

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 -3916

(13) Druh dokumentu: **A3**

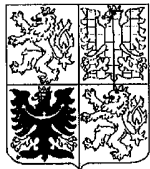
(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 F 9/38

(19)

ČESKÁ

REPUBLIKA



ÚŘAD

PRŮMYSLOVÉHO

VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.05.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.05.1997 01.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/045825 1998/071265**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/08814**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/50391**

(71) Přihlašovatel:

MONSANTO COMPANY, St. Louis, MO,
US;

(72) Původce:

Franczyk Thaddeus S., Maryland Heights, MO,
US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy kyseliny formylfosfonové

(57) Anotace:

Způsob výroby derivátů kyseliny formylfosfonové, při němž se substrát na bázi kyseliny aminomethylfosfonové uvede do kontaktu s reakčním činidlem, zvoleným ze skupiny sestávající z vody, alkoholu, fenolové sloučeniny a jejích směsí a oxidačním plynem v přítomnosti katalyzátoru za vzniku směsi reakčních produktů obsahujících kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát za podmínek, za kterých se reakcí s reagentem spotřebuje maximálně 50 % vytvořené kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu ze směsi reakčních produktů a alespoň přibližně 25 % substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové.

CZ 1999 - 3916 A3

Způsob přípravy kyseliny formylfosfonové

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů kyseliny formylfosfonové a zejména nových způsobů přípravy kyseliny formylfosfonové, jejích solí, esterů, hydrátu, acetalů a hemiacetalů katalytickou oxidací derivátů kyseliny aminomethylfosfonové.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny obsahující fosfor, například kyselina formylfosfonová, jsou důležitými prekurzory při syntéze organofosfonových sloučenin. Tyto organofosfonové sloučeniny mají celou řadu uplatnění. Kyselinu formylfosfonovou lze například použít jako prekurzor při syntéze N-(fosfonomethyl)glycinu, což je vysoce účinný komerční herbicid (dostupný pod obchodním označením Roundup) použitelný při kontrole širokého spektra plevelů. Kyselinu formylfosfonovou lze alternativně použít jako výhodný meziprodukt při přípravě farmaceuticky důležitých sloučenin, například kyseliny fosfonohydroxyoctové, která se používá jako antivirové činidlo. Potenciál kyseliny formylfosfonové ve formě reakčního činidla nebo meziproduktu spočívá v možnosti chemické transformace na karbonylovém, fosforovém nebo hydroxylovém zbytku.

Výzkumní pracovníci zaznamenali elektrochemické procesy, při kterých dochází ke tvorbě kyseliny formylfosfonové. Například Wagenknecht (Synth. React. Inorg. Met.-Org.

4:567-572 (1974)) spektrofotometricky pozoroval kyselinu formylfosfonovou při elektrochemické oxidaci nitrilotris-(methylenfosfonové kyseliny) na sekundární amin a z této reakce ji rovněž izoloval. Podobná reakce je zaznamenána v patentu US 3,907,652. V J. Electrochem. Soc. 123:620-624 (1976) Wagenknecht popisuje elektrochemickou oxidaci substituovaných iminodimethylen difosfonových kyselin vedoucí ke vzniku sekundárního aminu. Při této studii byla kyselina formylfosfonová izolována jako vedlejší produkt v nezaznamenaném výtěžku. Wagenknecht a kol. opět popisují tvorbu kyseliny formylfosfonové jako vedlejšího produktu při elektrochemické oxidaci nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) rovněž v Synth. React. Inorg. Med.-Org. 12:1-9 (1982). Tyto reakce však vykazují několik nedostatků. Výtěžky kyseliny formylfosfonové jsou buď nízké nebo nezaznamenané. Tato reakce navíc vyžaduje přidání koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové, který ohrožuje provozní prostředí a způsobuje korozi zařízení. Elektrochemické metody obecně vyžadují vnější zdroj energie a další zařízení, které má zpravidla vyšší požadavky na údržbu a které je nákladnější než zařízení potřebné pro neelektrochemické reakce. Bylo by tedy výhodné poskytnout způsob přípravy kyseliny formylfosfonové, který by poskytoval požadovaný produkt ve vysokém výtěžku, nevyžadoval by specializované elektrochemické vybavení a manipulaci s větším množstvím silných minerálních kyselin.

Hershman a kol. popisuje v patentu US 4,072,706 způsob, ve kterém se terciální fosfonomethylaminy oxidují kyslíkem v přítomnosti aktivního uhlí jako katalyzátoru a při tom dochází k odštěpení fosfonomethylové skupiny a vzniku sekundárního aminu. Podle Hersmana a kol. se kyselina formylfosfonová, která je meziproduktem štěpení,

podléhá ve druhém kroku hydrolýze a poskytuje kyselinu mravenčí a kyselinu fosforitou. Nicméně Hersman a kol. identifikoval kyselinu formylfosfonovou jako meziprodukt štěpení pouze v jednom reakčním běhu a přesto, že výtěžek nebyl zaznamenán, je pravděpodobné, že byl velmi nízký. Hersman a kol. nepopisuje ani žádný prostředek, který by redukoval hydrolýzu meziproduktu štěpení.

Je tedy žádoucí vyvinout způsob oxidačního štěpení derivátů kyseliny aminomethylfosfonové, který by produkoval kyselinu formylfosfonovou ve vysokém výtěžku při minimální degradaci a který by byl konvenčně použitelný, slučitelný se životním prostředím, bezpečný a ekonomický.

Podstata vynálezu

Jak již bylo uvedeno, vynález poskytuje zlepšený způsob výroby derivátů kyseliny formylfosfonové. Vynález se zejména týká zlepšeného způsobu výroby kyseliny formylfosfonové, jejích esterů, solí, acetálů, hemiacetálů a hydrátu.

Tedy stručně řečeno, jeden z aspektů vynálezu se zaměřuje na způsob přípravy kyseliny formylfosfonové, jejích esterů, solí, acetálů, hemiacetálů a hydrátu a zejména kyseliny formylfosfonové, přičemž tento způsob zahrnuje uvedení kyseliny aminomethylfosfonové do kontaktu s reakčním činidlem zvoleným ze skupiny sestávající z vody, alkoholu, fenolové sloučeniny a jejích směsí a oxidačním plynem v přítomnosti katalyzátoru za vzniku směsi reakčních produktů obsahující derivát kyseliny formylfosfonové. U tohoto způsobu jsou podmínky, za kterých se jednotlivé

reakční složky uvádí do kontaktu, řízeny tak, aby reakce s reakčním činidlem nespotřebovala více než 50 % derivátu kyseliny formylfosfonové obsaženého ve směsi reakčních produktů.

Další rozsah aplikovatelnosti vynálezu se stane zřejmým po prostudování následujícího podrobného popisu. Nicméně by mělo být zřejmé, že následující podrobný popis a příklady, které popisují výhodná provedení vynálezu, mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Následující podrobný popis má být pouze pomocným nástrojem při realizaci vynálezu odborníkem v daném oboru, a neměl by nikterak omezovat vynález, pro jehož realizaci mohou odborníci v daném oboru použít modifikace a varianty zde diskutovaných provedení bez toho, že by překročili rámec vynálezu vymezený přiloženými patentovými nároky.

Obsahy všech zde citovaných dokumentů, včetně obsahu dokumentů v nich citovaných, jsou zde zmíněny formou odkazů.

a. Definice

Cílem následujících definicí je usnadnit čtenáři pochopení podrobného popisu vynálezu.

Výraz „hydrokarbylová skupina“ znamená skupinu tvořenou uhlíkem a vodíkem. Tato definice zahrnuje alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny, které mají přímý

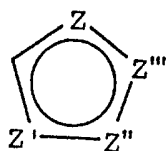
nebo větvený řetězec, nebo cyklické uhlovodíky s 1 až přibližně 20 atomy uhlíku. Do rozsahu této definice rovněž spadají arylové skupiny tvořené uhlíkem a vodíkem. Hydrokarbylová skupina tedy zahrnuje například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu, pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, methylcyklopentylovou skupinu, ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu, butenylovou skupinu, pentenylovou skupinu, hexenylovou skupinu, ethinylovou skupinu, propinylovou skupinu, butinylovou skupinu, pentinylovou skupinu, hexinylovou skupinu, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, anthracenylovou skupinu, benzylovou skupinu a jejich isomery.

Výraz „substituovaná hydrokarbylová skupina“ znamená hydrokarbylovou skupinu, ve které je jeden nebo více atomů vodíku substituováno skupinou obsahující heteroatom. Takové substituční skupiny například zahrnují halogenoskupinu, oxoskupinu, heterocyklickou skupinu, alkoxy skupinu, hydroxy skupinu, aryloxy skupinu, nitro skupinu, amino skupinu, alkylamino skupinu nebo amido skupinu. Pokud je substituční skupinou oxoskupina, potom může být substituovanou hydrokarbylovou skupinou například acylová skupina.

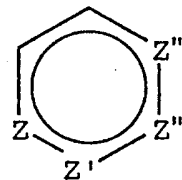
Výraz „heteroatom“ znamená atom libovolného prvku jiného než uhlík nebo vodík, který je schopen tvořit chemické vazby.

Výraz „heterocyklická skupina“ znamená nasycenou nebo nenasyčenou jednokruhovou nebo víceokruhovou karbocyklickou skupinu, ve které je alespoň 1 atom uhlíku nahrazen atomem dusíku, atomem síry, atomem fosforu nebo atomem kyslíku.

Definice „heterocyklická skupina“ zahrnuje například následující struktury:



nebo



ve kterých Z, Z', Z'' nebo Z''' znamená atom uhlíku, atom síry, atom fosforu, atom kyslíku nebo atom dusíku, pod podmínkou, že jeden ze Z, Z', Z'' nebo Z''' neznámá atom uhlíku a neznámá atom kyslíku nebo atom síry, pokud je pomocí dvojné vazby navázaný na další atom Z nebo pokud je navázán na další atom kyslíku nebo atom síry. Na atomy Z, Z', Z'' nebo Z''' mohou být navázány případné substituenty pouze v případě, že všechny znamenají atom uhlíku. Místo navázání na požadovanou molekulu se může nacházet na heteroatomu nebo kdekoli na kruhu.

Výraz „halogen“ nebo „halogenoskupina“ znamená fluorskupinu, chloroskupinu, bromoskupinu nebo jodoskupinu.

Výraz „pyrolýza“ označuje rozštěpení molekul na menší jednotky za použití tepla.

Výraz „oxidační plyn“ označuje plyn nebo plynnou směs, která obsahuje oxidační činidlo. Oxidační činidla mohou například zahrnovat kyslík, oxidy dusíku, atomární kyslík a ozón.

Výraz „plyn obsahující atom kyslíku“ označuje plyn nebo plynnou směs, ve které alespoň jedna ze složek obsahuje atom kyslíku.

Výraz „povrchový oxid“ znamená reakční skupinu na povrchu aktivního uhlí, která obsahuje jeden nebo více atomů kyslíku.

Zkratka „GC“ označuje plynovou chromatografii.

Zkratka „HPLC“ označuje vysokotlakou kapalinovou chromatografii.

Zkratka „IC“ označuje iontovou chromatografii.

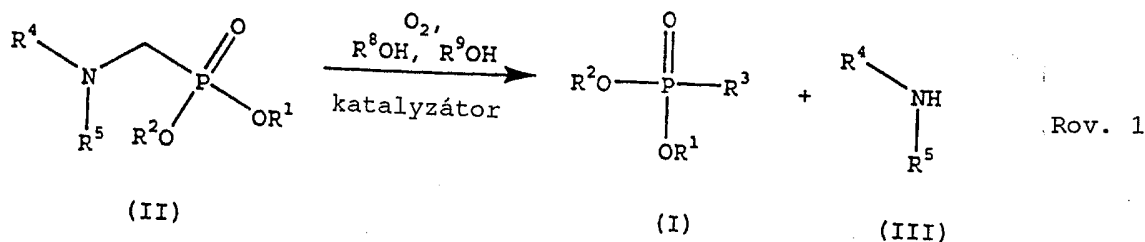
Zkratka „NMR“ označuje nukleární magnetickou rezonanční spektroskopii.

Zkratka „MS“ označuje hmotovou spektrometrii.

b. Podrobný popis způsobu

Při provádění způsobu podle vynálezu lze deriváty kyseliny formylfosfonové obecného vzorce (I) překvapivě získat ve vysokém výtěžku uvedením kyseliny aminomethylfosfonové do reakce s oxidačním činidlem a reakčním činidlem (vodou, alkoholem, fenolovou sloučeninou nebo jejich směsí) v reakční směsi v přítomnosti katalyzátoru. Reakce se provádí za podmínek, při kterých se výhodně přibližně alespoň 25 %, výhodněji přibližně alespoň 50 % a ještě výhodněji přibližně alespoň 75 % substrátu tvořeného kyselinou aminomethylfosfonovou zoxiduje za vzniku kyseliny formylfosfonové bez toho, že by reakce s uvedeným reakčním činidlem spotřebovala více než 50 % takto připravené kyseliny formylfosfonové. Tuto reakci obecně znázorňuje rovnice 1, ve které má kyselina aminomethylfosfonová obecný vzorec (II), R^1 a R^2 mohou nezávisle znamenat atom vodíku, hydrokarbylovou skupinu substituovanou hydrokarbylovou

skupinu, kationt tvořící sůl a heterocyklickou skupinu; R^3 může znamenat aldehydovou skupinu nebo $-\text{CH}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$; R^4 a R^5 mohou nezávisle znamenat atom vodíku, $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$, hydrokarbylovou skupinu, substituovanou hydrokarbylovou skupinu a heterocyklickou skupinu; R^6 a R^7 mohou nezávisle znamenat atom vodíku, hydrokarbylovou skupinu, substituovanou hydrokarbylovou skupinu, kationt tvořící sůl a heterocyklickou skupinu; a R^8 a R^9 mohou nezávisle znamenat atom vodíku, hydrokarbylovou skupinu, substituovanou hydrokarbylovou skupinu a heterocyklickou skupinu.



Překvapivě se zjistilo, že degradaci kyseliny formylfosfonové na kyselinu mravenčí lze regulovat volbou času a teploty. Stupeň degradace kyseliny formylfosfonové na kyselinu mravenčí a kyselinu fosforitou se zpravidla zvyšuje s prodloužením reakční doby a se zvýšením reakční teploty, přičemž hodnota zvýšení pro tento reakční krok je vyšší než hodnota zvýšení pro konverzi kyseliny aminomethylfosfonové na kyselinu formylfosfonovou. Z toho vyplývá, že reakční doba a reakční teplota jsou nastaveny tak, aby se získal poměr kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu ku kyselině mravenčí přibližně alespoň 1:1, výhodněji přibližně alespoň 2:1 a optimálně přibližně alespoň 3:1. Reakci lze provádět při teplotě 150 °C, nicméně při této teplotě by degradace kyseliny formylfosfonové překročila požadovaný degradační stupeň a bylo by

obtížné získat kyselinu formylfosfonovou ve významnějším výtěžku. Je tedy obecně výhodné, pokud se reakce provádí při teplotě nižší než 115 °C, výhodněji při teplotě nižší než 95 °C a ještě výhodněji při teplotě, která nepřesahuje 85 °C. Vhodnou reakční dobou, která umožní získat přibližně 70 % nebo více derivátů kyseliny formylfosfonové, je při reakčních teplotách vyšších než přibližně 105 °C méně než přibližně 120 minut, při teplotách přibližně 95 °C až 105 °C méně než přibližně 5 hodin, při teplotách přibližně 85 °C až 95 °C méně než 15 hodin a při reakčních teplotách nižších než přibližně 85 °C 10 hodin nebo více (například přibližně 20 až 30 hodin nebo více).

Reakční směs výhodně obsahuje alespoň jeden ekvivalent reakčního činidla zvoleného ze skupiny sestávající z vody, alkoholu, fenolu nebo jejich směsí na každý ekvivalent požadované kyseliny formylfosfonové, tj. na každý ekvivalent reakčního produktu. Alkoholem může být libovolná sloučenina ze široké třídy organických sloučenin obsahujících hydroxylovou skupinu zahrnující například sloučeniny obsahující jednu, dvě nebo více hydroxylových skupin, kterými jsou jinak hydrokarbylové, substituované hydrokarbylové nebo heterocyklické sloučeniny. Fenolem může být libovolná aromatická sloučenina zvolená ze třídy aromatických sloučenin, které mají přímo na aromatický kruh navázanou alespoň jednu hydroxylovou skupinu. Fenoly zahrnují například benzofenol, kresoly, xylenoly, resorcinol, naftoly atd.

Katalyzátorem je obecně libovolný materiál, který účinně katalyzuje tvorbu derivátu kyseliny formylfosfonové při provádění způsobu podle vynálezu. Katalyzátorem může být heterogenní katalyzátor nebo homogenní katalyzátor. Pro

účely vynálezu výraz "homogenní katalyzátor" označuje katalyzátor, který je rozpustný v reakční směsi. Výraz „heterogenní katalyzátor“ označuje katalyzátor, který je nerozpustný nebo v podstatě nerozpustný v reakční směsi. Výraz „reakční směs“ zahrnuje reakční směsi, které obsahují jednu diskrétní fázi a reakční směsi, které obsahují více než jednu diskrétní fázi. Příklady reakčních směsí, které obsahují více než jednu diskrétní fázi, zahrnují emulze typu „olej ve vodě“ a emulze typu „voda v oleji“.

Při provádění tohoto způsobu je reakční směs zpravidla neutrální nebo kyselá a obsahuje Lewisovu kyselinu, jakou je například kyselina chlorovodíková nebo chlorid hlinitý. Pokud se jako rozpouštědlo použije voda, potom je pH hodnota nižší než přibližně 6, výhodně nižší než přibližně 3 a nejvýhodněji nižší než přibližně 1,5. Reakci lze provádět v přítomnosti přidané báze, například hydroxidu alkalického kovu, ale je výhodné, pokud je množství přidané báze nižší než jeden ekvivalent báze na ekvivalent derivátu amino-methylfosfonové kyseliny. Údaje uvedené v Tabulce 1 ukazují příklady vlivu pH hodnoty a přidané báze na výtěžek kyseliny formyl-fosfonové (FPA, obecný vzorec (I), ve kterém R^1 a R^2 znamenají atom vodíku a R^3 znamená aldehydovou skupinu) při provádění reakce nitrilotris-(methylenfosfonové kyseliny) (obecného vzorce (II), ve kterém R^1 a R^2 znamenají atom vodíku a R^4 a R^5 znamenají $-CH_2PO_3H_2$) způsobem podle vynálezu. Přestože Tabulka 1 uvádí výsledky získané za použití heterogenního katalyzátoru, je tato kyselinová závislost nezávislá na typu použitého katalyzátoru.

Tabulka 1

Počet ekvivalentů přidané kyseliny nebo báze	pH Produktu	Konverze při 120 min (%)	Maximální výtěžek FPA, % (při reakční době v min)	Maximální výtěžek NFI, %
1,0 ekviv. HCl	0,9	97	69 (120)	10
žádný	1,0	99	71 (120)	5
1,0 ekviv. NaOH	1,4	97	62 (120)	17
1,8 ekviv. NaOH	2,1	68	38 (120)	20
2,2 ekviv. NaOH	2,9	65	28 (120)	30
3,0 ekviv. NaOH	4,5	94	14 (30)	65
4,0 ekviv. NaOH	5,9	přibližně 100	8 (60)	63

Reakční podmínky jsou popsány v příkladu 6

FPA = kyselina formylfosfonová

NFI = N-formyliminobis(methylenfosfonová kyselina)

Pokud se v rámci vynálezu použije heterogenní katalyzátor, potom je tímto katalyzátorem výhodně uhlíkový katalyzátor. Uhlíkové katalyzátory, které jsou zvláště vhodné pro použití v rámci vynálezu, lze připravit způsoby popsanými v patentu US 4,624,937, který je zde uveden formou odkazů. Uhlíkový katalyzátor lze vyrobit způsobem, který zahrnuje pyrolýzu aktivního uhlí při teplotě přibližně 500 °C až 1 500 °C, přičemž tato pyrolýza je prováděna za současného kontaktování aktivního uhlí s prvním plynem obsahujícím amoniak a druhým plynem obsahujícím plyn, který obsahuje atom kyslíku, přičemž hmotnostní poměr plynu obsahujícího atom kyslíku ku amoniaku se pohybuje v rozmezí přibližně od 0:10 do 90:10. Doba, po kterou je aktivní uhlí v kontaktu s prvním plynem a druhým plynem, musí být dostatečná pro odstranění povrchových kyslíků z aktivního uhlí. Plynem obsahujícím

atom kyslíku je výhodně vodní pára, oxid dusíku, kyslík, oxid uhličitý nebo oxid siřičitý nebo jejich směsi. Výhodně je plynem obsahujícím atom kyslíku vodní pára.

Alternativně lze jako uhlíkový katalyzátor použít některý z katalyzátorů dodávaných společnostmi American Norit Company (Jacksonville, FL) pod obchodním označením Norit. Výhodnými uhlíkovými katalyzátory dodávanými touto společností jsou Norit SX Plus nebo Norit SA-3. Heterogenní katalyzátor použitý v rámci vynálezu může obsahovat uhlík impregnovaný vzácným kovem. Výhodně je vzácným kovem platina nebo palladium a nejvýhodněji platina.

V přítomnosti heterogenního katalyzátoru lze způsob podle vynálezu provádět při libovolné teplotě, která je slučitelná s provozním vybavením a provozními postupy. Způsob podle vynálezu se výhodně provádí při teplotách nižších než přibližně 95 °C. Výhodně se provádí při teplotách přibližně 20 °C až 95 °C, výhodně přibližně při 20 °C až 90 °C a ještě výhodněji při 20 °C až 70 °C. Údaje uvedené v tabulce 2 ukazují vliv teploty na konverzi při použití nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) jako výchozího materiálu a vliv na selektivitu tvorby kyseliny formylfosfonové při 65 °C a 95 °C. Tyto údaje ukazují, že snížení reakční teploty zvýší selektivitu způsobu podle vynálezu ve prospěch tvorby kyseliny formylfosfonové.

Tabulka 2

Čas, min	Konverze ^a při 65 °C	Selektivita ^b při 65 °C	Konverze ^a při 90 °C	Selektivita ^b při 90 °C
0	0		0	
40			35,4	70,4
70	18,3	84,0		
80			69,0	63,5
120			96,2	58,2
140	30,9	83,3		
236	52,4	75,3		
318	64,9	78,4		
456	87,4	73,0		

Reakční podmínky jsou popsány v příkladu 7.

^a Konverze nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) na produkty.

^b Selektivita ve prospěch tvorby kyseliny formylfosfonové.

V rámci způsobu podle vynálezu lze v oxidačním plynu použít celou řadu oxidačních činidel. Výhodná oxidační činidla zahrnují kyslík, oxidy dusíku například oxid dusný, atomární kyslík a ozón. Nejvýhodnějším oxidačním činidlem je kyslík. Oxidační plyn podle vynálezu může být například tvořen v podstatě pouze kyslíkem nebo může obsahovat kyslík naředěný jedním nebo více dalšími plyny. Příkladem oxidačního plynu, který obsahuje kyslík naředěný dalšími plyny, je vzduch.

Oxidační činidlo, například kyslík, může být použito v rámci způsobu podle vynálezu při různých parciálních tlacích. Výhodně se oxidační činidlo použije při parciálním tlaku přibližně 10 kPa až přibližně 10 000 kPa.

Způsob, kterým se derivát kyseliny aminomethylfosfonové uvádí do kontaktu s oxidačním plynem a katalyzátorem, se může podstatně lišit. Derivát kyseliny aminomethylfosfonové lze například umístit do uzavřené nádoby, která ve svém volném prostoru obsahuje oxidační plyn, a nádobu potom intenzívně protřepávat nebo míchat pomocí míchadla, nebo lze roztokem derivátu kyseliny aminomethylfosfonové, který obsahuje katalyzátor, nechat probublávat oxidační plyn, buď přímou trubicí, nebo trubicí spojenou s fritovým difuzérem. Kontaktování lze rovněž realizovat v kontinuálním reaktoru, například trubicovém reaktoru, vyplněném heterogenním katalyzátorem. Způsob podle vynálezu může tedy zahrnovat aktivní a účinné kontaktování oxidačního plynu se směsí derivátu kyseliny aminomethylfosfonové obsahující katalyzátor. Pokud by odborníci v daném oboru realizovali vynález pouze na základě popisu vynálezu tak, že by nechali směs derivátu kyseliny aminofosfonové obsahující katalyzátor stát na vzduchu (tj. v kontaktu se vzduchem) za správných reakčních podmínek, i v tomto případě by vyprodukovali určitý požadovaný produkt.

Při provádění kontinuálního nebo nekontinuálního reakčního procesu se různé provozní proudy mohou recyklovat v jiných částech procesu. Použitý katalyzátor nebo rozpouštědlo se například mohou separovat z reakční směsi a opět použít v reakčním procesu.

Pokud se způsob podle vynálezu provádí vsádkovým způsobem, potom se může podstatně měnit hmotnostní poměr derivátu kyseliny aminomethylfosfonové ku katalyzátoru. Běžně se tento hmotnostní poměr pohybuje v rozmezí přibližně od 0,001 do 100 000 nebo vyššího. Pokud je katalyzátorem

heterogenní katalyzátor, potom se hmotnostní poměr heterogenního katalyzátoru ku derivátu kyseliny aminomethylfosfonové zpravidla nastaví přibližně na 0,001 až 1 000 nebo vyšší. Výhodněji se nastavený hmotnostní poměr pohybuje přibližně od 0,1 do 100 a ještě výhodněji přibližně od 0,5 do 50. Pokud je katalyzátorem homogenní katalyzátor, potom se hmotnostní poměr homogenního katalyzátoru ku derivátu kyseliny aminomethylfosfonové běžně nastavuje přibližně na 0,1 až 100 000 nebo vyšší. Výhodněji se tento hmotnostní poměr nastaví přibližně na 1 až 10 000 a ještě výhodněji na 50 až 10 000. Hmotnostní poměr katalyzátoru ku derivátu kyseliny aminomethylfosfonové v kontinuálním reaktoru se může měnit dokonce v širším rozsahu než, který zde byl popsán.

Pokud se reakce provádí vsádkovým nebo kontinuálním způsobem, potom se reakce mezi substrátem tvořeným derivátem kyseliny aminomethylfosfonové a reakčním činidlem výhodně ukončí při dosažení takové koncentrace zbývajícího substrátu v reakční směsi, při které je rychlost spotřeby kyseliny formylfosfonové vyšší než rychlost tvorby kyseliny formylfosfonové, nebo před dosažením této koncentrace. Výhodněji se reakce mezi substrátem a reakčním činidlem ukončí v okamžiku, kdy je alespoň 75 % substrátu zavedeného do reakční zóny převedeno na kyselinu formylfosfonovou a maximálně 50 % takto připravené kyseliny formylfosfonové je spotřebováno jakoukoliv další reakcí. Reakce může být zastavena například snížením teploty z reakční teploty na teplotu, při které se spotřeba kyseliny formylfosfonové v podstatě zastaví. Při provozu v kontinuální reakční zóně, do které se substrát a reakční činidlo zavádí kontinuálně nebo přerušovaně a ze které se směs reakčních produktů obsahující kyselinu formylfosfonovou odvádí kontinuálně

nebo přerušovaně, se doba prodlení v reakční zóně výhodně řídí tak, aby se alespoň 75 % substrátu zavedeného do reakční zóny převedlo na kyselinu formylfosfonovou a maximálně 50 % takto připravené kyseliny formylfosfonové se spotřebováno jakoukoliv další reakcí.

U jednoho provedení vynálezu znamenají R^1 a R^2 v derivátu kyseliny aminomethylfosfonové obecného vzorce (II) atom vodíku. U dalšího provedení vynálezu znamenají R^4 a R^5 ve sloučenině obecného vzorce (II) $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$, kde R^6 a R^7 mají výše definovaný význam. Výhodně R^6 a R^7 znamenají atom vodíku. V ještě dalším provedení vynálezu znamená jeden z R^4 a R^5 ve sloučenině obecného vzorce (II) hydrokarbylovou skupinu nebo substituovanou hydrokarbylovou skupinu.

Způsob podle vynálezu lze provádět v přítomnosti rozpouštědla. Pro tyto účely lze použít libovolné rozpouštědlo, které bude slučitelné s provozním zařízením a reakčními postupy. U některých provedení vynálezu může rozpouštědlo zahrnovat vodu, alkohol, polyalkohol (například ethyleglykol), polyether (například polyethylenglykol), kyselinu octovou, tetrahydrofuran, dioxan nebo jejich směs. Výhodně je rozpouštědlem voda. Výhodně rozpouštědlo obsahuje sloučení-nu obsahující hydroxylovou skupinu.

U jednoho provedení je katalyzátorem homogenní katalyzátor obsahující přechodný kov, výhodně sůl nebo oxid přechodného kovu. Přechodným kovem může být například vanad, mangan, kobalt, ruthenium nebo jejich směsi. Pokud homogenní katalyzátor obsahuje sůl vanadu, potom je touto solí výhodně síran vanadu, bromid vanadu, chlorid vanadu nebo acetylacetonát vanadu. Alternativně může být

homogenním katalyzátorem oxid vanadu například oxid vanadičný.

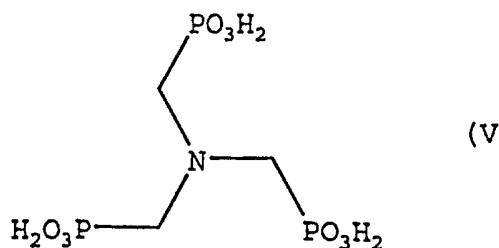
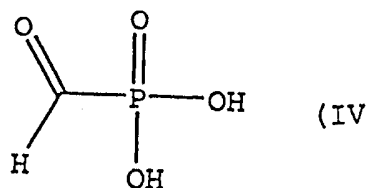
Pokud homogenní katalyzátor obsahuje sůl manganu, potom bude touto solí výhodně octan manganu, acetylacetonát manganu, jodid manganu, bromid manganu, chlorid manganu, uhličitan manganu, dusičnan manganu nebo síran manganu. Jako alternativu může homogenní katalyzátor obsahovat oxid manganu, například oxid mangančitý.

Homogenní katalyzátor podle vynálezu může obsahovat kobaltovou sůl. Výhodné kobaltové soli zahrnují síran kobaltu, chlorid kobaltu, bromid kobaltu, acetylacetonát kobaltu, dusičnan kobaltu a acetát kobaltu. Jako homogenní katalyzátor lze rovněž použít oxidy kobaltu, například oxid kobaltnatý nebo oxid kobaltitý.

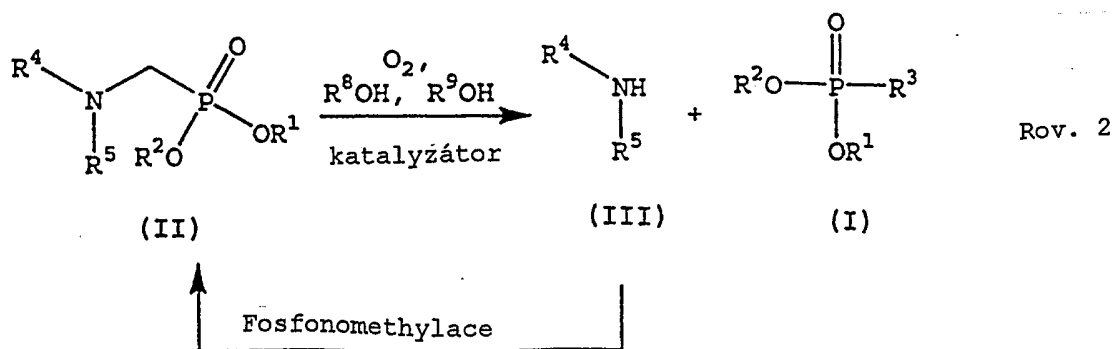
Jako homogenní katalyzátory podle vynálezu lze rovněž použít soli nebo oxidy ruthenia. Vhodnou solí ruthenia jsou například acetylacetonát ruthenia, chlorid ruthenia, bromid ruthenia, oxid ruthenitý nebo oxid rutheničitý.

V přítomnosti homogenního katalyzátoru lze způsob podle vynálezu provádět při libovolné teplotě, která je slučitelná z provozním zařízením a s použitými postupy. Při vyšších teplotách bude proces zpravidla probíhat rychleji než při nižších teplotách. Na druhou stranu při nižších teplotách proces vykazuje vyšší selektivitu na tvorbu derivátu kyseliny formylfosfonové jako produktu než při vyšších teplotách. Způsob podle vynálezu lze provádět v teplotním rozmezí přibližně od 0 °C do 150 °C, výhodně přibližně od 10 °C do 95 °C a výhodněji přibližně od 25 °C do 75 °C.

U zvláště výhodného provedení způsob podle vynálezu poskytuje způsob přípravy kyseliny formylfosfonové (obecného vzorce IV), jejích esterů, solí, acetálů, hemiacetálů nebo hydrátu, při kterém se nitrilotris-(methylenfosfonová kyselina) (obecného vzorce V), její estery nebo soli uvádí do kontaktu s oxidačním plynem při teplotě, která se pohybuje v rozmezí přibližně od 20 °C do 150 °C, v reakční směsi za neutrálních nebo kyselých podmínek v přítomnosti heterogenního katalyzátoru pro oxidaci nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny), jejích esterů nebo solí za vzniku kyseliny formylfosfonové, jejích esterů, solí, acetálů, hemiacetálů nebo hydrátu. Pro účely vynálezu je hydrát kyseliny formylfosfonové reprezentován strukturou, ve které je aldehydová skupina hydratována vodou za vzniku gem-diolu (tj. R^3 v obecném vzorci (I) znamená $-\text{CH}(\text{OH})_2$). Pokud R^3 v obecném vzorci (I) znamená $-\text{CH}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, ve kterém R^8 a R^9 nezávisle znamenají hydrokarbylovou skupinu, substituovanou hydrokarbylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, potom obecný vzorec reprezentuje acetál kyseliny formylfosfonové. Pokud R^3 v obecném vzorci (I) znamená $-\text{CH}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, ve kterém jeden z R^8 a R^9 znamená atom vodíku a druhý R^8 a R^9 znamená hydrokarbylovou skupinu, substituovanou hydrokarbylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, potom obecný vzorec (I) reprezentuje hemiacetál kyseliny formylfosfonové.



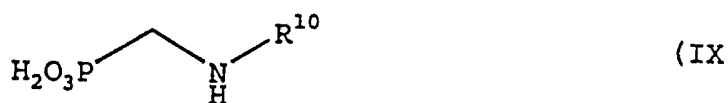
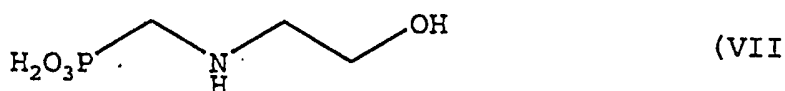
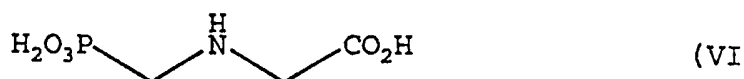
U alternativního provedení se derivát kyseliny formylfosfonové a amin připraví z derivátu kyseliny aminomethylfosfonové a derivát kyseliny aminomethylfosfonové se následně regeneruje z aminu fosfonomethylací. Toto provedení recykluje amin, což vede ke snížení množství odpadního materiálu. Chemická rovnice 2 ukazuje příklad způsobu podle vynálezu, který zahrnuje regenerační stupeň. V rovnici 2 mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 a R^9 výše definované významy. Fosfonomethylační regenerační stupeň může být jednostupňový nebo vícešupňový. Výhodně se derivát kyseliny formylfosfonové a amin připraví uvedením kyslíku do kontaktu s derivátem kyseliny aminomethylfosfonové a vhodným katalyzátorem v reakční směsi za vzniku derivátu kyseliny formylfosfonové a aminu a derivát kyseliny aminomethylfosfonové se následně z aminu regeneruje. Výhodněji se derivát kyseliny aminomethylfosfonové regeneruje uvedením aminu do kontaktu s formaldehydem a kyselinou fosforitou. Alternativně se derivát kyseliny aminomethylfosfonové uvede do kontaktu s aminem, formaldehydem, chloridem fosforitým a vodou. Podmínky pro oddělení derivátů kyseliny aminomethylfosfonové od aminů fosfonomethylací zahrnují neomezujícím způsobem podmínky popsané v článku autorů Moedritzer a Irani, J. Org. Chem., 31:1603 ((1966), která je zde uvedena formou odkazu. Patentu US 3,738,937, který je zde zmíněn formou odkazu, rovněž popisuje podmínky pro oddělení derivátů kyseliny aminomethylfosfonové z aminů, které lze použít v regeneračním kroku způsobu podle vynálezu.



Produkty způsobu podle vynálezu lze izolovat z reakční směsi běžnými metodami a pro některé účely je lze použít bez toho, že by se izolovaly ze směsi reakčních produktů.

U výhodného provedení je produkt způsobu podle vynálezu prekurzorem pro výrobu dalších fosforových sloučenin. Způsob podle vynálezu lze například dále použít jako první stupeň při vícestupňové přípravě N-(fosfonomethyl)aminosloučenin (obecného vzorce IX), ve kterých R^{10} může znamenat atom vodíku, hydrokarbylovou skupinu, substituovanou hydrokarbylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, nebo jejich solí případně esterů. Derivát kyseliny aminomethylfosfonové obecného vzorce (II) lze uvést do kontaktu s oxidačním plynem a vodou, alkoholem nebo fenolem v přítomnosti katalyzátoru pro oxidaci derivátu kyseliny aminomethylfosfonové za vzniku derivátu kyseliny formylfosfonové obecného vzorce (I). Získaný derivát kyseliny formylfosfonové lze uvést do styku s aminosloučeninou obecného vzorce (X), ve kterém má R^{10} výše definovaný význam, za vzniku kondenzovaného meziprojektu. Tento kondenzovaný meziprojekt lze redukovat a připravit tak N-(fosfonomethyl)aminosloučeninu nebo její sůl případně ester. Příklady podmínek, za kterých lze derivát kyseliny formylfosfonové uvést do styku s aminosloučeninou, zejména s glycinem, za vzniku kondenzovaného meziprojektu, který se zredukuje a poskytne N-(fosfonomethyl)aminosloučeninu, jsou popsány v patentu US 4,568,432, který je zde uveden formou odkazu. Redukce vytvořeného kondenzovaného meziprojektu na N-(fosfonomethyl)aminosloučeninu nebo její sůl případně její ester může, pokud je to žádoucí, zahrnovat hydrogenaci. U výhodného provedení vynálezu může být derivátem kyseliny formylfosfonové kyselina formylfosfonová nebo její

hydrát. U ještě výhodnějšího provedení vynálezu je aminosloučeninou glycin nebo jeho sůl případně ester. Pokud je aminosloučeninou glycin a derivátem kyseliny formylfosfonové je kyselina formylfosfonová nebo její hydrát, potom je N-(fosfonomethyl)aminosloučeninou N-(fosfonomethyl)glycin (obecného vzorce (VI)). U dalšího výhodného provedení vynálezu je aminosloučeninou 2-aminoethanol. Pokud je aminosloučeninou 2-aminoethanol a derivátem kyseliny formylfosfonové kyselina formylfosfonová nebo její hydrát, potom je N-(fosfonomethyl)aminosloučeninou, která je produktem, N-(2-hydroxyethyl)-N-(fosfonomethyl)-amin (obecného vzorce VII)). U ještě dalšího výhodného provedení vynálezu je aminosloučeninou zdroj amoniaku, například plynný amoniak, hydroxid amonný, amonná sůl nebo močovina. Pokud je aminosloučeninou zdroj amoniaku a derivátem kyseliny formylfosfonové je kyselina formylfosfonová nebo její hydrát, potom je N-(fosfonomethyl)-aminosloučeninou, která je produktem, kyselina aminomethylfosfonová (obecného vzorce VIII)).



Dále bude popsána kompozice použitelná pro přípravu derivátu kyseliny formylfosfonové obecného vzorce (I). Kompozice podle vynálezu obsahuje derivát kyseliny aminomethylfosfonové obecného vzorce (II), oxidační plyn a katalyzátor pro oxidaci derivátu kyseliny aminomethylfosfonové na derivát kyseliny formylfosfonové.

Následující příklady, které si kladou za cíl ilustrovat různé aspekty vynálezu, nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Podrobný popis způsobu přípravy

Výchozí materiály, které se použijí při provádění způsobu podle vynálezu, jsou známé nebo je lze připravit běžnými metodami, které jsou odborníkům v daném oboru známé.

Způsob podle vynálezu může být obecně prováděn následujícím způsobem.

Materiály

Nitrilotris(methylenfosfonová kyselina) (ATMP) se izoluje z komerčně dostupných vodných roztoků (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) zahuštěním a krystalizací z 6 až 10M kyseliny chlorovodíkové. Čerstvým HPL uhlíkovým katalyzátorem je aktivní uhlí připravené způsoby načrtnutými v příkladu 4 patentu US 4,624,937, Chou). Norit SX Plus a Norit SA-3 jsou komerčně dostupné produkty

společnosti American Norit Co., Jacksonville, FL. Norit SX Plus je kyselinou promytý, parou aktivovaný práškový uhlík, který má 96 % částic menších než 150 μm a který má povrchovou plocha 1 000 m^2/g . Norit SA-3 je parou aktivovaný uhlík který má 97 % částic menších než 150 μm a který má povrchovou plocha 750 m^2/g . Všechny ostatní chemikálie se získaly z komerčních zdrojů a použily bez další purifikace.

Analýza

Veškeré analýzy kyseliny formylfosfonové (FPA) se, není-li stanoveno jinak, prováděly pomocí $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR na Varian Unity 300 při 121,4 MHz za použití prodlevy, dl, 5 sekund. Všechna NMR spektra se získala z roztoků D_2O nebo $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$. Chemické posuny jsou zaznamenány v ppm, přičemž ^1H a ^{13}C píky jsou zaznamenány jako kladné hodnoty ve směru klesajícího pole od kyseliny natrium-3-(trimethylsilyl)-1-propansulfonové (DSS) použité jako vnitřní standard a ^{31}P chemické posuny jsou zaznamenány jako kladné hodnoty ve směru klesajícího pole od 85% roztoku kyseliny ortofosforečné.

Syntéza

Terciální fosfonomethylaminy *N*-methyylimino-bis(methylenfosfonová kyselina) (NMI), *N*-cyklohexyliminobis(methylenfosfonofenylová kyselina), glyfosin a *N*-isopropylimino-bis(methylenfosfonová kyselina) se připravily způsobem, který popsali Moedritzer a Irami v *J. Org. Chem.* 31:1603 (1966).

Fosfonomethylace ethanolaminu

Ethanolaminhydrochlorid (50,24 g, 0,515 mol) a přibližně 15 ml vody se umístilo do 1 000ml baňky s kulatým dnem. Roztok kyseliny fosforité (84,5 g, 1,03 mol) ve 100 ml vody se přidal do suspenze amin-hydrochloridu spolu se 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se ohřála na refluxní teplotu a v průběhu 45 minut se do této směsi po kapkách přidal vodný roztok formaldehydu (37%, 168,5 g, 2,07 mol). Kompletní směs se vařila jednu hodinu pod zpětným chladičem a potom se nechala přes noc ochladit na pokojovou teplotu. ^{31}P NMR analýza surového produktu, zahuštěného na rotační odparce tak, že vytvořil hustý sirup, odhalila přibližně 1:1 směs cyklické a otevřené formy *N*-(2-hydroxyethyl)iminobis(methylenfosfonové kyseliny) (HEIB). Rozpuštěním surového sirupu v methanolu a následným ochlazením na 0 °C se vytvořila bílá sraženina, která se izolovala filtrací, promyla methanolem a po vysušení ve vakuu při 50 °C poskytla 50,4 g bílých krystalů. Sloučený filtrát a methanolové průplachy se nechaly odstát a poskytly druhou sklizeň bílých krystalů, které po podobném zpracování poskytly dalších 28,8 g. ^{31}P NMR ukázala, že obě sklizně jsou tvořeny z 96 % hmotn. cyklickou HEIB a ze 4 % hmotn. otevřenou HEIB. Celkový izolovaný výtěžek činil 66,4 %.

Cyklická HEIB (tvořící většinu): ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 4,42 (dt, $J_{\text{HP}}=13,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OP}$), 3,60 (nerozlišené, 2H, COPCH_2-), 3,57 (d, $J_{\text{HP}}=12,7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$); ^{31}P NMR (D_2O , 121,4 MHz), 8,10 (dd, $J_{\text{HP}}=12, 98$ Hz, $P_{\text{jj}}=2,5$ Hz, zavěšený P), 5,42 (zjevný kvintet, $J_{\text{HP}}, P_{\text{PP}}\sim 12,6$ Hz, kruhový P); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 75,4 MHz) 61,8 (d, $J_{\text{CP}}=4,9$ Hz), 54,3 (dd, $J_{\text{CP}}=138,3$ a

7,7 Hz), 54,2 (dd, $J_{CP}=5,7$ a $4,6$ Hz), 50,8 (dd, $J_{CP}=128,8$ a $4,0$ Hz).

Otevřená HEIB (tvořící menšinu): ^{31}P (D_2O , 121,4 MHz) 9, 02 (t, $J_{HP}=13,0$ Hz).

Oxidační zařízení

Reakce se prováděly v autoklávu vyrobeném z nerezové oceli, který sestával z 300ml reaktoru z nerezové oceli, jehož vybavení bylo rovněž smáčeno nerezovou ocelí a který dodala společnost Autoclave Engineers (Erie, PA). Kyslík se do reaktoru zaváděl pomocí slinované kovové frity do které byl vháněn pomocí standardního šestilopatkového radiálního rychloběžného míchadla při frekvenci otáčení 900 min^{-1} . Kyslík se odměřoval do nádoby pomocí regulátoru průtoky kyslíku Porter (Porter oxygen mass flow controller) a tlak v reaktoru se udržoval pomocí kontrolního ventilu řízeného počítačovým rozhraním pro regulaci vystupujícího proudu a pro udržení specifikovaného tlaku v reaktoru. Proud plynu, který odcházel z reaktoru, se monitoroval přístrojem pro měření průtoky Porter.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Oxidace nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny)

Nitrilotris(methylenfosfonová kyselina) (25,00 g, 83,60 mmol), 2,63 g HPL aktivního uhlí jako katalyzátoru a 150 ml vody se umístilo do 300ml autoklávu z nerezové

oceli. Oxidace se prováděla při 75 °C a tlaku kyslíku 0,45 MPa při nastavení průtoku kyslíku autoklávem 38 cm³/min Po 81 minutách analýza přefiltrované reakční směsi, prováděná pomocí ³¹P{¹H} NMR, odhalila 90% konverzi výchozího materiálu, tj. nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) s 82% selektivitou pro kyselinu formylfosfonovou. Aminovým koproduktem byla iminobis(methylenfosfonová kyselina) s menším množstvím N-formyliminobis(methylenfosfonové kyseliny), kyseliny fosforové a stopovým množstvím kyseliny fosforité.

Kyselina formylfosfonová: ¹H NMR (121,4 MHz, H₂O/D₂O) δ 16,1 ppm (d, J_{HP}=8 Hz).

Příklad 2

Porovnání teplot a katalyzátorů

Následující reakce se prováděly způsobem popsaným v příkladu 1 s rozdíly, které uvádí Tabulka 3. Výsledky shrnuté v Tabulce 3 srovnávají vliv zvolené teploty a katalyzátoru na konverzi a selektivitu pro FPA. Všechny hodnoty konverze a selektivity se získaly pomocí ³¹P{¹H}NMR na přefiltrovaných alikvotních podílech směsi produktů.

Tabulka 3 Příklady ATMP oxidací s různými uhlíkovými katalyzátory a při různých teplotách

Katalyzátor	Teplota °C	Reakční doba, min	Konverze %	FPA selektivita, %	PFA výtěžek, %
HPL	65	146	91	88	80
HPL	85	60	97	73	71
Norit SX Plus	75	300	63	69	43
Norit SA -3	75	300	73	70	51

Příklad 3

Oxidace *N*-methyliminobis(methylenfosfonové kyseliny)

300ml autokláv z nerezové oceli se naplnil *N*-methyliminobis(methylfosfonovou kyselinou) (18,36 g, 83,81 mmol), 164 ml vody a 1,54 g dříve použitého HPL uhlíkového katalyzátoru. Oxidace se prováděla při 75 °C a tlaku 4,5 MPa při průtoku kyslíku 38 cm³/min v rychle míchaném autoklávu. Po 240 minutách se přefiltrovaný reakční produkt analyzoval výše popsáním způsobem. Výsledky odhalily 24% konverzi výchozího materiálu se 69% selektivitou pro FPA. Aminovým koproduktem byla kyselina *N*-methyliminomethylenfosfonová.

Příklad 4

Oxidace isopropyliminobis(methylenfosfonové kyseliny)

Reakce se prováděla způsobem popsáním v Příkladu 3 za použití *N*-isopropyliminobis(methylenfosfonové kyseliny) (15,00 g, 60,70 mmol), 160 ml vody a 1,44 g dříve použitého

HPL uhlíkového katalyzátoru. Po 294 minutách se přefiltrovaný reakční produkt analyzoval způsobem popsáným v Příkladu 1. Výsledky odhalily 58% konverzi výchozího materiálu se 76% selektivitou pro FPA. Hlavním koproduktem byla *N*-isopropylimino(methylenfosfonová kyselina).

Příklad 5

Oxidace pomocí homogenního katalyzátoru

Nitrilotris(methylenfosfonová kyselina) (25,0 g, 83,6 mmol), deionizovaná voda (150 g) a hydrát vanadylsulfátu (27,6 % hmotn. H₂O), (0,33 g, 1,5 mmol) se umístily do 300ml autoklávu vyrobeného z nerezové oceli. Směs se natlakovala dusíkem na 4,5 MPa a zahřála na 75 °C při mechanickém míchání s frekvencí 900 min⁻¹. Při dosažení reakční teploty se kyslík nechal 50 minut probublávat roztokem při průtoku kyslíku 38 cm³/min. Analýza produktu ukázala 94% konverzi výchozího materiálu přibližně s 32% selektivitou pro FPA. Sekundárním aminem, který tvořil koprodukt oxidace, byla iminobis(methylenfosfonová kyselina), přičemž ve směsi reakčních produktů byla rovněž zaznamenána *N*-formyliminobis(methylenfosfonová kyselina), kyselina fosforitá a fosforečná.

Příklad 6

Porovnání kyselinových a bazických podmínek

Reakce se prováděly způsobem popsáným v Příkladu 1 s rozdíly, které jsou uvedeny v Tabulce 1. Do reakční nádoby se na začátku reakce přidala kyselina nebo báze. Výsledky

shrnuté v Tabulce 1 demonstrují vliv přidaných ekvivalentů kyseliny nebo báze a vliv pH hodnoty na konverzi nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) a výtěžek FPA za vodných podmínek. Hodnoty všech konverzí a výtěžků se získaly pomocí $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ na přefiltrovaných alikvotních podílech směsi produktů.

Příklad 7

Vliv teploty

Reakce se prováděly způsobem popsaným v Příkladu 1 s rozdíly, které jsou uvedeny v Tabulce 2. Výsledky shrnuté v Tabulce 2 ukazují vliv teploty na konverzi nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) a selektivitu reakce pro FPA. Hodnoty všech konverzí a výtěžků se získaly pomocí $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ na přefiltrovaných alikvotních podílech směsi produktů.

Příklad 8

Vliv teploty a reakční doby

Do 300 ml autoklávu (Hastelloy C) opatřeného díly (nořenými v materiálu Hastelloy C) se umístilo 25,0 g nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny), 2,63 g HPL aktivního uhlí a 150 ml vody. Nádoba se natlakovala na 4,5 MPa dusíkem ohřála na 115 °C. Kyslík se následně zaváděl při průtoku 90 cm³/min. Analýza přefiltrovaného reakčního produktu pomocí ^{31}P NMR, která se provedla po 35 minutách zavádění kyslíku při 115 °C, odhalila 96% konverzi výchozího materiálu se 42% selektivitou pro FPA, což

ukazuje na 40% výtěžek FPA. Reakce se opakovala výše popsaným způsobem, ale při 95 °C. Analýza alikvotního podílu přefiltrované reakční směsi po 46 minutách odhalila 92% konverzi se 64% selektivitou pro FPA, jejíž výtěžek tedy činil 58 %. Reakce se opět zopakovala, tentokrát při 75 °C. Analýza alikvotního podílu přefiltrované reakční směsi po 132 minutách odhalila 93% konverzi se 75% selektivitou pro FPA, jejíž výtěžek tedy činil 70 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje:

uvedení substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové do kontaktu s reakčním činidlem zvoleným ze skupiny sestávající z vody, alkoholu, fenolové sloučeniny a jejich směsí a oxidačním plynem v přítomnosti katalyzátoru za vzniku směsi reakčních produktů obsahující kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát a

řízení podmínek, za kterých se uvedení do kontaktu provádí, při němž se reakcí s reagentem spotřebuje maximálně 50 % vytvořené kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu ze směsi reakčních produktů a alespoň přibližně 25 % substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se alespoň 75 % substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové převede na kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedení do kontaktu prováděné ve vsádkové reakční zóně, ve které se tvoří kyselina formylfosfonová nebo její derivát, ukončí v okamžiku, kdy je alespoň 75 % substrátu

na bázi kyseliny aminomethylfosfonové, zavedené do reakční zóny, převedeno na kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m , že se reakce ukončí v okamžiku, kdy dosáhne zbytek substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové v reakční směsi koncentrace, při které je rychlost spotřeby kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu vyšší než rychlost tvorby kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu.

5. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m , že se reakce mezi kyselinou formylfosfonovou nebo jejím derivátem a uvedeným reakčním činidlem zastaví snížením teploty reakční směsi na teplotu, při které se spotřeba kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu v podstatě zastaví.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se reakce mezi kyselinou formylfosfonovou nebo jejím derivátem a uvedeným reakčním činidlem zastaví snížením teploty reakční směsi na teplotu, při které se spotřeba kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu v podstatě zastaví.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se teplota reakční směsi řídí tak, že rychlost spotřeby kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu není v

libovolném okamžiku v průběhu reakce vyšší než rychlost její tvorby.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se provádí v kontinuální reakční zóně, do které se substrát na bázi kyseliny aminomethylfosfonové a reakční činidlo zavádí kontinuálně nebo přerušovaně a ze které se směs reakčních produktů obsahující kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát odvádí kontinuálně nebo přerušovaně, přičemž doba prodlení v reakční zóně se řídí tak, že se alespoň 75 % substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové převede na kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát a maximálně 50 % takto připravené kyseliny formyl-fosfonové nebo jejího derivátu se spotřebuje jakoukoliv další reakcí.

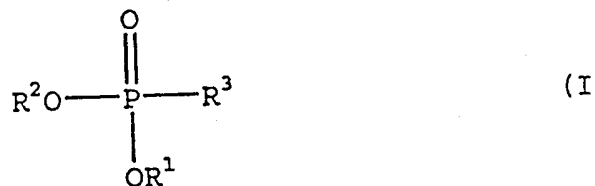
9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č e n ý t í m , že se rychlost zavádění kyseliny aminomethylfosfonové a reakčního činidla do reakční zóny, teplota a doba prodlení v reakční zóně řídí tak, že reakční směs obsahuje kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát a kyselinu mravenčí v molárním poměru kyseliny formylfosfonové ku kyselině mravenčí 2:1.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se směs reakčních produktů udržuje při teplotě menší než přibližně 115 °C.

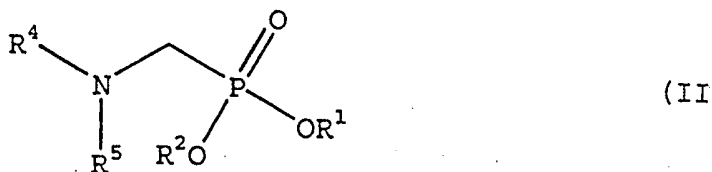
11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se směs reakčních produktů udržuje při teplotě menší než přibližně 95 °C.

12. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se směs reakčních produktů udržuje při teplotě menší než přibližně 85 °C.

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že kyselina formylfosfonová nebo její derivát mají obecný vzorec (I):



substrát na bázi kyseliny aminomethylfosfonové má obecný vzorec (II)



R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, hydrokarbylové skupiny, substituované hydrokarbylové skupiny, heterocyklické skupiny a sůltvořícího kationtu;

R^3 se zvolí z množiny sestávající z aldehydové skupiny a $-\text{CH}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$;

R^4 a R^5 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$, hydrokarbylové skupiny,

substituované hydrokarbylové skupiny a heterocyklické skupiny;

R^6 a R^7 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, hydrokarbylové skupiny, substituované hydrokarbylové skupiny, heterocyklické skupiny a sůltvořícího kationtu; a

R^8 a R^9 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, hydrokarbylové skupiny, substituované hydrokarbylové skupiny a heterocyklické skupiny.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že katalyzátorem je heterogenní katalyzátor a směs reakčních produktů se udržuje při teplotě nižší než 115 °C.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedení do kontaktu provádí za neutrálních nebo kyselých podmínek.

16. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že pH hodnota reakční směsi produktů je nižší než přibližně 6.

17. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že pH hodnota reakční směsi produktů je nižší než přibližně 3.

18. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že pH hodnota reakční směsi produktů je nižší než přibližně 1,5.

19. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že směs reakčních produktů obsahuje maximálně jeden ekvivalent báze na jeden ekvivalent substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové.

20. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že heterogenní katalyzátor zahrnuje uhlíkový katalyzátor.

21. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že heterogenní katalyzátor zahrnuje uhlík napuštěný vzácným kovem.

22. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že uvedeným vzácným kovem je platina nebo palladium.

23. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že oxidační plyn obsahuje oxidační činidlo zvolené ze skupiny sestávající z kyslíku, oxidů dusíku, atomárního kyslíku a ozónu.

24. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že oxidační plyn je v podstatě tvořen kyslíkem.

25. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že oxidačním plynem je vzduch.

26. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že se hmotnostní poměr heterogenního katalyzátoru ku substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové pohybuje v rozmezí přibližně od 1 do 50.

27. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že R^1 a R^2 znamenají atom vodíku.

28. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že R^4 a R^5 znamenají $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$.

29. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že R^6 a R^7 znamenají atom vodíku.

30. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m , že alespoň jeden z R^4 a R^5 znamená hydrokarbylovou skupinu nebo substituovanou hydrokarbylovou skupinu.

31. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že reakční směs dále obsahuje rozpouštědlo.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo zvolí ze skupiny sestávající z alkoholu, polyalkoholu, polyetheru, kyseliny octové, tetrahydrofuranu, dioxanu a jejich směsi.

33. Způsob přípravy kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje uvedení substrátu na bázi kyseliny aminomethylfosfonové do kontaktu s reakčním činidlem zvoleným ze skupiny sestávající z vody, alkoholu, fenolové sloučeniny a jejich směsí a oxidačním plynem v přítomnosti homogenního katalyzátoru za vzniku směsi reakčních produktů obsahující kyselinu formylfosfonovou nebo její derivát.

34. Způsob podle nároku 33, v y z n a č e n ý t í m , že homogenní katalyzátor obsahuje přechodný kov.

35. Způsob podle nároku 34, v y z n a č e n ý t í m , že se přechodný kov zvolí ze skupiny sestávající z vanadu, manganu, kobaltu, ruthenia a jejich směsí.

36. Způsob podle nároku 33, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedení do kontaktu provádí při teplotě přibližně 10 °C až 115 °C.

37. Způsob podle nároku 33, v y z n a č e n ý t í m , že se uvedení do kontaktu provádí při teplotě přibližně 25 °C až 75 °C.

38. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že substrátem kyseliny aminomethylfosfonové je nitrilotris(methylenfosfonová kyselina), nebo ester nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny) nebo sůl nitrilotris(methylenfosfonové kyseliny).

39. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se během kroku, kdy se provádí kontaktování, tvoří ve směsi reakčních produktů amin, který se regeneruje fosfonomethylací na substrát kyseliny aminomethylfosfonové.

40. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že dále zahrnuje uvedené kyseliny formylfosfonové nebo jejího derivátu do kontaktu s glycinem nebo glycinátem za vzniku kondenzovaného meziproduktu a redukci tohoto kondenzovaného meziproduktu na N-(fosfonomethyl)glycin, sůl N-(fosfonomethyl)glycinu nebo ester N-(fosfonomethyl)-glycinu.

Zastupuje:

Obr. 1

