

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

05
Concedido el Registro de acuerdos
con los datos que figuran en el pre-
sente descripción y según el 99º
tenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	A1
21	4726		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	10 AGO. 1978		

Cas 5-11292/E

PATENTE DE INVENCION

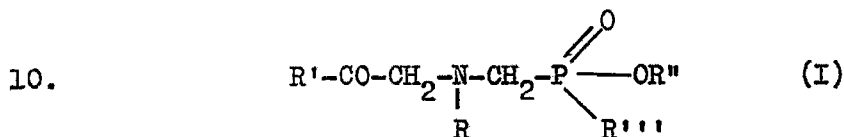
30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	9883/77		11 Agosto 1977		Suiza
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
			COFFAON		
54	TITULO DE LA INVENCION				
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE ACIDO GLICILMETIL-FOSFINICO"				
71	SOLICITANTE (S)				
	CIBA-GEIGY AG.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	BASILEA (Suiza)				
72	INVENTOR (ES)				
	Dr. Ludwig Maier				
73	TITULAR (ES)				
	CIBA-GEIGY AG.				
74	REPRESENTANTE				
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.				

DESCRIPCIÓN

Este invento se refiere a nuevos derivados de ácido glicilmetil-fosfínico, al procedimiento para su síntesis y al empleo de los nuevos derivados como materias activas de agentes herbicidas y reguladores del crecimiento vegetal.

5.

Los nuevos derivados de ácido glicilmetil-fosfínico tienen la fórmula general I



en la que

15. R significa hidrógeno, un radical alquílico de C₁-C₆, el grupo HOOC-CH₂-, bencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo,
20. R' significa un grupo -OH o -OR₁ (donde R₁ representa un catión, un radical alquílico de C₁-C₆ eventualmente substituído, un radical inferior de alqueno o alquino o un radical cicloalquílico) o el grupo amínico,
25. R'' significa hidrógeno, un catión, alquilo inferior o hidroxialquilo y
- R''' significa un radical alquílico de C₁-C₄ (que puede estar substituído una o más

veces por hidroxilo, por halógeno o por grupos carboxílicos) o un radical fenílico, eventualmente substituído.

5. De preferencia, R es hidrógeno o un radical fácilmente dissociable (bencilo, butilo terciario, o tri-fenilmetilo).

10. En el caso de ser R' el grupo -OH y/o R" hidrógeno, o sea de que los compuestos de la fórmula I tengan por lo menos un grupo de ácido libre, tales ácidos están capacitados para formar sales con bases, y más precisamente tanto por medio del grupo de ácido carboxílico como por medio del grupo de ácido fosfínico. A título de sales entran en cuenta las sales de amonio y las metálicas de los metales alcalinos y alcalinotérreos (Li, Na, K, Ca, Mg), pero también de otros metales, como Fe, y sales de aminas, como alquil- y alqueni-aminas, o de bases amónicas cuaternarias; ejemplos de aminas son: metilamina, isopropilamina, butilamina terciaria y alilamina.
- 15.

20. Cuando R_1 es -n radical de cicloalquilo, un radical inferior de alquenoilo o alquinoilo o un radical, eventualmente substituído, de alquilo, las materias finales son ésteres. Como substituyentes de los radicales alquílicos R_1 entran en cuenta: halógeno, grupos hidroxílicos, grupos alcoxílicos inferiores y asimismo grupos de carboxilo y ciano.
- 25.

R" es alquilo inferior, pero de preferencia hidrógeno o un catión del tipo que se ha descrito para

R'. Ejemplo de un radical hidroxialquílico R" es β -hidroxietilo.

5. R''' es de preferencia un radical alquílico de C₁-C₄, en particular metilo o etilo. De los radicales alquílicos substituídos cabe señalar hidroximetilo, triclorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, β -cloroetilo, etc. En el caso de que un radical fenílico R''' esté substituído, entran en cuenta en primer término como substituyentes los átomos de halógeno, los grupos inferiores de alquilo y haloalquilo y los grupos dialquilamínicos.

10.

Sabido es que el ácido hipofosforoso con formaldehído y piperidina (amina secundaria insubstituída) en solución fuertemente clorhídrica da el clorhidrato del ácido bis-(piperidinometil)-fosfínico

15. {Helv.Chim.Acta 50, 1742 (1967)}.

Recientemente se han logrado también intentos de hacer reaccionar formaldehído y ácido hipofosforoso con aminas secundarias substituídas funcionalmente, como las glicinas N-substituídas, para formar ácidos bis-(glicilmetil)-fosfínicos.

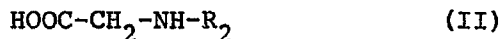
20.

Ahora se ha descubierto que una reacción semejante conduce también con ácidos alquil- y arilfosfonósos correspondientes a ácidos glicilmetil-alquil- (o aril)-fosfínicos.

25.

El procedimiento de este invento para la síntesis de los nuevos derivados de ácido glicilmetil-fosfínico de la fórmula I se caracteriza por hacerse reaccionar en medio ácido acuoso una glicina N-substi-

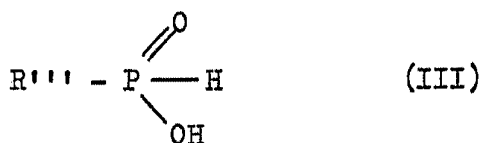
tuida de la fórmula II



en la que

5. R_2 significa un radical alquílico de $\text{C}_1\text{-C}_6$ (de preferencia un radical alquílico disociable como butilo terciario), el radical bencílico, difenilmetílico o trifenilmetílico o el grupo $\text{-CH}_2\text{COOH}$,

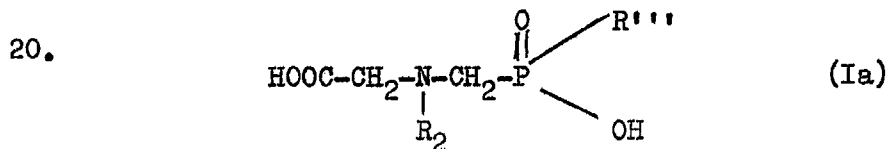
10. con formaldehído y un ácido fosfonoso de la fórmula III



15. en la que

R''' tiene la misma definición que en la fórmula I,

y, si se quiere, convertirse el derivado de ácido glicilmetil-fosfínico de la fórmula Ia obtenido



25. en una sal o respectivamente en otro derivado de la fórmula I, por disociación de un grupo R_2 disociable y/o otras operaciones ulteriores.

En la glicina de partida de la fórmula II R_2 es de preferencia un radical disociable, como butilo terciario, bencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo, o bien otro grupo más de ácido acético

5. $-CH_2COOH$.

En lugar de incluir en la mezcla reaccional el ácido fosfonoso de la fórmula III como tal, es posible también emplear una dihalogenfosfina correspondiente, en especial la diclorofosfina de la fórmula

10. $R'''-PCl_2$, que en medio de reacción ácidoacuoso se hidroliza inmediatamente pasando a derivado de ácido fosfonoso de la fórmula III.

La reacción se efectúa ventajosamente en medio fuertemente clorhídrico ($pH < 5$), a temperaturas

15. de 20 a 100° C, y dura unas 2 a 4 horas. Para evitar oxidaciones de los ácidos fosfonosos, se actúa ventajosamente con exclusión del oxígeno. Se obtienen buenos rendimientos sobre todo cuando se usa un exceso de formaldehído.

Si R''' en la materia de partida III y en el producto final Ia es un radical alquílico, se obtiene dicho producto final en forma del clorhidrato. En cambio, si R''' es un sustituyente electronegativo, como hidroximetilo, triclorometilo, cloroetilo o fe-

25. nilo, los productos finales de la fórmula Ia cristalizan sin HCl, o sea que el protón de ácido fosfínico es tan ácido que los ácidos obtenidos constituyen una betaína interna.

Si se ha elegido una materia de partida de la fórmula II en la que R_2 es un grupo disociable, después de la reacción que da el derivado de ácido fosfínico Ia se puede desdoblar el grupo R_2 .

5. En concepto de radicales disociables R_2 entran en cuenta los radicales alquílicos terciarios de C_4-C_6 , en particular butilo terciario, o grupos metílicos sustituidos aromáticamente, como en particular bencilo, lo mismo que difenilmetilo y trifenilmetilo.

10. La disociación de un radical metílico fenilado, en particular bencilo, se efectúa de la mejor manera mediante hidrogenación catalítica (desbencilación catalítica) con hidrógeno en un disolvente, como agua, ácido acético glacial, ácido acético acuoso o una mezcla de agua y etanol.

15. Un catalizador apropiado es el paladio (5 %) sobre carbón; pero también pueden usarse el óxido de platino o platino-carbón. La hidrogenación se realiza preferentemente con presión normal y a temperaturas entre 20 y 50° C y dura, según el radical R_2 que haya de disociarse, entre 10 minutos y 20 horas.

20. Otra posibilidad para el desdoblamiento de estos radicales R_2 disociables, con inclusión de los radicales alquílicos terciarios, como en particular butilo terciario, consiste en tratar durante 1 a 10 horas un ácido de la fórmula Ia, o una sal suya (por

25.

ejemplo, el clorhidrato), a 100-200° con HBr en agua o en ácido acético glacial, eventualmente bajo presión.

- Los derivados de la fórmula I con R = hidrógeno que así se obtienen son solubles en agua y estables respecto a la temperatura tanto en forma de ácidos como en forma de sales. La transformación de ácidos de la fórmula I en sales respectivas, ésteres respectivos o amidas respectivas se realiza según las técnicas conocidas para tales conversiones, como neutralización, tratamiento de suspensiones alcohólicas con HCl, etc. Los ácidos de la fórmula I (R' = OH, R, y R" cada uno hidrógeno) son cuerpos sólidos blancos, cristalinos, con puntos de descomposición elevados. Se pueden titular como ácidos bibásicos con dos saltos de potencial mediante solución 0,1 normal de hidróxido de tetrametilamonio en agua. Así, por ejemplo, los índices pK del ácido en que R''' es metilo son 3,13 y respectivamente 8,32. Cabe asumir que todos estos ácidos se hallan en forma de betaínas, en cuyo sentido deponen también la intensa dependencia de pH del corrimiento químico ³¹P. Con gran probabilidad, es el protón de ácido fosfínico R" que participa en la formación de la betaína y no el protón de ácido carboxílico R'.
5. 10. 15. 20. 25.

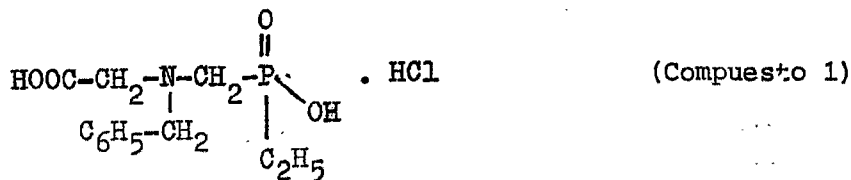
Las glicinas N-sustituídas de la fórmula II y los ácidos fosfonosos de la fórmula III o respectivamente las diclorofosfinas de la fórmula R'''-PCl₂ resultantes de la hidrólisis de estos ácidos, empleados como materias de partida, son conocidos ("Organic Phosphorus Compounds", ed. G.M. Kosolapov y L. Maier,

John Wiley & Sons, Nueva York 1972, vol. 4, capítulos 8 y 10}.

5. A continuación se describe la síntesis de los derivados de ácido glicilmetil-fosfínico de la fórmula I conformes a este invento, a base de algunos ejemplos de realización. Todos los datos de temperatura están expresados en grados centígrados.

Ejemplo 1

10. Se instilan despacio en 240 cc de agua 104,8 g (0,8 moles) de etil-diclorofosfina $C_2H_5PCl_2$. Se añaden luego 161,4 g (0,8 moles) de clorhidrato de N-bencilglicina $C_6H_5-NH-CH_2-COOH.HCl$ y 240 cc de ácido clorhídrico concentrado, se calienta en reflujo y a continuación se instilan 127,2 cc de solución al 15. 35 % de formaldehído (= 1,6 moles). Al cabo de 4 horas se deja proseguir la agitación durante 14 horas, a 20°, y luego se evapora hasta sequedad en el evaporador giratorio. Se obtiene un residuo sólido, ligeramente amarillo, al que se suspende en 1500 cc de acetona y 20. luego se filtra. Como residuo de filtro se obtienen 172,4 g de un cuerpo sólido blanco, cristalino, de punto de fusión 174-176° (descomposición). Por concentración del filtrado se obtienen otros 32,3 g, de punto de fusión 178-181°. Rendimiento total: 83,1 %.
25. El producto obtenido es el clorhidrato de ácido (N-bencilglicilmetil)-etil-fosfínico de la fórmula



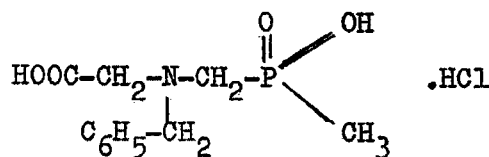
Análisis:

5. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P} \cdot \text{HCl}$ (307,7)
- Calc.: C 46,84 H 6,23 N 4,55 Cl 11,52 P 10,07 %
- Hall.: C 46,9 H 6,1 N 4,9 Cl 11,7 P 10,1 %
- ^{31}P (en D_2O) = -38,7 ppm.

Este ácido se puede titular como ácido tribásico con hidróxido de tetrametilamonio.

Ejemplo 2

15. Se emplean 58,5 g (0,5 moles) de metildiclorofosfina CH_3PCl_2 , 150 cc de agua, 100,9 g (0,5 moles) de clorhidrato de N-bencilglicina, 79,5 cc de solución al 35 % de formaldehído y 150 cc de ácido clorhídrico concentrado y se procede como en el Ejemplo 1. Después de evaporar la solución límpida en el evaporador giratorio, se obtienen 146 g (100 %) de clorhidrato de ácido (N-bencilglicilmetil)-metil-fosfínico, de la fórmula

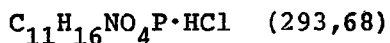


25.

(Compuesto 2)

como sustancia blanca sólida, higroscópica, en forma pura y con punto de fusión de 60 a 65°.

Análisis:



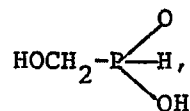
5. Calc.: C 44,99 H 5,83 N 4,77 Cl 12,07 P 10,55 %

Hall.: C 42,3 H 6,2 N 4,9 Cl 12,0 P 10,2 %

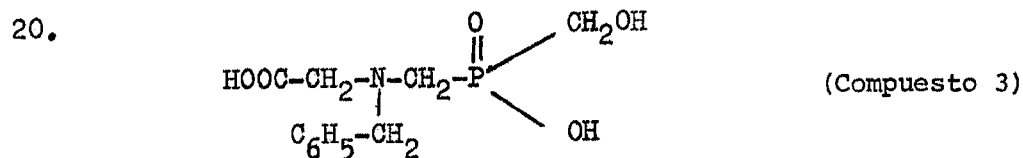
^{31}P (en D_2O) = -34,4 ppm.

Ejemplo 3

10. Partiendo de 9,6 g (0,1 mol) de ácido hidroximetil-fosfonoso



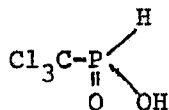
15. 20,2 g (0,1 mol) de clorhidrato de N-bencilglicina, 100 cc de ácido clorhídrico concentrado y 31,6 g de solución al 38 % de formaldehído, se procede tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Después de evaporación en el evaporador giratorio, se obtienen 22,7 g (88 %) de ácido (N-bencilglicilmetil)-hidroximetilfosfínico de la fórmula



25. en forma de masa vidriosa, que se reblandece a 92°, se vuelve líquida a 118° y se descompone a 135°.

Ejemplo 4

Partiendo de 16,5 g (0,09 moles) de ácido triclorometilfosfonoso



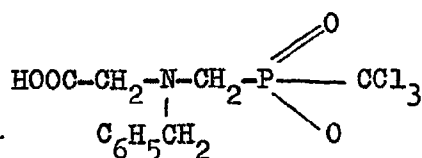
5.

en 20 cc de agua, 18,5 g (0,09 moles) de $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{COOH.HCl}$, 14,3 cc de solución al 35 % de formaldehído y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado, se procede como en el Ejemplo 1. Después de 12

10.

horas de reposo a la temperatura del ambiente, se suspende en agua la mezcla reaccional y se filtra. Se obtienen por último 23 g (71 %) de ácido (N-bencilgli-cilmetil)-triclorometil-fosfínico de la fórmula

15.



(Compuesto 4)

como producto cristalino blanco, de punto de fusión 194-195° (descomposición).

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{P}$ (360,5)

20.

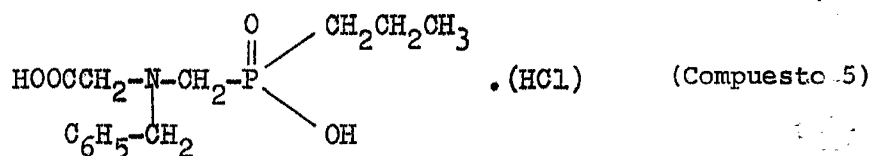
Calc.: C 36,64 H 3,63 N 3,88 Cl 29,5 P 8,59 %
Hall.: C 37,04 H 3,77 N 4,02 Cl 27,47 P 8,46 %

Ejemplo 5

Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 29,0 g (0,2 moles) de n-propildiclorofosfina $\text{C}_3\text{H}_7\text{PCl}_2$, 60 cc de agua, 40,3 g de

25.

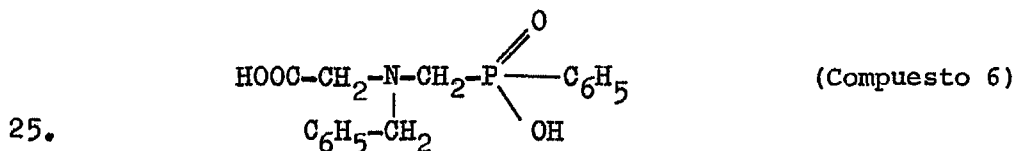
5. $C_6H_5CH_2-NH-CH_2CO_2H$, 34,3 g de solución al 35 % de CH_2O y 60 cc de ácido clorhídrico concentrado, después de la evaporación en el evaporador giratorio, 53,3 g de ácido (N-bencilglicilmetil)-propilfosfínico, de la fórmula



10. como sustancia cristalina blanca, la cual después de recristalización a partir de agua funde a 155-157°, con descomposición.

Ejemplo 6

15. Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtienen, a partir de 14,21 g (0,1 mol) de ácido fenilfosfonoso $C_6H_5P(=O)H_2$, 20,17 g (0,1 mol) de $C_6H_5CH_2-NH-CH_2COOH.HCl$, 15,81 g de solución al 38 % de formaldehído (= 0,2 moles de CH_2O), 35 cc (0,35 moles) de ácido clorhídrico concentrado y 25 cc de agua, después de reposo a 20°, 31,4 g (88 %) de ácido (N-bencilglicilmetil)-fenilfosfínico impuro, de la fórmula



que después de recristalización a partir de agua da 20 g de cristales puros con punto de fusión de 186-188°.

Análisis: $C_{16}H_{18}NO_4P$ (319,3)

5. Calc.: C 60,19 H 5,68 N 4,39 P 9,70 %
Hall.: C 60,1 H 5,70 N 4,40 P 9,8 %

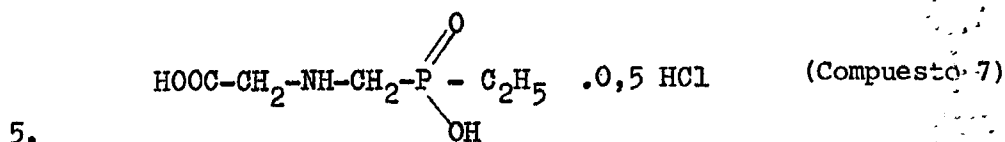
Este compuesto se puede titular como ácido bibásico con dos saltos de potencial (primer salto, a pH 6,3; segundo salto, a pH 10,2).

10. Espectro infrarrojo (en KBr): Bandas en 2,95 $m\mu$ (OH); 3,3 $m\mu$ (C_6H_5); 5,4 $m\mu$ (C=O) y 8,88 $m\mu$ (P=O).

Ejemplo 7

15. Para desdoblar el radical bencílico se disuelven en 1,5 litros de ácido acético glacial 153,9 g (0,5 moles) del Compuesto 1, obtenido según el Ejemplo 1, se trata la solución con 15 g de carbón paladiado al 5 %, como catalizador, y se hidrogena a la temperatura del ambiente con H_2 . Al cabo de una hora la hidrogenación está terminada y se ha captado 105 % de la
20. cantidad de hidrógeno necesaria en teoría. Después de separar por filtración el catalizador, se extrae éste dos veces con 250 cc de agua caliente. Una vez evaporada la solución acuosa, se recristaliza el residuo a partir
25. de una mezcla de agua y acetona. Se obtienen así 65,8 g

de ácido glicilmetil-etilfosfínico, semiclorhidrato,
de la fórmula



con punto de fusión 192-194° (descomposición). Se juntan las aguas madres con el filtrado de la solución de hidrogenación y se concentra por evaporación. Después de recristalizar el residuo a partir de agua-acetona, se obtienen otros 15,5 g más del Compuesto 7 anterior, con punto de fusión de 189-192° (descomposición), por lo que el rendimiento total asciende a 81,3 g, o sea al 74,7 %.

Análisis: $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{P} \cdot 0,5 \text{ HCl} \quad (199,3)$

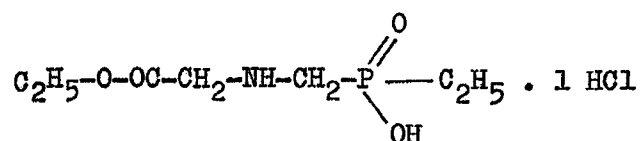
15. Calc.: C 30,12 H 6,07 N 7,03 Cl 8,90 P 15,54 %

Hall.: C 30,2 H 6,2 N 7,1 Cl 8,90 P 15,8 %

^{31}P (en D_2O) = -38,56 ppm.

20. El Compuesto 7 se puede titular con dos saltos de potencial mediante $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ en agua.

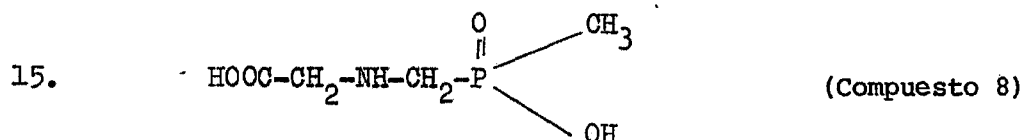
25. El éster monoetílico (esterificado en el grupo de ácido carboxílico) de este ácido bibásico se obtiene por esterificación con etanol y ácido clorhídrico. El producto resultante es el clorhidrato del éster, de la fórmula



y funde a 90-95°, con descomposición.

Ejemplo 8

5. Igual que en el Ejemplo 7, se desbencilan catalíticamente 157,3 g del Compuesto 2 del Ejemplo 2 en una mezcla de 200 cc de agua y 200 cc de etanol, con 7 g de carbón paladiado al 5 % e hidrógeno. La hidrogenación queda terminada a las 4 1/2 horas. Después de separar por filtración el catalizador y de extraer con agua caliente, la evaporación del extracto acuoso da un aceite amarillo, que se hace cristalizar de agua-acetona 1:10. Se obtienen 51 g (57 %) de cristales blancos, con punto de fusión de 223-224° (descomposición), del ácido metilfosfínico deseado, de la fórmula
- 10.



Análisis: C₄H₁₆NO₄P (267,1)

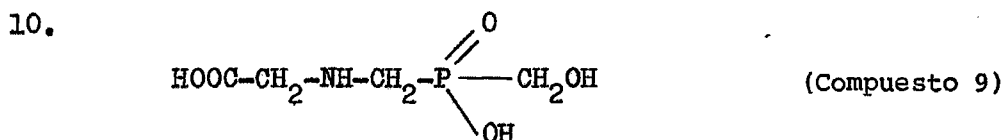
Calc.: C 28,75 H 6,03 N 8,38 P 18,54 %

Hall.: C 28,7 H 6,3 N 8,3 P 18,3 %

20. Este compuesto se puede titular igualmente como ácido bibásico con dos saltos de potencial mediante (CH₃)₄N-OH. La sal isopropilamínica de este compuesto funde a 203-204°, con descomposición.

Ejemplo 9

Si por el procedimiento de hidrogenación descrito en el Ejemplo 7 se desbencilan catalíticamente con 12 g de carbón paladiado al 5 % 64,3 g del Compuesto 3 según el Ejemplo 3 en una mezcla 1:1 de etanol y agua (duración: 4 horas; absorción: 102 % de H₂), se obtienen después de la evaporación del filtrado 32,4 g (85 %) de un aceite viscoso que constituye el ácido hidroximetilglicilmetil-fosfínico de la fórmula



La sal butilamínica terciaria de este ácido funde a 130°, con descomposición; la sal ciclohexilamínica, a 70-80° C.

15.

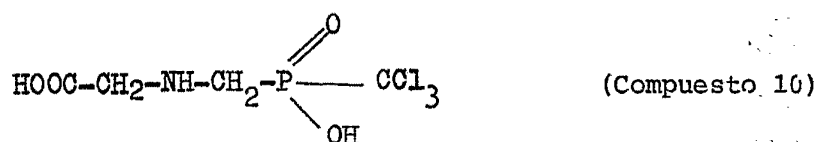
Ejemplo 10

Se hidrogenan 21,6 g del Compuesto 4 del Ejemplo 4 en 500 cc de ácido acético glacial con 1 g de carbón paladiado al 5 %, procediendo como en el Ejemplo 7. Tras la absorción de 13 % del hidrógeno necesario en teoría, se añaden otros 2 g de carbón paladiado, hasta que se ha absorbido 97 % de H₂, lo que requiere 17 horas de hidrogenación. Se excluye por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se disuelve en agua el residuo amarillo. Con el reposo cristalizan 4 g de un producto que contiene todavía gru-

20.

25.

- pos bencílicos y que es separado por filtración. Se evapora el filtrado y se recristaliza el residuo (12 g) a partir de agua-acetona. Se obtienen finalmente 7,43 g (45,8 %) de cristales blancos con punto de fusión de 227-229° (descomposición), los cuales corresponden al derivado triclorometílico de la fórmula
- 5.



10. Análisis: $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{P}$ (270,4)

Calc.: C 17,77 H 2,61 N 5,18 Cl 39,33 %

Hall.: C 18,2 H 2,8 N 5,3 Cl 37,1

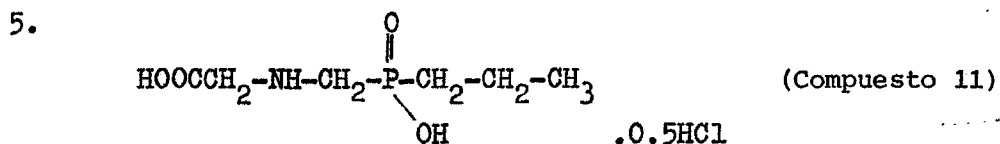
El Compuesto 10 se puede titular como ácido dibásico con dos saltos de potencial.

15. La sal mono-isopropilamínica de este compuesto se prepara por evaporación de una solución acuosa de cantidades equivalentes del ácido fosfínico anterior y de isopropilamina.

Ejemplo 11

20. Se someten a una hidrogenación catalítica con 5 g de carbón paladiado al 5 % 53,0 g del Compuesto 5 en 530 cc de ácido acético glacial. Cuando la absorción de H_2 se vuelve lenta, se añade nuevo catalizador. Al cabo de 21 horas la hidrogenación está terminada. Se separa entonces por filtración el catalizador y se le extrae en caliente dos veces con agua. Se evaporan el
- 25.

extracto y el filtrado y se tritura con H₂O-acetona el aceite pardo que queda, lo que hace que cristalice. Se obtienen 27,0 g (70,7 %) del ácido glicilmetil-n-propil-fosfínico de la fórmula



que después de recristalización a partir de H₂O-acetona funde a 196-197° (descomposición).

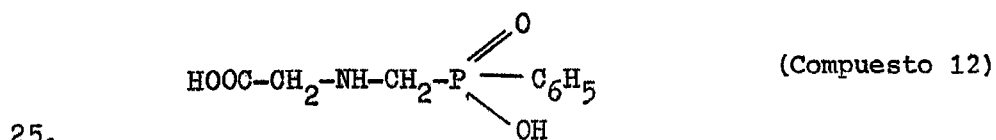
10.

Ejemplo 12

En 230 cc de ácido acético glacial se tratan con 1,3 g de carbón paladiado al 5 % 12,77 g del Compuesto 6 referido en el Ejemplo 6 y se hidrogenan a la temperatura del ambiente con hidrógeno. La hidrogenación queda terminada a las 3 horas, una vez absorbida la cantidad teórica de H₂. Se separa entonces por filtración el catalizador y se evapora el filtrado en el evaporador giratorio. Quedan 29,4 g de un cuerpo sólido verduzco, que es disuelto en caliente en 180 cc de agua. Con el enfriamiento cristalizan 5,9 g del derivado fenílico de la fórmula

15.

20.



Del filtrado se obtienen, por concentración hasta unos 40 cc, 1,7 g más de este ácido. El rendimiento total, de 7,6 g, corresponde al 83 % de la teoría. Punto de fusión:

248-250° (descomposición).

Análisis: C₉H₁₂NO₄P (229,16)

Calc.: C 48,17 H 5,27 N 6,11 P 13,51 %

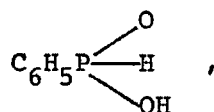
Hall.: C 46,95 H 5,26 N 6,09 P 13,61 %

5. También este ácido puede titularse con (CH₃)₄N-OH como ácido bibásico con dos saltos de potencial.

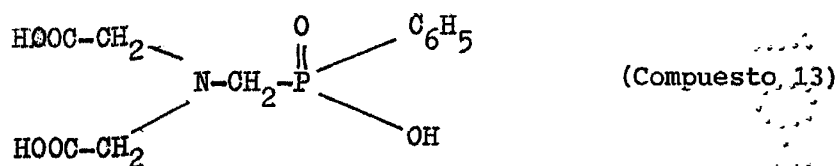
10. La sal mono-isopropilamínica de este ácido, preparada por evaporación de una solución acuosa de cantidades equivalentes del ácido y de isopropilamina, funde a 194-197°, con descomposición (rendimiento: 97 %).

Ejemplo 13

15. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar en reflujo durante 2 horas 28,4 g (0,2 moles) del ácido fenilfosfonoso



20. 26,6 g (0,2 moles) de HN(CH₂COOH)₂, 31,6 g de solución al 38 % de formaldehído (0,4 moles), 20 cc de agua y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado (0,3 moles). Terminada la adición de formaldehído, el producto final cristaliza y es separado por filtración, lavado con agua varias veces y secado. El rendimiento en compuesto
25. obtenido, de la fórmula



5. es de 50,9 g (88,3 %). Este ácido tribásico forma cristales blancos, de punto de fusión 225-230° (descomposición).

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$ (287,2)

Calc.: C 46,0 H 4,92 N 4,88 %

Hall.: C 45,4 H 4,9 N 4,9 %

10. Ejemplo 14

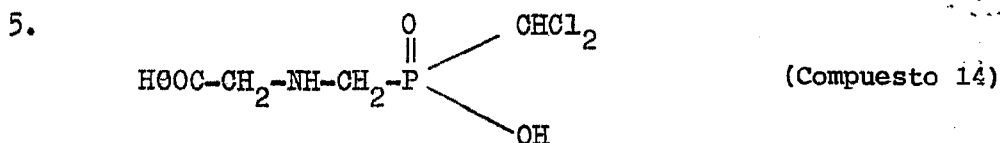
Se hidrogenan como en el Ejemplo 7, en 3,5 litros de ácido acético glacial y con 30 g de carbón paladiado al 5 %, 294 g del Compuesto 4 referido en el Ejemplo 4. Una vez absorbido el 15 % del hidrógeno necesario teóricamente, se aumenta la temperatura hasta 30° y se añaden otros 20 g de carbón paladiado. Tras la absorción de 39 % del hidrógeno necesario en teoría, se añaden todavía 100 g de carbón paladiado y se prosigue hasta que se ha absorbido el 102 % de H₂, lo que requiere 44 horas de hidrogenación. Se excluye por filtración el catalizador, se evapora el filtrado y se disuelve el residuo en 650 cc de ácido acético glacial caliente. Con el reposo durante la noche cristaliza 1 g de materia sólida blanca, de punto de fusión 230°. Se concentra el filtrado y se le trata

15.

20.

25.

con acetona. Cristalizan así otros 36,6 g (19,5 %) de cristales blancos, con punto de fusión de 231° (descomposición), los cuales corresponden al derivado diclorometílico de la fórmula



Análisis: $\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$ (235,99)

Calc.: C 20,36 H 3,42 N 5,94 Cl 30,05 %

10. Hall.: C 20,35 H 3,39 N 6,12 Cl 29,84 %.

Este compuesto se caracterizó además por los espectros NMR

15. $^1\text{H-NMR}$ (en D_2O): PCH_2 a 7,73 ppm ($J_{\text{PCH}}^{10}\text{Hz}, 2\text{H}$);
 NCH_2C a 4,27 ppm (s, 2H); PCHCl_2
a 6,23 ppm ($J_{\text{PCH}}^{2\text{Hz}}, 1\text{H}$); OH a
4,97 ppm(s)

$^{31}\text{P-NMR}$ (en D_2O): -18,44 ppm

20. La sal monoisopropanolamínica se obtiene, por evaporación de una solución acuosa del ácido con isopropilamina en exceso, como sal cristalina.

A continuación se reseñan todavía otros derivados (sales y ésteres) de la fórmula I conformes a este invento que se han producido.

Compuesto Nº	Fórmula o designación	Punto de fusión
5.	$\text{CH}_3\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ <p style="text-align: center;"> OH</p>	110-112°
	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ <p style="text-align: center;"> OH</p>	125°
10.	sal isopropilamínica del Compuesto nº 9	aceite
	sal isopropilamínica del Compuesto nº 2	viscosa
15.	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2}{\text{N}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;"> OC₂H₅</p>	p. eb. 200° / 0,1 Torr
20.	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2}{\text{N}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{CH}_2\text{OH}$ <p style="text-align: center;"> OH</p>	resina
	su sal butilamínica terciaria	78-83°C
22	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_3$ <p style="text-align: center;"> OH</p>	cuerpo sólido blanco
25.	(producido por calentamiento del ácido con exceso de solución concentrada de amoníaco)	

Compuesto	Fórmula o designación	Punto de fusión
23	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	sólido soluble en agua
5. 24	$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	id.
25	$\text{CH}_3-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	aceite
10.	(producido a partir del Compuesto nº 15 con óxido de etileno en dioxano, a 50°, y evaporación del disolvente)	

15. Se han producido también las amidas de otros ácidos fosfínicos, así como las sales sódicas y los ésteres metílicos, etílicos e isopropílicos de varios de estos ácidos.

20. Los nuevos derivados de la fórmula I, tanto aquellos en los que R es hidrógeno como aquellos en los que R designa un sustituyente (bencilo, etc.), tienen propiedades herbicidas y reguladoras del crecimiento vegetal. Tanto los ácidos glicilmetil-fosfínicos libres como en particular las sales alcalinas y amínicas, lo mismo que sus ésteres, pueden servir especialmente como herbicidas por contacto e inhibidores del crecimiento en aplicación de postemergencia.

25. Algunos son también eficaces como fungicidas o bactericidas.

Junto a las sales de adición de ácido cabe citar en primer término como materias activas las sales alcalinas y alcalinotérreas, las sales de hierro, etc., las sales de aminos orgánicas y de bases de nitrógeno protonizadas y cuaternarias y en principio todos los cationes que tienen compatibilidad fitofisiológica, incluidos los que de por sí tienen propiedades inhibitorias del crecimiento.

El invento atañe también a los agentes herbicidas y reguladores del crecimiento vegetal que contengan como materia activa uno de los nuevos derivados de la fórmula I, lo mismo que al procedimiento para la lucha total y selectiva contra las malas hierbas en las plantaciones de cultivo y para la inhibición del crecimiento vegetal de las plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas, especialmente para la inhibición del crecimiento de las gramíneas, los cereales, la soja y las plantas ornamentales.

Los agentes conformes a este invento pueden hallarse en las formulaciones habituales, como agentes de espolvoreo, agentes de esparcimiento, granulados, concentrados dispersables, polvos para aspersiones, emulsiones, concentrados emulgibles y pastas, lo mismo que en forma de soluciones, especialmente en agua.

La preparación de estas formulaciones se realiza por medio de las materias de vehículo y los suplementos que son usuales, según técnicas conocidas.

La aplicación herbicida preferida de las nuevas materias activas y los nuevos agentes es el uso en postemergencia como herbicida por contacto. Algunas de las materias activas se trasladan en la planta y por lo tanto tienen aptitud especial para combatir las malas hierbas perennes.

Dentro del uso, igualmente interesante, para la inhibición del crecimiento vegetal debe entenderse una regulación del desarrollo natural de las plantas que produce un enlentecimiento de estos procesos. Pueden así crearse en el desarrollo de las plantas (formación de brotes laterales, floración, fructificación, etc.) fases artificialmente retardadoras. El procedimiento de la regulación del crecimiento se aplica en un momento del desarrollo de la planta que se ha de determinar en cada caso individual. La aplicación de los nuevos ácidos y derivados de la fórmula I y sus sales puede efectuarse antes o después de la brotación de las plantas, ya en la semilla o sobre los pimpollos, las raíces, los tallos, las hojas, las flores u otras partes del vegetal. Esto puede realizarse, por ejemplo, aplicando la materia activa, tal cual o en forma de un agente, sobre las plantas brotadas y/o tratando el medio nutritivo de la planta (el terreno).

La acción que se logra en primer término con las nuevas materias activas consiste en la reducción deseable del tamaño de las plantas, y especialmente de su altura de crecimiento. Por lo general se

- asocia a dicha reducción cierto cambio en la forma de la planta. En relación inmediata con la disminución de la altura de crecimiento, la planta experimenta, sin embargo una fortificación. Las hojas y los tallos están formados más vigorosamente. Por el acortamiento de las distancias internodales, aumenta en las plantas monocotiledóneas la resistencia a la dobladura. De esta manera pueden evitarse en gran parte las pérdidas de cosecha por las tormentas, las lluvias continuas, etc., que normalmente conducen al encamamiento de los cereales. Como efecto secundario, la menor altura de crecimiento aporta en las plantas útiles un ahorro importante de abonos. En igual medida ocurre esto con los céspedes ornamentales, los campos de hierba de las instalaciones deportivas u otras plantaciones verdes.
- 5.
- 10.
- 15.

- Otro problema de las plantaciones puramente de hierba o césped es sin embargo el corte de este césped, ya sea en los espacios verdes de las zonas de vivienda, ya sea en los patios de las industrias o en las autopistas, los terraplenes de ferrocarril o los taludes de las orillas de las vías de agua. En todos estos casos se necesita un corte periódico del césped o de la hierba que ha crecido. Ello no sólo resulta muy oneroso en el aspecto de la mano de obra y la maquinaria, sino que en las regiones de tráfico entraña riesgos considerables para el personal que realiza el trabajo y para los usuarios de las vías de tráfico.
- 20.
- 25.

- Existe pues precisamente en las regiones con grandes redes de tráfico necesidad urgente de conservar y cuidar, de una parte, el manto de hierba necesario para la consolidación de las franjas laterales y los taludes de las vías de tráfico y, por otra parte, de mantener con recursos sencillos su altura de crecimiento a un nivel medio durante todo el período de vegetación. Esto se logra de manera muy favorable con la aplicación de los nuevos derivados de la fórmula I o una de sus sales.
- 5.
- 10.

- Las materias activas empleadas según este invento intervienen pues en el mecanismo fisiológico del crecimiento de las plantas y constituyen en consecuencia reguladores del crecimiento que actúan en el sentido de retardar éste.
- 15.

- Las acciones inhibitoras, de diversa índole, dependen esencialmente del momento de la aplicación, referido al estadio de desarrollo de las plantas, y asimismo de las concentraciones que se empleen. Así, los inhibidores del crecimiento pueden hacer también que las sustancias nutritivas favorezcan con más intensidad la formación de flores y la de frutos, mientras se limita el crecimiento vegetativo.
- 20.

- Cabe destacar en particular, junto a la inhibición de crecimiento y el aumento del rendimiento en la soja, la aptitud de muchas de estas materias activas para la defoliación, por ejemplo del algodón, y como inhibidores de los pimpollos adventicios en el tabaco.
- 25.

Estas materias activas se aplican normalmente formuladas como agentes, es decir, después de añadirles materias de vehículo y otras sustancias.

5. He aquí unas pruebas biológicas que demuestran la utilidad de estas materias como herbicidas y como inhibidores del crecimiento:

Acción herbicida en postemergencia (Herbicida por contacto).

10. Después de la brotación (estadio de las 4 a las 6 hojas) se regaron buen número (a lo menos 7) de malas hierbas y plantas de cultivo, tanto monocotiledóneas como dicotiledóneas, con una emulsión acuosa de materia activa, en dosificaciones de 0,5, 1, 2 y 4 kg de sustancia activa por hectárea. Se guardaron las plantas a 24-26° C y con 45 a 60 % de humedad relativa del aire y a los 5 días y los 15 días del tratamiento se evaluó el ensayo calificando los resultados según la escala siguiente:

- 20.
- 9 = plantas indemnes (como los controles no tratados)
 - 1 = plantas totalmente extintas
 - 8 - 2 = grados intermedios de afectación.

25. De los compuestos examinados, la sal isopropilamínica del ácido glicilmetil-metil-fosfínico, entre otros, manifestó acción herbicida muy marcada sobre Setaria, Lolium, Solanum, Sinapis, Stellaria, etc.

Inhibición del crecimiento en las hierbas

- En cubetas de plástico con mezcla de tierra, turba y arena (6:3:1) se sembraron y se regaron normalmente semillas de las hierbas Lolium perenne, Poa pratensis, Festuca ovina y Dactylis glomerata. Las hierbas brotadas se recortaron cada semana dejándolas a 4 cm de altura y a los 40 días de la siembra y 1 día después del último recorte se las regó con caldos de aspersión acuosos de una de las materias activas de la fórmula I.
5. La cantidad de materia activa fue calculada en 5 kg de substancia activa por hectárea. A los 10 días y a los 21 días de la aplicación se dictaminó el crecimiento de las hierbas.

Inhibición del crecimiento en los cereales

15. Se sembraron en vasos de plástico, en tierra esterilizada, trigo de verano (Triticum aestivum), cebada de verano (Hordeum vulgare) y centeno (Secale) y se guardó todo ello en el invernadero. A los 5 días de la siembra se trataron los brotes de los cereales con un caldo para aspersiones de la materia activa. La aplicación a las hojas correspondió a 6 kg de materia activa por hectárea. La evaluación se efectuó a los 21 días.

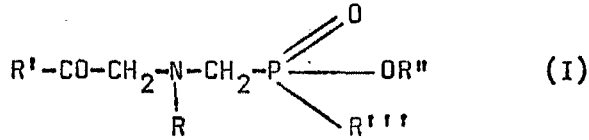
-.-

N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido glicilmetilfosfínico, de la fórmula general I

5.



en la que

- 10. R significa hidrógeno, un radical alquílico de C₁-C₆, bencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo o el grupo HOOC-CH₂-,
- 15. R' significa un grupo -OH o -OR₁ (donde R₁ designa un catión, un radical alquílico de C₁-C₆ eventualmente substituído, un radical inferior de alquenilo o alquinilo o un radical cicloalquílico) o el grupo amínico,
- 20. R'' significa hidrógeno, un catión y asimismo alquilo inferior o hidroxialquilo y R''' significa un radical alquílico de C₁-C₄ (que puede estar substituído una o más veces por halógeno o por grupos hidroxílicos o carboxílicos) o un radical fenílico, eventualmente substituído,

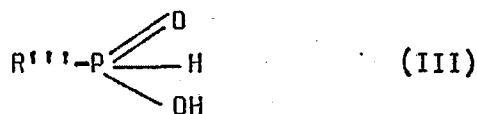
y sus sales,

25. que constituyen la materia activa en la composición de agentes herbicidas y reguladores del crecimiento, en particular de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas, caracterizado por hacerse reaccionar en medio acidoacuoso una glicina N-substituida de la fórmula II



en la que

5. R_2 significa un radical alquílico de C_1-C_6 (de preferencia, un radical alquílico disociable, como butilo terciario), un radical bencílico, difenilmetílico o trifenilmetílico o el grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$, con formaldehído y un ácido fosfonoso de la fórmula III

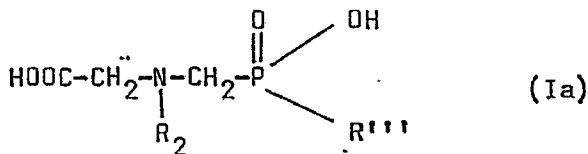


10.

en la que

R''' tiene la misma definición que en la fórmula I, y, si se quiere, convertirse el derivado de ácido glicilmetil-fosfínico de la fórmula Ia

15.



20.

obtenido, por disociación de un grupo R_2 disociable y/o otras operaciones ulteriores, en una sal o en otro derivado de la fórmula I.

25.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en su realización por seleccionarse como material de partida de la fórmula II una glicina en la que el radical R_2 es un radical disociable, como bencilo, di- o tri-fenilmetilo o butilo terciario.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado, en que la reacción se realiza en medio fuertemente ácido, con pH menor de 5 y a temperatura elevada, empleando un exceso de formaldehído y preferentemente un

exceso de oxígeno.

5. 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, a 3, caracterizado en su realización porque el ácido fosfonoso de la fórmula III que participa en la reacción se forma en la mezcla reaccional introduciendo una dihalogenofosfina de la fórmula $R''''-P(Hal)_2$, en particular una diclorofosfina, en la mezcla reaccional acuosa, con lo cual se origina in situ, por hidrólisis, la materia de partida de la fórmula III.
10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en la etapa final opcional del proceso después de la reacción de la glicina (II) con formaldehído y el ácido fosfonoso (III) se disocia del producto de la fórmula Ia el radical disociable R_2 , con lo que se obtienen los productos de la fórmula I en que R significa hidrógeno.
15. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 5, caracterizado en que, para la citada disociación en la etapa final, de un radical disociable R_2 , cuando éste es un radical bencílico, divenilmetílico o trifenilmetílico, se hidrogena catalíticamente con hidrógeno el producto intermedio de la fórmula Ia.
20. 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en su realización porque cuando R_2 representa en la fórmula Ia el grupo bencílico la desbencilación catalítica se realiza a temperaturas de 20 a 50°C, con empleo de carbón paladiado como catalizador de la hidrogenación.
25. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 5, caracterizado en que, para la citada disociación, en la etapa final, de un radical disociable R_2 , cuando éste es

butilo terciario, bencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo, se trata el producto intermedio de la fórmula Ia, a 100-200° C, con ácido bromhídrico en un disolvente.

5. 9. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido glicilmetil-fosfínico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 Agosto 1978

p.a.

p.p. JAIME ISERN

Firmado JOSÉ F. NIETO