



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104812764 B

(45)授权公告日 2017.06.09

(21)申请号 201380037316.1

(22)申请日 2013.07.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104812764 A

(43)申请公布日 2015.07.29

(30)优先权数据

12176756.0 2012.07.17 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/065125 2013.07.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/012991 EN 2014.01.23

(73)专利权人 斯特雷特马克控股股份公司

地址 瑞士楚格

(72)发明人 塞巴斯蒂安·伯克尔

弗雷德里克·布鲁尼尔

帕特里克·诺特

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

C07F 9/38(2006.01)

A01N 57/20(2006.01)

(56)对比文件

CH 620223 ,1980.11.14,

US 4400330 ,1983.08.23,

US 4804499 ,1989.02.14,

CN 102448974 A,2012.05.09,

CN 1239473 A,1999.12.22,

CN 102015737 A,2011.04.13,

审查员 夏家栋

权利要求书8页 说明书20页

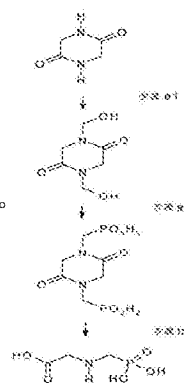
(54)发明名称

用于合成N-(磷酰基甲基)甘氨酸的方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于合成N-(磷酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其磷酸酯、或其磷酸酯盐组成的组的衍生物之一的方法,所述方法包括以下步骤:a)在一种酸催化剂的存在下,形成一种反应混合物,以形成N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其单-至四磷酸酯、N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的脱水形式以及其脱水形式的磷酸酯,所述反应混合物包含2,5-二酮哌嗪、甲醛和一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物,所述部分具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子;b)水解所述N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的磷酸酯以获得N-(磷酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其磷酸酯以及其磷

酸酯盐组成的组的衍生物之一。



1. 一种用于合成N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其膦酸酯以及其膦酸酯盐组成的组的衍生物之一的方法,

所述方法包括以下步骤:

a) 在一种酸催化剂的存在下,形成一种反应混合物,以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其单-至四膦酸酯、N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的脱水形式以及其脱水形式的膦酸酯,所述反应混合物包含2,5-二酮哌嗪、甲醛和一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物,所述P-O-P酸酐部分具有一个处于氧化态+III的P原子和另一个处于氧化态+III或+V的P原子;

b) 水解所述N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的膦酸酯以获得N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其膦酸酯以及其膦酸酯盐组成的组的衍生物之一。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2与8之间。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2与3之间。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.4与2.8之间。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中2,5-二酮哌嗪的N-H部分与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.2与2.5之间。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中2,5-二酮哌嗪的N-H部分与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.3与2.0之间。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中2,5-二酮哌嗪的N-H部分与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.5与1.5之间。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中酸催化剂与2,5-二酮哌嗪的N-H当量的摩尔比是2或更大。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中酸催化剂与2,5-二酮哌嗪的N-H当量的摩尔比是包括在4与10之间。

10. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中将步骤a)的反应器内容物在包括在20°C与120°C之间的恒定的温度下搅拌一段包括在30分钟与24小时之间的时间。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中将步骤a)的反应器内容物在包括在20°C与120°C之间的恒定的温度下搅拌一段包括在1小时与20小时之间的时间。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中将步骤a)的反应器内容物在包括在40°C与100°C之间的恒定的温度下搅拌一段包括在30分钟与24小时之间的时间。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中将步骤a)的反应器内容物在包括在40°C与100°C之间的恒定的温度下搅拌一段包括在1小时与20小时之间的时间。

14. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物是选自由以下各项组成的组:六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及由以下组合获得的含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物:

-一种或多种包含一个或多个P-OH部分的化合物与一种或多种包含一个或多个P-O-P酸酐部分或者一个或多个P-X部分的化合物,其中一种或多种化合物的P原子是处于氧化态+III;

-一种或多种包含一个或多个P-X部分的化合物与水,其中含有所述P-X部分的所述化

合物的P原子是处于氧化态+III；

—一种或多种包含两个或更多个P-O-P部分的化合物与水，其中含有所述P-O-P部分的所述化合物具有一个处于氧化态+III的P原子和一个处于氧化态+III或+V的P原子；

其中具有一个或多个P-OH部分的所述化合物是通过 $\alpha > P(=O)H$ 部分的互变异构化可获得的，

其中X是一种卤素原子，选自由以下各项组成的组：氯、溴和碘，并且

其中在含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中的卤素水平是1000ppm或更小。

15. 根据权利要求14所述的方法，其中在含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中的卤素水平是500ppm或更小。

16. 根据权利要求14所述的方法，其中在含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中的卤素水平是200ppm或更小。

17. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其中含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物是选自由以下各项组成的组：六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及从亚磷酸与六氧化四磷的、亚磷酸与十氧化四磷的、亚磷酸与三氯化磷的、亚磷酸二甲酯与十氧化四磷的、三氯化磷与水的以及六氧化四磷与水的组合获得的含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物。

18. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其中含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物是六氧化四磷。

19. 根据权利要求1所述的方法，其中将步骤a) 分为两个单独的步骤，包括：

a1) 使2,5-二酮哌嗪与甲醛在酸性条件下反应以形成N,N'-二羟甲基-2,5二酮哌嗪；

a2) 使所述N,N'-二羟甲基-2,5二酮哌嗪与一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物在一种酸催化剂的存在下反应，以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的衍生物，所述P-O-P酸酐部分具有一个处于氧化态+III的P原子和另一个处于氧化态+III或+V的P原子。

20. 根据权利要求19所述的方法，其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.0与8.0之间。

21. 根据权利要求20所述的方法，其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.0与3.0之间。

22. 根据权利要求20所述的方法，其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.4与2.8之间。

23. 根据权利要求19所述的方法，其中所述反应的步骤a1) 是通过在包括在60℃与100℃之间的温度下加热持续一段包括在20分钟与120分钟之间的时间达到的。

24. 根据权利要求23所述的方法，其中所述反应的步骤a1) 是通过在包括在70℃与90℃之间的温度下加热持续一段包括在20分钟与120分钟之间的时间达到的。

25. 根据权利要求19所述的方法，其中将在步骤a1) 中形成的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪分离。

26. 根据权利要求19所述的方法，其中步骤a2) 包含一种选自下组的溶剂，所述组由以下各项组成：1,4-二噁烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙酸、环丁砜、1-乙基-3-甲基咪唑鎓双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺，或它们的混合物。

27. 根据权利要求19所述的方法，其中将含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物与N,

N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在一种酸催化剂和任选地一种溶剂的存在下逐渐混合同时保持反应温度低于120℃。

28. 根据权利要求19所述的方法, 其中将N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪, 作为一种固体或以溶液, 逐渐加入到包含一种酸催化剂和任选地一种溶剂的含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中, 同时保持反应温度低于120℃。

29. 根据权利要求19所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.2与2.5之间。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.3与2.0之间。

31. 根据权利要求29所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.5与1.5之间。

32. 根据权利要求19至22中任一项所述的方法, 其中含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物是选自由以下各项组成的组: 六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及由以下组合获得的含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物:

-一种或多种包含一个或多个P-OH部分的化合物与一种或多种包含一个或多个P-O-P酸酐部分或者一个或多个P-X部分的化合物, 其中一种或多种化合物的P原子是处于氧化态+III;

-一种或多种包含一个或多个P-X部分的化合物与水, 其中含有所述P-X部分的所述化合物的P原子是处于氧化态+III;

-一种或多种包含两个或更多个P-O-P部分的化合物与水, 其中含有所述P-O-P部分的所述化合物具有一个处于氧化态+III的P原子和一个处于氧化态+III或+V的P原子;

其中具有一个或多个P-OH部分的所述化合物是通过 $\alpha > P(=O)H$ 部分的互变异构化可获得的,

其中X是一种卤素原子, 选自由以下各项组成的组: 氯、溴和碘, 并且

其中在含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中的卤素水平是1000ppm或更小。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在0.5与5.0之间。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在0.6与4.0之间。

35. 根据权利要求33所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在1.0与3.0之间。

36. 根据权利要求19所述的方法, 其中在完成含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物的加入之后, 将步骤a2) 任选地加热至包括在20℃与120℃之间的温度并维持在所述温度下持续一段包括在1小时与20小时之间的时间。

37. 根据权利要求36所述的方法, 其中在完成含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物的加入之后, 将步骤a2) 任选地加热至包括在40℃与100℃之间的温度并维持在所述温度下持续一段包括在1小时与20小时之间的时间。

38. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 包括将N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物分离的一个附加的步骤。

39. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述酸催化剂是一种均相布朗斯台德酸催化剂。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其中所述均相布朗斯台德酸催化剂选自以下各项组成的组: 甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、亚磷酸、磷酸以及它们的混合物。

41. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述酸催化剂是一种多相布朗斯台德酸。

42. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述多相布朗斯台德酸选自以下各项组成的组:

(i) 原样的或负载在一种载体材料上的固体酸性金属氧化物组合;

(ii) 选自包括苯乙烯、乙基乙烯基苯和二乙烯基苯的共聚物的组、功能化的以便将 SO_3H 部分接枝到芳香基团上的阳离子交换树脂和带有羧酸基和/或磺酸基的全氟化的树脂;

(iii) 有机磺酸、羧酸以及膦酸的布朗斯台德酸, 它们在反应温度下在反应介质中是不混溶的;

(iv) 一种衍生自以下项的酸催化剂:

-在其上沉积有有机布朗斯台德酸的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用;或

-在其上沉积有具有路易斯酸位点的化合物的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用;或

-通过用一个布朗斯台德酸基团或其前体化学接枝而功能化的多相固体;以及

(v) 具有通式 $\text{H}_x\text{PM}_y\text{O}_z$ 的多相杂多酸, 其中P是选自磷和硅并且M是选自钨和钼及其组合。

43. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述酸催化剂是一种均相路易斯酸。

44. 根据权利要求43所述的方法, 其中所述均相路易斯酸选自以下各项组成的组: $\text{LiN}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_2$ 、 $\text{Al}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_3$ 、 $\text{Sc}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_3$ 。

45. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述酸催化剂是从一种均相路易斯酸催化剂与一种有机或无机聚合物化合物的相互作用获得的一种多相路易斯酸。

46. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中步骤b)的水解是在酸性条件下进行。

47. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述酸性条件从一种挥发性酸获得。

48. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述酸性条件从盐酸获得。

49. 根据权利要求47所述的方法, 其中在步骤b)结束时回收所述挥发性酸, 任选地纯化和再使用。

50. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中在碱性条件下进行步骤b)的水解。

51. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中在中性条件下进行步骤b)的水解。

52. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中在一种酶催化剂的存在下进行步骤b)的水解。

53. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中在酰胺酶的存在下进行步骤b)的水解。

54. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中步骤b)的水解在包括在 25°C 与 250°C 之间的温度下发生, 持续一段包括在1小时与100小时之间的时间。

55. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中所述衍生物是选自以下各项组成

的组：N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐、N-(膦酰基甲基)甘氨酸的磷酸酯以及磷酸酯N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐并且其中所述盐的阳离子是选自由以下各项组成：铵、异丙基铵、乙醇铵、二甲基铵、三甲基铵、钠以及钾。

56. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其中所述N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其衍生物是在一个分批、或连续过程中获得的。

57. 一种用于合成N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其磷酸酯以及其磷酸酯盐组成的组的衍生物之一的方法，

所述方法包括以下步骤：

a1) 使2,5-二酮哌嗪与甲醛在pH高于7.0的碱水溶液条件下反应以形成N,N'-二羟甲基-2,5二酮哌嗪；

a2) 使所述N,N'-二羟甲基-2,5二酮哌嗪与一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物在一种酸催化剂的存在下反应，以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的衍生物，所述P-O-P酸酐部分具有一个处于氧化态+III的P原子和另一个处于氧化态+III或+V的P原子；

b) 水解所述N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的磷酸酯以获得N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其磷酸酯以及其磷酸酯盐组成的组的衍生物之一。

58. 根据权利要求57所述的方法，其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.0与8.0之间。

59. 根据权利要求58所述的方法，其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.0与3.0之间。

60. 根据权利要求58所述的方法，其中甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.4与2.8之间。

61. 根据权利要求57所述的方法，其中使2,5-二酮哌嗪在碱水溶液条件下与甲醛反应，所述碱水溶液的pH是包括在7.1与11.0之间。

62. 根据权利要求61所述的方法，其中使2,5-二酮哌嗪在碱水溶液条件下与甲醛反应，所述碱水溶液的pH是包括在7.5与10.0之间。

63. 根据权利要求61所述的方法，其中使2,5-二酮哌嗪在碱水溶液条件下与甲醛反应，所述碱水溶液的pH是包括在8.0与9.0之间。

64. 根据权利要求57所述的方法，其中所述反应的步骤a1) 是通过在包括在60°C与100°C之间的温度下加热持续一段包括在20分钟与120分钟之间的时间达到的。

65. 根据权利要求64所述的方法，其中所述反应的步骤a1) 是通过在包括在70°C与90°C之间的温度下加热持续一段包括在20分钟与120分钟之间的时间达到的。

66. 根据权利要求57所述的方法，其中将在步骤a1) 中形成的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪分离。

67. 根据权利要求57所述的方法，其中步骤a2) 包含一种选自下组的溶剂，所述组由以下各项组成：1,4-二噁烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙酸、环丁砜、1-乙基-3-甲基咪唑鎓双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺，或它们的混合物。

68. 根据权利要求57所述的方法，其中将含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物与N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在一种酸催化剂和任选地一种溶剂的存在下逐渐混合同时保

持反应温度低于120℃。

69. 根据权利要求57所述的方法, 其中将N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪, 作为一种固体或以溶液, 逐渐加入到包含一种酸催化剂和任选地一种溶剂的含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中, 同时保持反应温度低于120℃。

70. 根据权利要求57所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.2与2.5之间。

71. 根据权利要求70所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.3与2.0之间。

72. 根据权利要求71所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.5与1.5之间。

73. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法, 其中含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物是选自由以下各项组成的组: 六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及由以下组合获得的含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物:

- 一种或多种包含一个或多个P-OH部分的化合物与一种或多种包含一个或多个P-O-P酸酐部分或者一个或多个P-X部分的化合物, 其中一种或多种化合物的P原子是处于氧化态+III;

- 一种或多种包含一个或多个P-X部分的化合物与水, 其中含有所述P-X部分的所述化合物的P原子是处于氧化态+III;

- 一种或多种包含两个或更多个P-O-P部分的化合物与水, 其中含有所述P-O-P部分的所述化合物具有一个处于氧化态+III的P原子和一个处于氧化态+III或+V的P原子;

其中具有一个或多个P-OH部分的所述化合物是通过 $\alpha > P(=O)H$ 部分的互变异构化可获得的,

其中X是一种卤素原子, 选自由以下各项组成的组: 氯、溴和碘, 并且

其中在含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物中的卤素水平是1000ppm或更小。

74. 根据权利要求73所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在0.5与5.0之间。

75. 根据权利要求74所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在0.6与4.0之间。

76. 根据权利要求74所述的方法, 其中步骤a2) 中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在1.0与3.0之间。

77. 根据权利要求57所述的方法, 其中在完成含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物的加入之后, 将步骤a2) 任选地加热至包括在20℃与120℃之间的温度并维持在所述温度下持续一段包括在1小时与20小时之间的时间。

78. 根据权利要求77所述的方法, 其中在完成含有所述P-O-P酸酐部分的所述化合物的加入之后, 将步骤a2) 任选地加热至包括在40℃与100℃之间的温度并维持在所述温度下持续一段包括在1小时与20小时之间的时间。

79. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法, 其中所述酸催化剂是一种均相布朗斯台德酸催化剂。

80. 根据权利要求79所述的方法, 其中所述均相布朗斯台德酸催化剂选自由以下各项

组成的组：甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、亚磷酸、磷酸以及它们的混合物。

81. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中所述酸催化剂是一种多相布朗斯台德酸。

82. 根据权利要求81所述的方法，其中所述多相布朗斯台德酸选自由以下各项组成的组：

(i) 原样的或负载在一种载体材料上的固体酸性金属氧化物组合；

(ii) 选自包括苯乙烯、乙基乙烯基苯和二乙烯基苯的共聚物的组、功能化的以便将 SO_3H 部分接枝到芳香基团上的阳离子交换树脂和带有羧酸基和/或磺酸基的全氟化的树脂；

(iii) 有机磺酸、羧酸以及膦酸的布朗斯台德酸，它们在反应温度下在反应介质中是不混溶的；

(iv) 一种衍生自以下项的酸催化剂：

-在其上沉积有有机布朗斯台德酸的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用；或

-在其上沉积有具有路易斯酸位点的化合物的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用；或

-通过用一个布朗斯台德酸基团或其前体化学接枝而功能化的多相固体；以及

(v) 具有通式 $\text{H}_x\text{PM}_y\text{O}_z$ 的多相杂多酸，其中P是选自磷和硅并且M是选自钨和钼及其组合。

83. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中所述酸催化剂是一种均相路易斯酸。

84. 根据权利要求83所述的方法，其中所述均相路易斯酸选自由以下各项组成的组： $\text{LiN}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_2$ 、 $\text{Al}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_3$ 、 $\text{Sc}(\text{OCF}_3\text{SO}_2)_3$ 。

85. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中所述酸催化剂是从一种均相路易斯酸催化剂与一种有机或无机聚合物化合物的相互作用获得的一种多相路易斯酸。

86. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中步骤b)的水解是在酸性条件下进行。

87. 根据权利要求86所述的方法，其中所述酸性条件从一种挥发性酸获得。

88. 根据权利要求86所述的方法，其中所述酸性条件从盐酸获得。

89. 根据权利要求87所述的方法，其中在步骤b)结束时回收所述挥发性酸，任选地纯化和再使用。

90. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中在碱性条件下进行步骤b)的水解。

91. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中在中性条件下进行步骤b)的水解。

92. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中在一种酶催化剂的存在下进行步骤b)的水解。

93. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中在酰胺酶的存在下进行步骤b)的水解。

94. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中步骤b)的水解在包括在 25°C 与 250°C 之间的温度下发生，持续一段包括在1小时与100小时之间的时间。

95. 根据权利要求57至60中任一项所述的方法，其中所述衍生物是选自由以下各项组成的组：N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐、N-(膦酰基甲基)甘氨酸的膦酸酯以及膦酸酯N-(膦酰基

甲基)甘氨酸盐并且其中所述盐的阳离子是选自由以下各项组成:铵、异丙基铵、乙醇铵、二甲基铵、三甲基铵、钠以及钾。

96.根据权利要求57至60中任一项所述的方法,其中所述N-(磷酸基甲基)甘氨酸或其衍生物是在一个分批、或连续过程中获得的。

用于合成N-(膦酰基甲基)甘氨酸的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及一种用于合成N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其衍生物的新颖方法。

[0002] 现有技术水平

[0003] N-(膦酰基甲基)甘氨酸,在农业化学领域中称为草甘膦,是一种在控制发芽的种子、出土的幼苗、成熟的和定植的(established)木本和草本植物、以及水生植物的生长方面有用的高效的并且商业上重要的广谱植物毒剂。草甘膦被用作系统的出土后除草剂来控制栽培作物用地(包括棉花生产)内多种一年生和多年生草和阔叶杂草物种的生长。

[0004] 草甘膦及其盐便利地以含水除草剂制剂(通常含有一种或多种表面活性剂)施用到靶植物的叶组织(即叶或其他光合作用器官)。在施用后,草甘膦由叶组织吸收并转运到整个植物内。草甘膦非竞争性地阻断了在几乎所有植物中常见的重要生物化学途径。更具体地,草甘膦抑制了导致芳香族氨基酸的生物合成的莽草酸途径。草甘膦通过抑制植物中发现的酶5-烯醇丙酮酰-3-磷酸莽草酸合酶(EPSP合酶或EPSPS)而抑制磷酸烯醇丙酮酸与3-磷酸莽草酸转化成5-烯醇丙酮酰-3-磷酸莽草酸。

[0005] 存在若干众所周知的可以制备草甘膦的制造路线,例如在专利US 3,969,398、CA 1,039,739、US 3,799,758、US 3,927,080、US 4,237,065以及US 4,065,491中提出的路线,但所有这些路线呈现出若干缺点,这些缺点包括产品浪费、环境问题以及除这些之外从经济观点来看令人不希望的结果。

[0006] CH 620223专利披露了一种通过用一种含水氢卤酸水解双-N,N'-[0,0'-[二-低级烷基]-膦酰基甲基]-2,5-二酮哌嗪(=化合物I)以良好的产率制备N-(膦酰基甲基)甘氨酸的方法。化合物I是通过使N,N'-二氯甲基-2,5-二酮哌嗪与一种三-低级-烷基亚膦酸酯反应或通过使2,5-二酮哌嗪的二钠盐与氯甲基膦酸反应制备的。

[0007] ES 525399专利披露了一种通过在碱性或酸性条件下水解双-N,N'-[0,0'-[二甲基]-膦酰基甲基]-2,5-二酮哌嗪(化合物II)以良好的产率制备N-(膦酰基甲基)甘氨酸的方法。化合物II是从2,5-二酮哌嗪与甲醛反应以形成N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪,N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在与亚硫酸氯的进一步反应中转化为N,N'-二氯甲基-2,5-二酮哌嗪,N,N'-二氯甲基-2,5-二酮哌嗪在一个随后的步骤中通过与亚磷酸三甲酯的反应转化为化合物II制备的。

[0008] WO 98/35930专利申请披露了一种用于制备N-酰基氨基酸的方法,N-酰基氨基酸在膦酰基甲基化反应中容易地转化为N-膦酰基甲基)甘氨酸、或其盐或酯。在一个实施例中,膦酰基甲基化反应导致N-酰基氨基酸的N-酰基取代基被替换为N-膦酰基甲基基团。在另一个实施例中,将2,5-二酮哌嗪(通过N-酰基氨基酸的脱酰基反应形成)在一个甲醛的来源的存在下用三氯化磷、亚磷酸或亚磷酸的来源进行膦酰基甲基化。

[0009] US 4,804,499专利披露了一种用于制备N-取代的氨基甲基膦酸的方法,该方法包括在一种酸性介质中使2,5-二酮哌嗪化合物与亚磷酸和甲醛反应。实例4示出了N-(膦酰基甲基)甘氨酸的制造,其中产率为52%。

[0010] US 4,400,330专利披露了一种用于生产N-(膦酰基甲基)甘氨酸的方法,该方法包

括以下步骤：(1) 首先使2,5-二酮哌嗪与多聚甲醛在冰乙酸中反应,然后加入一种卤素取代的磷化合物,所有在低分子量羧酸溶剂的存在下,以形成一种中间体N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪化合物,(2) 分离所述中间体化合物,(3) 随后使所述中间体N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪化合物与一种选自碱金属或碱土金属碱的水解剂反应以形成N-(膦酰基甲基)甘氨酸的盐并且,(4) 此后用一种无机酸酸化所述盐以形成最终产品,N-(膦酰基甲基)甘氨酸。US 4,400,330的步骤(1)包括N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与一种卤素取代的磷化合物的反应,从而导致N,N'-二卤甲基-2,5-二酮哌嗪和亚磷酸的形成。亚磷酸然后与N,N'-二卤甲基-2,5-二酮哌嗪反应以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪和盐酸。

[0011] 由于N-(膦酰基甲基)甘氨酸作为除草剂的重要性,正在不断寻求制造这些化合物的其他方法。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明的目的是提供一种用于生产N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其衍生物的改进的、特别是有效的并且环境友好的方法,该方法不呈现出现有技术的方法的缺点。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明披露了一种用于合成N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其磷酸酯以及其磷酸酯盐组成的组的衍生物之一的方法,所述方法包括以下步骤:

[0016] a) 在一种酸催化剂的存在下,形成一种反应混合物,以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其单-至四磷酸酯、N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的脱水形式以及其脱水形式的磷酸酯,所述反应混合物包含2,5-二酮哌嗪、甲醛和一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物,所述部分具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子;

[0017] b) 水解所述N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的磷酸酯以获得N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其选自由其盐、其磷酸酯以及其磷酸酯盐组成的组的衍生物之一。

[0018] 本发明的优选的实施例披露了一个或多个以下特征:

[0019] -甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2与8之间,优选在2与3之间并且更优选在2.4与2.8之间;

[0020] -2,5-二酮哌嗪的N-H部分与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.2与2.5之间,优选在0.3与2.0之间并且更优选在0.5与1.5之间;

[0021] -酸催化剂与2,5-二酮哌嗪的N-H当量的摩尔比是2或更大并且优选包括在4与10之间;

[0022] -将步骤a)的反应器内容物是在包括在20℃与120℃之间,优选在40℃与100℃之间的基本上恒定的温度下搅拌一段包括在30分钟与24小时之间并且优选在1小时与20小时之间的时间;

[0023] -所述含有P-O-P酸酐部分的化合物是选自由以下各项组成的组:六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及由以下组合获得的含有P-O-P酸酐部分的化合物:

[0024] -一种或多种包含一个或多个P-OH部分的化合物与一种或多种含有一个或多个P-O-P酸酐部分或者一个或多个P-X部分的化合物,其中一种或多种化合物的P原子是处于氧化态(+III);

[0025] 一种或多种包含一个或多个P-X部分的化合物与水,其中所述含有P-X部分的化合物的P原子是处于氧化阶段(+III);

[0026] 一种或多种包含两个或更多个P-O-P部分的化合物与水,其中所述含有P-O-P部分的化合物具有一个处于氧化态(+III)的P原子和一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子;

[0027] 其中所述具有一个或多个P-OH部分的化合物可以通过 $a>P(=O)H$ 部分的互变异构化可获得的,

[0028] 其中X是一种卤化物,选自由以下各项组成的组:氯、溴和碘,并且

[0029] 其中所述含有P-O-P酸酐部分的化合物中的卤素水平是1000ppm或更少,优选500ppm或更少并且更优选200ppm或更少;

[0030] 所述含有P-O-P酸酐部分的化合物是选自由以下各项组成的组:六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及从亚磷酸与六氧化四磷的、亚磷酸与十氧化四磷的、亚磷酸与三氯化磷的、亚磷酸二甲酯与十氧化四磷的、三氯化磷与水的以及六氧化四磷与水的组合获得的含有P-O-P酸酐部分的化合物;

[0031] 所述含有P-O-P酸酐部分的化合物是六氧化四磷;

[0032] 将步骤a)分成两个单独的步骤,包括:

[0033] a1)使2,5-二酮哌嗪与甲醛反应以形成N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪;

[0034] a2)使所述N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物在酸催化剂的存在下反应,以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的衍生物,所述部分具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子;

[0035] 甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在2.0与8.0之间,优选在2.0与3.0之间并且更优选在2.4与2.8之间;

[0036] 将2,5-二酮哌嗪在碱水溶液条件下与甲醛反应,所述碱水溶液的pH是高于7.0、优选包括在7.1与11.0之间、更优选在7.5与10.0之间并且最优选在8.0与9.0之间;

[0037] 所述反应的步骤a1)是通过在包括在60℃与100℃之间并且优选在70℃与90℃之间的温度下加热持续一段包括在20分钟与120分钟之间的时间达到的;

[0038] 将在步骤a1)中形成的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪分离;

[0039] 步骤a2)包含一种选自下组的溶剂,所述组由以下各项组成:1,4-二噁烷、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、乙酸、环丁砜、1-乙基-3-甲基咪唑鎓双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺,或它们的混合物;

[0040] 将所述含有P-O-P酸酐基团的化合物与N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在一种酸催化剂和任选地一种溶剂的存在下逐渐混合同时保持所述反应温度低于120℃;

[0041] 将N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪,作为一种固体或以溶液,逐渐加入到包含一种酸催化剂和任选地一种溶剂的所述含有P-O-P酸酐部分的化合物中,同时保持所述反应温度低于120℃;

[0042] 步骤a2)中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与所述P-O-P酸酐部分的当量比是包括在0.2与2.5之间,优选在0.3与2.0之间并且更优选在0.5与1.5之间;

[0043] 步骤a2)中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在0.5与5.0之间,优选在0.6与4.0之间并且更优选在1.0与3.0之间;

[0044] -在完成所述含有P-O-P酸酐部分的化合物的加入之后,将步骤a2) 任选地加热至包括在20℃与120℃之间、优选在40℃与100℃之间的温度并维持在所述温度下持续一段包括在1小时与20小时之间的时间;

[0045] -分离在步骤a) 或a2) 中形成的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物;

[0046] -所述酸催化剂是一种均相布朗斯台德酸催化剂,所述催化剂优选自由以下各项组成的组:甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、亚磷酸、磷酸以及它们的混合物;

[0047] -所述酸催化剂是一种多相布朗斯台德酸催化剂,优选自由以下各项组成的组:

[0048] (i) 原样的或负载在一种载体材料上的固体酸性金属氧化物组合;

[0049] (ii) 选自包括苯乙烯、乙基乙烯基苯和二乙烯基苯的共聚物的组、功能化的以便将SO₃H部分接枝到芳香基团上的阳离子交换树脂和带有羧酸基和/或磺酸基的全氟化的树脂;

[0050] (iii) 有机磺酸、羧酸以及膦酸的布朗斯台德酸,它们在所述反应温度下在所述反应介质中是基本上不混溶的;

[0051] (iv) 一种衍生自以下项的酸催化剂:

[0052] -在其上沉积有有机布朗斯台德酸的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用;或

[0053] -在其上沉积有具有路易斯酸位点的化合物的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用;或

[0054] -通过用一个布朗斯台德酸基团或其前体化学接枝而功能化的多相固体;以及

[0055] (v) 通式H_xPM_yO_z的多相杂多酸,其中P是选自磷和硅并且M是选自钨和钼及其组合;

[0056] -所述酸催化剂是一种均相路易斯酸,优选自由以下各项组成的组:LiN(CF₃SO₂)₂、Mg(OCF₃SO₂)₂、Al(OCF₃SO₂)₃、Bi(OCF₃SO₂)₃、Sc(OCF₃SO₂)₃;

[0057] -所述酸催化剂是从一种均相路易斯酸催化剂与一种有机或无机聚合物化合物的相互作用获得的一种多相路易斯酸;

[0058] -步骤b) 的水解是在酸性条件下进行,所述酸性条件优选从一种挥发性酸,优选从盐酸获得;

[0059] -在步骤b) 结束时回收所述挥发性酸,任选地纯化和再使用;

[0060] -步骤b) 的水解是在碱性条件下进行的;

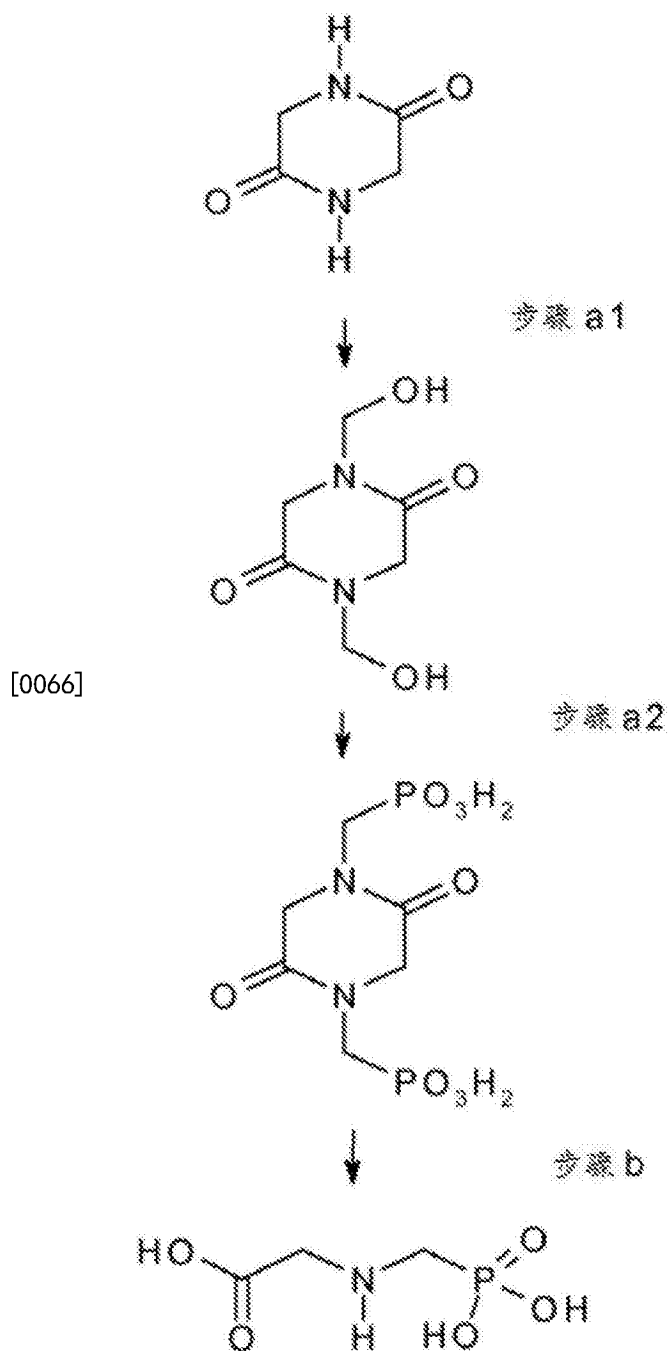
[0061] -步骤b) 的水解是在中性条件下,优选在一种酶催化剂(优选酰胺酶)的存在下进行;

[0062] -步骤b) 的水解在包括在25℃与250℃之间的温度下发生持续一段包括在1小时与100小时之间的时间;

[0063] -所述衍生物是选自由以下各项组成的组:N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐、N-(膦酰基甲基)甘氨酸的膦酸酯以及膦酸酯N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐并且其中所述盐的阳离子是选自由以下各项组成的组:铵、异丙基铵、乙醇铵、二甲基铵、三甲基铵、钠以及钾;

[0064] -N-(膦酰基甲基)甘氨酸是在一个分批、或连续过程中获得的;

[0065] 用于以上提出反应的化学式可以表示如下:



[0067] 上述中间体反应被假定为用于获得N-(磷酰基甲基)甘氨酸或其衍生物的多种可能性之一。

[0068] 发明详细说明

[0069] 本发明提供了一种用于生产N-(磷酰基甲基)甘氨酸或其衍生物的有效、经济并且优选地环境友好的方法。

[0070] 在衍生物中本发明理解的是N-(磷酰基甲基)甘氨酸的盐和磷酸酯,其中:

[0071] -N-(磷酰基甲基)甘氨酸盐包含羧酸根和/或(二)磷酸根阴离子与一种农业上可接受的阳离子或N-(磷酰基甲基)甘氨酸的铵阳离子与一种农业上可接受的阴离子。优选的盐是铵、异丙基铵、乙醇铵、二甲基铵、三甲基铵、钠盐和钾盐,其中阳离子与N-(磷酰基甲基)甘氨酸阴离子的比率是包括在0.1与3.0之间。

[0072] 当在碱性条件下进行水解时,该盐包括N-(膦酰基甲基)甘氨酸的羧酸根和/或膦酸根阴离子与碱金属、碱土金属或铵阳离子;或者当在酸性条件下进行水解时,所形成的盐包括N-(膦酰基甲基)甘氨酸的铵阳离子与来自水解所使用的酸的阴离子。在这种特定的最后的情况下,阴离子是例如来自盐酸的氯离子,或来自硫酸的硫酸根阴离子。

[0073] -膦酸酯包含一个或多个取代的或未取代的烃基,其可以是支链的或非支链的、饱和的或不饱和的并且可以含有一个或多个环。合适的烃基包括烷基、烯基、炔基和芳基部分。它们还包括被其他脂肪族或环烷基团取代的烷基、烯基、炔基和芳基部分,如烷芳基、烯芳基(alkenaryl)和炔芳基(alkynaryl)。

[0074] 取代的烃基被定义为一种烃基,该烃基中至少一个氢原子已被除氢之外的一个原子(如卤素原子,氧原子)取代,以形成例如一种醚或酯,被一个氮原子取代,以形成一个酰胺或腈基团或被一个硫原子取代,以形成例如一个硫醚基团。

[0075] 本发明的方法包括以下步骤:

[0076] a) 使2,5-二酮哌嗪、甲醛和一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物在一种酸催化剂和任选地一种溶剂的存在下反应,以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或其衍生物,所述P-O-P酸酐部分具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子;

[0077] b) 水解所形成的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或它们的衍生物以形成N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其衍生物之一。

[0078] 在N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪及其脱水形式的衍生物中,本发明理解的是N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的单-至四膦酸酯或其脱水形式的膦酸酯。膦酸酯通常是通过使用包含用相应的烃基取代基取代的一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物制备的。

[0079] N-(膦酰基甲基)甘氨酸的衍生物优选地是作为反应步骤b)的水解的结果原样获得的或可以通过N-膦酰基甲基甘氨酸的进一步处理获得的。在衍生物中本发明理解的是N-(膦酰基甲基)甘氨酸的盐、膦酸酯、或膦酸酯盐。在本发明中应理解的是表述N-(膦酰基甲基)甘氨酸包括所有衍生物。

[0080] 甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在约2与约8之间,优选在约2与约3之间并且更优选在约2.4与约2.8之间。

[0081] 2,5-二酮哌嗪的N-H部分与P-O-P酸酐部分的当量比是包括在约0.2与约2.5之间,优选在约0.3与约2.0之间并且更优选在约0.5与约1.5之间。

[0082] 酸催化剂与2,5-二酮哌嗪的N-H当量的摩尔比是至少约2并且优选包括在约4与约10之间。

[0083] 将步骤a)的反应器内容物在包括在约20℃与约120℃之间,优选在约40℃与约100℃之间的基本上恒定的温度下搅拌一段包括在约30分钟与约24小时之间并且优选在约1小时与约20小时之间的时间。

[0084] 2,5-二酮哌嗪可以从甘氨酸的环化二聚获得,如在例如美国专利申请2004/0024180中所披露,其中将甘氨酸有机溶剂中在约50℃与约200℃之间的温度,特别是包括在约80℃与约150℃之间的温度加热。其中环化二聚发生的pH范围有利地是在约2至约9之间并且优选在约3至约7之间。

[0085] 总体上,可用于甘氨酸的环化二聚反应的溶剂优选能够与水形成低沸点共沸物的

那些。此类溶剂是例如乙腈、烯丙醇、苯、苯甲醇、正丁醇、2-丁醇、叔丁醇、乙酸丁酯、四氯化碳、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、二乙基缩醛、二甲基醛缩、乙酸乙酯、庚烷、甲基异丁基酮、3-戊醇、甲苯和二甲苯。

[0086] 被称为氧亚甲基具有式 CH_2O 的甲醛以水溶液生产和出售,该水溶液包含可变的、通常很少的,例如0.3%–3%的量的甲醇并且尽管可以使用不同的浓度,典型地以37%的甲醛为基础报告。甲醛溶液作为低聚物的一种混合物存在。此类甲醛前体可以,例如,由多聚甲醛,通常相当短的链长($n=8-100$)的直链聚(氧亚甲基二醇)的固体混合物,以及由术语1,3,5-三氧杂环己烷指代的甲醛的环状三聚体表示。液体甲醛的浓度高于约37%需要保持在室温以上以防止甲醛聚合物的沉淀。随着溶液浓度增加到高于约37%,将维持澄清的溶液并防止固体聚合物的分离必要的温度从室温增加。

[0087] 虽然甲醛通常用作按重量计37%的水溶液(被称为福尔马林),它也可以作为具有不同于按重量计37%的甲醛浓度的水溶液或作为固体例如作为多聚甲醛或作为1,3,5-三噁烷添加。

[0088] 对于其中2,5-二酮哌嗪、甲醛和含有P–O–P酸酐部分的化合物(具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子)形成一种反应混合物的情况,不言而喻的是在甲醛的水溶液中存在的水量是根据用于将一种第一含有P–O–P酸酐部分的化合物通过所述第一含有P–O–P酸酐部分的化合物的部分水解转化成一种改性的含有P–O–P酸酐部分的化合物所要求的量,随后所述改性的含有P–O–P酸酐部分的化合物将反应以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪、其脱水形式或其衍生物。对于这种特定的情况,优选在无水条件下加入甲醛,即优选以一种无水固体加入甲醛。

[0089] 虽然含有P–O–P酸酐部分的化合物优选选自下组,该组由六氧化四磷和通过1摩尔六氧化四磷分别与1、2、3、4和5摩尔水反应获得的六氧化四磷的部分水解的物种组成,应理解的是所有含有至少一个P–O–P酸酐部分、其中一个P原子是处于氧化态(+III)和另一个P原子是处于氧化态(+III)或(+V)的化合物可用于本发明的目的。

[0090] 合适的含有P–O–P酸酐部分的化合物可以或者在该化合物本身包含一个P–O–P酸酐部分(例如 P_4O_6 或焦磷酸酯 $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{P}(\text{OR})_2$)或者通过结合将形成所要求的P–O–P酸酐部分的试剂原位产生。

[0091] 适合的试剂组合是:

[0092] a) 含有至少一个P–OH部分的化合物(也是通过 $\text{a} > \text{P}(=\text{O})\text{H}$ 部分到 $> \text{P}(\text{LP})\text{OH}$ (其中LP表示孤对电子)的互变异构可获得的)例如像对于亚磷酸二甲酯 $(\text{MeO})_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$ 的情况和含有至少一个P–O–P酸酐部分的化合物例如 P_2O_5 或 P_4O_6 ;

[0093] b) 含有至少一个P–OH部分的化合物和含有至少一个P–X($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)部分的化合物;

[0094] c) 含有至少一个P–X部分的化合物和 H_2O ;

[0095] d) 含有P–O–P酸酐部分的化合物和用于部分水解的 H_2O 。

[0096] 在情况a)和b)中强制性的是至少在使用的化合物之一中P原子是处于氧化态(+III),而在情况c)中P原子必须处于氧化态(+III)和在情况d)中P–O–P部分具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子,以便形成含有P–O–P酸酐部分,具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子的化

合物。

[0097] 含有P-O-P酸酐部分的化合物(其中该P-O-P酸酐部分已存在)是具有式 P_4O_n (其中 $n=6-9$)的氧化磷,具有通式 $(RO)_2P-O-P(OR)_2$ (其中R是一个烷基或芳基基团)的焦磷酸酯,焦亚磷酸($H_4P_2O_5$)和连二磷酸(H)(HO)P(O)-O-P(O)(OH)₂。

[0098] 在a)中所描述的组合是通过使例如具有式 P_4O_n (其中 $n=6-10$)的氧化磷、烷基取代的焦磷酸酯、焦亚磷酸、连二磷酸、偏磷酸或多磷酸与亚磷酸、磷酸、具有式 $(RO)PO_2H_2$ 或 $(RO)_2POH$ (其中R是一个烷基或芳基基团)的单或二取代的亚磷酸酯、磷酸酯 $(RO)PO_3H_2$ 或 $(RO)_2PO_2H$ 、磷酸 RP_3H_2 或其单酯 $RP_2H(OR)$ 反应获得的,条件是此种组合将导致含有P-O-P酸酐部分、具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子的化合物。

[0099] 在b)中所描述的组合是通过将 PCl_3 、 PBr_3 、 $POCl_3$ 、或单或二氯亚磷酸酯像 $(RO)_2PCl$ 和 $(RO)PCl_2$ 与亚磷酸、磷酸、或具有式 $(RO)PO_2H_2$ 或 $(RO)_2POH$ 的单或二取代的亚磷酸酯结合获得的,条件是此种组合将导致含有P-O-P酸酐部分、具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子的化合物。

[0100] 在c)中所描述的组合是通过将 PCl_3 、 PBr_3 、或单或二氯亚磷酸酯像 $(RO)_2PCl$ 和 $(RO)PCl_2$ 与水结合获得的。

[0101] 为了获得不含P-X官能团含有P-O-P酸酐部分的化合物,将剩余的P-X官能团用水水解。剩余的P-O-P酸酐部分也可以进行水解,只要保持所要求的P-O-P酸酐部分,其中一个P原子处于氧化态(+III)和另一个P原子处于氧化态(+III)或(+V)。

[0102] 最优选的是六氧化四磷、焦亚磷酸四乙酯以及亚磷酸与六氧化四磷的、亚磷酸与十氧化四磷的、亚磷酸与三氯化磷的、亚磷酸二甲酯与十氧化四磷的、三氯化磷与水的以及六氧化四磷与水的组合。

[0103] 根据本发明,可被转化为磷酸的‘反应性’P(+III)原子的量是通过P(+III)原子的量和P-O-P酸酐部分的量确定的。如果存在比P(+III)原子多的P-O-P酸酐部分,则将所有的P(+III)原子转化为磷酸。如果存在比P(+III)原子少的P-O-P酸酐部分,则仅将等于P-O-P酸酐部分的量的一部分P(+III)原子转化为磷酸。

[0104] 在这种情况下,使用了含有卤素的起始材料,例如 PCl_3 、 $POCl_3$ 或 PBr_3 ,卤素在含有P-O-P酸酐的化合物中的水平以相对于P-O-P材料为100%表示应保持低于1000ppm、通常低于500ppm、优选低于200ppm。因此,所有过量的P-X官能团在与底物反应之前通过加入每过量的P-X官能团一摩尔的 H_2O 进行水解。所形成的HX通过例如将干燥的惰性气体(像氮气或氦气)吹过该溶液除去。

[0105] 优选在本发明的范围内使用的六氧化四磷可以由含有至少85%、优选超过90%、更优选至少95%并且在一个特定的实行方案中至少97%的 P_4O_6 的基本上纯的化合物表示。尽管适合于在本发明的背景下使用的六氧化四磷可以通过任何已知的技术来制造,在优选的实行方案中它是根据在W0 2009/068636和/或W0 2010/055056专利申请中在标题为“具有改进的产率的 P_4O_6 的制造方法”的部分所描述的方法来制备。详细地,在从1600K至2000K范围内的温度下在反应单元中以实质上化学计量的量使氧气,或氧气和惰性气体的一种混合物,与气态或液态磷反应,通过去除磷和氧气的放热反应产生的热量,同时保持从0.5至60秒的优选的停留时间,然后在低于700K的温度下将反应产物急冷并且通过蒸馏精炼粗反

应产物。如此制得的六氧化四磷是一种纯净的产物,其通常包含至少97%的氧化物。由此生产的 P_4O_6 通常由高纯度的液态物质表示,该液态物质包含特别低水平的元素磷(P_4),优选低于1000ppm,相对于 P_4O_6 为100%表示。优选的停留时间为从5秒至30秒,更优选从8秒至30秒。在一个优选的实行方案中,可以将该反应产物骤冷至低于350K的温度。

[0106] 假定在从24℃(融化t)至120℃的温度下参与反应的 P_4O_6 必须是液态的或气态的,然而从学术上来说固体物种可以用于反应介质的制备。

[0107] 出于便利性和操作知识的原因,由 P_4O_6 表示的六氧化四磷是高纯度的并且包含非常低水平的杂质,特别是元素磷, P_4 ,其水平以相对于 P_4O_6 为100%表示,是低于1000ppm,通常低于500ppm并且优选不大于200ppm。

[0108] 在本发明的范围内所使用的酸催化剂优选是一种均相布朗斯台德酸催化剂(任选地在一种溶剂存在下),或一种多相布朗斯台德酸催化剂(在一种溶剂存在下),或一种路易斯酸催化剂(在一种溶剂存在下)。

[0109] 该均相布朗斯台德酸优选选自自由以下各项组成的组:甲磺酸、氟甲烷磺酸、三氯甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、三氟乙酸、叔丁基磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、2,4,6-三甲基苯磺酸、全氟或全氯烷基磺酸、全氟或全氯烷基羧酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸、磷酸、以及它们的混合物。该均相布朗斯台德酸优选地是甲磺酸。

[0110] 所述多相布朗斯台德酸优选选自自由以下各项组成的组:

[0111] (i) 原样的或负载在一种载体材料上的固体酸性金属氧化物组合;

[0112] (ii) 选自包括苯乙烯、乙基乙烯基苯和二乙烯基苯的共聚物的组、功能化的以便将 SO_3H 部分接枝到芳香基团上的阳离子交换树脂和带有羧酸基和/或磺酸基的全氟化的树脂;

[0113] (iii) 有机磺酸、羧酸以及磷酸的布朗斯台德酸,它们在所述反应温度下在所述反应介质中是基本上不混溶的;

[0114] (iv) 一种衍生自以下项的酸催化剂:

[0115] -在其上沉积有有机布朗斯台德酸的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用;或

[0116] -在其上沉积有具有路易斯酸位点的化合物的具有孤对电子的一种固体载体的相互作用;或

[0117] -通过用一个布朗斯台德酸基团或其前体化学接枝而功能化的多相固体;以及

[0118] (v) 通式 $H_xPM_yO_z$ 的多相杂多酸,其中P是选自磷和硅并且M是选自钨和钼及其组合。

[0119] 优选的均相路易斯酸可以选自具有以下通式的金属盐:

[0120] MX_n

[0121] 其中M表示一种主族元素或过渡金属像Li、B、Mg、Al、Bi、Fe、Zn、La、Sc、Yb、或Pd; MX_n 中的X典型地是一种酸或酸衍生物的阴离子像Cl、OTf或NTf₂,其中Tf代表CF₃SO₂并且n等于M的氧化态,可以是1至5。可能的组合是例如LiNTf₂、Mg(OTf)₂、MgCl₂、ZnCl₂、PdCl₂、Fe(OTf)₃、Al(OTf)₃、AlCl₃、Bi(OTf)₃、BiCl₃、Sc(OTf)₃、Ln(OTf)₃、Yb(OTf)₃。优选地,使用了硬金属或根据HSAB(软硬酸碱)概念在硬和软之间的边界上的金属像Li、Mg、Al、Sc、Zn、Bi和弱配位阴离子像OTf或NTf₂的组合。此类优选的组合的实例是LiNTf₂、Mg(OTf)₂、Al(OTf)₃、Bi(OTf)₃。

[0122] 优选的多相路易斯酸可以由均相路易斯酸例如金属络合物、金属盐或有机金属物种与聚合有机或无机主链的相互作用/结合产生的任意选定的子类别的物种表示。此种子类别的一个实例是具有键合的Sc(OTf)₂基团的聚苯乙烯基质。此种催化剂可以例如通过聚苯乙烯磺酸树脂(例如Amberlyst 15)与Sc(OTf)₃的相互作用来制备。路易斯酸官能团的当量的数目在这种情况下可以通过不同的方式确定,例如通过未反应的磺酸基团的酸碱测定、通过释放的三氟甲磺酸的定量测定以及通过树脂上的Sc的量的ICP测量。

[0123] 在本发明的方法中任选地使用了溶剂。合适的溶剂的典型实例是苯甲醚;乙酸;氯化烃和氟化烃,如氟苯、氯苯、四氯乙烷、四氯乙烯、二氯乙烷、二氯甲烷;极性溶剂,像二甘醇二甲醚、甘醇二甲醚、二苯醚、具有封端的OH基团(如OR^{***}其中R^{***}是一个低级烷基或酰基基团)的聚亚烷基二醇衍生物;脂肪烃类,如己烷、庚烷、环己烷;非环状醚类像二丁醚、二乙醚、二异丙基醚、二戊醚和丁基甲基醚;环状醚类,像四氢呋喃、二噁烷、以及四氢吡喃;混合环状/非环状醚类,像环戊基甲基醚;环状和非环状砜类,如环丁砜;芳香族溶剂,像甲苯、苯、二甲苯;有机乙酸酯类,像乙酸乙酯;有机腈类,像乙腈、苄腈;硅流体,像聚甲基苯基硅氧烷或它们的混合物;非反应性离子液体,像1-正丁基-咪唑鎓三氟甲烷磺酸盐,和1-乙基-3-甲基-咪唑鎓双(三氟甲基磺酰基)酰亚胺;或它们的混合物。

[0124] 在本发明的一个具体的实施例中,该酸催化剂充当催化剂和溶剂。

[0125] 在本发明的一个优选的实施例中,该方法包括以下步骤:

[0126] a1) 使2,5-二酮哌嗪与甲醛反应,以形成N,N'-二羟甲基2,5二酮哌嗪;

[0127] a2) 使N,N'-二羟甲基-2,5二酮哌嗪与一种含有一个或多个P-O-P酸酐部分的化合物在一种酸催化剂和任选地一种溶剂的存在下反应(所述部分具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子),以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其脱水形式或其衍生物,取决于用于与N,N'-二羟甲基2,5二酮哌嗪反应所使用的含有P-O-P酸酐部分的化合物;

[0128] b) 水解所形成的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其脱水形式或它们的衍生物以形成N-(膦酰基甲基)甘氨酸或其衍生物之一。

[0129] 在步骤a1)中将2,5-二酮哌嗪与甲醛反应,优选在通过溶解一种碱所获得的碱水溶液条件下,其中该碱优选选自以下各项组成的组:碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钠、碳酸氢钾、乙酸钠、乙酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、或它们的混合物。

[0130] 在步骤a1)中,甲醛与2,5-二酮哌嗪的摩尔比是包括在约2与约8之间,优选在约2与约3之间并且更优选在约2.4与约2.8之间。

[0131] 本发明的方法是通过制备2,5-二酮哌嗪在水中的悬浮液并通过加入一种碱的水溶液将pH调节到以下值开始的,该值高于约7、优选包括在约7.1与约11.0之间、更优选在约7.5与约10.0之间并且最优选在约8.0与约9.0之间,其中所得到的悬浮液包含按重量计在约5%与约50%之间、优选按重量计在约10%与约40%之间并且更优选按重量计在约15%与约35%之间的2,5-二酮哌嗪。

[0132] 在搅拌下将甲醛(优选甲醛的水溶液)加入该包含2,5-二酮哌嗪的水性悬浮液中。优选地将甲醛加入2,5-二酮哌嗪的水溶液中是在室温(即在约15℃与约30℃之间)下进行,随后将所得到的悬浮液加热至高达包括在约60℃与约100℃之间的温度。

[0133] 有利地,2,5-二酮哌嗪与甲醛的反应是在搅拌下在包括在约60℃与约100℃之间、

优选在约70℃与约90℃之间、更优选在约85℃的温度下进行一段包括在约20分钟与约120分钟之间、优选约60分钟的时间。

[0134] 在完成2,5-二酮哌嗪与甲醛的反应之后,通过沉淀和过滤来分离所形成的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。因此将反应器内容物冷却至低于约60℃的温度,优选冷却至包括在约10℃与约40℃之间并且更优选在约15℃与约30℃之间的温度,随后开始N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的沉淀。进一步冷却至包括在约2℃与约10℃之间的温度持续一段包括在约4小时与约20小时之间的时间来完成该沉淀过程。

[0135] 使用常规的过滤技术分离N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的沉淀物。用冷水和任选地一种极性溶剂如乙醇洗涤N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的沉淀物并且最终通过空气或通过强制干燥技术(例如像对流)干燥。

[0136] 在本发明的优选的实施例中,滤液(也称为母液)有利地在N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的随后的制备中代替水再使用,用于制备悬浮液。对于这种情况,考虑到母液中的甲醛含量,可以减少在步骤a1)中引入的福尔马林量。

[0137] 2,5-二酮哌嗪转化成N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的产率优选地是至少约85%。

[0138] 在步骤a2)中将N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在一种酸催化剂中或含有酸催化剂的溶剂中,其中所得到的悬浮液包含按重量计在约2.5%与约25%之间并且优选按重量计在约5%与约20%之间的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。

[0139] 在搅拌下优选将该悬浮液加热至包括在约40℃与约80℃之间、更优选在约50℃与约70℃之间的温度,或保持低于约40℃并使用超声波,以便将该悬浮液转化为溶液。对于其中该均相酸催化剂不溶解N,N'-二羟甲基2,5-二酮哌嗪的特定情况,要求该溶剂。

[0140] 一旦N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪溶解在该酸催化剂中或含有酸催化剂的溶剂中,将该含有P-O-P酸酐部分的化合物(优选六氧化四磷)在搅拌下逐渐混合到在包括在约0℃与约60℃的温度下静置的含有N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的溶液中其方式为在混合过程中,反应混合物的温度不超过约120℃、优选约90℃并且更优选约60℃。

[0141] 在步骤a2)中酸催化剂与P-O-P酸酐部分(具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子)的当量的摩尔比是至少约1并且优选包括在约2与约10之间。

[0142] 在步骤a2)中酸催化剂与N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的羟基当量的摩尔比是至少约2并且优选包括在约4与约10之间。

[0143] 在步骤a2)中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与P-O-P酸酐部分的当量比是包括在约0.2与约2.5之间,优选在约0.3与约2.0之间并且更优选在约0.5与约1.5之间。

[0144] 含有P-O-P酸酐部分的化合物优选地是六氧化四磷。在步骤a2)中的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与六氧化四磷的摩尔比是包括在约0.4与约5.0之间,优选在约0.6与约4.0之间并且更优选在约1.0与约3.0之间。

[0145] 在最佳的混合条件下进行含有P-O-P酸酐部分的化合物(优选六氧化四磷)与包含N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的溶液的逐步混合。一旦完成含有P-O-P酸酐部分的化合物(优选六氧化四磷)的加入之后,将反应器内容物在包括在约20℃与约120℃之间,优选在约40℃与约100℃之间的基本上恒定的温度下搅拌一段包括在约1小时与约20小时之间并且优选在约4小时与约16小时之间的时间。

[0146] 在本发明的优选的实施例中,将N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪,作为固体或溶解在酸催化剂中和/或在一种溶剂中,在最佳的混合条件下,优选逐渐加入到一种包含含有P-O-P酸酐部分的化合物、任选地酸催化剂和任选地一种溶剂的混合物中。

[0147] 在本发明的另一个实施例中依次进行步骤a1)和步骤a2),即在步骤a1)结束时启动步骤a2)并完成而无需分离N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。

[0148] 对于这个特定的实施例,步骤a1)是在酸性条件下进行,该酸性条件优选由甲磺酸获得由此优选作为无水固体加入甲醛。

[0149] 在本发明的一个优选的实施例中,在完成步骤a)或a2)之后,分离N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其脱水形式或其衍生物。因此通过加入水骤冷步骤a)或a2)中的反应器内容物,所加入的水的量是每摩尔的起始2,5-二酮哌嗪或N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪包括在约1与约40当量之间。优选所加入的水的量是每摩尔的起始2,5-二酮哌嗪或N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪包括在约6至约30当量之间。

[0150] 使用常规的过滤技术分离在骤冷时形成的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物的沉淀物,用冷水洗涤并任选地通过空气干燥或通过使用强制干燥技术(例如像对流)干燥。

[0151] 根据本发明的方法获得的,N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪转化为N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物的产率优选地是至少约75%。

[0152] 在分离N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一后作为滤液获得的酸催化剂水溶液,优选甲磺酸水溶液,含有按重量计在约5%与约35%之间的水。对于在步骤a)或a2)的另一个循环中再利用该酸催化剂,它可以通过本领域中已知的技术(例如像薄膜或降膜蒸发)纯化以除去过量的水。

[0153] 完成步骤a)或a2)之后,将步骤a)或a2)中的反应器内容物在步骤b)中进行水解并使用从文献中已知的方法以游离碱或盐分离草甘膦。

[0154] 在水解过程中,将N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一转化为N-(膦酰基甲基)甘氨酸。

[0155] 在分批或连续过程中在酸性、中性或碱性条件下进行水解。

[0156] 当在中性条件下进行水解时,酶催化剂的加入是任选的。优选地在酰胺酶的存在下进行酶水解。

[0157] 当在酸性或碱性条件下进行水解时,酸或碱与N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一的摩尔比是包括在约1与约20之间并且优选在约2与约15之间。

[0158] 用于N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一的水解的碱性水溶液优选是由一种选自下组的碱获得的,该组由以下各项组成:碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、氨以及脂肪族伯胺;优选所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

[0159] 用于N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一的水解的酸性水溶液优选是由一种无机酸获得的,优选所述无机酸是挥发性的并且最优选此酸为盐酸。

[0160] 优选在酸性条件下进行水解;更优选地酸性条件是由盐酸的水溶液获得的。

[0161] 在完成步骤a)或a2)之后通过将一种酸性、中性或碱性水溶液加入到步骤a)或a2)的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物中在步骤b)中进行水解。

[0162] N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物是悬浮在一种酸性、中性或碱性水

溶液中,其中所得到的悬浮液包含按重量计在约10%与约50%之间并且优选按重量计在约20%与约40%之间的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一。

[0163] 在酸性或碱性条件下,步骤b)的水解在包括在约90℃与约230℃之间并且优选在约110℃与约190℃之间的温度下,在密闭反应器中在自生压力下,进行一段包括在约1小时与约50小时之间并且优选在约5小时与约40小时之间的时间。

[0164] 在中性条件下,步骤b)的水解有利地在包括在约180℃与约250℃之间的温度下进行一段包括在4小时与80小时之间的时间。

[0165] 在中性条件下在酶催化剂(优选酰胺酶)的存在下,步骤b)的水解有利地在包括在约25℃与约80℃之间的温度下进行一段包括在2小时与100小时之间的时间。

[0166] 根据本发明的方法,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物之一转化为N(膦酰基甲基)甘氨酸或其衍生物之一的产率有利地是至少约95%。

[0167] 对于步骤b)在酸性条件下进行,特别是当使用了挥发性酸例如像盐酸时,可以在步骤b)结束时回收该酸,任选地纯化和再使用。可以在大气压或减压下通过蒸馏除去过量的HCl。另外,挥发性酸的除去意味着可以获得N-膦酰基甲基甘氨酸(原样的)。

[0168] 对于步骤b)是在碱性条件下进行,当使用了挥发性碱性试剂例如像氨时,可以在步骤b)结束时回收该碱,任选地纯化和再使用。可以在大气压或减压下通过蒸馏除去过量的氨。

[0169] 在另一方面,在非挥发性酸或碱的存在下进行步骤b)导致N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐的形成,其可以分别用碱或酸进一步处理以便将所述N-(膦酰基甲基)甘氨酸盐转化为N-(膦酰基甲基)甘氨酸。

[0170] 在本发明的一个具体的实施例中,依次进行步骤a)和步骤b)或步骤a2)和步骤b),即在步骤a)或步骤a2)结束时启动步骤b)并完成而无需分离N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物。优选在酸性条件下进行步骤a)或步骤a2)和步骤b)二者。

[0171] 在本发明的另一个实施例中,依次进行步骤a1)、步骤a2)和步骤b),即在步骤a2)结束时启动步骤b)并完成而无需分离N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪或其衍生物,同时在步骤a1)结束时启动步骤a2)并完成而无需分离N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。优选在酸性条件下进行所有步骤a1)、a2)和b)。优选使用甲磺酸和/或盐酸。

[0172] 对于依次进行步骤a)和步骤b)或步骤a1)、步骤a2)和步骤b)的特定情况,必须在无水条件下进行步骤a)或步骤a1)和步骤a2)同时在含水条件下进行步骤b)。

[0173] 实例

[0174] 以下实例说明了本发明;它们仅仅意在举例说明本发明,而并非意欲限制或以其他方式限定本发明的范围。

[0175] -实例1至实例3示出了本发明的步骤a1),即2,5-二酮哌嗪和甲醛的反应以形成N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。

[0176] -实例4至实例21示出了本发明的步骤a2),即N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与具有一个处于氧化态(+III)的P原子和另一个处于氧化态(+III)或(+V)的P原子的含有P-O-P酸酐部分的化合物在一种酸催化剂的存在下的反应,以形成N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪。对于实例4至实例17,该含有P-O-P酸酐部分的化合物是六氧化四磷。

[0177] -实例22示出了依次进行的步骤a1)和步骤a2),无需步骤a)的产物(N,N'-二羟甲

基-2,5-二酮哌嗪)的分离。

[0178] -实例23至37示出了步骤b),即水解。

[0179] -实例38示出了依次进行的步骤a2)和步骤b),无需步骤a2)的产物(N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪)的分离。

[0180] -实例39示出了依次进行的步骤a1)、步骤a2)和步骤b),无需步骤a1)的产物(N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪)的分离以及无需步骤a2)的产物(N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪)的分离。

[0181] -实例40示出了步骤a),其中在40℃下在甲磺酸的存在下将六氧化四磷加入到2,5-二酮哌嗪和1,3,5-三噁烷的混合物中。

[0182] -实例41和42示出了在完成步骤b)之后的草甘膦盐配制品。

[0183] 实例1 (步骤a)

[0184] 在一个配备有搅拌器、水冷式冷凝器和连接到温度调节器上的热电偶的圆底烧瓶中,通过搅拌将11.41g (0.1摩尔) 2,5-二酮哌嗪悬浮在40ml水中。通过加入几滴50%w/w的碳酸钾水溶液将pH调节至约8的值。随即加入20.5ml的37%w/w的福尔马林,同时搅拌,并将所得到的悬浮液加热至85℃的温度并保持在温度持续1小时。

[0185] 然后将该悬浮液冷却至室温,随后一种白色固体开始沉淀。在4℃下10小时后,沉淀完成并借助于布氏漏斗过滤该沉淀物。回收滤液(也称为母液)并在实例2的合成中再使用。

[0186] 随后用冷水和乙醇洗涤该沉淀物并最终干燥以产生15.12g (0.087摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪(产率=87%),具有98%的纯度。

[0187] 实例2 (步骤a1)

[0188] 使用实例1的设备,通过搅拌将11.41g (0.1摩尔) 2,5-二酮哌嗪悬浮在实例1的母液中。通过加入几滴50%w/w的碳酸钾水溶液将pH调节至约8的值。随即加入18ml的福尔马林,同时搅拌,并将所得到的悬浮液加热至85℃的温度并保持在温度持续1小时。

[0189] 然后如实例1中将悬浮液进一步处理以产生16.83g的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪(产率=97%),具有98%的纯度。

[0190] 实例3 (步骤a1)

[0191] 如实例2中根据该做法在N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪的随后合成中进一步使用该滤液(=实例2的母液),其中将实例1的母液替换为实例2的母液。产生了具有94%的产率和98%的纯度的N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。

[0192] 实例4 (步骤a2)

[0193] 使用实例1的设备,通过搅拌将1.74g (10.0毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在13ml (146.9毫摩尔) 甲磺酸中。随后将该悬浮液加热至60℃以允许N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪溶解在甲磺酸中。将由此获得的溶液在冰浴中冷却至0℃的温度。随即逐渐加入1.14g (5.2毫摩尔) 六氧化四磷,同时搅拌,其方式为使得反应混合物的温度不超过60℃。然后将反应混合物保持在60℃持续16小时并随后通过加入5ml水骤冷。借助于布氏漏斗过滤所得到的白色沉淀物。

[0194] 随后用冷水洗涤该沉淀物并最终干燥以产生2.48g (8.2毫摩尔) 纯N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪(产率=82%)。

[0195] 实例5 (步骤a2)

[0196] 使用实例1的设备,使5.23g (30.0毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与16ml (246.4毫摩尔) 甲磺酸混合。随后,将反应混合物加热至60℃以溶解N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。冷却至0℃之后,缓慢加入3.43g (15.6毫摩尔) P₄O₆并使该介质在60℃下搅拌过夜。加入5ml水并过滤出所得到的白色沉淀物,用冷水洗涤并干燥以产生7.26g白色固体,该白色固体由98.5%摩尔的N,N'-双(磷酰基甲基)-2,5-二酮哌嗪组成。N,N'-双(磷酰基甲基)-2,5-二酮哌嗪的总产率是79.1%。

[0197] 实例6 (步骤a2)

[0198] 使用实例1的设备,将1.74g (10.0摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在10ml的1,4-二噁烷和1.3ml (20毫摩尔) 甲磺酸的混合物中。缓慢加入1.14g (5.2毫摩尔) P₄O₆并将该混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物介质冷却至室温,加入5ml水并在100℃下继续搅拌1小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是13.5%摩尔。

[0199] 实例7 (步骤a2)

[0200] 使用实例1的设备,将1.74g (10.0毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在15ml乙酸和1.3ml (20毫摩尔) 甲磺酸的混合物中。缓慢加入1.14g (5.2毫摩尔) P₄O₆并将该混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,加入5ml水并在100℃下继续搅拌1小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是23.0%摩尔。

[0201] 实例8 (步骤a2)

[0202] 使用实例1的设备,使1.74g (10.0毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在15ml乙酸中。然后缓慢加入1.14g (5.2毫摩尔) P₄O₆并将该混合物在90℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温并加入0.9ml (20.0毫摩尔) 三氟甲磺酸。将所得到的溶液在90℃下搅拌过夜。加入5ml水并在90℃下继续搅拌1小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是24.6%摩尔。

[0203] 实例9 (步骤a2)

[0204] 使用实例1的设备,将1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在N₂气氛下与15ml的1,4-二噁烷混合。缓慢加入1.14g (5毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至80℃持续2小时并冷却至40℃。加入0.47g (1毫摩尔) 三氟甲烷磺酸铝并将该混合物加热至80℃过夜。然后加入2ml水并将该混合物加热至80℃持续2小时。在真空下除去所有挥发物并用水溶解残余固体并通过加入氢氧化钠使pH为5.4。如在H₂O/D₂O中通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是11.3%w/w。

[0205] 实例10 (步骤a2)

[0206] 使用实例1的设备,将0.77g (3.5毫摩尔) P₄O₆在N₂气氛下缓慢加入10ml的1,4-二噁烷和0.9ml甲磺酸的混合物中。之后将温度升高至60℃。以多个小部分加入1.22g (7毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。之后将反应混合物加热至100℃持续4小时。冷却到40℃之后,加入2ml水并将该混合物加热至100℃持续2小时。在真空下除去所有挥发物并用水溶解残余固体并通过加入氢氧化钠使pH为5.4。如在H₂O/D₂O中通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到N,N'-双磷酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是14%w/w。

[0207] 实例11 (步骤a2)

[0208] 使用实例1的设备,将1.22g (7毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在N₂气氛下与8ml三氟乙酸混合并加热至40℃。缓慢加入0.80g (3.6毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至80℃过夜。然后加入2ml水并将该混合物加热至80℃持续2小时。用水稀释该溶液并通过加入氢氧化钠使pH为5.4。如通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是61.0%w/w。

[0209] 实例12 (步骤a2)

[0210] 使用实例1的设备,将1.40g (8毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在N₂气氛下与5ml甲磺酸混合并加热至40℃。缓慢加入0.92g (4.2毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至80℃过夜。然后加入2ml水并将该混合物加热至105℃持续2小时。过滤出所形成的白色固体并在冻干之前依次用水和2N HCl冲洗。分离了2.06g白色固体,该白色固体由如通过³¹P-NMR光谱测定的95%摩尔的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪组成。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产率是85.2%。

[0211] 实例13 (步骤a2)

[0212] 使用实例1的设备,将4.35g (25毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在N₂气氛下与13ml甲磺酸混合并加热至40℃。缓慢加入2.86g (13毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至80℃过夜。然后加入2ml水并将该混合物加热至100℃持续2小时。过滤出所形成的白色固体并在干燥之前依次用乙醇和水冲洗。分离了5.6g白色固体,该白色固体由如在DMSO-d₆中通过³¹P-NMR光谱测定的95%摩尔的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪组成。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产率是74.1%。

[0213] 实例14 (步骤a2)

[0214] 使用实例1的设备,将8.2g (100毫摩尔) 亚磷酸和0.6ml (20.8毫摩尔) P₄O₆在85℃下预混合20min。然后加入1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪并将该反应混合物加热至85℃过夜。然后加入5ml水并将该混合物在85℃下搅拌1小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在粗反应混合物中的产率是0.6%摩尔。

[0215] 实例15 (步骤a2)

[0216] 使用实例1的设备,将6ml (92.4毫摩尔) 甲磺酸、1.8g (22毫摩尔) 亚磷酸和0.3ml (2.6毫摩尔) P₄O₆在85℃下预混合20min。然后加入1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪并将该反应混合物加热至85℃过夜。然后加入5ml水并将该混合物在85℃下搅拌1小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在粗反应混合物中的产率是60.7%。

[0217] 实例16 (步骤a2)

[0218] 使用实例1的设备,将0.82g (10毫摩尔) 亚磷酸与5ml (78毫摩尔) 甲磺酸混合。缓慢加入1.37g (10毫摩尔) PCl₃,随后加入1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪。之后将反应混合物在60℃下搅拌6小时。在环境温度下加入0.5ml水和20ml丙酮并将该混合物保持静置。1小时后形成一种白色固体,将其过滤并干燥。将母液保持在4℃下过夜导致其他白色固体的形成,将其收集并干燥。获得了总计1.4g组合的白色固体。该固体包括如通过³¹P-NMR光谱测定的82%摩尔的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产率是40.8%。

[0219] 实例17 (步骤a2)

[0220] 使用实例1的设备,使1.39g (8毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪与5ml (78毫摩尔) 甲磺酸混合。缓慢加入4.20g (16毫摩尔) 焦亚磷酸四乙酯。之后将反应混合物加热至60℃持续8小时。然后加入5ml水并在真空中除去所有挥发物。将残余物悬浮在10ml丙酮中并将白色固体过滤出并干燥以产生1.8g。该固体由如通过³¹P-NMR光谱测定的72%摩尔的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪组成。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产率是66.0%。

[0221] 实例18 (步骤a2)

[0222] 使用实例1的设备,将10ml (154毫摩尔) 甲磺酸、1.64g (20毫摩尔) 亚磷酸和2.80g (20毫摩尔) P₂O₅在高于50℃下混合1小时。然后加入1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪并将该反应混合物加热至85℃过夜。然后加入6ml水并将该混合物在85℃下搅拌1小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,在粗反应混合物中的产量是定量的。将沉淀的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪过滤出并干燥。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产量是2.56g (85.0%)。

[0223] 实例19 (步骤a2)

[0224] 使用实例1的设备,将10ml (1.54毫摩尔) 甲磺酸、1.8ml (22毫摩尔) 亚磷酸二甲酯和2.8g (20毫摩尔) P₂O₅在高于50℃下混合1小时。然后加入1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪并将该反应混合物加热至85℃过夜。然后加入6ml水并将该混合物在85℃下搅拌1小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在粗反应混合物中的产率是97%。将沉淀的N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪过滤出并干燥。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产量是2.53g (84.0%)。

[0225] 实例20 (步骤a2)

[0226] 使用实例1的设备,将6ml甲磺酸、0.97g (8.8毫摩尔) 亚磷酸二甲酯和0.85g (6毫摩尔) P₂O₅在85℃下混合20分钟。然后加入1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪并将该反应混合物加热至85℃过夜。然后加入5ml水并将该混合物在85℃下搅拌1小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在粗反应混合物中的产率是3.6%摩尔。

[0227] 实例21 (步骤a2)

[0228] 在一个配备有机械搅拌器、温度计和固体加料漏斗的圆底烧瓶中在N₂气氛下,在恒定的超声处理下将4.64g (21.1毫摩尔) P₄O₆稀释在24ml甲磺酸中。在恒定的超声处理下在1.5小时的时间内逐渐将6.96g (40毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪加入到反应混合物中。加入后,将超声处理保持1小时并且然后停止。将粗反应混合物在室温下反应24小时。然后将8ml水逐渐加入到该混合物中同时保持温度低于40℃。如通过³¹P-NMR光谱测定的,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在粗反应混合物中的产率是93%摩尔。

[0229] 实例22 (步骤a1+步骤a2)

[0230] 在一个配备有机械搅拌器、温度计和冷凝器的圆底烧瓶中在N₂气氛下将4.52g (40毫摩尔) 2,5-二酮哌嗪和2.41g (80毫摩尔) 多聚甲醛与40ml甲磺酸混合。将该混合物加热至85℃持续2h直到该固体溶解。然后将该混合物冷却至40℃并缓慢加入4.40g (20毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至85℃过夜。然后加入10ml水并将该混合物加热至85℃持续

2h。如通过³¹P-NMR光谱测定的,N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在粗反应混合物中的产率是17.0%。将沉淀的N,N'-双膦酰基-甲基-2,5-二酮哌嗪过滤出并干燥。N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪的总产量是0.97g (8.0%)。

[0231] 实例23 (步骤b)

[0232] 在一个耐压密封管中,将0.75g (2.5毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在1.35ml 30%w/w的HCl水溶液 (12.41毫摩尔的HCl,5当量) 中。将所得到的悬浮液在120℃下搅拌40小时,这导致所有固体的完全溶解。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基) 甘氨酸盐酸盐为99.3%摩尔。

[0233] 实例24 (步骤b)

[0234] 在一个耐压密封管中,将0.70g (2.3毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在1.8ml 36%w/w的HCl水溶液 (34.5毫摩尔的HCl,15当量) 中。将所得到的悬浮液在115℃下保持静置持续18小时,这导致所有固体的完全溶解。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。观察到完全转化为N-(膦酰基甲基) 甘氨酸盐酸盐。

[0235] 实例25 (步骤b)

[0236] 在一个耐压密封管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水连同2当量的甲磺酸中。将所得到的悬浮液在150℃下保持静置20小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基) 甘氨酸甲磺酸盐为82.6%摩尔。

[0237] 实例26 (步骤b)

[0238] 在一个耐压密封管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水连同2当量的HCl 36%w/w中。将所得到的悬浮液在150℃下保持静置20小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基) 甘氨酸盐酸盐为84.3%摩尔。

[0239] 实例27 (步骤b)

[0240] 在一个耐压密封管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水连同4当量的HCl 36%w/w中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置20小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基) 甘氨酸盐酸盐为93.0%摩尔。

[0241] 实例28 (步骤b)

[0242] 在一个耐压密封管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水连同2当量的硫酸98%中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置20小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基) 甘氨酸硫酸盐为93.3%摩尔。

[0243] 实例29 (步骤b)

[0244] 在一个耐压密封管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在2ml的水连同2当量的硫酸98%中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置20小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基) 甘氨酸硫酸盐为93%摩尔。

[0245] 实例30 (步骤b)

[0246] 在一个耐压密封管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水连同4当量的硫酸98%中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置20小时。将所

得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基)甘氨酸硫酸盐为96.9%摩尔。

[0247] 实例31 (步骤b)

[0248] 在一个耐压密封管中,将1g (3.2毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在6ml的水中。将所得到的悬浮液在150℃下保持静置72小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基)甘氨酸为54.9%摩尔。

[0249] 实例32 (步骤b)

[0250] 在一个耐压密封管中,将0.25g (0.8毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水中。将所得到的悬浮液在150℃下保持静置25小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基)甘氨酸为34.8%摩尔。

[0251] 实例33 (步骤b)

[0252] 在巴氏高压釜(Parr autoclave)内的耐压管中,将0.50g (1.6毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在3ml的水中并设定为在1巴的N₂压力下。将所得到的悬浮液在240℃下搅拌3小时。将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基)甘氨酸为41.0%摩尔。

[0253] 实例34 (步骤b)

[0254] 使用Vapourtec R系列流动化学系统在一个连续过程中进行该实验。将0.25g (0.8毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪在水中(1ml)的浆料装载到样品回路中。使用水作为溶剂将该浆料以0.1ml·min⁻¹的流速通过一个被加热至200℃的高温管式反应器(10ml)洗脱一段120分钟的时间。将一个150磅/平方英寸的反压力调节器在线连接到反应器和收集容器之间,由此将所获得的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基)甘氨酸为8.8%摩尔。

[0255] 实例35 (步骤b)

[0256] 在一个耐压密封管中,将1.0g (3.3毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在6ml的水连同10当量的HCl 36%w/w中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置6小时。随后通过蒸馏将过量的HCl从溶液中汽提出。如通过³¹P-NMR光谱测定的,通过结晶从残余水溶液(92%分离)回收0.98g游离草甘膦,具有的纯度为约99%。

[0257] 实例36 (步骤b)

[0258] 在一个耐压密封管中,将1.0g (3.3毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在6ml的水连同6当量的NaOH 50%w/w中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置6至7小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到溶液中草甘膦的三钠盐为98%。将该溶液蒸发以产生一种白色固体。

[0259] 实例37 (步骤b)

[0260] 在一个耐压密封管中,将1.0g (3.3毫摩尔) N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪悬浮在6ml的氨水29%重量(49.6毫摩尔)中。将所得到的悬浮液在165℃下保持静置6小时。

[0261] 将所得到的溶液通过³¹P-NMR光谱进行分析。检测到N-(膦酰基甲基)甘氨酸铵盐为9%摩尔。

[0262] 实例38 (步骤a2+步骤b)

[0263] 使用实例1的设备,将1.74g (10毫摩尔) N,N'-二羟甲基-2,5-二酮哌嗪在N₂气氛下

与6ml甲磺酸混合并加热至40℃。缓慢加入1.14g (5.2毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至70℃持续6小时。然后在室温下逐滴加入2ml水并将获得的悬浮液在4℃下存储过夜。在一个耐压密封管中将所得到的悬浮液用9ml水稀释,混合均匀并加热至150℃持续7小时。在冷却时,加入2ml丙醇并使该溶液缓慢蒸发。分离了0.408g白黄色固体,包括如通过³¹P-NMR光谱测定的98%摩尔的草甘膦的甲磺酸盐。

[0264] 实例39 (步骤a1+步骤a2+步骤b)

[0265] 在一个配备有机械搅拌器、温度计和冷凝器的圆底烧瓶中将2.28g (20毫摩尔) 2,5-二酮哌嗪和1.20g (40毫摩尔) 多聚甲醛与10ml乙酸和1.3ml (20毫摩尔) 甲磺酸混合。将该混合物加热至80℃持续6小时直到所有固体溶解。然后将该混合物冷却至环境温度并缓慢加入2.20g (10毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至80℃持续6小时。然后加入10ml水并将该混合物在一个压力管中在150℃加热8小时。N-(膦酰基甲基) 甘氨酸的产率通过³¹P-NMR光谱测定是11.5%w/w。

[0266] 实例40 (步骤a)

[0267] 使用实例1的设备,将1.71g (15毫摩尔) 2,5-二酮哌嗪和0.90g (10毫摩尔) 1,3,5-三噁烷在N₂气氛下与10ml甲磺酸混合并加热至40℃。然后加入1.65g (0.0075毫摩尔) P₄O₆。之后将反应混合物加热至80℃过夜。然后加入2ml水并对获得的混合物进行分析。如通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到N,N'-双膦酰基甲基-2,5-二酮哌嗪是5.4%摩尔。

[0268] 实例41 (步骤b和配制品)

[0269] 将0.5g游离草甘膦与1当量 (2.95毫摩尔) 异丙胺97%在3ml水中混合并将所得到的悬浮液在80℃下搅拌30分钟。如通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到草甘膦的单-异丙基铵盐为>99%。将该溶液蒸发以产生一种固体。

[0270] 实例42 (步骤b和配制品)

[0271] 将0.3g游离草甘膦 (1.77毫摩尔),悬浮在2ml水中依次首先与3当量 (5.31毫摩尔) NaOH 50%w/w混合10分钟并且然后与2当量 (3.54毫摩尔) HCl 36%w/w混合10分钟。之后将1当量的三甲基碘化铈 (1.77毫摩尔,0.361g) 加入该溶液中将其在室温下搅拌2小时。如通过³¹P-NMR光谱测定的,检测到草甘膦的单-三甲基铈盐为99%。将该溶液蒸发以产生一种白色固体。