

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 151**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/655 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012 PCT/EP2012/067566**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12755885 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2753625**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de compuestos que contienen un grupo alfa-oxifósforo mediante el uso de un activador**

30 Prioridad:

08.09.2011 EP 11180533

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

04.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BURCK, SEBASTIAN, R. W. y
NOTTÉ, PATRICK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 151 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de compuestos que contienen un grupo alfa-oxifósforo mediante el uso de un activador

En el presente documento se describe un procedimiento de fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifósforo, que tiene la fórmula:



por reacción de un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico con un componente P nucleófilo, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, por lo que el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico o el componente nucleófilo P o ambos se hacen reaccionar en primer lugar con un activador. Después de completar la reacción, se puede añadir agua al final de la reacción y se recupera el compuesto que
10 contiene un grupo α -oxifósforo formado. La reacción libera monóxido de carbono como resultado de la conversión de la función ácido α -oxicarboxílico.

La técnica anterior no se pronuncia ni sugiere respecto a la síntesis de compuestos que contienen un grupo α -oxifosfórico partiendo de compuestos que contienen un grupo ácido α -oxicarboxílico ya sea activando los compuestos que contienen un grupo ácido α -oxicarboxílico, un componente nucleófilo P o ambos.

15 Se han descrito enfoques sintéticos hacia α -oxifosfonatos partiendo de un ácido α -oxicarboxílico, por ejemplo, para la síntesis de nucleósido fosfonatos acíclicos. La reacción procede a través de la reducción descarboxilativa de la función de ácido α -oxicarboxílico a una función de éter de vinilo seguida de la adición de la función hidroxilo del éster hidroximetilfosfónico. Este procedimiento introduce una unidad estructural de ácido α -oxifosfónico "preformado" en lugar de reemplazar la función de ácido carboxílico por un grupo de ácido fosfónico. [WO2006015261A2] [R.L. Mackman et al., Bio. Med. Chem. 2007, 15, 5519-5528; R.L. Mackman et al., Bio. Med. Chem. Let. 2007, 17, 6875-6879; R.L. Mackman et al., Bio. Med. Chem. Let. 2008, 18, 1116-1119; C.G. Boojarma et al., Bio. Med. Chem. Let. 2007, 18, 1120-1123; R.L. Mackman et al., Bio. Med. Chem. 2010, 18, 3606-3617]
20

Un enfoque adicional implica la escisión de ésteres de ácido α -oxifosfónico con clorotrimetilsilano [A.J. Gutierrez et al, Nucleos. Nucleot. Nucl. 2001, 20(4-7), 1299-1302] o bromotrimetilsilano [T. Haemers et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16(6), 3361-3371], que requiere antes la síntesis de los ésteres de ácido α -oxifosfónico apropiados en una síntesis de múltiples etapas.
25

Los ácidos α -oxifosfónicos pueden obtenerse directamente por reacción de formales con PCl_3 y posterior hidrólisis. [K.A. Petrov et al., Zh. Obshch. Khim. 1980, 50(5), 1021-1026] Una desventaja importante de esta ruta es el muy bajo rendimiento. Otros ejemplos de fosfonatos se describen en Wróblewski et al., Tetrahedron 2005, 61, 11930-11938, McGrath et al., Org. & Biomol. Chem. 2009, 7, 1944-1953, Gazizov et al., J. Gen. Chem. URSS 1978, 48, 1802-1806, Kozhushko et al., J. Gen. Chem. URSS 1980, 50(6), 1029-1041, Petrov et al., J. Gen. Chem. URSS 1980, 50(4), 628-633, Palliichuk et al., J. Gen Chem. URSS 1989, 57, 264-272, Grisley et al., J. Chem & Eng. Data 1974, 19(2), 175-179 y DE 197 08 722 A1.
30

Si bien se conoce la síntesis de α -oxifosfonatos, este estado de la técnica es de poco valor económico teniendo en cuenta los procedimientos de pasos múltiples frecuentemente complejos y el hecho de que se consiguen bajos rendimientos, baja pureza y baja selectividad. Esto implica la formación de niveles significativos de productos de bajo valor.
35

Es un objeto principal de la presente invención proporcionar un procedimiento a partir de los compuestos correspondientes que contienen un grupo ácido α -oxicarboxílico y un componente P nucleófilo para la fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifósforo. Es otro objeto de esta invención proporcionar un procedimiento para la fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifosfórico con altos rendimientos de los derivados de fósforo. Todavía otro objeto de la invención tiene por objeto seleccionar reactivos que se pueden usar para producir compuestos que contienen un grupo α -oxifósforo con alto rendimiento y pureza. Otro objeto más de la invención contempla la fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifósforo con alta pureza y selectividad. Otro objetivo de la invención reside en definir una disposición del procedimiento capaz de producir compuestos específicos que contienen un grupo α -oxifósforo bajo exclusión virtual de LOOPS (como se define más adelante) para asegurar así una operación segura capaz de producir altos rendimientos. Todavía otro objeto de la invención se refiere a generar compuestos que contienen un grupo α -oxifósforo con una gran variedad de sustituyentes en el fragmento α -oxi.
40
45

El término "porcentaje" o "%" tal como se utiliza en la presente solicitud significa, a menos que se defina lo contrario, "porcentaje en peso" o "% en peso". Los términos "ácido fosfónico" y "fosfonato" también se usan indistintamente dependiendo, por supuesto, de condiciones de alcalinidad/acidez predominantes en el medio. El término "ppm" significa "partes por millón". A no ser que se defina lo contrario, los valores de pH se miden a 25°C en el medio de reacción como tal. El término "ambiente" con respecto a la temperatura y la presión significa condiciones terrestres que habitualmente prevalecen a nivel del mar, es decir, la temperatura está entre 18°C-25°C y la presión es de $1,31989 \cdot 10^3 - 1,39988 \cdot 10^3$ hPa (990- 1050 mm Hg). El término "adyuvante" define clases de compuestos que
50
55

pueden estar presentes durante la reacción para proporcionar beneficios sin ser afectados como resultado de la reacción. El término "LOOPS" significa "bajos óxidos de fósforo". Los rendimientos informados se han determinado mediante ³¹P-RMN. La estructura química de todos los compuestos se ha establecido mediante estudios combinados de ³¹P y ¹H-RMN. El término "cíclico" abarca alquilo cíclico, alquilcíclico, alquileo cíclico, alquilalquileo cíclico y cíclico, por ejemplo, metileno ciclopentilo o metilciclopentilo o metilmetilenociclopentilo o ciclopentilo. El término "aromático" abarca aromático, alquilo aromático, alquileo aromático y alquilalquileo aromático. Los términos "cíclico" o "aromático" implican con respecto a "cíclico" una estructura de mínimo 3 átomos de carbono, con respecto a "aromático" una estructura de al menos 6 átomos de carbono. Los términos "heterocíclico" y "heteroaromático" implican la sustitución formal de 1, 2 o 3 átomos de carbono en una estructura "cíclica" o "aromática" por un heteroátomo de por ejemplo, N, O u S o combinaciones de los mismos. El término "heteroaromático" también puede estar representado por anillos de 5 miembros, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido por N, O u S.

El término "activador" abarca clases específicas de compuestos que reaccionan con funciones de ácido carboxílico dando lugar a una función de ácido carboxílico activada -COL en la que L es un buen grupo saliente. Del mismo modo, los activadores pueden reaccionar con funciones >P-OH o >P(O)H para producir funciones >P-L y con una unidad estructural P(III)-O-P(III, V) para producir dos funciones P(III)-L o una P(III)-L y una función P(V)-L.

El término "componente P nucleófilo" abarca compuestos de fósforo que contienen funciones >P-OH o >P(O)H y/o al menos una unidad estructural P(III)-O-P(III, V), en los que el átomo de fósforo posee un par solitario lp, o una función que puede tautomerizar en un par solitario, un ejemplo para este último caso es la tautomerización entre el ácido fosfónico (HO)₂P(O)H y el ácido fosforoso (HO)₃P(lp).

El término "compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico" significa que el compuesto descrito puede ser una estructura molecular o polimérica en la que están presentes uno o más grupos de ácido α-oxicarboxílico. Por consiguiente, los términos "componente P nucleófilo" y "compuesto que contiene un grupo α-oxifósforo" significan que los compuestos descritos pueden ser una estructura molecular o una estructura polimérica y que en el "compuesto que contiene un grupo α-oxifósforo" o más grupos α-oxifósforo están presentes. Este procedimiento proporciona un procedimiento para la conversión de al menos una función de ácido α-oxicarboxílico de un compuesto que contiene grupos de ácido α-oxicarboxílico en un grupo α-oxifósforo.

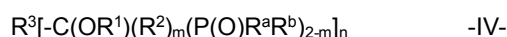
El término "un buen grupo saliente" significa un anión monoatómico o un anión poliatómico o una especie neutra poliatómica cuyo ácido conjugado es fuerte, es decir, tiene un pKa < o igual a 4. Los ejemplos son Br⁻, I⁻, Cl⁻, CH₃-SO₃⁻, CF₃-SO₃⁻, p-CH₃-Fenil-SO₃⁻, CF₃-COO⁻ y H₂O.

El término "relación de equivalentes" significa relación molar equivalente.

Los anteriores y otros objetos pueden ahora satisfacerse haciendo reaccionar compuestos que contienen un grupo de ácido α-oxicarboxílico con un componente P nucleófilo, en donde el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, por lo que el compuesto que contiene un ácido α-oxicarboxílico o el componente nucleófilo P o ambos se hacen reaccionar primero con un activador.

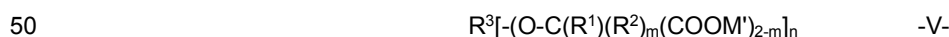
El compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico puede estar representado por el ácido libre o por especies parcialmente o totalmente neutralizadas de los mismos. Como contraiones adecuados para el ácido α-oxicarboxílico neutralizado se encuentran las especies alcalinas, alcalinotérreas, amónicas y aminas protonadas. El uso de compuestos con funciones de ácido α-oxicarboxílico neutralizado o parcialmente neutralizado podría requerir un adyuvante adicional con un pKa menor que el correspondiente valor de la función de ácido α-oxicarboxílico, que se añade al inicio de la reacción en una cantidad al menos suficiente para convertir todas las funciones de ácido carboxílico neutralizadas o parcialmente neutralizadas en las correspondientes funciones de ácidos carboxílicos libres.

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos que contienen un grupo α-oxifósforo que tiene las fórmulas:



que comprende las etapas de:

hacer reaccionar compuestos que contienen un grupo ácido α-oxicarboxílico que tiene las fórmulas:



o



R¹ y R² se seleccionan independientemente de: H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando R¹ en las fórmulas -IV- y -VI- contiene un grupo aromático o heteroaromático, entonces debe haber al menos dos átomos de carbono alquileo entre el grupo aromático o heteroaromático y el átomo de oxígeno;

R³ se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 200000 átomos de carbono, por lo que [-O-C(R¹)(R²)_m(COOM')_{2-m}] en la fórmula -V- y [C(OR¹)(R²)_m(COOM')_{2-m}] en la fórmula -VI- están distribuidos en la cadena de carbono de R³ por mono- o disustitución sobre los átomos de carbono R³ individuales, uniformemente, aleatoriamente o de manera alternada o sus combinaciones con la condición de que n sea un número entero que es igual o menor que 2 veces el número de átomos de carbono en R³;

cuando n=1, R³ puede ser H o Y-B[-O-A]_x en el que x es 0-50; en la que A se selecciona entre hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 100 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; Y se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando Y es un grupo aromático o heteroaromático y x es 0, entonces B debe comprender al menos 2 átomos de carbono de alquileo entre el grupo heteroaromático o aromático y el átomo de oxígeno conectado directamente; en la que Y representa: H, un enlace doble no sustituido o sustituido, un enlace triple no sustituido o sustituido, -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR')₂, -P⁺R'₃, -N⁺R'₃, -CN, halógeno, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR')₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -NR-SO₂R', -SO_yZ, -O-SO_yZ; en donde z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es H, R, -OR, -NH₂, -NR₂, y -NHR, en donde R se selecciona independientemente de H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos están conectados, por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; B también puede ser un enlace directo cuando Y es H o un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono;

cuando n es 1, R³ puede estar conectado a R¹ y ser un enlace directo, mientras que R¹ es un grupo alquileo C₁₋₁₀ en configuración lineal;

cuando m es 1, R¹ y R² también pueden estar conectados, siendo R² un enlace directo y R¹ siendo un grupo alquileo lineal C₂₋₁₂;

R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, OR" o N(R''')₂, en la que R" se puede seleccionar de una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, si R^a o R^b es un grupo N(R''')₂, entonces los dos grupos R" pueden conectarse conjuntamente con un grupo R" que es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y el otro R" siendo un enlace directo; R^a y R^b pueden estar conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR", entonces R" del primer grupo OR" puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y el R" del segundo grupo OR" es un enlace directo; si R^a y R^b son N(R''')₂, entonces un grupo R" del primer grupo N(R''')₂ puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y un R" del segundo N(R''')₂ es un enlace directo a este grupo R" del primer grupo N(R''')₂;

n se selecciona de un número entero de 1 a 100000;

m se selecciona de 0 o 1;

en la que M' está representado por H o una especie alcalina, alcalinotérrica, amónica o amina protonada;

(i) haciendo reaccionar el compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico con un activador mediante la adición del activador al compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico, por lo que la relación molar equivalente de funciones de ácido α-oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico:funciones de activación en el activador son de 1:3 a 3:1 obteniéndose un compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico activado, seguido de la adición a dicho compuesto de un componente nucleófilo P,

en donde el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, en una relación molar equivalente de funciones de ácido α -oxicarboxílico activadas COL en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado:átomos de P nucleófilos en el componente P nucleófilo de 1:3 a 3:1; o

5 (ii) añadiendo el activador a un componente P nucleófilo, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, en una relación molar equivalente de átomos P nucleófilos en el componente P nucleófilo:funciones activadoras en el activador de 1:6 a 3:1, obteniéndose un componente P activado, seguido de la adición del componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico en una relación molar equivalente de funciones ácido α -oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico:átomos de P activados en el componente P activado de 1:3 a 3:1; o

10 (iii) haciendo reaccionar un compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico activado obtenido de acuerdo con la primera etapa mencionada en (i) con el componente P activado obtenido de acuerdo con la primera etapa mencionada en (ii) por lo que la relación molar equivalente de los átomos de P activados en el componente P activado:funciones de ácido α -oxicarboxílico activadas COL en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado es de 1:3 a 3:1, añadiendo el componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado;

15 donde L es seleccionado entre -Cl, -Br, -I, -OSO₂R^d, -OC(O)R^d en donde R^d es una cadena hidrocarbonada C₁₋₃₀ en configuración ramificada o lineal o una cadena hidrocarbonada C₁₋₃₀ en configuración ramificada o lineal parcialmente o completamente sustituido con F o Cl;

20 por lo que el modo de adición puede ser invertido, lo que significa que el compuesto que contiene una función de ácido α -oxicarboxílico o el componente P nucleófilo se añade al activador y el compuesto que contiene una función de ácido α -oxicarboxílico o el compuesto que contiene α -oxicarboxílico se añade al componente P nucleófilo o al componente P activado;

seguido de adición de agua después de completar la reacción y recuperar el producto formado,

en el que el activador se selecciona de una o más de las siguientes clases:

25 Clase A: anhídridos de ácido de ácidos orgánicos e inorgánicos;

Clase B: haluros de ácidos orgánicos e inorgánicos;

Clase C: derivados de carbonatos R^eOC(O)-O-C(O)-OR^e, Cl-C(O)-OR^e y R^fC(O)R^f;

Clase D: carbodiimidas R^e-N=C=N-R^e;

30 en las que R^e es una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal o una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal parcial o totalmente sustituida con F o Cl; donde R^f es una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración heterocíclica o heteroaromática que contiene al menos un átomo de nitrógeno que está unido al átomo de carbono carbonilo central en R^fC(O)R^f.

Se describe adicionalmente un procedimiento para la fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifosfórico que tiene la fórmula:

35
$$-O^1-C^1-P^1(O)< \quad -I-$$

que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico que tiene la fórmula:

$$-O^1-C^1-COOM' \quad -II-$$

40 en el que el átomo de oxígeno O¹ lleva dos sustituyentes, por lo que el primer sustituyente es C¹ y el segundo puede ser seleccionado entre un H o un átomo de C que lleva tres sustituyentes adicionales; en el que el átomo de carbono C¹ lleva cuatro sustituyentes por lo que el primer sustituyente es O¹, el segundo es el grupo P¹(O)< en la fórmula -I- o el grupo COOM' en la fórmula -II- y el tercero y cuarto pueden seleccionarse independientemente entre un H o un átomo de C; en el que el átomo de fósforo P¹ lleva cuatro sustituyentes por lo que el primer sustituyente es C¹, el segundo es el átomo de O y el tercero y el cuarto pueden seleccionarse independientemente entre H, un grupo C, un grupo O que lleva un sustituyente adicional seleccionado de un H o un grupo C, o un grupo N que lleva dos sustituyentes adicionales

45 seleccionados independientemente de un grupo H o C; con la limitación de que sólo un sustituyente del tercer y cuarto sustituyente de P¹ puede ser un grupo H; en la que M' está representado por H o una especie alcalina, alcalinotérrea, amónica o amina protonada;

(i) haciendo reaccionar el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico con un activador por adición del activador al compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico por lo que la relación equivalente de funciones de ácido α -oxicarboxílico -COOM' en el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico:funciones de activación en el activador son de 1:3 a 3:1, obteniéndose un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado, seguido de la adición a dicho compuesto de un componente nucleófilo P, átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, en una relación equivalente de funciones de ácido α -oxicarboxílico activadas COL en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado:átomos de P nucleófilos en el componente P nucleófilo de 1:3 a 3:1; o

(ii) añadiendo el activador a un componente nucleófilo P, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, en una relación equivalente de átomos P nucleófilos en el componente P nucleófilo:funciones activadoras en el activador de 1:6 a 3:1, obteniéndose un componente P activado, seguido de la adición del componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico en una relación equivalente de funciones ácido α -oxicarboxílico -COOM' en el compuesto que contiene un componente α -oxicarboxílico:átomos de P activados en el componente P activado de 1:3 a 3:1; o

(iii) haciendo reaccionar un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado y obtenido de acuerdo con la primera etapa mencionada en (i) con el componente P activado y obtenido de acuerdo con la primera etapa mencionada en (ii) por lo que la relación equivalente de átomos de P activados en el componente P activado:funciones de ácido α -oxicarboxílico activadas COL en el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico activado es de 1:3 a 3:1, añadiendo el componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado;

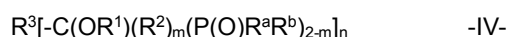
con lo que L es un buen grupo saliente;

por lo que el modo de adición se puede invertir, lo que significa que el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico o el componente P nucleófilo se añade al activador y el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico o el compuesto que contiene un α -oxicarboxílico se añade al componente P nucleófilo o al componente P activado;

seguido por adición de agua después de completar la reacción y recuperar el producto formado.

El activador se selecciona entre los compuestos que contienen funciones activadas que reaccionan en la etapa (i) con las funciones ácido α -oxicarboxílico -COOM' del compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico obteniendo los compuestos que contienen un grupo ácido α -oxicarboxílico activado que es una función ácido carboxílico activado -COL, y/o que reacciona en la etapa (ii) a través de sus funciones activadas con funciones >P-OH o >P(O)H del componente P nucleófilo obteniendo un componente P activado que contiene >P-L, y con una unidad estructural P(III)-O-P(III, V) del componente P nucleófilo obteniendo un componente P activado que contiene dos funciones P(III)-L o un P(III)-L y un P(V)-L función. L tiene el significado que se indica a continuación y es un buen grupo de salida. Un buen grupo saliente en relación con el procedimiento de la invención es un fragmento molecular que es adecuado para separarse con un par de electrones en escisión de enlace heterolítico dejando la función de ácido carboxílico activada -COL y, respectivamente, la función >P-L y el P(III)-L que ocurre en la siguiente etapa de reacción entre el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado y el componente P nucleófilo (etapa (i)), entre el componente P activado y el compuesto que contiene un α -oxicarboxílico (etapa (ii)), y entre el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado y el componente P activado (etapa (iii)). Se pueden seleccionar buenos grupos salientes adecuados para este procedimiento de entre los descritos en la bibliografía y son bien conocidos. L es preferiblemente seleccionado de entre -Cl, -Br, -I, -OSO₂R^d, -OC(O)R^d, siendo R^d una cadena hidrocarbonada C₁₋₃₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática o un grupo alquilo C₁₋₃₀ hidrocarburo ramificado, lineal o cíclico parcial o totalmente sustituido con F o Cl.

Con más detalle, esta invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifosfórico seleccionado entre las fórmulas:



que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico que tiene fórmulas seleccionadas entre:



ya sea con un activador añadiendo el activador al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico, en una

relación equivalente de funciones ácido α -oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico:funciones activadoras en el activador de 1:3 a 3:1 a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días, seguido por la reacción del compuesto obtenido que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado con un componente nucleófilo P, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, mediante la adición del componente nucleófilo P al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado, en una relación equivalente de funciones activadas de ácido α -oxicarboxílico COL en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado:átomos de P nucleófilos en el componente P nucleófilo de 1:3 a 3:1 a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días;

o con un componente P activado, obtenido por la reacción de un componente nucleófilo P con un activador, añadiendo el activador al componente P nucleófilo, en una relación equivalente de átomos P nucleófilos en el componente P nucleófilo:funciones activadoras en el activador desde 1:6 a 3:1 a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días, añadiendo el componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico, en una relación equivalente de funciones ácido α -oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico:átomos de P activados en el componente P activado de 1:3 a 3:1 a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días;

o con un activador mediante la adición del activador al compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico, en una relación equivalente de funciones de ácido α -oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico:funciones de activación en el activador de 1:3 a 3:1 a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días, seguido por la reacción del compuesto obtenido que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado con un componente P activado, obtenido por la reacción de un componente nucleófilo P con un activador, añadiendo el activador al componente P nucleófilo, en una relación equivalente de átomos P nucleófilos en el componente P nucleófilo:funciones activadoras en el activador de 1:6 a 3:1 a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días, en una relación equivalente de átomos de P activados en el componente P activado: funciones ácido α -oxicarboxílico activado COL en el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico activado de 1:3 a 3:1, mediante la adición del componente P activado al compuesto que contiene funciones activadas de ácido α -oxicarboxílico a una temperatura de 10°C a 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días;

por lo que el modo de adición se puede invertir, lo que significa que el compuesto que contiene una función de ácido α -oxicarboxílico o el componente P nucleófilo se añade al activador y el compuesto que contiene una función de ácido α -oxicarboxílico o el compuesto que contiene α -oxicarboxílico se añade al componente P nucleófilo o al componente P activado;

seguido de adición de agua después de completar la reacción y recuperar el producto formado;

en la que los grupos R^a y R^b se definen a continuación si estos grupos ya están presentes en el componente P nucleófilo usado (véase sección de componente P nucleófilo), de lo contrario R^a y/o R^b son OM', o R^a es OM' y R^b es H; m puede ser 0 o 1; n es un entero seleccionado de 1 a 100000; M está representado por H o una especie alcalina, alcalinotérrica, amónica o amina protonada;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de: H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando R¹ en las fórmulas -V- y -VI- contiene un grupo aromático o heteroaromático, entonces debe haber al menos dos átomos de carbono alquileo entre el grupo aromático o heteroaromático y el átomo de oxígeno;

R³ se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 200000 átomos de carbono, por lo que [-O-C(R¹)(R²)_m(COOM')_{2-m}] en la fórmula -V- y [-C(OR¹)(R²)_m(COOM')_{2-m}] en la fórmula -VI- se pueden distribuir sobre la cadena de carbono de R³ por mono- o disustitución sobre los átomos de carbono R³ individuales, uniformemente, aleatoriamente o de manera alternada o combinaciones de los mismos con la condición de que n sea un número entero que es igual o menor que 2 veces el número de átomos de carbono en R³;

cuando n=1, R³ puede ser H o Y-B [-O-A]_x en el que x es 0-50; en la que A se selecciona entre hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 100 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; Y se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando Y es un grupo aromático o heteroaromático y x es 0, entonces B debe comprender al menos 2 átomos de carbono de alquileo entre el grupo heteroaromático o aromático y el átomo de oxígeno conectado directamente; en la que Y puede representar: H, un enlace doble no sustituido o sustituido, un enlace triple no sustituido o sustituido -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR')₂, -P⁺R'₃, -N⁺R'₃, -CN, halógeno, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR')₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -NR-SO₂R', -SO_yZ, -O-SO_yZ; en la que z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es H, R, -OR, -NH₂, -NR₂ y -NHR en donde R se selecciona independientemente de H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal,

- cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos pueden conectarse, por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; B también puede ser un enlace directo cuando Y es H o un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono;
- 5 cuando n es 1, R³ puede estar conectado a R¹ y ser un enlace directo, mientras que R¹ es un grupo alquileo C₁₋₁₀ en configuración lineal;
- 10 cuando m es 1, R¹ y R² también pueden estar conectados, siendo R² un enlace directo y R¹ siendo un grupo alquileo lineal C₂₋₁₂.
- Preferiblemente n es un entero seleccionado de 1 a 15000;
- preferiblemente R¹ y R² se seleccionan independientemente de: H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;
- 15 preferiblemente R³ se selecciona de grupos hidrocarbonados en configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tienen de 1 a 30000 átomos de carbono; cuando n=1, R³ puede ser H o YB [-OA]_x donde A se selecciona de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en configuraciones ramificadas, lineales, cíclicas, heterocíclicas, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; en la que Y puede representar: H, un enlace doble no sustituido o sustituido, un enlace triple no sustituido o sustituido, -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR')₂, -P⁺R'₃, -N⁺R₃, -CN, halógeno, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR')₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -SO_yZ, -O-SO_yZ, -NR-SO₂R'; en la que z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es H, R, -OR, -NH₂, -NR₂ y -NHR, en donde R se selecciona independientemente de H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos pueden estar conectados por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 20 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; en la que x es preferiblemente 0-30.
- 20
- 25
- 30
- Más preferiblemente n es un número entero seleccionado de 1 a 5000;
- más preferiblemente R¹ y R² se seleccionan independientemente entre: H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;
- 35
- más preferiblemente R³ se selecciona de grupos hidrocarbonados en configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 10000 átomos de carbono;
- cuando n=1, R³ puede ser H o Y-B [-O-A]_x en la que x es 0-20; en la que A se selecciona de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; Y se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; en la que Y puede representar: H, un doble enlace no sustituido o sustituido, un enlace triple no sustituido o sustituido, -COZ, -OR, -NR₂, -CN, -Cl, -Br, -I, -O-SO_yZ, -N(CO')₂; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es H, R, -OR, -NH₂, -NR₂ y -NHR, en donde R se selecciona independientemente de H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, éstos pueden estar conectados por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado ramificado en configuración lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 10 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; B también puede ser un enlace directo cuando Y es H o un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono;
- 40
- 45
- 50
- cuando n es 1, R³ puede estar conectado a R¹ y ser un enlace directo, mientras que R¹ es un grupo alquileo C₁₋₈ en configuración lineal;
- 55
- cuando m es 1, R¹ y R² también pueden estar conectados, siendo R² un enlace directo y R¹ siendo un grupo

alquileno lineal C₂₋₈.

Los ácidos α -oxicarboxílicos más preferidos en la presente invención son:

ácido glicólico;

ácido diglicólico;

5 ácido metoxiacético;

ácido 3,6,9-trioxadecanoico;

ácido 3,6-dioxadodeciloico;

ácido 5-ftalimido-3-oxapentanoico;

ácido 2-tetrahidrofuroico.

10 El componente P nucleófilo en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3 se puede seleccionar de las siguientes clases:

Clase 1: H₃PO₃, H₃PO₂, H₄P₂O₅, H₄P₂O₆;

Clase 2: R^aR^bP(O)H, R^aPO₂H₂;

Clase 3: PX₃, R^aPX₂, R^aR^bPX;

15 Clase 4: P₄O_n con n=6-9;

Clase 5: R^aR^bR^cP;

en la que X se selecciona entre Cl o Br; en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, OR" o N(R^{'''})₂, en la que R" puede seleccionarse entre una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo sustituido independientemente por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, en la que R^{'''} puede seleccionarse independientemente entre H, una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, si R^a o R^b es un grupo N(R^{'''})₂, entonces los dos R^{'''} los grupos pueden estar conectados conjuntamente con un grupo R^{'''} que es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y siendo el otro R^{'''} un enlace directo; R^a y R^b pueden ser conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR", entonces R" del primer grupo OR" puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y el R" del segundo grupo OR" es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos N(R^{'''})₂, entonces un grupo R^{'''} del primer grupo N(R^{'''})₂ puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en cadena ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y un R^{'''} del segundo grupo N(R^{'''})₂ es un enlace directo a este grupo R^{'''} del primer grupo N(R^{'''})₂; en la que R^c es OR".

El componente P nucleófilo puede estar representado por P₄O₆ un compuesto sustancialmente puro que contiene al menos 85 %; preferentemente más del 90 %; más preferiblemente al menos 95 % y en una ejecución particular al menos 97 % de P₄O₆. Mientras que el hexaóxido de tetrafósforo, adecuado para uso dentro del contexto de esta invención, puede fabricarse mediante cualquier tecnología adecuada, en ejecuciones preferidas el hexaóxido puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en los documentos WO 2009/068636 y/o EP 08 168 898.8, titulado " Process for the manufacture of P₄O₆ with improved yield ". En detalle, el 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 de fósforo y oxígeno, manteniendo un tiempo de residencia preferido de 0,5 a 60 segundos, seguido de enfriamiento rápido del producto de reacción a una temperatura por debajo de 700 K y refinado del producto de reacción bruto por destilación. El hexaóxido así preparado es un producto puro que contiene normalmente al menos el 97 % del óxido. El P₄O₆ así producido está generalmente representado por un material de alta pureza que contiene, en particular, bajos niveles de fósforo elemental, P₄, preferiblemente por debajo de 1000 ppm, expresado en relación al P₄O₆ del 100 %. El tiempo de residencia preferido es de 5 a 30 segundos, más preferiblemente de 8 a 30 segundos. El producto de reacción puede, en una ejecución preferida, ser templado a una temperatura por debajo de 350 K. El término "P₄O₆ líquido" abarca cualquier estado del P₄O₆.

Preferiblemente, el componente P nucleófilo en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3 se

puede seleccionar entre las siguientes clases:

Clase 1: H_3PO_3 , H_3PO_2 ;

Clase 2: $R^aR^bP(O)H$, $R^aPO_2H_2$;

Clase 3: PCl_3 , R^aPCl_2 , R^aR^bPCl , PBr_3 ;

5 Clase 4: P_4O_6 ;

Clase 5: $R^aR^bR^cP$;

en las que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática, OR" o $N(R''')$, en la que R" puede seleccionarse de una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo independientemente sustituido con C_{1-20} grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, en la que R'" puede seleccionarse independientemente de H, una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática; si R^a o R^b es un grupo $N(R''')$, entonces los dos grupos R'" pueden conectarse conjuntamente con un grupo R'" que es una cadena hidrocarbonada C_{2-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática y siendo el otro R'" un enlace directo; R^a y R^b pueden ser conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C_{2-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR", entonces R" del primer grupo OR" puede ser una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y el R" del segundo grupo OR" es un enlace directo, si R^a y R^b son grupos $N(R''')$, entonces un grupo R'" del primer grupo $N(R''')$ puede ser una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y un R'" del segundo grupo $N(R''')$ es un enlace directo a este grupo R'" del primer grupo $N(R''')$; en la que R^c es OR".

Los componentes nucleófilos P más preferidos son: P_4O_6 , PCl_3 , H_3PO_3 , $(MeO)_2P(O)H$, $PhPO_2H_2$, H_3PO_2 , $(MeO)_3P$.

El tercer y/o el cuarto sustituyente de P¹ en la fórmula -I- y los grupos R^a y/o R^b en las fórmulas -III- y -IV- se introducen mediante el componente nucleófilo P utilizado como resultado de la conversión. Sin embargo, algunos componentes nucleófilos de P no contienen los grupos R^a y/o R^b , sino que se utilizan para la conversión del compuesto que contiene una función de ácido α -oxicarboxílico en los compuestos correspondientes que contienen un grupo α -oxifósforo descrito por las fórmulas -I-, -III- o -IV-. Tales componentes nucleófilos de P son, por ejemplo, P_4O_6 y H_3PO_3 . En tal caso, el tercer y/o el cuarto sustituyente de P¹ en la fórmula -I- o R^a y/o R^b en las fórmulas -III- o -IV- son OM' con M' siendo H o una especie alcalina, alcalinotérrica, amonio o amina protonada o si se usa H_3PO_2 , entonces R^a es OM' y R^b es H y si se usa $R^aPO_2H_2$ entonces R^b es OM'.

35 En casos seleccionados, el derivado de α -oxifósforo obtenido descrito por la fórmula -I-, -III- o -IV- puede reaccionar una segunda vez. Este es el caso cuando el átomo de fósforo en el derivado de α -oxifósforo todavía posee un par solitario. Este comportamiento se observó, por ejemplo, en la reacción del ácido metoxiacético activado por anhídrido trifluoroacético con H_3PO_2 como el componente P nucleófilo. Los productos de reacción son el ácido metoximetilfosfínico deseado y el ácido bis(metoximetil)fosfínico obtenido por reacción de ácido metoximetilfosfínico con un segundo ácido metoxiacético activado.

45 El activador se selecciona entre compuestos que contienen funciones activadas que reaccionan con las funciones ácido α -oxicarboxílico -COOM' del compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico obteniendo los compuestos que contienen un grupo ácido α -oxicarboxílico activado -COL y/o que reaccionan a través de sus funciones activadas con funciones $>P-OH$ o $>P(O)H$ del componente P nucleófilo obteniendo un componente P activado que contiene funciones $>P-L$ y con una unidad estructural P(III)-O-P(III, V) del componente P nucleófilo obteniendo un componente P activado que contiene dos funciones P(III)-L o una función P(III)-L y una función P(V)-L. L tiene el significado que se indica a continuación y es un buen grupo de salida.

El activador se puede seleccionar preferiblemente entre las siguientes clases:

50 Clase A: anhídridos de ácido de ácidos orgánicos e inorgánicos como los ácidos carboxílicos $R^eC(O)-O(O)CR^e$, ácidos sulfónicos $R^eSO_2-O-SO_2R^e$, ácidos fosfónicos $R^eP(O)(OH)-O-(HO)(O)PR^e$ y $[R^ePO_2]_3$, por ejemplo, como anhídrido acético, anhídrido pivalámico, anhídrido ftálico, anhídrido succínico, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, P_4O_{10} , ácido metafosfórico, ácido polifosfórico;

Clase B: haluros de ácido de ácidos orgánicos e inorgánicos como los ácidos carboxílicos $R^eC(O)Cl$, ácidos sulfónicos R^e-SO_2Cl como por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de 2,2,2-

trifluoroetanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, OPCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, (cloruro de oxalilo), $\text{C}_3\text{N}_3\text{Cl}_3$ (cloruro cianúrico), SOBr_2 , PBr_3 , BBr_3 ;

5 Clase C: derivados de carbonato $\text{R}^e\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^e$, $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^e$ y $\text{R}^f\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$, como por ejemplo, di-tert. dicarbonato de butilo, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, carbonato de bis(pentafluorofenilo), cloroformiato de etilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo, carbonildiimidazol;

Clase D: carbodiimidias $\text{R}^e-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^e$ como por ejemplo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida;

10 en la que R^e es una cadena hidrocarbonada C_{1-20} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática o una cadena hidrocarbonada C_{1-20} ramificada, lineal o cíclica, parcial o totalmente sustituida con F o Cl; en la que R^f es una cadena hidrocarbonada C_{1-20} en una configuración heterocíclica o heteroaromática que contiene al menos un átomo de nitrógeno que está unido al átomo de carbono carbonilo central en $\text{R}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^f$.

Los activadores más preferidos son: P_4O_{10} , SOCl_2 , $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida.

15 El uso de $\text{R}^e\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $\text{R}^e-\text{SO}_2\text{Cl}$ o $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^e$ puede requerir la presencia de una base como por ejemplo, una amina, alcoholato u organilo de litio. Algunos de estos activadores también se pueden usar como reactivos heterogéneos, un producto comercialmente disponible es por ejemplo, N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero (disponible en Sigma-Aldrich, No. 561843).

El componente P activado se obtiene haciendo reaccionar componentes P nucleófilos seleccionados con activadores seleccionados. Las siguientes combinaciones son posibles:

20 Clase 1 con clase A, B, C, D;

Clase 2 con clase A, B, C, D;

Clase 4 con clase A;

Las clases 3 y 5 sólo se utilizarán como componente P nucleófilo y no como componente P activado.

25 Se excluyen las combinaciones de componentes P nucleófilos con activadores que conducirían a la formación de enlaces P(III)-O-P(III, V) como por ejemplo, la combinación de compuestos de clase 1 o 2 con P_4O_{10} , ácido metafosfórico o ácido polifosfórico.

30 En algunos casos, la conversión mencionada del compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico no conduce al compuesto correspondiente esperado que contiene un grupo α -oxifósforo, sino a otro compuesto que contiene un grupo α -oxifósforo especificado por una de las fórmulas -I-, -III- y -IV-. En estos casos, el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico contiene una función o grupo lábil que se escinde bajo las condiciones de reacción aplicadas, pero permite sin embargo la conversión deseada a un compuesto que contiene un grupo α -oxifósforo. Un ejemplo de tal conversión es la reacción del ácido diglicólico especificado por la fórmula -I- con P_4O_6 , produciendo después de enfriamiento con agua además del ácido fosfonato deseado también hidroximetilfosfónico especificado por la fórmula -I- (c.f. Ejemplo 21). Cuando se usan componentes nucleófilos P que contienen

35 halógeno, como por ejemplo, PCl_3 , la presencia del HCl liberado en la mezcla de reacción puede conducir a la degradación del sustrato sí, por ejemplo, están presentes enlaces éter.

40 En los aspectos preferidos de la presente invención, el componente P nucleófilo o el componente P activado se añade a una solución del compuesto que contiene un grupo o compuesto de ácido α -oxicarboxílico que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado. El compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico o un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado también se puede añadir al componente P nucleófilo o al componente P activado, es decir, una adición inversa, que es otro aspecto preferido de esta invención. Sea cual sea el orden de adición, se puede añadir un adyuvante y/o disolvente en combinación con el componente P nucleófilo, con el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico, con el activador o todos los componentes. El adyuvante/disolvente se puede añadir a la mezcla de reacción después de la adición de todos los reactivos o de los

45 agentes de reacción individuales antes de iniciar la adición de los agentes individuales y cualquier combinación de los mismos.

El adyuvante se selecciona del grupo de:

• ácidos de Broensted;

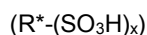
• ácidos de Lewis; y

50 • combinaciones de los mismos

Aunque se encontró que los adyuvantes mitigan/mejoran beneficiosamente el procedimiento reivindicado, en

particular la formación de una etapa de compuestos de alta pureza seleccionados que contienen un grupo α -oxifósforo, el mecanismo en virtud del cual interfieren los adyuvantes no se entiende bien. En cualquier caso, los parámetros esenciales son necesarios para generar los resultados, por cualquier estándar, inusualmente beneficiosos. Independientemente de lo anterior, se encontró que también se pueden obtener resultados superiores usando una mezcla del compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico y el componente P nucleófilo sin el uso de ningún adyuvante o disolvente.

Una clase de adyuvante son ácidos de Broensted homogéneos o heterogéneos que pueden, por ejemplo, ser ácidos sulfónicos, carboxílicos o inorgánicos. El compuesto de ácido sulfónico se selecciona entre ácidos sulfónicos y polisulfónicos homogéneos y heterogéneos. Los ácidos sulfónicos homogéneos adecuados tienen la fórmula:



en la que R^* puede seleccionarse de grupos hidrocarbonados C_{1-24} de configuración cíclica o policíclica lineal, ramificada, posiblemente sustituidos por grupos F y/o CF_3 , en los que x es 1 a 4, o grupos aromáticos C_{6-14} o alquiloaromáticos en los que el grupo alquilo puede ser C_{6-20} donde x es 1 a 3 para sistemas monoaromáticos y 1 a 4 para sistemas diaromáticos y aromáticos superiores. R^* también puede estar representado por difeniléter o difenilmetano o por alquil C_{6-20} difenilmetano o alquil C_{6-20} difeniléter con x igual a 1 a 2.

Los ácidos sulfónicos heterogéneos preferidos pueden ser representados por especies de subclases seleccionadas discretas como sigue:

(1) pueden usarse ácidos sulfónicos injertados sobre resinas que comprenden copolímeros de estireno, etilvinil benceno y divinil benceno funcionalizados para injertar grupos SO_3H en los grupos aromáticos. Estas resinas ácidas pueden utilizarse en diferentes configuraciones físicas tales como en forma de gel, en una configuración macrorreticulada o soportada sobre un material portador tal como sílice o carbonos o nanotubos de carbono. Un ejemplo conocido de tales resinas es AMBERLYST 15 de Rohm and Haas. Otros tipos de resinas incluyen resinas perfluoradas que llevan grupos ácido sulfónico. Las resinas fluoradas pueden utilizarse como tales o soportadas sobre un material inerte como sílice o carbonos o nanotubos de carbono atrapados en una red altamente dispersa de óxidos metálicos y/o sílice. NAFION es un ejemplo de tales resinas fluoradas. NAFION es una Marca Comercial de Du Pont Company. AMBERLYST 15 es una Marca Comercial de Rohm and Haas Company.

(2) los ácidos sulfónicos depositados sobre sólidos, que tienen un par solitario de electrones, como sílice, combinaciones sílice-alúmina, alúmina, zeolitas, sílice, carbón activado, arena y/o gel de sílice pueden ser utilizados como soporte de ácidos sulfónicos, como metanosulfónico o paratoluenosulfónico. Sólidos, como zeolitas, sílice o sílice mesoporosa, por ejemplo, MCM-41 o -48, o polímeros como por ejemplo, los polisiloxanos pueden ser funcionalizados por injerto químico para producir así grupos de ácido sulfónico o precursores de los mismos. La funcionalización puede ser introducida de diversas maneras por injerto directo sobre el sólido por ejemplo, reacción de los grupos SiOH de la sílice con ácido clorosulfónico; o puede unirse al sólido por medio de espaciadores orgánicos que pueden ser por ejemplo, un derivado de perfluoro alquil silano. La sílice funcionalizada con ácido sulfónico también puede prepararse mediante un procedimiento de sol-gel, que conduce a, por ejemplo, una sílice funcionalizada con tiol, por cocondensación de $Si(OR')_4$ y por ejemplo, 3-mercaptopropil-tri-metoxi-silano utilizando procedimientos de moldeo neutros o iónicos con subsiguiente oxidación del tiol al correspondiente ácido sulfónico, por ejemplo, H_2O_2 . Los sólidos funcionalizados pueden usarse tal como están, es decir en forma de polvo, en forma de una membrana zeolítica, o de muchas otras maneras, como en mezcla con otros polímeros en membranas o en forma de extrudidos sólidos o en un revestimiento de, por ejemplo, un soporte inorgánico estructural, por ejemplo, monolitos de cordierita.

Los ácidos sulfónicos homogéneos están adaptados para formar una única fase líquida dentro del medio de reacción en las condiciones de reacción. Se entiende que los ácidos sulfónicos que son insolubles en el medio de reacción y, por tanto, no homogéneos, en condiciones ambiente, por ejemplo, 20°C, pueden llegar a ser solubles a, por ejemplo, la temperatura de reacción y calificar así como "homogéneos". El ácido sulfónico puede recuperarse del medio de reacción mediante técnicas conocidas tales como por ejemplo, filtración de ácidos insolubles, o por otras técnicas rutinariamente disponibles tales como intercambio iónico, nanofiltración o electrodiálisis. La naturaleza homogénea de un ácido sulfónico puede determinarse rutinariamente, por ejemplo, por inspección visual de las propiedades de precipitación o separación de fases.

El término heterogéneo significa que el ácido sulfónico es sustancialmente insoluble en el medio de reacción en las condiciones de reacción. La naturaleza insoluble del ácido puede determinarse rutinariamente, por ejemplo, basado en la observación visual.

El ácido sulfónico no es, y no puede ser equiparado a, un reactivo en el contexto de la tecnología reivindicada. En realidad, el ácido sulfónico, finalmente, no es alterado químicamente como resultado del procedimiento reivindicado aunque puede ser, probablemente es, que el ácido sulfónico interfiera en la formación de intermediarios de reacción.

Los ácidos sulfónicos homogéneos adecuados pueden ser sólidos a temperatura ambiente y se utilizarán preferiblemente en combinación con disolventes orgánicos que son inertes con respecto a los asociados de reacción esenciales. Los disolventes adecuados se enumeran en el pasaje siguiente.

Los ácidos sulfónicos homogéneos y heterogéneos preferidos son:

ácido metanosulfónico;

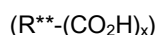
ácido trifluorometanosulfónico;

Resina que porta grupos ácido sulfónico, por ejemplo, Amberlyst 15;

5 Nafion NR50; y

Nafion SAC-13.

El compuesto de ácido carboxílico se selecciona entre ácidos carboxílicos y policarboxílicos homogéneos y heterogéneos. Los ácidos carboxílicos homogéneos adecuados tienen la fórmula:



10 en la que R** puede seleccionarse de grupos hidrocarbonados C₁₋₂₄ de configuración lineal, ramificada, cíclica o policíclica, posiblemente sustituidos por grupos F, Cl, Br, I y/o CF₃, R** se puede seleccionar entre una cadena de hidrocarburo polialcoxi perfluoro donde x es 1 a 4, o grupos aromáticos C₆₋₁₄ o grupos alquil aromáticos en los que el grupo alquilo puede ser C₆₋₂₀ donde x es 1 a 3 para sistemas monoaromáticos y 1 a 4 para sistemas diaromáticos y superiores. R** también puede estar representado por difeniléter o difenilmetano o por C₆₋₂₀ alquil difenilmetano o C₆₋
15 ₂₀ alquil difeniléter siendo x 1 a 2.

Los ácidos carboxílicos homogéneos adecuados pueden ser sólidos a temperatura ambiente y, en ejecuciones preferidas, deben usarse en combinación con disolventes orgánicos que son inertes con relación a los asociados de reacción esenciales. Los disolventes adecuados se enumeran en el pasaje siguiente. Los ácidos carboxílicos preferidos son ácido trifluoroacético y ácido perfluoroundecanoico.

20 El ácido carboxílico no es, y no puede ser equiparado a, un reactivo en el contexto de la tecnología reivindicada. En realidad, el ácido carboxílico finalmente no es alterado químicamente como resultado del procedimiento reivindicado aunque puede ser, probablemente es, que el ácido carboxílico interfiera en la formación de intermediarios de reacción.

25 El compuesto de ácido inorgánico se selecciona entre ácidos inorgánicos homogéneos y heterogéneos. Los ácidos inorgánicos homogéneos adecuados se seleccionan entre:

H₃PO₃, H₃PO₄, ácido polifosfórico, ácido metafosfórico, derivados de ácido fosfónico R'P(O)(OH)₂.

30 Los ácidos inorgánicos heterogéneos se pueden representar por combinaciones de óxidos metálicos ácidos que pueden soportarse sobre materiales portadores habituales tales como sílice, carbono, combinaciones sílice-alúmina o alúmina. Estas combinaciones de óxidos metálicos se pueden usar como tales o con dopaje ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos adecuados de esta clase de adyuvantes son sílice-alúmina amorfa, arcillas ácidas, tales como esmectitas, arcillas tratadas con ácido inorgánico u orgánico, arcillas pilares, zeolitas, usualmente en su forma
35 prótica, y óxidos metálicos tales como ZrO₂-TiO₂ en aproximadamente 1:1 combinación molar y óxidos metálicos sulfatados, por ejemplo, ZrO₂ sulfatado. Otros ejemplos adecuados de combinaciones de óxidos metálicos, expresados en relaciones molares, son proporción TiO₂-SiO₂ 1:1; y relación ZrO₂-SiO₂ 1:1. Un ácido inorgánico preferido es la Montmorillonita K-10. Otra clase de ácidos de Broensted heterogéneos adecuados está representada por ácidos fosfónicos unidos a resina, por ejemplo, aminometileno-fosfónico unido por un enlace variable a una matriz de poliestireno macroporosa, por ejemplo, QuadraPure™ AMPA de Reaxa, o ácidos fosfónicos unidos inorgánicos, por ejemplo, ácido fosfónico unido por un enlace variable a un soporte inorgánico tal como sílice, por ejemplo, POH1 de PhosphonicS.

40 El número de equivalentes de las funciones ácido de Broensted en los ácidos sulfónico, carboxílico e inorgánico puede ser fácilmente y rutinariamente comprobado. Como ejemplo, la acidez de Broensted se puede determinar mediante una simple titulación de base ácida o añadiendo una cantidad conocida de una base y valoración del exceso de la base, que no ha sido neutralizado por las funciones ácido. Para ácidos sulfónicos heterogéneos y ácidos inorgánicos heterogéneos térmicamente estables se puede determinar el número de equivalentes de ácido
45 por ejemplo, por desorción térmica de isopropilamina seguido por el uso de un micro balance de acuerdo con el procedimiento de R.J. Gorte et al., J. Catal. , 129, 88, (1991) y 138, 714, (1992).

El ácido de Lewis se selecciona entre ácidos de Lewis homogéneos y heterogéneos. Los ácidos de Lewis homogéneos adecuados se pueden seleccionar de sales metálicas que tienen la fórmula general:



50 en la que M representa un metal de transición o elemento de grupo principal como Li, B, Mg, Al, Bi, Fe, Zn o Pd; X en MX_n es típicamente un anión de un ácido o derivado de ácido como Cl, OTf o NTf₂, donde Tf significa CF₃SO₂-; y n es igual al estado de oxidación de M, que puede ser de 1 a 5. Las posibles combinaciones son por ejemplo, LiNTf₂;

Mg(OTf)₂; MgCl₂; ZnCl₂; PdCl₂; Fe(OTf)₃; Al(OTf)₃; AlCl₃; Bi(OTf)₃; BiCl₃. Preferiblemente, se usan combinaciones de un metal duro o un metal en la frontera entre duro y blando según el concepto HSAB (base de ácido blando duro) como Li, Mg, Al, Sc, Zn, Bi y aniones de coordinación débil como OTf o NTf₂. Ejemplos de tales combinaciones preferidas son: LiNTf₂; Mg(OTf)₂; Al(OTf)₃; Bi(OTf)₃.

- 5 La sal metálica se disuelve típicamente en un disolvente donador tal como acetonitrilo o 1,2-dimetoxietano para solvatar el catión. También se pueden emplear complejos discretos de tales cationes metálicos solvatados como [Cu(CN)₄]OTf. Además, puede emplearse la combinación de tales sales metálicas con un ligando de coordinación o complejos discretos. Ejemplos de tales combinaciones son Fe(OTf)₃ y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina o Mg(OTf)₂ y 15-corona-5, en donde 15-corona-5 representa 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano. Un ejemplo para un
10 complejo de metal discreto está representado por (Ph₃P)₂PdCl₂.

Otra clase de ácidos de Lewis está representada por compuestos que contienen elementos del grupo principal en los que el elemento del grupo principal representa el sitio ácido de Lewis, por ejemplo, B(C₆F₅)₃ o Me₃SiOTf.

Todavía otra clase de ácidos de Lewis preferidos son especies organometálicas como Cp^{*}Ru(MeCN)₃PF₆, donde Cp^{*} significa pentametilciclopentadienilo.

- 15 Los ácidos de Lewis heterogéneos preferidos pueden representarse por especies de subclases seleccionadas discrecionalmente creadas por interacción/unión de ácidos de Lewis homogéneos, por ejemplo, complejos metálicos, sales metálicas o especies organometálicas con estructuras poliméricas orgánicas o inorgánicas. Un ejemplo de tal subclase es una matriz de poliestireno con grupos Sc(OTf)₂ unidos. Tal adyuvante puede prepararse, por ejemplo, por interacción de una resina de ácido sulfónico poliestireno, por ejemplo, Amberlyst 15 con Sc(OTf)₃. El número de
20 equivalentes de las funciones de ácido de Lewis se puede determinar en este caso por diferentes maneras, por ejemplo, por determinación en base ácida de los grupos de ácido sulfónico sin reaccionar, por determinación cuantitativa del ácido tríflico liberado y por medición de ICP de la cantidad de Sc sobre la resina.

- Los disolventes generalmente no obtienen ningún beneficio para la conversión del ácido α-oxicarboxílico en el grupo α-oxifosfórico correspondiente en comparación con la misma reacción llevada a cabo en ausencia de disolventes y
25 adyuvantes.

- Los ácidos de Broensted, los ácidos de Lewis y el activador pueden ser utilizados, como se ha indicado anteriormente, junto con un disolvente o una mezcla de disolventes. Generalmente pueden usarse disolventes inertes a los reactivos. El disolvente no reacciona (en ningún grado sustancial) con los reactivos implicados en la
30 reacción. Ejemplos típicos de disolventes adecuados son los siguientes: sulfolano, anisol; fluorobenceno; hidrocarburos clorados y fluorados tales como clorobenceno, tetracloroetano, tetracloroetileno, dicloroetano, diclorometano; disolventes polares como diglima, glima, difenilóxido, derivados de polialquilenglicol con grupos OH bloqueados tales como OR^{***} donde R^{***} es un grupo alquilo o acilo de bajo peso molecular, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ciclohexano; éteres no cíclicos tales como éter dibutílico, éter dietílico, éter
35 diisopropílico, éter dipentílico y éteres cíclicos de butilmetiléter tales como tetrahidrofurano, dioxano y tetrahidropirano; éteres mixtos cíclicos/no cíclicos como éter ciclopentilmetílico; disolventes aromáticos como tolueno, benceno, xileno; acetatos orgánicos como acetato de etilo; nitrilos orgánicos como acetonitrilo, benzonitrilo; fluidos de silicio como polimetilfenil siloxano o mezclas de los mismos; líquidos iónicos como trifluorometanosulfonato de 1-n-butilimidazolio, y bis(trifluorometanosulfonil)imida de 1-etil-3-metilimidazolio. Los
40 disolventes preferidos son 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, ciclopentilmetiléter, acetato de etilo, acetonitrilo, clorobenceno, tolueno, diclorometano, bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-etil-3-metil-1,3-imidazolio, triflato de 1-n-butil-1,3-imidazolio, o mezclas de los mismos.

- Cuando se usan ácidos de Broensted o Lewis sólidos, es preferible utilizar disolventes polares capaces de solubilizar los reactivos y al menos en parte los productos formados. Se utilizarán disolventes adecuados en una proporción del
45 número de equivalentes de funciones de ácido α-oxicarboxílico en el compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico en el número de moles de disolvente de 1:0,1 a 1:100, preferiblemente 1:1 a 1:80. Estos disolventes también pueden usarse para preparar una solución del componente P nucleófilo o del compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico utilizado en la reacción. Por supuesto, además de estos disolventes, los ácidos líquidos de Broensted y Lewis o ácidos de Broensted o Lewis sólidos, o el activador líquido o sólido disuelto o dispersado en un disolvente, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, se pueden usar junto con los otros
50 reactivos en la secuencia indicada en las reivindicaciones.

- Las reacciones de acuerdo con esta invención se llevan a cabo de una manera rutinariamente conocida en el dominio de la tecnología. La relación de equivalentes entre los adyuvantes seleccionados de ácido de Broensted o de Lewis con referencia a las funciones de ácido α-oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo de
55 ácido α-oxicarboxílico puede estar en el intervalo de 0,01:1 a 20:1. Como se ilustra en la demostración experimental, se puede llevar a cabo el procedimiento, de una preferencia, combinando los miembros de reacción a 25 hasta 90°C. Si es necesario, la mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura normalmente dentro del intervalo entre 30 y 130°C. La duración de la reacción a las temperaturas seleccionadas es de 1 minuto a 7 días. La temperatura superior tiene por objeto impedir cualquier descomposición sustancial indeseable de los reactivos, adyuvantes, disolventes o de los productos intermedios y productos formados en estas reacciones. Se entiende y es

5 bien conocido que la temperatura de descomposición de los asociados o disolventes puede variar dependiendo de parámetros físicos tales como la presión y los parámetros cualitativos y cuantitativos de los ingredientes en la mezcla de reacción. La reacción se puede llevar a cabo a presión ambiente. La duración de la reacción puede variar desde virtualmente instantánea, por ejemplo, 1 minuto, hasta un período de tiempo preferido desde, por ejemplo, 1 hora a 60 horas. Esta duración puede incluir la adición gradual de los reactivos.

10 La relación de equivalentes de funciones de ácido α -oxicarboxílico COOM' en el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico:funciones de activación en el activador pueden seleccionarse de 1:3 a 3:1 y la relación equivalente de átomos de P nucleófilos en el componente nucleófilo P: funciones activadoras en el activador de 1:6 a 3:1. En ambos casos de activación el activador puede añadirse al compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico o el componente P nucleófilo o al revés añadiendo el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico o el componente P nucleófilo al activador. Independientemente del modo de adición, la reacción puede llevarse a cabo entre 10°C y 200°C durante un tiempo de reacción total de 1 minuto a 7 días. El activador, el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico o el componente P nucleófilo puede disolverse en un disolvente. En casos seleccionados, se añade un adyuvante a la mezcla de reacción.

15 Se requiere añadir una cantidad mínima de agua después de completar la conversión del compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico y el componente P nucleófilo en presencia de un activador para producir el producto final. Esta cantidad mínima se puede calcular como sigue: para la conversión de la función ácido α -oxicarboxílico en el compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico es necesaria una función de activación del activador que se requiere, independientemente del modo de activación, es decir, ya sea activando el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico y/o el componente nucleófilo P. La cantidad mínima de agua a añadir se puede calcular como la suma de las funciones activadoras residuales del activador y el número total de enlaces P-Cl y P-O-P en la mezcla de reacción.

25 El producto de reacción formado se puede recuperar de una manera apropiada. El producto de reacción puede aislarse, por ejemplo, con la ayuda de tecnologías conocidas de la mezcla de reacción bruta. Los adyuvantes de naturaleza heterogénea pueden eliminarse por filtración de la mezcla de reacción bruta. Además, los adyuvantes volátiles pueden eliminarse por destilación de la mezcla de reacción bruta, posiblemente con la ayuda de un codisolvente que forma un azeótropo con el adyuvante. El codisolvente utilizado puede estar presente desde el principio o posteriormente en la mezcla de reacción. En otro enfoque, el producto puede ser recuperado de la mezcla de reacción por extracción con un disolvente insoluble en el adyuvante utilizado, por ejemplo, de un adyuvante insoluble en agua por extracción con agua o por ejemplo, a partir de una mezcla acuosa con ayuda de un disolvente orgánico inmiscible en agua. La separación se puede conseguir por cristalización o precipitación mediante la adición de un codisolvente/diluyente adecuado. El material precipitado puede separarse, por ejemplo, por filtración o centrifugación y se cristaliza adicionalmente para alcanzar las puridades deseadas. En otro enfoque, el producto final puede ser recuperado como una sal completa o parcialmente neutralizada. Las sales adecuadas incluyen preferentemente cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos. Los productos salinos finales pueden aislarse y purificarse rutinariamente, por ejemplo, por recristalización para dar así la sal purificada, posiblemente como hidrato o solvato. Alternativamente, las sales y sus hidratos pueden prepararse a partir de los compuestos aislados que contienen un grupo α -oxifósforo. El producto de reacción puede aislarse y purificarse por destilación asegurando que no haya descomposición sustancial durante este proceso. El aislamiento y la purificación de los productos de reacción formados requieren el uso de medidas de rutina bien conocidas por el artesano nocional, tales como el tratamiento con carbón activado para eliminar las posibles trazas residuales de compuestos que contienen azufre.

40 Durante la conversión del compuesto que contiene un grupo de ácido α -oxicarboxílico en el compuesto correspondiente que contiene un grupo α -oxifósforo, se formará un equivalente de CO para cada equivalente de la función α -oxicarboxílico convertida en grupo α -oxifósforo. El CO saldrá de la mezcla de reacción posiblemente contaminado con cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Después de la purificación por procedimientos establecidos, el CO puede usarse en muchas aplicaciones como, por ejemplo, como combustible; en combinación con hidrógeno para fabricación de metanol e hidrocarburos Fischer-Tropsch; para reacciones de hidroformilación; para la carbonilación de alcoholes, por ejemplo, carbonilación de metanol en ácido acético; o la conversión de acetato de metilo en anhídrido acético.

50 Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para la fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifosfórico que tiene la fórmula $-O^1-C^1-P^1(O)^<$ como se ha descrito anteriormente, comenzando con la etapa de reacción un compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado



como se describió anteriormente,

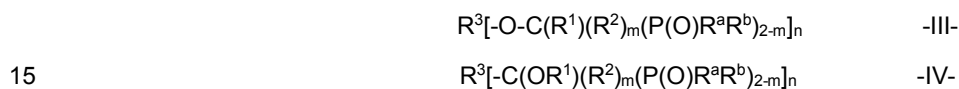
55 en la que L se selecciona entre -Cl, -Br, -I, $-\text{OSO}_2\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$ siendo R^d una cadena de hidrocarburo C_{1-30} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática o una cadena hidrocarbonada C_{1-30} ramificada, lineal o cíclica parcial o totalmente sustituida con F o Cl; y obtenible de acuerdo con la primera etapa mencionada en (i) anterior,

con un componente nucleófilo P, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, añadiendo el compuesto que contiene un grupo α -oxi activado al componente P nucleófilo por lo que la relación equivalente de las funciones ácido α -oxicarboxílico activadas Col en el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado:átomos de P nucleófilos en el componente P nucleófilo son de 1:3 a 3:1,

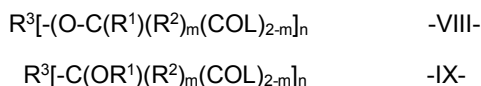
- 5 o con un componente P activado, obtenible de acuerdo con la primera etapa mencionada en (ii) definida anteriormente, añadiendo el compuesto que contiene un obtenible activado que se puede obtener de acuerdo con la primera etapa mencionada en (ii) definida anteriormente, añadiendo el compuesto que contiene el grupo α -oxi activado:átomos de P activados en el componente P activado es de 1:3 a 3:1,

10 por lo que el modo de adición se puede invertir, lo que significa que el componente P nucleófilo respectivo o el componente P activado se añade al compuesto que contiene una función activada de ácido α -oxicarboxílico; seguido por adición de agua después de completar la reacción y recuperar el producto formado.

En una realización preferida, dicho procedimiento se lleva a cabo para la fabricación de un compuesto que contiene un grupo α -oxifosfórico seleccionado entre las fórmulas:



se obtiene por reacción de un ácido α -oxicarboxílico activado seleccionado de fórmula:



20 en las que los grupos R^a y R^b se definen a continuación, si estos grupos ya están presentes en el componente P nucleófilo usado, de lo contrario R^a y/o R^b son OM' , o R^a es OM' y R^b es H; m puede ser 0 o 1; n es un entero seleccionado de 1 a 100000;

25 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de: H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando R^1 en las fórmulas -VIII- y -IX- contiene un grupo aromático o heteroaromático, entonces debe haber al menos dos átomos de carbono alquileo entre el grupo aromático o heteroaromático y el átomo de oxígeno;

30 R^3 se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 200000 átomos de carbono, por lo que $[-O-C(R^1)(R^2)_m(-O^1-C^1-COL)_{2-m}]$ en la fórmula -VIII- y $[-C(OR^1)(R^2)_m(-O^1-C^1-COL)_{2-m}]$ en la fórmula -IX- pueden distribuirse sobre la cadena de carbono de R^3 mediante mono- o disustitución sobre los átomos de carbono R^3 individuales, uniformemente, aleatoriamente o de una manera alternante o combinaciones de las mismas con la condición de que n sea un número entero que es igual o menor que 2 veces el número de átomos de carbono en R^3 ;

35 cuando $n=1$, R^3 puede ser H o $Y-B[-O-A]_x$ en el que x es 0-50; en la que A se selecciona entre hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 100 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; Y se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando Y es un grupo aromático o heteroaromático y x es 0, entonces B debe comprender al menos 2 átomos de carbono de alquileo entre el grupo heteroaromático o aromático y el átomo de oxígeno conectado directamente; en la que Y puede representar: H, un enlace doble no sustituido o sustituido, un enlace triple no sustituido o sustituido, -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR')₂, -P⁺R'₃, -N⁺R₃, -CN, halógeno, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR)₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -NR-SO₂R', -SO_yZ, -O-SO_yZ; en la que z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es H, R, -OR, -NH₂, -NR₂ y -NHR en donde R se selecciona independientemente de H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos pueden conectarse, por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; B también puede ser un enlace directo cuando Y es H o un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono;

50

cuando n es 1, R^3 puede estar conectado a R^1 y ser un enlace directo, mientras que R^1 es un grupo alquileo C₁₋₁₀ en configuración lineal;

cuando m es 1, R^1 y R^2 también pueden estar conectados, siendo R^2 un enlace directo y R^1 siendo un grupo

alquileo lineal C₂₋₁₂.

En el procedimiento, el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado se selecciona de entre las especies siguientes:

n es un entero seleccionado de 1 a 15000;

5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de: grupos hidrocarbonados que tienen de 1 a 20 átomos de carbono;

R³ se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 30000 átomos de carbono; cuando n=1, R³ puede ser Y-B[-O-A]_x en la que A se selecciona de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono y B se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; en la que Y puede representar: -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR')₂, -P⁺R'₃, -N⁺R₃, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR')₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -SO_yZ, -O-SO_yZ, -NR-SO₂R'; en la que z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es R, -OR, -NR₂ y -NHR, en donde R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos pueden estar conectados por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 20 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; en la que x es 0-30.

En una realización preferida, n es un número entero seleccionado de 1 a 5000;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre: grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; R³ se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica que tiene de 1 a 10000 átomos de carbono;

cuando n=1, R³ puede ser Y-B[-O-A]_x en el que x es 0-20; en la que A se selecciona de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; Y se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; en la que Y puede representar: -COZ, -OR, -NR₂, -Cl, -Br, -I, -O-SO_yZ, -N(COR')₂; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es R, -OR, -NR₂ y -NHR, en donde R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, éstos pueden estar conectados por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado ramificado, lineal, cíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático configuración que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 10 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; B también puede ser un enlace directo cuando Y es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono;

cuando n es 1, R³ puede estar conectado a R¹ y ser un enlace directo, mientras que R¹ es un grupo alquileo C₁₋₈ en configuración lineal;

cuando m es 1, R¹ y R² también pueden estar conectados, siendo R² un enlace directo y R¹ siendo un grupo alquileo lineal C₂₋₈.

Más preferiblemente, el compuesto que contiene un grupo ácido α -oxicarboxílico activado es cloruro de metoxiacetilo.

El componente nucleófilo P se selecciona preferiblemente entre las siguientes clases:

Clase 1: H₃PO₃, H₃PO₂, H₄P₂O₅, H₄P₂O₆;

50 Clase 2: R^aR^bP(O)H, R^aPO₂H₂;

Clase 3: PX₃, R^aPX₂, R^aR^bPX;

Clase 4: P₄O_n con n = 6-9;

Clase 5: R^aR^bR^cP;

en las que X es Cl o Br; en la que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en ramificados, lineales, cíclicos, aromáticos, heterocíclicos o heteroaromática, OR" o N(R"')₂, en la que R" puede seleccionarse entre una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo sustituido independientemente por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, en la que R" puede seleccionarse independientemente de H, una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática; si R^a o R^b es un grupo N(R"')₂, entonces los dos grupos R" pueden estar conectados junto con un grupo R" que es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y el otro R" es un enlace directo; R^a y R^b pueden estar conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y R^b es un enlace directo, si R^a y R^b son grupos OR", entonces R" del primer grupo OR" puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y el R" del segundo grupo OR" un enlace directo; si R^a y R^b son grupos N(R"')₂, entonces un grupo R" del primer grupo N(R"')₂ puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en grupos ramificado, lineal, cíclico, heterocíclica o heteroaromática y un R" del segundo grupo N(R"')₂ es un enlace directo a este grupo R" del primer grupo N(R"')₂; en la que R_c es OR".

20 El componente nucleófilo P se selecciona preferiblemente entre las siguientes clases:

Clase 2: R^aR^bP(O)H, R^aPO₂H₂;

Clase 3: PCl₃, R^aPCl₂, R^aR^bPCl, PBr₃;

Clase 5: R^aR^bR^cP;

25 en las que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática, OR" o N(R"')₂, en la que R" puede seleccionarse entre una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo independientemente sustituido con C₁₋₂₀ grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, en la que R" puede seleccionarse independientemente entre H, una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, si R^a o R^b es un grupo N(R"')₂, entonces los dos grupos R" pueden estar conectados conjuntamente con un grupo R" que es una cadena hidrocarbonada C₂₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y el otro R" es un enlace directo; R^a y R^b pueden ser conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C₂₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR", entonces R" del primer grupo OR" puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática y el R" del segundo grupo OR", si R^a y R^b son grupos N(R"')₂, entonces un grupo R" del primer grupo N(R"')₂ puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₁₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática y un R" del segundo grupo N(R"')₂ es un enlace directo a este grupo R" del primer grupo N(R"')₂; en la que R^c es OR".

El activador para preparar el compuesto que contiene un activador activado para hacer que el compuesto contenga un XXX activado preferiblemente de una o más de las siguientes clases:

45 Clase A: anhídridos de ácido de ácidos orgánicos e inorgánicos;

Clase B: haluros de ácido de ácidos orgánicos e inorgánicos.

El activador se puede seleccionar entre: anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, anhídrido piválico, anhídrido ftálico, anhídrido succínico, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, P₄O₁₀, ácido metafosfórico, ácido polifosfórico, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, OPCl₃, PCl₅, SOCl₂, C₂O₂Cl₂ (cloruro de oxalilo), C₃N₃Cl₃ (cloruro cianúrico).

50 En una realización preferida del procedimiento, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un adyuvante seleccionado del grupo de: ácidos de Lewis; ácidos de Broensted; y combinaciones de los mismos.

El ácido de Broensted es un ácido sulfónico homogéneo que tiene la fórmula

55 (R^{*}-(SO₃H)_x)

donde R* se selecciona de:

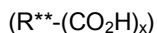
- grupos hidrocarbonados C₁₋₂₄ de configuración lineal, ramificada, cíclica o policíclica, posiblemente sustituidos por grupos F y/o CF₃, donde x es 1 a 4;
- 5 ● grupos aromáticos o alquilaromáticos C₆₋₁₄ en los que el grupo alquilo puede ser C₆₋₂₀ donde x es 1 a 3 para sistemas monoaromáticos y 1 a 4 para sistemas diaromáticos y superiores;
- difeniléter o difenilmetano, donde x es 1 o 2;
- alquildifenilmetano C₆₋₂₀ donde x es 1 o 2;
- alquildifeniléter C₆₋₂₀ donde x es 1 o 2.

O, el ácido de Broensted es un ácido sulfónico heterogéneo y se selecciona de:

- 10 ● ácidos sulfónicos injertados sobre resinas que comprenden copolímeros de estireno, etilvinil benceno y divinil benceno funcionalizados para injertar grupos SO₃H en los grupos aromáticos;
- resinas perfluoradas que llevan grupos ácido sulfónico;
- ácidos sulfónicos depositados sobre sólidos que tienen un par de electrones solitario; y
- polímeros y sólidos inorgánicos funcionalizados por injertos químicos capaces de producir ácidos sulfónicos.

- 15 En una versión alternativa, el adyuvante es un ácido carboxílico seleccionado entre ácidos carboxílicos homogéneos y heterogéneos.

Preferiblemente, el ácido carboxílico es un ácido carboxílico homogéneo que tiene la fórmula:



- 20 en la que R** puede seleccionarse de grupos hidrocarbonados C₁₋₂₄ de configuración lineal, ramificada, cíclica o policíclica, opcionalmente sustituido con grupos F y/o CF₃, x es 1 a 4; grupos aromáticos C₆₋₁₄ o grupos alquil - aromáticos en los que el grupo alquilo puede ser C₆₋₂₀, donde x es 1 a 3 para sistemas monoaromáticos y 1 a 4 para diaromáticos; difeniléter o difenilmetano, en la que x es 1 a 2; alquildifenilmetano C₆₋₂₀ donde x es 1 a 2; y difeniléter C₆₋₂₀, donde x es 1 a 2.

- 25 El ácido Broensted homogéneo puede estar representado por un ácido inorgánico seleccionado de: H₃PO₃, H₃PO₄, ácido polifosfórico, ácido metafosfórico, derivados de ácido fosfónico R'P(O)(OH)₂.

El ácido de Broensted heterogéneo puede estar representado por un ácido inorgánico seleccionado entre: sílice-alúmina amorfa; esmectitas; arcillas tratadas con ácidos inorgánicos u orgánicos; arcillas pilares; zeolitas; y óxidos metálicos ZrO₂-TiO₂, TiO₂-SiO₂; y ZrO₂-SiO₂ en combinaciones molares 1:1, ácidos fosfónicos unidos a resina.

Preferiblemente, el adyuvante es un ácido de Lewis homogéneo:

- 30 ● que tiene la fórmula: MX_n, en la que M representa un elemento de metal de transición o grupo principal; X un anión de un ácido o derivado de ácido y n es igual al estado de oxidación de M.
- complejos discretos de MX_n
- complejos obtenidos por combinación de MX_n con un ligando de coordinación
- 35 ● compuestos que contienen elementos del grupo principal, en los que el elemento del grupo principal representa el sitio de ácido de Lewis
- especies organometálicas.

El ácido de Lewis heterogéneo está representado por subclases discretas creadas por interacción/unión de ácido de Lewis homogéneo con esqueletos poliméricos orgánicos o inorgánicos.

- 40 En la reacción, está presente un disolvente seleccionado entre: hidrocarburos fluorados y clorados; hidrocarburos alifáticos; éteres; disolventes aromáticos; acetatos orgánicos; nitrilos orgánicos; fluidos de silicio; y líquidos iónicos.

- 45 El disolvente se selecciona preferiblemente de: sulfolano; anisol; fluorobenceno; clorobenceno; tetracloroetano; tetracloroetileno; dicloroetano; diclorometano; diglima; glima; difeniloxi; derivados de polialquilenglicol con grupos OH bloqueados tales como OR*** donde R*** es un grupo alquilo o acilo de bajo peso molecular; hexano; heptano; ciclohexano; éter dibutílico; éter dietílico; éter diisopropílico; dipentílico; butilmetiléter; tetrahidrofurano; dioxano; tetrahidropirano; ciclopentilmetiléter; tolueno; benceno; xileno; acetato de etilo; acetonitrilo; benzonitrilo; polimetilfenil

siloxano; trifluorometanosulfonato de 1-n-butil-imidazolio y bis(trifluorometanosulfonil)imida de 1-etil-3-metil-1,3-imidazolio.

También en este proceso se recoge el CO gaseoso liberado por la formación del compuesto que contiene un grupo α -oxifósforo.

- 5 El procedimiento de acuerdo con la presente invención se ilustra mediante una serie de ejemplos reales como sigue:

Ejemplo 1.

10 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 2 h. Lentamente, se añadieron gota a gota 2,75 g (12,5 mmol) de P_4O_6 . Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 10 ml de H_2O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de ^{31}P -RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 98,6 % p/p.

Ejemplo 2.

15 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. Después se añadieron gota a gota 6,88 g (50 mmol) de PCl_3 y 1 ml de ácido metanosulfónico. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 30°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Se añadieron 5 ml de agua y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ^{31}P -RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 92,3 % p/p.

20 **Ejemplo 3**

En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. Lentamente, se añadieron gota a gota 4,10 g (50 mmol) de ácido fosforoso. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 30°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H_2O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ^{31}P -RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 51,8 % p/p.

Ejemplo 4

30 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 30 min. Después se añadieron gota a gota 5,50 g (50 mmol) de dimetilfosfito y 5 ml de ácido metanosulfónico. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. El líquido obtenido se analizó por espectroscopía de ^{31}P -RMN. Se detectó éster de ácido dimetilmetoximetilfosfónico a 61,6 % p / p.

Ejemplo 5.

35 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 30 min. Lentamente, se añadieron gota a gota 3,3 g (50 mmol) de H_3PO_2 . Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación, se añadieron 10 ml de H_2O y el líquido obtenido se filtró y se analizó por espectroscopía 1H - y ^{31}P -RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 3,4 % p/p y ácido bis(metoximetil) fosfónico a 4,0 % p/p.

Ejemplo 6.

45 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 1,80 g (20 mmol) de ácido metoxiacético con 2,94 g (20 mmol) de anhídrido metanosulfónico y se agitó durante 30 min a 40°C. Lentamente, se añadieron gota a gota 1,10 g (5 mmol) de P_4O_6 . Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 40°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H_2O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ^{31}P -RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 71,3 % p/p.

Ejemplo 7.

50 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético y 10,32 g (50 mmol) de N,N'-díciclohexilcarbodiimida con 30 ml de acetonitrilo. Lentamente, se añadieron gota a gota 2,75 g (12,5 mmol) de P_4O_6 seguido de 1 ml de ácido metanosulfónico. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h 30°C y 2 h a

80°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Después se añadieron 20 ml de H₂O y el sólido formado se separó por filtración. El líquido obtenido se analizó por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 7,5 % p / p.

Ejemplo 8.

5 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,34 g (40 mmol) de cloruro de metoxiacetilo con 5 ml de ácido metanosulfónico y se calentó a 30°C. Lentamente, se añadieron gota a gota 2,20 g (10 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 30°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 89,2 % p/p.

Ejemplo 9.

15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 5,36 g (50 mmol) de anhídrido acético y se agitó durante 1 h. Lentamente, se añadieron gota a gota 2,75 g (12,5 mmol) de P₄O₆ seguido de 2 ml de ácido metanosulfónico. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 40°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 30,8 % p/p.

Ejemplo 10.

20 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 5,66 g (20 mmol) de pentóxido de fósforo con 20 ml de ácido metanosulfónico y 7,20 g (80 mmol) de metoxiacético y se agitó durante 3 h. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Después, se añadieron gota a gota 4,40 g (20 mmol) de P₄O₆. La mezcla obtenida se agitó durante 3 h. Se añadieron 10 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 61,5 % p/p.

Ejemplo 11.

30 En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 3,60 g (40 mmol) de ácido metoxiacético y 6,49 g (40 mmol) de carbonildiimidazol con 5 ml de acetonitrilo y se agita durante 30 min. Se añadieron gota a gota 10 ml de ácido metanosulfónico y 2,20 g (10 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 50°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 10 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 4,9 % p/p.

Ejemplo 12.

35 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético con 10,50 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. Lentamente, se añadieron 5,50 g (50 mmol) de dimetilfosfito y 1,19 g (2,5 mmol) de trifluorometanosulfonato de aluminio. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 50°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. El líquido obtenido se analizó mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido dimetilmtoximetilfosfónico a 38,5 % p/p.

Ejemplo 13.

45 En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 0,82 g (4 mmol) de ácido 3,6-dioxadodeciloico con 0,84 g (5 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 15 min. Lentamente, se añadieron gota a gota 2,75 g (12,5 mmol) de P₄O₆. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadió 1 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de RMN ¹H y ³¹P. 2,5-dioxaundecanil-1-fosfónico a 23,5 % p/p.

Ejemplo 14.

50 En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se disolvieron 1,01 g (4 mmol) de ácido 5-ftalimido-3-oxapentanoico y 0,70 g (4 mmol) de anhídrido metanosulfónico se mezclaron con 3 ml de acetonitrilo y se agitaron durante 1 h a 40°C. Lentamente, se añadieron 0,22 g (1 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 2 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido 4-ftalimido-2-oxabutanol-1-

fosfónico a 23,7 % p/p.

Ejemplo 15.

5 En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 8,91 g (50 mmol) de ácido 3,6,9-trioxadecanoico con 10,50 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agita durante 1 h. Se añadieron gota a gota 2,75 g (12,5 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 50°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopia ¹H- y ³¹P-RMN. El ácido 2,5,8-trioxanonil-1-fosfónico se detectó a 22,5 % p/p.

Ejemplo 16.

10 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 11,61 g (0,1 mol) de ácido 2-tetrahidrofuroico con 10,21 g (0,1 mol) de anhídrido acético y se agitó durante 1 h. Se añadieron gota a gota 5,50 g (0,025 mol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 30°C. Durante el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Después de completarse el tiempo de reacción se añadieron 10 ml de H₂O. El líquido obtenido se analizó por espectroscopía de RMN ¹H y ³¹P. Se detectó 2-fosfono-tetrahidrofurano a 72,2 % p/p.

Ejemplo 17.

20 En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 3,60 g (40 mmol) de ácido metoxiacético con 25 ml de diclorometano y se añadieron 5,07 g (40 mmol) de cloruro de oxalilo. La mezcla resultante se agitó durante 20 h. Se añadieron lentamente 2,20 g (10 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 30°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Se añadieron 10 ml de H₂O, se separó la fase acuosa y se analizó mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 10,8 % p/p.

Ejemplo 18.

25 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 2,70 g (30 mmol) de ácido metoxiacético con 6,30 g (30 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. Lentamente, se añadieron 4,26 g (30 mmol) de ácido fenilfosfínico y 0,5 ml de ácido metanosulfónico. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía ¹H- y ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfenilfosfínico a 58,7 % p/p.

Ejemplo 19.

35 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 3,60 g (40 mmol) de ácido metoxiacético con 4,76 g (40 mmol) de cloruro de tionilo y se agitó durante 2 h a 40°C. Lentamente, se añadieron 2,20 g (10 mmol) de P₄O₆, seguido de 2 ml de ácido metanosulfónico. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 40°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 2 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de RMN de ¹H y ³¹P. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 66,5 % p/p.

Ejemplo 20.

40 En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 1,90 g (25 mmol) de ácido glicólico con 10,50 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. Se añadieron gota a gota 1,39 g (6,25 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 70°C. Durante el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de H₂O. El líquido obtenido se analizó por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido hidroximetilfosfónico a 0,5 % p/p.

Ejemplo 21

50 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 3,35 g (25 mmol) de ácido diglicólico con 10,50 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a 40°C. Se añadieron gota a gota 2,75 g (12,5 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80°C. Durante el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de H₂O. El líquido obtenido se analizó por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido hidroximetilfosfónico a 1,2 % p/p.

Ejemplo 22

En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 1,64 g (20 mmol) de ácido fosforoso y 10,45 g (60 mmol) de anhídrido metanosulfónico y se agitó durante 1 h a 70°C. Lentamente, se añadieron gota a gota 1,80 g (20 mmol) de ácido metoxiacético y se continuó la agitación durante 2 h a 70°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 2 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 94,8 % p/p.

Ejemplo 23.

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 1,65 g (15 mmol) de fosfito de dimetilo y 4,23 g (15 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico y se agitaron durante 1 h. Lentamente, se añadieron gota a gota 1,35 g (15 mmol) de ácido metoxiacético y se continuó la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación, el líquido obtenido se analizó mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido dimetilmtoximetilfosfónico a 2,1 % p/p. Se detectó ácido metoximetilfosfónico metílico a 43,2 % p/p y se detectó ácido metoximetilfosfónico a 9,1 % p/p procedente de la hidrólisis parcial del producto de reacción deseado.

Ejemplo 24.

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo, se enfrió a 10°C 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Mientras se agitaba lentamente, se añadieron gota a gota 1,83 g (8,3 mmol) de P₄O₆. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 10°C y 30 minutos a 20°C. A continuación, se añadieron gota a gota 2,99 g (33,2 mmol) de ácido metoxiacético y se continuó la agitación durante 6 h a temperatura ambiente. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 2 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 39,7 % p/p.

Ejemplo 25.

En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,10 g (50 mmol) de ácido fosforoso y 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. A continuación se añadieron gota a gota 4,50 g (50 mmol) de ácido metoxiacético y se continuó la agitación durante 5 h a 40°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 50,1 % p/p.

Ejemplo 26.

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 1,37 g (17 mmol) de ácido fosforoso y 10,5 g (50 mmol) de anhídrido trifluoroacético y se agitó durante 1 h. A continuación se añadieron gota a gota 3,03 g (17 mmol) de ácido 3,6,9-trioxadecanoico y se continuó agitando durante 6 h a 50°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido 2,5,8-trioxanonil-1-fosfónico a 90,4 % p/p.

Ejemplo 27.

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 4,26 g (30 mmol) de ácido fenilfosfínico y 10,45 g (60 mmol) de anhídrido metanosulfónico y se agitaron durante 30 min a 60°C. Después se añadieron 2,70 g (30 mmol) de ácido metoxiacético gota a gota y se continuó la agitación durante 3 h a 60°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfenilfosfínico a 14,0 % p/p.

Ejemplo 28.

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se mezclaron 0,82 g (10 mmol) de ácido fosforoso y 6,19 g (30 mmol) de N,N'-diclohexilcarbodiimida con 10 ml de acetonitrilo y se agita durante 2 h. A continuación se añadieron gota a gota 0,90 g (10 mmol) de ácido metoxiacético y 0,2 ml de ácido trifluorometanosulfónico y se continuó agitando durante 6 h a 60°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 10 ml de H₂O, se separó por filtración el precipitado formado y se analizó el líquido obtenido por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 4,5 % p/p.

Ejemplo 29.

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador

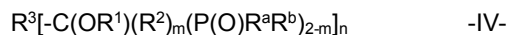
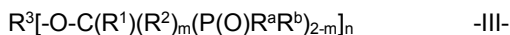
5 y un embudo de goteo se mezclaron 0,82 g (10 mmol) de ácido fosforoso y 5,23 g (30 mmol) de anhídrido metanosulfónico y se agitó durante 1 h a 80°C. A continuación se añadieron gota a gota 1,09 g (10 mmol) de cloruro de metoxiacetilo y se continuó la agitación durante 2 h a 80°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación se añadieron 5 ml de H₂O y se analizó el líquido obtenido mediante espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido metoximetilfosfónico a 96,3 % p/p.

Ejemplo 30.

10 En un matraz de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador y un embudo de goteo se disolvieron 2,84 g (10 mmol) de P₄O₁₀ en 5 ml de ácido metanosulfónico y 2,70 g (30 mmol) de ácido metoxiacético y la mezcla se agitó durante 2,5 h a 50°C. Durante la adición y el tiempo de reacción se observó la liberación del CO. A continuación, se añadieron gota a gota 3,72 g (30 mmol) de trimetilfosfito y se continuó la agitación durante 4 horas a 50°C. El líquido obtenido se analizó por espectroscopía de ³¹P-RMN. Se detectó ácido dimetilmetoximetilfosfónico a 49,2 % p/p. El ácido metilmetoximetilfosfónico se detectó a 20,9 % p/p, originándose de la hidrólisis parcial del producto de reacción deseado.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de compuestos que contienen un grupo α -oxifósforo que tiene las fórmulas:

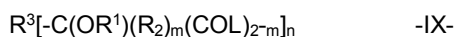


5 que comprende las etapas de:

hacer reaccionar que contienen un grupo ácido α -oxicarboxílico que tiene las fórmulas:



10 o



15 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de: H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando R^1 en las fórmulas -IV- y -VI- contiene un grupo aromático o heteroaromático, entonces debe haber al menos dos átomos de carbono alquileo entre el grupo aromático o heteroaromático y el átomo de oxígeno;

20 R^3 se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 200000 átomos de carbono, por lo que $[-OC(R^1)(R^2)_m(COOM')_{2-m}]$ en la fórmula -V- y $[-C(OR^1)(R^2)_m(COOM')_{2-m}]$ en la fórmula -VI- están distribuidos en la cadena de carbono de R^3 por mono- o disustitución sobre los átomos de carbono R^3 individuales, uniformemente, aleatoriamente o de manera alternada o sus combinaciones con la condición de que n sea un número entero que es igual o menor que 2 veces el número de átomos de carbono en R^3 ;

25 cuando $n=1$, R^3 puede ser H o $Y-B[-O-A]_x$ en el que x es 0-50; en la que A se selecciona entre hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 100 átomos de carbono y B se selecciona de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; Y se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; cuando Y es un grupo aromático o heteroaromático y x es 0, entonces B debe comprender al menos 2 átomos de carbono de alquileo entre el grupo heteroaromático o aromático y el átomo de oxígeno conectado directamente; en la que Y representa: H, un enlace doble no sustituido o sustituido, un enlace triple no sustituido o sustituido, -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR)₂, -P⁺R'₃, -N⁺R'₃, -CN, halógeno, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR)₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -NR-SO₂R', -SO_yZ, -O-SO_yZ; en la que z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es H, R, -OR, -NH₂, -NR₂ y -NHR en donde R se selecciona independientemente de H, grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos están conectados, por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 100 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; B también puede ser un enlace directo cuando Y es H o un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 100 átomos de carbono;

40 cuando n es 1, R^3 puede estar conectado a R^1 y ser un enlace directo, mientras que R^1 es un grupo alquileo C₁₋₁₀ en configuración lineal;

cuando m es 1, R^1 y R^2 también pueden estar conectados, siendo R^2 un enlace directo y R^1 siendo un grupo alquileo lineal C₂₋₁₂;

45 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, OR'' o N(R''')₂, en la que R'' se puede seleccionar de una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática, en la que R''' puede seleccionarse independientemente de H, una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática; si R^a o R^b es un grupo N(R''')₂, entonces los dos grupos R''' pueden conectarse conjuntamente con

- un grupo R^{'''} que es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y siendo el otro R^{'''} un enlace directo; R^a y R^b pueden estar conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR^{''}, entonces R^{''} del primer grupo OR^{''} puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y el R^{''} del segundo grupo OR^{''} es un enlace directo, si R^a y R^b son N(R^{'''})₂, entonces un grupo R^{'''} del primer grupo N(R^{'''})₂ puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y un R^{'''} del grupo el segundo grupo N(R^{'''})₂ es un enlace directo a este grupo R^{'''} del primer grupo N(R^{'''})₂;
- n se selecciona de un número entero de 1 a 100000;
- m se selecciona de 0 o 1;
- 10 en la que M['] está representado por H o especie alcalina, alcalinotérrea, amónica o amina protonada;
- (i) haciendo reaccionar el compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico con un activador mediante la adición del activador al compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico, por lo que la relación molar equivalente de funciones de ácido α-oxicarboxílico COOM['] en el compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico:funciones de activación en el activador son de 1:3 a 3:1 obteniéndose un compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico activado, seguido de la adición a dicho compuesto de un componente nucleófilo P, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, en una relación molar equivalente de funciones de ácido α-oxicarboxílico activadas COL en el compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico activado:átomos de P nucleófilos en el componente P nucleófilo de 1:3 a 3:1; o
- 15 (ii) añadiendo el activador a un componente P nucleófilo, en el que el átomo de fósforo tiene el estado de oxidación +1 o +3, en una relación molar equivalente de átomos P nucleófilos en el componente P nucleófilo:funciones activadoras en el activador de 1:6 a 3:1, obteniéndose un componente P activado, seguido de la adición del componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico en una relación molar equivalente de funciones ácido α-oxicarboxílico COOM['] en el compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico:átomos de P activados en el componente P activado de 1:3 a 3:1; o
- 20 (iii) haciendo reaccionar un compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico activado obtenido de acuerdo con la primera etapa mencionada en (i) con el componente P activado obtenido de acuerdo con la primera etapa mencionada en (ii) por lo que la relación molar equivalente de los átomos de P activados en el componente P activado:funciones de ácido α-oxicarboxílico activadas COL en el compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico activado es de 1:3 a 3:1, añadiendo el componente P activado al compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico activado;
- 25 en la que L es seleccionado entre -Cl, -Br, -I, -OSO₂R^d, -OC(O)R^d en donde R^d es una cadena hidrocarbonada C₁₋₃₀ en configuración ramificada o lineal o una cadena hidrocarbonada C₁₋₃₀ en configuración ramificada o lineal parcialmente o completamente sustituido con F o Cl;
- 30 por lo que el modo de adición puede ser invertido, lo que significa que el compuesto que contiene una función de ácido α-oxicarboxílico o el componente P nucleófilo se añade al activador y el compuesto que contiene una función de ácido α-oxicarboxílico o el compuesto que contiene una función α-oxicarboxílico se añade al componente P nucleófilo o al componente P activado;
- 35 seguido de adición de agua después de completar la reacción y recuperar el producto formado,
- en el que el activador se selecciona de una o más de las siguientes clases:
- 40 Clase A: anhídridos de ácido de ácidos orgánicos e inorgánicos;
- Clase B: haluros de ácidos orgánicos e inorgánicos;
- Clase C: derivados de carbonatos R^eOC(O)-O-C(O)-OR^e, Cl-C(O)-OR^e y R^fC(O)R^f;
- Clase D: carbodiimidias R^e-N=C=N-R^e;
- 45 en la que R^e es una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal o una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal parcial o totalmente sustituida con F o Cl; donde R^f es una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración heterocíclica o heteroaromática que contiene al menos un átomo de nitrógeno que está unido al átomo de carbono carbonilo central en R^fC(O)R^f.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que contiene un grupo de ácido α-oxicarboxílico se hace reaccionar con un activador y en el que la proporción molar equivalente de funciones de ácido α-oxicarboxílico en el compuesto que contiene un grupo ácido α-oxicarboxílico:funciones de activación en el activador se seleccionan de 1:2 a 2:1.
- 50 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es un entero seleccionado de 1 a 15000;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de: grupos hidrocarbonados que tienen de 1 a 20 átomos de carbono;

R³ se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica o heterocíclica que tiene de 1 a 30000 átomos de carbono; cuando n=1, R³ puede ser Y-B[-O-A]_x en la que A se selecciona de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono y B se selecciona entre grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 50 átomos de carbono; en la que Y puede representar: -COZ, -O-COZ, -OR, -NR₂, -SiR'₃, -Si(OR')₃, -B(OR')₂, -P⁺R'₃, -N⁺R₃, -P(O)_zZ₂, -NR-COZ, -N(COR')₂, -NR-CSZ, -NR-C(NR)NR₂, -CSZ, -O-CSZ, -SO_yZ, -O-SO_yZ, -NR-SO₂R'; en la que z es 0 o 1; en la que y es 0, 1 o 2; en la que Z es R, -OR, -NR₂ y -NHR, en donde R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; R se selecciona independientemente de grupos hidrocarbonados en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; si al menos dos grupos R o R' están presentes en el grupo funcional, entonces estos grupos pueden estar conectados por lo que un grupo R o R' es un enlace directo y el otro es un grupo hidrocarbonado en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, si R y R' están conectados a diferentes átomos, o 2 a 20 átomos de carbono, si R y R' están conectados al mismo átomo; en el que x es 0-30.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto que contiene un grupo de grupo ácido α-oxicarboxílico se selecciona de:

ácido glicólico;

20 ácido diglicólico;

ácido metoxiacético;

ácido 3,6,9-trioxadecanoico;

ácido 5-cloro-3-oxapentanoico;

ácido 5-amino-3-oxapentanoico;

25 ácido 2-tetrahidrofuroico;

ácido 2-metoxi-butano-1,4-dioico,

o los compuestos activados respectivos en los que el grupo hidroxilo del ácido es reemplazado por un grupo L.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el componente P nucleófilo se selecciona entre las siguientes clases:

30 Clase 1: H₃PO₃, H₃PO₂, H₄P₂O₅, H₄P₂O₆;

Clase 2: R^aR^bP(O)H, R^aPO₂H₂;

Clase 3: PX₃, R^aPX₂, R^aR^bPX;

Clase 4: P₄O_n con n = 6-9;

Clase 5: R^aR^bR^cP;

35 en las que X es Cl o Br; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, OR" o N(R''')₂, donde R" puede seleccionarse de una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C₁₋₂₀ en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática; si R^a o R^b es un grupo N(R''')₂, entonces los dos grupos R''' pueden conectarse conjuntamente con un grupo R''' que es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y siendo el otro R''' un enlace directo; R^a y R^b pueden estar conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C₂₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR", entonces R" del primer grupo OR" puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y el R" del segundo grupo OR" es un enlace directo, si R^a y R^b son grupos N(R''')₂, entonces un grupo R''' del primer grupo N(R''')₂ puede ser una cadena hidrocarbonada C₁₋₂₀ en configuración ramificada o lineal y un R''' del segundo grupo N(R''')₂ es un enlace directo a este grupo R''' del primer grupo N(R''')₂, en el que R^c es OR".

50

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el componente P nucleófilo se selecciona de las siguientes clases:

Clase 2: $R^aR^bP(O)H$, $R^aPO_2H_2$;

Clase 3: PCl_3 , R^aPCl_2 , R^aR^bPCl , PBr_3 ;

5 Clase 5: $R^aR^bR^cP$;

en las que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre: una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en configuración ramificada o lineal, un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática, OR'' o $N(R''')_2$, donde R'' puede seleccionarse de una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en configuración ramificada o lineal, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C_{1-20} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática, en la que R''' puede seleccionarse independientemente de H, una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en configuración ramificada o lineal, o un grupo sililo independientemente sustituido por grupos hidrocarbonados C_{1-10} en una configuración ramificada, lineal, cíclica, heterocíclica, aromática o heteroaromática; si R^a o R^b es un grupo $N(R''')_2$, entonces los dos grupos R''' pueden estar conectados junto con un grupo R''' que es una cadena hidrocarbonada C_{2-10} en configuración ramificada o lineal y siendo el otro R''' un enlace directo; R^a y R^b pueden estar conectados, entonces R^a es una cadena hidrocarbonada C_{2-10} en configuración ramificada o lineal y R^b es un enlace directo; si R^a y R^b son grupos OR'' , entonces R'' del primer grupo OR'' puede ser una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en configuración ramificada o lineal y el R'' del segundo grupo OR'' es un enlace directo, si R^a y R^b son grupos $N(R''')_2$, entonces un grupo R''' del primer grupo $N(R''')_2$ puede ser una cadena hidrocarbonada C_{1-10} en configuración ramificada o lineal y un R''' del segundo grupo $N(R''')_2$ es un enlace directo a este grupo R''' del primer grupo $N(R''')_2$, en el que R^c es OR'' .

7. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en el que el activador se selecciona de: anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético, anhídrido piválico, anhídrido ftálico, anhídrido succínico, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluensulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, P_4O_{10} , ácido metafosfórico, ácido polifosfórico, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, $OPCl_3$, PCl_5 , $SOCl_2$, $C_2O_2Cl_2$ (cloruro de oxalilo), $C_3N_3Cl_3$ (cloruro cianúrico), $SOBr_2$, PBr_3 , BBr_3 , di-tert. butil dicarbonato, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, carbonato de bis(pentafluorofenilo), cloroformiato de etilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo, carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida.

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la relación molar equivalente de átomos P nucleófilos en el componente P nucleófilo:funciones activadoras en el activador es de 1:4 a 2:1.

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un adyuvante seleccionado del grupo de: ácidos de Lewis; ácidos de Broensted; y combinaciones de los mismos.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el adyuvante se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos homogéneos; ácidos sulfónicos heterogéneos; ácidos carboxílicos homogéneos; ácidos carboxílicos heterogéneos; ácidos inorgánicos seleccionados entre H_3PO_3 , H_3PO_4 , ácido polifosfórico, ácido metafosfórico y derivados de ácido fosfórico; ácidos inorgánicos seleccionados entre: sílice-alúmina amorfa, esmectitas, arcillas tratadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, arcillas pilares, zeolitas, óxidos metálicos ZrO_2 - TiO_2 , TiO_2 - SiO_2 , ZrO_2 - SiO_2 en combinaciones molares 1:1; y ácido fosfórico unido a resina; ácidos de Lewis homogéneos seleccionados de

- compuestos que tienen la fórmula: MX_n , en la que M representa un metal de transición o elemento de grupo principal; X un anión de un ácido o derivado de ácido y n es igual al estado de oxidación de M.

45 - complejos discretos de MX_n

- complejos obtenidos por combinación de MX_n con un ligando de coordinación

- compuestos que contienen elementos del grupo principal, en los que el elemento del grupo principal representa el sitio ácido de Lewis, y

- especies organometálicas; y

50 ácidos de Lewis heterogéneos obtenidos por interacción/unión de ácidos de Lewis homogéneos con esqueletos de polímeros orgánicos o inorgánicos.

11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que está presente un disolvente seleccionado entre: hidrocarburos fluorados y clorados; hidrocarburos alifáticos; éteres; disolventes aromáticos; acetatos orgánicos; nitrilos orgánicos; fluidos de silicio; y líquidos iónicos.