



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I770207 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：107122012

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07F9/30 (2006.01)

A01N57/18 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/21 歐洲專利局

17182645.6

(71)申請人：德商巴斯夫歐洲公司 (德國) BASF SE (DE)

德國

(72)發明人：卡克 甘特 KARIG, GUNTER (DE)；梅墨爾 法蘭克 MEMMEL, FRANK (DE)；

福特 馬克 FORD, MARK JAMES (GB)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

CN 102399240A

審查人員：王宗偉

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 20 頁

(54)名稱

製備含磷之 α -胺基腈類的方法

(57)摘要

本發明主要關於從對應含磷之氰醇酯類製備以下定義之特定式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的方法，及其用於製備固殺草或固殺草鹽的用途。本發明進一步關於製備固殺草或固殺草鹽的方法。

The present invention relates primarily to processes for preparing particular phosphorus-containing α -aminonitriles of the formulae (Ia) and (Ib) defined hereinafter from corresponding phosphorus-containing cyanohydrin esters and to the use thereof for preparation of glufosinate or of glufosinate salts. The present invention further relates to a process for preparing glufosinate or glufosinate salts.

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

製備含磷之 α -胺基腈類的方法

PROCESS FOR PREPARING PHOSPHORUS-CONTAINING
 α -AMINONITRILES

【中文】

本發明主要關於從對應含磷之氰醇酯類製備以下定義之特定式 (Ia) 和 (Ib) 的含磷之 α -胺基腈類的方法，及其用於製備固殺草或固殺草鹽的用途。本發明進一步關於製備固殺草或固殺草鹽的方法。

【英文】

The present invention relates primarily to processes for preparing particular phosphorus-containing α -aminonitriles of the formulae (Ia) and (Ib) defined hereinafter from corresponding phosphorus-containing cyanohydrin esters and to the use thereof for preparation of glufosinate or of glufosinate salts. The present invention further relates to a process for preparing glufosinate or glufosinate salts.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

製備含磷之 α -胺基腈類的方法

PROCESS FOR PREPARING PHOSPHORUS-CONTAINING
 α -AMINONITRILES

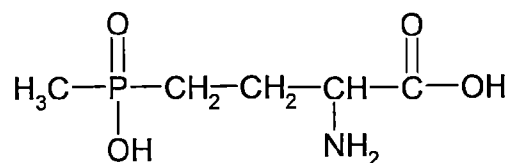
【技術領域】

本發明主要關於從對應含磷之氰醇酯類製備以下定義之特定式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的方法，及其用於製備固殺草或固殺草鹽的用途。本發明進一步關於製備固殺草或固殺草鹽的方法。

【先前技術】

含磷之氰醇酯類在各種工業領域中為有價值的中間物，特別是用於製備可用於醫藥/農業化學領域的生物活性物質。

US 4,168,963描述各種含磷和除草活性之化合物的製備，其中特別是草胺磷(phosphinothricin)(2-胺基-4-[羥基(甲基)磷醯基]丁酸；俗名：固殺草，以下稱為固殺草)及其鹽在農業化學領域中具有已達到的商業意義。



(固殺草)

例如，製備用於合成該含磷之除草活性化合物(特別是固殺草)的中間物之方法係描述於 US 4,521,348、US 4,599,207 和 US 6,359,162 B1 中。公開 WO 2015/173146、WO 2017/037033、WO 2017/037034、WO 2017/037009 和 WO 2017/037012 描述用於製備含

磷之氰醇類或氰醇酯類的進一步改良之方法變型。

CA1231103 (對應於 EP 0 121 226)描述一種藉由在氫化觸媒存在下在氫氛圍中以氨或一級胺處理 4-(羥甲基氧磷基(phosphinyl))-2-氧代丁酸來製備草胺磷(phosphinothricin)的方法。

US 4,521,348(對應於 EP 0 011 245)主要描述製備含磷之氰醇衍生物的方法，且參考公開說明書 DE 27 17 440(對應於 US 4,168,963)，(3-氰基-3-羥丙基)甲基亞膦酸異丁基酯與氨和水的示意性反應(類似於 WO 2015/173146 中的方式)。

US 4,692,541 揭示藉由縮羧酯類(acylals)與鹼金屬氰化物在 Strecker 合成條件下使用氯化銨(NH_4Cl)和濃氨水溶液(約 25%)的反應製備含磷之 α -胺基腈類的方法。此文獻進一步說明：藉由 US 4,521,348 (對應於 EP 0 011 245)中所述的方法，在(3-氰基-3-乙鹽氧基丙基)甲基亞膦酸異丁酯與 1.) NH_3 反應，接著與 2.) KOH 和 3.) H_2SO_4 反應之後，以約 85%之產率獲得固殺草。

CN102399240A 描述一種製備固殺草-銨的改良方法，其包括丙烯醛氰醇乙酸酯與亞膦酸乙基甲基酯在自由基形成劑存在下的反應，接著與氯化銨(NH_4Cl)和 25%氨水的混合物以獲得粗製產物之氨解。

來自先前技術之從對應含磷之氰醇酯類製備含磷之 α -胺基腈類的方法確實可允許製備所需的含磷之 α -胺基腈類，有時產率非常高，但在工業生產規模上關於使用性仍有缺點，例如過低的時空產率、起始材料諸如氨之高化學計量使用，共產物或副產物的比例過高(以及相關處理，例如廢水處理)及含磷之 α -胺基腈類的純化和分離的過高度複雜性(例如由於不要的高鹽負載和因過濾所需的複雜性)。

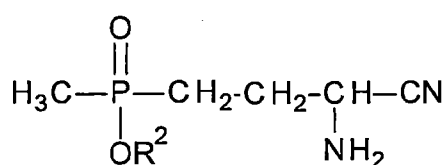
本發明所解決的問題因此為找到一種從對應含磷之氰醇酯類製備含磷之 α -胺基腈類的方法，該方法相較於先前技術方法以至少相當或更好的化學產率提供含磷之 α -胺基腈類且改良上述缺點中之一者、一者以上或全部，尤其是允許改良時空產率、能夠減少起始材

料諸如氨的使用、較低比例的共產物或副產物、及較佳改良反應方案，例如關於經濟、環境相關和/或品質相關的方面。

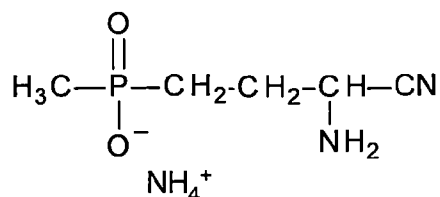
此問題藉由下述根據本發明的方法解決。

【發明內容】

本發明提供一種製備包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物的方法，

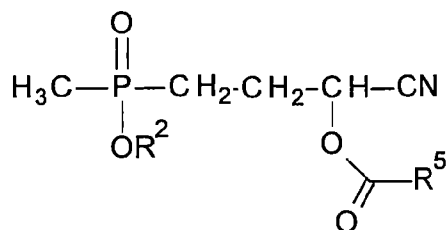


(Ia)



(Ib)

其特徵在於使式(II)化合物



(II)

與 NH_3 反應，使用總計 2.0-3.5 莫耳當量的 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量為基準計，

其中在各情況下：

R^2 為 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -鹵烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -鹵芳基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -芳烷基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -鹵芳烷基、 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -環烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -鹵環烷基，

R^5 為 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -鹵烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -鹵芳基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -芳烷基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -鹵芳烷基、 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -環烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -鹵環烷基。

藉由根據本發明的方法，尤其是描述為較佳或特佳者之根據本

發明的方法之組態的一者中，包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物具有改良的時空產率、減少起始材料如氨的使用、改良的方法經濟性(例如透過降低過濾複雜性改良反應後處理)、較小比例的共產物或副產物、以及改良的反應方案，因此以改良的反應方案而製備。

總之，根據本發明的方法，包括下述用於製備固殺草之根據本發明的另一方法，導致較少不要的共產物和副產物組分，同時減少起始材料的使用，並因此根據本發明的方法效率更高且更節能。

基團 R^2 和 R^5 的各個烷基可具有直鏈或支鏈(分支)碳骨架。

“(C1-C4)-烷基”一詞為具 1 至 4 個碳原子的烷基之簡略符號，即包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基丙基或三級丁基。具較大特定碳原子範圍的一般烷基，例如“(C₁-C₆)-烷基”，亦對應地包括較大碳原子數的直鏈或分支烷基，即在此實施例中亦包括具有 5 和 6 個碳原子的烷基。

“(C₄-C₅)-烷基”一詞為具 4 或 5 個碳原子的烷基之簡略符號，即包括正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、二級-戊基和新戊基。

“鹵素”較佳係指由氟、氯、溴和碘所組成的群組。鹵烷基、鹵芳基、鹵芳烷基和鹵環烷基分別係指經相同或不同鹵素原子(較佳為選自氟、氯和溴，特別係選自氟和氯)部分或完全取代的烷基、芳基、芳烷基和環烷基。因此鹵烷基包括例如單鹵烷基(=單鹵素烷基)、二鹵烷基(=二鹵素烷基)、三鹵烷基(=三鹵素烷基)或全鹵烷基，例如 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3CF_2 、 CH_2FCHCl 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 CH_2CH_2Cl 。此亦適用其他鹵素取代基團。

式(II)的含磷之氰醇酯類的製備為熟習該項技術者已知的且可藉由從文獻中得知的方法(例如根據在開頭所引用的文件)進行。

就與根據本發明的方法有關之式(Ia)和(II)而言，較佳的是下列情況

R^2 為(C₃-C₆)-烷基，及

R^5 為(C₁-C₄)-烷基、(C₆-C₈)-芳基或(C₅-C₈)-環烷基。

就與根據本發明的方法有關之式(Ia)和(II)而言，更佳的是下列情況

R^2 為(C₄-C₅)-烷基，及

R^5 為甲基、乙基或異丙基。

就與根據本發明的方法有關之式(Ia)和(II)而言，尤佳的是下列情況

R^2 為正丁基、異丁基、正戊基或異戊基，及

R^5 為甲基。

就與根據本發明的方法有關之式(Ia)和(II)而言，尤佳的是下列情況

R^2 為正丁基，及

R^5 為甲基。

根據本發明的方法較佳係以使用 2.0 至 3.0 莫耳當量的總量之 NH₃(以所使用的式(II)化合物之量為基準計)之方式進行。

根據本發明的方法更佳地係以使用 2.3 至 2.8 莫耳當量的總量之 NH₃(以所使用的式(II)化合物之量為基準計)之方式進行。

根據本發明的方法尤佳地係以使用 2.4 至 2.7 莫耳當量的總量之 NH₃(以所使用的式(II)化合物之量為基準計)之方式進行。

根據本發明的方法較佳係以所使用的 NH₃ 基本上為無水的之方式進行，因為開頭所提及之本發明方法的優點(尤其是關於改良的時空產率、減少起始材料如氨的使用、較低比例的共產物或副產物、以及改良的反應方案)可達到特定程度。

關於根據本發明的方法，所使用的 NH₃ 較佳為基本上無水的，意指所使用的 NH₃ 中之含水量為不超過 1 重量%，和經常在 0.1-0.5 重量%之範圍內。

根據本發明的方法較佳地係以反應係在不添加氯化銨(NH₄Cl)

的情況下進行之方式來進行。

內部實驗已顯示：添加氯化銨(NH_4Cl)對根據本發明的方法沒有任何有利影響且在這方面是非必需的。因為藉由文獻中已知的方法進一步製備固殺草及其鹽，通常包括用於去除在反應過程中所形成的鹽形式之副產物或共產物的過濾步驟，所以在方法根據本發明中省去添加氯化銨意味著反應方案的進一步改良，特別是關於後來的過濾。

根據本發明的方法較佳係以下列之方式進行：一或多種如上述所定義的式(II)化合物，較佳地一或多種定義為較佳或特佳的式(II)化合物，最初以液體形式進料至反應器中，及添加 NH_3 。

在一較佳的組態中，添加可以下列之方式進行：在方法條件下通常為氣態、液態或部分氣態和部分液態形式的 NH_3 以部分或完全在包含初進料的式(II)化合物之液相表面下計量加入。

根據本發明的方法較佳係下列之方式進行：該反應係在範圍從 0 至 70°C 之溫度下，較佳地在範圍從 10 至 60°C 之溫度下進行。

根據本發明的方法較佳係以下列之方式進行：該反應係在範圍從 15 至 50°C 之溫度下，較佳地在範圍從 20 至 45°C 之溫度下進行。

已根據本發明形成之包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物可用作為合成含磷之胺基酸類(例如固殺草)之起始材料(該合成路徑將詳細描述於下文中)。

根據本發明的方法另外可能在高壓下或在減壓下進行。

根據本發明的方法較佳係以下列之方式進行：反應係在不大於 5 巴之絕對壓力(pabs)，較佳在不大於 4 巴之絕對壓力，進一步較佳在 970 毫巴至 3 巴之絕對壓力下進行。

根據反應參數(尤其是式(II)化合物和 NH_3 的莫耳比、存在於反應中之水的量、和相關的反應溫度和反應時間)之選擇，根據本發明製備之混合物含有不同比例的式(Ia)化合物和式(Ib)化合物。化合物(Ia)的比例通常為 10 至 90 mol%，且化合物(Ia)的比例通常為 20 至

80 mol%，在各情況下以式(Ia)和式(Ib)之化合物的總量為基準計。

在本發明較佳和特佳反應條件下，化合物(Ia)的比例通常為 30 至 80 mol%，化合物(Ia)的比例經常為 40 至 80 mol%，且化合物(Ia)的比例經常為 50 至 80 mol%，在各情況下以式(Ia)和式(Ib)之化合物的總量為基準計。

根據反應程序，尤其是反應時間和所使用的 NH_3 的量，化合物(Ia)的比例可為 60 mol%或更多，或者 70 mol%或更多，在各情況下以式(Ia)和式(Ib)之化合物的總量為基準計。

根據本發明之製備包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物之方法較佳適用於式(Ia)和(II)，其中

R^2 為(C₄-C₅)-烷基，及

R^5 為甲基、乙基或異丙基，

使用總計 2.0 至 3.5 莫耳當量的 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量為基準計，

其中反應係在範圍從 0 至 70°C 之溫度下進行，更佳地在範圍從 10 至 60°C 之溫度下進行。

其中較佳地以下參數中之一者、一者以上或全部是適用的：

反應係在不添加氯化銨(NH_4Cl)的情況下進行，

所使用的 NH_3 基本上為無水的，及/或

反應係在不大於 5 巴的絕對壓力(pabs)下進行。

製備包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物之根據本發明的方法較佳地適用於式(Ia)和(II)，其中

R^2 為(C₄-C₅)-烷基，及

R^5 為甲基、乙基或異丙基，

使用總計 2.0 至 3.0 莫耳當量的 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量為基準計，

其中反應係在範圍從 10°C 至 60°C 之溫度下進行，

反應係在不添加氯化銨(NH_4Cl)的情況下進行，

所使用的 NH_3 基本上為無水的，及
反應係在不大於 5 巴的絕對壓力(pabs)下進行。

製備包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物之根據本發明
的方法尤佳地適用於式(Ia)和(II)，其中
 R^2 為正丁基、異丁基、正戊基或異戊基(較佳地又為正丁基)，及
 R^5 為甲基，

使用總計 2.3 至 2.8 莫耳當量的 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量
為基準計，

其中反應係在範圍從 15°C 至 50°C 之溫度下進行，更佳地在範圍從
20 至 45°C 之溫度下進行。

其中較佳地以下參數中之一者、一者以上或全部是適用的：

反應係在不添加氯化銨(NH_4Cl)的情況下進行，

所使用的 NH_3 基本上為無水的，及/或

反應係在不大於 4 巴的絕對壓力(pabs)下進行。

製備包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物之根據本發明
的方法尤佳地適用於式(Ia)和(II)，其中

R^2 為正丁基、異丁基、正戊基或異戊基(較佳地又為正丁基)，及
 R^5 為甲基，

使用總計 2.3 至 2.8 莫耳當量的 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量
為基準計，

其中反應係在範圍從 20°C 至 45°C 之溫度下進行，

反應係在不添加氯化銨(NH_4Cl)的情況下進行，

所使用的 NH_3 基本上為無水的，及

反應係在不大於 4 巴的絕對壓力(pabs)下進行。

製備包含式(Ia)和(Ib)的含磷之 α -胺基腈類的混合物之根據本發明
的方法非常尤佳地適用於式(Ia)和(II)，其中

R^2 為正丁基、異丁基、正戊基或異戊基(較佳地又為正丁基)，及
 R^5 為甲基，

應器中排出(排出/排放)。

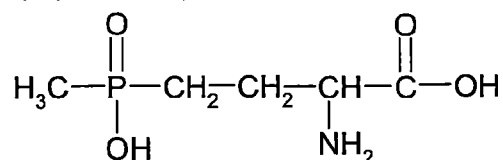
相比之下，在分批方法方案中，引入反應物(即式(II)化合物和氨)，轉化(即反應物的反應)和從反應器排出產物(即產物諸如式(Ia)和(Ib)之化合物)係依次進行或僅在各個相中重疊。

在較佳組態中，根據本發明的方法以半分批模式進行，其中 NH_3 的引入基本上與同時進行之反應一起進行以形成包含式(Ia)和(Ib)之化合物的混合物。

固殺草鹽在本發明的情況下較佳為固殺草之銨鹽、磷鹽、銻鹽、鹼金屬鹽和鹼土金屬鹽，及固殺草與氫鹵酸或硫酸之鹽。

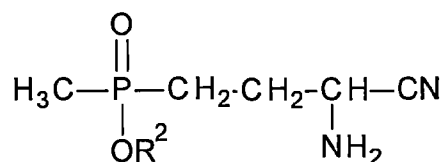
在本發明的情況下尤佳為固殺草、固殺草鈉和固殺草銨、和 固殺草鹽酸鹽。

在另一態樣，本發明關於固殺草或固殺草鹽的製造，

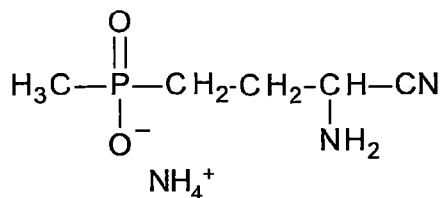


(固殺草)

其特徵在於，在此方法中，使用包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物的混合物



(Ia)



(Ib)

其中 R^2 具有上述根據本發明所定義的意義，較佳地上述定義為較佳的意義以及更佳上述定義為特佳的意義，及所使用的此混合物係藉由根據本發明的方法，較佳地根據上述描述

為較佳或特佳的組態中之一者製備。

本發明進一步關於一種製備固殺草或固殺草鹽(尤其是固殺草、固殺草-鈉、固殺草鹽酸鹽或固殺草-鉍)的方法，其包含下列步驟(a)和(b)：

(a) 製備根據本發明之如上述所定義的至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物，較佳地如上述定義為較佳者，和更佳地如上述定義為特佳者，此混合物係藉由根據本發明的方法製備，較佳地在描述為較佳或特佳的組態之一者中，

及

(b) 將步驟(a)中所製備且包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物轉化至固殺草或轉化至固殺草鹽，尤其是轉化至固殺草、固殺草-鈉、固殺草鹽酸鹽或固殺草-鉍，

或

(b) 使用步驟(a)中所製備且包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物來製備固殺草或製備固殺草鹽，尤其是製備固殺草、固殺草-鈉、固殺草鹽酸鹽或固殺草-鉍。

根據本發明用於製備固殺草或固殺草鹽的方法，較佳地在描述為較佳或特佳的組態之一者中，較佳係以下列之方式進行：在步驟(b)中，進行將腈基和次膦酸酯基酸性水解至式(Ia)化合物及將腈基之酸性水解至式(Ib)化合物，此等水解(hydrolyses)較佳地係用無機酸進行，且較佳又用 HCl(鹽酸)水溶液進行。

根據本發明之用於製備固殺草及/或固殺草鹽的方法之後一步驟可以如例如 CN102399240A 中所述的已知方式進行。

最後，本發明亦關於藉由根據本發明的方法(較佳地在描述為較佳或特佳的組態之一者中)製備之混合物用於製備固殺草或固殺草鹽(尤其是固殺草、固殺草-鈉、固殺草鹽酸鹽或固殺草-鉍)的用途，在各情況下該混合物包含如上述所定義的至少一種式(Ia)和(Ib)之化合物。

下列實施例闡明本發明。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實施例：

除非另有說明，否則所有數據均以重量為基準計。

使用的縮寫：

ACM： 乙酸 3-[正丁氧基(甲基)磷醯基]-1-氰基丙基酯，式(II)化合物

AMN： (3-胺基-3-氰基丙基)甲基亞磷酸正丁酯，式(Ia)化合物

設備：具有內部溫度計和夾套冷卻、攪拌器，視需要之 HPLC 泵和紅外探針(監測反應)之 500 ml 高壓釜

實施例 1：

將用 NH_3 氣體吹掃之 500 ml 高壓釜最初進料 9.6 g 的水和 9.3 g 的氯化銨(對應於 0.45 莫耳當量，以所使用的 ACM 的量為基準計)，及添加 57.8 g 的氨水溶液(在水中之 33%，對應於 2.9 莫耳當量，以所使用的 ACM 的量為基準計)同時攪拌(600 rpm)。隨後，利用 HPLC 泵將 100.92g 的 ACM 泵入高壓釜中，在此過程中內溫從最初的 20°C 升至約 22°C。添加 ACM 結束後，將混合物再攪拌 20 分鐘；藉由 IR 探針記錄反應混合物的組成沒有進一步的變化。

根據 ^{31}P NMR，所要式(Ia)和(Ib)之化合物的比例為 90%(藉由 NMR 的式(Ia)和(Ib)之化合物的量之比率為 69：31)。

^{31}P -NMR (162 MHz, D_2O)： δ (ppm) = 63,06/63,05 ppm (69%) 及 42,91/42,84 ppm (31%)。

實施例 2：

所使用的 NH_3 的含水量為 0.2%至 0.25 重量%。

將用 NH_3 氣體吹掃之 500 ml 高壓釜最初進料 252.9 g 的 ACM (ACM 含量：92%)，並在 20°C 下，同時攪拌(800 rpm)，在 22 分鐘內將 42.3 g 的 NH_3 氣體(對應於 2.6 莫耳當量，以所使用的 ACM 的量為基準計)通入高壓釜，在此過程中，內溫升至 35°C 並藉由夾套冷卻保持在 35°C。73 分鐘後，反應已結束；藉由 IR 探針記錄反應混合物的組成沒有進一步的變化。

將反應混合物從高壓釜排出至 400 ml 的 32%鹽酸中並將所得混合物在 110°C 下攪半 7 h，在此過程中，部分蒸餾掉揮發性組分諸如水、乙酸、氯化正丁基、正丁醇和乙酸正丁酯。此接著以氨水溶液中和。固殺草-銨在所得溶液中之含量為 15.9%，對應於理論值的 91.5%之產率，以所使用的 ACM 的量為基準計。

固體草-銨之含量的測定係藉由使用固殺草-銨作為外標準品和 0.1 莫耳 KH_2PO_4 水溶液作為溶析液之 HPLC 從以氫氧化銨溶液中和的樣品進行。

實施例 3：

所使用的 NH_3 之含水量為 0.2%至 0.25 重量%。

將具有夾套冷卻之 0.5 l 高壓釜最初進料 252.8 g 的 ACM (ACM 含量 90.7%)，並用氮氣吹掃高壓釜。在 22°C 的內溫下，在不進行冷卻下將約 8g 的 NH_3 氣體注入溶液中同時攪拌(900 rpm)。在此溫度升至 35°C。隨後，經由夾套溫度以閉環控制將內溫控制於 33 至 35°C (經由低溫恆溫器冷卻)，並在 38 分鐘內，以氣體添加約 34.4g 的 NH_3 (總計 42.4g，對應於 2.6 當量)。最大內壓為 3.5 巴絕對壓力(對應於 2.5 巴標準規格)。在內溫 34°C 下，繼續攪拌另外 96 min，並將此反應混合物排出至 507g 鹽酸中(在水中之 32%，對應於 4.6 當量)(經由水浴冷卻)。然後將此混合物在回流下攪拌 7 h 並蒸餾出約 200 ml 餾出液。然後將反應混合物冷卻至 22°C 並用氨溶液(在水中之 25%)調至 pH 6.5 並用

水稀釋(溶液的總重量1026.2g；固殺草-銨的含量(HPLC)：16.5%，對應於理論值的97%，以所使用的ACM的量為基準計)。

為了分離固殺草-銨，使用溶液所遵循的程序類似於CN102399240A的實施例7中所述的程序：為此目的，濃縮溶液，添加甲醇，濾出沉澱的氯化銨，及在減壓下濃縮母液且再次與甲醇攪拌並冷卻。濾出結晶產物並用甲醇洗滌。乾燥後，獲得192.8 g 的固體(固殺草-銨的含量(HPLC)：81.4%，對應於理論值的90.3%，以所使用的ACM的量為基準計)。為了驗證固殺草-銨的含量，使用這些固體與水來製備50重量%的溶液(固殺草-銨的含量(HPLC)：40.9%，對應於理論值的90.6%)。

^{31}P -NMR (162 MHz, D_2O) : δ (ppm) = 56 ppm.

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

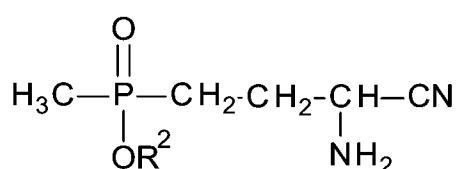
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

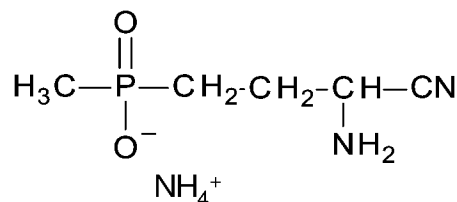
無

申請專利範圍

1. 一種製備混合物的方法，該混合物包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物

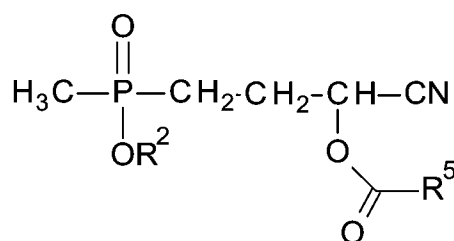


(Ia)



(Ib)

其特徵在於使式(II)化合物



(II)

與 NH_3 反應，使用總計 2.0-3.5 莫耳當量的 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量為基準計，

其中在各情況下：

R^2 為 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -鹵烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -鹵芳基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -芳烷基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -鹵芳烷基、 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -環烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -鹵環烷基，

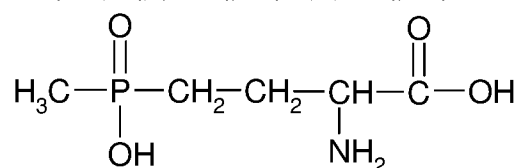
R^5 為 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -鹵烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -鹵芳基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -芳烷基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ -鹵芳烷基、 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -環烷基或 $(\text{C}_4-\text{C}_{10})$ -鹵環烷基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的方法，其特徵在於
 R^2 為 (C_3-C_6) -烷基，
 R^5 為 (C_1-C_4) -烷基、 (C_6-C_8) -芳基或 (C_5-C_8) -環烷基。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於
 R^2 為 (C_4-C_5) -烷基，

R^5 為甲基、乙基或異丙基。

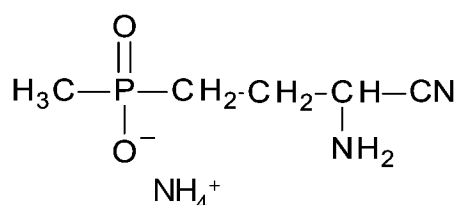
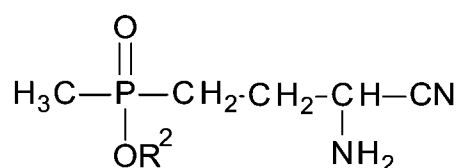
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於使用 2.0 至 3.0 莫耳當量的總量之 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量為基準計。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於使用 2.3 至 2.8 莫耳當量的總量之 NH_3 ，以所使用的式(II)化合物之量為基準計。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於所使用的 NH_3 基本上為無水的且所使用的 NH_3 中之含水量為不超過 1 重量 %。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於反應係在不添加氯化銨(NH_4Cl)的情況下進行。
8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於一或多種如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項所定義的式(II)化合物最初以液體形式進料於反應器中，及添加 NH_3 。
9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在範圍從 0 至 70°C 之溫度下進行。
10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在範圍從 10 至 60°C 之溫度下進行。
11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在範圍從 15 至 50°C 之溫度下進行。
12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在範圍從 20 至 45°C 之溫度下進行。
13. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在不超過 5 巴之絕對壓力下進行。
14. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在不超過 4 巴之絕對壓力下進行。
15. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的方法，其特徵在於該反應係在範圍從 970 毫巴至 3 巴之絕對壓力下進行。

16. 一種製備固殺草或固殺草鹽的方法，



(固殺草)

其特徵在於，在此方法中，使用包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物，



(Ia)

(Ib)

其中 R^2 具有申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所給出之定義，
及

所使用的此混合物係藉由申請專利範圍第 1 至 15 項中所定義的方法製備。

17. 一種製備固殺草或固殺草鹽的方法，其包含下列步驟(a)和(b)：

(a) 製備一混合物，該混合物係藉由如申請專利範圍第 1 至 15 項中所定義的方法製備且包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所定義的至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物，
及

(b) 將步驟(a)中所製備且包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物轉化至固殺草或轉化至固殺草鹽，
或

(b) 使用步驟(a)中所製備且包含至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物之混合物來製備固殺草或固殺草鹽。

18. 根據申請專利範圍第 17 項的方法，其中該固殺草或固殺草鹽係

- 選自固殺草、固殺草-鈉、固殺草鹽酸鹽或固殺草-銨。
19. 根據申請專利範圍第 17 項的方法，其特徵在於，在步驟(b)中，進行腈基和次膦酸酯基之酸性水解以產生式(Ia)化合物及腈基之酸性水解以產生式(Ib)化合物。
 20. 根據申請專利範圍第 17 項的方法，其特徵在於，在步驟(b)中，進行腈基和次膦酸酯基之酸性水解以產生式(Ia)化合物及腈基之酸性水解以產生式(Ib)化合物係用無機酸進行。
 21. 根據申請專利範圍第 17 項的方法，其特徵在於，在步驟(b)中，進行腈基和次膦酸酯基之酸性水解以產生式(Ia)化合物及腈基之酸性水解以產生式(Ib)化合物係用 HCl(鹽酸)水溶液進行。
 22. 一種如申請專利範圍第 1 至 15 項中所定義的方法製備之混合物的用途，該混合物包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所定義的至少一種式(Ia)化合物和至少一種式(Ib)化合物，其係用於製備固殺草或製備固殺草鹽。
 23. 根據申請專利範圍第22項的用途，其中該固殺草或固殺草鹽係選自固殺草、固殺草-鈉、固殺草鹽酸鹽或固殺草-銨。