2 hora a 110°.

Se obtiene el compuesto del enunciado cromatográfi-
 camente puro como sustancia relativamente estable, amarillen-
 ta, en forma de jarabe.
 15 $n_D^{20} = 1,462.$

La pureza se puede comprobar por cromatografía de
 capa delgada en placas de gel de sílice con el eluyente
 hexano:acetona (1 : 2).

20 $R_f = 0,35$

Análisis: $C_6H_9N_2O_3P$ Peso molecular: 188,12

La reacción según la prescripción de arriba se pue-
 de realizar también con tri-(β-cianoetil)-fosfito como produc-
 to en bruto del procedimiento según el ejemplo 13.

25 Ejemplo 13: Tri-(β-cianoetil)-fosfito

A 137,3 g (1 mol) de tricloruro de fósforo en 400
 cc de benceno absoluto se agregan bajo agitación 320 g (3,16



moles) de trietilamina en 1400 cc de benceno. Se enfría a 5° y a esta temperatura se gotean durante una hora 224 g (3,16 moles) de β-cianoetanol. Se deja aún durante 2 horas a 20°, se separa por filtración del hidrocioruro de la trimetilamina precipitada y se lava ulteriormente con benceno. El filtrado bencénico se evapora. La sustancia en forma de jarabe que queda se puede emplear sin ulterior limpieza para ulteriores reacciones.

Después de secar en alto vacío a 80° presenta la sustancia no destilable, prácticamente pura, un índice de refracción $n_D^{20} = 1,472$.

Análisis: $C_9H_{12}N_3O_3P$

Peso molecular: 241,19

Ejemplo 14: 1,3,5-tri-(etoxicarbonilmetil)-hexahidro-1,3,5-triazina

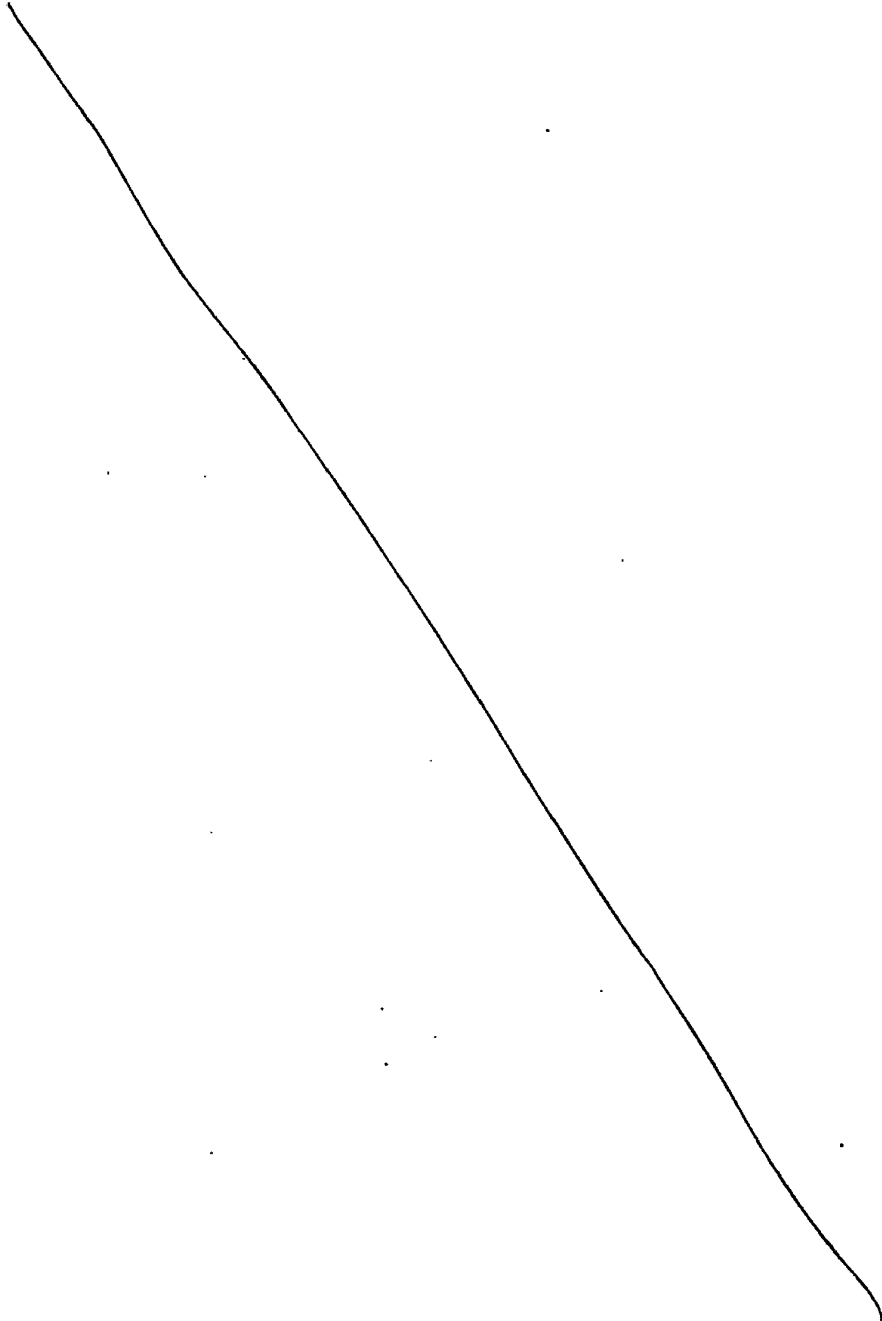
100 g de solución acuosa al 36 % de formaldehído (1,2 moles) se agregan bajo agitación a 139,6 g (1 mol) de hidrocioruro del glicinato etílico. Al mezclar se presenta una reacción exotérmica. Se mantiene a 10° y en el transcurso de una hora se agregan 100 cc de una lejía sódica acuosa al 40 %. Se agita aún durante 1/2 hora a 20°, a continuación se extrae con 300 cc de cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora a 50° en vacío a la trompa de agua hasta sequedad y se seca a 50° en alto vacío.

Se obtiene la sustancia del enunciado como aceite incoloro, puro según el cromatograma de capa delgada, que se puede seguir empleando como tal. $n_D^{20} = 1,478$

Análisis: $C_{15}H_{27}N_3O_6$

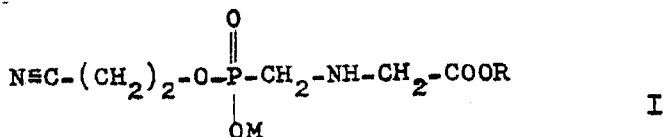
Peso molecular: 345,40

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

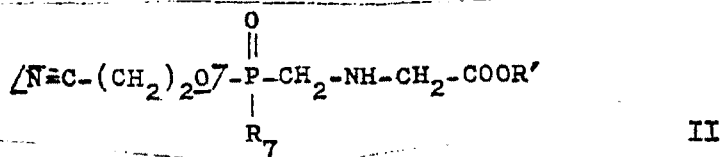


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la n-[o-(β-cianoetil)-fosfónico]-metilamina sustituida, de fórmula general I,



5 donde R significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, hidrógeno, o un catión y M significa hidrógeno o un catión, caracterizado porque comprende hidrolizar compuestos de fórmula general II,



10 donde R' significa un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido y R₇ significa un resto N≡C-(CH₂)₂-O- o un resto -OM, donde M tiene los significados arriba indicados, y, en caso dado, transformar los compuestos resultantes en los compuestos de fórmula general I donde R y/o M significan un catión.

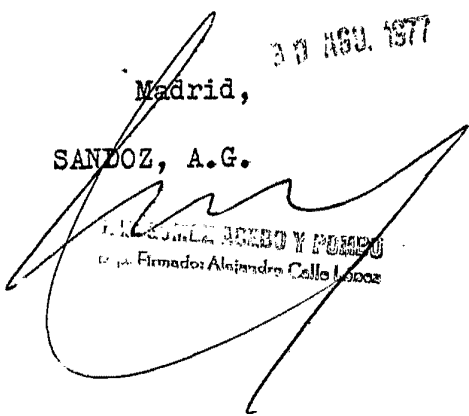
15 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la n-[o-(β-cianoetil)-fosfónico]-metilamina sustituida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

30 MAR. 1977



ALFONSO AGUIRRE Y PUMBO
Firmado: Alejandro Calle Lince

