

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07F 9/38(45) 공고일자 1993년03월30일
(11) 공고번호 93-002412

(21) 출원번호	특1989-0017105	(65) 공개번호	특1990-0007859
(22) 출원일자	1989년11월24일	(43) 공개일자	1990년06월02일

(30) 우선권주장 275862 1988년11월25일 미국(US)

(71) 출원인 몬산토 캄파니 아놀드 하비 콜

미합중국 미조리주 63167 세인트루이스시 노스린드버그 불바드 800

(72) 발명자
 도날드 리 필드, 쥐니어
 미합중국 미조리주 63011 멘체스터 스태파니 래인 406
 쉐를 리 베이스든

미합중국 미조리주 63167 체스터필드 애메랄드 크레스트코코트 2016

(74) 대리인 임석재

실사과 : 연무식 (책자공보 제3196호)**(54) N-아실-아미노메틸 포스포네이트의 제조방법****요약**

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

N-아실-아미노메틸 포스포네이트의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아미노메틸 포스포네이트(amino methyl phosphonates)의 제조방법에 관한 것으로, 좀더 상세하게는 N-아실-아미노메틸 포스포네이트(N-acylaminomethylphosphonic acid)의 제조방법에 관한 것이다.

N-치환된-아미노메틸 포스포네이트는 농약제와 제초제를 포함하는 여러가지 산물의 제조시에 중간체로서 유용하다. 따라서, 예를들면 N-이소프로필-N-포스포노메틸글리신(N-isopropyl-N-phosphonomethylglycine)같은 N-알킬-N-포스포노메틸글리신(N-alkyl-N-phosphonomethylglycine)은 EP0 특허출원 제86-870 047.7호에 설명된 방법을 사용하여 알칼리 조건하에서 탈알킬화시켜 대응하는 N-포스포노메틸 글리신으로 될 수 있다.

일반 명칭은 글리포세이트(glyphosate)로 알려진 N-포스포노메틸글리신은 다양한 잡초를 제초하는데 있어서 상당히 효과적이며 상업적으로 유용한 중요한 식물발육억제제이다. 이는 일년생과 다년생 목조와 광엽식물등에 광범위하게 사용되며, 산업적인 용도는 저장지역내와 다른 비농업지역내의 노변, 수로, 전송선을 따라 있는 잡초들의 제초를 포함한다.

통상적으로, N-포스포노메틸글리신은 용액내에서, 바람직하게는 물속에서 그의 여러가지 염들의 형태로 제초제 조성물로 제형화된다.

본 발명의 방법은 N-포스포노메틸글리신의 합성에 유용한, N-아실아미노메틸 포스포네이트를 제조하는데 사용될 수 있다. 아미드의 포스포노메틸화 반응에 대한 수많은 방법들이 당업자들에게 공지되어 있다.

예를들면, 밀러(Miller)등에 의한 미국특허 제4,657,705호에는 수용성 산성매질내에서 치환된 아미드를 아인산과 포름알데하이드와 함께 반응시켜 N-치환된 아미노메틸 포스포네이트를 제조하는 방법이 설명되어 있다. 이러한 조건하에서, 아미드는 포스포노메틸화 반응을 하기전에 쉽게 가수분해되어서 유리아민으로 된다. 이 방법에서 N-아실아미노메틸 포스포네이트들은 분리되지도 않고 또 생성되지도 않는다.

펄워(Pulwer)와 발타조(Balthazor)는 Synthetic Communications, 16(7) 733-739(1986)에서 N-하이드록시메틸 벤즈아미드를 삼염화인과 트리메틸 포스파이트의 혼합물과 함께 처리하므로써 N-벤조인 아미노메틸 포스포네이트의 디메틸 에스테르를 제조하는 신규한 방법을 보고했으며, 산으로 에스테르 중간체를 가수분해하여 아미노메틸 포스포네이트를 얻었다.

미국특허 제2,304,156호에는 메틸를 화합물을 삼할로겐화인과 함께 처리, 장시간 동안 밀봉된 용기내에서 방치시킨 후에 물과 함께 처리시키므로써 중간체 에스테르 화합물을 포스포네이트로 전환시켜, N-아실-N-아미노메틸 포스포네이트를 제조하는 방법이 설명되어 있다.

배일(Vail)등은 Journal of Organic Chemistry(유기화학지) 27 pp2067-2070(1962.6월호)에서 일반적으로 아미드 유형의 많은 N-메틸을 유도체들은 가열시 포름알데하이드를 방출하는 불안정한 생성물들인 반면, 이들 유도체들의 에테르는 보다 안정하다고 보고했다.

폴란드 특허출원 제117780호에는 아세트산내에서 삼염화인을 메틸을 아미드 용액과 반응시키고 그 반응혼합물을 가수분해시켜서 아미노메틸 포스폰산을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

이 반응은 삼염화인에 메틸을 아미드 용액을 첨가하므로써 이루어진다고 보고되어 있다.

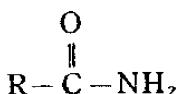
반응순서의 변화는 메틸을 아미드의 거의 완전한 반응을 야기시켜 가수분해후에 아미노메틸 포스폰산의 수율을 저하시킨다.

올렉시스진(Oleksyszyn)등은 Synthesis(1978.6월호) 479-480페이지에서, 아미노알칼 포스폰산이 삼염화인이나 디클로로포스핀, 카보닐화합물(알데하이드나 캐トン)과 알킬 카바메이트로부터 직접 생성되는 아미노알칼 포스폰산의 제조방법을 보고했다. 참고문헌들에 의하여 카바메이트를 더 간단한 아미드(예를들어 아세트아미드 또는 벤즈아미드)로 치환하는 것뿐만 아니라 카브닐 화합물들을 대응하는 아세탈로 치환하는 것은 수율을 감소시키는 결과를 초래한다고 설명해 준다.

선행기술에 있어서 예상되는 저수율과 불안정한 메틸을 유도체를 취급하는 것과 관련되는 문제점들을 고려했음에도 불구하고, 이제서야 출원인들은 N-아실아미노메틸 포스폰산이 본 발명의 제조방법에 의하여 메틸을 유도체를 미리 형성시키지 않으면서 아세트아미드와 벤즈아미드로부터 고수율과 고순도로 제조될 수 있음을 발견했다.

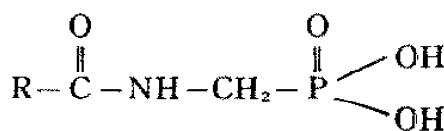
본 발명은

(a) 실질적으로 무수반응조건하에서 다음 구조식으로 표시되는 아미드와 파라포름알데하이드를 함께 반응시킨 다음,



(여기에서 R은 메틸과 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.)

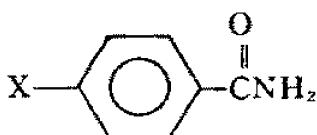
(b) 상기 반응혼합물에 삼할로겐화인을 첨가하여서 다음 식으로 표시되는 N-아실-아미노메틸 포스폰산을 제조하는 방법을 제공한다.



(여기에서 R은 상기와 같다.)

메틸과 아릴이라는 용어는 당업자들에게 공지된 통상의 의미를 갖는다.

아릴기는 치환되거나 비치환된 것일 수 있고, 적합한 아릴아미드는 다음 구조식으로 표시되며, 덜 비싼 페닐기를 사용하여서도 만족한 결과는 얻어진다.



(여기에서 X는 수소나 탄소수 1-6의 알킬, 할로, 탄소수 1-6의 알콕시, 니트로 또는 반응을 방해하지 않는 어떤 다른기로부터 선택된다.)

본 발명의 제법에서 출발물질로서 유용한 아세트아미드와 벤즈아미드는 당업자들에게 공지된 기술에 의하여 제조될 수 있다. 예를들면, 염화아세틸이나 염화벤조일은 암모니아와 반응하여 상응하는 아미드를 만들수 있다. 반면에, 아세트산이나 벤조산은 암모니아나 적당한 염과 함께 축합하여 상응하는 아미드를 만들수 있다.

본 발명의 제조방법에서, 아세트아미드나 벤즈아미드는 실질적으로 무수조건하에서 파라포름알데하이드와 함께 존재하게 된다. 이는 출발물질을 포름산이나 빙초산과 같은 무수의 유기산내에 존재하게 하므로써 이루어지며, 이중 빙초산이 더욱 바람직하다.

아세트아미드나 벤즈아미드가 무수의 유기산 용매내에서 실질적으로 동물의 양으로 파라포름알데하이드와 함께 존재하게 한후에는 용액을 만들기 위하여 단시간 동안 혼합물을 가열할 필요가 있다. 일반적으로, 혼합물의 가열은 50°C와 100°C 사이에서 약 30분동안이면 충분하다. 용액으로 만들기에 필요한 시간과 온도는 당업자에 의하여 쉽게 결정될 수 있다.

파라포름알데하이드와 아미드의 용액을 약 30°C이하로 냉각시킨 후에, 반응혼합물에 물량을 약간 상회하는 삼할로겐화인을 가했다.

전형적인 삼할로겐화인은 삼염화인, 삼브롬화인과 삼요오드화인 또는 이들 할로겐화물의 혼합물이다. 삼염화인은 유용한 점이 많기 때문에 더욱 바람직하다.

삼할로겐화인을 첨가한 후에 용액을 약 80°C와 약 150°C 사이의 온도에서 2-4시간동안 가열하여서 포스포노메틸화반응이 완결되게 하며, 약 80°C와 120°C 사이의 온도가 바람직하다. 만일 온도가 용

매의 환류온도를 넘어서면, 압력이 요구될 수도 있으며, 이는 당업자들에게서도 발생될 수 있을 것이다.

N-아실기는 황산이나 염산과 같은 강무기산을 사용하여서 가수분해시키므로써, N-아실아미노메틸 포스폰산으로부터 쉽게 분리될 수가 있다. 산가수분해를 위해서는 염산이 바람직하다. 한편, 아실기는 알칼리금속 수산화물이나 탄산염과 같은 강염기에 의하여도 분리될 수가 있다. 염기성 가수분해를 위해서는 수산화나트륨이 바람직하다. 염기성 가수분해후에, 생성물을 염산이나 황산과 같은 강무기산을 사용하여서 산성화시키고, 단리시키면 고수율의 아미노메틸 포스폰산이 얻어진다.

본 발명은 다음의 실시예들에 의하여 잘 나타내어지며 이를 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

100mℓ 플라스크에 아세트아미드(2.95g, 0.05몰)과 파라포름알데히드(1.65g, 0.55몰) 및 빙초산(35mℓ)을 채우고 이 혼합물을 약 100℃로 가열하여 용액으로 만든다. 용액을 실온으로 냉각하고, 삼염화인(7.9g, 0.058몰)을 5분간에 걸쳐서 방울방울 가한다. 용액을 110℃로 가열하고, 이 온도로 약 1시간동안 유지한다. 혼합물을 실온으로 식히고 물(100mℓ)을 가한다. 혼합물을 60℃, 진공 하에서 증발시켜서 오일을 얻는다.³¹ P NMR에 의한 분석결과는 N-아세틸아미노메틸 포스폰산의 존재를 보여준다. 수산화나트륨(22g, 0.275몰) 50% 수용액을 가하고 실온에서 72시간동안 교반하므로써 상기 생성물은 아미노메틸 포스폰산으로 전환된다. 용액을 진한 HCl로 산성화시키고 증발시키면 백색고체가 생긴다. 잔류물을 진한 염산(50mℓ)에 용해하고 침전된 염화나트륨을 여과제거한다. 여액을 증발하면 백색고체로 되며, 용출액으로서 물을 사용하여 이온교환 크로마토그래피에 의하여 정제하면(Dowex 50x8-400) 아미노메틸 포스폰산(4.71g, 84.9% 수율)을 얻는다.

[실시예 2]

실시예 1의 포스포노메틸화 반응법을 반복하여 N-아세틸아미노메틸 포스폰산을 제조한다. 물을 가한 후에 반응혼합물을 증발시키면 오일로 되고, 물(25mℓ)을 가하고, 용액을 다시 증발하여 잔류의 포름알데히드와 포름산을 제거한다. 그 결과 얻어지는 오일에 진한 염산(60mℓ)을 가하고 혼합물을 환류하에서 약 16시간동안 가열한다. 냉각한 후에, 용액을 증발시키면 오일로 되고, 이온교환 크로마토그래피에 의하여 정제하면 아미노메틸 포스폰산(3.8g, 68.6% 수율)이 얻어진다.

[실시예 3]

250mℓ 플라스크에 벤즈아미드(12.2g, 0.10몰)과 파라포름알데히드(3.2g, 0.11몰) 및 빙초산(60mℓ)을 채운다. 혼합물을 1시간에 걸쳐서 약 90℃로 가열하여 용액으로 만든다. 용액을 실온으로 식힌 후 삼염화인(16.4g, 0.12몰)을 한꺼번에 가한 다음 용액을 110℃로 가열하고, 그 온도로 2시간동안 방치해둔다.

용액을 실온으로 냉각하고 물(50mℓ)을 혼합물에 가한 다음 증발시켜 오일성 고체를 얻는다.³¹ P NMR 분석결과는 N-벤조일아미노메틸 포스폰산이 존재함을 보여준다.

상기 생성물은 진한 염산(100mℓ)을 가하고 약 16시간동안 환류하에서 가열하므로써 아미노메틸 포스폰산으로 된다. 이온교환 크로마토그래피에 의하여 정제한 후에는, 아미노메틸 포스폰산(9.2g, 수율 82.9%)이 얻어진다.

[실시예 4(비교예)]

이 실시예는 카바메이트를 사용하여서 좋지 않은 수율이 얻어짐을 예시해 준다. 50m1용 플라스크에 메틸카바메이트(1.98g, 0.025몰), 파라포름알데히드(0.79g, 0.026몰)과 빙초산(20mℓ)을 가한다. 혼합물을 85℃로 가열하여 용액으로 만들고 아이스배스내에서 약 15℃로 냉각한다. 삼염화인(4.11g, 0.03몰)을 한꺼번에 가하고 1시간에 걸쳐서 107℃로 가열한다. 이 온도로 약 1시간동안 가열한 후에, 60℃ 진공하에서 증발시키면 오일로 된다. 진한 염산(50mℓ)을 이 용액에 가하고, 약 14시간동안 환류하에서 가열한다. 이 혼합물을 60℃ 진공하에서 다시 증발하면 진한 오일을 얻는다. 이온교환 정제를 하며 아미노메틸 포스폰산(1.0g, 36% 수율)을 얻는다.

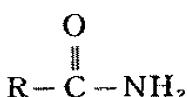
본 발명이 구체예로서 상당히 자세하게 설명되었지만, 이는 단지 예시를 위한 것일뿐, 다른 구체예와 조작기술들이 본 내용을 바탕으로 하여서 당업자들에게는 분명하게 될 것이라는 것을 이해해야만 한다.

따라서, 상술한 본 발명의 사상을 벗어나지 않고도 변형을 할 수 없다.

(57) 청구의 범위

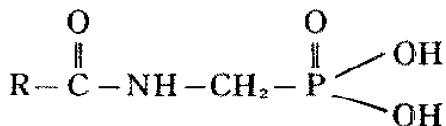
청구항 1

(a) 다음 구조식으로 표시되는 아미드를 무수 유기산 존재하에서 파라포름알데히드와 반응시킨 다음,



(여기에서 R은 메틸과 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.)

(b) 상기 반응혼합물에 삼할로겐화인을 첨가하는 것을 특징으로 하는 다음 구조식으로 표시되는 N-아실아미노메틸 포스폰산의 제조방법.



(여기서 R은 상기와 같다.)

청구항 2

제1항에 있어서, 아미드와 파라포름알데히드 및 삼할로겐화인을 80°C와 150°C 사이의 온도로 가열하여 주는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 아미드와 파라포름알데히드 및 삼할로겐화인을 80 내지 120°C의 온도로 가열하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 무수의 유기산은 빙초산(glacial acetic acid)이나 포름산(formic acid)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, N-아실-아미노메틸-포스폰산을 가수분해하여 아미노메틸 포스폰산을 제조하는 반응 단계가 부가적으로 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 가수분해는 수용성 알칼리금속 수산화물에 의해 이루어짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 알칼리금속 수산화물은 수산화나트륨임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 가수분해를 위해서 수용성 강무기산이 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

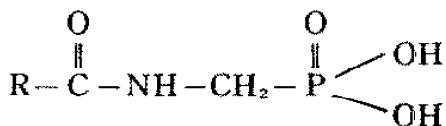
청구항 9

제8항에 있어서, 무기산은 염산이나 황산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10



(a) 구조식 $\text{R}-\text{C}-\text{NH}_2$ 으로 표시되는 아미드(여기에서 R은 메틸과 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)와 파라포름알데히드를 빙초산에 첨가한 다음, (b) 아미드와 파라포름알데히드를 함유하는 빙초산을 가열하여 용액으로 하고, (c) 상기 용액에 삼염화인을 한 후, (d) 삼염화인과 함께 상기 용액을 80내지 120°C의 온도로 가열하는 것을 특징으로 하는 다음의 구조식으로 표시되는 N-아실아미노메틸 포스폰산의 제조방법.



(여기서 R은 상기와 같다.)

청구항 11

제10항에 있어서, N-아실아미노메틸 포스폰산을 수용성 알칼리금속 수산화물로 가수분해시켜 아미노메틸 포스폰산을 제조하는 반응단계가 부가적으로 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, N-아실아미노메틸 포스폰산을 수용성 강무기산으로 가수분해시키는 반응단계가 부가적으로 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.