

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/38

C07F 9/40



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00815653.0

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1195763C

[22] 申请日 2000.12.22 [21] 申请号 00815653.0

[30] 优先权

[32] 1999.12.23 [33] DE [31] 19962601.4

[86] 国际申请 PCT/EP2000/013162 2000.12.22

[87] 国际公布 WO2001/047938 德 2001.7.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.8

[71] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 C·伍尔夫 S·厄斯坦

A·奥夫特林

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 刘明海

权利要求书 4 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 制备 N-磷酰甲基甘氨酸的方法

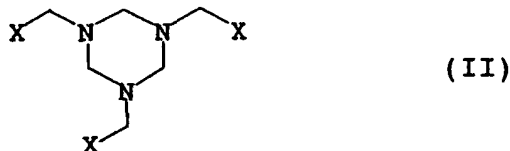
[57] 摘要

本发明涉及制备 N-磷酰甲基甘氨酸的方法，是通过把六氢三嗪和三酰基亚磷酸酯反应实施的。这种方法可以简单和便宜的方式高收率地给出 N-磷酰甲基甘氨酸。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备 N-脒酰甲基甘氨酸的方法, 其中:

a) 把具有下式 (II) 的六氢三嗪衍生物:

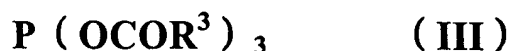


其中 X 是 CN、COOZ、CONR¹R² 或 CH₂OY,

Y 是 H、C₁-C₆CO 基、苯甲酰基或 C₁-C₆烷基,

Z 是 H、一种碱金属、碱土金属、C₁-C₁₈烷基或芳基、后者可以是未被取代的, 或被 C₁-C₄烷基、NO₂ 或 OC₁-C₄烷基所取代,

R¹ 和 R² 可以相同或不相同, 并且是 H 或 C₁-C₄烷基, 与具有下式 (III) 的三酰基亚磷酸酯:

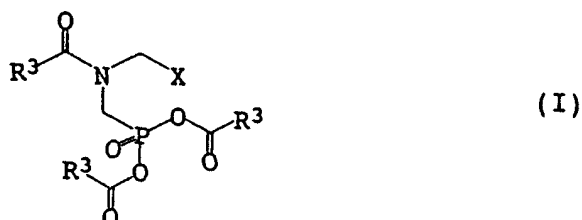


进行反应, 其中的基 R³ 可以相同或不相同, 并且是 C₁-C₁₈烷基或芳基, 后者可以是未被取代的或被 C₁-C₄烷基、NO₂ 或 OC₁-C₄烷基所取代,

并且,

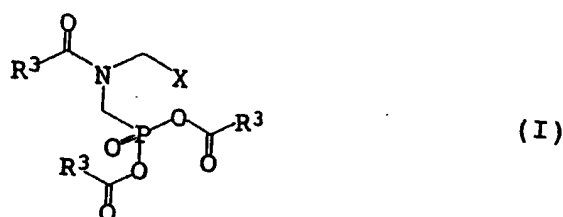
b) 把得到的产物水解, 并且如果 X 是 CH₂OY, 则把得到的产物氧化。

2. 权利要求 1 的方法, 其中具有式 (II) 的六氢三嗪与具有式 (III) 的三酰基亚磷酸酯的反应给出具有下式 (I) 的化合物:



其中 R³ 和 X 的意义与权利要求 1 中所述相同。

3. 一种制备具有下式 (I) 的膦酰基化合物的方法,



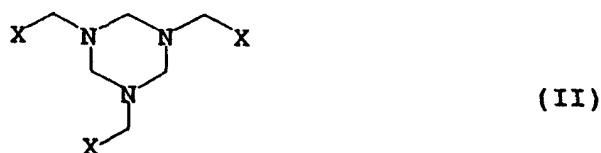
其中 R^3 可以相同或不相同, 代表 $C_1 - C_{18}$ 烷基或芳基, 后者可以是未被取代的, 或被 $C_1 - C_4$ 烷基、 NO_2 或 $OC_1 - C_4$ 烷基所取代, 并且

X 是 CN 、 $COOZ$ 、 $CONR^1R^2$ 或 CH_2OY ,

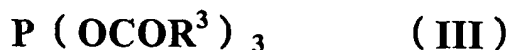
Y 是 H 、 $C_1 - C_6CO$ 基、苯甲酰基或 $C_1 - C_6$ 烷基;

Z 是 H 、一种碱金属、碱土金属、 $C_1 - C_{18}$ 烷基或芳基, 后者可以是未被取代的, 或被 $C_1 - C_4$ 烷基、 NO_2 、或 $OC_1 - C_4$ 烷基所取代;

R^1 和 R^2 可以相同或不相同, 并且是 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基; 该方法包括把具有下式 (II) 的六氢三嗪衍生物:



与具有下式 (III) 的三酰基亚磷酸酯反应,



其中 R^3 和 X 的意义与前相同。

4. 权利要求 1-3 中任意一项的方法, 其中的 X 是 CN 或 $COOZ$ 。

5. 权利要求 1-3 中任意一项的方法, 其中的 R^3 是苯基, 它可以是未被取代的, 或者被 $C_1 - C_4$ 烷基、 NO_2 、或 $OC_1 - C_4$ 烷基所取代; 或者 R^3 是 CH_3 。

6. 权利要求 1-3 中任意一项的方法, 其中的步骤 (a) 是在一

种有机溶剂中实施的，该有机溶剂选自惰性有机溶剂。

7. 权利要求 6 的方法，其中所用的溶剂是二噁烷或四氢呋喃。

8. 权利要求 6 的方法，其中使用了一种氯化的有机溶剂。

9. 权利要求 8 的方法，其中 1, 2-二氯乙烷被用作溶剂。

10. 权利要求 1-3 中任意一项的方法，其中式 II 和 III 的化合物以等当量使用。

11. 权利要求 1-3 中任意一项的方法，其中的式 III 化合物是通过把具有下式 IV 的羧酸：



其中 R^3 的意义与权利要求 1 中所叙相同，或它的盐类与三卤化磷进行反应来制备的。

12. 权利要求 11 的方法，其中具有式 IV 的羧酸的一种碱金属盐或铵盐与卤化磷进行反应。

13. 权利要求 11 的方法，其中具有式 IV 的羧酸在胺存在的条件下与卤化磷进行反应。

14. 权利要求 11 的方法，其中具有式 IV 的羧酸在一种碱存在的条件下与卤化磷进行反应。

15. 权利要求 11 的方法，其中反应是在一种惰性有机溶剂中实施的，该有机溶剂选自芳香或脂肪烃类和氯化的烃类。

16. 权利要求 15 的方法，其中的溶剂可在反应后回收并重新循环使用。

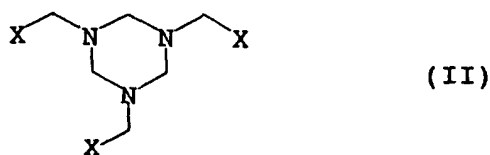
17. 权利要求 1 或 2 的方法，其中的式 I 化合物用酸水溶液水解。

18. 权利要求 17 的方法，其中的水解反应是在两相体系中实施的。

19. 权利要求 18 的方法，其中的膦酰甲基甘氨酸是通过把水相的 pH 值调节到 0.5 至 2.0 范围内而从水相沉淀出来的。

20. 权利要求 19 的方法，其中的膦酰甲基甘氨酸是在一种可与水混溶的溶剂存在条件下沉淀出来的。

21. 一种中间体，它通过把具有下式 II 的六氢三嗪衍生物：

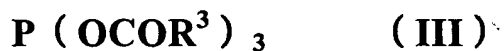


其中 X 是 CN、COOZ、CONR¹R² 或 CH₂OY,

Y 是 H、C₁ - C₆CO 基、苯甲酰基或 C₁ - C₆烷基;

Z 是 H、一种碱金属、碱土金属、C₁ - C₁₈烷基或芳基, 后者可以是未被取代的, 或被 C₁ - C₄烷基、NO₂或 OC₁ - C₄烷基所取代;

R¹和 R²可以相同或不相同, 并且是 H 或 C₁ - C₄烷基, 与具有下式 III 的三酰基亚磷酸酯反应:

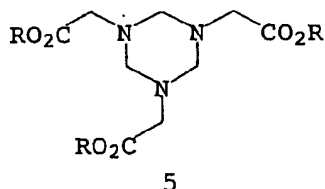


其中基 R³可以相同或不相同, 并且是 C₁ - C₁₈烷基或芳基, 后者可以是未被取代的, 或被 C₁ - C₄烷基、NO₂或 OC₁ - C₄烷基所取代。

制备 N-膦酰甲基甘氨酸的方法

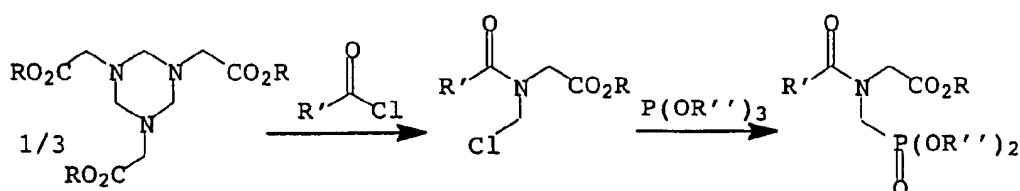
本发明涉及通过把六氢三嗪类化合物与亚磷酸三酰基酯反应来制备 N-膦酰甲基甘氨酸的方法，也涉及用于这种方法中的中间体。

N-膦酰基甲基甘氨酸 (glyphosate) 被广泛用作非选择性除草剂。已知有大量制备膦酰甲基甘氨酸的方法。一种制备它的可能性是把六氢三嗪衍生物与亚磷酸酯进行反应。例如美国专利 4, 181, 800 描述了一种制备具有下式 5 的六氢三嗪类化合物的方法：



并且美国专利 4, 053, 505 描述了这些六氢三嗪类化合物与亚磷二酯类的反应并随后把得到的产物水解而给出膦酰甲基甘氨酸。已经暴露出的产率和选择性有利于单膦酸酯化产物这两方面的问题应能得到改进。还有，亚磷二酯类化合物是很昂贵的。

EP - A - 104, 775 (相应于美国专利 4, 425, 284、美国专利 4, 482, 504 和美国专利 4, 535, 181) 描述了上述六氢三嗪类化合物与酰卤反应，接着用亚磷三酯进行膦酸酯化并水解给出膦酰甲基甘氨酸，反应方程式如下：



虽然这种方法给出相对较高的膦酰甲基甘氨酸的收率，但它不仅需要昂贵的亚膦酯，还另外需要使用酰氯。此外，酰氯最多只能以游离酸的形式被回收，然后要在分开的步骤中把它重新转化成酰氯，这就大大增加了这种方法的费用。还有，亚膦酸酯化时所用的醇不能完全被重新循环，因为在反应过程中会形成等当量的烷基氯，后者在毒性方面令人无法接受。

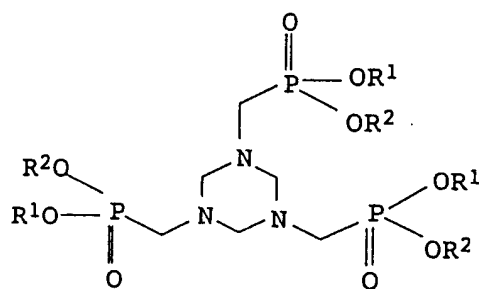
美国专利 4,428,888 (相应于 EP-A-149,294) 描述了上述六氢三嗪与亚磷酸酰氯在强的无水酸诸如氯化氢和一种 $C_1 - C_6$ 羧酸、诸如醋酸存在时发生的反应。在这种方法中获得大量未能确定的副产物，从而降低了膦酰甲基甘氨酸的产率并必然使产物的提纯复杂化。

美国专利 4,442,044 描述了具有式 5 的六氢三嗪与亚磷酸三酯反应给出相应的膦酸酯化合物，后者可用作除草剂。

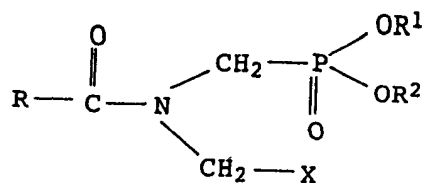
DD-A-141,929 和 DD-A-118,435 描述了上述六氢三嗪的碱金属盐 ($R = \text{例如 Na}$) 与亚磷酸二酯的反应。然而由于碱金属盐很难溶解，转化率很低。

美国专利 5,053,529 描述了通过把上述六氢三嗪与亚磷酸三酯在四氯化钛存在时进行反应，接着把得到的产物进行水解来制备膦酰甲基甘氨酸。使用四氯化钛使这种制备方法太昂贵。还有，膦酰甲基甘氨酸的产率也不能令人满意。

美国专利 4,454,063、美国专利 4,487,724 和美国专利 4,429,124 描述了通过把具有下式的化合物：

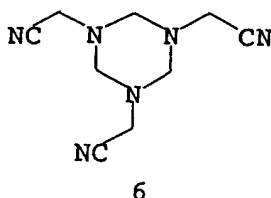


其中 R^1 和 R^2 是芳香或脂肪族基团，与 $RCO X$ ($X = Cl, Br, I$) 进行反应，得到具有下式的化合物：

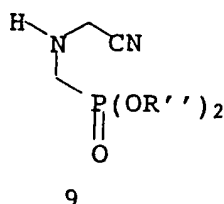


再把这一产物与金属氰化物反应，并将得到的产物水解，来制备磷酰甲基甘氨酸。这种方法的缺点已如上述，即需要使用酰氯。

另一种已被叙述过的可能合成方法是基于具有下式 6 的氰甲基取代的六氢三嗪：



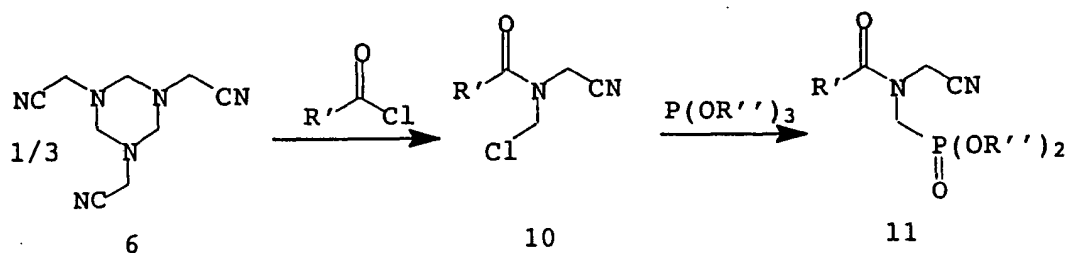
美国专利 3,923,877 和美国专利 4,008,296 公开了这种六氢三嗪衍生物在一种酸性催化剂诸如氯化氢、一种 Lewis 酸、一种酰氯或一种羧酸酐存在的条件下与磷酸二烷基酯反应，给出具有下式 9 的化合物：



接着水解即产生磷酰甲基甘氨酸，并形成 8 至 10% 的二磷酰甲基化产物。

美国专利 4,067,719、美国专利 4,083,898、美国专利 4,089,671 和 DE-A-275 1631 描述了氰甲基取代的六氢三嗪与磷酸二芳基酯在没有催化剂存在的条件下反应形成式 9 化合物，其中的 R''=芳基。这种方法具有上面提过的相同缺点，即使用了羧基取代的六氢三嗪 5。

EP-A-097,522 (相应于美国专利 4,476,063 和美国专利 4,534,902) 描述了六氢三嗪 6 与酰卤反应给出 10，随后用亚磷酸三酯或二酯进行磷酸酯化作用给出 11，最后水解即给出磷酰甲基甘氨酸，如下面的反应方程式所示：



这种方法的缺点和使用羧基取代的六氢三嗪衍生物的方法相同。

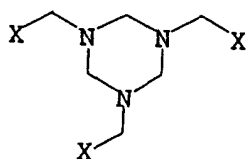
最后,美国专利 4, 415, 503 描述了氰甲基取代的六氢三嗪的一种反应方式,它类似于美国专利 4, 428, 888 中所描述的方法。再一次可观测到大量副产物的形成。

EP - 164, 923 A 描述了具有式 11 的化合物的经过改进的水解反应。

本发明的一个目的是提供一种简单和经济的制备膦酰甲基甘氨酸的方法,其中另外以高纯度获得膦酸甲基甘氨酸。

我们已经发现,这一目的可通过把六氢三嗪衍生物与三酰基亚磷酸酯反应,随后水解得到的产物给出膦酰甲基甘氨酸来达成。

这样,本发明涉及一种制备 N-膦酰甲基甘氨酸的方法,其中
a) 把具有下式 II 的六氢三嗪衍生物:

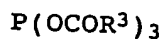


其中 X 是 CN、COOZ、CONR¹R² 或 CH₂OY,

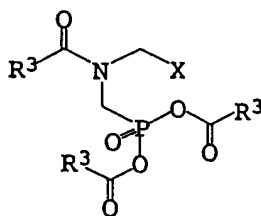
Y 是 H 或一种容易与 H 交换的基,

Z 是 H、一种碱金属、碱土金属、C₁-C₁₈ 烷基或者芳基,后者可以是未被取代的,或者被 C₁-C₄ 烷基、NO₂ 或 OC₁-C₄ 烷基所取代,

R¹ 和 R² 可以相同或不相同,并且代表 H 或 C₁-C₄ 烷基,与具有下式 III 的亚磷酸三酰基酯进行反应,



其中基 R^3 可以相同或不相同，并且是 $C_1 - C_{18}$ 烷基或芳基，后者可以是未被取代的，或者被 $C_1 - C_4$ 烷基、 NO_2 或 $OC_1 - C_4$ 烷基所取代，反应结果给出下式 I 的化合物：



其中 R^3 和 X 的意义与上面叙述过的相同:

b) 把式 I 化合物水解，并且如果 X 是 CH_2OY ，则把式 I 化合物氧化。

进一步,本发明涉及具有式 I 的化合物以及按照制备膦酰甲基甘氨酸方法中的步骤 a) 制备它们的方法。

烷基是优选含有 1 至 8 个碳原子、尤其是 1 至 4 个碳原子的线型或带叉链的烷基链。烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正己基、2-乙基己基等。

芳基优选苯基和萘基。

X 优选 CN 或 COOZ。

Z 优选 H、碱金属或 C_1-C_{18} 烷基。

如果 Y 代表一个容易和 H 交换的基，则它优先选取脂肪或芳香酰基或 $C_1 - C_6$ 烷基的形式。脂肪族酰基优先选取 $C_1 - C_6CO$ 基，芳香族酰基优先选取苯甲酰基。

R^1 和 R^2 优选 H。

基 R^3 特别优选取芳基的形式，芳基可以是未被取代的，或者是如

上述那样被取代的。特别合适的 R^3 基有苯基、对甲苯基和对硝基苯基。

式 II 化合物是已知的，并且可以用已知的方法或类似于已知的方法来制备。可参看例如，在开头叙述的本领域的状况。例如，一种胺 $X-CH_2-NH_2$ 可以和甲醛源诸如甲醛水溶液或低聚甲醛进行反应，例如可将这种伯胺溶解在甲醛水溶液中。通过结晶或蒸发水随后即可获得所需的六氢三嗪。这种方法被描述于 DE-A-2645085，相应于美国专利 4,181,800，它的全部内容在此引入作为参考。

式 II 中 X 是 CN 的化合物可以通过 Strecker 合成来获得，即通过把氨、氢氰酸和一种甲醛源在一起进行反应。这样一种方法被描述在，例如，美国专利 2,823,222 中，它的全部内容在此引入作为参考。

式 III 化合物可以通过多种方法来制备。第一种可能的方法是把羧酸 R^3COOH 的一种盐与三卤化磷反应，特别是与三氯化磷反应。所用的羧酸盐优选碱金属盐或碱土金属盐，特别是钠、钾、钙盐或铵盐。这一反应可以不用溶剂来实施，并且得到的产物可以直接应用在步骤 (a) 中。不过这一方法还是优选在一种惰性有机溶剂中进行，特别是在一种醚诸如二噁烷、四氢呋喃等，一种卤化有机溶剂、特别是氯化或氟化有机溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯丙烷、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、氯苯或 1,2-二氯苯，一种脂肪或芳香族烃类诸如正辛烷、甲苯、二甲苯或硝基苯中进行。优选使用随后在步骤 (a) 中所使用的同一种溶剂。特别优选使用氯代烃类。

当使用三氯化磷和羧酸的钠盐时，在反应过程中形成的盐例如氯化钠，可在反应之后除去。如果获得的盐是氯化铵或别的卤化铵，则所用的氨可用强碱例如氢氧化钠碱化该盐的水溶液 (pH11-14) 然后以通常的方式汽提氨而回收。以这种方式获得的氨可在干燥后重新循环使用，例如在液态或气态蒸馏；或者作为水溶液用来制备羧酸的铵盐。

另一种可能的制备式 III 化合物的方法是在胺存在的条件下把羧酸 R^3COOH 与三卤化磷进行反应。使用的胺特别是脂肪族或环状脂肪族的二胺或三胺，诸如三乙胺、三丁胺、二甲基乙胺或二甲基环己胺以及吡

淀。一般，这样一种操作程序是在有机溶剂中进行的。合适的溶剂是在上面第一种可能的制备方法中所叙述的那些溶剂。优选使用二噁烷、1, 2-二氯丙烷、1, 2-二氯乙烷、硝基苯或甲苯。当使用溶剂时，形成的胺盐酸盐会沉淀出来并可通过过滤除去。如果把这种胺的盐酸盐用强碱例如氢氧化钠水溶液处理，则胺即以游离碱形式从盐酸盐中释出。挥发性的胺即可通过蒸馏或提取来回收。不挥发的胺类可通过提取回收，或者，在胺类释出时产生两相混合物的情况下，可通过析相作用来分离回收。固体的胺可通过过滤回收。回收的胺类在干燥后如果合适可以重新循环到流程中去。

另一种制备式 III 化合物的可能方法是把羧酸 R^3COOH 与三卤化磷、特别是三氯化磷反应而无需加入碱。在这一反应中形成的卤化氢必须从反应混合物中除去。这可以用通常的方法来做，例如可通入一种惰性气体诸如氮气。释出的卤化氢然后以水溶液的形式可用于步骤 (b) 中的水解反应中。

本发明方法的步骤 (a) 可用溶剂或不用溶剂来实施，例如以熔体形式。不过最好还是用一种惰性有机溶剂，例如一种烃类诸如甲苯或二甲苯、一种醚类诸如四氢呋喃、二噁烷或二丁醚、硝基苯等。特别优选在一种卤代溶剂、尤其是氯代溶剂中实施本工艺，优选氯化物和/或氟化的脂肪烃类，诸如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二氯丙烷、1, 1, 1-三氯乙烷、1, 1, 2-三氯乙烷、1, 1, 2, 2-四氯乙烷、氯苯或 1, 2-二氯苯。反应物用量最好基本上按化学计量所需的量。不过也可以将一种或另一种反应物过量例如至 10%。一般，反应温度范围在 -10°C 至 140°C 之间。优选在室温至 100°C 之间。在这些条件下只需很短的反应时间；一般反应在 10 至 30 分钟以后即基本上完全。

步骤 (a) 获得的式 I 化合物是制备膦酰甲基甘氨酸的有用的中间体。最后式 I 化合物被水解。水解反应可采用酸性或碱性水解，优选酸性水解方式。使用的酸类特别是，无机酸类诸如盐酸、硫酸或磷酸。碱性水解一般用一种碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物来实施，特别是用氢氧化钠或氢氧化钾。

水解反应最好是用水溶液的酸或碱来实施。一般，是把水溶液的酸或碱加到在步骤(a)中获得的反应混合物中。水解反应可以在没有溶剂或存在一种惰性的有机溶剂的条件下进行，该有机溶剂可以完全地、部分地和水相混溶或者不和水混溶。优选使用步骤(a)中所用的溶剂。当使用步骤(a)中的溶剂时，如果适宜可在，例如通过蒸馏，除去一些溶剂之后在步骤(a)中获得的混合物即可方便地直接使用。作为一种替代方法，可将步骤(a)中所用的溶剂完全除去，并把残余物水介，从反应混合物中回收的溶剂可在制备式 III 化合物时或在步骤(a)中重新使用。

特别优选在两相体系（水溶液相/有机相）中实施水解反应。这里要使用一种仅部分与水混溶或者不与水混溶的有机溶剂，优选烃类诸如甲苯或二甲苯，醚类诸如二丁醚，特别是卤化烃类诸如前面在步骤(a)中叙述的那些。实施水解时可用通常的设备诸如搅拌反应器、循环反应器或最好是静态混合器将两相紧密混合。水解反应结束后，将两相分离并如下面所述那样进行加工处理。

一种特别优选的实施方案是这样一种方法，其中步骤(a)在一种卤化溶剂中实施，除去一些溶剂，如果合适，并将得到的式 I 化合物通过用水溶液的酸或碱处理步骤(a)中得到的反应混合物来进行水解。

作为一种替代方法，式 I 化合物也可以通过酶学方法，例如用一种酯酶或一种腈水解酶来把它水解成为腈酐甲基甘氨酸。

酸或碱的用量至少应是等当量，但最好用过量，特别是 ≥ 2 当量。

实施水解的温度一般在约 10°C 至 180°C 范围内，优选在 20°C 至 150°C 范围内。

如果 X 是 CH_2OY ，水解后获得的产物还需要进行氧化。超始化合物特别是其中的 X 是 CH_2OH 。氧化形成腈酐甲基甘氨酸的反应以通常的方式进行，这对于本领域的技术人员是已知的，例如通过用铜催化剂催化脱氢。

如果 X 是 CH_2OY 并且 Y 是一个酰基，步骤(a)的产物水解涉及消除酰基并形成 $\text{X}=\text{CH}_2\text{OH}$ 的相应的化合物。这化合物如前面所述那样

被氧化成磷酰甲基甘氨酸。

如果 X 是 CH_2OY 并且 Y 是一个烷基，则在步骤 (a) 产物的酸水解的条件下通常同时发生醚键的断裂。得到的化合物中 $\text{X}=\text{CH}_2\text{OH}$ ，再像前面描述的那样被氧化成磷酰甲基甘氨酸。

当使用过量酸或碱水解时获得的磷酰甲基甘氨酸被溶解在水相中。当用过量酸水解时直接形成羧酸 R^3COOH ，当用碱水解时，则在用强酸酸化、优选酸化至 $\text{pH}<0.5$ 后才形成羧酸 R^3COOH 。然后用通常的方法一除去羧酸，例如当羧酸是以固体形式沉淀时可通过过滤除去；蒸馏、或用一种有机溶剂提取，该溶剂应当不与水溶液相混溶。如果水解是两相的，则羧酸如果适宜，是以溶解的形式存在于有机相中。然后通过分出有机相来除去羧酸，如果需要，可以通常方法从其中回收羧酸。羧酸可以高纯度得到并可重新使用而不会在式 III 化合物的制备中造成任何问题。形成有机相的溶剂可在式 III 化合物的制备式步骤 (a) 中重新循环和重新使用。不过一般而言，这种溶剂应事先进行蒸馏、提取、过滤和/或汽提以除去其中的污染物诸如醇类、酚类、铵盐和/或可溶于水或不溶于水的羧酸。

可通过把水相的 pH 值调节至 0.5 至 2.0、特别是 0.8 至 1.5 来使磷酰甲基甘氨酸沉淀，这可通过，例如，加入酸或碱例如 HCl 、 H_2SO_4 或 NaOH 、 KOH 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ，并以通常方法获得，如果合适可将水溶液相浓缩和/或加入一种沉淀剂，再例如通过过滤来获得产物。一种可以与水相混溶的溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮等可优选作为沉淀剂。这些溶剂可通过蒸馏由母液中回收并重新使用。

在水解过程中形成的氨或氯化铵可重新循环进入本工艺流程中，如果适宜可将混合物碱化并通过汽提来回收氨。

如果需要，获得的磷酰甲基甘氨酸可用通常的方法进行脱色。这可以这样来做，例如用小量脱色剂，例如氧化剂诸如过硼酸盐或 H_2O_2 、或吸附剂诸如活性炭来处理它。脱色剂的用量依赖于要脱色的程度，这可由熟练技术人员以简单的方法来确定。用脱色剂处理可以在水解反应后的任何环节以通常的方法来实施。最好是在沉淀磷酰甲基甘氨酸以前

加入脱色剂。

本发明的方法或它本身的每一步骤，都可以连续地进行、不连续地进行或半间歇性地进行。所用的反应容器是为这类目的通常所用的，诸如带搅拌的反应器式管状反应器，如果合适可在上游带有混合装置或者把混合单元并入管状反应器中。

这样，本发明方法即以其简单的工艺控制和便宜的原料而区别于其它方法。仅仅有一种无机氯化物作为废产物产生，并且保护基，即具有式 III 的亚磷酸三酰基酯中的乙酰基也可以简单的方法被重新循环使用。这种方法以很短的反应时间和基于式 II 的六氢三嗪计算>90%的高收率产生膦酰甲基甘氨酸。

以下实施例是为说明本发明用的，而不是强加任何限制。

实施例 1:

在室温和排除湿气的条件下把 0.2 摩尔苯甲酸钠引入 50 毫升 1, 4-二噁烷中。滴加 0.0667 摩尔三氯化磷并在 85℃ 将反应物连续搅拌 20 分钟（无色悬浮液）。加入 0.0222mol 六氢三嗪 6 并在 85℃ 至 90℃ 把反应物进一步搅拌 20 分钟（稀的悬浮液，容易搅拌）。然后在 40℃ 真空蒸出二噁烷。往残余物中加入 100 毫升浓盐酸并把混合物回流 4 小时。冷却后，滤出苯甲酸，洗涤（用小量冷水）并干燥。

把汇合的滤液蒸发至干。为分离膦酰甲基甘氨酸、把残余物溶解在小量水中，加入冷的 NaOH 使 pH 值=1.5 而沉淀。加入小量甲醇可达到完全沉淀。滤出膦酰甲基甘氨酸并干燥。

产量: 10.3 克膦酰甲基甘氨酸（纯度按 HPLC 分析结果为 95.3%），基于 PCl_3 计算的产率相应于 91%。结晶后的母液中仍含有按重量计 1.8% 的膦酰甲基甘氨酸。

实施例 2:

在室温和排除湿气的条件下把 0.2 摩尔苯甲酸钠引入 50 毫升 1, 4-二噁烷中。滴加 0.0667 摩尔的三氯化磷并在 85℃ 搅拌反应物 20 分钟（为无色的悬浮液）。在排除湿气的条件下过滤反应物并用小量二噁烷洗涤残余物。往滤液中加入 0.0222 摩尔六氢三嗪 6，（仍在排除湿气条

件下)并把反应物在 85 至 90℃进一步搅拌 20 分钟。接着在 40℃真空蒸掉二噁烷。往残余物中加入 100 毫升浓盐酸并把混合物回流 4 小时。冷却后, 滤出苯甲酸, 洗涤(用小量冷水)并干燥。

把汇合的滤液蒸发至干。为分离膦酰甲基甘氨酸、把残余物溶解在小量水中, 加入冷的 NaOH 使 pH 值=1.5 而沉淀。加入小量甲醇可达到完全沉淀。滤出膦酰甲基甘氨酸并干燥。

产量: 10.5 克膦酰甲基甘氨酸(纯度按 HPLC 分析结果为 94.1%), 基于 PCl_3 计算的产率相应于 93%。结晶母液中仍含有按重量计 1.9%的膦酰甲基甘氨酸。

实施例 3:

在室温把 0.12 摩尔三乙酰基亚磷酸酯在 50 毫升二噁烷中的溶液加到 0.04 摩尔六氢三嗪 6 在 80 毫升二噁烷的溶液中。在 100℃继续搅拌溶液 2 小时。然后在 40℃、先是在大气压下, 然后在真空下蒸出溶剂。往残余物中加入 100 毫升浓盐酸并把反应物回流 4 小时。把反应混合物蒸发至干。为析离膦酰甲基甘氨酸, 可把残余物溶解在小量水中并加入冷 NaOH 使 pH=1.5 而沉淀。加入小量甲醇使沉淀完全。滤出膦酰甲基甘氨酸并干燥。

产量: 15.4 克膦酰甲基甘氨酸(纯度按 HPLC 分析结果为 98.7%), 基于 PCl_3 计算的产率相应于 76%。结晶母液中仍含有按重量计 1.6%的膦酰甲基甘氨酸。

实施例 4:

把 284 克在 1000 毫升 1, 2-二氯乙烷中的苯甲酸铵加入装有特氟隆对片混合器和回流冷凝管的搅拌着的 2 立升烧瓶中, 并在 30 分钟内在氮气氛下滴加 91.5 克三氯化磷。在此过程中, 温度爬升到最大值 36℃。接着在 25-36℃持续搅拌 30 分钟。把混合物经压滤器过滤, 在氮气氛下滤液用两部分 500 克的二氯乙烷洗涤两次以上(共 2054 克滤液)。

把滤液在室温下引入搅拌着的装有特氟隆叶片混合器和冷凝管的 2 立升烧瓶中。搅拌着的滤液在 30 分钟内加热到 80℃并在 80℃继续搅拌 30 分钟。溶液放置冷却并在此后直接水解。

最后，原料在 130℃和 8 巴压力的条件下量入一台带有安置在上游的静态混合器的管状反应器中（体积约为 600 毫升）（1265 克/小时来自上一步的二氯乙烷溶液、207 克/小时的浓度为 20%的 HCl）。停留时间为 30 分钟。排去第一次的运转液。为了加工，收集产生的两相混合物 60 分钟。在 60℃分相，水溶液相用两份 100 克的二氯乙烷提取两次。

仍然存在水溶液相中的二氯乙烷在装有特氟隆叶片搅拌器的圆底烧瓶中先通入氨气在 60℃进行汽提。然后，在 40 至 60℃温度下，在 15 分钟内用 50%氢氧化钠溶液把 pH 值调节到 1.0。继续在 40℃搅拌得到的悬浮液 3 小时，把混合物放置使冷却到室温，抽吸过滤出已经沉淀的产物并接着用 150 克冰水洗涤。得到的固体在 70℃和 50 毫巴条件下干燥 16 小时。

产量：54.6 克膦酰甲基甘氨酸（按 HPLC 分析其纯度为 96.2%），基于 PCl_3 计算的产率相应于 80%。结晶母液中仍含有按重量计 2.1%的膦酰甲基甘氨酸。

实施例 5:

如在实施例 4 中描述的那样由亚磷酸三苯甲酰酯合成中的氯化铵残渣制备在水中的饱和溶液。把这饱和溶液与实施例 4 中描述的膦酰甲基甘氨酸的结晶母液结合并用过量氢氧化钠溶液把它的 pH 值调节至 14。然后用氨气从反应混合物中汽提氨并收集以借助 GC 作气体分析（纯度 99%）。来自水解的汇合的二氯乙烷相通过蒸馏出二氯乙烷/水恒沸混合物而被干燥。干燥的氨气被通入二氯乙烷中直到所有的苯甲酸均已反应形成苯甲酸铵，并把得到的苯甲酸铵在 1, 2-二氯乙烷中的悬浮液返回到合成实验操作程序中。

产量（第一次重新循环）：54.0 克膦酰甲基甘氨酸（按照 HPLC 分析纯度为 97.0%），基于 PCl_3 计算的产率相应于 79%。

产量（第二次重新循环）：55.1 克膦酰甲基甘氨酸（按照 HPLC 分析纯度为 95.5%），基于 PCl_3 计算的产率相应于 81%。

实施例 6:

像实施例 4 中所描述的那样进行反应，但用硝基苯代替 1, 2-二

氯乙烷用作溶剂。

产量: 56.2 克膦酰甲基甘氨酸(按照 HPLC 其纯度为 97.4%), 基于 PCl_3 计算的产率相应于 82%。结晶母液中仍含有按重量计 2.0% 的膦酰甲基甘氨酸。

实施例 7:

像实施例 4 中所描述的那样进行反应, 但用 1,2-二氯丙烷代替 1,2-二氯乙烷用作溶剂。

产量: 54.0 克膦酰甲基甘氨酸(按照 HPLC 分析的纯度为 96.92%), 基于 PCl_3 计算的产率相应于 79%。结晶母液中仍含有按重量计 2.1% 的膦酰甲基甘氨酸。

实施例 8:

像实施例 1 中所描述的那样进行反应, 只是用 1,2-二氯乙烷代替二噁烷作为溶剂。膦酰甲基甘氨酸的产率为 75%。

实施例 9:

像实施例 1 中所描述的那样进行反应, 只是用甲苯代替二噁烷作为溶剂。膦酰甲基甘氨酸的产率为 68%。

实施例 10: 由羧酸、胺和 PCl_3 制备亚磷酸酯

在 0℃ 把 0.05 摩尔三氯化磷在 15 毫升甲苯中的溶液滴加到 0.15 摩尔苯甲酸和 0.15 摩尔二甲基环己胺在 90 毫升甲苯的溶液中。在 0℃ 继续搅拌 15 分钟, 然后让反应混合物冷却到室温。在排除湿气的条件下经压滤器滤出产物盐酸盐的沉淀。通过用 ^1H NMR 和 ^{31}P NMR 对滤液的分析来鉴定亚磷酸三苯甲酰基酯(产率: 99%)。如果把滤液蒸出甲苯后获得的残余物加到 0.15 摩尔浓度为 10% 的 NaOH 中, 则通过分相后接着用甲苯提取可定量地回收二甲基环己胺。随后把溶液经恒沸蒸馏除去水进行干燥后即可重新使用。

实施例 11:

在排除湿气的条件下, 在室温把 0.2 摩尔苯甲酸钠加到 50 毫升 1,4-二噁烷中。往其中滴加 0.0667 摩尔的三氯化磷并在 85℃ 继续搅拌反应混合物 20 分钟(无色的悬浮液)。加入 0.0222 摩尔六氢三嗪 1(X=CN),

在 85 - 90℃继续搅拌反应混合物另外 20 分钟(稀的悬浮液,容易搅拌)。然后在 40℃真空蒸出二噁烷。往残余物中加入 100 毫升浓盐酸并把混合物回流 4 小时。当冷却时,滤出苯甲酸并洗涤(用小量冷水)。汇合的滤液每次用 30 毫升甲苯提取两次,在旋转蒸发器上蒸发至干,并用乙醇在旋转蒸发器中反覆蒸馏三次以上以除去过量的盐酸。浓缩甲苯相并且把残余物与已经回收的苯甲酸汇合。

为从水溶液相的残余物中析离磷酸甲基甘氨酸,可将它溶解于小量水中并在 pH 值为 1.0 时冷沉淀(加 NaOH)。通过加入小量甲醇可达到完全沉淀,甲醇可通过蒸馏从母液中回收。产率: 91%。

已被回收的苯甲酸(0.2 摩尔,按 HPLC 分析纯度>99%)被溶解于 0.2 摩尔浓度为 5%的 NaOH 中,接着蒸发水份并把残余物干燥。得到的苯甲酸钠和已回收的二噁烷一起被重新应用于合成实验操作程序中。

产率(第一次重新循环): 90%

产率(第二次重新循环): 84%

产率(第三次重新循环): 88%。