

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4860080号
(P4860080)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int.Cl.

C07F 9/40 (2006.01)

F 1

C07F 9/40

G

請求項の数 18 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2001-549408 (P2001-549408)
 (86) (22) 出願日 平成12年12月22日 (2000.12.22)
 (65) 公表番号 特表2003-519155 (P2003-519155A)
 (43) 公表日 平成15年6月17日 (2003.6.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2000/013162
 (87) 國際公開番号 WO2001/047938
 (87) 國際公開日 平成13年7月5日 (2001.7.5)
 審査請求日 平成19年12月11日 (2007.12.11)
 (31) 優先権主張番号 199 62 601.4
 (32) 優先日 平成11年12月23日 (1999.12.23)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 508020155
 ビーエースエフ ソシエタス・ヨーロピ
 ア
 BASF SE
 ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフ
 エン (番地なし)
 D-67056 Ludwigshaf
 en, Germany
 (74) 代理人 100100354
 弁理士 江藤 聰明
 (72) 発明者 ヴルフ, クリストアン
 ドイツ、68165、マンハイム、モルシ
 ュトラーセ、18

最終頁に続く

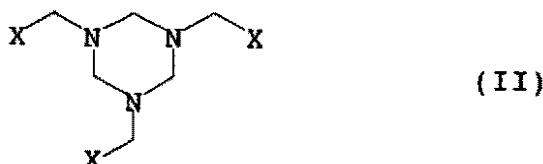
(54) 【発明の名称】 N-ホスホノメチルグリシンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N-ホスホノメチルグリシンの製造方法において、
a) 式 I I

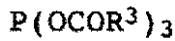
【化 1】



10

(式中、XはCN、COOZ、CONR¹R²またはCH₂OYであり、YはHまたはHとたやすく交換可能な基であり、ZはH、アルカリ金属、アルカリ土類金属、C₁~C₁₈-アルキル基またはアリール基であって、無置換であるかまたはC₁~C₄-アルキル基、NO₂若しくはOC₁~C₄-アルキル基にて置換されており、R¹およびR²は同一であっても異なっていてもよく、HまたはC₁~C₄-アルキル基である)で表されるヘキサヒドロトリアジン誘導体を、式 I I I

【化2】



(III)

(式中、基 R³は、同一であっても異なっていてもよく、無置換か若しくは C₁ ~ C₄ - アルキル基、NO₂またはOC₁ ~ C₄ - アルキル基にて置換されたC₁ ~ C₁₈ - アルキル基またはアリール基である)で表されるトリアシルホスフィットと反応させ、次いで b) 得られた生成物を加水分解し、さらに、XがCH₂OYの場合には酸化することを特徴とする製造方法。

【請求項2】

XがCNまたはCOOZである請求項1記載の方法。 10

【請求項3】

R³が、無置換か若しくはC₁ ~ C₄ - アルキル基、NO₂若しくはOC₁ ~ C₄ - アルキル基にて置換されたフェニル基またはCH₃である請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

工程(a)を有機溶媒中で行う請求項1 ~ 3のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項5】

用いる溶媒がジオキサンまたはテトラヒドロフランである請求項4記載の方法。

【請求項6】

塩素化有機溶媒を用いる請求項4記載の方法。 20

【請求項7】

1, 2 - ジクロロエタンを溶媒として用いる請求項6記載の方法。

【請求項8】

式IIおよびIIIで表される化合物を実質的に等量で使用する請求項1 ~ 7のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項9】

式IVで表される化合物を、式IV

【化3】



(IV)

30

(式中、R³は請求項1中で示した意味を有する)で表されるカルボン酸またはその塩と三ハロゲン化リンとを反応させることにより製造する請求項1 ~ 8のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項10】

式IVで表されるカルボン酸の、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を、ハロゲン化リンと反応させる請求項9記載の方法。

【請求項11】

式IVで表されるカルボン酸を、アミンの存在下でハロゲン化リンと反応させる請求項9記載の方法。 40

【請求項12】

式IVで表されるカルボン酸を塩基の不存在下でハロゲン化リンと反応させる請求項9記載の方法。

【請求項13】

芳香族または脂肪族炭化水素および塩素化炭化水素の中から選択される不活性有機溶媒中で反応を行う請求項9 ~ 12のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

溶媒を反応後に回収して再利用する請求項13記載の方法。

【請求項15】

b)において、得られた生成物を水性の酸を用いて加水分解する請求項1 ~ 7のうちい

50

すれか一項記載の方法。

【請求項 16】

加水分解を2相系において行う請求項15記載の方法。

【請求項 17】

ホスホノメチルグリシンを、pHを0.5~2.0の範囲内の値とすることにより水相から沈殿させる請求項16記載の方法。

【請求項 18】

ホスホノメチルグリシンを、水と混和する溶媒の存在下で沈殿させる請求項17記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

本発明は、ヘキサヒドロトリアジン化合物とトリアシルホスフィットとを反応させることによるN-ホスホノメチルグリシンの製造方法に関し、また、この方法において用いられる中間体に関する。

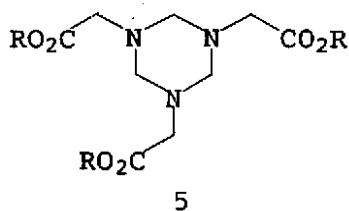
【0002】

N-ホスホノメチルグリシン(グリホサート)は、非選択性の除草剤に広範に使用されている。ホスホノメチルグリシンの製造方法は多数知られている。それを製造するための一つの可能性は、ヘキサヒドロトリアジン誘導体と亜リン酸エステルとを反応させることにある。例えば、米国特許第4,181,800号明細書には、下記式、

【0003】

20

【化12】



で表されるヘキサヒドロトリアジンの製造方法が記載されており、また、米国特許第4,053,505号明細書には、これらヘキサヒドロトリアジンと亜リン酸ジエステルとの反応と、それに続く得られた生成物の加水分解とによりホスホノメチルグリシンを得ることが記載されている。モノホスホネート化生成物に有利な収率および選択性のいずれも、改良可能であることが明らかになっている。また、亜リン酸ジエステルは非常に高価である。

30

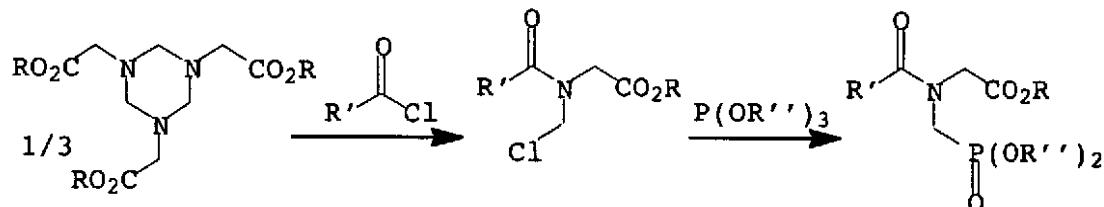
【0004】

欧州特願公開第104775号公報(米国特許第4,425,284号明細書、米国特許第4,482,504号明細書および米国特許第4,535,181号明細書に対応する)には、上記ヘキサヒドロトリアジンとハロゲン化アシルとの反応と、それに続く亜リン酸トリエステルを用いたホスホネート化と、加水分解とにより、下記式、

40

【0005】

【化13】



50

に従いホスホノメチルグリシンを得ることが記載されているが、この方法は、比較的良好な収率でホスホノメチルグリシンが得られる一方、高価な亜リン酸エステルの使用のみならず、付加的に塩化カルボニルの使用も必要とする。その上、塩化カルボニルは良くて遊離酸の形態で回収されて、その後分離段階において酸塩化物に再転化され、該方法のコストを顕著に増大させる。さらに、当量の対応するアルキルクロリド、これは、さらに、毒生物学的に許容できないが、これが反応の間に形成されるので、エステル化された亜リン酸を伴うアルコールは完全には再利用することができない。

【0006】

米国特許第4,428,888号明細書（欧州特願公開第149294号公報に対応する）には、強無水酸、例えば、塩化水素、および、例えば、酢酸のようなC₁～C₆-カルボン酸の存在下での、上述のヘキサヒドロトリアジンと亜リン酸クロリドとの反応が記載されている。この方法においては、多くの不確定の副生物が得られ、これらのためにホスホノメチルグリシンの収率が低下するとともに、生成物の複雑な精製が必要となる。10

【0007】

米国特許第4,442,044号明細書には、式5で表されるヘキサヒドロトリアジンと亜リン酸トリエステルとの反応により、対応するホスホネート化合物であって、除草剤として使用されるものが得られることが記載されている。

【0008】

東独特願公開第141929号公報および東独特願公開第118435号公報には、上記ヘキサヒドロトリアジンのアルカリ金属塩（Rは、例えば、Naである）と亜リン酸ジエステルとの反応が記載されている。しかし、アルカリ塩がやや可溶性であるために、転化率はごく低い。20

【0009】

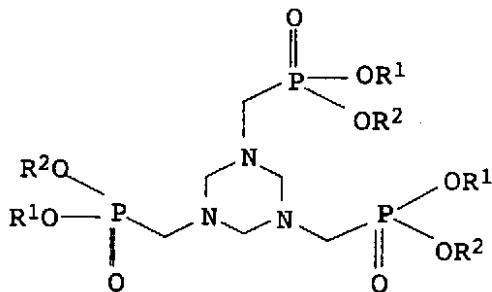
米国特許第5,053,529号明細書には、四塩化チタンの存在下における上記ヘキサヒドロトリアジンと亜リン酸トリエステルとの反応と、それに続く得られた生成物の加水分解とによる、ホスホノメチルグリシンの製造方法が記載されている。四塩化チタンの使用により、製造は顕著により高価になる。さらに、ホスホノメチルグリシンの収率は不十分なものである。

【0010】

米国特許第4,454,063号明細書、米国特許第4,487,724号明細書および米国特許第4,429,124号明細書には、次式、30

【0011】

【化14】



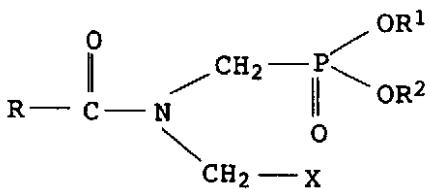
40

【0012】

（式中、R¹およびR²は芳香族炭化水素または脂肪族炭化水素基である）で表される化合物とRCOX（XはCl、Br、Iである）とを反応させて、次式、

【0013】

【化15】



で表される化合物を得ることと、この生成物と金属シアニドとの反応および得られた生成物の加水分解によるホスホノメチルグリシンの製造方法が記載されている。この方法の不都合な点は、酸塩化物の使用に関連して上記に述べたとおりである。

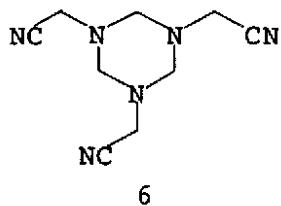
10

【 0 0 1 4 】

記載されている他の可能な合成は、次式のシアノメチル置換ヘキサヒドロトリアジンを基材とする。

〔 0 0 1 5 〕

【化 1 6】



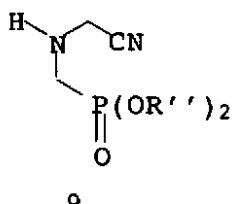
20

【 0 0 1 6 】

米国特許第3,923,877号明細書および米国特許第4,008,296号明細書には、酸性触媒、例えば、塩化水素、ルイス酸、塩化カルボニルまたはカルボン酸無水物の存在下におけるこのヘキサヒドロトリアジン誘導体とジアルキルホスホネートとの反応により、下記式、

[0 0 1 7]

【化 1 7】



9

で表される化合物を得ることが開示されている。

【 0 0 1 8 】

それに続く加水分解により、ホスホノメチルグリシンが生じ、8～10%のジホスホノメチル化生成物が形成される。

40

【 0 0 1 9 】

米国特許第4,067,719号明細書、米国特許第4,083,898号明細書、米国特許第4,089,671号明細書および西獨特願公開第2751631号公報には、触媒の不存在下におけるシアノメチル置換ヘキサヒドロトリアジンとジアリールホスホネートとの反応により、R'がアリール基である化合物9が得られることが記載されている。この方法は、カルボキシル置換ヘキサヒドロトリアジン5の使用に関し上記したのと同様の不都合を有する。

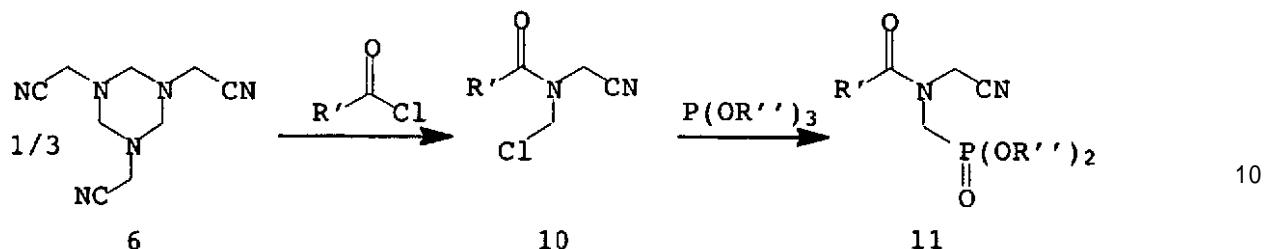
【 0 0 2 0 】

50

欧洲特願公開第097522号公報（米国特許第4,476,063号明細書および米国特許第4,534,902号明細書に対応する）には、下記式、

【0021】

【化18】



において記載されているように、ヘキサヒドロトリアジン6とハロゲン化アシルとの反応により10を得、それに続く亜リン酸トリエステルまたはジエステルを用いたホスホネート化により11を得、次いで最終的にホスホノメチルグリシンに加水分解することが記載されている。

【0022】

不都合な点は、カルボキシリ置換ヘキサヒドロトリアジン誘導体を用いた方法に関するのと同様である。

20

【0023】

最後に、米国特許第4,415,503号明細書には、米国特許第4,428,888号明細書に記載されている方法と同様の方法でのシアノメチル置換ヘキサヒドロトリアジンの反応が記載されている。再び、副生物の実質的な形成が観察され得る。

【0024】

欧州特許第164923A号公報には、式11で表される化合物の改良された加水分解が記載されている。

【0025】

本発明の目的は、ホスホノメチルグリシンの単純かつ経済的な製造方法であって、加うるにホスホノメチルグリシンが高純度で得られる製造方法を提供することにある。

30

【0026】

本発明者らは、この目的が、ヘキサヒドロトリアジン誘導体とトリアシルホスフィットとを反応させ、続いて、得られた生成物を加水分解することによりホスホノメチルグリシンを得ることで達成されることを見出した。

【0027】

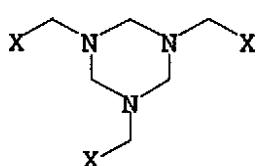
それゆえ本発明は、N-ホスホノメチルグリシンの製造方法であって、

a) 式II

【0028】

【化19】

40



【0029】

(式中、XはCN、COOZ、CONR¹R²またはCH₂OYであり、

YはHまたはHとたやすく交換可能な基であり、

ZはH、アルカリ金属、アルカリ土類金属、C₁～C₁₈-アルキル基またはアリール基であって、無置換であるかまたはC₁～C₄-アルキル基、NO₂若しくはOC₁～C₄

50

- アルキル基にて置換されており、

R¹ および R² は同一であっても異なっていてもよく、H または C₁ ~ C₄ - アルキル基である) で表されるヘキサヒドロトリアジン誘導体と、式 I I I

【0030】

【化20】



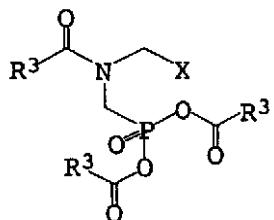
【0031】

(式中、基 R³ は、同一であっても異なっていてもよく、無置換か若しくは C₁ ~ C₄ - アルキル基、NO₂ 若しくは OC₁ ~ C₄ - アルキル基にて置換された C₁ ~ C₁₈ - アルキル基またはアリール基である) で表されるトリアシルホスフィットとを反応させて、式 I

10

【0032】

【化21】



20

【0033】

(式中、R³ および X は上述の意味を有する) で表される化合物を得、次いで、b) 式(I) で表される化合物を加水分解し、さらに、X が CH₂OY の場合には酸化する製造方法に関する。

【0034】

さらに、本発明は、式 I で表される化合物、および、ホスホノメチルグリシンの製造工程における段階 a) に従うその製造方法に関する。

【0035】

30

アルキル基は、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子、特に 1 ~ 4 個の炭素原子を有する線状または枝分れアルキル鎖である。アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ヘキシリル基、2-エチルヘキシリル基等がある。

【0036】

アリール基は好ましくはフェニル基またはナフチル基である。

【0037】

X は好ましくは CN または COOZ である。

【0038】

Z は好ましくは H、アルカリ金属または C₁ ~ C₁₈ - アルキル基である。

40

【0039】

Y が H とたやすく交換可能な基を表す場合、これは好ましくは脂肪族若しくは芳香族アシル基または C₁ ~ C₆ - アルキル基の形態を取る。脂肪族アシル基は好ましくは C₁ ~ C₆ - CO 基であり、また、芳香族アシル基は好ましくはベンゾイル基の形態を取る。

【0040】

R¹ および R² は好ましくは H である。

【0041】

基 R³ は特に好ましくは、上述したように、無置換であっても置換されていてもよいアリール基の形態を取る。特に好適な基 R³ はフェニル基、p-トリル基および p-ニトロフェニル基である。

50

【0042】

式IIで表される化合物は既知であり、既知の方法または既知の方法に類似する方法で、例えば、最初に言及した技術水準を参照して製造することができる。例えば、アミンX $\text{C}_2\text{H}_2\text{NH}_2$ は、ホルマリン水溶液またはパラホルムアルデヒドのようなホルムアルデヒド源と、例えば、ホルマリン水溶液中で第一アミンを溶解することにより、反応しうる。所望のヘキサヒドロトリアジンは、その後結晶化または水の蒸発により得ることができる。この方法は、米国特許第4,181,800号明細書と一致する西独特願公開第2645085号公報中に記載されており、そのかなりの程度のものが、ここに参照されている。

【0043】

10

XがCNである式IIで表される化合物は、ストレッカー合成により、即ち、アンモニア、青酸およびホルムアルデヒド源を反応させることにより、得ることができる。かかる方法は、例えば、米国特許第2,823,222号明細書中に記載されており、そのかなりの程度のものが、ここに参照されている。

【0044】

20

式IIIで表される化合物は複数の方法により製造することができる。最初の可能性は、カルボン酸 R^3COOH の塩と三ハロゲン化リン、特には三塩化リンとを反応させることである。使用するカルボキシレートは、好ましくはアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にはナトリウム、カリウム若しくはカルシウム塩、またはアンモニウム塩である。この反応は溶媒を用いることなしに行うことができ、得られる反応生成物は工程(a)において直接用いることができる。しかし、該方法は好ましくは不活性有機溶媒中で行われ、特にはエーテル中、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン等、ハロゲン化された、特には塩素化またはフッ素化された、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロプロパン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、クロロベンゼン若しくは1,2-ジクロロベンゼン、脂肪族または芳香族炭化水素、例えば、nオクタン、トルエン、キシレン若しくはニトロベンゼンである。その後の工程(a)におけるのと同じ溶媒を用いることが好ましい。特に好ましくは、塩素化炭化水素を用いる。

【0045】

30

反応の間に生成した塩、例えば、三塩化リンと、採用したカルボン酸のナトリウム塩とを使用した場合の塩化ナトリウムを反応後除去できる。塩化アンモニウム又は他のハロゲン化アンモニウムを塩として得た場合には、塩の水溶液を強塩基、例えば、水酸化ナトリウムでその塩の水溶液を塩基性($\text{pH } 11 \sim 14$)にし、続いてアンモニアをストリッピングすることによって、用いたアンモニアを回収することができる。この方法で得たアンモニアを、例えば、液状又は気体状で蒸留により乾燥後、又は、水溶液として再循環することができ、カルボン酸のアンモニウム塩調製に用いることができる。

【0046】

40

式IIIで表わされる化合物を調製する他の可能性は、カルボン酸 R^3COOH を、アミンの存在下で三ハロゲン化リンと反応させることである。使用されるアミンは、特に、脂肪族又は脂環式のジ-又はトリアミンで、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルエチルアミン又はジメチルシクロヘキシリアルアミン及びピリジンである。一般に、このような工程は有機溶媒中で実施される。好適な溶媒は調製の最初の可能性に関連して上述した。ジオキサン、1,2-ジクロロプロパン、1,2-ジクロロエタン、ニトロベンゼン、又はトルエンを好ましくは使用する。溶媒を使用する場合には、塩酸アミンは沈澱を生成し、濾過によって除去できる。アミン塩酸塩を強塩基、例えば、水酸化ナトリウム水溶液で処理する場合には、アミンは塩酸から遊離して存在する。その場合、揮発性アミンは、蒸留又は抽出によって回収できる。不揮発性のアミンは抽出か、又は、アミンが遊離する場合に二相混合物が得られる場合には相分離によって回収できる。固形のアミンは濾過によって回収できる。回収したアミンは、適宜、乾燥後工程に再循環できる。

【0047】

50

式 I I I で表わされる化合物を調製する他の可能性は、カルボン酸 R^3COOH を、三ハロゲン化リン、特に三塩化リンと、塩基の無添加で反応させることである。この反応では、生成するハロゲン化水素を反応混合物から除去せねばならない。これは慣用の方法で、例えば、不活性気体、例えば、窒素を通過させることによって行うことができる。遊離したハロゲン化水素を、次いで、工程 (b) で水溶液の形態で加水分解用に使用することができる。

【0048】

本発明の方法の工程 (a) を、溶媒とともに、又は、無溶媒で、例えば、溶融状態で実施できる。しかし、不活性の有機溶媒、例えば、炭化水素、例えば、トルエン又はキシレン、エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジブチルエーテル、ニトロベンゼンなどを使用するのが好ましい。本工程をハロゲン化溶媒中で、特に塩素化、好ましくは塩素化及び / 又はフッ素化脂肪族炭化水素、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロプロパン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、クロロベンゼン又は1,2-ジクロロベンゼン中で実施するのが特に好ましい。反応物は基本的に化学量論的な量で使用するのが好適である。しかし、例えば、一種の、又は、他の反応物について 10 %までの過剰量を使用することもできる。一般に、反応温度は -10 ~ 140 の範囲内で、好ましくは室温 ~ 100 の範囲内である。これらの条件下では短い反応時間を要するのみであり、一般的には反応は基本的に 10 ~ 30 分後に完了する。

【0049】

工程 (a) によって得られた式 I で表わされる化合物は、ホスホノメチルグリシン調製用の有用な中間体である。この最後に、式 I で表わされる化合物を加水分解する。加水分解は酸又はアルカリ加水分解の形態を取ることができ、好ましくは、酸加水分解である。使用される酸は、特に、無機の酸、例えば、塩酸、硫酸又はリン酸である。アルカリ加水分解は一般にアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物を用いて、特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを用いて実施する。

【0050】

加水分解を水性の酸又は塩基で実施するのが得策である。一般に、水性の酸又は塩基を、工程 (a) で得た反応混合物に添加する。加水分解を無溶媒で、又は、完全に水と混合するか、又は、部分的にか、若しくは混合しない不活性の有機溶媒の存在下に実施することができる。工程 (a) で使用した溶媒を用いるのが好ましい。工程 (a) における溶媒を用いる場合、溶媒の一部を例えば、蒸留により、適宜除去した後、工程 (a) で得た反応混合物を直接使用するのが得策である。また別に、工程 (a) で使用した溶媒を完全に除去し、残留物を加水分解してもよい。反応混合物から回収した溶媒を、式 I I I で表わされる化合物の調製に、又は、工程 (a) に再使用することもできる。

【0051】

加水分解を、(水相 / 有機相の)二相系で実施するのが特に好ましい。この場合、部分的に水と混合するか、又は、水と混合しない有機溶媒を用いるが、好ましくは炭化水素、例えば、トルエン又はキシレン、エーテル、例えば、ジブチルエーテル及び特にハロゲン化炭化水素、例えば、工程 (a) 用の溶媒として上述したものである。加水分解を慣用の装置、例えば、攪拌式反応槽、循環式反応槽又は好ましくは静電式攪拌機 (static mixer) を用いる二相の緊密な混合で実施する。加水分解が終了した後、相を分離し下記のように処理する。

【0052】

特に好ましい実施形態は、工程 (a) をハロゲン化溶媒中で実施する方法であり、溶媒の一部を、適宜除去し、式 I で表わされる残余化合物を、工程 (a) で得られた反応混合物を水性の酸又は塩基で処理することによって加水分解する方法である。

【0053】

この代わりに、式 I で表わされる化合物を酵素的な方法で、例えば、エステラーゼ又は二トリラーゼを用いてホスホノメチルグリシンに加水分解することもできる。

10

20

30

40

50

【0054】

酸又は塩基は、少なくとも当量で用いるが、過剰で、特に、2当量で用いるのが好ましい。

【0055】

加水分解を実施する温度は、一般に約10 ~ 180、好ましくは20 ~ 150の範囲である。

【0056】

XがCH₂OYの場合には、加水分解の後得られる生成物は、なお酸化を必要とする。特に出発化合物は、XがCH₂OHである。ホスホノメチルグリシンを得るための酸化は、当業者に既知の慣用方法、例えば、銅触媒での接触的脱水素によって実施される。

10

【0057】

XがCH₂OYで、Yがアシル基である場合には、工程(a)の生成物の加水分解は、X = CH₂OHの場合に相当する化合物の生成と共に、アシル基の除去を含む。このものは、上述のとおり酸化されてホスホノメチルグリシンとなる。

【0058】

XがCH₂OYであり、Yがアルキル基である場合には、工程(a)の生成物の酸加水分解の条件下でエーテル結合解離が通常同時に生起する。X = CH₂OHの場合、得た化合物は上述のとおり酸化されてホスホノメチルグリシンとなる。

【0059】

過剰の酸又は塩基を用いて加水分解した場合に得られたホスホノメチルグリシンは、水相に溶解する。過剰の酸で加水分解した場合には直接、又は、塩基で加水分解した場合、強酸で、好ましくはpHを<0.5まで酸性化した後、カルボン酸R³COOHが生成する。続いて、カルボン酸を慣用の方法、例えば、固体として沈澱したカルボン酸の濾過、蒸留又は水相と混和しない有機溶剤での抽出によって除去する。加水分解が二相様式である場合には、カルボン酸は適宜、有機相に溶解した形態で存在する。従って、カルボン酸を、有機相を分離することによって除去し、所望に応じて慣用の方法でそこから回収することができる。それは高純度で得られ、式IIIで表わされる化合物の調製用として問題なく再使用できる。有機相を構成する溶媒は、式IIIで表わされる化合物の調製に、又は工程(a)に再循環でき、再使用できる。しかし、一般的には、上記に先立って溶媒は、不純物、例えば、水に可溶又は不溶のアルコール、フェノール、アンモニウム塩及び/又はカルボン酸を除去するために、蒸留、抽出、濾過及び/又はストリッピングにかける。

20

【0060】

ホスホノメチルグリシンは、例えば、酸又は塩基、例えば、HCl、H₂SO₄、又はNaOH、KOH、Ca(OH)₂を添加することによって、水相を0.5~2.0、特に好ましくは0.8~1.5の範囲のpHとすることによって沈澱させることができ、慣用の方法で、適宜水相の濃縮及び/又は沈澱剤の添加により、例えば、濾過によって得ることができる。水と混和性の溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトンなどが沈澱剤として好ましく用いられる。溶媒を母液から蒸留によって回収し、再使用できる。

30

【0061】

加水分解の間に生成したアンモニア、又は塩化アンモニウムは、適宜、混合物を塩基性とし、ストリッピングによってアンモニアを回収することにより、工程中に再循環することができる。

40

【0062】

所望に応じて、得られたホスホノメチルグリシンを、慣用の方法で脱色することができる。これは、例えば、少量の脱色剤、例えば、酸化剤、例えば、パーボレート、若しくは、H₂O₂、又は吸着剤、例えば、活性炭で処理することによって実行できる。脱色剤の量は、脱色の程度により、熟練者により簡単に決定できる。脱色剤での処理は、加水分解後の任意の時点で、かつ、慣用の方法で実施できる。ホスホノメチルグリシンを沈澱させる前に脱色剤を添加するのが得策である。

50

【0063】

本発明による方法、又はその各段階は、連続式、不連続式又はセミバッチ方法として実施できる。該目的に慣用される反応槽、例えば、適宜上流向に配置した攪拌装置を有するか、又はチューブ型反応槽に集積された攪拌素子を有する攪拌式反応槽、又はチューブ型反応槽を使用する。

【0064】

本発明による方法は、従って、簡単な工程管理と、低廉な貯蔵原料とで特徴付けられている。無機塩化物のみが廃棄物として生成し、保護基、即ち、式I_{II}で表されるトリアシルホスフィットのアクチル(acetyl)基を簡単な方法で回収できる。本方法は、極めて短い反応時間にホスホノメチルグリシンを、式I_{II}で表わされるヘキサヒドロトリアジンに対して>90%の高収率で取得する。

10

【0065】

下記の実施例は、本発明を説明するものであるが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0066】

実施例1

0.2モルの安息香酸ナトリウムを室温で無水条件下、50mlの1,4-ジオキサンに注入した。0.0667モルの三塩化リンを滴下し、反応物の攪拌を85°で20分間続けた(無色の懸濁液)。0.0222モルのヘキサヒドロトリアジン6を添加し、反応物を85~90°で更に20分間攪拌した(希薄懸濁液で、容易に攪拌可能)。続いてジオキサンを40°で真空下、留去した。100mlの濃塩酸を残留物に添加し、混合物を4時間還流した。冷却後、安息香酸を濾別し、(少量の冷水で)洗浄し、乾燥した。

20

【0067】

合体した濾液を蒸発・乾燥した。ホスホノメチルグリシンを単離するため、残留物を少量の水を取り、冷水酸化ナトリウムを加えてpHを1.5にすることによって沈澱させた。少量のメタノールを添加することによって完全な沈澱を達成した。ホスホノメチルグリシンを濾別し、乾燥した。

【0068】

収量は、10.3gのホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度95.3%)で、PC₁₃に対し91%収率に相当する。結晶化母液は、なお1.8重量%のホスホノメチルグリシンを含有していた。

30

【0069】

実施例2

0.2モルの安息香酸ナトリウムを室温で無水条件下、50mlの1,4-ジオキサンに注入した。0.0667モルの三塩化リンを滴下し、反応物の攪拌を85°で20分間続けた(無色の懸濁液)。反応物を無水条件下で濾過し、残留物を少量のジオキサンで洗浄した。引続き無水条件下で0.0222モルのヘキサヒドロトリアジン6を濾液に添加し、反応物を85~90°で更に20分間攪拌した。続いてジオキサンを40°で真空下、留去した。100mlの濃塩酸を残留物に添加し、混合物を4時間還流した。冷却後、安息香酸を濾別し、(少量の冷水で)洗浄し、乾燥した。

40

【0070】

合体した濾液を蒸発・乾燥した。ホスホノメチルグリシンを単離するため、残留物を少量の水を取り、冷NaOHを加えてpHを1.5にすることによって沈澱させた。少量のメタノールを添加することによって完全な沈澱を達成した。ホスホノメチルグリシンを濾別し、乾燥した。

【0071】

収量は、10.5gのホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度94.1%)で、PC₁₃に対し93%収率に相当する。結晶化母液は、なお1.9重量%のホスホノメチルグリシンを含有していた。

【0072】

50

実施例 3

50m1のジオキサンに0.12モルのトリアセチルホスフィットを溶解した溶液を、80m1のジオキサンに、0.04モルのヘキサヒドロトリアジン6を溶解した溶液に室温で添加した溶液の攪拌を、100で2時間継続した。続いて溶媒を40で最初大気圧で、続いて真空下で留去した。100m1の濃塩酸を残留物に添加し、反応物を4時間還流した。反応混合物を蒸発・乾燥した。ホスホノメチルグリシンを単離するため、残留物を少量の水に取り、冷NaOHを加えてpHを1.5にすることによって沈澱させた。少量のメタノールを添加することによって完全な沈澱を達成した。ホスホノメチルグリシンを濾別し、乾燥した。

【0073】

10

収量は、15.4gのホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度98.7%)で、PCl₃に対し76%収率に相当する。結晶化母液は、なお1.6重量%のホスホノメチルグリシンを含有していた。

【0074】**実施例 4**

1000m1の1,2-ジクロロエタン中に284gの安息香酸アンモニウムを加えたものを、テフロン(登録商標)羽根攪拌と還流冷却器とを装備した、攪拌している2リットルフラスコに注入し、91.5gの三塩化リンを窒素雰囲気下に30分間に亘って滴下した。この間、温度は最高36まで上昇した。引続いて、25~36で30分、攪拌を継続した。混合物を加圧濾過器を介して濾過し、濾過ケーキをもう2回、窒素下に、500g分取のジクロロエタン2個で洗浄した(濾液2054g)。

20

【0075】

濾液を室温で、テフロン(登録商標)羽根攪拌機と還流冷却器とを装備した攪拌している2リットルフラスコに注入した。攪拌下の濾液を30分間に亘って80に加熱し、80で30分、攪拌を継続した。溶液を放冷し、その後、直接加水分解した。

【0076】

上記が終わって、貯蔵原料を130及び8バールで、上流向に配置した静電式攪拌器を有するチューブ型反応槽(容量約600m1)中に計量投入した(毎時1265gの前工程からのジクロロエタン溶液、毎時207gの20%濃度のHCl)。滞留時間は30分であった。最初の流出分を廃棄した。加工のため、得られた二相混合物を60分間収集した。相を60で分離し、水相をジクロロエタン100g分取2個で2回抽出した。

30

【0077】

先ず、なお水相に存在するジクロロエタンを、テフロン(登録商標)羽根攪拌器で装備した丸底フラスコで、窒素気流下において60でストリップした。次いで、50%濃度の水酸化ナトリウム溶液を用い、40~60で15分間に亘ってpHを1.0とした。得られた懸濁液の攪拌を40で3時間継続し、混合物を室温で放冷し、沈澱した生成物を吸引濾過し、次いで150gの氷水で洗浄した。得た固体を70及び50ミリバールで16時間乾燥した。

【0078】

40

収量は、54.6gのホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度96.2%)で、PCl₃に対し80%収率に相当する。結晶化母液は、なお2.1重量%のホスホノメチルグリシンを含有していた。

【0079】**実施例 5**

飽和水溶液を、実施例4に記載したトリベンゾイルホスフィット合成の塩化アンモニウム残留物から調製した。この飽和溶液を実施例4に記載のホスホノメチルグリシンの結晶化母液と合体し、過剰の水酸化ナトリウム溶液でpH14とした。次いで、アンモニアを窒素を用いて反応混合物からストリップし、GCによるガス分析のために収集した(純度99%)。加水分解からの合体したジクロロエタン相を、共沸混合物ジクロロエタン/水の留去によって乾燥した。全部の安息香酸を反応させて安息香酸アンモニウムにするまで、乾

50

燥アンモニアをジクロロエタン中に通し、結果として得た、1,2-ジクロロエタン中の安息香酸アンモニウムの懸濁液を、合成工程に返した。

【0080】

収量(第一回収分)は、54.0 g のホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度97.0%)で、PCl₃に対し79%収率に相当する。

【0081】

収量(第二回収分)は、55.1 g のホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度95.5%)で、PCl₃に対し81%収率に相当する。

【0082】

実施例6

1,2-ジクロロエタンの代わりにニトロベンゼンを溶媒として使用した以外は、実施例4に記載した如く反応を実施した。

【0083】

収量は、56.2 g のホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度97.4%)で、PCl₃に対し82%収率に相当する。結晶化母液は、なお2.0重量%のホスホノメチルグリシンを含有していた。

【0084】

実施例7

1,2-ジクロロエタンの代わりに1,2-ジクロロプロパンを溶媒として使用した以外は、実施例4に記載した如く反応を実施した。

【0085】

収量は、54.0 g のホスホノメチルグリシン(HPLCによる純度96.92%)で、PCl₃に対し79%収率に相当する。結晶化母液は、なお2.1重量%のホスホノメチルグリシンを含有していた。

【0086】

実施例8

ジオキサンの代わりに1,2-ジクロロエタンを溶媒として使用した以外は、実施例1に記載した如く反応を実施した。ホスホノメチルグリシンの収率は75%であった。

【0087】

実施例9

ジオキサンの代わりにトルエンを溶媒として使用した以外は、実施例1に記載した如く反応を実施した。ホスホノメチルグリシンの収率は68%であった。

【0088】

実施例10

カルボン酸、アミン及びPCl₃からのホスフィットの調製

15 ml のトルエン中に0.05モルの三塩化リンを加えたものを、90 ml のトルエン中に0.15モルの安息香酸と0.15モルのジメチルシクロヘキシリルアミンとを溶解した溶液に、0で滴下した。0で15分間攪拌を継続し、次いで、混合物を室温になるまで放置した。沈澱した塩酸塩を無水条件下で加圧濾過器を介して濾過した。¹H NMR及び³¹P NMRによる濾液の分析によって、トリベンゾイルホスフィットの特徴を把握した(収率99%)。トルエンを留去した後、濾液から得られた残留物を10%濃度のNaOH 0.15モルに添加する場合には、相分離に続いてトルエンで抽出することにより、ジメチルシクロヘキシリルアミンを定量的に回収することができる。続いて、水分を共沸混合物により除去して溶液を乾燥し、再使用することができる。

【0089】

実施例11

0.2モルの安息香酸ナトリウムを無水条件下に、室温で50 ml の1,4-ジオキサンに添加した。0.0667モルの三塩化リンを滴下し、混合物の攪拌を85で20分間継続した(無色の懸濁液)。0.0222モルのヘキサヒドロトリアジン1(X = CN)を添加し、混合物の攪拌を55~90で更に20分間継続した(希薄懸濁液で、容易に

10

20

30

40

50

搅拌可能)。次いで、ジオキサンを40で真空下に留去した。100mlの濃塩酸を残留物に添加し、混合物を4時間還流した。冷却し、安息香酸を濾別し、(少量の水で)洗浄した。合体した濾液を各30mlのトルエンで2回抽出し、ロータリー式蒸発器で蒸発乾燥し、過剰の塩酸を除去するため、エタノールで3回、ロータリー蒸発を行った。トルエン相を濃縮し、残留物を回収した安息香酸と合体した。

【0090】

水相の残留物からホスホノメチルグリシンを単離するため、このものを少量の水に取り、冷時pH1.0で沈澱させた(NaOHの添加)。少量のメタノールの添加によって完全な沈澱を達成し、蒸留により母液より回収した。収率は91%であった。

【0091】

回収されていた安息香酸(0.2モル、HPLCにより純度>99%)を0.2モルの5%濃度のNaOHに溶解し、次いで、水を留去し、残留物を乾燥した。回収されたジオキサンとともに得られた安息香酸ナトリウムは、合成工程において再使用される。

【0092】

収率(第1再循環): 90%

収率(第2再循環): 84%

収率(第3再循環): 88%

フロントページの続き

(72)発明者 オルステン , シュテファン
ドイツ、6 7 1 5 8、エラーシュタット、ブルフシュトラーセ、1 9 0
(72)発明者 オフトリング , アルフレート
ドイツ、6 7 0 9 8、パート、デュルクハイム、イム、レーリッヒ、4 9

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表平0 8 - 5 0 8 2 8 5 (J P , A)
特開昭6 1 - 0 0 1 6 9 5 (J P , A)
特開昭6 0 - 0 7 5 4 9 1 (J P , A)
特開昭5 9 - 0 5 9 6 9 6 (J P , A)
特開昭5 9 - 0 0 7 1 9 7 (J P , A)
特開昭5 2 - 0 8 5 1 2 2 (J P , A)
特開昭4 9 - 0 9 3 3 2 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07F 9/00
CA/REGISTRY(STN)