



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2000107139/04, 08.08.1998

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.08.1998

(30) Приоритет: 20.08.1997 DE 19736125.0

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2001

(45) Опубликовано: 27.04.2006 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2024536 C1, 15.12.1994. EP 0009022
A1, 19.03.1980. US 4521348 A, 04.06.1985. EP
0292918 A1, 30.11.1988. DE 3508573 A1,
11.09.1986.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 20.03.2000(86) Заявка РСТ:
EP 98/05053 (08.08.1998)(87) Публикация РСТ:
WO 99/09039 (25.02.1999)

Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
Сапельников и партнеры", В.П.Квашнину

(72) Автор(ы):

ВИЛЛЬМС Лотар (DE)

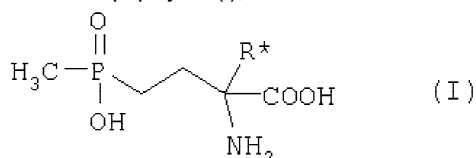
(73) Патентообладатель(и):

ХЕХСТ ШЕРИНГ АГРЕВО ГМБХ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АМИНО-4-[ГИДРОКСИ(МЕТИЛ)ФОСФИНИЛ]МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

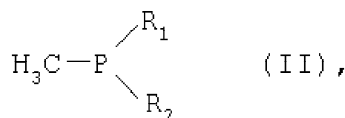
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения 2-амино-4-[гидрокси(метил)фосфинил]масляной кислоты формулы (I),



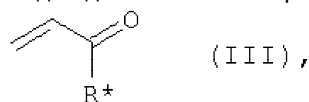
в которой R* означает водород или алкил с 1-4 атомами углерода, или ее солей с кислотами или основаниями, который включает стадии:

а) (стадия 1) трехвалентное метилфосфорное соединение формулы (II)



где

R¹ и R² независимо друг от друга означают галогид, C₁-C₁₈-алкокси, бензилокси или фенокси, которые могут быть замещены, или один из радикалов R¹ или R² означает гидрокси, подвергают взаимодействию с ненасыщенным альдегидом или кетоном формулы (III)



где R* имеет вышеуказанное значение, в присутствии ангидрида карбоновой кислоты и,

при необходимости, спиртов,

б) (стадия 2) реакционную смесь, полученную на стадии 1, обрабатывают аммиаком/хлоридом аммония и цианидом натрия или смесью из аммиака и цианистоводородной кислоты или смесью из аммиака и соли цианистоводородной

кислоты, при необходимости, в присутствии хлорида аммония, и в) (стадия 3) полученную на стадии 2 реакционную смесь гидролизуют. Описываемый способ позволяет повысить выход соединения ф-лы (I) с 50% (в известном способе) до 90%. 1 н. и 7 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2000107139/04, 08.08.1998

(24) Effective date for property rights: 08.08.1998

(30) Priority: 20.08.1997 DE 19736125.0

(43) Application published: 20.12.2001

(45) Date of publication: 27.04.2006 Bull. 12

(85) Commencement of national phase: 20.03.2000

(86) PCT application:
EP 98/05053 (08.08.1998)(87) PCT publication:
WO 99/09039 (25.02.1999)

Mail address:

103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'arija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", V.P.Kvashninu

(72) Inventor(s):

VILL'MS Lotar (DE)

(73) Proprietor(s):

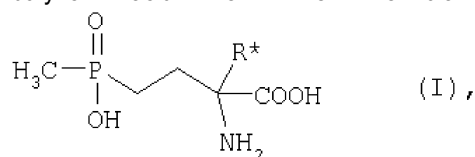
KhEKhST ShERING AGREVO GMBKh (DE)

(54) METHOD FOR PREPARING 2-AMINO-4-[HYDROXY(METHYL)-PHOSPINYL]BUTYRIC ACID

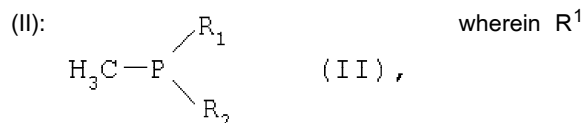
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology.

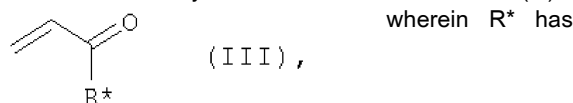
SUBSTANCE: invention relates to a method for preparing -amino-4-[hydroxy(methyl)phosphinyl] butyric acid of the formula (I):



wherein R* means hydrogen atom or alkyl with 1-4 carbon atoms, or its salts with acid and bases. Method involves the following stages: a) (stage 1) trivalent methylphosphorus compound of the formula



and R² mean independently halogen atom, (C₁-C₁₈)-alkoxy-, benzyloxy- or phenoxy-group that can be substituted, or one radical among R¹ or R² means hydroxy-group is subjected for interaction with unsaturated aldehyde or ketone of the formula (III):



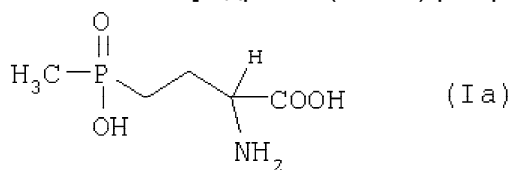
the abovementioned value in the presence of carboxylic acid anhydride and if necessary alcohols; b) (stage 2) the reaction mixture obtained at stage 1 is treated with ammonia/ammonium chloride and sodium cyanide, or with a mixture consisting of ammonia and hydrocyanic acid, or with a mixture consisting of ammonia and cyanide, if necessary, in the presence of ammonium chloride, and c) (stage 3) the reaction mixture obtained at stage 2 is hydrolyzed. The proposed method provides enhancing yield of compound of the formula (I) from 50% (by the known method) to 90%.

EFFECT: improved preparing method.

8 cl, 7 ex

Изобретение относится к области способов получения биологически активных соединений, более конкретно к способу получения 2-амино-4-[гидрокси-(метил)фосфинил]-масляной кислоты.

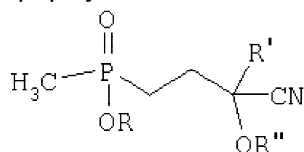
2-амино-4-[гидрокси-(метил)фосфинил]-масляная кислота формулы (Ia)



10 может также обозначаться согласно общепринятой номенклатуре как 2-амино-4-[гидрокси-(метил)фосфинил]-бутановая кислота, или названием гербицида (common name) - глюфозинат или фосфинотрицин. Ее моноаммониевая соль используется в качестве гербицида для удаления листьев (выложенная заявка на патент DE-A-2717440, патент US-A-4168963).

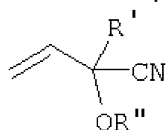
15 Гербицид может быть использован для неселективной борьбы с сорняками в плодоводстве и виноградарстве, в плантационных культурах, в овощеводстве перед высеванием или высаживанием, перед прямым высеванием кукурузы или соевых бобов, а также на неосультуренных землях, таких как обочины дорог, промышленные территории и территории железнодорожных дорог (например, Z. PflKrankh. PflSchutz, Sonderheft IX, 20 431-440, 1981).

Известно также селективное использование для борьбы с сорняками в технических культурах, таких как кукуруза, рапс и других, произведенных в генетическом отношении устойчивыми (Европейская заявка на патент EP-A-0242246). Известно множество способов получения глюфозината. В соответствии с вариантом, описанным в заявке EP-A-0011245 (заявка на патент US-A-4521348), фосфорсодержащие производные циангидринов 25 формулы



35 в которой R означает при необходимости замещенный остаток углеводорода, например алкил, галогеналкил, циклоалкил, фенил или бензил, R' означает водород, алкил, фенил или бензил, а R'' означает водород, ацил, триалкилсилил или алкилсульфонилалкил, можно переводить в аминонитрилы, которые - в свою очередь - могут быть гидролизваны до глюфозината.

Получение производных циангидрина происходит - в соответствии с Европейской заявкой EP-A-0011245 - с помощью реакции сложного моноалкилового эфира метилфосфонистой кислоты и производного акролеинциангидрина формулы



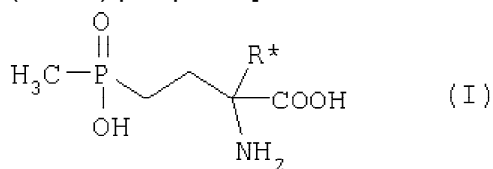
45 в которой R' и R'' имеют указанное выше значение. Описанный способ имеет недостаток, состоящий в том, что фосфорсодержащее производное и его предшествующие формы должны приготавливаться в виде сложных эфиров, несмотря на то, что в желаемом продукте глюфозинате (I) (гидрокси)(метил)фосфиниловый остаток присутствует в гидролизованной форме.

Соединения формулы (Ia), которые замещены алкилом в положении у второго атома углерода, считая от карбоксильной группы, известны из DT 2717440 A1.

50 Задачей настоящего изобретения является способ, альтернативный описанному выше способу, который позволяет уменьшить число предварительных стадий получения сложного эфира и пригоден для получения глюфозината и его производных.

Поставленная задача решается способом получения 2-амино-4-[гидрокси-

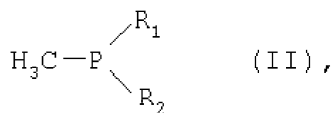
(метил)фосфинил]масляной кислоты формулы (I),



в которой R* означает водород или алкил с 1-4 атомами углерода, или ее солей с кислотами или основаниями, включающем стадии

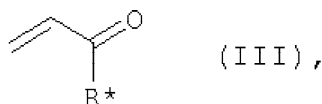
а) (стадия 1)

трехвалентное метилфосфорное соединение формулы (II)



где

R¹ и R² независимо друг от друга означают галоид, C₁-C₁₈-алкокси, бензилокси или фенокси, которые могут быть замещены, или один из радикалов R¹ или R² означает гидроксигруппу, подвергают взаимодействию с ненасыщенным альдегидом или кетоном формулы (III)



где R* имеет вышеуказанное значение,

в присутствии ангидрида карбоновой кислоты и, при необходимости, спиртов,

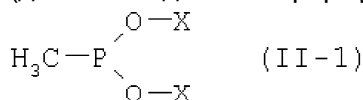
б) (стадия 2)

реакционную смесь, полученную на стадии 1, обрабатывают аммиаком/хлоридом аммония и цианидом натрия или смесью из аммиака и цианистоводородной кислоты или смесью из аммиака и соли цианистоводородной кислоты, при необходимости, в присутствии хлорида аммония, и

в) (стадия 3)

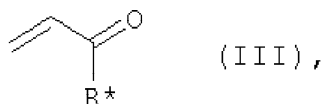
полученную на стадии 2 реакционную смесь гидролизуют.

На стадии 1 в качестве трехвалентного метилфосфорного соединения формулы (II) (далее: соединение формулы (II)) предпочтительно используют соединение формулы (II-1)



где каждый из радикалов X и Y независимо друг от друга означает водород или алкил с 1-18 атомами углерода, бензил или фенил, которые являются незамещенными или замещенными,

которое подвергают взаимодействию с ненасыщенным альдегидом или кетоном формулы (III) (далее: соединение формулы (III))



где R* имеет вышеуказанное значение,

в присутствии ангидридов A₂O, где A означает ацильную группу карбоновой кислоты, и спиртов ROH, где R означает алкил с 1-18 атомами углерода, бензил или фенил, которые являются незамещенными или замещенными.

R* означает предпочтительным образом водород.

Возможными заместителями вышеназванных радикалов R, R¹, R², X и Y могут быть, например, один или несколько, предпочтительным образом один или два радикала из группы галоген, алкил и галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, гидроксигруппа, амина, нитро, циано, азидо, алкоксикарбонил, алкилкарбонил, формил, карбамоил, моно-

и диалкиламинокарбонил, замещенный amino, как то ациламино, моно- или диалкиламино, и алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, а также ненасыщенные алифатические радикалы, соответствующие названным насыщенным, содержащим углеводород радикалам, как например, алкенил, алкинил, алкенилокси, алкинилокси и так далее.

Радикалы алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, алкиламино и алкилтио, а также соответствующие ненасыщенные и/или замещенные радикалы могут быть неразветвленными или разветвленными. Если специально не указывается ничего другого, то предпочтительными являются низшие углеродные скелеты, например, с 1-4 атомами углерода, или же, в случае ненасыщенных групп с 2-4 атомами углерода.

Если замещение определено как "один или несколько радикалов из группы радикалов", то это означает как замещение одним или несколькими одинаковыми радикалами, так и однократное или многократное замещение различными радикалами.

Алкильные радикалы, а также алкильные части других заместителей, таких как, например, алкокси, галогеналкил, означают, например, метил, этил, н-, изо-, трет- или 2-бутил, пентилы, гексилы, как, например, н-гексил, изо-гексил и 1,3-диметилбутил, гептилы, как например, н-гептилы, 1-метилгексил и 1,4-диметилпентил.

Алкенильные и алкинильные радикалы имеют значение возможных ненасыщенных радикалов, соответствующих алкильным радикалам.

Алкенил в форме "алкенил с 3-4 атомами углерода" или "алкенил с 3-6 атомами углерода" означает, предпочтительным образом, алкенильный радикал с 3-4 или же 3-6 атомами углерода, у которого двойная связь не лежит на атоме углерода, который связан с прочей частью молекулы соединения (I). То же самое применимо и к алкинилу с 3-4 атомами углерода.

Алкенил означает, например, аллил, 1-метилпроп-2-ен-1-ил, 2-метил-проп-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-3-ен-1-ил, метил-бут-3-ен-1-ил и 1-метил-бут-2-ен-1-ил. Алкинил означает, например, пропаргил, бут-2-ин-1-ил или 1-метил-бут-3-ин-1-ил.

Галоген означает, например, фтор, хлор, бром или йод. Галогеналкил, -алкенил и -алкинил означают частично или полностью замещенный галогеном, предпочтительным образом, фтором, хлором и/или бромом, в частности, фтором или хлором алкил, алкенил или же алкинил, например, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Галогеналкокси означают, например, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O}$, OCH_2CF_3 или $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; то же самое применимо к галогеналкенилу и другим замещенным галогеном радикалам.

Предпочтительными, как правило, являются заместители из группы галоген, например фтор и хлор, алкил с 1-4 атомами углерода, предпочтительным образом, метил или этил, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, предпочтительным образом, трифторметил, алкокси с 1-4 атомами углерода, предпочтительным образом, метокси или этокси, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, предпочтительным образом, метокси или этокси, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, нитро и циано. Особенно предпочтительным являются при этом заместители метил, метокси и хлор.

Фенил и фенилокси могут быть замещены однократно или многократно, предпочтительным образом, до трехкратного замещения одинаковыми или разными радикалами из группы, включающей галоген, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода и нитро. Например, о-, м- и п-толуол, диметил-фенилы, 2-, 3- и 4-хлорфенил, 2-, 3- и 4-трифтор- и трихлорфенил, 2,4-, 3,5-, 2,5- и 2,3-дихлорфенил, о-, м- и п-метоксифенил.

В соединениях формулы (II) R^1 и R^2 , предпочтительным образом, независимо друг от друга означают галоген, как например, фтор, хлор, бром или йод, алкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, бензилокси или фенокси, причем каждый их обоих названных последними радикалов является незамещенным или замещенным одним или несколькими радикалами из группы галоген, алкил, галогеналкил,

алкилтио, нитро, циано, алкилсульфонил и галогеналкилсульфонил, предпочтительным образом, соответственно 1-6 атомами углерода, в частности 1-4 атомами углерода, или один из радикалов R^1 или же R^2 означает предпочтительным образом гидроксигруппу.

Особенно предпочтительными являются R^1 и R^2 , обозначающие соответственно алкокси с 1-4 атомами углерода.

Радикалы X и Y в формуле (II-1), каждый независимо друг от друга, означают водород или алкил с 1-18 атомами углерода, бензил или фенил, которые являются незамещенными или замещенными, предпочтительным образом незамещенными, или замещены одним или несколькими радикалами из группы галоген, алкил, галоалкил, алкилтио, нитро, циано, алкилсульфонил и галоалкилсульфонил, предпочтительным образом соответственно 1-6 атомами углерода, в частности, 1-4 атомами углерода в алкильной части.

R означает радикал из группы радикалов, определенных для X и Y, предпочтительно тот же радикал, что X или Y.

Особенно предпочтительным образом X, Y и R, соответственно, означают одинаковые радикалы из группы алкил с 1-6 атомами углерода, фенил или бензил, в частности, алкил с 1-4 атомами углерода, например, метил, этил, н-, изо-, втор- или трет-бутил.

Ацильный радикал A означает радикал карбоновой кислоты и радикалы производных от нее кислот, таких как тиокарбоновая кислота, при необходимости, N-замещенные иминокрбоновые кислоты, или радикал сложных моноэфиров угольной кислоты, при необходимости, N-замещенных карбаминовых кислот. Ацильный радикал означает, например, формил, алкилкарбонил, как например (C₁-C₄-алкил)-карбонил, фенилкарбонил, при этом фенильное кольцо может быть замещено, например, так, как это показано выше для фенила, или алкилоксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, N-алкил-1-иминоалкил и другие радикалы карбоновых кислот. Предпочтительно, ацильный радикал означает ацильный радикал карбоновой кислоты с 1-6 атомами углерода, в частности с 1-4 атомами углерода.

Соединения формулы (II) известны, или же их можно получить, используя известные способы, смотри, например, J.B.Miles et al. in Org. Prep. Proc Int., 11 (1), 11 (1979); B.M.Gladshtein et al., Zh. Obshch. Khim. 39, 1951 (1969); DAS 1098940 (1959), Farb. Bayer, Boetzel et al., J.Fluorine Chem. 68, 11 (1994); Hoffmann et al., JACS 80, 1150 (1958).

Соединения формулы (III) являются широко известными.

Способ по изобретению на стадии 1 в общем и целом может проводиться таким образом, что соединения формулы (II) или же (II-1) могут вводиться в реакцию обмена с ненасыщенными соединениями формулы (III), предпочтительным образом, в присутствии конденсирующего средства или активатора. В качестве активаторов/конденсирующих средств пригодными являются вещества, которые в состоянии способствовать присоединению соединения формулы (II) к соединению формулы (III) или производить катализ. Пригодными конденсирующими средствами или активаторами являются ангидриды карбоновой кислоты, предпочтительным образом, ангидриды алканкарбоновых кислот с 1-6 атомами углерода, например ангидрид уксусной кислоты или ангидрид пропионовой кислоты.

Пригодными являются также смеси ангидридов с определенными долями спиртов ROH, причем R имеет названное значение.

Реакция обмена между соединениями формул (II) и (III) может происходить без растворителя или в присутствии органического растворителя, например в присутствии алифатических или ароматических углеводородов, которые при необходимости являются галогенозамещенными, как например, дихлорметан, толуол, ксилол, хлорбензол, или простые эфиры, такие как диоксан или спирты, такие как этанол, н-бутанол и так далее или смеси этих растворителей.

Соединения формулы (II) применяются в мольных соотношениях, которые могут далеко отклоняться от стехиометрии, предпочтительным образом, в мольных соотношениях от 1:2 до 2:1, однако, в частности, в основном, в эквимольных количествах, относительно

соединения формулы (III).

Если реакция обмена соединений формул (II) и (III) проводится в присутствии ангидрида A_2O , например ангидрида уксусной кислоты или ангидрида пропионовой кислоты, то, как правило, пригодными являются используемые количества ангидрида в диапазоне от значения выше 0 и до 400 мольных %, предпочтительным образом от 50 до 150 мольных %, относительно соединения формулы (II) или (III), а именно относительно используемого в меньшем молярном количестве.

Если реакция обмена соединений формул (II-1) и (III) проводится в присутствии ангидрида A_2O , как например, ангидрида уксусной кислоты и спирта ROH , например, алканолола с 1-5 атомами углерода, как этанол, то применяются предпочтительно от 50 до 150 мольных % ацетангидрида и от 50 до 200 мольных % спирта, относительно соединения формулы (II) или (III), а именно относительно используемого в меньшем молярном количестве. В частности, соотношение ангидрид:спирт составляет от 1:1 до 1:1,5.

Реакция обмена по изобретению между соединениями формул (II) и (III) проходит, как правило, при температурах реакции в диапазоне от $-80^{\circ}C$ и $+200^{\circ}C$, предпочтительным образом, в диапазоне между $-10^{\circ}C$ и $+60^{\circ}C$. Продолжительность реакции зависит в общем от температуры реакции, величины композиции, удельных реагентов, от растворителя и конденсирующих средств/активаторов и располагается, к примеру, в диапазоне от 0,5 до 48 часов, предпочтительным образом, от 0,5 до 18 час.

Реакция согласно стадии 2 может быть успешно проведена в условиях, которые известны и являются аналогичными получению аминотрилов из альдегидов или кетонов по типу "синтеза по Штрекеру". В соответствии с возможным порядком проведения процесса реакцию смесь, полученную на стадии 1, добавляют к раствору или суспензии из щелочного цианида и хлорида аммония в водном растворе аммония.

При этом могут использоваться также смеси с уже названными органическими растворителями, как, например, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорметан, этанол, бутанол и так далее. Вместо щелочных цианидов могут использоваться также щелочноземельные цианиды или цианид аммония, или растворы цианистоводородной кислоты в аммиаке.

Цианиды или же цианистоводородная кислота используются, например, в количествах от 80 до 130 мольных %, однако предпочтительным образом в эквимольных количествах, относительно соединения формулы (II) или (III), а именно относительно используемого в меньшем молярном количестве. Количество аммиака, соответственно, составляет, например, от 100 до 800 мольных %, предпочтительным образом от 100 до 400 мольных %.

Реакция стадии 2 проводится согласно условиям синтеза по Штрекеру, например, при температуре от $-10^{\circ}C$ до $100^{\circ}C$, предпочтительным образом при температуре от 0 до $45^{\circ}C$. Так, существенная для создания боковой цепочки аминокислоты связь фосфор-углерод может быть получена за одну стадию, например, с помощью метилдигалогенфосфанов или же, предпочтительным образом, с помощью сложных диэфиров метилфосфонистой кислоты формулы (II) или же (II-1), и ненасыщенных альдегидов или кетонов формулы (III). При этом отпадает необходимость в дорогостоящей переработке, например, метилдихлорфосфана в сложные моноэфиры метилфосфонистой кислоты. Кроме того, по сравнению со способами, известными из европейской заявки EP-0011245, избегают радикального присоединения сложных моноэфиров метилфосфонистой кислоты к производным акролеина, которое легко ведет к образованию побочных продуктов.

В случае способа по изобретению легко доступные ненасыщенные альдегиды или кетоны формулы (III) - акролеин или же метилвинилкетон, могут использоваться непосредственно без дериватизации. На последнем этапе синтеза (стадия 3) лишь группа нитрила должна быть гидролизована до свободной аминокислоты. Деблокировка группы сложных эфиров фосфина до свободной фосфиновой кислоты, необходимая в упомянутом традиционном способе, становится, таким образом, ненужной.

Последующие примеры поясняют способ, но при этом не имеется в виду ограничение возможных условий способа. Данные о количестве относятся к весу, если отсутствует

какое-либо другое специфическое определение.

Пример 1

Получение аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты

5 7,01 г (0,10 моль) метилвинилового кетона смешивают при комнатной температуре в атмосфере инертного газа с 10,21 г (0,10 моль) ангидрида уксусной кислоты. После чего при охлаждении при максимальной температуре от 25 до 30°C по каплям добавляют 13,61 г (0,10 моль) диэтилового эфира метилфосфонистой кислоты. Реакционную смесь дополнительно перемешивают приблизительно 6 часов при 30°C. Затем смесь при 10 температуре от 20 до 25°C по каплям добавляют к раствору, состоящему из 4,41 (0,09 моль) цианида натрия и 9,63 г (0,18 моль) хлорида аммония в 50 мл раствора аммиака (25%-го). После последующего четырехчасового перемешивания при 25°C быстро по каплям добавляют сырой аминонитрил без изолирования в 200 мл соляной кислоты (37%-ной). Затем реакционную смесь кипятят с обратным потоком приблизительно в течение 4 15 часов с отгонкой этанола и уксусной кислоты. После упаривания в ротационном испарителе с помощью раствора аммиака устанавливают значение pH, равное 9, а желаемый продукт освобождают путем перекристаллизации солей из метанола.

Получают 19,1 г (соответственно 94,5% от теоретического значения) аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты.

20 ¹H-NMR (D₂O): 1.56 (d, J=14 Гц, 3H); 1.63 (s, 3H); 1.7-2.3 (m, 4H)

³¹P-NMR (D₂O): 54.4.

Пример 2

Получение аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты

25 2,10 г (0,03 моль) метилвинилового кетона растворяют при комнатной температуре и с помощью 3,06 г (0,03 моля) ангидрида уксусной кислоты в 20 мл дихлорметана. После чего при температуре от 25 до 28°C быстро по каплям добавляют 3,51 г (0,03 моля) метилдихлорфосфана, смесь перемешивают в течение трех часов приблизительно при 30 °C, и по каплям примешивают к раствору, состоящему из 1,375 г (0,0275 моль) цианида 30 натрия и 2,94 г (0,055 моль) хлорида аммония в 25 мл аммиака (25%-ной). Смесь перемешивают в течение приблизительно четырех часов при температуре от 28 до 30°C и двухфазный сырой раствор аминонитрила добавляют по каплям при температуре от 25 до 30°C к 100 мл соляной кислоты (37%-ной). После этого в течение приблизительно четырех 35 часов происходит нагревание с использованием обратного потока, а обработка происходит так, как приведено в примере 1.

Получают 5,83 г (что соответствует 92 % от теоретического значения) аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты.

¹H-NMR (D₂O): 1.57 (d, J=14 Гц, 3H); 1.65 (s, 3H); 1.7-2.3 (m, 14H)

40 ³¹P-NMR: 54.4.

Пример 3

Получение аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты

5,61 г (0,10 моль) акролеина - свежее дистиллированное - при комнатной температуре 45 добавляют к 10,21 г (0,10 моль) ангидрида уксусной кислоты. После чего при температуре 25-30°C по каплям добавляют 13,61 г (0,10 моль) диэтилового эфира метилфосфонистой кислоты. После двухчасового перемешивания при температуре 30°C смесь при температуре от 25 до 28°C по каплям добавляют к раствору, состоящему из 4,9 (0,10 моль) цианида натрия и 10,7 г (0,20 моль) хлорида аммония в 50 мл аммиака (25%-го). Спустя 2 часа при температуре 30°C по каплям добавляют сырой аминонитрил в 200 мл 50 соляной кислоты (37%-ной). Затем при отгонке этанола и уксусной кислоты в течение 2 часов производят нагрев с использованием обратного потока. После упаривания в ротационном испарителе с помощью раствора аммиака устанавливают значение pH,

равное приблизительно 9, а продукт очищают путем кристаллизации из метанола.

Получают 19,4 г (98% от теоретического значения) аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1.60 (d, 14 Гц, 3H); 1.8-2.4 (m, 4H); 4.28 (t, J=6 Гц, 1H).

5 $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): 55.9.

Пример 4

Получение аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты

14,02 г (0,20 моль) метилвинилового кетона смешивают при комнатной температуре в атмосфере инертного газа с 20,42 г (0,20 моль) ангидрида уксусной кислоты. После чего при охлаждении при максимальной температуре от 25 до 30°C по каплям добавляют смесь, состоящую из 27,22 г (0,20 моль) диэтилового эфира метилфосфонистой кислоты и 9,2 г (0,2 моль). Реакционную смесь дополнительно перемешивают приблизительно 6 часов при 30°C. Затем смесь при температуре от 20 до 25°C по каплям добавляют к раствору, состоящему из 8,82 (0,18 моль) цианида натрия и 19,26 г (0,36 моль) хлорида аммония в 100 мл раствора аммиака (25%-го). После последующего четырехчасового перемешивания при температуре 25°C быстро по каплям добавляют сырой аминотриил без изолирования в 400 мл соляной кислоты (37%-ной). Затем реакционную смесь кипятят с обратным потоком приблизительно в течение 4 часов с отгонкой этанола и уксусной кислоты. После упаривания в ротационном испарителе с помощью раствора аммиака устанавливают значение pH, равное 9, а желаемый продукт освобождают путем перекристаллизации солей из метанола.

Получают 38,8 г (соответственно 96% от теоретического значения) аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты (физические данные см. пример 1).

Пример 5

Получение аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты

5,61 г (0,10 моль) акролеина - свежее дистиллированное - при комнатной температуре добавляют к 10,21 г (0,10 моль) ангидрида уксусной кислоты. После чего при температуре от 25 до 30°C эту смесь по каплям добавляют к смеси, состоящей из 13,61 г (0,10 моль) диэтилового эфира метилфосфонистой кислоты и 4,6 г (0,1 моль) этанола. После двухчасового перемешивания при температуре 30°C смесь при температуре от 25 до 28°C по каплям добавляют к раствору, состоящему из 4,9 (0,10 моль) цианида натрия и 10,7 г (0,20 моль) хлорида аммония в 50 мл аммиака (25%-го). Спустя 2 часа при температуре 30°C по каплям добавляют сырой аминотриил в 200 мл соляной кислоты (37%-ной). Затем при отгонке этанола и уксусной кислоты в течение 2 часов производят нагрев с использованием обратного потока. После упаривания в ротационном испарителе с помощью раствора аммиака устанавливают значение pH, равное приблизительно 9, а продукт очищают путем кристаллизации из метанола.

Получают 19,6 г (99% от теоретического значения) аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1.60 (d, 14 Гц, 3H); 1.8-2.4 (m, 4H); 4.28 (t, J=6 Гц, 1H).

45 $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): 55.9.

Пример 6

Получение аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты

5,61 г (0,10 моль) акролеина - свежее дистиллированное - при комнатной температуре добавляют к 10,21 г (0,10 моль) ангидрида уксусной кислоты. После чего при температуре от 25 до 30°C эту смесь по каплям добавляют к 16,41 г (0,10 моль) диэтилового эфира метилфосфонистой кислоты и 14,8 г (0,2 моль) п-бутанола. После двухчасового перемешивания при температуре 30°C смесь при температуре от 25 до 28°C

по каплям добавляют к раствору, состоящему из 4,9 (0,10 моль) цианида натрия и 10,7 г (0,20 моль) хлорида аммония в 50 мл аммиака (25%-го). Спустя 2 часа при температуре 30 °С по каплям добавляют сырой аминонитрил в 200 мл соляной кислоты (37%-ной). Затем при отгонке этанола и уксусной кислоты в течение 2 часов производят нагрев с использованием обратного потока. После упаривания в ротационном испарителе с помощью раствора аммиака устанавливают значение pH, равное приблизительно 9, а продукт очищают путем кристаллизации из метанола.

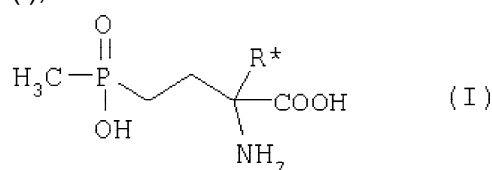
Получают 17,8 г (90% от теоретического значения) аммониевой соли 2-амино-2-метил-4-(гидрокси-метилфосфинил)-масляной кислоты.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1.60 (d, 14 Гц, 3H); 1.8-2.4 (m, 4H); 4.28 (t, J=6 Гц, 1H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): 55.9.

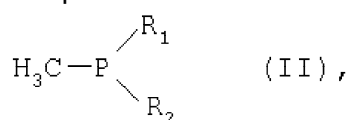
Формула изобретения

1. Способ получения 2-амино-4-[гидрокси(метил)фосфинил]масляной кислоты формулы (I),



в которой R^* означает водород или алкил с 1-4 атомами углерода, или ее солей с кислотами или основаниями, отличающийся тем, что а) (стадия 1)

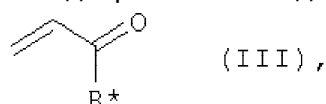
трехвалентное метилфосфорное соединение формулы (II)



где

R^1 и R^2 независимо друг от друга означают галогид, C_1 - C_{18} -алкокси, бензилокси или фенокси, которые могут быть замещены, или один из радикалов R^1 или R^2 означает гидроксид,

подвергают взаимодействию с ненасыщенным альдегидом или кетоном формулы (III)



где R^* имеет вышеуказанное значение,

в присутствии ангидрида карбоновой кислоты и, при необходимости, спиртов,

б) (стадия 2)

реакционную смесь, полученную на стадии 1, обрабатывают аммиаком/хлоридом аммония и цианидом натрия, или смесью из аммиака и цианистоводородной кислоты, или смесью из аммиака и соли цианистоводородной кислоты, при необходимости, в присутствии хлорида аммония, и

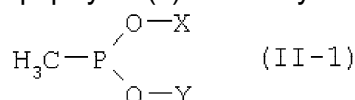
в) (стадия 3)

полученную на стадии 2 реакционную смесь гидролизуют.

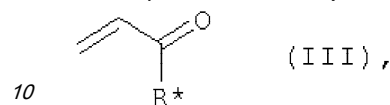
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R^1 и R^2 независимо друг от друга означают алкокси с 1-6 атомами углерода, галогеналкокси с 1-6 атомами углерода, бензилокси или фенокси, причем каждый из обоих последних радикалов является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями из группы галоген, алкил, галогеналкил, алкилтио, нитро, циано, алкилсульфонил и галогеналкилсульфонил, при этом каждый из указанных углеводородных остатков имеет 1-6 атомов углерода в алкильной части, или один из радикалов R^1 или R^2 означает гидроксид.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что на стадии (1) в качестве соединения

формулы (II) используют соединение формулы (II-1)



5 где каждый из радикалов X и Y независимо друг от друга означает водород или алкил с 1-18 атомами углерода, бензил или фенил, которые являются незамещенными или замещенными, которое подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)



10 где

R* имеет вышеуказанное значение,

15 в присутствии ангидридов A₂O, где A означает ацильную группу карбоновой кислоты, и спиртов ROH, где R означает алкил с 1-18 атомами углерода, бензил или фенил, которые являются незамещенными или замещенными.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что X, Y и R означают соответственно алкил с 1-4 атомами углерода, A означает ацильную группу алканкарбоновой кислоты с 1-6 атомами углерода, а R* означает атом водорода.

20 5. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что в качестве ангидрида карбоновой кислоты используют ангидрид алканкарбоновой кислоты с 1-6 атомами углерода.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что в качестве ангидрида карбоновой кислоты используют ангидрид уксусной кислоты.

25 7. Способ по п.1, отличающийся тем, что в случае использования спирта его берут в количестве от 50 до 200 мол.% в пересчете на трехвалентное метилфосфорное соединение формулы (II), или ненасыщенный альдегид, или кетон формулы (III).

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что ангидрид уксусной кислоты используют в присутствии этанола.