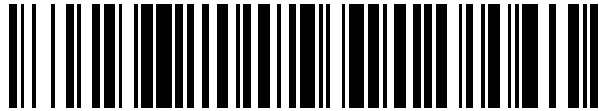


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 971**

51 Int. Cl.:

**C07C 35/21** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2003 E 10170500 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2243763**

54 Título: **Una síntesis selectiva de organofosfitos**

30 Prioridad:

**02.12.2002 US 430426 P**  
**04.06.2003 US 454043**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.01.2015**

73 Titular/es:

**INVISTA TECHNOLOGIES S.À.R.L. (100.0%)**  
**Zweigniederlassung St. Gallen,**  
**Kreuzackerstrasse 9**  
**9000 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**RITTER, JOACHIM C.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 526 971 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**Una síntesis selectiva de organofosfitos****Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

Esta solicitud se refiere a procesos para la síntesis de mono-, di- y tri-organofosfitos.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 Los organofosfitos de la estructura general  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  se usan en una variedad de aplicaciones comercialmente importantes incluyendo su uso como antioxidantes, estabilizantes, aditivos anti-desgaste y como ligandos para varios procesos catalíticos. Los organofosfitos se producen generalmente de  $PX_3$  ( $X = Cl, Br, I$ ) y alcoholes. La reacción se produce por etapas por el desplazamiento de la  $X$  de  $PX_3$  con el  $OR$  del alcohol  $ROH$  y resulta en la formación de ésteres de mono-, di- y tri-organofosfitos, por ejemplo  $(R^1O)PX_2$ ,  $(R^1O)(R^2O)PX$  y  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  y  $HX$  ácido. El ácido puede ser eliminado por medio de separación física o por medio de reacción base ácida usando bases orgánicas o inorgánicas.

20 Se conocen varios métodos para hacer organofosfitos, descritos en Houben-Weyl, Bd. XXII/2 páginas 12-17, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1964, y suplemento E1, páginas 413-421 Stuttgart, Nueva York 1982 para la producción de fosfitos usando  $PCl_3$  fácilmente disponible y los alcoholes correspondientes. Sin embargo, la selectividad del desplazamiento del  $Cl$  por el alcohol para dar el dicloridito de fósforo  $(R^1O)P(Cl)_2$  correspondiente y el cloridito  $(R^1O)P(OR^2)(Cl)$ , respectivamente, es generalmente baja. Esto limita la formación de cualquier fosfito específico de la estructura general  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  a bajos rendimientos, excepto cuando  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son lo mismo. Aunque para algunas aplicaciones esta baja selectividad es aceptable, para otras, la selectividad a una estructura específica con grupos  $R$  diferentes es altamente deseable.

25 En Houben-Weyl, Bd. XXII/2 páginas 12-17, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1964, se resume que se necesita un gran exceso de  $PCl_3$  para formar preferiblemente un dicloridito de alcoholes alifáticos o aromáticos eliminando la segunda reacción de desplazamiento y la destilación del dicloridito bruto es obligatoria para separar el exceso de  $PCl_3$ . De manera similar la formación de cloridito del dicloridito y alcohol muestra baja selectividad, y se necesita purificación extensiva por destilación.

30 La WO01/32666 describe un proceso de alto rendimiento para la síntesis de  $PCl(O-m-tolilo)_2$  sin embargo, debido a las selectividades bajas, un proceso que consume tiempo que consiste de a) destilación para separar de subproductos dicloridito  $PCl_2(O-m-tolilo)$  y triarilfosfito  $P(O-m-tolilo)_3$  y b) se necesita el reciclado posterior de los subproductos.

35 De la WO96/22968 se conoce que la selectividad más alta para la síntesis de cloriditos y dicloriditos se puede conseguir por en un enfoque de grupo protector por etapas, sin embargo esta secuencia de reacción requiere dos pasos de reacción adicionales para grupo  $RO$  introducido añadiendo un coste considerable al proceso general.

40 Las selectividades para formar cloridito y dicloridito de  $PCl_3$  y  $ROH$  son generalmente más altas si se usan aminas terciarias orgánicas en cantidades equimolares. Por ejemplo la US 4.120.917 describe el uso de aminas terciarias como eliminadores de ácidos para la producción de alquifosfordicloriditos. Una mezcla de amina y alcohol se añade a un exceso de  $PCl_3$  en un solvente orgánico para producir los dicloriditos correspondientes en rendimientos moderados. Sin embargo, se necesita un exceso de cinco veces de  $PCl_3$  para suprimir la formación de cloridito. Además, se requiere la filtración posterior de la sal de amonio y el  $PCl_3$  tiene que ser eliminado por destilación antes de que se pueda producir un fosfito mixto. Tanto la filtración como la destilación de  $PCl_3$  son factores de coste significativos.

45 La US 6.069.267 y la EP1234831 divulgan que los rendimientos del dicloridito de fósforo  $(R^1O)P(Cl)_2$  y del cloridito  $(R^1O)P(OR^2)(Cl)$  derivados de alcoholes,  $PCl_3$  y triarilaminas son satisfactorios sólo si se despliegan temperaturas por debajo de  $0^\circ C$  entre  $0^\circ C$  y  $-20^\circ C$ . La baja temperatura y la viscosidad de la mezcla del producto dentro de este intervalo de esta temperatura añaden significativamente coste de operación y complejidad del proceso.

50 Además, la US 6.069.267 describe un proceso para la síntesis selectiva de compuestos de organodifosfitos usando  $PCl_3$  y alcoholes de arilo. Gazizov, T. Kh et al.; Inst. Org. Fiz. Chem., Kazan, USSR; "Reaction of derivatives of phosphorus (III) with acids", divulga la síntesis a muy baja temperatura ( $-70$  a  $-50^\circ C$ ) de diclorofosfitos por reacción de  $PCl_3$  con etanol y propanol y  $NEt_3$ .

55 Sin embargo, el procedimiento solo da rendimientos aceptables con fenoles que contienen orto-sustituyentes voluminosos como alcoholes y no proporciona rendimientos altos para un intervalo general de triarilfosfitos mixtos dentro de un intervalo de temperatura comercialmente aceptable.

Una producción comercial selectiva de organofosfitos de la fórmula general  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  requiere un método por el que el desplazamiento de X por el alcohol en  $PX_3$  y en  $ROPX_2$  tenga lugar con alta selectividad bajo condiciones comercialmente factibles. Sería deseable tener procesos altamente selectivos, de rendimiento alto para la producción de  $(R^1O)PX_2$ ,  $(R^1O)(R^2O)PX$  y  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  que no estén restringidos a temperaturas bajas y a un coste que sea factible comercialmente. La invención descrita en la presente es dicho proceso.

### **RESUMEN DE LA INVENCION**

En esta invención, se ha descubierto que la selectividad en la reacción de desplazamiento de X en  $PX_3$  por el grupo  $OR^1$  de un alcohol  $R^1OH$  y en la reacción de desplazamiento de X en  $(R^1O)PX_2$  por el grupo  $OR^2$  de un alcohol  $R^2OH$  en presencia de una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$  que resulta en la formación de, respectivamente, los ésteres de mono- y di-organofosfito, por ejemplo  $(R^1O)PX_2$  and  $(R^1O)(R^2O)PX$  depende en gran medida del método de adición de la triorganoamina y el alcohol respectivo. El compuesto  $(R^1O)PX_2$  puede hacerse con selectividad aumentada por la reacción de  $PX_3$ , alcohol  $R^1OH$  y una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$ , y el compuesto  $(R^1O)(R^2O)PX$  puede hacerse con selectividad aumentada por la reacción de  $(R^1O)PX_2$ , un alcohol  $R^2OH$  y una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$  si se añaden la triorganoamina y el alcohol respectivo (i) a  $PX_3$  para hacer  $(R^1O)PX_2$  y (ii) a  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$ , de tal forma que las adiciones de la triorganoamina y el alcohol  $R^1OH$  a  $PX_3$  para hacer  $(R^1O)PX_2$  o las adiciones de la triorganoamina y el alcohol  $R^2OH$  a  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$  se hacen de una manera separada pero concurrente o en una separada y en porciones alternas de la triorganoamina y el alcohol respectivo. El método de adición a la mezcla de la reacción permite que la triorganoamina y el alcohol respectivo estén presentes en concentraciones bajas y en unas proporciones molares bajas en relación a  $PX_3$  y  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)PX_2$  y  $(R^1O)PX_2$  y  $(RO)(R^2O)PX$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$  durante la mayor parte del periodo de adición sin usar  $PX_3$  excesivo para hacer  $(R^1O)PX_2$ ,  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$  o solvente excesivo para el alcohol y triorganoamina. El método de esta invención permite un intervalo más amplio de temperaturas de reacción incluyendo temperaturas de reacción significativamente más altas así como rendimientos mayores como se ha informado anteriormente en la técnica. La presente invención es, por lo tanto:

un método de producir  $(R^1O)PX_2$  por la reacción de  $PX_3$ , alcohol  $R^1OH$  y una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$  a una temperatura mayor de  $-25^\circ C$ , de tal forma que las adiciones de la triorganoamina y el alcohol  $R^1OH$  se hacen de una manera separada pero concurrente o en una separada y en porciones alternas de la triorganoamina y el alcohol respectivo, en donde X es seleccionado del grupo consistente de Cl, Br e I,  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de radicales alquilo  $C_{1-18}$ , arilo  $C_{6-18}$  y cicloalquilo  $C_3-C_{18}$ ; y  $R'R''R'''$  son seleccionados independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y heteroarilo  $C_4$  a  $C_{18}$ ;

un método para hacer una composición que comprende un compuesto de la fórmula  $(R^1O)PX_2$  como se ha descrito anteriormente, en donde X es seleccionado del grupo consistente de Cl, Br e I,  $R^1$  es un alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , un radical de arilo  $C_6$  a  $C_{18}$ , o un radical de cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{18}$ , en donde el mencionado método comprende: poner en contacto una primera solución que comprende una cantidad predeterminada de  $PX_3$  disuelta en un solvente aprótico con (i) una segunda solución que comprende una cantidad predeterminada de un alcohol  $R^1OH$ , y una cantidad predeterminada de una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$ , en donde  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se seleccionan independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y heteroarilo  $C_4$  a  $C_{18}$ , y en donde la proporción molar del alcohol con la triorganoamina es mayor de 5, y (ii) una tercera solución que comprende una cantidad predeterminada de la triorganoamina y una cantidad predeterminada del alcohol, en donde la proporción molar de la triorganoamina con el alcohol es mayor de 5, y en donde en el mencionado método la segunda y tercera soluciones se añaden a la primera solución de manera separada por cualquiera de

(a) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones concurrentemente y continuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina se hayan añadido a la primera solución, siempre que en cualquier momento dado, la cantidad molar total de alcohol añadido no exceda la cantidad molar total de triorganoamina añadida en más del 25% de la cantidad molar total de triorganoamina añadida; o

(b) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones concurrentemente y discontinuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución; o

(c) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones discontinuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la

primera solución añadiendo repetidamente una alícuota de o la triorganoamina seguido secuencialmente por una alícuota de alcohol, o una alícuota del alcohol seguida por una alícuota de la triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido

añadidas a la primera solución;  
5 para producir la composición que comprende el compuesto de fórmula  $R^1OPX_2$ , siempre que en cualquiera de las alternativas (b) o (c), para cualquier adición dada, ya sea concurrente o secuencial, dentro de una serie de adiciones discontinuas, la diferencia molar entre la triorganoamina añadida y el alcohol añadido no exceda de 0,5 equivalentes, en relación al  $PX_3$ ;

10 También se divulga un método para hacer una composición que comprende un compuesto de la fórmula  $(R^1O)(R^2O)PX$ , en donde X es seleccionado del grupo consistente de Cl, Br e I,  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente seleccionados del grupo consistente de radicales alquilo  $C_{1-18}$ , arilo  $C_{8-18}$  y cicloalquilo  $C_3-C_{18}$ , en donde el mencionado método comprende: poner en contacto una primera solución que comprende una cantidad predeterminada de  $R^1OPX_2$  disuelta en un solvente aprótico con (i) una segunda solución que comprende una

15 cantidad predeterminada de un alcohol  $R^2OH$ , y una cantidad predeterminada de una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$ , en donde  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se seleccionan independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y heteroarilo  $C_4$  a  $C_{18}$ , y en donde la proporción molar del alcohol con la triorganoamina es mayor de 5, y (ii) una tercera solución que comprende una cantidad predeterminada de la triorganoamina y una cantidad predeterminada del alcohol, en donde la proporción molar de la triorganoamina con el alcohol es mayor de 5, y en donde en el mencionado método la segunda y tercera soluciones se añaden a la primera solución de manera

20 separada por cualquiera de

(a) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones concurrentemente y continuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $(R^1O)PX_2$ , por hora hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina se hayan añadido a la primera solución, siempre que en cualquier momento dado, la cantidad molar total de alcohol añadido no exceda la cantidad molar total de triorganoamina añadida en más del 25% de la cantidad molar total de triorganoamina añadida; o

25

(b) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones concurrentemente y continuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $(R^1O)PX_2$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución; o

30

(c) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones discontinuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $(R^1O)PX_2$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución añadiendo repetidamente una alícuota de o la triorganoamina seguido secuencialmente por una alícuota de alcohol, o una alícuota del alcohol seguida por una alícuota de la triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución;

35

para producir la composición que comprende el compuesto de fórmula  $(R^1O)(R^2O)PX$ , siempre que en cualquiera de las alternativas (b) o (c), para cualquier adición dada, ya sea concurrente o secuencial, dentro de una serie de adiciones discontinuas, la diferencia molar entre la triorganoamina añadida y el alcohol añadido no exceda de 0,5 equivalentes, en relación a  $(R^1O)PX_2$ .

40

45

### DESCRIPCION DETALLADA

50

La presente invención describe métodos para la síntesis del compuesto  $(R^1O)PX_2$ . También se divulgan métodos para la síntesis de los compuestos  $(R^1O)(R^2O)PX$ ,  $(R^1O)(R^2O)_2P$ , and  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$ , en donde X es seleccionado del grupo consistente de Cl, Br e I, y en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser seleccionados independientemente del grupo consistente de radicales  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{18}$ .

55

Para la síntesis del compuesto  $(R^1O)PX_2$ , una primera solución que comprende una cantidad predeterminada de  $PX_3$  disuelta en un solvente aprótico se pone en contacto con (i) una segunda solución que comprende una cantidad predeterminada de un alcohol  $R^1OH$ , y una cantidad predeterminada de una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$ , en donde  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se seleccionan independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y heteroarilo  $C_4$  a  $C_{18}$ , y en donde la proporción molar del alcohol con la triorganoamina es mayor de 5, y (ii) una tercera solución que comprende una cantidad predeterminada de la triorganoamina y una cantidad predeterminada del alcohol, en donde la proporción molar de la triorganoamina con el alcohol es mayor de 5, para producir la composición que comprende la composición de la fórmula  $(R^1O)PX_2$ .

60

65 Para la síntesis del compuesto  $(R^1O)(R^2O)PX$ , se pone en contacto una primera solución que comprende

5 una cantidad predeterminada de  $R^1OPX_2$  disuelta en un solvente aprótico con (i) una segunda solución que comprende una cantidad predeterminada de un alcohol  $R^2OH$ , y una cantidad predeterminada de una triorganoamina  $(R^1)(R^2)(R^3)N$ , en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y heteroarilo  $C_4$  a  $C_{18}$ , y en donde la proporción molar del alcohol con la triorganoamina es mayor de 5, y (ii) una tercera solución que comprende una cantidad predeterminada de la triorganoamina y una cantidad predeterminada del alcohol, en donde la proporción molar de la triorganoamina con el alcohol es mayor de 5, para producir la composición que comprende el compuesto de la fórmula  $R^1O)(R^2O)PX$ .

10 La segunda y tercera soluciones pueden ser añadidas en la primera solución separadamente pero concurrentemente y continuamente a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$  para hacer  $(R^1O)PX_2$ , o en relación a  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$ , por hora hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina se hayan añadido a la primera solución, siempre que en cualquier momento dado, la cantidad molar total de alcohol añadido no exceda la cantidad molar total de triorganoamina añadida en más del 25% de la cantidad molar total de triorganoamina añadida.

20 La segunda y tercera soluciones pueden ser añadidas en la primera solución separadamente y concurrentemente pero discontinuamente a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$  para hacer  $(R^1O)PX_2$ , o en relación a  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución.

25 La segunda y tercera soluciones pueden ser añadidas en la primera solución separadamente y discontinuamente a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$  para hacer  $(R^1O)PX_2$ , o en relación a  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución añadiendo repetidamente una alícuota de o la triorganoamina seguido secuencialmente por una alícuota de alcohol, o una alícuota del alcohol seguida por una alícuota de la triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución.

35 En cualquiera de las alternativas anteriores para adiciones discontinuas, para cualquier adición dada, ya sea concurrente o secuencial, dentro de una serie de adiciones discontinuas, la diferencia molar entre la triorganoamina añadida y el alcohol añadido no excede de 0,5 equivalentes, en relación a  $PX_3$  para hacer  $(R^1O)PX_2$ , o en relación a  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$ .

40 La composición que comprende el compuesto de la fórmula  $(R^1O)PX_2$  hecha por el método descrito anteriormente puede ser usado como la primera solución para hacer  $(R^1O)PX_2$ . Alguien puede usar el producto de la reacción de  $PX_3$  con un alcohol  $R^1OH$  y cualquier triorganoamina por un método diferente del descrito anteriormente. Por ejemplo, también se puede usar  $(R^1O)PX_2$  preparado por métodos menos selectivos descritos en el estado de la técnica y disueltos en un solvente aprótico.

45 Los métodos anteriores pueden ser usados para el reemplazo sucesivo de la X de  $PX_3$  por un polialcohol para producir productos de la fórmula general  $A(OPX_2)_n$ ,  $B[(R^1O)(X)PO]_n$ , etc. donde A y B pueden ser seleccionados independientemente del grupo consistente de di-, tri- o tetra-radicales alquilo  $C_2$  a  $C_{18}$ , cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{18}$ , y arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  correspondientes a  $n=2$ ,  $n=3$  y  $n=4$ .

50 Es crítico añadir la triorganoamina y el alcohol separadamente de tal manera que ambos materiales muestran concentración baja en la mezcla de la reacción donde tiene lugar la formación de los productos. Además es importante que la concentración de la triorganoamina y el alcohol en relación a  $PX_3$  y  $(R^1O)PX_2$  para hacer  $(R^1O)PX_2$  y  $(R^1O)PX_2$ , y  $(R^1O)(R^2O)PX$  para hacer  $(R^1O)(R^2O)PX$  sean bajas durante la mayor parte del periodo de adición. Esto se puede conseguir de las maneras descritas anteriormente, por ejemplo por adición o separada y concurrente tanto continua como discontinua de triorganoamina y alcohol o por adiciones repetitivas separadas y discontinuas de porciones de alícuotas pequeñas una seguida por la otra de la triorganoamina y el alcohol. Las adiciones separadas y concurrentes, tanto continuas como discontinuas se pueden conseguir usando una o más líneas de suministro separadas para cada uno de la triorganoamina y el alcohol unidos o directamente al recipiente de reacción en localizaciones diferentes, o a un tubo de recirculación externo. En un modo preferido de las adiciones repetitivas separadas y discontinuas de porciones de alícuotas una seguida por la otra de la triorganoamina y el alcohol, la adición empieza con la adición de una porción de alícuota de la triorganoamina. En una versión más preferida de este modo de adición se emplean al menos dos adiciones alternas. El más preferido es el modo de adición separado y concurrente.

65 La cantidad preferida de cada grupo de alcohol OH añadido por equivalente de X unido a P es importante

para la distribución del producto y depende de la selectividad individual de los sustratos en la reacción de desplazamiento y la distribución del objetivo del fosfito correspondiente. Generalmente son adecuados de 0,8 a 1,2 equivalentes molares de grupos de alcohol OH por equivalente molar de grupos X enlazados a fósforo. Más preferidos pero no restrictivos son de 1,00 a 1,05 equivalente molares de grupos alcohol OH por grupos X enlazados a fósforo a ser sustituidos.

La proporción entre la triorganoamina y el alcohol añadidos en cualquier momento dado del proceso es importante para la selectividad de la reacción de desplazamiento de X por  $R^1O$  por  $R^2O$ . Para los polialcoholes cada grupo alcohol OH representa un equivalente molar de OH en la reacción de desplazamiento de X. Se prefiere mantener la diferencia en la cantidad de equivalentes molares añadidos de triorganoamina y equivalentes molares de grupos alcohol OH en cualquier momento dado de la adición de entre 0,0 y 1,0 equivalentes. En una versión más preferida de este método la diferencia en la cantidad de equivalentes molares añadidos de triorganoamina y equivalentes molares de grupos alcohol OH en cualquier momento dado de la adición se mantiene entre 0,0 y 0,05 equivalentes. Además se prefiere mantener condiciones en las que la cantidad de equivalentes molares añadidos de triorganoamina excede la cantidad de equivalentes molares añadidos de grupos alcohol OH en cualquier momento dado de la adición por 0,0-0,05 equivalentes. En una versión más preferida de esta invención la triorganoamina y el alcohol se añaden de una forma separada pero concurrente en cantidades equimolares de tal forma que la cantidad de equivalentes molares de grupos alcohol OH añadidos no excede la cantidad equivalente molar de triorganoamina añadida en cualquier momento dado.

La composición que comprende el compuesto de la fórmula  $(R^1O)(R^2O)PX$ , hecha por los métodos descritos anteriormente, puede ser puesta en contacto con cantidad adicional del alcohol  $R^2OH$  y una triorganoamina para producir un producto que comprende el compuesto de la fórmula  $(R^1O)(R^2O)_2P$ . La composición que comprende el compuesto de la fórmula  $(R^1O)(R^2O)PX$ , hecha por los métodos descritos anteriormente, puede ser puesta en contacto con un alcohol  $R^3OH$  y una triorganoamina para producir un producto que comprende el compuesto de la fórmula  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$ .

Durante la adición del alcohol y la triorganoamina, es importante la buena agitación usando métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar suficiente eliminación de calor y para evitar áreas de triorganoamina o alcohol altamente concentrados. Esta invención es especialmente útil para la producción de compuestos mixtos, por ejemplo, compuestos  $(R^1O)(R^2O)_2$  y  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$ . En cualquier momento dado de la adición de alcohol y triorganoamina concurrente, el suministro de alcohol puede ser cambiado a un alcohol diferente. Los fosfitos mixtos,  $(R^1O)(R^2O)PX$  pueden ser sintetizados a selectividad alta añadiendo primero aproximadamente un equivalente de alcohol  $R^1OH$  y triorganoamina, separadamente y concurrentemente, seguido por aproximadamente un equivalente de alcohol  $R^2OH$  y triorganoamina.

La triorganoamina,  $(R^1)(R^2)(R^3)N$  usada en los métodos de esta invención debería estar lo más seca posible para minimizar la hidrólisis de los reactivos y productos de fósforo y son independientemente seleccionados del grupo consistente de aminas alifáticas, aromáticas y hetero aromáticas, o combinaciones de las mismas. LA triorganoamina usada puede estar sustituida o no sustituida. Se prefiere, sin embargo, que la sal de triorganoamonio correspondiente no muestre reactividad ácida en el medio de reacción para evitar reacciones de transposición no deseadas de los productos de fosfito. Las aminas preferidas son aminas seleccionadas del grupo consistente de trialkilaminas en donde los grupos alquilo son lineales, ramificados o cíclicos, tienen de 1 a 12 átomos de carbono y pueden estar ligados juntos. Las aminas más preferidas se eligen del grupo de trimetilamina, dimetiletilamina, dietilmetilamina, trietilamina, dimetilpropilamina y dimetilisopropilamina.

Los solventes apróticos son adecuados siempre que no reaccionen con  $PX_3$ , triorganoamina, alcohol y sales de triorganoamonio. El solvente no debería tener la capacidad de disolver la sal de triorganoamonio producida durante la reacción si la acidez asociada con las sales de triorganoamonio disociadas puede causar reacciones de transposición no deseadas. Además, se prefiere un solvente con un punto de fusión por debajo de la temperatura de reacción deseada. Los solventes preferidos son seleccionados del grupo de solventes apróticos orgánicos o mezclas de los mismos. Se prefieren más los solventes o mezclas de solventes seleccionados del grupo de solventes alifáticos y aromáticos. Los solventes o mezclas de solventes más preferidos son solventes aromáticos seleccionados del grupo consistente de tolueno, xilenos, 1,2,3,4-tetrahidronaftalina y etilbenceno.

Las tasas de adición de triorganoamina y alcohol están generalmente limitadas por las capacidades de mezcla y refrigeración del equipamiento. Los tiempos de adición prácticos varían de 15 minutos a 12 horas. Un intervalo preferido es de 1 a 6 horas.

Las concentraciones de reactivo y producto están generalmente limitadas por la capacidad de mezclar eficazmente el lodo resultante de triorganoamina-HX. Las concentraciones de las especies de fósforo, la triorganoamina, y el alcohol pueden ser elegidas independientemente sólo limitados por la densidad y solubilidad siempre que se mantengan las condiciones de proceso descritas en la presente anteriores y siguientes. Los alcoholes y las aminas pueden ser suministradas puras o diluidas con solvente. El suministro de alcohol puede contener triorganoamina y el suministro de triorganoamina puede contener alcohol, sin embargo, para el suministro

de alcohol la proporción molar de alcohol con triorganoamina debe ser mayor de 5, preferiblemente mayor de 9 y, para el suministro de triorganoamina la proporción molar de la triorganoamina con el alcohol debe ser mayor de 5, preferiblemente mayor de 9. Se prefiere que el suministro que contiene alcohol no contenga triorganoamina y el suministro que contiene triorganoamina no contenga alcohol. Un intervalo de concentración preferido para el

5 suministro de triorganoamina y alcohol es de 1 a 4 mol/l en soluciones de suministro. La concentración final de producto que contiene fósforo en el reactor puede variar de alrededor del 1% al 35%. La concentración preferida de producto que contiene fósforo en el reactor varía del 7% al 35% por peso.

10 En el proceso de esta invención, el agua en el solvente, triorganoamina, alcohol y el recipiente de reacción puede disminuir los rendimientos de los productos de monofosfito, difosfito y trifosfito deseados. Por lo tanto, es necesario reducir el contenido de agua en el solvente, reactivos y recipientes a concentraciones que generen rendimientos aceptables en una base económica y realizar la reacción bajo una atmósfera inerte.

15 Los compuestos de  $PX_3$  adecuados son aquellos donde X es capaz de reacciones de intercambio con alcoholes en presencia de una triorganoamina para formar un enlace P-O y una sal de HX-triorganoamina. Los grupos preferidos para X son Cl, Br, I. El más preferido es Cl.

20 En principio, todos los alcoholes capaces de reaccionar con  $PX_3$  en presencia de una base son sustratos adecuados para la presente invención. Los alcoholes aromáticos así como los alifáticos muestran selectividades significativamente más altas en la reacción de desplazamiento con  $PX_3$  y  $(R^1O)PX_2$  si se aplica el proceso mencionado anteriormente. Ejemplos no exclusivos para alcoholes adecuados son alcoholes alifáticos primarios, secundarios y terciarios incluyendo dioles y polioles. Ejemplos no exclusivos adicionales incluyen alcoholes aromáticos, dioles y polioles del grupo de fenoles, haftoles, hidroxifenantrenos e hidroxiantracenos sustituidos y no sustituidos, compuestos heteroaromáticos hidroxi-sustituidos.

25 La temperatura de reacción preferida para un desplazamiento dado de X en  $PX_3$  depende de la naturaleza estérica y electrónica del alcohol y la temperatura de descomposición de los productos correspondientes. Sin embargo, esta invención no está restringida al intervalo de temperatura bajo como se ha descrito anteriormente en el estado de la técnica. Los alcoholes aromáticos dan buena selectividad a los fosforodiolcloriditos y cloriditos correspondientes sobre un amplio intervalo de temperaturas incluso a 55° C. En la mayoría de los casos, los alcoholes estéricamente exigentes como fenoles orto-sustituidos dan mejores rendimientos a los dicloriditos y cloriditos correspondientes en comparación con alcoholes menos impedidos como alcoholes aromáticos no sustituidos o meta- y para- sustituidos que carecen de orto-sustitución. Si la reactividad del alcohol es baja, se prefiere una temperatura de reacción lo suficientemente alta para proporcionar una tasa de reacción igual o más rápida que la tasa de adición. Como bajo operación comercial el intervalo de temperatura alcanzable está sometido a los límites del equipamiento disponible, se prefieren temperaturas por encima de -25° C. Un intervalo de temperatura preferido pero no limitativo para este proceso es de -25° C a +65° C.

40 La reacción es relativamente insensible a la presión y está limitada solamente por consideraciones prácticas. Por razones prácticas, la presión de la reacción preferida varía de 10 psia (69kPa) a 50 psia (345 kPa).

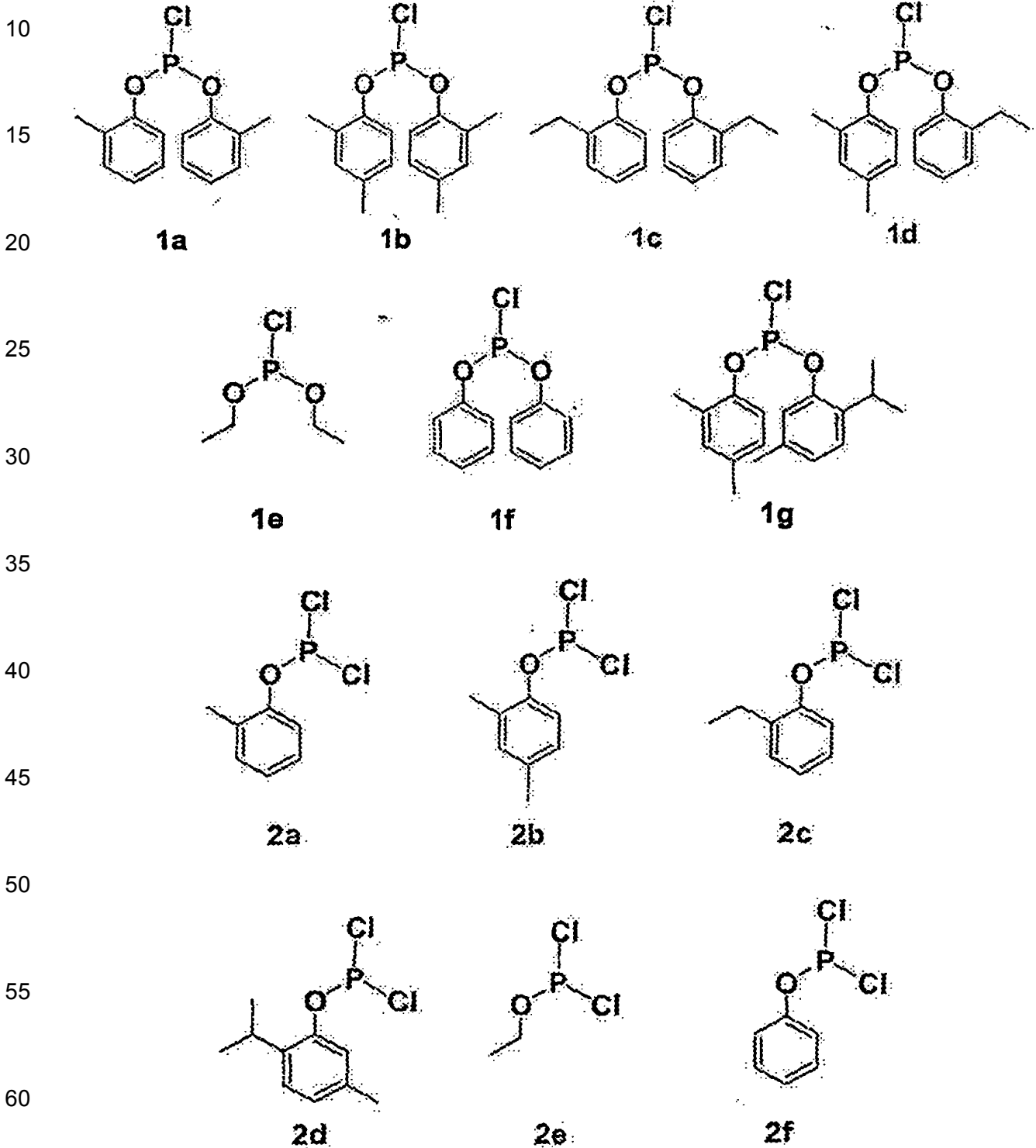
45 Los compuestos  $(R^1O)PX_2$  y  $(R^1O)(R^2O)PX$  formados por los procesos descritos anteriormente pueden ser transformados convenientemente en el mismo recipiente o en uno separado a los fosfitos correspondientes  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  y  $(R^1O)(R^2O)_2P$ , respectivamente, tiofosfitos  $(R^1O)P(OR^2)(SR^4)$ ,  $(R^1O)P(SR^4)(SR^5)$ , o amiditas  $(R^1O)P(OR^2)(NR^6R^7)$ ,  $(R^1O)P(NR^6R^7)(NR^8R^9)$  desplazando las X restantes en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  pueden ser seleccionados independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y cicloalquilo  $C_3$  a  $C_{18}$ . El compuesto  $(R^1O)(R^2O)PX$  puede ser hidrolizado a  $(R^1O)(R^2O)POH$ . Para  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$ , este producto de la reacción se puede obtener añadiendo alrededor de un equivalente molar de triorganoamina seguido por un equivalente molar de alcohol  $R^3OH$  a  $(R^1O)PX_2$ . Para  $(R^1O)P(OR^2)_2$ , este producto de la reacción se puede obtener añadiendo alrededor de dos equivalentes molares de triorganoamina seguidos por dos equivalentes de alcohol  $HOR^2$  a  $(R^1O)(R^2O)PX$ . Al contrario que la formación de  $(R^1O)PX_2$  y  $(R^1O)(R^2O)PX$ , por transformación a  $(R^1O)P(OR^2)(OR^3)$  y derivados descrito anteriormente, los alcoholes y aminas pueden ser suministrados como una mezcla, si se desea. DE igual manera, los tiofosfitos, por ejemplo  $(R^1O)P(OR^2)(SR^4)$ ,  $(R^1O)P(SR^4)(SR^5)$ , y amiditas por ejemplo,  $(R^1O)P(OR^2)(NR^6R^7)$ ,  $(R^1O)P(NR^6R^7)(NR^8R^9)$  pueden ser producidos de  $(R^1O)PX_2$  o  $(R^1O)(R^2O)PX$  y aminas y tioles secundarios, respectivamente.

60 Los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo como un proceso continuo por el que la triorganoamina y el alcohol son añadidos concurrentemente pero separadamente en un reactor tipo continuo, como un reactor de tanque agitado de flujo continuo (CSTR). Simultáneamente,  $PX_3$  es añadido separadamente o junto con la triorganoamina, y la triorganoamina y el alcohol son suministrados separadamente y concurrentemente. Esta realización de la presente invención tiene la ventaja de volúmenes de reacción más pequeños con mezclado mejorado y transferencia de calor. En una variación más preferida de un proceso continuo se usa una serie de 2 a 10 CSTR por lo que el  $PX_3$  es suministrado en el primer reactor solamente y la triorganoamina y el alcohol se suministran separadamente y concurrentemente en porciones en cada reactor posterior. En la versión más preferida de un reactor continuo se emplea un reactor de flujo de pistón donde  $PX_3$  es suministrado en un puerto de entrada

en el comienzo del reactor de flujo de pistón y la triorganoamina y el alcohol se añaden concurrentemente pero separadamente en porciones equimolares en múltiples puertos de entrada a lo largo de la longitud del reactor de flujo de pistón.

5 EJEMPLOS

Estructuras de Fosforocloriditos y Fosforodichloriditos:



65 Los Ejemplos 1, 15, 18 y 24 muestran que un cloridito y dichloridito derivado de un alcohol aromático (AROH) con



poco impedimento estérico puede ser producido en alta selectividad. Todos los desplazamientos químicos  $\delta$  de  $^{31}\text{P}$  NMR (75 MHz) se dan en ppm con referencia al óxido de trifenilfosfina ( $\delta$  25,6). A menos que se indique lo contrario todas las muestras de  $^{31}\text{P}$  NMR se prepararon mezclando 0,4 ml del volumen de la reacción con 0,8 ml de óxido de trifenilfosfina molar 0,1 en  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Todas las reacciones y procedimientos de muestreo se realizaron bajo exclusión de aire y humedad.

#### Ejemplo 1: Síntesis de fosforocloridito **1a** y fosforodichloridito **21**

En un recipiente con deflectores de 250 ml de temperatura controlada con 50 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 20 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 25 ml de o-cresol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. Durante el periodo de adición, la temperatura de la reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dichloridito **2a** correspondiente ( $\delta$  182,7) en selectividad del 97%. Se añadieron unos segundos 25 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución de o-cresol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito **1a** correspondiente ( $\delta$  161,9) en selectividad total del 91%.

Ejemplos 2-5: demuestran el efecto de la temperatura en el rendimiento de **1a** y **2a** entre  $-15^\circ\text{C}$  y  $+15^\circ\text{C}$ . Estos ejemplos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que el Ejemplo 1 pero a diferentes temperaturas. Los resultados derivados del análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR se muestran en la Tabla 1

**Tabla 1: Efecto de la temperatura en el rendimiento de **1a** y **2a** en el intervalo de  $-15^\circ\text{C}$  a  $+15^\circ\text{C}$**

Todos los ejemplos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que el Ejemplo 1 pero a diferentes temperaturas. Los resultados se derivan del análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR y se dan como la fracción equivalente molar de cada uno de los componentes en la mezcla de la reacción

Ejemplo	Temp ( $^\circ\text{C}$ )	Equivalentes ArOH y $\text{NEt}_3$ añadidos	% <b>1a</b>	% <b>2a</b>	% $\text{PCl}_3$	% (o-tolilo-O) $_3\text{P}$
2	-5	1.0	3	97	0	0
		2.0	91	4	0	5
3	+5	1.0	4	94	2	0
		2.0	91	3	0	6
4	-15	1.0	2	97	1	0
		2.0	92	3	0	5
5	+15	1.0	4	88	8	0
		2.0	90	5	0	5

Ejemplos 6-10: demuestran el efecto de la temperatura en el rendimiento de **1a** y **2a** entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $+55^\circ\text{C}$ . Todos los ejemplos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que el Ejemplo 6 pero a diferentes temperaturas. Los resultados derivados del análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR se muestran en la Tabla 2.

#### Ejemplo 6: Síntesis de fosforocloridito **1a** y fosforodichloridito **2a**

En un reactor de cristal, con camisa, con deflectores de 500 ml de temperatura controlada con agitador superior cargado con 200 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 100 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 100 ml de o-cresol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-20^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dichloridito **2a** correspondiente en selectividad del 94%. Se añadieron unos segundos 100 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución de o-cresol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito correspondiente en selectividad total del 93%.

**Tabla 2: Efecto de la temperatura en el rendimiento de 1a y 2a en el intervalo de -20°C y 55°C**

Todos los ejemplos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que el Ejemplo 1 pero a diferentes temperaturas. Los resultados se derivan del análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR y se dan como la fracción equivalente molar de cada uno de los componentes en la mezcla de la reacción

Ejemplo	Temp (°C)	Equivalente ArOH and $\text{NEt}_3$ añadidos	% 1a	% 2a	% $\text{PCl}_3$	% (o-tolilo-O) P
6	-20	1.0	3	94	3	0
		2.0	93	2	0	5
7	-5	1.0	3	93	4	0
		2.0	91	4	0	5
8	+15	1.0	4	93	3	0
		2.0	90	4	0	6
9	+35	1.0	6	88	6	0
		2.0	89	4	0	7
10	+55	1.0	5	91	4	0
		2.0	89	4	0	7

Ejemplo 11: Este ejemplo muestra el efecto de un aumento de la concentración de dos veces de reactivos en los rendimientos de **1a** y **2a** en comparación con el Ejemplo 9 en la Tabla 3.

En un reactor de cristal, con camisa, con deflectores de 500 ml de temperatura controlada con agitador superior cargado con 200 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 100 ml de trietilamina molar 4,0 en tolueno, y una solución de 100 ml de o-cresol molar 4,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 80 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a 35° C. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al diclorido **2a** correspondiente en selectividad del 91%. Se añadieron unos segundos 100 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 4,0 en tolueno y solución de o-cresol molar 4,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 80 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al clorido **1a** correspondiente en selectividad total del 90%.

**Tabla 3: Efecto de un aumento de la concentración de dos veces de los reactivos en los rendimientos de 1a y 2a en comparación con el Ejemplo 9**

Los resultados se derivan del análisis  $^{31}\text{P}$  NMR y se dan como la fracción molar equivalente de cada uno de los componentes en la mezcla de la reacción.

Ejemplo	Temp (°C)	Equivalentes y concentración de ArOH and $\text{NEt}_3$ añadidos	% 1a	% 2a	% $\text{PCl}_3$	% (o-tolilo-O) $_3\text{P}$
9	+35	1.0 (2 Molar)	6	88	6	0
		2.0 (2 Molar)	89	4	0	7
11	+35	1.0 (4 Molar)	5	91	4	0
		2.0 (4 Molar)	90	4	0	6

Ejemplos 12-14: demuestran el efecto de tasa de suministro en el rendimiento de **1a** y **2a**. Los resultados se dan en la Tabla 4. Estos ejemplos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que el Ejemplo 1 pero a diferentes tasas de suministro. Los resultados derivados del análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Efecto de las tasas de suministro en el rendimiento de 1a y 2a**

Estos ejemplos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que el Ejemplo 1 pero a diferentes tasas de suministro. Los resultados se derivan del análisis  $^{31}\text{P}$  NMR y se dan como la fracción molar equivalente de cada uno de los componentes en la mezcla de la reacción.

Ejemplo	Tasa de suministro Equiv/hr	Equivalentes ArOH y $\text{NEt}_3$ añadidos	% <b>1a</b>	% <b>2a</b>	% PCI	%(o-tolilo-O) P
12	0.67	1	3	97	0	0
		2	91	4	0	5
13	1.20	1	4	93	3	0
		2	94	0	0	6
14	2.4	1.0	2	92	6	0
		2	88	3	0	9

**Ejemplo 15: Síntesis del fosforocloridito 1b y el fosforodichloridito 2b**

En un recipiente con deflectores de 250 ml de temperatura controlada cargado con 50 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 25 ml de 2,4-xilenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dichloridito **2b** ( $\delta$  183,0) correspondiente en selectividad del 98%. Se añadieron unos segundos 26,0 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución de 2,4-xilenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito **1b** ( $\delta$  162,3) correspondiente en selectividad total del 93%.

Ejemplos 16 y 17: La síntesis de fosforocloridito **1b** y fosforodichloridito **2b** demuestra el efecto de la temperatura en el rendimiento a  $-5^\circ\text{C}$  y  $+35^\circ\text{C}$  a una escala de  $\text{PCl}_3$  de 0,4 mol.

Ejemplo 16: En un reactor de cristal, con camisa, con deflectores de 2000 ml de temperatura controlada con agitador superior cargado con 400 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 200 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 200 ml de 2,4-dimetilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 133 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dichloridito **2b** correspondiente en selectividad del 96%. Se añadieron unos segundos 206 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución de 2,4-dimetilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 133 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito **1b** correspondiente en selectividad total del 94%.

Ejemplo 17: En un reactor de cristal con camisa con deflectores de 2000 ml de temperatura controlada con agitador superior cargado con 400 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 200 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 200 ml de 2,4-dimetilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 85 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $+35^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dichloridito **2b** correspondiente en selectividad del 92%. Se añadieron unos segundos 206 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución de 2,4-dimetilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 88 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito **1b** correspondiente en selectividad total del 95%.

**Ejemplo 18: Síntesis de fosforocloridito 1c y fosforodichloridito 2c**

En un recipiente con deflectores de 250 ml de temperatura controlada cargado con 50 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 26 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 26 ml de o-etilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dichloridito **2c** ( $\delta$  183,2) correspondiente en selectividad del 96%. Se añadieron unos segundos 24,0 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución de o-etilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de

jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito **1c** ( $\delta$  161,5) correspondiente en selectividad total del 93%.

5 Ejemplo 19: Este ejemplo muestra que la selectividad de la reacción de desplazamiento del cloruro por fenolato en  $\text{PCl}_3$  durante la síntesis del dicloridito **2c** disminuye significativamente si la cantidad de alcohol añadido excede la cantidad de triorganoamina añadida durante el procedimiento de adición.

10 En un recipiente con deflectores de 250 ml de temperatura controlada cargado con 50 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno, se añadieron una solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y una solución de 25 ml de o-etilfenol molar 2,5 en tolueno separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 90 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dicloridito **2c** correspondiente en selectividad del 82%, una disminución del 14% en selectividad en comparación con el Ejemplo 18.

15 Ejemplo 20: Síntesis de fosforocloridito **1d** mixto y fosforodichloridito **2b**. Este ejemplo muestra que un cloridito mixto derivado de alcoholes aromáticos ( $\text{ArOH}$ ) con poco impedimento estérico puede ser producido en alta selectividad alcanzando una concentración de cloridito final de 0,167 mol/l.

20 Una solución de 60 ml de 1,0  $\text{PCl}_3$  molar en tolueno y 0,6 ml de trietilamina molar 1,0 en tolueno se cargó en un recipiente con deflectores de 1000 ml de temperatura controlada equipado con un agitador superior. Bajo agitación vigorosa, se añadieron una solución de 59 ml de trietilamina molar 1,0 en tolueno y una solución de 59 ml de 2,4-xilenol molar 1,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de dos bombas peristálticas a 1,5 ml/min. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dicloridito **2b** correspondiente en selectividad del 96%. Después de añadieron 59,0 ml de cada una de la solución de de trietilamina molar 1,0 en tolueno y la solución de 2,4-xilenol molar 1,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de dos bombas peristálticas a 1,5 ml/min. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito **1d** ( $\delta$  162,5) correspondiente en selectividad total del 95%.

25 Ejemplo 21: Síntesis de fosforocloridito **1d** mixto y fosforodichloridito **2c**. Este ejemplo muestra que un cloridito mixto derivado de alcoholes aromáticos con poco impedimento estérico puede ser producido en alta selectividad alcanzando una concentración de cloridito final de 0,333 mol/l.

30 En un recipiente con deflectores de 1000 ml de temperatura controlada con un agitador superior cargado con 200 mL de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno y 2,0 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, se añadieron una solución de 98 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno, y bajo agitación vigorosa una solución de 98 ml de o-etilfenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de dos bombas peristálticas a 2,0 ml/min. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dicloridito **2c** correspondiente en selectividad del 95%. Después se añadieron 98 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y solución 2,4-xilenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de dos bombas peristálticas a 2 ml/min. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito mixto **1d** correspondiente en selectividad total del 96%.

35 Ejemplo 22: Síntesis de un fosforocloridito mixto **1g** y fosforodichloridito **2d**. Este ejemplo muestra que un cloridito mixto derivado de alcoholes aromáticos con poco impedimento estérico puede ser producido en alta selectividad alcanzando una concentración de cloridito final de 0,333 mol/l.

40 Un reactor de cristal con deflectores de 1000 ml de temperatura controlada con un agitador superior se cargó con 200 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno y 2,0 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa, se añadieron una solución de 100 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 100 ml de timol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de dos bombas peristálticas durante un periodo de 50 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al dicloridito **2d** ( $\delta$  181,2) correspondiente en selectividad del 95%. Después se añadieron 100 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 100 ml de solución 2,4-xilenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa doble durante un periodo de 50 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación limpia al cloridito mixto **1g** ( $\delta$  159,9) correspondiente en selectividad total del 96%.

45 Ejemplo 23: Síntesis de fosforocloridito **1e** y fosforocloridito **2e**. Este ejemplo muestra que los fosforocloriditos y fosforodichloriditos alifáticos pueden ser producidos en selectividad buena.

50 Un matraz de fondo redondo con deflectores de 300 ml de temperatura controlada se cargó con una solución de 25 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 2,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa se añadieron una solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y una solución de 25 ml de alcohol etílico molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 100 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al

55

60

65

dicloridito **2e** correspondiente en selectividad del 94%. Se añadieron otros 25 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y la solución de alcohol etílico molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 100 minutos. Se añadieron otros 4,7 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y la solución de alcohol etílico molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual. La distribución del producto final fue 82% de fosforocloridito **1e** y 18% de trietilfosfito. No se formó cloruro de etilo.

Ejemplo 24: Síntesis de un fosforocloridito **1f** y fosforodicloridito **2f**. Este ejemplo muestra que un fosforocloridito y fosforodicloridito derivados de un fenol sin orto-sustituyente puede ser producido en selectividad buena.

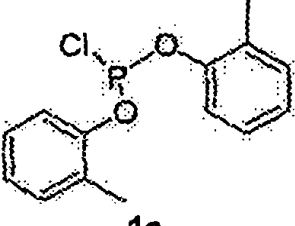
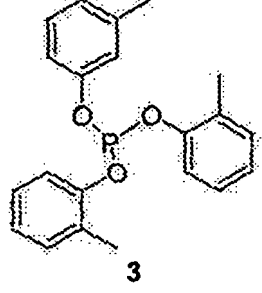
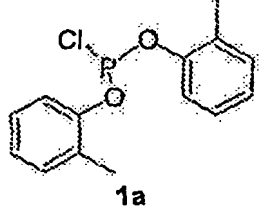
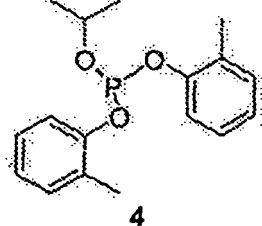
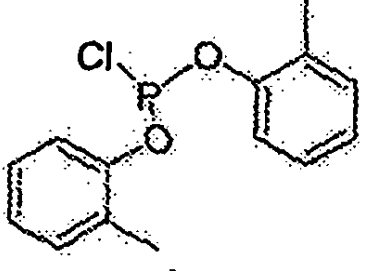
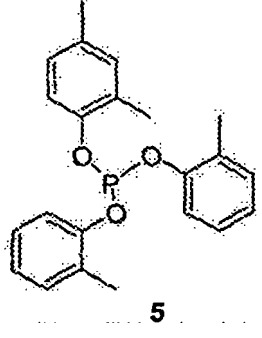
Un matraz de fondo redondo con deflectores de 300 ml de temperatura controlada se cargó con una solución de 25 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 2,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa se añadieron una solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y una solución de 25 ml de fenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 100 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ \text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2f** correspondiente en selectividad del 92%. Se añadió una segunda adición de 25 ml de cada una de la solución de trietilamina molar 2,0 en tolueno y la solución de fenol molar 2,0 en tolueno separadamente y concurrentemente a través de una bomba de jeringa dual durante un periodo de 100 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1f** correspondiente en selectividad total del 80%.

Ejemplos 25-40 Síntesis de fosfitos mixtos. Estos ejemplos muestran la síntesis selectiva de fosfitos aromáticos y alifáticos mixtos de fosforocloriditos **1a**, **1c**, **1d** y **1e** sintetizados como se describe en los ejemplos 1, 18, 21 y 23.

A una alícuota de 1 g de la suspensión de cloruro de trietilamonio y fosforocloridita bruta correspondiente en tolueno como se preparó en los Ejemplos 1, 18, 21 y 23, se le añadieron alrededor de 1,2 equivalentes de  $\text{NEt}_3$  molar 2,0. La mezcla se agitó a  $5^\circ \text{C}$  y se añadieron 1,0 equivalentes del alcohol respectivo o 0,5 equivalentes del diol respectivo. De esta suspensión del producto, 0,4 ml del volumen de la reacción se combinaron con 0,8 ml de óxido de trifenilfosfina molar 0,1 en  $\text{C}_6\text{D}_6$  y la mezcla se analizó por  $^{31}\text{P}$  NMR. Los resultados se dan en la Tabla 5. Todos los desplazamientos químicos de NMR se dan en ppm con referencia al óxido de trifenilfosfina ( $\delta$  25,6).

**Tabla 5: Rendimientos para la síntesis de fosfitos mixtos (R<sup>1</sup>O)(R<sup>2</sup>O)(R<sup>3</sup>O)P y (R<sup>1</sup>Q)(R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>P.**

Los resultados se derivan del análisis <sup>31</sup>P NMR y se dan como la fracción molar equivalente de cada uno de los componentes en la mezcla de reacción

Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
	cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
	<sup>31</sup> P NMR δ		<sup>31</sup> P NMR δ
25	94%		94%
		<b>m-Cresol</b>	
	161.9		128.6
26	94%		94%
		<b>iso-Propanol</b>	
	161.9		131.2
27	94%		94%
		<b>2,4-Xilenol</b>	
	161.9		131.1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

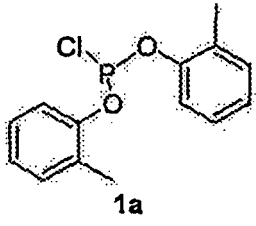
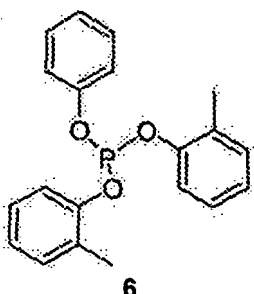
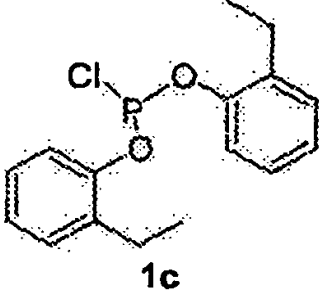
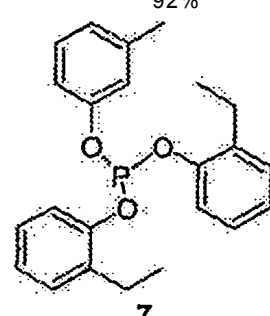
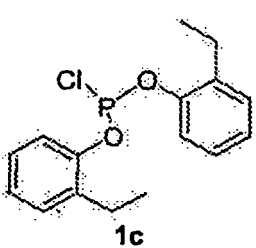
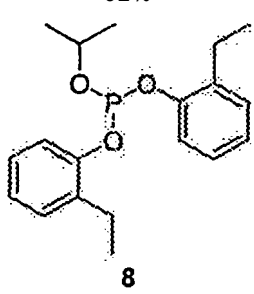
50

55

60

65

(continuada)

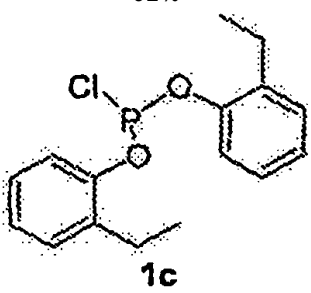
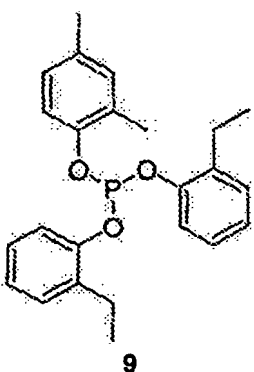
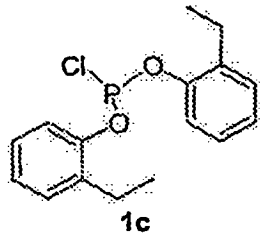
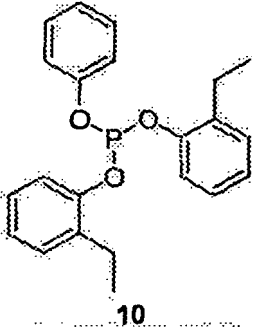
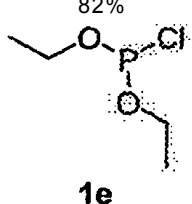
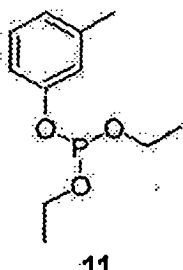
Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
	cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
	$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$
28	94%	<b>Fenol</b>	94%
	 <p><b>1a</b></p>		 <p><b>6</b></p>
	161.9		131.5
29	92%	<b>m-Cresol</b>	92%
	 <p><b>1c</b></p>		 <p><b>7</b></p>
	161.5		127.8
30	92%	<b>iso-Propanol</b>	92%
	 <p><b>1c</b></p>		 <p><b>8</b></p>
	161.5		130.9

55

60

65

(continuada)

Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
	cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
	$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$
31	92%	2,4-Xylenol	92%
	 <p><b>1c</b></p>		 <p><b>9</b></p>
	161.5		129.3
32	92%	Fenol	92%
	 <p><b>1c</b></p>		 <p><b>10</b></p>
	161.5		127.3
33	82%	m-Cresol	82%
	 <p><b>1e</b></p>		 <p><b>11</b></p>
	167.4		134.0

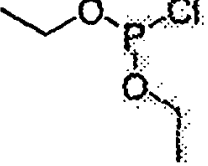
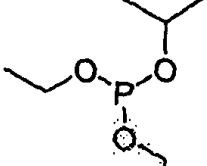
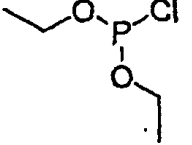
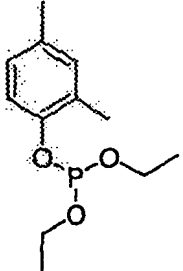
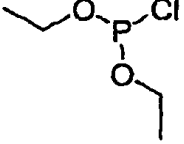
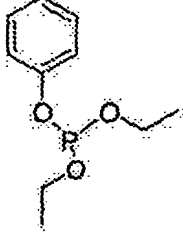
55

60

65



(continuada)

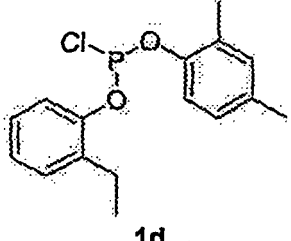
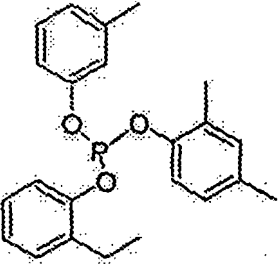
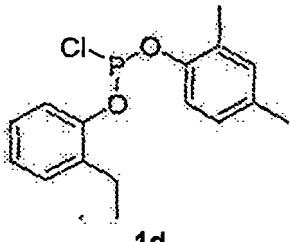
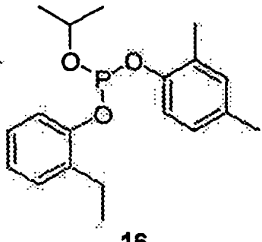
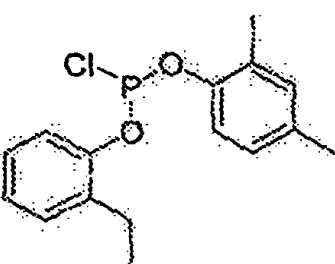
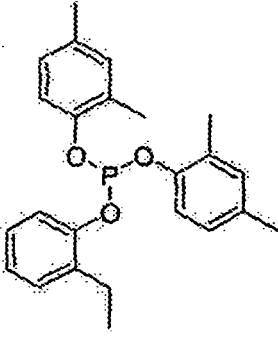
Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
	cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
	$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$
34	82%	<b>Iso-Propanol</b>	82%
	 <b>1e</b>		 <b>12</b>
	161.5		129.3
35	82%	<b>2,4-Xilenol</b>	82%
	 <b>1e</b>		 <b>13</b>
	161.5		127.3
36	82%	<b>Fenol</b>	82%
	 <b>1e</b>		 <b>14</b>
	167.4		133.9

55

60

65

(continuada)

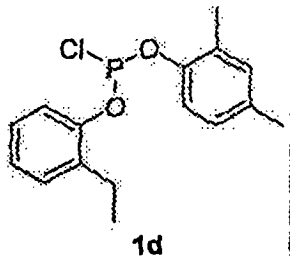
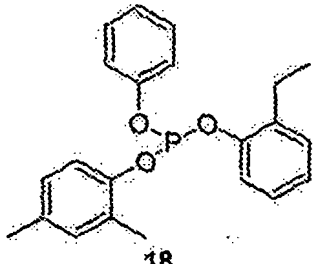
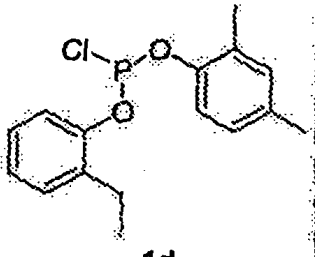
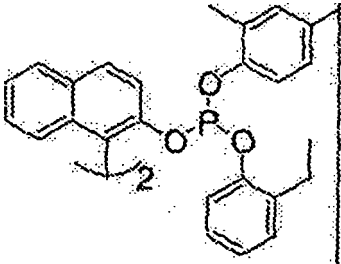
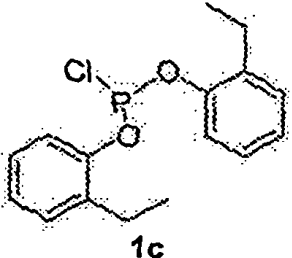
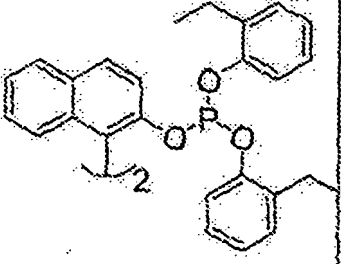
Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
	cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
	$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$
37	94%		94%
	 <p><b>1d</b></p>	<b>m-Cresol</b>	 <p><b>15</b></p>
	162.5		130.0
38	94%		94%
	 <p><b>1d</b></p>	<b>iso-Propanol</b>	 <p><b>16</b></p>
	162.5		131.4
39	94%		94%
	 <p><b>1d</b></p>	<b>2,4-Xilenol</b>	 <p><b>17</b></p>
	162.5		131.6

55

60

65

(continuada)

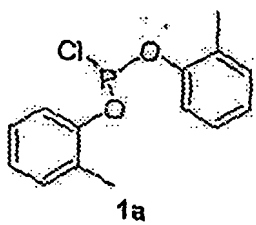
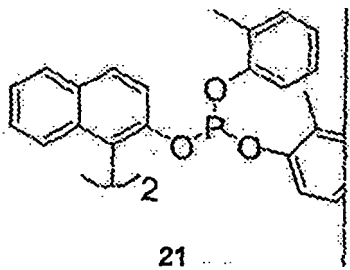
Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
	cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
	$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$
40	94%		94%
		<b>Fenol</b>	
	162.5		131.1
41	94%		90%
		<b>Bisnaftol</b>	
	162.5		130.0
42	92%		88%
		<b>Bisnaftol</b>	
	161.5		129.6

55

60

65

(continuada)

5	Ejemplo	Pureza del cloridito		Rendimiento total
		cloridito	alcohol	Fosfito objetivo
		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$		$^{31}\text{P}$ NMR $\delta$
		94%		90%
10	43	 <p><b>1a</b></p>	<b>Bisnaftol</b>	 <p><b>21</b></p>
15				
20				

**EJEMPLOS COMPARATIVOS**

25 Ejemplo Comparativo A: Síntesis de fosforocloridito **1a** y fosfordicloridito **2a** bajo condiciones en las que una mezcla de triorganoamina y alcohol se añadió a  $\text{PCl}_3$  a 0,67 equivalentes molares/hora.

30 Un matraz con deflectores de 250 ml de temperatura controlada se cargó con 50 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa, se añadió una mezcla de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 25 ml de o-cresol molar 2,0 en tolueno a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 90 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2a** correspondiente en selectividad sólo del 16%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  56%; dicloridito 7%; cloridito 9%; triarilfosfito 28%. Se añadió otra mezcla de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 25 ml de o-cresol molar 2,0 en tolueno bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 90 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1a** en sólo un 14% de selectividad total. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  21%; dicloridito 7%; cloridito 14%; triarilfosfito 58%.

40 Ejemplo Comparativo B: Síntesis de un fosforocloridito **1a** y fosfordicloridito **2a** bajo condiciones en las que una mezcla de triorganoamina y alcohol se añadió a  $\text{PCl}_3$  a 0,3 equivalentes molares/hora.

45 Un matraz de fondo redondo con deflectores de 300 ml de temperatura controlada se cargó con 25 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa, se añadió una mezcla de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 25 ml de o-cresol molar 2,0 en tolueno a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 200 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2a** correspondiente en selectividad sólo del 14%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  57%; dicloridito 6%; cloridito 10%; triarilfosfito 28%. Se añadió otra mezcla de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 25 ml de o-cresol molar 2,0 en tolueno bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 200 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1a** en sólo un 17% de selectividad total. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  18%; dicloridito 9%; cloridito 17%; triarilfosfito 56%.

55 Ejemplo Comparativo C: Síntesis de un fosforocloridito **1a** y fosfordicloridito **2a** bajo condiciones en las que dos equivalentes molares de triorganoamina se añadieron a una mezcla de un equivalente de  $\text{PCl}_3$  y dos equivalentes de alcohol.

60 Un matraz de fondo redondo con deflectores de 300 ml de temperatura controlada se cargó con una mezcla de 50 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 y 50 ml de o-cresol molar 2,0 ambos en tolueno. Se añadió una solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 100 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2a** correspondiente en selectividad sólo del 51%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  10%; dicloridito 46%; cloridito 29%; triarilfosfito 15%. Se añadieron otros 25 ml de trietilamina molar 2,0 en bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 100 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-5^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1a** en sólo un 68% de selectividad total. La distribución fue dicloridito 14%; cloridito 68%; triarilfosfito 18%.

**Tabla 6: Comparación de rendimientos para 1a y 2a para procedimiento de adición concurrente pero separado como se da en el ejemplo 2 con otros procedimientos como se dan en los Ejemplos Comparativos A-C**

Ejemplo	Temp (°C)	Equivalentes molares ArOH y NEt <sub>3</sub> añadidos	% 1a	% 2a	% PCl <sub>3</sub>	% (o-tolil-O) <sub>3</sub> P
2	-5	1.0	3	97	0	0
		2.0	91	4	0	5
A	-5	1.0	9	7	56	28
		2.0	14	7	21	58
B	-5	1.0	10	6	57	27
		2.0	17	9	18	56
C	-5	1.0	29	46	10	15
		2.0	68	14	0	18

Los Ejemplos Comparativos D a G muestran el efecto de la proporción de premezcla de NEt<sub>3</sub> a ArOH en los componentes A y B añadidos continuamente pero separadamente en la selectividad de la conversión a fosforocloridito **1a** y fosforodichloridito **2a**. La Distribución (Dis) representa la fracción equivalente molar de cada uno de los componentes en fosforocloridito **1a**, fosforodichloridito **2a**, PCl<sub>3</sub> y triarilfosfito (o-tolilo-O)<sub>3</sub>P de la mezcla de reacción dada en porcentaje. La selectividad a **2a** se calcula como  $Sel_{(2a)} = Dis\%_{(2a)} / (Dis\%_{(2a)} + Dis\%_{(1a)} + Dis\%_{(triarilfosfito)})$ . La selectividad total a **1a** se calcula como  $Sel_{(1a)} = Dis\%_{(1a)} / (Dis\%_{(1a)} + Dis\%_{(2a)} + Dis\%_{(triarilfosfito)})$ .

#### Ejemplo Comparativo D

Un reactor de cristal con camisa con deflectores de 500 ml de temperatura controlada con agitador superior se cargó con 200 ml de PCl<sub>3</sub> molar 1,0 en tolueno. Se preparó una primera solución (A) mezclando 0,2 mol de trietilamina y 0,2 mol de o-cresol y diluyendo esa mezcla con tolueno a un volumen total de 200ml. Se preparó una segunda solución (B) mezclando 0,2 mol de o-cresol y 0,2 mol de trietilamina y diluyendo esa mezcla con tolueno a un volumen total de 200 ml. Posteriormente se añadieron 100 ml de Solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a 5° C. El análisis de <sup>31</sup>P NMR mostró la transformación al dichloridito **2a** correspondiente en selectividad del 13%. La distribución fue PCl<sub>3</sub> 56%; dichloridito **2a** 9%; cloridito **1a** 10%; triarilfosfito 20%. Posteriormente se añadieron unos segundos 100 ml de solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a 5° C. El análisis de <sup>31</sup>P NMR mostró la transformación al cloridito **1a** correspondiente en selectividad total del 19%. La distribución fue PCl<sub>3</sub> 18%; dichloridito **2a** 11%; cloridito **1a** 16%; triarilfosfito 55%.

#### Ejemplo Comparativo E

Un reactor de cristal con camisa con deflectores de 500 ml de temperatura controlada con agitador superior se cargó con 200 ml de PCl<sub>3</sub> molar 1,0 en tolueno. Se preparó una primera solución (A) mezclando 0,32 mol de trietilamina y 0,08 mol de o-cresol y diluyendo esa mezcla con tolueno a un volumen total de 200ml. Se preparó una segunda solución (B) mezclando 0,32 mol de o-cresol y 0,08 mol de trietilamina y diluyendo esa mezcla con tolueno a un volumen total de 200 ml. Posteriormente se añadieron 100 ml de Solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a 5° C. El análisis de <sup>31</sup>P NMR mostró la transformación al dichloridito **2a** correspondiente en selectividad del 74%. La distribución fue PCl<sub>3</sub> 23%; dichloridito **2a** 57%; cloridito **1a** 10%; triarilfosfito 10%. Posteriormente se añadieron unos segundos 100 ml de solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. El análisis de <sup>31</sup>P NMR mostró la transformación al cloridito **1a** correspondiente en selectividad total del 52%. La distribución fue dichloridito **2a** 21%; cloridito **1a** 52%; triarilfosfito 27%.

#### Ejemplo Comparativo F

Un reactor de cristal con camisa con deflectores de 500 ml de temperatura controlada con agitador superior

se cargó con 200 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno. Se preparó una primera solución (A) mezclando 0,36 mol de trietilamina y 0,04 mol de o-cresol y diluyendo esa mezcla con tolueno a un volumen total de 200ml. Se preparó una segunda solución (B) mezclando 0,36 mol de o-cresol y 0,04 mol de trietilamina y diluyendo esa mezcla con tolueno a un volumen total de 200 ml. Posteriormente se añadieron 100 ml de Solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a 5° C. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2a** correspondiente en selectividad del 88%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  12%; dicloridito **2a** 77%; cloridito **1a** 8%; triarilfosfito 3%. Posteriormente se añadieron unos segundos 100 ml de solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1a** correspondiente en selectividad total del 79%. La distribución fue dicloridito **2a** 9%; cloridito **1a** 79%; triarilfosfito 13%.

#### Ejemplo Comparativo G

Un reactor de cristal con camisa con deflectores de 500 ml de temperatura controlada con agitador superior se cargó con 200 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 1,0 en tolueno. Se preparó una primera solución (A) mezclando 0,4 mol de trietilamina con tolueno a un volumen total de 200 ml. Se preparó una segunda solución (B) mezclando 0,4 mol de o-cresol con tolueno a un volumen total de 200 ml. Posteriormente se añadieron 100 ml de Solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a 5° C. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2a** correspondiente en selectividad del 97%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  4%; dicloridito **2a** 93%; cloridito **1a** 3%; triarilfosfito 0%. Posteriormente se añadieron unos segundos 100 ml de solución A y 100 ml de solución B separadamente y concurrentemente bajo agitación vigorosa a través de una bomba peristáltica durante un periodo de 45 minutos. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1a** correspondiente en selectividad total del 92%. La distribución fue dicloridito **2a** 4%; cloridito **1a** 82%; triarilfosfito 4%.

**Tabla 7: Comparación de Selectividad (Sel) y rendimientos para 1a y 2a para el procedimiento de adición concurrente pero separado dependiendo de la proporción de premezcla de  $\text{NEt}_3$  con ArOH en Componentes A y B añadidos continuamente pero separadamente como se dan en los ejemplos D-G.**

Ejemplo	T (°C)	Proporción de Premezcla de $\text{NEt}_3$ a ArOH en componentes A y B	Equivalentes molares ArOH y $\text{NEt}_3$ añadidos	% Sel	% <b>1a</b>	% <b>2a</b>	% $\text{PCl}_3$	% (o-tolil-O) $_3\text{P}$
D	5	1:1(A); 1:1(B)	1.0	13	10	9	56	20
			2.0	19	16	11	18	55
E	5	4:1 (A); 1:4(B)	1.0	74	10	57	23	10
			2.0	52	52	21	0	27
F	5	9:1(A); 1:9(B)	1.0	88	8	77	12	3
			2.0	79	79	9	0	13
G	5	Componentes puros A ( $\text{NEt}_3$ ) y B (ArOH)	1.0	97	3	93	4	0
			2.0	92	92	4	0	4

Ejemplo Comparativo H: Síntesis de fosforo-cloridito **1e** y fosforodichloridito **2e** bajo condiciones en donde se añadieron dos equivalentes molares de triorganoamina a una mezcla de un equivalente molar de  $\text{PCl}_3$  y dos equivalentes molares de alcohol etílico.

Un matraz de fondo redondo con deflectores de 300 ml de temperatura controlada se cargó con 25 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 2,0 en tolueno y se mezcló con una solución fría a -20° C de 50 ml de alcohol etílico molar 2,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa se añadió una solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 100 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a -10° C. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2e** correspondiente en selectividad sólo del 48%. La distribución fue dicloridito 48%, cloridito 24% y 28% de  $(\text{EtO})_2\text{PO}(\text{H})$  ( $\delta$  4.1) como un subproducto de la formación de cloruro de etilo. Se añadió otra solución de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 100 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a -10° C. El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1e** correspondiente en selectividad total del 25%. La distribución fue dicloridito 46%, cloridito 25% y 29% de  $(\text{EtO})_2\text{PO}(\text{H})$  como un subproducto de la formación de cloruro de etilo.

Ejemplo Comparativo I. Síntesis de fosforo-cloridito **1e** y fosforodichloridito **2e** bajo condiciones en donde se añadió

una mezcla de dos equivalentes molares de cada uno de triorganoamina y alcohol a un equivalente de  $\text{PCl}_3$

Un matraz de fondo redondo con deflectores de 300 ml de temperatura controlada se cargó con 25 ml de  $\text{PCl}_3$  molar 2,0 en tolueno. Bajo agitación vigorosa se añadió una mezcla de 25 ml de trietilamina molar 2,0 en tolueno y 25 ml de alcohol etílico molar 2,0 en tolueno a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 200 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al dicloridito **2e** correspondiente en selectividad del 26%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  61%, dicloridito 10%, cloridito 13% y trietilfosfito 16%. Se añadió una segunda mezcla de 25 ml de tanto trietilamina molar 2,0 en tolueno y alcohol etílico molar 2,0 en tolueno bajo agitación vigorosa a través de una bomba de jeringa única durante un periodo de 200 minutos. Durante el periodo de adición la temperatura de reacción se mantuvo a  $-10^\circ\text{C}$ . El análisis de  $^{31}\text{P}$  NMR mostró la transformación al cloridito **1e** correspondiente en selectividad total del 31%. La distribución fue  $\text{PCl}_3$  18%, dicloridito 15%, cloridito 31% y trietilfosfito 35%.

**TABLA 8: Comparación de rendimientos para 1e y 2e a través de un procedimiento de adición concurrente pero separado como es da en el Ejemplo 23 con otros procedimientos como se dan en los Ejemplos Comparativos H e I.**

Ejemplo	Temp ( $^\circ\text{C}$ )	Equivalentes EtOH y NEt añadidos	% 1e	% 2e	% $\text{PCl}_3$	% $(\text{EtO})_2\text{PO}(\text{H})$	% $(\text{EtO})_3\text{P}$
23	-10	1.0	4	79	14	0	3
		2.0	70	1.9	0	0	11
		2.18	82	0	0	0	18
H	-10	1.0	24	48	0	28	0
		2.0	25	46	0	29	0
I	-10	1.0	13	10	61	0	16
		2.0	31	15	18	0	35

**Reivindicaciones**

- 5 **1.** Un método de producir  $(R^1O)PX_2$  por la reacción de  $PX_3$ , alcohol  $R^1OH$  y una triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$  a una temperatura mayor de  $-25^\circ C$ , de tal forma que las adiciones de la triorganoamina y el alcohol  $R^1OH$  se hacen de una manera separada pero concurrente o en una separada y en pociões alternas de la triorganoamina y el alcohol respectivo, en donde X es seleccionado del grupo consistente de Cl, Br e I,  $R^1$  es seleccionado del grupo consistente de radicales alquilo  $C_{1-18}$ , arilo  $C_{6-18}$  y cicloalquilo  $C_3-C_{18}$ ; y  $R'R''R'''$  son seleccionados independientemente del grupo consistente de radicales alquilo  $C_1$  a  $C_{18}$ , arilo  $C_6$  a  $C_{18}$  y heteroarilo  $C_4$  a  $C_{18}$ .
- 10 **2.** El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el mencionado método comprende poner en contacto una primera solución que comprende una cantidad predeterminada de  $PX_3$  disuelta en un solvente aprótico con (i) una segunda solución que comprende una cantidad predeterminada de un alcohol  $R^1OH$  y (ii) una tercera solución que comprende una cantidad predeterminada de la triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$  para producir una composición que comprende el compuesto  $(R^1O)PX_2$ .
- 15 **3.** El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la segunda solución no contiene triorganoamina.
- 4.** El método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en donde la tercera solución no contiene alcohol.
- 20 **5.** El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la segunda solución comprende además una cantidad predeterminada de triorganoamina, en donde la proporción molar del alcohol con la triorganoamina se mayor de 5.
- 25 **6.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 5, en donde la tercera solución comprende además una cantidad predeterminada de alcohol y en donde la proporción molar de al triorganoamina con el alcohol es mayor de 5.
- 7.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la segunda y tercera soluciones se añaden en la primera solución separadamente pero concurrentemente y continuamente a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$  por hora hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina se hayan añadido a la primera solución, siempre que en cualquier momento dado, la cantidad molar total de alcohol añadido no exceda la cantidad molar total de triorganoamina añadida en más del 25% de la cantidad molar total de triorganoamina añadida.
- 30 **8.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la segunda y tercera soluciones se añaden en la primera solución separadamente y concurrentemente pero discontinuamente a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución.
- 35 **9.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la segunda y tercera soluciones se añaden discontinuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución añadiendo repetidamente una alícuota de o la triorganoamina seguido secuencialmente por una alícuota de alcohol, o una alícuota del alcohol seguida por una alícuota de la triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución.
- 40 **10.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la diferencia molar entre la triorganoamina añadida y al alcohol añadido no excede de 0,5 equivalentes, en relación a  $PX_3$ .
- 45 **11.** El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la triorganoamina y el alcohol son añadidos de manera separada pero concurrente en cantidades equimolares de tal forma que la cantidad de equivalentes molares de grupos alcohol OH añadidos no excede la cantidad equivalente molar de triorganoamina añadida en cualquier momento dado.
- 50 **12.** El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la triorganoamina es una trialquilamina seleccionada del grupo consistente de trimetilamina, dimetiletilamina, dietilmetilamina, trietilamina, dimetilpropilamina y dimetilisopropilamina.
- 55 **13.** El método de acuerdo con la reivindicación 7 ó 8, en donde la cantidad molar de alcohol añadido en cualquier momento dado no excede la cantidad molar de triorganoamina añadida en ese momento, proporcionando de esta
- 60
- 65



manera a la reacción un ambiente no ácido en todo momento.

5 14. El método de acuerdo con la reivindicación 9, e n donde una alícuota de la triorganoamina se añade primero seguido por una alícuota del alcohol.

10 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende poner en contacto una primera solución que comprende una cantidad predeterminada de  $PX_3$  disuelta en un solvente aprótico con (i) una segunda solución que comprende una cantidad predeterminada de alcohol  $R^1OH$  y no comprende triorganoamina  $(R')(R'')(R''')N$  y (ii) una tercera solución que comprende una cantidad predeterminada de la triorganoamina y no comprende alcohol, en donde en el mencionado método la segunda y tercera soluciones se añaden a la primera solución separadamente por cualquiera de:

15 (a) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones concurrentemente y continuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina se hayan añadido a la primera solución, siempre que en cualquier momento dado, la cantidad molar total de alcohol añadido no exceda la cantidad molar total de triorganoamina añadida en más del 25% de la cantidad molar total de triorganoamina añadida; o

20 (b) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones concurrentemente y discontinuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución; o

25 (c) añadir cada una de las segunda y tercera soluciones discontinuamente en la primera solución a una tasa de no más de 4 equivalentes molares de cada uno del alcohol y la triorganoamina, en relación a  $PX_3$ , por hora en alícuotas de la segunda solución que contiene no más de 0,5 equivalentes molares de alcohol y en alícuotas de la tercera solución que contiene no más de 0,5 equivalentes de triorganoamina, hasta que las cantidades predeterminadas de cada uno del alcohol y la triorganoamina hayan sido añadidas a la primera solución;

30 para producir la composición que comprende el compuesto de fórmula  $R^1OPX_2$ , siempre que en cualquiera de las alternativas (b) o (c), para cualquier adición dada, ya sea concurrente o secuencial, dentro de una serie de adiciones discontinuas, la diferencia molar entre la triorganoamina añadida y el alcohol añadido no exceda de 0,5 equivalentes, en relación al  $PX_3$ .

40

45

50

55

60

65