



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07F 9/38 (2006.01)

(45) 공고일자	2007년07월25일
(11) 등록번호	10-0742796
(24) 등록일자	2007년07월19일

(21) 출원번호	10-2002-7008026	(65) 공개번호	10-2002-0062366
(22) 출원일자	2002년06월21일	(43) 공개일자	2002년07월25일
심사청구일자	2005년12월19일		
번역문 제출일자	2002년06월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/013162	(87) 국제공개번호	WO 2001/47938
국제출원일자	2000년12월22일	국제공개일자	2001년07월05일

(81) 지정국

국내특허 : 그라나다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 캐냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 성가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 캐냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

19962601.4

1999년12월23일

독일(DE)

(73) 특허권자

바스프 악티엔게젤샤프트

독일 데-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 38

(72) 발명자

불프, 크리스티안

독일 데-68165 만하임몰스트라쎄 18

오르스텐, 스테판

독일 데-67158 엘러스탁트브루히스트라쎄 190

오프트링, 알프레드

독일 데-67098바트뒤르크하임임뢰리히49

(74) 대리인

김영
장수길

(56) 선행기술조사문현

US 5053529 A
EP 072522 A

EP 104775 A
EP 149294 A

심사관 : 김용

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) N-포스포노메틸글리신의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 헥사하이드로트리아진 유도체와 트리아실 포스파이트를 반응시켜 N-포스포노메틸글리신을 제조하는 방법에 관한 것이다. 이 방법을 통해 간단하고 비용효율적인 방식으로 고수율로 N-포스포노메틸글리신을 수득한다.

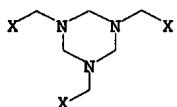
특허청구의 범위

청구항 1.

- a) 화학식 II의 헥사하이드로트리아진 유도체와 화학식 III의 트리아실 포스파이트를 반응시키는 단계, 및
- b) 수득한 생성물을 가수분해시키고, X가 CH_2OY 인 경우에는 산화시키는 단계

를 포함하는 N-포스포노메틸글리신의 제조 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>



식 중,

X는 CN, COOZ, CONR¹R² 또는 CH_2OY 이고,

Y는 H, 또는 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-지방족 기를 갖는 지방족 아실 및 벤조일로 이루어진 군으로부터 선택된 H와 용이하게 교환가능한 라디칼이고,

Z는 H, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, C₁-C₁₈-알킬, 또는 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, NO₂ 또는 OC₁-C₄-알킬에 의해 치환된 아릴이고,

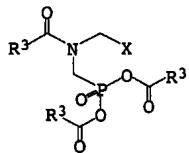
R¹ 및 R²는 동일 또는 상이할 수 있으며, H 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R³은 동일 또는 상이할 수 있으며, C₁-C₁₈-알킬, 또는 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, NO₂ 또는 OC₁-C₄-알킬에 의해 치환된 아릴이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 II의 헥사히드로트리아진 유도체와 화학식 III의 트리아실 포스파이트를 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 방법.

<화학식 I>

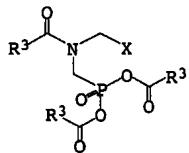


식 중, R³ 및 X는 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

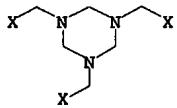
청구항 3.

화학식 II의 헥사히드로트리아진 유도체와 화학식 III의 트리아실 포스파이트를 반응시켜 화학식 I의 포스포노 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



식 중,

R^3 은 동일 또는 상이할 수 있으며, C_1-C_{18} -알킬, 또는 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 아릴이고,

X는 CN, COOZ, $CONR^1R^2$ 또는 CH_2OY 이고,

Y는 H, 또는 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -지방족 기를 갖는 지방족 아실 및 벤조일로 이루어진 군으로부터 선택된 H와 용이하게 교환가능한 라디칼이고,

Z는 H, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, C_1-C_{18} -알킬, 또는 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 아릴이고,

R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H 또는 C_1-C_4 -알킬이다.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CN 또는 COOZ인 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 폐닐, 또는 CH_3 인 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)를 유기 용매 중에서 수행하는 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 사용된 용매가 디옥산 또는 테트라히드로푸란인 방법.

청구항 8.

제6항에 있어서, 염소화 유기 용매를 사용하는 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 1,2-디클로로에탄을 용매로 사용하는 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II 및 III의 화합물을 거의 동량으로 사용하는 방법.

청구항 11.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 화학식 IV의 카르복실산 또는 그의 염과 인 삼할로겐화물을 반응시켜 제조된 것인 방법.

<화학식 IV>



식 중, R^3 은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

청구항 12.

제11항에 있어서, 화학식 IV의 카르복실산의 알칼리 금속염 또는 암모늄염을 인 할로겐화물과 반응시키는 방법.

청구항 13.

제11항에 있어서, 아민의 존재하에 화학식 IV의 카르복실산을 인 할로겐화물과 반응시키는 방법.

청구항 14.

제11항에 있어서, 염기 부재하에 화학식 IV의 카르복실산을 인 할로겐화물과 반응시키는 방법.

청구항 15.

제11항에 있어서, 방향족 또는 지방족 탄화수소 및 염소화 탄화수소 중에서 선택된 불활성 유기 용매 중에서 반응을 수행하는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 용매를 반응후에 회수하여 재순환시키는 방법.

청구항 17.

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 수성 산으로 가수분해시키는 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 가수분해를 2상 시스템으로 수행하는 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, pH를 0.5 내지 2.0 범위의 값으로 만들어 포스포노메틸글리신을 수성상으로부터 침전시키는 방법.

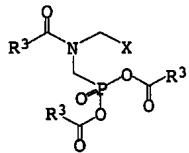
청구항 20.

제19항에 있어서, 수온화성 용매의 존재하에 포스포노메틸글리신을 침전시키는 방법.

청구항 21.

화학식 I의 포스포노 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



식 중, R^3 은 동일 또는 상이할 수 있으며, C_1-C_{18} -알킬, 또는 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 아릴이고,

X 는 CN , $COOZ$, $CONR^1R^2$ 또는 CH_2OY 이고,

Y 는 H , 또는 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -지방족 기를 갖는 지방족 아실 및 벤조일로 이루어진 군으로부터 선택된 H 와 용이하게 교환가능한 라디칼이고,

Z 는 H , 알칼리 금속, 알칼리 토금속, C_1-C_{18} -알킬, 또는 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 아릴이고,

R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H 또는 C_1-C_4 -알킬이다.

청구항 22.

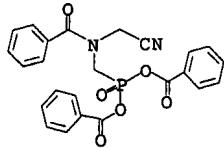
제21항에 있어서, R^3 이 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 페닐, 또는 메틸인 화합물.

청구항 23.

제21항 또는 제22항에 있어서, X 가 CN 또는 $COOZ$ 이고, 이 때 Z 는 H , 알칼리 금속 또는 C_1-C_{18} -알킬인 화합물.

청구항 24.

제21항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



청구항 25.

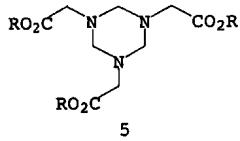
삭제

명세서

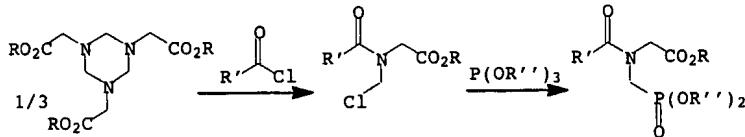
본 발명은 헥사하이드로트리아진 화합물과 트리아실 포스파이트를 반응시켜 N-포스포노메틸글리신을 제조하는 방법, 및 이 방법에 사용하기 위한 중간체에 관한 것이다.

N-포스포노메틸글리신(글리포세이트)은 비선택성 제초제로서 널리 이용된다. 포스포노메틸글리신을 제조하기 위한 수많은 방법들이 알려져 있다. 한 가능한 방법은 헥사하이드로트리아진 유도체와 인 에스테르를 반응시키는 것이다. 즉, US 4,181,800호에는 하기 화학식 5의 헥사하이드로트리아진의 제조 방법이 기재되어 있고, US 4,053,505호에는 이들 헥사하이드로트리아진과 인 디에스테르를 반응시킨 후, 수득한 생성물을 가수분해시킴으로써 포스포노메틸글리신을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 모노포스폰화 생성물에 대한 수율 및 선택성 둘다 개선될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 또한, 인 디에스테르는 매우 고가이다.

<화학식 5>



EP-A-104 775호 (US 4,425,284호, US 4,482,504호 및 US 4,535,181호에 대응)에는 하기 반응식에 따라 상기 헥사하이드로트리아진과 아실 할로겐화물을 반응시킨 후, 인 트리에스테르로 포스폰화시키고 가수분해시켜, 포스포노메틸글리신을 수득하는 방법이 기재되어 있다.



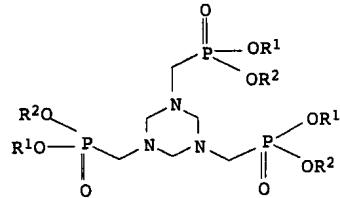
이 방법을 통해 비교적 양호한 수율로 포스포노메틸글리신을 수득할 수 있지만, 고가의 인 에스테르뿐 아니라 염화카르보닐도 사용해야 한다. 또한, 염화카르보닐은 기껏해야 유리산의 형태로 회수된 다음, 별도의 단계에서 산 염화물로 전환될 수 있는데, 이는 공정 비용을 상당히 증가시킨다. 또한, 인산에 의해 에스테르화되는 알콜은 독성학적으로 허용불가능한 상응하는 알킬 클로라이드가 반응 동안 동량으로 형성되기 때문에 완전히 재순환시킬 수 없다.

US 4,428,888호 (EP-A-149 294호에 대응)에는 상기 헥사하이드로트리아진과 인산 염화물을 무수 강산, 예를 들어 염화수소, 및 C_1-C_6 -카르복실산, 예를 들어 아세트산의 존재하에 반응시키는 것이 기재되어 있다. 이 방법으로는, 수많은 불확실한 부산물이 생성되고, 이들 부산물은 포스포노메틸글리신의 수율을 감소시키고, 생성물의 복잡한 정제를 필요하게 한다.

US 4,442,044호에는 화학식 5의 헥사하이드로트리아진과 인산 트리에스테르를 반응시켜 제초제로 사용되는 상응하는 포스포네이트 화합물을 수득하는 것이 기재되어 있다.

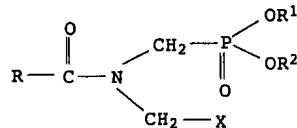
DD-A-141 929호 및 DD-A-118 435호에는 상기 헥사히드로트리아진의 금속염 ($R = 예를 들어 Na$)과 인 디에스테르의 반응이 기재되어 있다. 그러나, 알칼리염은 난용성이기 때문에 전환률이 낮다.

US 5,053,529호에는 상기 헥사히드로트리아진과 인 트리에스테르를 사염화티탄의 존재하에 반응시킨 후, 수득한 생성물을 가수분해시킴으로써 포스포노메틸글리신을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 사염화티탄을 이용함으로써 제조 비용이 상당히 증가된다. 또한, 포스포노메틸글리신의 수율은 만족스럽지 않다.



US 4,454,063호, US 4,487,724호 및 US 4,429,124호에는 화학식

의 화합물 (식 중, R^1



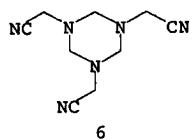
및 R^2 는 방향족기 또는 지방족기임)과 $RCOX$ ($X = Cl, Br, I$)를 반응시켜 화학식

의 화합물을

수득하고, 이 생성물을 금속 시아니드와 반응시키고 수득한 생성물을 가수분해시킴으로써 포스포노메틸글리신을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 이 방법의 단점은 산 염화물의 이용과 관련하여 상기 언급한 것과 같다.

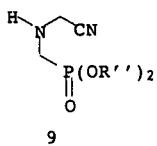
기재되었던 다른 가능한 합성법은 하기 화학식 6의 시아노메틸-치환된 헥사히드로트리아진을 기재로 한다.

<화학식 6>



US 3,923,877호 및 US 4,008,296호에는 염화수소, 루이스산, 염화카르보닐 또는 카르복실산 무수물과 같은 산성 촉매의 존재하에 상기 헥사히드로트리아진 유도체와 디알킬 포스포네이트를 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물을 수득하는 방법이 개시되어 있다.

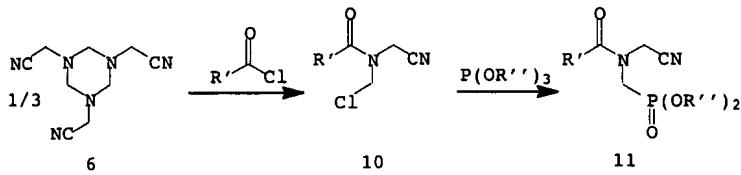
<화학식 9>



후속적인 가수분해를 통해 포스포노메틸글리신을 수득하는데, 디포스포노메틸화 생성물이 8 내지 10% 형성된다.

US 4,067,719호 및 US 4,083,898호, US 4,089,671호 및 DE-A-2751631호에는 촉매 부재하에 시아노메틸-치환된 헥사히드로트리아진과 디아릴 포스포네이트를 반응시켜 R'' 가 아릴인 화합물 9를 수득하는 방법이 기재되어 있다. 이 방법은 카르복실-치환된 헥사히드로트리아진 5의 이용에 대해 상기 기재한 것과 동일한 단점을 갖는다.

EP-A-097 522호 (US 4,476,063호 및 US 4,534,902호에 대응)에는 하기 반응식에 따라 헥사히드로트리아진 6과 아실 할로겐화물을 반응시켜 10을 수득한 다음, 인 트리에스테르 또는 디에스테르로 포스폰화시켜 11을 수득하고, 마지막으로 가수분해시켜 포스포노메틸글리신을 수득하는 방법이 기재되어 있다.



카르복실-치환된 헥사히드로트리아진 유도체를 사용한 방법과 동일한 단점을 갖는다.

마지막으로, US 4,415,503호에는 US 4,428,888호에 기재된 방법과 유사한 방식으로 시아노메틸-치환된 헥사히드로트리아진을 반응시키는 것이 기재되어 있다. 이 또한, 부산물의 실질적인 형성이 관찰될 수 있었다.

EP 164 923 A호에는 화학식 11의 화합물의 개선된 가수분해법이 기재되어 있다.

본 발명의 목적은 포스포노메틸글리신을 고순도로 수득할 수 있는 간단하고 경제적인 방법을 제공하는 것이다.

본 발명자들은 헥사히드로트리아진 유도체와 트리아실 포스파이트를 반응시킨 후, 수득한 생성물을 가수분해시켜 포스포노메틸글리신을 수득하는 방법에 의해 상기 목적이 달성됨을 발견하였다.

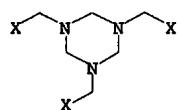
따라서, 본 발명은

a) 화학식 II의 헥사히드로트리아진 유도체와 화학식 III의 트리아실 포스파이트를 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계, 및

b) 화학식 I의 화합물을 가수분해시키고, X가 CH_2OY 인 경우에는 산화시키는 단계

를 포함하는 N-포스포노메틸글리신의 제조 방법에 관한 것이다.

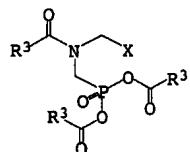
화학식 II



화학식 III



화학식 I



식 중,

X는 CN, COOZ, CONR¹R² 또는 CH₂OY이고,

Y는 H, 또는 H와 용이하게 교환가능한 라디칼이고,

Z는 H, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, C₁-C₁₈-알킬, 또는 비치환되거나 또는 C₁-C₄-알킬, NO₂ 또는 OC₁-C₄-알킬에 의해 치환된 아릴이고,

R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H 또는 C_1-C_4 -알킬이고,

R^3 은 동일 또는 상이할 수 있으며, C_1-C_{18} -알킬, 또는 비치환되거나 또는 C_1-C_4 -알킬, NO_2 또는 OC_1-C_4 -알킬에 의해 치환된 아릴이다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 포스포노메틸글리신 제조 단계 a)에 따른 그의 제조 방법에 관한 것이다.

알킬은 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬쇄이다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-헥실, 2-에틸헥실 등이 있다.

아릴은 바람직하게는 폐닐 및 나프탈이다.

X는 바람직하게는 CN 또는 COOZ이다.

Z는 바람직하게는 H, 알칼리 금속 또는 C_1-C_{18} -알킬이다.

Y가 H와 용이하게 교환가능한 라디칼인 경우, 이는 바람직하게는 지방족 또는 방향족 아실 라디칼 또는 C_1-C_6 -알킬기의 형태를 갖는다. 지방족 아실 라디칼은 바람직하게는 C_1-C_6-CO 라디칼이고, 방향족 아실 라디칼은 바람직하게는 벤조일 라디칼의 형태를 갖는다.

R^1 및 R^2 는 바람직하게는 H이다.

라디칼 R^3 은 특히 바람직하게는 상기 언급한 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있는 아릴 라디칼의 형태를 갖는다. 특히 적합한 라디칼 R^3 은 폐닐, p-톨릴 및 p-니트로페닐이다.

화학식 II의 화합물은 공지된 것이고, 공지된 방법으로 또는 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들어 본원의 도입부에 언급한 선행 문헌들을 참조한다. 예를 들어, 아민 $X-CH_2-NH_2$ 는 포름알데히드원, 예컨대 포르말린 수용액 또는 파라포름알데히드와 반응시킬 수 있는데, 예를 들어 1급 아민을 포르말린 수용액에 용해시킨다. 이어서, 목적하는 헥사히드로트리아진을 결정화 또는 수증발에 의해 수득할 수 있다. 이 과정은 전문이 본원의 참고문헌으로 포함된, US 4,181,800호에 대응하는 DE-A-2645085호에 기재되어 있다.

X가 CN이 화학식 II의 화합물은 스트렉커 (Strecker) 합성법에 의해, 즉 암모니아, 히드로시안산 및 포름알데히드원을 반응시킴으로써 수득할 수 있다. 이 방법은 예를 들어 전문이 본원의 참고문헌으로 포함된 US 2,823,222호에 기재되어 있다.

화학식 III의 화합물은 여러 방법으로 제조할 수 있다. 첫번째 방법은 카르복실산 R^3COOH 의 염과 인 삼할로겐화물, 특히 삼염화인과 반응시키는 것이다. 사용된 카르복실레이트는 바람직하게는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 특히 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염, 또는 암모늄염이다. 이 반응은 용매를 이용하지 않고 수행할 수 있으며, 수득한 반응 생성물은 단계 (a)에 바로 사용될 수 있다. 그러나, 이 방법은 불활성 유기 용매, 특히 에테르, 예컨대 디옥산, 테트라히드로푸란 등, 할로겐화 유기 용매, 특히 염소화 또는 불소화 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디클로로프로판, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 클로로벤젠 또는 1,2-디클로로벤젠, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 예컨대 n-옥탄, 틀루엔, 크릴렌 또는 니트로벤젠 중에서 수행하는 것이 바람직하다. 이어서, 단계 (a)에서는 동일한 용매를 이용하는 것이 바람직하다. 염소화 탄화수소를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

반응 동안 형성된 염, 예를 들어 삼염화인과 카르복실산의 나트륨염을 사용할 경우 염화나트륨은 반응 후에 제거할 수 있다. 염화암모늄 또는 또 다른 암모늄 할로겐화물을 염으로서 수득하는 경우에는, 강염기, 예를 들어 수산화나트륨 용액을 이용하여 염의 수용액을 염기성화 (pH 11 내지 14)시킨 후, 통상적인 방식으로 암모니아를 스트립핑 함으로써 사용된 암모니아를 회수할 수 있다. 이 방식으로 수득한 암모니아는 예를 들어 액상 또는 기상에서 증류시킴으로써 건조시킨 후, 또는 수용액으로서 재순환시킬 수 있고, 카르복실산의 암모늄염을 제조하기 위해 이용할 수 있다.

화학식 III의 화합물의 또 다른 제조 방법은 아민의 존재하에 카르복실산 R^3COOH 를 인 삼할로겐화물과 반응시키는 것이다. 사용된 아민은 특히 지방족 또는 지환족 디- 또는 트리아민, 예컨대 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디메틸에틸아민 또는 디메틸시클로헥실아민 및 피리딘이다. 일반적으로, 상기 방법은 유기 용매 중에서 수행한다. 적절한 용매는 상기 첫 번째 제조 방법에서 언급하였다. 디옥산, 1,2-디클로로프로판, 1,2-디클로로에탄, 니트로벤젠 또는 톨루엔이 바람직하게 사용된다. 용매를 이용하는 경우, 형성된 아민 히드로클로라이드는 침전되고, 이는 여과에 의해 제거할 수 있다. 아민 히드로클로라이드를 강염기, 예를 들어 수산화나트륨 수용액으로 처리하는 경우, 아민은 히드로클로라이드로부터 유리된다. 다음, 휘발성 아민은 중류 또는 추출에 의해 회수할 수 있다. 비휘발성 아민은 추출에 의해, 또는 아민을 유리시킬 때 2상 혼합물이 수득된 경우에는 상분리에 의해 회수할 수 있다. 고체 아민은 여과에 의해 회수할 수 있다. 회수된 아민은 적절한 경우 건조 후에 상기 공정으로 재순환시킬 수 있다.

화학식 III의 화합물의 또 다른 제조 방법은 카르복실산 R^3COOH 와 인 삼할로겐화물, 특히 삼염화인을 염기 침가없이 반응시키는 것이다. 이 반응에서, 형성된 수소 할로겐화물은 반응 혼합물로부터 제거되어야 한다. 이는 통상적인 방식으로, 예를 들어 불활성 기체, 예컨대 질소에 통과시킴으로써 수행할 수 있다. 다음, 유리된 수소 할로겐화물은 단계 (b)에서 수용액 형태로 가수분해를 위해 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 방법의 단계 (a)는 용매의 존재 또는 부재하에서, 예를 들어 용융물 중에서 수행할 수 있다. 그러나, 불활성 유기 용매, 예를 들어 탄화수소, 예컨대 톨루엔 또는 크릴렌, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디부틸 에테르, 니트로벤젠 등을 이용하는 것이 바람직하다. 상기 방법은 할로겐화 용매, 특히 염소화, 바람직하게는 염소화 및(또는) 불소화 지방족 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디클로로프로판, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 클로로벤젠 또는 1,2-디클로로벤젠 중에서 수행하는 것이 특히 바람직하다. 편리하게는 반응물은 거의 화학량론적인 양으로 이용한다. 그러나, 예를 들어 하나의 또는 다른 반응물의 10% 이하의 과량으로도 사용할 수 있다. 일반적으로, 반응 온도는 -10 내지 140°C, 바람직하게는 실온 내지 100°C 범위이다. 이러한 조건하에는 단지 짧은 반응 시간이 요구되며, 일반적으로 반응은 10 내지 30분 후에 거의 완료된다.

단계 (a)에 따라 수득한 화학식 I의 화합물은 포스포노메틸글리신을 제조하기 위한 유용한 중간체이다. 마지막에, 화학식 I의 화합물은 가수분해된다. 가수분해는 산 또는 알칼리 가수분해, 바람직하게는 산 가수분해의 형태를 취할 수 있다. 이용되는 산은 특히 무기산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산이다. 알칼리 가수분해는 일반적으로 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물, 특히 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 이용하여 수행한다.

편리하게는 가수분해는 수성 산 또는 염기를 이용하여 수행한다. 일반적으로, 수성 산 또는 염기는 단계 (a)에서 얻은 반응 혼합물에 침가한다. 가수분해는 용매 없이 또는 완전 또는 일부 수흔화성인 또는 수불흔화성인 불활성 유기 용매의 존재하에 수행할 수 있다. 단계 (a)에 사용된 용매를 사용하는 것이 바람직하다. 단계 (a)의 용매를 이용하는 경우에는, 편리하게는 단계 (a)에서 얻은 반응 혼합물을 적절한 경우 예를 들어 중류에 의해 일부 용매를 제거한 후 바로 사용한다. 별법으로, 단계 (a)에 사용된 용매를 완전 제거하고, 잔류물을 가수분해시킨다. 반응 혼합물로부터 회수된 용매는 화학식 III의 화합물의 제조에 또는 단계 (a)에 재사용될 수 있다.

2상 시스템 (수성상/유기상)으로 가수분해를 수행하는 것이 특히 바람직하다. 이 때, 부분 수흔화성인 또는 수불흔화성인 유기 용매, 바람직하게는 탄화수소, 예컨대 톨루엔 또는 크릴렌, 에테르, 예컨대 디부틸 에테르, 특히 할로겐화 탄화수소, 예컨대 단계 (a)의 용매로서 상기 언급한 것들을 사용한다. 가수분해는 통상적인 장치, 예를 들어 교반 반응기, 순환 반응기, 바람직하게는 정적 혼합기를 이용하여 2상을 강력 혼합하여 수행한다. 가수분해가 끝난 후, 상들을 분리하고, 하기 기재된 바와 같은 공정을 수행한다.

특히 바람직한 실시태양은 단계 (a)를 할로겐화 용매 중에서 수행하고, 적절한 경우 용매의 일부를 제거하고, 단계 (a)에서 수득한 반응 혼합물을 수성 산 또는 염기로 처리함으로써 생성된 화학식 I의 화합물을 가수분해시키는 방법이다.

별법으로, 화학식 I의 화합물을 예를 들어 에스테라제 또는 니트릴라제를 이용하는 효소적 방법에 의해 포스포노메틸글리신으로 가수분해시킬 수도 있다.

산 또는 염기는 동량 이상으로 사용하나, 바람직하게는 과량으로, 특히 2 당량 이상의 양으로 사용한다.

가수분해를 수행하는 온도는 일반적으로 대략 10 내지 180°C, 바람직하게는 20 내지 150°C 범위이다.

X가 CH_2OY 인 경우에는, 가수분해 후 수득한 생성물을 산화시킬 필요가 있다. 출발 화합물은 특히 X가 CH_2OH 인 화합물이다. 포스포노메틸글리신을 수득하기 위한 산화는 당업자에게 널리 알려진 통상적인 방식, 예를 들어 구리 촉매를 이용한 촉매적 탈수에 의해 수행한다.

X가 CH_2OY 이고 Y가 아실 라디칼인 경우에는, 단계 (a)의 생성물의 가수분해를 X가 CH_2OH 인 상응하는 화합물을 형성하여 아실 라디칼을 제거하는 것과 관련이 있다. 이를 상기 언급한 바와 같이 산화시켜 포스포노메틸글리신을 수득한다.

X가 CH_2OY 이고 Y가 알킬 라디칼인 경우에는, 일반적으로 단계 (a)의 생성물의 산 가수분해 조건하에 동시에 에테르 절단을 수행한다. X가 CH_2OH 인 수득한 화합물은 상기 언급한 바와 같이 산화시켜 포스포노메틸글리신을 수득한다.

과량의 산 또는 염기를 이용하여 가수분해시킬 때 수득한 포스포노메틸글리신은 수성상에 용해된다. 카르복실산 R^3COOH 는 강산을 이용하여 바람직하게는 pH 0.5 미만으로 산성화시킨 후, 과량의 산으로 가수분해시킬 때 또는 염기로 가수분해시킬 때 바로 형성된다. 다음, 카르복실산을 통상적인 방식으로, 예를 들어 고체 형태로 침전된 카르복실산의 여과, 수성상과 불 hòa성인 유기 용매를 이용한 증류 또는 추출에 의해 제거한다. 2상으로 가수분해시키면, 카르복실산은 적절한 경우 유기상에 용해된 형태로 존재한다. 다음, 카르복실산을 유기상을 분리제거함으로써 제거하고, 목적에 따라 통상적인 방식으로 그로부터 회수할 수 있다. 이는 고순도로 수득되며, 화학식 III의 화합물의 제조를 위해 문제없이 재순환시킬 수 있다. 유기상을 형성하는 용매는 재순환되어 화학식 III의 화합물의 제조에 또는 단계 (a)에 재사용될 수 있다. 그러나, 일반적으로 용매를 미리 증류, 추출, 여과 및(또는) 스트립핑시켜, 물에 가용성 또는 불용성인 알콜, 페놀, 암모늄염 및(또는) 카르복실산과 같은 불순물을 제거한다.

포스포노메틸글리신은 수성상을 예를 들어 산 또는 염기, 예를 들어 HCl , H_2SO_4 또는 NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 를 첨가하여 pH 0.5 내지 2.0, 특히 0.8 내지 1.5의 범위로 만들어 침전시킬 수 있으며, 통상적인 방식, 적절한 경우 수성상의 농축 및(또는) 침전제의 첨가에 의해, 예를 들어 여과에 의해 수득할 수 있다. 수불혼화성 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 등을 침전제로서 사용하는 것이 바람직하다. 용매를 증류에 의해 모액으로부터 회수하여 재사용할 수 있다.

가수분해 동안 형성된 암모니아 또는 염화암모늄을 적절한 경우 혼합물을 염기성화시키고 스트립핑에 의해 암모니아를 회수함으로써 상기 공정에 재순환시킬 수 있다.

필요에 따라, 수득한 포스포노메틸글리신을 통상적인 방식으로 탈색시킬 수 있다. 이는 예를 들어 상기 포스포노메틸글리신을 소량의 탈색제, 예를 들어 산화제, 예컨대 퍼보레이트 또는 H_2O_2 , 또는 흡착제, 예컨대 활성 목탄으로 처리함으로써 수행할 수 있다. 탈색제의 양은 탈색 정도에 따라 달라지고, 당업자에 의해 간단한 방식으로 결정될 수 있다. 탈색제의 처리는 가수분해 후 임의의 시점에서 통상적인 방식으로 수행할 수 있다. 편리하게는, 포스포노메틸글리신을 침전시키기 전에 탈색제를 첨가한다.

본 발명에 따른 방법, 또는 그의 각 단계는 연속, 불연속 또는 반회분식 공정으로 수행할 수 있다. 상기 목적을 위한 통상적인 반응 용기는 예컨대 적절한 경우 상류에 혼합 장치가 배열된 또는 관형 반응기 내에 혼합 부재가 일체된, 교반 반응기 또는 관형 반응기이다.

따라서, 본 발명에 따른 방법은 간단한 공정 제어 및 저렴한 공급 원료의 점에서 구별된다. 무기 염화물만이 폐생성물로서 수득되고, 보호기, 예를 들어 화학식 III의 트리아실 포스파이트의 아실 라디칼은 간단한 방식으로 재순환될 수 있다. 본 방법을 통해 화학식 II의 헥사히드로트리아진을 기준으로 90% 초과의 고수율로 매우 짧은 반응 시간 내에 포스포노메틸글리신을 수득한다.

하기 실시예는 어떠한 제한 없이 본 발명을 설명한다.

실시예

<실시예 1>

벤조산나트륨 0.2 mol을 실온에서 수분을 배제한 채 1,4-디옥산 50 ml에 넣었다. 삼염화인 0.0667 mol을 적가하고, 반응물을 85°C에서 20분 동안 계속 교반하였다 (무색 혼탁액). 헥사히드로트리아진 6 0.0222 mol을 첨가하고, 반응물을 85 내

지 90°C에서 20분 더 교반하였다 (묽은 혼탁액, 용이하게 교반가능함). 이어서, 디옥산을 40°C에서 진공하에 증류제거하였다. 진한 염산 100 ml을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 벤조산을 여과제거하고, (소량의 냉수로) 세척하고, 건조시켰다.

합한 여액을 건조물로 증발시켰다. 포스포노메틸글리신을 단리하기 위해, 잔류물을 소량의 물에 녹이고, 저온의 NaOH를 첨가하여 pH를 1.5로 만들어 침전시켰다. 소량의 메탄올을 첨가함으로써 완전히 침전시켰다. 포스포노메틸글리신을 여과제거하고 건조시켰다.

수득량: 포스포노메틸글리신 10.3 g (HPLC에 따른 순도 95.3%), PCl_3 를 기준으로 91%의 수율에 상응함. 결정화 모액은 여전히 포스포노메틸글리신 1.8 중량%를 함유하였다.

<실시예 2>

벤조산나트륨 0.2 mol을 실온에서 수분을 배제한 채 1,4-디옥산 50 ml에 넣었다. 삼염화인 0.0667 mol을 적가하고, 반응물을 85°C에서 20분 동안 계속 교반하였다 (무색 혼탁액). 수분을 배제한 채 반응물을 여과하고, 잔류물을 소량의 디옥산으로 세척하였다. 헥사하이드로트리아진 6 0.0222 mol을 여전히 수분을 배제한 채 여액에 첨가하고, 반응물을 85 내지 90°C에서 20분 더 교반하였다. 이어서, 디옥산을 40°C에서 진공하에 증류제거하였다. 진한 염산 100 ml을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 벤조산을 여과제거하고, (소량의 냉수로) 세척하고, 건조시켰다.

합한 여액을 건조물로 증발시켰다. 포스포노메틸글리신을 단리하기 위해, 잔류물을 소량의 물에 녹이고, 저온의 NaOH를 첨가하여 pH를 1.5로 만들어 침전시켰다. 소량의 메탄올을 첨가함으로써 완전히 침전시켰다. 포스포노메틸글리신을 여과제거하고 건조시켰다.

수득량: 포스포노메틸글리신 10.5 g (HPLC에 따른 순도 94.1%), PCl_3 를 기준으로 93%의 수율에 상응함. 결정화 모액은 여전히 포스포노메틸글리신 1.9 중량%를 함유하였다.

<실시예 3>

디옥산 50 ml 중의 트리아세틸 포스파이트 0.12 mol의 용액을 실온에서 디옥산 80 ml 중의 헥사하이드로트리아진 0.04 mol의 용액에 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 40°C에서 먼저 대기압에 이어서 진공하에 증류제거하였다. 진한 염산 100 ml을 잔류물에 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 건조물로 증발시켰다. 포스포노메틸글리신을 단리하기 위해, 잔류물을 소량의 물에 녹이고, 저온의 NaOH를 첨가하여 pH를 1.5로 만들어 침전시켰다. 소량의 메탄올을 첨가함으로써 완전히 침전시켰다. 포스포노메틸글리신을 여과제거하고 건조시켰다.

수득량: 포스포노메틸글리신 15.4 g (HPLC에 따른 순도 98.7%), PCl_3 를 기준으로 76%의 수율에 상응함. 결정화 모액은 여전히 포스포노메틸글리신 1.6 중량%를 함유하였다.

<실시예 4>

1,2-디클로로에탄 1000 ml 중의 벤조산암모늄 284 g을 테플론 블레이드 혼합기 및 환류 응축기를 구비한 2 ℥교반 플라스크에 넣고, 삼염화인 91.5 g을 질소 대기하에 30분에 걸쳐 적가하였다. 이 동안, 온도를 최대 36°C로 증가시켰다. 이어서, 25 내지 36°C에서 30분에 걸쳐 계속 교반하였다. 혼합물을 압력 여과기를 통해 여과하고, 여과 케이크를 질소하에 매회 일부 디클로로에탄 500 g으로 2회 이상 세척하였다 (여액 2054 g).

여액을 실온에서 테플론 블레이드 혼합기 및 환류 응축기를 구비한 2 ℥교반 플라스크에 넣었다. 교반된 여액을 30분에 걸쳐 80°C로 가열하고, 80°C에서 30분 동안 계속 교반하였다. 용액을 냉각시키고, 그 직후 가수분해시켰다.

마지막으로, 공급 원료를 130°C 및 8 bar에서 상류에 정적 혼합기가 배열된 관형 반응기 (대략 600 ml 부피)로 청량하였다 (이전 단계로부터의 디클로로에탄 용액 1265 g/h, 20% 진한 HCl 207 g/h). 체류 시간은 30분이었다. 첫번째 작업한 것은 폐기하였다. 공정을 위해, 생성된 2상 혼합물을 60분 동안 수집하였다. 상들을 60°C에서 분리하고, 수성상을 매회 일부 디클로로에탄 100 g으로 2회 추출하였다.

여전히 수성상에 존재하는 디클로로에탄을 먼저 60°C에서 태플론 블레이드 교반기를 구비한 둥근바닥 플라스크에서 질소를 통과시킴으로써 스트립핑하였다. 다음, pH를 50% 진한 수산화나트륨 용액을 이용하여 40 내지 60°C에서 15분에 걸쳐 1.0으로 만들었다. 생성된 혼탁액을 40°C에서 3시간 동안 계속 교반하고, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전된 생성물을 흡인 여과제거한 후, 빙수 150 g으로 세척하였다. 생성된 고체를 70°C 및 50 mbar에서 16시간 동안 건조시켰다.

수득량: 포스포노메틸글리신 54.6 g (HPLC에 따른 순도 96.2%), PCl_3 를 기준으로 80%의 수율에 상응함. 결정화 모액은 여전히 포스포노메틸글리신 2.1 중량%를 함유하였다.

<실시예 5>

물 중의 포화 용액을 실시예 4에 기재된 트리벤조일 포스파이트 합성의 염화암모늄 잔류물로부터 제조하였다. 이 포화 용액을 실시예 4에 기재된 포스포노메틸글리신의 결정화로부터의 모액과 합하고, 과량의 수산화나트륨 용액을 이용하여 pH 14로 만들었다. 다음, 질소를 이용하여 암모니아를 반응 혼합물로부터 스트립핑하고, GC를 이용한 기체 분석을 위해 수집하였다 (순도 99%). 가수분해시킨 후 합한 디클로로에탄상을 디클로로에탄/물 공비혼합물을 중류제거함으로써 건조시켰다. 건조 암모니아를 모든 벤조산이 반응하여 벤조산암모늄을 수득할 때까지 디클로로에탄에 통과시키고, 생성된 1,2-디클로로에탄 중의 벤조산암모늄 혼탁액을 합성 공정에 되돌렸다.

수득량 (제1 채순환): 포스포노메틸글리신 54.0 g (HPLC에 따른 순도 97.0%), PCl_3 를 기준으로 79%의 수율에 상응함.

수득량 (제2 채순환): 포스포노메틸글리신 55.1 g (HPLC에 따른 순도 95.5%), PCl_3 를 기준으로 81%의 수율에 상응함.

<실시예 6>

1,2-디클로로에탄 대신에 니트로벤젠을 용매로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 것과 같이 반응을 수행하였다.

수득량: 포스포노메틸글리신 56.2 g (HPLC에 따른 순도 97.4%), PCl_3 를 기준으로 82%의 수율에 상응함. 결정화 모액은 여전히 포스포노메틸글리신 2.0 중량%를 함유하였다.

<실시예 7>

1,2-디클로로에탄 대신에 1,2-디클로로프로판을 용매로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 것과 같이 반응을 수행하였다.

수득량: 포스포노메틸글리신 54.0 g (HPLC에 따른 순도 96.92%), PCl_3 를 기준으로 79%의 수율에 상응함. 결정화 모액은 여전히 포스포노메틸글리신 2.1 중량%를 함유하였다.

<실시예 8>

디옥산 대신에 1,2-디클로로에탄을 용매로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 것과 같이 반응을 수행하였다. 포스포노메틸글리신 수율은 75%였다.

<실시예 9>

디옥산 대신에 톨루엔을 용매로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 것과 같이 반응을 수행하였다. 포스포노메틸글리신 수율은 68%였다.

<실시예 10: 카르복실산, 아민 및 PCl_3 로부터 포스파이트의 제조>

톨루엔 15 ml 중의 삼염화인 0.05 mol을 0°C에서 톨루엔 90 ml 중의 벤조산 0.15 mol 및 디메틸시클로헥실아민 0.15 mol의 용액에 적가하였다. 0°C에서 15분 동안 계속 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 침전된 히드로클로라이드를 수

분을 배제한 채 압력 여과기를 통해 여과시켰다. 트리벤조일 포스파이트를 ^1H NMR 및 ^{31}P NMR에 의해 여액을 분석함으로써 특성화하였다(수율: 99%). 툴루엔을 중류제거한 후 여액으로부터 수득한 잔류물을 10% 진한 NaOH 0.15 mol에 첨가하면, 상분리한 후 툴루엔을 이용하여 추출함으로써 디메틸시클로헥실아민을 정량적으로 회수할 수 있다. 이어서, 물을 공비제거함으로써 용액을 건조시켰고, 이는 재사용할 수 있다.

<실시예 11>

벤조산나트륨 0.2 mol을 실온에서 수분을 배제한 채 1,4-디옥산 50 ml에 첨가하였다. 삼염화인 0.0667 mol을 적가하고, 85°C에서 20분 동안 계속 교반하였다(무색 혼탁액). 헥사히드로트리아진 1 ($\text{X}=\text{CN}$) 0.0222 mol을 첨가하고, 혼합물을 85 내지 90°C에서 20분 더 교반하였다(묽은 혼탁액, 용이하게 교반가능함). 이어서, 디옥산을 40°C에서 진공하에 중류제거하였다. 진한 염산 100 ml을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 벤조산을 여과제거하고, (소량의 냉수로) 세척하였다. 합한 여액을 매회 툴루엔 30 ml로 2회 추출하고, 회전식 증발기 상에서 건조물로 증발시키고, 메탄올로 3회 이상 회전 증발시켜 과량의 염산을 제거하였다. 툴루엔상을 농축하고, 잔류물을 회수된 벤조산과 합하였다.

수성상의 잔류물로부터 포스포노메틸글리신을 단리하기 위해, 이를 소량의 물에 녹이고, 저온 및 pH 1.0 (NaOH 첨가)에서 침전시킬 수 있다. 소량의 메탄올을 첨가함으로써 완전히 침전시키고, 중류에 의해 모액으로부터 회수하였다. 수율: 91%.

회수된 벤조산 (0.2 mol, HPLC에 따른 순도 > 99%)을 5% 진한 NaOH 0.2 mol에 용해시킨 후, 물을 중류제거하고, 잔류물을 건조시켰다. 생성된 벤조산나트륨을 회수된 디옥산과 함께 합성 공정에 재사용하였다.

수율 (제1 재순환): 90%.

수율 (제2 재순환): 84%.

수율 (제3 재순환): 88%.