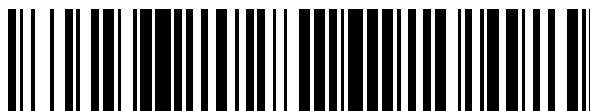


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 488**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A01N 57/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013** **PCT/EP2013/065125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14012991**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013** **E 13752844 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016** **EP 2875037**

54 Título: **Método para la síntesis de N-(fosfonometil)glicina**

30 Prioridad:

17.07.2012 EP 12176756

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2017

73 Titular/es:

STRAITMARK HOLDING AG (100.0%)
Bundesplatz 1
6300 Zug, CH

72 Inventor/es:

BURCK, SEBASTIAN;
BRUYNEEL, FRÉDÉRIC y
NOTTÉ, PATRICK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 488 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

Método para la síntesis de N-(fosfonometil)glicina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo método para la síntesis de la N-(fosfonometil)glicina o sus derivados.

Estado de la técnica

10 La N-(fosfonometil)glicina, conocida en la técnica de la química agrícola como glifosato, es un agente fitotóxico de amplio espectro altamente eficaz y económicamente importante útil en el control del desarrollo de semillas en germinación, plántulas emergentes, vegetación herbácea y leñosa en maduración y bien establecida, y plantas acuáticas. El glifosato se usa como herbicida sistémico post-emergente para controlar el desarrollo de una amplia
15 variedad de especies de malas hierbas de hoja ancha y hierbas anuales y perennes en campos de cultivo cultivados, incluyendo la producción de algodón.

El glifosato y las sales del mismo se aplican convenientemente en formulaciones herbicidas acuosas, que contienen normalmente uno o más tensioactivos, a los tejidos foliares (es decir, las hojas u otros órganos fotosintetizadores) de la planta destinataria. Tras su aplicación, el glifosato es absorbido por los tejidos foliares y traslocado a través de la planta. El glifosato bloquea de forma no competitiva una importante ruta bioquímica que es prácticamente común a todas las plantas. Más específicamente, el glifosato inhibe la ruta del ácido siquímico que lleva a la biosíntesis de aminoácidos aromáticos. El glifosato inhibe la conversión del ácido fosfoenolpirúvico y del ácido 3-fosfosiquímico a 5-enolpiruvil-3-fosfosiquímico mediante la inhibición de la enzima ácido 5-enolpiruvil-3-fosfosiquímico sintasa (EPSP sintasa o EPSPS) encontrada en las plantas.

Existen una serie de vías de fabricación bien conocidas mediante las cuales se puede preparar el glifosato, por ejemplo las vías expuestas en las patentes US 3.969.398; CA 1.039.739; US 3.799.758; US 3.927.080; US 4.237.065 y US 4.065.491, aunque todas estas vías presentan varios inconvenientes que incluyen el desperdicio del producto, problemas medioambientales y, sobre todo, unos resultados indeseables desde el punto de vista económico.

La patente CH 620223 divulga un método para la preparación de la N-(fosfonometil)glicina, con un buen rendimiento, mediante hidrólisis de la bis-N,N'-[O,O'-(di-alquilo inferior)-fosfonometil]-2,5-dicetopiperazina (= compuesto I) con un hidrácido de halógeno acuoso. El compuesto I se prepara haciendo reaccionar la N,N'-bisclorometil-2,5-dicetopiperazina con un fosfito de tri(alquilo inferior) o haciendo reaccionar la sal disódica de la 2,5-dicetopiperazina con ácido clorometilfosfónico.

La patente ES 525399 divulga un método para la preparación de la N-(fosfonometil)glicina, con un buen rendimiento, mediante hidrólisis, en condiciones alcalinas o ácidas, de la bis-N,N'-[O,O'-(dimetil)-fosfonometil]-2,5-dicetopiperazina (compuesto II). El compuesto II se prepara a partir de la reacción de 2,5-dicetopiperazina con formaldehído para formar la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, la cual, en una reacción posterior con cloruro de tionilo se convierte en la N,N'-bisclorometil-2,5-dicetopiperazina la cual, en una etapa posterior, se convierte en el compuesto II mediante reacción con fosfito de trimetilo.

La solicitud de patente WO 98/35930 divulga un método para la preparación de un ácido N-acil-amino carboxílico que se convierte fácilmente en la N-(fosfonometil)glicina, o una sal o un éster de la misma en una reacción de fosfonometilación. En una realización, la reacción de fosfonometilación da como resultado la sustitución del sustituyente N-acilo del ácido N-acil-amino carboxílico por un grupo N-fosfonometilo. En otra realización, la 2,5-dicetopiperazina, formada por desacetilación de un ácido N-acil-amino carboxílico, se fosfonometila con tricloruro de fósforo, ácido fosforoso o una fuente de ácido fosforoso en presencia de una fuente de formaldehído.

La patente US 4.804.499 divulga un proceso para la preparación de un ácido aminometilfosfónico N-sustituido que comprende hacer reaccionar un compuesto 2,5-dicetopiperazina con ácido fosforoso y formaldehído en un medio ácido. El Ejemplo 4 ilustra la fabricación de N-(fosfonometil)glicina con un rendimiento del 52 %.

La patente US 4.400.330 divulga un método para la producción de N-(fosfonometil)glicina que comprende las etapas de: (1) hacer reaccionar en primer lugar 2,5-dicetopiperazina con paraformaldehído en ácido acético glacial, añadir después un compuesto de fósforo sustituido con halógeno, todo en presencia de un disolvente de ácido carboxílico de bajo peso molecular, para formar un compuesto intermedio N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, (2) aislar dicho compuesto intermedio, (3) hacer reaccionar posteriormente dicho compuesto intermedio N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina con un agente de hidrólisis seleccionado entre una base alcalina o alcalino-térrica para formar una sal de N-(fosfonometil)glicina y, (4) acidificar después dicha sal con un ácido mineral para formar el producto final, la N-(fosfonometil)glicina. La etapa (1) del documento US 4.400.330 consiste en la reacción de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina y un compuesto de fósforo sustituido con halógeno que da como resultado la formación de N,N'-

dihalometil-2,5-dicetopiperazina y ácido fosforoso. El ácido fosforoso reacciona después con la N,N'-dihalometil-2,5-dicetopiperazina para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina y ácido clorhídrico.

Debido a la importancia de la N-(fosfonometil)glicina como herbicida, se están buscando constantemente otros métodos para la preparación de estos compuestos.

Objetos de la invención

La presente invención se dirige a proporcionar un método mejorado, en particular un método eficaz y ecológico, para la fabricación de N-(fosfonometil)glicina o sus derivados, que no presenten los inconvenientes de los métodos del estado de la técnica.

Sumario de la invención

La presente invención divulga un método para la síntesis de la N-(fosfonometil)glicina o uno de sus derivados seleccionado del grupo que consiste en sus sales, sus ésteres fosfonato y sus sales de ésteres fosfonato, que comprende las etapas de:

- a) formar, en presencia de un catalizador ácido, una mezcla de reacción que comprende 2,5-dicetopiperazina, formaldehído y un compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P, teniendo dichos restos un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus ésteres mono- a tetra- fosfonato, las formas deshidratadas de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina y los ésteres fosfonato de sus formas deshidratadas;
- b) hidrolizar dicha N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus ésteres fosfonato para obtener N-(fosfonometil)glicina o uno de sus derivados seleccionados entre el grupo que consiste en sus sales, sus ésteres fosfonato y sus sales de ésteres fosfonato.

Realizaciones preferentes de la presente invención divulgan una o más de las siguientes características:

- la relación molar del formaldehído con respecto a la 2,5-dicetopiperazina está comprendida entre 2 y 8, preferentemente entre 2 y 3 y, más preferentemente, entre 2,4 y 2,8;
- la relación de equivalentes del resto N-H de la 2,5-dicetopiperazina con respecto al resto anhídrido P-O-P está comprendida entre 0,2 y 2,5, preferentemente entre 0,3 y 2,0 y, más preferentemente, entre 0,5 y 1,5;
- la relación de moles del catalizador ácido con respecto a los equivalentes N-H de la 2,5-dicetopiperazina es de 2 o más y está comprendida preferentemente entre 4 y 10;
- el contenido del reactor de la etapa a) se agita a una temperatura esencialmente constante comprendida entre 20 °C y 120 °C, preferentemente entre 40 °C y 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 24 horas y, preferentemente, entre 1 hora y 20 horas;
- el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P se selecciona entre el grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo, pirofosfito de tetraetilo y los compuestos que comprenden restos anhídrido P-O-P obtenidos de la combinación de uno o más compuestos que comprenden:
 - uno o más restos P-OH con uno o más compuestos que comprenden uno o más restos anhídrido P-O-P o uno o más restos P-X, en los que el átomo de P de uno o más compuestos está en el estado de oxidación (+III);
 - uno o más restos P-X y agua, en los que el átomo de P del compuesto que comprende el resto o restos P-X está en el estado de oxidación (+III);
 - dos o más restos P-O-P y agua, en los que el compuesto que comprende los restos P-O-P tiene un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y un átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V);
- en los que los compuestos que tienen uno o más restos P-OH pueden ser accesibles mediante tautomerización de un resto >P(=O)H,
- en los que X es un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo y
- en los que el nivel de halógeno en el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P es de 1000 ppm o inferior, preferentemente de 500 ppm o inferior y, más preferentemente, de 200 ppm o inferior;
- el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P se selecciona entre el grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo, pirofosfito de tetraetilo y el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P obtenido de la combinación de ácido fosforoso y hexaóxido de tetrafósforo, de ácido fosforoso y decaóxido de tetrafósforo, de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo, de fosfito de dimetilo y decaóxido de tetrafósforo, de tricloruro de fósforo y agua y de hexaóxido de tetrafósforo y agua;

- el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P es hexaóxido de tetrafósforo;
- la etapa a) se divide en dos etapas separadas que comprenden:
 - a1) hacer reaccionar la 2,5-dicetopiperazina con formaldehído para formar N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina;
 - a2) hacer reaccionar dicha N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con un compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P, teniendo dichos restos un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), en presencia de un catalizador ácido, para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus derivados;
- la relación molar del formaldehído con respecto a la 2,5-dicetopiperazina está comprendida entre 2,0 y 8,0, preferentemente entre 2,0 y 3,0 y, más preferentemente, entre 2,4 y 2,8;
- la 2,5-dicetopiperazina se hace reaccionar con formaldehído en condiciones acuosas alcalinas a un pH superior a 7,0, preferentemente comprendido entre 7,1 y 11,0, más preferentemente entre 7,5 y 10,0 y, lo más preferente, entre 8,0 y 9,0;
- la etapa a1) de la reacción se obtiene calentando a una temperatura comprendida entre 60 °C y 100 °C y, preferentemente, entre 70 °C y 90 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 minutos y 120 minutos;
- la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, formada en la etapa a1) se aísla;
- la etapa a2) comprende un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en 1,4-dioxano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, ácido acético, sulfolano, bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-etil-3-metil-imidazolio, o una mezcla de los mismos;
- el compuesto que comprende el grupo anhídrido P-O-P y N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, en presencia de un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, se mezclan gradualmente mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 120 °C;
- la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, en forma sólida o en solución, se añade gradualmente al compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P que comprende un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 120 °C;
- la relación de equivalentes de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con respecto al resto anhídrido P-O-P en la etapa a2) está comprendida entre 0,2 y 2,5, preferentemente entre 0,3 y 2,0 y, más preferentemente, entre 0,5 y 1,5;
- la relación molar de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con respecto al hexaóxido de tetrafósforo en la etapa a2) está comprendida entre 0,5 y 5,0, preferentemente entre 0,6 y 4,0 y, más preferentemente, entre 1,0 y 3,0;
- la etapa a2), tras completar la adición del compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P se calienta opcionalmente a una temperatura comprendida entre 20 °C y 120 °C, preferentemente entre 40 °C y 100 °C y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 20 horas;
- la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina o sus derivados, formados en la etapa a) o a2), se aíslan;
- el catalizador ácido es un catalizador ácido de Brønsted homogéneo seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico y mezclas de los mismos;
- el catalizador ácido es un ácido de Brønsted heterogéneo seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en:
 - (i) combinaciones de óxidos metálicos ácidos sólidos, como tales o soportados sobre un material de soporte;
 - (ii) resinas de intercambio catiónico seleccionadas entre el grupo que comprende copolímeros de estireno, etil vinil benceno y divinil benceno, funcionalizadas de modo que tengan injertados restos SO₃H en el grupo aromático, y resinas perfluoradas que llevan grupos ácido carboxílico y/o grupos ácido sulfónico;
 - (iii) ácidos de Brønsted orgánicos sulfónicos, carboxílicos y fosfónicos que son esencialmente inmiscibles con el medio de reacción a la temperatura de reacción;
 - (iv) un catalizador ácido derivado de:
 - la interacción de un soporte sólido que tiene un par solitario de electrones sobre el que se deposita un ácido de Brønsted orgánico; o
 - la interacción de un soporte sólido que tiene un par solitario de electrones sobre el que se deposita un compuesto que tiene un sitio ácido de Lewis; o

- sólidos heterogéneos funcionalizados mediante injerto químico con un grupo ácido de Brønsted o un precursor del mismo; y

(v) heteropolíácidos heterogéneos de fórmula general $H_xPM_yO_z$ en la que P se selecciona entre fósforo y silicio y M se selecciona entre wolframio y molibdeno y combinaciones de los mismos;

- el catalizador ácido es un ácido de Lewis homogéneo seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en $LiN(CF_3SO_2)_2$, $Mg(OCF_3SO_2)_2$, $Al(OCF_3SO_2)_3$, $Bi(OCF_3SO_2)_3$, $Sc(OCF_3SO_2)_3$;

- el catalizador ácido es un ácido de Lewis heterogéneo obtenido de la interacción de un catalizador ácido de Lewis homogéneo y un compuesto polimérico orgánico o inorgánico;

- la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones ácidas, obtenidas preferentemente a partir de un ácido volátil, preferentemente a partir de ácido clorhídrico;

- el ácido volátil se recupera al final de la etapa b) y opcionalmente se purifica y se reutiliza;

- la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones alcalinas;

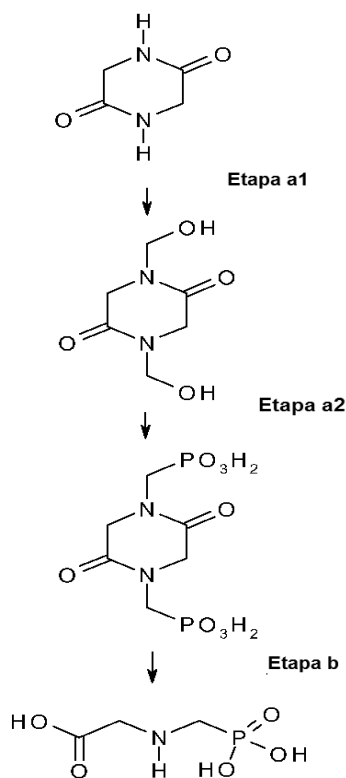
- la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones neutras preferentemente en presencia de un catalizador enzimático, preferentemente una amidasa;

- la hidrólisis de la etapa b) se produce a una temperatura comprendida entre 25 °C y 250 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 100 horas;

- los derivados se seleccionan entre el grupo que consiste en sales de N-(fosfonometil)glicina, ésteres fosfonato de N-(fosfonometil)glicina y ésteres fosfonato de sales de N-(fosfonometil)glicina y en los que el catión de la sal se selecciona entre el grupo que consiste en amonio, isopropilamonio, etanolamonio, dimetilamonio, trimetilsulfonio, sodio y potasio;

- la N-(fosfonometil)glicina se obtiene en lotes, o en un proceso continuo;

La fórmula para las reacciones expuestas anteriormente se puede representar tal como sigue:



Las reacciones intermedias anteriores se asume que son una de las múltiples posibilidades para obtener la N-(fosfonometil)glicina o sus derivados.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método eficaz, económico y preferentemente ecológico para la fabricación de la N-(fosfonometil)glicina o sus derivados.

Por "derivados" en la presente invención se entiende sales y ésteres fosfonato de la N-(fosfonometil)glicina en los que:

- las sales de N-(fosfonometil)glicina comprenden el anión carboxilato y/o (di)fosfonato y un catión agronómicamente aceptable o el catión amonio de la N-(fosfonometil)glicina y un anión agronómicamente aceptable. Sales preferentes son las sales de amonio, isopropilamonio, etanolamonio, dimetilamonio, trimetilsulfonio, sodio y potasio en las que la proporción del catión con respecto al anión de N-(fosfonometil)glicina está comprendida entre 0,1 y 3,0.

Cuando la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones básicas, la sal comprende el anión carboxilato y/o fosfonato de la N-(fosfonometil)glicina y un catión de un metal alcalino, de un metal alcalino-térreo o de amonio; de otra manera, cuando la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones ácidas, la sal formada comprende el catión amonio de la N-(fosfonometil)glicina y el anión proviene del ácido usado para la hidrólisis. En este último caso particular, el anión es, por ejemplo, el anión cloruro que proviene del ácido clorhídrico, o el anión sulfato que proviene del ácido sulfúrico.

- los ésteres fosfonato comprenden uno o más grupos hidrocarbilo sustituidos o no sustituidos que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados y que pueden contener uno o más anillos. Hidrocarbilos adecuados incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos pueden incluir restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbilo alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo.

El hidrocarbilo sustituido se define como un hidrocarbilo en el que al menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo distinto al hidrógeno, tal como un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno para formar, por ejemplo, un éter o un éster, un átomo de nitrógeno para formar un grupo amida o nitrilo o un átomo de azufre para formar, por ejemplo, un grupo tioéter.

El método de la presente invención incluye las etapas de:

- a) hacer reaccionar 2,5-dicetopiperazina, formaldehído y un compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P, teniendo dichos restos un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), en presencia de un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o derivados de las mismas;
- b) hidrolizar la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina formada, sus formas deshidratadas o sus derivados para formar N-(fosfonometil)glicina o uno de sus derivados.

Por "derivados de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina y sus formas deshidratadas" en la presente invención se entiende los ésteres mono- a tetra- fosfonato de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o los ésteres fosfonato de sus formas deshidratadas. Los ésteres fosfonato se preparan en general usando el compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P sustituido con los sustituyentes hidrocarbilo correspondientes.

Los derivados de la N-(fosfonometil)glicina se obtienen preferentemente como tales como resultado de la hidrólisis de la reacción de la etapa b) o se pueden obtener mediante tratamiento adicional de la N-(fosfonometil)glicina. Por "derivados" en la presente invención se entienden sales, ésteres fosfonato o sales de ésteres fosfonato de la N-(fosfonometil)glicina. En la presente invención se entiende que la expresión "N-(fosfonometil)glicina" comprende todos los derivados.

La relación molar del formaldehído con respecto a la 2,5-dicetopiperazina está comprendida entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8, preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 y, más preferentemente, entre aproximadamente 2,4 y aproximadamente 2,8.

La relación de equivalentes del resto N-H de la 2,5-dicetopiperazina con respecto al resto anhídrido P-O-P está comprendida entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2,5, preferentemente entre 0,3 aproximadamente y aproximadamente 2,0 y, más preferentemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5.

La relación de moles del catalizador ácido con respecto a los equivalentes N-H de la 2,5-dicetopiperazina es de al menos aproximadamente 2 y está comprendida preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10.

El contenido del reactor de la etapa a) se agita a una temperatura esencialmente constante comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 120 °C, preferentemente entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 24 horas y, preferentemente, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 20 horas.

La 2,5-dicetopiperazina se puede obtener a partir de la ciclodimerización de la glicina tal como se divulga, por ejemplo, en la solicitud de patente US 2004/0024180 en la que la glicina se calienta en un disolvente orgánico, a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C, en particular a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 150 °C. El intervalo de pH en el que se produce la ciclodimerización está ventajosamente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9 y, preferentemente, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7.

En general, los disolventes que se pueden usar para la reacción de ciclodimerización de la glicina son preferentemente aquellos capaces de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con el agua. Tales disolventes son, por ejemplo, acetonitrilo, alcohol alílico, benceno, alcohol bencílico, n-butanol, 2-butanol, terc-butanol, éster butílico del ácido acético, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, dietilacetil, dimetilacetil, éster etílico del ácido acético, heptano, metil isobutil cetona, 3-pentanol, tolueno y xileno.

El formaldehído, conocido también como oximetileno y que tiene la fórmula CH_2O , se produce y se vende en forma de soluciones acuosas que contienen cantidades variables, frecuentemente mínimas, por ejemplo, de un 0,3-3 % de metanol y se notifican normalmente sobre una base de formaldehído al 37 % si bien se pueden usar otras concentraciones. Las soluciones de formaldehído existen en forma de mezclas de oligómeros. Tales precursores de formaldehído puede estar representados, por ejemplo, por el paraformaldehído, una mezcla sólida de poli(oximetilenglicoles) lineales con una longitud de cadena normalmente bastante corta, $n = 8-100$, y el trímero cíclico del formaldehído designado mediante el término 1,3,5-trioxano. Las concentraciones de formaldehído líquido por encima de aproximadamente un 37 % es necesario mantenerlas a una temperatura superior a la temperatura ambiente para evitar la precipitación de polímeros de formaldehído. La temperatura necesaria para mantener una solución transparente y evitar la separación de polímeros sólidos aumenta a partir de la temperatura ambiente a medida que aumenta la concentración de la solución por encima de aproximadamente un 37 %.

Aunque el formaldehído se usa generalmente en forma de una solución al 37 % en peso en agua, conocida como formalina, se puede añadir también en forma de una solución acuosa con una concentración de formaldehído diferente al 37 % en peso, o en forma de sólido tal como, por ejemplo, en forma de paraformaldehído o en forma de 1,3,5-trioxano.

Para el caso en el que la 2,5-dicetopiperazina, el formaldehído y el compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, que tienen un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), forman una mezcla de reacción, no es necesario indicar que la cantidad de agua, presente en la solución acuosa de formaldehído, está de acuerdo con la requerida para transformar un primer compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P en un compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P modificado mediante hidrólisis parcial de dicho primer compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, con lo cual dicho primer compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P modificado reaccionará para formar la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o derivados de las mismas. Para este caso particular, el formaldehído se añade preferentemente en condiciones anhidras, es decir, el formaldehído se añade preferentemente en forma de sólido anhídrido.

Aunque el compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo y especies parcialmente hidrolizadas del hexaóxido de tetrafósforo obtenidas mediante reacción de 1 mol de hexaóxido de tetrafósforo con 1, 2, 3, 4 y 5 moles de agua, respectivamente, se entiende que todos los compuestos que comprenden al menos un resto anhídrido P-O-P en el que un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), se pueden usar para los fines de la invención.

Compuestos que comprenden el resto o restos anhídrido P-O-P adecuados pueden comprender un resto anhídrido P-O-P en el propio compuesto (por ejemplo, P_4O_6 o pirofosfitos $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{P}(\text{OR})_2$) o bien se pueden generar *in situ* combinando reactivos que formarán el resto anhídrido P-O-P requerido.

Combinaciones de reactivos adecuadas son:

- a) compuestos que contienen al menos un resto P-OH (también accesible mediante tautomerización de un resto $>\text{P}(=\text{O})\text{H}$ en un resto $>\text{P}(\text{LP})\text{OH}$ (en el que LP significa un par solitario de electrones, por las siglas en inglés de *lone pair*) como es, por ejemplo, el caso del fosfito de dimetilo $(\text{MeO})_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$) y compuestos que contienen al menos un resto anhídrido P-O-P, por ejemplo P_2O_5 o P_4O_6 ;
- b) compuestos que contienen al menos un resto P-OH y compuestos que contienen al menos un resto P-X (X = Cl, Br, I);
- c) compuestos que contienen al menos un resto P-X y H_2O ;
- d) compuestos que contienen restos anhídrido P-O-P y H_2O para hidrólisis parcial.

En el caso a) y b) es obligatorio que al menos en uno de los compuestos utilizados el átomo de P esté en el estado de oxidación (+III) mientras que en el caso c) el átomo de P ha de estar en el estado de oxidación (+III) y en el caso d) los restos P-O-P tienen un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de

oxidación (+III) o (+V), a fin de formar el compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, que tienen un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V).

Compuestos que comprenden el resto o restos anhídrido P-O-P, en los que el resto anhídrido P-O-P está ya presente son óxidos de fósforo de fórmula P_4O_n con $n = 6-9$, pirofosfitos de fórmula general $(RO)_2P-O-P(OR)_2$ en la que R es un grupo alquilo o arilo, ácido pirofosforoso ($H_4P_2O_5$) y ácido isohipofosfórico $(H)(HO)P(O)-O-P(O)(OH)_2$.

Combinaciones descritas en a) se obtienen haciendo reaccionar, por ejemplo, óxidos de fósforo de fórmula P_4O_n con $n = 6-10$, pirofosfitos de alquilo sustituido, ácido pirofosforoso, ácido isohipofosfórico, ácido metafosfórico o ácido polifosfórico con ácido fosforoso, ácido fosfórico, fosfitos mono o disustituidos de fórmula $(RO)PO_2H_2$ o $(RO)_2POH$, en la que R es un grupo alquilo o arilo, ésteres fosfato $(RO)PO_3H_2$ o $(RO)_2PO_2H$, ácidos fosfónicos RPO_3H_2 o su monoéster $RPO_2H(OR)$ con la condición de que tales combinaciones lleven a compuestos que comprenden el resto o restos anhídrido P-O-P que tienen un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V).

Combinaciones descritas en b) se obtienen combinando PCl_3 , PBr_3 , $POCl_3$, o mono o dicloro fosfitos tales como $(RO)_2PCl$ y $(RO)PCl_2$ con ácido fosforoso, ácido fosfórico, o fosfitos mono o disustituidos de fórmula $(RO)PO_2H_2$ o $(RO)_2POH$ con la condición de que tales combinaciones lleven a un compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P que tienen un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V).

Combinaciones descritas en c) se obtienen combinando PCl_3 , PBr_3 , o mono o dicloro fosfitos tales como $(RO)_2PCl$ y $(RO)PCl_2$ con H_2O .

A fin de obtener un compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P sin funciones P-X, las funciones P-X remanentes se hidrolizan con agua. Los restos anhídrido P-O-P remanentes se pueden hidrolizar también siempre que permanezca el resto anhídrido P-O-P requerido en el que un átomo de P está en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P está en el estado de oxidación (+III) o (+V).

Los más preferentes son hexaóxido de tetrafósforo, pirofosfito de tetraetilo y las combinaciones de ácido fosforoso y hexaóxido de tetrafósforo, de ácido fosforoso y decaóxido de tetrafósforo, de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo, de fosfito de dimetilo y decaóxido de tetrafósforo, de tricloruro de fósforo y agua y de hexaóxido de tetrafósforo y agua.

La cantidad de átomos de P (+III) "reactivos" que se pueden convertir en ácidos fosfónicos, de acuerdo con la presente invención, se determina por la cantidad de átomos de P (+III) y la cantidad de restos anhídrido P-O-P. Si hay más restos anhídrido P-O-P que átomos de P (+III), entonces todos los átomos de P (+III) se convierten en ácidos fosfónicos. Si hay menos restos anhídrido P-O-P que átomos de P (+III), entonces solamente una parte de los átomos de P (+III) igual a la cantidad de restos anhídrido P-O-P se convierte en ácidos fosfónicos.

En el caso de que se usen materiales de partida que contienen halógeno, por ejemplo, PCl_3 , $POCl_3$ o PBr_3 , el nivel de halógeno en el compuesto que comprende anhídrido P-O-P se mantendrá por debajo de 1000 ppm, normalmente por debajo de 500 ppm, preferentemente por debajo de 200 ppm, expresado con relación al material de P-O-P que es el 100 %. Por ejemplo, todas las funciones P-X en exceso se hidrolizan antes de las reacciones con el sustrato mediante la adición de una molécula de H_2O por función P-X en exceso. El HX formado se elimina mediante, por ejemplo, soplado con un gas inerte seco, tal como nitrógeno o helio, a través de la solución.

El hexaóxido de tetrafósforo usado preferentemente dentro del alcance de la presente invención puede estar representado por un compuesto esencialmente puro que contiene al menos un 85 %, preferentemente más de un 90 %, más preferentemente al menos un 95 % y, en una realización particular, al menos un 97 % de P_4O_6 . Si bien el hexaóxido de tetrafósforo, adecuado para su uso en el contexto de la presente invención, se puede fabricar mediante cualquier tecnología conocida, en realizaciones preferentes se prepara de acuerdo con el método descrito en las solicitudes de patente WO 2009/068636 y/o WO 2010/055056 en la sección titulada "Proceso para la fabricación de P_4O_6 con rendimiento mejorado". Más detalladamente, se hacen reaccionar oxígeno, o una mezcla de oxígeno y gas inerte, y fósforo gaseoso o líquido en cantidades esencialmente estequiométricas en una unidad de reacción a una temperatura en el intervalo de 1600 a 2000 K, eliminando el calor generado por la reacción exotérmica del fósforo y el oxígeno, mientras se mantiene un tiempo de residencia preferente de 0,5 a 60 segundos seguido de inactivación del producto de reacción a una temperatura por debajo de 700 K y purificación del producto de reacción bruto mediante destilación. El hexaóxido de tetrafósforo así preparado es un producto puro que contiene normalmente al menos un 97 % del óxido. El P_4O_6 así preparado está representado generalmente por un material líquido de alta pureza que contiene en particular bajos niveles de fósforo elemental, P_4 , preferentemente por debajo de 1000 ppm, expresado con relación al P_4O_6 que es el 100 %. El tiempo de residencia preferente es de 5 a 30 segundos, más preferentemente de 8 a 30 segundos. El producto de reacción puede, en una realización preferente, ser inactivado a una temperatura inferior a 350 K.

Se asume que el P_4O_6 que participa en una reacción a una temperatura de 24 °C (temperatura de fusión) a 120 °C, es necesariamente líquido o gaseoso si bien se pueden usar, académicamente hablando, especies sólidas en la preparación del medio de reacción.

5 Por razones de conveniencia y experiencia operacional, el hexaóxido de tetrafósforo, representado por P_4O_6 , es de alta pureza y contiene muy bajos niveles de impurezas, en particular fósforo elemental, P_4 , a un nivel por debajo de 1000 ppm, normalmente por debajo de 500 ppm y preferentemente de no más de 200 ppm, expresado con relación al P_4O_6 que es el 100 %.

10 El catalizador ácido usado dentro del alcance de la presente invención es preferentemente un catalizador ácido de Brønsted homogéneo, opcionalmente en presencia de un disolvente, un catalizador ácido de Brønsted heterogéneo, opcionalmente en presencia de un disolvente, o un catalizador ácido de Lewis, en presencia de un disolvente.

15 El ácido de Brønsted homogéneo se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido fluorometanosulfónico, ácido triclorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido terc-butil-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nafatalenosulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbenceno-sulfónico, ácidos percloro o perfluoro alquil sulfónicos, ácidos percloro o perfluoro alquil carboxílicos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico, y mezclas de los mismos. El ácido de Brønsted homogéneo es preferentemente ácido metanosulfónico.

20 El ácido de Brønsted heterogéneo se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en:

(i) combinaciones de óxidos metálicos ácidos sólidos, como tales o soportados sobre un material de soporte;
 (ii) resinas de intercambio catiónico seleccionadas entre el grupo que comprende copolímeros de estireno, etil
 25 vinil benceno y divinil benceno, funcionalizadas de modo que tengan injertados restos SO_3H en el grupo aromático, y resinas perfluoradas que llevan grupos ácido carboxílico y/o grupos ácido sulfónico;
 (iii) ácidos de Brønsted orgánicos sulfónicos, carboxílicos y fosfónicos que son esencialmente inmiscibles con el medio de reacción a la temperatura de reacción;
 (iv) un catalizador ácido derivado de:

30 - la interacción de un soporte sólido que tiene un par solitario de electrones sobre el que se deposita un ácido de Brønsted orgánico; o
 - la interacción de un soporte sólido que tiene un par solitario de electrones sobre el que se deposita un compuesto que tiene un sitio ácido de Lewis; o
 35 - sólidos heterogéneos funcionalizados mediante injerto químico con un grupo ácido de Brønsted o un precursor del mismo; y

(v) heteropoliácidos heterogéneos de fórmula general $H_xPM_yO_z$ en la que P se selecciona entre fósforo y silicio y M se selecciona entre wolframio y molibdeno y combinaciones de los mismos.

40 Ácidos de Lewis homogéneos preferentes se pueden seleccionar entre las sales metálicas que tienen la fórmula general:



45 en la que M representa un elemento del grupo principal o metal de transición tal como Li, B, Mg, Al, Bi, Fe, Zn, La, Sc, Yb, o Pd; X en MX_n es normalmente un anión de un ácido o un derivado de ácido tal como Cl, OTf o NTf_2 , en el que Tf representa CF_3SO_2 y n es igual al estado de oxidación de M, que puede ser de 1 a 5. Combinaciones posibles son, por ejemplo, $LiNTf_2$, $Mg(OTf)_2$, $MgCl_2$, $ZnCl_2$, $PdCl_2$, $Fe(OTf)_3$, $Al(OTf)_3$, $AlCl_3$, $Bi(OTf)_3$, $BiCl_3$, $Sc(OTf)_3$, $Ln(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$. Preferentemente, se usan combinaciones de un metal duro o un metal en el límite entre duro y blando de acuerdo con el concepto ABDB (ácido base duro blando) tal como Li, Mg, Al, Sc, Zn, Bi, y aniones débilmente coordinados tales como OTf o NTf_2 . Ejemplos de tales combinaciones preferentes son $LiNTf_2$, $Mg(OTf)_2$, $Al(OTf)_3$, $Bi(OTf)_3$.

55 Ácidos de Lewis heterogéneos preferentes pueden estar representados por especies de subclases seleccionadas a discreción creadas mediante la interacción/unión de ácidos de Lewis homogéneos, por ejemplo, complejos de metales, sales metálicas o especies organometálicas con estructuras poliméricas orgánicas o inorgánicas. Un ejemplo de tales subclases es una matriz de poliestireno con grupos $Sc(OTf)_2$ unidos. Tal catalizador se puede preparar, por ejemplo, mediante interacción de una resina de poliestireno-ácido sulfónico, por ejemplo, Amberlyst 15, con $Sc(OTf)_3$. El número de equivalentes de funciones ácido de Lewis se puede determinar, en este caso, de
 60 diferentes modos, por ejemplo, mediante determinación ácido base de los grupos ácido sulfónico sin reaccionar, mediante determinación cuantitativa del ácido triflico liberado y mediante medición por ICP de la cantidad de Sc en la resina.

65 En el método de la presente invención se usan opcionalmente disolventes. Ejemplos normales de disolventes adecuados son anisol; ácido acético; hidrocarburos clorados y fluorados tales como fluorobenceno, clorobenceno,

tetracloroetano, tetracloroetileno, dicloroetano, diclorometano; disolventes polares tales como diglima, glima, óxido de difenilo, derivados de polialquilen glicol con grupos OH protegidos terminalmente tales como OR*** en los que R*** es un grupo acilo o alquilo inferior; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ciclohexano; éteres no cíclicos tales como dibutil éter, dietil éter, diisopropil éter, dipentil éter y butil metil éter; éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, dioxano, y tetrahidropirano; éteres cíclicos/no cíclicos mixtos tal como ciclopentil metil éter; sulfonas cíclicas y no cíclicas tales como sulfolano; disolventes aromáticos tales como tolueno, benceno, xileno; acetatos orgánicos tales como acetato de etilo; nitrilos orgánicos tal como acetonitrilo, benzonitrilo; líquidos de silicio tales como polimetilfenil siloxano o mezclas de los mismos; líquidos iónicos no reactivos tales como trifluorometanosulfonato de 1-n-butil-imidazolio, y bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-etil-3-metil-imidazolio; o una mezcla de los mismos.

En una realización particular de la presente invención, el catalizador ácido actúa como catalizador y como disolvente.

En una realización preferente de la presente invención, el método comprende las etapas de:

- a1) hacer reaccionar la 2,5-dicetopiperazina con formaldehído para formar N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina;
- a2) hacer reaccionar la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con un compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P, teniendo dichos restos un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), en presencia de un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina o sus formas deshidratadas o derivados de las mismas, dependiendo del compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P usado para reaccionar con la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina;
- b) hidrolizar la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina formada, sus formas deshidratadas o sus derivados para formar la N-(fosfonometil)glicina o uno de sus derivados.

En la etapa a1) la 2,5-dicetopiperazina se hace reaccionar con formaldehído, preferentemente en condiciones acuosas alcalinas obtenidas disolviendo una base, en la que la base se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, acetato de sodio, acetato de potasio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o una mezcla de los mismos.

En la etapa a1), la relación molar del formaldehído con respecto a la 2,5-dicetopiperazina está comprendida entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8, preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 y, más preferentemente, entre aproximadamente 2,4 y aproximadamente 2,8.

El proceso de la presente invención se inicia preparando una suspensión de 2,5-dicetopiperazina en agua y ajustando el pH a un valor por encima de aproximadamente 7, preferentemente comprendido entre aproximadamente 7,1 y aproximadamente 11,0, más preferentemente entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 10,0, y, lo más preferente, entre aproximadamente 8,0 y aproximadamente 9,0, mediante la adición de una solución acuosa de una base, en el que la suspensión resultante comprende entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 50 % en peso, preferentemente entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 40 % en peso, y más preferentemente entre aproximadamente un 15 % y aproximadamente un 35 % en peso de 2,5-dicetopiperazina.

El formaldehído, preferentemente una solución acuosa de formaldehído, se añade a la suspensión acuosa que comprende 2,5-dicetopiperazina con agitación. Preferentemente, la adición del formaldehído a la solución acuosa de 2,5-dicetopiperazina se efectúa a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C, con lo cual la suspensión resultante se calienta hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C.

Ventajosamente, la reacción de la 2,5-dicetopiperazina con el formaldehído se efectúa con agitación a una temperatura comprendida entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 100 °C, preferentemente entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C, más preferentemente a aproximadamente 85 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 120 minutos, preferentemente de aproximadamente 60 minutos.

Tras completar la reacción de la 2,5-dicetopiperazina con el formaldehído, la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina formada se aísla mediante precipitación y filtración. Por tanto, el contenido del reactor se enfría a una temperatura por debajo de aproximadamente 60 °C, preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 40 °C y, más preferentemente, entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C, con lo cual se inicia la precipitación de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina. Un enfriamiento adicional a una temperatura comprendida entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 10 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 20 horas completa el proceso de precipitación.

El precipitado de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina se aísla usando técnicas de filtración convencionales. El precipitado de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina se lava con agua fría y, opcionalmente, un disolvente polar tal

como etanol y finalmente se seca mediante técnicas de secado con aire o aire forzado, tal como, por ejemplo, por convección.

En la realización preferente de la presente invención, el filtrado, también denominado aguas madre, se reutiliza ventajosamente en una preparación posterior de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, sustituyendo el agua, usada para preparar la suspensión. Para este caso, la cantidad de formalina que se ha de introducir en la etapa a1) se puede reducir, teniendo en cuenta el contenido de formaldehído de las aguas madre.

El rendimiento de la conversión de la 2,5-dicetopiperazina en N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina es preferentemente de al menos aproximadamente un 85 %.

En la etapa a2), la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina se suspende en el catalizador ácido o en un disolvente que comprende el catalizador ácido, en la que la suspensión resultante comprende entre aproximadamente un 2,5 % y aproximadamente un 25 % en peso, y preferentemente entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 20 % en peso de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina.

La suspensión se calienta preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C, más preferentemente entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C con agitación, o se mantiene por debajo de aproximadamente 40 °C y se usan ultrasonidos, a fin de convertir la suspensión en una solución. El disolvente se requiere para el caso específico en el que el catalizador ácido homogéneo no solubiliza la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina.

Una vez que se ha disuelto la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en el catalizador ácido o en el disolvente que comprende el catalizador ácido, el compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, preferentemente hexaóxido de tetrafósforo, y la solución que comprende N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, que se mantiene a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 60 °C, se mezclan gradualmente, con agitación, de tal modo que, durante el mezclado, la temperatura de la mezcla de reacción no sea superior a aproximadamente 120 °C, preferentemente a aproximadamente 90 °C y más preferentemente a aproximadamente 60 °C.

En la etapa a2), la relación de moles del catalizador ácido con respecto a los equivalentes del resto anhídrido P-O-P que tiene un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), es de al menos aproximadamente 1 y está comprendida preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10.

En la etapa a2), la relación de moles del catalizador ácido con respecto a los equivalentes hidroxilo de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina es de al menos aproximadamente 2 y está comprendida preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10.

La relación de equivalentes de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con respecto al resto anhídrido P-O-P en la etapa a2) está comprendida entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2,5, preferentemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 2,0 y, más preferentemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5.

El compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P es preferentemente hexaóxido de tetrafósforo. La relación molar de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con respecto al hexaóxido de tetrafósforo en la etapa a2) está comprendida entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 5,0, preferentemente entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 4,0 y, más preferentemente, entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 3,0.

El mezclado gradual del compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, preferentemente hexaóxido de tetrafósforo, y la solución que comprende N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina se realiza en condiciones óptimas de mezclado. Una vez que se ha completado la adición del compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, preferentemente hexaóxido de tetrafósforo, el contenido del reactor se agita a una temperatura esencialmente constante comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 120 °C, preferentemente entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 20 horas y preferentemente entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 16 horas.

En la realización preferente de la presente invención, la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, sólida o solubilizada en el catalizador ácido y/o en un disolvente, se añade preferentemente de forma gradual, en condiciones óptimas de mezclado, a una mezcla que comprende un compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P, opcionalmente el catalizador ácido y opcionalmente un disolvente.

En otra realización de la presente invención, la etapa a1) y la etapa a2) se efectúan de forma sucesiva, es decir, la etapa a2) se inicia y se completa sin el aislamiento de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina al final de la etapa a1).

Para esta realización particular, la etapa a1) se efectúa en condiciones ácidas obtenidas preferentemente a partir del ácido metanosulfónico por lo cual el formaldehído se añade preferentemente en forma de sólido anhidro.

En una realización preferente de la presente invención, la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o sus formas deshidratadas o un derivado de las mismas, se aísla tras completar la etapa a) o la etapa a2). Por tanto, el contenido del reactor de la etapa a) o la etapa a2) se inactiva mediante la adición de agua; la cantidad de agua añadida está comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40 equivalentes por mol de la 2,5-dicetopiperazina de partida o de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina. Preferentemente, la cantidad de agua añadida está comprendida entre aproximadamente 6 y aproximadamente 30 equivalentes por mol de la 2,5-dicetopiperazina de partida o de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina.

El precipitado de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o los derivados de la misma, formados tras la inactivación se aísla usando técnicas de filtración convencionales, se lava con agua fría y opcionalmente se seca mediante técnicas de secado con aire o aire forzado, tal como, por ejemplo, por convección.

El rendimiento de la conversión de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina o un derivado de la misma, obtenido de acuerdo con el método de la presente invención es preferentemente de al menos aproximadamente un 75 %.

La solución acuosa del catalizador ácido, preferentemente la solución acuosa de ácido metanosulfónico, obtenida como filtrado tras el aislamiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados, contiene entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 35 % de agua en peso. Para la reutilización del catalizador ácido en otro ciclo de la etapa a) o la etapa a2), este se puede purificar mediante técnicas conocidas en la técnica, tal como, por ejemplo, evaporación de película fina o evaporación de película descendente, para eliminar el exceso de agua.

Una vez finalizada la etapa a) o la etapa a2), el contenido del reactor de la etapa a) o la etapa a2) se hidroliza en la etapa b) y el glifosato se aísla en forma de base libre o de sal usando procedimientos conocidos en la literatura.

Durante la hidrólisis, la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados, se convierte en la N-(fosfonometil)glicina.

La hidrólisis se efectúa en condiciones ácidas, neutras o alcalinas en un proceso en lotes o continuo.

Cuando la hidrólisis se efectúa en condiciones neutras, la adición de un catalizador enzimático es opcional. La hidrólisis enzimática se lleva a cabo preferentemente en presencia de una amidasa.

Cuando la hidrólisis se efectúa en condiciones ácidas o alcalinas, la relación molar de ácido o base con respecto a la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados, está comprendida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 y preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15.

La solución acuosa alcalina usada para la hidrólisis de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados, se obtiene preferentemente a partir de una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxidos alcalinos, hidróxidos alcalino-térreos, amoníaco y aminas alifáticas primarias; preferentemente dicha base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

La solución acuosa ácida usada para la hidrólisis de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados, se obtiene preferentemente a partir de un ácido mineral; preferentemente dicho ácido mineral es volátil y, más preferentemente, este ácido es ácido clorhídrico.

Preferentemente, la hidrólisis se efectúa en condiciones ácidas; más preferentemente, las condiciones ácidas se obtienen a partir de una solución acuosa de ácido clorhídrico.

La hidrólisis se efectúa en la etapa b) mediante la adición de una solución acuosa ácida, neutra o alcalina a la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o sus derivados, de la etapa a) o la etapa a2) tras completar la etapa a) o la etapa a2).

La N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o un derivado de la misma, se suspende en una solución acuosa ácida, neutra o alcalina, en la que la suspensión resultante comprende entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 50 % en peso y preferentemente entre aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 40 % en peso de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados.

La hidrólisis de la etapa b), en condiciones ácidas o alcalinas, se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 230 °C y preferentemente entre aproximadamente 110 °C y aproximadamente 190 °C, en un reactor cerrado herméticamente a presión autógena, durante un periodo de tiempo

comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 50 horas y, preferentemente, entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 40 horas.

5 La hidrólisis de la etapa b), en condiciones neutras, se realiza ventajosamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 180 °C y aproximadamente 250 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 80 horas.

10 La hidrólisis de la etapa b), en condiciones neutras en presencia de un catalizador enzimático, preferentemente una amidasas, se realiza ventajosamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 80 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 100 horas.

15 El rendimiento de la conversión de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o uno de sus derivados, en N-(fosfonometil)glicina, o uno de sus derivados, de acuerdo con el método de la presente invención, es ventajosamente de al menos aproximadamente un 95 %.

20 Para la etapa b) que se efectúa en condiciones ácidas, en particular cuando se usan ácidos volátiles tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, el ácido se puede recuperar al final de la etapa b), y opcionalmente se purifica y se reutiliza. El exceso de HCl se puede eliminar mediante destilación a presión atmosférica o a presión reducida. Asimismo, la eliminación del ácido volátil implica que se puede obtener la N-(fosfonometil)glicina como tal.

25 Para la etapa b) que se efectúa en condiciones básicas, en particular cuando se usan reactivos básicos volátiles tales como, por ejemplo, amoníaco, la base se puede recuperar al final de la etapa b), y opcionalmente se purifica y se reutiliza. El exceso de amoníaco se puede eliminar mediante destilación a presión atmosférica o a presión reducida.

30 Por otro lado, la realización de la etapa b) en presencia de ácidos o bases no volátiles da como resultado la formación de sales de N-(fosfonometil)glicina, que se pueden tratar posteriormente con una base o un ácido, respectivamente, a fin de convertir dichas sales de N-(fosfonometil)glicina en N-(fosfonometil)glicina.

35 En una realización particular de la presente invención, la etapa a) y la etapa b) o la etapa a2) y la etapa b) se efectúan de forma sucesiva, es decir, la etapa b) se inicia y se completa sin el aislamiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o derivados de la misma, al final de la etapa a) o la etapa a2). Ambas etapas, la etapa a) o la etapa a2) y la etapa b) se realizan preferentemente en condiciones ácidas.

40 En otra realización de la presente invención, la etapa a1), la etapa a2) y la etapa b) se efectúan de forma sucesiva, es decir, la etapa b) se inicia y se completa sin el aislamiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, o sus derivados, al final de la etapa a2), mientras que la etapa a2) se inicia y se completa sin el aislamiento de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina al final de la etapa a1). Todas las etapas a1), a2) y b) se realizan preferentemente en condiciones ácidas. Preferentemente se usan ácido metanosulfónico y/o ácido clorhídrico.

45 Para el caso particular en que la etapa a) y la etapa b) o la etapa a1), la etapa a2) y la etapa b) se efectúan de forma sucesiva, la etapa a) o la etapa a1) y la etapa a2) se deben efectuar en condiciones anhidras, mientras que la etapa b) se efectúa en condiciones acuosas.

Ejemplos

50 Los siguientes ejemplos ilustran la invención; solo pretenden ilustrar la presente invención pero no están destinados a limitar o definir de otro modo el alcance de la presente invención.

- El Ejemplo 1 al Ejemplo 3 ilustran la etapa a1) de la presente invención, es decir, la reacción de 2,5-dicetopiperazina y formaldehído para formar N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina.
- El Ejemplo 4 al Ejemplo 21 ilustran la etapa a2) de la presente invención, es decir, la reacción de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con un compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P que tienen un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), en presencia de un catalizador ácido, para formar la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina. Para el Ejemplo 4 al Ejemplo 17, el compuesto que comprende el resto o restos anhídrido P-O-P es hexaóxido de tetrafósforo.
- El Ejemplo 22 ilustra la etapa a1) y la etapa a2) efectuadas de forma sucesiva sin el aislamiento del producto de la etapa a) (la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina).
- El Ejemplo 23 al Ejemplo 37 ilustran la etapa b), es decir, la hidrólisis.
- El Ejemplo 38 ilustra la etapa a2) y la etapa b) efectuadas de forma sucesiva sin el aislamiento del producto de la etapa a2) (la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina).
- El Ejemplo 39 ilustra la etapa a1), la etapa a2) y la etapa b) efectuadas de forma sucesiva sin el aislamiento del producto de la etapa a1) (la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina) y sin el aislamiento del producto de la etapa a2) (la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina).

- El Ejemplo 40 ilustra la etapa a), en la que se añade hexaóxido de tetrafósforo a una mezcla de 2,5-dicetopiperazina y 1,3,5-trioxano en presencia de ácido metanosulfónico a 40 °C.
- El Ejemplo 41 y el Ejemplo 42 ilustran la formulación de una sal de glifosato tras completar la etapa b).

5 Ejemplo 1 (etapa a)

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador, un condensador enfriado con agua y un termopar conectado a un termostato, se suspendieron 11,41 g (0,1 mol) de 2,5-dicetopiperazina en 40 ml de agua mediante agitación. El pH se ajustó hasta un valor de aproximadamente 8 mediante la adición de unas pocas gotas de una solución acuosa de carbonato potásico al 50 % p/p. A continuación, se añadieron 20,5 ml de formalina al 37 % p/p, con agitación, y la suspensión resultante se calentó hasta una temperatura de 85 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora.

La suspensión se enfrió después hasta temperatura ambiente con lo cual comenzó a precipitar un sólido blanco. Tras 10 horas a 4 °C, se completó la precipitación y el precipitado se filtró empleando un embudo Buchner. El filtrado, denominado también aguas madre, se recuperó y se reutilizó en la síntesis del ejemplo 2.

El precipitado se lavó después con agua fría y etanol y finalmente se secó para dar 15,12 g (0,087 moles) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina (rendimiento = 87 %) con una pureza del 98 %.

20 Ejemplo 2 (etapa a1)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se suspendieron 11,41 g (0,1 mol) de 2,5-dicetopiperazina en las aguas madre del ejemplo 1 con agitación. El pH se ajustó hasta un valor de aproximadamente 8 mediante la adición de unas pocas gotas de una solución acuosa de carbonato potásico al 50 % p/p. A continuación, se añadieron 18 ml de formalina, con agitación, y la suspensión resultante se calentó hasta una temperatura de 85 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora.

La suspensión se procesó después como en el ejemplo 1 para producir 16,83 g de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina (rendimiento = 97 %) con una pureza del 98 %.

30 Ejemplo 3 (etapa a1)

El filtrado (= aguas madre del ejemplo 2) se usó después en una síntesis posterior de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, en el que las aguas madre del ejemplo 1 se sustituyeron por las aguas madre del ejemplo 2. Se produjo la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con un rendimiento del 94 % y una pureza del 98 %.

35 Ejemplo 4 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se suspendieron 1,74 g (10,0 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en 13 ml (146,9 mmol) de ácido metanosulfónico mediante agitación. Seguidamente la suspensión se calentó hasta 60 °C para permitir la disolución de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en ácido metanosulfónico. La solución así obtenida se enfrió, en un baño de hielo, hasta una temperatura de 0 °C. A continuación se añadieron gradualmente 1,14 g (5,2 mmol) de hexaóxido de tetrafósforo, con agitación, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no superara los 60 °C. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a 60 °C durante 16 horas y posteriormente se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. El precipitado blanco resultante se filtró empleando un embudo Buchner.

Seguidamente, el precipitado se lavó con agua fría y finalmente se secó para dar 2,48 g (8,2 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina pura (rendimiento = 82 %).

50 Ejemplo 5 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 5,23 g (30,0 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 16 ml (246,4 mmol) de ácido metanosulfónico. Seguidamente la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C para disolver la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina. Tras enfriar a 0 °C se añadieron lentamente 3,43 g (15,6 mmol) de P₄O₆ y el medio se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadieron 5 ml de agua y el precipitado blanco resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para dar 7,26 g de un sólido blanco que consistía en un 98,5 % molar de N,N'-bis(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina. El rendimiento global de la N,N'-bis(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina es del 79,1 %.

60 Ejemplo 6 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se suspendieron 1,74 g (10,0 mol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en una mezcla de 10 ml de 1,4-dioxano y 1,3 ml (20 mmol) de ácido metanosulfónico. Se añadieron lentamente 1,14 g (5,2 mmol) de P₄O₆ y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. El medio de la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua y se continuó la agitación durante 1 hora a 100 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 13,5 % molar.

Ejemplo 7 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se suspendieron 1,74 g (10,0 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en una mezcla de 15 ml de ácido acético y 1,3 ml (20 mmol) de ácido metanosulfónico. Se añadieron lentamente 1,14 g (5,2 mmol) de P₄O₆ y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua y se continuó la agitación durante 1 hora a 100 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 23,0 % molar.

Ejemplo 8 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se suspendieron 1,74 g (10,0 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en 15 ml de ácido acético. A continuación, se añadieron lentamente 1,14 g (5,2 mmol) de P₄O₆ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 0,9 ml (20,0 mmol) de ácido trifluorometanosulfónico. La solución resultante se agitó durante la noche a 90 °C. Se añadieron 5 ml de agua y se continuó la agitación durante 1 hora a 90 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 24,6 % molar.

Ejemplo 9 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 15 ml de 1,4-dioxano en atmósfera de N₂. Se añadieron lentamente 1,14 g (5 mmol) de P₄O₆. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 horas y se enfrió hasta 40 °C. Se añadieron 0,47 g (1 mmol) de trifluorometanosulfonato de aluminio y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron después 2 ml de agua y la mezcla se calentó durante 2 horas hasta 80 °C. Se eliminaron todos los compuestos volátiles al vacío y el sólido residual se disolvió con agua y se llevó a pH 5,4 mediante la adición de hidróxido sódico. Se detectó la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 11,3 % p/p, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ³¹P en H₂O/D₂O.

Ejemplo 10 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se añadieron lentamente 0,77 g (3,5 mmol) de P₄O₆ a una mezcla de 10 ml de 1,4-dioxano y 0,9 ml de ácido metanosulfónico en atmósfera de N₂. A continuación, la temperatura se elevó hasta 60 °C. Se añadieron 1,22 g (7 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina en pequeñas porciones. Tras esto, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 4 horas. Tras enfriar hasta 40 °C, se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se calentó durante 2 horas hasta 100 °C. Se eliminaron todos los compuestos volátiles al vacío y el sólido residual se disolvió con agua y se llevó a pH 5,4 mediante la adición de hidróxido sódico. Se detectó la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 14 % p/p, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ³¹P en H₂O/D₂O.

Ejemplo 11 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 1,22 g (7 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 8 ml de ácido trifluoroacético y se calentó hasta 40 °C en atmósfera de N₂. Se añadieron lentamente 0,80 g (3,6 mmol) de P₄O₆. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron después 2 ml de agua y la mezcla se calentó durante 2 horas hasta 80 °C. La solución se diluyó con agua y se llevó a pH 5,4 mediante la adición de hidróxido sódico. Se detectó la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 61,0 % p/p, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ³¹P en H₂O/D₂O.

Ejemplo 12 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 1,40 g (8 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 5 ml de ácido metanosulfónico y se calentó hasta 40 °C en atmósfera de N₂. Se añadieron lentamente 0,92 g (4,2 mmol) de P₄O₆. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron después 2 ml de agua y la mezcla se calentó durante 2 horas hasta 105 °C. El sólido blanco formado se separó mediante filtración y se lavó sucesivamente con agua y HCl 2 N antes de liofilizarlo. Se aislaron 2,06 g de un sólido blanco que consistía en N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 95 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ³¹P en H₂O/D₂O. El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es del 85,2 %.

Ejemplo 13 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 4,35 g (25 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 13 ml de ácido metanosulfónico y se calentó hasta 40 °C en atmósfera de N₂. Se añadieron lentamente 2,86 g (13 mmol) de P₄O₆. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron después 2 ml de agua y la mezcla se calentó durante 2 horas hasta 100 °C. El sólido blanco formado se separó mediante filtración y se enjuagó sucesivamente con etanol y agua antes de secarlo. Se aislaron 5,6 g de un sólido blanco que consistía en N,N'-bisfosfonometil-5-dicetopiperazina en un 95 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ³¹P en DMSO-d₆. El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es del 74,1 %.

Ejemplo 14 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se premezclaron 8,2 g (100 mmol) de ácido fosforoso y 0,6 ml (20,8 mmol) de P_4O_6 durante 20 min a 85 °C. Seguidamente se añadieron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. Después se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora. El rendimiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en la mezcla de reacción bruta era del 0,6 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P .

Ejemplo 15 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se premezclaron 6 ml (92,4 mmol) de ácido metanosulfónico, 1,8 g (22 mmol) de ácido fosforoso y 0,3 ml (2,6 mmol) de P_4O_6 durante 20 min a 85 °C. Seguidamente se añadieron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. Después se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora. El rendimiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en la mezcla de reacción bruta era del 60,7 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P .

Ejemplo 16 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 0,82 g (10 mmol) de ácido fosforoso con 5 ml (78 mmol) de ácido metanosulfónico. Se añadieron lentamente 1,37 g (10 mmol) de PCl_3 , seguido de 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 60 °C. Se añadieron 0,5 ml de agua y 20 ml de acetona a temperatura ambiente y la mezcla se dejó en reposo. Al cabo de 1 hora se formó un sólido blanco que se filtró y se secó. Las aguas madre se mantuvieron durante la noche a 4 °C lo que produjo la formación de más sólido blanco, que se recogió y se secó. En total se obtuvieron 1,4 g de sólidos blancos combinados. El sólido consistía en N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina con un 82 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es del 40,8 %.

Ejemplo 17 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 1,39 g (8 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 5 ml (78 mmol) de ácido metanosulfónico. Se añadieron lentamente 4,20 g (16 mmol) de pirofosfito de tetraetilo. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 8 horas. Se añadieron 5 ml de agua y se eliminaron todos los compuestos volátiles al vacío. El residuo se suspendió en 10 ml de acetona y el sólido blanco se separó mediante filtración y se secó para dar 1,8 g. El sólido consistía en N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina con un 72 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es del 66,0 %.

Ejemplo 18 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se premezclaron 10 ml (154 mmol) de ácido metanosulfónico, 1,64 g (20 mmol) de ácido fosforoso y 2,80 ml (20 mmol) de P_2O_5 durante 1 hora a una temperatura superior a 50 °C. Seguidamente se añadieron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. Después se añadieron 6 ml de agua y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora. El rendimiento en la mezcla de reacción bruta era cuantitativo, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . La N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina precipitada se separó mediante filtración y se secó. El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es de 2,56 g (85 %).

Ejemplo 19 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se premezclaron 10 ml (154 mmol) de ácido metanosulfónico, 1,8 ml (22 mmol) de fosfito de dimetilo y 2,8 g (20 mmol) de P_2O_5 durante 1 hora a una temperatura superior a 50 °C. Seguidamente se añadieron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. Después se añadieron 6 ml de agua y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora. El rendimiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en la mezcla de reacción bruta era del 97 %, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . La N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina precipitada se separó mediante filtración y se secó. El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es de 2,53 g (84,0 %).

Ejemplo 20 (etapa a2)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se premezclaron 6 ml de ácido metanosulfónico, 0,97 g (8,8 mmol) de fosfito de dimetilo y 0,85 g (6 mmol) de P_2O_5 durante 20 minutos a 85 °C. Seguidamente se añadieron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. Después se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora. El rendimiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-

dicetopiperazina en la mezcla de reacción bruta era del 3,6 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P .

Ejemplo 21 (etapa a2)

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un embudo de adición de sólidos en atmósfera de N_2 , se diluyeron 4,64 g (21,1 mmol) de P_4O_6 en 24 ml de ácido metanosulfónico con aplicación constante de ultrasonidos. Se añadieron gradualmente 6,96 g (40 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina a la mezcla de reacción durante un período de 1,5 horas con agitación constante. Tras la adición, se mantuvo la aplicación de ultrasonidos durante 1 hora y después se detuvo. La mezcla de reacción bruta se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, se añadieron gradualmente 8 ml de agua a la mezcla mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. El rendimiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en la mezcla de reacción bruta era del 93 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P .

Ejemplo 22 (etapa a1 + etapa a2)

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador, se mezclaron 4,52 g (40 mmol) de 2,5-dicetopiperazina y 2,41 g (80 mmol) de paraformaldehído con 40 ml de ácido metanosulfónico en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 2 h hasta que se disolvió el sólido. Después, la mezcla se enfrió hasta 40 °C y se añadieron lentamente 4,40 g (20 mmol) de P_4O_6 . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante la noche. Se añadieron después 10 ml de agua y la mezcla se calentó durante 2 h hasta 85 °C. El rendimiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en la mezcla de reacción bruta era del 17,0 %, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . La N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina precipitada se separó mediante filtración y se secó. El rendimiento global de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina es de 0,97 g (8,0 %).

Ejemplo 23 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,75 g (2,5 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 1,35 ml de una solución acuosa de HCl al 30 % p/p (12,41 mmol de HCl, 5 eq). La suspensión resultante se agitó durante 40 horas a 120 °C, lo que resultó en una disolución completa de todos los sólidos. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . Se detectó clorhidrato de N-(fosfonometil)glicina en un 99,3 % molar.

Ejemplo 24 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,70 g (2,3 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 1,8 ml de una solución acuosa de HCl al 36 % p/p (34,5 mmol de HCl, 15 eq). La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 18 horas a 115 °C, lo que resultó en una disolución completa de todos los sólidos. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . Se observó una conversión completa a clorhidrato de N-(fosfonometil)glicina.

Ejemplo 25 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua junto con 2 equivalentes de ácido metanosulfónico. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 20 horas a 150 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . Se detectó metanosulfonato de N-(fosfonometil)glicina en un 82,6 % molar.

Ejemplo 26 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua junto con 2 equivalentes de HCl al 36 % p/p. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 20 horas a 150 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . Se detectó clorhidrato de N-(fosfonometil)glicina en un 84,3 % molar.

Ejemplo 27 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua junto con 4 equivalentes de HCl al 36 % p/p. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 20 horas a 165 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . Se detectó clorhidrato de N-(fosfonometil)glicina en un 93,0 % molar.

Ejemplo 28 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua junto con 2 equivalentes de ácido sulfúrico al 98 %. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 20 horas a 165 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó sulfato de N-(fosfonometil)glicina en un 93,3 % molar.

Ejemplo 29 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 2 ml de agua junto con 2 equivalentes de ácido sulfúrico al 98 %. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 20 horas a 165 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó sulfato de N-(fosfonometil)glicina en un 93 % molar.

Ejemplo 30 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua junto con 4 equivalentes de ácido sulfúrico al 98 %. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 20 horas a 165 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó sulfato de N-(fosfonometil)glicina en un 96,9 % molar.

Ejemplo 31 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendió 1 g (3,2 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 6 ml de agua. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 72 horas a 150 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó N-(fosfonometil)glicina en un 54,9 % molar.

Ejemplo 32 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendieron 0,52 g (0,8 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 25 horas a 150 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó N-(fosfonometil)glicina en un 34,8 % molar.

Ejemplo 33 (etapa b)

En un tubo resistente a la presión dentro de un autoclave Parr, se suspendieron 0,50 g (1,6 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 3 ml de agua y se ajustó a una presión de N₂ de 0,1 MPa. La suspensión resultante se agitó durante 3 horas a 240 °C. La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó N-(fosfonometil)glicina en un 41,0 % molar.

Ejemplo 34 (etapa b)

El experimento se realizó en un proceso continuo usando un sistema químico de flujo Vapourtec serie R. Se cargó una suspensión de 0,25 g (0,8 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en agua (1 ml) en el bucle de muestra. Usando agua como disolvente, la suspensión se eluyó mediante un reactor tubular (10 ml) a alta temperatura calentado a 200 °C a un caudal de 0,1 ml.min⁻¹ durante un periodo de 120 minutos. Se conectó un regulador de contrapresión de 1,03 MPa (10,34 bar) en línea entre el reactor y el vaso de recogida en el que la solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ³¹P. Se detectó N-(fosfonometil)glicina en un 8,8 % molar.

Ejemplo 35 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendió 1,0 g (3,3 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 6 ml de agua junto con 10 equivalentes de HCl al 36 % p/p. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 6 horas a 165 °C. El exceso de HCl se retiró posteriormente de la solución mediante destilación. Se recuperaron 0,98 g de glifosato libre mediante cristalización en una solución acuosa residual (92 % aislado) con una pureza de aproximadamente un 99 %, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ³¹P.

Ejemplo 36 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendió 1,0 g (3,3 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 6 ml de agua junto con 6 equivalentes de NaOH al 50 % p/p. La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante un periodo de 6 a 7 horas a 165 °C. Se detectó la sal trisódica de glifosato en solución

en un 98 %, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . La solución se evaporó para dar un sólido blanco.

Ejemplo 37 (etapa b)

En un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión se suspendió 1,0 g (3,3 mmol) de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en 6 ml de amoníaco acuoso al 29 % en peso (49,6 mmol). La suspensión resultante se mantuvo en reposo durante 6 horas a 165 °C.

La solución obtenida se analizó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . Se detectó la sal de amonio de N-(fosfonometil)glicina en un 9 % molar.

Ejemplo 38 (etapa a2 + etapa b)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 1,74 g (10 mmol) de N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con 6 ml de ácido metanosulfónico y se calentó hasta 40 °C en atmósfera de N_2 . Se añadieron lentamente 1,14 g (5,2 mmol) de P_4O_6 . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 6 horas. Después se añadieron 2 ml de agua gota a gota a temperatura ambiente y la suspensión obtenida se almacenó a 4 °C durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con 9 ml de agua, se mezcló hasta la homogeneidad y se calentó durante 7 horas a 150 °C, en un tubo cerrado herméticamente resistente a la presión. Tras enfriar, se añadieron 2 ml de propanol y la solución se dejó evaporar lentamente. Se aislaron 0,408 g de un sólido blanco amarillento que consistía en la sal mesilato de glifosato en un 98 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P .

Ejemplo 39 (etapa a1 + etapa a2 + etapa b)

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador, se mezclaron 2,28 g (20 mmol) de 2,5-dicetopiperazina y 1,20 g (40 mmol) de paraformaldehído con 10 ml de ácido acético y 1,3 ml (20 mmol) de ácido metanosulfónico. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 6 horas hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron lentamente 2,20 g (10 mmol) de P_4O_6 . Seguidamente, la mezcla de reacción se calentó durante 6 horas hasta 80 °C. Se añadieron después 10 ml de agua y la mezcla se calentó en un tubo a presión durante 8 h hasta 150 °C. El rendimiento de N-(fosfonometil)glicina se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P en un 11,5 % p/p.

Ejemplo 40 (etapa a)

Usando el equipo del Ejemplo 1, se mezclaron 1,71 g (15 mmol) de 2,5-dicetopiperazina y 0,90 g (10 mmol) de 1,3,5-trioxano con 10 ml de ácido metanosulfónico y se calentó hasta 40 °C en atmósfera de N_2 . Después, se añadieron lentamente 1,65 g (0,0075 mmol) de P_4O_6 . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Seguidamente se añadieron 2 ml de agua y la mezcla obtenida se analizó. Se detectó N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina en un 5,4 % molar, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P .

Ejemplo 41 (etapa b y formulación)

Se mezclaron 0,50 g de glifosato libre con 1 equivalente (2,95 mmol) de isopropilamina al 97 % en 3 ml de agua y la suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Se detectó la sal mono-isopropilamonio de glifosato en > 99 %, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . La solución se evaporó para dar un sólido.

Ejemplo 42 (etapa b y formulación)

Se mezclaron sucesivamente 0,3 g de glifosato libre (1,77 mmol) en 2 ml de agua primero con 3 equivalentes (5,31 mmol) de NaOH al 50 % p/p durante 10 minutos y después con 2 equivalentes (3,54 mmol) de HCl al 36 % p/p durante 10 minutos. A continuación se añadió 1 equivalente de yoduro de trimetilsulfonio (1,77 mmol, 0,361 g) a la solución que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se detectó la sal mono-trimetilsulfonio de glifosato en un 99 %, tal como se determinó mediante espectroscopía RMN ^{31}P . La solución se evaporó para dar un sólido blanco.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis de N-(fosfonometil)glicina o uno de sus derivados seleccionado del grupo que consiste en sus sales, sus ésteres fosfonato y sus sales de ésteres fosfonato, que comprende las etapas de:

- a) formar, en presencia de un catalizador ácido, una mezcla de reacción que comprende 2,5-dicetopiperazina, formaldehído y un compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P, teniendo dichos restos un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus ésteres mono- a tetra fosfonato, las formas deshidratadas de N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina y los ésteres fosfonato de sus formas deshidratadas;
- b) hidrolizar dicha N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus ésteres fosfonato para obtener N-(fosfonometil)glicina o uno de sus derivados seleccionados entre el grupo que consiste en sus sales, sus ésteres fosfonato y sus sales de ésteres fosfonato.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación molar del formaldehído con respecto a la 2,5-dicetopiperazina está comprendida entre 2 y 8, preferentemente entre 2 y 3 y, más preferentemente, entre 2,4 y 2,8.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la relación de equivalentes del resto N-H de la 2,5-dicetopiperazina con respecto al resto anhídrido P-O-P está comprendida entre 0,2 y 2,5, preferentemente entre 0,3 y 2,0 y, más preferentemente, entre 0,5 y 1,5.

4. El método de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en el que la relación de moles del catalizador ácido con respecto a los equivalentes N-H de la 2,5-dicetopiperazina es de 2 o más y está comprendida preferentemente entre 4 y 10.

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenido del reactor de la etapa a) se agita a una temperatura esencialmente constante comprendida entre 20 °C y 120 °C, preferentemente entre 40 °C y 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 24 horas y, preferentemente, entre 1 hora y 20 horas.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P se selecciona entre el grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo, pirofosfito de tetraetilo y los compuestos que comprenden restos anhídrido P-O-P obtenidos de la combinación de uno o más compuestos que comprenden:

- uno o más restos P-OH con uno o más compuestos que comprenden uno o más restos anhídrido P-O-P o uno o más restos P-X, en los que el átomo de P de uno o más compuestos está en el estado de oxidación (+III);
- uno o más restos P-X y agua, en los que el átomo de P del compuesto que comprende el resto P-X está en el estado de oxidación (+III);
- dos o más restos P-O-P y agua, en los que el compuesto que comprende el resto P-O-P tiene un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y un átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V);

en los que los compuestos que tienen uno o más restos P-OH pueden ser accesibles mediante tautomerización de un resto $>P(=O)H$,

en los que X es un halogenuro seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo y en los que el nivel de halógeno en el compuesto que comprende el resto anhídrido P-O-P es de 1000 ppm o inferior, preferentemente de 500 ppm o inferior y, más preferentemente, de 200 ppm o inferior.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P se selecciona entre el grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo, pirofosfito de tetraetilo y el compuesto que comprende el resto anhídrido P-O-P obtenido de la combinación de ácido fosforoso y hexaóxido de tetrafósforo, de ácido fosforoso y decaóxido de tetrafósforo, de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo, de fosfito de dimetilo y decaóxido de tetrafósforo, de tricloruro de fósforo y agua y de hexaóxido de tetrafósforo y agua.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto que comprende los restos anhídrido P-O-P es hexaóxido de tetrafósforo.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa a) se divide en dos etapas separadas que comprenden:

- a1) hacer reaccionar la 2,5-dicetopiperazina con formaldehído para formar N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina;
- a2) hacer reaccionar dicha N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con un compuesto que comprende uno o más restos anhídrido P-O-P, teniendo dichos restos un átomo de P en el estado de oxidación (+III) y el otro átomo de P en el estado de oxidación (+III) o (+V), en presencia de un catalizador ácido, para formar N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus derivados.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la relación molar del formaldehído con respecto a la 2,5-dicetopiperazina está comprendida entre 2,0 y 8,0, preferentemente entre 2,0 y 3,0 y, más preferentemente, entre 2,4 y 2,8.
- 5 11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la 2,5-dicetopiperazina se hace reaccionar con formaldehído en condiciones acuosas alcalinas a un pH superior a 7,0, preferentemente comprendido entre 7,1 y 11,0, más preferentemente entre 7,5 y 10,0 y, lo más preferente, entre 8,0 y 9,0.
- 10 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 11, en el que la etapa a1) de la reacción se obtiene calentando a una temperatura comprendida entre 60 °C y 100 °C y, preferentemente, entre 70 °C y 90 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 20 minutos y 120 minutos.
- 15 13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 12, en el que la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, formada en la etapa a1), se aísla.
- 20 14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 13, en el que la etapa a2) comprende un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en 1,4-dioxano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, ácido acético, sulfolano, bis(trifluorometilsulfonyl)imida de 1-etil-3-metil-imidazol o una mezcla de los mismos.
- 25 15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 14, en el que el compuesto que comprende el grupo anhídrido P-O-P y la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, en presencia de un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, se mezclan gradualmente mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 120 °C.
- 30 16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 15, en el que la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina, en forma sólida o en solución, se añade gradualmente al compuesto que comprende el resto anhídrido P-O-P que comprende un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 120 °C.
- 35 17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 16, en el que la relación de equivalentes de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con respecto al resto anhídrido P-O-P en la etapa a2) está comprendida entre 0,2 y 2,5, preferentemente entre 0,3 y 2,0 y, más preferentemente, entre 0,5 y 1,5.
- 40 18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 17, en el que la relación molar de la N,N'-dimetilol-2,5-dicetopiperazina con respecto al hexaóxido de tetrafósforo en la etapa a2) está comprendida entre 0,5 y 5,0, preferentemente entre 0,6 y 4,0 y, más preferentemente, entre 1,0 y 3,0.
- 45 19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 18, en el que la etapa a2), tras completar la adición del compuesto que comprende el resto anhídrido P-O-P se calienta opcionalmente a una temperatura comprendida entre 20 °C y 120 °C, preferentemente entre 40 °C y 100 °C y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 20 horas.
- 50 20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una etapa adicional de aislamiento de la N,N'-bisfosfonometil-2,5-dicetopiperazina o sus derivados.
- 55 21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un catalizador ácido de Brønsted homogéneo seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico y mezclas de los mismos.
- 60 22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un ácido de Brønsted heterogéneo seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en:
 - (i) combinaciones de óxidos metálicos ácidos sólidos, como tales o soportados sobre un material de soporte;
 - (ii) resinas de intercambio catiónico seleccionadas entre el grupo que comprende copolímeros de estireno, etilvinil benceno y divinil benceno, funcionalizadas a fin de injertar restos SO₃H en el grupo aromático, y resinas perfluoradas que llevan grupos ácido carboxílico y/o sulfónico;
 - (iii) ácidos de Brønsted orgánicos sulfónicos, carboxílicos y fosfónicos que son esencialmente inmiscibles con el medio de reacción a la temperatura de reacción;
 - (iv) un catalizador ácido derivado de:
 - la interacción de un soporte sólido que tiene un par solitario de electrones sobre el que se deposita un ácido de Brønsted orgánico; o
 - la interacción de un soporte sólido que tiene un par solitario de electrones sobre el que se deposita un compuesto que tiene un sitio de ácido de Lewis; o
- 65

- sólidos heterogéneos funcionalizados mediante injerto químico con un grupo ácido de Brønsted o un precursor del mismo; y

(v) heteropoliácidos heterogéneos de fórmula general $H_xPM_yO_z$ en la que P se selecciona entre fósforo y silicio y M se selecciona entre wolframio y molibdeno y combinaciones de los mismos.

23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un ácido de Lewis homogéneo seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en $LiN(CF_3SO_2)_2$, $Mg(OCF_3SO_2)_2$, $Al(OCF_3SO_2)_3$, $Bi(OCF_3SO_2)_3$, $SC(OCF_3SO_2)_3$.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un ácido de Lewis heterogéneo obtenido de la interacción de un catalizador ácido de Lewis homogéneo y un compuesto polimérico orgánico o inorgánico.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones ácidas, obtenidas preferentemente a partir de un ácido volátil, preferentemente a partir de ácido clorhídrico.

26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido volátil es recuperado al final de la etapa b), opcionalmente purificado y reutilizado.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 24, en el que la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones alcalinas.

28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 24, en el que la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones neutras preferentemente en presencia de un catalizador enzimático, preferentemente una amidasa.

29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrólisis de la etapa b) se produce a una temperatura comprendida entre 25 °C y 250 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 100 horas.

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los derivados se seleccionan entre el grupo que consiste en sales de N-(fosfonometil)glicina, ésteres fosfonato de N-(fosfonometil)glicina y ésteres fosfonato de sales de N-(fosfonometil)glicina y en los que el catión de la sal se selecciona entre el grupo que consiste en amonio, isopropilamonio, etanolamonio, dimetilamonio, trimetilsulfonio, sodio y potasio.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la N-(fosfonometil)glicina o sus derivados se obtienen en un proceso discontinuo o continuo.