

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 470**

51 Int. Cl.:

C07F 9/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2012 E 12176901 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2687536**

54 Título: **Procedimiento para la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2016

73 Titular/es:

**SALTIGO GMBH (100.0%)
51369 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**GOTTA, MATTHIAS;
LEHNEMANN, BERND WILHELM y
LACKNER, ELMAR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 557 470 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).

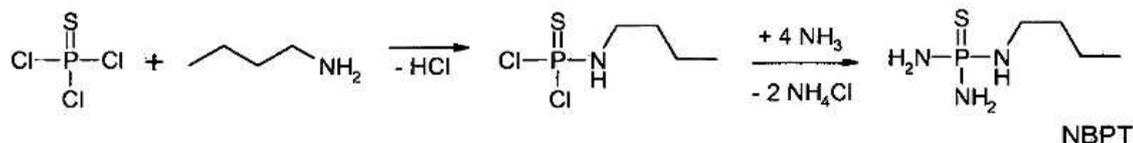
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas

- 5 Es objeto de la presente invención un procedimiento para la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas a partir de tricloruro del ácido (tio)fosfórico y aminas primarias y amoníaco.

10 Las triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas, particularmente la triamida del ácido N-(n-butil) tiofosfórico (NBPT), son inhibidores de la enzima ureasa casi ubicua, y se añaden a fertilizantes que contienen urea, como estabilizadores, que de lo contrario sufrirían debido a la ureasa descomposición en amoníaco y en dióxido de carbono y con ello una pérdida de la eficacia prematura (véase, por ejemplo, EP0119487). Otros usos son por ejemplo, la estabilización de estiércol líquido descrita en el documento WO 2000/061522 contra la degradación debida a la ureasa de la urea contenida, así como la adición a artículos de tocador y de higiene para la reducción de molestias por malos olores en el ámbito sanitario según el documento WO 2008/022925 y el documento WO 2008/022919.

15 La síntesis de NBPT (y compuestos relacionados) se describió por vez primera en Goehring et al., Chem. Ber. 1956, 89, 1760, en tanto que se sometieron a reflujo cloruro de n-butilamonio con un gran excedente de tricloruro del ácido (tio)fosfórico, se aisló la diamida del ácido n-butiltiofosfórico-dicloro por destilación fraccionada y se hicieron reaccionar con amoníaco condensado en excedente. Para el aislamiento como una sustancia pura, se utilizó la solubilidad del cloruro de amonio resultante como subproducto en amoníaco líquido:



25 Una desventaja para la aplicación técnica de esta síntesis, son los grandes excedentes de tricloruro del ácido (tio)fosfórico y amoníaco (aproximadamente 40 equivalentes), que requieren operaciones de limpieza y reciclaje caros, ya que la eliminación como residuo no sería económica. Debido a la alta toxicidad y capacidad de corrosión del cloruro de hidrógeno gaseoso y tricloruro del ácido (tio)fosfórico, una instalación adecuada debería consistir principalmente en materiales especiales, que pudiesen hacer frente a estos compuestos incluso a temperatura de reflujo.

30 En el documento WO 1998/031693 (compárese también el documento WO 1998/031692 y el documento WO 1998/031691) se propone por lo tanto un procedimiento técnico continuo para la producción de NBPT y compuestos similares, el cual evita los problemas principales del proceso de producción anterior. Para ello, los pasos de reacción descritos anteriormente, se llevan a cabo de manera continua en un disolvente orgánico en dos reactores conectados en serie, no aislándose el producto intermedio y haciéndose reaccionar la mezcla de reacción del primer paso en el segundo paso con al menos 16, preferiblemente al menos 20 equivalentes de amoníaco. En el primer paso, que se lleva a cabo preferiblemente a de 0 hasta 15 °C, una amina terciaria, por ejemplo, un derivado de piridina o una trialquilamina, sirve como base auxiliar, que se recupera y se recicla. A fin de evitar la separación de cloruro de amonio como un sólido, este procedimiento hace uso de la solubilidad de cloruro de amonio en amoníaco líquido descrita ya por Goehring et al. Una parte del alto excedente de amoníaco vuelve a licuarse por compresión de vahos y enfriamiento y se suministra de nuevo al procedimiento. La base auxiliar y el disolvente se separan por destilación del producto y también se suministran de nuevo al procedimiento. El producto se obtiene con un alto rendimiento de aproximadamente 90-92,4 %, pero solo con una pureza de 92,4 a 93,3 %. La fase de amoníaco/cloruro de amonio resultante en grandes cantidades se disuelve en agua y tiene que procesarse de manera costosa. Este procedimiento tiene - además de la reducida pureza, a menudo insuficiente, del producto - la desventaja, de que no puede implementarse en instalaciones de usos múltiples convencionales, debido a que se lleva a cabo a entre 8-15 °C y con una presión elevada (hasta aproximadamente 7 bares), sino que se requiere una instalación de producción resistente a la presión, diseñada especialmente y debido al alto esfuerzo técnico del procedimiento y la complejidad de la instalación se requiere incurrir en una alta inversión inicial, que solo se amortiza con grandes volúmenes de producción. La gran cantidad resultante de solución de cloruro de amonio amoniacal también requiere una forma de eliminación o recuperación apropiada.

55 El documento WO 2010/045895 describe un proceso que puede llevarse a cabo en procedimiento por lotes en aparatos estándar, para la producción de los compuestos mencionados, incluyendo NBPT, que consiste en que se hacen reaccionar dos equivalentes de la amina en un disolvente orgánico no polar, preferiblemente tolueno, a temperatura ambiente con tricloruro del ácido (tio)fosfórico, ligando el segundo equivalente la molécula resultante cloruro de hidrógeno como una sal de amonio, que se precipita y se separa por filtración. Además de ello, el filtrado se hace reaccionar entonces a 0 °C con un gran excedente (alrededor de 15 equivalentes) de amoníaco (líquido) o a temperatura ambiente bajo presión con un excedente de amoníaco (gaseoso) dando lugar al producto, que se

precipita parcialmente, igual que el cloruro de amonio resultante.

Para su eliminación, la mezcla de reacción se calienta a 50-80 °C, pasando el producto a solución y separándose por filtración el cloruro de amonio. Al enfriarse el filtrado, el producto se precipita y se puede separar por filtración.

5 Con el fin de lograr un NBPT comercialmente viable con una pureza de >99 %, el producto generalmente se debe recrystalizar varias veces a partir de tolueno. Los rendimientos indicados se encuentran para el producto en bruto en 80-84 % y para el producto recrystalizado en 68 % a 71 % de la tiourea (pérdidas de limpieza de aproximadamente 15 %), con un tamaño de lote de 25 mmol, en el caso de un aumento de lote a 2.05 mol, el rendimiento de bruto se reduce solo a 70 %. En el caso de la aplicación técnica, este procedimiento tiene además del bajo rendimiento, la

10 desventaja de que son necesarios al menos cuatro pasos de separación de sólidos por filtración, para obtener un producto lo suficientemente puro, lo cual condiciona un diseño de la instalación muy complejo. Debido a ello resultan a su vez altos costes de fabricación. La utilización de tolueno como disolvente causa además de ello, debido a la baja temperatura de fusión de NBPT, largos tiempos de secado.

15 El documento WO 2007/054392 describe un procedimiento de producción, en el que de manera parecida al del documento WO 1998/031693, tricoloruro del ácido tiofosfórico reacciona a 30 °C en un disolvente orgánico polar con n-butilamina en presencia de una base auxiliar (por ejemplo, tri-n-butilamina) y la mezcla de producto se hace reaccionar después de ello a 0 °C con amoníaco. Para el procesamiento, se disuelve en este caso primeramente el cloruro de amonio precipitado con una cantidad suficiente de agua, se separa la fase orgánica homogénea y se

20 elimina el disolvente por destilación, de modo que se forma un sistema de dos fases orgánico de fase de producto líquida y base auxiliar, que no son miscibles entre sí. La fase de producto se separa y se precipita mediante la introducción en agua. El rendimiento es del 66 % de la tiourea de NBPT con una pureza de solo el 76 %. La reacción puede llevarse a cabo por lotes o de manera (semi)continua. Sin embargo, este procedimiento tiene las desventajas de un bajo rendimiento y una muy baja pureza del producto aislado, de manera que por lo general, son necesarios

25 pasos de limpieza adicionales para obtener un producto comercializable.

El documento WO 2009/121786 divulga un procedimiento para la producción de amidas del ácido tiofosfórico asimétricas, incluyendo NBPT partiendo de dicloruro del ácido N-(n-alquilo) tiofosfórico, que se caracteriza por que se producen particularmente pocos subproductos. Esto se logró debido a que el dicloruro del ácido N-(n-alquilo) tiofosfórico se enfrió como solución hasta por debajo de 0 °C, y se mezcló sin retromezclarse, en el menor tiempo posible, con un excedente de amoníaco líquido igualmente enfriado (10 o 20 equivalentes), de tal manera que no se produjo ninguna reacción durante la mezcla. Tras la mezcla, se suministró la mezcla de reacción a través de un reactor tubular, preferiblemente un intercambiador de calor, a una columna, que separó la mezcla de reacción. Resultaron rendimientos totales de entre aproximadamente 85 % y 96,4 % para mezclas de sustancias de NBPT con

30 triamida del ácido N-propiltiofosfórico (igualmente un inhibidor de ureasa), siendo el rendimiento máximo de NBPT 70,5 %. El proceso puede llevarse a cabo continua o discontinuamente.

No obstante, este procedimiento requiere igualmente una instalación de producción resistente a la presión, diseñada especialmente, con dispositivos específicos, para garantizar una mezcla de los eductos libre de retromezcla.

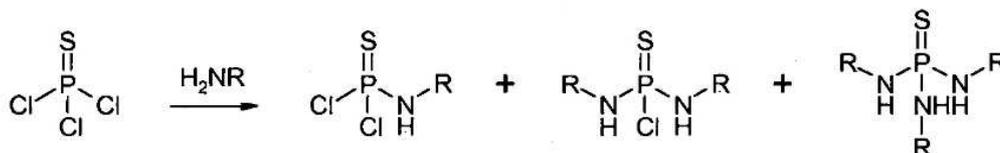
40 Además de ello, el procedimiento está configurado para la producción de mezclas de sustancias, y son necesarias cantidades de excedente significativas de 10 a 20 equivalentes de amoníaco.

De esta manera, los procedimientos anteriores tienen todos una o varias desventajas, consistentes en que son necesarias instalaciones especiales de alta complejidad y con una resistencia a la presión muy aumentada, en que se obtienen productos en bruto muy contaminados que requieren un alto gasto de limpieza, en que se obtienen rendimientos más bajos de NBPT o en que son necesarios altos excedentes de amoníaco, particularmente al utilizar el mismo como cosolvente.

45

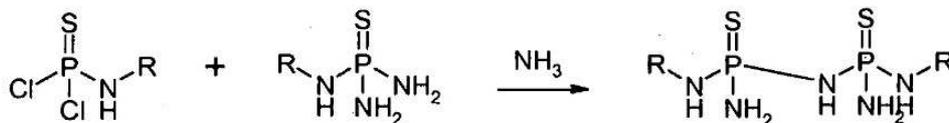
Los bajos rendimientos y las purzas de productos pobres en el procedimiento descrito, se deben en parte a una baja selectividad, especialmente en la primera etapa, en la que junto a la correspondiente mono o diamida deseada del ácido (tio)fosfórico, también se forma la correspondiente di o monoamida no deseada, así como la triamida del ácido (tio)fosfórico:

50



55 Sin embargo, los subproductos se forman en una medida aún mayor en la segunda etapa, en la que pueden reaccionar la mono o diamida formadas en la primera etapa, con la triamida del ácido (tio)fosfórico, con lo que se forman subproductos diméricos y oligoméricos (en parte por reacciones posteriores con amina primaria o amoníaco también similares a fosfacenos) (compárese también el documento WO 2009/121786), por ejemplo, según el siguiente esquema:

60



El documento WO 2009/121786 evita este problema mediante medidas técnicas costosas, en cuanto que se hace reaccionar en la reacción continua propuesta, la dicloroamida del ácido (tio)fosfórico en una instalación especial en un tiempo muy corto libre de retromezcla, con amoníaco, manteniéndose muy reducida la concentración de la dicloroamida del ácido (tio)fosfórico. Sin embargo, esto va acompañado de las desventajas ya mencionadas anteriormente.

Existía por lo tanto una necesidad de un procedimiento para la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas, en particular de NBPT, que pusiese a disposición estos materiales con buenos rendimientos, alta pureza y altos rendimientos de espacio-tiempo y que también pudiese implementarse con adaptación de aparatos reducida en las instalaciones de tanques de mezcla de usos múltiples habituales en la química fina, de manera ideal sin la necesidad de presiones elevadas y grandes excedentes de amoníaco.

Ha sido tarea de la presente invención por lo tanto, proporcionar un procedimiento que pueda llevarse a cabo en instalaciones convencionales de usos múltiples típicas de la química fina basadas en tanques de mezcla, que al contrario que el estado de la técnica que se ha documentado anteriormente, sea capaz de proporcionar triamidas del ácido (tio)fosfórico no simétricas, en particular NBPT, con buenos rendimientos y purzas, sin que sean necesarios pasos de limpieza complicados (por ejemplo, recristalización repetida), ni reactores especiales que deban hacerse funcionar de manera continua, debiendo evitarse excedentes particularmente altos de amoníaco.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente, que durante la reacción en el intervalo de temperatura indicado, pueden reprimirse en gran medida las reacciones secundarias de la segunda etapa, y que la reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco se desarrolla aún así con un excelente rendimiento de espacio-tiempo.

La tarea de la invención pudo solucionarse mediante un procedimiento para la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas por reacción de una amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico y la posterior reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico formado con amoníaco, caracterizado por que la reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco se lleva a cabo al menos parcialmente, en su mayor parte, en gran medida o completamente a una temperatura por debajo de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente en el intervalo de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$, de manera particularmente preferida en el intervalo de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y de manera muy particularmente preferida en el intervalo de $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. El procedimiento según la invención se lleva a cabo en este caso como variante de un recipiente, es decir, la reacción de la amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico y la posterior reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico formado con amoníaco, se llevan a cabo de manera secuencial en el mismo recipiente de reacción, y no se aísla el amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico obtenido mediante la reacción de una amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico. Con reacción al menos parcial de la reacción ha de entenderse en este caso una reacción de al menos 20 %, con en su mayor parte, de al menos 50 % y con en su mayor medida, de al menos 90 % de los grupos de cloruros de ácidos de amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico existentes al inicio de la adición de amoníaco con amoníaco.

En el marco de esta solicitud, el componente de concepto ácido (tio)fosfórico puede interpretarse o bien como ácido tiofosfórico o como ácido fosfórico. Se prefiere la interpretación como ácido tiofosfórico. Con triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas han de entenderse en el sentido de la presente invención triamidas del ácido tiofosfórico, en las que al átomo de fósforo se unen dos grupos NH_2 y un grupo NHR o un grupo NH_2 y dos grupos NHR , representando R un radical orgánico. Dado que dependiendo de la elección de las cantidades utilizadas de amina primaria y de tricloruro del ácido (tio)fosfórico, también se obtiene una mezcla de triamidas del ácido tiofosfórico o triamidas del ácido fosfórico con uno o dos grupos NHR en el átomo de fósforo, tales mezclas también quedan bajo la definición de las triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas.

En una forma realización preferida, la presente invención se refiere a la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas por reacción de una amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y la posterior reacción del mismo con amoníaco, a la triamida del ácido (tio)fosfórico asimétrica.

Es particularmente preferida la producción de triamidas del ácido tiofosfórico mediante la reacción de una amina primaria con tricloruro del ácido tiofosfórico, dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido tiofosfórico y la

posterior reacción del mismo con amoníaco.

La amina primaria utilizada para el presente procedimiento se corresponde con la fórmula R-NH₂, representando R un radical orgánico, preferiblemente un radical no sustituido o sustituido con uno o más grupos inertes en las condiciones de reacción alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo. En el caso del radical alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, se trata preferiblemente de un radical alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo C₄-C₁₃, de manera particularmente preferida de un radical alquilo C₁-C₁₀, de manera muy particularmente preferida de un radical alquilo C₁-C₆ no sustituido, y de la manera más preferida de n-butilo. Los grupos inertes preferidos son alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, ariltio, heteroariltio, flúor, cloro, bromo, ciano, de manera particularmente preferida alquilo C₁-C₁₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₄-C₁₃, alcoxi C₁-C₁₈, ariloxi C₆-C₁₄, heteroariloxi C₄-C₁₃, alquiltio C₁-C₁₈, ariltio C₆-C₁₄, heteroariltio C₄-C₁₃, flúor, cloro, bromo, ciano, y de manera muy particularmente preferida alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₄-C₉, alcoxi C₁-C₈, ariloxi C₆-C₁₀, heteroariloxi C₄-C₉, alquiltio C₁-C₈, ariltio C₆-C₁₀, heteroariltio C₄-C₉, flúor, cloro, bromo y ciano.

Para la representación de amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico, en el presente procedimiento la amina primaria se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,8 a 1,2, de manera particularmente preferida de 0,98 a 1,05 equivalentes y de la manera más preferida de 1 equivalente. Para la representación de diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico, la amina primaria se utiliza por el contrario preferiblemente en una cantidad de 1,8 a 2,2, de manera particularmente preferida de 1,96 a 2,1 equivalentes y de manera muy particularmente preferida de 2 equivalentes referida al trichloruro del ácido (tio)fosfórico. La reacción de la amina primaria con trichloruro del ácido (tio)fosfórico se produce preferiblemente en presencia de una base auxiliar, para ligar el cloruro de hidrógeno formado durante la reacción. Como base auxiliar sirve preferiblemente una amina terciaria, de manera particularmente preferida una trialkilamina terciaria, N-alkuilpirrolidina, N-alkuilpiperidina, N-alkuilmorfolina, dialquilanilina, una piridina o una amina terciaria policíclica con estructura heterocíclica como DABCO, DBU o quinuclidina.

Para la síntesis de amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico la base auxiliar se utiliza en el presente proceso convenientemente en una cantidad de 0,7 a 10, preferiblemente de 0,8 a 2, de manera particularmente preferida de 0,98 a 1,2 equivalentes y de manera muy particularmente preferida de exactamente 1 equivalente, y para la síntesis de diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico en una cantidad de 1,6 a 10, preferiblemente de 1,8 a 4, de manera particularmente preferida de 1,96 a 2,4 equivalentes y de manera muy particularmente preferida de exactamente 2 equivalentes en relación con trichloruro del ácido (tio)fosfórico.

Debido al desarrollo de la reacción particularmente suave durante la reacción que da lugar a la triamida del ácido (tio)fosfórico en el intervalo de temperatura mencionado anteriormente, es suficiente, la utilización de no más de 10 equivalentes, preferiblemente de no más de 8 equivalentes de amoníaco con respecto a la triamida del ácido (tio)fosfórico. La utilización de cantidades mayores de amoníaco naturalmente es posible, pero en la mayoría de los casos, por razones ecológicas y económicas, poco atractivo. La cantidad mínima de amoníaco resulta para el experto a partir de la cantidad de los grupos de amida a introducir y de la unión del cloruro de hidrógeno resultante.

Además de ello, es posible presentar amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico o una mezcla de reacción que contenga al menos uno de estos compuestos, y añadir amoníaco, es decir, trabajar al comienzo de la reacción con una escasez de amoníaco.

La temperatura de reacción más baja durante la reacción con amoníaco permite además de ello, llevar a cabo el procedimiento a una presión absoluta inferior de menos de 3, preferiblemente en el intervalo de 0,3 a 2 bares, de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,8 a 1,5 bares. En una realización muy particularmente preferida, el procedimiento se lleva a cabo "sin presión", es decir, a presión atmosférica.

En el presente procedimiento se lleva a cabo la reacción de la amina primaria con trichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o la reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco, por lo general en un disolvente orgánico polar aprótico o mezcla de disolventes, que preferiblemente contiene uno o más de los siguientes disolventes, o consiste en ellos: acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-propílico, éter di-n-butílico, éter metil terc-butílico, éter diisobutílico, dimetoxietano, acetona, metil-isobutil-cetona.

La cantidad de disolvente se elige convenientemente de tal manera, que la mezcla de reacción sea fácilmente agitable a temperatura de reacción, pero que no esté diluida innecesariamente. Depende de la naturaleza de las materias primas y del tipo del disolvente elegido. En una forma de realización preferida, el disolvente orgánico o mezcla de disolventes se utiliza en una cantidad tal, que la concentración de trichloruro del ácido (tio)fosfórico se encuentra al comienzo de la reacción con la amina primaria en el intervalo de 0,5 a 5 mol/kg de disolvente.

Sorprendentemente, también ha resultado que el primer paso en el presente procedimiento, es decir, la reacción de la amina primaria orgánica con trichloruro del ácido (tio)fosfórico, se desarrolla a muy baja temperatura con una selectividad muy alta, de modo que el compuesto objetivo obtenido finalmente también resulta con un alto

rendimiento y pureza incluso en un procedimiento por lotes convencional.

5 La reacción de la amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico se produce por lo tanto, parcialmente, en gran parte, en su mayor medida o completamente a una temperatura por debajo de -20 °C, preferiblemente en el intervalo de -80 °C a -25, de manera particularmente preferida en el intervalo de -50 °C a menos de -30 °C. Con reacción parcial de la reacción ha de entenderse en este caso, una reacción de al menos 20 % en moles, con en gran parte, de al menos 50 % en moles y con en su mayor medida, de al menos 90 % en moles del tricloruro del ácido (tio)fosfórico.

10 Para el procesamiento de las mezclas de productos que contienen las triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas, pueden eliminarse las sales de amonio resultantes durante la reacción, por filtración o extracción acuosa, de la mezcla de reacción. Preferiblemente se produce una extracción, utilizándose de manera particularmente preferida la cantidad de agua necesaria mínima para la solución de las sales de amonio.

15 En una forma de realización ventajosa, se precipita de la mezcla de productos triamida del ácido (tio)fosfórico. La precipitación ocurre normalmente mediante el ajuste de la concentración de triamida del ácido (tio)fosfórico en la mezcla de productos, ya sea por dilución o concentración, preferiblemente por eliminación por destilación de una parte del disolvente de reacción, y eventualmente adición de un antisolvente no polar, consistente en o comprendiendo uno o más hidrocarburos no ramificados, ramificados o cíclicos, de manera particularmente preferida un alcano o mezcla de alcanos, de manera muy particularmente preferida, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, isohexano, isooctano (2,2,4-trimetilpentano) o éter de petróleo, o mezclas de los mismos, con lo cual el producto se puede aislar por filtración. En esta forma de purificación puede renunciarse al aislamiento intermedio del producto en bruto y obtenerse triamida del ácido (tio)fosfórico con una pureza de > 95 %, preferiblemente > 97 % y de manera particularmente preferida > 98 %.

25 El antisolvente presenta a presión normal, preferiblemente un punto de ebullición por debajo de 120 °C, de manera particularmente preferida por debajo de 90 °C, de manera muy particularmente preferida por debajo de 70 °C, para posibilitar tiempos de secado cortos del producto húmedo aislado y una separación por destilación sencilla del disolvente de reacción y realimentación al proceso. Preferiblemente o bien a) se dosifica el antisolvente a una temperatura en el intervalo de < 0 °C a 60 °C, preferiblemente en el intervalo de 50 °C a 60 °C a la mezcla de reacción y después se enfría a de 0 °C a 30 °C, o b) se dosifica la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 60 °C, preferiblemente a de 15 °C a 35 °C, al antisolvente y la mezcla se temple después a de 0 °C a 30 °C. La temperatura final preferida es en ambos casos de 15 °C a 25 °C. Se prefiere la variante a), cuando el aislamiento de la triamida del ácido (tio)fosfórico asimétrica ha de producirse mediante una centrifugadora, la variante b) se prefiere en el aislamiento mediante un filtro nucha.

30 En una configuración ventajosa de la invención, el disolvente y/o el antisolvente utilizados para la precipitación se recuperan y se alimentan de nuevo al procedimiento. La recuperación del disolvente se lleva a cabo preferiblemente por destilación, que también se produce parcial o totalmente en el marco del aumento destilativo de la concentración del producto, mientras que en el caso de la destilación de las aguas madre y de los filtrados de lavado durante el aislamiento del producto, también puede producirse una recuperación al menos parcial del disolvente y/o del antisolvente. Alternativamente pueden utilizarse térmicamente, destilados, aguas madre y filtrados de lavado con un balance energético positivo.

45 La base auxiliar puede recuperarse y alimentarse de nuevo al procedimiento. La recuperación se produce preferiblemente por destilación en el marco de las reconducciones de disolvente y antisolvente y/o en el caso del procesamiento de los extractos acuosos.

50 Frente al estado de la técnica documentado anteriormente, el procedimiento descrito tiene la ventaja de poder ser llevado a cabo con o próximo a la presión normal, es decir, sin requerir aparatos especiales, sino de poder llevarse a cabo en las instalaciones de tanque por lotes estándar habituales en la química fina, sin que sean necesarios cambios importantes en la configuración. En este caso los productos pueden obtenerse con buenos rendimientos, altas purezas y rendimientos altos de espacio-tiempo, en el caso de excedentes de amoníaco comparativamente reducidos.

55 **Ejemplos**

El presente procedimiento se ilustra mediante los siguientes ejemplos, sin limitarse a los mismos.

60 **Ejemplos 1 a 4:**

Producción de NBPT a diferentes temperaturas:

65 Se disolvió 1 equivalente de tricloruro del ácido tiosfosfórico bajo exclusión de aire y humedad en acetato de etilo seco y se enfrió la solución obtenida al límite inferior del intervalo de temperatura indicado. Mediante la adición de 1 equivalente de trietilamina bajo agitación se formó una suspensión amarilla. A continuación, se añadió mediante

dosificación bajo agitación de tal manera 1 equivalente de n-butilamina, que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo en el intervalo indicado. Una vez finalizada la reacción, se introdujeron de tal manera 9,99 equivalentes de amoníaco, que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo en el intervalo indicado. La suspensión blanca obtenida se continuó agitando durante 1 h, la temperatura se elevó entonces lentamente a 10 °C, escapando el excedente de amoníaco disuelto, como gas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 35 equivalentes de agua, se separó la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con agua y se concentró en un evaporador rotatorio hasta la sequedad. Las purezas determinadas mediante HPLC (w/w) y los rendimientos de pureza corregida se indican en la tabla 1.

Tabla 1

| Ejemplo | Intervalo de temperatura | Pureza del producto en bruto | Rendimiento |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------|
| 1* | -13 a -5 °C | 74 % | 61 % |
| 2* | -25 a -18 °C | 81 % | 73 % |
| 3 | -40 a -35 °C | 91 % | 91 % |
| 4 | -55 a -50 °C | 91 % | 89 % |
| * No según la invención | | | |

Ejemplo 5:Producción de NBPT y precipitado del producto mediante la adición de un antisolvente

Se disolvieron 100 g de tricloruro del ácido tiofosfórico bajo exclusión de aire y humedad en 343,6 g de acetato de etilo seco y se enfrió la solución obtenida a -50 °C. Mediante la adición de 59,7 g de trietilamina bajo agitación se formó una suspensión amarilla, y entonces se añadieron mediante dosificación de tal manera 42,5 g de n-butilamina, que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo en el intervalo de -50 °C a -40 °C. Una vez finalizada la reacción, se introdujeron bajo agitación de tal manera 98,5 g de amoníaco (9,99 equivalentes), que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo en el intervalo de -40 a -50 °C. La suspensión blanca obtenida se continuó agitando durante 1 h a -50 °C, la temperatura se elevó entonces lentamente a 10 °C, escapando el excedente de amoníaco disuelto, como gas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 269,9 g de agua y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 50 g de agua y las fases acuosas combinadas fueron retroextraídas dos veces con correspondientemente 100 g de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se liberaron por destilación del disolvente bajo presión reducida a < 50 °C, hasta que en el fondo apareció una solución al 50 % de NBPT. A una temperatura de 40 °C se añadieron 125 g de hexano y la mezcla se enfrió lentamente bajo agitación, cristalizándose el producto acicularmente. Continuó enfriándose hasta 10 °C, los cristales precipitados se succionaron en una nucha filtrante y se lavaron dos veces con respectivamente 50 g de hexano frío. La torta del filtro se secó a temperatura ambiente al vacío. El NBPT aislado se obtuvo con una pureza del 98,7 %, el rendimiento fue del 85,7 % de la tiourea.

Ejemplo 6:Producción de NBPT con cantidad de amoníaco reducida

Se procedió análogamente a como en el ejemplo 5, pero solo se utilizaron 78,8 g de amoníaco (7,99 equivalentes). El NBPT aislado se obtuvo con una pureza de > 99,9 %, el rendimiento fue del 81,3 % de la tiourea.

Ejemplo 7:Producción de NBPT con elaboración anhidra

Se procedió análogamente a como en el ejemplo 6, pero el procesamiento extractivo fue sustituido por una filtración de las sales de amonio precipitadas a partir de la mezcla de reacción, seguida de un lavado del residuo del filtrado con acetato de etilo. El NBPT aislado se obtuvo con una pureza del 99,8 %, el rendimiento fue del 82,5 % de la tiourea.

Ejemplo 8:Producción de NBPT a mayor concentración

Se procedió análogamente a como en el ejemplo 6, pero solo se usaron 300,6 g de acetato de etilo como disolvente. El NBPT aislado se obtuvo con una pureza del 98,0 %, el rendimiento fue del 79,7 % de la tiourea.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de triamidas del ácido (tio)fosfórico asimétricas mediante reacción de una amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o al diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico y posterior reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o del diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico formado con amoníaco, **caracterizado por que** la reacción de la amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o al diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco se produce como variante de un recipiente, por que la reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o del diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco se lleva a cabo parcialmente, en gran parte o completamente a una temperatura por debajo de -30 °C, preferiblemente en el intervalo de -80 °C a -32 °C, de manera particularmente preferida en el intervalo de -60 °C a -35 °C y de manera muy particularmente preferida en el intervalo de -55 °C a -40 °C, y por que el amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y/o el diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico no se aíslan.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la amina primaria se corresponde con la fórmula R-NH₂, representando R un radical alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, con alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, ariltio, heteroariltio, flúor, cloro, bromo, ciano, preferiblemente alquilo C₁-C₁₈, arilo C₆-C₁₄, heteroarilo C₄-C₁₃, alcoxi C₁-C₁₈, ariloxi C₆-C₁₄, heteroariloxi C₄-C₁₃, alquiltio C₁-C₁₈, ariltio C₆-C₁₄, heteroariltio C₄-C₁₃, flúor, cloro, bromo, ciano, de manera particularmente preferida alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₄-C₉, alcoxi C₁-C₈, ariloxi C₆-C₁₀, heteroariloxi C₄-C₉, alquiltio C₁-C₈, ariltio C₆-C₁₀, heteroariltio C₄-C₉, flúor, cloro, bromo, ciano, preferiblemente un radical alquilo C₁-C₁₈, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo C₆-C₁₄ o heteroarilo C₄-C₁₃, de manera particularmente preferida un radical alquilo C₁-C₁₀ y de manera muy particularmente preferida representa un radical alquilo C₁-C₆ no sustituido, de la manera más preferida representa n-butilo.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la reacción de la amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico se produce en presencia de una base auxiliar, preferiblemente una amina terciaria, de manera particularmente preferida una trialkilamina terciaria, N-alkilpirrolidina, N-alkilpiperidina, N-alkilmorfolina, dialquilanilina, piridina o de una amina terciaria policíclica con estructura heterocíclica como DABCO, DBU o quinuclidina.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en relación con la triamida del ácido (tio)fosfórico, no se utilizan más de 10 equivalentes, preferiblemente no más de 8 equivalentes, de amoníaco.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la reacción con amoníaco se lleva a cabo con una presión absoluta de menos de 3, preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2 bares y de manera particularmente preferida en el intervalo de 0,8 a 1,5 bares.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** para la reacción de la amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico y/o para la reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico o del diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco, se utiliza un disolvente orgánico polar aprótico o una mezcla de disolventes, que contienen uno o más de los siguientes disolventes: acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-n-propílico, éter di-n-butílico, éter metil terc-butílico, éter diisobutílico, dimetoxietano, acetona, metil-isobutil-cetona.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la reacción de la amina primaria con tricloruro del ácido (tio)fosfórico se lleva a cabo a una temperatura inferior a -20 °C, preferiblemente en el intervalo de -80 °C a -25 °C, de manera particularmente preferida en el intervalo de -50 °C a menos de -30 °C.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las sales de amonio resultantes de la reacción se eliminan mediante extracción acuosa de la mezcla de reacción.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las sales de amonio resultantes de la reacción se eliminan mediante filtración de la mezcla de reacción.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el producto del medio de reacción se precipita mediante la adición de un disolvente orgánico no polar, preferiblemente consistente en, o que contiene uno o varios hidrocarburos no ramificados, ramificados o cíclicos, y se aísla por filtración.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** para la reacción del amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico o del diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico con amoníaco, se disponen inicialmente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico o la mezcla de reacción que contiene amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico o diamidomonocloruro del ácido (tio)fosfórico y se añade amoníaco.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la amina primaria se hace reaccionar con tricloruro del ácido (tio)fosfórico dando lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico y el amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico posteriormente con amoníaco dando lugar a la triamida del ácido (tio)fosfórico.
- 5
13. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado por que** se utilizan de 0,8 a 1,2 equivalentes de la amina primaria en relación con la triamida del ácido (tio)-fosfórico.
- 10
14. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado por que** para la reacción de la amina primaria con el tricloruro del ácido (tio)fosfórico que da lugar al correspondiente amidodichloruro del ácido (tio)fosfórico, se utilizan de 0,8 a 1,2 equivalentes de la base auxiliar.