



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 647 528 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 F 9/38

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 11133/78

⑳ Date de dépôt: 27.10.1978

㉔ Brevet délivré le: 31.01.1985

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.01.1985⑦③ Titulaire(s):
Biological Chemical Activities Patents SA
B.C.A.P., Luxembourg (LU)⑦② Inventeur(s):
Rodolphe Ehrat, Dinhard⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich⑤④ **Procédé pour la préparation de N-Phosphonométhylglycine.**

⑤⑦ On dissout la glycine dans une solution alcoolique de formaldéhyde et d'une base tertiaire. Ensuite on ajoute, à la solution un dialcylphosphite et on opère une hydrolyse alcaline. Après acidification successive, on obtient la N-phosphonométhylglycine.

REVENDECATIONS

1. Procédé pour la préparation de la N-phosphonométhylglycine, caractérisé par le fait qu'on dissout de la glycine dans une solution alcoolique de formaldéhyde et d'une base tertiaire, on ajoute à cette solution un dialcoylphosphite, on soumet, après réaction, le mélange à une hydrolyse alcaline, et l'on obtient une précipitation de la N-phosphonométhylglycine par acidification successive.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on dissout à chaud dans de l'alcool du paraformaldéhyde, en effectuant la dépolymérisation en présence d'une petite quantité d'une base tertiaire, on ajoute la glycine et une plus grande quantité de la base tertiaire susmentionnée, on ajoute un dialcoylphosphite, fait réagir à chaud, saponifie l'ester formé avec une solution aqueuse de NaOH, en éliminant l'alcool et la base tertiaire susmentionnés et on acidifie la solution alcaline obtenue, en faisant précipiter la N-phosphonométhylglycine.

3. Procédé selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'alcool est le méthanol, le formaldéhyde est sous forme de trioxyméthylène ou le paraformaldéhyde, et la base tertiaire est la triéthylamine.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'acidification de la solution alcaline finale a lieu à un pH inférieur à 2.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on emploie une solution de triéthylamine dans le méthanol, obtenue par recyclage en distillant à une température qui ne dépasse pas 70 °C la solution alcaline-aqueuse de saponification.

6. Procédé selon l'une des revendications 3 ou 5, caractérisé en ce que le rapport entre la triéthylamine et la glycine n'est pas inférieur à 1, le rapport entre le paraformaldéhyde et la glycine varie entre 1 et 2 et est de préférence de 1,3 à 1,6; le rapport entre le phosphite et la glycine varie entre 0,4 et 2 et est de préférence de 0,6 à 1,6, alors que la quantité de solvant présente, de préférence le méthanol, varie entre 150 et 500 cc par mole de glycine, la quantité de NaOH pour l'hydrolyse varie entre 3 et 4 moles par mole de phosphite employé, et la quantité d'acide nécessaire pour l'acidification est égale à la quantité correspondante molaire de NaOH.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on récupère l'acide oxyméthylènephosphorique comme produit secondaire de réaction.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on récupère l'acide oxyméthylènephosphorique sous forme de sel insoluble, par exemple sel de calcium, soit avant, soit après la séparation de la N-phosphonométhylglycine.

Cette invention se réfère à un procédé très avancé pour la production de la N-phosphonométhylglycine. On sait que la

N-phosphonométhylglycine est le produit-base pour la préparation d'herbicides, ayant des caractéristiques élevées, et on sait aussi que ce composé est actuellement possible seulement d'après des méthodes très difficiles, dont la réalisation est laborieuse.

C'est donc de la plus grande importance de mettre à disposition un procédé très avancé qui permet d'obtenir la N-phosphonométhylglycine sans les désavantages et les limites dont les méthodes de la technique conventionnelle sont affligées.

Cette invention a précisément le but de fournir un tel procédé.

Ce procédé, qui se différencie de ceux connus, essentiellement pour la simplicité et la brève durée de la synthèse chimique qui lui sont propres et pour l'utilisation des matières premières d'un coût réduit, qui sont facilement trouvable en vente, est caractérisé principalement par le fait qu'on dissout de la glycine dans une solution alcoolique de formaldéhyde et d'une base tertiaire; on ajoute, à solution terminée, un dialcoylphosphite et on opère, après réaction, une hydrolyse alcaline, en obtenant la précipitation de la N-phosphonométhylglycine par successive acidification.

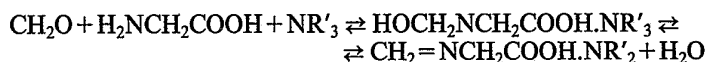
Pratiquement, le procédé est conduit à travers les phases successives suivantes: dissoudre à chaud, en alcool, de la paraformaldéhyde, en effectuant la dépolymérisation en présence d'une petite quantité d'une base tertiaire; ajouter la glycine et, en même temps, une plus grande quantité de la base tertiaire au-dessus mentionnée; ajouter, après que la solution s'est complétée, un dialcoylphosphite; faire réagir à chaud et saponifier l'ester qui s'est formé avec une solution aqueuse de NaOH, en éloignant l'alcool et la base tertiaire susmentionnés; ensuite acidifier la solution alcaline obtenue en faisant précipiter la N-phosphonométhylglycine.

En définitive, selon le procédé de l'invention, on fait réagir la glycine, la formaldéhyde et un dialcoylphosphite en conditions particulières (et dont la réaction est particulièrement facile), avec la possibilité d'utiliser les produits secondaires.

Les conditions particulières susmentionnées sont telles qu'elles permettent de considérer la glycine - c'est-à-dire un amino-acide - comme s'il s'agit tout simplement d'une amine soluble dans un alcool ou dans l'eau.

Maintenant, on sait, qu'à cause d'une certaine réaction type Mannich, formaldéhyde, amines et dialcoylphosphites donnent lieu à des phosphonométhylamines.

Au cas et aux conditions particulières à l'examen on obtient des N-phosphonométhylglycines. Afin de mieux préciser le contenu de cette invention, on peut dire que le procédé prévoit - comme phase d'importance particulière - la solubilisation de la glycine dans une solution alcoolique de formaldéhyde et d'amines tertiaires, avec la réaction simultanée d'équilibre suivante:



qui porte à l'immédiate formation de deux produits; la N-méthylglycine et/ou la N-méthylenglycine, utiles pour la réaction suivante avec le dialcoylphosphite.

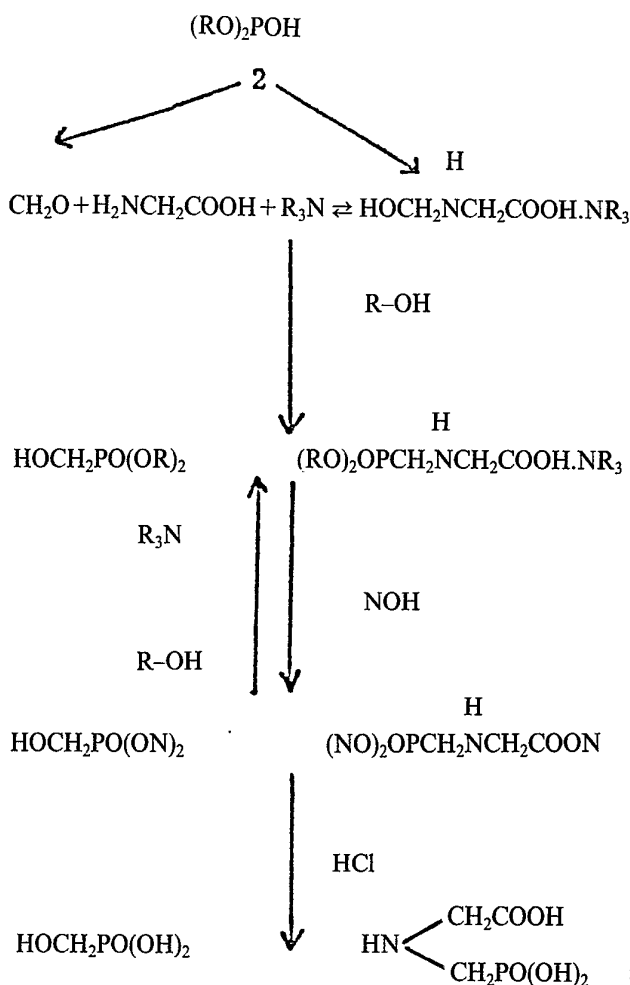
Afin d'obtenir la solubilisation complète de la glycine en alcool sont nécessaires les rapports stoechiométriques minimums avec la formaldéhyde et la base tertiaire; un défaut ou le manque, même de l'un des deux composants, empêche la solubilisation ou provoque la précipitation de la glycine. En pratique, on commence par dissoudre à chaud dans un alcool la paraformaldéhyde (trioxyméthylène), en effectuant la dé-

polymérisation en présence d'une petite quantité de base tertiaire. Après on ajoute la glycine et la base tertiaire restante.

Dès que la solution est complète, on ajoute le dialcoylphosphite. Après la réaction à chaud on va saponifier l'ester qui s'est produit avec une solution aqueuse de NaOH, en éloignant soit l'alcool soit la base tertiaire.

La solution alcaline est après acidifiée, afin de faire précipiter la N-phosphonométhylglycine.

Le schéma des réactions peut être simplifié aussi:



En ce qui concerne les co-produits, on doit être remarqué que ne se produit aucun di-dérivé de la glycine, comme la N-diphosphonométhylglycine, mais plutôt l'acide hydroxyméthylphosphonique, qui peut être récupéré sous forme de sel de calcium.

L'ordre d'adjonction des réactifs, avant le traitement avec NaOH n'est pas rigoureux; on peut ajouter la solution de formaldéhyde ou aussi le paraformaldéhyde solide dans le mélange des autres réactifs, glycine, dialcoylphosphite, base tertiaire; on peut mélanger en même temps tous les réactifs soit solides soit liquides et après chauffer. Le résultat ne change pas, sauf des modestes variations dans les rendements des réactions chimiques.

On préfère, néanmoins, l'ordre d'adjonction déjà mentionné plus haut, c'est-à-dire l'alcool ensemble à la paraformaldéhyde et à une petite partie de la base tertiaire, en ajoutant après la glycine et le restant de la base; ou bien, en même temps, l'alcool, la paraformaldéhyde, la glycine et, finalement, la base tertiaire.

Le dialcoyl phosphite peut être ajouté à cette solution ou vice versa. Le choix de l'alcool comme solvant peut être effectuée dans un domaine très étendu, même si on préfère des alcools ayant un bas poids moléculaire et, particulièrement, le méthanol.

L'emploi de l'eau comme solvant peut permettre de vérifier la validité de la réaction; par contre il fournit un bas rendement, étant donnée l'instabilité dans l'eau du phosphonate, qui se forme.

La formaldéhyde est de préférence employée comme polymère anhydre (paraformaldéhyde), au lieu de solution aqueuse.

Pour la base tertiaire le choix est large: les bases tertiaires aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques, s'adaptent parfaitement au but. Pour plus de commodité dans l'emploi (point d'ébullition, facile récupération, coût) on préfère l'utilisation de la triéthylamine.

En ce qui concerne le choix du méthanol et de la triéthylamine, il faut mettre en évidence, comme aspect important de l'invention, la phase de récupération et de recyclage de ces deux composants, en les distillant de la solution aqueuse-alcaline de saponification, à une température qui ne dépasse pas les 70 °C, en phase vapeur. C'est possible la récupération complète de toute l'amine est possible en solution méthanolique avec un contenu en eau inférieure à l'1%. Cette solution aminique est parfaitement et immédiatement indiquée à son réemploi, sans distillations ou rectifications ultérieures, quand même faisables. En ce qui concerne l'ester phosphonique, on peut employer n'importe quel ester d'alcools ayant un bas poids moléculaire; plus particulièrement sont indiqués aux buts de l'invention les dialcoylphosphites et, en particulier, le diméthyl- et le diéthyl-phosphite. Il est opportun de fournir quelques détails en ce qui concerne les rapports molaires qu'il faut choisir parmi les différents réactifs, afin d'obtenir la réussite la meilleure du procédé, d'après ce qu'il ressort des expériences effectuées jusqu'à maintenant.

En général, le rapport entre la triéthylamine et la glycine ne doit pas être inférieur à 1, le rapport entre la formaldéhyde et la glycine peut changer, entre 1 et 2 (ou plus) mais il sera de préférence de 1,3-1,6; et le rapport entre le dialcoylphosphite et la glycine peut changer dans la mesure la plus étendue, par exemple de 0,4 à 2 en plus, de préférence entre 0,6 et 1,6, selon si l'on veut diriger la réaction vers le rendement meilleur de l'un ou de l'autre réactif. La quantité de solvant, de préférence l'alcool méthylique, peut changer de 150 à 500 cc, ou plus, pour mole de glycine. La quantité de NaOH nécessaire pour l'hydrolyse de l'ester phosphonique c'est de 3-4 moles environ pour chaque mole de dialcoylphosphite employé; la quantité de HCl nécessaire pour la précipitation de la N-phosphonométhylglycine est semblable au correspondant molaire de la NaOH employée; de toute façon dans l'acidification on doit avoir un pH compris entre 1 et 1,9.

Peuvent avoir grande importance aussi les données relatives aux temps et aux températures utilisables dans le procédé selon l'invention.

La paraformaldéhyde en méthanol, en présence de petits pourcentages de triéthylamine se dissout déjà à 45-50 °C. A reflux on obtient une solution complète en 5-10 minutes. La glycine en alcool méthylique, ensemble à l'action combinée de la triéthylamine et de la formaldéhyde, de se dissout aussi à la température ambiante en 1-1,5 heures, temps qui dépend beaucoup de la finesse de départ de la glycine en poudre. A 60-70 °C, en 15-20 minutes on obtient la solubilisation complète.

La réaction de dissolution de la glycine est exothermique. Comme déjà dit, on peut obtenir la solution aussi en mélangeant tous les composants dans le même temps.

L'adjonction du dialcoylphosphite peut avoir lieu en temps variables de 5 à 120 minutes. La température peut être soit celle-là de l'ambiante soit celle-là du reflux, 70-75 °C environ dans le cas de l'emploi du méthanol comme solvant.

De toute façon, on préfère avoir une température de réaction de 65-70 °C environ, pour 30-120 minutes, de préférence pour 60 minutes. La réaction est légèrement exothermique.

L'addition de la solution de NaOH au mélange de réaction, ou vice versa, produit une forte exothermicité qui, néanmoins, c'est facilement contrôlable.

Le temps d'hydrolyse de l'ester phosphonique, dans la solution alcoolique alcalinique, c'est de 1-2 heures environ, temps après lequel on éloigne par distillation le mélange alcool-triéthylamine (en 1-2 heures). Le mélange alcool-amine

peut être éloigné même dès le début du chauffage. La température finale peut arriver, en chaudière, à 100–120 °C, de préférence 100–105 °C.

La précipitation, par cristallisation de la N-phosphonométhylglycine, à un pH compris entre 1 et 2, et à une température comprise entre 10 et 20 °C, a lieu en 3–4 heures environ. Les exemples qui suivent servent à mieux expliquer les caractéristiques de l'invention dans tous ses détails à pur titre d'exemple, alors qu'ils n'introduisent, évidemment, aucune limitation dans le domaine de l'invention lui-même.

Exemple No. 1

Dans un récipient, muni d'agitateur, thermomètre, réfrigérant de reflux et entonnoir à goutte, sont mis 400 cc de méthanol, 45 g (1,5 moles) de paraformaldéhyde et 5–10 cc de triéthylamine. On va chauffer à reflux pour 5–10 minutes, jusqu'à solution complète.

On ajoute 75 g (1 mole) de glycine et, toujours en agitation, on va dégoutter la triéthylamine, 102 g (140 cc) 1 mole. On maintient la température de 60–70 °C environ, pour 30–60 minutes et, à solution achevée, on va dégoutter, en 5–10 minutes, 91 g (85 cc = 0,66 moles) de diéthylphosphite. A 65–72 °C environ on maintient en réaction pour 1–1,5 heures environ. On ajoute, pendant le refroidissement, 250 g de NaOH au 40% (2,5 moles) et après on fait refluer pour 1,5 heures. Après ce temps on commence à distiller le mélange méthanol-triéthylamine, qui se recupère intégralement. En chaudière, en 1–2 heures environ, on arrive à 100–110 °C. On refroidit et on acidifie à pH 1,5 avec du HCl concentré. Lentement, commence à précipiter la N-phosphonométhylglycine qui, après 3–4 heures à 15 °C, vient filtrée, lavée avec de l'H₂O et dessé-

4

chée sous forme de cristallins, blancs-jaunâtres au 98% de pureté pour un poids global de 65–71 g.

Le rendement sur la glycine c'est du 38–42% environ. Le rendement sur le diéthylphosphite c'est du 57,5–63,5% environ.

Exemple No. 2

Dans un récipient, comme cité dans l'exemple No. 1, on va charger 500 cc de méthanol, 45 g (1,5 moles) de paraformaldéhyde, 75 g (1 mole) de glycine et, à 40–55° on va dégoutter 102 g (140 cc, 1 mole) de triéthylamine. On maintient à 60–70 °C environ pour 30–60 minutes et, à solution déjà complétée, on va dégoutter en 30 minutes, 138 g (129 cc, 1 mole) de diéthylphosphite. Après 1–1,5 heures à 65–70 °C on commence à dégoutter une solution de soude au 30% (140 g de NaOH, 3,5 moles). On fait refluer, en rassemblant le mélange méthanol-triéthylamine qui distille.

En chaudière on a la température de 105 °C en 3 heures environ.

On refroidit, on acidifie à pH 1,5. On obtient 81–88 g de N-phosphonométhylglycine, avec un rendement du 48–52% soit sur la glycine soit sur le diéthylphosphite.

Exemple No. 3

On opère, comme vu dans l'exemple précédent, seulement on va augmenter la quantité de diéthylphosphite, 1,5 moles, (207 g, 194 cc) et, par conséquent, celle-là de NaOH, 200 g (5 moles) comme solution au 30%. On obtient 98–107 g de N-phosphonométhylglycine.

Le rendement sur le diéthylphosphite c'est du 38,6–42%. Le rendement sur la glycine c'est du 58–63%.