

Synthese und herbizide Wirkung von substituierten Phenoxyethylphenoxypropionsäurederivaten

Synthesis and Herbicidal Effect of Substituted Phenoxyethylphenoxypropionic Acid Derivatives

Manfred Koch* und Hermann Bieringer
Hoechst AG, D-6230 Frankfurt (Main) 80

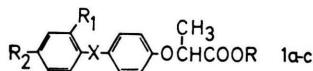
Herrn Prof. Dr. Klaus Weissel zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **37b**, 1201–1204 (1982); eingegangen am 17. März 1982

Phenoxyethylphenoxypropionates, Biological Activity

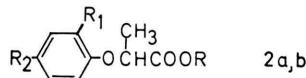
Compounds are herbicides with high activity. Methods for synthesis are reported.

Kernsubstituierte 2-(4-Phenoxyphenoxy)-propionate (**1a–c**) zeigen hervorragende herbizide Wirkung gegen monokotyle Unkräuter [1, 2],



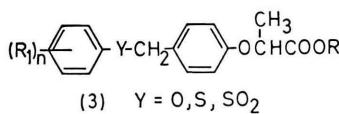
1a: X = O R = CH₃ R₁, R₂ = Cl
1b: X = O R = CH₃ R₁ = H R₂ = Cl
1c: X = CH₂ R = CH₃ R₁, R₂ = Cl

während kernsubstituierte 2-(Phenoxy)-propionate (**2a, b**) ausschließlich gegen dikotyle Unkräuter wirksam sind [3].



2a: R = H R₁ = CH₃, R₂ = Cl
2b: R = H R₁, R₂ = Cl

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, welche herbiziden Eigenschaften Verbindungen der Struktur **1** aufweisen, wenn anstelle der einatomigen Brücke X ein zweiatomiges Brückenglied eingeführt wird. Als einfach zugängliche Modellsubstanzen versuchten wir die Synthese von Verbindungen der Struktur **3**.

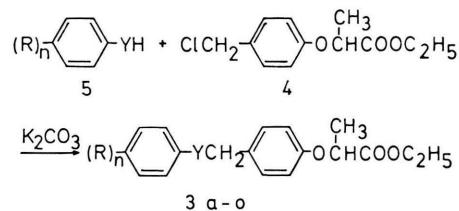


Zur Synthese des als Ausgangsmaterial benötigten Ethyl-2-[4-(Chlormethyl)-phenoxy]-propionats (**4**) wurden zwei Reaktionswege untersucht.

Ethyl-2-(4-formylphenoxy)-propionat [**4**] wird mit Natriumborhydrid in Ethanol zu Ethyl-2-[4-(hydroxymethyl)-phenoxy]-propionat reduziert [5, 6], welches nach Claisen [7] mit Thionylchlorid und Pyridin zu (**4**) umgesetzt wird. Auf den Zusatz von Pyridin kann verzichtet werden, wenn die Zersetzung des intermediär gebildeten Chlorsulfinsäureesters durch ein quarternäres Ammoniumchlorid katalysiert wird.

Die Chlormethylierung von Ethyl-2-phenoxypropionat mit Parafomaldehyd in konzentrierter Salzsäure nach der von E. Proft und R. Drux angegebenen Methode [8] führt zu einem *o/p*-Gemisch (Verhältnis 1:4), aus welchem **4** durch mehrfache Rektifizierung in einer Ausbeute von 49% d.Th. erhalten wird.

Die Synthese von Verbindungen der Struktur **3** erfolgte durch Kondensation von **4** mit Phenolen und Thiophenolen (**5**) nach der von Claisen angegebenen Karbonatmethode [9], wobei anstelle von Ketonen als Lösungsmittel Acetonitril verwendet wird. Der Zusatz eines quarternären Ammoniumbromids oder -iodids beschleunigt diese Reaktion.



* Sonderdruckanforderungen an Dr. M. Koch, Versuchsräum Hauptlaboratorium G 831, Hoechst AG, D-6230 Frankfurt (Main) 80.

0340-5087/82/0900-1201/\$ 01.00/0

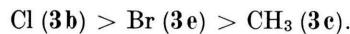
3p wurde durch Oxidation von **3o** mit 3-Chlorperbenzoësäure erhalten [10].

Tab. I. Verbindungen der Formel 3.

Beispiel-Nr.	Y	R ₁ , R ₂	Schmp. [°C], Sdp. [mbar] [°C], Analyse
3a	O	H	Sdp. 0,1 176–178 °C
3b	O	4-Cl	Sdp. 0,01 178 °C
3c	O	4-CH ₃	C 72,7% H 7,1% gef.: C 72,9% H 6,8%
3d	O	4-NO ₂	Schmp. 90–92 °C
3e	O	4-Br	Schmp. 53–54 °C
3f	O	4-CF ₃ O	Sdp. 0,01 154 °C, Schmp. 45–46 °C
3g	O	2-F	C 67,9% H 6,0% Gef.: C 67,7% H 6,4%
3h	O	4-(4-Trifluor-methyl)-phenoxy	Schmp. 81–82,5 °C
3i	O	2-Cl, 4-Br	Sdp. 0,05 218 °C
3j	O	2-NO ₂ , 4-Cl	Schmp. 72–73 °C
3k	O	2-NO ₂ , 4-CF ₃	Schmp. 68–69 °C
3l	O	2-Cl, 4-NO ₂	Schmp. 71 °C
3m	O	3,4-Benzo	Sdp. 0,005 206–208 °C
3n	O	2,4-Cl ₂	Sdp. 0,015 196 °C
3o	S	4-Cl	Sdp. 0,05 200 °C
3p	SO ₂	4-Cl	Schmp. 99,5–101 °C

Die in Tab. I aufgeführten Verbindungen wurden auf ihre herbizide Wirksamkeit im Vor- und Nachauflauf geprüft (Tab. II).

Die im Kern unsubstituierte Verbindung 3a offenbart in der geprüften Aufwandmenge keine herbizide Wirksamkeit, während die in 4-Position substituierten Verbindungen 3b, 3c, 3e gute bis sehr gute herbizide Aktivität aufweisen. Der Wirkungsstärke nach wird gefunden:



Tab. II. Herbizide Wirkung von 3a–p gegen monokotyle Schadgräser und Kulturpflanzen im Vorauflauf- und Nachauflaufverfahren (in Klammern).

Beispiel-Nr.	Dosis kg/ha	Herbizide	Wirkung [%]	ALM	AVF	ECG	LOM	TA	ZM	SV	OS
3b	2,4	100(100)	90(95)	100(100)			100(90)	70(50)	70(100)	100(50)	80(70)
	0,6	100(100)	80(80)	100(100)			100(70)	20(10)	30 (20)	50(30)	50(20)
3c	2,4	80 (50)	20 (0)	85 (20)			75(20)	– (0)	– (0)	– (0)	– (0)
	0,6	0 (–)	0 (–)	0 (–)			0 (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)
3e	2,4	95 (95)	90(50)	100 (70)			98(50)	40 (–)	50 (–)	40 (–)	40 (–)
	0,6	90 (95)	75 (0)	98 (30)			90(30)	10 (–)	10 (–)	20 (–)	10 (–)
3a, 3d, 3f–p	2,4	ohne Wirkung									

ALM = Alopecurus myos.; ECG = Echinochloa crus galli; AVF = Avena fatua; LOM = Lolium multifl.; TA = Weizen; ZM = Mais; SV = Sorghum-Hirse; OS = Reis; – nicht geprüft.

In 4-Stellung durch Nitro (3d), Trifluormethoxy (3f) und Trifluormethylphenoxy (3h) substituierte Verbindungen sind bereits wirkungslos. Überraschend im Vergleich zu Diclofopmethyl (1a) sind auch alle disubstituierten Verbindungen (3i–n) unwirksam. Der Ersatz von Y=O gegen Y=S und SO₂ führt ebenfalls zum Verlust der herbiziden Wirksamkeit.

Aufgrund der Wirksamkeit ist insbesondere 3b von Interesse. Ihre herbizide Wirksamkeit richtet sich ausschließlich gegen Gramineen. Andere monokotyle Pflanzen wie z.B. Cyperaceen und dikotyle Pflanzen werden nicht geschädigt. Damit entspricht das Wirkungsspektrum weitgehend dem der Phenoxyphenoxypropionsäurederivate (1a–c) mit dem Unterschied einer mangelnden Selektivität in Weizen, so daß als Gebiet für den Herbizideinsatz vor allem dikotyle Kulturen in Frage kommen.

Unter Beibehaltung der besonders wirksamen 4-Chlorphenoxyethylphenoxy-Struktur veränderten wir nun den Propionsäureteil.

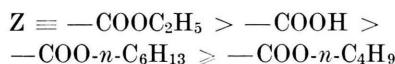
Die Überführung von 3b in andere Ester (3r, 3s) gelingt nur unter basischer Katalyse. Die Herstellung eines Säurechlorids aus freier Säure (3q) und Thionylchlorid gelingt nicht, ebenso führen sauer katalysierte Reaktionen wie die Veresterung von 3q oder die sauer katalysierte Umesterung ausgehend von 3b zu Produktgemischen.

Durch Reduktion von 3b mit Lithiumaluminiumhydrid [11] wird 2-[4-(4-Chlorphenoxyethyl)-phenoxy]-propanol (6a) erhalten, welches mit Säurechloriden zu 6b, c acyliert wird.

Tab. III. Verbindungen der Formel

Beispiel- Nr.	Z	Schmp. [°C], Brechungsindex [°C]	
3q	-COOH	Schmp. 156 °C	
3r	-COO-(n-C ₄ H ₉)	Schmp. 74–75 °C	
3s	-COO-(n-C ₆ H ₁₃)	Schmp. 48–49 °C	
6a	-CH ₂ OH	Schmp. 81–82 °C	
6b	-CH ₂ OOCC ₂ H ₅	$n_D^{20} = 1,5427$	
6c	-CH ₂ OOC- \triangle	$n_D^{20} = 1,5580$	

Innerhalb der im Esterteil variierten Verbindungen (3b, 3q–s), die allesamt stark herbizid wirksam sind, zeigt sich folgende Reihenfolge abnehmender Wirkungsstärke und zwar einheitlich bei Vor- und Nachauflaufanwendung:



Bezüglich der Alkoholderivate (6a–c) stellt 6a den stärksten biologisch wirksamen Vertreter dar, während die Acylderivate (6b, 6c) schwächer sind. Insgesamt ist auffallend, daß die Alkoholderivate im Nachauflaufverfahren im Vergleich zu den Estern schwächer wirken, d.h. in der Blattwirkung stark abfallen. So ist 6c im Nachauflaufverfahren bereits unwirksam, sie vermag offenbar nicht über Blattaufnahme zu wirken.

Experimenteller Teil

1. Ethyl-2-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]-propionat

Zu einer Lösung von 11,9 g Natriumborhydrid in 400 ml Ethanol tropft man bei 30–35 °C 220 g Ethyl-2-(4-formylphenoxy)propionat, röhrt über Nacht, verdünnt mit 1 l Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Abdestillieren von Methylenchlorid und fraktionierter Destillation erhält man 181 g $\geq 80,8\%$ d.Th. vom Sdp._{0,1} 123 °C.

2. Ethyl-2-[4-(chlormethyl)-phenoxy]-propionat (4)

Zu einer Mischung von 224 g Ethyl-2-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]-propionat und 0,5 g Triethylbenzylammoniumchlorid gibt man bei 60 °C innerhalb 1 h 123 g Thionylchlorid. Man röhrt bis zum Ende der Gasentwicklung, evakuiert im Wasserstrahlvakuum und destilliert bei Sdp._{0,1} 124–128 °C 202 g $\geq 84\%$ d.Th. ab.

3. Ethyl-2-[4-chlorphenoxymethyl]phenoxy]-propionat (3b)

232 g 4-Chlorphenol, 290 g Kaliumcarbonat, 436 g Ethyl-2-[4-(chlormethyl)-phenoxy]-propionat (4) in 1 l Acetonitril werden bis zum vollständigen Umsatz am Rückfluß erhitzt (ca. 12 h). Nach Abfiltrieren der anorganischen Salze wird Acetonitril abdestilliert, der Rückstand in Wasser gegossen und mit Toluol extrahiert. Toluol wird abgezogen und der Rückstand destilliert. Ausbeute 472 g, Sdp._{0,01} 178 °C.

Analog werden 3a, 3c–3o hergestellt.

4. Butyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)methyl]-phenoxy]-propionat (3r)

26,8 g (3b), 30 ml n-Butanol, 0,2 g Natrium werden 5 h bei 110 °C, dann unter Abdestillieren von Butanol bis auf 200 °C erhitzt. Nach Umkristalli-

Tab. IV. Herbizide Wirksamkeit von Derivaten des 2-[4-(4-Chlorphenoxy)methyl]-phenoxy]propionats (3q) im Vorauflauf- und im Nachauflaufverfahren (in Klammern).

Beispiel- Nr.	Dosis kg/ha	Herbizide Wirkung [%]			LOM	TA	ZM	SV	OS
		ALM	AVF	ECG					
3b	2,4	100(100)	90(95)	100(100)	100(90)	70(50)	70(100)	100(50)	80(70)
	0,6	100(100)	80(80)	100(100)	100(70)	20(10)	30 (20)	50(30)	50(20)
3q	2,4	100 (95)	90(70)	100 (90)	100(50)	70 (-)	73 (-)	70 (-)	40 (-)
	0,6	100 (80)	85 (0)	100 (40)	100 (0)	40 (-)	30 (-)	60 (-)	30 (-)
3r	2,4	100 (95)	90 (0)	100 (50)	95 (0)	– (0)	– (0)	– (0)	– (0)
	0,6	80 (60)	20 (0)	95 (0)	70 (0)	– (-)	– (-)	– (-)	– (-)
3s	2,4	100 (90)	90(40)	100 (50)	100 (0)	– (-)	– (-)	– (-)	– (-)
	0,6	98 (80)	80 (0)	100 (0)	95 (0)	– (-)	– (-)	– (-)	– (-)
6a	2,4	100 (70)	90(40)	100 (20)	100(20)	70 (-)	70 (-)	70 (-)	40 (-)
	0,6	100 (-)	85 (-)	100 (-)	100 (-)	40 (-)	30 (-)	60 (-)	30 (-)
6b	2,4	100 (80)	90 (0)	100 (90)	100 (0)	– (-)	– (-)	– (-)	– (-)
	0,6	98 (-)	50 (-)	100 (-)	95 (-)	– (-)	– (-)	– (-)	– (-)
6c	2,4	100 (0)	95 (0)	100 (0)	100 (0)	50 (0)	50 (0)	50 (0)	80 (0)
	0,6	100 (-)	70 (-)	98 (-)	95 (-)	– (-)	– (-)	– (-)	– (-)

sieren aus Cyclohexan werden 23,2 g (80% d.Th.) mit Schmp. 74–75 °C erhalten.

Analog wurde **3s** hergestellt.

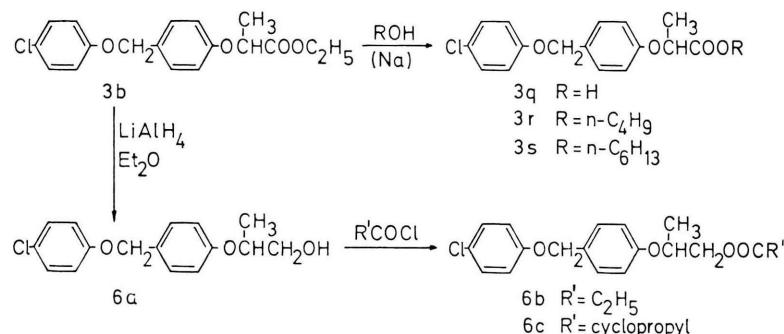
5. 2-[4-(4-Chlorphenoxy)methyl]phenoxy-propanol (**6a**)

Zu 14,5 g Lithiumaluminiumhydrid, suspendiert in 500 ml Diethylether werden 216 g Ethyl-2-[4-(4-chlorphenoxy)methyl]-propionat zuge-tropft und nach Zugabe 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml Ethylacetat wird mit 480 ml Wasser und 375 ml 2N-H₂SO₄ angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und Diethylether wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 158,2 g ≈ 83,2%; Schmp. 81–82 °C.

6. Propionsäure-2-[4-(4-chlorphenoxy)methyl]phenoxy]-propylester (**6b**)

18,0 g **6a**, 7,1 g Triethylamin in 60 ml Toluol werden bei 20 °C mit 6,5 g Propionsäurechlorid ver-setzt. Nach Rühren bei 50 °C wird die organische Phase mit verdünnter Salzsäure, wäßriger Lösung von Natriumhydrogenkarbonat und Wasser extra-hiert und Toluol abdestilliert, wobei als Rückstand 25,3 g (90,7%) **6b** mit dem Brechungsindex $n_D^{20} = 1,5427$ erhalten werden. Analog wird **6c** hergestellt.



- [1] Hoechst AG, DE-OS 2,223,894 (19. 5. 72); C. A. **80**, 70, 543e (1974).
- [2] Hoechst AG, DE-OS 2,646,124 (13. 10. 76); C. A. **89**, 101, 869h (1978).
- [3] R. Wegler und L. Eue, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel Bd. 2, S. 279 (1970).
- [4] B. Krassowska, U. Markowska und Z. Eckstein, Przem. Chem. **52** (11), 741 (1973).
- [5] W. A. Remers, R. H. Roth und M. J. Weiss, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4612 (1964).
- [6] R. Sciaky und F. Mancini, Tetrahedron Lett. **2**, 137 (1965).

7. Methodik der Herbizidprüfung

Zur Ermittlung der herbiziden Wirkung und Selektivität wurden die synthetisierten Verbindungen unter Gewächshausbedingungen an einem breiten Sortiment von Schadgräserarten und dikotylen Unkräutern, sowie an einigen monokotylen und dikotylen Kulturpflanzen geprüft.

Samen der verschiedenen Versuchspflanzen wurden in Töpfen von 9 cm Durchmesser auf Mineralboden mit ca. 2% org. Substanz ausgesät und anschließend unter weitgehend konstanten Klimabedingungen im Gewächshaus angezogen. Die Vorauflaufbehandlung erfolgte unmittelbar nach der Aussaat, die Nachauflaufapplikation erfolgte im 3–4-Blattstadium der Gräser, d.h. 18–24 Tage nach Aussaat. Die Versuchsbedingungen waren folgende:

Temperaturbereich für die Pflanzen des gemäßigten Klimas tagsüber 18–21 °C, nachts 14–16 °C; wärmeliebende Pflanzen wurden bei 22–25 °C bzw. 15–17 °C gehalten.

Die Luftfeuchtigkeit betrug 60–80% rel., die Photoperiode dauerte 12–13 h und wurde mit Kunstlicht verlängert.

Die Verbindungen wurden als Emulsionen bzw. Suspensionen mit einem Wasservolumen von 600 l/ha ausgebracht. Die herbizide Wirkung wurde durch Bonitur der Pflanzen vier Wochen nach der Behandlung ermittelt, indem die Schädigung in Prozent im Vergleich zu Unbehandelt (0%) geschätzt wurde. Alle Dosierungsangaben sind in Kilogramm Reinwirkstoff/ha angegeben.

- [7] G. Darzens, C. R. Acad. Sci. Paris **15**, 1314 und 1601 (1911).
- [8] E. Proft und R. Drux, J. Prakt. Chem. (4), **3**, 274 (1956).
- [9] L. Claisen und O. Eisleb, Liebigs Ann. Chem. **401**, 29 (1913).
- [10] H. Kloosterziel und H. J. Backer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **72**, 185 (1953).
- [11] A. Hajos, Komplexe Hydride, Organ.-präparative Methoden Bd. 4, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966.