

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036169**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.09

(51) Int. Cl. **C07F 9/30** (2006.01)
C07F 9/32 (2006.01)

(21) Номер заявки
201692288

(22) Дата подачи заявки
2015.05.08

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ЦИАНГИДРИНОВ

(31) **14168134.6**

(32) **2014.05.13**

(33) **EP**

(43) **2017.05.31**

(86) **PCT/EP2015/060211**

(87) **WO 2015/173146 2015.11.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАСФ СЕ (DE)

(72) Изобретатель:
**Рессель Ханс-Йоахим, Тельманн
Килиан, Форд Марк Джеймс,
Литтманн Мартин, Мюльгау Фридрих
Аугуст, Шлегель Гюнтер (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Белоусов Ю.В.,**

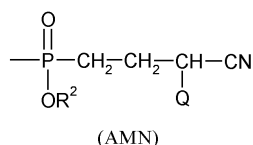
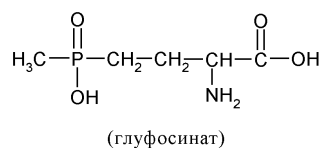
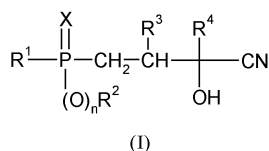
**Каксис Р.А., Куликов А.В., Кузнецова
Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В.
(RU)**

(56) **DE-A1-3047024
EP-A1-0011245
EP-A2-0127877**

**PIETTRE S R ED - BARTON
DEREK: "Simple and efficient synthesis
of 2,2-disubstituted-1,1-difluorophosphonates and
phosphonothioates", TETRAHEDRON LETTERS,
PERGAMON, GB, vol. 37, no. 13,
25 March 1996 (1996-03-25), pages
2233-2236, XP004841992, ISSN: 0040-4039, DOI:
10.1016/0040-4039(96)00239-0, tables 2 entries 11,
12**

**EP-A1-0546566
EP-A1-0029168
DE-A1-2302523**

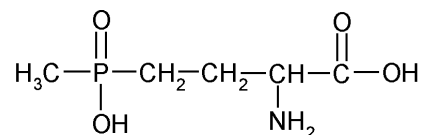
(57) Настоящее изобретение относится к способу получения фосфорсодержащих циангидринов формулы (I) и к применению полученных фосфорсодержащих циангидринов для получения глюфосината и/или солей глюфосината, а также к промежуточному соединению формулы (AMN). Настоящее изобретение также относится к определенным смесям, особенно подходящим для получения фосфорсодержащих циангидринов формулы (I).

**B1****036169****036169 B1**

Настоящее изобретение относится в первую очередь к способу получения определенных фосфорсодержащих циангидринов формулы (I), определенной ниже, а также собственно к определенным фосфорсодержащим циангидринам и к их применению для получения глюфосината и/или солей глюфосината. Настоящее изобретение также относится к определенным смесям, особенно подходящим для получения фосфорсодержащих циангидринов формулы (I), определенной ниже.

Фосфорсодержащие циангидрины представляют собой полезные промежуточные соединения во множестве предметных областей, особенно для производства биологически активных веществ, которые могут применяться в фармацевтическом и/или агрохимическом секторе.

US 4168963 описывает различные фосфорсодержащие соединения с гербицидной активностью, из которых в особенности фосфинотрицин (2-амино-4-[гидрокси(метил)фосфиноил]масляная кислота, общее название глюфосинат) и его соли приобрели коммерческое значение в агрохимическом (сельскохозяйственная химия) секторе.



(Глуфосинат)

Способы получения промежуточных соединений для синтеза фосфорсодержащих соединений этого типа с гербицидной активностью, более конкретно глюфосината, описаны в US 4521348, DE 3047024, US 4599207 и US 6359162 B1, например.

CN 102372739 A описывает способ получения глюфосината реакцией (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфиновой кислоты с диоксидом углерода, аммиаком и водой.

CN 102399240 A раскрывает способы получения глюфосината и аналогов глюфосината, исходные материалы в этом документе включают PCl_3 , CH_3MgCl и определенные триалкильные сложные эфиры фосфористой кислоты. Диалкилметилфосфонаты и алкил метилфосфинаты, полученные из них, далее вводят в реакцию присоединения Майкла и дополнительные стадии реакции до образования глюфосината и аналогов глюфосината.

CN 101830926 A относится к получению диалкилметил фосфинатов и к их применению в качестве ингибиторов горения. В описанном способе алкил фосфинаты реагируют с предельными олефинами, при этом реакции включают такой монобутил метанфосфинат с циклогексеном.

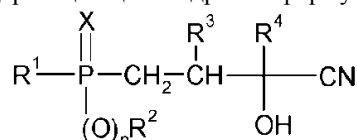
Способы предшествующего уровня техники для получения фосфорсодержащих циангидринов обладают недостатками: например, ненадлежащий выход фосфорсодержащих циангидринов, чрезмерная доля побочных продуктов или вторичных продуктов, чрезмерная стоимость и сложность в очистке и/или выделении фосфорсодержащих циангидринов, и/или условия реакции, которые являются слишком резкими или слишком трудными с точки зрения способа и/или оборудования.

Задачей настоящего изобретения, таким образом, было найти способ получения фосфорсодержащих циангидринов, который дает возможность получения фосфорсодержащих циангидринов с очень хорошим выходом.

Способ предпочтительно должен выполнить одновременно один, два, или более, или все из следующих аспектов (I)-(IV):

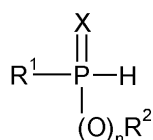
- (I) максимальная легкость выполнения с точки зрения процесса и/или оборудования;
- (II) умеренные условия реакции;
- (III) очень низкая доля вторичных продуктов (которые трудно удалить);
- (IV) чрезвычайно простая очистка и/или выделение фосфорсодержащих циангидринов.

Эта задача выполняется способом изобретения, как описано далее. Настоящее изобретение обеспечивает способ получения фосфорсодержащих циангидринов формулы (I)



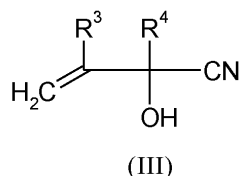
(I)

отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II)

вводят в реакцию с цианогидрином формулы (III)



при температуре в диапазоне от 50 до 105°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 60 до 95°C, более предпочтительно при температуре в диапазоне от 65 до 90°C, где в каждом случае

R¹ означает (C₁-C₁₂)алкил, (C₁-C₁₂)галоалкил, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)галоарил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₇-C₁₀)галоаралкил, (C₄-C₁₀)циклоалкил или (C₄-C₁₀)галоциклоалкил,

R² означает (C₁-C₁₂)алкил, (C₁-C₁₂)галоалкил, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)галоарил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₇-C₁₀)галоаралкил, (C₄-C₁₀)циклоалкил или (C₄-C₁₀)галоциклоалкил,

R³ и R⁴ в каждом случае независимо друг от друга означают водород, (C₁-C₄)алкил, фенил или бензил,

X означает кислород или серу, и

n равно 0 или 1.

DE 3047024 описывает в основном реакции соединения формулы (II) с соединениями формулы (III) для формирования соединений формулы (I), но с неудовлетворительным выходом, который является неподходящим, в особенности в промышленном или заводском масштабе. В качестве примера DE 3047024 описывает реакцию моноизобутил метанфосфоната с цианогидрином акролеина с добавлением каталитического количества "пероктоата" радикального инициатора при температуре 120-130°C. Выход после перегонки там составлял 79% от теоретического.

Циангидрины формулы (III) имеют существенно более высокую реакционную способность, чем соответствующие соединения, которые имеют О-ацетильную группу, вместо свободной гидроксильной группы типа, применяемого в US 4521348 или US 4599207, например.

Способом изобретения, в котором температура реакции удерживается в пределах температурного диапазона, определенного в соответствии с изобретением, и в котором применяют предпочтительно радикальные инициаторы формулы (IV), определенной ниже, получают фосфорсодержащие циангидрины формулы (I) с существенно лучшим выходом и, как правило, более высокой чистоты.

Соединения формулы (III), применяемые в способе изобретения, не имеют О-ацетильной группы, и дополнительный способ изобретения получения глюфосината, описанный ниже, в отличие от способов, описанных в US 4521348 или US 4599207, не дает никакой уксусной кислоты или производных уксусной кислоты как сопутствующих компонентов или сопродуктов.

Это далее проявилось в том, что в способе изобретения получения соединения формулы (I) (а также соединения формулы (Ia) или (Ib), определенного ниже) качество непрореагировавшего и извлеченного, то есть примененного повторно, количества соединения формулы (II) (или формулы (IIa) или (IIb), определенной ниже) после реакции, которую провели, лучше, чем в способах, известных из литературы, где вместо циангидринов формулы (III) применяют соответствующие О-ацетилированные циангидрины.

Извлеченные (примененные повторно) количества соединения формулы (II) из способов, известных из литературы, которые применяют вместо циангидринов формулы (III), соответствующих О-ацетилированным циангидринам, обычно содержат обозначенные доли (около 5 мас.%) уксусной кислоты, которые невозможно удалить без существенной затраты на перегонку и трудоемкости. Но остаточные количества уксусной кислоты ингибируют или замедляют радикальную реакцию, отражая его недостаток к возвращению извлеченных (примененных повторно) количеств соединения формулы (II) в радикальной реакции и к применению их снова в этой реакции.

Таким образом, в способе изобретения и в дополнительных способах изобретения, описанных ниже для получения глюфосината, формируется меньше нежелательных вторичных компонентов, и вследствие чего способы изобретения являются более эффективными и более энергосберегающими.

Соответственные алкильные радикалы радикалов R¹, R², R³ и R⁴ в каждом случае могут быть с прямой или разветвленной цепью (разветвленные) в углеродной структуре.

Выражение "(C₁-C₁₂)алкил" здесь означает сокращенное примечание для алкильного радикала, имеющего 1-4 атомов углерода, таким образом, охватывая радикалы метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метилпропил или трет-бутил. Соответственно в общем алкильные радикалы с большим установленным диапазоном атомов С, как, например, (C₁-C₆)алкил, также охватывают алкильные радикалы с прямой или разветвленной цепью, имеющие большее число атомов С, то есть согласно с примером алкильные радикалы также имеют 5 и 6 атомов С.

"Галоген" предпочтительно относится к группе, включающей фтор, хлор, бром и йод. Галоалкил, галоарил, галоаралкил и галоциклоалкил означают алкил, арил, аралкил и циклоалкил соответственно, которые частично или полностью замещены одинаковыми или разными атомами галогена, предпочтительно из группы, включающей фтор, хлор и бром, более особенно из группы, включающей фтор и хлор.

Таким образом, например, галоалкил охватывает моногалоалкил (= моногалогеноалкил), дигалоалкил (= дигалогеноалкил), тригалоалкил (= тригалогеноалкил), или еще пергалоалкил, такой как, например, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CH_2FCHCl , CCl_3 , CHCl_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Соответствующие комментарии применяются и к другим радикалам, замещенным галогеном.

Подходящие и предпочтительные соединения формулы (II) включают следующие: сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры метанфосфонистых кислот, монододецил метанфосфонат, монофенил метанфосфонат; сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры этанфосфонистых кислот, монододецил этанфосфонат, монофенил этанфосфонат; сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры пропанфосфонистых кислот, монододецил пропанфосфонат, монофенил пропанфосфонат; сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры бутанфосфонистых кислот, монододецил бутанфосфонат, монофенил бутанфосфонат; сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры фенилфосфонистых кислот, монододецил фенилфосфонат, монофенил фенилфосфонат; сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры бензилфосфонистых кислот, монододецил бензилфосфонат, монофенил бензилфосфонат; сложные моно(C_1 - C_6)алкил эфиры метилтиофосфонистых кислот, монододецил метилтиофосфонат, монофенил метилтиофосфонат; диметилфосфиноксид, диэтилфосфиноксид, дипропилфосфиноксид, дибутилфосфиноксид, дифенилфосфиноксид, метилфенилфосфиноксид, дибензилфосфиноксид, диметилфосфин сульфид, и дифенилфосфин сульфид.

Получение соединений формулы (II) известно специалисту в данной области техники и может быть проведено в соответствии с способами, известными из литературы (например, US 3914345; US 4474711; US 4485052; US 4839105; US 5128495).

Подходящие и предпочтительные циангидрины формулы (III) включают следующие: цианогидрин акролеина, цианогидрин метакролеина, цианогидрин этакролеина и цианогидрин фенил винил кетона.

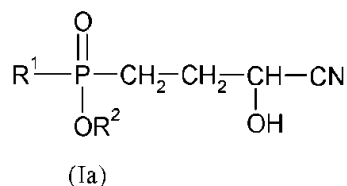
Получение циангидринов формулы (III) известно специалисту в данной области техники и может быть проведено в соответствии со способами, известными из литературы (например, из US 3850976 или US 4336206).

Для способа изобретения предпочтительно имеет место следующее: R^3 и R^4 в каждом случае независимо друг от друга означают водород или метил,

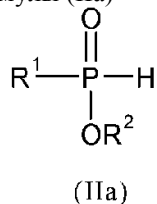
и/или X означает кислород,

и/или n равно 1.

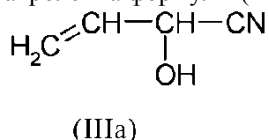
Способ изобретения относится предпочтительно к получению фосфорсодержащих циангидринов формулы (Ia)



отличающийся тем, что соединение формулы (IIa)



вводят в реакцию с цианогидрином акролеина формулы (IIIa)



при температуре в диапазоне от 50 до 105°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 60 до 95°C, более предпочтительно при температуре в диапазоне от 65 до 90°C, где в каждом случае

R^1 означает (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)галоалкил, (C_6 - C_8)арил, (C_6 - C_8)галоарил, (C_7 - C_{10})аралкил, (C_7 - C_{10})галоаралкил, (C_5 - C_8)циклоалкил или (C_5 - C_8)галоциклоалкил,

R^2 означает (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)галоалкил, (C_6 - C_8)арил, (C_6 - C_8)галоарил, (C_7 - C_{10})аралкил, (C_7 - C_{10})галоаралкил, (C_5 - C_8)циклоалкил или (C_5 - C_8)галоциклоалкил.

Предпочтительно в каждом случае

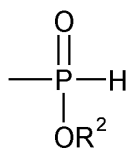
R^1 означает (C_1 - C_4)алкил или (C_1 - C_{12})галоалкил, предпочтительно метил или этил,

R^2 означает (C_1 - C_6)алкил или (C_1 - C_6)галоалкил, предпочтительно (C_3 - C_6)алкил, в свою очередь предпочтительно C_4 алкил или C_5 алкил.

Более предпочтительно в каждом случае

R^1 означает метил,

R^2 означает C_4 алкил или C_5 алкил, предпочтительно н-бутил или н-пентил, то есть отдают особенное предпочтение применению соединений формулы (IIb)



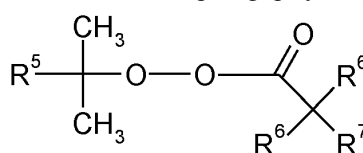
(IIb)

где R^2 означает н-бутил или н-пентил.

Способ изобретения предпочтительно осуществляют в условиях, при которых образуются свободные радикалы.

Реакция соединений формул (II) и (III) или (IIa) и (IIIa) для получения соединений формулы (I) или (Ia) соответственно в способе изобретения предпочтительно проводится с помощью радикал-образующего источника излучения (такого как УФ, гамма или рентгеновские лучи) или в присутствии одного или нескольких радикал-образующих веществ.

В этих целях способа изобретения отдают предпочтение применению радикал-образующих веществ, более предпочтительно радикальных инициаторов формулы (IV), определенных ниже:



(IV)

где

R^5 означает метил, этил, 2,2-диметилпропил или фенил,

R^6 в каждом случае независимо означает (C_1-C_{10}) алкил, предпочтительно (C_1-C_6) алкил, более предпочтительно (C_1-C_{12}) алкил

и R^7 означает водород или (C_1-C_{10}) алкил, предпочтительно водород или (C_1-C_6) алкил, более предпочтительно водород или (C_1-C_{12}) алкил.

Радикальные инициаторы формулы (IV) собственно известны, и некоторые из них коммерчески доступны.

Радикальные инициаторы формулы (IV) предпочтительно выбраны из группы, включающей трет-бутил пероксипивалат, трет-амил пероксипивалат, трет-бутил пероксинеодеканоат, 1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканоат, трет-бутилперокси-2-этилгексаноат, 1,1,3,3-тетраметилбутил перокси-2-этилгексаноат, трет-амил пероксинеодеканоат, кумил пероксинеодеканоат, кумил пероксинеогептаноат, кумил пероксипивалат и их смеси.

Радикальные инициаторы формулы (IV) предпочтительно выбраны из группы, включающей трет-бутилпероксинеодеканоат, 1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканоат, трет-бутилперокси-2-этилгексаноат, 1,1,3,3-тетраметилбутил перокси-2-этилгексаноат, кумил пероксинеодеканоат и их смеси, более предпочтительно, в свою очередь, 1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканоат, трет-бутил пероксинеодеканоат и/или трет-бутилперокси-2-этилгексаноат.

Радикальные инициаторы, указанные как предпочтительные, в особенности разрешают очень хороший режим реакции при умеренных условиях реакции, особенно в пределах температурного диапазона, установленного как предпочтительный, таким образом, обеспечивая получение желаемых фосфорсодержащих циангидринов формулы (I) и (Ia) с высоким выходом и высокой чистотой.

Отдают предпочтение применению в общем 0.1-10 мол.%, более предпочтительно 0.25-7 мол.%, даже более предпочтительно 0.5-7 мол.%, особенно предпочтительно 0.5-5 мол.% радикальных инициаторов формулы (IV) в пересчете на общее количество цианогидрина формулы (III) или (IIIa), который применяют.

Радикальный инициатор формулы (IV) или смесь радикальных инициаторов формулы (IV) могут быть смешаны вместе с цианогидрином формулы (III) или (IIIa), и смесь дозированно подают, что означает "добавляют при регулировании доз", к первоначально введенному соединению формулы (II) или (IIa). В альтернативном варианте радикальный инициатор или смесь радикальных инициаторов формулы (IV) также могут быть смешаны с фосфорсодержащими реагирующими веществами (II) или (IIa) или добавлены при регулировании доз, в чистом виде одновременно отдельно наряду с цианогидрином формул (III) или (IIIa).

Радикальный инициатор или смесь радикальных инициаторов формулы (IV) предпочтительно смешивают с фосфорсодержащими реагирующими веществами (II) или (IIa), или они также могут быть добавлены при регулировании доз в чистом виде одновременно отдельно наряду с цианогидрином формулы (III) или (IIIa). В альтернативном варианте радикальный инициатор формулы (IV) или смесь ради-

кальных инициаторов формулы (IV) также могут быть смешаны вместе с цианогидрином формулы (III) или (IIIa), и смесь дозированно подают, что означает "добавляют при регулировании доз", к первоначально введенному соединению формулы (II) или (IIa).

Где "часть", упомянутая в наблюдениях в дальнейшем, которая означает только часть общего количества, применяемого в способе изобретения, применяют в процедуре, определенной в том конкретном пункте.

Способ изобретения может осуществляться так, что радикальный инициатор или инициаторы формулы (IV) или часть радикального инициатора или инициаторов формулы (IV) предварительно смешивают с частью или всем соединением формулы (III) или (IIIa) ("смесь IV+III"), и эту смесь, то есть смесь IV+III, дозированно подают в химический реактор.

Способ изобретения предпочтительно осуществляют так, что

соединение (III) или (IIIa) предварительно смешивают с частью соединения формулы (II) или (IIa) (смесь III+II),

пространственно отдельно (то есть, в отдельном контейнере), часть соединения формулы (II) или (IIa) предварительно смешивают с радикальным инициатором (IV) (смесь II+IV),

и эти две смеси, то есть смесь III+II и смесь II+IV, дозированно подают одновременно в химический реактор.

Путем предпочтительных процессов ниже особенно эффективно получают фосфорсодержащие циангидрины формулы (I) или (Ia), и даже с лучшим выходом.

Способ изобретения предпочтительно осуществляют соответственно так, что радикальный инициатор или инициаторы формулы (IV) или часть радикального инициатора или инициаторов формулы (IV) предварительно смешивается или предварительно смешиваются с частью или всем соединением формулы (II) или (IIa) (смесь IV+II),

и эту смесь, то есть смесь IV+II, дозированно подают одновременно с и отдельно от соединения формулы (III) или (IIIa) в химический реактор.

Соединение формулы (III) или (IIIa) здесь предпочтительно дозированно подают в химический реактор из отдельного контейнера, который составляет отдельную конструкцию.

В случае способа получения партиями (и зависящий в этом случае размер партии) одновременное дозирование в каждой из вышеупомянутых процедур длится предпочтительно дольше чем 30 мин, более предпочтительно от 30 мин до 20 ч, очень предпочтительно от 1 до 12 ч.

Определенные выше смеси - смесь IV+III, смесь IV+II, смесь III+II и смесь II+IV - аналогично представлены настоящим изобретением.

Настоящее изобретение, следовательно, также относится к смеси, выбранной из группы, включающей смесь, включающую одно или несколько соединений формулы (IV) и одно или несколько соединений формулы (III),

смесь, включающую одно или несколько соединений формулы (IV) и одно или несколько соединений формулы (II),

смесь, включающую одно или несколько соединений формулы (III) и одно или несколько соединений формулы (II), где такая смесь предпочтительно не содержит соединение определенной выше формулы (IV) и/или соединение определенной выше формулы (I),

где соединения формулы (II), (III) и (IV) каждое имеют структуру, определенную выше, предпочтительно в каждом случае структуру, определенную выше как предпочтительная или особенно предпочтительная.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к смеси, выбранной из группы, включающей смесь, включающую одно или несколько соединений формулы (IV) и одно или несколько соединений формулы (III),

смесь, включающую одно или несколько соединений формулы (IV) и одно или несколько соединений формулы (II),

где соединения формулы (II), (III) и (IV) каждое имеют структуру, определенную выше, предпочтительно в каждом случае структуру, определенную выше как предпочтительная или особенно предпочтительная.

Для смесей изобретения предпочтительно, что соединения формулы (II) и соединения формулы (III) выбраны из группы соединений формулы (IIa) и из группы соединений формулы (IIIa), с соединениями формулы (IIa) и/или (IIb), а также (IIIa), определенные выше как предпочтительные, являются предпочтительными, в свою очередь.

Предпочтительные смеси изобретения состоят из или включают

один или несколько радикальных инициаторов формулы (IV), выбранных из группы, включающей трет-бутил пероксипивалат, трет-амил пероксипивалат, трет-бутил пероксинеодеканоат, 1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканоат, трет-бутилперокси-2-этилгексаноат, 1,1,3,3-тетраметилбутил перокси-2-этил-гексаноат, трет-амил пероксинеодеканоат, кумил пероксинеодеканоат, кумил пероксинеогептаноат и кумил пероксипивалат,

и соединение формулы (III), предпочтительно формулы (IIIa).

Предпочтительные смеси изобретения состоят из или включают один или несколько радикальных инициаторов формулы (IV), выбранных из группы, включающей трет-бутил пероксипивалат, трет-амил пероксипивалат, трет-бутил пероксинеодеканат, 1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканат, трет-бутилперокси-2-этилгексаноат, 1,1,3,3-тетраметилбутил перокси-2-этил-гексаноат, трет-амил пероксинеодеканат, кумил пероксинеодеканат, кумил пероксинеогептаноат и кумил пероксипивалат,

и соединение формулы (II), предпочтительно формулы (IIa).

Способ изобретения делает возможным получение фосфорсодержащих циангидринов формулы (I) или (Ia) при умеренных условиях реакции, таким образом, обеспечивая фосфорсодержащие циангидрины формулы (I) или (Ia) с очень хорошими выходами, которые значительно выше, чем описанные в US 4521348 или DE 3047024.

Соответственно, когда осуществляют способ изобретения, диспропорция реагирующих веществ формулы (II) или (IIa), например, существенно уменьшается или в значительной мере предотвращается. Более того, когда осуществляют способ изобретения, полимеризация соединений формулы (III) или (IIIa) существенно уменьшается или в значительной мере предотвращается.

Дополнительно обнаружили, что предварительным смешиванием (части) реагирующих веществ формулы (II) и (III) или (IIa) и (IIIa) тенденция полимеризации соединений формулы (III) или (IIIa) может быть еще более уменьшена.

В контексте способа изобретения является выгодным применять циангидрины формулы (III) или (IIIa) с очень высокой чистотой. Циангидрины формулы (III) или (IIIa) предпочтительно применяют с чистотой больше чем или равной 90 мас.%, более предпочтительно больше чем или равной 92 мас.%.

В контексте способа изобретения является выгодным стабилизировать циангидрины формулы (III) или (IIIa) одной или несколькими кислотами, предпочтительно с рН, установленным в диапазоне 2-4 (измеренном при 25°C). Стабилизирующей кислотой, применяемой в этом случае, может быть, например, фосфорная кислота, полифосфорная кислота и/или уксусная кислота.

Фосфорсодержащие циангидрины формулы (I) или (Ia), которые сформировались, могут быть применены в качестве исходных материалов для синтеза фосфорсодержащих аминокислот, таких как, например, глюфосинат (путь синтеза этого типа описывают более детально позднее ниже). Другое преимущество применения циангидринов формулы (III) или (IIIa) состоит поэтому в том, что устранена необходимость введения блокирующей группы для ОН группы в соединениях формулы (I) или (Ia) и (III) или (IIIa), и, таким образом, это делает синтез в целом более простым.

Для того чтобы избежать нежелательных вторичных реакций и, следовательно, достигнуть высоких выходов, более того, выгодно применять фосфорсодержащие реагирующие вещества (II) или (IIa) в молярном избытке относительно цианогидрина формулы (III) или (IIIa).

В способе изобретения молярное соотношение общего количества применяемых фосфорсодержащих реагирующих веществ (II) или (IIa) к общему количеству применяемого цианогидрина формулы (III) или (IIIa) находится предпочтительно в диапазоне от 3:2 до 8:1, более предпочтительно в диапазоне от 2:1 до 6:1, более предпочтительно еще в диапазоне от 5:2 до 5:1, очень предпочтительно в диапазоне от 2.8:1 до 4.0:1.

Способ изобретения может быть выполнен или в периодическом режиме, или в непрерывном режиме (то есть непрерывном технологическом способе).

Способ изобретения выполняют предпочтительно инертизируя, более предпочтительно в атмосфере инертного газа. Предпочтительными инертными газами в этом случае являются азот и аргон.

Является дополнительно возможным выполнить способ изобретения под давлением сверх атмосферного или под сниженным давлением.

Способ изобретения может быть выполнен в растворителе.

В качестве растворителей возможно в принципе применять множество органических растворителей, предпочтительно толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорбензол, диметилформамид (DMF), диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон (NMP), или смеси этих органических растворителей. Способ изобретения предпочтительно осуществляют без таких растворителей.

Тем не менее может быть выгодным выполнить способ изобретения в продукте реакции формулы (I) или (Ia), уже сформированном раньше, в качестве растворителя.

Может быть выгодным выполнить способ изобретения в реагирующих веществах формулы (II) или (IIa) в качестве растворителя, в таком случае предпочтительно часть реагирующих веществ формулы (II) или (IIa) вводят как начальную загрузку химического реактора или реактора.

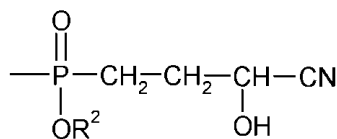
Особенно в случае непрерывного режима, выгодно выполнить способ изобретения в продукте реакции формулы (I) или (Ia), уже сформированном раньше, или в смеси продуктов реакции формулы (I) или (Ia) и реагирующих веществ формулы (II) или (IIa) в качестве растворителя.

Выходы согласно способу изобретения регулярно составляют 90-98% в пересчете на компонент формулы (III) или (IIIa) и регулярно 88-96% в пересчете на компонент формулы (II) или (IIa).

Чистота продуктов после очистки, например после удаления перегонкой избытка компонента (II) или (IIa), регулярно составляет 90-96%. Извлеченный избыток исходного соединения (II) впоследствии

может быть применен без дополнительной очистки в такой же реакции снова.

В дополнительном объекте настоящее изобретение относится к особым фосфорсодержащим циангидринам формулы (Ib)



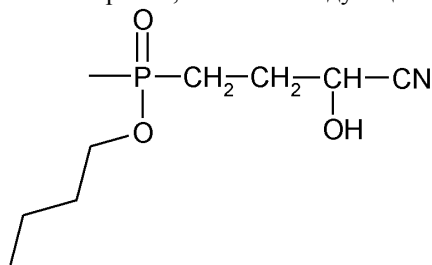
(Ib)

где R^2 означает или н-бутил, или н-пентил, предпочтительно н-бутил.

В наших собственных исследованиях выявилось, что эти два соединения могут быть получены с особенно хорошим действием при помощи способа изобретения и что эти два соединения могут быть применены с особым преимуществом в дополнительной реакции, чтобы получить соответствующие активные агрохимические компоненты, предпочтительно чтобы получить соединения с гербицидной активностью и особенно для получения глюфосината и его соли.

Это особенно справедливо для соединения формулы (Ib), где R^2 =н-бутил, которое получено согласно со способом изобретения реакцией фосфорсодержащих реагирующих веществ (IIa), где R^1 =метил и R^2 =н-бутил, с цианогидрином акролеина формулы (IIIa).

Особенно предпочтительным, таким образом, является следующее соединение (Ib-nBu):



(Ib-nBu)

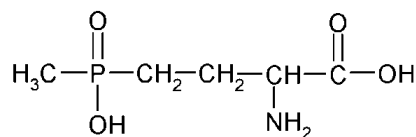
Соответственно настоящее изобретение также относится к применению двух фосфорсодержащих циангидринов формулы (Ib) для получения глюфосината и/или солей глюфосината.

Соли глюфосината в контексте настоящего изобретения предпочтительно представляют собой аммониевые соли, фосфониевые соли, сульфониевые соли, соли щелочных металлов и соли щелочно-земельных металлов глюфосината.

Особенно предпочтительными в контексте настоящего изобретения являются глюфосинат, глюфосинат-натрий и глюфосинат-аммоний.

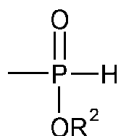
Реакция фосфорсодержащих циангидринов формулы (Ib) для получения глюфосината и его соли может быть проведена по аналогии с способами, описанными в предшествующем уровне техники, указанном выше.

В дополнительном объекте настоящее изобретение относится к получению глюфосината и/или солей глюфосината



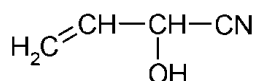
(глюфосинат)

характеризующемуся реакцией соединения формулы (Ib), следующими стадиями:
реакция соединения формулы (IIb)



(IIb)

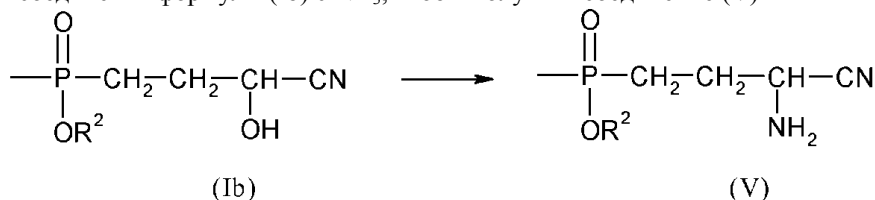
где R^2 означает н-бутил или н-пентил
с цианогидрином акролеина формулы (IIIa)



(IIIa)

где реакция (IIb) с (IIIa) предпочтительно проводится согласно с способом изобретения, описанным выше.

Способ получения глуфосината и/или солей глуфосината предпочтительно дополнительно проводится реакцией соединения формулы (Ib) с NH_3 , чтобы получить соединение (V)



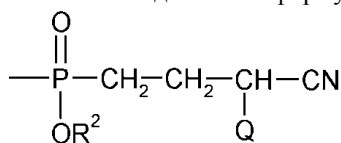
(Ib)

(V)

где R^2 в каждом случае означает н-бутил или н-пентил, предпочтительно н-бутил,

и последующим гидролизом соединения (V), чтобы получить глуфосинат и/или его соли.

Глуфосинат или соль глуфосината, полученная этим способом, предпочтительно соль глуфосинат-натрий или соль глуфосинат-аммоний, очищается и выделяется относительно легко. Одна из причин этого то, что в способах изобретения получают меньше побочных продуктов и вторичных продуктов по сравнению, например, со способами US 4521348 или US 4599207. В целях того, что было сказано выше, поэтому изобретение также относится к новым соединениям формулы (AMN)



(AMN)

где

Q означает или OH или NH_2 ,

R^2 означает или н-бутил, или н-пентил, предпочтительно н-бутил,

а также к их применению для получения глуфосината и/или солей глуфосината, более особенно глуфосината, глуфосината-натрия и глуфосината-аммония.

Примеры

Если не указано иначе, все данные даны по массе.

Пример 1. Цианогидрин акролеина (не предмет изучения настоящего изобретения).

100 г (0.791 моль) ацетата цианогидрин акролеина (чистота 99%) (получаемый, например, как описано в US 4336206) смешивали с 300 мл безводного метанола, инерттизировали, применяя азот, и смесь перемешивали при 20°C в течение 6 дней с 60 г высушенного, предварительно активированного* ионообменного материала (Amberlyst 15, Rohm & Haas). После окончания гидролиза (ГХ испытание), ионообменный материал удаляли фильтрованием и промывали безводным метанолом.

Объединенные фильтраты перемешивали с 5 каплями концентрированной фосфорной кислоты (H_3PO_4) и потом растворитель удаляли на ротационном испарителе при макс. 30°C и 0.5 мбар в конце. Полученный остаток составлял 65.6 г цианогидрин акролеина (чистота 98% ГХ и ЯМР), соответствующий выходу 97.8% от теоретического. Полученный в результате цианогидрин акролеина применяли без дополнительной очистки.

ЯМР (CDCl_3):

^1H : 3.97 ppm (s); 5.01 ppm (d); 5.47 ppm (d); 5.63 ppm (d); 5.95 ppm (m);

^{13}C : 62.03 ppm; 116.41 ppm; 117.38 ppm; 131.53 ppm.

*Ионообменный материал активировали промыванием разбавленным вдвое раствором концентрированной соляной кислоты, потом водой и, наконец, этанолом. После этого ионообменный материал высушивали при пониженном давлении при 60°C (ионообменный материал может быть применен более одного раза, то есть применен снова, для такой же реакции).

Пример 2. н-Бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфинат (АСМ-Н).

В аппарат для перемешивания с лопастной мешалкой 20 г (0.1445 моль) моно-н-бутил метанфосфоната (чистота 98.5%, МРЕ, соответствующая формуле (IIb) с R^2 =н-бутил) вводили под азотом и нагревали до 85°C. Добавляли к этой исходной загрузке с энергичным перемешиванием 0.1 г трет-бутилпероксинеодеканоата (радикальный инициатор формулы (IV)). Затем следующие смеси дозировано подавали одновременно из двух разных шприцевых насосов: в одном шприцевом насосе смесь 5.0 г (0.036 моль) МРЕ и 5.1 г цианогидрин акролеина (0.058 моль, чистота 94%) и в другом шприцевом насосе смесь 15 г (0.1084 моль) МРЕ и 0.6 г трет-бутил пероксинеодеканоата. Общее количество трет-бутил

пероксинеодеканоата, следовательно, составляло 0.003 моль. Одновременное дозированное введение двух смесей в аппарат для перемешивания осуществляют при постоянной температуре с энергичным перемешиванием в течение периода 2.5 ч. Полученную в результате бледно-желтую реакционную смесь после окончания одновременного дозированного введения двух смесей перемешивали при 85°C в течение более 30 мин и потом охлаждали.

Согласно ^{31}P ЯМР реакционная смесь содержала 21.3 мол.% желаемого продукта (АСМ-Н) и 78.7 мол.% МРЕ реагирующих веществ.

Согласно ^1H ЯМР реакционная смесь больше не содержала каких-либо цианогидрин акролеиновых реагирующих веществ.

Отделяли 30.0 г избытка МРЕ (в том числе с целью повторного применения) через перегонку испарителем короткого пути (температура наружной оболочки 105°C и падение давления 0.2 мбар). Оставшимися внизу были 12.5 г желаемого н-бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфинатного продукта (АСМ-Н) с чистотой 95% (согласно ГХ и ЯМР анализу). Выход АСМ-Н, следовательно, соответствовал 93.6% от теоретического в пересчете на цианогидрин акролеина.

ЯМР (CDCl_3):

^1H : 0.95ppm (t); 1.41ppm (m); 1.52 ppm (d,d); 1.65 ppm (m); 2.0 ppm (m); 2.1 ppm (m); 4.0 ppm (m); 4.58 ppm (m); 6.15 ppm (s);

^{31}P NMR: 55.5 ppm.

Пример 3. н-Бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфинат (АСМ-Н).

Загрузка соответствовала такой, как в примере 2, и методика реакции была аналогичной примеру 2, но с применением трет-бутил перокси-2-этилгексаноат в качестве радикального инициатора вместо трет-бутил пероксинеодеканоата, и количество трет-бутил перокси-2-этилгексаноат составляло 0.04 моль на моль цианогидрин акролеина. Температура реакции составляла 88°C, время дозирования 1.5 ч.

Реакционная смесь также содержала 3% реагирующих веществ цианогидрин акролеина. Цианогидрин акролеина и избыток МРЕ удаляли как описано выше через перегонку испарителем короткого пути.

Найденный выход АСМ-Н составлял 90% от теоретического в пересчете на цианогидрин акролеина.

Пример 4. н-Бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфинат (АСМ-Н).

Загрузка соответствовала такой, как в примере 2, и методика реакции была аналогичной примеру 2, но с применением смеси трет-бутил перокси-2-этилгексаноата и трет-бутил пероксинеодеканоата (в каждом случае 0.04 моль на моль цианогидрин акролеина) в качестве радикального инициатора. Температура реакции составляла 88°C, время дозирования 2 ч. Дополнительное исследование было такое, как описано выше.

Реакционная смесь также содержала следы цианогидрин акролеиновых реагирующих веществ.

Найденный выход АСМ-Н составлял 93% от теоретического в пересчете на цианогидрин акролеина.

Пример 5. н-Бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфинат (АСМ-Н).

Прибор: первый сосуд для перемешивания с тепловой рубашкой, двумя дозирующими насосами и нижним сливным клапаном, присоединенный ко второму сосуду с мешалкой; каждый из сосудов для перемешивания оборудовали лопастной мешалкой.

Методика: квазинепрерывный режим.

Технологический участок 1.

Аналогично экспериментальному описанию в примере 2, первый сосуд для перемешивания загружали 21 г МРЕ под атмосферой азота, добавляли 0.1 г трет-бутил перокси-2-этилгексаноата и смесь нагревали до 88°C. Впоследствии при энергичном перемешивании из двух разных шприцевых насосов подают дозированно подачи в этот первый сосуд для перемешивания, первую подачу, являющуюся смесью 8.06 г цианогидрин акролеина и 11.94 г МРЕ, и вторую подачу, являющуюся смесью 19 г МРЕ, 0.93 г трет-бутил пероксинеодеканоата и 0.7 г трет-бутил перокси-2-этилгексаноата, подачи осуществляли при постоянной температуре в течение периода 2 ч.

Технологический участок 2.

Температуру реакции дополнительно удерживали при 88°C. Далее, сверх дополнительных 2 ч, еще раз такие же количества таких же двух смесей цианогидрин акролеина и МРЕ и МРЕ, трет-бутил пероксинеодеканоата и трет-бутил перокси-2-этилгексаноата, как описанные выше, дозированно подают отдельно в первый сосуд для перемешивания через такие же шприцевые насосы. Вдобавок дополнительно по каплям добавляли 21 г МРЕ и одновременно из первого сосуда для перемешивания медленным стеканием через нижний клапан обеспечивали постоянное стекание во второй сосуд для перемешивания, нагретый до 80°C, и, следовательно, также получали постоянный уровень заполнения в первом реакторе.

Технологический участок 3.

После окончания дозированного добавления двух смесей и МРЕ технологический участок 2 повторяли еще раз.

В реакционной смеси, полученной далее, не было больше цианогидрин акролеина.

Для обработки, смесь очищали через испаритель короткого пути при температуре рубашки 115°C, 0.2-0.5 мбар. Избыток МРЕ, полученного в виде дистиллята (115 г), применяли снова в даль-

нейших партиях.

Там, в остаточном продукте перегонки осталось 58.6 г н-бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфината (94.8% приблизительный выход), который может быть применен непосредственно, то есть без дополнительной очистки, в последующих реакциях для получения, например, глюфосинат-аммония.

Пример 6. н-Бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфинат (АСМ-Н).

В оснащенный рубашкой сосуде для перемешивания, инерттизированном применением азота и обладающим термометром, лопастной мешалкой и нижним сливным клапаном, сливное отверстие которого ведет в колбу с подогревом, снабженную мешалкой, в первую очередь выполнили реакцию иницирования.

Реакция иницирования.

Прежде всего вводили 27 г МРЕ и нагревали до 76°C. Далее добавляли 0.1 г инициатора (1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканат, приобретенный коммерчески в виде Trigopox® 423). Впоследствии с помощью двух разных шприцевых насосов одновременно дозировано подавали следующие смеси: в первом шприцевом насосе смесь 9.7 г (чистота 97%) цианогидрин акролеина и 10.0 г МРЕ и одновременно во втором шприцевом насосе смесь 18.0 г МРЕ и 2.4 г Trigopox® 423. Две смеси дозировано подавали при одинаковом расходе в течение 2 ч, температуру в оснащенный рубашкой сосуде для перемешивания поддерживали при 76°C.

Непрерывный режим реакции.

Как описано выше, две смеси впоследствии дозировано подавали в химический реактор одновременно и при одинаковом расходе в течение 6 ч при такой же температуре.

Через первый насос в химический реактор дозировано подавали смесь 29.1 г цианогидрин акролеина и 30 г МРЕ и через второй насос смесь 54 г МРЕ и 7.2 г Trigopox® 423. Одновременно в течение такого же периода времени из третьего сосуда для дозирования общей массой 81 г МРЕ добавляли по каплям при одинаковом расходе. Чтобы сохранить постоянный уровень заполнения химического реактора, выпускали в общем 195 г реакционной смеси через нижний клапан в колбу, которую содержали при 76°C и обеспечивали мешалкой, на протяжении дозирования.

Реакционная смесь была бледно-желтой и чистой. После приблизительно 15 мин послереакционного времени реакционные смеси объединяли. Для обработки низкокипящие компоненты (включая избыток МРЕ) отогнали через испаритель краткого пути (0.2 мбар/115°C). Неочищенный продукт, оставшийся на дне, может быть применен непосредственно в этой форме для дополнительных реакций. Получали 101.8 г продукта (ГХ чистота АСМ-Н составляла 9.15%), соответствующего выходу 94% от теоретического в пересчете на цианогидрин акролеина.

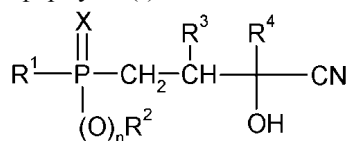
Пример 7. Аммоний D,L-гомоаланин-4-ил(метил)фосфинат (глюфосинат-аммоний).

Из 218 г (0.885 моль) н-бутил (3-циано-3-гидроксипропил)метилфосфината (чистота 89%) дополнительную реакцию осуществляли с аммиаком и с соляной кислотой подобно способам, описанным в US 6359162 B1 или CN 102399240 A. В конце добавляли аммиак, получая водный раствор соли аммония.

Получили таким путем 742.2 г водного раствора, содержащего 22.5% глюфосинат-аммония, соответствующего выходу 95.2% от теоретического.

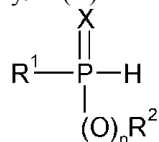
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)



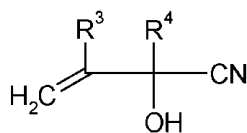
(I)

отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II)

вводят в реакцию с цианогидрином формулы (III)



(III)

при температуре в диапазоне от 50 до 105°C,

где в каждом случае

R¹ означает (C₁-C₁₂)алкил, (C₁-C₁₂)галоалкил, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)галоарил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₇-C₁₀)галоаралкил, (C₄-C₁₀)циклоалкил или (C₄-C₁₀)галоциклоалкил,

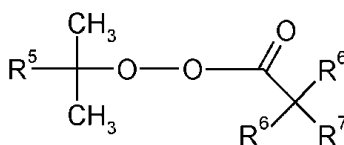
R² означает (C₁-C₁₂)алкил, (C₁-C₁₂)галоалкил, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)галоарил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₇-C₁₀)галоаралкил, (C₄-C₁₀)циклоалкил или (C₄-C₁₀)галоциклоалкил,

R³ и R⁴ в каждом случае независимо друг от друга означают водород, (C₁-C₄)алкил, фенил или бензил,

X означает кислород или серу, и

n равно 0 или 1,

и реакцию проводят в присутствии одного или нескольких радикальных инициаторов формулы (IV)



(IV)

где

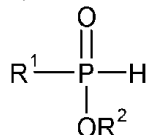
R⁵ означает метил, этил, 2,2-диметилпропил или фенил,

R⁶ в каждом случае независимо означает (C₁-C₁₀)алкил, и

R⁷ означает водород или (C₁-C₁₀)алкил.

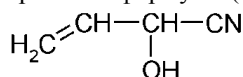
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре в диапазоне от 60 до 95°C, предпочтительно при температуре в диапазоне от 65 до 90°C.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что соединение формулы (IIa)



(IIa)

вводят в реакцию с цианогидрином акролеина формулы (IIIa)



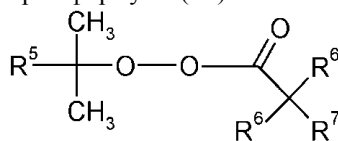
(IIIa)

где

R¹ означает (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галоалкил, (C₆-C₈)арил, (C₆-C₈)галоарил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₇-C₁₀)галоаралкил, (C₅-C₈)циклоалкил или (C₅-C₈)галоциклоалкил,

R² означает (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галоалкил, (C₆-C₈)арил, (C₆-C₈)галоарил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₇-C₁₀)галоаралкил, (C₅-C₈)циклоалкил или (C₅-C₈)галоциклоалкил.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии одного или нескольких радикальных инициаторов формулы (IV)



(IV)

где

R означает метил, этил, 2,2-диметилпропил или фенил,

R⁶ в каждом случае независимо означает (C₁-C₆)алкил, предпочтительно (C₁-C₄)алкил, и

R⁷ означает водород или (C₁-C₆)алкил, предпочтительно водород или (C₁-C₄)алкил.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии одного или нескольких радикальных инициаторов, выбранных из группы, включающей трет-бутил пероксипивалат, трет-амил пероксипивалат, трет-бутил пероксинеодеканат, 1,1,3,3-тетраметилбутил пероксинеодеканат, трет-бутилперокси-2-этилгексаноат, 1,1,3,3-тетраметилбутил перокси-2-этилгексаноат, трет-амил пероксинеодеканат, кумил пероксинеодеканат, кумил пероксинеогептаноат и кумил пероксипивалат.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что молярное соотношение применяемого общего количества фосфорсодержащих реагирующих веществ (II) или (IIa) к применяемому общему количеству цианогидрина формулы (III) или (IIIa) находится в диапазоне от 2:1 до 8:1.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что радикальный инициатор или инициаторы формулы (IV) или часть радикальных инициаторов формулы (IV) предварительно смешивают с частью или всем соединением (II) или (IIa) и эту смесь дозированно подают в химический реактор одновременно с соединением формулы (III) или (IIIa).

8. Смесь для получения соединения формулы (I), имеющего структуру, определенную в п.1, которая представляет собой

смеси, включающие одно или несколько соединений формулы (IV) и соединение формулы (IIIa),

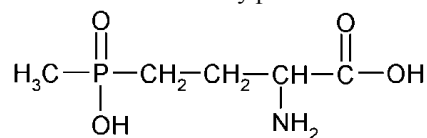
смеси, включающие одно или несколько соединений формулы (IV) и соединение формулы (IIa),

смеси, включающие соединение формулы (IIIa) и соединение формулы (IIa),

где соединения формул (IIa) и (IIIa) имеют структуру, определенную в п.3, и соединения формулы (IV) имеют структуру, определенную в п.4,

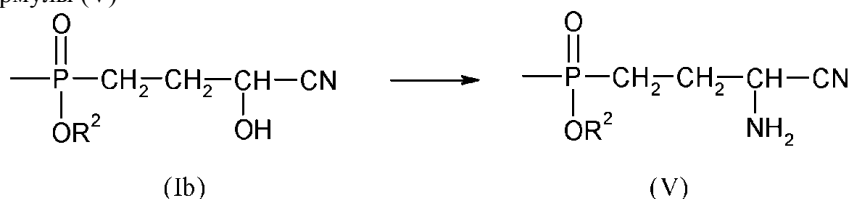
где R¹ означает метил и R² означает н-бутил.

9. Способ получения глюфосината и/или солей глюфосината



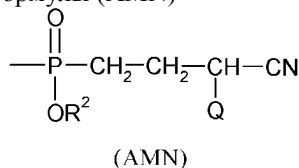
(глюфосинат)

включающий а) стадию получения соединения формулы (Ib) способом по пп.1-7, где R² в каждом случае означает н-бутил или н-пентил, б) взаимодействие соединения формулы (Ib) с NH₃ с получением соединения формулы (V)



в) и последующим гидролизом соединения (V).

10. Промежуточное соединение формулы (AMN)



где

Q означает OH или NH₂,

R² означает н-бутил или н-пентил.

11. Применение соединения по п.10 для получения глюфосината и/или солей глюфосината.

12. Применение по п.11 для получения глюфосината, глюфосината-натрия или глюфосината-аммония.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2