(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 632 779**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013** **PCT/EP2013/065122**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14012988**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013** **E 13750513 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2875034**

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

(30) Prioridad:

17.07.2012 EP 12176751

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BURCK, SEBASTIAN y
NOTTÉ, PATRICK

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 632 779 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

Campo de la invención

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

Estado de la técnica

La N-(fosfonometil) glicina, conocida en la técnica de química agrícola como glifosato, es un fitotóxico de amplio espectro muy eficaz y comercialmente importante útil para controlar el crecimiento de semillas en germinación, plántulas emergentes, y vegetación leñosa y herbácea en maduración y establecida, y plantas acuáticas. El glifosato se utiliza como herbicida post-emergente sistémico para controlar el crecimiento de una amplia variedad de hierbas anuales y perennes y especies de malas hierbas de hoja ancha en tierras de cultivo cultivadas, incluyendo la producción de algodón.

El glifosato y sus sales se aplican convenientemente en formulaciones herbicidas acuosas, que por lo general contienen uno o más tensioactivos, a los tejidos foliares (es decir, las hojas u otros órganos fotosintetizadores) de la planta de destino. Después de la aplicación, el glifosato se absorbe por los tejidos foliares y se transloca a toda la planta. El glifosato bloquea no competitivamente una vía bioquímica importante que es común a prácticamente todas las plantas. Más específicamente, el glifosato inhibe la vía del ácido shikímico que da lugar a la biosíntesis de aminoácidos aromáticos. El glifosato inhibe la conversión del ácido fosfoenolpirúvico y el ácido 3-fosfosiquímico en ácido 5-enolpiruvil-3-fosfosiquímico mediante la inhibición de la enzima ácido 5-enolpiruvil-3-fosfosiquímico sintasa (EPSP sintasa o EPSPS) que se encuentra en plantas.

Hay varias rutas de fabricación bien conocidas por las cuales se puede preparar el glifosato, por ejemplo, las vías químicas establecidas en la patente de Estados Unidos 3.969.398; CA patente 1039739; patente de Estados Unidos 3.799.758; patente de Estados Unidos 3.927.080; patente de Estados Unidos 4.237.065 y patente de Estados Unidos 4.065.491, pero todas estas vías presentan varios inconvenientes que incluyen el desperdicio de producto, problemas ambientales y, además, resultados no deseables desde un punto de vista económico.

Una vía de fabricación importante se basa en la fosfonometilación de un compuesto carbamoil carboximetilado.

La solicitud de patente WO 9835930 desvela un proceso para la preparación de un ácido N-acetil amino carboxílico por medio de una reacción de carboximetilación. En esta reacción, se forma una mezcla de reacción que contiene un par de bases, monóxido de carbono, hidrógeno y un aldehído, en particular formaldehído. El par de bases se forma por reacción de un compuesto de carbamoílo y un precursor catalizador de carboximetilación. En general el compuesto de carbamoílo es una amida, una urea o un carbamato; el precursor catalizador de carboximetilación puede ser cualquier composición que se sabe que es útil en reacciones de carboximetilación y que generalmente contiene un metal del grupo VIII de la tabla periódica. En una realización preferida, el compuesto de carbamoílo y el aldehído se seleccionan para producir un ácido N-acetil amino carboxílico que se convierte fácilmente en N-(fosfonometil) glicina, o una sal o éster de la misma, a través de la reacción con una fuente de fósforo y una fuente de aldehído. Para el caso particular en que la acetamida se convierte en ácido N-acetil iminodiacético a través de carboximetilación, hidrólisis y fosfonometilación de ácido N-acetil iminodiacético da lugar a la formación de ácido N-(fosfonometil) iminodiacético, que acto seguido se oxida, en presencia de un carbono o un catalizador de platino sobre carbono, para producir N-(fosfonometil) glicina. Por otro lado el ácido N-acetil iminodiacético puede ciclodimerizarse con la formación de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y ácido acético. A continuación, la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina se hace reaccionar adicionalmente con una fuente de ácido fosforoso y una fuente de formaldehído para formar ácido N-(fosfonometil) iminodicarboxílico, que acto seguido se oxida, en presencia de un catalizador de carbono o de platino sobre carbono, para producir N-(fosfonometil) glicina.

La solicitud de patente WO 0009520 desvela un proceso en el que se forma ácido N-acetiliminodiacético mediante una reacción de amidocarboximetilación continua. En esta reacción, se forma ácido N-(acetil) iminodiacético en un sistema reactor de amidocarboximetilación en el que se introduce continuamente una fuente de cada uno de los siguientes: (1) acetamida o un derivado de acetamida, (2) generador de formaldehído o un o derivado de formaldehído, (3) un catalizador de carbonilación, (4) monóxido de carbono y, opcionalmente, (5) hidrógeno. El ácido N-(acetil) iminodiacético: (1) se hace reaccionar con una fuente de fósforo y una fuente de formaldehído en presencia de un ácido para formar un producto de reacción de fosfonometilación que contiene ácido N-(fosfonometil) iminodiacético y ácido acético, o (2) se desacila y se cicla para formar un derivado de 2,5-dicetopiperazina y luego se hace reaccionar con una fuente de fósforo y una fuente de formaldehído en presencia de un ácido para formar un producto de reacción de fosfonometilación que contiene ácido N-(fosfonometil) iminodiacético y ácido acético. De cualquier manera, el ácido N-(fosfonometil) iminodiacético se precipita y se recupera el precipitado.

La solicitud de patente WO 0192208 desvela un proceso para la preparación de ácidos aminocarboxílicos, ácidos N-acetil amino carboxílicos, o derivados de los mismos por carboximetilación de un compuesto de amida, un precursor de amida o una fuente amida en presencia de un precursor catalítico de carboximetilación, que generalmente contiene un metal del Grupo VIII de la tabla periódica, y que comprende preferentemente cobalto, y un promotor. En una realización preferida, el promotor es un promotor de metal noble soportado. Se forma una mezcla de reacción de carboximetilación mediante la introducción de un promotor, una amida, un precursor de amida o un compuesto fuente de amida, monóxido de carbono, hidrógeno, un aldehído o un compuesto fuente de aldehído y un precursor catalítico de carboximetilación en una zona de reacción de carboximetilación. En otra realización preferida, el compuesto de amida y el aldehído se seleccionan para producir un ácido N-acetil amino carboxílico que se convierte fácilmente en N-(fosfonometil) glicina, o una sal o un éster de la misma.

En las solicitudes de patente WO 9835930, WO 0009520 y WO 0192208, la N-(fosfonometil) glicina se puede preparar por fosfonometilación de ácido N-acetil amino acético o de ácido N-acetiliminodiacético o de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, obtenida por ciclodimerización de ácido N-acetiliminodiacético. Cuando se refiere a N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina la fosfonometilación se puede realizar directamente sobre la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina o sobre el ácido aminodiacético obtenido a partir de la hidrólisis de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina. Además de N-(fosfonometil) glicina, se forman ácido acético, formaldehído y dióxido de carbono.
La ciclodimerización del ácido iminodiacético o sus derivados ya ha sido objeto de una serie de publicaciones.

La reacción de ciclación del ácido iminodiacético en una solución de etanol/agua en presencia de cloruro de níquel (II) ha sido presentada por Silva y colaboradores en Acta Crystallographica 2003, C59, páginas 562-563. Después de 16 horas a 60 °C, la solución se deja enfriar y se evapora lentamente a temperatura ambiente para generar pequeños cristales individuales de ácido 2,5-dicetopiperazina-1,4-diacético.

Se observó la transformación del ácido iminodiacético en 2,5-dicetopiperazina-1,4-diacetato en presencia de ácido oxálico, ácido nítrico y Ln_2O_3 (en el que Ln = Dy, Ho, Er o Yb) en agua durante la síntesis de polímeros de coordinación 3D basados en lantánido según lo informado por Kong et al. en Dalton Transactions, 2009, páginas 1707-1709. El acoplamiento de deshidratación intermolecular del ácido iminodiacético se realiza a 180 °C durante 100 horas.

Zang et al. informan de la ciclodimerización del ácido iminodiacético, en presencia de ácido fosfórico, en Hecheng Huaxue 2008, 1, página 72. Se desvela un tiempo de reacción de 12 horas a 170 °C.

En Heterocycles 1997, 45, página 1679, Tapia-Benavidis et al. informan de la ciclodimerización del ácido iminodiacético en tolueno en presencia de trietilborano.

En las solicitudes de patente WO 9835930, WO 0009520 y WO 0192208 se lleva a cabo la ciclodimerización de N-acetilglicina y ácido N-acetil iminodiacético a 2,5-dicetopiperazina y N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, respectivamente, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 250 °C.

Cuando se prepara el intermedio N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, la fosfonometilación produce la formación de ácido N-(fosfonometil) iminodiacético que en una etapa posterior se oxida a N-(fosfonometil) glicina, formaldehído y dióxido de carbono.

La solicitud de patente WO 2006107824 se refiere a la preparación de N-(fosfonometil) glicina a partir de ácido N-(fosfonometil) iminodiacético, y más en particular a métodos para el control de la conversión del ácido N-(fosfonometil) iminodiacético, para la identificación de puntos finales de reacción relativos a la conversión del ácido N-(fosfonometil) iminodiacético y la preparación de productos de glifosato controlando el contenido de ácido N-(fosfonometil) iminodiacético.

La patente de Estados Unidos 3.969.398 desvela un proceso para la producción de N-(fosfonometil) glicina mediante la oxidación de ácido N-(fosfonometil) iminodiacético utilizando un gas que contiene oxígeno molecular como oxidante en presencia de un catalizador que consiste esencialmente en carbono activado.

La patente de Estados Unidos 4.624.937 desvela un proceso mejorado para la producción selectiva de aminas secundarias y aminas primarias, poniendo en condiciones de reacción una amina terciaria o una amina secundaria con oxígeno o un gas que contiene oxígeno en presencia de un catalizador de carbono activado, la mejora que comprende la utilización de una catalizador de carbono activado en el que los óxidos se han eliminado de la superficie del carbono. Se ilustra la influencia del tratamiento en dos etapas del catalizador de carbono en la formación de N-(fosfonometil) glicina a partir de ácido N,N'-bis-(fosfonometil) iminodiacético.

El documento US 4 804 499 A desvela un método para la síntesis de un ácido aminometilfosfónico N-sustituido que comprende hacer reaccionar un compuesto de 2,5-dicetopiperazina en la que R1, R2 pueden ser carboxialquilo con ácido fosforoso y formaldehído en un medio ácido.

Objetivos de la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método mejorado, más preferentemente un método eficiente y respetuoso con el medio ambiente para la fabricación de N-(fosfonometil) glicina o uno de sus derivados, que no presente los inconvenientes de los métodos del estado de la técnica.

Sumario de la invención

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

a) formar una mezcla de reacción que comprende un catalizador ácido, N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y un compuesto que comprende uno o más restos de anhídrido P-O-P, en el que dichos restos comprenden 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'-bis-(fosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus ésteres de fosfonato;
b) hidrolizar la mezcla de reacción para formar N-(fosfonometil) glicina o uno de sus derivados seleccionados del grupo que consiste en sus sales, sus ésteres de fosfonato y sus sales de ésteres de fosfonato.

Las realizaciones preferidas de la presente invención desvelan una o más de las siguientes características:

- en la etapa a), el compuesto que comprende un resto de 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), se mezcla gradualmente, en una mezcla que comprende N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y un catalizador ácido, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 120 °C, preferentemente por debajo de 90 °C, más preferentemente por debajo de 80 °C;
- el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P se selecciona del grupo que consiste en:
  - hexaóxido de tetrafósforo, tetraetilpirofosfito;
  - el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido a partir 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 de anhídrido P-O-P, en el que el átomo de P de uno o más compuestos está en el estado de oxidación (+III);
  - el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido a partir 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 P-X, en el que el átomo de P de uno o más compuestos está en el estado de oxidación (+III);
  - el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido de la combinación de uno o más compuestos que tienen uno o más restos de P-X y agua, en el que el átomo de P del compuesto que comprende el resto P-X está en el estado de oxidación (+III);
  - el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido de la combinación de uno o más compuestos que tienen 2 o más restos P-O-P y agua, en las 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 el que los compuestos que tienen uno o más restos P-OH pueden ser accesibles por tautomerización de un resto >P(=O)H,
en el que X es un halogenuro seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo y,
en el que el nivel de halógeno es de 1000 ppm o inferior, preferentemente de 500 ppm o inferior y más preferentemente de 200 ppm o inferior, expresado en relación con el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P;

- el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P se selecciona del grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo, tetraetilpirofosfito, y el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido a partir 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 el resto de anhídrido P-O-P es hexaóxido de tetrafósforo;

- el catalizador ácido es un catalizador ácido homogéneo de Brönsted preferentemente seleccionado del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico y ácido hipofosforoso y sus mezclas.

- el catalizador ácido es un catalizador ácido heterogéneo de Brönsted seleccionado del grupo que consiste en:

(i) combinaciones de óxidos metálicos ácidos sólidos como tales o soportados sobre un material portador;
(ii) resinas de intercambio de cationes seleccionadas del grupo que comprende copolímeros de estireno, etilvinilbenceno y divinilbenceno, funcionalizada de manera que se injertan restos SO_3H en el grupo aromático y resinas perfluoradas que llevan grupos ácido carboxílico y/o sulfónico;
(iii) ácidos sulfónicos, carboxílicos y fosfónicos orgánicos de Brønsted (que son sustancialmente inmiscibles en el medio de reacción a la temperatura de reacción);
(iv) un catalizador ácido derivado de:

- la interacción de un soporte sólido que tiene un solo par de electrones sobre el que se deposita un ácido orgánico de Brønsted; o
- la interacción de un soporte sólido que tiene un solo par de electrones sobre el que se deposita un compuesto que tiene un sitio ácido de Lewis; o
- sólidos heterogéneos funcionalizados por injerto químico con un grupo ácido de Brönsted o uno de sus precursores; y

(v) heteropoliácidos heterogéneos de la 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 catalizador ácido de Lewis seleccionado del 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 ácido trifluorometanosulfónico.

- la mezcla de reacción de la etapa a) comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, sulfolano, tolueno, parafina, hidrocarburos alifáticos y aromáticos halogenados, tales como tetracloroetano, tricloroetileno, tetracloroetileno, tetracloruro de carbono, o clorotolueno, diclorobenceno y monoclorobenceno, bis-(trifluorometilsulfonil) imida de 1-etil-3-metil-imidazolio o una mezcla de los mismos.

- la etapa a), después de la finalización de la mezcla del compuesto que comprende un resto de 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), la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, el catalizador ácido y, opcionalmente, el disolvente, se mantienen a una temperatura comprendida entre 30 °C y 120 °C, preferentemente entre 40 °C y 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos y 72 horas, preferentemente comprendido entre 1 hora y 30 horas.

- la hidrólisis de la etapa b) se lleva a cabo en condiciones ácidas a una temperatura comprendida entre 25 °C y 250 °C, preferentemente entre 80 °C y 200 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 y 100 horas, preferentemente entre 1 y 50 horas.

- la relación equivalente de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a resto de 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 molar de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a hexaóxido de tetrafósforo está comprendida entre 0,4 y 5,0, preferentemente entre 0,6 y 4,0 y más preferentemente entre 1,0 y 3,0.

- la relación molar de catalizador ácido a N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina está comprendida entre 0,05 y 25,0, preferentemente entre 0,1 y 20,0.

- el monóxido de carbono, formado en la etapa a), se recupera y se reutiliza.

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

- la N-(fosfonometil) glicina se obtiene en un proceso discontinuo o en un proceso continuo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método económico y preferentemente respetuoso con el medio ambiente para la fabricación de N-(fosfonometil) glicina o uno de sus derivados. Por derivados la presente invención quiere decir las sales y los ésteres de fosfonato de N-fosfonometilglicina.

Las sales de N-(fosfonometil) glicina comprenden el anión carboxilato y/o (di)fosfonato y un catión o el catión de amonio de N-(fosfonometil) glicina agronómicamente aceptable y un anión agronómicamente aceptable.

Las sales preferidas son las sales de amonio, isopropilamonio, etanolamonio, dimetilamonio, trimetilsulfonio, de sodio y de potasio en las que la relación del catión al anión de N-(fosfonometil) glicina está comprendida entre 0,1 y 3,0.

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

Los ésteres de fosfonato comprenden uno o más grupos hidrocarbilo sustituidos o no sustituidos que pueden estar ramificados o no ramificados, saturados o insaturados y pueden contener uno o más anillos. Los hidrocarbilos adecuados incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. También incluyen 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 con un átomo distinto de 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 una amida o un grupo nitrilo o un átomo de azufre para formar, por ejemplo, un grupo tioéter.

Los ésteres de fosfonato en general se preparan en la etapa a), utilizando el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P sustituido con los sustituyentes hidrocarbilo correspondientes.

Los derivados de N-fosfonometilglicina se pueden obtener como tales como resultado de la etapa b) de la reacción de hidrólisis o los obtenidos por el tratamiento adicional de N-(fosfonometil) glicina.

Por derivados, la presente invención se refiere a sales, ésteres de fosfonato, o ésteres de fosfonato de sales de N-(fosfonometil) glicina.

En la presente invención se entiende que la expresión N-(fosfonometil) glicina comprende todos los derivados.

El método de la presente invención incluye las etapas de:

a) hacer reaccionar N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina con el compuesto que comprende un resto de 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), en presencia de un catalizador ácido y opcionalmente un disolvente, para formar N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus derivados;
b) hidrolizar la N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina formada, sus formas deshidratadas o sus derivados para obtener la N-(fosfonometil) glicina o uno de sus derivados.

La N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina se puede obtener por ciclodimerización de ácido iminodiacético

Aunque el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo y especies parcialmente hidrolizadas del hexaóxido de tetrafósforo obtenido a través de reacción de 1 mol de hexaóxido de tetrafósforo con 1, 2, 3, 4 y 5 moles de agua, respectivamente, se entiende que, para los fines de la invención, se pueden utilizar todos los compuestos que comprenden al menos un resto de anhídrido P-O-P 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 compuestos que comprenden resto de anhídrido P-O-P adecuados pueden comprender un resto de anhídrido P-O-P en el propio compuesto (por ejemplo, P_4O_6 o pirofosfitos $(RO)_2P\text{-}O\text{-}P(OR)_2$) o se pueden generar in situ combinando reactivos que formarán el resto de anhídrido P-O-P necesario tras la combinación antes de reaccionar con la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina.

Las combinaciones de reactivos adecuadas son

a) compuestos que contienen al menos un resto P-OH (también accesible por tautomerización de un resto >P(=O)H en >P(LP)OH (en la que LP representa un solo par de electrones) como es posible para el fosfito de dimetilo $(MeO)_2P(=O)H$) y compuestos que contienen al menos un resto de 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 o

d) compuestos que contienen restos de anhídrido P-O-P y H_2O para la 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 estado de oxidación (+III), mientras que en el caso c) el átomo de P tiene que estar en estado de oxidación (+III) y en el caso d) los restos P-O-P 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), con el fin de formar el compuesto que comprende el resto de 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).

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

Las combinaciones descritas en a) se obtienen haciendo reaccionar, por ejemplo, óxidos de fósforo con la fórmula P_4O_n con n = 6-10, pirofosfitos sustituidos con alquilo, ácido pirofosforoso, ácido isohipofosfórico, ácido metafosfórico o ácido polifosfórico con ácido fosforoso, ácido fosfórico, fosfitos mono o disustituidos con la fórmula $(RO)PO_2H_2$ o $(RO)_2POH$ en las que R es un grupo alquilo o arilo, ésteres de 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 darán lugar a compuestos que comprenden el resto de 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).

Las combinaciones descritas en b) se obtienen combinando PCl_3, PBr_3, $P(O)Cl_3$, mono o dicloro fosfitos como $(RO)_2PCl$ y $(RO)PCl_2$ con ácido fosforoso, ácido fosfórico, mono o fosfitos disustituidos con fórmula $(RO)PO_2H_2$ o $(RO)_2POH$ con la condición de que tales combinaciones conducirán a resto de anhídrido P-O-P que comprende compuesto 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).

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

Con el fin de obtener compuestos que comprenden un resto de anhídrido P-O-P libres de funciones P-X, las funciones P-X restantes se hidroliza con agua. Los restos de anhídrido P-O-P remanentes también se pueden hidrolizar, siempre que permanezca el resto de 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 preferidos son hexaóxido de tetrafósforo, tetraetilpirofosfito 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 puede convertir en los ácidos fosfónicos de acuerdo con esta invención se determina por la cantidad de átomos de P (+III) y la cantidad de restos de anhídrido P-O-P. Si hay más restos de anhídrido P-O-P que átomos de P (+III), entonces todo átomos de P (+III) se convierten en ácidos fosfónicos. Si hay menos restos de anhídrido P-O-P que átomos de P (+III), entonces solo se convierte una parte de átomos de P (III) igual a la cantidad de restos de anhídrido P-O-P en ácidos fosfónicos.

En el caso de que se utilicen materiales de partida que contienen halógeno, por ejemplo, PCl_3, $POCl_3$ o PBr_3, el nivel de halógeno en el compuesto que comprende el anhídrido P-O-P se mantiene por debajo de 1000 ppm, por lo general por debajo de 500 ppm, preferentemente por debajo de 200 ppm, expresado en relación al material P-O-P que es el 100 %. Por lo tanto, 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, por ejemplo, por soplado de un gas inerte seco, como nitrógeno o helio, a través de la solución.

El hexaóxido de tetrafósforo utilizado preferentemente dentro del alcance de la presente invención puede ser representado por un compuesto sustancialmente puro que contiene al menos 85 %, preferentemente más de 90 %, más preferentemente al menos 95 % y en una ejecución particular de al menos 97 % de P_4O_6. Mientras hexaóxido de tetrafósforo, adecuado para su uso dentro del contexto de esta invención, puede fabricarse mediante cualquier tecnología conocida, en las ejecuciones preferidas se prepara de acuerdo con el método descrito en las solicitudes de patente WO 2009068636 y/o WO 2010/055056 en la sección titulada "Proceso para la fabricación de P_4O_6 con un mejor rendimiento". En detalle, oxígeno, o una mezcla de oxígeno y gas inerte, y fósforo gaseoso o líquido se hacen reaccionar en cantidades esencialmente estequiométricas en una unidad de reacción a una temperatura en el intervalo de 1600 a 2000 K, eliminando el calor creado por la reacción exotérmica del fósforo y el oxígeno, mientras se mantiene un tiempo de residencia preferido de 0,5 a 60 segundos, seguido por enfriamiento rápido del producto de reacción a una temperatura por debajo de 700 K y el refinado del producto de reacción en bruto por destilación. El hexaóxido de tetrafósforo así preparado es un producto puro que generalmente contiene al menos el 97 % del óxido. El P_4O_6 así producido generalmente se representa 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 en relación al P_4O_6 que es el 100 %. El tiempo de residencia preferido es de 5 a 30 segundos, más preferentemente de 8 a 30 segundos. El producto de reacción, en una realización preferida, se puede inactivar a una temperatura inferior a 350 K.

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

Por razones de conveniencia y experiencia operativa, el hexaóxido de tetrafósforo, representados por P_4O_6, es de alta pureza y contiene niveles de impurezas muy bajos, en particular fósforo elemental, P_4, a un nivel por debajo de 1000 ppm, por lo general por debajo de 500 ppm y preferentemente no superior a 200 ppm, expresado en relación al P_4O_6 que es el 100 %.

El catalizador ácido utilizado en el ámbito de la presente invención preferentemente es un catalizador ácido homogéneo de Brönsted, opcionalmente en presencia de un disolvente, o un catalizador ácido heterogéneo de Brönsted, en presencia de disolvente, o un catalizador de ácido de Lewis, en presencia de disolvente.

Por otra parte el catalizador ácido de Brönsted puede ser al mismo tiempo el disolvente y el catalizador; con el fin de que sea un catalizador de Brønsted adecuado, el disolvente debe estar caracterizado por un pKa de menos de 5.

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

El catalizador ácido heterogéneo de Brönsted se selecciona preferentemente del grupo de:

(i) combinaciones de óxidos metálicos ácidos sólidos como tales o soportados sobre un material portador;
(ii) resinas de intercambio de cationes seleccionadas del grupo que comprende copolímeros de estireno, etilvinilbenceno y divinilbenceno, funcionalizadas de manera que se injertan restos SO_3H en el grupo aromático y resinas perfluoradas que llevan grupos ácido carboxílico y/o sulfónico;
(iii) ácidos sulfónicos, carboxílicos y fosfónicos orgánicos de Brønsted (que son sustancialmente inmiscibles en el medio de reacción a la temperatura de reacción);
(iv) un catalizador ácido derivado de:

- la interacción de un soporte sólido que tiene un solo par de electrones sobre el que se deposita un ácido orgánico de Brønsted; o
- la interacción de un soporte sólido que tiene un solo par de electrones sobre el que se deposita un compuesto que tiene un sitio ácido de Lewis; o
- sólidos heterogéneos funcionalizados por injerto químico con un grupo ácido de Brönsted o uno de sus precursores; y

(v) heteropoliácidos heterogéneos de la 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 heterogéneo de Brönsted para su uso en el método de la presente invención se selecciona preferentemente del grupo que consiste en resinas poliméricas macrorreticulares, que representa una estructura continua de poros abiertos y que comprende restos de ácido sulfónico, carboxílico y/o fosfónico.

El catalizador ácido heterogéneo de Brönsted es sustancialmente insoluble o inmiscible en el medio de reacción. El catalizador puede formar, en las condiciones de reacción, en particular a la temperatura de reacción, una segunda fase líquida y se puede recuperar al final de la reacción mediante técnicas convencionales tales como filtración o separación de fases.

Los catalizadores ácidos homogéneos de Brönsted pueden dejar un residuo en el producto de reacción final. Sin embargo, se conocen técnicas para recuperar el catalizador ácido del medio de reacción, tal como intercambio iónico, nano filtración o electrodiálisis que se puede utilizar para resolver o mitigar los problemas. Como alternativa, el producto final se puede separar por ejemplo por precipitación usando un co-disolvente y el catalizador de Brønsted recuperado y reciclado después de la eliminación del co-disolvente.

El ácido de Lewis que se incluye en el disolvente en general es un ácido de Lewis homogéneo o heterogéneo.

Los disolventes ácidos de Brønsted se pueden sustituir por ácidos de Lewis disueltos o suspendidos en un disolvente orgánico.

Los ácidos de Lewis homogéneos preferidos se pueden seleccionar a partir de sales metálicas que tienen la fórmula general:

$$MX_n$$

en la que M representa un elemento del grupo principal o un metal de transición como Li, B, Mg, Al, Bi, Fe, Zn, La, Sc, Yb, o Pd ; X en MX_n normalmente es un anión de un ácido o derivado de ácido como Cl, OTf o NTf_2, en las 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 de un metal en el límite entre duro y blando de acuerdo con el concepto HSAB (base ácido blando duro, por sus siglas en inglés) como Li, Mg, Al, Sc, Zn, Bi, y aniones débilmente coordinantes como OTfo NTF_2. Ejemplos de dichas combinaciones preferidas son: $LiNTf_2$, $Mg(OTf)_2$, $Al(OTf)_3$, $Bi(OTf)_3$.

Ácidos de Lewis heterogéneos preferidos se pueden representar por especies de subclases seleccionadas a discreción creadas por la interacción/unión de ácidos de Lewis homogéneos, por ejemplo de complejos metálicos, sales metálicas o especies organometálicas con esqueletos poliméricos orgánicos o inorgánicos. Un ejemplo de dichas subclase es una matriz de poliestireno con grupos $Sc(OTf)_2$ unidos. Dicho catalizador se puede preparar por ejemplo, por interacción de una resina de ácido poliestireno 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 diferentes maneras, por ejemplo mediante la determinación ácido base de los grupos de ácido sulfónico sin reaccionar, por determinación cuantitativa del ácido tríflico liberado y por medición ICP de la cantidad de Sc en la resina.

Ejemplos típicos de disolventes orgánicos adecuados son: anisol; hidrocarburos clorados y fluorados tales como fluorobenceno, clorobenceno, tetracloroetano, tetracloroetileno, dicloroetano, diclorometano; disolventes polares como diglima, glima, óxido de difenilo, derivados de glicol de polialquileno con grupos OH protegidos terminalmente tales como OR*** en la que R*** es un grupo alquilo o acilo inferior; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ciclohexano; éteres no cíclicos tales como éter dibutílico, éter dietílico, éter diisopropílico, éter dipentílico, y butil metil éter; éteres cíclicos como tetrahidrofurano, dioxano y tetrahidropirano; éteres mixtos cíclicos/no cíclicos como ciclopentilmetiléter; sulfonas cíclicas y no cíclicas como sulfolano; disolventes aromáticos como tolueno, benceno, xileno; acetatos orgánicos como acetato de etilo; nitrilos orgánicos tales como acetonitrilo, benzonitrilo; fluidos de silicio como polimetilfenilsiloxano o mezclas de los mismos; líquidos iónicos no reactivos como trifluorometanosulfonato de 1-n-butil-imidazolio, y bis-(trifluorometil sulfonilo)imida de 1-etil-3-metil-imidazolio o una mezcla de los mismos.

En una realización preferida de la presente invención, el disolvente orgánico es un catalizador de Brønsted homogéneo caracterizado por un pKa igual o inferior a 5 y se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido fluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido triclorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido terc-butil-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbenceno-sulfónico, ácidos perfluoro o percloro sulfónicos, ácidos perfluoro o percloro carboxílicos, ácido fosforoso, ácido fosfórico y mezclas de los mismos.

Ventajosamente en la etapa a) la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, en presencia del catalizador ácido, se disuelve en un disolvente, en el que la solución resultante comprende entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 30 % en peso y preferentemente entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 20 % en peso de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina.

Con el fin de disolver la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, en presencia del catalizador ácido, en el disolvente puede ser necesario calentar la mezcla de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, catalizador y disolvente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 90 °C, más preferentemente entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C con agitación. Por otra parte, se pueden utilizar ultrasonidos para llevar a cabo la disolución de la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina en la mezcla disolvente/catalizador a temperatura ambiente.

Una vez que la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina se ha disuelto en la mezcla de disolvente/catalizador, el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P, preferentemente hexaóxido de tetrafósforo, y que comprende la solución de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y el catalizador ácido, manteniendo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C, se mezclan gradualmente, bajo agitación, de tal manera que, durante la mezcla, la temperatura de la mezcla de reacción no excede de aproximadamente 120 °C, preferentemente de aproximadamente de 90 °C y más preferentemente de aproximadamente 80 °C.

En una realización de la presente invención, el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P, preferentemente el hexaóxido de tetrafósforo, se añade gradualmente, bajo condiciones de mezcla óptimas, a la solución que comprende la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y el catalizador ácido, manteniendo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C, de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de aproximadamente 120 °C, preferentemente de aproximadamente de 90 °C y más preferentemente de aproximadamente 80 °C.

En una realización preferida de la presente invención, se añadió gradualmente la solución que comprende la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, manteniendo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C, bajo condiciones de mezcla óptimas, al compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P, preferentemente al hexaóxido de tetrafósforo, y el catalizador ácido de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de aproximadamente 120 °C, preferentemente de aproximadamente de 90 °C y más preferentemente de aproximadamente de 80 °C.

En la etapa a) la relación de "moles de catalizador ácido" a "equivalentes de resto de 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)" es de al menos aproximadamente 0,01 y preferentemente está comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10,0

En la etapa a) la relación molar de "catalizador ácido" a "N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina" es de al menos aproximadamente 0,01 y preferentemente está comprendida entre aproximadamente 0,05 y 25,0, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20.

La relación equivalente de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina al resto de anhídrido P-O-P en la etapa a) preferentemente está comprendida entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2,5, más preferentemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 2,0 y aún más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5.

El compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P es preferentemente hexaóxido de tetrafósforo. La relación molar de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a hexaóxido de tetrafósforo en la etapa a) 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.

La mezcla gradual del compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P, preferentemente hexaóxido de tetrafósforo, y la solución que comprende N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y el catalizador ácido se lleva a cabo bajo agitación vigorosa. Una vez completada la mezcla, el contenido del reactor se agita a una temperatura sustancialmente constante comprendida entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 120 °C, preferentemente entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 72 horas y preferentemente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 30 horas.

Durante la reacción del compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P con N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, se forman monóxido de carbono y compuestos que comprenden el resto P-C en cantidades equimolares.

Durante la conversión se pueden formar dos moles de CO por cada mol convertido de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina. El CO abandonará la mezcla de reacción como gas de muy alta pureza. Este CO gaseoso se puede utilizar en muchas aplicaciones, por ejemplo, como combustible, en combinación con hidrógeno para la fabricación de metanol e hidrocarburos Fischer-Tropsch, por reacciones de hidroformilación, por carbonilación de alcohol, por ejemplo, carbonilación de metanol a ácido acético o la conversión de acetato de metilo a anhídrido acético.

Después de la terminación de la etapa a), la mezcla de reacción de la etapa a), que comprende la N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus derivados, se hidrolizan en la etapa b). Esta hidrólisis se lleva a cabo ventajosamente en condiciones ácidas, neutras o alcalinas y preferentemente en condiciones ácidas.

Preferentemente, se añade agua a la mezcla de reacción después de que se enfríe a temperatura ambiente. Como alternativa, la mezcla de reacción se puede enfriar mediante la adición de agua. La hidrólisis se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 250 °C, preferentemente entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 200 °C durante un periodo comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 100 horas y preferentemente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 50 horas.

Durante la hidrólisis, la N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus derivados se convierten a la N-(fosfonometil) glicina o sus derivados mientras que el posible exceso de restos de anhídrido P-O-P se convierten en restos P-OH

Los restos de anhídrido P-O-P sin reaccionar pueden ser el resultado de una conversión incompleta o el uso de un exceso estequiométrico de compuestos que comprenden el grupo anhídrido P-O-P.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención; están meramente destinados a ejemplificar la presente invención, pero no están destinados a limitar o definir el alcance de la presente invención de otra manera.

Ejemplo 1. Síntesis de N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un condensador se mezcló 4,00 g (17,2 mmol) de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina con 25 ml de ácido trifluorometanosulfónico. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se añadió 1,89 g (8,6 mmol) de hexaóxido de tetrafósforo lentamente. Después la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 75 °C. Durante la adición y durante el tiempo de reacción se observó el desprendimiento de monóxido de carbono. Se añadieron 30 ml de agua a temperatura ambiente a la mezcla de reacción que posteriormente se calentó a 95 °C durante 6 horas. Precipitó un sólido blanco que se eliminó por filtración a temperatura ambiente (rendimiento: 4,35 g). El sólido consistía en N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina al 98,9 % en peso.

El rendimiento global para el sólido aislado se determina como del 83,2 %.

En la Tabla 1 se presentan una serie de ejemplos, de acuerdo con la presente invención.

En esta tabla:

Columna 1: indica el número de identificación del ejemplo.
Columna 2: indica el número de mmoles de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina con el número de miliequivalentes de ácido carboxílico entre paréntesis.
Columna 3: indica el tipo de catalizador.
Columna 4: indica el número de mmoles de catalizador.
Columna 5: indica el número de mmoles de hexaóxido de tetrafósforo.
Columna 6: indica la relación de mmoles de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a mmoles de hexaóxido de tetrafósforo con la relación entre paréntesis de miliequivalentes de ácido carboxílico de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a mmoles de hexaóxido de tetrafósforo
Columna 7: indica la relación de mmoles de catalizador a mmoles de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina con la relación entre paréntesis de mmoles de catalizador a miliequivalentes de ácido carboxílico de la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina.
Columna 8: indica la relación de mmoles de catalizador a mmoles de hexaóxido de tetrafósforo.
Columna 9: indica la temperatura (°C) de la mezcla que comprende la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y el catalizador ácido al que se le añade el hexaóxido de tetrafósforo; esta temperatura se mantiene durante toda la adición de hexaóxido de tetrafósforo.
Columna 10: indica condiciones de temperatura (°C) y el tiempo (horas) de la mezcla de reacción tras la finalización de la adición de hexaóxido de tetrafósforo.
Columna 11: indica las condiciones de temperatura (°C) y el tiempo (horas) de la mezcla de reacción que comprende agua, para la hidrólisis de N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus derivados y de hexaóxido de tetrafósforo sin reaccionar
Columna 12: indica el rendimiento de la reacción, en % en peso, medido por espectroscopía de RMN 1H y de RMN 31P

En la tabla 1,

(1): representa el rendimiento global de N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina sólida.
(2): representa el rendimiento de N,N'-bis-(fosfonometil)-2,5-dicetopiperazina como se determina en la solución o sobre el material en bruto después de la eliminación de todos los volátiles.
(3): representa el rendimiento de N-(fosfonometil) glicina.
(4): Amberlyst 15 (en el Ej. 7) representa Amberlyst™ 15 (Rohm & Haas) y es una resina polimérica macrorreticular de ácido sulfónico, fuertemente ácida, basada en copolímero de estireno-divinilbenceno reticulado.
(5): $AlOTf_3$ significa trifluorometanosulfonato de aluminio.

Tabla 1:

Ej.	COOH (mmol)	Catalizador	Cata (mmol)	P_4O_6 (mmol)	$COOHP_4O_6$	Cata COOH	$CataP_4O_6$	T_1/tiempo °C/h	T_2/tiempo °C/h	T_3/tiempo °C/h	Rendimiento (%)
2	34,4 (68,8)	Ácido trifluorometanosulfónico	566,0	17,2	2,0 (4,0)	16,0 (8,0)	32,9	75	75/16	25/24	27,0 (1)
3	17,2 (34,4)	Ácido trifluorometanosulfónico	135,6	8,6	2,0 (4,0)	7,9 (3,9)	15,8	75	75/24	95/8	29,9 (2)
4	17,2 (34,4)	Ácido trifluorometanosulfónico	282,5	8,6	2,0 (4,0)	16,4 (8,2)	32,8	65	75/4	25	26,6 (2)
5	8,6 (17,2)	Ácido trifluorometanosulfónico	282,5	8,6	1,0 (2,0)	8,2 (4,1)	32,8	65	75/4	25	18,4 (2)
6	20,0 (40,0)	Amberlyst-15 (4) Acetonitrilo (20 ml)	9,8	10,0	2,0 (4,0)	2,0 (1,0)	1,0	25	70/7	25	0,2 (2)
7	20,0 (40,0)	Ácido trifluorometanosulfónico acetonitrilo (20 ml)	10,0	10,0	2,0 (4,0)	2,0 (1,0)	1,0	25	80/7	25	18,4 (2)
8	20,0 (40,0)	Ácido trifluorometanosulfónico 1,4-dioxano (20 ml)	10,0	10,0	2,0 (4,0)	2,0 (1,0)	1,0	25	100/5	25	0,9 (2)
9	20,0 (40,0)	Ácido trifluoroacético	326,5	10,0	2,0 (4,0)	16,3 (8,2)	1,0	32,7	50/8	25	0,9 (2)
10	20,0 (40,0)	$AlOTf_3$ (5) acetonitrilo (20 ml)	2,0	10,0	2,0 (4,0)	0,1 (0,05)	0,5	25	70/6	25	2,4 (2)
11	20,0 (40,0)	Ácido trifluorometanosulfónico	282,5	10,0	2,0 (4,0)	14,1 (7,1)	28,3	60	80/6	150/12	89,4 (3)

REIVINDICACIONES

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

a) formar una mezcla de reacción que comprende un catalizador ácido, N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y un compuesto que comprende uno o más restos de anhídrido P-O-P, en el que dichos restos comprenden 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'-bis-(fosfonometil-2,5-dicetopiperazina, sus formas deshidratadas o sus ésteres de fosfonato;
b) hidrolizar la mezcla de reacción para formar N-(fosfonometil) glicina o uno de sus derivados seleccionados del grupo que consiste en sus sales, sus ésteres de fosfonato y sus sales de ésteres de fosfonato.

2. El método según la reivindicación 1, en el que en la etapa a), el compuesto que comprende un resto de 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), se mezcla gradualmente, en una mezcla que comprende N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina y un catalizador ácido, mientras que la temperatura se mantiene por debajo de 120 °C, preferentemente por debajo de 90 °C, más preferentemente por debajo de 80 °C.

3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P se selecciona del grupo que consiste en:

- hexaóxido tetrafosforoso, tetraetilpirofosfito;
- el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido a partir 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 de anhídrido P-O-P, en el que el átomo de P de uno o más compuestos está en el estado de oxidación (+III);
- el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido a partir 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 P-X, en el que el átomo de P de uno o más compuestos está en el estado de oxidación (+III);
- el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido de la combinación de uno o más compuestos que tienen uno o más restos P-X y agua, en el que el átomo de P del compuesto que comprende el resto P-X está en el estado de oxidación (+III);
- el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido de la combinación de uno o más compuestos que tienen 2 o más restos P-O-P y agua, en el 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 el que los compuestos que tienen uno o más restos P-OH pueden ser accesibles por tautomerización de un resto >P(=O)H,
en el que X es un halogenuro seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo y yodo, y
en el que el nivel de halógeno es de 1000 ppm o inferior, preferentemente de 500 ppm o inferior y más preferentemente de 200 ppm o inferior, expresado en relación al compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P se selecciona del grupo que consiste en hexaóxido de tetrafósforo, tetraetilpirofosfito, y el compuesto que comprende el resto de anhídrido P-O-P obtenido a partir 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 o de hexaóxido de tetrafósforo y agua.

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

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un catalizador ácido homogéneo de Brønsted preferentemente seleccionado del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosforoso, ácido fosfórico y ácido hipofosforoso y sus mezclas.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un catalizador ácido heterogéneo de Brönsted seleccionado del grupo que consiste en:

(i) combinaciones de óxidos metálicos ácidos sólidos como tales o soportados sobre un material portador;
(ii) resinas de intercambio de cationes seleccionadas del grupo que comprende copolímeros de estireno, etilvinilbenceno y divinilbenceno, funcionalizadas de manera que se injertan restos SO_3H en el grupo aromático y resinas perfluoradas que llevan grupos ácido carboxílico y/o sulfónico;

(iii) ácidos sulfónicos, carboxílicos y fosfónicos orgánicos de Brønsted (que son sustancialmente inmiscibles en el medio de reacción a la temperatura de reacción);
(iv) un catalizador ácido derivado de:

- la interacción de un soporte sólido que tiene un solo par de electrones sobre el que se deposita un ácido orgánico de Brønsted; o
- la interacción de un soporte sólido que tiene un solo par de electrones sobre el que se deposita un compuesto que tiene un sitio ácido de Lewis; o
- sólidos heterogéneos funcionalizados por injerto químico con un grupo ácido de Brönsted o uno de sus precursores; y

(v) heteropoliácidos heterogéneos de la 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.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es un catalizador ácido de Lewis seleccionado del grupo que consiste en $LiN(CF_3SO_2)_2$, $Mg(OCF_3SO_2)_2$, $Al(OCF_3SO_2)_3$, $Bi(OCF_3SO_2)_3$ y $Sc(OCF_3SO_2)_3$.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador ácido es ácido trifluorometanosulfónico.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de reacción de la etapa a) comprende un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, sulfolano, tolueno, parafina, hidrocarburos alifáticos y aromáticos halogenados, tales como tetracloroetano, tricloroetileno, tetracloroetileno, tetracloruro de carbono, o-clorotolueno, diclorobenceno y monocloro benceno, bis-(sulfonil trifluorometil) imida de 1-etil-3-metil-imidazolio y sus mezclas.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa a), después de la finalización de la mezcla del compuesto que comprende un resto de 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), la N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina, el catalizador ácido y, opcionalmente, el disolvente, se mantiene a una temperatura comprendida entre 30 °C y 120 °C, preferentemente entre 40 °C y 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 minutos y 72 horas, preferentemente comprendido entre 1 hora y 30 horas.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrólisis de la etapa b) se realiza bajo condiciones ácidas a una temperatura comprendida entre 25 °C y 250 °C, preferentemente entre 80 °C y 200 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 10 y 100 horas, preferentemente entre 1 y 50 horas.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación de equivalentes de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a resto de 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.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar de N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina a hexaóxido de tetrafósforo está comprendida entre 0,4 y 5,0, preferentemente entre 0,6 y 4,0 y más preferentemente entre 1,0 y 3,0.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar del catalizador ácido a N,N'-bis-(carboximetil)-2,5-dicetopiperazina está comprendida entre 0,05 y 25,0, preferentemente entre 0,1 y 20,0.

16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se recupera el monóxido de carbono y se reutiliza.

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

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la N-(fosfonometil) glicina se obtiene en un proceso discontinuo o en un proceso continúo.