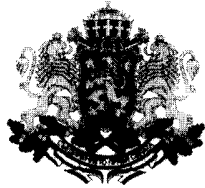


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 100092A

(51) C07F 9/38



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100092

(22) Заявено на 25.10.1995

(24) Начало на действие  
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9307235 (32) 07.04.1993 (33) GB

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 5 | 31.05.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №  
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ASTRAZENECA AB, ., 15185

SOEDERTAELJE, . ( SE );

(72) Изобретател(и):

RANGLES, KENNETH R. ., WEST  
YORKSHIRE ( GB ); LEGRAS, PAUL G. .,  
YORKSHIRE ( GB ); ARNOLD, GRAHAM D. .,  
HERTFORDSHIRE ( GB ); BROWN, IVOR J. .,  
HERTFORDSHIRE ( GB ); BISHOP, NIGEL D  
. ., HERTFORDSHIRE ( GB ); HOUGHTON,  
MALCOLM J. ., HERTFORDSHIRE ( GB );  
RICKS, MICHAEL J. ., HERTFORDSHIRE ( GB )  
; WATERMAN, JOHN R. ., HERTFORDSHIRE ( GB )  
; TIERNEY, FRANCIS J. ., HERTFORDSHIRE ( GB )  
; DOLTON, PETER I. ., HERTFORDSHIRE ( GB )  
);

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ GB94/0 / 0500, 15.03.1994

(87) № и дата на PCT публикация:

94/228 / 80, 13.10.1994

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АМИНОМЕТАНФОСФОНОВА КИСЕЛИНА

(57) Методът се състои във взаимодействие на съединение с формула г-сн<sup>2</sup>-пн-со-пн-сн<sup>2</sup>-г' в която г и г' могат да бъдат еднакви или различни и представляват отцепваща се при фосфониране група, с фосфониращо средство. Полученото съединение се хидролизира, за да се образува аминометанфосфонова киселина.

10 претенции, 0

BG 100092A

25.10.95

A-448/95-PC

## МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АМИНОМЕТАНФОСФОНОВА КИСЕЛИНА

Това изобретение се отнася до метод за получаване на аминометанфосфонова киселина.

Аминометанфосфоновата киселина е известно съединение, което се използва като междинно съединение при получаването на агрохимически средства. Описани са по-специално голям брой методи, чрез които аминометанфосфоновата киселина може да се превърне в хербицида N-фосфонометилглицин и неговите соли. Типичен метод може да се открие напр. в патент US No. 4 094 928, който описва реакцията на аминометанфосфонова киселина или нейни алкилови естери с глиоксал или глиоксилови естери до карбонилалдиминометанфосфонат, който чрез редукция и хидролиза се превръща в N-фосфонометилглицин. Публикувани са многобройни други варианти на такива методи за получаване на N-

фосфометилглицин от аминотанфосфонова киселина като изходно съединение.

Експлоатацията на такива методи с търговска цел обаче е ограничена от липсата на икономически целесъобразна схема за получаване на изходния материал - аминотанфосфонова киселина.

Във WO-A-9 203 448 се съобщава за метод за получаване на аминотанфосфонова киселина и аминотанфосфинови киселини, в които N-хидроксиметиламида с формула  $R_2CONHCH_2OH$ , където  $R_2$  е H, алкил или евентуално заместен арил, взаимодействат с фосфористи киселини или фосфонисти киселини.

В US-A-4 044 006 се съобщава за нови уреидоалкилфосфонати и методи за тяхното получаване. В пример 1 се получава уреидоалкилфосфонат чрез взаимодействието на триметилфосфит с диметилолуреа.

В Synthesis, No. 6, 1978, стр. 469 до 472 се описва синтезът на 1-аминоалканфосфонати през тиоуреидоалканфосфонати.

Настоящото изобретение осигурява метод за получаване на аминотанфосфонова киселина като се използват евтини и лесно достъпни изходни материали. Освен това единственият главен продукт на метода, освен желаната аминотанфосфонова киселина, е въглероден двуокис и по този начин методът на настоящото изобретение е природосъобразен. Съгласно настоящото изобретение се осигурява метод за получаване на аминотанфосфонова киселина, който включва:

- а) взаимодействие на съединение с формула  $R-CH_2-NH-CO-NH-CH_2-R'$ , където R и R' представляват хидрокси или  $C_{1-4}$ -алкокси, с фосфониращо средство, което е
- (i) фосфорен трихлорид, (ii) диалкилфосфит, (iii) съединение с формула (VI):



или смес от такива съединения, където  $n$  е 1 или 2, а  $R_1$  е евентуално заместен алкил или евентуално заместен арил или (iv) фосфорен трихлорид в смес с алкохол с формула  $R_1OH$ , където  $R_1$  има даденото значение и впоследствие

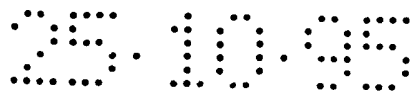
б) хидролизиране на съединението от етап а) за да образува аминотанфосфонова киселина.

Не трябва да се приема, че обхватът на настоящото изобретение е ограничен от някаква специална теория, но се предполага, че взаимодействието на съединението  $R-CH_2-NH-CO-NH-CH_2-R'$  [формула (I)] с фосфониращото средство протича чрез взаимодействие с групите  $R$  и  $R'$ , при което се получава междинно съединение - фосфонирана или частично фосфонирана уреа, която след това в етап б) се хидролизира за да се образува аминотанфосфонова киселина. Реакционната схема е показана в схема 1 - за реакцията на диметилуреа с фосфорен трихлорид, а в схема 2 - за реакцията на диметилуреа с диметилхлорофосфинат, както е описано по-подробно по-долу.

Една обикновена отцепваща се група се предпочита по икономически съображения, а особено предпочитан изходен материал е диметилуреа, където  $R$  и  $R'$  са хидрокси.

Ако е желателно може да се използва смес от фосфониращи средства (i) до (iv).

В съединението с формула (VI)  $n$  е предимно 1. Съединенията с формула (VI), където  $n$  е 1 са известни съединения и могат да се опишат с голям брой тривиални имена включващи диалкилфосфохлоридит, диалкилхлорофосфит и диалкилхлорофосфинат. Такива съединения тук се отнасят като диалкилхлорофосфинати, напр. диетилхлорофосфинат. Когато  $n$  е 1, двете групи  $R_1$  могат да са еднакви или различни. Ако е желателно



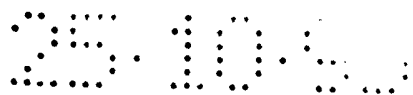
двете групи  $R_1$  могат да са свързани и да образуват една мостова алкилова група. Двете групи  $R_1$  са еднакви за удобство.

Докаато заместители като халоген и нитро могат да присъстват в алкиловата група(и)  $R_1$ , то от присъствието на такива заместители няма особена полза и групата(ите)  $R_1$  са предимно незаместени  $C_{1-7}$ , като метил, етил, пропил, бутил и пентил.

Съединението с формула (VI) се получава удобно чрез взаимодействие на фосфорен трихлорид с алкохол  $R_1OH$ . Съединението с формула (VI), където  $n$  е 1 се получава напр. при взаимодействие на две молни части алкохол с една молна част фосфорен трихлорид. Ясно е, че използването на по-малко от 2 молни части алкохол ще доведе до получаване на пропорционално количество от съединението с формула (VI), където  $n$  е 2. Използването на повече от две молни части алкохол ще клони към образуване на съответно количество от триалкилфосфит.

Докаато съединението с формула (VI) може да се изолира от сместа на алкохола  $R_1OH$  и фосфорния трихлорид и след това да се използва като фосфониращо средство, то фосфорният трихлорид в смес с алкохол с формула  $R_1OH$  може самостоятелно да се използва като фосфониращо средство в предпочитани пропорции, както са посочени по-горе. Природата на радикалите, присъстващи в такава смес по време на фосфонирането, може да е сложна и обхватът на изобретението не се ограничава от наличието на каквито и да са специфични радикали, и в случай на съединение с формула (VI) и в други случаи, в сместа от фосфорен трихлорид и алкохола с формула  $R_1OH$ , когато спомената смес се използва като фосфониращо средство.

И в случая, когато фосфониращото средство е съединение с формула (VI), образувано при взаимодействието на фосфорен



5

трихлорид и алкохола, и в другия случай когато фосфониращото средство е смес от фосфорен трихлорид и алкохола  $R_1OH$ , се предпочита използването на 1 до 2.2 мола алкохол  $R_1OH$  на мол фосфорен трихлорид, напр. от 1.8 до 2.2 мола алкохол  $R_1OH$  на мол фосфорен трихлорид и предимно около 2 мола алкохол  $R_1OH$  на мол фосфорен трихлорид.

Ако е желателно солната киселина, която е продукт на реакцията може да се отстрани най-напред, напр. чрез разпръскване със сух неокисляващ газ като азот.

Като фосфониращо средство е подходящо използването на фосфориста киселина в комбинация с оцетна киселина и оцетен анхидрид. Като фосфонраци средства могат да се използват диалкилфосфити, но ние открихме, че е необходима реакционна температура от порядъка на  $100^\circ C$  за да се получат значими добиви, докато с предпочитаните фосфониращи средства се получават отлични добиви при умерени условия.

Фосфорен трихлорид или диалкилхлорофосфинат като диетилхлорофосфинат или дибутилхлорофосфинат или смес от фосфорен трихлорид и алкохол, като етанол или бутанол са особено предпочитани фосфониращи средства.

Реакционният етап а) се провежда подходящо в безводни неокислителни условия.

Реакционният етап а) може да се проведе ако е желателно в отсъствие на разтворител, при условие, че фосфониращото средство може да разтвори или да суспендира съединението с формула (I) и да осигури ефективна реакционна среда. Ако е желателно може да се използва изришък от фосфониращо средство, за да се осигури ефективна реакционна среда, напр. да се понижи вискозитетът на средата и да се позволи ефективно разбъркване или размесване. Алтернативно с фосфониращото средство може да

се използва безводен разтворител. Подходящите разтворители са инертни при реакционните условия и особено инертни по отношение на фосфониращото средство. Примери за подходящи разтворители са кетони, хлорирани въглеводороди, ароматни разтворители, нитрили и безводни карбоксилни киселини и естери. Особено предпочитани разтворители са нитрили като ацетонитрил, бензонитрил, пропионитрил и бутиронитрил, и карбоксилни киселини като оцетна киселина и етилформиат. Могат да се използват и комбинации от разтворители като смеси от етилформиат и оцетна киселина. Следващата отделяне на аминометанфосфоновата киселина може да се улесни от използването на несмесващ се с водата разтворител, както е описано по-нататък подробно.

За да се осигури нисковизкозна реакционна среда и да се улесни разбъркването, се предпочита използването на поне 1 тегловна част разтворител на 1 тегловна част съединение с формула (I). Така предпочитаното количество разтворител в реакцията е от 1 тегловна част разтворител на 1 тегловна част съединение с формула (I) до 20 тегловни части разтворител на 1 тегловна част съединение с формула (I). Икономически е неизгодно да се използва излишък от разтворител и се предпочита използването на 1 тегловна част разтворител на 1 тегловна част съединение с формула (I) до 5 тегловни части разтворител на 1 тегловна част съединение с формула (I).

Реакционният етап а) се провежда предимно в температурна област от 0°C до 50°C, макар че ние открихме, че реакцията протича бавно в подходящ разтворител като ацетонитрил при температури като -30°C. Няма особена изгода от провеждането на реакционния етап а) при температури над 50°C, тъй като образуването на страничен продукт може да понижи добива.

Реакцията от етап а) е екзотермична и за да се поддържа желаната температура може да е необходимо охлаждане.

В етап а) се използват удобно стехиометрични количества от реагентите, въпреки че е възможно при желание използването на излишък, както от фосфониращото средство, така и от съединението с формула (I). Както е показано по-горе, може да се използва голям излишък от фосфониращото средство, ако е желателно то да се използва като разтворител за реакцията.

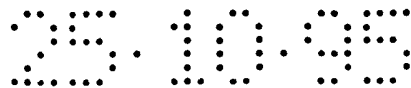
Етапът на хидролиза б) може да се проведе чрез добавяне на вода към реакционната среда от етап а), евентуално след отстраняването на всеки използван, несъвместим с водата разтворител. Ако е необходимо, за да се улесни етапът на хидролиза може да се добави киселина или основа. Предпочита се киселата хидролиза, напр. като се използва разрежена минерална киселина като солна киселина. Киселата хидролиза се провежда за удобство в присъствието на минерална киселина с концентрация от 0 до 36 т.%, напр. от 0.3 до 4.0 т.%. Когато като фосфониращо средство за получаване на междинната уреа (схема 1) се използва фосфорен трихлорид, може да не се налага добавяне на киселина към етапа на хидролиза, тъй като в етап а) се получава киселина в резултат, както се смята на фосфонирането или на частичното фосфониране.

Когато в реакционен етап а) се използва несмесващ се с водата разтворител, добавянето на вода или киселина ще предизвика превръщане на междинното фосфонирано съединение (II) от схема 1 и (II') от схема 2 да се превърне във водна фаза. След това водната и органичната фаза могат да се разделят, така че етапът на хидролиза б) се осъществява във водната фаза, докато органичната фаза евентуално се рециклира.

Когато реакционният етап а) се провежда в присъствието на смесващ се с водата разтворител, може да е необходимо

отделянето на разтворителя преди приключване на етапа хидролиза б) и заместването му с несмесващ се с водата разтворител за да се улесни възстановяването и рециклирането на разтворителя. Така напр. смесващият се с вода разтворител може да се отстрани чрез дестилация и да се замени с несмесващ се с водата разтворител. Ако несмесващият се с водата разтворител е с по-висока точка на кипене от смесващия се с водата разтворител и не образува азеотропна смес с него, то несмесващият се с водата разтворител може да се добави преди или по време на дестилацията, за да се поддържа един ефективен обем и да се помогне при отстраняването на всички смесващ се с водата разтворител. Така напр., ако ацетонитрил е несмесващият се с водата разтворител, могат да се добавят ксилен или бензонитрил и сместа да се загрее до температурата на кипене на ацетонитрил, който се отделя и рециклира. С добавянето на вода или киселина след това се предизвиква екстракцията на фосфонираното междинно съединение във водната фаза за следваща хидролиза или за завършване на хидролизата. Фазата на несмесващия се с вода разтворител може след това също да бъде рециклирана.

Етапът на хидролиза б) е показан на схема 1 и 2 като отделен етап. На практика се счита, че хидролизата протича в два етапа, както е показано на схема 3. Предполага се, че реакция (i) протича много лесно при меки условия, напр. просто при контакт с вода при стайна температура или под обратен хладник при нормално налягане. Реакция (ii) изисква определени условия, както е дискутирано по-долу. Ние открихме, че в някои случаи и когато трябва да се отстрани смесващият се с водата разтворител, може да е благоприятно да се добави достатъчно вода (напр. до 4 мола вода на мол фосфонирано междинно съединение (II) или (II')), за да се повлияе реакция (i) хидролизирането да протече преди



отстраняването на смесващият се с водата разтворител и заместването му с несмесващ се с водата разтворител, така че радикал (IV) (по-скоро отколкото радикали (II) или (II')) присъства по време на дестилацията за отстраняване на смесващия се с водата разтворител и след това се екстрахира във водната фаза за приключване на хидролизата.

Така съгласно друг вариант на настоящото изобретение се осигурява метод за получаване на аминометанфосфонова киселина, включващ

1) взаимодействие на съединение с формула  $R-CH_2NH-CO-NH-CH_2-R'$ , където R и R' представляват хидроксид или  $C_{1-4}$ -алкокси, с фосфониращо средство, което представлява фосфорен трихлорид или диалкилхлорофосфинат с формула  $ClP(OR_1)_2$ , където  $R_1$  е  $C_{1-7}$ -алкил, или с фосфониращо средство, което представлява смес от фосфорен трихлорид и алкохол с формула  $R_1OH$  в присъствието на смесващ се с водата разтворител за да се образува съединение с формула (II), когато фосфониращото средство е фосфорен трихлорид и съединение с формула (II'), когато фосфониращото средство е диалкилхлорофосфинат или е смес от фосфорен трихлорид и алкохола  $R_1OH$ ;

2) хидролиза на съединение с формула (II) или (II') с вода при меки условия за да се образува съединение с формула (IV)

3) отделяне на смесващият се с водата разтворител чрез дестилация и заместването му с несмесващ се с водата разтворител

4) добавяне на вода и екстрахиране на съединението с формула (IV) в така образуваната водна фаза и

5) хидролизиране на водната фаза от етап 4) при температура от  $100^{\circ}C$  до  $200^{\circ}C$ , като налягането се регулира според образуващата се при това аминометанфосфонова киселина.

В друг вариант, вместо вода може да се използва алкохол, напр.  $C_{1-7}$ -алкилалкохол като  $R_1OH$  или висш алкохол с  $C_5$  до  $C_{15}$ , напр. 2-етилхексанол (схема 4), така че радикал (V) (по-скоро, отколкото радикал (II)) присъства по време на дестилацията за отстраняване на смесващият се с водата разтворител и след това се екстрахира във водната фаза за завършване на хидролизата.

Изборът на радикал, който да присъства по време на дестилацията за отстраняване на смесващия се с водата разтворител (съгласно схема 1, 2, 3 или 4) придава гъвкавост на метода и може да се управлява напр. от относителната термична стабилност на радикала при точката на кипене на несмесващия се с водата разтворител.

Етапът на хидролиза б), или като комбинация от реакции (i) и (ii), както е показано на схема 1 и 2, или като втора реакция в отделен метод, както е показано на схема 3 и 4, се провежда предимно при температура от стайна - до температура на кипене под обратен хладник, евентуално при прилагане на външно налягане. Така хидролизата протича при температури от  $100^{\circ}C$  до  $200^{\circ}C$ , напр. при  $150^{\circ}C$ , със съответното налягане. По време на хидролизата се образува въглероден двуокис (схема 1), който за предпочитане се изпуска по време на хидролизата.

Предпочита се добавянето на 5 до 50 мола вода на мол изходно вещество с формула (I) за целия период на хидролизата. Ако е желателно може да се добави допълнително вода, но излишъкът може да затрудни следващите етапи на изолиране. Обикновено се предпочита да се добавя минималното количество вода, необходимо за хидролизата и да разтвори продукта на реакцията.

Съединенията с формула (I) са известни или могат да се получат по методи аналогични на използваните за известни съединения. Така напр. диметилуреа се получава удобно при

реакция на уреа с формалдехид. Съединението с формула (I) може да се подаде в реакцията или като сухо твърдо вещество или като разтвор или като суспензия в безводен разтворител, напр. като разтвор или суспензия в разтворител, който ще се използва в реакционен етап а).

Продуктът на хидролизния етап б) е винаги воден разтвор, съдържащ желаната аминотанфосфонова киселина. Аминотанфосфоновата киселина може да се получи от водния разтвор по методи, известни на специалистите, напр. чрез кристализация. Аминотанфосфоновата киселина, получена обаче по метода на изобретението се използва като изходно вещество в следваща реакция, напр. като изходно вещество за получаване на N-фосфометилглицин. Често водният разтвор на аминотанфосфоновата киселина представлява подходяща хранваща смес за следващата реакция, евентуално при условие, че е проведен междинен етап на пречистване. В този случай може да не е необходимо изолирането на продукта аминотанфосфонова киселина от водния разтвор.

Така съгласно друг вариант на настоящото изобретение се осигурява метод, при който продуктът от аминотанфосфонова киселина взаимодейства по-нататък, без да е изолиран от водния разтвор, за да се получи N-фосфометилглицин.

Както бе отбелязано вече, когато за етап а) се използва несмесващ се с водата разтворител, или когато използваният за етап а) смесващ се с водата разтворител се измести от несмесващ се с водата разтворител, то фазата с несмесващия се с водата разтворител може удобно да се рециклира непрекъснато или полунепрекъснато за следващ реакционен етап а).

Когато като фосфониращо средство се използва съединение с формула (I) или смес от фосфорен трихлорид и алкохола, един

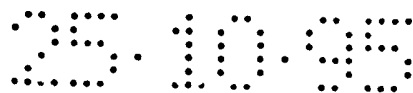
продукт на хидролизата е алкохолът  $R_1OH$  (схема 2). Ако  $R_1OH$  е несмесващ се с водата алкохол, такъв като произведен на  $C_4$ - или  $C_5$ -алкилова група  $R_1$  (бутанол или респ. пентанол), това дава възможност за отделяне и рециклиране на алкохола. Нисши алкохоли могат да се възстановят и рециклират по алтернативни начини, напр. чрез дестилация по време на етапа хидролиза.

Редът на подаване на реагентите в етап а) може да варира, ако е желателно. Така напр. е удобно съединението с формула (I) и фосфониращото средство да се добавят към разтворителя. Еднакво възможно е обаче, добавянето на фосфониращото средство към разтвор или суспензия на съединението с формула (I) в реакционния разтворител или добавянето на разтвор или суспензия на съединението с формула (I) към разтвор на фосфониращото средство в реакционния разтворител. Когато се използва съединение с формула (VI) като фосфониращо средство и се създава *in situ* чрез реакцията на фосфорен трихлорид и алкохола  $R_1OH$ , не е необходимо предварително формиране на съединението с формула (VI) преди добавянето му към реакционната среда. Така напр. фосфорният трихлорид може да се добави към реакционния разтворител, последван от алкохола.

Изобретението се илюстрира от следващите примери, в които всички части и проценти са тегловни, ако не е посочено друго.

#### *Пример 1*

Фосфорен трихлорид 25.7 g (0.183g mol) се подава в 250 ml облодънна колба и се бърка. При разбъркване в продължение на 30 минути се добавят 10 g (0.083g mol) диметилуреа. Добавят се допълнително 10 g (0.073g mol) фосфорен трихлорид за да се улесни разбъркването на реакционната смес и реакцията се поддържа 3 часа при стайна температура. Добавят се 20 g (0.333g mol) суха оцетна киселина и реакционната смес се загрява до  $50^\circ C$  и се държи



при тази температура 3 часа. Температурата се повишава до 100°C и се поддържа такава 4 часа. След това реакционната смес се охлажда до 60°C и за 15 минути се добавя вода (50 g). Реакционната смес се загрява под обратен хладник (104°C) и се гържи така 20 часа.

Анализ на получения воден разтвор показва присъствие на аминометанфосфонова киселина в излишък от 50% добив.

### *Пример 2*

Ацетонитрил 100 g (2.44g mol) се поставя в 500ml обложна колба, снабдена с бъркалка, термометър и хладник. В апаратурата се подава аргон и разтворителят се охлажда до 10°C. При разбъркване в продължение на 3 часа се прибавят диметилуреа 51.6 g (0.409g mol) и фосфорен трихлорид 105.9 g (0.766g mol) в десет еднакви порции. Реакционната смес се бърка 16 часа при стайна температура, след което изходното вещество диметилуреа, което е било като утайка се разтваря напълно. При поддържане на температурата под 30°C се добавя бавно вода (27g). Реакционната смес се загрява при атмосферно налягане до температура, достатъчна за да се дестилира ацетонитрилът и по време на дестилацията се добавя бавно ксилен (100 g). Добавя се вода (100 g) и долната водна фаза, съдържаща бисфенометилуреа (съединение IV, схема 3) се отделя.

Към водната фаза се добавя разрежена солна киселина (200 ml с концентрация 3.65 m/m%, и водната фаза се загрява 10 часа при достатъчно налягане за да се поддържа температура 150°C, като кранчето за налягането периодично се отваря за да се отстрани образувалият се въглероден двуокис.

Добивът на аминометанфосфонова киселина е определен като 85% с ЯМР-анализ и 83.2% с анализ с високоразрешаваща течна хроматография.

*Пример 3*

Бутиронитрил (20 g) се поставя в 100 ml облодънна колба, снабдена с бъркалка, термометър и хладник. Апаратурата се пълни с аргон и разтворителят се охлажда до 10°C. В продължение на 1 час се прибавят диметилуреа 10.3 g (при 95%-на концентрация) и фосфорен трихлорид 21.3 g в пет еднакви порции с интервал от десет минути между добавянето на фосфорен трихлорид и следващото добавяне на диметилуреа. Реакционната смес се бърка през нощта при стайна температура и след това се загрява до 55°C и се държи 1 час при тази температура. Добавя се вода (20 g) и образуваната твърда утайка се разтваря бързо в излишък вода. Двете фази се разделят и се получават бистра безцветна фаза с бутиронитрил и бистър воден разтвор от бис(фосфонометил)уреа. Добивът от бис(фосфонометил)уреа е 80%, определен с ЯМР. Хидролиза на водната фаза се провежда както в пример 1 с количествено превръщане в аминометанфосфонова киселина.

*Пример 4*

Повтаря се процедурата от пример 2 като се използва оцетна киселина и етилформиат съотв. като смесващи се с водата разтворители.

*Пример 5*

Повтаря се процедурата от пример 3 като се използва толуен, бензонитрил, пропионитрил, и 2-метилглутаронитрил като несмесващи се с водата разтворители.

*Пример 7*

Фосфорен трихлорид (23.4 g) и ацетонитрил (100 g) се поставят в 250 ml колба. Добавя се на порции диметилетер на диметилуреа (съединението с формула (I), където R и R<sub>1</sub> са -OCH<sub>3</sub>) (12.3 g). Сместа се бърка 18 часа при стайна температура и след това се загрява до 50°C и се държи при тази температура 2

часа. Образува се бяла утайка и се отделя водород. Реакционната смес се загрява под обратен хладник до температура на кипене и се държи при тази температура 2 часа. Разтворителят ацетонитрил се отделя от реакционната смес чрез дестилация, като към края на дестилацията се добавят 30 ml ксилен. Реакционната сме се изважда с 60 g вода и след това се разделя на две фази. Чрез вакуумна дестилация се отделя вода (40 g) за да се получи твърд продукт.

Така полученият продукт се разтваря в 40 g вода и 11.9 g 36% солна киселина и се загрява до температурата на кипене под обратен хладник при атмосферно налягане. (По икономически съображения на практика не е необходимо водата от водната фаза да се отстранява и след това да се добавя друго количество вода. В този случай това беше направено, така че HCl да се отстрани по време на дестилацията и след това да се проведе хидролиза като се използва киселина с точно определена концентрация). Хидролизата приключва за 8 дни и се получават 48.3% аминотетанфосфонова киселина, както се установява от анализ с високоразрешаваща течна хроматография.

#### *Пример 8*

Повтаря се процедурата от пример 7, като като изходно вещество се използва съединение с формула (I), където R и R<sub>1</sub> са еднакви и представляват -O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>. Добивът е 35.5% аминотетанфосфонова киселина, определен с анализ с високоразрешаваща течна хроматография.

#### *Пример 9*

Разтвор от 32.8 g фосфорен трихлорид в 60 ml оцетна киселина се добавя на капки към 112.2 g оцетен анхидрид при охлаждане в продължение на 1 час. При поддържане на температурата между 10 и 15°C, на порции в продължение на 50 минути се добавя диметилуреа (24 g). Разтворът се бърка още 20 минути при 10°C.

След това реакционната смес се загрява под обратен хладник и се гържи при тази температура на кипене два и половина часа. След охлаждане до стайна температура се добавят 12.2 g вода на капки при охлаждане и температурата се поддържа между 25-30°C. След това разтворът се загрява под обратен хладник и се поддържа при тази температура 2 часа. След охлаждане оцетната киселина се отделя чрез вакуумна дестилация и се получава белезникаво бяло твърдо вещество.

Твърдото вещество се разтваря във вода (40 g) и солна киселина (1.9 g от 36% разтвор) и се загрява под обратен хладник при атмосферно налягане. Хидролизата приключва след 7 дни и се получава добив от аминометанфосфонова киселина от 17.8 %, определен с анализ с високоразрешаваща течна хроматография.

#### *Пример 10*

Повтаря се процедурата от пример 9 с изключение на това, че хидролизата се провежда в алкални условия. Воден разтвор на бис(фосфометил)уреа (82.7 g при 30% концентрация 0.1g mol) и разтвор на натриев хидроксид (51.1 g при 47%-на концентрация; 0.6 g mol) се загряват при 100°C в продължение на 120 часа. Получават се 10.55 g (95% на база на заредената бис(фосфометил)уреа) динатриева сол на аминометанфосфонова киселина.

#### *Пример 11*

Диметилолуреа (6 g) се добавя към ацетонитрил (100 ml) и на капки при охлаждане и разбъркване се добавя диетилхлорофосфинат (15.65 g). Реакционната смес става прозрачна с преминаването на цялото количество диметилолуреа в разтвор. Добавят се вода (50 ml) и солна киселина (10 ml от 0.1M) и реакционната колба се загрява за да се дестилира ацетонитрилът. Добавят се две порции етанол (2 x 30 ml) за да се образува азеотропна смес с водата и да се помогне

на следващата дестилация, и след това сместа се загрява под обратен хладник при атмосферно налягане.

*Пример 12*

В колба снабдена с хладник, термометър, бъркалка и фуния за изкапване са зарежда ацетонитрил (25 ml) и се охлажда до 0-10°C. Добавя се фосфорен трихлорид (7 g), последван от бавно в продължение на 1 час добавяне на етанол (4.6 g), при което температурата се поддържа при 0-10°C. Сместа се бърка 1 час и при поддържане на температурата от 0 до 10°C за половин час се добавя твърда диметилуреа (3.3 g). Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка 3 часа. Чрез вакуумна дестилация след това се отстранява ацетонитрилът. Добавя се вода (50 ml) и водната смес се загрява при атмосферно налягане в продължение на 1 час под обратен хладник. Получава се бисфосфометилуреа с добив 80% и количествено се превръща в аминометанфосфонова киселина.

*Пример 13*

Процедурата от пример 12 се повтаря като се използва толуен вместо ацетонитрил. След като реакцията на фосфониране приключи се добавя вода (50 ml) и фазите се разделят. Водната фаза се загрява под обратен хладник и атмосферно налягане в продължение на 1 час. Получава се бисфосфометилуреа с добив 69% и се превръща количествено в аминометанфосфонова киселина.

*Пример 14*

Повтаря се процедурата от пример 2 до етапа, в който изходното вещество диметилуреа, присъстваща като утайка се разтвори.

След това бавно се добавя 2-етилхексанол (200.7 g) като температурата се поддържа под 30°C. Реакционната смес се загрява

при атмосферно налягане до температура, достатъчна за дестилране на ацетонитрил. Добавя се вода (100 g) и реакционната смес се загрева до кипене под обратен хладник за 2 часа. Реакционната смес се охлажда и фазите се разделят за да се получи воден разтвор на бис(фосфонометил)уреа, която се хидролизира както в пример 2.

*Пример 15*

Диетилфосфит (41.4 g) и диметилолуреа (10 g) се зареждат в 100 ml облогънна колба и се загрева до 120°C. Загряването продължава 20 часа, като през това време се събира малко количество дестилат (7.2 g). Излишъкът от диетилфосфит се дестилира при понижено налягане и се добавя вода (40 ml). Сместа се загрева 2 часа под обратен хладник в присъствието на 0.8 g 36%-на HCl. Добивът от бис(фосфонометил)уреа е 66%, както се определя от анализ с ЯМР, която се превръща количествено чрез хидролиза в аминометанфосфонова киселина.

*Пример 16*

Фосфорен трихлорид (7.0 g) се зарежда в 100 ml облогънна колба и при поддържане на температурата под 20°C се добавя бавно метанол (3.2 g). Добавя се бензонитрил (25 ml) и бавно, на порции за 30 минути се прибавя диметилолуреа (3.3. g). Сместа се бърка при стайна температура през нощта, добавя се вода (50 ml) и двете фази се разделят. Водната фаза се загрева под обратен хладник 2 часа, за да се получи воден разтвор на бис(фосфонометил)уреа - 82% добив, която чрез хидролиза се превръща количествено в аминометанфосфонова киселина.



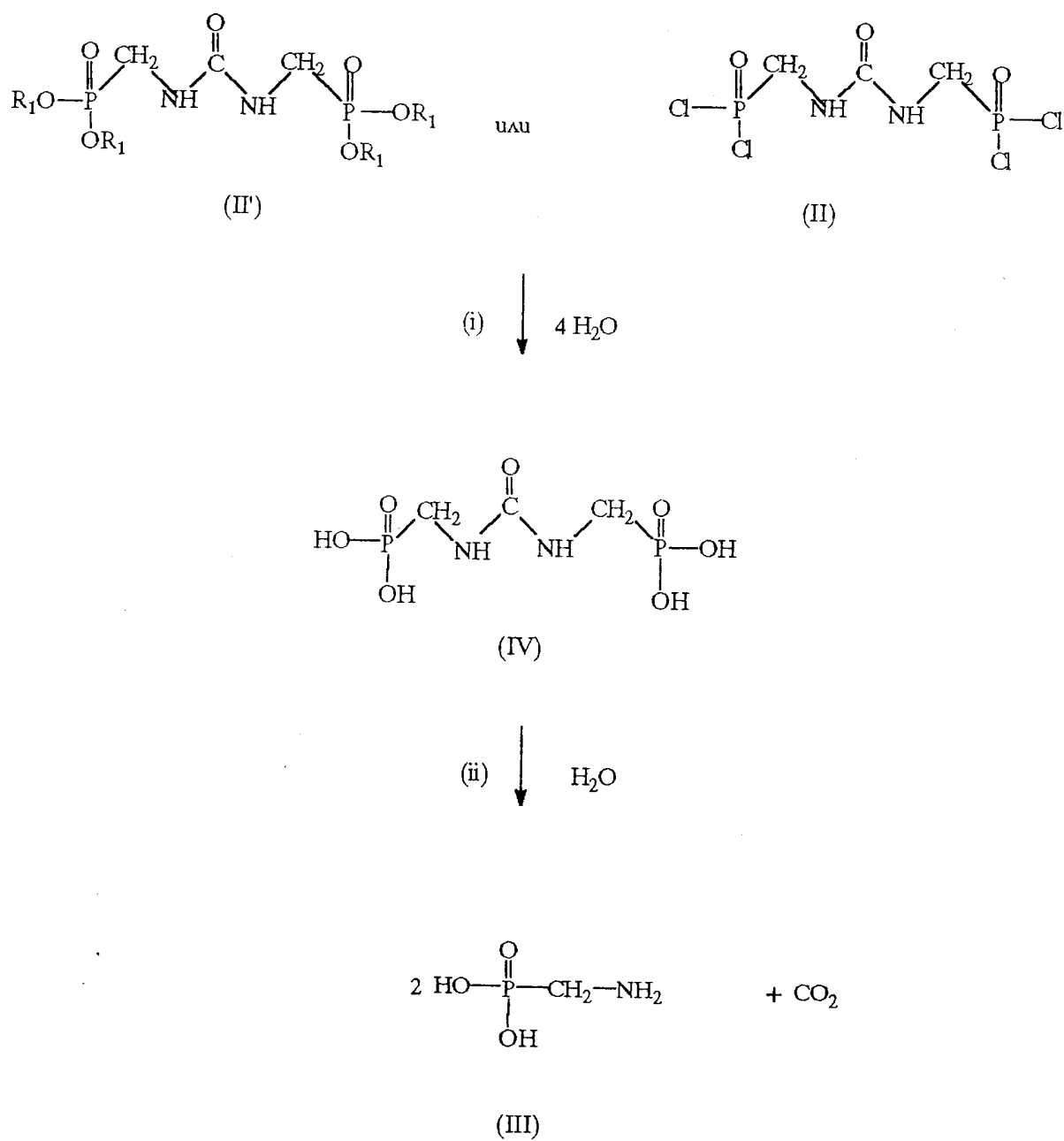


25.10.95

21

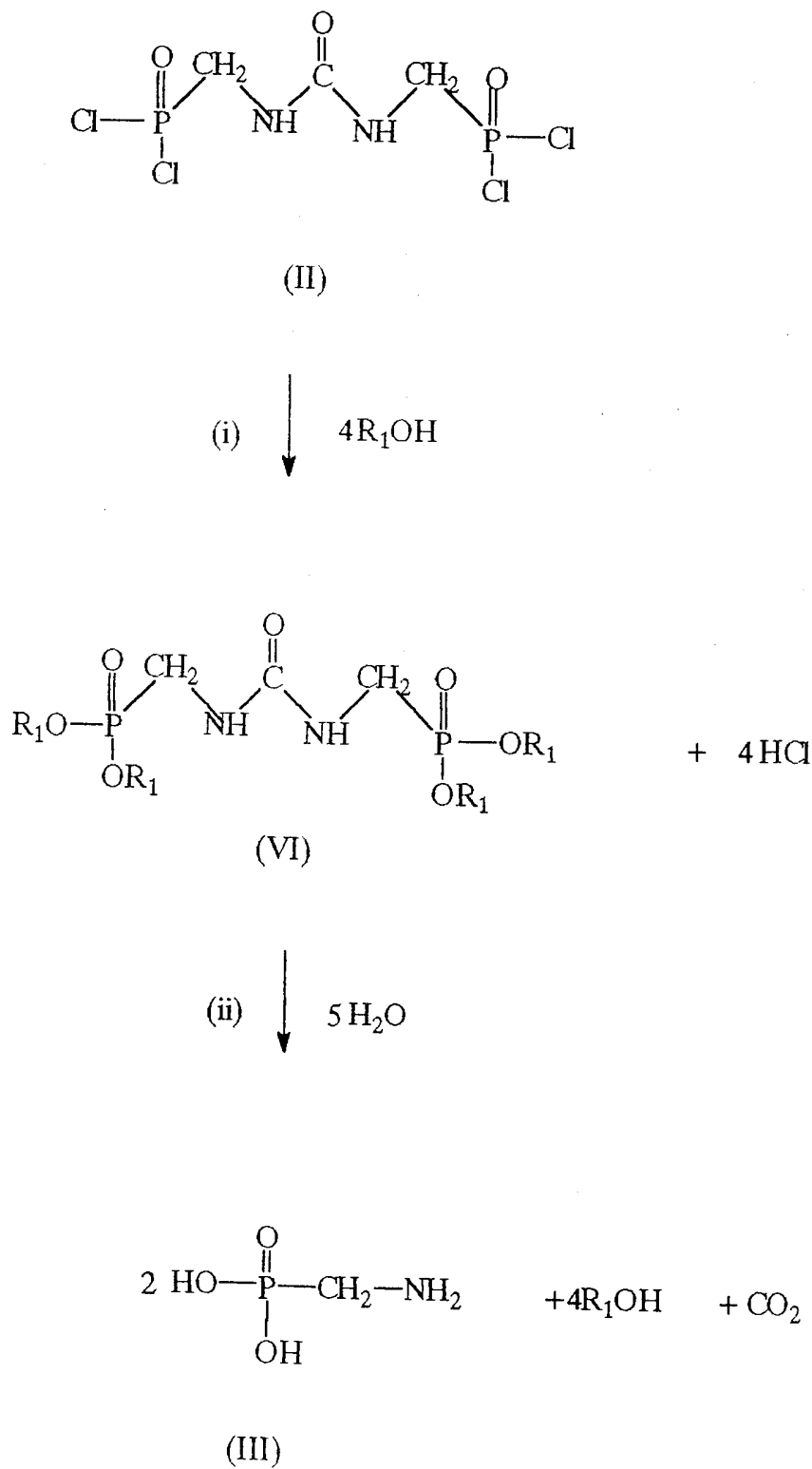
## ХИМИЧЕСКИ ФОРМУЛИ

Схема 3



## ХИМИЧЕСКИ ФОРМУЛИ

Схема 4

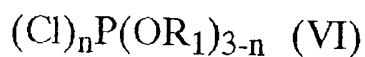


**ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ**

1. Метод за получаване на аминометанфосфонова киселина, характеризиращ се с това, че включва:

а) взаимодействие на съединение с формула  $R-CH_2-NH-CO-NH-CH_2-R'$ , където  $R$  и  $R'$  представляват хидрокси или  $C_{1-4}$ -алкокси, с фосфониращо средство, което е

(i) фосфорен трихлорид, (ii) диалкилфосфит, (iii) съединение с формула (VI):



или смес от такива съединения, където  $n$  е 1 или 2, а  $R_1$  е евентуално заместен алкил или евентуално заместен арил или (iv) фосфорен трихлорид в смес с алкохол с формула  $R_1OH$ , където  $R_1$  има даденото значение и впоследствие

б) хидролизирание на съединението от етап а) за да образува аминометанфосфонова киселина.

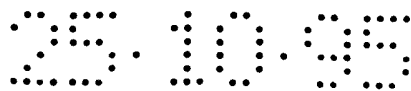
2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че фосфониращото средство е съединение с формула (VI):



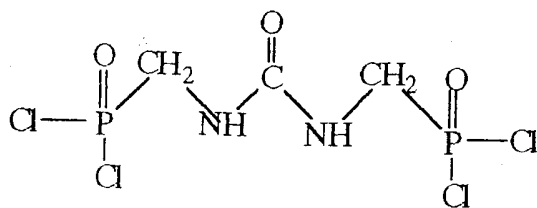
или смес от такива съединения, където  $n$  е 1 или 2, а  $R_1$  е евентуално заместен алкил или евентуално заместен арил или фосфониращото средство е фосфорен трихлорид в смес с алкохол с формула  $R_1OH$ , където  $R_1$  има даденото значение.

3. Метод, съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че фосфониращото средство е съединение с формула (VI), където  $n$  е 1, а  $R_1$  е  $C_{1-7}$ -алкил.

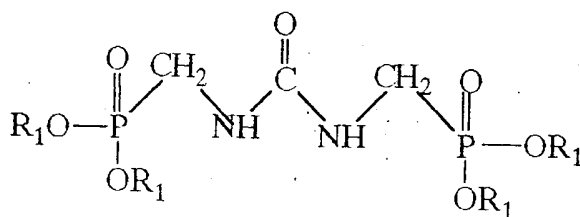
4. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че фосфониращото средство е смес от фосфорен трихлорид и алкохол с формула  $R_1OH$ , където  $R_1$  е  $C_{1-7}$ -алкил и се използва от 1.8 до 2.2 мола алкохол  $R_1OH$  на един мол фосфорен трихлорид.



5. Метод съгласно коя да е от предходните претенции, характеризиращ се с това, че реакция а) се провежда при температура от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ .
6. Метод съгласно коя да е от предходните претенции, характеризиращ се с това, че реакцията на хидролиза б) се провежда при температура от  $100^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , със съответно регулирано налягане.
7. Метод съгласно коя да е от предходните претенции, характеризиращ се с това, че реакция а) се провежда в присъствието на разтворител представляващ кетон, хлориран въглеродород, ароматен разтворител, нитрил или безводна карбоксилна киселина или естер.
8. Метод съгласно коя да е от претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че реакцията а) се провежда в присъствието на смесващ се с водата разтворител, който се отделя преди завършване на етапа на хидролиза б) и се замества с несмесващ се с водата разтворител.
9. Метод за получаване на аминометанфосфонова киселина, характеризиращ се с това, че включва:
  - 1) взаимодействие на съединение с формула  $\text{R-CH}_2\text{NH-CO-NH-CH}_2\text{-R}'$ , където R и R' представляват хидрокси или  $\text{C}_{1-4}$ -алкокси, с фосфониращо средство, което представлява фосфорен трихлорид или диалкилхлорофосфинат с формула  $\text{ClP(OR}_1)_2$ , където  $\text{R}_1$  е  $\text{C}_{1-7}$ -алкил, или с фосфониращо средство, което представлява смес от фосфорен трихлорид и алкохол с формула  $\text{R}_1\text{OH}$  в присъствието на смесващ се с водата разтворител за да се образува съединение с формула (II), когато фосфониращото средство е фосфорен трихлорид, и съединение с формула (II'), когато фосфониращото средство е диалкилхлорофосфинат или е смес от фосфорен трихлорид и алкохола  $\text{R}_1\text{OH}$ ;

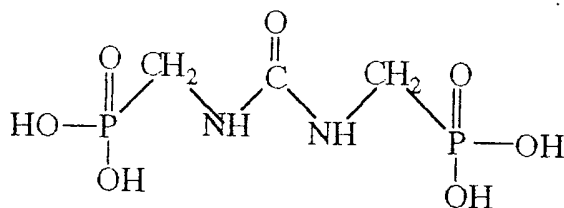


(II)



(II')

2) хидролиза на съединение с формула (II) или (II') с вода при меки условия за да се образува съединение с формула (IV):



(IV)

3) отделяне на смесващият се с водата разтворител чрез дестилация и заместването му с несмесващ се с водата разтворител

4) добавяне на вода и екстрахиране на съединението с формула (IV) в така образуваната водна фаза и

5) хидролизиране на водната фаза от етап 4) при температура от 100°C до 200°C, като налягането се регулира според образуващата се при това аминометанфосфонова киселина.

10. Метод съгласно коя да е от предходните претенции, характеризиращ се с това, че получената аминометанфосфонова киселина взаимодейства след това, без да е изолирана, за да се образува N-фосфометилглицин.