



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244939

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 F 9/38
//A 01 N 57/12

(22) Přihlášeno 29 06 83

(21) (PV 4849-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 06 82
(393574) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 07 88

(72)

Autor vynálezu SUBRAMANIAN N., HERCULES (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu STAUFFER CHEMICAL CO., WESTPORT (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy N-fosfonomethylglycinu

1

2

Řešení způsobu přípravy N-fosfonomethylglycinu spočívá v tom, že se uvede v reakci formaldehyd s formamidem při pH 9 až 10 pro získání N-(hydroxymethyl)formamidu, načež se na N-(hydroxymethyl)formamid působí triethylfosfitem za vzniku diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu a takto získaný diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát se nechá reagovat s methylchloracetátem za vzniku methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu a získaný methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu se podrobí reakci s hydrolyzačním činidlem za vzniku N-fosfonomethylglycinu.

N-fosfonomethylglycin a některé jeho soli jsou účinnými herbicidními prostředky.

Vynález se týká nového způsobu přípravy N-fosfonomethylglycinu, který je znám jakožto herbicidně účinná látka a regulátor růstu rostlin.

Herbicidní prostředky jsou v široké míře používány v rostlinné výrobě za účelem zvýšení výtěžků rostlinných plodin, zejména kukuřice, sóji a rýže, a k potlačení růstu plevelů podél dálnic, železničních náspů a jiných ploch, kde je růst plevelů nežádoucí. Herbicidní prostředky účinně hubí plevele na zemědělských pozemcích, které ubírají kulturním plodinám živiny, a potlačují růst plevelů podél dálnic a železnic, čímž přispívají ke zlepšení jejich vzhledu. V současné době je na trhu dostupný velký počet rozličných herbicidních prostředků, které lze rozdělit do dvou základních kategorií. První kategorii tvoří preemergentní herbicidní prostředky a druhou tvoří postemergentní herbicidní prostředky.

Preemergentní herbicidní prostředky se aplikují na půdu ještě před vzejtím plevelů, zatímco postemergentní herbicidní prostředky se aplikují až po vzejití plevelů nebo jiných nežádoucích rostlin a sice přímo na povrch těchto rostlin.

Jedním z nejdříve používaných postemergentních herbicidních prostředků byl prostředek označovaný jako 2,4-D (kyselina 2,4-dichlorfenoxycetová). Po několikaletém používání tohoto herbicidního prostředku a u jiných herbicidních prostředků s obdobnou chemickou strukturou, například prostředku označovaného jako 2,4,5-T (kyselina 2,4,5-trichlorfenoxycetová), bylo zjištěno, že některé produkty rozkladu těchto herbicidních prostředků v přírodě přetrvávají po dlouhou dobu v důsledku toho, že jsou jen velmi obtížně biologicky odbouratelné. Vzhledem k tomu bylo používání herbicidních prostředků 2,4-D, 2,4,5-T a jim podobných prostředků zastaveno.

Proto byla v poslední době snaha vyvinout herbicidní prostředky, které by byly v relativně krátké době po použití biologicky odbouratelné na neškodné zbytkové sloučeniny.

Jednou takovou sloučeninou, o které bylo zjištěno, že je biologicky odbouratelná a současně účinná jako herbicidní prostředek a jako regulátor růstu rostlin při použití v nízkých dávkách, je N-fosfonomethylglycin a jeho některé soli; N-fosfonomethylglycin a jeho herbicidně účinné soli byly schváleny pro zemědělskou aplikaci a v důsledku toho se staly značně používanými.

N-fosfonomethylglycin a některé jeho soli jsou jedinými účinnými a schválenými herbicidními prostředky pro polní hospodářství. V současné době je na trhu dostupná isopropylaminová sůl N-fosfonomethylglycinu a její deriváty.

V polním hospodářství se tyto látky aplikují v dávkách 0,01 až 22 kg · ha⁻¹, s výhodou 2,24 až 6,72 kg · ha⁻¹.

N-fosfonomethylglyciny a některé jejich

rozpuštěné soli mohou být připraveny rozličnými způsoby. Podle jednoho z těchto způsobů popsaného v US patentu č. 3 160 632 se uvede v reakci N-fosfinomethylglycin (kyselina glycinmethylenfosfinová) s chloridem rtuťnatým ve vodném rozpouštědle při refluxní teplotě, načež se reakční produkty separují.

Jiná metoda zahrnuje fosfonomethylaci glycinu nebo reakci ethylglycinátu s formaldehydem a diethylfosfitem. Druhá z uvedených metod je popsána v US patentu č. 3 799 758.

Kromě toho existuje celá řada patentů, popisujících N-fosfonomethylglyciny a jejich soli a deriváty jako herbicidně účinné látky a jako regulátory růstu rostlin. Jakožto příklady patentů týkajících se N-fosfonomethylglycinů, způsobů jejich aplikace a způsobů jejich přípravy lze uvést US patenty č. 3 868 407, č. 4 197 254 a č. 4 199 354.

S ohledem na neustále rostoucí význam N-fosfonomethylglycinu a některých jeho solí jakožto herbicidních prostředků jsou v současné době hledány další zlepšené nebo alternativní postupy pro výrobu výše uvedených látek.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy N-fosfonomethylglycinu, jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci formaldehyd s formamidem při hodnotě pH 9 až 10 pro získání N-(hydroxymethyl)formamidu, načež se na N-(hydroxymethyl)formamid působí triethylfosfitem za vzniku diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu a takto získaný diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát se nechá reagovat s methylchloracetátem za vzniku methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu a získaný methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu se podrobí reakci s hydrolyzačním činidlem za vzniku N-fosfonomethylglycinu.

Reakce formaldehydu s formamidem se s výhodou provádí při teplotě 20 až 25 °C do úplného proběhnutí reakce, přičemž molární poměr formamidu k formaldehydu je roven 2 : 1.

Na N-(hydroxymethyl)formamid se s výhodou působí triethylfosfitem při teplotě 120 až 120 °C při molárním poměru N-(hydroxymethyl)formaldehydu k triethylfosfitu 1 až 1,1 do úplného proběhnutí reakce.

Diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát se nechá reagovat s methylchloracetátem s výhodou v přítomnosti hydridu sodného a tetrahydrofuranu jakožto rozpouštědla, přičemž molární poměr diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu k methylchloracetátu je 1 : 1 a reakce se provádí při teplotě 10 až 25 °C.

Methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycin se podrobí reakci s hydrolyzačním činidlem s výhodou při teplotě 120 až 125 °C, přičemž molární poměr methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(for-

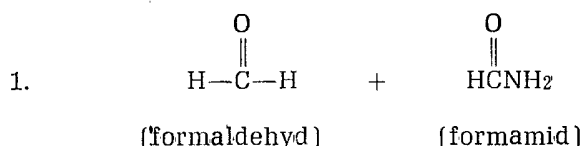
myl)glycinu ke kyselině chlorovodíkové je 1 až 5.

Při reakci diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu s methylchloracetátem se s výhodou použije rozpouštědla ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, toluen, dimethylformamid a xylene.

S výhodou se jako hydrolyzačního činidla použije kyseliny chlorovodíkové.

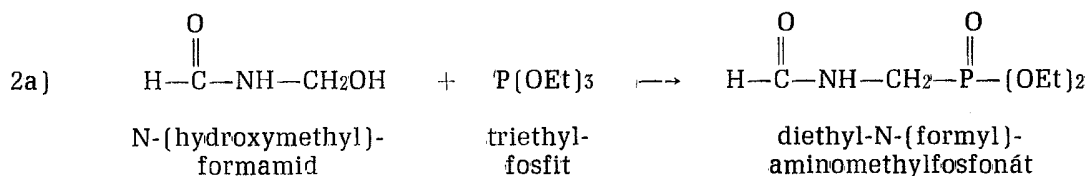
V následující části popisu budou jednotlivé stupně způsobu podle vynálezu popsány detailněji.

Podle dostupné literatury může být N-(hydroxymethyl)formamid připraven jednoduše smíšením formamidu s formaldehydem a zahřátím vzniklé směsi. Když se tato reakce provádí v laboratoři, je získaným produktem N-bishydroxymethylformamid, který má strukturu

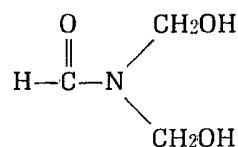


V tomto reakčním stupni se na každé dva ekvivalenty formamidu použije jeden ekvivalent formaldehydu. Hodnota pH reakčního roztoku je velmi důležitou veličinou a musí být udržována v rozmezí 9 až 10. Tato hodnota pH může být nastavena libovolným vhodným způsobem, přičemž je výhodné použít bázi, jakými jsou uhličitany draselný, uhličitany sodný, hydrogenuhličitany sodný, hydroxid sodný a hydroxid draselný, zejména uhličitany draselný.

Při provádění stupně 1 musí být formaldehyd přidán k formamidu, neboť bylo zjištěno, že jedinečně tímto způsobem lze získat požadovaný N-(hydroxymethyl)formamid. Jestliže se totiž přidá formaldehyd k formaldehydu, potom se požadovaný produkt nezíská.



Molární poměr N-(hydroxymethyl)formamidu k triethylfosfitu ve stupni 2 způsobu podle vynálezu je 1:1. Reakce se provádí za zahřívání na teplotu dostatečnou k úplnému proběhnutí reakce. Reakční složky se zahřívají na teplotu, kdy se začíná uvolňovat ethylalkohol, což se děje při refluxní teplotě. Jestliže se použije triethylfosfitu, je tato teplota přibližně rovna 120 až 125 °C.



Tato struktura může být potvrzena ¹³C-NMR spektrem. Tento produkt není jako výchozí produkt způsobu podle vynálezu žádoucí.

Stupeň 1

Nyní bylo nově zjištěno, že požadovaný N-(hydroxymethyl)formamid může být připraven přidáním formaldehydu k formamidu při teplotě místnosti a udržování hodnoty pH reakčního roztoku 9 až 10. Tato reakce tvoří první stupeň způsobu podle vynálezu a lze ji ilustrovat reakčním schématem:

V případě, že se uvedená reakce provádí při teplotě místnosti, potom je reakční doba rovna asi 4 hodinám. V případě, že se reakční směs zahřívá, potom se samozřejmě reakční doba úměrně zkrátí. Použití zahřívání však není nezbytné. S výhodou se reakce provádí při teplotě 20 až 25 °C.

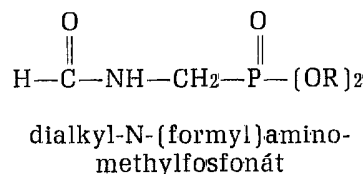
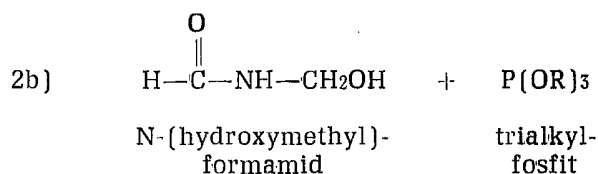
Stupeň 2

Získaný N-(hydroxymethyl)formamid se potom uvede v reakci s triethylfosfitem k získání diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu. Tato reakce může být ilustrována reakčním schématem:

Při této teplotě se alkohol oddestiluje a každo zbytek zůstane požadovaný diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát.

Stupeň 2 je možné také považovat za obecně platný postup, při kterém se uvede v reakci N-(hydroxymethyl)formamid s trialkylfosfitem obecného vzorce P(OR)₃, ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 1

až 6 uhlíkovými atomy, k získání dialkyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu. V tomto



V případě, že se při uvedené reakci použije namísto triethylfosfitu trialkylfosfit, potom jsou reakční podmínky stejné jako při použití triethylfosfitu, tzn., že poměr N-(hydroxymethyl)formamidu k trialkylfosfitu je roven 1:1 a reakce se provádí za zahřívání a při teplotě nezbytné k úplnému průběhu reakce. Obecně leží použitá teplota v rozmezí 80 až 150 °C a reakční doba se pohybuje od 2 do 3 hodin, přičemž přesná teplota a doba reakce bude záviset na charakteru konkrétní použité trialkylfosfitové sloučeniny.

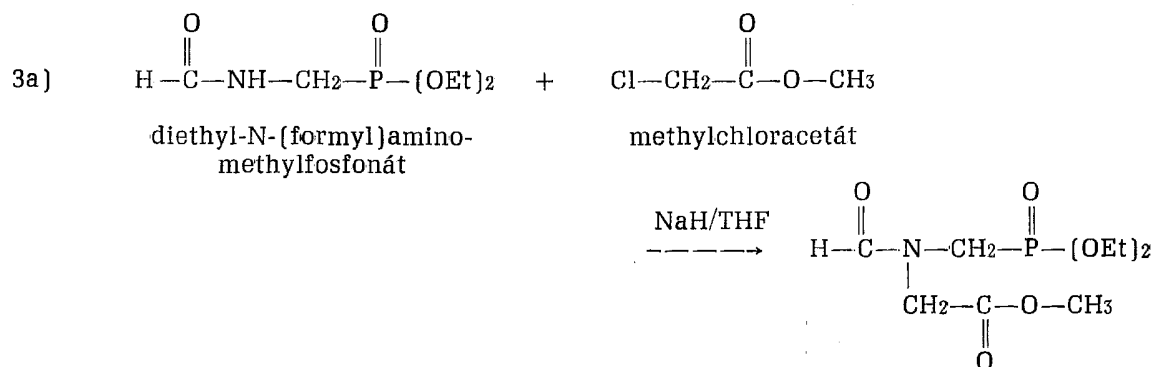
Vhodnými trialkylfosfity pro způsob po-

obecném smyslu může být reakce ilustrována následovně:

dle vynálezu jsou triethylfosfit, tripropylfosfit, tributylfosfit a obdobné sloučeniny.

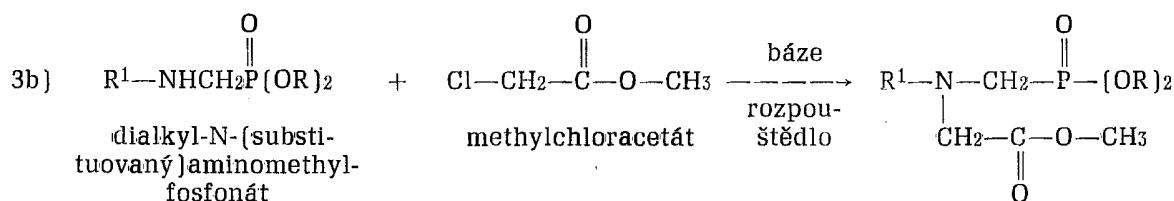
Stupeň 3

Ve třetím stupni způsobu podle vynálezu se uvede v reakci diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát s methylchloracetátem v přítomnosti proton odlučující báze s vhodného rozpouštědla k získání N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu ve formě methylesteru. Tato reakce v omezeném smyslu může být ilustrována reakčním schématem:



methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu

Stejná reakce může být v obecném smyslu ilustrována reakčním schématem:



methylester N-(dialkylfosfonomethyl)-N-substituovaného) glycinu

Ve stupni 3b) R¹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující formyl, acetyl, methoxykarbonyl, fenylloxykarbonyl a benzyl, a R znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, pentylovou a hexylovou skupinu.

Reakční stupně 3a) a 3b) se provádí v

přítomnosti vhodného rozpouštědla, přičemž mezi tato vhodná rozpouštědla patří tetrahydrofuran, toluen, methylisobutylketon, dimethylformamid nebo další organická rozpouštědla obdobného charakteru.

Je důležité, aby tato reakce byla provádě-

děna v přítomnosti proton odlučující báze, kterou je například hydrid sodný a uhlíkatý draselný, přičemž se s výhodou používá hydridu sodného.

Výhodným rozpouštědlem pro použití ve stupni 3 způsobu podle vynálezu je tetrahydrofuran.

Molární poměr dialkyl-N-(substituovaného)aminomethylfosfonátu k methylchloracetátu je ve stupni 3 roven 1 : 1.

Stupeň 3 se provádí při dostatečné teplotě a po dostatečně dlouhou dobu k tomu, aby se dosáhla úplného proběhnutí reakce. Přesná reakční doba bude samozřejmě záviset na charakteru konkrétní použité výchozí látky. V případě, že se jako výchozí látky použije diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu, potom se reakce s výhodou provádí při teplotě asi 10 až 25 °C po dobu asi 2 hodin.

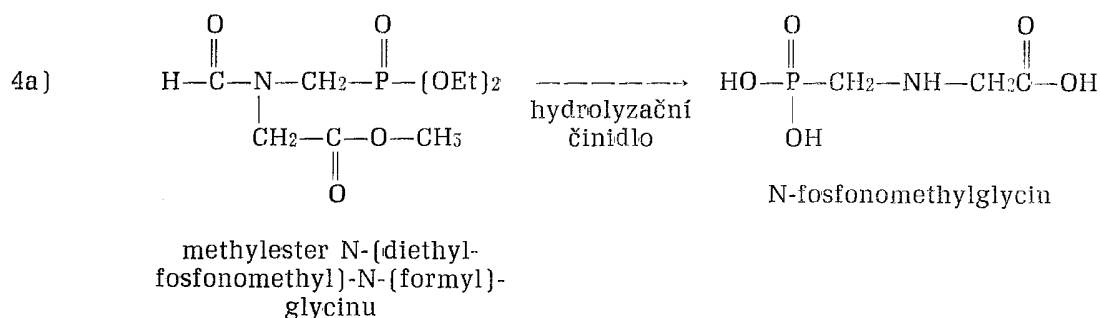
Výhodnou výchozí látkou pro reakci ve stupni 3 je diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát.

Výhodnou kombinací sloučenin použitelných ve stupni 3 způsobu podle vynálezu jsou diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát, methylchloracetát, tetrahydrofuran jako rozpouštědlo a hydrid sodný jako proton odlučující báze.

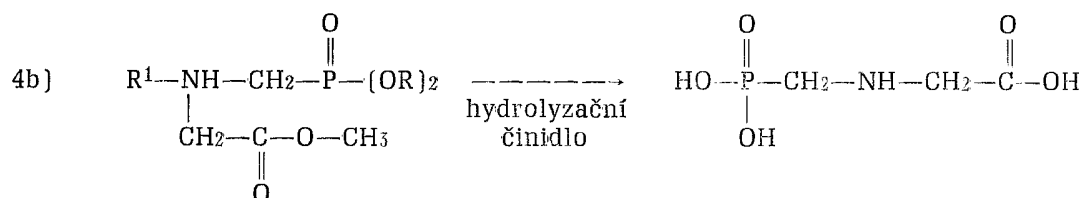
Stupeň 4

Ve stupni 4 způsobu podle vynálezu se uvádí v reakci methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(substituovaného)glycinu s hydrolyzačním činidlem k vytvoření požadovaného produktu, kterým je N-fosfonomethylglycin. Výchozí látka v tomto stupni 4 se získá ve stupni 3. Výhodnou výchozí látkou je methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu.

Reakce v tomto stupni může být ilustrována reakčním schématem:



V obecném smyslu může být tato reakce ilustrována takto:



kde R a R¹ mají stejný význam jako ve stupni 3.

Ve stupni 4 může být použito libovolné vhodné hydrolyzační činidlo, přičemž však výhodným hydrolyzačním činidlem je zde kyselina chlorovodíková. Jakožto příklady dalších možných hydrolyzačních činidel je možné uvést kyselinu bromovodíkovou a kyselinu sírovou; N-fosfonomethylglycin získaný ve stupni 4 může být z reakční směsi separován libovolnou vhodnou metodou, například odfiltrováním sraženiny.

Výhodnými reakčními složkami stupně 4 jsou methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu a kyselina chlorovodíková jakožto hydrolyzační činidlo. Hydrolyzační činidlo se s výhodou použije v přebytku.

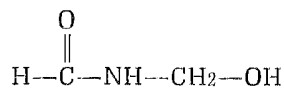
V případě použití výše uvedených reakčních složek se reakce 4. stupně provádí při teplotě 120 až 125 °C.

V následující části popisu bude způsob podle vynálezu blíže objasněn konkrétními příklady jeho provedení.

Příklad 1

Příprava N-(hydroxymethyl)formamidu

N-(hydroxymethyl)formamid má vzorec



Laboratorně může být připraven tak, že se po kapkách přidá 1 díl 41% formaldehydu ke dvěma dílům formamidu. Tato reakce může být provedena tímto způsobem:

2 g bezvodého uhličitanu draselného se přidají ke 32,4 g 41% formaldehydu. Takto získaný roziok uhličitanu draselného ve formaldehydu se potom po kapkách přidá ke 40 g 98% formamidu při teplotě místnosti a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Rezultující roztok se stripuje, jednou promyje acetonem a methanolem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a znovu stripuje. Získaný produkt má hmotnost 51,3 g a je čirou kapalinou; ^{13}C -NMR potvrdila strukturu: N-(hydroxymethyl)formamid.

N-(hydroxymethyl)formamid připravený v příkladu 1 může být použit pro syntézu diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu postupem, popsaným v následujícím příkladě 2.

Příklad 2

30,9 ml triethylfosfitu se po kapkách přidá ke 22,5 g N-(hydroxymethyl)formamidu v reakční baňce. Během tohoto přidávání se udržuje teplota místnosti. Reakční směs se potom zahřeje na refluxní teplotu a ethanol a přebytek triethylfosfitu se oddestilují. Rezultujícím produktem je 30 g čiré oranžové kapaliny, o které se předpokládá, že je 54% diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátem; ^{13}C NMR a IČ spektrum tuto strukturu potvrdily.

Tento diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát může být alkylován k získání methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu postupem popsaným v následujícím příkladu 3.

Příklad 3

Příprava methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu

K 0,32 g (0,0132 molu) bezvodého hydridu sodného v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 2,35 g diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu v 10 ml tetrahydrofuranu, na-

čež se získaná směs míchá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku po dobu 30 minut. Získaný čirý roztok se potom přidá k 1,3 g (0,012 molu) methylchloracetátu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin.

Získaným produktem je kalný žlutý roztok, který se zfiltruje přes celit, promyje tetrahydrofuranem a potom stripuje za vysokého vakua při teplotě 40 °C. Rezultující produkt je kalným žlutým roztokem a má hmotnost 2,34 g. Struktura methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu byla potvrzena plynovou chromatografií a hmotnostní spektroskopií.

-N-(formyl)glycinu připravený v příkladu 3 může být hydrolyzován na N-fosfonomethylglycin postupem popsaným v následujícím příkladu 4.

Příklad 4

Příprava N-fosfonomethylglycinu

0,9 g methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formyl)glycinu a 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se předloží do baňky a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Roztok se potom odpaří k suchu a ke zbytku se přidá 2,3 ml ethanolu. Vyloučená sraženina se odfiltruje. Produktem je 400 mg bílé pevné látky, o které se předpokládá, že je N-fosfonomethylglycinem. Tuto strukturu potvrdila vysokotlaká kapalinová chromatografie, NMR spektrum a ^{13}C -NMR.

N-fosfonomethylglycinové sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mají herbicidní účinnost a působí jako regulátory růstu rostlin. Avšak vzhledem k tomu, že jejich kyselé forma není dost dobře rozpustná ve vodě, je výhodné převést tyto sloučeniny na jejich soli. Solemi, o kterých bylo zjištěno, že mají vysokou herbicidní účinnost a vysokou účinnost jakožto růstové regulátory, jsou trialkylsulfoniové soli N-fosfonomethylglycinu, popsané v US patentu č. 4 315 765. Jejich způsob přípravy je v tomto patentu také popsán.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy N-fosfonomethylglycinu, vyznačený tím, že se uvede v reakci formaldehyd s formamidem při pH 9 až 10 pro získání N-(hydroxymethyl)formamidu, načež se na N-(hydroxymethyl)formamid působí triethylfosfitem za vzniku diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu a takto získaný diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonát se nechá reagovat s methylchloracetátem za vzniku methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formylglycinu a získaný methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formylglycinu se podrobí reakci s hydrolyzačním činidlem za vzniku N-fosfonomethylglycinu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce formaldehydu s formamidem provádí při teplotě 20 až 25 °C do úplného proběhnutí reakce, přičemž molární poměr formamidu k formaldehydu je roven 2 : 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se na N-(hydroxymethyl)formamid působí triethylfosfitem při teplotě 120 až 125 °C při molárním poměru N-(hydroxymethyl)-k triethylfosfitu 1 až 1,1 do úplného proběhnutí reakce.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se diethyl-N-[(formyl)aminomethylfosfonát nechá reagovat s methylchloracetátem v přítomnosti hydridu sodného a tetrahydrofuranu jakožto rozpouštědla, přičemž molární poměr diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu k methylchloracetátu je 1 : 1 a reakce se provádí při teplotě 10 až 25 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se methylester N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formylglycinu podrobí reakci s hydrolyzačním činidlem typu kyseliny chlorovodíkové při teplotě 120 až 125 °C, přičemž molární poměr methylesteru N-(diethylfosfonomethyl)-N-(formylglycinu ke kyselině chlorovodíkové je 1 až 5.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při reakci diethyl-N-(formyl)aminomethylfosfonátu s methylchloracetátem použije rozpouštědla ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, toluen, dimethylformamid a xylen.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako hydrolyzačního činidla použije kyselina chlorovodíková.